

## DISCUSSION

We conduct a cost-effectiveness analysis of SERMs as prophylactic agents against breast cancer among high-risk women by making comparisons between *status quo* in Japan, without prophylaxis, and hypothetical practise, with prophylaxis, by the agent (tamoxifen and raloxifene), the risk classification, and the age of starting prophylaxis.

We find that prophylaxis with tamoxifen results in 'cost less and gain more' among extremely high-risk women such as those with a 5-year predicted breast cancer risk of  $\geq 5.01\%$ , those with a history of LCIS, and those with a history of AH starting at age 35 and 50. Prophylaxis with raloxifene is also found 'cost less and gain more' for women with a history of AH starting at age 50. The younger the age of starting prophylaxis, the more the cost saving and outcome gain. We also find that prophylaxis with tamoxifen for women with a history of AH starting at age 60 results in favourable ICER compared to the suggested criterion of ¥6000 000 (£30 000) for one QALY gain. Prophylaxis with raloxifene is also found cost-effective for women with a 5-year predicted breast cancer risk of  $\geq 5.01\%$  starting at age 50, those with a history of LCIS starting at age 50 and those with a history of AH starting at age 60. The younger the age of starting prophylaxis, the more favourable the ICER. Within the same risk classification and starting age, raloxifene tends to gain more and cost more compared to tamoxifen. On the contrary, we also find that prophylaxes with tamoxifen or raloxifene for women with a 5-year predicted breast cancer risk of  $\leq 5.00\%$  tend to result in 'cost more and gain less'.

These findings are similar to the previous economic evaluations of chemoprevention of breast cancer with tamoxifen including analyses of risk level differences such as Noe *et al* (1999); Grann *et al* (2000); Hershman *et al* (2002); Melnikow *et al* (2006), although these studies are carried out under the US health system.

Our findings suggest that introduction of chemoprevention with SERMs targeting extremely high-risk women in Japan can be justifiable as an efficient use of finite health-care resources, possibly contributing to cost containment. The cost saving results suggest chemoprevention not only cost-effective but also affordable. Taking the superiority of raloxifene in outcome gain and the difference in indication into account, it is recommendable to administer tamoxifen for premenopausal women and raloxifene for postmenopausal women.

Our economic model is found sensitive to the utility weight for healthy state under chemoprevention, the discount rate and the cost of chemoprevention, in addition to the probabilities of transition to invasive breast cancer, endometrial cancer, or hip fracture. This is anticipated because these variables are supposed to influence the cost-effectiveness of preventive services. We think that our economic model succeeds in explaining the context under consideration.

## REFERENCES

- Armstrong K, Chen TM, Albert D, Randall TC, Schwartz JS (2001) Cost-effectiveness of raloxifene and hormone replacement therapy in postmenopausal women: impact of breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 98: 996-1003
- Beverly TB (2007) The STAR trial: evidence for raloxifene as a breast cancer risk reduction agent for postmenopausal women. *J Natl Compr Cancer Netw* 5: 719-724
- Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrarons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG (2001) Continued breast cancer risk reduction

We also analysed the cost-effectiveness of therapeutic policy switch of agent, tamoxifen to raloxifene among postmenopausal women, although this does not depict any marginal change in Japan. All simulated ICERs by risk classifications starting at age 50 and 60 fall in a favourable level. Due caution is needed in transferring these findings from our Japanese model to other health system (Drummond and Pang, 2001), but it implies that the administration of raloxifene instead of tamoxifen for postmenopausal high-risk women could be economically acceptable in developed countries where chemoprevention with tamoxifen is already in practise.

There are a couple of points to consider when interpreting our results. Our model depends on clinical evidence established in the United States by P-1 and P-2 trial. Composition of ethnicity and life styles of participating women are different from those of Japanese women. This also relates to another point, that is the validity of the 5-year risk prediction model defining high-risk women. As already mentioned in Methods section, it is based on Gail *et al* model 2 (Gail and Costantino, 2001), which has been validated for white women (Rockhill *et al*, 2001) and African American women (Gail *et al*, 2007) only. Our approach is acceptable as to these points, as the results of P-1 and P-2 trial are the best available evidence to date for the objectives of this study, and similar risk factors to Gail *et al* model 2 are identified in a model of individualised probability of developing breast cancer for Japanese women (Ueda *et al*, 2003), and the function of ethnic difference in developing breast cancer is reported as small (Chen *et al*, 2004). Our model also depends on utility weights reported from Western countries, as none of those from Japan are available. However, our findings of consistent outcomes in terms of LYGs offer reasonable conclusions.

In summary, this study suggests that chemoprevention of breast cancer with SERMs targeting high-risk women such as a 5-year predicted breast cancer risk of  $\geq 5.01\%$ , women with a history of LCIS, and women with a history of AH, clears the hurdles of introducing new intervention by means of cost-effectiveness and affordability, with best available evidence. Although further studies and policy formulations are necessary about breast cancer chemoprevention in Japan, this study also implies that the administration of raloxifene instead of tamoxifen may be cost-effective under the context of developed countries where chemoprevention with tamoxifen has already been adopted.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study is funded by Japan's Ministry of Health, Labour, and Welfare research grant, a study on the construction of algorithm of multimodality therapy with biomarkers for primary breast cancer by a formulation of the decision-making process, led by Masakazu Toi (H18-3JIGAN-IPPAN-007). We appreciate Mr Hitoshi Mukai and his staff at Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Centre Komagome Hospital for conducting insurance claim reviews.

- in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 65: 125-134
- Chau Q, Cantor SB, Caramel E, Hicks M, Kurtin D, Grover T, Elting LS (2003) Cost-effectiveness of the bird's nest filter for preventing pulmonary embolism among patients with malignant brain tumors and deep venous thrombosis of the lower extremities. *Support Care Cancer* 11: 795-799
- Chen Z, Wu AH, Gauderman WJ, Bernstein L, Ma H, Pike MC, Ursin G (2004) Does mammographic density reflect ethnic differences in breast cancer incidence rates? *Am J Epidemiol* 159: 140-147

- Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, International Breast Cancer Intervention Study I Investigators (2007) Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer - 96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 272-282
- Cykert S, Phifer N, Hansen C (2004) Tamoxifen for breast cancer prevention: a framework for clinical decisions. *Obstet Gynecol* 104: 433-442
- de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Haes JC, Collette HJ, Hendriks JH, van der Maas PJ (1991) Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. *Int J Cancer* 49: 531-537
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337: 1641-1647
- Drummond M, Pang F (2001) Transferability of economic evaluation results. In *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice* Drummond M and McGuire A (eds). Oxford: Oxford University Press
- Earle CC, Chapman RH, Baker CS, Bell CM, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ (2000) Systematic overview of cost-utility assessments in oncology. *J Clin Oncol* 18: 3302-3317
- Eckermann SD, Martin AJ, Stockler MR, Simes RJ (2003) The benefits and costs of tamoxifen for breast cancer prevention. *Aust N Z J Public Health* 27: 34-40
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N (2005) Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 97: 1652-1662
- Fuji T, Nakamura M, Yamada N, Kobayashi M, Yamauchi K, Nakano T (2005) Health economic analysis of prevention of deep vein thrombosis - an application of pharmacoeconomics. *Sogo Rinsho* 54: 2988-2997
- Fukawa T (1998) Ageing and health expenditure of the elderly. *J Jpn Soc Hosp Adm* 35: 109-121
- Gail MH, Costantino JP (2001) Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93: 334-335
- Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, Anderson GL, Malone KE, Marchbanks PA, McCaskill-Stevens W, Norman SA, Simon MS, Spirtas R, Ursin G, Bernstein L (2007) Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst* 99(23): 1782-1792
- Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI (1998) Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 16: 979-985
- Grann VR, Sundararajan V, Jacobson JS, Whang W, Heitjan DF, Antman KH, Neugut AI (2000) Decision analysis of tamoxifen for the prevention of invasive breast cancer. *Cancer* 86: 169-178
- Hershman D, Sundararajan V, Jacobson JS, Heitjan DF, Neugut AI, Grann VR (2002) Outcomes of tamoxifen chemoprevention for breast cancer in very high-risk women: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 20: 9-16
- Hillner BE, Smith TJ, Desch CE (1993) Assessing the cost effectiveness of adjuvant therapies in early breast cancer using a decision analysis model. *Breast Cancer Res Treat* 25: 97-105
- Iwata H, Saeki T (2006) Current practices in breast cancer treatment in Japan - a questionnaire survey. *Jpn J Breast Cancer* 21: 311-322
- Japan Cancer Society (2007) *Gankenshin no jissai jiyokyo*. No.39. Tokyo: Japan Cancer Society
- Japanese Society of Obstetrics and Gynecology (2000) *Zenkoku shikuyutai-gan chousa seiseki*. Dai 5 hou. 1989-1990 nendo shourei Tokyo: Japanese Society of Obstetrics and Gynecology
- Kanis JA, Borgström F, Johnell O, Oden A, Sykes D, Jönsson B (2005) Cost-effectiveness of raloxifene in the UK: an economic evaluation based on the MORE study. *Osteoporos Int* 16: 15-25
- Kitamura S, Hasegawa Y, Suzuki S, Sasaki R, Iwata H, Wingstrand H, Thorngren KG (1998) Functional outcome after hip fracture in Japan. *Clin Orthop Relat Res* 348: 29-36
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR, CORE Investigators (2004) Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 96: 1751-1761
- Matsuda S, Ishikawa BK (2003) *Kyuseiki nyuuniiryō shikou shindangun-bunrui wo katsuyōu shita chousakenkyū*. Report of Health and Labour Sciences Research Grants (Contract No.: H13-SEISAKU-034) Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare
- Melnikow J, Kuenneth C, Helms LJ, Barnato A, Kuppermann M, Birch S, Nuovo J (2006) Chemoprevention: drug pricing and mortality: the case of tamoxifen. *Cancer* 107: 950-958
- Ministry of Health, Labour and Welfare (2005a) *Vital statistics of Japan*. Tokyo: Health & Welfare Statistics Association
- Ministry of Health, Labour and Welfare (2005b) *Kokumin iryōshi*. Tokyo: Health & Welfare Statistics Association
- Nacim A, Keeler EB (2005) Is adjuvant therapy for older patients with node (+) early breast cancer cost-effective? *Breast Cancer Res Treat* 94: 95-103
- Noe LL, Becker III RV, Gradishar WJ, Gore M, Trotter JP (1999) The cost effectiveness of tamoxifen in the prevention of breast cancer. *Am J Manag Care* 5: S389-S406
- Ohkusa Y (2003) Empirical research for the critical value of expenditure per QALY. *Iryo to Shakai* 13: 121-130
- Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M (2007) Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 283-290
- Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA (2001) Validation of the Gail et al model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 93(5): 358-366
- Ruoff J, Golay A, Berne C, Collin C, Lentz J, Maetzel A (2005) Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland. *Int J Obes (Lond)* 29: 517-523
- Sakuma M, Nakamura M, Nakanishi N, Miyahara Y, Tanabe N, Yamada N, Kuriyama T, Kunieda T, Sugimoto T, Nakano T, Shirato K (2004) Inferior vena cava filter is a new additional therapeutic option to reduce mortality from acute pulmonary embolism. *Circ J* 68: 816-821
- Smith TJ, Hillner BE (1993) The efficacy and cost-effectiveness of adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *J Clin Oncol* 11: 771-776
- Smith TJ, Hillner BE (2000) Tamoxifen should be cost-effective in reducing breast cancer risk in high-risk women. *J Clin Oncol* 18: 284-286
- Trueman P, Drummond M, Hutton J (2001) Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics* 19: 609-621
- Ueda K, Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, Oshima A (2003) Estimation of individualized probabilities of developing breast cancer for Japanese women. *Breast Cancer* 10: 54-62
- Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A (2007a) Tamoxifen: an enduring star. *J Natl Cancer Inst* 99: 258-260
- Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bonanni B, Boyle P, Viale G, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, D'Aiuto G, Oliviero P, Lovison F, Gucciardo G, del Turco MR, Muraca MG, Pizzichetta MA, Conforti S, Decensi A, Italian Tamoxifen Study Group (2007b) Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 99: 727-737
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon Jr ER, Wade III JL, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) (2006) Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295: 2727-2741. Erratum in: *JAMA* 296:2926, *JAMA* 298:973

■ 原著 ■

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 増田 慎三 石飛 真人 徳田 由紀子  
吉田 謙 真能 正幸 竹田 雅司 辻 仲利 政

乳癌の臨床 第23巻 第2号 (2008)

*Jpn J Breast Cancer* Vol.23 No.2 2008

篠原出版新社

## 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) を用いたマンモチェック<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。全例女性で平均年齢は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で承認の上、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ーを用いて、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



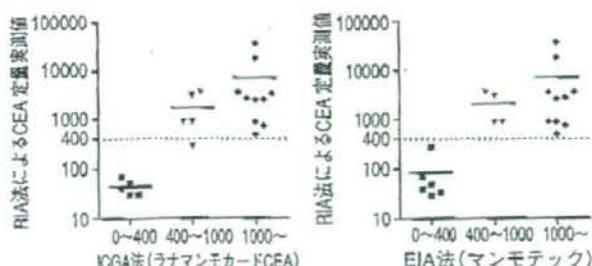


図3 RIA法によるCEA定量実測値との比較

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	陽性過中率
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>9)</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)を発案し、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>17)</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

