

いくつかのランダム化比較試験(RCT)により切除範囲で生存率に差がないことが証明され、胸筋温存乳房切除術が標準術式に位置づけられた。このことはHalstedの提唱した局所病の色彩の強い進展様式では説明ができず、乳癌は早期から全身病であり、外科療法は乳癌治療の一部(局所制御)にすぎず、乳房を喪失することなくこれを達成できる手術法が模索された。

### ● 乳房温存療法の開発

放射線治療技術の進歩に伴い顕微鏡的病変は乳房照射により制御が可能になり、乳腺部分切除+腋窩郭清に乳房照射を加えた乳房温存療法が開発された。欧米において乳房切除術と生存率を比較した6つのRCTが行われた(表1)<sup>1-6)</sup>。これらには対象症例の腫瘍の大きさ(2cm以下から5cmを超えるもの)、乳腺切除範囲(lumpectomy:小範囲切除からquadrantectomy:広範囲切除)、切除断端の検索方法、線量およびboost照射の有無など、微妙な差を含んでいたにもかかわらず、すべてのRCTにおいて生存率の差は認めなかった。これらの結果から1990年にNIHのconsensus meetingで乳房温存療法は早期乳癌(病期I・II)の推奨治療法とされた。

### ● 乳房温存療法の問題点

乳房温存療法のゴールは乳房切除術と同等の生存率を保障し、温存乳房内の再発を限りなくゼロに近づけるとともに、温存した乳房の整容性を高め、QOLの向上が得られることである。

生存率の同等性に関しては20年に及ぶ長期経過観察結果が発表され、もはや異論はない<sup>1,6)</sup>。乳房内再発に関してはわが国での乳房温存療法を導入するにあたり外科医、患者ともにもっとも懸念した問題である。上記RCTにおいて3~20%に乳房内再発が認められている。これには癌遺残による真の再発と二次発生があり、これらを明確に区別することは困難である。二次発生は乳房切除後の対側乳癌の発生と同頻度(0.5~1%/年)とされ、手術から発生までの期間が長く、再度の外科処置で予後は良好である。一方、真の再発は3年以内に遠隔転移を伴って発生することが多く、予後不良である。

乳房内再発を減少させるためには切除断端癌陰性を確認するとともに、乳房照射を加えることである。照射の有無で乳房内再発が減少することはRCTで証明されている(照射なし39%、照射あり14%:20年)<sup>1)</sup>。

QOLに関しては、身体イメージは乳房切除に勝っているものの、再発のおそれなどを含めた総合評価では差を認めないとする報告が多く、患者への支援体制などに問題を残していることがうかがわれる。

国枝哲夫 / Tetsuo KUNIEDA  
岡山大学大学院自然科学研究科応用動物遺伝学

## 腫瘍学

# 早期乳癌に対する 乳房温存療法

Breast conserving therapy for early breast cancer

### ● 乳癌外科療法の変遷

1894年、Halstedにより開発された定型的乳房切除術は乳癌が局所→所属リンパ節転移→血行性遠隔転移と進展することを想定し、乳房と腋窩リンパ節を大・小胸筋とともに1塊として摘出するものであった。当時行われていた腫瘍摘出に比べ局所再発の著明な改善を認めたが、期待されたほどの生存率向上にはつながらなかった。その後、胸骨旁リンパ節、鎖骨上リンパ節の郭清を伴う拡大乳房切除術が試みられたが、定型的乳房切除術に勝る生存率は得られなかった。

一方、胸筋を温存した乳房切除術も行われるようになり、乳癌外科療法は拡大と縮小の間を揺れ動いたが、

表 1 乳房切除術と乳房温存療法とのランダム化比較試験

ランダム化比較試験	対象症例			術式	照射線量 (boost)	症例数		観察期 間(年)	生存率(%)	
	腫瘍径	リンパ節	組織学的 断端陰性			乳切	温存		乳切	温存
NSABP-B06 <sup>1)</sup>	4 cm 以下	N0 or N1	要求	lumpectomy	50 Gy (-)	589	628	20	47	46
National Cancer Institute <sup>2)</sup>	5 cm 以下	N0 or N1	要求せず	lumpectomy	45-50.4 Gy (15-20 Gy)	116	121	10	75	77
EORTC <sup>3)</sup>	5 cm 以下	N0 or N1	要求せず	lumpectomy	50 Gy (25 Gy)	420	448	13	66.1	65.2
Danish Breast Cancer Cooperative Group <sup>4)</sup>	単発以外規 定なし	規定なし	要求せず	lumpectomy	50 Gy (15-25 Gy)	429	430	6	82	79
Institut Gustave-Roussy <sup>5)</sup>	2 cm 以下	N0 or N1	不明	lumpectomy	45 Gy	91	88	10	80	79
Instituto Nazionale Tumori <sup>6)</sup>	2 cm 以下	N0	不明	quadrantectomy	50 Gy	349	352	20	58.8	58.3

## ● おわりに

わが国でも 2000 年には乳癌手術の 40.8% に乳房温存療法が行われており、早期乳癌の標準的治療としての評価が固まってきている。乳房温存療法を成功させるには、外科医、放射線科医、病理医、腫瘍内科医との連携が必須であることを強調したい。

- 1) Fisher, B. et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **347**: 1233-1241, 2002.
- 2) Jacobson, J. A. et al.: Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **332**: 907-911, 1995.
- 3) van Dongen, J. A. et al.: 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**: 1142-1150, 2000.
- 4) Blichert-Toft, M. et al.: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **11**: 19-25, 1992.
- 5) Sarrazin, D. et al.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother. Oncol.*, **14**: 177-184, 1989.
- 6) Veronesi, U. et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **347**: 1227-1232, 2002.

高嶋成光 / Shigemitsu TAKASHIMA  
国立病院四国がんセンター外科

## 医用工学・医療情報学

# ロボット手術 トレーニングセンター

Training center for robotic surgery

九州大学医学部附属病院先端医工学診療部は、平成 14 年度(2002)にわが国ではじめてのロボット手術の診療を中心とした高度先端医療開発センターとして設置を認定され、平成 14 年 4 月より発足した。ロボット手術トレーニングセンターは、ロボット治療に関して先端医療を担う医師の訓練や、医学部学生および研修生などの教育の場として設立された。

ロボット治療はまだ一般的に認められた医療ではなく、開発段階の実験的医療であるため、医療の質を確保し国民のロボット治療に対する安全性や信頼度などに対する社会的認知を得るためにも、このロボット手術トレーニングセンターは不可欠と考える。侵襲の少ない手術支援ロボットを開発導入するメリットとしては、①安全かつ精確な手術が行える、②術創が小さいために回復がはやく社会復帰も早い、③長時間の手術による医師の疲労が少ない、④いままでも治療不可能とされていた新しい治療法の開発も可能となる、⑤遠隔診療が可能となる、などが考えられる。

## ● da Vinci™

手術支援装置 da Vinci™はいままでの腹腔鏡と比較し、三次元画像のカメラ、関節自由度の高い鉗子を備えている。この Master-slave 型 manipulator は、ロボット本体とその操作を行うコンソールからなる(図 1)。配置図に示すように、術者は手洗いが不要で、コンソールに座り立体画面をみながら manipulator を操作する

## Long-term Results of Breast-conserving Treatment for Early-stage Breast Cancer in Japanese Women from Multicenter Investigation

Shozo Ohsumi<sup>1</sup>, Goi Sakamoto<sup>2</sup>, Shigemitsu Takashima<sup>1</sup>, Hiroki Koyama<sup>3</sup>, Eisei Shin<sup>4</sup>, Kimito Suemasu<sup>5</sup>, Tsunehiro Nishi<sup>6</sup>, Seigo Nakamura<sup>7</sup>, Yuichi Iino<sup>8</sup>, Takuji Iwase<sup>9</sup>, Tadashi Ikeda<sup>10</sup>, Seiichi Teramoto<sup>11</sup>, Takashi Fukutomi<sup>12</sup>, Kansei Komaki<sup>13</sup>, Muneaki Sano<sup>14</sup>, Kazuyoshi Sugiyama<sup>15</sup>, Kazuya Miyoshi<sup>16</sup>, Takako Kamio<sup>17</sup> and Masami Ogita<sup>18</sup>

<sup>1</sup>National Shikoku Cancer Center, Matsuyama, <sup>2</sup>Cancer Institute, Tokyo, <sup>3</sup>Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, <sup>4</sup>Osaka National Hospital, Osaka, <sup>5</sup>Saitama Cancer Center, Ina, Saitama, <sup>6</sup>Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, <sup>7</sup>St. Luke's International Hospital, Tokyo, <sup>8</sup>Gunma University, Maebashi, <sup>9</sup>Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, <sup>10</sup>Keio University, Tokyo, <sup>11</sup>Kure National Hospital, Kure, Hiroshima, <sup>12</sup>National Cancer Center Central Hospital, Tokyo, <sup>13</sup>University of Tokushima, Tokushima, <sup>14</sup>Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, <sup>15</sup>Urayasu Hospital of Juntendo University School of Medicine, Urayasu, Chiba, <sup>16</sup>Fukuyama National Hospital, Fukuyama, Hiroshima, <sup>17</sup>Tokyo Women's Medical University, Tokyo and <sup>18</sup>Sapporo National Hospital, Sapporo, Japan

Received July 5, 2002; accepted November 13, 2002

**Background:** Although many clinical data regarding breast-conserving treatment have already been reported from European and North American countries, few clinical data with long-term follow-up have been reported from Japan.

