

We evaluated the efficacy of local surgery in MBC patients treated at NCCCH through a comprehensive chart review. The medical oncologists currently follow the principles of MBC treatment outlined by the current National Cancer Institute (NCI) guidelines (1). Only rarely do MBC patients undergo local surgery; the aims of such surgeries were to avoid uncontrolled chest disease late in treatment. From 1960 to 1990, however, early primary tumor resection was significantly more common because there were far fewer effective drugs. In addition, there were patients who were discovered to have MBC immediately after surgery for the primary lesion, because in those days we could not examine and get the results of tests for metastases immediately. Therefore, it was more common for MBC patients diagnosed in previous decades to undergo local surgery. While this retrospective cohort study has several selection biases, the results demonstrate an efficacy of local surgery in MBC similar to previous studies.

Moreover, in our data many patients with local surgery treated in the early period of the study when we could not use effective chemotherapy (taxane and/or anthracycline), these active local surgery prolonged survival. However, in previous studies the time of surgeries were unclear. The time of local surgery is important to decide and consider the strategy of treatment for MBC patients. We think that the active local surgeries which prolong survival and prevent uncontrolled chest disease should be performed relatively early because treatment after a series of chemotherapy and radiation therapy, primary lesion becomes large and a more invasive surgical procedure is needed. The less invasive surgery can be performed in the time when the effective chemotherapy makes the primary lesion smaller. We also examined the efficacy of early local surgery, however, analysis of patients receiving early surgery did not reach statistically significant levels.

Of other clinicopathological features, age at diagnosis and site of metastasis were significantly predictive of improved OS for MBC patients. As expected the overall survival of young patients or patients with bone metastases was longer than old patients or with visceral metastases. In additional analysis, there was a clear benefit of local surgery especially for younger patients <50 years old. In older patients, there was no survival benefit of local surgery. These results demonstrate the possibility to change the strategy of treatment for stage IV breast cancer by age. The difference reported in previous studies (3-6) was not significant for patients with bone and soft tissue metastasis compared with those with visceral metastases. Almost all long-term survivors who underwent local surgery were younger patients with bone and/or soft tissue metastases who went into complete remission following systemic therapy.

We previously reported that MBC patients who had complete remissions at metastatic sites following systemic therapy had a better prognosis in comparison to other patients (14). The number of controllable patients with a good prognosis will hopefully increase with the effective new anti-tumor drugs such as trastuzumab (8). In this study, it was difficult to establish a relationship between overall survival and hormonal therapy or hormone receptor expression because the data from patients treated at the beginning of the study period lacked sufficient information.

Herein we report that local surgery improved overall survival in MBC patients. This effect was especially notable in patients <50 years. In addition, patients with bone and/or soft tissue metastases had a better prognosis. In other metastatic cancer types, several studies have reported the efficacy of primary tumor debulking surgery (15-18). Almost all of these reports were retrospective studies; only one prospective report indicated a benefit of surgery in renal cancer patients (17). In addition, there is a report that self-seeding from primary cancer decides the incidence and growth of metastatic disease (19). However, the biological mechanisms underlying such a response remain unclear.

The aim of local surgery was to avoid uncontrolled chest disease late in treatment. However, in late period of treatment local surgery becomes relatively invasive for complete resection because the primary tumor is regrowing. We think the primary tumor can be removed less invasively in early period of treatment when the primary tumor is reduced by effective systemic therapy. Additional cases and prospective studies are required to investigate the biological underpinnings of treatment to better understand the appropriate treatment for metastatic cancer.

References

1. National Cancer Institute: The treatment of primary breast cancer: Management of local disease. NIH Consensus Development Conference Summary 2: 1-3, 1994.
2. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Consensus statement: treatment of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11: 1-5, 1992.
3. Rapti E, Verkooijen HM, Vlastos G, *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.
4. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C and Margenthaler JA: Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 14: 2187-2194, 2007.
5. Babiera GV, Rao R, Feng L, *et al*: Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with Stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 13: 776-782, 2005.
6. Khan SA, Stewart AK and Morrow M: Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-627, 2002.
7. Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339: 974-984, 1998.
8. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, *et al*: Significantly higher pathologic complete remission rate 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.
9. Bear HD, Anderson S, Smith RE, *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: 1-9, 2006.
10. Turner L, Swindell R, Bell WGT, Hartley RC, Tasker JH, Wilson WW, *et al*: Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 63: 239-243, 1981.
11. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER and Wolmark N: Twenty-five-year follow up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347: 567-575, 2002.
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, *et al*: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1227-1232, 2002.

13. Dalberg K, Liedberg A, Johansson U and Rutqvist LE: Uncontrolled local disease after salvage treatment for ipsilateral breast tumour recurrence. *Eur J Surg Oncol* 29: 143-154, 2003.
14. Yamamoto N, Katsumata N, Watanabe T, Omuro Y, Ando M, Narabayashi M and Adachi I: Clinical characteristics of patients with metastatic breast cancer with complete remission following systemic treatment. *Jpn J Clin Oncol* 28: 368-373, 1998.
15. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, *et al*: Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 135: 530-534, 2000.
16. Martin R, Paty P, Fong Y, *et al*: Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 197: 233-241, 2003.
17. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, *et al*: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 345: 1655-1659, 2001.
18. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, *et al*: What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 103: 559-564, 2006.
19. Norton L and Massague J: Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med* 12: 875-878, 2006.

