

表 1 乳がん発見状況の分布

発見状況	症例数	(%)
自己発見	22,299	56.2
検診 (自覚症状あり)	2,354	5.9
検診 (自覚症状なし)	11,097	27.9
そのほか	3,528	8.9
不明	432	1.1
合計	39,710	100

日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査 2010 年次症例より抜粋（日本乳癌学会に登録された 2010 年、39,710 症例を対象）

表 2 乳がん検診ガイドライン

40 歳以上, 50 歳未満	50 歳以上
<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・視触診</li> <li>・マンモグラフィ 2 方向撮影 (MLO+CC)</li> <li>・隔年で実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・問診</li> <li>・視触診</li> <li>・マンモグラフィ 1 方向撮影 (MLO)</li> <li>・隔年で実施</li> </ul>

(文献 2 より抜粋)

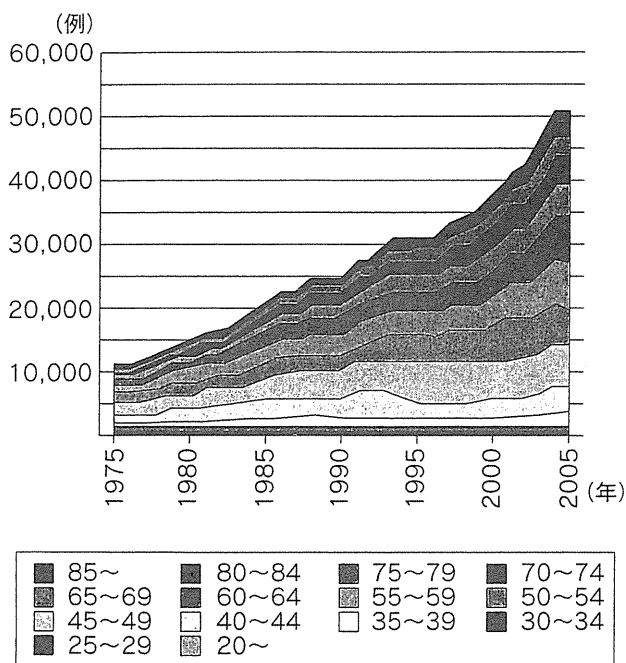


図 1 年齢階級別がん罹患数の推移 (女性) [乳房 1975~2005 年] (文献 6 をもとに作成)

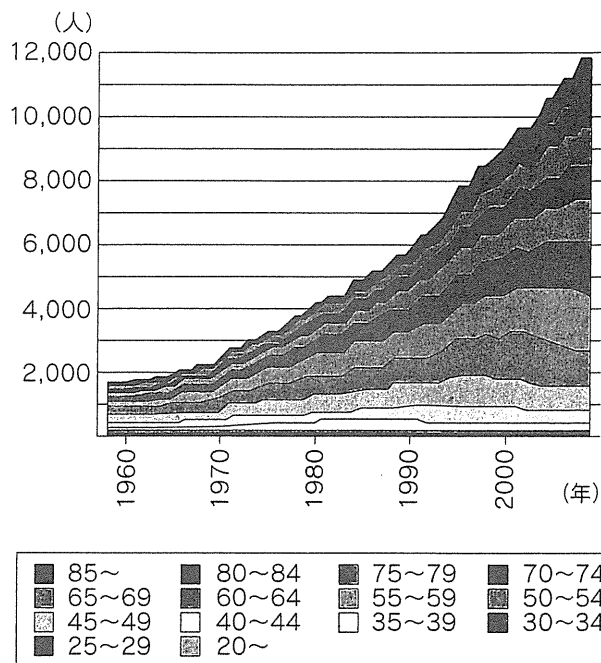


図 2 年齢階級別がん死亡数の推移 (女性) [乳房 1958~2009 年] (文献 6 をもとに作成)

数は 50,695 人であり、11,918 人が乳がんで死亡している。これは、現時点での日本女性生涯乳がん罹患率が 6% (およそ 16 人に 1 人) であることを示している。日本における乳がん増加傾向の要因としてライフスタイルの欧米化や食生活の変化、女性の社会進出に伴う晩婚化や出生率の低下などが指摘されているが、これらに加え、マンモグラフィ併用検診が少しずつ普及したことや社会啓蒙による自己発見の早期受診者数が増えたことなども罹患率上昇の一因として挙げられ、罹患率と早期乳がんの占める割合の増加との間には正の相関関係が認められる。

乳がんの粗死亡率は罹患率の上昇とともに増加している。近年の急激な乳がん罹患率の増加が主要因として考えられるが、今後、検診・自己発見などによる早

期発見乳がんの割合が上昇してくれば、死亡率も減少に転じると期待されている。

### 年齢分布と男性乳がん

乳がんの発症年齢を階級別でみると、45~49 歳、60~64 歳に 2 峰性のピークを認め、全体の平均値は 58.4 歳となっている (図 3)<sup>6)</sup>。白人女性における年齢別発症頻度と比較すると、白人女性は閉経後乳がんの割合が高いのに対し、日本人女性では閉経前乳がんが相対的に高い傾向となっている。しかしながら、わが国でも閉経後乳がんの割合は次第に増加しており、今後年齢別発症頻度は欧米に近づいていくと予測されている。

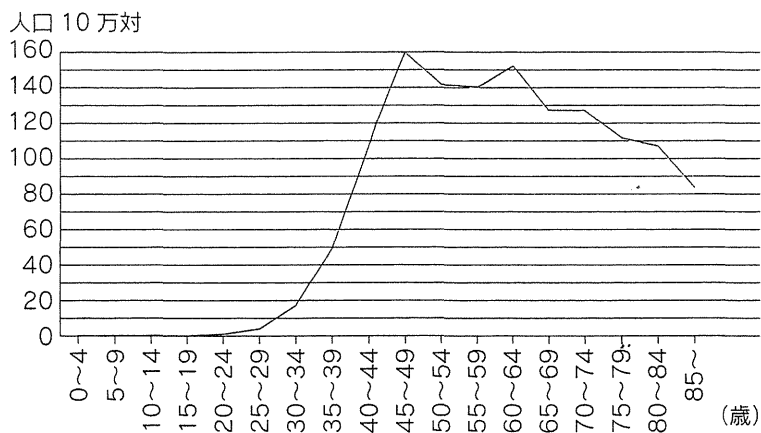


図3 年齢階級別乳がん罹患率（女性）（文献6をもとに作成）

全乳がんに対する男性の占める割合は0.5~1.0%であり、好発年齢のピークは71歳、女性に比べ10~20歳程度高齢者に発症する<sup>7)</sup>。従来、男性乳がんの予後は女性と比較し、予後不良とされていたが、男性乳がんの好発年齢は女性と比較しやや高いことや、男性は病識に乏しく、受診までの期間が長くなる傾向があるため比較的進行癌で発見される割合が高いことが予後不良の原因と考えられた<sup>8)</sup>。しかし、最近のデータでは背景となる予後因子を調節すると、無再発生存率・全生存率において女性とほとんど差はないと報告されている<sup>8,9)</sup>。

### 罹患率・死亡率についての海外との比較

米国のSEER (surveillance epidemiology and end result) によると、2012年度における米国の乳がん罹患数は226,870人、乳がん死亡数は39,510人と推定している<sup>10)</sup>。また、米国内における人種別乳がん発生率によると、発生に人種・民族差を認めている。白人女性が最も高い発生率を示し、アジア系、アメリカ原住民系、ヒスパニック系は相対的に低い発生率となっている。

上述したように、乳がんにおける日本人女性と白人女性との年齢別発症頻度を比較してみると、その発症様式はやや異なっている。白人女性は閉経後乳がんの占める割合が高いのに対し、日本人女性においては、45~49歳に第一のピークを認め、相対的に閉経前乳がんの割合が高い。

