

症例報告

慢性骨髄性白血病慢性期治療中に発症した原発性乳癌の1例

久保尊子¹⁾, 法村尚子¹⁾, 坂本晋一¹⁾, 監崎孝一郎¹⁾, 三浦一真¹⁾, 荻野哲朗²⁾

¹⁾高松赤十字病院胸部・乳腺外科

²⁾同 病理科部

(令和2年3月30日受付) (令和2年5月7日受理)

症例は40歳代, 女性。健診時の血液検査値異常にて近医より当院血液内科に紹介され, 慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期と診断, ニロチニブの内服を開始していた。内服開始4ヵ月後に, 右乳房の腫脹, 痛みを主訴に近医を受診し, 乳癌が疑われ当科に紹介された。細胞診および針生検で浸潤性乳管癌, cT2N1M0 Stage II B, ER-/PgR-/HER2-と診断し, 術前化学療法を施行した。化学療法にて効果判定 RECIST PR (Partial Response) を得られたため右乳頭乳輪温存乳房全切除術+腋窩郭清を施行し, ypT1N1M0 Stage II Aであった。現在, 再発所見は認めていない。

本症例は乳癌とCMLの悪性腫瘍併存症例であった。乳癌術前化学療法とCML慢性期に対する分子標的薬の併用治療を施行し, 特記すべき有害事象を認めず手術療法に移行できた症例を経験したため報告する。

はじめに

白血病患者は年々増加傾向にあるものの日本ではさほど罹患率の高い悪性腫瘍ではない。その中でも慢性骨髄性白血病 (CML) の新規罹患率は1年間に100万当たり7~10人程度である^{1,2)}。また, CML治療中に乳癌を発症するものはまれで, 報告もほとんどない。今回われわれはCML慢性期治療中に発見された右乳癌・腋窩リンパ節転移症例に対し, 術前化学療法および手術療法を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 40歳代, 女性

主訴: 右乳房の腫脹, 痛み

現病歴: 近医で施行した健診で白血球高値, 幼若細胞の出現を指摘され白血病が疑われ, 精査目的に当院血液内科に紹介された。血液検査および骨髄検査にてCML慢性期と診断され, ニロチニブの内服を開始した。内服開始4ヵ月後に右乳房の腫脹, 痛みを主訴に近医を受診し, 乳癌が疑われ当科に紹介された。

既往歴および手術歴: 帝王切開

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒歴なし

現症: 身長159cm, 体重52kg

右乳房ACE領域に4cm大の硬いしこりと腫大した右腋窩リンパ節を数個触知した。可動性は良好で, 皮膚変化も認めなかった。

血液検査結果: WBC5830/ μ l (Neu65.9%, Lym24.9%, Mon4.8%, Eos3.9%, Bas0.5%), Hb12.4g/dl, Plt26.4万/ μ l, MajorBCR IS0.0919%, BCR-ABL1 (FISH) 0.0%マンモグラフィー所見 (Fig. 1): 右乳房CA領域に多形性石灰化を区域性に認め, カテゴリー5と診断した。

乳腺エコー所見 (Fig. 2 A, 2 B): 右乳房C区域にhaloを伴う境界不明瞭な9mm大の腫瘤影を認めた。この腫瘤に連続して乳頭近傍まで斑状の低エコー域が広がり, 内部に点状高エコーを認めた。右腋窩リンパ節は累々と腫大を認めた。

CT所見 (Fig. 3 A): 右乳房C領域を中心に造影増強効果が強い領域を認めた。右腋窩リンパ節は多数腫大あり。鎖骨上窩, 胸骨傍リンパ節に有意なリンパ節腫大は認めなかった。遠隔転移も明らかではなかった。

MRI所見: Category6

右乳房AC領域に35mmのmassあり。不整形, not-circumscribed, heterogeneous, fast/washout。

所見より浸潤性乳管癌が疑われた。皮膚胸筋浸潤は認めなかった。

細胞診および針生検病理所見 (Fig. 4) : 右乳房腫瘤部の針生検にて浸潤性乳管癌, ER-/PgR-/HER2-と診断した。細胞診にて右腋窩リンパ節転移陽性であった。

