

Fig. 5. Correlation between sizes determined by contrast-enhanced computed tomography (CE-CT) and pathological measurements. Squares, inflammatory breast carcinoma (IBC); triangles, invasive lobular carcinoma (ILC); circles, others.

Table 3. Spearman's Rank Correlation Coefficients (R^2) of Noninvasive Measurements Obtained after NACT (before Surgery) Compared with Pathological Measurements*

Examination	R^2
Clinical examination	0.333
Ultrasonography	0.311
Mammography	0.156
Cases without microcalcifications	0.304
CE-CT	0.181
Cases other than IBC and ILC	0.537

*CE-CT = contrast-enhanced computed tomography; IBC = inflammatory breast cancer; ILC = invasive lobular carcinoma; NACT = neoadjuvant chemotherapy.

nous MR contrast agents, characterized by intravascular and interstitial distribution [17]. MRI has better tissue resolution than do the other imaging techniques. Helical CT has some advantages over MRI, as follows: 1) the CE-CT examination takes only about 5 min; 2) CE-CT breast images are obtained in the supine position used during surgery, thus providing precise information about the extent of cancerous tissue in the breast; in contrast, in most previous studies of MRI, patients were examined in the prone position to minimize motion of the breast during breathing—the breast can shift

and change its shape easily; 3) image quality of MRI depends greatly on the performance of the machine employed and requires complicated technical parameters; 4) CE-CT has a higher spatial resolution; 5) CE-CT is less expensive; and 6) MRI contraindications may be present, such as patients with a pacemaker or serious claustrophobic syndrome [18].

It is widely accepted that the presence of microcalcifications on MMG suggests the presence of EIC [9]. We might consider mastectomy safe when the widespread microcalcifications are demonstrated on MMG after neoadjuvant chemotherapy. However, more than half of these microcalcifications did not indicate residual tumor. Fortunately, they did not demonstrate enhancement on CE-CT, and we could distinguish the presence of widespread residual tumor from its absence. After this experience, we could reduce the extent of resection of the breast according to CE-CT. The microcalcifications remaining after neoadjuvant chemotherapy should be treated carefully.

It has been reported that quantitative positron emission tomographic (PET) scanning of tumor glucose metabolism with the glucose analog 2- 18 F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) has substantial potential as a research and clinical tool for monitoring the efficacy of chemohormonotherapy [19].