わが国における乳がんの粗死亡率は胃がん、肺がん、結腸がん、肝がんに次いで5番目に高頻度である<sup>6)</sup>。し

かし、その人口比死亡率の増加傾向は続いており、欧米の減少傾向とは異なる。欧米では乳がんの罹患率は漸増傾向を示しているが、死亡率は1990年代前半から減少に転じている(米国においては2000年~罹患率においても若干の減少傾向にある)(図4)<sup>6,11)</sup>。乳がん治療の飛躍的な進歩に加え、マンモグラフィ検診の普及等による早期乳がんの割合が相対的に増加していることも大きく寄与していると考えられている。OECD Health Data Center 2009のデータによると、日本における乳がん検診受診率は23.8%に対し、英国および米国の検診受診率はそれぞれ74.0%、81.8%と日本と比較し高い割合となっている(図5)<sup>12)</sup>。

欧米諸国の乳がん年齢調整死亡率は、日本に比べていまだかなり高いが、1990年代以降の死亡率の減少と日本の死亡率微増傾向により、その差は縮まる傾向にある。

日本と米国の乳がん臨床進行度別5年生存率を示す(表3, 4)<sup>11,13)</sup>。対象の分類・調査法に多少の差異があるため、正確な比較とはならないが、両国間に大きな差はない。

### 危険因子・発生要因

乳がんの危険因子について、これまで欧米諸国を中心に食物・栄養・環境因子・生活習慣との関連性が精力的に検討され、膨大なエビデンスが蓄積している。これらのエビデンスをもとに因果関係を評価した報告書としてWorld Cancer Research Fund (WCRF, 世界がん研究基金)/American Institute for Cancer Research (AICR, 米国がん研究協会)が行った『食物・栄養・身体活動とがん予防: 国際的な視点から』

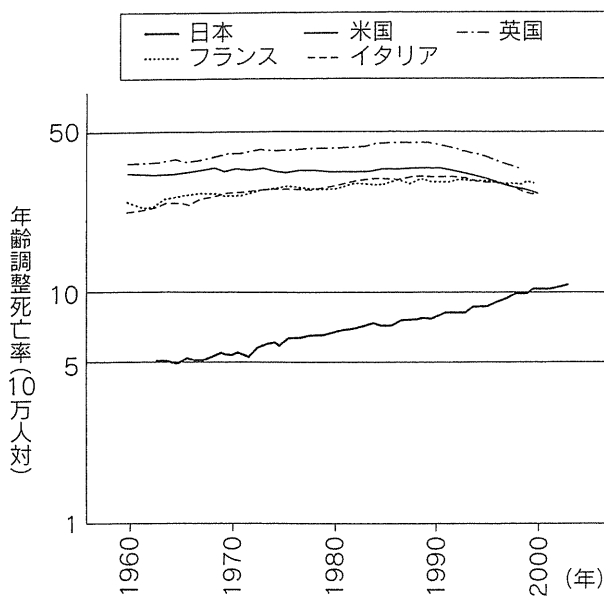


図4 各国の乳がん死亡率比較 (文献6より抜粋)

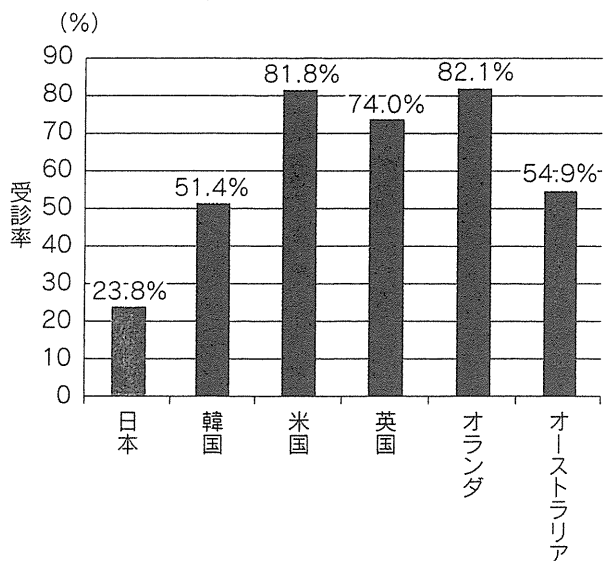


図5 各国の乳がん検診受診率の比較 (文献12より引用・改変)

表3 日本におけるステージ別5年生存率

ステージ	5年生存率 (%)
0	97.58
I	96.63
II	90.93
III	72.48
IV	42.65
合計	90.47

文献1より抜粋 (日本乳癌学会に登録された2004年次, 7,241症例を対象とした)

表4 米国における臨床進行度別5年相対生存率

米国 (2002~2008年)		
Stage at diagnosis	Stage distribution (%)	5-year relative survival (%)
Localized (confined to primary site)	60	98.4
Regional (spread to regional lymphnodes)	33	83.9
Distant (cancer has metastasized)	5	23.8
Unknown (unstaged)	2	50.7

(文献13より抜粋)

があり、乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編に詳しく解説されている<sup>14)</sup>。閉経前に診断される乳がんとは閉経後に診断される乳がんとはリスク要因が異なる可能性があるため、評価結果は閉経前と閉経後とに分けて評価されており、各因子を乳がん発症関係との確からしさから「convincing (確実)」「probable (ほぼ確実)」「limited suggestive (可能性あり)」「limited-no conclusion (証拠不十分)」「substantial effect on risk unlikely (大きな関連性なし)」の5段階に分類している (表5)。

以下に関連性が指摘されている項目をいくつか挙げる。

## ■convincing (確実)

### 1. 肥満

肥満が女性の健康に悪い影響を与えることは多くの科学的根拠により示されている。BMIの上昇が乳がん発症のリスク因子であると結論している。閉経後乳がんにおいては末梢脂肪組織由来のアロマターゼが関与した副腎由来エストロゲンが乳がんの発症に関与していると考えられている。一方で肥満が閉経前乳がんにおいては予防的な効果があるとしている。

### 2. 出産

出産経験のない女性の乳がん発症リスクが高いことは多くの研究で立証されている。また、初産年齢が低いほど乳がん発症リスクが減少することも確実である。

### 3. 授乳

乳がんの発症リスクを減少させる。授乳期間が長く

表 5 乳がん発症リスクの評価結果項目

	閉経前		閉経後	
	リスク減少	リスク増加	リスク減少	リスク増加
確実	授乳, 出産	アルコール, 高線量被曝, 家族歴	授乳, 出産	アルコール, 肥満, 高線量被曝, 家族歴
ほぼ確実	肥満	出生時高体重, 早い初潮年齢, 遅い閉経年齢, 喫煙, 乳腺良性疾患の既往	身体活動	成人になってからの体重増加, 早い初潮年齢, 遅い閉経年齢, 喫煙, ホルモン補充療法, 乳腺良性疾患の既往
可能性あり 証拠不十分	身体活動 大豆(大豆製品), 乳製品, イソフラボン, 茶, カロテノイド, ほか, 文化的特徴付けられた食事や食事パターン		大豆(大豆製品), 乳製品, イソフラボン, 茶, カロテノイド, ほか, 文化的特徴付けられた食事や食事パターン	

(文献 14 より引用して改変)

なるほどリスクも減少。

#### 4. 放射線被曝

被曝線量の増加とともにほぼ線形のパターンを示して乳がん発症頻度が増加する。治療で行われる放射線照射や日常検査被曝の蓄積などでもリスクとなるため、日常診療においても不必要な被曝は避けるべきである。

#### 5. 良性乳腺疾患

病理学的に増殖性変化を示す病変、特に異型過形成(atypical hyperplasia)は乳癌リスクを増加させる。

#### 6. 乳癌家族歴

遺伝性乳がんが関与。

#### 7. 閉経後ホルモン補充療法

プロゲステンによる併用療法において、リスクを増加させることが示されている。

### ■probable (ほぼ確実)

#### 1. アルコール飲料の摂取

日本人に対する研究は少数だが、海外の研究にて閉経前・後乳がんのリスクになると結論している。

#### 2. 喫煙

肺がんをはじめ、さまざまな癌のリスク因子になることが疫学的に証明されてきたが、乳がんにおいても発癌との関連性はある。

#### 3. 出生時体重

胎生期にはすでにエストロゲンやプロゲステロン、成長ホルモンといった同化ホルモンに曝露されており、初期の乳腺細胞の増殖に何らかの影響を与えている可能性が推測されている。いくつかの疫学的研究から、生下時体重が重いと閉経前乳がんの発症リスクが増加

