

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著] 再発乳癌に対する治療成績とその予後についての検討

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): breast cancer, recurrence, metastasis 作成者: 久高, 学, 久高, 弘志, 与儀, 実津夫, 稲福, 行夫, 川野, 幸志, 山城, 和也, 大城, 健誠, 照屋, 剛, 比嘉, 宇郎, 平良, 勝己, 豊見山, 健, 砂川, 宏樹 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016095">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016095</a>

## 再発乳癌に対する治療成績とその予後についての検討

久高 学, 久高弘志, 与儀実津夫, 稲福行夫, 川野幸志, 山城和也  
大城健誠, 照屋 剛, 比嘉宇郎, 平良勝己, 豊見山健, 砂川宏樹

那覇市立病院外科

(1999年10月25日受付, 2000年1月25日受理)

### Chemoendocrine therapy for patients with recurrence of breast cancer and its outcome

Manabu Kudaka, Hiroshi Kudaka, Mitsuo Yogi, Yukuo Inafuku, Koji Kawano, Kazuya Yamashiro  
Kensei Oshiro, Tsuyoshi Teruya, Takao Higa, Katsumi Taira, Takeshi Tomiyama and Hiroki Sunagawa

Department of Surgery, Naha City Hospital, 2-31-1 Furujiima, Naha, Okinawa 902-8511, Japan

#### ABSTRACT

This study was to investigate retrospectively patients with recurrence of breast cancer to clarify relationship between tumor characteristics at the time of initial surgery and outcome by chemoendocrine treatment strategies. We examined 299 patients with primary breast cancer in our institution between 1987 and 1999. Of these, there were 39 patients (13.0% of all) who developed recurrence. The initial sites of recurrence were skin (17.9% of all recurrence), lymphnodes (25.6%), bone (35.9%), lung/pleura (23.1%), and liver (17.9%). The incidence of recurrence was more frequent in patients with scirrhous carcinomas than in patients with papillotubular carcinomas. Factors of t ( $p < 0.01$ ), n ( $p < 0.01$ ), ly ( $p < 0.01$ ) and macroscopic extension ( $p < 0.01$ ) at the time of initial surgery were significant predictors for recurrence. Patients with bone or local metastasis were treated with chemoendocrine therapy consisting of cyclophosphamide, 5'-DFUR and medroxyprogesterone acetate with luteinizing hormone-releasing hormone agonist for premenopausal women and aromatase inhibitor for postmenopausal women. Patients with lung or liver metastasis were treated with CEF(cyclophosphamide/epirubicin/5-FU) and endocrine therapy. The overall response rate for this chemoendocrine therapy was 38.0% (complete remission, 9.5%, partial remission, 28.6%), and the 5-year survival rate was 9.4%. The patients with liver metastasis had poorer prognosis. *Ryukyu Med. J.*, 19(4)229~233, 2000

Key words: breast cancer, recurrence, metastasis,

#### はじめに

#### 対象と方法

乳癌に対する治療は通常外科治療, 化学療法, 内分泌療法, 放射線療法に分類することが出来, その治療成績の進歩も著しい. 近年特に手術手技においては乳房温存手術が増加し, 患者のquality of life (QOL) の向上を目指した治療が行われるようになってきた. 乳癌は他の固形癌と比べて手術成績が良好であるが, 一方再発例に対する治療法はいまだ確立しておらず満足すべきものではない. 再発例に対しては個々の症例に応じて外科治療, 化学療法, 内分泌療法, 放射線療法とこれらを組み合わせた集学的治療が行われている<sup>1-4)</sup>. 今回著者らは, 選択した治療方法とその成績より, 再発乳癌の予後因子を明らかにすることを研究した.

1987年から1999年7月までに那覇市立病院外科で手術を施行した原発性乳癌299例中, 39例(13.0%)に再発を認めた. 症例は全例女性であり, 再発時の年齢は平均54.5歳(28-87歳)であった. 再発は, 理学所見, 胸部・腹部CT, 腹部エコー, 骨シンチ, MRIを用いて診断した. 具体的には3ヶ月毎の腫瘍マーカー(CEA, CA15-3, NCC-ST439)の測定, 6ヶ月毎の胸部・腹部CT, 腹部エコーによる肺・肝転移の検索を行った. 骨シンチグラフィは年に1回施行し, 陽性所見があればMRIも行い確定診断を得よう努めた. 39例の初回再発部位, 初回術式, 組織型, 術後TNM分類, ホルモンレセプター, 生存率について検討した.

