

intensity projection (MIP) image is also useful in diagnosing the extent of breast cancer [12]. The morphological type of intraductal spread using the MIP image is continuous extension from the index tumor (Fig. 1) [13]. Linear enhancement at the edge of the mammary gland, detected using either axial or coronal sections, or diffuse punctate enhancement with smooth margin, are associated with fibrocystic change [13]. They are sometimes seen bilaterally.

Sensitivity and specificity in the detection of the intraductal spread have varied from 71.8 to 88.0% and from 67.8 to 81.9%, respectively (Table 1) [11–15]. CT evaluation of the maximum diameter of the extent of breast cancer has been shown to be substantially better correlated with histopathological diameter than that determined by mammography (MMG) [13, 16]. The median deviation of the tumor extension revealed by 3D CT from pathological size was reported to be 7.7 mm [17]. CT is more accurate than MMG or ultrasonography (US) in determining the extent of invasive lobular carcinoma, with or without neoadjuvant chemotherapy [18].

CT has been shown to detect multiple lesions that are undetectable by conventional methods in 6–18.6% of breast cancer cases [13, 19]. The sensitivity, specificity, and accuracy of the CT diagnosis of otherwise occult sites of cancer have been shown to be 93.3, 98.3, and 97.3%, respectively [13].

High sensitivity may not be enough

It was believed that the incidence of positive margins was certain to decrease if they could be depicted accurately. MRI is the most sensitive modality available to date for

identifying the extent of cancer within the breast. However, findings reported in 2008 that were related to the retrospective analysis of preoperative MRI as compared with no MRI were received with great disappointment, because use of MRI failed to reduce the incidence of positive margins [20]. Subsequently, two randomized control studies that assessed the effectiveness of preoperative MRI in terms of the need for re-excision were reported [21, 22]. The COMICE trial included 1623 women with biopsy-proven primary breast cancer who were randomly assigned to MRI and non-MRI groups before surgery [21]. Addition of MRI to conventional triple assessment was not significantly associated with a reduction in the need for reoperation, with 19% of patients in the MRI group requiring reoperation compared with 19% in the non-MRI group [21]. The primary endpoint of another clinical study, the MONET trial, also involved assessment of the need for additional surgical procedures (re-excision and conversion to mastectomy) for non-palpable breast tumors. The need for additional surgical intervention after initial BCS was 45% in the MRI group versus 28% in the conventional non-MRI group. Thus, addition of MRI to routine clinical care in patients with non-palpable breast cancer was paradoxically associated with an increase in the need for re-excision.

Positive results had been expected from these two randomized controlled trials. Why did MRI fail to reduce the incidence of positive margins and re-excision in BCS despite excellent sensitivity? One reason is speculated to be the change of the shape of the breast because of the different positions used during MRI examination and subsequent surgery. Thus, there is a possibility that even if the lesion can be revealed by MRI, the extent of excision cannot be accurately determined. We should therefore be very careful in not only depicting the tumor margins but also in preventing errors in determining the excision margins that are associated with changes in position of the breast.

Important factors in determining the extent of surgery

The accuracy with which the surgery is aligned with the image-detected lesion is an important concern. Accurate

Table 1 Sensitivity, specificity, and accuracy of detection of intraductal spread by CT

	Published in	No. of patients	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Akashi-Tanaka	1998	122	91	79	
Uematsu	2001	135	77	87	
Fujita	2005	81	81	68	73
Doihara	2006	72	72	86	



Fig. 1 Reconstructed 3D-CT image. Intraductal extension continuous from the index cancer

and facile skin markings are one solution to this problem. This author conducted a multicenter prospective study on the effectiveness of pre-operative breast CT imaging in surgical planning for patients undergoing BCS [23]. The surgeons marked the line of planned excision on the skin based on information from palpation, MMG, and US before CT, which was also recorded on the CT image. Contrast-enhanced breast CT was performed in the supine surgical position. The CT results were used to help determine the

extent of resection. The surgeons widened the extent of resection in 42 (14.1%; 95% confidence interval 10.1–18.1%) out of a total of 297 patients based on the CT findings. Breast CT correctly modified the extent of surgery in 13.1% and overexcision in 1%. An example of a correctly modified case using CT is shown in Fig. 2. CT was especially effective in cases of invasive lobular carcinoma and apocrine carcinoma. The efforts taken to simulate the patient's positioning that was subsequently used in the

