

症例報告

3種類の異なる組織型を有する 同時性両側乳癌の1例

井田 英理*¹, 大橋まひろ¹, 駒井 桃子¹
糸井 尚子¹, 浦田 洋二², 李 哲柱¹

¹京都第一赤十字病院乳腺外科

²京都第一赤十字病院病理診断科

A Case of Synchronous Bilateral Breast Cancers with Three Different Histological Types.

Eri Ida¹, Mahiro Ohashi¹, Momoko Komai¹
Naoko Itoi¹, Youji Urata² and Tecchuu Lee¹

¹Department of Breast Surgery, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital

²Department of Diagnostic Pathology, Japanese Red Cross Society Kyoto Daiichi Hospital

抄 録

今回組織型もサブタイプも異なる3種類の同時性両側乳癌を経験した。これまでに同様の症例報告はなく、我々の治療経験に若干の文献的考察を加えて報告する。症例は40代の女性で、右乳房に2箇所の腫瘍が触知され、乳房超音波検査で左乳房にも腫瘍が指摘された。針生検の結果、右のER陰性HER2陰性の浸潤性乳管癌、右のER陰性HER2陽性の非浸潤性乳管癌、左のER陽性HER2陰性の浸潤性小葉癌であった。Pembrolizumab + Epirubicin + Cyclophosphamide, Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatinを各4コース行った後に両側乳房全切除術 + 右腋窩リンパ節郭清（レベルI） + 左センチネルリンパ節生検を施行し、浸潤性乳管癌と浸潤性小葉癌の両方に病理学的完全奏功が得られた。術後Tamoxifenの内服を開始し、術後化学療法としてPembrolizumabを9コース投与終了した。右胸壁照射 + 鎖骨上リンパ節に術後放射線照射を行い、現在、再発なく術後1年が経過している。

キーワード：両側乳癌、同時性、多発性、浸潤性小葉癌、免疫チェックポイント阻害剤。

Abstract

We encountered three different synchronous bilateral breast cancers with varying histological types and subtypes. No similar case reports have been published to date, and here we report our treatment experience and some considerations from the literature. Our patient, a woman in her 40s, had bilateral synchronous breast cancer. Palpation detected two tumors in the right breast, while

令和6年8月29日受付 令和6年10月21日受理

*連絡先 井田英理 〒615-0981 京都市東山区本町15丁目749

eri-ida@kyoto1.jrc.or.jp

doi:10.32206/jkpum.133.12.831

breast ultrasonography indicated a tumor in the left breast. A needle biopsy revealed estrogen receptor (ER)-negative and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative invasive ductal carcinoma and ER-negative and HER2-positive non-invasive ductal carcinoma in the right breast, and ER-positive and HER2-negative invasive lobular carcinoma in the left breast. Bilateral mastectomy, right axillary lymph node dissection and left sentinel lymph node biopsy performed after four courses of pembrolizumab + epirubicin + cyclophosphamide and four courses of pembrolizumab + paclitaxel + carboplatin. Consequently, the patient achieved pathological complete response for both invasive ductal and lobular carcinomas. Postoperatively, tamoxifen treatment was initiated and nine courses of pembrolizumab administered as adjuvant chemotherapy. The patient underwent postoperative radiation therapy to the right chest wall and supraclavicular lymph nodes. No recurrence was observed at 1 year postoperative.

Key Words: Bilateral breast cancer, Synchronous, Metachronous, Invasive lobular carcinoma, Immune checkpoint inhibitor.

はじめに

同時性両側乳癌は近年の乳癌罹患者数の増加および診断精度の向上により増加傾向にある。今回、同時両側性に3種類の異なる組織型の多発癌を経験した。国内外問わず過去に同様の症例報告はなく、非常に稀な症例と考える。これら3つの癌はそれぞれサブタイプも病期も異なり、周術期化学療法に工夫を要した。我々の治療経験に若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：40代、女性

主訴：右乳房腫瘍と右乳房痛

既往歴：妊娠高血圧症候群

家族歴：母：急性骨髄芽球性白血病 叔母：乳癌 伯母：大腸癌

現病歴：X年に右乳房腫瘍を自覚していたが、受診せず経過観察していた。X+1年に右乳房痛を自覚し前医を受診した。右A区域、右CD区域に腫瘍を触知し、針生検を施行した。右多発乳癌の診断となり加療目的に当科紹介となった。

