

Table 1. Pure Type Mucinous Carcinoma of the Breast Receiving Neoadjuvant Chemotherapy

case	age	tumor size (cm)	regimen	tumor size (cm) postchemotherapy	clinical response	pathological response	ER	PgR
1	31	7	AT	4.9	PR	1a	-	-
2	39	3.5	AT	3.5	NC	1a	++	+
3	61	6.5	AC→PTX	3.5	PR	1b	++	+/-
4	53	1.3	AT→PTX	0.5	PR	1b	+	+/-
this case	30	5	CEF→PTX	5	NC	2	-	-

AT: adriamycin + docetaxel, AC: adriamycin + cyclophosphamide, PTX: paclitaxel, CEF: cyclophosphamide + epirubicin + 5FU

recognize a general trend in the responses to chemotherapy. These characteristic findings upon pathological examination, however, indicated that mucinous carcinomas may not be reduced in size even when the tumor cells are sensitive to chemotherapy.

In conclusion, discordance between residual tumor size and the effectiveness of chemotherapy may be observed in mucinous carcinoma. More detailed studies are required to establish the indications for chemotherapy and to evaluate therapeutic responses in patients with mucinous carcinoma.

References

- 1) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Watanabe T, *et al*: Accuracy of contrast-enhanced computed tomography in the prediction of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Cancer (Radiat Oncol Invest)* 96:66-73, 2001.
- 2) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Sato N, *et al*: The use of contrast-enhanced computed tomography before neoadjuvant chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast-conserving surgery. *Ann Surg* 239:238-243, 2004.
- 3) The Japanese Breast Cancer Society: General rules for clinical and pathological recording of breast cancer, 14th ed. Kanehara, Tokyo, 2000.
- 4) Andre S, Cunha F, Bernardo M, *et al*: Mucinous carcinoma of the breast: a pathological study of 82 cases. *J Surg Oncol* 58:162-167, 1995.
- 5) Ian K. Komenaka, Mahmoud B. El-Tamer, *et al*: Pure mucinous carcinoma of the breast. *Am J Surg* 187:528-532, 2004.
- 6) Anan K, Mitsuyama S, Tanaka K, *et al*: Pathological features of mucinous carcinoma of the breast are favorable for breast-conserving therapy. *EJSO* 27:459-463, 2001.
- 7) Henry M. Kuerer, Lisa A. Newman, Terry L. Smith, *et al*: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:460-469, 1999.
- 8) AH Honkoop, PJ van Diest, JS de Jong, *et al*: Prognostic role of clinical, pathological and biological characteristics in patients with locally advanced breast cancer. *British J Cancer* 77:621-626, 1998.
- 9) Frederique Penault-Ilorca, Anne Cayre, Florence Bouchet Mishellany, *et al*: Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Oncol* 22:1319-1325, 2003.
- 10) Nakamura T, Fukutomi T, Tsuda H, *et al*: Changes in findings of mammography, ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography of three histological complete responders with primary breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy: case reports. *Jpn J Clin Oncol* 30:453-457, 2000.
- 11) Edwin R. Fisher, Jiping Wang, John Bryant, *et al*: Pathobiology of preoperative chemotherapy. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-18. *Cancer* 95:681-694, 2002.
- 12) Radhika Rajan, Anna Poniecka, Terry L. Smith, *et al*: Change in tumor cellularity of breast carcinoma after neoadjuvant chemotherapy as a variable in the pathological assessment of response. *Cancer* 100:1365-1373, 2004.

講座

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検

木下貴之*1 福富隆志*1 関 邦彦*2

Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy : Kinoshita T*¹, Fukutomi T*², Seki K*³ (*^{1,2}Surgical Oncology Division, *³Department of Pathology, National Cancer Center)

Despite the increasing use of both sentinel node biopsy and neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer, there is still limited information on the feasibility and accuracy of sentinel node biopsy following neoadjuvant chemotherapy. So, the feasibility and accuracy of sentinel lymph node (SLN) biopsy for breast cancer patients with clinically node negative after neoadjuvant chemotherapy (NAC) has been investigated under the administration of a radiocolloid imaging agent injected intradermally over a tumor. Also, conditions which may affect SLN biopsy detection and false-negative rates with respect to clinical tumor response and clinical nodal status before NAC were also analyzed.

Our results show that SLN identification rate and false-negative rate after NAC are similar to those in nonneoadjuvant studies.

Key words : Breast cancer patients, After neoadjuvant chemotherapy, Sentinel node biopsy

Jpn J Breast Cancer 21(2) : 135~139, 2006

はじめに

近年、センチネルリンパ節生検による腋窩郭清の省略と術前化学療法の併用により乳癌の外科治療は急速に縮小化の方向に進んでいる。センチネルリンパ節生検は、1990年代に始まり、従来の色素法にRIを用いたガンマプローブ法を組み合わせるなどの技術的改良と外科医自身の学習効果により、その成績も90%を超える同定率と5~10%の偽陰性率の達成が可能になってきている¹⁾。海外における69の施設と10,000人以上の患者を対象とした早期乳癌に対するセンチネルリンパ節生検のメタアナリシスの結果は、全体の同定率が90%以上で偽陰性率も8.4%と報告されている²⁾。センチネルリンパ節生検の結果、腋窩郭清の省略が可能になった患者は、腋窩郭清を施行された患者と比較して術後合併症の頻度が低く、患手のむくみ、痺れ、運動障害などが軽度でQOLもより良好であると考えられる¹⁾。海外におけるセンチネルリンパ節生検の比較試験の長期的な成績が待たれるが、本邦においても多くの施設が既にセンチネルリンパ節生検の安全性試験を終了し実地医療へと移行しているものと考えられる。

一方、術前化学療法の導入により多くの症例でダウンステージ効果により乳房温存療法が可能になってきた。術前化学療法は従来、病期III B以上のいわゆる局所進行癌を対象に非切除例を切除可能にする目的で実施されてきたが、近年は病期II AからIII Aの症例も術前化学療法の対象とし、原発巣が巣縮小した結果、多くの症例で乳房温存療法が可能となっている。これらの効果は、原発巣ばかりではなく当然、腋窩リンパ節転移巣にも確認されている。アンスラサイクリン系を含む術前化学療法では、腋窩リンパ節転移を約30%減じ³⁾、さらにタキサン系を加えたレジメンでは約40%減ずると報告されている^{4,5)}。当院

*1 国立がんセンター中央病院外科

*2 国立がんセンター中央病院病理診断部

では1998年から2005年まで約360例の乳癌症例に術前化学療法を実施してきた。術前化学療法の原発巣における効果は、約85%以上の症例がPR以上であった。約25%の症例は原発巣がCRとなったが、これらの症例の腋窩リンパ節転移陽性率は25%で、早期乳癌のそれとほぼ同程度まで低下していることが確認された。このような術前化学療法が著効した症例に対して早期乳癌と同様にセンチネルリンパ節生検を実施し、腋窩郭清を省略することが可能かどうかを明らかにすることは非常に重要な課題である。

1. 術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検における問題点

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検に関してはいまだ十分なエビデンスは得られていない。これまでの報告例はいずれも単一施設で少数例の結果であり大規模な臨床試験は行われていない。早期乳癌症例に対するセンチネルリンパ節生検と比較すると、術前化学療法後の症例の問題点は、①腫瘍径の大きな症例が対象になる、②腋窩リンパ節転移の存在する、または存在した症例がより多く含まれる、③術前化学療法が腫瘍—リンパ管—リンパ節の流れに影響を与える可能性がある、④術前化学療法は転移陽性であったセンチネルリンパ節とノンセンチネルリンパ節に同程度の効果があるのか？⑤術前化学療法後のn0の意義がまだ明らかになっていない、などが挙げられる。これらの要因が術前化学療法のセンチネルリンパ節生検の妥当性を検証するうえで問題点となってきた。

1) 海外での成績

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検のこれまで報告されてきた単一施設の成績を表1にまとめた⁶⁻¹³⁾。症例数は15例から51例といずれも少数例での報告となっている。腫瘍径は平均で3.3 cmから5.5 cmで、T1からT4まで対象とし、また、リンパ節転移が認められる症例も含めた試験も報告されている。これらのセンチネルリンパ節の同定率は84%から93%程度で、早期乳癌の成績よりやや低い程度である。偽陰性率は、0%から33%とばらつきを認める。これら7施設の報告をまとめると全体としての同定率は88.7%で、偽陰性率は5.3%である。ただし、偽陰性率に関してはNasonらの15例での33%という報告と少数例を対象にした0%という報告を除けば10%~15%程度という成績が臨床的にも妥当なのではないかと推測する。

