

Table 5. Prevalences of *BRCA1/2* germline mutations between non-Ashkenazi individuals and Japanese

Group	Subgroup	Prevalence of mutations in <i>BRCA1/2</i>		P-values*	Odds ratio (95% CI)*
		Non-Ashkenazi individuals (Myriad) ⁽⁶⁾	Japanese (FALCO)		
I	I-1	4/172 (2.3%)	3/14 (21.4%)	0.010	11.11 (1.450–75.21)
	I-2	55/579 (9.5%)	4/26 (15.4%)	0.307	1.730 (0.418–5.360)
	I-3	5/77 (6.5%)	0/2 (0%)	ND	ND
II	II-1	34/315 (10.8%)	2/16 (12.5%)	0.689	1.180 (0.125–5.491)
	II-2	206/806 (25.6%)	13/33 (39.4%)	0.103	1.892 (0.848–4.079)
	II-3	25/67 (37.3%)	0/1 (0%)	ND	ND
	II-4	4/87 (4.6%)	0/5 (0%)	ND	ND
	II-5	41/236 (17.4%)	4/11 (36.4%)	0.119	2.704 (0.554–11.22)
	II-6	35/111 (31.5%)	1/6 (16.7%)	0.665	0.437 (0.009–4.112)
	II-7	19/87 (21.8%)	1/3 (33.3%)	0.534	1.776 (0.029–35.87)
III	–	10/52 (19.2%)	1/1 (100%)	ND	ND
IV	IV-1 [†]	16/39 (41.0%)	0/0	ND	ND
	IV-2	9/20 (45.0%)	1/1 (100%)	ND	ND
	IV-3	126/267 (47.2%)	3/5 (60%)	0.671	1.675 (0.189–20.35)
	IV-4 [‡]	38/71 (53.5%)	0/0	ND	ND
	IV-5	16/24 (66.7%)	1/1 (100%)	ND	ND
V	V-1	NR	0/0		
	V-2	NR	0/0		
	V-3	NR	0/0		
	V-4	NR	0/0		
	V-5	NR	1/4 (25.0%)		
	V-6	NR	1/6 (16.7%)		
Subtotal for Group I		64/828 (7.7%)	7/42 (16.7%)	0.0471 [†]	2.613 (1.108–6.162) [†]
Subtotal for Group II		364/1709 (21.3%)	21/75 (28.0%)	0.134 [†]	1.554 (0.915–2.640) [†]
Subtotal for Group IV		151/311 (48.6%)	5/7 (71.4%)	0.455 [†]	2.589 (0.484–13.87) [†]
Subtotal for Group V		NR	2/10 (20.0%)	ND	ND
Total for Groups I–IV		589/2900 (20.3%)	34/125 (27.2%)	0.005 [†]	1.873 (1.217–2.884) [†]

*Fisher's exact test. [†]Estimated by Mantel-Haenszel test. [‡]Excluded from Mantel-Haenszel test due to the absence of enrolled subjects. CI, confidence interval; ND, not done.

which was characterized as the presence of breast cancers in both the proband and her relatives at over 50 years of age. In Subgroup I-1, the prevalence of *BRCA1/2* mutations was 21.4% (3/14) in Japanese versus 2.3% (4/172) in non-Ashkenazi individuals, showing significantly higher prevalence in Japanese (odds ratio [OR] 11.11, 95% confidence interval [CI] 1.450–75.21, $P = 0.01$). All three mutations detected in Group I-1 were in *BRCA2*, of which two subjects showed the same mutational type, i.e. c.5576_5579delTTAA in exon 11 of the *BRCA2* gene, formerly designated as '5804del4,' '5804_5807delTTAA', or '5802delAATT' in the BIC database or references^(10,11) (Table 4). One subject developed breast cancer at 57 years of age and her sister developed breast cancer at 58 years of age, and they were found to be identical twins. In this pedigree, no other relatives suffered from breast and/or ovarian cancer. Another subject developed ltbreast cancer at 52 years of age and her aunt developed ltbreast cancer at 63 years of age. The prevalence of *BRCA1/2* mutations in each group or all subgroups between Japanese and non-Ashkenazi individuals was analyzed by the Mantel-Haenszel test, which is an extended method of analyzing multiple 2 × 2 contingency tables in retrospective studies and can exclude the effect of confounding factors between subgroups.⁽²⁵⁾ It was elucidated that the prevalence of *BRCA1/2* mutations in Japanese was significantly higher than that in non-Ashkenazi individuals in the analysis of all subjects enrolled in Groups I through IV ($P = 0.005$, OR 1.873, 95% CI 1.217–2.884) or subtotal for Group I ($P = 0.0471$, OR 2.613, 95% CI 1.108–6.162). Subtotals for Groups II and IV were not significant, although the prevalence was higher in Japanese than non-Ashkenazi people in Group II (28.0% vs 21.3%) and in Group IV (71.4% vs 48.6%), respectively. In Group V, two deleterious mutations were detected in 10 subjects, comprising four subjects with male

breast cancer and six subjects with concomitant breast and ovarian cancers. All subjects assigned to Group V were sporadic, without familial predisposition.

Clinical characteristics showing significant association with *BRCA1/2* mutational status. Statistical analysis was carried out to search for clinical characteristics showing an association with *BRCA1/2* mutational status (Table 6). In the analysis of female subjects with breast cancer, ages at diagnosis were significantly younger in *BRCA1/2*-positive subjects than *BRCA1/2*-negative ones (42.4 ± 11.0 years vs 47.3 ± 12.0 years, $P = 0.0272$), while in the analysis of ovarian cancer, there was no significant differences between *BRCA1/2*-positive and -negative groups (52.2 ± 8.6 years vs 49.4 ± 13.1 years, $P = 0.6647$). In the analysis of four subjects with male breast cancer, mutation of the *BRCA2* gene was detected in one subject. Age at onset was high (more than 60 years) in male breast cancer regardless of *BRCA1/2* mutational status (Table 6). Statistical analysis of other clinicopathological indices showed significant results in stage ($P = 0.026$), estrogen receptor (ER) status ($P = 0.0002$), progesterone receptor (PgR) status ($P = 0.0020$), and histological grade ($P = 0.0386$) between non-carriers and *BRCA1/2* mutation carriers suffering from breast cancer (Table 7). There seemed to be more stage II or III tumors in *BRCA1/2* positive cases ($P = 0.026$). In *BRCA1* mutation carriers, ER or PgR status was negative in 84.6% (11/13) of subjects and all tumors were either Grade 2 (2/7) or Grade 3 (5/7). In *BRCA2* mutation carriers, positivities for ER and PgR were 76.4% (13/17) and 56.2% (9/16), respectively, and higher than *BRCA1*. As for histological grades, frequencies of Grade 1 tumors were 0% (0/7) and 14.2% (2/14) in *BRCA1*-positive or *BRCA2*-positive subjects, significantly lower than in non-carriers. In the analysis of ovarian cancer, five subjects showed mutation of *BRCA1*, while no subjects showed mutation of *BRCA2*. No

Table 6. Ages at onset of participants with breast and/or ovarian cancer

	All	Breast cancer (female)	Breast cancer (male)	Ovarian cancer
Number of subjects	135	122	4	18
Age at diagnosis				
Overall	46.5 ± 12.1	46.2 ± 12.1	64.5 ± 3.7	50.2 ± 11.8
No deleterious mutations	47.7 ± 12.1 (n = 99)	47.3 ± 12.0 (n = 86)	64.0 ± 4.4 (n = 3)	49.4 ± 13.1 (n = 13)
Deleterious mutations in <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>	43.1 ± 11.3 (n = 36)	42.4 ± 11.0 (n = 34)	66 (n = 1)	52.2 ± 8.6 (n = 5)
<i>P</i> -values	0.052	0.0272	0.7295	0.6647
Deleterious mutations in <i>BRCA1</i>	42.0 ± 11.9 (n = 17)	41.8 ± 9.6 (n = 16)	–	52.2 ± 8.6 (n = 5)
Deleterious mutations in <i>BRCA2</i>	44.2 ± 13.1 (n = 19)	42.9 ± 12.3 (n = 18)	66 (n = 1)	–
<i>P</i> -values	0.574	0.757	–	–

statistical significance was observed in clinicopathological indices such as tumor size, nodal status, and stage by *BRCA1* mutational status.

In 122 subjects with female breast cancer, cumulative incidences were analyzed by Kaplan–Meier plot and log-rank test (Fig. 2). In subjects with deleterious *BRCA1/2* mutations, median ages at onset were 42.5 years (*BRCA1/2*), 42 years (*BRCA1*), and 42.5 years (*BRCA2*), respectively, indicating that breast cancer developed at a significantly younger age than in non-carriers ($P = 0.0144$ between *BRCA1/2*-positive and -negative subjects, $P = 0.0338$ between *BRCA1*-positive, *BRCA2*-positive, and -negative subjects) (Fig. 2). Similar analysis was extended to relatives and it was shown that the age at onset of breast cancer could be a significant predictor of *BRCA1/2* mutational status (Table 8). Breast cancer developing before age 40 within second-degree relatives indicated a significantly higher prevalence of *BRCA1/2* mutations ($P = 0.0265$). Of the 122 pedigrees among which index patients suffered from female breast cancer, 26 pedigrees (21.3%) fulfilled this condition and the frequency of deleterious *BRCA1/2* mutations was significantly higher than in the controls (46.2% [12/26] vs 22.9% [22/96], OR 2.833, 95% CI 1.165–7.136). This feature was further emphasized when the disease history of cousins was included in the family history, in which 29 of 122 pedigrees (23.8%) fulfilled the criteria and the prevalence of *BRCA1/2* mutations showed a significant increase compared to the controls (48.3% [14/29] vs 21.5% [20/93], OR 3.407, 95% CI 1.412–8.217). When the index patient suffered from breast cancer, the presence of ovarian cancer and/or bilateral breast cancer within second-degree relatives was shown to be a strong indicator of *BRCA1/2* mutations. Half of the enrolled subjects (49.2% [60/122]) fulfilled this condition and the prevalence of *BRCA1/2* mutations in this group was considerably high (38.3% [23/60] vs 17.7% [11/62], OR 2.882, 95% CI 1.252–6.637).

