

Table 3
Comparison of lymph node status of SLNs and non-SLNs

SLN status	Non-SLN status	
	Positive	Negative
Positive	13	11
Negative	3	45

False-negative rate = 11.1%.

11 of these patients (45.8%), the SLN was the only positive node. SLNs were identified by both radiocolloid and blue dye in 53 patients (73.6%), by radiocolloid alone in 11 patients (14.3%), and by blue dye alone in 8 patients (11.1%).

The pathologic status of the SLNs and non SLNs is shown in Table 3.

The SLNs accurately predicted the axillary status in 69 of 72 patients (95.8%). Three patients had a false-negative SLN biopsy examination result, resulting in a false-negative rate of 11.1% (3 of 27). Forty-five patients had pathologically negative SLNs and non-SLNs.

The pathologic status of the SLNs and non-SLNs were analyzed according to tumor classifications before NAC, clinical lymph node status before NAC, and response of the tumor after NAC, respectively.

In T2 tumors before NAC, the SLN identification rate was 94% (47 of 50), and 2 patients had a false-negative SLN biopsy examination result, resulting in a false-negative rate of 14.3%. In T3 and T4 tumors, results were 92.6% (25 of 27) and 7.7% (2 of 27), respectively (Table 4). For the results of SLN biopsy examination, there was no significant difference between T2 and T3/T4 tumors before NAC.

In the patients with clinically negative lymph nodes (N0) before NAC, the SLN identification rate was 97.6% (41 of 42), and 1 patient had a false-negative SLN biopsy examination result, resulting in a false-negative rate of 10%. In the patients with clinically positive lymph nodes (N1/N2), the results were 88.6% (31 of 35) and 11.2% (4 of 35), respectively (Table 5). The SLN identification rate tended to be higher, although not statistically significantly, among patients who had clinically negative lymph nodes before NAC compared with patients who had positive axillary lymph nodes before NAC.

Table 5
Comparison of lymph node status of SLNs and non-SLNs among nodal status before NAC

SLN status	Non-SLN status			
	N0 (n = 42)		N1/N2 (n = 35)	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	3	6	10	5
Negative	1	31	2	14
Total number of SLNs identified	41 (97.6%)		31 (88.6%)	
False-negative rate	10%		11.2%	

For patients with complete tumor response after NAC, the SLN identification rate was 92.0% (37 of 41), with 1 patient having a false-negative SLN biopsy examination result, resulting in a false-negative rate of 12.5%. For patients with a partial tumor response and stable disease, the results were 97.2% (35 of 36) and 10.5% (1 of 36), respectively (Table 6). The SLN identification rate tended to be lower, although not statistically significantly, among patients with complete tumor response after NAC, compared with partial tumor response and patients with stable disease after NAC.

There was no significant difference in the false-negative rate according to tumor classifications before NAC, clinical lymph node status before NAC, and response of the tumor after NAC.

Comments

ALND is the surgical standard for treatment of the axilla in breast cancer patients. The rationales for ALND are exact staging and prognosis, regional control of the axilla, and the possibility of improved survival. The extent of axillary lymph node involvement is one of the most important independent prognostic factors for recurrence and survival. The SLN biopsy procedure is an accurate minimally invasive method for axillary staging in early breast cancers. In many clinics the SLN biopsy examination is replacing standard ALND because of minimal morbidity. However, with the increasing size of tumors, lymphatic mapping becomes

Table 4
Comparison of lymph node status of SLNs and non-SLNs among tumor classifications before NAC

SLN status	Non-SLN status			
	T2 (n = 50)		T3/T4 (n = 27)	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	6	6	7	5
Negative	2	33	1	12
Total number of SLNs identified	47 (94%)		25 (92.6%)	
False-negative rate	14.3%		7.7%	

Table 6
Comparison of lymph node status of SLNs and non-SLNs among clinical response after NAC

SLN status	Non-SLN status			
	CR (n = 41)		PR/SD (n = 36)	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	3	4	10	7
Negative	1	29	2	16
Total number of SLNs identified	37 (90.2%)		35 (97.2%)	
False-negative rate	12.5%		10.5%	

Table 7
Studies of SLN biopsy procedures after NAC

	Number of patients	Stage	Tumor size, cm	Number (%) of successful SLN biopsy procedures	False negative (%)
Breslin et al [6], 2000	51	II or III	5.0	43 (84.3)	3 (12)
Miller et al [7], 2002	35	T1-3N0	3.5	30 (86.0)	0 (0)
Stearns et al [8], 2000	34	T3-4, any N	5.0	29 (85.0)	3 (14)
Haid et al [9], 2001	33	T1-3, any N	3.3	29 (88.0)	0 (0)
Julian et al [11], 2002	31	I or II	NS	29 (93.5)	0 (0)
Tafra et al [12], 2001	29	Any T, N0	NS	27 (93.0)	0 (0)
Nason et al [13], 2000	15	T2-4, N0	NS	13 (87.0)	3 (33)
Shimazu et al [14], 2004	47	II or III	4.5	44 (93.6)	4 (12)
Current study	77	T2-4, any N	4.8	72 (93.5)	3 (11)

NS = not specified.

less accurate [15,16]. NAC can reduce tumor size and significantly increase the ability to perform breast-conserving therapy [17,18]. After NAC, axillary downstaging is affected similarly. NAC with anthracycline/cyclophosphamide-containing regimens has been shown to neutralize involved axillary nodes in about 30% of patients [17]. The addition of taxanes to anthracycline/cyclophosphamide-containing regimens has increased the conversion rate to around 40% [19,20]. With the increasing number of patients receiving NAC, the question arises of whether the SLN biopsy examination is an option for these patients. We summarized the studies concerning SLN biopsy examination after NAC in Table 7, but they are inconclusive [6–14]. Breslin et al [6] reported a study of 51 patients who underwent an SLN biopsy examination after NAC and concluded that an SLN biopsy examination is accurate after NAC. They had an identification rate of 84.3% and a false-negative rate of 12.0%. Nason et al [13] reported on a smaller number of patients who received NAC. Their identification rate was 87.0% and their false-negative rate was 33.3%, concluding that the SLN biopsy examination resulted in an unacceptably high false-positive rate. We have to understand that in most of these small series, even 1 or 2 patients with a false-negative SLN node can sway the conclusions in a different direction. We report a study of 77 patients who received NAC, and had an identification rate of 93.5% and a false-negative rate of 11.1%. We conclude in our study that an SLN biopsy examination after NAC is accurate even for large tumors and positive axillary nodal status before NAC without inflammatory breast cancer.

It has been speculated that among patients who have their axillary lymph node status downstaged by NAC, tumors also typically respond to NAC and shrink, so that damage to and alteration of the lymphatic flow from tumor tissues to the axillary basin are more likely to occur. This may cause an increase in the false-negative rate for SLN biopsy examination and a decreasing identification rate for SLN biopsy examination. Our hypothesis is that the lymphatic flow around the skin lesion is rich and less influenced by the effect of chemotherapy and tumor size than that in the parenchyma around the tumor. Our results were not

significantly influenced by tumor size, tumor response, or nodal status before NAC.

In conclusion, the results of our study suggest that an SLN biopsy procedure after NAC using intradermal injection of radiocolloid is feasible and can predict axillary lymph node status with high accuracy for patients with clinically negative lymph node status after NAC. This procedure could make patients who have had their axillary lymph node status downstaged from positive to negative and patients with large tumors appropriate candidates for an SLN biopsy examination.

Further studies involving a larger number of patients will be required to establish fully the feasibility and accuracy of the SLN biopsy procedure for patients with breast cancer who have been treated with NAC.

References

- [1] Cody HS 3rd. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3:104–8.
- [2] Cody HS, Borgen PI. State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg Oncol* 1999;8:85–91.
- [3] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941–6.
- [4] Anderson BO. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: an update on NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Cancer Network* 2003;1(Suppl 1):S64–70.
- [5] Reintgen D, Giuliano R, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer J* 2002;8(Suppl 1):S15–21.
- [6] Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy in accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3480–6.
- [7] Miller AR, Thompson VE, Yeh IT, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:243–7.
- [8] Stearns V, Ewing CA, Slake R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;9:235–42.

