

表1 痛みの分類

	痛みの性状	代表例	治療
体性痛	持続的な局所の疼痛	骨痛、術後創痛 蜂窩織炎	NSAIDs オピオイド
内臓痛	持続的な鈍痛 放散痛、随伴症状	膵癌、転移性肝癌 胃潰瘍	オピオイド (NSAIDs)
神経因性疼痛	神経支配領域の知覚異常 電撃痛	仙骨症候群 帯状疱疹後神経痛	オピオイド 鎮痛補助薬

いことに留意しておく必要がある。

### ①体性痛 somatic pain

体性痛は組織の直接の障害が原因であり、局所の圧痛を伴い非常に限局した最も多いタイプの痛みである。持続的に「うずく痛み」「ずきずきする痛み」などと表現され、骨転移、術後の創部痛などがその代表例である。

体性痛には特に NSAIDs が有効であり、オピオイドと併用することで良好な疼痛緩和をはかることができる。

### ②内臓痛 visceral pain

内臓痛は腫瘍の臓器浸潤、臓器の圧迫、拡張、伸展などが原因であり、2番目に多いタイプの痛みである。局所の圧痛を伴い、放散痛や嘔気、嘔吐、発汗などを随伴することもある。疼痛の部位ははっきりせず、「深く・締めつけられるような痛み」「圧迫されるような痛み」のように表現され、転移性肝癌や膵癌などがその代表例である。

治療は NSAIDs とオピオイドが中心となるが、体性痛に比し NSAIDs が有効でないことが多い。

### ③神経因性疼痛 neuropathic pain

神経因性疼痛は、末梢神経や中枢神経への腫瘍の浸潤、圧迫などが原因である。損傷された神経の支配領域に一致して知覚異常を認め、「持続する鈍い痛み」「焼けるような痛み」「電気が走るような痛み」などと表現される。代表例としては直腸癌に伴う仙骨症候

群やビンクリスチンなど抗癌剤治療や放射線治療に伴う末梢神経障害などが挙げられる。

神経因性疼痛はオピオイドにも反応するが、体性痛や内臓痛に比し鎮痛効果が劣り、鎮痛補助薬の使用が必要となることも多い。

### 血液検査

合併している腎機能、肝機能、電解質異常などの有無をかならず確認する。

腎不全の場合モルヒネの活性代謝産物 M6G が蓄積してしまい、せん妄などのモルヒネの副作用が出現しやすいためオキシコドンやフェンタニルなどの使用が検討される。

また、高カルシウム血症に対してはビスフォスフォネート製剤が有効であり、特に乳癌の骨転移と多発性骨髄腫による骨痛に対しては有効性が証明されている。

### 単純X線

簡便な検査であり有用である。胸部・腹部単純X線は胸腔内、腹腔内への腫瘍の伸展を確認するうえでまず行われるべき検査である。また骨転移に関しては骨吸収像を呈することが多いが、前立腺癌などでは骨形成像を呈する。

### CT

CTは腫瘍の大きさ、周囲臓器への浸潤や早期の骨変化をみるうえで非常に有用であ

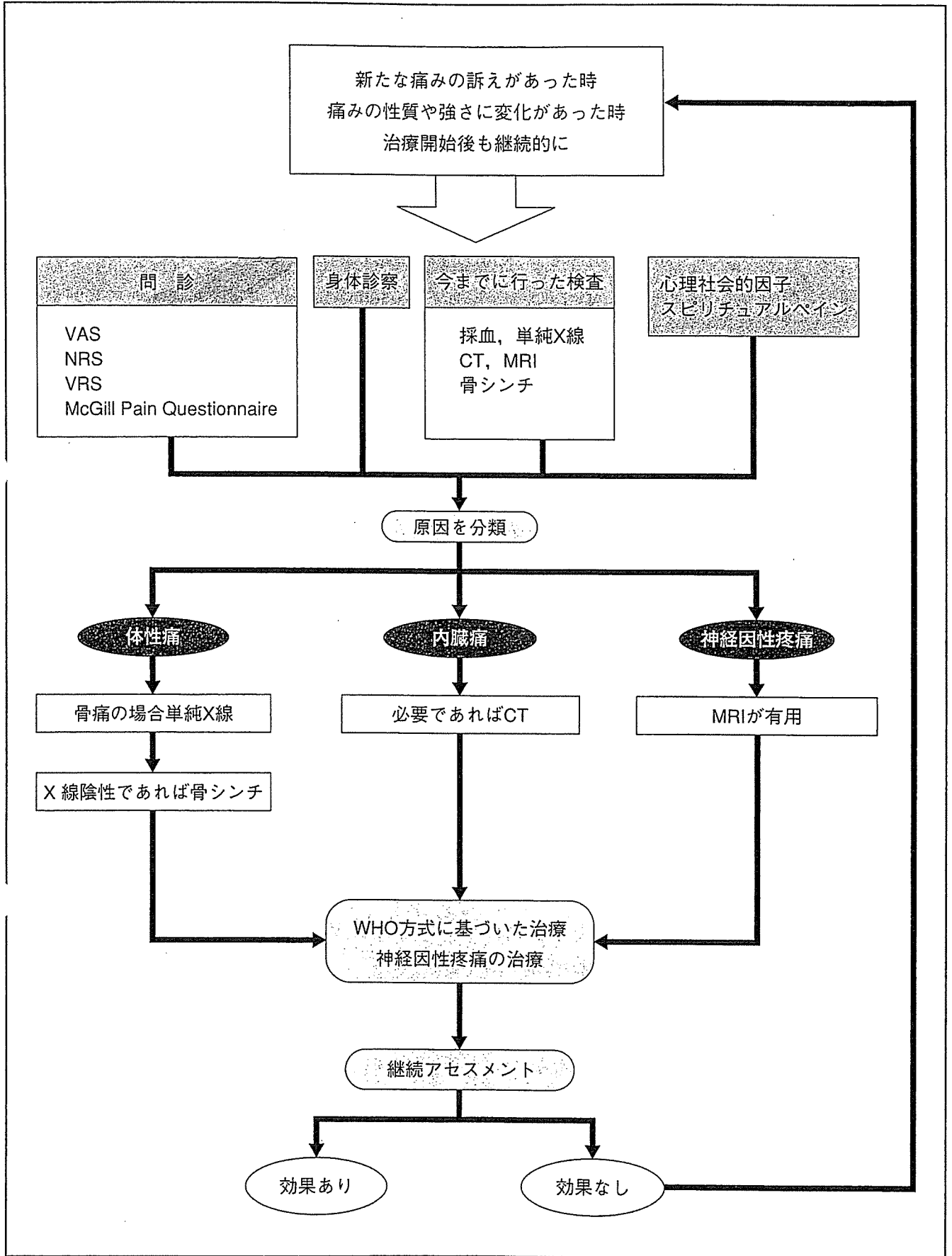


図1 疼痛緩和のフローチャート

る。筆者は常にCT画像と患者の訴え身体所見を照らし合わせて、痛みをはじめ種々の症状に対応しているが、習熟すると画像を見ただけで痛みの部位や強さを想定できるようになり、習慣づけると非常に有益であると考えている。また腹腔神経叢ブロックなど神経ブロックの位置を決定するうえでも用いられている。

