

原 著

乳房温存療法の臨床病理学的検討
—残存乳房内再発を中心として—東京女子医科大学 第二外科学教室, ¹⁾同 病院病理科
²⁾同 付属第二病院 病院病理科

カトウ	タカオ	キムラ	ツネヒト	ミヤカワ	リュウヘイ	タナカ	シンイチ
加藤	孝男	・木村	恒人	・宮川	隆平	・田中	信一
ミヤシタ	ミナ	ナカニシ	アキコ	ムラキ	ヒロシ	カミオ	タカコ
宮下	美奈	・中西	明子	・村木	博	・神尾	孝子
フジイ	アキホ	ヤマモト	カズコ	ハマノ	キヨウイチ	フジバヤシマ	リコ
藤井	昭芳	・山本	和子	・浜野	恭一	・藤林	真理子 ¹⁾
カワカミ	マキオ	アイバ	モトヒコ				
河上	牧夫 ¹⁾	・相羽	元彦 ²⁾				

(受付 平成7年7月31日)

Clinicopathological Study of Breast Conservative
Surgery on Local Recurrence

**Takao KATO, Tsunehito KIMURA, Ryuhei MIYAKAWA, Shinichi TANAKA,
Mina MIYASHITA, Akiko NAKANISHI, Hiroshi MURAKI,
Takako KAMIO, Akiho FUJII, Kazuko YAMAMOTO,
Kyoichi HAMANO, Mariko FUJIBAYASHI¹⁾,
Makio KAWAKAMI¹⁾ and Motohiko AIBA²⁾**

Department of Surgery II and ¹⁾Department of Surgical Pathology,
Tokyo Women's Medical College

²⁾Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

Ninety one patients with primary breast cancer were treated with breast conservative surgery between December, 1987 to January, 1995. The mean follow-up period was 52.7 months, the mean age was 47.6 years, and the mean distance from a tumor to a nipple was 4.5 ± 1.7 cm. Seventy three patients were treated with wide excision by axillary dissection (level II), 16 patients with wide excision by axillary dissection and irradiation, and 2 patients with lumpectomy by axillary dissection and irradiation. Fifty one patients were treated by chemotherapy alone, 26 patients by chemotherapy and Tamoxifen, and 2 patients by Tamoxifen alone, and 12 patients by none. Eight of 91 (8.7%) patients have developed recurrence and 4 of 8 patients had local recurrence. The locations of local recurrence were one ipsilateral axilla, one skin, and two of ipsilateral mammary gland. The two local recurrences in the mammary gland were independent of the first breast cancer. We compared the biological difference between the primary breast cancer and the second breast cancer using PCNA and mutant p53 staining. As a result, we found that the second breast cancer grew faster than the primary breast cancer and the tumor which had a high labeling index of mutant p53 developed the local recurrence in a relatively short time. Therefore, we should follow such a high risk patient more carefully to consider distant metastasis in the future.

はじめに

本邦における乳房温存療法は1986年頃より開始され、現在では多くの施設で行われるようになってきた。それとともに、再発例の報告がされるようになり¹⁾²⁾、再発とくに局所再発に対する関心が強まってきている。乳房温存療法にとって局所をcontrolすることは、非常に重要なことであり、遠隔再発とは違った観点より論じられねばならない。

今回我々は、当教室における乳房温存療法の適応、摘出標本の検索の仕方および予後、とりわけ局所再発例について臨床病理学的検討を加え、さらに多中心性に発生したと思われる2症例に対し、第1癌と第2癌の生物学的性状の差異について検討を行ったので報告する。

対象および方法

1. 対象

1987年12月より1995年1月までに乳房温存療法を行った91例を対象とした。臨床的適応は、当初は腫瘍径が2cm以下、乳頭腫瘍間距離は4cm以上およびリンパ節は、N0あるいはN1aのものであったが、症例数の蓄積とともに、腫瘍径が3cm以下、乳頭腫瘍間距離は3cm以上と適応を拡大してきている。さらに、術後の病理学的検索で、リンパ節転移がn1 α までおよびsurgical marginに癌の遺残がないことを適応範囲とし、n1 β 以上は適応外としている。術式は原則としてwide excision (乳腺はquadrantectomyよりやや少なめに切除し、皮膚は図のようにsurgical scarを含めて紡錘状に切除する)とlevel II~IIIまでの腋窩郭清(Ax)とした。adjuvant therapyの内訳は表1のごとくである。cytotoxic drugのみは51例(Doxifluridine: 47例, Tegafur: 4例), cytotoxic drug+Tamoxifenは26例(Doxifluridine: 24例, Tegafur: 2例), Tamoxifenのみは2例、および補助療法を行わなかった症例は12例であった。

