

Fig. 2 Disease-free survival curves of patients with IDC according to the Allred scores for p53 in their tumor-stromal fibroblasts assessed in biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy (A) and in surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy (B). Disease-free survival of patients with IDC classified by the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts in biopsy and surgical specimens is significantly shortened as the scores increase (A, B: $P < .001$).

In the UICC pTNM stage 0 and I group of patients with IDC who received neoadjuvant therapy, age, lymph vessel invasion, and the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts in the biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy significantly increased the trend values for the HRs for tumor recurrence in the multivariate analyses (Table 3, model 1). Among the factors in the surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy, only the Allred scores for p53 in tumor stromal fibroblasts significantly increased the trend values for the HRs for tumor recurrence in the univariate analysis (data not shown).

In the group of UICC pTNM stage II IDC patients who received neoadjuvant therapy, the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts, the Allred scores for PRs in tumor cells, and HER2 category in tumor cells in the biopsy

specimens obtained before neoadjuvant therapy significantly increased the trend values for the HRs for tumor recurrence in the multivariate analyses (Table 4, model 1), and the Allred scores for ERs in tumor cells and the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts in the surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy significantly increased the trend values for the HR for tumor recurrence in the multivariate analysis (Table 4, model 2).

Table 3 Multivariate analysis for tumor recurrence in UICC pTNM stage 0 and I patients with IDC who received neoadjuvant therapy

	Tumor recurrence	
	Trend HR (trend 95% CI)	P for trend
Model 1 (n = 92)		
Age (≤ 39 , >39 y)	0.21 (0.06-0.80)	.020
Lymph vessel invasion (absent, present)	4.49 (1.09-18.38)	.036
AS for p53 in tumor-stromal fibroblasts (0, 2-8)	1.45 (1.01-2.21)	.048

Abbreviation: AS, Allred score.

NOTE. Model 1: tumor recurrence was adjusted for age, lymph vessel invasion, and Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts assessed in biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy.

Table 4 Multivariate analyses for tumor recurrence in UICC pTNM stage II patients with IDC who received neoadjuvant therapy

	Tumor recurrence	
	Trend HR (Trend 95% CI)	P for trend
Model 1 (n = 86)		
AS for p53 in tumor-stromal fibroblasts (0, 2-8)	1.56 (1.15-2.51)	.007
AS for PRs in tumor cells (0, 2-8)	0.83 (0.71-0.98)	.026
HER2 category in tumor cells (0, 1, 2, 3)	1.61 (1.01-2.59)	.047
Model 2 (n = 89)		
AS for ERs in tumor cells (0, 2-8)	0.87 (0.76-0.99)	.035
AS for p53 in tumor-stromal fibroblasts (0, 2-8)	1.22 (1.00-1.49)	.044

NOTE. Model 1: tumor recurrence was adjusted for the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts, the Allred scores for PRs in tumor cells, HER2 category in tumor cells, and Allred scores for ERs in tumor cells and lymph vessel invasion in the biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy. Model 2: tumor recurrence was adjusted for the Allred scores for ERs in tumor cells and Allred score for p53 in tumor-stromal fibroblasts in surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy.

Table 5 Multivariate analyses for tumor recurrence and tumor death in UICC pTNM stage III patients with IDC who received neoadjuvant therapy

	Tumor recurrence		Tumor-related death	
	Trend HR (trend 95% CI)	<i>P</i> for trend	Trend HR (trend 95% CI)	<i>P</i> for trend
Model 1 (n = 112)				
Histologic grade (1, 2, 3)	2.60 (1.51-4.52)	<.001	3.87 (1.25-12.14)	.019
AS for p53 in tumor-stromal fibroblasts (0, 2-8)	1.21 (1.04-1.37)	.010	0.93 (0.70-1.26)	.651
AS for ERs in tumor cells (0, 2-8)	0.95 (0.85-1.07)	.397	0.77 (0.63-0.94)	.014
Adjuvant therapy (no, yes)	–		0.29 (0.09-0.97)	.043
HER 2 category in tumor cells (0, 1, 2, 3)	–		1.71 (1.01-2.91)	.048
Model 2 (n = 120)				
AS for ERs in tumor cells (0, 2-8)	0.87 (0.80-0.94)	<.001	0.77 (0.66-0.90)	<.001
AS for p53 in tumor-stromal fibroblasts (0, 2-8)	1.36 (1.14-1.63)	<.001	1.44 (1.12-1.87)	.005
Histologic grade (1, 2, 3)	1.84 (1.15-2.91)	.013	6.00 (1.96-18.31)	.002
AS for p53 in tumor cells (0, 2-8)	1.14 (1.01-1.28)	.040	1.09 (0.85-1.41)	.492
Residual invasive tumor size (≤20, >20 to ≤50, >50 mm)	2.21 (1.30-3.71)	.003	–	

NOTE. –, not significant in univariate analysis. Model 1: tumor recurrence was adjusted for histologic grade, the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts, the Allred scores for ERs in tumor cells, the Allred scores for p53 in tumor cells, and Allred scores for PRs in tumor cells assessed in biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy, and adjusted for type of neoadjuvant therapy.

Tumor-related death was adjusted for histologic grade, the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts, the Allred scores for ERs in tumor cells, HER 2 category in tumor cells, the Allred scores for PRs in tumor cells assessed in biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy, and adjusted for adjuvant therapy.

Model 2: tumor recurrence was adjusted for the Allred scores for ERs in tumor cells, the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts and tumor cells, histologic grade, residual invasive tumor size, the Allred scores for PRs in tumor cells, tumor necrosis, lymph vessel invasion in the surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy, and adjusted for type of neoadjuvant therapy.

Tumor-related death was adjusted for the Allred scores for ERs in tumor cells, the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts and tumor cells, histologic grade, the Allred scores for PRs in tumor cells, HER 2 category in tumor cells, and tumor necrosis in the surgical materials obtained after neoadjuvant therapy, and adjusted for adjuvant therapy.

In the group of UICC pTNM stage III IDC patients who received neoadjuvant therapy, in model 1, histologic grade significantly increased the trend values for the HRs for tumor recurrence and tumor-related death in the multivariate analyses (Table 5). The Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts significantly increased the trend values for the HR for tumor recurrence, and the Allred scores for ERs in tumor cells, HER2 category in tumor cells, and adjuvant therapy status significantly increased the trend values for the HR for tumor-related death in the multivariate analysis (Table 5). In model 2, the Allred scores for ERs in tumor cells, the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts, and histologic grade significantly increased the trend values for the HRs for tumor recurrence and tumor-related death in the multivariate analyses (Table 5). The Allred scores for p53 in tumor cells and residual invasive tumor size significantly increased the trend values for tumor recurrence in the multivariate analysis (Table 5).

4. Discussion

This study clearly demonstrated significant correlations between the Allred scores for ER, PR, and p53 in tumor cells and HER2 category in tumor cells assessed in the

biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy and in the surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy, and these findings also confirmed the results of other studies [21-23]. It can therefore be concluded that expression of ER, PR, p53, and HER2 in tumor cells is not modified by neoadjuvant therapy. By contrast, although a marginally significant correlation was observed between the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts in the biopsy specimens and in the surgical specimens, the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts tended to be lower in the surgical specimens than in the biopsy specimens. The following 2 explanations for this finding appear to be possible: (1) neoadjuvant therapy down-regulates the status of p53 expression in tumor-stromal fibroblasts and (2) the fixation time interval by 10% formalin suppresses p53 immunoreactivity that reflects some reactive changes within tumor-stromal fibroblasts in biopsy specimens in surgical specimens because the time interval for tissue fixation by 10% formalin is usually shorter in biopsy specimens than in surgical specimens. Because there was a significant correlation between p53 expression in tumor cells in the biopsy specimens before neoadjuvant therapy and in the surgical specimens after neoadjuvant therapy in this study, p53 immunoreactivity in tumor-stromal fibroblasts in biopsy specimens that reflect reactive changes unrelated to nodal metastasis may be

suppressed in tumor-stromal fibroblasts in surgical specimens for the possible reasons mentioned above, thereby resulting in Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts in the surgical specimens being probably significantly associated with the presence of nodal metastasis of IDC in this study.

Negative lymph node status, tumor cells being negative for hormone receptor immunoreactivity, and tumor cells being positive for HER2 immunoreactivity have been found to be significantly associated with a pathologic complete response of patients with breast cancer in other studies [24-26], and all these factors were also significantly associated with a pathologic complete response in the univariate analyses or the multivariate analysis in this study. Although tumor fibroblasts play a significant role in regulating tumor sensitivity to a variety of chemotherapeutic agents [27], and p53 activation in tumor-stromal fibroblasts sensitizes tumors to chemotherapy [28,29], no significant association between either p53 expression in tumor-stromal fibroblasts or in tumor cells and pathologic complete response was observed in this study.

This results of this study also clearly demonstrated that Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts in biopsy or surgical specimens are a very important outcome predictive factor for IDC patients who have received neoadjuvant therapy independent of UICC pTNM status, but the outcome predictive power of the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts assessed in the surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy was superior to that of the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts assessed in the biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy. Thus, we can conclude that the outcome predictive power of the Allred scores for p53 in tumor-stromal fibroblasts should be evaluated in surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy.

