

第 117 回緩和ケアチーム抄読会

2012 年 9 月 26 日

がんプロフェッショナルコース博士 2 年

癌プロフェッショナル養成コース 博士課程 2 年

一般・消化器外科 乳腺班 永山愛子

Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literaturejetske

Rriterkamp/Adri C. Voogd/Koop bosscha/Vivianne C. G. Tjan-Heijnen/Miranda F/Ernst

Breast Cancer Res Treat (2010) 120:9-16

Introduction

3-10%の乳癌患者が初診時に遠隔転移を認める。遠隔転移を認める患者の生存期間の中央値は 16-24 ヶ月であるが、転移の個数、部位、腫瘍の性質によって異なる。現在に至るまで、転移性乳癌は根治不可能と考えられ、局所に対する治療は症状緩和の目的のみに行われてきた。従って、局所による症状が認められているときにのみ手術が勧められていた。しかし、近年、いくつかの研究で原発巣に対する手術が予後改善に働くと報告されるようになってきた。一方ですべての研究が手術患者において良好な予後を示すとは限らず、Selection bias によるという可能性も指摘されている。本研究では、転移性乳癌における原発巣手術の evidence を評価し、生物学的なメカニズム探求する。

Methods

検索は 2009 年 5 月に行われた。検索式は breast cancer AND (stage-IV OR metastatic) AND surgery AND (primary tumor OR primary tumor)であった。784 の hit のうちから、11 の retrospective な研究に絞られた。そのうち、一つの研究は非手術群の control が無かったため、外された。

統計学的手法

Overall survival を結果の指標とし、報告がない場合は乳癌関連生存率を指標とした。StageIV 乳癌の予後は悪く、overall survival と乳癌関連生存率の誤差は少ないと判断した。Hazard ratio が time-to-event の結果の指標として収集され、standard error が 95% 信頼区間から計算された。これらの数値が generic inverse variance method で分析され、random effects model によって効果が計算された。HR が 1 よりも小さい場合、手術が好ましいとされ、1 より大きい場合は手術なしが好ましいとされた。

Results

Table1に研究の特色の overview を示す。すべての研究は retrospective な design であった。7つの研究は200人以上の患者を観察していた。4つの研究はpopulation-based registry の data を使用しており、一つの研究で16023人の患者を含んでいた。残りはhospital registry に基づいていた。すべての研究において、1/3 から半分の患者が原発巣に対する手術を受けていた。

単変量解析

潜在的な交絡因子の調整なしの分析で、7つの研究で原発巣切除は有意な overall survival の改善を認めた。(p<0.05) 残りの3つの研究においては、有意差は認めなかったが、手術群がOSにおいて勝る傾向となった。Surgical margin を考慮に入れた2つの研究では、手術を行った患者の中でも free surgical margin を得た群のみが予後の改善を認めた。腋窩リンパ節郭清については、予後の改善を認めなかった。

Negative study について

3つの研究では、転移性乳癌の原発巣手術で予後改善の効果を認めなかった。Bafford らの研究では、多変量解析において手術群の予後改善を認めたものの、(生存中央値 4.13 yrs vs 2.36 yrs; HR 0.47; p=0.003) この結果は転移巣診断前に手術を行った患者に限られていた。(生存中央値 4.05 yrs) 筆者らは手術による予後改善は”stage migration bias” によると述べられている。”stage migration bias” とは、手術によって恩恵を受けた患者は原発巣が小さく、無症状の転移巣を有し、はじめから予後のよい患者であった、というものである。しかし、この研究では年齢、転移臓器数、全身療法の有無、Estrogen receptor, HER2 status によって調整を行っており、可能性のある交絡因子を考慮に入れている。手術前もしくは後に StageIV の診断となった2つの subgroup と非手術群を比較した単変量解析は、全体の多変量解析よりも evidence が低く、手術後に StageIV の診断となった患者のみが手術による恩恵を受けているとは確実に結論づけられないと思われた。Leung らは異なる患者の group で生存率を比較した。手術群の生存期間中央値が25ヶ月であるのに対して、非手術群は13ヶ月であった。(p=0.004) 157人の患者のうち、84人は化学療法を受け、73人は受けなかった。化学療法施行群の生存期間中央値25ヶ月に対して非施行群の生存期間中央値は8ヶ月であった。化学療法による効果を考慮に入れると、手術単独での効果は生存に大きく寄与しているとはいえないと考えられた。

