

閉経後・ER陽性乳癌晩期再発例の検討 —早期再発例との比較—

利川 千絵¹・佐藤 信昭¹・金子 耕司¹・神林智寿子¹・本間 慶一²

¹新潟県立がんセンター新潟病院 乳腺外科

²同 病理診断科

The Difference in Prognostic Factors between Late and Early Breast Cancer Recurrence among Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer

Chie TOSHIKAWA¹, Nobuaki SATO¹, Koji KANEKO¹, Chizuko KANBAYASHI¹ and Keiichi HONMMA²

¹Departments of Breast Oncology, Niigata Cancer Center Hospital

²Departments of Pathology, Niigata Cancer Center Hospital

要 旨

乳癌の晩期再発の多くはER陽性、HER2陰性乳癌の中でも再発リスクが低いタイプと報告されているが、再発予測因子は明らかになっていない。近年、luminal A type (エストロゲン受容体：ER陽性、HER2陰性、Ki-67 index<14%)ではリンパ節転移0-3個でも大部分は化学療法しない傾向にある。今回、ER陽性、HER2陰性でpN0の低リスクからリンパ節転移0-3個まで対象を拡大して晩期再発のリスクを検討した。

当院の1998年1月～2007年12月の原発乳癌手術2739例中、閉経後、ER陽性、HER2陰性、n0-3個の920例を対象とし、5年以降の晩期再発(晩期群)22例(2.4%)と対照として2年以内の再発(早期群)9例(1.0%)の臨床病理学的因子を比較した。両群に差を認めた病理学的因子は腫瘍径とリンパ管侵襲であった。リンパ節転移、プロゲステロン受容体(PgR)、Ki-67、P53、アンドロゲンレセプター(AR)などの因子では両群間で差は認めなかった。早期群では核異型度3が多い傾向がみられ、晩期群、早期群の両群ともKi-67>14%が多かった。

術後補助療法は晩期群で12例(55%)に、早期群で6例(67%)に施行され、両群に差はなかった。再発後の1次治療で6か月以上の病勢制御が得られたのは、両群間に有意差は認めなかった。再発後生存率は、晩期群が2年、5年で67%、36.2%、早期群は67%、33.3%であり、両群間で差は認めなかった(P=0.65)。

キーワード：乳癌，エストロゲン受容体陽性，晩期再発

Reprint requests to: Chie TOSHIKAWA
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器・一般外科学分野(第一外科)

利川千絵

緒 言

乳癌には術後5年以降(晩期)に再発する症例が存在する。晩期再発の多くはエストロゲン受容体(以下, ER)陽性, HER2陰性乳癌の中でも再発リスクが低いタイプと報告されている^{1)~3)}が, 再発予測因子は明らかになっていない。また, 近年luminal A type (ER陽性, HER2陰性, Ki-67 index<14%)ではリンパ節転移0-3個でも大部分は化学療法をしない傾向にある⁴⁾。今回, ER陽性, HER2陰性でpN0の低リスクからn0-3まで対象を拡大して晩期再発例の特徴を明らかにし, 治療方針の決定に役立てることを目的に検討を行った。

対象と方法

当施設において1998年1月~2007年12月に手術を施行した原発乳癌2739例中, 閉経後, ER陽性, HER2陰性の中でも比較的再発リスクの低い症例として, リンパ節転移0~3個の920例を対象とした。両側乳癌, 乳房内再発のみの症例は除外した。5年以降の晩期再発22例(2.4%)と対照として2年以内の再発(早期再発群)9例(1.0%)の臨床病理学的因子を比較した。

【検討項目】

手術時年齢, 手術術式, 腫瘍径, リンパ節転移, 核異型度, リンパ管侵襲(Iy), プロゲステロン受容体(以下, PgR), Ki-67 index, p53発現, androgen receptor(以下, AR), 術後補助療法, 初発再発部位, 再発後の1次治療, 1次治療効果, 再発後生存率を検討項目とした。

- (1) 統計処理: 2群間の比較にはMann-Whitney's検定および χ^2 検定を用い, $P<0.05$ で有意差ありとした。再発後の生存曲線をKaplan-Meier法で作成した。
- (2) 免疫染色方法: 乳癌組織中のER, PgRは免疫組織化学染色(IHC法)による検出を行った。All red scoreにて3点以上を陽性とした。HER2蛋白の過剰発現はIHC法で, 2+の場

