



妊娠初期に診断された乳がんの治療例*

仲田 洋美¹⁾ 橋本 新一郎²⁾ 村澤 千沙²⁾ 法村 尚子²⁾
 紺谷 桂一²⁾ 横見 瀬裕保²⁾ 山城 千珠³⁾ 柳原 敏宏³⁾
 秦 利之³⁾ 安田 真之⁴⁾ 久保井 徹⁴⁾ 日下 隆⁴⁾
 大橋 育子⁵⁾ 大久保 賢介⁵⁾ 伊藤 進⁵⁾

Key Words: breast cancer, chemotherapy, pregnancy

症 例

患者: 34歳女性.

主訴: 左乳房腫瘍.

既往歴: 25歳, 30歳, 32歳で合計4回流産.
33歳より排卵誘発剤にて不妊治療.

家族歴: 父方祖父, 胃癌.

生活歴: 飲酒歴なし, 喫煙歴なし.

出産歴: 27歳時, 自然妊娠正期産.

現病歴: 200×年○月上旬, 妊娠7週時, 左乳房に母指頭大の腫瘍を自覚し近医を受診. 穿刺吸引細胞診の結果乳癌と診断され, 当院乳腺外科紹介となった.

身体所見: 左乳房AC領域に径約1.5cmの弾性硬の腫瘍を触知. 左腋窩に径約1cmの可動性良好な弾性硬の表在リンパ節を1個触知. その他の異常所見なし.

血液検査: 腫瘍マーカー含め異常値なし.

手術標本病理組織検査: 大きさ1.5×1.2cm, 0.4

×0.3cm invasive ductal carcinoma, scirrhous carcinoma, Nuclear Grade 3, ly(+), v(+), intraductal spread(+), comedo pattern(-), calcification(-), N1(+)[2/17], ER+(50%), PgR+(70~80%), HER2 score 2+, FISHにてHER2遺伝子増幅なし.

診断: 左乳癌 pT1c(2)N1M0, stage IIA.

治療経過: 妊娠13週に全身麻酔下で左乳房切除術, 左腋窩郭清術レベルIを施行. 妊娠16週, AC(ADR 60mg/m², div, day 1+ CY 600mg/m², div, day 1, q3wks)にて術後補助化学療法を開始した. 5-HT3受容体拮抗剤とデキサメサゾンを支持療法として使用した. AC開始後, 妊娠27週まで毎2週の推定胎児体重は正常下限で推移したが, 妊娠25週まで毎3週間, 計4サイクルを慎重に投与可能であった. しかし, 妊娠29週, 子宮内発育遅延(IUGR)・羊水過少のため入院管理となり, 妊娠30週4日で予定帝王切開術にて1,365gの男児を出産した. 先天奇形はなく, Apgar score 1分7点, 5分8点であった. 児は一時, 新生

* A case of breast cancer diagnosed during first-trimester pregnancy.

¹⁾ Hiromi NAKATA, M.D.: 香川大学医学部医学系研究科がんプロフェッショナル養成腫瘍内科コース(☎761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1); Medical Oncologist Training Course, Kagawa University Faculty of Medicine, Kagawa-ken 761-0793, JAPAN

²⁾ Shin-ichiro HASHIMOTO, M.D., Chisa MURAZAWA, M.D., Shoko NORIMURA, M.D., Keiichi KONTANI, M.D., Ph.D. & Hiroyasu YOKOMISE, M.D., Ph.D.: 香川大学医学部呼吸器・乳腺内分泌外科

³⁾ Chizu YAMASHIRO, M.D., Ph.D., Toshihiro YANAGIHARA, M.D., Ph.D. & Toshiyuki HATA, M.D., Ph.D.: 香川大学医学部産婦人科

⁴⁾ Saneyuki YASUDA, M.D., Ph.D., Toru KUBOI, M.D. & Takashi KUSAKA, M.D., Ph.D.: 香川大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター

⁵⁾ Ikuko OHASHI, M.D., Kensuke OKUBO, M.D., Ph.D. & Susumu ITOH, M.D., Ph.D.: 香川大学医学部小児科