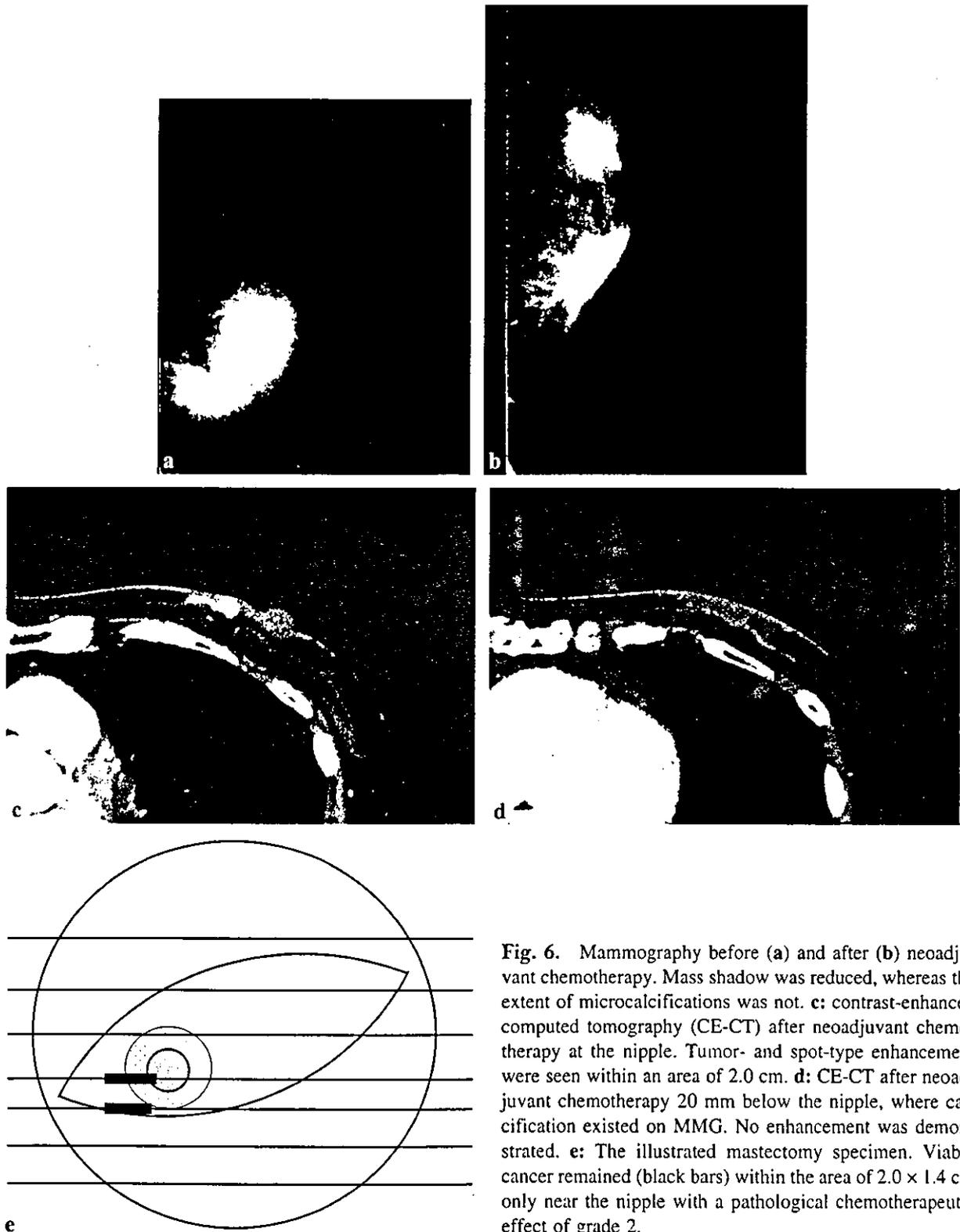


Fig. 6. Mammography before (a) and after (b) neoadjuvant chemotherapy. Mass shadow was reduced, whereas the extent of microcalcifications was not. **c:** contrast-enhanced computed tomography (CE-CT) after neoadjuvant chemotherapy at the nipple. Tumor- and spot-type enhancement were seen within an area of 2.0 cm. **d:** CE-CT after neoadjuvant chemotherapy 20 mm below the nipple, where calcification existed on MMG. No enhancement was demonstrated. **e:** The illustrated mastectomy specimen. Viable cancer remained (black bars) within the area of 2.0 × 1.4 cm only near the nipple with a pathological chemotherapeutic effect of grade 2.

PET demonstrated a decline in FDG uptake in patients responsive to treatment, whereas no significant decline in FDG uptake was seen in the non-responding patients examined after the initiation of treatment. We will evaluate whether the intensity of enhancement correlated with angiogenesis [20] might be a predictor of response to chemotherapy.

In conclusion, CE-CT is useful for identifying

the extent of residual carcinoma after neoadjuvant chemotherapy. However, IBC and ILC should be treated carefully because they are not illustrated accurately by CE-CT.

REFERENCES

1. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A. Effect of preoperative chemotherapy on the outo-

- come of women with operative breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685.
2. Dershaw DD, Drossman S, Liberman L, Abramson A. Assessment of response to therapy of primary breast cancer by mammography and physical examination. *Cancer* 1994;75:2093-2098.
 3. Segel M, Paulus DD, Hortobagyi GN. Advanced primary breast cancer: assessment at mammography of response to induction chemotherapy. *Radiology* 1988;169:49-54.
 4. Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997;3:1565-1569.
 5. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds). *Diseases of the Breast*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p 647.
 6. Singletary S, McNeese M, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2849-2852.
 7. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Tsuda H. Diagnostic value of enhanced computed tomography in the detection of the widely spreading intraductal component of breast cancer: case reports. *Breast Cancer* 1997;4:29-32.
 8. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Uchiyama N, Tsuda H. Diagnostic value of contrast-enhanced computed tomography for diagnosing the intraductal component of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:79-86.
 9. Healey EA, Osteen RT, Schnitt SJ, Gelman R, Stomper PC, Connolly JL, Harris JR. Can the clinical and mammographic findings at presentation predict the presence of an intensive intraductal component in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1217-1221.
 10. Tsunoda HS, Ueno E, Tohno E, Akisada M. Echogram of ductal spreading of breast carcinoma. *Jpn J Med Ultrasonics* 1990;17:44-48 (in Japanese with English abstract).
 11. The Japanese Breast Cancer Society. *General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer*. Tokyo: Kanehara; 1998. pp 69-72.
 12. Lluch A, Cervantes A, Pardo JD, Cervera V, Pallardo Y, Ferrando F, Juan O, Martinez-Agullo A, Azagra P, Lledo S. Assessment of primary tumor and axillary (AX) involvement in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A comparison of clinical examination, mammography, ultrasonography and CT-scan. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:135.
 13. Mumtaz H, Davidson T, Spittle M, Tobias J, Craggs MAH, Cowley G, Taylor I. Breast surgery after neoadjuvant treatment. Is it necessary? *Eur J Surg Oncol* 1996;22:335-341.
 14. Gilles R, Guinebretiere J-M, Toussaint C, Spielman M, Rietjens M, Petit J-Y, Contesso G, Masselot J, Vael D. Locally advanced breast cancer: Contrast-enhanced subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994;191:633-638.
 15. Trecate G, Ceglia E, Stabile F, Tesoro-Tess JD, Mariani G, Zambetti M, Musumeci R. Locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy: comparison between magnetic resonance imaging and pathologic evaluation of residual disease. *Tumori* 1999;85:220-228.
 16. Tsuboi N, Ogawa Y, Inomata T, Yoshida D, Yoshida S, Moriki T, Kumon M. Changes in the findings of dynamic MRI by preoperative CAF chemotherapy for patients with breast cancer of stage II and III: pathologic correlation. *Oncology* 1999;6:727-732.
 17. Adler DD, Wahl RL. New methods for imaging the breast: techniques, findings, and potential. *Am J Radiol* 1995;164:19-30.
 18. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Nanasawa T, Matsuo K, Hasegawa T, Tsuda H. Contrast-enhanced computed tomography diagnosing the intraductal component and small invasive foci of breast cancer. *Breast Cancer* (in press).
 19. Wahl R, Zasadny K, Helvie M, Hutchins G, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993;11:2101-2111.
 20. Buadu L, Murakami J, Murayama S, Hashiguchi N, Sakai S, Masuda K, Toyoshima S, Kuroki S, Ohno S. Breast lesions: correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. *Radiology* 1996;200:639-649.