2. 方法

断端の検索方法としては、図のように先ず両側の切除断端に平行に約3~5mm幅の割面をいれ、さらに、残りの乳腺を腫瘍と乳頭を結ぶ腺に直角

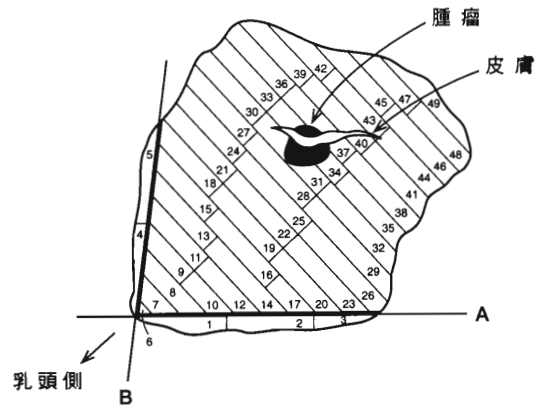


図 摘出標本の切り出し図
A, B: 側方断端剖面

表1 対象症例(91例)

年齢(平均, 歳)	47.6
観察期間(中央値, 月)	52.7
腫瘍径(平均, cm)	1.6 \pm 0.7
乳頭腫瘍間距離(平均, cm)	4.5 \pm 1.7
術式(例)	
Wide excision+腋窩郭清	73
Wide excision+腋窩郭清+放射線	16
Lumpectomy+腋窩郭清+放射線	2
補助療法	
Cytotoxic	51
Cytotoxic+Tamoxifen	26
Tamoxifen	2
None	12

に5mm幅で全割し、切除乳腺全体の病理学的検索を行い、mappingを行った。

さらに、残存乳房内再発例(多中心性)に対して、第1癌と第2癌の生物学的性状を比較するために、以下の方法を加味した。

Hematoxyline eosin 染色にて、全割切片を鏡検し、組織型、組織学的異型度(Bloom-Richardson³⁾)、核異型度(Black⁴⁾)およびリンパ管侵襲を検索した。免疫組織染色はLSAB法を使用し、第VIII因子関連抗原染色(Dako社, polyclonal抗体)、PCNA染色(Novocastra社, 抗PCNA抗体)、変異p53蛋白染色(Novocastra社, NCL-p53抗体)、ER \cdot PgR染色(Immunotech社, monoclonal抗体)、c-erbB-2蛋白染色(Dako社, polyclonal抗体)を行った。なお、血管新生 \cdot 血

管侵襲は第VIII因子関連抗原染色により検索し、PCNA および変異 p53蛋白に関しては腫瘍細胞を500個数え、labeling index (以下 L.I.) を算出した。

表2 再発症例(8例)の内訳

	症例数
遠隔再発	4
局所再発	4
所属リンパ節	1
皮膚	1
残存乳房	2

表3 局所再発例と非再発例の比較

	再発例	非再発例
全症例	4	87
年齢(歳)		
~49	3	52
50~	1	35
閉経		
前	4	57
後	0	24
不明	0	6
腫瘍径(cm) (mean±SD)	1.3±0.5	1.6±0.7
乳頭腫瘍間距離(cm) (mean±SD)	4.1±1.2	4.6±1.7
リンパ節		
n0	4	75
n1α	0	12
n1β	0	0
ER		
+	0	35
--	3	30
不明	1	22
PgR		
+	0	28
-	3	33
不明	1	26
組織型		
非浸潤性乳管癌	0	4
非浸潤性小葉癌	0	1
浸潤性乳管癌		
乳頭腺管癌	0	25
充実腺管癌	1	15
硬癌	1	27
特殊型		
髓様癌	2	6
浸潤性小葉癌	0	3
粘液癌	0	4
管状癌	0	2

結 果

1. 91症例の背景因子 (表1)

