



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

# 乳 癌

2010年 第2版

つづく

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## NCCN 乳癌委員会委員

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

D. Craig Allred, MD‡  
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish  
Hospital and Washington University School of  
Medicine

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

Harold J. Burstein, MD, PhD †  
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer  
Center

W. Bradford Carter, MD ¶  
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research  
Institute

Stephen B. Edge, MD ¶  
Roswell Park Cancer Institute

John K. Erban, MD†  
Massachusetts General Hospital Cancer Center

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

Andre Forero, MD ‡  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Sharon Hermes Giodano, MD MPH†  
The University of Texas M.D. Anderson  
Cancer Center

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 Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

P. Kelly Marcom, MD†  
Duke Comprehensive Cancer Center

Ingrid A. Mayer, MD  
Vandebilt-Ingram Cancer Center

Beryl McCormick, MD §  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

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

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

Mary Lou Smith, JD, MBA ¥  
Consultant

George Somlo, MD ‡ §  
City of Hope

Neal S. Topham, MD Ÿ  
Fox Chase Cancer Center

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

Eric P. Winer, MD †  
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer  
Center | Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

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

つづく

†	内科腫瘍医	§	放射線腫瘍医
‡	血液腫瘍医	ξ	骨髄移植医
¶	外科腫瘍医	¥	患者擁護担当
‡	病理医	*	執筆担当委員
Ÿ	再建外科医		

[NCCNガイドライン委員会情報開示](#)

## 目 次

NCCN乳癌委員会委員ガイドライン更新事項の要約

## 非浸潤性乳癌

- 非浸潤性小葉癌 (LCIS-1)
- 非浸潤性乳管癌 (DCIS-1)

## 浸潤性乳癌

- 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)
- HER2 検査の原則 (BINV-A)
- 乳房MRI検査の原則 (BINV-B)

## 浸潤性乳癌 (つづき)

- 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)
- 浸潤癌の断端診断 (BINV-E)
- 乳房温存治療における放射線治療適応の考慮点 (BINV-F)
- 乳房切除術後の乳房再建の原則 (BINV-G)
- 放射線療法の原則 (BINV-H)
- アジュバント内分泌療法 (BINV-I)
- アジュバント化学療法 (BINV-J)
- 閉経の定義 (BINV-K)
- 後続内分泌療法 (BINV-L)
- 再発または転移性乳癌に推奨される化学療法 (BINV-M)

## その他の特別な考慮点

- 葉状腫瘍 (PHYLL-1)
- パジェット病 (PAGET-1)
- 妊娠中の乳癌 (PREG-1)
- 炎症性乳癌 (IBC-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](#)

病期診断解説参考文献

**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 エビデンスカテゴリーおよび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エビデンスカテゴリーおよびコンセンサスカテゴリー」](#)を参照

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。©2010

NCCN 乳癌ガイドライン 2010 年第 1 版から 2010 年第 2 版への更新事項を以下にまとめる：

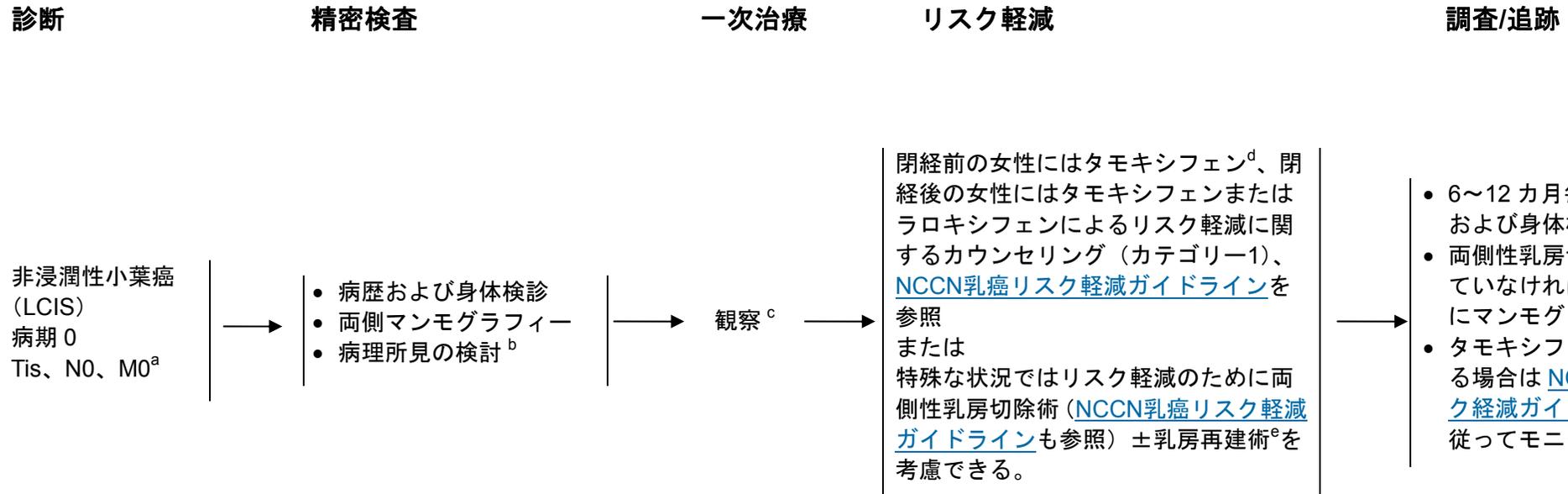
#### BINV-17

再発または IV 期乳癌に対する全身治療、ER および／または PR 陽性、HER2 陰性または陽性

- 1 年以内に内分泌治療を受けたことのない閉経後患者に対して、新たに脚注を追加した。「限られた試験から、ER 陽性、HER2 陽性乳癌閉経後患者において、アロマターゼ阻害剤にトラスツズマブまたはラパチニブを追加することによる無進行生存期間に対する有益性が示されている。しかし、全生存期間に対する有益性は示されていない。」

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-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。



<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>

<sup>c</sup> 一部の変異型 LCIS（「多形性 LCIS」）は DCIS と同様の生物学的経過を示すと考えられる。臨床医の中には、多形性 LCIS に対して完全切除を考える者もいるが、断端陰性を確保した外科的切除および/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吸収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>e</sup> [乳房切除術後の乳房再建の原則（BINV-G）](#)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。

## 診断

## 精密検査

## 一次治療

非浸潤性乳管癌 (DCIS)  
病期 0  
Tis, NO, MO<sup>a</sup>

- 病歴および身体検診
- 両側マンモグラフィ
- 病理所見の検討<sup>b</sup>
- 腫瘍のエストロゲン受容体 (ER) の状態を判定
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝子カウンセリング<sup>c</sup>

リンパ節郭清<sup>f</sup>を行わない乳腺腫瘍摘出術<sup>d,e</sup> + 全乳房放射線照射 (カテゴリー1)<sup>g,h,i,j,k</sup>、  
または  
センチネルリンパ節生検<sup>f,i</sup>を行うもしくは行わない乳房全切除術±乳房再建<sup>l</sup>  
または  
リンパ節郭清<sup>f</sup>を行わず放射線照射を行わない乳腺腫瘍摘出手術<sup>d,e</sup> (カテゴリー2B)<sup>h,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>

<sup>c</sup> NCCN遺伝要因/家族歴を有する高リスクの評価：乳癌および卵巣癌ガイドラインを参照。

<sup>d</sup> 乳房温存治療を希望する患者では断端陰性を得るために再切除を実施できる。乳腺腫瘍切除術で断端陰性が期待できない患者には乳房全切除術を実施する。

<sup>e</sup> DCISの断端診断 (DCIS-A) を参照。

<sup>f</sup> 浸潤性乳癌のエビデンスがない場合または明らかに純粋な DCIS の患者で転移性乳癌の確定診断がついていない場合、完全な腋窩リンパ節郭清を行ってはいらない。ただし、明らかに純粋な DCIS の患者でも、ごく一部で、最終的手術の時点で浸潤癌であることが判明する場合がある。したがって、明らかに純粋な DCIS の患者で、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での切除が予定されている場合、センチネルリンパ節処置の実施を考慮することができる。

<sup>g</sup> 放射線療法原則 (BINV-H) を参照。

<sup>h</sup> 断端分析および標本の X 線検査によって切除の完全性を実証する。切除が十分か否かが不確実な場合は、必ず切除後マンモグラフィも行う。

<sup>i</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>j</sup> 乳房温存治療適応の考慮点 (BINV-F) を参照。

<sup>k</sup> 乳腺腫瘍摘出手術とそれに続く全乳房放射線照射により非浸潤性乳管癌における再発率はおよそ 50%減少する。再発例のおよそ半分は浸潤性乳管癌、半分は非浸潤性乳管癌である。多くの要因により局所再発リスクが左右されるが、それらには腫瘍のサイズ、悪性度および切除断端ならびに患者の年齢が含まれる。患者および医師が個別の再発リスクは「低い」とみなす場合は、摘出手術のみを行う場合がある。三種類の局所治療法を比較したデータでは、患者の生存期間に差はみられていない。

<sup>l</sup> 乳房切除術後の乳房再建の原則 (BINV-G) 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。

## DCIS の術後の治療

## 調査/追跡

乳房温存手術後の同側乳房のリスク軽減療法：  
次の患者には5年間のタモキシフェン<sup>m</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>n</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<sup>n</sup>

対側乳房のリスク軽減療法：

- リスク軽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）<sup>m</sup>。  
[NCCN乳癌リスク軽減ガイドラインも参照](#)

- 5年間は6～12カ月毎、以後は1年毎の病歴聴取および身体検診
- 12カ月毎のマンモグラフィー（および乳房温存の場合、放射線照射の6～12カ月後 [カテゴリー2B]）
- タモキシフェンで治療する場合は[NCCN乳癌リスク軽減ガイドライン](#)に従ってモニター

<sup>m</sup> 一部のセロトニン再吸収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>n</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軽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乳癌リスク軽減ガイドライン](#)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 の断端診断

DCIS の病理学的断端陰性の定義についてはかなりの議論が存在する。議論の原因は、この疾患の多様性、過形成状態との識別の困難さ、断端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 を超える断端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、美容的アウトカムが最適でない場合がある）。1 mm 未満の断端は不十分とみなされる。1~10 mm の病理学的断端では、一般に断端が広いほど局所再発率が低くなる。ただし、乳房の乳腺境界（胸壁または皮膚）では手術断端が狭くても（<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

以下の項目を含む一般精密検査：

- 病歴および身体検診
- CBC、血小板
- 肝機能検査およびアルカリホスファターゼ
- 両側マンモグラフィー、必要に応じて超音波
- 病理所見の検討<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>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝子カウンセリング<sup>c</sup>

乳房画像診断のための任意選択の追加的な試験：

- 乳房 MRI<sup>d</sup>

臨床的病期 IIIA（T3、N1、M0）が考えられる場合

- 骨シンチ（カテゴリー2B）
- 腹部±骨盤 CT・US・MRI
- 胸部画像診断

症状によって支持される追加検査<sup>e</sup>

- 限局性の骨痛またはアルカリホスファターゼ上昇がみられる場合、骨シンチ
- アルカリホスファターゼの上昇がある場合、肝機能試験で異常がある場合、腹部の症状がある場合、腹部または骨盤の検診で異常がある場合、腹部 CT・US・MRI±骨盤 CT・US・MRI
- 胸部画像診断法（肺症状がある場合）

局所療法（BINV-2）  
を参照

<sup>a</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>

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則（BINV-A）を参照。](#)

<sup>c</sup> [NCCN 遺伝要因/家族歴を有する高リスクの評価：乳癌および卵巣癌ガイドラインを参照。](#)

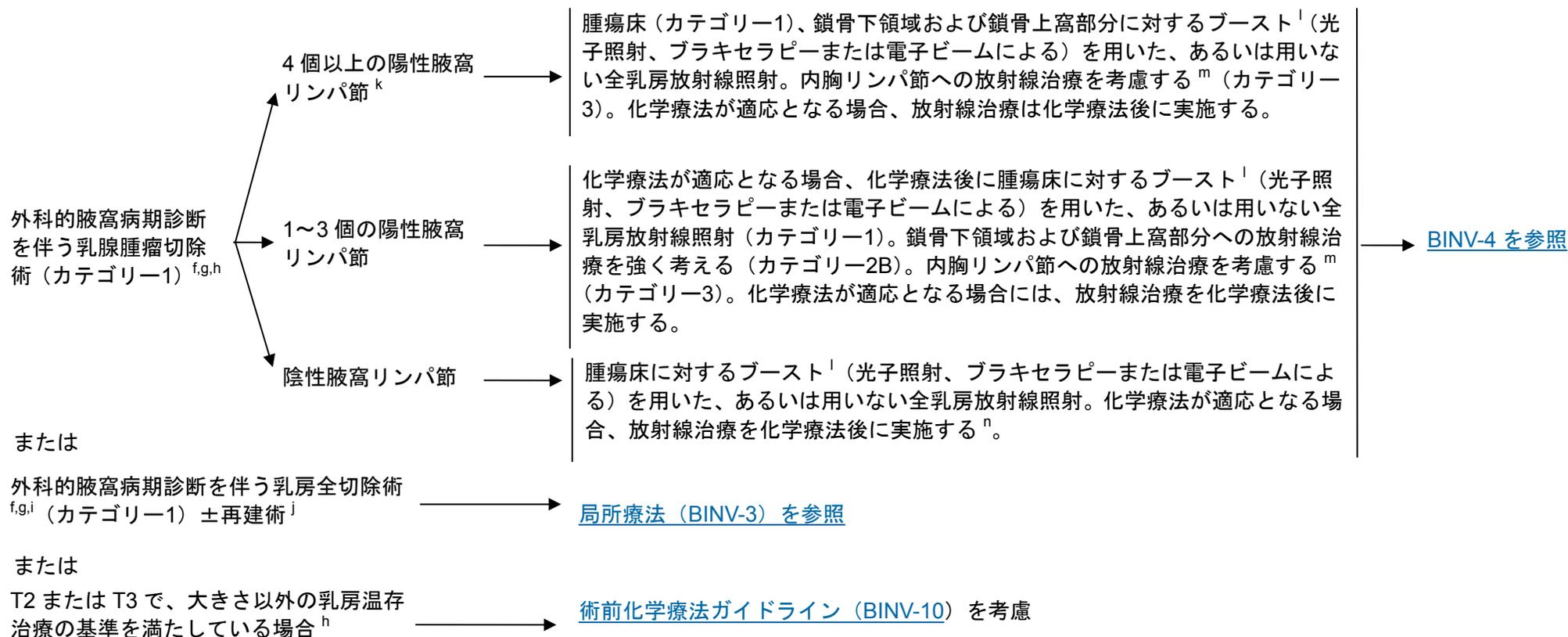
<sup>d</sup> [乳房MRI検査の原則（BINV-B）を参照。](#)

<sup>e</sup> 臨床病期が I、II または手術可能な III の乳癌において、PET もしくは PET/CT スキャンの使用は適応されない。

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。

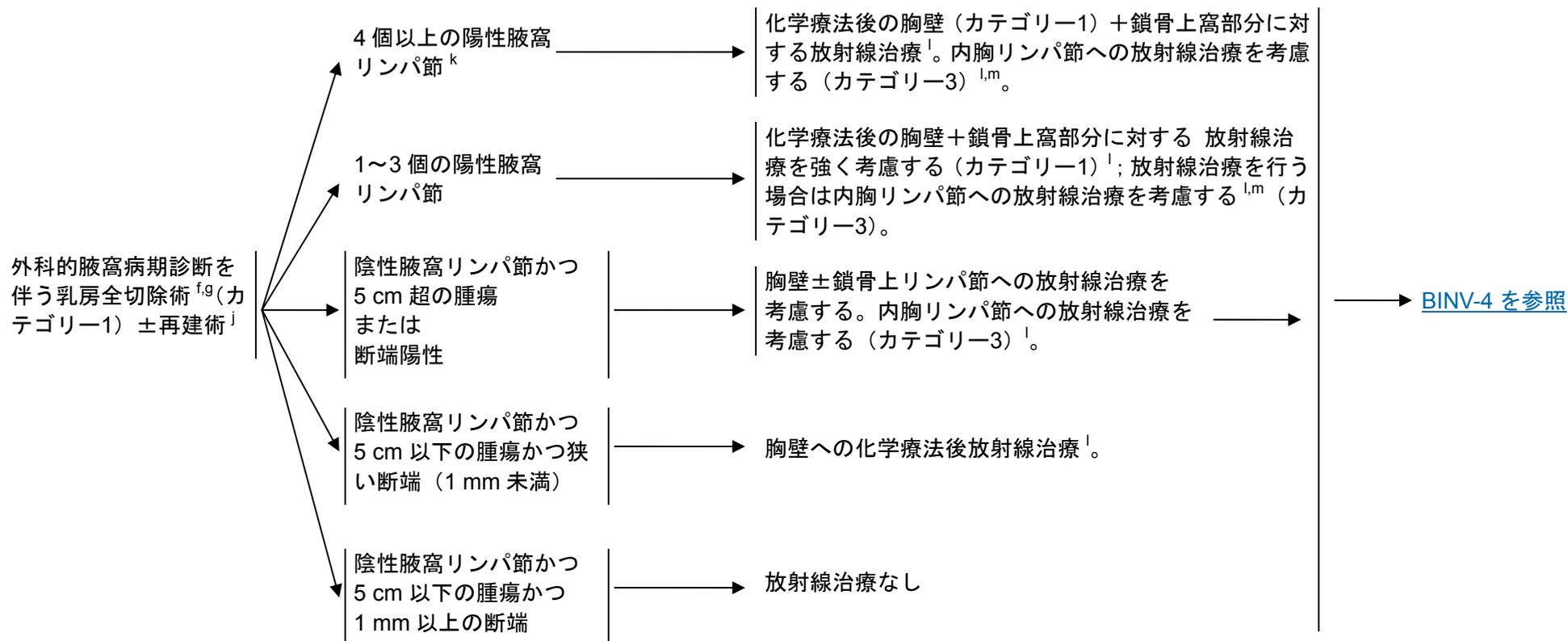
## 臨床病期 I、IIA、もしくはII B 疾患または T3、N1、M0 の局所療法

<sup>f</sup> 外科的腋窩病期診断 (BINV-C) を参照。<sup>g</sup> 腋窩リンパ節病期診断 (BINV-D) および 浸潤癌の断端状態 (BINV-E) を参照。<sup>h</sup> 乳房温存治療適応の考慮点 (BINV-F) を参照。<sup>i</sup> NCCN 遺伝的要因/家族歴を有する高リスク評価: 乳癌・卵巣癌ガイドライン および NCCN 乳癌リスク軽減ガイドライン に概説する場合を除き、既知片側乳癌の対側乳房に対する予防的乳房切除術は勧められない。これを考慮する場合、片側乳癌患者に対する予防的対側乳房切除によって得られる僅かな利益と同側乳癌再発のリスク、両側乳房切除による心理的および社会的問題ならびに対側乳房切除によるリスクをはかりにかけなければならない。乳房温存治療が行われた乳房の対側乳房に対して予防的乳房切除を行うことには、極めて強く反対。<sup>j</sup> 乳房切除術後の乳房再建の原則 (BINV-G) を参照。<sup>k</sup> 骨シンチ、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>l</sup> 放射線療法の原則 (BINV-H) を参照。<sup>m</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>n</sup> 乳房への放射線照射は、アジュバント内分泌療法を受けていて、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 IIB 疾患または T3、N1、M0 の局所療法



<sup>f</sup> 外科的腋窩病期診断 ([BINV-C](#)) を参照。

<sup>g</sup> 腋窩リンパ節病期診断 ([BINV-D](#)) および 浸潤癌の断端状態 ([BINV-E](#)) を参照。

<sup>j</sup> 乳房切除術後の乳房再建の原則 ([BINV-G](#)) を参照。

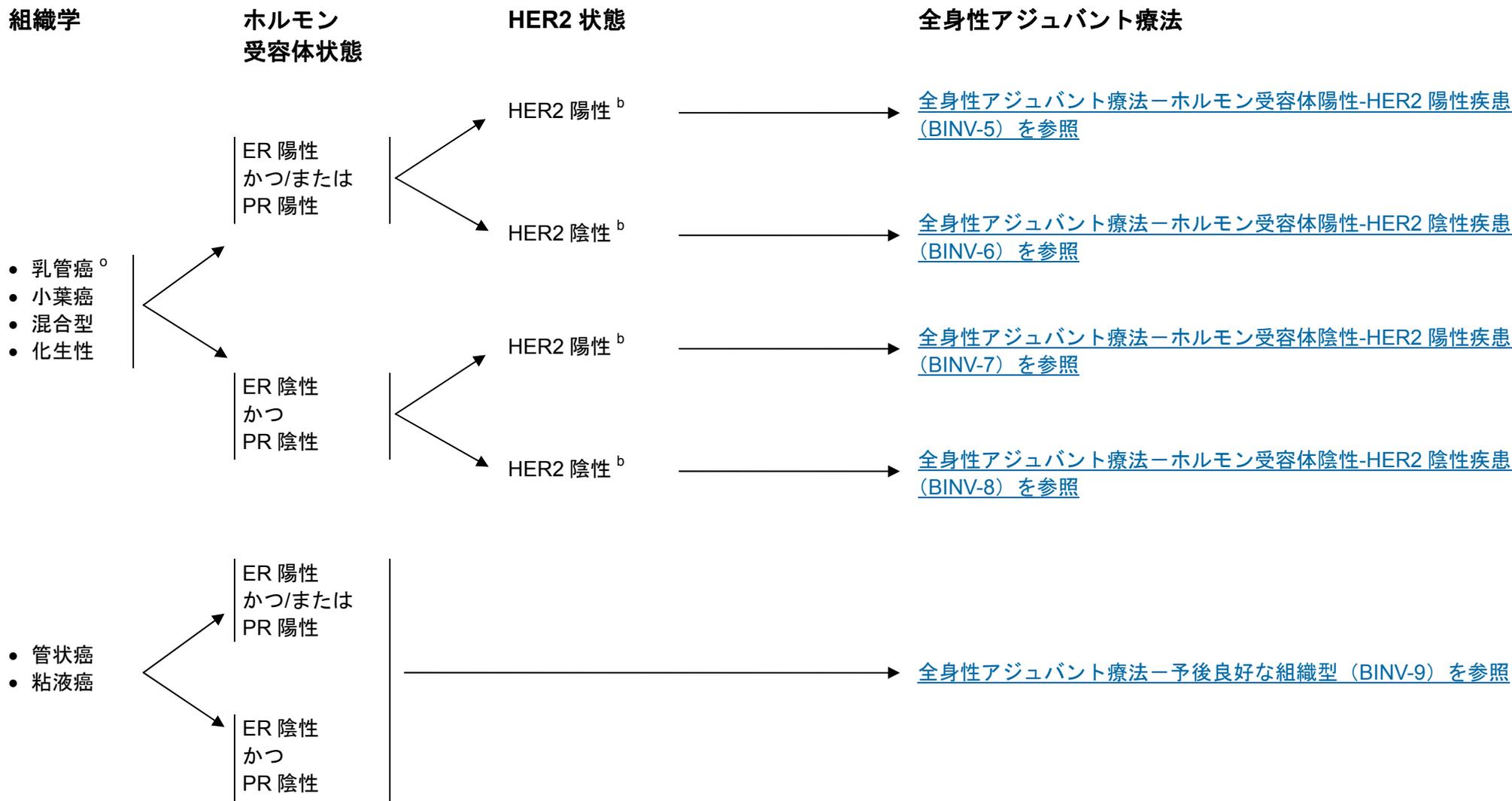
<sup>k</sup> 骨シンチ、腹部 CT/超音波/MRI、胸部 CT などの付加的病期診断法を考慮できる (カテゴリー2B)。

<sup>l</sup> [放射線療法の原則 \(BINV-H\)](#) を参照。

<sup>m</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。

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。

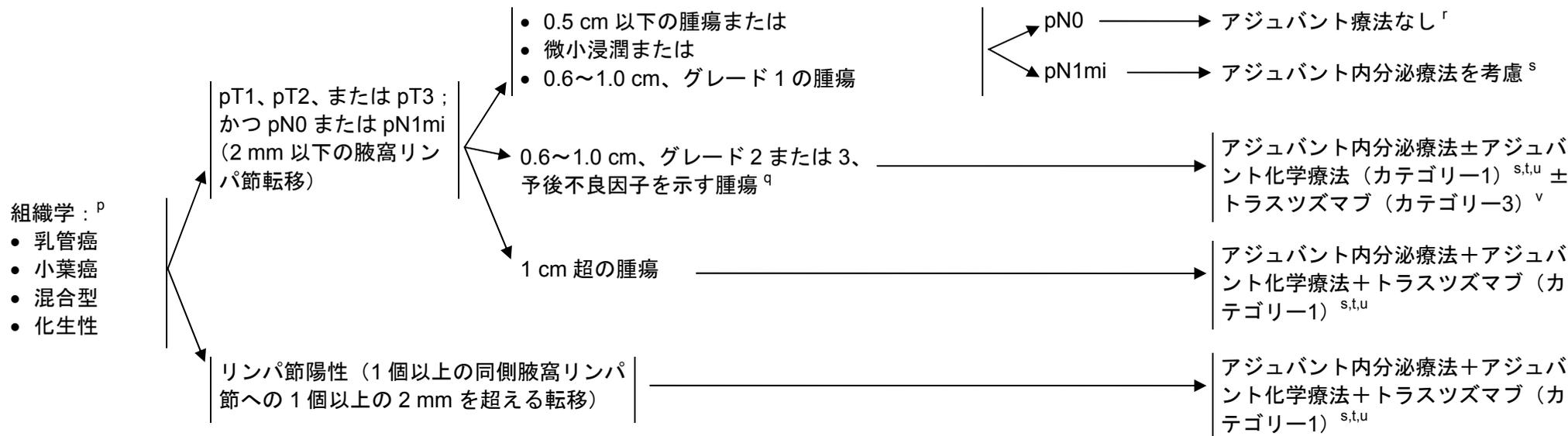


<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

<sup>o</sup> 髄様および微小乳頭サブタイプを含む。

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>



[追跡 \(BINV-15\) を参照](#)

[アジュバント内分泌療法 \(BINV-I\) および \[アジュバント化学療法 \\(BINV-J\\) を参照\]\(#\)](#)

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照](#)。

<sup>p</sup> 小葉乳管混合癌と化生性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。化生性または混合の成分によって予後が変わることはない。

<sup>q</sup> 予後不良因子：血管リンパ浸潤、高度な核異型度、または高度な組織学的悪性度。

<sup>r</sup> ER 陽性の場合、リスクを軽減し、疾患再発の小さなリスクを縮減するために内分泌療法を考慮する。

<sup>s</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。卵巣抑制 (すなわち LHRH 作用薬) と卵巣切除の効果と同様であることを示唆するデータもある。卵巣切除/抑制と内分泌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>t</sup> アジュバント療法として使用する化学療法と内分泌療法は、化学療法の次に内分泌療法の順で連続的に実施する。化学療法と内分泌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。内分泌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る可能性がある、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、放射線療法と内分泌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。

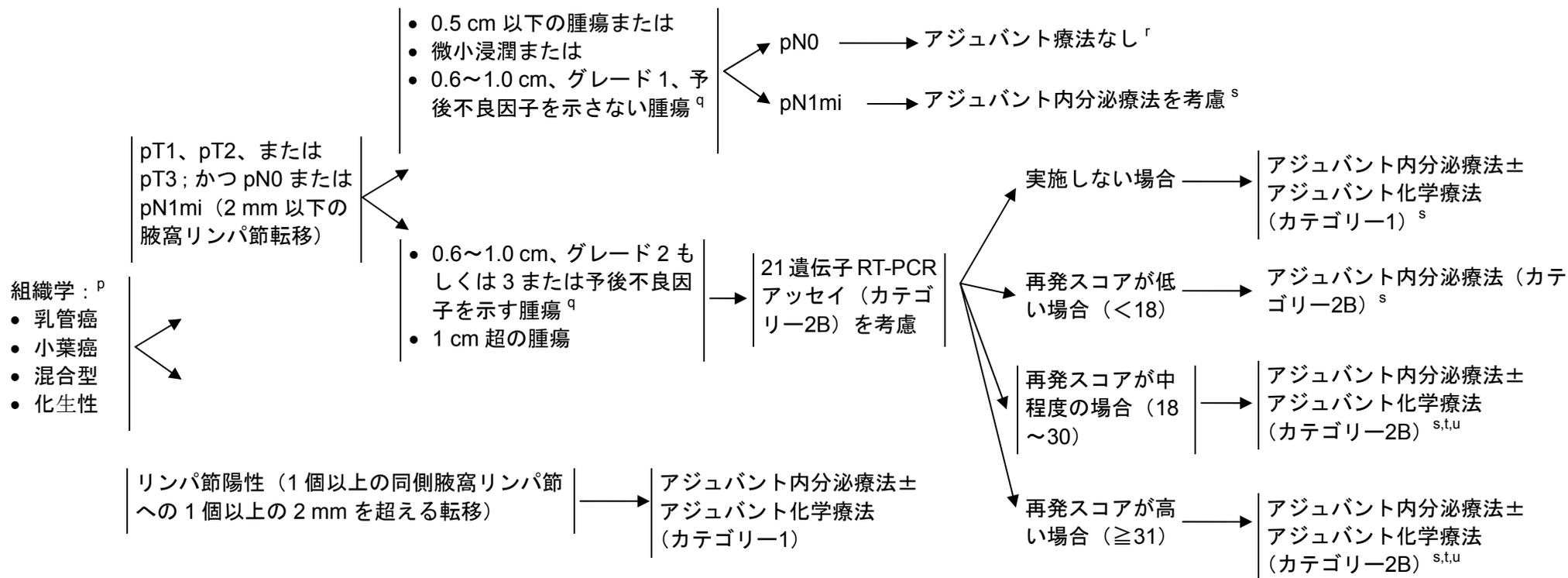
<sup>u</sup> データが不足しているため、70 歳を超える女性に関する化学療法の勧告は行えない。治療は、併存疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

<sup>v</sup> 結節陰性の T1a および T1b 腫瘍患者の予後は、HER2 が増幅または過剰発現している場合でも、良好な場合が多い。この母集団は、現有するランダム化試験において検討されていない乳癌患者母集団である。この患者集団にトラスツズマブ治療を使用するか否かは、トラスツズマブの既知毒性、例えば心毒性などとトラスツズマブ投与によって得られると考えられる不確実ではあるが絶対的な利益をはかりにかけて決断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—ホルモン受容体陽性-HER2 陰性疾患<sup>b</sup>



アジュバント内分泌療法 (BINV-I) および アジュバント化学療法 (BINV-J) を参照

<sup>b</sup> HER2 検査の原則 (BINV-A) を参照。

<sup>p</sup> 小葉乳管混合癌と化生性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。化生性または混合の成分によって予後が変わることはない。