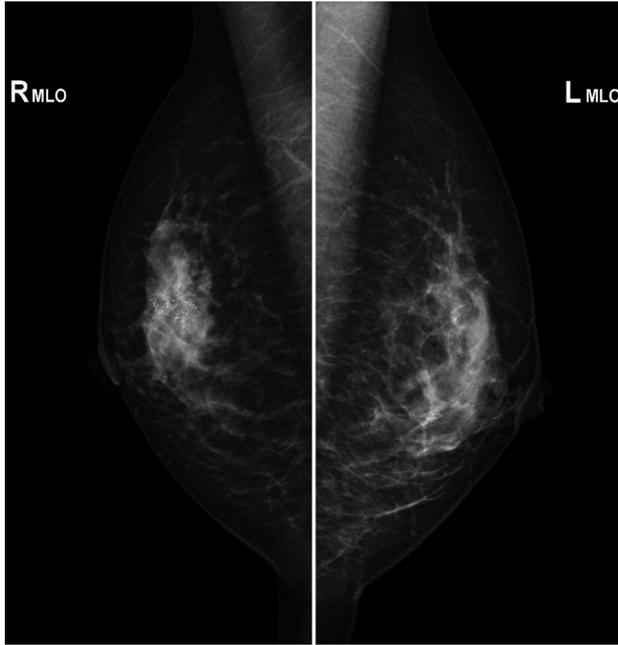


Fig. 1 マンモグラフィー, MLO
右乳腺の伸展は不良で, M 領域に多形性石灰化を区域性に認める。カテゴリ-5と判断した。

以上の所見より, cT2N1M0 Stage IIBと診断した。乳房温存手術を希望され, まず術前化学療法を施行する運びとなった。

術前化学療法として EC 療法 (Epirubicin 90mg/m² + cyclophosphamide 600mg/m², 3週間毎) を4コース施行後, DOC 療法 (Docetaxel 75mg/m², 3週間毎) を4コース施行した。効果判定 CT (Fig. 3B) で PR (ycT 1N1M0 Stage II A) を得られたため, 右乳頭乳輪皮膚温存乳房全切除術+腋窩郭清を施行した。

手術所見: 手術は全身麻酔下に仰臥位にて開始した。50万倍ボスミン生食を右乳房皮下全体に200ml 注入し, 右乳頭乳輪皮膚温存乳房全切除術+腋窩郭清 (Level II) を施行した。術中迅速で乳頭側断端を提出し, 浸潤陰性を確認した。右腋窩および前胸部に10Fr. JVAC ドレインを1本ずつ留置し, 手術を終了した。手術時間は2時間37分, 出血量は60ml (50万倍ボスミン生食含む) であった。

病理学的組織所見: 組織型 Invasive ductal carcinoma
腫瘍の大きさ 浸潤径切片上 9mm+乳管内進展 推計 32mm

リンパ節転移 腋窩リンパ節 (2/8)

断端 陰性

脈管侵襲の有無 化学療法後 Ly0, V0

浸潤癌の組織学的波及度 化学療法後 乳腺外脂肪に及ぶ f

病理学的グレード分類 適用困難

組織学的治療効果 Grade2 かなり有効 2b) 極めて

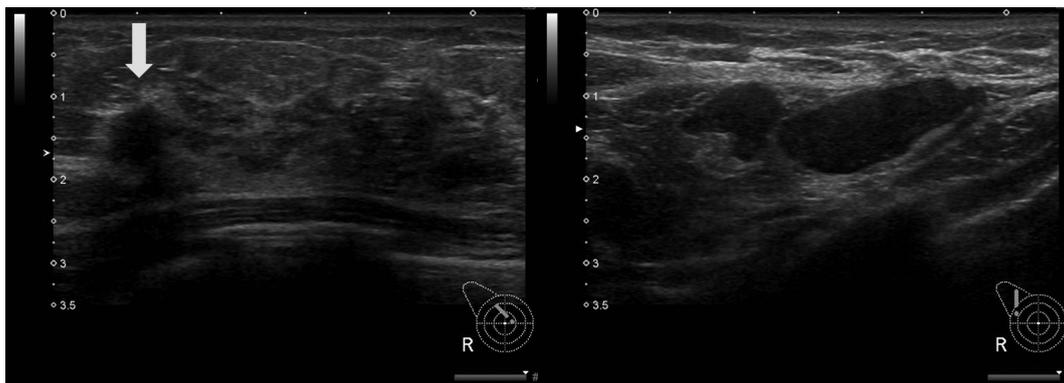


Fig.2A

Fig.2B

Fig. 2 乳腺エコー
A: 乳腺腫瘍部のエコーを示す。矢印 (→) は右乳房 C 区域の halo を伴う境界不明瞭な 9mm 大の腫瘍影を示す。この腫瘍に連続して乳頭近傍まで斑状の低エコー域が広がり, 内部に点状高エコーを認めた。
B: 右腋窩リンパ節は累々と腫大を認め, リンパ門は消失していた。

