

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¹³⁾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。

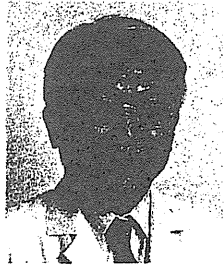
●文献

- 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 : 569, 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例

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する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^{1,2)}。以後、①使用薬剤の感受性の把握、②予後の予測(pCR, n0症例)、③乳房温存率の向上をめざして、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³⁾。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^{3,4)}。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

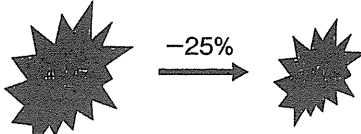
	T≥3cm (1995, 術前治療なし) n=81	術前化学療法症例 (1998/5 ~ 2006/2) n=367
化学療法前 平均腫瘍径 (cm)	5.36	5.20
病理学的 腫瘍径 (cm)		

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 以上の症例と比較したものを図 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

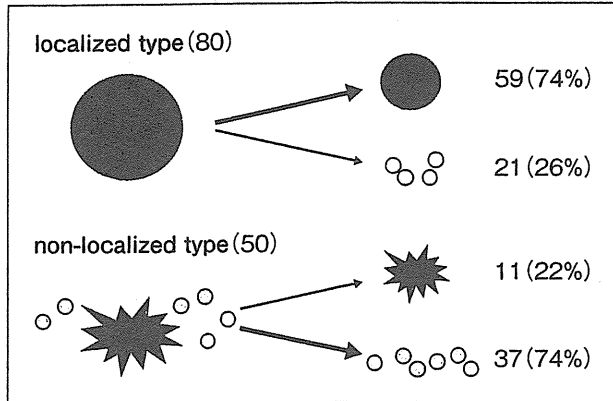


図 2 画像診断上のタイプ(限局型・非限局型)と術前化学療法による原発巣の縮小のパターン
限局型は限局型に縮小し、非限局型は非限局型に縮小することが多い。

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、術中にかん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