## MRI

MRIは特に椎骨への転移に伴う脊髄や神経根への圧排、浸潤をみるうえで有用である。また脳転移やリンパ節転移の評価などにも用いる。

## 骨シンチグラフィ

骨シンチグラフィでは疼痛などの自覚症状の発現前や単純X線での変化が認められるよりも早期に骨転移を検出することが可能であり、一度に全身骨が検索できるためスクリーニングとして有用である。特に長幹骨の評価を行うことで、骨折を起こす前に髄内釘などの使用により外科的に骨折を予防することも可能となる。

## 緩和医療における検査の特殊性

緩和医療における検査を行う場合は、医学的適応を検討したあとに、患者の予後と家族の意志を考慮して必要最小限の検査を選ぶ必要がある。例えば肺癌、癌性リンパ管炎で予後数日と予測される患者の突然の腰痛と下肢麻痺に対してMRIを施行することは症状コントロールへの有用性、患者の負担などを考慮され行われるべきではない。

そのような理由で緩和医療において予後予

測は重要であるが、予後予測に関しては様々なスケールが開発されており、最後にその代表的なものを紹介する。J-POS, PPI, PaPなどのスケールがある。それぞれのスケールはPerformance Status, 浮腫の有無, 経口摂取量, 呼吸困難の有無, せん妄の有無, リンパ球数, 胸水の有無などの項目を点数化し予後を予測するスケールであり、これらを利用して可能な限り正確に予後を予測することが望まれる。

## 文 献

- 1) Doyle D, Hanks G, Cherny N et al : Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press, pp 288-316, 2003
- 2) 日本緩和医療学会 がん疼痛治療ガイドライン作成委員会 : がん疼痛治療ガイドライン. 真興交易医書出版部, pp 12-25, 2000
- 3) Carlsson AM : Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. Pain 16(1) : 87-101, 1983
- 4) Paice JA, Cohen FL : Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. Cancer Nurs 20(2) : 88-93, 1997
- 5) Wikie DJ, Savedra MC, Holzemer WL et al : Use of the McGill Pain Questionnaire to measure pain : A meta-analysis. Nurs Res 39 : 36-41, 1990
- 6) Morita T, Tsunoda J, Inoue S et al : The Palliative Prognostic Index : a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. Support Care Cancer 7 : 128-133, 1999
- 7) Maltoni M, Nanni O, Pirovano M et al : Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. J Pain Symptom Manage 17(4) : 240-247, 1999

## 乳がんの標準的薬物治療の普及を目指して

—厚生労働省科学研究費補助金による科学的根拠に基づくガイドライン—

佐伯俊昭 高嶋成光

要旨 本邦での乳がん治癒率を向上させるためには、検診・診断・手術・薬物療法・放射線療法に関する専門診療科の効率的な協力と、正しい情報の公開が必要である。厚生労働省科学研究費による「乳がん診療ガイドライン」作成のための研究班（高嶋成光班長）が研究報告書を提出した。続いて乳癌学会が学会としてのガイドライン作成に着手している。日本人女性の乳がん罹患率は、増加する傾向にある。乳がんの診療を全国的規模で標準化することが急務である。とくに薬物療法の標準化は大切であり、乳がんの薬物療法について最新の臨床試験のレビューを行った。標準的薬物療法レジメンは、アントラサイクリンを含む補助化学療法が、CMFより健存率、生存率で有意に優れていた。補助内分泌療法の有用性は、健存率、生存率ともに有用性が示されている。転移性乳がんの治療目的は治癒ではなく症状緩和による延命である。内分泌感受性があり、多発の肝臓転移、肺転移がなくPSの良い症例には内分泌療法が優先される。転移性乳がんに対する化学療法の1次治療薬としてはアントラサイクリンを含む多剤併用療法が推奨されている。2次治療薬はタキサンである。3次治療薬はカペシタビン・ビンORELビンなどが使用されるが、緩和医療群との生存期間の比較が大切である。Her2陽性乳がんには、トラスツズマブが有効である。

(キーワード: 乳がん, 診療ガイドライン, 化学療法, 内分泌療法)

AIMING TO ESTABLISH STANDARD BREAST CANCER TREATMENT  
: EBM GUIDELINE FOR BREAST CANCER TREATMENT  
SPONSORED BY MINISTRY OF HEALTH, LABOUR, AND WELFARE

Toshiaki SAEKI and Shigemitsu TAKASHIMA

Abstract To improve the survival rate of Japanese breast cancer patients, a multidisciplinary strategy for breast cancer treatment is needed. A research group sponsored by MHWL Japan published EBM Guideline for Breast cancer treatment recently.

In the future, based on this report, Japanese society of breast cancer is planning a new guideline for breast cancer. We summarized the recent topics of breast cancer treatment based on EBM. In adjuvant setting, anthracyclines containing regimens brought significantly higher survival than CMF. In addition, endocrine therapy contributed to survival improvement. In metastatic setting, anthracyclines containing regimens must be recommended as the first choice, and taxanes may be the second choice. Third line chemotherapy has not been decided by EBM; commonly capecitabine and vinorelbine were used. For HER2 positive breast cancer, Trastuzumab may be useful.

