

## I 乳がんの診断と治療

土井原博義\*, 平 成人

岡山大学医学部・歯学部附属病院 乳腺・内分泌外科

キーワード：乳がん, 診断, 手術, 薬物療法

# 特集

がんの標準的治療

### はじめに

本邦における女性のがん部位別罹患率の推移は、従来トップであった胃が減少傾向にある一方、乳房は上昇を続けている。1995年前後にはこれらの順位が入れ替わり、国立がんセンター、がん対策情報センターの統計情報によると、2000年の全年齢を対象とした女性部位別がん罹患率は、乳房が最も多く、次いで胃、結腸の順である (<http://ganjoho.ncc.go.jp/public>)。2005年、年間乳がん罹患数は40,000人を超えた。北川らによるがん罹患の将来予測結果によると、年間の乳がん罹患数は上昇を続け、2015年までに約48,000人に達すると予測されている<sup>1)</sup>。一方、2004年女性のがん部位別死亡率は、胃、肺、結腸、肝、乳房と続く。このことは、乳がんの予後が他のがん種に比べ比較的良好であることを示している。年齢別にみた女性の乳がんの罹患率は30歳代から増加し始め、50歳前後にピークを迎え、その後は次第に減少する。家庭においても、社会においても最も重要な役割を担う年齢層での罹患率が高く、このため乳がんに対する社会的な注目と関心は高まりつつある。

過去、本邦における乳がん治療の実情として、乳がん手術は低侵襲であり比較的容易な術式であるため一般外科医が片手間に治療を行ってきた観がある。また、薬物療法に関しても、欧米での臨床試験の結果、得られた治療の理論的根拠、すなわち Evidence Based Medicine (EBM) を十分に尊重しない形で“日本的な化学療法”が慣習的に汎用されてきた。しかしながら、1996年度の厚生省（当時）の「医療技術評価の在り方

に関する検討会」で EBM の概念がはじめて公的文書に紹介され、1998年度の「医療技術評価推進検討会」で医療の質を向上させる上で EBM を用いた診療ガイドラインの有用性が注目された。これをうけ、2004～2005年に科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン（薬物療法、外科療法、放射線療法、検診・診断、疫学・予防）が日本乳がん学会の編集により刊行された。また、同ガイドラインの解説書として、一般の市民、乳がん患者やその家族を対象とした「乳がん診療ガイドラインの解説」が2006年に刊行されるに至り、EBM の概念が広く知られるところとなった。もはや、一医師の独善と経験に基づいた治療は社会的に許容されない時代である。今後、乳がん患者はチームとして対応可能な医療機関、EBM を理解した専門医師にゆだねられるべきであろう。この稿ではガイドラインを基に乳がんの診断・治療のエッセンスについて述べる。

### 乳がんの診断

乳がんの発見動機としては、自己発見、すなわち乳房腫瘍を自覚し受診するものが最も多い。2004年乳がん学会の報告によると自己発見73.8%、検診発見は20.4%であった。また乳腺外来への受診動機としても、乳房腫瘍は最も多い訴えである。以下、乳腺診療において最も一般的な乳腺腫瘍に対する良悪性診断の進め方について記述する。

乳腺腫瘍は局所麻酔下に容易に摘出可能である。このため、一般外科において確定診断のための安易に摘出生検が施行され、病理診断の結果が乳がんであったと紹介されるケースが現在でも散見される。乳がん治療は複雑化しており、その後の治療方針にも影響を与えるため不必要な摘出生検は厳に慎むべきで、しかるべき診断手順を踏むべきと強調したい。

一般に乳腺腫瘍の診断は triple test によりなされ

平成19年10月受理

\*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話：086-235-7265 FAX：086-235-7269

E-mail：hdoiwara@md.okayama-u.ac.jp

る。すなわち、理学的所見（視診，触診），画像診断（マンモグラフィー，超音波），検体検査（穿刺吸引細胞診，組織生検）の所見を総合的に判断し，良悪性の判断を行う。乳腺腫瘍を診断する際の基本的姿勢は，“異なった手法を組み合わせることで，がんの見逃しを最小限とする”というスタンスである。この中でも，視触診，マンモグラフィー，超音波，穿刺吸引細胞診は低侵襲，簡便，迅速，安価であり乳腺腫瘍に対してまず行われるべき検査である。

### 1. 問診

乳房腫瘍を主訴として来院した患者にまず行うべきである。過去の乳がん検診歴は？ いつ自覚したのか？ 来院までに大きさの変化はあるのか？ 月経周期との関連は？ 疼痛を伴っているのか？ 乳頭分泌はあるのか？ 乳房外傷の既往はないか？ 乳房生検の既往は？ ホルモン補充療法歴は？ 妊娠・出産歴は？ 乳がん家族歴はないか？ など。これら問診の結果，乳がんの罹患リスクの高い患者では，当然のことながら腫瘍が悪性である可能性が高くなるが，低リスク群においても全ての検査を終えるまで悪性であることを否定してはならない。

### 2. 視診・触診

視診・触診は最初に行う重要な診察であるが，その検出率が問題となる。Morrow らは乳腺腫瘍を自覚して来院した484乳房腫瘍のうち，外科医が触知可能であったのはわずか36%としている<sup>2)</sup>。Hindle らも約1,400人の女性の診察結果，同様の数字を報告している<sup>3)</sup>。乳腺腫瘍の触知率は，その経験とともに上昇することが知られているが，触診の限界を知り画像診断を省略しないことが重要である。腫瘍を触知した場合は，その大きさ，形状，硬度などを記載する。悪性腫瘍に特

