

適切な症例選択と治療により乳房温存手術後の局所再発は
制御可能である

長谷川美樹

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器・一般外科学分野（第一外科）
（主任：若井俊文教授）

**Appropriate Indication of Breast Conserving Surgery and Post-surgical
Systemic Therapy Bring about Better Local Control**

Miki HASEGAWA

*Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野（第一外科）
長谷川 美樹

Reprint requests to Miki HASEGAWA
Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan

要 旨

【目的】乳癌に対する手術療法は、大きく分けて乳房切除手術と乳房温存手術に分けられる。ランダム化比較試験において、乳房温存手術の局所再発率は乳房切除手術に比して高かったものの生存率に有意差を認めなかったことから、腫瘍径が小さい（主に 3cm 以下）の乳癌に対する乳房温存手術は、乳がん診療ガイドラインにも推奨される治療となった。しかし、局所再発率が高値となった場合には生存率に悪影響を及ぼすことも判明しているため、局所再発の危険性を軽視すべきではない。本研究では、合併症を有する乳癌症例に対し、術後治療を考慮して乳房温存手術の適応を決定している当院の治療成績を明らかにし、手術適応の妥当性について検証することを目的とした。

【対象と方法】1990 年から 2011 年に原発性乳癌で手術を行った女性のうち、術前病期 I/II 期であった乳房温存手術例（BCS 群）272 例、乳房切除例（BT 群）385 例を対象とした。評価項目は、疾患特異的-累積局所再発率、疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率、疾患特異的-累積無再発生存率、累積全生存率とし、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。また、ガイドラインのエビデンスとなった EORTC10801 Trial, NSABP B-06 Trial, Milan Trial の手術適応と治療成績、日本乳癌学会治療ガイドラインの手術適応と日本乳癌学会全国乳がん登録の治療成績について、当院の手術適応および治療成績と比較した。

【結果】術後 10 年の疾患特異的-累積局所再発率は BCS 群で 1.2%、BT 群で 5.2% であり、BCS 群と BT 群で有意差を認めなかった ($P = 0.1129$)。所属リンパ節再発を含めた疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率は BCS 群で 3.5%、BT 群で 8.8% であり、BCS 群で有意に再発が少なかった ($P = 0.0115$)。遠隔転移再発を含めた術後 10 年の疾患特異的-累積無再発生存率は、BCS 群で 80.4%、BT 群で 74.3% であり、BCS 群で有意に少なかったが ($P = 0.0235$)、累積全生存率では BCS 群で 87.6%、BT 群で 83.5% であり、有意差を認めなかった ($P = 0.1446$)。所属リンパ節再発を局所再発に含めた場合の BCS 群の術後 5 年、10 年、20 年の疾患特異的-累積局所再発率は、それぞれ 1.3%、3.5%、3.5% であり、Milan Trial と同等の成績であった。病期別の疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率、疾患特異的-累積無再発生存率、累積全生存率は、日本乳癌学会の全国乳がん登録調査と同等の成績であった。

【結論】術後薬物療法および放射線治療を一連の治療と考えた上で術式を決定することで、局所再発を抑制し良好な治療成績を得ることは可能である。

キーワード：乳房温存手術，局所再発，乳癌，術後薬物療法

緒 言

乳癌の治療は、手術療法に加えて、薬物療法や放射線治療を個々の症例に応じた適切な治療を組み合わせる行うことが重要である。乳癌治療の背景には、乳癌は初期の段階から微小転移を有する全身病であるという Fisher 理論がある¹⁾。本邦では 1980 年代には一般的であった胸筋合併乳房切除術や拡大乳房切除術に代わり、胸筋温存乳房切除術が広く行われるようになった。さらに、1972 年から 1989 年に行われた乳房温存手術と乳房切除術とのランダム化比較試験で両者の生存率に有意差が認められなかったことから、腫瘍径が小さい(主に 3cm 以下)の乳癌に対する乳房温存手術は第一選択として本邦ガイドラインにも推奨された²⁾。本邦における乳房温存手術は 1990 年代から急増し、2003 年には胸筋温存乳房切除術を超えて最も多い術式となり、乳房を残したいという患者の希望が叶えられる機会も増えた。乳房温存手術は急速に広まった一方で、乳癌手術に占める乳房温存手術の割合(乳房温存率)の高さを各施設で競うようになり、切除断端陰性を確保していない症例も散見されるようになった。切除断端陽性は、局所再発率を上昇させるリスク因子であることがメタアナリシスにより明らかになっている³⁾⁻⁵⁾。乳房温存手術は、温存乳房内の局所再発率が高率となった場合生存率に悪影響を与えることも判明しており⁶⁾、局所再発の危険性を軽視すべきではない。