<sup>q</sup> 予後不良因子: 血管リンパ浸潤、高度な核異型度、または高度な組織学的悪性度。

<sup>r</sup> ER 陽性の場合、リスクを軽減し、疾患再発の小さなリスクを縮減するために内分泌療法を考慮する。

<sup>s</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。卵巣抑制 (すなわち LHRH 作用薬) と卵巣切除の効果と同様であることを示唆するデータもある。卵巣切除/抑制と内分泌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。

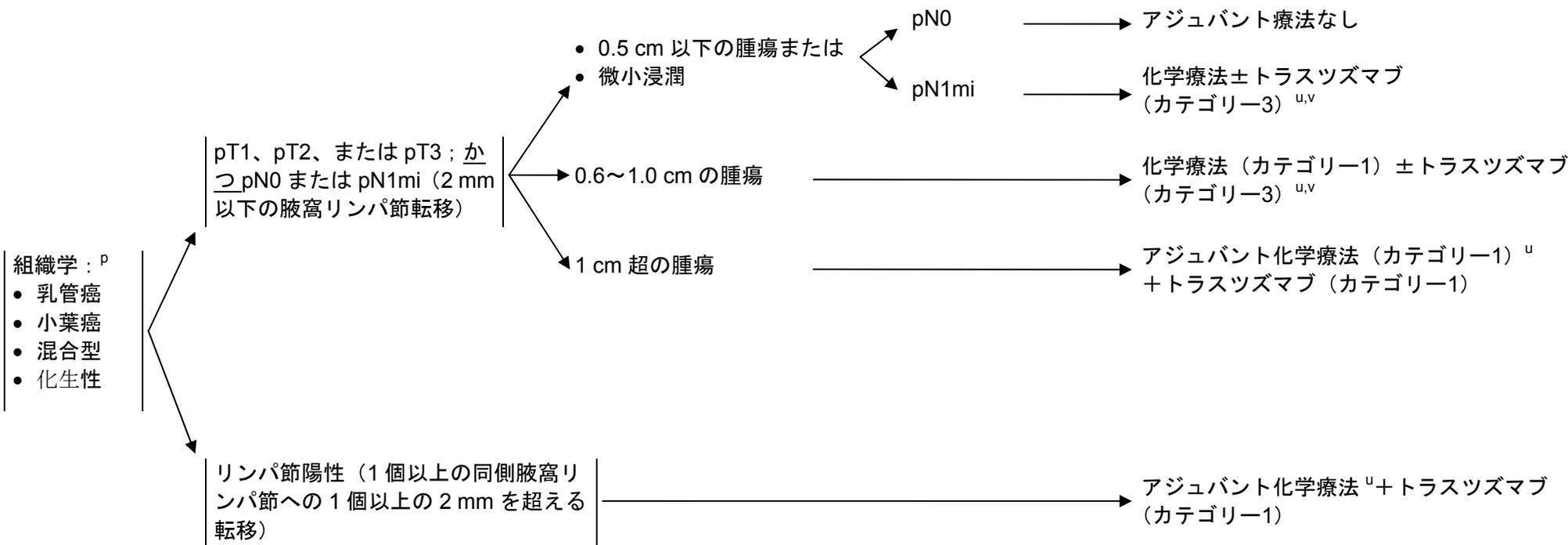
<sup>t</sup> アジュバント療法として使用する化学療法と内分泌療法は、化学療法の次に内分泌療法の順で連続的に実施する。化学療法と内分泌療法の効果は相加的である。ただし、化学療法による絶対的効果はおそらく小さくなる。内分泌療法に化学療法を追加するかどうかは、特に化学療法による効果の増大が小さくなる可能性がある、予後が有望な患者や 60 歳以上の女性では個別に判断する必要がある。現存するデータは、放射線療法と内分泌療法の連続的または同時使用が許容できるものであることを示唆している。

<sup>u</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、併存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 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 \(BINV-15\) を参照](#)  
[アジュバント化学療法 \(BINV-J\) を参照](#)

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

<sup>p</sup> 小葉乳管混合癌と化生性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。化生性または混合の成分によって予後が変わることはない。

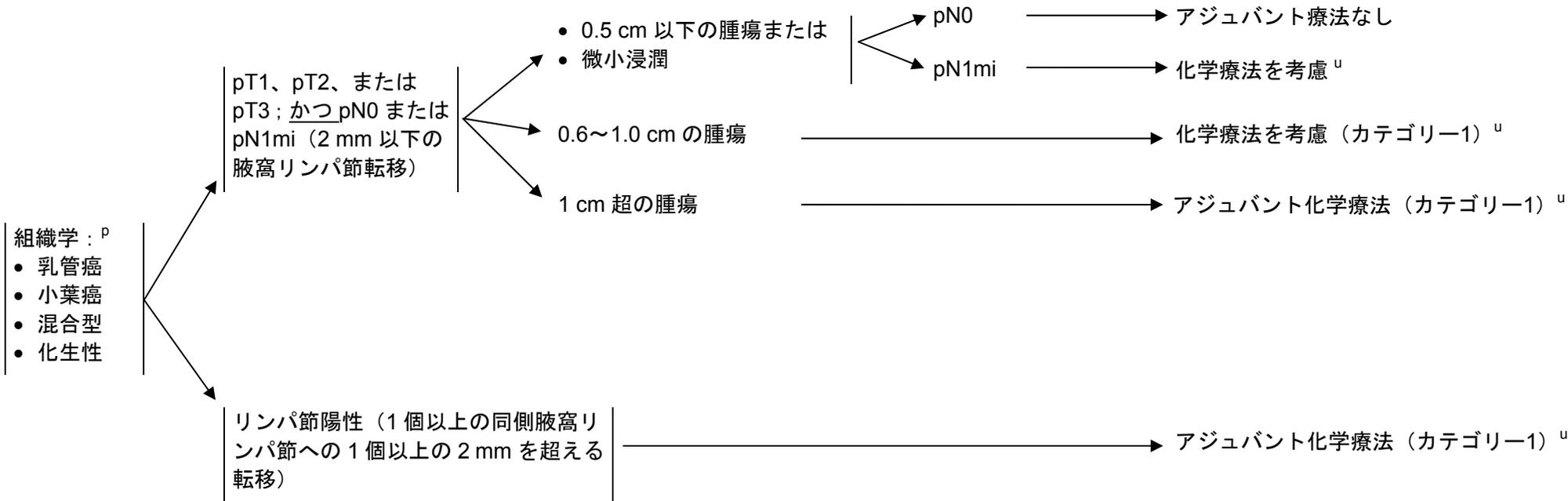
<sup>u</sup> データが不足しているため、70 歳を超える女性に関する化学療法の勧告は行えない。治療は、併存疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

<sup>v</sup> 結節陰性の T1a および T1b 腫瘍患者の予後は、HER2 が増幅または過剰発現している場合でも、良好な場合が多い。この母集団は、現有するランダム化試験において検討されていない乳癌患者母集団である。この患者集団にトラスツズマブ治療を使用するか否かは、トラスツズマブの既知毒性、例えば心毒性などとトラスツズマブ投与によって得られると考えられる不確実ではあるが絶対的な利益をはかりにかけて決断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 \(BINV-15\) を参照](#)  
[アジュバント化学療法 \(BINV-J\) を参照](#)

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

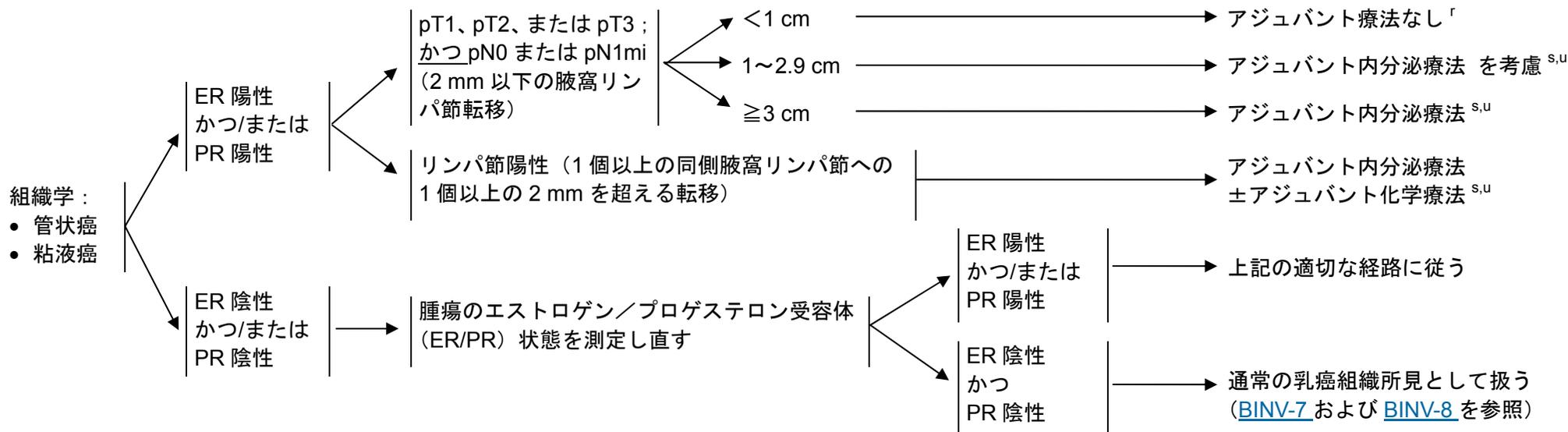
<sup>p</sup> 小葉乳管混合癌と化生性癌は乳管成分に基づいて悪性度を判定し、その悪性度に基づいて治療する。化生性または混合の成分によって予後が変わることはない。

<sup>u</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、併存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—予後良好な組織型



[アジュバント内分泌療法 \(BINV-I\)](#) および [アジュバント化学療法 \(BINV-J\)](#) を参照

<sup>†</sup> ER 陽性の場合、リスクを軽減し、疾患再発の小さなリスクを縮減するために内分泌療法を考慮する。

<sup>s</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。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するデータもある。卵巣切除/抑制と内分泌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>u</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、併存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-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

以下の項目を含む一般精密検査：

- 病歴および身体検診
- CBC、血小板
- 肝機能検査およびアルカリホスファターゼ
- 両側マンモグラフィ、必要に応じて超音波
- 病理所見の検討<sup>a</sup>
- 腫瘍の ER/PR 状態および HER2 状態の判定<sup>b</sup>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝子カウンセリング<sup>e</sup>

乳房画像診断のための任意追加検査：

- 乳房 MRI<sup>c</sup>

臨床的病期ⅢA（T3、N1、M0）が考えられる場合：

- 骨シンチ（カテゴリー2B）
- 腹部±骨盤 CT・US・MRI
- 胸部画像診断

追加的な試験、または症状により必要になる場合：<sup>d</sup>

- 骨シンチが指示される（限局性の骨痛やアルカリホスファターゼの上昇がある場合）
- 腹部±骨盤 CT・US・MRI（アルカリホスファターゼの上昇がある場合、異常な肝機能検査値、腹部の症状がある場合、腹部または骨盤の検診で異常がある場合）
- 胸部画像診断法（肺症状がある場合）

一次治療（BINV-11）を  
参照

<sup>a</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>

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則（BINV-A）を参照。](#)

<sup>c</sup> [乳房MRI検査の原則（BINV-B）を参照。](#)

<sup>d</sup> 臨床病期がⅠ、Ⅱまたは手術可能なⅢ期の乳癌の病期診断に、PET/CT スキャンを使用する適応はない。

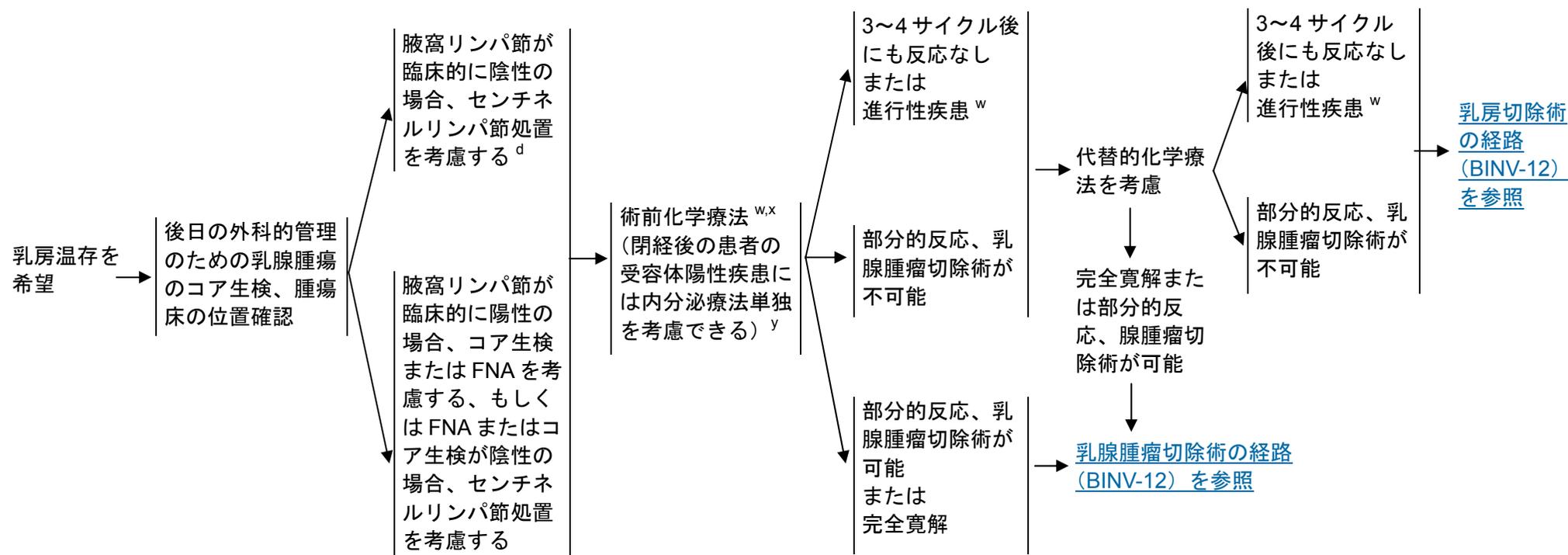
<sup>e</sup> [NCCN遺伝的要因／家族歴を有する高リスクの評価：乳癌・卵巣癌ガイドライン](#)

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

一次治療



乳房温存を希望しない

→ [病期 I および II の乳癌 \(BINV-3\) を参照](#)

<sup>d</sup> [外科的腋窩病期診断 \(BINV-C\) を参照。](#)

<sup>w</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 ([BINV-J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。内分泌療法で治療する場合、閉経後の女性にはアロマトーゼ阻害薬が望ましい。

<sup>x</sup> HER2 陽性腫瘍の患者には、トラスツズマブを含む術前化学療法を、術前治療期間において最低 9 週間行う ([BINV-Jを参照](#))。

<sup>y</sup> [閉経の定義 \(BINV-K\) 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>2</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

臨床試験において、化学療法の追加を考慮

外科的腋窩病期診断<sup>2</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

臨床試験において、化学療法の追加を考慮

## 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 [BINV-3](#) のとおり化学療法前の腫瘍の特徴に基づいて行う<sup>1</sup> および
- ER 陽性および/または PR 陽性なら内分泌療法 (カテゴリー1)<sup>†</sup>
- HER2 陽性なら、最大1年間のトラスツズマブ投与を行う (カテゴリー1)。必要があれば、放射線療法<sup>1</sup> および内分泌療法を併用できる。放射線増感剤としてカペシタビンを投与する場合、トラスツズマブをカペシタビンと同時に投与できる。

[アジュバント内分泌療法 \(BINV-I\) を参照](#)

- 乳腺腫瘍切除術後のアジュバント放射線療法は [BINV-2](#) のとおり化学療法前の腫瘍の特徴に基づいて行う<sup>1</sup> および
- ER 陽性および/または PR 陽性なら内分泌療法 (カテゴリー1)<sup>†</sup>
- HER2 陽性なら、最大1年間のトラスツズマブ投与を行う (カテゴリー1)。必要があれば、放射線療法<sup>1</sup> および内分泌療法を併用できる。放射線増感剤としてカペシタビンを投与する場合、トラスツズマブをカペシタビンと同時に投与できる。

[アジュバント内分泌療法 \(BINV-I\) を参照](#)

[調査/追跡 \(BINV-15\) を参照](#)

<sup>1</sup> [放射線療法の原則 \(BINV-H\) を参照。](#)

<sup>†</sup> アジュバント療法として使用する化学療法と内分泌療法は、化学療法の次に内分泌療法の順で連続的に実施する。化学療法と内分泌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。内分泌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る可能性がある、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、放射線療法と内分泌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>2</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。

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。

## 局所進行性の浸潤性乳癌（非炎症性）

## 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  
BINV-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

## 精密検査

- 病歴および身体検診
- CBC、血小板
- 肝機能検査およびアルカリホスファターゼ
- 胸部画像診断法
- 両側マンモグラフィー、必要に応じて超音波
- 病理所見の検討
- 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>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝子カウンセリング<sup>e</sup>

任意選択の追加的な試験、または症状により必要になる場合、または他の病期診断で異常がある場合：<sup>aa</sup>

- 乳房 MRI<sup>c</sup>
- 骨シンチ（カテゴリー-2B）
- 腹部 CT・US・MRI ± 骨盤 CT・US・MRI（カテゴリー-2B）
- PET/CT スキャン（カテゴリー-2B）

病期Ⅳ疾患の初期精密検査（BINV-15）を参照

術前化学療法および局所療法  
（BINV-14）を参照

<sup>b</sup> HER2 検査の原則（BINV-A）を参照。

<sup>c</sup> 乳房MRI検査の原則（BINV-B）を参照。

<sup>e</sup> NCCN 遺伝的要因／家族歴を有する高リスクの評価：乳癌・卵巣癌ガイドラインを参照。

<sup>aa</sup> 標準的な病期診断検査で曖昧あるいは疑わしい臨床状況、特に局所進行癌または転移性病変の場合、FDG PET/CT が最も有用である。FDG PET/CT は、疑われていない所属リンパ節病変や LABC における遠隔転移を特定する際にも、標準的病期診断検査に加えて使用した場合、有用であると考えられる。PET/CT は新たに診断された I 期または II 期乳癌には推奨されない。

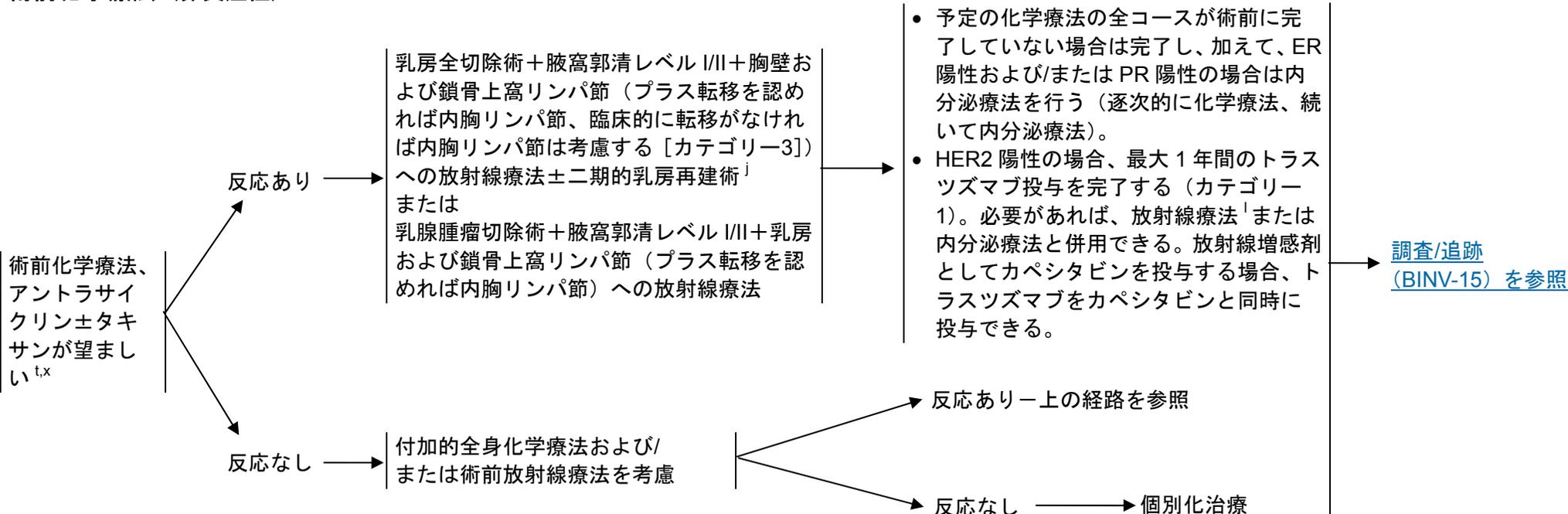
注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

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。

局所進行性の浸潤性乳癌に対する  
術前化学療法（非炎症性）

局所療法

アジュバント療法



<sup>i</sup> 放射線療法の原則 (BINV-H) を参照。

<sup>j</sup> 乳房切除術後の乳房再建の原則 (BINV-G) を参照。

<sup>t</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 (BINV-J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。内分泌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>x</sup> HER2陽性腫瘍の患者には、トラスツズマブを含む術前化学療法を、術前治療期間において最低9週間行う。(BINV-J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。

## 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フィー[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を投与中または治療によって卵巣不全を発現した女性に対して、ベースラインおよびその後は定期的に骨密度を測定するなど、骨の健康状態をモニタリング<sup>bb</sup>
- アジュバント内分泌療法の遵守を評価および促進

- 病歴および身体検診
- CBC、血小板
- 肝機能検査
- 胸部画像診断法
- 骨シンチ
- 症状のある骨および骨シンチで異常が見られた荷重長骨の X 線
- 腹部 CT または MRI を考慮<sup>cc</sup>
- 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>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝子カウンセリング<sup>e</sup>

局所疾患のみ

全身性疾患

再発/病期 IV 疾患の  
治療 (BINV-16) を  
参照

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

<sup>e</sup> [NCCN 遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価：乳癌・卵巣癌ガイドライン](#) を参照。

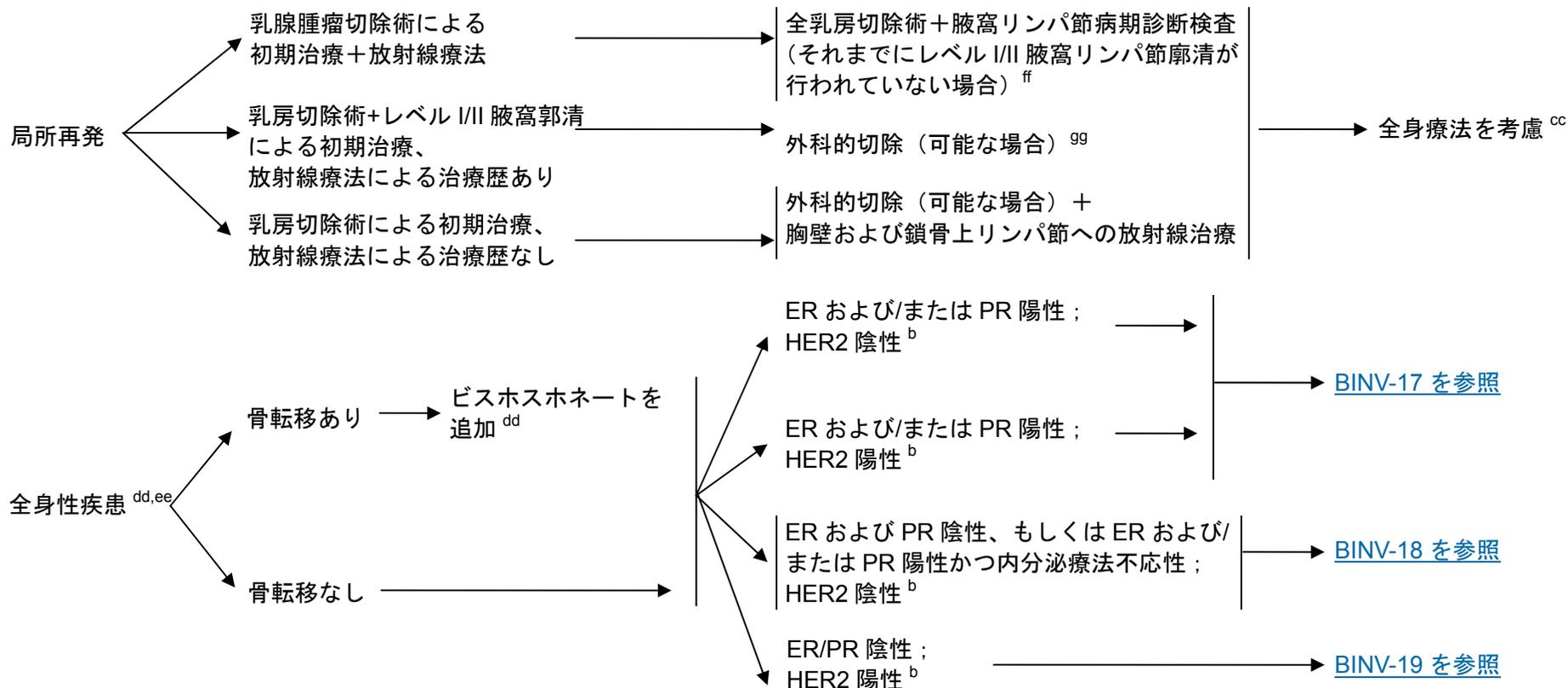
<sup>bb</sup> 乳癌女性患者における骨粗鬆症または骨量減少の治療に、エストロゲン、プロゲステロンまたは選択的エストロゲン受容体修飾剤を使用することは認めない。骨密度改善には、ビスホスホネートを使用することが選択される場合が多い。現行臨床試験から、ビスホスホネートを最大 2 年間使用することが支持されている。ビスホスホネート使用期間の延長によって、さらに有益性が増大すると考えられるが、このことは臨床試験で検討されていない。ビスホスホネートの投与を受けた女性は、治療を開始する前に予防歯科医による歯科検診を受け、カルシウム (1200~1500 mg/日) およびビタミン D (400~800 IU/日) の補足投与を受ける。

<sup>cc</sup> 他の病期診断検査で曖昧あるいは疑わしい臨床状況の場合を除き、局所進行病変の評価における PET または PET/CT スキャンの使用は一般に認められない。このような状況の場合、曖昧あるいは疑わしい部位の生検は有用な情報を与える場合が多い。

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。

再発/病期 IV 疾患の全身療法



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（たとえば髄腔内メトトレキサート）：

- |          |                       |
|----------|-----------------------|
| 1. 脳転移   | 8. 切迫した病的骨折           |
| 2. 髄膜浸潤  | 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  |                       |

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

<sup>dd</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、化学療法または内分泌療法に加えてパミドロネートまたはゾレドロン酸（1200~1500 mg のクエン酸カルシウムおよび400~800IU のビタミンD 補給とともに）を投与する（カテゴリー1）。ビスホスホネート投与を開始する前に、患者は予防歯科医師による歯科検診を受ける。ビスホスホネート投与を開始する前に、患者は予防歯科医師による歯科検診を受ける。

<sup>ee</sup> [NCCN緩和ケアガイドライン](#)を参照。

<sup>ff</sup> センチネルリンパ節生検を受け、乳房温存手術を行った後に局所再発が認められた女性で、再度SNB を行うことは技術的に可能であると考えられる。再 SNB の精度は証明されておらず、乳房切除後の再 SNB における予後予測的意味は知られておらず、勧められない。

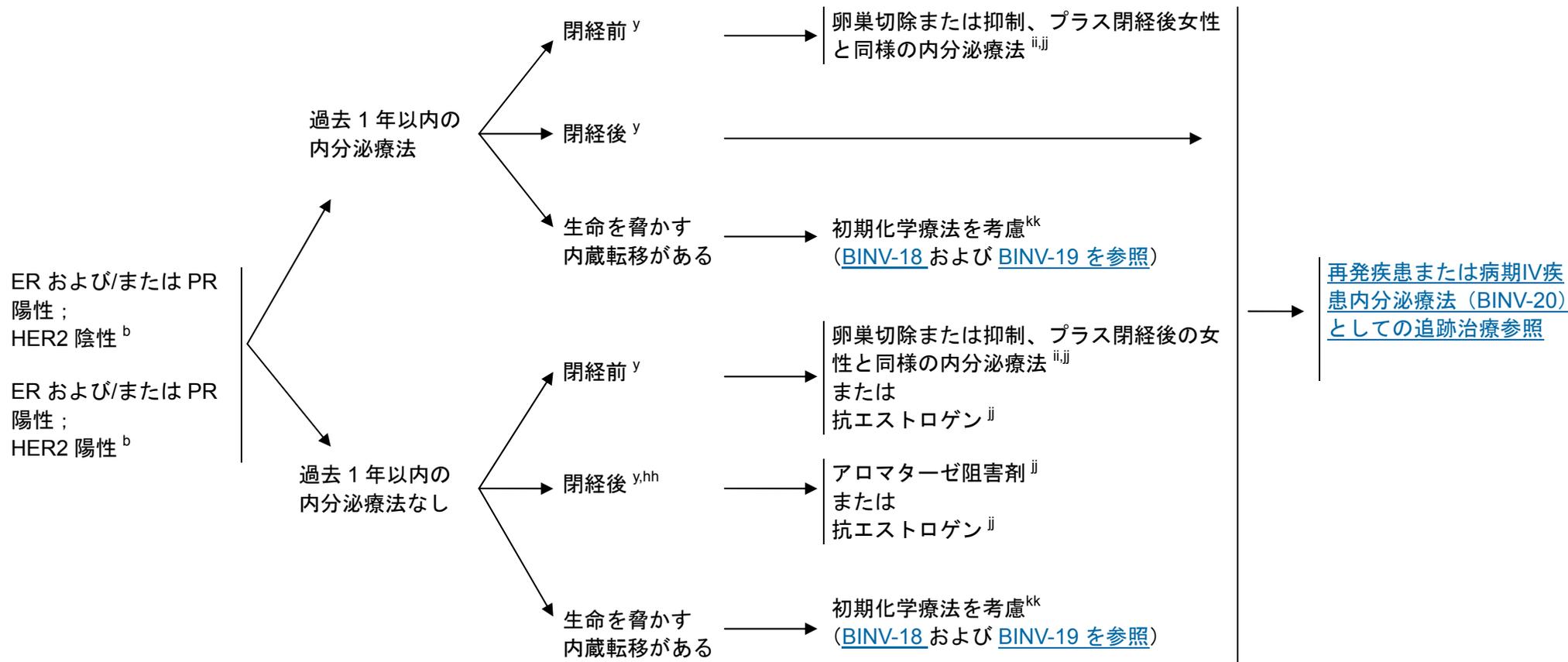
<sup>gg</sup> 技術的に切除可能であれば、最良の反応が得られるまで全身療法を考え、次に、可能であれば切除する。

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。

再発/病期 IV 疾患の全身治療

ER および/または PR 陽性 ; HER2 陰性または陽性



<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

<sup>y</sup> [閉経の定義 \(BINV-K\) を参照。](#)

