

病理の現場から

非浸潤性乳管癌に対する乳房温存術後の
放射線照射は省略できるか？

市原 周^{*1} 伊藤 典子^{*2} 森谷 鈴子^{**} 岩越 朱里^{*3} 森田 孝子^{*4}
大岩 幹直^{*5} 佐久間 貴彦^{*6} 中井 登紀子^{***} 窪田 智行^{****}
水谷 三浩[#] 稲田 健一^{##} 川崎 朋範^{###} 榎本 篤^{####}

はじめに

乳がん検診が普及し、乳がんが初期段階で発見されるようになると、術後の病理検査でも乳管外の間質における増殖が認められず、非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ ; DCIS) と診断されることが少なくない。DCIS の予後は非常に良好で、その治療において、乳房を残す治療すなわち乳房温存治療が選択されるケースが増えている。

I. 治療ガイドラインの問題点

しかし、ここに一つ困った問題がある。現在の治療ガイドライン¹⁾は、DCIS に対する乳房温存治療においては術後放射線治療を行うことを標準治療として推奨している。術後に放射線治療を追加する理由として、手術直後に実施される病理検査結果の信頼性が低いことがある。その背景には、手術により摘出された病理組織検体が病理標本作成に至るまでの処理過程において、手術時の断端が適切に病理組織標本の断端として反映されるか、という問題がある。病理検査においては、断端の状態を確認するために、調べたい面に対して直交する面で組織を切り出して病理標本が作製されているが、摘出された直後の乳腺検体は柔らかいため、重力や検体処理に使われる容器によって変形し、どこが本当の断端面なのかが不明瞭になるという問題が存在する。後述するように、これを「パンケーキ現象」(pancake phenomenon) と呼ぶ専門家がいる²⁾。そのため、摘出乳腺検体の切離面にインクを塗布して術中断端と病理標本作成時に病理医が入れるメスの断端を区別するために行われる従来の方法(インク断端)で「断端陰性」であっても、その信頼性は十分とは言えず、調べられない部位に関しての情報が無い結果、実際には乳癌が取り残されていることが一定の確率で生じる。こ

—Key words—

対側乳癌, 同側乳癌, パンケーキ現象, 真の再発

^{*1} Shu Ichihara : 名古屋医療センター病理診断科 非常勤医員
名古屋大学大学院医学系研究科 客員研究者

^{*2} Noriko Ito : 名古屋医療センター臨床研究センター
品質保証室長

^{**} Suzuko Moritani : 滋賀医科大学病理診断科 准教授

^{*3} Akari Iwakoshi : 名古屋医療センター病理診断科 病院医長

^{*4} Takako Morita : 名古屋医療センター乳腺外科 病院医長

^{*5} Mikinao Oiwa : 名古屋医療センター放射線科 医長

^{*6} Takahiko Sakuma : 豊橋医療センター病理診断科
病理専門医

^{***} Tokiko Nakai : はりま姫路医療センター病理診断科
診療科長

^{****} Tomoyuki Kubota : 総合上飯田第一病院 副院長

[#] Mizuhiro Mizutani : 三河乳がんクリニック 院長

^{##} Kenichi Inada : 藤田医科大学病理診断科 教授

^{###} Tomonori Kawasaki : 埼玉医科大学病理学診断科 教授

^{####} Atsushi Enomoto : 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

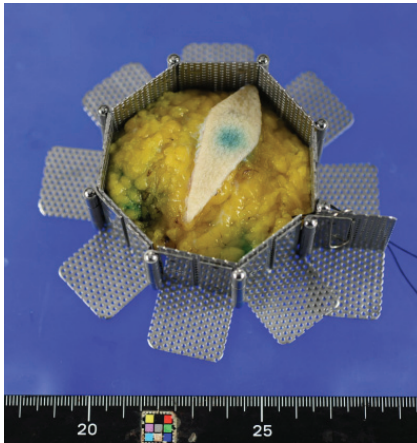


図1 標本の多角柱の形状を維持するための可変式型枠
型枠は、長方形のステンレス製プレートからなり、隣り合うプレートとの間の角度を調整できるように蝶番によって連結されている(図1)。型枠は、固定液(ホルマリン)が浸透しやすいようにパンチングメタルで出来ている。