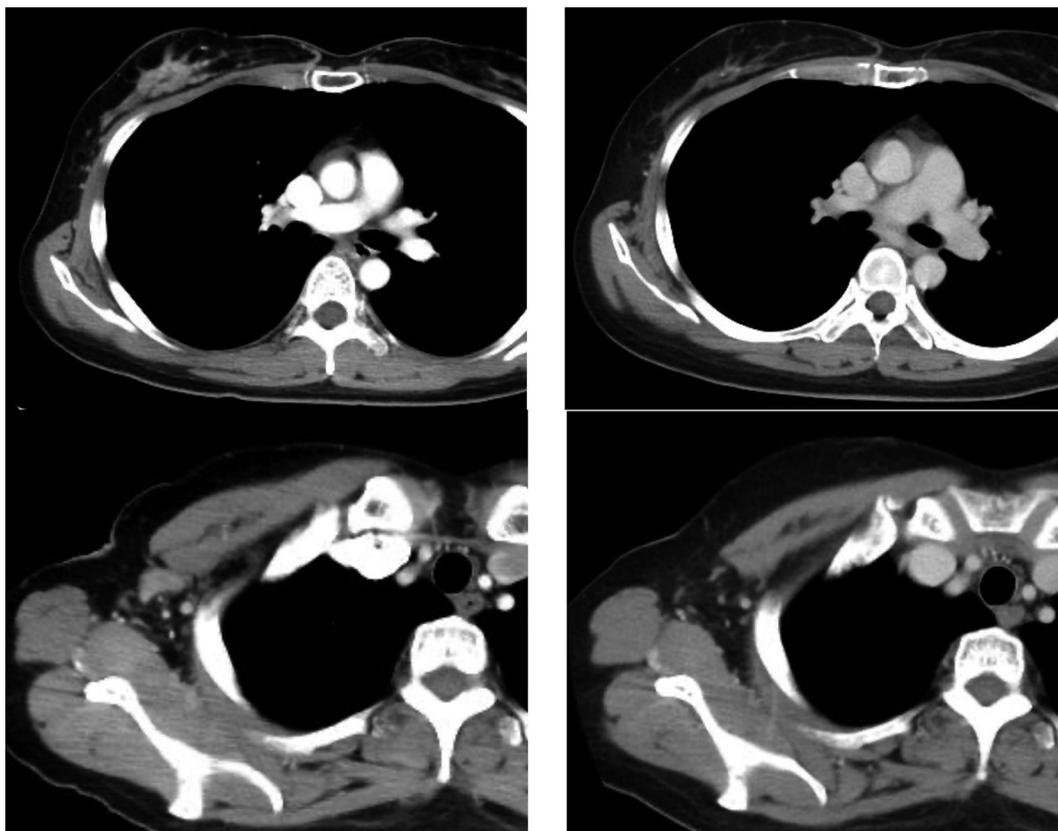


Fig.3A

Fig.3B

Fig. 3 胸部CT

A：化学療法前CTを示す。右乳房C領域の腫瘍は造影増強効果を認め、乳頭近傍まで腫瘍の浸潤が疑われた。右腋窩リンパ節は腫大し、長径2cm程度のリンパ節も散見された。

B：化学療法後CTを示す。右乳房の腫瘍ははっきりと認識できなくなり、造影増強効果もほとんど認めない。右腋窩リンパ節は著明に縮小したが、リンパ節腫大は軽度認めた。

高度の効果 完全奏功 (Grade3) に非常に近い効果があるが、ごく少量の浸潤癌細胞が残存していた。

以上より、ypT1bN1M0 Stage II A と考えられた。

術後経過：麻酔からの覚醒も良好であった。術後4日目にドレーンを抜去し、5日目に退院の運びとなった。術後4ヵ月で再発所見は認めていない。

考 察

CML 治療中および治療後の症例において乳房腫瘍を認めた場合、CML の急性転化を疑い、髄外病変の出現を考慮するが、本症例の乳房腫瘍は原発性乳癌であり悪性腫瘍の併存症例であった。本症例において、CML はニロチニブ内服で分子遺伝学的大奏功 (Molecular Major Response: MMR) を得られており、副作用の出現もほ

