

原 著

局所進行乳癌に対する手術を含む集学的治療の検討

松本 広志¹¹ 埼玉県立がんセンター乳腺外科 埼玉県北足立郡伊奈町小室 780

要 旨

目 的：局所進行乳癌に対する集学的治療の一つとして手術が施行された症例について、後方視的に切除の意義を検討する。**方 法**：2012年1月～2016年12月に臨床病期Ⅲ（cStage Ⅲ A-Ⅲ C）の進行乳癌に対して集学的治療の一つとして手術が施行された136例について臨床病理学的に検討した。**結 果**：術前化学療法の臨床的治療効果は奏効率86%で、病理学的完全奏効率は15%であった。観察期間中央値7年において局所再発13例（10%）、領域再発24例（18%）、遠隔再発36例（26%）が認められた。術後5年無再発生存率は65%で、病理学的リンパ節転移によって無再発生存期間に有意差が認められた（ $p=0.013$ ）。また皮膚浸潤例に対して、薬剤治療と広範囲皮膚切除、菱形局所皮弁による集学的治療が有効であった。**考 察**：局所進行乳癌は原発巣、リンパ節の進行度や生物学的特性に応じた治療が必要であり、T因子の進行に対しては進歩する薬剤治療と広範囲皮膚浸潤に対する菱形局所皮弁などの手術の工夫を組み合わせた集学的治療が有効と思われる。

文献情報

キーワード：

局所進行乳癌、
集学的治療、
乳癌手術、
菱形局所皮弁

投稿履歴：

受付 令和4年2月24日
修正 令和4年3月17日
採択 令和4年3月18日

論文別刷請求先：

松本広志
〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室780
埼玉県立がんセンター乳腺外科
電話：048-722-1111
E-mail: hiromatsu@saitama-pho.jp

目的

局所進行乳癌（LABC）に対する治療は、まず化学療法を行い、続いて局所療法（外科療法及び放射線療法）を行うという集学的治療が標準的である。¹ LABC症例群では臨床T因子：原発巣による進行と臨床N因子：領域リンパ節による進行とが混在しており全てに一律な対応は適さない。一般的にⅢ B-Ⅲ C期が切除不能のLABCとされているが、本研究ではⅢ A期進行癌も含めて、LABCに対する集学的治療の一つとして埼玉県立がんセンター乳腺外科で手術が施行された症例について、後方視的に手術の意義を検討する。

方法

2012年1月～2016年12月に臨床病期Ⅲ（cStage Ⅲ A-Ⅲ C）のLABCに対して集学的治療の一つとして手術が施行された症例を埼玉県立がんセンター乳腺外科データベースより抽出し、臨床病理学的に検討した。術前の薬剤治療は原則的にアンスラサイクリン系（FECまたはAC療法）及びタキサン系（paclitaxel, docetaxelまたはnab-paclitaxel）化学療法、ヒト上皮増殖因子受容体抗体2（Human epidermal growth factor receptor-2, HER 2）陽性乳癌に対しては抗HER 2療法（trastuzumab, pertuzumab）の併用が施行された。エストロゲン受容体（ER）陽性乳癌に対しては、原則的に化学療法後に内分泌療法が施行された。臨床的治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumours（RECIST）に基づいて評価した。乳房手術適応、術式は薬剤治療後の

癌の進展範囲の臨床診断に基づいて決定した。また、T因子進行例に対する手術術式として菱形局所皮弁を併用した症例があり、この術式についても検討した。腋窩手術は原則的に level I, II までのリンパ節郭清を施行した。生存曲線の作成に Kaplan-Meier 法を使用し、有意差検定には log-rank 検定を用いた。放射線療法は、乳房温存例に LINAC 4MV X 線、50 Gy/25 回の全乳房照射が施行され、乳房全切除例の 58% に対して胸壁・鎖骨上照射が施行された。

結果

対象期間での LABC 手術症例は 136 例であった。臨床病理学的因子を表 1 に示した。臨床的サブタイプ別の頻度は、ER 陽性 HER 2 陰性 75 例 (55%)、ER 陰性 HER 2 陰性 26 例 (19%)、HER 2 陽性 35 例 (25%、うち ER 陰性が 21 例) で ER 陰性例、HER 2 陽性例が比較的多かった。術前化学療法の臨床的治療効果は 86% と比較的高い奏効率が認められた。病理学的完全奏功 (pathological complete response, pCR) 率は ypT0N0 が 15%、ypTisN0 が 4%、ypT0N1 が 4% で、それぞれ再発率が 0%、25%、50% であった。ER 陰性乳癌では ypT0N0 率が 29% と相対的に高かった。観察期間 13~127 (中央値 84) か月において重複を含めて局所再発 13 例 (10%)、領域再発 24 例 (18%)、遠隔再発 36 例

