

原

著

## 適切な症例選択と治療により乳房温存手術後の 局所再発は制御可能である

長谷川 美樹

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）  
（主任：若井俊文教授）

### Appropriate Indication of Breast Conserving Surgery and Post-surgical Systemic Therapy Bring about Better Local Control

Miki HASEGAWA

*Division of Digestive and General Surgery,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences  
(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

#### 要 旨

【目的】乳癌に対する手術療法は、大きく分けて乳房切除手術と乳房温存手術に分けられる。ランダム化比較試験において、乳房温存手術の局所再発率は乳房切除手術に比して高かったものの生存率に有意差を認めなかったことから、腫瘍径が小さい（主に3cm以下）の乳癌に対する乳房温存手術は、乳がん診療ガイドラインにも推奨される治療となった。しかし、局所再発率が高値となった場合には生存率に悪影響を及ぼすことも判明しているため、局所再発の危険性を軽視すべきではない。本研究では、合併症を有する乳癌症例に対し、術後治療を考慮して乳房温存手術の適応を決定している当院の治療成績を明らかにし、手術適応の妥当性について検証することを目的とした。

【対象と方法】1990年から2011年に原発性乳癌で手術を行った女性のうち、術前病期I/II期であった乳房温存手術例（BCS群）272例、乳房切除例（BT群）385例を対象とした。評価項目は、疾患特異的一累積局所再発率、疾患特異的一累積局所・所属リンパ節再発率、疾患特異的一累積無再発生存率、累積全生存率とし、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。また、ガイドラインのエビデンスとなったEORTC10801 Trial, NSABP B-06 Trial, Milan Trialの手術適応と治

Reprint requests to: Miki HASEGAWA  
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） 長谷川 美樹

療成績、日本乳癌学会治療ガイドラインの手術適応と日本乳癌学会全国乳がん登録の治療成績について、当院の手術適応および治療成績と比較した。

【結果】術後10年の疾患特異的一累積局所再発率はBCS群で1.2%、BT群で5.2%であり、BCS群とBT群で有意差を認めなかった ( $P = 0.1129$ )。所属リンパ節再発を含めた疾患特異的一累積局所・所属リンパ節再発率はBCS群で3.5%、BT群で8.8%であり、BCS群で有意に再発が少なかった ( $P = 0.0115$ )。遠隔転移再発を含めた術後10年の疾患特異的一累積無再発生存率は、BCS群で80.4%、BT群で74.3%であり、BCS群で有意に少なかったが ( $P = 0.0235$ )、累積全生存率ではBCS群で87.6%、BT群で83.5%であり、有意差を認めなかった ( $P = 0.1446$ )。所属リンパ節再発を局所再発に含めた場合のBCS群の術後5年、10年、20年の疾患特異的一累積局所再発率は、それぞれ1.3%、3.5%、3.5%であり、Milan Trialと同等の成績であった。病期別の疾患特異的一累積局所・所属リンパ節再発率、疾患特異的一累積無再発生存率、累積全生存率は、日本乳癌学会の全国乳がん登録調査と同等の成績であった。

【結論】術後薬物療法および放射線治療を一連の治療と考えた上で術式を決定することで、局所再発を抑制し良好な治療成績を得ることは可能である。

キーワード：乳房温存手術、局所再発、乳癌、術後薬物療法

## 緒 言

乳癌の治療は、手術療法に加えて、薬物療法や放射線治療を個々の症例に応じた適切な治療を組み合わせて行うことが重要である。乳癌治療の背景には、乳癌は初期の段階から微小転移を有する全身病であるというFisher理論がある<sup>1)</sup>。本邦では1980年代には一般的であった胸筋合併乳房切除術や拡大乳房切除術に代わり、胸筋温存乳房切除術が広く行われるようになった。さらに、1972年から1989年に行われた乳房温存手術と乳房切除術とのランダム化比較試験で両者の生存率に有意差が認められなかったことから、腫瘍径が小さい(主に3cm以下)の乳癌に対する乳房温存手術は第一選択として本邦ガイドラインにも推奨された<sup>2)</sup>。本邦における乳房温存手術は1990年代から急増し、2003年には胸筋温存乳房切除術を超えて最も多い術式となり、乳房を残したいという患者の希望が叶えられる機会も増えた。乳房温存手術は急速に広まった一方で、乳癌手術に占める乳房温存手術の割合(乳房温存率)の高さを各施設で競うようになり、切除断端陰性を確保していない症例も散見されるようになった。切除断端陽性は、局所再発率を上昇させるリスク因子である

