

総 説

乳癌治療のパラダイムシフト
―激動の時代を振り返る―

Paradigm-shift in the Treatment of Breast Cancer

三 浦 重 人*

Keywords ; Breast conserving surgery,
sentinel lymphnode biopsy,
surgical adjuvant therapy,
neo-adjuvant therapy.
乳房温存療法、センチネルリンパ節
生検、術後補助療法、術前化学療法

はじめに

筆者は、乳腺外科医として昭和43年から35年間にわたって愛知県がんセンターに勤務した。乳癌の臨床一筋の35年間であったが、振り返れば瞬きの間、まさに「一炊の夢」に過ぎなかったような気がする。

筆者の在任中に乳癌の臨床は激変した。その変化の様子はまさに疾風怒濤と呼ぶにふさわしい。小さな進歩を積み重ねるといふより治療理念そのものが変化してきており、これこそパラダイムシフトと呼ぶに値する。具体例を挙げれば、乳癌手術の徹底した縮小化であり、手術と並んで薬物療法を重視するEBMの普遍化であり、術前化学療法とか発症前化学療法のように治療開始時期を前倒しする発想である。これらの変革を促したのは、理想の癌治療を求める医師の熱意と人生の質の向上を求める患者さんの願いであり、両者が相携えて原動力となっている。

I. 疫学的事項

最初に疫学的事項を少し述べる。

図1に示すように、乳癌による死亡率は北欧・北米諸国で高いのであるが、日本はこれらと比べると1/3～1/4の低率であり、年間10万人対7人程の死亡率である¹⁾。図2で経年的動向をみると¹⁾、ほとんどの国で20世紀後半において乳癌死亡率は上昇しており、日本も同様である。しかしよくみると、Sweden, Canada, US White, Netherlandなどでは上昇曲線の上げ止まり、ないし下降への転向が認められており、この現象は2次・3次予防の成果と称されている。

日本における臓器別癌罹患率（女性）の推移と将来予測を図3に示した。減少傾向を示す癌は胃

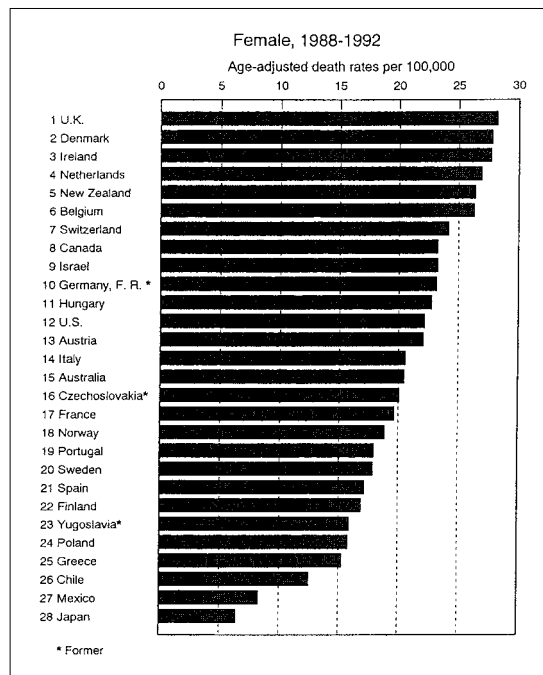


図1 乳癌の年齢調整死亡率の国際比較

* 総合上飯田第一病院、名古屋共立病院
(みうら しげと)

