

## 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？

Usefulness of radiotherapy after breast-conserving surgery

西村 令喜

NISHIMURA Reiki

## はじめに

1980年代の後半より始まったわが国の乳房温存療法は、1999年には日本乳癌学会より乳房温存療法ガイドラインが提示され、施行率も増加し、2000年には40%を越えるに至った。欧米での比較試験において、乳房切除と同等な成績を残したのは乳房温存手術に放射線治療を追加する乳房温存療法である。一般的に乳癌は放射線治療が奏効しやすい癌腫の1つであるが、ガイドラインによれば、本療法は乳房温存手術の後に放射線治療(乳房照射)を相補的にセットして行うものであり、推薦線量として乳房：50 Gy/25分割+腫瘍床：電子線追加照射 10 Gy/5分割、または9 Gy/3分割としている。果たして放射線治療は全例に必要であり、かつ有用であろうか。当院のデータ(第102回日本外科学会発表より)を中心に検討を行い、放射線治療の有効となる症例および不要と思われる症例を含めた乳房温存手術後の治療方針について考察を行った。

## 1. 乳房内再発率について

放射線治療の有無で乳房内再発率をみると、これまでの報告から照射併用例で5年および10年の再発率は各々5%および10%と年率1%であるのに対し、照射を併用しない症例では10年で30%以上とかなりの高率であり、明らかに照射は有効である。

## 2. 乳房内再発にかかわる因子

乳房内再発にかかわる因子として、放射線治療の非施行と切除断端陽性が重要な因子とされている。

このことは断端を陰性にして、照射を行えばかなりの再発を防げることを意味している。また、年齢とくに若年者(35歳以下)も有意の再発因子である。断端陽性とは切除範囲以上に癌の広がりがあることを意味しているが、その原因の多くは乳管内進展で、次いでリンパ管侵襲である。これら乳房内再発因子と照射および各種治療法との関連性について検討を行った(図1)。

## 1) 年 齢

若年者ほど乳房内再発率は高く、51歳以上では照射の有無にかかわらず良好な健存率を示していた。この点についてみると、若年者に対して照射はより有効で、高齢者には非照射でも構わないという報告も多い。

## 2) 乳管内進展(EICにて評価)

EIC (extensive intraductal component) は乳房内再発とくに乳腺内再発に関連しているが、このEIC症例をcomedo所見の有無で分け検討した。non-comedo例は断端状況、照射の有無にかかわらず良好な予後を示したが、comedo例では照射により有意に健存率の改善がみられた。一般的にcomedo例はnon-comedo例に比し、ER (estrogen receptor) 陰性が多く、悪性度が高いと考えられる。逆に、non-comedo例はER陽性が多く、内分泌療法が奏効している可能性も高い。ただ、comedoにより断端陽性となった症例では照射後にも再発率は高く、追加切除が必要と考える。

## 3) リンパ管侵襲

リンパ管侵襲は乳房内再発とくに乳腺外再発に関

熊本市市民病院外科

Key words : 乳房温存手術/放射線治療/乳房内再発

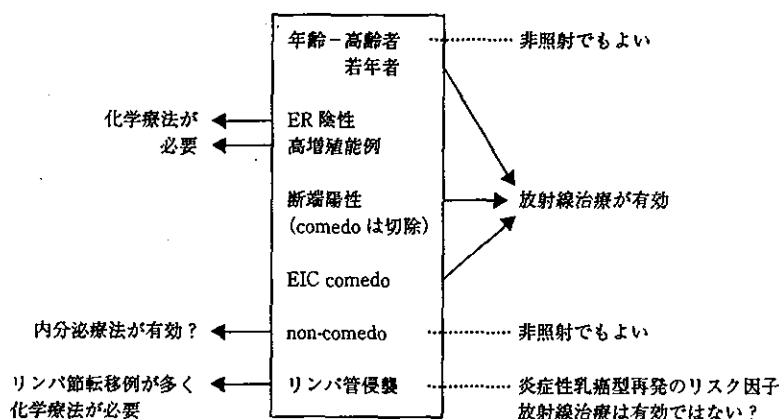


図1 乳房内再発に関わる因子とその対策について

連しており、乳房切除時の局所再発に通じるところがある。リンパ管侵襲と照射との明らかな関連性は認められなかったが、リンパ管侵襲高度例では逆に照射後の再発率は高くなっていた。このリンパ管侵襲高度例は炎症性乳癌型再発の有意の因子であり、照射も含め有効な治療手段はまだ明らかでない。このように、リンパ管侵襲例に対して放射線治療はEIC-comedo 例に対するほど有効ではないが、リンパ節転移陽性例が多いこともあり、化学療法が必要な症例と考える。

4) その他の因子

当院のデータから、他の因子としてあげられるのはER 陰性と高増殖能例であるが、これらには化学療法が必要であり、有効と考えられる。

3. 乳房内再発例からみた照射の有用性

遠隔転移を伴う乳房内再発例を2002年3月までに18例経験しているが、非照射の12例全例で乳房内再発が先行あるいは同時期であったのに対し、照射施行の6例においては遠隔転移先行が4例に見られた。このことは術後照射により乳房内再発の遅延がもたらされたものと考えられる。

乳房内再発後の治療をみると、術後非照射にて再発したのは33例であるが、うち限局型再発の20例に対しては腫瘍切除+照射を行うことにより再々発を見ていない。このうち4例は術前針生検が原因と考えられた筋肉内再発例であった。このように、術後非照射で乳房内再発を来した症例において、再発後の照射は多くの場合に有効である。しかし、こういう症例は術後照射により再発が防げた可能性もある。なお、照射したにもかかわらず再発したのはcomedo-断端陽性例および炎症性乳癌型再発の計10例である。

おわりに

乳房温存手術後の放射線治療は乳房内再発を有意に抑制していた(とくに断端陽性, comedo 例)。非照射であっても良好な健存率を示したのは51歳以上、non-comedo 例であった。また、非照射再発例に対し再発後の照射は有効であった。これらのことから、乳房温存手術における術後の放射線治療は有効であるが、症例により不要な場合もあり、さらなる見極めが必要である。

## 総説

## 乳房温存療法後の炎症性乳癌型再発

西村 令喜\*<sup>1</sup>

Inflammatory Breast Recurrence after Breast-Conserving Therapy: Nishimura R (Department of Surgery, Kumamoto City Hospital)

Incidence of inflammatory breast recurrence after the breast conserving surgery was around 1% in cases with early breast cancer. The risk factors for inflammatory breast recurrence were positive lymph node metastasis and lymphatic invasion. The prognosis after recurrence was unfavorable, with significant difference in non-inflammatory breast recurrence. This recurrence was considered to be the so-called "occult" case of primary inflammatory breast carcinoma. Therefore, neoadjuvant chemotherapy may improve the results of treating the cases with risk factors.

