

【原著・臨床】

乳癌に対する術後免疫化学療法 15 年間の成績

森本 健¹⁾・藤本 幹夫²⁾・上田 隆美³⁾・中谷 守一⁴⁾¹⁾ 大阪市立大学第 2 外科*²⁾ 市立藤井寺市民病院外科³⁾ 水野病院外科⁴⁾ 大阪市立北市民病院外科

(平成 9 年 12 月 4 日受付 平成 10 年 1 月 30 日受理)

1977 年から乳房切除後の免疫化学療法の有用性を検討した。手術単独を対照として化学療法、免疫化学療法の成績を比較した。化学療法では carboquone (CQ) を 1 日 3 mg, 術中術後 3 日間点滴静注し, 術後 2 か月後より CQ 0.50 ないし 0.75 mg 40 日間内服, 56 日間休業するサイクルを 5 年間繰り返した。免疫化学療法では化学療法に加えて静菌化溶連菌製剤 (OK-432) を術後 2 か月間週 2 回で 0.2 から 2.0 KE まで漸増し皮下投与し, 以後 *Basidiomycetes* の熱湯抽出多糖体 (PSK) を CQ と同日に 1 日あたり 3.0 g, 5 年間に内服させた。割付は 3 グループに対しランダム法で行った。1997 年 4 月現在, 無作為割付を受け入れた 150 例は無再発生存 91 例, 再発生存 11 例, 再発死亡 37 例, 他病死 11 例の状況である。15 年生存率は対照群 61 %, 化学療法群 80 %, 免疫化学療法群 75 % で, 同様に 15 年健存率は乳房切除単独群 58 %, 化学療法群 75 %, 免疫化学療法群 66 % であった。化学療法群の成績は手術単独群に比べて有意に優れていた ($P=0.04$)。背景因子による Cox の重回帰分析で補正される 15 年生存率は乳房切除単独群 72 %, 化学療法群 74 %, 免疫化学療法群 74 %, 健存率はそれぞれ 66 %, 68 %, 67 % となった。これら背景因子の中でリンパ節転移個数 ($P<0.05$), CQ 治療 ($P<0.05$) は生存率に有意な影響をおよぼした。乳癌術後に対側乳癌が各群に 1 例, その他の原発性第二癌は 7 例, 乳房切除単独群 2 例, 化学療法群 2 例, 免疫化学療法群 3 例, 対側乳癌は各群 1 例で, 大阪府癌罹患統計による期待数に比べ, 第二癌全体では 1.8~2.2 倍, 対側乳癌で 3.1~4.5 倍といずれも高値であった。乳癌術後の CQ 投与は OK-432, PSK の併用による硬化増強はないが, 生存率・健存率の向上は術後 15 年においても明らかで, 乳癌術後補助療法の標準治療のひとつとされて良いと思われる。

Key words: Breast cancer, Postoperative adjuvant immunochemotherapy, 15-year survival, Carboquone, OK-432, PSK

予想もしない経緯であったが, いくつかの免疫療法剤は乳癌に対する適応認可が取り消され, 今では免疫療法は癌治療から外れてしまった感がある。しかし, 現在使用している薬剤ですら適応が取り消されかねないなかで, 乳癌根治術後の抗癌剤予防投与はなお盛んである。新しい抗癌剤は新たな可能性を開くもので, その結果は好ましいと好ましくならざるにかかわらず公表されねばならない。そこで著者らのアルキル化剤に免疫賦活剤を併用した乳癌術後補助療法の長期成績を検討した。

I. 患者および方法

手術可能乳癌を対象に 3 つのアームを設定し比較検討した。1977 年から乳房切除単独の対照群, 乳房切除と carboquone (CQ) を加えた化学療法群, さらに静菌化溶連菌製剤 OK-432 (picibanil 中外製薬社製 0.2~2.0 KE) と菌糸培養 *Basidiomycetes* の熱湯抽出多糖

体 PSK (クレスチン三共製薬社製) を加えた免疫化学療法群の 3 群間で比較した。化学療法は CQ を 1 日あたり 3 mg, 術中術後 3 日間点滴静注し, 術後 2 か月目より CQ 0.25 mg 錠を 1 日 2 錠から 3 錠, 朝夕食後ないし毎食後で 40 日間内服 56 日間休業し, 5 年間繰り返した。術後 2 か月間 OK-432 を漸増しながら週 2 回皮下投与, 以後 CQ と同日に PSK を 1 日あたり 3.0 g, 5 年間投与した。

各治療法の割付は 180 の封筒を用意し, 患者同意と組織学的に癌を確認した時点で順次開封し行った。割付順は純ランダム法で決めた。150 を開封した時点で終了し残りは破棄するものとした。1977 年 8 月 24 日から 1982 年 2 月 22 日の間に 150 例を割り付け, 生存率・健存率, 原発性第二癌の発生状況, 免疫現象すなわち PPD 皮内反応について評価した。