初診時現症：右A区域、CD区域に腫瘍を触知した。いずれの腫瘍も皮膚および大胸筋との可動性は良好であった。体表リンパ節は触知しなかった。左乳房に明らかな所見を認めなかった。

乳房超音波検査（図1a-d）：

1. 右A区域に19.9×21.0mm大の辺縁不整な楕円形低エコー腫瘍を認めた。
2. 右CD区域に内部に高エコースポットを伴う広範囲に広がる地図状低エコー域を認めた。
3. 左C区域に18.4×12.0×15.4mm大の構築の乱れを伴う、境界不明瞭な不整形低エコー腫瘍を認めた。

右腋窩 Level I, IIリンパ節に腫大を認めた。左腋窩リンパ節に腫大はなかった。

マンモグラフィ(MMG)(図2)：右カテゴリー5、左カテゴリー2

1. 右U・M・O領域に領域性分枝状石灰化を認めた。
2. 右U・I領域に境界不明瞭な不整形腫瘍を認めた。
3. 左M・O領域に散在性微小円形石灰化を認めた。

病理組織学的所見（針生検）：

1. 右A invasive ductal carcinoma (IDC) (図3a)：

淡好酸性の豊かな胞体と異型の強い核を有する細胞がnestを形成し、浸潤性に増生していた。免疫組織化学的に、ER (<1%), PgR (20~39%), HER2 (1+), MIB-1 index: 30%, CK5/6 (weak+), EGFR (+)を示した。乳管内病変についてもHER2 (1+)であった。

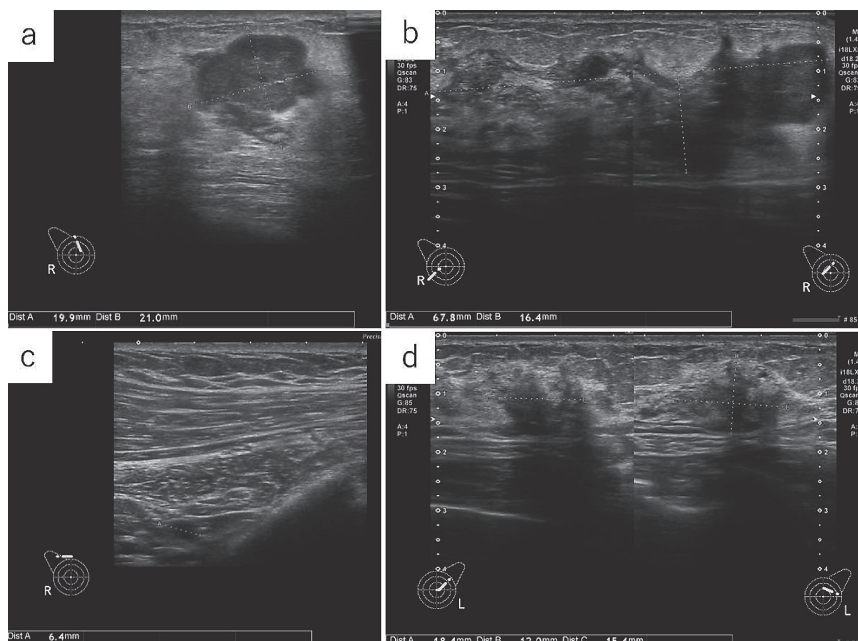


図1 a: 右 A 区域に 19.9×21.0mm の辺縁不整な楕円形低エコー腫瘍を認めた。
 b: 右 CD 区域に内部に高エコースポットを伴い、67.8mm×16.4mm の範囲に広がる地図状低エコー域を認めた。
 c: 右腋窩 Level II までリンパ節腫大を認めた。
 d: 左 C 区域に 18.4×12.0×15.4mm の構築の乱れを伴う、境界不明瞭な不整形低エコー腫瘍を認めた。

