

原発性乳癌における外科医の役割について

A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer

Fisher B. Breast Canc Res Treat 1:17-26,1981

要旨

原発性乳癌の治療にあたる外科医の役割に変化はない。変化したのは、疾患の生物学に対する認識と、データの評価と解析に対するわれわれの理解である。本稿では、乳癌に対する我々の理解を変え、癌手術の基本の再評価に至った重要な知見のいくつかを概説する。また、信頼できるデータを得るためになぜ対照臨床試験が必要なのかを強調する。原発性乳癌の手術に関する多くの重要な論点に関する著者の立場を簡潔に示すべく、外科医が外科治療に関して最も頻繁に投げかけられる10の質問に対する答えを提示する。

はじめに

原発性乳癌の治療における外科医の役割は、ハルステッドの時代から（そしてそれ以前から）全く変わるところはない。すなわち、患者の利益に最適と考えられる技術を適用することである。この点に変化はなく、議論の余地はない。過去10年間に劇的に変化したのは、(a) 病気の生物学に対する認識、(b) データの評価と解析に対する理解である。この2つの要因のうち前者は、癌手術の基本の再評価につながり、その結果癌の手術適応が変化した。このように、外科医の役割は変わらないが、手術の役割は疾患に対する我々の理解の違いによって変化している。

筆者は10年以上にわたって、固形腫瘍の主要な治療が約100年にわたって拠り所としてきた仮説を代替する仮説を支持する実験的および臨床的研究を、繰り返し詳細にレビューしてきた[1-5]。代替仮説の様々な要素の妥当性をさらに支持し、確認する所見も報告されている[6-8]。これらの文献の中に、読者は乳癌に対する我々の理解を変えた要因に関するより包括的な議論を見いだすことができる。

前向きランダム化比較臨床試験の適用は、今世紀の重要な進歩の一つであると筆者は述べてきた。この方法論は、臨床上の問題解決、すなわちさまざまな治療法の相対的価値を決定するために科学的原則を適用するものであり、これに代わるものはない。何が信頼に足るデータであるか、より明確かつ整理された認識を提供する方法である。十数年前までは、個人的な一連の症例から後視的に収集した乳癌治療データをもとに議論する寛容さがまだ残っていた。当時の「治療方針立案者」は、臨床試験が可能であったにもかかわらず、そのような事業の原理、目的、価値について全般的に不案内で、知識の不足のためそのシステムを念頭に置

かなかったり、あるいは信頼を置いていなかった。その結果、特定の治療法を採用することの正当性を判断する臨床情報の種類に、多少不満であってもある程度寛容であった。しかし、臨床試験の方法論として何が優れているのかについてコンセンサスが得られている現在、後視的に分析された一連の個別の症例を重視し、一連の症例の所見を、これと無関係ないいわゆる「対照」症例の所見と比較することは、不適切であるばかりでなく、まったく容認されない。

我が国の権威ある教育機関の出身で科学的手法の教育を身につけた現在の世代が、このようなアプローチによって治療の問題点を解決することは正当性を欠くものである。このような情報の役割はせいぜい、集団全体に適用する前に、より明確に評価すべきものについてのヒントを与える程度である。最悪の場合、このような後視的で対照が不十分な試験は、無駄な繰り返しが多いだけで治療上混乱をもたらす原因ともなる。

本稿では、紙面の都合上、上記の2つの考慮事項、すなわち疾患の生物学的性質とデータの取得方法に限って、原発性乳癌の外科的治療について略述するとどめる。既に述べたように「...乳癌の一次的局所治療に関する議論は、必然的に特に腫瘍の広がりに関する疾患の生物学的認識の違いに依存せざるを得ない。そのような枠組みにおいてのみ、有意義な議論が行えるのであり、それ以外の文脈で議論するのは不適切である」[5]。本稿により、乳癌治療の現状がどのように発展してきたか、またこの点に関する筆者の結論がいかに導き出されたかが明らかになることを願うものである。

癌手術の新たな生物学的基礎原理の由来について

1958年から1968年にかけて、我々が行った実験的および臨床的研究の結果、100年近くにわたり癌手術の基本原則とされてきた仮説に代わる新たな仮説が提示された。新たな仮説の原理は、「ハルステッド的」なものとは全く異なる（表1）。これは以下の研究の結果としてから得られたものである。

1965年から1967年にかけて我々の発見は、腫瘍細胞の播種には時間的、構造的に秩序だったパターンが存在するという概念を否定した。腫瘍細胞が最初に血流を介して播種するにせよ、リンパ系を介して播種するにせよ、この2つの脈管系は相互に関連しており、腫瘍播種の独立した経路とは考えられないことを示した。リンパ系にある腫瘍細胞は、胸管または他のリン