This study did not investigate Allred scores for p53 for associations with the presence of p53 gene abnormalities in tumor-stromal fibroblasts. Although p53 mutations in tumor-stromal fibroblasts are a common lesion in primary breast cancer and other cancers and have a positive effect on cancer growth [8,30-32], some studies have shown an absence of p53 mutations in the tumor-stroma of breast cancer [33,34], and the possibility of technical problems, for example, polymerase chain reaction artifacts mimicking p53 gene abnormalities, has been pointed out by Campbell et al [35]. Thus, although the mechanism responsible for increasing the malignant potential of IDCs that is related to the expression of p53 in tumor-stromal fibroblasts should be investigated from the standpoint of p53 gene abnormalities, the p53 immunoreactivity in tumor-stromal fibroblasts may in fact reflect specific reactive changes within tumor-stromal fibroblasts that are related to the outcome of patients with IDC.

In previous studies, we and others have reported that an FF, a characteristic histologic feature of the tumor stroma in primary invasive tumors, is a very useful and accurate prognostic histologic tumor-stromal indicator for the out-

come of patients with IDC who have not received neoadjuvant therapy [12,13,36,37]. The present study clearly demonstrated that the presence of an FF (in the biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy, but not in the surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy) was a factor that was significantly associated with tumor recurrence. This strongly suggests that neoadjuvant therapy produced FF-like stromal changes in the IDCs of the patients who received neoadjuvant therapy and that the true FFs in the IDCs could not be differentiated from the FF-like stromal changes. Thus, the outcome predictive power of FFs should be assessed in biopsy specimens obtained before neoadjuvant therapy.

In conclusion, this is the first study to clearly demonstrate that p53 expression by tumor-stromal fibroblasts, especially in surgical specimens obtained after neoadjuvant therapy, is strongly associated with the presence of nodal metastasis and the outcome of IDC patients who received neoadjuvant therapy. The modified Allred scoring system is very suitable for accurately assessing p53-expressing tumor-stromal fibroblasts in IDCs independent of the UICC pTNM stage of the IDC. p53 expression in tumor-stromal fibroblasts will probably become a very important target for tumor-gene therapy of IDCs of the breast in patients treated with neoadjuvant therapy.

References

- [1] Finak G, Bertos N, Pepin F, et al. Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat Med* 2008;14:518-27.
- [2] Sheehan KM, Gulmann C, Eichler GS, et al. Signal pathway profiling of epithelial and stromal compartments of colonic carcinoma reveals epithelial-mesenchymal transition. *Oncogene* 2008;27:323-31.
- [3] Singer CF, Gschwantler-Kaulich D, Fink-Retter A, et al. Differential gene expression profile in breast cancer-derived stromal fibroblasts. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:273-81.
- [4] Loussouarn D, Campion L, Sagan C, et al. Prognostic impact of syndecan-1 expression in invasive ductal carcinomas. *Br J Cancer* 2008;98:1993-8.
- [5] Studebaker AW, Storci G, Werbeck JL, et al. Fibroblasts isolated from common sites of breast cancer metastasis enhance cancer cell growth rates and invasiveness in an interleukin-6-dependent manner. *Cancer Res* 2008;68:9087-95.
- [6] Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, et al. Proliferative activity of intratumoral fibroblasts is closely correlated with lymph node and distant organ metastases of invasive ductal carcinoma of the breast. *Am J Pathol* 2000;156:1701-10.
- [7] Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, et al. Highly proliferative fibroblasts forming fibrotic focus govern metastasis of invasive ductal carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 2001;14:325-37.
- [8] Moinfar F, Man YG, Arnould L, et al. Concurrent and independent genetic alterations in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: implication for tumorigenesis. *Cancer Res* 2000;60:2562-6.
- [9] Patocs A, Zhang L, Xu Y, et al. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. *N Engl J Med* 2007;357:2543-51.
- [10] Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.
- [11] Gilchrist KW, Gray R, Fowble B, et al. Tumor necrosis is a prognostic predictor for early recurrence and death in lymph node-positive breast

- cancer: a 10-year follow-up study of 728 eastern cooperative oncology group patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1929-35.
- [12] Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S, et al. Fibrotic focus in infiltrating ductal carcinoma of the breast: a significant histopathological prognostic parameter for predicting the long-term survival of the patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:195-208.
- [13] Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, et al. Prognostic significance of fibrotic focus in invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective observational study. *Mod Pathol* 2002;15:502-16.
- [14] Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977;40:574-87.
- [15] Fisher B. Adjuvant chemotherapy in the primary management of breast cancer. *Med Clin North Am* 1977;61:953-65.
- [16] Allred DC, Clark GM, Elledge R, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:200-6.
- [17] Allred DC, Harvey JM, Berardo MD, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-68.
- [18] Mohsin S, Weiss H, Havighurst T, et al. Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Mod Pathol* 2004;17:1545-54.
- [19] Badve SS, Bachner FL, Gray RP, et al. Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory. *J Clin Oncol* 2008;26:2473-81.
- [20] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18-43.
- [21] Fancyste IF, Schrama JG, Peterse JL, et al. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003;88:406-12.
- [22] Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Influence of neoadjuvant therapy with epirubicin and docetaxel on the expression of HER2/neu in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:207-13.
- [23] Arens N, Bleyl U, Hildenbrand R. HER2/neu, p53, Ki67, and hormone receptors do not change during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Virchows Arch* 2005;446:489-96.
- [24] Wang J, Buchholz TA, Middleton LP, et al. Assessment of histologic features and expression of biomarkers in predicting pathologic response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Cancer* 2002;94:3107-14.
- [25] von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycle compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathologic complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008;10:R30.
- [26] Sullivan PS, Apple SK. Should histologic type be taken into account when considering neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma? *Breast J* 2009;15:146-54.
- [27] Fraser M, Bai T, Tsang BK. Akt promotes cisplatin resistance in human ovarian cancer cells through inhibition of p53 phosphorylation and nuclear function. *Int J Cancer* 2008;122:534-46.
- [28] Dudley AC, Shin SC, Cliffe AR, et al. Attenuated p53 activation in tumor-associated stromal cells accompanies decreased sensitivity to etoposide and vincristine. *Br J Cancer* 2008;99:118-25.
- [29] Lufkas D, Timis G, Papavassiliou AG, et al. p53 mutations in stromal fibroblasts sensitize tumors against chemotherapy. *Int J Cancer* 2008;123:967-71.
- [30] Bierie B, Moses HL. Under pressure: stromal fibroblasts change their ways. *Cell* 2005;123:985-7.
- [31] Hill R, Song Y, Cardiff RD, et al. Selective evolution of stromal mesenchyme with p53 loss in response to epithelial tumorigenesis. *Cell* 2006;123:1001-11.
- [32] Kiaris H, Chatzistamou I, Trimis G, et al. Evidence for nonautonomous effect of p53 tumor suppressor in carcinogenesis. *Cancer Res* 2005;65:1627-30.
- [33] Allinen M, Beroukhi R, Cai L, et al. Molecular characterization of the tumor microenvironment in breast cancer. *Cancer Cell* 2004;6:17-32.
- [34] Lebrecht SC, Newgreen DF, Thompson EW, et al. Induction of epithelial to mesenchymal transition in PMC42-LA human breast carcinoma cells by carcinoma-associated fibroblast secreted factors. *Breast Cancer Res* 2007;9:R19.
- [35] Campbell IG, Qiu W, Polyak K, et al. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations. *N Engl J Med* 2008;10:1634-5.
- [36] Baak JP, Colpaert CG, van Diest PJ, et al. Multivariate prognostic evaluation of the mitotic activity index and fibrotic focus in node-negative invasive breast cancers. *Eur J Cancer* 2005;41:2093-101.
- [37] Colpaert C, Vermeulen PB, van Beest P, et al. Intratumoral hypoxia resulting in the presence of a fibrotic focus is an independent predictor of early distant relapse in lymph node-negative breast cancer patients. *Histopathology* 2001;39:416-25.