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検のこれまで報告されてきた多施設の成績を表2にまとめた¹⁴⁻¹⁷⁾。MamounasらはNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial (NSABP B-27) のAC 4 サイクルにdocetaxelを加えた術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検が試みられた428例の成績を報告している¹⁴⁾。試験が多施設にわたるためセンチネルリンパ節生検手技は、まちまちであるが全体としての同定率は85%、偽陰性率は11%という結果である。その他の3つの多施設からの報告も同定率が90%前後、偽陰性率が10%前後と早期乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の成績と遜色のない結果が報告されている。

また、これらの結果からわかることは、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行う際には、色

表1 術前化学療法後センチネルリンパ節生検—単施設の成績—

	症例数	病期	平均腫瘍径 (cm)	同定数(%)	偽陰性数(%)
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 ¹¹⁾	29	Any T, N0	NS	27(93.0)	0(0)
Nason et al.,2000 ¹²⁾	15	T2-4, N0	NS	13(87.0)	3(33)
Shimazu et al.,2004 ¹³⁾	47	II or III	4.5	44(93.6)	4(12)
Kinoshita et al.,2005	88	T2-4, any N	4.9	81(92.0)	3(9)

表2 術前化学療法後センチネルリンパ節生検—多施設の成績—

	症例数	手技(色素/RI)	同定率(%)	偽陰性率(%)
Mamounas et al ¹⁴⁾ (NSABP B-27)	428	Blue dye	78	14
		Radiocolloid	89	5
		Combination	88	9
		All techniques	85	11
Krag et al ¹³⁾	443	Radiocolloid	93	11
Tafra et al ¹⁶⁾	529	Combination	87	13
McMaster et al ¹⁷⁾	806	Blue dye or Radiocolloid	86	12
		Combination	90	6
		All Techniques	88	7

表3 患者背景

	症例数
平均年齢(歳)	50.2 (27-77)
平均腫瘍径 (cm)*	4.91 (2.7-12)
T分類*	
T2	54 (61%)
T3	28 (32%)
T4	6 (7%)
N分類*	
N0	46 (52%)
N1	34 (39%)
N2	8 (9%)
組織型	
浸潤性乳管癌	86 (98%)
浸潤性小葉癌	2 (2%)
術前化学療法	
FEC plus paclitaxel	85 (97%)
paclitaxel alone	3 (3%)
臨床的腫瘍効果	
CR	45 (51%)
PR	35 (40%)
NC	8 (9%)
病理組織学的腫瘍効果	
pCR	34 (39%)
pINV	54 (61%)
リンパ節転移	
陰性	38 (43%)
陽性	50 (57%)

*化学療法前

pCR=pathological complete response ; pINV=pathological invasive

療法単独より色素法にRI法を併用した方が成績がよいということである。

2) 国立がんセンターの成績

当院では、早期乳癌に対するセンチネルリンパ節生検のfeasibility studyを終了後、2003年7月より術前化学療法後の乳癌症例に対するセンチネルリンパ節生検のfeasibility studyを開始し、その成績を報告してきた。本試験は単一の外科医、手技により実施された。

腫瘍径3 cm以上あるいは腋窩リンパ節転移を認める乳癌症例を対象に術前化学療法として、①FEC/ACを4サイクル、②weekly paclitaxelを12サイクルを組み合わせたものを原則とし、高齢者にのみ②だ

表4 国立がんセンターにおけるセンチネルリンパ節生検の成績

センチネルリンパ節の転移	非センチネルリンパ節の転移	
	陽性	陰性
陽性	16	14
陰性	3	48

False negative rate, 9.1%; overall accuracy, 96.3%; negative predictive value, 94.1%; positive predictive value, 100%

け実施した。術前化学療法後に原発巣がPR以上の効果を示し、かつ、治療後腋窩リンパ節転移が陰性であった88例をセンチネルリンパ節生検の対象とした。これらの平均腫瘍径は4.9cm (2.5cm~12.0cm)で、T4が6例、治療前に明らかにリンパ節転移を認めた42例も対象となっている(表3)。センチネルリンパ節生検は、色素-R1法を用いたものが80例で、色素法単独が8例となっている。結果として、センチネルリンパ節が同定できた症例は80例で、同定率は92%となる。これらの症例のセンチネルリンパ節とノンセンチネルリンパ節の転移の有無をまとめたものを表4に示す。センチネルリンパ節に転移を認めず、ノンセンチネルリンパ節に転移を認めたものは3例で偽陰性率は9%であり、全体として96%の症例においてセンチネルリンパ節が腋窩リンパ節全体の状況を正確に反映していることが証明された。臨床的諸因子とセンチネルリンパ節の同定率との関連を検討したが、治療前のリンパ節転移の有無、臨床的治療効果、病理組織学的治療効果は関連せず、唯一、T4d(炎症性乳癌)症例のみがセンチネルリンパ節の同定を困難にしていることが明らかとなった。一方、センチネルリンパ節が同定できた症例中、偽陰性になった症例は3例のみであったため、術前化学療法も含めてこれらに影響を与える因子は明らかではなかった。

まとめ

当院での術前化学療法後センチネルリンパ節生検の結果から、炎症性乳癌以外の術前化学療法が著効した症例において、センチネルリンパ節生検は十分に安全に実施できると結論づけられた。同定率は92%、偽陰性率は9%で、早期乳癌における成績と遜色のないものとなった。海外における最近の報告や多施設からの報告は、当院の結果を支持するものである。一方、2005年度にJournal of Clinical Oncology (JCO) に発表されたAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO) のガイドラインでは、Preoperative systemic therapy後のセンチネルリンパ節生検に関して、①技術的には安全に実施することはできる、②Preoperative systemic therapy後のn0の意義が明らかでない、③これらの症例では、正確な腋窩リンパ節の転移状況の把握が治療方針を決める際に重要であること、④エビデンスが十分でない、ことより推奨されていない。正確な腋窩リンパ節の情報を得るという目的からするとセンチネルリンパ節生検をPreoperative systemic therapyの前に施行し、Preoperative systemic therapy後に実施する場合でもN0症例に限られるべきだと強調している¹⁸⁾。

当院での成績から、強力で安定した化学療法の後、色素-R1法を用い熟練した手技のもとにセンチネルリンパ節生検は、安全に実施できることが確認された。術前化学療法が著効した乳癌症例では、腋窩リンパ節陽性率が25%程度になることから術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を実施することに意義があるものと考えられる。ただし、本対象が進行癌であるということを十分に認識し、腫瘍内科医、病理医、放射線診断医との連携のもとに、慎重に適応を決めて本手技を修練、実施することが望まれる。

文献

- 1) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349: 546-553, 2003

- 2) Kim T, Agboola O, Lyman GH, et al : Lymphatic mapping and sentinel lymph node sampling in breast cancer : meta-analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* **21** : 36a, 2002
- 3) Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al : Effect of preoperative chemotherapy of local-regional disease in women with operable breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* **15** : 2483-2493, 1997
- 4) 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* **21** : 36a, 2002
- 5) 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* **21** : 34a, 2002
- 6) Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. 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, et al : 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, et al : Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliable represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* **9** : 235-242, 2000
- 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* **92** : 1080-1084, 2001
- 10) Julian TB, Dusi D, Wolmark N : Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* **184** : 315-317, 2002
- 11) Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR : Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* **182** : 312-315, 2001
- 12) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al : Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* **89** : 2187-2194, 2000
- 13) 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* **100** : 2555-2561, 2004
- 14) Mamounas E, Brown A, Anderson S, et al : Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* **23** : 2694-2702, 2005
- 15) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al : The sentinel node in breast cancer—A multicenter validation study. *N Engl J Med* **339** : 941-946, 1998
- 16) Tafra L, Lannin DR, Swason MS, et al : Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloidal and isosulfan blue dye. *Ann Surg* **223** : 51-59, 2001
- 17) McMaster KM, Tuttle TM, Carison DJ, et al : Sentinel lymph node biopsy for breast cancer : A suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* **18** : 2560-2566, 2000
- 18) Lyman GH, Giuliano MR, Somerfield MR, et al : American Society of Clinical Oncology guideline recommendation for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* **23** : 7703-7720, 2005

Two cases of occult breast cancer in which PET-CT was helpful in identifying primary tumors

