



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン（NCCN ガイドライン）<sup>®</sup>

# 乳 癌

2012 年第 1 版

NCCN.org

患者向け NCCN ガイドライン<sup>™</sup> は、[www.nccn.com](http://www.nccn.com) で入手できる

つづく

日本語訳：NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

\* Robert W. Carlson, MD/Chair †  
Stanford Comprehensive Cancer Center

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

Stephen B. Edge, MD ¶  
Roswell Park Cancer Institute

William B. Farrar, MD ¶  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital and  
Solove Research Institute

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

Sharon Hermes Giordano, MD MPH †  
The University of Texas MD Anderson Cancer  
Center

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

Lori J. Goldstein, MD †  
Fox Chase Cancer Center

#### NCCN Staff

Rashmi Kumar, PhD  
Dorothy A. Shead, MS

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

Steven Jay Isakoff, MD, PhD †  
Massachusetts General Cancer Hospital

Britt-Marie Ljung, MD ≠  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

David A. Mankoff, MD, PhD ϕ  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

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 ¥  
Research Advocacy Network

Hatem Soliman, MD  
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research  
Institute

George Somlo, MD ‡ §  
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Richard I. Theriault, DO  
The University of Texas MD Anderson  
Cancer Center

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

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

Richard Zellars, 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	ϕ 核医学
¶ 外科腫瘍医	ξ 骨髄移植医
≠ 病理医	¥ 患者擁護担当
˘ 再建外科医	* 執筆担当委員

**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、IIA、もしくは IIB 疾患または T3、N1、M0 の局所療法 \(BINV-2\)](#)
- [術後薬物療法 \(BINV-4\)](#)
- [術前化学療法ガイドライン](#)
  - [臨床的病期 IIA、IIB および IIIA T3、N1、M0 の精密検査 \(BINV-10\)](#)
  - [腋窩リンパ節診断 \(BINV-11\)](#)
  - [臨床病期 IIIA、IIIB、IIIC、病期 IV、精密検査 \(BINV-14\)](#)
  - [術前化学療法、局所療法、術後療法 \(BINV-15\)](#)
- [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 \(BINV-16\)](#)
- [再発/病期 IV 疾患の治療 \(BINV-17\)](#)
- [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)

- [乳癌補助療法後の妊孕性および受胎調節 \(BINV-C\)](#)
- [外科的腋窩病期診断—病期 I、IIA、IIB \(BINV-D\)](#)
- [腋窩リンパ節病期診断 \(BINV-E\)](#)
- [浸潤癌の断端診断 \(BINV-F\)](#)
- [乳房温存治療における放射線治療適応の考慮点 \(BINV-G\)](#)
- [乳房全切除術後の乳房再建の原則 \(BINV-H\)](#)
- [放射線照射の原則 \(BINV-I\)](#)
- [術後内分泌療法 \(BINV-J\)](#)
- [術後化学療法 \(BINV-K\)](#)
- [閉経の定義 \(BINV-L\)](#)
- [遠隔転移監視の原則 \(BINV-M\)](#)
- [後続内分泌療法 \(BINV-N\)](#)
- [再発または転移乳癌に推奨される化学療法 \(BINV-O\)](#)

## 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 \(IBC-1\)](#)

**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

患者向け NCCN ガイドライン™ は、  
[www.nccn.com](http://www.nccn.com) で入手できる。

この NCCN 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する臨床医には、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されたい。全国総合癌ネットワークは、その内容、使用、または適用についていかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用について一切の責任を負わない。このガイドラインの著作権は全国総合癌ネットワークが所有する。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。©2012

乳癌ガイドライン 2011 年第 2 版から 2012 年第 1 版への変更事項を以下にまとめる：

### 解説

- 解説のセクションは、アルゴリズムの変更を反映させるように、更新されている。

### LCIS-1

- 脚注を削除した。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支持している。

### DCIS-1

- 脚注 f に次の記述を加えた。「よって、明らかに純粋な DCIS の患者で、乳房全切除術や後日のセンチネルリンパ節生検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生検の実施を強く考慮する。」

### DCIS-2

- 脚注 m を修正した。「フルオキセチンおよびパロキセチンなどの一部 SSRI は、タモキシフェンの活性代謝物であるエンドキシフェンおよび 4-OH タモキシフェンの形成を抑制し、その有効性を変化させると考えられる。これらの薬物とタモキシフェンとの併用には、注意が求められる。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。現段階で、現有データに基づき、委員会は、タモキシフェン療法が考えられている女性への CYP2D6 検査を勧めない。強力な CYP2D6 阻害剤の併用には、注意が求められる。」(BINV-J、脚注 2 にも適用される)。

### BINV-1

- 精密検査のセクションを変更した
  - 臨床的病期 I および IIB の場合、徴候または症状から指示される場合に限り、検査の追加を考える。
    - 脚注を追加した：「症状が認められない場合、早期乳癌に対するルーチンの病期診断は指示されない。」
    - 骨盤 CT を骨盤「診断目的の」CT に変更した。
    - 「超音波」を削除した。
    - 胸部 CT を胸部「診断目的の」CT に変更した。
  - 臨床的病期 IIIA (T3, N1, M0) の場合、以下を考慮する。
    - 胸部 CT を胸部「診断目的の」CT に変更した。
    - 骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT (カテゴリー-2B)
    - 脚注を追加した。「FDG PET/CT が実施され、どちらからも骨転移が明白に示された場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと考えられる。」
    - FDG PET/CT を追加した (任意、カテゴリー-2B)
    - 脚注 h を修正した。「FDG PET/CT は診断目的の CT と同時に実施できる」を追加した。

### BINV-2

- 4 個以上の陽性腋窩リンパ節および 1~3 個の陽性腋窩リンパ節：
  - 「放射線照射を考慮する」を「放射線照射を強く考慮する」に変更した。カテゴリー-3 から 2B に変更した。(BINV-3 にも適用される)
- 脚注 n を修正した。「病期診断のため、診断目的の CT または MRI、骨シンチグラフィおよび任意の FDG PET/CT を含む画像検査を考慮する。(カテゴリー-2B)」

### BINV-3

- 陰性腋窩リンパ節かつ 5 cm 超の腫瘍または断端陽性：
  - 「放射線照射を考慮する」を「放射線照射を強く考慮する」に変更し、カテゴリー-3 からカテゴリー-2B に変更した。
- 陰性腋窩リンパ節かつ 5 cm 以下の腫瘍かつ狭い断端：
  - 胸壁への化学療法後放射線照射に「考慮する」を追加した。

[次ページに続く](#)

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。

**BINV-5**

- ページ全体で、「+トラスツズマブ」を「およびトラスツズマブ」に変更した。

**BINV-6**

- pN1mi の後に、「手術後化学療法（カテゴリー2B）」を追加した。

**BINV-9**

- 「コロイド」を「粘液性」に変更した。（BINV-4 にも適用される）

**BINV-10**

- 精密検査のセクションを BINV-1 の変更に合わせて修正した。

**BINV-12**

- 「反応」の小見出しを加え、脚注 dd を付けた。
- 脚注 dd を追加した。「術前化学療法に対する乳房内腫瘍または所属リンパ節反応についての正確な評価は難しく、理学的検査および初回腫瘍病期診断時に異常があった場合、画像検査の実施を含めること。」

**BINV-14**

- 精密検査のセクションを BINV-1 の変更に合わせて修正した。

**BINV-15**

- 奏効の後に、臨床的に転移が認められなければ、胸骨傍リンパ節を「強く」考慮するとの記述を加え、（カテゴリー3）を（カテゴリー2B）に変更した。

**BINV-16**

- 「転移巣の精密検査において、ER/PR/HER2 の状態の判定」から「考慮する」を削除した。

**BINV-18**

- 過去 1 年以内の内分泌療法なし：
  - 「または抗エストロゲン薬」を削除した。
  - 閉経前に、「または選択的エストロゲン受容体モジュレーター」を追加した。
  - 閉経後に、「または選択的エストロゲン受容体モジュレーターもしくは選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター」を追加した。

- 脚注 oo を修正した。「初回診断時に転移を認める女性に、姑息的局所乳房手術や放射線照射を行うことが有益かどうかは不明である。一般に、この姑息的局所治療は初期全身療法が奏効した後に限って考慮すべきである。」
- 新しい脚注を追加した。「転移巣に対する化学療法、生物療法または内分泌療法による治療歴のないホルモン受容体陽性乳癌女性患者を対象とした 1 試験（S0226）から、アナストロゾールにフルベストラントを追加することにより、無増悪期間が延長し（再発ハザード率：0.80、95% CI：0.68~0.94、層別ログランク検定 p=0.007）、全生存率が改善される（ハザード率：0.81、95% CI：0.65~1.00、層別ログランク検定 p=0.049）ことが示された。部分集合解析から、術後タモキシフェン療法を受けておらず、診断後 10 年以内の患者に、最も高い有益性が得られることが示唆された。同様のデザインの試験（FACT）では、アナストロゾールにフルベストラントを追加しても、無増悪期間の延長はみられなかったし（ハザード比：0.99、95% CI：0.81~1.20、p=0.91）。

**BINV-19,-20,-21**

- 遠隔転移監視の原則（BINV-M）へのリンクを追加した。

**BINV-A**

- ページ全体で、蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（ISH）を in situ ハイブリダイゼーション（ISH）に置き換えた。

**BINV-C**

- 記載事項を修正した。「閉経前患者全員に、化学療法により妊孕性が影響を受ける可能性のあることを通知し、将来妊娠を希望するか否かを尋ねておく必要がある。将来の妊娠を希望する患者には、化学療法前に不妊治療専門医を紹介しておく。」

**BINV-D**

- ページの書式を再設定した。
- 「FNA または針生検陽性一腋窩郭清レベル I/II」に対する分枝を加えた。

[次ページに続く](#)

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。

**BINV-D**

- 以下の情報を脚注から削除し、アルゴリズムの中に加えた。
  - 以下の基準の全てに合致する。
    - ◇ T1 または T2 腫瘍
    - ◇ SLN 陽性が 1 または 2 個
    - ◇ 乳房温存療法
    - ◇ 全乳房放射線照射が予定されている
    - ◇ 術前化学療法を受けていない
- 「センチネルリンパ節陰性」の後に、追加手術は「考慮しない」(カテゴリ-1) を挿入した。

**BINV-G**

- 最後の項目 (•) を修正した。「乳癌に対する遺伝的素因が既知または疑われる」女性

**BINV-J**

- 術後内分泌療法
  - 閉経前：
    - ◇ タモキシフェンを 2~3 年間を「5 年間」(カテゴリ-1)、その後アロマターゼ阻害薬を 5 年間またはさらなる内分泌療法なしに変更した。
  - 閉経後：
    - ◇ 「アロマターゼ阻害薬を 2~3 年間 (カテゴリ-1)、その後タモキシフェンを 5 年間投与して終了 (カテゴリ-1)」を追加した。
    - ◇ タモキシフェンを 2~3 年間、アロマターゼ阻害薬で 5 年間の療法で完結するか (カテゴリ-1) 「もしくはより長期の療法」を「もしくはアロマターゼ阻害薬を最大 5 年間 (カテゴリ-2B)」に変更した。
- 次の脚注を削除した。「この特異的患者サブセットは、術後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ロジオールおよび FSH 濃度を連続的にモニターすることが勧められる。卵巣機能が回復すれば、アロマ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-L) を参照。」

**BINV-K**

- AC (ドキシソルビシン/シクロホスファミド) を「他の術後療法」へ移動した。
- 「術前療法」を「術前療法のみ」に変更した。

**BINV-M**

- 遠隔転移監視の原則一本ガイドラインに、このページを新規に加えた。

**BINV-N**

- ホルモン受容体陽性、her-2 陰性の転移乳癌で、非ステロイドアロマターゼ阻害薬を用いた治療歴のある患者を対象とした 1 試験 (BOLERO-2) から、エキセメスタンへのエベロリムス (mTOR 阻害剤) 追加により無増悪期間の延長 (ハザード比: 0.44、95% CI: 0.36~0.53、ログランク検定  $P \leq 1 \times 10^{-16}$ ) および毒性の増大が示された。生存解析は入手されていない。内分泌療法と併用して mTOR 阻害剤テムシロリムスを用いた無作為化試験から、予後の改善は示されなかった。BOLERO-2 の選択基準を満たす女性患者には、エキセメスタンにエベロリムスを追加することを考慮する。

**PAGET'S-2**

- 最後の記述を修正した: 「DCIS または浸潤性乳癌ガイドラインに従い」、適切な術後薬物療法。

**PREG-1**

- 脚注 c を修正した: 妊娠中のタキサンの普遍的適用を推奨できる十分なデータは得られていない。「妊娠第二期以降のパクリタキセル週 1 回投与は、臨床的に支持される場合、認められる。」妊娠中のトラスツズマブ使用は禁忌である。

[次ページに続く](#)

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。

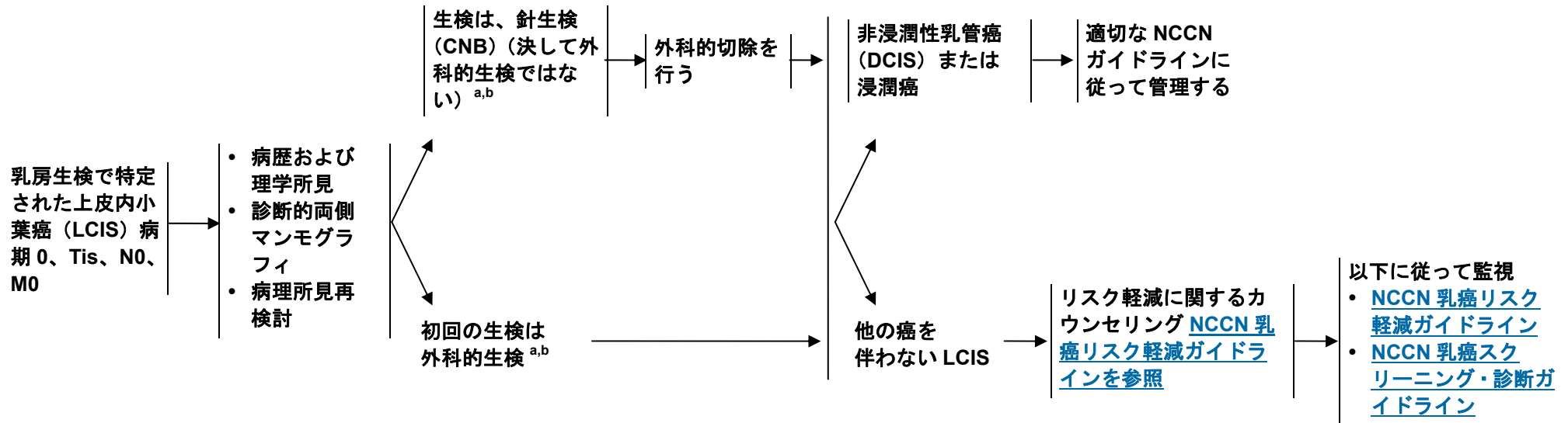
**IBC-1**

- 精密検査のセクションを修正した。
  - 胸部 CT を胸部「診断目的の」CT に変更した。
  - 骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT（カテゴリー2B）。
  - FDG PET/CT を追加した（カテゴリー2B）。
  - 脚注 f を修正した。「FDG PET/CT は、診断目的の CT と同時に行うことができる。PET または PET/CT スキャンの利用は、臨床的病期 I、II または手術可能な III 期乳癌には適用されない。標準的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、疑わしく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。」
- 脚注を追加した：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。
- 脚注を追加した：HER2 検査の原則を参照（BINV-A）。
- 脚注を追加した：術前／術後化学療法を参照（BINV-K）。

[次ページに続く](#)

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 リスク軽減 調査



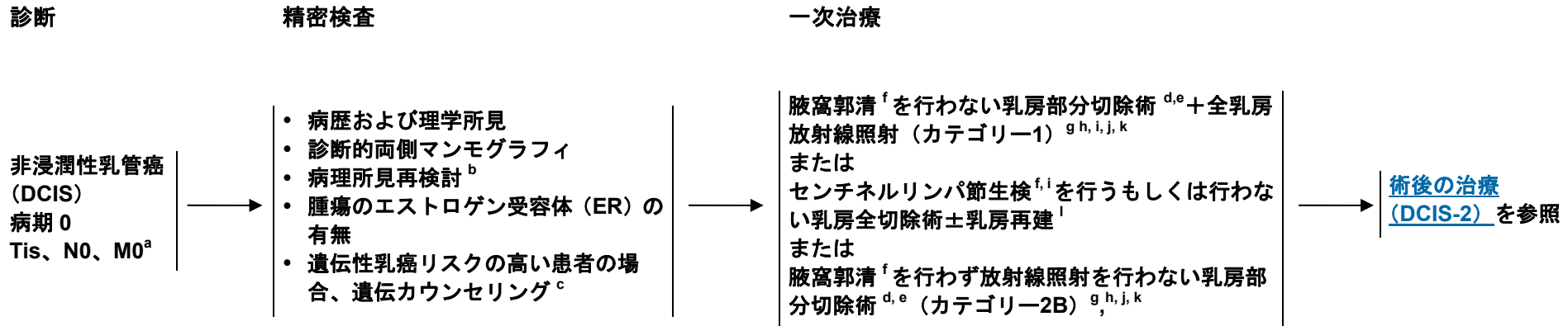
<sup>a</sup> LCIS が、別の増殖性変化 (異形乳管または小葉過形成) の有無を問わず、初回 (針または外科的) 生検時に存在または最終切除で認められる。

<sup>b</sup> 一部の LCIS 変異体は (「多形性 LCIS」)、DCIS とほぼ同じ生物学的挙動を示すと思われる。臨床医は、多形性 LCIS には断端陰性の完全切除を考えても差し支えないが、断端陰性の外科的切除や放射線照射の有効性に関する結果データは不足している。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

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





<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。乳房部分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 の患者で転移乳癌の確定診断がっていない場合、完全な腋窩リンパ節郭清を行ってはいならない。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。よって、明らかに純粋な DCIS の患者で、乳房全切除術や、後日のセンチネルリンパ節生検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生検の実施を強く考慮する。

<sup>g</sup> [放射線照射の原則 \(BINV-I\) 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 \(BINV-G\) を参照。](#)

<sup>k</sup> 乳房部分切除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。いくつかの要因が局所再発リスクを左右する。例えば、触知腫瘍、サイズが大きい、悪性度が高い、切除断端に近接または断端を含む、患者年齢が 50 歳未満などである。患者および医師が、患者の再発リスクは「低い」と考える場合、一部の患者では治療が摘出手術のみとなる場合もある。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> [乳房全切除術後の乳房再建の原則 \(BINV-H\) 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：

- 乳房温存手術（乳房部分切除術）と放射線照射（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：

- リスク軽減に関するカウンセリング<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理学所見
- 12 カ月毎のマンモグラフィ（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](#)に従って監視

<sup>m</sup> フルオキセチンおよびパロキセチンなどの一部 SSRI は、タモキシフェンの活性代謝物であるエンドキシフェンおよび 4-OH タモキシフェンの形成を抑制し、その有効性を変化させると考えられる。これらの薬物とタモキシフェンとの併用には、注意が求められる。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。現段階で、現有データに基づき、委員会は、タモキシフェン療法が考えられている女性に対して、CYP2D6 検査を勧めない。強力な CYP2D6 阻害剤の併用には、注意が求められる。

<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全切除術または乳房温存手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、美容的予後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、関係する乳房部分切除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 IIA  
T0、N1、M0  
T1、N1、M0  
T2、N0、M0  
または  
病期 IIB  
T2、N1、M0  
T3、N0、M0  
または  
病期 IIIA  
T3、N1、M0

以下の項目を含む一般精密検査：

- 病歴および理学所見
- CBC、血小板
- 肝機能検査およびアルカリホスファターゼ
- 診断的両側マンモグラフィ、必要に応じて超音波
- 病理所見再検討<sup>a</sup>
- 腫瘍の ER/PR の有無および HER2 過剰発現の有無<sup>b</sup>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝カウンセリング<sup>c</sup>
- 乳房 MRI<sup>d</sup>（任意）
- 必要な場合、妊孕性カウンセリングを考慮する<sup>e</sup>。

臨床的病期 I および IIB の場合、徴候または症状から必要とされる場合に限り、検査の追加を考える<sup>f</sup>。

- 骨シンチグラフィ：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±骨盤診断目的の CT または MRI：アルカリホスファターゼ値の上昇、異常な肝機能検査値、腹部症状、あるいは腹部または骨盤の理学的検査で異常が認められる場合
- 胸部診断目的の CT：肺症状がみられる場合

臨床的病期 IIIA（T3、N1、M0）の場合、以下を考慮する：

- 胸部診断目的の CT
- 腹部±骨盤診断目的の CT または MRI
- 骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT<sup>g</sup>（カテゴリー-2B）
- FDG PET/CT<sup>h</sup>（任意、カテゴリー-2B）

[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> [術後乳癌治療後の妊孕性および受胎調節（BINV-C）を参照。](#)

<sup>f</sup> 症状が認められない場合、早期乳癌に対するルーチンの病期診断は必要とされない。

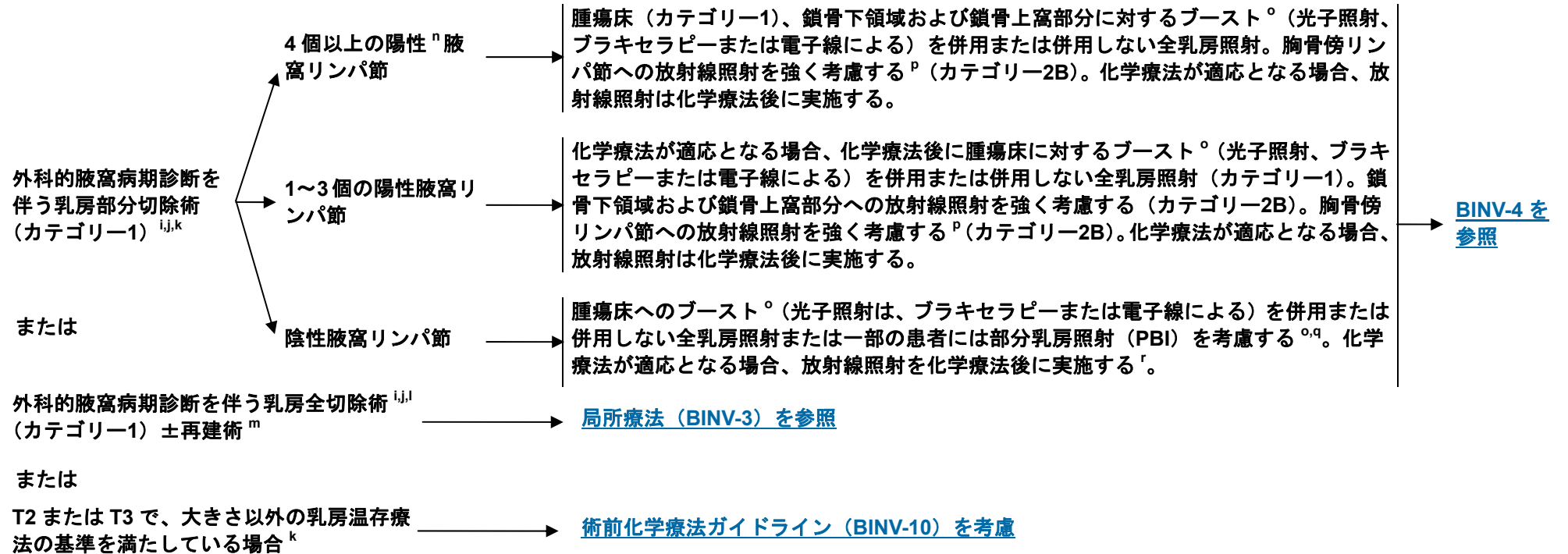
<sup>g</sup> FDG PET/CT が実施され、どちらからも骨転移が明確に示された場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと考えられる。

<sup>h</sup> FDG PET/CT は診断目的の CT と同時に実施できる。臨床的病期が 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。標準的病期診断検査で曖昧または疑わしい状況、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、LABC において、標準的病期診断検査に追加した場合、疑われていない所属リンパ節病変や遠隔転移を特定する上でも有用だと考えられる。

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

<sup>j</sup> [腋窩リンパ節病期診断 \(BINV-E\) および浸潤性の断端状態 \(BINV-F\) を参照。](#)

<sup>k</sup> [乳房温存治療適応の考慮点 \(BINV-G\) を参照。](#)

<sup>l</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全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、極めて強く反対する。

<sup>m</sup> [乳房全切除術後の乳房再建の原則 \(BINV-H\) を参照。](#)

<sup>n</sup> 病期診断のため、診断目的の CT または MRI、骨シンチグラフィおよび任意の FDG PET/CT を含む画像検査を考慮する。(カテゴリー2B) ([BINV-1 を参照](#))

<sup>o</sup> [放射線照射の原則 \(BINV-I\) を参照。](#)

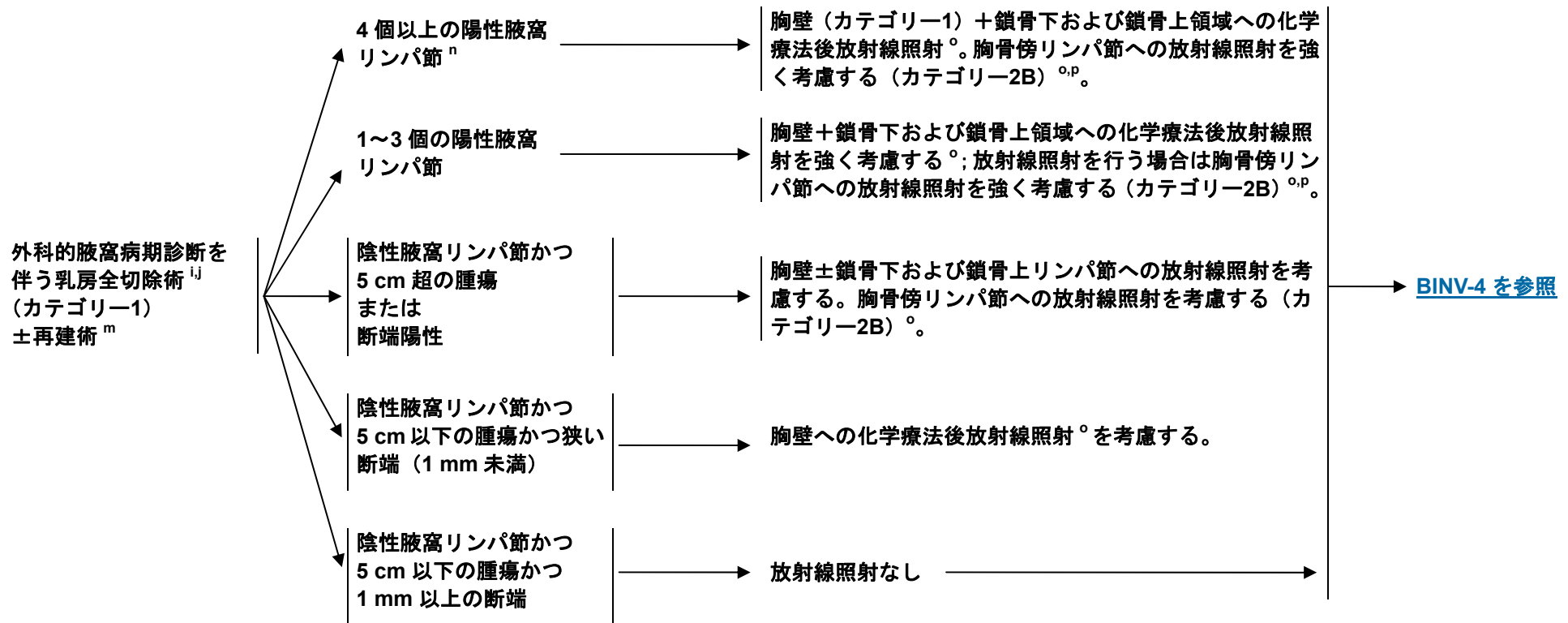
<sup>p</sup> 胸骨傍リンパ節が臨床的または病理学的に陽性であれば放射線治療を実施する。そうでなければ、胸骨傍リンパ節への治療は担当の腫瘍放射線科医の裁量となる。胸骨傍リンパ節に放射線治療を行う場合は必ず診断目的の CT 治療計画を利用する。

<sup>q</sup> 化学療法の前に PBI を行っても差し支えない。

<sup>r</sup> 乳房への放射線照射は、術後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>i</sup> 外科的腋窩病期診断 (BINV-D) を参照。

<sup>j</sup> 腋窩リンパ節病期診断 (BINV-E) および浸潤癌の断端状態 (BINV-F) を参照。

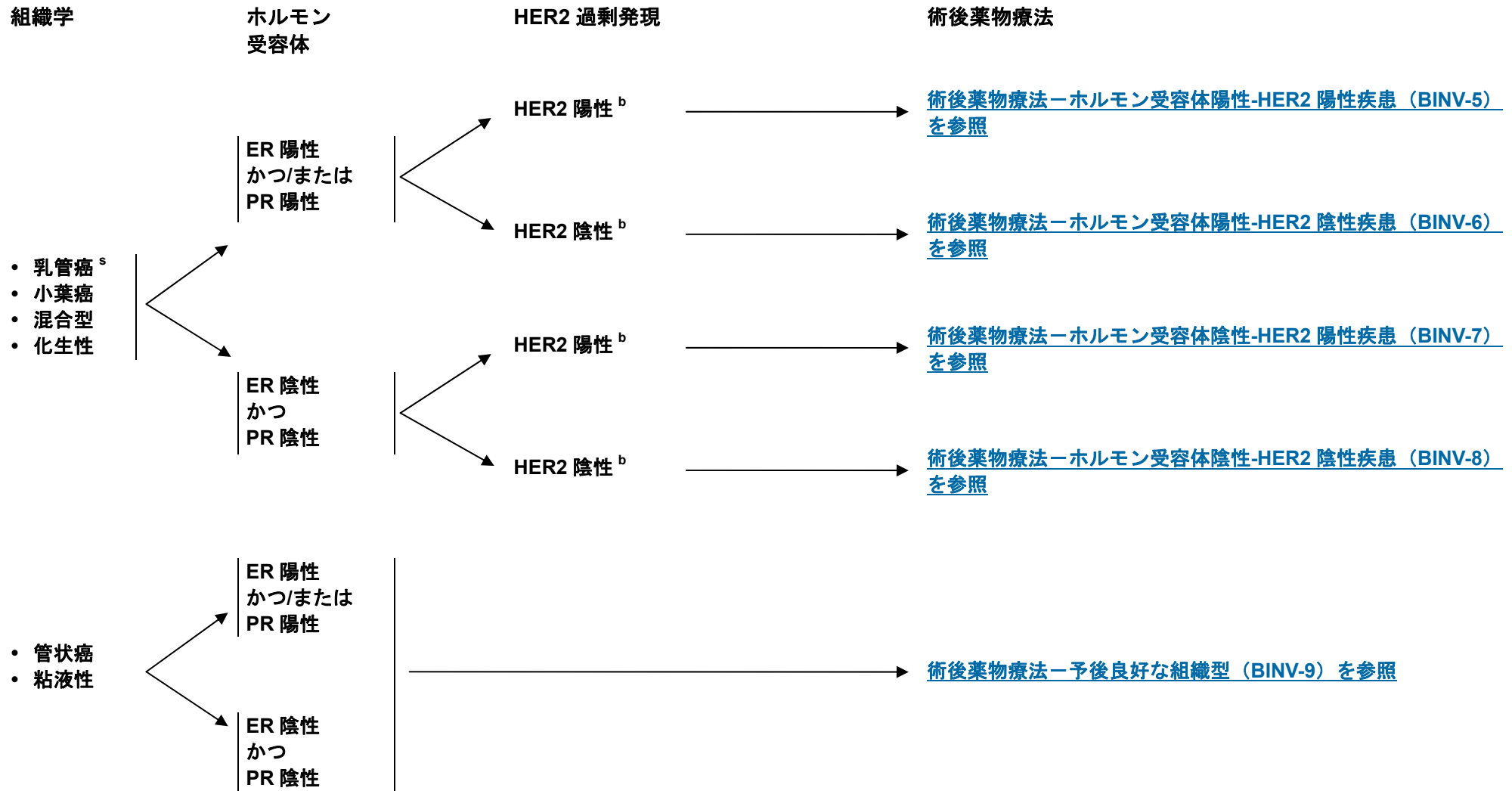
<sup>m</sup> 乳房全切除術後の乳房再建の原則 (BINV-H) を参照。