平均年齢は47.6歳、観察期間の中央値は52.7カ月、平均腫瘍径は 1.6 ± 0.7 cm、乳頭腫瘍間距離は 4.5 ± 1.7 cmであった。術式はwide excision+腋窩郭清が73例、wide excision+腋窩郭清+残存乳房放射線照射が16例およびlumpectomy+腋窩郭清+残存乳房放射線照射が2例であった。全体の80.2%にwide excision+腋窩郭清が施行された。

2. 再発症例8例の内訳 (表2)

遠隔再発は4例、局所再発例は4例に認められた。そのうち所属リンパ節再発が1例、皮膚再発が1例および残存乳房内再発が2例認められた。全体の再発率は8.7%、局所再発率は4.3%であった。

3. 局所再発例と非再発例の比較 (表3)

各種予後因子別に検討すると、49歳以下が3例で、50歳以上の1例に比べやや多く、閉経に関しては再発例は全例閉経前であった。乳頭腫瘍間距離の平均値は、再発例で 4.1 ± 1.2 、非再発例で 4.6 ± 1.7 cmであり、また平均腫瘍径は、再発例で 1.3 ± 0.5 、非再発例で 1.6 ± 0.7 cmで差は認めなかった。またリンパ節に関して検討すると、再発4例は全てn0であった。estrogen receptor (以下ER) に関してはER (+) 例に再発は認められず、4例中3例はER (-) 例であった。またprogesterone receptor (以下PgR) に関しても、PgR (+) 例に再発は認められず、4例中3例はPgR (-) 例であった。組織型では、4例中2例が髓様癌、硬癌1例、および充実腺管癌1例であった。髓様癌の占める比率が高いように思われた。

4. 残存乳房内再発2例の検討

1) 症例1: 35歳、女性

第1癌は左C-portion、乳頭腫瘍間距離4.0cm、 0.7 cm \times 0.5 cm大の腫瘍であり、外来にて摘出術を施行した。組織型は髓様癌であった。level IIまでの腋窩郭清を伴うwide excisionを施行した。腋窩リンパ節転移、血管侵襲およびリンパ管侵襲は認めず、ER、PgRともに陰性であり、さらに摘出標本に癌の遺残も認めなかったため、放射線照射は施行せず、Doxifluridineの内服を行っていた。

術後約2年5カ月後に左EA-portionに1.5cm大の腫瘤と共に乳頭分泌を認めた。細胞診ではclass Vであり、外来にて腫瘤摘出術を行ったところ、組織型は第1癌と同様に髄様癌であった。salvage therapyとしては、total mastectomyを施行した。最初の手術標本の全割標本に癌遺残はなく、第2癌にductal carcinoma in situの部分も認めため、多中心性に発生したものと考えた。

2) 症例2: 39歳, 女性

第1癌は左C-portion, 乳頭腫瘤間距離6.0cm, 2.0cm×1.5cm大の腫瘤で、外来にて摘出術を施行した。組織型は症例1と同様に髄様癌であった。level IIまでの腋窩郭清を伴うwide exisionを施行した。腋窩リンパ節転移, 血管侵襲, リンパ管侵襲はなく, ER, PgRともに陰性であった。放射線照射は施行せず, Doxifluridineの内服を行っていたが, 術後約1年6カ月後に左EC-portionに1.8cm大の腫瘤と共に乳頭分泌を認めた。細胞診ではclass IIIbであり, 外来にて腫瘤摘出術を行った。組織型は第1癌と同様に髄様癌であったため, salvage therapyとして, total mastectomyを施行した。最初の手術標本の全割標本に癌遺残はなく, 第2癌にductal carcinoma in situの部分もあったため, 症例1と同様に, 多中心性に発生したものと考えた。症例1と症例2は組織型等の病理学的因子は類似していたが, 再発までの期間に差を認めた。即ち, 前者の再発期間が2年5カ月であったのに対し, 後者は1年6カ月と短かった。

5. 残存乳房内再発2例の生物学的性状の比較検討 (表4)

