

- 21 Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2477–92.
- 22 Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 631–41.
- 23 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* 2005; 23: 5108–16.
- 24 Pfeiler G, Königsberg R, Singer CF, et al. Impact of body mass index (BMI) on endocrine therapy in premenopausal breast cancer patients: an analysis of the ABCSG-12 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; 28 (suppl 15): 512 (abstr).
- 25 Sestak I, Distler W, Forbes J, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrence in hormone receptor positive early breast cancer—a retrospective exploratory analysis from the ATAC trial. *Cancer Res* 2009; 69 (suppl 24): 1047 (abstr).
- 26 Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 145–51.
- 27 Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: a multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; 28 (15 suppl): 500 (abstr).
- 28 Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010; 103: 759–64.
- 29 Beresford MJ, Stott D, Makris A. Assessment of clinical response after two cycles of primary chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 109: 337–42.
- 30 Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3877–83.
- 31 Carlson R, Theriault R, Schurman CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3917–21.
- 32 Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126: 431–41.

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、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 年間で内服 ・手術施行後タモキシフェン 5 年間で内服 (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	なし	なし	なし	あり
併用の有無				
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

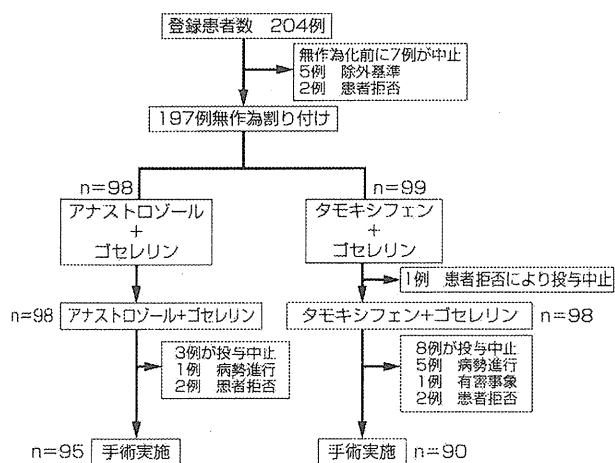


図1 STAGE試験 試験デザイン (Masuda N: *Lancet Oncol* 13 (4): 345-352, 2012. p347 より改編)

受容体陽性乳癌患者に対する術前化学療法の特長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)

組織学・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) Calaloptti 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.

VIII 乳癌の検査・診断

乳癌の検査・診断

乳癌の病理検査・診断

非浸潤性小葉癌(LCIS)の治療方針

Management for treatment of lobular carcinoma *in situ* (LCIS)

垂野香苗

木下貴之

Key words : LCIS, 非浸潤性小葉癌

はじめに

非浸潤性小葉癌(LCIS)は、終末乳管小葉単位(TDLU)に発生する非浸潤性腫瘍であり、全乳癌の1-4%を占める。LCISは壊死性病変を伴わないかぎり、それ単独で画像上異常を示すことは少なく、他病変手術時に偶発的に合併が発見されることが多い¹⁾。近年は、検診で発見されるLCISが増え、その治療方針に関して問題になることが増えてきている。LCISそれ自体が治療対象となる症例も増加してきている。

1 LCISの臨床

これまでLCISは、それ自体が治療対象となることが少なく、正確な発症率は不明である。画像診断や生検の精度が向上し、近年その発見の頻度は増加している。The SEER databaseによると、3.19人/100,000人の女性に発症するといわれている²⁾。日本乳癌学会の全国乳がん患者登録調査2008年度確定版によると、全乳がん患者30,297例中、LCISは66例(0.2%)にすぎない。また、他の報告によると、LCISは切除生検のうちの0.3-3.8%、針生検のうちの0.02-3.3%に存在するといわれている³⁾。更に、手術

検体のうちの約5%にLCISが併存するといわれている⁴⁾。以前は、LCISはそれ自体が浸潤癌の前駆状態ではなく、LCISが存在すること自体が両側乳房に浸潤癌が発症するリスクといわれて、乳房全摘が施行されることが多かった。National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)の調査では、LCISの約10%が12年以内に浸潤癌を発症するとある。LCISが存在した場合の浸潤性乳癌の発症の累積リスクは、同側乳房で18%、対側乳房で14%であり、偶然にLCISが発見された場合、近年は全摘ではなく、慎重な経過観察が基本方針となっている⁵⁾。

2 LCISの病理

LCISは、TDLUに発生する非浸潤性腫瘍である。病理組織学的には、腫瘍細胞間接着性が緩く、pagetoid spreadが特徴である。また、免疫染色にてE-カドヘリン染色が陰性であることも特徴である。LCISは、古典型(classical LCIS, type A)と多形型(pleomorphic LCIS, type B)のサブタイプに分けられる(表1)。古典型は、核が小型、類円形で異型に乏しく、核小体を認めず、細胞質の乏しい細胞が特徴である(図1)。多形型は、細胞質が広く核は多形的、時に核小

Kanae Taruno, Takayuki Kinoshita: Department of Breast Oncology and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital 国立がん研究センター中央病院 乳腺腫瘍科