<sup>n</sup> 病期診断のため、診断目的の CT または MRI、骨シンテグラフィおよび任意の FDG PET/CT を含む画像検査を考慮する。(カテゴリー2B) [\(BINV-1 を参照\)](#)

<sup>o</sup> 放射線照射の原則 (BINV-I) を参照。

<sup>p</sup> 胸骨傍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照射を実施する。そうでなければ、胸骨傍リンパ節への照射は担当の腫瘍放射線科医の裁量となる。胸骨傍リンパ節に放射線照射を行う場合は必ず診断目的の 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。

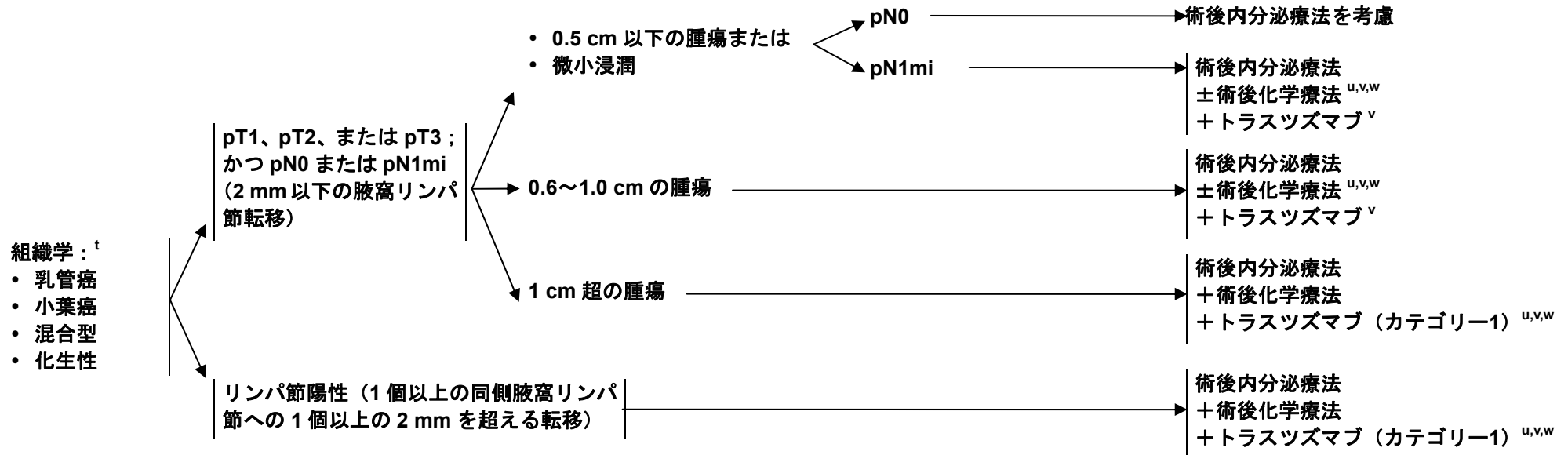


<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

<sup>s</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。

術後薬物療法—ホルモン受容体陽性-HER2 陽性疾患<sup>b</sup>



[追跡 \(BINV-16\) を参照](#)

[術後内分泌療法 \(BINV-J\) および術後化学療法 \(BINV-K\) を参照](#)

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

<sup>t</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> 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。術後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>v</sup> 術後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決定は、特に化学療法による利益増大分が小さいと考えられる予後良好例では、個別に行う。現存するデータは、放射線照射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。

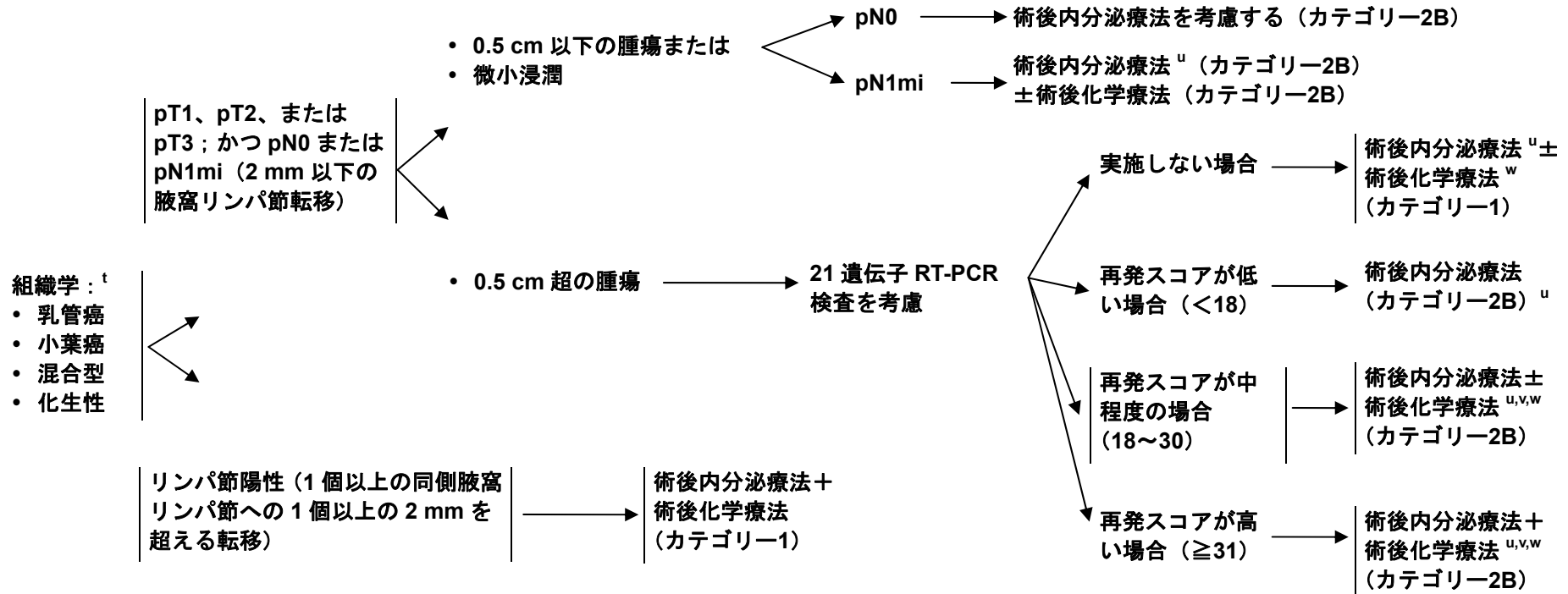
<sup>w</sup> 70 歳以上の患者に対して化学療法の推奨を行うためのデータは限られている。治療は、併存疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

<sup>x</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。



術後薬物療法—ホルモン受容体陽性-HER2 陰性疾患<sup>b</sup>



[術後内分泌療法 \(BINV-J\) および術後化学療法 \(BINV-K\) を参照](#)

<sup>b</sup> HER2 検査の原則 (BINV-A) を参照。

<sup>t</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。

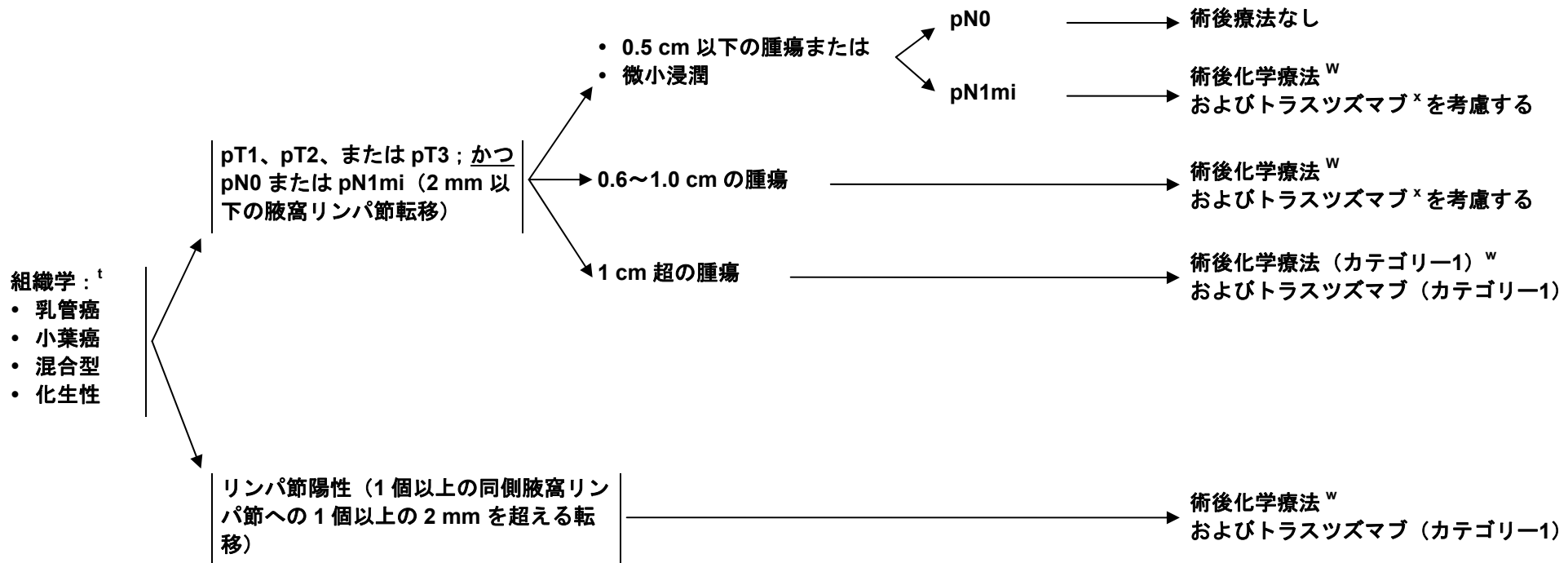
<sup>u</sup> ホルモン受容体陽性乳癌の閉経前の女性における手術または放射線照射による卵巣切除の効果の大きさは、CMF 単独で達成されるものと同程度であることが、エビデンスによって裏付けられている。卵巣抑制 (すなわち LHRH 作用薬) と卵巣切除の効果と同様であることを示唆するデータもある。卵巣切除/抑制と内分泌療法を併用する方が、抑制単独よりも優れているようである。術後化学療法を受けたことのある閉経前の女性における卵巣切除/抑制の効果は明らかではない。

<sup>v</sup> 術後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決定は、特に化学療法による利益増大分が小さいと考えられる予後良好例では、個別に行う。現存するデータは、放射線照射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>w</sup> 70 歳以上の患者に対して化学療法の推奨を行うためのデータは限られている。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。

術後薬物療法—ホルモン受容体陰性-HER2 陽性疾患<sup>b</sup>



[追跡 \(BINV-16\) を参照](#)

[術後化学療法 \(BINV-K\) を参照](#)

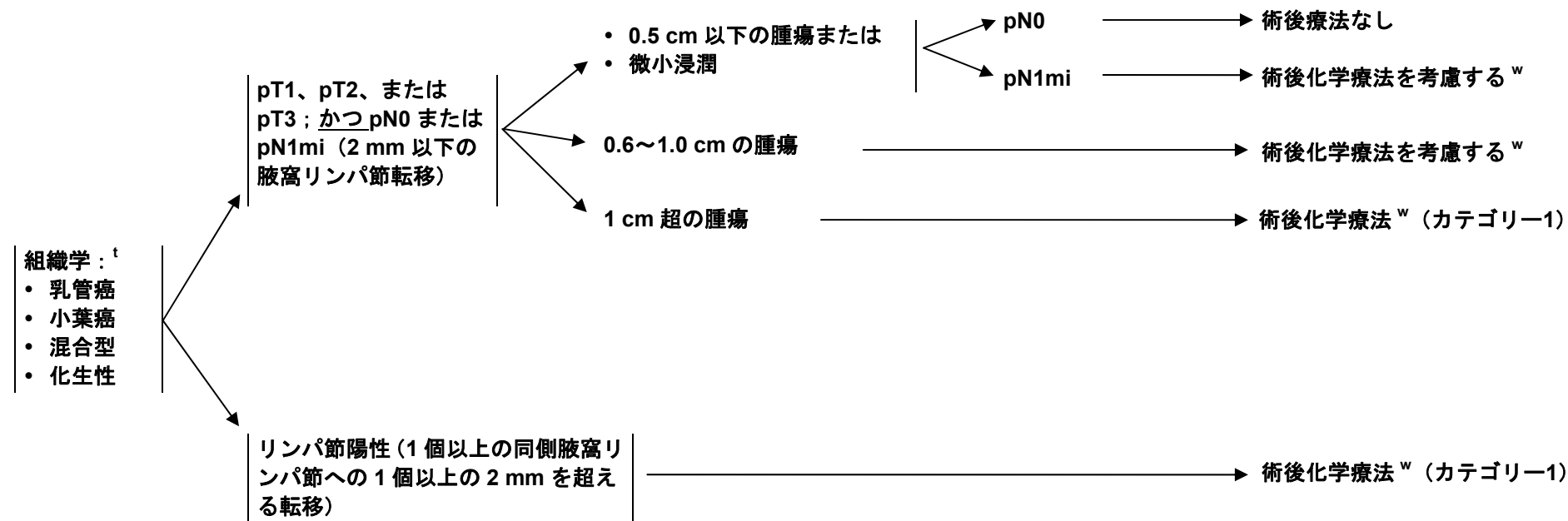
<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

<sup>t</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>w</sup> 70 歳以上の患者に対して化学療法の推奨を行うためのデータは限られている。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>x</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。

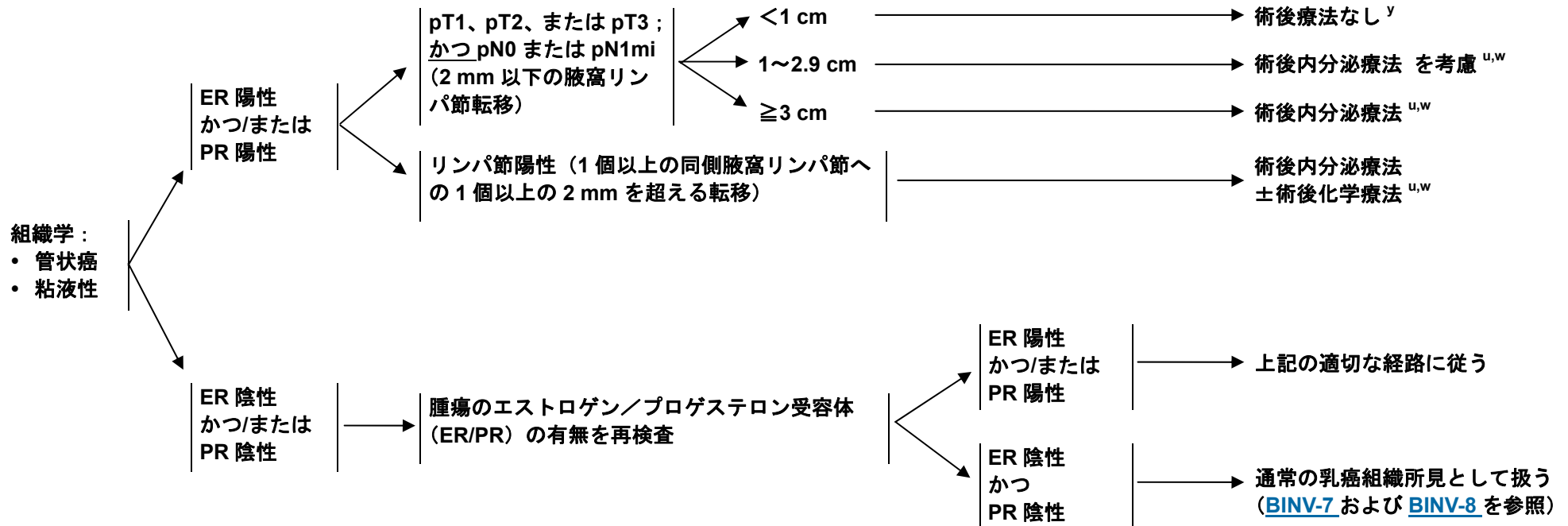
注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。  
臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

術後薬物療法—ホルモン受容体陰性-HER2 陰性疾患<sup>b</sup>[追跡 \(BINV-16\) を参照](#)[術後化学療法 \(BINV-K\) を参照](#)<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)<sup>t</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>w</sup> 70 歳以上の患者に対して化学療法の推奨を行うためのデータは限られている。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。

術後薬物療法—予後良好な組織型



[術後内分泌療法 \(BINV-J\)](#) および [術後化学療法 \(BINV-K\)](#) を参照

<sup>u</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。術後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>w</sup> 70 歳以上の患者に対して化学療法の推奨を行うためのデータは限られている。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>y</sup> ER 陽性の場合には、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。

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

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

## 精密検査

- 組織および理学的検査
- 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
- 病理所見再検討<sup>a</sup>
- 腫瘍のエストロゲン/プロゲステロン受容体 (ER/PR) の有無および HER2 過剰発現の有無を明らかにする<sup>b</sup>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝カウンセリング<sup>c</sup>
- 乳房 MRI<sup>d</sup> (任意)
- 必要であれば、妊孕性カウンセリングを考慮する<sup>e</sup>

臨床的病期 IIIA (T3、N1、M0) の場合、以下を考慮する：<sup>f</sup>

- 胸部診断目的の CT
- 腹部±骨盤診断目的の CT または MRI
- 骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT<sup>g</sup> (カテゴリー-2B)。
- FDG PET/CT<sup>h</sup> (任意、カテゴリー-2B)。

症状および徴候から指示される任意の検査：<sup>f</sup>

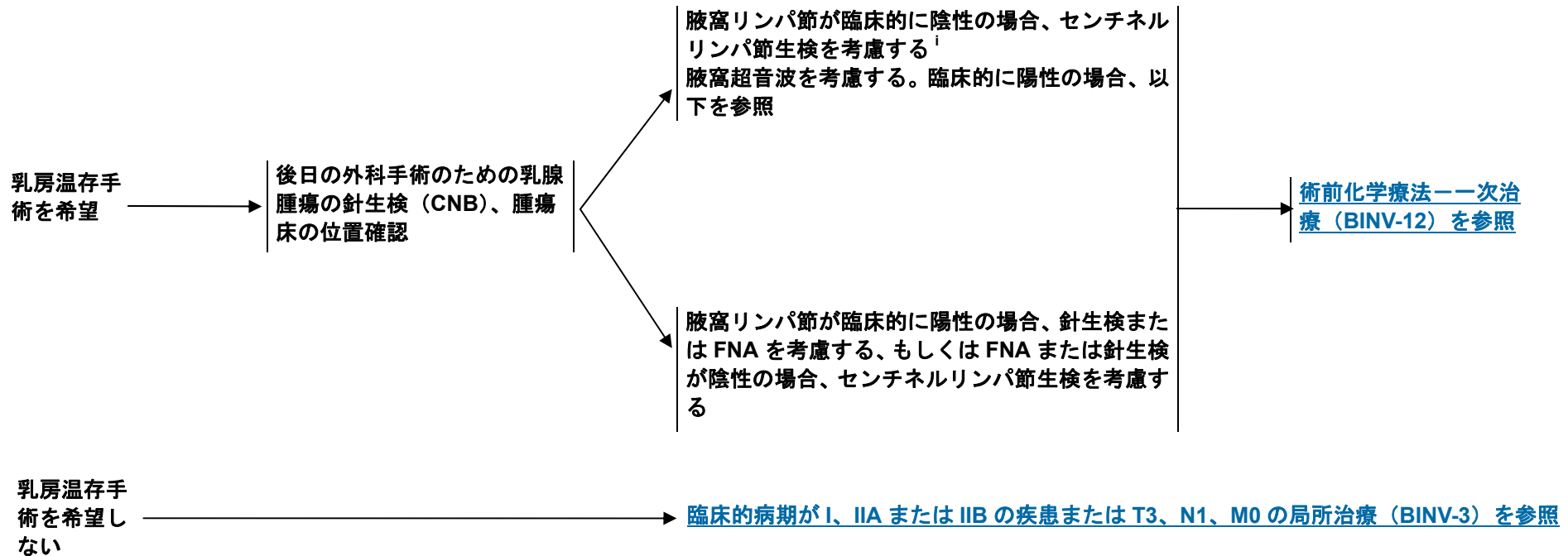
- 骨シンチグラフィ (限局性の骨痛やアルカリホスファターゼの上昇がある場合)
- 腹部±骨盤 CT・US・MRI (アルカリホスファターゼの上昇がある場合、異常な肝機能検査値、腹部の症状がある場合、腹部または骨盤の検診で異常がある場合)
- 肺症状がみられる場合、胸部診断目的の CT

[術前化学療法](#)  
[腋窩リンパ節診断](#)  
(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> 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<sup>d</sup> 乳房 MRI 検査の原則 (BINV-B) を参照。<sup>e</sup> 術後乳癌治療後の妊孕性および受胎調節 (BINV-C) を参照<sup>f</sup> 症状が認められない場合、早期乳癌に対するルーチンの病期診断は指示されない。<sup>g</sup> FDG PET/CT が実施され、どちらからも骨転移が明白に示された場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと考えられる。<sup>h</sup> FDG PET/CT は診断目的の CT と同時に実施できる。臨床的病期が I 期、II 期 または手術可能な III 期の乳癌において、PET もしくは PET/CT スキャンの使用は適応されない。標準的病期診断検査で曖昧または疑わしい状況、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、LABC において、標準的病期診断検査に追加した場合、疑わしくない所属リンパ節病変や遠隔転移を特定する上でも有用と考えられる。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー-2A である。

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

## 術前化学療法ガイドライン



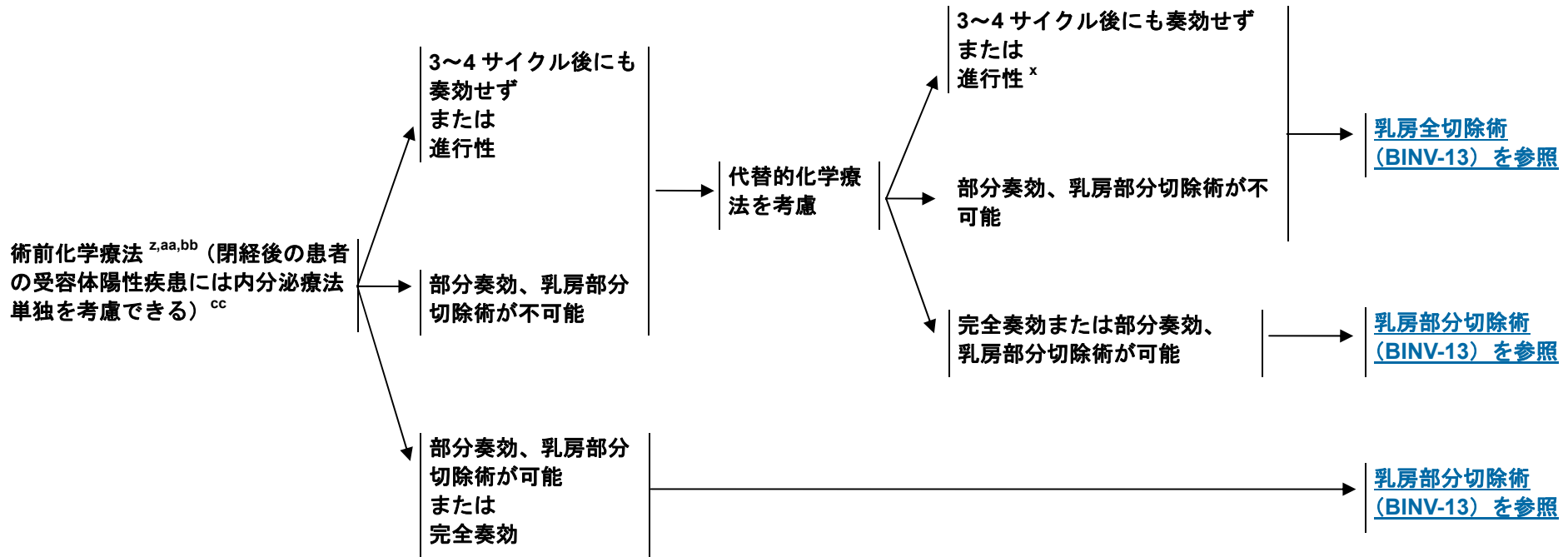
<sup>1</sup> [外科的腋窩病期診断 \(BINV-D\) を参照。](#)

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

### 一次治療

### 治療に対する反応<sup>dd</sup>



<sup>z</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、術後療法 ([BINV-K 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>aa</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-K を参照](#))。

<sup>bb</sup> 手術の前に、全ての化学療法を実施することが望ましい。

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

<sup>dd</sup> 術前化学療法に対する乳房内腫瘍または所属リンパ節反応についての正確な評価は難しく、理学的検査および初回腫瘍病期診断時に異常であった画像検査の実施を含めること。

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

乳房全切除術および外科的腋窩病期診断<sup>°±</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>°°</sup>を伴う乳房部分切除術。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

## 術後療法

- 乳房全切除術後の術後放射線照射<sup>°</sup>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  
および
- ER 陽性および/または PR 陽性なら内分泌療法<sup>∨</sup> (カテゴリー1)
- 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、放射線照射<sup>°</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ピンを投与する場合、トラスツズマブをカペシタピンと同時に投与できる。

[術後内分泌療法 \(BINV-J\) を参照](#)

- 乳房部分切除術後の術後放射線照射<sup>°</sup>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  
および
- ER 陽性および/または PR 陽性なら内分泌療法<sup>∨</sup> (カテゴリー1)
- 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、放射線照射<sup>°</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ピンを投与する場合、トラスツズマブをカペシタピンと同時に投与できる。

[術後内分泌療法 \(BINV-J\) を参照](#)

[調査/追跡 \(BINV-16\) を参照](#)

<sup>°</sup> [放射線照射の原則 \(BINV-I\) を参照。](#)

<sup>∨</sup> 術後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決定は、特に化学療法による利益増大分が小さいと考えられる予後良好例では、個別に行う。現存するデータは、放射線照射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>°°</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

以下の項目を含む一般精密検査：

- 病歴および理学所見
- CBC、血小板
- 肝機能検査およびアルカリホスファターゼ
- 診断的両側マンモグラフィ、必要に応じて超音波
- 病理所見再検討<sup>a</sup>
- 腫瘍のエストロゲン/プロゲステロン受容体（ER/PR）の有無および HER2 過剰発現の有無を明らかにする<sup>b</sup>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝カウンセリング<sup>c</sup>
- 乳房 MRI<sup>d</sup>
- 必要であれば、妊孕性カウンセリングを考慮する<sup>e</sup>

病期診断を考慮する：

- 胸部診断目的の CT
- 腹部±骨盤診断目的の CT または MRI
- 骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT<sup>g</sup>（カテゴリー-2B）。
- FDG PET/CT<sup>h</sup>（任意、カテゴリー-2B）。

症状および徴候から指示される任意の検査：<sup>f</sup>

- 骨シンチグラフィ（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）
- アルカリホスファターゼ値上昇、異常な肝機能検査値、腹部症状または理学的検査における腹部もしくは骨盤の異常がみられる場合、胸部±骨盤診断目的の CT または MRI が指示される
- 肺症状がみられる場合、胸部診断目的の CT

病期 IV 疾患の初期精密検査（BINV-16）を参照

術前化学療法  
(BINV-15) を参照

<sup>a</sup> 全ての浸潤および非浸潤乳癌で、報告する病理所見について、癌委員会はアメリカ病理学会プロトコルを支持する。<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>d</sup> [専用の乳房 MRI 検査の原則（BINV-B）を参照。](#)

<sup>e</sup> [術後乳癌治療後の妊孕性および受胎調節（BINV-C）を参照。](#)

<sup>f</sup> 症状が認められない場合、早期乳癌に対するルーチンの病期診断は指示されない。

<sup>g</sup> FDG PET/CT が実施され、どちらからも骨転移が明白に示された場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと考えられる。

