
原 著

当院における高齢者乳癌の臨床病理学的検討

森田 翠^{*1,3}, 福田賢一郎^{1,2}, 中島 晋¹, 藤山 准真¹
増山 守¹, 田口 哲也³

¹済生会滋賀県病院外科

²公立南丹病院外科

³京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Clinicopathological Study of the Elderly Breast Cancer

Midori Morita^{1,3}, Ken-ichiro Fukuda^{1,2}, Susumu Nakashima¹, Junshin Fujiyama¹
Mamoru Masuyama¹ and Tetsuya Taguchi³

¹Department of Surgery, Saiseikai Shiga Hospital

²Department of Surgery, Nantan General Hospital

³Department of Endocrine & Breast Surgery,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

近年、高齢化社会が加速し、またライフスタイルの欧米化に伴い、高齢者乳癌の増加が顕著で、日常臨床において遭遇する機会が多くなった。高齢者乳癌について評価するため、2006年4月~2012年11月に当院で手術した75歳以上の高齢者乳癌（以下高齢者群）31例と、55~74歳の閉経後乳癌（以下対照群）81例を比較検討した。Stage, Tumor size, Subtype, Histological gradeで有意差なし。高齢者群で乳房切除症例が多かった。高齢者群の乳房温存術5/6例で放射線治療を施行。luminal typeは対照群で全例ホルモン療法を施行、高齢者群で27%は無投薬だった。平均観察期間は3年4ヶ月。他病死を含む生存率で有意差あり、現病死のみでは有意差はなかった。高齢者乳癌は、luminal type, histological grade 1が多く生物学的悪性度は低く、また他病死が多い。今回の検討では、高齢者乳癌における術後補助療法の有用性は認められなかった。高齢者乳癌は、年齢、全身状態に応じて、治療方針を選択する必要があると考えられた。

キーワード：高齢者、乳癌、治療。

Abstract

Japanese breast cancer in the elderly has been increasing remarkably because of a rapidly aging society and westernization. To evaluate therapies for the elderly with breast cancer, we compared 31

平成27年6月17日受付 平成27年8月19日受理

*連絡先 森田 翠 〒520-3046 滋賀県栗東市大橋2-4-1

midori@koto.kpu-m.ac.jp

patients more than 75 years (elderly group) with 81 patients between 55-74 years of age (control group) from April 2006 to November 2012. There were no significant differences in stage, tumor size, subtype and histological-grade. The number of mastectomies was higher in the elderly group. 5 of 6 patients in the elderly group who had breast conserving surgery received radiotherapy. All of the patients with luminal type breast cancer in the control group were hormonally-treated. In contrast, 27% of the elderly patients with luminal type were not hormonally-treated. During the average follow-up period of 3 years and 4 months, there was a significant difference in survival rate, including the death by other causes, but there was no difference in breast cancer mortality. Luminal type, histological grade 1, low biological malignancy and death of other causes were characteristics of the elderly group rather than the control group. Our analysis showed there is no good outcome of adjuvant therapy for the elderly. We have to consider the age and performance status when treating the elderly.

Key Words: Elderly, Breast cancer, Treatment.

はじめに

2011年の日本女性の平均寿命は85.9歳に達するなど、近年高齢化社会が加速し、またライフスタイルの欧米化に伴い、高齢者乳癌の増加が顕著である。全国乳がん患者登録調査報告によれば、1975年に75歳以上の乳癌の割合は2.8%であったのに対し、2011年には13.8%と著しく増加している¹⁾。高齢者乳癌は日常臨床において遭遇する機会が多くなったが、寿命や併存症、副作用等の点から、標準治療が不十分な場合が多い。そこで、当院における高齢者乳癌の臨床病理学的因子と予後について検討した。

対象および方法

対象は2006年4月から2012年12月に当院で診断、手術を行った75歳以上の高齢者乳癌(以下、高齢者群)31例と、同じ閉経状態にある55~74歳の閉経後乳癌(以下、対照群)81例を後方視的に比較した。臨床病理学的因子(stage, tumor size, histological grade, histological classification, intrinsic subtype)と治療、予後について検討した。老年医学で後期高齢者と定義されている75歳以上を高齢者乳癌とした。統計学的解析は平均値の比較にはt検定、患者背景の検討に χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ で有意と判定した。