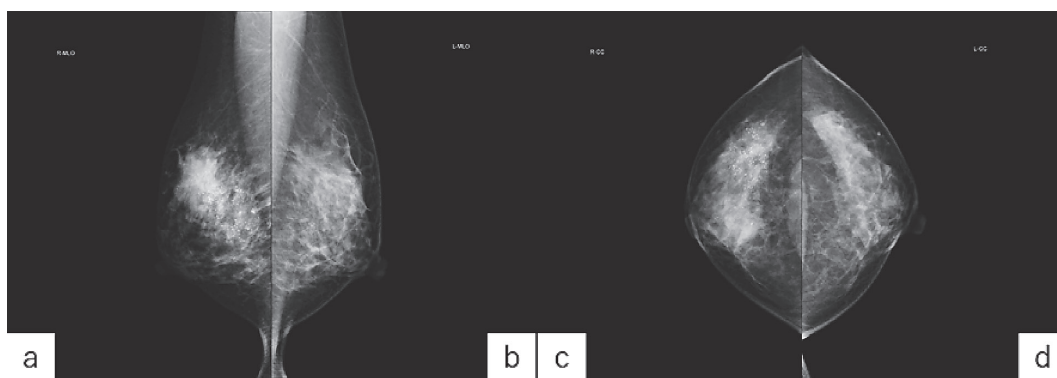


図2 a: 右 MLO, b: 左 MLO, c: 右 CC, d: 左 CC.

右 UMO に領域性分枝状石灰化と、右 UI に境界明瞭な不整形腫瘍を認め、カテゴリー 5 と診断した。
 左 MO に散在性微小円形石灰化を認め、カテゴリー 2 と診断した。

2. 右 CD ductal carcinoma in situ (DCIS) (図 3b) :

乳管内に、淡好酸性の豊かな胞体と異型の強い核を有する細胞が充実性に増生してい

た。一部で comedo necrosis、石灰沈着や泡沫細胞の集簇を伴う像を認めた。免疫組織化学的に、ER (<1%), PgR (4~19%), HER2 (3+), MIB-1 index: 40%, CK5/6 (weak+),

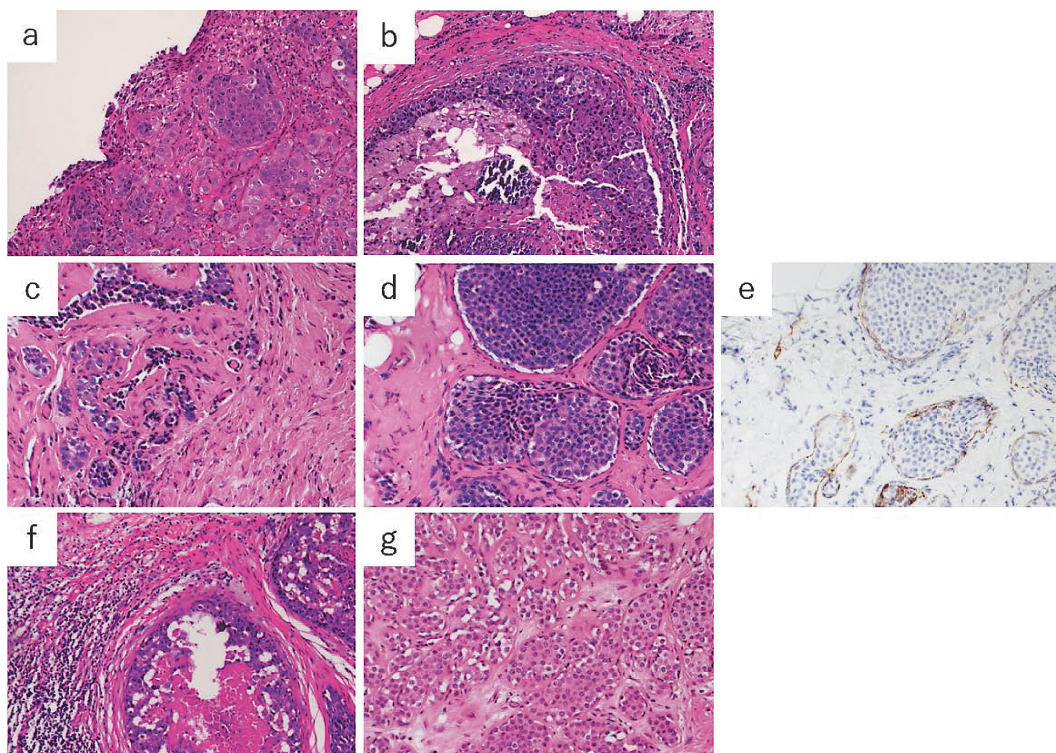


図3 針生検検体病理画像 (a-e) 手術検体病理画像 (fg)
 a: 右 A IDC b: 右 CD DCIS c: 左 C ILC d: 左 C 乳管内病変 e: 左 C E-cadherin 陰性
 f: 右 CD DCIS 残存部 g: 左 C LCIS 残存部

EGFR (+) を示した。

3. 左 C invasive lobular carcinoma (ILC) (図 3c-e) :

