

症例報告

小脳転移を契機に診断され、集学治療を行なったT1乳癌の1例

久保秀文, 関矢まり, 河岡 徹, 為佐卓夫, 上田裕二¹⁾, 山下吉美²⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院脳外科¹⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)
独立行政法人地域医療機能推進機構徳山中央病院病理²⁾ 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : 乳癌, 脳転移, T1病期, 血液脳関門, 化学療法

和文抄録

われわれは小脳転移を契機に診断された径2 cm以下のT1乳癌を経験した。症例は61歳, 女性。嘔気、近医を受診し神経学的所見でつぎ足歩行が困難であった。脳CT/MRIで小脳の小腫瘍を指摘され、精査目的で当院脳神経外科へ紹介された。MMG, USにて左乳房に径1.5cm大の腫瘍が指摘された。針生検では診断は確定されなかった。PET/CTで左乳房内の結節性集積, 左腋窩リンパ節腫大, さらに両側肺野の多発結節が指摘された。乳癌を原発とした小脳・肺・リンパ節転移と診断され、Life-threateningなものより順次治療することとした。最初に小脳転移に対し開頭腫瘍切除と腫瘍床へのサイバーナイフを追加した。その5週後よりEC全身療法を4コース投与した。左腋窩リンパ節と両肺野結節は概ね消退し、PETでも小脳転移巣周囲のSUV集積は低下したままであった。しかしUSで左乳房の陰影は残存しており再度針生検を行ったところ、scirrhous carcinomaの診断を得たため最終化学療法投与より4週以上経過してBp+SLNを追加した。その後は現在まで明らかな再発は認めていない。一般的に脳転移に対する抗がん剤は血液脳関門が存在するため奏効しにくく未だ多くの課題が残る。しかしながら、脳転移に対して手術後に放射線

治療や化学療法を行うことで長期生存できる可能性があることが示唆された。

はじめに

乳癌は肺癌に次いで脳転移を来しやすく、乳癌の脳転移は罹患期間が長く遠隔転移を有する患者の晩期に出現する^{1, 2)}。有症状で発見される脳転移の頻度は10-16%とされ³⁾、その予後は極めて不良で平均生存期間は2-16ヵ月である⁴⁾。

一方で腫瘍径2 cm以下の乳癌は伊藤らの501例の検討⁵⁾ (平均追跡期間72ヵ月) では生存率96.8%と予後良好であり、遠隔転移は16例 (3.19%) と少ないとされる。

今回、われわれは初診時、腫瘍径が2 cm以下のT1乳癌でありながら既に小脳・肺・リンパ節転移を有する症例に対して集学的治療を行い奏効が得られたので若干の文献的考察を加えて報告する。

患者 : 61歳, 女性。

主訴 : 嘔気。

既往歴・家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 2016年10月に2週間前より出現した嘔気にて近医を受診した。神経学的所見にてつぎ足歩行が困難であり、脳CT/MRIで小脳に周辺の浮腫性変化を伴う小円形腫瘍が指摘され、精査・加療目的で当院脳神経外科へ紹介された。

入院時血液検査所見：腫瘍マーカーCEA, CA15-3, CA19-9はすべて正常範囲内であった。

脳MRI：正中よりやや左側の小脳半球に径3cm大の腫瘍が認められた。辺縁は比較的明瞭ではあるが、周辺の一部では浮腫性変化を伴っていた。T1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示し、一様に球状に造影された。またFLAIR像での異常信号が近接する皮質にまでは及んでいなかった (図1 a, b, c)。

MMG/乳房US：MMG, USにて左乳房に径1.5cm大の腫瘍が指摘され悪性が強く示唆されたが (図2 a, b), 針生検では診断は確定されなかった。

PET/CT：PETで左乳房内の結節性集積 (SUVmax3.8), 左腋窩リンパ節 (SUVmax9.5) お

よび右下腹部 (SUVmax5.5) にも異常集積が認められた。さらにCTで両側肺野の多発結節も指摘された (図2 c, d, e)。

以上より乳癌を原発とした小脳・肺・リンパ節転移が疑われた。

本症例では小脳失調に起因する歩行障害が短期間で急速に増悪していた。また多臓器転移を有していたが、脳転移以外の部位は自覚症状がなく全てnon-life threatenigなものと判断され、小脳腫瘍摘出を優先することとした。