すると結論している。

#### 4. 初潮年齢・閉経年齢

乳がんは女性ホルモンの曝露でがん化するリスクが上昇することが明らかになっている。早期の初潮開始や晩期の閉経は女性ホルモンの生涯曝露期間を長くさせ、乳がん発症のリスクとなっている。

#### 5. 運動

閉経後女性に関しては身体活動(運動)と乳がん発症リスクに関する十分な前向き研究があり、身体活動(運動)によって乳がん発症リスクは減少すると結論している。一方、閉経前女性では一定の見解が得られていない。

### 家族性乳癌とBRCA 遺伝子

家族性乳がんとは、第一度近親者(親, 兄弟姉妹, 子)に、本人を含めて3人以上の乳がん患者がいる、あるいは、本人を含めて2人以上の乳がん患者がおり、以下のいずれかを満たす場合を一般的に家族性と定義している。

- ・40歳未満の若年性乳がん
- ・(同時・異時含む) 両側の乳がん
- ・(同時・異時含む) 他臓器がん併発

全乳がんの5~10%が遺伝子異常に伴って発症すると推測されているが<sup>13)</sup>、家族性乳がんのうち20~30%はBRCA 遺伝子異常(変異)が関与しているとされる<sup>16)</sup>。BRCA 遺伝子とは細胞分裂の際に生じるDNA損傷の修復に関与する蛋白をコードしている遺伝子であり、現在BRCA1, BRCA2が単離されている。それ

ぞれの遺伝子変異が乳がんの発症に強く関与していることが知られており、BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性の生涯乳がん発症率は約70%とされる<sup>17)</sup>。

BRCA1変異陽性乳がんは、若年発症傾向が高く、また、40歳を過ぎてから卵巣がんのリスクが高まることがわかっており、その病理学的特徴は、周囲組織に対して球状に圧排発育する充実腺管癌の病理組織像を呈し、組織学的核グレードも高いことが多い。多くはホルモン受容体が陰性であり、HER2過剰発現も認めないことが多く、いわゆるtriple negative乳がんの頻度が高い<sup>18)</sup>。一方、BRCA2変異陽性乳がんのパターンは通常の乳がんと変わらず、組織型も様々であり、60~70%はホルモン受容体陽性である。乳癌は乳房内の上皮細胞が女性ホルモンの強い影響を受け癌化するため、BRCA遺伝子異常保因者に対する予防的乳房切除術・予防的内分泌療法・予防的卵管卵巣切除術が検討されてきた。海外の多くの研究から乳がん発症リスクの軽減に対し予防的治療の有効性が示されており、欧米諸国では十分なインフォームド・コンセントに基づき手術を含めた予防的治療が実践されている国もある<sup>19)</sup>。しかしながら、わが国においては保険制度の実情や専門遺伝カウンセラーの不足など、遺伝性乳がん保因者を対象とした予防的治療に対する体制は十分とはいえない状況である。

今後、遺伝的な乳がん発症リスクを評価し、リスクが高い人に対する早期発見、早期治療を目指し、個人の遺伝的リスクに基づく検診サーベイランスや治療がわが国においても実践されることが期待される。

## おわりに

わが国の乳がん患者の罹患率・死亡率は近年増加傾向にあり、女性における部位別がん罹患率の第一位となっている。女性のライフスタイルの欧米化や未経産・閉経年齢の高齢化など女性ホルモン高曝露環境の影響が罹患率上昇の主な原因として指摘されている。一方でマンモグラフィを併用した乳がん検診が非浸潤癌を含めた早期乳がんの発見に寄与しており、乳がん罹患率上昇の一因にもなっている。増加する乳がん死亡率は今後、マンモグラフィ検診の受診率増加とともに低下傾向になると期待されている。

## 文献

- 1) 日本乳癌学会：年次乳癌登録集計。(http://www.jbcs.gr.jp/member\_o/member\_o.html)
- 2) 厚生労働省：がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針。2004
- 3) 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金によるがん検診の適正化に関する調査研究「新たながん検診手法の有効性評価」(主任研究者：久道茂)，日本公衆衛生協会，2001
- 4) US Preventive Services Task Force Screening for breast cancer：US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* **151**：716-726, 2009
- 5) Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al：Effects of mammography screening under different screening schedules：model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* **151**：738-747, 2009
- 6) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス。(http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html)
- 7) Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN：Male breast cancer. *Lancet* **367**：595-604, 2006
- 8) Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al：Breast cancer in men：a population-based study. *Cancer* **101**：51-57, 2004
- 9) Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al：Current management of male breast cancer. *Ann Surg* **215**：451-457；discussion 457-459, 1992
- 10) National Cancer Institute：Surveillance Epidemiology and End Result.(http://seer.cancer.gov/statistics/)
- 11) WHO mortality database.(http://www.ciesin.org/IC/who/MortalityDatabase.html)
- 12) OECD Health Data 2009.(http://www.oecd.org/health/healthdata)
- 13) US National Institute of Health：Surveillance Epidemiology and End Result.
- 14) 日本乳癌学会(編)：乳癌診療ガイドライン 疫学・診断編。金原出版，2011
- 15) 中村清吾：遺伝性乳癌・卵巣癌の臨床的特徴。産と婦 **78**：1070-1075, 2011
- 16) Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al：Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2：analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* **20**：1480-1490, 2002
- 17) American College of Obstetricians and Gynecologists：ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology；ACOG Committee on Genetics；Society of Gynecologic Oncologists：ACOG Practice Bulletin No.103：Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* **113**：957-966, 2009
- 18) Atchley DP, Albarracín CT, Lopez A, et al：Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* **26**：4282-4288, 2008
- 19) BRCA in breast cancer：ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* **22** (Suppl 6)：vi31-34, 2011

JIMBO Kenjiro, et al

国立がん研究センター中央病院乳腺外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

# 乳癌診療における術前薬物療法と外科治療の現状

国立がん研究センター中央病院乳腺外科科長

木下貴之

## summary

乳癌に対する術前化学療法は術後化学療法と効果は変わらず、術前化学療法に適応のある患者には標準治療となっている。術前化学療法の効果により多くの場合は縮小手術が可能となるが、画像診断で不明瞭になるなど、治療効果が高いほど切除方法の決定には注意が必要である。

## key words

乳癌, 術前化学療法, 術前内分泌 (ホルモン) 療法, 乳房温存療法, センチネルリンパ節生検

## はじめに

乳癌に対する薬物療法の変遷は、再発後治療から始まり、その後は術後補助療法となり、今日では術前治療も行われるようになってきている。その理由は、再発後に化学療法を行っても延命効果はほとんど得られず、無効例にはさらなるQOL低下を招くことがあるからである。一方、術後療法では、化学療法やホルモン療法での数多くの前向き無作為化臨床試験の成績によって無病生存率、全生存率ともに向上することが明らかになってきた<sup>1)</sup>。さらに、化学療法を術前に行っても術後に行っても無病生存率、全生存率に差がないことも、いくつかの前向き無作為化臨床試験の成績によって示された<sup>2)</sup>。

術前に化学療法を行うことにより、①乳房温存できない症例がその腫瘍縮小効果により可能になること、②薬物療法に対する効果判定ができること、③主に化学療法によって病理学的に腫瘍が消失した症例では予後が良い

ことが判明する<sup>3)</sup>、などのメリットがある。こうした治療効果を踏まえてレジメンの変更や治療法の選択を行えば、あらかじめ決められた術後の治療を行うよりは治療成績が向上し、副作用のみの無効な治療を受けずに済むという効果も生まれる。