表 1 LCIS 古典型, 多形型の特徴的所見と比較

	古典型 classical LCIS, type A	多形型 pleomorphic LCIS, type B
細胞の特徴	小型, 類円形. 異型に乏しい	細胞質が広い. 核は多形的 核小体を認める
形態的特徴	clover leaf pattern	壊死型, アポクリン型, 印 環細胞型
免疫組織学的特徴	ER, PR 陽性, HER-2 陰性が多い	ER, PR 陰性, HER-2 陽性 が多い
マンモグラフィで 石灰化	認めない	伴うことあり

体を認める, より異型の強い細胞で形成されるのが特徴であり, より悪性度が高い(図2). 多形型 LCIS には, 壊死型, アポクリン型, 印環細胞型があり, 非浸潤性乳管癌(DCIS)に近い所見である. 多形型 LCIS は, 生物学的挙動も DCIS とほぼ同じ特徴を示すといわれ, その取扱いについては, 今後の検討が必要である⁶⁾. 古典型, 多形型では免疫組織学的特徴も異なる. 古典型は典型的には, ER, PR 陽性, HER-2 陰性が多く, 多形型は, ER, PR 陰性, HER-2 陽性が多いことが特徴である.

LCIS の診断

LCIS に特徴的な典型的臨床所見はない. 多形型 LCIS の場合石灰化を伴うことがあり, その際はマンモグラフィにて, 微小石灰化として認識される. また, そのほかにも, その形態によって, 腫瘤形成や distortion など様々な所見を呈するが, LCIS に特異的な画像所見はない. 何らかの異常所見を認めた場合, 通常針生検にて診断を行うことが多い. 針生検にて LCIS の診断となった病変のうち 27% が, のちの切開生検にて浸潤癌などの悪性病変を認めることが報告されている. 特に, 針生検にて多形型 LCIS の診断がついたものでは, 41% と高率に DCIS, 浸潤癌を含んでいたと報告されている⁷⁾.

また, 著者らの施設での LCIS 切除症例(病理組織上, LCIS 成分が 50% 以上を占める症例) 25 例の検討では, 平均腫瘍径は 3.8 cm, 他病変

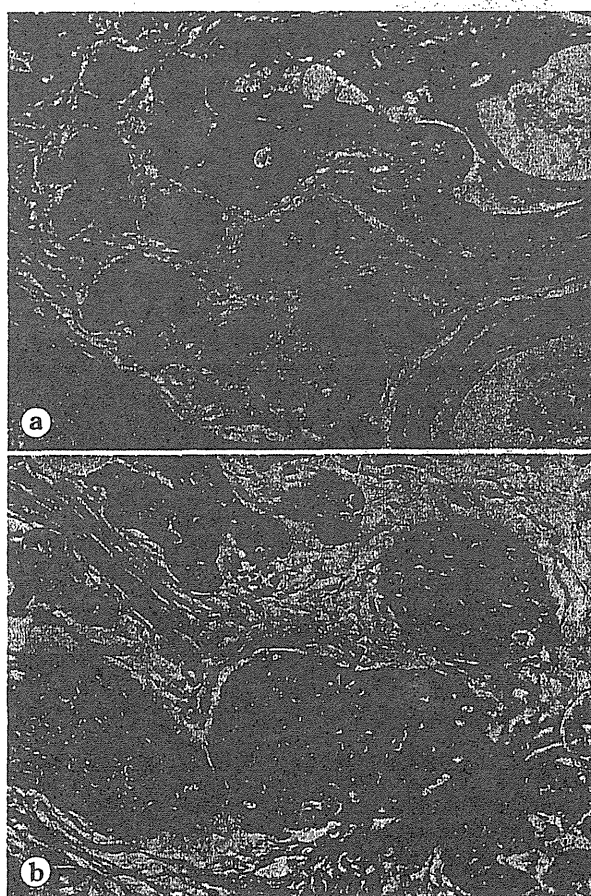


図 1-a 古典型 LCIS (40 倍)

小葉細乳管の構築は保たれ, 腫瘍細胞の増殖程度により様々に拡張している.

-b 古典型 LCIS (100 倍)

腫瘍細胞は単調な様相を呈し, 小型円形核と少量胞体を有する. 腫瘍細胞相互の接着は DCIS に比較して緩く(矢印), 細胞境界は不明瞭である.