**Method:** We collected information on therapeutic and possible or developed prognostic factors and follow-up data for Japanese women who had received breast-conserving treatment consisting of wide excision of the primary tumor, axillary dissection and radiotherapy for unilateral breast cancer considered suitable for breast-conserving treatment from 18 Japanese major breast cancer treating hospitals; 1561 patients were registered.

**Results:** The median follow-up period was 77 months. Five-year disease-free and overall survival rates were 89.4 and 95.9%, respectively. The 5-year local recurrence-free rate was 96.3%. The patients with histologically positive margins ( $P < 0.0001$ ) or estrogen receptor negative tumor ( $P = 0.0340$ ) or younger than 40 years old ( $P < 0.0001$ ) developed statistically significantly more local recurrences. Adjuvant endocrine therapy was essential for the estrogen receptor positive patients to have a lower local recurrence rate. Endocrine therapy did not change the local recurrence rate among estrogen receptor negative patients at all. Multivariate analysis showed histological margin status and the combination of estrogen receptor status and endocrine therapy were independent prognostic factors for local recurrence.

**Conclusion:** The 5-year local recurrence rate of Japanese breast cancer patients who were treated with breast-conserving treatment using radiotherapy was 3.7%. Independent prognostic factors for local recurrence were histological margin status and the combination of estrogen receptor status and adjuvant endocrine therapy.

*Key words: adjuvant endocrine therapy – breast cancer – breast-conserving treatment – predictive factor – prognostic factor*

### INTRODUCTION

Many prospective randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated that breast-conserving treatment with radiotherapy (BCT) provided survival identical with that after mastectomy. At present BCT is considered one of the standard primary therapies for patients with breast cancer at an early stage. The long-term results of BCT have already been reported from many institutions, mainly in North American and European countries. In contrast, Japanese surgeons had

For reprints and all correspondence: Shozo Ohsumi, Department of Surgery, National Shikoku Cancer Center, 13 Hori-no-uchi, Matsuyama, Ehime 790-0007, Japan. E-mail: sosumi@shikoku-cc.jp

Abbreviations: RCT, prospective randomized controlled trial; BCT, breast-conserving treatment; JBSG, Japanese BCT Study Group; LR, local recurrence; RT, radiotherapy; ET, endocrine therapy; DCIS, ductal carcinoma *in situ*; ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

been very skeptical about BCT until the results of RCTs comparing BCT and mastectomy conducted in the Western countries were reported (1–6), and BCT was not performed in Japan until the early 1980s. BCT became established in Japan in July 1989 when the Japanese BCT Study Group (JBSG) was set up with the support of the Japanese Ministry of Health and Welfare. Now that more than 10 years have passed since the introduction of BCT in Japan, the JBSG has collected data on patients treated with BCT from the members of JBSG to determine the long-term results of BCT and prognostic and predictive factors for local recurrence (LR) in Japanese patients.

## PATIENTS AND METHODS

Questionnaire forms were sent to members of JBSG in April 2000 to collect data on patients treated with BCT. Women with a unilateral breast cancer 3 cm or smaller who had been treated with wide excision or quadrantectomy, axillary lymph node dissection and postoperative radiotherapy (RT) to the conserved breast between July 1989 and May 1995 were considered eligible. Patients who had received preoperative systemic treatment or radiotherapy and those with a past history of breast cancer were excluded. The members of JBSG were asked to present the data on all eligible patients treated primarily at their institutions when completing the questionnaire form.

The patients' and tumor characteristics that were requested on the questionnaire form were as follows: age at operation, tumor size by palpation, pathological lymph node status, estrogen and progesterone receptor status, histological margin status and histological type of the primary tumor. The measurement methods and cutoff levels of the hormone receptors were not standardized, but dependent on each institution. The method of judgment of histological margin status was also not standardized. The day of the definitive surgery, dose of radiation to the whole breast, radiation boost, postoperative adjuvant systemic therapy [chemotherapy and/or endocrine therapy (ET)], patients' current status of disease including subsequent contralateral breast cancer and survival and the day of the last follow-up or death were also requested. The acceptance of completed questionnaires was closed in September 2000.

LR was defined as the reappearance of the malignant tumor in the conserved breast. Recurrence appearing in the regional lymph nodes was not considered as LR. Disease-free and overall survival and LR-free and contralateral breast cancer free rates were measured from the day of the definitive surgery and calculated using the Kaplan–Meier method. LR was considered as an event in disease-free survival, but subsequent contralateral breast cancer was not counted as an event for it. Patients who had died without LR or contralateral breast cancer were censored at the day of death in LR free and contralateral breast cancer free rates. Death from any cause was considered as an event for disease-free and overall survival. The LR after regional and/or distant recurrence was considered as an event in LR free rate. The difference in LR free and

Table 1. Clinical and pathological characteristics

Characteristic	No.	%
No. of positive lymph nodes		
0	1191	76.3
1–3	293	18.8
4–9	52	3.3
≥10	9	0.6
Unknown	16	1.0
Histological type		
Ductal carcinoma <i>in situ</i>	76	4.9
Invasive ductal carcinoma	1267	81.2
Invasive lobular carcinoma	18	1.2
Others	97	6.2
Unknown	103	6.6
Estrogen receptor status		
Positive	671	43.0
Negative	457	29.3
Unknown	433	27.7
Progesterone receptor status		
Positive	548	35.1
Negative	410	26.3
Unknown	603	38.6
Histological margin status		
Positive	297	19.0
Negative	1223	78.3
Unknown	41	2.7

contralateral breast cancer free rates and overall survival were analyzed with the log rank test statistically in univariate analyses. Multivariate analyses for LR free rate and overall survival were performed using Cox's proportional hazards model including the variables that were statistically significant in univariate analyses. All the statistical analyses were performed with StatView 5.0 (SAS Institute, Cary, NC).

## RESULTS

The number of patients registered was 1561. The mean age was 49.1 years (range: 21–93 years). The mean of the largest diameters by palpation of the primary tumors was 1.69 cm (range: 0–8.5 cm). Twenty-two patients were ineligible because the tumor sizes were >3 cm and data on the tumor size were not obtained in an additional 41 patients. However, all of them were included in the subsequent analyses if their follow-up data were obtained. Of the patients, 1191 (76.3%) were pathologically node negative and 354 (22.7%) were positive. Pathological lymph node status was not obtained in 16 cases (1.0%). The mean number of lymph nodes dissected was 13.8 (range: 0–50). In 26 patients the reported number of dissected lymph nodes was nil; those patients were regarded as node

Table 2. Postoperative adjuvant therapies

Therapy	No.	%
Radiation dose to the whole breast		
39-41 Gy	17	1.1
42-44 Gy	11	0.7
45-47 Gy	352	22.5
48-50 Gy	789	50.5
≥51 Gy	34	2.2
Unknown	358	22.9
Boost to the tumor bed		
Yes	308	19.7
≤10 Gy	159	10.2
>10 Gy	127	8.1
No	1192	76.4
Unknown	61	3.9
Chemotherapy		
Yes	435	27.9
No	1123	71.9
Unknown	3	0.2
Endocrine therapy		
Yes	923	59.1
No	628	40.2
Unknown	10	0.6

negative. The mean number of lymph nodes with metastases was 0.55 (range: 0-29). Of the patients, 1267 had invasive ductal carcinoma (81.2%), 76 had ductal carcinoma *in situ* (DCIS) (4.9%) and only 18 (1.2%) had invasive lobular carcinoma; 97 patients (6.2%) had tumors of other histological types. Estrogen receptor (ER) was positive in 671 cases (43.0%) and negative in 457 (29.3%). Progesterone receptor (PgR) was positive in 548 cases (35.1%) and negative in 410 (26.3%). Histological margins were positive in 297 cases (19.0%) and negative in 1223 (78.3%) (Table 1). The radiation dose to the whole breast was 50 Gy or more in 731 cases (46.8%) and <50 Gy in 472 cases (30.2%). The mean and median doses to the whole breast were 48.6 and 50 Gy, respectively. A boost to the tumor bed was received by 308 patients (19.7%). Postoperative adjuvant chemotherapy was received by 435 cases. Almost half of them (210 cases) received oral fluorouracil or its derivatives, 145 cases had a combination of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and only 12 had anthracycline-containing combination chemotherapy. Postoperative adjuvant ET was given to 923 patients (59.1%) (Table 2). It was not possible to specify what agents were used because the questionnaire did not ask specifically for the agents used in the ET. However, the agent used was believed to be tamoxifen because Japanese patients with breast cancer were given only tamoxifen as adjuvant ET before 1995.

