

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考えられる。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 is 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

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⁾。当初はアンシ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-16²⁾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

New understanding of primary systemic therapy for breast

cancer

Takayuki Kinoshita (医長)

表 1. 術前化学療法とpCR率

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 Minckwitz 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率が高ま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する課題が残っている。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。

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

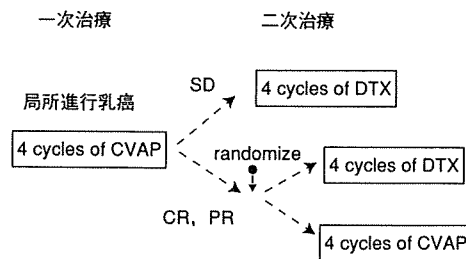


図. Aberdeen Breast Group Study⁵⁾

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	
GEPARDUO 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. トラスツズ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⁴⁾より改変)

関する報告では, pCR率は, 18~65%である(表5)⁴⁾。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, 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⁶⁾。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 Hoge 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, Hortobagi 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

乳癌治療における画像診断の役割－術前化学療法と画像診断－

木下 貴之

国立がんセンター中央病院 乳腺科

Current Status and Future of Diagnostic Breast Imaging Before and After Primary Chemotherapy

Takayuki Kinoshita, M.D.

Summary

Circumstances concerning the diagnosis and treatment of breast cancer have gone through considerable changes over the last few years. Surprising progress in diagnostic technique has been made, and various modalities have been put to effective use in actual clinical settings. In addition, treatment has gone from a time when only surgical management was performed to one which multiple therapies, like pre-and postoperative chemotherapy, hormone therapy, therapy with molecular targeted agents are performed; techniques like sentinel node biopsy has also become firmly established.

As treatment protocols for breast cancer patients have advanced, the purposes of breast imaging have changed from simply diagnostic use to evaluation of cancer spread and predicting the effect of primary therapy.

Surgical Oncology Division, National Cancer Center Hospital

はじめに

近年の乳癌診療における画像診断と薬物療法の進歩は目ざましいものがある。それに伴い乳癌の局所療法も変化してきている。乳癌の手術の縮小化には、詳細な術前の画像診断が不可欠である。乳房温存療法における病変の拡がり診断やセンチネルリンパ節生検の適応を決める際の腋窩リンパ節の転移診断などである。また一方、術前薬物の導入により乳房温存療法などの縮小手術の適応が早期乳癌ばかりでなく、術前薬物療法の効果が認められた症例にまで広がりつつある。画像診断も術前薬物療法の抗腫瘍効果判定や効果予測にまで、その用途が広がりつつある。乳癌治療における術前薬物療法の主な目的は、① 使用薬剤の感受性の把握、② 予後の予測 (pCR、n0症例)、③ 乳房温存率の向上が挙げられる。さらにpCRに到達した症例に関しては、非手術の可能性が出てくる。そこで術前の画像診断にて原発巣の腫瘍量および分布を把握しておくことと、その治療中における経時的変化を客観的に評価しておくことが重要である。自身の研究課題でもある術前化学療法後のセンチネルリンパ節

生検の適応に関する研究においても、治療前の画像診断にて転移したリンパ節の所在やリンパ流を正確に把握しておくことが重要である。

術前薬物療法と画像診断による効果判定における諸問題

従来、術前化学療法は切除不能な局所進行性乳癌に対して行われ、切除可能にすることを主目的としてきた。その後、術前化学療法を手術可能な乳癌に対してまで適応を広げるにあたり、最も重要なエビデンスを生み出した臨床試験はNSABP B-18である。癌細胞の発生から増殖、進展という経過において、手術の前後どちらかにAC(アドリアマイシン + シクロフォスファミド)4 コースの化学療法が行われれば、健存率、生存率ともに変わりがなかったというデータが報告された¹⁾。以後、① 使用薬剤の感受性の把握、② 予後の予測 (pCR、n0症例)、③ 乳房温存率の向上を目指して手術可能な乳癌にまで術前薬物療法が標準的に使用されるようになる。ここで留意しなければならないのが、この試験の対象に比較的早期の乳癌も含まれており、乳房温存率は術後化学

表1 当院における術前化学療法レジメンの変遷

Regimen	Treatment period	Number of patients
ADM (50mg/m ²), DTX (60mg/m ²) × 4 (AT)	1998.5-2002.2	144
ADM (50mg/m ²), DTX (60mg/m ²) × 2, PTX (80mg/m ²) × 12 (ATT)	2002.3-2002.8	24
PTX (80mg/m ²) × 12 (wPTX)	2002.7-2006.2	18
ADM (50mg/m ²), CPA (600mg/m ²) × 4 PTX (80mg/m ²) × 12 (ACT)	2002.9-2006.2	75
5FU (500mg/m ²), EPI (100mg/m ²), CPA (500mg/m ²) × 4, PTX (80mg/m ²) × 12 (CEF/PTX)	2003.1-2006.2	106

表2 術前化学療法施行患者の背景因子

• Number of patients	367
• Age	50 (26-78) y/o
• Menopausal status	Pre 187 (51%) Post 180 (49%)
• Clinical tumor size before NAC	5.2 (2.5-12)cm
• Stage IIA/ IIB/ IIIA/ IIIB/ IIIC	123/ 113/ 68/ 58/ 5
• Tumor type : IDC/ ILC/ special type	333/ 15/ 19