トピックス：最近のがん治療

乳 癌

木下貴之

国立がんセンター中央病院乳腺科 医長

プライマリ・ケアにおけるポイント

乳癌は世界的に見ても女性が罹患するがんのトップであり、がんで亡くなる女性のうち最も多いのも乳癌である。一方、欧米諸国のなかには罹患率の増加にストップがかかり、死亡率の減少が見られる国もあるが、日本はいまだに罹患率、死亡率ともに増加している。この対策として、マンモグラフィ検診の普及・啓発による早期乳がんの発見機会の増加が期待されている。日本人の場合、84歳までに4.5% (22人に1人)の女性が乳癌になり、そのうち1.1%が亡くなると推計されている。また、罹患年齢のピークが40～50歳にあるのも特徴である。乳癌は、罹患率と死亡率の格差が大きいことから、比較的予後がよいこと、また、固形がんとしては薬物療法・放射線治療の効果が期待でき、これらを組み合わせることによる外科手術の低侵襲化が急速に進んでいる。

手術療法のポイントとしては、乳房温存療法とセンチネルリンパ節生検法の組み合わせによる低侵襲治療の標準化が可能となり、さらに臨床試験としてnon-surgical ablationなどの非切除治療も試みられ始めている。

薬物療法の特徴としては、ホルモン療法や分子標的療法による治療の個別化が実現しつつあるが、治療が長期化するため副作用の管理などが重要なポイントとなる。乳癌診療はオンコロジーの手法であり、幅広い領域の知識と治療手段が要求されることを知っておいていただきたい。

I 手術療法

乳癌の手術は、乳房切除と腋窩リンパ節切除の組み合わせが基本である。ただし、術前に切除生検などにて非浸潤がんと確定した場合は、腋窩リンパ節切除の省略が可能である。

1 乳房切除

乳房の手術に関しては乳房全切除と部分切除がある。部分切除の場合は切除後、乳房照射を組み合わせた乳房温存療法が原則である。乳房温存療法のガイドラインを表1に示す¹⁾。放射線治療との組み合わせで、乳房内再発は10年間で5～10%程度となる。切除断端陽性が乳房内再発のリスクファクターの一つである。高齢者でホルモン感受性のある低悪性度の症例以外は、放射線治療を省略すべきではない。わが国でも乳房温存率は60%

程度にまで上昇しているが、欧米では乳房温存療法後の乳房内再発が予後に影響を与えることが明らかになってきており、慎重な乳房温存療法の適応決定が望まれる。

乳房温存療法が難しい、あるいは悩む症例には、乳房全切除を選択し、乳房再建(二期的あるいは同時)を併用することも治療のオプションとして提示する必要がある。乳房再建の方法・時期に関してはそれぞれメリット・デメリットがあるため、十分な検討が必要である。

2 腋窩リンパ節の手術

1990年代前半から、乳癌におけるセンチネルリンパ節生検は、欧米を中心にその同定法と診断法について検証が進められてきた。センチネルリン

表1 乳房温存療法の適応

腫瘍の大きさ	腫瘍径3cm以下(良好な整容性が保たれる場合は4cm程度まで許容)
年齢	若年者とともに35歳以下では乳房内再発率が高いことを念頭に適応を決める
リンパ節転移の程度	炎症性乳癌型乳房内再発のリスクファクターになるが、適応決定因子にはならない
乳頭腫瘍間距離	整容性が保たれば、乳頭近傍の腫瘍でも適応となり得る
多発病巣	2個の病巣が近傍に存在し、整容性と安全性が保たれば可
乳管内進展巣の画像評価	マンモグラフィ上、広範囲の石灰化を有する症例は適応外 MRI、超音波検査などで広範囲の乳管内進展巣を有さない症例
放射線照射	原則として併用できる症例

(文献1)より改変)

表2 センチネルリンパ節生検の適応

臨床状況	適応の可否	エビデンスレベル
T1もしくはT2腫瘍	可	高い
T3もしくはT4腫瘍	推奨されない	不十分
多中心性腫瘍	可	限定的
炎症性乳癌	推奨されない	不十分
乳房切除術を伴う非浸潤性乳管癌	可	限定的
乳房切除術を伴わない非浸潤性乳管癌	推奨されない(拡がり5cmより大きい 針生検で診断された非浸潤性乳管癌 もしくは微小浸潤癌あるいは疑い)	不十分
腋窩リンパ節転移の疑い	推奨されない	高い
高齢	可	限定的
肥満	可	限定的
男性乳癌	可	限定的
妊娠	推奨されない	不十分
内胸リンパ節の評価	可	限定的
乳房生検後	可	限定的
腋窩手術の既応	推奨されない	限定的
乳房手術の既応(乳房形成・再建など)	推奨されない	不十分
術前薬物療法後の後	推奨されない	不十分
術前薬物療法前の前	可	限定的

(文献2)より改変)

パ節は腫瘍からのリンパ流を直接受けるリンパ節と定義される。センチネルリンパ節に組織学的に転移を認めなければ、腋窩リンパ節郭清を行わずにセンチネルリンパ節生検のみの腋窩リンパ節非郭清が可能となった。今日では、センチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清は乳癌の標準的な腋窩外科治療に位置づけられる。

腋窩リンパ節郭清による利点は、①癌の局所コントロールが可能になること、②リンパ節転移は最も重要な予後因子であり、正確な病期診断がで

きること、③リンパ節転移の有無によって術後の補助化学内分泌療法が選択されることなどがあげられる。反面、最近では組織学的リンパ節転移陰性であっても腫瘍本体の悪性度などによって補助化学内分泌療法が選択されることや、早期乳癌症例では4人中3人に実際に腋窩リンパ節転移がないという事実も明らかである。また、腋窩リンパ節郭清に伴う術後の患側上肢の後遺症(浮腫・疼痛・挙上障害・知覚障害・だるさなど)は、今日でも対症療法しかなく患者のQOLを著しく低下

させている。センチネルリンパ節生検は標準治療としての地位を確立しているが、表2の適応を満たす乳癌に対してのみ、現状では実施されるべきである²⁾。

3 Non-surgical ablation

早期乳癌における手術に替わる局所治療として、cryo ablation (凍結療法), radiofrequency

ablation (RFA : ラジオ波焼灼療法), MR guided focused ultrasound surgery (MRgFUS : MRガイド下集束超音波療法)などが行われている。いずれも保険未承認あるいは適応外となるため、臨床試験や高度医療下の評価が行われているはずである。適応や成績、整容性におけるメリットに関して、引き続き十分な検討・研究が必要である。

II 薬物療法

1 術後薬物療法の実際

術後薬物療法の適応は、腫瘍および宿主側の要因として、予後および薬物療法の効果・リスクを評価し、患者との協議のうえ決定する。薬物療法の具体的な適応やレジメンについては、最新の日本乳癌学会のガイドライン、アメリカ national comprehensive cancer network のガイドラインや、ザンクトガレン国際早期乳がん治療会議の推奨を参考にして診療が行われているので参照されたい。

