

図1 試験デザイン

docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup>を3週間隔で1時間以上かけて点滴静注し、trastuzumab 初回投与時4 mg/kg, 2回目以降は2 mg/kgを1週間隔で90分かけて点滴静注する。3週間を1コースとし4コース施行する

表1 患者背景 (n=21)

年齢 (y) (range)	54 (33~69)	腫瘍径	
ECOG PS		中央値 (mm) (range)	54 (13~150)
0	18 (86%)	~30 mm	2 (10%)
1	3 (14%)	30~50 mm	5 (24%)
組織型		50~70 mm	9 (43%)
乳頭腺管癌	4 (19%)	70~100 mm	2 (10%)
充実腺管癌	9 (43%)	100 mm~	3 (14%)
硬癌	8 (38%)	閉経	
		前	8 (38%)
		後	13 (62%)
		ER	
		+/-	3 (14%)/18 (86%)
		PgR (不明1例)	
		+/-	0 (0%)/20 (95%)

2以上の浮腫のある症例, ⑭間質性肺炎あるいは肺線維症のある症例, ⑮ポリソルベート80含有製剤に対して過敏症の既往のある症例, ⑯精神疾患既往, または治療中の症例, そして⑰その他として試験担当医師が不適切と判断した症例とした。

## 2. 投与方法

上記選択基準を満たす進行乳癌患者に対して docetaxel は70 mg/m<sup>2</sup>を3週間隔で1時間以上かけて点滴静注し、trastuzumab は初回投与時には4 mg/kgを、2回目以降は2 mg/kgを1週間隔で90分かけて点滴静注した。3週間を1コースとして4コースまで投与後手術をすることとした(図1)。trastuzumab と docetaxel は原則同日投与とするが、初回投与時のみ trastuzumab を1日目に、docetaxel を2日目に投与することとした。primary endpoint は組織学的効果、抗腫瘍効果、secondary endpoint は乳房温存術施行率、安全性(有害事象)とした。

## 3. 評価方法

抗腫瘍効果は固形がんの治療効果判定のための RECIST (New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors) ガイドラインに準じて

評価した。組織学的効果は「乳癌の組織学的効果判定基準(乳癌学会・編:乳癌取扱い規約, 第14版)」に従って評価した。また、安全性はNCI-Common Toxicity Criteria Ver. 2.0の日本語訳JCOG版に基づいて評価した。

## II. 結果

### 1. 対象症例の背景因子

症例の集積は2004年7月から2005年2月まで中央登録方式にて行った。

HER2過剰発現を呈する進行乳癌症例は21例登録された。年齢は中央値54歳(33~69歳)で、腫瘍径の中央値は54 mm(13~150 mm)であった。治療開始時の全身状態はPS 0:18例, PS 1:3例であった。ホルモン受容体についてはER陽性3例, ER陰性18例, PgR陽性0例, PgR陰性20例, 不明1例であった。閉経状況は閉経前8例, 閉経後13例であった(表1)。

### 2. 組織学的効果・抗腫瘍効果

21例の登録症例のうち、肝転移を有する症例に対しては、全身治療を先行するという患者の希望を優先し、手術を施行しなかった。手術を実施した19例に対し中央病

理判定を実施し、組織学的効果を判定した。Grade 3: 4例, Grade 2: 7例, Grade 1: 8例となり組織学的完全寛解 (pCR) は21%であった (表2)。pCRを得られた試験前腫瘍径は80, 52, 26, 19 mmの4例であった。抗腫瘍効果は判定委員会を実施し、CR 5例, PR 12例, SD 2例, PD 0例となり、90% (95%信頼区間 67~99%)であった (表3)。

### 3. 乳房温存施行率

登録時の予定術式と4コース終了後の実施術式を調査した結果、登録時に乳房切除予定であった15例のうち9例、60%の症例に乳房温存術が実施された (表4)。

### 4. 有害事象

登録症例21例について、grade 3以上の有害事象として白血球減少48%、好中球減少67%、ヘモグロビン減少5%、発熱性好中球減少10%であった。また、頻度の多い有害事象として爪の変化や全身倦怠感、発疹などがみられたがgrade 3以上の毒性の発現はなかった (表5)。また、すべての症例において心毒性も認められなかった。

表2 組織学的効果 (n=19)

Response	Case (%)
Grade 3	4 (21)*
Grade 2	7 (37)
Grade 1	8 (42)
Grade 0	0 (0)

\*95% CI: 6~46 (%)

表3 抗腫瘍効果 (n=19)

Clinical response	Case (%)
ORR	17 (90)*
CR	5 (26)
PR	12 (63)
SD	2 (11)
PD	0

\*95% CI: 67~99 (%)

表5 有害事象 (n=21)

	grade				≥ grade 1 (%)	≥ grade 3 (%)
	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4		
ヘモグロビン減少	8	4	1	0	13 (62)	1 (5)
血小板減少	3	0	0	0	3 (14)	0 (0)
好中球減少	2	2	4	10	18 (86)	14 (67)
白血球減少	0	7	8	2	17 (81)	10 (48)
発熱性好中球減少	0	0	2	0	2 (10)	2 (10)
爪の変化	12	1	0	0	13 (62)	0 (0)
全身倦怠感	10	4	0	0	14 (67)	0 (0)
発疹	8	5	0	0	13 (62)	0 (0)
浮腫	5	0	0	0	5 (24)	0 (0)

浮腫、好中球減少などの副作用に対する予防として dexamethasone を使用した症例は11例 (53%) であり、G-CSF が投与された症例は9例 (43%) であった。また、すべての症例で予定された投与コースである4コースが完遂できた。

## III. 考 察

個別化治療に期待が高まるなか、HER2 過剰発現を呈する転移性乳癌に対し docetaxel と trastuzumab の併用療法で高い抗腫瘍効果と安全性を認めたことを報告している<sup>5)</sup>。今回、われわれは術前化学療法として docetaxel と trastuzumab の併用療法を実施したところ、pCR は21%、抗腫瘍効果は90%の結果を得た。術前腫瘍径の中央値は54 mm であり、pCRを得られた症例に80 mmの症例を含んでいた。また、登録時乳房切除予定であった15症例のうち9例 (60%) に温存手術が実施された。また、腫瘍径の大きい腫瘍からpCRが得られていることなどから本試験の有用性は高いと考えられる。海外で発表されている本併用療法の成績はpCRが15~31%、抗腫瘍効果は70~91%であり<sup>7)</sup>、これらの成績と比較しても遜色ない結果であった。安全性の面でもすべての症例で4コース完遂できていること、好中球減少、白血球減少についても適切な支持療法を使用することにより、管理可能であったことから安全性も確認された。trastuzumab により発現の可能性のある心毒性についても経験しなかった。以上のことより、HER2 過剰発現を呈する進行乳癌に対し、docetaxel と trastuzumab 併用療法

表4 予定術式と実施術式 (n=19)

	実施術式		
	乳房切除術	乳房温存術	
予定術式	乳房切除術	6	9
実施術式	乳房温存術	2	2

の4コースのレジメンは術前化学療法として有用な治療と考えられる。

謝辞 稿を終わるに当たり、本研究に多大なご協力を頂きました。効果安全性評価委員であります埼玉医科大学佐伯俊昭先生、独立行政法人国立病院機構九州がんセンター大野真司先生の各先生方、またデータマネジメント業務をお願いしました(株)シミックアカデミックデータセンターおよび事務局をお手伝い頂いた中川淑子、川本友子、野崎大典氏に深く感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, *et al*: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* **30**: 96-102, 2001.
- 2) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al*: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. *N Engl J Med* **344**: 783-792, 2001.
- 3) Pegram MD, Konencny GE, O'Callaghan C, *et al*: Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**(10): 739-749, 2004.
- 4) Esteva FJ, Valero V, Booser D, *et al*: Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **20**(7): 1800-1808, 2002.
- 5) 木村盛彦, 佐野宗明, 田部井敏夫・他: HER 2 過剰発現を呈する転移性乳癌に対する Docetaxel と Trastuzumab 併用療法の検討. *癌と化学療法* **32**(3): 335-339, 2005.
- 6) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, *et al*: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M 77001 Study Group. *J Clin Oncol* **23**(19): 4265-4274, 2005.
- 7) Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M, *et al*: Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* **31**: 283-302, 2005.

## Study of time-course changes in annual recurrence rates for breast cancer: data analysis of 2,209 patients for 10 years post-surgery

Morihiko Kimura · Yasuhiro Yanagita ·  
Tomomi Fujisawa · Tokihiro Koida

Received: 24 December 2006 / Accepted: 1 January 2007 / Published online: 1 February 2007  
© Springer Science+Business Media B.V. 2007

**Abstract** Annual recurrence rates (ARR) are used to assess changes in the risk of breast cancer recurrence following surgery. In this retrospective study, ARR were calculated from the clinical records of 2,209 breast cancer patients who had undergone surgery. The time-course changes of ARR associated with prognostic/predictive factors were calculated. Overall, ARR decreased for 5 years following surgery and then remained almost constant. In hormone receptor (HR)-negative patients, ARR peaked after 2 years and peaked again at 6–7 years. In HR-positive patients, ARR peaked at 2 years. ARR increased in relation to the number of lymph-node metastases for 5 years, and peaked after 2 years in the absence and presence of venous invasion. The log-rank test demonstrated significant differences in recurrence between HR-negative and HR-positive cancer up to 5 years post-surgery. The presence of venous invasion had a significant effect on recurrence in the first 5 years, and the presence of lymph-node metastasis had a significant effect on recurrence up to and after 5 years. In conclusion,

prognostic/predictive factors affected breast cancer recurrence in the first 5 years but had a lesser effect on recurrence more than 5 years post-surgery.