(Key Words: breast cancer, guideline, chemotherapy, endocrine therapy)

全国の国立病院・国立療養所における乳がん診療の技術的質の向上により、本邦での乳がん治癒率を向上させることは可能である。具体的には検診・診断・手術・薬

物療法・放射線療法に関する専門診療科の効率的な協力と、正しい情報の公開が必要である。診療ガイドラインはその目的のために作成されるものであり、診療そのも

国立病院四国がんセンター（現：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター）National Shikoku Cancer Center 臨床研究部・外科

Address for reprints: Toshiaki Saeki, Department of Clinical Research & Surgery, National Shikoku Cancer Center, 13 Horinouchi, Matsuyama, Ehime 790-0007 JAPAN

Received October 8, 2003

Accepted December 19, 2003

のを拘束するものではない。このような立場から、日本乳癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会がガイドライン作成を現在行っているが、乳がん診療ガイドライン作成のための研究班（高嶋成光班長）が新たに発足し、平成15年4月には研究報告書として厚生労働省に提出した<sup>1)</sup>。現在、乳癌学会が学会としてのガイドライン作成に着手している。ここでは、ガイドラインに則って最近の乳がん薬物療法を中心に解説する。

### ガイドラインの紹介

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」であり、国際的に標準的な方法として考えられている「証拠・根拠に基づいた医療：EBM」の手順に則って作成する<sup>2)</sup>。基本的に医師用と患者用のガイドラインを作成することが望ましいが、現時点では医師用のガイドラインのみ作成された。内容は、予防から疫学、診断、薬物療法、外科療法、放射線療法を網羅した。まず乳癌診療に関する疑問点（リサーチクエスチョン）を明確化し、各疑問点について文献を検索し、文献を選別した後に解析を行いエビデンス評価をした。さらに、エビデンスから得られる推奨の強さを勧告し、ガイドラインとしてまとめた<sup>3)</sup>。

### 日本の乳がんの現状

日本人女性の乳がん罹患率は、1996年の統計では10万対の粗罹患率は45.9%であり、2015年には推計患者数は48,163人まで増加する傾向にある<sup>4)</sup>。つまり女性の固形がんでは結腸がんについて第2位となる。年齢別の罹患率は、45歳以降にピークがあり、70歳以降にもピークを認める米国などと大きく異なる。1998年における年間死亡者数は8,589人で、胃がん、肺がん、結腸がん、肝がんについて第5位である。近年の本邦では閉経後50歳以降の女性の罹患率が増加する傾向が報告されている。日本女性の内分泌環境の変化が原因と考えられる。家族歴も重要である。1親等に乳がん患者が発症すると相対危険率は増加する。多くの場合は家族歴に乳がん患者はいないが、5-10%の若年発症の患者でBRCA1, BRCA2, p53に変異があり、またPTENなどにも併存して乳がんの報告がある<sup>5) 6)</sup>。当院でも家族性腫瘍相談室を立ち上げて患者およびその家族に対する遺伝情報の提供と遺伝相談を開始している。米国では乳がん発症高危険群に対して予防的薬物療法も試みられている。タモキシフェン(TAM)は高危険群(乳腺の生検の既往があり、非浸潤性小葉がん、異型乳管上皮の診断を受けた患者、ある

いは明らかな家族性乳がんでない乳がん家系)を有する患者にのみ適用する<sup>7)</sup>。TAM 20mg/day 5年間の予防投与が子宮がん、血栓などの発症率を上昇させることを考えると安全であるという結論は現時点では導かれない。

### 乳がん薬物療法の役割

乳がんの治療は、原発性乳がんでは治癒を目的に、転移性乳がんでは緩和医療を目的に行う<sup>8)</sup>。外科的手術法は、温存療法が標準的になりつつあり、治癒を向上させる新しい手術法の開発は近年では認められていない<sup>9)</sup>。縮小手術、あるいは美容的に優れる内視鏡下手術、センチネルリンパ節生検の導入などが行われているが、いずれもQOLの観点から開発された外科治療法である。しかし、治癒率の向上を目指すために、乳がんでは薬物療法の開発が重要であり、わが国でも従来の経口抗がん剤が汎用された時代から、注射剤(CMF, CAFなど)中心の補助化学療法が発達してきている<sup>10)</sup>。最近の乳がん化学療法における注目点は、新規抗がん剤タキサン、あるいは分子標的薬剤ハーセプチンの至適使用法である<sup>11)</sup>。内分泌療法感受性症例(ER陽性あるいはPgR陽性)には原則として内分泌療法あるいは化学内分泌療法を、非感受性症例には化学療法単独治療を行う。

### 術後補助化学療法

#### ・標準的薬物療法レジメン

1) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group) のメタアナリシスではアントラサイクリンを含む補助化学療法が、CMFより健存率、生存率で有意に優れていた<sup>12)</sup>。リンパ節転移陽性の原発性乳がんを対象にしたCALGB8541試験は、CAFの低用量(300/30/300 mg/m<sup>2</sup>)と中等用量(400/40/400 mg/m<sup>2</sup>)、さらに高用量(600/60/600 mg/m<sup>2</sup>)の無作為化比較試験であり、中等用量(400/40/400 mg/m<sup>2</sup>)と高用量(600/60/600 mg/m<sup>2</sup>)に比較し、低用量治療群の再発症例が有意に多く、CAFの標準的用量は中等用量(400/40/400 mg/m<sup>2</sup>)以上とされた<sup>13)</sup>。したがって、ACあるいはCAFの米における標準的用量は(60/600あるいは600/60/600 mg/m<sup>2</sup>)である。エピルピシン(EP)を含むレジメンも多く報告されている。カナダのグループはCPA 75 mg/m<sup>2</sup> po day 1-14+EPI 60 mg/m<sup>2</sup> day 1&8+5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> day 1&8を28日間隔で投与するCanadian CEFを報告した<sup>14)</sup>。本邦ではCEF(500 mg/m<sup>2</sup>+60 mg/m<sup>2</sup>+500 mg/m<sup>2</sup> day 1 q4wks)とCMFの比較試験が行われ、追跡調査中である。この試験のEPIのdose

intensity (用量強度)は Canadian CEF の半量 (15 mg /m<sup>2</sup>/week) である。フランスでは FEC 50 vs FEC 100 の比較試験が行われ、健存率、生存率で FEC 100 が有意に優れ、さらに毒性面でも耐用性が示され FEC 100 を標準的としている<sup>15)</sup>。治療期間については、AC, EC は 4 サイクルを、CAF, CEF は 6 サイクルを標準的としており、至適サイクル数は 4-6 サイクルである (National Institutes of Health Consensus. Statement on the adjuvant therapy of breast cancer. <http://adp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114-statement.htm> 参照)。補助療法でのタキサンとの有用性については検討中である。北米の多施設共同で行われた臨床試験 NSABP B-28 の中間解析では Paclitaxel の追加効果を認めている。パクリタキセルとならんでドセタキセルでも補助療法での有用性が示されており、タキサンを補助療法に追加する意義が再び注目されている<sup>16)</sup>。NIH 2000 では実地医療でパクリタキセルあるいはドセタキセルを補助療法に用いることは推奨するほどの証拠はまだ不十分としている。