合はFISH法を追加した。Ki-67はIHC法を用い, 陽性細胞の割合が14%をカットオフラインとした。ARもER, PgR同様Allred scoreで評価し, 3点以上を陽性とした。P53はJ-scoreで評価し, 2以上を陽性とした。

結 果

晩期再発群(以下, 晩期群)と早期再発群(以下, 早期群)の臨床病理学的因子の比較では, 手術時の年齢中央値は差を認めなかった。手術術式は, 晩期群で乳房部分切除術(BCT)の施行率が高かった。腫瘍径は晩期群の方で小さい症例の割合が有意に多かった($P=0.03$)。リンパ節転移は両群間に差は認めなかった。リンパ管侵襲は早期群で有意に多かった($P=0.04$)。早期群では核異型度3が多い傾向がみられた。

PgR, Ki-67, P53, ARなどの因子では両群間で差は認めなかった。なお, 晩期群, 早期群の両群ともKi-67 $\geq 14\%$ が多かった。

術後補助療法は晩期群で12例(55%)に, 早期群で6例(67%)に施行され, 両群に差はなかった。化学療法は晩期群に1例(経口フッ化ピリミジン)のみ施行された(表1)。

初発再発部位は, 晩期群では骨転移が12例と多かった。再発後の1次治療が内分泌療法であったのは, 晩期群で21例(全例アロマターゼ阻害剤, 以下AI剤), 早期群7例(AI剤5例, 抗エストロゲン剤SERM2例)だった。1次治療で6か月以上の病勢制御が得られたのは, 両群間に有意差は認めなかった(表2)。

再発後生存率は, 晩期群が2年, 5年で67%, 36.2%, 早期群は67%, 33.3%であり, 両群間で差は認めなかった($P=0.65$)(図1)。

考 察

閉経後, ER陽性, HER2陰性, リンパ節転移0~3個の920例を対象として検討した結果, 5年以降の晩期再発22例(2.4%), 対照とした2

表1 晩期再発群と早期再発群の患者背景

		晩期再発群 (n=22)	早期再発群 (n=9)	P値
年齢中央値(範囲)		63(49-74)	59(47-89)	0.49
術式	BCT	18	4	0.04
	Mastectomy	4	5	
腫瘍径	T1	12	1	0.03
	T2	9	8	
	T3	1	0	
リンパ節転移	Negative	12	4	0.6
	Positive	10	5	
核異型度	1	15	3	0.08
	2	7	1	
	3	0	5	
リンパ管侵襲	ly 0	7	1	0.04
	ly 1/2	15	8	
PgR	Positive	16	8	0.30
	Negative	6	1	
Ki-67 index	<14%	4	1	0.62
	≥14%	18	8	
P53発現	Positive	3	3	0.24
	Negative	18	6	
	Unknown	1	0	
AR	Positive	19	9	0.22
	Negative	2	0	
	Unknown	1	0	
Adjuvant therapy	なし	10	3	0.53
	あり	12	6	
	内分泌療法 (SERM/AI)	11 (8/3)	6 (2/4)	
	化学療法＋ 内分泌療法	1	0	

BCT : Breast conserving therapy

年以内の再発（早期再発群）9例（1.0%）と両群とも再発率が低かった。

早期再発と晩期再発の予測因子を検索した結果、ER発現、Ki-67では両群の差が見られなかった。一方、早期再発群では病理学的腫瘍径が大きくリンパ管侵襲が高度であり、また核異型度3が多い傾向がみられた。

しかし、再発後の1次治療の病勢制御率と生存率は晩期群と早期群とで差は認めなかった。

今回の検討対象は、もともと晩期再発群81%（18/22例）、早期再発群88%（8/9例）ともに、Ki67>14%以上が高かったことから、再発リスク

を増殖能で評価し、同程度と考えることができる。すなわち、晩期再発群は腫瘍径が小さい早期に診断され、治療を受けた結果、再発は晩期であった。これに対して、早期再発群は腫瘍径が大きくやや進行してから発見されて治療を受けたために、早期に再発したことになる。

晩期再発のリスク因子を検討した中でNishimuraら⁵⁾は、単変量解析でER陽性、PgR陽性、リンパ節転移陽性、Ki-67 index<20が、多変量解析ではPgR陽性、リンパ節転移が、Ohashiら⁶⁾はER陽性、リンパ節転移陽性が晩期再発のリスク因子であったと報告している。

