

がん骨転移における骨代謝異常

Metabolic anomalies in bone metastasis of cancer

中馬広一 中谷文彦

Key words : がん骨転移, 腫瘍随伴症候群, 悪性高カルシウム血症 (hyper-calcemia of malignancy), がん治療による骨減少 (cancer treatment-induced bone loss)

はじめに

がんは、高頻度に骨に転移し、頑固な疼痛や QOL (quality of life) 低下を起し、また高カルシウム血症、白血球増多、肺癌による骨、関節増殖性変化などの様々な全身の合併症、いわゆる腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome) を誘発する。また、化学療法、ホルモン療法の進歩により長期生存例が増え、治療による骨組織の劣化 (cancer treatment-induced bone loss) が脊椎、大腿骨骨折などを引き起こし、がん治療に伴う有害事象として大きな問題となっている。骨代謝異常を改善し、骨転移や治療関連の骨塩量低下を予防し、積極的に治療を行うことで、担癌患者、治療後の患者の QOL を維持することの重要性が認知されつつある。

1. 骨転移患者数と予後

進行再発後 60-70% に骨転移が発生し、初回骨転移発生後、2-4 年以上生存する乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、腎臓癌では、全世界で 5 年累積患者約 800 万人が骨転移に苦しんでいることになる。一方、肺癌、膀胱癌、悪性黒色腫で骨転移の発生頻度は 20-40% と高いものの予後は 6 カ月と短命で、緩和治療が主体となる^{1,2)}。

2. 骨転移による骨代謝異常

a. 骨転移の骨代謝特性による画像、代謝マーカー

骨内のがん細胞による骨破壊、造骨変化と宿主側の反応性骨形成が合わさって、様々な特徴的な骨基質変化を起こす。骨基質変化の X 線学的観察から、発育の速度、悪性度、骨転移の原発巣を鑑別診断することも一部可能である。MRI や造影 CT 画像で、骨髄内や骨外腫瘍発育状況を、造影 MRI 画像や PET-CT 画像で、造骨基質内のがん病巣が描出可能で、ほぼ骨転移病巣すべてを検出することができる。

がんの骨転移成立、増大には、骨吸収が不可欠で、一定の大きさに達した骨転移はすべて骨吸収像をもつ。一方、造骨性変化は、癌細胞からの造骨性刺激、発育浸潤性、治療の効果や宿主側からの骨修復状況を示し、その陰影を解析することで、腫瘍の発育・浸潤性、治療効果、宿主の反応の様子を推測することが可能となる。一般に、急速な増大を起こす未治療、耐性がん骨転移は溶骨性に傾き、治療が奏効し、発育が緩慢な場合は、骨再生が発生すると周辺硬化や造骨性変化が起こり、造骨、混合型の X 線所見を示す。

骨転移による骨代謝亢進状況を判断するために、骨組織からの代謝産物測定が行われている。

Hirokazu Chuman, Fumihiko Nakatani: National Cancer Center Hospital, Orthopaedic Division 国立がんセンター中央病院 整形外科

骨転移マーカーとして、タイプ1コラーゲンの代謝産物(1CTP, NTx など)は、治療後の骨転移の経過追跡をするときなどに用いられている(図1)。

b. がん骨転移の症状と評価方法

がん骨転移で、病的骨折、がん性疼痛、骨外病変浸潤や脊椎、骨盤変形による神経麻痺が起る。溶骨性骨転移は骨折や骨変形が起りやすく、造骨性骨転移は骨折は起りにくいもののがん性疼痛や麻痺が多い。

全身に発生する骨転移は、多様な病状を誘発し、疼痛や知覚障害など、症状も主観的であり治療方法も薬物療法から手術療法、放射線療法と多岐にわたる。骨転移による症状発現回数、治療回数を一つの骨関連事象(skeletal related event: SRE)としてまとめることで、骨転移に関する事象を数量化し、このSRE発生頻度を比較することで、ビスホスホネートの骨転移進行、再発抑制効果に関する有用性を検証する第3相臨床試験が可能となった³⁾。

c. 急速増大、急速破壊性病変

比較的緩慢な経過をとっていた進行がんが、骨転移が発症すると急速に溶骨陰影が増大することがある。骨転移の成立、増悪に際して、溶骨性サイトカイン、IGFやTGF β などの腫瘍増殖因子が関与し、骨転移のみが増悪する現象と推測されている(図2)。頑固な痛みを訴える扁平上皮系の食道癌、頭頸部癌の患者では、単純X線以外にMRI画像撮影が非常に有用である。

d. 骨転移に対する治療方法

骨転移の治療には、進行がんの全身治療と症状緩和治療が必要である。NSAIDsやモルヒネによる癌性疼痛対策は必須で、病的骨折、脊椎や神経浸潤が起ると放射線治療や手術療法(脊椎固定、脊椎腫瘍切除、四肢骨折手術、骨転移巣切除術)の局所緩和療法が検討される。頑固な体動時痛、神経障害性疼痛の症状緩和には、鎮痛補助薬併用、ステロイド併用、硬膜内外チューブ留置のモルヒネ投与、神経ブロックなどの専門的処置も追加される。

ビスホスホネートの点滴治療は、がん骨転移の発生予防や鎮痛補助薬として有用である。ビ

スホスホネートを4週ごとに点滴投与すると、がん骨転移に関連する事象頻度を有意に減少させることが、無作為比較試験の結果で確認されている⁴⁻⁶⁾(表1, 図1-c)。乳癌や骨髄腫に対するパミドロネート(アレディア)90mg点滴投与や、がん骨転移全般に対してゾレドロン酸(ゾメタ)4mgが国内でも使用可能である。骨転移の疼痛減少、骨転移増悪抑制、疼痛軽減、骨代謝亢進状態の鎮静化などの効果を発現する。

e. 骨転移治療後のリモデリング

骨転移の化学療法や放射線治療が奏効すると骨基質のリモデリングが起り始める。腫瘍周辺からの宿主の骨芽細胞による骨再生と腫瘍内の残存骨基質が造骨性刺激を受けることによる骨形成、成熟が起り、骨基質はリモデリングされる。骨基質の成熟には数週間必要で、大きな欠損となると再生まで1年近くかかり(図1)、また骨再生力は、治療の奏効性や腫瘍の再燃に左右される。患者のQOL回復は骨支持強度と相関するので、迅速な骨再生が誘導できることが望まれるが、リモデリングを促進する治療薬の開発も今後期待される場所である。

f. 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症

悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症(hypercalcemia of malignancy: HCM)は、腫瘍随伴症候群の一つである。その頻度はがん種で異なり、全癌末期患者の25%、肺癌35%、乳癌25%、血液疾患(リンパ腫、骨髄腫)14%、頭頸部癌8%、腎臓癌、前立腺癌3%の頻度とされている²⁾。HCMは、意識障害、腸管麻痺、食欲低下、吐き気、更に腎不全を併発し、癌終末期の症状で平均予後2週間とされていた。腫瘍細胞由来の副甲状腺ホルモン関連蛋白(parathyroid hormone-related protein: PTHrP)が主な原因で、一部PTHrP以外ではビタミンDの活性化、多発性骨髄腫でケモカインの一員であるMIP-1(macrophage inflammatory protein-1)、炎症性サイトカインで骨吸収を促進するIL-1, IL-6, TNF- α が同定され、高カルシウム血症と白血球増多症が合併する肺癌、腎臓癌などでは炎症系サイトカインの関与が多い。PTHは腎の近位尿細管のビタミンD活性化、骨吸収、骨形成も