もっとも患者数の多い negative study では、case selection bias と coding errors が原因であったと考えられた。研究者は年齢、診断された年、転移部位、ホルモン受容体の status、全身療法の有無で case-matching を行い、bias の除外を行った。最終的には、手術群において統計学的に有意な生存の改善を認めた。また、ほぼすべての case-match された subgroup 解析で手術群の有意な生存の改善を認めた。

多変量解析

手術をするかどうかの決定が、予後に直接関係している因子から導かれている可能性があり、単変量解析による結果の評価には限界がある。ほとんどの研究において、手術群は有意に年齢が若く、原発巣も小さく、限局した転移巣である傾向が認められた。また、手術群はその他の基礎疾患を持つ患者が少なく、白人で、ホルモン受容体陽性である傾向にあった。また、局所に対する放射線治療もより多く受けていた。一方で、患者背景がこれらとは逆の研究もあり、これらの交絡因子を調整するためには多変量解析が必要となる。

多変量解析のまとめは *table2* を参照。基本的には単変量解析による結果と同様の結果となり、原発巣に対する手術が独立した予後改善因子となった。(HR 0.47- 0.71)

年齢、腫瘍径、ホルモン受容体の有無、転移部位はほとんどの研究で調整され、いくつかの研究では全身療法の有無、放射線療法、腋窩リンパ節転移の有無も調整された。Comorbidity については2つの研究でのみ調整された。年齢、ER、PgR、転移臓器数、全身療法の有無、surgical margin が予後の改善に寄与していた。

結果の解析

Fig1 を参照。

全生存率に対する HR、standard error は8つの研究から得られた。Kahn らの研究において、surgical margin 陽性の患者の HR は有意に異なっていた。全体の HR は 0.65 (95%CI 0.59-0.72)

Discussion

この systematic review では、転移性乳癌の原発巣に対する手術の evidence を重み付けした。Surgical margin 陰性でさらに生存率の改善が認められた他、若年、腫瘍径の小さい原発巣、転移巣が一カ所のみといった要因によって生存の改善への寄与が認められた。多変量解析ではこれらの要因に対して調整が行われたが、retrospective analysis では他の交絡因子が存在している可能性が考えられた。今までの研究での問題点としては、手術群に対しては有効な全身療法が同時に施行されていること、予後がよいと思われる患者に対してより手術が行われたことがあげられる。

最近の2つの retrospective な研究において、局所に対する手術を行った群の局所制御率は82%であったのに対して、非手術群は34%であった。(p=0.001) さらに、胸壁病変の control は原発巣に対する手術の有無にかかわらず Overall survival を改善した。(HR 0.42, p<0.0002) 他の研究においては、局所に対する放射線療法 and/or 手術の効果解析し、局所治療群の 3-year survival 43.3%に対して非治療群は 26.7%であった。(p=0.00002) 多変量解析において、局所治療は死亡 risk を30%減少させた。(HR 0.70, 95% CI: 0.58-0.85) 腋窩リンパ節郭清は治療としてよりも Staging をつけるために行われた。約3000人の患者を含む meta-analysis では、転移していない状態で、腋窩リンパ節郭清によって平均5%以

上の survival benefit を認めた。いくつかの研究では、control されていない腋窩の病変が転移の際に systemic tumor (re)seeding の元となる考えが提唱されている。Kahn の研究では、乳房の手術の際に腋窩リンパ節郭清を追加することで benefit が得られるという evidence を示した。他の研究でも、腋窩リンパ節郭清をすることによって overall survival の改善を認めたが、有意差は治療から 1 年の時点に限られた。