15 年までの再発死ならびに再発の確認により生存率・健存率を Kaplan-Meier 法¹⁾により計算し、各治療群間生存率の差は log-rank test によって有意性を検討した。1997 年 3 月の外来受診記録から最終生存あるいは健存状態の確認によって生存再発打ち切りの判定を行った。死亡時点で再発病巣が確認されなかった場合には他病死とした。また、背景因子のグループ間での均等化のために Cox の重回帰分析²⁾を使用し、生存あるいは健存を外的基準とし、各偏回帰係数の優位性はその分散で除した t-値から判定した。各因子に与えた点数は Table 3 に示した。

第二癌の発生状況については大阪府がん登録³⁾から人年法により推定した期待数と観測例数から Poisson 分布の確率を算定し、検定した。

Tuberculin 皮内反応は精製ツベルクリン PPD (日本ビーシー製造社製) 一般診断用を健側上肢前膊前面に 0.1 ml 皮内投与し行った。これを毎年実施し、健存時期のみの値を 5 年ごとに検討した。平均値の差の有意性は F-test で等分散仮説が棄却されないとき Student's t-test, 棄却される場合は Cochran-Cox の t-test で行った。分割表の有意性の検定は χ^2 -test で、各項目内の例数が 10 以下では Fisher's direct proba-

bility test で行った。

II. 結 果

対象症例の背景因子については Table 1 に示した。T 分類別では化学療法群に T4 症例が多く、n 分類別では対照群に n 0 例が多くなっていた。対象 150 例のうち 1997 年 4 月現在、91 例無再発生存、11 例再発生存、37 例再発死亡、11 例他病死の結果であった。

Kaplan-Meier 法で計算した 15 年成績ならびに Cox の重回帰分析を使って背景因子を補正した成績は Table 2 に示した。15 年生存率は対照群 61 %, 化学療法群 80 %, 免疫化学療法群 75 % で、個々に比較した場合 log-rank test で化学療法群の成績は対照群に比して有意に優れていた ($P=0.04$)。同様に 15 年健存率は対照群 58 %, 化学療法群 75 %, 免疫化学療法群 66 % で、log-rank test で個々に比較した場合化学療法群の成績は対照群に比して有意に優れていた ($P<0.05$)。それぞれの治療因子以外の背景因子に平均値を代入して hazard 比から推定される 15 年生存率は対照群 72 %, 化学療法群 74 %, 免疫化学療法群 74 %, 健存率は対照群 66 %, 化学療法群 68 %, 免疫化学療法群 67 % となった。これらの推移をみると術後 5 年以降では生存率健存率ともに化学療法群、免疫化学療法群では対

Table 1. Background of patients in the trial

Background factor	Treated by mastectomy			Statistical test and P value
	only (control) n = 41	+ chemotherapy (CQ) n = 55	+ immunochemotherapy (CQ + immuno.) n = 54	
Age at mastectomy (years; mean \pm SD)	54 \pm 13	50 \pm 10	49 \pm 10	t-test NS
Body height (cm; mean \pm SD)	151 \pm 6	151 \pm 5	152 \pm 6	t-test NS
Body weight (kg; mean \pm SD)	50 \pm 8	52 \pm 8	52 \pm 7	t-test NS
Number of metastatic nodes* ¹ (median)	3 [1, 3]	1 [1, 2]	2 [1, 4]	U-test, CQ vs. CQ + immuno. P = 0.004
n-classification* ²				
n 0	34 (83)	30 (55)	31 (57)	Fisher's exact test
n 1 α	4 (10)	20 (36) * ¹	14 (26)	*P = 0.032
n 1 β	2 (5)	4 (7)	6 (11)	
n 2	1 (2)	1 (2)	3 (6)	
Greatest diameter of tumor (cm)	3 [2, 4]	3 [2, 4]	3 [2, 4]	U-test Control vs. CQ + immuno. P = 0.035 CQ vs. CQ + immuno. P = 0.003
T-classification* ²				
T 0	2 (5)	0	2 (4)	Fisher's exact test
T 1	7 (17)	15 (27)	13 (24)	NS
T 2	26 (63)	26 (47)	32 (59)	
T 3	3 (7)	5 (9)	4 (7)	
T 4	3 (7)	9 (16)	3 (6)	

CQ, carboquone; immuno., OK-432 and PSK (see abstract or text)

*¹Numbers in brackets are 25th and 75th percentiles.

*²Numbers not in parentheses are numbers of patients and numbers in parentheses are percentages. Percentages may not total 100 because of rounding.

NS, not significant.