2016年、11月開頭下小脳腫瘍摘出術 (図3 a) と腫瘍床へのサイバーナイフが追加して施行された。

脳腫瘍切除標本/病理所見：柔らかい黄白色調の腫瘍であり (図3 b), HE像で不整な核, 明瞭な核小体および好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が充実性に増生し, 少数の腫瘍細胞内では粘液が証明された (図3 c)。ER (-), PgR (-), HER2-R (-) であった。

免疫染色結果：GCDFP-15陽性, CK AE1/AE3陽性, TTF-1陰性であった (図3 d, e, f)。上記HE像と乳癌に極めて特異度の高い免疫染色GCDFP-15が陽性であることより病理組織学的にも乳癌からの転移性腫瘍が強く疑われた。

原発巣の病理確定は未診断であったが、臨床的に乳癌原発の全身転移が強く疑われたため患者のICを得て脳手術の5週後よりEC (75) : E

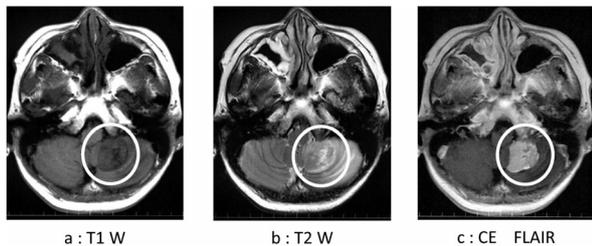


図1 初診時脳MRI

a-T1強調像：腫瘍はT1強調像で低信号を示した。
b-T2強調像：腫瘍はT2強調像で高信号を示した。
c-FLAIR像：腫瘍は一様に球状に造影され、異常信号が近接する皮質にまでは及んでいなかった。

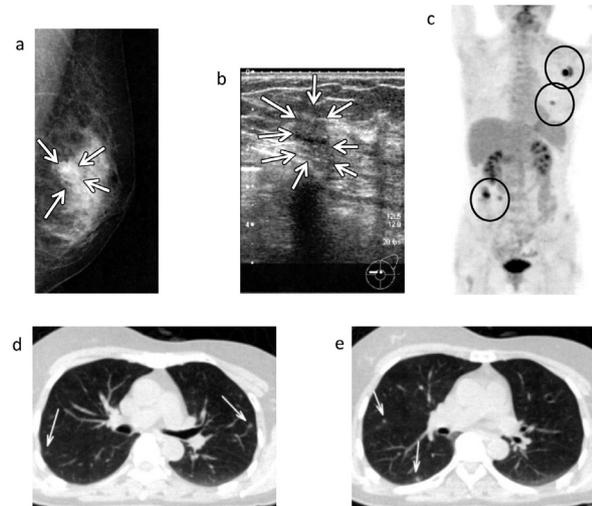


図2 初診時MMG, US, CT, PET

a-MMG：左乳房A領域に一部spiculationを伴う腫瘍が認められ、カテゴリー5と判定された。
b-US：径1.5cm大の腫瘍が存在し、内部エコーは不均一で後方エコーは減弱していた。
c-PET：左乳房内の結節性集積、左腋窩部・右下腹部への強い異常集積が認められた。
d, e-CT：両側肺野の多発結節が指摘された (白矢印)。