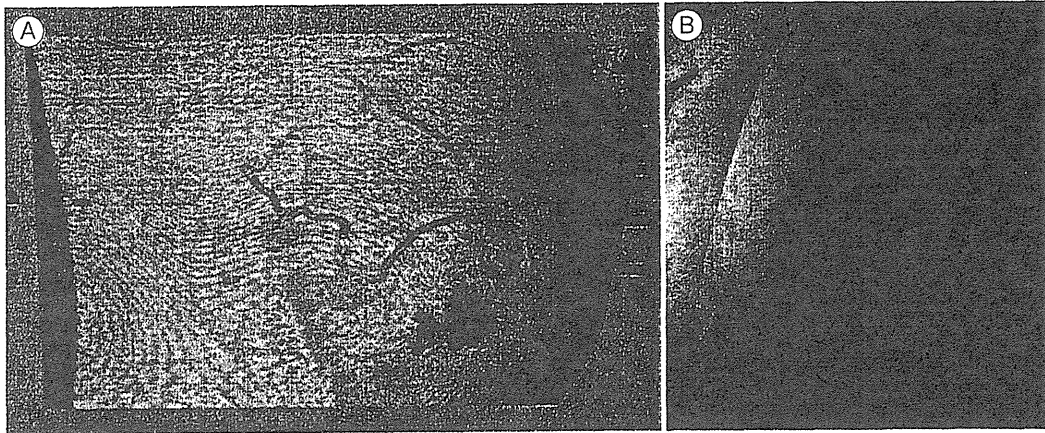


図 3 化学療法前の腫瘍の局在

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。

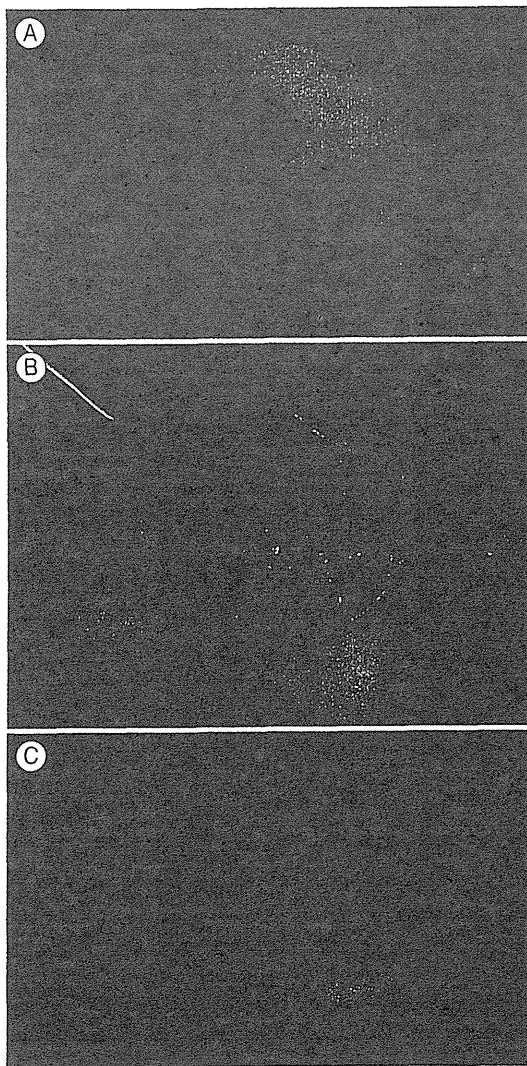


図 4 乳房温存手術

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。

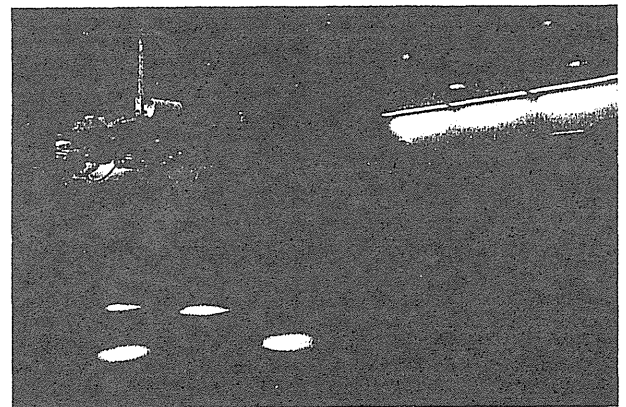


図 5 MRX手術室

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)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²⁾、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^{5,6)}。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⁷⁻¹⁸⁾。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) ⁷⁾	51	II or III	5.0	43(84.3)	3(12)
Miller ら(2002) ⁸⁾	35	T1-3N0	3.5	30(86.0)	0(0)
Stearns ら(2000) ⁹⁾	34	T3-4, any N	5.0	29(85.0)	3(14)
Haid ら(2001) ¹⁰⁾	33	T1-3, any N	3.3	29(88.0)	0(0)
Julian ら(2002) ¹¹⁾	31	I or II	NS	29(93.5)	0(0)
Tafra ら(2001) ¹²⁾	29	Any T, N0	NS	27(93.0)	0(0)
Nason ら(2000) ¹³⁾	15	T2-4, N0	NS	13(87.0)	3(33)
Shimazu ら(2004) ¹⁴⁾	47	II or III	4.5	44(93.6)	4(12)
Kinoshita ら(2006) ¹⁵⁾	77	T2-4, any N	4.8	72(93.5)	3(11)
Lee ら(2007) ¹⁶⁾	219	N+	3.4	179(77.6)	7(6)
Shen ら(2007) ¹⁷⁾	69	T1-4, N+	4.0	64(92.8)	10(25)
Gimbergues ら(2008) ¹⁸⁾	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 ¹⁹⁾ (NSABP B-27)	428	Blue dye	78	14
		Radiocolloid	89	5
		Combination	88	9
		All techniques	85	11
Krag ら ²⁰⁾	443	Radiocolloid	93	11
Tafra ら ²¹⁾	529	Combination	87	13
McMaster ら ²²⁾	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¹⁹⁻²²⁾。Mamounas らは、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial (NSABP B-27) のAC 4サイクルに docetaxel を加えた術前化学療法後にセンチネルリンパ節生検が試みられた428例の成績を報告している¹⁸⁾。試験が多施設にわたるためセンチネルリンパ節生検手技はまちまちであるが、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¹⁷⁾。2008年にはフランスのGimbergues らが、化学療法前N0

症例の高い正診率(偽陰性率0%)とT3症例およびN⁺症例における高い偽陰性率(28.5%, 29.6%)を報告した¹⁸⁾。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¹⁶⁾。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) Mamounas, 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.

* * *

特集

乳がん—標準治療と先進医療

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つていますが、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

るという治療法です。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

私たちの施設では全身麻酔下で行
つています」

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

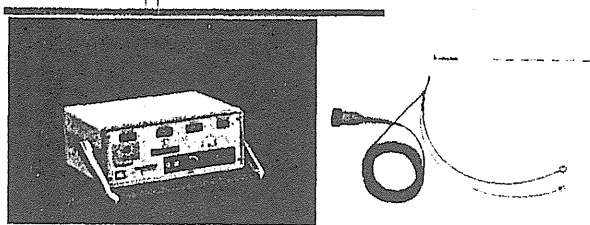
います。

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20Ωあがったとき、自動的に出力が0.005A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、焼灼により高まった組織抵抗をいったん抑え、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

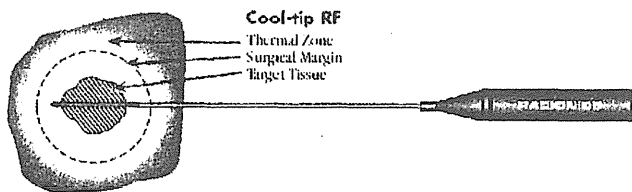


図2 ラジオ波焼灼療法のイメージ図。点線内が焼灼範囲

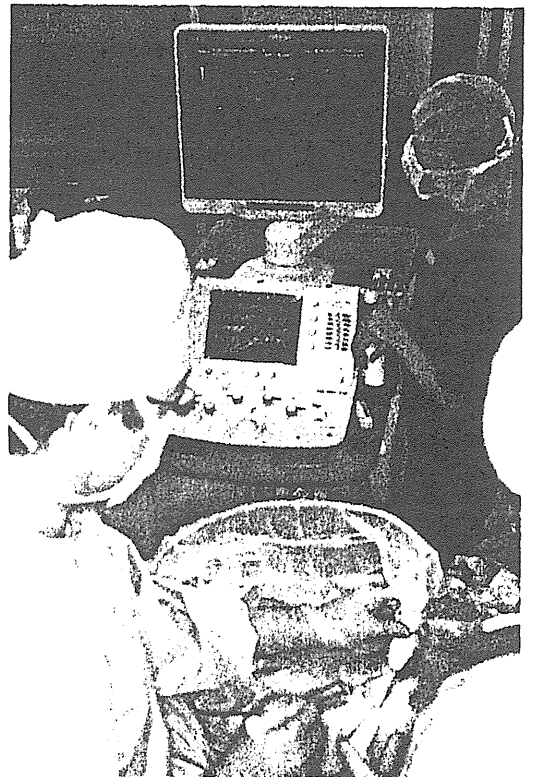


写真1 施術の概観。正面に見えるのがエコー画像。針を刺入している

●デメリット
反面、デメリットもあります。

「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」（木下外科長）（写真2、写真3）。

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）

ラジオ波療法法の歴史と乳がん治療応用への経緯

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しまうのですが、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。



写真2 治療中の写真



写真3 治療後、針を抜いた後の痕跡

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。

焼灼範囲(参考:肝臓)

17G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(下図、白色部)を1cm、2cm、3cmと選択できる。

