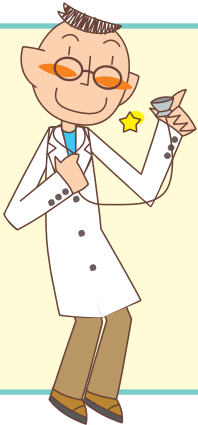




乳がんの治療 “過去” “現在” そして “未来”

いしかわ たかし

解説 石川 孝 乳腺科 主任教授



講座のポイント

- 時代を経るごとに手術で切除する範囲が縮小し、薬物療法に重点が置かれるようになりました。
- 整容性や QOL（生活の質）を重視した個別化治療に向かっています。
- 将来は「手術なし」の治療が現実化する可能性も出てきています。

乳がんの手術術式の変遷

1986 年に「乳房切除」と「部分切除 + 放射線」が同等であるという臨床試験の結果をもとに「部分切除術」が緩やかに増加を続け、**2003 年頃には「乳房切除術」と入れ替わりました。**現在では「部分切除術」が乳がん手術の主流となっています。

二人の仮想の患者さんの症例に対して、当時のコンセンサスによって治療するとどうなるかを振り返ってみて、乳がん治療の変遷をご説明します。

- A さん 36 歳 閉経前 腫瘍径 2.0cm
- B さん 58 歳 閉経後 腫瘍径 2.5cm

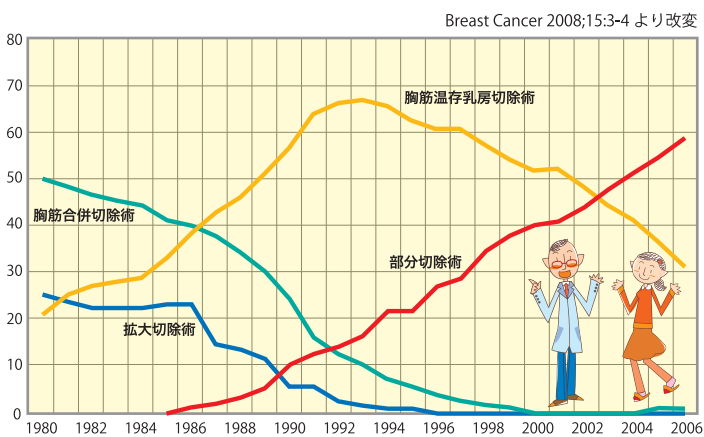


図 1 乳がん手術術式の変遷

80年代後半～90年代前半は「乳房切除術」が主流

90年頃の乳がんの患者さんは閉経前、閉経後に関係なく乳房切除術が行われています。術後の治療については、閉経前か後か、

リンパ節転移があるかないかで判断されていました。

二人とも同じように乳房切除術とリンパ節郭清術（腋窩リンパ節を切除する手術）が行われました。手術標本の病理の結果、閉経前のAさんはリンパ節への転移がなく、ホルモン受容体陰性であったので、術後には化学療法のみ行われました。閉経後のBさんはホルモン受容体陽性でしたが、リンパ節への転移があったため、ホルモン療法に化学療法も併せて行われました。

2000年より「部分切除術」が増加傾向に

2000年になると1986年の臨床試験（全切除＝部分切除）の結果が浸透して、乳房切除術が減少し、**部分切除術が増加**してきます。しかし、2003年頃でもリンパ節転移の有無と閉経前後が重要な因子であり、薬物療法にはあまり変化は見られませんでした。

二人の患者さんには乳房部分切除術とリンパ節郭清術が行われ、術後の補助療法は、ほぼ同じでした。

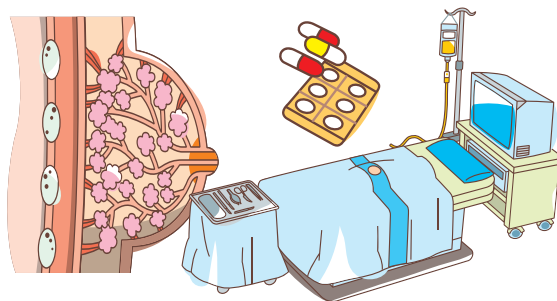
2005年「センチネルリンパ節生検」の普及

この頃から生物学的な特徴が治療に反映されはじめ、また、「**センチネルリンパ節生検**」の概念が普及してきました。「センチネルリンパ節」は乳房のがんがリンパ管を通じて最初に流れ着くリンパ節であり、「センチネルリンパ節生検」とはリンパ節への転移の有無を調べて、リンパ節郭清の必要性を調べる検査です。センチネル (Sentinel) とは見張り番という意味で、センチネルリンパ節に転移がない時には、腋窩リンパ節にも転移がないと判断されます。この検査の普及により患者さんに負担の大きい腋窩リンパ節郭清術は少なくなりました。