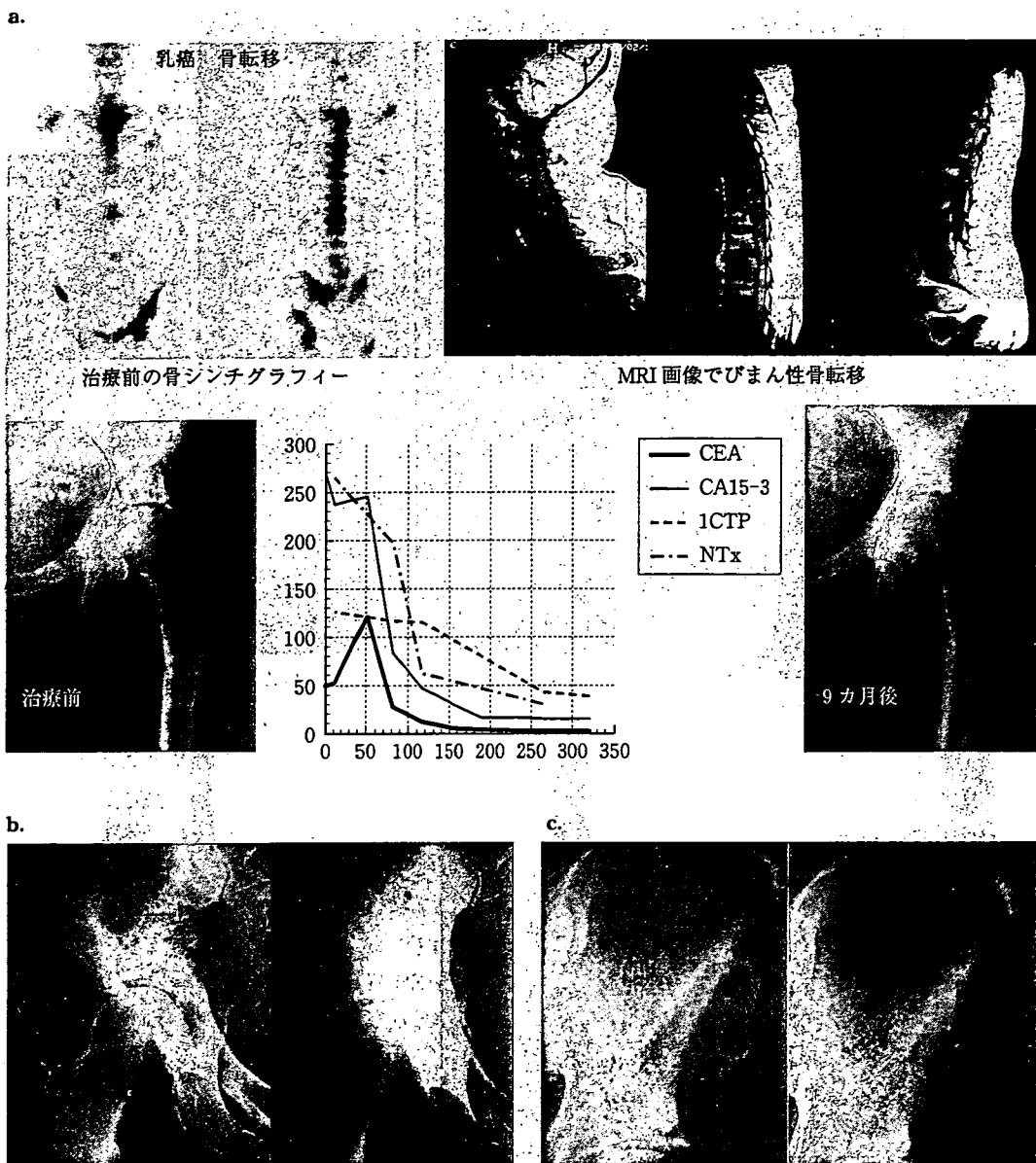


図 1-a 乳癌 1 年間の化学療法. 9 カ月後の X 線画像リモデリング

乳癌びまん性骨転移に化学療法を施行し, 腫瘍マーカー, 骨代謝マーカー, 骨代謝マーカーの正常化と骨基質の再構築を認めた.
(ICTP: C 端テロペプチド, NTx: 架橋型 N 端テロペプチド)

-b Adenoid cystic carcinoma

放射線療法, 化学療法が著効した adenoid cystic carcinoma.
再生まで 1 年かかった. (左: 治療前, 右: 治療後)

-c 腎臓癌骨転移. ゾレドロン酸単独投与

腎臓癌骨転移.
ゾレドロン酸 6 カ月単独投与で, 骨腫瘍周辺硬化が確認される.
(左: 治療前, 右: 治療後)

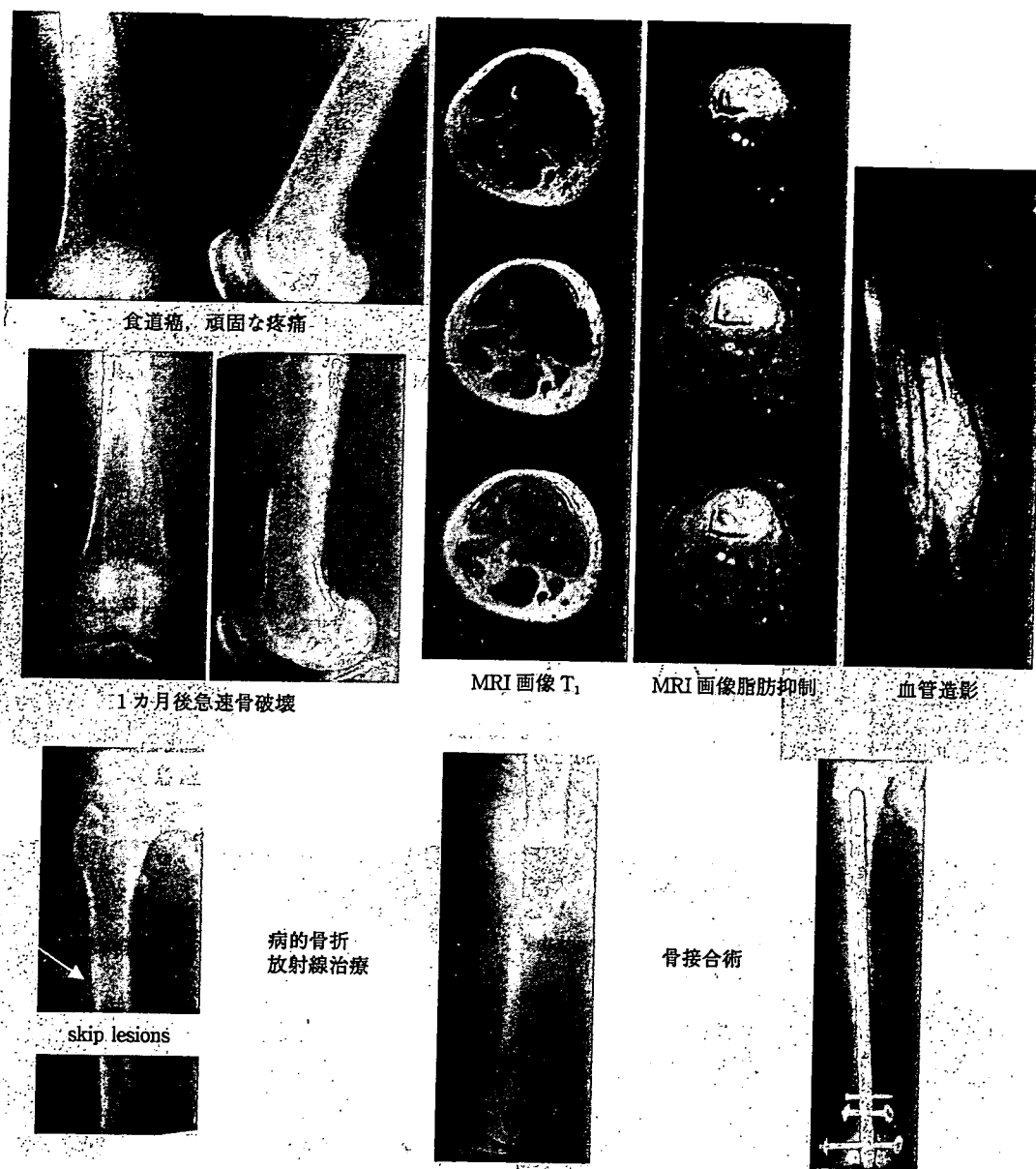


図2 食道癌骨転移, 約1カ月で, 急速に骨基質の消失

MRI 画像では, X線より広く浸潤した腫瘍, 炎症性細胞巣を認める。びまん性の広範な病変。放射線治療後の術中所見は, 大きな囊腫の形成で, その内容は血腫形成で充実性腫瘍塊は少なかった。

亢進させるが, PTHrP は, 骨吸収のみが亢進され急激な骨塩量低下を起こす。

治療は, 2-4lの生理食塩液補液, ループ利尿薬の併用とビスホスホネートを点滴投与する。ビスホスホネート¹⁰⁾の強力な効果のため, カルシトニンやステロイドの追加はほとんど必要な

くなり, ほぼ全例でカルシウム濃度, 腎臓機能を正常化することが可能である。延命される症例や, 抗悪性腫瘍薬による治療が可能となる症例もあり, 化学療法が奏効して危機的状況を乗り切れると, 高カルシウム血症, PTHrPも恒常的に正常化する。

表1 ビスホスホネートの骨転移に対する臨床研究

報告者 対象疾患	試験薬	対照薬	SRE 発生率		再発までの期間 年間 SRE 発生数		ハザード 比
			試験群	C群	試験群	C群	
Hortobagyi ¹⁾ 乳癌	PMD	placebo	50%	70%	14カ月 2.4	7カ月 3.7	
Theriault ²⁾ 乳癌	PMD	placebo	56%	67%	10カ月 2.4	7カ月 3.8	
Rosen ³⁾ B & MM	zometa 試験 010	PMD	44%	46%	376日 0.9	366日 1.57	0.8
Rosen ⁴⁾ 肺癌その他	zometa 試験 011*	placebo	39%	48%	236日 1.74	155日 2.71	0.7
Saad ⁵⁾ 前立腺癌	zometa 試験 039	placebo	33.2	44.2	488日 0.77	321日 1.47	0.64
Kohn ⁶⁾ 乳癌	zometa	placebo	31%	52%			0.61

* HCMの発生を含めた解析結果, PMD: pamidronate, zometa: ゼレドロン酸, ゾメタ.

g. 低リン血症性骨軟化症

小さい間葉系の腫瘍が低リン血症と骨軟化症を誘発することがある。原因不明の骨軟化症、骨痛を起こす患者に遭遇した場合は、鑑別すべき疾患である。治療は腫瘍を摘出することで、摘出で症状が改善することから液性物質が関与していると想像され、腎臓でのリン再吸収とビタミンDの活性化を抑制する因子FGF-23 (fibroblast growth factor-23)やMEPE (matrix extracellular protein)の可能性があると考えている²⁾。

h. 肥大性骨関節症

がん合併の頻度は高く、原発性(腺癌)や転移性肺癌に多く、完全型は太鼓ばち状指と長管骨周囲の骨膜性骨形成を起こしてくる。転移がないのに頑固な痛みの発生することが発見の端緒となり、骨シンチやMRI画像による骨膜代謝亢進と肺病巣存在で診断される。一部、血清TGFβの上昇が認められることもある。

3. がん治療関連骨塩量減少 (cancer treatment-induced bone loss: CTIBL)

