

13-9 長期の追跡結果に基づく乳がんに対する適正な乳房温存療法の確立に関する研究

主任研究者 大阪府立成人病センター 稲 治 英 生

研究成果の要旨

1993年までに乳房温存療法がなされた触診腫瘍径3cm以下の乳癌を班員、班友、研究協力者の施設よりアンケート調査し、集計しえた乳癌1901例のデータベースをもとに乳房内再発に関する解析を続行した。今回は全例10年以上経過したことから転帰の再調査を行いさらに長期の追跡結果を出した。今回アップデートされたものは観察期間中央値127ヶ月の成績であるが、10年生存率は89.4%であり腫瘍径3cm以下の乳癌に対する乳房温存療法の安全性が長期追跡結果からも再確認された。10年乳房内再発率は放射線療法併用群で7.0%と非併用群の13.9%に比べて有意に低率であった。今回の乳房内再発危険因子の検討では観察期間中央値107ヶ月の時点での危険因子（若年、断端陽性、放射線療法非併用）以外に補助内分泌療法非併用も独立した有意の危険因子となった。また、乳房内再発は今回の解析結果でも遠隔再発の独立した有意の危険因子（ハザード比4.15）であった。放射線療法なしの前向きコホート研究を2002年より開始したが目標症例数の登録を終了した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
稲 治 英 生	大阪府立成人病センター 部長	術前化学内分泌療法併用による乳房温存療法の適応拡大
秋 山 太	癌研究会癌研究所 主任研究員	適正な乳房温存療法のための病理組織学的検討
飯 野 佑 一	群馬大学医学部 教授	乳房温存療法の再発様式に関する検討
池 田 正	慶応義塾大学医学部 講師	乳房温存療法の再発危険因子に関する研究
大 住 省 三	国立病院四国がんセンター 医員	術後長期健存患者での術式別のQOLの比較
田中(明石) 定子	国立がんセンター中央病院 医員	適正な乳房温存療法のための画像診断に関する検討
村 上 茂	国立病院九州がんセンター 医員	乳房部分切除術における術中断端検索の意義
徳 永 祐 二	国立病院長崎医療センター 医員	nm23およびPyNPaseの発現を指標とした乳房温存療法の確立に関する研究

総括研究報告

1 研究目的

本研究班では、多施設共同研究として腫瘍径3cm以下の乳癌に対する乳房温存療法施行例1901例を集計し観察期間中央値107ヶ月の時点の解析結果から、①若年、断端陽性、放射線療法非併用が有意の独立した乳房内再発危険因子であること、②乳房内再発が有意の独立した

遠隔再発危険因子であること、③サルベージ治療として再度温存手術での乳房内再々発率は高く、再度温存手術による再々発高危険群を特定することが困難なこと、などを明らかにしてきた。

今年度は登録された全症例が10年以上経過したことから転帰の再調査を行い最終的な長期治療成績を出すとともに、より長期の観察結果により新たな知見が加わるかどうかを検討することを目的とした。また、2002年よ

り開始した放射線療法なしの前向きコホート研究を続行しより個別化かつ適正化された治療体系の確立を目指した。

2 研究成果

1) 多施設共同研究の成果—retrospective study—

班員、班友、研究協力者の所属する 18 施設の共同研究として 2001 年アンケート調査を行い乳房温存療法施行後長期追跡例 1901 例のデータベースを作成した。アンケート調査の対象は、①1993 年 12 月までに乳房温存療法がなされた女性乳癌、②腫瘍径 3 cm 以下、③術後照射の有無は問わない、④術前治療例は除く、⑤同時両側乳癌は除き、異時性両側乳癌は初回症例のみを対象と扱う、の諸条件を満たすものである。今回全例 10 年以上経過したことからこのデータベースをもとにそれ以降のイベントを再調査しさらに長期の治療成績や乳房内再発に関連した諸問題の再検討を行った。真の再発（true recurrence; TR）と新発生の癌（new primary; NP）との鑑別は占居部位や病理所見などを根拠として各施設の判断に委ねた。