本稿では、術前薬物療法の進歩について概説するとともに、それに対応する外科治療の問題点に関しても述べる。

## 術前薬物療法の適応と意義

術前薬物療法は実地臨床として普及しつつある。当初は切除不能な局所進行乳癌を適応としていたが、現在は手術可能な早期乳癌にまで適応が広がっている。当院では腫瘍径3 cm以上、または腋窩リンパ節転移陽性例に適応を限っているが、基本的には術後薬物療法の適応と同じであると考える。術前化学療法の利点と欠点を表1にまとめた。

術前化学療法の意義は、①術後薬物療法と同じように再発抑制効果、延命効果がある、

表1 術前化学療法の利点と欠点

## &lt;利点&gt;

- ①薬剤の抗腫瘍効果を比較的短期に判定できる
- ②化学療法の反応性が予後予測因子となる可能性がある
- ③乳房温存療法の適応拡大につながる
- ④原発巣の腫瘍縮小効果を患者が体感でき副作用に耐える励みになる

## &lt;欠点&gt;

- ①非浸潤がんに対しては過剰治療となる
- ②化学療法後の手術に際してリスクが高くなる可能性がある
- ③手術までのがんと共存する長い時間が患者の精神的負担となる
- ④治療効果が不十分であった場合、局所治療の開始の遅れが問題となる
- ⑤センチネルリンパ節生検法の精度がやや落ちる

②臨床的抗腫瘍効果〔完全奏効 (complete response; CR) + 部分奏効 (partial response; PR)〕が80~90%で認められる, ③病理学的完全奏効 (pathological complete response; pCR) は20~30%の症例で認められ, これらの症例は予後が良いことが分かる, ④腫瘍縮小効果が得られた症例は縮小手術が可能になることがある, などが挙げられる。

### 術前化学療法の発展

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-18, -27<sup>3)</sup> あるいはInstitut Bergonié Bordeaux Groupe Sein (IBBGS)<sup>4)</sup> などの臨床試験の結果により術後化学療法との同等性が証明され, 術前化学療法が普及するようになった。また, これらの結果からpCRが予後に相関することが明らかになった。引き続き, GeparDuo<sup>5)</sup> やNSABP B-27等の試験においてpCR率を向上させるためのレジメンの開発が行われた。単剤よりも併用化学療法のほうでpCR率が高くなり, 併用化学療法でも同時併用では異時併用と比較して効果は同じであるが副作用が多くなることが分かった。また, サイクル

数を多くすればpCR率は向上するが, 別のレジメンを組み合わせたほうでpCR率が高くなることがAberdeen試験<sup>6)</sup>により証明された。

現在は感受性を考慮に入れた個別化治療法の時期に入っており, HER2/neu 蛋白発現陽性の乳癌に対してはトラスツマブの併用によりpCR率を大幅に向上させることに成功している<sup>7)</sup>。ホルモン受容体陽性乳癌はホルモン受容体陰性乳癌に比較して, 化学療法には感受性が低く, pCR率が低いことが報告されている<sup>8)</sup>。さらには, エストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) やプロゲステロン受容体 (progesterone receptor; PgR), HER2 蛋白, Ki67に加えて, 21-gene signature (Oncotype DX<sup>®</sup>) や70-gene profile (MammaPrint<sup>®</sup>) などの遺伝子発現プロファイルの情報を組み合わせた, 予後や治療効果予測が可能な術前治療を実用化するための臨床試験が進められている。

### 術前化学療法のレジメン

術前化学療法のレジメンは, ホルモン受容体, HER2蛋白発現状況により異なる。針生

検で得られた検体を用いて効果予測因子を検討し、最も腫瘍縮小の可能性が高いレジメンを用いる。

③ER陽性, HER2蛋白過剰発現のない

乳癌の場合

一般的には内分泌(ホルモン)療法を中心に治療を行う。化学療法の追加に関しては、腫瘍径や腋窩リンパ節転移の有無, Ki67 labeling index, 遺伝子発現プロファイルの情報を組み合わせて検討する。

④ER陰性, HER2蛋白過剰発現のある

乳癌の場合

ERが陰性でHER2蛋白過剰発現のある乳癌に対しては、トラスツズマブを含んだレジメン〔例：AC(ドキシソルピシン+シクロホスファミド)またはFEC(フルオロウラシル+エピルピシン+シクロホスファミド)→weekly パクリタキセル+トラスツズマブ〕を用いることによって高いpCR率を達成できる。トラスツズマブは、術前のみでなく術後一定期間使用したほうが再発抑制効果につながると考えられる。

⑤ER陰性, PgR陰性, HER2蛋白陰性の

乳癌の場合

いわゆるトリプルネガティブ乳癌には、標準的の化学療法が非常によく効く群と完全抵抗性の群がともに含まれている。有効な薬剤が模索されているが、決定的に優れた薬剤あるいはレジメンは新たに開発されていない。現状では乳癌の標準的レジメン(例：ACまたはFEC→weekly パクリタキセル)を用いるのが妥当である。

術前内分泌療法のエビデンス

術前内分泌療法は術前化学療法と比較して、pCRを得ることはごく稀であり、腫瘍の縮小による乳房温存率の向上のみが明らかなメリットと言える。閉経後患者に対しては、予後

への影響は明らかではないが、乳房温存率が向上することがあるため実施可能である。一方、閉経前患者に対しては、意義が明らかではないので勧められない。いくつかの閉経後乳癌患者に対する術前内分泌療法の試験で、アロマターゼ阻害薬のほうがタモキシフェンより臨床的奏効率が高いことが証明されたが、生存率や無病生存率を検討した試験ではないため、現状では術前内分泌療法は標準的治療とは言えない。

日本乳癌学会編集の『乳癌診療ガイドライン①薬物療法2010年版』<sup>9)</sup>における術前薬物療法に関するガイドラインを抜粋し表2に示した。

術前化学療法と乳房温存療法

前記したように、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当たり、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。がん細胞の発生から増殖、進展という経過において、手術の前後のどちらにAC4コースの化学療法が行われても、無病生存率、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、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った。

ここで留意すべき点は、近年の術前化学療法試験の対象には比較的早期の乳癌も含まれており(図1)、NSABP B-18試験では乳房温存率は術後化学療法群で60%であるのに対して、術前化学療法群では68%と有意差は認められるものの大きな違いはないということである。術前化学療法により触診上計測が不能になった臨床的完全奏効(clinical complete response; cCR)は36%であったが、病理組織学的検査により浸潤がんが消失したpCRは、その1/4の9%にすぎなかった。すなわち、



表2 術前薬物療法に関するガイドライン

外科治療		推奨度	
CQ4	術前化学療法にて縮小した浸潤性乳癌に対する乳房温存療法は勧められるか	B	術前化学療法で良好に縮小した浸潤性乳癌に対する乳房温存療法は勧められる
CQ14	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略は勧められるか	C	術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検による郭清省略を勧める根拠は未だに不十分である
薬物療法		推奨度	
CQ1	ホルモン受容体陽性原発乳癌に対して術前内分泌療法は勧められるか	C1	閉経後患者に対して術前内分泌療法を行った場合、予後への影響は明らかでないが、乳房温存率は向上する
		C2	閉経前患者に対する術前内分泌療法の意義は明らかでないので基本的には勧められない
CQ2	手術可能浸潤性乳癌に対して術前化学療法は勧められるか	B	術後化学療法と同等の生存率が得られるため、術後化学療法が必要と考えられる患者に対して術前化学療法は勧められる

(文献<sup>9)</sup><sup>12)</sup>より作成)

術前治療によって分かりにくい形態で遺残するがん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、縮小手術を適応する際には、治療前後の画像診断を基にきわめて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、術前化学療法群と術後化学療法群では局所再発率に有意差はなかったものの、それぞれ9.9, 7.1%であり、術前化学療法群ではがん細胞の遺残の可能性がより高く治療計画は十分な注意が必要としている。さらにNSABP B-27では、術前AC4コースに続き、T(ドセタキセル)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%となった。このように、しこりを触れないcCRの割合は増えている一方で病理学的にがん細胞が残存する症例は存在することから、術前化学療法に伴う画像診断はますます重要となってきている。

