

乳癌に対する乳房温存手術

Breast-conserving surgery for breast cancer

稲治 英生* 菰池 佳史 柄川 千代美
INAJI Hideo KOMOIKE Yoshifumi EGAWA Chiyomi
元村 和由 小山 博記**
MOTOMURA Kazuyoshi KOYAMA Hiroki

比較的早期の乳癌に対しては乳房温存療法が標準的治療と位置づけられ、現在わが国の乳癌のおおよそ半数が乳房温存療法で治療されているものと思われる。乳房温存療法にもいくつかのバリエーションがあるが、乳房円状部分切除術+放射線療法がその大勢を占める。腋窩リンパ節郭清については完全郭清からセンチネルリンパ節転移陰性例での郭清省略へと徐々に向いつつある。乳房温存手術自体は手技的にさほど難易度の高いものではないが、無視しえない頻度で起こる断端陽性率をいかに低率に押さえ込むかが最大のポイントである。今後術前治療例を含めた非触知例での切除範囲決定が重要な課題となるであろう。

はじめに

わが国においても、比較的早期の乳癌に対する局所治療として乳房温存療法、すなわち乳房温存手術+放射線療法が定着してすでに久しい。乳房温存療法の全乳癌手術に占める割合が2000年度乳癌学会の集計で40.8%である¹⁾ことからすると、現在ではその率は50%前後であろうと推測される。乳房温存手術は、乳房扇状部分切除術、乳房円状部分切除術、腫瘍摘出術に分類される²⁾が、「乳房温存療法ガイドライン(1999)」³⁾に準拠して、乳房円状部分切除術+腋窩リンパ節郭清が標準術式として定着してきた。乳房扇状部分切除術の方が乳癌の進展様式を意識した術式でありより合理的とも言えるが、円状部分切除術に比べて美容上の不利益は免れ得ない。こうした術式名にこだわることなく要は断端陰性を達成できればよい。以下に解説するのは現在大阪府立成人病セン

ターで行っている乳房円状部分切除術+腋窩リンパ節郭清の適応と術式である。

I. 乳房温存手術の適応

乳房温存手術の適応は基本的に乳房温存療法ガイドライン(1999)³⁾に準拠している。ただ、腫瘍径上限については乳房サイズとの相対的なものであり、杓子定規に3.0 cmで線を引くのは合理的でなく、乳房の大きさや、腫瘍占居部位によっては柔軟に対応してもよいと考えられる。米国でのガイドライン⁴⁾を見ても、腫瘍径の上限には規定せず整容性が保たれればよいとしている。

なお、腫瘍径3.1 cm以上のやや進行した乳癌で乳房温存療法を希望する患者に対して術前化学療法を行い、ダウンスレージングが得られれば乳房温存手術を行うトライアルを行っている⁵⁾が、

大阪府立成人病センター乳癌・内分泌外科 *部長 **総長

Key words: 乳癌 乳房温存手術 乳房温存療法 乳房円状部分切除術 乳房扇状部分切除術

0433-2644/04/¥50/頁/JCLS

その適応決定には綿密な広がり診断による慎重な適応決定が要求せられる。

II. 手術手技

1. 体 位

患側上肢を90°外転・挙上し、肘関節を90°屈曲させた位置で離被架に固定する。上肢の挙上角度は意外と重要であり、腋窩静脈の走行を始めとした解剖学的位置関係は上肢挙上の程度により微妙に影響される。術者による好みもあるが、術者ごとに一定しておくのがよい。なお、腋窩外側の郭清操作を行う間は、上肢の挙上を解除する。

術者は患側尾側、第一助手は健側、第二助手は患側頭側で離被架より尾側、に位置する。手術台は患側を少し高めに回転する。

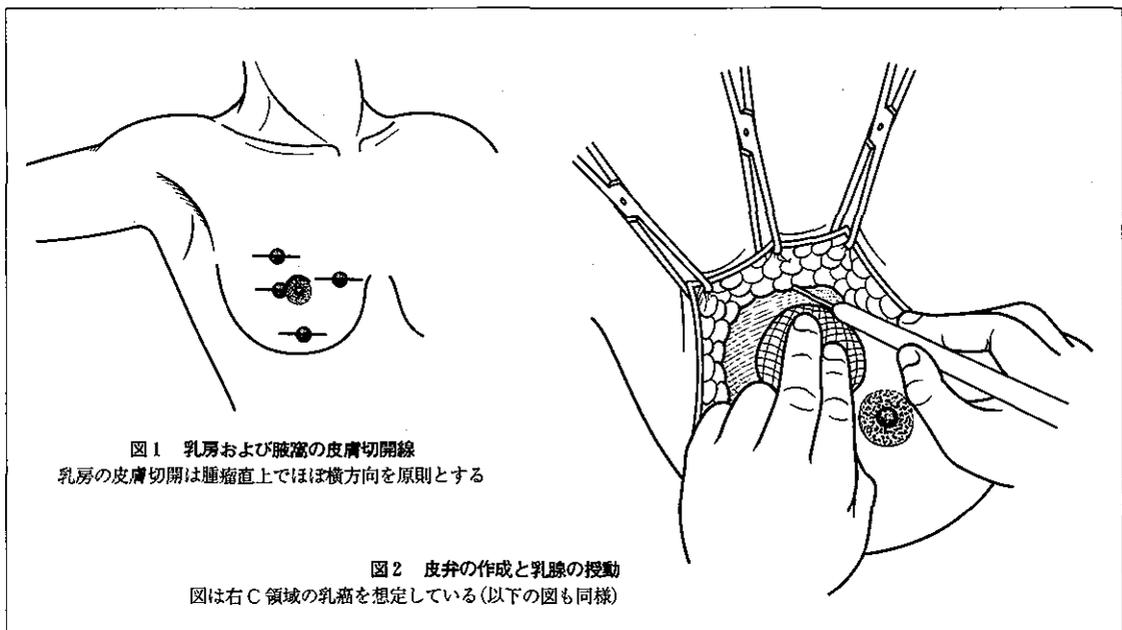
2. 皮膚切開

乳房の皮膚切開は弧状切開、放射状切開と意見の分かれるところである。皮膚割線を尊重すれば弧状切開となるが、これとは別に Matory ら⁶⁾の

提唱する resting skin tension line (RSTL) の考え方に立つならば、横方向の皮膚切開の方が美容上有利とされる。われわれも基本的に横方向の皮膚切開を採用している(図1)。海外では一般に弧状切開が推奨されている⁴⁾⁷⁾⁸⁾が、内側(AB境界領域)や外側(CD境界領域)では放射状すなわち横方向の皮膚切開がすすめられており⁴⁾⁸⁾、必ずしも見解は一致していない。

皮膚切開線は術前日に油性マーカーでデザインしておくのが望ましい。その際、腫瘍外縁のマーキングは上肢挙上した仰臥位、すなわち手術時と同じ体位で行い、切開線は座位で描くのがよい。皮膚切開はいかなる場合でも腫瘍直上とし、乳頭近傍例では随時乳輪に沿って延長する(図1)。腫瘍直上の皮膚切開と決めておくと、術後フォローアップにおいて創部直下を重点的に観察することにより乳房内再発のチェックがよりの確に行える。

直上の皮膚は皮膚固定がある場合を除き切除する必要はない。最近では生検法としての core needle biopsy やマンモトーム生検が頻繁に行われるが、少なくとも放射線療法併用を前提とする



のであれば刺入孔の切除にこだわる必要はない。皮膚固定所見がある場合は腫瘍直上の皮膚を紡錘状に切除するのが望ましいが、B、D領域で皮膚切除を必要とする場合のみ前記RSTLよりは放射状切除がよいとされる⁶⁾。

