

## 17-7 乳房温存療法切除断端の病理診断の標準化と術後観察の適正化に関する研究

主任研究者 財団法人癌研究会癌研究所 秋山 太

### 研究成果の要旨

乳房温存療法を成功させるには、画像診断、外科治療、病理診断、放射線治療、薬物療法などによる集学的で質の高い診療が必要である。本年度は、病理診断と画像診断に重点を置き研究を行い、術前化学療法後の乳房温存療法についての検討も行った。1) 乳房温存手術切除断端の最も適切な病理学的評価方法の確立：病理診断は中心的な役割を担い、断端診断は治療方針決定のための重要な情報である。これまでに乳房温存手術の断端診断について議論されたことはほとんどなく、標準化されているとは言い難い。そこで、多くの乳腺を専門とする病理医を研究協力者とし、温存乳房内再発症例の集積と解析を行った。2) 乳房温存療法の適応と切除範囲決定のための画像診断の有用性の評価：画像診断の方法としてCTを採用し、乳房温存療法における乳房CTの有用性評価の多施設共同試験実施計画書を立案した。来年度より登録開始予定である。3) 術前化学療法後の乳房温存療法の検討：術前化学療法後の乳房温存療法の温存乳房内再発率は、通常の乳房温存療法に比べて高率であり、しかも予後不良な炎症性乳癌型再発が多い傾向にあった。

### 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
秋山 太	財団法人癌研究会癌研究所 副部長	適正な乳房温存療法のための病理学的検討
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
池田 正	*1慶應義塾大学医学部 専任講師 *2帝京大学医学部	乳房温存療法における再発危険因子の検討
稲治 英生	大阪府立成人病センター 部長	乳房温存療法の適応の適正化の検討
大住 省三	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 医師	乳房温存療法の術後観察の適正化の検討
黒住 昌史	埼玉県立がんセンター 科長	乳房温存手術切除断端の病理診断標準化の検討
井上 博道	独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医師	乳房温存術での温存乳房内再発形式と予測因子の検討
寺本 成一	独立行政法人国立病院機構呉医療センター 医師	乳房温存療法後の再発危険群の因子と局所再発時期の検討について
増田 慎三	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 医師	乳房温存療法適応拡大をめざした術前化学療法における治療法ならびに画像診断法に関する研究

\*1：平成17年4月1日～平成17年11月30日

\*2：平成17年12月1日～平成18年3月31日

## 研究報告

## 1 研究目的

本研究の目的は、標準治療としての安全で適正な乳房温存療法の確立とその普及にある。1980年代後半、本格的にわが国に導入された乳房温存療法は急速に普及し、最近では乳癌の標準治療として施行されている。この治療法は、乳房を温存することができるという利点と、癌細胞の遺残による乳房内再発という欠点を合わせ持っている。乳房切除術を行ってさえいけば生じない乳房内再発巣からの遠隔転移という病態を阻止することが重要で、乳房内再発を起こさず整容性の面においても満足いくような治療法の確立が望まれている。

乳房温存療法を成功させるには、画像診断、外科治療、病理診断、放射線治療などによる集学的な診療が必要であり、取り分け病理診断は重要で乳房温存手術の安全性を検証するという中心的な役割を担い、乳房温存療法遂行可能かあるいは治療方針の変更が必要かなどの重要な判断材料となる。しかしながら、これまでに乳房温存手術の病理組織学的な断端診断について議論されたことはほとんどないのが実情であり、本研究班では乳房温存手術切除断端の最も適切な病理学的評価方法の確立を第一義的な目的とし研究を行う。多くの病理医を召集し実際の症例について断端診断についての議論を重ねることで標準化と均霑化を図る。乳房温存療法の適応を判断する際には、画像による癌の広がり診断が非常に重要な情報となる。これは、切除範囲の決定にも役立つ情報である。MRI、CT という高分解能の機器による癌の広がり診断が行われている。特にCTの有用性に関してはわが国から多数の報告があるが、いずれも単施設におけるものである。乳房温存療法の適応と切除範囲決定のための画像診断の有用性の評価のために多施設共同研究を行う。放射線照射を併用するのが標準的な乳房温存療法であるが、放射線照射を併用しないでも乳房温存療法を安全に行える症例群の存在の可能性が示唆されている。多施設共同研究を行いその条件を確定する。術前薬物療法により病変を縮小させて乳房温存療法を施行する試みが行われているが、その現状を把握してこの治療法の安全性の検証を行う。