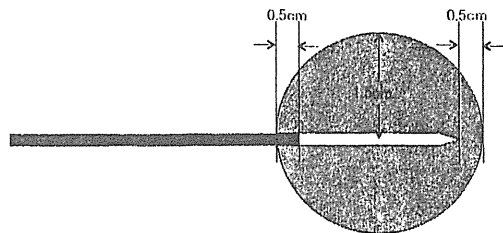


図3 ラジオ波焼灼療法による肝臓の焼灼範囲

が同時進行で進んでいたようなのです。

●治療後に異変が頻発

2004年〜2005年頃から、他の施設でラジオ波療法による乳がんの治療を受けて再発したという人の駆け込み受診が、全国のがん治療のセンター病院や基幹病院などで目立つようになってきたのです。

「その頃から私たちの施設でもそういう患者さんが顕著になりました」(木下外科長)

そこで木下外科長らのグループはこの療法の適応を見極める必要がある、として国立がんセンター(現国立がん研究センター)の倫理委員会承認を得て、2006年6月より臨床研究を開始しました。

ラジオ波療法後の再発の駆け込み受診が増えたのは、ラジオ波で焼き切ることのできない大きさの腫瘍、あるいは画像的には適応内と思われる大きさでも乳管内などに進展した日に見えない広がりがある乳がんも治療対象として多く

含まれていたのではないかと推測されたからです。

一般にラジオ波療法による焼灼範囲は電極から半径1.5cm、直径では最大3cmほどで、主病巣はこの範囲内でなければならぬとされています(図3)。実際、肝がんの治療では大きさについては3cmまでの腫瘍がスタンダードな適応となっています。

しかし、肝臓と違って乳がんの存在する乳房は、通電の抵抗がより強い脂肪組織が多いのです。先述したように乳管内を伝わって進展し、画像では確認しづらい広がりを持ったがんが存在することがあり、肝臓に對する適応基準を乳がんのまま流用しているか、疑念はあったものの当時ははつきりとわかっていなかったのです。

●2cmの腫瘍でも11%に焼き残しが……

これらの事実を踏まえて、木下外科長らは乳がんに對する適応は3cmでは大きすぎる、それ以下だとしてもどれくらい大ききまでを適応にすべきか、というテーマを設定して以下の方法で調べました。

「まずは超音波検査で2cm前後の

大きさの乳がんを対象に、国立がん研究センターでラジオ波による治療を行った乳がん患者さんに対し、治療後、焼灼した部位およびその周囲組織を切除して、焼き残しがどれくらい含まれているか、検証したのです。趣旨を説明し了解を得て対象となった患者さんは50名でした」(木下外科長)

「その結果、電極を中心に紡錘型に焼灼範囲は及び、その中ではがんは完全に焼けることを確認しました。しかし焼灼範囲を超えると焼き残しが存在するようになり、2cm内の大きさの腫瘍でも約11%に焼き残しが見つかりました」

この結果を踏まえ、木下外科長は、ラジオ波による乳がん治療の適応は、腫瘍(主病巣)の大きさを通常の超音波検査だけではなく、MRI検査を加えて評価し、まずは大きさが1cm以内の腫瘍について、臨床試験を開始しました。

日本乳癌学会の実態調査が物語ること

2010年には日本乳癌学会がラジオ波療法を含む3つの低侵襲療法の普及程度を調べる実態調査をしました。同学会の認定施設831施設にアンケート用紙を送付

し、547施設から回答を得ました。それによるとラジオ波療法は29施設が導入、合計1049の症例があり、そのうち約45%が臨床試験の目的で、約55%がそれ以外の目的で実施していたことがわかりました。

この結果を重視した日本乳癌学会は同年6月に「臨床試験以外の目的では行わないように」という趣旨の通知を会員に向けて出しました。

治療対象や治療効果、副作用の頻度、対処法などが十分に検証されておらず、「治療法としては確立されていないものを、それらを検証するための臨床試験以外の目的で行ってはならない」という意図を持って通達されたものと見てよいかと思えます。

通達にある臨床研究以外の目的とは何を指すのかよくわかりませんが、たとえば自由診療（30数万円といった高額費用がかかるようです）などが入るのではないかと思われま

す。通知に強制力はないものの、悪質なケースは対応を検討するといふ強いメッセージ性があり、通知を受けてこの療法を中止した医療施設もあります。

しかし継続している施設も依然

として存在しています。またアンケート調査に回答をしてない医療施設もあつて、ラジオ波療法をめぐる現場は混乱していると見なされても仕方がない現状があります。

強くこの療法を希望する場合は施設選びは慎重に

それでは現時点で、この療法を受けるとしたらどのような点に気をつけるべきでしょうか。

まず施設選びですが、3 cm以上の腫瘍や進行がんにも対応を拡大している施設は論外といえるでしょう。木下外科長らのグループが行った臨床試験の結果を踏まえ、大きさが2 cmの腫瘍でさえ約10%の焼き残しがあるので、この点も踏まえた適応基準を示す施設が望ましいかもしれませ

ん。患者さんが確認可能なわかりやすい目安としては、臨床試験目的での療法を行っているところが考えられます。療法のメリット・デメリットをきちんと説明してくれるはずだからです。とくに高度医療として厚生労働省の承認を得て実施している施設は、施設要件などの厳格な基準をパスしている

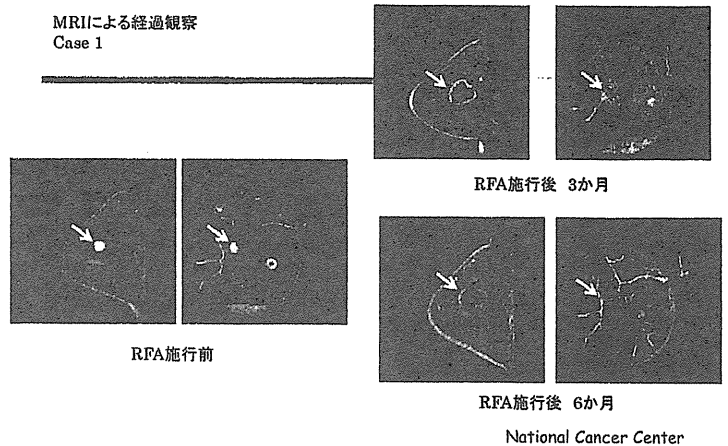


写真4 MRIによる経過観察

定期的に診ていくためにMRI画像による評価を行える施設。かつその評価を行える医師が存在することが第1（写真4）。第2に、焼灼後の針生検で採取した組織に生き延びたがん細胞が含まれているか、自前の検査組織（病理部）で評価できることが望まれます」（木下外科長）。