表 1. 腫瘍生物学における異なる仮説

ハルステッド仮説	代替仮説
腫瘍は構造的に秩序だった一定のパターンでひろがる	腫瘍の播種に秩序だったパターンはない
腫瘍細胞はリンパ管を介してリンパ節に直接進入し、アンブロック切除が支持される	腫瘍細胞はリンパ管に塞栓して通過し、アンブロック切除を無効化する
腫瘍陽性リンパ節は、腫瘍転移の指標であり、原因である	腫瘍陽性リンパ節は、転移の背景となる宿主-腫瘍関係を示す指標であるが、転移の原因ではない
RLN は腫瘍進展に対する障壁となる	RLN は腫瘍進展に対する障壁とはならない
RLN は解剖学的に重要である	RLN は生物学的に重要である
血流は、腫瘍播種にほとんど無関係である	血流は腫瘍播種に重要である
腫瘍は宿主から自律している	複雑な宿主-腫瘍関係が疾患のあらゆる面を支配している
手術可能な乳癌は局所疾患である	手術可能な乳癌は全身性疾患である
手術の範囲と方法は、患者予後の大きな支配因子である	局所治療の差が生存率に大きく寄与することはない

パ管静脈交通路から血流に進入する。血中の腫瘍細胞は血管系を離れ、臓器間質を通過してリンパ系に進入する。腫瘍細胞の播種に関する他の知見からも、腫瘍播種のパターンは解剖学的にのみ決定されるのではなく、腫瘍細胞や臓器に内在する因子に依存するという結論に達した。

1965年に開始された実験により、所属リンパ節 (RLN, regional lymph nodes) は、19世紀後半にウィルヒョウが提唱したような腫瘍細胞の播種に対する防壁とならないことが初めて証明された。その結果、腫瘍細胞はリンパ節を通過して流出リンパ路に進入し、リンパ節内のリンパ管静脈交通路を介して血管系に進入することが明らかとなった。このことは、リンパ節が播種した腫瘍細胞を捕捉するという概念を否定するものであった。我々は、RLNの解剖学的重要性よりもむしろ生物学的重要性を示す知見を報告した。これは、腫瘍免疫の開始と維持におけるRLNの重要性を示し、RLNが腫瘍細胞を破壊する能力があることを示した。

このことから、腫瘍陰性リンパ節の存在は、腫瘍細胞が播種前に除去されたためではなく、腫瘍細胞がリンパ節を通過したためであると考えられるに至った。我々は、癌患者のあるRLNに転移巣があり、他のRLNに転移巣がないのは、解剖学的原因ではなく、生物学的な理由があることを示した。根治的乳房切除時に際して得られたRLNの検討から、腫瘍が増殖していてもRLNが免疫学的能力を保持し続けていること、またその能力が患者内でも患者間でも異なることを発見した。さらに最近我々は、RLN細胞がリンパ系、骨髄系双方の腫瘍細胞傷害性エフェクター細胞を生み出すカスケードの起動因子 (instigator) であることを示唆する証拠を提示した。その他の証拠ともあわせ、RLNは癌における解剖学的というよりむしろ生物学的重要性が示された。RLNを単に腫瘍細胞の機械的受容体あるいは播種の中継点と考えることは不適切である。

1958年に初めて行われた研究により、転移の発生に

は宿主因子が重要であり、腫瘍は宿主から独立ではないことが示された。またあわせて、休眠状態の腫瘍細胞が存在し、様々な手段で宿主に刺激を与えると、これによる致死的な転移が起こることも明らかとなった。外傷、免疫低下などの刺激がなければ、これらの細胞は臨床的には顕性化しないままに終わるものである。転移のメカニズムに関する他の研究から、一見適切な手術の後に局所再発が起こるのは、手術手技の不備によるものではなく、全身に播種した細胞が外傷部位で増殖した結果である可能性が高いという結論に達した。これらの所見とさらに補足的な所見から、乳癌はおそらくその発生当初から全身性疾患であると考えらるに十分な証拠があると結論された。これは、すべての患者にいずれ顕性転移が生じるとことを意味するものではなく、また転移がある患者だけが播種例であるとするものでもない。

NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) の最初の臨床試験では、「根治的」手術後10年以内の治療不成功率の割合が非常に高いことが示され、臨床的に乳癌は全身性の疾患であるという概念を裏付けるものとなった。

これらの知見および他の知見に基づき、我々は当時、RLNは宿主-腫瘍関係を示す指標であり、腫瘍陰性リンパ節は腫瘍のリンパ節転移の阻止に加え、他の部位に転移することを抑制する条件を反映しているとする説をとった。腫瘍細胞を含むRLNは、転移の背景となる相互関係を反映しているが、遠隔疾患の原因ではない。

これらの研究と並行して、第一世代のNASBP臨床試験が実施された。この臨床試験により、乳癌の外科的治療の基礎となる概念についてさらなる疑問が提起された。すなわち、2,000例以上について再発率と生存率は、切除腋窩リンパ節の個数と無関係であることが示された。5個から10個の腋窩リンパ節を切除し、腫瘍陰性であった患者の予後は、25個から30個の腋窩

