論文内容の要旨

Neoadjuvant endocrine therapy in women with operable breast cancer
: A retrospective analysis of real-world use

手術可能な女性乳癌に対する術前内分泌療法 ： 実臨床における後方視的研究

日本医科大学大学院医学研究科 乳腺外科学分野

大学院生 岩本 美樹

Journal of Nippon Medical School 第 88 巻 第 5 号 （2021） 掲載予定

【背景】

手術可能な乳癌に対する術前薬物療法は、これまで縮小手術を目的として行われることが多く、より高い腫瘍縮小率を期待して、内分泌療法よりも化学療法が選択されてきた。

術前内分泌療法（Neoadjuvant Endocrine Therapy、以下 NET）はその有効性や生存率への影響、最適な治療期間などに関する報告は少なく、乳癌診療における NET の標準化には、臨床で実際に投与されている NET の後方視的研究が重要である。

【対象および方法】

日本医科大学付属病院において 2013 年 4 月から 2020 年 9 月の期間に、28 日間以上の NET を受けた、遠隔転移のない手術可能な乳癌女性を対象とし、電子カルテから情報を抽出した。

NET の目的、目的達成率、使用薬剤、投与期間、NET 施行中の病勢、NET 開始後の無増悪生存期間（Progression-Free Survival、以下 PFS）、NET 後の手術術式、NET 後の補助化学療法の状況および術後無再発生存期間（Recurrence-Free Survival、以下 RFS）と臨床病理学的因子との関連性について分析した。

【結果】

NET の目的は手術縮小（49 例）、手術回避（31 例）、予定手術までの治療（8 例）の 3 つに分類された。これらコホートの NET の平均治療期間はそれぞれ 349.5 日（34～1923 日）、869.8 日（36～4859 日）、55.8 日（39～113 日）（有意差あり）、目的達成率はそれぞれ 79.6%、64.5%、100%であった（有意差あり）。

NET の使用薬剤はアロマターゼ阻害薬単剤(32 例)、タモキシフェン単剤(24 例)、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストとタモキシフェンの併用(32 例)であり、NET の目的との関連性は認められなかった。

PFS の解析が可能であった二つのコホート(手術縮小または手術回避)の症例において、臨床病期 0 または I 、非浸潤性乳管癌（Ductal carcinoma in situ、以下 DCIS）または浸潤性乳管癌（Invasive ductal carcinoma、以下 IDC）、Estrogen receptor（ER）陽性細胞比率 71%以上、手術縮小コホート、それぞれの症例の PFS は、それぞれの対比症例の PFS に比べ有意に良好であった。閉経前後、NET の使用薬剤は PFS と有意な関連性が認められなかった。

手術は 64 例に施行され（乳房部分切除術 40 例、乳頭乳輪温存乳房全切除術 14 例、乳房全切除術 10 例）、手術回避コホートでの乳房全切除術の頻度が他のコホートに比べ有意に高かった。

術後化学療法の使用は、手術時のリンパ節転移、Ki67 標識率、脈管侵襲、Preoperative Endocrine Prognostic Index、それぞれの因子と有意な関連性が認められた。

手術後の RFS は、NET 後の ER 高発現および NET 前後の Progesterone receptor 高発現の腫瘍を有する症例で有意に良好であった。

DCIS は 18 例であり、手術縮小コホート 8 例、手術回避コホート 8 例、予定手術までの治療コホート 2 例であった。手術縮小コホート 8 例中 4 例が目的を達成(NET 期間中央値 237 日（163～408

日))、3 例が NET 継続中(NET 期間中央値 258 日(246～870 日))であった。手術回避コホートの 8 例中 7 例が NET 継続中(NET 期間中央値 959 日(36～2529 日))であった。

【考察】

NET は実臨床において手術縮小、手術回避、予定手術までの治療という 3 つの目的で投与された。

手術縮小コホートの目的達成率は約 80%であり、これは既報と比較しても良好な成績である。手術回避コホートの目的達成率は約 65%であったが、治療期間の制限がないため目的の達成が最も困難であることを考慮すると、この達成率は許容範囲内であると考えられた。また、NET 施行後の Ki67 標識率は、治療期間にかかわらず術後の RFS の有意な予測因子となり、術後の治療方針の決定に有用であり、予定手術までの治療も臨床的意義を有する可能性がある。

NET は早期、乳管癌、ER 高発現の症例で PFS が良好であり、これらの症例で手術縮小および手術回避の目的が達成されやすいと考えられた。

手術縮小コホートにおける NET の期間は中央値 228 日(約 8 か月)、平均 350 日(約 12 か月)であり、既報と同様の結果であり、NET による最大の腫瘍縮小効果はおよそ 1 年で得られると推測された。

NET の有効性を解析した報告は閉経前症例、DCIS 症例で少ないが、本研究では閉経状況と NET の有効性に関連性がなく、また、多くの DCIS 症例で手術縮小または手術回避の目的が達成されていた。

本研究は症例数の少ない後方視的研究であり、得られた結果は慎重に判断すべきであると考えられた。

【結語】

NET は閉経前後にかかわらず、早期、DCIS または IDC の組織型、ER 高発現の乳癌症例において、手術縮小および手術回避に役立つ可能性が示された。また、NET 後手術時の臨床病理学的特徴に基づいて、術後補助化学療法を適切に選択することが可能となり、その結果、術後の生存率の改善につながる可能性がある。