3. 皮弁作成

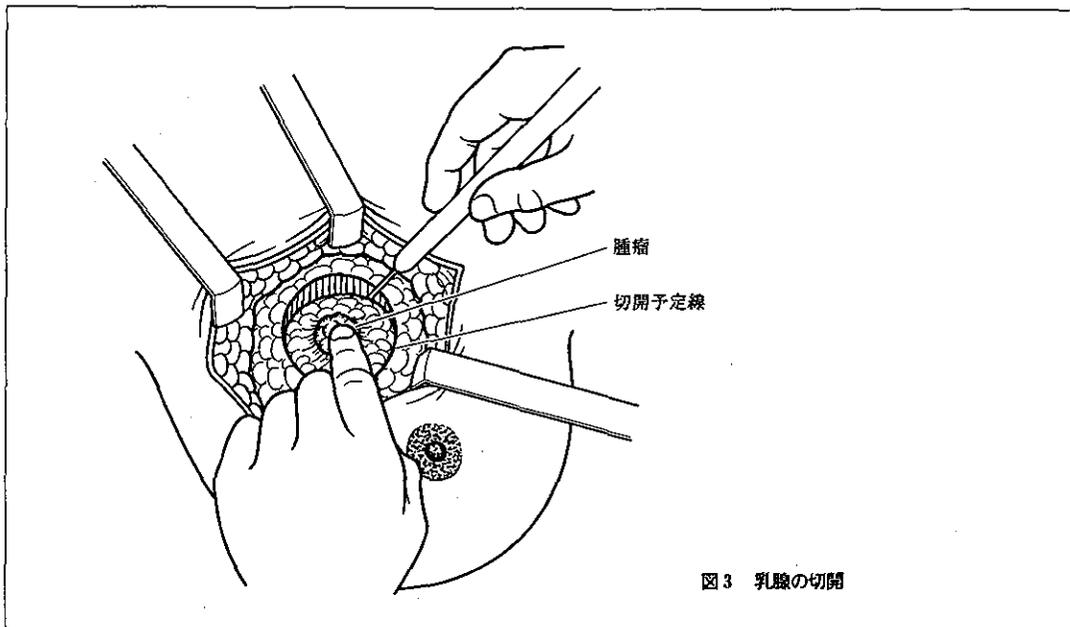
皮弁は乳房切除術のような薄層皮弁は必要なく、やや厚めに脂肪層をつけて行う(図2)。皮弁作成はすべて電気メスで行うが、電気メスが筋鈎に接触しても創縁が熱傷をきたさないように筋鈎は絶縁処置コーティングを施した特注のものを使用している。後述するようにわれわれは残存乳腺を縫合するが、そのための乳腺授動をこの時点であらかじめ行っておく。すなわち、皮弁作成の段階で乳腺切離予定線を越えて約3cm剥離しておく。予定線を越えての剥離層は皮下脂肪と乳腺の間とし厚めの皮弁とする。とくに乳頭近傍の腫瘍で乳房温存手術を行う場合には、乳頭を超え対側に及ぶ広範囲の皮下剥離が必要となる。

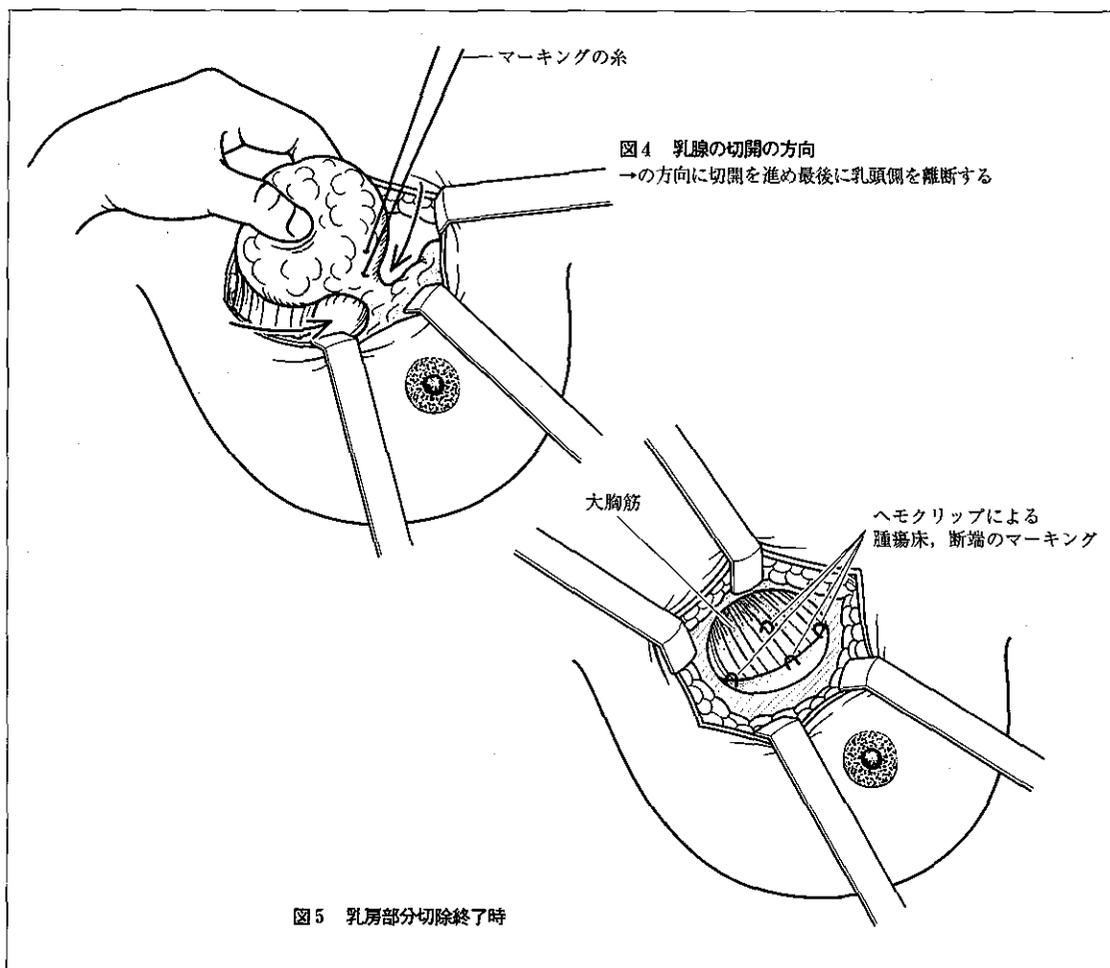
4. 原発巣切除

必要なだけの皮弁作成が終われば、腫瘍縁より肉眼的に1.5cmのfree marginをとり円状部分切除を行う。術直前に予定切除線に体表より色素を注入する点墨法がわが国ではしばしば行われているが、われわれは術前治療例など特殊例を除いて原則としてこの処置を行っていない。

乳腺の切開にあたっては左示指で腫瘍の位置を固定し、まず乳頭の反対側(末梢側)から始め、乳腺に垂直に切り込む(図3)。乳腺の厚みによっては必ずしも大胸筋まで到達する必要はなく、球状の切除でよいとする海外のマニュアルもあるが、断端の病理学的検査の不正確さを考えると勧められない。大胸筋表面が露出すれば極力早い時点で乳腺後面を剥離し左拇指と示指の間に腫瘍をはさみ込むようにしたのち、乳頭側への切開を進める(図4)。こうすることにより、最も重要となる乳頭側のfree marginを過不足なくとることができる。乳腺切除完了前に乳頭側に糸をかけ病理学的検索のオリエンテーションの指標とする。

断端の迅速病理検査を3方向(乳頭側、頭側、尾側、あるいは乳頭側、内側、外側)行い、断端



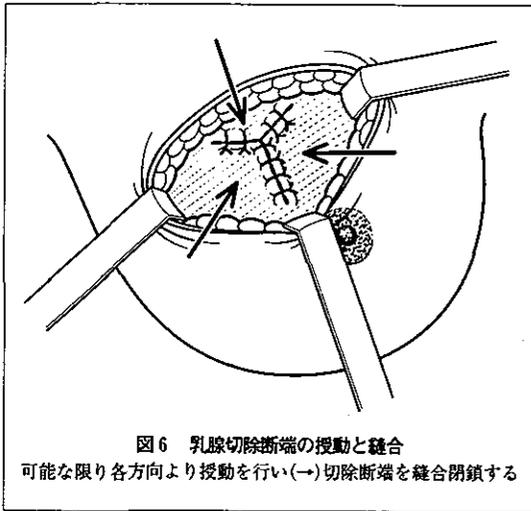


陽性と判断されれば1～2回追加切除を行う。われわれは、迅速病理検査のほか捺印細胞診もルーチンに行い、断端状況把握の参考にしている⁹⁾。断端状況によっては、術中あるいは術後に乳房切除に切り替えねばならないことがありうることのインフォームド・コンセントが重要である。残存乳腺の切除断端3箇所(迅速病理検査に提出した部位)と腫瘍床中心にヘモクリップでマーキングしておき、ブースト照射が必要となったときの指標とする(図5)。マンモグラフィでの石灰化があるような場合にはspecimen radiographyを行うことにより適切な切除範囲がとられていることが確認できる。