Table 2. Overall survival (and relapse-free survival) at 15 years, calculated by the Kaplan-Meier method and adjusted by Cox regression analysis

Group stratified	Treated by mastectomy			Log-rank test
	only (control)	+ chemotherapy (CQ)	+ immunochemotherapy (CQ + immuno.)	
All patients				
Number	41	55	54	
Kaplan-Meier Overall (relapse-free), %	61 (58)	80 (75)	75 (66)	Control vs. CQ P=0.04 (0.036)
Cox's adjustment Overall (relapse-free), %	72 (66)	74 (68)	74 (67)	
Patients, n 0				
Number	34	30	31	
Kaplan-Meier Overall (relapse-free), %	69 (64)	92 (93)	96 (93)	Control vs. CQ P=0.028 (0.007)
Cox's adjustment Overall (relapse-free), %	80 (78)	88 (85)	88 (85)	Control vs. CQ + immuno. P=0.005 (0.013)
Patients, T 2				
Number	24	22	27	
Kaplan-Meier Overall (relapse-free), %	58 (52)	86 (80)	80 (67)	Control vs. CQ P=0.086 (0.044)
Cox's adjustment Overall (relapse-free), %	71 (65)	76 (67)	76 (67)	
Patients, T 2 n 0				
Number	20	12	16	
Kaplan-Meier Overall (relapse-free), %	67 (58)	100 (100)	100 (92)	Control vs. CQ P=0.042 (0.014)
Cox's adjustment Overall (relapse-free), %	78 (74)	93 (85)	93 (84)	Control vs. CQ + immuno. P=0.019 (0.049)

CQ, carboquone; immuno., OK-432 and PSK (see abstract or text)

Survival rates by Cox's adjustment were calculated by age, number of metastatic nodes, body height, body weight, tumor diameter, tumor site, T 4 factor, and extent of pectoral muscle resection.

照群に対して優っていた (Figs. 1, 2)。

治療因子と 10 項目の背景因子の回帰係数とその有意水準は Table 3 に示した。これら背景因子の中でリンパ節転移個数 ($P < 0.05$), CQ 治療 ($P < 0.05$) は生存率に有意な影響を示した。

乳癌術後の第二癌の発生状況は Table 4 に示した。対側乳癌 3 例, その他の第二癌 7 例が認められた。対側乳癌に引き続いて胃癌となった 1 例を除いて 6 例では 1 癌腫のみの罹患であった。胃癌 4 例, 直腸癌 1 例, 大腸癌 1 例, 虫垂癌 1 例と第二癌はすべて消化管癌であった。第二癌発生は対照群 3 例, 化学療法群 3 例, 免疫化学療法群 4 例, 対側乳癌は各群 1 例であった。期待値に比べ, 第二癌全体では 1.8~2.2 倍, 対側乳癌で 3.1~5.5 倍といずれも高値であった。

術後経年的に PPD 皮内反応を行った結果は Table 5 に示した。長短径和 (mm) 平均は最初の 5 年までは差がないのに対して対照群では順次低下する傾向を認めた。しかし, 免疫化学療法群では低下傾向はなく化学療法群ではほぼその中間を推移した。

III. 考 察

手術可能な乳癌といえども少数の再発は避けがたい。この再発率を極力低下させようとするために薬剤投与が試みられた。癌の治療には宿主の免疫が関与するとされ, 当時, 癌免疫賦活剤といわれた薬剤が利用可能

であったことから研究を開始した。従来からの抗癌剤に比べて何らかの利点を期待していた。

当時一期的手術を避けていた T 4, M 1 の乳癌を除いたすべての手術可能乳癌に対して, 手術単独群を対照に行った CQ 化学療法, OK-432 と PSK による免疫化学療法の比較試験の 15 年成績をまとめた。15 年生存率は対照群 61 %, 化学療法群 80 %, 免疫化学療法群 75 %, 15 年健存率は対照群 58 %, 化学療法群 75 %, 免疫化学療法群 66 % で, 対照群に対して化学療法群の成績は有意に良好であった。CQ の優位性は背景因子を補正しても変わらなかった。

CQ は我が国で開発された抗癌剤である。種々の腫瘍に有効⁴⁻⁷⁾ で周辺組織に対して腫瘍に特異性⁸⁾ で DNA に作用⁹⁾ し, 抗腫瘍作用はある種の蛋白合成を介して発揮されること¹⁰⁾, 特定の環境でその効果が増強されること¹¹⁻¹⁴⁾, 癌性体腔液に有効^{15,16)} で, その際, NADH の酸化還元作用すること^{17,18)}, マウス乳癌を完全消失させる¹⁹⁾ などが知られている。

かつて乳癌の免疫現象として前癌病変ともされる fibrocystic disease (FCD) 患者の末梢血リンパ球には乳癌細胞傷害作用が見られ, 活動期の FCD 患者あるいは転移性乳癌患者の血清はこの細胞傷害作用を特異的に抑制すると報告²⁰⁾ された。以来, 癌免疫療法には大きな期待がかけられた。これまでの検討で免疫療法な