ことがメタアナリシスにより明らかになっている<sup>3)–5)</sup>。乳房温存手術は、温存乳房内の局所再発率が高率となった場合生存率に悪影響を与えることも判明しており<sup>6)</sup>、局所再発の危険性を軽視すべきではない。

一方、乳房温存手術後の断端陽性に対し、放射線治療や内分泌治療などの術後治療が有効であり<sup>7)–10)</sup>、癌遺残の量が少ないと予想されるときには追加切除ではなく適切な術後療法で局所制御可能であるとする報告もある<sup>11)–13)</sup>。このため、十分な術後治療ができるか否かも術式決定の際に考慮すべき重要な因子であるといえる。

また、乳房温存手術が本邦の治療ガイドラインでグレードAとして推奨されるに至ったエビデンスの元となったランダム化比較試験として、EORTC10801 Trial, NSABP B-06 Trial, Milan Trialがあるが、これら臨床試験と本邦ガイドラインでは乳房温存手術の適応となる腫瘍径が一致しない。これは、臨床試験として登録された症例の多くは欧米人であり、日本人と比較して乳房サイズが大きくBMI (Body Mass Index) も高い症例が多いため、乳房温存手術後に残っている乳腺量も多く、腫瘍径が大きくとも比較的良好的な整容性が得られることが一因である。また、諸外国では

表1 主要な臨床試験, 治療ガイドラインと当院の手術適応・切除断端定義の比較

	EORTC10801 Trial	NSABP B-06 Trial	Milan Trial	日本乳癌学会 治療ガイドライン	当院
登録症例数	(n = 868)	(n = 1851)	(n = 751)		(n = 657)
術前病期	I/II	I/II	I	0-II	0-II
腫瘍径	2.1-5cm	≤4cm	≤2cm	≤3cm	≤3cm
温存手術の適応除外 条件	≥71歳 悪性腫瘍の既往 全身合併症	≥71歳 悪性腫瘍の既往 全身合併症	≥71歳 悪性腫瘍の既往 全身合併症	術後温存乳房の整容 性不良が予想される 術後放射線治療が困 難	術後温存乳房の整容性 不良が予想される 合併症により術後薬物 治療・放射線治療が困 難
腫瘍からの切除範囲	1cm	腫瘍の切除	2cm	(規定なし)	2cm
断端陽性の定義	肉眼的に癌の露出が 切除断端にある	肉眼的に癌の露出が 切除断端にある	病理学的に癌の露出が 切除断端にある	病理学的に切除断端 からの距離が5mm以下	病理学的に切除断端か らの距離が5mm以下
局所再発の定義	温存乳房 胸壁 所属リンパ節	温存乳房 胸壁	温存乳房 胸壁	(温存乳房内、胸壁、 所属リンパ節に分けて 記載)	温存乳房 胸壁

浸潤癌の切除断端への露出をもって切除断端陽性としていることや、切除断端の病理学的診断を行わず、肉眼的診断のみ評価していることなども関与している(表1)。

当科では乳房温存手術の導入時から一貫して、「病理学的切除断端陰性が得られること」に加えて、「手術後に十分な薬物療法や放射線治療を行うことができること」を手術適応としてきた。

本研究では、上記手術適応による乳房温存手術の局所制御と生存率への影響について明らかにし、身体的・精神的合併症を有する症例を含んでいる実臨床における乳房温存手術適応の妥当性について検証することを目的とした。