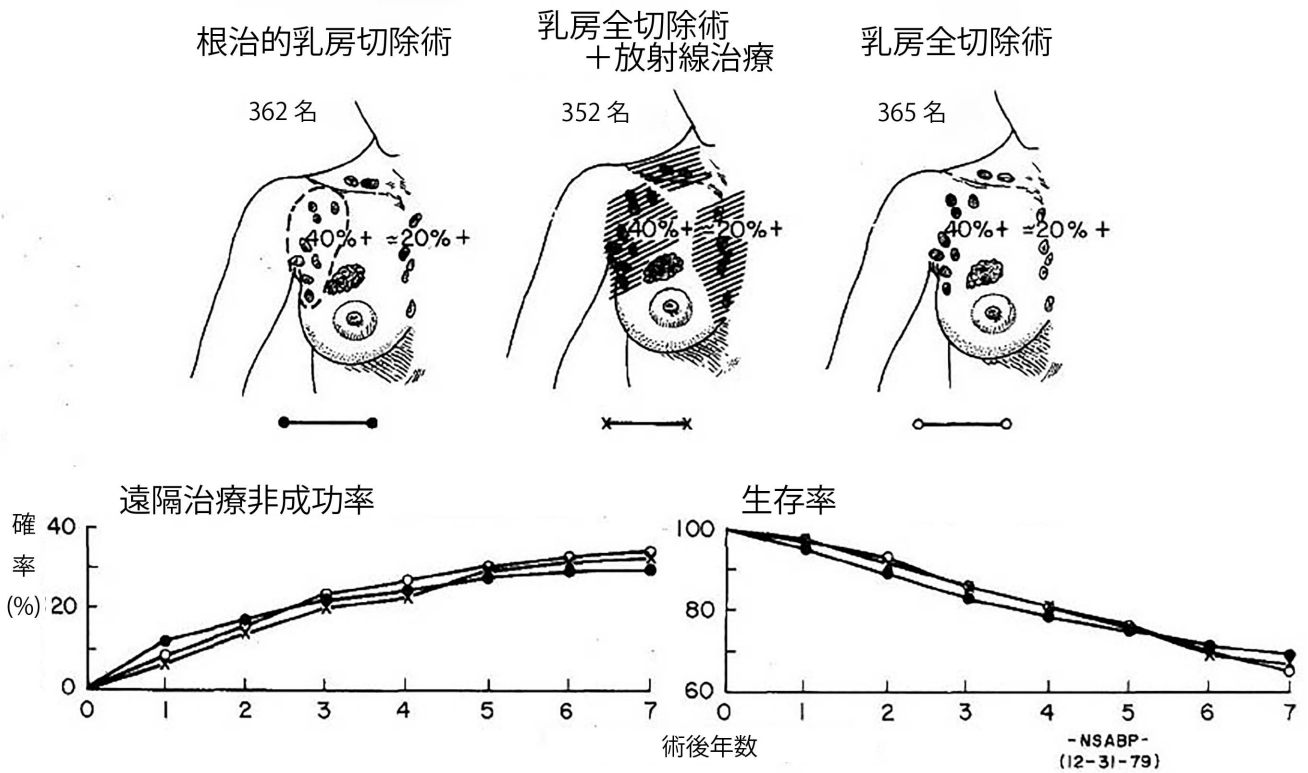


図1. 局所リンパ節治療と治療不成功率, 生存率の関係

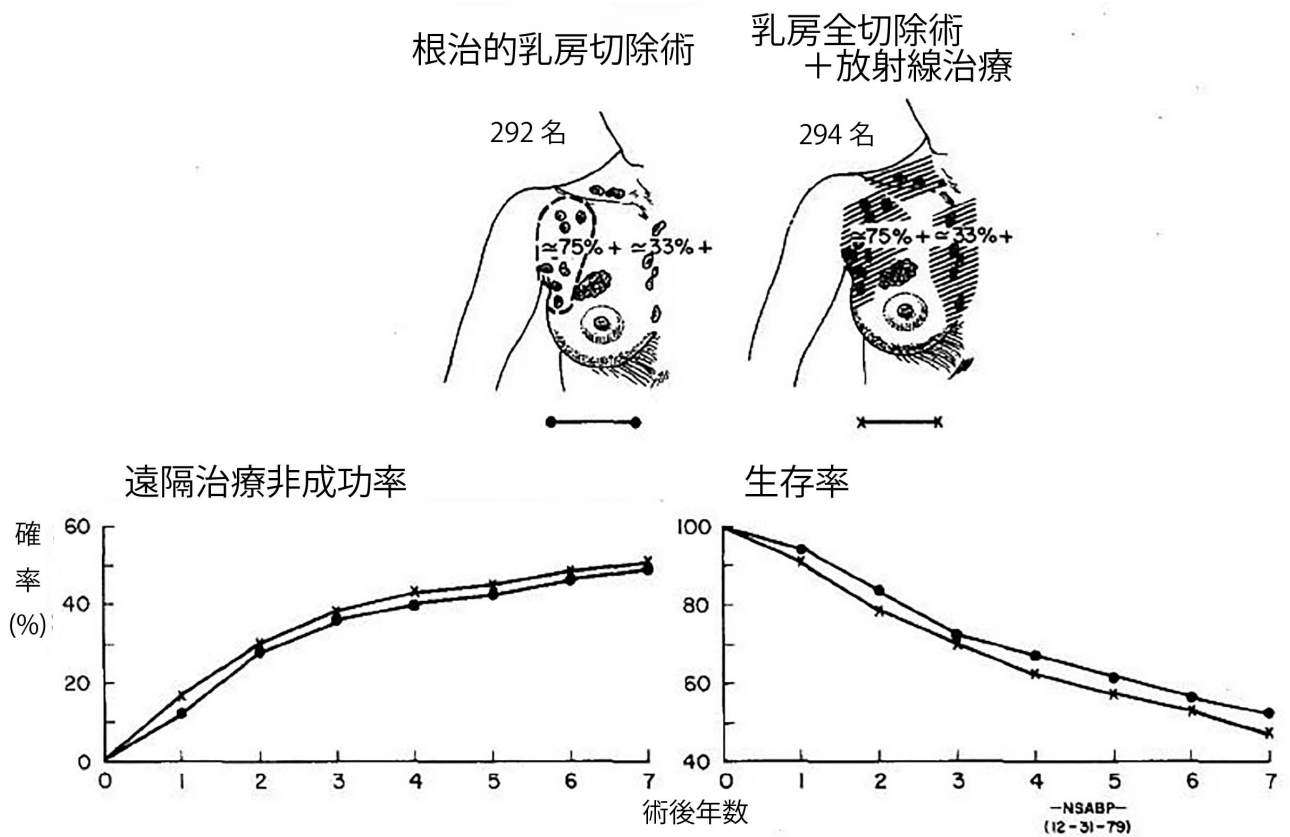


図2. 局所リンパ節治療と治療不成功率, 生存率の関係 (リンパ節陽性例)

