

初期乳癌 (Early Breast Cancer) The Lancet, April 25, 2009, Seminar

H21.5 西伊豆早朝カンファランス 仲田

キャンディーズの田中好子さんが亡くなりました。
同世代でしたので身内が亡くなったようで大変落ち込んでおります。

方丈記の一節が、しみじみと身に沁みます。

「朝(あした)に死し、夕(ゆうべ)に生るゝならひ(習い)、たゞ水の泡にぞ似たりける。知らず、生れ死ぬる人、何方(いづかた)より來りて、何方へか去る。また知らず、假の宿り、誰(た)がために心をなやまし、何によりてか、目を悦ばしむる。その主人(あるじ)と住家と、無常を争ふさま、いはば、朝顔の露に異ならず。或は、露落ちて花残れり。残るといへども、朝日に枯れぬ。或は、花は萎みて露なほ消えず。消えずといへども、夕べを待つことなし。」

The Lancet の 2009 年 4 月 25 日号に初期乳癌のセミナーがありました。
以前、TFC に出したのですが、これを機会に読みなおしました。
田中好子さんのご冥福をお祈りしつつ再掲いたします。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

乳癌は勉強したことがなかったのでまとめてみました。
著者は英国(ケンブリッジ大など)と米国(テキサス大など)の外科医
連合軍です。

小生が小学生の時、母親が乳癌の Halsted 手術(リンパ廓清、大胸筋も取る)を受けました。母は天寿を全うしましたがずっと転移にはおびえていました。以前、後輩の結婚式に出たとき、母を執刀した先生が主賓でいらしたので挨拶したところ、「ああ、昭和 37 年に手術した仲田さんの息子さんですか」と言われたのには驚愕しました。小生、自分の患者さんが何年に手術したかなんて全く記憶していません。すごい先生がいるものだと驚きました。

最近乳癌は乳房温存手術が主流となっていますが、なんでそんな危険
そんなことをして良いのか小生わかりませんでした。

このセミナーによると以前は Halsted 説 (Halstedian paradigm) といって、「乳
がんは局所疾患であって、徐々に成長し最後に血行転移する」という
考えだったそうです。

30 年前に Fisher 説 (Fisherian paradigm) と言って「乳がんは全身疾患であり、
初期から血行転移する」という考えが出たのだそうです。

だから乳癌は初期から転移を起こすものは起こしており、乳房温存手術を
しても生存率は変わらないというのです。

ただし乳房温存手術単独はだめで必ず放射線療法を併用せよとのこと
放射線療法を抗エストロゲン剤 (tamoxifen: ノルバデックス、タスオミン)
などで代用してはならないそうです。

乳癌はエストロゲン暴露が多いと発症しやすく、つまり初経が早い、閉経が
遅いのはよくないそうです。昔から未経産婦は乳癌になりやすく修道女に多
いことが知られ、「horrendis mammarium canceris: 恐ろしい乳癌 (ラテン語)
」と呼ばれたそうです。

修道女というとサウンドオブミュージックのマリアを思い出します。
小生の中学の同級生が昔いつも口ずさんでいました。

<http://www.ne.jp/asahi/sugiyama/sorcer/SoundofMusic2.html>

(小生の同級生 (男性) の思い入れたっぷりのブログです。感動します。)

昔、家内とザルツブルクを訪れた時、現地の sound of music tour に参加し
ました。バスで映画のロケ地をあちこち連れてってくれます。

映画の最後で、トラップ大佐一家がナチスの手を逃れてザルツブルクから
山を越えてスイスへ亡命する場面がありますが、あのロケで使われた山は、
そのまま越えると何とベルヒテスガーデン (ヒトラーの別荘地) に入って
しまうそうで、車内爆笑でした。

乳癌は 35 歳から急増、50 歳でゆるやかになり 80 歳で頭打ちになるそうです。
この 50 歳で発症カーブがゆるやかになることを Clemmesen s hook といひ
ます。

これはなぜかという、エストロゲン受容体陽性腫瘍は 50 歳まで急増して以後緩やかな増加になります。一方、エストロゲン受容体陰性腫瘍は 50 歳まで急増したあと以後頭打ちになります。この二つの発症カーブを加えると Clemmesen s hook となるということです。

