

乳がんの理解を深めるために⑬

高齢者乳がん

はじめに

本シリーズでは最新の乳がん診療全般について解説します。読者の皆さんから、身近にいる方々にも知識をお伝えください。

札幌市南区に乳腺外科を開設して1年が経ちましたが、70歳以上の高齢乳がん患者さんを診る機会がとて多い感があります。そこで、本シリーズ第16回目のテーマは、近年の高齢化社会に伴い増加している高齢者乳がんにしました。

◆高齢者乳がん増加の要因

閉経後に多いとされる欧米の乳がん比べ、日本人の乳がんは40歳代〜50歳代前半に集中するのが特徴とされてきました。しかし、最近では日本でも閉経後乳がん、特に70歳以上の高齢者乳がんの増加が指摘されています。乳がんが見つかった70歳以上の高齢女性の割合（全年齢の新規乳がん患者数に占める割合）は、2011年には27.1%（約20,000人）を占めています。

乳がんの発生には卵巣から分泌される女性ホルモン（エストロゲン）が密接に関係しますが、閉経すると当然エストロゲンは急激に減少します。エストロゲンが減少するのには、閉経後の高齢者乳がんが増えている一因は、閉経後女性の肥満にあると考えられています。閉経後には副腎で産生される男性ホルモン（アンドロゲン）が、脂肪の中に多く含まれるアロ

大きな要因です。

◆高齢者乳がんの特性

高齢者乳がんは「slow grow-up」で生物学的におとなしい¹⁾、「悪性度が低い」とする報告が多くあり、他の年齢層に比べホルモンのレセプター陽性例が多く、HER2陽性例が少ない傾向があります^{2),3)}。しかし、病期別比較では若年者と生存率は同等とする報告もみられる⁴⁾ので、高齢者乳がんの「生物学的特性」を解釈するには注意を要します。他の年齢層と臨床症状の違いはありませんが、マンモグラフィ検査の受診率が低いことや受診が遅れがちなため、非浸潤がんの発見率が有意に低い傾向にあります^{1),6)}。

70歳以上の乳がん症例における重複がんの発生頻度は8.1%であり、高齢になるにつれ、乳がん以外の原因で死亡するリスクはより

小笠原クリニック札幌病院
附属外来プラザ院長

田口和典氏

日本乳癌学会乳腺指導医・
乳腺専門医



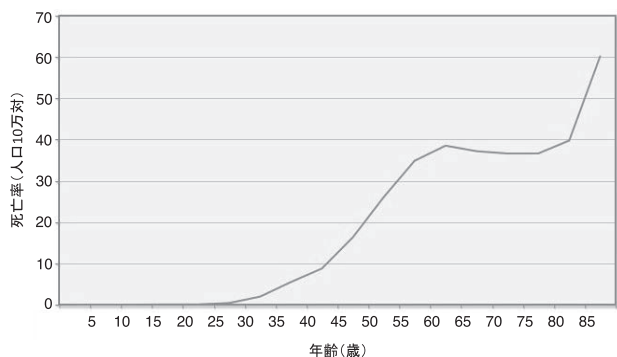


図1 年齢別乳がん死亡率 (2014年)
資料：国立がん研究センターがん対策情報センター

高くなり、生存率に影響を及ぼす他疾患の合併率も増加します⁷⁾。70歳未満の年齢層の乳がん治療は、各種臨床試験結果の分析により発展してきました。しかし、高齢者では他臓器がんの既往が多いことや合併症が多いこともあり、臨床試験の除外基準にしばしば抵触するため、高齢者乳がん治療に関する大規模臨床試験はいまだに行われていません。このように高齢者乳がん治療の取り扱いについては、現在も大きな課題です。

【*重複がん】異なる臓器に異なるがんが発生することを重複がんという。たとえば、「乳がんの患者に大腸がんが見つかった」、「子宮がんの患者に乳がんが見つかった」

た「場合など、どちらのがんも転移ではなく、原発がんが別個に他臓器に発生した場合を重複がんと呼ぶ。

◆高齢者原発性乳がんの治療

日本人女性の乳がん死亡率のピークは以前と同様に55〜64歳にあるものの、最近の特徴として70歳を過ぎると再び乳がん死亡率が上昇していることから¹⁾、高齢者乳がん治療の確立が急務とされています。しかし、高齢者乳がんでは多くの基礎疾患を有する場合もあり、画一化した治療だけでは対処しがたいこともありま

す。高齢者乳がん治療に際しては、単純に年齢だけにとらわれずに個人差が大きいことを認識して、余命、臓器予備能はもちろん患者さん自身の考えや社会的支援を十分考慮した個別的なアプローチが必要です。