今日の問題

乳がんに対する RFA の現状と今後

Feasibility study on radiofrequency ablation for small breast carcinomas and future RFA study

木下 貴之

KINOSHITA Takayuki

乳がんの外科治療は乳房温存手術やセンチネルリンパ節生検法がすでに標準化している。一方、乳がんの罹患率が上昇するなかで、マンモグラフィ検診の普及により早期乳がんの発見機会の割合が増加してきている。これに対応する形で、さらなる低侵襲局所治療であるラジオ波熱凝固療法(RFA)が注目されてきた。RFA 療法は、試験的治療であること、本治療の限界を知ったうえで、習熟した術者が十分なインフォームド・コンセントのもとで行うことが大切である。

はじめに

近年、わが国の乳がん患者の増加は著しく、1998年の地域がん登録集計では女性がんの第1位になっている。これに呼応するかたちで2000年に導入されたマンモグラフィ併用検診の着実な普及により早期乳がん発見および治療の機会が増加してきている。早期乳がんの局所療法としての乳房温存療法は、本邦では1980年代から慎重な適応基準をもって導入されたが、術前化学療法を併用するなどにより徐々に適応を拡大し、現在では約6割の患者が恩恵を受けている。

一方、究極の乳房温存療法としてのラジオ波熱凝固療法(radiofrequency ablation: RFA)などの non-surgical ablation therapy が試みられてきている。RFA 療法の原理は交流電流により電極周囲の組織にイオンの変動が起き、その結果として生じる摩擦熱によりがん細胞を凝固、壊死させるものである。本邦でも30以上の施設が実施

しているが、適応や標準的手技、管理体制がまちまちである。

本稿では、高度医療評価制度下に実施している当院での RFA 安全性試験の概要と今後の問題点について解説する。

I. 本邦における RFA の現状

RFA は国内では肝臓がんの治療として用いられている。Cool-tip ニードル(17 G)での肝臓における焼灼モデルを図1に示した。Exposure size 1.5 cm を選択した場合、直径 3 cm の範囲が焼灼されることになる。この手技を乳がんに応用したもので、当初、肝臓と同じ7本の展開針型ニードルが用いられていたが、乳腺組織が肝臓と比べて硬く穿刺しにくいこと、皮膚への熱伝搬のコントロールが難しいことなどから、現在では、シングルニードルで熱コントロールも容易な Cool-tip

国立がんセンター中央病院(東京都)乳腺科 医長

Key words: 乳がん/ラジオ波熱凝固療法/高度医療評価制度/安全性試験

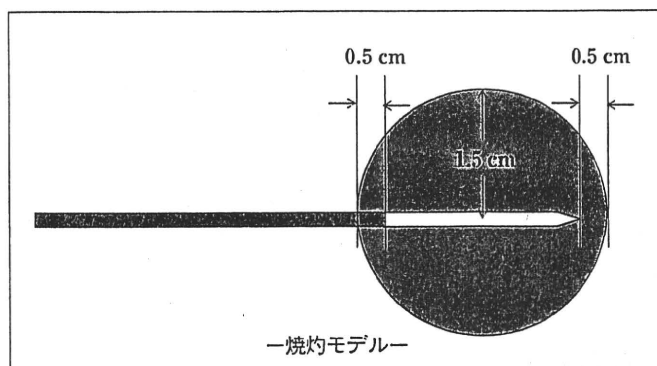


図1 Cool-tip ニードルの焼灼範囲(参考:肝臓)

17 G の Cool-tip RF システムシングルニードルは、症例の焼灼径にあわせ、Exposure size (図, 白色部) を 1 cm, 2 cm, 3 cm と選択できる。グレーが焼灼範囲。

RF System (Covidien, Energy-Based Devices, Interventional Oncology, Boulder, CO, USA) が主に用いられている。

本邦の利点としては、肝臓がん治療ですでに普及している機器を使用するため、機器を有する施設ではニードルの購入のみで実施できるので、わが国では普及する可能性が高い。欠点としては、局所の疼痛が強いため全身麻酔下での実施が推奨されること、治療中に組織内に水蒸気(バブル)が発生するため超音波検査での治療領域の観察が困難であること、局所反応が強いため局所の一過性の浮腫や硬結の残存を認めることなどがあげられる。

本邦の RFA に関する研究報告は、単施設での報告のみで、適応や手技が統一されておらず、患者のフォローアップデータや QOL に関しても検証の必要があると考えられる。

II. 高度医療評価制度とは

医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズなどに対応するため、薬事法上の承認を得ていない医薬品、医療機器を用いた医療技術を、一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険医療と併用できることとし、薬事法上の承認申請に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的としている。

対象となる医療技術は、①薬事法上の承認または認証を受けていない医薬品、医療機器の使用を伴う医療技術、②薬事法上の承認または認証を受けている医薬品、医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術であり、乳がん RFA 療法は②に該当する。

III. 当院における RFA の実際

当院では、2006年6月より倫理審査委員会の承認のもとに、RFA の安全性と RFA 施行後に切除標本にて病理組織学的に評価を行う安全性試験を開始した。Primary endpoint は手術手技の確立と有害事象の評価、Secondary endpoint を抗腫瘍効果の評価方法として、目標症例数は40例として開始した。本研究は、厚生労働省の臨床的使用確認試験として開始し、高度医療(第3項先進医療)へと引き継がれて実施された。最終的に50例ご登録され、49例に対して治療後行われた。

表1 患者背景

	症例数
年齢(歳)	
中央値	61
レンジ	36~82
診断方法	
マンモグラフィ検診(症状なし)	32(65%)
自覚症状あり	17(35%)
T分類	
Tis	1(2%)
T1	34(69%)
T2	14(29%)
占拠部位	
C	18(37%)
D	5(10%)
A	18(37%)
B	7(14%)
E	1(2%)
US 腫瘍径(cm)	
中央値	1.70
レンジ	0.5~3.0
MRI 腫瘍径(cm)	
中央値	1.50
レンジ	0.7~4.5
臨床的リンパ節転移(N)	
N0	44(90%)
N1	5(10%)

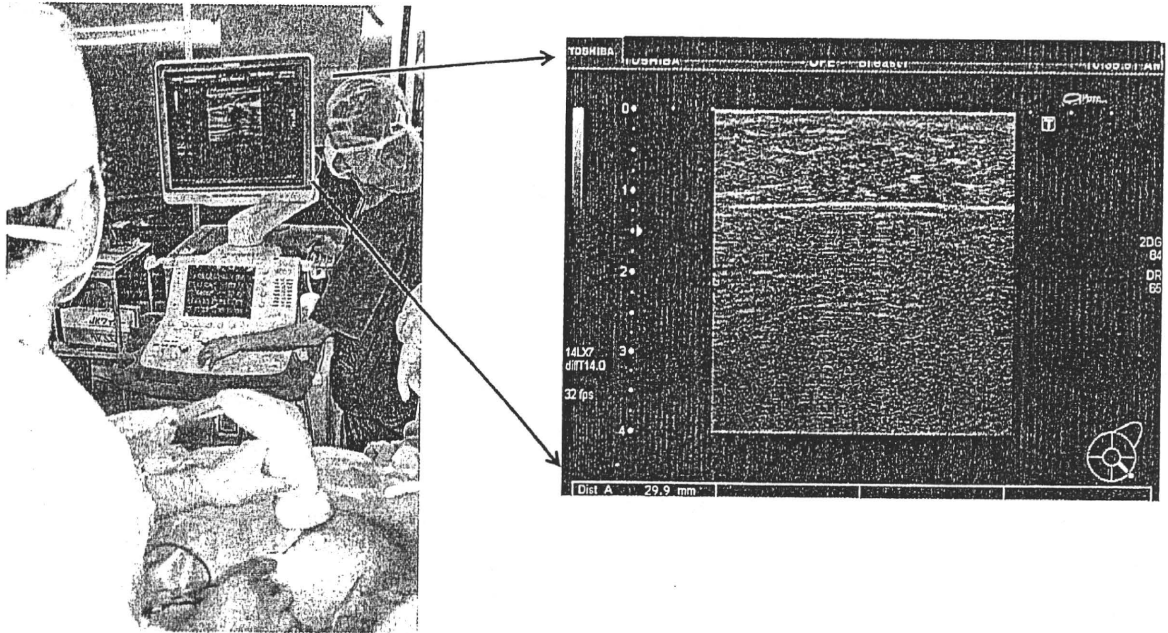


図2 RFA 施術風景

超音波ガイド下の Cool-tip ニードルを腫瘍の中心を貫くように穿刺する。その際にニードルの先端から腫瘍の両側端(近位, 遠位)までの距離を計測し、記録しておく。

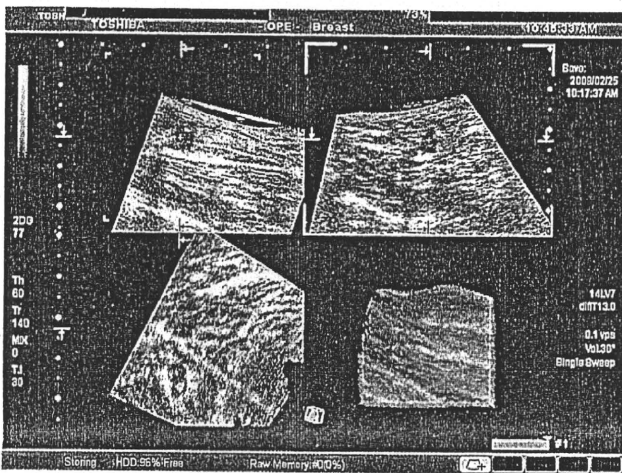


図3 特殊プローブを用いて穿刺部位の再確認

東芝製超音波装置 Aplio XG の4D プローブを用いて矢状断, 水平断のイメージを取得し, 穿刺した Cool-tip ニードルと腫瘍の位置を確定する。



図4 RFA 施行中の熱傷予防

皮膚熱傷を予防するために皮膚と腫瘍の間に5%ブドウ糖液を注入し, さらに焼灼中は水囊にて皮膚を十分に冷却する。

対象症例を表1に示した。試験開始当初は, 施術後, 乳房切除の症例を対象としたため腫瘍径3 cm までを適応としている。画像診断では, 超音波検査(US)およびMRIを必須として, 腫瘍径の計測はUSを基本とした。試験後半の多くの症例は検診にて自覚症状がなく発見されたものである。