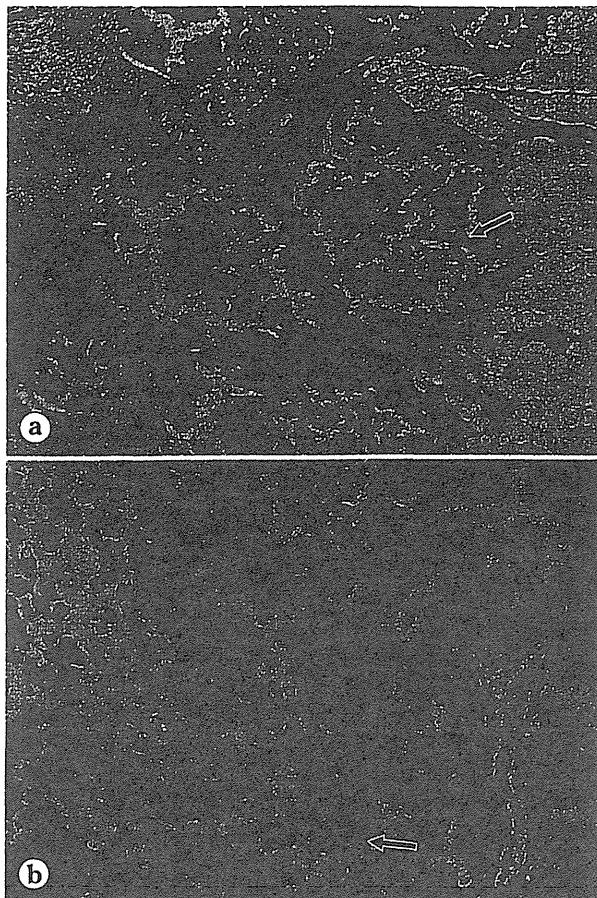


図 2-a 多形型 LCIS (40 倍)

DCIS に似た壊死、石灰化を伴う (矢印)。

-b 多形型 LCIS (100 倍)

古典型と比較し細胞がより大型で多形、不均一、核小体が明瞭である。矢印：胞体内に細胞質内腺腔 (intracytoplasmic lumen: ICL) を認める。

切除の際に偶然に発見された LCIS 症例 (偶発型) ではない LCIS 症例 (LCIS 顕在型) 13 例の腫瘍径は 4.3 cm とやや大きく、最大のものは径 10 cm の症例もあった。また、偶発型でなく、LCIS 自体の臨床所見や症状で手術となった LCIS 顕在型例は、多形型が 85% を占めた。偶発型では多形型が 33% であったのに比較し高い割合であった。また、浸潤癌を合併した LCIS 5 例の平均径は 6.1 cm と、やや腫瘍径が大きい傾向にあった。今後更なる検討が必要であるが、腫瘍径が大きいものは多形型 LCIS の割合が高く、病変内に浸潤癌が存在する可能性

も高い。また、しこりなどの臨床所見を有する LCIS 顕在型は多形型 LCIS の可能性も考慮し、治療方針を決定する必要がある。

治療指針

古典的な偶発型の LCIS の基本的な治療方針は経過観察となる。ただし、この場合でも病変すべてが切除にて LCIS であると確認されていることが前提となっている。前述のように、針生検にて LCIS と診断された場合、病変全体としては、DCIS や浸潤癌を含んでいる場合がある。よって確定診断を行うためには、切除生検が必要となる。

2011 年改訂の NCCN guideline にて LCIS の治療アルゴリズムが示された (図 3)。これを受け、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインも、近日中に改訂予定となっている。NCCN ガイドラインでは、針生検、細胞診にて LCIS の診断の場合、切除生検を追加することが推奨される。切除生検にて、LCIS が確実であり、DCIS や浸潤癌を含まない場合、断端陽性は許容される。組織型のサブタイプ別の明確な治療指針はないが、多形型 LCIS の場合は、より悪性病変を含む率が高いため、切除生検にて断端陽性の場合、断端陰性の完全切除を考えるべきである。しかし、断端に LCIS が存在する場合の外科的切除や放射線療法の有効性に関するデータは不足している。LCIS は、浸潤癌の発症危険因子であるため、慎重な経過観察とともに、リスク軽減のためのホルモン療法も推奨されているが、明確なガイドラインは現時点ではまだない。

おわりに

検診の普及に伴い、LCIS は、他病変の切除に伴って偶然発見されるものから、それ自体が臨床的症状や検診異常として発見される機会が増えてきている。しかし、治療方針、経過観察の期間、検査の頻度・方法や、ホルモン療法や放射線療法のエビデンスは明確ではなく今後の検討課題である。