これらのうち、とくに影響力のある2007年のザンクトガレン国際早期乳癌治療会議における乳癌患者のリスクカテゴリーと治療選択を表3、4に示した^{3,4)}。今回、2009年度に改訂されたものの概略を表5、6に示した。改訂版に対応した乳癌に実施臨床は今後明らかになってくるものと考えますが、今回の改訂では、ハイリスク患者を選別し術後薬物療法を施行するばかりでなく、ホルモン感受性やHER2の発現状況など、腫瘍の生物学的特性から効果が期待できる患者を抽出し治療を集中するという方針に変更されている点が注目される。

a. ホルモン療法

ホルモン療法は乳癌患者の60~70%を占めるホルモン受容体陽性患者への投与が推奨される。現在、主力である閉経後乳癌患者へのアロマターゼ阻害薬の投与方法を表7に示し、主な副作用を

表8に示した。自覚する副作用は化学療法と比較して軽度であるが、治療が長期にわたるため、長期的副作用に対するサポートが今後問題となる。閉経前女性に対してはタモキシフェン5年間内服を標準とし、黄体ホルモン放出ホルモンアナログ

表3 St. Gallen乳癌術後患者のリスクカテゴリー (2007年版)

低リスク	腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてに該当する症例 病理学的腫瘍径2cm以下 Grade 1 腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がない HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない ERand/orPgR発現あり 年齢35歳以上
中間リスク	腋窩リンパ節転移陰性で以下のいずれかに該当する症例 病理学的腫瘍径2cmを超える Grade 2, 3 腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がある HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある ER, PgRともに発現なし 年齢35歳未満
高リスク	腋窩リンパ節転移1~3個陽性で以下のすべてに該当する症例 HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない ERand/orPgR発現あり 腋窩リンパ節転移1~3個陽性で以下のいずれかに該当する症例 HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある または、ER, PgRともに発現なし 腋窩リンパ節転移4個以上陽性

ER陰性、PgR陰性、HER2陰性のいわゆる「triple negative」症例は、2005年版では中間リスクに分類されたが、2007年版では高リスクに分類された。(文献3)より改変)

表4 治療標的およびリスクカテゴリーに基づく治療選択

リスクカテゴリー	HER2/neu遺伝子の過剰発現およびまたは増幅	HER2陰性				HER2陽性				
	内分泌反応性	高度反応性		不完全反応性		高度反応性		不完全反応性		
	閉経時期	前	後	前	後	前	後	前	後	
低リスク	腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてに該当する症例 pT ≤ 2cm, Grade 1, 脈管浸潤がない, HER2 (-), ERor/andPgR発現あり, 年齢 ≥ 35歳	E	E	E	E					
	腋窩リンパ節転移陰性で以下のいずれかに該当する症例 pT > 2cm, Grade 2~3, 脈管浸潤がある, HER2 (+) ERおよびPgRがともに発現なし, 年齢 < 35歳	E	E	C→E	C→E	C	C→E	C→E	C→E	C→E
中間リスク	腋窩リンパ節転移1~3個陽性でかつ以下のすべてに該当する症例 HER2 (-), ERor/andPgR発現あり	E	E	C→E	C→E					
	腋窩リンパ節転移1~3個陽性でかつ以下のいずれかに該当する症例 HER2 (+), ERおよびPgRがともに発現なし					C	C→E	C→E	C→E	C→E
高リスク	腋窩リンパ節転移4個以上陽性	C→E	C→E	C→E	C→E	C	C→E	C→E	C→E	C→E
							+Tr	+Tr	+Tr	+Tr

推奨される順序で記載している (E: 内分泌治療, C: 化学療法, Tr: トラスツズマブ)
2007年 St. Gallen で分類されたリスクカテゴリーとこれにHER2状況、ホルモン反応性によって推奨される治療法を示す。低リスク以外ではいずれも化学療法が推奨されている。またHER2陽性症例にはすべてトラスツズマブ併用が推奨されている。
(文献3)より改変)

表5 乳がん薬物療法の thresholds

薬物療法の種類	適応	コメント
ホルモン療法	ほとんどのER陽性症例に (+)	リスク, 患者背景に応じて
anti-HER2療法	HER2陽性症例に (+)	浸潤径1cm未満でn0は適応外
化学療法	HER2 (+) 例	anti-HER2療法に化学療法が併用されることが多い
	HER2陰性, ホルモンレセプター陰性 (トリプルネガティブ)	ほぼ化学療法の適応あり リンパ節転移陰性で低リスクあるいは特殊型乳癌の一部は除外

(文献4)より改変)

表6 ER陽性, HER2陰性乳癌の治療

臨床病理組織学的因子	化学療法追加の適応あり	中間	ホルモン療法のみ
ER and PgR	低発現レベル		高発現レベル
histological grade	Grade3	Grade2	Grade1
proliferation Ki67-labelling index	high	intermediate	low
リンパ節転移	4個以上	1~3個	0個
PVI (peritumoral vascular invasion)	+		-
病理学的浸潤径 (pT size)	> 5cm	2.1~5cm	≤ 2cm
患者の嗜好	できることはやりたい		化学療法の副作用は絶対避けたい
multigene assays gene signature	high score	intermediate score	low score

(文献4)より改変)

表7 閉経後乳癌患者/術後ホルモン療法におけるアロマターゼ阻害薬の投与方法

投与方法	アロマターゼ阻害薬5年間
up-front法	アロマターゼ阻害薬5年間
switching法	タモキシフェン2~3年間で内服後、アロマターゼ阻害薬2~3年間(計5年間)
extension法	タモキシフェン5年間で内服後、アロマターゼ阻害薬3~5年間

表8 おもなホルモン剤と毒性

薬剤	対象	急性毒性	慢性毒性	抗腫瘍効果以外の有益な作用
LH-RHアゴニスト	閉経前	<ul style="list-style-type: none"> 局所硬結 アナフィラキシー 低エストロゲン症状 	<ul style="list-style-type: none"> 骨塩量減少 低エストロゲン症状 	
タモキシフェン	閉経前 閉経後	<ul style="list-style-type: none"> 低エストロゲン症状 	<ul style="list-style-type: none"> 低エストロゲン症状 子宮内膜増殖症、癌 血栓症 白内障 	<ul style="list-style-type: none"> LDL低下 心疾患減少 骨塩量増加(閉経後)
アロマターゼ阻害薬	閉経後	<ul style="list-style-type: none"> 低エストロゲン症状 関節痛 	<ul style="list-style-type: none"> 低エストロゲン症状 関節痛 骨塩量減少 病的骨折 	<ul style="list-style-type: none"> タモキシフェンと比較して低エストロゲン症状、子宮内膜癌、血栓症の発症頻度が低い