結 果

高齢者群で31例、対照群で81例。平均年齢

は、高齢者群が82.7歳、対照群は63.3歳であった。以下の項目別に検討した(表1)。

1. 発見動機

高齢者群の90%は、自己あるいは周囲による病変発見であり、検診発見は1例もなかった。

2. Disease stage

臨床・病理乳癌取扱い規約(第17版)TNM分類に準じて評価を行った。

有意差はなかったが、stageⅢが高齢者群は4例(13%)、対照群は6例(7%)、stageⅣが高齢者群は4例(13%)、対照群は3例(4%)であり、進行病期が高齢者群で多い傾向にあった。

3. Tumor size

臨床・病理乳癌取扱い規約(第17版)に準じて評価を行った。

原発巣の皮膚浸潤・胸壁浸潤および最大浸潤径により評価される。Tis:非浸潤癌、T1:最大径が2cm以下、T2:最大径が2~5cmまで、T3:最大径が5cm以上でT4の所見が認められないもの、T4:胸壁および/または皮膚への直接浸潤を示すもの。

今回の検討では有意差はなかったが、T4が高齢者群は8例(26%)、対照群は6例(7%)と高齢者群で局所進行した症例が多い傾向にあった。

4. Histological grade

modified Bloom-Richardson grading system²⁾をもとにgrade分類は、腺管形成、核多形性、核分裂像の数の3要素から構成され、各所見を1~3

表1 高齢者群と対照群の背景因子
 高齢者群と対照群で、それぞれの項目において有意差を検討している。

	高齢者群	対照群	P-value
Number of patients	31	81	
Age(Yr)			
Average	82.7	63.3	
Rang	75-96	55-74	
Chief complaint			
Palpation	27(87%)	48(59%)	
Discharge	1(3%)	4(5%)	
Screening	0(0%)	25(31%)	
CT,PET 等	1(3%)	4(5%)	
Unknown	2(7%)	0(0%)	
Disease stage			p=0.150
stage0	3(10%)	11(14%)	
stageI	9(29%)	30(37%)	
stageII	11(35%)	31(38%)	
stageIII	4(13%)	6(7%)	
stageIV	4(13%)	3(4%)	
Tumorr size			p=0.074
Tis	3(10%)	11(14%)	
T1	10(32%)	39(48%)	
T2	10(32%)	23(28%)	
T3	0(0%)	2(3%)	
T4	8(26%)	6(7%)	
Histological grade			p=0.058
1	10(32%)	9(11%)	
2	10(32%)	38(47%)	
3	8(26%)	22(27%)	
unknown	3(10%)	12(15%)	
Histological classification			p=0.250
非浸潤癌	1(3%)	11(14%)	
浸潤癌			
浸潤性乳管癌	24(77%)	62(76%)	
浸潤性小葉癌	1(3%)	0(0%)	
粘液癌	2(7%)	2(3%)	
その他の特殊型	3(10%)	5(6%)	
Paget 病	0(0%)	1(1%)	
Intrinsic subtype			p=0.482
luminal A	10(32%)	24(30%)	
luminal B(Ki 高値)	13(42%)	23(28%)	
luminal B(HER2)	3(10%)	14(17%)	
HER2 subtype	3(10%)	11(14%)	
triple negative	2(6%)	9(11%)	
Operation			p=0.025
Breast conserving surgery	6(19%)	34(42%)	
Mastectomy	25(81%)	47(58%)	
Medication			
Chemotherapy	2(6%)		
Trastuzumab alone	3(10%)		
Endocrine therapy	20(65%)		
No medication	7(23%)		
Irradiation therapy			p=0.014
+	5(16%)	33(41%)	
-	26(84%)	48(59%)	

点で点数化し、それらを加算、スコア化し1~3で分類される。

今回の検討では有意差はなかったが、grade1が高齢者群は10例(32%)、対照群は9例(11%)と高齢者群で低い傾向にあった。

5. Histological Classification

高齢者群に占める非浸潤癌と浸潤癌の割合は、対照群と差がなかった。浸潤癌の中では、粘液癌、アポクリン癌、小葉癌が高齢者に多いといわれているが、今回の検討では有意差はなかった。