療法群60%に対して術前化学療法群では68%と有意差は認めるものの大きな違いはない。術前化学療法により触診上計測が不能になったcCRは36%であったが、病理組織学的検査にて浸潤癌が消失したpCRはその1/4の9%にすぎなかった。すなわち、術前治療によってわかりづらい形態にて遺残する癌細胞の評価がより困難になってくる可能性がある。言い換えると、縮小手術の適応とする際には、治療前後の画像診断をもとに、かなり慎重に実施すべきである。実際、NSABP B-18の8年経過観察のデータでは術前化療群と術後化療群では局所再発率に有意差はなかったものの、9.9 vs 7.1%であり、術前化療群では癌細胞の遺残により十分に注意するような治療計画が必要とされている。さらにNSABP B-27では、術前AC4コースに続き、ドセタキセルを4コースを加えた場合、cCRは63.6%とさらに向上し、pCRは18.9%となり、ますます術前化学療法に伴う画像診断が重要となっている。

当院での術前化学療法の成績と画像診断

当院では、1998年5月より腫瘍径(T)3cm以上あるいは、腋窩リンパ節転移を認める(N1以上)乳癌患者に対して、術前化学療法を院内臨床試験として実施してきた。化学療法のレジメンの変遷を表1に示す。現在のプロトコールは65歳未満の症例には、AC(FEC)×4サイクルとweekly PTX×12サイクル、65歳以上の症例にはweekly PTXのみ12サイクル施行してしている。HER2陽性症例には、最近ではtrastuzumabを追加している。

2006年2月までの時点で367人に対して術前化学療法を施行してきたが、その成績について述べる。対象患者は表2に示すように、平均年齢が50歳、平均腫瘍径は5.2cmとなっている。腫瘍径に関しては、乳房温存療法ガイドラインを参考に、原則として温存療法の適応がない症例を術前化学療法の対象にしている。

術前化学療法の原発巣に対する効果を、術前化学療法導入前の1995年の臨床的腫瘍径3cm以上の症例と1998年

表3 病理学的腫瘍径より推測した術前化学療法による原発巣に対する効果
化学療法は腫瘍の分布を平均約3/4程度に縮小させる。

	T ≥ 3cm (1995, 術前治療なし)	術前化学療法症例 (1998.5~2006.2)
化学療法前 平均腫瘍径 (cm)	n = 81 5.36	n = 367 5.20
病理学的 腫瘍径 (cm)	4.27	3.04

→ -25%

表4 術前化学療法レジメン別の治療効果

Regimen	cCR (%)	Grade 3(%)	pCR(%)
AT (n = 144)	15.3	5.5	8.3
ATT (n = 24)	16.7	12.5	20.8
wPTX (n = 18)	27.8	11.1	22.2
ACT (n = 75)	40	12	20
CEF/PTX (n = 106)	41.5	13.2	19.8
Total (n = 367)	28.6	9.8	15.5

表5 化学療法前後の各種画像診断による病変サイズ

	pPR	pCR
MMG		
(before NAC) (cm)	3.7	3.6
(after NAC)	1.5	1.5
US		
(before NAC) (cm)	3.8	3.5
(after NAC)	1.0	1.2
CT		
(before NAC) (cm)	4.5	4.2
(after NAC)	1.4	1.6
Pathology (cm)	2.2	0.0

5月以後の術前化学療法が施行された3cm以上の症例で比較したものを表3に示す。平均腫瘍径はほぼ同じだが、切除標本における病理学的腫瘍径は平均4.27cmから3.04cmに縮小している。平均して約25%、腫瘍径を減少させていることになる。当院では、時代、レジメンの変遷とともに、術前化学療法の効果も向上してきている。最近のレジメンでは、cCRが約40%、pCRが約20%、癌細胞が完全に消失しているGrade 3が12~13%となっている(表4)。このように、術前化学療法の効果とともに

乳房温存療法の適応となりうる症例も増えるわけであるが、表5に示すようにpCRは各種画像診断を用いても判定することは不可能である。対象病変が、微小あるいは散在性に残るためPET-CTを用いても評価が不能である。当院の経験では、治療前の画像診断にて限局型であった症例は、求心性に縮小し、非限局型の症例は、散在性に癌細胞の遺残を認めることが多いことを報告してきた(図1)。当然のごとく、乳房温存療法における断端陽性率も非限局型の方が高い結果となる(表6)。

図1 画像診断上のタイプ(限局型/非限局型)と術前化学療法による原発巣の縮小のパターン

限局型は限局型に縮小し, 非限局型は非限局型に縮小することが多い。

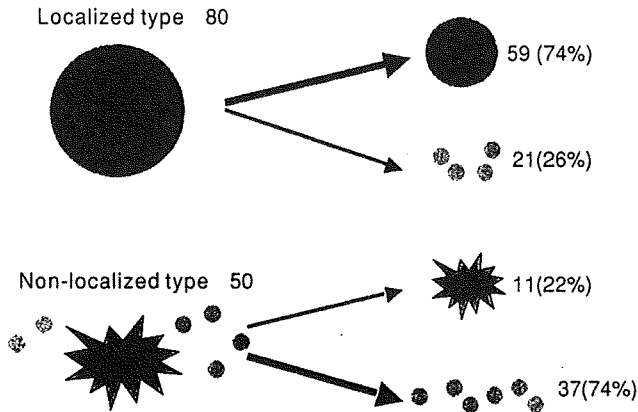


表6 画像診断病型と切除断端の状況

	Marginal status	
	Positive	Negative
Localized	3	30
Non-localized	7	3

表7 臨床的効果と病理学的効果の関係

Pathological response	Clinical response	
	cPR	cCR
0	6	0
1a/1b	141	37
2	42	44
3	11	24
Total	201	105