がん治療に関連する骨塩量減少を総称して、CTIBLとしてがん治療による有害事象の一つ

として近年注目されている。

a. CTIBLの原因

エストロゲンは、女性、男性ともに、骨吸収抑制作用をもち、骨髄前駆細胞からの骨芽細胞形成と破骨細胞誘導作用を抑制し骨代謝回転を鎮静化する。エストロゲン、アンドロゲンの骨吸収抑制は、RANKL/RANK/osteoprotegerinのシステム、前駆細胞内の吸収サイトカインの産生抑制、骨芽細胞直接活性と寿命延長効果を介して起こる。

乳癌に対する化学療法による卵巣機能低下、卵巣摘出、抗性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone: GnRH) 作動薬、各乳癌治療薬の組織作用選択特性分類による、SEDRs (selective E down regulator), SEEMs (selective E enzyme modulators) が骨塩量減少を引き起こす^{11,12)}。特に、SEEMsの臨床試験の結果によるとステロイド性、非ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬は、閉経後患者における骨吸収を増悪させる。ATAC trial (Arimidex, tamoxifen Alone or in Combination Trialists' Group) は、9,366例の閉経後の乳癌患者の補助ホルモン療法を比較した臨床試験で、中間解析の結果では、tamoxifen単独群3.7%、anastrozole単独群

5.9% ($p < 0.0001$), 併用群 4.6% の骨折発症率で, 更に 37 カ月の経過観察で骨折発症率は, anastrozole 単独群で 7.1%, 併用群 4.4% と増悪した^{12,13)}.

前立腺癌に対する除勢術, 抗 GnRH アナログのホルモン欠乏療法 (androgen deprivation therapy: ADT) は, 1 年骨塩量低下は除勢術後 2-10%, 抗アンドロゲン薬で 1-5%, 抗 GnRH 療法で 2-7% と報告され, 治療の継続で骨塩量低下は進行し続け, 骨折のリスクも高まる. 骨折の頻度は 5-14% と報告され健常男性の 2-5 倍, 除勢術後では 2 倍との報告もある¹²⁾.

造血腫瘍に対する治療薬や抗腫瘍薬投与中の制吐, 脳脊髄麻痺進行防止薬, 間質性肺炎治療薬として, 副腎皮質ホルモンは広く使用されている. 長期投与は少ないものの, 使用頻度, 短期大量投与も多く看過できない. 胃癌の全摘術, 胆管, 膵臓外科手術後や放射線治療による消化器障害, 吸収障害により脂肪の消化吸収が障害され, 脂溶性ビタミンであるビタミン D や K が不足, カルシウムも欠乏して骨塩量低下や骨粗鬆症が発症する. 高齢者に多い頭頸部, 食道癌の食道狭窄や放射線治療による低栄養状態, 胃

癌, 大腸癌の補助化学療法, 進行再発に対する長期間の化学療法による低栄養状態にも骨粗鬆症や脊椎骨折が合併する. 特に, 近年の大腸癌の化学療法の進歩は目覚ましく, 長期生存例も増えていることと, 粘膜障害を起こしやすい経口抗がん剤や irinotecan (CPT11), oxaliplatin (l-OHP) による吸収障害が原因である.

b. 治療

基本的に骨粗鬆症と骨塩量減少患者の治療は, 性別やがんの種類に関係なく, 生活環境の是正とビスホスホネートの予防投与である. 生活環境の是正として, 禁煙, アルコール摂取減量, 体重コントロール, カルシウム, VD 摂取などの栄養摂取が基本である. 骨塩量低下防止としてのビスホスホネートの併用療法に関しては, 乳癌化学療法と経口 clodronate や risedronate の併用効果は複数の臨床試験で実証済み^{11,12)}, 現在, 乳癌や前立腺癌のホルモン療法と, 3-6 カ月ごとの zoledronic acid の点滴投与を併用し, CTIBL 予防を検討した臨床研究が行われている^{14,15)}. 年数回の点滴注射で骨塩量低下を防止できることが実証されると, 治療コンプライアンスが非常に改善されると期待されている.

■ 文 献

- 1) Coleman RE: Hormone- and chemotherapy-induced bone loss in breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 18 (Suppl 3): 16-20, 2004.
- 2) 米田俊之: 癌による骨病変. *最新医学* 58: 2698-2705, 2003.
- 3) 中馬広一: 悪性骨腫瘍骨転移に伴う骨関連症状. *ゾレドロン酸の EBM* (尾形悦郎監), p48-59, メディカルレビュー社, 2006.
- 4) Hortobagyi GN, et al: Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 16: 2038-2044, 1998.
- 5) Theriault RL, et al: Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 17: 846-854, 1999.
- 6) Rosen LS, et al: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 98: 1735-1744, 2003.
- 7) Rosen LS, et al: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3150-3157, 2003.
- 8) Saad F, et al; for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94: 1458-1468, 2002.
- 9) Kohno N, et al: Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled

- trial. *J Clin Oncol* 23: 3314-3321, 2005.
- 10) Kawada K, et al: A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol* 35: 28-33, 2005.
 - 11) 米田俊之: 癌と骨病変の分子細胞生物学. ビスホスホネート治療の理論的基盤. *ゾレドロン酸のEBM* (尾形悦郎監), p 12-35, メディカルレビュー社, 2006.
 - 12) Maxwell C, Viale PH: Cancer treatment-induced bone loss in patients with breast or prostate cancer. *Oncol Nurs Forum* 32: 589-603, 2005.
 - 13) Smith MR: Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 29: 211-218, 2003.
 - 14) 片野田耕太: 乳がん. *新臨床腫瘍学: がん薬物療法専門医のために* (日本臨床腫瘍学会編), p 388-396, 南江堂, 2006.
 - 15) Brufsky A, et al: Zoledronic acid effectively inhibits cancer treatment induce bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant retrozole: 12-month bone mineral density results of the Z-FAST trial. Abstract #533, 41st Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, Orlando, 2005.

悪性骨軟部腫瘍に対する術前治療

—高い治療成績と機能再建を求めた治療法の確立

Neoadjuvant chemoradiotherapy for high-grade bone and soft-part tumors



中馬広一(写真) 中谷文彦

Hirokazu CHUMAN and Fumihiko NAKATANI

国立がんセンター中央病院整形外科(骨軟部組織科)

◎四肢原発の悪性骨・軟部腫瘍に対する術前・術後補助化学療法・放射線治療を併用する集学的治療を行うことで、全身の微小転移巣や原発巣周辺の微小浸潤巣を撲滅し、5年生存率10~20%の根治率と、きわめて予後不良であった治療成績を60~70%までに改善することができた。骨肉腫では広範切除で、Ewing肉腫、横紋筋肉腫では放射線療法または手術療法との併用で原発巣を根絶し、骨・関節を人工関節や血管柄付き骨移植で再建することで80%の症例で患肢温存術が行われている。温存された患肢機能評価、社会復帰状況、晚期障害、二次発癌の発生について10年以上の追跡が行われ、術前・術後化学療法の有用性と安全性が確認されている。



術前治療、骨肉腫、Ewing肉腫ファミリー、横紋筋肉腫、高悪性度軟部腫瘍

高悪性度骨軟部腫瘍は、初診時、限局性の腫瘍であると考えられても、多くの症例で微小遠隔転移や病巣周囲のスキップ転移、腫瘍周辺への微小浸潤が存在する。そのため、1970年代以前の患肢切断を中心とする手術治療単独では、代表的な高悪性度骨腫瘍である、骨肉腫、Ewing肉腫で約10%、悪性軟部腫瘍のうち、深部発生で直径10cmを超えるような悪性度の高い腫瘍では約30%の5年生存率しか得られず、きわめて予後不良であった。多発肺転移や局所再発が顕在化する前に、化学療法や放射線治療を術後補助的に追加することで全身の微小転移や腫瘍周辺の微小浸潤巣を撲滅できることが明らかとなった。さらに、1980年代からの術前化学療法の導入により、病巣を術前にできるだけ沈静化し、CT、MRIの開発など、画像診断技術の発展も相まって、より高い機能を保った患肢温存手術が可能となった。その結果、現在では高悪性度骨軟部腫瘍の治療成績はきわめて改善され、約80%の症例で患肢の温存が可能と

なり、全体の約8割を占める限局症例では約

サイド
メモ

悪性骨軟部腫瘍

分類される組織型・組織亜型が多く、悪性骨腫瘍では骨肉腫、Ewing肉腫ファミリー、骨悪性線維性組織球腫の高悪性骨腫瘍と通常型軟骨肉腫、傍骨性骨肉腫、脊索腫などの低悪性骨腫瘍が代表的である。悪性軟部腫瘍は、小児に多い横紋筋肉腫、軟部Ewing肉腫、滑膜肉腫、成人では粘液線維肉腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性線維性組織球腫が多い組織亜型である。骨肉腫、骨悪性線維性組織球腫、Ewing肉腫ファミリー、横紋筋肉腫は化学療法、放射線治療、手術治療を駆使した治療体系(集学的治療)が確立され、四肢発生例では患肢温存手術が標準的治療となっている。低悪性度の骨・軟部腫瘍は広範切除縁での外科治療で四肢・体表発生では90%の治療が可能であり、広範切除縁を確保しにくい骨盤、後腹膜、頭頸部発生の骨・軟部腫瘍は成績不良である。