線維増生を伴い、小型の腫瘍細胞が個細胞性から小さな nests を形成し、浸潤性に増生していた。小葉内や乳管内にも同様の小型細胞が充満した像を認めた。免疫組織化学的に、腫瘍細胞は E-cadherin (-), ER (80~100%), PgR (80~100%), HER2 (1+), MIB-1 index: 1~2% を示した。

胸腹部単純 CT 検査 (図 4a-c) :

右 A 区域に腫瘍が認められた。右 CD 区域には微細石灰化が指摘され、乳管内病変が示唆されたが、これらの病変に連続性はみられなかった。右腋窩レベル I・II リンパ節に腫大を認めた。左乳房に腫瘍は指摘できず。肺、肝臓、骨に明らかな遠隔転移を疑う所見はみられな

かった。

骨シンチグラフィー：骨転移を疑う異常集積なし。

遺伝子検査：BRCA no mutation

臨床経過：

同時性両側多発の局所進行乳癌と診断した。術前化学療法として Pembrolizumab + EC (Pembrolizumab: 200 mg/body, Epirubicin: 140 mg/body, Cyclophosphamide: 950 mg/body) を 4 コース、続いて Pembrolizumab + TC (Pembrolizumab: 200 mg/body, Carboplatin: 510 mg/body, Paclitaxel: 120 mg/body) を 4 コース施行した。術前の胸部単純 CT にてリンパ節を含めて、臨床的完全奏功が見込まれた。右乳房全切除術と右腋窩リンパ節郭清 (レベル I), 左乳房全切除術と左腋窩センチネルリンパ節生検を行い、右の IDC と左の ILC について病理学的完全奏

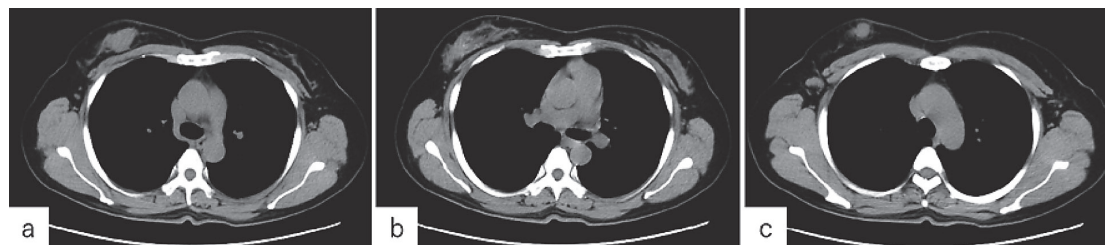


図4 a: 右乳房A区域に大きさ23.8×29.7mmの腫瘤を認めた。
 b: 右乳房C区域の広範囲に微細石灰化を認めた。
 c: 右腋窩レベルI・IIリンパ節腫大を認めた。
 左乳房に腫瘤は指摘できず、このほか遠隔転移を認めなかった。

功が確認された。術後はTamoxifenの内服を開始し、1.5ヶ月後にPembrolizumab (200mg/body)を再開し、9コースで終了とした。Pembrolizumabの投与中もTamoxifenの投与は継続したが、注意深く経過観察し、有害事象の増加は認めなかった。その後、右胸壁照射+鎖骨上リンパ節照射を50Gy/25frで行い、有害事象なく終了した。Tamoxifenによる内分泌療法を継続し、再発なく術後1年が経過した。

病理組織学的所見 (手術検体) :

1. 右A領域に浸潤癌は見られず、scarも認められなかった。右センチネルリンパ節0/1で転移陰性、右腋窩リンパ節 (レベルI) 0/4で転移陰性、組織学的治療効果判定はGrade3であった。
2. 右CD ductal carcinoma in situ (DCIS) (図3f)

solid patternを示す乳管内病変の広がりがあり、範囲は60×30mmで、マクロファージの集簇を領域性に認めた。

3. 左C lobular carcinoma in situ (LCIS) (図3g)

腺房内および乳管内に、淡好酸性胞体と類円形核を有する細胞がsolid patternをとって増生し、病変の範囲は45×35mmであった。scarは見られず、浸潤巣も明らかでなかった。断端は陰性であった。左センチネルリンパ節は0/2で転移陰性であった。組織学的治療効果判定はGrade3であった。