徴的な所見として，えくぼ症状（slight dimple），皮膚陥凹（delle），乳頭陥凹などが有名である（図1）。いずれも腫瘍の進展と収縮機転により生じる皮膚変化である。局所進行がんでは，腫瘍の膨隆や潰瘍形成，乳房の非対称性を認める場合がある。乳房皮膚の発赤，浮腫（Peaud' orange）は炎症性乳がんを疑う所見であり，明らかな腫瘍を触知しない場合もある（図2）。急性化膿性乳腺炎との鑑別が重要である。

### 3. マンモグラフィー

マンモグラフィーによる腫瘍の描出には，腫瘍の大きさや部位，対象となる患者の乳腺密度が大きな要因となる。当然ながら，小腫瘍はマンモグラフィーで描出されない確立が高くなり，乳房の辺縁，特に乳房頭側部や内側外側にはずれて存在する腫瘍では，マンモ



図2 炎症性乳がん

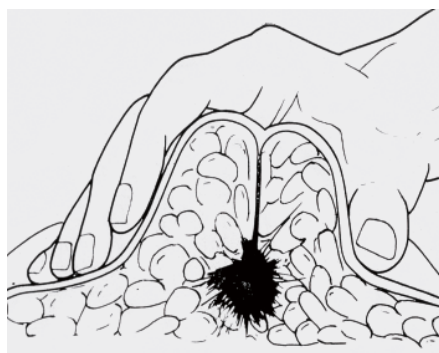


図1 乳がん触診時のえくぼ症状（slight dimple）  
乳房をつり上げ固定する提乳靱帯へのがんの浸潤のため，同靱帯の弾力が失われ皮膚の牽引が起こる。

グラフィの撮影範囲に入らない場合がある。乳腺密度に影響を及ぼす患者背景として、若年者、妊娠、授乳、月経前期などがあげられる。40歳未満の患者に対する診断目的でのマンモグラフィの意義は確立しておらず、その年齢の乳がん罹患率を考慮し、マンモグラフィの欠点・利点を理解しておく必要がある<sup>4-6)</sup>。乳腺腫瘍の描出に関するマンモグラフィの偽陰性率は10~20%とされており、マンモグラフィ negative を直ちに異常なしと判断してはならない<sup>7)</sup>。

マンモグラフィの読影所見を記載する際には、一定の基準が必要である。読影所見と報告書の記載方法を標準化したものとして、American College of Radiology (ACR) が作成した Breast Imaging Recording and Data System (BI-RADS) が知られている。それを基に、日本でも「マンモグラフィガイドライン (J-RADS)」が作成された。その中で、最終的に所見を評価する基準として5段階のカテゴリー分類が用いられている。J-RADS のカテゴリー分類と組織診断の対比に関するまとまった報告は現在までにないが、BI-RADS についての陽性的中度はカテゴリー3で0~2%、カテゴリー4で4~34%、カテゴリー5で54~97%と報告されている<sup>8,9)</sup>。J-RADS でカテゴリー3以上の乳腺腫瘍は、他の画像所見と合わせ細胞診や組織診の実施を検討する必要がある。spicula を有する乳腺腫瘍は、乳がんの特異的な所見であり、カテ

ゴリー5に相当する (図3)。

#### 4. 超音波検査

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインにおいて、超音波検査は腫瘍や硬結を主訴とする症例に対して、30歳未満の症例では初期評価として、30歳以上の症例ではマンモグラフィのカテゴリー3 (BI-RADS) 以上の症例での一次精査として適応される検査である。超音波検査は、腫瘍が嚢胞性であるか充実性であるかの鑑別に有用である。また、腫瘍の描出の点では触診やマンモグラフィよりも優れており、腫瘍を触れるがマンモグラフィで病変が描出されない場合の超音波検査の陰性的中度は99.5%、腫瘍を触れてもマンモグラフィおよび超音波検査でがんの存在が否定される場合の正診率は99%以上に及ぶと報告されている<sup>10-12)</sup>。欠点として、施行者の技量や装置の性能により正診率にばらつきがある点である。

マンモグラフィ同様、超音波検査に関しても用語の統一や診断基準が作成され、「日本超音波医学会乳腺疾患診断基準検討委員会」や「日本乳腺甲状腺超音波会議 用語・診断基準委員会」が主となって、2004年乳房超音波診断ガイドラインが刊行された。マンモグラフィの所見と同様に、乳腺腫瘍のエコー所見は最終的に5段階のカテゴリー分類で表現される。カテゴリー3以上の乳腺腫瘍では細胞診や組織診の実施を検

