

統計

当院における乳癌診療の過去20年

Review of Treatment for Patients with Breast Cancer from 1991 to 2010

佐藤 信昭 神林 智寿子 金子 耕司 松木 淳
丸山 聡 野村 達也 中川 悟 瀧井 康公
藪崎 裕 土屋 嘉昭 梨本 篤

Nobuaki SATO, Chizuko KANBAYASHI, Koji KANEKO, Atsushi MATSUKI,
Satoshi MARUYAMA, Tatsuya NOMURA, Satoru NAKAGAWA, Yasumasa TAKII,
Hiroshi YABUSAKI, Yoshiaki TSUCHIYA and Atsushi NASHIMOTO

はじめに

本邦の乳癌罹患率は1975年以降一貫して増加しており、出生年代別では、最近生まれた人ほど罹患率、死亡率が高い傾向にある。乳がんの増加の原因は女性の社会進出などのライフスタイルの多様化により出産数の低下、初産年齢の高齢化と、これに食生活・文化の欧米化などが考えられる。

本稿では、先の過去25年間における診療統計¹⁾後の、20年間の乳癌診療の現状を報告し今後の展望について考察する。

I 当院治療症例の検討

1991年～2010年の20年間の原発乳癌手術症例（女性）4938例を5年毎に区切って（Ⅰ期：1991年～1995年、Ⅱ期：1996年～2000年、Ⅲ期：2001年～

2005年、Ⅳ期：2005年～2010年）以下の項目を検討した。なお、StageⅣの非手術症例は20年間に106例（2.1%）であった

1. 手術症例数

手術例は、Ⅰ期864例、Ⅱ期1046例、Ⅲ期1437例、Ⅳ期1591例と増加し、直近の過去5年間では1年間の手術例数が300例を超えている。（図1）。

2. センチネルリンパ節（SLN）生検施行率

SLN生検は、Ⅰ期8例（1%）、Ⅱ期44例（4%）、Ⅲ期934例（65%）、Ⅳ期943例（59%）と、2001年以降で増加した（図2）。

SLN生検は2000年9月より開始され、当初はSLN生検後にバックアップ腋窩リンパ節郭清を行った。2001年以降、SLN転移陰性例では腋窩リンパ節郭清が省略され、現在にいたっている。

SLN生検は2009年3月までは先進医療、2010年4月

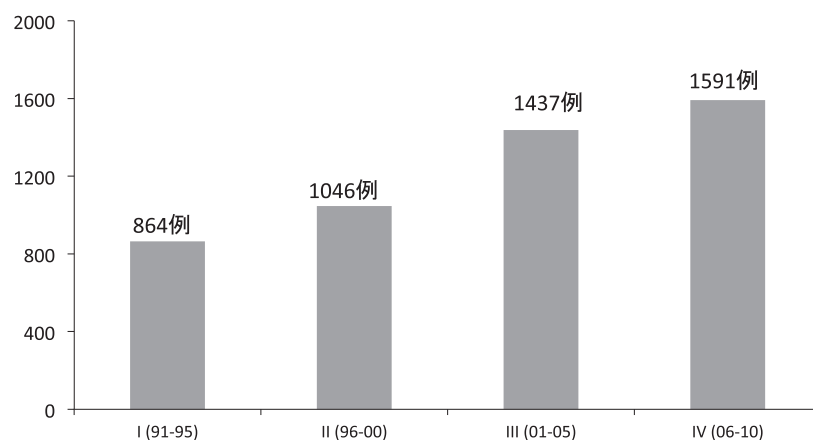


図1 手術症例数

より保険収載された。当科では導入からSLNの同定法として、^{99m}Tcで標識されたフチン酸を用いた単一トレーサー法で行っていた。しかし、2009年4月の保険収載を機に、医療用放射性同位元素に加え、色素を併用する二重トレーサー法を開始した。また、同時期より、SLNのリンパ節転移検索法として、従来の病理組織学的検索に加えて、CK19 mRNAをマーカーとした分子病理診断法であるOSNA法(One-Step Nucleic Acid Amplification)法²⁾を導入して現在にいたっている。