- [9] Haid A, Tausch C, Lang A, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer? *Cancer* 2001;92:1080–4.
- [10] Julian TB, Patel N, Dusi D, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:407–10.
- [11] Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2002;184:315–7.
- [12] Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:312–5.
- [13] Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2187–94.
- [14] Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, et al. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:2555–61.
- [15] Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88:2540–5.
- [16] O’Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423–7.
- [17] Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483–93.
- [18] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456–66.
- [19] Mamounas E, Brown A, Smith R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: update results from NSABP B-27. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:36a.
- [20] Gianni L, Baselga H, Eiermann W, et al. First report of European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effect of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:34a.

**Breast
Cancer** The Journal of the Japanese Breast Cancer Society
Vol. 14 No. 1 January 2007

Review Article

Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy

Takayuki Kinoshita

Division of Surgical Oncology National Cancer Center Hospital

Background: Despite the increasing use of both sentinel lymph node (SLN) biopsy and neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with operable breast cancer, information on the feasibility and accuracy of sentinel node biopsy following neoadjuvant chemotherapy is still quite limited. Therefore, we investigated the feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients after NAC.

Methods: A total of 104 patients with Stage II and III breast cancers, previously treated by NAC, were enrolled in the study. All patients were clinically node-negative after NAC. The patients underwent SLN biopsy, which involved a combination of an intradermal injection of radiocolloid and a subareolar injection of blue dye over the tumor. This was followed by completion axillary lymph node dissection (ALND).

Results: SLN could be identified in 97 of 104 patients (identification rate, 93.3%). In 93 of the 97 patients (95.9%), the SLN accurately predicted the axillary status. Four patients' SLN biopsies were false negative, resulting in a false-negative rate of 10.0%. The SLN identification rate tended to be lower among patients with T4 primary tumors prior to NAC (62.5%).

Conclusion: The SLN identification and false-negative rates were similar to rates in non-neoadjuvant studies. The SLN accurately predicted metastatic disease in the axilla of patients with tumor response following NAC.

Breast Cancer 14:10-15, 2007.

Key words: Sentinel node biopsy, Neoadjuvant chemotherapy, Breast cancer, Intradermal injection

Introduction

Currently, the status of the axillary lymph nodes is the most important prognostic indicator for breast cancer and helps guide the physician in adjuvant therapy. More than 40 peer-reviewed pilot studies, published between 1993 and 1999, have established the validity of the SLN biopsy technique for clinically node-negative breast cancer¹⁾ and SLN biopsy has become the standard of care for axillary staging in such patients.

Recent studies report identification rates greater than 90% and false-negative rates ranging

from 2 to 10%^{2,3)}. To ensure a high SLN identification rate and a low false-negative rate, some relative contraindications for SLN biopsy have been established, including T3 or T4 tumors, multicentric or multifocal lesions, a large biopsy cavity, previous axillary surgery, previous chest-wall irradiation, and NAC^{4,5)}.

The application of SLN biopsy in NAC patients may identify, as in non-neoadjuvant chemotherapy groups, patients who do not necessarily require an ALND. Several studies have evaluated the use of SLN biopsy in patients with breast cancer after NAC, but the results have been varied and inconclusive⁶⁻¹⁴⁾.

Recently, the American Society of Clinical Oncology panel concluded that there are insufficient data to recommend SLN biopsy for patients receiving preoperative therapy, although SLN biopsy after preoperative systemic chemotherapy is technically feasible¹⁵⁾. It is possible that the tumor response to chemotherapy may alter or

Reprint requests to Takayuki Kinoshita, Division of Surgical Oncology National Cancer Center Hospital, 5-1-1, Tsukiji Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan
E-mail: takinosh@ncc.go.jp

Abbreviations:

SLN, Sentinel lymph node; NAC, Neoadjuvant chemotherapy; ALND, Axillary lymph node dissection

interrupt the lymphatic drainage, thus causing lower SLN identification rates and higher false-negative rates than in non-neoadjuvant studies. We hypothesize that the lymphatic flow within the skin lesion overlying the tumor is less damaged by chemotherapy than that in the parenchyma surrounding the tumor, except in T4 tumors. Thus, the usefulness of SLN biopsy with intradermal radiocolloid injection for patients with NAC-treated breast cancer has yet to be established.

The objective of this study was to determine the feasibility and accuracy of SLN biopsy using intradermal radiocolloid injection over the tumor in clinically node-negative, NAC-treated breast cancer patients.

Patients and Methods

Between May 2003 and October 2005, 104 patients with T2-4N0-2 breast cancer underwent NAC with SLN biopsy plus ALND performed by a single surgeon. The pathologic diagnosis was established by core needle biopsy in all patients prior to NAC.

Patients under 65 of age received four cycles of 5FU (500mg/m²) / epirubicin (100mg/m²) / cyclophosphamide (500mg/m²) (FEC), plus twelve weekly cycles of paclitaxel (80mg/m²). Patients over 65 years of age received twelve weekly cycles of paclitaxel (80mg/m²) alone. After NAC, we enrolled the 104 clinically node-negative patients into this study.

Lymphatic mapping was performed using a 3 ml combination of blue dye (Patent blue V®, TOC Ltd., Tokyo, Japan) and 30-80 megabecquerels of technetium-99m-labeled Phytate (Daiichi RI Laboratory, Tokyo, Japan). One day prior to surgery, the radiotracer was intradermally injected into the area overlying the tumor, while blue dye was intraoperatively injected into the subareolar site. For nonpalpable lesions, injections were performed using mammographic or ultrasonic needle localization. Sentinel lymph nodes were identified as blue stained, radioactive, or both. SLN biopsy was then followed by a standard level I/II ALND. For 32 patients, lymphoscintigraphy was also performed prior to NAC, and was compared to lymphatic mapping after NAC.

All sentinel nodes were histologically evaluated by creating 3-5 mm serial sections and staining with hematoxylin and eosin (H&E). Lymph nodes submitted as part of the axillary dissection were

Table 1. Patient demographics

	Number of patients
Age (years)	
Mean	50.2
Range	27-77
Clinical tumor size (cm)*	
Mean	4.89
Range	2.5-12
Tumor classification*	
T2	61 (58.7%)
T3	35 (33.6%)
T4	8 (7.7%)
Lymph node status*	
N0	54 (52.0%)
N1	40 (38.5%)
N2	10 (9.5%)
Tumor type	
Invasive ductal	102 (98.1%)
Invasive lobular	2 (1.9%)
Type of NAC	
FEC plus paclitaxel	100 (96.2%)
paclitaxel alone	4 (3.8%)
Clinical response of the tumor	
CR	55 (52.9%)
PR	41 (39.4%)
SD	8 (7.7%)
Pathological response of the tumor	
pCR	23 (22.1%)
pINV	81 (77.9%)
Pathological nodal status	
Negative	60 (57.7%)
Positive	44 (42.3%)

*Before NAC.

pCR = pathological complete response; pINV = pathological invasive.

CR = Complete response; PR = Partial response; SD= Stable disease

submitted in their entirety and evaluated using standard H&E staining.

Results

The patient characteristics, type of chemotherapy, clinical response of the tumor, and pathological findings are summarized in Table 1. All patients underwent breast-conserving therapy or mastectomy and were clinically node-negative at the time of operation.