当科での初回術後の補助療法はリンパ節転移の程度によって選択された. リンパ節転移がn1 a 以下の場合, ドキシフル

Table 1 Histological classification

Histological diagnosis	No. (recurrent cases/total cases=%)
1) Papillotubular carcinoma	11 (11/104=10.5%)
2) Solid-tubular carcinoma	9 (9/72=12.5%)
3) Scirrhous carcinoma	18 (18/79=22.7%)(p<0.05)
4) Mucinous carcinoma	1 (1/12=8.3%)
5) Others	0 (0/32=0%)

Table 2 Risk factors for recurrence

pTNM pathological classification	
t1	2 (2/112=1.7%)
t2	21 (21/152=13.8%)
t3	13 (13/24=54.1%) (p<0.01)
t4	2 (2/4=50.0%)
unknown	1 (1/7=1.4%)
n0	4 (4/164=2.4%)
n1 $\alpha$	3 (3/57=5.2%)
n1 $\beta$	13 (13/25=52.0%) (p<0.01)
n2	16 (16/35=45.7%)
unknown	3 (3/18=1.7%)
Macroscopic extension	
G	3 (3/44=6.8%)
F	14 (14/159=8.8%)
S	5 (5/11=45.5%) (p<0.01)
P	5 (5/10=50%)
W	1 (1/1=100%)
unknown	11 (11/74=14.9%)
Lymphatic invasion	
ly(+)	31 (31/157=19.7%)
ly(-)	1 (1/59=1.6%) (p<0.01)
unknown	7 (7/83=8.4%)
Hormone receptor	
ER(+)	18 (18/172=10.5%)
ER(-)	14 (14/61=23.0%) (p<0.03)
unknown	7 (7/66=10.6%)
PGR(+)	17 (17/164=10.3%)
PGR(-)	14 (14/82=17.1%) (p<0.01)
unknown	8 (8/53=15.1%)

G: localization in gland. F: extension to fat.  
S: extension to skin. P: extension to pectoralis muscle.  
W: extension to chest wall. ER: estrogen receptor.  
PGR: progesterone receptor.

リジン (5'-DFUR) 600mg/日とタモキシフェン (TAM) 20mg/日による経口化学療法+内分泌療法を行い、80歳以上の高齢者の場合はTAMのみの単独内分泌療法を行った。リンパ節転移がn1 $\beta$ 以上の場合は、入院中にCEF [エンドキサン (CPA) 100mg/body day2-15経口, ピラルピシン (THP) 40mg/body day1,8 静注, 5-FU500mg/body day1,8静注 4週毎3サイクル] とTAM20mg/日を投与し、引き続き外来ではCPA100mg/日と5'-DFUR1200mg/日とTAM20mg/日を併用投与した。

乳癌は全身病と認識されており、またホルモン感受性の高い癌であることから再発時の治療は化学療法と内分泌療法が中心となる<sup>4)</sup>。当科でも多剤併用化学療法と内分泌療法を組み合わせた化学内分泌療法を行ってきた。骨や局所リンパ節の再発に対しては、内分泌療法に加えCPA100mg/日と5'-DFUR 1200mg/日を併用し、肺や肝などの予後不良な再発病巣に対しては化学療法としてCEFを行った。さらにセカンドラインとしてドセタキセル (TXT) を位置づけた。ホルモン剤は、再発を確認した時点でTAMから他のホルモン剤へと変更した。その選択は、原則として閉経前ではluteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) アゴニストを、閉経後ではアロマトーゼインヒビターを投与し、症例によっては複合内分泌療法を施行した。予後不良な肝転移に関しては、肝臓だけへの転移の場合には、治療効果の向上と副作用軽減を図るために動注リザーバーからのTHP20mg/bodyの投与を行った。

統計学的検討は $\chi^2$ , Fisher検定またはt検定を行い、生存曲線はKaplan-Meier法で求めその生存率の比較はWilcoxon検定を行った。数値は平均±標準偏差で表し、いずれもp<0.05を有意差ありとした。治療効果の判定は乳癌取り扱い規約の進行・再発乳癌患者における治療効果の判定基準<sup>5)</sup>にのっとった。