6. Intrinsic subtype

2000年、2003年にPerou, Sorlieらによって提唱された分類で、乳癌を生物学的特性の異なった5つのタイプ(luminal A, luminal B, HER2(ErbB2), basal-like, normal basal-like)にわけられた。現在多くは、代替的に臨床病理学的特徴(estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PgR), human epidermal growth factor receptor 2(HER2), Ki67)を用いて分類されて使われている。luminal AはER陽性でKi67が低値、luminal BはER陽性でKi67が高値のものとER陽性かつHER2陽性のものの2つがある。HER2 subtypeはER, PgR陰性かつHER2陽性、basal-likeはER, PgR, HER2いずれも陰性でtriple negativeと言われているものになる。Normal basal-likeは現在のところ厳密に分類できていない。

今回の検討ではそれぞれのsubtypeいずれも

有意差はなかったが、ER陽性が高齢者群は26例(84%)、対照群は61例(75%)で、高齢者群が多い傾向にあった。HER2陽性が高齢者群は6例(20%)、対照群は25例(31%)で高齢者群が低い傾向にあった。

7. 手術療法

高齢者群は、全乳房切除術25例(81%)、乳房温存術6例(19%)のうち5例で術後放射線照射を施行した。対照群は、全乳房切除術47例(58%)、乳房温存術34例(42%)のうち33例で術後放射線照射を施行した。

8. 薬物療法(表2)

乳癌治療の化学療法の標準レジメンは、アンストラサイクリン、タキサン系を含む治療で、HER2陽性乳癌であれば抗HER2薬であるTrastuzumabを併用している。高齢者群では、標準的治療として化学療法を施行すべきと思われた症例は15例あったが、化学療法を施行した症例は2例であり、いずれも内服抗癌剤である経口フッ化ピリミジン系薬剤で点滴抗癌剤は1例もなかった。化学療法を施行しなかった13例は、認知症が2例、他臓器癌の併発が2例、ほぼ全例に心機能を始めとする臓器機能やPS低下を認めた他、80歳代後半での余命期間を考慮された結果であった。HER2陽性乳癌では、6例中3例にTrastuzumab単剤を投与した。ホルモン療法では、骨密度によりSelective estrogen receptor modu-

表2 高齢者群と対照群の術後薬物療法

術後の薬物療法について、一覧を示す。重複あり。割合は、それぞれ全患者数と比較した割合表記であるため、必ずしも合計は100%ではない。

	高齢者群	対照群
Chemotherapy		
Anthracycline(A)±Trastuzumab	0(0%)	12(15%)
Taxane(T)±Trastuzumab	0(0%)	12(15%)
A+T±Trastuzumab	0(0%)	16(19%)
Oral Fluorouracil	2(6%)	0(0%)
Trastuzumab alone	3(9%)	5(6%)
Endocrine therapy		
Aromatase Inhibitor	15(47%)	58(72%)
SERM	5(15%)	2(3%)
No medication	7(23%)	1(1%)
	重複あり	

lator (SERM) を first choice とする割合が対照群より多かった。対照群では, luminal type の全例でホルモン療法を施行したが, 高齢者群では, luminal type 26 例中 7 例 (27%) が無投薬で術後経過観察のみであった。いずれにおいても, 大きな副作用, 合併症はなかった。

9. 放射線療法

放射線治療は乳房温存手術症例に施行した。高齢者群 6 例中 5 例に施行し, 未施行の 1 例は糖尿病により創部感染を併発し, 創傷治癒遅延で治療を要し施行しなかった。対照群では 34 例中 33 例に施行し, 未施行の 1 例は嚢胞内癌で, 本人希望で省略となった。

10. 予後

観察期間の中央値は 3 年 4 ヶ月。他病死を含む 3 年生存率と 5 年生存率は高齢者群で 92.8% と 61.9% に対し, 対照群は 98.6% と 96.2% で有意差を認めしたが ($p < 0.05$) (図 1), 現病死による 3 年生存率と 5 年生存率は高齢者群 100% と 97.6%, 対照群 100% と 97.6% と生存率に有意差を認めなかった ($p = 0.3439$) (図 2)。Disease free survival には有意差を認めなかった ($p = 0.675$) (図 3)。

考 察

当院の高齢者乳癌の特徴を同時期の非高齢閉経後乳癌と後方視的に比較検討した。

intrinsic subtype に関して, 一般的には luminal type は 60~70% 程度といわれており, 当院においても対照群は 75% であったのに対し, 高齢者群は 83.9% とやや高く, histological grade I が 32.2% とやや多く, 生物学的悪性度が低いという他報告^{3,8)}と同様の傾向を示した。