だから、エストロゲン受容体陽性腫瘍は高齢者に多く(ピークは 70 歳)、受容体陰性腫瘍は若年者に多い(ピークは 50 歳)そうです。エストロゲン受容体陽性の場合、抗エストロゲン製剤(Tamoxifen: ノルバデックス、タスオミン)やアロマターゼ(アンドロゲンをエストロゲンに変える酵素)阻害剤(アロマシン)も有効で補助療法として使います。

またハーセプチン(trastuzumab)は遺伝子の HER2 ドメイン(細胞成長と増殖に關与する tyrosine kinase)を標的とする monoclonal antibody で、もし患者が HER2 陽性であればハーセプチンの良い適応だそうです。これはホルマリン固定した病理標本を免疫染色して HER2 の有無を調べるそうです。

anthracycline 系抗腫瘍抗生物質(cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, epirubicin など)や taxane(タキソール)は無論乳癌に有用です。

驚いたのは乳癌の 5 から 10%は遺伝性だそうで、BRCA1 と BRCA2 という遺伝子が主に關与し、70 歳までの発症リスクは何と 80 から 85%だそうです。Tamoxifen(ノルバデックス、タスオミン)や Laroxifen(エビスタ)は高リスク患者に予防的投与することもあるそうです。

エビスタは整形でも骨粗鬆症によく使いますが「今日の治療薬」を調べてみましたがそんな乳癌予防の適応は書いてありませんでした。親が乳癌だった患者さんの骨粗鬆症と乳癌予防にエビスタなら一石二鳥かもしれません。

マンモグラムは閉経後乳癌のスクリーニングには有用だけど閉経前は疑問符だそうです。

Oncotype DX という検査があり 21 個の遺伝子のプロフィールを調べて乳癌の再発率を計算できるそうで、日本国内では 2007 年 2 月から SRL でやってくれるそうです。

The Lancet「初期乳癌」の最重要点は以下の 34 点です。

西伊豆 仲田和正

.....

「初期乳癌」最重要点

1. 乳癌は主に更年期疾患である。
2. 乳癌の 4 分の 3 はホルモン反応性である。
3. マンモグラフィ普及、抗エストロゲン製剤により死亡率は減少した。
4. 70 歳以下のエストロゲン受容体陽性腫瘍で死亡率減少著しい。
5. 乳癌は 35 歳から急増、50 歳でゆるやかに、80 歳で頭打ち。

6. 50 歳でゆるやかになることを Clemmesen s hook という。
7. エストロゲン受容体陽性腫瘍は 50 歳まで急増、以後ゆっくり増加。
8. エストロゲン受容体陰性腫瘍は 50 歳まで急増、以後頭打ち。
9. 発症のピークは受容体陽性は 70 歳、陰性は 50 歳。
10. 乳癌遺伝子は BRCA1 と BRCA2 が多く全乳がんの 5 から 10%。

11. BRCA1 と BRCA2 変異は 70 歳までの発症リスク 80 から 85%。
12. 乳房腫瘍のほとんどはエストロゲンで刺激される。
13. エストロゲン暴露(初経が早い、閉経が遅い)で乳癌発症高くなる。
14. 20 歳以下で出産すると乳癌リスクは低下する。
15. 未経産は乳癌リスクを高める(修道女が多かった)。

16. 乳癌歴のある患者に HRT はやるな。
17. 乳癌の 4 分の 3 ははっきりした乳房腫瘍として発症。
18. 針生検あるいは core biopsy は必須。
19. 閉経後女性のマンモグラムは有用。
20. Halsted 説: 乳癌は局所疾患で徐々に拡大、最終的に血行転移。

21. Fisher 説: 乳癌は全身疾患で初期から血行転移。
22. 乳房温存手術は全体の生存率に影響しない。
23. 温存手術適応は腫瘍径 3cm 以内、乳輪乳頭から 2cm 以上離れること。
24. 乳房を対称とするため健側乳房を手術することも。
25. 術中腋窩リンパ節生検は染色またはシンチで確認する。