3. 腋窩リンパ節転移個数

腋窩リンパ節転移個数は最も信頼できる予後予測因子である。n0個, n1~3個, n4~9個, n10個以上の割合を各年代別に比較した。

各年代のn0個/n1~3個/4~9個/n10個以上の比率はI期62/19/9/10%, II期65/21/8/6%, III期64/24/7/5%, IV期74/21/4/1%であった。

転移再発の高危険群であるn4個以上陽性症例をみると、I期19%, II期14%, III期12%, IV期5%と、とくに直近のIV期が減少しており、これと同調して、IV期ではn0個の症例がはじめて74%と70%以上に増加した(図3)。

4. 補助薬物療法

1) 内容別(図4)

化学療法としては経口、注射薬を問わず細胞毒性抗がん剤を、内分泌療法には抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、LH-RH agonistのいずれかを含むものとし、検討した。

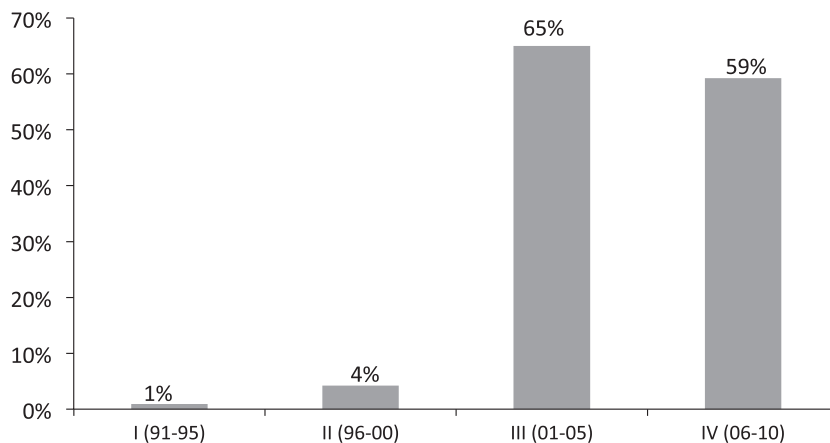


図2 センチネルリンパ節生検施行率

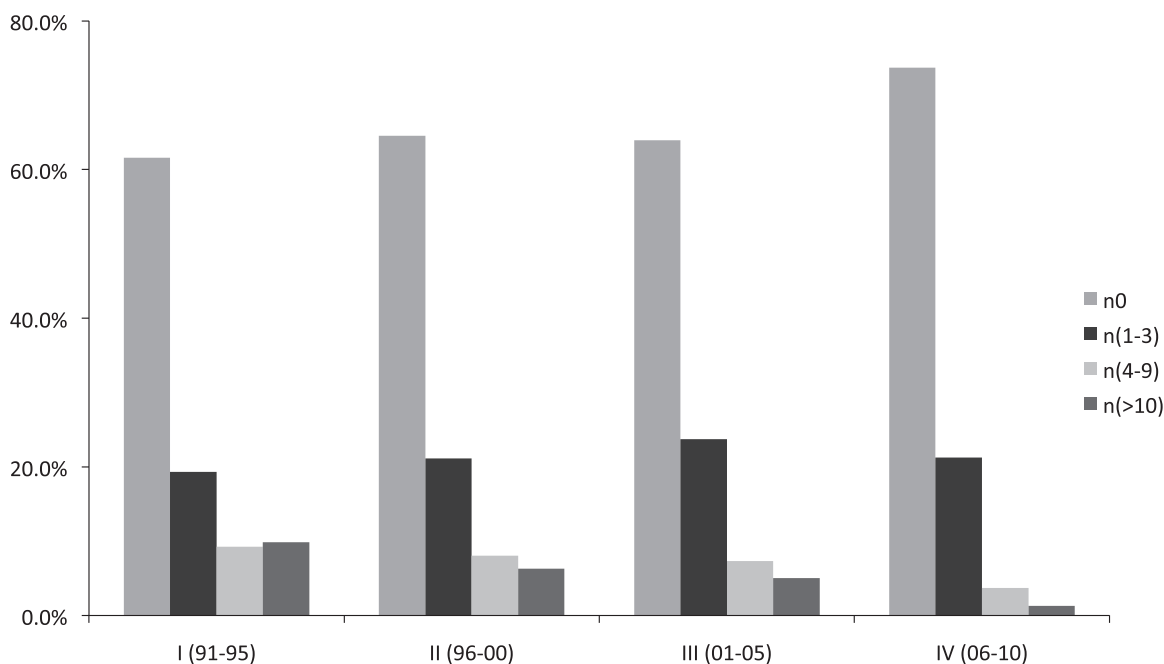


図3 腋窩リンパ節転移個数

化学療法 / 内分泌療法 / 抗HER2 (human epidermal growth factor receptor-2) 治療薬の施行数を (複数の治療が施行されたものは、抗HER2治療薬 > 内分泌療法 > 化学療法に含む) として年代毎に比較した。

各年代の化学療法 / 内分泌療法 / 抗HER2治療薬施行数は、I期334/150/0、II期324/246/0、III期424/298/13、IV期392/405/66例であった。抗HER2治療薬の補助療法としての導入はIV期から始められている。

2) 補助薬物療法なしの症例数

術後補助療法が施行されなかった症例は、I期46%、II期45%、III期48%、IV期31%と、直近のIV期で補助療法なしが減少、すなわち、補助療法施行症例が増加している (図5)。

3) 術前薬物療法

補助薬物療法が行われる時期について、術前薬物療法 (から、術後を含む) の割合を検討した。I期0.3%、II期0.8%、III期11.3%、IV期21.9%であった。

