

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 分担研究報告書

分担研究者 戸井雅和 東京都立駒込病院 部長

研究要旨

乳房温存療法に関する内分泌療法のガイドラインを昨年度の原案から改訂を重ね、エッセンスを集約した最終案として確定した。医療者向け、患者（一般）向けの2つの対象にむけたガイドラインとして一般臨床において有用性の高いものとなった。

A. 研究目的

標準的な乳房温存療法の実施のためのガイドラインを作成する。本年度は温存術に関する適切な内分泌療法のガイドラインを医療者向けと患者（一般）向け2つの対象に対し策定することを目的とした。

B. 研究方法

化学内分泌療法に経験の豊富な班員により小班を結成した。化学内分泌療法分野において、特に乳房温存療法との関連性の高いリサーチクエッション(RQ)を小班員により列挙した。さらに詳細な検討により重要なRQを抽出し、これを各班員が文献データベースをもとに検討、考察を加えることとした。我々は特に内分泌療法に関し担当した。患者向けガイドラインにおいては、平易な解説であること、参考文献として日本語で入手可能なものを使用することなどに留意した。

(倫理面への配慮)

個々の患者データなどを扱わない、文献データベースを対象とした研究であり、特に倫理面への配慮は必要ないと考えた。

C. 研究結果 D. 考察

簡潔で理解しやすいことを目標とし昨年度までの原案に改訂を重ね、ガイドラインとして必要にして十分な記述へ推敲していった。また最新のエビデン

スの整合性を保つことにも留意しつつ、最終的には全体会議において、本研究班の総意としてのコンセンサスを確立した。

- 1) 非浸潤性乳癌に対する乳房温存手術後のタモキシフェン投与は、断端陽性例の局所再発抑制および対側乳癌発生予防の目的にのみ使用が推奨される。
- 2) ホルモン感受性浸潤性乳癌に対する乳房温存手術後はタモキシフェン投与が推奨される。
- 3) 閉経後ホルモン感受性浸潤性乳癌に対する術後アロマターゼ阻害剤投与はタモキシフェンと同等以上の効果を示すと考えられる。
- 4) 術前ホルモン療法は乳房温存術施行率の増加等を目的とし、臨床試験において検討されているがまだ研究段階である。

患者（一般）向けのガイドラインとしては以下の3点に集約した。

- 1) あなたの乳癌がホルモン感受性ありと診断されている場合、乳癌手術後のホルモン療法は有効です。
- 2) 閉経後のかたには、タモキシフェンではなく、アロマターゼ阻害剤と呼ばれるお薬も使用することができます。
- 3) 手術をする前にホルモン療法を3ヶ月程度おこない、乳房温存術をよりたくさんの方で行えるようにしようという試みが始まっています。現時点では研究の段階です。

E. 結論

乳房温存療法に関する内分泌療法の使用に関し医療者向け、患者（一般）向けの2つのガイドラインを提示した。

- 2) 佐治重衡、大本陽子、林慎一、Geisler J、Lanning P、戸井雅和. 乳癌術後補助内分泌療法に対する in vivo screening としての術前内分泌療法. 第42回日本癌治療学会総会、京都、2004年10月28日

F. 健康危険情報

特になし。

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toi M., Bando H., Chow W.C.L.: Novel insights in clinical trials with preoperative systemic therapy for primary breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 58, 531-535, 2004.
- 2) Takada M., Kataoka A., Toi M. et al.: A close association between alteration in growth kinetics by neoadjuvant chemotherapy and survival outcome in primary breast cancer. *Int. J. Oncol.* 25: 397-405, 2004.
- 3) Toi, M., Bando, H., Horiguchi, S., Takada, M., Kataoka, A., Ueno, T., Saji, S., Muta, M., Funata, N. and Ohno, S.: Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Br J Cancer*, 90(12):2338-43, 2004.
- 4) Toi, M., Bando, H. and Saji, S: Decision tree and paradigms of primary breast cancer: changes elicited by preoperative therapy. *Med Sci Monit.* 9(5):RA90-95, 2003.
- 5) 戸井雅和、佐治重衡、坂東裕子、他: 乳癌治療における「標準」について *外科* 65(8)、949-954, 2003.
- 6) 戸井雅和、佐治重衡、坂東裕子、黒井克昌: 乳癌における標準的治療について *Current Therapy* 20(2): 52-58, 2002.
- 7) 佐治重衡、黒井克昌、戸井雅和. 乳癌化学療法最新のガイドライン. *外科治療* 87(1): 48-55, 2002.
- 8) 戸井雅和、佐治重衡、坂東裕子. 欧米における乳癌最新化学療法. *総合臨床* 51(9): 2695-2696, 2002.

2. 学会発表

- 1) 佐治重衡、遠山和美、山城大泰、戸井雅和、田中智香子、鎌田憲子. 術前治療後の乳房温存術. 第11回乳癌手術手技研究会、福岡、2003年11月14日

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究報告書

分担研究者 西村令喜 熊本市民病院呼吸器外科部長

研究要旨

乳房内再発の危険因子を探ることにより、再発防止の対策を立てることを目的とした。断端を陰性にする、放射線治療の実施、そして全身治療：化学内分泌療法もまた乳房内再発抑制に寄与することが認められた。

A. 研究目的

乳房温存手術後の乳房内再発に関わる因子を治療法（照射の有無）や腫瘍の持つ生物学的特性の観点から見極めることにより、再発危険因子とその因子への対応法を明らかにすることを目的とした。また、術後補助療法として用いる化学内分泌療法が乳房内再発の抑制に寄与しているのかについても検討を行った。

B. 研究方法

これまでに経験した乳房温存手術例のなかで局所再発を来した症例を対象として、再発部位、治療法そして臨床病理学的因子との関連について検討した。再発部位として乳腺内および外に分けたが、乳腺外としたのは皮膚皮下、リンパ節、筋肉内再発であり、炎症性乳癌型再発は乳腺外に分類した。また、術後補助療法として標準的治療を全面的に開始した1999年以前と以降での再発率の相違について検討した。

（倫理面への配慮）

治療法について同意を得ており、また、研究に付随する個人情報の保護にも努めており、問題はない。

C. 研究結果

1) 乳房内再発の危険因子は若年者、ER陰性、高増殖能および断端陽性であった。

- 2) 乳腺内再発には切除断端陽性、EIC-comedo、乳腺外再発にはリンパ節転移、リンパ管侵襲陽性が関与していた。
- 3) 若年者の再発率は高かったが、断端を陰性にするにより、再発の抑制は可能であった。
- 4) 照射の有無は有意の因子ではなかったが、断端陽性例（とくにcomedo）および非照射での再発例に対し有効であった。
- 5) 乳房内再発は再発後の予後不良因子ではなかったが、特殊な再発である炎症性乳癌型再発例は最も予後不良であった。
- 6) 1999年から開始した標準的治療、特に化学療法および内分泌療法により乳房内再発は有意に少なくなっており、遠隔転移とともにその抑制効果が認められた。