児呼吸窮迫症候群のため人工呼吸管理となったが、数日で離脱可能であり、経過良好にて生後61日で退院となった。母体は産後3週よりweekly PTX(wPTX) 80mg/m²にて投与開始し、予定どおり12サイクルを終了した。有害事象はAC, wPTXを通してGrade 2の脱毛と、AC投与によりGrade 1の嘔気、wPTXによりGrade 1の嘔吐を認めた。

考 察

本症例は、妊娠第1三半期に診断された乳癌症例である。妊娠中に診断される癌の中で乳癌は最多であり、その発生率およそ1/3,000とされている^{1)~3)}。乳癌は年齢とともに発症が増加するため、初産年齢の上昇とともに妊娠乳癌(pregnancy-associated breast cancer : PABC)は増加すると考えられる。母体の治療機会向上と児への害悪低減のため、乳腺外科をはじめとして、腫瘍科・産科・新生児科を含む多角的専門的チームアプローチと調和のとれたケアが必要とされる。

PABCは一般に妊娠中または産後1年以内に診断された乳癌と定義され、生物学的・病理組織学的特徴としては、浸潤型乳管癌でホルモン非感受性であることが多い⁴⁾。MDアンダーソンがんセンター(MDACC)でのPABC 57例に対するFAC(5-FU+ADR+CY)単アーム前向き症例集積研究では、浸潤型乳管癌85%、核異型度NG3 71%、NG2 29%、HER-2陰性71%、ホルモン受容体ER陰性69%、PgR陰性83%と報告されている⁵⁾。同じくMDACCで1973年から2006年に診断された35歳以下の乳癌患者652人の後向き症例対照研究では、PABC患者は非妊娠乳癌non-PABCに比し、リンパ管血管侵襲の比率が高い(43.1% vs. 22.6%、 $P=0.03$)⁶⁾。表1にこれまでのPABCの報告の中から病理所見に関するまとめを示す。一般的にPABCの特徴は同年齢の乳癌に類似し、後向き研究からその予後は年齢・病期を揃えて比較するとnon-PABCとの有意差はないとされている⁴⁾⁶⁾。

PABCにおいて、妊娠中のホルモン環境がPABCの増殖進展に与える影響が懸念されるにもかかわらず、妊娠中絶がその全生存期間(OS)を変えるというエビデンスはない⁷⁾。PABCの多くがホルモン非感受性であることが影響していると考えられている⁸⁾。

本症例においては2年間の不妊治療の末、第1子出産後9年での妊娠であり、挙児希望が強かったことと、施行して予後が改善するエビデンスがないことから、妊娠中絶は選択しなかった。妊娠を継続したまま乳癌の治療計画を立てることとなったため、以後、妊娠乳癌の専門家の推奨⁴⁾に従い、手術操作による自然流産の可能性が低くなる12週⁹⁾を待って、手術を妊娠13週で施行し、手術標本の病理検査により術後補助化学療法の必要性を検討することとした。造影CTやMRIを用いた術前の乳房内病巣拡がり診断ができなかったことや、腋窩リンパ節転移が疑われたことから、術式は乳房切除術と腋窩郭清術(Level I)とした。妊婦においてはセンチネルリンパ節生検の安全性が担保されていないことと、一般には乳房温存可能な腫瘍径であっても妊娠中は胎児被爆の可能性を排除して放射線治療が行えないために、PABCではこれらが標準的な術式となっている¹⁰⁾。手術標本病理組織学的検査結果から、本症例は再発リスクが比較的高い群(St.Gallen 2007: 高リスク)に該当するため術後補助化学療法の必要性ありと判断した。

この点、出産後まで化学療法を延期することがOSに悪影響を与えるか否かは未解決の問題である。妊娠中の外科的治療延期がもたらす腋窩リンパ節転移の危険は1日あたり0.057%であり、1か月・3か月・6か月ではそれぞれ1.8%・5.2%・10.2%と報告されている¹¹⁾。この計算が正しいとすれば治療遅延が母体に及ぼす危険性は、第3三半期には容認可能であるが、第2三半期では深刻である。化学療法はnon-PABCで無病生存期間(DFS)を延長する効果があり、進行病期で発見されることが多く、高濃度なステロイドホルモンに晒される妊娠女性においても同様の効果が期待できる¹²⁾。したがって、再発リスクの高い例や転移性乳癌例では、治療延期が母体に与える不利益と治療が胎児に与える害悪を比較考量の上、慎重に化学療法の適否を決定する。妊娠第3三半期や進行病期での診断例などでは、妊娠終盤もしくは出産以降に手術を行うよう術前化学療法も考慮される⁵⁾。