(26%) が認められた。III C 期では脳転移が 4 例 (21%) と比較的多く認められた。対象症例の予後について図 1-3 に示した。術後 5 年無再発生存率は 65% であった。臨床病期による生存期間の有意差は認められなかったが、病理学的リンパ節転移の分類によって無再発生存期間に有意差が認

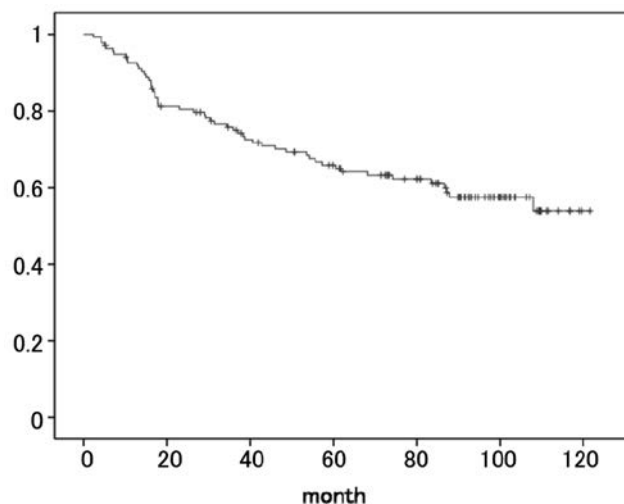


Fig. 1 Recurrence free survival of patients with locally advanced breast cancer. The 5-year recurrence-free survival rate was 65%.

Table 1 Patient characteristics.

臨床病理学的因子

年齢		乳房手術	
< 50	54	Bt	96
50 ≤	82	Bp	40
cT		腋窩手術	
T1-2	25	ALND	127
T3	51	SNBのみ	9
T4	60		
cN			
N0	21		
N1	66		
N2	31		
N3	18		
cStage			
III A	65		
III B	52		
III C	19		
ER			
+	89		
-	47		
HER2			
+	35		
-	101		

Abbreviations: cT, clinical stage of primary tumor; cN, clinical stage of regional lymph nodes; ER, estrogen receptor; HER 2, human epidermal growth factor receptor-2; Bt, total mastectomy; Bp, partial mastectomy; ALND, axillary lymph node dissection; SNB, sentinel node biopsy

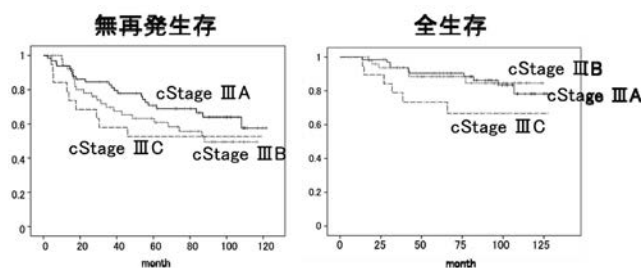


Fig. 2 Recurrence free survival and overall survival by clinical stage. P value = 0.135 and 0.153 (log-rank test)

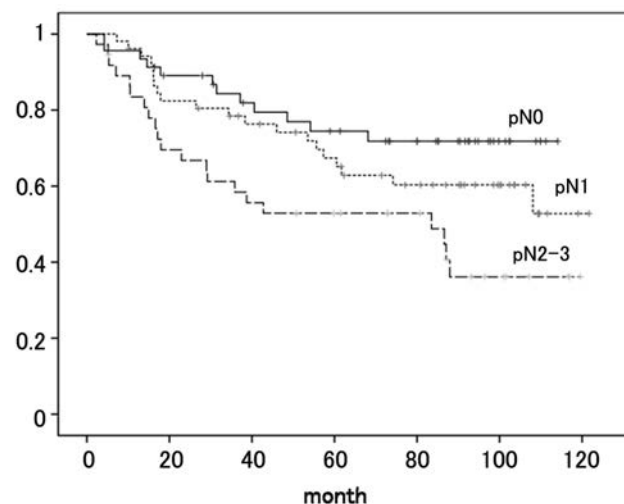


Fig. 3 Recurrence free survival by pathological lymph node stage. P value = 0.013 (log-rank test)