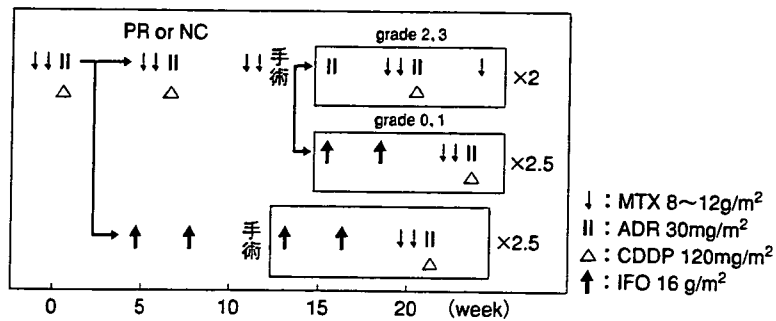


図 1 大量MTX, CDDP, ADR併用療法と, IFOの救済を目的としたNECO95-J (1995)による骨肉腫の治療プロトコール

70%, 遠隔転移症例でも約 20%の 5 年生存率が達成されつつある。

本稿では、現在標準治療として全世界的に行われている、高悪性度骨腫瘍(骨肉腫, Ewing 肉腫), 円形細胞軟部肉腫(軟部 Ewing 肉腫, 横紋筋肉腫)に対する術前化学療法について概説し、現在、術前化学療法の導入が模索されている高齢者悪性骨腫瘍, 高悪性度非円形軟部腫瘍の現状についても紹介する。

骨肉腫の術前化学療法

1970 年代から術後化学療法の効果を確認める臨床試験が行われ、術後補助化学療法の有用性が多くの臨床試験で確認された¹⁻³⁾。その結果、強力な化学療法が可能な若年者限局性骨肉腫の生存率が著明に改善し、1980 年代には骨肉腫の術前化学療法の検討が開始された。術前化学療法を行うことによって病巣の縮小や硬化を認め、より安全に縮小手術が行えることが明らかになった。すなわち、術前化学療法によって四肢原発骨肉腫の 70~80%の症例で腫瘍周囲の反応層は沈静化し、骨外病変が縮小するなどの臨床的奏効を得ることができたのである。また、術後に組織学的奏効性評価を最大断面で行い、術前化学療法によって 90%以上の壊死が得られた著効群では、壊死率 90%に満たない群に比べ統計学的に有意な予後改善し、80%以上の 5 年無病生存率が観察された^{4,5)}。また、腫瘍用の人工関節、処理骨の再利用、複合組織移植術などさまざまな患肢再建術の開発も相まって、より高い機能の温存術が達成されつつある^{6,7)}。

現在、40 歳以下のいわゆる若年者骨肉腫に対する標準治療薬はメトトレキセート(8~12 g/m²), シスプラチン(100~120 mg/m²), アドリアマイシン(60~80 mg/m²), イホスファミド(12~16 g/m²)の 4 剤であり、初診時転移例も含んだ四肢骨肉腫全体では 2 剤併用で 40~50%, 3 剤併用で 50~60%の 10 年生存率が達成されている^{8,9)}。わが国でも初診時非転移例の四肢原発骨肉腫に対する多施設共同プロトコール NECO-95J(図 1)が施行され、5 年無病生存率が約 75%という優れた治療成績が得られている。さらに高い機能の下肢を温存する努力も模索され、シスプラチンやアドリアマイシンの四肢動注療法のほか、上記 4 剤を併用し、術前化学療法を強化する研究も行われている^{10,11)}。いまだに薬剤の最適な組合せおよび投与方法について、はっきりとしたエビデンスが得られていない。

また、標準的術前化学療法の無効な症例が約 20%存在し、今後、検討すべき問題である。現状ではこのような症例はむやみに術前化学療法を継続せず、早期の切断や治癒的広範切除が勧められる。術前化学療法無効例でも手術によって局所制御し、術後補助化学療法と系統的治療を行うことで 40%の完治が期待されるのに対して、一度、局所再発を起こすときわめて予後不良である¹²⁾。

Ewing肉腫の術前化学療法

Ewing 肉腫は若年者に好発する高悪性度の骨軟部腫瘍である。鑑別診断として骨肉腫のほか、骨髓炎、ヒストオサイトーシス、悪性リンパ腫などがあげられる。1983 年に Ewing 肉腫において第

	V	I	V	I	局 所 治 療	V	I	V	I
	Ad	E	Ad	E		Ad	E	Ad	E
	C		C			C		C	
週	0	3	6	9	12	13	16	19	22
	V	I	V	I	V	I	V	I	V
	Ad	E	A	E	A	E	A	E	A
	C		C		C		C		C
週	25	28	31	34	37	40	43	46	49

図 2 VAdCA+IE交互療法によるCCG/POG(1988~1992)のEwing肉腫治療プロトコール

V : VCR 1.5 mg/m², Ad : ADR 75 mg/m²/48 h, C : CYC 1,200 mg/m², I : IFM 1.8 g/m²/day×5 days, E : VP-16 100 mg/day×5 days, A : Act-D 1.25 mg/m².

11 染色体と第 22 染色体の相互転座が発見され、それまで、成人神経芽腫(pPNET)、胸壁の Askin tumor とよばれていた腫瘍群にも同様な相互転座が検出されるために、現在では一連の腫瘍を Ewing's sarcoma family of tumor(EFT)と総称するようになりつつある。手術治療単独での 5 年生存率は 10%以下ときわめて予後不良の疾患であったが、1970 年代よりピンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミドの 3 剤併用の VAC 療法が開始された。その後、シクロホスファミドの投与量を 1,400 mg/m²に増加させ、アドレマイシンを加えた VACA 療法により、初診時転移のない EFT の 5 年無病生存率は 50%を確実に超えることが明らかとなった。

さらに、1988~1992 年の期間にアメリカにて 530 例の Ewing 肉腫患者を集積し、POG(Pediatric Oncology Group)-CCG(Children's Cancer Group)共同の臨床試験が行われた。これは、当時の VACA 標準療法に対してピンクリスチン、アドレマイシン、エンドキサン(VDC 療法)にイホスファミド、エトポシド(IE 療法)を加えた VDC-IE 交互療法の優位性を検証する臨床試験であった。結果、5 年無病生存率は 5 剤交互療法群 69%、VACA 群 53%、局所再発率もそれぞれ 7%と 20%と、VDC-IE 療法の優位性が示された¹³⁾。またこの試験では 5 剤併用群の術前臨床奏効率が約 70%となり、VACD 併用療法の約 40%より向上し

たことで、多くの症例で縮小手術が可能となった。

Ewing 肉腫は放射線感受性も非常に高い腫瘍であるが、その後、切除可能であれば、外科的切除を行ったほうが局所再発率は低い。放射線治療後局所再発が 20~40%観察され、放射線治療による晩期障害、二次発癌のリスクから外科的切除術の比重が大きくなりつつある¹⁴⁾。現時点での EFT に対する標準的治療は、ピンクリスチン 1.5 mg/m²、アドレマイシン 60~75 mg/m²、エンドキサン 1,200 mg/m²(VDC 療法)とイホスファミド 1,800 mg/m²、エトポシド 100 mg/m²(IE 療法)を 3 週ごとに 2 クール繰り返した後、手術療法を行うスケジュールで、術後はさらに 4~5 クールの交互療法を繰り返す治療方法である(図 2)。スケジュールに沿って確実に治療遂行することの重要性が報告されている¹⁵⁾。

横紋筋肉腫の術前化学療法

横紋筋肉腫(rhabdomyosarcoma : RMS)は小児期に発生する頻度の高い円形細胞軟部肉腫のひとつである。小児悪性軟部腫瘍の半数を占め、その発生部位は、眼窩、頭頸部、泌尿生殖器、四肢と多岐にわたり、初診時遠隔転移例として診断されることも多い腫瘍である。組織型は胞巣状型、胎児型、多形型に分類される。胞巣状 RMS では第 2 染色体上の PAX3 遺伝子または第 1 染色体上の PAX7 遺伝子が第 13 染色体上の FKHR 遺伝子と

表 1 術後グループ分類(IRSG clinical grouping classification, post-surgical)

clinical group	
I	組織学的に全摘除された限局性腫瘍 A. 原発臓器または筋に限局 B. 原発臓器または筋を越えて(筋膜を越えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない(頭頸部を除いてサンプリングまたは郭清により組織学的確認を必要とする)
II	肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍 A. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり、ただし領域リンパ節に転移を認めない B. 領域リンパ節に転移を認めるが、完全摘除を行った。すなわち、もつとも遠位の廓清リンパ節に転移を認めない C. 領域リンパ節に転移を認め、しかも切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認めるか、もつとも遠位の廓清リンパ節に転移を認める
III	肉眼的な腫瘍遺残 A. 生検のみ施行 B. 亜全摘除または50%以上の部分摘除を施行
IV	1. 遠隔転移(肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など)を認める 2. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 3. 胸膜播種、腹膜(大網)播種を伴う

初回手術後(化学療法、放射線療法未施行)の病期分類。初回の術中所見および病理所見により分類され、以後の二期手術の結果には影響されない。

融合遺伝子を形成し、胎児型ではしばしば第11染色体の短腕からの特異的なゲノムの欠失が確認されるなど、遺伝子学的診断で鑑別が可能となった。

RMSは化学療法、放射線治療の感受性が高く、発生した部位によっては術後の機能障害も大きい。骨肉腫、EFTのように、無理な手術的治療が行われないことも多い。国際横紋筋肉腫協会(International Rhabdomyosarcoma Study Group: IRSG)の検討により、手術可能であれば化学療法・放射線治療前にまず治癒的切除を行い、その後臨床病期(表1)により術後に化学療法・放射線治療を施行することが基本である。しかし、手術後、高度の機能障害を避けるために、縮小手術の可能性を追求したり、放射線治療の回避を目的とした術前化学療法の研究も症例を限定して行われている。膀胱原発横紋筋肉腫に対する術前化学療法を行って膀胱温存の試みの臨床試験や、若年者の放射線治療による晩期障害、二次発癌を回避するためにヨーロッパで行われた臨床試験(MMT89)では、術前導入化学療法を組み込んだ検討が行われた。現在のところIRS-IIIの微小残存腫瘍を認める場合(臨床グループII)に、すべて放射線治療追加する局所制御方法が勝っていて、臨床