以上のように、乳がんに対するラジオ波療法はその適応基準、また治療効果の評価をいつどの時点でどの方法でするのか、といった重要な点が確立されていない現状があります。

だからこそ、この療法を受けられることを強く希望するのであれば、慎重に慎重を重ねるくらいの態度が必要です。

「これらの点がクリアされれば、ラジオ波療法は乳がんにおいても低侵襲のすぐれた治療法といえるようになるでしょう」（木下外科長）

ため候補の筆頭になるのではないのでしょうか。そのリストは厚生労働省のサイトで調べることができます。現時点で国立がん研究センターなど7施設が載っています。
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/ikikan02.html>

木下外科長はさらに、次のようなチェック項目を挙げます。「腫瘍の大きさや形状を正確に診断するため、また治療後の経過を

詳細な病理診断にて発見されるセンチネルリンパ節の微小な潜在的転移の予後に対する影響は、大きなものにはならない

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

● Krag DN, et al.
Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase III trial.
Lancet Oncol. 2010; 11: 927-933.

2010年にKrag DNらによりSLNBと腋窩リンパ節郭清との比較試験であるNSABP B-32試験の8年目の経過報告がなされた。OS, DFSの両者にて両群間に差が認められず早期乳癌に対するSLNBの妥当性が検証されつつある。SLNBの患者に対する恩恵から、長期的な結果を待たずに早期乳癌に対するSLNBはすでに標準治療となっている。

一方、SLNにおける組織切片の作成間隔や免疫組織染色の必要性などについては議論が多い。現在、リンパ節転移はその大きさにより大型転移 (macrometastases: 最大転移径2.0mm超)、微小転移 (micrometastases: 最大転移径0.2~2.0mm)、孤立性がん細胞 (isolated tumor-cell clusters: 最大転移径0.2mm以下) に分類される。したがって、大型転移を診断するためには少なくとも2mmの間隔で組織切片 (slice section) を作成する必要があり、微小転移の診断には0.2mm (step section)、孤立性がん細胞の診断にはそれ以上に細かい間隔で組織切片 (serial section) を作成する必要がある。したがって、SLNの転移診断は病理医の業務を増やし、また施設間で格差が生じているのが現状である。はたして、詳細なSLNの病理診断は有用なのかとの疑問に答えたのが今回、紹介した論文である。免疫組織染色で診断されるリンパ節転移の大きさは平均0.1mmである。病理診断においてslice section以上の薄切や免疫組織染色を加えて微小転移や孤立性がん細胞を発見するのに労力を費やして、多くの潜在的転移を検出しても5年OSにおける絶対的な違いは1.2%と小さいため、通常の病理診断法で十分であろうという報告である。

今日では乳癌薬物療法の方針決定に際しては、腋窩リンパ節転移の有無ばかりでなく腫瘍本体の組織学的グレード、ホルモン感受性、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 蛋白の発現なども考慮されることも関係している。2009年にはオランダのde Boer MらがMicrometastases and Isolated Tumor Cells: Relevant and Robust or Rubbish? (MIRROR Study) でのレトロスペクティブな解析結果を報告している¹⁾。補助薬物療法の対象とならない比較的予後のよい早期乳癌においてSLNのisolated tumor-cell clusters, micrometastases群はn0群と比較して5年OSがともに劣ったと報告している。この研究ではSLNを150 μ m間隔にて詳細に検査している。

これら両方の報告から考察できることは、詳細な病理診断にて発見されるSLNの微小な潜在的転移の予後に対する影響は、補助薬物療法などの効果により大きなものにはならないということであろう。

REFERENCE

1) de Boer M, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 653-663.

PROFILE

1988年慶應義塾大学医学部卒業。乳腺腫瘍外科の責任者としてセンチネルリンパ節生検をはじめ低侵襲外科治療の研究と開発に取り組んでいる。多施設共同研究にて実施されている高度医療評価制度下ラジオ波熱焼灼療法の研究責任者。

第Ⅲ相主試験における 分子標的薬の重篤な薬物有害反応の報告について

Seruga B, Sterling L, Wang L, et al.

Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III clinical trials.

J Clin Oncol. 2011; 29: 174-185.

背景と研究目的

抗悪性腫瘍薬は、しばしば大規模ランダム化第Ⅲ相比較試験 (randomized controlled trial; RCT) の結果、有用性が認められることによって承認される。専門家は、臨床試験で報告された薬剤の効果と毒性を勘案した上で有用性を判断するが、抗悪性腫瘍薬の毒性は時に臨床試験レベルでは十分に報告されていない。有害事象 (adverse event; AE) と比較して、薬物有害反応 (adverse drug reaction; ADR) は、開発中の薬剤が当該副作用の原因であることを強く疑わせる用語である。ほとんどのRCTでは、症例数が十分であり、通常観察されるAEを確認できるが、発現頻度がまれなAEや一定の潜伏期を経て出現するAEは、必ずしも十分に認識されない。RCTによっても報告されなかった重篤なADRが、市販後に明らかになるとの仮説を立て、米国で承認された分子標的薬について最新の添付文書に記載されているADRと大規模RCTで報告されたADRとを比較検討した。

方法

米国食品医薬品局 (FDA) のwebサイトより解析対象とする分子標的薬を選択した。すでに米国FDAで承認された分子標的薬の中で2008年と2009年に安全性に関する添付文書が改訂され、さらに少なくとも1報の大規模RCTが最新の添付文書に記載されている薬剤を選択条件とした。それぞれの薬剤について、死亡の可能性があるADRを含む「重篤なADR」とは、FDA labelの中で“warning/precaution”および“boxed warning”に記載されている事象とした。添付文書に引用されているRCTを解析し、論文中にこれらのADRが報告されているかどうかを検討した。