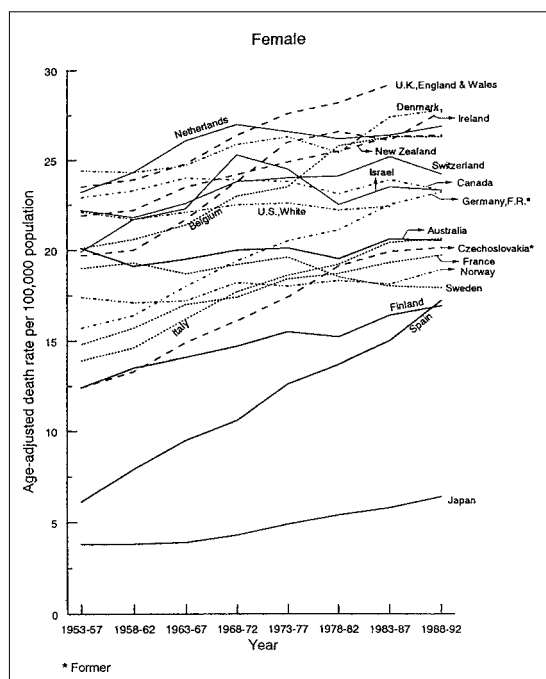


図2 乳癌の年齢調整死亡率動向の国際比較

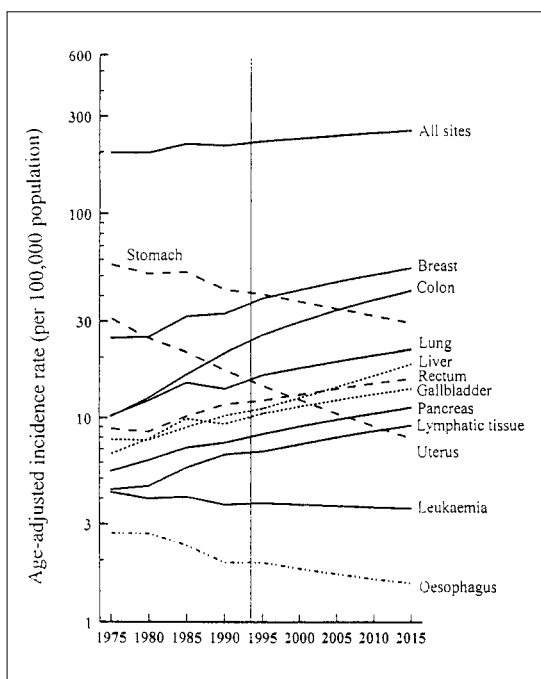


図3 日本人女性における各種癌の罹患率の推移と将来推計

資料：がん統計白書―罹患・死亡・予後1999より

癌、子宮癌、食道癌であり、増加傾向を示すのは乳癌、大腸癌、肺癌、肝・胆・膵癌である。西暦2000年を過ぎたら乳癌が女性の癌のトップに立つことは早くから予測されていたことである。(ただし、乳癌は治癒率が高いため、死亡率の順位は大腸癌、胃癌に次いで第3位にとどまる。)通常、癌の罹患率は1年間に人口10万人当たりの罹患数で示すが、癌登録精度の高い地域では1人の女性の生涯罹患率の計算が可能である。宮城県女性の乳癌の生涯罹患率は3.3%であり、これは30人に1人の発生率ということになる(表1)。同様にして計算されたロサンゼルス白人では8人に1人という高い生涯罹患率が示されている。アメリカはもちろんだが日本においても乳癌の脅威は恐るべきものである。

Ⅱ. 乳癌の治療成績は向上したか？

乳癌治療法の変化を述べる前に、結果として治療成績がどのように動いたかを眺めてみたい。図4は愛知県がんセンター開院以来の乳癌手術例の

表1 生涯に乳がん罹患率は？

	年間年齢調整 罹患率	74歳までの 生涯罹患率
日本人 (宮城県)	10万人当たり31.1 ¹⁾	3.3% (30人に1人)
アメリカ白人 (ロサンゼルス)	10万人当たり103.7 ¹⁾	12.1% (8人に1人)

資料：「5大陸のがん罹患(1997)」より

生存曲線を手術年代別に比較したものである。それぞれ進行度分布の異なる症例群の比較であるが、並べてみると年代が新しくなるごとに治療成績は向上している。1960～1970年代には67%であった10年生存率が最近80%に達している²⁾。

このように乳癌の10年生存率は約15%の向上を示したが、このような向上をもたらした要因は何だろうか。筆者は最大の貢献要因は薬物療法の進歩であると考えている。なかんずく手術後の薬物補助療法の貢献度が大きい。1970年頃からホルモン療法・化学療法に関する新薬開発が相次ぎ、そ

れらを導入するための臨床治験体制が整えられた。こうして補助療法に関するevidenceが蓄積され標準化が進むにつれて乳癌の治癒率は格段の上昇を示した。

成績向上に貢献した第2の要因として早期診断技術の進歩があげられる。画像診断が進んで最近では非触知乳癌とか非浸潤癌の発見率が増加している。これら早期乳癌の多くは無症状・無所見であり、検診で偶然に発見される。そこで今では有効な検診体制を確立するために多くの努力が払われている。

成績向上の原因として手術術式の変化をあげることは間違いである。最近の手術縮小化は成績が

向上したことの見返りであって原因ではない。乳房温存療法にしてもセンチネルリンパ節生検にしても、過大侵襲を避けることを目標とするが成績向上を意図するものではない。

Ⅲ. 乳癌手術の縮小化

乳癌治療における第1のパラダイムシフトは手術の縮小化である。図5に日本乳癌学会が調査した手術術式変遷の様子を示した。1980年代半ばまでは標準術式であったHalsted手術や拡大手術は1990年代にはいと急速に衰退し、代わって胸筋保存手術が標準となった。そして1980年代末からは乳房温存療法が盛んになり、現在は乳房全摘が