Daisuke Takabatake · Naruto Taira · Kenjiro Aogi ·
Shozo Ohsumi · Shigemitsu Takashima ·
Takeshi Inoue · Rieko Nishimura

Received: 23 April 2007 / Accepted: 10 September 2007 / Published online: 16 February 2008
© The Japanese Breast Cancer Society 2008

Abstract We report two cases of occult breast cancer in which masses were completely nonpalpable and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) was extremely helpful in identifying the primary tumor. Case 1 involved a 56-year-old woman with enlarged lymph nodes 3 cm in size in the axilla. Based on excisional biopsy, axillary lymph node metastasis of breast cancer was suspected but an obvious primary tumor in the breast was not identifiable on mammography, contrast-enhanced CT, or ultrasonography. Faint accumulation of fluorodeoxyglucose (FDG) was noted only on PET-CT, so the site was considered to be the primary site, and operation was performed. As a result of postoperative pathological examination, ductal carcinoma in-situ (DCIS) was diagnosed. Case 2 involved a 55-year-old woman with enlarged lymph nodes 3 cm in size in the axilla. Based on the excisional biopsy, axillary lymph node metastasis of breast cancer was suspected. In this case as well, an obvious primary tumor was not identifiable with palpation or mammography. On PET-CT, faint accumulation of FDG was noted in the vicinity of the CD regions, or

upper and lower outer quadrants. When contrast-enhanced CT and ultrasonography were performed, a faint nodular opacity less than 1 cm in size corresponding to this site was found and diagnosed as the primary site, operation was subsequently performed. Pathologic diagnosis indicated invasive cancer. PET-CT is a helpful option for the diagnosis of occult breast cancer with primary sites that conventional imaging studies have difficulty identifying.

Keywords PET · Occult cancer · Breast cancer

Background

The frequency of patients with occult breast cancer with a chief complaint of only enlarged axillary lymph nodes is about 0.3–1% of breast cancers overall [1]. With progress in diagnostic imaging equipment, an increasing number of reports state that contrast-enhanced MRI or CT are able to identify primary tumors, but there are also numerous in which the primary site is unclear on imaging. We discuss two cases of occult breast cancer in which the primary site was nonpalpable and could not be identified on mammography, but it was identified with positron emission tomography-computed tomography (PET-CT).

Case reports

Case 1

The patient was a 56-year-old woman who detected a mass in her left axilla and was seen as an outpatient. On palpation, several enlarged lymph nodes about 2 cm in size were palpated in the axilla. Following excisional biopsy, poorly

D. Takabatake (✉) · N. Taira · K. Aogi · S. Ohsumi ·
S. Takashima
Department of Breast Oncology, National Hospital Organization,
National Shikoku Cancer Center, 160 Ko,
Minamiumemoto, Matsuyama, Ehime 791-0280, Japan
e-mail: dtakabat@shikoku-cc.go.jp

T. Inoue
Department of Radiology, National Hospital Organization,
National Shikoku Cancer Center, 160 Ko,
Minamiumemoto, Matsuyama, Ehime 791-0280, Japan

R. Nishimura
Department of Pathology, National Hospital Organization,
National Shikoku Cancer Center, 160 Ko,
Minamiumemoto, Matsuyama, Ehime 791-0280, Japan

differentiated adenocarcinoma was diagnosed. Based on the results of histology and immunostaining (ER 3+, PgR-, and HER2 1+), axillary lymph node metastasis of left breast cancer was suspected, and further examinations were performed. No particular abnormalities were noted on laboratory data, and tumor markers (CEA and CA15-3) were all within normal ranges. A tumor that could be considered an obvious primary tumor was not palpable even with palpation of the left breast. No obvious abnormalities were noted on ultrasonography, and mammography was Category-1. On contrast-enhanced CT, several enlarged lymph nodes with a maximum size of 3 cm were noted at Levels I and II (Fig. 1), but contrast-enhanced regions that could be considered the primary tumor were not detected in the breast. The patient was given a diagnosis occult cancer of unknown primary site, and PET-CT was performed. As shown in Fig. 2, regions displaying faint uptake of fluorodeoxyglucose (FDG) with a standard uptake value (SUV) of 1.06 were noted in the CD regions, or upper and lower outer quadrants. Sites otherwise displaying accumulation of FDG were not present; the same sites were determined to be the primary tumor, and mastectomy and axillary dissection were performed. Results of postoperative histopathological examination indicated DCIS with intraductal spread spanning a maximum area of 4 cm. According to the UICC staging, this was pTis N3a M0 stage III C. In the excised specimens, sites with accumulation of FDG matched sites with the primary tumor.

Case 2

This case involved a 55-year-old woman. She underwent sigmoidectomy for sigmoid colon cancer (well-differentiated adenocarcinoma stage III a) and was followed up

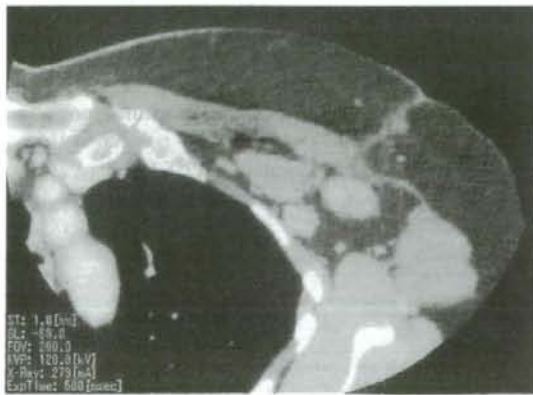


Fig. 1 Contrast-enhanced CT showed several enlarged lymph nodes with a maximum size of 3 cm at Levels I and II



Fig. 2 PET-CT showed faint uptake of fluorodeoxyglucose (FDG) with a standard uptake value (SUV) of 1.06 in CD regions, or upper and lower outer quadrants (red circle)

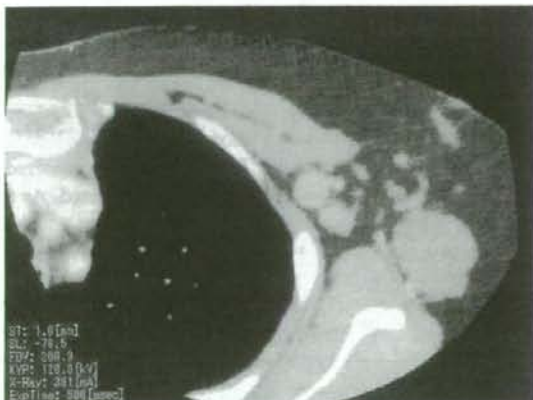


Fig. 3 Contrast-enhanced CT showed enlarged axillary lymph nodes on the left

periodically as an outpatient. In about the second year after surgery, enlarged axillary lymph nodes were noted on the left side (Fig. 3). Fine needle biopsy (FNB) of the site was performed, and ClassV tumor was diagnosed. Excisional biopsy showed poorly differentiated adenocarcinoma. Immunostaining results were keratin 7/20(±), CDX-2(-), ER(-), and PgR(-); axillary lymph node metastasis of sigmoid colon cancer was disproved, and metastasis from breast cancer was diagnosed. Tumor markers were within normal ranges. When PET-CT was performed, faint accumulation of FDG with an SUV of 1.50 was noted in the C region, or upper outer quadrant, of the left breast (Fig. 4).