のため、放射線照射を受けない群と受ける群とを比較した場合「インク断端陰性」であっても放射線照射を受けない群のほうが術後の再発が少ないという報告がされている。

II. 断端検索の二つの方法

一般的に言って、断端には2種類の評価方法がある。それは、断端面に対して平行に削ぐ(シェーブする)ように切り出す場合と断端面に直交するように切り出す場合である。後者は、断端面にインクをつけると、腫瘍の先端部とインクの距離を測定できることから、インク断端とも呼ばれる。通常、温存術の場合に使われるのは、インク断端のほうである。シェーブ断端の真の断端陽性・陰性の判別の正確性について、系統的に解析した研究は我々がはじめてであった。

そこで、この問題に気付いた名古屋医療センター病理医を中心とするグループは、25年前に、ポリゴン式(Polygon method)という断端全面を調べる新しいシステムチックなシェーブ断端による方法を考案し、学術誌 *Histopathology*³⁾(英文)と臨床病理⁴⁾(和文)に発表するとともに、一般医師^{5,6)}・外科医⁷⁾・病理医⁸⁾向け解説を書き、YouTubeに動画サイト^{9,10)}を作成した。

ここで紹介する研究¹¹⁾は、「シェーブ断端完全陰性ならばDCISに対する乳房温存術後放射線照射を省略できるか?」というシンプルな問いに対して、実際に我々が経験した症例を使って答え

ようとしたコホート研究である。なお、現在このポリゴン式断端検索法を採用している医療機関は、名古屋医療センターのほか、総合上飯田第一病院、三河乳がんクリニック、愛知県がんセンターなどがある。本稿の共著者は、本法の開発当時の共同研究者を含んでいる。これらの医療機関では、当然、世代交代が進んでいる。われわれの提唱する断端検索を支える理念の継承が円滑に行われているのかどうかという懸念もある。本報告が、断端検索という古くて新しい問題を考えるためのひとつのきっかけになることを期待している。

III. ポリゴン式断端検索とは

ポリゴン式断端検索のポイントは、手術で取り出した標本の変形(パンケーキ現象)を防ぐため、手術で切除した組織の境界のすべてのシェーブ断端を調べられるように可変式の型枠(図1)を使い、標本の形が多角柱になるようにすることにある。(図2)

我々が立てた仮説は、次の通りである。もし、多角柱のポリゴン式断端がすべて陰性ならば、当該DCISは完全に除去されている。それゆえ同側再発に見えるものは、真の再発(すなわち残ったDCISからのDCISあるいは浸潤癌再発)ではなく、正常のTDLU (terminal duct lobular unit: 乳腺の終末乳管と小葉を合わせた分泌機能単位)から生じた新たな乳癌である。もしこの仮説が