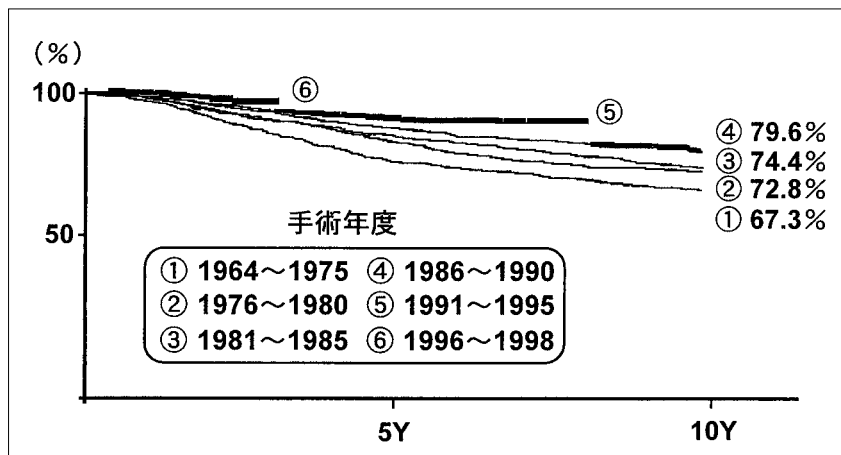


図4 乳癌の治療成績は向上したか？（Overall Survival）愛知県がんセンター

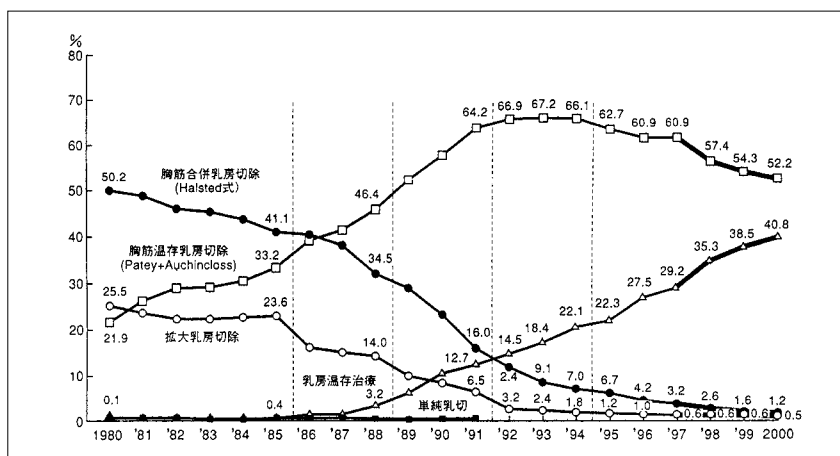


図5 乳癌手術術式の変遷

資料：日本乳癌学会評議員会資料より

52%、乳房温存が40%という比率で行われている。

このような急激な変化は、治療の主導権を握ってきた外科医の意識改革に根ざしている。癌波及の可能性のある臓器組織はすべて切除すべしとした1980年頃までの“maximum tolerable surgery”の考え方から、正確な癌の拡がり診断に基づいて過大侵襲を避けようとする“minimum effective surgery”の追求へと変わってきたのである。

1) 乳房温存療法

(1)乳房温存療法とは

癌に侵された乳房は全摘するしかないという単純思考からの脱出である。正確な癌の拡がり診断に基づいて、断端に癌を取り残すことのないよう、しかも最小限の部分的切除によって、最高の美容効果を保つ、これが乳房温存療法の理想である。この治療では乳癌の生存率・治癒率を低下させないような配慮は必要だが、最大の目標は治療後の患者さんの美容的満足感を追求することである。

乳房温存療法には円状部分切除術（Bp）と扇状部分切除術（Bq）があり、癌の分布に応じて選択される。いずれにしても浸潤癌では通常はレベルⅡまでの腋窩郭清を行う。また多くの症例では術後に残存乳房への放射線照射を行っている。

乳房温存療法の満たすべき条件として、安全性、美容効果、患者さんの満足感などがあげられる。

(2)安全性について

安全施行のための適応選択：

このことに関して日本乳癌学会のガイドライン³⁾が示されているが、愛知県がんセンターでは表2に示すような独自の適応基準を定めている。基本理念として癌を完全に摘除して断端マイナスとすることを重視している。腫瘍（T）の大きさや占拠部位、リンパ節（N）にはあまりこだわらないが、醜い変形だけは避けるように心がけている。MMG, US, MRIによる癌の拡がり情報を重視している。