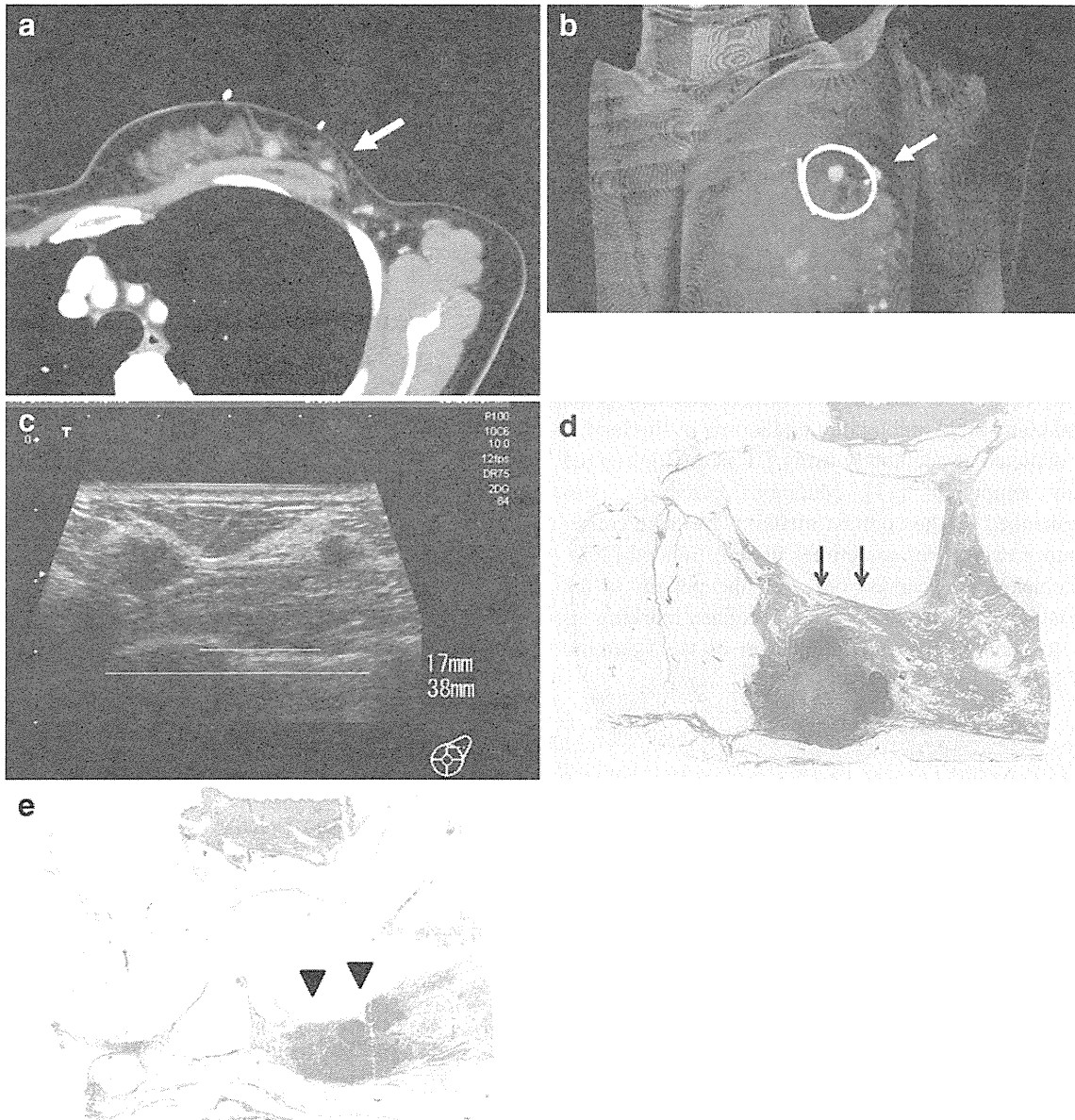


Fig. 2 An instance in which CT successfully affected surgical management. **a** CT image showing an enhancing lesion (*arrow*) lateral to the main tumor which suggested that it was located outside the planned resection line. The angiocatheter can be seen on the skin demarcating the pre-CT planned resection line. **b** Maximum intensity projection image of the right breast. The *white line* indicates the surgical line that was originally planned. **c** Second-look

ultrasonography revealed a second tumor with an 8 mm diameter located 17 mm lateral to the main tumor. We modified the resection line to widen the lateral side. **d** Surgical specimen (H&E). The *arrows* indicate the main tumor which was an invasive ductal carcinoma. **e** The *triangles* indicate the second tumor which was an invasive ductal carcinoma located in the modified excised specimen

operating room, and surgical marking, brought about this excellent result.

