



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™  
乳癌

2007年 第1版

つづく

**NCCN 乳癌スクリーニング・診断委員会委員**

\* Robert W. Carlson, MD/Chair †  
Stanford Hospital and Clinics

\* Benjamin O. Anderson, MD ¶  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Harold J. Burstein, MD, PhD †  
Dana-Farber/Partners CancerCare

W. Bradford Carter, MD ¶  
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research  
Institute at the University of South Florida

\* Stephen B. Edge, MD ¶  
Roswell Park Cancer Institute

William B. Farrar, MD ¶  
Arthur G. James Cancer Hospital &  
Richard  
J. Solove Research Institute at The Ohio  
State University

Lori J. Goldstein, MD †  
Fox Chase Cancer Center

William J. Gradishar, MD ‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Daniel F. Hayes, MD †  
University of Michigan Comprehensive  
Cancer Center

Clifford A. Hudis, MD †  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Mohammad Jahanzeb, MD ‡  
St. Jude Children's Research Hospital/  
University of Tennessee Cancer Institute

Britt-Marie Ljung, MD ≠  
UCSF Comprehensive Cancer Center

Krystyna Kiel, MD  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

\* Lawrence B. Marks, MD §  
Duke Comprehensive Cancer Center

Beryl McCormick, MD §  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Lisle M. Nabell, MD ‡  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Lori J. Pierce, MD §  
University of Michigan Comprehensive  
Cancer Center

Elizabeth C. Reed, MD † ξ  
UNMC Eppley Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

Samuel M. Silver, MD, PhD ‡ ξ  
University of Michigan Comprehensive  
Cancer Center

Mary Lou Smith, JD, MBA ¥  
Consultant

\* George Somlo, MD ‡ ξ  
City of Hope Cancer Center

\* Richard L. Theriault, DO, MBA †  
The University of Texas M. D. Anderson  
Cancer Center

John H. Ward, MD ‡  
Huntsman Cancer Institute at the  
University of Utah

Eric P. Winer, MD †  
Dana-Farber/Partners CancerCare

Antonio C. Wolff, MD †  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins  
University

† Medical Oncology	§ Radiation Oncology
‡ Hematology/Oncology	ξ Bone Marrow Transplantation
¶ Surgical Oncology	¥ Patient Advocacy
≠ Pathology	* Writing Committee Member



## 目次

[NCCN 乳癌スクリーニング・診断委員会委員](#)

## 非侵襲性乳癌

- [上皮内小葉癌 \(LCIS-1\)](#)
- [非浸潤性乳管癌 \(DCIS-1\)](#)

## 侵襲性乳癌

- [臨床病期、精密検査 \(BINV-1\)](#)
- [臨床病期 I、II A、もしくは II B 疾患または T3、N1、M0 の局所領域療法 \(BINV-2\)](#)
- [全身性アジュバント療法 \(BINV-4\)](#)
- [術前化学療法ガイドライン](#)
  - [臨床病期 II A、II B、精密検査 \(BINV-10\)](#)
  - [一次治療、アジュバント療法 \(BINV-11\)](#)
  - [臨床病期 III A、III B、III C、病期 IV、精密検査 \(BINV-13\)](#)
  - [術前化学療法、局所領域療法、アジュバント療法 \(BINV-14\)](#)
- [調査/追跡、再発の精密検査または病期 IV 疾患の初期精密検査 \(BINV-15\)](#)
- [再発/病期 IV 疾患の治療 \(BINV-16\)](#)
- [再発/病期 IV 疾患のホルモン療法に対する追跡治療 \(BINV-17\)](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個別の臨床状況に応じて医学的判断を下した上で、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。全国総合癌ネットワークは、その内容、使用、または適用についていかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は全国総合癌ネットワークにある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2006

## 侵襲性乳癌 (つづき)

- [HER2 検査の原則 \(BINV-A\)](#)
- [専用乳房 MRI 検査の原則 \(BINV-B\)](#)
- [外科的腋窩病期診断—病期 I、II A、II B \(BINV-C\)](#)
- [腋窩リンパ節病期診断 \(BINV-D\)](#)
- [浸潤癌のマージン状態 \(BINV-E\)](#)
- [放射線療法を要する乳房温存治療の特殊な考慮点 \(BINV-F\)](#)
- [アジュバントホルモン療法 \(BINV-G\)](#)
- [アジュバント化学療法 \(BINV-H\)](#)
- [閉経の定義 \(BINV-I\)](#)
- [後続ホルモン療法 \(BINV-J\)](#)
- [再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法 \(BINV-K\)](#)

## 特殊な考慮点

- [葉状腫瘍 \(PHYLL-1\)](#)
- [パジェット病 \(PAGET-1\)](#)
- [妊娠中の乳癌 \(PREG-1\)](#)

[この文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)

[ガイドライン索引](#)

[乳癌ガイドラインを印刷する](#)

[乳癌ガイドラインの患者版を注文する](#)

[病期診断](#)

[原稿](#)

[参考文献](#)

**臨床試験** : NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索はここをクリック :

[nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**NCCN コンセンサスカテゴリー :**

特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー 2A である。

[「NCCN コンセンサスカテゴリー」](#) を参照

[ガイドライン更新事項の要約](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個別の臨床状況に応じて医学的判断を下した上で、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。全国総合癌ネットワークは、その内容、使用、または適用についていかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は全国総合癌ネットワークにある。NCCNの書面による許諾なく本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2006

## 乳癌ガイドライン更新事項の要約

乳癌ガイドライン2006年第2版から2007年第1版への更新事項を以下にまとめる。

- タモキシフェンとラロキシフェンの NSABP 試験 (STAR 試験) の結果に基づき、委員会は、上皮内小葉癌 (LCIS) の閉経後の女性における浸潤性乳癌のリスクを低減するための選択肢にラロキシフェンを追加した (LCIS-1 を参照)。
- ページ LCIS-1 の脚注 c および d は新たに加えたものである。
- DCIS のマージン状態 (DCIS-A を参照)。1~10 mm の病理学的マージンについては、一般にマージンが広いほど局所再発率が低くなる。ただし、乳房の線維腺境界 (胸壁または皮膚) では手術マージンが狭くても (<1 mm) 外科的再切除は不要で、関係する乳腺腫瘍摘出部位への比較的高線量のブースト放射線照射が適応となり得る。(カテゴリ-2B)
- 臨床実務で利用される HER2 アッセイの主要な問題点はその精度にあり、HER2 では偽陽性および偽陰性結果が多く見られることが複数の試験結果によって示されている。NCCN 専門調査会はこの問題を検討し、勧告を「HER2 検査の原則」にまとめて発表した (浸潤性-A を参照)。
- 乳房 MRI が適応となる場合、その MRI は専門乳房画像診断チームが総合治療チームと協力し合って実施・解釈するべきである。乳房 MRI 検査に関する委員会の勧告は浸潤性-B のページに列挙している。
- センチネルリンパ節マッピングおよび郭清は現在、腋窩郭清レベル I/II よりも好ましいとされている (浸潤性-C を参照)。
- ページ浸潤性-C の脚注 5 は新たに加えたものである。
- 腋窩リンパ節病期診断よりセンチネルリンパ節生検の方が好ましい方法である (浸潤性-D を参照)。
- 放射線治療を必要とする乳房温存治療に関する特殊な考慮点 (浸潤性 F を参照) は更新され、次の相対的禁忌が加えられている: BRCA 1/2 突然変異が判明している 35 歳以上または閉経後の女性:
  - 乳房温存治療では同側乳房の再発または対側の乳癌のリスクが増大する
  - リスク低減のための予防的両側乳房切除術を考慮できる。
- 最近の複数の研究は、HER2 陽性乳癌のアジュバント療法にトラスツズマブを取り入れるとアウトカムがかなり向上することを実証している。本ガイドラインには推奨アジュバント化学療法の特異的な代表的用量およびスケジュールを記載している (浸潤性-H を参照)。術前化学療法としてはいくつかの化学療法が試験されている。委員会はアジュバント療法として列挙した治療法がネオアジュバント療法にも適すると考えている。
- 再発の治療 (浸潤性-16 を参照) ±温熱療法をカテゴリ-3 の勧告として追加した。
- アロマターゼ阻害薬は機能性卵巣を持つ女性には有効ではないため、卵巣機能が正常な女性に用いるべきではない。治療誘発性無月経を起こしている女性では卵巣機能の評価が困難であり、後日の再評価が必要である。これについては「閉経の定義」で詳述している (浸潤性-I を参照)。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 診断

## 精密検査

## 一次治療

## リスク低減

## 調査/追跡

上皮内小葉癌 (LCIS)  
病期 0  
Tis、N0、M0<sup>a</sup>

- 病歴 & 身体検査
- 診断的両側マンモグラム
- 病理学の検討<sup>b</sup>

観察<sup>c</sup>

閉経前の女性にはタモキシフェン<sup>d</sup>、閉経後の女性にはタモキシフェンまたはラロキシフェンによるリスク低減に関するカウンセリング (カテゴリー1)、[NCCN 乳癌リスク低減ガイドライン](#)を参照  
または  
特殊な状況ではリスク低減のために両側性乳房切除術±再建術を考慮できる

- 6～12 カ月毎に区間病歴聴取および身体検査
- 両側性乳房切除術を行っていない場合は12カ月毎にマンモグラム
- タモキシフェンで治療する場合は[NCCN 乳癌リスク低減ガイドライン](#)に従ってモニター

<sup>a</sup> NCCN 乳癌スクリーニング・診断ガイドラインを参照。

<sup>b</sup> 委員会はすべての侵潤性および非侵潤性乳癌の病理学報告についてアメリカ病理学会プロトコルを承認している。

[http://www.cap.org/apps/docs/cancer\\_protocols/protocols\\_index.html](http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html)

<sup>c</sup> LCIS の組織学的に侵襲性の変異型 (多形性 LCIS) は非浸潤性乳管癌 (DCIS) と同様の生物学的挙動を示すが、陰性マージンまでの外科的切除および/または放射線療法の有効性に関するアウトカムデータは存在しない。

<sup>d</sup> 一部のセロトニン再取り込み阻害薬はタモキシフェンの有効代謝物であるエンドキシフェンの形成を低下させる。ただし、シタロプラムとベンラファキシンはタモキシフェンの代謝にほとんど影響しないようである。これらの所見の臨床的影響は不明である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

診断

精密検査

一次治療

非浸潤性乳管癌  
(DCIS)  
病期 0  
Tis, N0, M0<sup>a</sup>

- 病歴 & 身体検査
- 診断的両側マンモグラム
- 病理学の検討<sup>b</sup>
- 腫瘍のエストロゲン受容体 (ER) の状態を判定

小さい (<0.5 cm)、  
一中心性、低悪性度

リンパ節郭清<sup>k</sup>を行わない乳腺腫瘍摘出術<sup>c,d</sup> + 放射線療法<sup>e,f,g,h,i,j</sup>  
または  
リンパ節郭清<sup>f,h,k</sup>を行わない乳房全切除術 ± 再建術

乳腺腫瘍摘出術<sup>c,d,k</sup> + 放射線療法<sup>e,f,g,h,i,j</sup>  
または  
リンパ節郭清<sup>f,h,k</sup>を行わない乳房全切除術 ± 再建術  
または  
乳腺腫瘍摘出術のみ (カテゴリー-2B)<sup>c,d,g,h,i,j,k</sup>

術後の治療  
(DCIS-2) を参照

<sup>a</sup> NCCN 乳癌スクリーニング・診断ガイドラインを参照。

<sup>b</sup> 委員会はすべての浸潤性および非浸潤性乳癌の病理学報告についてアメリカ病理学会プロトコルを承認している。

[http://www.cap.org/apps/docs/cancer\\_protocols/protocols\\_index.html](http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html)

<sup>c</sup> 乳房温存治療を希望する患者では陰性マージンを得るために再切除を実施できる。無マージン乳腺腫瘍切除術に反応しない患者には乳房全切除術を実施する。

<sup>d</sup> DCIS のマージン状態 (DCIS-A) を参照。

<sup>e</sup> 腫瘍床に対する全乳房ブースト放射線照射 (光子照射、近接照射または電子ビームによる)。50 歳以下の患者には腫瘍床へのブースト照射が特に勧められる。部分的乳房照射は質の高い前向き臨床試験における実施に限るべきである。

<sup>f</sup> 乳房切除術と切除 + 放射線照射による長期生存率は同等なようである。

<sup>g</sup> 切除の完全性はマージンの分析、標本のマンモグラフィ、および適切な場合には

切除後マンモグラフィによって実証する必要がある。

<sup>h</sup> 乳房全切除術または再切除術の時点で浸潤性疾患が判明した患者は、リンパ節病期診断を含めて I 期または II 期疾患として管理する。

<sup>i</sup> 乳房温存治療の特殊な考慮点 (浸潤性-F) を参照。

<sup>j</sup> 複数の前向き試験により、全乳房照射が DCIS 切除後の同側の浸潤性乳癌再発のリスクを低減することが実証されている。一部の患者、特に局所再発のリスクが高まることを進んで許容する患者は、切除のみで治療できる。考慮すべきその他の要因には、患者の年齢、併発疾患、腫瘍マージンおよび腫瘍悪性度がある。

<sup>k</sup> 見かけ上純粋な DCIS の女性には腋窩リンパ節病期診断を勧められない。ただし、見かけ上純粋な DCIS の患者でも、少数は最終的手術の時点で浸潤性癌であることが判明する。したがって、見かけ上純粋な DCIS の患者を乳房切除術や後日のセンチネルリンパ節処置を妨げるような解剖学的位置の切除で治療する予定の場合は、センチネルリンパ節の処置を考慮できる。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## DCIS の術後の治療

## 調査/追跡

## ジュバント療法：

次の患者には 5 年間のタモキシフェン<sup>1</sup>を考慮する：

- 乳房温存治療（乳腺腫瘍摘出術）と放射線療法（カテゴリー1）で治療した患者<sup>m</sup>、特に ER 陽性 DCIS の患者。ER 陰性 DCIS に対するタモキシフェンの効果は明らかでない
- 切除のみで治療した患者

## リスク低減治療：

- リスク低減のためのタモキシフェンの考慮に関するカウンセリング（カテゴリー2B）。[NCCN 乳癌リスク低減ガイドライン](#)も参照

- 5 年間は 6 カ月毎、以後は 1 年毎の区間病歴聴取および身体検査
- 12 カ月毎のマンモグラム
- タモキシフェンで治療する場合は [NCCN 乳癌リスク低減ガイドライン](#)に従ってモニター

<sup>1</sup> 一部のセロトニン再取り込み阻害薬はタモキシフェンの有効代謝物であるエンドキシフェンの形成を低下させる。ただし、シタロプラムとベンラファキシンはタモキシフェンの代謝にほとんど影響しないようである。これらの所見の臨床的影響は不明である。

<sup>m</sup> 現存するデータは、タモキシフェンが乳房温存で治療した同側乳房および ER 陽性原発腫瘍を乳房切除術または乳房温存術で治療した患者の対側乳房のリスクを低減することを示唆している。生存に対する効果は実証されていないため、個別にリスクと利益を考慮することが重要である（NCCN 乳癌リスク低減ガイドラインも参照）。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## DCIS のマージン状態

DCIS の病理学的陰性マージンの定義についてはかなりの異論が存在する。論争の原因は、この疾患の不均一性、過形成状態との識別の困難さ、マージンの位置に関する解剖学的考慮、および DCIS の予後判定因子に関する前向きデータの不足にある。10 mm を超えるマージンが陰性として広く受け入れられている（しかし、これでは過剰な場合があったり、審美的アウトカムが最適以下のものになったりし得る）。1 mm 未満のマージンは不十分とみなされる。1~10 mm の病理学的マージンでは、一般にマージンが広いほど局所再発率が低くなる。ただし、乳房の線維腺境界（胸壁または皮膚）では手術マージンが狭くても（<1 mm）外科的再切除は不要で、関係する乳腺腫瘍摘出部位への比較的高線量のブースト放射線照射が適応となり得る。（カテゴリー2B）

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 臨床病期

## 精密検査

病期 I  
T1、N0、M0  
または  
病期 II A  
T0、N1、M0  
T1、N1、M0  
T2、N0、M0  
または  
病期 II B  
T2、N1、M0  
T3、N0、M0  
または  
T3、N1、M0



- 病歴 & 身体検査
- CBC、血小板
- 肝機能検査
- 胸部画像診断法
- 診断的両側マンモグラム、必要に応じて超音波
- 病理学の検討<sup>a</sup>
- 腫瘍のエストロゲン/プロゲステロン受容体 (ER/PR) 状態および HER2 状態の判定<sup>b</sup>
- 乳房 MRI (選択的)<sup>c</sup>
- 骨スキャン (選択的) (限局性の症状やアルカリホスファターゼの上昇がある場合、または T3、N1、M0 の場合には適応となる) (カテゴリー-2B)
- 腹部 CT または超音波または MRI (病期 II A または II B では選択的、アルカリホスファターゼの上昇、異常な LFT、腹部の症状、腹部の身体検査異常がある場合または T3、N1、M0 の場合には適応となる) (カテゴリー-2B)



[局所領域療法 \(侵潤性-2\)](#)  
を参照

<sup>a</sup> 委員会はすべての侵潤性および非侵潤性乳癌の病理学報告についてアメリカ病理学会プロトコルを承認している。

[http://www.cap.org/apps/docs/cancer\\_protocols/protocols\\_index.html](http://www.cap.org/apps/docs/cancer_protocols/protocols_index.html)

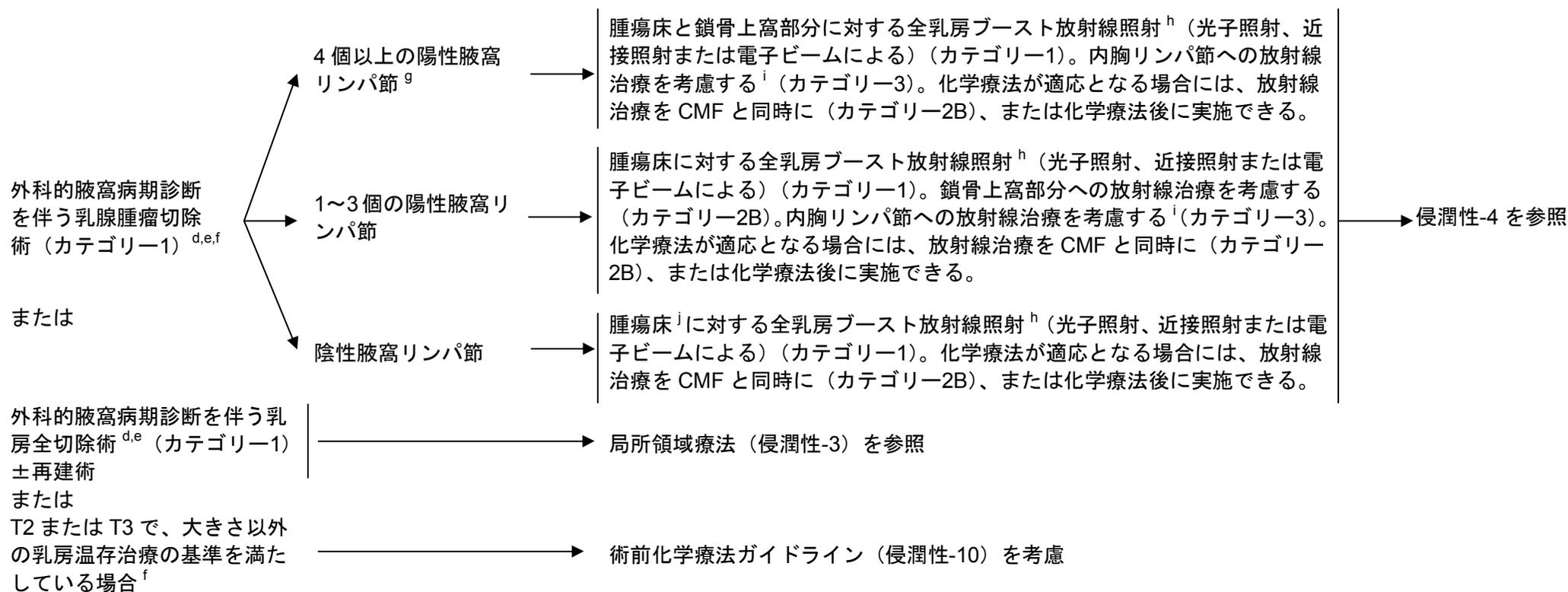
<sup>b</sup> HER2 検査の原則 (侵潤性-A) を参照。

<sup>c</sup> 専用乳房 MRI 検査の原則 (侵潤性-B) を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

臨床病期 I、IIA、もしくは IIB 疾患または T3、N1、M0 の局所領域療法



<sup>d</sup> 外科的腋窩病期診断 (侵潤性-C) を参照。

<sup>e</sup> 腋窩リンパ節病期診断 (侵潤性-D) および浸潤癌のマージン状態 (侵潤性-E) を参照。

<sup>f</sup> 乳房温存治療の特殊な考慮点 (侵潤性-F) を参照。

<sup>g</sup> 骨スキャン、腹部 CT/超音波/MRI、胸部 CT などの付加的病期診断法を考慮できる (カテゴリー2B)。

<sup>h</sup> 腫瘍床に対する全乳房ブースト放射線照射 (光子照射、近接照射または電子ビームによる)。50 歳以下の患者には腫瘍床へのブースト照射が特に勧められる。部分的乳房照射は質の高い前向き臨床試験における実施に限るべきである。

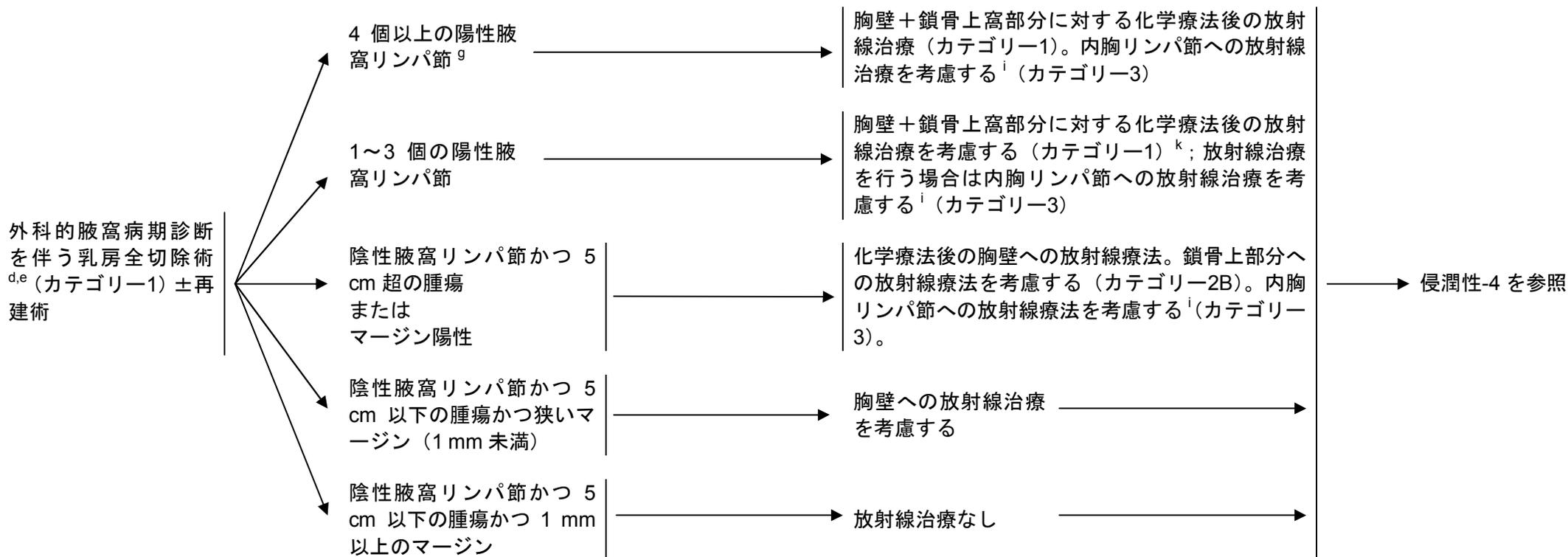
<sup>i</sup> 内胸リンパ節が臨床的または病理学的に陽性であれば放射線治療を実施する。そうでなければ、内胸リンパ節への治療は担当の腫瘍放射線科医の裁量となる。内胸リンパ節に放射線治療を行う場合は必ず CT 治療計画を利用する。

<sup>j</sup> 乳房への放射線照射は、アジュバントホルモン療法を受けていて、エストロゲン受容体陽性で臨床的にリンパ節陰性の T1 腫瘍の 70 歳以上の患者では省略できる (カテゴリー1)。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

臨床病期 I、IIA、もしくはII B 疾患または T3、N1、M0 の局所領域療法



<sup>d</sup> 外科的腋窩病期診断 (侵潤性-C) を参照。

<sup>e</sup> 腋窩リンパ節病期診断 (侵潤性-D) および浸潤癌のマージン状態 (侵潤性-E) を参照。

<sup>g</sup> 骨スキャン、腹部 CT/超音波/MRI、胸部 CT などの付加的病期診断法を考慮できる (カテゴリー2B)。

<sup>i</sup> 内胸リンパ節が臨床的または病理学的に陽性であれば放射線治療を実施する。そうでなければ、内胸リンパ節への治療は担当の腫瘍放射線科医の裁量となる。内胸リンパ節に放射線治療を行う場合は必ず CT 治療計画を利用する。

<sup>k</sup> このサブセットにおける生存に対する効果を示す高度なエビデンスは一貫していない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

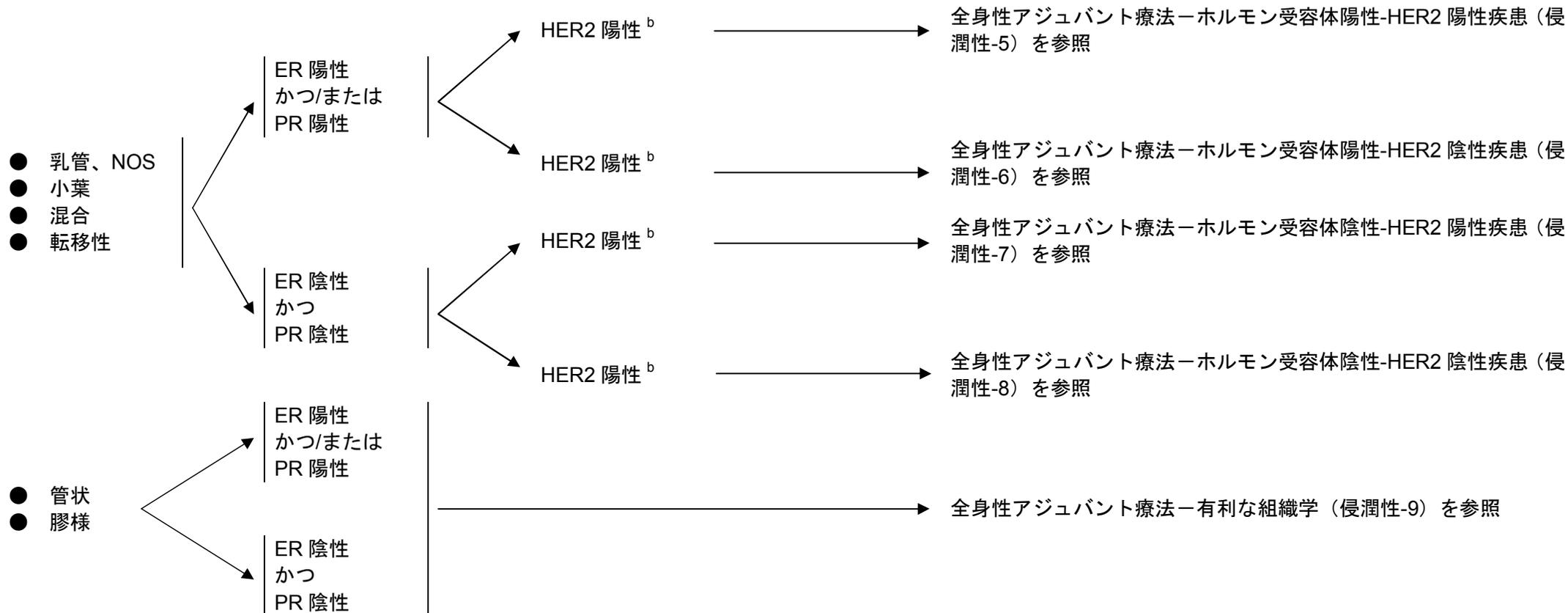
臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

組織学

ホルモン受容体状態

HER2 状態

全身性アジュバント療法

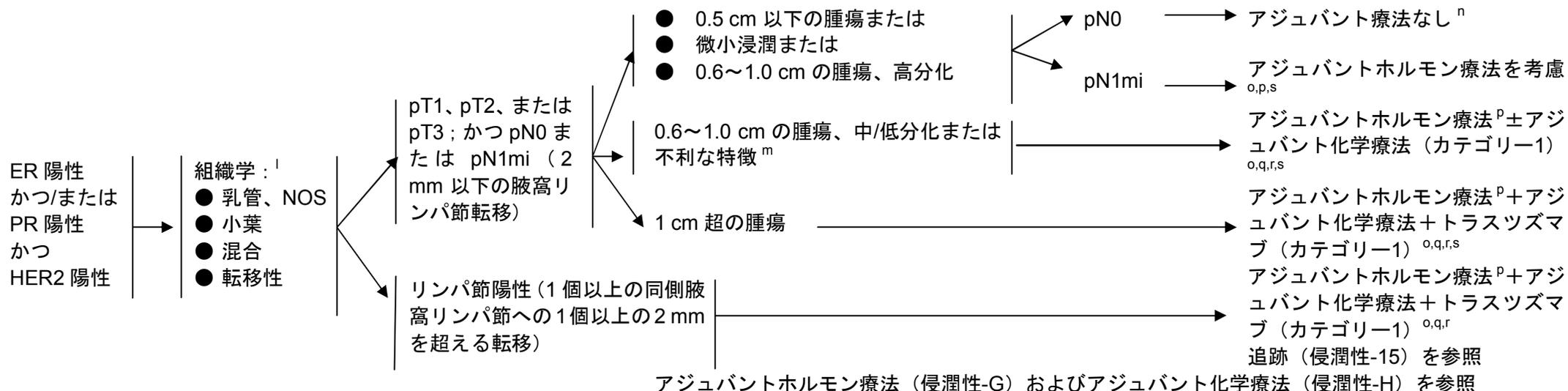


<sup>b</sup> HER2 検査の原則（侵潤性-A）を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

全身性アジュバント療法—ホルモン受容体陽性-HER2 陽性疾患<sup>b</sup>



<sup>b</sup>HER2 検査の原則 (侵潤性-A) を参照。

<sup>l</sup>小葉乳管混合癌と転移癌は乳管成分に基づいて悪性度を判定し、その悪性度に基づいて治療する。転移または混合の成分によって予後が変わることはない。

<sup>m</sup>不利な特徴：血管リンパ浸潤、高度な核悪性度、または高度な組織学的悪性度。

<sup>n</sup>ER 陽性の場合、リスクを低減し、疾患再発の小さなリスクを縮減するためにホルモン療法を考慮する。

<sup>o</sup>ホルモン受容体陽性乳癌の閉経前の女性における手術または放射線照射による卵巣切除の効果の大きさは、CMF 単独で達成されるものと同程度であることが、エビデンスによって裏付けられている。初期のエビデンスは、卵巣抑制 (すなわち LHRH 作動薬または拮抗薬) と卵巣切除の効果が同様であることを示唆している。卵巣切除/抑制とホルモン療法を併用する方が、抑制単独よりも優れているようである。アジュバント化学療法を受けたことのある閉経前の女性における卵巣切除/抑制の効果は明らかではない。