5. 残存乳腺の修復と皮膚縫合

乳腺部分切除後の修復と皮膚縫合は通常迅速病理検査、細胞診の結果が出てからとなるので通常腋窩リンパ節郭清が終了してからとなるが便宜上引き続きここで述べる。

われわれは乳腺切除後の欠損部を縫合閉鎖している。縫合の方向は死腔の形状に応じて臨機応変でよいが、可能なかぎり放射状に縫合し、その後末梢側乳腺組織と縫合する(図6)。死腔に生食注入を行う方法は感染などの合併症がありすめられない。乳腺縫合により表面皮膚にひきつれを生ずれば、その直下の皮下剥離を追加する。乳腺部分切除部位にドレーンは留置しない。皮膚縫合は



4-0 吸収糸による真皮埋没縫合により行い、steri-strip tape にて固定する。

6. 腋窩リンパ節郭清

腋窩の皮膚切開は乳房円状部分切除術と別の切開で行う。一般に断端の検査結果を待たずに腋窩の皮膚切開を行うが、断端状況により乳房切除への術式変更がありうる場合には、病理検査の結果がでるまで腋窩の操作をはじめない。もし、腫瘍占居部位が axillary tail かそれに近い部位であれば乳房の皮膚切開を僅かに広げることにより腋窩リンパ節郭清も同時に行いうる。皮切線は腋窩陥凹部より約3cm 尾側で約7cm の横切開とする(図1)。腋窩皮膚切開の前方は大胸筋外縁、後方は後背筋前縁でとどめる。腋窩リンパ節郭清はレベルII まで行うが、手技自体は乳房切除術の場合と変わるところはない。

まず電気メスにて大胸筋外縁を付着部まで露出する。下胸筋神経および伴走する血管を見出し血管テープでテーピングする。外側は広背筋前縁が確認出来ればそれに越したことはないが、肋間上腕神経を損傷してしまうことがあるので、この時点ではとくにこだわる必要はない。アドソン鉤で開排し、十分な視野を得ることにより以下の手術操作が容易となる。

下胸筋神経を中枢側に辿りながら、小胸筋外縁の深胸筋膜を切離する。偶発的な副損傷を回避するためにも、なるべく早い時点で腋窩静脈の走行を明らかにしておくのがよい。

腋窩リンパ節郭清は胸肩峰静脈起始部を確認し、その外側のレベルII より始める。郭清組織を側胸壁より剝離し長胸神経、肋間上腕神経などを確認し血管テープをかけておく。肋間上腕神経はリンパ節転移の程度に応じて温存の適否を決定している。この神経は外側胸動静脈と交錯し同血管の同定に有用であるので、肋間上腕神経切断と決めていてもすぐさま切断しないのが得策である。長胸神経と胸背神経の間の脂肪組織を肩甲下筋より剝離し結紮切離する。以下順次剝離を胸壁にそって尾側へ、また腋窩静脈にそって外側へと進めるが、その順序は一律にこうした方がよいというより視野の展開に有利なように臨機応変であってよい。術者左手あるいは第一助手によるカウンタートラクションが郭清を円滑にすすめるコツである(図7)。

胸背動静脈外側の郭清は上肢の挙上を解除して行う。あらかじめ確認した肋間上腕神経を温存する場合は、これを末梢側にむけ剝離をすすめる。末梢では数本に分岐する同神経のうち上腕に向かう1~2本を残す。温存した肋間上腕神経は筋鉤で頭側によけ、腋窩外側でwhite tendon が露出する部位まで剝離する。胸背神経・動静脈にそって剝離を進めるが、動静脈の小枝を結紮切離する。

郭清の最終段階では郭清組織が後背筋前縁とのみ連続した状態であるが、この部は上腕からのリンパ流が豊富であり seroma 予防のため結紮切離する。郭清終了後(図8)再度上肢を挙上し、レベルIII やロッターリンパ節などに取り残しがないか確認し、必要に応じて郭清を追加する。

腋窩にはドレーンを挿入し、陰圧吸引器(SBバック)に接続する。腋窩は皮下組織の縫合ののち、乳腺切除部と同様に真皮埋没縫合を行い、steri-strip tape にて固定する(図9)。