手術群(BT群)385例を対象とした。経過観察期間の中央値は60ヶ月(範囲:0-273)であった。局所再発の定義は、BCS群では温存乳房内再発、BT群では胸壁再発とし、所属リンパ節再発を含む局所再発とは分けて評価した。評価項目は、疾患特異的一累積局所再発率、疾患特異的一累積局所・所属リンパ節再発率、疾患特異的一累積無再発生存率、累積全生存率とした。2群間の臨床病理学的特徴は、Mann-Whitney U検定、Fisherの直接確立法を用いて比較した。累積再発率および累積生存率はKaplan-Meier法で算出し、log-rank検定を用いて比較した。P<0.05を有意差ありとした。

## 対象と方法

## 結 果

1990年から2011年の間に原発性乳癌に対して当科で手術を受けた831例のうち、術前病期Stage I, IIと診断された女性患者657例の中で、乳房温存手術は277例に施行したが、5例に切除断端陽性の診断で追加乳房切除術を施行したため、乳房温存手術群(BCS群)272例、乳房切除

### 1. 対象症例の臨床病理学的特徴

BCS群の年齢中央値は55(範囲:22-96)歳であり、BT群の年齢中央値は59(範囲:29-87)歳であった。BCS群は、BT群と比してホルモン受容体陽性症例とStage I症例を多く認めたが、HER2スコアや術後薬物療法施行の有無では両群

表2 術式別の臨床病理学的特徴と全身治療の有無

	全症例 (n=657)	(%)	BCS群 (n=272)	(%)	BT群 (n=385)	(%)	P値
年齢(歳) 中央値(範囲)	56		55 (22-96)		59 (29-87)		
術前病期							
I	325	49.5	183	67.3	142	36.9	<0.0001
II	332	50.5	89	32.7	243	63.1	
ER受容体							
陽性	440	67.0	209	76.8	231	60.0	0.0069
陰性	157	23.9	55	20.2	102	26.5	
不明	60	9.1	8	2.9	52	13.5	
PgR受容体							
陽性	364	55.4	179	65.8	185	48.1	0.008
陰性	207	31.5	78	28.7	129	33.5	
不明	86	13.1	15	5.5	71	18.4	
HER2スコア (FISH法)							
2 (FISH陽性判定) or 3	132	20.1	66	24.3	66	17.1	0.8155
0-1 or 2 (FISH陰性判定)	285	43.4	146	53.7	139	36.1	
不明	240	36.5	60	22.1	180	46.8	
全身治療の有無							
あり	561	85.4	244	89.7	317	82.3	0.1836
なし	71	10.8	25	9.2	46	11.9	
不明	25	3.8	3	1.1	22	5.7	

間に差を認めなかった(表2)。

## 2. 累積再発率と累積生存率

術後10年の疾患特異的一累積局所再発率は、BCS群で3例、1.2%、BT群で12例、5.2%であり、BCS群とBT群で有意差を認めなかった( $P=0.1129$ )。また、乳房温存術後の局所再発は、術後比較的早期に認められた(図1A)。所属リンパ節再発を含めた術後10年の疾患特異的一累積局所・所属リンパ節再発率は、BCS群で3.5%、BT群で8.8%であり、BCS群で有意に再発が少なかった( $P=0.0115$ )(図1B)。

術後10年の疾患特異的一累積無再発生存率は、BCS群で80.4%、BT群で74.3%であり、BCS群で有意に高かったが( $P=0.0235$ )、累積全生存率ではBCS群で87.6%、BT群で83.5%であり、有意差を認めなかった( $P=0.1446$ )(図1C)。

## 3. 主要な臨床試験と当院の放射線治療、全身治療、局所再発率の比較

ガイドラインの元となった臨床試験(EORTC 10801 Trial, NSABP B-06 Trial, Milan Trial)と当院の温存乳房に対する術後放射線治療は、照射線量は同等であった。EORTC10801 TrialとMilan Trialでは、切除断端の区別なく温存手術後の腫瘍床にブースト照射を行っていた。当院では乳房温存手術後の78.3%に温存乳房照射が行われており、ブースト照射は切除断端陽性症例のみ施行していた。当院の疾患特異的一累積温存乳房内再発率は、術後5年、10年、20年とも1.2%であり、各臨床試験と同様に所属リンパ節再発を局所再発に含めた場合の術後5年、10年、20年の疾患特異的一累積局所・所属リンパ節再発率は、それぞれ1.3%、3.5%、3.5%と良好な局所制御を得ていた。この結果は、主要な臨床試験の中で最も腫瘍径が小さく、切除範囲設定が広いMilan Trialと同