表2 晚期再発群と早期再発群の再発後の比較

	晚期再発群 (n=22)	早期再発群 (n=9)	P値
観察期間中央値(年)	9.1	4.8	
再発までの期間中央値 (範囲)	2521日 (1875-4748)	388日 (178-643)	
初発再発部位			
(重複あり) 局所 (創部/領域リンパ節)	3 (1/2)	3 (1/2)	0.21
遠隔	19	7	0.46
骨	12 (単発3)	3 (全例多発)	
肺・胸膜	7	3	
肝	1	2	
脳	1		
副腎	1		
再発後1次治療			
内分泌療法 (AI/SERM)	21	7	
化学療法	1	2	
AI剤	21	5	
SERM	0	2	0.014
1次治療で6か月以上の 病勢制御	10 (45%)	6 (67%)	0.19

1次治療で6か月以上の病勢制御が得られた割合に、両群間に有意差は認めなかった。
AI：アロマトーゼ阻害剤, SERM：Selective estrogen receptor modulator

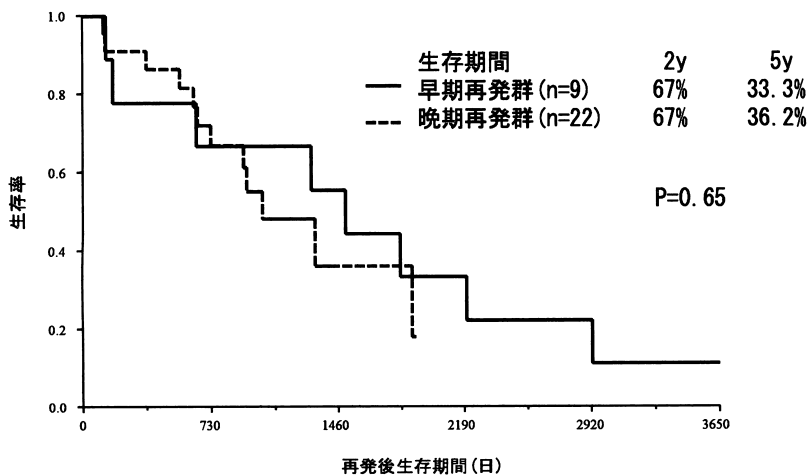


図1 晚期再発群と早期再発群の再発後のKaplan-Meier生存曲線両群間で2年、5年生存率ともに有意差は認めなかった。

Bianchiniら⁷⁾はER陽性でタモキシフェン5年内服の患者に対し、ERとKi-67の発現を各々lowとhighに分類し、無遠隔再発生存期間を4群で比較し、晩期再発で問題となる群は、ER、Ki-67ともに低発現の群とER、Ki-67ともに高発現の群であったと報告している。この2群には内分泌療法の延長が有効ではないかと考察している。

臨床病理学的因子での晩期再発の予測は研究ごとに因子にばらつきがあり³⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾、難しいと考えられた。

ER陽性乳癌の晩期再発の診断に於いてPAM50やBreast Cancer Index (BCI)、Endo-Predict (EP)などの遺伝子診断ツールが有用との報告が近年多くみられる¹⁰⁾⁻¹³⁾。

晩期再発を予測するツールで再発リスクが高いと診断された症例に術後補助内分泌療法を延長したら、晩期再発を低減できるかもしれない。

Sgroiら¹⁴⁾はMA.17試験においてHOXB13遺伝子とIL17BR遺伝子の発現比(H/I index)は晩期再発の予測と術後補助内分泌療法延長のベネフィットの予測に有用と報告している。またBCIやEPスコアに於いて、low risk群の場合は5年以降の再発率も非常に低く、術後補助内分泌療法の延長は勧められず、High risk群の場合に内分泌療法延長によるベネフィットの可能性があると報告されている¹²⁾¹³⁾。

pN(+)はpN0に比較して、晩期再発のリスク群であるが、術後の化学療法の必要性に議論のあるluminal type、pN0-3をまとめて、早期再発と晩期再発の違いを検討した。その結果、再発後の1次治療の病勢制御率と生存率で両群に差を認めなかった。再発後の生存期間に影響を及ぼす因子の1つに再発後の1次治療として内分泌療法が奏効した群は無効群に比して再発後生存期間が有意に延長したと報告がある¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。再発後の1次治療における病勢制御率に差が無かったことが、再発後の生存率に差がない原因の1つとも考えられる。

最後に、現在、当科ではER陽性、HER2陰性のうち、増殖能が高いと考えられるpN(+), luminal B type (Ki-67 index>14% and/or NG3),