a) 乳房温存療法の長期治療成績

今回アップデートされた集計結果は観察期間中央値 127 ヶ月のものである。10 年生存率は 89.4%（cause-specific survival は 92.6%）であり、腫瘍径 3 cm 以下の乳癌に対する乳房温存療法の安全性が 10 年の長期追跡結果からも再確認された。また 10 年累積乳房内再発率は放射線療法併用群 7.0%、非併用群 13.9%であり両群間に有意差（ $p < 0.001$ ）を認めたが少なくとも放射線療法を併用する限りにおいてはその安全性は十分満足すべきものであった。

b) 乳房内再発の危険因子の検討

乳房内再発に関与する危険因子として単変量解析を行った結果、若年、腫瘍径、リンパ節転移、断端、リンパ管侵襲、ER、PgR、補助内分泌療法、放射線療法が有意の因子であった。しかし、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、若年、断端陽性、補助内分泌療法非併用、放射線療法非併用が独立した有意の乳房内再発危険因子として残った（表 1）。若年、断端陽性、および放射線療法非併用は以前の解析結果（観察期間中央値 107 ヶ月）でも示されていた危険因子であるが、補助内分泌療法非併用は今回の長期観察結果の解析により新たに浮上してきた因子である。

表 1 乳房内再発の危険因子（多変量解析）

因子	Risk/reference	ハザード比	p
年齢(若年)		0.94	0.0025
腫瘍径	T2/T1	1.44	NS
リンパ節転移	+/-	1.25	NS
断端	+/-	2.87	0.0050
リンパ管侵襲	+/-	1.45	NS
ER	+/-	1.11	NS
PgR	+/-	0.61	NS
内分泌療法	+/-	0.44	0.0053
放射線療法	+/-	0.24	<0.001

c) 乳房内再発に対するサルベージ手術

乳房内再発のほとんどすべてがサルベージ手術可能であったが、サルベージ治療として乳房切除術と再度乳房温存手術とが行われており、両群間に背景因子の差は認めなかった。再度乳房温存手術群で初回治療時放射線療法非併用例では再発時大半に放射線療法が併用された。サルベージ手術後の 5 年遠隔無再発生存率は乳房切除術群 72.8%、再度乳房温存手術群 77.5%と両群間に有意差を認めなかった。一方、局所コントロールに関しては、再度温存手術例で 5 年乳房内再々発率が 14.4%と乳房切除術群の 7.0%に比べて有意差はないもののより高率の傾向であった。このように再度温存手術で局所コントロールが得られる群は存在するが、その同定は困難であった。

d) 遠隔再発の危険因子としての乳房内再発の意義

全症例の 10 年遠隔再発率は 8.7%であった。乳房内再発が遠隔再発の危険因子になりうるかどうかを明らかにする目的で乳房内再発をパラメーターに加えて遠隔再発の危険因子を検討した。単変量解析では若年、腫瘍径、リンパ節転移、断端、リンパ管侵襲、PgR、補助化学療法、乳房内再発あり、が有意の因子であった。なお、乳房内再発あり以外はすべて初回手術時の臨床病理学的あるいは治療に関連した情報である。多変量解析の結果では、初回手術時のリンパ節転移陽性や腫瘍径(T2)とともに乳房内再発ありも独立した有意の遠隔再発危険因子であり、そのハザード比は 4.15 であった（表 2）。乳房内再発が遠隔再発の単なる指標なのか、あるいは原因となりうるのかは不明である。

表2 遠隔再発の危険因子(多変量解析)

因子	Risk/reference	ハザード比	p
年齢(若年)		0.99	NS
腫瘍径	T2/T1	1.94	0.0113
リンパ転移	+/-	3.15	<0.001
断端	+/-	0.94	NS
リンパ管侵襲	+/-	1.37	NS
PgR	+/-	0.71	NS
化学療法	+/-	0.75	NS
乳房内再発	+/-	4.15	<0.001

e) TR と NP との比較

TR と NP とで乳房内再発時期をみたところ、早期再発に TR が多いのに対して、晩期再発には NP が相対的に多かった。TR と NP とで乳房内再発後の予後を比較したが、TR での再発後の予後は NP に比べ有意に ($p<0.05$) 不良であった(図1)。