症例1では, 第1癌, 第2癌ともに髄様癌で,

リンパ球浸潤は多かったが, 血管侵襲, リンパ管侵襲は認めなかった。さらに変異p53蛋白, c-erbB-2蛋白, ER, PgRの各々の染色性にも差は認めず, また組織学的異型度, 核異型度も同様であり, 血管新生に関しても, ほとんど同じ程度であった。唯一差を認めた点はPCNAのL.I.で, 第1癌のL.I.は, 21.3%に対し第2癌では80.3%と非常に高値を示した。症例2に関しても同様であり, 他の予後因子に関しては差は認めなかったものの, 第1癌のL.I.は7.3%に対して, 第2癌では40.0%と高かった。また, 変異p53蛋白染色では, 症例1では第1癌, 第2癌ともに染色されなかったが, 症例2ではともに強陽性となったが, 第1癌, 第2癌の間に差は認めなかった。しかし, 同じ髄様癌でも染色性に関しての差が認められ, 再発期間の短かった症例2は変異p53蛋白染色が強陽性であった。

考 察

乳房温存療法において, 最も重要な問題点は局所再発であり, 温存療法の普及とともに, 本邦でも再発例の報告がなされるようになってきた¹²⁾。これをcontrolするためには, 乳房温存療法の手術適応基準の設定を明確にし, 癌の局所における生物学的性状・広がりを知り, 十分な摘出標本の検索が必要である。秋山ら⁵⁾は, 照射を行わない乳房温存療法に関しては全割切片を作製し, 癌の進展状況を正確に把握し, 局所の安全性を確認している。我々の施設では, 乳房温存療法を開始した当初は, 病理学的な裏付けが必ずしも十分でなかったために, 放射線照射を併用してきたが, 最近では全割切片を作製し, 側方・乳頭側断端に癌の認められない症例に対しては, 照射を併用し

表4 第1癌と第2癌の生物学的性状の比較

		組織型	リンパ球浸潤	PCNA (L.I.)	p53 (L.I.)	c-erb B-2	ER	PgR	ly	v	H.G.	N.G.	血管新生
症例1	第1癌	髄様癌	多	21.3	0	-	-	-	-	-	III	III	49.8/mm ²
	第2癌	髄様癌	多	80.3	0	-	-	-	-	-	III	III	40.2/mm ²
症例2	第1癌	髄様癌	多	7.3	97.8	-	-	-	-	-	III	III	46.1/mm ²
	第2癌	髄様癌	多	40.0	98.9	-	-	-	-	-	III	III	40.0/mm ²

L.I.: labeling index, ly: リンパ管侵襲, v: 血管侵襲, H.G.: histological grade, N.G.: nuclear grade.

ていない。秋山らのような方法で全割切片を作製すると、かなりの時間を要するため、我々は図のように、全割した後、先ず両側の切除断端の切片(4~5ブロック)を5日以内に作製、鏡検し、断端の検索を行っている。もし断端に癌が認められるときは、癌の局所散布の可能性があり、将来局所再発の原因にもなるので、遅くとも1週間以内に、追加切除ないしはtotal mastectomyを行うことにしている。今回データは示していないが、いままで側方断端の追加切除を行った症例は6例(6.6%)であるが、今のところいずれも局所再発は起こしていない。なお、腫瘤と乳頭を結ぶ腺に直角に5mm幅で全割した切片の病理学的検索は、後に十分時間をかけて行い、癌の進展を詳細に記している。

諸外国では、局所再発についての多くの報告がなされているが、局所再発のはっきりとした定義は未だなされていない。Veronesiら⁹⁾は、surgical scarより2cm以内のものはlocal recurrenceとし、2cm以上離れた乳房内のものは、second primary carcinomaとおおまかに定義しているにすぎず、一方、Harrisら⁷⁾は、primary tumorのあった所に発生した再発をtrue recurrence, primary tumorの近傍で、boost照射を行った所に発生した再発をmarginal miss, およびprimary tumorと関係のない所に発生した再発をelsewhere in the breastとして、3種類に分類している。

今回我々の経験した局所再発4例について、再発形式について検討を加えていきたい。1例はsurgical scarに発生した皮膚再発であり、他の1例は郭清が不十分であったために発生した鎖骨下リンパ節再発であった。これら2例は手術に伴う再発と思われ、郭清に細心の注意を払えば防ぐことが可能な症例であった。残りの2例に関して検討すると、2例とも最初の全割標本に癌遺残はなく、第1癌の組織型は第2癌と同じであったが、第2癌にductal carcinoma in situの部分も認められたため、第2癌は第1癌とは別に発生したもの即ち多中心性に発生したものと考えた。