高齢者の薬物療法, 特に術後補助薬物療法についてであるが, Performance status (PS), 併存症を考慮する必要がある, 通院や身体的負担も大きい。当院においても, 併存症や PS, 余命期間や, 家族のサポートを考慮して, 化学療法が標準治療とされる type の高齢者群の 87% が化学療法を使用できなかった。しかし, DFS や現病死のみの OS では有意差はなく, 治療関連死もなかった。また, 化学療法の有効性に関し

て EBCTCG⁹⁾ のメタアナリシスでは, アンストラサイクリン, タキサン, あるいは両者の併用においても 70 歳以上の高齢者に対する有用性は示されていない。そのため高齢者では, 併存症, PS, 周囲の社会サポートなどを十分考慮した上で, リスク, 治療効果, 副作用のバランスを考えて個々で治療方針を決定することが望ましいと思われる。HER2 陽性乳癌に Trastuzumab は有用であるが, 高齢者に対する使用は臨床試験を含めまだエビデンスが明確では無い。当院で Trastuzumab を使用した 3 例において, 懸念された心毒性を含め大きな副作用を認めず全て 1 年間の投与が完遂できており, 高齢者においても安全で有効な症例報告があり^{10,11)}, 心機能に問題なければ Trastuzumab の使用は積極的に考慮して良いと思われた。現在, 日本では Trastuzumab 単剤での有効性の有無を検証した大規模比較試験 (RESPECT N-SAS BC07)¹²⁾ が行われており, 結果が注目される。

乳腺は体表臓器であり, その手術侵襲が他癌に比べて低いのが特徴である。周術期の問題は併存症に関連し, 年齢により手術が制限されるものではない。高齢者では他病死が多く, また生物学的悪性度の低さを反映し, 癌の予後自体はよいと考えられている。よって, 手術による局所制御後は経過観察のみも一つの選択肢と考えられる。今回の検討でも術後無治療の症例が多く認められなかったが大きく予後には影響していなかった。

2009 年 11 月, 米国の U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)¹³⁾ の乳癌検診推奨の改定がなされ, 50~74 歳では 2 年ごとにマンモグラフィ検診が勧められているが, 75 歳以上では検診を勧めるエビデンスが不十分であるとされ, 大きな話題となった。現在日本では, 40 歳以降, 2 年に 1 回のマンモグラフィ検診が推奨されているが, 検診年齢の上限に関しての規定はない。一方で, 当院における高齢者乳癌では, 発見時の腫瘍径が T4 の局所進行例や, すでに遠隔転移をきたした stage IV 症例も多かったため, 高齢者においても早期発見が重要であることに変わりはない。高齢者では乳癌に対する関

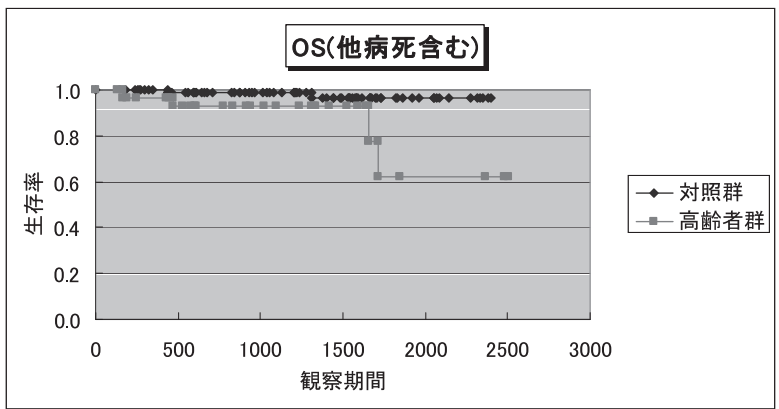


図1 全生存率①
他病死を含む全生存率. 対照群と比較し有意に低下している.

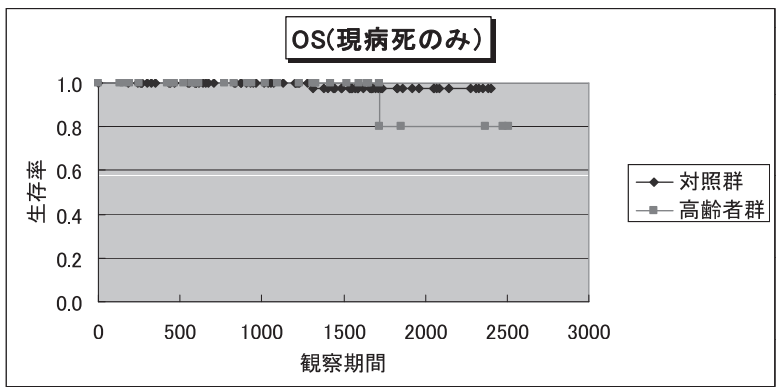


図2 全生存率②
現病死のみの全生存率. 対照群と比較し有意差を認めない.