当院での手技は, USガイド下に経皮的に Cool-

tip ニードル(17 G)を腫瘍の中心部に留置する(図2)。東芝メディカルシステム製 Aplio XG 超音波診断システムの4D リニアプローブ(PLT-1204MV)を用いて矢状断に加えて水平断にてもニードルと腫瘍の位置を確認しておく(図3)。皮膚熱傷の予防のためにRFA前に腫瘍の皮膚側と筋肉側に5%ブドウ糖液を注入し, さらに施術中は水囊にて十分に皮膚を冷却する(図4)。施術中

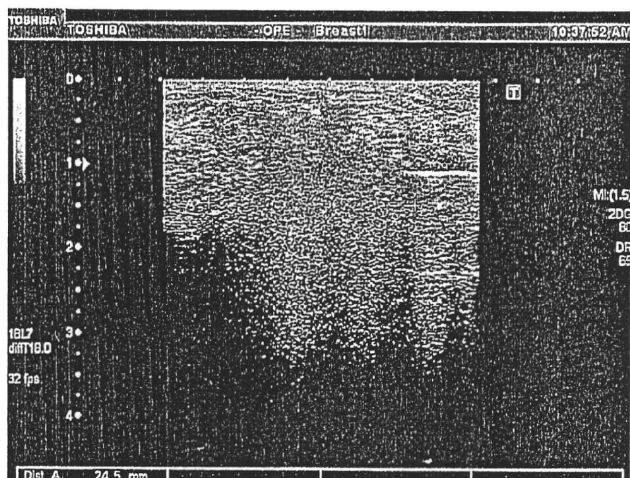


図5 RFA 終了時の腫瘍超音波像

RFA 終了後、腫瘍影は熱変性したバブル像に置き換わる。この熱変性領域を計測しておく。

は US にて適宜、腫瘍の焼灼状態をモニタリングする。当院での RFA 治療時間の中央値は8.7分で、施術終了時には US 上、腫瘍影は発生したバブル陰影により観察不能となる(図5)。このバブル像を US 上の熱変性範囲と想定し記録しておく。RFA 終了時のニードルの先端部と腫瘍中心部の

温度も記録しておき、RF 目標温度に達しているかを記録しておく。

施術終了時に合併症の有無を確認し、予定されている乳房切除術を実施する。このとき、予定されていた手術が安全に実施できたかどうか、手術後の合併症、入院期間などについても記録しておく。切除標本はただちに病理組織検室にて nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-diphorase 染色用の凍結保存用検体が採取され、通常の H&E 染色および NADH 染色にて抗腫瘍効果の判定がなされた。初期の症例では NADH 染色より簡便な抗 Single strand (ss)DNA 染色も試されたが、固定方法の問題などで H&E 染色および細胞死判定の Gold Standard としての NADH 染色にて評価を行った。

切除標本の肉眼所見では熱エネルギーにて腫瘍の中心部は空洞化しその周辺は灰白色から白色に変化し、RFA 変性領域は比較的明瞭に確認できる(図6)。

RFA 施行腫瘍と非施行腫瘍の H&E 染色および NADH 染色像を図7に示した。RFA 施行腫

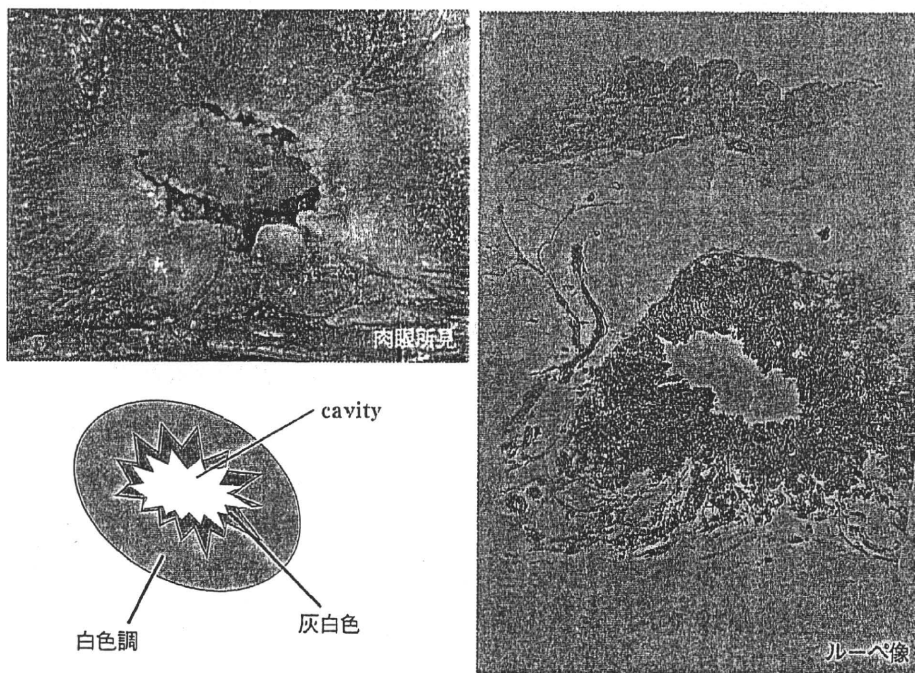


図6 RFA 後切除検体の肉眼所見とルーベ像

RFA 焼灼後の腫瘍の肉眼像とルーベ像を示す。肉眼所見の特徴をシェーマに示した。腫瘍の中心部は熱エネルギーにて空洞化し、その周辺は灰白色から白色に変化し熱変性領域が確認できる。

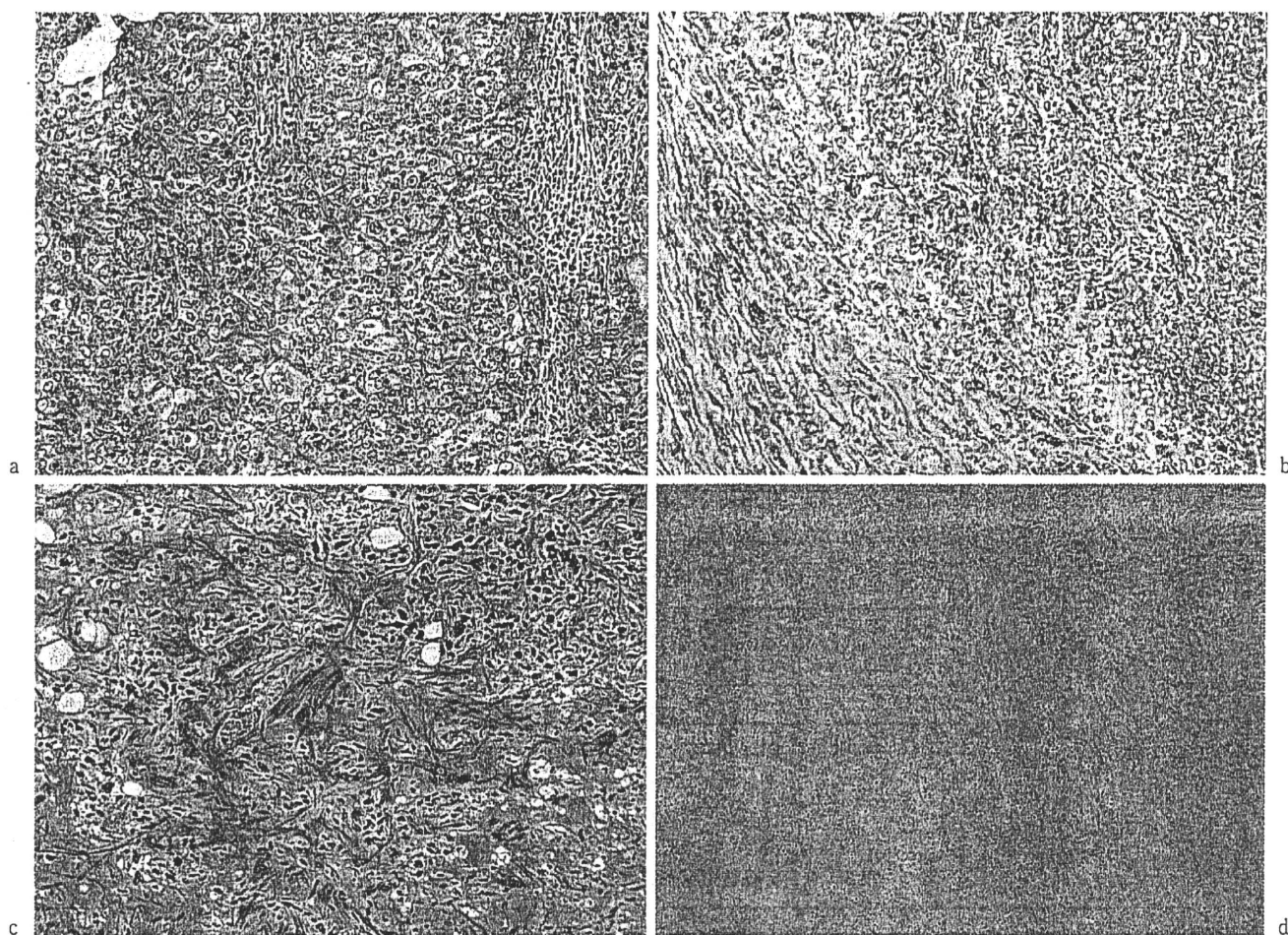


図7 RFA 施行, 非施行腫瘍の病理像

a : RFA 非施行腫瘍の H&E 染色像(×400) b : RFA 非施行腫瘍の NADH 染色像(×400)
 c : RFA 施行腫瘍の H&E 染色像(×400) d : RFA 施行腫瘍の NADH 染色像(×400)