Among the registered 1561 cases, follow-up data regarding survival were not obtained in eight cases. All the analyses

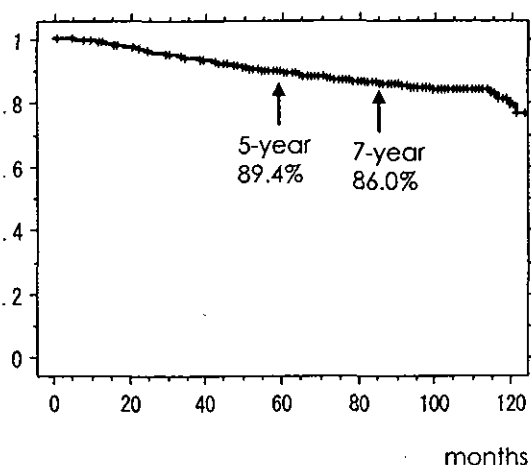


Figure 1. Disease free survival.

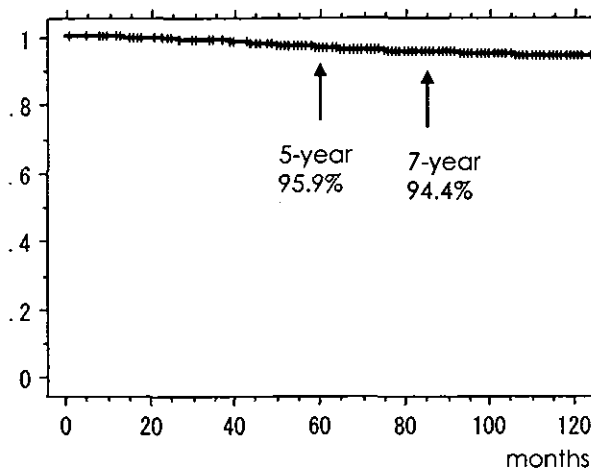


Figure 2. Overall survival.

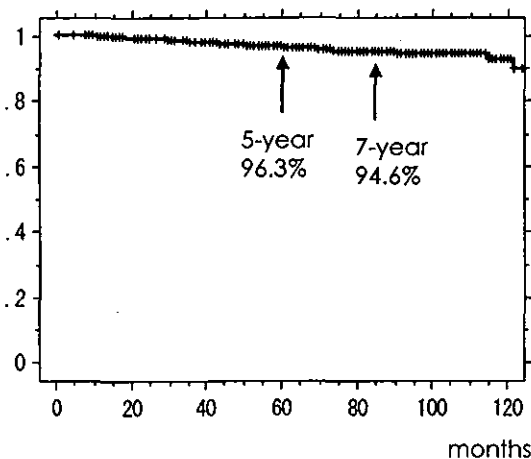


Figure 3. Local recurrence free rate.

regarding clinical outcome were performed thereafter excluding these eight cases. Status of LR was not reported in 42 cases of the remaining 1553 cases (three cases were reported as unknown and data were not given in 39 cases.). Thirty-four cases out of 42 had developed recurrence at site(s) other than

**Table 3.** Results of univariate analyses for local recurrence free rate and overall survival

	<i>n</i>	5-year local recurrence-free rate (%)	<i>P</i> value	5-year overall survival (%)	<i>P</i> value
Age at operation (years)					
<40	220	91.5	<0.0001	94.0	0.3168
≥40	1333	97.1		96.2	
<60	1307	96.2	0.6215	96.1	0.1356
≥60	246	97.1		94.9	
Tumor size (cm)					
<1.7	754	96.7	0.5346	97.3	0.0017
≥1.7	760	95.9		94.4	
ER status					
Positive	668	97.7	0.0340	97.0	0.0018
Negative	455	95.5		92.8	
PgR status					
Positive	546	97.5	0.3396	97.3	<0.0001
Negative	407	96.0		91.2	
Lymph node status					
Negative	1186	97.2	0.0683	96.9	<0.0001
Positive	353	93.8		92.7	
Adjuvant chemotherapy					
Yes	433	95.2	0.7949	93.6	0.0108
No	1119	96.8		96.8	
Adjuvant endocrine therapy					
Yes	920	96.7	0.1548	96.2	0.9245
No	624	95.7		95.7	
Histological margin status					
Negative	1217	97.3	<0.0001	96.3	0.3747
Positive	296	92.8		94.8	
Radiation boost					
Yes	308	95.7	0.3749	97.0	0.1206
No	1184	96.5		95.4	
ER-positive and endocrine therapy done					
	469	98.9	0.0004	97.3	0.4110
ER-positive and endocrine therapy not done					
	199	94.8		96.4	
ER-negative and endocrine therapy done					
	235	95.2	0.9956	94.3	0.8966
ER-negative and endocrine therapy not done					
	213	95.7		91.9	

the conserved breast. These 42 cases were censored at the day of the last follow-up or death in the analysis of LR free rate. Information on subsequent contralateral breast cancer was not given in 405 cases out of 1553 (six cases were reported as unknown and data were not given in 399 cases); 44 of these cases had developed recurrence. These 405 were censored in the same fashion as the LR in the analysis of contralateral breast cancer free rate. Another five cases out of 1553 with

follow-up data regarding survival were reported to have had contralateral breast cancer before the breast-conserving treatment. All the five cases had not developed distant metastasis. These cases were included in the analyses of disease-free and overall survival and LR free rate, but not of contralateral breast cancer free rate.

The median follow-up period of the 1553 cases with follow-up data was 77 months (range: 1–133 months); 191 patients

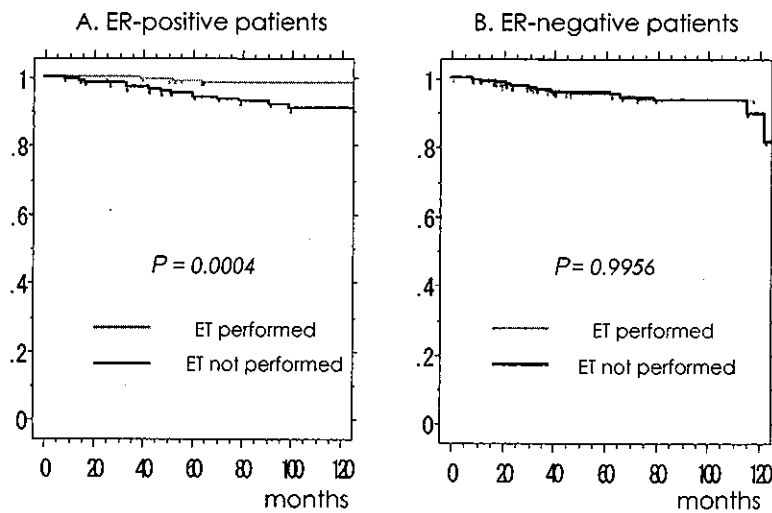


Figure 4. Local recurrence free rate. (A) ER-positive patients; (B) ER-negative patients.

(12.3%) developed recurrences; 77 cases (5.0%) had LRs; 85 cases (5.5%) were dead at the time of data collection, among whom 67 had died of breast cancer. The 5- and 7-year disease-free survival rates were 89.4 and 86.0%, respectively (Fig. 1). The corresponding overall survival rates were 95.9 and 94.4%, respectively (Fig. 2), and the corresponding LR free rates were 96.3 and 94.6%, respectively (Fig. 3).

The results of univariate analyses using the log rank test in terms of LR are shown in Table 3. Age at operation (<40 vs ≥40 years  $P < 0.0001$ ), ER status (positive vs negative,  $P = 0.0340$ ) and histological margin status (negative vs positive,  $P < 0.0001$ ) were statistically significantly associated with LR, whereas tumor size, systemic adjuvant treatments, PgR status and a boost to the tumor bed were not significantly associated with LR. However, pathological lymph node status (negative vs positive,  $P = 0.0683$ ) and radiation boost to the tumor bed in the cases with positive histological margins (performed vs not performed,  $P = 0.0788$ ) (data not shown in Table 3) were marginally associated with LR. On the other hand, adjuvant ET was associated with a reduced risk of LR only in the patients with hormone receptor positive tumors. Namely, among ER-

positive patients the 5-year LR free rate was 98.9% for patients with ET and 94.8% for patients without ET ( $P = 0.0004$ ) (Fig. 4A). ET did not reduce the LR rate in those with ER-negative tumors (Fig. 4B) and the LR rate of ER-negative patients was identical with that of ER-positive patients without ET ( $P = 0.7655$ ). Therefore, ER was considered as a pure predictive factor for an effect of ET on LR but not a prognostic factor.