Discussion

A total of 135 subjects were enrolled in the study, 131 women and four men, all of whom had a history of breast and/or ovarian cancers (Table 1). All patients were selected and enrolled in the study from genetic counseling clinics of the corresponding hospitals and the average number of sessions of genetic counseling was 3.36 ± 0.82 . Patients usually underwent one or two sessions before and one session after gene testing when test results were negative. For patients with deleterious mutations, additional sessions were performed as follow-up because of the risk of developing psychosocial issues; hence, the number of sessions for mutation carriers was significantly more than for non-carriers (3.75 ± 1.20 vs 3.22 ± 0.56 , $P = 0.0007$). In all subjects, the course was uneventful until the end of the study. Genealogical information was obtained in counseling sessions and the numbers of relatives greater than second-degree were significantly more in mutation carriers than non-carriers

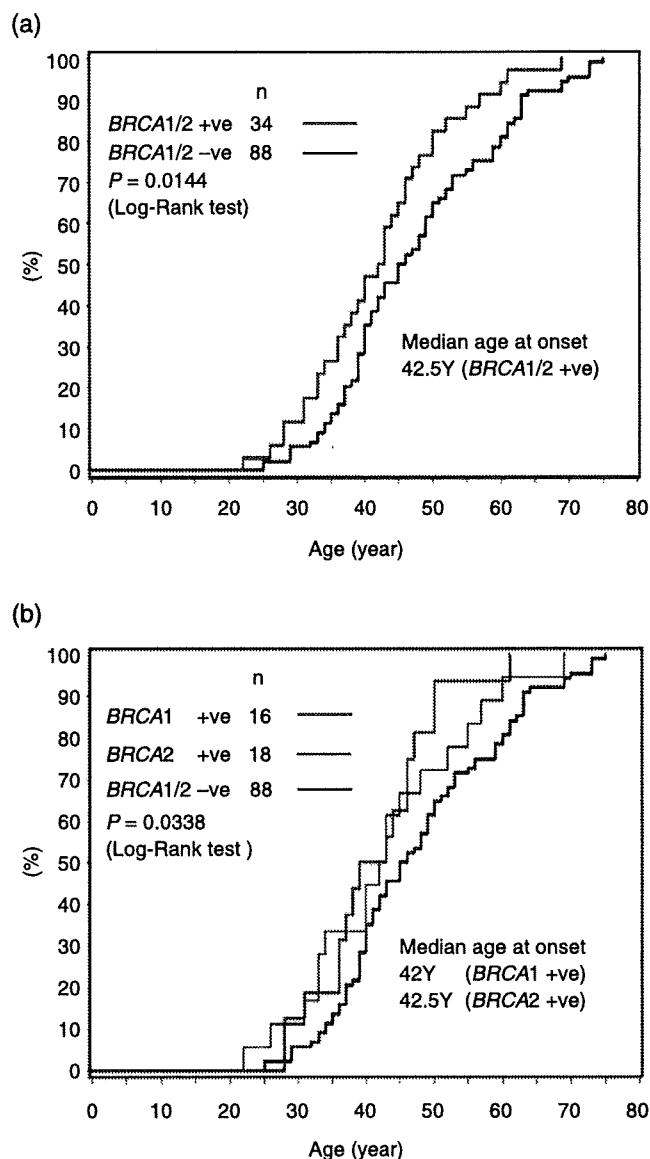


Fig. 2. Kaplan–Meier plot of the cumulative incidence of breast cancer in female index patients examined for germline *BRCA1/2* mutations. (a) Grouped in *BRCA1/2* positive ($n = 34$) or negative cases ($n = 88$), (b) grouped in *BRCA1* positive ($n = 16$), *BRCA2* positive ($n = 18$) and *BRCA1/2* negative cases ($n = 88$).

Table 7. Clinicopathological characteristics of the breast or ovarian cancers by *BRCA1/2* mutational status

Variables		Breast cancer				P-values*	Ovarian cancer		P-values
		Non-carrier*	Deleterious mutations in				Non-carrier	Deleterious mutations in	
			<i>BRCA1/2</i>	<i>BRCA1</i> *	<i>BRCA2</i> *				
Tumor size (T)	No. of subjects	91	35	16	19	0.3884	13	5	0.8338
	Tis	2	0	0	0		–	–	
	T1	50	16	7	9		8	3	
	T2	35	14	7	7		1	0	
	T3	1	3	1	2		3	1	
Nodal status (N)	Missing (No.)	(3)	(2)	(1)	(1)	0.7859	(1)	(1)	1.000
	Negative	70	25	11	14		7	3	
	Positive	17	7	4	3		4	1	
	Missing (No.)	(4)	(3)	(1)	(2)		(2)	(1)	
Stage	0	2	0	0	0	0.026	–	–	0.9875
	I	56	15	6	9		6	3	
	II	25	13	6	7		1	0	
	III	1	3	3	0		3	1	
	IV	1	0	0	0		1	0	
	Missing (No.)	(6)	(4)	(1)	(3)		(2)	(1)	
ER status	Positive	57	15	2	13	0.0002			
	Negative	22	15	11	4				
	Missing (No.)	(12)	(5)	(3)	(2)				
PgR status	Positive	53	11	2	9	0.0020			
	Negative	26	18	11	7				
	Missing (No.)	(12)	(6)	(3)	(3)				
Histological grade	Grade 1	22	2	0	2	0.0386			
	Grade 2	28	9	2	7				
	Grade 3	14	10	5	5				
	Missing (No.)	(27)	(14)	(9)	(5)				
Laterality	Unilateral	75	29	13	16	0.9711			
	Bilateral	16	6	3	3				

* χ^2 -test was performed between non-carriers, subjects with *BRCA1* mutations, and *BRCA2* mutations. ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor.

Table 8. Univariate analysis of family-based clinical variables associated with germline *BRCA1/2* mutations in 122 pedigrees with female probands affected with breast cancers

Variables		<i>BRCA1/2</i> deleterious mutations		P-values (χ^2 -test)	Odds ratio (95% confidence interval)
		Yes	No		
Breast cancer before age 40	Yes	12	14	0.0265	2.833 (1.165–7.136)
	Within second-degree relatives	No	22		
Breast cancer before age 40	Yes	14	15	0.0084	3.407 (1.412–8.219)
	Within second-degree relatives and cousins	No	20		
Ovarian cancer and/or bilateral breast cancer within second-degree relatives	Yes	23	37	0.0151	2.882 (1.252–6.637)
	No	11	51		

($P < 0.0001$). Patient accrual was decided by family history within second-degree relatives, and in greater than second-degree relatives, family history might be investigated more precisely in subjects with deleterious *BRCA1/2* mutations after disclosure of test results; therefore, genealogical information on relatives greater than second-degree may be biased in carriers.

Among mutations detected in *BRCA1*, L63X (c.188T > A), Q934X (c.288C > T), and K503X (c.1507 A > G) were previously reported in Japanese.^(7,9–11) Sekine *et al.* reported L63X and Q934X as the two common founder mutations in Japanese.⁽¹¹⁾ L63X was detected in five subjects and Q934X in only one subject in this study. In a search of the BIC database, five mutational types were previously unreported, of which K503X (c.1507 A > G) was detected in one Japanese subject,⁽¹⁰⁾ and the other four mutational types were considered to be previously

unreported deleterious mutations. Genetic variants of unknown significance were detected in nine subjects; all were missense mutations and three types were thus far unreported in the BIC database (Table 3).

In the analysis of *BRCA2*, 5804del4 (c.5576_5579delTTAA), Q3026X (c.9076C > T), and R3128X (c.9382C > T) were previously reported in Japanese people (Table 4).^(9–11) As for genetic variants of uncertain significance, two mutational types (G2044V [c.6131G > T] and V2109I [c.6325G > A]) were reported in Japanese, and G2044V was found in at least one of 28 Japanese healthy volunteers.⁽¹²⁾ M524I (c.1572G > C), K610Q (c.1828 A > C), I770V (c.2308 A > G), and S2616F (c.7847C > T) were previously unreported mutational types.

The prevalence of *BRCA1/2* mutations in Japanese subjects classified to each subgroup was compared with that of non-

Ashkenazi individuals, and statistical difference was observed in subgroup I-1, in which two mutational types were detected in three subjects in Japanese. They were 314delTT in exon 3 of *BRCA2* and two subjects with c.5576_5579delTTAA or 5804delTTAA in exon 11 of *BRCA2*. Two cases with 5804delTTAA have been reported so far in Japanese.^(9,11) Ikeda *et al.* reported seven cases of 5802del AATT,⁽¹⁰⁾ which is the same mutational type as 5804delTTAA as there is a repeated sequence in this region; therefore, this mutational type seems to be rather common in Japanese. In this study, c.5576_5579delTTAA were detected in two subjects. In the former, breast cancer developed in identical twins at 57 and 58 years of age, respectively. Reportedly, statistically significant effects of heritable factors were observed for breast cancers coincidentally developing in identical twins, some of which would be attributed to polygenic inheritance.⁽²⁶⁾ In the latter case, lt-breast cancer developed at 52 years of age in the proband and her aunt developed lt-breast cancer at 63 years. No other relatives suffered from breast and/or ovarian cancer in these pedigrees and we strongly suspected that c.5576_5579delTTAA might be a relatively common mutation with low penetrance in Japanese. If these two subjects were excluded, no statistical significance was observed between Japanese subjects and non-Ashkenazi individuals in the subgroup I-1. Further studies are required to elucidate the prevalence of this particular mutational type in a Japanese healthy cohort.

A significantly higher frequency of mutation was found in patients with breast cancer older than 50 years of age who had a family history of breast cancer at older than 50 years within second-degree relatives (Subgroup I-1) compared to the corresponding non-Ashkenazi individuals (Table 5). This may imply that Japanese carriers of *BRCA1/2* mutation suffer from breast cancer with later onset than non-Ashkenazi carriers. As for non-Ashkenazi individuals, the clinical backgrounds of the enrolled subjects, such as age at onset, were not available except for the data so far reported;⁽⁶⁾ therefore, it is hard to produce a Kaplan-Meier plot of cumulative incidences in non-Ashkenazi individuals. Likewise, few reports have shown the prevalence of *BRCA1/2* mutations analyzed by full sequencing in non-Ashkenazi individuals as a population-based study or cross-sectional study. Recently, John *et al.* estimated the prevalence of *BRCA1* mutations in white, non-Hispanic breast cancer patients without Ashkenazi ancestry younger than 65 years at diagnosis. They analyzed 508 breast cancer patients enrolled in the Breast Cancer Family Registry and pathogenic mutations of *BRCA1* were found in 14 subjects, of which six subjects (42.8%) and 11 (78.6%) developed breast cancer before age 35 and age 50, respectively.⁽²⁷⁾ Not exclusive to non-Ashkenazi individuals, Metcalfe *et al.* analyzed 927 women with unilateral breast cancer and with positive *BRCA1/2* mutations from eight countries (Austria, Canada, France, Israel, Italy, Norway, Poland, and the US) and their average age at diagnosis of the first breast cancer was 42.2 years.⁽²⁸⁾ In our study, average age at onset of breast cancer in *BRCA1/2* carriers was 42.4 years and these data look similar to those reported in Western countries.

The numbers of subjects classified into each group were 42 in Group I, 75 in Group II, one in Group III, seven in Group IV, and 10 in Group V (Table 5). Originally, we assumed that more subjects would be enrolled into Group I than Group II, as the first recruitment of all eligible patients was made by the attending doctors, and a considerable number of the breast cancer patients fulfilling the eligibility criteria had a modest family history. It seemed likely that patients with a higher risk wished to be

enrolled in the study and those with a modest risk did not visit the clinic for genetic counseling. This may be why fewer subjects were enrolled in Group I than in Group II. We designed the study as an unbiased hospital-based, cross-sectional study in which all subjects with a family history of breast and/or ovarian cancer were enrolled, but the results seemed closer to a family-based study rather than a hospital-based study. This trend was similar to the subjects enrolled in the study through press advertising.