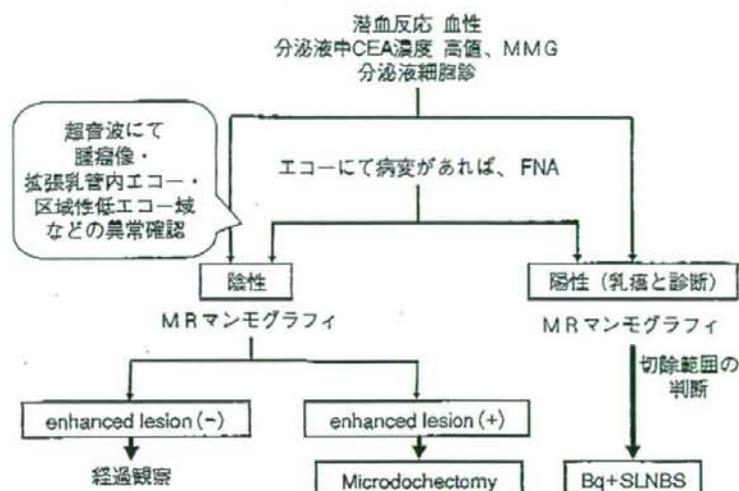


図4 当院における腫瘍非触知の乳頭異常分泌症の診断・治療方針

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, 共に乳腺症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(ラナムモカード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) 稻治英生, 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. 日本乳癌鑑診学会雑誌 12: 114-118, 2003
- 4) 弥生恵司, 稻治英生, 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, 紅林孝一, 他: 乳頭異常分泌の検討. 日本乳癌鑑診学会雑誌 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, 関本眞嗣, 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, Sigita 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

綜合臨牀 第56巻第11号

(平成19年11月1日発行 別刷)

乳がん治療の現状と展望  
—個別化治療をめざして

*Current status and future of breast cancer treatment*

増田 慎三  
MASUDA Norikazu

## 乳がん治療の現状と展望 —個別化治療をめざして

診断の指針 治療の指針 *Current status and future of breast cancer treatment*



増田 慎三  
MASUDA Norihisa

乳癌治療はここ10数年で大きく変遷した。手術は胸筋温存乳房切除から乳房温存手術へ、さらに腋窩リンパ節郭清もセンチネルリンパ節概念の導入により、腋窩温化が図られている。その背景には、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、薬物療法が進歩がある。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。

### 1. 手術—局所療法における個別化治療

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、より薬物療法のエウイトが増す。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。画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による組織診断が要求されることもある。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除ができればいいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を強硬に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。今後、浸潤癌の場合は、術前薬物療法や放射線治療により、その有効例では手術省略の選択も期待される。

腋窩手術にも、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。センチネルリンパ節で転移陰性であれば腋窩郭清省略が真地臨床で広まった。さらにセンチネル陽性であっても、郭清を縮小化する流れもあり、腋窩コントロールに関しては薬物療法の進歩ゆえに今後ますます浸透とすることが予想される。

### 2. 乳癌の薬物療法

手術や放射線治療による局所コントロールも大切ではあるが、まさしく薬物療法が乳癌治療の中心を担い、その進歩が欧米の乳癌死亡率の減少をもたらしているといっても過言ではない。薬物療法決定には、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。一方、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はその感受性を考慮した決定が、最近では図られている。

#### 1) 内分泌療法

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。閉経後では、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。アリミダックス、フェモアラ、アロマシンの3剤が使用される。これらの至適投与期間は、現在5年間とされるが、ホルモン感受性乳癌の年次別再発リスクと考慮すると、術後2~3年にピークはあるものの、5年以降も一定のリスクが継続することから、内分泌療法の期間は10年の長期を考慮した治療プランが重要となってきた。とくに閉経後の場合、AIsを単に10年にするのか、TAMをいかにその10年の中に組み入れるか、骨や心血管系への影響も考慮しつつ、解決する必要がある。

#### 2) 化学療法

基本は Anthracycline 系(A)と Taxan 系(T)の2本柱である。CMF との比較から優位性が証明され、A系レジメ(AC/CE/FEC/CAFなど)が標準である。T系薬剤(Paclitaxel: P, Docetaxel: D)の開発により、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。一方A系の晩期毒性として心毒性は重要な点で、A系を回避できる症例群の選別が課題である。HER2陽性乳癌はA系感受性が高く、topo II増幅の有無が

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科 乳癌担当チーム

Key words 乳癌 個別化治療 術前薬物療法 分子標的治療 Translational research

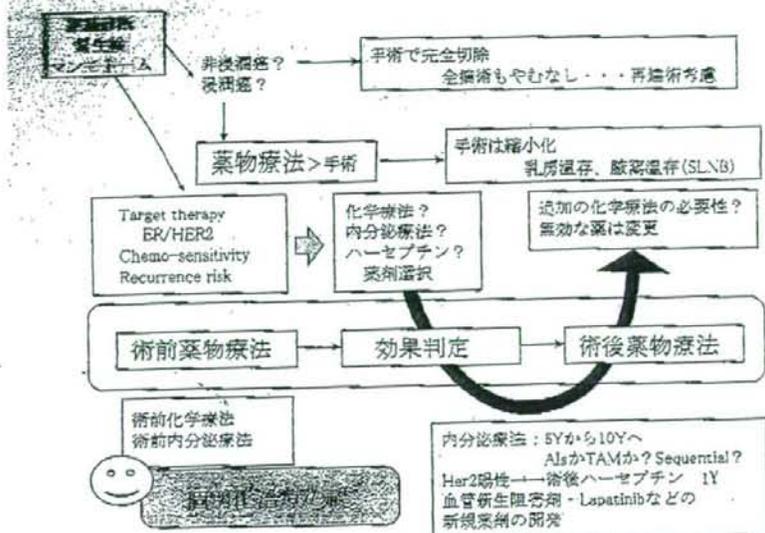


図1 乳癌治療の現状と展望

A系選択の個別化につながるとの報告もあり今後期待される。4コースの比較で Docetaxel + Cyclophosphamide (DC) が AC に勝るとの報告があるが、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。T 系の標準投与法に関しては、D は q3weeks, P は weekly 投与が有効である。他にナベルピン, Xeloda, TS-1, カンプトなどの薬剤が使用可能で、今後も新規抗がん剤として、Ixabepilone, Gemcitabine, Vinflinine, Abraxane (Nab-paclitaxel) などが治験進行中もしくは計画中である。

### 3) 分子標的治療

HER2 受容体に対する Trastuzumab (Herceptin: H) は、HER2 陽性乳癌の子後を大きく改善し、また乳癌薬物療法に大きな変革を起こした。われわれは術前化学療法経験から、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。HERA study などの大規模臨床試験結果から、術前 H における 1 年間の H 上乗せ効果も証明され、今秋には保険認可される予定である。術前の薬物療法で約 60~70% の症例で pCR が得られることから、今後の画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別されたい。予後の延長により、HER2 乳癌では脳転移へのマネージメントが重要になってきた。