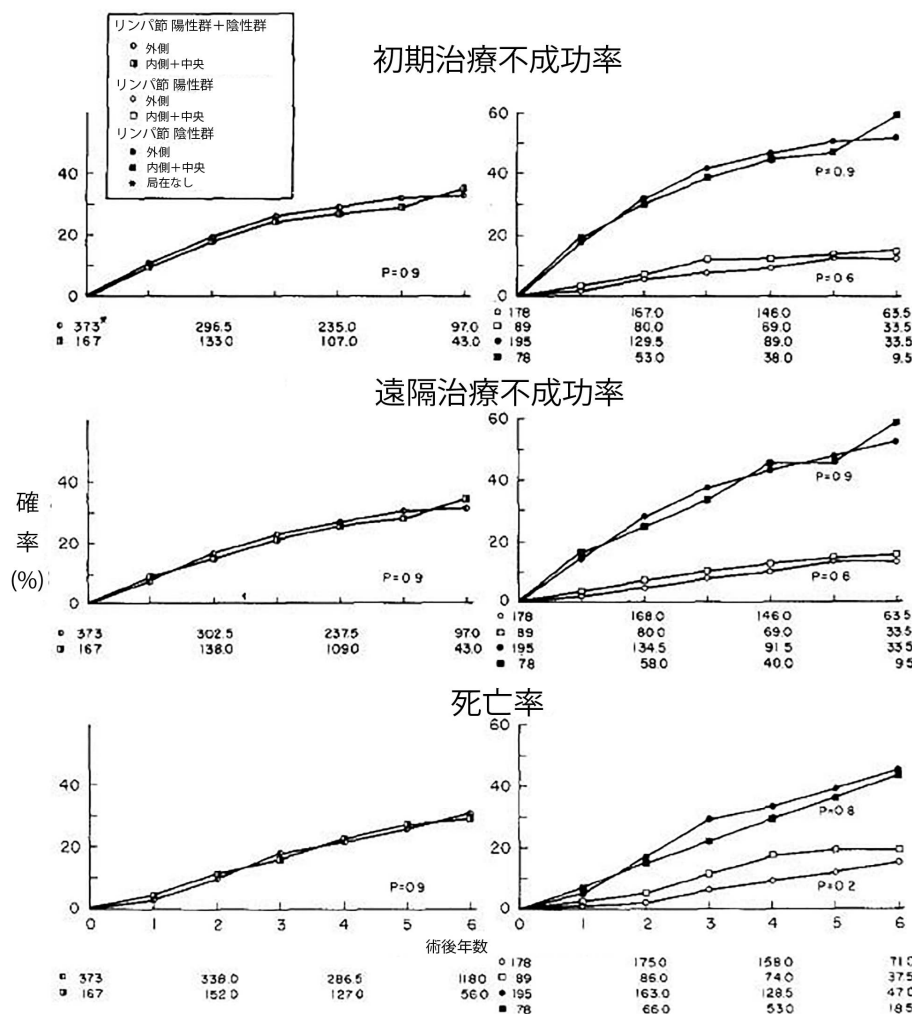


図3. 根治的乳房切除術 — リンパ節の組織学的状態, 腫瘍の局在による治療不成功率, 致死率の関係

リンパ節を切除し、腫瘍陰性であった患者の予後と同じであった。逆に、5個中2個が陽性であった患者は、30個中2個が陽性であった患者と同じリスクであった。

これらの所見から、「ハルステッド式」の腋窩リンパ節郭清の利点に疑問が呈された。また非常に興味深く、最も重要なもう一つの所見は、腫瘍の局在が予後に影響を及ぼさないことであった。

われわれの仮説は、実験的および臨床研究から得られた上記および他のデータに基づくものであり、推測や臨床的印象、希望的観測によるものではないことを指摘しておくことは重要である。幸いに我々の仮説に基づく科学的原理を検証する機会が、新たなプロトコルにより実現した。1971年8月、NSABPは、代替仮説、ひいては癌手術のハルステッド原理を確認あるいは否定するための前向き無作為臨床試験を開始した。平均88カ月の追跡期間を経て、1,700人以上の患者が参加した試験の結果、臨床的にリンパ節転移陰性例（その40%が組織学的にリンパ節転移陽性であった）において、根治的乳房切除術、局所放射線治療併用乳房全切除、乳房全切除術および追加リンパ節切除という、3つの明らかに異なる治療方法に、治療不成功率、遠隔転移

の発生率、生存率において有意差がないことを示した（図1）。同様に、臨床的なリンパ節転移例者において、根治的乳房切除術と放射線治療併用乳房全切除術の間にも、有意差を認めなかった（図2）。

腋窩郭清を伴わない乳房全切除術を受けた患者の40%がリンパ節転移陽性であったことを考えると、臨床的にリンパ節転移陰性であった患者の類似性は注目し得る。これらのリンパ節は、さらなる播種の原因となっており、治療不成功率を増加させても良いはずである。

これらの結果は、ハルステッド法の腫瘍制御の要であるアンブロック郭清の有効性を支持しないものである。遠隔転移の発生率や生存率において、腋窩リンパ節を切除することの利益も不利益も証明できない。従って、これはハルステッド法の原則を否定し、代替仮説の信憑性を高める結果である。