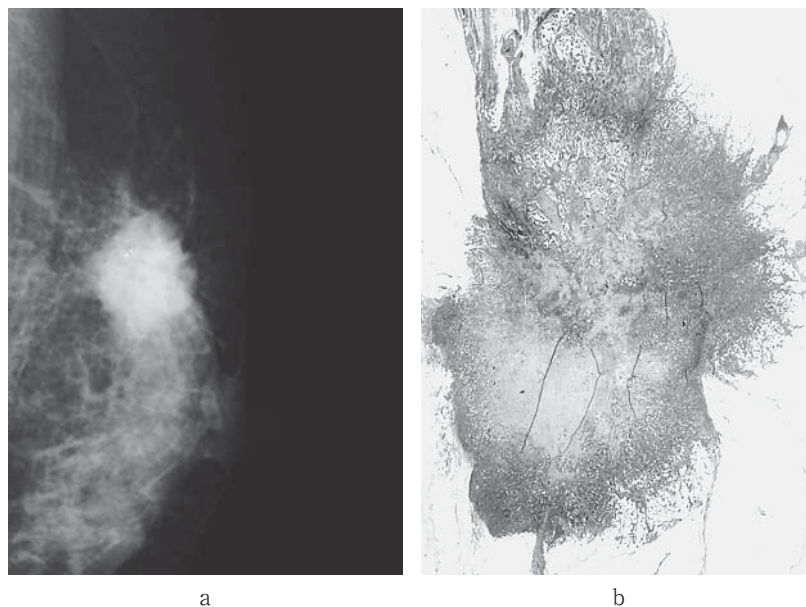


図3 a. マンモグラフィで描出された spicula を呈する乳がん  
b. 同一症例のルーベ像

討する必要がある。乳腺エコーにおける halo の存在や、前方境界の断裂は悪性を強く疑う所見である (図4)。

#### 5. 穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration ; FNA または aspiration biopsy cytology ; ABC)

FNA の有用性として、まず嚢胞性腫瘍と充実性腫瘍の鑑別が挙げられる。嚢胞は FNA にて消失し、その診断のみならず治療的意義を持つ。嚢胞内容の性状の確認は重要であり、内容液が非血性であった場合、がんの可能性はまずなく細胞診検査に提出する意義は低いとされている。血性内容であった場合のがんの確立は1%であり細胞診検査を必要とする<sup>13)</sup>。

FNA の診断能は、感度65~98%、特異度34~100%と報告により大きな幅がある<sup>14)</sup>。腫瘍の大きさ、術者の技量、検体の取り扱い、細胞診断医の能力、超音波ガイドの使用の有無は FNA の診断能に影響を及ぼす。また数%の偽陽性が存在することを忘れてはならない。

#### 6. Triple test の根拠

触診、マンモグラフィ、FNA を含めた triple test によりがんの見落としは非常に低いことが知られている。457例の乳がん患者において、これら3種の test がすべて陰性であったのは3例 (0.7%) のみであり、一方99.4%が3つのテストいずれかに陽性所見を示した<sup>15)</sup>。マンモグラフィの代わりに超音波検査を組み合わせても約95%の感度でがんの診断が可能である<sup>16)</sup>。言い換えるなら、前述した細胞診、マンモグラフィ、超音波検査、FNA のすべての検査で、悪性と判定できる根拠があればその腫瘍は悪性と判定して良い。またすべての検査で良性と判定できる根拠があ

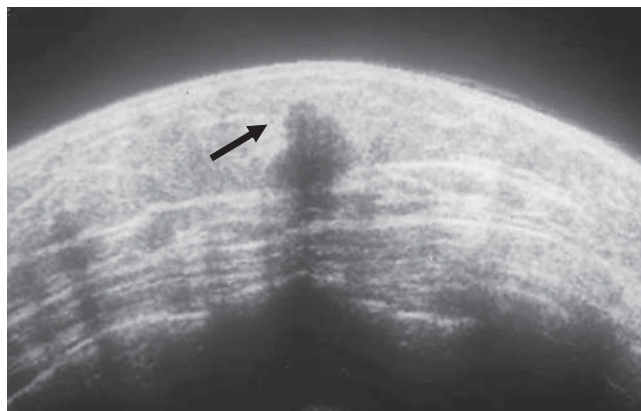


図4 乳がんのエコー像  
縦横比が高く、前方境界の断裂が認められる (→)。

れば、経過観察を基本とする。いずれかの検査で悪性の疑われる乳腺腫瘍は組織生検の適応である。

#### 7. 穿刺針生検 (core needle biopsy ; CNB)

従来行われた外科生検に比べ低侵襲、簡便、迅速、美容的である。また、生検機器の性能向上もあり、FNA に代わり CNB を選択する施設も増加している。CNB は FNA に比べ診断不適率が少なく、特に非触知病巣に限ると CNB の診断不適率は有意に低い<sup>17,18)</sup>。また CNB では良悪性の判定のみならず、組織型や浸潤の有無の推定が可能である。CNB における欠点の一つは、針の刺入路にがん細胞が播種する危険性である。約30%程度までがん細胞の迷入する可能性が報告されている。しかし外科的切除までの期間に反比例し、がん細胞の迷入率が減少することから、迷入がん細胞の多くは定着することなく死滅すると考えられている<sup>19)</sup>。

#### 8. マンモトーム生検—非触知石灰化病変—

マンモグラフィ検査の普及に伴い、本邦においても非触知石灰化病変の精検対象患者が増加している。腫瘍を形成しない微細石灰化のみを臨床徴候として発見された乳がんは、一概に非浸潤がんの場合が多く治療成績も良好である。微細石灰化の成因として乳がんの他様々な原因が挙げられるが、これらを石灰化の形態や分布から厳密に鑑別することは不可能である。よって、悪性が疑われる微細石灰化を認めた場合、石灰化部位の組織を採取し、石灰化周囲の病理組織像を判定する必要が生じる。

従来、この組織検索のため石灰化部位にマーキングワイヤーを挿入し、同部位を外科的に生検する手法が行われてきた。ステレオガイド下マンモトームは、マンモグラフィと吸引機能を備えた針生検装置が一体となったシステムであり、標的とする石灰化を2方向から撮影し、得られたターゲットの3次元座標をもとに生検針の位置を決め穿刺を行う (図5)。外科的生検に比べ簡便性、低侵襲性、整容性ですぐれ、その石灰化病巣の回収率、正診率は高く、感度は99%以上と報告されている<sup>20,21)</sup>。まだ、特定の医療施設にしか整備されていないが、乳がん検診に従事する者は施行可能な施設との連携をとり、マンモトーム生検の適応の知識を深め不用意な経過観察を行わないことが大切であろう。

当院でも2006年よりマンモグラフィによるカテゴリー3以上の非触知石灰化病変に対し、マンモトーム

生検を導入しているが，施行症例の約20%にがんが見つかった。さらにその大部分は非浸潤がんであった。

## 乳がんの治療

ここ数十年，固形がんの中で乳がん治療ほど急速な発展を遂げた領域はないであろう。しかも大切な事は，乳がん治療の変遷はその時々において決定的ともいえる大規模臨床試験に基づいて，あるいは数種の臨床試験のメタアナリシスに基づいて成立している点である。乳がんの治療成績の向上に最も重要かつ最短の道のりは，膨大な evidence の上に成立した現在の標準治療を知り，それを実践していくことであろう。