低エストロゲン症状：ほてり、熱感、のぼせ、肩こり、頭痛、不眠、めまい、発汗、うつ症状など。

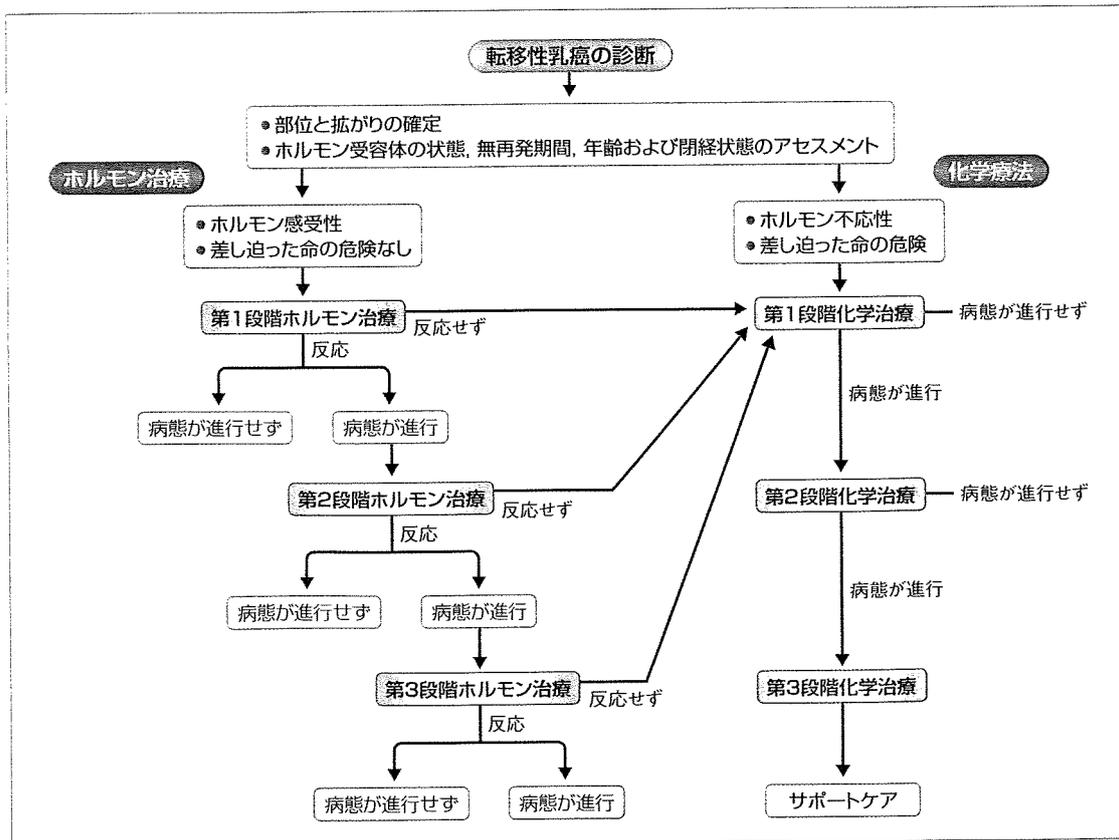


図1 転移性乳癌治療薬のアルゴリズム

(文献5)より改変)

(LH-RHa) 2～5年間皮下注射をリスクに応じて追加する。

b. 化学療法

適応に関しては、表3～6、図1を参考にさせていただきたい。

c. 分子標的療法 (トラスツマブ, ラパチニブ)

乳癌の約20～30%にHER2タンパクの過剰発現を認める。HER2過剰発現を認める乳癌は予後不良であることがわかっている。複数に試験においてトラスツマブ (anti HER2療法) による術後薬物療法のHER2過剰発現例に対する有用性が示された。投与時に留意すべき点は、初回投与時のインフュージョン反応 (発熱・悪寒) と心不全である。放射線治療や化学療法併用時に心不全の発症リ

スクが高い。同じanti HER2療法薬であるラパチニブは経口薬であるが、副作用として下痢や発疹が特徴的である。

2 転移性乳癌における薬物療法の役割

転移性乳癌は全身性疾患であり、現時点では治療不可能な疾患である。治療の主体は薬剤による全身の治療であり、治療の目的は腫瘍縮小により症状を緩和したり、症状の発現を遅らせること、および延命である。症状の緩和が得られることによりQOLの向上を図ることが可能である。Hortobagyiによる転移性乳癌の薬物療法の選択を図1に示した⁵⁾。

III 放射線治療

1 乳房温存療法における放射線治療の役割

部分切除後の放射線療法は乳房内再発率を低下させ、長期生存率を上昇させる。放射線は乳房内再発を1/3～1/4程度減らすといわれている。放射線の早期有害事象には、全身倦怠感、疲労感、

まれに悪心が認められる。乳房腫脹および疼痛、皮膚炎などが開始10日前後から認められる。遅発性副作用としては、放射線肺臓炎が照射後2～6ヵ月に1～2%の頻度で認められる。その他、上腕リンパ浮腫、腕神経叢障害、皮膚線維化、肋骨骨折、2次がんなどがあげられる。以前問題になっ