The results of the Mantel-Haenszel test showed that the prevalence of *BRCA1/2* mutations in Japanese was significantly higher than those reported in non-Ashkenazi individuals. As the sample size was too small to reach a conclusion, one reason may be that all gene tests were carried out in genetic counseling clinics, where clients were more likely to be prone to hereditary cancers. It should be noted that the prevalence of *BRCA1/2* mutations in Japanese was as high or even higher than that of non-Ashkenazi individuals reported in the US.

Ikeda *et al.* examined 113 Japanese breast cancer patients showing a modest to minimal familial risk, i.e. those with at least one breast cancer or one ovarian cancer patient within their first-degree relatives.⁽¹⁰⁾ They reported that families with early onset patients diagnosed at younger than 40 years of age showed a higher frequency (38%, 19/50 subjects) of *BRCA1/2* mutations than those without early onset patients, and families with bilateral breast cancer patients showed a higher frequency (40%, 6/15 subjects) than those with only unilateral breast cancer patients, but all these differences were statistically insignificant.⁽¹⁰⁾ In the present study, we found statistical significance in families with breast cancer before age 40 within second-degree relatives (46.2%, 12/26 subjects) and within second-degree relatives and cousins (48.3%, 14/29 subjects). Families with ovarian cancer and/or bilateral breast cancer within second-degree relatives exhibited statistically significant *BRCA1/2* mutation frequency (38.3%, 23/60 subjects). Predisposition to breast cancer in cousins seems informative for assessing familial risk, particularly in cases where the responsible genes are likely to be transmitted from the paternal side. In genetic counseling, precise family history is a key point in assessing genetic risk and the inclusion of familial risk within second-degree relatives or cousins would be helpful for proper risk assessment.

In conclusion, this is the first cross-sectional study elucidating the prevalence of *BRCA1/2* mutations among Japanese people with varying genetic susceptibility. Genetic counseling performed prior to gene testing in genetic counseling clinics is an effective approach to assess the risk for cancer predisposition and subsequent indication for gene testing. Full sequencing analysis of *BRCA1/2* genes would be a useful modality for diagnosing HBOC and the results of the present study provide a basis for the clinical application of a cancer prevention strategy targeted to *BRCA1/2* mutation carriers in Japanese.

Acknowledgments

The authors thank Ms. Satoko Ando, Mr Takafumi Ishiguro, Izumi Ohki, MD, Ph.D, and Hirohiko Totsuka, MS, for their assistance and advice on statistical analysis. We also express our deepest gratitude to the late Professor Shiro Nozawa in the Department of Gynecology, School of Medicine, Keio University; we appreciate his support and contribution to this study. We also appreciate the continuous support of Mr Shigeru Shoji and Mr Hiroshi Yamane from FALCO biosystems who participated in launching of the project.

References

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancerbase No. 5, Version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004.

- 2 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389-99.
- 3 Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D *et al.* A strong candidate for the

- breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science*, 1994; **266**: 66–71.
- 4 Wooster R, Bignell G, Lancaster J *et al*. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995; **378**: 789–92.
 - 5 Frank TS, Critchfield GC. Identifying and managing hereditary risk of breast and ovarian cancer. *Clin Perinatol* 2001; **28**: 395–406.
 - 6 Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE *et al*. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2*: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1480–90.
 - 7 Inoue R, Fukutomi T, Ushijima T, Matsumoto Y, Sugimura T, Nagao M. Germline mutation of *BRCA1* in Japanese breast cancer families. *Cancer Res* 1995; **55**: 3521–4.
 - 8 Katagiri T, Emi M, Ito I *et al*. Mutations in the *BRCA1* gene in Japanese breast cancer patients. *Hum Mutat* 1996; **7**: 334–9.
 - 9 Noguchi S, Kasugai T, Miki Y, Fukutomi T, Emi M, Nomizu T. Clinicopathologic analysis of *BRCA1*- or *BRCA2*-associated hereditary breast carcinoma in Japanese women. *Cancer* 1999; **85**: 2200–5.
 - 10 Ikeda N, Miyoshi Y, Yoneda K *et al*. Frequency of *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations in Japanese breast cancer families. *Int J Cancer* 2001; **91**: 83–8.
 - 11 Sekine M, Nagata H, Tsuji S *et al*. Mutational analysis of *BRCA1* and *BRCA2* and clinicopathologic analysis of ovarian cancer in 82 ovarian cancer families: two common founder mutations of *BRCA1* in Japanese population. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 3144–50.
 - 12 Kawahara M, Sakayori M, Shiraishi K *et al*. Identification and evaluation of 55 genetic variations in the *BRCA1* and the *BRCA2* genes of patients from 50 Japanese breast cancer families. *J Hum Genet* 2004; **49**: 391–5.
 - 13 Szabo C, Masiello A, Ryan JF, Brody LC. The breast cancer information core; database design, structure, and scope. *Hum Mutat* 2000; **16**: 123–31.
 - 14 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME *et al*. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1609–15.
 - 15 Uyei A, Peterson SK, Erlichman J *et al*. Association between clinical characteristics and risk-reduction interventions in women who underwent *BRCA1* and *BRCA2* testing: a single-institution study. *Cancer* 2006; **107**: 2745–51.
 - 16 Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P *et al*. Contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 2328–35.
 - 17 McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J *et al*. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; **8**: 26–34.
 - 18 Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M *et al*. *BRCA1* genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nat Genet* 1997; **17**: 341–5.
 - 19 The *BRCA1* Exon 13 Duplication Screening Group. The Exon 13 duplication in the *BRCA1* gene is a founder mutation present in geographically diverse population. *Am J Hum Gen* 2000; **67**: 207–12.
 - 20 Rohlfes EM, Puget N, Graham ML *et al*. An Alu-mediated 7.1 kb deletion of *BRCA1* exons 8 and 9 in breast and ovarian cancer families that results in alternative splicing of exon 10. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; **28**: 300–7.
 - 21 Ward BD, Hendrickson BC, Judkins T *et al*. A multi-exonic *BRCA1* deletion identified in multiple families through single nucleotide polymorphism haplotype pair analysis and gene amplification with widely dispersed primer sets. *J Mol Diagn* 2005; **7**: 139–42.
 - 22 Antonarakis SE and the Nomenclature Working Group. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. *Hum Mutat*, 1998; **11**: 1–3.
 - 23 Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; **30**: e57.
 - 24 Bunyan DJ, Eccles DM, Sillibourne J *et al*. Dosage analysis of cancer predisposition genes by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Br J Cancer* 2004; **9**: 1155–9.
 - 25 Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; **22**: 719–48.
 - 26 Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK *et al*. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; **343**: 78–85.
 - 27 John EM, Miron A, Gong G *et al*. Prevalence of pathogenic *BRCA1* mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA* 2007; **298**: 2869–76.
 - 28 Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P *et al*. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1093–7.

症 例

破骨細胞様巨細胞の出現を伴う乳癌の9例

国立がんセンター中央病院乳腺外科

吉田 亮介 木下 貴之 北條 隆

1999年から2007年の9年間における破骨細胞様巨細胞 (OCGC) の出現を伴う乳癌 (OCGC 乳癌) の自験例につき臨床病理学的, 免疫組織化学的特徴を検討した。OCGC 乳癌は9症例であり, 全乳癌における頻度は0.3%であった。臨床病期は Stage I : 4例, Stage IIA : 3例, Stage IIB : 2例であった。最大腫瘍径は1.5cm-6.0cm (平均3.1cm), リンパ節転移を4例 (44%) に認めた。腫瘍組織型は全例浸潤性乳管癌, 組織学的異型度は全例 grade2であった。estrogen receptor は5例 (56%), progesteron receptor は6例 (67%) で陽性, HER2は7例で検討し, 1例 (14%) で陽性であった。予後は原病死1例を認めた以外は無再発生存中 (平均観察期間4年10ヵ月) である。OCGC 乳癌は臨床病期, 組織学的異型度, リンパ節転移, ホルモン受容体発現状況等から悪性度は中等度, あるいは比較的良好的の可能性があることが示唆された。

索引用語: 乳癌, 破骨細胞様巨細胞

緒 言

破骨細胞様巨細胞 (Osteoclast-like giant cell, 以下 OCGC) の出現をみる乳癌 (以下 OCGC 乳癌) は0.5~1.2%と極めて稀であり, OCGC 出現機序は生物学的, 臨床病理学的側面からも興味深い。今回われわれは1999年から2007年の間に当院で経験した OCGC 乳癌9症例についてその臨床病理学, 免疫組織化学的特徴について検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1999~2007年の9年間に当院で手術した乳癌3546症例のうち, 摘出標本にて OCGC 乳癌と診断された9症例 (0.3%) を対象とした。OCGC 乳癌は組織学的に腫瘍胞巣内あるいは腫瘍間質内に OCGC の出現を認めるもの, と定義した (図1, 2)。臨床病理学的検討は「乳癌取扱い規約」¹⁾に準拠した。さらに estrogen receptor (以下 ER), progesteron receptor (以下 PgR), HER2, p53の免疫組織化学的検討を行った。これらの結果を1999年~2006年に当院で手術された全浸潤性乳管癌症例 (対照群) と比較検討した。

成 績

年齢は38~72歳 (平均50歳) で女性8例, 男性1例であった (表1)。発生部位は右側7例, 左側2例と右側に多く, C領域が6例で最も多かった。臨床病期は Stage I : 4例 (44%), Stage IIA : 3例 (33%), Stage IIB : 2例 (22%) であった。対照群では Stage I : 33.4%, Stage II : 57.6%, Stage III : 8.9%で両群間に差異を認めなかった。施行術式は乳房温存部分切除術+腋窩リンパ節郭清術: 5例, 両胸筋温存乳房切除術+腋窩リンパ節郭清術: 3例, 乳房温存部分切除術+センチネルリンパ節生検術: 1例であった。リンパ節転移を4例 (44%) に認め, 1例に5個以上の転移を認めた。リンパ節転移の頻度は対照群 (44%) と同等であった。手術摘出標本の肉眼所見では腫瘍断面は赤褐色調を含むものが多く, 通常経験される乳癌浸潤性乳管癌の肉眼像と異なっていた。病理学的最大腫瘍径は1.5cm~6.0cm (平均3.1cm), 組織学的には全例浸潤性乳管癌であり, 優位な組織像は乳頭腺管癌が8例, 硬癌が1例であった (表2)。腫瘍胞巣内および腫瘍間質内に OCGC を瀰漫性に認めた。OCGC 乳癌は組織学的に①腫瘍成分が未分化な肉腫様パターンを示し, 高率に骨や軟骨化生を伴う metaplastic carcinoma with OCGC, ②比較的分化型の腺癌に伴うもので肉腫様成分や骨, 軟骨化生のない carcinoma with reactive