乳がんの治療の概念は，大きく局所療法と全身療法に分けられる。局所療法は乳房に生じた原発巣のコントロールを行い，今後生じ得る遠隔転移を予防することを主な目的とする。手術療法，放射線療法が局所療法に相当する。

乳がんの生命予後を決定する最も重要な因子は，術後遠隔転移の有無である。いかに早期の乳がんといえども，ある一定の確率で遠隔転移が生じることが知られている。このことは，いかに早期の乳がんといえど

も手術の時点ではすでにある一定の確率で微小転移が存在することを示唆する。これら微小転移を標的とし，手術に加え全身薬物療法を行うことで乳がんの再発を予防する臨床研究が1960年代より行われてきた。National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Trial B-01にて術後化学療法の有用性が初めて証明されて以後，有効な薬剤の種類，組み合わせ，投与量，投与期間などに関する実に100を超える無作為比較臨床試験が行われてきた<sup>22,23)</sup>。乳がんで使用される薬物は，化学療法剤のみならず，内分泌薬，分子標的薬と多岐にわたる。

### 1. 手術

本邦において，今でこそ胸筋温存乳房切除術と乳房温存術とが標準的な乳がん手術術式として位置づけられているが，1980年代中頃までは胸筋合併乳房切除術あるいは拡大乳房切除術が一般的であった。胸筋合併乳房切除術（ハルステッド手術）に比べてより手術侵襲の小さい乳房切除術式として胸筋温存乳房切除術があり，大胸筋のみを温存する Patey 術式<sup>24)</sup>と大小両胸筋を温存する Auchincloss 術式<sup>25)</sup>とがある。英国（Stage I，IIを対象）と米国（Stage I～IIIを対象）において，それぞれ独自に胸筋合併乳房切除術と胸筋

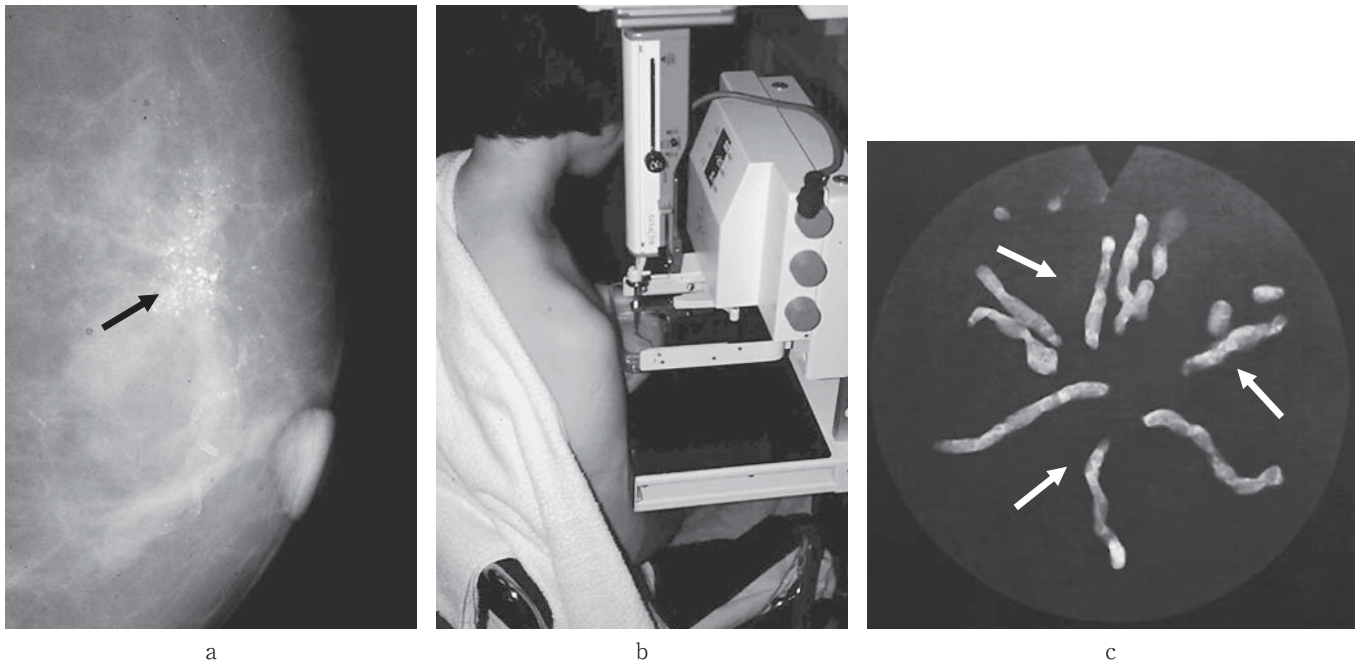


図5 a. マンモグラフィーで指摘された微小石灰化 (→)  
b. マンモトーム生検の実際  
c. マンモトーム生検で得られた検体の軟線像  
目的の石灰化が複数採取されている (→).

