

特集

乳がん—標準治療と先進医療

先進医療

早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法

切らないので痕跡が目立たない低侵襲治療法

—適応を間違えれば再発の危険性も

取材協力 ● 木下貴之 国立がん研究センター中央病院乳腺外科長

取材・文 ● 黒木 要 フリーランスライター



乳房温存療法よりさらに
身体負担の軽い療法

乳がん検診の普及や検査機器・診断技術の向上により、乳がんはより早期に発見される機会が増えています。これに呼応するように従来の外科的な切除より、身体負担の軽い低侵襲の治療法が待望されるようになりました。早期胃がんや大腸がんに対する内視鏡的な

切除が発達、普及したようにです。

現在、早期乳がんに対する治療

としては、乳房を残す乳房温存療法が主流となっていますが、近年、

さらに侵襲の低いラジオ波による

療法（以下、ラジオ波療法と表記）

が注目を集めています。

がんの病巣（腫瘍）に針を刺し

入れ、電磁波の一種であるラジオ

波を流し、がんを焼いて死滅させ

るといふ治療法です。針の刺入は

外来診療の検査でも用いられる超

音波診断装置（エコー）でリアル

タイムな画像を見ながら行われま

す（写真1）。ラジオ波の発生装

置本体は卓上に置けるほど小さ

く、針もさほど太くありません（図

1、図2）。

「通電時間は腫瘍の大きさにもよ

りますが数分〜10分ほど。治療中

に患者さんが動いたりすると針が

ずれて支障が生ずることもあり、

私たちの施設では全身麻酔下で行っています」

国立がん研究センター中央病院

乳腺外科の木下貴之科長はこう言

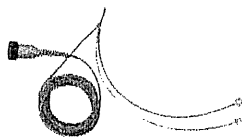
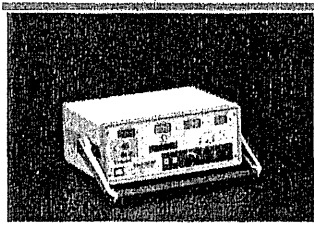
います。

通電が終われば針を抜いて終了

です。

●メリット

この治療法のメリットは外科的な切除と比べて簡便性や身体負担



・針先の温度センサーにより、焼灼後の組織温度を測定できる。ただし、焼灼中は、針の中を水が通るため(炭化防止)、測定不能。
 ・インピーダンスコントロールモード(※)により、焼灼効果を高めることができる

※抵抗値が、初期抵抗より20Ω上がったとき、自動的に出力が0.005Aになる状態が15秒間続く(ブレイクまたはロールオフとよばれる)。ブレイク後は、ふたたびブレイク前の出力で再開、効果がより高まった組織抵抗をいったん抑え、さらなる焼灼効果を得る。

図1 クールチップRFシステムの機能

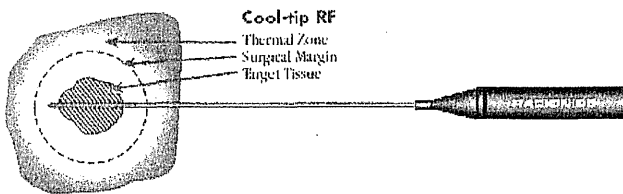


図2 ラジオ波焼灼療法のイメージ図。点線内が焼灼範囲



写真1 施術の概観。正面に見えるのがエコー画像。針を刺入している

●デメリット
 反面、デメリットもあります。

「その点、ラジオ波療法は生検を日常的に行っている医師であれば針の刺入はいわばお手のもの。難しくはありません。針を抜いた刺入痕は、施術後、赤くなったり腫れたりすることはありますが、時間の経過とともに退いていき、ほとんど目立たなくなりです」(木下外科長)(写真2、写真3)。

もともとラジオ波療法は肝がんに対する臨床研究が先行しました。肝がんの治療では、手術切除をせずに、注射の要領で腫瘍に針を刺し入れてアルコール(エタノール)

ラジオ波療法への歴史と乳がん治療応用への経緯

外科的切除では、がんの取り残しによる再発のリスクが危惧される場合は、追加切除、放射線治療や抗がん剤、ホルモン剤などの薬物療法が組み合わされますが、ラジオ波療法ではそのような集学的療法は徹底されていないこともあります。

電磁波を逃がす部位にやけどが発生することもあります。また熱凝固した部位はシコリとなってしまうのですが、触れた感触は再発した際のシコリと判別が難しく、再発を見逃す、というリスクもあります。



写真2 治療中の写真



写真3 治療後、針を抜いた後の痕跡

きわめて稀ではあるようですが、治療による合併症として、腫瘍の部位が浅いときなどに熱凝固した組織が皮膚を突き破って出てきたという報告があります。

焼灼範囲(参考:肝臓)

17GのCool-tip RFシステムシングルニードルは、症例の焼灼径にあわせ、Exposure size(下図、白色部)を1cm、2cm、3cmと選択できる。

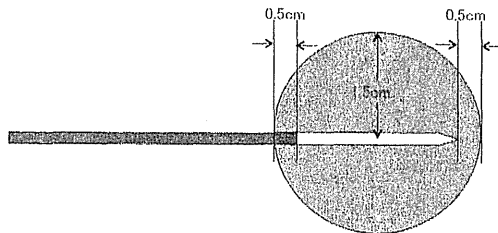


図3 ラジオ波焼灼療法による肝臓の焼灼範囲

が同時進行で進んでいったようなのです。

●治療後に異変が頻発

2004年〜2005年頃から、他の施設でラジオ波療法による乳がんの治療を受けて再発したという人の駆け込み受診が、全国のがん治療のセンター病院や基幹病院などで目立つようになってきたのです。

「その頃から私たちの施設でもそういう患者さんが顕著になりました」(木下外科長)

そこで木下外科長らのグループはこの療法の適応を見極める必要がある、として国立がんセンター(現国立がん研究センター)の倫理委員会の承認を得て、2006年6月より臨床研究を開始しました。

ラジオ波療法後の再発の駆け込み受診が増えたのは、ラジオ波で焼き切ることのできない大きさの腫瘍、あるいは画像的には適応内と思われる大きさでも乳管内などに進展した日に見えない広がりがある乳がんも治療対象として多く

含まれていたのではないかと推測されたからです。

一般にラジオ波療法による焼灼範囲は電極から半径1.5cm、直径では最大3cmほどで、主病巣はこの範囲内でなければならぬとされています(図3)。実際、肝がんの治療では大きさについては3cmまでの腫瘍がスタンダードな適応となっています。

しかし、肝臓と違って乳がんの存在する乳房は、通電の抵抗がより強い脂肪組織が多いのです。先述したように乳管内を伝わって進展し、画像では確認しづらい広がりを持ったがんが存在することがあり、肝臓に対する適応基準を乳がんのまま流用していいか、疑念はあつたものの当時ははつきりとわかっていなかったのです。

●2cmの腫瘍でも11%に焼き残しが……

これらの事実を踏まえて、木下外科長らは乳がんに対する適応は3cmでは大きすぎる、それ以下だとしてもどれくらい大ききまでを適応にすべきか、というテーマを設定して以下の方法で調べました。

「まずは超音波検査で2cm前後の

大きさの乳がんを対象に、国立がん研究センターでラジオ波による治療を行った乳がん患者さんに対し、治療後、焼灼した部位およびその周囲組織を切除して、焼き残しがどれくらい含まれているか、検証したのです。趣旨を説明し了解を得た対象となった患者さんは50名でした」(木下外科長)

「その結果、電極を中心に紡錘型に焼灼範囲は及び、その中ではがんは完全に焼けることを確認しました。しかし焼灼範囲を超えると焼き残しが存在するようになり、2cm内の大きさの腫瘍でも約11%に焼き残しが見つかりました」

この結果を踏まえ、木下外科長は、ラジオ波による乳がん治療の適応は、腫瘍(主病巣)の大きさを通常の超音波検査だけではなく、MRI検査を加えて評価し、まずは大きさが1cm以内の腫瘍について、臨床試験を開始しました。

日本乳癌学会の実態調査が物語ること

2010年には日本乳癌学会がラジオ波療法を含む3つの低侵襲療法の普及程度を調べる実態調査をしました。同学会の認定施設831施設にアンケート用紙を送付

このラジオ波療法が乳がん治療の目的でわが国の医療施設に導入され始めてから、まだ10年も経っていないと思われます。ところが療法が広まるにつれ、ある

異なる

し、547施設から回答を得ました。それによるとラジオ波療法は29施設が導入、合計1049の症例があり、そのうち約45%が臨床試験の目的で、約55%がそれ以外の目的で実施していたことがわかりました。

この結果を重視した日本乳癌学会は同年6月に「臨床試験以外の目的では行わないように」という趣旨の通知を会員に向けて出しました。

治療対象や治療効果、副作用の頻度、対処法などが十分に検証されておらず、「治療法としては確立されていないものを、それらを検証するための臨床試験以外の目的で行ってはならない」という意図を持って通達されたものと見てよいかと思えます。

通達にある臨床研究以外の目的とは何を指すのかよくわかりませんが、たとえば自由診療（30数万円といった高額費用がかかるようです）などが入るのではないかと考えられます。