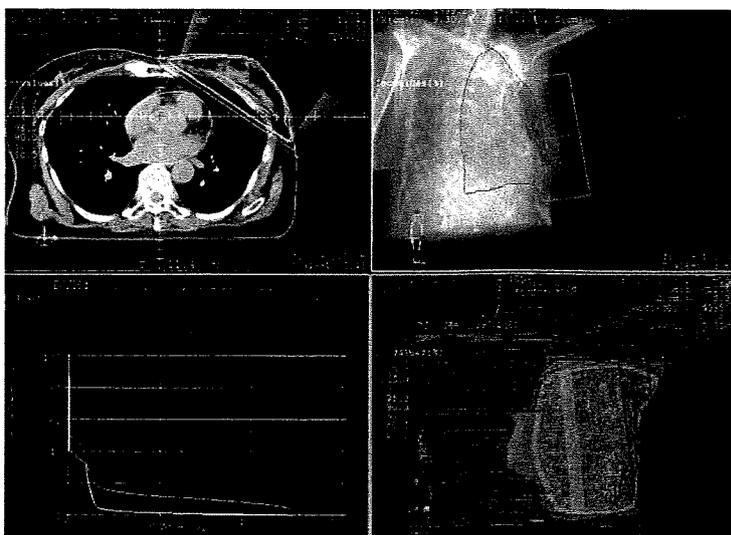


図2 乳房温存療法での放射線治療 (CTを用いた3次元原体照射法)

乳房部分切除後に放射線治療を行うと乳房内再発率が低下し、乳癌による死亡率も低下することがわかっているので、放射線治療を行うことが標準的である乳房全体を治療し、肺や心臓になるべく照射されないように接線照射で行う。肺、心臓のどのくらいの容積にどの程度の放射線線量が照射されたかが把握できる。

た心障害は、照射技術の進歩により照射容積を少なくすることにより問題にならなくなった(図2)。

2 乳房切除後の放射線治療の役割

腋窩リンパ節転移が4個以上が通常適応とな

る。1~3個の転移例の適応は結論が出ていない。乳房切除部の胸壁および鎖骨上、下窩へ治療する。X線シミュレーターあるいはCTを用いて接線照射の治療計画を行う。

参考文献

- 1) 標準的な乳房温存療法の実施要項の研究(編): 乳房温存療法のガイドライン 医療者向け, 金原出版, 東京, 2005.
- 2) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al: American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol, 23: 7703-7720, 2005.
- 3) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol, 18: 1133-1144, 2007.
- 4) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al: Thresholds for therapies: highlights of St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol, 20: 1319-1329, 2009.
- 5) Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. N Engl J Med, 339: 974-984, 1998.

南山堂

書籍のご案内

がん患者の 感染症診療マニュアル

大曲貴夫・具 芳明・上田晃弘・藤田崇宏 編

がん患者の感染症は、健常人が罹患するのとは異なり、がんの予後や治療の経過にも大きく影響を及ぼすことから、管理・コントロールは、がん治療における非常に重要なキーポイントである。本書では、がん治療の場面毎や臓器・部位別の感染症治療のポイントやコツをギュッと凝縮した。

がんの診療に携わるすべての人のポケットに!

B6変型版 242頁 定価3,150円(本体3,000円+税5%)

がん患者の 感染症診療 マニュアル



編集
静岡県立静岡がんセンター感染症科
大曲 貴夫・具 芳明
上田 晃弘・藤田 崇宏

南山堂



南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11
TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857 (営業)

URL <http://www.nanzando.com>
E-mail eigyo_bu@nanzando.com

特集 センチネルリンパ節生検のstate-of-the-art

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検の現状と展望

木下 貴之*¹ 菊山 みずほ*² 津田 均*³

Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy : Kinoshita T*¹, Kikuyama M*¹ and Tsuda H*² (*¹Surgical Oncology Division, *²Department of Pathology, National Cancer Center Hospital)

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 non-neoadjuvant studies.

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

Jpn J Breast Cancer 24 (1) : 71~76, 2009

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プ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すで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。アンストラサイクリン系を含む術前化学療法では、腋窩リンパ節

*1 国立がんセンター中央病院外科第一領域外来部乳腺科医長

*2 国立がんセンター中央病院乳腺外科

*3 国立がんセンター中央病院臨床検査部病理医長

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。術前化学療法の原因巣における効果は、約85%以上の症例がPR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ーリンパ管ー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だ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。などがあげられる。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。

2. 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⁶⁻¹⁷⁾。多くは少数例での報告となっている。腫瘍径は平均で3.3~5.5cm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84~93%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、0~33%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¹⁸⁻²¹⁾。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¹⁸⁾。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

表1 術前化学療法後センチネルリンパ節生検一単施設の成績一

	症例数	病期	平均腫瘍径 (cm)	同定数 (%)	偽陰性数 (%)
Breslin et al, 2000 ⁹⁾	51	I 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	I or III	4.5	44 (93.6)	4 (12)
Kinoshita et al, 2006 ¹⁴⁾	77	T2-4, any N	4.8	72 (93.5)	3 (11)
Lee et al, 2007 ¹⁵⁾	219	N+	3.4	179 (77.6)	7 (6)
Shen et al, 2007 ¹⁶⁾	69	T1-4, N+	4.0	64 (92.8)	10 (25)
Gimbergues et al, 2008 ¹⁷⁾	129	T1-3, any N	4.0	121 (93.8)	8 (14)

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 ¹⁵⁾	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

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なう際には、色素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。

3. 最近の海外での成績

2007年にM.D. Andersonのグループは、化学療法前に細胞診にて腋窩リンパ節転移陽性を確認した少数例にて化学療法後センチネルリンパ節生検の高い偽陰性率(25%)を報告している¹⁶⁾。2008年にはフランスのGimberguesらが、化学療法前N0症例の高い正診率(偽陰性率0%)とT3症例およびN+症例における高い偽陰性率(28.5%, 29.6%)を報告した¹⁷⁾。これらの報告におけるセンチネルリンパ節の同定率は、十分に高い結果となっている。

一方、Leeらは、2007年に化学療法前に超音波検査やCT検査にて腋窩リンパ節転移陽性と診断された219例の化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果を報告している。センチネルリンパ節生検の結果は低い同定率となったが、偽陰性率は同等であった¹⁵⁾。このようにいまだ、施設間にて化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果は一致しないのが現状である。

4. 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3cm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188例をセンチネルリンパ節生検の対象とした。これらの化学療法前の平均腫瘍径は4.8cm(2.0~12.0cm)で、T4が14例、治療前に明らかにリンパ節転移を認めた102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-RI法を用いたものが172例で、色素法単独が16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178例で、同定率は95%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9例で偽陰性率は11.5%であり、全体として94%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

表3 患者背景 (n=188)

	症例数	
平均年齢 (才)	50.1	(23 -78)
平均腫瘍径 (cm) *	4.81	(2.0-12)
T分類*		
T2	109	(58%)
T3	65	(35%)
T4	14	(7%)
N分類*		
N0	86	(46%)
N1	82	(44%)
N2	20	(10%)
組織型		
浸潤性乳管癌	182	(97%)
浸潤性小葉癌	6	(3%)
術前化学療法		
FEC plus paclitaxel	184	(98%)
paclitaxel alone	4	(2%)
臨床的腫瘍効果		
CR	102	(54%)
PR	72	(38%)
NC	14	(8%)
病理組織学的腫瘍効果		
pCR	40	(21%)
pINV	148	(79%)
リンパ節転移		
陰性	104	(55%)
陽性	84	(45%)

*化学療法前

pCR=pathological complete response ; pINV=pathological invasive.