術前化学療法に関する臨床試験のメタ解析では、25.6%の症例で予定手術が縮小化された、すなわち乳房温存療法が可能となったと報告されている<sup>10)</sup>。我が国のガイドラインでも術前化学療法で縮小した乳癌に対する乳房温存療法は勧められるとしている(表2)。一方で、術後療法と比較して、術前療法では局所再発が高率であることもメタ解析で報告されている<sup>10)</sup><sup>11)</sup>。ただし、この解析には術前化学療法後に局所治療として照射のみを行った試験も含まれており、これらの症例を除外するとその差はなくなる。したがって、術前化学療法後には手術療法を行うことが推奨される。

切除範囲に関しては、原則としてなるべく治療前の存在範囲を切除して評価することが基本であるが、各種画像診断や腫瘍の形態から著効例では思い切って小さく切除することも可能である。この場合には、切除断端の術

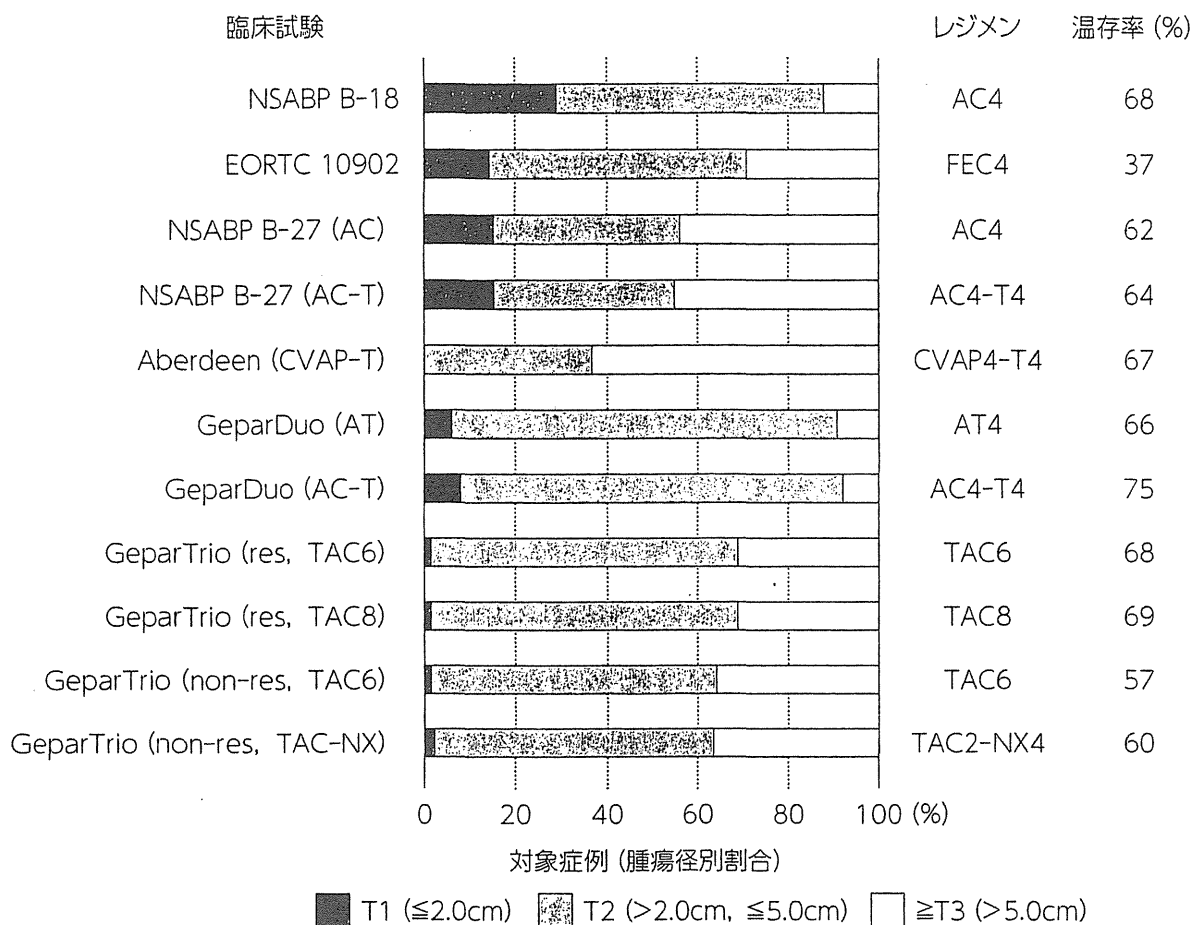


図1 主な術前化学療法の臨床試験における乳房温存率

AC：ドキソルビシン+シクロホスファミド，FEC：フルオロウラシル+エピルビシン+シクロホスファミド，T：ドセタキセル，CVAP：シクロホスファミド+ビンクリスチン+ドキソルビシン+プレドニゾロン，AT：ドキソルビシン+ドセタキセル，TAC：ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド，NX：ビノレルビン+カペシタビン。

res：反応性，non-res：不応性

中迅速病理診断を駆使して、一時的に縮小している浸潤がんの取り残しを防ぐように努める。

### 術前化学療法とセンチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検はすでに早期乳癌に対する標準的手技となっているが、術前化学療法を行うような症例に対する評価は定まっていない。日本乳癌学会編集の『乳癌診療ガイドライン①治療編2011年版』<sup>12)</sup>では、術

前化学療法後センチネルリンパ節生検の推奨グレードは、術前化学療法前N0症例がC1(行うことを考慮してもよい)、N1以上の症例がC2(基本的に勧められない)となっている。術前化学療法の前と後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点を表3にまとめた。

乳癌術後薬物療法の適応が原発巣のホルモン受容体、HER2蛋白の過剰発現等の結果によって決定されること、およびセンチネルリンパ節に転移を認めても腋窩リンパ節郭清を

表3 術前化学療法の前後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点

術前化学療法前	術前化学療法後
病期決定が正確	病期決定が不正確
手術が2回になる	手術が1回で済む
同定率は通常通り	同定率がやや劣る
正診率は通常通り	正診率がやや劣る
奏効例でも腋窩郭清省略不可	奏効例では腋窩郭清省略可能

実施しなかった群と腋窩リンパ節郭清群を比較して無病生存率は変わらなかったという American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z-11 試験の報告<sup>13)</sup>から、大部分の症例では術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検が施行されるような流れになるであろう。

**おわりに**

乳癌治療の個別化と術前薬物療法を含めた集学的治療の進歩により、局所治療の縮小化は当然の流れである。術前薬物療法後に外科的治療計画を立てる際には、薬物療法前後の画像診断の情報と針生検時に採取された検体から得られるサブタイプやバイオマーカーの情報を組み合わせて、治療効果を推測して方針を決定することが大切である。

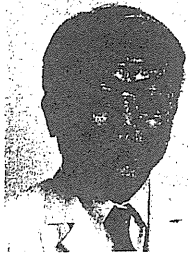
●文献

- 1) Fisher B, et al : J Clin Oncol 16 : 2672, 1998.
- 2) Fisher B, et al : J Clin Oncol 15 : 2483, 1997.
- 3) Rastogi P, et al : J Clin Oncol 26 : 778, 2008.
- 4) Mauriac L, et al : Ann Oncol 10 : 47, 1999.
- 5) Jackisch C, et al : Clin Breast Cancer 3 : 276, 2002.
- 6) Heys SD, et al : Clin Breast Cancer (Suppl) 2 : S69, 2002.
- 7) Buzdar AU, et al : Clin Cancer Res 13 : 228, 2007.
- 8) Bhargava R, et al : Cancer 116 : 1431, 2010.
- 9) 日本乳癌学会 編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①薬物療法2010年版，金原出版，東京，2010，p15.
- 10) Mieog JS, et al : Cochrane Database Syst Rev 2 : CD005002, 2007.
- 11) Mauri D, et al : J Natl Cancer Inst 97 : 188, 2005.
- 12) 日本乳癌学会 編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編2011年版，金原出版，東京，2011.
- 13) Giuliano AE, et al : JAMA 305 : 569, 2011.