結果

12種類の分子標的薬と最新の添付文書に記載されている36のRCTの論文を解析した。添付文書には、76種類の重篤なADRが

記載され、その中で50%は潜在的に致死的であった。さらに重篤なADRの39% (30事象)、致死的なADRの39% (15事象) が、発表論文に記載されておらず、さらにそれぞれ、49%と58%は、はじめの添付文書にも載っていなかった。論文に記載されていたADRとされなかったADRを示す (表1)。“infusion reaction”, 間質性肺炎, 骨髄抑制, 重篤な口内炎など多彩なADRがRCTでの論文では報告されていないことが判明した。

結論

新規分子標的薬に関して、主要なRCTの報告論文や市販直後の添付文書では、重篤なADRについて限られた情報しか提供していない。まれではあるが、重篤なADRの情報は、対象患者に合併症や死亡を引き起こす可能性があり、実地医療の場においてこのような状況を理解しておくことは、重要である。

表1 ランダム化比較試験にて最も多く報告された薬物有害事象

重篤なADR	分子標的薬の数	少なくとも1報のRCTの論文でADRが報告されている分子標的薬	RCTの論文でADRが報告されなかった分子標的薬
心障害*	7	ボルテゾミブ, セツキシマブ, イマチニブ, ラパチニブ, リツキシマブ, スニチニブ, トラスツズマブ	—
infusion reaction	6	ベバシズマブ, セツキシマブ, バニツムマブ, リツキシマブ, トラスツズマブ	イブリツモマブ, チウキセタン
間質性肺炎	6	エルロチニブ, トラスツズマブ	ボルテゾミブ, セツキシマブ, ラパチニブ, バニツムマブ
骨髄抑制	5	ボルテゾミブ, ダサチニブ, イブリツモマブ, チウキセタン, イマチニブ	トラスツズマブ
重度の皮膚症状	5	セツキシマブ, バニツムマブ	エルロチニブ, イブリツモマブ, チウキセタン, リツキシマブ
消化管穿孔	4	ベバシズマブ, エルロチニブ	イマチニブ, リツキシマブ
出血	4	ベバシズマブ, ダサチニブ, イマチニブ, スニチニブ	—
肝毒性	4	エルロチニブ, イマチニブ	ボルテゾミブ, ラパチニブ
脳障害†	3	NA	ベバシズマブ, ボルテゾミブ, リツキシマブ
QT間隔延長	3	NA	ダサチニブ, ラパチニブ, スニチニブ
腫瘍崩壊症候群	3	NA	ボルテゾミブ, イマチニブ, リツキシマブ
動脈血栓症	2	ベバシズマブ, エルロチニブ	—
体液貯留	2	ダサチニブ, イマチニブ	—
甲状腺機能低下症	2	スニチニブ	イマチニブ
腎不全	2	エルロチニブ, リツキシマブ	—
高血圧	2	ベバシズマブ, スニチニブ	—
低マグネシウム血症	2	セツキシマブ, バニツムマブ	—

ADR: 薬物有害事象 RCT: ランダム化比較試験 NA: not available

* 左心室機能不全, うっ血性心不全, 心突然死を含む。

† 可逆性後白質脳症候群と進行性多巣性白質脳症を含む。

Seruga B, et al. J Clin Oncol. 2011; 29: 179.

乳癌薬物治療に伴う妊孕性への影響に関する情報提供の実態調査

久保 晶子^{*1} 小井土啓一^{*1} 澤田 麻理^{*1} 龍島 靖明^{*1} 清水千佳子^{*2}
 加藤 友康^{*3} 安藤 正志^{*3} 木下 貴之^{*2} 村越 功治^{*1} 横手 信昭^{*1}
 藤原 康弘^{*2} 山本 弘史^{*1}

[*Jpn J Cancer Chemother* 39(3): 399-403, March, 2012]

Survey on Oncologists-Provided Information on Treatment-Related Infertility to Breast Cancer Patients: Akiko Kubo^{*1}, Keiichi Koido^{*1}, Mari Sawada^{*1}, Yasuaki Ryushima^{*1}, Chikako Shimizu^{*2}, Tomoyasu Kato^{*3}, Masashi Ando^{*2}, Takayuki Kinoshita^{*2}, Koji Murakoshi^{*1}, Nobuaki Yokote^{*1}, Yasuhiro Fujiwara^{*2} and Hiroshi Yamamoto^{*1} (^{*1}Dept. of Pharmacy, ^{*2}Dept. of Breast and Medical Oncology, and ^{*3}Dept. of Gynecology, National Cancer Center Hospital)

Summary

Purpose: Treatment-related infertility is an important issue facing breast cancer survivors of childbearing age. A previous study at the National Cancer Center Hospital between 2000 and 2004 analyzed 136 postoperative breast cancer patients under 40 years old, and found that only 7% of them had been provided with information on fertility-related issues by their treating physicians. However, the way in which information is shared may have changed, given the recent publication of national and international guidelines on fertility issues in cancer patients, and we hypothesized that there will be an increase in the percentage of cases in which information about fertility-related issues is provided. Methods: We retrospectively analyzed patients 40 years old or younger who underwent surgery for primary breast cancer in this hospital between 2007 and 2009. We assessed patients' and oncologists' backgrounds, pathological stage, treatment plans, and whether or not oncologists provided explanations regarding fertility-related issues. Results: One hundred cases were analyzed. Five percent, 15%, and 80% of patients were <30, 30-35, and >35 years old, respectively. Sixty-one percent of patients had partners, while 29% had prior deliveries. Information on fertility-related issues was provided to 56% of patients. Significant factors influencing whether information was provided were patients' reproductive history (odds ratio (OR): 5.717, 95% confidence interval (CI): 1.752-18.66, $p=0.004$) and recommended treatment (OR: 24.22, CI: 3.150-186.2, $p=0.017$). By contrast, oncologists' background (specialty, gender, and duration of career as a physician) was not significant. The frequency with which treatment plans were changed did not correlate statistically with the provision of information on fertility-related issues. Conclusions: Information on treatment-related infertility is now provided much more frequently than in the past. We should encourage both patients and medical professionals to increase their awareness about this important issue. Key words: Breast cancer, Chemotherapy, Infertility (Receive May 13, 2011/Accepted Jul. 6, 2011)