#### ・経口フッ化ピリミジン系薬剤

本邦で汎用されている補助化学療法薬として経口フッ化ピリミジン系薬剤がある。補助療法での有効性についての臨床試験は ACETBC (Adjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer) の結果がある<sup>17)</sup>。症例が比較的少なく不完全例が多いこと、メタアナリシスに用いた個々の臨床試験の質が比較的低いことなどに問題がある。

#### 術後補助内分泌療法

補助内分泌療法 (主としてタモキシフェン) の有用性は、EBCTCG のメタアナリシスの解析で健存率、生存率ともに有用性が示されている<sup>18)</sup>。NSABP B-23 では ER 陰性群に対する TAM の投与で健存率が TAM 非投与 (Placebo) 群より悪い傾向にあり、ER 陰性症例に対する TAM の投与は慎重に行う必要がある<sup>19)</sup>。PgR については、陽性群では ER 陽性よりはやや劣るものの、内分泌療法に対する感受性は高く、ER 陰性でも PgR 陽性症例は内分泌療法の適応としている。内分泌感受性症例 (ER 陽性あるいは PgR 陽性例) のみに強く推奨される。ER 陰性かつ PgR 陰性例に対しては、TAM は推奨されない。投与期間は、EBCTCG の解析で 2 年間、5 年間、10 年間の比較をしており、2 年間より 5 年、10 年が有意に健存率、生存率ともに改善していた。

#### ・卵巣機能抑制 (廃絶)

閉経前乳がん患者に対する内分泌療法として卵巣機能抑制は有用である。近年 LH-RH agonist (luteinizing-

releasing hormone agonist) による内科的卵巣機能抑制が、外科的・放射線科的治療より汎用される。閉経前・ER 陽性症例に対する補助療法としての卵巣機能廃絶は健存率、生存率を改善している。転移性乳がんでは卵巣摘出と LH-RH agonist の比較試験が行われ、生存期間に差は認めていない。卵巣機能抑制の方法は患者の選択による。

化学療法との比較あるいは化学療法単独と化学療法 + LH-RH agonist (主として Goserelin) の比較では、閉経前乳がん内で内分泌感受性症例には LH-RH agonist は有効であるとした。ただし、内分泌単独療法は化学療法と同等に健存率、生存率を改善すると考えられており、化学療法より優れているとする判断はなされていない<sup>20)</sup>。

#### ・アロマターゼ阻害剤

閉経後乳がん補助療法におけるアロマターゼ阻害剤の有用性は現在進行中の多くの臨床試験の結果を待つべきである。ATAC 試験では、閉経後・内分泌感受性症例に対し、標準的化学療法を行った後 (化学療法の適応のない症例では不要)、TAM vs. TAM+アナストロゾール vs. アナストロゾールの 3 群比較を行い、約 3 年の経過観察期間における中間解析では RFS でアナストロゾール単独群がもっとも有効であった。中間解析であることから日常診療では TAM が未だ標準的である。しかし、TAM による有害事象により TAM を早期に中止するような症例にはアリミデックスを使用することは問題ないとする。TAM+アリミデックスの併用は行うべきでない<sup>21)</sup>。

#### 転移性乳がん (進行・再発乳がん) の治療戦略

転移性乳がんの治療目的は治癒ではなく症状緩和による延命である<sup>22)</sup>。内分泌感受性の有無、生命予後の観点から治療を選択する。内分泌感受性があり、多発の肝臓転移、肺転移がなく PS の良い症例には内分泌療法が優先される。ただし、内分泌感受性があっても生命予後が不良と考えられる症例には化学療法が優先されることもある。

#### 転移性乳がん化学療法

転移性乳がんに対する 1 次治療薬としてはアントラサイクリンを含む多剤併用療法が推奨されている。2 次治療薬はタキサンである。3 次治療薬はカペシタビン・ビンレルビンなどが使用されるが、緩和医療群との生存期間の比較が大切である<sup>23)</sup>。Her2 陽性乳がんには、トラズズマブが有効である<sup>24)</sup>。

### 転移性乳がんの内分泌療法

転移性乳がんへの内分泌療法の適応は、原発巣あるいは転移巣のホルモン受容体発現の有無で決定する。しかしながら、内分泌感受性があっても内臓転移などがある場合は必ずしも内分泌療法は先行しない。ただし、骨転移は内分泌療法に感受性が高く骨単独転移には先行されることが多い。この際放射線療法との併用も有効である。

#### ・抗エストロゲン剤

内分泌療法剤は、閉経後では抗エストロゲン剤が第1選択剤である<sup>25)</sup>。第II相試験では内分泌感受性のある症例には40%以上の奏効率が得られている。

#### ・アロマターゼ阻害剤

第3世代のアロマターゼ阻害剤の有用性は、第1世代アロマターゼ阻害剤との比較試験結果に基づき、標準的2次内分泌療法として確立された。アナストロゾール1 mg/day, 10 mg/dayとプロゲステロン剤である酢酸メゲステロール160 mg/dayを比較し、主評価項目は無増悪期間と奏効率であった<sup>26)</sup>。レトロゾール2.5 mg/dayと0.5 mg/day, そして酢酸メゲステロール160 mg/dayの3群間の無作為化比較試験を行った<sup>27)</sup>。エキサメスタンは第3世代で唯一ステロイド骨格を有するアロマターゼ阻害剤である<sup>28)</sup>。いずれのアロマターゼ阻害剤も、酢酸メゲステロールより臨床効果が優れており、有害事象も少なかった。