表8 臨床的効果別、乳房温存手術の成績

Clinical response	No. of pts.	BCT (%)	Positive margin (%)
NC/PD	61	18	36
PR	201	35	33
CR	105	56	15
Total	367	38	26

化学療法後に縮小効果を認めた症例が、乳房温存療法の適応になるわけであるが、画像診断も含めて本当にcCRなのか、cPRでよいのかの判定が重要である。表7に示すようにcCRと判定された症例は、2/3が病理診断にても効果が認められているが、cPR症例では、病理診断にて十分な効果が認められた症例は1/4にすぎない。したがって、化学療法効果の過大評価が、局所治療の失敗につながる危険性がある。表8に示すように術前化学療法後症例の当院の乳房温存率は全体で38%と決して高いものではないが、治療効果がPR以下の症例では、断端陽性率もPRで33%、NC/PDで36%と比較的高い結果となっている。一方、CRと判定された症例では、乳房温存率が56%であるにもかかわらず断端陽性率は15%と良好な治療成績となっている。術前化学療法後症例の乳房温存療法適応決定の際に画像診断上、① 治療前の腫

瘍の分布にタイプ、② 治療後の効果判定においてnear pCRなのかどうかの判定(十分に化学療法が効果を示しているかどうか?)が大切である。

当院では、図2、3に示すように化学療法前の腫瘍の局在を治療前3D-CTや仰臥位3D-MRIの情報を手術中に投影して適切な切除部位の決定し乳房部分切除術を実施している。

術前化学療法後センチネルリンパ節生検法と画像診断

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IIIB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IIAからIIIAの症例も術前化学療法の対

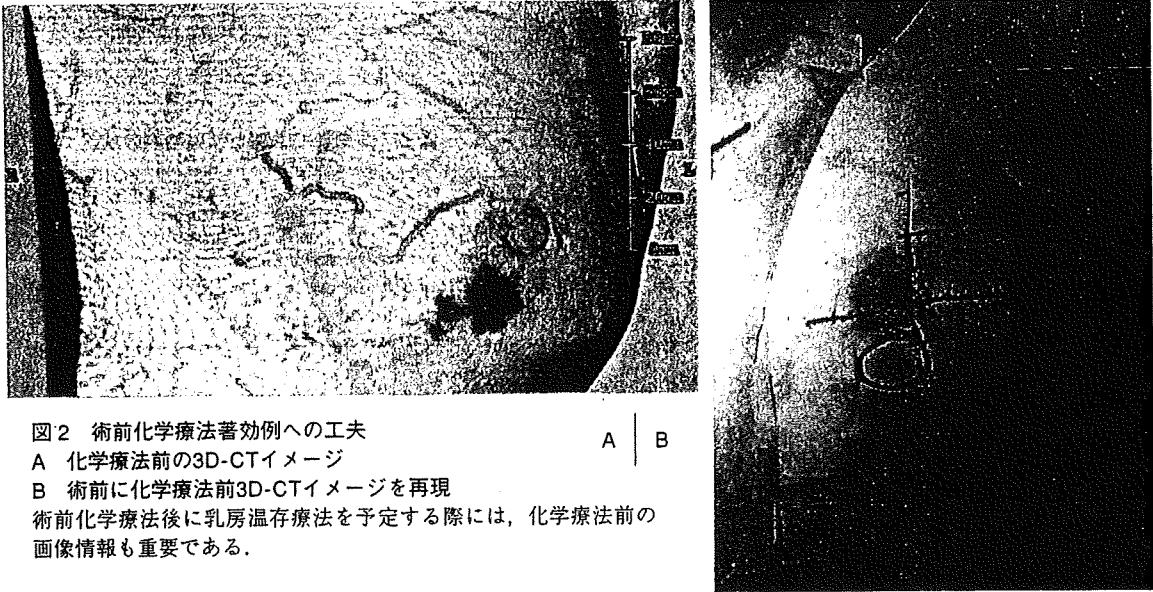


図2 術前化学療法善効例への工夫
 A 化学療法前の3D-CTイメージ
 B 術前に化学療法前3D-CTイメージを再現
 術前化学療法後に乳房温存療法を予定する際には、化学療法前の画像情報も重要である。