本研究では、さらに2つの重要な生物学的意義を有する知見が得られており、これが代替仮説をさらに支持するものとなっている。まず興味深いのは、臨床的にリンパ節転移陰性であった患者の40%がリンパ節転移陽性であったにもかかわらず、その後腋窩郭清を必要とする臨床的リンパ節転移陽性の患者はわずか15%

であったということである。そして第二に、この臨床試験から得られたデータが、腫瘍の局在が予後に影響しないとする従前の知見を再確認したことである。内側・中央に位置する病変は、特に腋窩リンパ節が陽性の場合、外側に位置する腫瘍よりも内胸リンパ節に転移する頻度が高いが、内側・中央、外側に位置する腫瘍を有する患者において、治療不成功率、生存率に差は認められなかった(図3)。

以上まとめると、これらの研究結果やその他の研究結果を総合的に考えると、今世紀前半の4分の3の期間、癌手術の根拠となってきた解剖学理論は否定される。これらは、根治的乳房切除術とその原理を否定し、乳房温存手術の禁忌となりうる生物学的考慮のほとんどを排斥するものである。

このような限定手術の受け入れに対する大きな障害の一つに、主病変から離れた乳房内の臨床的・病理学的に未検出の de novo 癌が無視される可能性があるという認識である。従って、多中心性腫瘍の臨床的意義を明らかにする必要がある。しかしそれは未知である！古典的な癌治療の原則に立つる外科医がこの事実を理解するのは困難であるが、多中心性は乳房温存手術の施行を妨げるものではないという仮説を検証する臨床試験には正当な理由が存在する。

難しいのは、原発性乳癌患者の両側乳房に多巣性病変が少なからず存在するにもかかわらず、同一乳房に2つ以上の臨床的な顕性原発性乳癌が存在することは極めて稀ということである。同一乳房に2つ以上の顕性癌が認められることは稀であり、両側同時性腫瘍も稀であり、非同時性の原発性腫瘍が健常乳房に存在する頻度はランダム生検や剖検で検出される潜在性病変の発生率に遠く及ばない。このような知見は、すべてのがんが顕性病変に進行することはなく、また退縮する可能性さえあることを強く示唆するものである。