考 察

「同時性両側乳癌」は、「両側同時あるいは片側乳癌治療開始後に対側乳癌治療が1年以内に開始となった乳癌症例」と定義されることが多い。中には6ヶ月以内と定義する文献も存在し¹⁾、乳癌診療ガイドラインにも明確な記載は存在しない²⁾。日本乳癌学会全国乳がん患者登録調査報告によると、同時性両側乳癌の頻度は2005年には3.6% (706例)であったが、2020年には6.7% (6262例)であった³⁾⁴⁾。同時性乳癌は画像診断技術の向上により、偶発的に発見される頻度も増えてきているが、中でも組織型の異なる同時性両側多発乳癌の国内での報告は非常に稀である。両側乳癌での病理組織一致率は同時性で33~55%、異時性で17~46%と報告⁵⁾⁹⁾されており、同時性において一致率はやや高い傾向にある中で、異時性乳癌での一致率が高いとする過去の報告もある¹⁰⁾。自験例は①ER陰性HER2陰性のIDC、②ER陰性HER2陽性のDCIS、③ER陽性HER2陰性のILCと、3つの異なるサブタイプの乳癌であり、各々が独立して発生したと考えられる。症例は40代のトリプルネガティブ乳癌であり、BRCA遺伝子検査を行ったが、変異を認めなかった。

治療方針を決めるにあたり、いずれの腫瘤も組織学的に異なっていたが、予後規定因子はcT2N1M0の①ER陰性HER2陰性のIDCであると考えられた。Triple negative typeとはER、PgR、ともに1%未満でHER2の過剰発現や増幅

を認めない乳癌のことを指す。この病変は、ERの発現が1%未満である一方、PgRの発現は20~39%であり厳密には Triple negative type とはいえない。しかしながら PgR はエストロゲンにより ER を介して誘導される標的物質の1つであり、その臨床的意義は ER 陽性癌の予後予測因子とされる¹¹⁻¹⁴⁾。従って、Triple negative type に準じた術前化学療法が妥当であると考へた。さらに、右腋窩レベル I, II のリンパ節腫大について、同側のもう一病変が DCIS であることから、この IDC 由来の転移であると考へられたため、高リスク早期トリプルネガティブ乳癌として、タキサン系、アンストラサイクリン系のレジメンに免疫チェックポイント阻害剤を上乗せした術前化学療法を行い、術後は Pembrolizumab を9コース投与完遂した¹⁵⁾。

結果的に、①ER陰性 HER2陰性の IDC のみならず、③ER陽性 HER2陰性の ILC についても病理学的完全奏功が得られた。②ER陰性 HER2陽性を示す DCIS のみが残存したが、術後抗 HER2 療法の適応はなかった。ILC の治療は IDC の治療に準じて行われているが、術前化学療法で完全奏功が得られた ER陽性 IDC の術後治療と同じく、術後は Tamoxifen 内服とし、投与期間としては5年間を予定している。ER陽性乳癌に対する内分泌療法延長投与に関して過去に大規模臨床試験が複数行われている¹⁶⁻¹⁸⁾。ただしこれらの試験は術前化学療法の上乗せ効果を比較検討したものではなく、今後とも検討が必要と考へる。本症例において、ER陽性の左 ILC は術前化学療法によって乳管内

病変を残すのみであったこと、予後規定因子は右乳房のトリプルネガティブ乳癌であることから、5年間の内分泌療法終了後の延長投与については、患者本人と相談のうえ決定していく方針である。

また、この症例においては術後 Pembrolizumab 終了後に Postmastectomy Radiation Therapy (PMRT) を行った。PMRT は乳房全切除術後の胸壁および領域リンパ節を含む照射法である。転移陽性リンパ節が1~3個の症例においても、領域リンパ節を含む PMRT が再発および乳癌による死亡を減少させるとの報告がある¹⁹⁾。本症例のように術前化学療法によって病理学的完全奏功、あるいはリンパ節転移が消失したと考へられる症例に対して PMRT を省略することに対するエビデンスがないため、術前化学療法前の病期に従って PMRT を行うべきとされている²⁾。

同時性多発癌の場合には、それぞれの組織型、サブタイプに応じて過不足ない治療が行えるように治療の順序や内容に工夫が必要であると考へる。

結 語

今回、3種類の異なる組織型を有する同時性両側乳癌の1例を経験した。

本論文の一部は第21回日本乳癌学会近畿地方会にて報告した。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Marwan Al Mar wani, MD, SSC-Rad, Nasser Alamri, MD, Abdullah Allebdi, MD. Synchronous bilateral breast cancer with different histology. Radiology Case Reports, 18: 2491-2497, 2023.
- 2) “乳癌診療ガイドライン 2022 年版”. 一般社団法人日本乳癌学会. 金原出版, 2022.
- 3) 日本乳癌学会. 全国乳がん患者登録調査報告—確定版—2020 年次症例, 51: 1-23, 2020.
- 4) 日本乳癌学会. 全国乳がん患者登録調査報告—確定