26. 乳房温存手術は放射線療法と必ず併用せよ。

- 27. 放射線療法を tamoxifen(ノルバデックス)で代用するな!
- 28. 21 個の遺伝子を見る Oncotype DX テストで再発率予測できる。
- 29. エストロゲン受容体陽性腫瘍でノルバデックス(抗エストロゲン)有用。
- 30. 閉経後乳癌でアロマターゼ阻害剤(アロマシン)有用。

- 31. アロマターゼは男性ホルモンをエストロゲンに変換する酵素。
- 32. anthracycline 系抗腫瘍抗生物質は乳癌に有用。
- 33. ハーセプチン(monoclonal antibody)は HER2 陽性腫瘍で有用。
- 34. ノルバデックス、エピスタは乳癌予防薬として使用することあり。

.....

初期乳癌(Early Breast Cancer)

The Lancet, April 25, 2009, Seminar

H21.5 西伊豆早朝カンファランス 仲田

著者

John R Benson: ケンブリッジ大学アッデンブルーク病院 Breast unit

Ismail Jatoui: ベテスダ、Uniformed Services University、外科

Martin Keisch:マイアミ、アベンツラ病院包括ガンセンター

Francisco J Esteva:ヒューストン、テキサス大学アンダーソン癌センター

Andreas Makris:英国ミドルセックス、Mount Vernon 病院腫瘍科

V Craig Jordan:フィラデルフィア、Fox Chase 癌センター

乳がんの世界的な発症率増加の背景には都市的ライフスタイル、生殖行動の変化があるのかもしれない。過去 20 年間のマンモグラフィー普及や効果的な前進治療により初診時の病期ステージは変化し死亡率も減少した。乳がんの局所コントロールにより長期成績は向上し、切除辺縁の注意、放射線療法の進歩により更に死亡率は改善しうる。

乳房温存手術後の oncoplastic surgery や部分乳房再建術により美容的にも改善を見た。術中の sentinel lymph nodes 評価は依然として最重要事項である。

研究段階にあるのは growth factor receptor や signal transduction pathway、腫瘍血管新生をターゲットとする治療である。

遺伝子表現形プロファイリングにより予後予測、最善の治療選択などの情報が得られる。

1. Introduction

全世界で毎年 120 万人の乳がんが診断され女性人口の 10 から 12%が侵され毎年 50 万人が死亡している。乳がんは先進国に多いが後進国でも増加している。乳がんは主として更年期の疾患 (postmenopausal disease) であり 4 分の 3 はホルモン反応性である。このホルモン依存性は環境因子、遺伝因子にも関わっている。

米国では乳がんは 30 年間増加を続けたのち 2003 年に減少に転じた。これはホルモン製剤使用の減少、マンモグラフィーの利点に論争があったことからマンモグラフィーが減少したことなどに関連づけられている。多くの先進国でそれまで増加していた乳がん死亡率は 1990 年頃から減少している。これは予防的マンモグラフィー、tamoxifen(抗エストロゲン製剤: ノルバデックス、タスオミン)による全身療法 (adjuvant systemic therapy) によると思われる。

乳がん死亡の減少は特にエストロゲン受容体陽性腫瘍で著しい。また特に 70 歳以下に限られる。このセミナーでは転移のない初期乳がんの疫学、診断、治療に焦点を当てる。

2. 疫学

乳がんの発症は 35 歳から 39 歳で急激に増加をはじめ 50 歳を過ぎると穏やかな上昇になり(更年期と一致して)80 歳を過ぎると頭打ちになる。この 50 歳過ぎからカーブがゆるやかになることを Clemmesen's hook という。

これはエストロゲン受容体陽性乳癌発症(比較的予後が良い)カーブと、エストロゲン受容体陰性乳癌発症(予後が悪い)のカーブとが重なるためである。

エストロゲン受容体陰性乳癌は 50 歳まで急激に増えるが以後頭打ちになる。一方、エストロゲン受容体陽性乳癌も同様に 50 歳まで急激に増え、それ以後ゆっくりした上昇になる。

従ってエストロゲン受容体陰性乳癌は若年者に多く、エストロゲン受容体陽性乳癌は老人により多い。発症のピーク年齢は、エストロゲン受容体陰性乳癌は 50 歳、陽性乳がんは 70 歳である。