Harada-Shoji et al. [24] reported excellent incidence of negative margins after BCS using a dedicated skin marker. Seven lines marked on the patient's skin using an oil-based paint enabled accurate resection with incidence of positive margins of 2.2%. These markings were effective when they were scanned with the patient in the supine position, which is the position used during surgery. Second-look US with the patient in the supine position in order to utilize the information obtained when the patient was in the prone position during MRI is widespread. Real time virtual sonography in the supine position has been reported to be useful for identifying enhancing breast lesions originally detected by MRI [25].

Limitations

The disadvantage of CT is radiation exposure. Some studies have compared the accuracy of MD-CT and MRI in evaluation of the intraductal spread of breast cancer. CT has been shown to be inferior in sensitivity to MRI and superior [26, 27] or equivalent [28] in specificity. The low-grade intraductal component and lobular carcinoma in situ tended not to be depicted as accurately using CT as the high-grade intraductal component [11]. Mucinous carcinoma was weakly enhanced by the contrast medium, and as a consequence tumor extent was sometimes underestimated [26].

In conclusion, CT carried out with the patient in the supine position, accompanied with adequate marking, is effective for preoperative determination of the optimum extent of breast cancer surgery.

References

- Kang DK, Kim MJ, Jung YS, Yim H. Clinical application of multidetector row computed tomography in patient with breast cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2008;32(4):583–98.
- Inoue M, Sano T, Watai R, Ashikaga R, Ueda K, Watatani M, et al. Dynamic multidetector CT of breast tumors: diagnostic features and comparison with conventional techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2003;181(3):679–86.
- Porter G, Steel J, Paisley K, Watkins R, Holgate C. Incidental breast masses detected by computed tomography: are any imaging features predictive of malignancy? *Clin Radiol*. 2009;64(5):529–33.
- Moyle P, Sonoda L, Britton P, Sinnatamby R. Incidental breast lesions detected on CT: what is their significance? *Br J Radiol*. 2010;83(987):233–40.
- Kim SM, Park JM. Computed tomography of the breast. Abnormal findings with mammographic and sonographic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(5):761–70.
- Miyake K, Hayakawa K, Nishino M, Nakamura Y, Morimoto T, Urata Y, et al. Benign or malignant? Differentiating breast lesions with computed tomography attenuation values on dynamic computed tomography mammography. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(6):772–9.
- Prionas ND, Lindfors KK, Ray S, Huang SY, Beckett LA, Monsky WL, et al. Contrast-enhanced dedicated breast CT: initial clinical experience. *Radiology*. 2010;256(3):714–23.
- Perrone A, Lo Mele L, Sassi S, Marini M, Testaverde L, Izzo L. MDCT of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(6):1644–51.
- Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Ishikawa T, Takeo H, Moriyama N. Diagnosis of breast cancer with multidetector computed tomography: analysis of optimal delay time after contrast media injection. *Clin Imaging*. 2010;34(1):14–9.
- Nakano S, Sakamoto H, Ohtsuka M, Mibu A, Karikomi M, Sakata H, et al. Successful use of multi-detector row computed tomography for detecting contralateral breast cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(1):148–52.
- Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Miyakawa K, Uchiyama N, Tsuda H. Diagnostic value of contrast-enhanced computed tomography for diagnosing the intraductal component of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;49:79–86.
- Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Sato N, Miyakawa K. The role of computed tomography in the selection of breast cancer treatment. *Breast Cancer*. 2003;10(3):198–203.
- Takase K, Furuta A, Harada N, Takahashi T, Igarashi K, Chiba Y, et al. Assessing the extent of breast cancer using multidetector row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2006;30(3):479–85.
- Fujita T, Doihara H, Takabatake D, Takahashi H, Yoshitomi S, Ishibe Y, et al. Multidetector row computed tomography for diagnosing intraductal extension of breast carcinoma. *J Surg Oncol*. 2005;91(1):10–6.
- Doihara H, Fujita T, Takabatake D, Takahashi H, Ogasawara Y, Shimizu N, et al. Clinical significance of multidetector-row computed tomography in breast surgery. *Breast J*. 2006;12(5 Suppl 2):S204–9.
- Inoue T, Tamaki Y, Hamada S, Yamamoto S, Sato Y, Tamura S, et al. Usefulness of three-dimensional multidetector-row CT images for preoperative evaluation of tumor extension in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89(2):119–25.
- Uematsu T, Sano M, Homma K, Shiina M, Kobayashi S. Three-dimensional helical CT of the breast: accuracy for measuring extent of breast cancer candidates for breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65(3):249–57.
- Shien T, Akashi-Tanaka S, Yoshida M, Hojo T, Iwamoto E, Miyagawa K, et al. Usefulness of preoperative multidetector-row computed tomography in evaluating the extent of invasive lobular carcinoma in patients with or without neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer*. 2009;16(1):30–6.
- Taira N, Ohsumi S, Takabatake D, Hara F, Takashima S, Aogi K, et al. Contrast-enhanced CT evaluation of clinically and mammographically occult multiple breast tumors in women with unilateral early breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(6):419–25.
- Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, Sesa L, Evers K, Sigurdson ER, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. *J Am Coll Surg*. 2009;209(2):180–7.
- Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9714):563–71.
- Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, Storm RK, Plaisier PW, van Dalen T, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the