Based on lymphoscintigraphy studies before and after NAC, the results of lymphatic mapping were quite similar in 30/32 patients, as shown in Fig 1. SLN were not detected in two cases with a

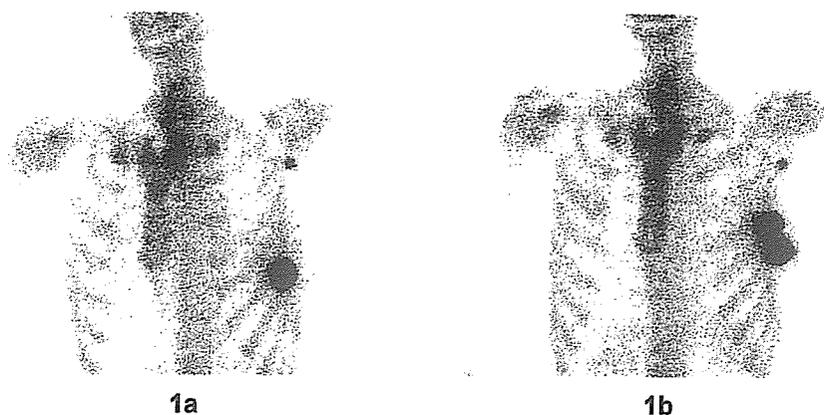


Fig 1. Lymphoscintigraphy before and after NAC (1a and 1b, respectively) revealed one sentinel node at the axilla. The bone scintigram was performed simultaneously to detect bone metastasis.

Table 2. Results of sentinel node biopsy

	Number of patients
Total no. of patients	104
SLN identified	97 (93.4%)
SLN positive	36 (34.6%)
SLN was only positive lymph node	16 (44.4%)
SLN identification method	
Radiocolloid and blue dye	91 (87.5%)
Blue dye only	13 (12.5%)

Table 3. Comparison of lymph node status of SLNs and non-SLNs (n=97)

SLN status	Non-SLN status	
	Positive	Negative
Positive	20	16
Negative	4	57

False-negative rate, 10%; overall accuracy, 96%; negative predictive value, 93%; positive predictive value, 100%

T4d primary tumor.

As seen in Table 2, the overall SLN identification rate was 93.4% (97 of 104). Of the 97 patients in whom an SLN could be identified, 36 (34.6%) had positive SLNs. In 16 of these patients (44.4%), the SLN was the only positive node. SLNs were identified by both radiocolloid and blue dye in 91 patients (87.5%) and by blue dye alone in 13 patients (12.5%).

The pathological status of the SLNs and non-SLNs is outlined in Table 3.

The SLNs accurately predicted axillary status in 93/97 patients (95.9%). Four patients had false-

Table 4. Comparison of lymph node status of SLNs and non-SLNs among tumor classifications before NAC

SLN status	T2 (n=59)		T3/T4 (n=38)	
	Non-SLN status			
	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	7	7	13	9
Negative	2	43	2	14
	SLN identified, 59/61 (97%)		SLN identified, 38/43 (88%)	
	False-negative rate, 13%		False-negative rate, 8%	

negative SLN biopsies, a false-negative rate of 10.0% (4/40). Fifty-seven patients had pathologically negative SLN or non-SLN.

The pathological status of the SLNs and non-SLNs was analyzed according to tumor classifications before NAC, clinical lymph node status before NAC, and the response of the tumor after NAC.

In T2 tumors before NAC, the SLN identification rate was 97% (59 of 61), and 2 patients had false-negative SLN biopsies, or a false-negative rate of 13%. In T3 and T4 tumors, the results were 88.4% (38 of 43) and 8%, respectively (Table 4). The SLN identification rate tended to be higher in patients with a T2 primary tumor before NAC than in those with T3/T4 primary tumor before NAC, but the difference was not statistically significant.

In the SLN biopsy results, there was no significant difference between nodal status prior to NAC.

Table 5. Comparison of lymph node status of SLNs and non- SLNs among nodal status before NAC

SLN status	N0 (n=52)		N1/N2 (n=45)	
	Non- SLN status			
	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	4	8	16	8
Negative	2	38	2	19

SLN identified, 52/54 (96%)
False-negative rate, 14%

SLN identified, 45/50 (90%)
False-negative rate, 7%

Table 6. Comparison of lymph node status of SLNs and non- SLNs among clinical response after NAC

SLN status	CR (n=50)		PR/SD (n=47)	
	Non- SLN status			
	Positive	Negative	Positive	Negative
Positive	6	5	14	11
Negative	2	37	2	20

SLN identified, 50/55 (91%)
False-negative rate, 15%

SLN identified, 47/49 (96%)
False-negative rate, 7%

Table 7. Success rate of sentinel node identification according to tumor characteristics

	No. of Attempted	Success Rate (%)	P
Tumor classification			
T2	61	97 %	N.S.
T3	35	94 %	
T4	8	63 %	
Clinical nodal status			
Negative	54	96 %	N.S.
Positive	50	90 %	
Clinical tumor response			
CR	55	91 %	N.S.
PR/SD	49	96 %	
Pathological tumor response			
pCR	23	91%	N.S.
pINV	81	94 %	

In the patients with clinically negative lymph nodes (N0) before NAC, the SLN identification rate was 96.3% (52 of 54), and two patients had a false-negative SLN biopsy, a false-negative rate of 14%. In the patients with clinically positive lymph nodes (N1/N2), the results were 90% (45 of 50) and 7%, respectively (Table 5). In the SLN biopsy results, there was no significant difference between nodal status prior to NAC.

For patients with complete tumor response (CR) after NAC, the SLN identification rate was 91.0% (50/55) and two patients had false-negative SLN biopsies, resulting in a false-negative rate of 15%. For patients with partial tumor response (PR) and stable disease (SD), the results were 96.0% (47/49) and 7%, respectively (Table 6). The SLN identification rate tended to be lower, although the difference was not statistically significant, after NAC in patients with CR after NAC as compared to those with PR and SD.

There was no significant difference in the false-

negative rate according to the tumor classification before NAC, the clinical lymph node status before NAC, or the tumor responses after NAC.

There was also no significant difference in the success rate of SLN identification according to tumor classifications before NAC, the clinical lymph node status before NAC, the clinical response of the tumor after NAC, or the pathological response of the tumor after NAC, although the success rate tended to be lower in patients with a T4 primary tumor (Table 7).

Discussion

Although the use of SLN biopsy has dramatically increased over the past several years, and some experienced surgeons are performing this procedure without completing axillary dissection, it is unlikely that SLN biopsy will become the generally accepted standard of care in axillary staging until results from ongoing randomized trials

Table 8. Studies of SLN biopsy after NAC

	No. of patients	Stage	Tumor size (cm)	No (%) of successful SLN biopsies	False negative (%)
Breslin et al.,2000 ⁶	51	II or III	5.0	43 (84.3)	3 (12)
Miller et al., 2002 ⁷	35	T1-3N0	3.5	30 (86.0)	0 (0)
Stearns et al.,2000 ⁸	34	T3-4, any N	5.0	29 (85.0)	3 (14)
Haid et al.,2001 ⁹	33	T1-3, any N	3.3	29 (88.0)	0 (0)
Julian et al.,2002 ¹⁰	31	I or II	NS	29 (93.5)	0 (0)
Tafra et al.,2001 ¹²	29	Any T, N0	NS	27 (93.0)	0 (0)
Nason et al.,2000 ¹³	15	T2-4, N0	NS	13 (87.0)	3 (33)
Shimazu et al.,2004 ¹⁴	47	II or III	4.5	44 (93.6)	4 (12)
Current study	104	T2-4, any N	4.9	97 (93.0)	4 (10)

demonstrate the equivalence of this procedure with axillary dissection in terms of axillary recurrence and overall survival. At the same time, it is unlikely that the value of sentinel node biopsy following NAC will be established¹¹. The main reason for this is that only a small proportion of operable breast cancer patients currently receive NAC, making a randomized trial quite difficult. Another reason is that when the results from the ongoing randomized trials are disclosed, if they are favorable towards the SLN biopsy procedure, the majority of surgeons will extrapolate the applicability of these results to patients who have received NAC. Thus, it is quite possible that demonstrating the feasibility and efficacy of SLN biopsy after NAC will depend on the retrospective data of single-institution experiences.