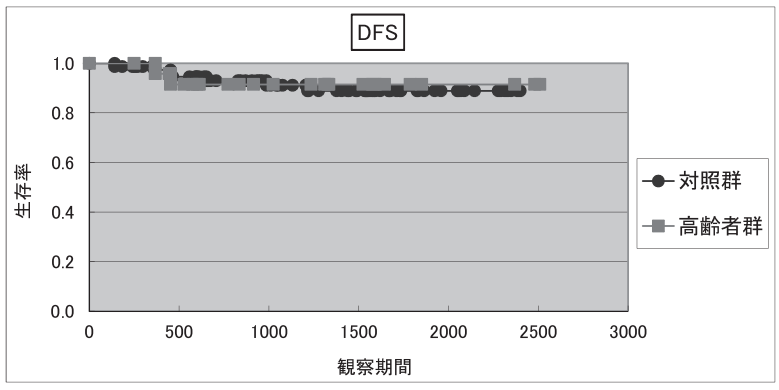


図3 無病生存
対照群と比較し有意差を認めない.

心の薄さから受診が遅れることもまれではない。ADL, PSの低下で受診が困難な場合も多い。そのため、本人や周囲の定期的な観察、自己触診で進行乳癌を減らせるよう啓蒙が重要である。

結 語

高齢者乳癌患者は、ほとんどの臨床試験から除外され、世界的にも治療方針は定まっていな

い。高齢者において年齢で判断するのではなく、個々の症例について臨床病理学的特徴、併存症の有無、臓器機能等身体状況を把握し、予測される生存期間、本人および家族の意思を十分考慮して、治療方針を決定することが望まれる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 全国乳がん患者登録調査報告 2011 年次症例. 日本乳癌学会. <http://www.jbcs.gr.jp/people/nenjihoukoku/2011nenji.pdf>, (参照 2015-02-14)
- 2) Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- 3) 本間尚子, 新井富生, 田久保海登. 高齢者乳癌の臨床病理学的特徴. *乳癌の臨* 2012; 27: 277-282.
- 4) 米倉利香, 岩瀬拓士. 高齢者乳癌の外科療法. *乳癌の臨* 2012; 27: 283-290.
- 5) 澤木正孝. 高齢者乳癌の薬物療法. *乳癌の臨* 2012; 27: 381-387.
- 6) 岡南裕子, 岩瀬拓士. “高齢者乳癌の特徴”. *TIPS & TRAPS* 2007; 18: 6-7. <http://nyugan.info/tt/topics/topics18.html>, (参照 2015-02-14)
- 7) Diab SG. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-556.
- 8) 坂井威彦, 岩瀬拓士. 高齢者乳癌に対する癌治療の現状—乳癌. *癌と化療* 2010; 37: 2829-2832.
- 9) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.
- 10) 西澤昌子, 神尾孝子, 青山 圭, 大地哲也, 亀岡信吾. 高齢者乳癌に対する経口内分泌・化学療法の有用性についての検討. *癌と化療* 2011; 38: 1119-1122.
- 11) 豊島千絵子, 山田 舞, 波戸ゆかり, 堀尾章代, 林裕倫, 藤田崇史, 安藤由明, 岩田広治. 高齢者 HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab の容認性の検討. *乳癌の臨* 2010; 25: 321-325.
- 12) Sawaki M, Tokudome N, Mizuno T, Nakayama T, Taira N, Bando H, Murakami S, Yamamoto Y, Kashiwaba M, Iwata H, Uemura Y, Ohashi Y. Evaluation of Trastuzumab Without Chemotherapy as a Post-operative Adjuvant Therapy in HER2-positive Elderly Breast Cancer Patients. Randomized Controlled Trial [RESPECT (N-SAS BC07)]. *Jpn J ClinOncol* 2011; 41: 709-712.
- 13) Screening for breast cancer. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 716-726.