**Key words** : Breast cancer, Breast-conserving therapy, Inflammatory breast recurrence

*Jpn J Breast Cancer* 17(4) : 281~290, 2002

## はじめに

わが国の乳房温存療法の施行率は1997年には約30%, 2000年には40%を越えるまでになり, 現在では乳癌に対する一般的な治療法となった。本療法にとって最も重要な乳房内再発の危険因子としては, 切除断端陽性及び放射線非照射とされている<sup>1,2)</sup>。しかし, 本療法により恩恵を受けるであろう多くの患者に適応拡充するためには, 種々の再発パターンを詳細に検討し, 問題点を抽出するとともに, 個々の症例に応じた対策を講じる必要がある。本章で述べる炎症性乳癌型再発はまれではあるが, その特異的な臨床像は一度経験すると, 予後の悪さも相俟って印象深い病態である。

乳房温存療法後の炎症性乳癌型再発の定義は文字通り乳房温存手術(療法)後に生ずる炎症性乳癌であり, 初発の炎症性乳癌の定義に準ずると考えられる。炎症性乳癌の診断は特異的な臨床像からなされる場合が多い。すなわち, 乳房の腫脹, びまん性硬結, 乳房皮膚の1/3以上に及ぶ広範な発赤, 浮腫であり, 急速に進展し, 腋窩リンパ節転移も高頻度に見られ, また, 明らかな腫瘤は触れない場合が多いとされている。ただし, こういう臨床的な診断ではなく, 病理組織学的な診断根拠としては真皮リンパ管内の癌塞栓であり, 最終的にはこの診断をもってなされる。本章ではこういう乳房温存手術後の炎症性乳癌型再発についてその頻度, 成因, 病態, さらにそれに対する対策などをこれまでの報告, 初発の炎症性乳癌との対比および熊本市民病院のデータから考察を加えた。

\*1 熊本市民病院外科

## 1. 当院における炎症性乳癌型の乳房内再発について

### 1) 症例の提示

熊本市民病院外科において2002年3月までに施行した乳房温存手術症例は634例であるが、これまでに43例の乳房内再発を経験している。このうち9例が炎症性乳癌型再発であり(表1)、その中で経過の違う4例について臨床所見などを紹介する。

症例1: 43歳, 閉経前で, 腫瘍最大径は1.4cm, リンパ節転移を10ヶに認め, ER・PgRとも陰性であった。術後50Gyの放射線治療を残留乳房および鎖骨上, 胸骨傍へ施行した。補助療法として5FU系経口剤の投与を行っていたが, 8カ月目に乳房の発赤を伴うびまん性の硬結と肺転移(癌性リンパ管症型)を認めた(図1: CT-scan像)。再発後に化学療法を行ったが, 再発後3カ月で死亡。

症例2: 45歳, 閉経前, 腫瘍最大径は3.2cmで, リンパ節転移を15ヶに認めた。組織型は硬癌, ER・PgRともに陰性であった。術後はEpirubicinを中心に治療を行ったが, 術後6カ月で乳房皮膚全体の広範な発赤を認めた(図2a)。皮膚の一部を生検することにより, 真皮リンパ管内の癌塞栓を認めた(図2b)。再発後は放射線治療などを行ったが, 8カ月目に死亡。

症例3: 34歳, 閉経前, 腫瘍最大径3.0cm, リンパ節転移は11ヶ, 硬癌, ER・PgRともに陽性。術後はCMF療法+LH-RH analogueを行ったが, 術後8カ月目に皮膚の発赤を伴う, びまん性の硬結を認めた(図3)。再発後にchemotherapy (EC療法-Docetaxel)を行ったが, 胸水貯留, 肝転移を来し, 再発後1年で死亡。なお, Docetaxelの効果はPRで, TTP (time to progression) は5カ月であった。

症例4: 47歳, 閉経前, 内上領域の腫瘍径1.0cmの小腫瘤を生検後(硬癌)に紹介された。切除標本にまったく癌細胞の残存はなく, 非照射で, Tamoxifen内服にて経過観察していた。術後4年5カ月で, 同側の鎖骨上窩に一塊となったリンパ節腫脹を来し, 放射線治療を行った。同部はPRとなったが, すぐに多発脳転移とともにびまん性の乳房皮膚の発赤が出現した(図4)。骨転移から胸水貯留を来し, 初再発から1年3カ月で死亡。

この4例を含めた炎症性乳癌型再発9例の背景因子を表1に示す。リンパ管侵襲(ly)については高度例がほとんどであったが, 症例4では明らかなlyは認められなかった。また, 皮膚の一部を検索できた症例においても, 皮下組織までの著明なly所見はあったが, 真皮内ではみられなかった。なお, 炎症性乳癌型再発としての診断はほとんどが臨床的になされており, 病理学的に真皮のリンパ管内癌塞栓が証明されたのは2例である。

表1 乳房温存手術後再発例の内訳および炎症性乳癌型再発例の背景因子

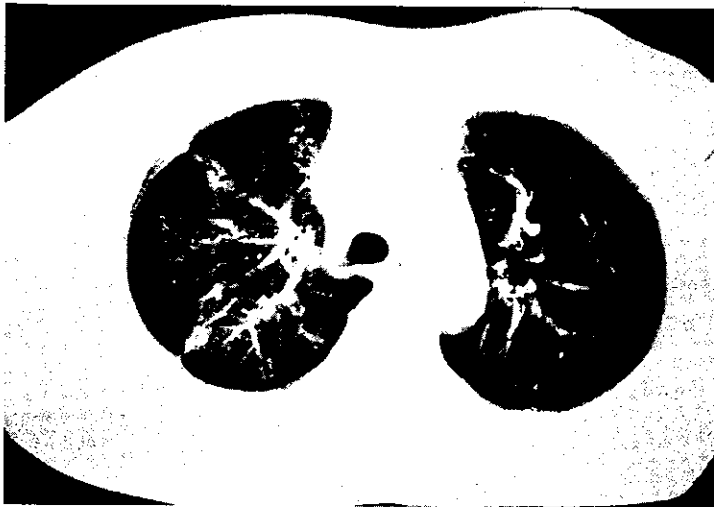
乳房内再発	43例	/	乳房温存手術例	634例	(1989.4-2002.3)
炎症性乳癌型再発	9例		(初発時の遠隔転移	5例)	
非炎症性乳癌型再発	34例		(初発時の遠隔転移	1例)	
遠隔転移のみ	35例				

### 炎症性乳癌型再発の背景因子

年齢	平均: 40.7歳	-35歳: 4例	-50: 3例	51歳-: 1例
腫瘍径	平均: 2.8cm	-1.9: 4例	-2.9: 2例	3.0-: 3例
リンパ節転移の数		0: 1例	1-3: 2例	4-: 6例
放射線治療		あり: 6例		なし: 3例
ER		陽性: 3例	陰性: 5例	不明: 1例
Disease-free interval		-24カ月: 8例		25カ月-: 1例
再発後の生存期間				3カ月~33.5カ月



a)



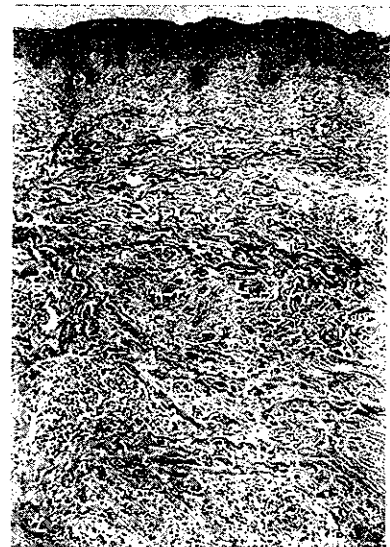
b)

図1 症例1の再発時胸部CT-scan像

左側乳房の腫大および皮膚の肥厚(a), さらに癌性リンパ管症型の肺転移所見を認める(b).



a)



b)

図2 症例2の再発時局所所見および皮膚生検組織像

手術側乳房の広範な皮膚の発赤を認めるが、乳房の腫脹や皮膚の浮腫は明らかではなかった(a). 生検皮膚の組織像で真皮内への著明なリンパ管内癌塞栓像を認める(b).



