

症例報告

アベマシクリブと内分泌療法の併用療法が部分奏効した乳癌臍転移の1例

良永 康雄¹, 吉田 純¹, 名嘉眞陽平¹, 三笠 圭太¹, 名嘉眞智樹¹, 白水 康司²¹ 飯塚市立病院 外科 〒820-0088 福岡県飯塚市弁分633-1² 飯塚市立病院 放射線科

要 約

症例は63歳女性。6か月前からの右乳房の腫瘍と疼痛を主訴に受診した。右乳房上外側に皮膚潰瘍と腫瘍の露出を認め、造影CTで腋窩リンパ節転移、多発臍腫瘍、多発骨転移、胸膜播種と胸水を認めた。露出腫瘍の生検の結果、浸潤性乳管癌、ホルモン受容体陽性、HER2陰性であった。臍転移を疑う切除不能乳癌として、薬物療法と臍腫瘍に対する内視鏡的生検を提示したところ、化学療法を除く薬物療法についてのみ同意を得た。レトロゾール、アベマシクリブ、デノスマブ、オピオイドによる治療を開始した。6か月後、原発巣は縮小し、疼痛は消失、オピオイドを終了した。胸水はほぼ消失、腋窩リンパ節転移と臍腫瘍は著明に縮小した。臍腫瘍は原発との鑑別を要したが、画像所見と経過から乳癌の転移として矛盾ないと考えられた。乳癌の臍転移は比較的稀であり、原発巣と同時に非切除での薬物療法が行われたとする報告は更に稀である。文献的考察を加えて報告する。

(キーワード：臍転移、乳癌、薬物療法、アベマシクリブ)

諸言

乳癌の遠隔転移は肺、肝、骨が多く、臍転移は稀とされる^{1,2)}。しばしば臍原発腫瘍との鑑別が困難であり、乳癌術後に認められた場合には臍切除が行われることも少なくなく^{3,10)}、原発巣と同時に認められ、原発巣と同時に非切除での薬物療法が行われたとする報告は更に稀である。今回われわれは、臍転移を伴う切除不能乳癌に対してアベマシクリブと内分泌療法の併用療法を施行し、良好な経過を得たので文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：63歳、女性。

主訴：右乳房の腫瘍と疼痛、緩和ケアの希望

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：6か月前から自覚する右乳房の腫瘍と疼痛を主訴に近医を受診し、身体所見から進行乳癌の疑いとして精査加療を提案されるも、信条、宗教を理由とし、化学療法や手術は希望しないと訴え、緩和ケア目的に当院紹介受診となった。

現症：身長150.5cm、体重47.3kg。右半身の強い痛みを訴え、ADLは介助歩行と車椅子であった。右腋窩から前胸部左側にわたる皮膚肥厚と発赤、右乳房上外側に7cmの皮膚潰瘍と腫瘍の露出を認めた。胸腹部造影CTと骨シン

チグラフィで、転移を疑う左乳腺腫瘍、臍頭部・尾部腫瘍、右腋窩リンパ節転移、胸膜播種によると考えられる胸水(図1a)、多発骨転移を認めた。臍腫瘍は複数存在し、それが原発であれば稀である点と、腫瘍は同心円状で辺縁が造影された中心壊死の傾向を示し、それが右乳房の主病変と同様のパターンである点から、画像所見上は乳癌の臍転移が強く疑われた。皮膚へ露出した腫瘍からの生検で浸潤性乳管癌を認め、核グレード3、ホルモン受容体陽性(陽性細胞割合ER90%、PgR5%未満)、HER2陰性、Ki-67 50%であった。腫瘍マーカーはCEA 100.0ng/ml、CA15-3 442.3U/mlと高値を認めた他、臍腫瘍マーカーに高値を認めた(DUPAN-2 231U/ml、エラスターゼ1 1119U/ml)。