一方、乳房温存手術後の断端陽性に対し、放射線治療や内分泌治療などの術後治療が有効であり⁷⁾⁻¹⁰⁾、癌遺残の量が少ないと予想されるときには追加切除ではなく適切な術後療法で局所制御可能であるとする報告もある¹¹⁾⁻¹³⁾。このため、十分な術後治療ができるか否かも術式決定の際に考慮すべき重要な因子であるといえる。

また、乳房温存手術が本邦の治療ガイドラインでグレード A として推奨されるに至ったエビデンスの元となったランダム化比較試験として、EORTC10801 Trial, NSABP B-06 Trial, Milan Trial があるが、これら臨床試験と本邦ガイドラインでは乳房温存手術の適応となる腫瘍径が一致しない。これは、臨床試験として登録された症例の多くは欧米人であり、日本人と比較して乳房サイズが大きく BMI (Body Mass Index) も高い症例が多いため、乳房温存手術後に残っている乳腺量も多く、腫瘍径が大きくとも比較的良好な整容性が得られることが一因である。また、諸外国では浸潤癌の切除断端への露出をもって切除断端陽性としていることや、切除断端の病理学的診断を行わず、肉眼的診断のみ評価していることなども関与している(表 1)。

当科では乳房温存手術の導入時から一貫して、「病理学的切除断端陰性が得られること」に加えて、「手術後に十分な薬物療法や放射線治療を行うことができ

ること」を手術適応としてきた。

本研究では、上記手術適応による乳房温存手術の局所制御と生存率への影響について明らかにし、身体的・精神的合併症を有する症例を含んでいる実臨床における乳房温存手術適応の妥当性について検証することを目的とした。

対象と方法

1990年から2011年の間に原発性乳癌に対して当科で手術を受けた831例のうち、術前病期 Stage I, IIと診断された女性患者657例の中で、乳房温存手術は277例に施行したが、5例に切除断端陽性の診断で追加乳房切除術を施行したため、乳房温存手術群 (BCS 群) 272例、乳房切除手術群 (BT 群) 385例を対象とした。経過観察期間の中央値は60ヶ月 (範囲: 0-273)であった。局所再発の定義は、BCS 群では温存乳房内再発、BT 群では胸壁再発とし、所属リンパ節再発を含む局所再発とは分けて評価した。評価項目は、疾患特異的-累積局所再発率、疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率、疾患特異的-累積無再発生存率、累積全生存率とした。2群間の臨床病理学的特徴は、Mann-Whitney U 検定、Fisherの直接確立法を用いて比較した。累積再発率および累積生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、log-rank 検定を用いて比較した。P<0.05を有意差ありとした。

結 果

1. 対象症例の臨床病理学的特徴

BCS 群の年齢中央値は55 (範囲: 22-96) 歳であり、BT 群の年齢中央値は59 (範囲: 29-87) 歳であった。BCS 群は、BT 群と比してホルモン受容体陽性症例と Stage I 症例を多く認めたが、HER2 スコアや術後薬物療法施行の有無では両群間に差を認めなかった (表 2)。

2. 累積再発率と累積生存率

術後10年の疾患特異的-累積局所再発率は、BCS 群で3例、1.2%、BT 群で12例、5.2%であり、BCS 群と BT 群で有意差を認めなかった (P = 0.1129)。また、乳房温存術後の局所再発は、術後比較的早期に認められた (図 1A)。所属リンパ節再発を含めた術後10年の疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率は、BCS 群で3.5%、BT 群で8.8%であり、BCS 群で有意に再発が少なかった (P=0.0115) (図 1B)。

術後10年の疾患特異的-累積無再発生存率は、BCS 群で80.4%、BT 群で74.3%であり、BCS 群で有意に高かったが (P = 0.0235)、累積全生存率では BCS 群で

87.6%, BT 群で 83.5%であり, 有意差を認めなかった ($P=0.1446$) (図 1CD).