## 結果

### 1) 初回手術時の臨床的特徴

39例の初回術式は、単純乳房切除術2例、拡大乳房切除術2例、胸筋合併乳房切除術12例、胸筋温存乳房切除術18例、乳房温存術4例、その他1例であった。1992年以降開始した乳房温存術後の再発を4例認めたが、その中乳房内での再発はなかった。

組織学的分類では、乳頭腺管癌11例、充実腺管癌9例、硬癌18例、粘液癌1例であった (Table 1)。同期内に経験した各々の組織型に占める割合は、乳頭腺管癌10.5% (11/104)、充実腺管癌12.5% (9/72)、硬癌22.7% (18/79)、粘液癌8.3% (1/12)であり、その他の組織型の癌32例には再発は認めなかった。硬癌は乳頭腺管癌に比べて統計学的有意差をもって再発する頻度が高かった (p<0.05)。

初回手術時の術後TNM分類、肉眼的進行度およびホルモンレセプターについて検討を加えた (Table 2)。全t2症例152例中再発したのは21例 (13.8%)であった。t3群では13例に再発を認め、これは全t3症例の54.1% (13/24)であった。t3群はt2群に比べて高い再発率であった (p<0.01)。n因子に関しても同様に検討を行ったところ、n1 $\alpha$ 群では5.2% (3/57)に、n1 $\beta$ 群では52.0% (13/25)に再発を認め両群間の間に統計学的有意差を認めた (p<0.01)。肉眼的進行度ではGが3例

Table 3 Sites of recurrence

Site	No.
Local	
Skin	7
Lymphnode	10
Distant organ	
Bone	14
Lung/Pleura	9
Liver	7
Other	1
multiple recurrence	9

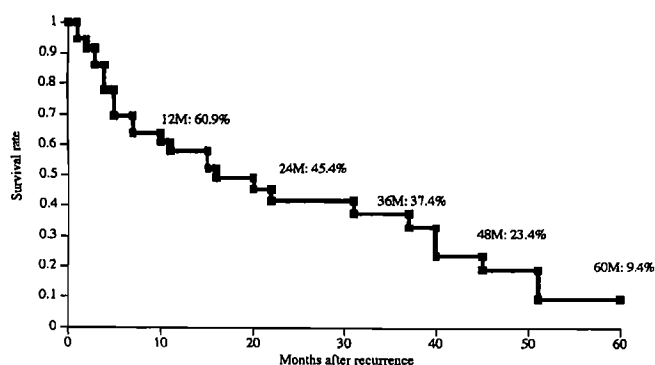


Fig. 1 Cumulative survival rate after recurrence.

(6.8%), Fが14例(8.8%), Sが5例(45.5%), Pが5例(50%), Wが1例(100%)と波及が進むにつれ再発の頻度は高くなり、再発率に統計学的有意差を認めた( $p < 0.01$ ).

組織学的リンパ管浸潤では“浸潤あり”では19.7%に再発を認め、“浸潤なし”ではわずか1例1.6%に再発を認めるにすぎず、両群間に有意差を認めた( $p < 0.01$ ).

初回手術時のホルモンレセプターの検討では、エストロゲンレセプター(ER)を計測した得た32例中陽性は18例、陰性は14例であった。再発率は陽性例で10.5%、陰性例で23.0%であり両群間に有意差を認めた( $p < 0.03$ )。プロゲステロンレセプター(PGR)は31例中陽性は17例、陰性は14例であった。再発率は陽性例で10.3%、陰性例で17.1%で同様に有意差を認めた( $p < 0.01$ ).

術前の腫瘍マーカーはCEAが $3.62 \pm 5.14 \text{ ng/ml}$ で、CA15-3が $30.44 \pm 31.10 \text{ U/ml}$ であり、非再発群のCEA $2.39 \pm 4.13 \text{ ng/ml}$ 、CA15-3の $16.80 \pm 24.32 \text{ U/ml}$ と比較して有意差は認めなかった。

## 2) 再発部位

再発部位は、局所再発では皮膚7例、所属リンパ節10例であり、遠隔転移では骨14例、肺・胸膜9例、肝7例、他1例であった(Table 3)。再発時に複数臓器にわたる再発は9例(23.1%)に見られた。