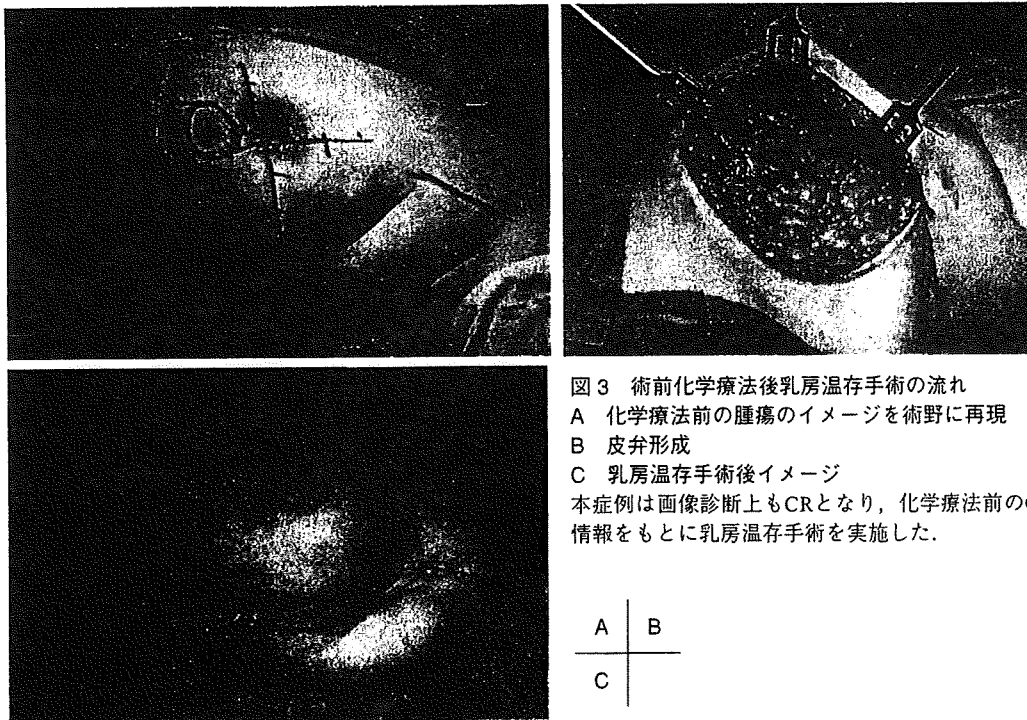


図3 術前化学療法後乳房温存手術の流れ
 A 化学療法前の腫瘍のイメージを術野に再現
 B 皮弁形成
 C 乳房温存手術後イメージ
 本症例は画像診断上もCRとなり、化学療法前のCTの情報をもとに乳房温存手術を実施した。

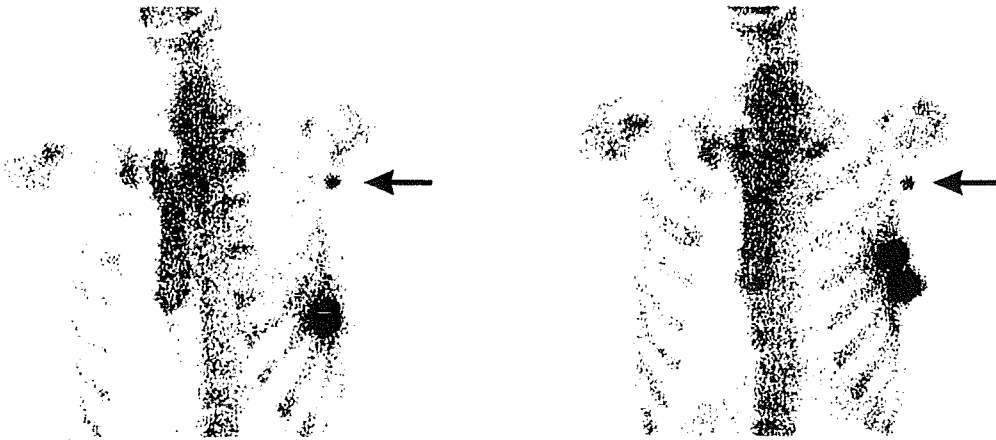


図4 化学療法前後のリンフォシンチグラム

A 化学療法前
B 化学療法後

A | B

化学療法の効果にかかわらず腋窩にセンチネルリンパ節が描出される。

象とし、原発が巢縮小した結果、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、腋窩リンパ節転移を約30%減じ²⁾、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^{3,4)}。当院では1998～2005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。

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。

一方、術前化学療法後の腋窩リンパ節の画像診断による転移診断は、さらに困難であると容易に察せられる。必然的に侵襲的な手法であるセンチネルリンパ節生検法の介入が必要となってくる。しかし、③の問題が解決されないかぎり手技としてその安全性は担保されないことになる。センチネルリンパ節生検前に実施されるリンフォシンチグラムでは、化療前後でも、多くの症例が腋窩のホットスポットとしてセンチネルリンパ節を同定することができる(図4)。これに同時に撮像したCT画像を一致させ解剖学的な局在を明らかにする研究を実施した(図5)。

化学療法前後の3D SPECT-CTにて描出されるセンチネルリンパ節の局在が一致することを補助にセンチネルリンパ節生検を実施することにより、安全性の高い試験が可能となっている。