**Keywords** Aromatase inhibitor · Breast cancer · Chemotherapy · Hormone receptor · Hormone therapy · Lymph node · Risk · Recurrence · Surgery · Venous invasion

### Introduction

A number of comparative studies of post-operative adjuvant therapy for breast cancer have been reported. Meta-analyses of these studies have served as the basis for therapeutic guidelines for patients with breast cancer [1], so that all patients are treated under the principle of evidence-based medicine.

The purpose of post-operative adjuvant therapy is to reduce the risk of breast cancer recurrence. Annual recurrence rates (ARR) are used to assess changes in the risk of recurrence. ARR are defined as the 'percentage of patients developing recurrent cancer in 1 year among those without recurrence, at a certain time after surgery'. This definition is based on the hypothesis that ARR are constant, regardless of the time elapsed after surgery. ARR are widely used as an index for simulation of recurrence-free survival curves and to calculate the risk reduction: the odds of non-recurrence X years after surgery in patients with ARR of 15% are calculated as  $(1-0.15)^X$ . For evaluation of the therapeutic effect, reduction of ARR is also used to assess decreases in risk of recurrence after post-operative adjuvant therapy.

M. Kimura (✉)  
Department of Surgery, General Ota Hospital (previously  
Gunma Cancer Centre), 29-5, Hachiman-cho, Ota-shi,  
Gunma 373-8585, Japan  
e-mail: mkimura@qk9.so-net.ne.jp

Y. Yanagita · T. Fujisawa  
Department of Breast Surgery, Gunma Cancer Centre,  
Gunma, Japan

T. Koida  
Department of Breast Surgery, Kounan Hospital  
(previously Gunma Cancer Centre), Tochigi, Japan

However, it is questionable whether the above hypothesis is realistic. A total of 70% of recurrences occur within 3 years post-surgery [2], and based on an integral analysis of data from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), it has been reported that the risk for breast cancer recurrence reaches a peak 1–2 years after surgery and then decreases [3]. According to the results of a meta-analysis carried out by the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), the optimal administration period for tamoxifen is 5 years [4, 5]; however, there is insufficient evidence available to determine the optimal treatment period of other hormone therapies. Moreover, chemotherapy is generally recommended for short periods in patients with hormone receptor (HR)-negative breast cancer. In the present study, we investigate time-course changes of ARR associated with HR-expression status, number of lymph-node metastases and the presence or absence of venous invasion. These prognostic/predictive factors are considered to be key determinants affecting recurrence after surgery. We also discuss therapeutic strategies, including post-operative adjuvant therapy, taking ARR into consideration.

## Methods

This was an exploratory retrospective study. The study was approved by the ethics committee of Gumma Cancer Centre, and performed in accordance with the Declaration of Helsinki. ARR were calculated from the clinical records of breast cancer patients who had undergone surgery between April 1972 and March 2003 at the Gumma Cancer Centre. Time-course changes of ARR and differences in time-course changes in ARR between patients with different prognostic/predictive factors were investigated.

ARR were defined as 'the percentage of patients with recurrence between  $X$  years after surgery and  $X + 1$  years after surgery among patients without recurrence  $X$  years after surgery'. ARR were calculated for the whole study population and were assessed according to HR-expression status, number of lymph-node metastases and the presence or absence of venous invasion. The specific time when ARR tended to change was also determined. Recurrence rates before and after that time were compared using 95% confidence intervals and log-rank tests. Since the study was exploratory, no adjustment was made for multiplicity, and the level of statistical significance was set at 5%.

## Results

### Patient characteristics

The ARR of 2,209 patients were calculated. The clinical characteristics of the study population, including prognostic/predictive factors, are summarised in Table 1.

### Changes in ARR

The overall ARR peaked at 2 years post-surgery, gradually decreased up to 5 years post-surgery and then remained relatively constant (Fig. 1).

Time-course changes in ARR differed according to HR-expression status. In HR-negative patients, ARR peaked within 2 years post-surgery and then reached another peak 6–7 years post-surgery. In HR-positive patients, ARR peaked 2 years post-surgery and then remained almost constant (Fig. 2). ARR increased in relation to the number of lymph-node metastases up to 5 years post-surgery, peaking at 2 years, but remained relatively constant between 5 and 10 years (Fig. 3). ARR varied greatly depending on the presence or absence of venous invasion up to 5 years post-surgery with a peak at 2 years, and thereafter remained almost constant (Fig. 4).

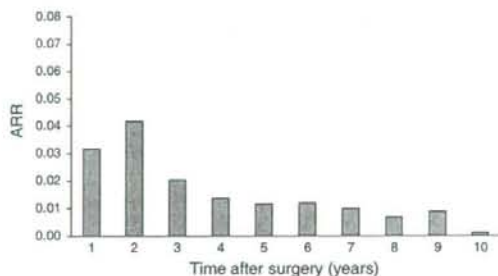
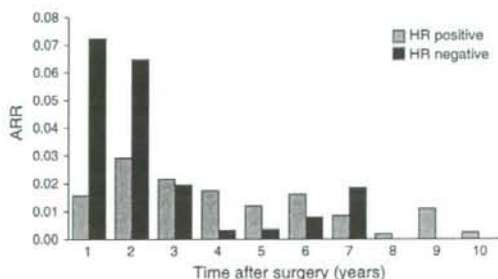
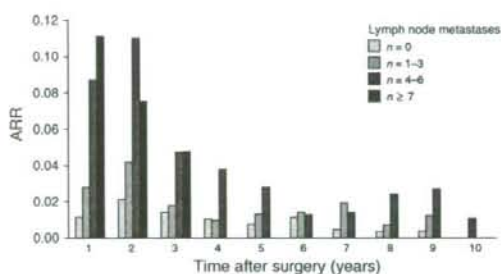
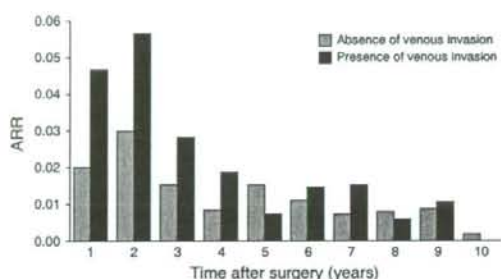
### Comparison of recurrence up to 5 years post-surgery with more than 5 years post-surgery

There were differences in time-course changes of recurrence rates between up to 5 years post-surgery and after more than 5 years post-surgery. Table 2 shows recurrence rates and confidence intervals in the first 5 years post-surgery and after more than 5 years post-surgery, according to prognostic/predictive factors. Confidence intervals for recurrence rates up to 5 years post-surgery in patients distributed by HR-expression status, number of lymph-node metastases and the presence or absence of venous invasion, did not overlap, whereas confidence intervals for recurrence rates 5–10 years post-surgery did overlap.

When evaluated using the log-rank test, there were significant differences in recurrence between patients with HR-negative cancer and those with HR-positive cancer for up to 5 years post-surgery (Table 3). There were also significant differences in recurrence depending on the presence or absence of venous invasion in the first 5 years. When assessed by HR-expression status and the presence or absence of venous invasion, there were no significant differences in recurrence 5–10 years post-surgery. The presence of

**Table 1** Clinical characteristics of the study population

Total number of patients (N)	2,209
Age, years	
Median	51
Range	20–92
Menopause status, n	
Premenopause	961
Postmenopause	1,084
Unknown	164
Hormone receptor-expression status, n	
Positive	1,211 (54.8%)
Negative	526 (23.8%)
Unknown	472 (21.4%)
Lymph-node metastasis, n	
0	1,237 (56.0%)
1–3	505 (22.9%)
4–6	403 (13.2%)
≥7	63 (2.9%)
Unknown	1 (0.0%)
Venous invasion status, n	
Presence	1,105 (50.0%)
Absence	1,009 (45.7%)
Unknown	95 (4.3%)
Histological classification, n	
Infiltrating mammary duct carcinoma	1,923 (87.1%)
Infiltrating lobular carcinoma	76 (3.4%)
Other/unknown	210 (9.5%)

**Fig. 1** Time-course changes of the overall annual recurrence rates (ARR)**Fig. 2** Time-course changes of annual recurrence rates (ARR) in hormone receptor-positive and -negative patients**Fig. 3** Time-course changes of annual recurrence rates (ARR) according to number of lymph-node metastases**Fig. 4** Time-course changes of annual recurrence rates (ARR) in patients according to the absence or presence of venous invasion

lymph-node metastasis had a significant effect on recurrence up to 5 years post-surgery and 5–10 years post-surgery.