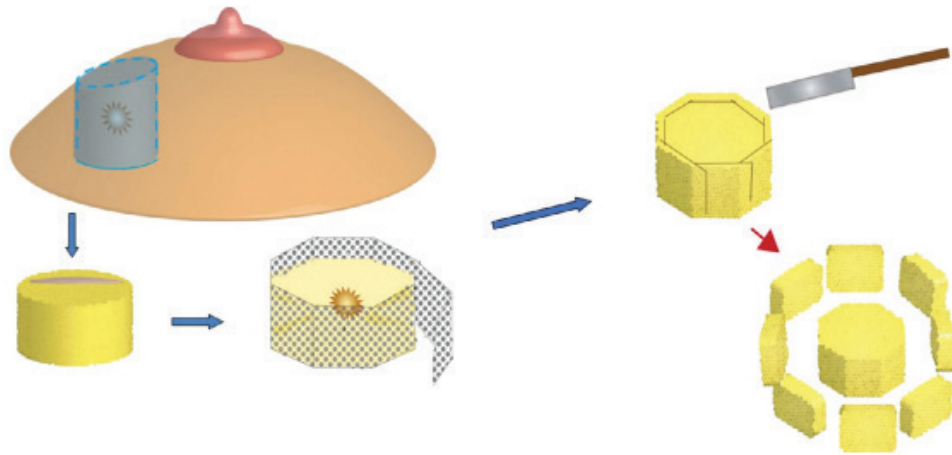


図2 ポリゴン式断端検索のフローチャート

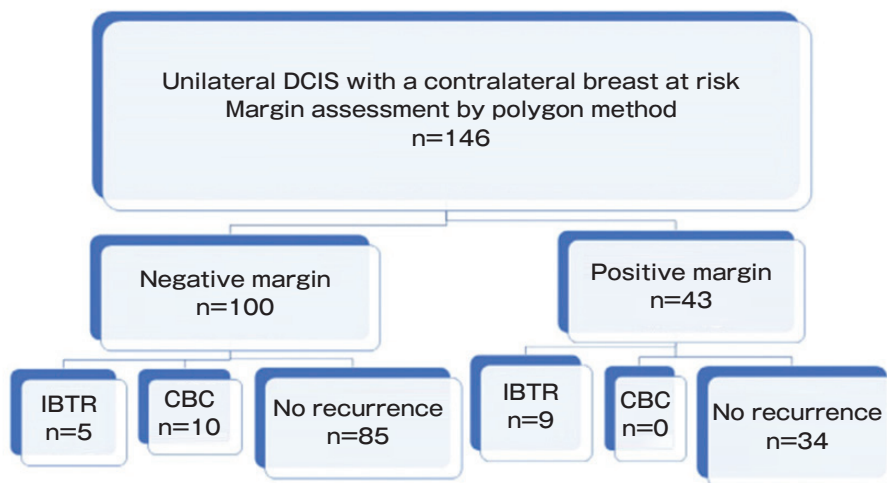


図3 フローチャート

IBTR：同側再発，CBC：対側乳癌，DCIS：非浸潤性乳管癌

正しいとすれば、同側乳癌は、対側乳癌よりも少なくなるはずである。というのは、同側乳癌と対側乳癌の比率は、正常のTDLUの量によって決まると考えられるからである。これは乳癌の多くが上外側に生ずるという理由が、単純にTDLUの数がこの領域に多いからという理屈と同じである¹²⁾。

この方法により、5～11個のブロックで標本の全周のシェーブ断端の状態が明らかとなる。ポリゴン式断端検索法によって断端陰性と判定されたDCIS 100例を、平均7.6年追跡したところ、

同側乳癌が5例、対側乳癌が10例認められた。すなわち、ポリゴン式断端検索で陰性だった場合は、同側乳癌のリスクは、対側の正常乳腺が乳癌となるリスクを下回り、同側のDCISが完全にとり除かれたことが示唆された。

146症例のDCISがポリゴン式断端検索により、陰性100例と陽性43例に判定された。(図3) 大多数の断端陽性は、末梢のシェーブ断端によるものであった。DCISの分布をマッピングしたところ、末梢のシェーブ断端陽性部位とは、よく一致していた。(図4) 末梢のシェーブ断端評価