Multivariate analysis including age at operation, histological margin status and the combination of ER status and ET revealed that the last two variables were independent prognostic factors for LR [margin negative versus positive: hazard ratio (HR) = 2.387, 95% confidence interval (CI) 1.318–4.310,  $P = 0.004$ , ER-positive and treated with ET versus ER-negative or not treated with ET: HR = 3.876, 95% CI 1.733–8.696,  $P = 0.001$ ] and age was marginally significant (≥40 vs <40 years: HR = 1.942, 95% CI 0.989–3.817,  $P = 0.054$ ) (Table 4).

The analyses regarding LR were performed also after excluding the 42 cases without data on LR. The results were essentially the same as those described above except that the 5-year LR rate became 3.8% and age at operation became

Table 4. Results of multivariate analysis for local recurrence free rate (n = 1088)

	P value	Hazard ratio	95% CI
ER status and endocrine therapy (ER+ and ET+ vs ER- or ET-)	0.001	3.876	1.733–8.696
Histological margin status (negative vs positive)	0.004	2.387	1.318–4.310
Age at operation (≥40 vs <40 years)	0.054	1.942	0.989–3.817

Table 5. Results of multivariate analysis for overall survival (n = 1105)

	P value	Hazard ratio	95% CI
Lymph node status (negative vs positive)	0.0006	2.326	1.433–3.774
ER status (positive vs negative)	0.0008	2.283	1.408–3.704
Tumor size (<1.7 vs ≥1.7 cm)	0.0465	1.669	1.008–2.770

statistically significant even on multivariate analysis ( $\geq 40$  vs  $< 40$  years: HR = 2.009, 95% CI 1.023–3.946,  $P = 0.043$ ).

Thirty-seven contralateral breast cancers were observed subsequently. Postoperative ET reduced contralateral tumors statistically significantly (5-year contralateral breast cancer free rate: 99.2% for ET vs 97.3% for no ET,  $P = 0.006$ ) but chemotherapy did not. When the 405 cases without data on subsequent contralateral breast cancer were excluded from the analysis, the statistical significance of ET disappeared (5-year contralateral breast cancer free rate: 98.8% for ET vs 96.9% for no ET,  $P = 0.079$ ).

We analyzed the data on overall survival to identify prognostic factors. The results of univariate analyses are shown in Table 3. A statistically significant difference was observed in tumor size ( $P = 0.0017$ ), ER and PgR status ( $P = 0.0018$  and  $< 0.0001$ , respectively), lymph node status ( $P < 0.0001$ ) and adjuvant chemotherapy ( $P = 0.0108$ ). Interestingly, adjuvant chemotherapy was negatively associated with overall survival, probably because the patients with more advanced disease tended to have adjuvant chemotherapy. On multivariate analysis only tumor size, lymph node status and ER status were included because ER and PgR status are strongly correlated mutually and adjuvant chemotherapy tended to be performed in patients with more advanced disease, namely a larger tumor and/or positive nodes. As shown in Table 5, all the three variables were demonstrated to be independent prognostic factors for overall survival.

## DISCUSSION

Although BCT consisting of partial mastectomy, axillary dissection and RT is now regarded as one of the standard treatments for patients with early-stage breast cancer based on the evidence obtained by several RCTs, in European and North American countries BCT was started before the publication of the results of the RCTs mentioned above (1–6). Therefore, many clinical data regarding BCT had already reported been from those countries. On the other hand, in Japan BCT was started only after the data on RCTs comparing BCT and mastectomy were reported. Therefore, few long-term results of BCT have been reported from Japan. We intended to clarify the long-term clinical results of BCT and determine prognostic factors for LR in Japanese patients with early-stage breast cancer.

In this series, the 5-year LR free rate was 96.3%. On the other hand, the 5-year LR free rate has been reported to be 90–93% in European and North American countries (7–11). This seems to be higher than that in the present study. A possible explanation is the difference in the volume of the excised breast tissue. Although most Japanese surgeons excised the tumor with surrounding macroscopically normal breast tissue of width  $\geq 2$  cm, the volume of the tissue excised in European and North American hospitals was thought to be much smaller according to their reports. Another explanation is the difference in frequency of use of adjuvant systemic therapies: adjuvant systemic therapies were not performed as frequently in

those hospitals as in the Japanese hospitals in the present study because the patients in the present study were treated more recently. Actually, a more recent report from the USA showed a very low LR rate (12). On the other hand, it is known that the prognosis of Japanese patients with breast cancer is better than that of Caucasian patients generally (13). There is a possibility that the rates of LR might be truly different between Japanese and Caucasian patients.

The present study revealed three prognostic factors for LR, namely histological margin status, age at operation and the combination of ER status and postoperative ET. The first two factors are well known prognostic factors for LR after BCT (7,12,14–16). It is plausible that the positive histological margins indicate a high possibility of the existence of tumor cells in the conserved breast. On the other hand, the reasons for the higher incidence of LR in younger patients are still not well understood, although Kurtz et al. reported a higher incidence of major stromal reaction, histological grade 3 and very extensive DCIS in younger patients (17). Tamoxifen is known to reduce the incidence of LR according to the results of an NSABP B-14 trial (18). In that study the incidence of recurrence in the ipsilateral breast was reduced from 14.7 to 4.3% at 10 years by administration of tamoxifen in ER-positive and node-negative patients. However, it is not known whether tamoxifen is effective in reducing LR of patients with an ER-negative tumor. After Inaji et al. (19) and Yamakawa et al. (20) reported higher expression rates of pS2 protein, which is associated with ER expression, in the intraductal component of invasive breast cancer than in the invasive component, many Japanese doctors administered tamoxifen to patients treated conservatively to reduce LR even if the invasive component did not have hormone receptors. The NSABP B-23 trial is a trial in which the effect of tamoxifen was evaluated in patients with an ER-negative tumor in the adjuvant setting (21). Although its results were expected to provide an answer to the issue, the LR rate of the control arm (the no tamoxifen arm) was too low to evaluate the effect of tamoxifen on LR. However, tamoxifen did not appear to affect LR according to the data of NSABP-B23. The present study suggests that tamoxifen is not effective at all in the ER-negative population in terms of LR. Also, the LR rate of ER-positive patients who were not treated with tamoxifen was identical with that of ER-negative patients regardless of tamoxifen administration. Therefore, ER is thought to be a pure predictive factor of tamoxifen in the effect of prevention of LR and not a prognostic factor. However, since the present study is a retrospective one, this result must be confirmed in large prospective studies.

The present study also evaluated the effect of tamoxifen on contralateral breast cancer and confirmed the published results, namely that tamoxifen reduces the incidence of contralateral breast cancer. The 1998 Oxford overview showed that longer durations of tamoxifen administration are associated with a greater reduction in the risk of contralateral tumors (22). In the present study, the questionnaire did not ask about the duration of tamoxifen. However, tamoxifen was usually administered for 1 or 2 years before 1995 in Japan. The percentage reduction



of contralateral cancer in the present study was much larger than those of 1 or 2 years of tamoxifen in the Oxford overview, which were 13 and 26%, respectively. The difference might be explained by chance, but there might be some unknown reasons.

We analyzed the survival data to identify prognostic factors. Multivariate analysis revealed that the conventional prognostic factors, which were tumor size, lymph node status and ER status, were statistically significant. These factors were not necessarily prognostic for LR. This finding has already been reported by other investigators (12). It is well known that the survival of patients who develop LR is worse than that of patients without LR (23). However, it is still not well understood whether LR is a cause of distant metastasis, although Fisher et al. regarded LR as a marker of risk of distant metastasis, not a cause (24). One of the reasons for the difference in survival between the two patient groups might be the existence of common prognostic and/or predictive factors between overall survival and LR free rate, e.g. ER status.

In conclusion, the 5-year LR rate of Japanese breast cancer patients who were treated with BCT using RT was 3.7%. Independent prognostic factors for LR were the combination of ER status and adjuvant ET and histological margin status.

## Acknowledgment

This study was supported by a Grant-in-Aid for research of cancer treatment from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (No. 13-10).

## References

- Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:19-25.
- Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665-73.
- Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, d'Angelo T, Steinberg SM, deMoss E, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992;10:976-83.
- Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989;14:177-84.
- van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer. EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;11:15-8.
- Veronesi U, Banfi A, Del Vecchio M, Saccozzi R, Clemente C, Greco M, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1085-9.
- Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand J-C, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-25.
- Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:269-77.
- Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:293-8.
- Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra J-C, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course and prognosis. *Cancer* 1989;63:1912-7.
- Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:255-61.
- Heimann R, Powers C, Halpern HJ, Michel AG, Ewing CA, Wyman B, et al. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer* 1996;78:1722-30.
- Yonemoto RH. Breast cancer in Japan and the United States. *Arch Surg* 1980;115:1056-62.
- Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, Blackstock W, Herbert M, Reddick R, et al. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993;218:22-8.
- Locker AP, Ellis IO, Morgan DAL, Elston CW, Mitchell A, Blamey RW. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. *Br J Surg* 1989;76:890-4.
- Schnitt SJ, Abner A, Gelman R, Connolly JL, Recht A, Dura RB, et al. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994;74:1746-51.
- Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Hans D, et al. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990;8:591-8.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
- Inaji H, Koyama H, Motomura K, Noguchi S, Tsuji N, Wada A. Immunohistochemical survey of pS2 expression in intraductal lesions associated with invasive ductal carcinoma of the breast. *Int J Cancer* 1993;55:883-6.
- Yamakawa T, Morimoto T, Sasa M, Numoto S, Monden Y. High positive rate of pS2 expression in forefront intraductal cancerous area in breast cancer. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:1035-40.
- Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19:931-42.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:11-6.
- Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991;338:327-31.