D. 考察

乳房温存療法はすでに標準治療となっているが、症例数の増加に伴い再発リスクをもつ症例の増加が予想される。乳腺内再発に対しては断端を陰性にするのが最も重要である。とくにEIC-comedo例においては追加切除にて断端陰性を確保すべきである。また、断端陰性であってもcomedo例に対しては照射をすべきである。乳腺外再発におけるリンパ管侵襲に対しては照射が有効であると思われる。ただし、炎症性乳癌型再発に対しては照射は無効と考えられ、かえってリスクを高める可能性もあり、再手術が勧められる。また、最も再発リスクが高い独立した因子は若年者であるが、その背景には大きい

腫瘍径、リンパ節転移、ER陰性、断端陽性など多くのリスクを持つ症例の頻度が高いことが考えられる。しかし、最も重要な点は断端を陰性することであり、放射線治療や化学療法の施行も必要である。

もうひとつ重要な因子は術後の治療である。主に遠隔転移を抑制するために行う治療であるが、標準的治療が乳房内再発抑制に対しても十分に寄与していたことは大きい。今後とも増加する温存手術であるが、乳房内再発を来たさないための方策、再発後の治療法などさらなる検討が必要である。

E. 結論

乳房内再発のリスク因子を知り、個々の症例に応じた対策(手術、放射線治療など)さらに標準的術後補助療法が必要である。

F. 健康危険情報

問題となるものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西村令喜：総説：乳房温存療法後の炎症性乳癌型再発、乳癌の臨床 17 2812,902,002
- 2) 西村令喜：再発部位別の治療法 局所皮膚・リンパ節、安達勇、高塚雄一編 再発乳癌治療ガイドブック、南江堂、東京、2002年、99-107
- 3) 西村令喜：日常診療の指針：乳房温存手術において放射線治療は必要かつ有用か？、外科治療 87 409-410、2002
- 4) 西村令喜、他：若年者になぜ乳房温存手術後の乳房内再発が多いのか？：乳癌の臨床、18: 523-529、2003
- 5) Nishimura R. et al.:An Evaluation of Predictive Factors Involved in Clinical or Pathological Response to Primary Chemotherapy in Advanced Breast Cancer、Breast Cancer 9 145-152、2002
- 6) 西村令喜、他：「乳癌:外科と病理-正しい診断を行うために」断端の評価 Second Meeting of Breast Cancer Biology Conference 報告集 2003年
- 7) 西村令喜：増殖能よりみた再発乳癌の治療—効果予測と効果発現までの期間にいて、Breast Avenue No.3 4-5、2003
- 8) 西村令喜：最近の乳癌化学療法について、福岡県保険医ニュース、第 640号 113-116 2003年 11月
- 9) 西村令喜：増殖能を見極め治療に生かす 光山昌珠編、乳癌診療 二頁の秘訣 東京、2004年、250-251
- 10) 西村令喜：術後 AC 療法→パクリタキセル逐次投与の有用性、伊藤良則、戸井雅和編、乳腺疾患—State of arts、2004年、283-286
- 11) 西村令喜：乳房内再発を知り、そして防ぐ、霞富士雄編、乳癌治療のコツと落とし穴、中山書店、東京、2004年、118-119
- 12) Nishimura R, et al.: Combination chemotherapy with docetaxel and doxorubicin showed a beneficial outcome in advanced or recurrent breast cancer patients with longer disease-free interval. Anticancer Res 24:2085-91, 2004
- 13) 西村令喜：術後補助療法は乳房温存手術の乳房内再発抑制に寄与しているか？ 乳癌の臨床 19 : 568-574、2004

2. 学会発表

- 1) 西村令喜、他：乳房温存手術において放射線治療は必要かつ有用か？、第 103 回日本外科学会総会 2002年ワークショップ「乳癌治療の進歩」
- 2) 西村令喜、他：増殖能よりみた乳癌再発の病態および術後 follow-up の相違について、第 10 回日本乳癌学会総会
- 3) Nishimura R. et al.; Clinical Significance of Thymidine Phosphorylase in Adjuvant Therapy for Breast Cancer:Comparison of 5'-deoxy-5-fluorouridine and Cyclophosphamide with CMF. 8th St.Gallen Oncology Conference-Primary Therapy of Early Breast Cancer,2003
- 4) 西村令喜、他：乳房手術後の乳房内再発における年齢、とくに若年者の関わりについて、第 11 回 日本乳癌学会総会 2003年
- 5) 西村令喜、他：乳房温存手術後の乳房内再発に関わる因子および再発後の経過について、第 65 回 日本臨床外科学総会、ワークショップ「乳房温存術後再発とその対策」2003年
- 6) 西村令喜、他：乳房手術後の乳房内再発における年齢、とくに若年者の関わりについて、第 11 回日本乳癌学会総会、2003年
- 7) Nishimura R, et al.:Proliferative activity evaluated by MIB-1 predicts the time and type of recurrence in breast cancer. The 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2003
- 8) 岡崎 伸治、西村令喜、他:再発乳癌における Trastuzumab 治療と再発—とくに脳転移についての検討 第 102 回日本外科学会総会、2004年
- 9) 尾崎宣之、西村令喜、他:乳癌における標準的化学療法を薬剤別効果発現に関わる因子の違いから考える 第 102 回日本外科学会総会 2004年

- 10) 甲斐千晴、西村令喜、他:再発乳癌におけるアロマトラーゼ阻害剤の効果発現についての検討 第102回 日本外科学会総会 2004年
- 11) Kai K. Nishimura R, et al. :Evaluation of cross-resistance among endocrine therapies and predictive factors for response in for response in recurrent or advanced breast cancer treated with 3rd generation aromatase inhibitors. 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology 2004
- 12) 岡崎伸治、西村令喜、他:再発乳癌治療をHER2発現およびホルモンレセプターより考える 第12回日本乳癌学会総会 2004年
- 13) 西村令喜、他:検証n0乳癌のbiology 第12回日本乳癌学会総会 2004年
- 14) 西村令喜:術後補助療法は乳房温存手術後の乳房内再発抑制に寄与しているか? 第66回日本臨床外科学会総会 2004年
- 15) 甲斐千晴、西村令喜:小葉癌の生物学的特性についての検討 第43回日本癌治療学会 2004年