温存乳房切除術とを比較したランダム化比較試験がなされている<sup>26,27)</sup>。そのいずれにおいても両術式間に生存率、健存率、局所制御率に有意な差を認めていない。このような経緯から1979年 National Cancer Institute (NCI) 主催の Consensus Development Conference において胸筋温存乳房切除術が標準術式として評価された<sup>28)</sup>。

乳房温存療法（腫瘍を含めた乳腺部分切除を行い、残存乳房に放射線照射を行う治療法）は主に腫瘍径3 cm以下の浸潤性乳管がんに対する標準的局所療法として、すでに日本でも定着してきた。2006年の乳癌学会による集計では手術症例全体の60%を占めていた（図6）。乳房温存療法に関するエビデンスに関して1972年から1989年にかけて、適切な放射線治療が行われ、十分な症例数が登録された乳房温存療法と乳房切除術とのランダム化比較試験が6つ行われた。これらすべての試験で2つの局所治療群間に生存率の有意差は認められなかったことにより、Stage I, IIの浸潤性乳がん症例が乳房温存療法の治療対象に推奨された<sup>29)</sup>。メタアナリシスによる長期成績においても2つの局所治療群間に生存率の有意差は認められず、さらに20年経過した2つの臨床試験においても生存率の有意差は認められていない<sup>30,31)</sup>。

本邦の乳房温存療法ガイドラインでは温存療法の適応腫瘍径を3 cm以下としている。しかし腫瘍径が3 cmを超える症例においても切除断端陰性で整容面でも良好な手術が可能であればランダム化比較試験の成績からは温存療法の適応となり得ると考えられる。実地医療で乳房温存療法か乳房切除術かを決定する際には両治療方法の利点、欠点（特に温存療法の場合には放射線治療の必要性和その副作用、局所再発の危険性、そ

して乳房切除術を含めた再手術の可能性があることなど）を十分に説明したうえで、患者の自己決定権を尊重しながら治療法を決定していくことが大切である。

## 2. センチネルリンパ節生検 (SLNB)

乳がん手術の縮小化が進んできた今、術後の後遺症の主なものは腋窩リンパ節郭清に伴う上腕の浮腫、知覚異常、腋窩のリンパ液貯留などである。また、臨床的腋窩リンパ節転移陰性症例に対する腋窩郭清は生存率向上に寄与しないと考えられる<sup>32)</sup>。そのような背景のなかで登場したセンチネルリンパ節生検 (SLNB) は臨床的に腋窩リンパ節転移陰性と考える症例への標準郭清を省略する非常に有効な方法として有望視されている<sup>33)</sup>。方法は腫瘍周囲または乳頭直下にラジオアイソトープを注射する方法 (RI 法；図7) とインジゴカルミンやパテントブルーなどの色素を注射する方法の2通りがある。当院では両者を併用する two mapping

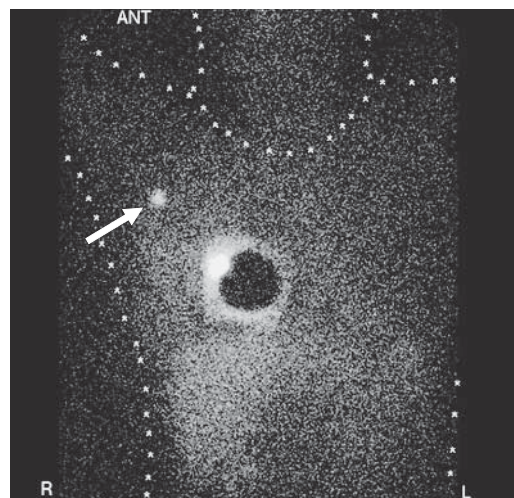


図7 ラジオアイソトープ（フチン酸テクネシウム）によるリンフォシンチグラフィ（→がセンチネルリンパ節）

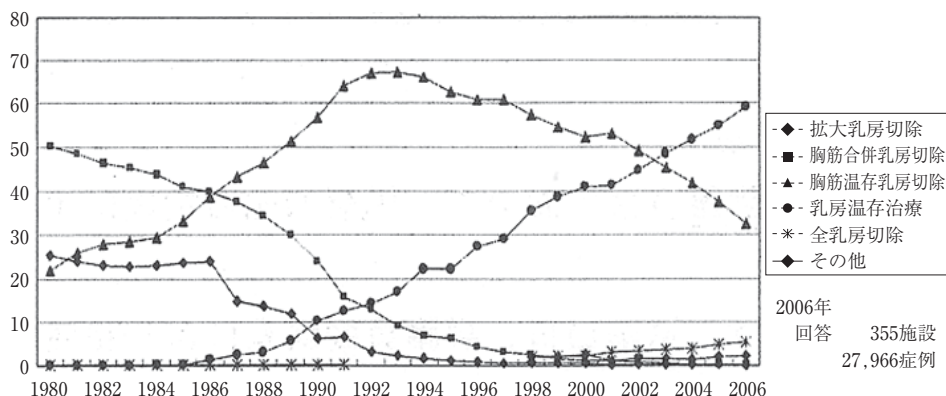


図6 年次別乳がん手術療法の変遷

procedure で施行しているが，センチネルリンパ節の同定率は約95%で false negative rate は2～3%である．現在までに，世界中で多くの検討がなされてきたが，真に SLNB で腋窩リンパ節郭清を省略して生存率に差がないかは現在進行中の大規模臨床試験の結果を待たなければならない．

### 3. ラジオ波熱凝固療法 (radiofrequency ablation ; RFA)

ラジオ波熱凝固療法は細経の電極針を病変部位に穿刺し，ラジオ波により発生するジュール熱により病変を凝固壊死させる治療法である．経皮的に施行可能であり，治療時間も約10分と短時間である．また，超音波誘導下で正確に施行する事により，低侵襲で外科切除に匹敵する根治的効果が期待され，整容的にもすぐ

れた結果が望める．

本法はまだ臨床研究段階であるが，当院では2005年8月岡山大学の倫理委員会の承認を受け，2cm以下の原発性乳がんに対して施行中である．現在まで7例に施行したが，合併症はなく，美容上良好で患者の満足度も高い (図8)．