臨床経過：臍腫瘍に対する超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)による生検を検討したが、患者の同意を得られなかった。臍腫瘍マーカーは原発性、転移性を問わず上昇するとされており、いずれであるかの参考とはならなかった。ホルモン受容体陽性、HER2陰性の切除不能乳癌として、丁寧かつ十分な説明と共に薬物療法を提示した結果、宗教的な理由により、輸血を要する可能性のあるものと化学療法については同意を得られなかったが、それ以外の治療について同意を得た。レトロゾール、アベマシクリブ、デノスマブ、各種オピオイドによる加療を開始した。患者の不安の強さと貧血時に輸血を行うことができない点

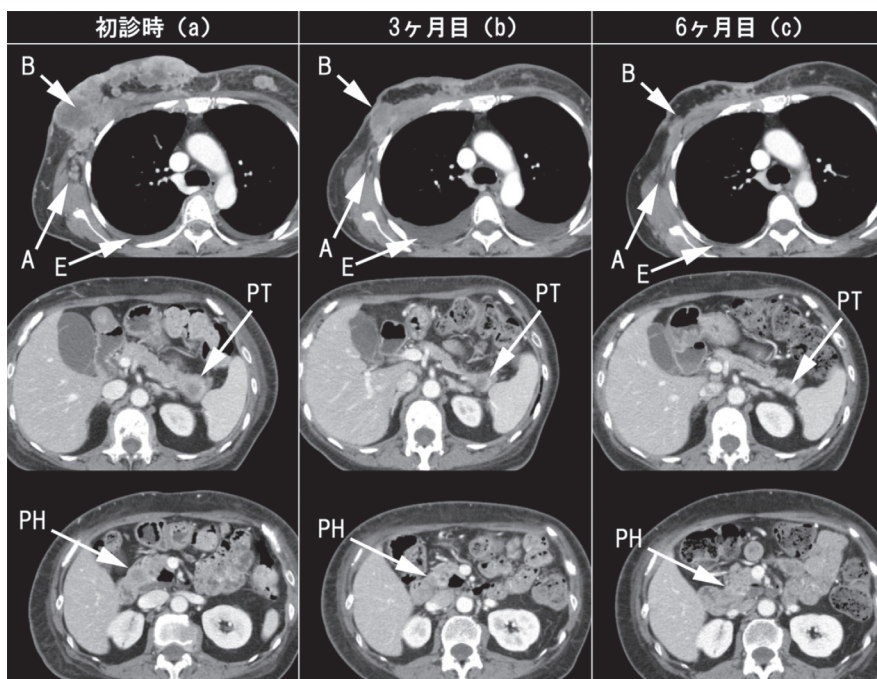


図1 胸腹部造影CT：乳腺腫瘍 (B)、腋窩リンパ節 (A)、膵尾部腫瘍 (PT)、膵頭部腫瘍 (PH) は、初診時 (a) に比べ、治療開始3か月目 (b)、6か月目 (c) で、いずれも大きく縮小した。特に膵頭部腫瘍 (PH) は6か月目にはほぼ消失した。胸水 (E) は3か月目 (b) で一旦増大したが、6か月目 (c) で消失した。

から外来診療を通常2週間おきとするところを1週間おきとし、起こりえる副作用と想定される経過について丁寧な説明を続け患者の理解を得ることで治療中断の回避に努めた。アベマシクリブは150mg/回で開始したが、Hb値低下のため段階的に減量し、最終的に50mg/回で継続した。治療開始より3か月目、原発巣と腋窩リンパ節、膵腫瘍にいずれも縮小傾向を認めた (図1 b)。治療開始より6か月目、標的病変 (右乳腺腫瘍・右腋窩リンパ節・左乳腺腫瘍・膵頭部腫瘍・膵尾部腫瘍) の径和は56%減少 (治療開始前：251mm・治療後：110mm) し、部分奏効と判断した。原発巣の縮小に伴い疼痛が消失し、ADLは独歩可能となり、オピオイドを終了した。胸水と膵腫瘍は著明に縮小し (図1 c)、膵腫瘍マーカーを含む全ての腫瘍マーカーは著減した (CEA 11.1ng/ml, CA15-3 71.5U/ml, DUPAN-2 78U/ml, エラスターゼ 1<80U/ml)。経過から、膵腫瘍は乳癌からの転移として矛盾ないと考えられた。9か月目の現在、同治療を継続中である。