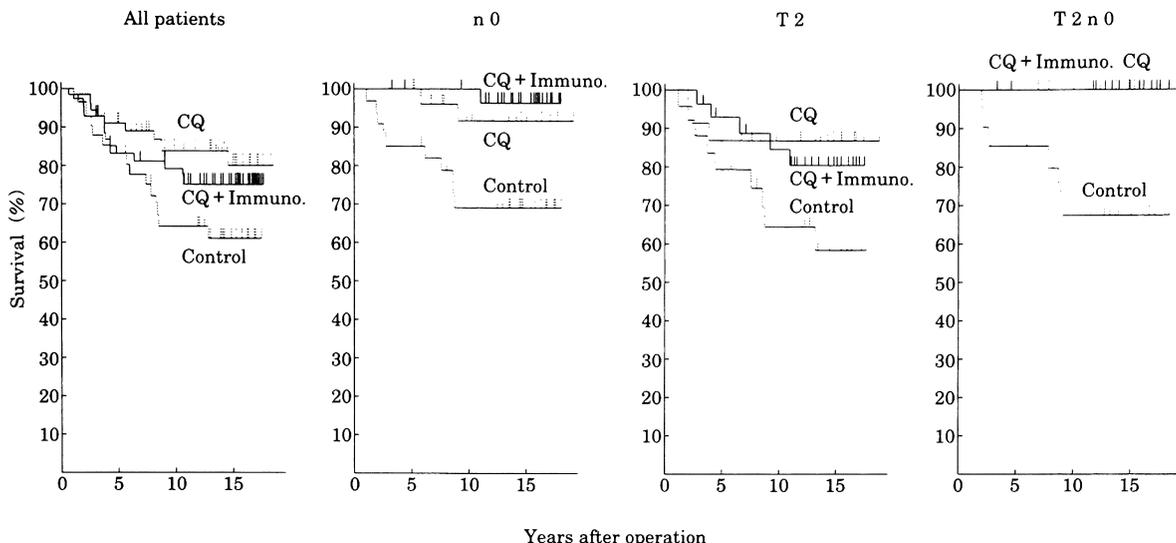


Fig. 1. Kaplan-Meier life-table analysis showing overall survival rates of patients. Control, mastectomy only; CQ, mastectomy and chemotherapy; CQ + immuno., mastectomy and immunochemotherapy. "All patients", control, n = 41; "CQ", n = 55; and "CQ + immuno.", n = 54. "n 0", control, n = 34; "CQ", n = 30; "CQ + immuno.", n = 31. "T 2", n = 24; "CQ", n = 22; "CQ + immuno.", n = 27. "T 2 n 0", control, n = 20; "CQ", n = 12; "CQ + immuno.", n = 16.