## 2 研究方法

本年度の研究方法は以下のようである。1) 乳房温存手術切除断端の最も適切な病理学的評価方法の確立：最も重要な研究課題と考え、黒住班員を中心に乳腺病理を専

門とする8名の病理医からなる病理学的検討委員会を組織した。委員会構成員の施設における乳房温存療法後の乳房内再発に関する実態調査を行った。乳房内再発症例の集積を行い、切除標本断端の状況に関する施設内の病理組織学的検索、具体的には断端の部位と断端から癌巣までの最短距離の計測、最短癌巣の組織学的特徴の把握を行った。2) 乳房温存療法の適応と切除範囲決定のための画像診断の有用性の評価：明石班員を中心にプロトコルを作製し、研究班の承認を得た。さらに、統一基準での診断のための検討会を2回開催した。3) 放射線照射不要グループの同定：大住班員を中心にプロトコル作製を行った。4) 術前化学療法後の乳房温存療法の検討：班会議の主題とし、班員施設での現状報告を行い、検討を行った。

## 3 研究成果

## 1) 乳房温存手術切除断端の最も適切な病理学的評価方法の確立

黒住班員は、埼玉県立がんセンターで乳房温存手術が施行された乳癌症例のうち、局所再発と思われる乳房内再発をきたした18例について断端状況を中心に病理学的検討を行った。側方（遠位側、乳頭側も含む）断端陽性（断端から5mm以内に癌を認めるもの）は、18例中14例（77.8%）であり、陽性の因子では間質浸潤巣が7例、乳管内癌巣のみは7例であった。一方、断端陰性とされた4例のうち3例は皮膚側断端までの距離が、3.8mm（浸潤）、0.0mm（浸潤）、4.3mm（浸潤）であった。皮膚側断端陽性（断端から5mm以内に癌を認めるもの）は、18例中15例（83.3%）であり、陽性の因子は10例が間質浸潤巣、5例が乳管内癌巣のみであった。乳房内再発症例の94.4%は断端陽性であり、局所再発症例の因子として断端陽性は極めて重要な因子と思われた。乳房温存手術標本の標準的な病理学的な検索は、乳頭と病変を結ぶ線に直角に割を入れて切り出す方法である。この方法では、側方断端と皮膚側断端・胸壁側断端とで断端の評価基準が異なる。側方断端に関しては断端から5mm以内の癌の存在が断端陽性であるが、皮膚側断端・胸壁側断端では手術方法によって状況が異なる。断端診断は、手術術式、切り出し方法、断端陽性基準がセットとなって標準化されるべきである。来年度には、病理学的検討委員会において研究班で集積された乳房温存療法後の乳房内再発症例について症例検討会を開催し、多数の病理医のコンセンサスを得る予定である。

## 2) 乳房温存療法の適応と切除範囲決定のための画像診

## 断の有用性の評価

本年度は、画像診断の方法としてCTを採用し、乳房温存療法における乳房CTの有用性評価の多施設共同試験実施計画書を、明石班員が中心となり立案した。乳房温存療法可能で本人も温存療法を希望する単発乳癌患者を対象とし、撮影条件・診断基準の統一を図り、前向き、single arm、多施設共同で300例の集積を目指す。プロトコルの概要は以下の通りである。適格基準は、1. 乳癌あるいは乳癌疑いの診断で、可能であれば乳房温存療法を受けたいと考えている患者。2. マンモグラフィ及び触診で癌は1個のみであると思われた患者。3. 触診径4cm以下で、かつ術前治療せずに乳房温存療法を行うことが可能と考えられた患者。4. マンモグラフィの石灰化は腫瘤内あるいは腫瘤から2cm以内の存在に限る。5. 触知病変であること。6. 文書によるスタディへの参加の同意がえられている。エンドポイントは、1. 治療内容の変化率：CTを施行せず、マンモグラフィ、触診、超音波情報を基に切除範囲を設定した場合と比較し、CTの情報を元に切除ラインを変更した割合。2. 変化内容の評価：治療内容の変更があった症例のうち、その変更でメリットがあったのかデメリットとなったのかを病理との対比により評価する。また偽陰性率、副作用の出現頻度も確認する。3. 感度・特異度・広がり：触診、マンモグラフィ、超音波での乳管内進展及び多発巣描出の感度・特異度を算出し、CTを追加することで感度・特異度に上乗せ効果がどれだけあるか算出する。また病理学的な癌の広がりCT上の広がり長さの相関も算出する。撮影条件：術前に造影CTにて手術時と同じ仰臥位にて、非イオン性造影剤を注入開始60-120秒後より乳房全体を撮影する。触診・乳房超音波・マンモグラフィを基に予定した切除線上に、アンギオカテーテルを留置して撮影する。判定条件：主腫瘤より連続する点状影、線状影、を乳管内進展による広がり、また点状影集族型を乳管内病巣を主体とする広がりとする。離れて存在し早期相より強く造影される結節影を多発巣と診断する。