とんど認めていなかった。当科初診時の診断では cT2N1M0 Stage II B と進行乳癌であり、年齢や全身状態を考慮しても乳癌化学療法の回避は困難であると考えられた。乳癌化学療法と CML に対する分子標的薬の併用治療は本邦ではほとんど報告されていないものの、本症例には CML の治療継続が必要と考えられた。化学療法と分子標的薬の併用治療に伴う重度の骨髄抑制、肝障害といった有害事象の発現が危惧され、併用治療期間の短縮が望まれた。分子遺伝学的大奏功を認めていた本症例では、dose-dense 化学療法に併用する G-CSF 製剤は使用可能と考えられたものの、G-CSF 製剤使用による芽球の増加といった重大な副作用報告もあり^{3,4)}、CML の再燃に対する影響が懸念され、化学療法は G-CSF 製剤を使用せず3週毎に施行する運びとなった。本症例では EC 療法、DOC 療法とともに grade3 の好中球減少を認め

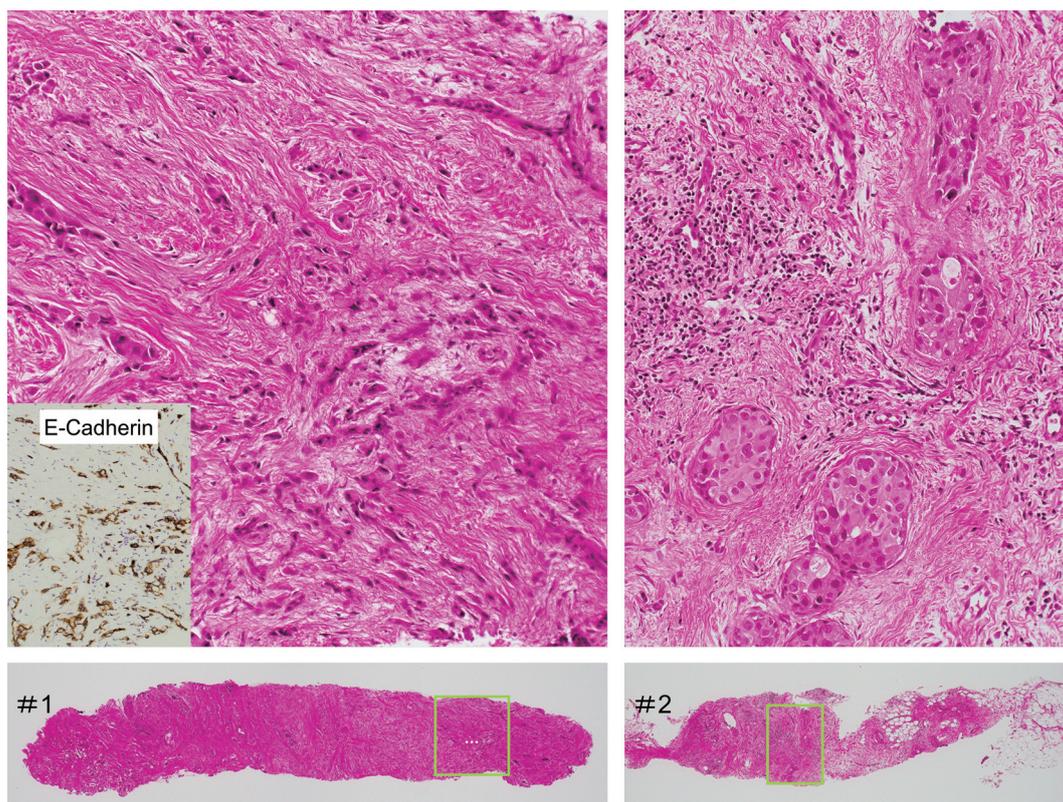


Fig. 4 針生検病理組織

化学療法前に採取した針生検病理像を示す。線維性結合組織を背景に乳管内での核の腫大を示す大小の異型細胞が孤在性や索状、小集塊を形成して増殖する像を認める。E-cadherin 陽性で、浸潤性乳管癌と考えられる像を呈している。