3. 主要な臨床試験と当院の放射線治療, 全身治療, 局所再発率の比較

ガイドラインの元となった臨床試験 (EORTC10801 Trial, NSABP B-06 Trial, Milan Trial) と当院の温存乳房に対する術後放射線治療は, 照射線量は同等であった. EORTC10801 Trial と Milan Trial では, 切除断端の区別なく温存手術後の腫瘍床にブースト照射を行っていた. 当院では乳房温存手術後の 78.3%に温存乳房照射が行われており, ブースト照射は切除断端陽性症例のみ施行していた. 当院の疾患特異的-累積温存乳房内再発率は, 術後 5 年, 10 年, 20 年とも 1.2%であり, 各臨床試験と同様に所属リンパ節再発を局所再発に含めた場合の術後 5 年, 10 年, 20 年の疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率は, それぞれ 1.3%, 3.5%, 3.5%と良好な局所制御を得ていた. この結果は, 主要な臨床試験の中で最も腫瘍径が小さく, 切除範囲設定が広い Milan Trial と同等の成績であった.

温存乳房照射施行症例のみを比較すると, 対象症例の腫瘍径が大きい NSABP B-06 Trial では疾患特異的-累積局所再発率は高く, 腫瘍径が小さい Milan Trial では疾患特異的-累積局所再発率は低い傾向を認めた. 所属リンパ節再発を含めた疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率では, EORTC10801 Trial と比較して, 当院の治療成績は明らかに良好であった. また, NSABP B-06 Trial で照射群は非照射群と比して, 明らかに温存乳房内再発が少なかった.

手術前後の全身治療に関しては, EORTC10801 Trial, Milan Trial 共に腋窩リンパ節転移陽性例に対して施行されており, EORTC10801 Trial では 55 歳以下に限定して施行されていた. 一方で当院では, BCS 群の 89.7%に何らかの全身治療が行われていた (表 3).

考 察

乳癌温存手術後の温存乳房内再発に関与する因子として, 特に重要とされているのは, 若年, 切除断端陽性, 放射線非照射などがある¹⁴⁾. そのほかにも腫瘍径, リンパ管侵襲, 術後内分泌療法未施行なども危険因子とされている. 乳癌手術後の局所再発率は, 乳房温存術後の方が乳房切除後よりも多いとする臨床試験結果が多いのに対し¹⁵⁾⁻¹⁶⁾, 本研究では有意差はなかったが乳房温存手術で局所再発が少なかった. この原因として, BCS 群は BT 群と比較して Stage I の症例が多かったことが一因と思われる. その結果, 累積全再発率や疾患特異的-累積無再発生存率が BCS 群で良好な成績となったと推察され, 適切な症例選択が

行われていたと考える。

そのほかの要因として術後薬物治療の適応が挙げられる。BCS 群では BT 群と比較して内分泌療法の適応となるホルモン受容体陽性乳癌が多かった。臨床試験では、腋窩リンパ節転移陽性のみを術後全身治療の適応としているのに対し、我々の適応では、特に副作用が比較的少ない内分泌療法を積極的に行っている。内分泌療法は、切除断端陽性の場合の局所再発を予防する可能性とともに、ホルモン感受性乳癌の再発予防効果は明らかであるため¹⁷⁻¹⁹⁾、副作用などのデメリットを考慮した上で適切な薬物療法を行うことが望ましい。

また、乳房温存術後の放射線治療に関しても超高齢者を除き、原則、温存乳房照射を行っている。乳房温存術後の温存乳房に対する温存乳房照射は、照射群と非照射群に明らかな局所再発率の差を認めているため、乳房温存手術後の温存乳房照射は必要とされている²⁰⁾。

本邦の治療ガイドラインでは、腫瘍径の他に、強皮症の合併など温存乳房への放射線治療ができない場合や手術後の温存乳房の整容性が不良と予想される場合も、温存手術の適応外としている。しかし、術後薬物療法が温存手術の適応を決定する際に考慮されるべきか否かについては未解決となっている。