NAC can reduce tumor size and significantly increase the ability to perform breast-conserving therapy¹⁶⁻¹⁸. After NAC, axillary downstaging is similarly affected. NAC with anthracycline/cyclophosphamide-containing regimens has been shown to neutralize the involved axillary nodes in about 30% of patients¹⁶. The addition of taxanes to anthracycline/cyclophosphamide-containing regimens has increased the conversion rate to around 40%^{19, 20}. With the number of patients receiving NAC increasing, the question arises as to whether SLN biopsy is an option for these patients. We summarize the studies regarding SLN biopsy after NAC in Table 8, but they are inconclusive⁶⁻¹⁴. Breslin *et al.*⁶ reported a study of 51 patients who underwent SLN biopsy after NAC and concluded that SLN biopsy following NAC is accurate. They had an identification rate of 84.3% and a false-negative rate of 12.0%. Nason *et al.*¹³ reported a smaller

number of patients who had received NAC, and their identification and false-negative rates were 87.0% and 33.3%, respectively. They concluded that SLN biopsy resulted in an unacceptably high false-positive rate. However, in these small series, even 1 or 2 patients with false-negative SLNs can greatly affect the conclusions in a different direction. We report here a study of 104 patients who received NAC and had an identification rate of 93.4% and false-negative rate of 10.0%. We conclude in our study that SLN biopsy after NAC is accurate and feasible even for large tumors and patients with positive axillary nodal status before NAC without inflammatory breast cancer.

It has been speculated that among patients who have had their axillary lymph node status downstaged by NAC, tumors also typically respond to NAC and shrink so that damage to and alteration of the lymphatic flow from tumor tissues to the axillary basin are more likely to occur. This might then cause an increased false-negative rate for SLN biopsy and a decreased identification rate of SLN biopsy. However the hypothesis of the present study is that the lymphatic flow around skin lesions is rich and less influenced by the effects of chemotherapy and tumor size than that in the parenchyma surrounding the tumor. The lymphoscintigraphy in this study results before and after NAC demonstrated that the effect of NAC did not at all change the lymphatic flow of the breast.

The results of our study suggest that SLN biopsy after NAC using intradermal injection of radiocolloid is feasible and can accurately predict axillary lymph node status for patients with clinically negative lymph node status following NAC. This procedure could help patients who have had their

axillary lymph node status downstaged from positive to negative and patients with large tumors qualify as appropriate candidates for SLN biopsy.

Further, multicenter studies, involving a larger number of patients from a variety of clinical locations, will be required to fully establish the feasibility and accuracy of SLN biopsy for patients with breast cancer who have been treated with NAC.

References

- 1) Cody HS 3rd: Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 3:104-1088. 1B, 2001.
- 2) Cody HS, Borgen PI: State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg Oncol* 8:85-91, 1999.
- 3) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, Feldman S, Kusminsky R, Gadd M, Kuhn J, Harlow S, Beitsch P: The sentinel node in breast cancer-a multicenter validation study. *N Engl J Med* 339:941-946, 1998.
- 4) Anderson BO: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer: an update on NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Cancer Network* 1 Suppl 1:S64-70, 2003.
- 5) Reintgen D, Giuliano R, Cox C: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Cancer J* 8 Suppl 1:S15-21, 2002.
- 6) Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, Newman LA, Delpassand ES, House T, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Hunt KK: Sentinel lymph node biopsy in accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 18:3480-3486, 2000.
- 7) Miller AR, Thompson VE, Yeh IT, Alrakwan A, Sharkey FE, Stauffer J, Otto PM, McKay C, Kahlenberg MS, Phillips WT, Cruz AB Jr: Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 9:243-247, 2002.
- 8) Stearns V, Ewing CA, Slake R, Panannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN: Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 9: 235-242, 2000.
- 9) Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, Prschina W, Breitfellner G, Sege W, Aufschneider M, Sturn H, Zimmermann G: Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 92:1080-1084, 2001.
- 10) Julian TB, Patel N, Dusi D, Olson P, Nathan G, Jansozs K, Isaacs G, Wolmark N: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 182:407-410, 2001.
- 11) Julian TB, Dusi D, Wolmark N: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 184:315-317, 2002.
- 12) Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR: Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 182:312-315, 2001.
- 13) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, Livingston R, Schimidt RA, Jewell KD, Yeung RS, Moe RE: Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 89:2187-2194, 2000.
- 14) Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Akazawa K, Inoue T, Noguchi S: Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma. *Cancer* 100:2555-2561, 2004.
- 15) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Bensen AB, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody III HS, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivaubramaniam VH, Turner RR, Waki R, Weaver RW, Wolff CA, Winer EP: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *JCO* 23:2540-2545, 2005.
- 16) Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wicferham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483-2493, 1997.
- 17) Hutcheon AW, Heys SD, Miller ID: Improvements in survival in patients receiving primary chemotherapy with docetaxel for breast cancer: a randomized control trial. Presented at the 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Texas, December 2001.
- 18) O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, Yeh SD, Rosen PP, Coit DG, Borgen PI, Cody HS 3rd: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 186:423-427, 1998.
- 19) Mamounas E, Brown A, Smith R: Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: update results from NSABP B-27. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:36a, 2002.
- 20) Gianni L, Baselga H, Eiermann W: First report of European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effect of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:34a, 2002.

脳深部病変としての転移性脳腫瘍の治療戦略

宮北康二 渋谷壮一郎

CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊

Vol. 24 No. 12 2006年12月1日発行

中外医学社

脳深部病変としての転移性脳腫瘍の治療戦略

宮北 康二 渋井 壮一郎

■ はじめに

転移性脳腫瘍に対する治療は、既に原疾患が転移を有している stage IV の状態であることから、腫瘍のみの存在だけで治療方針は決定できず、総合的見地に立ったうえで判断することが肝要である。また転移性脳腫瘍といえども、集学的治療を行うことで良好な治療成績が得られ、生活の質を保ち、長期生存が得られることも少なくなく、それだけに治療時期を逸せずいかに適切な治療を供するかが重要である。

顕微鏡手術手技の発展や術中補助画像診断の進歩、ガンマナイフを代表とした定位放射線治療の登場により、より短期間の入院で低侵襲の治療が可能となり、脳実質内に存在する転移性脳腫瘍に限らず到達困難な深部病変への治療も可能となってきた。また診断技術の進歩により、転移性脳腫瘍の有病率は確実に上昇しており、治療対象と治療方法の選択肢が広がると同時に、一方でどの症例にどの治療を適応するべきかの判断が若干混乱しているところでもある。

ここでは、脳深部病変として存在する転移性脳腫瘍の治療戦略を考えるうえで、転移性脳腫瘍に関しての概説を行った後に、深部病変としてそれぞれの部位に発生した症例の特徴と治療方針について述べることにする。

転移性脳腫瘍に関する一般的事項

悪性新生物による死亡者数は、1981(昭和56)年に脳血管疾患を越えて第1位となってから、その後も年々増加を示し、2002(平成14)年以降は、年間30万人を越えている。この結果、がん患者の20~40%にみられる^{1,2)}といわれている。転移性脳腫瘍患者の数も6~12万人に達するとみられる。転移性脳腫瘍に対する適切な治療を受けた患者の70~80%

は、少なくとも脳への転移巣が原因となって死に至ることはないといわれる一方で、再発をきたした際にはそのほとんどが中枢神経系の原因により死亡するといわれている^{1~3)}。このために、脳転移巣に対する治療成績の改善がすなわち、がん治療の成績向上にも寄与するものと考えられる。