このような可能性の存在は、小児の副腎神経芽腫、甲状腺癌、前立腺癌が、患者集団で臨床的に発見されるよりも、無作為に検査された病理学的検体でより高頻度に発見されるという知見に基づく。NSABPは、化学的な臨床的問題解決方法により、腋窩郭清乳房区域切除術の有効性を評価する米国およびカナダで唯一の前向き無作為臨床試験を実施している。これは多巣性腫瘍の生物学的重要性を評価する、唯一の臨床試験である(図4)。この目的を達成するために、「部分切除術」(lumpectomy)を受けた患者を2群に分け、一方には放射線を照射し、他方には照射しない。乳房全切除術と腋窩リンパ節廓清を施行した患者を、第3の同時無作為群としている。

【データの評価と解析について】

データの受容に関して、いくつか補足する。臨床家は、

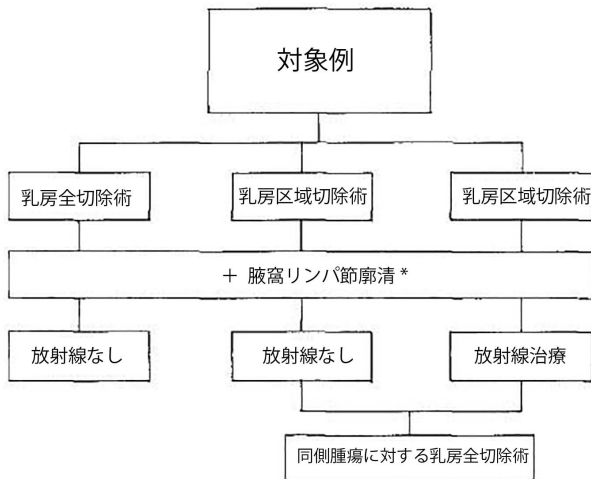
いかなる大家といえども、経験というものはそれが膨大なものであっても、治療法の科学的妥当性の適切な指標としては用いることができないという事実を認める必要がある。前述の通り、2つの異なる治療法の価値を比較する方法として科学的に認められているのは、前向き無作為臨床試験である。この方法は、明らかな、あるいは明らかではないバイアスを排除し、比較群の唯一の差異が治療法であることを保証するものである。病歴的対照法(historic control)は、このような比較可能性を保証できない。

外科医は、他人の研究の解釈を業とする批評家や査読者の勧告に盲従する従属的位置に甘んじない限り、臨床試験の結果を自ら判断できるように、臨床試験の計画、実施、評価に参画し、これを熟知することが不可欠である。

外科医は、乳癌というものは、その経過が年齢、陽性リンパ節の個数、エストロゲン受容体、組織型など多くの要因に依存する多彩な疾患であること、そしてこのような要因を考慮せずに異なる治療法を比較することは無意味であることを知る必要がある。ある局所治療を受けた患者群が、5年後、別の種類の治療を受けた患者よりも治療不成功率が低いことが判明することがある。この改善された結果は、治療の結果と考えられるかもしれないが、実際には治療とは全く無関係で、患者あるいは腫瘍に「治療上の」差を説明しうる非類似性があったことに起因している可能性がある。例えば、治療不成功率が小さい患者は、高齢でリンパ節転移が1~3個(低リスク群)であったかもしれないし、成績不良群は若年でリンパ節転移が4個であったかもしれない。閉経前または閉経後の患者群と、別の閉経前または閉経後の患者群を容易に比較することもできない。

腫瘍陽性リンパ節の分布(およびその他の要因)は、比較群によってかなり異なる可能性がある。単に2群の陽性リンパ節患者の割合が同等であるとか、2群の平均陽性リンパ節数が同等であるというだけでは、不十分である。4個のリンパ節転移陽性患者を個別の群として扱うことは一般的な方法である。しかし我々のデータでは、10個のリンパ節転移陽性の患者の予後は、4~9個の陽性患者よりはるかに悪い。従って、治療法ではなく4個陽性群の患者の混在が結果に影響している可能性がある。

予後に影響する既知の因子を考慮して、類似患者のサブセット間で治療法の比較を行う場合も、結果の違いの少なくとも一部を説明しうる未知の変数が存在する可能性があることを理解しなければならない。このような事象を最小限にするためには、患者数を増やすことが有利である。多数の患者を2つの治療法の間で無作為化することにより、「未知の」変数が両群間で均等



*リンパ節陽性例には補助的化学療法 (LPAM+5FU) を追加

図 4. NSABP B-06 臨床試験計画 (多巣性腫瘍の重要性の評価)