要旨 背景: 薬物治療に関連した不妊は挙児希望を有する乳癌患者にとって重要な問題である。国立がん研究センター中央病院(以下、当院)における2000~2004年を対象期間とした調査では、40歳以下の乳癌患者に術前・術後薬物療法が妊孕性に及ぼす影響が伝えられていたのは7%だった。今回、われわれは2007~2009年における情報提供の実態調査を行った。方法: 2007~2009年に当院で手術を受けた40歳以下の女性乳癌患者を対象とした。診療録から、妊孕性に関する医師からの情報提供の有無、患者および担当医師の社会的背景、治療レジメンを後方視的に調査した。結果: 対象患者は100名。年齢[<30歳/30~35歳/35歳≤]=[5/15/80]、病理病期[0/I/II/III/IV]=[21/23/43/12/1]、パートナー[あり/なし]=[61/39]、出産歴[あり/なし]=[29/71]であった。情報提供[あり/なし]=[56/44]であった。情報提供の有無に影響する因子は、患者側の要因として出産歴[odds ratio (OR): 5.717, 95% CI: 1.752-18.66, $p=0.004$]や推奨される治療レジメン(OR: 24.22, 95% CI: 3.150-186.2, $p=0.017$)と関連がみられ、年齢やパートナーの有無は関連がみられなかった。また、医師側の背景因子(診療科、性別、医師経験年数)との関連はみられなかった。さらに、化学療法を含む治療方針からの変更割合は、情報提供の有無で差はみられなかった。結語: 2007~2009年においても、情報提供率は約60%にとどまり、癌治療に伴う妊孕性への影響について、医療者・患者双方の意識をさらに高める必要がある。

*1 国立がん研究センター中央病院・薬剤部

*2 同 乳腺科・腫瘍内科

*3 同 婦人腫瘍科

連絡先: 〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 国立がん研究センター中央病院・薬剤部

久保 晶子

はじめに

近年、診断技術や治療技術の進歩に伴い、がん患者の予後が改善されてきたことで、治療後のQOL向上が懸念されるようになった。その一つとして、治療に関連した不妊がある¹⁾。

乳癌の化学療法では卵巣機能障害が比較的高率に起きる。特に cyclophosphamide (CPA) は、治療後に永続的な無月経を惹起しやすい代表的な抗がん剤として報告されている²⁾。乳癌は生殖年齢における罹患率が高く、挙児希望を有する乳癌患者にとって妊孕性への影響は重要な問題である。

2006年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) の勧告では、医師は生殖能力を有する患者を治療する場合には、治療開始前に治療に伴う妊孕性の影響について十分に説明し、生殖医療の専門医への紹介を行うべきであるとしている。

しかし、国立がん研究センター中央病院 (以下、当院) において2000~2004年を対象期間とした調査では、40歳以下の早期乳癌患者の術後補助療法を決定する際に、医師から患者に対し治療による妊孕性への影響について、積極的に説明が行われた頻度は7%にとどまった³⁾。

本邦においても、2006年の日本乳癌学会の患者向けガイドラインに抗がん剤治療に伴う妊孕性への影響が明記される⁴⁾など、患者を取り巻く情報環境に変化が現れはじめています。そこで今回、われわれは2006年以降における情報提供の実施状況の実態を明らかにするために調査・検討を行った。

I. 対象と方法

1. 対象患者

2007年1月~2009年10月までの期間に当院乳腺外科で乳房切除術を施行した、手術時年齢が40歳以下の早期乳癌女性患者を対象とした。

2. 調査方法および調査項目

調査は診療録を用いて後方視的に行った。調査項目は、妊孕性に関する情報提供の有無、対象患者における年齢、病理病期 (pStage)、パートナーの有無、出産歴の有無、医師から推奨された補助療法および実施された補助療法とした。なお、情報提供の有無はインフォームド・コンセント時の診療録に、不妊・早発閉経などの記載があった場合に、「情報提供あり」と判断した。

妊孕性に関する情報提供頻度の変化を調べるため、岡田らが報告した2000~2004年を対象期間とした症例をA群、今回調査を行った2007~2009年を対象期間とした症例をB群として比較を行った。患者背景における年

齢の分類は、A群の調査に準じて行った。

情報提供の有無を決定する可能性のある背景因子として、患者側の要因 (年齢、パートナーの有無、出産歴の有無、推奨された治療) および各対象患者における担当医師側の要因 (診療科、性別および医師経験年数) の影響を検討した。

3. 統計学的処理

2群間の比較には χ^2 検定を用いた。薬物治療に伴う妊孕性への影響に関する情報提供の有無にかかわる背景因子については、多重ロジスティック回帰分析により検討した。解析ソフトは、SPSS 15.0 J for Windowsを使用した。

II. 結果

1. 患者背景

B群の対象患者は100名であった。年齢中央値は37.5歳、年齢 [<30歳/30~35歳/35歳 \leq] = [5/15/80]、パートナー [あり/なし] = [61/39]、出産歴 [あり/なし] = [29/71] であった。情報提供 [あり/なし] = [56/44] であった。また、術後に遠隔転移が発覚した患者 (pStage IV) が1名認められた。

Table 1に両群の患者背景を示す。両群を比較すると、年齢層に差が認められ ($p < 0.0001$)、B群では35歳以上の患者が増加した。また、「出産歴あり」はA群が52.9%、B群が29%と有意に減少した ($p = 0.0002$)。なお、pStage、パートナーの有無では両群間に有意な差は認めなかった。