医療水準の上昇とともに、CT、MRIなどの診断機器の改善、普及により、転移性脳腫瘍、特に多発性転移性脳腫瘍と診断される率は上昇している。脳腫瘍全国統計によると、多発性の転移性脳腫瘍は40%とされている⁴⁾が、これは脳神経外科受診歴による選択の偏りの影響が大きく、一般的には転移性脳腫瘍全体の2/3~3/4は多発性といわれている^{1,2,5)}。発生部位に関しては血流分布に従い、大脳半球を中心に約80%が、小脳に15%、脳幹に5%が存在するとされており、大脳基底核や、また血液脳関門の存在しない松果体、下垂体、脳室内脈絡叢や、さらには頭蓋底を含む硬膜などへの転移は、母集団の構成によって異なるが、通常の臨床で遭遇することはさほど多くはない。

転移性脳腫瘍に対する治療方針の決定には、原発組織、多臓器転移の有無を含めた原発巣の状態、年齢、performance status(PS)、脳転移巣の大きさ、部位、個数など様々な要素を考慮することが必要である。手術治療を行う際には、通常6ヵ月以上の予後が見込めることが前提である。腫瘍が単発で3 cm以上のとき、もしくは多発性であってもそのひとつが生命を脅かすほど大きく、手術治療が可能なときは摘出術を行い、術後に全脳照射を基本とした放射線治療を追加する。単発、多発にかかわらず、いずれの腫瘍も3 cm以下の場合には、組織診断を行った後に、もしくは明らかに転移をきたす活動性のがんが存在する場合には、臨床的に転移性脳腫瘍と診断をして、放射線治療を行うこととなる。

手術治療や放射線治療の適応は、選択する方法を含めて議論の残るところである。この解決のために多くの臨床試

みやきた やすじ 国立がんセンター中央病院/脳神経外科
しぶい そういちろう 同 医長



図1 下垂体転移の頭部MRI

下垂体転移をきたした後腹膜平滑筋肉腫症例。T1強調画像矢状断(左)では下垂体から第三脳室まで腫瘍が進展していることがわかる。FLAIR強調画像(右)では視床下部を中心に周囲への著明な浮腫がみられる。

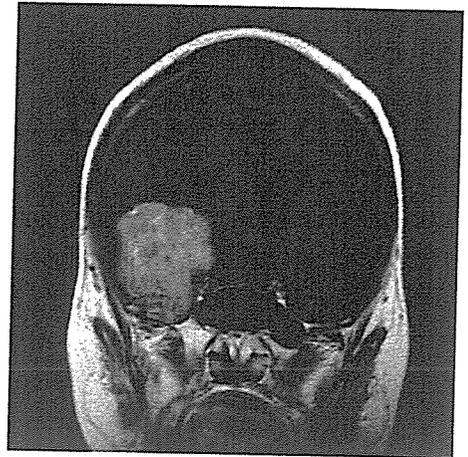


図2 中頭蓋窩硬膜へ転移をきたした乳がん症例
巨大な腫瘍を形成し、著明な正中偏移を伴っている。

験が実施されてきており、重要なもののいくつかをここで紹介する。単発性の転移に対して、手術治療+放射線治療が局所制御、生存期間ともに放射線治療単独よりも優れていたという Patchell らの報告⁹⁾は、手術の有用性を示す貴重なものである。一方で、多発性に対する手術治療の適応は、それ自体が否定的な意見が多いが、これらを対象とした無作為比較試験は存在せず¹⁰⁾、確定的なことはいえない。本邦での臨床試験のひとつに、最大の転移巣が3 cm 以上のものを含む4個以下の転移巣に対して、最大径の転移巣を摘出した後に、全脳照射を行う群と残存巣および再発巣に定位放射線治療を行う群との無作為比較試験 JCOG 0504 が進行中である。これは、全生存期間、放射線治療による脳への障害などを評価項目としており、治療方針決定のための有用な情報が得られる試験として結果が待たれる。放射線治療に関しては、手術不能例の3個以下の転移巣に対して全脳照射を行い、これに定位放射線治療を追加することの有用性を評価した RTOG 9508⁵⁾では、定位照射を追加することでPSの改善が得られ、単発であれば予後の改善も見込めるとの結果であった。また、定位放射線治療を行った後に全脳照射を追加することを評価した JROSG 99-1⁷⁾では、全脳照射追加群で予後の改善に有意差はないものの中枢神経再発の制御は可能であったとの報告であった。いずれの試験もエビデンスレベルは高いものであるが、その適応は慎重に行い、様々な条件を総合的に判断することが必要である。

各深部病変としての転移性脳腫瘍の治療

■ 下垂体への転移⁹⁾(図1)

1~26%にみられるとの報告であるが、臨床的に遭遇することは多くはない。乳がん、血液悪性腫瘍で多くみられる傾向があるが、どの原発臓器からでも下垂体へは転移しうる。これは下垂体門脈系を含む血流分布によるものであり、それゆえ転移の部位も前葉よりも後葉を主座とすることが多い。臨床症状は、他の下垂体腫瘍と同様に占拠性病変の性格を有し、視力視野障害を呈する場合もあるが、下垂体後葉ホルモンの障害による尿崩症を呈することが特徴的であり、これが初発症状となることもある。また下垂体単独に転移をきたすこともあるが、頭蓋底への転移が下垂体へ進展する症例もみられ、このような症例では、眼球運動障害や三叉神経障害として顔面の痺れ、眼球後部の痛みなど、海綿静脈洞症候群として発症することもある。手術治療は、占拠性病変として発症したときは容積減量手術を行い、放射線治療を行うが、これ以外では、生検術を行った後に、放射線治療を追加する。手術方法は、経蝶形骨洞的生検術で可能であるが、腫瘍が後葉に転移することが多いために、腫瘍局在は十分に把握しておき、状況によっては、経頭蓋的生検術を選択することもある。周術期管理におけるホルモン補充では、担がん患者であるために見落とされがちな前葉機能不全だけでなく、後葉ホルモンの減少による尿崩症にも十分注意が必要である。診断確定後に放射線治療を行うこととなるが、下垂体の直上に存在する視覚路の保護

には十分に配慮の必要がある。

■ 脳室内、松果体への転移⁹⁾

1%前後にみられるが、他の部位と同様に剖検例ではその頻度は高くなる。脳室内に単独で転移をすることもあるが、癌性髄膜炎の一部として腫瘍塊を形成する場合もある。脳室内構造物では、脈絡叢、松果体が血液脳関門を有しない組織として転移の機会が多くなると考えられるが、実際の臨床上で診察する機会は少ない。松果体転移では Parinaud 症候群で代表される眼球運動障害や、複視を呈する。Monro 孔近傍の脈絡叢や中脳水道上方に位置する松果体への転移により、それぞれ髄液流出路の閉塞をおこし、閉塞性水頭症を呈することがある。この場合には、内視鏡補助下に生検術が可能となることがあり、組織診断の確定後に放射線治療を追加する。松果体転移による中脳水道閉塞が原因の水頭症であれば、生検術と同時に内視鏡補助下で第三脳室底開窓術を行い、髄液循環改善を図ることが可能である。これにより、脳室腹腔短絡術を介した癌性腹膜炎の併発は回避できる。一方で、生検術を行うことでかえって腫瘍細胞を髄液中へ撒布させ、癌性髄膜炎を惹起するとの批判もある。

■ 頭蓋底硬膜への転移(図2)

臨床で遭遇する硬膜転移もやはり1%前後と考えられるが、剖検例による報告ではその頻度はかなり上昇し、特に乳がんでは半数以上が硬膜への転移であると報告されている¹⁰⁾。この中で脳深部病変である頭蓋底への転移の頻度は、その占有面積に比例すると思われるが、分布に関する詳細な報告はない。臨床症状は、円蓋部であれば圧迫症状を示さない限り無症状で経過するが、近接した静脈洞へ進展するものでは静脈洞閉塞から静脈還流障害をおこし、神経症状の悪化に繋がる危険性もあり、治療方法と開始時期には注意を要する。頭蓋底の硬膜へ転移した際には、頭蓋底を走行する脳神経障害に起因する眼球運動障害や顔面の知覚障害のみならず、嚥下障害や舌の運動障害、嗄声などの下位脳神経障害で発症することも知っておく必要がある。組織診断の必要性に関しては、他の部位への転移巣と同様であり、手術到達がより困難なことが予測される部位では、必須項目とはいえない。このため治療の基本は放射線治療となるが、照射範囲や線量分布、周囲脳神経の保護などの注意が必要である。