乳癌治療の進歩

乳癌治療における術前化学療法の意義

稲治 英生*¹ 菰池 佳史*¹ 元村 和由*¹
春日井 務*² 小山 博記*¹

[*Jpn J Cancer Chemother* 29(7):1113-1119, July, 2002]

要旨 ある程度進行した乳癌を対象として術前化学療法を行うことは、生存率を低下させることなく一部の症例に乳房温存療法の機会を与え得る利点がある。

われわれも1995年5月から2000年12月の間に、腫瘍径3.1~6.0cmの乳癌86例を対象としてepirubicin含有レジメンによる術前化学療法を行った。奏効例(CR+PR)は55例(64.0%)で、最終的に64例(74.4%)に乳房温存療法を行い得た。そのうち、CR例は9例であったが、病理学的CRは非浸潤癌の遺残した1例のみであった。観察期間中央値39か月の時点で乳房内再発は9例であり、3cm以下の乳癌に対する乳房温存療法の場合に比べて高率であった。術前化学療法後の乳房温存療法の局所コントロールに関する安全性については、今後さらに長期のフォローアップ成績の結果を待たねばならない。

The Role of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Treatment: Hideo Inaji*¹, Yoshifumi Komoike*¹, Kazuyoshi Motomura*¹, Tsutomu Kasugai*² and Hiroki Koyama*¹ (*¹Dept. of Surgery III, *²Dept. of Pathology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases)

Summary

Neoadjuvant chemotherapy is being used increasingly in the management of patients with breast cancer, especially locally advanced cases. Such treatment is administered with the aim of reducing the size of the primary tumor to increase the possibility of breast-conserving treatment (BCT). In our series, during the period from May 1995 to December 2000, 86 patients with tumors between 3.1 and 6.0 cm in diameter received epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy. There were 55 (64.0%) responders and ultimately 64 patients (74.4%) were treated with BCT. With a median follow-up time of 39 months, 9 patients in the BCT group had developed local recurrence. Long-term follow-up is required to establish whether this procedure is a safe alternative to mastectomy for patients with large breast cancers. **Key words:** Breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Breast-conserving treatment, Local recurrence, Address request for reprints to: Dr. Hideo Inaji, Department of Surgery III, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 3-3 Nakamichi 1-Chome, Higashinari-ku, Osaka 537-8511, Japan

*² 大阪府立成人病センター・病理

別刷請求先: 〒537-8511 大阪市東成区中道1-3-3 *¹ 大阪府立成人病センター・外科
稲治 英生

はじめに

ある程度進行した乳癌に対する治療のオプションの一つに術前化学療法 neoadjuvant chemotherapy (primary chemotherapy, preoperative chemotherapy, induction chemotherapy などの用語も同義語として用いられる)が登場してきた。National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-18 トライアルの結果、術前化学療法は生存率や健存率を低下させることなく乳房温存療法の適応拡大の機会を増加させ得ることが示され、広く認知されるに至った。わが国でも比較的大きな腫瘍径 (通常 3 cm 以上) の乳癌に対して術前化学療法を取り入れる施設が増えてきた。本稿では、海外での臨床試験の成績ならびにわれわれの行ってきた術前化学療法の preliminary な成績について述べる。

なお、以下に述べる各種臨床試験の成績は、①対象が比較的早期例か、炎症性乳癌を含めた局所

進行乳癌 (病期III以上) か? ②評価対象病変は原発巣のみか、腋窩リンパ節を含むのか? ③効果判定が触診のみか、画像所見を優先しているか? ④乳房温存療法の適応拡大を主要評価項目としたトライアルか? などの点でまちまちであり、相互間の比較は慎重であらねばならないことを最初に断っておきたい。

I. 術前化学療法の意義と臨床試験の成績

術前化学療法について、その長所および欠点と考えられる事項を表1に列記した。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として代表的なもの¹⁻⁵⁾を表2に整理した。なかでも、NSABP B-18 トライアル¹⁾は、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、術前化学療法が、①生存率、健存率、無遠隔再発生存率 (distant disease free survival) の向上には寄与しない、②局所効果が予後因子として有用である、③乳房温存療法の施行

表1 術前化学療法の利点と欠点

利 点	欠 点
1) 微小転移巣の早期コントロール (理論上)	1) n 状況など病理学的予後因子の欠除
2) 化学療法剤の感受性試験	2) PD 例での患者に与えるストレス
3) 乳房温存療法の適応拡大	3) over-treatment の可能性

表2 術前化学療法と術後補助化学療法の無作為化比較試験

報告者 (年)	対 象	レ ジ メ ン	症 例 数	BCT 施行率 (%)	観察期間 中央値 (月)	生 存 率
Scholl (1994)	stage II, III	CAF → RT → S RT → S → CAF	200 190	82 77	54	p=0.039
Fisher (1998)	stage I, II	AC → S S → AC	752 743	68 60	60	NS
Makris (1998)	stage I ~ III	MxM (Mi) → S S → MxM (Mi)	149 144	89 78	48	NS
Mauriac (1999)	T > 3 cm	EVcM → MiThV → S S → EVcM → MiThV	134 138	63 0	124	NS
Jakesz (2001)	T > 3 cm	CMF → S S → CMF	214 209		--	NS

S: 手術, RT: 放射線治療, BCT: 乳房温存療法, C: cyclophosphamide, A: adriamycin, F: 5-fluorouracil, Mx: mitoxantrone, M: methotrexate, Mi: mitomycin C, E: epirubicin, Vc: vincristine, Th: thiotepa, V: vindesine