図3 症例3の再発時局所所見  
手術側乳房の皮膚発赤と乳房全体の硬化像を認める。



図4 症例4の再発時局所所見  
皮膚の発赤は乳房部に止まらず、側胸部および頭側へと拡大している。

## 2) 炎症性乳癌型再発症例におけるリスクファクターの検討

9例の炎症性乳癌型再発症例と34例の非炎症性乳癌型再発との臨床病理学的因子の比較検討を行った。表2に示すように、炎症性乳癌型再発は腫瘍径が有意に大きく、Iyは高度で、増殖能が強く、照射施行例が多く、リンパ節転移個数の多い症例が多くなっていた。Logistic regression analysisにて解析を行うと、単変量解析にてリンパ節転移、Iy、DFI、

表2 乳房温存手術後の乳房内再発（炎症性か否か）と臨床病理学的因子との関連

因子	炎症性乳癌型再発 (n)	非炎症性乳癌型再発 (n)	P値	オッズ比	Relative risk	95% confidence interval		
年齢(y)	40.7+/-9.8	44.3+/-9.6	0.42	continuous	1.03	0.31		
腫瘍の大きさ(cm)	2.8+/-2.5	1.5+/-0.5	0.02	continuous	4.36	0.037 0.61		
Iy	-	1	12	<0.0001	-/+ / ++	6.96	0.031	
	+	0	18					
	++	8	4					
MIB-1 (%)	-19	0	11	0.05	-19/20-49/50-	1.61	0.45	
	20-49	4	15					
	50-	4	5					
p53	-	4	11	0.36	-/+ / +++	1.82	0.61	
	+	1	13					
	++	2	6					
ER	-	5	16	0.88	-/+	0.34	0.84	
	+	3	15					
照射	-	3	30	0.003	-/+	9.36	0.002	0.13
	+	6	4					
断端	-	4	27	0.1	-/+	3.93	0.05	0.67
	+	5	7					
EIC	-	7	17	0.61	-/+	1.23	0.52	
	+	2	17					
Nodal status	0	1	25	<0.0001	0/1-3/4-	11.62	0.04	0.041
	1-3	2	8					
	4-	6	1					
DFI (m)	-24	8	16	0.06	-24/25-	3.88	0.05	0.49
	25-	1	18					

放射線治療施行が有意となったが、多変量解析にてリンパ節転移個数のみが有意の独立した因子であった。

3) 乳房内再発後の予後について—炎症性か否かでの検討—

乳房内再発症例の再発後の生存率をみると(図5)、炎症性乳癌型再発例に生存例はなく全例が早期に死亡していた。一方、非炎症性乳癌型再発例の予後は良好で、再発後5年での生存率は78%と良好であった。また、炎症性乳癌型再発例では乳房内再発時すでに5例(55.6%)に遠隔転移があったのに対し、非炎症性乳癌型再発例では1例(2.9%)に過ぎなかった(P=0.0004)。

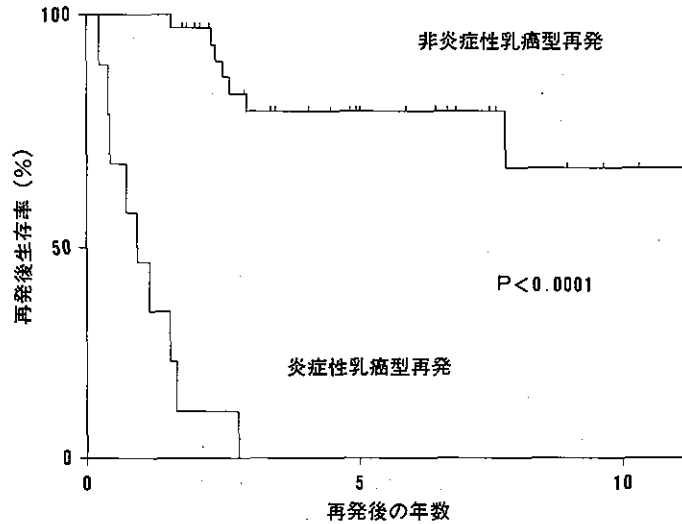


図5 乳房温存手術後の乳房内再発症例の再発後生存率  
—炎症性乳癌型再発と非炎症性乳癌型再発の比較—  
乳房内再発症例の再発後の生存率をみると、炎症性乳癌型再発例に生存例はなく、全例が早期に死亡していた。一方、非炎症性乳癌型再発例の予後は良好で、両者間に有意差を認めた(P<0.0001)。

2. 炎症性乳癌型再発についての報告から

1) 頻度

表3にこれまでの報告にみる炎症性乳癌型再発の症例数およびその頻度についてまとめた<sup>3~16)</sup>。乳房温存手術例に対する乳房内再発の割合は年率1~2%で、5年で5%、10年で10%前後である。一方、炎症性乳癌型再発は全体で0.2%から6.8%に及んでいたが、観察期間が長期になっても再発率の増加はなく、おおよそ1%である。初発乳癌における炎症性乳癌の頻度はわが国では富永らの報告<sup>17)</sup>によれば0.9%、米国では1975~1977年と1990~1992年の比較で2倍に増加した<sup>18)</sup>と言われているが、4~5%以下である。乳房温存手術が早期の症例に施行されているという点はあるが、決して炎症性乳癌型再発の頻度が高いとはいえない。

2) 炎症性乳癌型再発の成因について

炎症性乳癌型再発の成因についての報告をみると、Fisherら<sup>4,19)</sup>はこの炎症性乳癌型再発についてmultifocalであり、浸潤性で、リンパ管侵襲が局所のみならず、他のquadrantから皮膚へ進展していく、よりaggressiveなtypeと述べている。このmulticentric fociは検索した426例中の46例(10%)に認められ、その70%が乳管内癌で、6例(1.4%)がリン

表3 乳房温存手術後の炎症性乳癌型再発の頻度について

著者(年)	症例数	再発例数	再発率(%)	再発例の内訳
Clarke('85) <sup>9)</sup>	436	60	60(13.8)	4(0.9)
Fisher('86) <sup>9)</sup>	1108	39	110( 9.9)	14(1.3)
Stotter('89) <sup>9)</sup>	536	64	55(10.3)	6(1.1)
Kurtz('91) <sup>9)</sup>	596	71	70(11.7)	8(1.3)
Leborgne('95) <sup>7)</sup>	796	180	74( 9.3)	15(1.9)
Sibbering('95) <sup>8)</sup>	263	36	56(21.3)	18(6.8)
Gage('97) <sup>9)</sup>	1624	137	229(14.1)	6(0.4)
小山班('98) <sup>10)</sup>	2085	42	73( 3.5)	9(0.4)
Elkhuizen('98) <sup>12)</sup>	1360	52	88( 6.5)	3(0.2)
Voogt('99) <sup>12)</sup>	7000	52	266( 3.8)	19(0.3)
坂元班('00) <sup>13)</sup>	5459	34.3	183( 3.4)	14(0.3)
稲治('00) <sup>14)</sup>	843	-13年	37( 4.4)	4(0.5)
Park('00) <sup>15)</sup>	533	>96	60(11.3)	4(0.8)
Marret('01) <sup>16)</sup>	605	82	80(13.2)	17(2.8)
自験例	634	54	43( 8.5)	9(1.4)

パ管内癌塞栓であったと報告している。Marretら<sup>16)</sup>は本再発に特徴的な病理学的所見は multifocalityのみであったと述べ、単発の限局した腫瘍を持つ症例に対し4倍の危険性があると述べている。Gageら<sup>9)</sup>はskin recurrenceという表現をしているが、最も予後が悪く、遠隔転移を伴う症例が多く、たとえ伴っていなくても短期間のうちに発見されることが多いとしている。その再発はmastectomy後の局所再発に似ており、リンパ管侵襲、リンパ節転移そして大きい腫瘍径が関与していたが、これだけで本再発を予測することは難しいとしている。Voogtら<sup>12)</sup>はskinを含めたdiffuseな再発の有意なrisk factorは断端陽性であり、これにリンパ管侵襲が加われば25倍の再発riskがあると述べ、これを防ぐには高分化な症例では1~2 cmのmarginで十分かもしれないが、こういう未分化症例にはより広いmarginと十分なboost照射あるいはmastectomyを施行すべきであるとしている。一方、稲治ら<sup>20)</sup>は術野の洗浄細胞診が陽性であれば本再発を招来することが多いと報告している。