### 4. 補助化学療法

補助化学療法は微小転移を標的とし，遠隔転移の予防を目的とする．多くの場合，化学療法の施行は患者背景 (年齢，月経の有無，基礎疾患など) と原発巣の病理組織学的，あるいは生物学的背景 (浸潤径，組織あるいは核グレード，リンパ節転移個数，脈管侵襲，ホルモン受容体発現の有無，HER2 タンパク発現あるいは HER2 遺伝子増幅の有無) により決定される．治

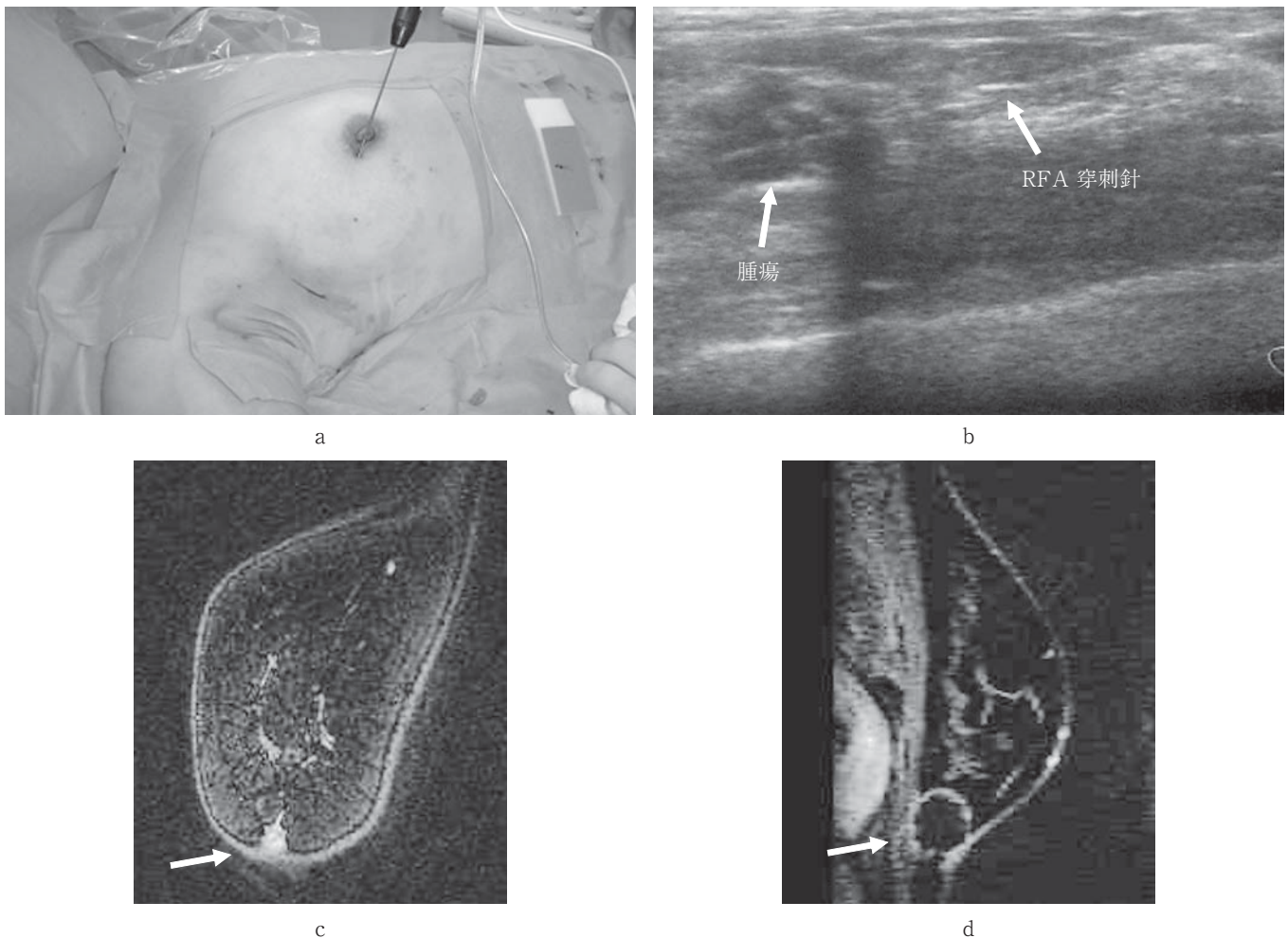


図8 a. ラジオ波熱凝固療法 (RFA) の術中写真  
 b. 超音波ガイド下による穿刺像  
 c. RFA 前の MRI 像 (冠状断)  
 d. RFA 後の MRI 像 (矢状断)

療決定の指標としては各種ガイドライン (NCCN ガイドライン, 乳癌学会ガイドライン), 国際会議でのコンセンサス (ザンクトガレン国際会議), web 上でのソフトなど (Adjuvant! Online) が数種存在するが (表 1), その方針は一律ではない。

現在の, 標準的術後化学療法はアンストラサイクリンを含む多剤併用療法である<sup>34)</sup>。また, より再発リスクの高い症例に対しては, タキサンの追加投与により治療効果の向上が期待できる<sup>35-37)</sup>。“どの様な症例でタキサンの追加効果が期待できるか”あるいは“タキサンのみ効果は, アンストラサイクリンと比べてどうか”など残されている課題も多い。また, 海外では dose-dense 治療 (投与の間隔をせばめ, 一定期間により多くの薬剤投与を行う) の有効性が報告されているが<sup>38)</sup>, 有効性の評価にはさらなる研究の集積を要す。

## 5. 内分泌療法

乳癌術後の内分泌療法は閉経前後に関わらず, これまで tamoxifen (TAM) が gold standard として世界中で使用されてきた<sup>39)</sup>。閉経前の乳癌術後補助内分泌療法剤は TAM と LH-RH analogue ということで以前と変わらないが, 閉経後の内分泌療法は大きく様変わりした。ATAC トライアルの結果により閉経後の内分泌療法においてはアロマターゼ阻害剤 (AI 剤) が注目されるようになってきた。2005年のザンクトガレン