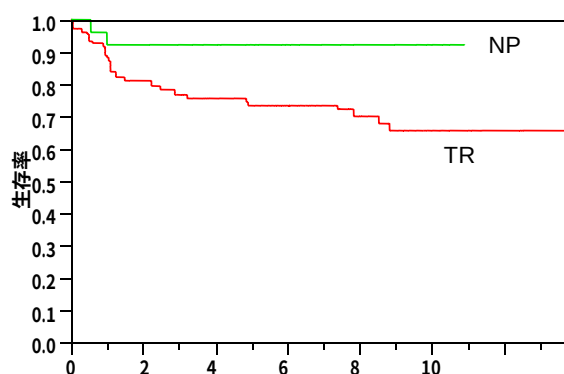


図1 TR と NP との乳房内再発後の生存率
横軸は乳房内再発からの年数を表す。

したがって、乳房内再発例では引き続き遠隔転移を来す率が有意に高いことを示してきたが、それは主として TR での遠隔再発率が高いことに起因するものと推測された。

また、TR と NP とに分けてそれぞれの危険因子を検討したところ、放射線療法非併用が両者に共通した危険因子であるのに対して、若年や、断端陽性は TR 独自の危険因子であった。一方、補助内分泌療法非併用は NP の marginal な危険因子であった。

以上より TR と NP とは全く異質のものであり、それぞれの病態に応じた治療戦略が必要と考えられた。

2) 多施設共同研究の成果—prospective study—

本研究班では放射線療法不要群の選別を目的として prospective trial を行った。すなわち、表3の基準を満たす低リスク症例には放射線療法を省略し、術後タモキシフェンあるいはアナストロゾール5年投与を行う試験を2002年より開始した。目標症例数は120例であるが、2005年3月末123例の登録をもって終了した。

表3 放射線療法非併用トライアルの適格条件

1. 触診腫瘍径3cm以下
2. 50歳以上、閉経後
3. 組織学的断端陰性
4. 組織学的腋窩リンパ節転移陰性(センチネルリンパ節生検での転移陰性例を含む)
5. リンパ管侵襲陰性
6. ER陽性

3) 術前薬物療法による乳房温存療法の適応拡大

a) 術前薬物療法後の乳房温存療法の治療成績

大阪府立成人病センターでは、腫瘍径3.1~6.0cmで乳房温存療法を強く希望する患者を対象に術前化学療法を行い、その奏効例に対して乳房温存療法を行ってきた。化学療法のレジメンはエピルビンシン 60mg/m² とサイクロフォスファミド 600mg/m² を3週間隔で4サイクル投与(CE療法)を原則とした。1995年5月~2002年12月の間に115例登録された。原発巣に対する臨床的効果はCR 9例、PR62例、NC42例、PD2例であり、奏効率(%CR+PR)は62%であった。最終的にMR例を含む77例(66%)に乳房温存療法を行い得た。観察期間中央値49ヶ月の時点で、5年生存率は84.3%とhistorical controlと差を認めなかったが、5年乳房内再発率は17.4%と高率でありさらに症例の絞込みが重要と考えられた。乳房内再発危険因子についての単変量解析での検討では、求心性の縮小パターンをとるもの(C型)でモザイク状縮小パターン(M型)をとるものより有意に、また早期(2サイクル以内)にPRが得られたもので3サイクル以降にPRが得られたものより有意に局所コントロールが良好であったが、これらの因子も多変量解析では有意の因子ではなかった(表4)。ただし、縮小パターンはmarginalとはいえ現時点で最も重視すべき因子と考えられた。

表4 術前 CE 療法後乳房温存療法での乳房内再発危険因子の解析（大阪府立成人病センター）

因子	Risk/ref	単変量解析	多変量解析 ハザード比		p
年齢	～35/36～	NS			
腫瘍径	T2/T1	NS			
リンパ転移	+/-	NS			
ER	+/-	NS			
PgR	+/-	NS			
臨床効果	NC/CR, PR	NS			
縮小パターン	M/C	<0.01	9.09	0.051	
PR までの サイクル数	3～/～2	0.02	3.45	0.14	