<sup>hh</sup> 限られた試験から、ER 陽性、HER2 陽性乳癌閉経後患者において、アロマトラーゼ阻害剤にトラスツマブまたはラパチニブを追加することによる無進行生存期間に対する有益性が示されている。しかし、全生存期間に対する有益性は示されていない。

<sup>ii</sup> [後続内分泌療法 \(BINV-L\) を参照。](#)

<sup>jj</sup> 初回診断時に転移を認める女性では、局所乳房手術や放射線療法を行うことが有益な場合もある。一般に、この姑息的局所治療は初期全身療法を行った後に限って考慮するべきである。

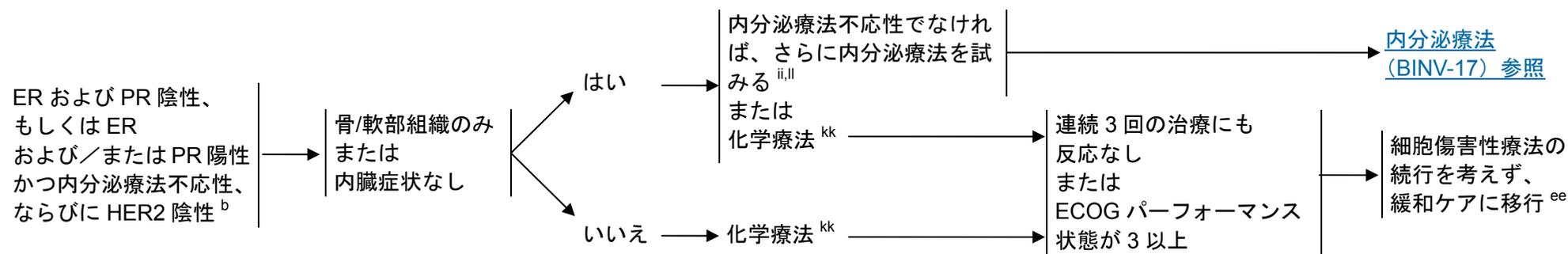
<sup>kk</sup> [再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法 \(BINV-M\) を参照。](#)

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。

## 再発/病期 IV 疾患の全身治療

ER および PR 陰性、もしくは ER および/または PR 陽性かつ内分泌療法不応性；HER2 陰性

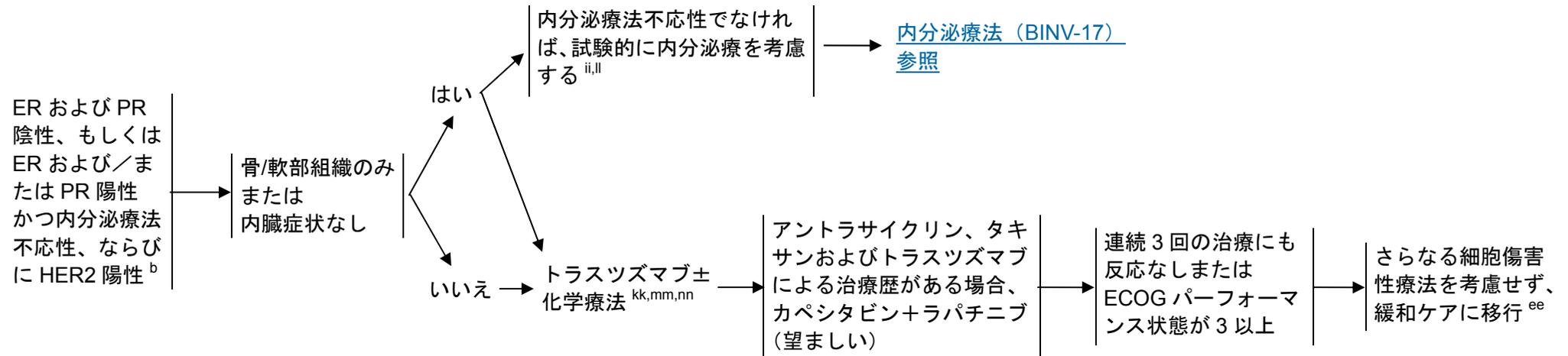
<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)<sup>ee</sup> [NCCN緩和ケアガイドラインを参照。](#)<sup>ii</sup> [後続内分泌療法 \(BINV-L\) を参照。](#)<sup>kk</sup> [再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法 \(BINV-M\) を参照。](#)<sup>ii</sup> ER や PR が偽陰性で、原発性腫瘍と転移性腫瘍で ER や PR の結果が一致しない場合もある。ゆえに、非内臓性または無症候性内臓腫瘍の患者、特にホルモン受容体陽性腫瘍が予測される臨床的特徴（無病生存期間が長い、再発部位が限定的、無痛病変または高齢など）を有する患者に対しては、付随毒性の低い内分泌療法を考えることができる。

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。

## 再発/病期 IV 疾患の全身治療

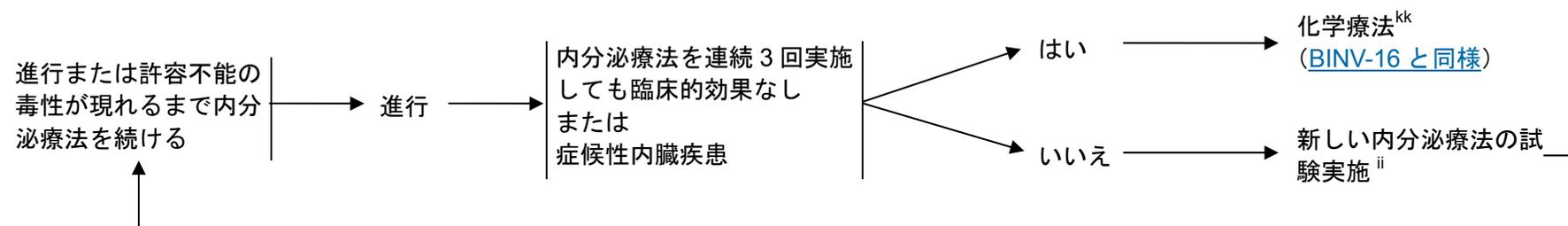
ER および PR 陰性、もしくは ER および/または PR 陽性かつ内分泌療法不応性；HER2 陽性

<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)<sup>ee</sup> [NCCN緩和ケアガイドラインを参照。](#)<sup>ii</sup> [後続内分泌療法 \(BINV-L\) を参照。](#)<sup>kk</sup> [再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法 \(BINV-M\) を参照。](#)<sup>ll</sup> ER や PR が偽陰性で、原発性腫瘍と転移性腫瘍で ER や PR の結果が一致しない場合もある。ゆえに、非内臓性または無症候性内臓腫瘍の患者、特にホルモン受容体陽性腫瘍が予測される臨床的特徴（無病生存期間が長い、再発部位が限定的、無痛病変または高齢など）を有する患者に対しては、付随毒性の低い内分泌療法を考慮することができる。<sup>mm</sup> 転移性乳癌にトラスツズマブを含む第一次化学療法を実施しても進行が見られた場合、トラスツズマブの継続投与は任意である。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。<sup>nn</sup> 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 疾患の内分泌療法に対する追跡治療

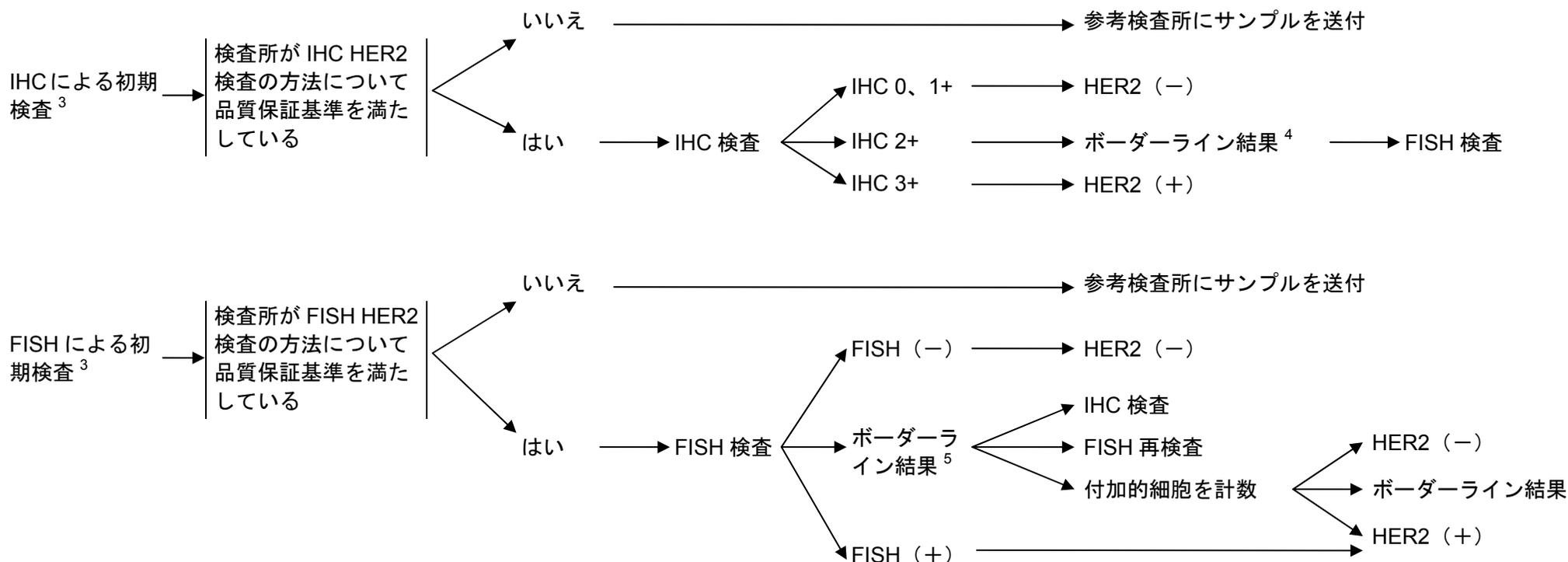


<sup>ii</sup> 後続内分泌療法 (BINV-L) を参照。

<sup>kk</sup> 再発性または転移性乳癌に望ましい化学療法 (BINV-M) 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。

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、免疫組織染色 (IHC) アッセイまたは fluorescence in situ hybridization (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。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、IHC 0, 1+の結果と FISH 非増幅結果の間、および IHC 3+の結果と 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方法 (FISH など) による確認検査に付する。  
<sup>5</sup> ボーダーライン FISH 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 遺伝子複製数が 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 法による確認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。

## 乳房 MRI 検査の原則

乳癌リスクの高い女性に対するスクリーニング MRI の適用については、NCCN 乳癌スクリーニング・診断ガイドラインを参照。

### 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・診断するべきである。
- 乳房 MRI 検査には専用の乳房コイルと、画像を診断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。

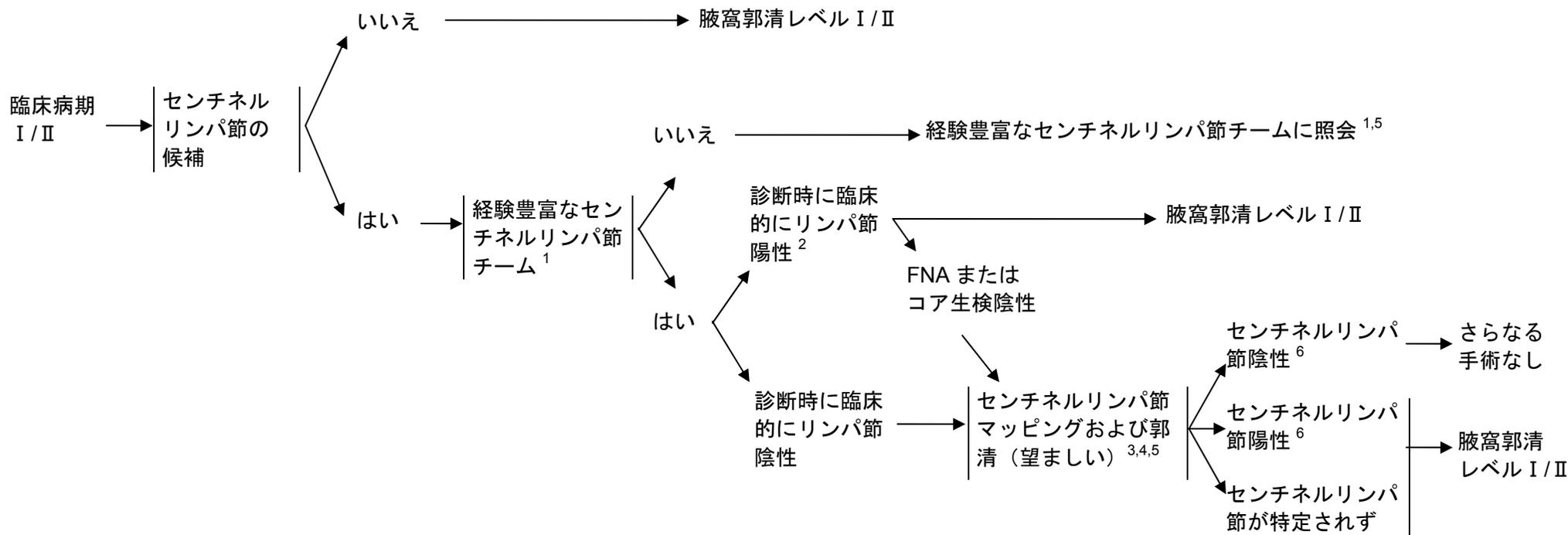
### 臨床適応症および臨床適用

- 癌の範囲または同側乳房における多病巣性または多中心性癌の有無を明らかにするための病期診断に利用することも、初期診断時に対側性乳癌のスクリーニングとして使用することもできる（カテゴリー2B）。MRI を利用した局所治療選択によって、結果が改善される（局所再発または生存期間）ことを証明するデータはない。
- ネオアジュバント療法の前後に、病変範囲、治療に対する反応および乳房温存治療の可能性を明らかにするため、乳癌評価を行ううえで有用な場合がある。
- マンモグラフィーで乳腺組織密度が高い女性において、別な病変の検出に有用な場合があるが、現有するデータからは、いずれの乳房パターン（乳腺密度）または疾患タイプ（DCIS、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌）によっても検出率に較差は示されていない。
- 原発乳癌がマンモグラフィー、超音波または身体検査で確認されていない腋窩リンパ節腺癌または乳頭のページェット病の女性において、原発癌を特定する上で有用な場合がある。
- 乳房 MRI において、擬陽性所見はよくみられる。MRI 所見のみに基づいて外科的決定を下してはならない。乳房 MRI で特定された問題領域における組織サンプリングを追加することが勧告される。
- 乳癌の既往がある女性における同側および対側性乳房の追跡スクリーニングにおける有用性は明らかになっていない。

Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258.

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。

## 外科的腋窩病期診断—病期 I、IIA、IIB



<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後遺症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 (Hematoxylin & Eosin: H&E) 染色を施した複数レベルのリンパ節切片によって、センチネルリンパ節転移が確定される。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染色 (Immunohistochemistry: IHC) を使用できる。リンパ節への転移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。

局所療法  
[\(BINV-2\) 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、特に予後良好と思われる腫瘍の患者つまり、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、あるいは深刻な併存疾患がある患者では、腋窩リンパ節郭清の実施は必ずしも必要ではない。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 ([BINV-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。

## 浸潤癌の断端診断

乳房温存治療の実施は、病理学的に切除断端を陰性にできることを前提とする。断端が陽性の場合には一般的に、さらなる手術によって断端陰性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断端を切除するか、元の切除された部分の全周を再切除すれば良い。複数の断端が引き続き陽性の場合、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。

断端陽性部分が顕微鏡的に一部分で、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断端評価を実施する。最適な断端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断端状態の記述
- 最も狭い断端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適応の考慮点

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回の切開によって断端陰性の達成と満足できる美容的結果を両立する局所切除を行えない広範な疾患
- 病理学的に断端陽性<sup>1</sup>

相対的：

- 皮膚に波及した活動性の結合組織疾患（特に強皮症やループス）
- 5 cm 超の腫瘍（カテゴリー2B）
- 部分的な断端陽性<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、同側乳房における再発または対側乳房における乳癌発症のリスクが増大する恐れがある。
  - リスク軽減のための予防的両側乳房切除術を考慮できる  
([NCCN乳癌リスク軽減ガイドラインを参照](#))

<sup>1</sup> [浸潤癌の断端診断 \(BINV-E\) 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。

## 術後乳房再建の原則

- 乳房切除術と併用して、乳房インプラント材料または自家組織（「フラップ」）もしくはそれらの組み合わせ（たとえば、広背筋・インプラントの両方）を用いて乳房再建を行うことができる。
- 乳房切除術後の乳房再建は、乳房切除と同時に（「一次的」）または癌の治療が完了した後の時点で（「二次的」）行うことができる。
- どんな乳房切除術でもそうであるように、癌の局所的再発のリスクが存在し、皮膚を温存する乳房切除術は、この点に関しては、おそらく通常の乳房切除術と同等であることが示唆されている。皮膚を温存する乳房切除術は、経験を積んだ乳房手術チームが協調して集学的に行い、患者の選択を適切に行うとともにアジュバント療法との関係で最適の乳房再建手順を決定し、適切な切除断端状態を達成しなければならない。本ガイドラインに概説する乳房切除術後の放射線療法を皮膚温存乳房切除術の症例に適用しなければならない。乳頭乳輪を温存することは、癌治療のための皮膚温存乳房切除術では断念せざるを得ない。現存するデータでは不十分なため、前向き臨床試験以外の場で、乳癌治療に乳頭乳輪温存治療を適用することは支持されない。
- 乳房切除術後の放射線療法が必要な場合は、自家組織による再建は放射線療法の終了後に二次的乳房再建として行うことが望ましい（カテゴリー2B）、なぜなら再建された外観が放射線療法により損なわれるとの報告があるからである。インプラント材料による再建の場合は、照射された皮膚フラップのティッシュエクスパンションを避けるために、二次的再建よりも一次的再建が望ましい。術後放射線照射が必要な患者における一次的インプラント材料による再建では、被膜拘縮の比率が高い。ティッシュエクスパンション用のものを永久的インプラント材料に置き換える手術は、放射線照射の前もしくは照射の終了後に行うことができる。一部の経験を積んだ乳癌チームは、一次的再建に続いて放射線照射を行うプロトコル（カテゴリー2B）を採用している。照射された皮膚のティッシュエクスパンションによって、被膜拘縮、位置のずれ、好ましくない外観あるいはインプラント材料の露出などが起こるリスクが有意に高くなる可能性がある。以前に照射を受けた患者では、ティッシュエクスパンション用のものやインプラント材料は、どちらかといえば禁忌である。
- どのような乳房再建方法を選択するかは、癌の治療状態の評価、患者の体型、喫煙歴、合併症および患者の意向に基づいて決められる。喫煙は、インプラント材料の使用かフラップの使用かにかかわらずすべてのタイプの乳房再建で不都合な事態が起こるリスクを高める。したがって、喫煙は乳房再建ではどちらかといえば禁忌であると考えられ、喫煙者では創傷治癒が遅れたりあるいはフラップによる乳房再建が部分的にもしくは完全に失敗したりする比率が高いことを告知するべきである。
- 手術前に、乳腺腫瘍摘出術後の美容的結果について評価しておくべきである。
- 乳癌治療終了後に、美容的結果に満足しない女性には、形成外科を受診するよう申し出るべきである。

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。

## 放射線療法の原則

## 全乳房照射：

照射ターゲットは、乳房組織のほとんどを含み、臨床的な評価と CT に基づく治療計画により決定されることが最適である。目標とする均一な照射量分布を達成するため、たとえば、ウェッジのような補償器、区画ごとの演繹的治療計画あるいは強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）などが用いられる。乳房への照射量は、各区画 1.8~2 Gy 合計 45~50 Gy もしくは各区画 2.66 Gy 合計 42.5 Gy とするべきである。局所再発リスクの高い患者（年齢 50 歳未満、陽性腋窩リンパ節、リンパ血管浸潤、または腫瘍断端が近い）では、腫瘍床へのブースト照射が推奨される。これは、ブラキセラピー、電子線療法または光子場療法で達成される。標準的な照射量は、各区画 2 Gy で 10~16Gy とする。いずれの照射量でも、週 5 日間の照射とする。

## 胸壁照射（乳房再建を含む）：

照射ターゲットは、同側胸壁、乳房切除痕および照射可能な範囲内での廃液チューブを挿入されていた部分である。患者が乳房再建を受けているかどうかにより、光子および/または電子を用いるいくつかの方法が適している。肺および心臓の容積を推定しこれら臓器の暴露を最小限にするために、CT に基づく治療計画が推奨される。光子場療法を用いる場合は、皮膚への照射量が適切になるように、ポーラス投与の使用を特に考慮すべきである。

## 所属リンパ節照射：

照射ターゲットは、CT に基づく治療計画により最適になるように決定される。鎖骨周辺および腋窩のリンパ節については、患者の体格により照射深度が異なる。内胸リンパ節の位置決めには、胸部画像診断では見えないリンパ節の代わりに内胸動脈および静脈の位置が使われる。

照射量は、各区画 1.8~2.0 Gy 合計 50 Gy（±各区画 2 Gy の瘢痕ブースト、合計約 60 Gy）でいずれの照射量でも、週 5 日間の照射とする。内胸リンパ節が臨床的にもしくは病理学的に陽性である場合は、内胸リンパ節への放射線照射を行うが、そうでない場合は、内胸リンパ節への放射線照射を行うかどうかは担当する放射線腫瘍医の判断による。内胸リンパ節領域への放射線照射にあたっては、つねに CT に基づく治療計画を利用するべきである。

## 部分乳房照射（Partial Breast Radiation: PBI）：

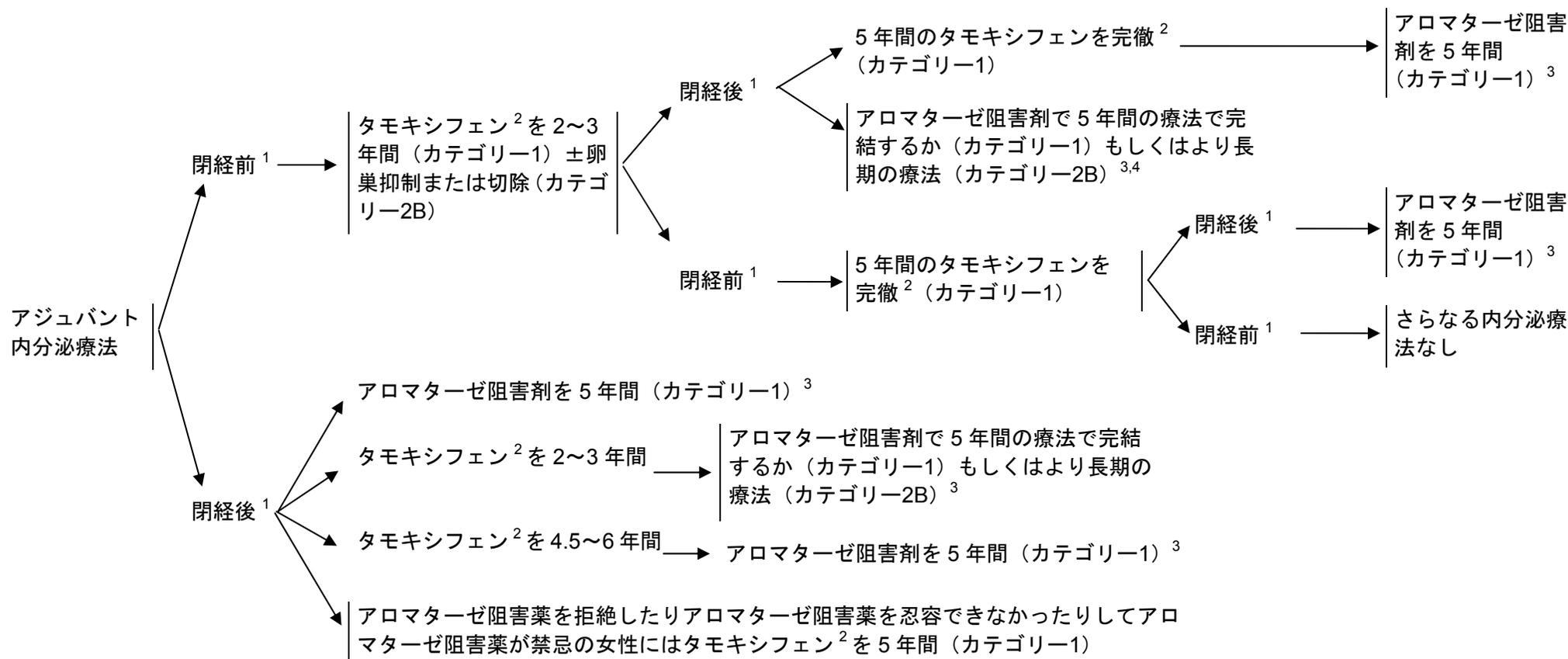
PBI は、前向き臨床試験の一環としてのみ行うべきである。PBI は、ブラキセラピー、三次元等角照射を用いる外照射療法もしくは強度変調放射線治療（IMRT）で行うことができる。臨床試験に不適格な場合は、PBI は再発リスクの低い患者に限るべきである。照射ターゲットは、腫瘍床とその周囲縁 1 cm である。光子場照射の場合は、1~1.5 cm の周囲縁を追加して、呼吸による動きをカバーする。小線源近接照射療法で 10 区画に 34 Gy を 1 日 2 回照射もしくは光子場照射で 10 区画に 38.5 Gy を 1 日 2 回ターゲットの縁に照射する。低エネルギーキロボルトの電子線療法または光子場療法による単一区画の術中照射（標的術中放射線療法）は、知識および経験のある医療機関で行うことができる。

## ネオアジュバント化学療法：

ネオアジュバント化学療法を受けている患者に対する放射線治療および照射野は、治療前の腫瘍の特徴に基づいて決定すべきである。

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。

アジュバント内分泌療法



<sup>1</sup>閉経の定義 (BINV-K) を参照。

<sup>2</sup>一部のセロトニン再吸収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。現時点で、現有データに基づき、委員会は CYP 2D6 検査を認めない。

<sup>3</sup>委員会は、3種の選択的アロマターゼ阻害薬 (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。アジュバント療法におけるアロマタ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タ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、アロマタ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ラジオールおよび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、アロマタ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 (BINV-K) 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>

## トラスツズマブを含まないレジメン（すべてカテゴリー1）

望ましいアジュバント療法：

- TAC（ドセタキセル/ドキソルビシン/シクロホスファミド）
- dose-dense（投与間隔短縮）AC（ドキソルビシン/シクロホスファミド）、次にパクリタキセルの隔週投与
- AC（ドキソルビシン/シクロホスファミド）、次にパクリタキセルの毎週投与
- TC（ドセタキセルおよび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）

他のアジュバント療法：

- FAC/CAF（フルオロウラシル/ドキソルビシン/シクロホスファミド）
- 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）
- 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、次いでドセタキセルを3週間毎
- EC（エピルビシン/シクロホスファミド）
- Aの次にT、次いでC（ドキ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テム支持
- FECの次に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）
- FEC（フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド）、次いでパクリタキセルの毎週投与

## トラスツズマブを含むレジメン（すべてカテゴリー1）

望ましいアジュバント療法：

- AC次いでT+同時トラスツズマブ（ドキソルビシン/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、各種スケジュールで）
- TCH（ドセタキセル、カルボプラチン、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+トラスツズマブの次にFEC（フルオロウラシル/エピルビシン/シクロホスファミド）
- 化学療法の次に逐次トラスツズマブ
- ACの次にドセタキセル+トラスツズマブ

ネオアジュバント：

- T+トラスツズマブ、次いでCEF+トラスツズマブ（パクリタキセル プラス トラスツズマブの次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）

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、以前の治療、および併存疾患のため、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。

- <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以上の腫瘍で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、ただしパクリタキセルつづいてCEF療法と併用するネオアジュバント療法の一環として投与する場合は除く。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、化学療法の次にタモキシフェンの順で連続的に実施する。
- <sup>5</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。

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。

**トラスツズマブを含まないレジメン****望ましいアジュバント療法：**TAC 化学療法<sup>1</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)

Dose-dense AC 次いでパクリタキセルの化学療法<sup>2</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)

AC 次いでパクリタキセルの化学療法<sup>3,4,5</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  
次に
- 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

TC 化学療法<sup>6</sup>

- ドセタキセル 75 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 化学療法<sup>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

**その他のアジュバント療法：**FAC 化学療法<sup>8,9</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>10</sup>

- シクロホスファミド 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - 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

CEF 化学療法<sup>11</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

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

AC 次いでドセタキセルの化学療法<sup>5</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目
  - 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> を 1 日目に IV
- 21 日サイクルで 4 サイクル

EC 化学療法<sup>13</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

Dose-dense A-T-C 化学療法<sup>14</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チム支持を併用)

FEC 次いでドセタキセルの化学療法<sup>15</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
- 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
- 21 日サイクルで 3 サイクル

FEC 次いでパクリタキセル<sup>16</sup>を週 1 回

- 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 90 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
- 21 日サイクルで 4 サイクル  
次に
- 3 週間の無治療期間をおく
- 次に
- パクリタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> を IV 週 1 回ずつを 8 サイクル

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。

トラスツズマブを含むレジメン望ましいアジュバント療法：トラスツズマブ併用の AC 次いで T の化学療法<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

- 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

Dose-dense AC 次いでパクリタキセルの化学療法<sup>2</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)

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

トラスツズマブ併用の AC 次いで T の化学療法<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

- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 3 時間 IV  
21 日サイクルで 4 サイクル

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

TCH 化学療法<sup>18</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、以前の治療、および併存疾患のため、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。

2010 年 第 2 版 03/16/2010 著作権所有 © 2010 National Comprehensive Cancer Network, Inc. NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよび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。

その他のアジュバント療法：

ドセタキセル+トラスツズマブ次いで FEC の化学療法<sup>19</sup>

- ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に 1 時間 IV
- 21 日サイクルで 3 サイクル  
プラス
- 1 日目のドセ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

化学療法次いでトラスツズマブ<sup>20</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化学療法とトラスツズマブ<sup>19</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 日目に投与
- 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

トラスツズマブを含むレジメンネオアジュバント療法：

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>21</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から 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  
(あるいは、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  
行うこともできる)
- 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、以前の治療、および併存疾患のため、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。

- 1 Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:22, 2005.
- 2 Dang C, Fomier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1216-1222.
- 3 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.
- 4 Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP 13-28. *J Clin Oncol*. :23:3686-96, 2005.
- 5 Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 258:1663-1671, 2008
- 6 Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant Trial 9735: Docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 12, 2007.
- 7 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 Oncol* 8:1483-1496, 1990.
- 8 Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12; 123-128,1989
- 9 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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *J Clin Oncol*. 24:5664-5671,2006.
- 15 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.
- 16 Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:805-814
- 17 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
- 18 Robert NJ, Eiermann W, Pienkowski T, et al. BCIRG 006: Docetaxel and trastuzumab-based regimens improve DFS and OS over AC followed by T in node positive and high risk node negative HER2 positive early breast cancer patients: Quality of life at 36 mo. *J. Clin Oncol*. 25: 18S (June 20 suppl). Abstract 1964, 2007.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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断定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健存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内分泌療法 ([第一次内分泌療法についてはBINV-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）
- 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。