未経産婦、肥満、経口避妊薬は、若年者では乳癌リスクを減らす但老人では増加させる。人種差もある。若年では乳癌発生は黒人(African-American)に多いが50歳を過ぎると白人に多い。

死亡率は1980年代初期までは黒人(African-American)も白人も同様であったがそれ以後は黒人に多くなった。黒人ではエストロゲン陰性腫瘍が白人よりも多くホルモン療法が受けられないことと、また経済的な差により治療が受けられないこともある。

乳癌発症に遺伝も関与する。BRCA1 遺伝子、BRCA2 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子(tumor suppressor gene

)であるがこの変異により乳癌が発症する。

常染色体優性でありその浸透度(penetrance: 遺伝子を持つ個体のうち形質を発現する割合)は様々である。

この二つの遺伝子変異が遺伝性乳癌の4分の3、全乳癌の5から10%を占め、生涯にわたり発症の危険がある。70歳代までの発症リスクは80から85%に及ぶ。なおBRCA1 遺伝子変異は卵巣癌発症リスクも20から40%ある。

その他の乳癌発症に関する遺伝子は、p53(Li-Fraumeni syndrome)、AT(ataxia telangiectasia

)、PTEN(breast and thyroid cancer)がある。

CHECK mutation は浸透度(penetrance)は低い但家族性発症の25%位を占めているかもしれない。

乳癌発症はホルモン環境にも左右される。乳房腫瘍のほとんどはエストロゲンで刺激される。エストロゲン受容体陰性乳癌も新規に発生するよりはエストロゲン受容体陽性乳癌から変化しうる。

女性のエストロゲン累積暴露が多いと乳癌リスクが高くなる。

初経が速かったり(12歳以下対16歳以上)、閉経が遅かったり(55歳以上対45歳以下)すると乳癌発症リスクは1.2倍になる。

閉経後はエストロゲンレベルが低下し乳腺上皮細胞増殖も低下する。

40歳以下で閉経させると乳癌発症リスクは3分の2に減少する。

20 歳以下で最初の満期産すると妊娠で progesterone が未熟乳腺組織の幹細胞 (pluripotential stem cell) を最終分化させるため乳癌発症は低くなる。

未経産 (nulliparity) は乳癌の有名なリスク因子であり、Ramizzini によりカトリックの修道女 (nun) での「horrendis mammarium canceris: 恐ろしい乳癌 (ラテン語)」と呼ばれた。

一方、35 歳以上での妊娠は未経産に比べ乳癌リスクは高い。これは避妊ピルを長期間使用してきたためと思われる。

HRT (hormone-replacement therapy) は 10 年行くと乳癌発症の相対リスクを約 35% 高めるが、HRT を行った患者の乳癌は予後が良いことが多い。

乳癌を経験した婦人では HRT は乳癌再発率を倍増するのでやらない方がよい。

7 時間/週までの運動は乳癌発症を 20% 減らし、これは月経周期と無関係である。14 歳から 22 歳での毎日の運動は乳癌発症を 50% 減らす。

アルコールは飲料の種類に関わらず乳癌発症を増加させる。

マンモグラフィで高濃度陰影は乳癌リスクの独立した発症リスク因子である。散発例 (sporadic case) でリスク因子が確認できるのは 4 分の 1 に過ぎない。

3. 診断

有症状の乳がんの 4 分の 3 ははっきりした乳房腫瘍として発症する。

良性、悪性腫瘍の理学所見はかなり重複する。

マンモグラムで典型的な悪性所見は spiculate opacity と microcalcification である。しかし乳癌の 10% はマンモグラムで悪性所見を呈さない。

12 から 15MHz の超音波診断はマンモグラムに補完的である。

最近のエコーはドップラーもあり腋窩リンパ節のイメージング、sentinel-lymph-node 生検患者の選択にも使われる。

生検は必須であり針生検あるいは core biopsy が行われる。

イメージガイド下生検が行われる前は open excision が行われたが、現在はほとんどの良性、悪性腫瘍の確定診断は経皮的針生検で行われる。しかし針生検は core biopsy に比し感度、特異度ともに劣る。