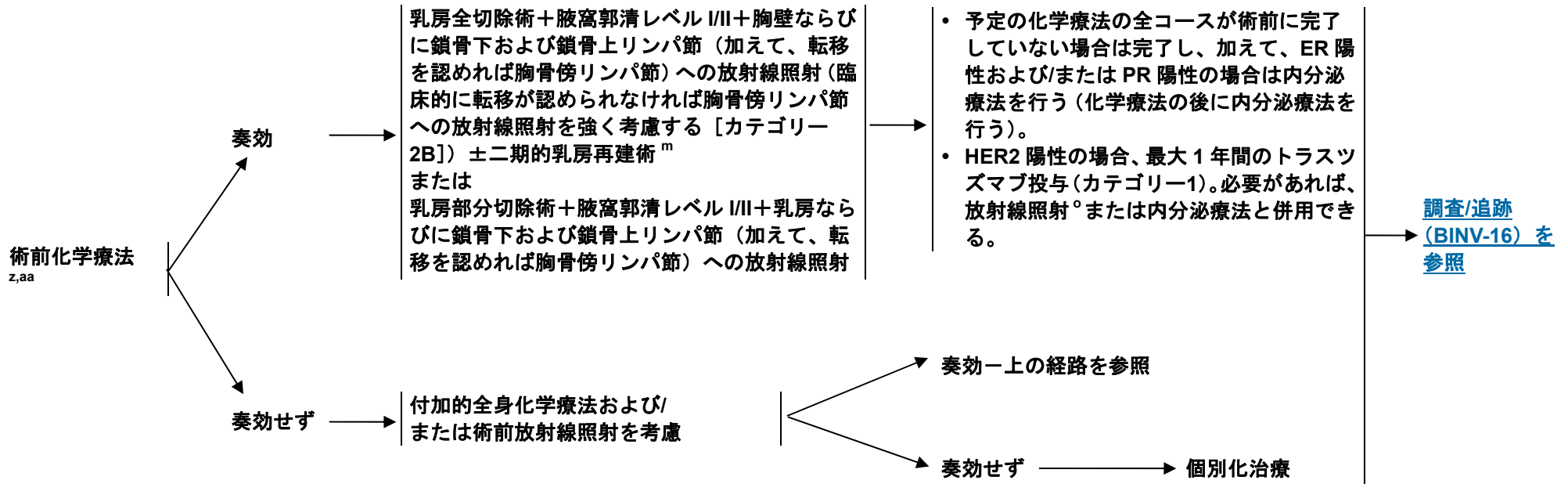
<sup>h</sup> FDG PET/CT は診断目的の CT と同時に実施できる。臨床的病期が I 期、II 期 または手術可能な III 期の乳癌において、PET もしくは PET/CT スキャンの使用は適応されない。標準的病期診断検査で曖昧または疑わしい状況、特に局所進行癌または転移病変の場合、FDG-PET/CT が最も有用である。FDG-PET/CT は、標準的病期診断検査に追加した場合、疑わしくない所属リンパ節病変や遠隔転移を特定する上でも有用だと考えられる。

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

術後療法



<sup>m</sup> 乳房全切除術後の乳房再建の原則（BINV-H）を参照。

<sup>o</sup> 放射線照射の原則（BINV-I）を参照。

<sup>z</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。術後療法（BINV-K 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>aa</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-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。

## 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理学所見
- 年 1 回のマンモグラフィ
- タモキシフェン投与中の女性: 12 カ月毎に婦人科検診(子宮が切除されている場合を除く)
- アロマターゼ阻害薬を投与中または治療によって卵巣機能が抑制された女性に対して、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>ff</sup>
- 術後内分泌療法の遵守を評価および促進
- 活動的な生活様式、理想体重 (BMI が 20~25) を達成および維持することによって、良好な予後が得られることが示唆されている。

- 病歴および理学所見
- CBC、血小板
- 肝機能検査
- 胸部診断目的の CT
- 腹部±骨盤診断目的の CT または MRI<sup>gg</sup>
- CNS 症状が疑われる場合、脳 MRI
- 骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT<sup>g</sup> (カテゴリー 2B)。
- 症状のある骨および骨シンチグラフィで異常が見られた荷重長幹骨の X 線
- 初回再発では生検を行う。
- ER/PR および HER2 のステータスが原発時に不明、陰性、または過剰発現のない場合、これらを測定する。<sup>b, hh</sup>
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、遺伝カウンセリング<sup>c</sup>

局所再発

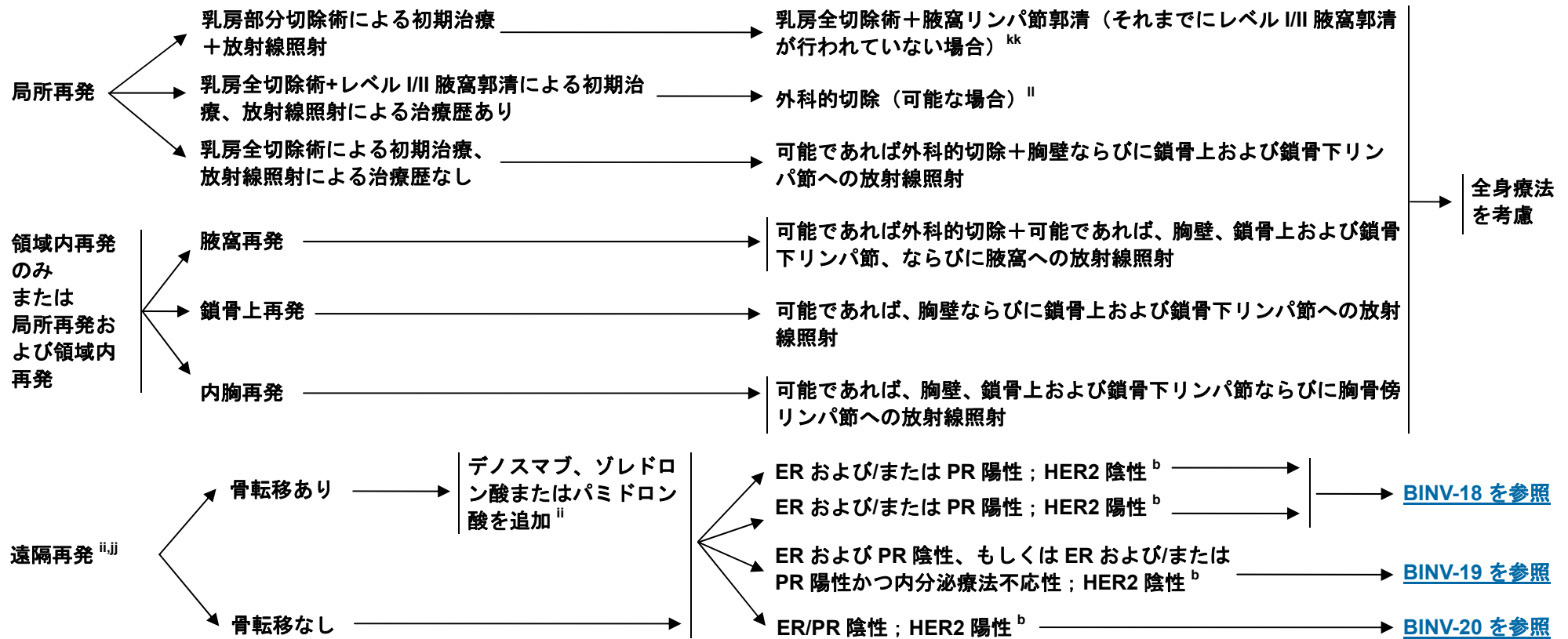
遠隔再発

再発/病期 IV 疾患の  
治療 (BINV-17) を参  
照<sup>b</sup> HER2 検査の原則 (BINV-A) を参照。<sup>c</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>g</sup> FDG PET/CT が実施され、どちらからも骨転移が明白に示された場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと考えられる。<sup>ff</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。ビスホスホネートの至適投与期間は確立されていない。抗骨粗鬆症薬投与期間設定において考慮すべき因子は、骨塩密度、治療に対する反応、持続的骨量減少または骨折に対する危険因子などである。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、カルシウムおよびビタミン D の補足投与を受ける。<sup>gg</sup> 他の郭清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。<sup>hh</sup> ER や PR は偽陰性の場合があり、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、付随する毒性の低い内分泌療法を考慮することができる。

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。

再発/病期 IV 疾患の全身療法



局所の臨床シナリオに適用される手術、放射線または局所化学療法 (メソトレキセート髄腔内投与など):

1. 脳転移
2. 髄膜浸潤
3. 脈絡膜転移
4. 胸水
5. 心外膜液
6. 胆道閉塞
7. 尿管閉塞
8. 切迫した病的骨折
9. 病的骨折
10. 脊髄圧迫
11. 限局性の有痛性骨または軟部組織疾患
12. 胸壁疾患  
±放射線治療が用いられた場合、高体温 (カテゴリー3)

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

<sup>ii</sup> 骨転移があり、3 ヶ月以上の生存期間が予測され、腎機能が十分である場合、化学療法または内分泌療法に加えて、デノスマブ、ゾレドロン酸またはパミドロン酸 (いずれも、カルシウムおよびビタミン D 補充を併用) を投与する (カテゴリー1)。この治療を開始する前に、患者は予防歯科の歯科検診を受けること。デノスマブ、ゾレドロン酸またはパミドロン酸の至適スケジュールおよび投与期間は分かっていない。

<sup>jj</sup> [NCCN 緩和ケアガイドライン](#)を参照。

<sup>kk</sup> センチネルリンパ節生検を受け、乳房温存手術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。

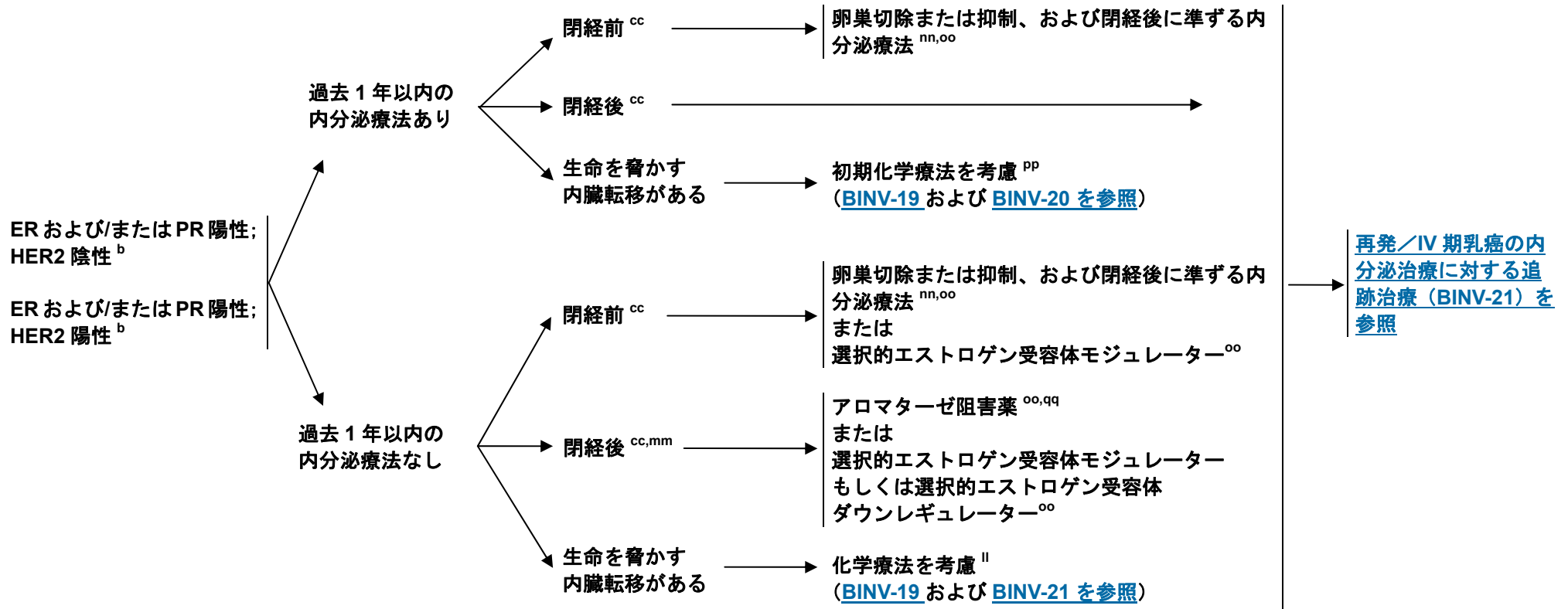
<sup>ll</sup> 技術的に切除可能であれば、最良の反応が得られるまで全身療法を考え、次に、可能であれば切除する。

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>cc</sup> [閉経の定義 \(BINV-L\) を参照。](#)

<sup>mm</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薬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。

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

<sup>oo</sup> 初回診断時に転移を認める女性に、姑息的局所乳房手術や放射線照射を行うことが有益かどうかは不明である。一般に、この姑息的局所治療は初期全身療法が奏効した後に限って考慮すべきである。

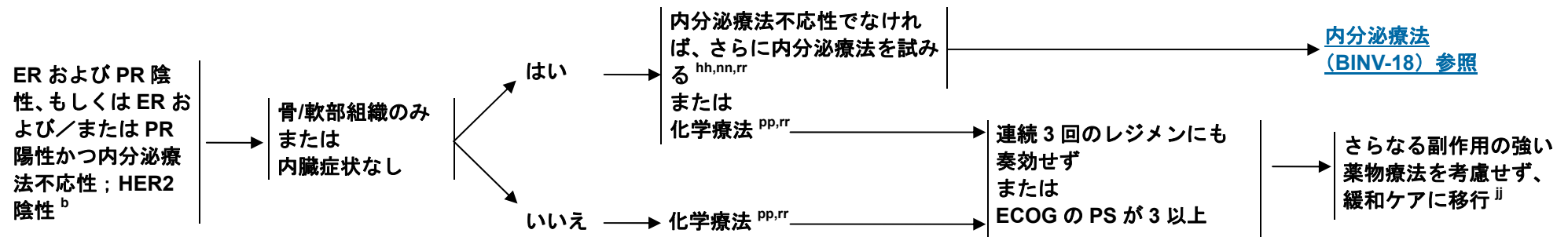
<sup>pp</sup> [再発性または転移乳癌に望ましい化学療法 \(BINV-O\) を参照。](#)

<sup>qq</sup> 転移巣に対する化学療法、生物療法または内分泌療法による治療歴のないホルモン受容体陽性乳癌女性患者を対象とした 1 試験 (S0226) から、アナストロゾールにフルベストラントを追加することにより、無増悪期間が延長し (再発ハザード率 : 0.80、95% CI : 0.68~0.94、層別ログランク検定 p=0.007)、全生存率が改善される (ハザード率 : 0.81、95% CI : 0.65~1.00、層別ログランク検定 p=0.049) が示された。部分集合解析から、術後タモキシフェン療法を受けておらず、診断後 10 年以内の患者に、最も高い有益性が得られることが示唆された。同様のデザインの試験 (FACT) では、アナストロゾールにフルベストラントを追加しても、無増悪期間の延長はみられなかった (ハザード比 : 0.99、95% CI : 0.81~1.20、p=0.91)。

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

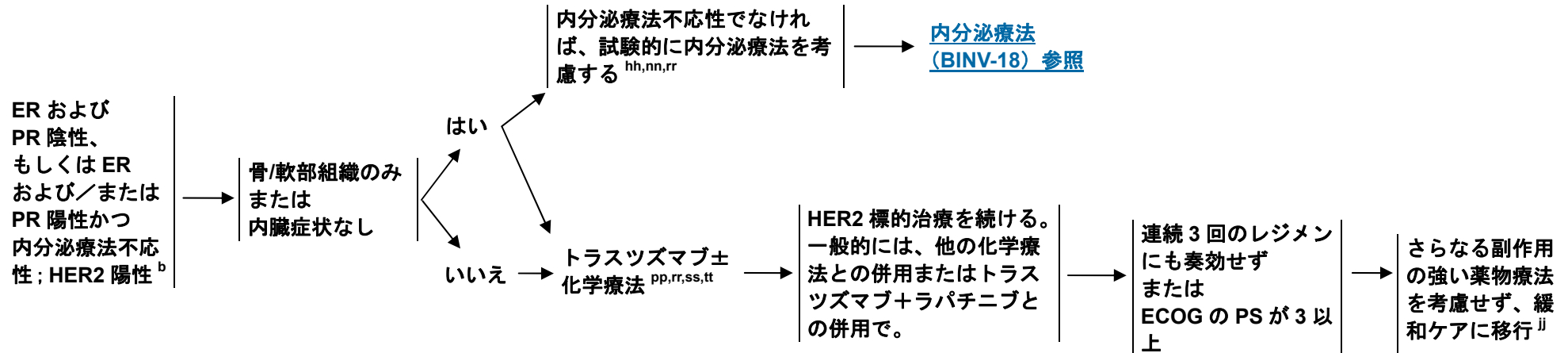
<sup>b</sup> [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)<sup>hh</sup> ER や PR が偽陰性で、原発性腫瘍と転移性腫瘍で ER や PR の結果が一致しない場合もある。ゆえに、非内臓性または無症候性内臓腫瘍の患者、特にホルモン受容体陽性腫瘍が予測される臨床的特徴（無病生存期間が長い、再発部位が限定的、無痛病変または高齢など）を有する患者に対しては、付随毒性の低い内分泌療法を考慮することができる。<sup>jj</sup> [NCCN 緩和ケアガイドラインを参照。](#)<sup>nn</sup> [遠隔再発に対する後続内分泌療法 \(BINV-N\)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



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

<sup>hh</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>jj</sup> [NCCN 緩和ケアガイドライン](#)を参照。

<sup>nn</sup> [遠隔再発に対する後続内分泌療法 \(BINV-N\) を参照。](#)

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

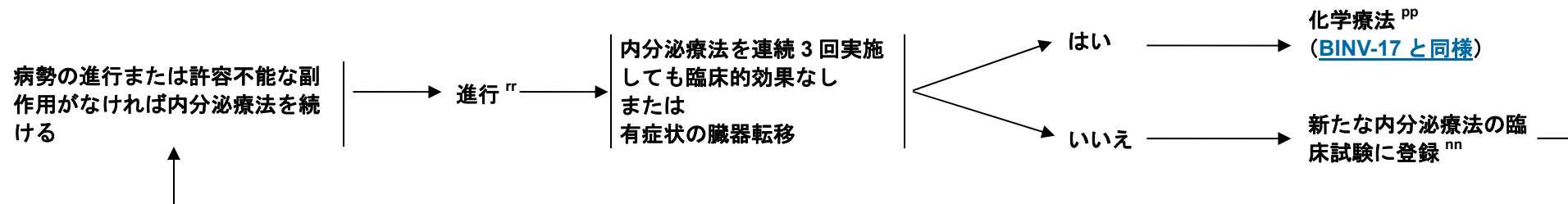
<sup>rr</sup> [遠隔転移監視の原則 \(BINV-M\) を参照。](#)

<sup>ss</sup> 転移乳癌において、トラスツズマブを含む一次化学療法実施中に進行がみられた場合、トラスツズマブを継続。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>tt</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>nn</sup> [遠隔再発に対する後続内分泌療法 \(BINV-N\) を参照。](#)

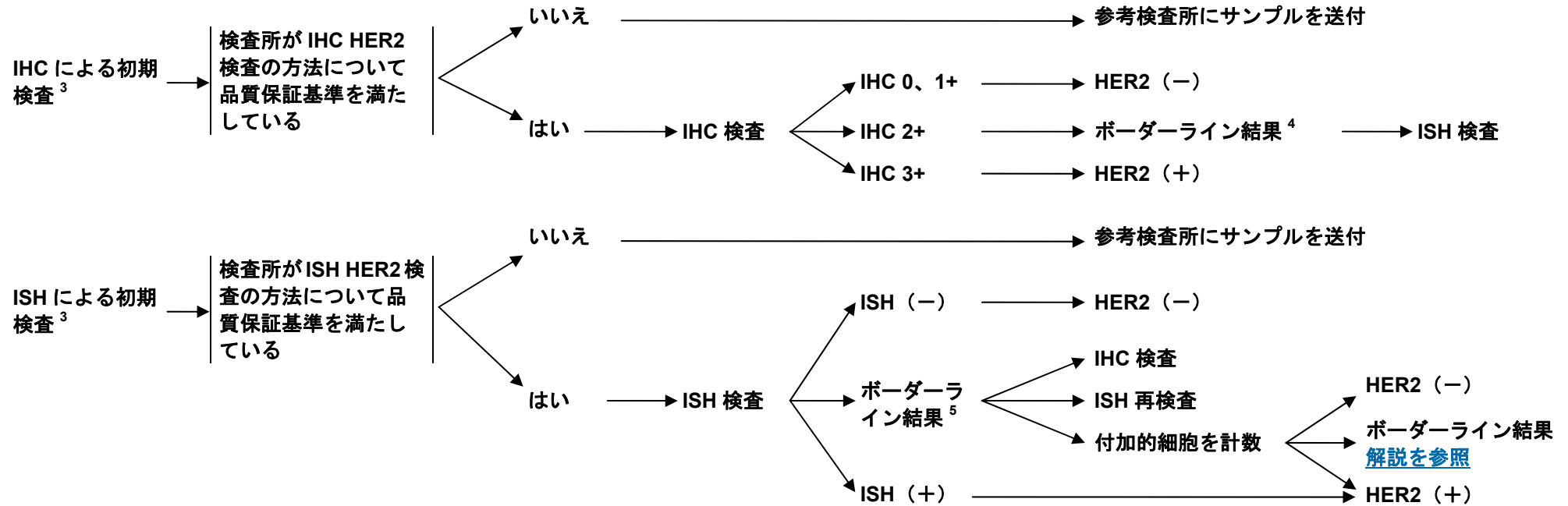
<sup>pp</sup> [再発性または転移乳癌に望ましい化学療法 \(BINV-O\) を参照。](#)

<sup>r</sup> [遠隔転移監視の原則 \(BINV-M\) 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 検査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) 検査または fluorescence *in situ* hybridization (ISH) 検査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 検査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 検査が、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 ISH 非増幅結果の間、および IHC 3+の結果と ISH 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 (ISH など) による確認検査に付する。  
<sup>5</sup> ボーダーライン *in situ* ハイブリダイゼーションサンプル (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、ISH による再検査、または上記のとおり ISH 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-2A である。  
 臨床試験：NCCN は、すべての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、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腫瘍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推奨される。
- 乳癌の既往がある女性の追跡スクリーニングにおける MRI の有用性は明らかになっていない。一般的に、乳癌の遺伝的感受性に関連するリスクを有する場合など、主に家族歴に依存したモデルに基づき、二次性の原発性乳癌を生じる生涯リスクが 20%を超える女性に限って、考えるべきである。

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。

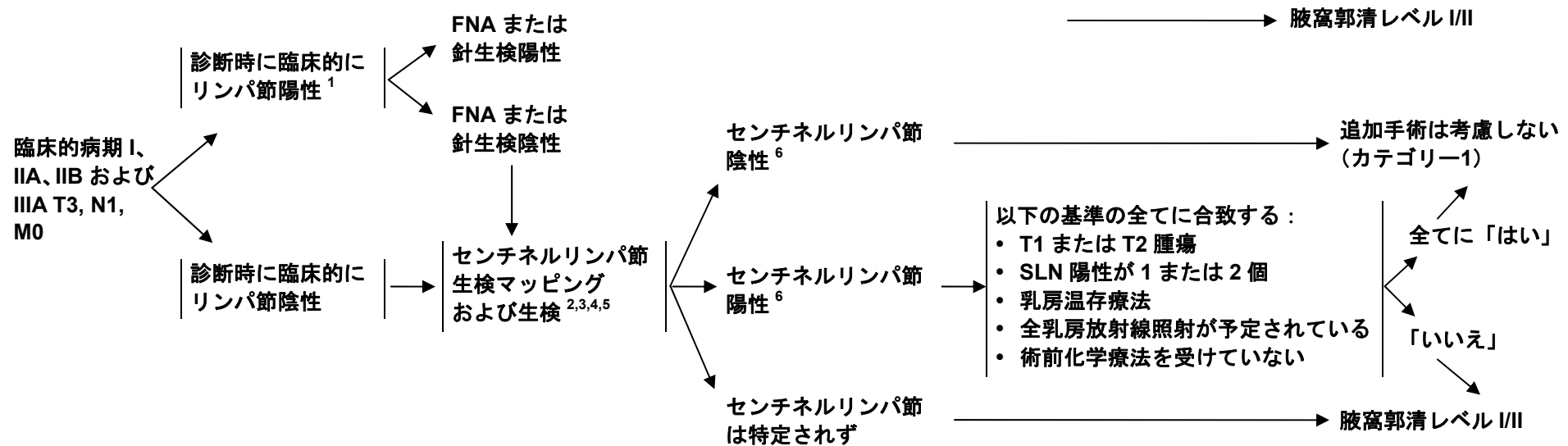
## 術後乳癌治療後の妊孕性および受胎調節

- 閉経前患者全員に、化学療法により妊孕性が影響を受ける可能性のあることを通知し、将来妊娠を希望するか否かを尋ねておく必要がある。将来の妊娠を希望する患者には、化学療法前に不妊治療専門医を紹介しておく。
- 化学療法中または施行後に、無月経となることは多いが、35歳未満の女性の大多数で、術後化学療法終了後2年以内に月経が再開するよう思われる。
- 月経と妊孕性は、必ずしも関連しない。特に患者がタモキシフェンを服用している場合、規則的な月経がないことは、必ずしも妊孕性がないことを暗示しない。逆に、月経があっても、妊孕性は保証されない。化学療法後の妊孕性の維持に関するデータは限られている。
- 放射線照射、化学療法または内分泌療法施行中、患者は妊娠してはならない。
- データは限られているが、ホルモンに基づく受胎調節は、患者の癌のホルモン受容体状態に関係なく、勧められない。
- それに代わる受胎調節方法として、避妊リング (IUD)、バリア法、または将来妊娠する意志のない患者に対しては、卵管結紮もしくはパートナーの精管切除などが挙げられる。
- 化学療法を受けている患者において、いずれの治療からも妊孕性の保存は示されていない。
- 乳房温存治療後の授乳は禁忌ではない。しかし、温存された乳房で作られた母乳の量および質は不十分で、何かの必要な栄養素が欠けているかもしれない。化学療法および内分泌療法を用いた積極的治療中の授乳は勧められない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

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

外科的腋窩病期診断—病期 I、IIA、IIB



<sup>1</sup> センテネルリンパ節生検の経験が豊富な外科チームは、乳癌のセンテ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、病理医学者が含まれ、治療の決定にセンテ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> センテネルリンパ節生検チームには、乳癌のセンテネルリンパ節生検の経験が実証されていることが求められる。チームには外科医、放射線科医、核医学医、病理医学者が含まれ、治療の決定にセンテ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>3</sup> すべての症例で腋窩センテネルリンパ節生検を実施する。胸骨傍リンパ節への排液が確認された場合は選択的に胸骨傍センテネルリンパ節生検を実施する (カテゴリー3)。

<sup>4</sup> センテ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、胸骨傍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テ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 (H&E) 染色を施した複数レベルのリンパ節切片によって、センテネルリンパ節転移が確定される。H&E 染色で曖昧な場合、サイトケラチン免疫組織化学的検査 (IHC) を使用しても差し支えない。臨床的意志決定において、リンパ節転移を明確にするためのルーチンのサイトケラチン IHC は勧められない。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー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、術後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。

センチネルリンパ節生検の経験が豊富な外科チームがいて、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-D を参照](#))。

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

## 浸潤癌の断端診断

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、乳房全切除術を実施する。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全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。

## 放射線照射を要する乳房温存治療適応の考慮点

放射線照射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照射
- 妊娠中の放射線照射
- 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>
- 乳癌に対する遺伝的素因が既知または疑われる女性：
  - 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全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 \(BINV-F\) を参照。](#)

## 術後乳房再建の原則

- 乳房全切除術と併用して、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。
- 乳房全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。
- どんな乳房全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全切除術は、この点に関しては、おそらく通常の乳房全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全切除術は、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術後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全切除術後の放射線照射を皮膚温存乳房全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全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。
- 乳房全切除術後の放射線照射が必要な場合は、自家組織による再建は放射線照射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照射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キ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。ティッシュエキ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キ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、ティッシュエキ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、乳房部分切除術後の美容的結果を評価し、乳房全切除術後の再建選択肢についての術前評価を考慮するべきである。
- 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。



## 放射線照射の原則

### 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。照射量の分布を均一にし、正常組織への毒性を最小限にすることが目標で、これを達成するためには、ウエッジのような補償器の使用、区画ごとの前進的計画、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)、呼吸同期または腹臥位などが用いられる。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療法で達成される。標準的な照射量は、各区画 2 Gy で 10~16 Gy 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、ボー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。胸骨傍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 50~50.4 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。胸骨傍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、胸骨傍リンパ節への放射線照射を行うが、そうでない場合は、胸骨傍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。胸骨傍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。

### 加速部分乳房照射法 (Accelerated Partial Breast Irradiation: APBI)：

APBI の予備試験から、一部早期乳癌患者における局所コントロール率は、標準的全乳房照射を受けた患者と同等であることが示唆される。しかし、追跡は限られたものであり、試験は進行中である。臨床試験への患者参加が奨励される。試験への参加資格がなくても、米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) の合意声明により、BRCA 1/2 突然変異がなく、孤立性 T1N0 ER-陽性癌に対して最初の手術が行われた 60 歳以上の女性には APBI が適すると思われる。組織所見は、浸潤性乳管癌または予後良好なサブタイプの乳管癌で、EIC または LCIS を伴うものであってはならず、断端は陰性でなければならない。腫瘍床へのブラキセラピーによる 34 Gy の 10 回分割 1 日 2 回照射または光子体外照射を用いた 38.5 Gy の 10 回分割 1 日 2 回照射が指示される。他の分割計画も現在検討されている。

### 個々の照射の最適化：

放射線照射を個別化し、放射線治療中の患者の体位 (腹臥位か仰臥位か) など考えることが重要である。

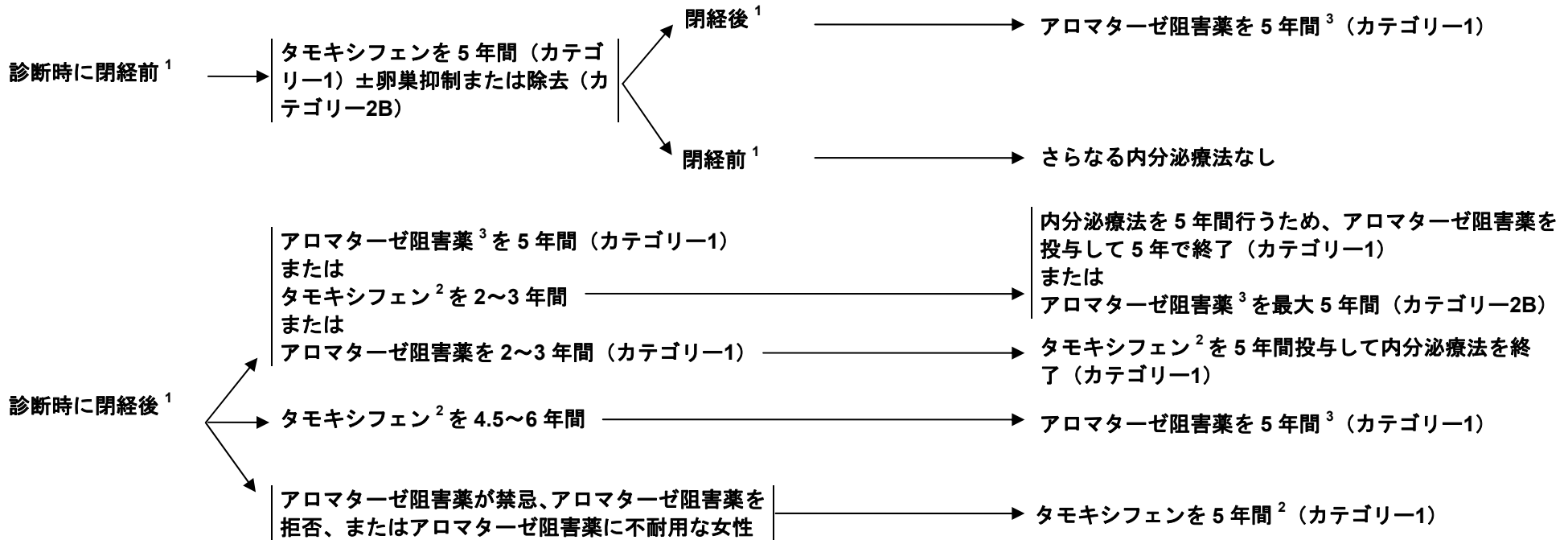
### ネオアジュバント化学療法：

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照射および照射野は、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。

術後内分泌療法



¹ 閉経の定義 (BINV-L) を参照。

² フルオキセチンおよびパロキセチンなどの一部 SSRI は、タモキシフェンの活性代謝物であるエンドキシフェンおよび 4-OH タモキシフェンの形成を抑制し、その有効性を変化させると考えられる。これらの薬物とタモキシフェンとの併用には、注意が求められる。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。現段階で、現有データに基づき、委員会は、タモキシフェン療法が考えられている女性への CYP2D6 検査を勧めない。強力な CYP2D6 阻害剤の併用には、注意が求められる。

³ 委員会は、術前または術後療法としての無作為化試験において、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、エキセメスタン) が同様の抗腫瘍効果と同様の毒性プロファイルを示したと考えている。術後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。

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。

ネオアジュバント／術後化学療法<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）

## 望ましい術後療法：

- TAC（ドセタキセル/ドキシソルピシン/シクロホスファミド）
- dose-dense（投与間隔短縮）AC（ドキシソルピシン/シクロホスファミド）、次にパクリタキセルの隔週投与
- AC（ドキシソルピシン/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）

## 他の術後療法：

- AC（ドキシソルピシン/シクロホスファミド）
- FAC/CAF（フルオロウラシル/ドキシソルピシン/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（ドキシソルピ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）又は（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）

## 望ましい術後療法：

- AC次いでT+同時トラスツズマブ（ドキシソルピシン/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）

## その他の術後療法：

- 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、トラスツズマブを術後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は放射線照射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、放射線照射の前に投与する必要がある。
- <sup>4</sup> 術後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予後が向上することが、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術後療法：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テム支持を併用)

Dose-dense AC 次いでパクリタキセルの化学療法<sup>15</sup>

- ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
- 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テム支持を併用)

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  
(全サイクルでフィルグラステム支持を併用)

その他の術後療法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

その他の術後療法—続き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 1~14 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テム支持を併用)

FEC 次いでドセタキセルの化学療法<sup>14</sup>

- 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - エピルビシン 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目
- 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術後療法：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テム支持を併用)

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。

## その他の術後療法

### 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
- エピルピシン 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 ヶ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>

- 承認済みの術後化学療法を 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 ヶ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>

- ドキソルピシン 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 ヶ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
- エピルピシン 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-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>1</sup> Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:22, 2005.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 21:976-983, 2003.
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 258:1663-1671, 2008
- <sup>6</sup> Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant Trial 9735: Docetaxw/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.
- <sup>7</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 Oncol* 8:1483-1496, 1990.
- <sup>8</sup> Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12; 123-128,1989
- <sup>9</sup> Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al: A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 97:2716-23, 2003.
- <sup>10</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>11</sup> Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. Group. *J Clin Oncol* 16:2651-8, 1998.
- <sup>12</sup> Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 9:489-93, 1998.
- <sup>13</sup> Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al: Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:3103-3110, 2001.
- <sup>14</sup> 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 Cli Oncol.* 24:5664-5671,2006.
- <sup>15</sup> Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431-1439, 2003.
- <sup>16</sup> 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
- <sup>17</sup> Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684,2005
- <sup>18</sup> 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. Cli Oncol.* 25: 18S (June 20 suppl). Abstract 1964, 2007.
- <sup>19</sup> Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-20, 2006.
- <sup>20</sup> Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1659-72, 2005.
- <sup>21</sup> Buzdar A, Ibrahim N, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin Oncol* 23: 3676-3685,2005.