プロトコルは各施設倫理審査委員会を通過中で、来年度から登録開始予定である。

## 3) 放射線照射不要グループの同定

稲治班では、乳癌症例に対する乳房温存療法の長期観察の解析結果に基づき、乳房への放射線照射不要グループの同定を目指した多施設共同試験が行われ、123例が登録された。その適格条件は、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陽性であった。本年度は、大住班員より適格条件の拡大が提案された。一つは上記の条件の中で年齢を変更して40歳代を対象とする研究、もう一つはリンパ管侵襲が軽度陽性を含める研究である。これらの放射線非照射乳房温存療法のプロトコル案が提示され、検討中である。

## 4) 術前化学療法後の乳房温存療法の検討

大阪府立成人病センターにおいて、1995～2002年に術前化学療法（CE療法：サイクロフォスファミド+エピルビン）が行われた115例中77例に乳房温存療法が施行された。その乳房内再発率は、5年19.0%、7年22.4%と通常の乳房温存療法に比べて高率であった（稲治班員）。

癌研病院において、2000年～2005年に手術が施行された原発性乳癌症例3,351例中、術前化学療法が行われたのは347例で、これらの中で乳房温存手術が施行されたのは103例であった。

乳房温存手術の断端診断は、陰性38.8%、陽性48.5%、不明（fibrosisが断端にかかっている）12.6%であった。断端陽性の組織学的因子の内訳は、乳管内癌巣のみ14.6%、間質浸潤巣あり34.0%（リンパ管侵襲あり15.5%）であった。温存乳房に対する追加治療は、断端陽性のため温存乳房切除術が13例、追加切除術が1例に施行された。これら14例中9例に癌の遺残が認められ、乳管内癌巣のみの遺残が2例、間質浸潤巣の遺残があった症例は7例であった。最終的に乳房温存療法が完遂された症例は90例中、2例に温存乳房内に癌が認められ、1例は炎症性乳癌型再発を認め死亡された。温存乳房切除後に局所再発が認められたのは3例で、2例は炎症性乳癌型再発をきたし死亡された。術前化学療法後の乳房温存手術の断端陽性率は、48.5%と通常の乳房温存手術とほぼ同率であったが、間質浸潤巣による断端陽性率が高く注意が必要である。特に、リンパ管侵襲で断端陽性となる症例が多く、炎症性乳癌型再発が目立つ一因となっている可能性が示唆された（秋山）。

慶応大学で術前化学療法後に乳房温存手術を行いえた48症例では、観察期間中央値946日の時点で温存乳房内再発は認められておらず、術前化学療法施行症例においても適切な適応下では安全性が保証されることが示唆された（池田班員）が、その適応基準を明確にすることは困難であった。

## 5) 術後長期乳癌患者でのQOLの予測因子の検討

大住班員は、乳癌術後長期健存患者に限ると、乳房温存療法を受けた患者は乳房切除術を受けた患者よりFACT-乳癌サブスケールでみたQOLが有意に良好である

こと、また若い患者および高学歴の患者で社会/家族面でのQOLが有意に良好であることを明らかにした。

#### 4 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匿名化を遵守した。また、前向き試験の実施にあたっては、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同意した後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とした。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

植松 孝悦	静岡県立静岡がんセンター画像診断部 医長
梅村 しのぶ	東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 助教授
佐藤 信昭	新潟県立がんセンター新潟病院 外科 部長
津田 均	防衛医科大学校病理学第二講座 助教授
豊島 里志	北九州市立医療センター病理 副院長
西村 令喜	熊本市市民病院乳腺内分泌外科 部長
本間 慶一	新潟県立がんセンター新潟病院病理部 部長
森谷 卓也	東北大学病院病理部 助教授
柳澤 昭夫	京都府立医科大学大学院医学研究科計 量診断病理学 教授