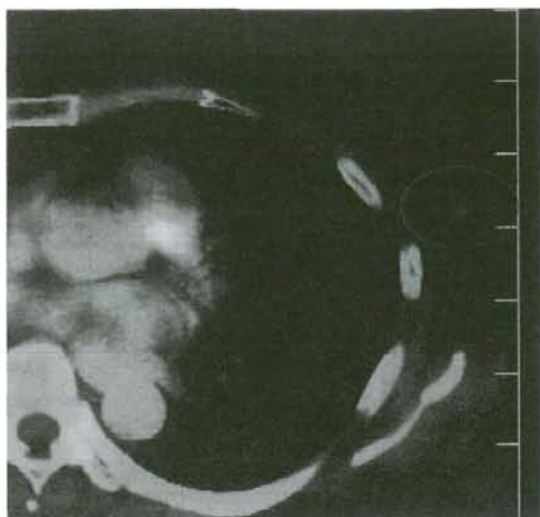


Fig. 4 PET-CT revealed faint accumulation of FDG with a SUV of 1.5 in the C region, or upper outer quadrant, of the left breast (red circle)

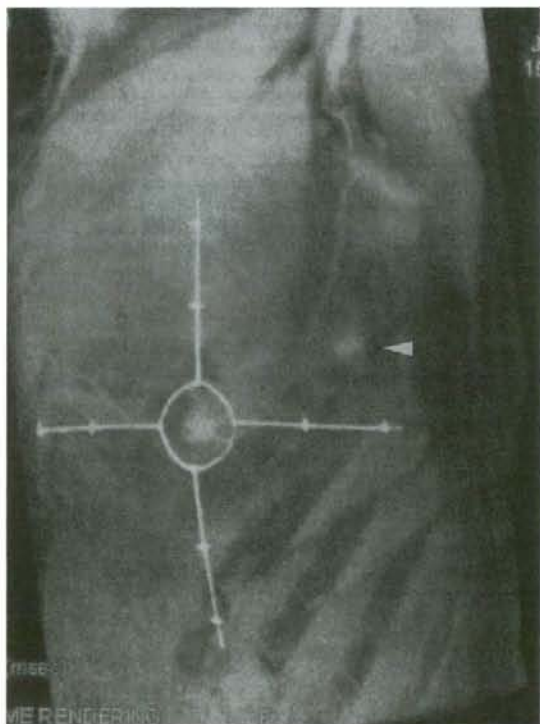


Fig. 5 3D CT revealed the tumor about 1.3 cm in size corresponding to the same site noted on PET-CT (white arrow)

A tumor about 1.3 cm in size corresponding to the same site was noted in contrast-enhanced CT and ultrasonography (Fig. 5). This site was determined to be the primary site, but the tumor was nonpalpable and could not be identified with mammography. Ultimately, the axillary lymph node metastasis of breast cancer was diagnosed, and breast-conserving surgery was performed. The postoperative pathologic diagnosis of the primary tumor was invasive ductal carcinoma 1.0 × 0.9 cm in size; solid-tubular carcinoma was diagnosed. According to UICC staging, this was pT1b N2a M0 stage III A.

Discussion

In a limited sense, occult cancer means cancer of unknown primary origin found at a metastatic site, but this term is currently used in a broader sense to include cancer found at a metastatic site. The frequency with which enlarged axillary lymph nodes are found in malignant tumors is highest for malignant lymphoma, followed by breast cancer [2]. Kemeny et al. [3] reported that more than 90% of patients with axillary lymph node metastasis diagnosed with adenocarcinoma had metastasis from breast cancer, and they concluded that there was almost no sense in actively searching for other the primary tumors. While there is metastasis from other sites like thyroid, lung, stomach, pancreas, and colon occur, the frequency of each is only several percent [3]. Tumor markers may serve as a diagnostic reference for these metastases. When metastasis from breast cancer is suspected, if the tumor cannot be palpated then the first examinations should be mammography and ultrasound. Often, though, no abnormalities are noted, as in Case 1. Baron et al. [1] reported that 44% of primary tumors were identified by MMG. With progress in imaging equipment, an increasing number of reports describe cases in which the primary tumor was identified with contrast-enhanced CT or MRI [4–8]. Thus, occult breast cancer that is truly unknown primary site is decreasing. According to a report by Akashi et al. [8], contrast-enhanced CT was able to identify primary tumors as small as about 1 cm. For the detection of DCIS, delayed imaging is sometimes useful, but in Case 1, delayed image could not detect the primary lesion. There are numerous reports on the usefulness of contrast-enhanced MRI [4–7]. Morris et al. reported that contrast-enhanced MRI has an identification rate of 75% [4]. In institutions that does not have PET-CT, it is appropriate to conduct MRI, if the primary lesion is not detected by ultrasonography, MMG, and contrast-enhanced CT scan. However, in our institution, fortunately, PET-CT is readily available. Therefore we conducted PET-CT because it is helpful to examine the whole body as well as the suspected primary site

simultaneously. There have been several reports on the usefulness of PET-CT [9–11]. Avril et al. [12] reported that for 12 cases of non invasive breast cancer, the false negative rate of PET-CT was 9%, and the sensitivity was 25%. Owaki et al reported a case of DCIS 0.9 cm in diameter which was detected by PET-CT [13]. Walter et al. [14] reported the sensitivity of MRI and PET-CT for breast disease was 89 and 63%, respectively, the specificity was 74 and 91%, respectively. Problems with contrast-enhanced MRI include its low specificity and potential to produce a certain amount of error in localization because body position during imaging differs from that during surgery. Based on these characteristics, it is important to use different imaging methods according to the case. The major advantages of PET-CT over other examinations are obviously that it allows a search of the entire body in only one examination and that it can almost rule out primary sites besides the breasts. Compared with MRI, PET-CT has low spatial resolution. But in cases of occult cancer, the main purpose is the detection of the primary site. I think low spatial resolution does not matter. In terms of cost-effectiveness, PET-CT is obviously disadvantageous. However for patients, the decrease of repeat examinations and hospital visits is sometimes a great advantage for patients' mental and physical status.

In our report, the tumor in Case 1 might have been identified if MRI had been performed, but PET-CT allows localization to an extent and the results of this case indicate that it may serve as a helpful diagnostic option. In case 1, there was no preoperative histological corroboration, but in the literature there have been reports of breast failure rates reaching close to half when the breast is not treated. After this was explained to the patient, consent for a mastectomy was obtained. Despite a postoperative histologic diagnosis of DCIS, marked axillary lymph node metastasis had occurred, so microinvasion was anticipated in the primary lesion. However, this was not histologically detected. In case 2, contrast-enhanced CT and ultrasound might have eventually detected the primary tumor-like structure, but PET-CT demonstrated superior diagnostic ability.

A problem with PET-CT is that facilities capable of using this technique are limited, so the technique cannot be considered a common one. If PET-CT becomes more

widespread in the future, it is sure to demonstrate its power for diagnosing occult breast cancer.

References

1. Baron PL, Moore MP, Kinne DW, Candela FC, Osborne MP, Petrek JA. Occult breast cancer presenting with axillary metastases. Updated management. *Arch Surg.* 1990;125(2):210–4.
2. Dockerty MB, Gray HK, Pierce EH. Surgical significance of isolated axillary adenopathy. *Ann Surg.* 1957;145(1):104–7.
3. Kemeny MM, Rivera DE, Terz JJ, Benfield JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. *Am J Surg.* 1986;152(1):43–7.
4. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology.* 1997;205(2):437–40.
5. Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, Schnall MD, Solin LJ, Sullivan DC. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology.* 1997;202(2): 413–20.
6. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn AI, Bontenbal M, Oudkerk M. MRI in patients with axillary metastases of occult breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;44(2):179–82.
7. Olson JA Jr, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(6):411–5.
8. Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Uchiyama N, Nanasawa T, Tsuda H. Contrast-enhanced computed tomography detection of occult breast cancers presenting as axillary masses. *Breast Cancer Res Treat.* 1999;55(1):97–101.
9. Block EF, Meyer MA. Positron emission tomography in diagnosis of occult adenocarcinoma of the breast. *Am Surg.* 1998;64(9):906–8.
10. Scoggins CR, Vitola JV, Sandler MP, Atkinson JB, Frexes-Steed M. Occult breast carcinoma presenting as an axillary mass. *Am Surg.* 1999;65(1):1–5.
11. van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, Pijpers R, Boom RP, van Geldere D, et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg.* 2002;236(5):619–24.
12. Avril N, Rose CA, Scelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, Weber W, Ziegler S, Graeff H, Schwaiger M. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: Use and Limitation. *J Clin Oncol.* 2000;18:3495–502.
13. Owaki T, Kijima Y, Yoshinaka H, Uenosono Y, Yoshioka T, Natsugoe S, Aikou T. Ductal carcinoma in-situ of the breast detected by [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Breast Cancer.* 2006;13:210–3.
14. Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering UJ, Theissen P, Kugel H, et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur Radiol.* 2003;13:1651–6.