今回の検討で、当院での本再発9例のリスクファクターはリンパ節転移であり、ly陽性、大きい腫瘍径、照射施行もまた有意の因子であった。本再発の病態が皮膚のリンパ管侵襲であることを考えると、多変量解析で独立した因子であるリンパ節転移そしてlyの程度はやはり重要な予測因子と考えられる。この点については小山班の報告<sup>10)</sup>でも同様の指摘がなされて、初発症例に対するoccult例である可能性が示唆された。また、坂元班のデータ<sup>13)</sup>でも炎症性乳癌型再発症例は非炎症性乳癌型再発に比し予後が悪く、短期に再発を起しており、その再発因子は腫瘍径、腋窩リンパ節転移、ly、EIC、核異型度であり、そのうちlyが最も重要な再発因子であったと報告している。これに対し、大住ら<sup>21)</sup>はly著明な症例で乳房切除例と乳房温存手術を施行した症例を集積し、retrospectiveな検討を行った。乳房切除例においてやや予後は良好であったが、有意差はなく、またoccultと呼べる真皮内のリンパ管侵襲症例もなかったと報告している。自験の症例4についてはoccult例ではないことが分かる。初回手術時のlyおよびリンパ節転移もないという症例で、術後4年5カ月という長いDFIをもって再発したが、炎症性乳癌の様相を呈する2カ月前に一塊となった鎖骨上窩リンパ節転移を来していた。このことは腋窩郭清後であり、鎖骨上窩にも一塊となったリンパ節があり、リンパ流のうっ滞が生じたために、急速に癌細胞の塞栓が広がったものと思われた。しかし、ほとんどの炎症性乳癌型再発症例は再発時の皮膚にリンパ管内癌塞栓があり、短期間で出現していること、初回手術時に多くのリンパ節転移と間質のlyを認めることより、すでに皮膚リンパ管内への癌侵襲を来したoccult例であると考えられる。この



リンパ節転移とly高度という所見はときに遭遇するが、当院の例では1/10の確率で本再発を来していた。さらに、高増殖能、断端陽性、放射線治療などが加わるとリスクは増加することになる。

### 3. 初発炎症性乳癌について

#### 1) 初発炎症性乳癌の概念および診断

1924年Lee and Tannenbaum<sup>22)</sup>によって初めてその臨床像が報告され、inflammatory breast cancerの名称が用いられた。1948年、Meyerら<sup>23)</sup>は65例の臨床的に診断された炎症性乳癌症例の病理所見を報告しているが、クーパー靭帯への浸潤および真皮リンパ管内への侵襲が80%の症例に認められ、これが炎症性乳癌の特徴と考えられた。さらにEllis and Teitelbaum<sup>24)</sup>は5年以上生存した炎症性乳癌症例においては、皮内リンパ管侵襲はほとんど認められず、このことが生存に結びついたと結論付けた。一方、Saltzstein<sup>25)</sup>は臨床的に炎症所見を呈さないが、皮内のリンパ管侵襲を認める4症例は予後不良であり、clinically-occult inflammatory carcinomaと呼んだ。Bonnierら<sup>26)</sup>は炎症性乳癌をtrue, occultおよびpseudo-の3群に分類しているが、pseudoの臨床像はtrueに似ているが、皮膚のリンパ管侵襲は認められず、リンパ節転移も少なく、予後良好であるとしている。このことより、trueの確診には皮内リンパ管侵襲の病理学的証明が必要であると述べている。しかし、Amparoら<sup>27)</sup>は163例の臨床的に診断された症例と99例のoccult例とのretrospectiveな検討を行い、炎症性乳癌の診断には臨床的な範疇でなされるべきであると述べている。この真皮リンパ管内癌塞栓の有無と予後については、両者に差があるとするもの<sup>27)</sup>、ないとするもの<sup>28)</sup>があり、依然意見の分かれるところである。しかし、臨床所見上明らかに炎症性乳癌の診断が可能な症例もあり、癌であることの確診は必要であるが、日常臨床に遭遇する全症例に皮膚生検が必要とは思えない。

#### 2) 初発炎症性乳癌の予後に関わる因子について

初発炎症性乳癌の予後についてみると、Brooksら<sup>29)</sup>はStageIIIb症例の方がStageIV症例よりも予後良好であり、死亡例の85%がERおよびPgR陰性であるのに対し、生存例の60%がER陽性であったとし、より早期の症例およびER状況が予後に反映していたと述べている。Curcioら<sup>30)</sup>もStageIIIbの5年生存率は30.9%で、stageIVは7.8%、さらにStageIIIで手術を施行した症例では切除断端状況が予後に関連しており、3年生存率は断端陰性で47.4%であり、断端陽性での生存例は見られなかったと報告している。また、Galmariniら<sup>31)</sup>はNeoadjuvant 治療に対する反応性および腫瘍触知の有無が予後に影響を及ぼしていたと報告している。

#### 3) 初発炎症性乳癌に対する治療

炎症性乳癌に対する治療として、まず行われた初期の手術療法が惨憺たる結果であったため、1940年代より行われたのは放射線照射である。しかし、照射のみでは4~20カ月の生存期間で、5年以上の生存例は見られなかった。その後の乳癌biologyに関する研究も相俟って、種々の集学的治療が試みられた。1986年Rouesseら<sup>32)</sup>の炎症性乳癌230例の報告によると、生存期間(中央値)は36カ月で、5年生存率:45~55%であった。また、Uenoら<sup>34)</sup>はNeoadjuvant治療による効果は重要な予後因子で、15年無再発生存率はCR例で44%と高率であり、化学療法後に手術、さらに化学療法、放射線治療を施行すべきであると述べている。

#### 4. 炎症性乳癌型再発の治療を考える

これまでの報告から、本再発の予後は乳房温存手術後の再発の中でも最も悪く、手術療法をはじめ、十分な治療がなされないままに死亡した症例も多かった。自験の1例がDocetaxelでPRという経過はあるものの、再発後の予後は概ね悲惨であった。初発炎症性乳癌に対する治療は化学療法、放射線治療、そして手術療法を組み合わせる集学的治療により、予後も少しずつ改善している。本再発は初発例におけるoccult例である可能性が高いと考えられ、初発例に対するがごとく治療することが必要と思われる。すなわち、手術前の治療、とくに化学療法が重要となる。近年、大きい腫瘍に対し術前化学療法が一般的な治療となりつつあり、乳房温存手術を目指して行われる場合も多い。さらに化学療法に対する感受性が確認でき、今後はより一般化される可能性がある。本再発のrisk factorがリンパ節転移であり、腫瘍径もその一つであることを考えれば、術前化学療法が施行され、かつ有効となれば本再発を防ぐ一手段になる可能性もある。次に重要となるのは、術後の化学療法である。リンパ節転移陽性で、ly著明例においてはTaxane系やAnthracycline系薬剤を含んだregimenを行うべきであるが、どの程度有効であるのかというEBMはなく、現時点では予後不良である炎症性乳癌型再発の可能性について十分なICをまず得ておくことが肝要である。もう一つの重要なポイントは乳房切除への術式変更であるが、これにより予後が改善されたという報告はない。しかし、初発例に対する手術で切除断端を陰性にできれば予後も改善されたという報告もあり、術前化学療法との組み合わせにおいて考慮される治療法である。残存する乳房内での著明なリンパ管内の癌細胞が本再発の原因であることは間違いなく、それを完全に切除できれば再発は防げるはずである。しかし、症例2のように再発時所見は皮膚の発赤のみで、すでにその範囲は乳房を越えていたということを考えれば、かなり広範囲の皮膚切除が求められる。最近の術式では皮膚を切除しないこともあり、単に乳腺の切除のみでは防げない。一方、局所治療としての放射線療法は小山班のデータおよび今回の検討からも有効ではなかったが、今後、化学療法、手術療法との組み合わせにおいて期待されるところである。