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2Aである。

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

## 閉経の定義

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

- 以前の両側性卵巣摘出術
- 60 歳以上の年齢
- 年齢が 60 歳未満で化学療法、タモキシフェン、トレミフェン、卵巣抑制がないにもかかわらず 12 ヶ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。術後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。



## 遠隔転移監視の原則

転移乳癌治療中に患者症状および癌の負担を監視することは、治療が有益であるか否か、また無効な治療に起因する毒性が患者に発現していないことを明らかにするために重要である。

### 監視の内容：

監視では、症状、理学的検査、ルーチンの臨床検査、画像検査、必要に応じて血中バイオマーカー測定を様々な組み合わせで定期的評価を行う。監視の結果は、治療奏効／奏効継続、病勢安定、病状不確実または病勢進行に分類される。臨床医は、様々な情報を評価および比較し、乳癌がコントロールされているかどうか、治療による毒性は許容範囲内かどうかを判断しなければならない。この情報は相反する場合もある。

### 病勢進行の定義：

治療無効または適用された治療に対する耐性獲得のいずれが原因としても、病勢進行を立証するには、これらの因子 1 個以上による病勢進行を示す明確な証拠が求められる。病勢進行は、既知乳癌部位における乳癌の増大または増悪や、新たな部位への遠隔転移発生を示す証拠によって特定されると考えられる。

- 病勢進行に関する所見を以下に記す。
  - 疼痛または呼吸困難などの症状が増悪
  - 一般状態（PS）の低下
  - 説明のつかない体重減少
  - アルカリホスファターゼ、ALT、AST またはビリルビンの増加
  - 高カルシウム血症
  - X 線検査異常の新規発現または以前の検査で認めた異常所見のサイズ増大
  - 機能的画像検査（骨シンチグラフィ、PET/CT スキャンなど）における異常な領域の新規出現
  - 腫瘍マーカー（CEA、CA15-3、CA27.29 など）<sup>1</sup>の上昇

[次ページに続く](#)

1 腫瘍マーカー（CEA、CA15-3、CA27.29 など）<sup>1</sup>の増加は腫瘍の進行に関係するが、治療が奏効している状況でもみられる場合がある。腫瘍マーカーの増加だけで、病勢進行が断言されることはほとんどない。骨病変の変化は、単純 X 線もしくは断面 X 線検査または骨シンチグラフィで評価し難い場合が多い。これらの理由から、骨優勢の遠隔転移の場合、患者症状および血清中腫瘍マーカー測定の方が有用である場合がある。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-2A である。

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

**遠隔転移監視の原則：****奏効／安定／進行の他覚的評価基準の使用**

- 最も正確な病勢評価は、以前に異常を認めた検査を連続して、定期的に繰り返すことによって得られることが多い。一般的に、同じ評価方法を長く使用するべきである。例えば、胸部 CT スキャンで検出された異常は、通常、再度胸部 CT スキャンを行うことによって監視する。
- 全ての系列検査による異常の測定において、一部の臨床的に重要でない変動が生じることは多く、予測されたことである。ゆえに、奏効、安定および進行の評価に、他覚的で広く受け入れられている基準を使用することが推奨される。そのような方法として、RECIST 基準（Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. 固形腫瘍における新しい反応評価基準—改訂 RECIST ガイドライン第 1.1 版, Eur J Cancer 2009;45:228-247）および WHO 基準（Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M および Winkler A. 癌治療の結果報告, Cancer 1981;47:207-214）などが挙げられる。
- 機能的画像検査、例えば放射性核種を用いた骨シンチグラフィおよび PET などは、反応評価に用いる場合、特に困難ではある。骨シンチグラフィでは、奏効した場合に、スキャンでフレアまたは活性増強が認められる。特に新しい治療を開始後の初回フォローアップ骨シンチグラフィで、誤って増悪と解釈される可能性がある。PET 画像検査は、病勢評価のための再現性や、再検証の欠如、広く認められている標準が存在しないため、試験的である。

**監視の頻度：**

再検査の至適頻度は明確でなく、主に乳癌の臨床試験で用いられている監視方法に基づく。監視頻度は、病勢進行を検出する必要と、無効な治療による不必要な毒性の回避、資源利用および費用を比較して決定しなければならない。次表に手引きを提供するが、遠隔転移の部位、生物学的特徴、治療期間などに基づき、患者毎に調整する必要がある。遠隔転移の徴候または症状が新規に発現または増悪した患者については、前回検査からの時間に関係なく、病勢の再評価を行うべきである。

[次ページに続く](#)

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。

## 遠隔転移監視の原則：

	新規治療開始前の ベースライン	化学療法	内分泌療法	病勢進行の懸念
症状評価	あり	各サイクル前	2～3 カ月毎	あり
理学的検査	あり	各サイクル前	2～3 カ月毎	あり
一般状態	あり	各サイクル前	2～3 カ月毎	あり
体重	あり	各サイクル前	2～3 カ月毎	あり
LFT*、CBC	あり	各サイクル前	2～3 カ月毎	あり
胸部／腹部／骨盤の CT	あり	2～4 カ月毎	2～6 カ月毎	あり
骨シンテグラフィ	あり	4 カ月毎	4～6 カ月毎	あり
PET/CT	任意	不明	不明	任意
腫瘍マーカー	任意	任意	任意	任意

\*LFT:

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。

## 遠隔再発に対する後続内分泌療法

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トラーゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾール）
- ステロイド系アロマトラーゼ不活化剤（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

1 ホルモン受容体陽性、HER-2 陰性転移乳癌を有し、非ステロイド性のアロマトラーゼ阻害薬による先行治療を受けた女性における 1 試験（BOLERO-2）では、エベロリムス（mTOR 阻害剤）のエクセメスタンへの追加投与により、病勢進行に合わせた改善と（ハザード比：0.44、95% CI：0.36-0.53、ログランク検定  $p < 1 \times 10^{-16}$ ）、毒性の増大が実証された。生存率は不明である。ホルモン療法を併用した mTOR 阻害剤テムシロリムスを使用した無作為化試験では、転帰に一切の改善が示さなかった。BOLERO-2 の適格基準を満たす女性には、エクセメスタンにエベロリムスの追加投与を考慮する。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ-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

- ドキシソルビシン
- エピルビシン
- ペグ化リポソーム封入ドキシソルビシン

## 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
- エリブリン

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<sup>2</sup>

- パクリタキセル

望ましい併用化学療法

- CAF/FAC (シクロホスファミド/ドキシソルビシン/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 (ドキシソルビシン/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 (ドキシソルビシン/ドセタキセル; ドキシソルビシン/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> 転移乳癌のランダム化試験から、一部の一次または二次化学療法剤にベバシズマブを追加することによって、無増悪期間および奏効率が僅かに改善されることが実証されているが、全生存率は改善しない。無増悪期間のインパクトはさらなる副作用の強い薬剤間で異なると思われるベバシズマブに、週 1 回のパクリタキセルを併用した場合に最も大きくなるように思われる。

## 再発または転移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
  - ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
  - 5-フルオロウラシル 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 8 日目に IV
- 28 日サイクル

FAC 化学療法<sup>2</sup>

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

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／カペシタピン化学療法<sup>9</sup>

- ドセタキセル 75 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV
  - カペシタピン 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
  - ゲムシタピン 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／カペシタピン (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
  - カペシタピン 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：

ドキソルピシン 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

• ドキソルピシン 20 mg/m<sup>2</sup> を週に 1 回 IV<sup>12</sup>

• エピルピシン 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ソルピシン 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：

• カペシタピン 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

• ゲムシタピン 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：

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

• エリブリン 1.4 mg/m<sup>2</sup> を 21 日周期の 1 および 8 日目に IV

## 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>
- カペシタピン 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>

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

- カペシタピン 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+カペシタピン<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

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>

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 chemoimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 43:1225-33, 1979.
- <sup>3</sup> Ackland SP, Anton A, Breitbart 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> in situ hybridization (ISH)er 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。

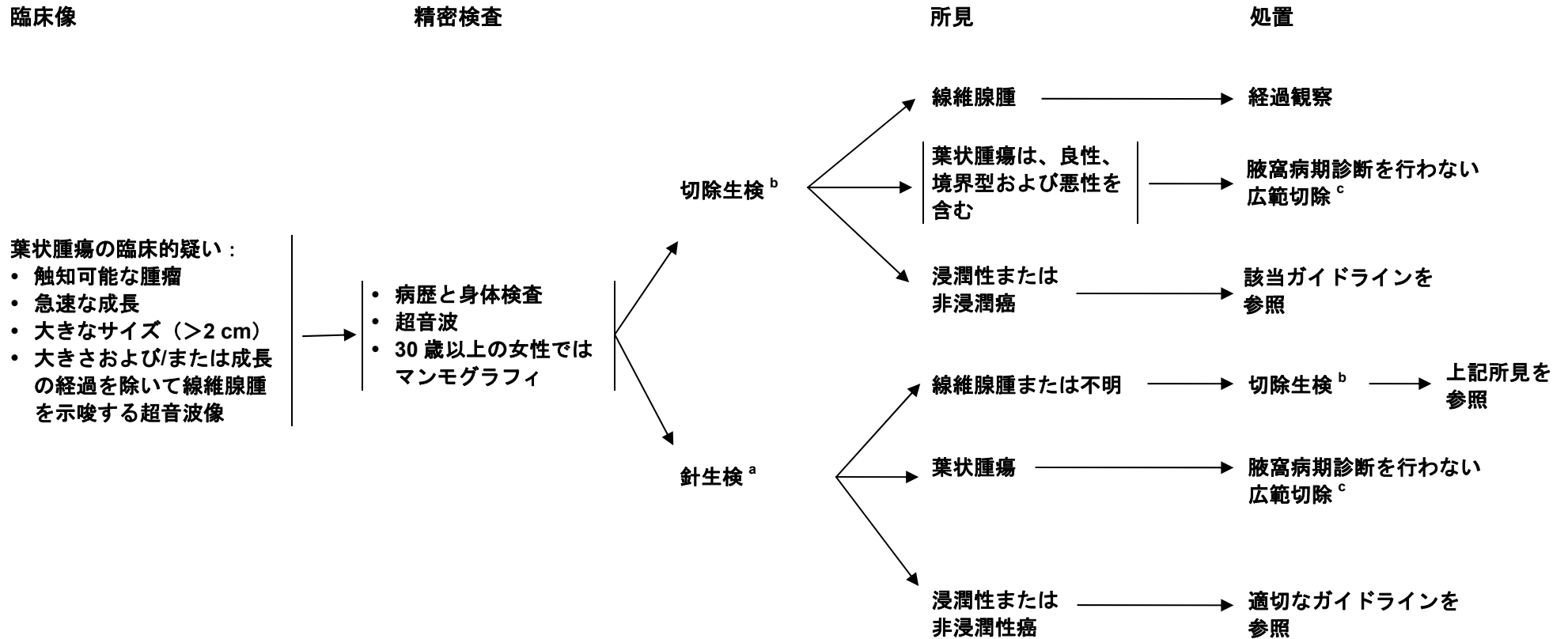
## 再発または転移乳癌のための望ましい化学療法レジメン

- <sup>20</sup> Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil-Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23:7794-7803,2005.
- <sup>21</sup> 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.
- <sup>22</sup> 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.
- <sup>23</sup> Seidman AD: Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 15(Suppl 3):11-14, 2001.
- <sup>24</sup> Zelekv 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.
- <sup>25</sup> 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.
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> Perez E. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *The Oncologist* 9:518-527, 2004.
- <sup>28</sup> Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344:783-92, 2001.
- <sup>29</sup> 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.
- <sup>30</sup> 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.
- <sup>31</sup> Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al: Phase II Study of Weekly Docetaxel and Trastuzumab for Patients With HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 20:1800-1808, 2002.
- <sup>32</sup> 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.
- <sup>33</sup> Bartch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 25: 3853-3858, 2007.
- <sup>34</sup> Greyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM* 355: 2733-43, 2006.
- <sup>35</sup> 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.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al: Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Chemotherapy for Metastatic Disease. *J Clin Oncol* 17:2639-48, 1999.
- <sup>38</sup> 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。



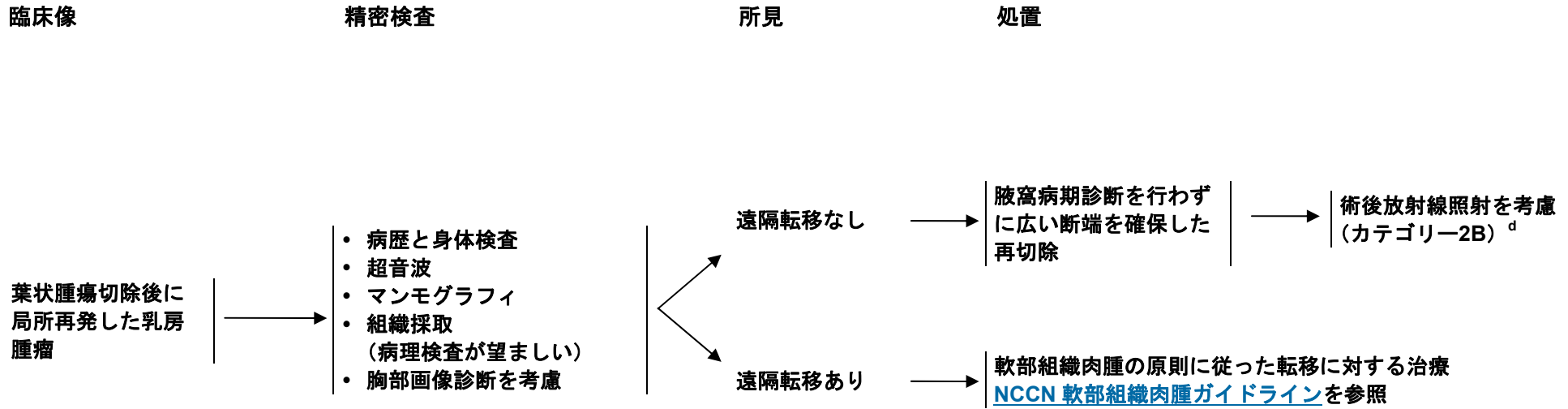
<sup>a</sup> ほとんどの場合、FNA では線維腺腫と葉状腫瘍を鑑別できず、針生検 (CNB) でもおそらく同様である。

<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、部分乳房全切除術で 1 cm 以上の断端を達成できなくても乳房全切除術の絶対的適応とはならない。

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

葉状腫瘍の再発

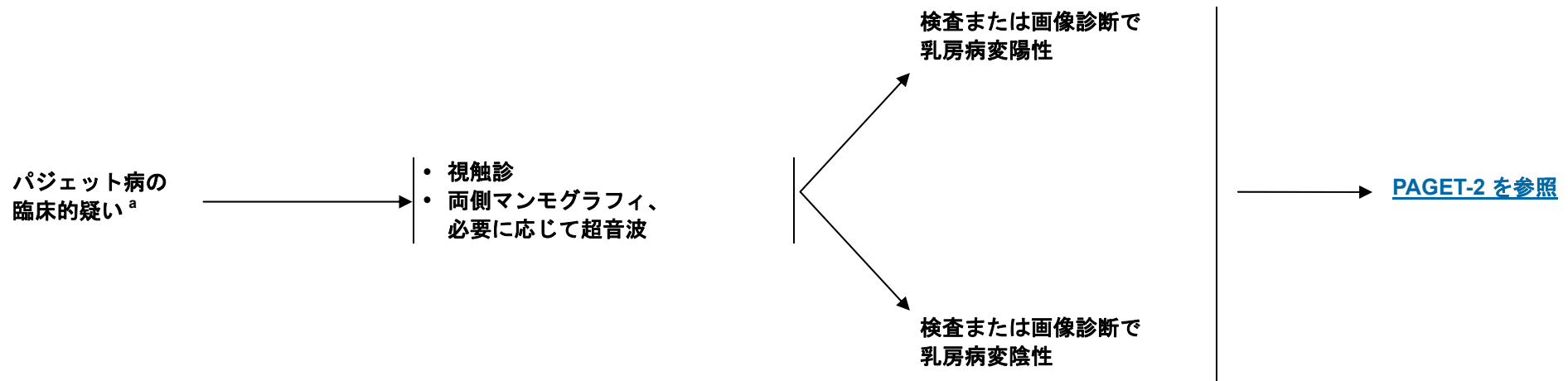


<sup>d</sup> 葉状腫瘍の放射線照射を支持する前向きランダム化データは存在しない。ただし、サルベージ乳房全切除術後の胸壁再発など、再発によって重大な罹患状態が生じると考えられる状況では、軟部組織肉腫の治療と同じ原則に従い、放射線照射を考慮できる。

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

## 臨床像

## 精密検査

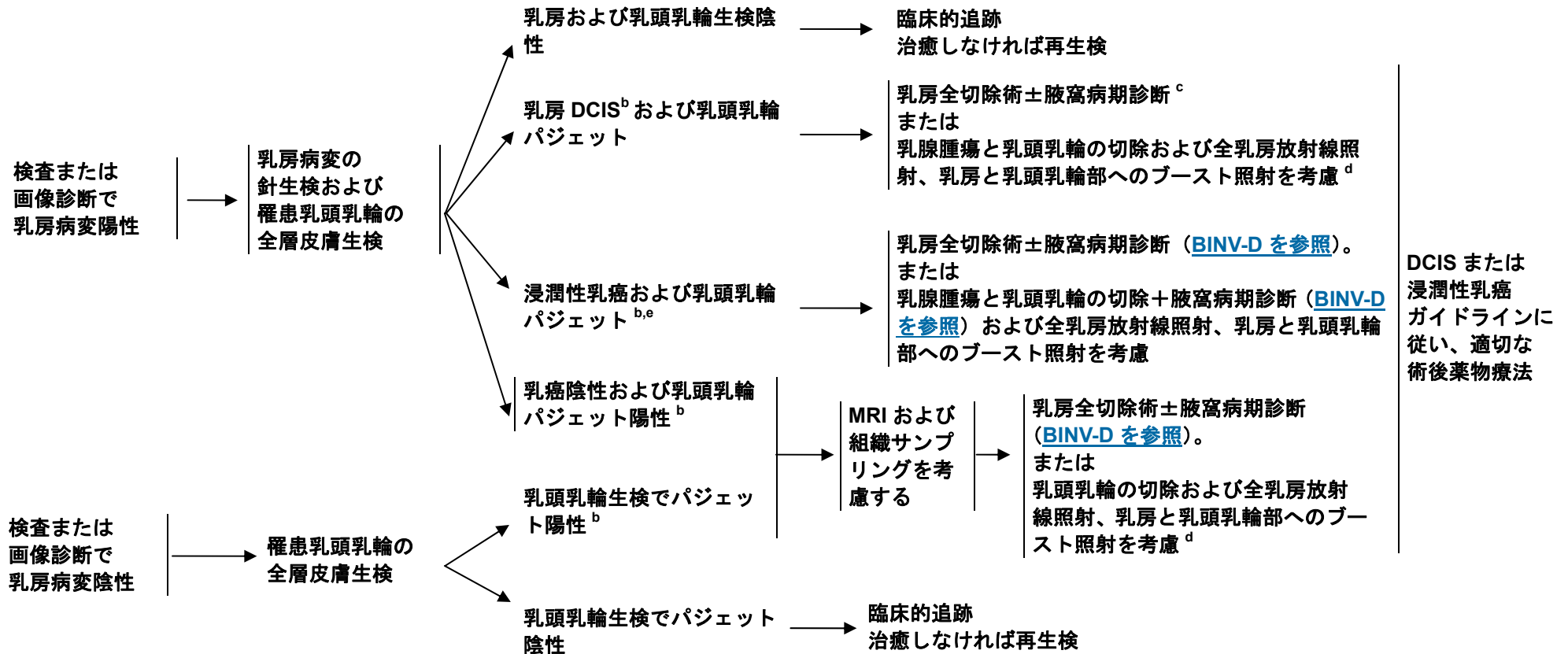


<sup>a</sup> 乳頭または乳輪の湿疹、潰瘍形成、出血、瘙痒。

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全切除術が選択肢となる (解説本文を参照)。

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

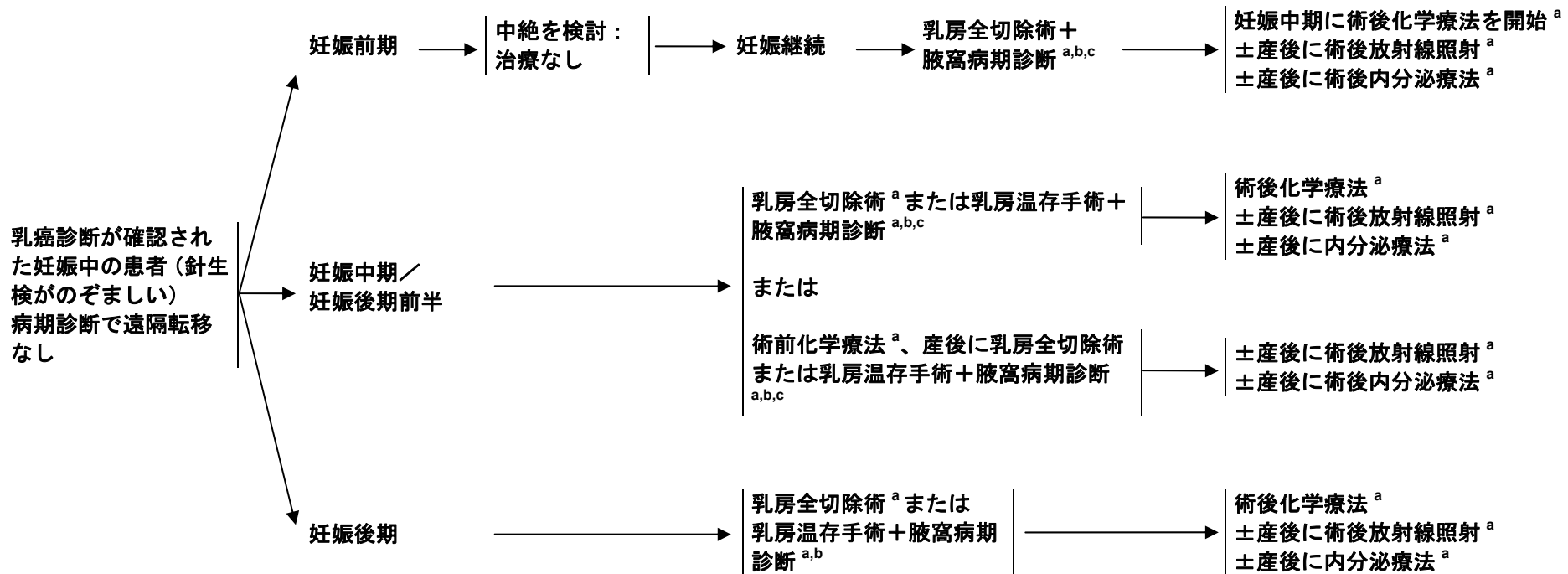
<sup>e</sup> 浸潤性乳癌が併存している場合は、適切な術後薬物療法で治療する ([BINV-4 を参照](#))。

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>

術後療法<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照射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、放射線照射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> 妊娠中の青色色素の使用は禁忌である。妊娠中のセンチネルリンパ節生検には放射線標識硫黄コロイドが安全であるように思われる。

[外科的腋窩リンパ節病期診断（BINV-D）を参照。](#)

<sup>c</sup> 妊娠中のタキサン<sup>®</sup>の普遍的適用を推奨できる十分なデータは得られていない。妊娠初期後のパクリタキセル週1回投与は、臨床的に支持される場合、認められる。妊娠中のトラスツマブ使用は禁忌である。

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

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<sup>b</sup>
- 腫瘍の ER/PR 状態および HER2 状態の判定<sup>c</sup>
- 両側マンモグラフィ、必要に応じて超音波
- 乳房 MRI (任意)
- 骨シンチグラフィ (カテゴリー-2B)<sup>d</sup>
- 胸部/腹部/骨盤診断目的の CT (カテゴリー-2B)
- 胸部診断目的の CT (肺症状がみられる場合)
- 遺伝性乳癌リスクの高い患者の場合、  
遺伝カウンセリング<sup>e</sup>
- FDG PET/CT スキャン<sup>f</sup> (カテゴリー-2B)

術前化学療法<sup>g</sup>、  
アントラサイクリン+タキサン (推奨)<sup>g</sup>。  
HER2 陽性腫瘍の場合、  
トラスツズマブを含むレジメン。  
ただし、アントラサイクリンと  
併用しない。

反応あり →

反応なし →

<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> 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。

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

<sup>d</sup> FDG PET/CT が実施され、どちらからも骨転移が明白に示された場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと考えられる。

<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。

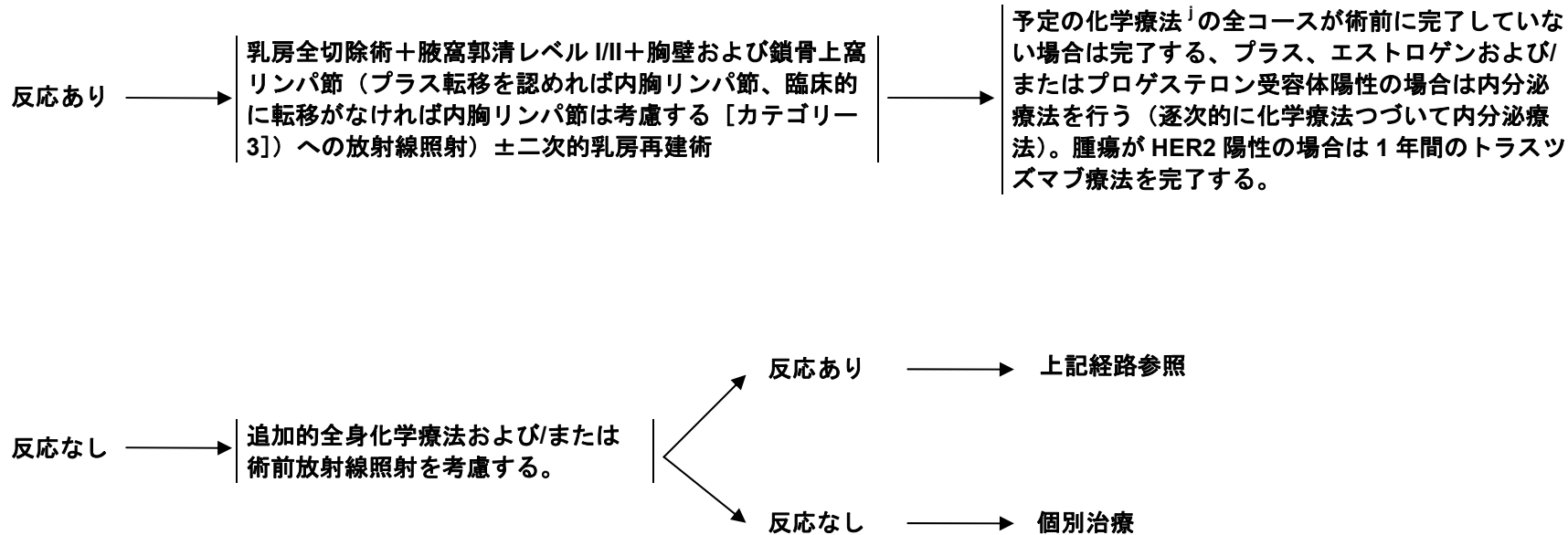
<sup>f</sup> FDG PET/CT は、診断目的の CT と同時に行うことができる。PET または PET/CT スキャンの利用は、臨床的病期 I、II または手術可能な III 期乳癌には適用されない。標準的な病期診断検査で曖昧あるいは疑わしい臨床状況、特に局所進行癌または転移性病変の場合、FDG PET/CT が最も有用である。FDG PET/CT は、疑われていない所属リンパ節病変や LABC における遠隔転移を特定する際にも、標準的病期診断検査に加えて使用した場合、有用であると考えられる。