- MONET—randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2011;47(6): 879–86.
23. Akashi-Tanaka S. Evaluation of the usefulness of breast CT imaging in delineating tumor extent and guiding surgical management: a prospective multi-institutional study. *Ann Surg*. (in press).
 24. Harada-Shoji N, Yamada T, Ishida T, Amari M, Suzuki A, Moriya T, et al. Usefulness of lesion image mapping with multidetector-row helical computed tomography using a dedicated skin marker in breast-conserving surgery. *Eur Radiol*. 2009; 19(4):868–74.
 25. Nakano S, Yoshida M, Fujii K, Yorozuya K, Mouri Y, Kousaka J, et al. Fusion of MRI and sonography image for breast cancer evaluation using real-time virtual sonography with magnetic navigation: first experience. Preoperative MRI marking technique for the planning of breast-conserving surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39(9):552–9.
 26. Uematsu T, Yuen S, Kasami M, Uchida Y. Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3): 461–74.
 27. Nakahara H, Namba K, Wakamatsu H, Watanabe R, Furusawa H, Shirouzu M, et al. Extension of breast cancer: comparison of CT and MRI. *Radiat Med*. 2002;20(1):17–23.
 28. Shimauchi A, Yamada T, Sato A, Takase K, Usami S, Ishida T, et al. Comparison of MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. *Am J Roentgenol*. 2006; 187(2):322–9.

術前化学療法（NAC）前 cN0 乳癌に対する NAC 後センチネルリンパ節生検（SNB）の成績

演題番号：OJ-473

桑山 隆志^{1,2,4} 山内 英子² 矢形 寛² 吉田 敦² 林 直輝²
鈴木 高祐³ 中村 清吾⁴

1. 東京医科歯科大学 乳腺外科
2. 聖路加国際病院 乳腺外科
3. 聖路加国際病院 病理診断科
4. 昭和大学 乳腺外科

NAC 施行前 cN0 症例において NAC 施行前に SNB にてリンパ節転移を認めなければ腋窩郭清を省略可能とされている。しかしながら NAC 後に SNB において、SNB で転移を認めなければ腋窩郭清が省略可能という evidence は乏しい。今回我々は 2004 年 7 月より 2007 年 5 月の間に当院で手術を施行された NAC 前 cN0 乳癌に対する SNB の成績について報告する。症例は 107 例で平均観察期間は 65 か月であった。センチネルリンパ節の同定率は 99.1%、摘出されたリンパ節は平均 2.0 個であった。同時期に行われた NAC 非施行例と比較して、同定率は同等であった。センチネルリンパ節への転移は 20 例に認められた。センチネルリンパ節に転移を認めなかったが、周囲リンパ節の転移を認めた症例が 2 例であった。転移が認められた全例に腋窩郭清を行っている。観察期間中転移を認めなかった症例で同時遠隔転移を伴わない腋窩リンパ節再発は 1 例（0.9%）のみに認められた。そのほかセンチネルリンパ節に転移を認めた症例 2 例に腋窩リンパ節再発が認められた。NAC 非施行例と同等であり、NAC 施行前 cN0 症例において NAC 後の SNB による腋窩郭清の省略は可能であると考えられる。