#### まとめ

乳房温存療法(手術)後の炎症性乳癌型再発の頻度は全温存手術例の1%前後とまれであるが、再発後の経過は急速で早期に遠隔転移を来し、再発後の治療にもほとんど反応せず、再発後2年以内に死亡される場合がほとんどである。その診断は臨床的になされる場合が多く、当院の症例で真皮リンパ管内の癌塞栓が証明されたのは2例(9例中)であった。局所所見は広範な皮膚の発赤、腫脹と残存乳房の腫大およびびまん性硬結であるが、臨床的には急速な進行が最も特徴的である。そのrisk factorとして重要なものは高度なリンパ節転移と著明なリンパ管内癌侵襲である。その他、大きい腫瘍径、高増殖能、および放射線治療施行もまた関連性が認められた因子である。治療法として、本再発の多くが初発炎症性乳癌に対するoccult例と考えられるので、初発に対するが如く、化学療法から開始すべきである。そして、その効果のみを手術、さらに放射線治療を行うのが今後の基本方針と考える。ただし、術前治療が行われず術後の病理所見より、本再発が懸念される場合には、乳房切除を行うかどうかも含めた十分なICと強力な化学療法が必要である。今後は多施設において症例の集積を行い、retrospectiveあるいはprospectiveな治療法の検討が必要と思われる。

## 文 献

- 1) Koyama H, Inaji H, Noguchi S. et al. : Recent progress in breast conserving therapy : From experience in Japan. *Breast Cancer* 3 : 151-160, 1996
- 2) 野口眞三郎, 小山博記, 児玉宏, 他 : 早期乳癌953例に対する乳房温存療法の治療成績. *乳癌の臨* 9 : 565-572, 1994
- 3) Clarke DH, Le MG, Sarrazin D, et al. : Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy : experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 : 137-145, 1985
- 4) Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al : Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 57 : 1717-1724, 1986
- 5) Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, et al : Predicting the rate and extent of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 64 : 2217-2225, 1989
- 6) Kurtz JM, Jacquemier J, Brandone H, et al : Inoperable recurrence after breast-conserving surgical treatment and radiotherapy. *Surg Gynecol Obstet* 172 : 357-361, 1991
- 7) Leborgne F, Leborgne JH, Ortega B, et al : Breast conservation treatment of early stage breast cancer : patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 : 765-775, 1995
- 8) Sibbering DM, Galea MH, Morgan DA, et al : Safe selection criteria for breast conservation without radical excision in primary operable invasive breast cancer. *Eur J Cancer* 31A : 2191-2195, 1995
- 9) Gage I, Schnitt SJ, Recht A, et al. : Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 16 : 480-486, 1998
- 10) Nishimura R., Koyama H., Kasumi F., et al : A case control study on risk factors involved in inflammatory breast recurrence after breast-conserving surgery. *Oncology* 55 : 391-399, 1998
- 11) Elkhuizen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, et al : Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer : high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 : 859-867, 1998
- 12) Voogd AC, Peterse JL, Crommelin MA et al : Histological determinants for different types of local recurrence after breast-conserving therapy of invasive breast cancer. Dutch Study Group on local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Eur J Cancer* 35 : 1828-1837, 1999
- 13) 末益公人, 黒住昌史, 坂元吾偉 : 乳房温存術後局所再発因子の検討 (特に炎症性乳癌型再発形式について) -多施設アンケート集計-. *乳癌の臨* 15 : 558-566, 2000
- 14) 稲治英生, 荻池佳史, 元村和由, 他 : 乳房内再発 - とくに炎症性乳癌型再発についての考察 -. *乳癌の臨* 46 : 677-682, 2000
- 15) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al : Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer : influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18 : 1668-1675, 2000
- 16) Marret H, Perrotin F, Bognoux P, et al : Histologic multifocality is predictive of skin recurrences after conserving treatment of stage I and II breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 68 : 1-8, 2001
- 17) 冨永 健, 石井 泰介 : 炎症性乳癌の悪性度. *乳癌の臨* 7 : 29-35, 1992
- 18) Chang S, Alderfer JR, Asmar L, et al : Inflammatory breast cancer survival : the role of obesity and menopausal status at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 64 : 157-163, 2000
- 19) Fisher ER : The pathology of lumpectomy with particular reference to local breast recurrence and multicentricity. *Verh Dtsch Ges Path* 69 : 51-61, 1985
- 20) 稲治英生, 元村和由, 野口眞三郎, 他 : 乳房温存療法600例から学んだもの. *乳癌の臨* 13 : 460-464, 1998
- 21) 大住省三, 高嶋成光, 佐伯俊昭, 他 : 乳癌に対する乳房温存療法後の炎症性乳癌型乳房内再発の危険因子としての高度リンパ管侵襲像と組織学的リンパ節転移を有する症例の検討. *乳癌の臨* 15 : 206-200, 2000

- 22) Lee BJ, Tannenbaum EN : Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obst* 39 : 580-595, 1924
- 23) Meyer AC, Dockerty MB, Harrington SW : Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 87 : 417-424, 1948
- 24) Ellis DL, Teitelbaum SL : Inflammatory carcinoma of the breast. A pathologic definition. *Cancer* 33 : 1045-1047, 1974
- 25) Saltzstein SI : Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 34 : 382-388, 1974
- 26) Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al : Inflammatory carcinomas of the breast : a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 62 : 382-385, 1995
- 27) Amparo RS, Angel CD, Ana LH, et al : Inflammatory breast carcinoma : pathological or clinical entity? *Breast Cancer Res Treat* 64 : 269-73, 2000
- 28) Wilke D, Colwell B, Dewar R : Inflammatory breast carcinoma : comparison of survival of those diagnosed clinically, pathologically, or with both features. *Am Surg* 64 : 428-431, 1998
- 29) Brooks HL, Mandava N, Pizzi WF, et al : Inflammatory breast carcinoma : a community hospital experience. *J Am Coll Surg* 186 : 622-629, 1998
- 30) Curcio LD, Rupp E, Williams WL, et al : Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer—a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol* 6 : 249-254, 1999
- 31) Galmarini CM, Garbovesky C, Galmarini D, et al : Clinical outcome and prognosis of patients with inflammatory breast cancer. *Am J Clin Oncol* 25 : 172-177, 2002
- 32) Rouesse J, Friedman S, Sarrazin D, et al : Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma : a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 4 : 1765-1771, 1986
- 33) Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al : Theriault RL, Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma : twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 40 : 321-329, 1997

## 原著

2003.8.4受付

若年者になぜ乳房温存手術後の  
乳房内再発が多いのか？西村 令喜\*<sup>1</sup> 松田 正和\*<sup>1</sup> 宮山 東彦\*<sup>2</sup> 岡崎 伸治\*<sup>1</sup>  
甲斐 千晴\*<sup>1</sup> 尾崎 宣之\*<sup>1</sup>

Why do Younger Women Have Higher Breast Cancer Recurrence Rates After Breast-Conserving Surgery? : Nishimura R\*<sup>1</sup>, Matsuda M\*<sup>1</sup>, Miyayama H\*<sup>2</sup>, Okazaki S\*<sup>1</sup>, Kai C\*<sup>1</sup>, Ozaki N\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Department of Surgery, \*<sup>2</sup>Clinical Pathology, Kumamoto City Hospital)

Preventing breast cancer recurrence after breast-conserving surgery is an important issue. The main factors contributing to such recurrence are positive margins, absence of radiotherapy and young age. To investigate the clinical significance of age in breast-conserving surgery, we examined the relationship between clinicopathological findings or outcome and age, especially young age. The cases were divided into three groups by age; 35 years old or less, 36-50y.o. and 51y.o. or higher. Between April 1989 and March 2003, 743 patients were treated with breast-conserving surgery. There were 49 patients aged 35 years old or less (6.6%). Younger age significantly correlated with positive surgical margin, lymph node metastases, higher proliferative activity, negative ER or PgR, larger tumor size, and shorter nipple-tumor distances. Although younger patients had a higher recurrence rate irrespective of radiotherapy, margin status had an impact on recurrence rate. Thus, the reason young age was a significant factor for breast recurrence after breast-conserving surgery was that young patients frequently had numerous risk factors such as positive margin, higher proliferative activity, positive nodes, negative ER/PgR and larger tumor. However, negative surgical margins could reduce recurrence rates even in young women. These results suggest that more suitable criteria and strategies may be needed for young patients with breast cancer.