2. 妊孕性に関する情報提供の実施状況

担当医から患者に対し薬物治療に伴う妊孕性への影響に関する情報提供の実施頻度を示す (Fig. 1)。なお、B群で他の医療職種 (看護師) から情報提供が行われていた症例が1例あったが、担当医からの説明の有無は不明であったため、「情報提供なし」と分類した。「情報提供あり」はA群が7%、B群が56%で8倍に増加した ($p < 0.0001$)。

3. 情報提供の有無に関連する背景因子

B群における情報提供の有無に関連する背景因子について解析した結果を示す (Table 2, 3)。患者側の要因として、出産歴なし [odds ratio (OR): 5.717, 95% CI: 1.752-18.66] と推奨補助療法がホルモン治療 (OR: 9.436, 95% CI: 1.219-73.05)、化学療法 (OR: 24.22, 95% CI: 3.150-186.2) が有意なリスク因子であることが明らかとなった。患者の年齢やパートナーの有無は関連性がみられなかった (Table 2)。また、担当医師側の要因として、診療科、性別、医師経験年数はいずれも情報提供の有無に影響しなかった (Table 3)。これらの結果から、情報提供

Table 1 Patient characteristics

		Group A (2000-2004) n=136		Group B (2007-2009) n=100		p value (χ^2 test)
		n	%	n	%	
Age (years)	<30	13	9.6	5	5.0	<0.0001
	30~35	52	38.2	15	15.0	
	35<	72	52.9	80	80.0	
pStage	0	13	9.6	21	21.0	0.09
	I	27	19.9	23	23.0	
	II	73	53.7	43	43.0	
	III	23	16.9	12	12.0	
	IV	0	0	1	1.0	
Partner	Present	89	65.4	61	61.0	0.22
	Not present	47	34.6	39	39.0	
Prior delivery	Present	72	52.9	29	29.0	0.0002
	Not present	64	47.1	71	71.0	

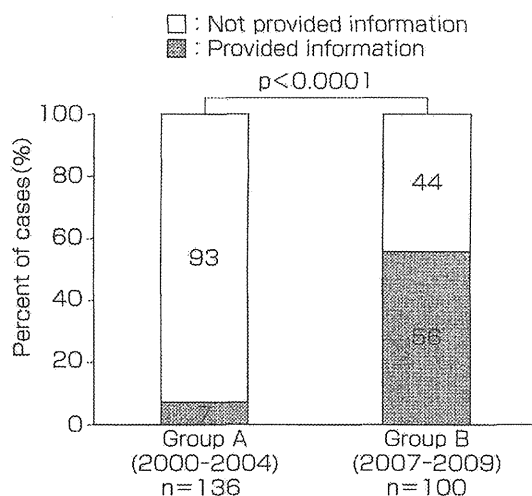


Fig. 1 The percentage of cases in which information on fertility-related issues was actively provided by treating physicians to primary breast cancer patients. The percent of cases in which information was provided increased from 7 percent in Group A (2000-2004) to 56 percent in Group B (2007-2009). p value: Chi square test

を「する」か「しない」かは、担当医師の背景に依存するのではなく、出産歴や提案する治療レジメンなどの患者背景に由来するものであることが示唆された。

4. 補助療法の選択

医師が推奨した補助療法と、実際に実施された（≡患者が選択した）補助療法について示す（Table 4）。化学療法を含む治療から変更された割合は、「情報提供あり」群、「情報提供なし」群で差はみられなかった。つまり、妊孕性への影響に関して情報提供がされても治療方針の決定に影響がなかったことが示された。

III. 考 察

今回の調査結果から、2007年以降の症例において、医師から患者に対し妊孕性に関する情報提供が行われた頻度は56%と大幅に改善されていることがわかった。この理由として、2006年のASCOの勧告や日本乳癌学会の患者向けガイドラインの発表により、患者・医療者双方において、治療に伴う不妊のリスクに対する意識が高まった可能性がある。なお今回の調査は診療録を用いた後方視的調査であるため、診療録への記載不備などがあれば、結果に大きく影響する。つまり、以前よりも診療録への記載が徹底されるようになってきた可能性も考えられる。

両群の症例において、出産歴の有無が有意に異なるなど患者背景の違いが影響していることも考えられた。今回行った情報提供の有無に関連する背景因子の解析からは、出産歴のない患者に対してより積極的な情報提供が行われていることが示された。

また今回の検討では、不妊のリスクに関する情報提供の有無は、患者の治療選択に影響を与えなかった。しかし、情報提供は治療方針の内容にかかわらず、患者が納得して治療に取り組むために重要である。当院では薬剤師が患者指導に用いる術後化学療法のパフレットに「卵巣機能障害」についての項目を作るなど、医師以外の医療職からも患者の潜在的なニーズを探りやすくするよう工夫している。

結論として、妊孕性に関する患者への情報提供は以前の調査よりも大幅に改善されていた。しかし、その割合は未だに約60%程度であり、妊娠可能年齢の全患者に対して情報提供が行われているわけではなく、医師は患者

Table 2 Background characteristics of Group B patients (2007-2009) who were or were not actively provided with information on fertility-related issues

		Physician actively provided information (n=56)		Physician did not actively provide information (n=44)		OR	95% CI	p-value (χ^2 test)
		n	%	n	%			
Age (years)	Median	36.5		38				
	<30	4	7.1	1	2.3	1		0.063
	30~35	11	19.6	4	9.1	0.391	[0.022-0.693]	
35<	41	73.2	39	88.6	0.092	[0.006-1.391]		
Partner	Present	34	60.7	27	61.4	1		0.152
	Not present	22	39.3	17	38.6	0.475	[0.171-1.317]	
Prior delivery	Present	11	19.6	18	40.9	1		0.004
	Not present	45	80.4	26	59.1	5.717	[1.752-18.66]	
Recommended adjuvant treatment	None	2	3.6	10	22.7	1		0.017
	Hormone therapy only	13	23.2	12	27.3	9.436	[1.219-73.05]	
	Treatment involving chemotherapy	36	64.3	22	50.0	24.22	[3.150-186.2]	
	Other (clinical trial)*	5	8.9	0	0	—	—	