# 術前化学療法施行例の外科治療

## —乳房温存療法，センチネルリンパ節生検の実際

The role of surgical treatment for breast cancer patients after primary systemic chemotherapy



木下 貴之

Takayuki KINOSHITA

国立がん研究センター中央病院乳腺外科

◎術前薬物療法のうち、化学療法は術前に行っても術後に行っても無病再発率・生存率に有意差がないことが、いくつかの前向き無作為比較臨床試験で明らかになってきている。術前薬物療法のうち術前化学療法の臨床的なメリットとしては手術の縮小化があげられる。すなわち、乳房温存療法の適応がない症例が可能になり、切除範囲が縮小化されることにより整容性の高い乳房温存療法が可能になること、さらには薬物療法の効果によりセンチネルリンパ節生検が導入可能となり、腋窩リンパ節郭清の省略が可能になることも期待される。術前内分泌療法の薬剤としてはアロマターゼ阻害剤(AI)が有効であり、奏効率や乳房温存率はタモキシフェン(TAM)と比較して優れた成績を示している。しかし、内分泌療法の腋窩リンパ節転移への効果が明らかでないことから、センチネルリンパ節生検に関してのエビデンスはほとんどなく、実臨床として実施されているのみである。術前薬物療法後に外科的治療計画を立てる際には、薬物療法前後の画像診断(マンモグラフィ、超音波検査、MRIまたはCTなど)の情報と、針生検時に採取された検体から得られるサブタイプやバイオマーカーの情報を組み合わせて治療効果を推測し、方針を決定することが基本である。



術前化学療法，乳房温存療法，センチネルリンパ節生検，ナビゲーション手術

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～ⅢAの症例も術前化学療法の対象とされ、原発巣が縮小した結果、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。現在では、術前化学療法が著効した症例に対して乳房温存療法の適応にするばかりでなく、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が非常に重要な課題となっている。

本稿では術前薬物療法のダウンステージ効果がみられた症例、とくにその効果が高い化学療法後症例に対する外科治療について述べる。

### ● 術前化学療法と乳房温存療法

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、もっと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。がん細胞の発生から増殖・進展という経過において、手術の前後のどちらかにでもAC(アドリアマイシン+シクロホスファミド)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<sup>1,2)</sup>。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めざして、実臨床では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った。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、病理組織学的検査で浸潤癌が消失した 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、わかりづらい形態で遺残するがん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、術前化療群ではがん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 AC 4 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きた。

術前化学療法に関する臨床試験の報告に関するメタ解析では、25.6% の症例で予定手術が縮小化された、すなわち乳房温存療法が可能となったと報告されている<sup>3)</sup>。一方で、術後療法と比較して術前療法では局所再発が高率であることもメタ解析で報告されている<sup>3,4)</sup>。ただし、この解析には術前化学療法後に局所治療として照射のみを行った試験も含まれており、これらの症例を除外するとその差はなくなる。したがって、術前化学療法後には手術療法を行うことが推奨される。切除範囲に関しては原則としてなるべく治療前の存在範囲を切除して評価することが基本であるが、各種画像診断や腫瘍の形態から著効例では思い切って小さく切除することも可能である。この場合には切除断端の術中迅速病理診断を駆使して実施することが好ましい。

### ● 当院での術前化学療法後乳房温存療法の実際

当院では 1998 年 5 月より、腫瘍径(T)3 cm 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。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

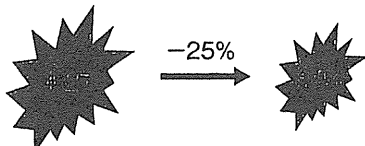
	T ≥ 3cm (1995, 術前治療なし) n=81	術前化学療法症例 (1998/5 ~ 2006/2) n=367
化学療法前 平均腫瘍径 (cm)	5.36	5.20
病理学的 腫瘍径 (cm)		

図 1 術前化学療法による原発巣に対する効果  
病理学的腫瘍径より推測した。化学療法は腫瘍の分布を平均約 3/4 程度に縮小させる。

PTX のみ 12 サイクル施行している。HER2 陽性症例には trastuzumab を追加している。

術前化学療法を施行した 367 症例の成績について述べる。対象患者は平均年齢が 50 歳、平均腫瘍径は 5.2 cm となっている。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 3 cm 以上の症例と 1998 年 5 月以後の術前化学療法が施行された 3 cm 以上の症例で比較したものを図 1 に示す。平均腫瘍径はほぼ同じであるが、切除標本における病理学的腫瘍径は平均 4.27 cm から 3.04 cm 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、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 1)。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ているが、pCR の判定は各種画像診断を用いても不可能である。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で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 2)。当然のように、乳房温存療法における断端陽性率も非限局型のほうが高い結果となる(表 2)。

化学療法後に縮小効果を認めた症例が乳房温存

表 1 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

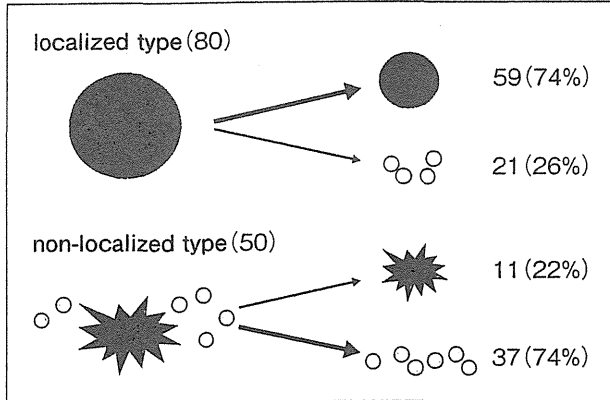


図 2 画像診断上のタイプ(限局型・非限局型)と術前化学療法による原発巣の縮小のパターン  
限局型は限局型に縮小し、非限局型は非限局型に縮小することが多い。

表 2 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 3 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 4 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

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3に示すように、cCRと判定された症例は2/3が病理診断でも効果が認められているが、cPR症例では病理診断で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4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%とけっ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とタイプ、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のかどうか)が大切である。

当院では図3、4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の情報を手術中に再構成して、適切な切除部位を決定し乳房部分切除術を実施している。

さらにはオープンMRIやヘリカルCT内蔵型手術室(図5)を利用して、リアルタイムに画像を術野に再現して切除範囲を設定し、術中ががんの取り残しの確認をする臨床研究を行っている。実臨床では化学療法前に鎖骨や乳頭など目印となるも