<sup>g</sup> [術前/術後化学療法 \(BINV-K\) 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。



治療<sup>h</sup>

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

<sup>i</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-16 から BINV-21)。

<sup>j</sup> 再発または転移乳癌に推奨される化学療法レジメン (BINV-O) 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。

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)** 原発腫瘍の分類は、臨床基準または病理学的基準、あるいはその両方に基づくものであるかどうかに関係なく、同一である。大きさは、1 mm 単位で測定する。腫瘍の大きさが、所定の T 分類に対するカットオフ値より僅かに小さいまたは大きい場合、カットオフ値に最も近い 1 mm 単位の値を読み取ることを推奨する。例えば、大きさが 1.1 mm の場合は 1 mm と報告し、2.01 cm の場合は 2.0 cm と報告する。T 分類を確定するための基準が臨床的 (理学的検査または X 線検査) か、あるいは病理学的かを示すため、それぞれ「c」または「p」の下付き文字を用いて明示する。一般的に、T サイズについては、病理学的測定の方を臨床的測定に優先させる。

**TX** 原発腫瘍を評価が不可能

**T0** 原発腫瘍の徴候なし

**Tis** 非浸潤性癌

**Tis (DCIS)** 非浸潤性乳管癌

**Tis (LCIS)** 非浸潤性小葉癌

**Tis (パジェット)** 乳頭のパジェット病は、乳房実質の浸潤性乳癌や非浸潤性乳癌 (DCIS および/または LCIS) と関連しない。パジェット病に合併する乳房実質の癌は、実質病変の大きさおよび特徴に基づいて分類される。ただし、それでもパジェット病の存在は記す必要がある。

**T1** 最大径が 20 mm 以下の腫瘍

T1mic 最大径が 1 mm 以下の腫瘍

T1a 最大径が 1 mm 超、5 mm 以下の腫瘍

T1b 最大径が 5 mm 超、10 mm 以下の腫瘍

T1c 最大径が 10 mm 超、20 mm 以下の腫瘍

**T2** 最大径が 20 mm 超、50 mm 以下の腫瘍

**T3** 最大径が 50 mm 超の腫瘍

**T4** 大きさにかわらず胸壁や皮膚まで直接進展している腫瘍 (潰瘍形成または皮膚結節)

注: 真皮への浸潤だけでは T4 に分類されない。

T4a 胸壁への進展、ただし胸筋癒着/浸潤だけの場合は除く

T4b 皮膚の潰瘍形成や同一乳房の衛星結節や浮腫 (橙皮状皮膚を含む) - 炎症性乳癌の基準を満たさない

T4c T4a と T4b の両方

T4d 炎症性乳癌

[病期診断は次ページ \(ST-2\) に続く](#)

表1 (つづき)

## 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 (郭清済みの場合など)
<b>N0</b>	所属リンパ節転移なし
<b>N1</b>	可動性同側レベル I/II 腋窩リンパ節への転移
<b>N2</b>	臨床的に固着または結合している同側レベル I/II 腋窩リンパ節への転移。あるいは腋窩リンパ節転移の臨床徴候はないが、同側胸骨傍リンパ節への転移が臨床的に検出される*
N2a	互いに固着 (結合) または他の構造物に固着した同側レベル I/II 腋窩リンパ節への転移
N2b	同側胸骨傍リンパ節転移が臨床的に検出されるだけで*、レベル I/II 腋窩リンパ節転移を示す臨床徴候はみられない
<b>N3</b>	レベル I/II 腋窩リンパ節への転移の有無を問わず、同側鎖骨下 (レベル III 腋窩) リンパ節への転移、もしくは同側胸骨傍リンパ節への転移が臨床的に検出され*、臨床的に明らかなレベル I/II 腋窩リンパ節転移を伴う、あるいは腋窩または胸骨傍リンパ節転移の有無を問わず、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	同側胸骨傍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

\* 注: 臨床的に検出されるとは、画像診断検査 (リンパシンチグラフィを除く) もしくは視触診によって検出され、悪性疾患を強く疑わせる特徴を示すまたは細胞診に基づき病理学的マクロ転移が推測されるものと定義する。

## 病理学的 (pN) \*

<b>pNX</b>	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)
<b>pN0</b>	組織学的に所属リンパ節転移なし
注: 孤立腫瘍細胞集団 (ITC) とは、1 つの組織標本断面における 0.2 mm 以下の小規模な細胞集団、または単一の腫瘍細胞、または 200 個未満の細胞集団と定義される。ITC は、ルーチンの組織検査または免疫組織染色 (IHC) で検出されると考えられる。ITC しか含まれないリンパ節は、N 分類目的では陽性リンパ節数合計から除外するが、検討したリンパ節総数には含める。	
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+)	所属リンパ節に悪性細胞、0.2 mm 未満 (H&E または IHC で検出される、ITC を含む)
pN0(mol-)	組織学的に所属リンパ節転移なし、分子所見 (RT-PCR) 陰性
pN0(mol+)	分子所見 (RT-PCR) 陽性**、ただし組織検査または IHC で所属リンパ節転移は検出されない

\*分類は、センチネルリンパ節生検の有無を問わず、腋窩リンパ節郭清に基づく。後から腋窩リンパ節郭清を行わないセンチネルリンパ節生検のみに基づく分類の場合は、「センチネルリンパ節」を意味する (sn) を併記し、たとえば pN0(sn) のように表す。

\*\* RT-PCR: Reverse Transcriptases/Polymerase Chain Reaction : 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応。

[病期診断は次ページ \(ST-3\) に続く](#)

## 表 1 (つづき)

## 病学的 (pN) (つづき)

pN1	微小転移、または 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生検で同定されるが臨床的には検出されない胸骨傍リンパ節への転移***
pN1mi	微小転移 (0.2 mm 超および/または細胞 200 個超、ただし 2.0 mm を超えない)
pN1a	1~3 個の腋窩リンパ節への転移、少なくとも 1 個の転移は 2.0 mm を超える
pN1b	センチネルリンパ節生検で検出されるが臨床的には検出されない胸骨傍リンパ節への微小転移またはマクロ転移
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生検で検出されるが臨床的には検出されない胸骨傍リンパ節への微小転移またはマクロ転移
pN2	4~9 個の腋窩リンパ節への転移、または腋窩リンパ節転移はないが、胸骨傍リンパ節への転移が臨床的に検出される****
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 を超える)
pN2b	腋窩リンパ節転移はないが、胸骨傍リンパ節への転移が臨床的に検出される****
pN3	10 個以上の腋窩リンパ節転移、または鎖骨下 (レベル III 腋窩) リンパ節への転移、または 1 個以上のレベル I/II 腋窩リンパ節転移陽性存在下で同側胸骨傍リンパ節への転移が臨床的に検出される****、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生検で検出されるが、臨床的には検出されない***胸骨傍リンパ節への微小転移またはマクロ転移、また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 (レベル III 腋窩) リンパ節への転移

pN3b

1 個以上の腋窩リンパ節転移陽性存在下で同側胸骨傍リンパ節への転移が臨床的に検出される\*\*\*\*、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生検で検出されるが、臨床的には検出されない\*\*\*微小転移またはマクロ転移を伴う胸骨傍リンパ節への転移

pN3c

同側鎖骨上リンパ節への転移

\*\*\*「臨床的に検出されない」とは、画像検査 (リンパシンチグラフィを除く) または視触診で検出されないことと定義する。

\*\*\*\*「臨床的に検出される」とは、画像検査 (リンパシンチグラフィを除く) または視触診で検出され、悪性疾患を強く疑わせる特徴を示すまたは細針吸引生検および細胞学的検査に基づき病学的マクロ転移が推測されるものと定義する。

## 遠隔転移 (M)

**MX** 遠隔転移を示す臨床的または画像検査による証拠がない

**M0** 遠隔転移を示す臨床的または画像的証拠はないが、症状または徴候のない患者において循環血液、骨髄またはその他の所属リンパ節以外のリンパ節組織において、0.2 mm 以下の腫瘍細胞沈着物が分子的手法または顕微鏡観察によって検出される。

**M1** 伝統的な臨床的および画像検査的手法によって決定され、および/または組織学的に証明された 0.2 mm を超える検出可能な遠隔転移

[病期診断は次ページ \(ST-4\) に続く](#)

表 1 (つづき)

## 解剖学的病期／予後予測群

病期 0	Tis	N0	M0	病期 IIIA	T0	N2	M0
病期 IA	T1*	N0	M0		T1*	N2	M0
病期 IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1*	N1mi	M0		T3	N1	M0
病期 IIA	T0	N1**	M0		T3	N2	M0
	T1*	N1**	M0	病期 IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
病期 IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	病期 IIIC	全て	N3	M0
				病期 IV	全て	全て	M1

\*T1 は T1mic を含む

\*\*リンパ節微小転移のみを伴う T0 および T1 腫瘍は病期 IIA から除外し、病期 IB に分類する。

- M0 は M0(i+)を含む。
- pM0 の指定は、当てはまらない。M0 は全て臨床的である。
- 術前化学療法前に M1 を認める場合、病期は IV とみなし、術前療法に対する反応とは無関係に病期 IV のままとする。
- 術後画像検査で遠隔転移の存在が明らかになった場合、病勢進行が見られない状態で、検査が診断から 4 ヶ月以内に実施された場合、患者が術前化学療法を受けていない場合、病期は変更されることがある。
- 術前療法後は、「yc」または「yp」の接頭文字で指定する。術前療法に病理学的完全奏効 (CR) を示した場合、例えば ypT0ypN0cM0 の場合、病期群を指定しないことに注目されたい。

## 組織病理学的悪性度 (G)

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) の数値を指定し、この 3 つのカテゴリのスコアをすべて足し合わせることで判定する。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。

## 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)

## 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) 乳頭癌 (主として微小乳頭パターン)  
管状癌  
乳管内癌 小葉癌  
パジェット病および乳管内癌 パジェット病および浸潤癌

## 浸潤性癌

- NOS 扁平上皮癌  
乳管癌 腺様嚢胞癌  
炎症性乳癌 分泌癌  
髄様癌、NOS 篩状癌

## リンパ基質を伴う髄様癌

## 粘液癌

<sup>1</sup> Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al.、乳癌における腫瘍マーカー利用のための推奨米国臨床腫瘍学会 2007 年版、J Clin Oncol. 2007; 25:5287-312

<sup>2</sup> Singletary SE, Ashley P, et al.、乳癌に対する対癌米国合同委員会の病期分類の改訂、J Clin Oncol. 2002; 20:3628-36

イリノイ州シカゴの対癌米国合同委員会 (American Joint Committee on Cancer; 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 Science and Business Media LLC (SBM) 発行の AJCC 癌病期分類マニュアル第 7 版 (2010 年) である (悪性度診断表を裏付ける完全な情報およびデータについては 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場合でも、AJCC の代理人としての Springer SBM 社からの書面での許諾なく複製することを許可されたものとして扱われない。

## 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に基づき、介入が適切であるということで、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き、介入が適切であるということで、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き、介入が適切であるという NCCN 内のコンセンサスがある。

**カテゴリー3:** いずれかのレベルのエビデンスに基づき、介入が適切であるということについて、NCCN 内で大きな意見の不一致がある。

**特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー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 2011 年中に 229,060 例の乳癌が新たに診断され、39,920 例が乳癌で死亡することになる<sup>1</sup>。乳癌は米国の女性において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>2,3</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、マンモグラフィ上の高い乳腺密度および BRCA1/2 遺伝子などの遺伝子突然変異などである。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>4</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>5</sup>。浸潤癌の約 85~90%は乳管由来である<sup>6</sup>。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

乳癌患者全員に対して臨床的病期が判定されるべきであり、適切な評価が利用できる場合、病理学的病期が決定されるべきである。病期診断をルーチンで使用することによって、局所治療選択肢を効率的に確認でき、全身治療選択肢の確認に役立ち、施設および臨床試験間での結果比較が可能になり、基準的予後予測情報が得られる。

2010 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 7 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<sup>7</sup>。この改訂版が 2003 年版 AJCC 病期診断マニュアルと異なる点は、特異的な臨床的および病理学的腫瘍測定方法に関するより多くの指示を提供し、全ての浸潤癌に、Scarff-Bloom-Richardson グレード評価システムの Elston-Ellis 改変を用いた複合組織学的腫瘍グレードの決定を推奨し、腋窩リンパ節病期診断において摘出された腫瘍細胞の分類を明確にし、病期 I をリンパ節微小転移の有無に基づき病期 IA と IB に細分化し (N0 か N0mi+か)、骨髄で検出可能腫瘍細胞もしくは循環血中の腫瘍細胞または 0.2 mm 以下の場合、他の組織で偶然検出された場合に対して M0(i+)病変という新たな分類を規定したことである。この版の AJCC 癌病期診断マニュアルも、腫瘍悪性度、エストロゲン受容体 (ER) の有無、プロゲステロン受容体 (PR) の有無、ヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) 過剰発現の有無などの予後因子の収集を推奨している。ただし、これらの特徴が判定された病期に特に影響を及ぼすことはない。

## 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 (ホルモン受容体および HER2 など)。これらの因子は切除した組織の検査によって測定され、病理報告書に記載される。正確な病理報告を得るためには、当該患者の病歴、乳房生検の既往、胸部への放射線照射の既往、妊娠状態、生検した異常部分の特徴 (たとえば触知可能、マンモグラフィで発見、微小石灰化)、リンパ節の臨床状態、炎症性変化その他の皮膚異常の有無、および治療歴 (たとえば化学療法または放射線照射) 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 (ER/PR および HER2 の状態など)。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。

以前に不明、または陰性であった場合、初回再発部位で、全ての非浸潤性乳管癌サンプルでは ER の有無また、全ての浸潤性乳癌サンプルは ER および PR の有無を再検査する。ER および PR の有無は、通常は、免疫組織化学 (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

と思われる。NCCN プロジェクトチームならびに米国臨床腫瘍学会 (ASCO) および米国病理学会 (CAP) の委員会が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>13,14</sup> 細胞の 1%以上がエストロゲン受容体陽性に染色された乳癌は、ER 陽性と考えべきである<sup>13,14</sup>。

新たに診断された全ての浸潤性乳癌および可能であれば、乳癌の初回再発に対して、以前に不明、または陰性であった場合、ER および PR に加えて、HER2 過剰発現の有無も明らかにすることが、ガイドラインに明記されている。HER2 過剰発現の有無は、in situ ハイブリダイゼーション (ISH) 法を用いて HER2 遺伝子コピー数を測定、あるいは HER2 細胞表面受容体の量を IHC で測定する補足的方法によって評価できる<sup>15</sup>。mRNA 測定または多重遺伝子配列 (multigene array) に基づく HER2 過剰発現の有無の判定は推奨されない。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>16,20</sup> と同様に擬陽性<sup>16,21</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<sup>22</sup> における HER2 検査に関する推奨を行った (NCCN 乳癌ガイドラインの HER2 検査の原則のページを参照)。本委員会は IHC または ISH 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。ISH 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。

ICH 法によって 2+とスコア評価されるサンプルは、境界型である。これらのサンプルの HER2 過剰発現の有無を判定するには、ISH 法による反射試験 (reflex testing) を行わなければならない。同様に、ISH 法で曖昧な結果が示されたサンプルでは (例えば、使用した試験方法に依存して、スコアが 1.8~2.2 HER2 遺伝子/第 17 番染色体/細胞または 4<スコア<6 HER2 遺伝子/細胞)、細胞を追加して計数または ISH 法の再検査を行うことによって確認しなければならない。それでも結果が曖昧な場合、HER2 過剰発現の有無を判定するため、IHC を用いた検査が推奨される。

HER2 検査は、認定された検査室でのみ実施する。さらに、これらの検査室では、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推奨を行う場合、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 HER2 検査ガイドラインを発行した<sup>27</sup>。それは、NCCN 委員会による推奨事項と完全に一致し、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推奨も行っている。NCCN 乳癌委員会は、HER2 検査を行う病理検査室に対して CAP 認定を行うよう勧めている。

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) と背景資



料を含む各病変部位に対するプロトコルを提供している。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。一貫してい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、放射線照射、またはその両方による局所疾患の治療と、さらなる副作用の強い化学療法、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と選択は、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発現、腫瘍の HER2 ステータス、多重遺伝子検査、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>24,25</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 IIIA の腫瘍)、3) 関連する非浸潤癌を伴うまたは伴わない手術不能な局所性浸潤癌

(臨床病期 IIIB、病期 IIIC、および一部の病期 IIIA の腫瘍)、および 4) 転移性または再発性癌 (病期 IV) に分けられる。

## 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浸潤癌と鑑別し難い場合がある<sup>26,27</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、非浸潤癌の範囲を推定するために、両側のマンモグラフィ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、遺伝カウンセリングが推奨される。正式な遺伝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

病理組織検査および理学検査、両側マンモグラフィを含む精密検査が推奨される。

針生検で LCIS と診断され、マンモグラフィ上の構造異常または石灰化と関連しない領域で開放手術による摘出を行うべきか否かについては、議論がある。小規模な後ろ向き試験から、針生検で LCIS と診断された後の摘出は不要であると結論されている<sup>28-30</sup>。他の試験から、針生検で LCIS と診断された患者の 17%~27%が、大がかりな切除生検後に浸潤性乳癌または DCIS に格上げされることが示されている<sup>31-35</sup>。現在、外科的摘出を行わずに安全な LCIS の患者のサブセットを針生検で特定することはできない。NCCN 委員会は、針生検で LCIS が検出された場合、浸潤性乳癌または DCIS との関連を否定するため、外科的切除を行うように推奨している。

組織学的に典型的 LCIS よりも浸潤性小葉癌に進行しやすい悪性型の 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>。臨床医は、多形性 LCIS に対して断端陰性の完全切除を考えても差し支えない。ただし、多形性 LCIS の患者の治療に関する予後データは存在しない。それは、LCIS の異型の組織学的分類はあまり行われなことがその原因の一部である。そのため、委員会は、多形性 LCIS の治療に関する推奨は行っていない。

LCIS と確定診断された患者には、浸潤癌発生リスク軽減を奨める必要がある。  
([NCCN 乳癌リスク軽減ガイドライン](#)を参照)

LCIS 患者の追跡には、6~12 ヶ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が勧められる ([NCCN 乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)も参照)。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るべきである。

### 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、病理検査および腫瘍の ER 状態測定が含まれる。

[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](#)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、遺伝カウンセリングが推奨される。

HER2 は浸潤性乳癌の予後予測において重要であることは判明しているが、DCIS における重要性は不明である。これまでの試験で示された DCIS において HER2 ステータスが予後予測の指標となることを実証する証拠は弱いものである<sup>37-40</sup>。NCCN 委員会は、DCIS の HER2 ステータスを把握しても、治療戦略は変わらず、ルーチンの検査は行うべきでないと結論した。

針生検で純粋な DCIS とされた症例の約 25%は、外科的切除によって浸潤性乳癌を伴うことが判明する<sup>41</sup>。DCIS 患者で、マンモグラフィその他の画像診断、理学的検査、または生検で広範（すなわち乳房の 4 分の 2 以上）な乳癌の徴候を認める場合は、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確保されるより限局性の病変を有する患者の大多数では、乳房温存療法または乳房全切除術が適切な治療選択肢となる。乳房全切除術では最大の局所コントロールが得られるが、乳房全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で同等なようである<sup>42-44</sup>。乳房全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 (NCCN 乳癌ガイドラインの術後乳房再建の原則のページを参照)。放射線照射を伴う乳房温存療法の禁忌をアルゴリズムに列挙する (NCCN 乳癌ガイドラインの放射線照射を要する乳房温存療法に対する特別な配慮のページを参照)。

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、生存率<sup>42,43,45-49</sup>遠隔転移生存率<sup>50</sup>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。全乳房照射を用いる場合、局所管理を最大限に高めるため、特に 50 歳以下の患者では、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>51-54</sup>、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>51</sup>。乳房温存治療を受け、放射線照射、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>52</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>55</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。

DCIS において、断端の幅を大きくすることによって、放射線照射の必要性がなくなるか否かを検討するための前向き無作為化試験は行われていない。後ろ向き試験から、断端幅が 10 mm の場合、8 年後の局所再発率 4% という既に低い値が、放射線照射によってさらに低下することによる有益性の上積みは示されなかった<sup>54</sup>。断端幅が 1 m から 10 m 未満の場合、放射線照射を追加することによって局所再発が抑制されたが、統計的有意性はみられなかった。しかし、断端が 1 m 未満の場合、有意な有益性が認められた<sup>54</sup>。

別の後ろ向き試験で、乳房温存手術と放射線照射による治療が行われた DCIS 患者 220 例の見直しが行われた。36% がブースト照射を受けていた。46 カ月後、ブースト照射を受けた患者 79 例のいずれも局所再発を生じていなかったが、ブースト照射を受けなかった患者 141 例中 8 例が、局所再発していた<sup>56</sup>。

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>57</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>58</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唆される。最近の大規模後ろ向き試験において、手術切除断端が狭い（2 mm 未満）ことで、切除断端が 2 mm の場合よりも局所再発が増えることはないことが判明した<sup>59</sup>。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、局所療法を選択は疾患に関連した生存率に影響しないため、局所再発リスク増大の可能性を個々の患者がどう受け入れるかを考慮しなければならない。

純粋な DCIS 患者に腋窩郭清は勧められず、乳房内の純粋な DCIS 患者における腋窩リンパ節転移はまれである<sup>60</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 の患者を乳房全切除術、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>61-63</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と共に示す。乳房部分切除術プラス放射線照射（カテゴリー1）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）乳房部分切除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房部分切除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）。乳房部分切除単独の選択は、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>64</sup>、切除後マンモグラフィ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>65,66</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>67</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照射で治療した 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。追跡期間中央値 13.6 年間で、タモキシフェンを投与した女性では、同側乳房内腫瘍再発リスクが絶対値で 3.4%低下し（ハザード率 =0.30、95% CI : 0.21~0.42、 $P<0.001$ ）、対側の乳癌が絶対値で 3.2%低下した（ハザード比=0.68、95% CI : 0.48~0.95、 $P=0.023$ ）<sup>49</sup>。タモキシフェン投与女性の同側乳房における 10 年間の累積乳癌発生率は、浸潤性乳癌が 4.6%、非浸潤性乳癌が 5.6%であったのに対して、プラセボ投与女性においては、浸潤性乳癌が 7.3%、非浸潤性乳癌が 5.6%であった。対側乳房における浸潤性および非浸潤性乳癌の 10 年間癌累積発生率は、プラセボおよびタモキシフェン投与群においてそれぞれ 6.9%および 4.7%であった。全生存率に差は認められなかった。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>68</sup>。

DCIS で摘出手術を受けた女性を対象とした第 III 相試験において、タモキシフェン投与群または非投与群、全乳房放射線照射有り、または無しに、2×2

で被験者を無作為割り付けした<sup>48</sup>。追跡期間中央値 12.7 年間で、タモキシフェン使用によって、全ての新規乳房事象が減少した（ハザード比=0.71、95% CI : 0.58~0.88、 $P=0.002$ ）。全乳房放射線照射を受けていない被験者では、タモキシフェン使用により同側および対側乳房事象の減少を認めたが（同側乳房について、ハザード比=0.77、95% CI : 0.59~0.98、対側乳房について、ハザード比=0.27、95% CI : 0.12~0.59）、全乳房放射線照射を受けた被験者では、認められなかった（同側乳房について、ハザード比=0.93、95% CI : 0.50~1.75、 $P=0.8$ 、対側乳房について、ハザード比=0.99、95% CI : 0.39~2.49、 $P=1.0$ ）。

したがって、乳房温存療法で治療した 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（乳房温存手術の後に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）。ER 陰性 DCIS に対するタモキシフェンの有益性は不明である。

対側乳房における再発リスクを軽減するための戦略は、[NCCN 乳癌リスク軽減ガイドライン](#)に記載する。

DCIS の女性の追跡では、5年間は 6~12 ヶ月毎、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 ヶ月後に初回の追跡マンモグラフィを行う（カテゴリー2B）。リスク軽減薬の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照射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べきである。

### 病期 I、IIA、IIB、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、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。[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。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>69-71</sup>。よって、乳房 MRI は一般に、マンモグラフィや超音波では乳房を十分に画像化できない乳癌患者（たとえば乳房組織が非常に密度の高い女性、腋窩リンパ節が転移陽性で乳房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>72</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予後に対する有益性が示唆され<sup>73</sup>、別な試験からは有益性は示唆されなかった<sup>74</sup>。系統的再検討において<sup>71</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>71</sup>。しかし、その解析において予後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。

### 病期 I~IIB 乳癌に対する追加精密検査

病期が I~IIB の患者には、徴候および症状に基づき、検査の追加を考慮できる。骨シンチグラフィは、局所骨痛またはアルカリホスファターゼ値上昇を示す患者に必要である。肺症状がみられる場合、胸部の診断目的の CT が必要である。アルカリホスファターゼ値が上昇、肝機能検査で異常な結果、腹部症状または腹部または骨盤で異常な理学的検査所見を認める患者には、診断目的の CT または MRI を用いた腹部画像撮影が推奨される。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>75</sup>。これらの推奨は、新たに乳癌と診断された患者に対する骨シンチグラフィ、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>76</sup>。骨シンチグラフィにより、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<sup>76</sup>。

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推奨している。PET スキャンの使用を禁じる推奨は、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>77-82</sup>。

### IIIA 期 (T3, N1, M0) 乳癌に対する追加精密検査

臨床病期 IIIA (T3, N1, M0) の乳癌患者では、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET スキャン (カテゴリー 2B)、診断目的の CT または MRI を用いた腹部画像検査および診断目的の CT を用いた胸部画像検査などの追加病期診断検査を考慮する必要がある。超音波は、診断目的の CT または MRI が利用できない場合の代替手段である。

FDG PET スキャンは任意である (カテゴリー 2B)。FDG PET スキャンは診断目的の CT と同時に考慮することができる。FDG PET および診断目的の CT が行われ、両方から骨転移が示される場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと考えられる。PET/CT スキャンについては、「病期 III 浸潤性乳癌」のセクションで詳述する。

### 妊孕性

多数の疫学調査から、浸潤性乳癌治療後の出産が再発率または乳癌死亡率を増大させないことが実証されている<sup>83</sup>。乳癌治療後に妊娠した胎児に、出生異常またはその他の重篤な小児期疾患の発現率増大はみられない。しかし、乳癌治療、特にさらなる副作用の強い薬剤を用いた治療によって、妊孕性が低下する可能性がある。よって、乳癌治療後の出産を希望する若齢女性においては、乳癌治療前に妊孕性の保存を考えることは合理的かつ適切である<sup>84-88</sup>。卵巣抑制をはじめとする介入が閉経前卵巣に対するさらなる副作用の強い化学療法に

よる毒性を減弱することを証明するレベルの高い証拠はない<sup>89</sup>。しかし、多くの女性、特に 35 歳未満の場合、化学療法終了から 2 年以内に月経機能が回復する<sup>90</sup>。月経の再開は、必ずしも妊孕性と関連せず、月経がなくても妊孕性が保存されている場合もある。

全ての閉経前患者に、化学療法が妊孕性に影響を及ぼす可能性があることを通知し、将来妊娠することを希望するかどうかを尋ねることが義務付けられている。新たに非転移乳癌と診断された閉経前女性が乳癌治療後に出産を希望するならば、化学療法を開始する前に不妊治療専門医の診察を受けるべきである<sup>88,89</sup>。妊孕性保護の意思決定において考慮すべき多数の要素には、患者の優先傾向、女性の年齢、予想される化学療法に基づく早期閉経リスクおよび至適内分泌療法実施期間などが含まれる。乳癌治療中は、胎児安全性の面から、妊娠しないことが重要である。

### 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全切除術と、乳房部分切除術、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>92-95</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>96</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 ヶ月の試験において、35 日間で 50 Gy を 25 回の分割照射か 22 日で 42.5 Gy 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>97</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>98,99</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（アルゴリズムの放射線照射の原則のページを参照）。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>100</sup>。よって、委員会は乳房部分切除後全乳房照射後に、「ブースト」を考慮することを推奨する。乳房部分切除後の腫瘍床への「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の推奨である（リンパ節陰性疾患の患者に対してはカテゴリー2Aの推奨）。ガイドラインには、乳房全切除術後放射線照射を受ける患者に対して推奨されたと同様の状況において、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推奨が含まれている（NCCN 乳癌治療ガイドライン「放射線照射の原則」のページを参照）。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推奨されており（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）。加えて、胸骨傍リンパ節照射も考慮すべきである（カテゴリー3）。この推奨は、乳房部分切除術と全乳房放射線照射を用いた乳房温存治療を受けた女性を、所属リンパ節照射を行うか否かに無作為割り付けした NCIC-CTG MA.2.0 試験に由来する。中央値 62 ヶ月の追跡で、放射線照射を追加することによって局所再発が抑制され（HR 0.59、 $P=0.02$ ）、無病生存期間が延長し（HR 0.68、 $P=0.003$ ）、全生存率に改善傾向が認められた（HR=0.76、 $P=0.07$ ）<sup>101</sup>。

乳房温存治療は、乳房または胸壁に中または高線量の放射線照射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が見られる患者、1箇所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。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全切除術が必要である。乳房部分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づけた腫瘍の距離、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。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>102-105</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予後に対して直接対応しない場合がある<sup>106</sup>。若い乳癌女性における生存率予後は、乳房温存治療を受けた場合も乳房全切除術を受けた場合も同様である<sup>107</sup>。