ER(+),HER2(-)、腋窩リンパ節転移陽性乳癌における Ki67 値とリンパ球浸潤の検討

演題番号 : OJ-324

沢田 晃暢¹ 内田 諭子¹ 三輪 教子¹ 繁永 礼奈¹ 大山 宗士¹
鈴木 研也¹ 榎戸 克年¹ 広田 由子¹ 廣瀬 正典¹ 明石 定子¹
中村 清吾¹

1. 昭和大学病院プレストセンター

(背景) LuminalA 乳癌の腋窩リンパ節転移有無で Ki67 値の基準を決定した。さらに Ki67 に代わる代替マーカーを探索すべく、リンパ球浸潤 (tumor infiltrating lymphocyte) に注目した。(方法) リンパ球浸潤を3つに分類することにより、腋窩リンパ節転移症例の Ki67 値と比較検討を行った。1) 2009年6月からの乳癌手術症例 286例を臨床病理学的に検討した。2) 2010年6月からの症例にはリンパ球浸潤 (167例) を追加検討した。

(結果) 286例中 ER(+),HER2(-)が 213例であった。腋窩リンパ節転移陽性症例が 70例で、Ki67 \geq 15%が 48例であった。また腋窩転移陰性症例が 143例で、Ki67 $<$ 15%が 86例であった。腋窩転移有無の2群間と Ki67 を 15%で分けた2群間での有意差は P=0.001であった。次にリンパ球浸潤に関しては、ER(+),HER2(-)の 119例中、リンパ球浸潤を (few,moderate)と (marked) の2群に分類し、腋窩リンパ節陽性 34例、陰性 85例の2群間と比較した。P=0.01, odds 比が 2.889 とリンパ節転移に独立した影響が認められた。(まとめ) 腋窩リンパ節転移症例を予後不良因子と捉えた場合、LuminalA においてリンパ球浸潤が独立した予後因子と考えられる。