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	52	17
陰性	9	100
計	61	117

False negative rate, 11.5% ; overall accuracy, 85.3% ; negative predictive value, 91.7% ; positive predictive value, 100%

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9例(偽陰性率11.5%)であったが，うち化学療法前N2a症例の偽陰性率が17%と高い傾向を認めた。それ以外，腫瘍径，治療効果など偽陰性率に影響を与える因子は認めなかった。

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95%，偽陰性率は11.5%で，全体として早期乳癌における成績と遜色のないものとなった。海外における過

去の多く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²²⁾。

2008年度にJCOにNCIカンファレンスの内容が報告された²³⁾。そこにはセンチネルリンパ節生検を化学療法前に実施する利点は、①はじめの正確な腋窩リンパ節の情報が得られる、②化学療法前に正確な腋窩リンパ節転移情報により術後の放射線治療の計画が立てられる、③一般的ではないが、全身治療の方針が、腋窩リンパ節転移状況のみで決定される場合、正しい治療方針の決定がなされる、④化学療法のセンチネルリンパ節生検の方がより偽陰性率に関して情報が確立している、などをあげている。一方、化学療法後に実施する利点は①一回の手技で済む、②化学療法により原発巣がpCRの到達したかどうかをより推測することができる、③ダウンステージの利益により腋窩郭清を実施する患者をより減らすことが可能、④術前化学療法開始のタイミングの遅れがない、となっている。

当院での成績から、強力で安定した化学療法の後、色素-RI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、T4およびN2a以外の症例に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する。ただし、同等の成績であっても、早期乳癌症例と比較して腋窩リンパ節転移陽性率が高い症例を対象にしていることの危険性を十分に認識し、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, Pagenelli 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 reliably 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) Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, et al : Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically node negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 191 : 225-229, 2006
 - 15) Lee S, Kim EY, Kang SH, et al : Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 102 : 283-288, 2007
 - 16) Shen J, Gilcrease MZ, Ross MI, et al : Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 109 : 1255-1263, 2007
 - 17) Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al : Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in accurate in breast cancer patients with clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 15 : 1316-1321, 2008
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, et al : Statement of the science concerning locoregional treatment after preoperative chemotherapy for breast cancer : a National Cancer Institute conference. *J Clin Oncol* 26 : 791-797, 2008
-

術前薬物療法； 最近の知見

国立がんセンター中央病院乳腺科 木下 貴之

KEY WORDS

- 乳癌
- 術前化学療法
- 術前ホルモン療法
- 個別化治療

New understanding of primary systemic therapy for breast cancer.

Takayuki Kinoshita (医長)

はじめに

手術可能な原発乳癌に対する治療戦略は、まず手術を行い、そのあとに予後因子、効果予測因子に応じて薬物療法(化学療法、ホルモン療法)や放射線治療を施行するのが標準的な治療法として確立している。術前薬物療法は、従来、切除不能な局所進行癌に対して行われてきた。ところが、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-18 trialの結果が1997年にFisherらによって報告されて以来、はじめに化学療法を施行して、次に手術を施行するという治療体系、すなわち術前化学療法が注目を集めるようになってきた¹⁾。当初はアンストラサイクリン系とタキサンを組み合わせたレジメンであったが、最近10年間で分子標的薬剤であるトラスツズマブや新しいホルモン薬であるアロマターゼ阻害薬などを用いた術前ホルモン治療が加わってきた。本稿では、術前治療の現時点での適応と利点についてのコ

ンセンサスを整理するとともに、その問題点や今後の課題について考えてみる。

I. 適応

術前薬物(化学)療法は、1970年代より手術不能な局所進行乳癌や炎症性乳癌を対象として、手術の根治性を高めるために行われてきた。これらの症例に対しては、今日でも科学的根拠には乏しいが術前薬物療法が標準であるとされている。その後のNSABP B-16¹⁾²⁾とEORTC1902³⁾どの大規模なランダム化試験の結果、術前化学療法は術後化学療法に比べて生存率および健存率のいずれにおいても同等であったが、前者において明らかに乳房温存率が高かったことを受けて1990年代後半より、乳房温存率向上および新たな予後因子であるpCRを目指して、手術可能乳癌(Ⅱ～ⅢA期)症例も対象に加えて施行されるようになった。このように、治療のオプションとして術前薬物療法の

表 1. 術前化学療法とpCR率

著者/試験	患者数	レジメン 1	レジメン 2	pCR(%)
Bear et al, 2003 (NSABP-B27)	2,411	AC	AC-D	9.6v18.9* 13.7v26.1†
von Minckwiz et al, 2005 (Geparduo)	913	AD	AC-D	7v14.3‡ 7.4v15.9§ 11v22.3*
Moliterni et al, 2004	811	AT‡	EV†	4v8
Untch et al, 2002	475	ET	ET	10v18§
Evans et al, 2005	363	AC×6	AD×6	16v12‡
von Minckwitz et al, 2004 (Gepartrio)	286	TAC×6 TAC×6	TAC-NX	NR ; 7.3v3.1 R ; 23
von Minckwitz et al, 2001 (Gepardo)	248	AD	AD+ Tam	10.3v9.1*
Dieras et al, 2004	200	AC×4	AT×4	10v16‡
Steger et al, 2004	292	3×ED every 21 days	6×ED every 21 days	7.7v18.6§
Green et al, 2005	258	Paclitaxel every 21 days	Paclitaxel w	13.7v28§
Buzdar et al, 1999	174	FAC×4	Paclitaxel×4	16.4v8.1§ 23v14†
Smith et al, 2002 (Aberdeen)	104	CVAP	CVAP-D	15.4v30.8†