また、HER2 という増殖因子の受容体が過剰に発現している乳がんは予後が悪いことは知られていましたが、その HER2 受容体を持つがん細胞の増殖を抑える画期的な抗 HER2 治療薬「**ハーセプチン**」が開発されました。がん細胞だけを狙い撃ちにするところから分子標的治療薬と呼ばれます。

二人の患者さんは、乳房部分切除術、センチネルリンパ節生検が行われました。Aさんは転移がみられなかったため、郭清が省略できました。ホルモン受容体が陰性でしたので、術後の補助療法は抗がん剤による化学療法を行いました。当時は、まだハーセプチンは転移・再発例のみが保険適用であり、術後には使えませんでした。

Bさんはセンチネルリンパ節生検の結果、転移が認められたため、腋窩リンパ節郭清術を行い、術後は化学療法とホルモン療法が行われました。



画期的な治療薬「ハーセプチン」などの登場により治療法が多様化

「抗HER2療法」による治療の拡大

ハーセプチンは2008年に術後補助療法として保険適用となり、徐々にハーセプチンの使用は拡大していきます。2011年11月に術前化学療法として保険適用となり、手術前に化学療法や抗HER2療法が積極的に行われ始めました。これまでは乳房の全切除もやむを得ない症例でも、手術前の化学療法やハーセプチンによって**がんを縮小させ、乳房が温存できる**ようになりました。そのため、診断時に針細胞診ではなく、針生検を行って、乳がんのタイプまで調べてから、治療が行われるようになってきました。

二人の患者さんの場合、Aさんはホルモン受容体陰性、HER2陽性でしたので、術前に化学療法とハーセプチンを用いました。手術は乳房部分切除術とセンチネルリンパ節生検です。

Bさんはホルモン受容体陽性、HER2陰性でしたので、従来どおり手術先行でした。

現在、「術前化学療法」実施で治療の流れが変化

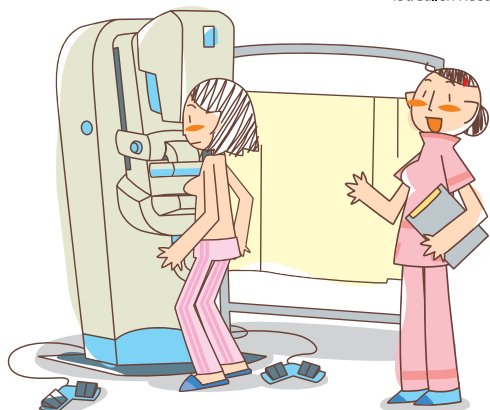
乳がんの治療は長い間、検査→手術→補助療法という流れが主流でしたが、前述のように術前の化学療法や抗HER2療法など効果的な薬物治療が行われるようになると、治療の順序が一様でなくなりました。

乳がんはひとつの病気ではないと言われ、**ホルモン受容体が陽性か陰性か、HER2が陽性か陰性か**、このふたつの因子から表1のように5種類に分類されます。

表1

サブタイプ	HR	HR2	治療手段
Luminal A-like	陽性	陰性	ホルモン療法が中心
Luminal B-like		陽性	ホルモン療法／化学療法
Luminal-HER2	陽性	陽性	化学療法／抗HER2療法／ホルモン療法
HER2	陰性	陽性	化学療法／抗HER2療法
Triple negative	陰性	陰性	化学療法

<St.Gallen Recommendation 2013>



現在は、閉経前のホルモン受容体陰性、HER2陽性のAさんに関してはHER2タイプに分類され、術前に化学療法と抗HER2療法を行い、乳房部分切除し、センチネルリンパ節生検術後は、放射線治療と抗HER2療法を追加します。閉経後のホルモン受容体陽性、HER2陰性のBさんはLuminal A-likeタイプに分類され、乳房部分切除を行い、センチネルリンパ節生検で転移が認められた場合、腋窩リンパ節郭清術を行います。現在、転移リンパ節個数が少ない場合の郭清の必要性が議論になっています。



将来は「手術なし」が現実化する可能性も

2020年における治療の予想です。閉経前でホルモン受容体陰性、HER2陽性の患者さんの場合、術前の化学療法と抗HER2療法でがんが完全消失していることが術前にわかれば、手術を省略できる可能性があります。

これは、われわれ乳腺科の医師が目指す「手術なし」という期待を込めた未来予想で、現時点は、手術を行ってがんが本当になくなったかどうかを確認しなければなりません。術前の薬物療法でがんが消失する症例が年を追うごとに増えてきているので、将来的にはそのような治療ができる可能性も大きいと思います。しかし、「手術をしない安全性」については臨床試験による検証が必要です。

乳がんの治療は「手術の縮小化」の方向へ向かいつつあります。それが乳腺科医師の願いでもあります。しかし、「手術は不要」と考えているわけではありません。無駄な薬剤を使わないことも大切で、手術だけで治癒する患者さんも少なくありません。また、再建に関する形成外科の技術も進歩して、整容性も向上しています。今後、治療はますます個別化されていきます。