池田班員は術前化学療法後の乳房温存手術での断端陽性率が 51%と通常の乳房温存手術に比べて高率であることを指摘しており、慎重な適応決定が必要としている。

国立がんセンター中央病院（田中班員）ではタモキシフェンあるいはアナストロゾールによる術前内分泌療法の第2相試験を行っているが、乳房温存療法の施行率は31%と、同施設の術前化学療法後の乳房温存療法施行率（34%）と差を認めなかった。

b) 術前化学療法の画像による効果判定と縮小パターンの予測

田中班員は、術前化学療法前後に造影ヘリカル CT を用い遺残病巣の広がり診断を試みてきた。対象は、1998 年より 2003 年までの間にアンスラサイクリン系薬剤＋タキサンによる術前化学療法を施行した腫瘍径 3 cm 以上の乳癌 200 例である。200 例中 cCR と判定された症例が 35 例あったがそのうち乳癌取扱い規約効果判定で Grade3（pCR）と判定されたものは 13 例（37%）であった。pCR の画像による診断は依然困難ではあるもののマンモグラフィ、エコー検査に比べると CT が比較的有用であることが示された。また残存腫瘍の部位の特定はマンモグラフィ、エコー検査、CT のうちいずれかの画像診断で可能であり乳房温存手術を行う際の切除範囲設定は可能であった。

c) 病理学的所見と化学療法感受性

秋山班員は大型の癌細胞が中型の充実性胞巣を形成して増生する浸潤性乳管癌を high grade a2 と仮称してそ

の特性を検討した。対象はパクリタキセルあるいはエピルビンによる術前化学療法を行った 87 例である。これらの針生検標本に対して HE 染色以外に ER、PgR、HER2、p53 の免疫染色を行い、化学療法奏効率との相関性を検討した。多変量解析の結果、組織学的所見としての high grade a2 と HER2 が有意の化学療法効果予測因子であり、ホルモンレセプターや p53 は有意の因子ではなかった。

4) 非浸潤性乳管癌（DCIS）に対する乳房温存療法

飯野班員は DCIS に対する放射線療法非併用の乳房温存手術の治療成績について検討した。放射線療法非併用の乳房温存手術での 10 年乳房内再発率が 23.5%と高率でありその半数は浸潤癌としての再発であった。浸潤癌としての再発は遠隔転移の原因ともなりかねないので放射線療法非併用の乳房温存手術は DCIS の場合特に慎重を期すべきと考えられた。

5) 術後長期健存患者での術式別の QOL の比較

大住班員は、術後 5 年以上経過した健存患者で術式別の QOL 調査を行った。対象は腫瘍径 3 cm 以下、N1 以下、M0 の乳癌で乳房切除術あるいは乳房温存療法を受けて 5 年以上無再発経過例である。FACT-B および HADS の調査票をイーピーエスに郵送してもらい患者の同定を不可能とした状態で四国がんセンターに送付しデータ解析を行った。データ集積できた 54 例の解析結果では、意外なことに QOL 総合スコアは乳房切除術を受けた患者の方が温存療法を受けた患者より有意に良好で、ドメイン別には「社会的・家族との関係」で有意に良好であった。

3 倫理面への配慮

乳房温存療法施行例のアンケート調査にあたっては個人情報保護の観点から氏名を明記せず暗号化を遵守した。また、prospective trial の実施に当たっては、各施設の倫理委員会の承認を得て実施するようにした。被験者には、①試験の目的と方法、②治療方法、③期待される効果、④予想される弊害、⑤他の治療法、⑥同意しない場合でも不利益を受けないこと、⑦同意したあとでも随時これを撤回できること、⑧人権保護のためにとられる措置、などについて文書にて同意を得ることにした。また、乳房内再発率が許容範囲（年率 1 %以下）を越えたと判断されればその時点ですぐに試験を中止することにした。

研究協力者

日馬幹弘 東京医科大学 講師
 佐野宗明 新潟県立がんセンター 副院長
 末益公人 埼玉県立がんセンター 部長
 園尾博司 川崎医科大学 教授
 高塚雄一 関西労災病院 副院長
 田口哲也 大阪大学医学部 講師
 西 常博 三井記念病院 部長
 西村令喜 熊本市市民病院 部長
 芳賀駿介 東京女子医科大学 教授
 林 弘人 国立病院関門医療センター 医長
 増田慎三 国立病院大阪医療センター 医員
 三瀬圭一 乳腺クリニック児玉外科
 吉本賢隆 癌研究会附属病院 副部長