安全確認のための断端病理検索：

愛知県がんセンターでは、国立名古屋病院病理部・市原周先生のご指導をいただいてポリゴン法による断端病理検索を行っている⁴⁾。ポリゴン法では円状部分切除した標本を金属型枠で囲って固定板に固定する。型枠で囲む理由は、病理標本は直線的にしか切れないので標本の方を直線で固めるためである。標本の大きさによって5角形ならペンタゴン、6角形ならヘキサゴン、7角形ならヘプタゴンである。そしてポリゴンの一辺の長さ

表2 愛知県がんセンターにおける乳房温存療法実施要綱

適応

基本理念として癌を完全に摘除して断端マイナスとすることを目指す。

- 1) 腫瘍径については乳房の大きさとバランスを考え、十分な切除を行った後の乳房に著しい変形をきたさないものを適応とする。
- 2) NについてはN0またはN1aを適応とする。
*N1bの症例については患者の希望と十分なICがあればこれも適応に含める
- 3) 占拠部位は問わない（乳頭近接腫瘍に関しては乳頭合併切除による温存もありうる）。
- 4) MMG、US、MRIによる画像所見を参考とし、乳房の1／4を超える広範な乳管内進展が確実と判断される症例は除外する。
*以下の所見を認めたときは慎重に対処する
 - a) 同一乳房内に多発する腫瘍を認めたとき
 - b) MMGにて腫瘍内外に石灰化を認めたとき
 - c) USにて腫瘍に連続する乳管の拡張像や、周囲に低エコー域を認めたとき
 - d) MRIにて腫瘍より連続してひろがる造影所見を認めたとき
- 5) 以上の条件を満たし、患者の同意が得られていること。

は病理プレパラートのカバーガラスの大きさに合わせてされている。こうして型枠で多角形に固定したのち、5mmの厚さで側方断端スライスを切り出す。ポリゴン法の長所は、標本の側方断端をちょうど果物の皮をむくように連続的に観察できることである。側方と同時に標本中心部も5mmの厚さの連続切片によって癌の分布を調べる。断端陽性例では癌遺残の状況に応じて乳房全摘に変更するか、遺残部の追加切除にするか、ブースト照射で済ませるかを検討する。

温存療法の遠隔成績：

温存療法を開始して以来15年が経過し、愛知県がんセンターでの温存症例も700例を超えた。全国各施設での温存療法の遠隔成績を概観すると、手術時の断端陽性率に差は見られるものの、再発・生存に関するデータはかなり近似している。すなわち断端陽性率は10～25%、乳房内再発率は最大5%、5年・10年生存率は全摘例と同等という結果であり、この成績は欧米の報告とも一致している。術式を縮小させても生存率を低下させないという安全基準はほぼ満たされているようである。

(3)美容効果と患者さんの満足感

温存療法の重要な目的は美容効果、すなわち美

しい乳房を残すことである。乳腺を大胸筋膜まで全層に亘って部分切除したあとの組織欠損を補うには、皮下脂肪と乳腺後面組織を広範囲に剥離して残存乳腺の大移動を行わなければならない。ところがこのような手術操作や放射線照射はのちのち長期にわたる深刻なひきつれ変形を招いて美容効果を損ないやすい。美容第一に考えれば切除範囲を小さくして放射線も省略したいのであるが、安全と美容は所詮並び立たない二律背反の命題である。温存療法に挑む外科医は安全に美しい乳房を残すという課題に向けて今後も創意工夫を重ねてゆかねばならない。

温存療法が満たすべき第3の条件は患者さんが満足しているかどうかである。表3は乳房温存と全摘におけるQOLを論じた論文を集めてreviewしたものである⁵⁾。はっきりした所見として、ボディ・イメージは温存療法の方が優れている。性機能も温存の方がよいらしい。しかしながら精神心理状態、日常活動能力、社会性に関しては優劣つけがたく差はない。一方、再発や死の恐怖に関しては温存の方が全摘の場合より強い傾向が示されている。

温存療法はボディ・イメージにおいて患者さんの慰めになっているが、再発や死の恐怖に関して

表3 乳房温存と乳房全摘におけるQOLの比較 (Kiebertによる欧米18論文のreviewより)