## 総説

## 乳がん診療ガイドラインの目指すもの

高嶋成光\*<sup>1</sup>

What is a Goal of “Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer” ? : Takashima S (Department Surgery, National Shikoku Cancer Center Hospital)

“Evidence-based clinical practice guidelines for breast cancer” has been produced by 46 members of the committee 2 years after the start of the work with support of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The author, a chief of the committee, will describe the procedures of the production of the guidelines and a goal I am aiming at by producing them.

“Evidence-based clinical practice guidelines for breast cancer” was mainly based on evidence, not on expert opinion, but we considered the present situation of the actual clinical practice in Japan, too. Although we intended to show the international standard of the clinical practice for breast cancer, it may be difficult for ordinary Japanese clinicians to accept all of the guidelines in their clinical practice because most of the evidence was obtained from the results of clinical trials conducted in foreign countries. I expect a future effort of the Japanese Breast Cancer Society to revise the guidelines in order to make them easier to be accepted.

**Key words** : Breast cancer, Clinical practice guideline

*Jpn J Breast Cancer* 19(2) : 113~121, 2004

## はじめに

平成15年4月、厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業の援助により「科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン」が完成した。この内容の一部は、第11回日本乳癌学会総会（佐野宗明会長）の特別企画「乳がん診療標準化に向けて」で発表するとともに、評議員に本ガイドラインを送付し、意見を聴取した。その後、日本乳癌学会臨床試験委員会（高塚雄一委員長）において修正が加えられ、日本乳癌学会の診療ガイドラインとして公開する準備が進められている。

乳がん診療ガイドライン作成班の主任研究者として、作成の手順を示し、本ガイドラインの目指すところを述べる。

## 1. 診療ガイドライン作成の経緯

旧厚生省は「医療技術評価の在り方に関する検討会」を立ち上げ、医療の質と患者サービスを向上させる手段として、EBM (Evidence Based Medicine) の普及および推進の

\*1 国立病院四国がんセンター外科

表1 厚生労働科学研究費の支援による診療ガイドラインの作成

01 年 度 完 成	糖尿病	02 年 度 完 成	脳梗塞
	急性心筋梗塞		関節リウマチ
	高血圧		肺がん
	喘息		乳がん
	前立腺肥大症・尿失禁		胃がん
	アルツハイマー病	03 年 度 完 成 予 定	大腿骨頸部骨折
	胃潰瘍		肝がん
	白内障		腰椎椎間板ヘルニア
	腰痛		脳出血
	クモ膜下出血		
アレルギー性鼻炎			

重要性を示した、同時にEBMを支援する診療ガイドライン作成の検討がなされ、対象疾患と優先順位がリストアップされた。このうち20疾患については厚生労働科学研究費の支援により順次作成が開始された(表1)。

がん分野では肺がん・胃がん・肝がんとともに乳がんが取り上げられた。いずれも患者数の増加が著しく、社会的な関心が高く、医療の標準化が求められているものである。

## 2. 乳がん診療ガイドラインの必要性

### 1) 乳がん患者数の増加

高カロリー、高脂肪食摂取など食生活の欧米化や少子化、結婚年齢の高齢化、高齢初産などの社会生活の変化に伴ったホルモン環境の変容により、わが国の乳がんの罹患数は急増している。がん研究振興財団のがん統計'03<sup>1)</sup>によれば、1998年の日本人女性の乳がん罹患数は33,676人であり、胃がん33,518人を上回り、女性がんの第1位を占めている。さらに2015年には罹患患者数は48,163人に達すると推計されている。

乳がん死亡数は欧米に比べて少ないものの、2001年には9,654人で胃がん、大腸がん、肺がん、肝がんが続いて第5位を占めている。注目すべきことは、30～59歳の壮年期女性の乳がん死亡率は胃がんを抑えて第1位であり、家庭の柱が失われているという意味でも、社会的に重要であるとともに、重篤な疾患として国民の関心の高いがんといえる。

### 2) 乳がん診療の特殊性

乳がんに対するHalsted手術は、がんを理論的に根治に導くための原発巣と所属リンパ節の1塊切除(enbloc resection)が理想的にしかも比較的容易に実践できるモデルとされてきた。したがって、乳がん手術は外科医のがん手術の入門的な手技として位置づけられ、だれでも、どこでも行える手術とされてきた。

その後の生物学的特性に関する基礎的研究成果や治療法を比較した臨床試験の結果から、乳がんは比較的早期から微小転移を形成し、全身病の色彩が強いことが明らかになった。それとともに、治療成績向上のためには、局所治療である外科療法、放射線療法とともに、全身治療としての薬物療法(化学療法、内分泌療法)を重要視した治療戦略への変更が国際的合意に達した。

しかしながら、上記歴史的背景のため本邦の乳がん診療は局所治療を重視する外科医が主役であり、診断、手術のみならず、術後補助療法および転移性乳がんに対する薬物療法にまで携わる状況が一部の施設を除いて続いている。

ちなみに、日本乳癌学会の会員数は2003年8月現在6,842名であり、そのうち外科医が

5,847名を占め、しかも多くが胸部、消化器外科などを兼務していることが本邦の乳がん診療の現状をよく表しており、施設および医師間に診療レベルの格差が存在しているとの批判を否定することはできない。

乳がん診療において、少なくとも害を与える医療や無駄な医療を排除するためのガイドラインの必要性は認識されており、すでに日本乳癌学会の「乳房温存療法に関するガイドライン」、日本放射線学会・日本放射線技術学会の「マンモグラフィガイドライン」、日本臨床腫瘍研究会・日本癌治療学会の「抗がん剤の適正使用ガイドライン」が公開され広く利用されている。これらのガイドラインは専門領域を取り上げたものであり、乳がん臨床医が広く利用できるような診療全般を網羅したガイドラインの作成が求められていた。

### 3. 診療ガイドラインとは

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況において医師および患者が適切な医療について決断できるように支援する目的で体系的に作成された文書」と定義されている<sup>2)</sup>。

一方、最近流行語になっているEBMとガイドラインが混同され、ガイドラインに沿った診療がEBMの実践であるとの誤解が生じている。EBMの実践には、①知りたいことの明確化、②エビデンスの収集、③エビデンスの批判的吟味、④患者への適用の4つのステップを経る必要がある。多忙な日常診療において臨床医が膨大な情報の中からベストエビデンスを探すことは容易でなく、ガイドラインはEBMの実践を支援するための情報源の一つと考えるのが正しい。

また、ガイドラインが適用できるのは60～95%の患者であることも銘記しておくべきである。ちなみに、95%以上の患者に適用されるものはstandardであり、50%前後の患者にのみ適用可能なものはoptionである<sup>3)</sup>。

### 4. 作成手順

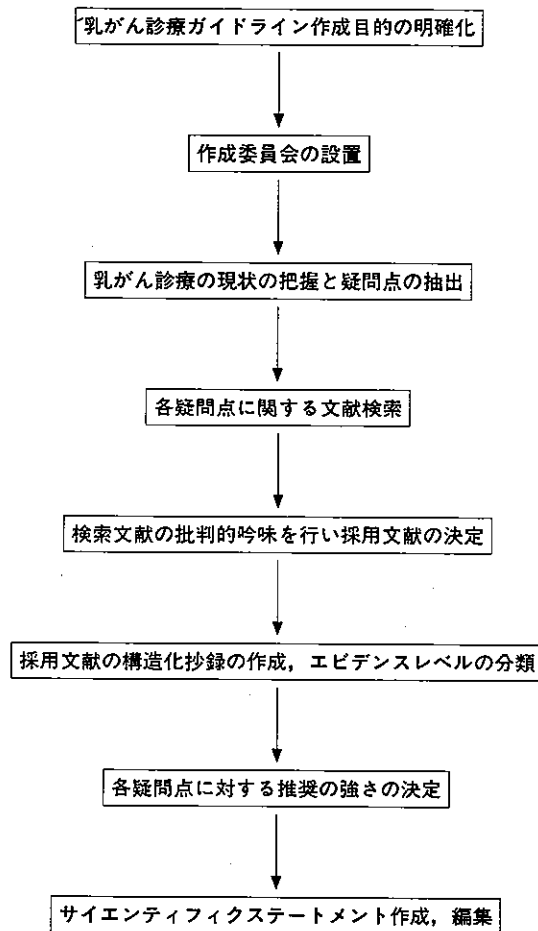
ガイドラインの作成方法には大きく分けて2つの方法がある。Expert opinion basedとEvidence basedである。最近、学会等によるガイドラインの策定が盛んに行われるようになり、本邦でも100に達するといわれている。その多くが前者である専門家の意見を集約したものである。専門分野を代表する少数精鋭のグループで作成するために、人的・経済的負担が少なく、短期間でまとめることができる利点はあるものの、採用したエビデンスの質の確保や推奨の基準が不明瞭になる。