- 版改訂 1.1 版—2005 年次症例, 36: 1-21, 2005.
- 5) 平尾具子, 細井孝純, 中尾 武, 杉原誠一, 堤 雅弘, 今川敦史. 一側が組織型の異なる多発癌であった同時性両側乳癌の1例. 日臨外会誌, 73: 1376-1380, 2012.
- 6) 佐古田洋子, 河野範男, 寒原芳浩, 石川羊男, 指片輝正. 当院における両側原発性乳癌の検討. 日臨外医会誌, 54: 1439-1444, 1993.
- 7) 平原典幸, 板倉正幸, 稲尾瞳子, 川畑康成, 西 健,

- 久長恒洋, 大森治樹, 矢野誠司, 田中恒夫, 丸山理留敬. 当科における両側乳癌症例の検討. 乳癌の臨床, 22: 291-296, 2007.
- 8) 大城望史, 片岡 健, 角舎学行, 杉 桂二, 高橋 護, 春田るみ, 浅原利正, 土肥雪彦. 原発性両側乳癌症例の臨床的検討. 日臨外会誌, 61: 11-16, 2000.
- 9) Naveen Padmanabhan, Annapurneswari Subramanyan, Selvi Radhakrishna. Synchronous Bilateral Breast Cancers. Clinical and Diagnostic Research, 9: 5-8, 2015.
- 10) 池谷哲郎, 池田克実, 西口幸雄, 福島裕子, 井上 健, 小川佳成. 両側乳癌症例の臨床病理学的検討. 日臨外会誌, 73: 1869-1874, 2012.
- 11) Dowsett M, Houghton J, Iden C, Salter J, Farndon J, A'Hern R, et al. Benefit from adjuvant tamoxifen therapy in primary breast cancer patients according oestrogen receptor, progesterone receptor, EGF receptor and HER2 status. Ann Oncol, 17: 818-826, 2006.
- 12) Bernard Fisher, Stewart Anderson, Elizabeth Tanchiu, Norman Wolmark, D. Lawrence Wickerham, Edwin R. Fisher, Nikolay V. Dimitrov, James N. Atkins, Neil Abramson, Sofia Nerajver, Edward H. Romond, Carl G. Kardinal, Henry R. Shibata, Richard G. Margolese, William B. Farrar. Tamoxifen and Chemotherapy for Axillary Node-Negative, Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer: Findings From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. Journal of Clinical Oncology, 19: 931-942, 2001.
- 13) Kimberly H. Allison, MD, M. Elizabeth H. Hammond, MD, Mitchell Dowsett, PhD, Shannon E. McKernin, Lisa A. Carey, MD, Patrick L. Fitzgibbons, MD, Daniel F. Hayes, MD, Sunil R. Lakhani, MD, Mariana Chavez-MacGregor, MSc, Jane Perlmutter, PhD, Charles M. Perou, PhD, Meredith M. Regan, ScD, David L. Rimm, MD, PhD, W. Fraser Symmans, MD, Emina E. Torlakovic, MD, PhD, Leticia Varela, MD, Giuseppe Viale, MD, Tracey F. Weisberg, MD, Lisa M. McShane, PhD, Antonio C. Wolff, MD. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. Journal of Clinical Oncology, 38: 1346-1366, 2020.
- 14) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. THE LANCET, 351: 1451-1467, 1998.
- 15) P. Schmid, J. Cortes, L. Pusztai, H. McArthur, S. Kummel, J. Bergh, C. Denkert, Y.H. Park, R. Hui, N. Harbeck, M. Takahashi, T. Foukakis, P.A. Fasching, F. Cardoso, M. Untch, L. Jia, V. Karantza, J. Zhao, G. Aktan, R. Dent, J. O'Shaughnessy. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. The New England Journal of Medicine, 382: 810-821, 2020.
- 16) Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5years after diagnosis of estrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. Lancet, 381: 805-816, 2013.
- 17) Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. J Natl Cancer Inst, 88: 1529-1542, 1996.
- 18) Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol, 31, 2013.
- 19) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet, 383: 2127-2135, 2014.