1. 精神心理状態 (抑うつ、不安、怒りなど) (16論文) 温存＝全摘 9論文 温存＞全摘 4論文 温存＜全摘 2論文 経過時期によって異なる 1論文	4. 社会性 (家族関係、友人関係、社会活動など) (11論文) 温存＝全摘 6論文 温存＞全摘 2論文 温存＜全摘 3論文
2. 日常活動能力 (上肢機能、リンパ浮腫、疼痛、睡眠など) (12論文) 温存＝全摘 7論文 温存＞全摘 2論文 温存＜全摘 2論文 経過時期によって異なる 1論文	5. ボディ・イメージ (12論文) 温存＝全摘 2論文 温存＞全摘 10論文
3. 性機能 (11論文) 温存＝全摘 7論文 温存＞全摘 4論文	6. 再発・死の恐怖 (8論文) 温存＝全摘 6論文 温存＞全摘 2論文

は必ずしも安らぎをもたらしていない。この結果は外科医には意外であったし、反省を迫られるものであった。患者さんに温存療法を説明するとき、温存できれば患者さんにとってそれは大きな福音であり、当然満足していただけるはずという押しつけの価値観を抱いていなかったらうか。ICに際して銘記すべき点である。

2) センチネルリンパ節生検と腋窩郭清の省略

(1) 予後因子としての腋窩リンパ節転移

乳癌の予後を表現するのにリンパ節転移はもっとも優れた指標となる⁶⁾。ことに転移リンパ節個数は単純にして明快な予後因子である。10年生存率は転移0個なら91.2%、転移1個なら80.4%という具合である(図6)。転移個数以外にも、リンパ節侵食率、転移波及レベル、リンパ節地図でみた転移様式なども予後をよく表現する⁶⁾。だから主治医として患者さんに予後を説明するとき、腋窩リンパ節転移の状況は是非とも知っていたい情報である。

ところで愛知県がんセンターのデータによれば、郭清後の病理検査で59%の症例では転移は認められず、転移陽性例は41%にすぎなかった。転移なしと判明した59%の患者さんには無用の郭清を行ったことになる。QOL輪唱の声が高まる昨今、過大侵襲は出来るだけ避けるべきである。そこでセンチネルリンパ節生検によって腋窩転移の

有無を予知して、転移なしと判断すれば腋窩郭清をやめるという考え方が広まってきたのは、全く当然の成り行きと思われる。

(2) センチネルリンパ節生検

センチネルは門番、見張り、歩哨といった意味の単語である。センチネルリンパ節とは原発巣からリンパ管に入った癌細胞が最初に到達するリンパ節であり、最も転移の可能性の高いリンパ節である。もしこのリンパ節に転移がなければ、それ以外のリンパ節にも転移はないと考えてよいようである。

センチネルリンパ節の同定法として色素法、アイソトープ法、色素+アイソトープ併用法が行われている。色素法よりアイソトープ法が優れ、両者併用法がベストであることは諸家の報告から明らかであるが、アイソトープの使用については制限のある施設も多い。色素として最近ではICGを多用しているが、注射部位・タイミング・乳房マッサージの可否などに関する議論も多い。アイソトープ法では手術前夜に乳房皮下にフチン酸を注射しておく、術中ガンマプローブを用いて体表からピンポイントでセンチネルリンパ節の同定が可能である。

愛知県がんセンターでのセンチネルリンパ節同定率は、表4に示すように色素法単独で79%、アイソトープ併用法で96%であった。

臨床研究のステップとして、これらの症例では

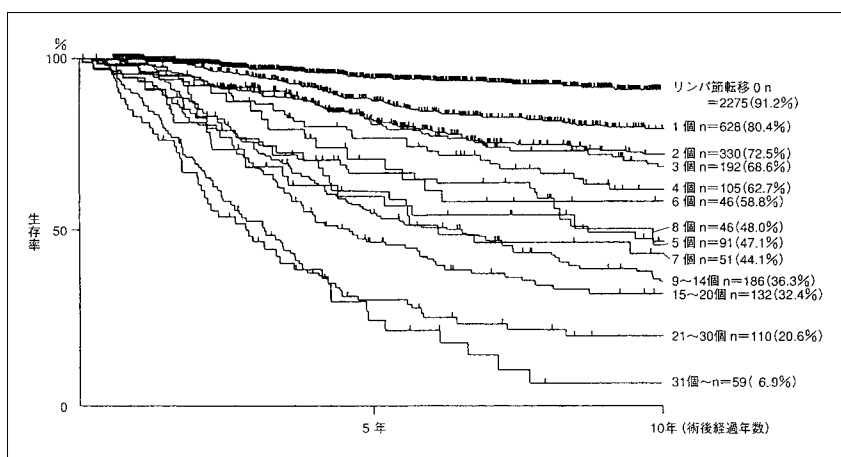


図6 転移リンパ節個数と生存率(愛知県がんセンター)