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Motomura,K.,Inaji,H.,et al., Controversies in sentinel node biopsy for breast cancer. Breast Cancer, 11:20-26,2004.
2. Taguchi,T.,Inaji,H.,et al., Phase II study of weekly paclitaxel for docetaxel-resistant metastatic breast cancer in Japan. Breast J, 10:509-513,2004.
3. Komoike,Y.,Inaji,H., et al., Analysis of ipsilateral breast tumor recurrences after breast-conserving treatment based on the classification of true recurrences and new primary tumors. Breast Cancer,12:104-111,2005.
4. Nagahata,T.,Akiyama,F.,et al., Expression profiling to predict postoperative prognosis for estrogen receptor-negative breast cancers by analysis of 25,344 genes on a cDNA microarray. Cancer Sci, 95:218-225,2004.
5. Sawai,M.,Akiyama,F.,et al., Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in heavily pretreated patients with HER-2/neu-over-expressing metastatic breast cancer. Tumori, 90:36-39,2004.
6. Sawai,M.,Akiyama,F.,et al., Paclitaxel administered weekly in patients with docetaxel-resistant breast cancer: a single-center study. Tumori, 90:36-39,2004.
7. Tsuda,H.,Akiyama,F.,et al., Reproducible immuno-histochemical criteria based on multiple raters' judgements for expression of thymidine phosphorylase in breast cancer tissues. Breast Cancer Res Treat, 86:215-223,2004.
8. Koizumi,M.,Akiyama,F.,et al., Radioguided sentinel node detection in breast cancer patients: comparison of 99mTc phytate and 99mTc rhenium colloid efficacy. Nuc Med Comm, 25:1031-1037,2004.
9. Nishimura.S.,Akiyama,F.,et al., What is the predictor for invasive in non-palpable breast cancer with microcalcification? Breast Cancer, 11:49-54,2004.
10. Yoshimoto,M.,Akiyama,F.,et al., Improvement in the prognosis of Japanese breast cancer patients from 1946 to 2001-an institutional review. Jpn J Clin Oncol, 34:457-462,2004
11. Horiguchi,J.,Iino,Y.,et al., DPD activity and immunohistochemical DPD expression in human breast cancer. Oncol Rep, 11:65-72,2004..
12. Ninomiya,J.,Iino,Y.,et al., Two cases of breast cancer with cartilagenous and osseous metaplasia. Breast Cancer, 12:52-56,2005.
13. Horii,Y.,Iino,Y.,et al., Inhibitory effects of OK-432 (Picibanil) on cellular proliferation and adhesive capacity of breast carcinoma cells. Oncol Rep, 13:289-294,2005.
14. Ikeda,T., et al., The evolution of primary chemotherapy in breast cancer treatment. Breast Cancer, 11:148-155,2004.
15. Takeda,A.,Ikeda,T., Evaluation of novel modified tangential erradiation technique for breast cancer patients using dose-volume histograms. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 58:1280-1288,2004.
16. Tominaga,T.,Ikeda,T.,et al., 1-hexylcarbamy1-5-fluorouracil + cyclophosphamide + tamoxifen versus CMF + tamoxifen in women with lymph node-positive breast cancer after primary surgery: a randomized controlled trial, Oncol Rep, 12:797-803,2004.
17. Fujii,H.,Ikeda,T.,et al., Lymphoscintigraphy for the visualization of sentinel lymph nodes and