進行乳がんにおける1次治療としての標準薬剤は抗エストロゲン剤 (TAM) であった。しかし、閉経後乳癌には3世代アロマターゼ阻害剤も十分有効である可能性が示唆され、大規模な無作為化比較試験が欧米を中心に行われた<sup>30)</sup>。内分泌感受性あるいは不明例の進行・再発乳癌に対する1次治療として無作為にアナストロゾール1 mg/dayまたはタモキシフェン20 mg/dayの2群に分け主評価項目を無増悪期間、奏効率と安全性に設定し行われた。無増悪期間では有意にアナストロゾールが優れていた。奏効率はアナストロゾールが21.1%と高い傾向にあったが有意差は認めらなかった。

#### ・分子標的薬剤 (トラスツズマブ)

HER2/neu 陽性転移性乳がんを対象とした第III相試験としてトラスツズマブ+AC (アントラサイクリン+サイクロフォスファミド), トラスツズマブ+パクリタキセル, AC, パクリタキセルの4群無作為化比較試験が行われ、奏効率および Time to disease progression (TTP) において化学療法単独群より化学療法剤+トラスツズマブ併用群が優れていた<sup>31)</sup>。さらに1年生存率でも併用群が化学療法単独より優れていた。トラスツズマ

ブの心毒性の原因については不明な点が多い。単剤での心毒性は前治療などの問題から正確に評価されていないが、抗がん剤との併用ではドキソルビシン以外の薬剤とは余り重篤な心毒性の報告はない。現時点ではタキサン・ビノレルビンなどのアントラサイクリンでない薬剤との併用が安全である<sup>32)</sup>。

### おわりに

米国、英国では最近、乳がん死亡率は低下傾向を示し、EBMに基づいた医療の実践の効果が示されている。乳がん死亡率を低下させるためには、1次予防、2次予防も重要であるが、原発性乳がんの治癒率を向上させることが現時点では重要な課題である。本邦の乳がん死亡率は現在でも増加傾向にあり、日本と海外の実地治療との差が原因となっている可能性も指摘されている。全国に展開する国立病院・国立療養所でも多くの乳がん患者の診療を行っているが、乳がん専門医が勤務している施設は少ない。当院のようながんセンターでは、がん診療を行う環境が他施設より整ってはいるものの、少ない人員で多くの患者に対応しているのが現状である。全国の国立病院・国立療養所において質の高い乳がん診療を行うために、国立がんセンターを始めわれわれ地方がんセンターも協力体制を強化してゆきたい。独立行政法人化を目の前にして、国立施設での医療環境はめまぐるしく変化するが、これまでのネットワークを生かして、質の高い効率の好い乳がん診療を目指す気持ちが大切と考える。

### 文 献

- 1) 高嶋成光ほか：科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン作成に関する研究—研究報告書, 2003
- 2) 佐伯俊昭, 高嶋成光, 高塚雄一：乳癌診療ガイドライン. 血腫瘍 44 : 345-347, 2002
- 3) Evidence-based medicine Working Group : Evidence-based Medicine, A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 268 : 2420-2425, 1992
- 4) がんの統計編集委員会, がんの統計 '01, 財団法人がん研究振興財団, 東京, 2001
- 5) Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al : Location of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 265 : 2088, 1994
- 6) Li FP, Fraumeni JF : Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms : familial syndrome? Ann Intern Med 71 : 747, 1969

- 7) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al : Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 90 : 1371-1388, 1998
- 8) 佐伯俊昭 : 乳癌化学療法におけるEBM. *EBMジャーナル* 6 : 764-771, 2001
- 9) 高嶋成光, 佐伯俊昭, 大住省三 : コンピューターネットワークによる乳がんの診療の現状, 乳がんの診断と治療, 真興交易医書, 東京, p.260-270, 1999
- 10) 高嶋成光, 佐伯俊昭 : 最新のがん化学療法—乳がん, 化療の領域 19 : 167-173, 2003
- 11) 佐伯俊昭, 高嶋成光 : Trastuzumab. *癌と化療* 30 : 1094-1099, 2003
- 12) Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 339 : 71-85, 1992
- 13) Wood W, Budman D, Korzun A et al : Dose and dose intensity trial of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330 : 1253-1259, 1994
- 14) Levine MN, Bramwell VH, Prichard PI et al : Randomized trial of intensive cyclophosphamide, Epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 16 : 2651-2658, 1998
- 15) Bonnetterre J, Roche H, Bremond A et al : Results of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 vs FEC 100 in high risk node-positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17 : 124aabstract 473, 1998
- 16) Momounas J, Bryant B, Lembersky BC et al : Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : Results for NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol*, abstract#12, 2003
- 17) Abe O : The role of chemoendocrine agents in postoperative adjuvant therapy for breast cancer : meta-analysis of the 1st collaborative studies of postoperative adjuvant chemotherapy for breast cancer (ACETBC). *Breast Cancer* 1 : 1-9, 1994
- 18) Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group : Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. *Lancet* 351 : 1451-1467, 1998
- 19) Fisher B, Anderson N, Wolmark E et al : Chemotherapy with or without tamoxifen for patients with ER negative breast cancer and negative nodes : Results from NSABP B23. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19 : 72a, abstract277, 2000
- 20) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al : Meeting Highlights : International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 18 : 3817-3827, 2002
- 21) Baum M et al : The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal (PM) women. *Proceeding of 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (abstract#8)*, 2001
- 22) Henderson IC, Harris JR. Principles in the management of metastatic disease, in Henderson IC, Harris Jr (eds) : *Breast Disease* (2nd ed). Lippencot, New York, pp.547-677. 1990
- 23) 佐伯俊昭, 高嶋成光 : 再発乳癌に対する標準的化学療法レジメン. *臨外* 58 : 917-922, 2003
- 24) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al : Multi-national study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy. *J Clin Oncol* 17 : 2639-2648, 1999
- 25) Howell A, Downey S, Anderson E. New Endocrine therapies for breast cancer. *Eur J Cancer* 32 : 576-588, 1996
- 26) Buzdar AU, Jonat W, Howell A et al : Anastrozole versus Megestrol Acetate in the Treatment of Postmenopausal Women with Advanced Breast Carcinoma. *Cancer* 83 : 1142-1152, 1998
- 27) Dombernowsky P, Smith I, Falkson G et al : Letrozole, a new Oral Aromatase Inhibitor for Advanced Breast Cancer : Double-Blind Randomized Trial Showing a Dose Effect and