通知に強制力はないものの、悪質なケースは対応を検討するといふ強いメッセージ性があり、通知を受けてこの療法を中止した医療施設もあります。

しかし継続している施設も依然

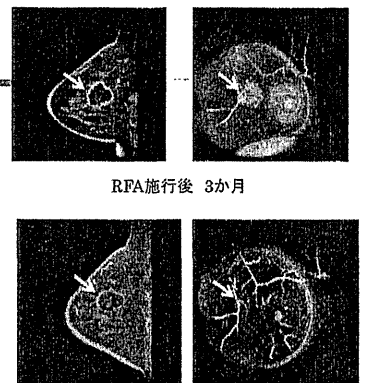
として存在しています。またアンケート調査に回答をしていない医療施設もあって、ラジオ波療法をめぐる現場は混乱していると見なされても仕方がない現状があります。

強くこの療法を希望する場合は施設選びは慎重に

それでは現時点で、この療法を受けるとしたらどのような点に気をつけるべきでしょうか。

まず施設選びですが、3cm以上の腫瘍や進行がんにまで適応を拡大している施設は論外といえるでしょう。木下外科長らのグループが行った臨床試験の結果を踏まえるなら、大きさが2cmの腫瘍でさえ約10%の焼き残しがあるのですから、この点も踏まえた適応基準を示す施設が望ましいかもしれません。

患者さんが確認可能なわかりやすい目安としては、臨床試験目的での療法を行っているところが考えられます。療法のメリット・デメリットをきちんと説明してくれるはずからです。とくに高度医療として厚生労働省の承認を得て実施している施設は、施設要件などの厳格な基準をパスしている



National Cancer Center

写真4 MRIによる経過観察

定期的に診ていくためにMRI画像による評価を行える施設。かつその評価を行える医師が存在することが第1（写真4）。第2に、焼灼後の針生検で採取した組織に生き延びたがん細胞が含まれているか、自前の検査組織（病理部）で評価できることが望まれます」（木下外科長）。

以上のように、乳がんに対するラジオ波療法はその適応基準、また治療効果の評価をいつどの時点でどの方法でするのか、といった重要な点が確立されていない現状があります。

だからこそ、この療法を受けることを強く希望するのであれば、慎重に慎重を重ねるくらいの態度が必要です。

「これらの点がクリアされれば、ラジオ波療法は乳がんにおいても低侵襲のすぐれた治療法といえるようになるでしょう」（木下外科長）

ため候補の筆頭になるのではないのでしょうか。そのリストは厚生労働省のサイトで調べることができます。現時点で国立がん研究センターなど7施設が載っています。
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensinryo/kikan02.html>
木下外科長はさらに、次のようなチェック項目を挙げます。「腫瘍の大きさや形状を正確に診断するため、また治療後の経過を

詳細な病理診断にて発見されるセンチネルリンパ節の微小な潜在的転移の予後に対する影響は、大きなものにはならない

木下貴之

国立がん研究センター中央病院乳腺科腫瘍内科副科長

2010年にKrag DNらによりSLNBと腋窩リンパ節郭清との比較試験であるNSABP B-32試験の8年目の経過報告がなされた。OS, DFSの両者にて両群間に差が認められず早期乳癌に対するSLNBの妥当性が検証されつつある。SLNBの患者に対する恩恵から、長期的な結果を待たずに早期乳癌に対するSLNBはすでに標準治療となっている。

一方、SLNにおける組織切片の作成間隔や免疫組織染色の必要性などについては議論が多い。現在、リンパ節転移はその大きさにより大型転移 (macrometastases: 最大転移径2.0mm超)、微小転移 (micrometastases: 最大転移径0.2~2.0mm)、孤立性がん細胞 (isolated tumor-cell clusters: 最大転移径0.2mm以下) に分類される。したがって、大型転移を診断するためには少なくとも2mmの間隔で組織切片 (slice section) を作成する必要があり、微小転移の診断には0.2mm (step section)、孤立性がん細胞の診断にはそれ以上に細かい間隔で組織切片 (serial section) を作成する必要がある。したがって、SLNの転移診断は病理医の業務を増やし、また施設間で格差が生じているのが現状である。はたして、詳細なSLNの病理診断は有用なのかとの疑問に答えたのが今回、紹介した論文である。免疫組織染色で診断されるリンパ節転移の大きさは平均0.1mmである。病理診断においてslice section以上の薄切や免疫組織染色を加えて微小転移や孤立性がん細胞を発見するのに労力を費やして、多くの潜在的転移を検出しても5年OSにおける絶対的な違いは1.2%と小さいため、通常の病理診断法で十分であろうという報告である。

今日では乳癌薬物療法の方針決定に際しては、腋窩リンパ節転移の有無ばかりでなく腫瘍本体の組織学的グレード、ホルモン感受性、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 蛋白の発現なども考慮されることも関係している。2009年にはオランダのde Boer MらがMicrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust or Rubbish? (MIRROR Study) でのレトロスペクティブな解析結果を報告している¹⁾。補助薬物療法の対象とならない比較的予後のよい早期乳癌においてSLNのisolated tumor-cell clusters, micrometastases群はn0群と比較して5年OSがともに劣ったと報告している。この研究ではSLNを150 μ m間隔にて詳細に検査している。

これら両方の報告から考察できることは、詳細な病理診断にて発見されるSLNの微小な潜在的転移の予後に対する影響は、補助薬物療法などの効果により大きなものにはならないということであろう。

Krag DN, et al.
Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase III trial.
Lancet Oncol.
2010; 11: 927-933.

REFERENCE

- 1) de Boer M, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 653-663.

PROFILE

1988年慶應義塾大学医学部卒業。乳腺腫瘍外科の責任者としてセンチネルリンパ節生検をはじめ低侵襲外科治療の研究と開発に取り組んでいる。多施設共同研究にて実施されている高度医療評価制度下ラジオ波熱焼灼療法の研究責任者。

第Ⅲ相主試験における 分子標的薬の重篤な薬物有害反応の報告について

Seruga B, Sterling L, Wang L, et al.

Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials.

J Clin Oncol. 2011; 29: 174-185.

背景と研究目的

抗悪性腫瘍薬は、しばしば大規模ランダム化第Ⅲ相比較試験 (randomized controlled trial; RCT) の結果、有用性が認められることによって承認される。専門家は、臨床試験で報告された薬剤の効果と毒性を勘案した上で有用性を判断するが、抗悪性腫瘍薬の毒性は時に臨床試験レベルでは十分に報告されていない。有害事象 (adverse event; AE) と比較して、薬物有害反応 (adverse drug reaction; ADR) は、開発中の薬剤が当該副作用の原因であることを強く疑わせる用語である。ほとんどのRCTでは、症例数が十分であり、通常観察されるAEを確認できるが、発現頻度がまれなAEや一定の潜伏期を経て出現するAEは、必ずしも十分に認識されない。RCTによっても報告されなかった重篤なADRが、市販後に明らかになるとの仮説を立て、米国で承認された分子標的薬について最新の添付文書に記載されているADRと大規模RCTで報告されたADRとを比較検討した。

方法

米国食品医薬品局 (FDA) のwebサイトより解析対象とする分子標的薬を選択した。すでに米国FDAで承認された分子標的薬の中で2008年と2009年に安全性に関する添付文書が改訂され、さらに少なくとも1報の大規模RCTが最新の添付文書に記載されている薬剤を選択条件とした。それぞれの薬剤について、死亡の可能性があるADRを含む「重篤なADR」とは、FDA labelの中で“warning/precaution”および“boxed warning”に記載されている事象とした。添付文書に引用されているRCTを解析し、論文中にこれらのADRが報告されているかどうかを検討した。

結果

12種類の分子標的薬と最新の添付文書に記載されている36のRCTの論文を解析した。添付文書には、76種類の重篤なADRが

記載され、その中で50%は潜在的に致死性であった。さらに重篤なADRの39% (30事象)、致死性なADRの39% (15事象) が、発表論文に記載されておらず、さらにそれぞれ、49%と58%は、はじめの添付文書にも載っていなかった。論文に記載されていたADRとされていないADRを示す (表1)。“infusion reaction”, 間質性肺炎, 骨髄抑制, 重篤な口内炎など多彩なADRがRCTでの論文では報告されていないことが判明した。

結論

新規分子標的薬に関して、主要なRCTの報告論文や市販直後の添付文書では、重篤なADRについて限られた情報しか提供していない。まれではあるが、重篤なADRの情報は、対象患者に合併症や死亡を引き起こす可能性があり、実地医療の場においてこのような状況を理解しておくことは、重要である。