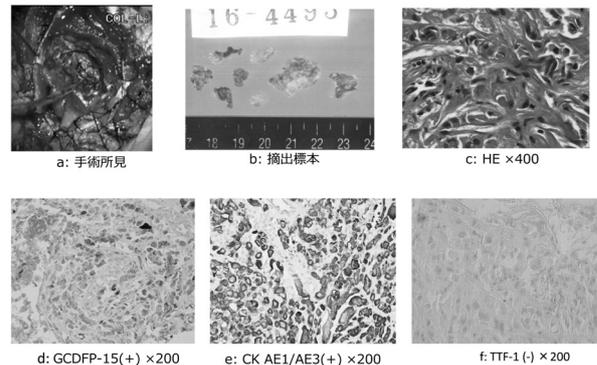


図3 脳手術所見・病理所見

a-手術所見：開頭下に小脳腫瘍切除が施行された。
b-摘出標本：柔らかい黄白色調の腫瘍であり、分割して全摘出された。
c-HE×400：不整な核, 明瞭な核小体および好酸性の胞体を有する腫瘍細胞が充実性に増生していた。
d-GCDFP-15免疫染色×200：腫瘍は陽性を示した。
e-CK AE1/AE3免疫染色×200：腫瘍は陽性を示した。
f-TTF-1免疫染色×200：腫瘍は陰性を示した。HE像と乳癌に極めて特異度の高いGCDFP-15が陽性であることより病理組織学的にも乳癌からの転移性腫瘍が最も疑われた。

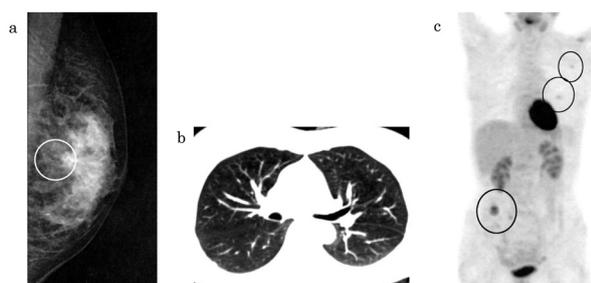


図4 EC治療後 MMG, PET, CT
 a-MMG: MMGで腫瘍の辺縁は不明瞭となったが、まだspiculationは残存していた。
 b-CT: 左腋窩リンパ節と両肺野結節は著明に縮小した。
 c-PET: 左腋窩部位の集積程度は著明に低下したが、上行結腸内の異常集積は残存していた。

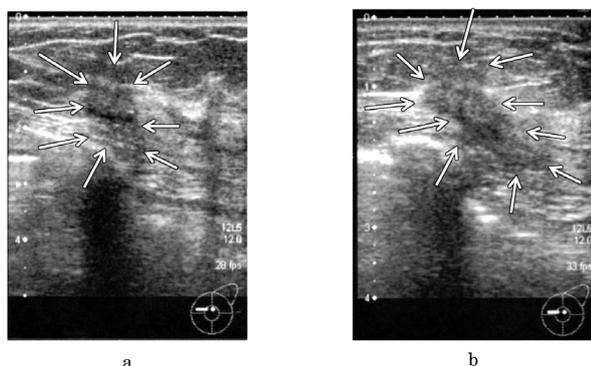


図5 乳腺US所見 (EC治療前後)
 a-EC治療前: 左乳房A領域に径1.5cm大の腫瘍が存在し、内部エコーは不均一で後方エコーは減弱していた。
 b-EC治療後: 腫瘍は残存し治療前よりやや側方への増大が認められた。

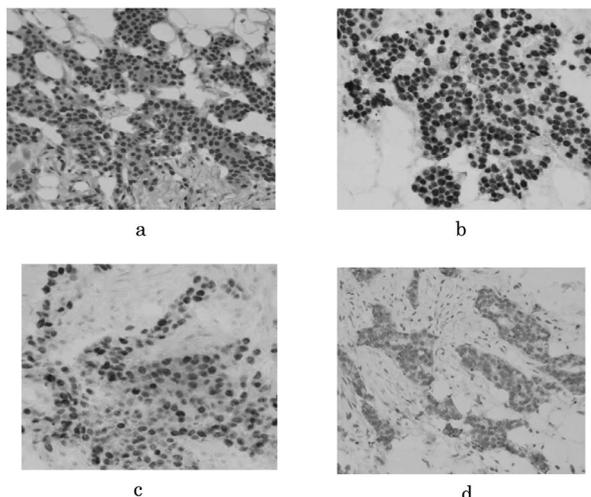


図6 左乳房針生検の病理所見
 a-HE×200: Invasive ductal carcinoma, scirrhous carcinomaと確定診断された。
 b-ER×200, c-PgR×200, d-HER2-R×200:
 J-score: ER (3b), PgR (3b), HER2-R (-)の結果であった。