65歳以下には化学療法と内分泌療法を逐次的に投与している。今後、とくに早期再発例を抑制できるかについて経過を観察していきたい。

引用文献

- 1) Saphner T, Tormey DC and Gray R: Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14: 2738-2746, 1996.
- 2) 椎木滋雄, 井上文之, 田中信一郎, 松岡順治, 合地 明, 上川康明, 淵本定義, 田中紀章, 折田薫三: 乳癌再発症例の検討. *岡山医誌* 106: 33-37, 1994.
- 3) Ahn SG, Lee HM, Cho SH, Bae SJ, Lee SA, Hwang SH, Jeong J and Lee HD: The difference in prognostic factors between early recurrence and late recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer: nodal stage differently impacts early and late recurrence. *PLoS One* 8: e63510, 2013.
- 4) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnani M, Gebhart MP, Thürlimann B and Senn HJ: Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 26: 1533-1546, 2015.
- 5) Nishimura R, Osako T, Nishiyama Y, Tashima R, Nakano M, Fujisue M, Toyozumi Y and Arima N: Evaluation of factors related to late recurrence-later than 10 years after the initial treatment-in primary breast cancer. *Oncology* 85: 100-110, 2013.
- 6) 大橋仁志, 内田 賢, 野木裕子, 加藤久美子, 神尾麻紀子, 山下晃徳, 鳥海弥寿雄, 武山 浩: 乳癌術後10年以降の晩期再発の予後因子の検討. *乳癌の臨床* 29: 275-279, 2014.
- 7) Bianchini G, Pusztai L, Karn T, Iwamoto T, Rody A, Kelly CM, Müller V, Schmidt M, Qi Y, Holtrich U, Becker S, Santarpia L, Fasolo A, Conte GD, Zambetti M, Sotiriou C, Kains BH, Symmans WF and Gianni L: Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer*

- Res 15: R86 DOI: [10.1186/bcr3481](https://doi.org/10.1186/bcr3481), 2013.
- 8) Kennecke HF, Olivotto IA, Speers C, Norris B, Chia SK, Bryce C and Gelmon KA: Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol* 18: 45-51, 2007.
 - 9) Song WJ, Kim KI, Park SH, Kwon MS, Lee TH, Park HK and An JS: The risk factors influencing between the early and late recurrence in systemic recurrent breast cancer. *J Breast Cancer* 15: 218-223, 2012.
 - 10) Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Knowles EL, Filipits M, Dubsy P, Cowens JW, Ferree S, Schaper C, Fesl C and Gnant M: Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 33: 916-922, 2015.
 - 11) Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R, Horvath ZB, Dietze O, Regitnig P, Rossipal CG, Holzner EM, Singer CF, Mlineritsch B, Dubsy P, Bauernhofer T, Hubalek M, Knauer M, Trapl H, Fesl C, Schaper C, Ferree S, Liu S, Cowens JW and Gnant M: The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 20: 1298-1305, 2014.
 - 12) Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T, Stal O, Brufsky AM, Sgroi D and Erlander MG: Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 19: 4196-4205, 2013.
 - 13) Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Fisch K, Kronenwett R, Gnant M and Filipits M: The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2-breast cancer patients. *Br J Cancer* 109: 2959-2964, 2013.
 - 14) Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, Steffel L, Binns SN, Finkelstein DM, Szymonifka J, Bhan AK, Shepherd LE, Zhang Y, Schnabel CA, Erlander MG, Ingle JN, Porter P, Muss HB, Pritchard KI, Tu D, Rimm DL and Goss PE: Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 105: 1036-1042, 2013.
 - 15) Iino Y, Aoyagi H, Takeo T, Sugamata N, Takei H, Takai Y, Horiguchi J, Yokoe T, Ohwada S and Morishita Y: Clinical significance of first line treatment in recurrent breast cancer. *Anticancer Res* 14: 2835-2838, 1994.
 - 16) 西村令喜, 長尾和治, 宮山東彦, 松田正和, 馬場憲一郎, 松岡由紀夫, 山下裕也, 福田 誠, 樋口章浩, 佐藤彰洋, 水元孝郎, 濱本理恵子: 再発・進行乳癌に対する一次および二次治療としての化学・内分泌療法の効果発現と予後について. *乳癌の臨床* 15: 309-316, 2000.
 - 17) 高橋弘昌, 高橋将人, 田口和典, 佐々木文章, 藤堂 省: 乳癌の再発後生存期間に影響する因子の検討. *日臨外会誌* 63: 2875-2882, 2002.

(平成29年6月21日受付)