表3 術前化学療法でのpCRと健存率

報告者(年)	pCRの率(%)	観察期間	健存率		p
			pCR	pCR以外	
Cameron (1997)	4	8年	88%*	35%*	0.05
Bonadonna (1998)	4 (1%DCIS)	8年	86%	37%	0.03
Fisher (1998)	13 (4%DCIS)	5年	85%	58%	0.0001
Kuerer (1999)**	12	5年	87%	58%	<0.01
Rouzier (2002)	14	5年	86%	48%	<0.05

*: 生存率, **: 原発巣, 転移リンパ節ともにpCRのもののみをpCRと判定

頻度増加につながる, の3点に要約される。ただ, ①に関してはSchollら²⁾のみが術前化学療法群で有意に生存率が高かった(ただし健存率では有意差なし)としているが, 一般に生存率の向上には寄与しないとみるべきである。

なお, 術前化学療法のレジメンとしてはanthracyclineやmethotrexateをキードラッグとしたレジメンが中心であったが, 最近の趨勢としてtaxaneが使用されることが多く, 従来のレジメンより高い奏効率が期待されている^{6,7)}。

なかでも注目されるのはAberdeenグループのトライアルであり, anthracycline含有レジメンによる術前化学療法耐性例にdocetaxelの効果が期待し得る結果を示している⁸⁾。

II. 局所効果と予後

前述のように, 術前化学療法の効果判定に当たって, NSABP B-18⁹⁾などのように原発巣のみの二次元的計測により評価しているものもあれば, 腋窩リンパ節も評価対象に含める評価基準を採用しているもの⁹⁾もあるので注意を要する。

さて, NSABP B-18でも示されているように臨床的なCR(cCR)群, とりわけ病理学的にCR(pCR)の得られた例での予後が極めて良好であり, 同様な結果は他のグループ¹⁰⁻¹³⁾からも報告されている(表3)。なお, 腋窩リンパ節転移陽性例で腋窩リンパ節の病理学的CR, すなわち転移リンパ節が消失した例では特に予後が良好であり, 腋窩リンパ節への反応性をより重視する報告¹³⁾もある。

術前化学療法の効果予知因子に関する研究も多数のものがあり¹⁴⁾, 有望視されているものも少な

くない¹⁴⁻¹⁶⁾が, 未だ決定打といえるものはない。

III. 術前化学療法と乳房温存療法

い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。2001年開催のSt. GallenでのInternational Consensus Panelでも局所進行乳癌を別にして, やや進行した程度の乳癌に対してはダウンスレーシング後に乳房温存療法を期待し得る場合にのみその対象を限定すべきであるとしている¹⁷⁾。

術前化学療法後の乳房温存療法の施行率と局所再発率^{4,11-13,18-23)}を表4に示す。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ずいぶん内容に差はあるが, 腫瘍径3cm以上を対象とした臨床試験に限ると49~90%が乳房温存療法可能となっている。また, 局所再発率も一般の乳房温存療法に比べるとやや高率とする報告が多いが許容範囲とみることはできる。

表2に掲げた無作為化比較試験の結果でも, 術前・術後化学療法両群の間で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トライアルでもダウンスレーシングにより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倍の局所再発があった点が指摘されている¹⁾。Institute Curieの最近の報告²⁴⁾でも, 術前化学療法後の乳房温存療法例での局所再発率は5年16%, 10年21.5%であり, やはり通常の乳房温存療法に比べると高率といえる。また, 彼ら²⁴⁾によると局所再発が遠隔再発の強力な予後因子になり得るとしている。

われわれは, 1995年5月以降触診腫瘍径が3.1~

表 4 術前化学療法後に乳房温存療法を行った乳癌の局所再発率

報告者 (年)	対 象	症 例 数	乳房温存療法 施行率 (%)	観察期間 中央値 (月)	局所再発率 (%)
Calais (1994)*	T ≥ 3 cm	158	49	38	8
Schwartz (1994)	stage II B, III	189	36	46	1
Veronesi (1995)	T ≥ 3 cm	226	90	36**	6
Touboul (1997)*	stage II ~ IV	147	65	94	20
Merajver (1997)	stage III	89	28	54	14
Bonadonna (1998)	T ≥ 3 cm	536	85	65	7
Danforth (1998)*	stage III	126	33	99	19
Mauriac (1999)*	T > 3 cm	134	63	124	28
Kuerer (1999)	stage II ~ IV	372	29	58	6
Rouzier (2002)***	T > 3 cm	174	65	120	24

*: 局所療法として放射線療法単独の例を含む, **: 平均, ***: T 1~3 を対象としているが T > 3 cm のサブセットに限定した

表 5 大阪府立成人病センターにおける術前化学療法の成績

	化学療法開始前の腫瘍径 (cm)			計
	3.1~4.0	4.1~5.0	5.1~6.0	
症例数	42	32	12	86
奏効例 (%)	25 (59.5%)	22 (68.8%)	8 (66.7%)	55 (64.0%)
乳房温存例 (%)	35 (83.3%)	22 (68.8%)	7 (58.3%)	64 (74.4%)
断端陽性例 (%)*	5 (14.3%)	4 (18.2%)	0 (0%)	9 (14.1%)

*: 乳房温存例中の比率

(文献²⁵⁾より引用改変)

6.0 cm で, N0~1, M0 の乳癌を対象に術前化学療法を施行し, ダウンステージングが得られた症例に対しては乳房温存療法を施行してきた²⁵⁾。術前化学療法の内容は cyclophosphamide 600 mg/m² + epirubicin 60 mg/m² (CE 療法) であり, 一部の症例は 5-FU を追加 (CEF 療法) し, 原則として 4 サイクル投与した。2000 年 12 月までに登録された症例は 86 例であり, 奏効率 (CR+PR) は 55 例 (64.0%) で, 最終的に 64 例 (74.4%) に乳房温存療法を行い得た (表 5)。なお, この 64 例という数字は同期間の乳癌手術総数 1,200 例の 5.3% に該当し, 術前化学療法の導入が乳房温存療法の適応拡大につながったと考えられた。大阪府立成人病センターにおける 1986 年以降の乳癌手術術式の変遷と術前化学療法による温存療法施行例の率を図 1 に示す。