- Improved Efficacy and Tolerability Compared with MA. *J Clin Oncol* 16 : 453-461, 1998
- 28) Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al : Examestane is superior to MA after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer : Results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 18 : 1399-1411, 2000
- 29) 佐伯俊昭 : 「乳癌の抗アロマターゼ療法」アロマターゼ阻害剤, 戸井雅和, 笹野公伸監修, 医科学出版社, 東京, pp. 237-243, 2003
- 30) Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF et al : Anastrozole (Arimedex) versus Tamoxifen as First-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women-Combined analysis from two identically designed multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19 : abst#609D, 2000
- 31) Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B et al : Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER<sup>2</sup> monoclonal antibody Herceptin in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18 : 127a, (abstr 483), 1999
- 32) Burstein HJ, Kuter I, Richardson PG et al : Herceptin and Vinorelbine for HER2-positive metastatic breast cancer : A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19 : 102a. abstract 392, 2002  
(平成15年10月8日受付)  
(平成15年12月19日受理)

# 高齢者のがん医療

日本語版総監修：有吉 寛

県立愛知病院 名誉院長  
医療法人丸茂病院 特別顧問

日本語版監修：高嶋成光

独立行政法人国立病院機構  
四国がんセンター 院長

---

乳がん

---

Breast Cancer



# 高齢者のがん医療

**乳がん**

Breast Cancer

日本語版総監修

**有吉 寛**

県立愛知病院 名誉院長  
医療法人丸茂病院 特別顧問

日本語版監修

**高嶋成光**

独立行政法人国立病院機構  
四国がんセンター 院長



株式会社ヘスコインターナショナル



1



ASCO®

2

## 学習目標

このプログラムを終了した後は、以下の事柄についてより一層の理解が得られる

- 高齢女性乳がんに関する問題点を知る
- 高齢女性における乳がん予防とスクリーニングの役割を明らかにする
- 高齢女性と若年女性における化学療法とホルモン療法の治療成績を比較する
- 併存疾患の重要性を知る
- 臨床試験参加における種々の障害を明らかにする

ASCO®

このプログラムの学習目標は、高齢者乳がんに関する項目に焦点を当てている。高齢女性における乳がん予防とスクリーニングの役割、化学療法とホルモン療法の治療成績について述べる。また併存疾患の重要性と高齢者が臨床試験に参加する際に生じる種々の障害についても強調する。

## 乳がん

翻訳：

青儀健二郎

独立行政法人国立病院機構  
四国がんセンター乳腺・内分泌外科

大住省三

独立行政法人国立病院機構  
四国がんセンター乳腺・内分泌外科

佐伯俊昭

埼玉医科大学乳腺腫瘍科 教授

3

## 高齢女性における乳がん

- 疫学と生物学
- 予防
- スクリーニングと診断
- 治療
  - 原発乳がん
  - 補助療法
  - 転移性乳がん
- 併存疾患の意義
- 臨床試験：必要性と障害

ASCO

このプログラムは高齢者乳がんに関し、以下の項目を明らかにすることを目的としている。疫学と生物学；予防；スクリーニングと診断；治療（原発乳がんの治療、補助全身療法、放射線治療、転移性乳がんの治療）；治療選択に際する併存疾患の意義、である。また高齢者乳がん患者が臨床試験に参加する際に生じる種々の問題点についても議論する。

4

## 乳がん 2002年

- 世界では
  - 新規罹患患者数 796,000人
  - 死亡者数 314,000人
- 米国では
  - 新規罹患患者数 205,000人
  - 女性がんの第1位
  - 新規がん診断者数の31%
  - 死亡者数 40,000人
  - 女性がん死の15%（第2位）

Jemal A et al. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23-47.

ASCO

乳がんは増加の一途をたどり、2001年には世界で約800,000人が新たに乳がん罹患し、314,000人が死亡したと推定されている。2001年の米国においても193,000人が乳がん罹患したと推定された。米国において、乳がんは女性のがんの第1位であり、新たにがんと診断された女性の31%を占める。死亡率は減少し始めてはいるが、米国では毎年40,000人の女性が乳がんで死亡する。その数は肺がんについて、女性におけるがん死の第2位である。

### Reference

Jemal A, Thomas A, Taylor M, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23-47.

5

## 疫学

- 新規がん診断の50%と死亡の50%を占める
- 米国における平均年齢の上昇
- 「腫瘍の生物学的特性」から高齢者に有利とされた生存率も、病期別比較では若年者と同等である
- 高齢女性は不十分なスクリーニングと治療を受けがちである

Yancik R. *Cancer*. 1997;80:1273-1283.

ASCO®

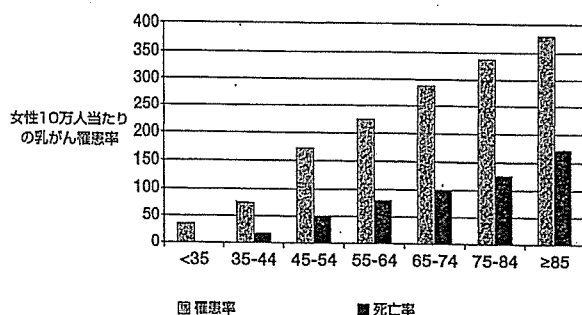
65歳以上の女性は、乳がんと新たに診断された患者の約半数を占め、乳がんでの死亡の半数以上を占めることは、あまり認識されていない。米国の人口の年齢が増加傾向にあることを考慮すれば、これらのデータはさらに憂慮すべきであろう。2025年には、米国の人口の20%が65歳以上になると予想されている。入手可能な資料から、病期別の生存率は年齢に関係ないようである。高齢者の場合、「腫瘍の生物学的特性」から有利と考えられる傾向にあることから、これは意外である。これらの項目については、後ほど議論する。また高齢女性は、十分なスクリーニングや治療を受けていない傾向にあることも明らかである。

### Reference

Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997;80:1273-1283.

6

## 年齢別乳がん罹患率



Yancik R, Ries LG, Yates JW. *Cancer*. 1989;63:976-981.

ASCO®

乳がんの罹患率と死亡率は、年齢とともに顕著に増加することは明らかである。Yancikらのグループによる、Surveillance, Epidemiology, and End Results Programの解析によって、乳がん罹患率は35~44歳までの女性で10万人あたり約70人であるのに対して、85歳以上の女性では約375人であることが示された。同様に乳がん死亡率も年齢とともに増加している。これらのデータは乳がんが加齢に深く関連する病気である事実を明らかに示している。

### Reference

Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women: a population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer*. 1989;63:976-981.