当科における進行・再発乳癌に対する Vinorelbine 有用性の検討

末久 弘^{*1} 青儀健二郎^{*1} 原文 堅^{*2} 高島 大典^{*1} 高嶋 成輝^{*1}
大住 省三^{*1} 高嶋 成光^{*1} 小松原一雄^{*3}

[*Jpn J Cancer Chemother* 35(10):1709-1712, October, 2008]

Efficacy of Vinorelbine Monotherapy in Advanced and Metastatic Breast Cancer: Hiroshi Suehisa^{*1}, Kenjiro Aogi^{*1}, Fumikata Hara^{*2}, Daisuke Takabatake^{*1}, Seiki Takashima^{*1}, Shozo Ohsumi^{*1}, Shigemitsu Takashima^{*1} and Kazuo Komatsubara^{*3} (^{*1}Dept. of Surgery, ^{*2}Dept. of Breast Oncology, ^{*3}Dept. of Pharmacy, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center)

Summary

Vinorelbine is a new anti-cancer drug that is available for advanced or metastatic breast cancer, approved by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare in May 2005. At present, we evaluated the efficacy and safety of vinorelbine in our hospital. 51 patients were treated with vinorelbine since April 1, 2006 to August 20, 2007. Average age was 55.9 years old and period of treatment was 161.9 days. Average number of previous treatments was 2.2, and 37 patients (72.6%) were treated with anthracyclines and taxanes. The response rate was 19.6%, there was one complete responder, and nine partial responders. Especially, the response rate was 16.2% in patients pre-treated with anthracyclines and taxanes. The major toxicity was grade 3 or 4 neutropenia (15.7%), and superficial phlebitis (7.8%). Vinorelbine will be a standard treatment agent for patients pre-treated with anthracyclines and taxanes. **Key words:** Vinorelbine, Advanced and metastatic breast cancer (Received Jan. 21, 2008/Accepted Mar. 25, 2008)

要旨 Vinorelbine (VNB) は手術不能または再発乳癌に対して2005年5月に適応が認められた、ビンカルカロイド系抗癌剤である。今回、当科でのVNB治療成績をretrospectiveに検討し、乳癌治療における本薬剤の位置付けを探った。対象は2006年4月1日～2007年8月20日までに使用開始した51症例で、治療効果と有害事象について評価した。平均年齢は55.9歳、平均投与期間が161.9日。前治療レジメン数は平均2.2、anthracycline系およびtaxane系薬剤治療歴のあるものが37例(72.6%)であった。治療効果はCR1例、PR9例で奏効率は19.6%であった。このうち、anthracycline系およびtaxane系薬剤既治療症例の奏効率は16.2%であった。副作用としては、grade3以上の白血球・好中球減少症が8例(15.7%)、VNBに特徴的とされる血管痛や静脈炎が4例(7.8%)にみられた。VNBはanthracycline系およびtaxane系薬剤既治療症例に対する標準治療の一つとなり得ることが示された。

はじめに

現在、転移・再発乳癌に対する抗癌剤治療として、anthracycline系およびtaxane系薬剤による一次、二次治療が推奨されている¹⁾。しかし、三次治療以降についてはcapecitabine, S-1, irinotecanなどの新規抗癌剤が登場したものの確立した治療体系はなく、暗中模索の状況である。

Vinorelbine ditartrate (VNB, 商品名: Navelbine[®];

NVB) は、2005年5月より手術不能または再発乳癌に対して適応が認められた。ニチニチソウより抽出したカタランチンとビンドリンを基にフランスで開発された新規vinka alkaloid誘導体で²⁾、有糸分裂微小管の構成蛋白質チューブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮すると考えられている³⁾。

今回われわれは、当科におけるVNB治療成績を基に乳癌治療における本薬剤の位置付けについてretrospectivelyに検討したので報告する。

^{*1} 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター・外科

^{*2} 同 化学療法科

^{*3} 同 薬剤科

表 1 患者背景 (1)

2006年4月1日～2007年8月20日までに VNB 使用開始した症例: 51 例			
平均年齢: 55.9±8.7 歳 (38～73 歳), 中央値 56.0 歳			
手術歴: あり (再発症例) 43 例 (84.3%)			
: なし (進行癌症例) 8 例 (15.7%)			
ホルモンレセプター			
ER positive	27 例 (52.9%)	PgR positive	21 例 (41.2%)
negative	21 例 (41.2%)	negative	27 例 (52.9%)
unknown	3 例 (5.9%)	unknown	3 例 (5.9%)
HER2 蛋白			
positive	11 例 (21.6%)		
negative	34 例 (66.7%)		
unknown	6 例 (11.7%)		

表 2 患者背景 (2)

前治療レジメン数: 平均 2.2±1.3	
0	5 例 (9.8%)
1	13 例 (25.5%)
2	10 例 (19.6%)
3	15 例 (29.4%)
4	7 例 (13.7%)
≥5	1 例 (2.0%)
Anthracycline 系薬剤治療歴	あり 41 例 (80.0%) なし 10 例 (20.0%)
Taxane 系薬剤治療歴	あり 46 例 (90.2%) なし 5 例 (9.8%)
このうち anthracycline 系および taxane 系薬剤の治療歴あり 37 例 (72.6%)	

I. 対象・方法

対象は、2006年4月1日～2007年8月20日までに当科で VNB の使用を開始した 51 症例。用法・用量は VNB 単剤投与 (ホルモン療法併用なし) として 1 回 25 mg/m² を 1 週間隔で 2 週連続投与、3 週目は休薬し、これを 1 サイクルとした。主に外来治療経過中に投与開始し、病勢進行や全身状態の悪化がみられるか、強い副作用による患者拒否の場合、中止とした。治療効果判定は日本癌治療学会の固形がん治療効果判定規準に従った⁴⁾。有害事象の grade は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE) に基づき、投与期間中の最高 grade で評価した。

II. 結 果

1. 患者背景因子

平均年齢は 55.9 歳、最高年齢は 73 歳であった。再発症例が 43 例 (84.3%)、手術不能症例が 8 例 (15.7%) で再発症例が大部分を占めていた。ホルモンレセプター状況については、ER 陽性患者が 27 例 (52.9%)、PgR 陽性患者が 21 例 (41.2%) であった。HER2 蛋白は 11

例 (21.6%) が陽性であった (表 1)。

前治療レジメン数は平均 2.2 であった。前治療内容は、anthracycline 系薬剤治療歴ありが 41 例 (80.0%)、taxane 系薬剤治療歴ありが 46 例 (90.2%) であり、さらに両薬剤治療歴ありが 37 例 (72.6%) であった。以上より当科では、VNB が三次治療として投与されていた症例が約 7 割を占めていた (表 2)。

VNB 投与期間は 51 例全体の平均が 161.9 日 (7.7 サイクル) であり、anthracycline 系・taxane 系薬剤治療歴の有無による差は認めなかった。

2. 抗腫瘍効果

全症例 51 例中 CR 1 例、PR 9 例で合計 10 例に抗腫瘍効果を認め、奏効率は 19.6% であった。奏効期間は平均 5.1 か月であった。前治療歴別にみると、anthracycline 系薬剤治療歴ありが CR 1 例、PR 8 例で奏効率 22.0%、taxane 系薬剤治療歴ありが CR 1 例、PR 6 例で奏効率 15.2% であり、有意差は認められないものの taxane 系薬剤による治療歴を有する症例に抗腫瘍効果の低下が認められた。Anthracycline 系および taxane 系薬剤を投与された 37 例の奏効率は 16.2% であった。HER2 蛋白発現ありの症例では奏効率 18.2%、発現なしの症例では 17.6% と差は認めなかった (表 3)。

表3 抗腫瘍効果 (n=51)

	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率 (CR+PR/total)
Anthracyclines (+)	1	8	14	17	1	22.0% (9/41)
Anthracyclines (-)	0	1	4	4	1	10.0% (1/10)
Taxanes (+)	1	6	17	20	2	15.2% (7/46)
Taxanes (-)	0	3	1	1	0	60.0% (3/5)
Anthracyclines only	0	3	1	0	0	75.0% (3/4)
Taxanes only	0	1	4	3	1	11.1% (1/9)
Both	1	5	13	17	1	16.2% (6/37)
None	0	0	0	1	0	0% (0/1)
HER2 positive	0	2	5	3	1	18.2% (2/11)
negative	1	5	10	17	1	17.6% (6/34)
unknown	0	2	3	1	0	33.3% (2/6)
Total	1	9	18	21	2	19.6% (10/51)

表4 有害事象 (n=51)

	G1	G2	G3	G4	発現率 (%)
Neutropenia	1	3	6	2	23.5% (12/51)
Liver dysfunction	1	0	0	0	2.0% (1/51)
Numbness	1	0	0	0	2.0% (1/51)
Abdominal pain	3	0	0	0	5.9% (3/51)
Anorexia	8	1	0	0	17.6% (9/51)
Edema	1	0	0	0	2.0% (1/51)
Fatigue	12	1	0	0	25.5% (13/51)
Diarrhea	1	0	0	0	2.0% (1/51)
Nausea/vomiting	1	1	0	0	3.9% (2/51)
Febrile	2	0	0	0	3.9% (2/51)
Phlebitis	4	0	0	0	7.8% (4/51)