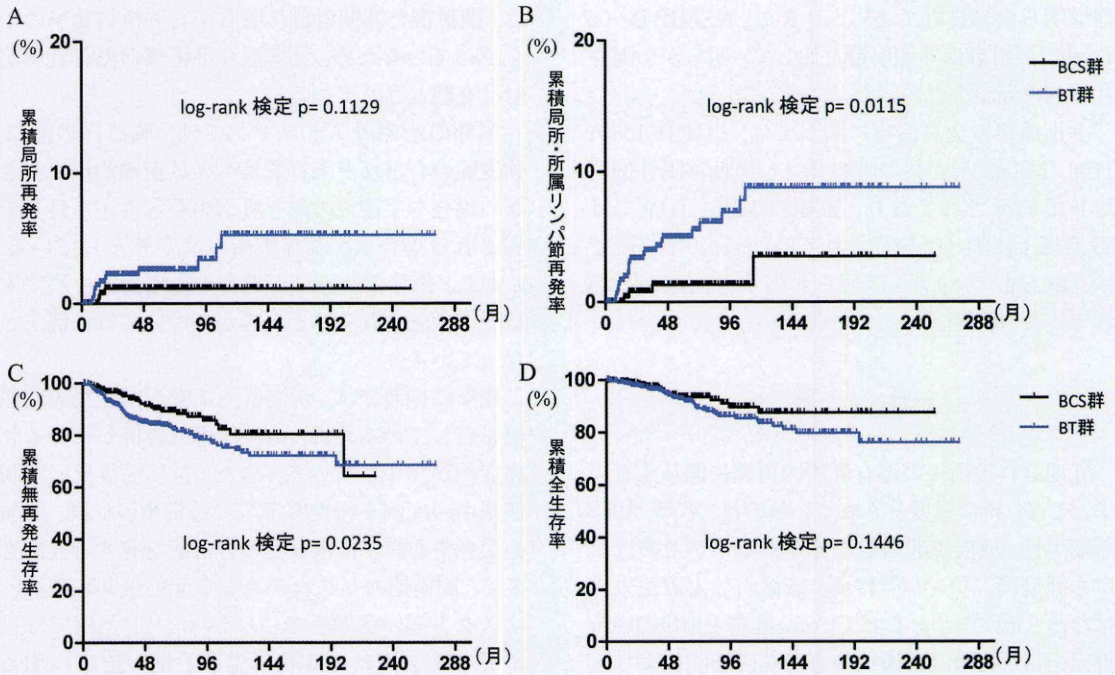


図1 疾患特異的再発率・生存解析と全生存解析

それぞれ、(A) 疾患特異的の一累積局所再発率、(B) 疾患特異的の一累積局所・所属リンパ節再発率、(C) 疾患特異的の一累積無再発生存率、(D) 累積全生存率、を示している。

表3 主要な臨床試験と当院の放射線治療、全身治療局所再発の比較

	EORTC10801 Trial (n = 868)	NSABP B-06 Trial (n = 1851)	Milan Trial (n = 751)	当院 (n = 657)
温存乳房照射(線量)	(50Gy + ブースト25Gy)	(50Gy)	(50Gy + ブースト10Gy)	(50Gy)
あり	448	634	751	213
なし	0	628	0	51
不明	0	0	0	8
全身治療	(55歳以下腋窩リンパ節転移陽性例のみ)		(腋窩リンパ節転移陽性例のみ)	
あり	92			244
なし	52			25
不明	50			3
局所再発率	(局所・所属リンパ節再発)			(局所・所属リンパ節再発)
術後5年 (%)	(11.8)	28.7, 5.7	2	1.2 (1.3)
術後10年 (%)	(19.7)	35.8, 9.9	5	1.2 (3.5)
術後20年 (%)	データなし	39.2, 14.3	8.8	1.2 (3.5)