<sup>p</sup>アジュバントホルモン療法 (侵潤性-G) を参照。

<sup>q</sup>アジュバント療法として使用する化学療法とホルモン療法は、化学療法の次にホルモン療法の順で連続的に実施する。化学療法とホルモン療法の効果は相加的である。ただし、化学療法による絶対的効果はおそらく小さくなる。ホルモン療法に化学療法を追加するかどうかは、特に化学療法による効果の増大が小さくなりがちな、予後が有望な患者や 60 歳以上の女性では個別に判断する必要がある。現存するデータは、放射線療法とホルモン療法の連続的または同時使用が許容できるものであることを示唆している。

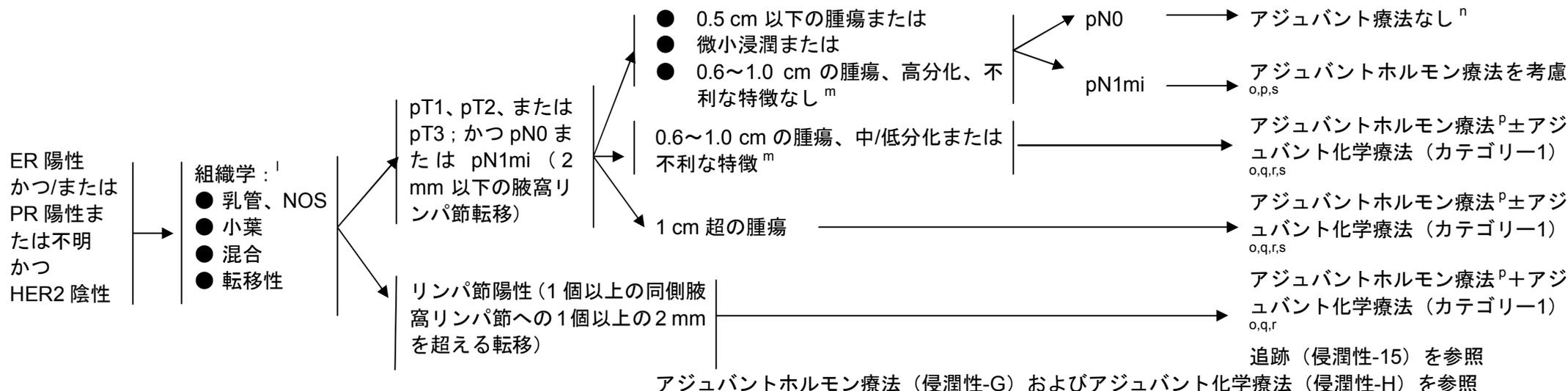
<sup>r</sup>データが不足しているため、70 歳を超える女性に関する化学療法の勧告は行えない。治療は、併発疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

<sup>s</sup>腋窩リンパ節陰性でホルモン受容体陽性の乳癌をタモキシフェンで治療した女性における予後と効果の有無または効果の程度を、21 遺伝子 RT-PCR アッセイ (Oncotype DX) によって予測できることを裏付けるデータはまだ限られている。委員会は、このアッセイまたは同等のアッセイ (MammaPrint など) について特異的な勧告を発表するためにはさらなる研究が必要と考えている。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 全身性アジュバント療法—ホルモン受容体陽性-HER2 陰性疾患<sup>b</sup>



<sup>b</sup>HER2 検査の原則 (侵潤性-A) を参照。

<sup>l</sup>小葉乳管混合癌と転移癌は乳管成分に基づいて悪性度を判定し、その悪性度に基づいて治療する。転移または混合の成分によって予後が変わることはない。

<sup>m</sup>不利な特徴: 血管リンパ浸潤、高度な核悪性度、または高度な組織学的悪性度。

<sup>n</sup>ER 陽性の場合、リスクを低減し、疾患再発の小さなリスクを縮減するためにホルモン療法を考慮する。

<sup>o</sup>ホルモン受容体陽性乳癌の閉経前の女性における手術または放射線照射による卵巣切除の効果の大きさは、CMF 単独で達成されるものと同程度であることが、エビデンスによって裏付けられている。初期のエビデンスは、卵巣抑制 (すなわち LHRH 作動薬または拮抗薬) と卵巣切除の効果が同様であることを示唆している。卵巣切除/抑制とホルモン療法を併用する方が、抑制単独よりも優れているようである。アジュバント化学療法を受けたことのある閉経前の女性における卵巣切除/抑制の効果は明らかではない。

<sup>p</sup>アジュバントホルモン療法 (侵潤性-G) を参照。

<sup>q</sup>アジュバント療法として使用する化学療法とホルモン療法は、化学療法の次にホルモン療法の順で連続的に実施する。化学療法とホルモン療法の効果は相加的である。ただし、化学療法による絶対的効果はおそらく小さくなる。ホルモン療法に化学療法を追加するかどうかは、特に化学療法による効果の増大が小さくなりがちな、予後が有望な患者や 60 歳以上の女性では個別に判断する必要がある。現存するデータは、放射線療法とホルモン療法の連続的または同時使用が許容できるものであることを示唆している。

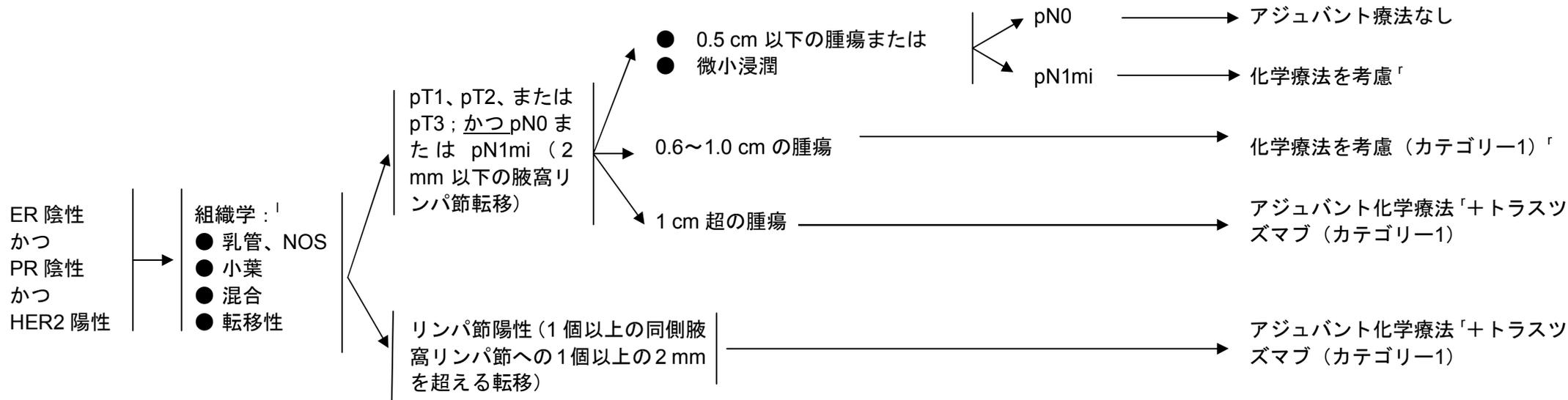
<sup>r</sup>データが不足しているため、70 歳を超える女性に関する化学療法の勧告は行えない。治療は、併発疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

<sup>s</sup>腋窩リンパ節陰性でホルモン受容体陽性の乳癌をタモキシフェンで治療した女性における予後と効果の有無または効果の程度を、21 遺伝子 RT-PCR アッセイ (Oncotype DX) によって予測できることを裏付けるデータはまだ限られている。委員会は、このアッセイまたは同等のアッセイ (MammaPrint など) について特異的な勧告を発表するためにはさらなる研究が必要と考えている。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

全身性アジュバント療法—ホルモン受容体陰性-HER2 陽性疾患<sup>b</sup>



追跡 (侵潤性-15) を参照  
アジュバントホルモン療法 (侵潤性-G) およびアジュバント化学療法 (侵潤性-H) を参照

<sup>b</sup>HER2 検査の原則 (侵潤性-A) を参照。

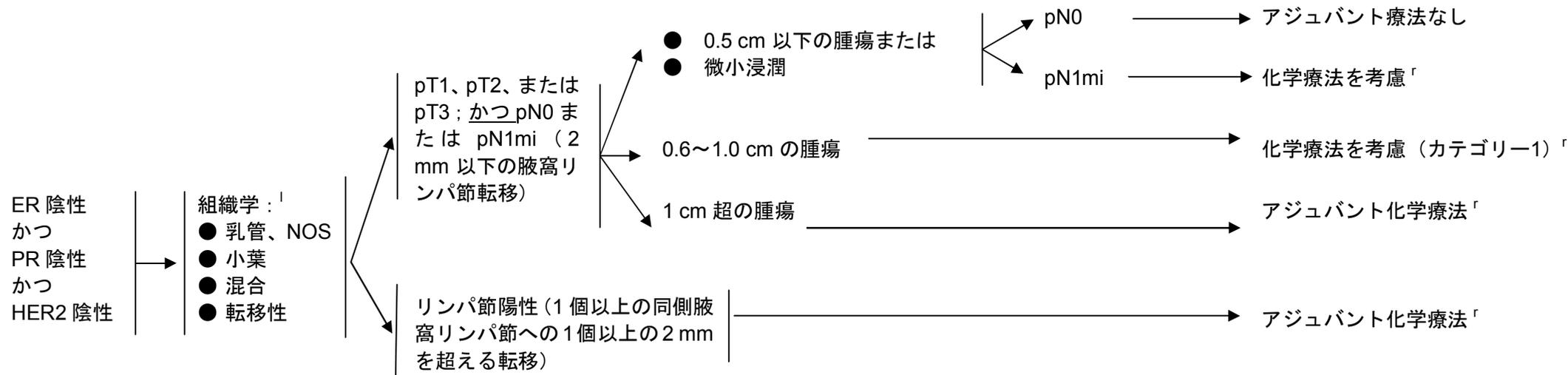
<sup>1</sup>小葉乳管混合癌と転移癌は乳管成分に基づいて悪性度を判定し、その悪性度に基づいて治療する。転移または混合の成分によって予後が変わることはない。

<sup>1</sup>データが不足しているため、70 歳を超える女性に関する化学療法の勧告は行えない。治療は、併発疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

全身性アジュバント療法—ホルモン受容体陰性-HER2 陰性疾患<sup>b</sup>



追跡 (侵潤性-15) を参照  
アジュバントホルモン療法 (侵潤性-G) およびアジュバント化学療法 (侵潤性-H) を参照

<sup>b</sup>HER2 検査の原則 (侵潤性-A) を参照。

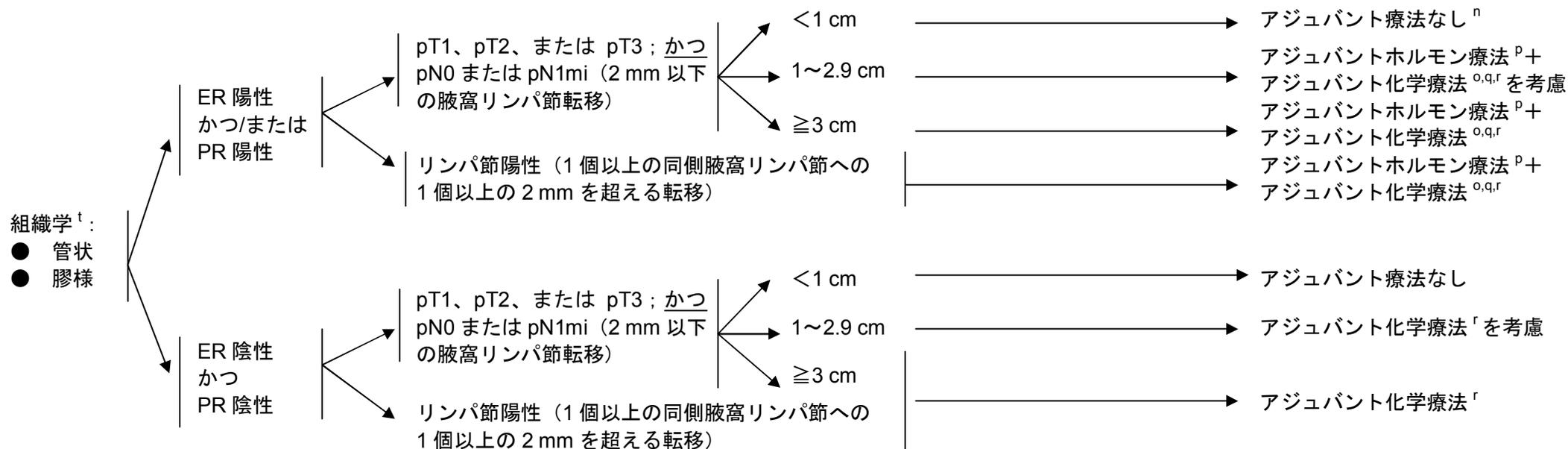
<sup>1</sup>小葉乳管混合癌と転移癌は乳管成分に基づいて悪性度を判定し、その悪性度に基づいて治療する。転移または混合の成分によって予後が変わることはない。

<sup>1</sup>データが不足しているため、70 歳を超える女性に関する化学療法の勧告は行えない。治療は、併発疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

全身性アジュバント療法—有利な組織学



[アジュバントホルモン療法 \(侵潤性-G\) および  
アジュバント化学療法 \(侵潤性-H\) を参照](#)

<sup>n</sup>ER 陽性の場合、リスクを低減し、疾患再発の小さなリスクを縮減するためにホルモン療法を考慮する。

<sup>o</sup>ホルモン受容体陽性乳癌の閉経前の女性における手術または放射線照射による卵巣切除の効果の大きさは、CMF 単独で達成されるものと同程度であることが、エビデンスによって裏付けられている。初期のエビデンスは、卵巣抑制 (すなわち LHRH 作動薬または拮抗薬) と卵巣切除の効果と同様であることを示唆している。卵巣切除/抑制とホルモン療法を併用する方が、抑制単独よりも優れているようである。アジュバント化学療法を受けたことのある閉経前の女性における卵巣切除/抑制の効果は明らかではない。

<sup>p</sup>アジュバントホルモン療法 (侵潤性-G) を参照。

<sup>q</sup>アジュバント療法として使用する化学療法とホルモン療法は、化学療法の次にホルモン療法の順で連続的に実施する。化学療法とホルモン療法の効果は相加的である。ただし、化学療法による絶対的效果はおそらく小さくなる。ホルモン療法に化学療法を追加するかどうかは、特に化学療法による効果の増大が小さくなりがちで、予後が有望な患者や 60 歳以上の女性では個別に判断する必要がある。現存するデータは、放射線療法とホルモン療法の連続的または同時使用が許容できるものであることを示唆している。

<sup>r</sup>データが不足しているため、70 歳を超える女性に関する化学療法の勧告は行えない。治療は、併発疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

<sup>t</sup>髄様癌に関する段落 (原稿-21) を参照。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 術前化学療法ガイドライン

## 臨床病期

## 精密検査

病期ⅡA  
T2、N0、M0

病期ⅡB  
T2、N1、M0  
T3、N0、M0

病期ⅢA  
T3、N1、M0  
および  
腫瘍の大きさを除く乳房温存手術の基準を満たしている

- 病歴 & 身体検査
- CBC、血小板
- 肝機能検査
- 胸部画像診断法
- 診断的両側マンモグラム、必要に応じて超音波
- 病理学の検討
- 腫瘍の ER/PR 状態および HER2 状態の判定<sup>b</sup>
- 乳房 MRI (選択的)<sup>c</sup>
- 骨スキャン (選択的) (限局性の症状やアルカリホスファターゼの上昇がある場合、または T3、N1、M0 の場合には適応となる) (カテゴリー2B)
- 腹部 CT または超音波または MRI (病期ⅡA またはⅡB では選択的、アルカリホスファターゼの上昇、異常な LFT、腹部の症状、腹部の身体検査異常がある場合または T3、N1、M0 の場合には適応となる) (カテゴリー2B)

→ [一次治療 \(侵潤性-11\) を参照](#)

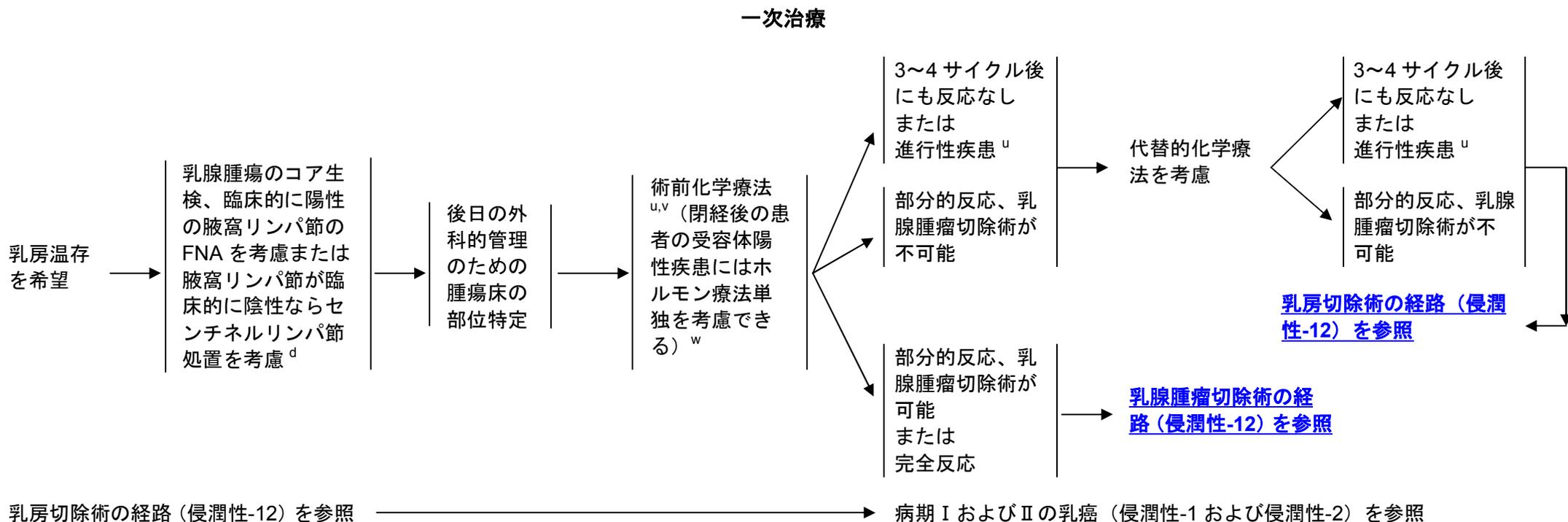
<sup>b</sup>HER2 検査の原則 (侵襲性-A) を参照。

<sup>c</sup>専用乳房 MRI 検査の原則 (侵潤性-B) を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

術前化学療法ガイドライン



<sup>d</sup> 外科的腋窩病期診断(侵潤性-C)を参照。

<sup>u</sup> 術前治療としてはいくつかの併用および単剤化学療法が有効である。一般に、アジュバント療法(侵潤性-Hを参照)として推奨されている化学療法は術前治療としても考慮できる。ホルモン療法で治療する場合、閉経後の女性にはアロマターゼ阻害薬が望ましい。

<sup>v</sup> HER2陽性腫瘍の患者ではトラスツズマブを取り入れた術前化学療法を考慮する(侵潤性-Hを参照)。

<sup>w</sup> 閉経の定義(侵潤性-I)を参照。

注意: 特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験: NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

術前化学療法ガイドライン

局所療法

乳房切除術および外科的腋窩病期診断<sup>x</sup>±再建術。センチネルリンパ節生検を化学療法前に実施して陰性所見が得られた場合は、腋窩リンパ節郭清を省略できる

付加的化学療法を考慮

アジュバント療法

- 乳房切除術後のアジュバント放射線療法は侵潤性-3 のとおり化学療法前の腫瘍の特徴に基づいて行う<sup>y</sup> および
  - ER 陽性ならホルモン療法（カテゴリー1）<sup>p,q</sup>
- アジュバントホルモン療法（侵潤性-G）を参照

外科的腋窩病期診断<sup>x</sup>を伴う乳腺腫瘍切除術。センチネルリンパ節生検を化学療法前に実施して陰性所見が得られた場合は、腋窩リンパ節郭清を省略できる

付加的化学療法を考慮

- 乳腺腫瘍切除術後のアジュバント放射線療法は侵潤性-2 のとおり化学療法前の腫瘍の特徴に基づいて行う<sup>y</sup> および
  - ER 陽性ならホルモン療法（カテゴリー1）<sup>p,q</sup>
- アジュバントホルモン療法（侵潤性-G）を参照

調査/追跡（侵潤性-15）を参照

<sup>p</sup> アジュバントホルモン療法（侵潤性-G）を参照。

<sup>q</sup> アジュバント療法として使用する化学療法とホルモン療法は、化学療法の次にホルモン療法の順で連続的に実施する。化学療法とホルモン療法の効果は相加的である。ただし、化学療法による絶対的效果はおそらく小さくなる。ホルモン療法に化学療法を追加するかどうかは、特に化学療法による効果の増大が小さくなりがちで、予後が有望な患者や60歳以上の女性では個別に判断する必要がある。現存するデータは、放射線療法とホルモン療法の連続的または同時使用が許容できるものであることを示唆している。

<sup>x</sup> 腋窩病期診断にはセンチネルリンパ節生検（カテゴリー3）またはレベル I/II 郭清を含めることができる。

<sup>y</sup> 腫瘍床に対する全乳房ブースト放射線照射（光子照射、近接照射または電子ビームによる）。50歳以下の患者には腫瘍床へのブースト照射が特に勧められる。内胸リンパ節が臨床的または病理学的に陽性であれば放射線治療を実施する。そうでなければ、内胸リンパ節への治療は担当の腫瘍放射線科医の裁量となる。内胸リンパ節領域に放射線治療を行う場合は必ずCT治療計画を利用する。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

局所進行性の侵潤性乳癌

臨床病期

病期ⅢA  
T0、N2、M0  
T1、N2、M0  
T2、N2、M0  
T3、N2、M0  
(T3、N1、M0 疾患の病期ⅢA の患者は  
侵潤性-1 を参照)

病期ⅢB  
T4、N0、M0  
T4、N1、M0  
T4、N2、M0

病期ⅢC  
すべての T、N3、M0

病期Ⅳ  
すべての T、すべての N、M1 → 病期Ⅳ疾患の初期精密検査（侵潤性-15）を参照

精密検査

- 病歴 & 身体検査
- CBC、血小板
- 肝機能検査
- 胸部画像診断法
- 病理学の検討<sup>a</sup>
- 腫瘍の ER/PR 受容体状態および HER2 状態の化学療法前の判定<sup>b</sup>
- 診断的両側マンモグラム、必要に応じて超音波
- 骨スキャン（カテゴリー-2B）
- 腹部 CT または超音波または MRI（カテゴリー-2B）
- 乳房 MRI（選択的）<sup>c</sup>

→ 術前化学療法および局所領域療法（侵潤性-14）を参照

<sup>b</sup>HER2 検査の原則（侵潤性-A）を参照。

<sup>c</sup>専用乳房 MRI 検査の原則（侵潤性-B）を参照。

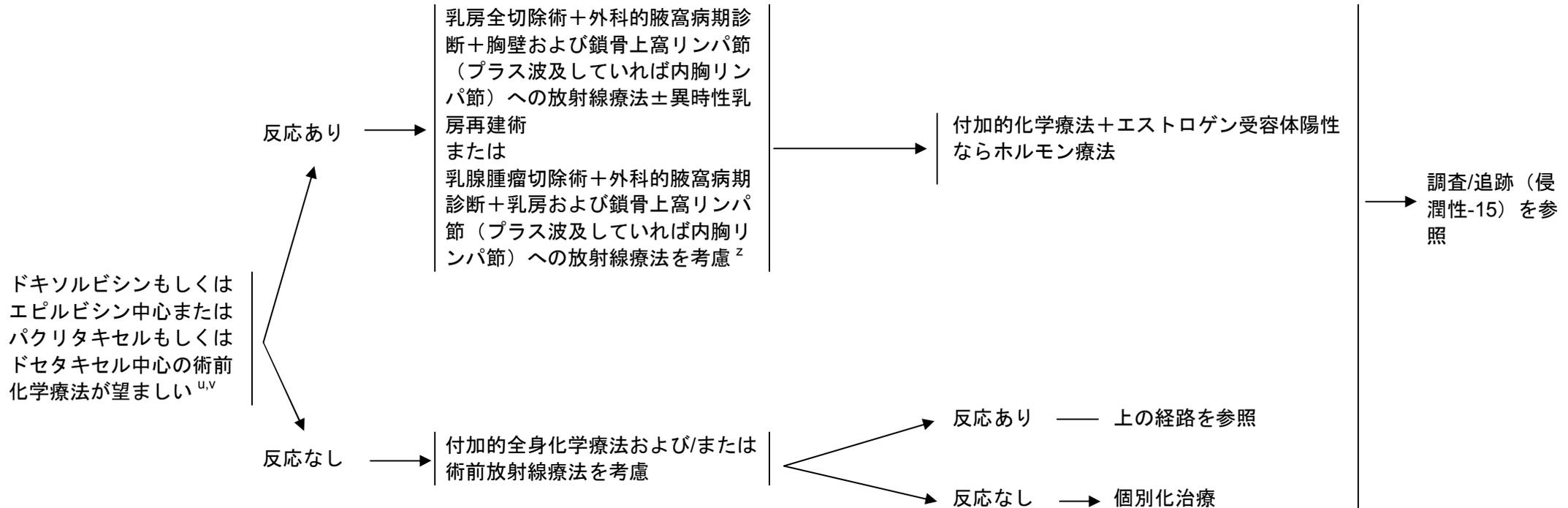
注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

局所進行性の侵潤性乳癌に対する術前化学療法

局所領域療法

アジュバント療法



<sup>u</sup> 術前治療としてはいくつかの併用および単剤化学療法が有効である。一般に、アジュバント療法（侵潤性-H を参照）として推奨されている化学療法は術前治療としても考慮できる。ホルモン療法で治療する場合、閉経後の女性にはアロマターゼ阻害薬が望ましい。

<sup>v</sup> HER2 陽性腫瘍の患者ではトラスツズマブを取り入れた術前化学療法を考慮する（侵潤性-H を参照）。

<sup>z</sup> 炎症性乳癌の管理における乳房温存手術に関するデータは存在しない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 調査/追跡

再発の精密検査  
または  
病期IV疾患の初期精密検査

- 5年間は4~6カ月毎、以後は12カ月毎に区間病歴聴取および身体検査
- 12カ月毎（および乳房を温存している場合は放射線療法から6~12カ月後）にマンモグラム（カテゴリー-2B）
- タモキシフェン投与中の女性：子宮があるなら12カ月毎に婦人科検診
- アロマターゼ阻害薬投与中の女性または治療に続発して卵巣不全を起こした女性は骨の健康状態をモニタリング
- アジュバントホルモン療法の遵守を評価および促進

- 病歴 & 身体検査
- CBC、血小板
- 肝機能検査
- 胸部画像診断法
- 骨スキャン
- 症状のある骨および骨スキャンで異常が見られたおよび体重支持長骨
- 腹部CTまたはMRIを考慮
- 可能なら初回の再発を生検で実証
- 不明、当初陰性または非過剰発現の場合は腫瘍のER/PRおよびHER2状態の判定を考慮<sup>b</sup>
- PETスキャン（選択的）（カテゴリー-2B）

局所疾患のみ

全身性疾患<sup>aa,bb</sup>

→ [再発/病期IV疾患の治療（侵襲性-16）を参照](#)

<sup>b</sup>HER2検査の原則（侵襲性-A）を参照。

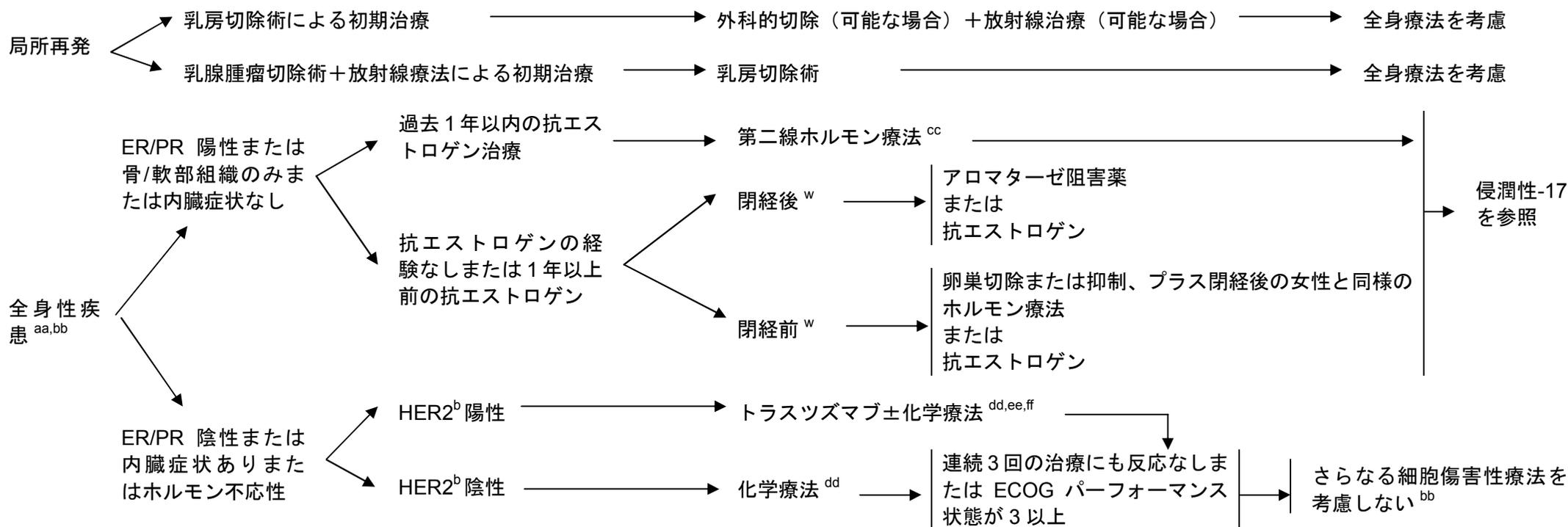
<sup>aa</sup>骨転移が存在し、余命が3カ月以上、クレアチニンが3.0 mg/dL未満であれば、化学療法またはホルモン療法に加えてパミドロネートまたはゾレドロン酸（500 mgのクエン酸カルシウムおよび400 IUのビタミンD補給とともに）を投与する（カテゴリー-1）。

<sup>bb</sup>NCCN緩和ケアガイドラインを参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

再発/病期IV疾患の治療

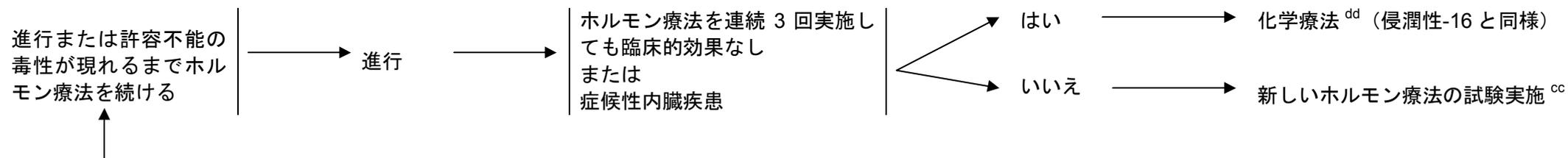


再発の治療  
限局性臨床状態に適応となる手術、放射線療法±温熱療法（温熱療法についてはカテゴリー-3）、または領域化学療法（たとえばクモ膜下メトトレキサート）：  
1. 脳転移 8. 切迫した病的骨折  
2. 軟膜疾患 9. 病的骨折  
3. 脈絡膜転移 10. 脊髄圧迫  
4. 胸水 11. 限局性の有痛性骨または軟部組織疾患  
5. 心外膜液 12. 胸壁疾患  
6. 胆道閉塞  
7. 尿管閉塞

b HER2 検査の原則（侵潤性-A）を参照。  
w 閉経の定義（侵潤性-I）を参照。  
aa 骨転移が存在し、余命が3カ月以上、クレアチニンが3.0 mg/dL 未満であれば、化学療法またはホルモン療法に加えてパミドロネートまたはゾレドロン酸（500 mg のクエン酸カルシウムおよび 400 IU のビタミン D 補給とともに）を投与する（カテゴリー-1）。  
bb NCCN 緩和ケアガイドラインを参照。  
cc 後続ホルモン療法（侵潤性-J）を参照。  
dd 再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法（侵潤性-K）を参照。  
ee 転移性乳癌にトラスツズマブを含む第一線化学療法を実施しても進行が見られた場合にトラスツズマブを継続投与する価値は不明である。疾患を長期管理できている患者におけるトラスツズマブの最適投与期間も不明である。  
ff トラスツズマブをアントラサイクリンと併用すると有意な心毒性が生じる。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。  
臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