グループIIに対する術前化学療法の救済効果は確認されていない^{16,17)}。

高齢者悪性骨腫瘍の術前化学療法

40歳以上の高齢者に発生した骨肉腫、骨原発悪性線維性組織球種(malignant fibrous histiocytoma of bone: MFH of bone)は近年増加傾向にあり、若年者と比較すると、脊椎、骨盤などの体幹部発生が多い。また、放射線後の二次発癌や骨Paget病や線維性骨異形成、骨梗塞部に発生することもあり、病態・悪性度に大きな幅がある。治療方針もいまだ確立されていない。すなわち、手術治療単独でも生存根治可能な低悪性度例から、術前化学療法が必要で、若年者と同様に化学療法に奏効する高悪性度症例まで、悪性度の幅が広いことがその主因である。また、治療強度にもよるが、術前化学療法の完遂率が50%との報告が多く、術前後化学療法の施行に懐疑的な意見もある。予後に関しては十分な化学療法を行わなくても高齢者骨肉腫は若年者の予後と差を認めないとの報告がなされているが、この結果は若年者に発生した骨肉腫と比較して低悪性度骨肉腫の割合が高いセレクションバイアスの可能性があり、今後、多施設での慎

重なる検討が必要と考えられる¹⁸⁻²⁰⁾。

高悪性度非円形細胞肉腫の術前化学療法

軟部肉腫のなかで、骨外性骨肉腫、横紋筋肉腫、骨外性 Ewing 肉腫は化学療法に感受性が高く、多剤併用化学療法が標準的治療として確立している。しかし、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、線維肉腫などの非円形細胞肉腫は化学療法に対する感受性がそれほど高くなく、従来は手術を中心とした治療が行われてきた。しかし、メモリアルスローンケンタリングがんセンターの 2,000 例を超える臨床検討の結果、高悪性度非円形細胞肉腫軟部腫瘍のなかで深部発生、5 cm 以上の最大径をもつ高悪性度の軟部肉腫は、手術のみによる 5 年無病生存率は 30%前後であり、きわめて予後不良である。

さらに、これらの予後不良の原因は多発肺転移を中心とした遠隔転移であり、化学療法の必要性が検討されてきた。まず、遠隔転移をもつ進行例を対象とした臨床研究によって高悪性度非円形細胞肉腫に対してイホスファミドとアドリアマイシンがもっとも優れた奏効性を示すことが報告された。しかし、これら 2 剤の含むさまざまなプロトコル治療によっても、進行例において優位に生存率を上昇させる知見は得られていない。その後、初診時肺転移のない非進行症例に対する術前化学療法の検討が海外を中心に開始され、日本においても、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 骨軟部腫瘍グループによってイホスファミド 9 g/m²とアドリアマイシン 60 mg/m²の術前 3 回・術後 2 回の化学療法を行うスケジュールの臨床研究がはじまっている²¹⁾。

おわりに

悪性骨軟部腫瘍は比較的まれな疾患であり、その組織型・発生部位も多彩で、標準的治療の開発が非常に困難な分野である。しかし、骨肉腫、EFT などでは術前化学療法の有用性が多くの多施設共同研究で確認され、その治療成績は飛躍的に改善した。いまだ予後不良な高悪性軟部腫瘍では、より有効な治療薬の開発が必要で、さらなる機能温存をめざすことに加え、治療薬の組合せ、投与方法

を最適化し、患者個々に応じたカスタムメイド治療など、新規コンセプトの治療開発が不可欠である。また、初診時転移例や術前化学療法に反応しない無効例などに対する、分子標的治療薬なども含めた新規治療薬の開発も急務であると考えられる。そのためには、骨軟部腫瘍の希少性を考えると、骨軟部腫瘍臨床および研究にかかわる、世界的規模の協力体制が必要である。

文献/URL

- 1) Link, M. P. et al. : Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin. Orthop.*, **270** : 8-14, 1991.
- 2) Link, M. P. et al. : The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N. Engl. J. Med.*, **314** : 1600-1606, 1986.
- 3) Link, M. P. : The multi-institutional osteosarcoma study : an update. *Cancer Treat. Res.*, **62** : 261-267, 1993.
- 4) Bacci, G. et al. : Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol : an updated report. *J. Clin. Oncol.*, **18** : 4016-4027, 2000.
- 5) Fuchs, N. et al. : Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann. Oncol.*, **9** : 893-899, 1998.
- 6) Grimer, R. J. : Surgical options for children with osteosarcoma. *Lancet Oncol.*, **6** : 85-92, 2005.
- 7) Hillmann, A. et al. : Malignant tumor of the distal part of the femur or the proximal part of the tibia : endoprosthetic replacement or rotationplasty. Functional outcome and quality-of-life measurements. *J. Bone Joint Surg. Am.*, **81** : 462-468, 1999.
- 8) Meyers, P. A. et al. : Osteosarcoma : a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J. Clin. Oncol.*, **23** : 2004-2011, 2005.
- 9) 松本嘉寛・他 : 骨肉腫に対する化学療法。骨・軟部腫瘍。New Mook 整形外科, **18** : 167-174, 2005.
- 10) Vouille, P. A. et al. : A phase II study of cisplatin, ifosfamide and doxorubicin in operable primary, axial skeletal and metastatic osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup (EOI). *Ann. Oncol.*, **10** : 1211-1218, 1999.
- 11) Ferrari, S. et al. : Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity : a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J. Clin. Oncol.*, **23** : 8845-8852, 2005.

- 12) Grimer, R. J. et al. : Surgical outcomes in osteosarcoma. *J. Bone Joint Surg. Br.*, **84** : 395-400, 2002.
- 13) Grier, H. E. et al. : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N. Engl. J. Med.*, **348** : 694-701, 2003.
- 14) Kuttesch, J. F. Jr et al. : Second malignancies after Ewing's sarcoma : radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J. Clin. Oncol.*, **14** : 2818-2825, 1996.
- 15) Ferrari, S. et al. : Ifosfamide and actinomycin-D, added in the induction phase to vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin, improve histologic response and prognosis in patients with non metastatic Ewing's sarcoma of the extremity. *J. Chemother.*, **10** : 484-491, 1998.
- 16) Stevens, M. C. et al. : Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence : third study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J. Clin. Oncol.*, **23** : 2618-2628, 2005.
- 17) Donaldson, S. S. et al. : Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma—a report from the IRSG. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **51** : 718-728, 2001.
- 18) Picci, P. et al. : Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma located in the extremities : analogies and differences between the two tumors. *Ann. Oncol.*, **8** : 1107-1115, 1997.
- 19) Bramwell, V. H. et al. : Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone : A European Osteosarcoma Intergroup study. *J. Clin. Oncol.*, **17** : 3260-3269, 1999.
- 20) Daw, N. C. et al. : Malignant fibrous histiocytoma and other fibrohistiocytic tumors in pediatric patients : the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer*, **97** : 2839-2847, 2003.
- 21) JCOG0304 : 高悪性度非円形細胞肉腫に対する Ifosfamide, Adriamycin による術前術後化学療法の第 2 相臨床試験. <http://www.jcog.jp/>

* * *

Magnetic Resonance Imaging of Benign Phyllodes Tumors of the Breast

Takayuki Kinoshita, MD,* Takashi Fukutomi, MD,* and Kiyoshi Kubochi, MD[†]

*Surgical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, and [†]Department of Surgery, National Tokyo Medical Center, Tokyo, Japan

■ **Abstract:** Magnetic resonance imaging (MRI) has the potential to become a useful adjunct in breast imaging. Contrast-enhanced breast MRI has demonstrated a high sensitivity in the detection of benign and malignant breast disease. Our study aimed to correlate the dynamic contrast-enhanced MRI appearance of benign phyllodes tumor of the breast with histopathologic findings. We retrospectively reviewed the MRI findings in eight patients with benign phyllodes tumor of the breast to describe the image characteristics of this disease. The architectural features and enhancement patterns of this tumor were assessed and compared with other breast diseases. MRIs demonstrated some characteristics for large benign phyllodes tumors (more than 3 cm in size). On T₂-weighted images, they were imaged as spotted tumors in high to iso signal intensity with cystic components or septations inside. In the time-signal intensity curve for the eight patients in our study who underwent dynamic MRI, we demonstrated two patterns of their curve: rapidly and gradually enhanced. In conclusion, MRI findings in benign phyllodes tumor include dynamic curves of gradually and rapidly enhancing types, and a low and inhomogeneous signal intensity on T₂-weighted images compared with fibroadenoma. These findings appear to be useful for diagnosis. ■

Key Words: benign breast tumor, dynamic study, magnetic resonance imaging, phyllodes tumor

The phyllodes tumor, first described by Müller (1) in 1838, is a fibroepithelial neoplasm that histologically resembles a fibroadenoma. Phyllodes tumor is rare, ranging from 2% to 4.4% of all fibroadenomas diagnosed at one institution (2). However, unlike fibroadenomas, phyllodes tumors have a high incidence of local recurrence after surgery and a potential for hematogenous metastases (3). Phyllodes tumors cannot be distinguished from other benign or malignant tumors on the basis of mammographic or sonographic features; the diagnosis can be made only by histologic criteria. On mammography, the appearance is very much like that of a fibroadenoma, with smooth, polylobulated margins. Similarly, on ultrasonography these tumors cannot be differentiated from fibroadenomas and well-circumscribed malignancies. However, fluid-filled elongated spaces or clefts may be found within an otherwise solid mass, thereby suggesting the diagnosis.

Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast is extremely sensitive in the detection of breast cancer (4–10), but few studies have focused on MRI of phyllodes tumor (11). We report on the findings in eight patients with benign phyllodes tumor of the breast

in whom architectural features and enhancement patterns on MRI were investigated.

MATERIALS AND METHODS

We have performed breast MRIs since 1995, during which time we examined eight patients who had phyllodes tumor. All eight patients underwent surgery at our institution and their pathologic diagnoses were confirmed. These eight women ranged in age from 18 to 70 years old (mean 46.5 years).

We performed all MRIs on a 1.5T machine (Signa Advantage 4.8; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) using a commercially available breast coil (Bilateral Breast Coil, General Electric Medical Systems). The patients lay in the prone position during the procedure. After axial localizer images of the affected breast were obtained, sagittal fat-saturated spoiled gradient-echo images (TR/TE, 60/5; flip angle, 45°; matrix, 512 × 256; thickness, 5 mm; gap, 1 mm; acquisitions, 2) were obtained. In addition, sagittal fat-saturated T₂-weighted fast spin-echo images (4800/154; matrix, 512 × 256; thickness, 5 mm; gap, 1 mm; acquisitions, 2) were obtained. On the basis of the findings in the unenhanced images, four contiguous sagittal sections of 5 mm thickness were selected for dynamic MRI with spoiled gradient-recalled echo imaging (84.5/4.2; flip angle,

Address correspondence and reprint requests to: Takayuki Kinoshita, MD, 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan, or e-mail: takinosh@ncc.go.jp.

60°; thickness, 5 mm; matrix, 256 × 192; acquisitions, 1). Gadopentetate dimeglumine (Magnevist; Schering, Berlin, Germany) was administered intravenously as a bolus injection at a dose of 0.1 mmol/kg body weight over 10 seconds, followed by flushing with 20 ml of saline via an extension tube.

Serial dynamic MRIs were obtained before injection of the contrast agent and every 1 minute for 10 minutes after the start of the injection. Thereafter, sagittal fat-saturated fast multiplanar spoiled gradient-recalled echo images of the entire affected breast were obtained (434/4.2; flip angle, 60°; matrix, 256 × 192; thickness, 4 or 5 mm; gap, 1 mm; acquisitions, 1). The field view was 26 cm in all sequences.

Interpretation of the MRI findings was based on evaluation of the internal signal intensity, internal structure, and border characteristics of the breast mass. Time-signal intensity curves on the serial dynamic images were also obtained. The contrast enhancement ratio at each time point was calculated from signal intensity in the regions of interest established at the same positions in all tumors. A time-signal intensity curve was drawn by plotting the time along the horizontal axis and contrast enhancement ratio along the vertical axis.

To investigate the similarities and differences between phyllodes tumors and other breast tumors (e.g., carcinoma, fibroadenoma), we analyzed the MRIs performed during the same period in 324 patients having breast cancer and fibroadenoma.

RESULTS

The MRI findings in the patients with benign phyllodes tumor of the breast are summarized in Table 1. All of these were large palpable lesions. The tumors were clearly visualized in all the sequences. Their maximum diameter ranged from 15 to 75 mm; five of eight tumors were more than 30 mm in diameter. Four of eight tumors were

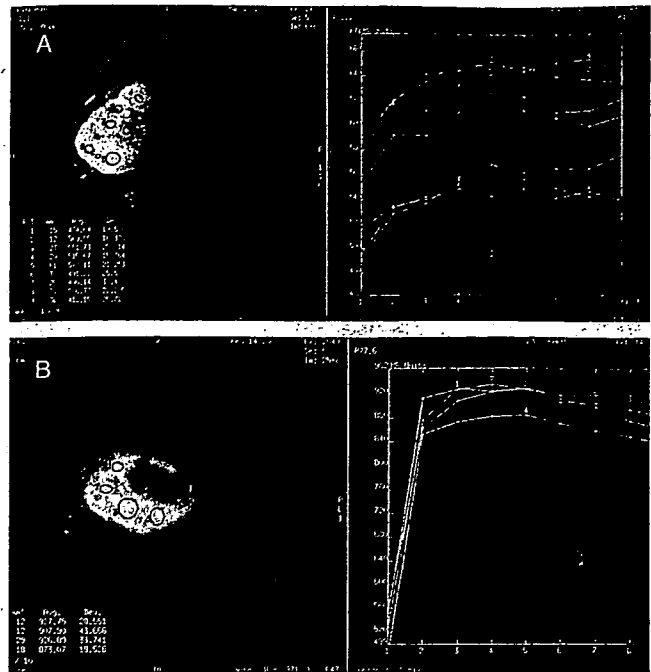


Figure 1: In the time-signal intensity curve in our dynamic images for benign phyllodes tumors, there were two patterns: (A) gradual and (B) rapidly enhanced.

lobular and another was polygonal or oval in shape. The signal intensity in the tumors on the T_2 -weighted images was high or high and iso, whereas the tumors exhibited low signal intensity on the T_1 -weighted images. In the T_2 -weighted images, five of eight tumors showed cystic components or internal septations. In the dynamic MRIs, all of them showed well-enhanced lesions, although three tumors showed a homogenous pattern and four tumors showed an inhomogeneous pattern.

In the time-signal intensity curve for the eight patients in our study who underwent dynamic MRI, we demonstrated two patterns for their curves—rapidly and gradually enhanced (Fig. 1). In patients 1 to 4 and 8, the contrast enhancement ratio after 60 seconds was less than

Table 1. MRI Findings in Benign Phyllodes Tumors

Patient no.	Age (years)	Tumor shape	Maximum size (mm)	T_1 signal intensity	T_2 signal intensity	Cystic component or internal septation	Pattern of content enhancement
1	18	Oval	15	Low	High	—	Well enhanced
2	29	Lobular	70	Low	Iso and high	+	Well enhanced, heterogeneous
3	36	Lobular	26	Low	High	—	Well enhanced
4	37	Oval	18	Low	High	—	Well enhanced
5	48	Polygonal	33	Low	High and iso	+	Well enhanced, heterogeneous
6	52	Lobular	45	Low	High and low	+	Well enhanced, peripheral
7	59	Lobular	35	Low	High and iso	+	Well enhanced, heterogeneous
8	70	Polygonal	75	Low	Iso and high	+	Well enhanced, heterogeneous

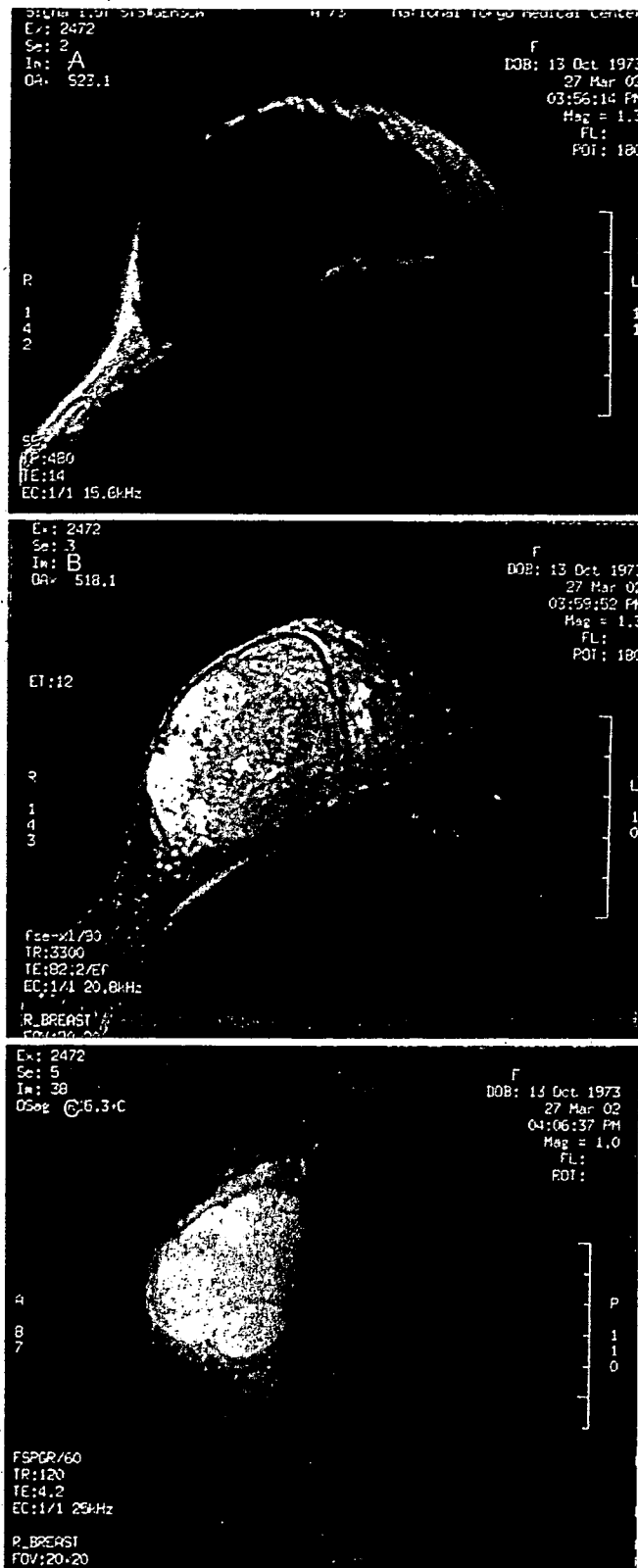


Figure 2. A 29-year-old woman (patient 2) with a giant phyllodes tumor. (A) T₁-weighted, (B) T₂-weighted, and (C) enhanced gradient echo images show a lobular mass with internal septations on a postcontrast image. Signal intensity in the tumor was iso and high on T₂-weighted images.