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 との併用で今春 FDA にも認可され、現在最も臨床応用に近い。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。

従来予後不良因子とされた HER2 発現が、これらの薬剤の開発により、現在のところ最も薬物療法の効果が得られやすいマーカーといっても過言でない。また単に H の選択基準のみならず、A 系抗がん剤の選択基準としての意義も深く、この発現を正確に診断することは個別化治療には必須である。

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。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、術前での臨床応用は期待大である。血管新生阻害剤として Sunitinib, Axitinib など多くの薬剤が開発競争されている。

### 3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

手術で切除した癌組織の病理診断を元に、術後、再発抑制を目的に薬物療法を決定するのが一般的である。St Gallen リスク分類, NCCN ガイドライン, Adjuvant! Online などが参考になる。しかし、最近、乳房温存や pCR, 薬剤感受性把握などを目的に術前化学療法概念が広まってきた。FEC-Taxan が基

本レジメで、化学療法の効果期待されやすい症例とそうでない群が徐々に解明され、まさに効果を確認しながら個々にあったよりよい治療法を探索していく礎となるのが術前薬物療法である。同時に gene profiling などの translational research との融合からより精度の高い個別化治療の実現が期待される。

今後は術前内分泌療法の実現も考えられる。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。

#### 4. Translational Research (TR) との融合

従前の病理学的因子だけでなく、分子生物学的マーカーによるリスク分類の進歩が見られるが、その代表的なのは Oncotype DX と MammaPrint であろう。

Oncotype DX は ER 陽性乳癌を対象とし、21遺伝子の発現パターンから再発スコア (RS) が計算され、化学療法不要群を見極める。Mamma Print も同様に70遺伝子の発現パターン解析から、再発リスクを予想する。Mindact Trial でそのリスクに応じて、化学療法と内分泌療法の必要性を検証するとともに、その適正レジメも比較検討するデザインで臨床試験が進んでいる。

#### まとめ

乳癌を一律に治療する時代は終わった。ER による内分泌療法そのものが個別化治療でもあるが、HER2 などの target に対する分子標的薬の開発、各抗がん剤の効果予測因子の探求など TR のますますの進歩により、乳がん治療はまさしく「個別化治療」をいかに展開するかという大きな流れの中にある。「乳癌と確定、即、手術」という時代も終焉を迎えようである。色々な治療 modality の意義を理解し、癌の性格診断を元に、総合的に治療戦略を立てることが重要で、それは「乳癌専門医」にのみ、成し得る技である。

# 今日の 治療指針

私はこう治療している

**TODAY'S  
THERAPY  
2009**

# 今日の治療指針

私はこう治療している

総編集

山口 徹 北原光夫 福井次矢

**TODAY'S  
THERAPY 2009**

総編集  
山口 徹  
北原光夫  
福井次矢

医学書院

医学書院

## 16. 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン (2004-2007)

### 【作成グループ名】

厚生労働省科学研究費助成金 医薬連携推進総合研究事業・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班 (H14-16年度)

日本乳癌学会診療ガイドライン、①薬物療法小委員会、②放射線療法小委員会、③内分泌療法小委員会、④検診・診断小委員会、⑤疫学・予防小委員会の5つの小委員会で検討され、日本乳癌学会部会委員会の承認を得て公表された。

### 【作成時期】

2004年4月から検討が開始され、2007年4月に報告された。日本乳癌学会編集による診療ガイドラインは2004-2005年に発行された<sup>20)</sup>。①薬物療法は2007年6月に改訂版が発行された<sup>21)</sup>ことに伴い、本解説も改訂した。

### 【改訂の予定】

日本乳癌学会診療ガイドライン小委員会に引き継がれたあとも2年に1回の改訂が予定されている (2008年度予定)。

本稿は2008年6月末日現在の情報をもとに記述した。

## 標準化したエビデンスの分類、勧告・奨励の分類など

### ガイドライン作成方法

疫学、検診・診断、外科療法、薬物療法、放射線療法などの広範にわたる乳癌診療を網羅するために、外科学、放射線医学、臨床腫瘍学、臨床薬理学、病態、疫学などの各分野専門家による乳癌診療ガイドライン作成委員会が設置され、さらに上記5冊の小冊子で作業が進められ、全体会議で調整をされた。分野ごとに、日常診療を想定して発生する疑問点 (Research question: RQ) を pick-up し、全体で103のRQが採用されている。各RQに関する文献を収集し、必要なもの12件程度に絞り込み、構造化抄録を作成し、エビデンスレベルが分類された。

### A. エビデンスレベル

Center for Evidence-based medicine levels of evidence (2001)の分類に準拠し、下記の順にエビデンスレベルの分類が行われた。

- 1a: ランダム化比較試験の系統的レビュー
- 1b: 乱数化開封の強い個別RCT
- 1c: 全か無の結果
- 2a: コホート研究の系統的レビュー
- 2b: 個別のコホート研究 (質の良いRCTを含む)
- 2c: アウトカム調査
- 3a: 症例対照研究の系統的レビュー
- 3b: 個別の症例対照研究
- 4: 症例集積 (または質の低いコホート研究と症例対

### 照研究)

5: 明確な批判的吟味のない専門家の意見、または生化学、基礎実験あるいは動物実験に基づくもの

### B. 勧告の強さ

推奨の強さは、参考文獻のエビデンスレベルおよびその質と効果のばらつき、臨床的有効性の大きさ、臨床上の適用性、害やコストに関するエビデンスと、わが国の乳癌診療の現状について総合的に判断された。

グレードA: 行うよう強く勧められる  
グレードB: 行うよう強く勧められる  
グレードC: 行うよう勧められるだけの根拠が明確でない

有用性が不確かである、あるいは、逆に有害である可能性があるが、現状では根拠がなく、今後臨床試験の枠組みで検出すべきもの

グレードD: 行わないように勧められる  
行うことにより著しい不利益を生える根拠が明確であるもの

2005年の乳癌学会編集の②疫学・予防の分野では、この推奨グレードとは別に、発症リスクの高低を理解するためのRQが含まれるため、エビデンスグレードという評価基準が用いられている。エビデンスグレード1は、一貫性のあるレベル1の研究に基づくもの、II: 一貫性のあるレベル2あるいはレベル3の研究に基づくもの、あるいはレベル1の研究からの根拠、III: レベル4の研究、あるいはレベル2・3からの根拠、IV: レベル5の研究、あるいは一貫性がないか根拠が不明確な研究に基づくもの、の4段階に分けられている。