等の成績であった。

温存乳房照射施行症例のみを比較すると、対象症例の腫瘍径が大きい NSABP B-06 Trial では疾患特異的の一累積局所再発率は高く、腫瘍径が小さ

い Milan Trial では疾患特異的の一累積局所再発率は低い傾向を認めた。所属リンパ節再発を含めた疾患特異的の一累積局所・所属リンパ節再発率は、EORTC10801 Trial と比較して、当院の治療成

績は明らかに良好であった。また、NSABP B-06 Trialで照射群は非照射群と比して、明らかに温存乳房内再発が少なかった。

手術前後の全身治療に関しては、EORTC10801 Trial, Milan Trial共に腋窩リンパ節転移陽性例に対して施行されており、EORTC10801 Trialでは55歳以下に限って施行されていた。一方で当院では、BCS群の89.7%に何らかの全身治療が行われていた(表3)。

## 考 察

乳癌温存手術後の温存乳房内再発に関与する因子として、特に重要とされているのは、若年、切除断端陽性、放射線非照射などがある<sup>14)</sup>。そのほかにも腫瘍径、リンパ管侵襲、術後内分泌療法未施行なども危険因子とされている。乳癌手術後の局所再発率は、乳房温存術後の方が乳房切除後よりも多いとする臨床試験結果が多いのに対し<sup>15)16)</sup>、本研究では有意差はなかったが乳房温存手術で局所再発が少なかった。この原因として、BCS群はBT群と比較してStage Iの症例が多かったことが一因と思われる。その結果、累積全再発率や疾患特異的一累積無再発生存率がBCS群で良好な成績となったと推察され、適切な症例選択が行われていたと考える。

そのほかの要因として術後薬物治療の適応が挙げられる。BCS群ではBT群と比較して内分泌療法の適応となるホルモン受容体陽性乳癌が多かった。臨床試験では、腋窩リンパ節転移陽性のみを術後全身治療の適応としているのに対し、我々の適応では、特に副作用が比較的少ない内分泌療法を積極的に行っている。内分泌療法は、切除断端陽性の場合の局所再発を予防する可能性とともに、ホルモン感受性乳癌の再発予防効果は明らかであるため<sup>17)–19)</sup>、副作用などのデメリットを考慮した上で適切な薬物療法を行うことが望ましい。

また、乳房温存術後の放射線治療に関しても超高齢者を除き、原則、温存乳房照射を行っている。乳房温存術後の温存乳房に対する温存乳房照射

は、照射群と非照射群に明らかな局所再発率の差を認めているため、乳房温存手術後の温存乳房照射は必要とされている<sup>20)</sup>。

本邦の治療ガイドラインでは、腫瘍径の他に、強皮症の合併など温存乳房への放射線治療ができない場合や手術後の温存乳房の整容性が不良と予想される場合も、温存手術の適応外としている。しかし、術後薬物療法が温存手術の適応を決定する際に考慮されるべきか否かについては未解決となっている。

我々の施設では、新潟県内で唯一精神科入院病棟を有しているため、精神疾患を合併している乳癌症例が集中している。また、腎移植後免疫抑制療法中の症例や慢性腎不全で透析中の症例、虚血心疾患や心臓手術後などの合併症を有する症例も多く、周術期のリスクのみならず術後薬物療法のリスクも高い症例も多い。このため、当院ではガイドラインにおける乳房温存手術の適応に加えて、術後治療、特に適切な薬物療法を行うことができるか否か、についても考慮した上で術式を決定している。この結果、当院の乳癌手術症例は一般的な臨床試験の登録外となる合併症を有する症例を含んでいるにもかかわらず、術後10年の疾患特異的一累積局所再発率1.2%、所属リンパ節再発を含めた場合の疾患特異的一累積局所・所属リンパ節再発率も3.5%と良好な局所制御を得ることができており、この結果は温存手術の適応腫瘍径が小さいMilan Trialと同等の成績である。また、日本乳癌学会の全国乳がん登録調査における疾患特異的一累積5年局所・所属リンパ節再発率は、Stage Iが6.2%、Stage IIが15.0%であった。疾患特異的一累積5年無再発生存率は、Stage Iが92.2%、Stage IIが81.6%であった。累積5年全生存率は、Stage Iが96.6%、Stage IIが90.9%であった。当院の術式決定は、日本乳癌学会の全国乳がん登録調査と同等の成績であることから、局所制御と生存率の面から妥当であると考えられる<sup>21)</sup>。