## 3) 再発後治療成績

39例中、CEF+内分泌療法をプロトコルどおりに施行し得たのは21例であった。転移臓器が肝臓のみであった4例は動注療法を中心とする化学療法+内分泌療法を行った。他の14例は高齢、初回術後にCEFが無効であった、他院への転院、

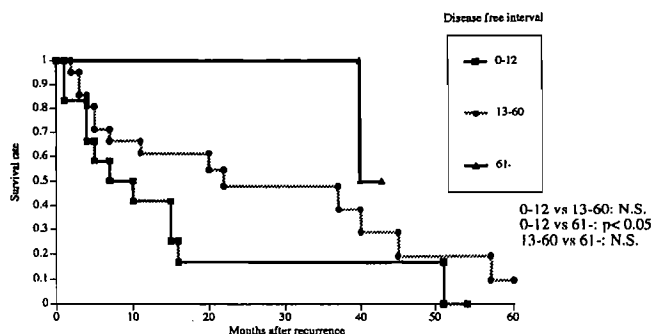


Fig. 2 Cumulative survival rate after recurrence.

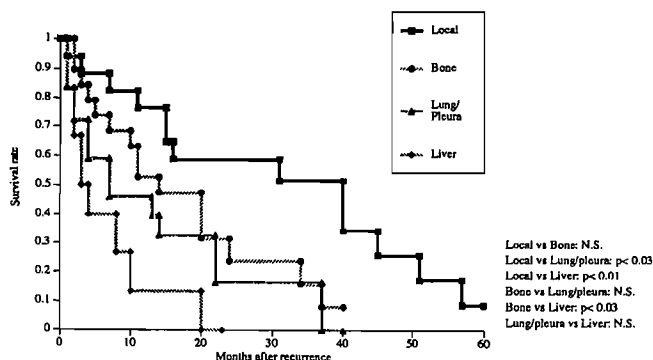


Fig. 3 Cumulative survival rate after recurrence.

副作用などの理由でプロトコルどおりの治療が遂行できなかった。39例中、生存例は9例(23.7%)であり、その生存曲線をFig. 1に示した。再発後1年の生存率は60.9%、2年では45.4%、以下3年37.4%、4年23.4%、5年9.4%であった。CEF+内分泌療法を施行した21例ではPR以上の寛解を8例(38.0%)に認め、生存例は4例(19.0%)であった。リザーバーを留置した4例の肝単独転移に対する治療効果は、CR、PR各々1例ずつであった。

全症例のdisease free interval (DFI)は5-63ヶ月であり、12ヶ月以内の短期間のDFIが14例、13-60ヶ月の中期間のDFIが22例、61ヶ月以上の長期のDFIが3例であった。DFIが12ヶ月以内の短期群は、61ヶ月以上の長期群と比べて生存率が有意に低かった( $p < 0.05$ ) (Fig. 2)。また、臓器別のDFIでは局所再発のDFIは平均26ヶ月であり、遠隔臓器に関してはそのDFIは骨34.1ヶ月、肺・胸膜34.6ヶ月、肝34.3ヶ月であった。

臓器別の再発後の生存率についても検討した。Fig. 3に示すように局所再発、骨、肺、肝の順に生存率は良好であり、特に肝の予後は不良であった。局所と肺、局所と肝、骨と肝の生存率の比較において有意差を認めた。

CEF治療における副作用は、骨髄抑制による白血球低下を35例(84.5%)に、脱毛が39例(100%)にみられ、うっ血性心不全は認めなかった。動注療法では骨髄抑制などの重篤な合併症はなかった。

## 考察

乳癌は一般に予後良好な癌と言われているが、再発乳癌に

対する治療効果は満足すべきものではない<sup>1)</sup>。進行・再発乳癌は全身病と認識されており、その治療方針は化学療法・内分泌療法を主体とした薬物療法が主体となる。再発形式として局所皮膚、所属リンパ節、骨、肺・胸膜、肝が多く、今回の検討でもこれらの部位における再発が大部分であった。自験例においては初回再発時にすでに23.1%が複数臓器での再発巣を認めており、これが再発乳癌の治療の困難さの一因となっている。