に分布する可能性が高く、結果に対する影響を無効化できるからである。従って結果を判断する時に症例数を十分に吟味しなければならない。

原発性乳癌の外科治療のための暫定ガイドライン

原発性乳癌手術に関する多くの重要な論点に関する筆者の立場を簡約するため、外科治療に関して外科医から最も頻繁に問われる 10 の質問に対する回答を示す。この回答は必然的に断定的、暫定的であり、新たな情報が入手できれば修正される可能性がある。

《NIH コンセンサス会議の「原発性乳癌の治療」に関する論は受容可能なものか？》

このような治療方針策定のメカニズムに賛成するか反対するかは、ここでは議論の対象にならない。乳房切除術と腋窩リンパ節廓清が現在の標準治療であるハルステッド法根治的乳房切除術に取って代わるべきであり、乳房温存を目的とした術式の評価を精力的に行うべきであるという勧告は、決して思いつきのものではない。これは、この報告書で検討された多くの情報から導かれたものである。これを受け入れるか否かは、この疾患の生物学、特に腫瘍の広がりについてどう考えるかによって決まる。もし、ハルステッド仮説を否定するあらゆる証拠があるにもかかわらず、それでもなおハルステッド仮説を支持するのであれば、必然的にコンセンサスの結論に抗議しなければならない。我々がこれを受容するのは、20 年以上にわたる広範な実験的および臨床的研究の論理的帰結であり、それによってわれわれのこの疾患に対する認識が修正されたからである。

《ハルステッド根治的乳房切除術の余地はあるのか？》

現時点では、手術可能な原発性乳癌に対してこれを行う理由は思い当たらない。乳房全切除術と腋窩郭清が局所病変で効果的に充分制御できない場合、患者は

一次的手術可能な範囲外の腫瘍を有する可能性が高く、手術可能性の向上のために他の方法（放射線治療、全身療法）でまず治療することがより適切である。

《腋窩リンパ節廓清は必要か？》

腋窩郭清は、乳房全切除術または乳房区域切除術に併用しても、全身再発の発生率、生存率に変化はない。腋窩郭清は、予後と全身補助療法の必要性を判断する上で価値がある。臨床的リンパ節転移陰性例において、乳房切除術が治療的であるのは、その後の腋窩リンパ節転移の可能性を減少させるという点においてのみであり、そのために追加手術が必要となる患者は比較的少数である (15%)。臨床的リンパ節転移陽性患者では、局所病変制御の成績が向上する。

《ハルステッド法による腋窩郭清は必要か？「試験切除」(sampling) で十分か？》

切除時に摘出したリンパ節の個数と、治療不成功率や死亡率との間には関係がないとする我々の報告を、最近の知見は完全に裏付けている。また、リンパ節の状態（陽性/陰性）を決定する上で、数個 (≒ 5) の腋窩リンパ節摘出とより多く (≥ 26) のリンパ節摘出の正確度は変わらないことを示している。しかし、陽性率に関する情報が必要であれば、より多くのリンパ節を摘出することが望ましい。10 個のリンパ節を切除すれば、その後の腋窩リンパ節転移の確率は無視しうる程度となる。したがって、この時点で腋窩郭清にレベル I と II を含めることが推奨される。繰り返しになるが、リンパ節切除は、遠隔転移や生存率を減少させるためではなく、より正確な病期分類と、腋窩病変のより効果的な制御のためである。

《内側の腫瘍と外側の腫瘍では、治療を変えるべきか？》

我々は、腫瘍の位置によって異なる治療を行う正当な理由はないことを繰り返し強調してきた。NSABP による 2 つの独立な研究によると、内側-中央病変では内胸リンパ節転移の発生率が高いにもかかわらず、遠隔転移率と死亡率は外側病変と同程度である。従って我々は、内側病変の患者に対する術後放射線治療や内胸リンパ節廓清は行っていない。

《乳癌の一次放射線治療の是非はどうか？》

I 期および II 期の乳癌は、多くの施設で放射線照射が一次治療として行われているという誤解が広く浸透している。これを推進する人々は、切除生検、すなわち「部分切除術」(lumpectomy) と腋窩リンパ節の「試験切除」(sampling) 後に、乳房と所属リンパ節の照射を推奨している。現在のところ、切除可能な腫瘍の一次治療として放射線治療は受容できない。腫瘍の正確な組織学的検査の必要性、腫瘍のエストロゲン受容体状態の決定、および放射線治療は大病変よりも微小病変に適しているという一般的な認識から、このような治療は行