乳癌の薬物療法

◆ 中村清吾

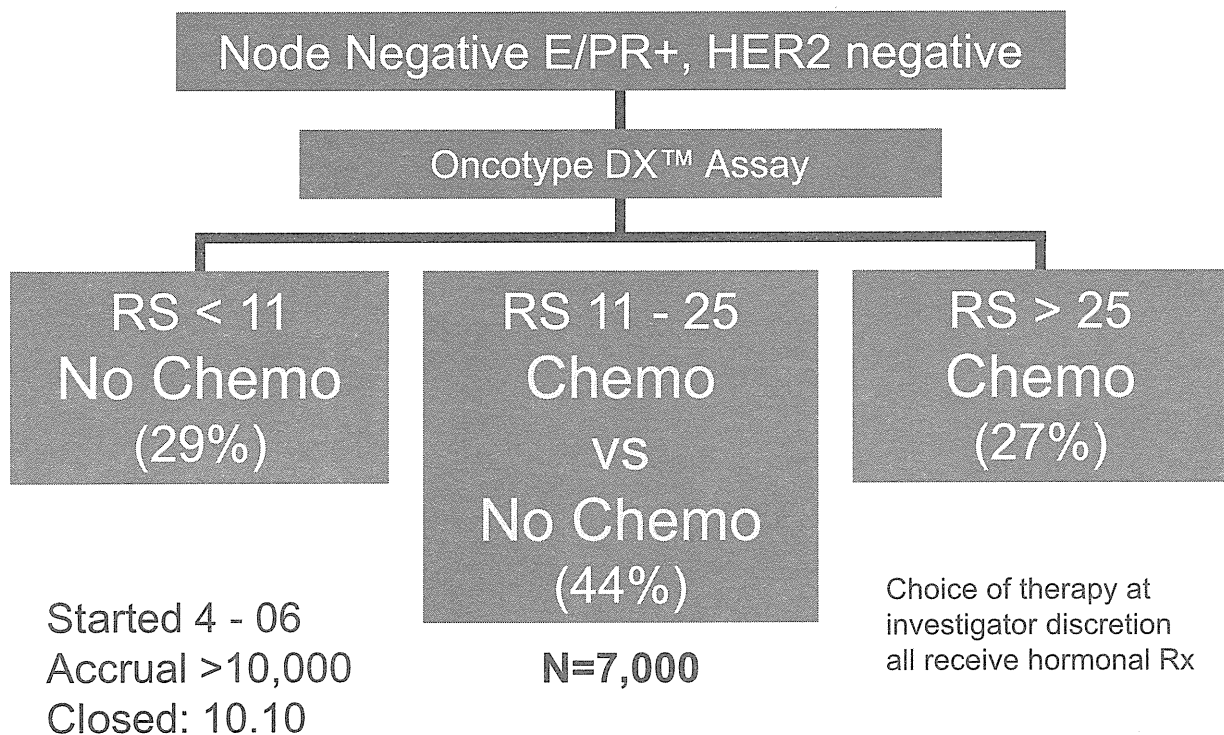
はじめに

乳癌は、その約70%がホルモン感受性を有し、ホルモン療法が薬物療法の大きな柱の一つである。これに加え、癌細胞表面にHer2 (Human epidermal growth factor receptor 2) 蛋白が過剰発現している場合は、分子標的薬であるトラスツズマブやラパチニブが有用である。さらに、近年、網羅的遺伝子発現解析の進歩によって、乳癌の予後は、そのサブタイプにより異なることが明らかとなった。そこで、本稿では、サブタイプ別に見た薬物療法について述べる。

Luminal A、Bタイプ

Luminalタイプとは、基本的にはホルモン感受性がある乳癌のことであり、Luminal Aタイプは、術後薬物療法としては、基本的にホルモン療法のみでよい場合を意味する。すなわち、ER (+) Her2 (-) であり、かつ増殖能の低い場合である。増殖能を示すマーカーとしては、Ki67が用いられることが多く、セントガレンコンセンサスでは、14%以下であればホルモン療法高感受性群として分けられている¹⁾。また、多遺伝子発現解析を用いたOncotype DXTMでは、Low RS (Recurrence Score : 18以下) に相

①TAILORx Trial



Trial Assigning Individualized Options for Treatment

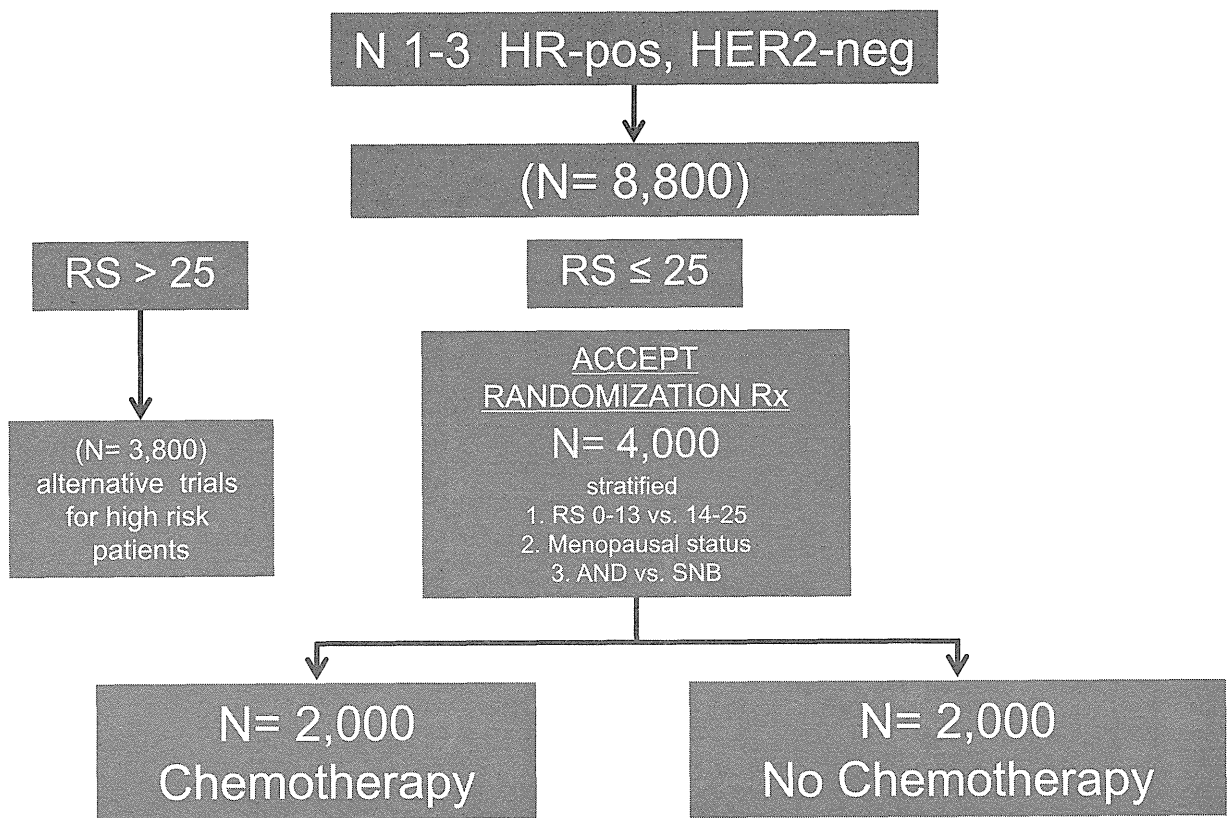
当する。しかし、Ki67の測定法やカットオフ値をどこに設けるかについては様々な見解に分かれている。