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究報告書

分担研究者 平岡 真寛 京都大学医学部放射線医学教室 教授

研究要旨

「標準的な乳房温存療法の実施要項」について、医療者向けおよび一般向けの「乳房温存療法のガイドライン」を完成した。

A. 研究目的

早期乳癌に対する乳房温存療法は治療の第一選択として全国に普及している一方、手術・病理診断・放射線治療・全身療法など、乳房温存療法を構成する全ての局面に相当なバリエーションが存在し、かつ、「標準治療」と「実験的・研究的治療」の区分が曖昧になっている。本研究の目的は、医療者に対しては乳房温存療法における放射線治療の「標準治療」を明確に定義することであり、また患者に対しては現時点での標準的な乳房温存療法の概要を提示し啓蒙することである。

B. 研究方法

1. 平成16年度までに作成した医療者向けガイドライン（案）について、班員の間で文章の推敲および内容の確認・校正を行った。
2. 医療者向けガイドラインの内容を患者向けにわかりやすく解説した一般向けガイドライン（案）を作成した。
3. 上記について全体の班会議で他の専門領域の医師も交えて内容を吟味し、最終版を作成した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言に従って研究された。

C. 研究結果

医療者向けガイドラインについては、平成16年度成果について下記の議論があった。

放射線治療施設基準

『少なくとも1名の日本放射線腫瘍学会会員日本放射線腫瘍学会会員（または日本医学放射線学会の専門医で専ら治療を行っている者）が勤務し、少なくとも週に1回の診察ができること』と変更した。

標的基準点

標的基準点について、ICRU reference point の考え方に準拠するように明記した。

放射線治療に関する研究治療

強度変調放射線治療（IMRT）に関する記述を削除した。

一般向けガイドライン記載については、下記の通りとした。

まとめ

乳房温存術後の乳房照射は、乳房を美しく温存して整容性を保ちつつ、乳房内再発を減少させる安全かつ有用な標準的治療法です。温存された乳房に対して、肺や心臓への副作用が最小限になるように接線方向に行いません。25-28回に分けた5-6週間にわたり行います。さらに癌を局所切除した部分に対して5-8回の追加照射が有効な場合があります。乳房照射の副作用は軽度ですが、適切な放射線治療ができる基準を満たす施設にて受けるようにしてください。

1. 放射線治療の目的

乳房温存手術後に乳房内に残っているかもしれない乳がん細胞を消失させ、外観を損なわないで乳房内の再発を予防するために放射線治療を行います。

乳房温存手術後に放射線治療を行うことにより、乳房内再発率をおよそ1/3に減少させることができます。

治療に用いる放射線は、高エネルギーのX線です。リニアック（直線加速器）という大型治療機器を用いて、電気力で高エネルギーのX線を発生させ、体の外から乳房を治療（照射）します。体に当たったX線は、エネルギーが変わって消滅するので、放射能としていつまでも残ることはありません。照射したところだけに治療効果が出ます。X線は、乳がん細胞を壊しますが、同時に正常細胞も傷つけます。正常細胞の多くは数時間後に回復します。正常組織のダメージが大きくなるように、X線を少量ずつ何回かに分割して照射していくと（分割照射といいます）、安全に放射線治療ができます。

2. 乳房温存術後の放射線治療

2-1) 乳房温存術後の放射線治療ができる方

乳房温存手術後の乳房全体への放射線照射は必要な治療です。今のところ乳房温存手術後に放射線治療をしなくても良い条件はわかっていません。放射線治療を省略するのは、厳密な病理診断が保証された研究治療において行われる治療です。

2-2) 乳房温存術後の放射線治療ができない方

以下のような場合は、乳房温存療法を行うべきでないとされています。!背臥位にて患側上肢を挙上できない場合、"胎児への被曝が避けられない妊娠中の場合、#これまでに乳房や胸に放射線治療を受けたことがある場合。また、強皮症や全身性紅斑性狼瘡などの膠原病に罹っている場合も、変形が強くなるため乳房温存療法を行うべきではありません。

3. 放射線治療を受ける病院

適切な乳房温存手術後の放射線照射ができるように、一定の施設基準を満たして放射線治療専門医がいる病院で放射線治療を受けることを、お勧めします。

4. 放射線治療の手順

4-1) 最初に放射線科外来を受診して、診察を受けます。

担当する放射線腫瘍医から放射線治療についての説明があります。放射線治療は放射線腫瘍医、放射線治療技師そして看護師がチームで行ないます。放射線治療中は、定期的に医師の診察を受けていた

きます。

4-2) CTやX線位置決め装置を用いて実際に照射する部位を決めます。

乳房温存手術後の放射線治療は、乳房全体へ接線方向に斜め左右から照射し、できるだけ肺や心臓に放射線が当たらないようにして行います。そのため、両側あるいは患側の腕を挙げた仰向けの姿勢で治療台に横たわっていただきます。治療中に姿勢が変わらないようにするために、固定具を使用することがあります。CTやレントゲン装置で、治療する位置を決め計画を立てます。正確に放射線照射をするために乳房と胸壁に無害なインクで印をつけます。

4-3) リニアックで放射線治療を開始します。

治療時間は一部位につき約1-10分です。治療中は動かないようにして下さい。マイクを通して会話もできますので、困ったことがあれば体を動かさず、そのままの姿勢でお知らせ下さい。一連の照射中に治療装置が動く場合もありますが、決して体に当たることはありません。

5. 乳房への放射線治療法

残した乳房全体への線量は45-50.4グレイです。一回1.8~2.0グレイで4.5から5.5週間にわたり照射するのが標準です。さらに病理検査の所見によっては切除前に乳がん病巣があった場所に追加照射（ブースト照射）を行う場合があります。ブースト照射では、深くまで到達しない電子線を用います。一回線量2.0グレイ週5回が最も多く用いられ、追加線量は10-16グレイです。これにより総線量は60-66グレイとなります。

乳房温存手術後の放射線治療は、化学療法を行わない場合では術後8週間以内に、化学療法を行う例では抗がん剤などを先に行い、放射線治療はその後になります。20-24週間程度の遅れは問題ないようです。照射休止期間が乳房内再発を増加させるという証拠はありません。

6. 乳房への放射線治療の副作用

放射線治療中の生活は、個人差がありますが、おおむね普段どおりして下さい。放射線治療を開始して3~4週間たつと日焼けのように乳房の皮膚がやや赤くなり、乳房全体が少し腫れて硬くなる場合があります。4~5週になると、擦れるところではジクジクした皮膚炎が起りやすくなりますから、