われない。

《「部分切除術」(乳腺区域切除術)と術後照射は、一次手術可能な乳癌の証明された治療選択肢か?》

証明された治療選択肢ではない。もしそうであれば、NSABPはこの非常に重要な疑問に答えることを目的とした試験を中止しているはずである。米国、カナダの70施設の外科医、腫瘍内科医、放射線腫瘍医、病理医がこの試験に参加して、NIHがこれに資金を提供する必要もない。後視的研究から、(どのように選ばれたか不明であるが)乳房温存術を受けた患者の予後に問題がないとされているが、等質な患者群の比較によりこれを確認したデータはない。部分切除術後に放射線治療が必要か否かを判断できる情報は皆無である。NSABPが施行中の試験のみがこれに答えることができる。従って、部分切除術はまだ証明されていない方法であり、臨床試験の枠外では実施すべきではないとするのが筆者の立場である。より多くの外科医が、不確実な意見や推測を捨ててNSABP研究に参加すれば、答えはより早く出るであろう。

《健側乳房のランダム生検は行うべきか?》

生検の必要性を示すマンモグラフィ所見や臨床所見がない限り、「ランダム生検」(鏡像生検)は行わないのが我々の方針である。多中心性の臨床的、生物学的意義が確立されるまで、対側乳房については厳密なフォローアップを推奨する。

《乳癌の外科的治療の「個別化」を推奨する外科医がある。これは何を意味するか?》

手術可能な原発性浸潤性乳癌に関する限り、そのような試みを認める根拠はない。乳癌の組織決定因子については多くの情報が得られているが、現在のところ治療の個別化への応用は混沌としている。確かに、ある組織型には他の組織型よりも「予後が良い」される例が(極めて少数)存在する。そのような腫瘍を個別に外科的に治療すべきか否かは全く不明である。前述のように、腫瘍の局在は治療を決定する因子ではない。このような外科的アプローチを示唆するような生物学的原則は寡聞にして知らない。腫瘍の大きさに応じて手術法を決定すること、例えば大きな腫瘍には乳房切除術を、小さな腫瘍には乳腺部分切除術を行うといったことは、今のところ合理的経験則に基づくものでしかない。前述のように、現在進行中の臨床試験から情報が得られて初めて、そのような個別化が検討されるかもしれない。従って、乳癌の外科治療における「個別化」の意味するところは、現状では不明である。

《外科医は、手術以外に乳癌患者の管理で果たすべき役割があるか?》

外科医は、技術者の役割に追いやられることを望まない限り、乳癌患者管理のあらゆる側面に関心を持たな

なければならない。これには綿密な術前評価、可能な限り正確な病期分類も含まれる。すべての摘出腫瘍の信頼に足るエストロゲン(およびプロゲステロン)受容体検査を確認することも外科医の責務である。外科医は全身補助化学療法への適応と禁忌を熟知していなければならない。あるいはこれに精通した他の医師に評価を委ねる義務がある。多くの外科医は、他の分野の外科医と同様に全身性補助化学療法の知識、経験、技能を能力を有するが、さもなくば腫瘍学の専門家で、臨床試験のプロトコルに沿って治療できる医師紹介すべきである。手術はもはや、癌細胞を根絶することを第一目的とする癌の唯一の治療法としては機能しないため、外科医は他の治療法と協調をはかり、その対等なパートナーとして貢献しなければならない。これを達成する最善の方法は、NSABPのようなグループに同僚とともに参加することである。それにより、患者は経験則以上の治療を受けられるだけでなく、治療の進歩に貢献することができる。

【参考文献】

1. Fisher B: The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. *Curr Probl Surg* (October): 1970.
2. Fisher B: Surgery of primary breast cancer. In McGuire W (ed): *Breast Cancer: Advances in Research and Treatment - Volume 1: Current Approaches to Therapy*, Plenum Pub Corp, New York, NY, Chapter 1, 1977, pp 1-42.
3. Fisher B: The changing role of surgery in the treatment of cancer. In Becker FF (ed): *Cancer: A Comprehensive Treatise*, Volume 6, Plenum Pub Corp, New York, NY, Chapter 10, 1977, pp 401-421.
4. Fisher B: Breast cancer management: alternatives to radical mastectomy (Editorial), *N Engl J Med* 301: 326-328, 1979.
5. Fisher B: Laboratory and clinical research in breast cancer - a personal adventure: The David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res* 40: 3863-3874, 1980.
6. Fisher B, Montague E, Redmond C, Barton B, Borland D, Fisher ER, Deutsch M, Schwarz G, Margolese R, Donegan W, Volk H, Konvolinka C, Gardner B, Cohn I, Lesnick G, Cruz AB, Lawrence W, Nealon T, Butcher H, Lawton R and other NSABP investigators: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 39: 2827-2839, 1977.
7. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, and participating NSABP investigators: The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology - an overview of findings. *Cancer* 46: 1009-1025, 1980.
8. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER, and Participating NSABP Investigators, with the technical assistance of Corey Clinger and Elizabeth Saffer: Findings From NSABP Protocol No. B-04: Comparison of Radical Mastectomy with Alternative Treatments: II. The Clinical and Biologic Significance of Medial-Central Breast Cancers. *Cancer*, in press.