7

## 高齢女性乳がんの生物学

	55~64歳	65~74歳	75~84歳	≥85歳
患者数	12,101	13,123	7,873	2,018
リンパ節転移陰性症例	59	65	66	61
エストロゲンレセプター陽性症例	83	87	90	91
細胞周期のS期が少ない症例	51	57	61	60
HER-2陽性症例	21	15	14	10

Diab SG, Elledge RM, Clark GM. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:550-556. ASCO®

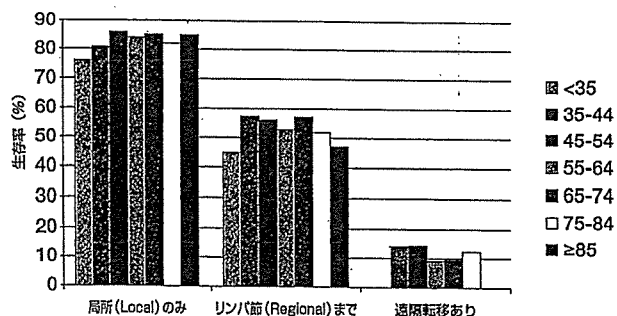
年齢による乳がんの生物学的側面を種々の因子から評価している研究結果を示す。エストロゲンレセプター（ER）陽性症例、細胞周期のS期が少ない症例、低い悪性度、HER-2陰性症例などは若年者よりも高齢者の乳がん患者により多いことがわかる。これらのデータは高齢者の乳がんがER陽性症例で、細胞増殖が遅いことを示している。これらのデータがあるにもかかわらず、米国の全国統計は病期別に補正すれば、高齢者の乳がんは若年者に比べて生存率が良好であることを示していない。

### Reference

Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:550-556.

8

## 年齢と病期別の8年生存率



Copyright 1989 by the American Cancer Society. Reprinted with permission.

Yancik R, Ries LG, Yates JW. *Cancer.* 1989;63:976-981.

ASCO®

Surveillance, Epidemiology, and End Results Programのデータベースから得られた年齢と病期別の生存率を示す。35~84歳までの女性で、病期で補正された乳がんの死亡率はほぼ同じであった。高齢患者は若年患者よりも病期がより高い傾向にあることが重要である。

### Reference

Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women: a population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer.* 1989;63:976-981.

9

## NSABPのP-1 予防試験

- 登録適格条件：5年間に浸潤性乳がんになるリスクが1.67%
- ランダム化割り付け：13,388人の女性  
タモキシフェン vs. プラセボ 5年間
- 1992年に登録開始し、1998年登録終了

Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.

ASCO®

乳がん女性のケアにおける大きな進歩はタモキシフェンで浸潤性および非浸潤性乳がんの予防ができることが明らかになったことである。National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) のP-1 予防試験では13,388人の女性での検討が行われた。注目すべきは、この試験に参加した女性は、5年間に乳がんになるリスクが少なくとも1.67%であったことである。このリスクは少なくとも60歳以上の米国女性が乳がんになるリスクに匹敵するものである。

これらの女性はランダム化されて、タモキシフェンとプラセボのいずれかに割り付けられた。この試験は1992年に開始され、1998年に登録を終了した。

### Reference

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.

10

## NSABPのP-1 予防試験 (続き)

- 経過観察期間の中央値 4年
- タモキシフェンにより浸潤性および非浸潤性乳がんの50%の減少を認めた
- 主な効果はER陽性浸潤性乳がんの減少であった

Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.

ASCO®

タモキシフェンを内服することにより、中央値4年の観察期間中、浸潤性および非浸潤性乳がんを50%減少させた。タモキシフェンは主にER陽性の浸潤性乳がんでその効果を示した。この試験でのタモキシフェンによる、乳がんになるリスクの低下は年齢とは無関係であった。試験参加者の約6%が70歳以上で、30%が60歳以上の女性であったことは注目すべきことである。

### Reference

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.



11

## タモキシフェンによる乳がん予防 リスクと利益の対比

タモキシフェンによる利益がリスクを上回る、年齢別の5年間での浸潤性乳がん発生リスク (%)

	35~39歳	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70~79歳
子宮を有する	1.5	1.5	4.0	>7.0	>7.0
子宮摘出後	1.5	1.5	1.5	3.5	6.0

Gail MH et al. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1829-1846.

ASCO

この試験での重要な点はタモキシフェンによる利益が、リスクに比してどの程度かということである。タモキシフェン治療を高齢者で行うときの主たるリスクは子宮内膜がんの発生（タモキシフェンを5年間で内服した女性の1%に認められる）と血栓症である。

Gailらはタモキシフェンにより乳がん死亡率が減少することによる利益を子宮内膜がんや血栓症により死亡するリスクの上昇と比較した上で、利益がリスクを上回るのはどのあたりかを示すモデルを作成した。そのモデルを用いると60歳以上で正常な子宮を有する女性の場合、その人が浸潤性乳がんとなるリスクが7%以上であれば、タモキシフェンは死亡率減少の点で明らかに有益である。子宮摘出を既に受けている60~69歳の女性では、5年間の浸潤性乳がんのリスクが3.5%以上であれば、タモキシフェンによる利益がリスクを上回る。しかし、子宮を摘出されている70歳以上の女性では利益がリスクを上回るのは、浸潤性乳がんのリスクが6%以上の場合となる。なぜなら、高齢者の場合、乳がん以外の原因で死亡するリスクがより高いからである。さらに、アフリカ系米国人女性や、心血管系疾患を有する女性では、タモキシフェン内服で利益を得られる浸潤性乳がんのリスクはさらに高いレベルとなる。それは、これらの人々における心血管系疾患による死亡のリスクがさらに高いからである。

高齢で概ね健康な女性に対するタモキシフェン投与は、乳がん発生リスクが他のリスクと同等かそれ以上の場合とすべきである。

### Reference

Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1829-1846.

12

## 高齢者でのマンモグラフィ

- 75歳までの女性に年1回もしくは2年に1回のマンモグラフィを行うと乳がん死亡率を20~30%減少させる
- 5年以上余命があると思われる76歳以上の女性に対しても年1回のマンモグラフィを考慮すべきである
- マンモグラフィを受けるように医師が勧めるのが検診受診率を高める上で最も重要な因子である

Van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL. *Drugs Aging*. 1997;10:69-79.  
Mandelblatt JS et al. *Ann Intern Med*. 1992;116:722-730.