OR: adjusted odds ratio, CI: confidence interval

*: Not applicable for calculating OR because all cases were provided with information on chemotherapy related-infertility

Table 3 Association between treating physicians' backgrounds and providing information on fertility-related issues

		OR	95% CI	p-value (χ^2 test)
Specialty	Medical oncology (n=11)	1		0.269
	Breast surgery (n=5)	0.575	[0.216-1.534]	
Gender	Male (n=11)	1		0.684
	Female (n=5)	0.830	[0.339-2.033]	
Length of career	<15 years (n=9)	1		0.131
	≥15 years (n=7)	2.148	[0.796-5.792]	

OR: adjusted odds ratio, CI: confidence interval

Table 4 Patient selection of adjuvant treatment categorized by physician-provided information on fertility-related issues

	Physician actively provided information (n=56)		Physician did not actively provide information (n=44)	
	n	%	n	%
Treating physician's adjuvant treatment recommendation				
Chemotherapy-containing treatment	38	67.9	22	50.0
Patient's adjuvant treatment selection				
Chemotherapy-containing treatment	30	53.6	18	40.9

の背景に応じて選択的に情報提供を行っている可能性が示唆された。患者が納得して治療に取り組むためには、様々な状況を考慮しても情報提供は100%をめざすべきであると考え。癌治療に伴う妊孕性への影響について、医療者・患者双方の意識をさらに高められるよう働きかける必要がある。

謝辞 本研究は、厚生労働科学研究費補助金「がん患者及びその家族や遺族の抱える精神心理的負担によるQOLへの影響を踏まえた精神心理的ケアに関する研究」(H21-がん臨床-若手-021)の助成を受けて行った。ご指導、ご鞭撻を承りました諸先生方に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Hulvat M and Jeruss J: Maintaining fertility in young women with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 10(5-6): 308-317, 2009.
- 2) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, *et al*: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24(18): 2917-2931, 2006.
- 3) Okada N, Shimizu C, Ando M, *et al*: The impact of patients' concern for fertility on decision making of adjuvant treatment (Rx) for primary breast cancer. 2009 Breast Cancer Symposium Abstract No. 325.
- 4) 日本乳癌学会/編: 乳癌診療ガイドラインの解説. 2006年版, 金原出版, 東京, 2006, pp 102-103.



Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Original article

Feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease

Shunsuke Onoe^a, Takayuki Kinoshita^a, Nobuko Tamura^a, Tomoya Nagao^a, Hirofumi Kuno^a, Takashi Hojo^a, Sadako Akashi-Tanaka^a, Hitoshi Tsuda^{b,*}^a Breast Cancer Group, Surgical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan^b Pathology and Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 December 2010

Received in revised form

4 May 2011

Accepted 29 May 2011

Keywords:

Paget's disease

Breast conserving surgery

Underlying carcinoma component

ABSTRACT

Introduction: The standard treatment for Paget's disease of the breast is mastectomy. Since it is frequently associated with underlying carcinoma, many surgeons are reluctant to choose breast conserving surgery for Paget's disease.

Patients and methods: We retrospectively analyzed a series of 59 patients with Paget's disease who had undergone mastectomy at the National Cancer Center Hospital between 1963 and 2009.

Results: In 55 of 59 cases (93%) there was underlying carcinoma in the ipsilateral breast. Clinically, 27 (46%) patients had no evidence of other tumors, but 23 (85%) had underlying histopathologically confirmed carcinoma. Based on the data from this subset, cone excision with a 3-cm radius and a 4-cm radius could completely resect any underlying malignancy in 74% and 85% of patients, respectively.

Conclusion: As Paget's disease is frequently accompanied by underlying intraductal and/or invasive carcinoma, patients should be carefully selected for breast conserving surgery.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Paget's disease of the breast is a relatively uncommon tumor which is estimated to represent 1–2% of all breast cancers.^{1–4} For patients with Paget's disease of the breast, mastectomy is generally considered the standard treatment. It is recommended as the standard therapy by the National Comprehensive Cancer Network guideline.⁵ Since underlying intraductal spread or invasive carcinoma is frequently detected by histopathological examination of mastectomy specimens from patients with Paget's disease, surgeons have been reluctant to employ breast conserving procedures for Paget's disease.⁶ On the other hand, breast conserving surgery combined with radiotherapy to the remaining breast parenchyma has been shown to be equally efficacious in achieving local control and similar survival rates in patients with early Paget's disease.⁷ Recently, selected patients with Paget's disease of the breast were treated with breast conserving surgery with survival rates similar to those achieved with mastectomy.⁷

However, Paget's disease is a heterogeneous disease which presents with varying levels of underlying ductal carcinoma in situ (DCIS) and/or invasive carcinoma components in the breast parenchyma.⁷ It may present with a palpable mass or abnormalities

on the mammogram, but either finding may be absent.⁷ In one study, mammography failed to reveal any abnormalities in 43% of patients with Paget's disease.² Early reports suggest that cases of Paget's disease without any underlying DCIS or invasive carcinoma components are rare, representing at most 8% of patients with Paget's disease.^{8–10}

The aim of this study is to assess the feasibility of breast conserving surgery for Paget's disease of the breast, especially for patients with disease that is limited to nipple–areolar complex. We retrospectively reviewed data on the histological extension of the disease from 59 patients, and simulated how much breast parenchyma should be resected if the conserving surgery were to be performed.

Patients and methods

We reviewed the case records of all patients with clinically apparent and histopathologically confirmed Paget's disease who had undergone surgery at the National Cancer Center Hospital in Tokyo, Japan, between 1963 and 2009. All eligible cases had a pre-operative biopsy or cytology. Cases were excluded from analysis when Paget's disease was an incidental histological finding where mastectomy was performed for invasive carcinoma. In 11,335 breast cancer patients who had undergone surgery during that period, 63 (0.6%) were diagnosed with Paget's disease clinically. Four patients were excluded because they received chemo-radiotherapy,

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3542 2511; fax: +81 3 3542 3815.
E-mail address: hsttsuda@ncc.go.jp (H. Tsuda).