G: grade

3. 有害事象

何らかの有害事象は51例中25例(49.0%)にみられた。比較的多くみられたのは、全身倦怠感(25.5%)、好中球減少(23.5%)、食欲低下(17.6%)であった。Grade 3以上の重篤な副作用は好中球減少を示した12例中8例にみられたが、G-CSF投与やVNB投与量の減量などにより対応でき、VNB投与中止に至った症例はなかった。PD以外でVNB投与中止に至ったのは、高ビリルビン血症(T-Bil 1.8 mg/dL)を呈した症例、嘔吐に対する強い抵抗感を示した症例、治療途中で投与拒否した症例、合わせて3例であった。VNBに特徴的とされる血管痛や静脈炎は4例(7.8%)にみられ、いずれも対応可能であった(表4)。

III. 考察

1979年に開発されたVNBは、海外では1990年代より臨床的に使用されてきた。国内では1988年から第I相臨床試験が開始され、1999年に非小細胞肺癌での承認を取得した。乳癌に関しては1993年に承認申請された

ものの、承認されたのは2005年である⁵⁾。したがって、これまでにVNBに関する数多くの臨床試験が海外・本邦においてなされている。

進行・再発乳癌に対する初回単剤治療の場合、海外からの報告をまとめると奏効率35~59%⁶⁻⁹⁾、本邦での成績は37.0%であった¹⁰⁾。この成績はdoxorubicinの初回治療成績と比べてもほぼ同等であった⁵⁾。二次単剤治療の成績は海外では奏効率16~36%¹¹⁻¹⁴⁾、本邦では20.0%¹⁵⁾であった。この本邦試験のうちtaxane系薬剤を1種類のみ使用した症例に対する奏効率は29.4%であった。また、anthracycline系薬剤およびtaxane系薬剤の2種類を使用した症例では奏効率25%であった¹⁴⁾。今回のわれわれの検討では、再発乳癌に対する三次治療としてVNBが使用された症例が多く、しかもanthracycline系およびtaxane系薬剤の2種類を投与された37例での奏効率は16.2%を示しており、妥当な結果であると思われた。

VNBの抗腫瘍効果を前治療歴の違いで比較したところ、taxane系薬剤治療歴を有する症例はanthracycline系薬剤治療歴を有する症例よりも若干抗腫瘍効果の低下がみられた。これは薬剤の作用機序に起因する可能性がある。前述したようにVNBは微小管のチューブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮するのに対し、taxane系薬剤はその逆に微小管重合を促進し過形成するとともに微小管脱重合を抑制することにより細胞分裂を停止させる¹⁶⁾。したがって、作用する部位が共通することによる部分交差耐性を考慮する必要がある。

VNBは単剤のみならず他剤併用でも抗腫瘍効果を発揮することが報告されている。特にHER2蛋白過剰発現が確認された症例に対するtrastuzumabとの併用では、初回治療の奏効率が68~84%であり¹⁷⁻¹⁹⁾、高い上乗

せ効果が期待できる。今回の検討では、HER2 蛋白発現の有無による奏効率の差はみられていないが、過剰発現症例に対する trastuzumab との併用効果は、よりフロントラインで期待できるため臨床試験による検討が必要であろう。

VNB の副作用としては、白血球・好中球減少症が主なものである。海外での二次治療における grade 3 以上の発現率は 34~58% であった¹¹⁻¹⁴⁾。国内では発現率 62~74% であった¹⁵⁾。今回の検討では 51 例中 8 例 (15.7%) でやや低い値であった。主に三次以降の治療として VNB を使用した症例の検討では発現率 29.3% との報告があり²⁰⁾、前治療レジメンが多い症例ほど発現率は低下するものと推測される。

特徴的な副作用として静脈炎や点滴部位の血管痛がある。発生頻度は 10~30% で、できるだけ太い静脈から 10 分以内で投与し、投与直後に補液などで十分に洗い流すことが重要とされている²¹⁾。昔らは、予防対策として 5 分以内で点滴静注した際の静脈炎の発生頻度は 5.7% に抑えられた、と報告している²²⁾。当科では VNB を全開で投与することとしている。以前、VNB 投与後に dexamethasone 8 mg 入り生食 250 mL を投与していたが、現在は行っておらず静脈炎発生頻度は増加していない。

結 語

VNB は三次治療としても 20% 前後の奏効率を期待できる抗癌剤である。忍容性は高く、投与時間も短時間で済む。Trastuzumab との併用については今後のさらなる臨床試験の結果を待つ段階であるが、anthracycline 系および taxane 系薬剤既治療症例に対する標準治療の一つとなる可能性がある。

文 献

- 1) 日本乳癌学会・編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法. 2007 年版. 金原出版. 東京. 2007. pp91-94.
- 2) Potier P. The synthesis of Navelbine prototype of a new series of vinblastine derivatives. *Semin Oncol* 16 (2 suppl 4): 2-4, 1989.
- 3) ナベルビン添付文書. 協和発酵工業. 2005. ppl-4.
- 4) 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.
- 5) 冨永 健: 乳癌に対する Vinorelbine の臨床試験. *癌と化学療法* 33(4): 541-547, 2006.
- 6) Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al: Phase II trial

- of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 11(7): 1245-1252, 1993.
- 7) Garcia-Conde J, Lluç A, Martín M, et al: Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol* 5: 854-857, 1994.
- 8) Weber BL, Vogel C, Jones S, et al: Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 13(11): 2722-2730, 1995.
- 9) Terenziani M, Demicheli R, Brambilla C, et al: Vinorelbine: an active, non cross-resistant drug in advanced breast cancer, results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 39: 285-291, 1996.
- 10) 冨永 健, 野村雅夫, 堀越 昇・他: 進行・再発乳癌に対する KW-2307 の後期第 II 相臨床試験 (II). *癌と化学療法* 32(7): 983-990, 2005.
- 11) Gasparini G, Caffo O, Barni S, et al: Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients. A Phase II Study. *J Clin Oncol* 12(10): 2094-2101, 1994.
- 12) Degardin M, Bonnetterre J, Hecquet B, et al: Vinorelbine (Navelbine) as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 5: 423-426, 1994.
- 13) Livingston RB, Ellis GK, Gralow JR, et al: Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 15(4): 1395-1400, 1997.
- 14) Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al: Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 92(9): 2267-2272, 2001.
- 15) Toi M, Saeki T, Aogi K, et al: Late phase II clinical study of vinorelbine monotherapy in advanced or recurrent breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Jpn J Clin Oncol* 35(6): 310-315, 2005.
- 16) Ringel I and Horwitz SB: Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst* 83(4): 288-291, 1991.
- 17) Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al: Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19(10): 2722-2730, 2001.
- 18) Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al: Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2⁺ metastatic breast cancer. *The Oncologist* 7: 410-417, 2002.
- 19) Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al: Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21(15): 2889-2895, 2003.
- 20) 徳留なほみ, 伊藤良則, 高橋俊二・他: 転移・再発乳癌における vinorelbine の有用性と認容性の検討. *乳癌の臨床* 21(6): 547-551, 2006.
- 21) 細見幸生, 渋谷昌彦: ビンカルカロイド (2) ナベルビンの特性. *医学のあゆみ* 215(5): 360-365, 2005.
- 22) 菅 幸生, 原 祐輔, 橋本秀子・他: Vinorelbine 短時間点滴静注法による静脈炎の予防効果の検討. *癌と化学療法* 34(8): 1255-1257, 2007.