表1 ランダム化比較試験にて最も多く報告された薬物有害事象

重篤なADR	分子標的薬の数	少なくとも1報のRCTの論文でADRが報告されている分子標的薬	RCTの論文でADRが報告されなかった分子標的薬
心障害*	7	ボルテゾミブ, セツキシマブ, イマチニブ, ラパチニブ, リツキシマブ, スニチニブ, トラスツズマブ	—
infusion reaction	6	ペバシズマブ, セツキシマブ, パニツムマブ, リツキシマブ, トラスツズマブ	イブリツモマブ, チウキセタン
間質性肺炎	6	エルロチニブ, トラスツズマブ	ボルテゾミブ, セツキシマブ, ラパチニブ, パニツムマブ
骨髄抑制	5	ボルテゾミブ, ダサチニブ, イブリツモマブ, チウキセタン, イマチニブ	トラスツズマブ
重度の皮膚症状	5	セツキシマブ, パニツムマブ	エルロチニブ, イブリツモマブ, チウキセタン, リツキシマブ
消化管穿孔	4	ペバシズマブ, エルロチニブ	イマチニブ, リツキシマブ
出血	4	ペバシズマブ, ダサチニブ, イマチニブ, スニチニブ	—
肝毒性	4	エルロチニブ, イマチニブ	ボルテゾミブ, ラパチニブ
脳障害†	3	NA	ペバシズマブ, ボルテゾミブ, リツキシマブ
QT間隔延長	3	NA	ダサチニブ, ラパチニブ, スニチニブ
腫瘍崩壊症候群	3	NA	ボルテゾミブ, イマチニブ, リツキシマブ
動脈血栓症	2	ペバシズマブ, エルロチニブ	—
体液貯留	2	ダサチニブ, イマチニブ	—
甲状腺機能低下症	2	スニチニブ	イマチニブ
腎不全	2	エルロチニブ, リツキシマブ	—
高血圧	2	ペバシズマブ, スニチニブ	—
低マグネシウム血症	2	セツキシマブ, パニツムマブ	—

ADR: 薬物有害事象 RCT: ランダム化比較試験 NA: not available

* 左心室機能不全, うっ血性心不全, 心突然死を含む。

† 可逆性後白質脳症候群と進行性多巣性白質脳症を含む。

Seruga B, et al. J Clin Oncol. 2011; 29: 179.

Current Organ Topics:

Breast and Endocrine Tumor
乳腺・内分泌腫瘍

II. 術前ホルモン療法の現状と課題

木下 貴之

(国立がん研究センター中央病院 乳腺外科)

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(13):2479-2482, December, 2012]

はじめに

術前薬物療法は歴史的には原発巣の切除が不能な局所進行乳癌の治療として行われてきた。術前化学療法では生存率、無再発生存率は術後化学療法と同等であるが、病理学的完全奏効 (pathological complete response: pCR) は予後と相関する生存率の代替指標 surrogate marker であり乳房温存率を高めることと、薬剤感受性を早く知ることができるという利点がある¹⁾。一方、術前ホルモン療法は、高齢者や合併症を有するような患者で、術前化学療法を施行することができない症例を適応としてきた。術後治療におけるタモキシフェンやアロマターゼ阻害 (AI) 剤のエビデンスが蓄積されるのに伴い、より早期のホルモン受容体陽性乳癌に対する術前ホルモン療法も治療戦略として検討されるようになった。さらには術前化学療法における surrogate marker とされる pCR 率はホルモン受容体陽性乳癌では高くなく、必ずしも予後と相関する surrogate marker とならないという事実も後押ししている。

ホルモン療法の術後治療における至適投与期間は5年から、最近ではさらに長期にわたる。治療効果のある患者にとっては副作用の程度が軽いよい治療といえるが、効果のない患者にとっては長期にわたるただの毒である。短期間で治療が終了し pCR を surrogate marker とする術前化学療法のコンセプトと異なり、術前ホルモン療法は長期間のホルモン療法の妥当性を判定するための治療とも位置付けられる。

最近では、遺伝子マーカーなどの生物学的指標を組み合わせて、化学療法の適否の決定をしたり、術前ホルモン療法の新たな surrogate marker の開発などさらなる治療の個別化が進んでいる。本稿では、これまでの術前ホルモン療法を検討した臨床試験を概説し、今後の課題について述べる。

1. 閉経後乳癌に対する術前ホルモン療法

1) タモキシフェンを用いた術前ホルモン療法

タモキシフェンによる術前療法の奏効率は約40%である。手術や化学療法といった侵襲性の強い治療を行うのが困難な高齢者や合併症を有する患者を対象に術前タ

モキシフェン療法の研究が行われた。75歳以上、もしくは75歳未満で合併症を有する閉経後乳癌患者47名に対して、タモキシフェン20mg/日を3~6か月内服させ、その後手術を施行し、術後もタモキシフェンを5年間内服する臨床試験が行われた。タモキシフェンの奏効率は47%であり、pCRは6%であった。乳房温存率は11% (5人) で、2年、5年生存率はそれぞれ83、59%であった²⁾。また、術前療法ではないが70歳以上の閉経後乳癌患者に対して、タモキシフェン5年間内服のみ手術 (一) 群と手術施行後5年間タモキシフェンを内服する群を比較したランダム化試験 (GRETA trial) が行われた。タモキシフェン内服により臨床的完全奏効率 (cCR) 9.2%、奏効率41.6%であった。また、局所制御に関しては手術群のほうが優れていたものの、全生存率に関しては両群間で差は認めなかった³⁾。この結果、特定の対照群においては術前タモキシフェン療法が有効である可能性が示唆された。

2) AI剤を用いた術前ホルモン療法

進行再発例や術後補助療法におけるタモキシフェンと第三世代AI剤とを比較した複数のランダム化比較試験の結果ではAI剤の有効性が示されている。閉経後ホルモン受容体陽性乳癌患者を対象に術前ホルモン療法としてAI剤とタモキシフェンを比較する臨床試験が実施された (表1)。代表的なものに、letrozole P024 trial, Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen (IMPACT) trial, Preoperative 'Arimidex' Compared to Tamoxifen (PROACT) trialがある。

letrozole P024 trialでは、ホルモン受容体陽性閉経後乳癌患者に対し、レトロゾール2.5mgを術前4か月内服する群と、タモキシフェン20mgを術前4か月内服する群とのランダム化比較試験が行われた⁴⁾。奏効率は55 vs 36% ($p < 0.001$) とレトロゾールのほうが優れ、また乳房温存率も45 vs 35%とレトロゾール群のほうが優れていた。また、有害事象には差を認めなかった。

IMPACT trialではアナストロゾール1mgを術前3か月内服する群、タモキシフェン20mgを術前3か月内

表 1 閉経後乳癌に対する術前ホルモン療法のランダム化第Ⅲ相試験

臨床試験	GRETA	Letrozole P024	IMPACT	PROACT
患者数	239	337	330	451
ホルモン受容体陽性の定義	なし	ER/PgR 染色 >10%	ER 染色 >1%	ER+/PgR+
治療	・タモキシフェン (T) day 1 に loading dose として 160 mg, その後手術を行わず 20 mg/日 5 年間内服 ・手術施行後タモキシフェン 5 年間内服 (S+T)	・レトロゾール (L) 2.5 mg/日 ・タモキシフェン (T) 20 mg/日	・アナストロゾール (A) 1 mg/日 ・タモキシフェン (T) 20 mg/日 ・A+T	・アナストロゾール (A) 1 mg/日 ・タモキシフェン (T) 20 mg/日
治療期間	5 年	4 か月	12 週	3 か月
化学療法併用の有無	なし	なし	なし	あり
プライマリーエンドポイント	全生存期間	奏効率 触診で計測	奏効率 触診で計測	奏効率 超音波で計測
奏効割合	41.6% (T)	55% (L) vs 36% (T) p<0.001	37% (A) vs 36% (T) vs 39% (A+T) NS	39.5% (A) vs 35.4% (T) NS
乳房温存術施行割合	—	45% (L) vs 35% (T) p=0.022	44% (A) vs 31% (T) vs 24% (A+T) NS	43.0% (A) vs 30.8% (T) p=0.04
中央生存期間	71.2 か月 (T) vs 70.9 か月 (S+T) NS	—	—	—

(腫瘍内科第 7 巻 4 号, p318 を改題)

服する群, アナストロゾールとタモキシフェンを併用する群の 3 群におけるランダム化比較試験が行われた⁵⁾。奏効率に差を認めず (36 vs 37 vs 39%), 乳房温存率にも差を認めなかったが, HER2 陽性群においてアナストロゾールの奏効率が高い傾向にあった (58 vs 22 vs 31%)。さらに, 有害事象はアナストロゾール単独群において最も軽度であった。

PROACT trial では, アナストロゾール 1 mg を術前 3 か月内服する群とタモキシフェン 20 mg を術前 3 か月内服する群のランダム化比較試験が行われた⁶⁾。奏効率に差を認めず (39.5 vs 35.4%), 有害事象発現率においても差を認めなかった。

これらの結果から, 術前ホルモン療法として AI 剤はタモキシフェンと同等かそれ以上の臨床効果があると評価された。引き続き American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) は, エキセメスタン, レトロゾール, アナストロゾールの 3 剤の術前ホルモン療法のランダム化比較試験を行い, 2011 年の ASCO annual meeting において ACOSOG Z1031 の結果を発表した⁷⁾。ステージⅡ/Ⅲのエストロゲン受容体陽性閉経後乳癌患者を対象とし, エキセメスタン 25 mg, レトロゾール 2.5 mg, またはアナストロゾール 1 mg を術前 16 週投与する 3 群に割り付けたランダム化比較試験である。377 名が登録され, 奏効率はエキセメスタン, レトロゾー

