

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).

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。

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

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 eigyobu@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⁹⁾、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。

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—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, 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 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

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-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

| 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 ¹ | 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

¹Postoperative 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)⁹⁾。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

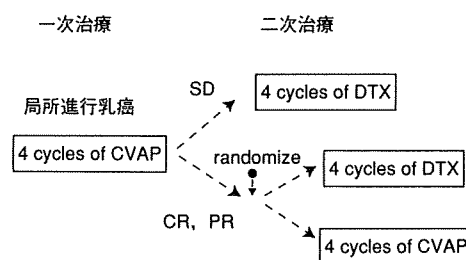


図. Aberdeen Breast Group Study⁹⁾

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 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

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变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^{1,2)}。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。

術前化学療法の原因巣に対する効果を、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以上の症例と比較したものを表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。

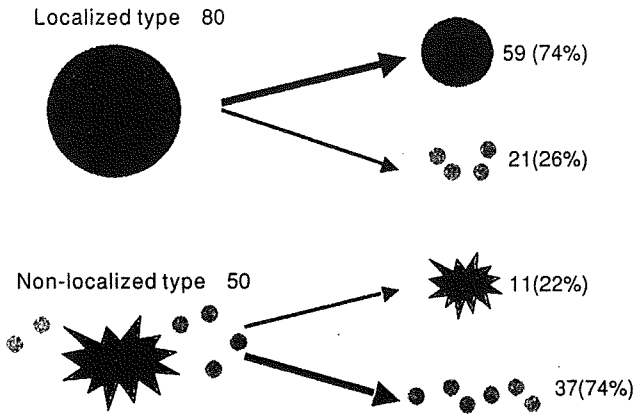


表6 画像診断病型と切除断端の状況

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

表7 臨床的效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 臨床的效果別、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化療前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