100%, and slow contrast development was observed (Fig. 1A). In patients 5 to 7, the curve plateaued after the initial upstroke (Fig. 1B).

Figure 2 shows the MRIs of patient 2. The huge tumor extended from the right outer part, and the largest diameter was 75 mm. On the T₁-weighted images (Fig. 2A), the signal intensity of the tumor was low and the same as that of the normal gland. On the T₂-weighted images (Fig. 2B), the signal intensity was inhomogeneous, iso, and high. The postcontrast enhanced gradient echo images demonstrated a markedly enhancing lobulated mass with internal septations (Fig. 2C).

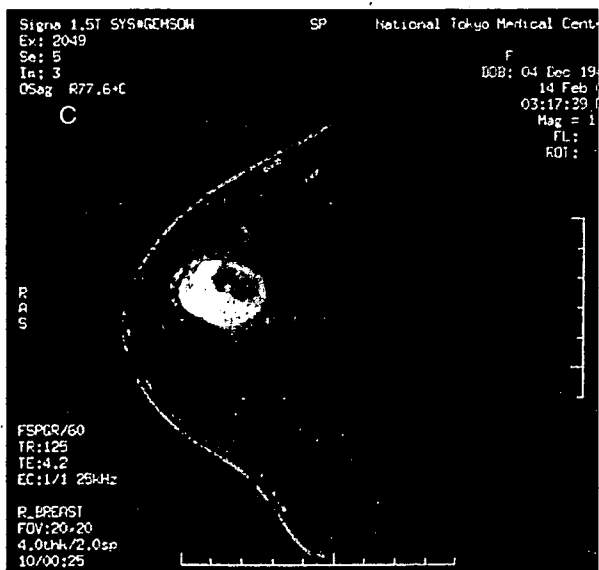
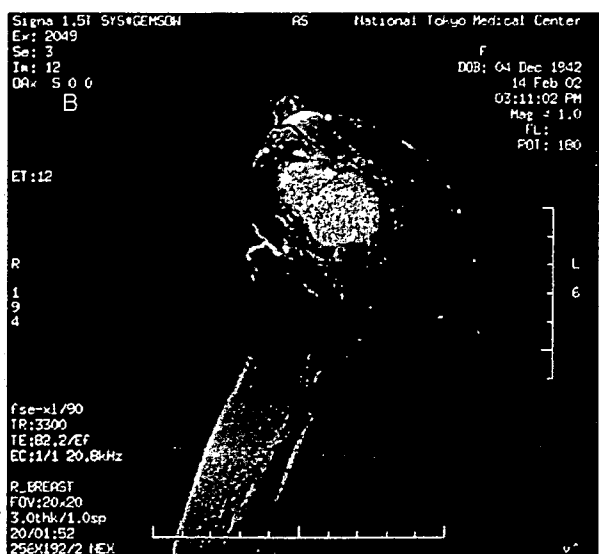
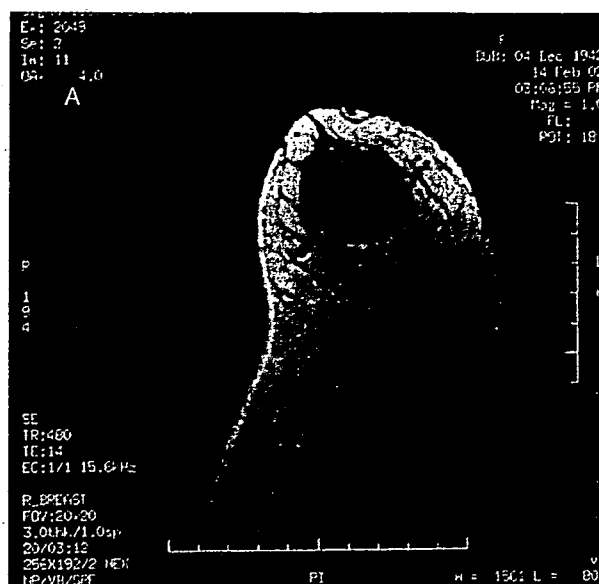
Figure 3 shows the MRIs of patient 6. The tumor was confined within the upper right quadrant, and the largest diameter was 45 mm. On the T₁-weighted images (Fig. 3A), the signal intensity of the tumor was low and the same as that of the normal gland. On the T₂-weighted images (Fig. 3B), the signal intensity was high and low. The postcontrast enhanced gradient echo images demonstrated a well-enhanced lobulated mass with a cystic component (Fig. 3C).

DISCUSSION

Patients with phyllodes tumors typically have a rapidly enlarging breast mass. Most cases are reported in women 30 to 70 years of age, with the majority encountered in the fifth decade (2). The histologic diagnosis of phyllodes tumor can be made on either fine-needle cytology, core biopsy, or excisional biopsy. However, confidence in the diagnosis is appreciably greater with excisional biopsy.

The characteristic mammographic and sonographic imaging features of phyllodes tumors are documented in the literature. Classically phyllodes tumors have circumscribed margins on mammography. The most common sonographic features are lobulated shape, smooth margins, and heterogeneous internal echoes without acoustic attenuation. In some cases these tumors may show a round or oval shape, echogenic rim, and homogenous internal echoes or cystic spaces (12–14). The cases we have described showed similar mammographic and sonographic features to those reported in the literature.

Although the diagnosis of breast tumor used to be based mainly on the findings of mammography and sonography, numerous reports of the usefulness of MRI have been published in recent years. In particular, several authors have reported that the contrast pattern on dynamic MRIs is useful for differentiating between benign and malignant breast tumors (15–18). Tumors that exhibit a sudden increase in contrast enhancement ratio, reaching



70–100% in approximately 1 minute and exhibiting peak contrast in approximately 1 minute on the time-signal intensity curve, have been reported to be malignant (15,16,18).

On MRI, all eight phyllodes tumors were manifested as masses with circumscribed margins and low signal intensity on T_1 -weighted images. Six of the eight phyllodes tumors had a lobular or polygonal shape, while two smaller tumors had an oval shape. On T_2 -weighted images, some characteristics for the larger benign phyllodes tumors (more than 3 cm in size) were demonstrated. They were imaged as spotted tumors in high to iso signal intensity with cystic components or septations inside.

Consistent with our reports, other reports indicate that the time-signal intensity curves of dynamic contrast-enhanced MRIs of benign phyllodes tumors demonstrated a gradual and rapid pattern (19,20).

Several investigators have suggested that the rate contrast enhancement can differentiate benign from malignant breast tumors (21). According to these criteria, benign tumors have a slow enhancement pattern and malignant tumors have a rapid enhancement pattern. However, other investigators have found an overlap in enhancement patterns of benign and malignant tumors (5,21). Like those of some fibroadenomas, the dynamic enhancement patterns of three of the eight benign phyllodes tumors in our study were rapid. The rapid dynamic contrast enhancement observed in these phyllodes tumors may be due to increase angiogenesis or cell metabolism.

In summary, MRIs demonstrated some characteristics for the large benign phyllodes tumors (more than 3 cm in size), however, it was difficult to differentiate a small phyllodes tumor from a small fibroadenoma. On T_2 -weighted images, they were imaged as spotted tumors in high to iso signal intensity with cystic components or septations inside. We summarize MRI characteristics of infiltrating ductal carcinomas, fibroadenomas, and benign breast tumors in Table 2. Although it is still difficult to differentiate some phyllodes tumors from other breast tumors only by MRI, we believe that these findings are helpful for the diagnosis of benign phyllodes tumors.

Acknowledgments

This study was supported by a grant for scientific research from the Health and Welfare Program (Chairman

Figure 3. A 52-year-old woman (patient 6) with a phyllodes tumor. (A) T_1 -weighted, (B) T_2 -weighted, and (C) enhanced gradient echo images show a polygonal mass with a cystic component on a postcontrast image. Signal intensity in the tumor was iso and high on T_2 -weighted images.

Table 2. MRI Characteristics of Breast Tumors

	Shape	Margin	Internal enhancement	Pattern of time-signal intensity curve
Infiltrating ductal carcinoma	Irregular	Irregular/spiculated	Well enhanced, heterogeneous	Rapid
Fibroadenoma	Oval	Smooth	Well enhanced, homogenous	Gradual
Benign phyllodes tumor	Lobular/polygonal	Smooth	Cystic component or internal septation	Gradual/rapid

Hideo Inaji, MD, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Disease, Osaka, Japan) from the Ministry of Health and Welfare in Japan.