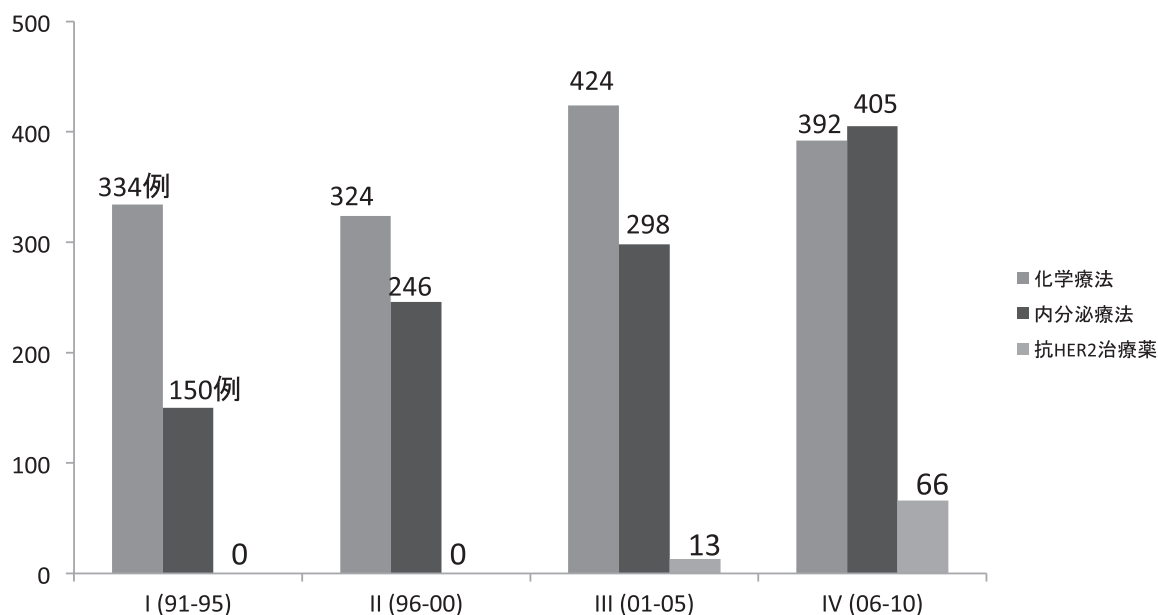


図4 補助薬物療法

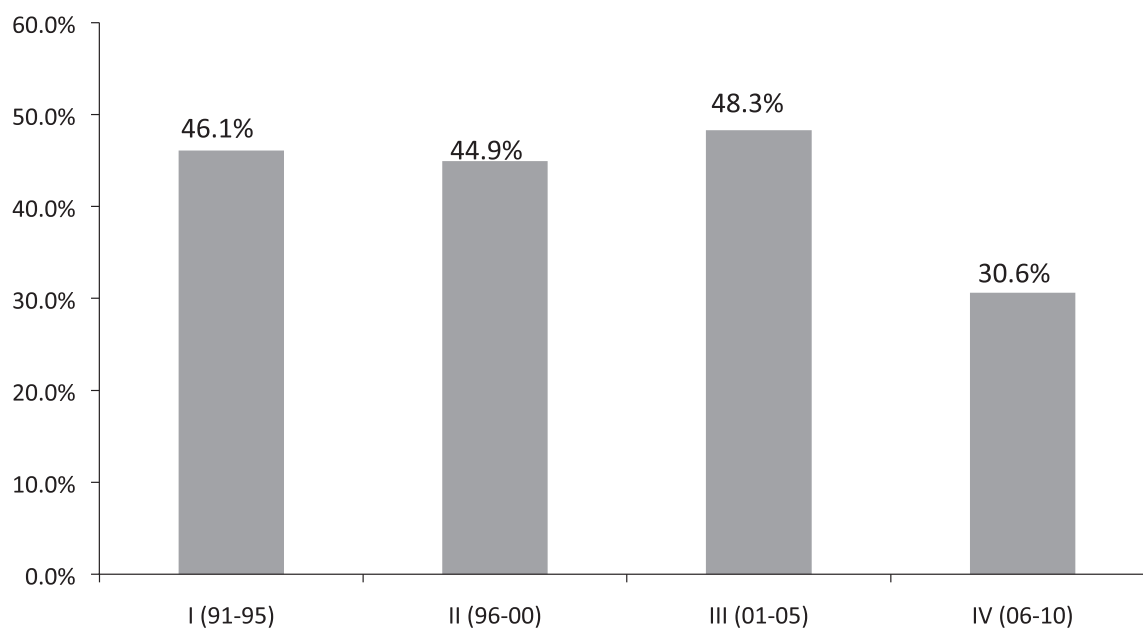


図5 薬物療法“非”施行例/全手術症例

2001年以降、術前薬物療法が導入されはじめ、IV期になり大きく増加してきている(図6)。

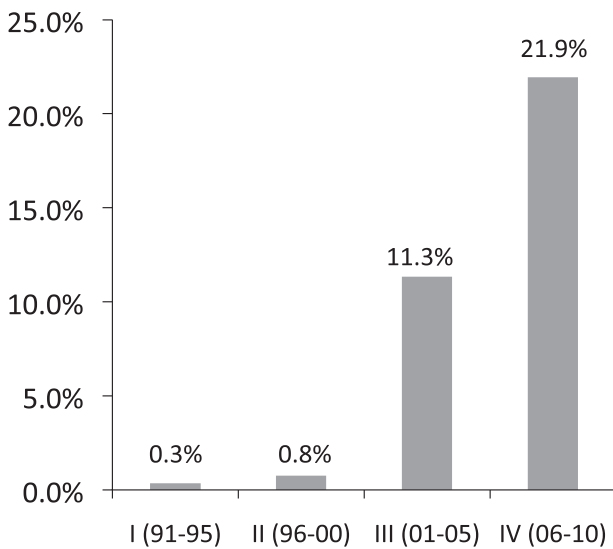


図6 術前薬物療法/全手術症例数

II 考 察

1. SLN 生検と腋窩の温存

1) SLN転移“陰性”例の腋窩リンパ節郭清省略

SLN生検により転移陰性の症例では腋窩リンパ節郭清の省略が行われている^{3,4)}。腋窩郭清省略により、局所再発の増加をきたすことなく、リンパ浮腫の発症予防など術後後遺症の減少が示されている^{5,6)}。

2) SLN 転移“陽性”例に対する腋窩リンパ節郭清省略の可能性

ACOSOGZ001試験では、SLN転移陽性2個以内の場合、乳房温存手術に術後放射線治療と全身薬物療法例を加えることにより、completion axillary lymph nodes dissection施行の有無に係らず再発率は変わらないことが報告された⁷⁾。