ル, アナストロゾールそれぞれ 60.5, 70.9, 62.2%であった。統計的には有意差はないものの, 非ステロイド AI 剤が術前ホルモン療法として有望であるとの結果であった。

3) 術前化学療法と術前ホルモン療法の比較

手術可能乳癌に対してもいくつかのエビデンスから術前化学療法は標準治療法として位置付けられるようになってきたが, ホルモン受容体陽性乳癌においては, 術前化学療法により pCR となる患者の割合が低く, 化学療法の効果が限定的であることが明らかになってきた。MD アンダーソンがんセンターでの検討では, 術前化学療法後の pCR 率がホルモン受容体陰性乳癌患者では 24%であったのに対し, 陽性乳癌患者では 8%であった⁸⁾。これらの臨床的背景から, ホルモン受容体陽性乳癌患者に対する術前化学療法と術前ホルモン療法を比較した臨床試験が行われた。Semiglazov らはエキセメスタン 25 mg またはアナストロゾール 1 mg を術前ホルモン療法として 3 か月間投与する群とドキシソルピシン 60 mg/m², パクリタキセル 200 mg/m² を 3 週ごとに 4 サイクル投与する群のランダム化比較第Ⅱ相試験を行った⁹⁾。臨床的奏効率はいずれも 64%で同等で, pCR は 3.6%であった。乳房温存率は 33, 24%とホルモン療法群で高い傾向があり, 副作用の頻度に関してもホルモン療法が軽度であった。これらの結果より, 閉経後ホルモン

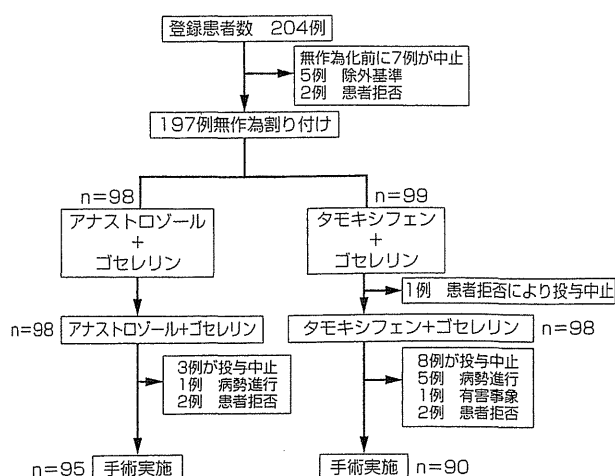


図 1 STAGE 試験 試験デザイン (Masuda N: *Lancet Oncol* 13 (4): 345-352, 2012. p347 より改編)

受容体陽性乳癌患者に対する術前化学療法のメリットは術前ホルモン治療と比較して相対的に少ない可能性が示唆された。

2. 閉経前乳癌に対する術前ホルモン療法

エストロゲン受容体陽性 HER2 陰性閉経前乳癌患者に対して、術前、術後ホルモン療法として LHRH アナログであるゴセレリンにタモキシフェンまたはアナストロゾールを加えた 2 群を比較した第Ⅲ相比較試験である Study of Tamoxifen or Arimidex given with Goserelin to compare Efficacy and Safety (STAGE trial) (図 1) の術前療法の結果が 2012 年に論文化された¹⁰⁾。国内より 197 人が参加し、ゾラデックス® 3.6 mg を月 1 回投与しアナストロゾール 1 mg を 24 週投与する群 (A+G 群, 98 人) とゾラデックス® 3.6 mg を月 1 回投与しタモキシフェン 20 mg を 24 週投与する群 (A+T 群, 99 人) に割り付けられた。その結果、奏効率が触診で A+G 群, T+G 群それぞれ 70.4 (うち CR が 12.2)%, 50.5 (うち CR が 7.1)%, 超音波検査では A+G 群, T+G 群それぞれ 58.1 (うち CR が 1)%, 42.4 (うち CR が 0)%, MRI/CT 検査では 64.4 (うち CR が 2)%, 37.4 (うち CR が 0)% といずれの評価方法でも A+G 群が優れていた。病理学組織学的評価ではグレード 2 以上の効果が A+G 群, T+G 群それぞれ 13.2% (グレード 3 が 1 例), 9.1% (グレード 3 が 0 例) であった。乳房温存率は A+G 群, T+G 群それぞれ 85.7, 67.7% であった。A+G 群で関節症状や筋骨格痛などがより高頻度にみられたが、両群ともに副作用は軽微であった。この結果より閉経前ホルモン受容体陽性乳癌患者に対してもゾラデックス® 3.6 mg を月 1 回投与しアナストロゾール 1 mg を 24 週投与する A+G 療法は短期間で腫瘍縮小効果が達成可能であるため術前化学療法に代わるオプションになり得ること

表 2 術前内分泌療法予後インデックス (PEPI)

組織, バイオマーカー	無再発生存割合		乳癌死亡率	
	HR	Points	HR	Points
腫瘍径				
T1/2	—	0	—	0
T3/4	2.8	3	4.4	3
腋窩リンパ節転移				
陰性	—	0	—	0
陽性	3.2	3	3.9	3
Ki67 レベル				
0~2.7%	—	0	—	0
>2.7~7.3%	1.3	1	1.4	1
>7.3~19.7%	1.7	1	2.0	2
>19.7~53.1%	2.2	2	2.7	3
>53.1%	2.9	3	3.8	3
ER (Allred score)				
0~2	2.8	3	7.0	3
3~8	—	0	—	0

PEPI: preoperative endocrine prognostic index, HR: hazard ratio, ER: estrogen receptor (腫瘍内科第 7 巻 4 号, p320 を改編)

が実証された。

3. 術前ホルモン療法の予後予測因子と治療効果予測因子

術前ホルモン療法の効果判定には術前化学療法と異なり pCR 率が非常に低いため、乳房温存率の向上に病理学的効果判定を加えた総合的評価が用いられる。これらでは不十分であるため新たな効果指標としての予後因子が必要となっている。Dowsett らは術前ホルモン療法開始 2 週間後の針生検で Ki67 発現の減少率が治療効果や予後予測の surrogate marker であると報告している¹¹⁾。Ellis らは P024 試験の解析より、術前ホルモン療法後の組織学的腫瘍径、腋窩リンパ節転移の有無、Ki67 labeling index, ER Allred score が予後因子であると報告した¹²⁾。これらを用いて術前ホルモン療法後予後予測 (preoperative endocrine prognostic index: PEPI) スコア (表 2) を作成した¹²⁾。PEPI スコアが低い (0.1) 場合には予後良好で、化学療法の追加が不要であると示された。

おわりに

術前ホルモン療法において未解決の課題として、再発のリスクが高い場合に、術前ホルモン療法が著効した場合でも化学療法を省略できないのか、またその至適投与期間の不明である。術前ホルモン療法と予後を比較した試験もない。予後予測因子の surrogate marker を評価するためであれば投与期間は数週間でもよいかもしれないし、乳房温存率向上など術前の臨床的効果をめざるのであればより長い投与期間は必要であろう。単に乳房温存率の向上ばかりでなく術前ホルモン療法から得られる新

たな情報によりホルモン高感受性乳癌に対する化学療法の省略の可能性が高まることが期待される。

文 献

- 1) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, *et al*: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102, 2001.
- 2) Hoff PM, Valero V, Buzdar AU, *et al*: Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 88(9): 2054-2060, 2000.
- 3) Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, *et al*: Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 14(3): 414-420, 2003.
- 4) Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, *et al*: Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 12(11): 1527-1532, 2001.
- 5) Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, *et al*: Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 23(22): 5108-5116, 2005.
- 6) Calalopti L, Buzdar AU, Noguchi S, *et al*: Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 106(10): 2095-2103, 2006.
- 7) Ellis MJ, Babiera G, Unzeitig GW, *et al*: ACOSOG Z1031: A randomized phase II trial comparing exemestane, letrozole, and anastrozole in postmenopausal women with clinical stage II/III estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28(18s): abstr LBA512, 2010.
- 8) Guarneri V, Broglio K, Kau SW, *et al*: Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 24(7): 1037-1044, 2006.
- 9) Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, *et al*: Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 110(2): 244-254, 2007.
- 10) Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, *et al*: Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13(4): 345-352, 2012.
- 11) Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, *et al*: Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99(2): 167-170, 2007.
- 12) Ellis MJ, Tao Y, Luo J, *et al*: Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post-neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 100(19): 1380-1388, 2008.