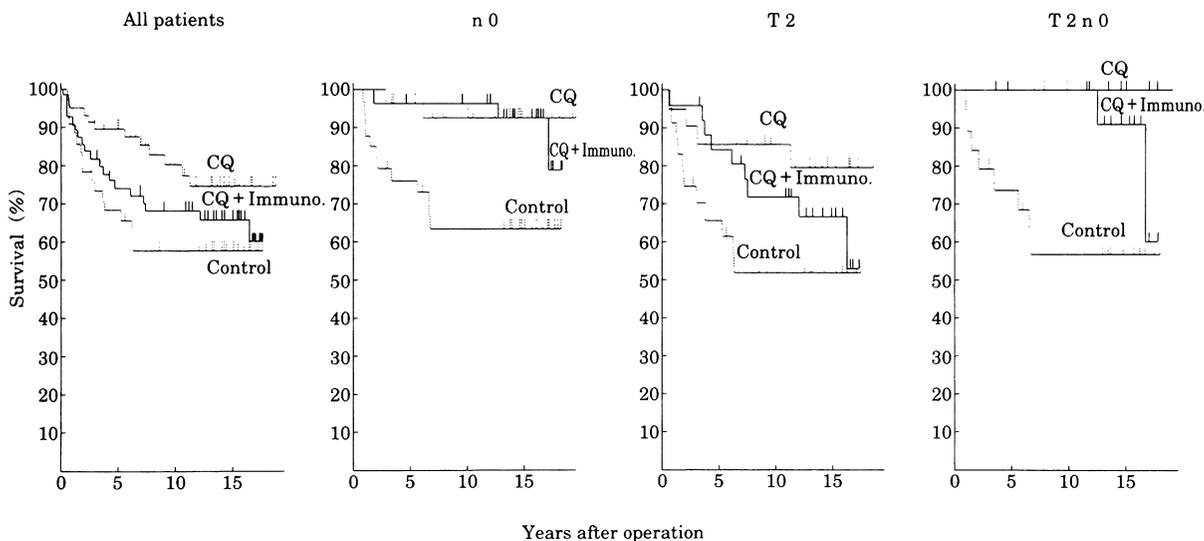


Fig. 2. Kaplan-Meier life-table analysis showing relapse-free survival rates of patients. Control, mastectomy only; CQ, mastectomy and chemotherapy; CQ + immuno., mastectomy and immunochemotherapy. "All patients", control, n = 41; "CQ", n = 55; and "CQ + immuno.", n = 54. "n 0", control, n = 34; "CQ", n = 30; "CQ + immuno.", n = 31. "T 2", n = 24; "CQ", n = 22; "CQ + immuno.", n = 27. "T 2 n 0", control, n = 20; "CQ", n = 12; "CQ + immuno.", n = 16.

お期待ありとする意見²¹⁻²⁴⁾と悲観的な意見^{25,26)}とがある。また、医学全体の進歩、免疫学の進歩の中で最近では新しい期待²⁷⁻²⁹⁾がかけられている。著者の成績では OK-432, PSK は CQ 間歇投与の効果を増強しないが、免疫療法が癌治療と無縁であるとするものではない。宿主の免疫機構を癌治療に有利な方向にもっていったならば有用性を示せた可能性を捨てきれない。

乳癌術後の第二癌発生は期待値の約 3 倍で免疫化学療法群に、対側乳癌は 5 から 10 倍で対照群に有意に高

頻度であった。しかし、幸いにも手術単独群の頻度に比べると化学療法・免疫療法が第二癌発生を促進した可能性はみられなかった。Lee Y T³⁰⁾は乳房以外の第二癌は SEER データからの期待値と変わらないのに対して、対側乳癌は 5 倍に達していたことを報告した。Chaudary M A ら³¹⁾は片側乳癌術後の対側乳癌発生頻度は期待数の 5.9 倍で、40 歳未満に片側罹患した場合、40 歳以上に比べて 3 倍になると報告している。Harvey E B ら³²⁾は乳癌術後の第二癌発生について述べている。

Table 3. Regression coefficient and level of significance calculated by the proportional hazard model for each factor

Possible factors with scores for calculation	Regression coefficient calculated for cancer death (or recurrence) stratified by							
	all cases		n 0		T 2		T 2 n 0	
CQ, 1 for prescribed, 0 for not	0.047*	(0.033)	0.102**	(0.092**)	0.073	(0.034)	0.175*	(0.147)
Immunotherapy, 1 for prescribed, 0 for not prescribed	-0.007	(-0.017)	0.002	(-0.009)	-0.002	(-0.007)	-0.004	(-0.023)
Age (years)	0.001	(-0.013)	-0.023	(-0.021)	-0.046	(-0.048)	-0.036	(-0.056)
Number of metastatic nodes	-0.081**	(-0.049*)			-0.118*	(-0.057)		
Body height (cm)	-0.003	(-0.034)	0.014	(-0.031)	-0.008	(-0.070)	-0.028	(-0.109)
Body weight (kg)	-0.013	(-0.012)	-0.017	(-0.023)	0.004	(0.006)	0.023	(0.008)
Greatest diameter of tumor (cm)	-0.026	(0.002)	-0.005	(-0.008)	-0.019	(0.013)	0.006	(0.037)
Tumor site, 1 for medial, 0 for not medial	-0.021	(-0.025)	-0.074*	(-0.065*)	-0.044	(-0.027)	-0.135*	(-0.079)
T 4, 1 for positive, 0 for negative	-0.012	(-0.013)	-0.026	(-0.028)				
Pectoral muscle, 1 for preserved, 0 for not preserved	0.010	(-0.005)	0.015	(0.001)	0.035	(0.030)	0.038	(0.028)

CQ, carboquone; immunotherapy, OK-432 and PSK (see abstract or text)

*P<0.05 and **P<0.01.

Table 4. Number of patients with second primary cancer after breast cancer and expected values calculated by person-year method

Treatment group	Number of patients expected or observed							
	for all malignancies				for breast cancer			
	expected (E)	observed (O)	O/E	P	expected (E)	observed (O)	O/E	P
Total	5.06	10	2.0	0.068	0.85	3	3.5	NS
Mastectomy only	1.63	3	1.8	NS	0.22	1	4.5	NS
Mastectomy and chemotherapy*	1.63	3	1.8	NS	0.32	1	3.1	NS
Mastectomy and immunochemotherapy	1.80	4	2.2	NS	0.31	1	3.2	NS

P value was calculated by Poisson's probability.

*One patient had contralateral breast cancer and stomach cancer and finally died of the stomach cancer.

NS, not significant.