表2 病理組織学的結果

	症例数		症例数
組織型		Extended intraductal component(EIC)	
浸潤性乳管	43(88%)	あり	23(47%)
浸潤性小葉	1(2%)	なし	26(53%)
粘液	2(4%)	RFA の病理組織学的効果判定	
髄様	2(4%)	変性径/長径(cm)	
非浸潤性乳管	1(2%)	中央値	3.0
組織学的グレード		レンジ	0~6.6
1	22(45%)	変性径/短径(cm)	
2	16(33%)	中央値	2.2
3	11(22%)	レンジ	0~6.6
リンパ節転移(n)		不完全焼灼例	18(37%)
陰性	39(80%)	浸潤部遺残	7(14%)
陽性	10(20%)	非浸潤部遺残	11(23%)
病理学的全腫瘍径(cm)			
中央値	1.7		
レンジ	0.1~8		

RFA : radio frequency ablation

瘍では NADH 染色陰性で、細胞死が示唆された。NADH 染色陰性標本の H&E 染色での特徴は、①細胞核の淡明粗造化、線状化、濃縮、②間質の列隙形成、③無構造化した間質内の細胞があげられた。NADH 染色と H&E 染色を併用した細胞

死判定により主腫瘍ばかりでなく離れた部位の娘結節や乳管内病変(EIC)の効果判定も可能となった。

病理組織学的な結果を表2に示した。浸潤部と非浸潤部をあわせた病理学的全腫瘍径の中央値は

表3 病理組織学的腫瘍径と RFA の成績

病理学的腫瘍径 (t) *	患者数	完全焼灼 (%)	不完全焼灼 (%)
≤ 2 cm	29	25 (86%)	4 (14%)
> 2 cm	20	6 (30%)	14 (70%)

*浸潤部、非浸潤部を含んだ全腫瘍径

表4 EIC 有無と RFA の成績

	患者数	完全焼灼 (%)	不完全焼灼 (%)
EIC (+)	23	9 (39%)	14 (61%)
EIC (-)	26	22 (85%)	4 (15%)

EIC : extended intraductal component

表5 RFA 後腫瘍切除を伴う安全性試験の報告

報告者 (年)	患者数	腫瘍径 (T)	使用装置	Power (W)	治療時間・中央値 (分)	完全焼灼率 (%)	合併症
Jeffery, et al. ¹⁾ (1999)	5	T2-3	LeVeen	20~60	30	80	なし
Izzo, et al. ²⁾ (2001)	26	T1-2	LeVeen	25~80	15	96	皮膚熱傷×1
Burak, et al. ³⁾ (2003)	10	T1	LeVeen	-	13.8	90	なし
Singlatary, et al. ⁴⁾ (2003)	29	T1-2	RITA	-	-	86	皮膚熱傷×1
Hayashi, et al. ⁵⁾ (2003)	22	T1	RITA	-	15	64	皮膚熱傷×1 創感染×4
Fornage, et al. ⁶⁾ (2004)	20	T1	RITA	-	15	95	なし
Noguchi, et al. ⁷⁾ (2006)	10	T1	RITA	-	15	100	なし
Khatri, et al. ⁸⁾ (2007)	15	T1	Cool-Tip	7~36	21	93	皮膚変形×2 創感染×1
Medina-Franco, et al. ⁹⁾ (2008)	25	T1-2	Elektrotorm	-	11	76	皮膚熱傷×3 創感染×1
Garbay, et al. ¹⁰⁾ (2008)	10	IBTR, ≤ 3 cm	LeVeen	25~32	11	70	-
Imoto, et al. ¹¹⁾ (2009)	30	T1	LeVeen	5~42	18	85	皮膚熱傷×2 大胸筋熱傷×7
Present study	49	T1-2, ≤ 3 cm	Cool-Tip	5~118	8.7	63	皮膚熱傷×2 大胸筋熱傷×3

1.7 cm (レンジ0.1~8 cm) で Extended intraductal component (EIC) を認めた症例が23例(47%)であった。乳房での Cool-tip システム(17 G)での RFA 焼灼範囲は中央値で3.0×2.2 cm であった。US 腫瘍径 3 cm 以下の全49例中、18例(37%)

が不完全焼灼で7例(14%)に浸潤部での非焼灼残存が確認された。US 腫瘍径 2 cm 以下の全38例中、10例(26%)が不完全焼灼で6例(16%)に浸潤部での非焼灼残存が確認された。

一方、浸潤部、非浸潤部を含んだ病理学的全腫

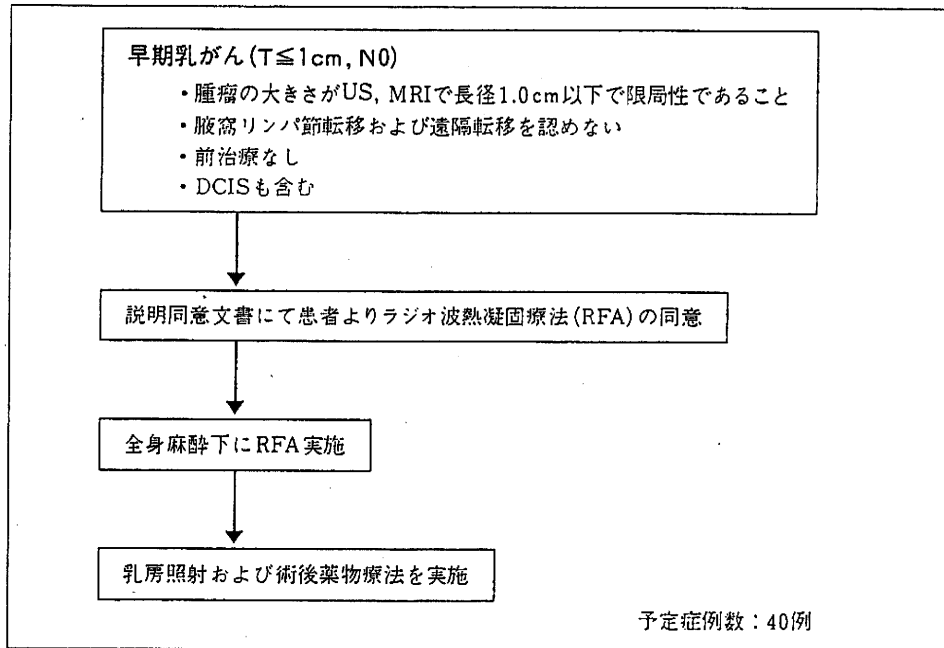


図8 RFA 非切除試験のシェーマ
高度医療評価制度下に多施設共同試験として開始している。

表6 多施設共同研究の研究スケジュールと概要
RFA 施行後は、針生検と画像診断を併用して経過観察し中期的効果を評価してゆく。

	術前	術中・術後	1週間以内	3ヵ月後	6ヵ月後	12ヵ月後
患者背景：現病歴 既往歴	○					
問診(QOL 調査)	○		○	○	○	○
視触診	○	○		○	○	○
MMG	○			△	○	○
針生検(CNB or VAB or MMT)	○			○		○
超音波	○	○		○	○	○
MRI and / or CT	○			○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○
併用療法	○			○	○	○
整容性評価				○		○
中間評価				○		
総合評価						○

○：必須条件 △：必要に応じて実施

瘍径 2 cm 以下の症例では、29例中25例(86%)に完全焼灼が確認された(表3)。さらにはEICの有無での治療成績は、EIC(-)26例中、22例(85%)に完全焼灼が確認された(表4)。当院での結果より、病理学的腫瘍径 2 cm 以下でEIC(-)の症例がRFAの良い適応となることが確認された。ただし、術前の画像診断で対象の絞り込みができるかどうかは鍵となる。

Primary endpointである本手技の合併症は、皮膚熱傷が2例、大胸筋熱傷が3例でいずれも保存的に軽快、治癒しており、入院期間の延長なども認めていない。本試験によりRFA手技の安全性は確認されたものと考ええる。

IV. 海外でのRFA試験と今後

1999年から今日までのRFA後切除試験の報告を表5にまとめた¹¹⁻¹³⁾。すべてが単施設からの報告で適応やデバイスは異なり完全焼灼率も64~100%である。症例数も少数であり保険収載の承認を獲得するための十分なエビデンスとなる報告は見当たらない¹²⁾。乳がんのセンチネルリンパ節生検法が、海外でのエビデンス、実績に上乘せして高度医療評価制度を経て保険収載を承認されるのとは、背景に大きな違いがあることを認識する必要がある。