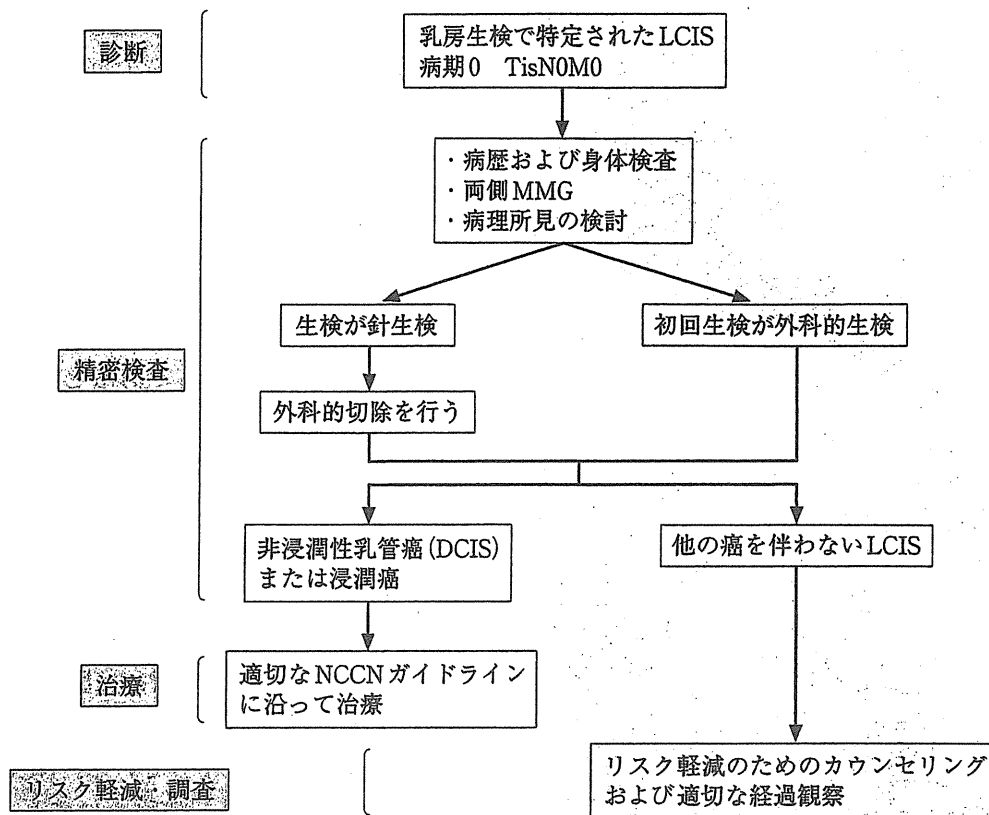


図3 NCCN アルゴリズム：LCIS のマネージメント
(NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN guidelines™)
for Breast Cancer v2. 2011 より引用)

文献

- 1) 森谷鈴子：非浸潤性小葉癌. 乳腺病理カラーアトラス(土屋真一編), p 98-99, 文光堂, 2008.
- 2) Li CI, et al: Changing incidence of lobular carcinoma in situ. Breast Cancer Res Treat 75: 259-268, 2002.
- 3) Esserman LE, et al: Should the extent of lobular neoplasia on core biopsy influence the decision for excision? Breast J 13: 55-61, 2007.
- 4) Frykberg ER: Lobular carcinoma in situ of the breast. Breast J 5: 296-303, 1999.
- 5) Fentiman IS: The dilemma of in situ carcinoma of the breast. Int J Clin Prac 55: 680-683, 2001.
- 6) 日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン: [https://www.jbcsguideline.jp/algorithm/index.html#category_noninvasive]
- 7) Hussain M, Cunnick GH: Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast—A review. Eur J Surg Oncol 37: 279-289, 2011.

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、乳房腫瘤自覚・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瘤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)

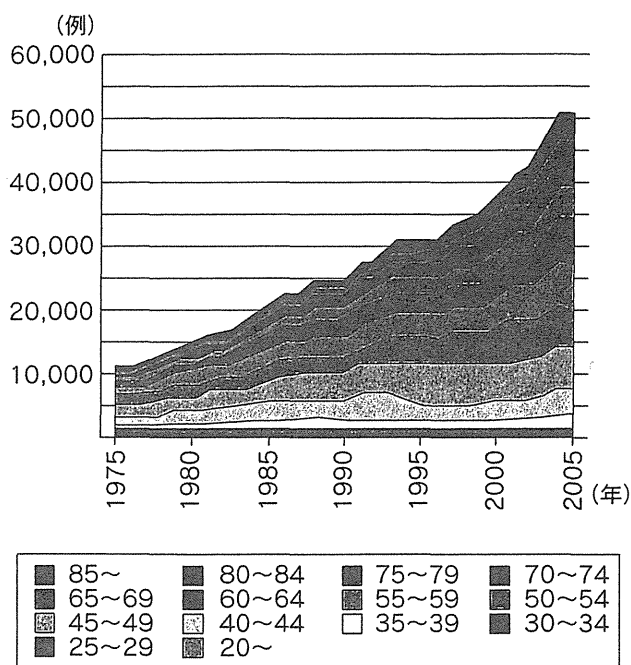


図1 年齢階級別がん罹患数の推移 (女性) [乳房 1975~2005 年] (文献6をもとに作成)

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)

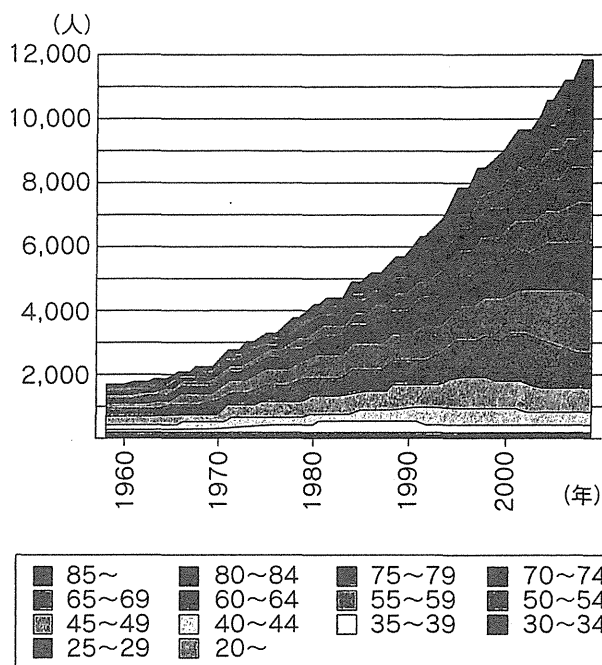


図2 年齢階級別がん死亡数の推移 (女性) [乳房 1958~2009 年] (文献6をもとに作成)