NST : neoadjuvant systemic therapy, NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, AC : doxorubicin and cyclophosphamide, AC-D : AC and docetaxel, AD : doxorubicin and docetaxel, AT : doxorubicin and paclitaxel, EV : epirubicin and vincristine, ET : epirubicin and paclitaxel, TAC : paclitaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide, NX : vinorelbine and capecitabine, Tam : tamoxifen, FAC : fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide, CAVP-D : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and docetaxel, w : weekly, NR : non-responder, R : responder after two cycles, CMF : cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil

*Breast only : ypTO regardless of nodal status

†Breast only : ypTO/ypTis regardless of nodal status

‡ypTO : ypNO only

§ypTO/ypTis : ypNO

† Postoperative treatment with either CMF or paclitaxel in a 2×2 factorial design

(文献⁴⁾より改変)

表 2. 術前化学療法と治療成績の報告

著者/試験	レジメン 1	レジメン 2	pCR(%)	DFS(%)	OS(%)
Fisher, et al	AC×4		9.4*	53(9年)	70(9年)
Wolmark, et al (NSABP-B18)					
Bear, et al (NSABP-B27)	AC	AC-D	9.6v18.9*	60v74	81v82
Therasse, et al	CEF	EC	14v10†	34v33.7	53v51
Smith, et al (Aberdeen)	CAVP-D	CAVP	30.8v15.4‡	90v72(5年)	NA
Dieras, et al	AT×4	AC×4	16v10§	87v79(3年)	NA

NST : neoadjuvant systemic therapy, pCR : pathologic complete remission, DFS : disease-free survival, OS : overall survival, AC : doxorubicin and cyclophosphamide, AC-D : AC and docetaxel, CEF : cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil, EC : epirubicin and cyclophosphamide, CAVP-D : cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and docetaxel, AT : doxorubicin and paclitaxel, NA : not available

*Breast only, ypTO regardless if nodal status

† Definition NA

‡Breast only, ypTO/ypTis regardless of nodal status

§ypTO, ypNO only

(文献⁴⁾より改変)

適応が拡大してきている。

II. 術前化学療法の至適レジメン

術前化学療法の至適レジメンについて検討する。一般的に乳癌に対して単剤で十分な効果が期待できるアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の単独あるいは併用療法を中心として手術可能な乳癌患者を対象として多施設共同研究の prospective randomized studyとして広く検討されてきている。アンストラサイクリン系薬剤単独で用いるよりタキサン系薬剤との併用で用いた方がpCR率は15~20%と勝っていた(表1)⁴⁾。ただし、pCR率、DFS(%), OS(%)まで検討した試験では、無再発生存期間においてはタキサン系の追加投与の効果はみられたが、全生存期間においては改善がいまのところ認められていない(表2)⁴⁾。

アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の順次投与によりpCR率が上がることは確かであるが、non-pCRの患者の術後治療の必要性に関しての課題が残っている。すなわち、術前化学療法の効果別による、その後の治療のテーラーメイド化が重要となってくる。Aberdeen trialではアンストラサイクリン系薬剤を含む一次治療に効果があった患者に、そのままの同じレジメンを続けるか、タキサン系薬剤を含むレジメンに変更するか比較している(図)⁵⁾。Gepartrio trialでは、治療効果を認めなかった患者の治療のテーラーメイド化が、MD Anderson groupでも遺残腫瘍の程度により術後療法をランダム化する試験が行われた(表1)⁴⁾。Aberdeen trialとMD Anderson groupの結果では術前と術後で治療を変更したほうが、生存率に改善が確認されるが、今のところ術前治療の効果別でどのようなベネフィットがあるのかは明らかではない。

ン系薬剤を含む一次治療に効果があった患者に、そのままの同じレジメンを続けるか、タキサン系薬剤を含むレジメンに変更するか比較している(図)⁵⁾。Gepartrio trialでは、治療効果を認めなかった患者の治療のテーラーメイド化が、MD Anderson groupでも遺残腫瘍の程度により術後療法をランダム化する試験が行われた(表1)⁴⁾。Aberdeen trialとMD Anderson groupの結果では術前と術後で治療を変更したほうが、生存率に改善が確認されるが、今のところ術前治療の効果別でどのようなベネフィットがあるのかは明らかではない。

III. 術前化学療法の効果予測因子

術前化学療法の効果を予測する因子を明らかにすることは、治療のテーラーメイド化に重要である。ETOC試

験をはじめとするいくつかの試験で、諸因子(年齢、腫瘍径、悪性度、ホルモンレセプターの状態など)とpCR率の関連が検討されている(表3)。いずれの報告もホルモンレセプター陰性患者においてpCR率は22~42%と優意に高率であることが示されている。当院の術前化学療法施行400例においてホルモンレセプターにHER2の状態も加えて治療効果を解析してみた(表4)⁴⁾。ホルモンレセプター陽性群では、癌細胞が完全に消失したグレード3の症例は有意に少なくまた、HER2陽性群において高い治療効果が認められることが確認された。

IV. HER2過剰発現腫瘍に対する術前治療

これらに対する分子標的療法薬であるトラスツズマブに関する術前治療に

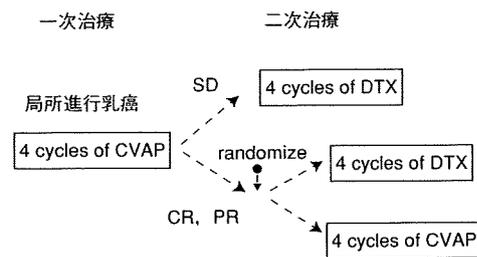


図. Aberdeen Breast Group Study⁵⁾

表3. 術前化学療法におけるホルモン受容体とpCR率の報告

試験	患者数	治療	pCR (%)	
			Hormone receptor status	
GEPARTRIO Study	783	AC-DOC and ADOC	Negative	22.8
			Positive	6.2(p=0.0001)
GEPARTRIO pilot study	285	TAC (2cycle)	Negative	26.7
			Positive	2.6(p=0.003)
ECTO (The European Cooperative Trial in Operable breast cancer)	451	AT-CMF	Negative	42
			Positive	12(p<0.001)
Marco Colleoni, et al	399	ECF or AT or ET or Navelbine containing	Negative	33.3
			Positive	7.6(p<0.0001)