2008年3月25日受付 2008年4月21日採用

〈所属施設住所〉

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1



図1 病理組織所見：腫瘍は浸潤性乳管癌（乳頭腺管癌）であり，腫瘍間質には OCGC の浸潤を散在性に認める（症例 1，HE 染色，対物20倍）。

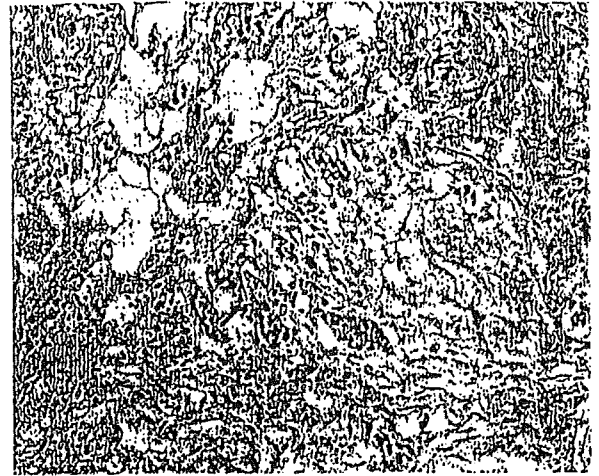


図2 病理組織所見：腫瘍周囲間質に出現した多数の OCGC（症例 3，HE 染色，対物20倍）。

stromal giant cells, ③上皮性成分がなく，骨の巨細胞腫に類似性が求められる extraskeletal osteoclastoma に分類可能とされる²⁾が，自験例は全て②に相当するものであった。OCGC の出現数には各症例間でばらつきがみられたが，その形態には違いがみられなかった。組織学的異型度 (modified Bloom-Richardson 分類) は全例 grade2，リンパ管侵襲を 3 例に認めたものの，静脈侵襲は全例陰性であった。7 例で脂肪浸潤を，1 例で真皮への浸潤をきたしていた。高度乳管内進展を 3 例に認めた。いずれの症例においても扁平上皮化生や間質の骨・軟骨化生は認められなかった。対照群では組織学的異型度は grade1：10%，grade2：48%，grade3：42% であり，対照群のほうが異型度が高い傾向にあった。免疫組織化学的検査では ER が 5 例 (56%)，PgR が 6 例 (67%) で陽性であり，検討した 7 例中 1 例 (14%) で HER2 蛋白の過剰発現を認めた。また ER，PgR がいずれも陽性であったのは 3 例 (33%) であった。なお ER，PgR は免疫染色で 10% 以上の腫瘍細胞が染まるものを陽性とした。p53 は 2 例で陽性，5 例で弱陽性であった。対照群では ER が 72%，PgR が 67% の症例で陽性，HER2 の過剰発現を 20% の症例で認めた。ER，PgR がいずれも陽性であったのは 60% であった。OCGC 乳癌症例では対照群と比較すると ER 陽性率が低い傾向にあった。術前穿刺吸引細胞診を施行された 6 例のうち当院で検討されたのは 4 例で，異型上皮細胞と多核巨細胞をともに認めたものは 2 例であった。予後は 1 例が術後 5 年 10 カ月で多発骨転移，多臓器転移にて死亡したものの，他症例は無再

発生存中 (平均観察期間 4 年 10 カ月) である。

考 察

OCGC の出現を伴う癌の報告はさまざまな臓器で見られるが極めて稀であり，乳癌においても同様でその頻度は 0.5～1.2%^{3)~5)}といわれている。1931 年に Leroux⁶⁾が初めて報告して以来約 100 例の報告があるのみである。臨床的特徴として，通常型乳癌と比較して若年齢，閉経前の症例が多いとの報告が散見される⁴⁾⁷⁾が，自験例では平均 50 歳，閉経前が 6 例，自然閉経後と子宮卵巣摘出術後がそれぞれ 1 例ずつであり，通常型乳癌との差異を認めなかった。

男性に発症した OCGC 乳癌の報告はなく，自験例が初めての症例であった。当症例は組織像においても，嚢胞内にポリープ状に发育し乳頭状～一部胞巣状に増殖した乳頭腺管癌で，本邦で従来報告された OCGC 乳癌はすべて充実性の发育を示している点からも極めて稀な症例と考えられる。本症例は術後 2 年で胸骨転移を，5 年 10 カ月で上腕骨転移，多臓器転移をきたし死亡した。

腫瘍の組織型として 1995 年の Viacava らは多彩な組織型を報告している⁸⁾が，とりわけ本邦においては大多数が浸潤性乳管癌である^{9)~12)}。自験例でも全症例が浸潤性乳管癌であった。

免疫組織化学的検討について，OCGC 乳癌が ER 陽性，HER2 陰性の傾向があることを示した報告¹⁰⁾や，それとは異なり ER 陰性，PgR 陽性症例が多いとする報告¹¹⁾¹²⁾もある。予後についても通常型乳癌と比較し良好とするもの¹¹⁾¹²⁾や，差異がないとするもの¹³⁾，一方で比較的進行した症例が多いとするもの¹⁴⁾まで様々で一

表1 OCGC 乳癌症例の臨床所見

症例	年齢 (歳)	性別	TNM	術式	術後経過 (術後観察期間)
1	41	女	T1cN0M0	Bp+SLN	no rec. (3M)
2	45	女	T2N0M0	Bt+Ax	no rec. (37M)
3	45	女	T1cN0M0	Bp+Ax	no rec. (42M)
4	57	女	T1cN0M0	Bp+Ax	no rec. (71M)
5	38	女	T2N0M0	Bp+Ax	no rec. (69M)
6	41	女	T2N0M0	Bp+Ax	no rec. (99M)
7	72	男	T2N1M0	Bt+Ax	胸骨転移 (70M)
8	44	女	T1bN0M0	Bp+Ax	no rec. (51M)
9	64	女	T2N1M0	Bt+Ax	no rec. (81M)

Bp+SLN: 乳房温存部分切除術+センチネルリンパ節生検術, Bt+Ax: 両胸筋温存乳房切除術+腋窩リンパ節郭清術, Bp+Ax: 乳房温存部分切除術+腋窩リンパ節郭清術, no rec.: 無再発生存中

表2 OCGC 乳癌症例の病理組織所見と免疫組織化学所見

症例	腫瘍径 (cm)	リンパ節 転移	組織型 (優位組織像)	G/NG	ly/v	ER/PgR	HER2	p53
1	5.1	n0(0/2)	IDC(pap)	2/3	(-)/(-)	(+)/(+)	(-)	...
2	3.5	n1(4/24)	IDC(pap)	2/1	(+)(-)	(+)(+)	(-)	(±)
3	1.5	n1(1/12)	IDC(pap)	2/2	(-)(-)	(-)(+)	(-)	(±)
4	2.0	n0(0/23)	IDC(pap)	2/3	(-)(-)	(+)(-)	(-)	(-)
5	2.1	n0(0/14)	IDC(pap)	2/2	(-)(-)	(-)(+)	(-)	(±)
6	2.3	n0(0/31)	IDC(pap)	2/2	(-)(-)	(+)(+)	...	(+)
7	5.0	n1(7/24)	IDC(pap)	2/2	(+)(-)	(-)(-)	...	(+)
8	0.8	n0(0/15)	IDC(sci)	2/2	(-)(-)	(-)(+)	(-)	(±)
9	6.0	n1(3/21)	IDC(pap)	2/2	(+)(-)	(+)(-)	(+)	(±)

IDC: 浸潤性乳管癌, pap: 乳頭腺管癌, sci: 硬癌, G: 組織学的異型度 (modified Bloom-Richardson 分類), NG: 組織学的核異型度, ly: リンパ管侵襲, v: 静脈侵襲, ER: estrogen receptor, PgR: progesteron receptor

定の見解が得られていない。自験例では ER 陽性率が対照群より低い傾向にあった。津田¹⁶⁾はリンパ節転移の程度と組織学的異型度 (modified Bloom-Richardson 分類) を最も重要な独立した予後因子としているが、今回の臨床病期、リンパ節転移の程度、ホルモン受容体発現状況の検討からはその悪性度は通常型乳癌とほぼ同等であるものと考えられる一方、臨床病期 Stage IIB であった 1 例が術後 5 年 10 カ月後に原病死した以外全例無再発生存中であること、組織学的異型度が OCGC 乳癌症例のほうが低い傾向にあったことは、OCGC 乳癌の予後が比較的良好であることを示唆している。

術前画像診断について OCGC 乳癌は境界明瞭な腫瘤を形成する頻度が高いため、マンモグラフィにて良悪性の鑑別が困難であることが多く、そのことが予後を悪くしている可能性があるとの報告がある¹⁷⁾。自験

例では 1 症例がマンモグラフィ、超音波検査にて良悪性鑑別困難な嚢胞性腫瘤と診断され 1 年間経過観察となっている。他の 1 症例はマンモグラフィにて異常所見を認めず、超音波検査でも質的診断困難な低エコー腫瘤との診断であったが、造影 MRI での腫瘤の形状、造影パターンにて浸潤性乳管癌を疑われ、穿刺針生検にて浸潤性乳管癌と診断された。他の 7 症例ではマンモグラフィにて辺縁不整な, spicula あるいは石灰化を伴う腫瘤等の所見により、乳癌あるいはその疑いと指摘された。自験例からは良悪性の鑑別が困難な傾向は認められなかった。

術前穿刺吸引細胞診について OCGC 乳癌の診断に有用であるとの報告があるが¹⁷⁾、今回細胞診を検討した 4 例中、異型上皮細胞と OCGC をともに認め、OCGC 乳癌が疑われたのは 2 例であった。OCGC の出現数に各症例間でばらつきがあったことがその原因と

考えられる。

OCGC の発生起源として過去の報告では間質系の組織球由来とする見解でほぼ一致している^{9)~12)17)}。1 症例のみの検討であるが、自験例でも免疫染色で単球・マクロファージ系に特異的な CD68 が陽性となっておりその見解と矛盾しない。

OCGC の出現機序としては不明な点が多い。OCGC は腫瘍部位にのみ認められ、電子顕微鏡による検討では組織球の融合にて形成されるとの報告もみられる¹¹⁾。またマウスを用いた実験で interleukin-1 (IL-1) が破骨細胞の多核細胞化と骨吸収活性の誘導を促したという報告があり¹⁸⁾、癌細胞と関連してサイトカインが放出され OCGC が誘導されるとも考えられる。in vitro で OCGC が parathormone からの刺激にて溶骨能を持つことから、骨転移との関連を指摘する報告もある¹⁹⁾。因果関係は不明であるが、自験例での死亡症例も骨転移をきたした。今後更なる研究によりその出現機序が解明されれば OCGC 乳癌の生物学的特性、予後等が明らかになっていくものと考えられる。

結 語

OCGC の出現を伴う乳癌は稀な特殊型である。今回の検討ではその悪性度は中等度、あるいは比較的低い可能性があることが示唆された。OCGC の出現機序はまだ不明な点が多いが、その解明は腫瘍の生物学的特性を考える上で役立つものと考えられる。