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。

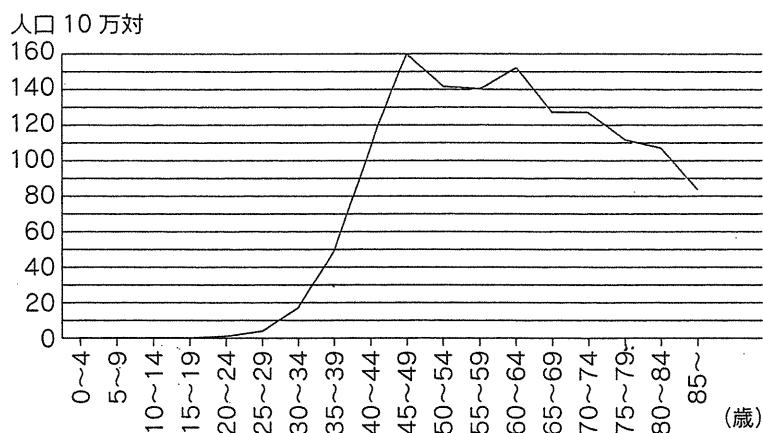


図3 年齢階級別乳がん罹患率（女性）（文献6をもとに作成）

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、アメリカ原住民族系、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』

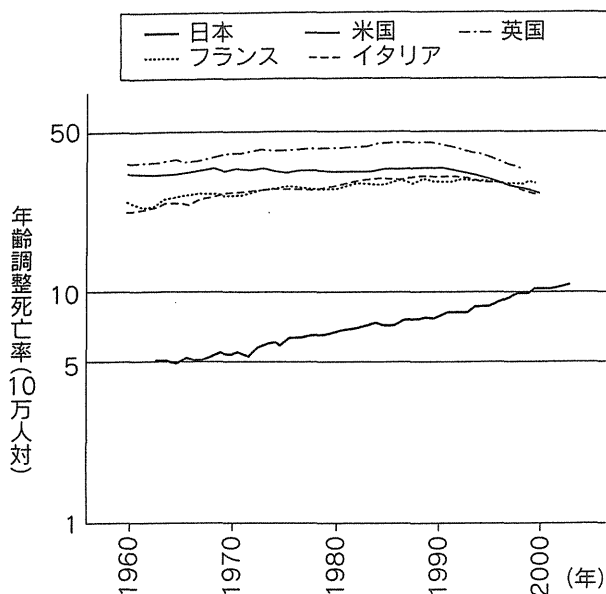


図4 各国の乳がん死亡率比較 (文献6より抜粋)

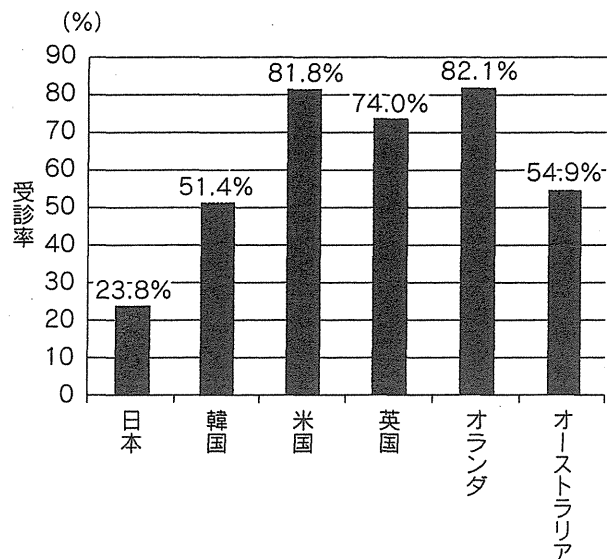


図5 各国の乳がん検診受診率の比較 (文献12より引用・改変)

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 証拠不十分	身体活動 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

プロゲステ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

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という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実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, Albarracin 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

乳癌診療における術前薬物療法と外科治療の現状

国立がん研究センター中央病院乳腺外科科長

木下貴之

summary

乳癌に対する術前化学療法は術後化学療法と効果は変わらず、術前化学療法に適応のある患者には標準治療となっている。術前化学療法の効果により多くの場合は縮小手術が可能となるが、画像診断で不明瞭になるなど、治療効果が高いほど切除方法の決定には注意が必要である。

key words

乳癌, 術前化学療法, 術前内分泌(ホルモン)療法, 乳房温存療法, センチネルリンパ節生検

はじめに

乳癌に対する薬物療法の変遷は、再発後治療から始まり、その後は術後補助療法となり、今日では術前治療も行われるようになってきている。その理由は、再発後に化学療法を行っても延命効果はほとんど得られず、無効例にはさらなるQOL低下を招くことがあるからである。一方、術後療法では、化学療法やホルモン療法での数多くの前向き無作為化臨床試験の成績によって無病生存率、全生存率ともに向上することが明らかになってきた¹⁾。さらに、化学療法を術前に行っても術後に行っても無病生存率、全生存率に差がないことも、いくつかの前向き無作為化臨床試験の成績によって示された²⁾。