再発または転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメン<sup>1</sup>**望ましい単剤**

アントラサイクリン

- 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

タキサン

- パクリタキセル
- ドセタキセル
- アルブミン結合パクリタキセル

代謝拮抗剤

- カペシタビン
- ゲムシタビン

その他の微小管阻害剤

- ビノレルビン

**その他の単剤**

- シクロホスファミド
- メトキサントロン
- シスプラチン
- エトポシド (PO) (カテゴリー2B)
- ビンブラスチン
- フルオロウラシル CI
- イクサベピロン

**望ましいベバシズマブ併用剤**パクリタキセル<sup>2</sup>**望ましい併用化学療法**

- 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)

**その他の併用療法**

- イクサベピロン+カペシタビン (カテゴリー2B)

**HER2 陽性乳癌に対する望ましい一次療法剤**

トラスツズマブに加えて:

- パクリタキセル+カルボプラチン
- ドセタキセル
- ビンブラスチン
- カペシタビン

**トラスツズマブ曝露 HER2 陽性乳癌に対して望ましい薬剤**

- ラパチニブ+カペシタビン
- トラスツズマブ+他の一次療法剤
- トラスツズマブ+カペシタビン
- トラスツズマブ+ラパチニブ (細胞毒投与は行わない)

<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> 転移に対する一次化学療法としては、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病状進行までの時間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。

## 再発または転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメン

## 望ましい併用化学療法

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
  - ドキシソルビシン 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
  - ドキシソルビシン 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

FEC 化学療法<sup>3</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

AC 化学療法<sup>4</sup>

- ドキシソルビシン 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

EC 化学療法<sup>5</sup>

- 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 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクル

AT 化学療法<sup>6</sup>

- ドキシソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - パクリタキセル 125～200 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクル

AT 化学療法<sup>7</sup>

- ドキシソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 21 日サイクル

CMF 化学療法<sup>8</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／カペシタビン化学療法<sup>9</sup>

- ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - 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>10</sup>

- パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - 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

## その他の併用療法

## イクサベピロン／カペシタビン (カテゴリー2B)

- イクサベピロン 40 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - カペシタビン 2000 mg/m<sup>2</sup> を 1～14 日目に PO
- 21 日サイクル

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、以前の治療、および併存疾患のため、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。

## 再発または転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメン

望ましい単剤アントラサイクリン：

ドキシソルビシン 60~75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV<sup>11</sup>、

21 日サイクル

または

• ドキシソルビシン 20 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV<sup>12</sup>

• エピルビシン 60~90 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV<sup>13</sup>

21 日サイクル

• ペグ化リポソーム封入ドキシソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV<sup>14</sup>

28 日サイクル

タキサン：

• パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV<sup>15</sup>

21 日サイクル

または

• パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV<sup>16</sup>

• ドセタキセル 60~100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV<sup>17,18</sup>

21 日サイクル

または

• ドセタキセル 40 mg/m<sup>2</sup> の週 1 回 IV を 6 週間、2 週間休んで再開<sup>19</sup>

• アルブミン結合パクリタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> または 150 mg/m<sup>2</sup> を 1、8 および 15 日目に IV<sup>20,21</sup>

28 日サイクル

アルブミン結合パクリタキセル 260 mg/m<sup>2</sup> を IV<sup>20</sup>

21 日サイクル

代謝拮抗剤：

• カペシタビン 1000~1250 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に 1 日 2 回 PO<sup>22</sup>  
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<sup>23</sup>  
28 日サイクル

その他の微小管阻害剤：

• ビノレルビン 25 mg/m<sup>2</sup> を週 1 回 IV<sup>24</sup>

その他の単剤

• シクロホスファミド

• ミトキサントロン

• シスプラチン

• エトポシド (PO) (カテゴリー2B)

• ビンブラスチン

• フルオロウラシル CI

• イクサベピロン

望まれるベバシズマブ併用薬剤

パクリタキセル プラス ベバシズマブ<sup>25</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

• 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

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、以前の治療、および併存疾患のため、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。

## 再発または転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメン

HER2 陽性乳癌に対してトラスツズマブとの併用が望まれる一次療法剤併用療法PCH 化学療法<sup>26</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 IV
- 21 日サイクル

1 週間隔 TCH 化学療法<sup>27</sup>

- パクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> を 1、8 および 15 日目に IV
  - 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 IV<sup>28</sup>

21 日サイクル

または

- パクリタキセル 80~90 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV<sup>29</sup>

- ドセタキセル 80~100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV<sup>30</sup>

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 IV 注入<sup>31</sup>

- ビノレルビン 25 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV<sup>32</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<sup>33</sup>

21 日サイクル

トラスツズマブ曝露 HER2 陽性乳癌に対して望ましい薬剤カペシタビン+ラパチニブ<sup>34</sup>

- カペシタビン 1000 mg/m<sup>2</sup> を 1~14 日目に 1 日 2 回 PO
  - ラパチニブ 1250 mg を 1~21 日目に 1 日 1 回 PO
- 21 日サイクル

## トラスツズマブ+他の一次療法剤

トラスツズマブ+カペシタビン<sup>35</sup>トラスツズマブ+ラパチニブ<sup>36</sup>

- ラパチニブ 1000 mg を 1 日 1 回 PO

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、以前の治療、および併存疾患のため、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。

トラスツズマブ成分

トラスツズマブ 4 mg/kg を 1 日目に IV 次に

2 mg/kg を週に 1 回 IV<sup>28,37</sup>

または

トラスツズマブ 8 mg/kg を 1 日目に IV 次に

6 mg/kg を 3 週間毎に IV<sup>38</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 IV 次に

2 mg/kg を週に 1 回 IV<sup>28,37</sup>

または

トラスツズマブ 8 mg/kg を 1 日目に IV 次に

6 mg/kg を 3 週間毎に IV<sup>38</sup>

## 再発または転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメン

- <sup>1</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>2</sup> Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, et al: Combination chemioimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 43:1225-33, 1979.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</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>5</sup> Langley RE, Carmichel J, Jone AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol*. 23: 8322-8330, 2005.
- <sup>6</sup> Gianni L, Munzone E, Capri G, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol*. 13: 2688-2699, 1995.
- <sup>7</sup> Nabholz J-M, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 21: 968-975, 2003.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2341-2454.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> 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.
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> 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.
- <sup>17</sup> Burris HAR: Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol*. 26:1-6, 1999.
- <sup>18</sup> Valero V: Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. *Semin Oncol*. 24(Suppl 13):S11-18, 1997.
- <sup>19</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.

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、以前の治療、および併存疾患のため、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。

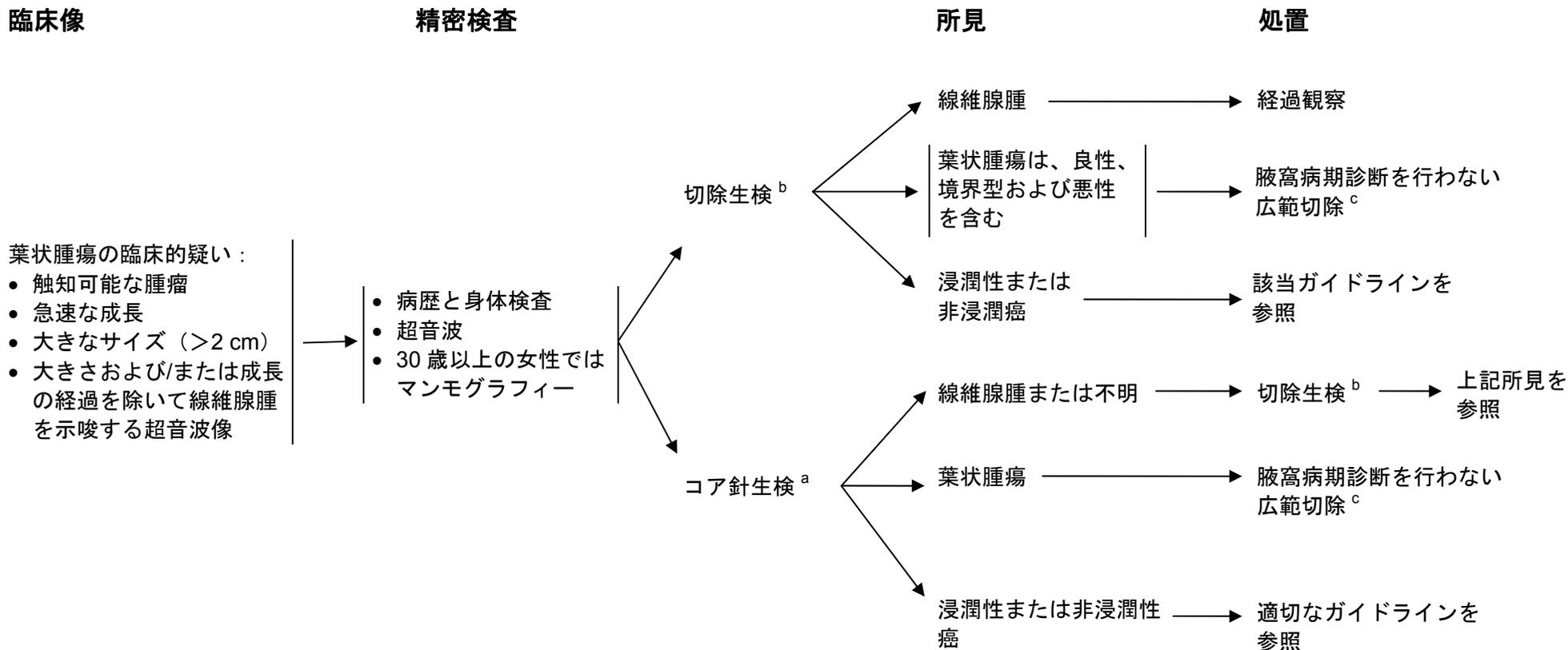
注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。  
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 再発または転移性乳癌のための望ましい化学療法レジメン

- 20 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.
- 21 Gradishar W, Krasnojon D, Cheporove S, et al. Randomized comparison of weekly or every-3-week nab-paclitaxel compared with q3w docetaxel as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. 25 (June 20 suppl): Abstract 1032, 2007.
- 22 Bajetta E, Procopio G, Gelico et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol*. 20005; 23: 2155-61. Epub 2005 Feb 14.
- 23 Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 15(Suppl 3):11-14, 2001.
- 24 Zelev L, Barthier S, Riofrio 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.
- 25 Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2666-2676.
- 26 Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2786-279.
- 27 Perez E. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *The Oncologist* 9:518-527, 2004.
- 28 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.
- 29 Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Radomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 1642-1649.
- 30 Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients human epidermal growth factor receptor 3-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4265-4274.
- 31 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.
- 32 Burstein HJ, Keshavia A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*. 2007; 110: 965-972.
- 33 Bartch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 25: 3853-3858, 2007.
- 34 Greyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 355: 2733-43, 2006.
- 35 Von Minckwitz G, Zielinski C, et al. Capecitabine vs capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1025, 2008.
- 36 O'Shaughnessy J, Blacjwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2 + metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol*. 26 (May 20 suppl): Abstract 1015, 2008.
- 37 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.
- 38 Leyland-Jones, Gelmon et al: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Trastuzumab Administered Every Three Weeks in Combination with Paclitaxel. *J Clin Oncol* 21: 3965-3971, 2003.

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、以前の治療、および併存疾患のため、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。



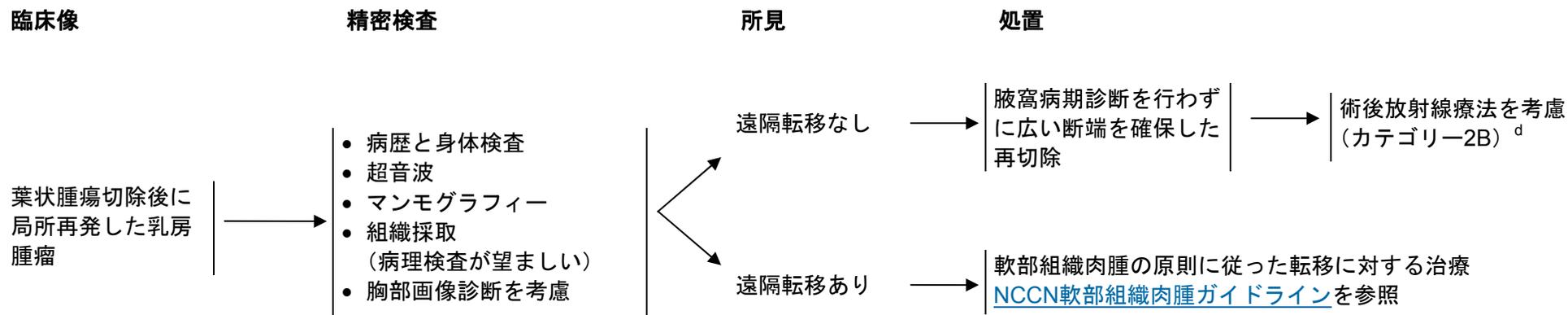
<sup>a</sup> ほとんどの場合、FNA では線維腺腫と葉状腫瘍を鑑別できず、コア生検でもおそらく同様である。

<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断端陰性の獲得を意図しない。

<sup>c</sup> 広範切除とは、1 cm 以上の手術断端の獲得を意図した切除を意味する。手術断端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 以上の断端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。

## 葉状腫瘍の再発



<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、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

精密検査

パジェット病の  
臨床的疑い<sup>a</sup>

- 視触診
- 両側マンモグラフィー、  
必要に応じて超音波

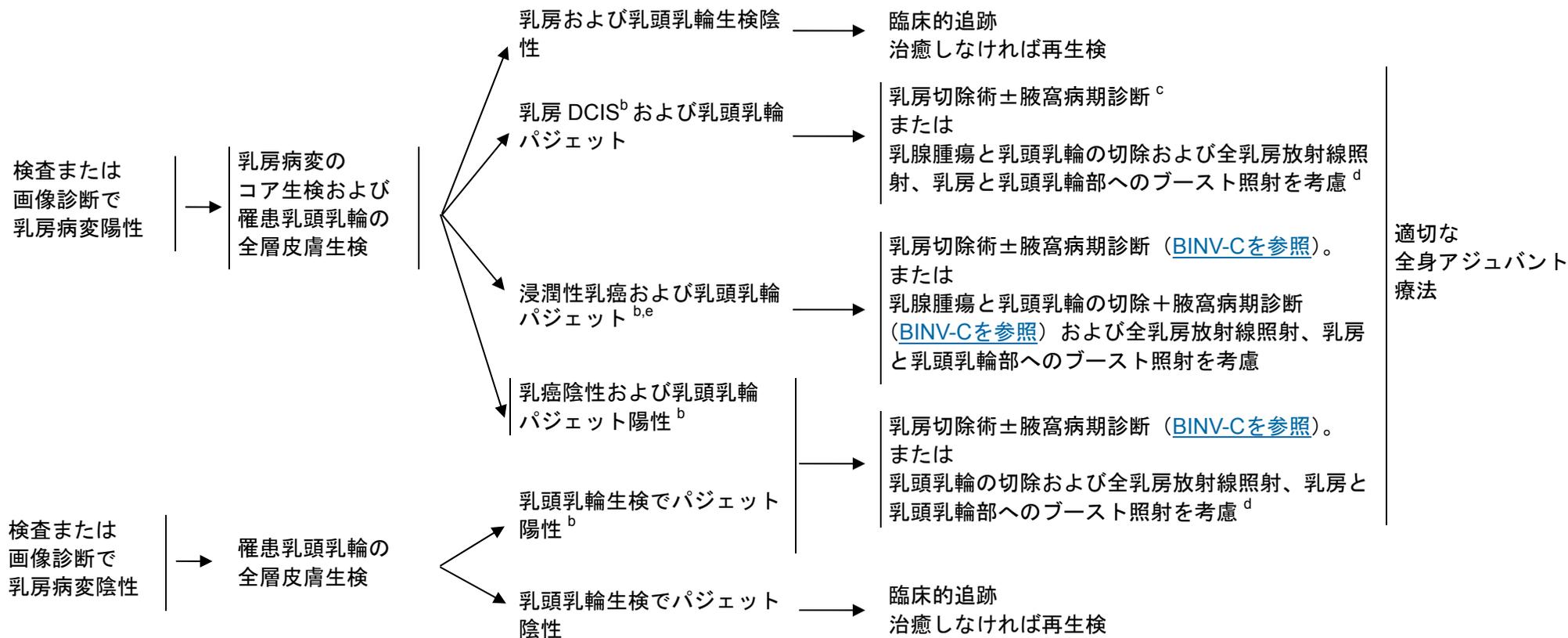
検査または画像診断で  
乳房病変陽性検査または画像診断で  
乳房病変陰性[PAGET-2 を参照](#)

<sup>a</sup> 乳頭または乳輪の湿疹、潰瘍形成、出血、癢痒。

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



<sup>b</sup> 病変の範囲を評価または別な病変を確認するには、MRIを考慮する (BINV-Bを参照)。

<sup>c</sup> 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 (解説本文を参照)。

<sup>d</sup> パジェット病があっ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。

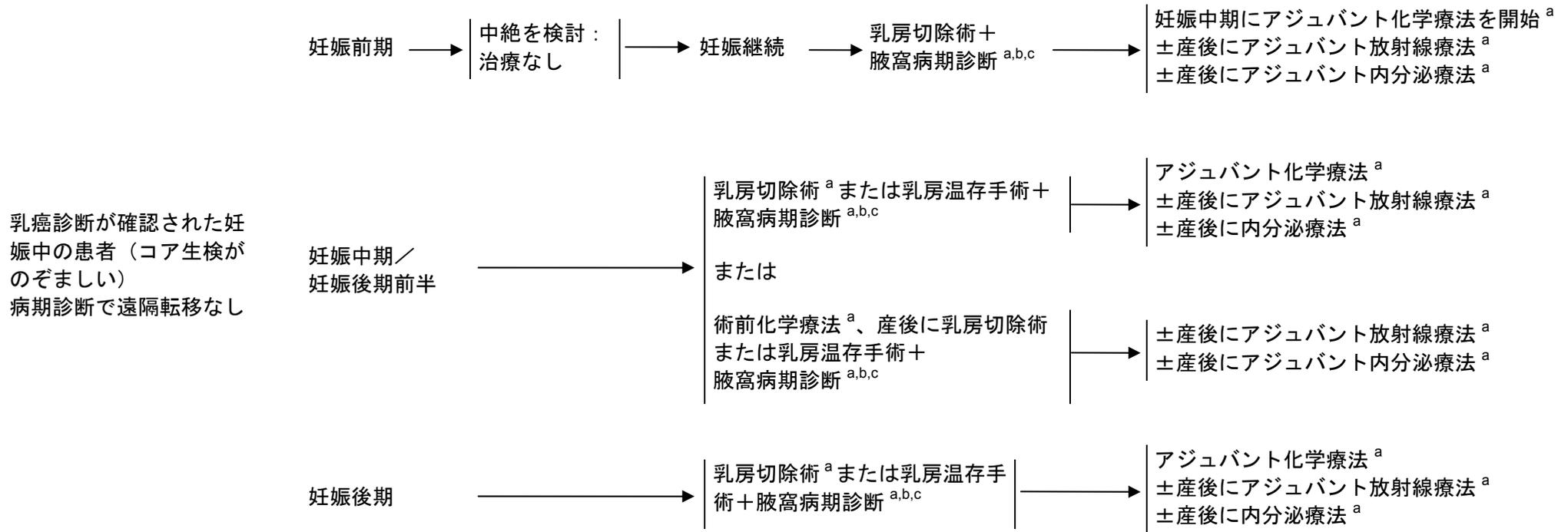
<sup>e</sup> 浸潤性乳癌が併存している場合は、適切な全身アジュバント療法で治療する (BINV-4 を参照)。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-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）。しかし、化学療法、内分泌療法および放射線療法の選択および実施時機は、妊婦か否かで異なる（解説のセクションを参照されたい）。化学療法は妊娠前期与すべきではなく、放射線療法はいずれの妊娠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 \(BINV-C\) を参照。](#)

<sup>c</sup> 妊娠中のタキサン<sup>a</sup>の普遍的適用を勧告できる十分なデータは得られていない。妊娠中、色素およびトラスツズマブは禁忌である。

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。

臨床像<sup>a</sup>

## 精密検査

## 治療

炎症性乳癌の  
臨床的病理学的診断  
病期 T4d,  
N0-N3, M0

- 病歴および身体検診
- CBC, 血小板
- 肝機能検査
- 病理所見の検討
- 腫瘍の ER/PR 状態および HER2 状態の判定
- 両側マンモグラフィ、必要に応じて超音波
- 乳房 MRI (任意)
- 骨シンチ (カテゴリー2B)
- 胸部・腹部・骨盤 CT スキャン (カテゴリー2B)
- 胸部画像診断法 (肺症状がある場合)
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝子カウンセリング<sup>e</sup>
- PET/CT スキャン (カテゴリー2B)<sup>f</sup>

術前化学療法、アントラサイクリン±タキサン<sup>b</sup>  
腫瘍が HER2 陽性の場合  
は、トラスツズマブを含む療法とするがアントラサイクリンとは同時投与しない

反応あり

反応なし

乳房全切除術+腋窩郭清  
レベル I/II+胸壁および鎖  
骨上窩リンパ節 (プラス転  
移を認めれば内胸リンパ  
節、臨床的に転移がなけれ  
ば内胸リンパ節は考慮す  
る [カテゴリー3]) への放  
射線療法) ±二時的乳房再  
建術

予定の化学療法の全コース  
が術前に完了していない場  
合は完了する、プラス、エス  
トロゲンおよび/またはプロ  
ゲステロン受容体陽性の場  
合は内分泌療法を行う (逐次  
的に化学療法つづいて内分  
泌療法)。腫瘍が HER2 陽性  
の場合は 1 年間のトラスツ  
ズマブ療法を完了する。

反応あり  
上記経路参照

反応なし → 個別治療

<sup>a</sup> 炎症性乳癌は、紅斑と乳房皮膚の 1/3 以上におよぶ浮腫 (橙皮状皮膚) および触知可能な紅斑との境界を特徴とする浸潤性乳癌を有する女性における臨床症候群である。鑑別診断では、乳房蜂巣炎および乳腺炎が含まれる。病理学的には、通常、疾患部皮膚リンパ組織に腫瘍が存在するが、皮膚リンパ組織の関与は、炎症性乳癌の診断にとって必要条件でなく、またそれだけで十分というわけではない。

<sup>b</sup> HER2 陽性の腫瘍を有する患者では、トラスツズマブを含む化学療法を考慮する (BINV-J)

<sup>c</sup> 乳房切除術後の乳房再建の原則 (BINV-G) を参照。

<sup>d</sup> 病期IVまたは再発性IBC患者の治療は、再発/病期IV疾患に対するガイドラインに従う (BINV-15 から BINV-20)。

<sup>e</sup> NCCN遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価を参照。

<sup>f</sup> 標準的な病期診断検査で曖昧あるいは疑わしい臨床状況、特に局所進行癌または転移性病変の場合、FDG PET/CT が最も有用である。FDG PET/CT は、疑われていない所属リンパ節病変や LABC における遠隔転移を特定する際にも、標準的病期診断検査に加えて使用した場合、有用であると考えられる。PET/CT は新たに診断された I 期または II 期乳癌には適用されない。

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。

## 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。マンモグラフィー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。

<b>TX</b>	原発腫瘍を評価が不可能
<b>T0</b>	原発腫瘍の徴候なし
<b>Tis</b>	非浸潤性癌
<b>Tis (DCIS)</b>	非浸潤性乳管癌
<b>Tis (LCIS)</b>	非浸潤性小葉癌
<b>Tis (パジェット)</b>	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。	
<b>T1</b>	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
<b>T2</b>	最大径が 2 cm 超、5 cm 以下の腫瘍
<b>T3</b>	最大径が 5 cm 超の腫瘍
<b>T4</b>	大きさにかかわらず (a) 胸壁または (b) 皮膚に直接進展している腫瘍で、以下のものに限る
T4a	胸壁への進展、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皮膚結節
T4c	T4a と T4b の両方
T4d	炎症性乳癌

## 所属リンパ節 (N)

## 臨床的

<b>NX</b>	所属リンパ節を評価できない（たとえば郭清済みなど）
<b>N0</b>	所属リンパ節転移なし
<b>N1</b>	可動性同側腋窩リンパ節への転移
<b>N2</b>	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
<b>N3</b>	腋窩リンパ節への転移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転移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 \(ST-2\) に続く](#)

表 1 (つづき)

病理学的 (pN)<sup>a</sup>

**pNX** 所属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** 組織学的に所属リンパ節転移なし、または孤立腫瘍細胞 (Isolated Tumor Cell: ITC) の付加的検査なし

注意: 孤立腫瘍細胞 (ITC) とは、通常は免疫組織染色 (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-) 組織学的に所属リンパ節転移なし、免疫染色で転移なし

pN0(i+) 組織学的に所属リンパ節転移なし、免疫染色で 0.2 mm を超えない転移あり

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

pN0(mol+) 組織学的に所属リンパ節転移なし、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: Reverse Transcriptases/Polymerase Chain Reaction : 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 \(ST-3\) に続く](#)

表1 (つづき)

遠隔転移 (M)

<b>MX</b>	遠隔転移を評価できない
<b>M0</b>	遠隔転移なし
<b>M1</b>	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。

非浸潤性癌

NOS (Not otherwise specified, 分類不能型)  
乳管内癌  
パジェット病および乳管内癌

浸潤性癌

NOS  
乳管癌  
炎症性乳癌  
髄様癌、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、病期が変更されることがある。

リンパ基質を伴う髄様癌  
粘液癌  
乳頭癌 (主として微小乳頭パターン)  
管状癌  
小葉癌  
パジェット病および浸潤癌  
低分化癌  
扁平上皮癌  
腺様嚢胞癌  
分泌癌  
篩状癌

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 (腺管形成、核多形性、有糸分裂数) を評価してそれぞれの特徴に1 (良好) から3 (不良) 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 (良好)
- G2** 総合組織学的悪性度が中間 (中程度に良好)
- G3** 総合組織学的悪性度が高い (不良)

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。この情報の出典および一次資料は、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ない。

## 解説

## NCCN エビデンスカテゴリーおよびコンセンサスカテゴリー

カテゴリー1: 高レベルのエビデンス（ランダム化比較試験など）に基づく推奨で、NCCN 内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2A: やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内のコンセンサスが統一されている。

カテゴリー2B: やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内のコンセンサスが統一されていない（ただし大きな意見の不一致はない）。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づく推奨ではあるが、大きな意見の不一致を反映する。

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。

## 概要

ここに示す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によって作製されたものである。エビデンスのカテゴリーを評価し、アルゴリズムおよび本文中に書き留めてある。ガイドラインの全ての決断点で明記されていないが、前向き臨床試験への参加は、全病期の乳癌の治療において望ましい選択肢である。

アメリカ癌学会の概算によると、米国では2009 年中に194,280 例の浸潤性乳癌が新たに診断され、40,610 例が乳癌で死亡することになる<sup>1</sup>。さらに、同年中に、約62,280 例の女性が、非浸潤性乳癌と診断されることが予想される。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、女性であること、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。しかし、これらの危険因子のうち女性であること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 遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価ガイドライン](#)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5 年間における乳癌発症リスクが1.67%を超える女性）は、リスク軽減戦略を考慮すると良い（[NCCN 乳癌リスク軽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、非浸潤性癌、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、粘液癌、腺様嚢胞癌、管状癌などの乳癌の珍しい変異型が含まれ、これらは特に好ましい自然経過を示す。

## 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染色 [IHC] 評価）、および転移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転移リンパ節の数は、病理学的 N 病期診断に影響する (転移リンパ節が 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転移が存在するかどうかによって病期診断に影響する (転移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転移も存在する場合は 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 (Tany) と N3M0 の組み合わせ (すなわち TanyN3M0) 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

乳癌治療は、疾患範囲とその生物学的特徴をよく知ることが非常に重要である。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 human epidermal growth factor receptor 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、マンモグラフィーで発見、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 (たとえば化学療法または放射線療法) 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 [ER]、プロゲステロン受容体 [PR]、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、方向や手術断端診断の報告がない、一貫した腫瘍悪性度の報告がないなどが挙げられる。

ER 腫瘍状態は、全ての DCIS サンプルで調べ、ER および PR 腫瘍状態は、全ての浸潤性乳癌サンプルで調べる。ER および PR 腫瘍状態は、普通 IHC 検査で明らかになる。この方法は、経験を積んだ病理医が行えば、信頼できるものと考えられるが、ER および PR の判定が検査室によって大きく異なることが一部で報告されている<sup>10-12</sup>。これらの検査室間の差は、腫瘍のホルモン状態を評価するために用いられる方法論および解釈計画が異なることに起因すると思われる。

NCCN プロジェクトチームはこのことを再検討し、乳癌における ER および PR 検査についての推奨を行った<sup>13</sup>。

新たに診断された全ての浸潤性乳癌に対して、ER および PR に加えて、HER2 腫瘍状態を明らかにすることがガイドラインに明記されている。HER2 状態は HER2 遺伝子コピー数を測定（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション [FISH]）、あるいは HER2 細胞表面受容体の量を測定する補足的な方法（IHC）によって評価できる<sup>14</sup>。現在、乳癌の HER2 状態を測定するため、6 種類の方法が米国 FDA 承認を取得している。つまり、1) IHC Hercep Test<sup>®</sup>（DAKO、Glostrup、デンマーク）<sup>15</sup>、2) IHC Pathway<sup>®</sup> HER2 検査（Ventana Medical Systems、Tucson、アリゾナ州）<sup>16</sup>、3) INFORM<sup>®</sup> HER2 FISH 検査（Ventana Medical Systems）<sup>17</sup>、4) PathVysion<sup>®</sup> HER2 FISH 検査（Vysis、Downers Grove、イリノイ州）<sup>18</sup>、5) PharmaDX<sup>®</sup> HER2 FISH 検査（DAKO、Glostrup、デンマーク）<sup>19</sup>、6) SPOT-Light<sup>®</sup> HER2 CISH 検査（Invitrogen、Carmarillo、カリフォルニア州）<sup>20</sup> などであるが、現在これらの方法の一部は改変されて、多くの解剖病理研究室で使用されている。臨床で使用されている HER2 測定精度が大いに懸念されており、一部の試験結果から、HER2 検査偽陰性<sup>21,26</sup> と同様に擬陽性<sup>21-25</sup> も多いことが示されている。