## Discussion

In the present study, the ARR up to 5 years post-surgery reached a peak at 2 years and then gradually decreased, while the ARR more than 5 years post-surgery remained almost constant. Time-course changes in ARR in the first 5 years post-surgery were different from those more than 5 years post-surgery. Annual hazard rates of recurrence (AHRR) have been calculated previously based on the results of seven clinical studies carried out by the ECOG [3]. The time-course changes of AHRR in all patients and for patients distributed according to HR-expression status and the presence or absence of lymph-node metastasis tended to be similar to the results of the present study. The results of the meta-analysis done by the EBCTCG also showed that the AHRR more than 5 years post-surgery was lower than in the first 5 years post-surgery

**Table 2** Recurrence rates up to 5 years and 5–10 years post-surgery according to prognostic/predictive factors

	Up to 5 years post-surgery		5–10 years post-surgery	
	Recurrence rates	95% CI	Recurrence rates	95% CI
All patients	224/2,209 (10.1%)	8.9–11.5	42/1,247 (3.4%)	2.4–4.5
HR+	96/1,211 (7.9%)	6.5–9.6	23/677 (3.4%)	2.2–5.1
HR-	75/526 (14.3%)	11.4–17.5	6/251 (2.4%)	0.9–5.1
Absence of lymph-node metastasis	67/1,237 (5.4%)	4.2–6.8	15/723 (2.1%)	1.2–3.4
Presence of lymph-node metastasis	157/971 (16.2%)	13.9–18.6	27/523 (5.2%)	3.4–7.4
No. of lymph-node metastases (1–3)	51/505 (10.1%)	7.6–13.1	16/357 (4.5%)	2.6–7.2
No. of lymph-node metastases (4–6)	95/403 (23.6%)	19.5–28.0	11/158 (7.0%)	3.5–12.1
No. of lymph-node metastases (≥7)	11/63 (17.5%)	9.1–29.1	0/8 (0.0%)	0.0–31.2
Presence of venous invasion	134/1,009 (13.3%)	11.2–15.5	18/482 (3.7%)	2.2–5.8
Absence of venous invasion	85/1,105 (7.7%)	6.2–9.4	24/731 (3.3%)	2.1–4.8

CI, confidence intervals; HR+/-, hormone receptor-positive/-negative

**Table 3** Log-rank test for recurrence up to 5 years post-surgery and 5–10 years post-surgery according to prognostic/predictive factors

Prognostic/ predictive factor	Recurrence up to 5 years post-surgery		Log-rank test	Recurrence 5–10 years post-surgery		Log-rank test
	Presence <i>n</i>	Absence <i>n</i>		Presence <i>n</i>	Absence <i>n</i>	
HR	HR+	96 (7.9%)	$P < 0.0001$	23 (3.4%)	654 (96.6%)	$P = 0.4454$
	HR-	75 (14.3%)		6 (2.4%)	245 (97.6%)	
Lymph-node metastasis	n+	157 (16.2%)	$P < 0.0001$	27 (5.2%)	496 (94.8%)	$P = 0.0025$
	n-	67 (5.4%)		15 (2.1%)	708 (97.9%)	
Venous invasion	v+	134 (13.3%)	$P < 0.0001$	18 (3.7%)	464 (96.3%)	$P = 0.3343$
	v-	85 (7.7%)		24 (3.3%)	707 (96.7%)	

HR+/-, hormone receptor-positive/-negative; n+/-, presence/absence of lymph-node metastasis; v+/-, presence/absence of venous invasion

[4, 5], suggesting that time-course changes in ARR up to 5 years post-surgery were different from those more than 5 years post-surgery.

We found that all the prognostic/predictive factors (HR-expression, lymph-node metastasis and venous invasion) affected the ARR up to 5 years post-surgery, as previously reported. In particular, venous invasion was included in the risk category at the International Consensus Conference on Primary Treatment of Breast Cancer in 2005 [1]. The results of the present study also suggested that venous invasion affected ARR, with a higher ARR in the first 5 years post-surgery than that more than 5 years post-surgery, and the recurrence risk was increased by the occurrence of venous invasion. It is important to discuss therapeutic strategies, including use of post-operative adjuvant therapy, for the prevention of recurrence within 5 years and particularly within 3 years of surgery.

In HR-negative patients, recurrence was observed mainly within 2 years, so it appears reasonable to initiate potent chemotherapy immediately after surgery. Interestingly, ARR again increased 6–7 years after surgery. This suggests that closer observation of HR-negative patients is required, and there should be fur-

ther discussion about therapeutic strategies, including the possibility of administering extra courses of chemotherapy if necessary.

The pattern of ARR in HR-positive patients was quite different from HR-negative patients. In HR-positive patients, the ARR were almost constant and barely decreased beyond 5 years post-surgery, with a small peak at 2 years. In addition, there was no difference in ARR between premenopausal and postmenopausal patients (data not shown). This correlates with previously published results [3]. The meta-analysis done by the EBCTCG concluded that the optimal treatment period with tamoxifen should be 5 years. Recently, the use of aromatase inhibitors after 2–3 years of tamoxifen has also resulted in improvement in disease-free survival [6, 7]. However, it was reported that aromatase inhibitors, which are becoming first-choice drugs for postmenopausal HR-positive patients with breast cancer, were effective when administered beyond the 5-year treatment period of tamoxifen [8, 9]. This suggests that hormone therapy for more than 5 years post-surgery may be effective. The present study also confirmed that the recurrence rates more than 5 years post-surgery were higher in

HR-positive patients than in HR-negative patients. Further investigation of the usefulness of hormone therapy beyond 5 years post-surgery is required, with a focus on the use of aromatase inhibitors.

As long-term data on ARR accumulate and more clinical studies are conducted, the optimal therapeutic methods for use in breast cancer beyond 5 years post-surgery should become clearer.

### Conclusion

In the present study, ARR were not constant and differed between up to 5 years post-surgery and more than 5 years post-surgery. Prognostic/predictive factors affected recurrence up to 5 years post-surgery but had a lesser effect on recurrence more than 5 years post-surgery. The results of this study suggest that recurrence-free survival rates can be improved by preventing recurrence up to 5 years, especially 3 years, after surgery. The use of post-operative adjuvant therapy for more than 5 years after surgery should be considered, depending on the HR-expression status of the patient.

**Acknowledgement** This study was independently funded. We thank Mr Shinichiro Kato for offering valuable scientific advice during the preparation of this manuscript and Sian-Marie Lucas PhD who provided Medical Editing advice.

### References

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al (2005) Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16:1569–1583
2. Miura S (1989) Recurrence and follow-up after surgery. *Jpn J Breast Cancer* 4:181–190
3. Saphner T, Tormey DC, Gray R (1996) Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14:2738–2746
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930–942
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687–1717
6. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al (2004) A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350:1081–1092
7. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366:455–462
8. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al (2005) Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 97:1262–1271
9. Jakesz R, Samonigg H, Greil R et al (2005) Extended adjuvant treatment with anastrozole: results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 23:10s



## 原著

2008.2.5受付

乳頭分泌液中CEA測定におけるイムノクロマトグラフィー  
(ICGA) 法と酵素免疫測定 (EIA) 法の比較検討多根井 智紀<sup>\*1,6</sup> 増田 慎三<sup>\*1</sup> 石飛 真人<sup>\*1,4</sup> 徳田 由紀子<sup>\*2</sup>  
吉田 謙<sup>\*2</sup> 真能 正幸<sup>\*3</sup> 竹田 雅司<sup>\*3,5</sup> 辻 仲利 政<sup>\*1</sup>

Comparison of "Immunochromatographic Assay (ICGA)" with "Enzyme Immunoassay (EIA)" For Measurement of CEA in Abnormal Nipple Discharge : Tanei T<sup>\*1,6</sup>, Masuda N<sup>\*1</sup>, Ishitobi M<sup>\*1,4</sup>, Tokuda Y<sup>\*2</sup>, Yoshida K<sup>\*2</sup>, Mano M<sup>\*3</sup>, Takeda M<sup>\*3,5</sup> and Tsujinaka T<sup>\*1</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Surgery, \*<sup>2</sup>Department of Radiology, \*<sup>3</sup>Department of Pathology, Osaka National Hospital, \*<sup>4</sup>Department of Surgery Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, \*<sup>5</sup>Department of Pathology, Yao City Hospital, \*<sup>6</sup>Department of Surgical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine)

For the detection of early breast cancer, such as ductal carcinoma in situ (DCIS), it is important to measure CEA levels in abnormal nipple discharge. We compared Immunochromatographic assay "Lana Mammo Card CEA<sup>®</sup>" with enzyme immunoassay "MAMMOTEC<sup>®</sup>" for the measurement of CEA levels in abnormal nipple discharge from 20 patients (13 malignant cases, 7 benign cases). When the cut off value of CEA was set at 400ng/ml for each kit, the sensitivity, specificity and accuracy were 100%, 71.4% and 90% using the "Immunochromatographic assay (ICGA)". They were 92.3%, 71.4% and 85.0% using the "enzyme immunoassay (EIA)". The value obtained by radio immuno assay (RIA) or related with those obtained by "Immunochromatographic assay (ICGA)" and "enzyme immunoassay (EIA)". We should recommend a carefully considered approach combined with non-invasive tools. Using the "Immunochromatographic assay (ICGA)", the CEA level can be obtained by the easier single-step manipulation within 15 minutes. Therefore, an follow-up investigations can be planned during the initial medical examination.