我々の施設では、新潟県内で唯一精神科入院病棟を有しているため、精神疾患を合併している乳癌症例が集中している。また、腎移植後免疫抑制療法中の症例や慢性腎不全で透析中の症例、虚血心疾患や心臓手術後などの合併症を有する症例も多く、周術期のリスクのみならず術後薬物療法のリスクも高い症例も多い。このため、当院ではガイドラインにおける乳房温存手術の適応に加えて、術後治療、特に適切な薬物療法を行うことができるか否か、についても考慮した上で術式を決定している。この結果、当院の乳癌手術症例は一般的な臨床試験の登録外となる合併症を有する症例を含んでいるにもかかわらず、術後 10 年の疾患特異的-累積局所再発率 1.2%、所属リンパ節再発を含めた場合の疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率も 3.5%と良好な局所制御を得ることができており、この結果は温存手術の適応腫瘍径が小さい Milan Trial と同等の成績である。また、日本乳癌学会の全国乳がん登録調査における疾患特異的-累積 5 年局所・所属リンパ節再発率は、Stage I が 6.2%、Stage II が 15.0%であった。疾患特異的-累積 5 年無再発生存率は、Stage I が 92.2%、Stage II が 81.6%であった。累積 5 年全生存率は、Stage I が 96.6%、Stage II が 90.9%であった。当院の術式決定は、日本乳癌学会の全国乳がん登録調査と同等の成績であることから、局所制御と生存率の面から妥当であると考え²¹⁾。

乳癌の初期治療は、手術のみではなく、薬物療法と放射線療法を適切に組み合わせることが肝要である。精神あるいは身体の合併症により、手術以外の治療が十分に行うことができないと予想される場合には、手術による局所コントロー

ルを軽視せず，乳房切除手術という選択を考慮する必要がある．

結 論

術後薬物療法および放射線療法を一連の治療と考えた上で術式を決定することで，局所再発を抑制し良好な治療成績を得ることが可能である．

謝 辞

稿を終えるにあたり，御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野，若井俊文教授，小山諭准教授に深謝いたします．

参 考 文 献

- 1) Fisher B, Redmond C, Fisher ER: 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 – 25, 1980.
- 2) 診療ガイドライン小委員会外科療法: 外科療法, 日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編. 2013 年版, 金原出版, 東京, pp190 – 192, 2013.
- 3) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, Silver B, Hetelekidis S, Abner A, Harris JR, Schnitt SJ: Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer : influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18: 1668 – 75, 2000.
- 4) Singletary SE: Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. *Am J Surg* 184: 383 – 93, 2002.
- 5) Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, Solin LJ: Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 46: 3219 – 32, 2010.
- 6) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087 – 106, 2005.
- 7) Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiét JM, Mamelle N, Gérard JP: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15: 963 – 8, 1997.
- 8) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad WJ, Oei SB, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Collette L: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer : 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25: 3259 – 65, 2007.
- 9) Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER,

- Margolese RG, Nesbitt L, Paik S, Pisansky TM, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 20: 4141 – 9, 2002.
- 10) Mamounas E, PTang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP, Watson D, Geyer CE Jr, Wickerham DL, Wolmark N: Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer : results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 28: 1677 – 83, 2010.
 - 11) Jones HA, Antonini N, Hart AA, Peterse JL, Horiot JC, Collin F, Poortmans PM, Oei SB, Collette L, Struikmans H, Van den Bogaert WF, Fourquet A, Jager JJ, Schinagl DA, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H: Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy : a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol* 27: 4939 – 47, 2009.
 - 12) Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Goldstein L: Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 1005 – 15, 1999.
 - 13) Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ: Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy : the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 1029 – 35, 1999.
 - 14) Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, Ikeda T, Akashi-Tanaka S, Ohsumi S, Kusama M, Sano M, Shin E, Suemasu K, Sonoo H, Taguchi T, Nishi T, Nishimura R, Haga S, Mise K, Kinoshita T, Murakami S, Yoshimoto M, Tsukuma H, Inaji H: Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 106: 35 – 41, 2006.
 - 15) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1227 – 32, 2002.
 - 16) van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, van

- der Schueren E, Helle PA, van Zijl K, Bartelink H: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy : European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92: 1143 – 50, 2000.
- 17) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) , Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 378: 771 – 84, 2011.
 - 18) Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF; ATAC/LATTE investigators: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 11: 1135 – 41, 2010.
 - 19) BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes J, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS: Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 361: 766 – 76, 2009.
 - 20) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, Peto R, Taylor C, Wang Y; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087 – 106, 2005.
 - 21) 日本乳癌学会・登録委員会: 全国乳がん患者登録調査報告 5年後予後解析結果 2004年次症例. 改定 1.1 版, 日本乳癌学会編, 東京, pp1 – 9, 2012.

図の説明

図1 疾患特異的再発率・生存解析と全生存解析

それぞれ、(A) 疾患特異的-累積局所再発率, (B) 疾患特異的-累積局所・所属リンパ節再発率, (C) 疾患特異的-累積無再発生存率, (D) 累積全生存率, を示している.