HER2 検査結果は共通している。NCCN プロジェクトチームはこのことを再検討し、本ガイドラインに要約する乳癌における HER2 検査に関する推奨を行った<sup>27</sup>（[BINV-A](#)を参照）。本委員会は IHC または FISH 検査のいずれも、バリデートされ、他のバリデート済みの方法と 95% 以上一致することが示されるならば、HER2 腫瘍状態の初期判定を行うために認容できる方法であると考えている。使用される HER2 測定とバリデートされた補足的 HER2 検査法とが 95% 一致することを示す証拠も求められる。FISH 法による HER2 遺伝子の増幅が実証された場合、または IHC 法によって 3+ とスコア評価される場合、乳癌は HER2 陽性に分類される。HER2 状態が境界型または中間の腫瘍（FISH [Pathvysion<sup>®</sup>] スコアが 1.8~2.2 HER2 遺伝子/第 17 番染色体/細胞、FISH [INFORM<sup>®</sup>] スコアが >4、<6 HER2 遺伝子/細胞、IHC によるスコアが 2+) を評価する方法は、ガイドラインに記載する（[BINV-A](#)を参照）。HER2 検査は、そのような検査の実施が認定された試験室でのみ実施する。さらに、これらの試験室では、標準化された HER2 検査手順を正しい順番で行い、HER2 検査を実施する技師の熟達を定期的に評価するプログラムを備えておかなければならない。HER2 検査報告書で提供される情報には、腫瘍の部位、標本のタイプ、組織型、固定法および時間、検査したブロック、使用した HER2 検査法についての詳細が含まれていなければならない。臨床医は、個々の患者に臨床的勧告を行う場合、これら基準の意味を熟知しておく必要がある。

ASCO と CAP の合同委員会が、NCCN の推奨事項と完全に一致するが、CAP による検査室認定のための実質的に進行中の品質保証プログラムに対する詳細な勧告も行う HER2 検査ガイドラインを発行した<sup>28</sup>。委員会は、HER2 検査を行う解剖病理検査室に対して CAP 認定を行うよう勧めている。

# 乳癌

アメリカ病理学会（The College of American pathologists; 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。

## 治療アプローチ

概念的に乳癌の治療には、手術、放射線療法、またはその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、検出可能な転移の有無、患者の併存疾患、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>29,30</sup>。患者の意向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) 非浸潤性小葉癌(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性浸潤癌(臨床病期I、病期II、および一部の病期III A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性浸潤癌(臨床病期III B、病期III C、および一部の病期III A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。

## 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>31,32</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、両側のマンモグラフィーを実施すべきである。LCISの診断評価は、[NCCN乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)に記載する。[NCCN遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価: 乳癌および卵巣癌ガイドライン](#)に規定されるように、遺伝性乳癌のリスクが高いと考えられる患者の場合、遺伝子カウンセリングが推奨される。正式な遺伝子カウンセリングを受けずに、遺伝子突然変異の検査を受けることは認められない。

純粋な非浸潤性癌の治療目標は、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。

## 非浸潤性小葉癌

組織検査および理学的検査を含む推奨される精密検査、診断的両側性マンモグラフィーおよび病理検査の後、純粋なLCISと診断された女性では、浸潤癌が発生するリスクは低いため(15年で約21%)<sup>33</sup>、経過観察のみが望ましい選択肢となる。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>34</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すべきである。委員会のコンセンサスでは、リスク軽減乳房切除術を考へることが、他に危険因子を認めない LCIS 女性患者に対する選択肢としているが、これら女性のほとんどにとって、推奨されるアプローチではない。LCIS 女性患者におけるリスク軽減乳房切除術の選択に関する個々の意志決定は、慎重な評価および多岐の専門分野にわたるカウンセリングを受けた後に限り行うこと（[NCCN 乳癌 リスク軽減ガイドラインを参照](#)）。

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>35</sup>。リスク軽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良い適応である（[BINV-G](#)を参照）。

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>36</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、予後が良好である。NSABP（National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project）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 46% 低下することを示している（ハザード比 0.54、95%CI 0.27～1.02）<sup>37,38</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軽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>39</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軽減戦略としては、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）。（リスク軽減に関する勧告については、[NCCN 乳癌 リスク軽減ガイドライン](#)も参照）

LCIS 患者の追跡には、6～12 カ月毎の病歴聴取および身体検査を含める。臨床観察で追跡している患者には、毎年のマンモグラフィーが勧められる。タモキシフェンまたはラロキシフェンの投与を受けている患者は、[NCCN 乳癌 リスク軽減ガイドライン](#)に記載された方法で監視すべきである。

### 非浸潤性乳管癌

推奨される精密検査および DCIS 病期分類には、病歴聴取および理学的検査、両側性診断的マンモグラフィー、病理検査および腫瘍の ER 状態測定が含まれる（[DCIS-1](#)を参照）。[NCCN 遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価：乳癌および卵巣癌ガイドライン](#)に規定されるように、遺伝性乳癌のリスクが高いと考えられる患者の場合、遺伝子カウンセリングが推奨される。

DCIS の患者で、マンモグラフィーその他の画像診断、身体検査、または生検で広範な疾患（すなわち乳房の四分円の 2 つあるいはそれ以上にわたる疾患）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。最初の切除または再切除で断端陰性が達成されたより限局性の病変を有する患者の大多数では、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等なようである<sup>40-42</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（[BINV-G](#)を参照）。放射線療法を伴う乳房温存治療の禁忌はアルゴリズムに列挙している（[BINV-F](#)を参照）。

純粋な DCIS に対して、断端陰性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、全生存率<sup>41-43,44,45</sup> または無遠隔転移生存率<sup>46</sup> 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。乳房温存手術後に全乳房放射線照射を行えば、局所再発の相対危険度がほぼ半減する。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、ブラキセラピーまたは電子ビームによる）が勧められる。

一部の患者では、乳房照射を行わない切除単独で、乳房内再発リスクが低いことを示唆する後ろ向きのエビデンスが得られている<sup>47-50</sup>。例えば、後ろ向きの再検討において、乳房温存手術単独で治療を行った DCIS 患者 186 例における 10 年の無病生存率は、低リスク DCIS 患者で 94%、中等度および高リスク DCIS 患者で 83%であった<sup>49</sup>。乳房温存治療を受け、放射線療法、内分泌療法または化学療法を受けなかった DCIS 患者 215 例に対する別な後ろ向き試験において、低、中または高リスク DCIS 患者における 8 年間の再発率はそれぞれ 0%、21.5% および 32.1%であった<sup>50</sup>。放射線治療を受けなかった一部の低リスク DCIS 患者を対象とした多施設共同非ランダム化前向き試験からも、DCIS には、放射線治療を併用しない切除を用いることが支持される<sup>51,52</sup>。追跡期間中央値 6.2 年の時点で、低/中間グレード DCIS で、腫瘍サイズ中央値 6 mm の患者における 5 年後の同側乳房再発リスクは 6.1%（95% CI : 4.1%~8.2%）であった。しかし、グレードの高い DCIS（腫瘍サイズ中央値 5 mm）患者群では、追跡期間中央値 6.7 年の時点で、5 年後の局所同側再発率が上昇した（15.3%、95% CI : 8.2%~22.5%）。断端幅が 5 mm 以上の患者は、低/中間リスク群および高リスク群患者においてそれぞれ 69.2% および 82.9% で、断端幅が 10 mm 以上または再切除

で腫瘍なしは、それぞれ患者の 48.5% および 53.3% で観察された。低/中間グレード群で観察された 5 年後の同側再発率は低く、許容できるものであったが、この患者群における 7 年後の同側再発率はかなり高く（10.5%、95% CI : 7.5%~13.6%）、これらの患者において再発を遅らせることはできるかもしれないが、抑止されないことが示唆される。低/中間リスク群における同側乳房再発は、浸潤乳癌と DCIS とでほぼ同数であったが、高リスク群では、乳房内再発患者の約 1/3 のみが浸潤癌であった。

再発リスクには、患者の年齢、腫瘍の大きさ、腫瘍の悪性、および断端の幅など、多くの要因が影響する。DCIS では断端陰性の定義がまだしっかりと確定していない。10 mm を超える断端は十分であり、1 mm 未満の断端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断端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 例に関する後ろ向き試験の結果は、局所再発の最も重要な独立予測因子は断端の幅であり、局所再発リスク低下率の差が最も明らかなのは断端が 1 mm 未満と 6 mm 以上との間であることを示している<sup>53</sup>。乳房温存手術および放射線照射で治療が行われた DCIS 患者 4660 例を対象として最近行われたメタ解析において、手術断端 2 mm 未満の場合、断端が 2 mm の場合よりも同側乳房再発率が高くなった。ただし、断端幅 2 mm~5 mm または 5 mm~と 2 mm とで比較したとき、有意差は観察されなかった<sup>54</sup>。本試験の結果から、美容上の結果を損なう可能性のある大きな断端幅（2 mm 以上）によって、乳房温存療法後に放射線治療を受けた DCIS 患者母集団に対する有益性の上積みは得られないことが示唆される。さらに断端の幅の問題を複雑にしているのは、胸筋筋膜と表層の皮膚付近では線維腺境界すなわち断端陰性範囲が狭くても局所コントロールを認容できるということである。さらに、局所療法の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。

純粋な DCIS 患者には腋窩郭清は勧められず、DCIS における腋窩リンパ節転移はまれである<sup>55</sup>。ただし、初回生検で一見して純粋 DCIS の患者の中には、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例も存在する。明らかに純粋な DCIS の患者を乳房切除術、あるいは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>56-58</sup>。

DCIS 女性患者に対する一次治療の選択肢をそれぞれのコンセンサスカテゴリーと共に示す。

- 1) 乳腺腫瘍摘出術プラス放射線療法 (カテゴリー1)
- 2) 再建術を伴うまたは伴わない乳房全切除術 (カテゴリー2A)
- 3) 乳腺腫瘍摘出術のみとその後の臨床経過観察 (カテゴリー2B)

この3つの治療選択肢の間で生存率が異なるというエビデンスはない。ランダム化試験で、全乳房照射を加えることによって乳腺腫瘍摘出術後の局所再発率が低下することが観察されている (カテゴリー1)。DCIS における全乳房切除の有効性を検討するランダム化試験は実施されていないが、乳房切除は局所再発リスクを軽減するうえで大いに有効な戦略である (カテゴリー2A)。乳腺腫瘍摘出単独の選択は、患者および医師によって患者のリスクが「低い」とみなされた場合に限るべきである (カテゴリー2B)。

マンモグラフィーで検出可能な DCIS は全て切除されたことを保証するため、標本の断端検査および標本 X 線検査を実施する必要がある。さらに、該当する場合には (腫瘍および/または微小石灰化が標本内部にあることが明白でない)<sup>59</sup>、切

除後マンモグラフィーを考えるべきである。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、病理所見による断端診断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 75% 低下することが示された<sup>37,38</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>60</sup>。早期乳癌に対する大規模臨床試験のメタアナリシスでは、5年間のタモキシフェン治療により、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 39% 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。タモキシフェンを投与した女性では、絶対的再発リスクが 5% 低下し、再発の相対リスクが 37% 低下した。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>61</sup>。5年後の同側乳房における浸潤性乳癌累積発生率は、プラセボおよびタモキシフェン投与女性においてそれぞれ 4.2% および 2.1%、対側乳房については、プラセボおよびタモキシフェン群でそれぞれ 2.3% および 1.8% であった。NSABP B-24 における ER 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軽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>62</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 の女性では、同側乳癌再発リスクを軽減するための戦略として、タモキシフェン治療を考慮することができる（乳房温存手術プラス放射線治療を受けた患者に対してはカテゴリー1、切除のみを受けた患者に対してはカテゴリー2A）。乳腺腫瘍摘出術（放射線治療を伴うまたは伴わない）を受けた DCIS の女性および乳房切除を受けた DCIS の女性において、対側乳癌リスクを軽減するためのリスク軽減治療として、タモキシフェンを考えることもできる（カテゴリー2B）。

DCIS の女性の追跡では、5 年間は 6～12 カ月毎、以後は年 1 回の病歴聴取および身体検査、ならびに毎年の診断的マンモグラフィーなどを行う。乳房温存療法患者は、乳房温存放射線治療終了から 6～12 カ月後に初回の追跡マンモグラフィーを行う（カテゴリー2B）。タモキシフェン投与を受けている患者には、[NCCN乳癌リスク軽減ガイドライン](#)に記載された方法で監視を行う。

DCIS 再発の大多数は乳房温存治療後の乳房内再発であり、ほとんどの場合、先の病変の近くで生じる。最初の DCIS を切除のみで治療した女性において、DCIS 再発に対する治療の決定は前回とほぼ同じ手順に従う。最初の DCIS を乳房温存手術と放射線療法で治療した女性の場合、DCIS 再発後は、通常、乳房切除が必要である。DCIS による乳房切除後の局所再発には、広範な局所切除に加えて胸壁照射も考慮すべきである。

全般的に、純粋な DCIS に対する初回治療後の局所再発の約半数は、またも DCIS であり、後は浸潤癌である。浸潤性の局所再発患者に対しては、新たに診断された浸潤性乳癌に適した全身療法を試行するべきである。

### 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、血小板計数、肝機能検査、両側のマンモグラフィー、必要なら乳房超音波、腫瘍の ER および PR 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（[BINV-1](#) を参照）。[NCCN 遺伝的要因/家族歴を有する高リスク乳がん・卵巣がん症候群評価ガイドライン](#) に規定される遺伝性乳癌リスクが高いと考えられる患者には、遺伝子カウンセリングが勧められる。

乳房温存治療を考慮している女性を評価するための MRI の使用は任意である。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、専用乳房コイルを用いて行うべきである（[BINV-B](#) を参照）。乳房 MRI の限界には偽陽性所見の比率が高いことが含まれる<sup>63-65</sup>。よって、乳房 MRI は一般に、マンモグラフィー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密度の高い女性、腋窩リンパ節が転移陽性で乳原発と推定される潜在的腫瘍が疑われる女性、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<sup>66</sup>。乳癌治療における病期診断または治療意志決定の場での MRI の有用性を検討したランダム化前向き試験は現有しない。1 つの後ろ向き試験からはアウトカムに対する有益性が示唆され<sup>67</sup>、別な試験からは有益性は示唆されなかった<sup>68</sup>。系統的再検討において<sup>65</sup>、乳房 MRI による病期診断により、女性の 7.8%～33.3% で、外科的治療が変更になることが報告された<sup>65</sup>。しかし、その解析においてアウトカムに差がたとえあったとしても、その差を証明することはできない。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。

臨床病期が T3N1M0 の患者では、骨スキャン（カテゴリー2B）、CT、超音波または MRI を用いた腹部画像撮影および胸部画像撮影などの病期診断検査の追加

を考える。これらの検査は転移病変の徴候／症状を認めないⅠ期の患者には必要なく、その他多くの早期乳癌患者においても必要ない<sup>69</sup>。Ⅰ期、Ⅱ期またはT3N1M0の患者の場合、放射性核種を用いた骨シンチ、CT、超音波またはMRIを用いた腹部画像撮影および胸部画像撮影は、骨、腹部または胸部に関係した徴候または症状（疼痛、腹部臨床検査値異常、肺症状）を示す患者に限り適用となることが多い。これらの勧告は、新たに乳癌と診断された患者に対する骨シンチ、肝超音波および胸部X線検査による評価試験によって支持されている<sup>70</sup>。骨シンチにより、病期がⅠ、ⅡおよびⅢ期の患者のそれぞれ5.1%、5.6%および14%から転移が特定され肝超音波または胸部X線写真から、ⅠまたはⅡ期の患者における転移の徴候は検出されなかった。

委員会は、これらの患者の病期診断に、ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）またはPET/CTスキャンを使用しないよう勧告している。PETスキャンの使用を禁じる勧告は、小規模病変（1 cm未満）やグレードの低い病変の検出において偽陰性率が高いこと、腋窩リンパ節転移検出感度が低いこと、検出可能な転移病変を有する患者比率が低かったこと、偽陽性スキャンの比率が高いことなどによって裏付けられる<sup>71-76</sup>。

### 局所療法

複数のランダム化試験から、病期ⅠおよびⅡの乳癌女性の大多数にとって、一次治療としての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は同等であることが証明されている（カテゴリー1）<sup>77-80</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おいて委員会は、部分乳房放射線照射の施行は質の高い前向き臨床試験以外の状況で支持できるほど十分なデータが得られていないことを認めている<sup>81</sup>。委

員会は、乳房組織の大部分を含めた全乳房照射を勧めている。乳房照射はCTに基づく治療計画に従って実施し、心肺の被曝を制限し、原発腫瘍および手術部位への十分な照射を保証することが求められる。Tissue wedging（組織ウエッジ）、セグメント（stepおよびshoot）を用いたforward planningまたは強度変調放射線治療（Intensity-modulated radiation therapy: IMRT）が勧められる<sup>82</sup>。リンパ節陰性の早期乳癌女性に対する追跡期間中央値69ヵ月の試験において、35日間で50Gyを25回の分割照射か22日で42.5Gyを16回で分割照射かという線量／分割スケジュールが前向きに検討され、DFSおよび全生存率に関して同等であることが示されている<sup>83</sup>。ランダム化試験から、腫瘍床への「ブースト」線量の追加照射（光子、ブラキセラピーまたは電子ビーム）による乳房内再発の減少が証明されている<sup>84,85</sup>。「ブースト」追加による局所再発リスクの相対的緩和度は、全年齢群でほぼ同じであるが（40歳以下から60歳超まで）、絶対的局所コントロールの向上は若年患者において最大である。腋窩リンパ節陽性、リンパ管浸潤または断端が狭い患者において、ブーストを支持する有益性が証明されている（[BINV-H](#)〔放射線治療の原理〕を参照）。例えば、中央病理診断施設における腫瘍断端検査結果が入手可能な患者（合計5318例中1724例）だけを組み入れたEORTIC試験の下位分析から、腫瘍断端陽性の女性が「ブースト」を受けた場合、10年再発率が有意に低下することが証明された（4%対13%、 $P=0.0001$ ）。しかし、「ブースト」によって、断端陰性群における再発率は有意に低下しなかった<sup>86</sup>。よって、委員会は乳腺腫瘍摘出後全乳房照射後に、「ブースト」を考慮することを勧告する（[BINV-2](#)を参照）。乳腺腫瘍摘出後の腫瘍床への「ブースト」を用いたまたは用いない全乳房照射は、リンパ節陽性疾患患者に対するカテゴリー1の勧告である（リンパ節陰性疾患の患者に対してはカテゴリー2Aの勧告）。ガイドラインには、乳房切除術後放射線照射を受ける患者に対して勧告されたと同

## 乳癌

様の状況において ([BINV-3](#)を参照、次の解説；放射線の原理 [[BINV-H](#)])、乳房温存手術を受けた患者に対する所属リンパ節照射についての勧告が含まれている ([BINV-2](#)を参照)。鎖骨下領域および鎖骨上領域への放射線照射は、陽性リンパ節 4 個以上の患者に対して勧告されており (カテゴリー2A)、陽性リンパ節が 1~3 個の患者に対して強く考慮すべきである (カテゴリー2B)。乳房温存手術で治療したリンパ節陽性疾患患者に対する所属リンパ節照射を検討している進行中のランダム化臨床試験のデータはまだ入手されていないが、腫瘍生物学的特徴が似ていることから、乳房切除術を受けた患者に対する試験結果を用いることが支持される。加えて、内胸リンパ節照射も考慮すべきである (カテゴリー3) ([乳房切除後の放射線治療](#)のセクションを参照) ([BINV-H](#)を参照)。

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照射が必要になるとと思われる患者、マンモグラフィーで疑わしい、または悪性の様相を呈している微小石灰化広範に見られる患者、1 箇所 of 皮膚切開での局所切除で満足できる美容的結果を両立できない広範な病変をもつ患者、または断端が病理学的に陽性の患者には絶対禁忌である ([BINV-E](#)、[BINV-F](#)を参照)。断端が病理学的に陽性の患者には、通常再切除を行い、病理学的断端陰性を達成することが求められる。再切除後にも断端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断端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断端の状態の記述ならびに最も狭い断端と関連つけた腫瘍の距離、方向性、およびタイプ (浸潤性または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、皮膚症状を認める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)、および部分的な断端陽性が含

まれる ([BINV-F](#)を参照)。断端が病理学的に部分的陽性で、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から、若齢であることが、乳房温存手術または乳房切除後の同側乳腺腫瘍再発率増大に対する有意な予測因子であることが確認されている<sup>87-89,90</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) などの危険因子が影響する可能性が高いため、リスク因子としての年齢と治療効果は臨床的アウトカムに対して直接対応しない場合がある<sup>91</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>92</sup>。

一側性乳癌の反対側に対する乳房切除術が生存期間に及ぼす影響については、限られたデータしか現存しない<sup>93</sup>。1998~2002年に、一側性乳癌に対して乳房切除術を受け、「サーベイランス、疫学および終末結果 (SEER) データベース」に登録された女性に対して最近行われた解析から、一側性乳癌の治療時に対側性の乳房切除術を行うことによる乳癌特異的死亡率の低下は、若齢女性 (18~49歳) の I / II 期ER陰性乳癌患者に限り認められることが示された (ハザード比 = 0.64, 95% CI : 0.44~0.94, P=0.025)<sup>94</sup>。委員会は、35歳以下または閉経前で、既知*BRCA1/2* 突然変異のキャリアである女性乳癌患者に対して、リスク軽減策の追加を考慮するよう勧めている ([BINV-F](#)、[NCCN乳癌リスク軽減ガイドライン](#)および [NCCN遺伝的要素／家族歴を有する高リスクの評価ガイドライン](#)を参照)。この時、手術前に多数の専門領域で診察を受け、対側性乳癌発生に伴うリスクと原発癌再発に伴うリスクを比較検討しておく。これらのガイドラインに明記されている場合を除き、乳房切除が行われた既知一側性乳癌での反対側の乳房に対する予防的乳房切除術を委員会は勧めない。乳房温存手術が行われた乳房

での反対側の乳房に対する予防的乳房切除術は、全ての患者に対して極めて強く反対する。

70歳以上の一部女性に対する乳房温存療法において、必ずしも全乳房照射が必要とは限らない。臨床病期ⅠのER陽性乳癌で、診断時年齢が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>95</sup>。これらの結果は、追跡期間が中央値8.2年の時点で行われた同試験に対する最新解析において確認された<sup>96</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>97</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（病理学的に断端陰性が必要）＋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用される場合、放射線療法を化学療法が終了してから実施する<sup>98,99</sup>。この勧告は、乳房温存手術および腋窩リンパ節切除を行った患者をランダムに放射線治療後化学療法施行群あるいは化学療法後放射線治療施行群に割り付けた「Upfront-Outback」試験の結果の一部に基づいている。追跡期間中央値58ヵ月で、後から放射線治療を行った患者群において遠隔再発率の増大が観察されたが、135ヵ月間追跡したところで2群間を比較したとき、遠隔再発率または局所再発率に有意差は認められなかった<sup>93,99</sup>。

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（[BINV-C](#)を参照）。臨床病期Ⅰ

または病期Ⅱの乳癌の典型的な患者には、腋窩リンパ節の状態の病理学的評価が必要である。

病期ⅠまたはⅡの乳癌患者における腋窩リンパ節の病理学的状態評価のため、委員会は、腋窩の外科的病期診断において、センチネルリンパ節マッピングおよび郭清を実施することを勧めている<sup>58,100-107</sup>（[BINV-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後遺症（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>106,108</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を使用するには、経験豊富なセンチネルリンパ節チームが不可欠である<sup>109,110</sup>。臨床病期がⅠまたはⅡで、経験豊富なセンチネルリンパ節チームにすぐに受診できない女性は、経験豊富なセンチネルリンパ節チームに紹介し、乳房の決定的な外科治療と腋窩リンパ節の外科的病期診断を受けるべきである。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、臨床的に疑いのある場合は腋窩リンパ節の針生検または細針吸引（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の場合、正式な腋窩リンパ節郭清（カテゴリー2A）または腋窩照射（カテゴリー2B）を実施すべきである。最適な腋窩照射法は試験で確立されてはいないが、腋窩リンパ節を乳房の接線照射野に含めることができる。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

## 乳癌

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。治療を決定する上で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染色に依存してきたため、委員会は、今のところH&E染色のみに基づいて治療を決定し、リンパ節標本のIHC染色をルーチンで行うべきではないと考えている（カテゴリー3）。H&E染色がどちらとも言えないような稀な状況では、サイトケラチンIHCの結果に頼るのも妥当である。センチネルリンパ節陽性の場合、非センチネルリンパ節への浸潤リスクが十分低く、全部の腋窩リンパ節郭清が回避できる可能性のあるセンチネルリンパ節への浸潤を認める女性コホートを確認するための試みが何度も行われてきた。残念ながら、そのいずれによっても、ALNDを必要としないリスクの十分低いSLNB陽性患者群は特定できない<sup>111-117</sup>。

第Ⅲ期乳癌女性患者に対するレベルⅠまたはⅡの腋窩郭清は、推奨病期診断検査である。加えて、センチネルリンパ節郭清で腋窩リンパ節への転移が判明した女性では、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>118,119</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、特に予後良好の腫瘍の患者、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、および深刻な併存疾患がある患者では、これらの処置のどちらでも選択可能である（[BINV-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>120</sup>。乳房切除術を受けると女性は乳房再建術の候補として適切である。

### 腫瘍径が大きい臨床病期ⅡAおよびⅡB腫瘍ならびにT3N1M0腫瘍に対する術前化学療法

腫瘍径が大きい臨床病期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、乳腺腫瘍のコア生検を実施し、今後の外科的管理のために腫瘍床の位置測定を行う。臨床的に腋窩リンパ節陰性の患者には、センチネルリンパ節生検を考慮できる。臨床的に腋窩リンパ節転移が疑われる患者の場合、これらリンパ節のコア生検またはFNAを考慮し、FNAまたはコア生検結果が陰性の場合、センチネルリンパ節生検を行うことを委員会は勧告する<sup>121</sup>。術前化学療法は、浸潤性乳癌が確認されなければ適応とはならない。勧告される病期診断検査の概略を、[BINV-1（病期Ⅰ、ⅡA、ⅡB、またはT3N1M0の浸潤性乳癌を参照）](#)に記す。

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（[BINV-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（[BINV-C](#)を参照）。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。化学療法の前または後のセンチネルリンパ節生検偽陰性率は低い<sup>122-124</sup>。しかし、触診で検出されなかったリンパ節転移で、化学療法後に病理学的完全寛解が生じている可能性はある。ゆえに、委員会は、通常、化学療法前のセンチネルリンパ節廓清を勧める。その理由は、化学療法前のセンチネルリンパ節廓清によって局所および全身治療法を決定するための追加情報が得られるからである。術前化学療法後にセンチネルリンパ節廓清が実施された場合、リンパ節における化学療法前の臨床的病期および化学療法後の病理的病期の両方を考慮して、局所再発リスクを判定しなければならない。術前化学療法を含む治療戦略が計画されている場合、病理医を含む集学的治療チームのメンバー間で綿密なコミュニケーションをとることが特に重要である。

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、マンモグラフィー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>125</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、浸潤性乳癌を 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寛解率が高いことを実証した。B-27 では、無病生存率と全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>126</sup>。AC に臨床的部分反応を示した患者サブセットにおいて、術後ドセタキセル投与群に比較して術前ドセタキセル投与群で無病生存率に関する利益が観察された (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 (BINV-J を参照) が術前化学療法にも適すると考えている。術前化学療法をオーダーメイドする (すなわち、限られた反応しかみられなかったら切り換える) または術前化学療法を用いて疾患の反応性を評価することの有益性については、あまり検討されていない<sup>127</sup>。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、病理学的完全寛解率が 26% から 65.2% に上昇した (P=0.016)<sup>128</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<sup>129</sup>。

いくつかのランダム化試験が、ER 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効果と乳房温存手術の割合を比較するものであった。これらの試験からは一貫して、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タモキシフェンよりも、乳房温存手術施行率に優れ、通常客観的奏効率も優れていることが示される<sup>130,131</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

# 乳癌

後女性の治療では、術前内分泌療法を用いるとすれば、アロマターゼ阻害薬が選択される。

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腋窩リンパ節郭清（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）（カテゴリー2A）またはセンチネルリンパ節処置（化学療法前の腋窩リンパ節病期診断を実施していない場合）（カテゴリー3）を考慮できる（[BINV-11](#)、[BINV-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。手術後は、術前に予定された化学療法が全コース終わっていない場合、タキサン（カテゴリー2B）などの個別化した化学療法と、乳房および所属リンパ節への放射線照射を実施する。標準的化学療法が術前に全コース終了している場合、術後化学療法は何ら役割を果たさないということが、委員会のコンセンサスである。術前化学療法が数サイクル終了したところで腫瘍に反応がみられない場合、反応が極めて小さい場合、あるいはいずれかの時点で病期が進行している場合、代替の化学療法、次いで局所治療、通常は乳房再建を伴う、または伴わない乳房切除プラス腋窩リンパ節切除を考慮する。

これらの患者に対する術後治療として、個別化された化学療法およびERやPR陽性腫瘍の女性に対する化学療法後内分泌療法などが行われる。腫瘍がHER2陽性の場合、最大1年間のトラスツズマブ投与を完了することが求められる（カテゴリー1）。胸壁および鎖骨下リンパ節への放射線照射を行うべきである（放射線治療の原理 [[BINV-H](#)] を参照）。内胸リンパ節は照射野に含められると考えられるが、この勧告が行われるまでには委員会委員の間でかなりの議論があった（カテ

ゴリー3）。T2N0M0腫瘍の患者に対する乳房切除後の放射線照射は任意と考えられる。局所再発リスクの高い患者には、放射線増感剤としてカペシタビンを投与することができる（カテゴリー2B）。内分泌療法とトラスツズマブは、必要であれば、放射線治療と同時に投与することができる。カペシタビンを放射線増感剤として投与する場合、トラスツズマブと同時に投与しても差し支えない。

## 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所属リンパ節への放射線照射を追加すると、無病および全生存率に有利となることを示している<sup>132-136</sup>。これらの試験では、同側胸壁および同側の局所所属リンパ節にも放射線照射を行った。これらの試験に基づき、最新のガイドラインでは、陽性腋窩リンパ節が4個以上の女性に対して乳房切除後の放射線照射を求め、陽性腋窩リンパ節が1~3個の女性に対しては乳房切除後放射線照射を強く考慮することを求めている。2つの後ろ向き解析から、乳房切除前に術前化学療法を受けた一部の患者でしか、放射線治療による有益性が得られないことが示されている<sup>137,138</sup>。しかし、ネオアジュバント化学療法を受けている患者に放射線治療を行うか否かの決断は、術前化学療法に対する腫瘍の反応とは関係なく、化学療法前の腫瘍の特徴に基づいて行うことを、委員会は勧めている（すなわち、放射線治療は、臨床病期がIIIで、ネオアジュバント化学療法に対して病理学的完全寛解の患者に対しても勧告される）。

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軽

減する<sup>78</sup>。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所属リンパ節への放射線照射が勧められる（カテゴリー1）。