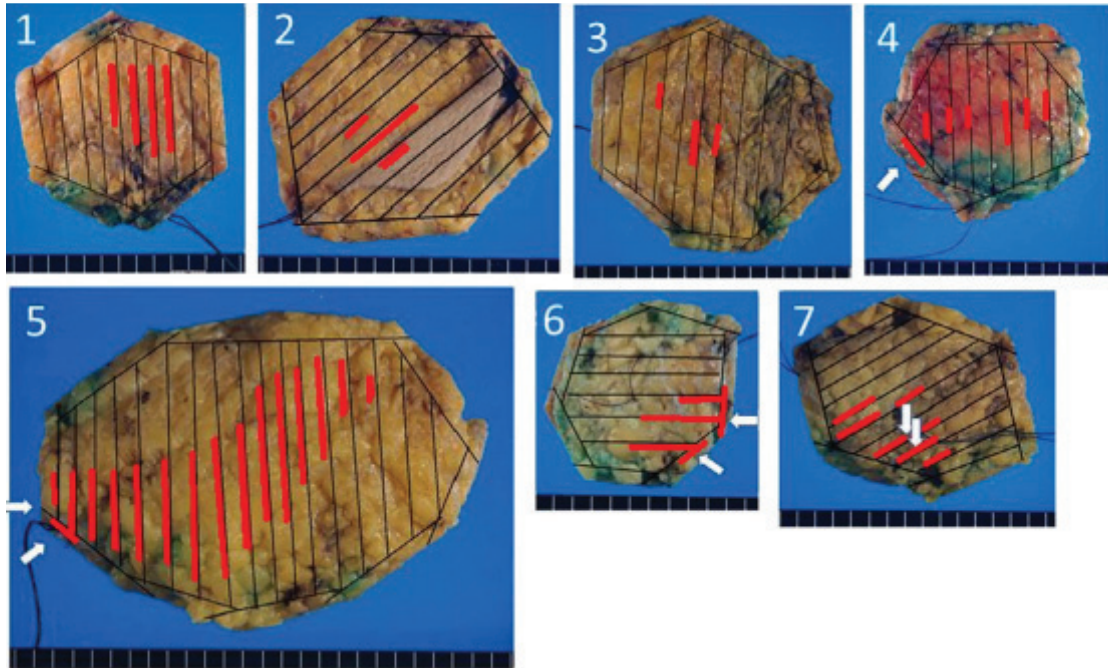


図4 ポリゴン式断端検索法で評価した温存術症例
断端陽性例の場合、赤色のバーで示された DCIS の分布は、ポリゴン式で断端陽性が判明した部位(矢印)とよく一致していた。

のために必要だったパラフィンブロック数は、5個～17個(最頻値7個)であった。80%の症例において、末梢のシェーブ断端の評価に必要なブロックは8個以下であった。以上の結果は、ポリゴン式断端検索法を用いても、パラフィンブロックは増えず、標本作成の負担増にはつながらないことを示唆する。

IV. 考 察

乳房全摘術が治療の第一選択だった1980年代前半、オランダのRoland Holland博士らは、135例の全摘乳癌について管内成分を含む癌の分布を病理学的に詳しく調べた。その結果、乳癌の約半数は、主腫瘍の縁から1cmを越えると浸潤癌、管内癌、脈管内の癌のいずれも見られない限局型乳癌(Breast carcinoma of limited extent)であると結論した¹³⁾。乳癌の約半数は、適切に外科的処置が行われれば手術のみで完全に病変を摘出することが可能であると予言した。乳がんが、遺伝的に不安定な乳腺葉を基盤として発生するこ

とを洞察した sick lobe 理論の提唱者であるスウェーデンのTibor Tot博士は、このような限局性乳がんを治療戦略上温存手術のみで治療可能な“Unifocal cancer”と分類している¹⁴⁾。

今日、画像診断の向上にともなって温存術の対象となる限局性乳がんは着実に増加している。しかしながら、現実には、標本のインク断端が陰性であっても術後放射線治療が奨励される。その理由は、真の再発の原因となる乳癌(とくに管内成分)の術後乳房内残存を精密に判定する技術が確立されていないことである。我々は、我が国に温存術が導入されて間もない25年前(2000年頃)にこの問題に気づき、ポリゴン式断端検索法を開発したが、最近になってNew England Journal of Medicine や Lancet に温存術後に例外なく放射線照射を行うことに対して疑問を呈する論文が現れていることは注目すべきである^{15,16)}。

ポリゴン式断端検索法は、乳腺組織の病理検索における「独特の難問」が存在すること示したと言えるだろう。「独特の難問」というのは

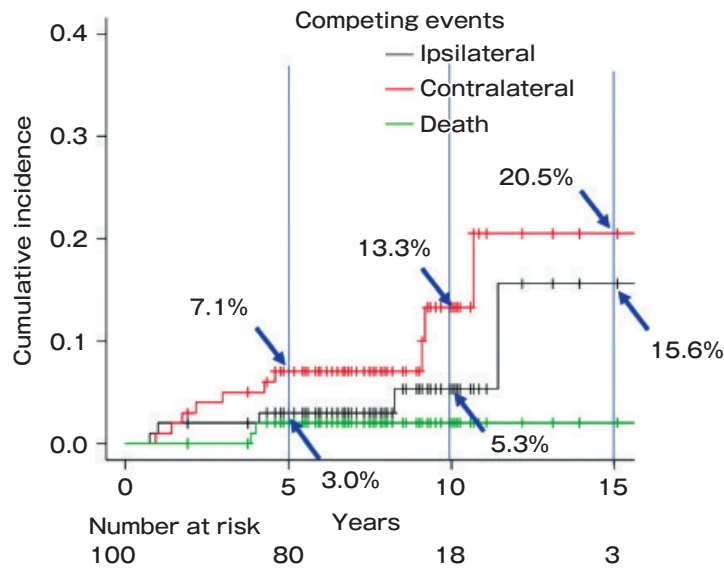


図5 同側再発と対側乳癌の累積発生数
同側再発が対側乳癌を下回ることが明らかとなった。

preanalytical (解析前)に属するもので、外科手術と病理検査の谷間に横たわり、その問題の存在自体、外科医にも病理医にも気づきにくいものであった。それは、外科医が円柱状に切除した柔らかい乳腺組織が、そのままコルク板に張り付けられてホルマリン固定されると、重力や容器の形状により変形して底面、側面の区別が不明瞭なホットケーキのような扁平な形になることである。これをアメリカの外科医 Graham らは Pancake phenomenon (パンケーキ現象) と名付けた²⁾。