RFAが本当によい治療であれば、センチネルリンパ節生検とは逆に本邦より新たなエビデンスを発信するための早期乳がんの標準的治療としての地位を築くような試験、研究が多施設共同研究として実施されるべきである。

V. 高度医療評価制度下のRFA多施設共同試験

現在、国立がんセンター中央病院を調整機関と

してRFA後非切除の多施設共同研究が実施されている。2009年4月に当院での倫理審査委員会での承認および2009年の10月に厚生労働省の再承認を受けて、多くの協力機関にても倫理審査委員会の承認を得て登録が開始している。研究シエーマ(図8)と研究内容と検査スケジュール(表6)を示す。

対象はUS腫瘍径1cm以下とした。これは画像診断によるEICの検出の限界を考慮にいれ、浸潤部の遺残を100%防ぐことを目標として設定している。

画像診断では、USにMRIあるいはCTを追加することを必須とし、針生検も加えてモニタリングしてゆく。最大の関心事である局所制御率に加えて、整容性、QOLについても評価してゆく。本研究によりRFAの中期的効果を評価し確認することを目的としている。

おわりに

乳がんの低侵襲局所療法であるRFA, cryoablation, HIFUなどのnon-surgical ablation療法は正しい適応や手技のもとに実施されれば従来の外科的切除に劣らない成績を残せるものと考えた。本邦では薬事法上承認されているRFAが一番の近道と考え、その評価を開始した。結論は、ターゲットにした腫瘍は安全に完全に細胞死に至らせることが可能であることは確認されたが、乳房温存療法と同様に画像診断では検出できない乳管内病変の遺残が問題となる。引き続きデバイスや手技の開発、改善とともに微小病変を対象に本治療の中～長期的安全性、整容性、局所制御能を評価してゆく必要があると考える。

エビデンスが不十分な現状では、十分なインフォームド・コンセントと確立されたモニタリングシステムのもと多施設臨床試験としてのみ実施されるべき治療であると考えられる。

文 献

- 1) Jeffrey SS, et al: Radiofrequency ablation of breast cancer. Arch Surg 134: 1064-1068, 1999.
- 2) Izzo F, et al: Radiofrequency ablation in patients with

primary breast carcinoma. Cancer 92: 2036-2044, 2001.

- 3) Burak WE, et al: Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical resection.

- Cancer 98 : 1369-1376, 2003.
- 4) Singletary SE, et al : Radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Breast Cancer* 10 : 4-9, 2003.
 - 5) Hayashi AH, et al : Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg* 185 : 429-435, 2003.
 - 6) Fornage BD, et al : Small breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation : feasibility study. *Radiology* 231 : 215-224, 2004.
 - 7) Noguchi M, et al : Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *J Surg Oncol* 93 : 120-128, 2006.
 - 8) Khatri VP, et al : A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small invasive breast carcinoma : use of saline-cooled tip electrode. *Ann Surg Oncol* 14 : 1644-1652, 2007.
 - 9) Medina-Franco H, et al : Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma : A phase II trial. *Ann Surg Oncol* 15 : 1689-1695, 2008.
 - 10) Garbay JR, et al : Radiofrequency thermal ablation of breast cancer local recurrence : A phase II clinical trial. *Ann Surg Oncol* 15 : 3222-3226, 2008.
 - 11) Imoto S, et al : Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *The Breast* 18 : 130-134, 2009.
 - 12) van der Ploeg IMC, et al : Radiofrequency ablation of breast cancer : A review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 33 : 673-677, 2007.

早期乳癌手術の低侵襲化にともなう Day Surgery 化への安全性試験

廣川 高久^{*1} 木下 貴之^{*1} 長尾 知哉^{*1} 北條 隆^{*1}

Clinical Trial of a Minimally Invasive Operation for Early Breast Cancer : One of the Methods of Day Surgery : Hirokawa T^{*1}, Kinoshita T^{*1}, Nagao T^{*1} and Hojo T^{*1} (^{*1}Department of Surgery and Division of Breast Cancer, National Cancer Center Hospital)

Surgical management for primary breast cancer has become less invasive. We performed breast-conserving therapy (wide excision: Bp) and sentinel lymph node biopsy (SLNB) with local anesthesia as a clinical trial. We hypothesized that it is possible to manage early breast cancer by day surgery employing this method. Twenty-three patients with early breast cancer (maximum diameter: 2.0 cm, and no evidence of metastases of lymph nodes on preoperative image examinations) underwent this method. The treatment was completed without any complications in all cases. There were no disadvantages in the local anesthesia group compared with the general anesthesia group regarding oncological findings. In conclusion, this method is one of the options to manage early breast cancer in day surgery.

Key words : Early breast cancer, Local anesthesia, Day surgery

Jpn J Breast Cancer 25(5) : 569~574, 2010

はじめに

当院での原発性乳癌に対する手術は、当初定型乳房切除術が標準術式であったが、1970年代後半より胸筋温存乳房切除術が行われるようになった。さらには1980年代後半には乳房温存手術が行われるようになり、今日では乳房温存手術が乳癌手術の半数を超えるものとなってきている(図1)。その背景には、乳癌検診の普及による早期発見率の増加¹⁾、画像診断の進歩による正確な癌の拡がり診断の向上がある²⁻⁵⁾。また、腋窩リンパ節に対してはセンチネルリンパ節生検(SLNB)法により腋窩リンパ節郭清が省略されるようになり⁶⁻⁸⁾、早期乳癌に対する手術の低侵襲化が急速に進んでいる。当院で2007年に施行した原発性乳癌手術590例の半数以上が乳房温存手術であり、その中でSLNB法により腋窩リンパ節郭清を省

略した症例は4割を超えていた(図2)。

このように低侵襲化が進むなか治療の根治性を損ねず、患者への侵襲をさらに減らし、Day Surgery化が期待できる局所浸潤麻酔を用いた乳房温存手術(Bp)ならびにSLNBを臨床試験として導入した。今回、われわれは局所浸潤麻酔下によるBp+SLNBの妥当性を検討した。

1. 対象

E領域を除く単発で腫瘍径2cm以下の原発性乳癌(男性乳癌を除く)で術前検査にてリンパ節転移がないもの(Tis N0 M0 cStage0, T1 N0 M0 cStage I)を局所浸潤麻酔手術の適応とし、2008年4月~2008年12月に十分なインフォームド・コンセントを得た早期乳癌の23例(LA群)に対し局所浸潤麻酔下にBp+SLNBを行った。また同時期に同条件の症例(Tis N0 M0 cStage0, T1 N0 M0 cStage I)に対し全身麻酔下にてBp+SLNBを行った早期乳癌36例(GA群)を比較対象とした。

^{*1} 国立がん研究センター中央病院 乳腺外科

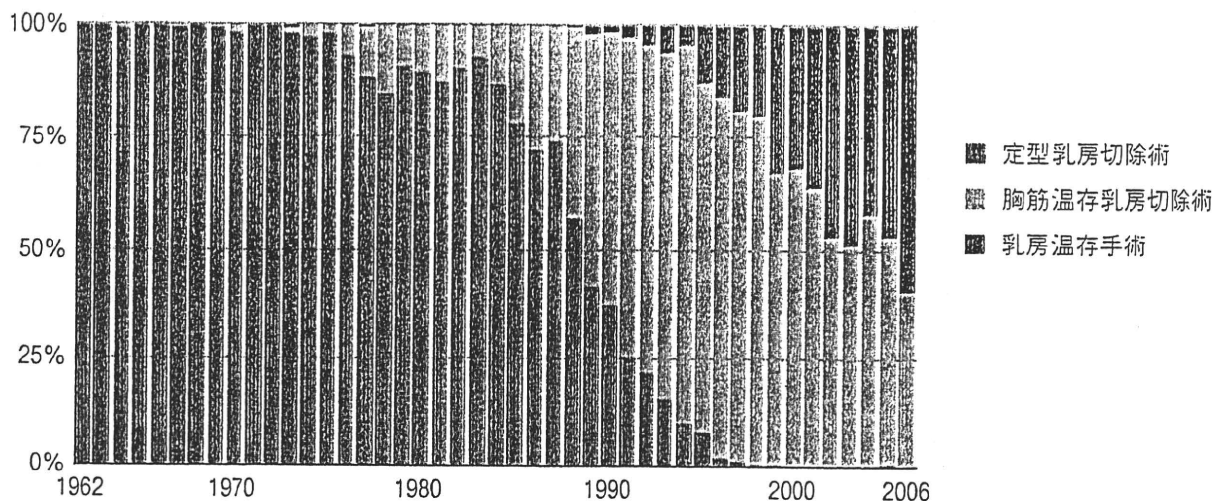


図1 当院における乳癌に対する術式の変遷

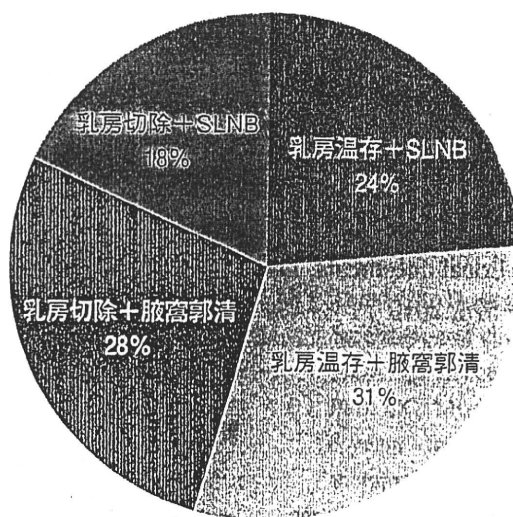


図2 当院で原発性乳癌に対し施行した術式

2. 方法

術前に Core needle biopsy もしくはマンモトーム生検にて組織学的に乳癌と診断した。また全例に術前画像検査として存在診断および範囲診断目的に、マンモグラフィ、超音波検査とCTもしくはMRI検査を行った。