きつめのブラジャー、特にワイヤ入りのものは避けて下さい。照射している部位の皮膚に絆創膏を貼ったり、入浴時に石鹸をつけてごしごし擦ったりしないようにしましょう。こうした皮膚炎は、治療終了後1～2週間で軽快します。乳房のこわばりは、通常、2年から数年の経過で軟らかくなります。

放射線治療終了後、数年してから発症する副作用は、ごく稀にしか起こりません。

D. 考察

近年科学的根拠に基づいた医療を実践することが重視される傾向にある。しかし、医療現場で判断を求められる事項の全てに科学的根拠が存在するわけではない。また、科学的根拠が外国の臨床現場から発信されたものである場合、それをそのままわが国の臨床現場にあてはめようとするとかえって矛盾と混乱を来す可能性がある。本研究では科学的根拠を基盤としながらも、乳房温存療法に関わる全ての診療科の第一人者による討論を経て、わが国の実情に即したガイドラインを作成できたと信じている。

E. 結論

いわゆる科学的根拠にわが国の乳癌専門医の経験・知識を融合し、日本の医療現場で有用性の高いガイドラインを作成することができた。医療者のみならず患者に対してもその情報を公開したことは意義深い。

F. 健康危険情報

問題となるものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okumura S, Mitsumori M, Hiraoka M, et al. Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (59) 1 146-151. 2004
- 2) Li G, Mitsumori M, Hiraoka M, et al. Local hyperthermia combined with external irradiation for regional recurrent breast carcinoma. *Int J Clin Oncol.* (9) 3 179-183. 2004

- 3) Mitsumori M, Hiraoka M, et al. The Patterns Of Care Study For Breast-Conserving Therapy In Japan: Analysis Of Process Survey From 1995 To 1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* in press
 - 4) Yamauchi C, Mitsumori M, Hiraoka M, et al. Bilateral Breast-Conserving Therapy For Bilateral Breast Cancer : Results And Consideration Of Radiation Technique. *Breast Cancer* in press
 - 5) 山内智香子, 光森通英, 平岡真寛. 【コンセンサス乳癌の治療】 原発性乳癌の手術 乳房温存療法における照射の必要性. *コンセンサス癌治療.* (3) 1 16-17. 2004
2. 学会発表
- 1) 乳房温存療法の Patterns of Care Study: 1995-1997年と1999-2001年の比較 日本乳癌学会総会 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 分担研究報告書

研究分担者 中村 清吾 聖路加国際病院外科医長

研究要旨

乳房温存療法は、わが国においても早期乳癌に対する標準術式として定着した感があるが、長期予後が明らかになるにつれ、新たに解決しなければならない問題点も浮上しつつある。その中でも、乳房内局所再発は、その要因や予後に及ぼす影響が次第に解明されつつある。なかでも、断端陽性は局所再発の危険因子と指摘されている。そこで、断端陰性を確保するために、(1) 正確な広がり診断 (2) その元での切除範囲の決定が、極めて重要である。また、今後は、マンモグラフィにて石灰化で発見される非触知病変や術前化学療法後のpCRの判定など、画像ガイド下でなければ、切除範囲の決定や生検法が困難な症例が急速に増えるものと予想される。そこで、本分担研究では、昨年に引き続き、広がり診断におけるMRIの有用性と、標準的な活用法について検討した。

A. 研究目的

1980年代後半より本格的に導入された乳房温存療法は、早期乳癌に対する標準術式として定着した感があるが、わが国独自の長期予後が明らかになるにつれ、新たに解決しなければならない問題点も浮上しつつある。その中でも、乳房内局所再発は、5年以上経過観察例の中からでてくることが多く、その要因や予後に及ぼす影響が、次第に解明されつつある。(1) 断端陽性 (2) 年齢 が、有意差をもって局所再発の因子であることは、厚生労働省小山班、坂元班でのアンケート調査で報告されてきた。

そこで、断端陰性を確保するために、(1) 正確な広がり診断 (2) その元での切除範囲の決定が、ますます重要になる。今後は、マンモグラフィにて石灰化で発見される非触知病変や術前化学療法後のpCRの判定など、画像ガイド下でなければ、切除範囲の決定や生検法が困難な症例が急速に増えるものと予想される。そこで、癌の広がり診断においては、マンモグラフィや超音波に加え、MRIやCTあるいはPETなど、それぞれの特徴を生かした活用が期待される。本分担研究では、そこで、特にMRIの有用性と、標準的な活用法について検討した。

B. 研究方法

一般に画像診断の精度を客観的に評価するためには、

- (1) 撮像条件 (機器の種類を含む) の標準化
- (2) 客観的な診断基準
- (3) 病理標本との対比方法の標準化
- (4) 画像ガイド下生検法の確立

を行った上で、多施設共同臨床試験を立案する必要がある。

以上を踏まえた上で、昨年度は2003年10月、米国放射線学会が作成した、BIRADS第3版における、MRIの診断基準の日本語版を作成した。

これを基として、わが国の現状に照らし合わせたものに改変し、乳房温存療法におけるMRIの適応基準を検討した。

C. 研究結果

MRIの分解能は、機械や撮像方法により様々であるが、当院におけるMRIの撮影方法と、空間分解能を表1に示す。解像度としては、マンモグラフィに比しかなり劣る。しかし、MRIは、組織分解能に優れており、Gd(ガドリニウム)造影MRIにより、90秒から3分以内に撮影するイメージでは、正常乳腺との識別が容易となり、特にマンモグラフィでdense breastと称される場合でも、その内部に含ま

れる腫瘍をより明瞭に描出することが可能である。またMRIは、そもそも石灰化自体を描出することはできないが、石灰化そのものは、本来、乳管内病変の一部を構成しているものであり、癌の広がりと一緒にしているわけではない。一方Gd造影MRIは、周囲の新生血管量や透過性の亢進、その血流を反映していると考えられる。そこで、Gd造影MRIはマンモグラフィで指摘された微小石灰化を含む乳管内病変の全貌を捉え、広がり診断に役立つ。特に、三次元的に病変を撮像できる点は、様々な角度から病変の広がりを観察することが可能である。乳房温存療法が早期乳癌の標準術式として定着した今日、局所再発の危険因子である術後断端陽性は極力避けなければならない。そこで、乳房温存手術を行う前の広がり診断として用いられるようになってきた。当院でも、導入以降の術後断端陽性率は、20.0%から、9.5%へと減少している。