稿を終えるにあたり、病理学のご指導をいただきました当院病理部長谷部孝裕先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 日本乳癌学会編：臨床・病理乳癌取扱い規約。第 15 版，金原出版，東京，2004
- 2) 布山繁美：破骨細胞様巨細胞が多数出現した乳癌の 1 例。日臨細胞会誌 30：1115—1119，1991
- 3) Rosen PP：Rosen's Breast Pathology. second edition, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia, 2001, p517—526
- 4) Holland R, van Haelst UJ：Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells: additional observation of six cases. Cancer 53：1963—1973, 1984
- 5) Ichijima K, Kobayashi Y, Ueda Y, et al：Breast cancer with reactive multinucleated giant cells: report of three cases. Acta Pathol Jpn 36：449—457, 1986
- 6) Leroux R：Reaction giganto cellulaire du stroma dans un epithelioma mammaire. Bull Cancer 20：692—697, 1931
- 7) Page DL, Anderson TJ：Diagnostic histopathology of the breast. Churchill Livingstone, Edinburgh, London Melbourne, New York, 1987, p290—292
- 8) Viacava P, Naccarato AG, Nardini V, et al：Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: Immunohistochemical and ultrastructural study. Tumori 81：135—141, 1995
- 9) 清水 健, 正和信英, 三枝 圭他：破骨細胞様巨細胞の出現を伴う乳癌について。日臨細胞会誌 31：52—59, 1992
- 10) 松井栄美, 阿部 仁, 津田隆洋他：破骨細胞様巨細胞を伴う乳癌 6 例の検討。日臨細胞会誌 42：200—205, 2003
- 11) 大岡 出, 小沢邦寿, 菅野 勇他：破骨細胞様巨細胞を伴う乳癌の 1 例。癌の臨 44：889—894, 1998
- 12) 石井辰明, 金 仁洙, 井谷史嗣他：破骨細胞様巨細胞を伴う乳癌の 1 例。日臨外会誌 66：587—590, 2005
- 13) Tavassoli FA, Norris HJ：Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells. Arch Pathol Lab Med 110：636—639, 1986
- 14) Factor SM, Biempica L, Ratner I, et al：Carcinoma of the breast with multinucleated reactive stromal giant cells. Virchows Arch A 374：1—12, 1977
- 15) Agnantis NT, Rosen PP：Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells. Am J Clin Pathol 72：383—389, 1979
- 16) 津田 均：乳癌の組織像と癌遺伝子増幅との関連並びにそれらの予後因子としての重要性。乳癌の臨 6：9—17, 1991
- 17) Cai G, Simsir A, Cangiarella J：Invasive mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. Diagnostic Cytopathology 30：396—400, 2004
- 18) Jimi E, Nakamura I, Duong L, et al：Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. Experimental Cell

- Research 247: 84—93, 1999
- 19) Athanasou NA, Wells CA, Quinn J, et al: The origin and nature of stromal osteoclast-like giant cells in breast carcinoma: Implications for tumor osteolysis and macrophage biology. Br J Cancer 59: 491—498, 1989

NINE CASES OF MAMMARY CARCINOMA CHARACTERIZED BY THE PRESENCE OF
OSTEOCLAST-LIKE GIANT CELLS

Ryosuke YOSHIDA, Takayuki KINOSHITA and Takashi HOJO
Breast Surgery Division, National Cancer Center Hospital

Mammary carcinoma containing osteoclast-like giant cells (OCGC) is an extremely rare tumor. We have encountered nine additional cases of this tumor, so we investigated its clinico-pathological and immunohistochemical characteristics. Four cases were in Stage I, three were in Stage II A, and two were in Stage II B. The tumor size varied from 1.5cm to 6.0cm. Lymph node metastasis was observed in four cases (44%). In all cases, histopathological examination revealed invasive ductal carcinoma containing OCGC among the tumor cell nests. The tumors were grade 2 in all cases, according to the modified Bloom-Richardson classification. Immunohistochemically, estrogen receptor, progesterone receptor and HER2 receptor were positive in five cases, six cases, and one case, respectively. One patient died of the disease five years and ten months after surgery while no signs of recurrence have been seen in the other cases. According to these results, it is possible that the prognosis of mammary carcinoma characterized by the presence of OCGC is better than that of ordinary mammary carcinoma.

原著

2007.11.11受付

原発性乳がんに対するPrimary systemic therapy (PST)の 適応—PST抵抗性乳がんを治療前に判定可能か？

枝園忠彦*1 吉田美和*1 北條 隆*1 清水千佳子*2
河野 勤*2 安藤正志*2 明石定子*1 関 邦彦*3
勝俣範之*2 藤原康弘*2 木下貴之*1

Clinicopathologic Features of Primary Breast Cancer Resisting Primary Systemic Therapy : Shien T*1, Yoshida M*1, Hojo T*1, Shimizu C*2, Kouno T*2, Ando M*2, Akashi-Tanaka S*1, Seki K*3, Katsumata N*2, Fujiwara Y*2 and Kinoshita T*1 (*1Department of Surgery, *2Breast and Medical Oncology Division, *3Department of Pathology, National Cancer Center Hospital)

We evaluated the clinicopathologic and radiological features of patients with primary breast cancer resistant to PST to demonstrate the predictive factors of PST. Between 1998 and 2007, 443 PBC underwent curative surgical treatment after PST (anthracycline and/or taxane) at National Cancer Center Hospital (NCCH). We could evaluate 8 (2%) primary breast cancer patients who clearly judged clinical progressive disease (PD) with radiological examinations. Histological classifications were metaplastic carcinomas in 5 (63%) patients, but 2 of these patients were not correctly diagnosed before PST by core needle biopsy. All patients were triple negative (ER, PgR and HER2) by immunopathological examinations. On radiological examinations, the tumors were visualized as localized, round and non homogeneous masses. The clinicopathological and radiological features of PBC resistant PST were clear in this study. However, these features were similar to PBC with high sensitivity to PST. Another predictor is needed to accurately judge sensitivity to PST.

Key words : Breast cancer, Primary systemic therapy, Predictive features

Jpn J Breast Cancer 23 (1) : 49~53, 2008

はじめに

現在乳がんには有効な抗がん剤の進歩に伴い、局所進行乳がんのみならず比較的早期の乳がんに対しても広くPrimary systemic therapy (PST)が行われるようになった。その、目的は¹⁾PSTにより原発腫瘍の完全消失 (pCR) を得て予後を改善する。²⁾原発腫瘍をできるだけ縮小させて切除範囲のできるだけ小さな乳房温存療法を可能にす

る。³⁾原発腫瘍に対する抗がん剤の感受性を確認する。とされている¹⁾。しかし、治療前にPSTの効果を予測し効果にあわせたPSTの適応ははまだ議論されている最中である。

今回われわれは、PSTに抵抗性であった症例の臨床病理学および画像的特徴を分類し、これらの症例を治療前に判定可能か検討した。

1. 対象と方法

1998年5月から2007年9月までに国立がんセンター中央病院 (NCCH) においてanthracyclineまたはtaxaneを含むPrimary systemic therapy (PST)を行った後治療切除を行った原発性乳がん

*1 国立がんセンター中央病院乳腺外科

*2 国立がんセンター中央病院乳腺腫瘍内科

*3 国立がんセンター中央病院病理診断部

表1 患者背景および予後

症例	年齢	病期	PST	手術	再発・転移	DFS	死亡	OS
1	62	IIIB	AT	Bt+Ax	骨・肝	24	D	25
2	26	IIA	FECT	Bt+Ax	肺	14	D	21
3	42	IIIA	FECT	Bt+Ax	胸水	11	D	12
4	56	IIIB	ACT	Bt+Ax	局所	14	A	38
5	57	IIA	ACT	Bt+Ax	骨・肺	13	A	17
6	37	IIB	ACT	Bt+Ax	—	12	A	12
7	37	IIIB	ACT	Bt+Ax	肺	5	A	7
8	48	IIB	FECT	Bt+Ax	肺	6	D	9

AT : doxorubicin + Docetaxel. FECT : fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel. ACT : doxorubicin + cyclophosphamide followed by paclitaxel. Bt : total mastectomy. Ax : axillary dissection (level II). D : dead. A : alive

表3 画像所見

症例	組織型	画像所見
1	sq	限局性, 境界明瞭, 内部不均一
2	MPC	限局性, 境界明瞭, 内部不均一
3	sc	spiculaを伴う腫瘍
4	so	乳頭部に限局, 境界明瞭
5	sq+sp	限局性, 境界明瞭, 内部不均一
6	so	限局性, 境界明瞭, 内部不均一
7	sp	限局性, 境界明瞭, 内部不均一
8	mix	限局性, 境界明瞭, 内部不均一

sq : squamous cell carcinoma. MPC : matrix producing carcinoma. so : solid tubular carcinoma
sc : scirrhous carcinoma. sp : adenocarcinoma with spindle cell metaplasia. mix : mixed epithelial metaplastic carcinoma.

患者は443名であった。そのうち、PSTに抵抗性で触診および画像上明らかに腫瘍の増大をみとめた症例8例(2%)について、病理学的特徴として治療前core needle biopsy (CNB) 検体および術後組織標本における、組織型、悪性度、リンパ節転移および免疫染色にてER, PgR, HER2, p53を比較検討した。また、治療前および術前画像結果から画像的特徴を検討した。

2. 結果

表1に8例の臨床的特徴を示す。年齢中央値は45歳(26~62歳)。臨床病期はStage IIA 2名, Stage IIB 2名, Stage IIIA 1名およびStage IIIB 3名であった。PSTのレジメンはいずれもanthracyclineおよびtaxaneをとともに含むもので、AT (doxorubicin ; 50mg/m²/docetaxel ; 60mg/m²) 1名, FEC followed by paclitaxel (fluorouracil ; 500mg/m², epirubicin ; 100mg/m²,

表2 免疫病理学的検査結果

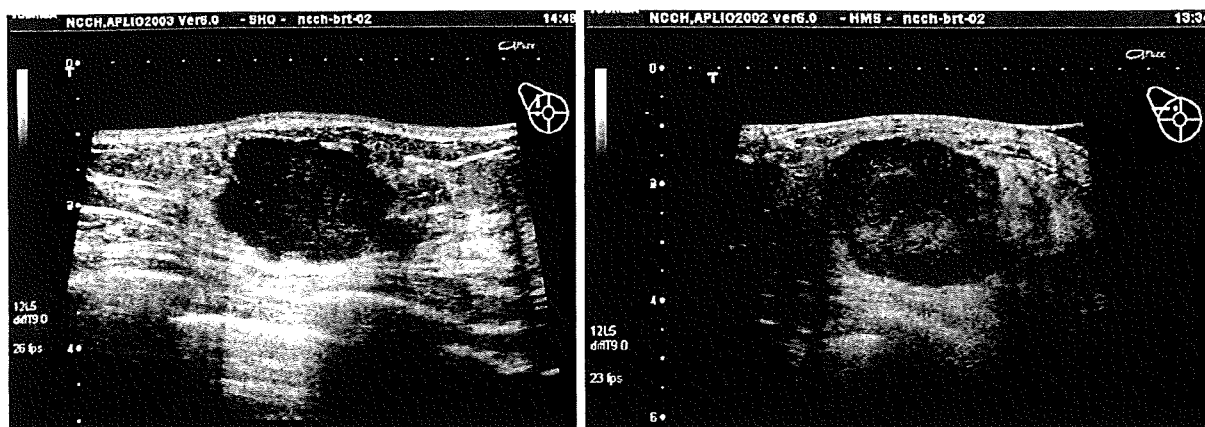
症例	組織型(治療前CNB)	ER	PgR	HER2	G	p53	n
1	sq (sq)	0	0	0	3	2	21
2	MPC (so)	0	0	0	3	3	0
3	sc (sc)	0	0	0	3	3	19
4	so (so)	0	0	2+(0)	3	3	7
5	sq+sp (sq)	0	0	0	3	3	0
6	so (so)	0	0	0	3	3	2
7	sp (IDC)	0	0	0	3	3	1
8	mix (so)	0	0	0	3	3	3

sq : squamous cell carcinoma. MPC : matrix producing carcinoma. so : solid tubular carcinoma
sc : scirrhous carcinoma. sp : adenocarcinoma with spindle cell metaplasia. IDC : invasive ductal carcinoma. mix : mixed epithelial metaplastic carcinoma. G : grade.
n : pathologically lymph node metastases

cyclophosphamide ; 500mg/m², paclitaxel ; 80 mg/m²) 3名およびAC followed by paclitaxel (doxorubicin ; 60mg/m², cyclophosphamide ; 600mg/m², paclitaxel ; 80mg/m²) 4名であった。Trastuzumabを投与された症例はなかった。手術は全例レベル2郭清を伴う乳房切除術が行われていた。予後についても同様に表1に示す。8例中7例で2年以内に再発を認めそのうち6例は遠隔臓器転移で1例は局所再発であった。また、再発した7例中3例は再発後1年以内に死亡していた。