腋窩リンパ節転移が1~3個の女性に対して、胸壁および鎖骨上部分への放射線照射を強く考慮することを求める勧告（[BINV-3](#)を参照）によって、委員会内でかなりの論争が生じた。所属リンパ節照射を用いることは、デンマーク乳癌共同研究班による試験のサブセット解析によって支持されている<sup>139</sup>。この解析において、陽性腋窩リンパ節が1~3個の女性において、乳房切除後放射線治療により、生存率にかなりの有益性が認められた。委員の中には、この部分集団の患者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とすれば、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が存在するが、不一致もあるという珍しい状況である<sup>78,133,134,136,139</sup>。腋窩リンパ節への転移が1~3個であり、腫瘍が5 cm超または乳房切除術後の断端が病理学的に陽性の女性には、胸壁および鎖骨上部分への放射線療法を行う。

委員会は、腋窩リンパ節陽性の女性に対して、同側乳房内野への放射線治療を考慮する勧告も行う（カテゴリー3）。しかし、同側乳房内野を含めることについては、かなりの不一致がある。内胸リンパ節への放射線照射は不要で、後遺症が生じる可能性があると考えられる委員もいる。内胸リンパ節照射は、再発抑制における独立因子として単離されてはいない。乳房切除後・化学療法後放射線治療による有益性が実証された試験で用いられたように、内胸リンパ節を照射野に含めるべきだと考える委員もいる。委員会のコンセンサスとしては、臨床的または病理学的に陽性の同側内胸リンパ節に対して放射線治療を行うべき、あるいは、

内胸リンパ節への治療は担当する放射線腫瘍医の判断に任せるということになる。

心肺への照射線量を確実に抑制するため、CTに基づく治療計画を用いて乳房切除術後照射を行うことが求められる。推奨照射線量は50Gyで、同側胸壁、乳房切除術瘢痕および排液管部分に1.8~2.0Gyずつの分割照射を行う。さらに、乳房切除術瘢痕へは、「ブースト」線量を照射できる（例えば、2Gyを5回の分割照射、概して電子が用いられる）。所属リンパ節への照射線量は50Gy、1.8~2.0Gyの分割照射が用いられる。

### 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、断端が狭いこと（1 mm未満）または病理学的に陽性であることが含まれる。これらの患者には、胸壁放射線療法が勧められる<sup>140</sup>。特に、腋窩の評価が不適切で広範囲にリンパ管浸潤している患者には、同側鎖骨上部分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。断端が陰性で、腫瘍が5 cm以下、そして腋窩リンパ節が陽性でない患者には、乳房切除術後の放射線療法は勧められない。

委員会は、ネオアジュバント化学療法に対する反応とは無関係に化学療法実施前の腫瘍の特性に基づいて術前化学療法を受ける患者に対する放射線療法の実施に関する決定を下すことを推奨する。

## 乳房再建

### 乳房切除術後の乳房再建

乳房切除によって、授乳を行う乳房を失い、乳房および乳頭乳輪の皮膚感覚を失い、美容的・身体的イメージおよび心理社会的目的としての乳房を失う。美容的・身体的イメージおよび心理社会的問題としての乳房喪失は、一部に乳頭乳輪の再建を伴った乳房再建を行うことによって一部克服されると思われる。再建は乳房切除直後に同一の麻酔下で行うことも、乳房切除後、日にちを置いて実施することもできる。

乳房切除後の乳房再建に関する意思決定の際には、多くの要素を考慮しなければならない（[BINV-G](#)を参照）。数種類の乳房再建法があり、インプラント、自家組織、またはその両方を用いる方法がある<sup>141</sup>。インプラントを用いた再建には、直ちに永続的胸筋下インプラントを挿入する方法と最初に胸筋下エキスパンダーインプラントを挿入後、徐々にインプラントエンベロープを膨張させ、大胸筋およびその上の皮膚を引き伸ばし、エキスパンダーを永久的インプラントに置き換える方法がある。生理食塩水、シリコンジェルまたは生理食塩水とシリコンジェルを組み合わせたものを固体のシリコンエンベロープに詰めた様々なインプラントが利用できる。自家組織再建法では、ドナー部位（腹部、臀部または背部など）に由来する脂肪、筋肉、皮膚および脈管構造が様々な組み合わせられて使用され、元々の血液供給と共に（有茎移植弁）、あるいは胸壁／胸郭からの血液供給と微小血管吻合した遊離弁として、胸壁に持ち込まれる。自家組織を用いた処置は、トランス腹直筋皮（TRAM）弁、広背筋皮弁および臀筋皮弁再建などが利用できる。複合的再建法では、自家組織再建とインプラントを組み合わせ使用し、量感と左右の均斉を調整する。糖尿病の基礎疾患がある患者または喫煙者では、

おそらく根底にある微小血管病変のため、自家組織乳癌再建後の合併症発現率が高くなる。

一部の患者には「皮膚温存型」乳房切除術が適切であり、この手術では乳頭乳輪を含む乳房実質を除去しながら、元々の皮膚エンベロープの大部分を保留し、直ちに自家組織、人工インプラントまたは自家組織とインプラントの複合体を用いて再建が行われる。皮膚温存手術の利点は、美容上のアウトカムが向上し、乳房切除瘢痕規模が縮小すること、特に自家組織を用いて再建を行った場合<sup>142</sup>、より自然な乳房の形状が得られること、直ちに再建ができることなどである。ランダム化試験は行われていないが、いくつかのほとんどが後ろ向きの試験から、皮膚温存型乳房切除術を受けた場合の局所再発リスクは、非皮膚温存型手術を受けた場合と比べて増大しないことが示されているものの、皮膚温存型手術に適した患者の特定において、強い選択バイアスがほぼ確実に存在する<sup>143-147</sup>。

乳頭乳輪の再建も、患者が希望するのであれば、後から施行することができる。再建された乳頭には感覚がない。

乳房切除後放射線治療の計画は、インプラントへの放射線照射によって、移植された皮膜が拘縮するリスクが有意に増大するため、乳房再建に関する決定に影響を及ぼす。さらに、乳房切除後放射線照射は、自家組織を用いた直後の乳房再建を行った場合、乳房の美容的アウトカムに負の影響を及ぼす場合があり、自家組織または乳房インプラントのいずれかを用いて同時再建を行った場合、放射線の標的照射を妨げる可能性がある<sup>148,149</sup>。しかし、一部の試験で、照射後の再建美容術の有意なアウトカムの減損は検出されなかった<sup>150</sup>。乳房切除後放射線治療が予定されている患者に対して、委員会は後日の再建を勧告するが多いが、委員会内ではこれらの患者に対する推奨乳房再建法が論争のまтоであり、これらの患者に対するいくつかの再建法を[BINV-G](#)に要約する。

再建の型は、患者の好み、体型、喫煙歴、併存疾患、放射線照射の予定および再建チームの技術および経験などによって決定される。再建は再発率や死亡率に影響を及ぼさない任意の処置であるが、多くの患者に生活の質の改善をもたらす。同側再建乳房と対側乳房との至適均斉を実現するため、時に、反対側乳房で手術を行う必要がある（乳房再建、移植など）。

最近、乳頭乳輪の皮膚を保存する皮膚温存型乳房切除が注目されるようになった。この処置の長所は、乳房切除術後の乳房の外見、乳頭の感覚が改善されることなどであるが、この処置がこれらの生活の質に及ぼす影響はあまり検討されていない<sup>151-153</sup>。最近のシリーズの報告では、比較的短い追跡期間で得られた限られたデータから、乳頭乳輪温存型乳房切除を行った一部の患者において、乳頭乳輪への潜在的乳癌浸潤率および局所再発率のいずれも低いことが示唆されている<sup>152,154,155</sup>。しかし、長期追跡結果が得られないことおよび適切な候補者を選択する基準が明確になっていないことから、委員会は乳癌における乳房切除では、乳頭乳輪切除を含めるよう勧告している（[BINV-H](#)を参照）。癌における乳頭乳輪温存乳房切除を検討することを目的としたいくつかの前向き試験が進行中であり、それらの試験への登録が奨められる。

乳房再建は疾患の再発または生存期間に影響を及ぼさないため、意志決定過程において患者の期待および希望が最も重要である。乳房切除後の乳房再建を計画する場合、集学的乳癌治療チームの腫瘍外科医および再建外科医をはじめとするメンバーと患者との間での周到な前向き評価および協力が不可欠である。

### 乳房温存手術後の乳房再建

乳房再建に関連することとして、特に手術による欠損が大きく、外見上不満足であろうと予想される状況で乳腺腫瘍切除術を受ける、または受けたことのある女

性に関するものもある。発展しつつある腫瘍形成外科の分野には、大規模な部分乳房切除術と共に行われる「容積置換」法の使用が含まれる<sup>156</sup>。腫瘍形成外科における容積置換処置とは、広範囲の乳房組織の除去（通常は乳房内に分節状に分布している癌と合致するよう設計されている）と、手術の結果生じた欠損を満たし、それによって乳房の重大な変形の発生を避けるため、残っている乳房組織を乳房外皮の中でまとめて移動させる「乳房固定」法とを組み合わせたものである。容積置換法は一般に、癌の切除を行っている同じ外科医によって、乳房温存乳腺腫瘍切除術と同じ手術中に行われる<sup>157,158</sup>。

腫瘍形成外科における容積置換法の利点は、乳房組織のより大きな部分の除去を可能にし、それによって癌の周囲に幅広い手術断端を得ると同時に、乳房の自然な形態および外観を標準的な乳房切除より良好に維持するという点である<sup>159</sup>。腫瘍形成外科における容積置換法を制限するものは、センター間の標準化が欠如していること、米国内のごく限られた数の施設でしか実施されないこと、また、病理学的断端が陽性である場合に、さらなる乳房温存の試みが実用的でなく、なおかつ非現実的であるとみなされる際にその後の乳房切除が必要となる可能性があることなどである。そうは言うものの、これらの問題点は外見上不満足である外科的欠損を有する可能性のある女性のために手術前に考慮すべきであること、また腫瘍摘出手術を受け、治療後の外見上のアウトカムに満足していない女性は結果的に生じた乳房欠損の修復処置を受けるために形成外科医を受診すべきであるということが委員会の一致した意見である。結局、腫瘍の治療に主に焦点を置くべきで、乳房再建に関する決定を下す際にもこのような治療が妨げられるべきでないということに注目することが重要である。

### 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。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) が発表した成績はアジュバント多剤化学療法とタモキシフェンを全般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適応決定には、局所療法のみによる再発のリスク、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存疾患を比較考慮しなければならない<sup>160,161</sup>。この意思決定過程には、医療チームと患者の協力が必須である。70 歳以上の患者には、十分なデータがなく、化学療法を明確に推奨することが出来ないというのが、委員会のコンセンサスである。65 歳以上の早期乳癌女性患者に対するランダム化試験において、CMF はカペシタビンより優れていることが判明したが、その試験への組入は早期に打ち切られた<sup>162</sup>。このコホートにおいて、CMF は無化学療法より優れていないという可能性もある。ゆえに、この年齢群の女性には、併存疾患を考慮して、治療を個別化するべきである。

### 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、多数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、併存疾患、腫瘍の大きさ、腫瘍の悪性度、関与する腋窩リンパ節の数、および考えられる腫瘍の 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>160</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>161,163</sup>。これらのツールは臨床医が局所療法のみを行った場合の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>164</sup>。

リンパ節転移陰性乳癌患者の予後を知るため、腫瘍 HER2 状態を調べることが推奨される<sup>165</sup>。HER2 腫瘍状態からも、至適アジュバント/ネオアジュバント療法の選択および再発または転移性疾患に対する治療選択に用いられる予後予測情報が得られる (カテゴリー1)。例えば、後ろ向き解析で、HER2 陽性腫瘍の患者において、アントラサイクリンを含むアジュバント療法はアントラサイクリンを含まないアジュバント化学療法より優れていることが証明されており<sup>166-170</sup>、HER2 陽性腫瘍の治療には、ドキシソルビシンの用量が重要と考えられることが示されている<sup>171</sup>。しかし、早期乳癌<sup>172-175</sup> および転移性乳癌<sup>176-178</sup> における HER2 状態の予後予測における有用性は、現在のところ、トラスツズマブを含む治療にしか利用できない。

乳癌の特徴を分類するための DNA マイクロアレイ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>179</sup>。DNA マイクロアレイ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 (Luminal A および Luminal B サブタイプ)、ER 陰性/HER2 陰性 (Basal サブタイプ)、HER2 陽性、および正常乳房組織と同様の特性を持つ腫瘍 (正常乳房様)<sup>180-182</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

## 乳癌

を用いて定義されている<sup>183</sup>。たとえば MammaPrint アッセイは、遠隔転移を発現する可能性のある、早期のリンパ節陰性乳癌患者を選択するひとつの方法として、凍結乳癌組織から 70 個の遺伝子発現プロファイルを分析するためにマイクロアレイテクノロジーを使用している<sup>184-186</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浸潤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/ロイコポ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>187,188</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最近の比較では、このうち 4 つの方法 (MammaPrint および Oncotype Dx など) で同様の臨床アウトカム予測が得られた<sup>189</sup>。

後向き分析によると、DNA マイクロアレイ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。現在、早期リンパ節陰性乳癌患者集団における予測および/または予後ツールとしての、それぞれ Oncotype DX および MammaPrint の使用を 2 件の前向きランダム化臨床試験 (TAILORx および MINDACT) が検討している。前向き試験の結果を待つ間、委員会は、21-遺伝子 RT-PCR アッセイを好ましくない特徴を持つ 0.6~1 cm または 1 cm 超の、リンパ節陰性、ホルモン受容体陽性、ならびに HER2 陰性の特徴を持つ原発腫瘍 (カテゴリー 2B) を評価する際のひとつの選択肢とみなしている。こうした状況で、再発の可能性および化学

療法から得られる利益を推定する一助とするため、再発スコアを求めてもよい (カテゴリー 2B)。委員会は、再発スコアは、この患者のリスク層別化のその他の要素を考慮した上での意思決定を行うのに使用すべきであるということ強調している。治療意思決定における再発スコアの使用に関する勧告をすべて 2B に分類する ([BINV-6](#) を参照)。

## 腋窩リンパ節陰性腫瘍

リンパ節転移を認めない小さな腫瘍 (最大径で 0.5 cm まで) は非常に予後が良く、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、浸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軽減するために、特に ER 陽性疾患の患者には内分泌療法を考慮できる。NSABP データベースで対側の新規乳房腫瘍と元の原発腫瘍の ER 状態との間に相関が実証され、このことが、ER 陰性腫瘍と診断された患者の対側乳癌リスクの軽減に内分泌療法は有効な戦略にならないという考えを強化した<sup>190</sup>。直径 0.6~1 cm の浸潤性乳管または小葉腫瘍でリンパ節転移がない患者は、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不良な患者とに分けられる。不利な予後の特徴には、乳房内の血管リンパ浸潤、高度な核異型度、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)。この比較的风险度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、副作用を経験することに対する個々の患者の意志を比較考慮して決定しなければならない。

リンパ節転移がある、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は比較的小さい<sup>191</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。このことを検討することが特に重要だと思われる患者は、腫瘍サイズが 0.6~1.0cm、ホルモン受容体が陽性、グレードが 2 または 3、または予後不良因子を有する患者、あるいは腫瘍が 1 cmを超え、ホルモン受容体が陽性、HER2 陰性の患者である（[BINV-5](#)、[BINV-6](#)を参照）。しかし、腫瘍がER陽性と言うことだけに基づいて、患者に化学療法を行わないということがあってはならない<sup>2,191,192</sup>。

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/遺伝子発現アレイ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/遺伝子発現アレイ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、化学療法と内分泌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比較対照群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有望であることから、困難である。NCCN 施設の中には、0.5 cm 超でリンパ節陰性、ER 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）。

### 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後女性では、禁忌が存在せず、そのような治療を断らない限り、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、Intergroup trial 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>192</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。

### 全身アジュバント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）（[BINV-4](#)を参照）に基づいて、通常の組織所見の早期乳癌の患者サブセットを分類する。次に患者を解剖学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（[BINV-5](#)、[BINV-6](#)、[BINV-7](#)、[BINV-8](#)を参照）。

### アジュバント内分泌療法

NCCN ガイドラインは、すべての原発性浸潤性乳癌で ER および PR 含量を測定するよう求めている<sup>13</sup>。ER または PR 陽性の浸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

## 乳癌

ず、アジュバント内分泌療法を考慮する<sup>193</sup>。HER2 陽性乳癌は一部の内分泌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、この所見を確証できていない試験もある<sup>168,194-201</sup>。The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) 試験において採取した腫瘍ブロックの後向き分析は、HER2 増幅が内分泌療法の種類に関係なく相対的内分泌抵抗性のマーカーであることを示した<sup>202</sup>。ただし、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。ホルモン受容体陽性疾患患者に対するアジュバント内分泌療法の勧告の例外と考えられるのは、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、これらの患者は、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と思われる。

最も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>。ER 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>192</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（閉経の定義の項、[BINV-K](#)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（ハザード率 0.53 ; 95%CI、0.28~0.99 ; P=0.045）またはエクセメスタン（ハザード率 0.83 ; 95%CI、0.69~1.00 ; P=0.05 [ER陰性疾患患者を除く]）を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>203,204</sup>。また、the National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group (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）、ER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>205</sup>。ただし、初期アジュバント療法としてアロマターゼ阻害薬または第一選択タモキシフェンとを受けている患者の間で、生存率の差は報告されていない<sup>206,207</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、および膺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。The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial (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>208,209</sup>。ATAC 試験に登録されたホルモン受容体陽性の早期乳癌の閉経後の女性 5216 例における追跡期間中央値 100 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（DFS についてのハザード率 0.85、95%CI、0.76~0.94、 $P=0.003$ ）<sup>206</sup>。生存率に差は認められなかった（ハザード率 0.90、95%CI、0.75~1.07、 $P=0.2$ ）。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小さくなく、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<sup>209</sup>。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>210</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>211</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>212</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>213</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>214</sup>を示している。

Breast International Group (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>207</sup>。この分析に含めた 8010 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。全生存率に差はなかった。BIG 1-98 試験のタモキシフェン群とレトロゾール群の循環器系副作用の比較では、心臓の有害事象の

全般的発生率が同等であった（レトロゾール、4.8%；タモキシフェン、4.7%）。ただし、グレード 3~5 の心臓有害事象の発生率はレトロゾール群で有意に高く、グレード 3~5 の血栓塞栓事象の全般的発生率と発生率はタモキシフェン群で有意に高かった<sup>215</sup>。加えて、レトロゾール群女性における骨折発現頻度が、タモキシフェン群よりも高かった（9.5%対 6.5%）<sup>216</sup>。

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世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。The Italian Tamoxifen Anastrozole (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>217</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>217</sup>。この試験の更新版の結果は、無再発生存率のハザード率が 0.56 で（95%CI 0.35~0.89、 $P=0.01$ ）、全生存率についての P 値は 0.1 にとどまっていることを示した<sup>218</sup>。The Intergroup Exemestane Study (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>219</sup>。追跡期間中央値 55.7 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 0.76、95%CI、0.66~0.88、 $P=0.0001$ ）、ER 陽性腫瘍患者においてのみ全生存率に有意差が見られた（ハザード率 0.83、95%CI 0.69~1.00、ログランク  $P=0.05$ ）。Australasian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 試験 8 および Arimidex Nolvadex (ARNO 95) 試験に登録された 3224 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>220</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。58 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 0.66、95%CI 0.44~1.00、P=0.049）と全生存率（ハザード率 0.53、95%CI 0.28~0.99、P=0.045）の両方が有意に増加することが実証された<sup>204</sup>。ABCSSG 8、ARNO 95 および ITA の試験のメタ解析は、アナストロゾールに切り替えることにより全生存率が有意に改善されることを示した（ハザード率 0.71、95%CI、0.52~0.98；P=0.04）<sup>221</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>205,222</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）。MA-17 試験の別のコホート分析では、4.5~6年間のタモキシフェン投与後にプラセボにランダムに割り付けられた女性 1579 名について非盲検化した試験後にレトロゾールとプラセボの有効性を比較評価した<sup>223</sup>。タモキシフェン投与終了後の期間の中央値は 2.8 年であった。無病生存率と無遠隔転移生存率は双方ともレトロゾール投与群において有意に改善されることが判明し、それによりタモキシフェン治療 4.5~6 年の後内分泌療法を長

期間受けた患者におけるレトロゾールの有効性についてあるエビデンスが提示された。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>224,225</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、変更後続使用、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。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、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（[BINV-I](#)を参照）。

アロマターゼ阻害薬は良性の卵巣病態の発現を伴い、機能性卵巣を持つ女性では卵巣のエストロゲン合成を十分に抑制しないということ、ここでもう一度強調しておかなければならない。臨床試験環境以外では、閉経前の女性にアロマター

## 乳癌

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>226,227</sup> ([BINV-K](#)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 ([BINV-J](#)を参照)。ガイドラインに記載されているアジュバント化学療法の処方はいずれも第III相試験で評価されており、アジュバント化学療法ガイドラインの最新版は腋窩リンパ節の状態での化学療法の処方の選択肢を区別していない。推奨されるものとして記載されている処方はいずれも以下のとおりである：ドセタキセル/ドキシソルビシン/シクロホスファミド (TAC)；ドキシソルビシン/シクロホスファミド (AC)；Dose-dense ACとそれに続くパクリタキセル；ACに続くパクリタキセル週1回；およびドセタキセル/シクロホスファミド (TC)。ガイドラインに記載されているその他の処方には、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 (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 (FEC/CEF)；エピルビシン/シクロホスファミド (EC)；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)；ACと3週間おきに投与する逐次ドセタキセル；ドキシソルビシン、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 (Dose-dense A-T-C)；FECに続いてドセタキセル；およびFEC後のパクリタキセル週1回投与が含まれる。アジュバント化学療法ガイドラインには、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も含まれている ([BINV-J](#)を参照)。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](#)の項参照)。

ガイドラインの2009年版に追加されたことは、その処方がアジュバント化学療法として推奨されるものか、それ以外のものかということである。こうした対比の目的は、それらの処方の相対的有効性および毒性に関する委員会の意見を伝えることである<sup>228</sup>。委員会が考慮する要素は、それらの処方の有効性、毒性、および治療スケジュールなどである。好ましい処方を分類する際のこうした最初の試みの後、今後は、価格も考慮しつつ有効性をより包括的にかつ系統的に有効性を比較評価する。治療効果に焦点を置いた臨床試験結果を下記にまとめて示す。

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生存率が有利となることが示されている<sup>2,229</sup>。CAF/FAC(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、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>230</sup>。多剤化学療法に関するEarly Breast Cancer Trialists' Collaborative Group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>229</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、Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group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ことを考慮していなかった。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>165,167,169,197,231-233</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、

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 ([BINV-J](#)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>234-236</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>237,238</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パクリタキセル併用群で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生存率が向上することを示した<sup>238,239</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、ER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>240</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)と全生存率(62%対58%、P=0.085)はともにCEF群の方が優れていた<sup>241</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>242</sup>。もう1件別の試験は、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>243</sup>。その結果、無事象生存率と全生存率は高用量の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。もう1件の腋窩リンパ節陽性乳癌の女性におけるランダム化試験では、FEC6サイクルとFEC3サイクル後ドセタキセル3サイクルの比較が行われた<sup>244</sup>。5年無病生存率(78.4%対73.2%、調整後P=0.012)と全生存率(90.7%対86.7%、P=0.017)は、FEC後ドセタキセルの連続投与の方が優れていた。しかし、リンパ節転移陽性または高リスクのリンパ節陰性の手術可能な乳癌女性患者において、3週間毎のFEC4サイクル後3週間毎のドセタキセル4サイクルのアジュバント化学療法と標準的なアントラサイクリン化学療法(FECまたはエピルビシン後CMFなど)を比較した最近の大規模ランダム化試験において、有意な無病生存率の差は認められなかった<sup>245</sup>。

腋窩リンパ節陽性乳癌においてドセタキセル/ドキソルビシン/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>246</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、ER陽性腫瘍とER陰性腫瘍の両方で

TACの方が優れていた。中央値73ヵ月追跡したところで、TAC、AT、ACの後ドセタキセル（AC→T）を比較する3群ランダム化NSABP B-30試験の結果から、TACと比べてAT→Tの場合に無病生存率が有意に優れることが実証されたが（ハザード比=0.83、P=0.006）、全生存率については認められなかった（ハザード比=0.86、P=0.086）。さらに、AC→TをATと比較したとき、無病生存率（ハザード比=0.080、P=0.001）および全生存率（ハザード比=0.83、P=0.034）は有意に増大し、ATはTACに比べて劣らないことが実証された<sup>247</sup>。

The Eastern Cooperative Oncology Group E1199試験は、4950例の女性をAC化学療法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にランダム化する4群試験であった<sup>248,249</sup>。追跡期間中央値63.8ヵ月では、パクリタキセル～ドセタキセルの週1回投与と3週間おきの投与と比較した際に、無病または全生存率の統計学的有意差は観察されなかった。第2シリーズの比較では、パクリタキセル週1回投与が無病生存率（ハザード率1.27、95%CI、1.03～1.57；P=0.006）および全生存率（ハザード率1.32、95%CI、1.02～1.72；P=0.01）についてパクリタキセル3週おき投与よりも優れており、ドセタキセル3週おき投与が無病生存率（ハザード率1.23、95%CI、1.00～1.52；P=0.02）についてパクリタキセル3週おき投与よりも優れていたが、全生存率については優れていなかった<sup>248</sup>。以上の結果および高用量強度のAC後にパクリタキセルを2週間間隔で投与する方が、AC後に3週間間隔でパクリタキセルを投与するより生存率に優れることを示すCALGB試験9741の結果に基づき<sup>240</sup>、パクリタキセルの3週間間隔投与はガイドラインから除外された。

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>250</sup>。追跡中央値

7年間の時点で、TCによる全無病生存率（81%対75%、P=0.033、ハザード比=0.74、95%CI：0.56～0.98）および全生存率（87%対82%、P=0.032、ハザード比=0.69、95%CI：0.50～0.97）はACと比べて有意に向上した。

早期乳癌女性1246例に対するランダム化試験において、FEC後にパクリタキセルの週1回投与を追加することは、FEC単独より優れることが示された<sup>251</sup>。前者のレジメンによって、FECの場合より再発リスクが23%低下したが（ハザード比=0.77、95%CI：0.62～0.95、P=0.022）、追跡期間中央値66ヵ月で2群を比較したとき、全生存率に有意差はみられなかった。

数件の後向き試験では、化学療法による利益とER状態の相互作用の可能性が評価されている<sup>2,191</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ER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ER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ER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、ER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、ER陽性腫瘍の患者では7%に過ぎなかった<sup>191</sup>。これを受けてガイドラインは、リンパ節陰性疾患で、ER陽性、1cm超、HER2陰性の腫瘍またはグレード2～3または予後不良因子を示す0.6～1.0cmの腫瘍を持つ患者に対して、内分泌療法の実施と化学療法の考慮を勧めている（[BINV-6](#)を参照）。

### 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(human epidermal growth factor receptor 2: HER2/neu; HER2)の細胞外ドメインに特異性を示すヒトモノクローナル抗体である<sup>252</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>172-175</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。The North Central Cancer Treatment Group (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がともに陰性で原発腫瘍が1cm超のHER2陽性乳癌、ERとPRの一方が陽性で原発腫瘍が2cm超のHER2陽性乳癌を対象として、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ことを除き、同様にランダム化した。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。追跡期間中央値4年で実施したこの合併分析では、3968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 0.41~0.57、 $P<0.0001$ ）と死亡リスクの35%の低下（ハザード率0.65、95%CI 0.51~0.84、ログランク $P=0.0007$ ）が実証された<sup>253</sup>。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>172,254,255</sup>。アジュバントトラスツズマブ試験では、トラスツズマブを含む書法の投与を受けている患者についてのグレードIII/IVのうっ血性心不全（CHF）または心臓関連死の発生率が全体で0%（FinHer試験）~4.1%（NSABP B-31試験）の範囲で変動した<sup>172-175,254,255</sup>。心機能異常の頻度は年齢とベースライン左心室駆出率の双方と関係があると思われる。N9831から得たデータの解析は、うっ血性心不全または心臓死の3年累積発生率がトラスツズマブを投与しない試験、化学療法後にトラスツズマブを

投与する試験、および当初トラスツズマブとパクリタキセルとを併用した試験の群においてそれぞれ0.3%、2.8%および3.3%であることを明らかにした<sup>255</sup>。トラスツズマブアジュバント試験において認められた重大な心毒性の許容できる発生率は、心機能異常についての厳格なモニタリングを行ったことを一部反映している。さらに、これらの試験のいくつかに登録された患者を対象とした心機能の追跡評価の結果に基づき、トラスツズマブ療法に伴う長期の心臓リスクに関して懸念が生じている<sup>256,257</sup>。

第三の試験（HERA）（ $N=5081$ ）では、腫瘍が1cm以上のリンパ節陽性疾患またはリンパ節陰性疾患の患者を対象として、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>173</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、1年間のトラスツズマブ療法が、所見と比較した場合に全生存率に関する利益を伴うことを示している（死亡のリスクについてのハザード率=0.66；95%CI、0.47~0.91； $P=0.0115$ ）<sup>258</sup>。

The Breast Cancer International Research Group (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3222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>174</sup>。追跡期間36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→TH）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→T）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0.61（95%CI、0.48~0.76； $P<0.0001$ ）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 0.67 (95%CI、0.54~0.83 ; P=0.0003) 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。対照群と比較して、トラスツズマブを含む双方の群の患者について全生存率の向上が報告された (AC-TH 対 AC-T についてのハザード率=0.59 ; 95%CI、0.42~0.85 ; P=0.004 ; TCH 対 AC-T についてのハザード率=0.66 ; 95%CI、0.47~0.93 ; P=0.017)。心毒性は、AC-TH 群 (18% ; P<0.0001) と比較して TCH 群 (左心室駆出率の相対的低下が 10%を超えている患者 8.6%) で有意に低く、TCH 群と AC-T 対照群との間の心毒性の差 (10%) は有意でなかった。

第 5 の試験 (FinHer) は、1010 例の女性を、9 週間のビン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>175</sup>。リンパ節陽性またはリンパ節陰性、2 cm 以上で、またプロゲステロン受容体陰性である HER2 陽性癌の患者 (N=232) はさらに、化学療法のビン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<sup>175</sup>。5 年間追跡した時点での 2 群間比較 (すなわち、化学療法と化学療法+トラスツズマブ) から、無遠隔転移生存率 (ハザード比=0.65、95% CI : 0.38~1.12、P=0.12) および全生存率 (ハザード比=0.55、95% CI : 0.27~1.11、P=0.094) のハザード比は、3 年後に報告された値に比べて上昇していることが示された<sup>259</sup>。