るとどまり、減量することなく術前化学療法を完遂することができた。

本症例では、アンストラサイクリンに加えタキサンを含む標準的な術前化学療法を施行したが、pCR (pathological Complete Response) は得られなかった。最新の乳癌診療ガイドラインに基づく、HER2陰性症例では術後にカペシタビンの追加により有害事象は増加するものの予後が改善する可能性が示唆されている⁵⁾。しかし、術後補助療法としてのカペシタビン療法は現在保険適用外であり、CML 治療も今後継続していくことを考慮し、乳癌に関しては慎重な経過観察を行っていく方針となった。

近年、基礎研究によりトリプルネガティブ乳癌は遺伝子プロファイルにより少なくとも6種類のサブタイプに分類できることが示された⁶⁾。乳癌培養細胞を用いた実験では、その中のMサブタイプにおいてSrc 阻害薬であるダサチニブに高い抗腫瘍効果が認められた。しかし、トリプルネガティブ乳癌に対し単剤として投与され

た phase II 臨床試験では抗腫瘍効果が確認されたものの、極めて低い奏効率を得ているに過ぎない。今後、ダサチニブと他剤の併用療法や、サブタイプを分類した上での単剤投与試験など検討は必要かと考慮されるが、現時点で治療効果は未知数である⁷⁾。トリプルネガティブ乳癌は治療選択肢が限られるため、本症例のようなCML 併存乳癌では、乳癌再発時にCML 慢性期治療薬としてニロチニブからダサチニブへの変更は乳癌治療の選択肢となる可能性も考慮される。

結 語

われわれは乳癌とCMLの悪性腫瘍併存症例に対し、乳癌術前化学療法とCML慢性期に対する分子標的薬の併用治療を施行し、特記すべき有害事象を認めず手術療法に移行できた症例を経験した。悪性腫瘍の罹患率上昇に伴い、種々の悪性腫瘍に対し、さまざまな治療薬が承認される中で、今後未経験の併用治療は増加していくも

のと考えられる。診療科間の連携を深め、状況に応じた対応が必要と考える。

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん対策情報センター：厚生労働省委託事業「希少がん対策推進事業」希少がん対策ワークショップ報告書. 2014年3月
- 2) Tamaki, T., Dong, Y., Ohno, Y., Sobue, T., *et al.*: The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition. *Cancer Epidemiol*, **38**(5): 490-495, 2014
- 3) Baer, M. R., Bernstein, S. H., Brunetto, V. L., Heinonen, K., *et al.*: Biological effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Blood*, **87**: 1484-94, 1996
- 4) 日本癌治療学会：G-CSF 適正使用ガイドライン2013年度版 Ver.5
- 5) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン2018年度版 追補2019
- 6) Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., *et al.*: Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*, **121**: 2750-2767, 2011
- 7) 紅林淳一：トリプルネガティブ乳癌の治療戦略. 内分泌甲状腺外会誌, **29**: 293-297, 2012

A case of primary breast cancer with chronic phase chronic myelogenous leukemia

Takako Kubo¹⁾, Shoko Norimura¹⁾, Shinichi Sakamoto¹⁾, Koichiro Kenzaki¹⁾, Kazumasa Miura¹⁾, and Tetsuro Ogino²⁾

¹⁾*Department of Thoracic and Breast Surgery, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

²⁾*Department of Pathology, Takamatsu Red Cross Hospital, Kagawa, Japan*

SUMMARY

A female patient in her 40s was admitted because of right breast swelling and pain. She had been taking Nilotinib (a molecular targeted drug) for 4 months as treatment for chronic-phase chronic myelogenous leukemia. She was diagnosed with advanced breast cancer by cytology and histological examinations. She received neoadjuvant chemotherapy and had obtained a partial response. She then underwent a nipple-sparing mastectomy and axillary lymph node dissection.

Therefore, in this patient, breast cancer and chronic myelogenous leukemia coexisted. Chemotherapy for breast cancer and a molecular targeted drug for chronic-phase chronic myelogenous leukemia were administered concurrently.

Key words : chronic-phase chronic myelogenous leukemia, nipple-sparing mastectomy, a molecular targeted drug