つづいて免疫病理学的検査結果を表2に示す。腫瘍の組織型は術後病理結果にて8例中5例(63%)でmetaplastic carcinomaの診断だった。しかし、そのうち2例は治療前CNBによる診断では浸潤性乳管癌であった。免疫組織学的検査結果ではホルモンレセプターはいずれも陰性でありHER2の発現は1例で2+の結果であったもののFISH法にて陰性と判定されており、こちらも全例陰性の結果であった。つまり、8例ともtriple negativeであった。加えてp53は免疫染色にていずれも強陽性であり、組織学的悪性度はいずれもgrade 3(高悪性度)であった。リンパ節転移は8例中3例において7個以上(7~21個)の多数個認めたのに対してその他5例では3個以下(0~3個)と比較的転移個数は少なかった。

乳腺超音波またはCTによる画像検査結果を表3に示す。比較的リンパ節転移が多く組織型が硬癌の診断であった1例を除いていずれも比較的限局

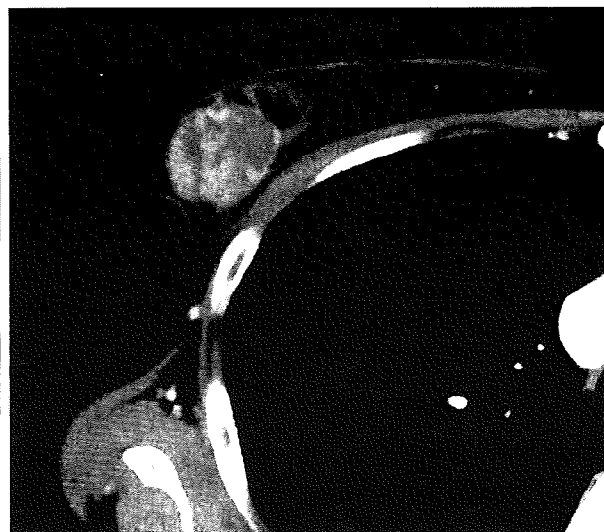


a : 治療前US

b : 治療後US



c : 治療前CT



d : 治療後CT

図1 画像所見

症例5 57歳女性 AC4コースでclinical CR後, paclitaxel 3週にて再増大組織型はSquamous cell and spindle cell metaplasia. USおよびCTにて限局性, 境界明瞭および内部不均一な腫瘤を認める.

性, 境界明瞭で内部は不均一なものであった (図1).

3. 考 察

近年抗がん剤治療の進歩および乳がん手術の縮小化に伴い, Primary systemic therapy (PST) は広く行われるようになった. 当院においても, 現在PST適応症例として治療前腫瘍径3 cm以上または治療前に明らかに腋窩リンパ節転移が疑われる症例としている. この理由は, 腫瘍径3 cmにおいては乳房温存療法のガイドラインにおける温存療法の適応が腫瘍径3 cm以内である²⁾ため, PSTを行って温存療法を可能にするためである. また, 明らかに腋窩リンパ節転移陽性の症例については現在術後補助療法の指標とされているSt. Gallen

のリスク分類³⁾に従えば, 術後必ず抗がん剤治療が行われることとなるために, PSTとして先に抗がん剤投与を行っても良いと考えられるためである. 予後に関しては, 基本的に同じ抗がん剤を手術前に行っても手術後に行っても腫瘍が完全消失するpCR症例以外予後は変わらないことが報告されている^{4,5)}. しかし, リンパ節転移に関しては近年PST後のリンパ節転移の個数とその後の予後を左右することが報告されており⁶⁾, こういった面からも治療前にリンパ節転移陽性の症例がPSTにより転移個数が減少または消失した場合は良好な予後を得られる可能性があり, PSTの適応とされている. しかし, こういった適応を決める際に, 腫瘍に対してPSTが予想しているような効果を挙げるかどうかは判定しておらず, PSTに

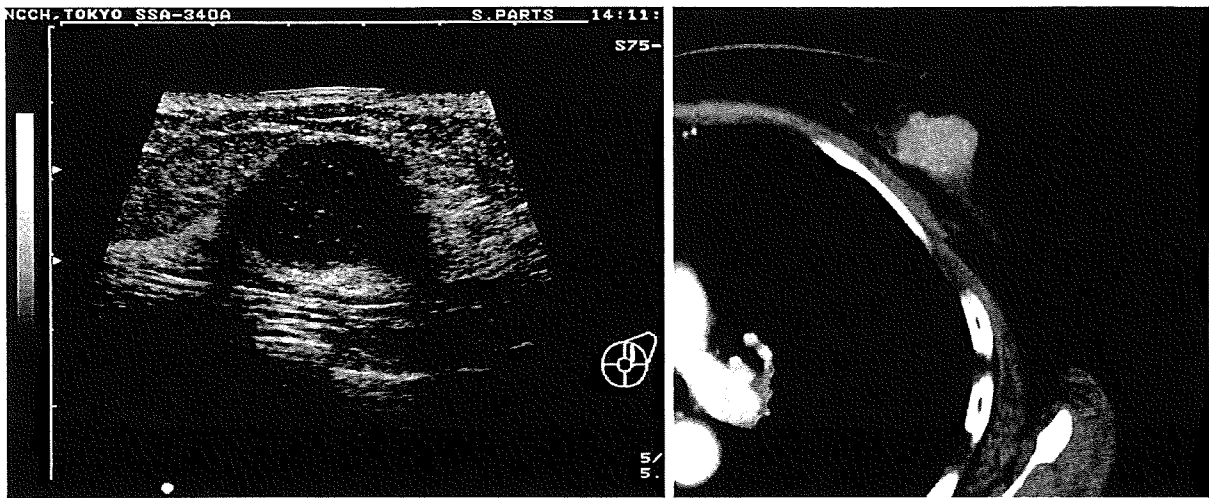


図2 pCR症例の画像所見

症例57歳女性。組織型は充実腺管癌。治療前CNBによる免疫組織学的検査結果はTriple negativeおよび組織学的悪性度grade 3

ACTによるPST効果はpCR（腫瘍の完全消失）。治療前画像所見では限局性、境界明瞭な腫瘤を認めた。

対する感受性は投与後に判定するのが現状である。

PSTの効果予測についてはさまざまな報告がある⁷⁻¹⁰⁾が、いずれも決定的なものではなく、臨床に応用されているものは少ない。なかでもとくに有用とされ、コンセンサスを得られ始めているのは、PSTに非常に感受性があるとされるpCR症例の予測因子としてのホルモン陰性および組織学的高悪性度である。画像所見では、比較的限局性のものがびまん性に広がるものと比べて縮小効果が高いとされている^{11,12)}。ただし、これらの特徴のみでは適応を決めるまでにはいたっていない。

今回われわれは、当院において経験したPST症例のうち明らかにPSTに対して抵抗性で腫瘍の増大を認めた8例に絞って検討を行った。組織学的にはmetaplastic carcinoma症例が多かった。これまでにも、metaplastic carcinomaが治療抵抗性であり予後が悪いことは当院からも報告している^{13,14)}。しかし、今回の症例においても示されているとおり、CNB検体にて組織診断が必ず可能かどうかは不明である。これにはCNBの精度も関係するが、腫瘍内部の細胞が均一ではないことが考えられ、PSTによりPSTの効果のある腫瘍細胞は死滅するが、抵抗性の腫瘍は増大し最終的に残存する可能性も考えられるためである。とくに、これらの症例においてはこれまでの報告によりEGFRの発現や筋上皮への分化が示されているも

のもあり¹³⁾、こういった症例を治療前に判定する上で新たな因子を検討する必要があると考える。

免疫学検査結果では全例ホルモンレセプター陰性およびHER2陰性であるいわゆるTriple negativeの症例であった。さらに組織学的悪性度も全例grade 3であった。さらに画像検査所見では、限局性、境界明瞭なものがほとんどであった。これらの因子は、上記のこれまでの報告や実臨床においてにおいても比較的PSTが良く効くと考えられている特徴とほぼ同一である（図2）。

Triple negativeに関しては抗がん剤に対する感受性が特殊であることから近年注目を集めている。それは、今回提示した症例のように抗がん剤に対して非常に抵抗性であるものと、逆に抗がん剤に対して著効を示すものがあるためである。当院における術前化学療法403例の検討においても、Triple negative症例のpCR達成率は15%であり、それ以外の症例の7%に比べて非常に高かった。Triple negative症例の中で今回提示したような症例が、Basal-like typeといわれる治療抵抗性の症例分類と同一かどうかは今回の検討では明らかではないが、現在日常的に行われている組織学的検査およびホルモンレセプターとHER2といった免疫学的検査だけではPSTの適応を決定することは非常に困難であり、これらとは別の因子の検討が必要と考えた。

今回PSTの適応を検討するため、とくにPSTに抵抗性である症例を除外することが可能かどうか検討した。結果いくつかの因子の中で、とくに有用な因子としてMetaplastic carcinomaの組織型が明らかとなった。しかし、治療前に確実にこの組織型を判定することは困難と考えられ、今後更なる症例の集積と新たな因子の検討が必要と考えた。