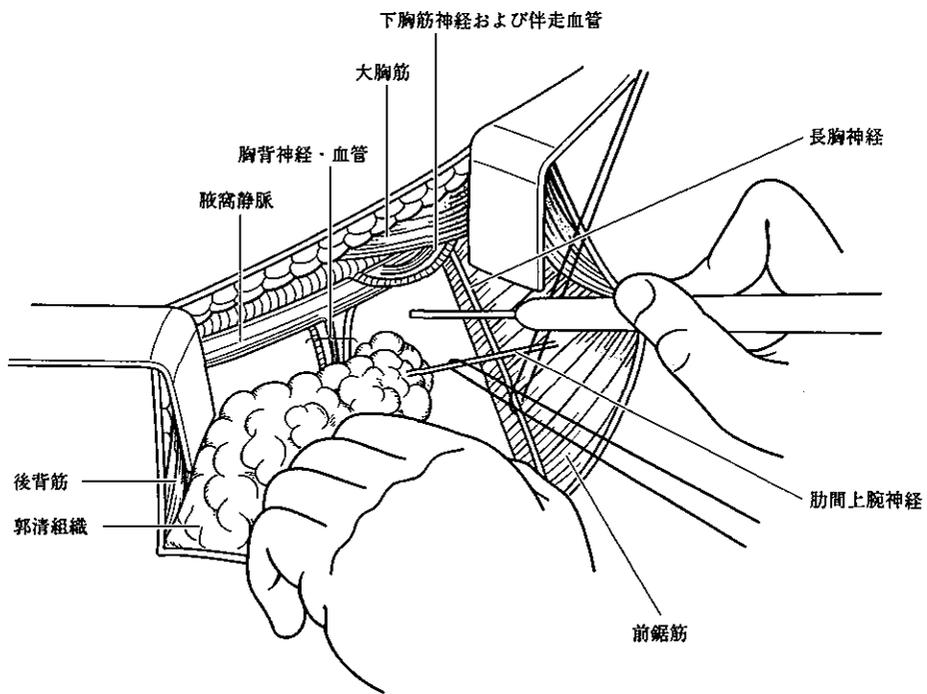


図7 腋窩リンパ節郭清

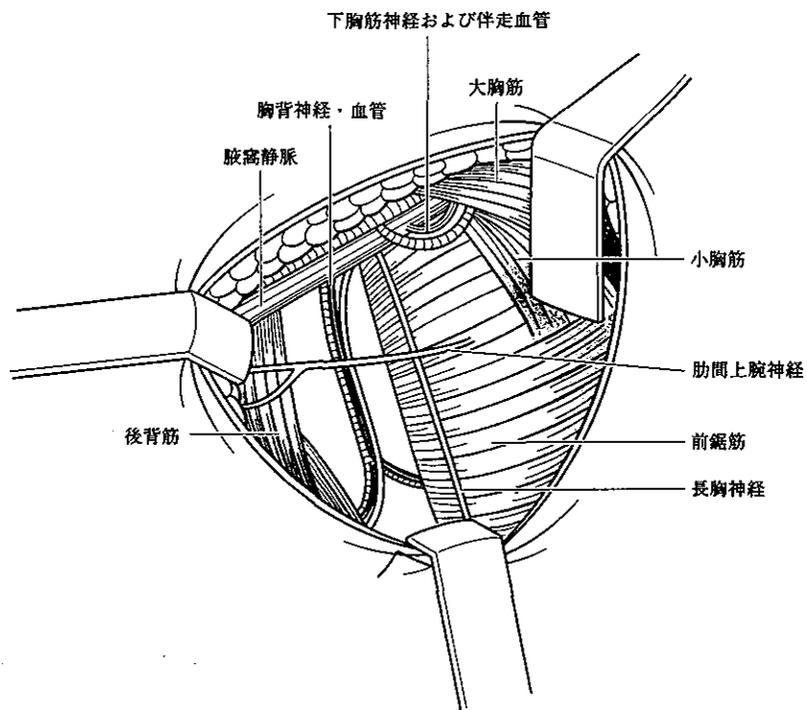


図8 郭清終了後の腋窩

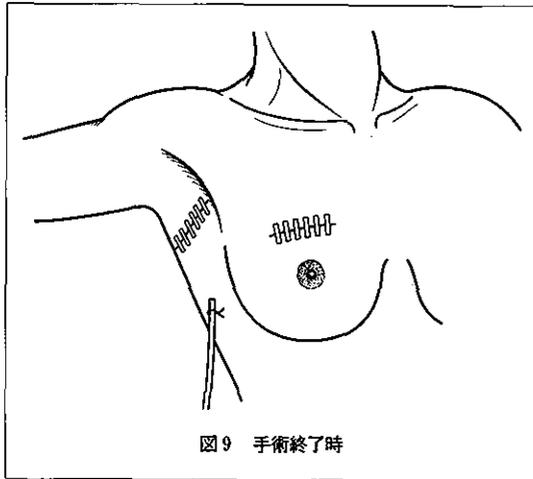


図9 手術終了時

文 献

- 1) Kobayashi S, Fukuda M: Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan: an update in 2000. *Breast Cancer* 9: 1, 2002.
- 2) 日本乳癌学会編: 臨床・病理 乳癌取扱い規約(第14版) 金原出版, 東京, 2000.
- 3) 日本乳癌学会学術委員会: 乳房温存療法ガイドライン(1999) 教育広報社, 1999.
- 4) Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al: Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin* 52: 277-300, 2002.
- 5) Inaji H, Komoike Y, Motomura K, et al: Breast-conserving treatment after neoadjuvant chemotherapy in large breast cancer. *Breast Cancer* 9: 20-25, 2002.
- 6) Matory WE Jr, Wertheimer M, Love S, et al: Partial mastectomy: technical considerations in achieving cosmesis. *Breast Dis* 5: 225-233, 1992.
- 7) Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, et al: Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological, and radiation considerations. *World J Surg* 9: 692-698, 1985.
- 8) Stone MD, Cady B: Techniques of lumpectomy and axillary dissection. *Surg Clin North Am* 70: 885-899, 1990.
- 9) 南雲サチ子, 元村和由, 春日井務ほか: 術中細胞診-乳房温存療法における断端検索および sentinel node biopsy の転移診断への応用-. *乳癌の臨床* 18: 16-23, 2003.

おわりに

乳房温存手術自体もはやごくありふれた乳癌手術となったが、参考までにわれわれの方法を解説した。これからは、やや進行例での術前治療後や、スクリーニング・マンモグラフィで発見された nonpalpable cancer に対する乳房温存術式の確立が重要課題となるであろう。

なお、センチネルリンパ節生検についての解説は本稿の意図するところでないので割愛した。

総説

乳房温存療法後の乳房内再発とその治療

稲治英生*¹ 菰池佳史*¹ 柄川千代美*¹ 元村和由*¹ 小山博記*¹

Ipsilateral Breast Tumor Recurrence after Breast-conserving Treatment : the Biology, Clinical Management and Outcome : Inaji H, Komoike Y, Egawa C, Motomura K, Koyama H (Department of Breast Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases)

Breast-conserving treatment has become the most common treatment for early breast cancer in Japan. About 10% of patients treated with breast-conserving treatment will have an ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) within 10 years. This paper reviews the biology, clinical management, and outcome of IBTR. Risk factors for IBTR include young age, positive surgical margins, and omission of radiation therapy. The standard therapy following IBTR has been mastectomy, but interest in repeat lumpectomy has recently arisen. Although the outcome following salvage therapy is favorable, the risk of distant metastasis for patients with IBTR is significantly higher than for those without IBTR. The reason for this association has been controversial, but it now seems most likely that IBTR is both a marker and a source of systemic disease.

Key words : Breast cancer, Breast conservation, Ipsilateral breast tumor recurrence, Salvage surgery

Jpn J Breast Cancer 19(6) : 533~538, 2004

はじめに

わが国においても乳房温存療法が比較的早期の乳癌に対する標準治療として完全に定着してきた。乳房温存療法の治療成績が生存率において乳房切除術のそれと比べて遜色ないことはNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06¹⁾あるいはミラノトライアル²⁾の長期追跡結果からも異論のないところであろう。したがって、乳房温存療法の成否はいかに局所コントロールと整容性を両立させうるかにかかっている。局所進行乳癌に対する術前化学療法後の乳房温存療法などを別にして通常の乳房温存療法後の乳房内再発についてはすでに膨大な知見が蓄積されているが、ごく最近刊行された総説^{3,4)}などで繰り返し述べられている事項を中心に自説を交えながら整理してみた。

1. 乳房内再発の頻度

Lanninら³⁾が13の主要な文献を系統的にレビューした結果では累積乳房内再発率は5年6%, 10年12%であった。ミラノトライアルはT1の乳癌に対して乳房扇状部分切除術を行っているためか乳房内再発が5年2%, 10年4%と極端に低い²⁾が、それ以外の報告例では大きな差はない。乳房温存療法後は10年までほぼ一定の率で乳房内再発を生じうるが、10年後はやはり低率化する。例えばNSABP B-06でもランベクトミー+放射線療法群の乳房

*1 大阪府立成人病センター乳癌・内分泌外科

内再発率は10年10%，20年14%であり，晩期再発はやはり少ない。これは後述するように晩期再発では真の再発が減少するためであろう。

2. 乳房内再発の危険因子

乳房温存療法後の乳房内再発危険因子は乳房切除術後の局所再発(胸壁再発)あるいは遠隔再発の危険因子などと比べてはるかに複雑である。すなわち，乳房内再発には腫瘍側因子だけでなく宿主側因子や治療側因子が複雑にからみあう(図1)。これら諸因子のうちでも，異口同音に強調されているのは若年，断端陽性，放射線非併用，などである³⁾。乳房温存療法は放射線療法併用が原則であるので，残る2つの因子，すなわち若年者と断端陽性例が要注意ということになる⁵⁾。しかし，本来多大な恩恵を受けるはずの若年者を適応からはずすことは現実的でないので，極力断端陽性となることを回避する努力が重要である。ただ断端陽性の定義自体マージン0～5 mmまで幅があり統一化されていない⁶⁾。確実に言えることは癌が切除断端に露出している場合は再発の危険性が高いことであり⁶⁾，5 mm以内に癌細胞があるclose margin例での意義は不明である。わが国の乳癌取扱い規約⁷⁾では，断端より5 mm以内の癌細胞の存在を断端陽性と定義している。しかし，我々は，乳房内再発危険因子として，言い換えるならば後療法決定のためには癌露出例のみを断端陽性として扱い，非照射適応例の選別などの目的では安全域を見込んで5 mmまでを陽性と定義するのが妥当と考えている。

乳癌予後因子として年齢が重要であることは広く認識されている⁸⁾が，乳房内再発については遠隔再発と比べものにならないくらい大きなインパクトを持つ。その理由はよくわかっていないが，若年者ではやはり多発の傾向があり，また画像評価が甘くなっている可能性があるのではないかとと思われる。

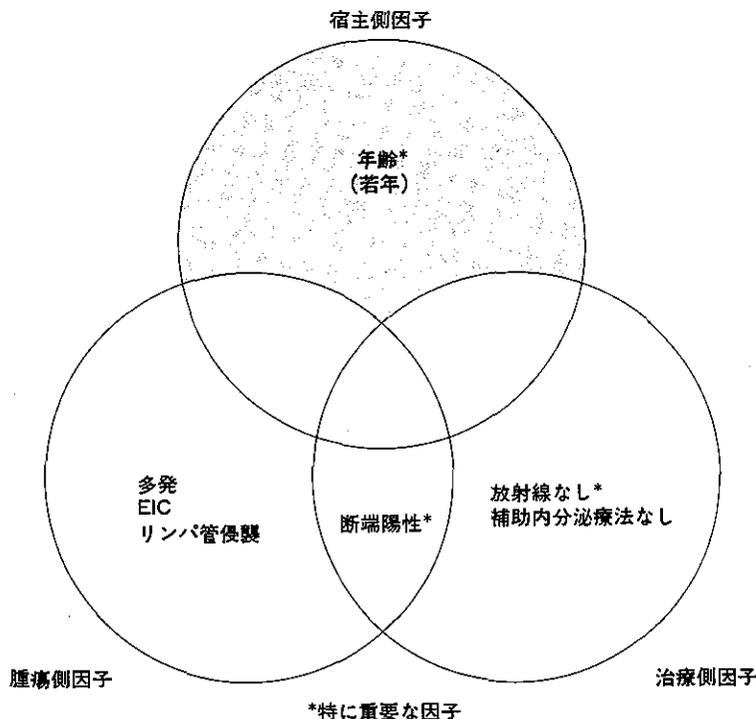


図1 乳房内再発の危険因子

なお、欧米ではしばしばextensive intraductal component (EIC)が問題視されるが、EIC陽性例では断端陽性となりやすいためと理解してよい。すなわち海外では、実地医療として全割標本で断端検索を行うことが困難であるので断端状況の代用としてEICが使用されるに過ぎず、それ自体が本来直接の危険因子ではない。