(Epirubicin) : 75mg/m², C (Cyclophosphamide) : 600mg/m²治療が3週毎に4コース投与された。
 化学療法後MMG/PET/CT: MMGでは左乳房内の腫瘍の辺縁は不明瞭となったがspiculationはまだ残存していた(図4 a)。CT上は左腋窩リンパ節と両肺野結節は著明に縮小し(図4 b)、PETでも両肺野結節と左腋窩部位の集積程度は著明に低下し(SUVmax2.0以下)(図4 c)、小脳転移巣周囲のSUV集積も基準値2.5以下のままであった。なお、右下腹部内の異常集積は残存していたが、下部消化管内視鏡検査が施行されたところ、上行結腸内に22×20×15mmの0-I sp型ポリープが認められた。

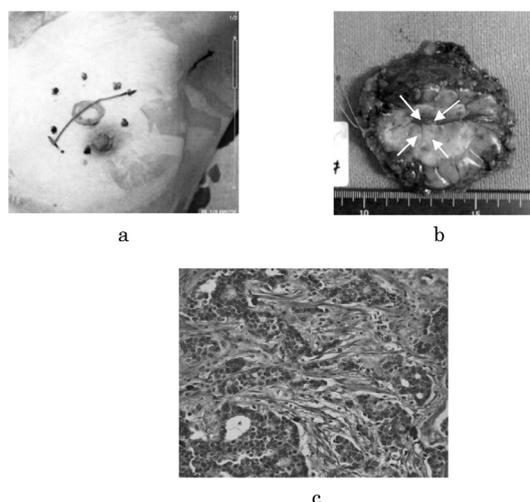


図7 左乳房手術・切除標本・病理所見
 a-手術所見: Bp+SLN biopsyを施行した。
 b-切除標本: 径1.8×1.5cmの弾性硬で灰白色な腫瘍であった。
 c-病理所見: 針生検と同様にscirrhous carcinomaと確定され、組織学的治療効果判定は生検組織とほとんど変化なくGrade0と判定された。

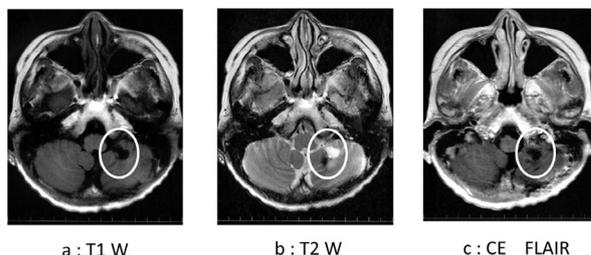


図8 小脳手術後6ヵ月後の脳MRI
 a-T1強調画像: T1強調画像で腫瘍摘出space内に異常信号なし。
 b-T2強調画像: T2強調画像で腫瘍摘出space内は高信号を示しfluid貯留が疑われた。
 c-FLAIR像: 術後部に相当する部分に造影効果はなく脳転移再発は認められていない。

考 察

ポリペクトミーが施行され病理組織学的検査では腺腫と確定され悪性所見は認められなかった。

化学療法後乳腺US：USでは腫瘍像は残存し側方への1 cm程度の低エコー像の増大が認められた(図5 a, b)。US下に再度の針生検が施行された。

左乳房針生検の病理所見：Invasive ductal carcinoma, (scirrhous carcinoma), J-score：ER (3b), PgR (3b), HER2-R (-), Luminal A type Ki-67<15%と確定診断された(図6 a, b, c, d)。