奏効例のうち 9 例 (10.5%) が cCR であった。pCR は腫瘍消失例のみならず, 非浸潤癌巢のみの遺残もその範疇に含めることが多い¹⁹⁾ が, そのような広義の pCR 例が 1 例みられた。pCR ではないが病理学的に著効を認めた 1 例の組織像を図 2 に示す。なお, 断端陽性率は 14.1% であり (表 5), 3 cm 以下の乳癌に対する乳房温存手術の場合とほぼ同率であったが, 浸潤癌やリンパ管侵襲での断端陽性例が多いのが特徴であった²⁵⁾。観察期間中央値 39 か月の時点で局所再発例は 9 例であり, 当センターでの 3 cm 以下の乳癌での乳房温存例の局所再発率 (放射線療法併用例で 7.2%)²⁷⁾ に比べると明らかに高率である。

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得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

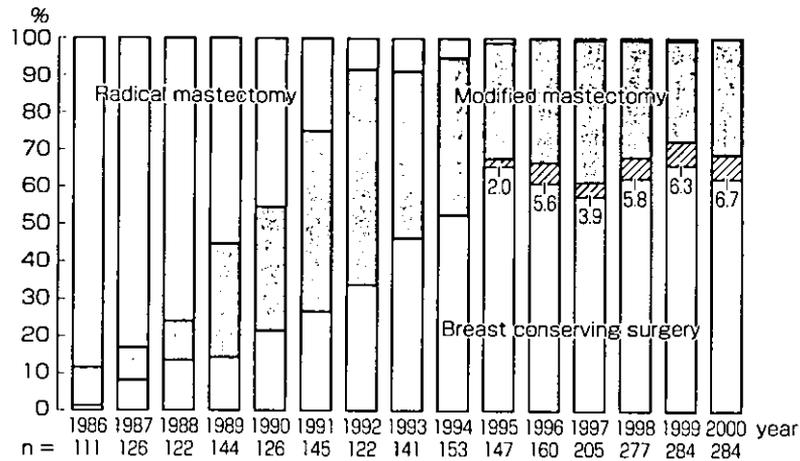


図1 術前化学療法後の乳房温存療法適応拡大への寄与
 —大阪府立成人病センターにおける乳癌手術術式の変遷—
 ▨: 術前化学療法後の乳房温存療法施行頻度

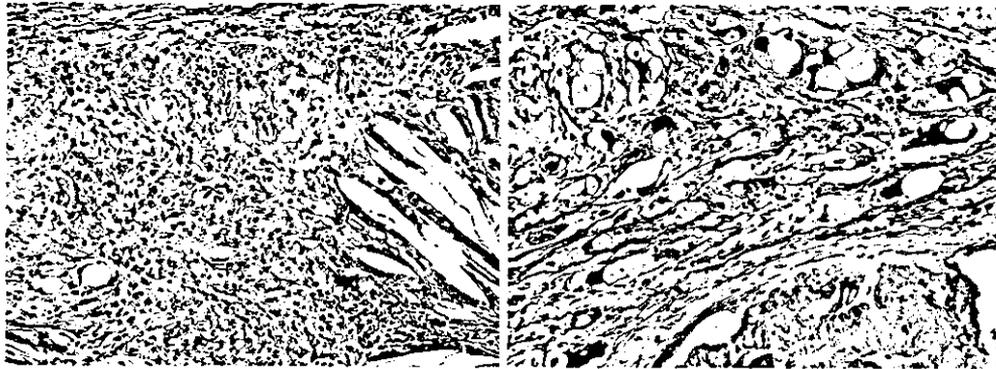


図2 術前化学療法により病理学的に高度の変化が認められた例
 症例は24歳。CE 4 サイクル後手術を行ったが、病理学的に高度の変性が認められ組織学的効果は1bと判定された²⁶⁾。

の縮小パターンが求められる。微細病変の遺残有無を評価するためにはMRI²⁸⁾、CT²⁹⁾などの手助けを必要とすることが多い。

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みられるが、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とされる³⁰⁾。

おわりに

術前化学療法に関して、NSABP B-18 での評価項目に沿って、その意義を考察した。術前化学

療法の効果判定自体一定の指針はないが、乳癌学会規約委員会でも治療効果判定基準小委員会（大川智彦委員長）を設け、RECIST 基準³¹⁾の導入に向けての作業が進行中であることを最後に述べておく。