乳癌の疫学

国立がん研究センター中央病院乳腺外科

神保健二郎 木下貴之

覚えておきたいデータ

- ◆ 欧米諸国では乳がんの罹患率は漸増しているが、死亡率は1990年代から減少に転じている。一方で、日本においては、罹患・死亡率ともに年々増加傾向にある。
- ◆ 日本におけるマンモグラフィ検診受診率は、欧米の70～80%に比べ、20%程度と低い。このことが、日本の乳がん死亡率が低下しない理由の1つとして挙げられる。
- ◆ 日本における乳がん発生年齢は45～49歳、60～64歳と2峰性のピークがあり、閉経前乳がんの比率が欧米諸国に比べ高い。しかし、今後閉経後乳がんが増加し、欧米に年齢分布も近づくと予測されている。
- ◆ 全乳がんの5～10%が遺伝子異常に伴って発症するといわれており、家族性乳がんのうち20～30%はBRCA1/2遺伝子異常(変異)が関与している。

発見動機・初発症状

乳がんはその解剖的部位から、乳房腫瘍自覚・乳頭分泌・乳房痛などの自己発見が受診動機の多数を占める(表1)¹⁾。また、2000年から導入されたマンモグラフィを用いた乳がん検診の普及により、自覚症状のない早期乳がんの発見が増えてきており、全乳がんに占める早期乳がんの割合も相対的に増加してきている。

日本における乳がん検診は1987年から30歳以上の女性を対象に視触診検診として開始された。しかし、視触診による検診では検診実施医師間による偏りが大きく、客観性に乏しいことから、検診としては不向きであった。そこで、欧米諸国で乳がん検診として広く普及していたマンモグラフィ検診が、わが国でも2000年に第4次老人保健事業(老健第65号)で50歳以上を対象にまず導入され、さらに、2004年に第5次老人保健事業(老老発第0427001号)で40歳台へのマンモグラフィ検診が導入された(表2)²⁾。検診の客観性・精度を保つため、精度管理中央委員会が設置され、マンモグラフィの読影医・実施施設を認定制度とし、定期的な更新を義務付けている。

マンモグラフィを併用した検診が、乳がん死亡率低下に有効であることは欧米での多くのデータにて立証されているが、一方で視触診単独による乳がん検診は、死亡率低下に対する有用性の根拠は示されていない

め³⁾、検診から触診を省略する傾向にある。実際、2009年の米国予防医療専門委員会(USPSTF)の報告書においては、マンモグラフィに視触診を追加する有益な科学的根拠がないとされ、「推奨しない」と明記された⁴⁾。また、検診受診に対する利益(乳がんの早期発見)・不利益(偽陽性・被曝・検診実施コストなど)を鑑みると、40歳台および75歳以上に実施するマンモグラフィ検診も推奨度は低いとしている⁵⁾。しかし、45～49歳に乳がん罹患年齢ピークの1つがあるわが国の実情にはそのまま合致するわけではない。さらに、検診発見で受診する乳がん患者のなかに腫瘍触知や乳頭分泌などの理学所見を有する症例が少なからず存在することは、理学的検査を日々の検診・外来において安易に省略すべきではないことを示している。

わが国における罹患数・率、死亡数・率ならびにその年次別推移

わが国の女性における部位別がん罹患数の18%を乳がんが占めており、第1位となっている。25年前と比べるとその発症頻度は約2.5倍になっており、依然増加傾向は続いている。1975～2005年における年齢階級別乳がん罹患数および死亡数の変遷を示す(図1, 2)⁶⁾。国立がん研究センターがん対策情報センターによると、わが国の女性の2005年における乳がん罹患患者

表1 乳がん発見状況の分布

発見状況	症例数	(%)
自己発見	22,299	56.2
検診 (自覚症状あり)	2,354	5.9
検診 (自覚症状なし)	11,097	27.9
その他	3,528	8.9
不明	432	1.1
合計	39,710	100

日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査2010年次症例より抜粋（日本乳癌学会に登録された2010年、39,710症例を対象）

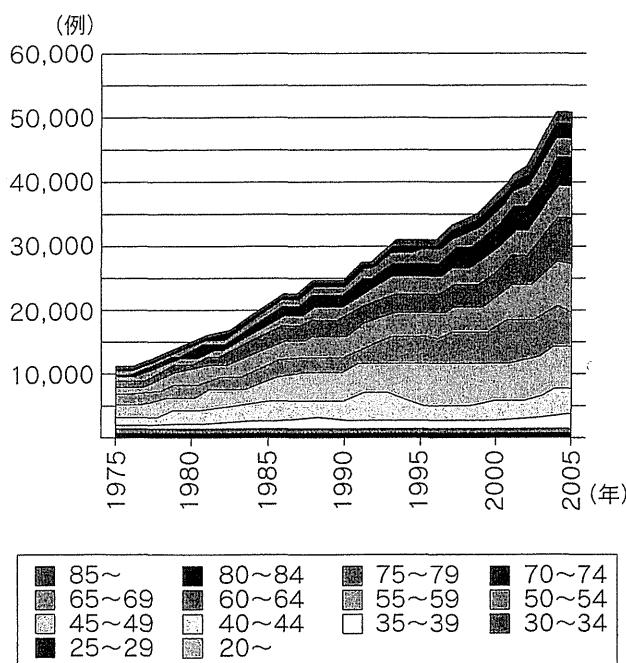


図1 年齢階級別がん罹患数の推移 (女性) [乳房 1975~2005年] (文献6をもとに作成)

数は50,695人であり、11,918人が乳がんで死亡している。これは、現時点での日本女性生涯乳がん罹患率が6% (およそ16人に1人)であることを示している。日本における乳がん増加傾向の要因としてライフスタイルの欧米化や食生活の変化、女性の社会進出に伴う晩婚化や出生率の低下などが指摘されているが、これらに加え、マンモグラフィ併用検診が少しずつ普及したことや社会啓蒙による自己発見の早期受診者数が増えたことなども罹患率上昇の一因として挙げられ、罹患率と早期乳がんの占める割合の増加との間には正の相関関係が認められる。

乳がんの粗死亡率は罹患率の上昇とともに増加している。近年の急激な乳がん罹患率の増加が主要因として考えられるが、今後、検診・自己発見などによる早

表2 乳がん検診ガイドライン

40歳以上、50歳未満	50歳以上
・問診	・問診
・視触診	・視触診
・マンモグラフィ2方向撮影 (MLO+CC)	・マンモグラフィ1方向撮影 (MLO)
・隔年で実施	・隔年で実施

(文献2より抜粋)

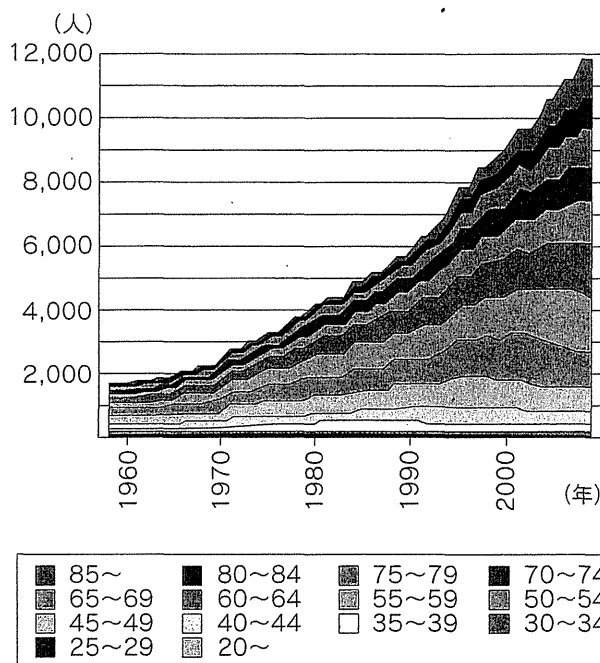


図2 年齢階級別がん死亡数の推移 (女性) [乳房 1958~2009年] (文献6をもとに作成)

期発見乳がんの割合が上昇してくれば、死亡率も減少に転じると期待されている。

年齢分布と男性乳がん

乳がんの発症年齢を階級別でみると、45~49歳、60~64歳に2峰性のピークを認め、全体の平均値は58.4歳となっている (図3)⁶⁾。白人女性における年齢別発症頻度と比較すると、白人女性は閉経後乳がんの割合が高いのに対し、日本人女性では閉経前乳がんが相対的に高い傾向となっている。しかしながら、わが国でも閉経後乳がんの割合は次第に増加しており、今後年齢別発症頻度は欧米に近づいていくと予測されている。

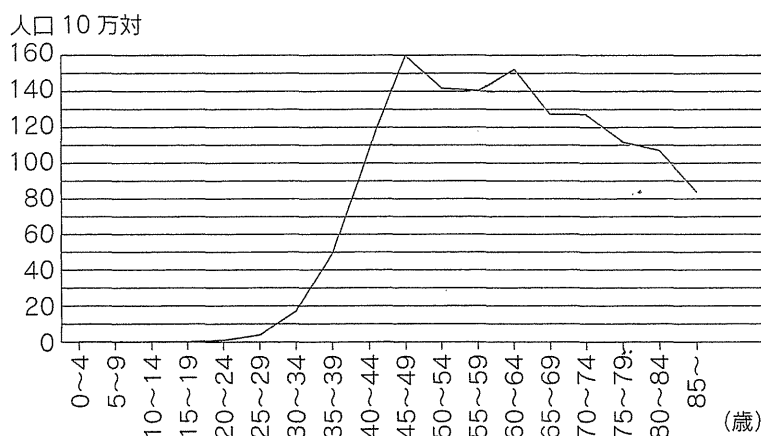


図3 年齢階級別乳がん罹患率 (女性) (文献6をもとに作成)