また、これら以外におそらく関与していると考えられる因子として補助内分泌療法なし、多発、リンパ管侵襲、などがある。自験例について見るならば補助内分泌療法なしは独立した乳房内再発の危険因子であった⁹⁾。また、わが国での共同研究(厚生省がん研究助成金坂元班)では、エストロゲンレセプター陽性かつ補助内分泌療法ありが乳房内再発を抑える独立した有意の因子であることが示された¹⁰⁾。

3. 乳房内再発の治療法とその成績

乳房内再発の治療としては乳房切除術が標準である。しかし、現実には再度の乳房温存手術がなされる機会も多い。サルベージ手術としての乳房切除と乳房温存は無作為化比較試験が困難でありコホート研究の域を出ないが、両群間に生存率の差を認めないとするものが多い^{11~14)}。術式別のサルベージ手術後の5年生存率を表1に示すが、術式の如何を問わず治療成績は比較的良好である。しかし、再度の温存手術での局所コントロールはやはり満足のものでもない。自験例では再度温存手術を行った30例中9例に再々発を認め、若年者、家族歴あり、補助療法なし、などが再々発の危険因子であった¹⁴⁾が、一般に再度温存手術後の再々発危険群の絞込みは困難である。

なお、わが国においては断端陰性例で非照射の乳房温存療法が相当数行われてきた特異な経緯があるが、そうした例での乳房内再発例では再度乳房温存手術+放射線療法を試みる価値はある。なお、放射線既治療例であっても再度温存手術を行い、その後再び外照射¹⁵⁾や組織内照射を行う試みがある¹⁶⁾。

なお、乳房内再発のうち低率であるが予後きわめて不良なものに炎症性乳癌型再発がある。多くの場合サルベージ手術は困難であり化学療法にも抵抗性であるが、HER2陽性例でトラスツズマブ著効例も経験される。しかし、この再発様式は患者のQOLを著しく損なうので可能な限り外科的切除を行うのがよい。残存乳房があるためにかえって悲惨な外観を呈するからである。

4. 乳房内再発と遠隔再発

乳房内再発後の予後は比較的良好であることを前項で述べたが、乳房内再発が遠隔再発

表1 サルベージ手術の治療成績

報告者(年)	症例数	術式 (症例数)	サルベージ手術後 の5年生存率(%)
Kurtz(1989)	118	Bt(66)	79
		Bp(52)	68
Salvadori(1999)	209	Bt(134)	70
		Bp(57)	85
Dalberg(2003)	269	Bt/Bp	78
Komike(2003)	41	Bt(11)	91
		Bp(30)	90
Lannin(2004)*		Bt/Bp	74

Bt: サルベージ乳房切除術; Bp: 再度温存手術

*19論文の系統的レビュー

表2 遠隔再発危険因子としての乳房内再発

報告者(年)	相対リスク	
	遠隔再発	死亡
Fisher(1991)	3.41	
Fortin(1999)	5.1	3.6
Meric(2003)	5.5	
Vicini(2003)	2.67	2.69

表3 TRとNPの鑑別法

報告者(年)	再発部位	病理所見	その他	備考
Smith (2000)	NP: 原発巣と明 らかに離れる	NP: 原発巣と明 らかに異なる	NP: aneu- ploid→diploid	NP以外は TRと定義
Huang (2002)	TR: 3 cm以内 NP: 3 cm以上	明らかに組織型異 なればNP		
Schlechter (2004)			allele imbalance, LOH	

TR: true recurrence; NP: new primary; LOH: loss of heterozygosity

の有意の危険因子であることも広く認められている。その相対比は乳房内再発のない場合に比べておおよそ3~5倍とされる^{3,17-20}。乳房内再発の遠隔再発,あるいは死亡に対する相対リスクを表2に示す。乳房内再発と遠隔再発の関係として,①指標にすぎない,②原因となりうる,の2つの立場がある。①の説をとるのはFisherら¹⁷であり,本来遠隔再発を生じる例で高頻度に乳房内再発を生じているに過ぎないとしている。一方,②の説をとるものとしてはFortinら¹⁸があり,彼らは遠隔再発のピークが二峰性をとることをその根拠として挙げている。また,Cowenら²¹は初回手術から第1の遠隔再発ピークまでの期間と,乳房内再発から第2の遠隔再発ピークまでの期間がほぼ等しいことから,乳房内再発が遠隔再発の原因となりうるとしている。現時点では①②の両方がありうるとするのが妥当と思われる³。なお,Mericら²⁰は乳房内再発だけでなく断端陽性も健存率の独立した予後因子になりうるとしている。

また,一旦乳房内再発を来した例での遠隔再発の危険因子として最も重要なものは乳房内再発までの期間であり,短ければ短いほど遠隔再発の危険性は増大する^{22,23}。

乳房内再発自体大部分サルベージ手術が可能であり,全体としての予後は不良ではないものの遠隔再発の高危険群である以上何らかの全身療法が推奨される¹⁷。ただし,乳房内再発後の全身療法について検証した研究は少なく,retrospectiveな解析で閉経前患者について卵巣摘出術や化学療法の有用性を報告したもの²⁴があるのみである。ただ,International Breast Cancer Study Groupで無作為化比較試験が開始されており,NSABPでも検討中とのことである³。

5. 真の再発と新発生の癌

乳房内再発の概念を混乱させている要因の最たるものは真の再発(true recurrence; TR)だけでなく新発生の癌(new primary; NP)も含めて乳房内再発(ipsilateral breast tumor recurrence)と呼ばざるを得ないことである。この両者を暫定的にせよある規準で区別し比較した研究が散見されるが,こうした研究での両者の鑑別点の概略を表3に示す。

両者の鑑別法として病理学的所見と再発部位を重視するもの^{25,26}が多いが,DNAプロロイディー²⁶やDNAフィンガープリンティング²⁷の有用性も報告されている。もちろん決定打と言えるものはないが,予後に関してTRは一般に予後不良,それに比べてNPは良好というのが共通した見解である。TRとNPとの臨床的な相違点について報告されている事項を表4に示す。また,初回治療時放射線療法の有無,あるいはTR, NPのいずれかによって我々は図2のような治療戦略が合理的と考えている。

おわりに

乳房温存療法後の乳房内再発とその治療について述べた。ここ10年余りの間に乳房温存

表4 TRとNPの臨床的相違点

	TR	NP
乳房内再発までの期間	短い傾向	長い傾向
リンパ節転移(初発時)	陽性例が多い	陰性例が多い
予後	不良	良好

TR : true recurrence ; NP : new primary

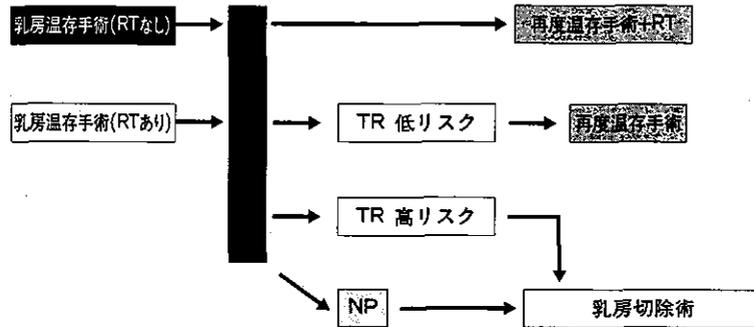


図2 サルベージ手術のストラテジー

RT : 放射線療法 ; TR : true recurrence ; NP : new primary

療法についての諸問題もずいぶん解明されてきたといってよい。ただ、一方でTRとNPとが明らかに異質のものであることを認識しながら、この両者をまとめて「乳房内再発」と呼ばざるを得ないところに大きなジレンマがある。何とか分子学的手法による的確な鑑別法の確立によるブレイクスルーを期待したいところである。

海外より十数年遅れてスタートしたわが国の乳房温存療法についても厚生労働省がん研究助成金「長期の追跡結果に基づく乳がんに対する適正な乳房温存療法の確立に関する研究」班での多面的研究により、海外とほぼ同様な成果が得られつつあることを最後に述べておく。