**Key words** : Breast cancer, Breast conserving surgery, Breast recurrence, Young age

*Jpn J Breast Cancer* 18(6) : 523~529, 2003

## はじめに

わが国での乳房温存手術は標準治療と認知され、2000年での試行率は40%を超えるまでになった。しかし、施行率が上昇することにより、最も懸念されるのは乳房内再発の増加である。この乳房内再発は再発後の予後に影響を及ぼすという報告<sup>1-3)</sup>もあり、回避すべき重要なことの1つと考え

られる。この乳房内再発には断端陽性、放射線非施行とともに若年者もまた主要な要因とされている<sup>4,5)</sup>。若年者乳癌は悪性度が高く、手術後の健存率、生存率も低いと報告されている<sup>6-9)</sup>。しかし、その要因は明らかでなく、St. Gallenの補助療法会議においても若年者ということがすでにリスクファクターとなっている。

今回、乳房温存手術における年齢の臨床的意義について見るために、年齢を35歳以下、36~50歳、51歳以上の3群に分け、予後および臨床病理学的因子との関連性、とくに若年者(35歳以下)の特

\*<sup>1</sup> 熊本市民病院外科

\*<sup>2</sup> 熊本市民病院臨床病理

表1 対象症例の背景因子 (743例)

年齢	52.8+/-13.0歳(平均+/-SD)		
	-35歳:49例	36-50歳:340例	51歳以上:350例
腫瘍径(長径)	1.7+/-0.9cm(平均+/-SD)		
組織型分類	非浸潤癌:36例		
	乳頭腺管癌:182例	粘液癌:25例	
	充実腺管癌:121例	小葉癌:13例	
	硬癌:344例	その他:23例	
Estrogen Receptor (ER)	陽性:470	陰性:204	不明:69
Progesterone Receptor (PgR)	陽性:406	陰性:241	不明:96
手術術式	乳房切除術 41例		
(最終的な)	乳房温存手術 702例		
術後照射	有:226例 (32.2%)	無:476例	
補助療法	無:74	化学:207例	内分泌:268例 化学+内分泌:153例
→ 乳房内再発例	49例 (うち遠隔転移を伴う例:18例)		

徴について検討を行った。

### 対象および方法

1989年4月より2003年3月までに施行した乳房温存手術例は743例であるが、うち41例が断端陽性にて術式の変更を行い、最終的に乳房温存手術を行ったのは702例である。年齢を若年者(35歳以下)、36~50歳、51歳以上と分類すると、各々の症例分布は49例(6.6%)、340例(45.8%)、354例(47.6%)となった(表1)。腫瘍径の平均は1.7cm、組織型分類を見ると、非浸潤癌は36例と少なく、硬癌は344例と最も多かった。手術法は腫瘤縁より2cm以上離し、乳頭方向へやや長くしたwide excisionで、リンパ節郭清は原則としてLevel IIまで施行した。術後の放射線治療は線源Tele-Co60をTotal:46~50Gy(なお、断端陽性にはブーストとして電子線8-10Gyを追加)施行したが、断端陽性、リンパ節転移例を中心に226例(32.2%)に施行されていた。

検討項目は断端状況、腫瘍径、リンパ節転移の有無、乳頭-腫瘍間距離、ホルモンレセプター(estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR))、また免疫染色にてMIB-1, HER2, p53を評価した。さらにリンパ節転移の有無(n+/-), EIC(extensive intraductal component)およびcomedo成分の有無である。増殖能のマーカーとしてのMIB-1の免疫染色はKi-67抗体(Immunotech, Marseille, France)を用いたLSAB (labelled streptavidin biotin) 法にて行

い、その評価は腫瘍細胞中の陽性細胞の割合より-19%, 20-49%, 50%-の3群に分け検討を行った。p53の過剰発現については抗p53抗体(Japan Tanner Corporation, Tokyo, Japan)を用いた免疫染色にて-, +, ++の3段階に評価を行った。HER2発現についてはHerceptestにて-から3+の4段階に評価を行った。ER, PgRはEIA (enzyme immunoassay) およびIHC法(Immunohistochemistry)にて測定し、14および13 fmol/mg protein以上および陽性細胞10%以上を陽性としたが、各々の陽性率は64.1%, 54.6%であった(表1)。なお、断端状況との関連は743例で、他は最終的に乳房温存手術を施行した702例で行った。

統計処理について見ると、表3における群間の比較には $\chi^2$ 検定、Fisher's exact testを用い、予後(累積健存率)はKaplan-Meier法にて算出し、logrank法にて検定を行った。なお、観察期間の中央値は初回手術後63カ月であった。再発に及ぼす因子の単・多変量解析はCoxのproportional Hazard modelにて検定を行った(SPSS)。

### 結果

#### 1. 年齢別にみた乳房内再発

年齢を3群に分けて乳房内再発(術後健存率)について見ると、図1に示すように35歳以下群は有意に再発率が高かった。

#### 2. 乳房温存手術後の乳房内再発に関わる因子の検討

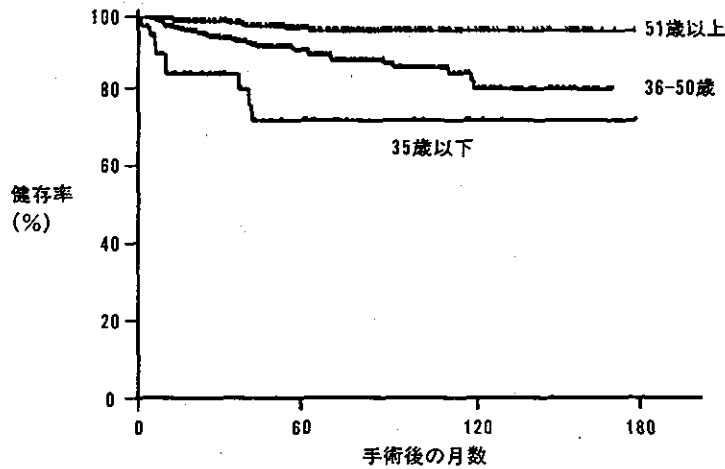


図1 年齢別に見た乳房温存手術後の乳房内再発  
 乳房温存手術後の乳房内再発率を年齢別に見ると、35歳以下例の再発率は最も高く、36~50歳、および51歳以上例に対して有意差を認めた (p=0.001, p<0.0001).