**Key words :** Abnormal nipple discharge, Carcinoembryonic antigen (CEA), Immunochromatographic assay (ICGA), Enzyme immunoassay (EIA)

*Jpn J Breast Cancer* 23 (2) : 123~128, 2008

## はじめに

乳頭異常分泌は早期乳癌 (DCIS) や乳管内乳頭腫等の増殖性病変の発見動機として重要な症状であり、的確な診断と治療を行うことが求められる。乳頭異常分泌のスクリーニング法として、潜血反

応、乳頭分泌細胞診があるが、いずれも診断の精度が低い為、稲治らは診断の一助として乳頭分泌液中の癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen : CEA) を用いる測定法を考案した<sup>1)</sup>。これは乳癌より乳管中に高濃度のCEAが産出されることを利用したものであり、測定法としては、酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay ; EIA) を用いたマンモテック<sup>®</sup> が以前より知られている。また、最近、イムノクロマトグラフィー法 (immuno-chromatographic assay ; ICGA) を用いた簡易かつ迅速な測定キットであるラナマンモカードCEA<sup>®</sup> が販売され厚生省にて認可された。今

\*1 国立病院機構大阪医療センター外科  
\*2 国立病院機構大阪医療センター放射線科  
\*3 国立病院機構大阪医療センター臨床検査科  
\*4 大阪府立成人病センター乳腺内分泌外科  
\*5 八尾市立病院病理診断科  
\*6 現：大阪大学大学院乳腺内分泌外科

回、われわれはICGA法(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)とEIA法(マンモテック<sup>®</sup>)の2つの測定法について比較検討したので報告する。また、RIA法によるCEA定量の測定を行い、実測値との相関も検討してみた。

## 1. 対象と方法

2004年7月～2005年10月までの間に、乳頭異常分泌を主訴に受診した患者のうち、根治手術にて病理診断を得た20症例について検討した。全例女性が平均年齢は58歳、28歳から77歳までであり、20症例の内訳は乳癌13例(浸潤癌6例、非浸潤癌7例)、良性疾患7例(乳頭腫3例、乳腺症4例)であった。全例に対して乳頭分泌液細胞診とEIA法・ICGA法による分泌液中CEAの測定を行った。また、採取した乳頭分泌液の検体は保存し、一括してSRL社にてRIA法によるCEA定量の測定を行い、この測定値を対照にして2つの測定法(EIA法とICGA法)の正確性を比較した。この研究は当院の受託研究審査委員会承認の上、患者から同意を取得して実施した。

### 1) EIA法による分泌液中CEA測定(マンモテック<sup>®</sup>)の原理と方法

マンモテック<sup>®</sup>は、プラスチックフィルムに不溶化した抗CEA抗体と酵素標識抗CEA抗体を用いたmicrodot-limmunobinding assay(サンドイッチ型酵素免疫測定法)である。検体と標識抗体を添加した後、30分間乾燥させ、洗浄が必要であり、基質添加後さらに60分乾燥させる<sup>2)</sup>。判定は目視による着色強度により半定量的に行い、測定には2時間以上を要するキットの推奨どおりの方法にて行った。

### 2) ICGA法による分泌液中CEA測定(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)の原理と方法

ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>は、イムノクロマトグラフィを用いて、簡便で短時間に測定できるように考案されたキットであり、抗CEAモノクローナル抗体結合金コロイド粒子が含まれ、判定部位にも抗CEA抗体が固相化されている。分泌中のCEAがコロイド標識されたモノクローナル抗

CEA抗体と反応して免疫複合体を形成し、免疫複合体は展開液により移動した後、判定部位の固相化抗CEA抗体に捉えられ、15分以上静置している間にラインを形成し目視にて確認が可能になる<sup>3)</sup>。ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>はこれを利用して半定量的に測定したものであり、分泌液(検体)中CEAが存在しない場合には、コロイド粒子が移動するのみにてラインは形成されない(図1)。

## 2. 結果

### 1) EIA法とICGA法との測定値および正診率

乳頭異常分泌にて根治手術を施行した20例(乳癌13例、良性疾患7例)の乳頭分泌液に対してICGA法とEIA法を測定し、2つのCEA測定値と摘出標本の病理組織診断を比較した。診断精度は、乳頭分泌CEA研究会に準じてカット・オフ値を400ng/ml以上を陽性としたところ、病理結果にて乳癌と診断された13例すべてにおいてICGA法にて高値を認めた(図2)。また、EIA法は乳癌13例のうち12例に高値を認めたが、浸潤癌(硬癌)1例において偽陰性(400ng/ml未満)であった。また、この偽陰性1例については、RIA法によるCEA定量での実測値も280ng/mlと低値であり、元来、乳管内成分からのCEA産生が少ない乳癌症例であったと推測される。

偽陽性については、乳腺症2例がEIA法とICGA法ともに陽性であった。診断精度は、ICGA法の診断精度は感度100%(13/13)、特異度71.4%(5/7)、正診率90%(18/20)、陽性適中率86.7%(13/15)であった。また、EIA法は感度92.3%(12/13)、特異度71.4%(5/7)、正診率85.0%(17/20)、陽性適中率85.7%(12/14)であり、ICGA法とEIA法はともに同等の診断精度であった(表1)。

### 2) RIA法によるCEA定量値との比較

今回、われわれはEIA法、及びICGA法の測定値に対する正確性を判定する為、20例の乳頭分泌液に対して、RIA法によるCEA定量を測定して(SRL社に委託)、この定量値を対照にして両者の測定値との比較を行った。2つの測定法は図3に示すようにRIA法によるCEA定量値との間に相関



図1 イムノクロマトグラフィー法(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)による乳頭分泌液中CEAの測定原理

提供: 日本化薬株式会社 医薬事業本部 診断薬室 ラナマンモカード CEA イムノクロマトグラフィー法による乳頭分泌液中CEA測定試薬

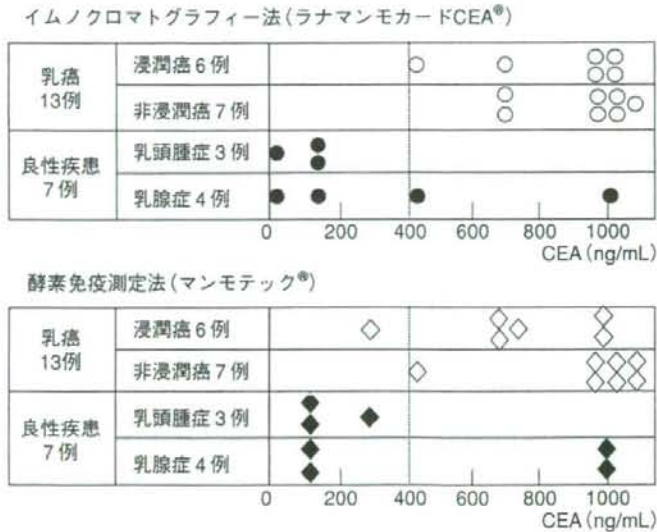


図2 当院の乳頭異常分泌(20症例)における各病理診断別のCEA測定値

傾向を認めた。ICGA法にて400-1,000ng/mlを示す1症例において、RIA法によるCEA定量では280ng/ml(400ng/ml未満)であることを認めた。この1症例は病理組織結果は浸潤性乳管癌であり、RIA法によるCEA定量のほうが偽陰性であった(EIA法では0-400ng/ml)。

### 3. 考察

乳頭異常分泌症の頻度は、全乳腺疾患の5%程度とされており<sup>4)</sup>、基礎疾患としては乳管内乳頭腫、乳腺症、乳管拡張症などの良性疾患以外に、DCISなどの早期乳癌が含まれることがあり、これらの病態は的確な診断と治療により、100%の救命

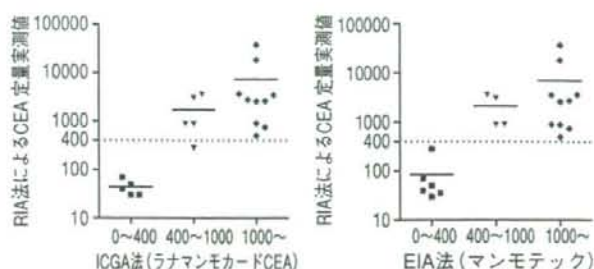


図3 RIA法によるCEA定量実測値との比較

表1 イムノクロマトグラフィー法(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)と酵素免疫測定法(マンモテック<sup>®</sup>)の診断精度

	感度	特異度	正診率	陽性適中率
ラナマンモカードCEA <sup>®</sup>	100% (13/13)	71.4% (5/7)	90% (18/20)	86.7% (13/15)
マンモテック <sup>®</sup>	92.3% (12/13)	71.4% (5/7)	85% (17/20)	85.7% (12/14)