しかし、ここで気をつけなければならないことは、良性病変でも増生能が活発な線維腺腫や乳腺症の一部（硬化性腺症や乳管内乳頭腫症）などは、Gdにて造影されることがあり、特異度（Specificity）が若干劣る点である。そこで、温存手術時の広がり診断に用いた際、主病巣からかなり離れた部位に娘結節が疑われた場合は、再度Echoガイド下（ほとんどのケースではMRI画像と入念に照らし合わせることで同定可能である）あるいはMRIガイド下に生検を行い確定診断をつけておくことが必要である。

D. 考察

MRIは、高速撮影における技術革新がめざましく、自験例では一年前には、三次元MRIの画像データを収集するために約7分を要していたものが、現在では、1分30秒となり、乳腺症との識別がより明瞭となる画像が得られるようになった。さらに、より大量のデータを短時間で処理可能となり、512x512の高分解能撮影への道を開いた。また、Gd造影後の信号変化を定量的に捉えて、カラーマッピングすることができ、術前化学療法の効果を、より客観的に把握する機能画像（functional image）への道が開かれた。(13)(14)さらに、プロトン（¹H）を用いたMRスペクトロスコピー（¹H MRS）という質量分析に用いる検査法が、術前化学療法の効果

判定に応用できるのではないかと注目されている。すなわち、悪性腫瘍では正常組織に比べコリンを含む代謝産物を多く有することが知られており、この多寡を計測することで、残存腫瘍量を推定しようとする試みである。(15)今後、化学療法剤やホルモン療法剤に加えて、分子標的治療薬や新生血管阻害剤が臨床で用いられるようになると、腫瘍量の変化が起こる以前に、その治療効果を予測することが、無駄な投薬を防ぐ上でも重要になる。したがって、こうした機能画像への応用がますます期待されている。

E. 結論

Gd造影MRIは、ともに生物学的な悪性度を反映する画像診断として、従来の検査法（マンモグラフィや超音波）とは異なる特徴を有する。特に、両者ともに腫瘍量の変化を定量的に測定する方法が各種開発されており、術前薬物療法の適応が拡大しつつある今日、その効果判定への応用に重要な役割を果たすであろう。さらに、画像診断の究極の目標は、組織診にどこまで迫れるかということであるが、画像ガイド下生検による病理像との対比により、さらなる進展が期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 池田貞勝、榎戸克年、負門克典、風間俊基、加藤楽、熊倉香、権丈洋徳、嶋田元、鈴木高祐、竹井淳子、角田博子、中村清吾、林直樹、堀田亮、横井史朗. 乳癌MRI診断アトラス（中村清吾編）医学書院 東京 2004. 中村清吾. 乳癌の広がり診断 乳癌診療二頁の秘訣（光山昌珠編）104-105 金原出版 東京 2004
3. Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Vol.9 No.1 15-19, 2002
4. 画像診断に基づく術式選択—三次元MRIによる広がり診断と画像ガイド下手術. 日本外科学会雑誌 Vol.103 No.11,794-798, 2002
5. 3D imaging of intraductal spread of breast cancer and its clinical application for navigation surgery. Breast Cancer Vol.9 No.4, 289-295, 2002

6. 乳癌の画像診断；最近の進歩. コンセンサス癌治療 Vol.3 No.1, 5-9, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究 分担研究報告書

分担研究者 坂元吾偉 癌研究会癌研究所乳腺病理部長

研究要旨

術前化学療法を施行した進行乳癌で手術を施行された症例に対し臨床的ならびに組織学的効果判定を用い、効果判定と予後との相関をみた。臨床的効果がPD群は他の群（PR, NC）より予後不良、組織学的効果高度群は効果軽度群より予後良好であった。

A. 研究目的

術前化学療法を施行した進行乳癌の臨床的ならびに組織学的効果と予後との相関を検討する。

B. 研究方法

検討症例は1988～1997年の10年間に化学療法後に乳房切除が施行された進行乳癌55例を対象とした。全例生検が施行されており、生検標本で化学療法開始前の病理組織像と乳房切除標本で化学療法後の病理組織像を対比検討した。術前化学療法の治療効果判定は臨床・病理乳癌取扱い規約によった。すなわち臨床的には腫瘍縮小率からCR, PR, NC, PDの4段階で、病理組織学的にはGrade0, 1a, 1b, 2および3の5段階で行った。また病理組織学的にはGrade0, 1aおよび1bを効果軽度群、Grade2および3を効果高度群としての検討も行った。生存率はKaplan-Meier法で算定し、log-rank testで $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

1) 症例分布

55例の症例分布を見ると年齢は32～75歳に分布し平均年齢は51歳であった。術前化学療法はCAFを2～7クール施行されていたが、その対象は炎症性乳癌32例、巨大腫瘍14例、高度リンパ節転移9例であった。触診腫瘍径は5cm未満8例、5.1～10cm31例、10.1cm以上16例で平均8cmであった。組織

型分布は乳頭腺管癌3例、充実腺管癌15例、硬癌37例であった。

2) 臨床効果と予後

CR: 0例、PR: 27例(49%)、NC: 25例(45.5%)、PD: 3例(5.5%)であった。PRとPD($p=0.01$)、NCとPD($p=0.03$)には有意差がみられたがPRとNCの間には有意差はみられなかった。

3) 組織学的効果と予後

病理組織学的効果別症例分布はGrade3: 0例、Grade2: 9例(16.4%)、Grade1b: 11例(20%)、Grade1a: 25例(45.4%)、Grade0: 10例(18.2%)であった。効果高度群(9例)は効果軽度群(45例)に対して有意($p=0.05$)に予後良好であった。

4) 臨床的効果と組織学的効果の相関

NC25例はGrade0: 8例、Grade1a: 13例、Grade1b: 3例と組織学的効果軽度群が96%(24/25)であったのに対し、PR27例はGrade0: 2例、Grade1a: 9例、Grade1b: 8例、Grade2: 8例で組織学的効果高度群が29.6%(8/27)であった。

D. 考察

進行乳癌に対して術前化学療法を行って腫瘍の縮小を計り乳房温存療法の適応を拡大する試みがなされている。そのための基礎資料としても進行乳癌に対する術前化学療法の治療効果を知ることは重要で

ある。治療効果は予後で評価するのが最良であるが、予後を見るためには長期間の追跡調査を要するという欠点がある。そこで予後に代わるものとして臨床的あるいは病理組織学的効果判定が用いられるが、そのためには効果判定と予後の相関を明らかにしておく必要がある。

今回の研究は retrospective な検討であり統一されたプロトコールになっていないために色々な欠点はあるが、化学療法前後の病理組織学的検討の行われた研究としては貴重なデータとなった。

得られた結果としては臨床的效果ではPDは他の群より有意に予後不良、組織学的効果高度群は効果軽度群より有意に予後良好であった。

E. 結論

術前化学療法を施行した進行乳癌で手術を施行された症例に対し臨床的ならびに組織学的効果判定を用い、効果判定と予後との相関をみた。臨床的效果がPD群は他の群 (PR, NC) より予後不良、組織学的効果高度群は効果軽度群より予後良好であった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 発表論文

- 1) 古川恵子、秋山太、霞富士雄、田尻孝、坂元吾偉：乳癌のホルモンレセプター測定におけるEIA法とIHC法の一致率と問題点。日本臨床外科学会雑誌 65(5):1161-1166,2004.
- 2) 徳留なほみ、坂元吾偉、秋山太、高橋かおる、霞富士雄：乳癌のリンパ管侵襲と予後の臨床病理学的検討。乳癌の臨床 19(5):482-487,2004.