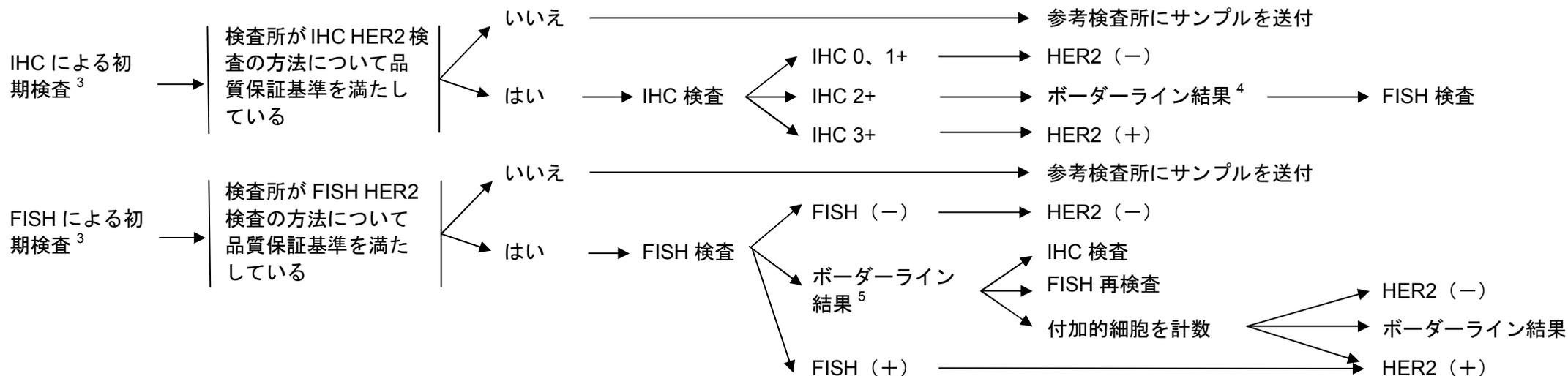
## 再発/病期IV疾患のホルモン療法に対する追跡治療

<sup>cc</sup> 後続ホルモン療法 (侵潤性-J) を参照。<sup>dd</sup> 再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法 (侵潤性-K) を参照。<sup>gg</sup> 第一線ホルモン療法に反応せず、疾患が無痛性の患者、および化学療法に反応した後で化学療法の中止を決定した患者では、さらなるホルモン療法を考慮できる。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## HER2 検査の原則<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>Carlson RW, Moench SJ, Hammond, MEH, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN task force report and recommendations. JNCCN 4:S-1-S-24, 2006.も参照。

<sup>2</sup>HER2 検査は、この種の検査の実施を認可されている検査所においてのみ実施しなければならない。継続的な技能検定と HER2 アッセイの方法と結果に関する完全な報告が必要である。検査所はこれらの品質保証基準を満たしていることがすでに実証されている検査しか実施できない。他の HER2 検査はすべて、認定参考検査所に送らなければならない。

<sup>3</sup>HER2 腫瘍状態の初期評価には、免疫組織化学 (IHC) アッセイまたは蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) アッセイのいずれかを使用できる。FDA に承認されているかどうかにかかわらず、すべての HER2 アッセイにはバリデーションが必要である。HER2 検査のバリデーションは、ある検査所で実施した検査法を、同一検査所で実施したバリデーション済み HER2 検査、別の検査所で実施したバリデーション済み HER2 検査、あるいはバリデーション済みの参考検査所の結果のいずれかと比較した場合に 95%以上の一致率が得られること、と定義される。バリデーション試験にはボーダーラインサンプルを含めてはならない。確認試験が必要な場合の「ゴールドスタンダード」としては、バリデーション済みの FDA に承認された FISH アッセイが勧められる。上記のアルゴリズムは、すべてのバリデーション済み HER2 アッセイが、直接検査により、あるいはバリデーション実施検査所が達成した補完検査間の一致率との関連により、補完型の HER2 検査と 95%以上の一致率を示すことが明らかにされているという仮定に基づいている。

<sup>4</sup>ボーダーライン IHC サンプル (たとえば IHC 2+) は、50~100 サンプル (半数以上が HER2 陽性腫瘍) について IHC 0, 1+結果と FISH 非増幅結果の間、および IHC 3+結果と FISH 増幅結果の間で 95%以上の一致率を示したバリデーション済み補完 (FISH など) 方法による反射検査を受ける。

<sup>5</sup>ボーダーライン IHC サンプル (たとえば平均 HER2 遺伝子/染色体 17 比が 1.8~2.2 または平均 HER2 遺伝子複写数が 4 超から 6 未満) には、付加的細胞の計数、FISH による再検査、または上記のとおり FISH との一致率が 95%以上のバリデーション済み IHC 法による反射検査を実施しなければならない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 専用乳房 MRI 検査の原則

## 人員、施設、機器

- 乳房 MRI 検査は専門乳房画像診断チームが総合治療チームと協力し合って実施・解釈すべきである。
- 乳房 MRI 検査には専用の乳房コイルと、画像を解釈するための最適な手順のタイミングやその他の技術的詳細に精通した乳房画像診断を専門とする放射線科医が必要である。画像診断センターは、MRI ガイド下針サンプル採取および/または MRI で検出した所見のワイヤー位置確認を実施できなければならない。

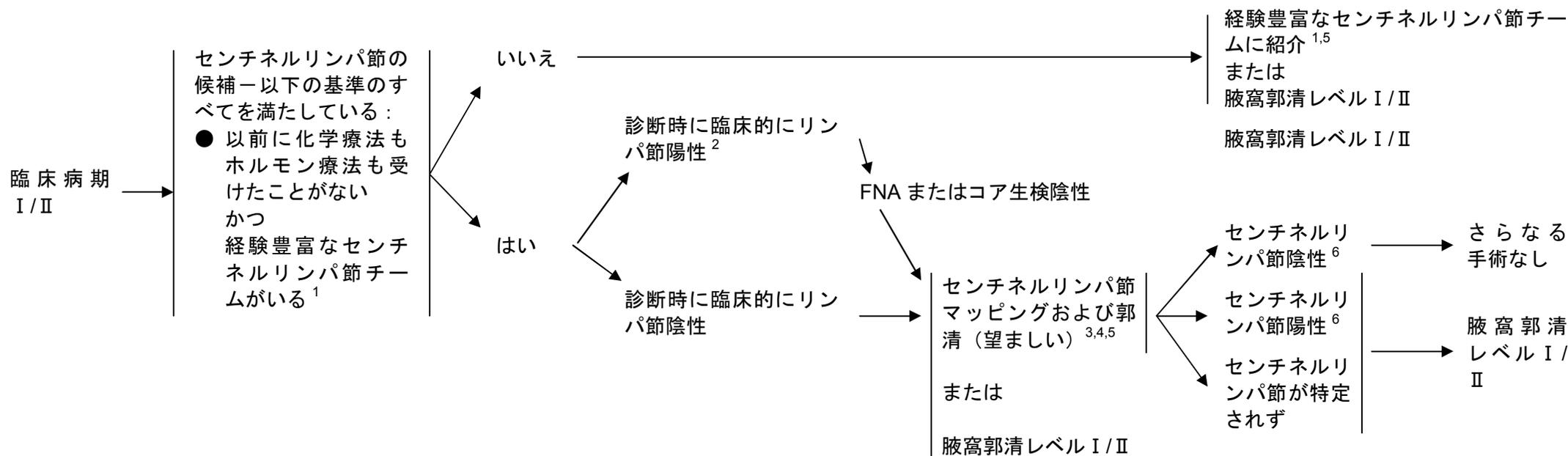
## 臨床適応症および臨床適用

- 乳房 MRI 検査は他の乳房画像診断法の補助となるものであり、マンモグラフィと超音波による標準的な乳房画像診断の代わりとして用いるべきではない。
- 生検で腋窩に腺癌が存在することが証明されていて、臨床乳房検査が正常、マンモグラムが陰性 (TxN1~3) の患者では、乳房の原発癌を確認する目的で乳房 MRI が適応となる。
- 生検で乳癌が証明されているが、乳腺組織が稠密で疾患範囲の評価を行えない患者では乳房 MRI を考慮できる。
- 乳房 MRI は、癌の範囲の確定、マンモグラフィで乳腺組織が稠密な女性における多中心性癌の有無の確認、および局所進行性乳癌の女性における疾患範囲の確定に有用である。乳房手術の範囲に関する決定 (たとえば乳房温存治療か乳房切除術か) は MRI のみに基づいて下してはならず、乳房 MRI で特定された問題領域の組織サンプリングを追加して実施する必要がある。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

外科的腋窩病期診断—病期 I、II A、II B



<sup>1</sup> センチネルリンパ節チームは、乳癌のセンチネルリンパ節生検の経験が実証されていなければならない。チームには外科医、放射線科医、核医学医、病理学者が含まれ、治療の決定にセンチネルリンパ節を利用することについて腫瘍内科医および腫瘍放射線科医との事前の話し合いが必要である。

<sup>2</sup> 患者に腋窩リンパ節郭清が必要かどうかを判定するには、超音波ガイド下 FNA または コア生検により臨床的に陽性のリンパ節の悪性疾患を病理学的に確認することを考慮する。

<sup>3</sup> すべての症例で腋窩センチネルリンパ節生検を実施する。内胸リンパ節への排液が確認された場合は選択的に内胸センチネルリンパ節生検を実施する (カテゴリー3)。

<sup>4</sup> センチネルリンパ節マッピングの注射は、腫瘍周囲、乳輪下、または皮下に行う。ただし、内胸リンパ節に届くのは腫瘍周囲注射のみである。

<sup>5</sup> ランダム化臨床試験の結果は、レベル I/II の腋窩郭清よりもセンチネルリンパ節のマッピングと郭清の方が罹患のリスクが低いことを示している。

<sup>6</sup> ヘマトキシリン-エオジン (H&E) 染色を施した複数レベルのリンパ節切片で確定したセンチネルリンパ節への波及。H&E でどちらとも言えない症例にはサイトケラチン免疫組織化学 (IHC) を使用できる。リンパ節への波及を確定するためにルーチンにサイトケラチン IHC を実施することについては異論がある (カテゴリー3)。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

[局所領域療法  
\(侵襲性-2\)  
に戻る](#)

## 腋窩リンパ節病期診断

腋窩リンパ節郭清を実施した方が生存率が高まることを実証した確定的データは存在しないため、特に好ましい腫瘍の患者、アジュバント全身療法を選択しても影響されないと思われる患者、高齢者、あるいは深刻な併発疾患がある患者では、腋窩リンパ節郭清の実施は選択的とみなすことができる。腋窩郭清をレベルⅢのリンパ節に拡大するのは、レベルⅡのリンパ節で肉眼的疾患が明白な場合に限るべきである。

経験豊富なセンチネルリンパ節チームがいて、患者がセンチネルリンパ節生検の候補として適切と思われる場合は、腋窩リンパ節病期診断よりもセンチネルリンパ節生検の方が望ましい方法となる（侵潤性-Cを参照）。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 浸潤癌のマージン状態

乳房温存治療の実施は、病理学的に陰性のマージンを切除できることを前提とする。マージンが陽性の場合には、さらなる手術によって陰性マージンが達成されるよう再切除を行うか、乳房切除術を実施する。再切除が技術的に可能で、乳房温存治療を維持できるなら、最初の切除標本の方向性を目安にして問題のマージンを切除するか、元の切除腔の全体を再切除すれば良い。複数のマージンが陽性のままの場合、最適な局所管理を得るためにはおそらく乳房切除術が必要である。

陽性部分が顕微鏡的に焦点性のマージンで、広範な乳管内成分が存在しない特定の症例は、乳房温存治療で治療するのも妥当である<sup>1</sup>。このような患者では、腫瘍床に対する比較的高線量のブースト放射線照射を考慮する。

乳房温存手術で得られた手術標本のすべてについてマージン評価を実施する。最適なマージン評価の要件は以下のとおりである。

- 手術標本の方向性
- 肉眼的および顕微鏡的マージン状態の記述
- 最も狭いマージンと関連づけた腫瘍の距離、方向性、およびタイプ（浸潤性または DCIS）

<sup>1</sup> 広範な乳管内成分とは、腫瘍の容積の 25%以上が DCIS であり、DCIS が浸潤性癌を越えて周囲の正常な乳腺実質内部に拡大している浸潤乳管癌と定義される。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 放射線療法を要する乳房温存治療の特殊な考慮点

放射線療法を要する乳房温存治療の禁忌は以下のとおりである。

絶対的：

- 乳房または胸壁に対する以前の放射線療法
- 妊娠中の放射線療法
- び漫性の疑いのある、または悪性の様相を呈している微小石灰化
- 1回の切開によって陰性マージンの達成と満足できる審美的結果を両立する局所切除を行えない広範な疾患
- 病理学的に陽性のマージン<sup>1</sup>

相対的：

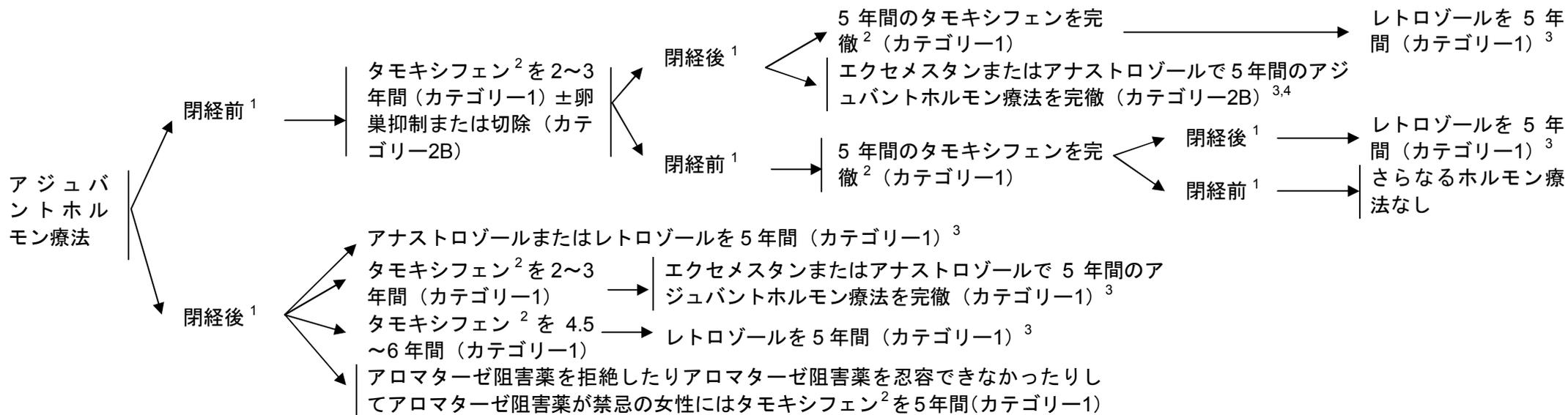
- 皮膚に波及した活動性の結合組織疾患（特に強皮症や狼瘡）
- 5 cm 超の腫瘍（カテゴリー2B）
- 焦点性に陽性のマージン<sup>1</sup>
- BRCA 1/2 突然変異が判明している 35 歳以下の女性または閉経前の女性：
  - 乳房温存治療では同側乳房の再発または対側の乳癌のリスクが増大する
  - リスク低減のための予防的両側乳房切除術を考慮できる  
(NCCN 乳癌リスク低減ガイドラインを参照)

<sup>1</sup> 浸潤癌のマージン状態（侵潤性-E）を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## アジュバントホルモン療法



<sup>1</sup>閉経の定義（侵潤性-I）を参照。

<sup>2</sup>一部のセロトニン再取り込み阻害薬はタモキシフェンの有効代謝物であるエンドキシフェンの形成を低下させる。ただし、シタロプラムとベンラファキシンはタモキシフェンの代謝にほとんど影響しないようである。これらの所見の臨床的影響は不明である。

<sup>3</sup>委員会は、3種の選択的アロマトラーゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾール、エクセメスタン）が同様の抗腫瘍効果と同様の毒性プロファイルを持つと考えている。ここで指定しているアロマトラーゼ阻害薬は、臨床状況に非常によく似ている臨床試験で用いられたものである。アジュバント療法におけるアロマトラーゼ阻害薬の最適な投与期間は明らかではない。

<sup>4</sup>この特異的的患者サブセットは、アジュバントタモキシフェンと連続的に投与したアロマトラーゼ阻害薬の試験に含まれていなかった。タモキシフェン療法中に閉経を迎えたと思われる一部の女性では、タモキシフェンを中止し、アロマトラーゼ阻害薬を開始すると卵巣機能が回復する。したがって、このような臨床状況では血漿エストロジオールおよびFSH濃度を連続的にモニターすることが勧められる。卵巣機能が回復すれば、アロマトラーゼ阻害薬を中止し、タモキシフェンを再開する。閉経の定義（侵潤性-I）を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

アジュバント化学療法<sup>1,2,3,4,5</sup>

## 非トラスツズマブ含有療法（すべてカテゴリー1）

- FAC/CAF（フルオロウラシル/ドキシソルビシン/シクロホスファミド）または FEC/CEF（シクロホスファミド/エピルビシン/フルオロウラシル）
- AC（ドキシソルビシン/シクロホスファミド）± 逐次パクリタキセル<sup>6</sup>
- EC（エピルビシン/シクロホスファミド）
- TAC（ドセタキセル/ドキシソルビシン/シクロホスファミド）とフィルグラスチム支持<sup>6</sup>
- A→CMF<sup>7</sup>（ドキシソルビシンの次にシクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル）
- E→CMF（エピルビシンの次にシクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル）
- CMF（シクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル）
- AC×4（ドキシソルビシン/シクロホスファミド）+ 逐次パクリタキセル×4、2 週間隔療法とフィルグラスチム支持<sup>8</sup>
- A→T→C（ドキシソルビシンの次にパクリタキセル、その次にシクロホスファミド）2 週間隔療法の治療とフィルグラスチム支持<sup>8</sup>
- FEC→T（フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミドの次にドセタキセル）

次ページ、侵襲性-H（2/5）の代表的アジュバント化学療法を参照

## トラスツズマブ含有療法（すべてカテゴリー1）

## 望ましいアジュバント療法：

- AC→T+同時トラスツズマブ  
（ドキシソルビシン/シクロホスファミドの次にパクリタキセル プラス トラスツズマブ）

## その他のアジュバント療法：

- ドセタキセル+トラスツズマブ→FEC
- TCH（ドセタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブ）
- 化学療法の上に逐次トラスツズマブ<sup>9</sup>
- AC→ドセタキセル+トラスツズマブ

## ネオアジュバント：

- T+トラスツズマブ→CEF+トラスツズマブ  
（パクリタキセル プラス トラスツズマブの上にシクロホスファミド/エピルビシン/フルオロウラシル プラス トラスツズマブ）

<sup>1</sup>HER2 陽性腫瘍の患者では、アントラサイクリン中心の化学療法の方がアントラサイクリン以外を中心とした治療法よりも優れていることが、後向きエビデンスによって示唆されている。

<sup>2</sup>HER2 陽性および腋窩リンパ節陽性の乳癌患者では、トラスツズマブをアジュバント療法に取り入れるべきである（カテゴリー1）。トラスツズマブは 1 cm 以上のリンパ節陰性腫瘍で HER2 陽性の患者にも考慮する。トラスツズマブは、AC の一部としてパクリタキセルと同時に投与し始めてパクリタキセル療法に続けるか、あるいは化学療法完了後に投与できる。心毒性が生じるため、トラスツズマブをアントラサイクリンと同時に投与してはならない。トラスツズマブは、心臓をモニターしながら 1 週間隔または 3 週間隔のスケジュールで 1 年間投与する（トラスツズマブを 9 週間投与するドセタキセル+トラスツズマブ→FEC の治療法は除く）。

<sup>3</sup>CMF は放射線療法と同時に投与しても良いし、あるいは CMF を先に投与しても良い。他の化学療法はすべて、放射線療法の前に投与する必要がある。

<sup>4</sup>アジュバント療法として使用する化学療法とタモキシフェンは、化学療法の上にタモキシフェンの順で連続的に実施する。

<sup>5</sup>リンパ節陽性患者では、アントラサイクリン含有化学療法の方が望ましい。

<sup>6</sup>アントラサイクリン中心の化学療法にタキサンを追加するとアウトカムが向上することが、ランダム化臨床試験によって実証されている。

<sup>7</sup>A→CMF を支持するデータは、陽性リンパ節が 4 個以上の患者に限られている。

<sup>8</sup>追跡期間中央値が 36 カ月の 1 つのランダム化臨床試験では、AC×4、逐次パクリタキセル×4 または A×4 続いて T×4、続いて C×4 の 2 週間隔療法の方が、同じ内容の 3 週間隔療法よりも無病および全体的生存率が優れていることが実証された。

<sup>9</sup>特異的治療法については、Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-72. を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 乳癌に対する代表的アジュバント化学療法\*

## 非トラスツズマブ含有併用療法

FAC 化学療法<sup>1,2</sup>

- 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目または 1 および 4 日目に IV
  - ドキソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV (または 72 時間の持続注入で)
  - シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 6 サイクル

CAF 化学療法<sup>3</sup>

- シクロホスファミド 100 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に PO
  - ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- 28 日サイクルで 6 サイクル

FEC 化学療法<sup>4</sup>

- シクロホスファミド 75 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に PO
  - エピルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- コトリモキサゾール支持を併用  
28 日サイクルで 6 サイクル

AC 化学療法<sup>5</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 4 サイクル

AC 次いでパクリタキセルの化学療法<sup>6,7</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 4 サイクル  
次に
- パクリタキセル 175~225 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入
- 21 日サイクルで 4 サイクル  
または
- パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> を 1 時間 IV 注入で週に 1 回 12 週間

EC 化学療法<sup>8</sup>

- エピルビシン 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 830 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 8 サイクル

TAC 化学療法<sup>9</sup>

- ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - ドキソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 6 サイクル  
(全サイクルでフィルグラスチム支持を併用)

A 次いで CMF の化学療法<sup>10</sup>

- ドキソルビシン 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 4 サイクル  
次に
- シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - メトトレキサート 40 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 8 サイクル

E 次いで CMF の化学療法<sup>11</sup>

- エピルビシン 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 4 サイクル  
次に
- シクロホスファミド 100 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に PO
  - メトトレキサート 40 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- 28 日サイクルで 4 サイクル  
または
- シクロホスファミド 750 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - メトトレキサート 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 4 サイクル

CMF 化学療法<sup>12</sup>

- シクロホスファミド 100 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に PO
  - メトトレキサート 40 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- 28 日サイクルで 6 サイクル

Dose-dense AC 次いでパクリタキセルの化学療法<sup>13</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 14 日サイクルで 4 サイクル  
次に
- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入
- 14 日サイクルで 4 サイクル  
(全サイクルでフィルグラスチム支持を併用)

\*抗癌剤の選択、用量設定、および投与、ならびに付随する毒性の管理は複雑である。予想される毒性のため、ならびに患者の個人差、依然治療、および併発疾患のため、薬物の用量とスケジュールの修正および支持的ケア介入の開始がしばしば必要になる。したがって、抗癌剤の最適な投与のためには、癌患者における抗癌剤の使用と付随する毒性の管理の経験が豊富な医療チームが必要である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 乳癌に対する代表的アジュバント化学療法\*

## 非トラスツズマブ含有併用療法

Dose-dense A-T-C 化学療法<sup>13</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV  
14 日サイクルで 4 サイクル
- 次に
- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入  
14 日サイクルで 4 サイクル
- 次に
- シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV  
14 日サイクルで 4 サイクル  
(全サイクルでフィルグラステム支持を併用)

FEC 次いでドセタキセルの化学療法<sup>14</sup>

- 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- エピルビシン 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV  
21 日サイクルで 3 サイクル
- 次に
- ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与  
21 日サイクルで 3 サイクル

## トラスツズマブ含有併用療法

トラスツズマブ併用の AC 次いで T の化学療法<sup>15</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV  
21 日サイクルで 4 サイクル
- 次に
- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入  
21 日サイクルで 4 サイクル
- または
- パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> の 1 時間 IV 注入を 1 週間  
隔で 12 週間
- プラス
- パクリタキセルの初回投与時にトラスツズマブ 4  
mg/kg を IV
- 次に
- トラスツズマブ 2 mg/kg の IV を 1 週間隔で 1 年間完  
徹。あるいは、パクリタキセル完了後にトラスツズマ  
ブ 6 mg/kg の IV を 3 週間隔で 1 年間完徹

ベースライン時、3、6、9 カ月目に心臓をモニタリング

ドセタキセル+トラスツズマブ次いで FEC<sup>16</sup>

- ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 1 時間 IV 注入  
21 日サイクルで 3 サイクル
  - プラス
  - 1 日目のパクリタキセル初回投与時にトラスツズマブ  
4 mg/kg を IV
  - 次に
  - トラスツズマブ 2 mg/kg の IV を 1 週間隔で 9 週間完  
徹
  - 次に
  - 5-フルオロウラシル 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - エピルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与
  - シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に投与  
21 日サイクルで 3 サイクル
- ベースライン時、最後の FEC サイクル後、化学療法から  
12 および 36 カ月目に心臓をモニタリング

TCH (ドセタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブ)<sup>17</sup>

- ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - 次に
  - カルボプラチン AUC 6 を 1 日目に IV  
21 日サイクルで 6 サイクル
  - プラス
  - トラスツズマブ 4 mg/kg を 1 週目に投与
  - 次に
  - トラスツズマブ 2 mg/kg を 17 週間投与
  - 次に
  - トラスツズマブ 6 mg/kg の IV を 3 週間隔で 1 年間完  
徹
- ベースライン時、3、6、9 カ月目に心臓をモニタリング

\*抗癌剤の選択、用量設定、および投与、ならびに付随する毒性の管理は複雑である。予想される毒性のため、ならびに患者の個人差、依然治療、および併発疾患のため、薬物の用量とスケジュールの修正および支持的ケア介入の開始がしばしば必要になる。したがって、抗癌剤の最適な投与のためには、癌患者における抗癌剤の使用と付随する毒性の管理の経験が豊富な医療チームが必要である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 乳癌に対する代表的アジュバント化学療法\*

トラスツズマブ含有併用療法化学療法次いでトラスツズマブ<sup>18</sup>

- 承認済みのアジュバント化学療法を4サイクル以上次に
- トラスツズマブ 8 mg/kg を1回目にIV次に
- トラスツズマブ 6 mg/kg を21日毎に1年間IVベースライン時、3、6、9カ月目に心臓をモニタリング

AC次いでドセタキセルとトラスツズマブ<sup>17</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を1日目にIV
  - シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を1日目にIV
- 21日サイクルで4サイクル次に
- ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup>
- 21日サイクルで4サイクルプラス
- トラスツズマブ 4 mg/kg を1週目にIV次に
  - トラスツズマブ 2 mg/kg を1週間隔で11週間IV次に
  - トラスツズマブ 6 mg/kg の投与を21日間隔で1年間完徹ベースライン時、3、6、9カ月目に心臓をモニタリング

ネオアジュバントT次いでFECの化学療法とトラスツズマブ<sup>19</sup>

- トラスツズマブ 4 mg/kg をパクリタキセルの初回投与直前に1回IV次に
  - トラスツズマブ 2 mg/kg を1週間隔で23週間IV
  - パクリタキセル 225 mg/m<sup>2</sup> の24時間IV注入を21日間隔で4サイクル次に
  - 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を1および4日目に投与
  - エピルビシン 75 mg/m<sup>2</sup> を1日目にIV
  - シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を1日目に投与
- 21日サイクルで4サイクル

\*抗癌剤の選択、用量設定、および投与、ならびに付随する毒性の管理は複雑である。予想される毒性のため、ならびに患者の個人差、依然治療、および併発疾患のため、薬物の用量とスケジュールの修正および支持的ケア介入の開始がしばしば必要になる。したがって、抗癌剤の最適な投与のためには、癌患者における抗癌剤の使用と付随する毒性の管理の経験が豊富な医療チームが必要である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 乳癌に対する代表的アジュバント化学療法の参考文献

- <sup>1</sup> Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12; 123-128,
- <sup>2</sup> Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al: A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 97:2716-23, 2003
- <sup>3</sup> Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-57, 1978
- <sup>4</sup> Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 16:2651-8, 1998
- <sup>5</sup> Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. *Journal of Clinical Oncology* 8:1483-1496, 1990
- <sup>6</sup> Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21:976-983, 2003
- <sup>7</sup> Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al: Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer:
- <sup>8</sup> Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al: Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:3103-3110, 2001
- <sup>9</sup> Nabholz J-M, Pienkowski T, Mackey J, et al: Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:Abstract 141, 2002
- <sup>10</sup> Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 273:542-7, 1995
- <sup>11</sup> Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al: NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:Abstract 13, 2003  
Results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:Abstract 12, 2003
- <sup>12</sup> Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 9:489-93, 1998
- <sup>13</sup> Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431-1439, 2003
- <sup>14</sup> Roche H, Fumoleau P, Spielmann, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer [abstract]. 2004 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 27, General Session 4.
- <sup>15</sup> Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005
- <sup>16</sup> Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-20, 2006.
- <sup>17</sup> Slamon D, Eirmann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study (Abstr.#1). San Antonio Breast Cancer Symposium 2005.
- <sup>18</sup> Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-72, 2005
- <sup>19</sup> Buzdar A, Ibrahim N, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin Oncol* 23: 3676-3685, 2005

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 閉経の定義

乳癌の臨床試験は多様な閉経の定義を利用している。閉経は一般に月経の永久的な停止を指し、乳癌の管理でこの用語が用いられる場合は、卵巣によるエストロゲン合成の顕著かつ永久的な低下を意味する。閉経を判定する基準の妥当なものとして以下のものが挙げられる。

- 以前の両側性卵巣摘出術
- 60歳以上の年齢
- 年齢が60歳未満で化学療法、タモキシフェン、トレミフェン、卵巣抑制がないにもかかわらず12カ月以上にわたって無月経であり、FSHとエストラジオールが閉経後の範囲にあること
- 年齢が60歳未満でタモキシフェンまたはトレミフェンを使用している場合は、FSHと血漿エストラジオール濃度が閉経後の範囲にあること

LH-RH作動薬または拮抗薬を投与されている女性には閉経状態を宣言することができない。アジュバント化学療法開始時に閉経前であった女性では、化学療法後に無排卵/無月経となっても卵巣機能が無傷であったり回復したりする可能性があるため、無月経が閉経状態の確実な指標とはならない。このような治療誘発性無月経の女性で内分泌療法の一部としてアロマターゼ阻害薬の使用を考慮する場合は、閉経後状態を確保するために卵巣切除術やFSHおよび/またはエストラジオールの連続的測定が必要である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