表2 乳房温存手術後の乳房内再発に関わるリスクファクターの検討(単・多変量解析)

因子	Category	P value (単変量)	Relative Risk	P value (多変量)
切除断端	+/-	0.005	2.46	0.043
放射線治療	Yes/No	0.67	0.86	
年齢(歳)	36-50/-35	0.005	0.35	0.015
	51-/-35	<0.0001	0.08	<0.001
腫瘍径 (mm)	11-20/-10	0.52	1.27	
	21-/-10	0.43	1.68	
リンパ節転移	+/-	0.01	2.11	0.26
EIC	non-comedo/-	0.03	0.35	0.10
	comedo/-	0.11	1.67	0.44
増殖能(MIB-1)	-19%/20%-	<0.0001	4.05	0.03
リンパ管侵襲	+/-	0.037	1.95	0.91
ER	+/-	0.001	0.37	0.016
p53発現	+/-	0.32	0.71	
HER2発現	+/-	0.03	3.70	

表2に示すように、全症例における乳房内再発の危険因子は多変量解析により、年齢、ER、増殖能、そして切除断端陽性であった。すなわち、若年者、ER (-)、高増殖能、断端陽性は有意の独立した再発危険因子であった。

3. 乳房温存手術における年齢と臨床病理学的因子との関連

表3に示すように、年齢と明らかな関連を認めた

のは切除断端、リンパ節転移、増殖能、ER、PgR、そして腫瘍径、乳頭間距離であった。若年者においては断端陽性例、リンパ節転移陽性例、高増殖能例、ER陰性、PgR陰性が明らかに多く、さらに腫瘍径は大きく、乳頭からの距離が近い例が多かった。

4. 年齢別に見た術後照射の有無と乳房内再発について

表3 乳房温存手術における年齢と臨床病理学的因子との関連

因子	35歳以下	36-50	51歳以上	P値	
切除断端	-	29	253	298	<0.001
	+	20(40.8)	87(25.6)	56(15.8)	(0.002)
リンパ節転移	-	26	247	253	0.025
	+	21(44.7)	89(26.5)	90(26.2)	(0.01)
MIB-1	-19%	12(29.3)	170(55.4)	185(55.2)	
	20-49%	21	99	98	0.015
	50%-	8	38	52	(0.005)
p53	-	19	136	154	
	+	13	105	82	0.17
	++	8(20)	59(19.7)	78(24.8)	(0.93)
HER2	-, +	19	130	140	0.66
	++, +++	6(24)	31(19.3)	42(23.1)	(0.95)
ER	-	18	80	106	0.07
	+	24(57.1)	219(73.2)	226(68.1)	(0.09)
PgR	-	19	80	142	0.001
	+	22(53.7)	207(72.1)	176(55.3)	(0.03)
EIC	-	27	164	191	EIC+vs- comedo+vs-
	non-comedo	8	96	97	0.28 0.11
	comedo	14(28.6)	79(23.3)	66(18.6)	(0.74) (0.09)
腫瘍径(mm)		22.6+/-17.7	16.0+/-8.3	16.3+/-8.0	<00001
					(0.06)
乳頭腫瘍間距離(mm)		30.1+/-22.0	33.8+/-18.3	37.7+/-19.4	0.004
					(0.036)

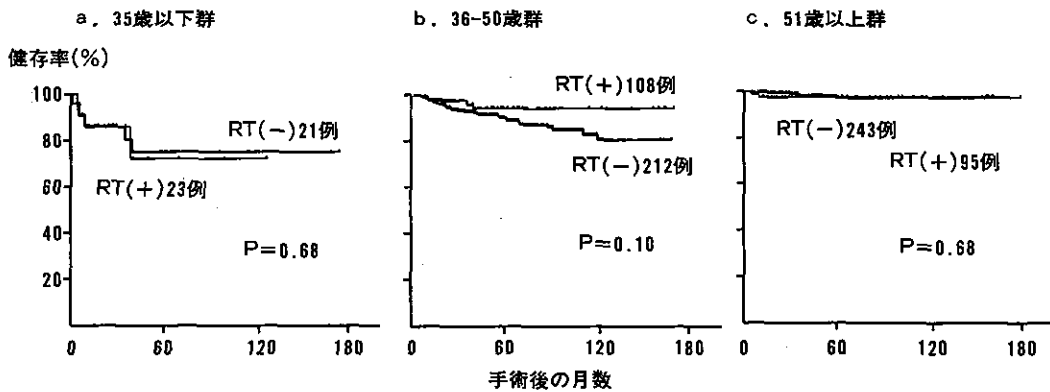


図2 年齢別に見た放射線治療の有無と乳房内再発

各年齢群において術後照射の有無による乳房内再発率を見ると、35歳以下例および51歳以上例においては両者間に全く差を認めなかったが(ともにp=0.68)、36~50歳例においては照射群が良好な健存率を示していた(p=0.10)、RT: Radiotherapy

図2に示すように、放射線治療の有無で乳房内再発を見ると、若年者ではいずれにおいても高い再発率を示していたが、51歳以上では照射の有無に関わらず良好な結果であった。ただし、36~50歳群では有意差はないものの、照射例の再発率は低

かった。

5. 断端状況別に見た年齢と乳房内再発

断端陽性は再発率が高いと考えられるが、36~50歳および51歳以上においては明らかな差は認められず、35歳以下の若年者において断端状況



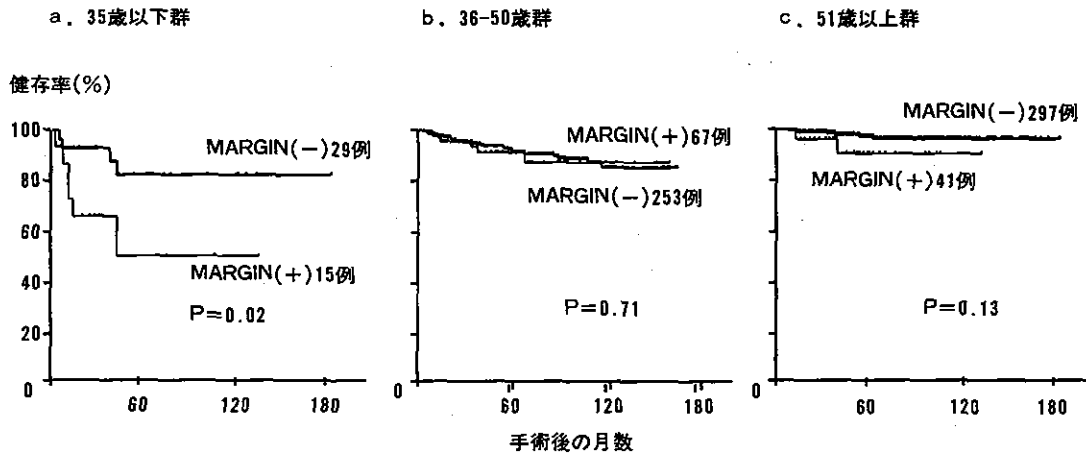


図3 年齢別に見た切除断端状況と乳房内再発

切除断端の陽・陰性で乳房内再発率を見ると、35歳以下例では有意に断端陰性例が良好な健存率を示していた ( $p=0.02$ )。一方、36~50歳および51歳以上例では両者間に有意差を認めなかった ( $p=0.71$ ,  $p=0.13$ )。

での再発率に差を認めた(図3)。若年者の再発率は高いが、断端陰性にする事で再発率を低く抑えることが示された。

考 察

若年者の手術後の健存率、生存率は高齢者に比して低く、n0乳癌のhigh risk群に分類されている。これまでの報告からも若年者は乳房温存手術における有意のリスク因子であり、当初手術対象とするには慎重にすべきとする意見も見られた<sup>10)</sup>。同施設での8.6年のfollow-upで若年者の再発率が29%と高いのに対し、55歳以上では3%と報告<sup>11)</sup>している。これに対し、Kurtzら<sup>12)</sup>は多変量解析により、mononuclear cell reactionとEICが乳房内再発の有意の因子であり、若年者であってもこういうリスク因子をもたなければ再発は少なく、年齢は再発の危険因子ではないと報告している。また、Viciniら<sup>13)</sup>はEICを有する若年者であっても、より広範な切除により再発を減少させることは可能であると述べている。この点について見ると、今回の検討で若年者の乳房内再発は他群より明らかに高く、多変量解析において有意の再発因子であった。しかし、若年者においても断端状況で再発率に差異を認め、断端を陰性にする事で明らかに再発率は低くなっていた。ただ、Matthewsら<sup>14)</sup>は乳房温存手術だけでなく、乳房切除後においても若年者では局所再発が多いと報告して

いる。乳房温存手術後の再発には乳腺内と乳腺外再発があり、皮膚・皮下の乳腺外再発にはリンパ管侵襲が関与しており、これは乳房切除後の局所再発に通じるものと考えられる<sup>15)</sup>が、この点も含めさらなる検討が必要である。