表2 イムノクロマトグラフィー法(ラナマンモカードCEA<sup>®</sup>)と酵素免疫測定法(マンモテック<sup>®</sup>)の相関

		マンモテックCEA <sup>®</sup>		
		0~400	≤400~1000	≤1000~
ラナマンモ カードCEA <sup>®</sup>	0~400	5		
	≤400~1000	1	2	2
	≤1000~		2	8

表3 乳頭異常分泌液中CEA測定法による乳癌診断精度

年	CEA測定法	cut off (ng/ml)	症例数	感度	特異度
Inaji H 1987	エルモテックCEA	100	30	86%	89%
Mori T 1992	マンモテック <sup>®</sup>	400	54	76%	79%
Nishiguchi T 1992	マンモテック <sup>®</sup>	400	16	60%	75%
Yayoi E 1994	エルモテックCEA	600	60	77%	100%
Nishi T 2003	マンモテック <sup>®</sup>	400	47	79%	93%
Nishi T 2003	ラナマンモカードCEA <sup>®</sup>	400	47	68%	96%

が可能であるとされている。乳頭異常分泌に対するスクリーニング法としては、潜血反応、乳頭分泌細胞診があるが、感度において十分な成績ではなく<sup>5)</sup>、乳管内視鏡や乳管造影は検査に時間と労力を伴う為、多くの症例に行うことは不可能であり、分泌物の細胞診は精度が低い。それらを補う為、無侵襲にて測定可能な乳頭分泌液中の腫瘍マーカーとしてCEAが注目され<sup>6)</sup>、1987年、稲治らは乳頭分泌液中のCEA量の測定(エルモテック法)を提案し、非浸潤性乳管癌と良性疾患(乳管内乳頭腫)との鑑別に有用であることが報告した<sup>1,7)</sup>。現在、酵素免疫測定法(EIA法)を用いたマンモ

テック<sup>®</sup>とイムノクロマトグラフィー法(ICGA法)を用いたラナマンモカードCEA<sup>®</sup>が、共に市販されている。表3のように、森らは、血性乳頭異常分泌52例に対してマンモテック<sup>®</sup>の測定を行い(カット・オフ値:400ng/ml)、マンモテック<sup>®</sup>により感度76%、特異度79%と、良好な測定結果を報告している<sup>8)</sup>。また、海外においてはimmunoenzymometric assay kit, AIA-PACK CEAを用いて優れた診断精度が報告されている<sup>9)</sup>。

ICGA法は、弥生らの考案により製品化された、外来精査中の短時間で測定結果が得られる簡便な方法で、同施設の西らが乳頭異常分泌115例(うち

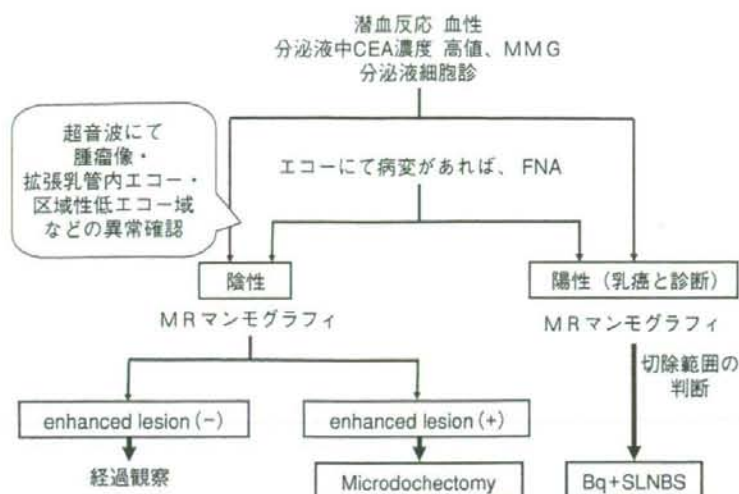


図4 当院における腫瘍非触知の乳頭異常分泌症の診断・治療方針

確定診断のついた47例) について感度68%, 特異度96%, 正診率85%であり, EIA法と同等の診断精度を有すると報告している<sup>9)</sup>。しかし, 同じ症例においてEIA法とICGA法との比較をした検討は今回が初めてである。ICGA法の診断能は, 感度100%, 特異度71.4%, 正診率90%であり, EIA法については, 感度92.3%, 特異度71.4%, 正診率85.0%であり, 両者ともほぼ同等の結果が得られた。2つの測定法は, 乳頭分泌液の性状(膿性, 粘性)や乳管内乳頭腫などの多寡な乳管内成分が一因となって偽陽性を生ずるとされているが, 今回の偽陽性を認めた2症例は, 共に乳癌を病理診断とする同じ症例であり(図2), 性状も明らかな特徴を認めなかった。また, 西らは, ICGA法について, RIA法により測定されたCEA実量値とのよく相関すると報告されている<sup>10)</sup>。

当院での乳頭異常分泌の診断・治療シエマを示すが(図4), 乳頭異常分泌がある場合, MMGや乳腺超音波検査など画像検査に加えて, 分泌液の潜血反応検査, 分泌液細胞診, 分泌液中CEA濃度の測定を施行している。また, 乳腺超音波にて腫瘍像や低エコー域などの異常を確認した場合は体表より穿刺吸引細胞診(FNA)を行う。そして, 分泌液細胞診にて陽性を認めた場合や, FNAにて陽性を認めた場合は, 乳癌に準じた治療をしている。現在, 乳頭異常分泌症に対するマーカーとして, CEAが臨床応用されているが, その他のマ-

ーカーとしてAngiogenic growth factor (FGF-2, IGFBP-3)やKallikreins (PSA), Her2/neu protein, Urokinase-type plasminogen activator (uPA)などが挙げられ<sup>12)</sup>, 今後, さらに診断精度の高いマーカーや測定方法として期待される。

今回, ICGA法による乳頭分泌液中のCEA測定は従来のEIA法による測定と同等の良好な診断精度をもつことが明らかになった。また, EIA法(マンモテック<sup>®</sup>)は測定時間が2時間以上と長く, 手技もやや煩雑であるのに対し, ICGA法(ラナムカードCEA<sup>®</sup>)は約15分で測定でき, 手技も単純(single-step manipulation)である。したがって外来診療中に施行することが可能であり, 乳頭異常分泌症例の診断, 治療方針決定に有効な方法であると考えられる。

## まとめ

イムノクロマトグラフィー(ICGA)法は従来の酵素免疫測定(EIA)法と同等の診断精度であった。ICGA法はsingle step manipulationにて簡易かつ迅速に測定することが可能であり, 乳頭異常分泌症例の診断, 治療方針決定に有効な方法である。

## 文献

- 1) Inaji H, Yayoi E, Maeura Y, et al: Carcinoembryonic antigen estimation in nipple discharge as an adjunctive as an adjunctive tool for the diagnosis of early breast cancer. *Cancer* 60: 3008-3013, 1987

- 2) 稲治英生, 小山博記, 野口眞三郎, 他: 乳頭分泌液中CEA. 臨床検査 39: 1267-1271, 1995
- 3) 西 敏夫, 弥生恵司, 古妻嘉一, 他: イムノクロマトグラフィー法による乳頭分泌液中CEA測定. 日本乳癌健診学会雑誌 12: 114-118, 2003
- 4) 弥生恵司, 稲治英生, 森武貞, 他: 乳頭異常分泌と無腫瘍性乳癌. 乳癌の臨床 3: 141-146, 1988
- 5) 野村長久, 園尾博司, 紅林淳一, 他: 乳頭異常分泌の検討. 日本乳癌健診学会雑誌 12: 271-276, 2003
- 6) Kuhajda FP, Offutt LE, Mendelsohn G: The distribution of carcinoembryonic antigen in breast carcinoma. Diagnostic and prognostic implications. *Cancer* 52 (7): 1257-1264, 1983
- 7) 弥生恵司, 古川順康, 関本貢嗣, 他: 乳癌の早期診断: 乳頭異常分泌症例の診断. 癌と化学療法 21: 133-139, 1994
- 8) Mori T, Inaji H, Koyama H, et al: Evaluation of microdot-immunobinding assay for carcinoembryonic antigen determination in nipple discharge in early breast cancer: results of a multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 22: 371-376, 1992
- 9) Yashuang Zhao, Sigitas J, Verselis, et al: Nipple Fluid Carcinoembryonic Antigen and Prostate-Specific Antigen in Cancer-Bearing and Tumor-Free Breasts. *Journal of Clinical Oncology* 19 (5): 1462-1467, 2001
- 10) 西 敏夫, 弥生恵司, 古妻嘉一, 他: 乳頭分泌液中CEA測定の新しいimmunochromatographic assay法の検討. 乳癌の臨床 16: 542-543, 2001
- 11) Nakahara H, Namba K, Fukami A, et al: Three-dimensional MR imaging of mammographically detected suspicious microcalcifications. *Breast Cancer* 8 (2): 116-124, 2001
- 12) R Sascha Dua, Clare M Isacke, Gerald P H Gui: The Intraductal Approach to Breast Cancer Biomarker Discovery. *Journal of Clinical Oncology* 24 (7): 1209-1216, 2006