考察

乳癌による遠隔転移臓器としては、肺、骨、肝臓が挙げられるが、膵臓への転移は稀であり、過去の報告によれば、膵腫瘍のうち2%とされる転移性膵腫瘍のうち¹⁾、乳癌によるものは、さらにその7.5%であったと報告されている²⁾。転移の経路として、剖検例より膵周囲リンパ節へのリンパ行性転移を経て膵実質侵入する経路が報告されている¹¹⁾。本症の多くは剖検時に発見され、臨床的に問題になることは少ないとされるが⁶⁾、閉塞性黄疸、急性膵炎、膵腫瘍の横行結腸浸潤などの臨床症状の報告もあり、注意を要する^{3, 4, 6, 12, 13, 15)}。予後は、原発性膵癌と比較し良好であるとされる¹²⁾。

医中誌で「乳癌」「膵転移」をキーワードとして本邦報告例を検索した結果、自験例を含め20例が確認された^{3-10, 12-22)} (表1)。16例が乳癌術後の再発例であり、その

うち8例が原発性膵腫瘍の診断、またはその疑いとして膵切除術を施行され、術後病理検査によって診断されていた³⁻¹⁰⁾。乳癌膵転移と原発性膵腫瘍の鑑別はCTや超音波のみでは困難とされる^{7-10, 12, 13, 17-19)}。手術を行わずCTや超音波で診断を行った自験例を含む10例では、いずれも他の転移性病変や原発巣が併存しており、これを踏まえて総合的に診断されていた。また、自験例では施行されなかったが、このうち半数は、内視鏡的生検を行うことで診断精度を向上させていた。升田ら¹⁹⁾と中田ら²²⁾の報告した超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) は、出血や膵炎などの合併症、癌の播種などの危険性は挙げられるものの⁸⁾、安全に施行可能であれば鑑別に有用であると考えられた。

乳癌と同時に確認され、原発巣と同時に薬物療法が施行されたものは、升田ら¹⁹⁾の症例と自験例を含む2例であった。升田ら¹⁹⁾は、膵尾部腫瘍と肝門部リンパ節腫大を伴う右乳癌の症例に対して毎週パクリタキセル療法を施行し、乳房腫瘍と膵尾部腫瘍を含む全ての腫瘍の縮小を報告した。自験例ではアベマシクリブとレトロゾール、即ち非ステロイド型アロマトラーゼ阻害薬 (以後、NSAI) による薬物療法により同様の経過を得た。アベマシクリブ+NSAIは、全身療法実施歴のない、閉経後のホルモン受容体陽性、HER2陰性進行乳癌患者の初期治療として有効とされる²³⁻²⁵⁾。比較的多い有害事象として下痢と骨髄抑制が挙げられ、使用の際には忍容可能な安全性の確保を要する²⁵⁾。自験例では患者側の要望により輸血を行うことができなかったため骨髄抑制に注意を要したが、慎重な経過観察と段階的減量により忍容性と良好な効果を両立した。癌治療中の患者は薬物の効果や起こりえる副作用に対して強い不信や不安を持っている場合があり、それに対して適切な対応が取られなければ診療へ悪影響を及ぼすとされる²⁶⁾。自験例では信条、宗教の影響もあり、特にそれが顕著であったが、頻回の診察と丁寧な説明が治療の中断を回避し、予後の改善に寄与した可能性が考えられた。自験例を含めた