さらに、今回我々はこの2例の、第1癌と第2癌の生物学的性状を比較検討するために、

PCNA、変異p53蛋白、c-erbB-2蛋白、ER、PgR、組織学的異型度、核異型度、血管新生および血管侵襲の各々の因子について検討してみたところ、PCNAにのみ差が認められたものの、他の因子に関しては差は見られなかった。PCNA染色よりみた生物学的性状の差は、第2癌が第1癌と異なった性状を有し、腫瘍の細胞増殖能が亢進していることを意味し、さらに遠隔再発に対してriskがより高くなっていることを示唆しているように思われた。実際Chauvetら⁸⁾も乳房内再発を来した症例は、将来遠隔再発をきたす率が高く、乳房内再発もsystemic spreadの一兆候とみなすべきであると述べている。またFisherら⁹⁾は、局所再発は遠隔再発の原因ではないが、risk factorのmarkerとして重要であると述べている。このことは我々の報告と合致しているように思われた。

さらに、同じ髄様癌でも、変異p53蛋白染色陽性症例は、再発までの期間が1年6カ月で、陰性例の2年5カ月に比べ短く、細胞増殖能の高さが示唆された。

salvage operationについて、Kurzら¹⁰⁾は93%の症例にsalvage mastectomyが可能であったと述べているが、Barrら¹¹⁾は進行癌では再発時に手術ができない症例も多かったと報告している。我々の症例は、4例とも早期の乳癌であったためか、ともにsalvage mastectomyが可能であった。

以上より、局所再発を来した症例は遠隔再発に対してhigh riskの可能性があり、その検索方法として、PCNAおよび変異p53蛋白染色は有用な方法であり、それらのL.I.の高い症例に関しては、嚴重なfollowが必要と思われた。

結 語

1. 乳房温存症例91例中、局所再発は4例(4.3%)で、その内残存乳房内再発は2例であった。

2. 残存乳房内再発は、2例とも多中心性に発生したものと考えられた。

3. 残存乳房内再発の2例は多中心性に発生したものであり、第1癌と第2癌のPCNA染色よりみた生物学的性状を比較すると、2例とも第2癌の方が第1癌に比べ細胞増殖能力が高かった。

4. 残存乳房内再発2例中, 変異p53蛋白の labeling index が高いものは, 細胞増殖能力が高く, 再発期間も短かいため, 将来遠隔再発を来す可能性があるため, 厳重な follow が必要と思われた。

本論文の要旨は第3回日本乳癌学会総会(1995年6月30日~7月1日, 大阪)において発表した。

文 献

- 1) 池田 正, 和田徳昭, 榎本耕治ほか: 乳房温存療法後局所再発の概念について. 乳癌の臨 9 : 536-543, 1994
- 2) 中村泰也: 乳房温存術の局所再発症例の検討. 乳癌の臨 9 : 544-556, 1990
- 3) 秋山 太, 坂本吾偉, 難波 清ほか: 照射を行わない乳房温存術に対する病理学的保障. 乳癌の臨 5 : 95-102, 1990
- 4) Bloom HIJ, Richardson WW: Histological grading and prognosis. Br J Cancer 11 : 359-377, 1957
- 5) Black MM, Richardson WW, Opler SR: Structural representations of tumor-host relationship in mammary carcinoma. Biologic and prognostic significance. Am J Clin Pathol 26 : 250-265, 1956
- 6) Veronesi U, Luini A, Vacchio MD et al: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med 328 : 1589-1591, 1993
- 7) Harris JR, Conollyl JL, Schnitt SJ et al: The use of pathologic features in selecting the extent of surgical resection necessary for breast cancer patients treated by primary radiation therapy. Ann Surg 201 : 164-169, 1985
- 8) Chauvet B, Reynaud-Bougnoux A, Calais G et al: Prognostic significance of breast conservative treatment in node-negative early breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19 : 1125-1130, 1990
- 9) Fisher B, Anderson S, Fisher ER et al: Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. Lancet 338 : 327-331, 1989
- 10) Kurz JM, Spitalier J, Amalric R et al: The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 : 87-93, 1990
- 11) Barr LC, Brunt AM, Goodman AG et al: Uncontrolled local recurrence after treatment of breast cancer with breast conservation. Cancer 64 : 1203-1207, 1989