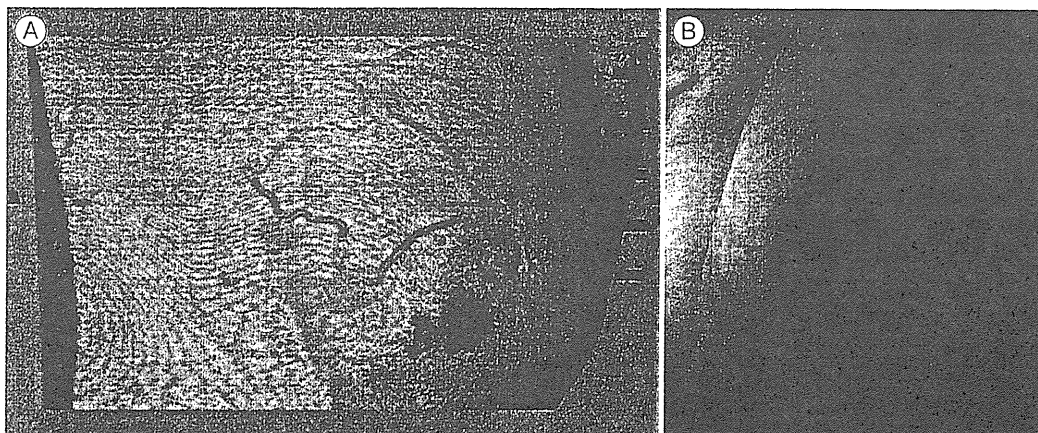


図 3 化学療法前の腫瘍の局在

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(A)を参考にする。

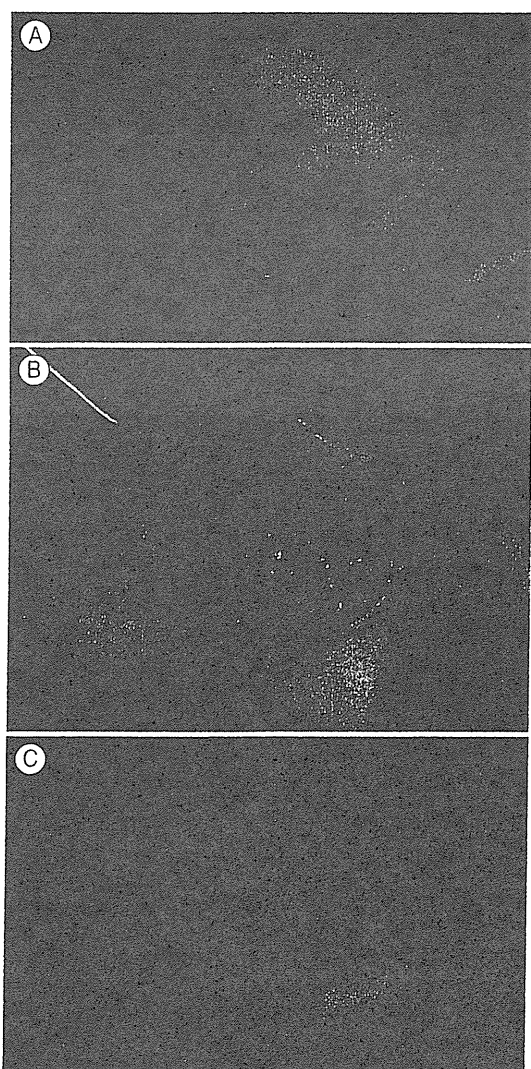


図 4 乳房温存手術

A: 術前, B: 術中, C: 術後.

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。

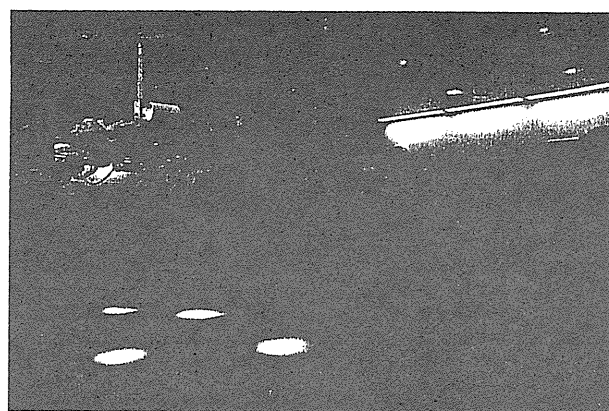


図 5 MRX手術室

室内にオープンMRI(0.3T), 移動式ヘリカルCTなど各種画像診断機器を内蔵する手術室。

のと腫瘍の位置関係を OHP シートなどに写し残しておくなどの方法がとられる。

#### 術前化学療法とセンチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検はすでに早期乳癌に対する標準的技法となっているが、術前化学療法を行うような症例に対する評価は定まっていない。日本乳癌学会(編)の『乳癌診療ガイドライン 2011 年度版』では、術前化学療法後センチネルリンパ節生検の推奨グレードは術前化学療法前 N0 症例が C1, N1 以上の症例が C2 となっている。術前化学療法の前と後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点を表 5 にまとめた。

補助療法の適応が原発巣のホルモン受容体, HER2 蛋白の過剰発現などの結果によって決定されること、および ACOSOG Z-11 の報告から今後

表 5 術前化学療法の前と後におけるセンチネルリンパ節生検の利点と欠点

化学療法前	化学療法後
病期決定が正確	病期決定が不正確
手術が2回になる	手術が1回ですむ
同定率は通常どおり	同定率がやや劣る
正診率は通常どおり	正診率がやや劣る
奏効例でも腋窩郭清省略不可	奏効例では腋窩郭清省略可能

は大部分の症例では、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検が施行されるような流れになるであろう。

### 術前化学療法後センチネルリンパ節生検法

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<sup>2)</sup>、さらにタキサン系を加えたレジメンでは約40%減じると報告されている<sup>5,6)</sup>。当院では1998~2005年、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、転移陽性であったセンチネルリンパ節とノンセンチネルリンパ節に同程度の効果があるのか、⑤術前化学療法後のn0の意義がまだ明らかになっていない、などがあげられる。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。

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。

### 術前化学療法後センチネルリンパ節生検法の海外での成績

術前化学療法後のセンチネルリンパ節生検についてこれまで報告されてきた単一施設の成績を表6にまとめた<sup>7-18)</sup>。多くは少数例での報告となっている。腫瘍径は平均3.3~5.5cmで、T1~T4を対象とし、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

表 6 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 ら(2000) <sup>7)</sup>	51	II or III	5.0	43(84.3)	3(12)
Miller ら(2002) <sup>8)</sup>	35	T1-3N0	3.5	30(86.0)	0(0)
Stearns ら(2000) <sup>9)</sup>	34	T3-4, any N	5.0	29(85.0)	3(14)
Haid ら(2001) <sup>10)</sup>	33	T1-3, any N	3.3	29(88.0)	0(0)
Julian ら(2002) <sup>11)</sup>	31	I or II	NS	29(93.5)	0(0)
Tafra ら(2001) <sup>12)</sup>	29	Any T, N0	NS	27(93.0)	0(0)
Nason ら(2000) <sup>13)</sup>	15	T2-4, N0	NS	13(87.0)	3(33)
Shimazu ら(2004) <sup>14)</sup>	47	II or III	4.5	44(93.6)	4(12)
Kinoshita ら(2006) <sup>15)</sup>	77	T2-4, any N	4.8	72(93.5)	3(11)
Lee ら(2007) <sup>16)</sup>	219	N+	3.4	179(77.6)	7(6)
Shen ら(2007) <sup>17)</sup>	69	T1-4, N+	4.0	64(92.8)	10(25)
Gimbergues ら(2008) <sup>18)</sup>	129	T1-3, any N	4.0	121(93.8)	8(14)



表 7 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 ら <sup>19)</sup> (NSABP B-27)	428	Blue dye	78	14
		Radiocolloid	89	5
		Combination	88	9
		All techniques	85	11
Krag ら <sup>20)</sup>	443	Radiocolloid	93	11
Tafra ら <sup>21)</sup>	529	Combination	87	13
McMaster ら <sup>22)</sup>	806	Blue dye or radiocolloid	86	12
		Combination	90	6
		All techniques	88	7

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7にまとめた<sup>19-22)</sup>。Mamounas らは、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial(NSABP B-27)のAC4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<sup>18)</sup>。試験が多施設にわたるためセンチネルリンパ節生検手技はまちまちであるが、全体としての同定率は85%、偽陰性率は11%という結果である。その他の3つの多施設からの報告も同定率が90%前後、偽陰性率が10%前後と早期乳癌に対するセンチネルリンパ節生検の成績と遜色のない結果が報告されている。

また、これらの結果からわかることは、術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検を行う際には色素法単独より色素法にRI法を併用したほうが成績がよいということである。

2007年にM. D. Andersonのグループは、化学療法前に細胞診で腋窩リンパ節転移陽性を確認した少数例で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<sup>17)</sup>。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<sup>+</sup>症例における高い偽陰性率(28.5%, 29.6%)を報告した<sup>18)</sup>。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検査で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<sup>16)</sup>。このように化学療法後のセンチネルリンパ節生検の結果はいまだに一致しないのが現状である。