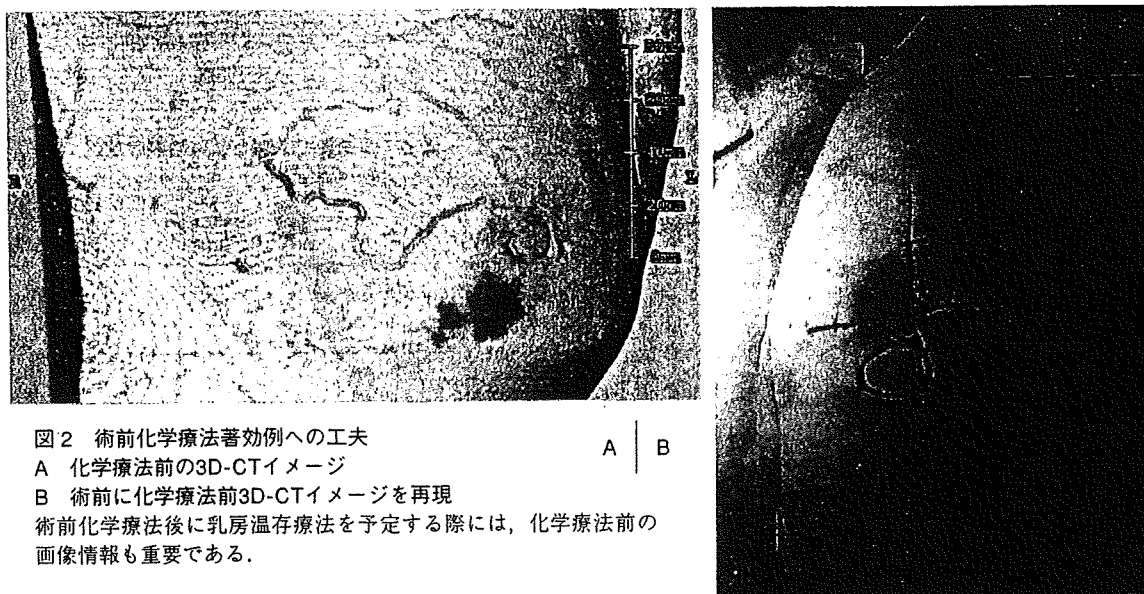


図2 術前化学療法著効例への工夫

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。

A | B

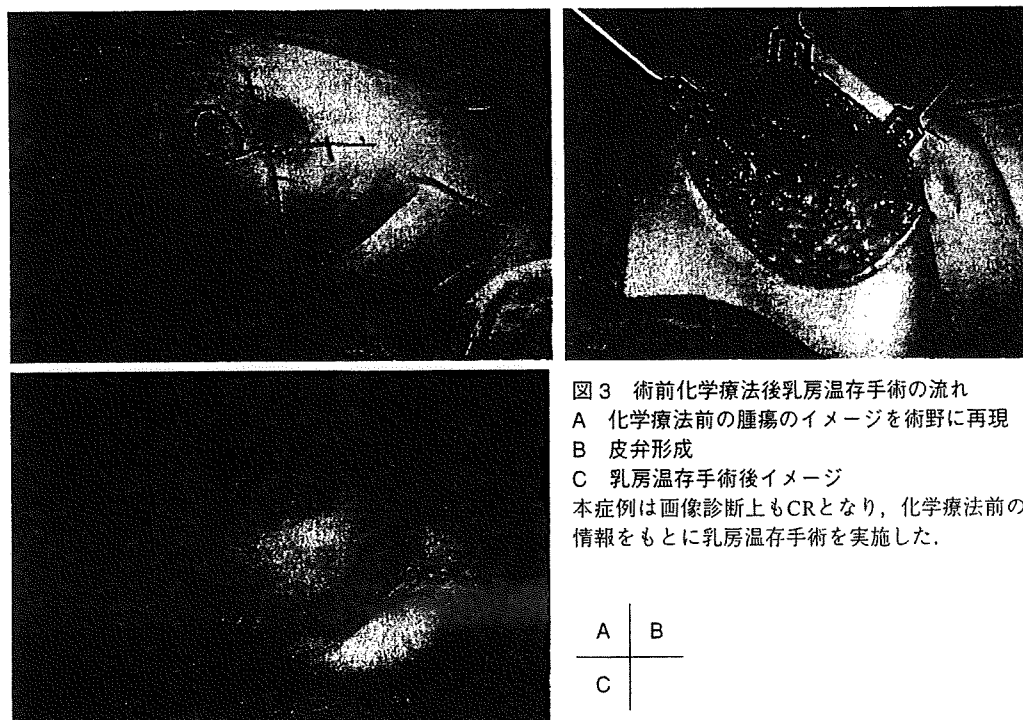


図3 術前化学療法後乳房温存手術の流れ

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。

A | B
—+—
C |

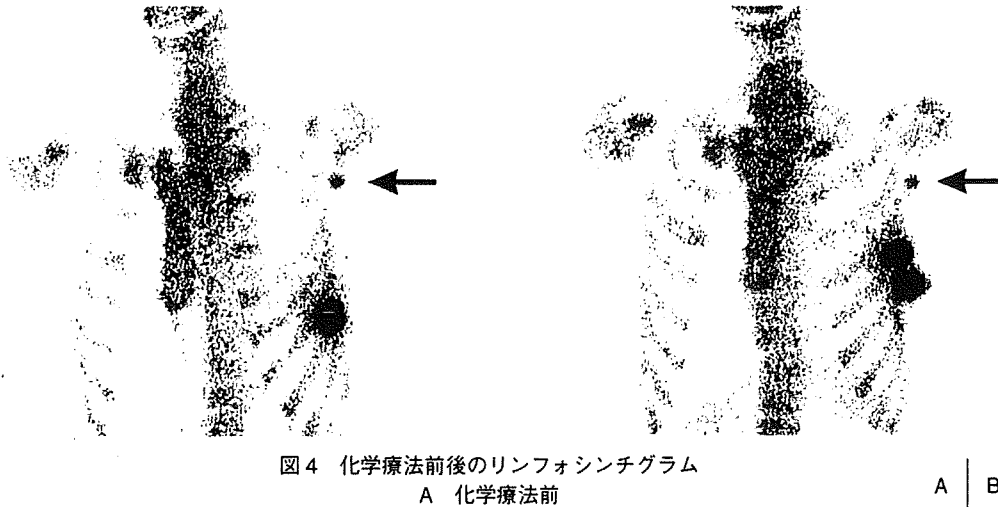


図4 化学療法前後のリフォシンチグラム
 A 化学療法前
 B 化学療法後
 化学療法の効果にかかわらず腋窩にセンチネルリンパ節が描出される。

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、

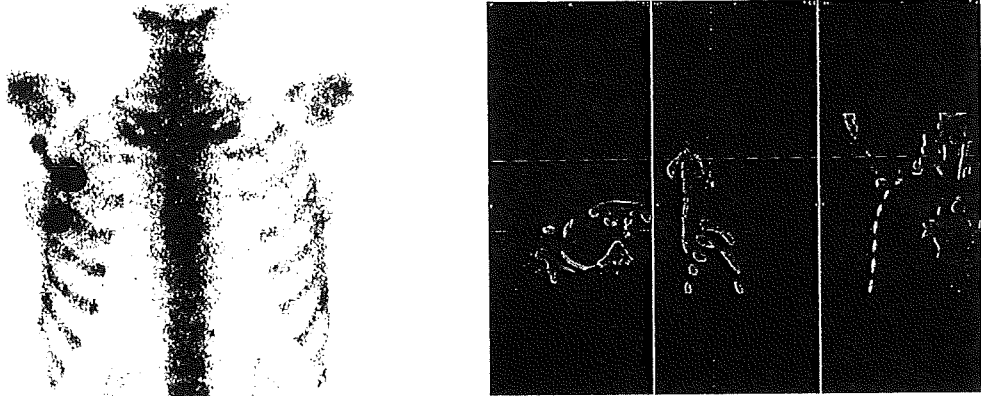


図5 センチネルリンパ節の解剖学的局在診断
リンフォシンチグラムとCTフュージョン画像を得ることによりセンチネル
リンパ節の解剖学的局在はより明らかになる。