Fine needle biopsy よりも太い径の針による core biopsy の方が、

組織構造もよくわかりまた invasive か noninvasive かの区別も分かり易い。
標準的な core biopsy は 14G か 16G 針を用いるが 11G を用いた vacuum-assisted core biopsy
の方がより診断が確定しやすい。

臨床所見、マンモグラム、針生検 (fine-needle または core biopsy)
いずれも良性所見なら悪性である可能性は非常に低い。診断が確定
できない場合は、open biopsy、repeat core-needle biopsy、MRI などが
行われる。

MRI は癌の浸潤度や satellite foci の有無を見るのに使うが、MRI まで行う場合は
乳房保存手術 (breast-conservation surgery) より乳房切断術 (mastectomy) が行
われることが多い。

米国、西欧では乳がんのかなりの割合が screening mammography で見つかる。
閉経後女性の mammography のランダムトライアルでは乳がん死亡率は 20%
低下した。閉経前女性の screening mammography は議論が多く
cost effective でなかろう。乳がんで Mammogram が陰性でも手で触れる場合
があるので、触診と併用すべきという意見もある。

乳癌の自己検診 (breast self-examination) はトライアルではっきりした
利点は証明されていない。

BRCA1/2 を持つハイリスク女性は乳房の MRI スクリーニングも勧められている。こ
れらのグループでは mammogram より MRI の方が感度、癌発見率が良い。

4. 生物学的仮説

乳癌治療には二つの仮説がもととなっている。

ひとつは Halstedian paradigm である。これは乳癌は当初、局在疾患であり
進行とともに徐々にリンパ節、最終的には血行性散布されるというものである。

もうひとつは Fisherian paradigm である。これは乳癌は当初から全身疾患
であり癌細胞は初期から血行に入りその一部は遠隔転移するという仮説
である。

診断時の micrometastasis の有無が患者の予後を決定する。

この Fisherian paradigm は過去 30 年間乳癌治療に影響を与え遠隔の micrometastasis
に対する全身治療が強調された。

乳房温存手術 (breast conservation surgery) の 20 年間のトライアルの結果は、「局所治療 (loco-regional treatments) は全体の生存率に影響しなかった」というものである。

片側乳癌再発率 (IBTR: ipsilateral breast tumor recurrence) は全身遠隔再発の最も大きな予後決定因子である。

5. 手術

初期乳がんでは乳房温存手術 (breast-conservation surgery) は現在、確立されよく行われる手技である。マンモグラムの普及により乳癌はより早期に発見されるようになり初診時の平均直径は 2cm 以下になっている。患者の 3 分の 2 は乳房温存手術が可能であるが乳房切除術の率は施設によりかなり異なる。

乳房温存手術での局所再発率決定の二つの新たな因子は、切除周辺の状態と、広範な in-situ component の有無である。

片側乳癌再発率 (IBTR: ipsilateral breast tumor recurrence) を決める主因子はリンパ管浸潤と若年齢 (35 歳未満) である。

切除組織は、「肉眼的に腫瘍なし」は不可で、顕微鏡的にクリアでなければならぬ。外科医の多くは辺縁から 2, 3mm 以内がクリアなら可としている。米国化学放射線科医の 45% は染色して辺縁に腫瘍細胞がゼロなら可とする。辺縁から 5mm までと厳しくすると、再手術率が 50% 近くまで上昇するが IBTR は減少する。

Singletary の分析では、片側乳癌再発率 (IBTR: ipsilateral breast tumor recurrence

) は、切除辺縁の腫瘍クリアランスが 1mm の時が 3%、2mm の時が 6%、単に辺縁がクリアなら 2% であった。すなわち辺縁の幅と局所再発率との間に関連がない。腫瘍の再摘出 (上限 3 回まで) で辺縁が腫瘍クリアでなければ乳房切除術 (mastectomy) が必要である。

乳房温存手術適応の患者の多くは片側 3cm 以内の腫瘍で、乳輪乳頭複合体 (nipple areolar complex

) から 2cm 以上離れている場合である。

これらの患者では乳房温存可能であり、乳房再建をしなくても腫瘍辺縁 2cm を保って切除できる。尤も 4 分の 1 の症例では顕微鏡的クリアランス

達成の為に再摘出術が必要である。

乳房容量の 10 から 20% が除去されると美容的に満足な結果は得られない。美容形成的に乳腺組織を移動させると放射線は術中に照射しない限り照射が正確に行われられない可能性がある。