現在までのところ、アンストラサイクリンベースレジメンは第2・3三半期において比較的安全

表 1 妊娠中または産後 1 年以内に診断された乳癌 (PABC) の病理所見

著者	研究デザイン	症例数・対象	組織	核異型度	ER・PgR	Her-2/neu
Ishida et al.* ¹	症例対照	妊娠例72 産後例120 合計191 対照191	有意差なし	—	ER・PgRとも妊娠例・授乳例のほうが陽性率は低い	—
Elledge et al.* ²	症例対照	妊娠例15 対照411	検査せず	—	ER・PgRとも有意差なし	陽性率妊娠例56% 対照16%
Tobon and Horowitz* ³	後向き症例集積	14	浸潤性乳管癌93%	—	ER陰性50%と低い, PgR陰性64%	—
Bonnier et al.* ⁴	症例対照	PABC例154 対照308	有意差なし	有意差なし	ER・PgRとも妊娠例のほうが陽性率は低い	—
Shousha* ⁵	症例対照	PABC例14 対照13	浸潤性乳管癌PABC 71% 対照69%	低分化型PABCで80% 対照33%	ER(-): PABC 50% 対照9% PgR(-): PABC 70% 対照36%	Her-2/neu(+): PABC 44% 対照18%
Middleton et al.* ⁶	後向き症例集積	妊娠例38 産後12日の診断例1 合計39	浸潤性乳管癌100%	低分化型84%	ER(-): 72%, PgR(-)76%	Her-2/neu(+): 28%
Reed et al.* ⁷	後向き症例集積	妊娠例20を含む PABC 122	浸潤性乳管癌82%	G 2~3 が95%	ER(-): 66%, PgR(-)76%	Her-2/neu(+): 44%
Karin ME et al.* ⁹	前向き症例集積	妊娠例55	浸潤性乳管癌85%	G 3 82%	ER(-): 69%, PgR(-)83%	Her-2/neu(+): 29%
Beth M et al. ⁷⁾	後向き症例対照	全例35歳以下で妊娠例51 産後例53 対照564	浸潤性乳管癌PABC 93.3% 対照93.1%	G 2~3 PABC 90.4% 対照88.0%	ER(-): PABC 49.0% 対照39.5% PgR(-): PABC 52.9% 対照40.4%	—

*¹ Ishida T, Yokoe T, Kasu F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associate with pregnancy and lactation : analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992 ; 83 : 1143. *² Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 1993 ; 71 : 2499. *³ Tobon H, Horowitz LF. Breast cancer during pregnancy. *Breast Dis* 1993 ; 6 : 127. *⁴ Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer : a case control study. *Int J Cancer* 1997 ; 72 : 720. *⁵ Shousha S. Breast carcinoma presenting during or shortly after pregnancy and lactation. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 1053. *⁶ Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women : assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003 ; 98 : 1055. *⁷ Reed W, Sandstad B, Holm R, et al. The prognostic impact of hormone receptors and c-erbB-2 in pregnancy-associated breast cancer and their correlation with BRCA1 and cell cycle motor. *Int J Surg Pathol* 2003 ; 11 : 65. (文献⁵⁾より引用改変)

に投与可能と考えられている。殺細胞性薬剤投与後の先天奇形の全発生は約 3 % と報告されている一方、基本母集団での先天奇形の全発生も 2~3 % と差異を認めない¹³⁾。妊娠第 2・3 三半期における子宮内化学療法剤曝露は IUGR や低出生体重のリスクを増加するとされる¹⁴⁾。第 2 三半期以降での AC の前向き症例集積研究では、IUGR の発生率は 1/29 であった¹⁵⁾。しかし、アンストラサイクリン系でも乳癌において現在の術後補助化学療法の標準治療として多用されているエピルビシンは、子宮内または新生児期の児の死亡が 24 % と高率であるため、妊娠中は投与されない¹³⁾。タキサンは乳癌に対する化学療法において

アンストラサイクリンと並ぶ key drug であるが、妊娠例に対する使用報告が少なく、推奨されない。HER2 陽性であっても、トラスツズマブは妊娠例への使用で可逆性羊水減少の報告があるため推奨されない¹⁶⁾。また、ホルモン感受性腫瘍であっても、妊娠中の TAM 投与で ambiguous genitalia の報告があり、妊娠中は忌避される¹⁷⁾。