Current Organ Topics:	Breast and Endocrine Tumor
	乳癌（原発性乳癌） Ⅲ．乳癌治療における最近の進歩 —個別化治療への挑戦 増田 慎三（国立病院機構大阪医療センター外科）

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(13): 2228-2235, December, 2007]

乳癌治療は、その局所のコントロールを目指す、手術療法、放射線療法と、全身療法としての薬物療法に大別される。浸潤癌は比較的早期の段階から全身転移を起こしやすい性格、つまり全身病の概念が浸透したことから、薬物療法の重要性が高まってきた。癌の診断・治療全般に関する考え方も、従来の経験則に基づく方針決定から、EBMつまりエビデンスに基づく方針決定の重要性が認識されるようになった。日本乳癌学会でも診断治療ガイドライン<sup>1)</sup>が、薬物療法・外科療法・放射線療法・検診診断・疫学予防の5分冊として2004~2005年に発刊され、EBMに基づく乳癌診療という体系は確立してきた。

薬物療法は、内分泌療法、化学療法、分子標的治療に大別されるが、各分野で新薬の開発が進み、海外の大規模臨床試験結果（エビデンス）の導入などにより、治療成績の向上とQOLにも考慮した治療戦略が構築される。近年は「個別化治療」の実地臨床への導入をめざし、分子生物学を基盤とするTranslational researchが注目されている。

乳癌の治療はここ10数年で大きく変遷した。私もちょうど外科医から乳癌専門医への道を歩み始めて同じくらいの期間になるが、まさに日々新しい情報に更新され、ふと気づくとあれっ？と感じるくらい早いスピードである。本稿では術周期治療として手術および薬物療法を中心に最近の進歩と今後の展望に触れ、その大きな変遷の流れを実感していただければ幸いである。

### 1. 手術療法の進歩

1990年代から徐々にわが国でも広まった乳房温存手術は、日本乳癌学会の手術統計によると、2005年には乳房切除術の割合を抜いて50%以上になった。当初は、腫瘍径が2~3cm以下で石灰化などの乳管内進展がないことなど限定された条件下で開始されたが、徐々に適応は拡大され、近年は後述の術前薬物療法によりさらに実施割合は増加傾向にある。当院における2006年度の乳房温存率は75%である。乳房温存手術の増加の背景にはもちろんマンモグラフィ検診を中心とする検診制度の確立と女性の乳房健康への関心の高まりから、早期癌の発見率が増加していることも要因である。

術式を考慮する際に、重要な点は、癌の組織型と広がり診断である。乳管内にとどまる非浸潤癌は、確実な切除で100%の救命が保証されることから、局所コントロールがポイントである。一方、全身病の性格を有する浸潤癌の場合は、より薬物療法のウェイトが増す。つまり、診断の際に、非浸潤癌か浸潤癌かの判別が、個別化治療の第1歩である。マンモグラフィやエコーなどの画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による病理診断が必要であろう。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除が保証できればよいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を無理に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。腹直筋・広背筋などの筋皮弁を用いる方法、シリコンバックなどの人工物を用いる方法など、形成外科手技も進歩した。さらにまだ十分とはいえないものの再建術に対する保険適応も承認されたことは喜ばしいことである。

浸潤癌の場合は、その性質により、全身に広がった微小転移巣のコントロールと局所コントロールの優先度を考察の上、前者が優位な際にはより縮小した手術が考慮されうる。乳房温存手術は、温存乳房への放射線治療の併用によりその適応も広がった。最大限の局所コントロールには断端陰性の手術が望ましいが、若干の乳管内進展巣の遺残は許容しつつ整容性をめざすこともオプションとされる流れもある。また、術前薬物療法や放射線治療の適応により、その有効例では手術省略の選択も期待される。集束超音波やマイクロ波による凝固療法などさらに手術縮小化への挑戦がなされている。

腋窩リンパ節に対するアプローチも縮小化へ進んでいる。センチネルリンパ節の評価による個別化治療が導入された。腫瘍周囲もしくは乳輪下に注入した色素もしくはアイソトープの併用法でそれらが最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節（SLN）と定義する。平均2個前後のSLNが同定される。SLNが転移陰性であれば腋窩郭清を省略可能であることが実証され、わが国でも各施設のfeasibility studyの後、実地臨床に広まった。しかし、その同定法が保険未承認であること、術中診断および術後診断の方法の統一化が難しいこと、さらに微

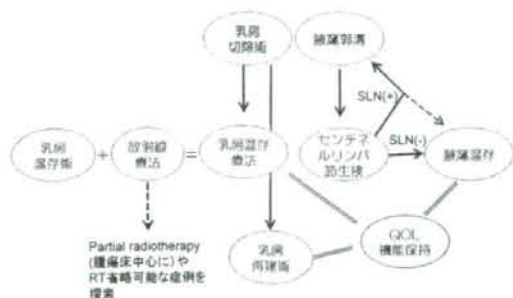


図1 乳房局所療法の進歩  
 ……は今後の一つの展開の方向性を示す

小転移 (特に pN0i+) の意義に解釈の幅があることなどから、まだまだ解決すべき課題はある。術前薬物療法が広まってくると、特にそれにより N+ から N0 へ down staging ができた際のセンチネルリンパ節生検が許容されるか否か、またその実施時期の最適化などの課題にも直面している。さらに、SLN が転移陽性であっても、定型なレベル II ~ III までの腋窩郭清を本当に必要とするのか否か、いずれにせよ腋窩郭清を縮小化し、術後の浮腫や関節可動域制限、知覚異常などの障害を最小限に抑え、QOL に十分に配慮する時代になってきた。この背景には、浸潤癌の多くは全身病という概念、さらに薬物療法の進歩があげられる。

局所療法としての手術・放射線治療の現状と今後を図1に示す。

## 2. 乳癌の薬物療法

乳癌 (浸潤癌) からの救命を最大限に求めるには、エビデンスに基づいた治療戦略が重要である。乳癌治療の中心を担う薬物療法の内容を決定する際、乳癌専門医が参考にするガイドラインとして、① St. Gallen Consensus meeting (2007)<sup>6)</sup>、② NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline、③ 乳癌診療ガイドライン (日本乳癌学会編) ④ Adjuvant! Online などがある。多くの臨床試験結果から導かれるエビデンスに基づき、再発リスクを分類し、そのリスクに適した治療法が示される。最終的な治療法決定においては、患者の価値観や希望、医療機関の診療体制なども勘案されるが、ガイドラインに示された治療法は少なくとも標準治療としての目標レベルであると考えてもよい。St. Gallen Consensus meeting (2007)<sup>6)</sup>におけるリスク分類とその推奨治療を表1, 2に示す。従来、リンパ節転移の有無などから評価される「再発リスク分類」に基づく考え方が主流であったが、多くの国際会議などでは、ホルモン感受性 (ER) と HER2 status による Target therapy の適応をまず考えること、さらに化学療法についてもその感受性を考慮する重要性が認識され、

まさに個別化治療への挑戦の時代になった。それゆえに、癌の病理診断の精度はとても重要である。癌の組織型、脈管侵襲 (ly/v) の有無、histological grade、リンパ節転移の有無 (n)、ER/PgR、HER2 の評価は必須の項目である。標本のホルマリン固定の状況などがこれらの結果に影響することがあるため、正確な病理診断には外科医の丁寧な標本の取り扱いが必須である。

### 1) 内分泌療法の最新情報 (図2)

女性ホルモン環境により、閉経前と後では薬剤選択が異なる。閉経前では、卵巣機能抑制 (LH-RH analog) と ER ブロック (Tamoxifen: TAM) が標準である。治療期間は、5年間の TAM と 2~3年間の LH-RH analog が標準である。しかし、St. Gallen Consensus meeting 2007 のパネリストの約3割は、LH-RH analog を5年間使用することに賛同している。これは閉経後の内分泌療法の期間が5年以上の extended therapy に優れた結果がでたこと、ホルモン感受性乳癌の場合は、術後5年以降も年次再発リスクが比較的高い状態で継続することが背景にある。

閉経後では、Anastrozole, Letrozole, Exemestane に代表される第3世代の Aromatase 阻害剤 (AIs) の開発により、従来の標準とされた TAM から、AIs へシフトした。TAM との比較試験が行われ、各試験で AI の優位性が証明されつつある。Adjuvant setting では、ATAC 試験や<sup>7)</sup> BIG1-98 試験<sup>8)</sup> で Anastrozole, Letrozole が TAM よりも優れることが証明された。Exemestane も TAM からの switching の位置づけで、IES 試験が実施され、全生存率の差でもって有意な結果が得られている<sup>9)</sup>。

MA17 試験では、TAM5年で終了するよりも、TAM5年後に Letrozole 5年投与を追加することで有意に再発リスクの軽減を証明できた<sup>10)</sup>。つまり、ホルモン感受性乳癌の場合、可能な限り再発を抑制しようと考え、術後内分泌療法は5年から10年、もしくはそれ以上の時代に突入したといっても過言ではない。ホルモン感受性乳癌は高血圧や糖尿病と同様に「慢性病」とコメントする専門医もいる。