## 診断・治療に関する部分の解説

### A. 疫学/予防、遺伝子・QOLと心理社会的サポート

#### 1. 疫学/予防

乳癌増加と国民的関心の向上に伴い、1次および2次予防の重要性が叫びられている。アルコールは2杯/日以上の摂取で雄-反応関係的に危険因子となる (グレードI) が、喫煙 (グレードII) や脂肪摂取 (グレードII)・中心性肥満 (グレードIII) は乳癌の危険因子にはならないとされる。放射線治療の既往は、高線量で若年者の場合は、乳癌発生のリスクを高める (グレードII) が、通常の医療現場による低線量の場合は、リスクを高めるという根拠 (グレードIV) はない。閉経後のホルモン補充療法は乳癌の危険因子 (グレードI) とされ、病理学的に増殖性変化を示す病変、特に異型過形成 (atypical hyperplasia) はその後の乳癌のリスクが高くなる (グレードIII) ので、検診など十分な指図が必要である。経口避妊薬の使用は乳癌発生のリスクを上げない (グレードIII)。

#### 2. 遺伝子・QOL

癌遺伝子については、BRCA1あるいはBRCA2の変異を受け継いだキャリアは、乳癌発生の累積危険度は高いが、日本人についてはまだ十分に明らかでない (グレードII)。乳癌集積家系の女性に対してこれらの遺伝子検査を勧めることにより乳癌発症危険度の女性を発見することは可能であろうか。治療法や予防法の有用性が確立されていない現状ゆえ、遺伝子検査を勧めることは難しい (グレードC)。海外のエビデンスに基づく、BRCA1やBRCA2遺伝子に変異をもつ女性に対する予防指図として、予防的両乳切除 (グレードII)、予防的乳房切除 (グレードIII) が挙げられる。家族性乳癌家系の女性には適切なカウンセリングと加齢の普及とともにブライパシードにも配慮した対応が望まれる (グレードII)。乳癌の予防において、QOLを考慮した治療方針の決定は重要であるが、心理社会的介入が乳癌患者に有用か否かに関してはまだ十分な根拠がなされていないのが現状である (グレードB)。

### B. 検診・診断

#### 1. 検診

日本の乳癌検診は、昭和63年の老人保健法で「30歳以上に検診・視触診検診を毎年行う」という形で全国に導入された。乳癌の発症率においては死亡率を減少させる可能性があるものの、その視触診検診による乳癌検診の死亡率減少効果を示す根拠は不十分である (グレードC)。視触診は個人の能力により精度が著しく異なり、マスキングとして検診効果が大きいこと、先基既米検診ではマンモグラフィ検診の普及に伴い、死亡率の上昇にもかかわらず、乳癌死亡率の減少がみられることから、平成12年の老人保健法56号では、50歳以上においてマンモグラフィ検診検診死亡率を減少させる (グレードA) としてその指図が勧告された。さらに、40歳代においてもいくつかのRCTの結果から、マンモグラフィによる乳癌検診は死亡率を減少させる (グレードII) ことから、2004年4月の老老検診第14701号により、わが国でも40歳以上に毎年のマンモグラフィ検診検診が勧告され、特に40-49歳においては2方向検診が推奨される。NPOマンモグラフィ検診検診管理中央委員会 (<http://www.mammography.jp/>) による検診および検診の検診検診を目的とした講習会活動などが全国展開されている。

#### 2. 画像診断

マンモグラフィの診断精度を最適化するとき、5段階のカテゴリ分類を用いることが、悪性度の評価を及ぼすのに有用である (グレードB) ことから、検診および初期検査に広く普及している。マンモグラフィガイドライン (I-RADESI) が発行され、2004年頃に改訂版、2007年に増補版<sup>22)</sup>が作成された。カテゴリ3以上で、ほかのmodalityを用いたさらなる検査が必要とされる。マンモグラフィは検診および精密検査で有用な検査方法の一つであるが、高濃度乳房の多い若年者においては、両者の検診が難しいこともあり、30あるいは35歳以下の若年者における乳腺マンモグラフィは有効とするエビデンスは乏しく (グレードC)、乳房野量などを考慮して用いる必要がある。

超音波検査は、腫瘍の存在診断や内部構造から悪性か否か女性からの鑑別、真悪性の鑑別にも有用で1グレードII、組織診断などの次のステップの検査への参考になる。マンモグラフィで異常を検出できない場合でも超音波検査は有用なことがある (グレードII) が、乳癌検診への利点には対応するエビデンスはないのが現状である。超音波診断にもカテゴリ分類が適応される。

乳癌の手術において、腋窩の視触診は重要であり、CTやMRI検査は有用な可能性はあるが、明らか根拠に乏しい (グレードC) とされ、今後の研究結果が待

たれる。センチネルリンパ節生検概念を用いた腋窩郭縁縮小の方向に対応するには、腋窩リンパ節の転移前節節も要求されるが、超音波、MRIなどの画像診断はまだ件数少ない状況である(グレードC)。初発乳癌患者には、無病生存の場合、センチネルリンパ節生検検査による腋窩のstaging検査は推奨されない(グレードC)。Stage IIIでは考慮してもよいとされる。

### 3. 病理診断

乳房の術前診断には、穿刺吸引細胞診や針生検が有用で(グレードD)。特に後者は、診断精度が高く、外科的生検に比べて負担が少ない。非腫瘍性病変には、画像ガイド下の穿刺手法が要求され、施行者の熟練が必要である(グレードB)。これらの検査を廃棄し、外科的生検はできる限り避ける必要がある。

乳房の術後方針決定などに、病理検査における組織学的悪性度(グレードB)、免疫染色によるホルモン感受性HER2/NEUの検査(グレードA)、免疫染色法やFISH法によるHER2受容体の発現状況(グレードB)の把握は重要である。

マンモグラフィ検査の普及に伴い、石灰化を伴う非腫瘍性乳房の増加が見られる。しかし、その確定診断では、以前の画像検査(例えば超音波検査)で検出が困難な際には、ステレオガイドドマンモトーム生検が有用で、検出すべき検査方法である(グレードD)。

乳房保存療法も普及し、乳癌学会登録のデータによると、現状で半分以上の患者に温存療法が施行されている。温存乳房再発を防ぐ第1のポイントは断根性になるような癌の完全切除である。しかし、手術の際に、術中迅速組織診断を断根検査で行うことが有用かどうかについては、実証できる根拠が限られること、検査方法の標準化もなされていないので、推奨グレードDである。

### 4. 術後定期検査

術後の定期検査において、胸部・視触診は、術後3年間は3・6か月ごと、その後2年間は6・12か月ごと、以降年1回が推奨される(グレードB)。1か月ごとの自己検診(グレードB)、1年ごとのマンモグラフィ(グレードA)、が推奨される。一方、血算、生化学検査、精進マーカー、胸部X線、野エコー、骨シンタ、CTなどの画像検査を定期的に行うことはエビデンスもなく推奨されない【すべてグレードC】。タモキシフェン内服中の場合は、不正出血の有無に関する問診が必要で存在状態の場合は定期的な婦人科検診が推奨される(グレードB)が、一般にはその有用性が明らかでない(グレードC)。