若年者乳癌の特徴について見ると、若年者には高増殖能例、リンパ節転移例、ER/PgR陰性が有意に多く、明らかに悪性度が高いことが示された。これまでの報告<sup>16-18)</sup>を見ると、今回の検討と同様に高増殖能、未分化例、ER/PgR陰性、リンパ管侵襲陽性などのよりaggressiveな症例が多い。また、若年者にはEIC症例が多いが、EIC陰性例においても若年者は再発が多く<sup>19)</sup>、切除断端陰性でも若年者は再発率が高いとの報告<sup>20)</sup>もある。また、リンパ節転移も乳房内再発と関連するが<sup>21)</sup>、Jobsenら<sup>9)</sup>はリンパ節転移陰性のときに若年者と再発は関連しているとしている。さらに今回の検討で明らかであったのは腫瘍径が明らかに大きかったという点である。このことは若年者に対し、とくに乳房温存手術の希望が強い場合には、腫瘍が大きくても施行しているケースが多いことを示している。

乳房温存手術後の全身治療や放射線治療について見ると、化学療法により乳房内再発の抑制が見られ、とくに閉経前、40歳以下において有用との報告がある<sup>22,23)</sup>。また、放射線治療についてはEORTCの報告<sup>24)</sup>で16Gyのboost照射により、7.3

%から4.3%へと減少させ、とくに40歳以下例においては19.5%から10.2%へ下降させたとしている。今回の検討では照射の有無による相違は35歳以下例では見られず、36~50歳群において良好な結果をもたらしていた。

これらのことより、若年者乳癌は乳房内再発が有意に高率で、多変量解析においても有意の再発リスク因子であった。その要因として、断端陽性、大きい腫瘍径、リンパ節転移陽性、高増殖能、ER/PgR陰性などリスク因子をより多く保有していることが考えられた。しかし、切除断端を陰性にすることで再発率を低く抑えることが可能であった。今後は若年者に対する手術適応の絞り込み、さらには適切な治療戦略の検討が不可欠である。

#### 文 献

- 1) Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, et al : Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 293-298, 1991
- 2) van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al : Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 35 : 32-38, 1999
- 3) Fortin A, Larochelle M, Laverdiere 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
- 4) Komoike 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
- 5) 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
- 6) Xiong Q, Valero V, Kau V, et al : Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis : the M. D. *Anderson Cancer* 15(92) : 2523-2528, 2001
- 7) Arriagada R, Le MG, Contesso G, et al : Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* 13 : 1404-1413, 2002
- 8) Halverson KJ, Perez CA, Taylor ME, et al : Age as a prognostic factor for breast and regional nodal recurrence following breast conserving surgery and irradiation in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1(27) : 1045-1050, 1993
- 9) Jobsen JJ, van der Palen J, et al : The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 37 : 1820-1827, 2001
- 10) Vilcoq JR, Calle R, Stacey P, et al : The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7 : 1327-1332, 1981
- 11) Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al : Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer : a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 : 719-725, 1989
- 12) Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al : Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 8 : 591-598, 1990
- 13) Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL, et al : The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy. *Ann Surg* 214 (200-204) ; discussion 204-205, 1991
- 14) Matthews RH, McNeese MD, Montague ED, et al : Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or with mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 : 659-663, 1988
- 15) 西村令喜, 長尾和治, 宮山東彦, 他 : 乳房温存手術後の乳房内再発に関わる因子及び予後の検討—とくに乳腺内・外に分けての検討—*乳癌の臨* 16 : 287-293, 2001
- 16) Walker RA, Lees E, Webb MB, et al : Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer* 74 : 1796-1800, 1996
- 17) Chung M, Chang HR, Bland KI, et al : Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 77 : 97-103, 1996
- 18) Kollias J, Elston CW, Ellis IO, et al : Early-onset breast cancer—histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 75 : 1318-1323, 1997
- 19) Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al : The

- effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 : 3-10, 1988
- 20) Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, et al : The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 279-287, 1991
- 21) Dalberg K, Mattsson A, Rutqvist LE, et al : Breast conserving surgery for invasive breast cancer : risk factors for ipsilateral breast tumor recurrences. *Breast Cancer Res Treat* 43 : 73-86, 1997
- 22) Rose MA, Henderson IC, Gelman R, et al : Premenopausal breast cancer patients treated with conservative surgery, radiotherapy and adjuvant chemotherapy have a low risk of local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17 : 711-717, 1989
- 23) Buchholz TA, Tucker SL, Erwin J, et al : Impact of systemic treatment on local control for patients with lymph node-negative breast cancer treated with breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 15(19) : 2240-2246, 1999
- 24) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al : European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 8(345) : 1378-1387, 2001
-

# 「最近の乳癌化学療法について」

熊本市立市民病院

外科部長 西村 令喜

## 1. はじめに

わが国における乳癌の罹患率および死亡率は欧米諸国における死亡率の減少傾向に反し、増加の一途にある。この傾向を打破するためには、マモグラフィ検診などによるより早期での乳癌発見と、より有効な薬物療法が求められる。乳癌に対する薬物療法としては内分泌療法と化学療法が存在するが、乳癌の特徴として第一に挙げられるのはホルモン依存性である。これを利用した内分泌療法の奏効率は高く、再発例においては生存期間の延長が認められており、現在では術後の補助療法としても広く使用され、有効性も実証されている。一方、ここで取り上げる化学療法についてみると、乳癌は固形癌のなかでも化学療法がより奏効しやすい癌腫であり、近年その重要性が認識され、とくに治癒が望める術後補助療法において目覚ましい発展の見られる分野である。再発症例においても高い奏効率がみられるが、多くの症例では再発病巣の再燃が起これ、どうしても治療に限界があるのは事実である。この点、手術後の補助療法においては唯一治癒が望める機会と捉えられており、多くの研究者が最も力を注いでいる領域である。こういう流れのなかで、海外において多くのトライアルが実施され、数々の新しい知見が生まれている。今回、この化学療法における新しい知見を紹介するとともに、今後の方向性についても考察を試みた。

## 2. 乳癌術後補助化学療法における問題点

### 1) 対象年齢は若年者のみか

EBTCGのOverviewにより、明らかになったのは化学療法による再発および死亡リスクの軽減は若年者において大きく、高齢となればその程度は少なくなるということであった。しかし、ER状況でみると、Tamoxifen (抗エストロゲン剤)の効果はER陽性のみに見られ、50歳以下、以上での差異は見られなかったが、化学療法では逆にER陰性例においてその効果の程度は大きく、これは50歳以上においても同様の傾向であった。すなわち、若年者において化学療法のbenefitは大きい、閉経後の症例でもER陰性例に対しては有効であり、治療の対象になることを意味している。

### 2) 化学療法のレジメンとしては Anthracycline 系中心か

最初に行われたミラノトライアルにおいて手術単独とCMF療法 (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-FU)の比較により、化学療法により再発のリスクを24%低下させたとの報告があり、CMF療法は広く標準治療として用いられてきた。その後、表1に示すように Anthracycline 系薬剤を用いた治療法との比較試験のMeta-analysis (EBTCG)結果が報告され、CMF療法よりも有意に健存率、生存率を改善していることが認められた。NCIC CTG MA.5 Trial

においてCEF療法はCMF療法よりも明らかに良好な健存率・生存率を示し、その効果はリンパ節転移個数や年齢に関わらずみられ、さらに術後10年目においても認められていた (J Clin Oncol 1998; 16, 2651)。

表1. 補助化学療法の効果: EBTCG Meta-Analysis

Therapy	Reduction in Annual Odds, %	
	Recurrence	Death
CMF療法 vs 化学療法なし (1995)	23.5 ( $P < .00001$ )	15 ( $P < .00001$ )
Anthracyclines vs CMF (1998)	12 ( $P = .006$ )	11 ( $P = .02$ )
Anthracyclines vs CMF (2000)	10.8 ( $P = .0005$ )	15.7 ( $P < .00001$ )