### 全身性疾患に対する後続ホルモン療法 (第一線ホルモン療法については侵襲性-16を参照)

ER陽性疾患の閉経前の患者には卵巣切除/抑制を行い、  
閉経後のガイドラインに従う必要がある。

#### 閉経後の患者

- 非ステロイド系アロマターゼ阻害薬 (アナストロゾール、レトロゾール) またはステロイド系アロマターゼ不活化剤 (エクセメスタン)
- フルベストラント
- タモキシフェンまたはトレミフェン
- 酢酸メゲストロール
- フルオキシメステロン
- エチニルエストラジオール

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法<sup>1</sup> (6 ページ中の 1)望ましい単剤

- ドキソルビシン
- エピルビシン
- ペグ化リポソーム封入ドキソルビシン
- パクリタキセル
- ドセタキセル
- カペシタビン
- ビノレルビン
- ゲムシタビン
- アルブミン結合パクリタキセル

望ましいベバシズマブ併用剤

- パクリタキセル<sup>2</sup>

望ましい併用療法

- CAF/FAC (シクロホスファミド/ドキソルビシン/フルオロウラシル)
- FEC (フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド)
- AC (ドキソルビシン/シクロホスファミド)
- EC (エピルビシン/シクロホスファミド)
- AT (ドキソルビシン/ドセタキセル; ドキソルビシン/パクリタキセル)
- CMF (シクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル)
- ドセタキセル/カペシタビン
- GT (ゲムシタビン/パクリタキセル)

その他の有効薬剤

- シスプラチン
- カルボプラチン
- エトポシド (po)
- ビンブラスチン
- フルオロウラシル持続注入

トラスツマブとの併用に望ましい化学療法  
(HER2 陽性転移性疾患)

パクリタキセル±カルボプラチン  
ドセタキセル  
ビノレルビン

[次ページ、侵襲性-K \(2/6\) の代表的化学療法を参照](#)

<sup>1</sup> 併用療法が単剤の連続使用より優れていることを示す説得力のあるエビデンスは存在しない。

<sup>2</sup> 転移性疾患の第一線化学療法としては、ベバシズマブとパクリタキセルの併用の方がパクリタキセル単独よりも進行までの時間と生存率の点で優れていることが、1つのランダム化臨床試験によって実証されている。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 転移性乳癌に対する代表的化学療法\* (6 ページ中の 2)

## 併用療法

CAF 化学療法<sup>1</sup>

- シクロホスファミド 100 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に PO
  - ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- 28 日サイクル

FAC 化学療法<sup>2</sup>

- 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目または 1 および 4 日目に IV
  - ドキソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクル

AC 化学療法<sup>3</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクル

CMF 化学療法<sup>4</sup>

- シクロホスファミド 100 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に PO
  - メトトレキサート 40 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- 28 日サイクル

ドセタキセルとカペシタビン<sup>5</sup>

- ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - カペシタビン 950 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に 1 日 2 回 PO
- 21 日サイクル

GT 化学療法<sup>6</sup>

- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入
  - ゲムシタビン 1250 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV (1 日目のパクリタキセルの後)
- 21 日サイクル

FEC 化学療法<sup>7</sup>

- シクロホスファミド 400 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - エピルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- 28 日サイクル

[次ページ、侵襲性-K \(3/6\) に続く](#)

\*抗癌剤の選択、用量設定、および投与、ならびに付随する毒性の管理は複雑である。予想される毒性のため、ならびに患者の個人差、依然治療、および併発疾患のため、薬物の用量とスケジュールの修正および支持的ケア介入の開始がしばしば必要になる。したがって、抗癌剤の最適な投与のためには、癌患者における抗癌剤の使用と付随する毒性の管理の経験が豊富な医療チームが必要である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 転移性乳癌に対する代表的化学療法\* (6 ページ中の 3)

## 単剤

- ドキソルビシン<sup>8</sup> 60~75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV、21 日サイクル  
または
- ドキソルビシン 20 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV
- エピルビシン<sup>9</sup> 60~90 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV  
21 日サイクル
- ペグ化リポソーム封入ドキソルビシン<sup>10</sup> 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV  
28 日サイクル
- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入  
21 日サイクル<sup>11</sup>  
または
- パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 1 時間 IV 注入<sup>12</sup>
- ドセタキセル 60~100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 1 時間 IV 注入  
21 日サイクル<sup>13,14</sup>  
または
- ドセタキセル 40 mg/m<sup>2</sup> の 1 時間 IV 注入を週に 1 回 6 週間、2 週間休んで再開<sup>15</sup>
- ビノレルビン 25 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV<sup>16</sup>
- カペシタビン 1000~1250 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に 1 日 2 回 PO  
21 日サイクル
- ゲムシタビン 800~1200 mg/m<sup>2</sup> を 1、8 および 15 日目に IV  
28 日サイクル<sup>17</sup>
- アルブミン結合パクリタキセル 260 mg/m<sup>2</sup> を 30 分 IV 注入  
21 日サイクル<sup>18</sup>

## ベバシズマブ含有療法

- パクリタキセル プラス ベバシズマブ<sup>19</sup>
- パクリタキセル 90 mg/m<sup>2</sup> を 1、8 および 15 日目に 1 時間 IV 注入
  - ベバシズマブ 10 mg/kg を 1 および 15 日目に IV  
28 日サイクル

[次ページ、侵襲性-K \(4/6\) に続く](#)

\*抗癌剤の選択、用量設定、および投与、ならびに付随する毒性の管理は複雑である。予想される毒性のため、ならびに患者の個人差、依然治療、および併発疾患のため、薬物の用量とスケジュールの修正および支持的ケア介入の開始がしばしば必要になる。したがって、抗癌剤の最適な投与のためには、癌患者における抗癌剤の使用と付随する毒性の管理の経験が豊富な医療チームが必要である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 転移性乳癌に対する代表的トラスツズマブ併用化学療法\* (6 ページ中の 4)

化学療法成分併用療法PCH<sup>20</sup>

- カルボプラチン AUC 6 を 1 日目に IV
- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入  
21 日サイクル

1 週間隔 TCH<sup>21</sup>

- パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> を 1、8 および 15 日目に 1 時間 IV 注入
- カルボプラチン AUC 2 を 1、8 および 15 日目に IV  
28 日サイクル

単剤

- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV 注入  
21 日サイクル<sup>22</sup>  
または
- パクリタキセル 80~90 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 1 時間 IV 注入
- ドセタキセル 80~100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 30 分 IV 注入  
21 日サイクル  
または
- ドセタキセル 35 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 30 分 IV 注入<sup>24</sup>
- ビノレルビン 25 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV<sup>15,25</sup>

トラスツズマブ成分

- トラスツズマブ 4 mg/kg を 1 日目に 90 分 IV 注入  
次に  
2 mg/kg を週に 1 回 30 分 IV 注入<sup>22,26</sup>  
または  
トラスツズマブ 8 mg/kg を 1 日目に 90 分 IV 注入  
次に  
6 mg/kg を 3 週間毎に 90 分 IV 注入<sup>27</sup>

[次ページ、侵潤性-K \(5/6\) の参考文献を参照](#)

\*抗癌剤の選択、用量設定、および投与、ならびに付随する毒性の管理は複雑である。予想される毒性のため、ならびに患者の個人差、依然治療、および併発疾患のため、薬物の用量とスケジュールの修正および支持的ケア介入の開始がしばしば必要になる。したがって、抗癌剤の最適な投与のためには、癌患者における抗癌剤の使用と付随する毒性の管理の経験が豊富な医療チームが必要である。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

### 転移性乳癌に対する代表的化学療法および 代表的トラスツズマブ併用化学療法の参考文献\* (6 ページ中の 5)

- 1 Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-57, 1978
- 2 Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, et al: Combination chemoimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 43:1225-33, 1979
- 3 Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. *Journal of Clinical Oncology* 8:1483-1496, 1990
- 4 Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 294:405-10, 1976
- 5 O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol* 20:2812-2823, 2002
- 6 Albain K.S., Nag S., et al: Global Phase III Study of Gemcitabine Plus Paclitaxel (GT) vs. Paclitaxel (T) as Frontline Therapy for Metastatic Breast Cancer (MBC); First Report of Overall Survival. *J Clin Oncol* 22 No 14S: 510, 2004.
- 7 Ackland SP, Anton A, Breitbach GP, et al: Dose-Intensive Epirubicin-Based Chemotherapy Is Superior to an Intensive Intravenous Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Regimen in Metastatic Breast Cancer: A Randomized Multinational Study. *J Clin Oncol* 19:943-953, 2001
- 8 Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, et al: Weekly adriamycin versus VAC in advanced breast cancer. A randomized trial. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 22:1431-4, 1986
- 9 Bastholt, L., Dalmark, M., et al: Dose-Response Relationship of Epirubicin in the Treatment of Postmenopausal Patients with Metastatic Breast Cancer: A Randomized Study of Epirubicin at Four Different Dose Levels Performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14: 1146-1155, 1996.
- 10 O'Brien, M. E., Wigler, N., et al: Reduced Cardiotoxicity and Comparable Efficacy in a Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin HC1 (CAELYX/Doxil) vs. Conventional Doxorubicin for First-Line Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Ann Oncol* 15(3): 440-9, 2004
- 11 Seidman A, Tiersten A, Hudis C, et al: Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 13:2575-2581, 1995
- 12 Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter Phase II Trial of Weekly Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:4216-4223, 2001

[次ページ、侵襲性-K \(6/6\) の参考文献を参照](#)

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

転移性乳癌に対する代表的化学療法および  
代表的トラスツズマブ併用化学療法の参考文献\* (6 ページ中の 6)

- <sup>13</sup>Burris HAR: Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol.* 26:1-6, 1999
- <sup>14</sup>Valero V: Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. *Semin Oncol.* 24(Suppl 13):S11-18, 1997
- <sup>15</sup>Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al: Docetaxel Administered on a Weekly Basis for Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 18:1212-1219, 2000
- <sup>16</sup>Zelev L, Barthier S, Riefrio M, et al: Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 92:2267-72, 2001
- <sup>17</sup>Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Huntingt)* 15(Suppl 3):11-14, 2001
- <sup>18</sup>Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23:7794-7803,2005
- <sup>19</sup>Miller KD. E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer (United States)*, Feb 2003, 3(6) p421-2
- <sup>20</sup>Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al: Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER2 positive advanced breast cancer. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium:Abstract 35, 2002
- <sup>21</sup>Perez E. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *The Oncologist* 9:518-527, 2004
- <sup>22</sup>Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-92, 2001
- <sup>23</sup>Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al: Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer With Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification. *J Clin Oncol* 19:2587-2595, 2001
- <sup>24</sup>Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al: Phase II Study of Weekly Docetaxel and Trastuzumab for Patients With HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 20:1800-1808, 2002
- <sup>25</sup>Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al: Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19:2722-30, 2001
- <sup>26</sup>Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al: Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *J Clin Oncol* 17:2639-48, 1999
- <sup>27</sup>Leyland-Jones, Gelman et al: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination with Paclitaxel. *J Clin Oncol* 21: 3965-3971, 2003.

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

臨床像

精密検査

所見

処置

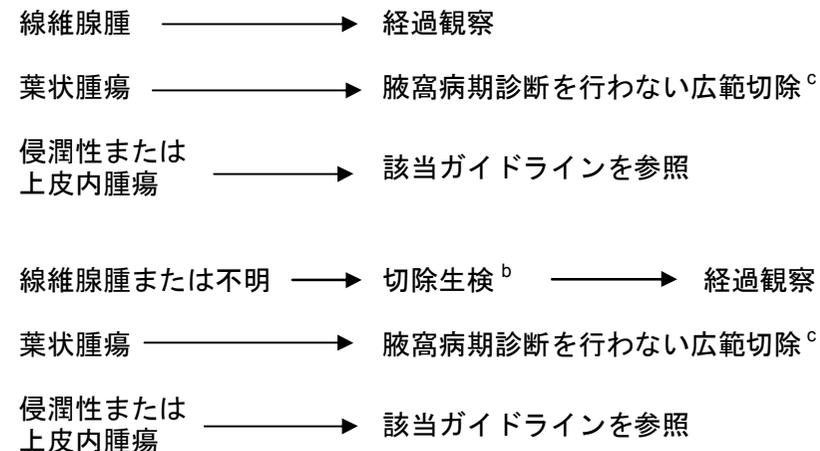
葉状腫瘍の臨床的疑い：

- 触知可能な腫瘤
- 急速な成長
- 大きなサイズ (>2 cm)
- 大きさおよび/または成長の経過を除いて線維腺腫を示唆する超音波像

- 病歴と身体検査
- 超音波
- 30歳以上の女性ではマンモグラム

切除生検<sup>b</sup>

コア針生検<sup>a</sup>



<sup>a</sup>ほとんどの場合、FNAでは線維腺腫と葉状腫瘍を鑑別できず、コア生検でもおそらく同様である。

<sup>b</sup>切除生検には腫瘤の完全切除が含まれるが、この場合の切除では手術マージンの獲得を意図しない。

<sup>c</sup>広範切除とは、1 cm以上の手術マージンの獲得を意図した切除を意味する。手術マージンが狭いと局所再発のリスクが高まるが、部分乳房切除術で1 cm以上のマージンを達成できなくても乳房切除術の絶対的適応とはならない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

葉状腫瘍の再発

臨床像

精密検査

所見

処置

葉状腫瘍切除後に局所再発した乳房腫瘍

- 病歴と身体検査
- 超音波
- マンモグラム
- 組織採取  
(病理検査が望ましい)
- 胸部画像診断を考慮

転移性疾患なし

転移性疾患

腋窩病期診断を行わずに広いマージンをとった再切除

軟部組織肉腫の原則に従った転移性疾患管理  
NCCN 軟部組織肉腫ガイドラインを参照

術後放射線療法を考慮(カテゴリ-3)<sup>d</sup>

手術/局所管理のための放射線療法を考慮(カテゴリ-3)

<sup>d</sup>葉状腫瘍の放射線療法を支持する前向きランダム化データは存在しない。ただし、サルベージ乳房切除術後の胸壁再発など、付加的再発によって重大な罹患状態が生じると思われる状況では、軟部組織肉腫の治療と同じ原則に従い、放射線療法を考慮できる。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 臨床像

## 精密検査

パジェット病の  
臨床的疑い<sup>a</sup>

- 視触診
- 診断的両側マンモグラム、  
必要に応じて超音波
- 乳房 MRI（選択的）<sup>b</sup>

検査または画像診断  
で乳房病変陽性検査または画像診断  
で乳房病変陰性

パジェット-2 を参照

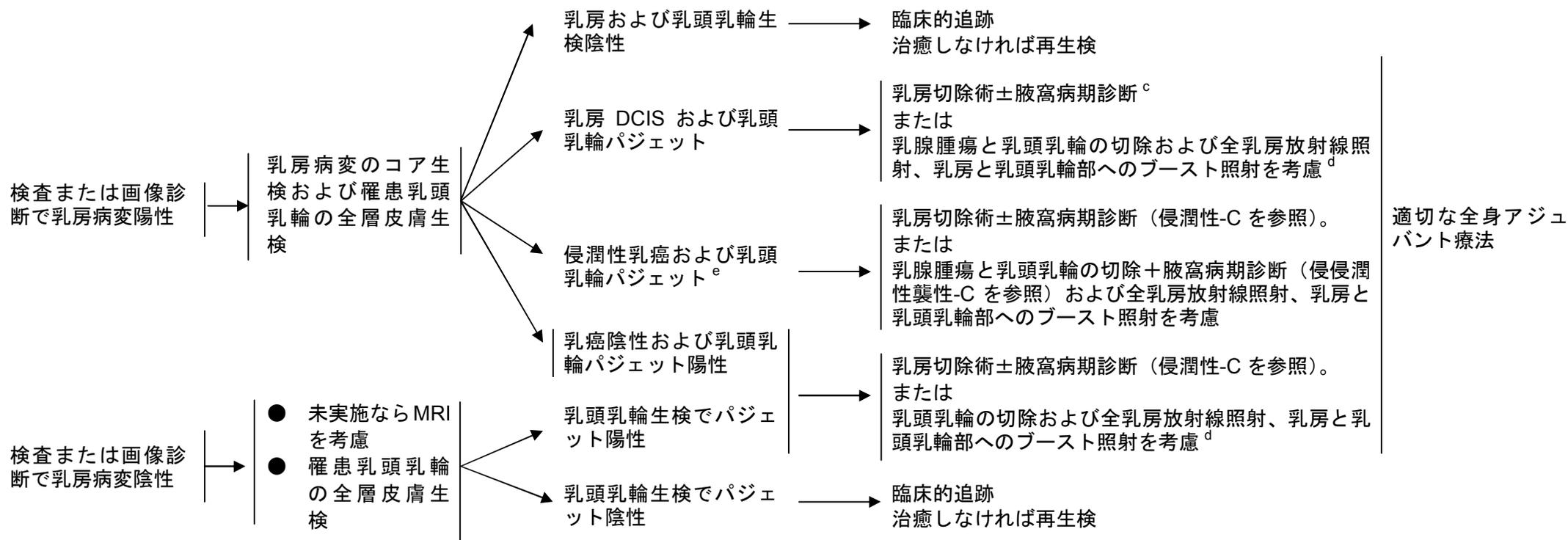
<sup>a</sup> 乳頭または乳輪の湿疹、潰瘍形成、出血、癢痒。<sup>b</sup> 専用乳房 MRI 検査（侵潤性-B）を参照。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 精密検査

## 処置



° 何らかのパジェット病症状が現れている場合には常に乳房切除術が選択肢となる (原稿本文を参照)。

° パジェット病があつて末梢癌が存在しない場合、または DCIS が付随している場合は、1 日あたり 20 mg のタモキシフェンの 5 年間投与を考慮する。

° 侵潤性乳癌が付随している場合は、適切な全身アジュバント療法で治療する (侵潤性-4 を参照)。

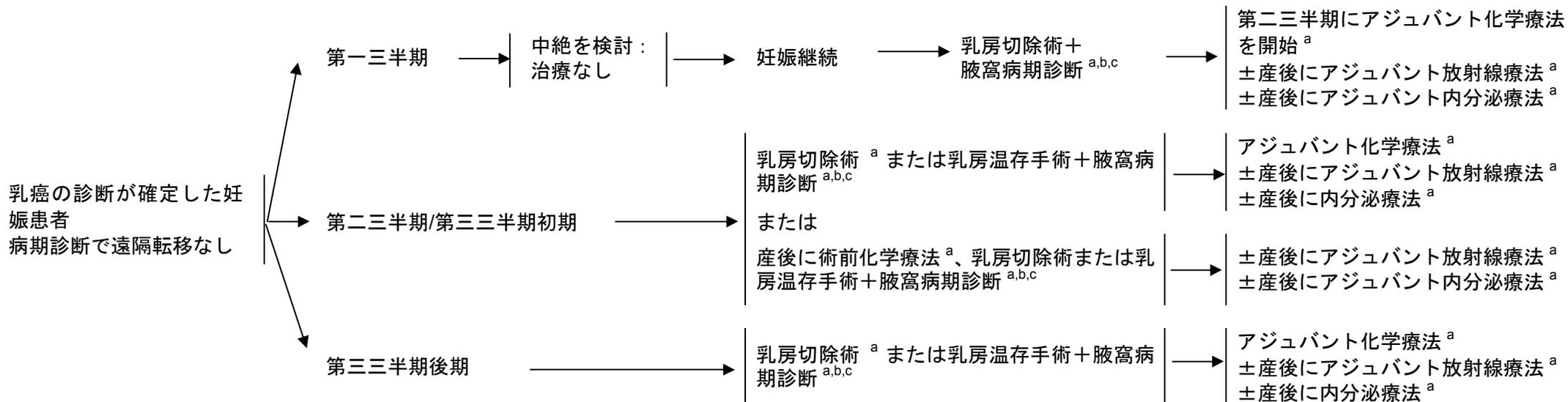
注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

臨床像

一次治療<sup>a</sup>

アジュバント療法<sup>a</sup>



<sup>a</sup> 最適な局所療法と全身療法の考慮点および選択は、妊娠していない乳癌患者に勧められるものと同様である（本ガイドラインの他のセクションを参照）。化学療法は妊娠の第一三半期に投与すべきであり、放射線療法はいずれの妊娠三半期にも実施すべきではない。乳癌に対する妊娠中の化学療法の実績の大部分は、ドキソルビシン、シクロホスファミドおよびフルオロウラシルの種々の併用療法に関するものである。産後化学療法の考慮点は、妊娠していない乳癌患者の場合と同様である。

<sup>b</sup> 外科的腋窩リンパ節病期診断（侵潤性-C）を参照。

<sup>c</sup> データが限られているため、イソスルファンブルーは妊娠患者には勧められない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。  
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

病期診断

表 1

対癌米国合同委員会 (AJCC) の乳癌 TNM 病期診断システム

原発腫瘍 (T)

原発腫瘍 (T) を分類するための定義は臨床的および病理学的分類と同じである。身体検査での測定には大項目 (T1、T2、または T3) を用いる。マンモグラムや病理検査での測定には T1 のサブセットを用いることができる。腫瘍の大きさは 0.1 cm 単位で測定する。

**TX** 原発腫瘍を評価できない

**T0** 原発腫瘍の徴候なし

**Tis** 上皮内癌

**Tis (DCIS)** 非浸潤性乳管癌

**Tis (LCIS)** 上皮内小葉癌

**Tis (パジェット)**

腫瘍を伴わない乳頭のパジェット病

注意：腫瘍を伴うパジェット病は腫瘍の大きさによって分類する。

**T1** 最大径が 2 cm 以下の腫瘍

T1mic 最大径が 0.1 cm 以下の微小浸潤

T1a 最大径が 0.1 cm 超、0.5 cm 以下の腫瘍

T1b 最大径が 0.5 cm 超、1 cm 以下の腫瘍

T1c 最大径が 1 cm 超、2 cm 以下の腫瘍

**T2** 最大径が 2 cm 超、5 cm 以下の腫瘍

**T3** 最大径が 5 cm 超の腫瘍

**T4** 大きさにかかわらず (a) 胸壁または (b) 皮膚に直接拡大している腫瘍で、以下のものに限る

T4a 胸壁への拡大、ただし胸筋は含まない

T4b 乳房の皮膚の浮腫 (橙皮状皮膚を含む) または潰瘍形成、もしくは同一乳房に限られる衛星結節

T4c T4a と T4b の両方

T4d 炎症性癌

領域リンパ節 (N)

臨床的

**NX** 領域リンパ節を評価できない (たとえば郭清済みなど)

**N0** 領域リンパ節転移なし

**N1** 可動性同側腋窩リンパ節への転移

**N2** 固着または結合した同側腋窩リンパ節への転移、もしくは腋窩リンパ節転移の臨床徴候はないが同側内胸リンパ節への転移が臨床的に明白\*

N2a 互いに固着 (結合) または他の構造物に固着した同側腋窩リンパ節への転移

N2b 同側内胸リンパ節のみで転移が臨床的に明白\*であり、腋窩リンパ節への転移の臨床徴候は不存在

**N3** 腋窩リンパ節への波及ありまたはなしの同側鎖骨下リンパ節への転移、もしくは同側内胸リンパ節への転移が臨床的に明白\*で臨床的に明らかな腋窩リンパ節への転移が存在;あるいはまた内胸リンパ節への波及ありまたはなしの同側鎖骨上リンパ節への転移

N3a 同側鎖骨下リンパ節への転移

N3b 同側内胸リンパ節および腋窩リンパ節への転移

N3c 同側鎖骨上リンパ節への転移

\*臨床的に明白とは、画像診断検査 (リンパシンチグラフィを除く) もしくは臨床検査または肉眼的病理検査で検出されることと定義される。

[病期診断は次ページ \(病期-2\) に続く](#)

表1 (つづき)

病理学的 (pN) <sup>a</sup>

**pNX** 領域リンパ節を評価できない (すでに郭清済み、病理検査用に切除していないなど)

**pN0** 組織学的に領域リンパ節転移なし、または孤立腫瘍細胞 (ITC) の付加的検査なし

注意: 孤立腫瘍細胞 (ITC) とは、通常は免疫組織化学 (IHC) または分子的方法でしか検出できないが H&E 染色で確認できる場合がある単一の腫瘍細胞または 0.2 mm 以下の小さな細胞集団と定義される。ITC は通常、増殖や間質反応といった悪性活動の徴候を示さない。

p N0(i-) 組織学的に領域リンパ節転移なし、IHC 陰性

pN0(i+) 組織学的に領域リンパ節転移なし、IHC 陽性、0.2 mm 超の IHC (ITC の間違い?) 集団なし

pN0(mol-) 組織学的に領域リンパ節転移なし、分子所見 (RT-PCR) <sup>b</sup> 陰性

pN0(mol+) 組織学的に領域リンパ節転移なし、分子所見 (RT-PCR) <sup>b</sup> 陽性

<sup>a</sup> センチネルリンパ節郭清を伴うまたは伴わない腋窩リンパ節郭清に基づいて分類する。後続の腋窩リンパ節郭清を行わずにセンチネルリンパ節郭清のみに基づく分類には、「センチネルリンパ節」を意味する (sn) を、たとえば pN0(i+)(sn) のように併記する。

<sup>b</sup> RT-PCR: 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応。

**pN1** 1~3 個の腋窩リンパ節への転移、および/またはセンチネルリンパ節郭清では検出されるが臨床的に明白ではない\*\*顕微鏡的疾患の内胸リンパ節への転移

pN1mi 微小転移 (0.2 mm 超、2.0 mm 超なし)

pN1a 1~3 個の腋窩リンパ節への転移

pN1b センチネルリンパ節郭清では検出されるが臨床的に明白ではない\*\*顕微鏡的疾患の内胸リンパ節への転移

pN1c 1~3 個の腋窩リンパ節への転移およびセンチネルリンパ節郭清では検出されるが臨床的に明白ではない\*\*顕微鏡的疾患の内胸リンパ節への転移 (陽性腋窩リンパ節が 4 個以上であれば、高腫瘍負荷を反映して内胸リンパ節を pN3b に分類する)

**pN2** 4~9 個の腋窩リンパ節への転移、または臨床的に明白な\*内胸リンパ節転移はあるが腋窩リンパ節転移は不存在

pN2a 4~9 個の腋窩リンパ節への転移 (少なくとも 1 個の腫瘍沈着が 2.0 mm 超)

pN2b 臨床的に明白な\*内胸リンパ節転移はあるが腋窩リンパ節転移は不存在

**pN3** 10 個以上の腋窩リンパ節または鎖骨下リンパ節への転移、または臨床的に明白な\*同側内胸リンパ節への転移と 1 個以上の陽性腋窩リンパ節の存在; もしくは内胸リンパ節への臨床的に陰性の顕微鏡的転移を伴う 4 個以上の腋窩リンパ節への転移; もしくは同側鎖骨上リンパ節への転移

pN3a 10 個以上の腋窩リンパ節への転移 (少なくとも 1 個の腫瘍沈着が 2.0 mm 超)、または鎖骨下リンパ節への転移

pN3b 臨床的に明白な\*同側内胸リンパ節への転移と 1 個以上の陽性腋窩リンパ節の存在; または 4 個以上の腋窩リンパ節への転移およびセンチネルリンパ節郭清では検出されるが臨床的に明白ではない\*\*顕微鏡的疾患の内胸リンパ節への転移

pN3c 同側鎖骨上リンパ節への転移

\*臨床的に明白とは、画像診断検査 (リンパシンチグラフィを除く) または臨床検査で検出されることと定義される。

\*\*臨床的に明白ではないとは、画像診断検査 (リンパシンチグラフィを除く) または臨床検査で検出されないことと定義される。

[病期診断は次ページ \(病期-3\) に続く](#)

表 1 (つづき)

遠隔転移 (M)

- MX** 遠隔転移を評価できない
- M0** 遠隔転移なし
- M1** 遠隔転移

病期の分類

<b>病期 0</b>	Tis	N0	M0
<b>病期 I</b>	T1*	N0	M0
<b>病期 II A</b>	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>病期 II B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>病期 III A</b>	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0

\*T1 は T1mic を含む

組織病理学的タイプ

組織病理学的タイプは以下のとおりである。

上皮内癌

NOS (特記事項なし)

乳管内

パジェット病および乳管内

浸潤性癌

NOS

乳管性

炎症性

髄様、NOS

<b>病期 III B</b>	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
<b>病期 III C</b>	すべての T	N3	M0
<b>病期 IV</b>	すべての T	すべての N	M1

注意：患者が術前化学療法を受けておらず、疾患の進行が見られない状態で、診断から 4 カ月以内に実施した術後画像診断検査で遠隔転移の存在が明らかになった場合、病期の指定が変更されることがある。

リンパ基質を伴う髄様

粘液性

乳頭状 (主として微小乳頭パターン)

管状

小葉

パジェット病および浸潤性

低分化

扁平上皮

腺様嚢胞

分泌性

篩状

組織病理学的悪性度 (G)

髄様癌を除くすべての浸潤性乳癌に悪性度診断が必要である。それにはノッティンガム総合組織学的悪性度 (Scarff-Bloom-Richardson 悪性度診断システムの Elston-Ellis 修正版) が勧められる<sup>1,2</sup>。腫瘍の悪性度は、形態的特徴 (細管形成、核多形性、有糸分裂数) を評価してそれぞれの特徴に 1 (好ましい) から 3 (好ましくない) の数値を付与し、この 3 つのカテゴリーのスコアをすべて合計することによって判定する。合計スコアが 3~5 点は悪性度 1、6~7 点は悪性度 2、8~9 点は悪性度 3 となる。

<sup>1</sup> Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.

<sup>2</sup> Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-978.