今回の検討では初回手術時における再発の予測因子は硬癌、n因子、t因子、ly因子、肉眼的進行度であった。諸家の報告でもT因子、N因子の程度が高度なほど再発は高頻度であるとする報告が多い<sup>3)</sup>。著者らも再発の予測因子としてn因子は重要視しており、今回の結果でもn1 $\alpha$ とn1 $\beta$ の間に再発の頻度で明らかな有意差を認めた。この事は、初回術後のadjuvantにおいてn1 $\alpha$ とn1 $\beta$ では異なったchemoendocrine therapyを選択することが出来るものと考えられた。すなわち、n1 $\alpha$ 以下では内分泌療法に加え比較的マイルドな経口化学療法もしくは内分泌療法のみで十分であり、n1 $\beta$ 以上では再発を予防する観点から何らかの強力なadjuvantが必要である。著者らは、その方針にのっとりn1 $\beta$ 以上の場合にはCEFを中心とした術後化学療法を行ってきた。しかしこれが再発の予防やDFIの延長につながるかは今後の検討が必要であろう。術後のly因子も再発の予測因子として重要であり、陰性例では59例中再発を認めたのはわずか1例のみであった。Lauriaら<sup>6)</sup>もリンパ管侵襲や血管侵襲が有用な予後因子となりうると報告し、リンパ節転移の有無に拘わらず陽性例では死亡率が高かったと述べている。自験例でもly因子が再発の予測因子として最も重要であると考えられ、さらにly(-)では再発率が1.6%であり、非再発の予測因子としても有用である。n因子は乳癌の予後因子として重要ではあるが、n0症例の約10%に再発を来すことがある。西原ら<sup>7)</sup>はn0再発乳癌49例に検討を加え、リンパ管浸潤が高い事などの特徴がみられたとしている。現在の乳癌取り扱い規約には、他の癌の取り扱い規約と違ってlyに関する記載はない。初回手術時の脈管侵襲の有無は再発の予測因子として重要であるとの観点から今後の改訂での考慮が望まれる。

自験例ではホルモンレセプターと再発の因果関係が明らかとなり、レセプター陰性例で高い再発率が見られた。これはER陽性例は内分泌療法が有効なためであり、諸家の報告<sup>2, 8)</sup>でも陽性例ではDFIや再発後の生存期間も長いとするものが多い。乳癌は経過中にホルモン依存性が消失することもあり、一度再発すれば他のホルモン剤に変更する必要がある。当科でも再発後には症例毎に使用する薬剤を変更している。内分泌療法感受性の高い乳癌は、再発例に対しても同療法が治療の中心となることがある<sup>4)</sup>。近年、LH-RHアゴニストやアロマトラーゼ阻害剤などの新しい薬剤が開発され再発乳癌に対して投与されることも多い<sup>9)</sup>。著者らは、初回術後には基本的にTAMを投与しているが、再発時のホルモン剤の選択は前述したプロトコルで行っている。閉経前であればLH-RH阻害剤(+TAM)、閉経後であればアロマトラーゼ阻害剤を用いているが、治療効果を見ながら多剤併用することも多々である。内分泌療法の奏効率の上昇を目的として多剤併用療法の有用性を示す報告も散見される<sup>10, 11)</sup>。閉経前進行・再発乳癌に対してestrogen total blockageを目的としてTAM+LH-RH阻害剤による<sup>12)</sup>メタアナリシスでの検討もなされはじめ、新たな標準レジメンとして注目されている<sup>13)</sup>。

組織型では硬癌の再発率は高く、乳頭腺管癌に比べて有意に再発率が高率であった。過去の報告でも再発の頻度は高いとす

る報告が多く<sup>2, 3, 7)</sup>、この理由として乳頭腺管癌の中には比較的予後良好な乳管内進展型が含まれており、硬癌は周囲組織への浸潤が強いとされている<sup>2)</sup>。また、自験例においては予後良好とされる粘液癌が1例含まれている。これはt3, n1 $\alpha$ , stageIIIの進行癌であったが、粘液癌と言えども再発があり得ることを念頭に入れてフォローアップすべきである。

術前の腫瘍マーカーは再発予測因子とは成り得なかった。しかし、再発時の腫瘍マーカーはいずれの症例でも上昇しており、外来で定期的に測定する意義はあると考えられた。Imotoら<sup>14)</sup>は初発再発の診断が腫瘍マーカーによったのが15.3%であると述べており、腫瘍マーカー測定の意義を論じている。