- body contour. Breast Cancer, 11:250-255,2004.
 18. Wada,N.,Ikeda,T.,et al., Inhibition of bone metastasis from breast cancer with pamidronate resulting in reduction of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in a rat model. Breast Cancer, 11:282-287,2004.
 19. Ikeda,T., et al., Recent development of sentinel lymph node biopsy for breast cancer in Japan. Asian J Surg, 27:275-278,2004.
 20. Fijii,H.,Ikeda,T.,et al., A secure transmission system of image data of sentinel lymph nodes by file sharing on the LAN. In: Paolo Inchingolo & Roberto Pozzi-Mucelli (eds). EuroPACS-MIR 2004 in the Enlarged Europe, Edizioni Universita di Trieste, Trieste, pp519-521,2004.
 21. Ohsumi,S.,et al., Techniques for the neurological examination of taxane-induced neuropathy. Breast Cancer, 11:86-91,2004.
 22. Akashi-Tanaka,S.,et al., The use of contrast-enhanced computed tomography prior to neo-adjuvant chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast conserving surgery. Ann Surg, 239:238-243, 2004.
 23. Kinoshita,T.,Akashi-Tanaka,S.,et al., Prognosis of breast cancer patients with family history classified according to the menopausal status. Breast J, 10:218-222,2004.
- 日本語論文
1. 稲治英生、他、乳房温存療法後の乳房内再発とその治療、乳癌の臨床、19:533-538,2004.
 2. 稲治英生、他、術前化学療法の評価と今後の展望、内分泌外科、21:254-259,2004.
 3. 稲治英生、他、乳癌に対する乳房温存手術、外科治療、90:318-324,2004.
 4. 稲治英生、大阪府立成人病センターにおける乳房温存手術、乳癌治療のコツと落とし穴、霞 富士雄編、中山書店、東京、pp104-105,2004.
 5. 稲治英生、他、乳癌手術におけるセンチネルリンパ節の術中診断、Sysmex Journal, 26:114-118,2004.
 6. 稲治英生、2. 原発性乳癌に対する手術 (1)乳房温存手術；術式選択の基準と手術方法、コンセンサス癌治療、3:14-15,2004.
 7. 稲治英生、他、断端陽性例に対する局所治療、乳腺疾患—state of arts—、伊藤良則、戸井雅和、編、医歯薬出版、東京、pp194-196,2004.
 8. 稲治英生、他、高齢者の手術 7) 乳癌、Geriatric Medicine, 42:1617-1620,2004.
 9. 稲治英生、他、乳癌初回の診療：ガイドラインと主治医の裁量 腋窩リンパ節転移陽性例の至適郭清範囲、臨床外科、59:1141-1144,2004.
 10. 稲治英生、乳房円状部分切除術(2)、乳癌の手術(改定第3版)、霞 富士雄、植野 映、編、南江堂、東京、pp72-85,2005.
 11. 稲治英生、他、術前化学療法後の乳房温存療法、Breast Cancer Today, 21:2-7,2005.
 12. 菰池佳史、稲治英生、他、組織内照射を用いた乳房温存療法、新医療、31:110-113,2004.
 13. 柳沢 哲、稲治英生、他、乳房切除術後の局所再発予知因子としての洗浄細胞診の意義、乳癌の臨床、19:257-262,2004.
 14. 古川恵子、秋山 太、他、乳癌のホルモンレセプター測定における EIA 法と IHC 法の一致率と問題点、日本臨床外科学会誌、65:1161-1166,2004.
 15. 堀井理絵、秋山 太、他、組織診のピットフォールー乳房良性・悪性病変の組織診一、産婦人科の実際、53:1173-1178,2004.
 16. 秋山 太、1. 乳癌の診断 (2)乳癌の病理診断；最低でもここまではやるべき、さらに望ましい姿とは、コンセンサス癌治療、3:10-13,2004.
 17. 池田 正、他、癌治療における最新のトピックス 3. センチネルリンパ節生検の現状と展望、日本外科学会雑誌、105:480-484,2004.
 18. 池田 正、乳房扇状部分切除術、乳癌の手術(改定第3版)、霞 富士雄、植野 映、編、南江堂、東京、pp86-107,2005.
 19. 藤井博史、池田 正、他、Sentinel node をめぐる画像診断の新技術、臨床外科、59:579-585,2004.
 20. 藤井博史、池田 正、他、センチネルリンパ節生検における放射性薬剤の取り扱いと安全性、病理と臨床、22:486-491,2004.
 21. 大住省三、他、マンモグラフィ発見非触知乳癌のマンモグラフィ所見と病理所見の対比、乳癌の臨床、19:268-275,2004.
 22. 大住省三、他、外科、内科、放射線科医からみた症状緩和のための医療 (2) 症状緩和のための外科治療、コンセンサス癌治療、3:215-217,2004.