2. 学会発表

- 1) Akiyama F, Kurosumi M, Tsuda H, Toi M, Ikeda T, Sakamoto G: Effect of HER2 and p53 expression on response to postoperative adjuvant therapy with tagafur-uracil(UFT) and tamoxifen in women with breast cancer. 4th European Breast Cancer Conference. March 16-20, Hamburg.

- 2) 小倉廣之、秋山太、霞富士雄、坂元吾偉：乳腺浸潤性小葉癌におけるエストロゲン・レセプターのEIA法と免疫組織化学の比較研究。第104回日本外科学会定期学術集会。2004,4,7-9 (大阪)。
- 3) 堀井理絵、秋山太、伊藤良則、霞富士雄、坂元吾偉：化学療法高感受性乳癌の組織像。第12回日本乳癌学会総会。2004,6,11-12 (北九州)。
- 4) 奥山直子、坂元吾偉、秋山太、霞富士雄：若年者(20歳代)乳癌の臨床病理学的特徴。第12回日本乳癌学会総会。2004,6,11-12 (北九州)。
- 5) 田中久美子、坂元吾偉、霞富士雄：乳癌の核異型度におけるMitotic Indexの重要性。第12回日本乳癌学会総会。2004,6,11-12 (北九州)。
- 6) 猿丸修平、坂元吾偉、秋山太、坂井威彦、徳留なほみ、堀井理絵、岩瀬拓士、霞富士雄：乳癌リンパ管侵襲の進展の方向性について。第12回日本乳癌学会総会。2004,6,11-12 (北九州)。
- 7) 堀文子、秋山太、坂井威彦、徳留なほみ、猿丸修平、奥山直子、堀井理絵、坂元吾偉、霞富士雄：乳管リンパ管侵襲に関するMRIの検討。第12回日本乳癌学会総会。2004,6,11-12 (北九州)。
- 8) 堀井理絵、秋山太、伊藤良則、霞富士雄、坂元吾偉：化学療法高感受性乳癌の組織像。第42回日本癌治療学会総会。2004,10,27-29 (京都)。

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

分担研究報告書

分担研究者 小口 正彦 癌研究会附属病院 放射線治療科 副部長

研究要旨

我が国の研究施設で実施されてきた非照射乳房温存療法は、多数例の遡及的研究データが報告されているものの、標準治療として確立するための臨床試験が実施されていない。そこで「乳房温存手術（円筒打ち抜き術）と詳細な病理学的診断法に基づく非照射乳房温存療法の非劣性試験」の素案を作成した。

A. 研究目的

「標準的な乳房温存療法の実施要項」を作成する際の最大の課題は、一般病院で実施可能な標準治療と研究施設での研究治療の区分である。我が国の一般病院で現在実施可能な標準治療は、国際的な合意の得られた「乳房温存手術と術後乳房照射の組み合わせ」である。今のところ乳房温存手術後に放射線治療を省略できる症例の選択条件は同定されていないので、乳房温存手術後の全乳房照射は必須の治療と考えるべきである。一方、術後乳房照射は本来70%程度の症例で省略できる可能性が指摘されている。こうした患者により非侵襲的に治療するため、「詳細な病理学的診断法に基づく非照射乳房温存療法」が本邦の一部の研究施設で実施されてきた。近年、多数例の遡及的研究データが報告され、その有用性が期待されている。しかし標準治療の選択肢として確立するための第III相試験は、いまだ実施されていない。「早期乳がんに対する乳房温存手術（円筒打ち抜き術）と詳細な病理学的診断法に基づく非照射乳房温存療法の非劣性を検討する第III相試験」の素案を作成した。

B. 研究方法

一般的な臨床試験の作成手順に従って、多施設共同第III相試験のドラフトコンセプトを作成した。

（倫理面への配慮）

本臨床試験はヘルシンキ宣言に従って実施されな

ければならない。研究組織および参加施設でIRBの承認を要する。

C. 研究結果

以下に述べる「非照射乳房温存療法の多施設共同第III相試験のドラフトコンセプト」を作成した。

タイトル

「早期乳がんに対する乳房温存手術（円筒打ち抜き術）と詳細な病理学的診断法に基づく非照射乳房温存療法の非劣性を検討する第III相試験」

1. シェーマ

早期乳がんの診断：適格性の確認

↓

1次登録・説明と同意

↓

乳房温存手術（円筒打ち抜き法）

↓

病理中央診断による切除断端陰性

↓

2次登録と割付（注）・説明と同意

↓

追加治療なし術後照射

↓

経過観察

経過観察

↓

↓

5年間の罹患側乳房内再発割合の検討

(注) 登録のランダム割付：再発の危険因子と後治療の適応を決める因子によって割付する

- 1) Post-menopausal vs Pre-menopausal
- 2) Non-invasive vs Invasive ductal carcinoma
- 3) ER or PgR positive vs ER and PgR negative
- 4) pathologically node negative vs pathologically node positive
- 5) pathologically ly negative vs pathologically ly positive
- 6) high nuclear grade vs low nuclear grade
- 7) Age under 60 vs age over 60

リスク群別後治療：ホルモン療法・化学療法（特に規定しないが標準治療）

2. 目的

早期乳がん罹患した患者に対して、乳房部分切除術（円筒打ち抜き術）後に全割切片を用いた詳細な病理学的診断を行い切除断端の陰性が確認された場合、放射線照射を省略した乳房温存療法（非照射乳房温存療法）が、標準治療である放射線照射を併用した乳房温存療法と比較して、同等に有効であるか（非劣性）を多施設で検討する。