おわりに

今後、術前薬物療法は進化していくとともに、その適応はさらに拡大していくと考えられ、適切な画像診断と病理学的判定を相互に照らし合わせて解析したうえで、

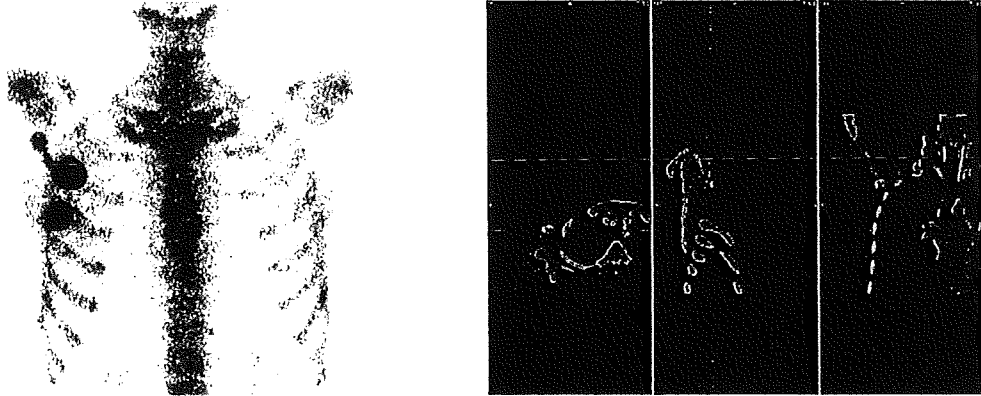


図5 センチネルリンパ節の解剖学的局在診断
リンフォシンチグラムとCTフュージョン画像を得ることによりセンチネル
リンパ節の解剖学的局在はより明らかになる。

新たな薬物療法後の乳癌画像診断基準が必要である。そのうえで、より精度の高い治療効果判定がなされ、さらなる低侵襲治療、非外科治療が可能になるものと考ええる。

【参考文献】

- 1) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-2685, 1998
- 2) Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on 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
- 3) Mamounas E, Brown A, Smith R, et al: Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: update results from NSABP B-27. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 36a, 2002
- 4) Gianni L, Baselga H, Eiermann W, et al: First report of the European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 34a, 2002

若年男性乳癌の 1 例

菊山みずほ* 木下 貴之*

はじめに

男性に発生する乳癌は、全乳癌の1%以下で比較的まれな疾患である。女性に比べて平均年齢は高い、予後は不良であることが多い、ホルモンレセプターの陽性率が高いなどとされている。今回若年の男性乳癌を経験したので文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

患者：31歳，男性

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父が肺癌

現病歴：2～3年前より右乳房腫瘤を自覚。増大傾向にあるため、近医受診。右乳房E領域に腫瘤を認め、FNA施行し、class Vと診断された。2008年3月19日当院紹介受診となった。

現 症：右乳房E領域に3.5×3.0 cm大の硬い腫瘤を触知。乳頭分泌(-)，乳頭変化(-)，皮膚変化(-)，女性化乳房(-)，腋窩リンパ節(-)。

血液検査所見：血算・生化学検査で異常数値はなかった E2<10.0 (19.0～51.0 pg/ml)。

腫瘍マーカー：CEA 1.0 ng/dl (<5.0 ng/

ml)，CA15-3 10 U/ml (<28 U/ml)，ST439 <1.0 U/ml (<4.5 U/ml)。

画像所見：

マンモグラフィ：右乳房CD～E領域に4.2×2.8 cm大の高濃度腫瘤を認める。不整形～分葉状で、境界は一部で明瞭であるがほぼ不明瞭、石灰化は認めなかった(図1)。

乳腺超音波：右E領域乳頭直下に4.1×2.7×2.6 cm大の不整形～分葉状、境界明瞭粗造な低エコー腫瘤を認めた。皮膚直下から大胸筋直上まで存在する。8 mm大の腋窩リンパ節を認めたが、反応性腫大を疑った(図2a)。

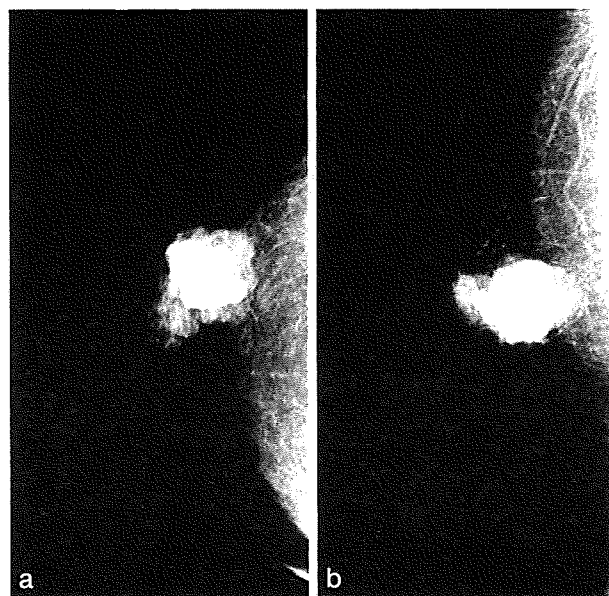


図1 マンモグラフィ
右乳房CD～E領域に4.2×2.8 cm大の不整形～分葉状高濃度腫瘤を認めた。

a) R-ML

b) R-CC

* Mizuho KIKUYAMA et al. 国立がんセンター中央病院乳癌外科 (〒104-0045 中央区築地5-1-1)