閉経後乳癌で10年間の内分泌療法をプランニングする際、AIs を単に5年から10年に延ばすのか、いかにして TAM などの SERM 系の薬剤を使うのか、AIs の中でも非ステロイド型 (Anastrozole, Letrozole) とステロイド型 (Exemestane) を使い分けるのがいいのか、今われわれが直面する課題である。3剤の AIs の使い分けも悩ましい点であるが、基本的にはその治療効果には大差がないとみる。色々なサブグループ解析が報告されるも、決定的なものはないのが現状で、各臨床試験の結果



表 1 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌のリスク分類

リスク分類	癌および宿主の状態
Low risk	N0 以下の条件をすべて満たす場合 pT $\leq$ 2 cm (size of the invasive component) Grade 1 extensive peritumoral vascular invasion (-) ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-) 35 歳以上
Intermediate risk	N0 以下の条件をひとつでも満たす場合 pT>2 cm (size of the invasive component) Grade 2-3 extensive peritumoral vascular invasion ER (-)/PgR (-) HER2 (+) 35 歳未満 N (+), 1-3 個で ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-)
High risk	N (+), 1-3 個で ER (-) PgR (-)・・・いわゆる triple negative N (+), 1-3 個で HER2 (+) N (+), 4 個以上

文献 6) を改編

表 2 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌治療法決定の原則

	内分泌療法 高感受性	内分泌療法 感受性が不完全 "Incompletely"	内分泌療法 感受性なし
HER2 (-)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	化学療法
HER2 (+)	内分泌療法 + Trastuzumab*2 + 化学療法	内分泌療法 + Trastuzumab*2 + 化学療法	Trastuzumab*2 + 化学療法

\*1: Low risk でホルモン感受性がある場合、同側ならびに対側乳癌の予防、DICS にも効果が期待されるので、内分泌療法は検討すべき

\*2: 1 cm 以下で n0 の場合は、Trastuzumab は投与しないのがコンセンサス

文献 6) を改編

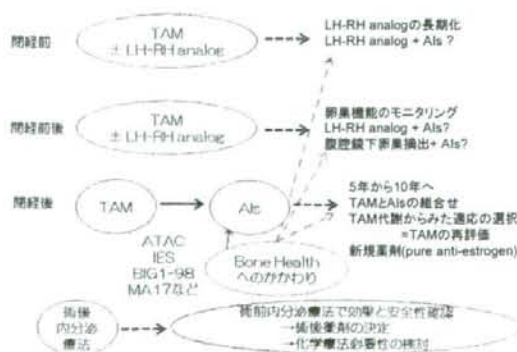


図 2 乳癌内分泌療法の進歩

AIs: Aromatase inhibitor

----&gt; は今後の一つの展開の方向性を示す

をどの方向からアプローチするかで、たとえば5年の長期成績の出ている Anastrozole に安全性を求めるか、基礎的に E2 レベルを最も低下させる Letrozole に有効性を求めるかなど、様々な視点から考察されようが、少なくとも各施設内では統一した治療方針の策定が望まれる。

LH-RH analog や AIs 使用の長期化に伴い、乳癌専門医は骨健康にも配慮する必要性がでてきた。ASCO ガイドラインやわが国の乳癌診療ガイドラインでも、AIs 使用中には定期的な骨塩量のモニタリングが必要とされる。当院では、内分泌療法の開始前とその後1年に1回の骨塩量測定を実施している。AIs 選択の際には、骨量減少症 ( $-2.5 \leq T \text{ score} < -1.0$ ) や骨粗鬆症 ( $T < -2.5$ ) の場合には、Exemestane の男性ホルモン様作用による

骨保護に期待する場合もある。もちろん、活性型ビタミンDや経口ビスフォスフォネート製剤による治療もそのレベルに応じて実施している。

内分泌治療で難しい点が、月経不順から閉経への移行期、月経を認めずとも血清ホルモン値が閉経レベルになっていない、いわゆる「閉経期」の治療である。乳癌好発年齢が40歳から50歳台ということから実は多くの患者さんがこの閉経期にあたる。化学療法により無月経になった状態で、AIを投与することがきっかけで約30%で卵巣機能回復を確認するという報告がある<sup>11)</sup>。この時期にTAMの選択を如何に行うか、むしろLH-RH analogとAI剤の併用で治療プランを立てるか、大きな課題である。癌のホルモン感受性のレベルもヒントになる。

TAMの代謝酵素であるCYP2D6の多型により、その代謝産物であるEndoxifenの血中濃度の違いが生じ、TAMの臨床効果やhot flashなどの有害事象の発現に違いがあるとの報告がある<sup>12)</sup>。TAMが有効な症例群が必ず存在することを示唆している。そのような症例ではうまくAIとTAMをうまく組みあわせることにより、骨や心身への影響を最小限に抑えることも可能であろう。St. Gallen Consensus meeting 2007で7割のパネリストがTAMからAIへのスイッチ療法もacceptableと答えた背景はここにあろうか。今後はこのようなPharmacogeneticsを元に治療の個別化が実践される日も近いであろう。

## 2) 化学療法の最新情報 (図3)

化学療法の基本はAnthracycline系(A)とTaxan系(T)の2本柱である。MA-5試験、FASG 05試験やEBCTCG meta-analysisにより、CMFよりも優位性が証明され、A系レジメ(AC/CE/FEC/CAFなど)が乳癌術後期治療の標準である。当院ではFEC(F:5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, E:epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup>, C:cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>)療法(3週ごと4~6サイクル)を用いる。

T系薬剤(Paclitaxel: P, Docetaxel: D)がわが国で承認され、10年を経過した。再発リスクの高い場合はA系との逐次併用が勧められる。T系薬剤の選択には決定的な要素がない。2007年のASCOでE1199試験の最終結果から、Pは毎週投与が、Dの場合は3週1回投与が望ましいことが示された<sup>13)</sup>。両者間の差はなかったが、Pのweekly投与群でER(-)症例、Dの3週間隔投与群でER(+)症例でより有効というサブグループ解析結果は、Triple negative症例の治療に繋がるヒントになるかもしれない。一方、Dに関しては、BCIRG001試験(TAC×6 vs FAC×6)とPACS01試験(FEC×6

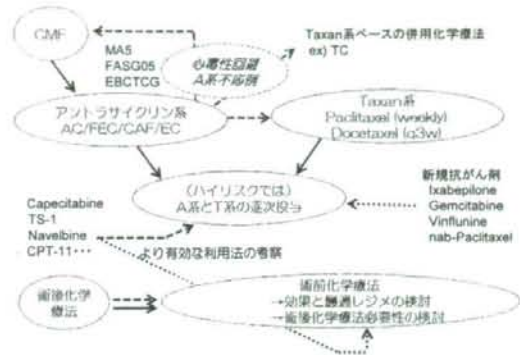


図3 乳癌化学療法法の進歩  
→は今後の一つの展開の方向性を示す

vs FEC×3 → D×3)の統合解析から、ERの状況に関わらずDの追加効果があることが示された<sup>14)</sup>。これらの情報をヒントに臨床現場では毒性プロファイルや通院回数、コストなどを考慮しながら患者と相談の上、2剤の選択が行われる。

最近の国際学会では、よくA系の晩期毒性として心毒性が注目されている。特にHerceptinをはじめとする分子標的薬にも心毒性があることから、それらの使用の拡大により、さらに注意を喚起しているのだろうが、もし可能ならA系を回避できる症例群の選別が重要な課題である。HER2陽性乳癌はA系感受性が高く、topo II増幅の有無がA系選択の個別化につながるとの報告もある。逆にHER2陰性やtopo II陰性であれば、A系レジメはCMFと有意な差がないこともサブグループ解析ながら報告されている。CMF療法の位置づけの見直しも必要かもしれない。US Oncology GroupからDocetaxel+Cyclophosphamide (DC)がACに勝るとの報告がある。A系を省略できる症例群があれば、今後Tベースでどのようなレジメを選択するのが良いか、その解決は急務である。

A系ならびにT系薬剤の感受性予測因子の研究も進んでいるが、まだ確立したものは残念ながらもなそうである。その現状では、手術後で*in vivo*の感受性が知りえないadjuvant settingにおいては、現在のところ最も再発抑制を期待できるレジメは、n+, n0に関わらず、A系とT系レジメの逐次投与と考える。

従来頻用されたフルツロン(5' DFUR)やUFTの効果を高めたCapecitabine (Xeloda)やS-1も乳癌に保険適応となった。CapecitabineはA系・T系につく薬剤として、現在は再発に限定した適応であるが、今後術後期への応用が期待される。最も懸念されるHand Foot SyndromeもビタミンB6の予防投与と十分な手足の保湿でコントロール可能なことを経験した。Capecitabine