組織的悪性度 (ノッティンガム総合組織学的悪性度が勧められる)

- GX** 悪性度を評価できない
- G1** 総合組織学的悪性度が低い (好ましい)
- G2** 総合組織学的悪性度が中間 (やや好ましい)
- G3** 総合組織学的悪性度が高い (好ましくない)

イリノイ州シカゴの対癌米国合同委員会 (AJCC) の許可を得て使用。この情報の原始および一次資料は、Springer-Verlag New York 発行の AJCC Cancer Staging Manual、第 6 版 (2002 年) である (詳しくは [www.cancerstaging.net](http://www.cancerstaging.net) を参照)。この資料を引用する場合は、必ず出典として AJCC を記載しておかなければならない。ここにこの情報が掲載されているからといって、AJCC の代理人としての Springer-Verlag New York 社からの書面での許諾なく複製することを許されているわけではない。

# 乳癌

## 原稿

### NCCN コンセンサスカテゴリ

**カテゴリ1:** 高レベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一している。

**カテゴリ2A:** 臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一している。

**カテゴリ2B:** 臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点で NCCN 内のコンセンサスが統一していない(ただし大きな意見の不一致はない)。

**カテゴリ3:** 推奨が適切であるという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ2A である。

## 概要

アメリカ癌学会の概算によると、米国では 2006 年中に 214,640 例の乳癌が新たに診断され、41,430 例が乳癌で死亡することになる<sup>1</sup>。乳癌は米国の女性における最も多い悪性疾患であり、癌死の原因としてこれを上回るものは肺癌のみである。

米国における乳癌の発生率は最近の 20~30 年間にわたり着実に上昇してきているが、その死亡率は低下傾向にあり<sup>1,2</sup>、これは早期発見と有効な治療法の進歩による利益を示唆している。

乳癌の大多数は病因不明である。ただし、危険因子は多く確認されている。それには、女性、加齢、若齢での乳癌の家族歴、早い初潮、遅い閉経、高い初産年齢、長期のホルモン補充療法、治療的胸壁放射線照射の既往、良性増殖性乳房疾患、および BRCA1/2 遺伝子などの遺伝子突然変異が含まれる。とは言え、これらの危険因子のうち女性と加齢以外はごく少数の乳癌に関係しているに過ぎない。乳癌の強力な家族歴を持つ女性は、NCCN 遺伝的/家族性ハイリスク評価ガイドラインに従って評価する必要がある。乳癌のリスクが高い女性（一般に Gail リスク評価モデル<sup>3</sup>で乳癌の 5 年発症リスクが 1.67%を超える女性）は、リスク低減戦略を考慮すると良い（NCCN 乳癌リスク低減ガイドラインを参照）。

乳房の増殖異常は小葉と乳管の上皮に限られる。小葉と乳管の上皮では、過形成、非定型的過形成、上皮内癌、浸潤癌などといった増殖異常が見られる<sup>4</sup>。浸潤癌の約 85~90%は乳管由来である。浸潤乳管癌には、膠様または粘液性癌、腺様嚢胞癌、管状癌などの乳癌の珍しい変異型が含まれ、これらは自然経過が特に好ましい。

## 病期診断

2003 年 1 月、対癌米国合同委員会 (AJCC) は癌病期診断マニュアル (第 6 版) を改訂し、重要な変更を行うとともに乳癌のための TNM 病期診断システムを追加した (表 1)<sup>5,6</sup>。この改訂版は、診断に用いられることが多くなりつつある新しい画像診断法と病理検査技術 (たとえばセンチネルリンパ節生検やリンパ節の免疫組織化学 [IHC] 評価)、および波及しているリンパ節の数が病期判定の要素として組み込まれている点で、AJCC の 1997 年版病期診断とは異なっている。

最も大きな変更点は以下のとおりである。

1. 同側腋窩リンパ節への微小転移を、大きさと悪性度の組織学的徴候に基づいて孤立腫瘍細胞と鑑別する。ヘマトキシリンとエオジン (H&E) または IHC で発見された 0.2 mm 以下の同側腋窩リンパ節の転移性病変はすべて pN0(i+) と表す。H&E または IHC で腫瘍細胞が見つからなかった場合には pN0(i-) を用いる。付加的識別子のない pN1mi は、最大径が 0.2 mm 超、2.0 mm 以下の微小転移に用いる<sup>7</sup>。
2. 識別子は、センチネルリンパ節郭清や IHC または分子的病理検査法を用いたことを示すために追加する。
3. 通常の H&E 染色 (望ましい方法) または IHC 染色によって判定された波及リンパ節の数は、病理学的 N 病期診断に影響する (波及リンパ節が 1~3 個なら pN1、4~9 個なら pN2、10 個以上なら pN3 となる)。
4. 鎖骨下リンパ節への転移は N3 疾患と分類される。
5. 内胸リンパ節への転移は、検出の方法と、同時に腋窩リンパ節への波及が存在するかどうかによって病期診断に影響する (波及した内胸リンパ節をセンチネルリンパ節検出法のみによって検出した場合は N1 疾患、その他の画像診断法または臨床検査を用いて検出した場合は N2 疾患、同時に腋窩リンパ節への波及も存在する場合は N3 疾患となる)。
6. 同側の鎖骨上リンパ節への転移はもはや M1 疾患とはみなされず、N3 疾患に分類される。

個々の TNM 状態の判定は複雑になったが (特にリンパ節病期診断について)、各病期群に含まれる TNM の組み合わせは、特にすべての T (T 全と呼ぶ) と N3M3 の組み合わせ (すなわち T 全 N3M3) 疾患の患者を特定するために病期 III C が新設された点を除いて変わっていない。この改訂版の病期診断システムは、乳癌の不均一性と、特異的な患者サブグループの長期アウトカムと新しい画像診断または病理検査法の影響をより良く評価するための均一なデータ収集基準の必要性を認識している<sup>6</sup>。

## 病理所見の評価

乳癌治療の中心的成分は、疾患範囲とその生物学的特徴をよく知ることである。これらの因子は病期診断と癌再発リスクの評価に役立ち、治療反応性を予測する情報を提供してくれる (たとえばホルモン受容体やヒト上皮成長因子受容体 2 [HER2])。これらの因子は切除した組織の検査によって測定され、病理報告書に記載される。正確な病理報告を得るためには、当該患者の病歴、乳房生検の既往、胸部への放射線照射の既往、妊娠状態、生検した異常部分の特徴 (たとえば触知可能、マンモグラフィで発見、微小石灰化)、リンパ節の臨床状態、炎症性変化その他の皮膚異常の有無、および治療歴 (たとえば化学療法や放射線療法) について、臨床医と病理学者が連絡し合うことが必要である。病理学者のために標本の方向が分かるようにし、バイオマーカー測定に関する特異的要望を伝えておく (たとえばエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 状態)。報告には一貫した明瞭な基準を用いることが強く勧められる。全国調査と地域別調査からのデータはともに、乳癌の病理報告書の 50% もの多くが、患者の管理に極めて重要な要素の一部を欠くことを示している<sup>8,9</sup>。重大な欠落としては、方向や手術マージンの報告がない、一貫して腫瘍悪性度の報告がないなどが挙げられる。

アメリカ病理学会 (CAP) は、悪性疾患標本の完全かつ標準化された報告を促すために病理報告プロトコルを策定した。CAP は、癌症例の要約書 (チェックリスト) と背景書類を提供している。このチェックリストは、病理所見の概括的で標準化された報告の基礎となる。これは CAP のウェブサイト [www.cap.org](http://www.cap.org) から無料で入手できる。

一貫して明瞭で完全な病理報告は良質な乳癌ケアの要石であるため、委員会はすべての乳房標本の病理学的分析の報告に CAP プロトコルを用いるよう勧めている。

# 乳癌

## 治療アプローチ

概念的に乳癌の治療には、手術と放射線療法のいずれかまたは両方による局所疾患の治療と、細胞傷害性化学療法、内分泌療法、生物療法またはこれらの併用による全身疾患の治療が含まれる。様々な局所または全身療法の必要性和選択は、いくつかの予後因子および予測因子に基づいて判断する。この因子には、腫瘍の組織所見、原発腫瘍の臨床的および病理学的特徴、腋窩リンパ節の状態、腫瘍のホルモン受容体含量、腫瘍のHER2状態、検出可能な転移性疾患の有無、患者の併発疾患、患者の年齢、および閉経状態が含まれる。乳癌は男性にも発生し、アロマターゼ阻害薬が精巣のステロイド産生を同時に抑制しなければ無効である点を除いて、閉経後の女性と同様に治療する<sup>10,11</sup>。患者の好みは意思決定過程において、特に実施可能な治療選択肢の間で生存率が同等であるような場合には、重要な成分となる。

治療に関して言うと、乳癌は 1) LCIS と非浸潤性乳管癌 (DCIS) を含む純粋な非浸潤癌 (病期 0)、2) 関連する非浸潤癌を伴うまたは伴わない手術可能な局所領域性浸潤癌 (臨床病期 I、病期 II、および一部の病期 IIIA の腫瘍)、3) 関連する非浸潤癌を伴うまたは伴わない手術不能な局所領域性浸潤癌 (臨床病期 IIIB、病期 IIIC、および一部の病期 IIIA の腫瘍)、および 4) 転移性または再発性癌 (病期 IV) に分けられる。

ここに示した乳癌臨床実践ガイドラインは、NCCN 乳癌臨床実践ガイドライン委員会委員の作品である。エビデンスのカテゴリーを評価し、アルゴリズムと本文に示している。ガイドラインの各決定ポイントで明示していないが、乳癌のすべての病期について、前向き臨床試験に患者が参加することが望ましい治療選択肢となる。

## 純粋な非浸潤癌 (病期 0)

LCIS と DCIS はともに、非定型的過形成や浸潤初期の癌との鑑別が困難な場合があ

る<sup>12,13</sup>。したがって、すべての症例に病理所見の検討が勧められる。複数の原発腫瘍を確認し、非浸潤病変の範囲を推定するために、両側の診断的マンモグラフィを実施すべきである。

純粋な上皮内癌の治療目標は、浸潤性疾患の発生を予防すること、あるいはまだ乳房に局在している間に浸潤性成分の発生を診断することである。浸潤性疾患が見つかった患者は、たとえそれが病理所見の検討時、再切除時、乳房切除時、あるいは腋窩リンパ節病期診断時に微小浸潤であったとしても、各病期に該当する浸潤癌のためのガイドラインに従って治療する必要がある。

## 上皮内小葉癌

LCIS が浸潤癌となるリスクは低いため (15 年間で約 21%)、LCIS が診断された女性には経過観察のみが望ましい選択肢となる<sup>14</sup>。浸潤癌の組織所見は好ましい傾向があり、適切にモニターされている女性が第二の浸潤癌によって死亡することは珍しい<sup>15</sup>。BRCA1/2 突然変異や乳癌の強力な家族歴がある女性あるいは不安が非常に高度の女性など、特殊な状況では再建術を伴うまたは伴わない両側乳房切除術を考慮できる。

LCIS が診断された後の浸潤性乳癌のリスクは左右の乳房で等しい<sup>16</sup>。リスク低減戦略として乳房切除術を考慮する場合、リスクをうまく最小限化するためには両側への処置が必要である。両側乳房切除術で治療した女性は乳房再建術の候補に適している。

組織学的に悪性型の、典型的 LCIS よりも浸潤性小葉癌に進行しやすい LCIS (たとえば多形性 LCIS) の存在を裏付けるエビデンスが得られている<sup>17</sup>。ただし、LCIS の変異型の組織学的分類はあまり行われなことをその原因の一部として、多形性 LCIS の患者の治療に関するアウトカムデータは存在しない。そのため、委員会は、

LCIS の確定的実体としての多形性 LCIS の治療に関する勧告は行っていない。

LCIS の女性は、経過観察のみを行っても両側乳房切除術で治療しても、予後が優秀である。全国外科的アジュバント乳房および腸プロジェクト (NSABP) の乳癌予防試験からの最近のデータは、タモキシフェンを 5 年間投与すると LCIS の女性における浸潤性乳癌の発症リスクが約 56% 低下することを示している (ハザード比 0.44, 95%CI 0.16~1.06)<sup>18,19</sup>。NSABP のタモキシフェンおよびラロキシフェン (STAR) 試験からの結果は、閉経後の LCIS 患者における浸潤癌のリスク低減効果がラロキシフェンとタモキシフェンで同等であることを示している<sup>20</sup>。したがって、経過観察で追跡する LCIS の女性におけるリスク低減戦略としては、閉経前の女性にはタモキシフェン、閉経後の女性にはタモキシフェンからラロキシフェンの使用を考慮すべきである (カテゴリー1)。(リスク低減に関する勧告については、NCCN 乳癌リスク低減ガイドラインも参照)

LCIS 患者の追跡には、5 年間は 6~12 カ月毎、以後は毎年の身体検査を含める。臨床観察で追跡している患者には、毎年の診断的マンモグラフィが勧められる。

### 非浸潤性乳管癌

DCIS の患者で、マンモグラフィその他の画像診断、身体検査、または生検で広範な疾患 (すなわち 2 四分円以上の疾患) の徴候がある場合は、リンパ節郭清を行わない乳房全切除術が必要である。比較的限定された疾患の患者や最初の切除または再切除で陰性マージンを達成できた患者の大多数では、乳房温存治療または乳房全切除術が適切な治療選択肢となる。乳房切除術では最大の局所管理が得られるが、乳房切除術による長期的な原因別生存率は、切除と全乳房放射線照射の場合と同様である<sup>21-23</sup>。乳房切除術で治療した女性は乳房再建術の候補として適している。放射線療法による乳房温存治療の禁忌はアルゴリズムに列挙している (浸潤性-F を参照)。

純粋 DCIS の無マージン切除に全乳房放射線照射を追加すれば乳房内疾患の再発率は低下するが、全体的生存率には影響しないことが前向きランダム化試験によって示されている<sup>23,24</sup>。いくつかの非照査エビデンスは、切除のみで乳房放射線照射を行わなくても乳房再発リスクが低下する患者もいることを示唆しているが<sup>25,26</sup>、NCCN ガイドラインはランダム化試験からの高レベルのエビデンスに基づき、直径が 0.5 cm 以上の DCIS 患者では必ず局所切除後に放射線照射を行うよう勧めている。乳房温存手術後に全乳房放射線照射を行えば、局所不成功の相対危険度が約半分に低下する。局所管理を最大限に高めるためには、特に 50 歳以下の女性では、腫瘍床に対するブースト放射線照射 (光子照射、近接照射または電子ビームによる) が勧められる。再発リスクには、患者の年齢、腫瘍の大きさ、腫瘍の悪性、およびマージンの幅など、多くの要因が影響する。DCIS では陰性マージンの定義がまだしっかりと確定していない。10 mm を超えるマージンは十分であり、1 mm 未満のマージンは不十分であるという点でコンセンサスが得られているようであるが、これらの数値の間のマージン状態については統一されたコンセンサスは存在しない。切除のみで治療した純粋 DCIS の患者 445 例に関する後向き試験の結果は、局所再発の最も重要な独立予測因子はマージンの幅であるが、マージンの幅とともに局所再発リスクが低下する傾向が最も明白なのはマージンが 1 mm 未満および 6 mm 以上の場合であることを示している<sup>27</sup>。さらにマージンの幅の問題を複雑にしているのは、線維腺境界すなわち無腫瘍マージンが狭いほど局所管理が十分となる胸筋筋膜と表層の皮膚の影響である。さらにまた、局所療法を選択は疾患に関連した生存率に影響しないため、局所再発リスク増大の可能性を個々の患者がどう受け入れるかを考慮しなければならない。

DCIS 患者には腋窩郭清は勧められない。ただし、初回生検で一見して純粋 DCIS の女性の少数は、最終的手術の時点で浸潤性乳癌であることが判明し、結局は腋窩リンパ節病期診断が必要になる。見かけ上純粋な DCIS の患者を乳房切除術や後日のセンチネルリンパ節処置を妨げるような解剖学的位置の切除で治療する予定の場合は、センチネルリンパ節の処置を考慮できる<sup>28-30</sup>。

エビデンスは限られているが、非常に小さく (0.5 cm 未満) 一中心性で低悪性度の、充実性、篩状または乳頭状サブタイプの DCIS は以下の選択肢のいずれかで管理できることが示唆されている。

- 1) 切除プラス放射線療法
- 2) 再建術を伴うまたは伴わない乳房全切除術
- 3) 切除のみとその後の臨床観察

乳房温存治療を選択したマンモグラフィで検出可能な DCIS の患者では、問題の乳房の切除後マンモグラフィと標本 X 線検査を実施して、マンモグラフィで検出可能な疾患のすべてが切除されていることを確認する必要がある。あるいはまた、一部の委員会委員は、標本 X 線写真によって異常部分 (腫瘍および/または微小石灰化) が明らかに標本内部にあることが示されていれば、その X 線写真で完全切除を十分に証明できると考えている。DCIS は臨床的に潜在性である場合があり、さらに手術が必要になることもあるため、病理所見によるマージン状態の検討が終わるまで、生検部分の境界を明らかにするためにクリップを使用している NCCN 施設もある。

DCIS は、乳房の増殖性異常の範疇の中では非定型的乳管過形成と浸潤性乳管癌の中間に位置する。NSABP 乳癌予防試験では、非定型的乳管過形成の患者をタモキシフェンで治療すると浸潤性乳癌の発生が 86% 低下することが示された<sup>18,19</sup>。このデータは、タモキシフェンによって良性乳房疾患の発症リスクもかなり低下することを示している<sup>31</sup>。初期乳癌試験担当医の総合分析では、5 年間のタモキシフェン治療により、エストロゲン受容体 (ER) 陽性または受容体不明の浸潤性腫瘍の女性で浸潤性乳癌再発の年間オッズが 52% 低下することが示された<sup>2</sup>。

同様に、NSABP b-24 試験では、乳房温存手術と放射線療法で治療した DCIS の女性にタモキシフェンが有効であることが明らかになった。その試験では、乳房温存治療で処置した DCIS の女性を、プラセボまたはタモキシフェン投与にランダム化

した。タモキシフェンで治療した女性では、再発リスクの絶対的低下が 5%、相対危険度の低下が 37% であった。追跡期間中央値 74 カ月では、タモキシフェンを投与された女性における乳癌の総発生率が 8.2% (4.1% が浸潤性、4.2% が非浸潤性) であったのに対し、プラセボ投与群では 13.4% (7.2% が浸潤性、6.2% が非浸潤性) であった<sup>32</sup>。NSABP B-24 におけるエストロゲン受容体発現の後向き分析は、ER 発現レベルの増大が、乳房温存治療後の同側および対側の乳癌発症リスク低減という点でのタモキシフェンの効果の予測になることを示唆している<sup>33</sup>。

したがって、乳房温存治療で治療した DCIS の女性、特に ER 陽性 DCIS の女性 (乳房温存治療 + 放射線治療を受けた患者ではカテゴリ 1、切除のみを受けた患者ではカテゴリ 2A) および乳房切除術で治療した DCIS の女性 (カテゴリ 2B) では、タモキシフェン治療を考慮できる。この種の治療の目標は、対側の第二の原発乳癌発症の低減 (リスク低減療法)、および乳房温存治療を受けた患者では同側乳房の再発リスクの低減 (アジュバント療法) である。

DCIS の女性の追跡には、5 年間は 6 カ月毎、以後は毎年の身体検査、および毎年の診断的マンモグラフィを含める。

### 病期 I、II A、II B、または T3N1M0 の浸潤性乳癌

浸潤性乳癌に勧められる精密検査と病期診断には、病歴聴取と身体検査、全血球計算、血小板数、肝機能検査、胸部画像診断、両側の診断的マンモグラフィ、および必要なら乳房超音波、腫瘍のエストロゲンおよびプロゲステロン受容体の測定、腫瘍の HER2 状態の判定、および病理所見の検討が含まれる。

乳房温存治療を考慮している女性を評価するための MRI の使用は選択的である (カテゴリ 2B) (浸潤性-B を参照)。乳房 MRI を実施するのなら、MRI ガイド下生検を実施できる専門乳房画像診断チームが総合治療チームと協力し合って、専用乳房

# 乳癌

## シオン

コイルを用いて行うべきである。乳房 MRI の限界には偽陽性所見のパーセンテージが高いことが含まれるため<sup>34,35</sup>、乳房 MRI は一般に、マンモグラフィや超音波では乳房を十分に画像化できない乳癌患者（たとえば乳房組織が非常に稠密な女性、腋窩リンパ節が陽性状態で乳房起源と推定される潜在的原発腫瘍をもつ女性、あるいは胸壁を評価する目的）の病期診断で考慮すべきである。組織サンプル採取を行わずに MRI 所見のみに基づいて患者の乳房温存治療の選択肢を否定してはならない。

放射性核種骨スキャンと CT、超音波または MRI による腹部画像診断は、骨または腹部に関係した徴候または症状を示しているか、アルカリホスファターゼが上昇している T3N1M0 疾患の患者に適応となる。これ以外の患者では、骨スキャン（カテゴリー2B）と腹部画像診断（カテゴリー2B）は選択的のみなされる。

新たに診断された侵潤性乳癌のすべてに HER2 状態の測定が勧められる。HER2 状態は、HER2 遺伝子複製数の測定（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション [FISH]）または HER2 細胞表面受容体の数を評価する補完的方法（免疫組織化学 [IHC]）によって評価できる<sup>36</sup>。乳癌の HER2 状態の判定用として米国の食品医薬品局が承認している方法は、現在4つしかない。これには、1) IHC Hercep Test® (DAKO, Glostrup, Denmark)<sup>37</sup>、2) IHC Pathway® HER2 検査 (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ)<sup>38</sup>、3) INFORM® HER2 FISH 検査 (Ventana Medical Systems)<sup>39</sup>、4) PathVysion®, HER2 FISH 検査 (Vysis, Downers Grove, IL)<sup>40</sup> が含まれるが、多くの解剖病理学検査所では現在、これらの方法の修正版が利用されている。臨床実務で用いる HER2 アッセイの主要な問題はその精度にあり、いくつかの研究からの結果は、HER2 検査では偽陽性<sup>41-45</sup> および偽陰性<sup>41,46</sup> 結果が多く生じることを示している。NCCN 専門調査会は最近この問題を検討し、このガイドラインにまとめられている乳癌<sup>47</sup> における HER2 検査に関する勧告を発表した（侵潤性-A を参照）。委員会は、腫瘍の HER2 状態の初期判定には、IHC または FISH 検査を許容できる方法とみなしている。ただし、その検査法がバリデーション済みで、別のバリデーション済みの方法と 95% 以上の一致率を示すことが前提である。使用する HER2 アッセイとバリデー

シオン  
済みの補完的 HER2 検査方法の一致率が 95% であることを示すエビデンスも必要である。乳癌は、FISH 法で HER2 遺伝子の増幅が実証されるか、IHC 法でスコアが 3+ となった場合に HER2 陽性と分類される。HER2 状態がボーダーラインまたは中間（たとえば FISH [Pathvysion®] スコアが 1.8~2.2 HER2 遺伝子/染色体 17/細胞、FISH [INFORM®] スコアが 4 超 6 未満の HER2 遺伝子/細胞、あるいは IHC で 2+スコア）である腫瘍の評価戦略は本ガイドラインに記載している（侵潤性-A を参照）。HER2 検査は、この種の検査の実施を認可されている検査所でのみ実施できない。さらに、これらの検査所は標準化された HER2 検査手順を実施するとともに、所員の HER2 検査実施の熟達度を定期的に評価するプログラムを配備しておかなければならない。HER2 検査報告書には、腫瘍の部位、標本のタイプ、組織学的タイプ、固定の方法と時間、検査したブロック、使用した HER2 検査法、その検査所で使用している HER2 検査法の進行中のバリデーションおよび一致率試験の結果、ならびに検査所のその他の品質保証情報が記載されていなければならない。臨床医が個別の患者に臨床勧告を行う場合、その臨床医はこれらの基準の意義に精通していることが求められる。

リンパ節陰性乳癌の患者では、予後を判定する目的で腫瘍の HER2 状態の測定が勧められる<sup>48</sup>。腫瘍の HER2 状態は、最適なアジュバント療法/術前化学療法を選択および再発性または転移性疾患の治療法の選択に使用するベースラインの予測情報も提供してくれる（カテゴリー1）。たとえば、HER2 陽性腫瘍の患者ではアントラサイクリン中心の化学療法の方がアントラサイクリン以外を中心とした治療よりも優れていること<sup>49-53</sup>、および HER2 陽性腫瘍の治療ではドキソルビシンの用量が重要となり得ることが<sup>54</sup>、後向きエビデンスによって示唆されている。しかし、初期<sup>55-58</sup> および転移性<sup>59-61</sup> 乳癌の HER2 状態の予測的利用価値を示す前向きエビデンスは、現在のところトラスツズマブ含有療法に関するものに限られている。

## 局所領域療法

複数のランダム化試験が、病期 I および II の乳癌の女性の大多数では、腋窩リンパ節郭清を伴う乳房切除術と、乳腺腫瘍切除術、腋窩郭清および全乳房放射線照射を伴う乳房温存治療が、医学的に同等の一次治療選択肢となることを実証している（カテゴリー1）<sup>62-65</sup>。乳腺腫瘍切除術と放射線照射による乳房温存治療の実施について委員会は、質の高い前向き臨床試験以外の状況での部分乳房放射線照射の利用を支持できるほど十分なデータは得られていないことを認めている<sup>66</sup>。

乳房温存治療は、乳房または胸壁に中または高線量の放射線療法を受けた既往のある患者、妊娠中および妊娠中に放射線療法が必要になるとされる患者、マンモグラフィでび漫性の疑いのある、または悪性の様相を呈している微小石灰化が見られる患者、1 回の切開によって陰性マージンの達成と満足できる審美的結果を両立する局所切除を行えない広範な疾患をもつ患者、またはマージンが病理学的に陽性の患者には絶対禁忌である（侵潤性-E、侵潤性-F を参照）。マージンが病理学的に陽性の患者では、再切除を実施して病理学的に陰性のマージンを達成することができる。再切除後にもマージンが陽性のままの場合、最適な局所疾患管理を得るためには乳房切除術が必要である。乳腺腫瘍切除術後にマージンを十分に評価するために、委員会は、手術標本の方向性を示すこと、病理学者が肉眼的および顕微鏡的マージン状態の記述ならびに最も狭いマージンと関連づけた腫瘍の距離、方向性、およびタイプ（侵潤性または DCIS）を示すことを勧めている。

乳房温存治療の相対的禁忌には、皮膚に波及した活動性の結合組織疾患（特に強皮症や狼瘡）、5 cm 超の腫瘍（カテゴリー2B）、および焦点性に陽性のマージンが含まれる（侵潤性-F を参照）。マージンが病理学的に焦点性に陽性で、再切除を行わない患者では、腫瘍床への比較的高線量のブースト放射線照射を考慮するべきである。

初期の乳癌を乳房温存治療で治療した女性に関する複数の研究は、若齢であることが、同側の乳腺腫瘍再発の可能性増大の有意な予測因子であることを確認している<sup>67-69</sup>。若い女性の乳癌患者集団には乳癌の家族歴や乳癌の遺伝的素因（たとえば *BRCA1/2* その他の突然変異）などの危険因子が存在する可能性が高いため、臨床的アウトカムに対する年齢と治療の独立寄与度が混乱させられている<sup>70</sup>。若い乳癌女性における生存率アウトカムは、乳房温存治療を受けた場合も乳房切除術を受けた場合も同様である<sup>71</sup>。委員会は、35 歳未満または閉経前で、*BRCA1/2* 突然変異のキャリアであることが判明している乳癌女性には、リスク低減戦略の追加を考慮するよう勧めている（侵潤性-F、NCCN 乳癌リスク低減ガイドラインおよび NCCN 遺伝的/家族性ハイリスク評価ガイドラインを参照）。

臨床病期 I でエストロゲン受容体陽性乳癌の診断時に 70 歳以上であった女性に関する試験では、患者を乳腺腫瘍切除術と全乳房放射線照射または乳腺腫瘍切除術のみにランダム化し、その両方の群にタモキシフェンを 5 年間投与した。局所領域再発率は、乳腺腫瘍切除術、放射線照射およびタモキシフェンの群では 1%、乳腺腫瘍切除術とタモキシフェンの群では 4%であった。全体的生存率、無疾患生存率、および乳房切除術の必要性に差は認められなかった<sup>72</sup>。同様のデザインの別の試験でも同様の結果が得られた<sup>73</sup>。本ガイドラインでは、臨床的にリンパ節陰性で ER 陽性の 70 歳以上の乳癌女性に、乳房放射線照射を行わない乳房温存手術（病理学的に陰性のマージンが必要）+タモキシフェンまたはアロマターゼ阻害薬を許容している（タモキシフェンについてはカテゴリー1、アロマターゼ阻害薬についてはカテゴリー2A）。

乳房温存手術後にアジュバント化学療法が適応となる場合は、典型的に化学療法完了後に放射線療法を実施するべきである<sup>74</sup>。乳房温存放射線療法は CMF（シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル）と同時に実施できるが、メトトレキサートは放射線照射中は休業するか、放射線照射と同時の投与を 2 回までに制限する。放射線治療と同時に CMF を投与すると乳房温存治療の審美的アウト

カムが劣化することが、すべてではないが一部の試験で実証されている<sup>75-77</sup>。本ガイドラインは、乳房切除術後に領域リンパ節への放射線照射で治療する患者（侵潤性-3、後の考察を参照）の場合と同様の領域リンパ節への放射線療法の勧告を、乳房温存手術で治療した患者（侵潤性-2を参照）についても行っている。

NCCN 乳癌治療ガイドラインには、病期 I、IIA、および IIB の乳癌の外科的腋窩病期診断に関するガイドラインが含まれている（侵潤性-C を参照）。臨床病期 I または病期 II の乳癌の典型的な女性には、腋窩リンパ節の状態の病理学的評価が必要である。

委員会は、病期 I または病期 II の乳癌患者で腋窩リンパ節の病理学的状態を評価するための望ましい方法として、腋窩の外科的病期診断におけるセンチネルリンパ節マッピングおよび郭清の実施を勧めている<sup>30,78-85</sup>（侵潤性-C を参照）。この勧告は、標準的な腋窩リンパ節郭清を実施した乳癌患者よりもセンチネルリンパ節生検を実施した患者の方が腕と肩の罹患（たとえば疼痛、リンパ浮腫、感覚喪失）が少ないことを示した最近のランダム化臨床試験<sup>84,86</sup>の結果に裏付けられている。これらの試験では、腋窩リンパ節への転移の有無を判定する有効性という点で、センチネルリンパ節処置とレベル I および II の郭清との間に有意差は認められなかった。ただし、すべての女性がセンチネルリンパ節郭清の候補となるわけではない。センチネルリンパ節のマッピングと郭清には、経験豊富なセンチネルリンパ節チームの存在が不可欠である<sup>87,88</sup>。臨床病期が I または II の疾患で、経験豊富なセンチネルリンパ節チームにすぐにアクセスできない女性は、乳房の最終的外科治療と外科的腋窩リンパ節病期診断のために経験豊富なセンチネルリンパ節チームを紹介することを考慮すべきである。また、センチネルリンパ節のマッピングと郭清の潜在的候補は、腋窩リンパ節が臨床的に陰性であるか、臨床的疑いのある腋窩リンパ節のコアまたは細針吸引（FNA）生検が陰性でなければならない。センチネルリンパ節が特定不能または転移陽性である場合は、正式な腋窩リンパ節郭清か（カテゴリー-2A）、腋窩リンパ節の放射線治療（カテゴリー-2B）を実施すべきである。リンパ節マッ

ピングで内胸リンパ節にセンチネルリンパ節が特定された場合は、内胸リンパ節郭清が選択肢となる（カテゴリー-3）。多くの場合、センチネルリンパ節の転移の有無は H&E 染色とサイトケラチン IHC の両方で評価される。H&E 染色で陰性であるがサイトケラチン IHC では陽性のリンパ節の臨床的意義は明らかではない。治療の決定の基礎としている歴史的データおよび臨床試験データは H&E 染色に依存しているため、委員会は、今のところは H&E 染色のみに基づいて治療の決定を下すべきと考えている（カテゴリー-3）。H&E 染色がどちらとも言えないような珍しい状況では、サイトケラチン IHC の結果に頼るのも妥当である。

侵潤性乳癌の女性では、レベル I または II の腋窩郭清が適切な病期診断検査となる。委員会は、臨床的にリンパ節陰性の病期 I または II の乳癌女性の初期腋窩リンパ節病期診断としては腋窩リンパ節郭清よりもセンチネルリンパ節マッピングおよび郭清を選択する方が望ましいと考えているが、後者を必ずレベル I および II の腋窩郭清の代わりに実施しなければならないというわけではない。センチネルリンパ節郭清で腋窩リンパ節への波及が認められた女性では、やはり腋窩リンパ節郭清が適応となる。伝統的なレベル I およびレベル II の腋窩郭清で正確に腋窩病期診断を行うためには、10 個以上のリンパ節を病理学的評価に提供しなければならない<sup>89,90</sup>。腋窩郭清をレベル III のリンパ節にまで拡大するのは、レベル I または II のリンパ節で肉眼的疾患が明らかな場合に限るべきである。

さらに、生存率の点で腋窩リンパ節郭清とセンチネルリンパ節郭清のどちらが優れているかを実証した確定的データは存在しないため、特に好ましい腫瘍の患者、アジュバント全身療法を選択しても結果に影響はないと思われる患者、高齢患者、および深刻な併発疾患がある患者では、これらの処置を選択的とみなすことができる（侵潤性-D を参照）。腋窩郭清も腋窩リンパ節への放射線照射も受けない女性では、同側リンパ節における再発のリスクが高まる<sup>91</sup>。乳房切除術を受ける女性は乳房再建術の候補として適切である。