key words：男性乳癌，内分泌療法，予後

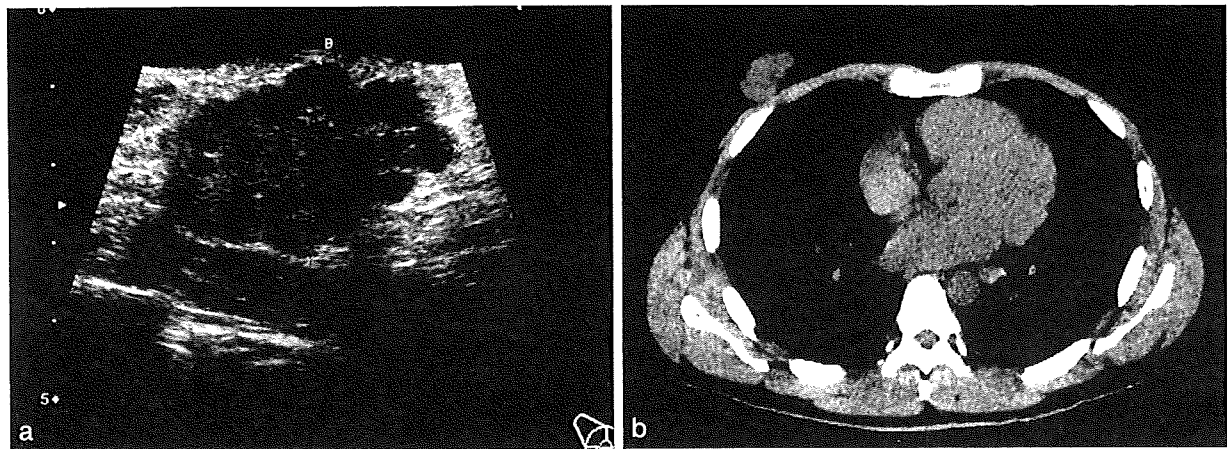


図 2

- a) 乳房超音波検査：右乳頭直下に 4.1×2.7×2.6 cm 大の不整形～分葉状低エコー腫瘤を認めた。
b) 乳腺 CT：右乳頭直下に 3.5 cm 大の境界明瞭な腫瘤を認めた。

CT：右乳頭直下に 3.5 cm 大の境界明瞭で造影効果のある腫瘤を認めた。皮膚と大胸筋に接していた。リンパ節腫大は認めなかった (図 2b)。

針生検：浸潤性乳管癌 (充実腺管癌) であり、腫瘍細胞は大小不整形であった。腫瘍内には豊富な繊維性間質も認められた。

手術所見：2008 年 5 月 1 日右乳癌 (E, cT2N0M0; stage II A) の診断で乳房全摘＋センチネルリンパ節生検を施行した。術中迅速診断でセンチネルリンパ節陰性であったため、腋窩郭清は省略した。

病理肉眼所見：乳頭直下に 4.0×3.4×2.5 cm の灰白色調、境界明瞭な腫瘤性病変を認めた。

病理組織所見：明瞭な核小体をもつ類円形核と淡好酸性胞体を有する腫瘍細胞が、充実性の癌胞巣を形成し、胞巣間に線維化を伴いながら限局性に増殖していた。胞巣中心部に壊死を散見した。一部では腫瘍が索状に線維性間質に浸潤する硬癌の成分もみられた。腫瘍細胞の核異型度は中等度で、核分裂像を中等度の頻度で認めた (図 3)。ER, PgR は強陽性、HER2 は score 0 であった。

術後診断：浸潤性乳管癌 (充実腺管癌), 浸潤径 3.0×2.2 cm, G2, NG2, s, ly-, v-,n 0/4, ER 3+, PgR 3+, HER2 (0)

術後経過：タモキシフェン投与中である。

II. 考 察

男性乳癌は比較的まれな疾患で、全乳癌に占める割合は 1% 以下と報告されている。患者の平均年齢は約 60 歳で、女性乳癌の 40 歳代より高くなっている。伊藤らは本邦の文献的検索では、30 歳代以下の男性乳癌は 15 例と報告している¹⁾。

遺伝性に関しては、乳癌多発家系内に男性乳癌も発生する家系があることが報告されており、多田らは男性乳癌の発生がみられた 9 家系中 5 家系は第 1 度近親者間であったとしている²⁾。

当院の 1962～2008 年 5 月までの全乳癌手術数 11,105 例のうち、男性乳癌は 45 例 (0.45%)、女性乳癌は 111,060 例であった。男性乳癌症例の年齢の中央値は 64 歳、女性乳癌症例は 55 歳で、男性乳癌の年齢は高い傾向にあった。本症例は当院の男性乳癌症例で最年少であった。乳癌家族歴を有するものは、男性乳癌 5/45 例 (11.1%)、女性乳癌 1,313/11,060 例 (11.9%) で有意差は認めなかった。重複癌に関しては、男性乳癌 11/45 例 (24.4%)、女性乳癌 402/11,060 例 (3.6%) で、統計学的に男性乳癌に多かった ($p < 0.0001$)。重複癌の内訳は、胃癌がもっとも多く、肺癌、前立腺癌の順であった (表 1)。