ASCO®

マンモグラフィは高齢者に対して、あまり行われていない。現在までのデータでは75歳までの女性に年1回もしくは2年に1回のマンモグラフィを行うことで乳がん死亡率を20~30%減少させることが示されている。異論はあるとしても、健康で余命が5年以上あると思われる76歳以上の女性に年1回のマンモグラフィを行うことを考慮するのは理にかなっていると思われる。マンモグラフィを受ける最も重要な動機付けは、医師からの勧めである。このことは特に高齢の女性に当てはまる。

### References

- Van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL. Mammographic screening in older women: is it worthwhile? *Drugs Aging*. 1997;10:69-79.
- Mandelblatt JS, Wheat ME, Monane M, et al. Breast cancer screening for elderly women with and without comorbid conditions: a decision analysis model. *Ann Intern Med*. 1992;116:722-730.

13

## 原発乳がんの治療

- 高齢者の耐術率や死亡率は若年者と同様である
- 高齢患者は
  - 適応があれば乳房温存術
  - 部分切除術後に放射線腫瘍医による説明が提供されるべきである

Busch E et al. *Cancer*. 1996;78:101-111.  
Ballard-Barbash R et al. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:716-726.  
Sandison AJ et al. *Br J Surg*. 1996;83:994-996.

ASCO®

いくつかの試験は、耐術率や死亡率は高齢者も若年者も変わらないことを示している。もし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るのであれば、年齢を理由に根治手術を避けるべきでない。

多くの臨床試験から、高齢患者は若年患者に比べ、温存手術が提供される機会が少ないことが示されている。セクシュアリティやボディイメージは高齢者にとっても大切であり、若年患者と同様の手術オプションが提供されるべきである。さらに、温存術後の照射のために放射線腫瘍医に診察してもらう機会が与えられるべきである。データによると、高齢患者は若年患者と同様に、乳房や局所の照射に耐えられることも示されている。

### References

- Busch E, Kemeny M, Fremgen A, et al. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer*. 1996;78:101-111.
- Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:716-726.
- Sandison AJ, Gold DM, Wright P, et al. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg*. 1996;83:994-996.

14

## 初回治療としてのタモキシフェン

- 60~70%の患者が完全奏効か部分奏効を得る
- 奏効するまでの期間は約3ヵ月
- 効果は90%の患者で5年間持続する
- 初回治療としてのタモキシフェンと外科的治療とでは生存期間が変わらない
- しかしタモキシフェン治療を受けた患者の60%では結局手術が必要となる



全ての健康な高齢患者は手術を考慮すべきである

Kimmick GG, Muss H. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 2000:945-954.

ASCO®

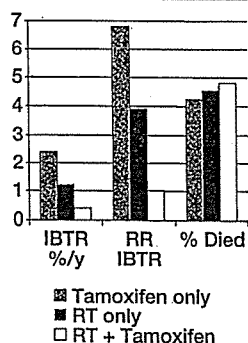
タモキシフェンや新しいアロマターゼ阻害剤は局所進行乳がんと同様、早期の乳がんの初回治療にも用いられてきた。大部分の試験はヨーロッパの研究者によりなされており、いくつかの大規模臨床試験を含んでいる。これらの試験では乳がんの診断は針生検か細胞診で行われており、患者選択基準にエストロゲンレセプターのデータを用いていない。様々な試験の結果からエストロゲンかプロゲステロンレセプター陽性の原発乳がんの60~70%が、内分泌療法開始後3ヵ月で完全奏効か部分奏効が得られることを示唆しており、これらの効果は90%の患者で5年以上継続するとされている。いくつかの試験では全生存期間に関してはこれらの治療は標準的の外科手術に劣っていないことを示している。しかし約60%の女性では、内分泌療法のみで治療すると、のちに腫瘍の増悪を認めて、外科治療が必要となる。従って、早期がんで手術に耐えられる健康な高齢患者なら診断の時点で手術を選択するのが理にかなっている。

### Reference

Kimmick GG, Muss H. Breast cancer in older women. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 2000:945-954.

## NSABP B-21

- 腋窩リンパ節転移陰性
- 断端陰性
- 1,009症例
- 直径1cm以下か非触知
- 70%の患者がER陽性
- 追跡期間中央値は68ヵ月、73%の患者が5年以上追跡



Wolmark N et al. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:70a. Abstract 271. **ASCO**

早期乳がんの部分切除後の放射線照射の意義がどの程度あるかは重要な問題である。NSABP試験は1,009人の小腫瘍径、腋窩リンパ節転移陰性、浸潤がん症例を対象にした。腫瘍は断端陰性で、直径1cm以下か非触知であった。70%の患者がER陽性であった。患者は部分切除を受けた後、タモキシフェン投与群、放射線照射群、放射線照射+タモキシフェン投与群の3群に割り付けられた。登録は1989年から1998年まで行われた。

追跡期間中央値は68ヵ月、73%の患者が5年以上追跡された。生存期間は約5.5年の追跡期間において差はなかったが、同側乳房内再発 (IBTR) の相対的リスク (RR) は、タモキシフェン投与群は放射線照射+タモキシフェン投与群に比べ約3倍であった。部分切除+放射線照射は、部分切除+タモキシフェン投与に比べ、同側乳房内再発予防で勝っていた。

同様の試験がCancer and Leukemia Group B (CALGB 9343) により行われた。この試験では、70歳以上、ER陽性、T1で臨床的もしくは病理組織学的に腋窩リンパ節転移陰性の症例が、部分切除後放射線照射群か部分切除単独群に割り付けられた。全例、タモキシフェンを内服している。NSABPと同様、照射しないと乳房内再発のリスクが高くなるという結果であった。これらのデータから、部分切除後は、健康な高齢患者は乳房照射を行うべきである、もし適格ならタモキシフェン投与を追加すべきと思われる。このことは、同側乳房内再発のある患者は、ない患者に比べ遠隔転移する可能性が高いとするデータがあることから、特に重要である。

### References

Wolmark N, Dignam J, Margolese R, et al. The role of radiotherapy and tamoxifen in the management of node negative invasive breast cancer—1.0 cm treated with lumpectomy: preliminary results of NSABP protocol B-21 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:70a. Abstract 271.

Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet*. 1991;338:327-331.