最近の10年間のSLN生検の病理検索法と腋窩リンパ節郭清の実態をみると、凍結標本を用いた術中迅速診断の減少と、SLNの転移径の小さい症例、転移個数の少ない症例に対する腋窩リンパ節郭清の縮小傾向がみられている⁸⁾。

さらに、SLNの迅速病理診断で転移陽性が診断され一期的に腋窩リンパ節郭清を行った場合と、永久病理検査後の二期的に腋窩リンパ節郭清を施行では腋窩リンパ節転移個数によるステージングと遠隔期の合併症発生率には差がない⁹⁾。

以上より、術後の永久病理検査によりSLN 転移が判明した症例で、非 SLNへの転移の可能性が低

い一部の症例では、SLN 転移陽性例に対しても腋窩リンパ節温存の可能性が示唆される。

2. 補助薬物療法とバイオロジー

内分泌療法は抗エストロゲン剤、LH-RH agonist から閉経後のアロマターゼ阻害剤の導入に伴い施行例数が増加した。

HER-2陽性の再発高危険群では、ヒト化モノクロナール抗HER2抗体Trastuzumabがアンストラサイクリン系抗がん剤投与後あるいは、タキサンとの併用で再発を低下させる^{10,11,12)}。

これらの薬剤はestrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR)やHER2発現などの治療効果予測因子により選択されてきたが、近年、intrinsic subtypeを考慮して、特に細胞毒性抗がん剤の適応が決められつつある¹³⁾。

1) intrinsic subtype

luminal-A はER 陽性、HER2陰性で、組織学的異型度が低い。また、luminal-B はER 陽性、HER2陰性だが、ER や関連遺伝子の発現レベルが低く、組織学的異型度が高い。luminal typeは予後が良く、中でもluminal-Aは予後が最も良い。一方、basal-like とHer2-like 群の予後は不良である。basal-like は予後が悪いものの、化学療法によく反応する症例があることから補助化学療法を十分行う必要がある。

2) 多遺伝子解析

多遺伝子シグニチャである21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) やMammmaprint は予後因子であるとともに、化学療法の適応を判断するためにも用いられる^{14,15)}。

ER陽性、リンパ節転移陰性のOncotype DXの低リスク (recurrence score <18) ではtamoxifenへの化学療法の追加効果が見られず、さらに、この低リスクではリンパ節転移陽性でも化学療法が不要と考えられる^{16,17)}。

3. 術前薬物療法

乳癌の術前薬物療法は、現在、手術可能だが乳房切除術を要する患者に対して、腫瘍縮小後の乳房温存手術をめざす手段として積極的に行なわれている。

1) 術前薬物療法と組織学的効果

術前薬物療法は術後補助療法に比較して生存率が改善するわけではない。しかし、術前化学療法によりがん細胞が消失する病理学的完全寛解pCR (pathological complete response) 例では予後が良好である。同じpCRでもがん細胞が乳管内に遺残する ypTis, ypN0では原発巣・リンパ節の完全消失であるypT0 ypN0よりも無再発生存率は不良で注意が必要であるものの、pCRは良好な予後の代理指標 surrogate markerであり、術前薬物療法は薬剤の生体内感受性試験の意義を有する。

しかし、pCRはER陰性、組織学的異型度 3では高

いのに対して, ER陽性, HER2陰性では低い。さらに, ER陽性, HER2陰性ではpCRとnon-pCR間で予後に差が見られないことから, pCRに代わる治療効果の評価法, さらには細胞毒性抗がん剤の代わりに閉経後ではアロマターゼ阻害剤を用いるなどの薬剤の選択を考慮すべき時代にはいつている¹⁸⁾。

2) 術前薬物療法の展望

乳癌のバイオロジー明らかにするためのintrinsic subtypeの解析や多遺伝子シグニチャ検査は高額で日常臨床にはなじまない。これに対して, 免疫組織染色法によるER, PgR, HER2, Ki-67 labeling indexは日常臨床で測定可能である。