術前に化学療法を行うことにより、①乳房温存できない症例がその腫瘍縮小効果により可能になること、②薬物療法に対する効果判定ができること、③主に化学療法によって病理学的に腫瘍が消失した症例では予後が良い

ことが判明する³⁾、などのメリットがある。こうした治療効果を踏まえてレジメンの変更や治療法の選択を行えば、あらかじめ決められた術後の治療を行うよりは治療成績が向上し、副作用のみの無効な治療を受けずに済むという効果も生まれる。

本稿では、術前薬物療法の進歩について概説するとともに、それに対応する外科治療の問題点についても述べる。

術前薬物療法の適応と意義

術前薬物療法は実地臨床として普及しつつある。当初は切除不能な局所進行乳癌を適応としていたが、現在は手術可能な早期乳癌にまで適応が広がっている。当院では腫瘍径3 cm以上、または腋窩リンパ節転移陽性例に適応を限っているが、基本的には術後薬物療法の適応と同じであると考える。術前化学療法の利点と欠点を表1にまとめた。

術前化学療法の意義は、①術後薬物療法と同じように再発抑制効果、延命効果がある、

表1 術前化学療法の利点と欠点

<p><利 点></p> <ul style="list-style-type: none"> ①薬剤の抗腫瘍効果を比較的短期に判定できる ②化学療法の反応性が予後予測因子となる可能性がある ③乳房温存療法の適応拡大につながる ④原発巣の腫瘍縮小効果を患者が体感でき副作用に耐える励みになる <p><欠 点></p> <ul style="list-style-type: none"> ①非浸潤がんに対しては過剰治療となる ②化学療法後の手術に際してリスクが高くなる可能性がある ③手術までのがんと共存する長い時間が患者の精神的負担となる ④治療効果が不十分であった場合、局所治療の開始の遅れが問題となる ⑤センチネルリンパ節生検法の精度がやや落ちる

②臨床的抗腫瘍効果〔完全奏効 (complete response; CR) + 部分奏効 (partial response; PR)] が80～90%で認められる, ③病理学的完全奏効 (pathological complete response; pCR) は20～30%の症例で認められ, これらの症例は予後が良いことが分かる, ④腫瘍縮小効果が得られた症例は縮小手術が可能になることがある, などが挙げられる。

術前化学療法の発展

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-18, -27³⁾ あるいはInstitut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS)⁴⁾ などの臨床試験の結果により術後化学療法との同等性が証明され, 術前化学療法が普及するようになった。また, これらの結果からpCRが予後に相関することが明らかになった。引き続き, GeparDuo⁵⁾ やNSABP B-27等の試験においてpCR率を向上させるためのレジメンの開発が行われた。単剤よりも併用化学療法のほうでpCR率が高くなり, 併用化学療法でも同時併用では異時併用と比較して効果は同じであるが副作用が多くなることが分かった。また, サイクル

数を多くすればpCR率は向上するが, 別のレジメンを組み合わせるほうでpCR率が高くなることがAberdeen試験⁶⁾により証明された。

現在は感受性を考慮に入れた個別化治療法の時期に入っており, HER2/neu蛋白発現陽性の乳癌に対してはトラスツズマブの併用によりpCR率を大幅に向上させることに成功している⁷⁾。ホルモン受容体陽性乳癌はホルモン受容体陰性乳癌に比較して, 化学療法には感受性が低く, pCR率が低いことが報告されている⁸⁾。さらには, エストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) やプロゲステロン受容体 (progesterone receptor; PgR), HER2蛋白, Ki67に加えて, 21-gene signature (Oncotype DX[®]) や70-gene profile (MammaPrint[®]) などの遺伝子発現プロファイルの情報を組み合わせた, 予後や治療効果予測が可能な術前治療を実用化するための臨床試験が進められている。

術前化学療法のレジメン

術前化学療法のレジメンは, ホルモン受容体, HER2蛋白発現状況により異なる。針生

検で得られた検体を用いて効果予測因子を検討し、最も腫瘍縮小の可能性が高いレジメンを用いる。

③ER陽性, HER2蛋白過剰発現のない

乳癌の場合

一般的には内分泌(ホルモン)療法を中心に治療を行う。化学療法の追加に関しては、腫瘍径や腋窩リンパ節転移の有無, Ki67 labeling index, 遺伝子発現プロファイルの情報を組み合わせて検討する。

④ER陰性, HER2蛋白過剰発現のある

乳癌の場合

ERが陰性でHER2蛋白過剰発現のある乳癌に対しては、トラスツズマブを含んだレジメン〔例：AC(ドキシソルピシン+シクロホスファミド)またはFEC(フルオロウラシル+エピルピシン+シクロホスファミド)→weekly パクリタキセル+トラスツズマブ〕を用いることによって高いpCR率を達成できる。トラスツズマブは、術前のみでなく術後一定期間使用したほうが再発抑制効果につながると考えられる。