文 献

- 1) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, *et al*: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685, 1998.
- 2) 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 randomised trial: S 6. *Eur J Cancer* 30 A: 645-652, 1994.
- 3) Makris A, Powles TJ, Ashley SE, *et al*: A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemohormonal therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 9: 1179-1184, 1998.
 - 4) 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.
 - 5) Jakesz R: Comparison of pre- vs. postoperative chemotherapy in breast cancer patients: four-year results of Austrian Breast & Colorectal Study Group (ABCSG) Trial 7. *Proc ASCO* # 125, 2001.
 - 6) Coste D, von Minckwitz G, Raab G, *et al*: The role of docetaxel (taxotere) in neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Semin Oncol* 26: 24-31, 1999.
 - 7) Bellino R, Cortese P, Danese S, *et al*: Epirubicin and paclitaxel as primary chemotherapy for T>3 cm and T4 breast cancer patients. *Anticancer Res* 20: 4825-4828, 2000.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) Cameron DA, Anderson EDC, Levack P, *et al*: Primary systemic therapy for operable breast cancer-10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 76: 1099-1105, 1997.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Rouzier R, Extra J-P, 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.
 - 14) Bhalla K and Harris WB: Molecular and biologic determinants of neoadjuvant chemotherapy of locoregional breast cancer. *Semin Oncol* 25: 19-24, 1998.
 - 15) Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, *et al*: Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using [technetium 99 m]-sestamibi scintimammography. *Cancer* 85: 2410-2423, 1999.
 - 16) Takamura Y, Kobayashi H, Taguchi T, *et al*: Prediction of chemotherapeutic response by collagen gel droplet embedded culture-drug sensitivity test in human breast cancers. *Jnt J Cancer* 98: 450-455, 2002.
 - 17) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, *et al*: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827, 2001.
 - 18) 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.
 - 19) Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, *et al*: Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 73: 362-369, 1994.
 - 20) 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.
 - 21) Touboul E, Lefranc J-P, Blondon J, *et al*: Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiother Oncol* 42: 219-229, 1997.
 - 22) Merajver SD, Weber BL, Cody R, *et al*: breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: The University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 15: 2873-2881, 1997.
 - 23) Danforth DN, Zujewski J, O'Shaughnessy J, *et al*: Selection of local therapy after neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA, B breast cancer. *Ann Surg Oncol* 5: 150-158, 1998.
 - 24) Rouzier R, Extra J-P, 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.
- 25) Inaji H, Komoike Y, Motomura K, *et al*: Breast-conserving treatment after neoadjuvant chemotherapy in large breast cancer. *Breast Cancer* **9**: 20-25, 2002.
- 26) Committee for Production of Histopathological Criteria, Japanese Breast Cancer Society: Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer. *Breast Cancer* **8**: 1-2, 2001.
- 27) Komoike Y, Motomura K, Inaji H, *et al*: Long-term results of breast conserving surgery for stage I and II breast cancer. *Breast Cancer* (in press).
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, *et al*: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* **92**: 205-216, 2000.
-

日常診療の指針

乳房温存療法後の乳房内再発の意義

Implications of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast conserving therapy (BCT)

菰池 佳史

KOMOIKE Yoshifumi

稲治 英生

INAJI Hideo

柳沢 哲

YANAGISAWA Tetsu

元村 和由

MOTOMURA Kazuyoshi

小山 博記*

KOYAMA Hiroki

乳房温存療法後の乳房内再発は、10年の経過観察で約10%程度みられ、近年遭遇する機会が増えてきた。乳房内再発をどう対処するかを考えると、乳房内再発の意義や特徴の理解が必要となる。

1. 乳房内再発の定義

乳房内再発は、厳密には乳房温存療法後に原発巣の遺残が徐々に増大して認知される大きさになったものである。しかし温存療法の場合、原発巣がいったん根治したあとで、新たに同側乳房に発生した第二癌(new primary)もあり得る。いずれの場合であるかは、発生した部位や発症の時期などからある程度推測できる場合もあるが、正確な区別は困難である。また同時期に多発病巣が存在し、一方が顕在化した場合も考えられる。これらは本来別物として扱うべきものであるが、区別することが困難であり、欧米の報告の多くは乳房内再発(ipsilateral breast tumor recurrence; IBTR)ということばで同一のものとして扱っている。本稿でも乳房内再発を同側乳房に発生した癌をすべて含めて扱った。

2. 乳房内再発に対する理解とその変遷

古くは、乳房内再発は、生命予後を左右する遠隔再発と違って予後の良いものと考えられていた。それはStage I, IIの乳癌に対して、温存療法と乳房切除の生存率が同等であること、乳房内再発の危険因子と遠隔再発の危険因子が異なることより両者は

異質のものと考えられることなどが根拠となっていた。しかし現実には、乳房内再発を来した症例はそうでない症例よりも遠隔再発を来しやすく、その予後も悪いことが多くの大規模な臨床試験の解析から示された。すなわち近年では、乳房内再発はひき続き起こる遠隔再発の重要な予知因子であることが広く認知されている。なお、欧米の報告のいくつかは、領域リンパ節と乳房内再発を含めて扱っている(localegional recurrence)。筆者らの理解では、領域リンパ節再発は乳房内再発と再発様式が異なっており、区別すべきものと考えられる。本稿でも乳房内再発のみのもの(isolated ipsilateral breast tumor recurrence)を対象とした。Isolated ipsilateral breast tumor recurrenceだけに限った場合でもやはり乳房内再発は遠隔再発の予知因子であり、予後も悪い(図1)。しかし遠隔再発の予後や、領域リンパ節再発の予後と比べると比較的良好である。

3. 乳房内再発のなかでどのようなもので予後が不良と考えられるか

乳房内再発の予後因子について、これまで報告されていることを述べる。原発巣に関与する因子としては、原発時のリンパ節転移の有無、組織学的異型度、腫瘍径などが報告されている。当然ではあるが転移陽性、異型度が高度、腫瘍径が大きいもの予後が悪い。再発巣については再発形式、腫瘍径、異型度、再発発見契機、再発部位などがあげられてい