■ 大脳基底核、脳幹への転移

5%前後にみられ、決してまれなものではない。麻痺、運動失調などがみられ、脳幹部では、各脳神経核の障害による眼球運動障害、顔面神経麻痺、顔面の知覚障害、下位脳神経麻痺など多彩な神経症状を呈する。一方で、大脳基底核を複合的に障害することでおこる不随意運動が出現することはまれである。治療を選択する際には、活動性のがんがみられないときや、がん治療の既往があっても既に治療していると判断される場合には、神経腫腫、悪性リンパ腫、脳膿瘍など他疾患を除外するために組織診断を行わざるをえない。通常は侵襲の少ない定位生検術を選択する。しかしこれも出血性合併症を含めて、決して神経症状の増悪が少なくない手技であるだけに、慎重な対応が必要である。診断決定後には放射線治療を行うが、単発性や多発性であっても5個程度であれば定位放射線治療の対象と考えるが、それ以上の個数となると全脳照射のみを行うべきとの意見もあり、両者の組み合わせも含めて、その選択には議論の分かれるところである。一般に摘出術を行う適応はない。

■ まとめ

脳深部病変として存在する転移性脳腫瘍の治療戦略を考えるうえで、その発生部位、大きさ、個数など対象となる側の問題と、手術治療、放射線治療など提供できる治療側の問題とを適切に判断して、対処することが重要である。低侵襲で、確実に、そして適切な時期に治療を行うことができれば、中枢神経再発を制御することが可能であり、よりよい予後が得られると考える。

文 献

- 1) Soffietti R, et al. Management of brain metastases. *J Neurol*. 2002 ; 249 : 1357-69.
- 2) Patchell RA, et al. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2003 ; 29 : 533-40.
- 3) Vogelbaum MA, et al. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006 ; 24 : 1289-94.
- 4) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of brain tumor statistics in Japan(1969-1996). 11th ed. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003 ; 43.
- 5) Andrews DW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases : phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet*. 2004 ; 363 : 1665-72.
- 6) Patchell RA, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 ; 322 : 494-500.
- 7) Aoyama H, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases. *JAMA*. 2006 ; 295 : 2483-91.
- 8) Morita A, et al. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurgery*. 1998 ; 89 : 69-73.
- 9) Kakita A, et al. Lung carcinoma metastasis presenting as a pineal region tumor. *Neuropathology*. 2003 ; 23 : 57-60.
- 10) Takakura K, Sano K, Hojo S, et al. Metastatic tumors of the central nervous system. *Igaku-Shoin* ; 1982.

癌外科治療のイーハトーブ・オーダーメイド医療

藤元 博行

国立がんセンター中央病院泌尿器科*

はじめに

そもそもイーハトーブとはなにか？ 宮沢賢治の著書、「注文の多い料理店」のなかで図1のように記載されている。「癌外科治療におけるイーハトーブ」とは何か？ そのための「オーダーメイド医療」とは何か？ これが今回のテーマである。

癌治療の第1の目的は「完治が可能な病態に対してはこれを完治させる、あるいは癌死せず、寿命を全うできる状況にする」ことであろう。もちろん病態の広がりによってはこの目的は不可能となることも多い。上記の目的が達成されるとすると、次にはQOL, 侵襲性が考慮され、「楽に治せる」方向性が考慮されてしかるべきである。したがってこの点が癌治療のイーハトーブと言えるのではと思われた。となると侵襲を伴う外科治療がなくなることが、最終的には癌治療にとって究極のイーハトーブかもしれない。

外科治療は癌治療においてどういう意味合いをもつか？ 現在では外科的に切除することは最も効果的な癌治療法の一つとして理解されていると思われる。しかし病気が外科治療の限界を超えていた場合には、完治は期待できず、術後再発、転移となって現れる。その点で外科治療のイーハトー

Utopian and order-made surgical treatment for urological malignancy
Hiroyuki Fujimoto
National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

key words : 癌治療, 手術療法, 拡大切除

* 中央区築地 5-1-1 (03-3542-2511) 〒 104-0045

イーハトーブとは

注文の多い料理店 自筆広告文より
イーハトーブは、ひとつの地名である

実はこれは、著者の心象中に、このような景状を持って実存した
ドリームランドとしての、日本岩手県である。
そこでは、あらゆることが可能である。
人は、一瞬にして 氷雪の上に飛躍し 大循環の風を従えて
北に旅することもあれば
赤い花杯の下を行く蟻と語ることもできる。
罪や 悲しみでさへ そこでは聖くきれいにかがやいている…

図1

ブとは「手術に持ち込む症例に対して癌治療の目的を達すること」ではと思われ、手術を受ける患者にとっては「治る」「安全」かつ「楽」そして可能なら「元の生活にもどる」ということではないかと思われる。

そのために必要な概念は何か？ この点はWilliam Oslerのことは「The practice of medicine is an art, based on science」そして「humanity」につきるのであると思われる。「Science」として手術療法の適応を科学的に考察し、手術に必要な知識を持ち、「art」として「芸術の域」に到達した手技を有することではないかと思われる。外科医として「素質」が必要なことは否めない。しかし技術のもつ理論を理解し、修練を積み重ねることしか「art」に近づく王道はない。そして最後に「humanity」である。時には、この「humanity」と「science」に基づいた「art」は患者の過大の要求により矛盾することがある。具体的には進行癌で完治の可能性が低くても、あるいは合併症により危険が伴っても手術を実施するかどうかという場面である。この判断が最終的なオーダーメイド医療となるのではない

か。このような状況で手術を実施するためにはEUAガイドラインT3前立腺癌に対する前立腺全摘に関する記述「Embarking in radical prostatectomy for clinical T3 cancer necessitates sufficient surgical expertise in order to keep the morbidity level acceptable」ももっとも思われる。

I. イーハトーフ外科治療に必要なもの

具体的には何か？ 必要条件としてなによりも「手術がうまくなること」である。外科医としてだれでも手術がうまくなりたいて感じていると思われる。では「うまくなる」ためにはどのような点が大切なのであろうか、どのような資質が求められるのであろうか。

「Art」に必要なものとしては理解する頭脳と手の器用さ、さらには情熱であろう。具体的には右手のタッチの柔らかさや左手が右手と協調して動くこと、術野の状況を絵として表現できること、技術が不十分であることに悔しさを持つことなどではないか。

「Science」に必要なこととしては当然、科学的に思考することである。解剖学、立体構造を理解し、治せる病態を科学的に思考し理解・把握することであろう。

II. イーハトーフ外科治療の手技総論

手術を施行するにあたっては三次元的な解剖学の理解、膜構造の理解とその処理法、剥離の技術、確実な吻合、結紮技術は最低限必要である。また癌が他臓器への浸潤も当然起こりうることから、他臓器の処理に関する理論、技術に精通している必要もある。直腸、子宮、大血管、肝臓、腓尾部などの合併切除の技術を身につけるように努力すべきであろう。その上で外科にも認められる存在になることが必要である。以下、手術手技として1. 認識・同定、2. 剥離、3. 露出、4. 運針・再建・吻合について概説する。

1. 認識・同定

構造物を認識し同定することがまず手術の始まりであるが、このためには視覚、触覚が大切で、全体像を把握することである。「木を見て森を見

ず」に陥らないことが大切である。また症例によっては解剖学的なanomalyが存在することがあるが、これを認識して手技を適応していく。再手術の場合にはどのような構造になっているか、これをどのような手順で認識するかという発想が必要である。再手術の場合、通常の手術手順では処理が困難な場合があるが、手順を組み替えたり、攻め込むきっかけを模索したり、あるいはこの場面を突破できれば道が開けるはずであり、そのためにはどのように場面を作るか、などを検討しながら手術を進めることが重要である。