文 献

- 1) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al : Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 : 1233-1241, 2002
- 2) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al : Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347 : 1227-1232, 2002
- 3) Lannin DR, Haffty BG : End results of salvage therapy after failure of breast-conservation surgery. *Oncology* 18 : 272-279, 2004
- 4) Meric-Bernstam F : Breast conservation in breast cancer : surgical and adjuvant considerations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16 : 31-36, 2004
- 5) Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, et al : Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 100 : 1823-1832, 2004
- 6) Singletary SE : Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 184 : 383-393, 2002
- 7) 日本乳癌学会編 : 乳癌取扱い規約 第15版, 金原出版, 東京, 2004
- 8) Zhou P, Recht A : Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 101 : 1264-1274, 2004
- 9) Komike Y, Motomura K, Inaji H, 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 Cancer* 9:248-253, 2002
- 10) Ohsumi S, Sakamoto G, Takashima S, 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: 61-67, 2003
 - 11) Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 63: 1912-1917, 1989
 - 12) Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al: Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 86: 84-87, 1999
 - 13) Dalberg K, Liedberg A, Johansson U, et al: Uncontrolled local disease after salvage treatment for ipsilateral breast tumor recurrence. *Eur J Surg Oncol* 29: 143-154, 2003
 - 14) Komoike Y, Motomura K, Inaji H, et al: Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. Preliminary results. *Oncology* 64: 1-6, 2003
 - 15) Deutsch M: Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 687-691, 2002
 - 16) Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG: Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence. The potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 100: 2269-2280, 2004
 - 17) Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al: Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338: 327-331, 1991
 - 18) Fortin A, Laroche M, Laverdière J, et al: Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 17: 101-109, 1999
 - 19) Vicini FA, Kestin L, Huang R, et al: Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer* 97: 910-919, 2003
 - 20) Meric F, Mirza NQ, Vlastos G, et al: Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 97: 926-933, 2003
 - 21) Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou VJ, et al: Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 305-312, 2000
 - 22) Doyle T, Schultz DJ, Peters C, et al: Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 74-80, 2001
 - 23) Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, et al: Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 38: 1860-1870, 2002
 - 24) Lê MG, Arriagada R, Spielmann M, et al: Prognostic factors for death after an isolated local recurrence in patients with early-stage breast carcinoma. *Cancer* 94: 2813-2820, 2002
 - 25) Huang E, Buchholz TA, Meric F, et al: Classifying local disease recurrences after breast-conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 95: 2059-2067, 2002
 - 26) Smith TE, Lee D, Turner BC, et al: True recurrence vs new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognosis, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 1281-1289, 2000
 - 27) Schlechter BL, Yang Q, Larson PS, et al: Quantitative DNA fingerprinting may distinguish new primary breast cancer from disease recurrence. *J Clin Oncol* 22: 1830-1838, 2004
-

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

稲治 英生 柄川千代美 菰池 佳史 元村 和由

Hideo INAJI, M. D., Chiyomi EGAWA, M. D., Yoshifumi KOMOIKE, M. D.,
Kazuyoshi MOTOMURA, M. D.

Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

はじめに

術前化学療法の本格的な導入により乳癌治療は新時代を迎えつつあると言っても過言ではない。すなわち、ごく初期の段階を除いて乳癌が全身病であるとの認識に基づき、局所進行乳癌は当然のことながら、より早期の段階の乳癌に対する治療オプションとしても術前化学療法が注目されるようになってきた。近年、乳癌に対する術前化学療法についてエビデンスレベルの高い研究成果が相次いで報告され、それらをもとに2003年4月米国フィラデルフィアでコンセンサス会議が行われている¹⁾。一方、ヨーロッパでもインターナショナルエキスパートパネルが開催されており²⁾、にわかはこの分野への関心が高まっていることがわかる。それ以外にも乳癌術前化学療法に関するすぐれた総説が多数³⁻⁶⁾あるので、本稿ではこれらの論文で繰り返し述べられている事項を整理するとともに、最新の知見や今後の展望についても触れてみたい。

なお術前化学療法の英語表記としてneoadjuvant chemotherapyが依然好んで繁用される⁷⁾が、“neoadjuvant”の

Reprint requests : Hideo INAJI, M. D., Department of Surgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 1-3-3 Nakamichi, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan

稲治英生：〒537-8511 大阪府大阪市東成区中道1-3-3 大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科

Key words : 乳癌, 術前化学療法, 乳房温存療法, pCR

持つ「補助的」といった意味合いがもはや実状にそぐわないとしてprimary systemic therapyの用語を推奨するものもある^{2,4)}。

I. 術前化学療法の意義

局所進行乳癌(病期ⅢB, C)や炎症性乳癌に対する集学的治療の一環として術前化学療法はすでに1970年ごろより始められており、そうした段階の乳癌に対する標準治療としての位置づけは今日も何ら変わっていない。したがって、以下主として病期Ⅱ～ⅢA程度の乳癌を対象とした術前化学療法に限定して話を進める。

同じ内容の化学療法レジメンを術前あるいは術後に投与する無作為化比較試験だけに限っても表1に掲げたものがある⁷⁻¹²⁾。なかでも、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18トライアル¹²⁾は代表的かつ現時点で最もエビデンスレベルの高いものである。その結果は、①術前化学療法は生存率、健存率、無遠隔再発生存率の向上には寄与しない、②局所効果、とくに病理学的CR(pCR)が予後と相関する、③術前化学療法により乳房温存療法の施行頻度が増加する、の3点に要約される。他の臨床試験でもほぼ類似した結論が得られている。ただ、術前化学療法群においてSchollら⁸⁾の報告では生存率が、またSemiglazovら⁷⁾の報告では健存率が、有意に高かったが、一般に生存率の向上を期待することはできないとみなされる。

ただ、こうした海外の研究成果を比較検討する上で

表1. 同一レジメンでの術前および術後化学療法の比較試験

著者(年)	症例数	対象	レジメン	結果
Semiglazov(1994)	270	II B/III A	TMF, RT	DFS 有意差
Scholl(1994)	390	II B/III A	FAC, RT	OS有意差
Makris(1998)	309	T1-2, N0-1	MT, RT	OS, DFS差なし
Mauriac(1999)	272	T>3cm	EVM, MTV	OS, DFS差なし
van der Hage(2001)**	698	T1c-4b, N0-1	FEC	OS, DFS差なし
Wolmark(2001)*	1,523	T1-3	AC	OS, DFS差なし

*NSABP B-18, **EORTC10902

TMF, thiotepa, methotrexate, fluorouracil; RT, radiotherapy; FAC, 5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide; MT, methotrexate, mitoxantrone, mitomycin, tamoxifen; EVM, epirubicin, vincristine, methotrexate; MTV, mitomycin, thiotepa, vinblastine; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide; AC, doxorubicin, cyclophosphamide

表2. 術前化学療法でアンスラサイクリン系薬剤±ドセタキセルの比較試験

著者(年)	症例数	対象	レジメン	pCR率(%)*
Bear(2003)	2,411	T1-3, N0-1	AC	9.8
			AC→Doc	18.7
Smith(2002)	104	T2-4, N0-2	CVAP	15.4
			CVAP→Doc	30.8
von Minckwitz(2002)	913	T2-3, N0-1	ADoc	7.7
			ACDoc	16.1

AC, doxorubicin, cyclophosphamide; Doc, docetaxel; CVAP, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, predonisolone; ADoc, doxorubicin, docetaxel; ACDoc, doxorubicin, cyclophosphamide, docetaxel

*癌の完全消失例に限定

いくつかの注意点を指摘しうる。すなわち、

- ①何をエンドポイントとした研究か？
- ②対象は？ T1のような早期例も含まれるか？
- ③pCRの定義は？

などである。

II. 術前化学療法での至適レジメン

術前化学療法として推奨される確立したレジメンはないが、一般にアンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の併用がpCR率においてすぐれている(表2)¹³⁻¹⁵⁾。アンスラサイクリンとタキサンを順次投与した大規模比較試験NSABP B-27の結果では、pCRが25.6%(乳管内のみの癌遺残を含む)と高率であった¹⁴⁾。この両者の同時投与と順次投与の比較では後者の方がすぐれていた¹⁵⁾。また、アンスラサイクリン系レジメンで効果があった場合、同一レジメンの続行とドセタキセルへの変更との比較では後者でより高いpCR率が観察された¹³⁾。