国際会議においても閉経後ホルモンレセプター陽性乳癌の内分泌療法では TAM と AI 剤が同等の扱いになった。特に AI 剤は 3 剤, anastrozole (ANA), exemestane (EXE), letrozole (LET) が使用可能であるが, その選択は重要で, また使用時期も initial therapy, switch therapy, extended therapy と多様化してきた。すなわち閉経後女性に対する AI 剤は, タモキシフェンとの initial therapy の比較試験<sup>40)</sup>, あるいはタモキシフェン 2~3 年目での switch therapy いずれにおいても無再発生存率での優越性が証明された。また TAM 5 年間投与後さらに AI 剤を 5 年投与する extended therapy でも有意に無再発生存率の延長が認められた (表 2)。TAM から AI 剤への術後内分泌療法の主役交代は進行しつつある。しかし NCCN のガイドラインにも示されているように AI 剤が禁忌または認容性がない症例, 骨塩量が著名に低下している症例に関しては TAM も選択肢の 1 つになるであろう。

閉経後の乳癌内分泌療法の中心は AI 剤と考えられるが, 3 剤の使い分けに関しては明らかなエビデンスはなく, 重要な課題である。現在進行中の head to head のトライアルとして FACE 試験がある。これはリンパ節転移陽性乳癌の initial therapy で LET と ANA の 5 年間投与の比較である。4,000 例の登録予定で AI

表 1 乳がんに関するガイドライン

### \* 欧米

ザンクトガレン国際会議の治療指針  
Hortbagyi の治療指針  
NCCN のガイドライン  
NIH のガイドライン  
ASCO のガイドライン  
Adjuvant! Online  
Cancer Care Ontario-Clinical Practice Guidelines など

### \* 日本

日本乳癌学会診療ガイドライン  
・薬物療法 ・外科療法 ・放射線療法 ・検診・診断 ・疫学・予防 (2004年, 2005年)  
乳腺における細胞診および針生検の報告様式ガイドライン (2003年)  
乳癌患者のための QOL 評価研究のためのガイドライン (2002年)  
乳房温存療法ガイドライン (1999年)  
乳房温存療法ガイドライン 医療者向け (厚生労働科研費, 2005年)  
患者さんのための乳房温存療法ガイドライン (厚生労働科研費, 2006年)  
乳房超音波診断ガイドライン (日本乳腺甲状腺超音波診断会議, 2004年)  
マンモグラフィを導入した乳癌検診システムのガイドライン (日本乳癌検診学会, 1997年)  
マンモグラフィガイドライン第 2 版 (マンモグラフィガイドライン委員会等, 2007年)



剤同士の効果および安全性の比較検討として重要な意味を持つと思われる。また閉経前乳癌に対してはLH-analogueにAI剤を併用するSOFTトライアルとTEXTトライアルが進行中である。LH-RHanalogueで閉経状態にしてAI剤を投与するのは理にかなっており、結果が待たれるところである。

内分泌療法は効果が期待できてしかも副作用が少なく、比較的安全に行える治療である。しかしextended therapyのように長期に使用することになれば薬剤の選択において無再発率、生存率からだけでなく、脂質代謝、骨代謝の面からも検討が必要であろう。

## 6. 分子標的治療薬

Trastuzumab, ハーセプチンは、HER2タンパクを標的としたヒト化モノクローナル抗体である。手術、化学療法後のハーセプチン投与は無再発期間を有意に延長するのみならず(disease-free survival HR, 0.64 : 95% CI 0.54-0.76 ; p < 0.0001), 術後生存期間を有意に延長することが示された(overall survival HR, 0.66 : 95% CI 0.47-0.91 ; p = 0.0115)<sup>42,43)</sup>。特に注目すべきは、わずか2年間のfollow up データで生存期間に差を生じた点であり、このことはHER2陽性乳がんの生物学的悪性度の高さと、ハーセプチンの有効性を端的に示している。本邦でも、間もなく術後補助療法としてのハーセプチンの使用が承認される見通しであり、HER2陽性乳がんでは術後ハーセプチンの投与は必須となるであろう。指摘投与期間や、抗がん剤との併用の是非に関しては今後の課題である。

現在、分子標的薬の開発は盛んでありRapatinib, Bevacizumab はじめ多くの薬剤が開発試験中である。これらの参入で乳がん治療は益々複雑化することが予想され、絶え間のない知識の整理が要求される。

## おわりに

乳がん治療の変遷として、局所療法、すなわち手術療法は整容性、機能性を重視した縮小方向へと進んできた。薬物による全身療法の進歩はめざましく、これに伴い、確実に乳がんの治療成績は向上している。やはり乳がんは全身疾患と捉えるべきで、“切れれば、治る”というものではないようである。また薬物療法の期間も長期にわたり、“慢性疾患”と捉えるべきであろう。今後もしばらく、乳がん罹患率、患者数の増加は避けられそうにない。需要に見合った、専門医の育成と診療体制の整備が必要である。

## 文 献

- 1) Kitagawa T, Tsukuma H, et al. : Prediction of cancer incidence in Japan ; in Cancer Statistics-1999, Tominaga S, et al. eds, Shinohara Shuppan, Tokyo (1999) pp 159-170.
- 2) Morrow M, Wong S, Venta L : The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. Surgery (1998) **124**(4), 634-640.
- 3) Hindle WH : Breast mass evaluation. Clin Obstet Gynecol (2002) **45**(3), 750-757.
- 4) Hindle WH, Davis L, Wright D : Clinical value of mammography for symptomatic women 35 years of age and younger. Am J Obstet Gynecol (1999) **80**(6 Pt 1),