乳癌の初期治療は、手術のみではなく、薬物療法と放射線療法を適切に組み合わせることが肝要である。精神あるいは身体の合併症により、手術

以外の治療が十分に行うことができないと予想される場合には、手術による局所コントロールを軽視せず、乳房切除手術という選択を考慮する必要がある。

## 結 論

術後薬物療法および放射線療法を一連の治療と考えた上で術式を決定することで、局所再発を抑制し良好な治療成績を得ることが可能である。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました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、若井俊文教授、小山論准教授に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Fisher B, Redmond C and Fisher ER: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology - an overview of findings. *Cancer* 46: 1009 - 1025, 1980.
- 2) 診療ガイドライン小委員会外科療法：外科療法, 日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編. 2013年版, 金原出版, 東京, pp190 - 192, 2013.
- 3) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, Silver B, Hetelekidis S, Abner A, Harris JR and Schnitt SJ: Outcome at 8 years after breast - conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18: 1668 - 1675, 2000.
- 4) Singletary SE: Surgical margins in patients with early - stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 184: 383 - 393, 2002.
- 5) Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME and Solin LJ: Meta - analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early - stage invasive breast cancer treated with breast - conserving therapy. *Eur J Cancer* 46: 3219 - 3232, 2010.
- 6) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C and Wang Y: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): 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* 366: 2087 - 2106, 2005.
- 7) Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, Mamelle N and Gérard JP: Role of a 10 - Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963 - 968, 1997.
- 8) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám - Rodenhuis CC, Pierart M and Collette L: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast - conserving therapy of early breast cancer: 10 - year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881 - 10882 trial. *J Clin Oncol* 25: 3259 - 3265, 2007.
- 9) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 20: 4141 - 4149, 2002.
- 10) Mamounas E, PTang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, Watson D, Geyer CE Jr, Wickerham DL and Wolmark N: Association between the 21 - gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node - negative, estrogen receptor - positive breast cancer: results from NSABP B - 14 and NSABP B - 20. *J Clin Oncol* 28: 1677 - 1683, 2010.

- 11) Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, Poortmans PM, Oei SB, Collette L, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Schinagl DA, Wárlám-Rodenhuis CC and Bartelink H: Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 27: 4939-4947, 2009.
- 12) Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M and Goldstein L: Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 1005-1015, 1999.
- 13) Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C and Solin LJ: Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 1029-1035, 1999.
- 14) Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, Kusama M, Sano M, Shin E, Suemasu K, Sonoo H, Taguchi T, Nishi T, Nishimura R, Haga S, Mise K, Kinoshita T, Murakami S, Yoshimoto M, Tsukuma H and Inaji H: Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 106: 35-41, 2006.
- 15) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M and Marubini E: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1227-1232, 2002.
- 16) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, van der Schueren E, Helle PA, van Zijl K and Bartelink H: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92: 1143-1150, 2000.
- 17) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J and Peto R: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378: 771-784, 2011.
- 18) Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF; ATAC/LATTE investigators: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 11: 1135-1141, 2010.
- 19) BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes J, Price KN, Regan MM, Gelber RD and Coates AS: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361: 766-776, 2009.
- 20) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C and Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): 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* 366: 2087-2106, 2005.
- 21) 日本乳癌学会・登録委員会: 全国乳がん患者登録調査報告 5年後予後解析結果 2004年次症例. 改定 1.1 版, 日本乳癌学会編, 東京, pp1-9, 2012.

(平成26年11月27日受付)