結 語

PSTに対してPDであった症例は、metaplastic carcinomaの組織型を持つものが多く、免疫染色でtriple negativeおよび画像所見では限局性、境界明瞭で内部不均一といった特徴があった。こういった症例はPSTの適応外と考えられたが、これらの特徴はPSTに非常に感受性のある症例と類似しており、治療前に全て診断するためには更なる検討および新しい予測因子が必要と考えた。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン1. 薬物療法, 日本乳癌学会編集, 金原出版, 東京, 2007
- 2) 科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン2. 外科療法, 日本乳癌学会編集, 金原出版, 東京, 2005
- 3) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al : Progress and promise : highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 18 : 1133-1144, 2007
- 4) 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 Monographs* 30 : 96-102, 2001
- 5) van der Hage JA, van der Velde CJ, Julien JP, et al : Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer : results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19 : 4224-4237, 2001
- 6) Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al : Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24 : 1-9, 2006
- 7) Pierga JY, Mouret E, Laurence V, et al : Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer : the role of clinical response. *Eur J Cancer* 39 : 1089-1096, 2003
- 8) Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Gambotti L, et al : Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer : results of a phase II study. *Eur J Cancer* 42 : 2286-2295, 2006
- 9) Petit T, Wilt M, Velten M, et al : Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant Anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 40 : 205-211, 2004
- 10) Amat S, Abrial C, Penault-Llorca F, et al : High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy : a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res and Treat* 94 : 255-263, 2005
- 11) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Sato N, et al : The use of contrast-enhanced computed tomography before neoadjuvant chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast-conserving surgery. *Ann Surg* 239 : 238-243, 2004
- 12) Puglish F, Mansutti M, Aprine G, et al : Tumor shrinkage evaluation during and after preoperative doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 24 : 2487-2494, 2004
- 13) Shien T, Tashiro T, Omatsu M, et al : Frequent overexpression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in mammary high grade ductal carcinomas with myoepithelial differentiation. *J Clin Pathol* 58 : 1299-1304, 2005
- 14) Takahashi T, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, et al : Two special types of breast cancer presenting as progressive disease after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel plus doxorubicin. *Breast Cancer* 8 : 234-237, 2001

80歳以上の超高齢者乳癌の治療

枝園忠彦*¹ 木下貴之*¹ 吉田美和*¹ 北條 隆*¹
 清水千佳子*² 河野 勤*² 安藤正志*² 明石定子*¹
 勝俣範之*² 藤原康弘*²

Treatment for The Elderly Breast Cancer Patients Older Than 80 Years : Shien T*¹, Kinoshita T*¹, Yoshida M*¹, Hojo T*¹, Shimizu C*², Kouno T*², Ando M*², Akashi-Tanaka S*¹, Katsumata N*² and Fujiwara Y*² (*¹Department of Surgery, National Cancer Center Hospital, *²Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital)

We examined the clinicopathological features and prognosis of elderly breast cancer patients over 80 years old to define the optimal treatment strategy for these patients. Between 1966 and 2006, 117 primary breast cancer patients over 80 years of age at diagnosis underwent surgery in the National Cancer Center Hospital (NCCCH). The median age was 82 (range 80-94). Operations were partial resection in 30 (27%), total resection 73 (62%), axillary lymph node dissection (ALND) in 64 (52%) and sentinel lymph node biopsy in 11 (9%) patients. On pathological diagnosis, the median tumor diameter was 2cm (range 0.2-5). Histological types were invasive ductal carcinoma in 73 (62%) and mucinous carcinoma in 16 (14%). Estrogen receptor (ER) and Progesterone receptor (PgR) were positive in 66 (57%) and 44 (38%) patients, respectively. Twenty-nine (44%) of 66 patients with ER-positive tumors received adjuvant hormone therapy and 10 (33%) of 30 patients who underwent partial resection received radiation therapy. The median overall survival time was 70 months. Clinical staging, distant and/or local metastasis and the number of axillary lymph node metastases were important predictors of overall survival (OS). ALND and/or SLNB were not important predictors of OS. In N0 patients with ER-positive tumors, the adjuvant hormone therapy was not an important predictor of OS. In elderly breast cancer patients over 80 years of age, the predictor of OS was not ALND but the number of ALN metastases, similar to that in young age. Adjuvant hormone therapy did not affect OS in N0 patients.

Key words : The elder breast cancer, Hormonal therapy, Prognosis

Jpn J Breast Cancer 23 (2) : 118~122, 2008

はじめに

わが国の女性における臓器別のがん年齢調整罹患率は現在胃がんを抜いて乳癌が第1位でありその割合は今後もさらに上昇傾向にある。また日本人の平均寿命も年々延長しており高齢者乳癌症例は増加しており、日本乳癌学会による2004年次全

国乳癌患者登録調査においても80歳以上の乳癌患者は全体の約5%と報告されている。現在乳癌が他の固形癌とくらべて比較的予後が良いことや、日常生活に不利益となる機能的な障害や症状をあまりきたさないことから、高齢者の乳癌治療は手術において低侵襲化し、放射線、薬物療法においても消極的になってきている。そういった流れにおいて、エビデンスが示されている部分はいまだ少なく議論の余地がある点が多い。さらに、近年アロマターゼ阻害剤などのホルモン療法薬剤の進

*1 国立がんセンター中央病院乳腺外科

*2 国立がんセンター中央病院乳腺腫瘍内科

歩に加えて、抗がん剤においても経口フッ化ピリミジンの普及など比較的高齢者においても投与しやすい副作用が少なく効果のある薬剤が増加している。

今回われわれは、国立がんセンター中央病院(NCCH)においてこれまで経験した80歳以上の超高齢者乳癌の治療をretrospectiveに検討して、これらの症例に対する今後の治療方針決定に参考となるよう比較検討した。

1. 対象と方法

1996年6月から2006年5月までにNCCHにおいて手術を伴う治療を行った初診時80歳以上の原発性乳癌117症例を対象としてretrospectiveな検討を行った。これらの症例において、手術より得られた検体の病理組織学的検査結果を検討し高齢者乳癌の臨床的特徴を明らかにするとともに、臨床病理学的予後因子を検討した。さらにこれらの症例に対して行われた手術方法、術後ホルモン療法について予後との相関を検討した。治療方針は今回検討した症例の治療期間が40年と長く、また院内でも確固たる治療方針が決定していない症例群のため、それぞれの担当医の独自の判断で行われていた。エストロゲンレセプター(ER)はEIA法において10fmol/mgP以上またはIHC法において10%以上陽性の場合を陽性と判定した。また、生存率はKaplan-Meier法を使用してLog-rank testにより検定した。

2. 結果

今回検討した初診時80歳以上の原発性乳癌117例の臨床病理学的特徴を表1に示した。年齢中央値は82歳(範囲80~94歳)。80例(68%)の症例が既往歴を持ちうち19例(16%)が他がんの既往を持っていた。主訴はしこりを触知したものが103例(93%)と多く、検診発見や乳頭の症状などは少なかった。初診時の臨床病期はcStage I, II, III, IVがそれぞれ40例(34%), 68例(58%), 6例(5%), 3例(3%)であった。cStage IVの3例について転移部位はいずれも骨転移であり、初期治療として原発巣の切除が3例とも行われていた。手術検体における病理組織学的検査結果も表1に

表1 患者背景 (n=117)

Parameter	No. of patients (%)
年齢中央値 (範囲)	82 (80~94)
既往歴	
あり	80 (68)
なし	37 (32)
他がんの既往	
あり	19 (16)
主訴	
しこり	109 (93)
検診発見	6 (5)
乳頭分泌	1 (1)
乳頭びらん	1 (1)
臨床病期	
cStage I	40 (34)
cStage II	68 (58)
cStage III	6 (5)
cStage IV	3 (3)
病理腫瘍径cm (範囲)	2 (0.2~5)
病理組織型	
浸潤性乳管癌	71 (61)
浸潤性小葉癌	5 (4)
非浸潤性乳管癌	10 (9)
粘液癌	16 (14)
リンパ節転移個数	
0	61 (52)
1 < n < 3	16 (14)
4 < n < 9	4 (3)
n > 10	8 (7)
不明	28 (24)
ER陽性	67 (57)
PgR陽性	45 (38)
手術	
Bt+Ax	71 (60)
Bp+Ax	5 (4)
Bt+SLNB	10 (9)
Bp+SLNB	1 (1)
Bt	4 (3)
Bp	24 (20)
Biopsy	1 (1)
術後治療	
Hormone therapy	42 (63)
Chemotherapy	4 (3)

表2 センチネルリンパ節生検 (n=11)

結果	
方法	全例色素法
リンパ節個数 (範囲)	平均 2.2個 (1~4)
迅速病理結果	全例陰性
同定率	100%
再発・転移症例	0

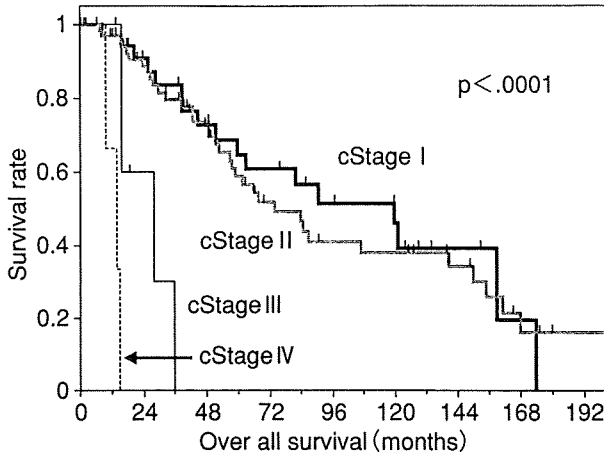


図1 cStage分類による全生存率の比較

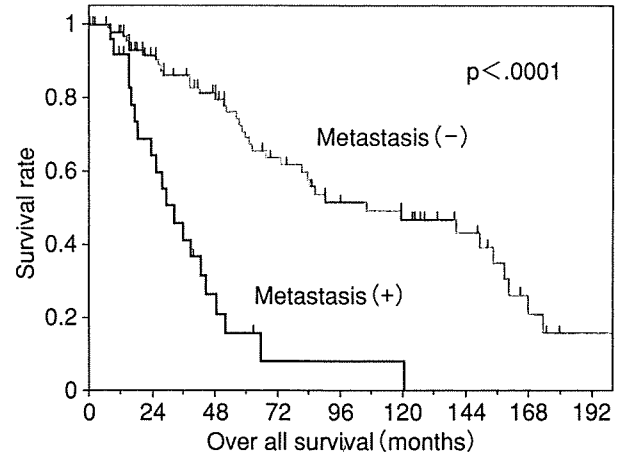


図2 遠隔転移・再発の有無による全生存率の比較
Metastasis : distant and/or local metastasis

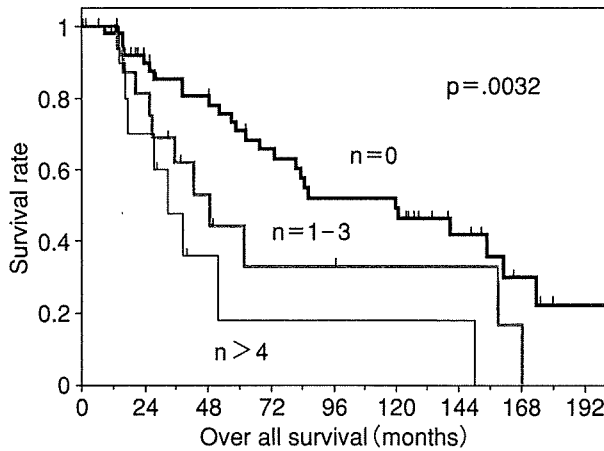


図3 腋窩リンパ節転移個数による全生存率の比較 (n=89)