められた ($p=0.013$). 手術に起因する重篤な合併症はなく、皮膚浸潤例では露出腫瘍の除去による QOL の改善が認められた。

皮膚浸潤を伴う局所進行乳癌に対して、術前薬剤治療により縮小効果が得られて癌遺残、皮膚浸潤遺残を伴っているものの限局性で切除可能となった症例の手術について図 4 に提示した。切除後の広汎な皮膚欠損に対して皮膚・皮下組織を受動し、変形や乳頭変位のない乳房温存手術が施行された。本症例は術後 6 年以上経過し無再発で整容性は良好に保たれており、広範囲皮膚切除、菱形局所皮弁術を含む集学的治療が有効であった。

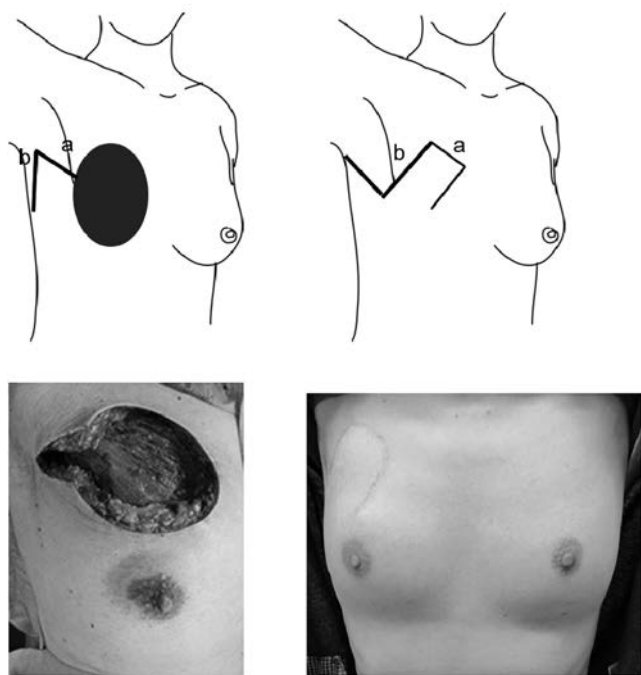


Fig. 4 Schema of rhomboid flap and postoperative view of a patient with locally advanced breast cancer.

考察

III 期乳癌は TNM 分類による進行度から一つのカテゴリとして定義されているが、原発巣・所属リンパ節それぞれの進行度や生物学的特性が不均一な集団である。高度進行だが遠隔転移病巣を形成していない、ある意味では長時間局所に留まり緩徐に進行した病変も含まれている。一般的に初期治療は臨床的サブタイプに応じた薬剤治療を最初に行い、局所療法（外科療法、放射線療法）を含む集学的治療を施行することが勧められている。¹ IIIB-III C 期の切除不能乳癌においても、薬剤治療により切除可能と判断できれば手術を検討することが多いが、LABC の手術適応や意義については未だ充分には証明されていない。まず薬剤治療効果に着目すると、ER 陰性乳癌では pCR が予後因子となることが一般的に報告されている。本研究において

も ypT0N0 症例では再発例がなく、予後良好であった。LABC は高度進行癌であるが、pCR 率や予後は進行度よりむしろ生物学的特性によって異なる。^{2,3} 薬剤治療は新規薬剤や分子標的治療^{4,5} など進歩しつつあり、また pCR 率の向上や非 pCR 例に対する薬剤治療の追加⁶ などにより高度進行癌でも予後が改善しつつあると思われる。ypT0N0 例に対して手術が不要となる可能性は未だ不明であるが、今回の症例群では手術を併用した集学的治療により良好な予後が示された。治療後原発巣の非浸潤癌のみの残存やリンパ節転移のみの残存例では再発が認められており、このような症例に対しては非 pCR として補助療法などの検討を要する。