表1 本邦における乳癌膵転移の報告例

報告者	報告年	年齢	乳癌治療歴／膵転移診断までの経過	診断根拠	診断後の治療／経過
足立ら ³⁾	2000	60	術後22年目／肺転移術後、黄疸で発症	膵切除術後病理	内分泌療法／術後1年目鎖骨上リンパ節転移、加療継続
Kitamuraら ¹⁵⁾	2003	55	術後9年目／黄疸精査加療中に肺炎で死亡	剖検	
Oginoら ⁴⁾	2003	49	術後6年目／閉塞性黄疸で発症	膵切除術後病理	化学療法・内分泌療法／術後8ヶ月目、腹膜播種で死亡
小野寺ら ⁵⁾	2006	75	術後9年目／フォローUSで指摘	膵切除術後病理	内分泌療法／術後8ヶ月目再発無し
玉川ら ⁶⁾	2008	55	術後13年目／閉塞性黄疸で発症	膵切除術後病理	経過観察／経過不詳
篠寄ら ⁷⁾	2008	74	術後6年目／多発肺転移治療後、フォローCTで指摘	膵切除術後病理	Trastuzumab／術後4ヶ月目再発無し
菊地ら ¹²⁾	2008	35	術後1年目／閉塞性黄疸と骨転移で発症	十二指腸乳頭部生検	化学療法+Trastuzumab／術後2年6か月目、原病死
伊東ら ¹⁶⁾	2010	60	切除不能乳癌として初診／頸髄転移で死亡	剖検	
高見澤ら ¹⁷⁾	2011	57	術後4年目／多臓器転移治療中、血液検査異常で指摘	膵管ブラシ細胞診	化学療法+Trastuzumab／発症2年目、原病死
高他ら ¹³⁾	2012	44	術後3年目／多発肺転移治療中、急性肺炎で発症	十二指腸乳頭部生検	化学療法後、内分泌療法／2年2ヶ月目、内分泌療法継続中
中務ら ¹⁸⁾	2012	61	術後2年目／CTで鎖骨上リンパ節転移と同時に指摘	CT画像検査	化学療法+Trastuzumab／術後1年9か月目、完全奏効
伊藤ら ⁸⁾	2012	40代	術後4年目／フォローUSで指摘	膵切除術後病理	内分泌治療／術後1年4ヶ月目再発無し
小原井ら ⁹⁾	2016	63	術後3年目／閉塞性黄疸で発症	膵切除術後病理	化学療法／術後3ヶ月目、同側胸壁に再発、化学療法継続中
名嘉真ら ¹⁰⁾	2019	43	術後6年目／フォローCTで指摘	膵切除術後病理	内分泌療法／術後4年2ヶ月目生存中
宮崎ら ¹⁴⁾	2020	55	術後9年目／骨転移治療中にCTで指摘	CT画像検査	化学療法／術後1年6か月目、化学療法継続中
升田ら ¹⁹⁾	2020	78	切除不能乳癌として初診／同時にCTで指摘	EUS-FNA組織診	化学療法／10ヶ月目、化学療法継続中
椎名ら ²⁰⁾	2021	70代	術後30年目／癌性胸膜炎治療中にCTで指摘	CT画像検査	化学療法／8ヶ月目、仮性膵嚢胞発症しドレナージ術施行
Nagaoら ²¹⁾	2021	49	切除不能乳癌として初診／同時にCTで指摘	CT画像検査	乳房切除後、化学療法／術後6年5ヶ月目、生存
中田ら ²²⁾	2022	70	術後9年目／フォローCTで指摘	EUS-FNA組織診	内分泌療法／3年目、内分泌治療継続中
自験例	2023	63	切除不能乳癌として初診／同時にCTで指摘	CT画像検査	内分泌療法+Abemaciclib／6ヶ月目部分奏効

過去20例は全てに十分な観察期間が報告されているわけではないが、完全奏効を報告したものは1例のみ¹⁸⁾で剖検例を除き3例の死亡例^{4,12,17)}があり、本症は予後良好とは言い難い。近年普及している新たな乳癌治療、すなわち、自験例で用いたアベマシクリブの他、トラスツズマブデルクステカン、免疫チェックポイント阻害薬を含む薬物療法等によって、本症の予後がさらに改善される可能性がある。今後の症例の報告が待たれる。