表4 センチネルリンパ節生検の精度

	色素法 単独	アイソトープ (フチン酸) 使用
同定率	79% 249/317	96% 71/74
偽陰性率	7% 11/169	4% 1/25

愛知がんセンター乳癌外科

センチネルリンパ節生検の結果如何に関わらず腋窩のバックアップ郭清が行われた。その結果、偽陰性率（生検リンパ節の術中迅速検査で転移なしと判定したが、術後に全リンパ節を検査した結果、転移ありと判明した症例の比率）は色素単独で7%、アイソトープ併用で4%であった。偽陰性にはいろいろな場合が考えられる。センチネルとして提出したリンパ節が実はセンチネルではなかった、センチネルリンパ節の微小な転移が迅速標本では見つからなかった、センチネルを素通りするスキップ転移が起こっていた、などである。

腋窩郭清の省略を今後積極的に推進しようとする場合、センチネルリンパ節生検に要求される精度はどのくらいか？ 筆者は同定率を95%以上に、偽陰性率を5%以下にすることが必要条件と考えている。

愛知県がんセンターではこの研究のためにすでに4年以上に亘って試行錯誤を繰り返してきた

が、やっと1年前から陰性判定例に対して郭清省略に踏み切った。センチネルリンパ節生検の技術と精度は、外科医が症例を重ねるにつれて上達するもので、功を焦ることは禁物である。また将来はこの生検を入院前に外来検査として行うという構想もあり、実現すれば精度も向上して患者さんへの術前ICもやりやすくなると思われる。

3) 乳癌手術の今後の展望

述べてきたように、わずか15～20年の間に乳癌手術は驚くほど変貌した。局所療法は最小限にとどめて、その代わりに全身薬物療法で補うという治療方針が明確になってきた。

今でこそ薬物療法は補助療法と位置づけられているが、後述のように外科手術を前提としない薬物療法も始まろうとしており、いずれは手術が薬物療法の補助的手段と見なされる日が来るのかもしれない(図7)。外科医主導から腫瘍内科医(oncologist)主導の乳癌治療に移行するのであろうか？

Ⅳ. 薬物療法への期待

1) 術後補助療法(Surgical adjuvant therapy)

前述のごとく、近年の乳癌治療成績の向上に対して最大の貢献をなしたのは術後補助療法である。従ってsurgical adjuvant therapyは今、乳癌

	乳房	腋窩 リンパ節	大胸筋	小胸筋	胸骨旁 リンパ節
拡大乳房切除術	○	○	○	○	○
胸筋合併乳房切除術 (ハルステッド)	○	○	○	○	
胸筋保存乳房切除術	○	○			
乳房温存手術	◐	○			
センチネル(歩哨) リンパ節生検		↓			
		省略			
外科手術を前提としない乳癌薬物療法		??			

図7 乳癌手術の縮小化

領域で最も力を入れて取り組んでいる研究課題である。

化学療法・ホルモン療法など雑多な研究テーマについて多施設共同研究、特に最近はinternational trial, global trialが次々に組織されている。これらの治験から得られるevidenceは、adjuvantの標準化をめざして開催される国際会議で議論される。なかでも権威があるのはSt. Gallen International Adjuvant Conference, NCI・NIH Consensus Development Conference, EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) Meta-analysis, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Practice Guidelineなどであり、いずれも最新のEBMに基づいたadjuvant recommendationを提示している。

愛知県がんセンターでも毎年スタッフ・ミーティングを開いてadjuvant protocolを検討してきた。表5は2002年10月改訂の最新版である。ここでは閉経前後、リンパ節転移個数、ER、ハーセ

プテストの4つの前層別因子によって症例を細分化し、各subgroupに対する推奨プロトコルを指示している。この中にはホルモン療法、化学療法、遺伝子抗体療法が組み込まれており、多くの欄に治験名が書き込まれている。治験によって新しいevidenceが加えられるたびに今後も改訂が行われるはずである。

2) 術前化学療法 (Neo-adjuvant therapy)

術後補助療法は、現在すでに高いエビデンスレベルのEBMに支えられてその成果が確認されている。そうして最近の興味は術前化学療法に向けられている。

現在国内・国外で進行中のtrialは多いが、図8に示したのは我々も含む全国8施設の共同研究として昨年6月からスタートしたneo-adjuvant trialのプロトコルである。この研究では手術可能な乳癌に対して、まずCEF100 (epi-ADM 100mg/m² という大量投与) を3週毎に4コース、続いてdo-