局所浸潤麻酔下での治療は2泊3日のクリニカルパスを適応し短期滞在での治療を行った(表1)。センチネルリンパ節(SLN)の検出には検出率を高めるためRI法と色素法もしくは蛍光法を併用したtow mapping法で行い、手術はmidazolamでのセデーション下に局所麻酔を用

いSLNBとBpを行った。

1) 手術前日(入院日)

手術前日に入院し、同日にRIを腫瘍直上の皮内および乳輪直下に投与しSLNのマーキングを行った。また投与3時間後にリンフォシンチグラフィを用いて集積を確認した。

局所(主腫瘍)に対しては超音波検査を用い腫瘍の位置および範囲のマーキングを行った。

2) 手術当日

手術当日の術前のみ食事制限を行った。また術当日朝より点滴のルート確保をした。

手術室入室後、体位(患側のみ手を広げた仰臥

表1 クリニカルパス

入院日	手術日	退院日
RI SLN マーキング	Bp + SLNB SLNB : RI + 色素 or 蛍光 迅速病理組織診 (-)	圧迫解除
超音波 腫瘍マーキング	圧迫固定	創観察
食事 制限なし	食事 術前 : 絶飲食 術後 : 常食	食事 制限なし

位) をとり, Midazolam 2 mg を静注し鎮静を行い, 色素注入時の疼痛を緩和するために Pentazocin 15mg を同時に静注した. 術中超音波検査にて再度腫瘍の位置と範囲を確認し, Bp の乳腺切除範囲 (腫瘍+マージン) と皮膚切開ラインをマーキングした. その後, 色素を腫瘍直上の皮内に約 2 ml 投与しマッサージを行った. 色素法はパテントブルーを用い, 蛍光法にはインドシアニングリーン (ICG) を用いた.

消毒後, 皮膚の上からガンマプローブで SLN を検索し, それにあわせて SLNB のための皮膚切開ラインを設定した. 1% Lidcaine にて局所浸潤麻酔を行い, SLNB を行った. 閉創の後, Bp を行った. 切除範囲内を 1% Lidcaine にて十分に局所浸潤麻酔を行い, リドカイン塩酸塩ゼリーを混合したインジゴカルミンを切除範囲マーキングに沿って注入し乳腺切除範囲マーキングを行った. 乳房部分切除は腫瘍から 2 cm のマージンをとり, 腫瘍直上の皮膚を合併切除した. 閉創のタイミングで Flurbiprofen axetil 50mg を点滴静注し, 術後の疼痛緩和を行った. 術中状況に合わせ, 局所麻酔薬や Midazolam, Pentazocin を適宜追加した. 術後に創部を圧迫固定し後出血の予防を行った. その後, Midazolam 拮抗薬 (flumazenil 0.5mg) を投与し完全に覚醒したことを確認して手術室を退出した. SLN, 乳腺切除断端の迅速病理診断は行わず永久での病理診断のみとした. 術後からの食事制限は行わなかった.

3) 術翌日 (退院日)

術翌日に圧迫解除, 創部の確認を行い退院とした.

全身麻酔下での治療は術翌日に圧迫解除, 創観察を行い, 翌々日に退院となる 3泊4日でのクリニカルパスで行った. 食事制限は術当日の朝より絶食とし, 翌昼より食事を開始した.

3. 結果

LA 群の中央値は以下の通りであった. 年齢は 60歳, 腫瘍径は 10mm, 右:左は 13:10 であった. 手術時間は 77分 で, 出血量は 10ml であった. 使用した薬剤は Pentazocin 15mg, Midazolam 4.0mg, Lidocaine 460mg であった. 23例全例で SLN の検出が可能で, 全身麻酔への移行, 入院期間の延長, 合併症は認められなかった. 永久病理診断にて断端陽性 (腫瘍細胞が切離断端 5 mm 以内まで進展しているもの) は 23例中 6例 (26.1%) に認められ, SLN が陽性であったものは 23例中 1例 (4.2%) のみであった (表 2). 後日全身麻酔での再手術を行った症例は, SLN 陽性の 1例で, 腋窩リンパ節郭清を行った. 組織学的には invasive ductal carcinoma が 20例 (87%) と大半を占め, その内訳は papillotubular carcinoma, scirrhous carcinoma が 10例ずつで solid-tubular carcinoma は認められなかった (表 3).

一方 GA 群の中央値は, 年齢 56歳, 右:左は 17:19, 腫瘍径 14.5mm, 手術時間は 111分 (GA 群では SLN および乳腺切除断端の術中迅速病理診断を施行) であった. 迅速病理診断にて断端陽性 (切除断端に腫瘍細胞が認められるもの) であったものはその場で追加切除を行ったが, 永久病理診断で断端陽性 (腫瘍細胞が切離断端 5 mm 以内まで進展しているもの) となった症例は 36例

表 2 LA 群の背景

	n=23
年齢	60 y.o. (42-70)*
腫瘍径	10mm (2-19)*
手術時間	77min (55-115)*
SLN 検出率	100%
Pentazocin	15mg (15-30)*
Midazolam	4.0mg (0-8)*
Lidocaion	460mg (250-700)*
全身麻酔への移行	0/23
入院期間の延長	0/23
合併症	0/23

* : 中央値 (最小値 - 最大値)

表 3 組織型

Invasive ductal carcinoma	20 (87.0%)
Papillotubular carcinoma	10 (43.5%)
Solid tubular carcinoma	0 (0%)
Scirrhous carcinoma	10 (43.5%)
Others	3 (13.0%)

表 4 LA 群と GA 群の比較

	LA 群 n=23	GA 群 n=36
左 : 左	13 : 10	17 : 19
年齢	60 y.o. (42-79)*	56 y.o. (38-79)*
腫瘍径	10.0mm (2-19)*	14.5mm (7-20)*
手術時間	77min (55-115)*	111min (80-226)*
断端陽性	6/23 (26.1%)	11/36 (30.6%)
SLN 陽性	1/23 (4.2%)	4/36 (11.1%)
再手術	1/23 (4.2%)	1/36 (2.7%)

* : 中央値 (最小値 - 最大値)

中11例 (30.6%) であった。また迅速病理診断で SLN 陽性であったのは36例中4例認め、そのまま腋窩リンパ節郭清を施行した。GA 群でも後日再手術を必要とした症例を1例認め、迅速病理診断では断端陰性であったにもかかわらず、永久病理診断で massive な断端への腫瘍進展を認め乳房の追加切除を行った (表4)。

症例数が少なく統計学的な検討はできないが、LA 群は GA 群と比較し腫瘍径が小さく、手術時間が短い傾向があった。また、両群間で断端陽性率、再手術率に大きな差は認めなかったが、やや GA 群で SLN 陽性率が高い傾向があった。

4. 考 察

原発性乳癌の手術は時代とともに低侵襲化が進み、今日では乳房温存手術が標準手術となってきた^{9,10)}。またセンチネルリンパ節の概念が確立した近年では、センチネルリンパ節生検を行うことで腋窩リンパ節郭清が省略されるようになり⁶⁻⁸⁾、ますます手術の低侵襲化が進んできた。さらには、乳癌検診の普及による早期乳癌の割合の増加¹⁾ や術前化学療法の導入により¹¹⁾、乳房温存手術の適応症例は増加している。2007年に当院で原発性乳癌に対し当院で施行した術式でも乳房温存手術の割合も半数を超えるものとなってきた (図2)。

また麻酔に関しては局所浸潤麻酔による乳癌

表5 Day surgery クリニカルパス

術前	手術	術後
RI (術前3時間) SLN マーキング	超音波 腫瘍マーキング	圧迫解除 創観察
	Bp + SLNB SLNB: RI + 色素 or 蛍光 迅速病理組織診 (-)	全身観察
食事 朝食: 絶飲食	圧迫固定	食事 制限なし

局所手術や^{12, 13)} SLNB が報告されるようになり^{14~17)}、さらには日帰り手術の報告も認められるようになってきた^{18~20)}。今回われわれは、局所浸潤麻酔による乳房温存手術とセンチネルリンパ節生検を行い、その安全性の検討、全身麻酔による手術との比較検討、さらには Day Surgery 化への妥当性について検討した。