ガイドラインの適用には、おかれた医療環境、医療技術を勘案するとともに、何よりも患者の意向を重視する必要がある。患者への情報開示にはエビデンスの質が重要である。このためには現在国際標準とされているEvidence basedによるガイドラインの作成が求められている。本ガイドラインは福井・丹後による「診療ガイドラインの作成の手順」<sup>4)</sup>に準拠し、以下の手順によりEvidence basedで作成した(表2)。

#### 1) 作成目的

本ガイドラインは乳がん診療に携わるすべての臨床医が使用できるものを目指した。一般医向け、専門医向けに分けたものがあるが、乳がん診療に格差をつけることは許されることではない。本ガイドラインが本邦の乳がん診療のばらつきを是正し、どこでも、だれもが最適な乳がん医療が享受でき、アウトカムの改善につながることを最終目的とした。したがって、本ガイドラインの内容は現時点で国際的合意が得られており、本邦の乳がん専門医が一般臨床で実施しているレベルに定めた。

表2 乳がん診療ガイドライン作成手順



## 2) 作成委員会

乳がん診療の全般を網羅するために、乳がん精通した外科医、内科医、放射線科医、病理医46名による作成委員会を設置した。

これを疫学・予防、検診・診断、薬物療法、外科療法、放射線療法の5分野の小班構成とし、小班単位で作業を進め、全体会議で調整を行った。

## 3) リサーチ・クエスチョン

日常診療を想定して発生する疑問点 (research question ; RQ) を各作成委員から募集した。これらはEvidence-driven questionsとNecessity-driven questionsに分けられた。前者はすでに質の高いエビデンスがあり乳がん診療の基本となるもの、後者は臨床家が日々知りたいものの、まだ評価が定まっていないものである。両者の比率は分野別で大きく異なっていた。例えば薬物療法では約80%が前者であったが、他の分野で後者が多くを占めた。全体会議で討議を行い最終的に103に絞った。

## 4) 文献検索

MEDLINE (1966~2001年) の検索で、乳がん関連文献としてヒットした109,320件を基礎文献とした。この中から上記RQに関連した文献を検索した。海外文献はのべ65,697件(各

分野間の重複を含む)、国内文献は9,639件が選択された。小班別では、疫学・予防(海外; 12,420件/国内; 2,386件)、検診・診断 (36,204件/3,518件)、外科療法 (1,169件/2,761件)、薬物療法 (13,165件/2,291件)、放射線療法 (2,739件/441件)であった。これらについて小班別に絞り込みを行い、最終的に海外文献5,995件、国内文献1,200件の計7,195件を採択し、これらについて批判的吟味を行うことにした。しかしながら、これらの作業には膨大な労力と時間を要することがわかり、一部省力化が必要であった。

欧米では、すでにいくつかの乳がん診療ガイドラインが作成されている。すなわち、診療のトピックスを取り上げ、EBMの手法により作成されたASCO (American Society of Clinical Oncology)、CCOPGI (Cancer Care Ontario)、全範囲を網羅し、EBMとともに専門家のコンセンサスをベースとしたNCCN (National Comprehensive Cancer Network)、CMAJ (Canadian Medical Association Journal)、UK treatment guidelines、NBCC (National Breast Cancer Center, Australia) などがある。また全世界で作成されたガイドラインの検索、比較ができるNGC (National Guideline Clearinghouse) もある。

さらに、EBM実践の支援としてのデータベースであるCochrane Library、Up To Date、Clinical Evidenceにはエビデンスの高い文献が網羅されている。これら二次資料には、日常診療で直面する疑問とそれに対する国際的標準として認められた回答が記載されており、本邦の乳がん専門医の多くがこれらを利用して利用している現状がある。そこで、これらの二次資料ガイドラインから本邦の乳がん診療の現状を勘案し、外挿可能なものについてはこれらから文献を引用した。ただし、これら文献についてはすべて原典にさかのぼり、後述の構造化抄録を作成した。

#### 5) 批判的吟味

文献の批判的吟味にはLevel of Evidence and Grades of recommendation (Oxford EBM Center ; <http://cebmrj2.ox.ac.uk/docs/levels.html>) を用いた (表3)。

すなわち、ランダム化比較試験のメタアナリシスを最上位とし、ランダム化比較試験、コホート研究、症例対象研究、症例報告、専門家の意見の順としたエビデンスレベルの分類を行った。各RQの回答の根拠として重要なものを12件前後とし、エビデンスレベルとともに日本人を対象とした研究を重視し、684件を採用した。

#### 6) 構造化抄録

すべての採用文献の内容と質を示した構造化抄録を邦文で作成した。これはタイトル、エビデンスレベル、著者名、雑誌名・出版年、目的、研究施設・組織、研究期間、対象、

表3 エビデンスレベル (Oxford EBM Center 2001)

1a	: ランダム化比較試験 (RCT) の系統的レビュー
1b	: 信頼区間の狭い個別RCT
1c	: 全か無の結果
2a	: コホート研究の系統的レビュー
2b	: 個別のコホート研究 (質の低いRCTを含む)
2c	: アウトカム調査
3a	: 症例対照研究の系統的レビュー
3b	: 個別の対照研究
4	: 症例集積 (または質の低いコホート研究と症例対照研究)
5	: 明確な批判的吟味のない専門家の意見、または生理学、基礎実験あるいは基本原理に基づくもの

表4 構造化抄録

文献タイトル	Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of randomized trials
Evidence level	1a
著者名	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
雑誌名・頁・出版年	<i>N Engl J Med</i> 333(22):1444-1455, 1995
目的	早期乳がんに対する放射線治療と手術に関するランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシス
研究施設, 組織	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
研究期間	1985年までに実施されたランダム化比較試験
対象患者	切除可能早期女性乳がん29,175例, そのうち28,405例(97.4%)で生死確認
介入	Surgery vs surgery+RT: 36 trials (17,273例) More-extensive surgery vs less-extensive surgery: 10 trials (4,818例) More-extensive surgery vs less-extensive surgery+RT: 18 trials (9,891例)
主要評価項目	生存率, 局所再発率
結果	1. 乳房切除術と乳房温存療法で総死亡率(22.9%vs22.9%), 10年生存(71.1%vs71.5%)に有意の差を認めなかった。 2. 乳房切除術+腋窩郭清vs乳房切除術+照射(4,370例)で有意差はなかった。 3. 照射は手術単独に比べて局所再発率を低下させるが, 死亡率は17,273例のうち照射群40.3%, 非照射群41.4%。照射により乳がん死リスクは減少した(オッズ比0.94; 95% CI, 0.88~1.00, P=0.03)。しかし他因死は増加した(オッズ比1.24; 95% CI, 1.09~1.42, P=0.002)。放射線照射に関連する死亡は割り付け時の年齢が60歳以上でかなり高く(15.3%vs11.1%), 50歳以下でかなり低かった(2.5%vs2.0%)。
結論	乳がんの局所治療(手術に照射を加えるような)は局所再発率をおさえるが, 10年生存率には明らかな差は認められない。
作成者	○○○○
コメント	乳房切除術と乳房温存療法の生存率の同等性を示す最も信頼できる根拠となる論文である。

表5 推奨の強さ

グレードA…行うよう強く勧められる。 結果が一致した多数のLevel Iのエビデンスがあり, 推奨する根拠が明確であるもの。
グレードB…行うよう勧められる。 Level Iの根拠には乏しいが, Level II, IIIのものはあり, 推奨できるもの。
グレードC…行うよう勧めるだけの根拠が明確でない。 有用性が示唆される, あるいは, 逆に有害である可能性があるが, 現状では根拠がなく, 今後臨床試験の枠組みで検討すべきもの。
グレードD…行わないよう勧められる。 行うことにより著しい不利益を与える根拠が明確であるもの。

介入, 主要評価項目, 結果, 結論, 作成者のコメントよりなる(表4)。

本ガイドラインで採用した684文献は, 重要な乳がん臨床研究の大部分を網羅しており, この構造化抄録に目を通すことで, 現時点での国際的に合意が得られている乳がん診療のエビデンスが理解できるものと考えている。

#### 7) 推奨

ガイドラインを臨床現場で利用するための指針を示すものが推奨であり, ガイドラインの最も重要な部分である。本ガイドラインでは推奨の強さをグレードA~Dの4段階とした(表5)。