腫瘍美容形成術 (oncoplastic surgery)、部分乳房再建術 (partial-breast reconstruction surgery

) の発達により乳癌の乳房温存手術は改善された。

両側乳房を対称にするには健側乳房を手術することも多い。

70 歳以下で非炎症性または局所進行癌は直ちに皮膚温存乳房切除 + 乳房再建を行い乳輪乳頭複合体を除去するが皮膚の大部分は温存する。腫瘍表面以外の皮膚温存により局所再発が上昇するエビデンスはない。

乳房容量は様々な方法で増やすことができる (subpectoral tissue expander、extended autologous latissimus-dorsi flap、implant-assisted latissimus-dorsi flap、free/pediced transverse rectus abdominus flap)。

現在ほとんどの患者は乳房切除後、放射線療法を受ける。

腋窩の sentinel-lymph-node biopsy は現在広く行われておりスタンダードである。Blue dye と isotope による dual labelling でラーニングカーブは短縮し、同定確立 90% 以上、偽陰性 5 から 10% である。

ラジオアイソトープがない場合は blue-dye でリンパ節を染め 3 つか 4 つの染色された触知されるリンパ節をサンプリングするが実用的であり安上がりである。

最大規模の sentinel lymph node biopsy trial では偽陰性率 9.8% で、二つか三つのかわりにリンパ節一つのみ採取すると偽陰性率は高くなる。

Sentinel lymph node biopsy が陰性で、腋窩リンパ節廓清を行わなかった患者での局所再発率は 0 から 1.4% である (3 年以下のフォローアップ)。

6. 放射線療法

乳房保存手術の長期間トライアルでは、放射線治療を省略すると局所再発が有意に増加することがはっきりした。

乳房保存手術に放射線治療を併用すると片側乳癌再発率 (IBTR: ipsilateral breast tumor recurrence)は許容範囲となる。

放射線治療は乳房全体に対し接線照射 (tangential irradiation) で 5 週間に 25 回 (fractions) で総計 46 から 50Gy (グレイ) 行う。

NSABP B-06 トライアルで乳房温存手術のみ行った患者で 20 年のフォローで 39.2% が局所再発したが放射線治療との併用では 14.3% であった ($p < 0.001$)。現在、放射線治療の省略は片側乳癌再発率 (IBTR) が 30% 近くなるので要注意である。Tamoxifen (ノルバデックス、タスオミン) 単独を放射線治療の代替にするべきではない。

乳癌局所再発の 4 分の 3 以上は、腫瘍除去部で起こるので乳房全体への照射は不要かもしれない。腫瘍床とその周辺 1 から 2cm に 34Gy (グレイ) を 5、6 週の代わりに 1 週間照射する加速部分照射法 (accelerated partial-breast irradiation)がある。その結果は良好ではあったが方法が複雑であるため人気がなく世界いくつかのセンターで行われているに過ぎない。

その他の加速部分照射法 (accelerated partial-breast irradiation) として二つある。一つは手術中に 1 回だけ高容量照射する方法である。もう一つは腫瘍摘出部にダブルルーメンのバルーンカテ (MammoSite) を入れそれを介して 10 回に分けて総計 34Gy 照射する方法で多くのセンターで行われている方法であり、5 年のフォローで局所再発 0 から 6%、美容的にも 80% は満足のいくものであった。

<http://www.mammosite.com/breast-lumpectomy/patient.cfm>

(MammoSite の動画)

<http://kyushu-ctr-hsp.com/NYUSEN/mammosite.htm>

(マンモサイトを行っている九州中央病院 HP)

三次元原体照射法 (three-dimensional conformal radiotherapy) も加速部分照射法の一つである。

一方、乳房切断術 (mastectomy) の後の放射線治療は腋窩リンパ節陰性患者で局所再発を減少させるが死亡率は変わらなかった。

7. 補助的全身療法 (Adjuvant systemic therapies)