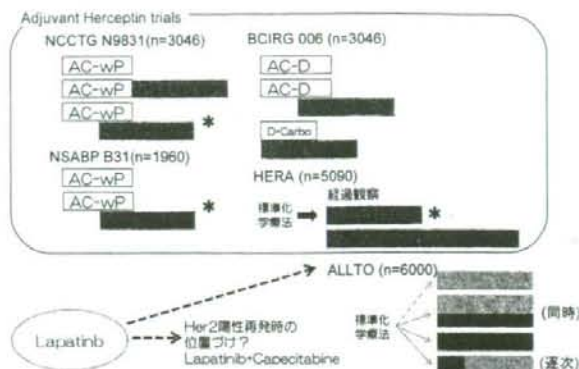


図4 HER2分子標的薬の最新臨床試験と今後

\*印の投与パターンの有効性が実証され、Taxanとの併用か、化学療法後の逐次投与が推奨されると考える

■ Herceptin lyear    ▨ Lapatinib lyear

の有効な使用方法に関しては、Taxan系との併用がいいのか、A/T後の逐次投与がいいのか、議論が続くも、今後周術期への応用は検討されている。わが国ではJBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) を中心とする施設で、術前療法として Docetaxel 単独と Docetaxel+Xeloda 併用群を比較する OOTR-N003 試験が、また一方、術前化学療法で癌遺残のあつたいわゆる non-pCR 症例を対象に Xeloda の逐次追加の意義を検証する試験 (JBCRG04) が進行中である。UFT もわが国の ACET-BC、NSASBC01 試験から<sup>15,16)</sup>、adjuvant 療法としての意義、さらに CMF 療法と同等であることが示されたこと、またその metronomic therapy としての性質から最近また注目されるようになった。

今後も新規抗がん剤として期待されるものに、Ixabepilone, Gemcitabine, Vinflinine, Abraxane (Nab-paclitaxel) などが治験進行中もしくは計画中である。海外ではすでに adjuvant などの周術期のセッティングで Taxan や Capecitabine との併用試験でその上乗せ効果を狙う試験が進行中である。

### 3) 分子標的治療 (図4)

HER2 受容体に対する Trastuzumab (Herceptin: H) は、HER2 陽性乳癌の予後を大きく改善し、また乳癌薬物療法に大きな変革をおこした<sup>17)</sup>。われわれは術前化学療法の経験から、HER2 陽性乳癌は A および T 系抗がん剤の感受性が高く pCR (癌の完全消失) が得やすいこと、さらにその T に H を上乗せすることでより高い pCR が期待されることを学んだ。

NSABP B31、NCCTG N9831 試験で H の上乗せ効果として、52%の再発リスク軽減、33%の死亡リスク軽減を得たこと、さらに HERA study の中間解析では標準化学療法後に H を 1 年継続した方が、HR=0.54 で 8%

の無再発生存を改善するという結果が報告され、近日中にわが国でも H の周術期への使用が保険認可される予定である。その際、図4に示した臨床試験のどのスタイルで H を用いるのが良いか、つまり化学療法後の逐次投与か、Taxan との併用で用いるのがよいか、またその投与期間に関しても、常に新しい情報を収集しつつ軌道修正が求められるかもしれない。基本的には Her2 陽性乳癌には再発抑制のためには化学療法を必要とするが、たとえば、高齢者で ER (+) HER2 (+) の n0 乳癌の adjuvant を考える際に、H を使用するの否か、するならばどのような方法で用いるのがいいのか、HER2 陽性乳癌は予後不良とされながらも、うまく治療すれば今のところ最も治療が期待されやすいであろうタイプゆえに、われわれは新たな research question に直面している。

Buzdar ら<sup>18)</sup>の報告にあるように、術前の薬物療法への H の使用により、約 60~70% の症例で pCR が得られることがわかってきた。われわれも臨床研究として、FEC100 4 コース→(Herceptin+weekly Paclitaxel) 12 回のレジメで、症例登録中であるが、ほぼ同等の効果と安全性が期待できそうである。今後、画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別される日が近いことを期待したい。最小限の局所治療と最大限の再発抑制を期待するとき、HER2 陽性乳癌においては、術前治療として、Trastuzumab 併用化学療法という新しい治療概念が標準となろう。

Herceptin の使用により予後改善が図られ、新たに脳転移に対するアプローチが重要な課題である。HER2 陽性乳癌はその生物学的特性から脳転移を起こしやすいようである<sup>19)</sup>。脳転移のモニタリングを行うべきかどうか、脳転移が発見された際の適切な治療プランの構築(手術やガンマナイフ、全脳照射の工夫、新規薬剤など)、脳

神経外科医や放射線治療医を含めた multidisciplinary な体制づくりが急務である。

HER2 関連を target にした分子標的薬の開発も、Lapatinib, Pertuzumab など進行中である。Lapatinib は Xeloda との併用で 2007 年に FDA に認可され、現在最も臨床応用に近い。単剤での効果は H 耐性例でもわが国の治験の 1st report で 24% と報告され、現在 Capecitabine と併用の治験が進行中でその結果でもって承認申請される見込みである。経口薬剤であること、心毒性が比較的少ないこと、低分子ゆえに脳転移にも効果が期待される。世界的には周術期において H との比較試験が進行中であり、今後、HER2 陽性乳癌における Herceptin, Lapatinib の位置づけが検討される (図 4)。

血管新生阻害剤の Bevacizumab も注目される。Weekly P との併用で有効性が証明された。わが国でもこの E2100 試験で示された効果を確認すべく、Weekly P との併用で Phase II 試験 (治験) がスタートした。世界の流れは速く、Bevacizumab に関しては NSABP-B40 試験は neoadjuvant setting で、adjuvant setting では E2104/E5103 (AC-P に併用)、triple negative 対象の Beatrice 試験、Her2 陽性には Herceptin との併用を考慮した Beth 試験などが計画および開始されている。Bevacizumab の標的は癌の進展に比較的早い段階で関与する VEGF であることから、周術期での臨床応用は期待大である。まずはわが国では再発乳癌における適応取得をめざす。これらの新薬の登場により、「再発乳癌治療は intensive な抗がん剤治療よりも QOL を重視した優しい治療から」という概念の修正が求められるかもしれない。

### 3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

術後の薬物療法では、実際にその治療が有効であるのかどうかを判断することはできない。元来、手術不能乳癌を down staging により、手術可能にする目的で行われてきた術前化学療法であるが、近年は同時に乳房温存率の向上を求めて、さらには、微小転移を早期に抑えることが、予後を改善するという可能性につながるとして術前化学療法が検討されるようになってきた。もちろん、個々のがんの薬剤感受性を知ることができるので、その後の治療方針決定にも役立つことが期待される。さらに、組織学的に癌の完全消失 (pCR) が得られれば、その群の予後はよりよいことから<sup>20)</sup>、新たな治療戦略の評価にも、術前薬物療法は応用できる。治療開始前と終了後の組織サンプルを元に、Translational research も展開しやすく、新たな医学の進歩にもつながるメリットがある。

わが国では、JBCRG が中心となり 2002 年から術前化

学療法の臨床試験を推進された。JBCRG-01 (FEC100×4 → D75×4) 研究の中間解析では、pCR 15.6% (near pCR を含めて 24.4%) と、他の試験と遜色のない良好な結果が示されている<sup>21)</sup>。同グループは、続いて、JBCRG02 (FEC100×4 → D100×4)、JBCRG03 (D75×4 → FEC100×4) のプロトコールを実施し、登録をすでに完遂しデータ解析中である。これらの経験から、A 系および T 系の化学療法の高感受性群と低感受性群があることを知り、特に ER 陽性例への新たな取り組みに発展している (JBCRG05/06 試験)。また JCOG 参加施設を中心に、pCR 率向上と将来の手術省略を目指して、術前放射線治療との併用 (PRICRA-BC) が実施され、最終解析が待たれる。

GEparTrio 試験では最初 2 コースの TAC 療法の効果により pCR が予測できるという結果が示されている。2 コースで臨床学的に SD/PD であった症例では同じレジメを 4 コース追加しても、別レジメ (Navelbine+Capecitabine) に代えても、2 コース時に CR/PR であった症例群の pCR 率を得ることはできなかった<sup>22)</sup>。現在のところ、術前化学療法として一律に A 系レジメと T 系レジメの逐次療法が標準とされるが、今後は、まさにコース毎に効果を確認しながら個々にあったよりよい治療法を模索していく術前薬物療法が工夫されると期待したい。

また術前薬物療法で十分な効果が得られなかった際、つまり non-pCR の結果であった際に、術後の化学療法は不要かどうかの research question も考えられる。現在のところ、標準的な化学療法レジメを遂行できていれば、術後化学療法は不要とするのが一般的であろう。しかし、癌の遺残が多いほど、再発のリスクが高くなるとの報告もある<sup>23)</sup>。この解決の一方法として、術前化学療法と手術後に Capecitabine の使用有無による再発抑制効果をみる JBCRG04 試験が計画され、わが国を中心にスタートした。

今後は術前内分泌療法の展開も考えられる。術後 5 年から 10 年治療の必要な内分泌療法剤もその効果を把握して内服したいものであり、個々の薬剤感受性を知る意味でも、またその治療効果により、術後の内分泌療法剤の決定やさらに化学療法の必要性を検討することも可能であろう。

針生検やマンモトーム生検による癌の性格診断 (組織型や悪性度、ER、HER2 など) に基づき、術前薬物療法レジメが選定され、その治療効果に応じて、術後の薬物療法レジメが考慮されるという治療体系の構築が、まさしく今すぐできる個別化治療への挑戦である。その礎となる術前薬物療法は、同時に gene profiling などの