大阪府立成人病センター外科 *総長

Key words: 乳房温存療法 / 乳房内再発(IBTR) / 予知因子 / 予後因子

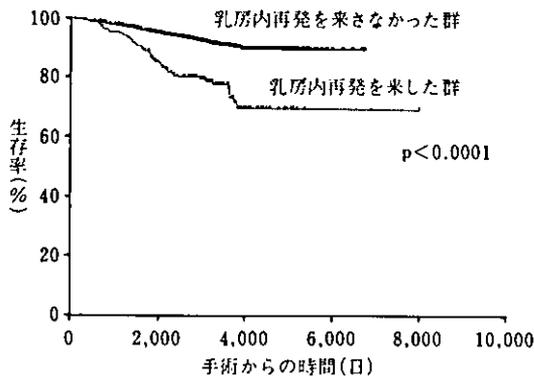


図1 厚生労働省がん研究助成金稲治班アンケート調査より (2002年6月)

る。とくに再発巣では、再発形式としてびまん性で手術不能な症例(炎症性乳癌型再発)や、皮膚や筋肉など乳腺組織以外からの再発は予後が不良である。また、乳腺内の再発巣が皮膚などに及ぶものも予後不良である。再発部位として、原発巣の近傍からの再発が不良とされる(再発部位は原発巣手術から8年くらいまでは原発巣の近傍の再発が多く、それを超えると他の quadrant からの再発が多いとされている)。それ以外の項目で重要なものは、初回手術から乳房内再発までの期間(DFI)である。多くの報告で DFI が短いものほど予後不良としている。これらの項目のなかで最もインパクトが高いものは再発

形式(炎症性乳癌型再発はきわめて予後不良)であるが、手術可能な乳房内再発に限って考えると、恐らく原発巣におけるリンパ節転移と DFI が乳房内再発の予後を左右する最も重要な因子であろう。わが国においても、厚生労働省がん研究助成金稲治班において乳房内再発の意義が検証され、リンパ節転移と DFI が乳房内再発における遠隔転移の予知因子であった。

おわりに

乳房内再発は引き続き起こる遠隔再発の予知因子として重要な意義がある。それはとくに原発巣でリンパ節転移陽性、DFI が短い場合により重要である。現在、乳房内再発が遠隔転移の予知因子のみならず原因となり得るかどうかが議論の対象となっている。また乳房内再発に対する治療法が問題となるが、このようなセッティングにおける至適な全身療法について検討した臨床試験はまだない(NSABP で乳房内再発を対象とした全身療法に関する試験を計画中とのことである)。局所治療については、一般的には残存乳房切除がなされている。再温存手術も一部のグループで試みられており良好な結果であるものの、その安全性は現在のところ明らかになっていない。以上、乳房温存療法後の乳房内再発の意義と今後の問題点について、これまでの報告とわれわれの私見を交えて述べた。

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月米同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、ヨーロッパでも国際ショナルエキスパートパネルが開催されており²⁾、にわかに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⁾があるので、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⁴⁾が、“neoadjuvant”の

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^{5,6)}。

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¹³⁾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)が子後と相関する、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¹⁴⁾の報告では生存率が、またSemiglazovら¹⁵⁾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

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癌・内分泌外科

Key words: 乳癌, 術前化学療法, 乳房温存療法, pCR

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主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, prednisolone; 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¹⁶⁾。

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¹⁰⁾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の乳癌を対象にバクリタキセル→FEC(5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide)と同レジメン+トラスツズ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の方の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ズマブ併用群では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陽性乳癌を対象にバクリタキセル+トラスツズ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、トラスツズマブが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、未だ決定打と言えないものはない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⁶。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がるが、腫瘍径3cm以上を対象とした臨床試験^{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) ¹⁾	345	88	94	11
Mamounas(2003)	428	85	96	11

¹⁾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¹⁰⁾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¹⁰⁾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¹¹⁾。

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MRI¹²⁾、CT¹³⁾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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

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¹⁸⁾。術前化学療法例でのセンチネルリンパ節生検の成績^{5,19)}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^{18,19)}。

おわりに

繰り返して述べてきたように、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 GEPARDUO-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：乳癌取り扱い規約，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

原著

2004.3.3受付

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大住省三*¹ 高嶋成光*¹ 西村理恵子*² 佐伯俊昭*¹ 青儀健二郎*¹

Comparison between Mammographic and Histological Findings in Mammographically Detected Non-palpable Breast Cancers : Ohsumi S*¹, Takashima S*¹, Nishimura R*², Saeki T*¹, Aogi K*¹ (*¹Departments of Surgery, *²Pathology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center)

We compared the findings of mammography and histopathology in 68 mammographically detected non-palpable breast cancers. Forty-seven cases showed microcalcifications alone, 12 cases showed a mass alone, and 9 showed both mammographically. The cases with microcalcifications alone were significantly more likely to have ductal carcinoma in situ (DCIS) than the other cases.

Observations of the shape and extent of microcalcifications could not predict the presence of invasion in the cases with microcalcifications alone. However, the shape was strongly associated with the subtype of DCIS. Namely, fine linear or pleomorphic microcalcifications represent the presence of comedo-type DCIS, so the cases with small round or amorphous microcalcifications were likely to have non-comedo type DCIS ($p=0.0034$ and $p=0.0024$, respectively). The extent of intraductal components of cancer tended to be larger than that of microcalcifications.

The findings of histopathology of mammographically detected non-palpable breast cancers can be predicted by those of mammography to a certain extent.