I. 手術療法

高齢者乳がんではホルモンレセプター陽性例が多いため、手術を行わずにホルモン療法単独で奏効したとする報告もありますが、ホルモン療法単独で奏効した症例の約60%は腫瘍の再増悪を認めて結局外科治療が必要になります⁸⁾。70歳以上の高齢者乳がんに関する

ランダム化比較試験⁹⁾でもホルモン療法単独では長期の局所制御率が不良であることを示しており、局所進行するにつれ、ますます加齢がすすみ併存疾患も増加する可能性があることを考えると、余命が2年以上望める場合にはホルモン療法単独の治療は行なうべきでないといわれています¹¹⁾。ただし、上記の報告やランダム化比較試験のほとんどはタモキシフェンによるホルモン療法であるため、今後、より抗腫瘍効果の高いアロマターゼ阻害剤による単独治療については検証が必要です。

乳がん手術は基本的には低侵襲手術であり、術後合併症の頻度も低く、乳がん手術に伴う手術死亡および在院死は高齢者においてもほとんどありません¹²⁾。さらに、手術時期が遅れることで、手術の障害になる併存疾患を発症することも懸念されるので、患者が手術のリスクを著明に上昇させる重篤な合併症をもっていなければ、年齢を理由に手術を避けるべきではありません。

乳房温存手術の適応については、基本的に他の年齢層と同様(本誌2014年10月号「乳がんの理解を深めるために④乳がんの手術前編」参照)でありここでは

割愛しますが、温存手術により上肢の運動機能が良好に保たれることは、美容的な側面以上に高齢者の術後QOL確保に有用です。高齢患者は若年者と同様に、乳房や局所の照射に耐えられることも示されているので、放射線治療の禁忌となるような合併症のない健康な高齢患者には、温存術後に乳房照射を行います¹³⁾。

乳がんの手術において、最も侵襲の大きな操作は、腋窩リンパ節郭清です。腋窩リンパ節郭清の意義はStagingと局所コントロールにありますが、これにより術後のリンパ浮腫、seroma、上肢の運動機能障害が発生し、高齢者のQOLが著しく低下することもあります。したがって、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性高齢者乳がん症例では腋窩郭清省略やセンチネルリンパ節生検などの低侵襲操作を考慮すべきです¹⁰⁾。

II. 薬物療法

乳がんの薬物療法は長期にわたるため、投与開始時のみならず投与中も生存期間に影響するような併存疾患が新たに出現していないか、加齢による臓器機能低下がすすみ初期には認めなかった副作用が出現していないか十分に留意する必要があります。

a. ホルモン療法

ホルモンレセプター陽性の高齢者乳がんにはタモキシフェンやアロマトーゼ阻害剤が有効です。閉経後乳がん患者さんを対象にした臨床試験によれば、高齢者でもアロマトーゼ阻害剤がタモキシフェンよりも有効であることが示されているので、一般にアロマトーゼ阻害剤が高齢者ホルモン療法の第一選択になります¹⁵⁾。

副作用の比較的軽微とされるホルモン療法ですが、タモキシフェン使用時には血栓症の発現に注意すべきです。特にADL (activities of daily living：日常生活動作) 低下時には血栓症の頻度が高まります。また、55歳以上女性では、タモキシフェンによる子宮内膜がんの発生頻度が高まる¹⁶⁾ことが報告されているので、注意が必要です。高齢者にアロマトーゼ阻害剤を使用する場合は骨粗鬆症やそれに伴う脆弱性骨折などの骨関連事象には特に気をつけます。投与前、投与中の骨密度測定を定期的に行ない、必要に応じて骨粗鬆症の予防・治療を目的にビスフォスフォネートやデノスマブを併用します。

b. 化学療法

高齢者ではホルモンレセプター陽性率が高いこと、合併症を有し

ている割合が高いこと、臓器の予

備力が低下していること、70歳以上の高齢者に対する大規模臨床試験はいまだに行われておらず術後化学療法のデータはほとんどないことから、化学療法を控えてより副作用の少ないホルモン療法が行われる場合が多くみられます。高齢者でもホルモンレセプター陰性の場合には化学療法の適応となりますが、50〜69歳と70歳以上の2群において術後薬物療法の内容を比較した研究によれば、化学療法を受けた患者の割合については50〜69歳の群が13・9%、70歳以上の群では12%であり、化学療法を受けた70歳以上の高齢者は明らかに低率でした¹⁷⁾。このように高齢者乳がんでは必要十分な化学療法が行われない傾向にあります。しかし、70歳以上であっても併存疾患がなく、満足できるPSと臓器機能が保たれて十分な余命が期待できる乳がん患者さんがハイリスクの範疇に入った場合には化学療法が考慮されます。ただし、高齢者の化学療法施行中には、軽微な副作用も見逃さぬよう特に嚴重なフォローが必要なことはいまでもありません。

c. 分子標的療法

トラスツズマブはHER2タン

パク過剰発現を認める乳がん細胞のみを標的とするので、正常細胞が障害を受けることも少なく抗がん剤に比べ有害事象が軽いので高齢者にとっても有用な薬剤です。トラスツズマブを使用する場合には、一般に化学療法を併用しますが、高齢のために化学療法を安全に行うことが難しいような場合には、トラスツズマブ単独投与が行われることもあります。また、トラスツズマブはホルモン療法との併用も可能です。