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%以下で比較的可成りまれな疾患である。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年前より右乳房腫瘍を自覚。増大傾向にあるため、近医受診。右乳房 E 領域に腫瘍を認め、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 大の硬い腫瘍を触知。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 大の高濃度腫瘍を認める。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瘍を認めた。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)。

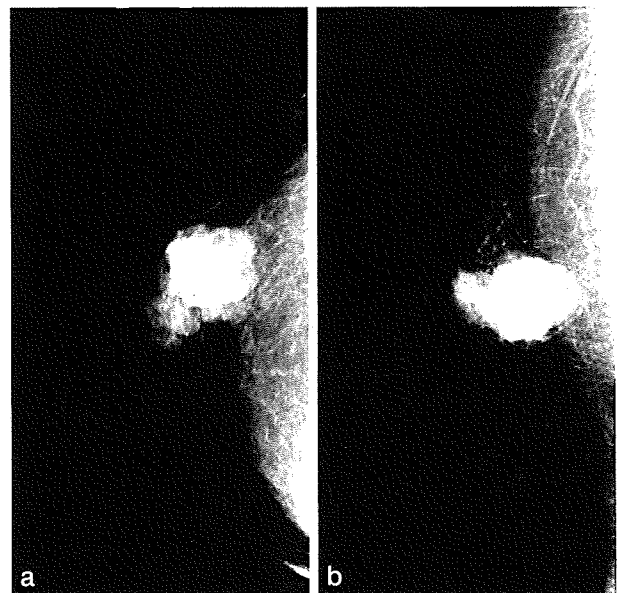


図 1 マンモグラフィ

右乳房 CD～E 領域に 4.2×2.8 cm 大の不整形～分葉状高濃度腫瘍を認めた。

a) R-ML

b) R-CC

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

key words：男性乳癌，内分泌療法，予後