一方、米国では、m0症例を対象にOncotype DX™を用いた前向き臨床試験・TAILORx試験が行われており、さらに、リンパ節転移陽性の場合であっても化学療法不要群を見いだすための、大規模臨床試験：RxPonder試験が行われている²⁾³⁾ (図①②)。

Her2タイプ

Her2陽性においては、AC↓T (ドキソルビシン+シクロホスファミド併用療法後にドセタキセル単独投与)の化学療法に加えて、トラスツズマブ1年間が標準治療となっているが、アンストラサイクリンを含まないTCH (ドセタキセルおよびカルボプラチンとトラスツズマブの3者併用)療法も毒性が懸念される高齢者を中心に用いられるようになってきている。ま

②RxPonder Trial

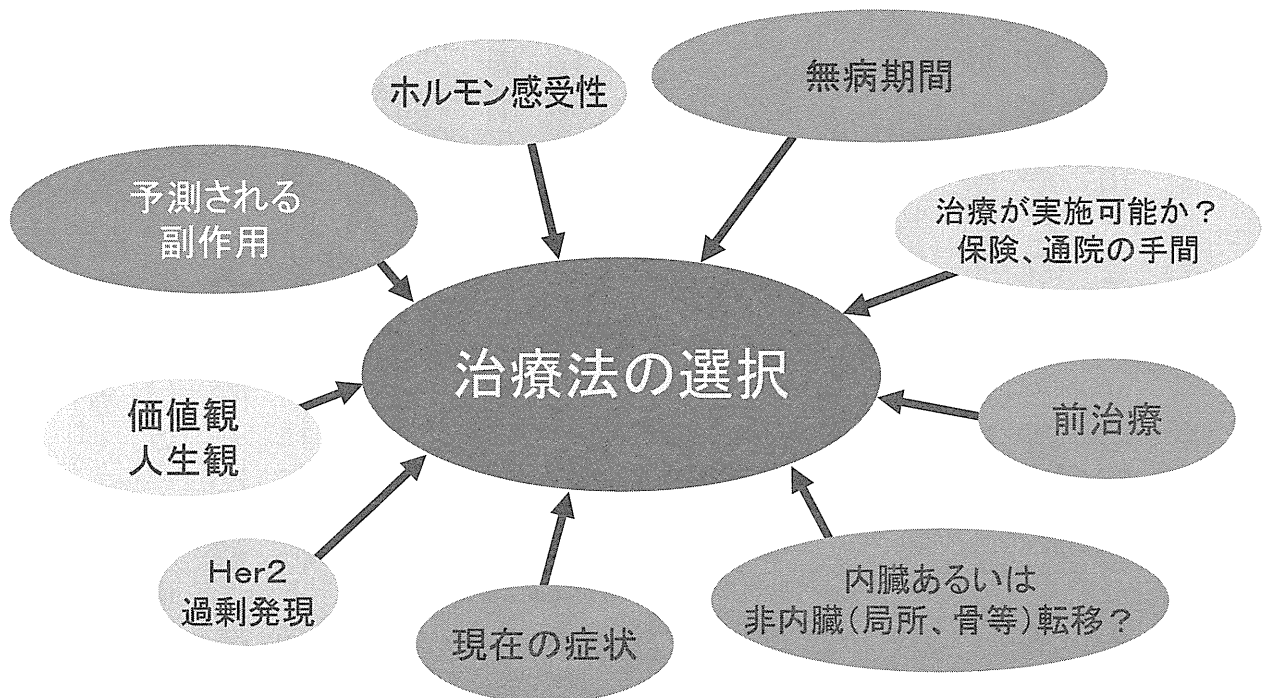


た、海外の術前化学療法における臨床試験では、トラスツズマブとラパチニブを併用した NeoAllto 試験や、トラスツズマブとペルスズマブを併用した Neosphere 試験において、トラスツズマブ単独群に比べ、倍近い病理学的完全奏効 (pCR) 率が得られ、今後臨床現場に導入されることが期待されている。