結語

ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌における膵転移の、稀な症例を経験したので報告した。アベマシクリブとNSAIの併用療法が、本症に対しても有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第20回乳癌学会九州地方会（2023年3月4日・5日）で発表した。

利益相反の開示

著者全員は本論文の研究内容について、報告すべき利益相反を有さない。

文献

1) Robinson EG, Franceschi D, Barkin JS. Solitary metastatic tumors to the pancreas: a case report and review of the literature. *The American Journal of*

Gastroenterology 1996; 91: 2414-2417.

- 2) Minni F, Casadei R, Perenze B, et al. Pancreatic metastases: observations of three cases and review of the literature. *Pancreatolgy* 2004; 4: 509-520.
- 3) 足立尊仁, 森本剛史, 清水泰博 他. 術後22年目に再発した乳癌膵転移の1例. *日臨外会誌* 2000; 61(1): 169-172.
- 4) Ogino A, Nomizu T, Gonnda K, et al. A Case of Breast Cancer Metastasizing to Cervix after Resection of Pancreatic Metastasis, *Breast Cancer* 2003; 10(3): 284-288.
- 5) 小野寺久, 小松一成, 西尾梨沙, 他. 乳癌術後9年経過して発生した孤立性膵転移の1例. *日臨外会誌* 2006; 67(7): 1675-1679.
- 6) 玉川 進, 徳差良彦, 山本雅大 他. 切除13年後に膵転移をきたした乳腺solid neuroendocrine carcinomaの1例. *診断病理* 2008; 25(2): 77-81.
- 7) 篠寄秀博, 森廣雅人, 中野茂治 他. 乳癌孤立性膵転移の1切除例. *日臨外会誌* 2008; 69(7): 1625-1628.
- 8) 伊藤隆介, 三澤健之, 鈴木文武 他. 膵管癌との鑑別が困難であった乳癌術後4年目の孤立性膵転移に対する膵頭十二指腸切除の1例. *日外連合会誌* 2012; 37(6): 1163-1169.
- 9) 小原井朋成, 小川尚洋, 藤井 圭 他. 膵頭十二指腸切除術を行った乳癌術後膵頭部転移の1例. *日臨外会*