Key words : Mammography, Microcalcifications, Non-palpable breast cancer

Jpn J Breast Cancer 19(3) : 268~275, 2004

はじめに

すでに、世界的には乳癌検診をマンモグラフィで行うのが一般的となっており、少なくとも50歳以上の女性ではマンモグラフィ検診により、乳癌死亡率が低下させられることが明らかとなっている¹⁾。一方、日本でも乳癌検診にマンモグラフィを導入する自治体が増加し、マンモグラフィ発見の非触知乳癌を経験することが増えてきた。

マンモグラフィ発見の非触知乳癌は非浸潤癌であることが多く、非浸潤癌であれば、原則として

腋窩リンパ節の組織学的検索の必要性がない。また非触知乳癌、特に非浸潤性乳管癌 (DCIS) に乳房温存療法を行う場合、その適切な切除範囲の決定が容易でないことが多い。そこで、著者らは自験例でマンモグラフィ発見の非触知乳癌症例のマンモグラフィ所見から、その病理所見をどの程度予測可能かを検討した。

対象と方法

対象は平成11年5月から平成15年4月までの4年間、独立行政法人国立病院機構四国がんセンターにて診断され、手術を受けたマンモグラフィ発見の非触知乳癌68例68病変である。その診断の方法は、57病変ではステレオガイド下マンモトーム

*¹ 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター-外科

*² 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター-病理

生検で、2病変はエコーガイド下マンモトーム生検、9病変は外科的生検あるいは画像ならびに穿刺吸引細胞診で癌と診断した。

生検あるいは手術前に撮られていたマンモグラフィ2方向(Craniocaudal viewとMediolateral oblique view)を組織所見を伏せてレビューした。所見の取り方としては、腫瘤像の有無、石灰化像の有無を重視した。腫瘤像のみを認めるときはそのスピキュラの有無、石灰化像を示すときはその石灰の形態と石灰を認める領域の最大径(2方向の撮影での大きい方の数値)ならびにその背景の乳腺の濃度上昇の有無(1方向でも濃度上昇を認めたときは濃度上昇ありとした)を記録した。石灰化部の背景の濃度上昇のみでなく、濃度上昇を示す部分の境界が追える場合は腫瘤像を伴う石灰化病変と判定した。腫瘤像のカテゴリ分類ならびに石灰の形態の分類はマンモグラフィガイドライン²⁾に従った。なお、石灰化の形態で多形性あるいは不均一と微細線状との鑑別は微細線状と判定できる石灰を1個でも認める場合は微細線状と分類した。微細線状の石灰と判定するには長径が単径の5倍以上であることを目安とした。

組織学的に腫瘍を浸潤癌、微小浸潤癌、DCISに分類した。微小浸潤癌は浸潤巣を認めるが、その最大径が1mm以下のものと定義した。また、DCIS症例ならびに微小浸潤癌および浸潤癌の非浸潤部を非comedo型、comedo型(50%未満)、comedo型(50%以上)に分類した。非comedo型は検索できた組織の中のいずれにもcomedo型壊死を認めなかったもので、comedo型壊死を示す乳管が1個でも認められた場合はcomedo型とした。非浸潤巣の50%以上をcomedo型の組織が占める場合、comedo型(50%以上)とし、50%未満のときはcomedo型(50%未満)とした。comedo型で50%以上か50%未満か迷う場合は、癌に占拠された乳管の25%以上にcomedo壊死を認める場合を、comedo型50%以上と判定するときの目安とした。組織学的な非浸潤巣の範囲は、その占拠領域の最大径で示すこととし、その最大径は実物大の切り出し図上から計測した。乳房温存術を受け、乳管内進展巣で断端陽性となった症例もあり、このような症例では非浸潤巣の範囲を過小評価している可能性がある

が、切り出し図上での測定値を用いることとした。なお、1病変当たりの手術材料の病理検索時のブロック作成個数の中央値は17個(6~57個)であった。

統計学的有意差検定には χ^2 検定、Fisherの直接法、Mann-WhitneyのU検定を使用し、P値が0.05未満を統計学的に有意とした。2種類の連続変数の相関は単回帰解析によって検討した。

結果

対象とした68例の診断時の年齢の平均は55.8歳、中央値は53歳(31~81歳)であった。マンモグラフィ所見の内訳は石灰化像のみ47病変、石灰と腫瘤像の両方を認めるもの9病変、腫瘤像のみ12病変であった。腫瘤像のみの病変の中にスピキュラを伴っていたものが3病変あった。腫瘤像としたものの中には限局性非対称性陰影との鑑別が困難なものもあったが、これらも腫瘤像と判定した。また、石灰化像のみの病変の中に腫瘤像とはいえない濃度上昇を伴うものが8病変あった。

治療として乳房に行われた手術の術式は、乳房切除術28例、乳房温存術33例、皮下全乳腺切除術7例であった。組織学的に切除断端から3mm以内に腫瘍を認めた症例は10例(乳房温存症例の30.3%)であった。

まず、マンモグラフィ所見と浸潤の有無との関連を検討した。石灰化像のみの症例で背景に濃度上昇を認めない39例の組織分類はDCIS26例、微小浸潤癌7例、浸潤癌6例であった。石灰化像のみであるが、背景に腫瘤像とは判定できない濃度上昇を認めた8例ではDCIS7例、微小浸潤癌1例であった。この2つを区別することの意義はなさそうに思われたため、これ以後は区別しないことにした。石灰と腫瘤像の両方を認めた9例ではDCIS2例、微小浸潤癌2例、浸潤癌5例であり、腫瘤像のみの12例では1例にDCISを認めたが、残りの11例はすべて浸潤癌であった。有意差検定を行うと石灰化像のみに比して、石灰と腫瘤の症例ならびに腫瘤像のみの症例との間に有意差を認めた(それぞれ $p=0.0028$, $p<0.0001$)。すなわち、石灰化像のみの場合は他の場合に比して有意にDCISであることが多いことが示された。一方、