補助的全身療法を乳癌治療に追加することにより乳癌の予後は改善された。その適応は、確立された予後因子、すなわち年齢、合併症、腋窩リンパ節転移、腫瘍サイズ、グレードによる。それに加え分子学的テストにより再発リスクを予測できる。

初期乳がん患者で再発リスクを知る為の分子学的テスト (prognostic test) が3つある。

ひとつは Oncotype DX (日本国内では 2007 年 2 月から SRL で) で 21 個の gene profile を見る。MammaPrint (日本では未承認) は 70 個の gene profile を見る。そして H/I (日本未承認) は HOXB13/IL17BR genes の表出を見ている。

Oncotype DX と H/I は reverse-transcriptase PCR による遺伝子発現を見るがホルマリン固定標本を使うが、Mamma Print は complementary microassay で新鮮凍結組織が必要である。

適切な患者を選択するためのマーカーとしてエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 受容体 (human epidermal growth factor receptor 2) がある。

Tamoxifen (ノルバデックス、タスオミン) は抗エストロゲン製剤でエストロゲン受容体陽性腫瘍で 10 年フォローで死亡率を 26% から 47% 減少させる。

Tamoxifen は閉経前でも閉経後でも使用できる。

エストロゲン受容体陽性の場合、卵巣抑制が化学療法の代替になるのかどうか、また LH (luteinizing hormone) releasing hormone agonist (リュープリン) を標準治療に追加することで効果があるかどうかスタディ中である。

Aromatase inhibitor (アロマシン: exemestane, anastrozole, letrozole) 開発は乳癌治療の重要な進歩である。(aromatase はアンドロゲンをエストロゲンに変換する酵素)

米国腫瘍技術評価学会 (The American Society of Clinical Oncology Technology Assessment

) は閉経後乳癌治療に 2、3 年あるいは 5 年間、

aromatase inhibitor (アロマシン) を初期治療として、あるいは Tamoxifen の後に使用することを推奨している。

再発リスクが高度の場合はまず aromatase inhibitor (アロマシン) を、再発が低い場合は tamoxifen (ノルバデックス、タスオミン) を

2, 3 年使用した後で aromatase inhibitor、総計 5 年使用することを推奨する医師もいる。

米国ガイドラインでは補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) は腋窩リンパ節転移陽性患者、陰性でも腫瘍径 1cm 以上、35 歳以下、エストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、ハイグレードの腫瘍などで使われる。

腋窩リンパ節陰性でエストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陽性患者は補助的内分泌療法 (adjuvant endocrine therapy) が特に効果的であり化学療法の意義はよくわかっていない。

Oncotype DX assay で、再発スコアが 18 点以下の場合 tamoxifen が有効であったが 31 点以上の場合には補助化学療法の方がより有用であった。

Anthracycline (抗腫瘍性抗生物質:例えば CAF: cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil) と taxanes (微小管阻害薬: taxel, paclitaxel: タキソール) は補充化学療法 (adjuvant chemotherapy) として最も効果的である。

ランダム試験では doxorubicin/cyclophosphamide (AC) を 4 サイクルの後 paclitaxel (タキソール) 4 サイクルは AC 単独よりも生存率を改善する。

Trastuzumab (Herceptin: ハーセプチン) は遺伝子の HER2 ドメイン (細胞成長と増殖に關与する tyrosine kinase) を標的とする monoclonal antibody である。もし患者が HER2 陽性であればハーセプチンの良い適応である。

時に心臓毒性があるので前もって心エコーや cardiac scan を行う。乳がんの全患者で HER2 を調べるべきである (ホルマリン固定標本を免疫染色する)。

8. Primary systemic therapy (neoadjuvant/preoperative therapy)

手術前に化学療法を行いダウンスレージングしておく方法である。とくに nipple areolar complex から離れた単独腫瘍で乳房切断術が減り、乳房温存手術が可能となる。

化学療法 (anthracycline) を手術後でなく手術前に行うトライアルが行われた。片側乳癌再発率 (IBTR) は化学療法が先行した場合の方が多かった (ただし有意差はなかった)。

手術前にホルモン療法でダウンステージングする方法もある。とくに高齢者の受容体陽性患者では化学療法に比して毒性が弱く副作用も少ない。またエストロゲン受容体陽性患者は primary の化学療法では、受容体陰性患者に比し反応が良くない。