これには参考文献のエビデンスレベルおよびエビデンスの数と結論のばらつきを重視したが、本邦の乳がん診療の現状も加味し、各小班で徹底的に議論し、全体会議で決定した。

すなわち、結果が一貫した多数のLevel Iの試験から推奨する根拠が明確であるものをグレードA、質、量ともグレードAに劣るものの推奨する根拠があるものをグレードB、行うことにより著しい不利益を与える根拠が明確であるものをグレードDとし、それ以外をグレードCとした。グレードCについては、有用性は示唆されているが現状では根拠がなく、今後の臨床試験の結果を待つべきであるものから、著しい害を与える根拠はないが行うべきでないものまで含まれる範囲が広がった。この点については各疑問点の解説の中でグレードCの位置づけについて記載した。使いやすいガイドラインにするためには、今後新しい知見が得られれば早急に改訂する必要がある。表6にRQと推奨およびグレードの例を示す。

#### 8) 編集

RQとその回答および推奨の強さを冒頭に記載し、迅速な判断を必要とする日常臨床での利用が容易になるように配慮した。また、さらなる活用のために、RQとして取り上げた背景および推奨の根拠となった臨床試験等の解説を加えた。また、将来の改訂作業のために、文献の検索式、参考にした二次資料を記載した(表7)。

### 5. 評価と今後の展望

ガイドラインに必要な3条件として、①内容が妥当であり、②その存在が広く知られており、③ガイドラインに沿って診療が行われていることが挙げられている。ガイドラインは作成する以上にその後の管理に労力と費用が必要であり、上記②、③や賞味期間内の改訂、最終的有効性の評価であるアウトカムの改善などは日本乳癌学会における長期の作業になる。

本ガイドラインは作成期間が2年間であり、最も重要な外部評価を受けていない。ガイドラインの妥当性を評価するためのチェックリストがいくつか提唱されている。国際的に統一されたものとしてAGREE instrument (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation; <http://www.agreecollaboration.org/>)が作成され、日本語訳も公開されている。これは23の項目からなる6つの観点で構成されている。すなわち、目的、取り扱うRQ、対象とする患者に関するもの(項目1-3)、作成グループの構成や対象となる利用者に関するもの(項目4-7)、エビデンスを集積する手順・推奨を導き出した方法に関するもの(項目8-14)、言葉遣いや形式に関する事項(項目15-18)、制度面、費用面等からの適用の可能性に関するもの(項目19-21)、編集・推奨の独立性を担保する作成グループの利害関係に関するもの(項目22-23)からなる。これらの項目について「強く当てはまる」、「当てはまる」、「当てはまらない」、「全く当てはまらない」の4段階で評価する。著者の評価では本ガイドラインは多くの基準を満たしていると考えているが、外部の評価を待ちたい。

#### おわりに

46名の作成委員が2年間を費やして完成した「科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン」の作成経緯、作成手順を概説し、これが何を目指しているかについて筆者の私見を述べた。

最近「エビデンスに基づいた○○○」が流行語になっているが、これがいかに困難であるかを本ガイドラインの作成を通じて認識した。エビデンスの妥当性はランダム化比較試



表6 リサーチ・クエスチョンと推奨

	リサーチ・クエスチョン	推奨	グレード
疫学	アルコールは乳がんの危険因子になるか	アルコール飲料は1日平均2杯以上摂取すると量一反応関係的に危険因子としての影響が生じる。	B
	喫煙は乳がんの危険因子になるか	危険因子と決定できない(喫煙しないことが勧められる強い証拠はない)。	C
	脂肪の食餌摂取は乳がんの危険因子になるか	脂肪の食餌摂取は乳がんの危険因子にならない。	B
	化学療法による好中球減少に対してgranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), 抗生物質は有用か	無熱である場合, G-CSFの有用性は示されていない。	C
		発熱性好中球減少に対しては抗生物質の投与が推奨される。	A
		発熱性好中球減少の場合, リスク評価が重要で, リスクの高い症例に対しては抗生物質とG-CSFの併用を考慮する必要がある。	B
	乳房温存術は乳房切除術と比べ, クオリティ・オブ・ライフ (QOL) を向上させるか	身体面, 精神/心理面, 社会面などの健康関連QOLや性的面のQOLにおいては乳房温存術と乳房切除術の間で優劣は明らかではないが, 身体イメージは乳房温存術の方が優っている。	B
検診・診断	視触診による乳がん検診は死亡率を減少させるか	視触診単独による乳がん検診の死亡率減少効果を示す根拠は不十分であるが, 無症状の受診者においては死亡率を減少させる可能性がある。	C
	50歳以上においてマンモグラフィを用いた乳がん検診は有用か	50歳以上においてマンモグラフィを用いた乳がん検診は死亡率を減少させる。	A
	40歳代に対してマンモグラフィによる乳がん検診は有用か	40歳代に対してマンモグラフィによる乳がん検診は死亡率を減少させる。	B
	CTは乳房温存療法において術前の乳がん広がり診断に有用か	CTは乳房温存療法における術前の広がり診断において有用な可能性はあるが, 明らかな根拠はない。	C
	MRIは乳房温存療法において術前の乳がん広がり診断に有用か	MRIは乳房温存療法における術前の広がり診断において有用な可能性はあるが, 明らかな根拠はない。	C
	浸潤性乳がんの病理学的悪性度評価は診療に有用か	腋窩リンパ節転移陰性 (n0) 乳がんの再発高危険群の選択に有用である。	B
	術後定期検診において, 問診, 視触診は有用か	術後3年間は, 3~6カ月毎, その後2年間は, 6~12カ月毎, 以降年1回が推奨される。	B
	術後定期検診において, マンモグラフィは有用か	術後1年毎の定期的なマンモグラフィは推奨される(ただし, 同側のマンモグラフィに関しては, グレードC)。	A
	術後定期検診において, 骨シンチは有用か	術後における定期的な骨シンチグラフィは推奨されない。	C
	術後定期検診において, 腫瘍マーカーは有用か	術後における定期的な腫瘍マーカーの測定は推奨されない。	C
薬物	早期乳がん患者に対する術後補助療法としてタモキシフェンは有用か	ER陽性, 不明の早期乳がん患者に対して術後5年間のタモキシフェン投与は有用である。	A
	手術可能な早期乳がんに対する術前化学療法は術後化学療法に比べ生存率を向上させるか	手術可能な早期乳がんに対する術前化学療法は術後化学療法に比べ生存率に関しては同等である。	B
	転移・再発乳がんに対する一次化学療法としてはどのような治療が推奨されるか	転移・再発乳がんに対する一次化学療法としてアンストラサイクリンを含む多剤併用療法が推奨される。	A
	転移・再発乳がんに対する二次化学療法としてはどのような治療が推奨されるか	アンストラサイクリン耐性の転移・再発乳がんに対する二次化学療法としてタキサン系抗がん剤(パクリタキセル, ドセタキセル)が推奨される。	B
手術	臨床病期 I, IIの浸潤性乳がんに対する局所療法で乳房温存療法と乳房切除術とでは生存率に差があるか	臨床病期 I, IIの浸潤性乳がんに対する局所療法で乳房温存療法と乳房切除術とでは生存率に差はない。	A
	非浸潤性乳管がん (DCIS) 症例に対して乳房温存療法は乳房切除の代わりとなりうるか	DCIS症例に対する外科治療として, 乳房温存療法は症例を選べば乳房切除術の代わりとなりうる。	B
	リンパ節転移陰性 (N0) 乳がんへのセンチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清省略は妥当か	標準的方法といえるだけのデータはなく, センチネルリンパ節生検による郭清省略を行うだけの根拠はない。	C
放射線	早期乳がんに対する乳房温存手術後の乳房照射は必要か	I・II期乳がんに対する乳房温存手術後は乳房照射をすべきである。	A
	乳房温存手術後の放射線治療と補助化学療法の最適な順序は	遠隔転移の点からは補助化学療法を先行させる方が有利である。	B
	乳房切除後の照射は胸壁制御率や生存率を向上させるか	乳房切除術後の放射線治療は胸壁再発を減らす。乳房切除術後の放射線治療は生存率を向上させる。	A B

表7 乳がん診療ガイドラインの構成

RQ	➡	臨床病期 I・II期の浸潤性乳がんに対する局所療法で乳房温存療法と乳房切除術とでは生存率に差があるか
推奨	➡	推奨：臨床病期 I・II期の浸潤性乳がんに対する局所療法で乳房温存療法と乳房切除とでは生存率に差はない（グレードA）。

← 推奨度

**【背景・目的】**  
 現在日本においても臨床病期 I, II期の浸潤性乳がん（主に腫瘍径 3 cm以下）に対する標準的局所療法として乳房温存療法（乳房温存手術と温存乳房への術後放射線治療）が定着してきた。乳房温存療法と乳房切除術で生存率に差があるのか、ランダム化比較試験の長期治療成績をもとに解説する。

**【解説】**  
 適切な放射線治療が行われ、十分な症例数が登録された乳房温存療法と乳房切除術とのランダム化比較試験が1972年から1989年にかけて6つ行われた（臨床病期 I期が1試験1, 2）……

**【検索式・参考にした二次資料】**  
 Up To Date ver.10.3, Canadian Medical Association J (2002 update), ……

**【参考文献】**

- 1) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al : Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 31A (10) : 1574-1579, 1995
- 2) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al : Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347(16) : 1227-1232, 2002