原発巣の腫瘍活性にはまだ遺残があり、EC療法に耐性と判断された。患者のICを得た上で最終のEC投与より4週間以上の間隔を置いて2017年、3月Bp+SLN biopsyが施行された(図7 a)。

切除標本/病理組織学的所見：径1.8×1.5cmの弾性硬で灰白色な腫瘍であった(図7 b)。T1, N0 (SLN：-)、EW-, EIC-, 核グレード1, 組織学的治療効果判定は生検組織とほとんど変化なくGrade0と判定された(図7 c)。

術後臨床経過：術後経過良好にて術後第5病日目に軽快退院となった。小脳手術術後6ヵ月後の脳MRIでは腫瘍摘出space内にfluid貯留が認められたが、術後部に相当する部分に造影効果はなく脳転移再発は認められていない(図8 a, b, c)。現在、AI単独投与下に経過観察中であるが無再発にて健在である。なお図9に本症例の臨床経過を示す(図9)。

乳癌の脳転移の特徴として松谷ら⁶⁾によれば、①緩徐な発育(転移まで40-50ヵ月)をする、②90%が多臓器転移を伴う、③約40%が単発、④その死因の多くが多臓器転移の増悪、⑤時に化学療法も有効とされている。本症例での乳癌の初発時期は不明ではあるが、T1乳癌であるにも関わらず初診時既に小脳転移以外にも多臓器転移を伴っていた。乳癌の脳転移は一様に球状に造影されるものが多いとされ⁷⁾、本症例のMRIでもその特徴を有し乳癌脳転移が疑われた。また脳内にはリンパ組織が存在しないため脳転移の転移形式は血行性転移がほとんどとされており、本例では肺転移も有しており血行性転移が考えられた。

乳癌診療ガイドライン(2015年版)⁸⁾および放射線治療計画ガイドライン(2016年版)⁹⁾によれば脳転移に対する局所治療として外科的治療は一定の状況下、すなわち単発性、全身状態良好、他臓器に活動性の転移病変がない、手術可能な部位、腫瘍径が3 cmを超え腫瘍の症状を有する場合などにおいては有効な可能性があり、またその場合でも基本的には放射線治療(全脳照射、定位手術的照射)との併用を考慮すべきであるとされている。