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 試験および NCCTG N9831 試験ならびに HERA 試験の複合解析から、ハイリスクの HER2 陽性乳癌患者におけるトラスツズマブ使用が全生存率を有意に向上させることが実証された。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) ([BINV-J](#)を参照)。トラスツズマブから得られる利益は ER 状態と無関係である<sup>172</sup>。これらの試験に基づき、委員会は 1 cm 超の HER2 陽性腫瘍のある患者に対するカテゴリー 1 勧告として、トラスツズマブと化学療法の併用を指定した。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法を推奨している。というのは、この投与法の有効性が 2 つのランダム化臨床試験で実証されており、全生存率が有意に向上するとされているためである。TCH または AC のいずれかの後、ドセタキセル/トラスツズマブの双方の投与を受けた患者において、AC の後ドセタキセルのみを投与した患者と比較して優れた無病生存率を実証した BCIG 006 試験の結果を考慮すると、特に心毒性についての危険因子を持つ患者において、TCH 処方も好ましい処方に分類される。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<sup>®</sup>) 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 ([BINV-A](#)を参照)。委員会は、0.6~1.0 cm のリンパ節陰性腫瘍を持つ女性に対してアジュバントトラスツズマブを考慮することも勧めた (カテゴリー 3) ([BINV-5](#)、[BINV-7](#)を参照)。この勧告は、T1pN0 を特徴とする早

## 乳癌

期乳癌のある女性 1245 例を対象とした後ろ向き試験の結果からある程度裏付けられる<sup>260</sup>。乳癌特異的 10 年生存率および 10 年無再発生存率は、HER2 陽性、ER 陽性を特徴とする腫瘍を持つ女性ではそれぞれ 85% および 75%、HER2 陽性、ER 陰性腫瘍を持つ女性ではそれぞれ 70% および 61% であった。さらに最近の後ろ向きの 2 試験でも、この患者母集団における無再発生存率が検討された。1 つの大規模試験において、HER2 陽性患者および HER2 陰性 T1a、b、N0、M0 乳癌患者で 5 年無再発生存率 77.1% および 93.7% が観察され ( $P < 0.001$ )、ホルモン受容体状況を考慮したとき、HER2 陽性群において無再発生存期間の差はみられなかった<sup>261</sup>。小さい HER2 陽性腫瘍を有する女性を対象としたもう一つの後ろ向き試験において、5 年後の再発リスクは低かったものの、無病生存率は HER2 陽性、ホルモン受容体陽性疾患群の方で低かった<sup>262</sup>。これら 2 つの後ろ向き試験において、いずれの患者にも トラスツズマブは投与されていなかった。また、ランダム化試験のうちの数件からのサブグループ解析は、腫瘍の大きさまたはリンパ節の状態とは無関係に トラスツズマブによる一貫した利益を明らかにした<sup>253,263</sup>。ただし、腫瘍サイズが 1 cm 未満の患者は現有するランダム化試験に組み入れられず、全般的再発リスクが比較的 low、心毒性リスクによって全般的利益が損なわれることから、サイズが 0.6~1.0 cm の HER2 陽性腫瘍の患者に トラスツズマブを考慮すべきという勧告は カテゴリー 3 に指定される。

用量強度の高い AC→T と トラスツズマブの併用も、本ガイドラインに含まれる トラスツズマブ含有アジュバント化学療法レジメンの一つである。患者 70 例を対象とした単一群試験のデータから、本レジメンが安全であり、実行できることが裏付けられる<sup>264</sup>。

最後に、HER2 陽性リンパ節転移陽性乳癌女性 528 例を対象に、ドセタキセルを併用または併用しないアントラサイクリンを含むアジュバント化学療法を終了

後、トラスツズマブ投与群または観察群にランダム化した FNCLCC-PACS-04 試験において、トラスツズマブ追加による無病生存期間または全生存期間の統計的有意な延長は観察されなかった<sup>265</sup>。これらの結果から、化学療法後のトラスツズマブ連続投与は、化学療法とトラスツズマブの併用を含むスケジュールほど有効でないことが示唆される。

## 予後良好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、管状癌や粘液癌などの組織所見が予後良好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 ([BINV-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 ER 陽性かつ HER2 陰性である。そのため、管状乳癌が ER 陰性および/または HER2 陽性であることが判明した場合、あるいは、ER および PR 陰性の腫瘍がグレード 1 であることが分かった場合、病理検査と ER および/または HER2 の判定精度を再検討するべきである<sup>13</sup>。組織診によって乳癌が管状癌または粘液癌と確認され、ER 陰性であることが確定した場合、その腫瘍を通常の組織診、すなわち ER 陰性乳癌に関するガイドラインに従って治療すべきである。委員会は、予後良好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、高い核異型度、リンパ球浸潤、充実性の腫瘍縁、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

# 乳癌

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

ほとんどの病期Ⅲの浸潤性乳癌患者の病期診断は、T3N1M0 疾患患者の場合と同様である ([BINV-13](#)、[BINV-1](#) を参照)。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、肝機能およびアルカリホスファターゼ検査、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マンモグラフィーと乳房超音波などが含まれる。患者が [NCCN 遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価: 乳癌および卵巣癌ガイドライン](#) で規定される遺伝性乳癌のリスクが高いと考えられている場合、遺伝子カウンセリングが推奨される。

症状またはその他の検査結果異常によって指示されるのでなければ、乳房 MRI、骨スキャン (カテゴリー2B) および CT、超音波または MRI による腹部画像診断 (骨盤 CT の有無に関係なく)、(いずれもカテゴリー2B) などその他の試験の実

施は任意である。PET/CT スキャンも任意の追加試験に含まれる (カテゴリー2B)。委員会のコンセンサスは、標準的な画像診断の結果が曖昧または疑わしい場合、PET/CT が最も有用であるというものである。しかし、局所進行乳癌という状況では、この患者群における所属リンパ節浸潤および遠隔転移のリスクが高いことから、PET/CT が標準的画像診断に対する有用な補助ツールであることを示唆する証拠は限られたものでしかない<sup>73,76,266</sup>。ただし、PET/CT スキャンによって曖昧または疑わしいと特定された部位については、可能な限り生検を行い、病期Ⅳ病変の確認を行う。さらに、PET/CT 検査の一部として実施される通常の CT スキャンは診断的 CT スキャンと同じではなく、診断的 CT スキャンの適切な代替法とはならない。PET スキャンに関連して実施される CT スキャンは造影剤を使用せずに、通常呼吸で行われることが多く、減弱補正および解剖学的位置決めを目的としている。PET/CT 装置を用いて診断的 CT を行うことは可能であるが、そのような画像評価がオーダーされた場合、そのことを画像提供者に明確に通知する必要がある<sup>267</sup>。

## 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所属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断端が達成され、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TanyN2M0 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の治療は、[BINV-1](#) から [BINV-6](#) に概説する。

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）

局所進行性乳癌の精密検査を [BINV-13](#) で説明する。来院時に手術不能な非炎症性の局所進行性疾患であった患者では、タキサンを併用または併用しない、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>268</sup>。HER2 陽性の局所進行性乳癌患者は、術前トラスツズマブを組み入れた初期化学療法プログラムを受けなければならない（[BINV-J](#)）。術前化学療法に対して臨床応答を示した後の局所療法は通常、(1) 二期的乳房再建術を伴うまたは伴わない、レベルⅢの腋窩リンパ節郭清を伴う乳房全切除術、または (2) 乳腺腫瘍切除術とレベルⅢの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。内胸リンパ節に転移を認める場合は、これにも照射する。内胸リンパ節への転移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（カテゴリー3）（[BINV-14](#) を参照）。術前に完了していなかった場合はアジュバント療法に予定していた化学療法の完了させ、ホルモン受容体陽性疾患患者にはその後内分泌療法を行う（[BINV-14](#) を参照）。腫瘍がHER2 陽性である場合、最高1年間の完全トラスツズマブ療法を完了しなければならない（カテゴリー1）。局所発生の高リスクの患者（カテゴリー2B）については、術前に投与しなくても、カペシタビンを放射線増感剤として投与することができる。

適応があれば、内分泌療法とトラスツズマブを併用することができる。カペシタビンを放射線増感剤として投与する場合、トラスツズマブを同時に投与してもよい。

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）を追加し、HER2 陽性腫瘍の患者にはトラスツズマブを投与しなければならない。病期Ⅲ疾患の女性に対する治療後の追跡は、これより初期の浸潤性乳癌の女性の場合と同じである。炎症性の局所進行性乳癌に対する治療勧告を [IBC-1](#) に記載する。

### 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ーの実施が含まれる。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6~12カ月後に最初の追跡マンモグラフィーを実施する（カテゴリー2B）。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>269-271</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シンチ、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>73,272</sup>。

BRCA 1/2 突然変異のキャリアなど、両側性疾患の高リスクの女性では、治療後の調査と追跡のための選択肢として乳房MRIの利用を考慮できる。乳房温存治

# 乳癌

療後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>273-275</sup> ([NCCN遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価：乳癌および卵巣癌ガイドライン](#); [NCCN乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)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、正常子宮を有する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迅速な検査を実施するよう勧めている<sup>276</sup> ([BINV-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、どのような女性を対象にしても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存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軽減に有効な介入法である<sup>277</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吸収阻害薬 (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>278,279</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換を妨害すると思われる。ただし、SSRIのシタロプラム、エスシタロプラム、フルボキサミン、ガバペンチン、セルトラリンおよびベンラファキシンは、タモキシフェン代謝に全くあるいはごくわずかな影響しか及ぼさないように思われる<sup>227,280</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>227</sup> ([BINV-K](#)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。

経過観察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>281</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方法で患者の内分泌療法遵守を促すよう勧めている ([BINV-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では、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、骨シンチ、痛みがあったり骨シンチで異常が認められ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、可能ならば生検による初回再発の実証、特に未知の場合、あるいは最初は陰性であった場合、または過剰発現していなかった場合、ホルモン受容体状態 (ERとPR) およびHER2 状態についての再検査などが行われる。[NCCN遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価：乳癌および卵巣癌ガイドライン](#)で規定されるとおり、遺伝性乳癌リスクが高いと考えられる患者の場合、遺伝子カウンセリングが推奨される。

委員会は、一般に、その他の病期診断試験が曖昧なまたは疑わしい状況を除き、再発疾患患者の評価のためのPETまたはPET/CT スキャンの使用を推奨しない。再発または転移性疾患の選ばれた患者における疾患の範囲の測定によって治療

計画の視診とするための PET/CT スキャンの使用を裏付けるエビデンスは限られており、ほとんどが後向きであるが<sup>73,76,282,283</sup>、委員会は、この患者集団における正確な病期診断情報を提供するには、PET/CT スキャンよりも曖昧なまたは疑わしい部位の生検の方が PET スキャンよりも可能性が高いと考えている。

### 局所疾患のみ

局所再発のみの患者は、最初に乳房切除術のみで治療された患者、乳房切除術と放射線療法を併用した患者および乳房温存治療を受けた患者の 3 群に分けられる ([BINV-16](#) を参照)。

乳房切除とアジュバント化学療法を受け、放射線治療を受けなかった乳癌女性患者における局所再発パターンを調査した後ろ向き試験 1 試験において、最も多い局所再発部位は胸壁および鎖骨上リンパ節であった<sup>284</sup>。局所再発のみの患者母集団に対する治療の推奨は、EORTC 10801 およびデンマーク乳癌グループ 82TM 試験の複合患者データベースの解析によって支持される。この解析では、病期が I 期と II 期の患者における乳房温存療法と乳房切除術が比較された。最初の出来事が局所再発であった患者 133 例 (約 8%) における乳癌に対する初期治療は、乳房切除と乳房温存療法がほぼ半数ずつであった。前者のうち 51 例 (76%) は、局所再発病変の治療として手術を用いたまたは用いない放射線治療を受けることができた。乳房切除術または乳房温存療法による初期治療後に、サルベージ治療を受けた患者を比較したとき、生存率の差は認められず、10 年後に両群で約 50% が生存していた<sup>285</sup>。

乳房切除術を受けた患者には、局所再発の外科的切除 (侵襲の大きな手術を行わなくても達成可能な場合) と胸壁および鎖骨上領域への浸潤領域放射線療法 (胸壁への治療歴がない場合または放射線療法を追加しても安全だと思われる場合)

を実施する。この状況での外科的切除の実施は、切除断端完全陰性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した女性には乳房全切除術を行い、レベル I/II の腋窩リンパ節郭清が行われていない場合、腋窩リンパ節転移の評価を行う。限られたデータから、以前に乳房温存療法とセンチネルリンパ節生検を受けた女性の 80% において、局所再発後のセンチネルリンパ節の再生検が実施可能であることが示唆されている<sup>286</sup>。委員会のコンセンサスでは、乳房温存療法とセンチネルリンパ節生検後に局所再発したほとんどの女性に対する優先的な外科的取り組みは、乳房切除術とレベル I/II の腋窩リンパ節郭清となっているが、以前にセンチネルリンパ節生検だけで腋窩リンパ節転移が検討されていた場合、レベル I/II の腋窩リンパ節郭清に代えて、センチネルリンパ節生検を考えることができる。

局所療法後に局所再発だけを起こした女性には、アジュバント化学療法のセクションに概説されているものと同じ期間限定の全身化学療法または内分泌療法を考慮する。進行中の BIG 1-01/IBCSG 27-02/NSABP B-37 試験で、先の乳癌に対する一次治療後に局所再発 (孤立した、元の発生部位/区域における同側の癌発生) を生じた女性における化学療法の有用性が検討されている<sup>287</sup>。委員会は、局所限局性の再発患者に対する治療法個別化の重要性を強調した。

ガイドラインでは、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 3) ([BINV-16](#) を参照)。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>288,289</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>289</sup>。ただし、全生存率に差は認められなかった。局所温熱療法の送達は技術的に難しく、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って議論され、カテゴリ-3の勧告とされている。

### 全身性疾患

乳癌の再発または病期IV疾患に対する全身的治療は、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<sup>290</sup>。

### 全身性疾患に対する治療に関するガイドラインによる層別化

診断時に乳癌の再発または転移乳癌を認めた患者は、まず、骨転位が認められるか否かによって層別化する（下記のビスホスホネートに関するセクション参照）。こうした2つの患者サブセットは、腫瘍のホルモン受容体およびHER2の状態によってさらに層別化される（[BINV-16](#)を参照）。

### ビスホスホネート

乳癌が骨に転移している患者では、ビスホスホネートによる治療が有用である<sup>291,292</sup>。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、余命が3カ月以上と予想される場合は、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-1）<sup>291,293-298</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>299,300</sup>。

骨転移疾患を持つ患者に対するビスホスホネートの使用を裏付ける広範囲なデータがランダム化試験から得られている。ランダム化試験のデータとは、米国におけるゾレドロン酸とパミドロネートの使用およびヨーロッパ各国におけるイバンドロネートとクロドロネートの使用などである<sup>294,295,300-305</sup>。骨転移疾患において、ビスホスホネートによる治療は骨格関連事象や病理的骨折を減少させ、骨痛を治療するための放射線療法および外科手術の必要性を減らす。

転移性疾患におけるビスホスホネートの使用は姑息的治療法である。ビスホスホネートで治療している患者では、全生存率に対する影響は認められていない。データは、ゾレドロン酸とパミドロネートを3~5週に1回のスケジュールで抗腫瘍療法（すなわち内分泌療法、化学療法または生物療法）と併用投与してもよいことを示している。ビスホスホネートの使用とともに、カルシウム1200~1500 mg およびビタミンD<sub>3</sub> 400~800 IUの1日用量を追加する。米国において使用が推奨される薬剤は、パミドロネート90 mgの2時間の静脈内投与、またはゾレドロン酸4 mgの15分間の静脈内投与である。初期の試験では、この治療を最高24カ月間続けたが、それ以上の期間投与を続けることができるということを示す長期安全性データは限られている<sup>305-307</sup>。腎毒性のリスクがあることから、各回の投与前に血清クレアチニンをモニターし、腎機能が低下している場合には投与量を減らすか、投与を中止する必要がある。最新の臨床試験結果は、ビスホスホネートの最高2年間の使用を支持している。より長期間のビスホスホネート療法は付加的な利益を提供する可能性があるが、臨床試験ではまだ検討されていない。

ビスホスホネートによる治療の合併症として最近報告された顎骨壊死について説明されている。16,000 例以上の患者を総括したところ、ビスホスホネートの静脈内投与に伴って顎または顔面の骨の手術のリスクが高まっているとともに、顎の炎症性疾患または骨髄炎と診断されるリスクも高まっているということが実証された。治療を受けた患者 100 例当たりの絶対的リスクは 5.48 事象で、薬剤の累積用量の増加に伴うリスクが高まっている<sup>308</sup>。

ビスホスホネートの静脈内投与に先立って歯の検査と予防的歯科介入法を行うことが勧められ、可能であれば、ビスホスホネートの静脈内投与中の歯科処置を回避する。顎の骨壊死の発現についての付加的な危険因子は、化学療法の実施またはコルチコステロイドの投与、および歯周疾患と歯の膿瘍に伴う不十分な口内衛生などである<sup>309</sup>。

転移疾患患者に対するビスホスホネートの静脈内投与を開始する前に、x-線、CT または MRI などの画像診断により転移疾患を確認し、血清カルシウム、クレアチニン、リンおよびマグネシウム濃度の初期評価を行う。低リン酸血症および低カルシウム血症が報告されていることから、カルシウム、リンおよびマグネシウムを頻繁に測定することが賢明である。

### 内分泌療法

ERおよび/またはPR陽性の腫瘍を特徴とする再発または転移性疾患のある患者は、最初に内分泌療法を行うのが適している患者である（[BINV-17](#)を参照）。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次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>310,311</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>312-315</sup>。最近のコクラン再検討からも、アロマターゼ阻害薬の方が他の内分泌療法より生存率の面で優れることが示唆されているが、その差は小さい<sup>316</sup>。閉経後の転移性乳癌女性患者に対する一次内分泌治療薬としてのタモキシフェンとエキセメスタンと比較するランダム化第Ⅲ相試験から、無進行生存率または全生存率に2群間の有意差は示されなかった<sup>315</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、または閉経後の女性と同様に内分泌療法を併用する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次治療となる。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、初期治療は閉経後の女性と同様に抗エストロゲン剤単独、または卵巣抑制もしくは卵巣切除＋内分泌療法のいずれかである（望ましい）<sup>317</sup>（[BINV-17](#)を参照）。

限られた試験で、閉経後のホルモン受容体陽性転移性乳癌患者において、アロマターゼ阻害薬に加えてトラスツズマブまたはラパチニブを追加投与することによる無増悪生存期間の延長が示されている<sup>318,319</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次なる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次なる内分泌療法を投与するべきである（[BINV-20](#)を参照）。第二次および後続療法のための内分泌療法の選択は、

内分泌のアルゴリズムに列挙している ([BINV-L](#)を参照)。抗エストロゲン剤であるフルベストラントは、抗エストロゲン剤またはアロマターゼ阻害剤による治療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のひとつの選択肢である。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、タモキシフェンの治療歴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>320,321</sup>、これらの試験の再分析では、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>322</sup>。進行性乳癌があり、アロマターゼ阻害剤による治療後に疾患が進行した閉経後の女性を対象としたフルベストラントの第II相試験は、14.3%の部分奏効率を示し、さらに20.8%の患者が少なくとも6ヵ月間の疾患の安定を認めた<sup>323</sup>。また、以前に非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療を受けて疾患の進行を経験した、ホルモン受容体陽性の進行性乳癌を持つ閉経後の女性を対象とした第III相試験で認められたエキセメスタンとフルベストラントの臨床的利益率は同等であった(32.2%対31.5%; P=0.853)<sup>324</sup>。その試験で、フルベストラントは初回負荷用量500mg投与後、250mgが14および28日目、その後月1回投与された。薬物動態解析から、この場合、薬物濃度はFDA承認を受けた標準的な250mgの月1回投与より早く定常状態に到達することが示された<sup>325</sup>。委員会は、この初回負荷投与レジメンおよびFDA承認レジメンのいずれも、フルベストラント投与方法として適切であると考えられる。

閉経後の女性における内分泌療法には、選択的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。第二次内分泌療法後については、最適な内分泌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。

内分泌療法は、ERおよびPRの測定値がマイナスの患者、特に原発腫瘍および軟部組織疾患および/または骨優性疾患に対して活性がある<sup>326-328</sup>。内分泌療法は比較的低い毒性も伴う。さらに、ERおよびPRの腫瘍状態の偽陰性になることはめずらしいことではなく、疾患の原発部位および転移部位のホルモン受容体の状態が異なる場合もある。委員会は、ホルモン受容体陰性またはホルモン受容体陽性で内分泌不応性の特徴を持ち、HER2腫瘍の状態に関係なく骨または軟部組織のみ、もしくは無症候性内臓疾患に局限する疾患を持つ患者を対象とする内分泌療法を考慮することを勧めている([BINV-18](#)、[BINV-19](#)を参照)。

### 細胞傷害性化学療法

骨または軟部組織に局限していなかったり、または症候性内臓転移を伴うホルモン受容体陰性腫瘍を持つ女性、もしくは内分泌療法不応性のホルモン受容体陽性腫瘍を持つ女性は、化学療法を受けるべきである([BINV-18](#)、[BINV-19](#)を参照)。治療アルゴリズムで概説しているとおり、様々な化学療法が適していると思われる([BINV-M](#)を参照)。一般に単剤化学療法よりも併用化学療法の方が客観的応答率が高く、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はわずかである<sup>329-332</sup>。さらに、単剤を逐次的に投与することにより、用量削減の必要性は減少する。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。実際の臨床では、進行が見られるまで第一次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>333,334</sup>。全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。

転移性疾患患者の治療のため、委員会によって推奨されている単剤細胞傷害薬および併用化学療法レジメンを [BINV-M](#) にリストする。単剤は薬剤の有効性、毒性および投与スケジュールのバランスに基づいて望ましい単剤またはその他の単剤のいずれかに分類される。同様に、併用処方では望ましい併用またはその他の併用のいずれかに分類される。

したがって、望ましい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、望ましい第一次単剤としてアントラサイクリン系のドキソルビシン、エピルビシン、およびペグ化リポソーム封入ドキソルビシン、タキサン系のパクリタキセル、およびドセタキセル、抗代謝物系のカペシタビンおよびゲムシタビン、ならびに非タキサン系微小管障害剤のビンレルビンを挙げている。委員会が望ましい第一次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。その他の有効薬剤の部類に入るものは、シクロホスファミド、シスプラチン、経口エトポシド (カテゴリー2B)、ビンブラスチン、ミトキサントロン、イクサベピロン、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 ([BINV-M](#) 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 (vascular endothelial growth factor: 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次化学療法にランダム化した<sup>335</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 (11.8 カ月対 5.9 カ月; ハザード比 0.60,  $P < 0.001$ )。2 つの群を比較したところ、全生存率に有意差は認められなかった。

エポチロンB類似体であるイクサベピロンは、単剤として (カテゴリー2A)、またはカペシタビンとの併用で (カテゴリー2B)、双方とも「その他の活性選択肢」の群分けにおける再発または転移性乳癌の治療のための新薬である ([BINV-M](#) を参照)。単剤療法としてのイクサベピロンの使用は、転移性乳癌を持つ女性を対象とした数件の第II相試験、すなわちアントラサイクリン化学療法の既往のある患者における第一次療法の設定で<sup>336</sup>、タキサン抵抗性転移乳癌患者を対象として<sup>337</sup>、またアントラサイクリン、タキサン、およびカペシタビンに対して抵抗性のある進行性乳癌を持つ患者を対象として<sup>338</sup> 評価されてきた。第II相試験では、他覚的奏効率、奏効持続時間の中央値、および全生存期間の中央値が第一次療法の設定でそれぞれ 41.5% (95%CI、29.4%~54.4%)、8.2 カ月 (95%CI、5.7~

10.2 カ月)、および 22.0 カ月 (95%CI、15.6~27.0 カ月)<sup>336</sup>、タキサン抵抗性患者についてそれぞれ 12% (95%CI、4.7%~26.5%)、10.4 カ月、および 7.9 カ月<sup>337</sup>、ならびにアントラサイクリン、タキサン、およびカペシタビンによる治療の既往のある患者についてそれぞれ 11.5% (95%CI、6.3%~18.9%)、5.7 カ月、および 8.6 カ月であった<sup>338</sup>。Perezらの試験では、グレード 3/4 の治療関連毒性が末梢感覚神経障害 (14%) および好中球減少症 (54%) であった<sup>338</sup>。また、第III相試験では、アントラサイクリンおよびタキサンによる治療後に進行した転移乳癌を持つ女性を対象としてイクサベピロンとカペシタビンの併用とカペシタビン単独とを比較した<sup>339</sup>。主要評価項目である無病生存期間 (PFS) は、この試験の 2 つの群ではそれぞれ 5.8 カ月対 4.2 カ月 (ハザード率=0.75、95%CI、0.64~0.88 ; P=0.0003)、他覚的奏効率はそれぞれ 35%対 14% (P<0.0001) であった。全生存率に関するデータは報告されなかったが、好中球減少症に由来する治療関連死の発生率は併用群でかなり高かった。

3 回の逐次的化学療法に対する腫瘍奏効の達成失敗または 3 以上の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 一般状態の場合は、維持療法だけが適応される。このような状況で、化学療法への奏効失敗は所定の化学療法の使用に対してわずかな奏効さえもないということを意味する。化学療法に应答した後の疾患の進行は奏効経験の失敗とはみなさない。

転移性乳癌患者は、解剖学的に限局性の問題を多数発現することが多く、そのような場合、局所放射線照射、手術、または領域化学療法 (たとえば軟膜性癌腫症に対するクモ膜下メトトレキサート) が効果を示すこともある。

### HER2 標的療法

HER2 陽性腫瘍の患者には、単剤としてまたは選択した化学療法剤との併用としてのトラスツズマブの投与、またはアントラサイクリン、タキサン、およびトラスツズマブの投与に不応性の患者についてはカペシタビンとラパチニブの併用の治療が効果を示す ([BINV-19](#) を参照)。委員会は、FISHでHER2 陽性またはIHCで3+の腫瘍の患者にHER2 標的療法のための患者を選択することを勧めている。HER2 検査に関する勧告がガイドラインに記述されている ([BINV-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HER2 標的奏効率が非常に低いため、トラスツズマブまたはラパチニブによる治療は必要とはならない<sup>340</sup>。実際の臨床で使用されるFISHおよびIHCによる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、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>22,24,27,28,341</sup>。HER2 検査に関する勧告が公表されている<sup>27,28</sup>。

ホルモン受容体陰性、HER2 陽性の転移性乳癌の患者には、一次療法としてトラスツズマブと選択した化学療法薬との併用投与<sup>177</sup> または単剤投与<sup>176,178</sup> が推奨される ([BINV-M](#) を参照)。ランダム化試験は、HER2 陽性疾患患者に対してトラスツズマブを他剤、すなわちカルボプラチンを併用するまたは併用しないパクリタキセル<sup>177,340,342,343</sup>、ドセタキセル<sup>343</sup>、およびビノレルビン<sup>343</sup>に追加すること、または単剤投与<sup>178</sup> から得られる利益を実証している。また、トラスツズマブとカペシタビンの併用は、この患者集団における第一選択トラスツズマブ含有処方としての有効性も示している<sup>344,345</sup>。ホルモン受容体陽性、HER2 陽性病変を有する患者に対して、委員会は内分泌療法を用いた初期治療を推奨し、この取り組みはこれら試験のほとんどで一致している。委員会は、トラスツズマブとドキシソルビシン/シクロホスファミド化学療法の併用で転移を有する患者を治療した

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>177,346</sup>。

第一選択のトラスツズマブ含有処方を行っても進行するHER2陽性の転移性乳癌患者に対しては、委員会はHER2遮断の継続を勧めている。こうした勧告は過去にアジュバントの状態でもトラスツズマブに暴露した後にHER2陽性の転移性疾患と診断された比較的新しい患者群に適用される。最近の数件の試験は、トラスツズマブ含有処方を行って疾患の進行を認めた後もトラスツズマブ療法を続けることの利点を実証している<sup>347-349</sup>。しかし、疾患が長期コントロールされている患者における至適トラスツズマブ投与期間は分かっていない。トラスツズマブ含有処方を行って進行した後のHER2陽性疾患を持つ患者にとっては、カペシタビンとラパチニブの併用もひとつの選択肢である。第III相試験では、転移状態でトラスツズマブに対して不応性の進行性または転移性の乳癌があり、転移またはアジュバントの状態でのアントラサイクリンおよびタキサンの投与の既往のある女性を対象として、ラパチニブとカペシタビンの併用をカペシタビン単剤と比較した<sup>350</sup>。進行に至るまでの時間は、併用療法を受けている群の方がカペシタビン単剤療法を受けている群より増加した（8.4カ月対4.4カ月；ハザード率=0.49、95%CI、0.34~0.71；P<0.001）。また、多くの前治療を受けている転移性乳癌およびトラスツズマブ療法で疾患の進行を示した患者をラパチニブ単剤療法またはトラスツズマブとラパチニブの併用にランダムに割り付けた第III相試験から得た結果は、無病生存期間が併用によって8.1週から12週に増加することを示した（P=0.008）<sup>351</sup>。最新のガイドラインには、転移性乳癌に対してトラスツズマブまたはラパチニブと併用するための代表的な化学療法単剤および処方の、またラパチニブとトラスツズマブの併用のための用量およびスケジュールが記載されている（[BINV-M](#)を参照）。委員会は、データがないことから、トラスツズマブ/ラパチニブの併用に化学療法を追加することを勧めていない。疾患が長期間コントロールされている患者におけるHER2標的療法の最適実施期間は不明である。

外科手術

### 外科手術

転移性乳癌および原発腫瘍をそのまま持つ女性についてNCCN委員会によって推奨される一次治療法は、症状の緩和を必要としている、または皮膚潰瘍、出血、肉芽腫形成、および疼痛などの切迫した合併症を持つ女性に対する初期全身治療後の手術を考慮に入れた全身療法である<sup>352</sup>。一般に、腫瘍の完全な局所除去が得られる場合、および疾患のその他の部位が直ちに生命を脅かさない場合にのみこのような手術を行う。他に、外科手術に代わる選択肢として放射線療法を考慮してもよい。このような手術は、最適な癌コントロールおよび創傷閉鎖を行うため、乳房手術専門医と再建専門医との間の協力を必要とする。

最近の後向き試験は、精選された転移性乳癌患者における乳房内腫瘍の完全切除から生存率に関して利益を得る可能性があることを示唆している<sup>353-356</sup>。これらの試験のすべてにおいてかなりの選択の偏りが存在し、試験結果を混乱させている可能性がある<sup>357,358</sup>。それにもかかわらず、選択の偏りを排除しながら病期IV疾患患者に対する局所療法の危険性および受益性を検討するランダム化臨床試験の必要性を認識している。このような試験への患者の登録が奨励されている。