特集

知っておきたい乳癌治療の進歩

乳癌手術の進歩
進行乳癌の手術

Operation for locally advanced breast cancer

青儀 健二郎 高嶋 成光*
AOGI Kenjiro TAKASHIMA Shigemitsu

診断時進行状態にある乳癌を局所進行乳癌といい、乳房切除術を行うことが多いが、downstagingにより乳房温存術を行うべく、術前薬物療法を行うことが多い。近年は化学療法剤に分子標的薬剤を併用する臨床試験が多く行われ、その結果が待たれる。また、出血・感染等の局所制御目的でしか手術が行われることがない遠隔転移を伴う進行乳癌(Stage IV 乳癌)症例について、積極的に外科切除を行う可能性についてもふれた。

はじめに

診断時、すでに進行状態にある乳癌を局所進行乳癌といい、欧米では、①5 cm 径以上の原発巣、②サイズは問わず皮膚もしくは胸壁浸潤のある病巣、③固定/癒合した腋窩転移リンパ節を持ち、同側の鎖骨上/下転移リンパ節を持つ腫瘍、と定義される¹⁾。本邦の乳癌取扱い規約第15版では、T4は大きさを問わず、胸壁固定または皮膚の浮腫・潰瘍・衛星皮膚結節、その両方、炎症性乳がん、とされ、N3は同側腋窩リンパ節以外に鎖骨下、胸骨傍、鎖骨上リンパ節の転移があるときをいうが、遠隔転移がなくT4(N0-2)をIIIB期、N3(T0-4)をIIIC期とし、局所進行乳癌として扱う²⁾。局所進行乳癌に対して乳房切除術を中心とした手術をただちに行うこともあるが、近年では、乳房切除術を行うべき症例でも乳房温存術を行えるように、術前薬物療法を行うことが多い。局所

進行乳癌症例に対する術前化学療法と術後化学療法の比較を行った臨床試験 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)のB18試験³⁾や、European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)の10902試験⁴⁾において、全生存率、無病生存率において差が認められなかったため、術前療法は、患者にメリットをもたらす場合には積極的に行うべきである。

また病理学的完全完解(pathological complete response, 以下pCR)が得られた症例については、それ以外の症例に比べ、予後の改善が得られることから、pCRを得るためのレジメン開発が目下盛んである。現在は、アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の併用により最も高いpCR(約30%)が得られていることから、この2剤を用いたレジメンが標準である⁵⁾。しかし、さらに高

独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター ICU病棟医長兼臨床研究部長 *同院長

Key words: 局所進行乳癌/術前化学療法/分子標的薬剤/IV期乳癌

い pCR が得られているのは、トラスツズマブを併用した化学療法である。近年、このトラスツズマブを併用した術前化学療法を凌駕すべく、さまざまな分子標的薬剤併用療法が臨床試験として試みられている。これらの現状について述べてみたい。

また、出血・感染等の局所制御目的でしか手術が行われることがない遠隔転移を伴う進行乳癌 (Stage IV 乳癌) 症例において、最近、その治療法に対するコンセンサスが変化しつつあると思われ。

本稿は「進行乳癌の手術」という項であるため、Stage IV 乳癌における手術療法の意義についてもふれてみたい。

I. 種々の術前薬物療法

術前補助療法は、従来、術後行われていた補助療法を、術前に行うことにより、メリットを患者にもたらす(表1)。術前補助療法によるメリットとしては、①乳房切除術の適応症例でも、術前補助療法が奏効すれば乳房温存療法が施行できる、②薬剤の感受性が判明する(感受性試験)、③原発巣やリンパ節転移巣の縮小によって downstaging が得られる、④進行乳癌に対し早期に全身療法を開始できる、等の理由があるが、一方、①治療に反応しない場合、病巣がさらに進展する、②薬剤耐性が誘導される可能性がある、③リンパ節転移

表1 術前補助療法のメリットとデメリット

メリット
1) 乳房切除術の適応症例でも、術前補助療法が奏効すれば乳房温存療法が施行できる
2) 薬剤の感受性が判明する(感受性試験)
3) 原発巣やリンパ節転移巣の縮小によって downstaging が得られる
4) 進行乳癌に対し早期に全身療法を開始できる
デメリット
1) 治療に反応しない場合、病巣がさらに進展する
2) 薬剤耐性が誘導される可能性がある
3) リンパ節転移等有用な予後因子判定が不正確になる
4) 手術のリスクが上がる

等有用な予後因子判定が不正確になる、④手術のリスクが上がる、等のデメリットも考えられる。

化学療法薬剤による術前療法の臨床試験として、以下に代表的なものをあげる。

1. NSABP B27 試験

術前 AC 療法、術前 AC とドセタキセルの順次投与療法、術前 AC 療法+術後ドセタキセル療法の比較試験が行われた。pCR 率は、12.9%、26.1%、14.4%であり、術前療法としてドセタキセルを追加することにより、予後改善が認められた⁶⁷⁾。

2. ECTO 試験

ドキシソルピシン+バクリタキセル→CMF 療法順次療法を術前後で比較したところ、無病生存率に有意差を認めたものの、全生存率において差は認めなかった⁶⁸⁾。

3. TAX301 (Aberdeen) 試験

CVAP 療法 4 サイクル後に臨床的完全奏効 (clinical CR, cCR) および部分奏効 (cPR) 例について、ドセタキセル 4 サイクルか CVAP 療法 4 サイクルにランダム化したところ、ドセタキセルに切り替えた群が pCR 率と 5 年生存率に改善を認め、交叉耐性の無い薬剤の組み合わせが望ましいとされた⁶⁹⁾。

これらの臨床試験の結果から、一般診療ではアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の併用が行われている。

化学療法に付加する治療として放射線照射もあげられよう。本邦における臨床試験として術前化学療法として AC+weekly Paclitaxel 療法に放射線療法を加える第 II 相臨床試験 (Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0306 : PRICRA-BC) があがるが、pCR における上乗せ効果が期待されており⁷⁰⁾、現在登録が終了し、最終解析は 2008 年 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 総会で報告予定である。

患者が化学療法を望まない場合や高齢もしくは

臓器の機能低下のため、化学療法を回避したい場合など、術前内分泌療法の適応である。しかし、ホルモン感受性陽性患者に対する術前内分泌療法としてタモキシフェンが使われた試験ではpCRの報告は1~8%前後と高くない¹¹⁾¹²⁾。閉経後乳癌症例に対するアロマターゼ阻害剤を用いた術前内分泌療法では、アナストロゾールとタモキシフェンの比較試験としてImmediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT)試験があり、またレトロゾールとタモキシフェンの比較試験も報告されている¹³⁾¹⁴⁾。タモキシフェンに比べ、アナストロゾール、レトロゾールでは奏効率は上昇するものの、pCRの増加はない。それでも術前内分泌療法は、有効例は術後長期に渡り奏効することが十分期待でき、生存率に及ぼす効果等、長期的効果も評価すべきであると思われ、化学療法剤による術前化学療法とは安易に比較できない。

II. 分子標的薬剤併用による術前化学療法

Buzdarらは、HER2陽性手術可能な乳癌患者に対して、術前化学療法(FEC+Paclitaxel)にトラスツズマブを加えることにより、pCRが化学療法のみと比べて、明らかに改善した(25%から66.7%)と報告した¹⁵⁾。ただし心毒性の明らかな増加は報告されていないが、トラスツズマブとアンストラサイクリン系薬剤との併用が含まれているため、心不全について注意が必要である。現在トラスツズマブの術前投与に対する適応はないが、本邦における手術可能乳癌症例に対するトラスツズマブを用いた術前化学療法の臨床試験として、国立がんセンター乳癌科安藤医師を班長とする厚生労働省科学研究費研究班による医師主導治験があり、現在順調に登録中である。

またErbB-1, ErbB-2の受容体チロシンキナーゼの同時阻害剤であるラパチニブは、アンストラサイクリン、タキサン、トラスツズマブ治療後のHER2陽性の転移性乳癌症例に対して、カベシタピンとの併用療法がカベシタピン単剤に比べ、

time to progressionがハザード比で0.49と有意に改善したと報告された¹⁶⁾。そこで現在、HER2陽性の局所進行乳癌症例に対して、パクリタキセルとラパチニブ、トラスツズマブ、および両剤の併用を組み合わせる3群を比較する第III相試験(Neo-ALTT0)が登録中である。

またヒト化モノクローナル抗体の血管新生阻害剤であるベバシツズマブは転移性乳癌においてパクリタキセルとの併用において良好な抗腫瘍効果を示したとする報告¹⁷⁾は、局所病巣の縮小が、温存率の上昇という術前化学療法の目的にも合致するものであり、これらの分子標的薬剤の術前化学療法への応用も期待される。現在NSABPでは、HER2陽性局所進行乳癌に対する術前化学療法として、ECとドセタキセル+トラスツズマブにベバシツズマブを加えた第II相試験を、German Breast Groupでは、通常の術前化学療法(ECとドセタキセル+カベシタピン)にベバシツズマブの追加効果があるか検討する第III相試験(別アームで他の分子標的薬剤(everolimus (RAD001), ラパチニブ, トラスツズマブ)の検討もある)を行っている。