全乳がんに対する男性の占める割合は0.5~1.0%であり、好発年齢のピークは71歳、女性に比べ10~20歳程度高齢者に発症する⁷⁾。従来、男性乳がんの予後は女性と比較し、予後不良とされていたが、男性乳がんの好発年齢は女性と比較しやや高いことや、男性は病識に乏しく、受診までの期間が長くなる傾向があるため比較的進行癌で発見される割合が高いことが予後不良の原因と考えられた⁸⁾。しかし、最近のデータでは背景となる予後因子を調節すると、無再発生存率・全生存率において女性とほとんど差はないと報告されている^{8,9)}。

罹患率・死亡率についての海外との比較

米国のSEER (surveillance epidemiology and end result) によると、2012年度における米国の乳がん罹患数は226,870人、乳がん死亡数は39,510人と推定している¹⁰⁾。また、米国内における人種別乳がん発生率によると、発生に人種・民族差を認めている。白人女性が最も高い発生率を示し、アジア系、アメリカ原住民系、ヒスパニック系は相対的に低い発生率となっている。

上述したように、乳がんにおける日本人女性と白人女性との年齢別発症頻度を比較してみると、その発症様式はやや異なっている。白人女性は閉経後乳がんの占める割合が高いのに対し、日本人女性においては、45~49歳に第一のピークを認め、相対的に閉経前乳がんの割合が高い。

わが国における乳がんの粗死亡率は胃がん、肺がん、結腸がん、肝がんに次いで5番目に高頻度である⁶⁾。し

かし、その人口比死亡率の増加傾向は続いており、欧米の減少傾向とは異なる。欧米では乳がんの罹患率は漸増傾向を示しているが、死亡率は1990年代前半から減少に転じている(米国においては2000年~罹患率においても若干の減少傾向にある)(図4)^{6,11)}。乳がん治療の飛躍的な進歩に加え、マンモグラフィ検診の普及等による早期乳がんの割合が相対的に増加していることも大きく寄与していると考えられている。OECD Health Data Center 2009のデータによると、日本における乳がん検診受診率は23.8%に対し、英国および米国の検診受診率はそれぞれ74.0%、81.8%と日本と比較し高い割合となっている(図5)¹²⁾。

欧米諸国の乳がん年齢調整死亡率は、日本に比べていまだかなり高いが、1990年代以降の死亡率の減少と日本の死亡率微増傾向により、その差は縮まる傾向にある。

日本と米国の乳がん臨床進行度別5年生存率を示す(表3, 4)^{1,10,13)}。対象の分類・調査法に多少の差異があるため、正確な比較とはならないが、両国間に大きな差はない。

危険因子・発生要因

乳がんの危険因子について、これまで欧米諸国を中心に食物・栄養・環境因子・生活習慣との関連性が精力的に検討され、膨大なエビデンスが蓄積している。これらのエビデンスをもとに因果関係を評価した報告書としてWorld Cancer Research Fund (WCRF, 世界がん研究基金)/American Institute for Cancer Research (AICR, 米国がん研究協会)が行った『食物・栄養・身体活動とがん予防：国際的な視点から』

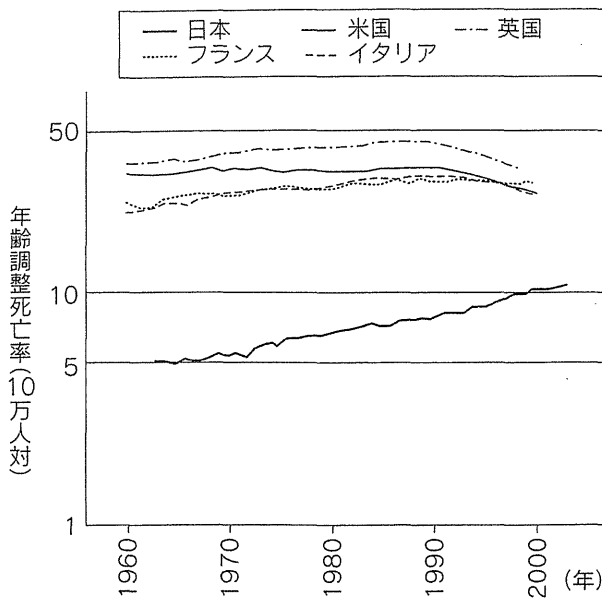


図4 各国の乳がん死亡率比較 (文献6より抜粋)

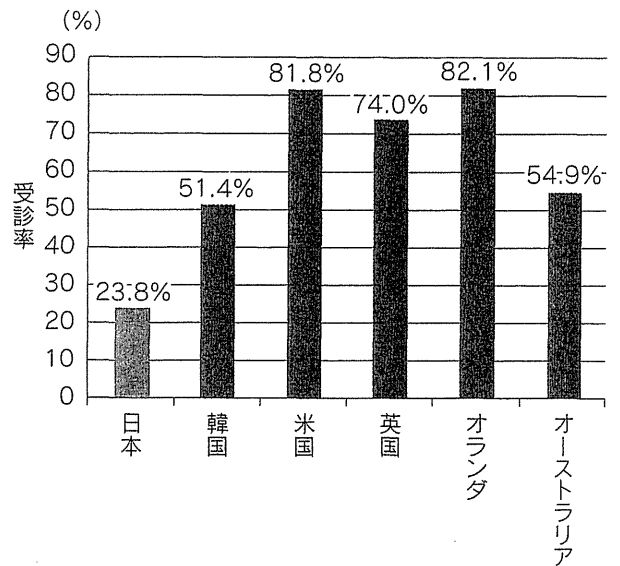


図5 各国の乳がん検診受診率の比較 (文献12より引用・改変)

表3 日本におけるステージ別5年生存率

ステージ	5年生存率 (%)
0	97.58
I	96.63
II	90.93
III	72.48
IV	42.65
合計	90.47

文献1より抜粋 (日本乳癌学会に登録された2004年次, 7,241症例を対象とした)

表4 米国における臨床進行度別5年相対生存率

米国 (2002~2008年)		
Stage at diagnosis	Stage distribution (%)	5-year relative survival (%)
Localized (confined to primary site)	60	98.4
Regional (spread to regional lymphnodes)	33	83.9
Distant (cancer has metastasized)	5	23.8
Unknown (unstaged)	2	50.7

(文献13より抜粋)

があり、乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編に詳しく解説されている¹⁴⁾。閉経前に診断される乳がんとは閉経後に診断される乳がんとはリスク要因が異なる可能性があるため、評価結果は閉経前と閉経後とに分けて評価されており、各因子を乳がん発症関係との確からしさから「convincing (確実)」「probable (ほぼ確実)」「limited suggestive (可能性あり)」「limited-no conclusion (証拠不十分)」「substantial effect on risk unlikely (大きな関連性なし)」の5段階に分類している (表5)。

以下に関連性が指摘されている項目をいくつか挙げる。

■convincing (確実)

1. 肥満

肥満が女性の健康に悪い影響を与えることは多くの科学的根拠により示されている。BMIの上昇が乳がん発症のリスク因子であると結論している。閉経後乳がんにおいては末梢脂肪組織由来のアロマターゼが関与した副腎由来エストロゲンが乳がんの発症に関与していると考えられている。一方で肥満が閉経前乳がんにおいては予防的な効果があるとしている。

2. 出産

出産経験のない女性の乳がん発症リスクが高いことは多くの研究で立証されている。また、初産年齢が低いほど乳がん発症リスクが減少することも確実である。

3. 授乳

乳がんの発症リスクを減少させる。授乳期間が長く

表 5 乳がん発症リスクの評価結果項目

	閉経前		閉経後	
	リスク減少	リスク増加	リスク減少	リスク増加
確実	授乳, 出産	アルコール, 高線量被曝, 家族歴	授乳, 出産	アルコール, 肥満, 高線量被曝, 家族歴
ほぼ確実	肥満	出生時高体重, 早い初潮年齢, 遅い閉経年齢, 喫煙, 乳腺良性疾患の既往	身体活動	成人になってからの体重増加, 早い初潮年齢, 遅い閉経年齢, 喫煙, ホルモン補充療法, 乳腺良性疾患の既往
可能性あり	身体活動			
証拠不十分	大豆(大豆製品), 乳製品, イソフラボン, 茶, カロテノイド, ほか, 文化的特徴付けられた食事や食事パターン		大豆(大豆製品), 乳製品, イソフラボン, 茶, カロテノイド, ほか, 文化的特徴付けられた食事や食事パターン	

(文献 14 より引用して改変)

なるほどリスクも減少。

4. 放射線被曝

被曝線量の増加とともにほぼ線形のパターンを示して乳がん発症頻度が増加する。治療で行われる放射線照射や日常検査被曝の蓄積などでもリスクとなるため、日常診療においても不必要な被曝は避けるべきである。

5. 良性乳腺疾患

病理学的に増殖性変化を示す病変、特に異型過形成(atypical hyperplasia)は乳癌リスクを増加させる。

6. 乳癌家族歴

遺伝性乳がんが関与。

7. 閉経後ホルモン補充療法

プロゲスチンによる併用療法において、リスクを増加させることが示されている。

■probable (ほぼ確実)