- 誌 2016; 77(10): 2538-2541.
- 10) 名嘉眞陽平, 丸山祐一郎, 久下 亨 他. 乳癌術後6年目に発生した乳癌膵転移の1切除例. 癌と化学療法 2019; 46(13): 2309-2311.
 - 11) 小塚貞夫, 坪根幹夫. 転移性膵癌の病理的研究. 胆と膵 1980; 1: 1531-1535.
 - 12) 菊地覚次, 大谷彰一郎, 檜垣健二 他. 乳癌術後肝・骨転移に対してハーセプチンが著効するも膵転移をきたした1例. 日臨外会誌 2008; 69(9): 2184-2188.
 - 13) 高他大輔, 山田達也, 坂元一郎 他. 急性膵炎を契機として発見された乳癌膵転移の1例. 臨床外科 2012; 67(7): 929-934.
 - 14) 宮崎敬太, 木村泰生, 浅利貞毅 他. 膵転移結腸穿通部からの消化管出血に対し外科治療を行った再発乳癌の1例. 日臨外会誌 2020; 81(4): 664-667.
 - 15) Kitamura N, Murata S, Abe H, et al. Obstructive Jaundice in a Metastatic Tumor of the Pancreas from Breast Cancer: a Case Report. Japanese Journal of Clinical Oncology 2003; 33 (2): 93-97.
 - 16) 伊東大樹, 井本 滋, 伊美建太郎 他. 術前化学療法後に頸髄転移から呼吸不全を認めた進行乳癌の1例. 乳癌の臨床 2010; 25(1): 95-99.
 - 17) 高見澤潤一, 久世真悟, 京兼隆典 他. 集学的治療中に発症した乳癌膵転移の1例. 癌と化学療法 2011; 38(2): 301-303.
 - 18) 中務克彦, 小山拓史, 徳川奉樹 他. 乳癌の転移性膵癌に対してトラスツズマブ+カペシタビン併用療法が奏効した1例. 癌と化学療法 2012; 39(8): 1243-1245.
 - 19) 升田貴仁, 石神恵美, 柳澤真司 他. EUS-FNAが診断に有用であった膵転移および肝門部リンパ節転移を伴ったde novo Stage IV乳癌の1例. 乳癌の臨床 2020; 35(5): 395-401.
 - 20) 椎名伸充, 藤咲 薫, 三好哲太郎 他. 乳癌膵転移に対しBevacizumab+Paclitaxel療法施行中に巨大仮性膵嚢胞を発症した1例. 癌と化学療法 2021; 48(8): 1061-1063.
 - 21) Nagao A, Noie T, Horiuchi H, et al. Long-term survival after pancreatic metastasis resection from breast cancer: a systematic literature review. Surgical Case Reports 2021; 7: 1-6.
 - 22) 中田琢巳, 細野芳樹. 治療方針決定に超音波内視鏡下穿刺吸引法が有用であった乳癌膵転移の1例. 日臨外会誌 2022; 83(6): 1147-1152.
 - 23) Takahashi M, Tokunaga E, Mori J, et al. Japanese subgroup analysis of the phase 3 MONARCH 3 study of abemaciclib as initial therapy for patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. Breast Cancer 2022; 29 (1): 174-184.
 - 24) 増田慎三, 佐治重衡, 川口 耕 他. CDK4及び6阻害薬アベマシクリブの乳癌における開発. 癌と化学療法 2021; 48(12): 1475-1483.
 - 25) Toi M, Inoue K, Masuda N, et al. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 & 3 trials. Cancer Science 2021; 112 (6): 2381-2392.
 - 26) 内富庸介, 藤森麻衣子. がん医療におけるコミュニケーション・スキル. 東京, 医学書院, 2007, 34-39.

Partial Response to Combination Therapy with Abemaciclib and Endocrine Therapy in a Patient with Unresectable Breast Cancer and Metastases to the Pancreas

Yasuo Yoshinaga¹, Atushi Yoshida¹, Youhei Nakama¹, Keita Mikasa¹, Tomoki Nakama¹, Yasushi Shirouzu²

¹ Department of Surgery, Iizuka City Hospital 633-1 Benbun, Iizuka-shi, Fukuoka 820-0088 Japan

² Department of Radiology, Iizuka City Hospital 633-1 Benbun, Iizuka-shi, Fukuoka 820-0088 Japan

Abstract

A 63-year-old woman presented to the hospital with a chief complaint of pain in the right breast; she had a 6-month history of a breast tumor. A skin ulcer and the tumor were exposed on the upper outer quadrant of the right breast. Contrast-enhanced computed tomography showed axillary lymph node metastasis, multiple pancreatic tumors, multiple bone metastases, pleural dissemination, and pleural effusion. A biopsy of the exposed tumor showed invasive ductal carcinoma positive for hormone receptors and negative for human epidermal growth factor receptor 2. As a treatment option for unresectable breast cancer with suspected pancreatic metastases, pharmacotherapy or an endoscopic biopsy of the pancreatic tumors were proposed. The patient agreed to pharmacotherapy, but not chemotherapy. Treatment was started with letrozole, abemaciclib, denosumab, and opioids. The primary lesion decreased, and the pain disappeared in the subsequent six months, following which opioid administration was discontinued. The pleural effusion almost disappeared. Marked shrinkage of the axillary lymph node metastasis and pancreatic tumors was observed. Although it was necessary to differentiate the pancreatic tumors from the primary lesion, the imaging findings and her clinical course were consistent with the findings of patients with metastases of breast cancer to the pancreas.

(Keywords: Pancreatic metastasis, Breast cancer, Pharmacotherapy, Abemaciclib)