REFERENCES

- Müller J. *Über Den Feinern Bau und die Formen der Krakhaften Geschwülste*. Berlin: Reimer, 1838:54-60.
- Harris JR, Hellman S, Henderson IC, et al. Breast Disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991:794.
- Johnson RL, Page DL, Anderson TJ. Sarcoma of the breast. In: Page DL, Anderson TJ, eds. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. New York: Churchill Livingstone, 1987:335-53.
- Nunes LW, Schnall MD, Siegelman ES, et al. Diagnostic performance characteristics of architectural features revealed by high spatial-resolution MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:409-15.
- Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, et al. Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994;190:485-93.
- Nunes LW, Orel SG, Schnall MD. Diagnostic accuracy and lesion characteristics predictive values in the MR imaging evaluation of breast masses [abstract]. *Radiology* 1994;193:853.
- Daniel BL, Yen YF, Glover GH, et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology* 1998;209:499-509.
- Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196:593-610.
- Orel SG. High-resolution MR imaging of the breast. *Semin Ultrasound CT MR* 1996;17:476-93.
- Scherif H, Mahfouz AE, Oellinger H, et al. Peripheral washout sign on contrast-enhanced MR images of the breast. *Radiology* 1997;205:209-13.
- Ferria DM, Gorczyca DP, Barsky SH, et al. Benign phyllodes tumor of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:187-89.
- Grimes MM. Cystosarcoma phyllodes of the breast, histologic features and, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod Pathol* 1992;5:232-39.
- Bennett IC, Khan A, De Freitas R, et al. Phyllodes tumours: a clinicopathological review of 30 cases. *Aust N Z Surg* 1992;62:628-33.
- Reinfuss M, Mitus J, Smolak K, et al. Malignant phyllodes tumors of the breast: a clinical and pathological analysis of 55 cases. *Eur J Cancer* 1993;29A:1252-56.
- Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, et al. Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differentiation diagnosis of enhancing lesions? *Radiology* 1999;211:101-10.
- Koshiiski T, Isomoto T, Nakamura K, et al. Differentiation between benign and malignant breast lesions using fat-suppressed dynamic MR imaging. *Nippon Acta Radiol* 1998;58:433-40.
- Daniel BL, Yen TF, Glover GH, et al. Breast disease: dynamic spiral MR imaging. *Radiology* 1998;209:499-509.
- Stack JP, Redmond OM, Codd MB, et al. Breast disease: tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology* 1990;174:491-94.
- Inoue S, Katsumata K, Yamamoto K, et al. MRI of phyllodes tumors of the breast. *JJCR* 1998;43:263-7.
- Kuhl CK, Bieling HB, Lutterbey G, et al. Breast neoplasms; T₂ susceptibility-contrast, first-pass perfusion MR imaging. *Radiology* 1997;202:87-95.
- Heywang-Kobrunner SH. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Invest Radiol* 1994;29:94-104.



CASE REPORT

Intracystic papillary carcinoma of the breast in a male patient diagnosed by core needle biopsy: a case report

Takayuki Kinoshita^{a,*}, Takashi Fukutomi^a, Eriko Iwamoto^a,
Miyuki Takasugi^a, Sadako Akashi-Tanaka^a, Tadashi Hasegawa^b

^a*Surgical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

^b*Pathology Division, National Cancer Center Research Institute, Japan*

Received 17 August 2004; received in revised form 29 November 2004; accepted 15 December 2004

KEYWORDS

Intracystic papillary carcinoma;
Male breast carcinoma;
Core needle biopsy

Summary We report a case of intracystic papillary carcinoma (IPC) of the breast in a 71-year-old man in whom diagnosis was made by core needle biopsy. He came to our hospital complaining of a left subareolar mass. Imaging diagnosis was a cyst with an intracystic component. Since aspiration biopsy cytology was interpreted as a borderline lesion, the decision was made to proceed with core needle biopsy.

Pathological examination of the specimen revealed the intracystic component to be non-invasive papillary carcinoma. So the patient underwent simple mastectomy without axillary node biopsy. From the final pathological result, no invasion was identified.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Male breast cancer is an uncommon disease with an incidence of approximately 1% of all breast cancers.¹ Intracystic papillary carcinoma (IPC) forms a small subgroup of breast carcinomas with a favorable prognosis.^{2,3} Core needle biopsy has been increasingly utilized as initial approach for the diagnosis of mammographic abnormalities and

palpable breast lesions. In this report, we describe a case of mammary IPC diagnosed in a 71-year-old man by core needle biopsy. We discuss the clinicopathological features of cystic breast cancer in the male and review the literature and the present case.

Case report

A 71-year-old man, complaining of a round mass in his subareolar region with bloody nipple discharge,

*Corresponding author. Tel.: +81 3 3542 2511; fax: +80 3 3542 3815.

E-mail address: takinosh@ncc.go.jp (T. Kinoshita).

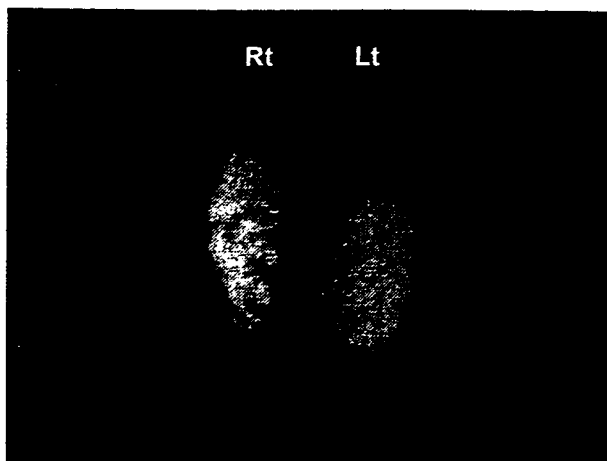


Figure 1 Mammogram revealed a 6 cm lobulated mass in his left breast and subareolar gynecomastia in his right breast.

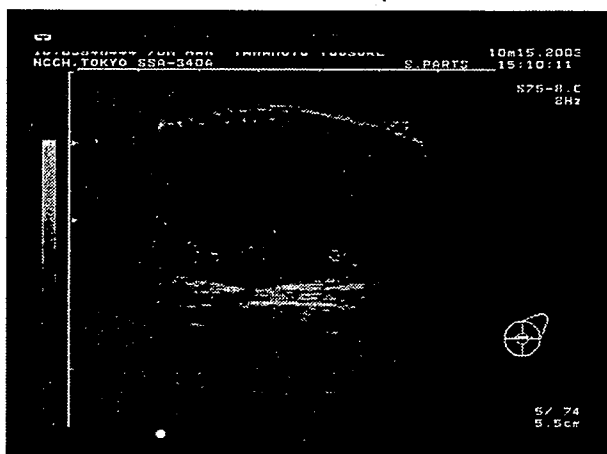


Figure 2 Ultrasound studies showed a cystic lesion with an intracystic component.

visited the National Cancer Center Hospital in October 2003. He had a past history of lung cancer and gastric cancer. There was no reported history of breast trauma. He had gynecomastia in his right breast. The tumor was $6 \times 5 \text{ cm}^2$ in size with a smooth surface and clear margin. No overlying skin retraction and no palpable axillary lymph nodes were noted.

Mammogram revealed a 6 cm lobulated mass in his left breast and subareolar gynecomastia in his right breast (Fig. 1). Ultrasound studies showed a cystic lesion with an intracystic component (Fig. 2).

We diagnosed intracystic papilloma or carcinoma from the radiological appearance of the intracystic lesion. So, the decision was made to proceed with core needle biopsy. Three passes with 16-gauge biopsy gun were performed. The diagnosis of non-invasive papillary carcinoma was made on core needle biopsy (Fig. 3). Finally, we diagnosed the

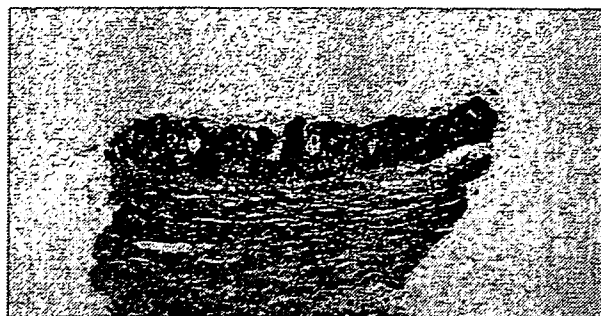


Figure 3 Core needle biopsy demonstrates a solid epithelial proliferation composed of papillary structures with fibrovascular cores lined by a uniform population of neoplastic cuboidal cells. No invasion was identified.

tumor as intracystic carcinoma from these combined informations. The patient underwent simple mastectomy without axillary lymph node biopsy. Because the role of adjuvant therapy is not clearly defined for this type of tumor, no other treatment was performed.

Pathologic findings

The specimen consisted of a simple mastectomy with an overlying ellipse skin with nipple. A $4.1 \times 2.0 \text{ cm}^2$ well-circumscribed, partially hemorrhagic cystic mass was identified under the areola. At lower-power magnification, the cyst wall was lined by multilayered flat epithelial cells, and papillary epithelial lesions with a fibrous stalk present in the wall (Fig. 4A).

At higher magnification, this solid papillary proliferation is composed of neoplastic cells with mild nuclear atypia and a high mitotic index (Fig. 4B). Since no evidence of stromal invasion was found, the lesion was diagnosed as IPC, high grade.

The immunohistological examination for cancer cells revealed positive for estrogen and progesterone receptor, and negative for HER-2 and p53 protein.

Discussion

IPC of the breast in the male is a very rare disease and it also shows a good prognosis. IPC represents a small subgroup of breast cancers and accounts 0.5–2% of breast cancer in women.² Some studies have suggested that they form a higher percentage in men, with an incidence range of 5–7.5%.^{4,5} Furthermore, increased risk in men with gynecomastia has been reported.⁶ Pacelli,⁷ in a recent review of the literature, reported that nine