10 . Chemoprevention

Tamoxifen (ノルバデックス、タソミン) は非ステロイド系の抗エストロゲン製剤であり細胞受容体レベルで抗エストロゲン作用を示す。過去 30 年乳癌治療として使われ有効であった。

ハイリスク患者で tamoxifen が化学的予防薬として使われるようになった。Tamoxifen はハイリスクの閉経前女性で、子宮内膜癌や血栓の危険がない患者の乳がん予防に用いる。

副作用として flushing がある。Flushing を防ぐ為に SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor:

デプロメール、ルボックス)を使用すると tamoxifen の代謝を妨げるので使わない方がよい。

Raloxifen(エビスタ)は骨粗鬆症治療に使用されるが tamoxifen と同様に乳癌予防効果がある。

エビスタは in-situ が浸潤性になるのを抑制する。副作用は tamoxifen より少ない。ハイリスクの閉経後患者で子宮内膜癌リスクの少ない患者の乳がん予防に使用する。

.....

「初期乳癌」最重要点

- 1 . 乳癌は主に更年期疾患である。
- 2 . 乳癌の 4 分の 3 はホルモン反応性である。
- 3 . マンモグラフィ普及、抗エストロゲン製剤により死亡率は減少した。
- 4 . 70 歳以下のエストロゲン受容体陽性腫瘍で死亡率減少著しい。

- 5 . 乳癌は 35 歳から急増、50 歳でゆるやかに、80 歳で頭打ち。
- 6 . 50 歳でゆるやかになることを Clemmesen s hook という。
- 7 . エストロゲン受容体陽性腫瘍は 50 歳まで急増、以後ゆっくり増加。
- 8 . エストロゲン受容体陰性腫瘍は 50 歳まで急増、以後頭打ち。
- 9 . 発症のピークは受容体陽性は 70 歳、陰性は 50 歳。
- 10 . 乳癌遺伝子は BRCA1 と BRCA2 が多く全乳がんの 5 から 10%。

- 11 . BRCA1 と BRCA2 変異は 70 歳までの発症リスク 80 から 85%。
- 12 . 乳房腫瘍のほとんどはエストロゲンで刺激される。
- 13 . エストロゲン暴露(初経が早い、閉経が遅い)で乳癌発症高くなる。
- 14 . 20 歳以下で出産すると乳癌リスクは低下する。
- 15 . 未経産は乳癌リスクを高める(修道女が多かった)。

- 16 . 乳癌歴のある患者に HRT はやるな。
- 17 . 乳癌の 4 分の 3 ははっきりした乳房腫瘍として発症。
- 18 . 針生検あるいは core biopsy は必須。
- 19 . 閉経後女性のマンモグラムは有用。
- 20 . Halsted 説: 乳癌は局所疾患で徐々に拡大、最終的に血行転移。

- 21 . Fisher 説: 乳癌は全身疾患で初期から血行転移。
- 22 . 乳房温存手術は全体の生存率に影響しない。
- 23 . 温存手術適応は腫瘍径 3cm 以内、乳輪乳頭から 2cm 以上離れること。
- 24 . 乳房を対称とするため健側乳房を手術することも。
- 25 . 術中腋窩リンパ節生検は染色またはシンチで確認する。

- 26 . 乳房温存手術は放射線療法と必ず併用せよ。
- 27 . 放射線療法を tamoxifen(ノルバデックス)で代用するな!
- 28 . 21 個の遺伝子を見る Oncotype DX テストで再発率予測できる。
- 29 . エストロゲン受容体陽性腫瘍でノルバデックス(抗エストロゲン)有用。
- 30 . 閉経後乳癌でアロマターゼ阻害剤(アロマシン)有用。

- 31 . アロマターゼは男性ホルモンをエストロゲンに変換する酵素。
- 32 . anthracycline 系抗腫瘍抗生物質は乳癌に有用。
- 33 . ハーセプチン(monoclonal antibody)は HER2 陽性腫瘍で有用。
- 34 . ノルバデックス、エピスタは乳癌予防薬として使用することあり。