3. 対象症例（適格条件の抜粋）

- 3-1. 病理診断で乳がんであり、切除断端の陰性が確認されること。
- 3-2. T1-2(腫瘍径が4 cm以下)であり pN0-1 M0 であること。
- 3-3. Performance status (PS)は Zubrod の規準で、0 から2 であること。
- 3-4. 書面による同意が得られていること。

4. 治療

- 4-1. プロトコール治療：円筒打ち抜き術後に、非照射と術後照射の2群に割付する。
 - 1) 照射群では、患側全乳房への接線対向2門照射：50 Gy/5 週と腫瘍床への追加電子線照射：10 Gy/1 週を行う。
 - 2) 非照射群では、経過観察する。
- 4-2. 後治療：国際的合意に基づき、リスク群別に補助ホルモン・化学療法を行う。

5. 有効性と安全性の評価指標

- 5-1. Primary endpoint は、5年間罹患側乳房内再発割

合である。

- 5-2. Secondary endpoint は、生存期間・5年病巣近傍四分域内再発割合・他の四分域内再発割合・5年領域リンパ節転移割合・5年遠隔転移割合・有害反応割合である。

6. 予定症例数と研究期間

- 6-1. 目標症例数：非適格・逸脱例を考慮して、各群550例ずつ、計1100例とする。
- 6-2. 登録期間：5年間
- 6-3. 研究期間：10年間

7. 研究体制

- 7-1. 病理の即時中央診断を行うため、病理研究事務局を設置する。
- 7-2. 手術に関する質的保証委員会を設置する。
- 7-3. 放射線療法に関する質的保証委員会を設置する。

D. 考察

乳房温存療法の放射線治療における標準治療（最も推奨される治療 national standard・次に推奨される治療 option）と研究治療（experimental）の問題で最も大きなものは非照射温存療法の取り扱いである。今のところ日常診療として乳房温存手術後に安全に放射線治療を省略できる症例の選択条件は確立されていない。したがって、全国の一般病院で実施可能な標準治療は、国際的な合意の得られた「乳房温存手術と術後乳房照射の組み合わせ」とすべきである。

一方、手術手技と病理診断が高い水準で融合されている研究施設では、一部の症例で放射線治療を省略できる可能性が示唆されている。今後臨床試験を経た上で患者により非侵襲的な非照射温存療法の一般臨床としての安全性と妥当性についてわが国独自に検証してゆくことが必要である。現在、実施可能性について検討を重ねている。

E. 結論

患者により非侵襲的な乳房温存療法を我が国から世界に発信することは非常に意義深い。

F. 健康危険情報

問題となるものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小口正彦, 池田恢, 加賀美芳和, 山下孝, 五味光太郎: 放射線治療における臨床研究のあり方. 新医療 29(12): 91-95, 2002
- 2) 小口正彦: 臨床試験 Upper 放射線医学 放射線治療学 井上俊彦編 第2版 2. 4-4, 南山堂, 東京, 2004
- 3) Yoshimoto M, Tada K, Hori H, Oguchi M, Kasumi F, Sakamoto G: Improvement in the prognosis of Japanese breast cancer patients from 1946 to 2001 _ an Institutional review. Jpn J Oncol 34(8):457-462, 2004
- 4) 熊田まどか, 小口正彦: 乳癌脳転移に対する放射線治療 別冊・医学の歩み 伊藤良則・戸井雅和編 458-461, 医歯薬出版社, 東京, 2004
- 5) 道本幸一, 小口正彦: 乳癌骨転移に対する放射線治療 別冊・医学の歩み 伊藤良則・戸井雅和編 451-453, 医歯薬出版社, 東京, 2004

2. 学会発表

- 1) 乳房温存療法における化学療法併用後の乳房照射の安全性 日本放射線腫瘍学会学術大会 2004
- 2) 化学療法後の乳房切除後照射の安全性 日本放射線腫瘍学会学術大会 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

標準的な乳房温存療法の実施要項の研究

研究成果の刊行に関する一覧表

1. K. Takahashi, M. Makita, F. Kasumi, et al : Section 5. Breast Breast conserving treatment without radiotherapy, *Biomed Pharmacother* 56: 201-204, 2002
2. 霞 富士雄、高橋かおる、坂元 吾偉 他 : 乳癌手術の現況とその根拠 7. 照射非併用温存手術、*日本外科学会雑誌* 103(11): 816-820, 2002
3. 蒔田益次郎、霞 富士雄 : 異常乳頭分泌を伴う乳癌に対する乳房温存手術の工夫、手術 56(10): 1498-1502, 2002
4. 霞 富士雄 : 乳癌治療の現況、*産婦人科治療* 87(6): 686-696, 2003
5. 蒔田益次郎、霞 富士雄 他 : 異常乳頭分泌を呈する乳癌症例に対する手術、手術 57(1): 35-40, 2003
6. 蒔田益次郎、五味直哉、霞 富士雄 他 : 異常乳頭分泌を呈する乳癌に対する乳房温存手術・CT-guided thermoplastic assisted segmentectomy、*乳癌の臨床* 19(2): 142-149, 2004
7. 霞 富士雄 : 特集 乳癌の診断と治療 最近の動向 乳房温存療法の現状と今後の展望、*外科治療* 90(6): 991-999, 2004
8. 霞 富士雄 : 乳癌手術、手術 58(10): 1667-1674, 2004
9. T. Nakamura, T. Fukutomi, H. Tsuda, et al : Changes in Findings of Mammography, Ultrasonography and Contrast-enhanced Computed Tomography of Three Histological Complete Responders with Primary Breast Cancer Before and After Neoadjuvant Chemotherapy: Case Reports, *Jpn J Clin Oncol* 30(10): 453-457, 2000
10. S. Akashi-Tanaka, T. Fukutomi, T. Watanabe, et al : Accuracy of Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Prediction of Residual Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy, *Int. J. Cancer* 96: 66-73, 2001
11. M. Sato, T. Fukutomi, S. Akashi-Tanaka, et al : Accuracy in Estimation Tumor Extension According to Mammographic Subtypes in Patients with Ductal Carcinoma In Situ, *Jpn J Clin Oncol* 32(5): 157-161, 2002
12. S. Akashi-Tanaka, T. Fukutomi, N. Sato, et al : The Role of Computed Tomography in the Selection of Breast Cancer Treatment, *Breast Cancer* 10(3): 198-203, 2003
13. S. Akashi-Tanaka, T. Fukutomi, N. Sato, et al : The Use of Contrast-Enhanced Computed Tomography Before Neoadjuvant Chemotherapy to Identify Patients Likely to Be Treated Safely With Breast-Conserving Surgery, *Annals of Surgery* 239(2): 238-243, 2004
14. 稲治 英生、菰池 佳史、小山 博記 他 : 特集 乳癌治療の進歩 乳癌治療における術前化学療法の意義、*癌と化学療法* 29(7): 1113-1119, 2002
15. 稲治 英生、柳沢 哲、菰池 佳史 他 : 乳癌手術の現況とその根拠 5. 乳房円状部