#### 研究成果の刊行発表

##### 外国語論文

1. Tokudome, N., Akiyama, F., et al., A Case of Carcinosarcoma of the Breast, *Breast Cancer*, 12(2): 149-153, 2005.
2. Komoike, Y., Akiyama, F., Ikeda, T., Akashi-Tanaka, S., Ohsumi, S., 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(2): 104-111, 2005.
3. Tsuda, H., Akiyama, F., et al., Reproducible and clinically meaningful differential diagnosis is possible between lobular endocervical glandular hyperplasia and 'adenoma malignum' based on common histopathological criteria, *Pathology International*, 55: 412-418, 2005.
4. Tsumagari, K., Akiyama, F., et al., Postoperative Prognosis of Node-Negative Breast Cancers Predicted by Gene-Expression Profiling on a cDNA Microarray of 25,344 Genes, *Breast Cancer*, 12(3): 166-177, 2005.
5. Horii, R., Akiyama, F., et al., Spontaneous "Healing" of Breast Cancer, *Breast Cancer*, 12(2): 140-144, 2005.
6. Iwata, H., Akiyama, F., et al., Interim Analysis of a Phase II Trial of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Docetaxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinoma, *Breast Cancer*, 12(2): 99-103, 2005.
7. Takasugi, M., Akashi-Tanaka, S., et al., General aspects and specific issues of informed consent on Breast Cancer Treatments, *Breast Cancer*, 12(1): 39-44, 2005.
8. Miyamoto, K., Akashi-Tanaka, S., et al., Identification of 20 5`CpG islands aberrantly methylated in human breast cancers, *Int J Cancer*, 116(3): 407-14, 2005.
9. Kanazawa, T., Akashi-Tanaka, S., et al., Diagnosis of complete response to neoadjuvant chemotherapy using diagnostic imaging in primary breast cancer patients, *Breast J*, 11(5): 311-316, 2005.
10. Takasugi, M., Akashi-Tanaka, S., et al., Medical malpractice lawsuits and judicial decisions, *Breast cancer*, 12(1): 39-44, 2005.
11. Takayama, S., Ikeda, T., et al., The relationship between bone metastasis from human breast cancer and integrin  $\alpha\beta 3$  expression, *Anticancer Research*, 25: 79-84, 2005.
12. Jinno, H., Ikeda, T., et al., Increasing age does not affect efficacy of sentinel lymph node biopsy using

- smaller-sized technetium-99m tin colloids for breast cancer patients, *Am. J. Surg.*, 190: 51-54, 2005.
13. Komoike, Y., Inaji, H., et al., Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and its impact on distant metastasis. *Cancer*, in press.
  14. Tomimaru, Y., Inaji, H., et al., A case of phyllodes tumor of the breast with a lesion mimicking fibroadenoma. *Breast Cancer*, in press.
  15. Yamaguchi, Y., Kurosumi, M., et al., Tumor-stromal interaction through the estrogen-signaling pathway in human breast cancer, *Cancer Res*, 65(11): 4653-62, 2005.
  16. Iwata, H., Kurosumi, M., Masuda, N., et al., Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma, *Breast Cancer*, 12(2): 99-103, 2005.
  17. Masuda, T., Masuda, N., et al., Detection of occult cancer cell in preripheral blood and bone marrow by quantitative RT-PCR assay for cytokeratin-7 in breast cancer patients, *Int.J.Oncology*, 26: 721-730, 2005.
  8. 稲治英生, CA15-3、日本臨床, 63(増刊号8): 651-653, 2005.
  9. 能勢隆之 稲治英生 他、小線源放射線治療、乳癌の臨床, 20: 125-130, 2005.
  10. 植村 守 稲治英生 他、肺転移を切除した乳腺悪性葉状腫瘍の1例、日臨外会誌, 66: 1882-1886, 2005.
  11. 元村和由 稲治英生、センチネルリンパ節生検—正しく行うための工夫、乳癌の臨床, 20: 291-296, 2005.
  12. 稲治英生: 乳房円状部分切除術. In: 乳癌の手術(改訂第3版) 霞 富士雄、植野 映編、南江堂、東京: 72-84, 2005.
  13. 大住省三 他、精密検査としてのマンモグラフィとマンモグラフィ下針生検 マンモトームを含む、臨床画像, 21: 1038-1050, 2005.
  14. 大住省三 他、浸潤性乳癌のマンモグラフィ所見と組織学的乳管内進展との関連の検討、乳癌の臨床, 20: 145-152, 2005.
  15. 増田慎三、若年者乳癌における卵巣機能抑制と保持、治療学, 39(2): 134-135, 2005.
  16. 増田慎三、解説「科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン(2003)」今日の治療指針、山口徹・北原光夫編集、医学書院: 1571-1576, 2005.
  17. 増田慎三 他、大阪府におけるマンモグラフィ併用検診の現状と今後の課題、日本乳癌検診学会雑誌, 14(2): 114-122, 2005.

## 日本語論文

1. 堀井理絵 秋山太、乳腺疾患の組織像—画像所見との対比を中心に—、画像診断, 25(10): 1212-1220, 2005.
2. 明石定子、日常診療の指針「術前内分泌療法と乳房温存療法」外科治療, 93(4): 468-470, 2005.
3. 明石定子、乳房と腋窩の診察 in 医学生のための基礎臨床技能(ICM)シリーズ 第5巻 身体診察と基本手技、倉本秋(編)、メジカルビュー社、2005.
4. 明石定子、閉創。Knack & Pitfalls乳腺外科の要点と盲点 第2版 霞富士雄編、文光堂、2005.
5. 明石定子、診断CT/MRI、乳癌診療マニュアル、中外医学社、2005.
6. 明石定子、2. 診断、6) CT。よくわかる乳癌のすべて、飯野佑一・園尾博司編、永井書店、2005.
7. 高山伸 池田正 他、エビデンスに基づいた癌化学療法—乳癌、外科, 67: 390-395, 2005.