また脳転移を有する患者では、先に述べたように

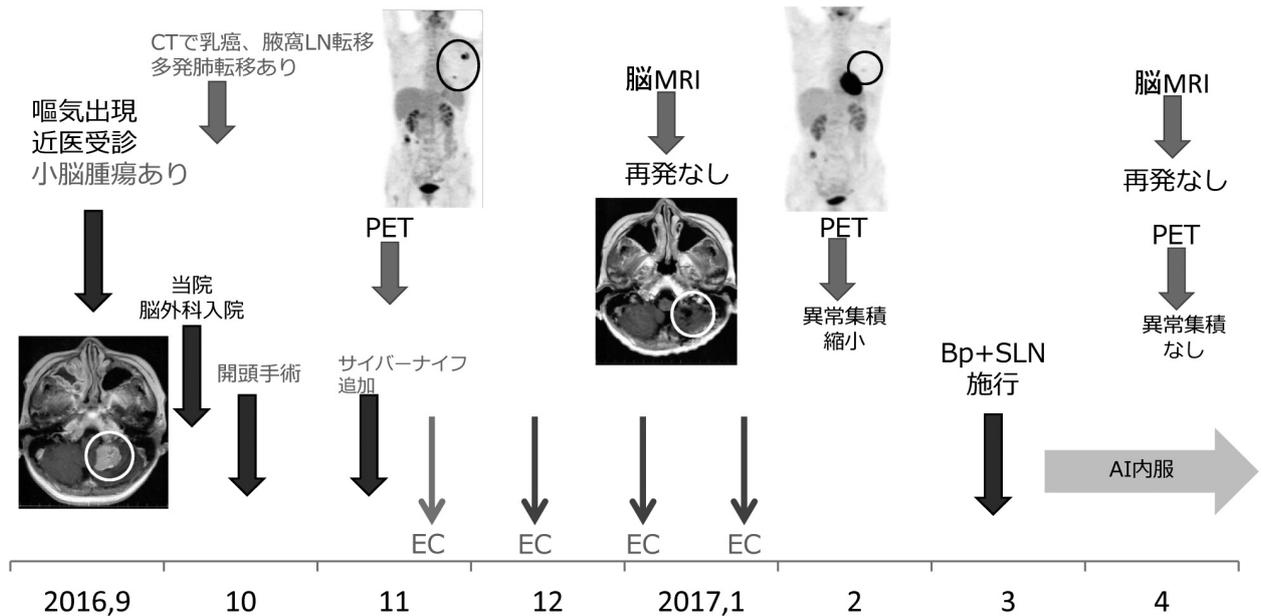


図9 本症例の臨床経過

脳転移以外の他臓器転移の増悪が死因の多くを占めるとされるため、他臓器転移を良好にコントロールすることが極めて重要となる。

本症例では肺・局所リンパ節転移を有してはいたが、原発巣も含めてこれらは臨床的に自覚症状がなく脳転移は歩行障害の症状があり、life threateningなものと判断された。また先のガイドラインでの脳転移に対する局所治療条件をほぼ満たしていたため、本症例に対して①小脳転移への局所治療（手術＋サイバーナイフ追加）、②全身化学療法投与（EC4コース）、③原発巣への局所加療（Bp+SLN）、④AI投与、の順序で治療を行い、随時に各治療効果を判定した。本症例のような多臓器転移を有する症例では、上記②の治療以下ではいくつかの選択肢があると思われる。治療前にサブタイプがホルモン感受性陽性と判明していれば、まず非侵襲的な抗ホルモン療法から治療を始めるべきであるが、本症例では原発腫瘍の初回の針生検では判別不明であった。この時点でさらに摘出生検も追加してサブタイプを決定すべきであったかも知れないが、既に多発肺転移も有していたためEC療法による全身化学療法を行なった。

転移性脳腫瘍において脳腫瘍中心部あるいはその周辺部では、ある程度の大きさを持ち浮腫を伴うようになるとBBBは破綻するとされている^{10, 11}。また放射線治療後では一過性に局所でのBBBが破綻するとの報告¹²もある。

BBBの破綻は血管透過性の亢進を意味するとされており、外科手術やサイバー治療後などでも一過性にその状態を引き起こしBBB破綻が生じることは容易に予想される。そのため脳転移巣へ放射線照射や外科的侵襲後に化学療法を投与することはdrug delivery system（以下：DDS）から見ても合理的な治療順序であるかも知れない。本症例はHER2受容体陰性でありMRIでの髄膜への信号増強は見られなかったが、乳癌治療薬剤で髄液移行の良いものに古くからメトトレキサートがある。癌性髄膜炎のみの場合はやはりBBBが正常あるいは一部しか破壊されていないため、大量に静注投与しても安全性が保たれるものに限られる。メトトレキサートの大量投与（8 g/m²）も最も広く使用されてきてはいるものの、その効果は一定していない。また全身療法のみと全身治療と髄腔内投与の併用を比較

した臨床試験¹³でも乳癌髄膜播種に対する化学療法薬の髄注療法の意義は確立していない。最近では肺癌における癌性髄膜炎に対して抗上皮成長因子受容体（抗EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤であるエルロチニブ¹⁴やゲフェチニブ¹⁵の有効例が報告され注目されている。乳癌脳転移は血行性転移であるためBBB透過性が焦点となるが、HER2受容体陽性例でトラスツマブはBBBを通過するとの報告¹⁶があり低分子化合物であるタイケルブもBBBを透過すると期待されるもの、現在カペシタビンとの併用投与でのHER2受容体陽性例への使用のみに限定される。乳癌脳転移および髄膜播種に対する薬物療法の臨床試験は限られており、その有用性はまだ明らかとはいえない。ガイドラインでも乳癌脳転移に対しては、放射線療法や外科療法が第一選択と考えられている。