- 分切除術、日本外科学会雑誌 103(11): 806-810, 2002
16. 菰池 佳史、稲治 英生、柳沢 哲 他：乳房温存療法後の乳房内再発の意義、外科治療 87(6): 663-664, 2002
 17. H. Inaji, Y. Komoike, K. Motomura, et al : Breast-Conserving Treatment after Neoadjuvant Chemotherapy in Large Breast Cancer, Breast Cancer9(1): 20-25, 2002
 18. Y. Komoike, K. Motomura, H. Inaji, et al : Long-Term Results of Breast Conserving Surgery for Stages I and II Breast Cancer : Experiences at Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Breast Cancer9(3): 248-253, 2002
 19. Y. Komoike, K. Motomura, H. Inaji, et al : Repeat Lumpectomy for Patients with Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast-Conserving Surgery, Oncology64: 1-6, 2003
 20. 稲治 英生、菰池 佳史、柄川 千代美 他：乳癌に対する乳房温存手術、外科治療 90(3): 318-324, 2004
 21. 稲治 英生、菰池 佳史、柄川 千代美 他：乳房温存療法後の乳房内再発とその治療、乳癌の臨床 19(6): 533-538, 2004
 22. 稲治 英生、柄川 千代美、菰池 佳史 他：乳癌治療に対する最新のアプローチ 術前化学療法の評価と今後の展望、内分泌外科 21(4): 254-259, 2004
 23. 菰池 佳史、能勢 隆之、柄川 千代美 他：総特集 患者に信頼される放射線治療 放射線治療の最新トレンド 組織内照射を用いた乳房温存療法、新医療 12: 110-113, 2004
 24. 光山 昌珠：第4章 社会医学 乳癌治療におけるインフォームドコンセント、別冊・医学のあゆみ 乳腺疾患 (伊藤 良則、戸井 雅和 編) : 489-491 医歯薬出版株式会社
 25. 中村 清吾：乳癌の広がり診断、乳癌診療二頁の秘訣 (光山 昌珠 編) : 104-105 金原出版
 26. 大住 省三、高嶋 成光：特集 外科におけるランダム化比較試験(RCT)の問題点 II. 各論 7. 乳腺外科、外科 65(9): 1041-1052, 2003
 27. 高嶋 成光：腫瘍学 早期乳癌に対する乳房温存療法、医学のあゆみ 207(2): 136-137, 2003
 28. S. Ohsumi, G. Sakamoto, S. Takashima, et al : Long-term Results of Breast-conserving Treatment for Early-stage Breast Cancer in Japanese Women from Multicenter Investigation, Jpn J Clin Oncol 33(2): 61-67, 2003
 29. 高嶋 成光：総説 乳がん診療ガイドラインの目指すもの、乳癌の臨床 19(2): 113-121, 2004
 30. 大住 省三、高嶋 成光、西村 理恵子 他、マンモグラフィ発見非触知乳癌のマンモグラフィ所見と病理所見との対比、乳癌の臨床 19(3): 268-275, 2004

31. T. Tominaga, S. Takashima and M. Danno on behalf of the Modified Radical Mastectomy Study Group: Randomized clinical trial comparing level II and level III axillary node dissection in addition to mastectomy for breast cancer, *British Journal of Surgery* 91: 38-43, 2004
32. H. Takei, K. Suemasu, M. Kurosumi, et al : Sentinel Lymph Node Biopsy without Axillary Dissection after an Intraoperative Negative Histological Investigation in 358 Invasive Breast Cancer Cases, *Breast Cancer* 9(4): 344-348, 2002
33. 五十嵐 晴美、武井 寛幸、末益 公人 他、腫瘍径 31-50mm の乳癌に対する乳房温存療法の成績、*乳癌の臨床* 18(3): 246-253, 2003
34. T. Ikeda, H. Jinno, A. Matsui, et al : The Role of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Treatment, *Breast Cancer* 9(1): 8-14, 2002
35. 池田 正、神野 浩光、北島 政樹：特集 Tumor dormancy therapy 内分泌療法の立場から、*癌の臨床* 49(4): 283-287, 2003
36. 神野 浩光、池田 正、北島 政樹：特集 固形癌に対する Neoadjuvant therapy 乳癌に対する Neoadjuvant therapy の現況と展望、*血液・腫瘍科* 46(6): 524-528, 2003
37. 佐伯 俊昭、戸井 雅和、池田 正 他：乳がん薬物療法の現状（内分泌療法）、*乳癌の臨床* 18(5): 457-469, 2003
38. 佐伯 俊昭、戸井 雅和、池田 正 他：乳がん薬物療法の現状（化学療法）、*乳癌の臨床* 18(5): 470-479, 2003
39. T. Ikeda, H. Jinno, M. Kitajima : The Evolution of Primary Chemotherapy in Breast Cancer Treatment, *Breast Cancer* 11(2): 148-155, 2004
40. 池田 正、神野 浩光、高山 伸、北島 博樹：乳癌治療におけるアロマターゼ阻害薬の新知見、*乳癌の臨床* 19(6): 547-556, 2004
41. 戸井 雅和、佐治 重衡、坂東 裕子：欧米における乳癌最新化学療法、*総合臨床* 51(9): 2695-2696, 2002
42. 佐治 重衡、黒井 克昌、戸井 雅和：特集 乳癌—診断と治療の進歩 乳癌化学療法—最新のガイドライン、*外科治療* 87(1): 48-55, 2002
43. 戸井 雅和、佐治 重衡、坂東 裕子、黒井 克昌：特集 癌治療の最前線—標準治療編— 乳癌における標準的治療について、*月刊カレントセラピー* 20(2): 52-58, 2002
44. 戸井 雅和、佐治 重衡、坂東 裕子 他：連載/21世紀の外科的癌治療指針 第1回 乳癌治療 乳癌治療における「標準」について、*外科* 65(8): 949-954, 2003
45. M. Toi, H. Bando, S. Saji : Decision tree and paradigms of primary breast cancer: changes elicited by preoperative therapy, *Med Sci Monit* 9(5): 90-95, 2003
46. M. Toi, H. Bando, S. Horiguchi, et al : Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer, *British Journal of Cancer* 90: 2338-2343, 2004