### 特別な状況

#### 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>359</sup>。これは乳輪の湿疹、乳頭の出血、潰瘍形成および

び瘻瘻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。症例の約 80~90%までは、乳房の他の部位の癌が併存している<sup>360-362</sup>。併存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 DCIS 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 ([PAGET-1](#) を参照)。画像診断または検査で確認された乳房病変は、[NCCN乳癌スクリーニング・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。乳頭乳輪の生検がパジェット病について陽性である場合、疾患の範囲を規定し、付加的疾患を確認するために乳房MRIが勧められる ([PAGET-2](#)、[BINV-B](#) を参照)<sup>362,363</sup>。

パジェット病の局所管理を特に扱ったカテゴリー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悪性度に基づき、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。併存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>360</sup>。最近のデータは、元になる乳癌の陰性断端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>364-369</sup>。同側の乳房の再発リスクは、併存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放射線療法を実施した場合も、典型的な浸潤癌または非浸潤性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。

併存する癌のない（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断端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。乳房の他所に癌が併存している症例では、陰性マージンを取った乳頭乳輪切除と、陰性断端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 ([PAGET-2](#) を参照)。

罹患乳頭乳輪の臨床検査、画像評価、および全層皮膚生検の後に浸潤癌の認められない元になるDCISを伴うパジェット病を治療するために乳房温存療法を用いる場合、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に従って腋窩手術を実施する ([BINV-C](#) を参照)。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り、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、浸潤性疾患患者に対しては腋窩病期診断が勧められ、浸潤性疾患のエビデンスのないきそてき元の DCIS患者についてもこの病期診断を考慮する必要がある。最近報告された2件の後向き試験は、パジェット病患者におけるセンチネルリンパ節の確認における高い精度に関するエビデンスを提供している<sup>370,371</sup>。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。[BINV-2](#) に記載のとおり、いずれの乳癌でもリンパ節転移を伴った浸潤性乳癌症例では、照射野を所属リンパ節にまで拡大すべきである。適当な場合は、乳頭乳輪切除部位と併存する癌の切除部位へのブースト放射線照射を考慮する。

浸潤癌部が併存している女性は、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、併存する癌が

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、リスク軽減のためにタモキシフェンを考慮する。[BINV-4](#) から [BINV-9](#) に概説のとおり、浸潤癌を持つ患者は、病期およびホルモン受容体の状態に基づいてアジュバント全身療法を受ける。

### 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<sup>372</sup>。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悪性度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>373</sup>。葉状腫瘍のサブタイプは、外科的治療で達成される断端陰性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少ない。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>374</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ー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>374</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（生殖細胞系p53変異、[NCCN遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価](#)ガイドライン参照）の患者は葉状腫瘍の発症リスクが高い<sup>375</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（良性、境界型および悪性のサブタイプを含む）の治療は、1 cm以上の断端陰性を確保し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断端を得られない場合に限られる<sup>376</sup>（[PHYLL-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>377</sup>。局所再発を起こした患者では、広い切除断端陰性を取った再発部位の切除を実施する（[PHYLL-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（カテゴリー2B）<sup>378</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>379</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軽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>380</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>381,382</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、特に乳房と所属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フィー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>383</sup>。乳房と所属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>383</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 (Fine needle aspiration: 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、非定型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おり<sup>384</sup>、妊娠中の乳房温存療法は、生存率に対してマイナスの影響を及ぼすとは考えられない<sup>384,385</sup>。妊娠 25 週以降に

手術を行う場合、産科および出産前の専門医が立会い、生きていた胎児の急な出産の事象があれば直ちに対応できるようにしておかなければならない。

妊娠患者におけるセンチネルリンパ節生検の使用について評価する、独立した症例報告および小規模な後向き試験は限られた数存在するが<sup>386,387</sup>、この処置の感度および特異性はこの状況では確立されていない。したがって、妊娠女性における使用に関してどの勧告に基づくべきかについてのデータも不十分である。妊娠中のセンチネルリンパ節生検の使用に関する決定は個別化すべきである。センチネルリンパ節生検に対する相対的および絶対的禁忌に関する最近の総説は、妊娠 30 週未満の女性に対してセンチネルリンパ節生検を行うべきでないと結論づけた<sup>388</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>389-391</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またはメチレ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>392,393</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>394,395</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ある。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 週目以降または予定分娩前 3 週間以内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

# 乳癌

び4日目にIV、ドキソルビシン 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>393</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、在胎齢中央値は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。この使用経験の更新版は、アジュバントまたはネオアジュバント状態でFACによって治療した女性57例について報告している。生児出生例は57例であった。親/保護者の調査は小児40例の健康状態について報告したものであった。ダウン症候群の小児1例、先天異常(内反足;先天性両側尿管逆流)の小児2例が認められた。これらの小児は健康で、学業でも問題ないと報告されている<sup>393,396</sup>。

オンダンセトロン、ロラゼパムおよびデキサメタゾンを化学療法前の制吐療法の一部として使用することができる。

妊娠中のタキサンの使用についてはデータが限られており、妊娠中のその使用は勧められない<sup>397-401</sup>。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。望ましい化学療法の選択肢は、妊娠患者を対象としてすでに評価されているドキソルビシンベースの処方である。

妊娠中のトラスツズマブ使用については、わずかな症例報告しか存在しない<sup>402-409</sup>。これらの症例報告の大部分から、トラスツズマブ投与による羊水過少症または無羊水症が示され、1例では胎児の腎不全が発生した。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。委員会は、妊娠中のトラスツズマブ使用禁止を勧告する。

乳癌に対する治療中のラパチニブへの第1トリメスターの暴露に関する症例報告1件は、女の健康な新生児の合併症を伴わない分娩を報告した<sup>410</sup>。

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([PREG-1](#)を参照)。

## 炎症性乳癌

炎症性乳癌(Inflammatory breast cancer: IBC)は、米国内の乳癌の症例の1%~6%を占めると推定されるまれで侵襲性の形態の乳癌である<sup>411,412</sup>。IBCは紅斑と、紅斑との境界線を触知できる乳房の皮膚の3分の1以上の真皮浮腫(橙皮状皮膚)を必要とする臨床診断である。IBCは、リンパ節の関与の程度および遠隔転移が認められるかどうかにより、*AJCC Cancer Staging Manual*の第6版に従って病期IIIB、病期IIIC、または病期IVの乳癌に分類される。IBCの原発腫瘍は、乳房に特異的に認められる癌塊がない場合でも、定義によってT4dに分類される。X線画像化では、皮膚肥厚の所見、およびある症例における基礎的癌塊が認められる。「炎症性」という用語を用いているにもかかわらず、IBCの特徴的な臨床的特性は腫瘍塞栓による皮膚リンパ管の遮断による。乳房組織および皮膚リンパ管における癌の有無について評価するのに生検は必要であるが、IBCの診断は臨床所見に基づいており、皮膚リンパ管の関与はIBCの診断を割り当てるのに必要でもなく、それ自体では十分でもない<sup>5,413</sup>。鑑別診断には乳房の蜂巣炎および乳腺炎が含まれる。

以前は、IBCは一般に局所進行性乳癌に分類されていた。非炎症性の形態の局所進行性乳癌を持つ患者と比較した場合、IBC患者はHER2陽性かつホルモン受容体陰性である疾患を示し<sup>414,415</sup>、あまり望ましくない予後を示し<sup>416,417</sup>(すなわち5年目の無病生存率は炎症性と非炎症性の状態でそれぞれ35%および50%で

## 乳癌

あった [P=0.020])<sup>418</sup>、疾患発現時に若年である可能性が高い<sup>419</sup>。委員会は、IBCをひとつの疾患の概念としてより明確に定義し、治療を最適化するためにIBCの遺伝的特性に焦点を置いた試験が必要されるということを認識している<sup>420,421</sup>。それでもなお、IBCと診断された患者の精密検査および治療に関する別個のガイドラインが正当であることを最新のエビデンスが規定している([IBC-1](#)を参照)。

IBCの臨床/病理診断がなされ、遠隔転移のない女性(病期T4d、N0-N3、M0)は徹底的な病期評価を受ける。勧告は、完全赤血球数および血小板数を含む完全な病歴および身体検査を組み入れている。遠隔転移の有無についての評価では、肝機能検査、骨スキャン(カテゴリー2B)、胸部、腹部および骨盤のCT画像検査(カテゴリー2B；肺の症状が認められる場合の胸部のCT画像化についてはカテゴリー2A)を行う。局所疾患の範囲の評価は、診断的両側マンモグラフィーを用いて測定し、必要に応じて超音波検査を追加する。乳房のMRIスキャンは任意である。病理審査と、腫瘍ホルモン受容体およびHER2受容体の状態の化学療法前の測定も行う。[NCCN遺伝的要因/家族歴を有する高リスクの評価：乳癌および卵巣癌ガイドライン](#)に規定されるように、遺伝性乳癌のリスクが高いと考えられる患者の場合、遺伝子カウンセリングが推奨される。PET/CTスキャンも、任意の追加試験の一つである(カテゴリー2B)。委員会のコンセンサスは、標準的な画像診断の結果が曖昧または疑わしい場合、PET/CTが最も有用であるというものである。しかし、炎症性乳癌という状況では、この患者群における所属リンパ節転移および遠隔転移のリスクが高いことから、PET/CTが標準的画像診断に対する有用な補助検査であることを示唆する証拠は限られたものでしかない<sup>73,76,422,423</sup>。ただし、PET/CTスキャンによって曖昧または疑わしいと特定された部位については、可能な限り生検を行い、病期IV病変の確認を行う。

IBC患者の治療には、複合的な方法を行う<sup>412</sup>。IBC患者において術前化学療法単独と比較したときの術前化学療法の次に行う乳房切除術の高い利益は後向き分析で明らかにされ、複合的な方法について低い局所再発率および長い疾患特異的生存期間が報告された<sup>424</sup>。M.D. Andersonで20年にわたって行われたIBC患者の後向き試験から得た結果は、ドキシソルビンベースの化学療法の次に行う局所療法(すなわち放射線療法または乳房切除術、もしくは両方)による初期治療および追加の術後化学療法が15年無病生存率28%をもたらすことを実証した<sup>425</sup>。アントラサイクリンベースの術前化学療法の使用に関するさらなる裏付けは、IBC患者を対象とした唯一のランダム化試験に由来する。この試験では、エピルビン/シクロホスファミドベース処方を中心とした初期療法として適用した場合に44%の5年生存率が認められた<sup>426</sup>。最近の後向き試験は、アントラサイクリンベース処方へのタキサン追加がER陰性IBC患者におけるPFSおよび全生存率を改善することを実証した<sup>427</sup>。最近の系統的レビューは、術前療法の強度と病理学的完全奏効率との間の関連についてのエビデンスを発見した<sup>428</sup>。

IBC患者の一次的外科治療は極めて不十分なアウトカムを伴うことが何年も前から知られている<sup>429</sup>。IBC患者における乳房温存手術の使用は不十分な外観を伴い、限られたデータではあるが、乳房切除術と比較して局所再発率が高いことを示唆している。

委員会は、IBC患者の初期治療のためにタキサンを伴うまたは伴わないアントラサイクリンベース処方による術前化学療法を勧めている([IBC-1](#)を参照)。HER2陽性疾患患者については、化学療法の処方にトラスツズマブを組み入れることが勧められる。臨床/病理学的にIBCと診断された患者を化学療法前の手術で治療すべきではない。術前化学療法に奏効している患者は、腋窩リンパ節郭清を伴う乳房切除術を受けるべきで、IBC患者については乳房温存療法は勧められない。ホ

ルモン受容体陽性疾患患者を対象として計画した化学療法が残っていれば、乳房切除術後に完了した後に内分泌療法を逐次的に行う。IBCがHER2陽性である場合、1年間のトラスツズマブの投与を完了することが勧められる。最後に、計画された化学療法の完了後に乳房切除術後胸壁および局所的リンパ節照射が勧められる（[IBC-1](#)を参照）。術前化学療法に应答しないIBC患者については、乳房切除術は勧められない。これらの患者については、付加的な全身化学療法および/または術前放射線照射を考慮すべきで、こうした副次的治療法に应答する患者は、上述のとおり乳房切除術および後続の治療を受ける。病期IVまたは再発性IBCの患者は、再発/病期IV疾患に関するガイドラインに従って治療する（[BINV-15](#)～[BINV-20](#)）。

### 腋窩乳癌

不顕性乳癌からの腋窩転移は、乳癌の約3～5%に相当する。これらの患者の管理に関する勧告を裏付けるエビデンスは、少数の患者を含む限られた数の後向き試験から得られる<sup>430-432</sup>（この文書中の参考資料も参照せよ）。未知の原発腫瘍から腋窩に転移した女性の治療では通常は乳房切除術および腋窩リンパ節郭清が行われ、これらの患者の中には、腋窩リンパ節郭清に続く放射線療法による治療に成功した例も数例ある<sup>431,432</sup>。

乳癌のMRIは不顕性乳癌の確認を促す可能性があり、乳房切除術から利益を得る可能性が最も高い患者を選ぶのに役立つということを示すエビデンスがいくつかある。たとえば、マンモグラフィ陰性または不確定であることが生検で証明された腋窩に乳癌のある患者40例の試験では、MRIが患者の70%において原発性乳房病変を確認した<sup>432</sup>。また、MRI陰性で、その後腋窩リンパ節郭清およ

び乳房全体への放射線療法を受けた患者7例のうち、19カ月間の追跡中央値での局所再発のエビデンスは認められなかった。

[NCCN 潜在的原発腫瘍ガイドライン](#)は、原発腫瘍の徴候がまったくなくて腋窩癌腫が疑われる患者の診断および初期精密検査に関する指針を提示するものである。（これらの患者の小さいサブセットは乳房の腋窩尾部に原発癌を有するということが注目に値する。）これらのガイドラインは、原発性乳房病変のエビデンスを伴わない腋窩リンパ節の腺癌（または他に規定がなければ癌）と診断された患者についての遠隔転移のエビデンスを評価するための胸部および腹部のCTなど、追加の精密検査に関する勧告を規定したのもでもあり、特に乳房MRIおよび腸音波検査は勧められない。腋窩超音波検査も行うべきである。

MRI陽性疾患患者は、超音波またはMRI誘導生検によるさらなる評価を受け、乳癌の臨床病期に従って治療を受ける。MRI陰性疾患患者に対する治療勧告はリンパ節の状態に基づいている。T0、N1、M0疾患を持つ患者についての選択肢には、乳房切除術と腋窩リンパ節郭清の併用、または腋窩リンパ節郭清とリンパ節照射を伴うもしくは伴わない全乳房照射の併用のいずれかが含まれる（[BINV-H](#)を参照）。全身的化学療法、内分泌療法、またはトラスツズマブは病期IIまたはIIIの疾患に対する勧告に従って行われる（[BINV-4](#)）。T0、N2-N3、M0疾患を持つ患者については、局所進行性疾患を持つ患者と同様に、腋窩リンパ節郭清および乳房切除術を後続させた、術前化学療法、トラスツズマブ、内分泌療法を考慮する（[BINV-14](#)）。

## まとめ

非浸潤性または浸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を探し、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。

## 参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
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, 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. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1999;11:155168.
11. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, et al. Reliability of immunochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. *J Clin Pathol* 2000;53:125–130.
12. Rudiger T, Höfler H, Kreipe HH, et al. Quality assurance in immunohistochemistry: Results of an interlaboratory trial involving 172 pathologists. *Am J Surg Pathol* 2002;26:873–882.
13. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *J Natl Compr Cancer Netw* 2009;7 (suppl\_6):S1–S24.
14. 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.
15. DAKO HercepTest<sup>®</sup> [Package Insert]. Carpinteria, Calif: DAKO Corp. 2004.
16. Pathway<sup>®</sup> HER2 [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc. 2004.
17. INFORM<sup>®</sup> HER2/neu gene detection system [Package Insert]. Tucson, Ariz: Ventana Medical Systems, Inc. 2001.
18. Pathvysion<sup>®</sup> HER2/neu method [Package Insert]. Downers Grove, Ill. Vysis, Inc. 2001.
19. HER2 FISH pharmDx<sup>™</sup> Kit [Package Insert]. Dako Denmark A/S, Glostrup, Denmark, May 2005.
20. SPOT-Light<sup>®</sup> HER2 CISH kit [Package Insert], Camarillo, CA, Invitrogen Corp., 2008.
21. Anderson S, Gilkerson E, Klein P. Concordance between local labs and a central lab using FISH and IHC for HER2 testing [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl):S68:Abstract 235.

22. 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.
23. Paik S, Tan-Chiu E, Bryant J, et al. Successful quality assurance program for HER2 testing in the NSABP trial for Herceptin. [abstract]. *Breast Cancer Res and Treat* 2002;76(suppl):S31:Abstract
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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–S22.
28. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118–147.
29. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235–237.
30. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678–687.
31. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991;15:209–221.
32. 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.
33. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE, Jr. *Breast carcinoma. Risk and detection*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders;1981
34. 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.
35. 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.
36. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:511–522.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.

42. 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.

43. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving 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.

44. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweCDIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomized trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536–543.

45. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95–102.

46. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247–1252.

47. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267–2274.

48. 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.

49. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective

review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:405–416.

50. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008;6:61.

51. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319–5324.

52. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319–5324.

53. 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.

54. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1615–1620.

55. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007;14:2202–2208.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. Waddell BE, Stomper PC, DeFazio JL, et al. Postexcision mammography is indicated after resection of ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2000;7:665–668.
60. 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.
61. 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.
62. 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 [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2003;76(suppl 1):Abstract 30.
63. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:159–169.
64. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1601–1602.
65. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248–3258.
66. Lehman CD, DeMartini W, Anderson BO, Edge SB. Indications for breast MRI in the patient with newly diagnosed breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:193–201.
67. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1725–1731.
68. Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008;26:386–391.
69. Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Program in Evidence-based Care: A Cancer Care Ontario Program. Baseline staging tests in primary breast cancer. Practice guideline report #1-14. April 30, 2003. Available at: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc1-14f.pdf>. Accessed October 3, 2007.
70. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263–266.
71. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:267–274.
72. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET study group. *J Clin Oncol* 2004;22:277–285.
73. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN Task Force Report: PET/CT scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(suppl 1):S1-S24.
74. Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24 (June 20 suppl): Abstract 530.
75. Khan QJ, O’Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET for initial staging of breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl): Abstract 558.
76. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *RadiGraphics* 2007;27:S215–S229.
77. 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.
78. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on

local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–2106.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. Pignol J-P, Olivetto E, Rakovitch WE, et al. Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy vs. standard wedging adjuvant breast radiotherapy. [abstract] *Int J Rad Oncol*. 2006;66:S1.

83. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143–1150.

84. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265–271.

85. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378–1387.

86. Jones H, Antonini N, Colette L, et al. The impact of boost dose and margins on the local recurrence rate in breast conserving therapy: results from the EORTC boost-no-boost trial [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3 Suppl): Plenary 4.

87. 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.

88. 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.

89. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51–57.

90. Pierce LJ, Griffith KA, Buys S, et al. Outcomes following breast conservation versus mastectomy in BRCA 1/2 carriers with early-stage breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl):Abstract 536.

91. 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.

92. 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.

93. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347–1349.

94. Bedrosian I, Hu C, Chang GJ. Contralateral prophylactic mastectomy and survival [abstract]. Presented at 2008 ASCO Breast Cancer Symposium. September 5-7, 2008; Washington, DC. Abstract 2.

95. 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.

96. 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: a report of further follow-up [abstract].

Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006:Abstract 11.

97. 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.

98. 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.

99. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934–1940.

100. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 1999;5:288–295.

101. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 suppl):67S–70S.

102. 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.

103. 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.

104. 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.

105. 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.

106. 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.

107. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252–259.

108. 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.

109. 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.

110. 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.

111. van la Parra RF, Ernst MF, Bevilacqua JL, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1128–1135.

112. Scow JS, Degnim AC, Hoskin TL, et al. Assessment of the performance of the Stanford Online Calculator for the prediction of nonsentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast cancer patients. *Cancer* 2009;115:4064–4070.

113. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005;190:543–550.

114. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, et al. A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:690–695.

115. Katz A, Smith BL, Golshan M, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2093–2098.

116. Werkoff G, Lambaudie E, Fondrinier E, et al. Prospective multicenter comparison of models to predict four or more involved axillary lymph nodes in patients with breast cancer with one to three metastatic sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 2009;27:5707–5712.
117. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66.
118. 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.
119. 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.
120. 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.
121. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *Cancer* 2008;114:89–93.
122. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252–259.
123. Classe J-M, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study. *J Clin Oncol* 2009;27:726–732.
124. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;
125. 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.
126. 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.
127. Hudis C, Modi S. Preoperative chemotherapy for breast cancer. Miracle or mirage? *JAMA* 2007;298:2665–2667.
128. 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.
129. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228–233.
130. 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.
131. 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.
132. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337:996–997.

133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004–1009.
138. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691–4699.
139. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247–253.
140. 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.
141. Ahmed S, Snelling A, Bains M, et al: Breast reconstruction. *BMJ* 330:943-948, 2005; Cordeiro PG: Breast Reconstruction after Surgery for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1590-1601.
142. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:77–84.
143. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. *Surg Oncol* 2003;12:265–269.
144. Foster RD, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:462–466.
145. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002;235:814–819.
146. Downes KJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:906–913.
147. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5:620–626.
148. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395–408.
149. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78–82.

150. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Breast J* 2004;10:118-122.
151. Yueh JH, Houlihan MJ, Slavin SA, et al. Nipple-sparing mastectomy. Evaluation of patient satisfaction, aesthetic results, and sensation. *Ann Plast Surg* 2009;62:586-590.
152. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European Institute of Oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009;177:333-338.
153. Garcia-Etienne CA, Cody HS 3rd, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of the literature. *Breast J* 2009;15:440-449.
154. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: Where are we now? *Surg Oncol* 2008;17:261-266.
155. Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009;249:461-468.
156. Anderson, BO, Masetti, R, Silverstein, MJ, Oncoplastic approaches to the partial mastectomy: an overview of volume displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005;6:145-157.
157. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, et al. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:390-398.
158. Malycha PL, Gough IR, Margaritoni M, et al. Oncoplastic breast surgery: a global perspective on practice, availability, and training. *World J Surg*. 2008;32:2570-2577.
159. Kaur N, Petit JY, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:539-545.
160. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:972-979.
161. 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.
162. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2055-2065.
163. 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.
164. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with early breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:189-198.
165. 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-S28.
166. 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.
167. 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.

168. 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.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III trial comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients : second interim efficacy analysis [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 14-17, 2006: Abstract 52.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. Jeffrey SS, Lonning PE, Hillner BE. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:291–300.
180. 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
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. van der 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.

186. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 2006;7:278–287.
187. 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.
188. 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.
189. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560–569.
190. 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.
191. Berry D, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658–1667.
192. 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 [abstract]. Presented at the San Antonio breast cancer symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2004; Abstract LBA37.
193. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451–1467.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol* 2000;27(suppl):46–52.
198. 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.
199. 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.
200. 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(June 1 suppl):Abstract 510.
201. 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.
202. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1059–1065.
203. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment

(Intergroup Exemestane Study): A randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:559–570.

204. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664–2670.

205. 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.

206. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45–53.

207. 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.

208. 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.

209. 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.

210. 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.

211. 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.

212. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051–1057.

213. 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.

214. 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.

215. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. 2007; *J Clin Oncol* 2007;25:5715–5722.

216. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489–1498.

217. 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.

218. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17(suppl 7):vii10–14.

219. 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.

220. 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.
221. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-996.
222. 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.
223. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008;26:1948–1955.
224. 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.
225. 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.
226. 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) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:Abstract 164.
227. 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.
228. Erban JK, Lau J. On the toxicity of chemotherapy for breast cancer – the need for vigilance. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1096-1097.
229. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930–942.
230. 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.
231. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001;19:329–335.
232. 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.
233. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxane with 8-cycle taxane as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: Results of the N-SAS-BC02 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):Abstract 516.
234. 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.
235. 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.
236. 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.

237. 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.
238. 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.
239. 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.
240. 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* 2003;21:1431–1439.
241. 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.
242. 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.
243. 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.
244. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664–5671.
245. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open label, phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1681–1692.
246. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302–2313.
247. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, et al. NSABP B-30: Definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel, and cyclophosphamide in women with operable, node positive breast cancer [abstract]. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 10-14, 2008:Abstract 75.
248. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663–1671.
249. 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 [abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005:Abstract 48.
250. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177–1183.
251. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805–814.

252. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005;353:1652–1654.
253. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol*. 2007; 25(June 20 suppl):Abstract 512.
254. 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.
255. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North American Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231–1238.
256. Geyer CE, Bryant JL, Romond MS, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC) → paclitaxel (T) vs. AC → T with trastuzumab (H). *J Clin Oncol* 2006;24(June 20 suppl):Abstract 581.
257. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25:3525–3533.
258. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
259. Joensuu H, Bono R, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5685–5692.
260. Norris B, Chia S, Cheang M, et al. Poor 10 yr breast cancer specific survival and relapse free survival for HER2-positive T1pN0 tumors. 2006; San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX: Abstract 2031.
261. Garcia-Etienne CA, Cody HS 3rd, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of the literature. *Breast J* 2009;15:440–449.
262. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5693–5699.
263. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol* 2008;19:1090–1096.
264. Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222.
265. Spielmann M, Roche H, Humblet Y, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:6129–6134.
266. van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, et al. 18F-2-fluoro-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:1253-1259.
267. Wong TZ, Paulson EK, Nelson RC, et al. Practical approach to diagnostic CT combined with PET. *AJR* 2007;188:622–629.
268. 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.
269. 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.

270. 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.

271. 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.

272. 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.

273. 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.

274. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437–2443.

275. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328–2335.

276. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Gynecologic Practice. Tamoxifen and uterine cancer. ACOG Committee Opinion. 2006;336:1–4.

277. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059–2063.

278. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:412–413.

279. 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.

280. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psych* 2008;165:1251–1255.

281. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–497.

282. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR* 2004;183:479–486.

283. Moon DH, Maddahi J, Silverman DHS, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PRT for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431–435.

284. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000;18:2817–2827.

285. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1999;35:32–38.

286. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008;207:57–61.

287. Wapnir IL, Aebi S, Gelber S, et al. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3227–3231.

288. 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.
289. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:3079-3085.
290. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology* 2008;22:614–623.
291. 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. Erratum in: *J Clin Oncol* 2004;22:1351.
292. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7 (suppl\_3):S1–S32.
293. 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.
294. 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.
295. 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.
296. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191–1200.
297. 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.
298. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:232–241.
299. 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.
300. 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.
301. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88:1082–1090.
302. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1785–1971.
303. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704–1712.
304. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, et al. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer: long-term follow-up experience. *Clin Drug Invest* 2006;26:43–48.

305. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body JJ, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig* 2006; 26:315–322.
306. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082–1090.
307. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735–1744.
308. Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 1016–1024.
309. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Systematic Review Bisphosphonates Osteonecrosis of the Jaw. Ann Intern Med* 2006;144:753–761.
310. 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.
311. 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.
312. 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.
313. 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.
314. 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.
315. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883–4890.
316. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD003370.
317. 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 meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343–353.
318. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-2237.
319. Johnston S, Pippen J Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546.

320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006;24:1052–1056.
324. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664–1670.
325. Robertson JF, Erikstein B, Osborne KC, et al. Pharmacokinetic profile of intramuscular fulvestrant in advanced breast cancer. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:529–538.
326. Lunning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18 :2234–2244.
327. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998;16:453–461.
328. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 1996;14:2000–2011.
329. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003372.
330. 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.
331. 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* 2002;20:2812–2823.
332. 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22(July 15 suppl):Abstract 510.
333. 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.
334. 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.
335. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–2676.

336. Roche H, Yelle L, Cogne F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:3415–3420.
337. Thomas E, Taberero J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3399–3406.
338. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407–3414.
339. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:5210–5217.
340. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Groups B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642–1649.
341. 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.
342. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar K, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786–2792.
343. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965–972.
344. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509–514.
345. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(June 1 suppl):Abstract 717.
346. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215–1221.
347. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853–3858.
348. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999–2006.
349. von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. Capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl):Abstract 1025.
350. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–2743.
351. O’Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl):Abstract 1015.
352. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994;74:416–423.

353. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620–627.
354. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776–782.
355. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743–2749.
356. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1696–1702.
357. Morrow M, Goldstein LJ. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006;24:2694–2696.
358. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg* 2008;247:739–740.
359. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001;27:9–18.
360. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:153–160.
361. 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.
362. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget's disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206:316–321.
363. 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.
364. 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.
365. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191–194.
366. 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.
367. Kawase K, Dimaio 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.
368. 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.
369. 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.
370. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006;192:481–483.
371. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS 3rd, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020–1023.
372. Telli ML, Horst KC, Guardino AR, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:324–330.
373. 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.

374. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989;63:2532–2536.
375. 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.
376. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000;89:1502–1511.
377. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 1999;134:487–492.
378. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001;7:411–416.
379. 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.
380. 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.
381. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055–1060.
382. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:39–46.
383. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006;239:52–60.
384. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108–110.
385. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative treatment. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:442–444.
386. Khera Sy, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250–254.
387. Mondini MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218–221.
388. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol*. 2007;29;5:10.
389. 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.
390. 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.
391. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208.
392. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146–150.
393. 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 [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(June 1 suppl):Abstract 540.
394. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337–346.

395. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207–220.
396. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219.
397. 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.
398. Potluri V, Lewis D, Burton GV. Chemotherapy with taxanes in breast cancer during pregnancy; case report and review of the literature. *Clinical Breast Cancer* 2006;7:167–170.
399. Gainford M, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clin Oncol* 2006;18:159.
400. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607–613.
401. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 35:215–218.
402. 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.
403. Waterson AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24:321–322.
404. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642–643.
405. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507–510.
406. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79–81.
407. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, Farrar W, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567–1569.
408. Witzel ID, Mueller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2007;19:191–195.
409. Shrim A, et al. Favorable pregnancy outcome following trastuzumab use during pregnancy – case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007;23:611–613.
410. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006;7:339–341.
411. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: A review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014–1024.
412. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology* 2007;21:673–687.
413. Haagensen CD. Inflammatory carcinoma. In: *Diseases of the Breast*, pp 488–498. Philadelphia, WB Saunders, 1956.
414. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, et al. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. *Cancer* 1989;1:1922–1927.
415. Turpin E, Bièche I, Bertheau P, et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene* 2002;21:7593–7597.
416. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer*.2007;110.1436–1444.

417. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1941–1950
418. Merajver SD, Weber BL, Cody R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: The University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997;15:2873–2881.
419. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:966–975.
420. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer; a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006;12:5047–5054
421. Bleicher RJ, Morrow M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? The Dawood/Cristofanilli article reviewed. *Oncology* 2007;21:679–680.
- 422 Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786–790.
- 423 Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of F-18 FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* 2009;50:231–238.
424. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:452–461,
425. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:321–324.
426. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide plus filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2003;21:843–850.
427. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4:415–419.
428. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. *Clin Breast Cancer*. 2006;7:386–395.
429. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast disease* 2005-2006;22:67–73.
430. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247:732–738.
431. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology* 2006;71:456–459.
432. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:411–415.