表5 愛知県がんセンター補助療法基準 (2002/11/1～)

	ER	閉経前		閉経後	
		HER 2 陰性	HER 2 陽性	HER 2 陰性	HER 2 陽性
n0 low risk	+	なし	なし	なし	なし
	-	-	-	-	-
n0 high risk	+	①Zoladex+TAM	①Zoladex+TAM	①TAM単独	①TAM単独
	-	①CMF	①EC (90/600) or CMF + HERA study	①CMF	①CMF or EC (90/600) + HERA study
n 1 - 3 個	+	①EC (90/600) →TAM (± Zoladex)	①EC (90/600) →TAM (± Zoladex) (+ HERA study)	①CMF or EC (90/600) →TAM	①CMF or EC (90/600) →TAM (HERA study)
	-	①N-SAS-BC02	①N-SAS-BC02 or HERA study	①N-SAS-BC02	①N-SAS-BC02 or HERA study
n 4 個～9 個	+	①EC (90/600) →TAM (± Zoladex)	①EC (90/600) → TAM (± Zoladex) + HERA study	①EC (90/600) →TAM	①EC (90/600) →TAM + HERA study
	-	①N-SAS-BC02	①N-SAS-BC02 or HERA study	①N-SAS-BC02	①N-SAS-BC02 or HERA study
n10個以上	+	①FEC100 →TAM (± Zoladex)	①FEC100→TAM + HERA study (± Zoladex)	①FEC100 →TAM	①FEC100 →TAM + HERA study
	-	①FEC100	①FEC100 + HERA study	①FEC100	①FEC100 + HERA study

註1 HERA study: ハーセプテスト3 (+)例にHerceptin投与

註2 N-SAS-BC02: 4 アーム試験 (ACP vs ACD vs PTX vs DTX)

2002.10.22 スタッフ会議にて最終合意

cetaxel 75mg/m²を3週毎に4コース、合計6カ月間の化学療法後に手術を行う。

この研究の目的は、化学療法の効果と生存データへの貢献を確かめることであるが、同時に乳房温存率をどこまで高められるかに大きな興味が寄せられている。

この研究はまだ中間解析にも達していないので以下は筆者の個人的感触であるが、術前化学療法によって約4割の症例はclinical CR（臨床的に癌を認めない状態）になり、そのうち半数近くの症例ではpathological CR（病理学的にも癌を認めない状態）が得られるようである。

3) 脱・手術をめざす化学療法（Primary chemotherapy）

Neo-adjuvantによって、手術をしても生きた癌細胞を証明できなくなるほどに化学療法が効くのなら、いずれ手術をしない乳癌治療もありうるの

ではないかという考えを誰もが抱くはずである。

JCOG-02XXは、このような考えに基づいて立案された治験プロトコルである。このtrialでは手術可能のstage I～ⅢA乳癌症例に対して、AC（60/600mg/m²）を3週毎に4コース、続いてpaclitaxel 80mg/m²を毎週で12コース、合計6カ月間の化学療法後に、患側全乳房照射45gray＋腫瘍部ブースト照射10grayを行ってから手術をすることになる。このプロトコルは全身化療に加えて放射線によるlocal controlを強化したもので、明らかにpathological CRを狙っている。そして将来はprimary chemotherapy、すなわち脱・手術への道を模索するものである。この治験は近々キックオフ・ミーティングを経て全国20余施設の共同研究としてスタートする予定である。