⑤ER陰性, PgR陰性, HER2蛋白陰性の

乳癌の場合

いわゆるトリプルネガティブ乳癌には、標準的薬療法が非常によく効く群と完全抵抗性の群がともに含まれている。有効な薬剤が模索されているが、決定的に優れた薬剤あるいはレジメンは新たに開発されていない。現状では乳癌の標準的レジメン(例：ACまたはFEC→weekly パクリタキセル)を用いるのが妥当である。

術前内分泌療法のエビデンス

術前内分泌療法は術前化学療法と比較して、pCRを得ることはごく稀であり、腫瘍の縮小による乳房温存率の向上のみが明らかなメリットと言える。閉経後患者に対しては、予後

への影響は明らかではないが、乳房温存率が向上することがあるため実施可能である。一方、閉経前患者に対しては、意義が明らかではないので勧められない。いくつかの閉経後乳癌患者に対する術前内分泌療法の試験で、アロマターゼ阻害薬のほうがタモキシフェンより臨床的奏効率が高いことが証明されたが、生存率や無病生存率を検討した試験ではないため、現状では術前内分泌療法は標準的治療とは言えない。

日本乳癌学会編集の『乳癌診療ガイドライン①薬物療法2010年版』⁹⁾における術前薬物療法に関するガイドラインを抜粋し表2に示した。

術前化学療法と乳房温存療法

前記したように、術前化学療法を手術可能な乳癌に対してまで適応を広げるに当たり、最も重要なエビデンスを生み出した臨床試験はNSABP B-18である。がん細胞の発生から増殖、進展という経過において、手術の前後のどちらにAC4コースの化学療法が行われても、無病生存率、生存率ともに変わりがなかったというデータが報告され、乳房温存率の向上を目指して、手術可能な乳癌にまで術前薬物療法が標準的に使用されるようになった。

ここで留意すべき点は、近年の術前化学療法試験の対象には比較的早期の乳癌も含まれており(図1)、NSABP B-18試験では乳房温存率は術後化学療法群で60%であるのに対して、術前化学療法群では68%と有意差は認められるものの大きな違いはないということである。術前化学療法により触診上計測が不能になった臨床的完全奏効(clinical complete response; cCR)は36%であったが、病理組織学的検査により浸潤がんが消失したpCRは、その1/4の9%にすぎなかった。すなわち、

表2 術前薬物療法に関するガイドライン

外科治療		推奨度	
CQ4	術前化学療法にて縮小した浸潤性乳癌に対する乳房温存療法は勧められるか	B	術前化学療法で良好に縮小した浸潤性乳癌に対する乳房温存療法は勧められる
CQ14	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略は勧められるか	C	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による郭清省略を勧める根拠は未だに不十分である
薬物療法		推奨度	
CQ1	ホルモン受容体陽性原発乳癌に対して術前内分泌療法は勧められるか	C1	閉経後患者に対して術前内分泌療法を行った場合、予後への影響は明らかでないが、乳房温存率は向上する
		C2	閉経前患者に対する術前内分泌療法の意義は明らかでないので基本的には勧められない
CQ2	手術可能浸潤性乳癌に対して術前化学療法は勧められるか	B	術後化学療法と同等の生存率が得られるため、術後化学療法が必要と考えられる患者に対して術前化学療法は勧められる

(文献⁹⁾¹²⁾より作成)

術前治療によって分かりにくい形態で遺残するがん細胞の評価がより困難になってくる可能性がある。言い換えると、縮小手術を適応する際には、治療前後の画像診断を基にきわめて慎重に実施すべきである。

実際、NSABP B-18の8年経過観察のデータでは、術前化学療法群と術後化学療法群では局所再発率に有意差はなかったものの、それぞれ9.9, 7.1%であり、術前化学療法群ではがん細胞の遺残の可能性がより高く治療計画は十分な注意が必要としている。さらにNSABP B-27では、術前AC4コースに続き、T(ドセタキセル)4コースを加えた場合、cCRは63.6%とさらに向上し、pCRは18.9%となった。このように、しこりを触れないcCRの割合は増えている一方で病理学的にがん細胞が残存する症例は存在することから、術前化学療法に伴う画像診断はますます重要となってきている。

術前化学療法に関する臨床試験のメタ解析では、25.6%の症例で予定手術が縮小化された、すなわち乳房温存療法が可能となったと報告されている¹⁰⁾。我が国のガイドラインでも術前化学療法で縮小した乳癌に対する乳房温存療法は勧められるとしている(表2)。一方で、術後療法と比較して、術前療法では局所再発が高率であることもメタ解析で報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。ただし、この解析には術前化学療法後に局所治療として照射のみを行った試験も含まれており、これらの症例を除外するとその差はなくなる。したがって、術前化学療法後には手術療法を行うことが推奨される。