Table 5. Tuberculin skin test results (longest + shortest diameter, mm) after mastectomy

postoperative year (s)	Mastectomy only		Mastectomy and chemotherapy		Mastectomy and immunochemotherapy	
	number of patients	median [25%, 75%]	number of patients	median [25%, 75%]	number of patients	median [25%, 75%]
1	33	40 [20, 51]	40	37 [20, 60]	38	34 [23, 55]
2	19	45 [22, 75]	31	47 [17, 70]	26	34 [20, 62]
3	25	27 [21, 50]	38	38 [25, 55]	32	46 [21, 64]
4	27	36 [18, 50]	44	32 [22, 50]	32	29 [18, 47]
5	22	29 [20, 38]	38	28 [20, 43]	29	38 [20, 57]
6 to 10	15	23 [15, 38]	17	32 [22, 35]	14	32 [23, 49]
11 to 15	9	21 [18, 28]	13	35 [24, 37]	12	31 [18, 47]
16 to 20	4	30 [13, 45]	8	34 [25, 49]	4	38 [29, 42]

対側乳癌発生は 55 歳以下で期待値以上の有意上昇となる。乳癌以外では、卵巣子宮体部で期待値以上で、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病はむしろ有意に少なかった。放射線照射の影響は急性非リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫で軽度であったが、対側乳房では 3.9 倍のリスクとなったと報告している。Ewertz M³³⁾ はデンマークでの片側乳癌 55,000 術後の対側乳癌以外の癌発生 2,480 に対して期待数 2,398 と報告した。そ

の中で、10 年以上の観測例では 13% 過剰となり、肺、骨では有意であった。転移との鑑別は困難であるが、10 年を越えると唾液腺、食道で有意な癌発生率の上昇が認められた。非リンパ性白血病に対しては放射線、あるいは化学療法、あるいはその両者が影響した可能性があると述べられている。

大阪府の癌登録から Murakami R³⁴⁾ は乳癌術後には対側乳房、口腔、胃、大腸、甲状腺の第二癌発生が

有意に高く、対側乳癌では治療の影響を指摘した。Iwasa Z ら³⁵⁾ は胃、対側乳房、直腸結腸、子宮頸部、甲状腺の第二癌発生増加、特に MMC の影響を指摘した。

化学療法の弊害として第二癌発生は無視できないが、頻度、偶発合併かどうか、化学療法のメリットとデメリットを含めて評価する必要がある。

術後 5 年以降の PPD 皮内反応は対照群で経年的に低下し、化学療法群、免疫化学療法群の順に低下抑制傾向を認め、免疫療法による低下抑制が示唆された。宿主にとって有利なのか不利なのかは不明であった。PPD 皮内反応は本来結核アレルギーの診断用に開発されたものである。非自己の認識に始まる免疫現象には非自己排除が期待される。癌が非自己として宿主免疫機構に認識され、排除されることが望ましい。癌にある抗原が通常では認識されないか、認識されても排除には結びつかないのだが、免疫賦活剤で認識排除の促進が期待される。同時に結核免疫も賦活され PPD 皮内反応も増強するのではないかと考えた。このような免疫療法のパラメータは様々なものがあるが、最近まで確実に利用できたのは PPD のみであった。特に進行例で PPD 反応性が低下するとの報告³⁶⁻³⁸⁾ からもパラメータとして有用性が示唆された。何をもって癌免疫とするか判然としない現在 PPD 皮内反応の変動の解釈には限界がある。少なくとも結核免疫の変動は大きくなかったと思われる。免疫療法による皮内反応低下抑制傾向が腫瘍免疫の低下抑制でないとするのは難しい。しかし、CQ に併用して OK-432、PSK を用いる利点は見いだせない。

薬剤を投与しなかった手術単独群と比較して CQ 単独投与による生存率改善は投与終了後 10 年間におよび、第二癌の発生は促進されなかった。乳癌術後の補助療法に CQ の間歇投与は有用で 15 年後にもその効果持続が期待できる。

謝 辞

本論文は第 44 回日本化学療法学会西日本支部総会において座長の横山 隆教授のご推薦をいただいた。ご推薦をいただいた横山 隆教授、研究を当初より立案実施せられた酒井克治名誉教授、また本論文のご校閲をいただいた木下博明教授に深甚の謝意を表する。