手術適応に関して、薬剤治療効果があり、炎症や高度のリンパ管侵襲がなく少数腫瘍限局型となった例では、手術による局所制御が可能である。LABC においても病変の拡がり診断には MRI が有効であるが、⁷ 非腫瘍性病変や皮膚病変の進展範囲は画像診断での判定が困難なことが多く、過大な皮膚切除となりやすい。皮膚浸潤を伴う LABC においては皮膚浸潤部の完全切除、皮膚瘢痕部の切除と一次閉鎖、早期創治癒が必要である。広範囲皮膚欠損の 1 次縫合が困難な場合、筋皮弁や植皮術も選択肢となるが手術侵襲や創治癒の点で選択し難いことがある。このような例に対して菱形局所皮弁は簡便な方法で 1 次閉鎖と早期創治癒を可能とし、手術による合併症も少なく術後補助療法開始の遅延も少ない有用な選択肢と考える。⁸

LABC は一律なカテゴリーではなく、個々の症例の原発巣、リンパ節それぞれの進行度や生物学的特性に応じた治療を要する。本研究で臨床病期による予後の差が認められず、治療後の病理学的リンパ節転移分類で差がみられたことから臨床 N 因子と薬剤治療効果が重要である。また薬剤治療後の原発巣、リンパ節の癌遺残やリンパ管侵襲が予後に相関することも指摘されており、⁹ これらを含めた適正な評価が必要である。臨床 T 因子での進行に対しては、全身療法後の手術方法選択も重要となる。

LABC 診療においては、進歩する薬剤治療と広範囲皮膚浸潤に対する菱形局所皮弁などの手術の工夫を組み合わせた集学的治療が有効と思われる。LABC の治療に関しては多施設研究などによる今後の症例の集積とさらなる検討が必要である。

利益相反

なし。

本研究は埼玉県立がんセンター倫理審査委員会の承認を受けて行った。

文献

1. 乳癌診療ガイドライン①治療編 2018 年版 日本乳癌学会

- 編 金原出版株式会社.
- Gentile LF, Plitas G, Zabor EC, et al. Tumor biology predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with locally advanced breast cancer. *Ann Sur Oncol* 2017; 24: 3896.
 - Wang M, Chen H, Wu K, et al. Evaluation of the prognostic stage in the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer in locally advanced breast cancer: An analysis based on SEER 18 database. *Breast* 2018; 37: 56-63.
 - Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 791-800.
 - 杉本 斉, 織田福一郎, 久米雄一郎ら. 局所進行乳癌に対する Bevacizumab+Paclitaxel 療法の検討. *Jpn J Cancer Chemother* 2016; 43: 1421-1426.
 - Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 617-628.
 - Uematsu T. MRI findings of inflammatory breast cancer, locally advanced breast cancer, and acute mastitis: T2-weighted images can increase the specificity of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer* 2012; 19: 289-294.
 - Kubo K, Takei H, Matsumoto H, et al. Application of a rhomboid flap for the coverage of defects after malignant breast tumor resection: A case report. *Oncol Lett* 2017; 14: 2347-2352.
 - Choi M, Park YH, Ahn JS, et al. Assessment of pathologic response and long-term outcome in locally advanced breast cancers after neoadjuvant chemotherapy: Comparison of pathologic classification systems. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160: 475-489.

Multidisciplinary Treatment with Surgery for Locally Advanced Breast Cancer

Hiroshi Matsumoto¹

¹ Department of Breast Surgery, Saitama Cancer Center, 780 Komuro, Ina-machi, Kitaadachi-gun, Saitama 362-0806, Japan

Abstract

Purpose: The objective of the present study was to evaluate the value of multidisciplinary treatment with surgery for locally advanced breast cancer.

Methods: We retrospectively analyzed clinicopathological features of 136 stage III -breast cancer patients who underwent breast surgery from January 2012 to December 2016.

Results: Objective responses of primary systemic therapy were observed in 86% of patients and the rate of pathological complete response was 15%. 13 (10%) local, 24 (18%) regional and 36 (26%) distant recurrences occurred during the follow-up period. The 5-year relapse-free survival rate was 65%. Kaplan-Meier survival analyses showed a significant difference in relapse-free survival by pathological lymph-node stage. Multidisciplinary treatment with systemic therapy, large skin resection and a rhomboid flap reconstruction was effective in a patient with skin invasion.

Conclusions: It is necessary to select an optimal treatment according to the stage and biology of each patient with advanced cancer. Multidisciplinary treatment with new pharmacotherapy and ingenuity of surgery was considered effective in locally advanced breast cancer.

Key words:

locally advanced breast cancer,
multimodal treatment,
breast cancer surgery,
rhomboid flap