表2に示したものはいずれもアンスラサイクリン+ド

セタキセルの治療成績であるが、アンスラサイクリン+パクリタキセルでも10~29%と高いpCR率が認められている⁶⁾。

以上のようなエビデンスをもとにわが国の乳癌診療ガイドライン¹⁶⁾で術前化学療法は表3のような評価が下されている。

III. 術前化学療法の臨床的および組織学的効果判定

術前化学療法の効果判定に当たって、NSABP B-18などでは原発巣のみを対象とした触診による二次元計測により評価しているが、画像での評価もCRの必要条件としたり、あるいは腋窩リンパ節も評価対象に含めるもの¹⁷⁾もあり、まったく統一が図られていない。わが国の乳癌取扱い規約¹⁸⁾では術前化学療法を含めた治療効果判定にRECIST基準を取り入れ、また組織学的効果も独自の判定基準が設けられている。すなわち、癌の完全消失が確認されたグレード3がpCRに相当するとされている。ただ、世界的に見ると組織学的判定基準も統一にはほど遠い(表4)。また、術後の組織学的検索を

表3. 乳癌診療ガイドラインでの術前化学療法の取扱い

リサーチクエスチョン	推奨(グレード)
手術可能な早期乳癌に対して術前化学療法は従来の術後化学療法に比べ乳房温存率を向上させるか	手術可能な早期乳癌に対する術前化学療法により、十分な腫瘍縮小効果が達成でき乳房温存率は向上する(グレードB)
手術可能な早期乳癌に対して術前化学療法は従来の術後化学療法に比べ生存率は変わらないか	手術可能な早期乳癌に対する術前化学療法は術後化学療法に比べ生存率は変わらない(グレードA)
術前化学療法を行う場合、高い病理学的完全奏効(pCR)率を得るためにはどのような薬剤の組み合わせが推奨されるか	アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を順次投与で行う治療法が推奨される(グレードB)

註：推奨グレードA：十分なエビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するように強く推奨する。
 推奨グレードB：エビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するように推奨する (文献16)より引用

いかに綿密に行うかにより、その率は左右されうるといふ難点がある。

さて、NSABP B-18でも示されているように局所効果の良好な群、とくにpCR例での予後は良好であり、pCRは予後に関するサロゲートマーカーとみなされている。同様の結果は他のグループ^{19,20)}からも報告されている。なお、腋窩リンパ節転移陽性例で腋窩リンパ節のpCR、すなわち転移リンパ節が消滅した例では予後が良好であり、腋窩リンパ節の反応性をより重視する報告²¹⁾もある。

ところで2004年American Society of Clinical OncologyにおいてM.D.アンダーソンがんセンターより興味深い発表がなされた²²⁾。それはHER2陽性T1-3N0-1M0の乳癌を対象にパクリタキセル→FEC(5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide)と同レジメン+トラスツマブを術前化学療法として施行し、pCR率および安全性を比較したものである。この研究は目標症例数164例(片群82例)で開始されたが、中間解析で化学療法のみ群のpCR率(非浸潤癌の遺残も含む)が25%であったのに対してトラスツマブ併用群では67%と有意に高率であり、両群間の差が余りに大きいため試験を中止した経緯がある。しかし、HER2陽性乳癌を対象にパクリタキセル+トラスツマブの術前化学療法について

表4. pCRの定義

定義	グループ名	備考
癌の完全消失	日本乳癌学会 GEPARDUOなど	
非浸潤癌の遺残を含める	NSABP International Expert Panelなど	pCR inv*, pCR breast+nodes** など区別することあり

*非浸潤癌のみの遺残

**原発巣、腋窩リンパ節両方の病巣消失

のBursteinら²³⁾の報告では、対象やレジメンに違いはあるもののpCRが18%(非浸潤癌の遺残も含む)なので、今回の報告の評価は慎重であらねばならない。ただ、トラスツマブがHER2陽性乳癌での術前化学療法の有力な選択肢であることは確かであろう。

IV. 術前化学療法の効果予測因子

術前化学療法の効果予測因子としてHER2, Ki-67, トポイソメラーゼIIなど多くの因子について検討されてきたが、未だ決定打と言えるものはない²⁴⁾。比較的傾向が認められるものとしてホルモンレセプター状況があり、陰性例で有効例が多いとされる⁵⁾。組織型では浸潤性小葉癌²⁵⁾や粘液癌で一般に効果が不良である。最近では遺伝子プロファイルを用いた研究が盛んである。

V. 術前化学療法後の乳房温存療法とその問題点

言うまでもなく術前化学療法の魅力は乳房温存療法に持ち込める症例があることである。対象の設定や乳房温存療法を意識したトライアルかどうかで随分開きはあるが、腫瘍径3cm以上を対象とした臨床試験^{6,10,26-28)}では49~65%が乳房温存療法可能となっている。

われわれは1995年5月以降触診腫瘍径が3.1~6.0cmで、N0~1, M0の乳癌を対象に術前化学療法を施行し、ダウンスレージングが得られた症例に対しては乳房温存手術を施行してきた²⁹⁾。2002年12月までにエントリーされた症例は115例であり、奏効例(CR+PR)は71例(62%)であり、最終的に77例(67%)に乳房温存療法を行えた。

海外での無作為化比較試験の結果、術前あるいは術後化学療法いずれの群においても局所再発率に有意の差を認めていない。しかし、ここには落とし穴があり、NSABP B-18試験でも、ダウンスレージングにより

表5. 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検

著者(年)	症例数	同定率 (%)	正診率 (%)	偽陰性率 (%)
Pockaj(2004)*	345	88	94	11
Mamounas(2003)	428	85	96	11

*10論文の集計結果5)

乳房温存し得た症例は、もともと乳房温存療法の適応であった症例に比べて約2倍の局所再発が認められている¹²⁾。Institute Curieの報告³⁶⁾でも、術前化学療法後の乳房温存療法の局所再発率は5年16%、10年21.5%であるので、やはり通常の乳房温存療法に比べると高率と言えるであろう。また、彼ら³⁶⁾によると局所再発が遠隔再発の強力な予後因子になりうるとしている。ただし、最近M.D.アンダーソンがんセンターより出された成績ではT3-4の進行癌を含めた対象であってもさほど乳房内再発は高くなかったとしている³¹⁾。

術前化学療法の効果判定には腫瘍体積の減少だけでなく、乳房温存手術の対象となりうる症例の選別にはその縮小パターンが重要であり、求心性の縮小パターンが理想的である。微細な病変の遺残を評価するためにはMRI³²⁾、CT³³⁾などの助けが必要になることが多い。乳癌の局所治療は低侵襲化の一途を辿っており、pCRをある程度予知できればそれにこしたことはないが、FDG PETをその目的に用いる試みもある³⁴⁾。

最近ではアンシラサイクリン+タキサンなどの強力なレジメンにより急増する臨床的CR例での適正な切除範囲の決定が重要課題となってきた。いずれもさほど洗練された手法とは言いがたいが、現時点では、①PR突入時点から残存腫瘍中心部に油性マーカーでマーキングする、②化学療法開始前の写真や、腫瘍中央部の位置のスケッチなどを活用する、③化学療法開始前のマンモグラフィを参考にもとの腫瘍中心部にフックワイヤーを留置する、などの工夫が必要である²⁾。

なお、局所進行乳癌で術前化学療法後に乳房切除術を行った場合に胸壁への放射線療法なしでは局所・領域リンパ節再発が高頻度で見られるが、特に化学療法後のリンパ節転移個数が重要な予後因子であり、高危険群では胸壁への放射線療法が望ましい³⁵⁾。炎症性乳癌はダウンスレージングが得られようとも乳房温存は試みない方が無難である¹⁾。

VI. 術前化学療法施行例での術後化学療法

術前化学療法施行例に対して術後も化学療法を施行

すべきかどうかは、術前化学療法のレジメンや組織学的効果などにより判断すべきであろう。化学療法に対する感受性の把握が術前化学療法の意義のひとつであるので、その奏効程度により術後化学療法を決定すべきであろう。治療効果が十分でない場合には交差耐性を示さないレジメンを用いるのがよい³⁶⁾。

VII. 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検で転移陰性例に対する腋窩リンパ節郭清省略が急速に広まりつつあるが、術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検については評価が分かれるところである。この点に関する文献レビューでは同定率84~98%、正診率77~100%と開きがあり、一定した見解はえられていない³⁾。術前化学療法例でのセンチネルリンパ節生検の成績^{5, 37)}を表5に示す。一般に、術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検では偽陰性率が高く、われわれも適応外としている。最近では術前化学療法対象例では化学療法開始前のセンチネルリンパ節生検により腋窩リンパ節転移状況を化学療法開始前に把握しておく試みもある^{38, 39)}。