また、BBBの詳細なメカニズム自体が現在でも詳細に解明されていないため脳転移の戦略を確立するには今後の研究や治験結果などをまだ待つ必要がある。

化学療法後の画像検索では原発巣のみ腫瘍活性が遺残し、薬剤耐性であると判断されたため、患者のICを得た上でBp+SLNを追加した。その病理結果でluminal A typeと確定され、ホルモン感受性のあるnon-life threatening diseaseとして抗ホルモン療法であるAI内服を現在まで継続している。今後の病勢再燃があればタキサン系の化学療法追加投与も予定している。

また、本症例では原発巣がT1サイズであるにも関わらず脳転移と多発肺・リンパ節転移を伴っていた。中津ら¹⁷はn+のT1乳癌128例を検討しており、再発例と非再発例の比較で再発群では硬癌、未分化癌、浸潤範囲はf以上、高度浸潤、脈管侵襲陽性の比率が高く、n+個数は4個以上が56%であったのに対し、非再発群は全例3個以内であったと報告している。また、池永ら¹⁸はT1乳癌であっても病理的に顕著に腫大した1個の大型核小体を持つ中～大型核の癌細胞が、充実性増殖を示唆する場合は、リンパ節転移の可能性を含め予後に注意を要するとしている。またT1乳癌であっても1.5cm以下群では1.6cm以上群に比べてリンパ節転移率が少なく^{17, 19}、また2cm以上の組織学的進展率も少ない¹⁹とされている。

一般的に予後の良いとされるT1乳癌, Luminal A type乳癌でも本症例のような小脳転移を含む全身転移を来す可能性があることにも注意が必要である. LN転移陽性, ER-, HER2R陽性, triple negative, Ki-67高値, 核グレード2-3を早期脳転移のリスク因子とする報告²⁰⁻²²⁾もある. 今後, 症例の蓄積により乳癌脳転移症例のリスク因子がさらに選別され, その治療戦略が確立されることが望まれる.

お わ り

今回, われわれは小脳転移を契機に診断され, 集学治療を行ったT1乳癌の1例を経験した. 多臓器転移を有する乳癌脳転移症例でも症例によっては手術・化学療法・放射線療法による集学的治療で長期生存が望める可能性があると考えられた.

引用文献

- 1) 泉雄 勝, 横江隆夫. 再発乳癌の病態. 乳癌の臨 1989 ; 4 : 151-166.
- 2) 君島伊造, 菅野浩樹, 阿部力哉, 他. 乳癌脳転移例の特徴とその治療法. 日臨外医学会誌 1996 ; 57 : 2608-2610.
- 3) Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 2100-2108.
- 4) Engel J, Eckel R, Aydemir U, et al. Determinants and prognosis of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2003 ; 55 : 1186-1195.
- 5) 伊藤未喜, 安芸史典. 腫瘍径2 cm以下乳癌のリンパ節転移と予後について. 日乳癌検診会 2001 ; 10 : 234-240.
- 6) 松谷雅生. 再発乳癌治療の新戦略-脳転移の治療. 杉村 隆監修, 図説臨床「癌」シリーズNo.8. 乳癌, メジカルビュー社, 東京, 1993, 168-171.
- 7) 岩崎 康. 画像診断ノート. 転移性脳腫瘍・脳転移. <http://yiwasaki.com/imgdiag/index.php?%E8%84%B3%E8%BB%A2%E7%A7%BB> (参照2018-02-14)
- 8) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン外科療法, 2015年版. 金原出版, 東京, 2015, 281-283.
- 9) 日本放射線腫瘍学編. 放射線治療計画ガイドライン, 第4版. 金原出版, 東京, 2016.
- 10) Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3608-3617.
- 11) Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, et al. High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 353-356.
- 12) Salford LG, Brun A, Stureson K, et al. Permeability of the blood-brain barrier induced by 915 MHz electromagnetic radiation, continuous wave and modulated at 8, 16, 50, and 200Hz. *Microsc Res Tech* 1994 ; 27 : 535-42.
- 13) Boogerd W, van den MJ, Koehler PJ, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer : a randomized study. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 2726-2733.
- 14) Imahashi Y, Shinmura N, Nabeya D, et al. Erlotinib may be more effective for central nervous metastasis of lung adenocarcinoma than gefitinib because of the difference in the clinical regimes. *J Med Cases* 2011 ; 2 : 190-193.
- 15) Hashimoto N, Imaizumi K, Honda T, et al. Successful re-treatment with gefitinib for carcinomatous meningitis as disease recurrence of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006 ; 53 : 387-390.
- 16) Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, et al. 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med* 2013 ; 54 : 1869-1875.
- 17) 中津美優, 浅越辰男, 花谷勇治, 他. 2 cm以