III. 術前療法後の乳房温存手術

術前療法後の乳房温存率については、数多くの報告がなされているが、おおむね臨床的に満足できるものである(表2)。しかし温存療法を行う際、腫瘍が一点に集中するように縮小した場合は断端の判定は容易であるが、ところどころ島状に遺残する形で縮小する場合はとくに注意を要する。断端陽性を避けるために、術前の病変範囲の確定が必要であるが、現在さまざまな画像が用いられている。乳房MRI、造影乳房CTによる病変範囲の確定が、現時点では一番確実であろう¹⁸⁾が、絶対的な方法がなく、今後の検討課題である。

IV. 再建を伴う乳房切除術

術前薬物療法を拒否したり、同療法が奏効しな

表2 術前化学療法と乳房温存率

Authors	Agents	Breast Conserving Rate (%)
Touboul E, et al ¹⁾	ADM, VCR, CPA, 5-FU +radiation	65%
Merajver SD, et al ²⁾	ADM, CPA, MTX, 5-FU, tamoxifen, estrogen	28%
Bonadonna G, et al ³⁾	CMF, Anthracycline- or Mitoxantrone- containing regimen, ADM	85%

*ADM: adriamycin VCR: vincristine CPA: cyclophosphamide 5-FU: fluorouracil MTX: methotrexate
CMF: cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil CAF: cyclophosphamide, adriamycin, fluorouracil

- 1) Touboul E, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 34: 1019-28, 1996.
- 2) Merajver SD, et al: J Clin Oncol 15: 2873-81, 1997.
- 3) Bonadonna G, et al: J Clin Oncol 16: 93-100, 1998.

かった場合、病巣が進行した状態であることから、乳房再建が必要となることが多い。乳房再建については、広背筋皮弁再建、腹直筋皮弁再建、インプラント挿入、等さまざまな方法があるが、いずれの方法にしても患者に十分インフォメーションを与えることは必要である。

乳房再建においてとくに局所再発の発見が遅れるのではないかとする危惧もあろうが、M. D. Anderson Cancer Centerで、1990年から1993年までの、術前化学療法を含む乳房切除・即時乳房再建を行った局所進行乳癌50例(70%は自家組織再建、30%はインプラント再建)と、同様に切除後即時乳房再建を行わなかった72例の比較では、術後補助療法に至る時間は即時再建を行わなかった症例の方がわずかに短いものの、58ヵ月の平均観察期間中、局所再発・遠隔転移には差は認められなかった¹⁰⁾。また、放射線照射を施行する症例が多いため、自家組織再建の方がインプラントよりも、再建結果はより良かった。患者にメリットのある手術のために形成外科医と緊密に連携する必要があるであろう。

V. Stage IV 乳癌に対する手術療法の意義

進行乳癌の一つとして日常診療で遭遇することが多いのは、遠隔転移を伴う Stage IV 乳癌である。Stage IV 乳癌転移性乳癌に対しては、当然



No. patients at risk at beginning of each period:

Local surgery	Years					
	0	1	2	3	4	5
None	173	77	51	37	26	17
Yes, negative margins	61	49	39	29	21	14
Yes, positive margins	33	21	13	9	6	5
Yes, unknown margins	33	19	13	9	5	4

図1 Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の意義

断端陰性で原発巣切除した患者は、非切除患者に比べ死亡率が40%低下した。

薬物療法を中心に治療を行うことが多く、手術に関して明確な指針はない。一般に原発巣あるいは転移巣が出血・感染等有症状であり、孤立性である場合のみ切除の適応とされている。

しかし、近年 Stage IV 乳癌において、断端陰性を確保して原発巣切除を行うことにより、全身療法のみ行った場合に比べ予後が良好であったとする大規模な retrospective study の結果が続け

て報告された²⁰⁾²¹⁾。Khanらは16,023名の転移性乳癌患者について解析し、3年生存割合が、非切除17%、断端陽性26%であったのに比べ、断端陰性35%であったとしている。Rapitiらは300名の転移性乳癌患者を解析したところ、断端陰性で原発巣切除した患者は、非切除患者に比べ死亡率が40%低下した(図1)。これらの報告によると、原発巣の完全切除を行った症例では、完全切除でない症例と比べて生存期間中央値(MST)が10ヵ月以上長かった(HR:0.5-0.6)とされているが、施術時期や薬物療法に関する詳細な検討が不十分である。しかし、これらの報告が与えたインパクトは大きく、Stage IV乳癌の治療方針を見直すべきではないかという問題は、ASCO, St.Gallenのコンセンサスミーティング等でも取り上げられた。原発巣切除による予後の改善については、明らかな根拠があるわけではないものの、他に転移巣を認めない場合は、病巣からのre-seedingを

防ぎ、良好な予後を得るため切除を行う意義もあろうかと思われる。外科のoncologyにおける役割、つまり「When to operate for breast cancer patients?」という今まであまり顧みられなかった命題の検証は、Stage IV乳癌における外科切除の意義をprospectiveに探ることから始める必要がある。現在、JCOG乳がんグループの国立がんセンター木下、枝園両医師を中心に、薬物療法後のStage IV乳癌の外科切除に関する臨床試験を計画中である。

VI. 今後の展望

局所進行乳癌に対する術前補助療法はもはや日常臨床において一般化しているし、Stage IV乳癌に遭遇することも多い。このような患者により確かな治療効果が得られるように、乳腺外科医は積極的に局所進行乳癌に取り組む必要がある。

文 献

- Hortobagyi GN, Singletary SE, et al: 58 Locally advanced breast cancer in Disease of the Breast 3rd eds. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, pp951-969. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- 日本乳癌学会編: 臨床・病理乳癌取り扱い規約, 第15版, 金原出版, 東京, 2004.
- Fisher B, Brvant J, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-2685, 1998.
- van der Hage JA, van de Velde CJ, 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.
- Green MC, Buzdar AM, et al: Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 23: 5983-5992, 2005.
- Bear HD, Anderson S, et al: The effect of 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.
- Bear HD, Anderson S, et al: Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24: 2019-2027, 2006.
- Gianni L, Baselga J, et al: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *Proc Am Soc Clin Oncol abstr* 513, 2005.
- Smith IC, Hevs SD, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20: 1456-1466, 2002.
- 渡辺 亨: 原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験(JCOG0306, PRICRA-BC) 第14回日本乳癌学会学術総会, プルアンシャルシンポジウム 2, 金沢, 2006.
- Hoff PM, Valero V, et al: Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as primary therapy. *Cancer* 88: 2054-2060, 2000.
- Kaufmann M, Hortobagyi GN, et al: Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24: 1940-1949, 2006.
- Smith IE, Dowsett M, et al: Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 23: 5108-5116, 2005.
- Ellis MJ, Coop A, et al: Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized

- trial. J Clin Oncol 19: 3808-3816, 2001.
- 15) Buzdar AM, Ibrahim NK, et al: Significantly higher pathologic complete remission rare after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 23: 3676-3685, 2005.
 - 16) Geyer CE, Forster J, et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 335: 2733-2743, 2006.
 - 17) Miller KD, Wang M, et al: E2100/A randomized phase III trial of Paclitaxel versus Paclitaxel plus Bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer. In Scientific Symposium "Advances in Monoclonal Antibody Therapy for Breast Cancer". 41" Annual Meeting of ASCO, Orlando, USA, 2005.
 - 18) Inaji H, Komoike Y, et al: Breast-conserving treatment after neoadjuvant chemotherapy in large breast cancer. Breast Cancer 9: 20-25, 2002.
 - 19) Robb G L: 8 Reconstructive Surgery in Breast Cancer. eds. Kelly K Hunt, Geoffrey L Robb, Eric A Strom, Naoto T Ueno. Pp223-253, Springer-Verlag, New York, 2001.
 - 20) Khan SA, Stewart AK, et al: Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 132: 620-627, 2002.
 - 21) Rapiti E, Verkooijen HM, et al: Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 24: 2743-2749, 2006.



よくわかる

永井書店

内視鏡下縫合・結紮のコツと工夫

著 内田 一徳 たかの簿中央病院
内視鏡下手術センター部長

定価 7,875円
(本体 7,500円+税5%)
B5判・184頁・
ISBN4-8159-1773-6

内視鏡下縫合・結紮法をゴルフコースに見立てた解説でコツと工夫を伝授するユニークなトレーニングブック。基本的なコツをアウトコースとし、知っておくと便利なコツをインコースとして、わかりやすいイラスト・操作写真を中心に楽しく解説する。