### C. 薬物療法

薬物療法のガイドラインは2007年6月に第2版が第

刊され、内容は大幅に改訂された。その大きな柱である、内分泌療法、化学療法、分子標的療法の3つに大別され整理されているのが特徴である。

### 1. 薬物療法の方針決定の際の基本原則

① 乳房初期治療(副標準治療)はまず救命を目的とする。乳癌専門医はSt. Gallenコンセンサス会議、NCCNガイドライン、Adjuvant! Onlineなどのツールを参考に、再発リスクと、薬物療法による再発抑制効果、さらに有害事象・医療費・通院・入院・休業などのハラス(不便)を考慮して治療法が選択される。ホルモン感受性・HER2発現状況も治療法決定の際に重要な要素である。

② 転移・再発後の薬物療法は、生存期間の延長と症状緩和によるQOLの改善である。患者の予後因子および治療効果予測因子(受容体・転移部位・年齢・ホルモン感受性・HER2、基質型別、年齢や閉経状況など)を評価したうえで、患者の負担も十分考慮して治療方針を決めることが推奨される。

### 2. 術前・術後ホルモン療法

大規模臨床試験やEUS-ACCメタアナリシスが示すように、ホルモン感受性乳癌に対して術後5年間のタモキシフェン投与は有用でgold standardである(グレードA)。また、閉経前乳癌であれば、卵巣機能抑制療法が有用であり(グレードA)、LH-RHアナログが推奨される(グレードA)。LH-RHアナログ2年間とタモキシフェン5年間の併用が、LHRH療法と同等の効果を示した臨床試験のエビデンスレベルは高い。閉経後ホルモン感受性乳癌に対する化学療法後の薬物療法(HER2/neu陽性)は、特に30歳未満の若年者において予後が改善されるデータがあり、推奨される(グレードD)。つまり、経月経状態を問わずに、よりよい治療効果に結びつくことと推奨される。

閉経後のホルモン療法に関しては、ATAC trialなどの大規模臨床試験の結果から、アロマターゼ阻害剤(アナスタロゾール、レトゾール)、5年間の投与が、タモキシフェンの5年投与よりも無病生存期間を有意に改善することが示された。基本的にはアロマターゼ阻害剤が第1選択になるが、全生用期間ではまだ有意な改善がみられていないこと、骨粗鬆症や顕微視的閉経症状、心血管障害などの全身合併症を有し、アロマターゼ阻害剤が適当でないと判断される場合はタモキシフェンが推奨される。また、EUS trialの結果で示されるように、まず術後タモキシフェンで投与を開始し、2-3年後にアロマターゼ阻害剤(エキセメスタン、アナスタロゾール)に変更し、合計5年間投与するswitching療法も推奨グレードAである。アロマターゼ阻害剤の使用において、initial therapyのかわりに、switching療法がよいのかは局

論が出ていない。MA17の臨床試験では、タモキシフェン5年投与後にレトゾールを追加する有用性が示され、内分泌療法の間隔が5年の標準から10年への長期化の傾向がある。本試験に用いられた長期の安全性の情報は少ないことから、適応症例の選択にあわせて、患者への十分な説明が必要である。今後、内分泌療法の間隔と薬物選択に関してはまだまだ十分な根拠が必要である。つまり長い投与期間を考えるとタモキシフェンからスタートしても予後に影響のない閉経部の選択がポイントである。

アロマターゼ阻害剤の適応により、特に閉経後乳癌で併発度の定期的なモニタリングは推奨される(グレードB)。骨減少症や付随症の場合は、ビタミンD<sub>2</sub>やビスフォスフォネート製剤による骨のケアが推奨される(グレードB)。ATACやBIG1-08のサブグループ解析でPgR(プログステロンレセプター)の発現状況により、一時PgR(-)群において特にアロマターゼ阻害剤の有用性が示されたが、この件に関しては議論の分かれるところで、現在のところ、PgRの状況により内分泌療法別の選択を行うということには十分な根拠はない(グレードC)。これらのアロマターゼ阻害剤は閉経前の状態では効果が少ない(グレードD)。また化学療法に伴う副作用の際に用いるときは薬理効果が十分に閉経後の状態にあることを確認するなど細心の注意を払いたい。

化学療法との併用については、アントラサイクリン系の化学療法終了後に順次に内分泌療法(タモキシフェン)が行われることが推奨される(グレードB)。タキサン系やアロマターゼ阻害剤に関して検討された臨床試験はないが、一般的にはこのアントラサイクリン系とタモキシフェンの併用に絞って、同時併用よりも逐次投与が推奨される。

非侵襲的温存療法後のホルモン療法については、タモキシフェン投与により、同側および対側の乳癌発生が減少するとの報告があり、その可能性があるが、その投与については、毒性とのバランスを考慮して行うべきと、推奨グレードCとされる。特に同側乳房内再発については、照射野前後の効果のほうが大とされており注意を要する。閉経後ではアロマターゼ阻害剤も選択肢になるが、十分なエビデンスがないことに留意しなければいけない。

術前薬物療法の概念は、術前内分泌療法も注目されるようになってきた。化学療法と同様、術前ホルモン療法の適応により乳癌発生率の向上は期待できる(グレードD)。しかし、術後ホルモン療法との予後を比較した臨床試験はなく、同等とする根拠がないので、日常臨床では推奨されず(グレードC)、臨床試験の形でさらなる検証を行うべき段階である。

タモキシフェン内服中に、日帰りなどの短い更新期間

短縮が直感したり、婦人科領域の寛大に子宮体癌、性腺腫瘍(など)や血栓症の既往のある場合は、アロマターゼ阻害剤の投与が勧められる(グレードB)が、長期使用時の骨粗鬆症への注意は必要である。

リンパ節転移性乳癌でも再発の危険性の高い症例には、多剤併用化学療法(グレードA)と、その終了後の順次内分泌療法も有用である(グレードB)。リンパ節転移なし(n0)のhigh risk群の要件とは、St. Gallen recommendationに記載されている1)腫瘍径が2cm以上、2)組織学的異型度が高い、3)35歳未満、4)広範囲のリンパ管浸襲(ly. v)、5)HER2陽性、6)ホルモン感受性なしなどの因子を参考に決定される。