1. アルコール飲料の摂取

日本人に対する研究は少数だが、海外の研究にて閉経前・後乳がんのリスクになると結論している。

2. 喫煙

肺がんをはじめ、さまざまな癌のリスク因子になることが疫学的に証明されてきたが、乳がんにおいても発癌との関連性はある。

3. 出生時体重

胎生期にはすでにエストロゲンやプロゲステロン、成長ホルモンといった同化ホルモンに曝露されており、初期の乳腺細胞の増殖に何らかの影響を与えている可能性が推測されている。いくつかの疫学的研究から、生下時体重が重いと閉経前乳がんの発症リスクが増加

すると結論している。

4. 初潮年齢・閉経年齢

乳がんは女性ホルモンの曝露でがん化するリスクが上昇することが明らかになっている。早期の初潮開始や晩期の閉経は女性ホルモンの生涯曝露期間を長くさせ、乳がん発症のリスクとなっている。

5. 運動

閉経後女性に関しては身体活動(運動)と乳がん発症リスクに関する十分な前向き研究があり、身体活動(運動)によって乳がん発症リスクは減少すると結論している。一方、閉経前女性では一定の見解が得られていない。

家族性乳癌とBRCA 遺伝子

家族性乳がんとは、第一度近親者(親, 兄弟姉妹, 子)に、本人を含めて3人以上の乳がん患者がいる、あるいは、本人を含めて2人以上の乳がん患者がおり、以下のいずれかを満たす場合を一般的に家族性と定義している。

- ・40歳未満の若年性乳がん
- ・(同時・異時含む)両側の乳がん
- ・(同時・異時含む)他臓器がん併発

全乳がんの5~10%が遺伝子異常に伴って発症すると推測されているが¹³⁾、家族性乳がんのうち20~30%はBRCA 遺伝子異常(変異)が関与しているとされる¹⁶⁾。BRCA 遺伝子とは細胞分裂の際に生じるDNA損傷の修復に関与する蛋白をコードしている遺伝子であり、現在BRCA1, BRCA2が単離されている。それ

それぞれの遺伝子変異が乳がんの発症に強く関与していることが知られており、BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性の生涯乳がん発症率は約70%とされる¹⁷⁾。

BRCA1変異陽性乳がんは、若年発症傾向が高く、また、40歳を過ぎてから卵巣がんのリスクが高まることがわかっており、その病理学的特徴は、周囲組織に対して球状に圧排発育する充実腺管癌の病理組織像を呈し、組織学的核グレードも高いことが多い。多くはホルモン受容体が陰性であり、HER2過剰発現も認めないことが多く、いわゆるtriple negative乳がんの頻度が高い¹⁸⁾。一方、BRCA2変異陽性乳がんのパターンは通常の乳がんと変わらず、組織型も様々であり、60~70%はホルモン受容体陽性である。乳癌は乳房内の上皮細胞が女性ホルモンの強い影響を受け癌化するため、BRCA遺伝子異常保因者に対する予防的乳房切除術・予防的内分泌療法・予防的卵管卵巣切除術が検討されてきた。海外の多くの研究から乳がん発症リスクの軽減に対し予防的治療の有効性が示されており、欧米諸国では十分なインフォームド・コンセントに基づき手術を含めた予防的治療が実践されている国もある¹⁹⁾。しかしながら、わが国においては保険制度の事情や専門遺伝カウンセラーの不足など、遺伝性乳がん保因者を対象とした予防的治療に対する体制は十分とはいえない状況である。

今後、遺伝的な乳がん発症リスクを評価し、リスクが高い人に対する早期発見、早期治療を目指し、個人の遺伝的リスクに基づく検診サーベイランスや治療がわが国においても実践されることが期待される。

おわりに

わが国の乳がん患者の罹患率・死亡率は近年増加傾向にあり、女性における部位別がん罹患率の第一位となっている。女性のライフスタイルの欧米化や未経産・閉経年齢の高齢化など女性ホルモン高曝露環境の影響が罹患率上昇の主な原因として指摘されている。一方でマンモグラフィを併用した乳がん検診が非浸潤癌を含めた早期乳がんの発見に寄与しており、乳がん罹患率上昇の一因にもなっている。増加する乳がん死亡率は今後、マンモグラフィ検診の受診率増加とともに低下傾向になると期待されている。

文献

- 1) 日本乳癌学会：年次乳癌登録集計。(http://www.jbcs.gr.jp/member_o/member_o.html)
- 2) 厚生労働省：がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針。2004
- 3) 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金によるがん検診の適正化に関する調査研究「新たながん検診手法の有効性評価」(主任研究者：久道茂)，日本公衆衛生協会，2001
- 4) US Preventive Services Task Force Screening for breast cancer : US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 151 : 716-726, 2009
- 5) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al : Effects of mammography screening under different screening schedules : model estimates of potential benefits and harms. Ann Intern Med 151 : 738-747, 2009
- 6) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス。(http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html)
- 7) Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN : Male breast cancer. Lancet 367 : 595-604, 2006
- 8) Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al : Breast cancer in men : a population-based study. Cancer 101 : 51-57, 2004
- 9) Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al : Current management of male breast cancer. Ann Surg 215 : 451-457 ; discussion 457-459, 1992
- 10) National Cancer Institute : Surveillance Epidemiology and End Result. (http://seer.cancer.gov/statistics/)
- 11) WHO mortality database.(http://www.ciesin.org/IC/who/MortalityDatabase.html)
- 12) OECD Health Data 2009.(http://www.oecd.org/health/healthdata)
- 13) US National Institute of Health : Surveillance Epidemiology and End Result.
- 14) 日本乳癌学会 (編) : 乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編. 金原出版, 2011
- 15) 中村清吾 : 遺伝性乳癌・卵巣癌の臨床的特徴. 産と婦 78 : 1070-1075, 2011
- 16) 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 20 : 1480-1490, 2002
- 17) American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology ; ACOG Committee on Genetics ; Society of Gynecologic Oncologists : ACOG Practice Bulletin No. 103 : Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Obstet Gynecol 113 : 957-966, 2009
- 18) Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, et al : Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. J Clin Oncol 26 : 4282-4288, 2008
- 19) BRCA in breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 22 (Suppl 6) : vi31-34, 2011

JIMBO Kenjiro, et al

国立がん研究センター中央病院乳腺外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

表 題

著 者 名

週 刊
医学のあゆみ 別 刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

2. 広背筋皮弁

中等大までの乳房の再建や、腹部皮弁が使用できない場合の再建に適している(図7)。インプラントと組み合わせることで大きな乳房にも対応できる(図8)。背部の瘢痕は正中と中腋窩線を超えず、術後の疼痛も腹部の皮弁に比べて少ない。欠点として体位変換が必要、組織量に制限がある、背部に左右非対称の陥凹を残す点などがあげられる。術翌日からの離床が可能であり、入院期間は、術後1週程度、退院直後からの家事や育児が可能で、仕事のへの復帰も腹部皮弁より早い。

広背筋皮弁は広背筋下を走行する胸背動静脈を血管茎とする有茎皮弁であるので、血管吻合を必要とせず初心者にも扱いやすい。頻度の高い合併症としては背部の seroma があるが、外来での数回の穿刺で消失する。

3. 二次修正術

皮弁移植時には乳房下溝の位置、乳頭と乳房マウンド頂点の位置、頭側の充填範囲などを意識し、正確な形態は乳輪乳頭形成時に調整する。乳房頭側は緩やかに陥凹したカーブを描き、乳頭位置付近で突出した曲線に移行する。脂肪を切除することによりこれらの細部の contour を再現する。二次修正は初回手術後3カ月程度で行うが、化学療法がある場合は治療の終了を待ってから、

放射線治療がある場合は照射後6カ月以上待ってから行う。乳頭乳輪形成を同時に行う。長期経過後にも瘢痕拘縮や健側の変化により非対称が生じることもあり、必要に応じて修正を行う¹⁵⁾

文献

- 1) 坂東正士：乳房再建術—スペシャリストの技のすべて(岩平佳子編)。南山堂，2005，pp.1-8.
- 2) 岩平佳子：日本形成外科学会誌，**29**：337-346，2009.
- 3) 田中誠児・他：日本乳癌学会総会プログラム抄録集，2010，p.460.
- 4) 寺尾保信・他：日本乳癌学会総会プログラム抄録集，2010，p.458.
- 5) Saulis, A. S. et al.: *Plast. Reconstr. Surg.*, **119**: 1669-1676, 2007.
- 6) Radovan, C.: *Plast. Reconstr. Surg.*, **69**: 195-208, 1982.
- 7) 坂東正士：医事新報，**4058**：33-37，2002.
- 8) 寺尾保信・他：日本美容外科学会会報，**30**：229-235，2008.
- 9) Hartrampf, C. R. et al.: *Plast. Reconstr. Surg.*, **69**：216-225, 1982.
- 10) Harashina, T. et al.: *Br. J. Plast. Surg.*, **40**：367-370, 1987.
- 11) Arenz, Z. M. et al.: *Br. J. Plast. Surg.*, **41**：500-505, 1988.
- 12) Allen, R. J. et al.: *Ann. Plast. Surg.*, **32**：32-38, 1994.
- 13) Schneider, W. J. et al.: *Br. J. Plast. Surg.*, **30**：277-281, 1977.
- 14) 寺尾保信，坂東正士：形成外科，**43**：357-363，2000.
- 15) 寺尾保信，藤本雅史：形成外科，**53**：373-379，2010.
- 16) Coleman, S. R. et al.: *Plast. Reconstr. Surg.*, **119**：775-785, 2007.