## 大きな臨床病期ⅡAおよびⅡB腫瘍ならびにT3N1M0腫瘍に対する術前化学療法

大きな臨床病期ⅡAおよびⅡB腫瘍ならびにT3N1M0腫瘍があり、腫瘍の大きさ以外は乳房温存治療の基準を満たして乳房温存治療を希望している女性には、術前化学療法を考慮する。術前化学療法について現存する臨床試験では、治療前の生検がコア針生検またはFNA細胞診に限られている。したがって、術前化学療法の実施が予想される患者では、乳腺腫瘍のコアまたはFNA生検を実施し、臨床的に疑いのある腋窩リンパ節にはコアまたはFNA生検を考慮する。術前化学療法は、侵潤性乳癌が確認されなければ適応とはならない。最新のガイドラインは、臨床的に同側腋窩検査が陰性の女性における外科的腋窩病期診断に望ましい選択肢として、化学療法前のセンチネルリンパ節郭清を挙げている（侵潤性-Cを参照）。センチネルリンパ節が組織学的に陰性であれば、局所の外科的治療の時点で腋窩郭清の省略を考慮できる。センチネルリンパ節が組織学的に陽性であれば、最終的な外科的治療の時点でレベルⅠおよびⅡの腋窩郭清を実施する。化学療法前のセンチネルリンパ節郭清を実施しない場合は、最終的な外科的治療の時点でレベルⅠおよびⅡの腋窩郭清（カテゴリー2A）またはセンチネルリンパ節郭清（カテゴリー3）（センチネルリンパ節が陽性ならレベルⅠおよびⅡの腋窩郭清も）を実施する。

一部の患者では、術前化学療法によって乳房温存治療が可能になるほど十分に腫瘍が反応することがある。一般に完全または完全に近い臨床反応が得られるため、マンモグラフィまたは超音波ガイド下で経皮的にクリップを乳房に留置したり、その他の方法で化学療法前の腫瘍容積を特定しておく、元の腫瘍領域を化学療法後に切除するのに役立ち、その実施が勧められる。NSABP B-18試験の結果は、術前化学療法後には乳房温存率が高くなることを示している<sup>92</sup>。しかし、術前化学療法が病期Ⅱ腫瘍の患者において、疾患特異的に生存に対する効果が術後アジュバント化学療法よりも優れていることは実証されていない。NSABP B-27は、侵潤性乳癌を1) ドキソルビシンとシクロホスファミド（AC）の術前化学療法4サイクルと後の局所療法のみ、2) 術前ACとそれに続く術前ドセタキセル4サイクルおよび後の局

所療法、ならびに3) ACと後の局所療法とその後の術後ドセタキセルで治療した3群の女性に関するランダム化第Ⅲ相試験である。2411例の女性を対象としたこの試験からの結果は、4サイクルの術前ACよりも4サイクルのACとその後の4サイクルのドセタキセルで術前治療を行った患者の方が局所療法時の病理学的完全反応率が高いことを実証した。B-27では、無病生存率と全体的生存率がドセタキセル療法後の方が優れていることは示されなかった<sup>93</sup>。無病生存率に関する利益は、ACに臨床的部分反応を示した患者サブセットにおいて、術後ドセタキセルに対する術前ドセタキセルで観察された（ハザード率0.71、95%CI 0.55~0.91、P=0.007）。

術前化学療法としていくつかの化学療法が試験されている。委員会は、アジュバント療法として推奨した治療法（侵潤性-Hを参照）が術前化学療法にも適すると考えている。HER2陽性腫瘍を術前化学療法で治療した女性では、術前パクリタキセルにトラスツズマブを追加してからFEC化学療法を実施すると、病理学的完全反応率が26%から65.2%に上昇した（P=0.016）<sup>94</sup>。このように、HER2陽性腫瘍では術前化学療法にトラスツズマブを取り入れることが重要なようである。

いくつかのランダム化試験が、エストロゲン受容体陽性乳癌の閉経後の女性における術前内分泌療法の価値を評価している。これらの試験は一般に、タモキシフェン、アナストロゾール、アナストロゾールとタモキシフェン、またはレトロゾールによる治療の間で客観的反応率と乳房温存手術の割合を比較するものであった。これらの試験は一貫して、アナストロゾールまたはレトロゾールの単独使用の方が乳房温存手術の割合が優れており、客観的反応も通常優れていることを実証している<sup>95,96</sup>。これらの試験に基づくと、ホルモン受容体陽性疾患の閉経後の女性の治療では、アロマターゼ阻害薬を用いた術前ホルモン療法が選択肢となる。

腫瘍が術前化学療法に反応し、乳房温存治療の要件が満たされていれば、乳腺腫瘍切除術プラス（化学療法前のセンチネルリンパ節病期診断を実施していないか陽性であった場合）腋窩リンパ節郭清（カテゴリー2A）または（化学療法前の腋窩リン

# 乳癌

パ節病期診断を実施していない場合) センチネルリンパ節処置 (カテゴリー3) を考慮できる (侵潤性-11、侵潤性-12 を参照)。化学療法前のセンチネルリンパ節処置を実施して病理学的に陰性であった場合は、さらなる腋窩リンパ節病期診断は不要である。化学療法前のセンチネルリンパ節処置を実施してセンチネルリンパ節が陽性であった場合は、レベル I/II の腋窩リンパ節郭清を実施する。乳房温存手術後には、タキサン (カテゴリー2B) などの個別化した化学療法と乳房および領域リンパ節への放射線照射を実施する。内胸リンパ節を領域リンパ節の照射野に含めるかどうかについては、委員会委員の間でかなりの論争が生じた (カテゴリー3)。術前化学療法を数サイクル実施しても腫瘍が反応しない、反応がごくわずかである、あるいはいずれかの時点で疾患が進行したという場合には、乳房再建術を伴うまたは伴わない乳房切除術プラス腋窩郭清を実施する。これらの患者に対する術後治療は、個別化した化学療法、エストロゲンおよび/またはプロゲステロン受容体陽性腫瘍の女性では内分泌療法、ならびに胸壁および鎖骨上リンパ節への放射線療法で構成される。内胸リンパ節を放射線療法照射野に含めることを考慮しても良いが、この勧告については委員会委員の間でかなりの論争が生じた (カテゴリー3)。T2N0M0 腫瘍の患者における乳房切除後の放射線療法は選択的とみなせる。

## 乳房切除後の放射線療法

### リンパ節陽性疾患

3 つのランダム化臨床試験は、腋窩リンパ節陽性の女性で乳房切除術と腋窩リンパ節郭清の後に胸壁および領域リンパ節への放射線照射を追加すると、無病および全体的生存率に有利となることを示している<sup>97-101</sup>。これらの試験では、同側の胸壁だけでなく同側の局所領域リンパ節にも放射線照射を行った。ただ、これらの試験は、乳房切除術後の胸壁および領域リンパ節への放射線照射で生存率に利益が認められなかった NCCN 施設でのランダム化試験<sup>102</sup> を含む他のいくつかの試験とは対照的である。しかし、乳房切除術後の胸壁および領域リンパ節への放射線照射による生存率の利益を示唆した試験に基づき、最新のガイドラインはこの種の癌の女性にお

ける乳房切除術後の放射線照射の考慮を喚起している。

波及している腋窩リンパ節が 1~3 個の女性について、ガイドラインは化学療法後の胸壁および鎖骨上部分への放射線照射を考慮するとともに (カテゴリー1)、同側内胸リンパ節領域を含めることも考慮するよう勧めている (カテゴリー3)。波及腋窩リンパ節が 1~3 個の女性における胸壁および鎖骨上部分への放射線照射の勧告については、委員会委員の間でかなりの論争が生じた。委員の中には、この患者サブグループでは乳房切除術と化学療法後に胸壁および鎖骨上部分への放射線照射をルーチンに実施するべきと考えている人もいる。一方、この状況では放射線照射を考慮すべきであるが、利益を示していない試験もあることから、強制まですべきではないと考える委員もいる。これは、高レベルのエビデンス (カテゴリー1) が存在するが、不一致もあるという珍しい状況である<sup>63,98,99,101</sup>。腋窩リンパ節への波及が 1~3 個であり、腫瘍が 5 cm 超または乳房切除術後のマージンが病理学的に陽性の女性には、化学療法後に胸壁および鎖骨上部分への放射線療法を行うとともに (カテゴリー1)、同側の内胸リンパ節部分を含めることを考慮する (カテゴリー3)。

同側の内胸リンパ節領域を照射野に含めるかどうかについては、かなりの異論が存在する。内胸リンパ節への放射線照射は不要で、罹患率が高まりすぎると考える委員会委員もいれば、乳房切除術後および化学療法後の放射線治療の利点を実証した試験が存在するとして、内胸リンパ節を照射野に含めるべきと考える委員もいる。したがって、この勧告はカテゴリー3ということになる。

陽性腋窩リンパ節が 4 個以上の女性は、疾患が局所再発するリスクがかなり高い。この場合には乳房切除術後および化学療法後の胸壁および領域リンパ節への放射線照射が勧められる (カテゴリー1)。この状況で胸壁に予防的放射線治療を実施すれば、局所再発のリスクが大きく低減する<sup>63</sup>。ここでもまた、同側の内胸リンパ節を照射野に含めるかどうかについて委員会委員の間で意見の不一致が生じた (カテゴリー3)。

### リンパ節陰性疾患

高い局所再発率を予測させるリンパ節陰性腫瘍の特徴には、原発腫瘍が 5 cm を超えていることと、マージンが狭いこと（1 mm 未満）または病理学的に陽性であることが含まれる。腋窩リンパ節が陰性で、腫瘍の大きさが 5 cm を超えているかマージンが病理学的に陽性の患者には、胸壁放射線療法が勧められる<sup>103</sup>。同側鎖骨上部分（カテゴリー2B）および同側内胸リンパ節（カテゴリー3）への照射も考慮する。腋窩リンパ節が陰性で、病理学的マージンが狭い（1 mm 未満）患者には胸壁放射線療法を考慮する。マージンが陰性で、腫瘍が 5 cm 以下、そして腋窩リンパ節が陽性の患者には放射線療法は勧められない。

### 全身アジュバント療法

外科的治療後には、全身アジュバント療法を考慮する。早期乳癌試験担当医協カグループが発表した最新情報はアジュバント多剤化学療法とタモキシフェンを外観的に分析したものであり、多剤化学療法では 70 歳未満のすべての年齢群で、タモキシフェンではすべての年齢群で再発および死亡のオッズが一貫して低下することを示している<sup>2</sup>。このことから、最新ガイドラインは 70 歳未満の患者について、年齢にかかわらずアジュバント療法を勧めている（カテゴリー1）。全身アジュバント療法の使用を決定するには、局所療法のみによる疾患再発のリスク、アジュバント療法適用による利益の大きさ、治療の毒性および併発疾患を比較考量しなければならない<sup>104,105</sup>。この意思決定過程には、医療チームと患者の協力が必要である。

### 再発または死亡のリスクおよび全身療法の利益の推定

乳癌の将来の再発や死亡は、いくつかの予後因子から予測される。最も強力な予後因子には、患者の年齢、併発疾患、腫瘍の大きさ、腫瘍の悪性度、波及リンパ節の数、およびおそらく腫瘍の HER2 状態が含まれる。再発率を推定するアルゴリズムが発表されており<sup>104</sup>、腫瘍の HER2 状態を除く上記の予後因子のすべてを組み込んで 10 年無病および全体的生存率を推定するバリデーション済みのコンピュータ化

モデル（Adjuvant! Online; [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)）も存在する<sup>105,106</sup>。これらのツールは臨床医が局所療法のみによるアウトカムを客観的に推定するのを助け、全身アジュバント内分泌療法および化学療法から予測される絶対的利益の推定にも役立つ。これらの推定値を臨床医と患者が利用すれば、全身アジュバント療法の毒性、コスト、および利益に関する意思決定を共有することができる<sup>107</sup>。

乳癌の特徴付けへの DNA マイクロアレーテクノロジーの利用により、遺伝子発現プロファイルによる乳癌の分類システムの開発が可能となった<sup>108</sup>。DNA マイクロアレー遺伝子発現プロファイリングにより、乳癌には次の 5 つの主要サブタイプが確認されている：ER 陽性/HER2 陰性（管腔 A および管腔 B サブタイプ）、ER 陰性/HER2 陰性（基底サブタイプ）、HER2 陽性、および正常乳房組織と同様の特徴を持つ腫瘍（正常乳房様）<sup>109-111</sup>。後向き分析では、これらの遺伝子発現サブタイプは無再発および全体的生存率の相違に関係している。予後判定と予測の目的で、より限定的な遺伝子セットが同様のアプローチを用いて定義されている<sup>112-114</sup>。

もうひとつの遺伝子に基づくアプローチが、パラフィン包埋乳癌組織から分離した RNA に対する逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を使った多遺伝子アッセイである（Oncotype Dx）。ホルモン受容体陽性、腋窩リンパ節陰性の侵襲性乳癌の女性で実施された 2 つの試験（NSABP B-14 および B-20）の後向き分析によると、このアッセイシステムは連続変数として再発リスクを定量化することができ（たとえば Oncotype Dx 再発スコア）、タモキシフェンと CMF またはメトトレキサート/5-フルオロウラシル/ロイコボリン化学療法に対する反応性を予測することができた<sup>115,116</sup>。5 種類の遺伝子発現モデルを用いた乳癌の同時分析の比較では、このうち 4 つの方法で同様の臨床アウトカム予測が得られた<sup>117</sup>。

後向き分析によると、DNA マイクロアレーテクノロジーの多くが患者を予後および/または予測サブセットに層別化することができるが、遺伝子サブセットは試験ごとに異なるようであり、これらの方法の利用価値を検証した前向き臨床試験もまだ報

告されていない。委員会は、遺伝子マイクロアレーや RNA の RT-PCR 分析の利用が、乳癌患者サブセットの予後のおよび予測的特徴に関する情報の提供に重要な役割を果たすようになると予想している。ただ、委員会がこのアッセイや同様のアッセイに関して特異的勧告を発表するには、まだ試験が不足している。

### 腋窩リンパ節陰性腫瘍

リンパ節に波及していない小さな腫瘍（最大径で 0.5 cm まで）は非常に好ましく、アジュバント全身療法を実施しても利益はほとんど増大しないため、侵潤性乳癌の治療としては勧められない。対側の第二の乳癌のリスクを低減するために、特にエストロゲン受容体陽性疾患の患者にはタモキシフェンを考慮できる。NSABP データベースで新しい対側の乳腺腫瘍のエストロゲン受容体状態と元の原発腫瘍との間に相関が実証され、このことが、エストロゲン受容体陰性腫瘍と診断された患者の対側乳癌リスクの低減にタモキシフェンは有効な戦略になりそうにないという考えが強められた<sup>118</sup>。直径 0.6~1 cm の侵潤性乳管または小葉腫瘍で、リンパ節への波及がない患者は、再発リスクが低い患者とアジュバント療法を考慮することが必要な予後の特徴が不利な患者とに分けられる。不利な予後の特徴には、炎症性の血管リンパ浸潤、高度な核悪性度、高度な組織学的悪性度、HER2 陽性状態、またはホルモン受容体陰性状態が含まれる（カテゴリー2B）。この比較的风险が低い女性サブセットへの内分泌療法と化学療法の使用は、予想される絶対リスク減少率と、そのリスク減少率を達成するために毒性を経験することに対する個々の患者の意志を比較考量して決定しなければならない。

リンパ節への波及がある、または腫瘍が直径 1 cm を超えている患者は、アジュバント全身療法の適切な候補となる（カテゴリー1）。腫瘍が直径 1 cm を超えていてリンパ節陰性、ホルモン受容体陰性である女性には、化学療法が勧められる（カテゴリー1）。乳癌が直径 1 cm を超えていてリンパ節陰性、ホルモン受容体陽性である女性には、化学療法を併用した内分泌療法が勧められる（カテゴリー1）。リンパ節陰性、ホルモン受容体陽性乳癌の患者における併用化学療法による利益の増大は

比較的小さい<sup>119</sup>。以上より委員会は、リンパ節陰性、ホルモン受容体陽性乳癌の患者で化学療法に関連する治療の決定を行う際に考慮すべき要因の1つとして腫瘍のホルモン受容体状態を含めるよう勧めている。この評価が特に重要と思われる患者としては、大きさが 0.6~1 cm、ホルモン受容体陽性で不利な特徴を持つ腫瘍の患者、または大きさが 1 cm 超、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の腫瘍の患者が挙げられる（侵潤性-5、侵潤性-6 を参照）。ただし、腫瘍のエストロゲン受容体陽性状態のみに基づいてこれらの患者の化学療法を差し控えてはならない<sup>2,119,120</sup>。

内分泌療法と化学療法の使用は、予想される絶対リスク減少率と、そのリスク減少率を達成するために毒性を経験することに対する個々の患者の意志を比較考量して決定しなければならない。付加的な予後判定的/予測的バイオマーカーも組み込んだゲノム/遺伝子発現アレーデータを利用すると（たとえば Oncotype Dx 再発スコア）、解剖学的病期診断や ER/PR および HER2 状態の測定以上の付加的な予後判定的および予測的情報を得ることができる。ゲノム/遺伝子発現アレーテクノロジーの役割を評価するのは、試験の性質が後向きであること、化学療法とホルモン療法が進化し続けていること、および全体的にリンパ節陰性疾患の患者は歴史的対照を設けた臨床試験に登録される患者に比べて予後が比較的希望であることから、困難である。NCCN 施設の中には、0.5 cm 超でリンパ節陰性、エストロゲン受容体陽性、HER2 陰性の乳癌患者に対するアジュバント化学療法のためのリスク層別化をさらに洗練するために RT-PCR 分析（たとえば OncoType DX アッセイ）の実施を考慮している施設もあれば、考慮していない施設もある（カテゴリー2B）。委員会は全体的に、さらなる試験結果を待ってから、リスク層別化と治療意志決定過程における様々なゲノム/遺伝子発現アレー技術の役割に関してガイドラインの中で決定的な勧告を行うという姿勢をとり続けている。

### 腋窩リンパ節陽性腫瘍

リンパ節陽性疾患の患者は化学療法の候補となり、腫瘍がホルモン受容体陽性であれば内分泌療法追加の候補となる（カテゴリー1）。ホルモン受容体陽性疾患の閉経

# 乳癌

後の女性では、アロマターゼ阻害薬を、初期アジュバント療法として、タモキシフェンと連続的に、あるいはタモキシフェン後の延長療法として利用する。閉経前の女性ではアジュバントタモキシフェンの方が望ましい。化学療法とタモキシフェンの両方を用いる場合については、群間試験 0100 からのデータが、タモキシフェンの開始を化学療法終了後まで遅らせると同時投与に比べて無病生存率が向上することを示唆している<sup>120</sup>。したがって、化学療法の次に内分泌療法というのが望ましい治療順序ということになる。

70 歳を超えた女性におけるアジュバント化学療法に関する臨床試験データは乏しいため、この年齢群における確定的な勧告を行うことはできない。70 歳を超えた女性に対するアジュバント療法は、併発疾患を考慮しながら個別化する必要がある。

## 全身療法のためのガイドラインの層別化

ガイドラインの最新版では第一に、内分泌療法とトラスツズマブに対する反応性(すなわちホルモン受容体状態、HER2 状態)に基づいて、通常組織所見の早期乳癌の患者サブセットを認識する(侵潤性-4 を参照)。次に患者を解剖学的および病理学的特徴(すなわち腫瘍の悪性度、腫瘍の大きさ、腋窩リンパ節の状態、血管リンパ浸潤)に基づき、疾患再発リスクごとにさらに層別化する(侵潤性-5、侵潤性-6、侵潤性-7、侵潤性-8 を参照)。

## アジュバント内分泌療法

NCCN ガイドラインは、すべての原発性侵潤性乳癌でエストロゲンおよびプロゲステロン受容体含量を測定するよう求めている。エストロゲンまたはプロゲステロン受容体陽性の侵潤性乳癌の患者では、患者の年齢、リンパ節状態、あるいはアジュバント化学療法を投与するか否かにかかわらず、アジュバント内分泌療法を考慮する<sup>121</sup>。HER2 陽性乳癌は一部のホルモン療法に対する感受性が低いことを示唆している試験もあるが、この所見を確認できていない試験もある<sup>51,122-129</sup>。これらのデータの不一致と使用可能な内分泌療法の好ましい毒性プロファイルを考慮して、委

員会はホルモン受容体陽性乳癌の女性の大多数に、閉経状態、年齢、または腫瘍の HER2 状態に関係なくアジュバント内分泌療法を使用することを勧めている。この勧告の例外は、予後が非常に有望でアジュバント内分泌療法の利益が非常に小さい患者、すなわち直径が 0.5 cm 以下または 0.6~1.0 cm で予後判定的特徴が好ましいリンパ節陰性の癌の患者である。

最も堅固に確立されているアジュバント内分泌療法は、閉経前および閉経後の女性に対するタモキシフェンである<sup>2</sup>。エストロゲン受容体陽性乳癌の女性では、化学療法の使用、患者の年齢、閉経状態、あるいは腋窩リンパ節状態に関係なく、アジュバントタモキシフェンによって再発の年間オッズが 39%低下し、死亡の年間オッズが 31%低下する<sup>2</sup>。前向きランダム化試験は、タモキシフェンの最適投与期間は 5 年間のようであることを実証している。タモキシフェンと化学療法の両方を投与する患者では、最初に化学療法、その後続けてタモキシフェンを投与する<sup>120</sup>。

複数の試験が、早期乳癌の閉経後の女性に対する治療におけるアロマターゼ阻害薬を評価している。これらの試験でアロマターゼ阻害薬は、初期アジュバント療法として、2~3 年間のタモキシフェン後の後続療法として、または 4.5~6 年間のタモキシフェン後の延長療法として利用された。アロマターゼ阻害薬は機能性卵巣を持つ女性の治療には無効であるため、治療誘発性無月経のために卵巣機能を確実に査定できない女性には用いるべきではない(閉経の定義、侵潤性-I を参照)。2 つの前向きランダム化臨床試験からの結果は、タモキシフェンによる初期内分泌療法に続いてアナストロゾールまたはエクセメスタン投与した早期乳癌患者では、タモキシフェンを唯一の内分泌療法として投与した場合に比べて全体的生存率に利益が生じることを示す初期エビデンスを提供している<sup>130,131</sup>。また、国立癌研究所カナダ臨床試験グループ(NCIC CTG) MA-17 試験は、腋窩リンパ節陽性(ただしリンパ節陰性ではない)、エストロゲン受容体陽性の乳癌の女性において、レトロゾールによる延長療法ではプラセボよりも生存率が有利となることを実証した<sup>132</sup>。タモキシフェンとアロマターゼ阻害薬は副作用プロファイルが異なっている。両者ともに、

ホットフラッシュ、夜間発汗、および膣の乾燥を引き起こすことがある。アロマタ

ーゼ阻害薬の方が筋骨格系症状、骨粗鬆症、および骨折発生率の上昇が多く起こる一方、タモキシフェンでは子宮癌と深部静脈血栓症のリスクが高まる。

タモキシフェンまたはアロマターゼ阻害薬のどちらかによる初期アジュバント内分泌療法は2つの試験で検証されている。アリミデクス・タモキシフェン・単独または併用試験（ATAC 試験）は、ホルモン受容体陽性乳癌の閉経後の女性に対するアジュバント内分泌療法において、アナストロゾールがタモキシフェンまたはタモキシフェンとアナストロゾールの併用よりも優れていることを実証した<sup>133,134</sup>。ATAC 試験に登録された早期乳癌の閉経後の女性 9366 例における追跡期間中央値 68 カ月での結果は、タモキシフェンよりもアナストロゾールの方が再発が少ないことを実証した（ハザード率 0.87、95%CI 0.78~0.97、 $P=0.01$ ）。ホルモン受容体陽性乳癌の女性のサブセットでは、その利益が大きくなった（ハザード率 0.83、95%CI 0.73~0.94、 $P=0.005$ ）<sup>134</sup>。生存率に差は認められなかった（ハザード率 0.97、95%CI 0.85~1.12、 $P=0.7$ ）。ATAC 試験データの後向き評価は、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陰性乳癌の女性では、ホルモン受容体の組み合わせがこれ以外の乳癌の女性に比べてアナストロゾールによる利益が大きいことを示唆している<sup>135</sup>。タモキシフェン・アナストロゾール併用群の患者における利益はタモキシフェン群よりも大きくなく、これは、内因性エストロゲンレベルがほぼ完全に排除されている患者ではタモキシフェンの弱いエストロゲン作用が悪影響を及ぼし得ることを示唆している。ATAC 試験サブプロトコルは、子宮内膜組織に対する作用はタモキシフェンよりアナストロゾールの方が弱いこと<sup>136</sup>、クオリティ・オブ・ライフに対する作用はアナストロゾールとタモキシフェンで同様であり、ほとんどの患者が全体的クオリティ・オブ・ライフは大きく損なわれていないと報告していること<sup>137</sup>、骨塩密度の損失はアナストロゾールの方が大きいこと<sup>138</sup>、意義は定かではないが、タモキシフェンが存在するとアナストロゾールに小さな薬物動態学的干渉が生じること<sup>139</sup>、および以前の化学療法とアナストロゾールの相互作用を示すエビデンスは存在しないこと<sup>140</sup>を示している。

乳房国際グループ（BIG）1-98 は、5 年間のタモキシフェンの単独使用、5 年間のレトロゾールの単独使用、または2年間のタモキシフェンに続いて3年間のレトロゾールの使用、または2年間のレトロゾールに続いて3年間のタモキシフェンの使用を試験するランダム化試験である。初期の分析では、連続投与群の患者の最初の2年間の治療のみを対象として、タモキシフェン単独とレトロゾール単独を比較した<sup>141</sup>。この分析に含めた 8,010 例の女性における無病生存率は、レトロゾールを投与した女性の方が優れていた（ハザード率 0.81、95%CI 0.70~0.93、ログランク  $P=0.003$ ）。プロゲステロン受容体発現と利益との間に交互作用は観察されなかった。全体的生存率に差はなかった。

4つの試験が、タモキシフェンを2~3年間使用した後で第三代アロマターゼ阻害薬を投与するか、またはタモキシフェンを継続するかを調べている。イタリア・タモキシフェン・アナストロゾール（ITA）試験は、すでに2~3年間のタモキシフェンを完了している乳癌の閉経後の女性 426 例を、タモキシフェンを継続する群とアナストロゾールに切り替える群にランダム化し、合計5年間の内分泌療法を完了させた<sup>142</sup>。再発に関するハザード率は、アナストロゾールを用いた連続療法の方が有利であることを強く示し（ハザード率 0.35、95%CI 0.18~0.68、 $P=0.001$ ）、死亡が少なくなる傾向が見られた（ $P=0.10$ ）<sup>142</sup>。群間エクセメスタン試験（IES）は、すでに合計2~3年間のタモキシフェンを完了している乳癌の閉経後の女性 4742 例を、タモキシフェンを継続する群とエクセメスタンに切り替える群にランダム化し、合計5年間の内分泌療法を完了させた<sup>143</sup>。追跡期間中央値 30.6 カ月における結果は、エクセメスタンを後続させた方が無病生存率が優れていることを実証し（ハザード率 0.68、95%CI 0.56~0.82、ログランク  $P<0.001$ ）、全体的生存率には差が見られなかった（ハザード率 0.88、95%CI 0.67~1.16、ログランク  $P=0.37$ ）。ATAC 試験と同様、エストロゲン受容体陽性、プロゲステロン受容体陰性の乳癌の女性は、他の受容体サブセットに比べて無疾患生存率の利益の程度が大きいようであった（ER 陽性、PR 陰性におけるハザード率 0.58、95%CI 0.38~0.90、 $P$  は述べられ

# 乳癌

ていない)。しかし、58 カ月の追跡期間後の IES 試験からの結果は、エクセメスタ

ンに切り替えた方が無病生存率（ハザード率 0.74、95%CI 0.64~0.85、 $P < 0.0001$ ）と全体的生存率（ハザード率 0.83）の両方で統計学的に有意な有益作用が認められることを示した<sup>130</sup>。オーストリア乳癌・結腸直腸癌試験グループ（ABCSCG）試験 8 および Arimidex Nolvadex®（ARNO 95）試験に登録された 3,224 例の患者の前向きに計画した複合分析も報告されている<sup>144</sup>。この複合分析の患者は 2 年間のタモキシフェン後に、5 年間のアジュバントタモキシフェンを完了する群またはアナストロゾールを 3 年間投与する群に割り付けられた。追跡期間中央値 28 カ月での無事象生存率は、アナストロゾールに交差させた群の方が優れていた（ハザード率 0.60、95%CI 0.44~0.81、 $P = 0.0009$ ）。生存率に統計学的有意差は認められていない。30.1 カ月の追跡期間後の ARNO 95 試験のみの分析では、タモキシフェンからアナストロゾールに切り替えた方が、無病生存率（ハザード率 0.61、95%CI 0.40~0.93、 $P = 0.023$ ）と全体的生存率（ハザード率 0.48、95%CI 0.25~0.91、 $P = 0.025$ ）の両方が有意に延長することが実証された<sup>131</sup>。

4.5~6 年間のアジュバントタモキシフェンを完了した女性 5187 例における MA-17 試験の結果は、レトロゾールによる延長療法がホルモン受容体陽性早期乳癌の閉経後の女性に利益をもたらすことを実証した<sup>132,145</sup>。追跡期間中央値 2.5 年での結果は、延長レトロゾールの方が再発や対側の新たな乳癌が少ないことを示した（ハザード率 0.58、95%CI 0.45~0.76、 $P < 0.001$ ）。全体的生存率に差は認められなかったが（ハザード率 0.82、95%CI 0.57~1.19、 $P = 0.3$ ）、腋窩リンパ節陽性疾患の患者サブセットでは生存率に利益が認められた（ハザード率 0.61、95%CI 0.38~0.98、 $P = 0.04$ ）。正式なクオリティ・オブ・ライフ分析では延長内分泌療法中にクオリティ・オブ・ライフが妥当に保持されていることが実証されたが、更年期障害の継続と骨塩密度の損失が生じる場合がある<sup>146,147</sup>。

アロマターゼ阻害薬の試験は試験デザインと患者集団が互いに異なっているため、これらの試験の結果を直接比較することはできない。そのため、アジュバントアロ

マターゼ阻害薬の初期使用、後続使用、または延長使用のいずれが最適な戦略であ

るかは不明である。アロマターゼ阻害薬療法の最適な期間も不明であり、化学療法との関係での最適な使用法も確立されていない。さらに、これらの薬物の長期（5 年超）安全性および有効性もまだ調査段階にある。様々な試験が一致して、ホルモン受容体陽性乳癌の閉経後の女性に第三世代アロマターゼ阻害薬を初期アジュバント療法、後続療法、または延長療法として使用すると、タモキシフェン単独に比べて、同側の乳腺腫瘍の再発、対側の乳癌、および遠隔転移性疾患を含む再発リスクが低下することを実証している。以上より、ガイドライン最新版は、早期乳癌の閉経後の女性に内分泌療法を利用する状況で、アロマターゼ阻害薬を初期アジュバント療法として、タモキシフェンの後続として、あるいは延長療法として使用することを勧めている。このガイドラインは、特異的臨床状況でタモキシフェン単独よりも優れていることが実証されている特異的なアロマターゼ阻害薬の使用を勧めているが、委員会は、アナストロゾール、レトロゾール、およびエクセメスタン間の有意な有効性または毒性の相違を示す説得力のあるエビデンスを認めていない。閉経後の女性にタモキシフェンを 5 年間単独使用するのは、アロマターゼ阻害薬を拒絶した女性やその使用が禁忌である女性に限られている（侵潤性-G を参照）。

アロマターゼ阻害薬は機能性卵巣を持つ女性には無効であることを、ここでもう一度強調しておかなければならない。したがって、臨床試験環境以外では、閉経前の女性にアロマターゼ阻害薬を投与してはならない。診断の時点で閉経前であり、化学療法によって無月経となった女性では、月経がなくても卵巣からのエストロゲン産生が継続している可能性がある。この女性サブセットにアロマターゼ阻害薬による治療を考慮する場合は、循環 LH、FSH、およびエストラジオールを連続的に評価して真の閉経状態を確認することが不可欠である<sup>148,149</sup>（侵潤性-I を参照）。