再発乳癌の治療方針は、再発部位や腫瘍量さらには患者のQOLを考慮して決定される。治療の中心は薬物療法であり、現在数多くのレジメンが行われている。大きくアンストラサイクリン系薬剤を含むものと、それを含まないものに大別でき、前者の代表がCAF療法であり、後者にはCMF (cyclophosphamide/methotrexate/5-FU), CMcF (cyclophosphamide/mitomycin/5-FU), TXTを含むレジメンさらに近年palliative therapyとしての5'-DFUR+MPAが注目されている。我が国における進行再発乳癌に対する代表的なレジメンはCAFとCMFである。Bullら<sup>15)</sup>によるCAFとCMFとの比較研究によると有効率や奏効期間に差はなかったものの生存期間においてCAFの方が優れており、またAisnerら<sup>16)</sup>もCMFの有効率が37%、CAFの有効率が55%とCAFの方が有意に有効であると述べている。一方副作用の面ではCAFでは脱毛が必発であり、アドリマイシンによる心筋障害も懸念される。著者らは、アドリマイシンによる心筋障害などの蓄積毒性を考慮しアンストラサイクリン系の薬剤として心筋障害のより軽度なエビルピシンを使用した。

局所再発に関しては可能な限り再発巣の切除と内分泌療法+CEFもしくは経口化学療法を行い、骨転移ではCPA+5' DFUR+内分泌療法を基本とした。予後不良な肝や肺・胸膜再発に対してはCEF+内分泌療法をfirst lineとして位置づけてきた。CEFの部位別の奏効率はリンパ節・局所再発、肺、骨、肝の順に高いと報告されている<sup>17)</sup>。このことを鑑み、CEFに対して比較的奏効率の低い骨転移に関してはfirst choiceとしてCPA+5' DFUR+内分泌療法を行った。さらに奏効率の低い肝転移に関しては、単独転移に限って動注療法を行っており、50%の奏効率を得た。このことは、患者のQOLを考える意味でも重要である。CEFは脱毛、嘔気、骨髄抑制などの副作用があり、さらに3サイクルを終了するまで長期間を必要とし、患者のQOLを著しく損なう場合がある。CPA+5' DFUR+内分泌療法や動注療法は比較的副作用が少なく外来通院による投薬が可能である。このように、再発部位によって治療レジメンを考慮することは治療効果の向上が期待できるばかりでなく、患者のQOLの向上の観点からも有益である。化学療法中アンストラサイクリン系薬剤に耐性を獲得する場合があります。その場合にsecond choiceとしてTXTを使用した。TXTはこれまでの抗癌剤とは機序を異とする化学療法剤であり、濃厚な化学療法剤投与歴を有していた肝転移巣に対しても良好な反応を示したとの報告もあり今後の臨床例の積み重ねによりその使用に期待がもてる。

再発乳癌におけるDFIと予後の関係は多く論じられており<sup>2, 4)</sup>、DFIが長ければ再発後の予後も良好とされている。われわれの検討でもDFIが12-60ヶ月とそれ以下の群との比較で同様な結果が得られた。臓器別に見た生存曲線では局所・リ

ンパ節再発の予後が最も良好であり、次いで骨、肺・胸膜、肝の順となった。再発部位別のDFIは、局所が平均26.8ヶ月と最も短かった。これは、遠隔転移と比べて再発の診断が容易であることが考えられたが、局所再発の生存率が遠隔臓器のそれと比べて高い事と関係があると思われた。遠隔臓器のDFIは骨、肺・胸膜、肝共に34ヶ月でありほぼ同じ期間であった。

## 結 語

再発乳癌における当院の治療方針とその成績を述べた。乳癌の再発のリスクファクターとして術後t, n, ly因子、肉眼的波及度、ホルモンレセプターが重要な予測因子であった。症例に応じて化学内分泌療法を中心とする治療を行ってきた。乳癌は他の癌と違いホルモン依存性があり、今後この方面の治療成績の向上が期待できる。また、再発乳癌の治療方針は各々の症例に応じて選択されるべきであり、予後の延長と共にQOLをも考慮されるべきである。