HER2は心筋にも存在し、HER2シグナル伝達は心筋細胞障害の修復に関与しています。このためトラスツズマブ投与によりHER2シグナル伝達が阻害され、心筋細胞が障害を受ける可能性があります¹⁸⁾。したがって、治療期間中は心臓エコー等による適切な心機能モニタリングが必須です。

◆高齢者再発・転移乳がんの治療

高齢者再発・転移乳がんの治療目的は、他の年齢層と同様「根治ではなく症状緩和を保った生命予後の延長」です。臓器機能と併存症の有無を考慮して治療法を決定するのは、原発性乳がん補助薬物療法選択の場合と同様ですが、高齢者では治療によるQOL低下が

起きぬよう特に注意すべきです。

再発・転移乳がんの治療方針決定については、ホルトバギーのアルゴリズム¹⁹⁾やNCCNガイドライン乳癌編²⁰⁾が参考になります。すなわち、ホルモンレセプター陽性かつ生命を脅かす転移がなければホルモン療法を優先し、ホルモンレセプター陰性、または生命を脅かす転移があればホルモン療法以外の薬物療法を行なうという概念です。しかし、どのような薬物療法を行なうにしても、高齢者乳がんではQOL確保が最重要です。

化学療法を選択する場合には、ピノレルビン(商品名ナベルピン)や経口抗がん剤カペシタビン(商品名ゼロダ)などは他の抗がん剤に比べ副作用も軽度で、認容性が高いので高齢者転移性乳がんにおいても投与しやすい薬剤です¹⁴⁾。

おわりに

高齢者の乳がんであっても、治療の基本は他の年齢層と同様です。患者の有する臓器機能と併存症を客観的に評価すれば標準治療が可能なことも多く、高齢者という先入観にとらわれずに治療法を選択します。ただし、身体機能評価を定期的に行い、QOLが低下しない治療を心がけるべきです。

【参考文献】

- 1) がん登録・統計2014年版, 国立がん研究センターがん対策情報センター, 東京, 2015
- 2) 森田翠, 福田賢一郎, 中島 晋, 他: 当院における高齢者乳癌の臨床病理学的検討. 京府医大誌 124(11), 751-757, 2015
- 3) 本間尚子, 新井富生, 田久保海誉: 高齢者乳癌の臨床病理学的特徴. 乳癌の臨床 27(3), 277-282, 2012
- 4) Diab SG, Elledge RM, Clark GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 92: 550-556, 2000
- 5) Yancik R.: Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. Cancer 80: 1273-1283, 1997
- 6) Kimmick G, Muss HB: Breast cancer in older patients. Semin Oncol 31: 234-248, 2004
- 7) 内田 賢, 山下晃徳: 乳癌の診断と治療. 高齢者乳癌. 日本臨床58: 556-570, 2000
- 8) Kimmick GG, Muss HB. Breast cancer in older women. En: Harris JR. Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds.). Disease of the Breast. 2a ed. Philadelphia. Lippincot Williams & ilkins 2000, p945-954
- 9) Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, et al: EORTC. Treatment of operable breast cancer in the elderly; a randomized clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. Eur J Cancer 39: 309-316, 2003
- 10) Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al: EORTC. Italian Cooperative Group GRETA. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 14: 414-420, 2003
- 11) Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM: Neoadjuvant use of hormone therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. Oncologist 11: 1081-1088, 2006
- 12) Chatzidaki P, Mellos C, Briese V, Mylonas I: Perioperative complications of breast cancer surgery in elderly women (≥ 80 years). Ann Surg Oncol. 18(4): 923-931, 2011
- 13) Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, et al.: Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older woman. J Natl Cancer Inst 88: 716-726, 1996
- 14) 田口和典: 高齢者乳癌の治療. 745頁~751頁 (戸井雅和編, みんなに役立つ乳癌の基礎と臨床, 医薬ジャーナル, 東京) 2009
- 15) Howell A, Cuzick J, Baum M, et al.: ATAC Trialists' Group.: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 365: 60-62, 2005
- 16) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al.: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. Lancet 378: 771-784, 2011
- 17) Herbert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, et al. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. Cancer 85, 1104-1113, 1999
- 18) Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. Nat Med 8: 459-465, 2002
- 19) Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. N Engl J Med 339: 974-984, 1988
- 20) NCCN (National Comprehensive Cancer-Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology version3. 2015 Breast Cancer (日本語版). <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/japanese/breast.pdf>