## アジュバント細胞傷害性化学療法

アジュバント細胞傷害性化学療法を利用する場合には、いくつかの併用化学療法が考慮に適している。これには、フルオロウラシル/ドキソルビシン/シクロホスファ

## 乳癌

ミド（FAC/CAF）またはシクロホスファミド/エピルビシン/フルオロウラシル

（CEF）；ドキソルビシンまたはエピルビシン/シクロホスファミド（AC/EC）；ドセタキセル/ドキソルビシン/シクロホスファミド（TAC）；ドキソルビシンまたはエピルビシンに続いて CMF；シクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル（CMF）；多様なスケジュールで投与する AC と逐次パクリタキセルまたはドセタキセル；ドキソルビシン、パクリタキセル、シクロホスファミドをそれぞれ単剤として 2 週間毎に 4 サイクル投与し、フィルグラスチム支持を併用（Dose-dense A-T-C）；FEC に続いてドセタキセル；およびドセタキセル+シクロホスファミド（TC）が含まれる。ガイドライン最新版は、腋窩リンパ節状態によって適切な化学療法を区別していない。最近の試験は、HER2 陽性乳癌のアジュバント療法にトラスツズマブを取り入れるとアウトカムがかなり向上することを実証している（アジュバントトラスツズマブ療法を参照）。ガイドラインには、推奨アジュバント化学療法に特異的な代表的用量およびスケジュールが含まれている（侵潤性-H を参照）。

CMF 化学療法と化学療法なしを比較した試験では、CMF 化学療法で無病および全体的生存率が有利となることが示されている<sup>150</sup>。CAF/FAC（シクロホスファミド、ドキソルビシン、5-フルオロウラシル）化学療法を用いた試験は、十分量の化学療法を用いることが重要であることを示している<sup>151</sup>。多剤化学療法に関する早期乳癌試験担当医の総括では、アントラサイクリン含有療法と CMF の比較により、アントラサイクリン含有療法で再発の年間オッズがさらに 12%低下し（ $P=0.006$ ）、死亡の年間オッズがさらに 11%低下する（ $P=0.02$ ）ことが示された<sup>150</sup>。これらのデータに基づき、委員会はリンパ節陽性患者にはアントラサイクリン含有療法が望ましいと述べ、適切な化学療法を認定した。しかし、早期乳癌試験担当医の分析では、腫瘍の HER2 状態とアントラサイクリン含有療法または CMF 化学療法の有効性との間に交互作用が存在し得るとはみなされなかった。後向き分析は、アントラサイクリン含有療法の優位性は HER2 陽性乳癌の治療に限られることを示唆している<sup>50,52,125,152,153</sup>。HER2 陽性腫瘍の患者ではアントラサイクリン含有化学療法の方が有効と思われるという複数の臨床試験に関する後向き所見から<sup>49,50,52,53,76</sup>、この種の

患者のアジュバント療法ではアントラサイクリン中心の化学療法の方が非アントラサイクリン含有療法よりも優れているという脚注が導かれた（侵潤性-H を参照）。

ドキソルビシンとシクロホスファミドを 4 サイクルという化学療法がランダム化試験で検討され、無再発および全体的生存率が CMF 化学療法の場合と同等であるという結果が得られた<sup>154-156</sup>。ドキソルビシンまたはシクロホスファミドの用量を増やしても、利益はなかった<sup>157,158</sup>。腋窩リンパ節への波及が 4 個以上の女性に関するある試験は、ドキソルビシンと CMF の連続的使用と交互使用を比較し、連続療法の方が優れていることを明らかにした<sup>159,160</sup>。

腋窩リンパ節陽性乳癌の女性において逐次パクリタキセル化学療法を併用または併用しない AC 化学療法を比較した 2 つのランダム化試験の結果は無病率の向上を示唆し、このうちの 1 つの試験からの結果は、パクリタキセルの追加によって全体的生存率が向上することを示した<sup>158,161</sup>。後向き分析によると、パクリタキセル含有療法の明らかな優位性は、エストロゲン受容体陰性乳癌の女性で大きくなるようである。

あるランダム化試験は、フィルグラスチム支持を行いながら 2 週間毎に投与または 3 週間毎に投与して、同時化学療法と連続的的化学療法を比較評価した（ドキソルビシンの後にパクリタキセル、その後にシクロホスファミドを投与するか、ドキソルビシンとシクロホスファミドを同時投与した後にパクリタキセルを投与するか）。その結果、この 2 つの化学療法に有意差は認められなかったが、dose-dense 法で再発ハザードが 26%低下し（ $P=0.01$ ）、死亡ハザードが 31%低下した（ $P=0.013$ ）<sup>162</sup>。

腋窩リンパ節陽性乳癌における CEF 化学療法を調べたランダム化前向き試験が 2 つ存在する。一方の試験は、リンパ節陽性乳癌の閉経前の女性を典型的 CMF 療法か、高用量エピルビシンを用いた CEF 化学療法かにランダム化した。その結果、10 年無再発生存率（52%対 45%、 $P=0.007$ ）と全体的生存率（62%対 58%、 $P=$

# 乳癌

0.085) はともに CEF 群の方が優れていた<sup>163</sup>。もう一方の試験は、リンパ節陽性乳

癌の閉経前および閉経後の女性において、エピルビシンの2種類の用量レベル (50 mg/m<sup>2</sup> 対 100 mg/m<sup>2</sup>) の CEF を、すべてを3週間毎に静脈内投与して比較した。その結果、5年無病生存率 (55% 対 66%、P=0.03) と全体的生存率 (65% 対 76%、P=0.007) はともにエピルビシン 100 mg/m<sup>2</sup> 群の方が優れていた<sup>164</sup>。ある最近の試験は、リンパ節陽性乳癌の女性において、2種類の用量レベルの EC 化学療法と CMF 化学療法を比較した<sup>165</sup>。その結果、無事象生存率と全体的生存率は高用量の EC 化学療法と CMF 化学療法では同等で、中用量の EC で劣ることが示された。腋窩リンパ節陽性乳癌の女性における別のランダム化試験は、6 サイクルの FEC と、3 サイクルの FEC プラス 3 サイクルのドセタキセルを比較した<sup>166</sup>。その結果、5年無病生存率 (78.3% 対 73.2%、P=0.014) と全体的生存率 (90.7% 対 86.7%、P=0.017) は FEC の後にドセタキセルの連続投与の方が優れていた。

腋窩リンパ節陽性乳癌においてドセタキセル/ドキシソルビシン/シクロホスファミド (TAC) と FAC 化学療法を比較したランダム化試験からの最終結果は、FAC よりも TAC の方が優れていることを実証するものであった<sup>167</sup>。推定 5 年無病生存率は TAC で 75%、FAC で 68% であり (ハザード率 0.72、95%CI 0.59~0.88、P=0.001)、生存率は TAC で 87%、FAC で 81% であった (ハザード率 0.70、95%CI 0.53~0.91、P=0.008)。無病生存率は、エストロゲン受容体陽性腫瘍とエストロゲン受容体陰性腫瘍の両方で TAC の方が優れていた。

米国東海岸癌臨床試験グループ E1199 試験は、4,988 例の女性を AC 化学療法の後にパクリタキセルまたはドセタキセルを3週間隔のスケジュールか1週間隔のスケジュールで投与する群のランダム化する4群試験であった。追跡期間中央値 46.5 カ月では、この2つのタキサンまたは2つの投与スケジュールの間に無病または全体的生存率の統計学的有意差は観察されなかった<sup>168</sup>。

病期 I から III の乳癌の女性 1016 例をランダム化した試験では、ドセタキセルとシ

クロホスファミドの併用 (TC) と AC 化学療法が比較された<sup>169</sup>。5 年無病生存率は

TC の方が AC よりも優れていたが (86% 対 81%、P=0.027)、全体的生存率に差はなかった (89% 対 88%、P=0.188)。

最近の後向き試験では、化学療法による利益とエストロゲン受容体状態の交互作用の可能性が評価されている<sup>2,119</sup>。これらの試験は、アジュバント内分泌療法を受けているエストロゲン受容体陽性腫瘍の患者と、アジュバント内分泌療法を受けていないエストロゲン受容体陰性腫瘍状態の患者において、乳癌再発リスクに対する化学療法の影響を比較評価した。これらの分析は、化学療法の利益はエストロゲン受容体陰性疾患の患者の方が有意に大きいことを示唆している。たとえば Berry らの結果は、化学療法を施した場合、エストロゲン受容体陰性腫瘍の患者の 22.8% 以上が無病で5年間生存したことを実証している。この効果は、エストロゲン受容体陽性腫瘍の患者では7%に過ぎなかった<sup>119</sup>。これを受けてガイドラインは、リンパ節陰性疾患で、大きさが 1 cm 超、HER2 陰性でエストロゲン受容体陽性と特徴づけられる腫瘍の患者に内分泌療法の実施と化学療法の考慮を勧めるよう修正された (侵潤性-6 を参照)。ガイドラインの前の版では、この種の患者のすべてに内分泌療法プラス化学療法の使用が勧められていた。

## アジュバントトラスツズマブ療法

トラスツズマブは、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 (HER2/neu ; HER2) の細胞外ドメインに特異性を示すヒト化モノクローナル抗体である<sup>170</sup>。アジュバント療法としてのトラスツズマブを試験した5つのランダム化試験の結果が最近報告された<sup>55-58</sup>。NSABP B-31 では、HER2 陽性でリンパ節陽性乳癌の患者を、AC を3週間毎に4サイクル、その後パクリタキセルを3週間毎に4サイクル投与する群と、同じ治療法に加えて52週間のパクリタキセルをトラスツズマブとともに開始する群にランダムに割り付けた。中米癌治療グループ (NCCTG) N9831 試験では、リンパ節陽性の HER2 陽性乳癌、またはリンパ節陰性の場合、ER と PR がともに陰性なら原発腫瘍が 1 cm 超の HER2 陽性乳癌、ER と PR の一方が陽性なら原発腫瘍が

## 乳癌

2 cm 超の HER2 陽性乳癌を対象として同様にランダム化したが、第 2 の群ではパ

クリタキセルを低用量の 1 週間隔で 12 週間投与し、第 3 の群ではパクリタキセルが終了するまでトラスツズマブの投与を遅らせた。B-31 および NCCTG N9831 試験は合わせて分析され、両方の試験からの合併対照群と、パクリタキセルと同時にトラスツズマブを開始した合併群とが比較された<sup>55</sup>。追跡期間中央値 2 年で実施したこの合併分析では、3,351 例の患者が対象となった。再発リスクの 52% の低下（ハザード率 0.48、95%CI 0.39~0.59、ログランク  $P < 0.001$ ）と死亡リスクの 33% の低下（ハザード率 0.67、95%CI 0.48~0.93、ログランク  $P < 0.015$ ）が実証された。NSABP B-31 試験と NCCTG N9831 試験の結果を別個に分析した場合には、無病生存率にも同様の有意な効果が観察された。トラスツズマブを投与した患者では心毒性が増加した<sup>55,171,172</sup>。

第三の試験（HERA）（ $N=5081$ ）では、すべての局所療法と多様な標準的化学療法後の 1 または 2 年間のトラスツズマブと無処置とが比較された<sup>56</sup>。1 年間の追跡期間中央値でのトラスツズマブなしと 1 年間のトラスツズマブの比較では、トラスツズマブによって再発リスクが 46% 低下し（ハザード率 0.54、95%CI 0.43~0.67、 $P < 0.0001$ ）、全体的生存率に差はなく、心毒性は許容できるものであった。2 年間のデータはまだ報告されていない。

乳癌国際研究グループ（BCIRG）006 試験は、HER2 陽性、リンパ節陽性またはハイリスクリンパ節陰性乳癌の女性 3,222 例を、AC と後続のドセタキセル、AC と後続のドセタキセル+1 年間のトラスツズマブ、またはカルボプラチン、ドセタキセル+1 年間のトラスツズマブにランダム化した<sup>57</sup>。追跡期間 23 カ月において、AC と後続のドセタキセル+トラスツズマブ（AC→DH）を投与された患者とトラスツズマブを除く同じ化学療法（AC→D）を投与された対照群の患者を比較した無病再発率のハザード率は 0.49（ $P=0.00000048$ ）であった。カルボプラチン/ドセタキセル/トラスツズマブ（TCH）を含む群の患者と対照群の患者を比較した無病生存率のハザード率は 0.61（ $P=0.00015$ ）であった。トラスツズマブを含む 2 群の間では、無病生存率のハザード率

に統計学的有意差は認められなかった。生存率のデータは報告されていない。

第 5 の試験（FinHer）は、1010 例の女性を、9 週間のビノレルビンとその後の 3 サイクルの FEC 化学療法、または 3 サイクルのドセタキセルとその後の 3 サイクルの FEC 化学療法にランダム化した<sup>58</sup>。HER2 陽性癌の患者（ $N=232$ ）はさらに、化学療法のビノレルビンまたはドセタキセルの部分のみにトラスツズマブを 9 週間投与する群としない群とにランダム化された。3 年間の追跡期間中央値では、トラスツズマブの追加により再発リスクが低下した（ハザード率 0.42、95%CI 0.21~0.83、 $P=0.01$ ）。全体的生存率（ハザード率 0.41、95%CI 0.16~1.08、 $P=0.07$ ）と心毒性には、トラスツズマブ追加による統計学的有意差は認められなかった。

トラスツズマブのアジュバント試験のすべてが無病生存率の臨床的に有意な向上を実証しており、NSABP B-31 試験と NCCTG N9831 試験の合併分析は、ハイリスクの HER2 陽性乳癌患者におけるトラスツズマブの使用が全体的生存率を有意に向上させることを実証した。このことから、これらの試験のそれぞれからの治療法が、トラスツズマブ含有アジュバント療法の選択肢としてガイドラインに記載されている（カテゴリー 1）（侵潤性-H を参照）。委員会は、望ましいトラスツズマブ含有アジュバント療法として、AC の後にパクリタキセルを投与し、このパクリタキセルの初回投与と同時に 1 年間のトラスツズマブを開始する投与方法を推奨している。というのは、この投与方法の有効性が 2 つのランダム化臨床試験で実証されており、全体的生存率が有意に向上するとされているためである。早期乳癌では 2.0 超~2.2 HER2 遺伝子/染色体 17/細胞という境界的な FISH（Pathvysion®）スコアの患者もアジュバント試験に適格であったため、委員会は、同一または補完的方法による再検査後も腫瘍の HER2 状態がどちらともつかない場合に、このような患者をトラスツズマブによるアジュバント療法から除外するよう勧めることができない状態にある（侵潤性-A を参照）。

アジュバントトラスツズマブ試験では、トラスツズマブ含有治療法を投与された患者におけるグレード III/IV のうっ血性心不全（CHF）または心臓関連死の発生率は全

# 乳癌

体で 0% (FinHer 試験) から 4.1% (NSABP B-31 試験) の範囲であった<sup>55-58,171,172</sup>。

心機能障害の発生頻度は、年齢およびベースラインの左室駆出率の両方と関係するようである。トラスツズマブアジュバント試験で観察された有意な心毒性の発生率が許容できるものであったのは、心機能障害を厳しくモニタリングしていたことと一部関係がある。

## 有利な組織所見の腫瘍に対するアジュバント療法

ガイドラインは、管状癌や膠様癌などの組織所見が有利な浸潤性乳癌について、腫瘍の大きさと腋窩リンパ節の状態に基づいた全身療法の勧告を示している（浸潤性-9 を参照）。これを利用すると、内分泌療法、化学療法、および他の様式による治療の順序づけの選択肢が、通常の組織所見の乳癌と同様になる。管状乳癌の大多数はエストロゲン受容体陽性かつ HER2 陰性である。そのため、管状乳癌がエストロゲン受容体陰性および/または HER2 陽性であることが判明した場合、病理所見の評価とエストロゲン受容体および/または HER2 の判定精度に疑問が生じる。委員会は、有利な組織所見の腫瘍に対する全身アジュバント療法については前向きデータが存在しないことを認めている。髄様癌は浸潤性乳管癌の珍しい変異型であり、高い核悪性度、リンパ球浸潤、活動性の腫瘍縁、および合胞細胞性増殖パターンの存在を特徴とする。以前は、髄様癌は典型的な浸潤性乳管癌よりも転移の可能性が低く、予後が良好であると考えられていた。しかし、現存する最良のエビデンスは、たとえ典型的髄様癌の病理学的基準をすべて満たしている症例であっても、転移のリスクは高悪性度の癌と同等であることを示唆している。さらに、典型的な髄様癌は珍しく、この実体の診断は観察者によって大きく異なる。髄様癌に分類された症例の多くは、その後の病理所見の検討で病理学的特徴のすべてを備えているわけではないことが明らかになる。これらの事実から、高悪性度の浸潤性乳管癌を誤って典型的髄様癌と分類してしまった場合の患者への害が懸念される。本来ならアジュバント全身療法が適応となる場所、誤分類によってこの治療が差し控えられる結果となるためである。以上より、NCCN 委員会は、予後が非常に有望で、しばしば全身療法を必要としない他の特殊な組織所見の癌と髄様癌を同類視することは適当では

ないと考えている。委員会は、髄様癌と分類された症例を、腫瘍の大きさ、悪性度、

およびリンパ節の状態に基づいて他の浸潤性乳管癌と同様に治療するよう勧めている。

## 病期Ⅲの浸潤性乳癌

病期Ⅱの浸潤性乳癌患者の病期診断は、病期Ⅰまたは病期Ⅱの疾患の患者の場合と同様である。その精密検査には、病歴聴取と身体検査、全血球計算、血小板数、骨スキャン（カテゴリー-2B）、胸部画像診断、病理所見の検討、ER/PR 受容体状態および HER2 状態の化学療法前の判定、臨床的に必要なら両側の診断的マンモグラムと乳房超音波、ならびに症状、肝酵素異常またはアルカリホスファターゼ異常が存在しない場合でも腹部 CT、超音波または MRI スキャン（カテゴリー-2B）が含まれる。

## 手術可能な局所進行性乳癌（臨床病期 T3N1M0）

局所進行性乳癌は、最初の臨床的および X 線検査的評価によって乳房と領域リンパ節に限定した進行性疾患が実証される浸潤性乳癌の 1 つのサブセットである。このガイドラインで使用し、手術可能性の判定に利用されている AJCC 臨床的病期診断システムが推奨されており、局所進行性疾患は病期Ⅲのカテゴリーに代表される。病期Ⅲ疾患の患者はさらに、最初の外科的アプローチですべての疾患の切除に成功したり長期局所管理が達成されたりする可能性が低い患者と、最初の妥当な外科的アプローチで病理学的に陰性のマージンが達成され、長期局所管理が得られる可能性が高い患者に細分される。したがって病期ⅢA の患者は、総合チームの評価に基づき、臨床的 T3N1M0 疾患の患者と臨床的 T 全 N2M0 疾患の患者に分けられる。手術可能な局所進行性疾患、一般に臨床的 T3N1M0 疾患の患者については、治療法を浸潤性-1 から浸潤性-6 で概説している。

# 乳癌

術前化学療法を受けていない病期ⅢAの乳癌患者に対する術後全身アジュバント療法は、病期Ⅱ疾患の患者の場合と同様である。

## 手術不能な局所進行性乳癌（臨床病期ⅢA [T3N1M0を除く]、臨床病期ⅢB、または臨床病期ⅢC）

来院時に手術不能な局所進行性疾患であった患者では、アントラサイクリンを中心とした術前化学療法の初期使用が標準的治療法となる<sup>173</sup>。術前療法後の局所療法は通常、（1）異時性乳房再建術を伴うまたは伴わない、腋窩リンパ節郭清を伴う乳房全切除術、または（2）乳腺腫瘍切除術と腋窩郭清で構成される。どちらの局所療法群も局所再発のリスクが十分に高いため、胸壁（または乳房）および鎖骨上リンパ節への放射線照射が必要である。内胸リンパ節に波及している場合は、これにも照射する。内胸リンパ節への波及が検出されなくても、放射線治療の照射野に内胸リンパ節を含めることを考慮できる。

手術不能な病期Ⅲ腫瘍の患者で術前化学療法中に疾患が進行した場合は、局所管理を増強するために緩和的乳房放射線照射を考慮する。すべての患者サブセットにおいて、局所療法後にさらに全身アジュバント化学療法を実施するのが標準的であると考えられる。ホルモン受容体陽性腫瘍やホルモン受容体状態が不明な腫瘍の患者では、タモキシフェン（または閉経後ならアロマターゼ阻害薬）を追加する。病期Ⅲ疾患の女性に対する治療後の追跡は、これより初期の侵潤性乳癌の女性の場合と同じである。

## 治療後の調査と追跡

治療後の追跡は治療チームのメンバーが実施するのが最適であり、これには定期的な身体検査とマンモグラフィの実施が含まれる。乳房温存治療を受けた患者では、乳房温存放射線療法が完了してから約6カ月後に最初の追跡マンモグラムを実施する。アルカリホスファターゼと肝機能の検査をルーチンに実施することはこのガイ

ドラインに含まれていない<sup>174-176</sup>。また、委員会は乳癌の「腫瘍マーカー」の利用を支持するエビデンスを認めておらず、無症候性の患者に骨スキャン、CTスキャ

ン、MRIスキャン、PETスキャン、あるいは超音波検査をルーチンに実施しても、生存率や再発性疾患の緩和に有利とはならないため、勧められない<sup>177</sup>。

BRCA 1/2 突然変異のキャリアなど、両側性疾患のリスクが高い女性では、治療後の調査と追跡のための選択肢として専用乳房MRIの利用を考慮できる。乳房温存治療または乳房切除術後の対側の乳癌発生率は、散発性乳癌の患者よりもBRCA 1/2 突然変異の女性の方が高いと報告されている<sup>178-180</sup>。（NCCN 遺伝的/家族性ハイリスク評価ガイドライン：乳房と卵巣のガイドライン、NCCN 乳癌スクリーニング・診断ガイドラインを参照）

閉経後の女性ではタモキシフェンに関連した子宮内膜癌のリスクがあるため、委員会は、子宮が損傷されていないタモキシフェン服用中の女性には婦人科検診を毎年行い、膣からの出血があれば簡易検査を実施するよう勧めている<sup>181</sup>（侵潤性-15を参照）。無症候性の女性に子宮内膜生検または超音波検査をルーチンに実施することは勧められない。どちらの検査も、何らかの女性集団におけるスクリーニング検査としての有用性はまったく実証されていない。タモキシフェンに関連した子宮癌の女性大多数は、早期に膣からの出血を起こす。

アジュバント内分泌療法を受けている女性では、ホットフラッシュに対する治療と併発する抑鬱に対する治療が対症療法としてしばしば必要になる。具体的にはベンラファキシンが試験されており、ホットフラッシュの低減に有効な介入法である<sup>182</sup>。最近のエビデンスは、タモキシフェンのある種の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）（たとえばパロキセチンやフルオキセチン）と併用するとタモキシフェンの有効代謝物であるエンドキシフェンの血漿濃度が低下し得ることを示唆している<sup>183,184</sup>。これらのSSRIは、タモキシフェンの代謝に関与するチトクロームP-450 酵素（CYP2D6）の特定のイソ型を阻害することによりタモキシフェンからエンドキシフェンへの酵素的変

# 乳癌

換を妨害すると思われる。ただし、SSRI でもシタロプラムとベンラファキシンはタモキシフェン代謝にごくわずかな影響しか及ぼさないようである。

アジュバント化学療法に続発して早期卵巣不全を起こした閉経前の女性やアロマターゼ阻害薬を投与されている閉経後の女性では、骨減少症や骨粗鬆症の発症リスクが高まっており、それに付随して骨折のリスクも高まっている。したがって本ガイドラインでは、これらのハイリスクの女性では調査中に骨の健康状態をモニターするよう勧めている<sup>185</sup>（侵潤性-15を参照）。

診断時に閉経前であった女性、治療中または治療後に無月経を起こした女性、およびアロマターゼ阻害薬の使用を考慮する女性では、特殊な状況が生じる。無月経を伴うまたは伴わない化学療法後の卵巣機能の持続または回復が実証されている<sup>148,149</sup>。治療後に無月経となった女性でアロマターゼ阻害薬による内分泌療法を開始する場合は、エストラジオールと性腺刺激ホルモンのベースライン濃度を測定し、その後も連続的にこれらのホルモンをモニターする必要がある<sup>149</sup>（侵潤性-Iを参照）。治療誘発性無月経を起こした若い女性では両側性の卵巣摘出術で閉経後の状態を確保し、若い女性でアロマターゼ阻害薬による治療を開始する場合には事前にこれを考慮し得る。

追跡では、内分泌療法などの進行中の服薬を患者が遵守しているかどうかを評価する。服薬遵守不良の予測因子には、服薬に付随する副作用の存在と、定期的な服薬による利益を患者が十分に理解していないことが挙げられる<sup>186</sup>。委員会は、患者の来院中に直接質問したり、定期的な服薬の価値と内分泌療法の期間が比較的長くなることの治療上の重要性を簡単かつ明確に説明したりする簡単な戦略で患者の内分泌療法遵守を促すよう勧めている（侵潤性-15を参照）。

## 病期IVの転移性または再発性乳癌

転移性または再発性乳癌で来院した女性の病期診断評価には、病歴聴取と身体検査、

CBC、血小板数、肝機能検査、胸部画像診断、骨スキャン、痛みがあったり骨スキャンで異常と思われたりした長骨または体重支持骨のX線写真、腹部のCTまたは

MRI スキャンの考慮、可能なら生検による最初の再発の実証、ならびに未実施の場合にはホルモン受容体状態（エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体）およびHER2状態の判定が含まれる。最新のガイドラインには、選択的画像診断手順として陽電子放出断層撮影法（PET）スキャンが加えられている（カテゴリー-2B）。実施する場合について委員会は、限られたデータに基づいたものであるが、より確立された他の画像診断検査の代わりとしてPETスキャンを利用しないよう勧めている<sup>187</sup>。

## 局所疾患のみ

局所再発のみの患者は、最初に乳房切除術で治療された患者と乳房温存治療を受けた患者とに分けられる。乳房切除術を受けている患者には、局所再発の外科的切除（思い切った手術を行わなくても達成可能な場合）と波及している領域への放射線療法（胸壁への治療歴がない場合または付加的放射線療法を安全に実施できると思われる場合）を実施する。この状況での外科的切除の実施は、きれいな切除マージンを得ることを目的として疾患を限定的に切除することを意味する。切除不能な胸壁の再発性疾患は、放射線療法の既往がない場合には放射線療法で治療する。最初に乳房温存治療を受けた後に局所再発を起こした女性には、乳房全切除術を実施する。局所療法後に局所再発を起こした女性には、全身化学療法または内分泌療法を考慮する。

最新ガイドラインでは、再発性/病期IV疾患の限局性の臨床状況での治療ガイドラインに（侵潤性-16を参照）、限局性再発/転移に対する放射線療法に温熱療法の追加を考慮することが加えられている（カテゴリー-3）。局所進行性/再発性癌、主として乳癌の胸壁再発の治療において放射線療法と放射線療法＋温熱療法を比較した前向きランダム化試験がいくつか存在する<sup>188,189</sup>。試験結果は一貫していないが、厳密な品質保証を採用した最近のシリーズでは、放射線照射単独に比べて放射線照射に温

# 乳癌

熱療法を追加した方が局所の腫瘍反応が統計学的に有意に大きくなり、局所管理の期間が長くなることが実証された<sup>189</sup>。ただし、全体的生存率に差は認められなかった。局所温熱療法の送達には技術的に難しく、特殊な技能と機器（たとえば温度のモニタリングと起こり得る組織熱傷の管理など）が必要である。そのため委員会は、温熱療法の利用を適切な訓練、技能、および機器を備えた治療センターに限るよう勧めている。温熱療法の追加については委員会の間でかなりの異論があつて議論され、カテゴリー3の勧告とされている。

## 全身性疾患

乳癌の全身性再発に対する治療は、生存期間を延長させてクオリティ・オブ・ライフを高めることはあっても、治癒をもたらすことはない。したがって、毒性が最低の治療法が望まれる。そのため、妥当と思われる限り、細胞傷害性の治療法よりも毒性が最小限の内分泌療法を使用するのが望ましい。

骨転移を起こしている女性には、特にそれが溶解性である場合で、余命が3カ月以上と予想され、クレアチニン濃度が3.0 mg/dL未満であれば、ビスホスホネート（たとえばパミドロネートやゾレドロン酸）とクエン酸カルシウムおよびビタミンDを併用投与する（カテゴリー1）<sup>185,190-195</sup>。ビスホスホネートは、化学療法または内分泌療法に追加して投与する。溶解性の乳癌転移には、パミドロネートよりもゾレドロン酸の方が優れているようである<sup>196,197</sup>。

再発性または転移性疾患に対して最初に内分泌療法を行うのが適していると考えられる女性として、エストロゲン受容体および/またはプロゲステロン受容体陽性腫瘍の女性、骨または軟部組織疾患のみの女性、および限定的な無症候性の内臓疾患の女性が挙げられる。

閉経後の女性で、抗エストロゲン療法の既往があり、過去1年以内に抗エストロゲン剤に曝露されたことがある場合については、その再発性疾患に対する第一線治療

として選択的アロマターゼ阻害薬が望ましいことを裏付けるエビデンスが最近得られている<sup>198,199</sup>。閉経後の女性で、抗エストロゲン剤を使用したことがない場合または1年以上前に抗エストロゲン療法を受けたことがある場合には、タモキシフェンよりもアロマターゼ阻害薬の方がアウトカムが優れているようであるが、その差は大きなものではない<sup>200-204</sup>。したがって、この状況ではタモキシフェンとアロマターゼ阻害薬のいずれもが適切な選択肢であると言える。

抗エストロゲン療法の既往があり、その抗エストロゲン剤曝露が過去1年以内の閉経前の女性では、手術もしくは放射線療法による卵巣摘出術、または抗エストロゲン剤を併用もしくは併用しない黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）作動薬の投与が望ましい第二線治療となる。抗エストロゲン剤に曝露されたことのない閉経前の女性では、LHRH作動薬を併用または併用しない抗エストロゲン剤による初期治療が望ましい<sup>205</sup>。

ホルモン反応性乳癌の閉経前および閉経後の女性の多くにとって、疾患が進行した時点で内分泌療法を連続的に使用することが有益となる。したがって、乳癌が内分泌操作に反応して腫瘍の縮小や長期的な疾患の安定化（臨床的利益）が見られた女性では、疾患が進行した時点で内分泌療法を追加投与すべきである。第二線および後続療法のための内分泌療法の追加は、内分泌のアルゴリズムに列挙している（侵潤性-Jを参照）。抗エストロゲン剤であるフルベストラントが最近、抗エストロゲン剤療法の既往があるホルモン受容体陽性転移性乳癌の閉経後の女性の治療に使えるようになった。フルベストラントにはタモキシフェンのようなエストロゲン作動性の活性がなく、月に一度の臀部筋肉内注射としてよく忍容される。フルベストラントは、以前に内分泌療法にもかかわらず疾患が進行した患者に対して少なくともアナストロゾールと同等の効果を示すようであり<sup>206,207</sup>、これらの試験の最近の再分析では、フルベストラントに有利なさらに長期の反応が示唆されている<sup>208</sup>。閉経後の女性における内分泌療法には、非ステロイド系アロマターゼ阻害薬（アナストロゾールやレトロゾール）、ステロイド系アロマターゼ阻害薬（エクセメスタン）、純粋抗エストロゲン剤（フルベストラント）、プロゲステロン（酢酸メゲストロール）、

アンドロゲン（フルオキシメステロン）、および高用量エストロゲン（エチニルエストラジオール）がある。閉経前の女性における治療には、LHRH 作動薬（ゴセレリンやルプロリド）、外科的または放射線療法的卵巣摘出術、プロゲステン（酢酸メゲストロール）、アンドロゲン（フルオキシメステロン）、および高用量エストロゲン（エチニルエストラジオール）が含まれる。第二線ホルモン療法後については、最適なホルモン療法の順序の選択に役立つような高レベルのエビデンスがほとんど存在しない。