おわりに

繰り返し述べてきたように、乳癌に対する術前化学療法が急速な勢いで普及しつつある。多くの癌治療のなかでも術前化学療法に最も積極的に取り組まれているのは乳癌であろう。乳癌と診断されれば一刻も早い手術をというのが一般の認識であろうが、対象によっては術前化学療法の選択肢があることを提示する必要性がある。

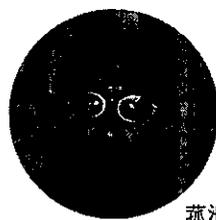
【文 献】

- 1) Schwartz GF, Hortobagyi GN. the Consensus Conference Committee : Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003. Philadelphia. Pennsylvania. Cancer, 100 : 2512-2532
- 2) Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al : International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. J Clin Oncol, 21 : 2600-2608. 2003
- 3) Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, et al : Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. Cancer. 98 : 1150-1160, 2003

- 4) Hutcheon AW, Heys SD : Primary systemic chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. ASCO Educational Book, 2004, pp.63-79
- 5) Pockaj BA, Gray RJ : Surgical management of locally advanced breast cancer. ASCO Educational Book, 2004, pp.85-91
- 6) Estévez LG, Gradishar WJ : Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. Clin Cancer Res, 10 : 3249-3261, 2004
- 7) Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, et al : Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage II b-III a breast cancer. Ann Oncol, 5 : 591-595, 1994
- 8) Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al : Neoadjuvant vs adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomized trial: S6. Eur J Cancer, 30A : 645-652, 1994
- 9) Makris A, Powles TJ, Ashley SE, et al : A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol, 9 : 1179-1184, 1998
- 10) Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, et al : Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Ann Oncol, 10 : 47-52, 1999
- 11) van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien J-P, et al : Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol, 19 : 4224-4237, 2001
- 12) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al : Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr, 30 : 96-102, 2001
- 13) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al : Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol, 20 : 1456-1466, 2002
- 14) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al : The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol, 21 : 4165-4174, 2003
- 15) von Minckwitz G, Raab G, Schütte M, et al : Dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast cancer (T2-3,N0-2,M0) — primary endpoint analysis of the GEPAR DUO-study. Proc Am Soc Clin Oncol, Abst #168, 2002
- 16) 日本乳癌学会編：乳癌診療ガイドライン①薬物療法。金原出版，東京，2004，pp.46-56
- 17) Kuerer HM, Hunt KK, Newman LA, et al : Neoadjuvant chemotherapy in women with invasive breast carcinoma: conceptual basis and fundamental surgical issues. J Am Coll Surg, 190 : 350-363, 2000
- 18) 日本乳癌学会編：乳癌取扱い規約。第15版，金原出版，東京，2004
- 19) Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al : Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol, 16 : 93-100, 1998
- 20) Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al : Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol, 17 : 460-469, 1999
- 21) Rouzier R, Extra J-M, Klijanienko J, et al : Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. J Clin Oncol, 20 : 1304-1310, 2002
- 22) Buzdar AU, Kunt H, Smith T, et al : Significantly higher pathological complete remission (PCR) rate following neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (H), paclitaxel (P), and anthracycline-containing chemotherapy (CT): initial results of a randomized trial in operable breast cancer (BC) with HER/2 positive disease. Proc Am Soc Clin Oncol, Abst #520, 2004
- 23) Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al : Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol, 21 : 46-53, 2003
- 24) Petit T, Wilt M, Velten M, et al : Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast

- cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer*, 40 : 205-211, 2004
- 25) Mathieu M-C, Rouzier R, Llombart-Cussac A, et al : The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer*, 40 : 342-351, 2004
- 26) Calais G, Berger C, Descamps P, et al : Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer*, 74 : 1283-1288, 1994
- 27) Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, et al : Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg*, 222 : 612-618, 1995
- 28) Bellino R, Cortese P, Danese S, et al : Epidoxorubicin and paclitaxel as primary chemotherapy for T>3 cm and T4 breast cancer patients. *Anticancer Res*, 20 : 4825-4828, 2000
- 29) Inaji H, Komoike Y, Motomura K, et al : Breast-conserving treatment after neoadjuvant chemotherapy in large breast cancer. *Breast Cancer*, 9 : 20-25, 2002
- 30) Rouzier R, Extra J-M, Carton M, et al : Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol*, 19 : 3828-3835, 2001
- 31) Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al : Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*, 22 : 2303-2312, 2004
- 32) Nakamura S, Kenjo H, Nishio T, et al : Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*, 9 : 15-19, 2002
- 33) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, et al : Contrast-enhanced computed tomography for diagnosing the intraductal component and small invasive foci of breast cancer. *Breast Cancer*, 8 : 10-15, 2001
- 34) Kim S-J, Kim S-k, Lee ES, et al : Predictive value of [¹⁸F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*, 15 : 1352-1357, 2004
- 35) Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al : Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol*, 20 : 17-23, 2001
- 36) Thomas E, Holmes FA, Smith TL, et al : The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 22 : 2294-2302, 2004
- 37) Mamounas EP : Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am*, 83 : 931-942, 2003
- 38) Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, et al : Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg*, 186 : 102-105, 2003
- 39) Schrenk P, Hochreiner G, Fridrik M, et al : Sentinel node biopsy performed before preoperative chemotherapy for axillary lymph node staging in breast cancer. *Breast J*, 9 : 282-287, 2003

組織内照射を用いた乳房温存療法



菰池氏

1 大阪府立成人病センター乳腺・内分泌外科
2 同放射線治療科 3 市立豊中病院放射線科

菰池佳史¹ 能勢隆之³ 柄川千代美¹
元村和由¹ 西山謹二² 稲治英生¹

要旨・乳房温存手術後の残存乳腺への照射は乳房内再発のリスクを明らかに減じるが、全身治療開始のタイミングや、患者にとつての長期頻回の通院の負担や医療費等の問題が残されている。組織内照射を用いた乳房温存療法は、入院期間中に短期間で全放射線治療の工程を終了でき、かつ標的臓器に絞り込んだ照射によって、優れた局所制御効果と正常臓器への照射軽減が可能となり得る。研究段階の治療であり、その評価にはより多くの症例と長期の観察が必要であるが、乳房温存療法に対して有効な治療手段であると考えられる。

乳房温存術後照射の役割と今後の動向

今日、乳がんに対する乳房温存療法は、標準治療となっている。乳房温存療法は術後照射を原則とするものであり、術後照射による乳房内再発の危険性は明らかに減じられる。これまでの海外でのいくつかの無作為比較試験により、その意義が確認された。

近年では、乳房温存手術(BCS)後の放射線療法最適なアプローチを評価したいいくつかの無作為比較試験も行われている。すなわち、現在の2 Gy 25回の照射の是非、boost照射の意義、どのような症例には照射が省略できるかなど、至適な照射方法についての研究が行われている。

さらに、近年ではハード面も含めた照射技術の進歩も著しく、CTシミュレーションを効果的にいかしたコンフォーマルな線量投与方法、あるいは強度変調放射線療法(Intensity-Modulated Radiation Therapy: IMRT)と呼ばれる新しい照射法により、線量の均質化、最適化が飛躍的に改善された。その結果、正常組織に合併症が生じる可能性(normal tissue complication probabilities: NTCP)を減じつつ、より短期間で照射ができる可能性が広がってきている。

このように放射線治療を取り巻く技術改善が目覚ましい中、乳房温存療法での術後照射

の問題点を改善すべく、照射方法の改良が加えられつつある。本稿では、組織内照射という方法を用いた乳房温存療法を紹介し、その治療成績や、乳がん治療での本法の利点について考察したい。

組織内照射の実際の方法と結果

当院では、1998年プロトコルを設定して倫理委員会の承認のもとで研究を始めた。対象は腫瘍径3 cmの臨床的に明らかな腋窩リンパ節転移を有しない(N1aまで)乳がん患者で、文書による同意の得られたものである。術中迅速組織検査にて摘出乳腺組織の切除断端に癌細胞が露出していないことを確認した後、放射線治療医が、術野を直視下に確認しながらアプリーケーター(組織内照射用のチューブ)を残存乳腺量に応じて10本程度挿入する(図1)。CTシミュレーションにより線量計算を行い(図2)、術後3〜5