今回の検討では、LA 群で全身麻酔への移行や術後合併症、入院期間を延長した症例は認められなかった。また、患者からの局所浸潤麻酔手術に対する不満もなく、安全に治療することが可能であった。術中の迅速診断を行わないことから、手術時間も短縮された。また、断端陽性率、SLN 検出率、SLN 陽性率も GA 群と比較しても有意な差はなく Oncological にも根治性が損なわれることはなかった。

今回われわれは、術前の画像検査で腫瘍の進展範囲やリンパ節転移の有無をしっかりと診断し、局所浸潤麻酔で確実に根治性が得られる症例を選択した。このように術前検査で腫瘍の進展範囲、リンパ節転移の有無などを的確に判断すれば局所麻酔での手術で根治性を損ねることなく安全に治療できることが明らかとなった。また手術に関しても局所麻酔を十分に効かせることは言うまでもなく、今回行ったようにセデーションを併用することも肝要であると考えられた。セデーションは、患者の術中の不安をとることのみならず、患者の安静が保たれることで、患者の状態（疼痛や不安）に影響されずに計画通りの切除が行われたことが良好な治療成績となったと考えられる。ただ、セデーションによる呼吸抑制などには注意が必要

である。

現在当院では、待機室や回復室、外来対応などの hard の面で Day surgery を行うことはできず、今回 2泊3日での治療を行った。今回の検討では術後の食事摂取や疼痛コントロールが問題となった症例は認めなかった。また、RI の SLN への集積が注入後 3 時間のシンチグラフィで確認された。以上から、RI を来院後に注入し、3 時間ほど待機の後に手術、術後しばらく回復室で様子観察を行い、全身状態、創部の出血の有無等を確認のち帰宅とする。腫瘍のマーキングは手術室で術直前に行う。食事制限に関しては、今回の検討では全身麻酔への移行症例は認めなかったものの、やはり全身麻酔への移行も考慮し、手術当日朝から絶飲食での来院とする。圧迫固定は術後出血を認めていないことから、待機室での様子観察時間程度で十分と思われる。このようなクリニカルパスを運用することで、Day surgery で十分安全に早期乳癌の根治術が可能であると考えられる (表5)。

また局所浸潤麻酔による手術は、手術時間の短縮、食事制限が少ない、術後回復が早いなどの周術期のストレスの軽減ができ、迅速病理組織診断を行わないことで病理医への負担が軽減される方法と考えられた。また Day surgery とすることで入院治療がなくなり、全身麻酔を行わないことから医療費の削減にもつながる治療法と考えられた。

しかし、局所浸潤麻酔下での手術は、迅速組織診断、術式の変更が不可能なことから適応も限られ、再手術の可能性も生じてくる。今回の検討では根治性、再手術率など GA 群と変わらず、局所浸潤麻酔下で行うことから生じうる欠点は認め

られなかった。背景に術前の画像診断で術中迅速検査による断端検索を行わずとも、確実に切除が可能であると判断された症例がLA群に割り振られており、この良好な結果には Selection bias がかかっている可能性が高い。画像上の広がりを中心に把握した上で、この手技の適応を決定すべきである。今後は、さらに検討をすすめ、明確な適応基準を確立していくことが必要であろう。

結 論

局所浸潤麻酔下の乳癌手術は、症例を的確に選択すれば、手術時間が短い、入院期間が短い、医療費が安い、低侵襲、手術成績に相違がないなどの点から、全身麻酔下手術に劣らない治療法であり、Day surgery にて行うことが可能である。

文 献

- 1) Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al : Mammographic screening and mortality from breast cancer : the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 297 : 943-948, 1988
- 2) Finlayson CA, MacDermott TA : Ultrasound Can Estimate the Pathologic Size of Infiltration Ductal Carcinoma. *Arch Surg* 135 : 158-159, 2000
- 3) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, et al : Diagnostic value of contrast-enhanced computed tomography for diagnosing the intraductal component of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 49 : 79-86, 1998
- 4) Esserman L, Hylton N, Yassa L, et al : Utility of Magnetic Resonance Imaging in the Management of Breast Cancer : Evidence for Improved Preoperative Staging. *J Clin Oncol* 17 : 110-119, 1999
- 5) Amano G, Ohuchi N, Ishibashi T, et al : Correlation of three-dimensional magnetic imaging with precise histopathological map concerning carcinoma extension in the breast. *Breast Cancer Res Treat* 60 : 43-55, 2000
- 6) Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, et al : Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum Pathol* 33 : 579-589, 2002
- 7) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al : A Randomized Comparison of Sentinel-Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. *N Engl J Med* 349 : 546-553, 2003
- 8) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al : Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer : update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 7 : 983-990, 2006
- 9) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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
- 10) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al : TWENTY-YEAR FOLLOW-UP OF A RANDOMIZED TRIAL COMPARING TOTAL MASTECTOMY, LUMPECTOMY, AND LUMPECTOMY PLUS IRRADIATION FOR THE TREATMENT OF INVASIVE BREAST CANCER. *N Engl J Med* 347 : 1233-1241, 2002
- 11) Van der Hoge JA, Von de Velde CJ, Julian 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
- 12) Joseph AY, Bloch R, Yee S : Simple anesthesia for simple mastectomies. *Breast Cancer Res Treat* 77 : 189-191, 2003
- 13) Carlson GW : Total Mastectomy Under Local Anesthesia : The Tumescant Technique. *Breast J* 11 : 100-102, 2005
- 14) Fenaroli P, Tondini C, Motta T, et al : Axillary sentinel node biopsy under local anaesthesia in early breast cancer. *Ann Oncol* 11 : 1617-1618, 2000
- 15) Luini A, Gatti G, Frasson A, et al : Sentinel Lymph Node Biopsy Performed With Local Anesthesia in Patients With Early-Stage Breast Carcinoma. *Arch Surg* 137 : 1157-1160, 2002
- 16) Smidt ML, Janssen CM, Barendregt WB, et al : Sentinel lymph node biopsy performed under local anesthesia is feasible. *Am J Surg* 187 : 684-687, 2004
- 17) Luini A, Caldarella P, Gatti G, et al : The sentinel node biopsy under local anesthesia in breast cancer : Advantages and problems, how the technique influenced the activity of a breast surgery department : update from the European Institute of Oncology with more than 1000 cases. *Breast* 16 : 527-532, 2007
- 18) Van Berio CL, Hess DA, Nijhuis PA, et al : Ambulatory sentinel node biopsy under local anaesthesia for patients with early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 29 : 383-385, 2003
- 19) Athey N, Gilliam AD, Sinha P, et al : Day-case breast cancer axillary surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 87 : 96-98, 2005
- 20) Weltz CR, Greengrass RA, Lyerly HK : Ambulatory Surgical Management of Breast Carcinoma Using Paravertebral Block. *Ann Surg* 222 : 19-26, 1995

臨床研究によって、1センチの早期乳がんが適応とされた

★ ★

「傷をつけない治療」乳がんのラジオ波焼灼療法、実際の効果は？

肝がんでは広く普及しているラジオ波焼灼療法。その治療法の乳がんへの応用が行われている。がんをラジオ波で焼いて殺す。電極を入れるだけでよいため、手術のような大きな傷が残らないことから、患者さんの期待は大きい。実際の効果はどうなのだろうか。

監修 ● 木下貴之 国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科副科長
取材 ● 文 ● 斉藤勝司

正確な位置とがんの大きさがラジオ波焼灼の決め手

国立がん研究センター中央病院の手術室。乳腺科・腫瘍内科副科長の木下貴之さんとともに、この日の治療を担当する医師が乳房に超音波（エコー）のプローブを滑らせながら、時間をかけて電極を刺す位置決めを行っている。

この日、行われるのは乳がんのラジオ波焼灼療法。乳房にあるがんを針状の電極を刺し、そこから発する電流でがんを焼いて壊死させる。それだけに木下さんたちは納得できる位置が見

つかるまで決して電極を刺すこととはない。

「刺した電極ががんから外れていては、がんを焼灼することはできません。電極を刺す方向、深さを決める際は、どうしても慎重になりますね。特に今日のように超音波の画像診断でも小さくてわかりにくいがんが相手となると、より慎重になり、時間がかかってしまいますね」

この日の患者さんは58歳。左乳がん術後の定期検査で今度は右の乳房にがんが見つかった。幸い、数ミリという小さながんであったが、それが故に、エコー

1だけでは確認しにくかったのだ。

画像機器の進歩もラジオ波の大きな力に

「通常、超音波画像診断でがんを観察しながら電極を刺します。この患者さんの場合、がんが数ミリという小さなもので、しかも超音波ではわかりにくかったことから、MRI（核磁気共鳴画像法）の画像に超音波画像を重ねて示す新しいシステム（リアルタイム・ヴァーチヤル・ソングラフイ）を導入して実施することにしました」

超音波で画像化しにくいがん



国立がん研究センター中央病院
乳腺科・腫瘍内科副科長の
木下貴之さん

であつても、精細にがんをうつし出せるMRIの画像と連動させることで、正確にがんの位置、形状を捉えられる。さらに乳頭や胸骨など、動かないものを基準にして、がんの正確な位置を確認し、その中心に電極を入れるのだ。