## 文 献

- 1) 渡部広明, 仁尾義則, 井上 康, 寺本 陸, 長見晴彦, 矢野誠司, 角昭一郎, 田村勝洋, 久島健之: 進行・再発乳癌に対する術前放射線療法の意義とくにその病理組織学的効果について. 乳癌の臨床, 13: 188-194, 1998.
- 2) 冨永 健, 北村正次: 再発乳癌の臨床像 その予後因子に関する諸因子. 癌と化学療法, 10: 2268-2274, 1983.
- 3) 阿部 元, 迫 裕孝, 梅田朋子, 江口 豊, 沖野功次, 寺田信國, 小玉正智: 乳癌再発症例の臨床的検討. 癌と化学療法, 23: 1049-1054, 1996.
- 4) 高塚雄一, 辛 栄成: 再発乳癌に対する治療戦略. 癌と化学療法, 25: 309-313, 1998.
- 5) 日本乳癌学会編: 臨床・病理乳癌取り扱い規約(第13版). 57-68, 金原出版, 東京, 1998.
- 6) Lauria R., Perrone F., Carlomagno C., De Laurentiis M., Morabito A., Gallo C., Varriale E., Pettinato G., Panico L., Petrella G., Bianco A.R. and De Placido S.: The prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in operable breast cancer. *Cancer*. 76:1772-1778, 1995.
- 7) 西原一善, 光山昌珠, 玉江景好, 阿南敬生, 阿部祐治, 岩下俊光, 井原隆昭, 中原昌作, 勝本富士夫, 黒川喜勝, 武田成彰, 安部隆二, 豊島里志: n0乳癌再発例の検討. 乳癌の臨床, 12: 659-666, 1997.
- 8) Fisher E.R., Gregorio R.M. and Fisher B.: Correlation of estrogen receptor and pathologic characteristics of invasive breast cancer. *Cancer*. 45:349-353, 1980.
- 9) 麻賀太郎, 吉田 明, 河原 悟, 増澤千尋: 閉経前再発乳癌に対するLuteinizing Hormone Releasing Hormone Analogue (LH-RH)あるいは外科的内分泌療法の再発後生存期間に及ぼす影響. 乳癌の臨床, 13: 175-180, 1998.
- 10) Jonat W., Kaufmann M., Blamey R.W., Howell A., Collins J.P., Coates A., Eiermann W., Janicke F., Njordenskold B., Forbes J.F. and Kolvenbag G.J.C.M.: A randomised study to compare the effect of the luteinising hormonereleasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 31:137-142, 1995.
- 11) 久松和史, 岩森 茂, 南 一仁, 田辺和照, 大田耕司, 秋山弘彦: Leteinizing Hormone-releasing Hormoneアゴニストとアロマターゼ阻害剤の併用が有効であった閉経前再発乳癌の1例. 癌と化学療法, 24: 1327-1330, 1997.
- 12) Walker K.J., Walker R.F., Turkes A., Robertson J.F.R., Blamey R.W., Griffiths K. and Nicholson R.I.: Endocrine effects of combination antioestrogen and LH-RH agonist therapy in premenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur. J. Clin. Oncol*. 25: 651-654, 1989.
- 13) Klijn J.G.M., Blamey R.W., Boccardo F., Tominaga T., Jonat W., Kaufmann M., Beex L., Mauriac L., Hocht-Boes G., Duchateau L. and Sylvester R.: A new standard treatment for advance premenopausal breast cancer: a meta-analysis of the combined hormonal agent trialists group. *Eur. J. Cancer* 34: 405, 1998.
- 14) Imoto S. and Jitsuiki Y.: Detection of the first recurrence during intensive follow-up of breast cancer patients. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 28:597-600, 1998.
- 15) Bull J.M., Tormey D.C., Li S.H., Carbone P.P., Falkson G., Blom J., Perlin E. and Simon R.: A randmized comparative trial ofadriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-1637, 1978.
- 16) Aisner J., Weinberg V., Perloff M., Weiss R., Perry M., Korzun A., Ginsberg S. and Holland J.F.: Chemotherapy versus chemoimmunotherapy (CAF v CAFVP v CMF each±MER) for metastatic carcinoma of the breast: a CALGB study. *J. Clin. Oncol*. 5:1523-1533, 1987.
- 17) 久保完治, 阿部令彦, 泉雄 勝, 榎本耕治, 小山博記, 酒井克治, 寺沢敏夫, 冨永健, 野村雍夫: 進行・再発乳癌に対するadriamycinの効果に 関する研究(第3報) 26施設の共同研究によるCAF療法とCMcF療法の比較. 癌と化学療法, 10: 2523-2531, 1983.