* * *

原発性乳癌に対する放射線療法

—その役割とあらたな知見

Radiotherapy for primary breast cancer



山内智香子

Chikako YAMAUCHI

滋賀県立成人病センター放射線治療科

◎乳房温存療法は乳房温存手術後に放射線療法を行う治療法である。近年、早期乳癌に対する乳房温存療法は標準療法となっている。浸潤性乳癌においては、乳房温存術後の放射線療法は局所領域再発を低下させるだけでなく、乳癌死も低下させることが示されている。乳房への照射においては全乳房照射が標準治療であり、さらに腋窩リンパ節転移4個以上の症例では、鎖骨上窩リンパ節領域へも照射することが勧められる。非浸潤性乳癌においても放射線療法を行うことにより乳房内再発が有意に減少することが示されている。ただし、非浸潤性乳癌においては、乳癌死を低下させることは示されていない。一方、局所進行乳癌に対する乳房切除後症例、とくに腋窩リンパ節転移陽性症例においては乳房切除後放射線療法(Postmastectomy Radiation Therapy: PMRT)が行われている。近年、腋窩リンパ節陽性例などの局所進行期例で、PMRTが胸壁再発を軽減させるだけでなく、生存率を向上させることが示された。PMRTが、腋窩リンパ節4個以上陽性例において適切な全身療法との併用により生存率を向上させることはコンセンサスが得られているが、腋窩リンパ節転移1~3個の患者に関してはまだ異論のあるところである。本稿では、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン2011年版¹⁾、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン²⁾を踏まえて原発性乳癌に対する放射線療法を概説する。

Key Word 放射線療法, 乳房温存療法, 乳房切除術後放射線療法, リンパ節領域照射

乳房温存療法における放射線療法

乳房温存療法は乳房温存手術後に放射線療法を行う治療法であり、一部の症例を除き、基本的には乳房温存術後のすべての症例に行われるべきである。近年、欧米のランダム化比較試験などにより放射線療法の重要性が認識され、放射線療法の施行率は増加している。

本稿では、乳房温存療法における放射線療法の役割について浸潤性乳癌と非浸潤性乳癌に分けて概説する。

1. 浸潤性乳癌

① 放射線療法の適応……乳房温存手術を受けた患者では基本的に全例が適応となる。放射線治療を実施できない患者では、乳房温存手術そのものを避けるべきである。放射線治療を避けるべき

状態は以下のとおりである。

- 絶対的禁忌：妊娠中、患側乳房や胸壁に照射歴あり
- 相対的禁忌：背臥位で患側上肢の挙上が困難、活動性の強皮症やSLEの合併、色素性乾皮症

② 放射線療法の意義……欧米では放射線治療の必要性を検証するランダム化比較試験が行われ、いずれのトライアルにおいても照射群は非照射群に比べ有意な乳房内再発の低下が認められた。また、2002年にEarly Breast Cancer Trialists' Group(EBCTG)より報告されたランダム化比較試験のメタアナリシスでも、放射線療法は10年局所再発率を有意に低下させることを示されたが、これらの報告では乳房温存術後の放射線治療

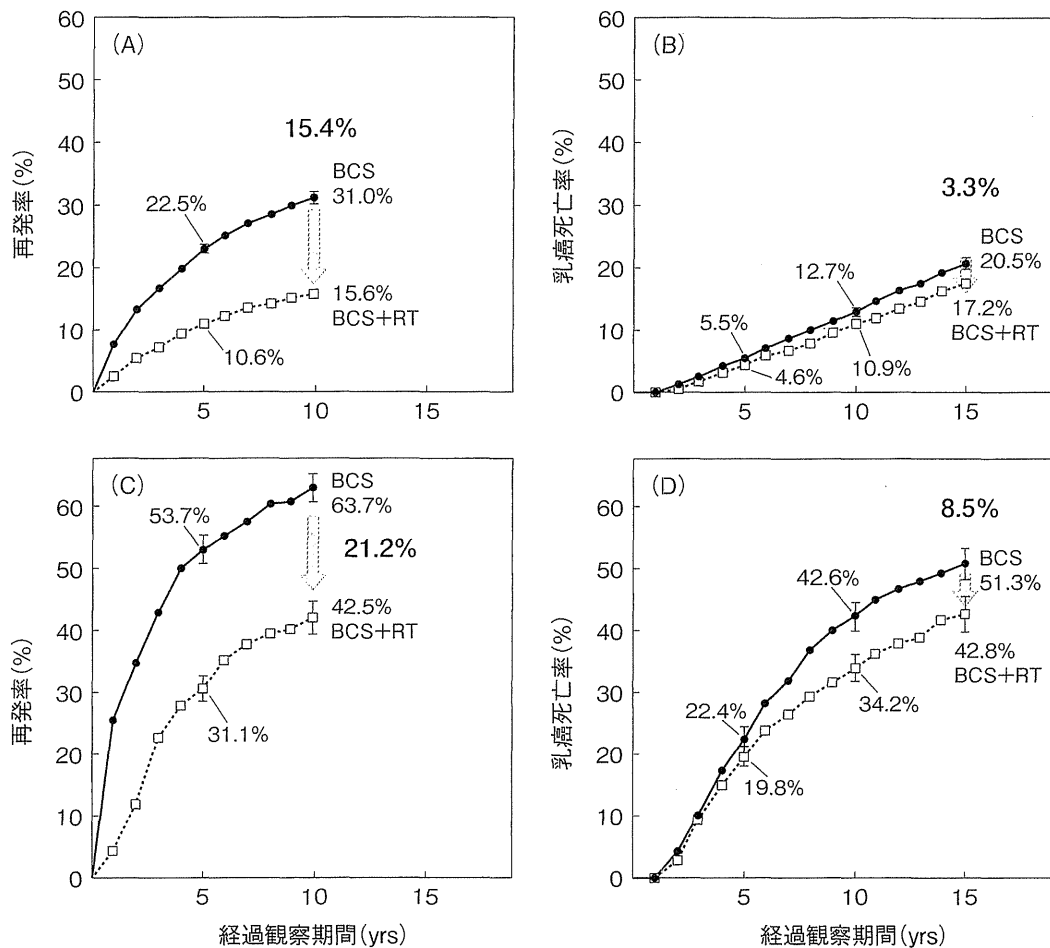


図1 乳房温存術後の放射線治療のメタアナリシス(EBCTGによる報告)³⁾
 A, B: 腋窩リンパ節転移陰性患者(7,287例)の再発率(A)と乳癌死亡率(B). 放射線治療は10年目で再発率を15.4%, 15年乳癌死亡率を3.3%低下させた.
 C, D: 腋窩リンパ節転移陽性患者(1,050例)の再発率(C)と乳癌死亡率(D). 放射線治療は10年目で再発率を21.2%, 15年乳癌死亡率を8.5%低下させた.
 BCS: 乳房温存手術.

は生存率には寄与しないと考えられていた。しかし、最近のメタアナリシスでは生存率も向上させることが報告されている³⁾。最新のEBCTGによるメタアナリシスでは17のランダム化比較試験における10,801例の個々のデータを用いて10年解析を行っている。この報告では局所-領域リンパ節再発あるいは遠隔再発を含む初再発は照射により全体として35.0%から19.3%(絶対差15.7%, 95%信頼区間13.7~17.7, $2p < 0.00001$)に減少し、15年目の乳癌死は25.2%から17.2%(絶対差3.8%, 95%信頼区間1.6~6.0, $2p < 0.00005$)に減少した。腋窩リンパ節転移陰性患者では10年再発率を15.4%, 15年乳癌死亡率を3.3%低下させ(図1-A, B), 腋窩リンパ節転移陽性患者では10年再発率を21.2%, 15年乳癌死亡率を8.5%低下させ

た(図1-C, D)。さらに、再発リスクの因子にかかわらず、4例の10年再発(局所-領域再発と遠隔再発)を防ぐと15年乳癌死を1例防ぐと結論づけている。これらを踏まえ、乳房温存術後には温存乳房に放射線治療を施行することが推奨されている。

2. 非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma in situ: DCIS)

① 放射線療法の適応と意義……非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma in situ: DCIS)における照射の有用性を検証するランダム化比較試験は4つあり⁴⁻⁷⁾、いずれのトライアルにおいても放射線治療の有用性が示された。これら4つのトライアルについてEBCTGが行ったメタアナリシスでは、5年同側乳房内再発率を10.5%, 10年同側乳房内再発率を15.2%低下させた⁸⁾(図2)。