2. 剥離

剥離層の認識はすべての手術の基本中の基本である。癌手術において剥離層が展開できないということは癌による浸潤を受けている可能性があり、その場合にはさらにより離れた剥離層に移行するなどの対策あるいは、合併切除を検討する必要性がある。剥離操作で何よりも大切なのは剥離層に適切な緊張をかけることである。解剖学的な剥離の方向性・層構造を理解し、適切な剥離を進める。泌尿器科の一般的な手術においては、結腸と腎筋膜との間はToldtのfusion fasciaで構成されていることや、尿管も腎筋膜に包まれており骨盤内の尿管の剥離では後面からアプローチすることが確実であることや、骨盤内臓器においては「側腔」の概念を理解しそのための展開法を修得することである。

3. 露出

腫瘍を摘出する場合には、なるべく解剖学的にen-blocに摘出することが肝要である。これは切除を確実にするとともに、いわゆる「きれいな」手術を行う上で大切である。このためには剥離操作とも関係するが、原則は「通っていける層」を利用して最小限の露出を行いながら、摘出すべき構造物を確実に確保することである。例えば血管系の露出の基本は外膜の層を利用することである。

前立腺と尿道、あるいは前立腺と膀胱の如く解剖学的に境界がない場所の処理においては周囲の構造などの情報を元に判断する必要がある。またリンパ節郭清を行う場合に、次に行うであろう血管系の処理を意識し、なるべく血管をきれいに露出することを意識する。このことが例えば膀胱全摘における血管基の処理を確実にすることを可能とする。

また化学療法後の精巣腫瘍の後腹膜リンパ節郭清においては血管外膜を意識し、癒着が厳しい状況下でも「ここに層があるはずだ」という意識のもと処理を進めることである。

4. 運針・再建・吻合

大切なポイントは機能・血流を保証し、組織に緊張がかからないよう授動を行い、過不足なく組織を密着させることである。具体的には運針のbiteとpitchは重要であり、針の回転においてはatraumaticに運針することは基本である。また結紮においては組織を過不足ない力で締め付けることが肝要である。

Ⅲ. 技術を高めるために

手術の技術を向上させるために必要なものは何であろうか。まずplain dissectionを心がけることである。このことにより少ない経験でも早く修得することが可能である。また数をこなさなくてもレベルが維持できるというメリットがある。

手術に先立ち手術手順をコマ送りで理解することである。手術書には書かれてない行間をうめ、自分の「レシピ」を作成していくことである。また助手として手術に参加した場合でも「次は自分一人でするかもしれない」という意気込みで手術に参加することである。外から手術を見学する場合でも必ず自分でも手術をシュミレートしながら見学することである。このような姿勢で手術に望むことで、早く上達することができる。逆に漫然とした姿勢ではいくら手術に参加していてもなかなか上達しない。

そのために環境も大切である。ある程度の手術症例数がないことにはよい外科医は育たない。さらに適切な指導者の存在は不可欠である。自分の手術をモニタリングしたり、他科へのローテーションあるいは相談できる他科医師の存在も必要である。指導者においては、手術は共同作業であり、頼れる助手、スタッフ、あるいは他科の医師を育成していくことも後輩の養成のみならず、自分の手術を高めるためにも大切である。

Ⅳ. イーハトーブとオーダーメイド医療

最後に本会のテーマである「イーハトーブとオーダーメイド医療」について検討した。このためには「Science & art」に基づきオーダーメイドに対応できる理論と手技を有することが必要である。しかし時に患者の要求と適応は矛盾することもある。最終的には“humanity”をもって個別に対応することであろう。しかしその前に、自身の修練不足さゆえ本来手術すべき病態に対して「とれない」「とる必要はない」と正当化しないことである。このためには良い環境下で修練していくしかない。個人的な考えであるが癌外科治療のイーハトーブにおける試金石と考えている術式としては、広範囲な後腹膜リンパ節郭清、各種の合併切除を伴う手術、大きな後腹膜腫瘍切除、開腹の再手術などと考えている。目指す理想像は後腹膜・骨盤外科の泌尿器科部門である。

おわりに

はじめに述べたように「イーハトーブ」は宮沢賢治の著書「注文の多い料理店」の広告文である。一方この著書の内容は「山で狩人が料理を食べようとレストランに入る。すると客である狩人は道を進むにつれて衣服をとれとか、ジャムを体に塗れなどと色々注文が入る。注文が多い店だからと納得していたのであるが、なんと魔物に狩人自身が調理され食べられるための注文であった」という内容である。無理はあるが、この内容に本テーマをたとえると「注文の多い手術屋」と言えよう。つまり「癌を治すために手術をしよう、手術室に入ると術者はいろいろ注文をつける、結局、自分あるいは身内がこの環境で手術されてもよし」ということが癌外科治療のイーハトーブ・オーダーメイド医療と言えるのではないかと考察し、講演を終えた。

4. 局所進行前立腺癌に対する根治的前立腺摘除術 + 内分泌療法と放射線外部照射 + 内分泌療法とを 比較する無作為化比較試験の長期成績

赤倉 功一郎*^{1,2} 鈴木 啓悦*¹ 井坂 茂夫*¹ 秋元 晋*¹ 伊藤 晴夫*¹
市川 智彦*¹ 鳶巢 賢一*¹ 藤元 博行*¹ 古武 敏彦*¹ 前田 修*¹
宇佐美道之*¹ 岡田 清巳*¹ 平野 大作*¹ 蜂矢 隆彦*¹ 滝本 至得*¹
吉田 修*¹ 賀本 敏行*¹ 荒井 陽一*¹ 小川 修*¹ 住吉 義光*¹
大橋 靖雄*¹ 垣添 忠生*¹ 島崎 淳*¹

*¹ 厚生省がん研究助成金「中期前立腺癌に対する集学的治療法の開発」研究班 *² 東京厚生年金病院泌尿器科

要旨：病期 B2/C 前立腺癌患者を対象として根治的前立腺摘除術 + 内分泌療法（46 例）と放射線外部照射 + 内分泌療法（49 例）とを比較する無作為化比較試験を行った。PSA 非再発率，臨床的非再発率，疾患特異生存率（10 年で 85.7 % 対 77.1 %）および全生存率はいずれも手術群において良好であったが，その差は有意ではなかった。尿失禁の頻度は手術群で有意に高かった。照射線量として 60 ~ 70Gy は不十分である可能性が示唆された。

key words 前立腺癌，放射線外部照射，根治的前立腺摘除術

はじめに

局所限局低リスク前立腺癌に対する手術あるいは

Long-term results of a randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer

Koichiro Akakura, Hiroyoshi Suzuki, Shigeo Isaka, Susumu Akimoto, Haruo Ito, Tomohiko Ichikawa, Kenichi Tobisu, Hiroyuki Fujimoto, Toshihiko Kotake, Osamu Maeda, Michiyuki Usami, Kiyoki Okada, Daisaku Hiranō, Takahiko Hachiya, Yukie Takimoto, Osamu Yoshida, Toshiyuki Kamoto, Yoichi Arai, Osamu Ogawa, Yoshiteru Sumiyoshi, Yasuo Ohashi, Tadao Kakizoe and Jun Shimazaki

The Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer

key words : prostate cancer, radical prostatectomy, radiation therapy

*² 新宿区津久戸町 5-1 (03-3269-8111) 〒162-8543

は放射線治療の成績は比較的良好である。しかし，局所進行前立腺癌においては前立腺摘除術や放射線外部照射単独治療では満足できる成績は得られず^{1,2)}，内分泌療法との併用などが試みられてきた。そこで，転移のない局所進行前立腺癌に対する治療法を確立する目的で，根治的前立腺摘除術 + 内分泌療法と放射線外部照射 + 内分泌療法とを比較する無作為化比較試験を行った^{3,4)}。