Basal タイプ

いわゆるホルモン療法や Her2 をターゲットとした分子標的薬が無効で、化学療法のみが適応となるグループである。この群では、化学療法が著効する場合と、アンストラサイクリンやタキサンが全く効かない場合があることが問題となっていた (Triple negative paradox ともいわれる)。この無効群では、BRCA1 の変異陽性あるいは、BRCA の機能不全を認めることが多いということが分かってきており、その場合は、DNA 直接障害性薬剤であるアルキル化剤

③個別化治療とは？



Beslija, et al. : Ann. Oncol.(2007)より改変

や、ゲムシタビンやカルボプラチンが有効なことが多く、また、ポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤の臨床試験等が行われている。

再発乳癌における新たな展開

ホルモン療法においては、SERD (Selective Estrogen Receptor Downregulator) と呼ばれるフルベストラントが、閉経後再発乳癌の治療において用いられるようになった。抗エストロゲン剤のようにエストロゲン受容体（ER）に結合するだけではなく、その後、ERの分解を促進して、ERの量を大幅に減らすという特徴を有する。アロマターゼ阻害剤（AI）による一次治療に続いて使用した場合、Clinical Benefitの観察期間中央値が16・6カ月と、効果の持続期間が長いことが臨床試験の結果で示されている。抗がん剤では、クロイソカイメンから見いだされた、強い抗がん作用を有するハリコンドリ

ンBの類似化合物であるエリブリンも、昨年より保険適用となった。本剤は、主治医選択治療群に比べ、全生存期間（OS）の中央値が2・7カ月改善したという国際共同試験の結果から、日米欧ではほぼ同時に承認されたという経緯を有し、再発乳癌における選択肢の幅が広がった。

同様に昨年承認となったナブパクリタキセルは、人血清アルブミンとパクリタキセルからなる130nmの均一なナノ粒子パクリタキセル製剤で、ポリオキシエチレンヒマシ油（商品名・クレモホールE[®]L）および無水エタノールの添加物（溶媒）を含有しないため、アナフィラキシーショックやアルコール過敏症などの副作用が少ないという特徴を有する。

この他、血管新生阻害剤のベバシズマブも、パクリタキセルとの併用において、再発乳癌に対して保険適用となった。しかし、他の薬剤との組み合わせも含め、OSで有意差が出ていないということが主な理由で、米国食品医薬品局

（FDA）の承認は取り消しとなっている。今後は、VEGFAの発現量等のバイオマーカーをもとに、効果が期待される症例における臨床試験が計画されている。

骨転移に対する治療薬としては、近年、ビスフォスフォネート製剤が用いられてきた。ビスフォスフォネートは、破骨細胞の形成および成熟の過程は阻害せず、成熟・活性化した破骨細胞に細胞死を誘導し、すなわち、骨吸収が開始してから破骨細胞の活性を阻害する。一方、本年に入り、骨芽細胞の形成を促すRANKL（Receptor activator of NF- κ B ligand）と特異的に結合し骨吸収を抑制する、ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤であるデノスマブが保険適用となった。ゾレドロン酸と比較して、非劣性という主要評価項目を満たし、骨関連事象（SRE）無発現期間における優越性という副次的評価項目を達成した。また、皮下注射という特徴を有するため、在宅医療等の現場での

有用性も期待されている。

最後に

以上、乳癌における薬物療法の開発スピードはめざましく、選択肢の幅が広がっているが、いずれも高額なために、個々の癌の特徴と期待される効果を的確に予測できるようなバイオマーカーの開発も待たれるところである。

さらに、図③に示すごとく予測される副作用や個人の人生観・価値観等に照らし合わせたアプローチが望まれる。

(昭和大学医学部 乳腺外科 教授)

文献

①Gnant, M., et al.: St. Gallen 2011 : Summary of the Consensus Discussion. Breast Care (Basel), 6 (2), 136-141 (2011)

②NCT00310180. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx trial). www.clinicaltrials.gov (Accessed

September 6, 2011)

③NCT 01272037. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer. www.clinicaltrials.gov (Accessed September 6, 2011)