- 下乳癌再発症例の検討. 日臨外会誌 1999 ; 60 : 2011-2015.
- 18) 池永素子, 斎藤光江, 霞富士雄, 他. 10個以上のリンパ節転移を伴うT1乳癌の細胞像. 乳癌の臨 2000 ; 15 : 114-115,
- 19) 木村盛彦, 小井田時広, 小川 晃, 他. T1乳癌200例の組織学的癌進展の検討 乳房温存手術との関連において. 乳癌の臨 1991 ; 6 : 557-560.
- 20) 森 正夫, 宮下 勝, 高橋徹也, 他. 最近2年間に経験した乳癌転移性脳腫瘍症例の検討. 甲南病院医誌 2011 ; 28 : 1-4.
- 21) 木川雄一郎, 前原律子, 茅田洋之, 他. 術前化学療法で病理学的完全奏効を得た後に小脳転移をきたした乳癌の1例. 日臨外会誌 2012 ; 73 : 797-800.
- 22) 吉田玲子, 伊藤良則, 岩瀬拓士, 他. 乳癌術前化学療法により病理学的完全奏功例における早期中枢神経再発. 乳癌の臨 2010 ; 25 : 699-704.

A Case of Breast Cancer of the T1 Stage Diagnosed Because of Cerebellum Metastasis and Treated by Combined Modality Therapy

Hidefumi KUBO, Mari SEKIYA,
Toru KAWAOKA, Takao TAMESA,
Yuji UEDA¹⁾ and Yoshimi YAMASHITA²⁾

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 1) Department of Neurosurgery, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan 2) Department of Pathology, Tokuyama Central Hospital, 1-1 Koda-cho, Shyunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

We experienced a 2cm less of breast cancer with isolated cerebellum metastasis. A 61-year-old woman was referred for nausea and gait disturbance. CT (computed tomography) scan and MRI (magnetic resonance imaging) for the brainsystem revealed a mass in the cerebellum.

MMG (Mammography) and US (ultrasonography) revealed a mass 1.5cm in diameter, but which was not diagnosed on needle biopsy. Subsequent PET (positron emission tomography) revealed abnormal accumulation of the left breast and the left axilla and CT revealed multiple lung metastases. We diagnosed a breast cancer with metastasis of the lung and the left axilla and the cerebellum. We decided to treat it from life-threatening lesion in order. At first, the cerebellum metastasis was removed surgically and received cyber knife therapy. 5 weeks after the surgery, she was administered four cycles of the combined chemotherapy of EC (epirubicin/cyclophosphamide) regimen. She achieved clinical PR (partial response), but a mass shadow of the breast cancer in US was remained after the chemotherapy. We tried the needle biopsy again, and scirrhous carcinoma was diagnosed pathologically. Then, a partial mastectomy with SLN (sentinel lymph node) biopsy was performed over 4 weeks after chemotherapy. To date, there was no subsequent growth of metastatic tumors, and good control was obtained.

In general, chemotherapy alone against metastatic brain tumor is not effective because of the Blood Brain Barrier, but operation followed by combination therapy of chemotherapy and radiation may prolong survival time.