## おわりに

治療の個別化と術前薬物療法を含めた集学的治療の進歩により、局所治療の縮小化は確実に進んできている。術前薬物療法後に外科的治療計画を立てる際には、薬物療法前後の画像診断(マンモグラフィ、超音波検査、MRIまたはCTなど)の情報と、針生検時に採取された検体から得られるサブタイプやバイオマーカーの情報を組み合わせて、治療効果を推測して方針を決定することが大切である。

## 文献

- 1) Fisher, B. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **8**: 2672-2685, 1998.
- 2) Fisher, B. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **15**: 2483-2493, 1997.
- 3) Mieog, J. S. et al.: Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007. (CD005002)
- 4) Marui, D. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**: 188-194, 2005.
- 5) Mamounaus, E. et al.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*,

- 21 : 36a, 2002.
- 6) Gianni, L. et al.: *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **21** : 34a, 2002.
  - 7) Breslin, T. M. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **18** : 3480-3486, 2000.
  - 8) Miller, A. R. et al.: *Ann. Surg. Oncol.*, **9** : 243-247, 2002.
  - 9) Stearns, V. et al.: *Ann. Surg. Oncol.*, **9** : 235-242, 2000.
  - 10) Haid, A. et al.: *Cancer*, **92** : 1080-1084, 2001.
  - 11) Julian, T. B. et al.: *Am. J. Surg.*, **184** : 315-317, 2002.
  - 12) Tafra, L. et al.: *Am. J. Surg.*, **182** : 312-315, 2001.
  - 13) Nason, K. S. et al.: *Cancer*, **89** : 2187-2194, 2000.
  - 14) Shimazu, K. et al.: *Cancer*, **100** : 2555-2561, 2004.
  - 15) Kinoshita, T. et al.: *Am. J. Surg.*, **191** : 225-229, 2006.
  - 16) Lee, S. et al.: *Breast Cancer Res. Treat.*, **102** : 283-288, 2007.
  - 17) Shen, J. et al.: *Cancer*, **109** : 1255-1263, 2007.
  - 18) Gimbergues, P. et al.: *Ann. Surg. Oncol.*, **15** : 1316-1321, 2008.
  - 19) Mamounas, E. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **23** : 2694-2702, 2005.
  - 20) Krag, D. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **339** : 941-946, 1998.
  - 21) Tafra, L. et al.: *Ann. Surg.*, **223** : 51-59, 2001.
  - 22) McMaster, K. M. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **18** : 2560-2566, 2000.

\* \* \*

乳がん—標準治療と先進医療

先進医療

早期乳がんに対するラジオ波焼灼療法

切らないので痕跡が目立たない低侵襲治療法

—適応を間違えれば再発の危険性も

取材協力 ● 木下貴之 国立がん研究センター中央病院乳腺外科長

取材・文 ● 黒木 要 フリーランスライター



乳房温存療法よりさらに

身体負担の軽い療法

乳がん検診の普及や検査機器・

診断技術の向上により、乳がんはより早期に発見される機会が増えています。これに呼応するように

従来の外科的な切除より、身体負担の軽い低侵襲の治療法が待望されるようになりました。早期胃がんや大腸がんに対する内視鏡的な

切除が発達、普及したようにです。

現在、早期乳がんに対する治療としては、乳房を残す乳房温存療法が主流となっていますが、近年、さらに侵襲の低いラジオ波による療法（以下、ラジオ波療法と表記）が注目を集めています。

がんの病巣（腫瘍）に針を刺し入れ、電磁波の一種であるラジオ波を流し、がんを焼いて死滅させるといふ治療法です。針の刺入は

外来診療の検査でも用いられる超音波診断装置（エコー）でリアルタイムな画像を見ながら行われます（写真1）。ラジオ波の発生装置本体は卓上に置けるほど小さく、針もさほど太くありません（図1、図2）。

「通電時間は腫瘍の大きさにもよりますが数分〜10分ほど。治療中に患者さんが動いたりすると針がずれて支障が生ずることもあり、

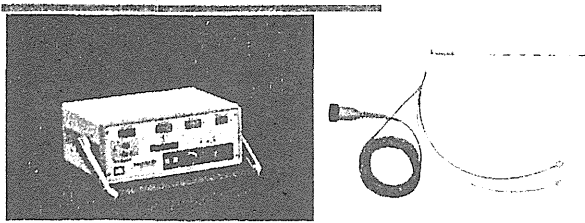
私たちの施設では全身麻酔下で行っています」

国立がん研究センター中央病院乳腺外科の木下貴之科長はこう言います。

通電が終われば針を抜いて終了です。

● メリット

この治療法のメリットは外科的な切除と比べて簡便性や身体負担



- ・針先の温度センサーにより、焼灼後の組織温度を測定できる。ただし、焼灼中は、針の中を水が通るため（炭化防止）、測定不能。
- ・インピーダンスコントロールモード（※）により、焼灼効果を高めることができる

※抵抗値が、初期抵抗より20%上がったとき、自動的に出力が40.005Aになる状態が15秒間続く（ブレイクまたはロールオフとよばれる）。ブレイク後は、ふたたびブレイク前の出力で再開。抵抗により高まった組織抵抗値といったも抑え、さらなる焼灼効果を得る。

図1 クールチップRFシステムの機能



写真1 施術の概観。正面に見えるのがエコー画像。針を刺入している

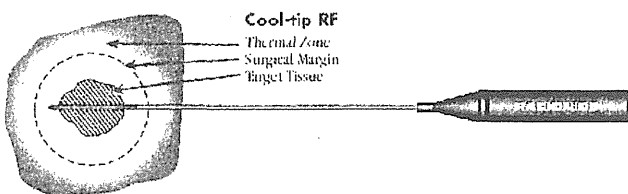


図2 ラジオ波焼灼療法のイメージ図。点線内が焼灼範囲

の軽さにありますが、「やはり治療後の整容性が大きいといつてよいでしょう。とくに若い女性にとつては、この点は大きな要素になるのでは……」と木下外科長。

乳房温存療法は乳房が残るといっても、メスを入れて腫瘍を摘出しますから傷痕も残ります。腫瘍の大きさ、位置によっては、乳房の変形を生ずることもあります。施術技術による施設間較差があるのも否めません。

「その点、ラジオ波療法は生検を日常的に行っている医師であれば針の刺入はいわばお手のもの。難しくはありません。針を抜いた刺入痕は、施術後、赤くなったり腫れたりすることはありますが、時間の経過とともに退いていき、ほとんど目立たなくなりますが」（木下外科長）（写真2、写真3）。

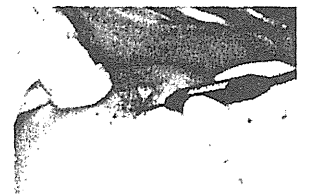


写真2 治療中の写真



写真3 治療後、針を抜いた後の痕跡

●デメリット  
反面、デメリットもあります。

電磁波を逃がす部位にやけどが発生することもあります。また熱凝固した部位はシコリとなって残るのですが、触れた感触は再発した際のシコリと判別が難しく、再発を見逃す、というリスクもあります。

外科的切除では、がんの取り残しによる再発のリスクが危惧される場合は、追加切除、放射線治療や抗がん剤、ホルモン剤などの薬物療法が組み合わされますが、ラジオ波療法ではそのような集学的療法は徹底されていないこともあつて、

きわめて稀ではあるようですが、治療による合併症として、腫瘍の部位が浅いときなどに熱凝固した組織が皮膚を突き破って出てきたという報告があります。

### ラジオ波療法の歴史と乳がん治療応用への経緯

もともとラジオ波療法は肝がんに対する臨床研究が先行しました。肝がんの治療では、手術切除をせずに、注射の要領で腫瘍に針を刺し入れてアルコール（エタノール）