表2 閉経後乳がん術後補助内分泌療法 アロマトラーゼ阻害剤のトライアル

	initial therapy		switch therapy		extended therapy	
	ATAC	BIG1-98	IES	ABCSG8/ ARNO95	MA17	ABCSG6a
対象症例	9366	8010	4742	4006	5187	856
観察期間(月)	68	25.8	55.7	28	30	
DFS (HR, p値)	0.83 p=0.005	0.81 p=0.003	0.75 p<0.001	0.59 p=0.0009	0.58 p=0.00004	0.64 p=0.047
DDFS (HR, p値)	0.84 p=0.04	0.73 p=0.001		0.61 p=0.0067	0.60 p=0.002	
OS (HR, p値)	0.97 p=0.7	0.86 p=0.16	0.83 p=0.04	0.71 p=0.038	0.82 p=0.3	0.9 p=0.592

DFS : disease free survival, DDFS : distant disease free survival, OS : overall survival, HR : Hazard Ratio

- 1484-1490.
- 5) Harris VJ, Jackson VP : Indications for breast imaging in women under age 35 years. *Radiology* (1989) **172**(2), 445-448.
  - 6) Brand IR, Sapherson DA, Brown TS : Breast imaging in women under 35 with symptomatic breast disease. *Br J Radiol* (1993) **66**(785), 394-397.
  - 7) Bassett LW, Ysrael M, Gold RH, et al. : Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology* (1991) **180**(3), 831-835.
  - 8) Ball CG, Butchart M, MacFarlane JK : Effect on biopsy technique of the breast imaging reporting and data system (BI-RADS) for nonpalpable mammographic abnormalities. *Can J Surg* (2002) **45**(4), 259-263.
  - 9) Orel SG, Kay N, Reynolds C, et al. : BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* (1999) **211**(3), 845-850.
  - 10) Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al. : The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med* (2003) **163**(10), 1194-1199.
  - 11) Soo MS, Rosen EL, Baker JA, et al. : Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. *Am J Roentgenol* (2001) **177**(5), 1167-1170.
  - 12) Zonderland HM, Coerkamp EG, Hermans J, et al. : Diagnosis of breast cancer : contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* (1999) **213**(2), 413-422.
  - 13) Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P : The value of routine cytologic examination of breast cyst fluids. *Acta Cytol* (1987) **31**(3), 301-304.
  - 14) Giard RW, Hermans J : The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer* (1992) **69**(8), 2104-2110.
  - 15) Layfield LJ, Glasgow BJ, Cramer H : Fine-needle aspiration in the management of breast masses. *Pathol Annu* (1989) **24**(2), 23-62.
  - 16) Nakayama K, Abe R, Kimijima I, et al. : Evaluation of aspiration biopsy cytology and combined preoperative tests in the diagnosis of breast cancer. *Surg Today* (1995) **25**(5), 404-408.
  - 17) Hatada T, Ishii H, Ichii S, et al. : Diagnostic value of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. *J Am Coll Surg* (2000) **190**(3), 299-303.
  - 18) Ibrahim AE, Bateman AC, Theaker JM, et al. : The role and histological classification of needle core biopsy in comparison with fine needle aspiration cytology in the preoperative assessment of impalpable breast lesions. *J Clin Pathol* (2001) **54**(2), 121-125.
  - 19) Diaz LK, Wiley EL, Venta LA : Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast? *AJR Am J Roentgenol* (1999) **173**(5), 1303-1313.
  - 20) Kettritz U, Rotter K, Schreer I, et al. : Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients : a multicenter study. *Cancer* (2004) **100**(2), 245-251.
  - 21) Helbich TH, Matzek W, Fuchsjäger MH : Stereotactic and ultrasound-guided breast biopsy. *Eur Radiol* (2004) **14**(3), 383-393.
  - 22) Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, et al. : Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast : results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* (1968) **168**(3), 337-356.
  - 23) Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. : Systemic adjuvant therapy in treatment of primary operable breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *NCI Monogr* (1986) **1**, 35-43.
  - 24) Patey DH, Dyson WH : The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* (1948) **2**, 7-13.
  - 25) Auchincloss H : Significance of location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast : A justification for a conservative operation. *Ann Surg* (1963) **158**, 37-46.
  - 26) Turner L, Swindell R, Bell WGT, et al. : Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann Royal Coll Surg Engl* (1981) **63**, 239-243.
  - 27) Maddox WA, Carpenter JT, Laws H, et al. : A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* (1983) **198**, 207-212.
  - 28) National Cancer Institute : The treatment of primary breast cancer : Management of local disease. *NIH Consensus Development Conference Summary* (1979) **2**, 1-3.
  - 29) National Institutes of Health Consensus Development Panel : Consensus statement ; treatment of early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* (1992) **11**, 1-5.
  - 30) 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* (2002) **347**, 1227-1232.
  - 31) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. : Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* (1995) **333**, 1456-1461.
  - 32) Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. : Twenty-five-year follow up of randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* (2002) **347**(8), 567

- 575.
- 33) Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. : The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* (1998) **339**, 941-946.
  - 34) Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, et al. : Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer : treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* (2005) **23**(33), 8313-8321.
  - 35) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. : Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* (2003) **21**(6), 976-983.
  - 36) Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, Fisher B, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. : Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2003) **22**, 4.
  - 37) Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. : Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer : preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* (2002) **8**, 1073-1079.
  - 38) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. : Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* (2003) **21**(8), 1431-1439.
  - 39) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group : Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. *Lancet* (1998) **351**, 1451-1467.
  - 40) ATAC Trialists' Group : Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* (2005) **365**(9453), 60-62.
  - 41) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. : Intergroup Exemestane Study : A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* (2004) **350**(11), 1081-1092.
  - 42) Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team : Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* (2005) **353**(16), 1659-1672.
  - 43) HERA study team : 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* (2007) **369**(9555), 29-36.