験のメタアナリシスを頂点にエビデンスレベルで評価されているが、乳がん診療で遭遇するRQの多くはランダム化比較試験で解決できるものではない。また、薬物療法の分野ではレベルの高いエビデンスが存在しても、ほとんどが海外発である。したがって、エビデンスがない、あるいはエビデンスレベルが低いRQの推奨をどのようにするかに最も苦慮した。本ガイドラインでは、できる限りエビデンスを重視しつつ、本邦の乳がん診療の現実を考慮したつもりではあるが、第一線の臨床医には受け入れ難い点もある。また、患者の視点に立った医療が求められているいま、患者が利用できるガイドラインでなくてはならない。これらの点は日本乳癌学会での今後の作業に期待する。

#### 文 献

- 1) がんの統計'03, 財団法人がん研究振興財団, 2003
- 2) Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice : from development to use. Washington, DC, National Academic Press, 1992
- 3) Eddy DM : Designing a practice policy : Standards, guidelines and options. *JAMA* 263 : 3077-3082, 1990
- 4) 福井次矢, 丹後俊郎 : 診療ガイドライン作成の手順. *EBMジャーナル* 4 : 284-292, 2003

**原著**

2004.3.3受付

## マンモグラフィ発見非触知乳癌の マンモグラフィ所見と病理所見との対比

大住省三\*<sup>1</sup> 高嶋成光\*<sup>1</sup> 西村理恵子\*<sup>2</sup> 佐伯俊昭\*<sup>1</sup> 青儀健二郎\*<sup>1</sup>

**Comparison between Mammographic and Histological Findings in Mammographically Detected Non-palpable Breast Cancers : Ohsumi S\*<sup>1</sup>, Takashima S\*<sup>1</sup>, Nishimura R\*<sup>2</sup>, Saeki T\*<sup>1</sup>, Aogi K\*<sup>1</sup> (\*<sup>1</sup>Departments of Surgery, \*<sup>2</sup>Pathology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center)**

We compared the findings of mammography and histopathology in 68 mammographically detected non-palpable breast cancers. Forty-seven cases showed microcalcifications alone, 12 cases showed a mass alone, and 9 showed both mammographically. The cases with microcalcifications alone were significantly more likely to have ductal carcinoma in situ (DCIS) than the other cases.

Observations of the shape and extent of microcalcifications could not predict the presence of invasion in the cases with microcalcifications alone. However, the shape was strongly associated with the subtype of DCIS. Namely, fine linear or pleomorphic microcalcifications represent the presence of comedo-type DCIS, so the cases with small round or amorphous microcalcifications were likely to have non-comedo type DCIS ( $p=0.0034$  and  $p=0.0024$ , respectively). The extent of intraductal components of cancer tended to be larger than that of microcalcifications.

The findings of histopathology of mammographically detected non-palpable breast cancers can be predicted by those of mammography to a certain extent.

**Key words :** Mammography, Microcalcifications, Non-palpable breast cancer

*Jpn J Breast Cancer* 19(3) : 268~275, 2004

### はじめに

すでに、世界的には乳癌検診をマンモグラフィで行うのが一般的となっており、少なくとも50歳以上の女性ではマンモグラフィ検診により、乳癌死亡率が低下させられることが明らかとなっている<sup>1)</sup>。一方、日本でも乳癌検診にマンモグラフィを導入する自治体が増加し、マンモグラフィ発見の非触知乳癌を経験することが増えてきた。

マンモグラフィ発見の非触知乳癌は非浸潤癌であることが多く、非浸潤癌であれば、原則として

腋窩リンパ節の組織学的検索の必要性がない。また非触知乳癌、特に非浸潤性乳管癌 (DCIS) に乳房温存療法を行う場合、その適切な切除範囲の決定が容易でないことが多い。そこで、著者らは自験例でマンモグラフィ発見の非触知乳癌症例のマンモグラフィ所見から、その病理所見をどの程度予測可能かを検討した。

### 対象と方法

対象は平成11年5月から平成15年4月までの4年間、独立行政法人国立病院機構四国がんセンターにて診断され、手術を受けたマンモグラフィ発見の非触知乳癌68例68病変である。その診断の方法は、57病変ではステレオガイド下マンモトーム

\*1 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター外科

\*2 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター病理

生検で、2病変はエコーガイド下マンモトーム生検、9病変は外科的生検あるいは画像ならびに穿刺吸引細胞診で癌と診断した。

生検あるいは手術前に撮られていたマンモグラフィ2方向 (Cranio-caudal viewとMediolateral oblique view) を組織所見を伏せてレビューした。所見の取り方としては、腫瘤像の有無、石灰化像の有無を重視した。腫瘤像のみを認めるときはそのスピキュラの有無、石灰化像を示すときはその石灰の形態と石灰を認める領域の最大径 (2方向の撮影での大きい方の数値) ならびにその背景の乳腺の濃度上昇の有無 (1方向でも濃度上昇を認めたときは濃度上昇ありとした) を記録した。石灰化部の背景の濃度上昇のみでなく、濃度上昇を示す部分の境界が追える場合は腫瘤像を伴う石灰化病変と判定した。腫瘤像のカテゴリー分類ならびに石灰の形態の分類はマンモグラフィガイドライン<sup>2)</sup>に従った。なお、石灰化の形態で多形性あるいは不均一と微細線状との鑑別は微細線状と判定できる石灰を1個でも認める場合は微細線状と分類した。微細線状の石灰と判定するには長径が単径の5倍以上であることを目安とした。

組織学的に腫瘍を浸潤癌、微小浸潤癌、DCISに分類した。微小浸潤癌は浸潤巣を認めるが、その最大径が1mm以下のものと定義した。また、DCIS症例ならびに微小浸潤癌および浸潤癌の非浸潤部を非comedo型、comedo型(50%未満)、comedo型(50%以上)に分類した。非comedo型は検索できた組織の中のいずれにもcomedo型壊死を認めなかったもので、comedo型壊死を示す乳管が1個でも認められた場合はcomedo型とした。非浸潤巣の50%以上をcomedo型の組織が占める場合、comedo型(50%以上)とし、50%未満のときはcomedo型(50%未満)とした。comedo型で50%以上か50%未満か迷う場合は、癌に占拠された乳管の25%以上にcomedo壊死を認める場合を、comedo型50%以上と判定するときの目安とした。組織学的な非浸潤巣の範囲は、その占拠領域の最大径で示すこととし、その最大径は実物大の切り出し図上から計測した。乳房温存術を受け、乳管内進展巣で断端陽性となった症例もあり、このような症例では非浸潤巣の範囲を過小評価している可能性がある

が、切り出し図上での測定値を用いることとした。なお、1病変当たりの手術材料の病理検索時のブロック作成個数の中央値は17個(6~57個)であった。

統計学的有意差検定には $\chi^2$ 検定、Fisherの直接法、Mann-WhitneyのU検定を使用し、P値が0.05未満を統計学的に有意とした。2種類の連続変数の相関は単回帰解析によって検討した。

## 結 果

対象とした68例の診断時の年齢の平均は55.8歳、中央値は53歳(31~81歳)であった。マンモグラフィ所見の内訳は石灰化像のみ47病変、石灰と腫瘤像の両方を認めるもの9病変、腫瘤像のみ12病変であった。腫瘤像のみの病変の中にスピキュラを伴っていたものが3病変あった。腫瘤像としたものの中には限局性非対称性陰影との鑑別が困難なものもあったが、これらも腫瘤像と判定した。また、石灰化像のみの病変の中に腫瘤像とはいえない濃度上昇を伴うものが8病変あった。

治療として乳房に行われた手術の術式は、乳房切除術28例、乳房温存術33例、皮下全乳腺切除術7例であった。組織学的に切除断端から3mm以内に腫瘍を認めた症例は10例(乳房温存症例の30.3%)であった。

まず、マンモグラフィ所見と浸潤の有無との関連を検討した。石灰化像のみの症例で背景に濃度上昇を認めない39例の組織分類はDCIS26例、微小浸潤癌7例、浸潤癌6例であった。石灰化像のみであるが、背景に腫瘤像とは判定できない濃度上昇を認めた8例ではDCIS7例、微小浸潤癌1例であった。この2つを区別することの意義はなさそうに思われたため、これ以後は区別しないことにした。石灰と腫瘤像の両方を認めた9例ではDCIS2例、微小浸潤癌2例、浸潤癌5例であり、腫瘤像のみの12例では1例にDCISを認めたが、残りの11例はすべて浸潤癌であった。有意差検定を行うと石灰化像のみに比して、石灰と腫瘤の症例ならびに腫瘤像のみの症例との間に有意差を認めた(それぞれ $p=0.0028$ ,  $p<0.0001$ )。すなわち、石灰化像のみの場合は他の場合に比して有意にDCISであることが多いことが示された。一方、