腫瘍の存在そのものが生存に影響を及ぼすとしたら、原発巣の切除も腫瘍増大や播種の予防の目的で行うことが集学的治療の一つになると考えられる。この仮説は治療前の circulating tumor cell (CTC) の数が転移性乳癌患者の独立した OS の predictor であることを示し、CTC と OS の強い関連を示した研究によって支持される。また、治療によって CTC の正常化を認めた症例は、臨床的奏効が認められた。ほかにも、転移性乳癌において治療経過中の CTC の数値と time to progression の関連が認められたことから、腫瘍の reduction が CTC を低下させ、臨床的奏効につながる可能性が考えられる。

また、切除による予後改善は immune system の変化によってもたらされる可能性が考えられる。腫瘍が免疫抑制を促すメカニズムによって、腫瘍は免疫系から自分の身を守っている。腫瘍の増大によって免疫抑制も増すと考えられており、切除によって腫瘍が減少すると免疫が回復する。一方で、転移性乳癌の原発巣を切除することで病状の進行を促進するという説もあげられている。そのメカニズムとしては、①angiogenesis を抑制する物質の除去、②創傷が成長因子や免疫抑制因子の増加を促すという 2 つがあげられる。また、原発巣切除を行っても、遠隔転移巣の増大が促進するという考えもあげられる。

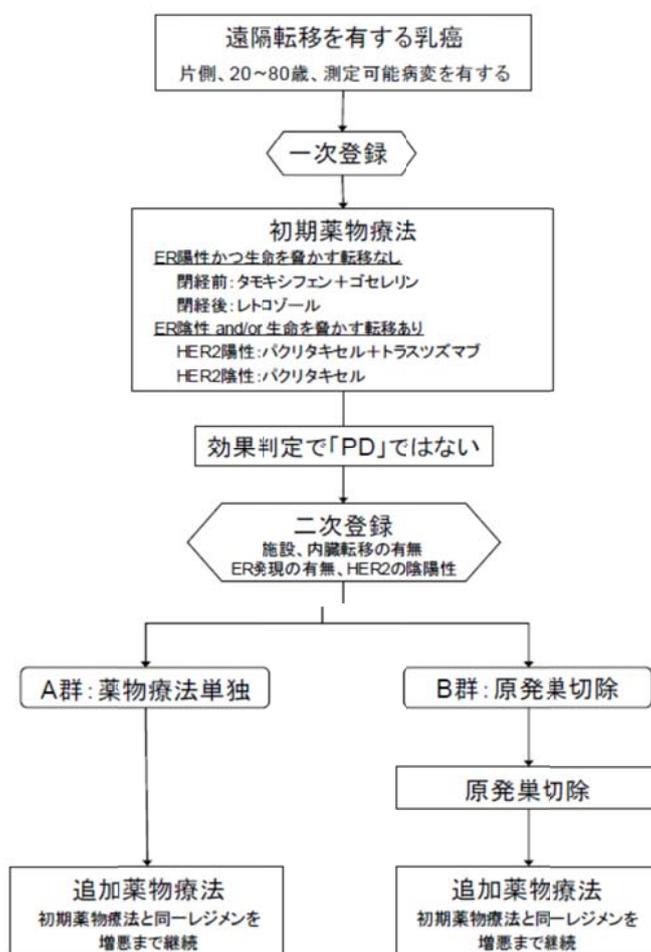
結論として、本研究において Stage IV 乳癌の原発巣切除は OS を改善すると考えられた。確実な答えを出すためには、全身療法+手術群と全身療法のみを比較したランダム化試験が必要となる。前向き試験においては、QOL や局所治療に対する心理的な影響への評価を含むことが望まれる。

JCOG1017

薬物療法非抵抗性 Stage IV 乳癌に対する 原発巣切除の意義(原発巣切除なし versus あり)に関する ランダム化比較試験実施計画書 ver1.0

A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer

略称: PRIM-BC



目的

薬物療法抵抗性ではない Stage IV 乳癌 に対して、試験治療である原発巣切除の全生存期間における優越性を標準治療である薬物療法単独とのランダム化比較試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 遠隔転移無増悪割合、年次無局所再発生存割合、局所潰瘍形成・局所出血発生割合、年次無原発巣切除生存割合、有害事象発生割合、手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合