Ki67 indexは増殖能の指標であり, 癌の異型度や浸潤度, 予後と関連する¹⁹⁾。しかし, Ki-67 labeling indexからみて低増殖能でも術前内分泌療法の効果不良例や, Oncotype DXで低リスクだが, Ki-67 index70%と高値²⁰⁾, あるいは, 術前内分泌療法により, もともとは低値であったKi-67 labeling indexが逆に上昇するparadoxical increaseなど²¹⁾, 癌の増殖能は多様である。

これらの多様な乳癌に対する実際的な薬剤の選択法の一つとして, ER陽性, HER2陰性では術前に内分泌療法から開始し, 腫瘍縮小に加え, Ki-67 labeling index²²⁾, preoperative endocrine prognostic index (PEPI) scoreで効果判定し²³⁾, 効果不十分例には細胞毒性抗がん剤を追加する方法が有望と考えられる。

おわりに

20年間の乳癌症例の検討から手術例数の増加と, 直近5年間では腋窩リンパ節転移陰性例の増加から早期発見が増加した可能性が示唆された。外科治療では, SLN 生検の導入以降治療の低侵襲化が定着した。

抗HER2治療薬や内分泌療法といった薬物治療の個別化が可能となってきた。

術前薬物療法の増加は実地臨床における薬剤感受性試験としての意義が大きいものと考えられた。

参考文献

- 1) 佐野宗明, 赤井貞彦, 佐々木壽英, 加藤 清, 梨本 篤, 筒井光広; 過去25年間における乳癌の診療統計, 県立がんセンター新潟病院医誌 30(1):51-55, 1991.
- 2) Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al.; One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 13(16):4807-16. 2007.
- 3) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al.; Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2: 335-340. 1993.
- 4) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al.; Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220: 391-401, 1994.
- 5) Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al.; Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 98:599-609. 2006.
- 6) Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al.; Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol.* 13:491-500. 2006.
- 7) Guliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al.; Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 305: 569-575, 2011.
- 8) Weber WP, Barry M, Stempel MM, Junqueira MJ, Eaton AA, Patil SM, Morrow M, Cody HS 3rd.; A 10-Year Trend Analysis of Sentinel Lymph Node Frozen Section and Completion Axillary Dissection for Breast Cancer: Are These Procedures Becoming Obsolete? *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun 7. [Epub ahead of print]
- 9) John A. Olson Jr, Linda M. et al.; Impact of Immediate Versus Delayed Axillary Node Dissection on Surgical Outcomes in Breast Cancer Patients With Positive Sentinel Nodes: Results From American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011, *J Clin Oncol* 26:3530-3535, 2008.
- 10) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 353(16):1659-72. 2005.
- 11) Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. ; HERA study team. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 369(9555):29-36. 2007.
- 12) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 353(16): 1673-84. 2005.
- 13) Goldhirsh A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al.; Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011, *Ann Oncol, Advanced Access* published June 27, 2011.
- 14) Zujewski JA, Kamin L.; Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol.*; 4: 603-10. 2008.
- 15) Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al.; TRANSBIG consortium.; Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol.* 3: 540-51. 2006.
- 16) Paik S, Shak S, Tang G, et al.; A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817-26. 2004.
- 17) Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al.; Breast Cancer Intergroup of North America.; Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial.; *Lancet Oncol* 11:55-65. 2010.
- 18) Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al.; Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 91: 2012-7. 2004.
- 19) Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al.; Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer, *J Natl Cancer Inst.* 20; 736-50. 2009.

- 20) Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, et al.; Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification: proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index.. *Histopathology*; 48:674-82. 2006.
- 21) Matthew J. Ellis, Vera J. Suman, Jeremy Hoog, et al.: Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 29:2342-2349.2011
- 22) Toi M, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, et al.: Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci* 102(4):858-65.2011.
- 23) Matthew J. Ellis, Yu Tao, Jingqin Luo, et al.: Outcome Prediction for Estrogen Receptor – Positive Breast Cancer Based on Postneoadjuvant Endocrine Therapy Tumor Characteristics, *J Natl Cancer Inst* 100: 1380 – 1388. 2008.