4) 化学発癌予防（Chemo-prevention）

乳癌治療において、外科手術の縮小化と薬物療

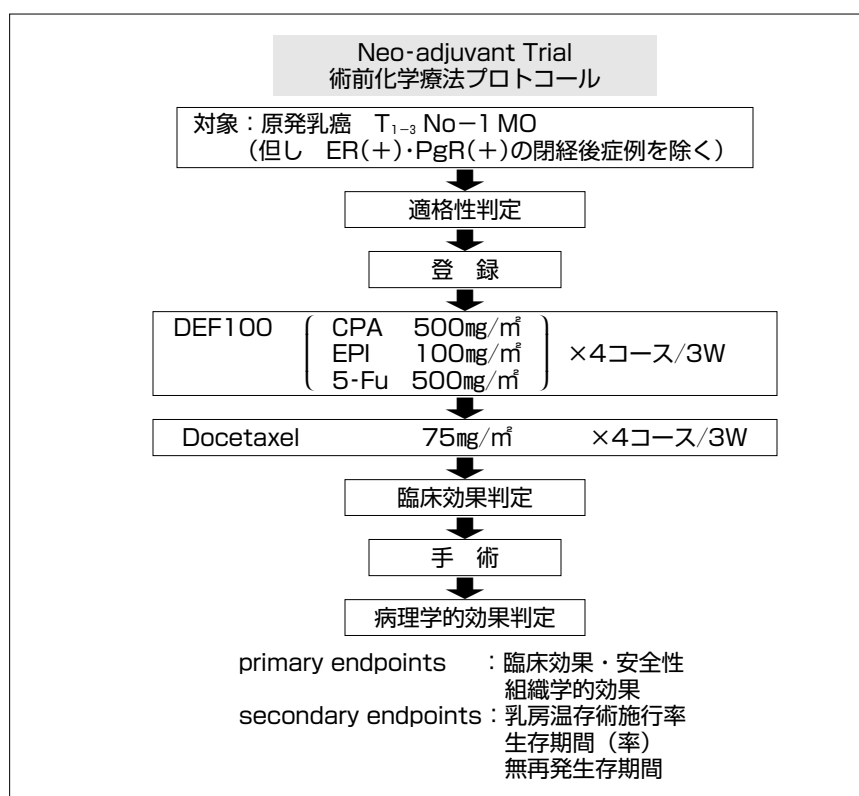


図8 術前化学療法プロトコル

法への傾倒という大きなパラダイムシフトを述べてきたが、最後に今起こりつつあるもう一つのパラダイムシフトについて述べる。

それはtamoxifenとかraloxifenといったホルモン療法剤を用いて乳癌が発症する前の段階で抑制しようとするもので、従来の臨床的に確立した癌を治療するものとは異次元の発想である。現実にはアメリカのNSABP-P1 Trial, イギリスのRoyal Marsden Trial, イタリアのMilan Trialなどが発症前のchemo-preventionをすでに行っている。日本ではまだ実施の計画はないが、今後さらに乳癌の罹患率が高まってくれば、話題になると思われる。乳癌発症のハイリスク群を正確に特定するための遺伝子検索の研究がさらに発展したとき現実的になるのであろう。

おわりに

20世紀後半における乳癌治療の激変の様子を振り返ってみた。

Primary chemotherapyとかchemo-preventionに関しては、現実というにはまだ少し早すぎるような気がする。それから、これまで乳癌治療の主導権を握ってきた外科医が自ら脱・手術の道を探るということに関して、十分には納得しがたいものも感じている。外科医として率直な意見を言わせていただくなら、吐き気が強くカツラを必要とするような化学療法に長期間耐えるよりも、全身麻酔下に短時間で済む手術を選ぶ方が心にも体にも優しいのではないかと思う。化学療法の効果が今より確実になり副作用対策も確立されてからでなければ、まだまだoncologistに主導権を譲るわ

けには行かない、とそんな気がする。

ただ、患者さんにしても医者にしても、人の価値観は様々であり、求めるものも様々である。だから医学の探究は、どこまで行っても「これで終わり」とか「ここがゴール」ということはないのであろう。われわれは終わりのないゴルフ・コースに挑むプレーヤーみたいなもので、苦勞して18番をホールアウトしてみればその先にはまだ19番、20番ホールが待っている、そんな気がしている。

筆者は今年で現役を引退したが、今後も乳癌治療はどこを目指して進んで行くのか、津々たる興味を持って見守っていたいと思う。

〔文 献〕

- 1) Tominaga,S., Kuroishi,T., Aoki,K. : Cancer mortality statistics in 33 countries 1953-1992, pp56, pp75, Roppo Shuppan, Nagoya, 1998.
- 2) Miura,S.: President's Address; Clinical research on breast cancer at the Aichi Cancer Center; Past, present and future of hormone therapy. Breast Cancer, 6 : 264-269, 1999.
- 3) 日本乳癌学会学術委員会・ガイドライン作成小委員会編：乳房温存療法ガイドライン、1999.
- 4) 市原周、鈴木啓仁、林裕樹、他：特集・乳癌：初回治療の標準化、4. 温存術式における断端チェック：標準法と工夫。臨床外科57：303-312, 2002.
- 5) Kiebert,G.M.: The impact of breast-conserving treatment and mastectomy on the quality of life of early-stage breast cancer patients.: A review. J.Clin.Oncol. 9 : 1059-1070, 1991.
- 6) 三浦重人：特集・乳癌リンパ節転移をめぐる諸問題、予後因子としての腋窩リンパ節転移、乳癌の臨床10：452-459, 1995.