文 献

- 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学。生命表の解説と臨床試験の実際。蟹書房、東京、1987
- Walker S H, Duncan D B: Estimation of probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika* 54: 167~179, 1967
- 大阪府環境保健部、大阪府医師会、大阪府立成人病センター: 大阪府における癌登録、第 58 報、1993 年の癌の罹患と医療。大阪府環境保健部、1997
- Akashi M, Sakamoto S, Ohta M, et al.: Treatment of multiple myeloma with carboquone-prednisolone. *Eur J Haematol* 42: 265~269, 1989
- 斎藤達雄: 抗癌剤 10 年の歩み—Carboquone—。癌と化学療法 15: 549~554, 1988
- Uzuka Y, Saito Y, Takahashi H, et al.: Carboquone therapy for hematologic neoplasms. *Tohoku J Exp Med* 138: 151~160, 1982
- 星谷 勤, 松永 喬, 兵行和, 他: 頭頸部悪性腫瘍に対する PSK を含む複合療法の効果。癌と化学療法 9: 91~95, 1982
- Maehara Y, Kusumoto H, Kusumoto T, et al.: Tumor tissue is more sensitive to mitomycin C, carboquone, and aclacinomycin A than is adjacent normal tissue in vitro. *J Surg Oncol* 40: 4~7, 1989
- Maehara Y, Anai H, Sakaguchi Y, et al.: Detection of DNA strand breaks in HeLa cells in vitro and in mouse sarcoma 180 cells in vivo induced by an alkylating agent, carboquone, using in situ nick translation. *Oncology* 47: 282~286, 1990
- Maehara Y, Anai H, Kusumoto H, et al.: Carboquone alters the protein synthesis of Chinese hamster V79 cell. *Oncology* 44: 253~256, 1987
- Kusumoto T, Maehara Y, Sakaguchi Y, et al.: Sarcoma-180 cells and human colorectal tumor cells under in vitro hypoxic conditions are more sensitive to mitomycin C and carboquone. *Eur J Surg Oncol* 17: 358~363, 1991
- Hasuda K, Kobayashi H, Taniguchi S, et al.: Increased therapeutic efficacy of intra-arterial carboquone chemotherapy on a limb tumor in rats, by using an acidic vehicle adjusted with lactate. *Cancer Letters* 54: 133~137, 1990
- Kusumoto T, Maehara Y, Sakaguchi Y, et al.: Hypoxia enhances the lethality of mitomycin C and carboquone against human malignant tumor cells in vitro. *Eur Surg Res* 21: 224~231, 1989
- Kamura T, Aoki K, Nishikawa K, et al.: Antitumor effect of thermomodifferential chemotherapy with carboquone on Ehrlich carcinoma. *Gann* 70: 783~790, 1979
- Hisaoaka M, Morioka T, Yagita A: Determination of carboquone in plasma and ascites by high performance liquid chromatography after intravenous and intraperitoneal administration in man. *Gann* 73: 161~166, 1982
- Mori T, Kayama T, Katakura R: Medulloblastoma with intractable ascites treated by carboquone—a complication of a ventriculoperitoneal shunt (author's transl). *Neurological Surgery* 5: 1299~1303, 1977
- Sato S, Iwaizumi M, Handa K, et al.: Electron spin resonance study on the mode of generation of free radicals of daunomycin, adriamycin, and carboquone in NAD(P)H-microsome system. *Gann* 68: 603~608, 1977
- Tamura Y, Sato S: Stimulation of a reconstituted, microsomal NADH oxidase system by carboquone, a quinoid anticancer chemical. *Gann* 68: 353~356, 1977
- 新海健吉, 荒川順生: マウス乳癌 MM-46 に対するカルボクソンの完全治癒効果。癌と化学療法 9: 556~557, 1982

