

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retrospectiveな研究を続けてきた。このデータベースに登録された全症例が10年以上経過したことから今回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

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、1993 年 12 月までに乳房温存療法がなされた女性乳癌、腫瘍径 3 cm 以下、術後照射の有無は問わない、術前治療例は除く、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) との鑑別は前回同様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 ($p < 0.001$) を認めたと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。

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。このように TR と NP とでは危険因子が異なることが示された。

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ものの、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 との鑑別はあくまで各施設の判断に委ねた暫定的なものであるが、乳房内再発 161 例中 TR が 135 例、NP が 26 例であった。再発時期の比較では、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 に比べ有意に不良であった(表 3)。両者の危険因子に相違点が見られることは前述の通りである。このように TR と NP とは本質的に異質のものであり、それぞれの病態に応じた治療戦略が必要と考えられた。今後、臨床的あるいは病理学的手法以外での両者の客観的鑑別法の確立が重要課題である。

表3 TR と NP との比較

	TR	NP
DFI	概して早期再発	晩期再発が相対的に多い
危険因子	若年、断端陽性、放射線非併用	放射線非併用、内分泌療法非併用*
予後	不良	比較的良好

*有意差検定では marginal

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た prospective trial を行った。すなわち、触診腫瘍径 3 cm 以下、50 歳以上かつ閉経後、組織学的断端陰性、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)、リンパ管侵襲陰性、ER 陽性、のすべての条件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 例であったが、2005 年 3 月末 123 例で登録終了とした。

3) 術前薬物療法による乳房温存療法の適応拡大

個別研究として、腫瘍径 3 cm 以上の乳癌を対象とした術前化学療法後の乳房温存療法が複数の施設で多面的に検討されてきた。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エピルピシン 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)し、奏効例に乳房温存療法を行う臨床試験を行ってきた。1995 年~2002 年の間に 115 例登録され、うち 77 例(66%) に乳房温存療法を行えた。乳房温存療法施行例 77 例の観察期間中央値 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。一方、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。局所コントロール達成のためには縮小パターンとしての求心性縮小パターンの重要性が示唆された。

術前化学療法のエンドポイントとして重要な pCR を画像にて予知することはなお困難であるがマンモグラフィ、エコー検査に比べヘリカル 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。

国立がんセンター中央病院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%) と差を認めず、今後主として閉経後ホルモンレセプター陽性例での術前治療のオプションとなりうるものと考えられた。

3 倫理面への配慮

Retrospective study(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、被験者より文書にて同意を得ることにした。なお、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 prospective trial を中止することにした。