新しい断端検索法の鍵となるツールは調整可能な型枠で、切除後の乳房組織の「パンケーキ現象」を防ぎ、標本を多角柱状に固定することを可能にする。このステップにより、実際の断端面から 3~5 mm の深さのシェーブ断端全体を直接観察できる切り出しができるようになり、断端に平行なシェーブ断端を俯瞰できる全周評価が可能となった。

おわりに

DCIS の場合、ポリゴン式検索法で断端陰性であれば、温存術だけで安全に治療できるとコホ

ート研究の結果から我々は考えており、本方法が広く適応されることを推奨したい。本研究は、術後同側再発を評価する対照として、同じ患者の対側乳房に発生する乳がんに着目した。両者を定量化し、比較するため、競合イベントの解析(Gray's test)を行った。2000年から2013年までの14年間に温存手術を受け対側乳房にリスクをかかえる146名のDCIS患者を中央値7.6年追跡したところ、ポリゴン断端陰性100人のDCIS患者に5例の同側乳がん(非浸潤3および浸潤2)および10例の対側乳がん(非浸潤6および浸潤4)が発生した。すなわちポリゴン断端陰性の場合、放射線照射省略にもかかわらず、10年間の累積同側乳がん発生率は5.3%であり、これは対側乳がん累積発生率13.3%の半分以下であった(図5)。ポリゴン法は、有害無益なDCIS放射線治療を回避するために有用な、われわれの知る限り、最も信頼できる方法である。

利益相反

筆頭著者は、本研究に関連するツールの特許を有している。それ以外の共著者には、申告すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン1治療編 2022年版 第5版「非浸潤性乳管癌に対して乳房部分切除術後に放射線療法は勧められるか」2022：398-340.
- 2) Graham RA, et al :The pancake phenomenon contributes to the inaccuracy of margin assessment in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2002；184(2)：89-93.
- 3) Ichihara S, et al：A new method of margin evaluation in breast conservation surgery using an adjustable mold during fixation. *Histopathology* 2001；39：85-92.
- 4) 市原周, 他：New method of complete peripheral margin assessment in breast conservative surgery using an adjustable polygonal prism mould. *臨床病理* 2003 *臨床病理* 2003；51：905-909.
- 5) 市原周：乳房温存治療の病理学 病理学的断端評価の意義(解説). *医学のあゆみ* 2001；197:494-495.
- 6) 市原周, 他：乳房温存手術における断端検索の工夫 立体的型枠を用いた断端全面評価法(解説). *医学のあゆみ* 2003；207：202-203.
- 7) 市原周, 他：特集乳癌：初回治療の標準化 温存術式における断端チェック. *臨床外科* 2002；57(3)：303-312.
- 8) 市原周, 他：外科病理マニュアル：乳房温存手術のための断端評価法 - ポリゴン式断端評価法 - . *病理と臨床* 2008；26 臨増：371-376.
- 9) 名古屋医療センター：Polygon 日本語版 <https://www.youtube.com/watch?v=19g4OoXD0Ho>
- 10) 名古屋医療センター：Polygon 英語版 <https://www.youtube.com/watch?v=PoR1tibbdwI>
- 11) Ichihara S, et al：Polygon method：A systematic margin assessment for breast conservation. *Cancer Med* 2019；8(7)：3359-3369.
- 12) Lee AH：Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast* 2005；14：151 - 152.
- 13) Faverly DR, Hendriks JH, Holland R：Breast carcinomas of limited extent：frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001；91(4)：647-59
- 14) Tan MP, Tot T：The sick lobe hypothesis, field cancerization and the new era of precision breast surgery. *Gland Surg* 2018；7(6)：611-618.
- 15) Whelan TJ, et al：Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal A breast cancer. *N Engl J Med* 2023；389：612-619.
- 16) Mann GB, et al：Postoperative radiotherapy omission in selected patients with early breast cancer following preoperative breast MRI (PROSPECT)：primary results of a prospective two-arm study. *Lancet* 2024；403(10423)：261-270.