いくつかの試験から、乳房病変において、完全な外科的摘出後に、全乳房照射ではなく、加速部分乳房照射 (APBI) を使用することが報告されている。委員会は、一般的に APBI の使用を試験研究的とみなし、質の高い前向き臨床試験の範囲内で使用することを奨励している<sup>108</sup>。試験に不適格な患者に対して、米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) 推奨は、APBI が一部の早期乳癌患者に適し、標準的全乳房照射を用いた治療と同等であると考えられることを示している<sup>109</sup>。APBI が適していると思われる患者は、既知 *BRCA1/2* 突然変異がなく、孤立性の病期 I、ER 陽性癌に対して最初の手術が行われた 60 歳以上の女性である。腫瘍は、浸潤性乳管癌または予後良好な組織所見を示し、広範な乳管内進展 (EIC) または LCIS を伴わず、断端は陰性でなければならない。腫瘍床へのブラキセラピーによる 34Gy の 10 回分割 1 日 2 回照射または光子体外照射を用いた 38.5Gy の 10 回分割 1 日 2 回照射が勧められる。他の分割計画も現在検討されている。

試験から、ASTRO 層別化ガイドラインでは、APBI 後の同側乳癌再発 (IBTR) が十分予測できないことが示唆されている<sup>110,111</sup>。追跡には限界があり、試験は進行中である。

一側性乳癌の反対側に対する乳房全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有しない<sup>112</sup>。1998~2002 年に、一側性乳癌に対して乳房全切除術を受け、「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全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>113</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 ([NCCN 乳癌リスク軽減ガイドライン](#)および [NCCN 遺伝的要因/家族歴を有する高リスク乳癌・卵巣癌症候群ガイドライン](#)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全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全切除術は、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、患者を乳房部分切除術と全乳房放射線照射または乳房部分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、乳房部分切除術、放射線照射およびタモキシフェンの群では 1%、乳房部分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、および乳房全切除術の必要性に差は認められなかった<sup>114</sup>。これらの結果は、追跡期間が中央値 10.5 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>115</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>116</sup>。NCCN 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 T1 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（カテゴリー 1）。

乳房温存手術後に術後化学療法が適用される場合、放射線照射を化学療法が終了してから実施する<sup>117,118</sup>。この推奨は、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。初期結果から、追跡期間中央値 58 カ月の時点で、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ることが示されたが<sup>118</sup>、135 カ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>117</sup>。

NCCN 乳癌治療ガイドラインには、病期 I、IIA、および IIIA、T3, N1, M0 の乳癌の外科的腋窩病期診断に関するセクションが含まれている。臨床病期 I または病期 II の乳癌の典型的な患者には、腋窩リンパ節の転移の有無、病理学的評価が必要である。

臨床的病期 I または II の乳癌患者における腋窩リンパ節（ALN）の病理学的状態評価のため、委員会は、臨床的に陰性の腋窩の外科的病期診断において、センチネルリンパ節（SLN）マッピングおよび郭清を実施することを勧めている<sup>63,119-127</sup>。この推奨は、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>127,128</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>129,130</sup>。臨床病期 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（CNB）または細針吸引（FNA）生検が陰性でなければならない。多くの場合、センチネルリンパ節転移の有無は、ヘマトキシリン・エオシン（H&E）染色とサイトケラチン IHC の両方で評価される。H&E 染色で陰性であるが、サイトケラチン IHC では陽性のリンパ節の臨床的意義は明らかではない。治療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、リンパ節転移を明らかにするために、ルーチンでサイトケラチン IHC を行うことは勧めておらず、今のところ H&E 染色だけに基づいて治療を決定すべきであると考えている。この推奨は、リンパ節が

H&E 陰性の患者を対象に、サイトケラチン IHC によって詳しく検査することが 5 年後の全生存率 (OS) の有意な改善につながらなかったという最近報告されたランダム化臨床試験から、さらなる支持を得ている<sup>131</sup>。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>132-138</sup>。T1/T2 腫瘍を有し、陽性 SLN が 2 個以下で、乳房温存手術および全乳房照射を受けた 18 歳以上の女性を対象としたランダム化試験 (ACOSOG Z0011) において、SLN 郭清単独と ALND が比較された。本試験において、局所再発、無病生存期間または全生存期間に、2 治療群間で差はみられなかった。ER 陰性、年齢が 50 歳未満、術後全身療法が行われていないことだけが、OS 低下に関連した<sup>139</sup>。追跡期間中央値 6.3 年間で、ALND 群 (n=420) の 4.1%、SLND 群 (n=436) の 2.8% で局所再発を認めた (P=0.11)。OS 中央値は、両群とも約 92% であった<sup>140</sup>。ゆえに、これらの結果に基づき、センチネルリンパ節マッピングおよび郭清の後、T1 または T2 腫瘍を有する患者、陽性センチネルリンパ節が 1~2 個の患者、術前療法を受けていない患者、乳房温存療法を受けている患者、全乳房放射線照射を予定している患者に対して、腋窩郭清の追加を考えないよう委員会は推奨する。

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、推奨される。加えて、センチネルリンパ節郭清で 2 個以上の腋窩リンパ節への乳癌転移が判明

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>141,142</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、術後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。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>143</sup>。乳房全切除術を受ける女性は乳房再建術の候補として適切である。乳房全切除術後の乳房再建については、「乳房再建」のセクションで詳しく解説する。

### 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、治療前の生検が針生検 (CNB) 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、乳腺腫瘍の針生検 (CNB) 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、これらリンパ節の針生検

(CNB) または FNA を考慮し、FNA または針生検 (CNB) 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推奨する<sup>144</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。

最新のガイドラインは、同側腋窩リンパ節が臨床的に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。センチネルリンパ節が組織学的に陰性であれば、局所の外科的治療の時点で腋窩郭清の省略を考慮できる。センチネルリンパ節が組織学的に陽性であれば、最終的な外科的治療の時点でレベル I および II の腋窩郭清を実施する。化学療法前のセンチネルリンパ節郭清を実施しない場合は、最終的な外科的治療の時点でレベル I および II の腋窩郭清 (カテゴリー 2A) またはセンチネルリンパ節郭清 (カテゴリー 3) (センチネルリンパ節が陽性ならレベル I および II の腋窩郭清も) を実施する。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>124,145,146</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つ、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>147</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>148</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、術後療法として推奨した治療法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>149</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>150</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>151</sup>。

ドイツ乳癌研究班主導の GEPARQUINTO 第 III 相試験が、未治療の HER2 陽性原発性浸潤性乳癌女性患者 620 例を対象に行われた<sup>152</sup>。患者には、エピルビシン/シクロホスファミドを 4 サイクル投与した後、ドセタキセルをトラスツズマブまたはラパチニブとランダムに併用投与した。主要評価項目の病理学的完全寛解に到達した患者比率は、トラスツズマブ+化学療法の 31.3% に対して、ラパチニブ+化学療法では 21.7% であった ( $P<0.05$ )<sup>152</sup>。術前ラパチニブ/トラスツズマブ療法最適化試験 (NeoALTTO) においては、HER2 陽性原発性乳癌患者 455 例に、ラパチニブ+パクリタキセルまたはトラスツズマブ+パクリタキセルまたはラパチニブとトラスツズマブの併用+パクリタキセルをランダムに投与した<sup>153</sup>。最初の結果から、病理学的完全寛解率は、ラパチニブとトラスツズマブの併用群で 51.3% に対して、ラパチニブ群で 24.7% およびトラスツズマブ群では 29.5% であることが示された。ラパチニブ+トラスツズマブ群とトラスツズマブ群の間の病理学的完全寛解率の差には、統計的有意性が認められた ( $P=0.0001$ )。ラパチニブ群とトラスツズマブ群との間の病理学的完全寛解率の差では、統計的有意性が認められなかった ( $P=0.34$ )<sup>153</sup>。これらの試験により、HER2 陽性原発性乳癌に対する術前治療において、HER2

を標的とした治療の使用が重要であることが確認される。最適な HER2 標的治療法に関しては、依然としてかなりの部分が不確実である。

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に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>154,155</sup>。これらの試験に基づくと、ホルモン受容体陽性疾患の閉経後女性の治療では、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、乳房部分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。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。（NCCN 乳癌ガイドラインの放射線照射の原則のページを参照）。NCCN 委員会は、胸骨傍リンパ節を照射野に含めることを強く考えることを推奨する（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。

## 乳房切除後の放射線照射

### 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全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>156-160</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>161,162</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推奨される）。

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>93</sup>。この場合には乳房全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推奨によって、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>163</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全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>93,158-160,163</sup>。腋窩リンパ節への転移が1

～3 個であり、腫瘍が 5 cm 超または乳房全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照射を行う。

委員会は、腋窩リンパ節陽性の女性に対して、同側乳房胸骨傍リンパ節への放射線治療を強く考慮する推奨も行う（カテゴリー2B）。

ランダム化 MA.20 試験の結果から、所属リンパ節照射を追加することによって、局所再発および遠隔再発のリスクが抑制され、無病生存期間の延長することが示されている<sup>101</sup>。この試験には、女性 1832 例が登録され、85%にリンパ節転移陽性が 1～3 個あり、少数（10%）は高リスクのリンパ節転移陰性乳癌であった。全ての女性に乳房温存療法および術後化学療法または内分泌療法が行われた。参加者を全乳房放射線照射単独群または全乳房放射線照射＋所属リンパ節照射群にランダム化した。中間データから、追跡期間中央値 62 ヶ月で、所属リンパ節照射を追加した群に、統計的有意な有益性が認められた。つまり、無病生存率の改善（HR=0.68、 $P=0.003$ 、5 年リスク：89.7%、84.0%）および全生存率の改善（HR=0.76、 $P=0.07$ 、5 年リスク：92.3%、90.7%）などが認められた<sup>101</sup>。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胸骨傍リンパ節に対して放射線照射を行い、胸骨傍リンパ節への治療を強く考慮すべきということになる。

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全切除術後照射を行うことが求められる。推奨照射線量は 50 Gy で、同側胸壁、乳房全切除術瘢痕および排液管部分に 1.8～2.0 Gy ずつの分割照射を行う。さらに、乳房全切除術瘢痕へは、「ブースト」線量を照射できる（例えば、2 Gy

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 50 Gy、1.8～2.0 Gy 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、胸壁放射線照射が勧められる<sup>164</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胸骨傍リンパ節（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、乳房全切除術後の放射線照射は勧められない。

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照射の実施に関する決定を下すことを推奨する。

## 乳房再建

### 乳房全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。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>165</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に組み合わせて使用され、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て使用し、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」乳房全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、美容上の予後が向上し、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>166</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、皮膚温存型乳房全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>167-171</sup>。乳頭乳輪（NAC）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、移植された皮膚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、乳房の美容的予後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>172,173</sup>。しかし、一部の試験で、照射後の再建美容術の有意な予後の減損は検出されなかった<sup>174</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推奨する機会が多いが、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的であり、これらの患者に対するいくつかの再建法を NCCN ガイドライン、「術後乳房再建の原則」のページに要約する。

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）。



乳頭乳輪の皮膚を保存する皮膚温存型乳房全切除術が注目されるようになった。この長所は、乳房全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、生活の質に及ぼす影響はあまり検討されていない<sup>175-177</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全切除術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>176,178,179</sup>。しかし、長期追跡結果が得られないこと、また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推奨している。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房部分切除術を受ける、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、大規模な部分乳房全切除術と共に行われる「容積置換」法の使用が含まれる<sup>180</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、乳房温存乳房部分切除術と同じ手術中に行われる<sup>181,182</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>183</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、治療後の外見上の予後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。

### 全身術後療法

外科的治療後には、全身術後療法を考慮する。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) が発表した成績は術後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、年齢にかかわらず術後療法を勧めている（カテゴリー1）。全身術後療法の適応決定には、局所療法のみによる再発のリスク、術後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>184,185</sup>。この意思決定過程には、医療チームと患者の協力が必要である。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、AC/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>186</sup>。このコホートにおいて、AC/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>184</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>185,187</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予後を客観的に推定するのを助け、全身術後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、全身術後療法の毒性、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>188</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>189</sup>。さらに重要なことには、HER2 腫瘍状態からも、至適術後／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術後療法はアントラサイクリンを含まない術後化学療法より優れていることが証明されており<sup>190-194</sup>、HER2 陽性腫瘍の治療には、ドキ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>195</sup>。早期乳癌<sup>196-199</sup> および転移乳癌<sup>200-202</sup> における HER2 状態の予後予測的有用性についての前向き証拠は、トラスツズマブを含む治療の場合に利用できる。

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>203</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徴を持つ腫瘍（正常乳房様）<sup>204-206</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關係している。

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）を使った多遺伝子検査である（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、この検査システムは連続変数として再発リスクを定量化する

ことができ（たとえば Oncotype Dx 再発スコア）、タモキシフェンと CMF またはメトトレキサート/5-フルオロウラシル/ロイコボリン化学療法に対する反応性を予測することができた<sup>207,208</sup>。5 種類の遺伝子発現モデルを用いた乳癌の同時分析の比較では、このうち 4 つの方法（MammaPrint および Oncotype Dx など）で同様の臨床予後予測が得られた<sup>209</sup>。

予後予測目的で、より限定的な遺伝子セットを明確にするため、同様の取り組みが用いられてきた<sup>210</sup>。例えば、遠隔転移しやすい早期の乳癌患者を選択する方法として、MammaPrint 法は、マイクロアレイテクノロジーを用いて、凍結乳房腫瘍組織から 70 の遺伝子発現プロファイルを解析する<sup>211-217</sup>。

MammaPrint は、61 歳未満の ER 陽性または ER 陰性乳癌女性を、再発リスクの高い群か低い群かに割り付けるための補助ツールとして FDA 承認を受けているが、術後化学療法による有益性予測については、FDA 承認を受けていない。予後予測ツールとして MammaPrint を用いる試験は、小規模および／または後ろ向きである。

「他の多重遺伝子または多重遺伝子発現測定システムが多数開発されている。これらのシステムは、概して、小規模な後ろ向き試験に基づくもので、委員会は現在のところ、いずれも十分な検証は行われておらず、ガイドラインに加える価値はないと考えている。」

後ろ向き分析によると、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、前向きランダム化臨床試験で、早期

リンパ節陰性乳癌女性集団における予測および／または予後ツールとして、Oncotype DX および MammaPrint を使用することが検討されている<sup>218-220</sup>。前向き試験の結果を待つ間、委員会は、21-遺伝子 RT-PCR 検査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2A）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推奨をすべて 2B に分類する。

閉経後腋窩リンパ節転移陽性 ER 陽性乳癌を対象とした 1 つのランダム化臨床試験に由来する後ろ向きサブセット解析において、21 の遺伝子の RT-PCR によって、タモキシフェンに加えて化学療法を行うことによる利益に関する予測情報が得られる可能性が示された<sup>221</sup>。この試験でスコアが高い患者は化学療法が有効で、一方スコアが低い患者では、陽性リンパ節の数にかかわらず、化学療法を追加しても利益はないことが示唆された<sup>221</sup>。測定法を使用する患者の選択については、依然として議論のあるところである（カテゴリー3）。

中間リスクの患者に対して、内分泌療法に加えて術後化学療法を行うことによる有益性の上積みについては、現在のところ不明である（遺伝子に基づく測定法による評価）。この質問に対する答えを出すための一助として、Trial Assigning Individualized Options for Treatment（TAILORx 試験）および Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer（RxPONDER 試験）が実

施されている。TAILORx 試験では、遺伝子特性または Adjuvant! Online (アジュバント! オンライン) に基づき低リスクと分類されたリンパ節陰性、ホルモン受容体陽性乳癌患者には内分泌療法だけを行い、遺伝子特性プロファイルまたは他の特徴に基づき高リスクとみなされる患者には内分泌療法に加えて化学療法を行う。中間リスクに分類された患者では、化学療法追加の有無をランダムに決定する<sup>219</sup>。RxPONDER 試験では、リスクスコアに基づき一部に化学療法を併用した内分泌治療を受けた ER 陽性、リンパ節陽性乳癌女性に対する SWOG-8814 試験データを確認する予定である<sup>218</sup>。これらの試験から得られた所見は、中間リスク患者における術後化学療法の有益性を判断する上で役に立つと予想される<sup>218,219</sup>。Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy (MINDACT) 試験は、陽性リンパ節が 0~3 個の乳癌において、術後化学療法を行う患者を選択する際に一般的に使用される臨床病理基準と 70 の遺伝子特性を比較する目的で、欧州において進行中である<sup>220</sup>。本試験で得られる所見は、MammaPrint の予後予測的価値を明らかにし、中間リスクの患者に術後化学療法を行うことの有益性を判定する上で役に立つと予想される。

#### 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、術後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>222</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、術後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)。この比較的低リスク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、術後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>223</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 0.6~1.0 cm、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。しかし、腫瘍が ER 陽性と言うことだけに基いて、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>2,223,224</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術後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 検査）の実施を考慮している。

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術後療法として、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。閉経前の女性では術後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>224</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。

### 全身術後療法のためのガイドラインの層別化

ガイドラインの最新版では第一に、内分泌療法とトラスツズマブに対する反応性（すなわちホルモン受容体状態、HER2 状態）に基づいて、通常の組織所見

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、乳癌再発リスクごとにさらに層別化する。

### 術後内分泌療法

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、あるいは術後化学療法を投与するか否かにかかわらず、術後内分泌療法を考慮する<sup>225</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>192,226-233</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>234</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 状態に関係なく術後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術後内分泌療法の推奨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術後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術後内分泌療法は、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、術後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>224</sup>。

ホルモン受容体陽性乳癌の閉経前女性における術後卵巣除去または抑制の役割は、完全には明確になっていない<sup>235-237</sup>。卵巣除去は、外科的卵巣摘出術または卵巣放射線照射によって行われる。卵巣抑制には、下垂体からの LH および FSH 放出を抑制し、卵巣におけるエストロゲン産生を抑制する LH-RH 作用薬が使用される。米国で入手できる LH-RH 作用薬はゴセレリンおよびリュープロリドなどで、卵巣抑制目的で使用する場合、両剤とも月 1 回注射する必要がある。

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group は、その多くがホルモン受容体状態に基づく任意抽出試験の被験者である 50 歳未満の女性患者を対象に、卵巣除去または抑制単独と術後治療なしを比較するランダム化試験のメタ解析を行った。この試験では、卵巣除去／抑制によって、術後補助療法なしの場合より再発および死亡の年間オッズが低下した（40 歳未満の場合：再発率が 25% 減少、死亡率が 29% 減少、40～49 歳の場合：再発率が 29% 減少、死亡率が 29% 減少）<sup>236</sup>。卵巣抑制と無術後療法を比較する解析から、再発率（ハザード比の減少-28.4、95% CI=-50.5～3.5、 $P=0.08$ ）または死亡率（ハザード比の減少-22、95% CI=-44.1～6.4、 $P=0.11$ ）に有意な減少は示されなかった<sup>238</sup>。

閉経前女性を対象として卵巣除去または抑制単独と CMF 化学療法単独を比較する試験からは、一般に、ホルモン受容体陽性腫瘍の患者の場合、抗腫瘍効果はほぼ等しく、ホルモン受容体陰性腫瘍の患者では、CMF の方で優れた結果

が得られることが示されている<sup>238-246</sup>。卵巣抑制／除去の有益性は、閉経前の若齢患者群の方で大きくなることも示唆されている。

閉経前女性を対象に、卵巣除去／抑制＋タモキシフェンと化学療法単独を比較した試験から、一般的に、再発率または生存率の差は示されない<sup>236,247,248</sup>。

ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陽性乳癌の閉経前女性を対象とした大規模集団間試験では、術後 CAF 単独、CAF＋ゴセレリンを用いた卵巣抑制（CAF-Z）、CAF-Z＋タモキシフェン（CAF-ZT）の比較が行われた<sup>239</sup>。結果から、CAF を CAF-Z と比較した場合、無再発生存期間または全生存期間に改善はみられなかったが、CAF-Z を CAF-ZT と比較した場合には、無再発生存期間に改善（ハザード比=0.73、95% CI：0.59～0.90、 $P<0.01$ ）がみられたものの、全生存期間では改善がみられなかった（ハザード比=0.91、95% CI：0.71～1.15、 $P=0.21$ ）。本試験には、CAF＋タモキシフェン群が含まれていなかったため、CAF-ZT 群における無再発生存期間延長に対するゴセレリンの貢献は評価できない。卵巣抑制／除去の追加は、Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group によるメタ解析の主題でもある<sup>236</sup>。40 歳未満または 40～49 歳の女性において、化学療法に卵巣抑制または除去を追加することによる年間再発率または死亡率の統計的有意な低下は検出されなかった。

このように、現時点で、一部の試験から、ホルモン受容体陽性乳癌の閉経前女性に対する術後療法に、卵巣除去または抑制を使用することによる有益性が示唆される。しかし、米国内で広く用いられているような併用化学療法またはタモキシフェンに卵巣抑制または除去を追加することによる有益性は明確になっていない。

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、初期術後療法として、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。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>249,250</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>251</sup>。ただし、初期術後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>252,253</sup>。タモキシフェンとアロマターゼ阻害薬は副作用プロファイルが異なっている。両者ともに、ホットフラッシュ、夜間発汗、および膣の乾燥を引き起こすことがある。アロマターゼ阻害薬の方が筋骨格系症状、骨粗鬆症、および骨折発生率の上昇が多く起こる一方、タモキシフェンでは子宮癌と深部静脈血栓症のリスクが高まる。

タモキシフェンまたはアロマターゼ阻害薬のどちらかによる初期術後内分泌療法は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術後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>254,255</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 ヶ月での結果は、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>252</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、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>255</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>256</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>257</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>258</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>259</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>260</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>253</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>261</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>262</sup>。長期追跡（中央値 71 ヶ月）の後、タモキシフェンの後にレトロゾールを投与した場合、またはその逆の順番で投与した場合、レトロゾール単独と比べて無病生存率に有意な改善は認められなかった（タモキシフェンの後にレトロゾールの場合、ハザード比 1.05、99%信頼区間[CI]：0.84~1.32、レトロゾールの後にタモキシフェンの場合、ハザード比：0.96、99% CI：0.76~1.21）<sup>263</sup>。

5 つの試験で、タモキシフェンを 2~3 年間使用した後に第三世代アロマターゼ阻害薬を投与する群とタモキシフェンを継続する群とが比較検討された。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>264</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>264</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>265</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>266</sup>。追跡期間中央値 55.7 ヶ月における結果は、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>267</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 年間の術後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 ヶ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 ヶ月の追跡期間後の 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>250</sup>。ABCSCG 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>268</sup>。



TEAM 試験では、5 年間で終了するホルモン治療として、エキセメスタン単独とタモキシフェンを 2.5~3.0 年投与後エキセメスタンを投与する連続的治療が比較された<sup>269</sup>。5 年間の無病生存率が連続的治療群の患者は、85%であったのに対して、エキセメスタン群では 86%であった (ハザード率 0.97、95% CI: 0.88~1.08、 $P=0.60$ )。このことは BIG 1-98 試験データと一致し<sup>263</sup>、その試験では、追跡期間中央値 71 ヶ月で、タモキシフェンの後にレトロゾールかその逆 (レトロゾールの後にタモキシフェン) をレトロゾール単独療法と比較したとき、有効性に差が認められなかった。

4.5~6 年間の術後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>251,270</sup>。追跡期間中央値 2.5 年での結果は、レトロゾール延長群の方が再発や対側の新規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>271,272</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>273,274</sup>。

ホルモン受容体陽性閉経後患者に術後タモキシフェン投与を 5 年間行った ABCSG 試験 6 の延長試験において、3 年間のアナストロゾール投与または追加治療なしへのランダム化が行われた<sup>275</sup>。追跡期間中央値 62.3 ヶ月で、アナストロゾール投与を受けた女性 (n=387) が、追加治療を受けなかった女性と比べて、統計的有意な再発リスクの抑制が得られたことが報告された (n=469、ハザード比=0.62、95% CI=0.40~0.96、 $P=0.031$ )<sup>275</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。アロマターゼ阻害薬投与群対タモキシフェン単独群対 2 年または 3 年間のタモキシフェンの投与後アロマターゼ阻害薬投与群を比較する術後療法試験のメタ解析から、アロマターゼ阻害薬を含むレジメンによる再発率低下が示され、全生存率に対する明白な影響は認められなかった<sup>276</sup>。術後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の最適な投与期間も不明であり、化学療法との関係での最適な使用方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。様々な試験から一貫して、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術後療法、後続療法、または延長療法として使用すると、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が示されている。委員会は、アロマターゼ阻害薬のアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタ

ン間で、有効性または毒性に有意な差があることを示す説得力のある証拠を見つけていない。3 剤全てが、術後治療におけるランダム化試験において、ほぼ等しい抗腫瘍作用および毒性プロファイルを示した。現行版の NCCN 乳癌ガイドラインでは、早期乳癌閉経後女性に対して次の術後内分泌療法選択肢を推奨している一初期術後療法としてアロマターゼ阻害薬を 5 年間(カテゴリー1)、タモキシフェンを 2~3 年間行った後アロマターゼ阻害薬を投与し、5 年間の術後内分泌療法を終了する(カテゴリー1) またはタモキシフェンの後にアロマターゼ阻害薬を 5 年間投与する(カテゴリー2B)、あるいはタモキシフェンを 5 年間投与した後、アロマターゼ阻害薬を 5 年間投与する。閉経後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。

閉経前女性では、アロマターゼ阻害薬と良性の卵巣病変の発現と関連があり、卵巣でのエストロゲン合成が十分抑制されなくなる。臨床試験環境以外では、閉経前の女性にアロマターゼ阻害薬を投与してはならない。診断の時点で閉経前であり、化学療法によって無月経となった女性では、月経がなくても卵巣からのエストロゲン産生が継続している可能性がある。この女性サブセットにアロマターゼ阻害薬による治療を考慮する場合は、血中 LH、FSH、およびエストラジールを連続的に測定し、真の閉経状態を確認することが不可欠である<sup>277,278</sup>。タモキシフェンを 5 年間投与した後、その時点での閉経後女性(5 年間のタモキシフェン投与中に閉経した女性を含む)に対して、アロマターゼ阻害薬を最大 5 年間投与する治療延長を考慮することを NCCN 委員会は推奨する。

IHC による Ki67 核抗原測定により、細胞周期の増殖段階にある腫瘍細胞が推定される。試験から、Ki67 の予後予測的価値ならびに反応および臨床転帰予測における有用性が立証されている<sup>279</sup>。1 つの小規模試験から、内分泌療法に短期間曝露した後の Ki67 測定は、内分泌療法不応性で、追加介入が有益だと考えられる患者を選択する上で有用であることが示唆されている<sup>280</sup>。しかし、これらのデータに対して、より大規模な解析および臨床的確認を行う必要がある。現時点で、Ki67 が単独で、特に Ki67 ベースライン値が特有のマーカートとして、個々の患者における内分泌療法の種類を選択する上で役に立つということを示す決定的証拠はない。よって、NCCB 乳癌委員会は、現在のところ、Ki67 の測定を推奨しない。

チトクロム P-450 (CYP) 酵素の CYP2D6 は、タモキシフェンからエンドキシフェンへの転換に関与する。文献には、100 を超える CYP2D6 の対立遺伝子多形が報告されている<sup>281</sup>。野生型の CYP2D6 対立遺伝子を持つ人は、タモキシフェン高代謝群に分類される。活性が低いまたは全くない変異型対立遺伝子を 1 または 2 個持つ人は、それぞれ中間および低代謝群と呼ばれる。

患者 1,325 例を対象とした大規模後ろ向き試験で、タモキシフェン低代謝群において、無再発期間が有意に短縮されたことが明らかになった<sup>282</sup>。しかし、BIG 1-98 試験から、内分泌療法反応性早期浸潤性乳癌の閉経後女性患者部分集合における CYP2D6 遺伝子型に基づく結果が最近報告された<sup>283</sup>。試験では、CYP2D6 対立遺伝子状態と疾患転帰の間、または CYP2D6 対立遺伝子状態とタモキシフェン関連有害作用との間の相関が検出されなかった<sup>283</sup>。ATAC 試験の遺伝子解析からも、CYP2D6 遺伝子型と臨床的転帰との間に関連は検出されなかった<sup>284</sup>。現時点で、エビデンスは限られ、相反するものであるとの前提

で、NCCN 乳癌委員会は、CYP2D6 検査を最適な術後内分泌療法を決定するための手段として推奨しない。この推奨は、ASCO ガイドラインと一致する<sup>286</sup>。SSRI、特にパロキセチンまたはフルオキセチンを処方する場合、適切な代替薬が存在するならば、強いまたは中間の CYP2D6 阻害剤を敬遠することは、妥当である。

### さらなる副作用の強い術後化学療法

さらなる副作用の強い術後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。ガイドラインに記載されている術後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、術後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以下のとおりである：ドセタキセル/ドキシソルビン/シクロホスファミド (TAC)；ドキシソルビン/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、ドキシソルビン、シクロホスファミド (AC)；フルオロウラシル/ドキシソルビン/シクロホスファミド (FAC/CAF) またはシクロホスファミド/エピルビン/フルオロウラシル (FEC/CEF)；エピルビン/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。術後化学療法ガイドラインには、推奨術後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。最近の試験は、HER2 陽性乳癌の術後療法にトラスツズマブを取り入れると予後がかなり向上することを実証している。術後化学療法の処方を「望ましいもの」か「それ以外」かに区別する目的は、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>287</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>2,288</sup>。CAF/FAC (シクロホスファミド、ドキシソルビン、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>289</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>288</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>189,191,194,231,290-292</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、この種の患者の術後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。

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>293-295</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>296,297</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>297,298</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、フィルグラステ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>299</sup>。

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>300</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>301</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>302</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、FEC 6 サイクルと FEC 3 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>247</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 FEC 4 サイクル後 3 週間毎のドセタキセル 4 サイクルの術後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>303</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>304</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 ヶ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>305</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>306-308</sup>。追跡期間中央値 63.8 ヶ月では、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>308</sup>。以上の結果および高用量強度の AC の後にパクリタキセルを 2 週間隔で投与する方が、AC 後に 3 週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>299</sup>、パクリタキセルの 3 週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>309</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>310</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 ヶ月で 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 状態の交互作用の可能性が評価されている<sup>2,223</sup>。これらの試験は、術後内分泌療法を受けている ER 陽性腫瘍の患者と、術後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>223</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、1 cm 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。

### 術後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ヒモノクローナル抗体である<sup>311</sup>。術後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>196-198,312</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 1 cm 超の HER2 陽性乳癌、ER と PR の一方が陽性で原発腫瘍が 2 cm 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 試験は合わせて解析され、両試験からの逐次投与群と、パクリタキセルと同時にトラスツズマブを開始した同時投与群とが比較された。追跡期間中央値 3.9 年で実施したこの合併解析では、4,045 例の患者が対象となった。再発リスクの 48% の低下 (ハザード比 0.52、95% CI 0.45~0.60、 $P<0.001$ ) と死亡リスクの 39% の低下 (ハザード比 0.61、95% CI 0.50~0.75、ログランク検定  $P=0.001$ ) が実証された<sup>313</sup>。NSABP B-31 試験と NCCTG N9831 試験の結果を別個に解析した場合には、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>198,314,315</sup>。術後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>196-198,312,314,315</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>314</sup>。トラスツズマブ術後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>316,317</sup>。

第三の試験 (HERA) (N=5081) では、腫瘍が 1 cm 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の後の 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>197</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>318</sup>。(死