乳癌術後患者にホルモン補充療法は禁忌であり推奨されない(グレードD)。

### 3. 転移再発におけるホルモン療法

ホルモン感受性の転移・再発乳癌の治療には、まずホルモン療法が考慮されるが、閉経状況に応じて、女性ホルモン産生臓器が異なるため、選択される薬剤は異なる。

閉経前転移・再発乳癌に対するホルモン療法は、1次治療としてLH-RH analogとタモキシフェンの併用療法が推奨される(グレードA)。つまり薬理効果がポイントである。その方法には、卵巣機能抑制剤もありえるが、それらの投与に伴う合併症(イレウスなど)を考慮すると節制することができない。治療が長期化する際には経済的な面から、また次の治療プランの立案上、外洋の卵巣摘出も保険適用下での手術が導入し現在見られる傾向もある。2次治療としては、LH-RH analogとアロマターゼ阻害剤の併用療法が有用である可能性があるが、まだ十分な科学的根拠が確立されていない(グレードC)。

閉経後の場合は、1次治療として、アロマターゼ阻害剤(アナスタロゾール・レトゾール・エキセメスタン)の第3世代薬が推奨される(グレードA)。2次治療に関しては、タモキシフェン阻性の場合はアロマターゼ阻害剤、アロマターゼ阻害剤抵抗性の場合は、タモキシフェンあるいは骨粗鬆症の異なるアロマターゼ阻害剤のいずれかが推奨される。Pure anti-estrogen 薬の Fulvestrant(日本未承認)も2次治療の位置づけで有用性が確立しつつある。

### 4. 術前・術後化学療法

手術可能な乳癌に対する術前化学療法の臨床試験が海外で進み、NSAHP-18やEORTC 10902トライアルで、術前化学療法は従来の術後化学療法に比べ、生存率が変わらないこと、術前化学療法の安全性や乳癌発生率向上効果が確認できたこと、病理組織学的完全奏効(pCR)が知られた症例はそうでない群に比べ、有意に

予後が良好であったことなどが示された (グレード A)。術前化学療法により乳癌の存在の可能性は向上するが、局所再発率も高めるため、それを予防するためには、術前組織学的進展が重要な因子であることから、術前再発の症例に適用することはグレード B の推奨とされる。高い pCR を得るためのレジメンとしては、アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の順次投与が推奨される (グレード B) が、現時点でのこれらのレジメンの使用は臨床試験に限られ、その利点・欠点を十分に検証しなければならぬ段階である。リンパ節転移性乳癌にタキサンを加えることが過剰治療になる可能性がある。また強度は低いものの治療に必要に対する利点も今後の課題である。

術後の化学療法のレジメンとして、CMF 療法よりもアンストラサイクリンを含む治療レジメンが推奨される (グレード A)。高齢者や心臓機能障害のある症例において、CMF 療法は選択的になりえる。

また、リンパ節転移性乳癌に対しては、アンストラサイクリン系薬剤とは交差耐性のない、タキサン系薬剤の逐次投与が、CAL50 試験や NSABP B-28 トライアルの結果から、推奨される (グレード B)。これらの薬剤は、視力や悪心、白血球減少などの有害事象の頻度が高い。支持療法や患者教育が重要であり、看護師・薬剤師とのチームワーク医療の構築が重要である。閉経前症例では卵巣機能を障害される可能性があり、その障害は治療内容や患者の年齢層によって異なる (グレード B)。治療期間についてはアンストラサイクリン系レジメンで 4-6 サイクル、タキサン系との併用の際は各 4 サイクルが推奨される (グレード B)。術後の早期化学療法は根拠がなく推奨されない (グレード C)。CMF 療法は 6 サイクル (グレード B) が推奨される。また、レジメンの推奨投与量は守るべきで、初回から減量はすべきでない (グレード B)。初回の有害事象などを考慮して、2 週目以降、基準に従った減量が行われるべきである。

従来から比較的低用量できた 5-FU 系薬剤は、エビデンスが不足しており推奨できない (グレード C) [注: わが国の臨床試験データのメタアナリシス (ACR17C) や NSASBC 01 の試験結果が発表され、併用化学療法が小腸がん高層者などに限って今後使用が検討される可能性は十分ありうる]。

また、G-CSF 併用の大量化学療法や投与期間を短縮して dose-intensity を高める dose-dense 化学療法に関しても、有効性のデータはなく、臨床試験における実施にとどめるべきである (グレード C)。

## 5. 転移再発における化学療法

転移再発における化学療法には、アンストラサイクリン系またはタキサン系薬剤が第一選択として推奨される (グレード A)。これらの治療は、発症した場合や前線

が不要であるときは、再発期が前線範囲内であれば、根絶されるべきであるが、アンストラサイクリン系薬剤の総投与量は心毒性の発現しない範囲 (ドキソリビンで 450-500 mg/m<sup>2</sup>, エピドキシロンで 800-900 mg/m<sup>2</sup>まで) にとどめるべきである (グレード B)。

2 次化学療法は、1 次化学療法として使用されたアンストラサイクリン系薬剤またはタキサン系薬剤のうち、使用されなかったどちらかの薬剤が推奨される (グレード B)。さらに 3 次化学療法としては、カベシタピン、S-1、ビノレルビン、イリノテカン是有用である可能性が高い (グレード C) が、best supportive care も考慮されてもよい。原則、効果のあるレジメンは併用などが許容される範囲で、治療を継続することが有用であるとされる (グレード B)。アンストラサイクリン系レジメンと CMF レジメンにおいて異なり点があるが、タキサン系に関しては不明である。一方、進行再発乳癌の場合、QOL の改善と延命が目的であることから、その時々状況に応じて、患者および家族と十分なコミュニケーションをとり、治療の価値期間をとることも検討されてよい。

カベシタピンとドセタキセルの併用療法とドセタキセル単剤を比較した試験結果などから、進行再発乳癌の化学療法において併用レジメンよりも多剤同時併用療法が考慮されるケースがある。明らかな延命効果が認められていないのでグレード C とされるが、特に急速に進行する内臓転移症例では効果率の高い併用レジメンが選択されてもよい。

止癌性予後不良とされる肝転移に対しても、これらの標準薬剤の有効性が高いことから、非毒性化学療法は推奨するだけのエビデンスに乏しいこと、カテーテル治療、放射線治療の普及、経過レジメンが不明なことから実施してはならない (グレード D)。

骨転移に対するビスホスホネート製剤は、生存延長には有効でないが、骨転移に伴う高 Ca 血症や骨痛の管理などの合併症の頻度を減らし、その発症を遅らせることから使用が推奨される (グレード A) が、術後の骨転移予防に有用というエビデンスはなく、骨転移発症後の使用は臨床試験以外では避けるべきである (グレード C)。

## 6. HER2 陽性乳癌

HER2 陽性乳癌の治療プランを立てるうえで、トラストズマブを中心に考えることがポイントである。術前にトラストズマブを使用することで、予後が改善されることは、NSABP B31, N9831, BCRC06, HERA study などの大規模臨床試験から明らかにされ、術後 1 年間のトラストズマブ療法が推奨される。アンストラサイクリン系との併用は心毒性から避けるべきであり、タキサン系は同時投与がよいため逐次投与がよいかは確立して