切除範囲に関しては、原則としてなるべく治療前の存在範囲を切除して評価することが基本であるが、各種画像診断や腫瘍の形態から著効例では思い切って小さく切除することも可能である。この場合には、切除断端の術

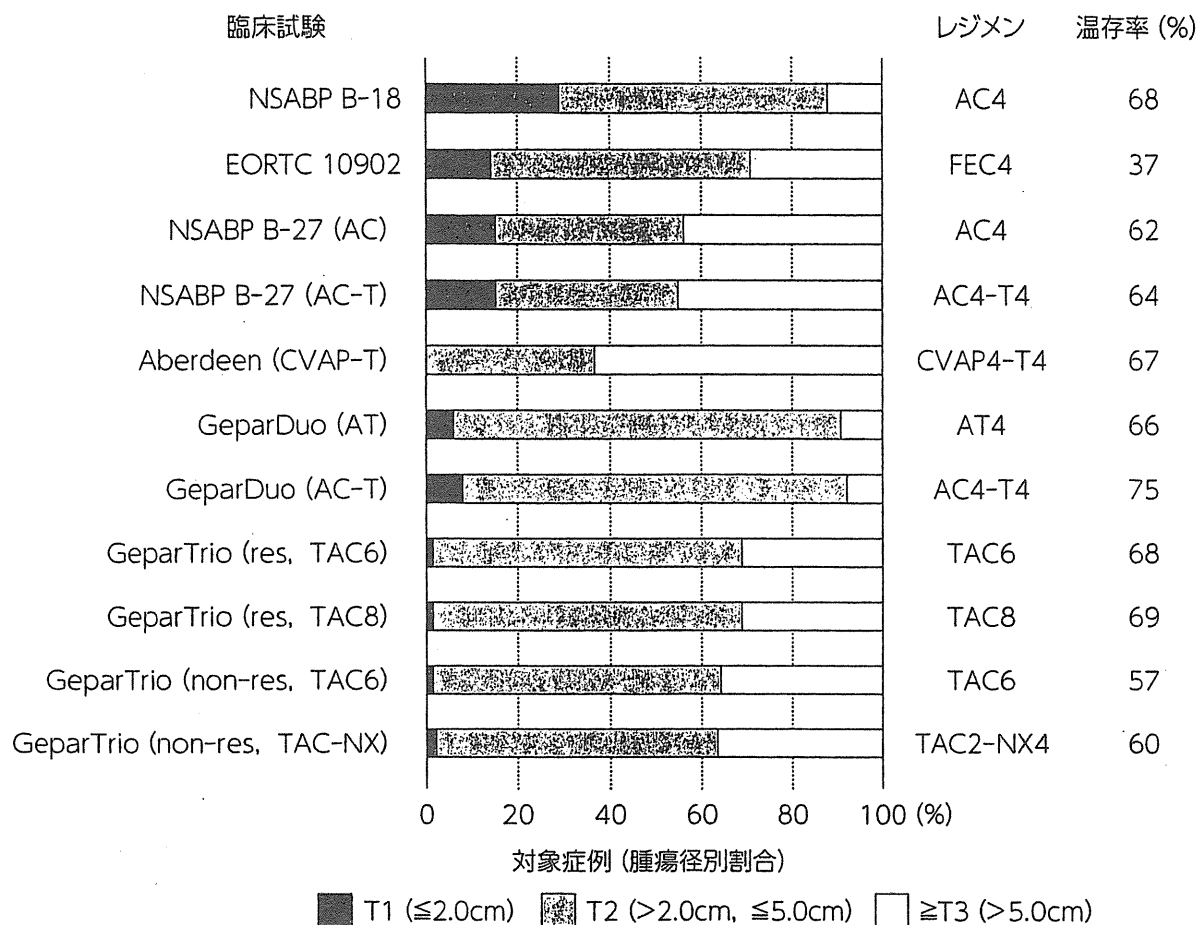


図1 主な術前化学療法の臨床試験における乳房温存率

AC: ドキソルビシン+シクロホスファミド, FEC: フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド, T: ドセタキセル, CVAP: シクロホスファミド+ビンクリスチン+ドキソルビシン+プレドニゾン, AT: ドキソルビシン+ドセタキセル, TAC: ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド, NX: ビノレルビン+カペシタビン.

res: 反応性, non-res: 不応性

中迅速病理診断を駆使して、一時的に縮小している浸潤がんの取り残しを防ぐように努める。

術前化学療法とセンチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検はすでに早期乳癌に対する標準的手技となっているが、術前化学療法を行うような症例に対する評価は定まっていない。日本乳癌学会編集の『乳癌診療ガイドライン①治療編2011年版』¹²⁾では、術

前化学療法後センチネルリンパ節生検の推奨グレードは、術前化学療法前N0症例がC1(行うことを考慮してもよい)、N1以上の症例がC2(基本的に勧められない)となっている。術前化学療法の前と後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点を表3にまとめた。

乳癌術後薬物療法の適応が原発巣のホルモン受容体, HER2蛋白の過剰発現等の結果によって決定されること, およびセンチネルリンパ節に転移を認めても腋窩リンパ節郭清を