術式は、従来定型的乳房切除術が施行されて

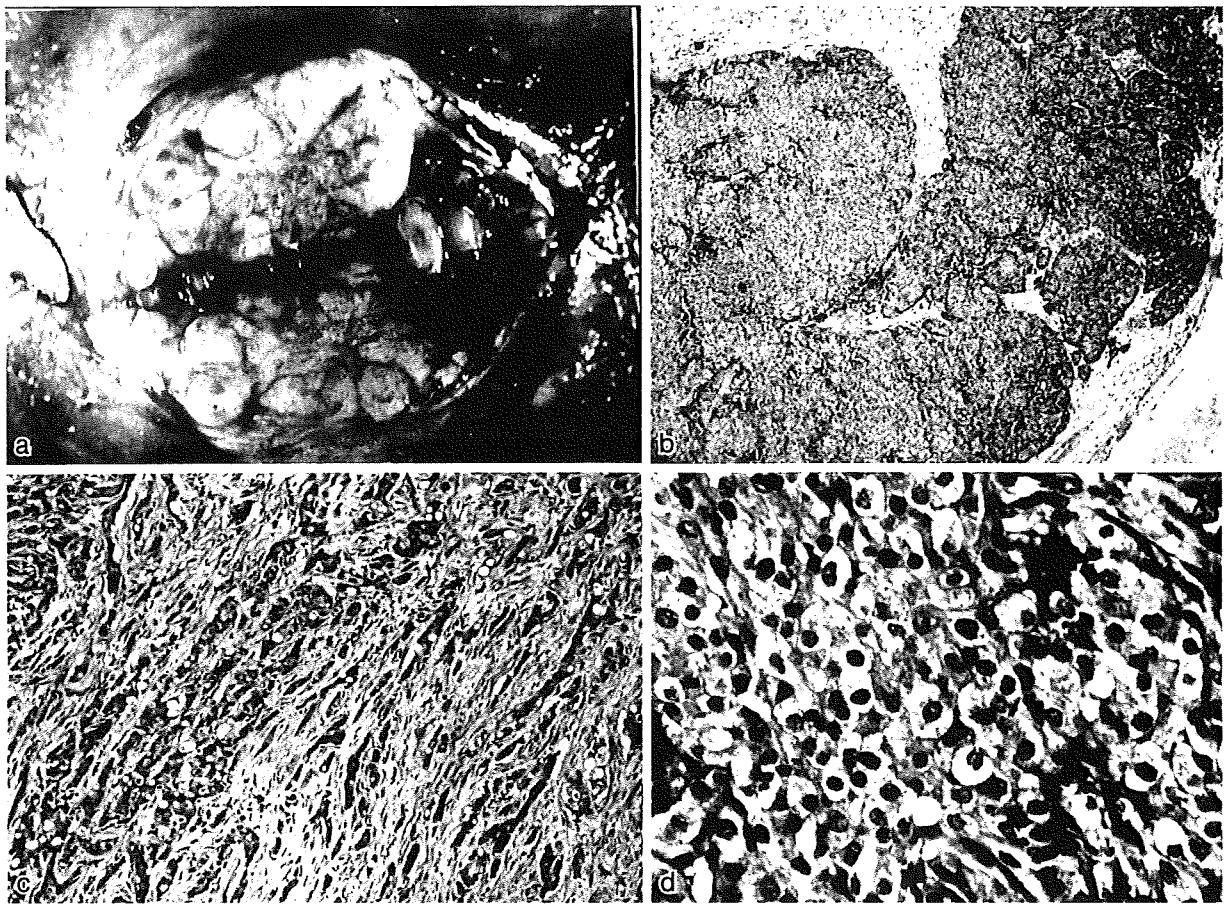


図3 病理所見

- a) 4.0×3.4×2.5 cm の灰白色調，境界明瞭な腫瘤性病変を認めた（手術標本）。
- b) 充実性癌細胞巢形成（HE，×40）。
- c) 一部硬癌成分も認めた（HE，×100）。
- d) 明瞭な核小体をもつ類円形核と淡好酸性胞体を有する腫瘍細胞（HE，×400）。

表1

	a)		p 値	b)	
	男性	女性		臓器	延べ数
症例数	45 例 (0.4%)	11,060 例		胃	4
年齢 (中央値)	64 歳	55 歳		肺	3
乳癌家族歴	5 例 (11.1%)	1,313 例 (11.9%)	p=NS	前立腺	2
重複癌	11 例 (24.4%)	402 例 (3.6%)	p<0.0001	大腸	1
				後口蓋	1
				不明	3

a) 1962～2008年5月までの全乳癌手術数 11,105 例

b) 重複癌の内訳

きたが、1991年以降は胸筋温存乳房切除が多く、欧米では単純乳房切除も行われている³⁾⁴⁾。最近では男性乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の有用性も示されてきている⁵⁾。本症例は臨牀的にリンパ節転移を認めず、女性乳癌に準じてセンチネルリンパ節生検を行い、転移陰性であったことから、腋窩郭清は省略した。

男性乳癌の特徴として女性乳癌のERおよびPgR陽性率は各々40～60%、25～40%であるのと比較し、男性乳癌のホルモンレセプター陽性率は高いとする報告が多い。泉雄らの集計によると、ER陽性は30/30例(83.3%)、PgR陽性は23/28例(82.1%)であった⁶⁾。

当院の乳癌症例で、ホルモンレセプター、

HER2 score が評価されているのは男性乳癌 17 例，女性乳癌 3276 例で，ER1+，PgR1+，HER2 score 2+（FISH 未施行を含む）を陽性とした。ER 陽性率は男性乳癌で 14/17 例（82.4%），女性乳癌で 2,116/3,276 例（64.5%），PgR 陽性率は男性乳癌 11/17 例（64.7%），女性乳癌 1,738/3,276 例（53.1%），HER2 陽性率は男性乳癌 1/17 例（5.9%），女性乳癌 607/3,276 例（18.5%），triple negative は男性乳癌 2/17 例（11.8%），女性乳癌 389/3,276 例（11.9%）であった。ER 陽性率と HER2 陽性率は男性乳癌で有意に多かった（それぞれ $p < 0.0001$ ， $p = 0.04$ ）。PgR 陽性率は統計学的には男性乳癌と女性乳癌で有意差は認めなかった（表 2）。

男性乳癌の術後補助療法に関しては，女性乳

癌と男性乳癌で治療反応性が異なるというエビデンスはないため，女性乳癌と同様に推奨されている。ホルモンレセプター陽性率が高いため，内分泌療法に対する奏効率が高い。1980 年代までは睾丸摘除術の報告も多いが，現在ではホルモン感受性乳癌に対してはタモキシフェンが多く使用されている⁷⁾。アロマターゼ阻害剤については報告例が少ない。リンパ節転移陽性例やホルモン感受性のない乳癌では化学療法が推奨されている。