化学療法と出産の期間については、胎児に移行した薬剤の経胎盤の排出に 3 週間を要すること、出産時の母体の血球減少リスクを最小化する必要から、最終投与を 35 週までに行うよう推奨されている¹⁵⁾。PABC に対する薬剤用量に関しては non-PABC と同量とする報告がほとんどであ

る。疾患は異なるが、減量ABVD (ADR+BLM+VCR+DTIC)で治療され、産後再発したホジキン病妊婦例が2例報告されている。妊娠中の薬物動態学的変化により、妊婦に対しては治療量でも適切でない可能性も論じられており、妊婦もnon-PABCと同用量で治療されるべきで、体重変化に応じた容量変更も同様に行う¹⁵⁾。

これらを勘案し、当該症例では産前にACをfull doseにて投与し、wPTXを12サイクル産後に投与することとした。ACは準高催吐リスクレジメンであり、妊娠中でも5-HT3阻害剤とステロイドの使用が推奨される⁴⁾。妊娠16週から毎3週のAC投与であるため、4サイクルでは最終投与が妊娠25週となり、正期産であれば10週以上の無治療期間が存在することとなる。そこで、可能であれば産前のACを5~6サイクル施行する予定であった。しかし、AC第4サイクル投与から3週後の妊娠28週にIUGR傾向が認められ、第5サイクル投与を延期したところ、翌29週にIUGRと羊水減少をきたしたため、中止とした。羊水減少の進行により32週で予定帝王切開となり、ACは4サイクルの投与となった。産後は、タキサン投与開始までの間の授乳を許可した。産後1か月よりwPTXを投与開始したため授乳は以後中止し⁴⁾、12回を予定どおり満了できた。閉経前内分泌感受性乳癌であり、wPTX満了後にLH-RHアナログとTAM投与を開始した。TAMは5年間の投与を予定している。児は生後順調な発達経過をたどっている。

文 献

- 1) Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin* 1983 ; 33 : 194.
- 2) White TT. Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women. *Surg Gynecol Obstet* 1955 ; 100 : 661.
- 3) Anderson JM. Mammary cancers and pregnancy. *Br Med J* 1979 ; 1 : 1124.
- 4) Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006 ; 106 : 237.
- 5) Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006 ; 107 : 1219.
- 6) Beth MB, Wendy AW, Lavinia PM, et al. The impact of Pregnancy on Breast Cancer Outcome in Women ≤ 35 Years. *Cancer* 2009 ; 115 : 1174.
- 7) Petrek JA, Theriault RI. Pregnant-associated breast cancer and subsequent pregnancy in breast cancer survivors. In : Harris JR, Lippman MF, Morrow M, et al., editors. *Diseases of the breast*. 3rd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2004. p. 1035.
- 8) Karin MEH, Peter HJ, Nancy G, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006 ; 107 : 1219.
- 9) Tummers P, De Sutter P, Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 1720.
- 10) Harold JB, Jay RH, Monica M. Breast Cancer And Pregnancy. In : Theodore SL, Steven AR, Robert AW, et al., editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008. Vol.2, p. 1642.
- 11) Nettleton J, Long J, Kuban D, et al. Breast cancer during pregnancy : Quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 414.
- 12) Pieer LG, Francois L, Paul B. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy : A French national survey. *Cancer* 1999 ; 86 : 2266.
- 13) Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. *N Engl J Med* 1983 ; 308 : 424.
- 14) Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 573.
- 15) Elyce C, Audrey I. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004 ; 5 : 283.
- 16) Shubham P, Mark B, Michael B, et al. Treatment of Breast Cancer With Trastuzumab During Pregnancy. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1567.
- 17) Wisel MS, Datta JK, Saxena RN. Effects of anti-estrogens on early pregnancy in guinea pigs. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994 ; 39 : 156.