- 20) Avis F, Avis I, Newsome J F, et al.: Antigenic cross-reactivity between adenocarcinoma of the breast and fibrocystic disease of the breast. *J Natl Cancer Inst* 56: 17~25, 1976
- 21) Apostolopoulos V, McKenzie I F, Pietersz G A: Breast cancer immunotherapy: current status and future prospects. *Immunol Cell Biol* 74: 457~464, 1996
- 22) Lytle G H, McGee J M, Yamanashi W S, et al.: Five-year survival in breast cancer treated with adjuvant immunotherapy. *Am J Surg* 168: 19~21, 1994
- 23) Klefstrom P: Combination of levamisole immunotherapy and polychemotherapy in advanced breast cancer. *Cancer Treatment Reports* 64: 65~72, 1980
- 24) Lacour J, Lacour F, Spira A, et al.: Adjuvant treatment with polyadenylic-polyuridylic acid (Polya. Polyu) in operable breast cancer. *Lancet* 2 (8187): 161~164, 1980
- 25) Anonymous: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Lancet* 339 (8784): 1~15, 1992
- 26) Nissen-Meyer R, Host H, Kjellgren K: Prolonged adjuvant chemotherapy in breast cancer. The Scandinavian Adjuvant Chemotherapy Study 2. *Acta Oncologica* 28: 903~906, 1989
- 27) Pontiggia P, Rizzo S, Cuppone-Curto F, et al.: Higher survival of refractory metastasizing breast cancer after thermotherapy and autologous specific antitumoral immunotherapy. *Anticancer Res* 16: 3071~3074, 1996
- 28) Miles D W, Towilson K E, Graham R, et al.: A randomised phase II study of sialyl-Tn and DETOX-B adjuvant with or without cyclophosphamide pretreatment for the active specific immunotherapy of breast cancer. *Br J Cancer* 74: 1292~1296, 1996
- 29) Baxevasis C N, Dedoussis G V, Papadopoulos N G, et al.: Tumor specific cytolysis by tumor infiltrating lymphocytes is breast cancer. *Cancer* 74: 1275~1282, 1994
- 30) Lee Y T: Additional malignant neoplasms in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol* 31: 199~203, 1986
- 31) Chaudary M A, Millis R R, Hoskins E O, et al.: Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 71: 711~714, 1984
- 32) Harvey E B, Brinton L A: Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *National Cancer Institute Monographs* 68: 99~112, 1985
- 33) Ewertz M, Mouridsen H T: Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943-80. *National Cancer Institute Monographs* 68: 325~329, 1985
- 34) Murakami R, Hiyama T, Hanai A, et al.: Second primary cancers following female breast cancer in Osaka, Japan—a population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol* 17: 293~302, 1987
- 35) Iwasa Z, Jinnai D, Koyama H, et al.: Second primary cancer following adjuvant chemotherapy, radiotherapy and endocrine therapy for breast cancer: a nationwide survey on 47,005 Japanese patients who underwent mastectomy from 1963-1982. *Japanese Journal of Surgery* 16: 262~271, 1986
- 36) Wasserman J, Wallgren A, Blomgren H, et al.: Prognostic relevance of postirradiation lymphocyte reactivity in breast cancer patients. *Cancer* 58: 348~351, 1986
- 37) Munzarova M, Kovarik J, Ninger E, et al.: DNCB and PPD skin testing in breast cancer. *Neoplasma* 30: 385~389, 1983
- 38) Adler A, Stein J A, Ben-Efraim S: Immunocompetence, immunosuppression, and human breast cancer. II. Further evidence of initial immune impairment by integrated assessment effect of nodal involvement (N) and of primary tumor size (T). *Cancer* 45: 2061~2073, 1980

Fifteen-year Result of adjuvant immunochemotherapy for breast cancer

Ken Morimoto¹⁾, Mikio Fujimoto²⁾, Takami Ueda³⁾ and Shuichi Nakatani⁴⁾

¹⁾ Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School,
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8586, Japan

²⁾ Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

³⁾ Department of Surgery, Mizuno Hospital

⁴⁾ Department of Surgery, Kita Municipal Hospital of Osaka City

In this prospective study of the efficacy of postoperative immunochemotherapy after mastectomy, which we started to use in 1977, we compared outcomes after mastectomy only, after mastectomy and chemotherapy, and after mastectomy and immunochemotherapy. In chemotherapy, carboquone was given intravenously in a daily dose of 3 mg on the day of operation and the next two days; and for the next five years, carboquone was given orally in a daily dose of 0.50 or 0.75 mg for 40 days and withheld for the next 56 days. In immunochemotherapy, with a same scheduled intravenous carboquone, a static hemolytic streptococcal vaccine, OK-432, was injected intramuscularly two times a week at an initial dose of 0.2 KE. The dose was increased gradually to 2.0 KE during the first two months after the operation. Then, instead of OK-432, a polysaccharide preparation (PSK) from a boiled *Basidiomycetes* extract was given a daily dose of 3.0 g on the days of carboquone administration. In all, 150 patients agreed to random allocation (envelope method) of one of the three groups. As of April 1997, 91 were alive without recurrence, 11 were alive with recurrence, 37 had died of recurrence, and 11 had died of other causes. The fifteen-year overall survival rate was 61% for the control group with mastectomy only, 80% for group with mastectomy and chemotherapy, and 75% for the group with mastectomy and immunochemotherapy. The fifteen-year relapse-free survival rates in these three groups were 58%, 75%, and 66%, respectively. The results with chemotherapy, added were better than with mastectomy only ($p=0.04$, log-rank test). When adjusted with Cox regression analysis, overall survival was 72%, 74%, and 74%, respectively, and the relapse-free survival rate was 66%, 68%, and 67%, respectively. Both number of metastatic lymph nodes and carboquone administration were factors in survival ($p<0.05$ and $p<0.05$, respectively). Cancer of the contralateral breast was diagnosed, one in each group. Cancer of another organ was observed in seven patients: two were in control group, two were treated by mastectomy and chemotherapy, and three were treated by mastectomy and immunochemotherapy. Compared with the number expected (calculated by a governmental group in Osaka), the number observed was 1.8-2.2 times for all malignancies and 3.1-4.5 times for breast cancer. Carboquone as a postoperative adjuvant improved overall survival and relapse-free survival, but OK-432 or PSK did not. As a standard drug for postoperative treatment of breast cancer carboquone should be useful.