エストロゲンおよびプロゲステロン受容体陰性腫瘍、症候性内臓転移、または内分泌療法不応性疾患の女性には、化学療法を投与する。治療アルゴリズム（侵潤性-Kを参照）で概説しているとおり、様々な化学療法が適するようである。一般に単剤化学療法よりも併用化学療法の方が客観的反応率が高く、進行までの期間が長くなる。ただし、併用化学療法では毒性の発生率が高くなる一方、生存率に対する利益がほとんどない<sup>209-212</sup>。このことから、委員会は併用化学療法の方が連続的単剤使用よりも優れていることを示す説得力のあるエビデンスはほとんど存在しないとしている。臨床実務では、進行が見られるまで第一線化学療法を継続するのが標準的である。有害作用によって、疾患の進行が見られる前に化学療法の用量を減らしたり中止したりすることが必要になる場合がある。限られた情報ではあるが、比較的短期間の化学療法よりも化学療法を継続させた方が無進行生存期間が延長し得ることが示唆されている<sup>213,214</sup>。全体的生存率に差はないため、化学療法を長期使用するか短期にするかは、全体的クオリティ・オブ・ライフに対する持続的化学療法の悪影響に照らして比較考量する必要がある。

以上より、望ましい第一線化学療法は単剤の連続使用または併用化学療法ということになる。委員会は、望ましい第一線単剤としてドキソルビシン、エピルビシン、ペグ化リポソーム封入ドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、カペシタビン、ビノレルビン（以上はすべてカテゴリー2A）、およびゲムシタビン（カテゴリー2B）を挙げている。委員会が望ましい第一線併用療法に含めているのは、シク

ロホスファミド/ドキソルビシン/フルオロウラシル（FAC/CAF）、フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド（FEC）、ドキソルビシン/シクロホスファミド（AC）、エピルビシン/シクロホスファミド（EC）、ドセタキセルまたはパクリタキセルとドキソルビシンの併用（AT）、シクロホスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル（CMF）、ドセタキセル/カペシタビン、ゲムシタビン/パクリタキセルである。その他の有効薬剤には、シスプラチン、カルボプラチン、経口エトポシド、ビンブラスチン、およびフルオロウラシル持続注入がある。内分泌療法と同様、化学療法でもしばしば連続的反応が観察されるため、単剤の連続使用と併用化学療法が支持されている。最新ガイドラインには、転移性乳癌に対する代表的な単剤化学療法の用量とスケジュールおよび併用化学療法が含まれている（侵潤性-Kを参照）。

ある最近の試験は、再発性または転移性乳癌の女性 715 例を、血管内皮増殖因子（VEGF）に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブを併用または併用しないパクリタキセルによる第一線化学療法にランダム化した<sup>215</sup>。その結果、この試験は、パクリタキセル単独よりもベバシズマブとパクリタキセルの併用の方が無進行生存率の点で優れていることを実証した（ハザード比 0.51、95%CI 0.43～0.62、対数順位検定  $P < 0.0001$ ）。ただし、ベバシズマブの追加によって観察された全体的生存率の向上は、統計学的有意性に達しなかった。

HER3 陽性腫瘍の患者には、単剤としてまたは一定の化学療法剤との併用としてのトラスツズマブ療法が有効と思われる。委員会は、FISH で HER2 陽性または IHC で 3+の腫瘍の患者にトラスツズマブ療法を勧めている。HER2 検査に関する勧告がガイドラインに記述されている（侵潤性-Aを参照）。HER2 が IHC で 0 もしくは 1+、または FISH で増幅されない腫瘍の患者ではトラスツズマブに対する反応率が非常に低いため、トラスツズマブ療法は必要とはならない。処理数の多い中心的施設以外の臨床実務で使用される HER2 アッセイについては十分な標準化とバリデーションが問題となり、処理数の少ない検査施設では偽陽性結果が多く生じることがデータによって示唆されている<sup>42,44,47,216</sup>。

HER2 陽性の転移性または再発性乳癌の患者では、単剤として<sup>59,61</sup> または一定の化学療法剤との併用として<sup>60</sup> トラスツズマブを考慮できる。あるランダム化試験は、HER2 が IHC で 2+または 3+の患者においてパクリタキセル化学療法へのトラスツズマブの追加が有益となることを実証している<sup>60</sup>。トラスツズマブとの併用でドセタキセル、ビンレリビン、およびプラチナ製剤などの薬剤の追加を支持するデータが、初期の非ランダム化試験に存在する。委員会は、トラスツズマブとドキシソルビン/シクロホスファミド化学療法の併用で転移性疾患の患者を治療した場合の有意な心機能不全の発生頻度が 27%というのは非常に高いため、前向き臨床試験以外ではこの併用療法を使用できないと考えている<sup>60,217</sup>。最新ガイドラインには、転移性乳癌に対する代表的な単剤化学療法の用量とスケジュールおよびトラスツズマブとの併用化学療法が含まれている（侵潤性-K を参照）。

化学療法を連続 3 回実施しても腫瘍の反応が得られない場合、または米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の一般状態が 3 以上の場合には、支持療法しか適応としないと考えられていた（カテゴリ-2B）。これに関連して、化学療法に反応しないことは、ある化学療法の使用に対して限界的な反応すら生じないことを意味する。ただし、化学療法に一旦反応した後で疾患が進行した場合は、反応が生じなかったとはみなされない。

転移性乳癌の患者はしばしば、局所放射線照射、手術、または領域化学療法（たとえば軟膜癌腫症に対するクモ膜下メトトレキサート）が有効となり得るいくつかの解剖学的に限局性の問題を発症する。

### 特殊な状況

#### パジェット病

乳房パジェット病は、乳頭乳輪の表皮に腫瘍細胞が存在することを特徴とする乳癌の珍しい発現形態である<sup>218</sup>。これは乳輪の湿疹、乳頭の出血、潰瘍形成および癢痒

として現れることが最も多い。この病態は珍しく、他の皮膚科病態と混同されがちであるため、診断は遅れることが多い。症例の 80%近くでは、乳房の他の部位の癌が付随している<sup>219,220</sup>。付随する癌が必ずしも乳頭乳輪に隣接した部位に位置するとは限らず、それが非浸潤性乳管癌（DCIS）であることも浸潤癌であることもある。

パジェット病の疑いのある臨床症状を示している女性には、詳しい病歴聴取と身体検査および乳房画像診断検査が必要である（パジェット-1 を参照）。その他の乳房病変が見つからない場合は、乳頭乳輪の生検前または生検後に乳房 MRI を考慮する<sup>221</sup>。画像診断または検査で確認された乳房病変は、NCCN 乳房スクリーニング・診断ガイドラインに従って評価する。乳頭乳輪の皮膚には、少なくとも臨床的に関係している乳頭乳輪部分をすべて含む表皮全層の外科的生検を実施する。

パジェット病の局所管理を特に扱ったカテゴリ-1 のデータは存在しない。基礎にある癌の病期および生物学的挙動に基づき、該当する病期に特異的な乳癌治療ガイドラインに引用されているエビデンスに裏付けられた全身療法を行う。

パジェット病の管理では、伝統的に腋窩郭清を伴う乳房全切除術が行われている。付随する乳癌の有無にかかわらず、乳房全切除術は今でも妥当な治療選択肢である<sup>219</sup>。最近のデータは、基礎的乳癌の陰性マージンを含めた切除と乳頭乳輪の切除を含む乳房温存手術を行ってから全乳房放射線療法を実施すると、満足できる局所管理が達成されることを実証している<sup>222-226</sup>。同側の乳房の再発リスクは、付随する癌の有無にかかわらず乳房を温存した乳頭乳輪切除と化学療法を実施した場合も、典型的な浸潤癌または上皮内癌に乳房温存手術と放射線療法を実施した場合も同様である。

付随する癌のない（すなわち触知可能な腫瘍や画像診断上の異常が存在しない）パジェット病には、下にある乳房組織の陰性マージンを取った乳頭乳輪全体の切除による乳房温存手術が勧められる。乳房の他所に癌が付随している症例では、陰性マ

# 乳癌

ージンを取った乳頭乳輪切除と、陰性マージンを達成するための標準的な乳房温存法を用いた周辺癌の切除を含む手術を実施する。乳頭乳輪と周辺癌を1つの手術標本として連続的に切除したり、1回の切開によって切除したりする必要はない。乳房切除術も適切な治療選択肢である（パジェット-2を参照）。

検出可能な基礎的癌を伴わないパジェット病は主として純粋 DCIS に付随して発生するため、この場合には腋窩リンパ節病期診断は不要である。乳房温存手術で治療した浸潤性乳癌が基礎として存在する場合は、外科的腋窩病期診断ガイドライン（浸潤性-Cを参照）に従って腋窩手術を実施する。乳房全切除術で治療する場合は、乳房切除標本の最終的病理検査によって浸潤癌が明らかになっても、乳房切除術を行っているためにセンチネルリンパ節生検が不可能な場合があるため、まずセンチネルリンパ節生検を考慮する必要がある。

乳房を温存して治療した患者には、全乳房放射線照射を実施する。リンパ節に波及した浸潤性乳癌が付随している症例では、浸潤性-2に記載の乳癌と同様、照射野を領域リンパ節にまで拡大する。適当な場合は、乳頭乳輪切除部位と付随する癌の切除部位へのブースト放射線照射を考慮する。

浸潤癌が付随している女性は、転移を起こすリスクが高い。癌の病期に応じてアジュバント全身療法を投与する必要がある。乳房温存で治療し、付随する癌がないパジェット病の女性、あるいは DCIS が付随するパジェット病の女性では、リスク低減のためにタモキシフェンを考慮する。浸潤癌が付随している場合は、浸潤性-4から浸潤性-9で概説したとおり、病期とホルモン受容体状態に基づいてアジュバント全身療法を実施する。

## 乳房の葉状腫瘍（葉状嚢胞肉腫とも呼ばれる）

乳房の葉状腫瘍は、間質成分と上皮成分の両方から成る珍しい腫瘍である。葉状腫瘍は良性、境界型、および悪性サブタイプのいずれにも存在するが、サブタイプを

決定したり生物学的挙動を予測したりするための基準に統一された合意は得られていない<sup>227</sup>。葉状腫瘍のサブタイプは、外科的治療で達成される無腫瘍マージンほど再発リスクにとって重要ではないようである。切除生検/乳腺腫瘍切除術の前に葉状腫瘍の診断が下されることは多くない。葉状腫瘍が発生する年齢分布は線維腺腫よりは高齢で、浸潤性乳管および小葉癌よりは若く、平均年齢は40歳代である<sup>228</sup>。葉状腫瘍はしばしば急速に拡大し、通常は無痛である。葉状腫瘍は超音波やマンモグラフィで線維腺腫のように見えることが多く、確実に葉状腫瘍と線維腺腫を鑑別するには、細針吸引細胞診やコア針生検でさえも不十分である<sup>228</sup>。したがって、大きなまたは急速に拡大しつつある臨床的線維腺腫の場合、葉状腫瘍を病理学的に除外するために切除生検を考慮する必要がある。Li-Fraumeni 症候群の患者（生殖細胞系 p53 突然変異、NCCN 遺伝的/家族性ハイリスク評価ガイドラインを参照）は葉状腫瘍の発症リスクが高い<sup>229</sup>。葉状腫瘍に最も一般的な再発部位は局所再発である。最も遠い遠隔再発は肺に生じ、充実性の小結節または壁の薄い窩洞となる。

葉状腫瘍の治療は、1 cm 以上の無腫瘍マージンをとった局所の外科的切除による。望ましい外科的治療は乳腺腫瘍切除術または乳房部分切除術である。乳房全切除術が必要になるのは、乳腺腫瘍切除術や乳房部分切除術では陰性マージンを得られない場合に限られる<sup>230</sup>（葉状-1を参照）。葉状腫瘍が腋窩リンパ節に転移することはまれであるため、臨床検査でリンパ節が病的でない限り、外科的腋窩病期診断や腋窩リンパ節郭清は不要である<sup>231</sup>。局所再発を起こした患者では、広い無腫瘍手術マージンを取った再発部位の切除を実施する（葉状-2を参照）。委員会の中には、局所再発部位の切除後に残っている乳房または胸壁への局所放射線療法を勧める委員もいるが、この勧告には異論がある（カテゴリ-3）<sup>232</sup>。

ほとんどの葉状腫瘍の上皮成分にはエストロゲン受容体（58%）および/またはプロゲステロン受容体（75%）が存在するが<sup>233</sup>、葉状腫瘍の治療における内分泌療法の役割はまだ証明されていない。同様に、アジュバント細胞傷害性化学療法が再発または死亡の低減に有益であることを示すエビデンスも存在しない。全身性再発（通

常は肺)を起こしたまれな患者には、NCCN 軟部組織肉腫ガイドラインで勧められているような治療を行う。

### 妊娠中の乳癌

妊娠と同時に乳癌が発生するというのは、まれな臨床事象である。カリフォルニアのレジストリ試験では、生産 1 万例あたり 1.3 例で乳癌が診断された<sup>234</sup>。残念ながら、妊娠中の乳癌は腋窩リンパ節陽性であることが非常に多く、原発腫瘍のサイズも大きい傾向がある。組織学的に腫瘍は低分化で、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体は陰性であることが多く、約 30%は HER2 陽性である<sup>235,236</sup>。患者も医師も悪性疾患を疑わないため、診断は遅れることが多い。

乳癌が疑われる妊娠患者の評価には、特に乳房と領域リンパ節に注目した身体検査が含まれる。遮蔽を行うと乳房マンモグラムも安全に実施することができ、その正診率は 80%を超えると報告されている<sup>237</sup>。乳房と領域リンパ節の超音波を利用すると、疾患範囲を評価できるとともに生検のガイドにもなる。妊娠中に発生した乳癌は、100%近くが超音波で異常に見えると報告されている<sup>237</sup>。疑いのある乳房腫瘍の細胞診のための生検は、乳房と疑われるリンパ節の細針吸引 (FNA) によって行うことができる。ただし、望ましい方法はコア針生検である。この生検では、浸潤性疾患を組織学的に確認するための組織と、ホルモン受容体および HER2 分析のための十分組織が得られる。

妊娠中の乳癌患者の病期診断評価は、臨床的病期に応じて行う。臨床的にリンパ節陰性の T1~T2 腫瘍には、胸部 X 線 (遮蔽を利用)、肝機能および腎機能評価、ならびに分別を含む全血球計算が適当である。臨床的にリンパ節陽性すなわち T3 の乳房病変がある患者では、上記に加えて肝臓の超音波を実施し、造影を行わない胸腰椎のスクリーニング MRI を考慮する。転移の存在が実証されれば、治療計画の変更につながり、妊娠継続に関する患者の意思決定にも影響する。

妊娠の評価には、母体胎児医学専門医への相談と、高血圧、糖尿病および以前の妊娠での合併症など、既存の母体リスクの検討を含める。超音波による胎児の成長と発達の実証、および胎齢の確認は適切である。出産日の推定は、全身化学療法の計画を立てるのに役立つ。また、母体胎児医学専門医への相談には、妊娠の継続または中絶に関するカウンセリングを含める。妊娠中の乳癌患者のカウンセリングには、乳房切除術または乳房温存手術、および全身療法の利用を含む治療選択肢の検討を含める。最も一般的な外科処置は、修正根治的乳房切除術である。ただし、Kuererらは、放射線療法を出産後にまで遅らせることができるなら、乳房温存手術も可能であることを示している<sup>238</sup>。

放射性トレーサー (たとえばテクネチウム 99m 硫黄コロイド) を用いたセンチネルリンパ節生検はおそらく安全である。ただし、これに関するデータは少なく、症例報告と胎児への照射線量の概算に限られている<sup>239,240</sup>。センチネルリンパ節生検のためのイソスルファンブルー染色の利用は妊娠中には勧められない。

妊娠患者における全身化学療法の適応症は妊娠していない乳癌患者の場合と同じであるが、妊娠の第一三半期にはどの時点でも化学療法を投与するべきではない。妊娠中の使用実績が最も多い化学療法剤はアントラサイクリンとアルキル化剤である<sup>241,242</sup>。子宮内の化学療法曝露に関する集計データは、第一三半期に胎児奇形リスクが最大になることを示している<sup>243,244</sup>。第二および第三三半期の胎児奇形リスクは約 1.3%で、これは妊娠中に化学療法に曝露されなかった胎児のものと同様ではない。全身療法を開始する場合、化学療法のサイクル毎に事前の胎児モニタリングを行うのが適切である。出産時の血液学的合併症のリスクを避けるため、妊娠 35 週目以降の妊娠中には化学療法を投与するべきではない。単一施設前向き試験からの最近のデータは、妊娠の第二および第三三半期には比較的安全に FAC 化学療法 (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 4 日目に IV、ドキシソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 72 時間かけて IV 注入、シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV) を投与できることを示している<sup>242</sup>。化学療法前の制吐療法の一部として、オンダンセトロン、ロラゼパ

# 乳癌

ムおよびデキサメタゾンを使用することができる。Gwyn らが報告しているとおりに、胎齢中央値は 38 週で、患者の 50%以上が経膈分娩を行い、胎児死亡は認められていない。

妊娠中のタキサンの使用についてはデータが限られている<sup>245</sup>。そのため、妊娠中の使用は勧められない。タキサンの使用が臨床的に必要な場合は、産後に使用すればよい。

妊娠中のトラスツズマブ使用については、2つの症例報告しか存在しない<sup>246,247</sup>。どちらの症例報告も、トラスツズマブ投与による羊水過少症を示している。トラスツズマブが適応となる場合でも、投与は産後に行うべきである。

内分泌療法と放射線療法は妊娠中には禁忌である。したがって、内分泌療法と放射線療法が適応となる場合でも、出産後になるまで開始するべきではない。

患者の来院毎、および治療の決定ポイント毎に腫瘍専門医と母体胎児医学専門医が連絡し合うことが不可欠である（妊娠-1を参照）。

## まとめ

非侵潤性または侵潤性乳癌の患者に対する治療選択肢は複雑で多岐にわたる。多くの場合、患者と医師には実施可能な選択肢の中から最も適切なものとともに探し、選択する責任がある。

まれな例外を除いて、本ガイドラインの評価、治療、および追跡に関する勧告は、過去および現在の臨床試験の結果に基づいている。しかし、乳癌の治療が最適化されてきた臨床状況は単一ではなく、治癒の可能性を最大限に高めることや毒性と美

観の損傷を最小限に抑えることが目的とされてきた。したがって、前向き臨床試験に患者/医師が参加することにより、患者は最先端の癌治療を受けられるようになるし、将来の患者の治療の向上に寄与できるようにもなる。

## NCCN 乳癌ガイドライン委員会に関する情報開示

NCCN ガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援、顧問委員会委員、あるいは議長事務局への参加といった形で受けた財政的支援について開示を行った。委員会委員は、以下から支援を受けたことを明らかにした：American Bioscience 社、Amgen 社、AstraZeneca 社、乳癌研究基金、Bristol-Myers Squibb 社、Celgene 社、Dendreon 社、国防総省、Eli Lilly 社、Ethicon Endo-Surgery 社、Genentech 社、Genomic Health 社、GlaxoSmithKline 社、Glaxo Wellcome 社、Immunicon, Inc.、Kosan Biosciences 社、Lance Armstrong 財団、Lilly 社、MedImmune 社、Millenium 社、Myriad 社、NCI、Novartis 社、Oncotech 社、Pfizer 社、Precision Therapeutics, Inc.、Rhone Poulenc Roher, Inc.、Roche 社、Sanofi-Aventis 社、Susan G Komen 乳癌基金、大鵬薬品工業株式会社、Varian Medical Systems 社、Veridex 社、Wyeth 社。業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、いずれの委員についても、委員会審議への参加を許可できない理由となるほどの利害関係の衝突は存在しないと判断した。

## 参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:106-130.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717.
3. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1829-1846.
4. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985;312:146-151
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
6. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:3628-3636.
7. Singletary SE, Greene FL, Sobin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*. 2003;98:2740-2741.
8. White J MM, Morrow M, Moughan J, et al. Compliance with breast-conservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97:893-904.
9. Wilkinson NW, Shahryarnejad A, Winston JS, et al. Concordance with breast cancer pathology reporting practice guidelines. *J Am Coll Surg*. 2003;196:38-43.
10. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:235-237.
11. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 2002;137:678-687.
12. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:209-221.
13. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:1133-1143.
14. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE, Jr. *Breast carcinoma. Risk and detection*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders;1981
15. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. *Am Surg*. 1990;56:428-432.
16. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol*. 2005;23:5534-5541.
17. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4:511-522.

18. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.
19. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1652-1662.
20. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006;295:2727-2741.
21. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1514-1521.
22. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3381-3387.
23. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol.* 1998;16:441-452.
24. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breastconserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet.* 2000;355:528-533.
25. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer.* 1996;77:2267-2274.
26. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 1999;340:1455-1461.
27. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg.* 2005;190:521-525.
28. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:207-212.
29. Cody HS, 3rd, Van Zee KJ. Point: Sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:199-206.
30. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7703-7720.

31. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:302-307.
32. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1993-2000.
33. Allred D, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP Protocol B-24 [meeting abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76(suppl 1):Abstract 30.
34. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park).* 2005;19:159-169; discussion 170, 173-154, 177.
35. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:1601-1602.
36. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. *J Clin Pathol.* 2000;53:374-381.
37. DAKO HercepTest<sup>®</sup> [Package Insert]. Carpinteria, Calif: DAKO Corp., 2004.
38. Pathway<sup>®</sup> HER2 [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc. 2004.
39. INFORM<sup>®</sup> HER2/neu gene detection system [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc. 2001.
40. Pathvysion<sup>®</sup> HER2/neu method [Package Insert]. Downers Grove, Ill. Vysis, Inc. 2001.
41. Anderson S, Gilkerson E, Klein P. Concordance between local labs and a central lab using FISH and IHC for HER2 testing [meeting abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76:S68;Abstract 235.
42. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. Real-world performance of HER2 testing--National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:852-854.
43. Paik S, Tan-Chiu E, Bryant J, et al. Successful quality assurance program for HER2 testing in the NSABP trial for Herceptin, *Breast Cancer Res and Treat.* 2002;76(suppl):S31.
44. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. HER2 testing by local, central, and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:3032-3038.
45. Tubbs RR, Pettay JD, Roche PC, et al. Discrepancies in clinical laboratory testing of eligibility for trastuzumab therapy: apparent immunohistochemical false-positives do not get the message. *J Clin Oncol.* 2001;19:2714-2721.

46. Press MF, Sauter G, Bernstein L, et al. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2005;11:6598-6607.
47. Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, et al. HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4 suppl 3:S1-22..
48. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12 suppl 1:S23-28.
49. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1361-1370.
50. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al. HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1991-1998.
51. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2 a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer.* 2000;36:1755-1761.
52. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1346-1360.
53. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;354:2103-2111.
54. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al. Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:4287-4297.
55. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-1684.
56. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
57. Slamon D, Eiermann W, Robert NJ, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-->T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005;Abstract 1.
58. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809-820.

59. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17:2639-2648.
60. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-792.
61. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:719-726.
62. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:1558-1564.
63. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N Engl J Med.* 1995;333:1444-1455.
64. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-1241.
65. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-1232.
66. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005;3:301-307.
67. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:719-725.
68. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer.* 2006;106:35-41.
69. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breastconserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Jul4; [Epub ahead of print].
70. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg.* 2006;192:58-62.
71. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer.* 2004;100:688-693.
72. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:971-977.

73. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:963-970.
74. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1356-1361.
75. Dubey A, Recht A, Come SE, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:877-884.
76. Markiewicz DA, Schultz DJ, Haas JA, et al. The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:661-668.
77. Abner AL, Recht A, Vicini FA, et al. Cosmetic results after surgery, chemotherapy, and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:331-338.
78. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 1999;5:288-295.
79. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(9 suppl):67S-70S.
80. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg.* 2001;67:513-519; discussion 519-521
81. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941-946.
82. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med.* 1998;339:990-995.
83. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* 1998;186:423-427.
84. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-553.
85. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multiinstitutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:252-259.
86. 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.* 2006;98:599-609.
87. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res.* 2001;97:92-96.

88. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg.* 2001;193:593-600.
89. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer.* 1992;28A:1415-1418.
90. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer.* 1992;69:2496-2501.
91. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985;312:674-681.
92. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:2672-2685.
93. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006;24:2019-2027.
94. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3676-3685.
95. 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;23:5108-5116.
96. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3808-3816.
97. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med.* 1997;337:996-997.
98. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1641-1648.
99. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:116-126.
100. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337:949-955.

101. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19:1539-1569.
102. Theriault R, Buzdar A, Hortobagyi G, et al. Irradiation (XRT) following mastectomy in patients treated with FAC adjuvant therapy -M.D. Anderson experience [meeting abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:99a. Abstract 381.
103. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006;24:2268-2275.
104. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:972-979.
105. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:980-991.
106. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:2716-2725.
107. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with breast with early breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:189-198.
108. Jeffrey SS, Lonning PE, Hillner BE. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005;3:291-300.
109. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-10874
110. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:9212-9217.
111. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8418-8423.
112. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005;365:671-679.
113. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1999-2009.
114. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-536.

115. 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*. 2004;351:2817-2826.
116. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3726-3734.
117. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among geneexpression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:560-569.
118. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:516-523.
119. Berry D, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with nodepositive breast cancer. *JAMA*. 2006;295:1658-1667.
120. Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal node positive estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III Intergroup trial 0100 [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2004;Abstract LBA37.
121. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451-1467.
122. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3471-3479.
123. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol*. 2001;19:645-656.
124. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:3376-3384.
125. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol*. 2000;27(suppl):46-52; discussion 92-100.
126. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52:65-77.
127. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4741-4748.

128. Paik S, Shak S, Tang G, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2005;23:16s(June 1 suppl). Abstract 510.
129. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5670-5676.
130. Coombes RC, Paridaens R, Jassem J, et al. First mature analysis of the Intergroup exemestane study [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2006;24:18s(June 20 suppl). Abstract LBA527.
131. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Survival benefit of switching to anastrozole after 2 years' treatment with tamoxifen versus continued tamoxifen therapy: The ARNO 95 study [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2006;24:18s(June 20 suppl). Abstract 547.
132. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1262-1271.
133. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2131-2139.
134. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60-62.
135. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study. *J Clin Oncol.* 2005;23:7512-7517.
136. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. *Hum Reprod.* 2006;21:545-553.
137. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:4261-4271.
138. Coleman R, ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2006;24:18s (June 20 suppl). Abstract 511.
139. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. *Br J Cancer.* 2001;85:317-324.

140. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (Anastrozole and Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. *Cancer*. 2006;107:472-480.
141. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-2757.
142. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:5138-5147.
143. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081-1092.
144. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366:455-462.
145. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:1793-1802.
146. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2005;23:6931-6940.
147. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol*. 2006;24:3629-3635.
148. Braverman AS, Sawhney H, Tendler A, et al. Pre-menopausal serum estradiol (E2) levels may persist after chemotherapy (CT)-induced amenorrhea in breast cancer (BC) [meeting abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21:Abstract 164.
149. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*. 2006;24:2444-2447.
150. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352:930-942.
151. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1994;330:1253-1259.
152. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph nodepositive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol*. 2001;19:329-335.
153. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:1260-1266.

154. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. *Cancer*. 2000;89:2521-2526.
155. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*. 2001;19:931-942.
156. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol*. 1990;8:1483-1496.
157. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol*. 1997;15:1858-1869.
158. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:976-983.
159. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA*. 1995;273:542-547.
160. Silvestrini R, Luisi A, Zambetti M, et al. Cell proliferation and outcome following doxorubicin plus CMF regimens in node-positive breast cancer. *Int J Cancer*. 2000;87:405-411.
161. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005;23:3686-3696.
162. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21:1431-1439.
163. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, et al. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol*. 2005;23:5166-5170.

164. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:602-611.
165. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3103-3110.
166. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2004; Abstract 27.
167. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2302-2313.
168. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node negative breast cancer [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005; Abstract 48.
169. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Final analysis: TC (docetaxel/cyclophosphamide, 4 cycles) has a superior disease-free survival compared to standard AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in 1016 women with early stage breast cancer [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005; Abstract 40.
170. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med.* 2005;353:1652-1654.
171. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005;23:7811-7819.
172. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Interim cardiac safety analysis of NCCTG N9831 Intergroup adjuvant trastuzumab trial [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2005;23:16s(June 1 suppl). Abstract 556.
173. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
174. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA.* 1994;271:1593-1597.

175. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol.* 1999;17:1080-1082.
176. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA.* 1994;271:1587-1592.
177. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19:1865-1878.
178. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2005;41:2304-2311.
179. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multiinstitutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2437-2443.
180. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22:2328-2335.
181. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Gynecologic Practice. Tamoxifen and uterine cancer. ACOG Committee Opinion. 2006;336:1-4.
182. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;356:2059-2063.
183. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:412-413.
184. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:30-39.
185. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:4042-4057.
186. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487-497.
187. Wahl RL. Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy. *Semin Roentgenol.* 2001;36:250-260.
188. Vernon CC, Hand JW, Field SB, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:731-744.

189. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23:3079-3085.
190. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:2552-2559.
191. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:2038-2044.
192. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:846-854.
193. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer.* 2001;91:1191-1200.
194. Ali SM, Esteva FJ, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:3434-3437.
195. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:232-241.
196. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001;7:377-387.
197. Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr. W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004;100:36-43.
198. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 2001;19:3357-3366.
199. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer.* 1998;83:1142-1152.
200. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3748-3757.
201. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:2596-2606.

202. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3758-3767.
203. Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2000;36 (suppl 4):S84-85.
204. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2004;22:14S (July 15 suppl). Abstract 515.
205. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and lutenizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:343-353.
206. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:3386-3395.
207. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20:3396-3403.
208. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003;98:229-238.
209. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003372.
210. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003; 21:588-592.
211. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracyclinepretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin. Oncol.* 2002;20:2812-2823..
212. Albain K, Nag S, Calderillo-Ruiz J, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer. (MBC): First report of overall survival [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2004;22:14s(July 15 suppl). Abstract 510.

213. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med*. 1991;325:1342-1348.
214. Falkson G, Gelman R, Pandya K, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol*. 1998;16:1669-1676.
215. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005;Abstract 3.
216. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al. Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:855-857.
217. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215-1221.
218. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:9-18.
219. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5:153-160.
220. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE, 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg*. 1998;187:171-177.
221. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol*. 2005;40:363-367.
222. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer*. 1997;80:1065-1072.
223. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast*. 1999;8:191-194.
224. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer*. 2001;91:472-477.
225. Kawase K, Dimairo DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:391-397.
226. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer*. 2003;97:2142-2149.
227. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes Tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

228. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989;63:2532-2536.
229. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20:4621-4628.
230. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89:1502-1511.
231. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg*. 1999;134:487-492; discussion 492-483.
232. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J*. 2001;7:411-416.
233. Tse GM, Lee CS, Kung FY, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol*. 2002;118:522-526.
234. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1504-1512; discussion 1512-1513.
235. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98:1055-1060.
236. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15:39-46; discussion 46, 49-51.
237. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*. 2006;239:52-60.
238. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery*. 2002;131:108-110.
239. Keleher A, Wendt R, 3rd, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004;10:492-495.
240. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:1348-1351.
241. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol*. 2004;15:146-150.
242. Johnson PH, Gwyn K, Gordon L, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [meeting abstract]. *J Clin Oncol*. 2005;23:16s(June 1 suppl). Abstract 540.
243. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*. 1989;16:337-346.
244. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*. 1997;74:207-220.

245. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, Jr., et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. Clin Breast Cancer. 2004;5:317-319.

246. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. Clin Breast Cancer. 2005;6:354-356.

247. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. Obstet Gynecol. 2005;105:642-643.