いない。術前にトラストズマブを使用することは、まだ観察期間が短いことから特に心臓障害や不整脈に関する長期的な安全性が確立していないので、推奨グレードは B とされる。

進行再発乳癌においてもトラストズマブがベースとなる。化学療法、特にタキサン系との併用は効果率も高く、推奨される (グレード A)。またトラストズマブ単剤療法も有用である可能性が高い (グレード B) とされる。術前に応じた治療戦略が期待される。トラストズマブと抗 HER2 を用いた 1 次治療で効果が期待される際に、2 次治療で抗 HER2 を変更する場合でも、トラストズマブを継続する意義はありそうである (グレード C)。ただし、今後の分子標的薬 (lapatinib など) の登場によりこの 2 次治療以降の考え方は将来変更される可能性がある。

## 7. その他、サポートケア

Stage III B, III C の局所進行乳癌、浸潤性乳癌に対しては、全身療法・手術・放射線治療を含めた複合療法が推奨される (グレード B)。局所のコントロール目的で行われる局所療法は化学療法とは異なること (グレード A) に乏しく (グレード D)、実効性は検証されるべきである。

術後の最重要エンドポイントは治療や生存期間の延長にあるが、治療中の QOL に配慮する姿勢も重要である。化学療法中の支持療法は推奨される (グレード B)。ただし、セロトニンアンタゴニストとステロイドの使用が有用であり (グレード A)、避妊性薬にははいずれか一方のみで十分である (グレード B)。乳がんに対して有効な予防薬はなさそうである (グレード B)。さらに好中球減少への対応として、熱熱の場合には G-CSF は有用でなく (グレード C)、発熱性好中球減少 (febrile neutropenia) には、適切な抗生剤の投与 (グレード A) とリスクの高い場合は同時に G-CSF の併用を考慮すべきである (グレード B)。タキサン系薬剤で問題となるしびれなどの神経障害に対しては有効な確立された予防薬がなく (グレード C)、ドセタキセルの予防は十分量のステロイドが予防に有効である。適切なチームワーク医療の構築と患者教育により、そのサポート体制は整いつつある。

転移再発乳癌における化学療法の安全性はまだ確立されておらず (グレード C)、特に再発期での化学療法は先天性奇形のリスクがきわめて高いために行うべきではない (グレード D)。

最近では化学療法による悪性腫瘍 (CRA: Chemotherapy related non-melanoma) の予防薬として化学療法には 1 日 1 回 morning を併用することが試みられている。患者負担低減の観点からは有用であるが、その後の転移・再発に与える影響など未知なことも多いので、これらの取り組みは臨床試験の範囲にとどめたい (グレード C)。

男性乳癌における術後療法には、女性乳癌と同じような基準で行うことが推奨される (グレード B)。

乳癌発症の前には、特にリスクの高い女性には、タモキシフェンの予防投与が有用であるとされるが、重篤な副作用も認められるために、臨床試験に限定されるべきである (グレード C)。

乳癌治療において代替療法を推奨するだけの根拠はなく、まず既存の標準治療を試みるべきである (グレード C)。

## D. 外科療法

乳癌の手術は、全身病であるという性格のため、単独の治療として行われることはまれになった。しかし、手術は乳癌治療の柱をなし、局所療法としては最も確実な治療法である。近年、乳癌再発手術やセンチネルリンパ節生検概念を用いた乳癌手術の進歩が著しい。

乳癌再発手術は日本乳癌学会の登録データによると、約 50% を超える頻度で施行されるようになったが、その背景には、術後再発乳癌切除術が術後合併症除根と同等の生存率と局所制御率をもたらしていること (グレード A)、Stage I-III 期の浸潤性乳癌で、乳癌再発術と乳癌切除術の間に生存率の差がないこと (グレード A) が最大規模臨床試験で示されたことによる。乳癌再発術の適応に関しては、基本的には Stage I-III 期の浸潤性乳癌の再発術療法として原則的には推奨される (グレード B) が、広範囲にわたる乳癌の再発例や異なる腫瘍学領域に存在する多発癌、術前乳癌への放射線治療が十分な場合や解剖学的に不良な乳癌再発が想定される場合などは避けるべきである (グレード B)。実施医療従事者は、両者の利点・欠点を十分に説明するインフォームド・コンセントの要務が重要である。非浸潤性乳癌についても正確な診断が可能な場合に再発再発術の適応はありうる (グレード B)。

転移リンパ節については、その評価目的の目的で、転移リンパ節生検術は現時点では標準的な方法とはいえないが、本人の希望を前提に始めてもよいとされる (グレード B)。しかし、術後でバックアップ術後の結果を十分に評価し、再発を避けたうえで実施すべきである。センチネルリンパ節の判定には、色素法とアイントープ法



改訂第2版

見て 視て 診る

# マンモグラフィ画像読影ハンドブック

—乳がん検診における読影技術の向上を目指して—

編集 遠藤登喜子

Mammography

Mammography

Mammography

Mammography

永井書店

## 2 石灰化

## I. 石灰化読影の目標・意義

マンモグラフィにおける正しい石灰化読影の意義は、大きく下記の2点である。

①100%救命できる非浸潤癌(DCIS)の早期発見動機になること：乳房健康に関する啓発やマンモグラフィ併用検診の普及により、今後精査が必要な石灰化病変の増加が見込まれる。

②治療における病変の拡がり診断に重要な所見であること：手術術式の決定や温存手術時の切除範囲決定に、石灰化病変が役立つことがある。

大事な所見を見落とさないことがまず第一のポイントであるが、石灰化病変をみつけ出すことは、フィルムに「注意」を傾ければそれほど高度な技術を要しない。発見した石灰化に病的意義があるか、拡大鏡を用いて、その形状と分布を評価する「鑑別診断」が重要である。

## II. 石灰化読影の大原則

## 1 典型的所見の理解

石灰化を判定する場合、まず、明らかに良性と診断できるものを除外する。つまり、マンモグラフィのみで明らかに良性石灰化と診断できるものは、皮膚の石灰化、血管の石灰化、線維腺腫のポップコーン様石灰化、円形・中心透亮性石灰化などである(表1)。

表1. 良性石灰化の判定のポイント

- 特徴的な形態
  - 血管の石灰化、乳管拡張症に伴う石灰化、石灰乳石灰化、縫合部石灰化など
- 乳管内におさまらない粗大な石灰化、乳管の方向に一致しない石灰化
  - 線維腺腫のポップコーン様石灰化、中心透亮性石灰化、異業態性石灰化など
- 乳管が存在しない領域の石灰化
  - 皮膚の石灰化、腫瘍病の異物による石灰化など
- 両側にびまん性に同じ形態の石灰化が存在する場合は、良性のことが多い
  - 円形石灰化など