男性乳癌は解剖学的に局所進展やリンパ節転移を来しやすいため，進行例が多く，予後不良とされてきた。1970 年代までの報告では 5 年生存率は 50% 前後とされてきた。しかし，1980 年代以降では，5 年生存率は 80% 前後であり⁸⁾，10 年生存率も 60% を超す報告もあり⁹⁾，女性と比べて予後の差はないことが明らかにされてきている。

当院の男性乳癌の 10 年生存率は女性に比べて有意に予後不良であった（ $p = 0.03$ ）（図 4a）。予後不良原因として，男性乳癌の平均年齢は 63 歳で女性より高いことから，死亡数が多い可能性や，2000 年以前の症例ではホルモンレセプターを測定していない例も多く，適切な補

表 2 男性乳癌と女性乳癌の免疫染色の比較

	男性 n=17	女性 n=3276	p 値
ER 陽性	14 例 (82.4%)	2,116 例 (64.5%)	$p < 0.0001$
PgR 陽性	11 例 (64.7%)	1,738 例 (53.1%)	$p = 0.3369$
HER2 陽性	1 例 (5.9%)	607 例 (18.5%)	$p = 0.0406$
Triple negative	2 例 (11.8%)	389 例 (11.9%)	$p = 0.905$

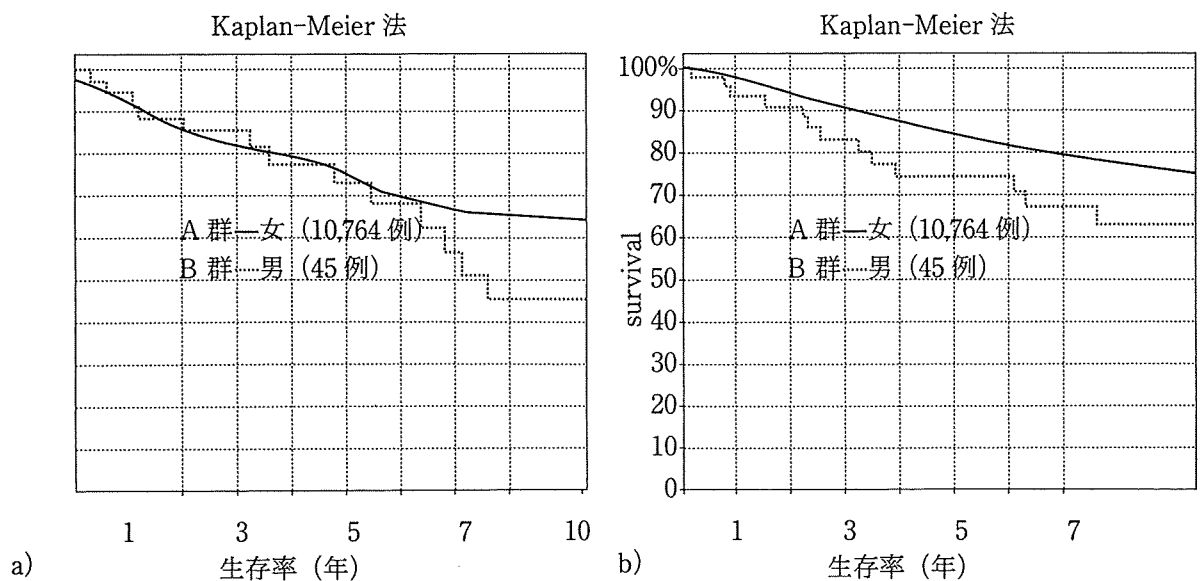


図 4

- a) 10 年生存率：男性乳癌は女性乳癌に比べて統計学的に有意に予後不良であった（ $p = 0.03$ ）。
- b) 10 年無再発生存率：男性乳癌と女性乳癌では有意差は認めなかった。

助療法ができなかった可能性が考えられる。さらに、重複癌が多いことも生存率が低くなった一因になっているかもしれない。

また、無再発生存率は統計学的な有意差は認めなかったが、5年以降より男性で低くなる傾向があり(図4b)、晩期に再発する可能性があることが予測される。本症例は若年であることから、長期の経過観察が必要になると考えられる。

まとめ

- 1) 男性乳癌の年齢の中央値は64歳であり、女性乳癌の55歳と比べて10歳高かった。
- 2) ER陽性率は82.4%で女性乳癌より有意に高く、PgR陽性率も64.7%と高い傾向にあった。
- 3) 10年生存率は女性乳癌と比べて有意に不良であった。10年無再発生存率では有意差はみられなかった。

文 献

- 1) 伊藤浩明ほか：若年者男性乳癌の1症例. 日臨外医会誌 53 : 581-584, 1992
- 2) 多田隆士ほか：乳癌の臨床的特徴. 日本臨牀 58 : 1405-1408, 2000
- 3) 加藤健太郎ほか：男性乳癌の1例. 北外誌 43 : 15-17, 1999
- 4) 黒井克昌ほか：男性乳癌. 癌と化学療法 30 : 599-605, 2003
- 5) Port ER et al : Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. Cancer 91 : 319-323, 2001
- 6) 泉 雄勝ほか：男子乳癌. 乳癌の臨床 12 : 601-620, 1997
- 7) Ribeiro G et al : Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC) . Br J Cancer 65 : 252-254, 1992
- 8) Borgen PI et al : Current management of male breast cancer. Ann Surg 215 : 451-459, 1992
- 9) 松田 実ほか：男性乳癌—臨床像と経時的変遷. 日臨外医会誌 58 : 513-518, 1997

* * * * *

 * * *

 * *