<Abstract>

A case of breast cancer diagnosed during first-trimester pregnancy.

by

Hiromi NAKATA, M.D., Shin-ichiro HASHIMOTO, M.D.*, Chisa MURAZAWA, M.D.*, Shoko NORIMURA, M.D.*, Keiichi KONTANI, M.D., Ph.D.*, Hiroyasu YOKOMISE, M.D., Ph.D.*, Chizu YAMASHIRO, M.D., Ph.D.**, Toshihiro YANAGIHARA, M.D., Ph.D.**, Toshiyuki HATA, M.D., Ph.D.**, Saneyuki YASUDA, M.D., Ph.D.***, Toru KUBOI, M.D.***, Takashi KUSAKA, M.D., Ph.D.***, Ikuko OHASHI, M.D.****, Kensuke OKUBO, M.D., Ph.D.**** and Susumu ITOH, M.D., Ph.D.****

from

Medical Oncologist Training Course, *Department of Respiratory, Breast and Endocrine Surgery, **Department of Obstetrics and Gynecology, ***Maternal Perinatal Center and ****Department of Pediatrics, Kagawa University Faculty of Medicine, Kagawa-ken, JAPAN

Breast cancer diagnosed during pregnancy is uncommon (approximately 1 of 3,000 pregnancies), and therefore experience with chemotherapy in pregnant women with breast cancer is limited. Pregnancy itself has no deleterious effect on the prognosis of patients with breast cancer. On the other hand, the harm to the human fetus remains unclear. We report a case of breast cancer in which the diagnosis was made in the first-trimester of pregnancy and mastectomy and adjuvant chemotherapy were initiated in the second trimester. Here we summarize the available literature regarding pregnancy-associated breast cancer (PABC).

A 34-year-old woman discovered a thumb tip-sized elastic hard lump in the left breast at the 7th gestational week. Two weeks later she was diagnosed with breast cancer by fine needle aspiration cytology in the outpatient clinic of our university hospital. An axillary lymph node was palpable. In the 13th gestational week, she underwent a left mastectomy with ipsilateral axillary dissection under general anesthesia. The histology of

the resected tissue revealed high nuclear grades of invasive ductal carcinoma with extensive lymphovascular infiltration involving 2 of the 17 axillary nodes examined. Biomarker profiles indicated positivity for both estrogen and progesterone receptors and negativity for epidermal growth factor 2 receptors. These clinicopathologic features are compatible with an intermediate risk of recurrence based on the criteria put forth at the St. Gallen International Expert Consensus meeting in 2007. Therefore, we selected chemotherapy as adjuvant therapy for this pregnant patient. From the 16th to the 25th gestational week, she received 4 cycles of an anthracycline-based regimen (Adriamycin 60mg/m² and cyclophosphamide 600mg/m²; AC) every 3 weeks. We administered dexamethasone and ondansetron hydrochloride as an antiemetic. Although the fetal weight estimated by biweekly ultrasound had been at the lower normal range until the 27th gestational week, the patient developed fetal intrauterine growth restriction and anhydramnios 4 weeks after the last AC administration (29th gestational week). She underwent Caesarian section and delivered a 1,365-gram male neonate without any malformation in the 30th gestational week. The neonate required respiratory support for the first several days due to newborn respiratory distress syndrome. After weaning from the respirator, the infant had no further respiratory or other clinical problems, and was discharged on day 61 with a body weight of 3,100 grams. Three weeks after delivery, the patient began 12 cycles of weekly paclitaxel (80mg/m²). She occasionally vomited during paclitaxel administration, whereas she only had nausea while receiving a chemotherapeutic regimen that has one of the highest risks for emesis in the antepartum period.

Typical characteristics of PABC are poor differentiation, hormone-independence, and epidermal growth factor 2 receptor-negative invasive ductal carcinoma with extensive lymphovascular infiltration. Thus, PABC has an intermediate or high recurrence rate and adjuvant chemotherapy is indicated for most cases. The decision to prescribe chemotherapy during pregnancy should be balanced between the maternal prognosis and potential harm to the fetus. Thus, a pregnant patient

diagnosed with high-risk breast cancer should receive chemotherapy during the first and second trimester. A serotonin-3 antagonist and steroids were administered to support the anthracycline-based chemotherapy according to the general recommendations. It is also recommended that the last administration of cytotoxic

agents be given at least 3 weeks before delivery to minimize the risk of maternal and fetal myelosuppression. Based on a prospective case series, the incidence of intrauterine growth restriction in pregnant patients with breast cancer who receive AC is reported to be 1 in 29.

* * *