表4. 当院における免疫染色の結果別, 病理組織学的効果

	Triple negative	Endocrine : (+) HER2 : over exp	Endocrine : (+) HER2 : (-)	HER2 over expression
3	12 (13.1%)	1 (2.2%)	5 (2.7%)	12 (16.7%)
2	25 (27.5%)	14 (31.1%)	16 (8.6%)	29 (40.3%)
1b	9 (9.9%)	8 (17.8%)	34 (18.3%)	14 (19.4%)
1a	37 (40.7%)	16 (35.6%)	97 (52.2%)	14 (19.4%)
0	5 (5.5%)	2 (4.4%)	15 (8.1%)	1 (1.4%)

(国立がんセンター中央病院 術前化学療法症例400例)

表5. トラスツマブを含む術前化学療法の成績

著者/試験	患者数	レジメン	cRR (%)	pCR (%)
Burstein, et al 2003	40	PH	75	18*
Coudert, et al 2004	33	DH	73/97	47/54 [†]
Harris, et al 2003	28	NH	93	NA [‡]
Hurley, et al 2002	36	DCaH	NA	26
Buzdar, et al 2005	42	CT/H	NA	26v65 [‡]
Bines et, al 2003	33	DH w	70	12 [‡]
Molucon, et al 2003	18	DH	95	28 [†]
Limentani, et al 2003	17	DNH dd	89	24 [§]
Steger, et al 2002	9	EDH	100	22 [†]

NST : neoadjuvant systemic therapy, cRR : clinical remission rate, pCR : pathologic complete remission, PH : paclitaxel and trastuzumab, DH : docetaxel and trastuzumab, NH : vinorelbine and trastuzumab, DCaH : docetaxel, carboplatin, and trastuzumab, CT/H : chemotherapy with trastuzumab, DNH : docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab, dd : dose dense, EDH : epirubicin, docetaxel, and trastuzumab, w : weekly, NA : not available

*ypTO/ypTis, ypNO

[†]Breast only, ypTO/ypTis regardless of nodal status

[‡]Definition NA

[§]Breast only, ypTO regardless of nodal status

(文献⁹⁾より改変)

関する報告では, pCR率は, 18~65%である(表5)⁹⁾。最近の報告では, タキサン系薬剤との組み合わせが有益であろうと考えられているが, アンストラサイクリン系薬剤との組み合わせでも高いpCR率が報告されていることなど臨床上, 研究段階の部分が多く残っている。

V. ホルモン感受性腫瘍に対する術前治療 ; 術前ホルモン療法

ホルモン感受性腫瘍に対しては, その効果と副作用の少ない点より治療の選択肢となり得る。表6にこれまで報告されてきた術前ホルモン療法に関する臨床試験の結果をまとめた。タモキシフェンとアロマターゼ阻害薬を比較した多くの試験では, アロマターゼ阻害薬のほうが, より強力な局所への効

果(奏効率)とより高い乳房温存率の達成が報告されている。当院におけるタモキシフェンとアナストロゾールの術前療法の結果を表7に示す。SemiglazovらはER陽性の閉経後乳癌患者に対して術前ホルモン療法と化学療法を比較した研究を報告している⁹⁾。主評価項目は奏効率で, 年齢の中央値は, 化学療法群67歳, ホルモン療法群は69歳であった。奏効率, 乳房温存率ともに化学療法とホルモン療法では差がなかった。この報告は, 高齢者のホルモン陽

表6. 術前ホルモン療法に関する臨床試験

著者/試験	症例数	Design	投与期間 (月)	Clinical ORR (%)
V. Semiglazov	239	Chem vs. ANA vs. EXE	3	63 62 67
IMPACT	330	ANA vs. TAM vs. ANA + TAM	3	37 36 39
PROACT	451	ANA vs. TAM	3	49.7 39.7
PO24 Trial	337	LET vs. TAM	4	55 36
Russian study	151	EXE vs. TAM	3	76.3 40
GENARI trial	27	EXE	4	37.0
French study	38	EXE	4~5	70.6
Gil Gil (spain)	55	EXE	6	50
Mustacchi	44	EXE	6	66

ANA: アナストロゾール, LET: レトロゾール, EXE: エキセメスタン, ORR: objective response rates

表7. 当院における術前ホルモン療法の結果

	タモキシフェン (n=32)	アナストロゾール (n=47)
平均年齢	60.9歳 (51~77歳)	64.3歳 (51~87歳)
Clinical ORR*	45.5%	57.4%
US ORR*	21.2%	23.4%
組織学的効果**	17.6%	22.2%

*CR・PRを効果例と規定

**乳癌の組織学的効果判定基準の1b以上を効果例と規定

性患者に対しては術前ホルモン療法が選択肢となり得ることを示している。今後、術前ホルモン療法のエンドポイントの設定、至適投与期間、組織効果の判定基準などについての課題が残っている。

おわりに

今後は、術前薬物療法の適応はますます拡大すると同時に、多くの臨床試験の結果から個々の患者にあったテーラーメイド化が進んでゆくものと考えられる。術前化学療法では、治療の個別化と新規分子標的薬の導入によりより高いpCR率が期待され、術前ホルモ

ン療法では、特に高齢者においてよりQOLを重視した治療が可能になるであろう。

文 献

- 1) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 8: 2672-2685, 1998
- 2) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 30: 96-102, 2001
- 3) Van der Hugen JA, van de Velde CJ,

Julien JP, 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

- 4) Kaufmann M, Hortobagyi GN, von Minckwitz G, et al: Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant systemic treatment of operable breast cancer. J Clin Oncol 24: 1940-1949, 2006
- 5) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 15: 1456-1466, 2002
- 6) Semiglazov VF, Semiglazov VV, Berstein LM, et al: Proc SABC (abstract), 2003