I. 対象と方法

1989 年に，厚生省がん研究助成金研究班「中期前立腺癌に対する集学的治療法の開発」により，前向き無作為化比較試験が計画された。75 歳以下で performance status が 0 または 1 である臨床病期 B2 または C の組織学的に確認された前立腺癌患者を対象とした。ジエチルスチルベストロ

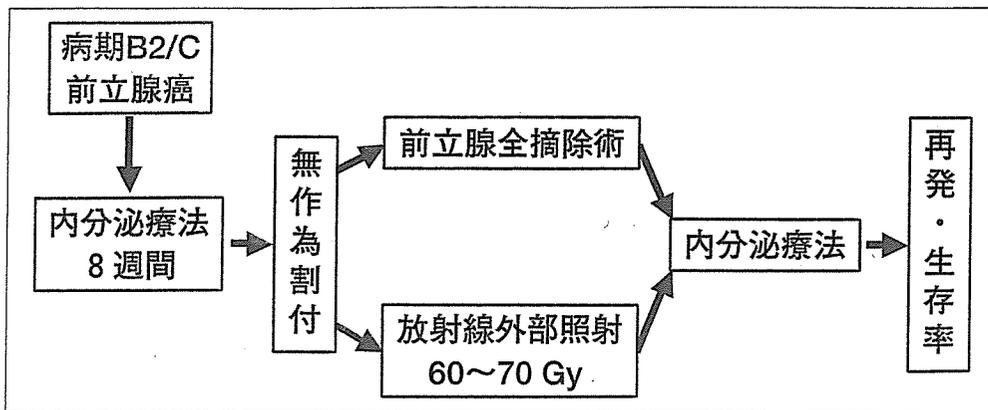


図1 研究デザイン

表1 割付患者数

	手術群	放射線群	計
千葉大学	12	14	26
国立がんセンター	10	10	20
大阪成人病センター	9	10	19
日本大学	7	7	14
京都大学	6	7	13
四国がんセンター	2	1	3
計	46	49	95

ール2 燐酸による8週間の内分泌療法の後、無作為割付により根治的手術または放射線照射を施行した。手術群では骨盤リンパ節郭清および根治的前立腺摘除術を行った。放射線群では全骨盤への40~50Gyの照射の後に前立腺部へ20Gyのブースト照射を施行した。その後も精巣摘除術あるいはLHRHアゴニストを主とした内分泌療法を継続した(図1)。2003年に予後の再調査および解析を行った。PSA(prostate specific antigen)再発は信頼できる濃度での血清PSAの3連続上昇と定義した。臨床的再発は局所の再増大または遠隔転移の出現と定義した。

II. 結果

1989~93年に6施設から100例が登録され、5例は割付け前に除外された。評価可能患者95例のうち、46例が手術群に49例が放射線群に割付されて治療をうけた(表1)。年齢、病期、分化度、治療前PSA値に関して、両群間に有意な差はなかった。観察期間の中央値は102ヵ月(範囲6~178ヵ月)であった。10年におけるPSA非再発率、臨床的非再発率、疾患特異生存率および全生存率は、いずれも手術群において良好であ

表2 10年治療成績の比較

	手術群(%)	放射線群(%)	p値
PSA非再発率	76.2	71.1	0.25
臨床的非再発率	83.5	66.1	0.14
疾患特異生存率	85.7	77.1	0.06
全生存率	67.9	60.9	0.30

ったが、その差は有意ではなかった(表2)。ほぼ全例において勃起障害を認めた。尿失禁の頻度は手術群で有意に高かった。それ以外の晩期有害事象に稀であり、両群間に有意差はなかった(図2)。

III. 考案

1997年に行った調査解析では、観察期間の中央値は58.5ヵ月で、手術群の方が放射線群と比較して有意に予後良好であった(5年疾患特異生存率:96.6%対84.6%, $p=0.024$)⁴⁾。今回の検討では、手術群の成績が良好であったものの統計学的に有意な差は認められなかった。この理由としては、局所進行癌における長期予後は内分泌療法の感受性に主に依存するため、観察期間を延長すると両治療群間の差が少なくなるためかもしれない。

高リスク前立腺癌に対して放射線外部照射を施行する場合には、内分泌療法を併用することで有意な予後改善効果が報告されている^{5,6)}。一方、根治手術に関しては、術前内分泌療法の臨床的有用性は証明されていないが⁷⁾、リンパ節転移陽性例に対する術後内分泌療法は有意に生存率を向上させることが報告された⁸⁾。

今回の検討では、尿失禁の頻度が手術群で多か

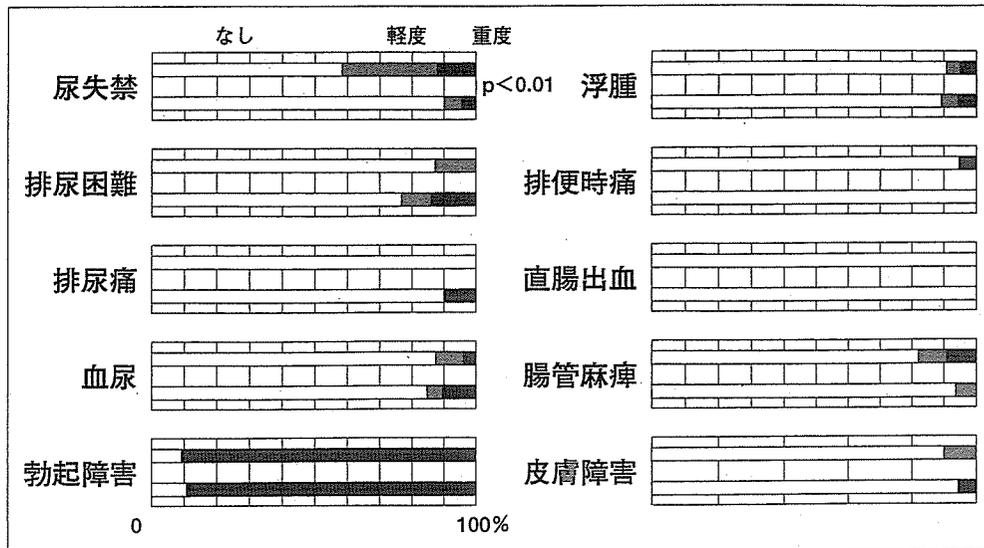


図2 晩期有害事象 (約10年後)
 上段：手術群
 下段：放射線群

った。これは、局所進行癌を対象としたためとも考えられるが、手術手技の工夫により解決可能であろう。また、今回用いた照射線量は現在推奨されているレベルより低く、より高線量を照射すれば放射線群の治療成績の向上が期待される。今後、手術手技および照射方法の改善により、有害事象の少ない効果的な治療法を確立することが望まれる。

まとめ

局所進行前立腺癌に対する治療法として、根治的前立腺摘除術＋内分泌療法および放射線外部照射＋内分泌療法の両者とも、比較的優れた長期成績を示した。照射線量として60～70Gyは不十分である可能性が示唆された。

文献

- 1) van den Ouden D, Davidson PJT, Hop W, et al: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* **151**: 646-651, 1994
- 2) Akakura K, Furuya Y, Suzuki H, et al: External beam radiation monotherapy for prostate cancer. *Int J Urol* **6**: 408-413, 1999
- 3) Isaka S, Shimazaki J, Akimoto S, et al: A prospective randomized trial for treating stages

- B2 and C prostate cancer: radical surgery or irradiation with neoadjuvant endocrine therapy. *Jpn J Clin Oncol* **24**: 218-223, 1994
- 4) Akakura K, Isaka S, Akimoto S, et al: Long-term results of a randomized trial for the treatment of stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology* **54**: 313-318, 1999
- 5) Bolla M, Collette L, Blank L, et al: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* **360**: 103-108, 2002
- 6) Lawton CA, Winter K, Murray K, et al: Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49**: 937-946, 2001
- 7) Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al: Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* **167**: 112-116, 2002
- 8) Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* **341**: 1781-1788, 1999