亡のリスクハザード比 0.66 ; 95%CI 0.47~0.91 ;  $P=0.0115$ )<sup>318</sup>。今回の初回解析後、化学療法単独群にランダム化された患者がトラスツズマブ投与を受けられるように交差させた。交差させた患者を含む intent-to-treat 解析が、追跡期間中央値 4 年で報告された<sup>319</sup>。主要評価項目である無病生存率は、トラスツズマブ投与群 (78.6%) の方で観察群 (72.2%) より有意な高値を示し続けた (ハザード比 0.76、95% CI 0.66~0.87、 $P<0.0001$ )。遅れてトラスツズマブの投与を受け始めた患者にも、交差されなかった患者よりは有益性が得られることが示唆された<sup>319</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>199</sup>。追跡期間 65 ヶ月において、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 0.64 ( $P<0.001$ ) 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比は 0.75 ( $P=0.04$ ) 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比=0.63、 $P=0.001$ 、TCH 対 AC-T についてのハザード比=0.77、 $P=0.04$ )。心毒性は、TCH 群 (左心室駆出率の相対的低下が 10%を超えている患者 9.4%) の方が AC-TH 群 (18.6%) と比較して有意に低かった ( $P<0.0001$ )。

うっ血性心不全も、AC-TH 群の方で TCH 群より多かった (2%対 0.4%、 $P<0.001$ )。本試験を重大な臨床事象別に解析したところ、TCH 群の方で AC-TH と比べて乳癌の遠隔再発は多いが (144 対 124)、心事象は少なかった (4 対 21)<sup>199</sup>。第 5 の試験 (FinHer) では、1010 例の女性が、9 週間のビノレルビンとその後の 3 サイクルの FEC 化学療法、または 3 サイクルのドセタキセルとその後の 3 サイクルの FEC 化学療法にランダム化された<sup>196</sup>。リンパ節転移陽性またはリンパ節転移陰性、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、化学療法のビノレルビンまたはドセタキセルの部分のみにトラスツズマブを 9 週間投与する群としない群とにランダム化された。3 年間の追跡期間中央値では、トラスツズマブの追加により再発リスクが低下した (ハザード比 0.42、95% CI 0.21~0.83、 $P=0.01$ )。全生存率 (ハザード比 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>182</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、 $P=0.094$ ) 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>320</sup>。

トラスツズマブの術後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術後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)。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>198</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 推奨として、トラスツズマブと化学療法との併用を指定した。委員会は、望ましいトラスツズマブ含有術後療法として、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 ISH スコアの患者も術後試験に合格であったため、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術後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。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術後トラスツズマブを考慮することも勧めた（カテゴリー2A）。この推奨は、T1pN0 を特徴とする早期乳癌のある女性 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>321</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有する女性ではそれぞれ 85% および 75%、HER2 陽性、ER 陰性腫瘍を有する女性ではそれぞれ 70% および 61% であった。さらに 2 つの後ろ向き試験でも、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>322</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>323</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>324,325</sup>。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推奨は、現在カテゴリー2A に指定されている。

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術後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>326</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術後化学療法を終了後、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>327</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術後療法

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推奨を示している。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術後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

術後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。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示唆されるのでなければ、乳房 MRI、骨シンチグラフィ（カテゴリー 2B）ならびに診断目的の CT（一部骨盤 CT を含む）または MRI（全てカテゴリー 2A）による腹部画像診断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）。超音波検査は、診断目的の CT または MRI が利用できない場合の代替手段である。

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、FDG PET/CT が最も有用であるというものである。しかし、限られた最近の試験から<sup>80,81,328-332</sup>、T3、N1、M0 病変を含む局所進行乳癌において、所属リンパ節転移のほか遠隔転移の検出にも、FDG PET/CT が役割を果たす可能性が支持される。

転移が疑われる病期 I~IIIA の乳癌女性において、骨シンチグラフィと統合された FDA PPET/CT を比較した後ろ向き<sup>333</sup>の 2 試験間で骨転移報告に高度の一致 (81%) が認められた。NCCN 委員会は、FDA PPET/CT 結果から骨転移陽性が示された場合、骨シンチグラフィを省けることを提案している。

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、また病変の部位が治療コースに影響を及ぼすことが予想される場合は必ず、生検を行って確認する。過去 10 年間において、PET/CT スキャナーの出現によって PET 画像検査に対する取り組みが著明に変化した<sup>334</sup>。しかし、用いられているこの言い方のゆえに PET/CT 装置で得られるスキャンの性質に関する混乱も引き起こされた。PET/CT スキャナーは、同じガントリー内に PET と CT の両方が備わっており、分子画像 (PET) と解剖学的画像 (CT) を正確に重ね合わせることができる。現在の臨床的 PET 画像検査はほとんど全て、複合的 PET/CT 装置を使用して行われる。

PET/CT 断層撮影装置において、CT スキャナーは診断目的の CT スキャンを超えて、2 番目に重要な役割を有する<sup>334</sup>。PET アプリケーションの場合、CT スキャンは光子減衰補正および PET 画像所見の解剖学的位置決めにも使用される。これらの作業において、PET 画像収集に調和させるための CT スキャン

は、通常息こらえなしで行われ、一般的に比較的低線量 (非診断的) CT が使用される。これらの非診断目的の CT スキャンのための放射線暴露は、診断目的の CT の場合よりも低い。この作業では、造影剤の静注は必要ない。

PET/CT スキャナーには、一般的に高品質の CT 装置が備わっており、単独の最適化された完全に CT にも使用できる。診断目的の CT スキャンでは、至適胸部画像を得るために息こらえが用いられ、静注造影剤が使用されることも多い。完全に診断目的の CT の場合、CT ビーム電流、ゆえに患者の放射線暴露が、PET で要求される低線量 CT の場合と比べてかなり高い。完全に診断目的の CT の放射線暴露は、検査のエミッション (PET) 部分より大きいことが多い。

現在のところ、臨床的 PET/CT 画像検査に対する取り組みは、施設によって大きく異なる<sup>335</sup>。多くの施設が、PET/CT スキャンの一部として低線量 CT を行い、PET/CT に加えて診断目的の CT も要請された場合に限り、最適化された完全に診断目的の CT を行う。PET/CT 画像検査の全てで、診断目的の CT スキャンと PET を組み合わせる施設もある。ガイドラインの精密検査のセクションに記載した CT スキャンは、完全に最適化された CT スキャンのことで、PET または PET/CT スキャンは、主に PET を行うためのスキャンのことで、必ずしも診断に適した質の CT は用いられていない。紹介する医師が、主に PET 画像検査のために行われる PET/CT と独立した診断目的の CT 検査として行われる完全に最適化された CT の違いを理解することが重要である<sup>335</sup>。場合によっては、PET/CT と診断目的の CT を同時に行うことが便利かもしれない。

### 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。

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療法は、病期 II の乳癌患者の場合と同様である。

### 手術不能な局所進行性乳癌（臨床病期 IIIA [T3N1M0 を除く]、臨床病期 IIIB、または臨床病期 IIIC）

来院時に手術不能な非炎症性局所進行性乳癌患者の場合、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>336</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る必要がある。術前化学療法に対して臨床的反応が認められた後から、局所療法として、通例（1）二期的乳房再建術を伴うまたは伴わない、レベル I/II の腋窩リンパ節郭清を伴う乳房全切除術、または（2）乳房部分切除術とレベル I/II の腋窩郭清が行われる。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。胸骨傍リンパ節に転移を認める場合は、これにも照射する。胸骨傍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胸骨傍リンパ節を含めることを考慮してもよい（カテゴリー 2B）。術後化学療法として、予定されていた化学療法が術前に完了していない場合はこれを完了させ、ホルモン受容体陽性乳癌の患者には、次に内分泌療法を行う。腫瘍が HER2 陽性の場合、最高 1 年間の完全トラスツズマブ療法を完了させなければならない（カテゴリー 1）。放射線照射に併用して内分泌療法とトラスツズマブ投与を行うことができる。

手術不能な病期 III 腫瘍の患者で術前化学療法中に疾患が進行した場合は、局所管理を増強するために緩和的乳房放射線照射を考慮する。すべての患者サブセットにおいて、局所療法後にさらに全身術後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。

### 治療後の調査と追跡

治療後の追跡は治療チームのメンバーが実施するのが最適であり、これには定期的な身体検査とマンモグラフィの実施が含まれる。乳房温存治療を受けた患者は、毎年マンモグラフィを受ける（カテゴリー 2A）。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>337-339</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>80,340</sup>。

BRCA 1/2 突然変異のキャリアなど、両側性疾患のリスクが高い女性では、治療後の調査と追跡のための選択肢として乳房 MRI の利用を考慮できる。乳房温存治療後または乳房全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>341-343</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)。

治療後に無月経となった女性に対してアロマターゼ阻害薬を考慮する際、アロマターゼ阻害薬を用いた内分泌療法を開始する場合は、エストラジオールおよび性腺刺激ホルモンのベースライン値を測定し、その後もこれらホルモン値を連続的にモニターする必要がある<sup>277</sup>。治療誘発性無月経を起こした若い女性にアロマターゼ阻害薬による治療を開始する場合、両側性の卵巣摘出術で閉経後の状態を確保することを考慮することもできる。

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>344</sup>。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女性患者の大多数は、早期に膣出血を起こしている。

術後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>345-346-347-348</sup>。タモキシフェンを一部の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) (例えば、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中濃度が低下する場合があることが示唆されている<sup>349,350</sup>。これらの SSRI は、CYP2D6 の特定イソフォーム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げる可能性がある。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>277,351,352</sup>。

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にも評価する。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>353</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。

健康的な生活様式が、乳癌予後の向上につながることを示唆されている。二次原発性乳癌を発症した ER 陽性腫瘍の女性 369 例と二次原発癌を発症しなかったマッチドコントロール患者 734 例を比較した枝分かれ配置の症例対照試験

から、肥満 (BMI $\geq$ 30)、喫煙および飲酒と対側性乳癌との関連が示された<sup>354</sup>。I~III 期の乳癌と診断された女性 1490 例に対する前向き試験からは、肥満に関係なく、果物と野菜の大量摂取、身体的活動性と生存率向上との関連が示された<sup>355</sup>。したがって、NCCN 委員会は、最適な全般的健康と乳癌予後を得るため、活動的生活様式と理想体重 (BMI が 20~25) を勧めている。

乳癌治療を受けた多くの若齢女性で、乳癌治療後に閉経前状態が存続または再開する。これらの女性に対して、NCCN 委員会は、腫瘍のホルモン受容体状態に関係なく、ホルモンによる受胎調節法の使用を認めていない<sup>356</sup>。それに代わる受胎調節法として、避妊リング (IUD)、バリア法、将来的に妊娠の意志がない患者に対しては、卵管結紮もしくはパートナーの精管切除などが推奨される。内分泌療法および化学療法施行中の授乳は、乳児に対する危険性から、NCCN 委員会は推奨していない。乳癌に対する乳房温存治療後の授乳は禁忌ではない。しかし、放射線が照射された乳房からの授乳が不可能な場合や、僅かな授乳能力しか残っていない場合もある<sup>356,357</sup>。

### 病期 IV の転移または再発乳癌

転移または再発乳癌で来院した女性の病期診断評価では、病歴聴取と理学的検査、CBC、血小板数、肝機能検査、胸部診断目的の CT、骨シンチグラフィ、痛みがあったり骨シンチグラフィで異常が認められた長骨または体重支持骨の X 線写真、腹部の診断目的の CT (一部は骨盤の診断目的の CT を伴う) または MRI スキャンを考慮すること、ならびに可能であれば、生検による初回再発の実証などが行われる。委員会は、一般に、その他の病期診断検査では曖昧なまたは疑わしい所見しか得られない場合を除き、再発乳癌患者評価のためのフッ化物 PET または PET/CT スキャンの使用を推奨しない。一部の再発ま

たは転移乳癌患者における病変範囲の測定を通して、治療計画を決定するために PET/CT スキャンを使用することを裏付けるエビデンスは限られ、ほとんどが後向き試験から得られたものであり<sup>80,81,358,359</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得るには、PET/CT スキャンよりも、曖昧または疑わしい部位での生検の方が適していると考えている。

委員会のコンセンサスとしては、FDG PET/CT は任意であり (カテゴリー 2B)、標準的画像検査結果が曖昧または疑わしい状況で最も有用であるということになる。NCCN 委員会は、骨転移の検出には骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT を推奨している (カテゴリー 2B)。しかし、FDG PET 結果から骨転移が明らかに示される場合、これらのスキャンを省くことができる。

ホルモン受容体 (ER および PR) および HER2 のステータスが、特に不明の場合、あるいは最初は陰性であった場合、または過剰発現がみられなかった場合、これらの状態を再検査する必要がある。ER および PR 検査が偽陰性または偽陽性の場合もあり、原発性腫瘍と転移性腫瘍で一致しないこともある<sup>360,361</sup>。不一致の理由は、乳癌の生物学的特徴の変化、腫瘍の不均一性または検査の精度および再現性が完璧ではないことに関連すると思われる<sup>361</sup>。

[NCCN 遺伝的要素/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には、遺伝カウンセリングが推奨される。

## 局所疾患のみ

局所再発のみの患者は、最初に乳房全切除術のみで治療された患者、乳房全切除術と放射線照射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。

乳房切除と術後化学療法を受け、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>362</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全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。乳房全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>363</sup>。

乳房全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照射（胸壁への治療歴がない場合または放射線照射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、放射線照射の既往がない場合には放射線照射で治療する。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>364</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、乳房全切除術とレベル 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慮することができる。

局所療法後に局所再発だけを起こした女性には、術後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。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照射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）。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照射と放射線照射＋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>365,366</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>365</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つて議論され、カテゴリ-3 の推奨とされている。

### 遠隔再発

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つても、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、さらなる副作用の強い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>367</sup>。

### 遠隔再発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（下記の骨転移に対する支持療法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。

### 骨転移に対する支持療法

骨の転移乳癌患者では、骨折、放射線治療を要する骨痛、脊髄圧迫および高カルシウム血症（骨格関連事象；SRE）を予防するため、破骨細胞活動を標的とした治療が有用である<sup>368-370</sup>。このためにビスホスホネート、ゾレドロン酸またはパミドロン酸が使用されており、広範な臨床試験から SRE 予防におけるその有効性が支持されている（ビスホスホネートに関する下記セクションを参照）。最近、転移乳癌における一つのランダム化実薬対照試験が、破骨細胞機能をメディエートする RANK リガンド<sup>371</sup> に対する完全なヒトモノクローナル

抗体であるデノスマブを用いることによって、ゾレドロン酸と比較して、同等性という主要評価項目を満たし、SRE 無発現時間における優越性という副次的評価項目を達成した<sup>370</sup>。このように、SRE 予防において、デノスマブはゾレドロン酸と同等以上の効果を示すように思われる。いずれのビスホスホネートまたはデノスマブ試験からも、転移性疾患患者における全生存率に対する影響は示されていない。

ビスホスホネートおよびデノスマブは、顎骨壊死発生と関連する。ベースラインにおける歯科口腔衛生が不良であることまたは治療中に歯科処置が必要になることが、顎骨壊死に対する既知の危険因子である。このように、静注ビスホスホネートまたはデノスマブを用いた治療を開始する前に、予防歯科的介入を伴う歯科検診が勧められ、治療中の歯科処置は可能な限り避ける。顎骨壊死発生の付加的危険因子として、化学療法またはコルチコステロイドの投与ならびに歯周病および歯の腫瘍に伴う不十分な口腔衛生などが挙げられる<sup>372</sup>。

転移乳癌患者では、ビスホスホネート静脈内投与またはデノスマブ皮下投与を開始する前に、X 線、診断目的の CT または MRI などの画像診断により転移性病変を確認し、血清中のカルシウム、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ため、カルシウム、リおよびマグネシウムは頻回に測定する方が賢明であると思われる。

### ビスホスホネート

骨転移、特に溶解性や体重支持骨への転移を生じている女性には、推定余命が 3 ヶ月以上またはクレアチニン値が 3.0 mg/dL 未満の場合、静注ビスホスホ

ネート（パミドロン酸またはゾレドロン酸など）を経口投与によるクエン酸カルシウムおよびビタミンD補給と併用する必要がある（カテゴリー1）<sup>369,373-378</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、パミドロン酸よりもゾレドロン酸の方が優れているようである<sup>379,380</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ン酸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>376,378,380-385</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照射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ン酸を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ということを示している。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、パミドロン酸 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ヵ月間続けたが、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>383,385,386</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。

ビスホスホネート投与の合併症としての顎骨壊死（ONJ）が報告されている。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>387</sup>。ビスホスホネート投与を開始する前に、予防的歯科検診を受けることが推奨される。

### デノスマブ

デノスマブとゾレドロン酸を比較した一つのランダム化試験の結果に基づき、ビスホスホネート療法が適応となる骨転移乳癌の女性には、デノスマブ投与も考慮される（カテゴリー1）。この推奨は、デノスマブとゾレドロン酸を比較した一つのランダム化試験の結果に基づいている<sup>370</sup>。試験参加患者全員に、ビタミンDおよびカルシウム補給が推奨された。試験群の患者には、デノスマブ120 mgを4週間毎に皮下注射+プラセボを静注投与し、対照群の患者にはゾレドロン酸4 mgを4週間毎に静注投与+プラセボを皮下投与した。非劣性を主要評価項目とした本試験において、デノスマブは最初のSREが発現するまでの時間をゾレドロン酸と比べて18%と有意に遅延させ（ハザード比0.82、95% CI 0.71-0.95、非劣性について $p < 0.001$ 、優越性については $P = 0.01$ ）、最初およびその後のSREが発現するまでの時間を有意に遅延させた（ハザード比0.77、95% CI 0.66-0.89、 $P = 0.001$ ）。無増悪期間または全生存期間に差は



認められなかった。顎の骨壊死（ONJ）発生を含む有害事象プロフィールは 2 群でほぼ等しく、腎関連有害事象および急性期有害事象のリスクはデノスマブ群の方が低かった。デノスマブ療法に伴う長期のリスクはまだ分かっておらず、デノスマブの至適投与期間は分かっていない。

### 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。

閉経後女性に対する内分泌療法は、非ステロイド系アロマターゼ阻害薬（アナストロゾールおよびレトロゾール）、ステロイド系アロマターゼ阻害薬（エキセメスタン）、血清エストロゲン受容体モジュレーター（タモキシフェンまたはトレミフェン）、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（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）などである。第二次内分泌療法後、内分泌療法の至適順序を選択する上で役に立つような高レベルのエビデンスはほとんど存在しない。

閉経前女性に対する内分泌療法は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（タモキシフェンまたはトレミフェン）、LHRH 作用薬（ゴセレリンおよびリュープロリド）、手術または放射線照射による卵巣摘出術、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）などである。ほとんどの閉経前患者で、タモキシフェン投与後は、閉経前女性に対する内分泌療法に併用して卵巣抑制または除去を使用することが適切である。第二次内分泌療法後、内分泌

法の至適順序を選択する上で役に立つような高レベルのエビデンスはほとんど存在しない。

NCCN 乳癌委員会は、ホルモン受容体陰性またはホルモン受容体陽性で、内分泌療法に反応しないという特徴を持ち、腫瘍の HER2 過剰発現の有無に関係なく、骨または軟部組織に限局する病変または無症状の臓器転移を有する患者を対象とする内分泌療法試験を勧めている。

抗エストロゲン療法を受けたことがない、または前回の抗エストロゲン薬投与から 1 年以上が経過している閉経後女性に対する選択肢として、アロマターゼ阻害薬、選択的エストロゲン受容体モジュレーターまたはエストロゲン受容体ダウンレギュレーターなどが挙げられる。一部の試験によれば、アロマターゼ阻害薬の方がタモキシフェンより予後が優れているように思われるが、その差は小さい<sup>391-394</sup>。コ克蘭レビューからも、アロマターゼ阻害薬の方が他の内分泌療法よりも生存率の面で有利に作用することが示唆されているが、利益は小さい<sup>395</sup>。閉経後の転移乳癌女性に対する一次内分泌療法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 相試験で、無増悪生存期間または全生存期間に 2 群間の有意差は示されなかった<sup>393</sup>。ランダム化第 II 相試験において、進行性乳癌患者 200 例超を対象に、アナストロゾールとフルベストラントが比較された<sup>396,397</sup>。初期解析において、評価可能例（フルベストラント群が n=89、アナストロゾール群が n=93）におけるフルベストラントの有効性は、全奏功率に関してアナストロゾールと同じであることが分かった（36.0%対 35.5%、オッズ比 1.02、95% CI 0.56-1.87、P=0.947）<sup>396</sup>。最新の追跡結果から、フルベストラントは、アナストロゾールよりも無増悪期間を延長することが示された（無増悪期間中央値は、フルベストラント群が 23.4 カ

月、アナストロゾール群 13.1 ヲ月、ハザード比 0.63、95% CI 0.39-1.00、 $P=0.0496$ )<sup>397</sup>。本試験では、高頻度負荷投与として 500 mg を 2 週間毎に 3 回投与し、その後 500 mg の月 1 回投与とした<sup>396</sup>。タモキシフェン投与中に増悪を認めた患者において、フルベストラントはアナストロゾールと同等以上の有効性を示すように思われ<sup>398,399</sup>、これら試験の再解析から、奏効期間はフルベストラントの方で延長することが示唆された<sup>400</sup>。進行乳癌でアロマターゼ阻害薬投与後に増悪を認めた閉経後女性を対象としたフルベストラントの第 II 相試験から、部分奏効率 14.3%、さらに患者の 20.8% で 6 ヲ月以上の病勢安定が達成されたことが示された<sup>401</sup>。先の非ステロイド系アロマターゼ阻害薬投与中に病勢進行を認めたホルモン受容体陽性進行乳癌の閉経後女性を対象とした第 III 相試験において観察されたエキセメスタンおよびフルベストラントの臨床的有用率は、ほぼ等しかった (32.2% 対 31.5%、 $P=0.853$ )<sup>402</sup>。その試験で、フルベストラントは負荷用量として 500 mg を投与後、250 mg を 14 および 28 日目に投与し、その後は月 1 回の投与であった。エストロゲン受容体陽性転移乳癌の閉経後女性を対象とした別の第 III 相ランダム化試験において、フルベストラント 500 mg の隔週投与を 3 回行った後、500 mg の月 1 回投与と、フルベストラント 250 mg の月 1 回投与の比較が行われた。無増悪生存率は、フルベストラント 500 mg 投与方法の方が優れ (HR 0.80、95% CI 0.68-0.94、 $P=0.006$ )<sup>403</sup>、フルベストラント用量が増大すると奏効期間が延長することが示された。

ホルモン受容体陽性転移乳癌に対する治療歴のない閉経後女性に対する併用内分泌療法がアナストロゾール単剤投与とアナストロゾール+フルベストラントを比較する 2 試験から報告されている。1 試験において、併用内分泌療法

は、アナストロゾール単剤より優れていなかった (無増悪期間ハザード比 0.99、0.81-1.20、 $P=0.91$ )<sup>404</sup>。二つ目の試験 (S0226) では、アナストロゾール+フルベストラント併用の方で、無増悪生存期間 (ハザード比 0.80、95% CI 0.68-0.94、層別ログランク検定  $P=0.007$ ) および全生存期間 (ハザード比 0.81、95% CI 0.65-1.00、層別  $P=0.049$ ) が優れていた<sup>405</sup>。本試験におけるサブセット解析から、術後タモキシフェン投与を受けていなかった患者に最大の有益性が得られることが示唆された。これら 2 試験間で互いに異なる結果が得られた理由は不明である。

抗エストロゲン薬による治療歴を有し、抗エストロゲン薬の投与から 1 年以内の再発乳癌閉経後女性に対する優先的二次治療として選択的アロマターゼ阻害薬を使用することが支持されている<sup>406,407</sup>。

抗エストロゲン薬による治療歴を有し、抗エストロゲン薬投与から 1 年以内の閉経前女性に対する優先的二次治療は、手術または放射線照射による卵巣摘出または黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) 作用薬と閉経後女性と同じような内分泌療法のいずれかである。抗エストロゲン薬による治療歴のない閉経前女性に対する初回治療は、抗エストロゲン薬の単独使用または卵巣抑制もしくは卵巣除去と閉経後女性と同様の内分泌療法である<sup>408</sup>。

限られた試験から、ホルモン受容体陽性転移乳癌の閉経後女性では、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用いることによって、無増悪生存期間の延長が得られることが実証されている<sup>409,410</sup>。

ホルモン受容体陽性乳癌女性では、内分泌療法不応性がよくみられる。不応性のメカニズムの一つが、mTOR (哺乳類ラパマイシン標的タンパク質) シグナ

ル伝達経路の活性化である。2つのランダム化試験において、アロマターゼ阻害薬と mTOR 経路阻害薬との併用使用が検討された。進行乳癌に対する内分泌療法による治療歴のない進行性ホルモン受容体陽性乳癌閉経後女性を対象として、レトロゾールに mTOR 阻害薬のテムシロリムスをランダムに併用投与した第 III 相試験が報告されている<sup>411</sup>。本試験において、無増悪生存期間に投与群間で差はみられなかった（ハザード比 0.89、95% CI 0.75-1.05、ログランク検定  $P=0.18$ ）。非ステロイド系アロマターゼ阻害薬投与中に増悪または再発を認めたホルモン受容体陽性進行乳癌閉経後女性を対象として、エキセメスタンにランダムに mTOR 阻害薬のエベロリムスを併用投与した第 III 相試験（BOLERO-2）が、最近報告された<sup>412</sup>。本試験では、エキセメスタンにエベロリムスを追加することによって、無増悪生存期間中央値が 2.8 ヶ月から 6.9 ヶ月に延長した（ハザード比 0.43、95% CI 0.35-0.54、ログランク検定  $P<0.001$ ）。毒性の発現も、エベロリムス追加によって増加した。これら 2 試験で異なる結果が得られた理由は不明であるが、患者選択の問題およびそれまでに受けた内分泌療法の程度に関連すると思われる。

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べきである。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。

### さらなる副作用の強い化学療法

骨または軟部組織に限局していなかったり、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。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。一般に単剤化学療法よりも併用化学療法の方が客観的反応率が高く、進行までの期間が長くなる。ただし、併用化学療法では毒性の発生率が高くなる一方、生存率に対する利益はわずかである<sup>413-417</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増悪生存期間が延長し得ることが示唆されている<sup>418,419</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。

転移乳癌患者の治療に、委員会が推奨する単剤細胞傷害薬および併用化学療法レジメンを NCCN ガイドラインにリストする。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、併用投与も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シソルビシン、エピルビシン、およびペグ化リポソーム封入ドキシソルビシン、タキサン系のパクリタキセル、ドセタキセル、およびアルブミン結合パクリタキセル、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阻害剤のエリブリンおよびビノレルビンを挙げている。望ましい一次併用療法に、委員会は、シクロホスファミド/ドキシソルビシン/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)、ドキシソルビシン/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シソルビシンの併用 (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/カペシタビンおよびゲムシタビン/パクリタキセルを含めている。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。

最近の一連の試験で、血管内皮増殖因子 (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブの転移乳癌の治療における役割を明らかにしようとした。E2100 試験では、再発または転移乳癌の女性 722 例が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された<sup>420</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、 $P<0.001$ )。同様の試験 (アバステンとドセタキセル (AVADO))<sup>421</sup>には患者 736 例が登録し、ドセタキセル+ベバシズマブまたはドセタキセル+プラセボにランダム化された。この試験からも、ベバシズマブを含む群における PFS 延長が実証された (10.1 カ月に対してドセタキセル単独で 8.2 カ月; ハザード比 0.77、 $P=0.006$ )。追加試験 RIBBON-1 では、ベバシズマブがカペシタビン、ドセタキセル、ナブパクリタキセル、FEC/CAF/AC/EC または同一化学療法単独と併用された。本試験の結果から、ベバシズマブとカペシタビン (8.6 カ月対 5.7 カ月、ハザード比 0.688、 $P=0.002$ ) およびタキサンまたはアントラサイクリン (9.2 カ月対 8.0 カ月、ハザード比 (0.64、 $P<0.001$ )) を含む群における PFS の統計的有意な延長が示される<sup>422,423</sup>。

これらの試験から、単独で解析したとき、または試験を組み合わせたメタ解析で解析したとき、全生存期間の延長または生活の質の向上は実証されない<sup>358</sup>。ベバシズマブによる PFS 延長はわずかで、特に FDA に提出された未公表の解析で報告されたように、パクリタキセルとの併用で最大になるように思われる<sup>425</sup>。

エリブリンは、転移乳癌治療のため以前に 2 種類以上の処方による化学療法を受けた転移乳癌患者の治療に用いられる非タキサン微小管阻害剤である。前治療には、術後療法としてあるいは転移疾患の治療として、アントラサイクリンおよびタキサンが含まれている必要がある。第 III 相試験において、転移乳癌患者 762 例を 2:1 の割合で、エリブリンまたは医師が選択した治療にランダム割り付けした。1 年後の全生存率は、エリブリン投与患者で 53.9%に対して

対照群では 43.7%、全生存期間中央値はそれぞれ 13.12 ヶ月に対して 10.65 ヶ月と、19%の統計的に有意なリスク軽減が示された ( $P=0.041$ )。無増悪期間は、エリブリン投与群で 3.7 ヶ月と、対照群における 2.2 ヶ月よりも延長した ( $P=0.14$ )<sup>426</sup>。

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乳癌の治療のための新薬である。単剤療法としてのイクサベピロンの使用は、転移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>427</sup>、タキサン抵抗性転移乳癌患者を対象として<sup>428</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評価されてきた<sup>429</sup>。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 ヶ月 (95% CI、5.7~10.2 ヶ月)、および 22.0 ヶ月 (95% CI、15.6~27.0 ヶ月)<sup>427</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 ヶ月、および 7.9 ヶ月<sup>428</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 ヶ月、および 8.6 ヶ月であった<sup>429</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>429</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>430</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 ヶ月対 4.2 ヶ月 (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。委員会は、ISH で HER2 陽性または IHC で 3+ の腫瘍の患者に HER2 標的療法を選択することを勧めている。HER2 検査に関する推奨がガイドラインに記述されている。HER2 が IHC で 0 もしくは 1+、または ISH 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>431</sup>。実際の

臨床で使用される ISH および IHC による HER2 検査については十分な標準化と検証が問題となり、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>17,19,22,23,432</sup>。HER2 検査に関する推奨が公表されている<sup>22,23</sup>。