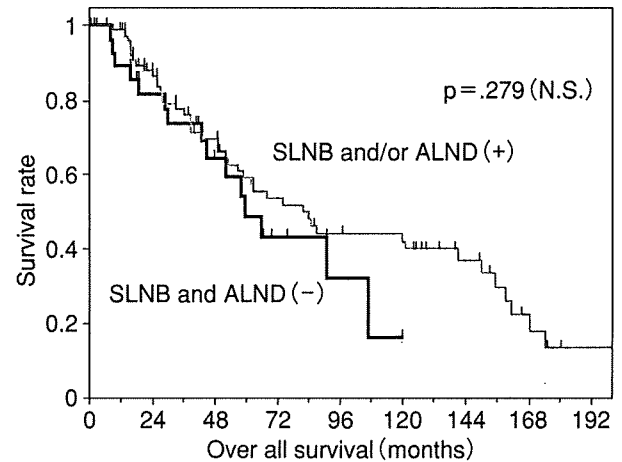


図4 腋窩手術の有無による全生存率の比較
SLNB : sentinel lymph node biopsy, ALND : axillary lymph node dissection

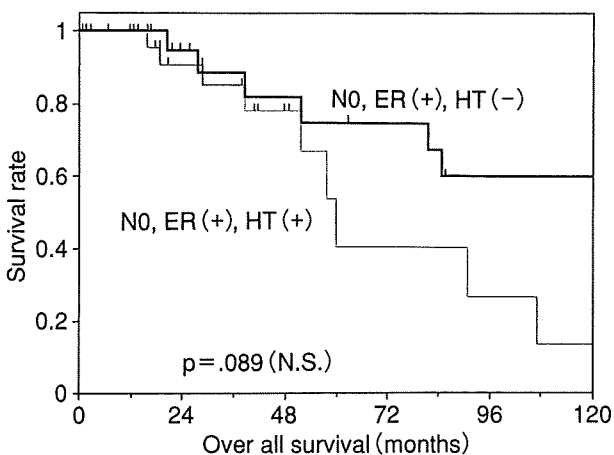


図5 N0症例における術後ホルモン療法の有無による全生存率の比較 (n=54)

N0 : clinical lymph node negative, ER (+) : estrogen receptor positive, HT : adjuvant hormone therapy.

示した。腫瘍径は中央値 2 cm (範囲0.2~5 cm) で病理組織型は浸潤性乳管癌71例(61%), 浸潤性小葉癌5例(4%), 非浸潤性乳管癌10例(9%) に対して粘液癌が16例(14%)とやや多かった。リンパ節転移個数は1~3個陽性16例(14%), 4~9個陽性4例(3%), 10個以上8例(7%)で転移なしが61例(52%)であった。28例(24%)は腋窩手術を行っておらず不明であった。免疫病理検査結果ではER陽性67例(57%), PgR陽性45例(38%)だった。手術は郭清を伴う全乳房切除71例(60%), 郭清を伴う乳房温存療法は5例(4%), 原発巣のみの切除は部分切除のみ24例(20%), 全乳房切除のみ4例(3%)でセンチネルリンパ節生検(SLNB)を伴う手術は11例(10%)に行われた。術後のホルモン療法はER陽性だった67例中42

例に行われ、術後補助化学療法としてCMF療法が3例に行われていた。また、当院フォローアップ中に再発をきたした症例は初診時遠隔転移を認めた3例も含めて26例(22%)あった。うち2例がanthracyclineを含む抗がん剤治療を施行されていたが、他はホルモン療法また放射線療法のみであった。抗がん剤を投与された症例はいずれも全身状態が良好な症例で重篤な副作用はなかった。SLNBを伴う手術が行われた11例の生検結果を表2に示した。1%パテントブルーまたは1%メチレンブルー約3mlを使用した色素法で行われていた。摘出されたセンチネルリンパ節(SLN)の個数は平均2.2個で迅速病理検査の結果は全例陰性であった。SLNの同定率は100%で、これらの症例に今のところ腋窩再発を含む再発症例は認められていない。

続いて予後における検討を示す。全症例の全生存期間(OS)の中央値は70カ月であった(data not shown)。OSにおいて臨床病期は有意な予後因子であった($p < .0001$)。とくにcStage III以上の症例で予後が悪かった(図1)。また、再発の有無とリンパ節転移個数はOSにおける非常に有意な予後因子であった($p < .0001$, $p = .0032$) (図2, 3)。

手術方法とくに腋窩操作(郭清またはSLNB)の有無によってOSに差はなかった(図4)。最後に術後補助ホルモン療法の有無のOSにおける検討を図5に示した。今回の対象症例においては、前述の通り治療方針は担当医の判断に任されておりとくに追加治療の有無にはばらつきがあるため、ER陽性の症例のうち臨床的にリンパ節転移の認められなかったN0症例(54例)に絞って術後補助ホルモン療法を行った24例(44%)と行わなかった30例(51%)についてOSとの相関を検討した。結果、補助ホルモン療法の有無はOSにおいて有意な因子ではなかった。

3. 考 察

80歳を越える超高齢者の乳癌の臨床病理学的特徴は今回の検討においては、しこりを主訴とし組織学的には粘液癌の割合が比較的多いというものであった。文献的にも粘液癌やアポクリン癌の割

合が多いとされ、またホルモンレセプター陽性率が高いとされている^{1,2)}。アポクリン癌に関しては今回の症例では認められなかったが、ホルモンレセプターは58%が陽性であった。さらに腫瘍径は中央値2cmと比較的小さめで限局しているものが多い傾向にあった。

手術に関しては、多くの患者が治療中の既往歴を有していたが手術・麻酔による肺梗塞等致命的な合併症を起こした症例はなかった。術式をみると、まず乳房において術後放射線治療を行うことの煩雑さや局所再発を避ける患者・家族の希望から近年まで全乳房切除を行うことが多かった。しかし、乳房温存術が安全に行われる症例が増加したことより超高齢者に対しても徐々に温存を行うことが増えてきた。これには、70歳以上のホルモン陽性患者に対して温存療法後の残存乳房への放射線治療は不要といった報告³⁾も影響しており、今回の症例においても温存療法を行った患者のうち術後に放射線療法を行ったものは10例のみで他の症例は行っていない。温存療法後の局所のみ再発症例は今回の症例中1例のみであった。腋窩郭清においては、初期では標準的郭清を行っていた症例もあったが、近年センチネルリンパ節生検を行う症例が少しずつ増加してきた。高齢者ではセンチネルリンパ節の同定率が低下するため注意が必要であるが、今回われわれが行った11症例では同定できなかった症例はなかった。腋窩リンパ節郭清の意義は現在予後因子として補助療法を決定するリンパ節転移個数を確認することとされている。今回の検討においても腋窩郭清の有無は予後には影響していなかった。そのことから、術後に補助療法を何らかの理由で行わない症例においては郭清の意義が損なわれることになり腋窩郭清は必要がないと考えられる。

当院におけるこれまでの超高齢者に対する治療方針は年代ごとにやや異なりそのつど詳細に決められているものではないが、術後は他の年代の患者とは異なってリスクにあわせた術後補助化学療法は行われずホルモン療法剤が担当医の判断で追加されるかまたは何もせずに経過のみ観察するというものであった。そのために、手術によりリンパ節転移が陽性であった症例ではホルモン療法剤

が投与されている症例が多く、これらの症例でホルモン療法剤がOSに寄与しているかどうかは検討できなかった。しかし、逆にN0症例に対しては必ずしも投与されておらず、今回検討を行ったところホルモン療法剤の有無はOS延長に有意な因子ではなかった。これらのことから、再発リスクの少ないリンパ節転移陰性の症例では術後のホルモン療法は不要ではないかと考えられた。しかし、リンパ節転移の個数は他の年代同様に80歳以上の高齢者においても重要な予後因子であり、リンパ節転移があるハイリスクの症例については術後ホルモン療法の効果がある可能性は十分にあり、また投与を安全に行ってよい効果を得たといった報告⁴⁻⁶⁾も認められることから、今後詳細な検討が必要と考える。

術後補助療法としての抗がん剤の投与の有用性に関しては今回の検討では明らかにはならなかった。しかし、経口フッ化ピリミジンなどのコンプライアンスの非常に高く、しかも効果のある薬剤が報告されるようになってきている⁷⁾。これらの薬剤の術後補助療法としてのエビデンスはいまだ少ないが、今後高齢者の治療に有用される可能性は十分にあると考える。また、現在広く使用されているタキサンにおいても高齢者に対して安全に使用したという報告も多い⁹⁾。それに対して、高齢者においては他の年代よりも副作用の出現率が高いとする報告もある¹⁰⁾。80歳以上の超高齢者においても他の年代同様にリンパ節転移個数や遠隔転移の有無がOSを左右することは今回の検討でも明らかであり、今後これらの症例に対して安全にしかも有効に抗がん剤を使用することを目標とする検討が必要と考える。

4. 結 語

今回われわれは80歳以上の超高齢者乳癌の治療方針についてretrospectiveな検討を行った。これらの症例におけるエビデンスはまだ少なく、確固

たる治療方針は明らかとなっていないが平均寿命の延長に伴って、これらの症例は増加しこれまで以上に適切な治療が求められてくるのは明らかであり、ホルモン療法剤や抗がん剤の進歩に伴うコンプライアンスの上昇、および乳癌手術の低侵襲化にあわせた高齢者に対する適切な治療方針の決定が必要であると考えた。

文 献

- 1) 新井富生, 沢辺元司, 笠原一郎, 他: 高齢者がんの病理学的特徴. 高齢者に多い組織型(高齢者がんの転移の特徴を含む). 癌の臨床 52: 767-774, 2006
- 2) Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, et al: Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen and progesterone receptor status. *Histopathology* 42: 120-127, 2003
- 3) Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *New Engl J Med* 51: 971-977, 2004
- 4) 大佐古智文, 井上克彦, 永本展英, 他: ホルモン療法が著効した高齢者の局所進行乳癌の1例. 癌と化療 34: 73-75, 2007
- 5) 雷 哲明, 安藤充嶽, 相良吉昭, 他: 術前内分泌療法 Anastrozoleを用いた切除が可能となった高齢者局所進行乳癌の1症例. 癌と化療 32: 1301-1305, 2005
- 6) 内藤哲也, 佐野宗明, 佐藤信昭, 他: 高齢者(75歳以上)乳癌治療の検討. 日臨外会誌 64: 1038-1042, 2003
- 7) 大崎昭彦, 佐伯俊昭: 高齢者癌薬物療法の進歩乳癌. 癌と化療 34: 374-379, 2007
- 8) 本間英之: 超高齢者の多剤耐性再発乳癌に低用量 Capecitabineが奏効した1例. 癌と化療 33: 2045-2048, 2006
- 9) 田代英哉, 増野浩二郎, 芝原幸太郎, 他: 高齢(75歳以上)の乳癌患者に対するDocetaxelの効果と安全性. 癌と化療 34: 453-455, 2007
- 10) Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al: First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: A favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 13: 566-575, 2002