ホルモン受容体陰性、HER2 陽性の転移乳癌の患者には、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>201</sup>または単剤投与<sup>200,202</sup>が推奨される。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>201,431,433,434</sup>、ドセタキセル<sup>433</sup>、およびビノレルビン<sup>433</sup>に追加すること、または単剤投与<sup>202</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>435,436</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>201,436,437</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 陽性の転移生乳癌患者に対しては、委員会は HER2 阻害の継続を勧めている。こうした推奨は過去に術後の状態で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。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>438-440</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、転移または術後の状態でのアントラサイクリンおよびタキサン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独と比較した<sup>441</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 ヶ月対 4.4 ヶ月；ハザード率=0.49、95%CI、0.34~0.71； $P<0.001$ ）。転移乳癌女性を対象とした別の試験 1 件から、HER2 陽性癌の女性からなる部分集団において、ラパチニブとレトロゾールの併用によって、レトロゾール単独よりも無増悪生存期間が延長することが示された（レトロゾール/プラセボで 3.0 ヶ月対レトロゾール/ラパチニブで 8.2 ヶ月、HR=0.71、95% CI 0.53~0.96、 $P=0.019$ ）<sup>409</sup>。また、多くの前治療を受けている転移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>442,443</sup>。最新のガイドラインには、転移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。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

転移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>444</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照射を考慮してもよい。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>445-448</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>449,450</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。

## 転移乳癌のモニタリング

毒性の認容の可否を確定するための様々な情報に対し、医師によるとりまとめが必要となる。情報は、患者から報告される症状、一般状態、体重変化および理学的検査などの患者から直接観察されるもの、アルカリホスファターゼ、肝機能、血球数、カルシウムなどの臨床検査、画像検査、機能的画像検査および該当する場合に腫瘍生物マーカーなどである。これらの評価の結果は、通常、奏効、治療の奏効継続、病勢安定、病状不確実または増悪に分類される。臨床

医は、乳癌がコントロールされているか否か、治療による毒性が認容できるか否かを判断するため、多数の様々な形の情報を評価しなければならない。時に、これらの情報は矛盾する場合がある。

転移乳癌治療のモニタリングには、広範な評価、ならびに治療の有効性および奏効、安定および増悪を報告するために広く受け入れられている基準、例えば RECIST 基準<sup>451</sup> および WHO 基準<sup>452</sup> などを用いることを推奨する。NCCN 委員会は、同じ方法を用いた経時的評価を行うことも推奨している。例えば、最初胸部の診断目的の CT スキャンで発見された異常は、胸部の診断目的の CT スキャンによる再検査によりモニターする必要がある。

検査の至適頻度は確かではなく、主に乳癌の臨床試験で用いられるモニタリング戦略に基づいている。モニタリングの頻度は、増悪を検出する必要と、無効な治療による不必要な毒性の回避、資源利用および費用を天秤にかけて決定しなければならない。転移乳癌モニタリングの原則のページに、検査および評価頻度に関する一般的推奨を概説する表を示す。これらは指針であり、特に長期間にわたり病勢安定または有効を認める患者において、臨床的判断を用いて個々の患者毎に修正する必要があるということに留意することが重要である。

## 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>453</sup>。これは乳輪の湿疹、乳頭出血、潰瘍形成および癢痒として現れることが最も多い。この病態は珍しく、他の皮膚科病態と混同されがちであるため、診断は遅れることが多い。症例の約 80~90%ま

では、乳房の他の部位の癌が併存している<sup>454-456</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。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<sup>456,457</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>455</sup>。データから、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照射を実施すると、満足できる局所管理が達成されることが実証される<sup>458-462</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照射を実施した場合も、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照射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。乳房全切除術も適切な治療選択肢である。

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存在する場合は、NCCN ガイドラインに概説される外科的腋窩病期診断に従って腋窩手術を実施する。乳房全切除術で治療する場合は、乳房切除標本の最終的病理検査によって浸潤癌が明らかになり、乳房全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、浸潤性乳癌患者に対しては腋窩病期診断が勧められ、浸潤性乳癌のエビデンスのない DCIS 患者についてもこの病期診断を考慮する必要がある。2件の後向き試験では、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>463,464</sup>。乳房温存手術を受けた患者には、全乳房放射線照射を実施する。NCCN ガイドラインの最初のセクションに記載したとおり、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るべきである。必要な場合は、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。癌の病期に応じて術後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 ER 陽性 DCIS を合併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。浸潤性乳癌を持つ患者は、病期およびホルモン受容体の状態に基づいて術後全身療法を受ける。

### 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>465</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>466</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/乳房部分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 歳である<sup>467</sup>。葉状腫瘍はしばしば急速に拡大し、通常は無痛である。葉状腫瘍は超音波やマンモグラフィで線維腺腫のように見えることが多く、確実に葉状腫瘍と線維腺腫を鑑別するには、細針吸引細胞診や針生検（CNB）でさえも不十分である<sup>467</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 TP53 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>468</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房部分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、乳房部分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>469</sup>。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>470</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。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照射を勧める委員もいるが、この推奨には異論がある（カテゴリ 2B）<sup>471</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>472</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、さらなる副作用の強い術後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>473</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>474,475</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>476</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>476</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、望ましい方法は針生検（CNB）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。病期診断は、胎児の放射線被曝を最小限に留めるよう、個別に調整する必要がある。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、乳房全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、非定型的乳房全切除術である。ただし、放射線照射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り<sup>477</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>477,478</sup>。妊娠 25 週に手術を行う場合、産科および出産前の専門医が立会い、生きている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>479,480</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推奨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総説では、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>481</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>482-484</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>485,486</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のリスクが最大になることを示している<sup>487,488</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データは、妊娠の第 2 および第 3 三半期には比較的 safely FAC 化学療法 (5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 および 4 日目に IV、ドキシソルビシン 50 mg/m<sup>2</sup> を 72 時間かけて IV 注入、シクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を 1 日目に IV) を投与できることを示している<sup>486</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<sup>474</sup>。この経験にもとづく最新版で、術後療法またはネオ術後療法として FAC 治療が行われた女性 57 例が報告された。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>486,489</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>490-493</sup>。委員会は、臨床的に支持される場合、妊娠第二期以降

の、パクリタキセルの週 1 回投与を推奨する。妊娠中のトラスツズマブ使用の症例報告だけがある<sup>494-501</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推奨する。

乳癌に対する治療中のラパチニブへの第 1 トリメスターの曝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>502</sup>。

内分泌療法と放射線照射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照射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。

### 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>503,504</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 7 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>7,505</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>506,507</sup>、あまり望ましくない予後を示し<sup>508,509</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% であった [ $P=0.020$ ]<sup>510</sup>)、疾患発現時に若年である可能性が高い<sup>511</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確認している<sup>512,513</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 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。推奨は、赤血球数及び血小板数、及び病歴および身体検査を含む。遠隔転移の有無についての評価では、肝機能検査、骨シンチグラフィ (カテゴリー 2B)、胸部、腹部および骨盤の診断目的の CT (カテゴリー 2B; 肺の症状が認められる場合の胸部の診断目的の CT 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、遺伝カウンセリングが推奨される。

標準的な画像診断の結果が曖昧または疑わしい場合、FDG PET/CT が最も有用であるという。しかし、IBC 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>80,81,514,515</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。FDG PET/CT スキャンも含まれ、カテゴリー 2B に指定される。委員会のコンセンサスは、FDG PET/CT スキャンを診断目的の CT と同時に実施できるというものである。骨転移が疑われる場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT を行っても差し支えない。FDG PET/CT および診断目的の CT が行われ、両方から骨転移が明らかに示された場合、骨シンチグラフィまたはフッ化物 PET/CT は必要ないと思われる。

IBC 患者の治療には、複合的な方法を行う<sup>503</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全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>516</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、ドキソルビシンベースの化学療法の次に行う局所療法 (すなわち放射線照射または乳房全切除術、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>517</sup>。後ろ向き試験から、アントラサイクリンを含むレジメンにタキサンを追加することによって ER 陰性 IBC 患者における PFS および全

生存率が改善することが実証されている<sup>518</sup>。最近の系統的レビューから、術前療法のレジメンと病理学的完全奏効率の間の関連を示すエビデンスが発見された<sup>519</sup>。

IBC 患者の一期的外科治療は極めて不十分な予後を伴うことが何年も前から知られている<sup>520</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、乳房全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。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全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、乳房全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後胸壁および局所的リンパ節照射が勧められる。術前化学療法に应答しない IBC 患者については、乳房全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、上述のとおり乳房全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。

### 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推奨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>521-523</sup>（この文書の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全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照射による治療に成功した例も数例ある<sup>522,523</sup>。

乳癌の MRI は不顕性乳癌の確認を促す可能性があり、乳房全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>522</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照射を受けた患者 7 例のうち、19 ヶ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点も注目に値する。）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診断目的の CT など、追加の精密検査に関する推奨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推奨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、乳房全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。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 の疾患に対する推奨に従って行われる。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全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。

## 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とともに探し、選択する責任がある。

まれな例外を除いて、本ガイドラインの評価、治療、および追跡に関する推奨は、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. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011. Available at: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20138>.
2. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
4. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10547390>.
5. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965932>.
6. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965932>.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition. New York: Springer; 2010.
8. White J, Morrow M, Moughan J, et al. Compliance with breastconservation standards for patients with early-stage breast carcinoma. Cancer 2003;97:893-904. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569588>.
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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517547>.
10. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol 1998;11:155-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504686>.
11. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, et al. Reliability of immunohistochemical 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767828>.
12. Rudiger T, Hofler 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131154>.
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 Canc Netw 2009;7 Suppl 6:1- 1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>.
14. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:2784- 2795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404251>.
15. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889820>.

16. Dybdal N, Leiberman G, Anderson S, et al. Determination of HER2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the clinical trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat* 2005;93:3-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184453>.
17. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048273>.
18. 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 Treat* 2002;76(suppl):Abstract S31. Available at:
19. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16809727>.
20. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352964>.
21. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16166438>.
22. 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 3:1-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813731>.
23. Wolff AC, Hammond MEH, 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;25:118-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>.
24. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12379069>.
25. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25:235-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040279>.
26. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991;15:209-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847606>.
27. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463092>.
28. Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P, Gould EW. Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is associated with a low risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma on subsequent excision. *Am J Clin Pathol* 2006;126:310-313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891208>.
29. Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M, et al. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer* 2008;112:2152-2158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18348299>.
30. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol* 2008;21:1208-1216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18660792>.



31. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:534-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15767810>.
32. Karabakhtsian RG, Johnson R, Sumkin J, Dabbs DJ. The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy. *Am J Surg Pathol* 2007;31:717-723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17460455>.
33. O'Neil M, Madan R, Tawfik OW, et al. Lobular carcinoma in situ/atypical lobular hyperplasia on breast needle biopsies: does it warrant surgical excisional biopsy? A study of 27 cases. *Ann Diagn Pathol* 2010;14:251-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20637429>.
34. Foster MC, Helvie MA, Gregory NE, et al. Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary? *Radiology* 2004;231:813-819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15105449>.
35. Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast--a review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:279-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306860>.
36. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:511-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16687097>.
37. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:627-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427430>.
38. Stackiewicz R, Paron H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. *Isr Med Assoc J* 2010;12:290-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929083>.
39. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2010;10:653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118480>.
40. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *J Cancer* 2011;2:232-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384>.
41. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260:119-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493791>.
42. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>.
43. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>.
44. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005576>.

45. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864166>.
46. 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;362:95-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>.
47. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breastconserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683002>.
48. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>.
49. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619>.
50. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250350>.
51. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687650>.
52. 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;6:61-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564426>.
53. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635094>.
54. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320383>.
55. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826126>.
56. Wong P, Lambert C, Agnihotram RV, et al. Ductal Carcinoma in Situ-the Influence of the Radiotherapy Boost on Local Control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664063>.
57. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164913>.
58. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255332>.
59. Groot G, Rees H, Pahwa P, et al. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow ( $\leq 2$  mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol* 2011;103:212-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21337549>.

60. Julian TB, Land SR, Fourchotte V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007;14:2202-2208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534687>.
61. Cody HS, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:199-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768878>.
62. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:207-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768879>.
63. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>.
64. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034243>.
65. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288118>.
66. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747868>.
67. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591986>.
68. Allred DC, 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 the NSABP Protocol B-24 [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):Abstract A30. Available at:
69. Esserman L. Integration of Imaging in the Management of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1601-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755961>.
70. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:159-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770888>.
71. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474876>.
72. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200417>.
73. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248080>.
74. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202414>.

75. Baseline Staging Tests in Primary Breast Cancer: Practice Guideline Report # 1-14: Members of the Breast Cancer Disease Site Group. Available at: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc1-14f.pdf>. Accessed
76. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668281>.
77. 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:Abstract 530. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/530](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/530).
78. Khan QJ, O'Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET/CT for initial staging of breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):Abstract 558. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/558](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/558).
79. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555126>.
80. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 1:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.
81. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27 Suppl 1:S215-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>.
82. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722036>.
83. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J* 2010;16:404-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522097>.
84. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril* 2010;94:138-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339000>.
85. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:68-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125006>.
86. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009;27:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806518>.
87. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer* 2011;117:4-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235031>.
88. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4683-4686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876425>.
89. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353:64-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000356>.

90. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102-3111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564648>.
91. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol* 2011;29:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444865>.
92. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622072>.
93. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>.
94. 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. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>.
95. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>.
96. Pignol J, Olivetto I, Rakovitch E, et al. Plenary 1: Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standard wedging technique for adjuvant breast radiotherapy [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(Suppl 1):S1. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7X-4M3HN2YG/2/884fa5eebd14ea7b80e38fc3ea39664c>.
97. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165639>.
98. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126434>.
99. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170>.
100. 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(Suppl 1):Plenary 4, S2-S3. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7X-4PS4X0BJ/2/7d5dbc43cc2c8a8e18450de19bc8ecc4>.
101. Whelan TJ, Olivetto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (18\_suppl):LBA1003. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18\\_suppl/LBA1003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/LBA1003).

102. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2777661>.
103. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333848>.
104. Pierce LJ, Griffith KA, Buys S, et al. Outcomes following breast conservation versus mastectomy in BRCA1/2 carriers with early-stage breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 536. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/536](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/536).
105. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breastconserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16821084>.
106. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769276>.
107. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breastconserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:688-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770422>.
108. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002002>.
109. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545784>.
110. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, et al. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. *Cancer* 2010;116:4677-4685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602483>.
111. Vicini F, Arthur D, Wazer D, et al. Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel Guidelines on the Use of Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510540>.
112. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.
113. Bedrosian I, Hu C, Chang GH. Contralateral prophylactic mastectomy and survival [abstract] [abstract]. Presented at the ASCO Breast Cancer Symposium; Washington, D.C. Abstract 2.
114. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342805>.
115. Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 507. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/507](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/507).

116. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342804>.
117. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774786>.
118. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614420>.
119. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 1999;5:288-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348304>.
120. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S-70S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11599905>.
121. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409797>.
122. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753708>.
123. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):Abstract LBA505. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18\\_suppl/LBA505](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA505).
124. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028305>.
125. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753717>.
126. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544956>.
127. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>.
128. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670385>.
129. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11768674>.
130. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319887>.

131. Cote R, Giuliano AE, Hawes D, et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28: Abstract CRA504. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18\\_suppl/CRA504](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/CRA504).
132. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164917>.
133. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046847>.
134. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445838>.
135. 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;8:66-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18315887>.
136. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19517477>.
137. van la Parra RFD, Ernst MF, Bevilacqua JLB, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19252954>.
138. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826125>.
139. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-432; discussion 432-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739842>.
140. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>.
141. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>.
142. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.
143. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883168>.
144. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer* 2008;114:89-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286535>.



145. Classe JM, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114697>.
146. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730235>.
147. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704717>.
148. 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 Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606972>.
149. Hudis C, Modi S. Preoperative chemotherapy for breast cancer: miracle or mirage? *JAMA* 2007;298:2665-2667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073362>.
150. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738535>.
151. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17200359>.
152. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib vs trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy: Primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO study (GBG 44) [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(81s): San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-1. Available at: [http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L\\_240](http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_240)
153. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First results of the neo-ALTT0 trial (BIG 01-06 / EGF 106903): a phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(82s): San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-3. Available at: [http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L\\_291&terms](http://www.abstracts2view.com/sabcs10/view.php?nu=SABCS10L_291&terms) 三.
154. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559718>.
155. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998903>.

156. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337:996-997. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309106>.

157. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395428>.

158. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>.

159. Ragaz J, Olivotto 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657341>.

160. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>.

161. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>.

162. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>.

163. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306393>.

164. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618947>.

165. Ahmed S, Snelling A, Bains M, Whitworth IH. Breast reconstruction. *BMJ* 2005;330:943-948. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845976>.

166. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skinsparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597677>.

167. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998566>.

168. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651068>.

169. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052757>.
170. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035037>.
171. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831111>.
172. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644254>.
173. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420508>.
174. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Breast J* 2004;10:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009038>.
175. Garcia-Etienne CA, Cody Iii HS, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. *Breast J* 2009;15:440-449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496781>.
176. 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;117:333-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152026>.
177. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387167>.
178. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: Where are we now? *Surg Oncol* 2008;17:261-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456492>.
179. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247035>.
180. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol* 2005;6:145-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737831>.
181. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632339>.
182. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18581169>.

183. Kaur N, Petit J-Y, Rietjens M, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889210>.
184. Loprinzi CL, Thome SD. Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:972-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181659>.
185. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181660>.
186. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19439741>.
187. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837986>.
188. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with resectable breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:189-196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768877>.
189. Cooke T, Reeves J, Lanigan A, Stanton P. HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12 Suppl 1:23-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521717>.
190. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747867>.
191. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11121461>.
192. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974622>.
193. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16707747>.
194. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747866>.
195. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994142>.
196. 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* 2006;354:809-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>.
197. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>.

198. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>.

199. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>.

200. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561337>.

201. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>.

202. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821453>.

203. Jeffrey SS, Lonning PE, Hillner BE. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:291-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002001>.

204. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430922>.

205. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553815>.

206. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829800>.

207. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591335>.

208. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>.

209. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among geneexpression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16899776>.

210. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721472>.

211. Glas AM, Floore A, Delahaye LJM, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 2006;7:278-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074082>.

212. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490681>.

213. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823860>.
214. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:655-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204499>.
215. Kunz G. Use of a genomic test (MammaPrint) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:597-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20383789>.
216. Ishitobi M, Goranova TE, Komoike Y, et al. Clinical utility of the 70-gene MammaPrint profile in a Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:508-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110242>.
217. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1406-1413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094918>.
218. Trial ID NCT01272037. Available at: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
219. Trial ID:NCT00567190. Available at: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
220. Trial ID: NCT00433589. Available at: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/results?term=MINDACT>.
221. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005174>.
222. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069113>.
223. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with nodepositive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609087>.
224. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrineresponsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:2055-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966>.
225. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.
226. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355892>.
227. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032587>.
228. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000569>.

229. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157014>.

230. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454885>.

231. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol* 2000;27:46-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236028>.

232. 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(Suppl 16):Abstract 510. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/510](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/510).

233. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10066073>.

234. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1059-1065. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227529>.

235. Pritchard KI. Ovarian suppression/ablation in premenopausal ERpositive breast cancer patients. Issues and recommendations. *Oncology (Williston Park)* 2009;23:27-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283918>.

236. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009;18 Suppl 3:S122-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914530>.

237. Tan SH, Wolff AC. The role of ovarian ablation in the adjuvant therapy of breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2008;10:27-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366958>.

238. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-1723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>.

239. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-5982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087950>.

240. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4956-4962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075113>.

241. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821328>.

242. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888366>.

243. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). *Anticancer Res* 2002;22:2325-2332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174922>.

244. Thomson CS, Twelves CJ, Mallon EA, Leake RE. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. *Breast* 2002;11:419-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965706>.

245. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). *Eur J Cancer* 2006;42:1780-1788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765589>.

246. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-1846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679153>.

247. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116941>.

248. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. [boccardo@hp380.ist.unige.it](mailto:boccardo@hp380.ist.unige.it). *J Clin Oncol* 2000;18:2718-2727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894871>.

249. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307102>.

250. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563395>.

251. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145047>.

252. Forbes JF, Cuzick J, Budzar A, et al. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083636>.

253. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>.

254. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>.

255. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639680>.



256. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210385>.
257. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514369>.
258. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309940>.
259. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487258>.
260. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804925>.
261. 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. *J Clin Oncol* 2007;25:5715-5722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998546>.
262. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474112>.
263. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692688>.
264. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009955>.
265. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 7:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760270>.
266. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014181>.
267. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084253>.
268. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138220>.

269. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247627>.

270. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551341>.

271. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332475>.

272. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008;19:877-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332043>.

273. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822845>.

274. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157934>.

275. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-1853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073378>.

276. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949017>.

277. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-2447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735701>.

278. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, et al. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2010;116:2099-2105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187091>.

279. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960707>.

280. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228000>.

281. Available at: <http://www.cypalleles.ki.se/>.

282. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009;302:1429-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809024>.

283. Leyland-Jones B, Regan M, Bouzyk M, et al. Outcome according to CYP2D6 genotype among postmenopausal women with endocrineresponsive early invasive breast cancer randomized in the BIG 1-98 trial [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl):Abstract nr S1-8. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/70/24\\_MeetingAbstracts/S1-8](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/70/24_MeetingAbstracts/S1-8).
284. Rae J, Drury S, Hayes D, et al. Lack of Correlation between Gene Variants in Tamoxifen Metabolizing Enzymes with Primary Endpoints in the ATAC Trial [abstract] *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl):Abstract S1- 7. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting\\_abstract/70/24\\_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9).
285. Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:281-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226615>.
286. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27:3235-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470930>.
287. Erban JK, Lau J. On the toxicity of chemotherapy for breast cancer--the need for vigilance. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1096-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912256>.
288. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352:930-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9752815>.
289. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080512>.
290. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph nodepositive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001;19:329-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208823>.
291. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7908410>.
292. Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxan with 8-cycle taxan as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: Results of N-SAS-BC02 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):Abstract 516. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/516>.
293. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135211>.
294. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181655>.
295. 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 tamoxifennonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202791>.

296. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164196>.
297. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637460>.
298. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897552>.
299. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.
300. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051958>.
301. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157009>.
302. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408507>.
303. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1681-1692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447249>.
304. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930421>.
305. Swain SM, Jeong J-H, 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]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2008:Abstract 75.
306. 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]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2005:Abstract 48.
307. 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 operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199 [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (18\_suppl) Abstract 516. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/516](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/516).
308. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>.

309. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>.
310. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505968>.
311. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* 2005;353:1652-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236735>.
312. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2006:Abstract 52.
313. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366-3373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768458>.
314. 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 Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250349>.
315. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258083>.
316. Geyer CE, Jr., Bryant JL, Romond EH, et al. Update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)->paclitaxel (T) vs. AC->T with trastuzumab (H) [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl 18):Abstract 581. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/581](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/581).
317. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687157>.
318. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17208639>.
319. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354370>.
320. Joensuu H, Bono P, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884557>.

321. Norris B, Chia S, Cheang M, et al. Poor 10 yr breast cancer specific survival and relapse free survival for HER2 positive T1N0 tumors [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2006:Abstract 2031.

322. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27:5700-5706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884543>.

323. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884553>.

324. 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(Suppl 18):Abstract 512. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/512](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/512).

325. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296421>.

326. Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18323546>.

327. Spielmann M, Roché H, Delozier T, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917839>.

328. Aukema TS, Straver ME, Peeters MJ, et al. Detection of extraaxillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:3205-3210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20719497>.

329. Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-4751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695254>.

330. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, et al. Effect of (<sup>18</sup>F)-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:695-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436392>.

331. van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, et al. <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1253-1259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051773>.

332. Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE, et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist* 2011;16:1111-1119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21765193>.

333. Morris PG, Lynch C, Feeney JN, et al. Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3154-3159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516453>.

334. Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, et al. PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1017-1032, vii. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488555>.

335. Wong TZ, Paulson EK, Nelson RC, et al. Practical approach to diagnostic CT combined with PET. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:622-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312045>.
336. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
337. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271:1587-1592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8182811>.
338. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404>.
339. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071303>.
340. Bast RC, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251019>.
341. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140006>.
342. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>.
343. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multiinstitutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636335>.
344. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738185>.
345. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145492>.
346. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3862-3868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911720>.
347. Kaplan M, Mahon S, Cope D, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for hot flashes resulting from cancer therapies. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:149-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444282>.
348. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147-5152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060031>.
349. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:412-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770000>.

350. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632378>.

351. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression. *Am J Psychiatry* 2008;165:1251-1255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829880>.

352. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, et al. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2562-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690182>.

353. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>.

354. Li CI, Daling JR, Porter PL, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5312-5318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738113>.

355. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25:2345-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557947>.

356. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update* 2009;15:323-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174449>.

357. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breastconserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005;11:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259870>.

358. 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 Am J Roentgenol* 2004;183:479-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>.

359. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of wholebody fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529287>.

360. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:21- 30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105765>.

361. Puzstai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010;15:1164-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041379>.

362. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920129>.

363. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211085>.



364. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589362>.
365. Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, et al. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:3079-3085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860867>.
366. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8690639>.
367. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:614-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561551>.
368. 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 3:1- 1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555589>.
369. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963702>.
370. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>.
371. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568710>.
372. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702591>.
373. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454892>.
374. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer* 2001;91:1191-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283917>.
375. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823335>.
376. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626201>.
377. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:232-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768882>.
378. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071275>.

379. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693896>.

380. Rosen LS, Gordon DH, Dugan 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692022>.

381. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251160>.

382. 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;335:1785-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8965890>.

383. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699899>.

384. 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 Investig* 2006;26:43-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163234>.

385. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163265>.

386. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534891>.

387. Wilkinson GS, Kuo Y-F, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596574>.

388. 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. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2000-2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683230>.

389. Dombernowsky 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469328>.

390. Lonning 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10829043>.

391. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078487>.

392. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078488>.

393. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794551>.

394. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056332>.

395. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821307>.

396. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-4535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704066>.

397. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. A comparison of fulvestrant 500 mg with anastrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: Follow-up analysis from the FIRST study [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2010:Abstract S1-3. Available at:

398. Howell A, Robertson JFR, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>.

399. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>

400. Robertson JFR, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872340>.

401. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505423>.

402. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>.

403. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-4600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855825>.

404. Bergh J, Jönsson P, Lidbrink E, et al. First Results from FACT – An Open-Label, Randomized Phase III Study Investigating Loading Dose of Fulvestrant Combined with Anastrozole Versus Anastrozole at First Relapse in Hormone Receptor Positive Breast Cancer [abstract]. *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl):Abstract nr 23. Available at: [http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/69/24\\_MeetingAbstracts/23](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/69/24_MeetingAbstracts/23).

405. Mehta R, Barlow W, Albain K, et al. A Phase III randomized trial of anastrozole versus anastrozole and fulvestrant as first-line therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer: SWOG S0226 [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2011:Abstract 1.

406. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454883>.

407. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740079>.

408. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208825>.

409. Johnston S, Pippen J, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786658>.

410. 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;27:5529-5537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670>.

411. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer Presented at the 29th San Antonio Breast Cancer Symposium 2006. Available at:

412. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>.

413. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, 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;22:510 Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14\\_suppl/510](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510).

414. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846660>.

415. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracyclinepretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.

416. Sledge GW, Neuberger 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>.
417. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>.
418. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586877>.
419. Muss HB, Case LD, Richards F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991;325:1342-1348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1922236>.
420. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160686>.
421. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-3247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498403>.
422. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1005>.
423. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-1260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383283>.
424. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 1005. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/1005](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1005).
425. BRIEFING BOOK, ONCOLOGY DRUGS ADVISORY COMMITTEE MEETING, AVASTIN (Bevacizumab). Genentech, Inc., A Member of the Roche Group; 2010. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM219228.pdf>. Accessed January, 2012.
426. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376385>.
427. Roche H, Yelle L, Cognetti 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606972>.

428. Thomas E, Tabernero 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606975>.
429. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606974>.
430. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968020>.
431. 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 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.
432. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12048274>.
433. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614302>.
434. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782917>.
435. 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(Suppl 16):Abstract 717. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/717](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/717).
436. 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 (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516068>.
437. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-1221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870163>.
438. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679724>.
439. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619>.

440. 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(Suppl 15):Abstract 1025. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/1025](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025).

441. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538>.

442. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:1124-1130. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187>.

443. 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(Suppl 15):Abstract 1015. Available at:

[http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15\\_suppl/1015](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1015).

444. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. Cancer 1994;74:416-423. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004615>.

445. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614878>.

446. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 2002;132:620-626. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407345>.

447. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357493>.

448. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702580>.

449. Morrow M, Goldstein L. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702578>.

450. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438109>.

451. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

452. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459811>.

453. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. Cancer Treat Rev 2001;27:9-18. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237774>.

454. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg 1998;187:171-177. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704964>.

455. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990209>.
456. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206:316-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.
457. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005;40:363-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.
458. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169928>.
459. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915373>.
460. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712465>.
461. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305706>.
462. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731439>.
463. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978954>.
464. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-1023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195914>.
465. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:324-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439760>.
466. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast* (ed 3rd). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
467. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989;63:2532-2536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2541890>.
468. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498785>.
469. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000;89:1502-1511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013364>.
470. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 1999;134:487-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323420>.
471. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001;7:411-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843853>.



472. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375638>.
473. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408874>.
474. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271981>.
475. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942575>.
476. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006;239:52-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484353>.
477. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812971>.
478. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:442-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113569>.
479. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476883>.
480. Mondil MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066225>.
481. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;5:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261174>.
482. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319240>.
483. Keleher A, Wendt R, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569204>.
484. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818956>.
485. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679135>.
486. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, 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(Suppl 16):Abstract 540. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16\\_suppl/540](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/540).
487. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678485>.

488. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>.

489. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-1226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894524>.

490. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clinical Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523825>.

491. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550321>.

492. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:317-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507181>.

493. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921242>.

494. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196514>.

495. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277887>.

496. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349415>.

497. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666645>.

498. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy--Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007;23:611-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399946>.

499. Waterston AM, Graham J. Effect of Adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24:321-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401684>.

500. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738038>.

501. Witzel ID, Müller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008;19:191-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084047>.

502. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092403>.

503. Dawood, S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology* 2007;21:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>

504. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588366>.

505. Haagensen CD. *Inflammatory Carcinoma. Diseases of the Breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1956:488-498.

506. 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;64:1922-1927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2790702>.

507. Turpin E, Bieche I, Bertheau P, et al. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene* 2002;21:7593-7597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12386822>.

508. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694554>.

509. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774787>.

510. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9256131>.

511. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998949>.

512. Bleicher RJ, Morrow M. Inflammatory breast cancer: Still Poorly Characterized. The Dawood/Cristofanilli article reviewed. *Oncology* 2007;21:679-680. Available at: <http://www.cancer-network.com/display/article/10165/61508?pageNumber=1>.

513. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006;12:5047-5054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16951220>.

514. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* 2009;50:231-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164229>.

515. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258987>.

516. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:452-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309333>.

517. 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;40:321-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9225950>.

518. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023242>.

519. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239263>.

520. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005;22:67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735788>.

521. 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. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438108>.

522. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894136>.

523. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology* 2006;71:456-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690561>.