

図5 左乳癌の左腋窩リンパ節転移の超音波検査画像
50歳代, 女性
N: 左腋窩リンパ節転移

善する。

MRI 検査による腋窩リンパ節転移診断においては、大きさの基準（短径5mm以上）や形態学的な基準に加えて、高い組織コントラストを活かした診断法の確立が期待されている。造影効果を考慮すると感度90%、特異度82%、正診率87%の好成績が得られたとの報告がある¹³⁾。最近、Mortellaroら¹⁴⁾が1.5Tの装置を使い撮像したスライス厚2mmのshort TI inversion recovery T2強調像（STIR: TR = 10,000msec, TE = 70msec）で、腋窩リンパ節のリンパ節門付近の脂肪信号の消失が、リンパ節数やリンパ節の大きさ、造影効果などの従来の指標よりもリンパ節転移診断に役立つことを報告した。

リンパ節腫大などの形態学的な変化を伴わないリンパ節転移も少なからず存在するため、形態学的な評価だけではリンパ節転移診断の精度の向上には限界がある。最近、普及が進んでいるFDG-PET検査は組織の糖代謝活性を評価することにより悪性病変を検出するため、腫大を伴わないリンパ節転移であっても糖代謝活性が十分に亢進していれば、転移病変として検出することが可能である。

Grecoらは¹⁵⁾、原発巣の径が5cm以下の乳癌（T1, T2症例）167症例を対象としてFDG-PET検査を施行し、その腋窩リンパ節転移診断の結果を手術結果と比較した。その結果、感度94.4%、特異度86.3%、正診率89.8%という良好な成績を得た。しかし、FDG-PET検査によるリンパ節転移診断について不良な成績を報告している論文も少なくない。リンパ節病変のような小病変をFDG-PET検査で診断する場合には、撮像条件や画像再構成条件が最適化されていないと、診断成績が不良となるため、これらについても十分に検討する必要がある¹⁶⁾。CT装置と一体化したPET/CT装置の開発は、FDG-PET検査で得られる病変の代謝活性などの機能的性状に関する情報に解剖学的位置情報を付加して、機能形態融合画像を実現し、FDG-PET検査の有用性を高めている（図6）¹⁷⁾。

胸骨傍領域は乳癌からのリンパ節転移の発生頻度が腋窩領域に次いで高いが、この領域のリンパ節転移の画像診断に関する報告は、腋窩領域に比較して少ない。胸骨傍リンパ節の転移が画像上明らかに腫大したリンパ節として描出されることが少ないことが理由の一つと考えられる²⁾。

CT検査に関しては、Scatarige JCら¹⁸⁾は8～10mmスライス厚の画像で胸骨傍領域に3～4mm以上の径のリンパ節を認めた場合、リンパ節腫大と診断すべきとしている。最近のマルチディテクターCTを用いた薄層スライス画像により診断成績の改善が期待されるが、これに関してまとまった報告は見当たらない。

超音波検査に関しては、5～7.5MHzの探触子を用いて肋間腔から走査することにより胸骨傍領域の観察が可能である。正常大の胸骨傍リンパ節の描出は通常困難であるが、転移リンパ節は球状あるいは楕円体形で内部が低エコーを示す構造物として観察できる。CT検査と同等の結果が得られることが報告されており¹⁸⁾、検査の簡便さの点で有利である。

MRI検査で胸骨傍領域を観察するには、表面コイルを前胸壁において、左右の比較が容易な冠状断像および胸骨後面の観察が容易な矢状断像を撮像するとよい。Kinoshitaら²⁰⁾は16症例から切除した43個の胸骨傍領域リンパ節について検討を加え、径5mm以上を陽性とする基準で、感度93.3%、特

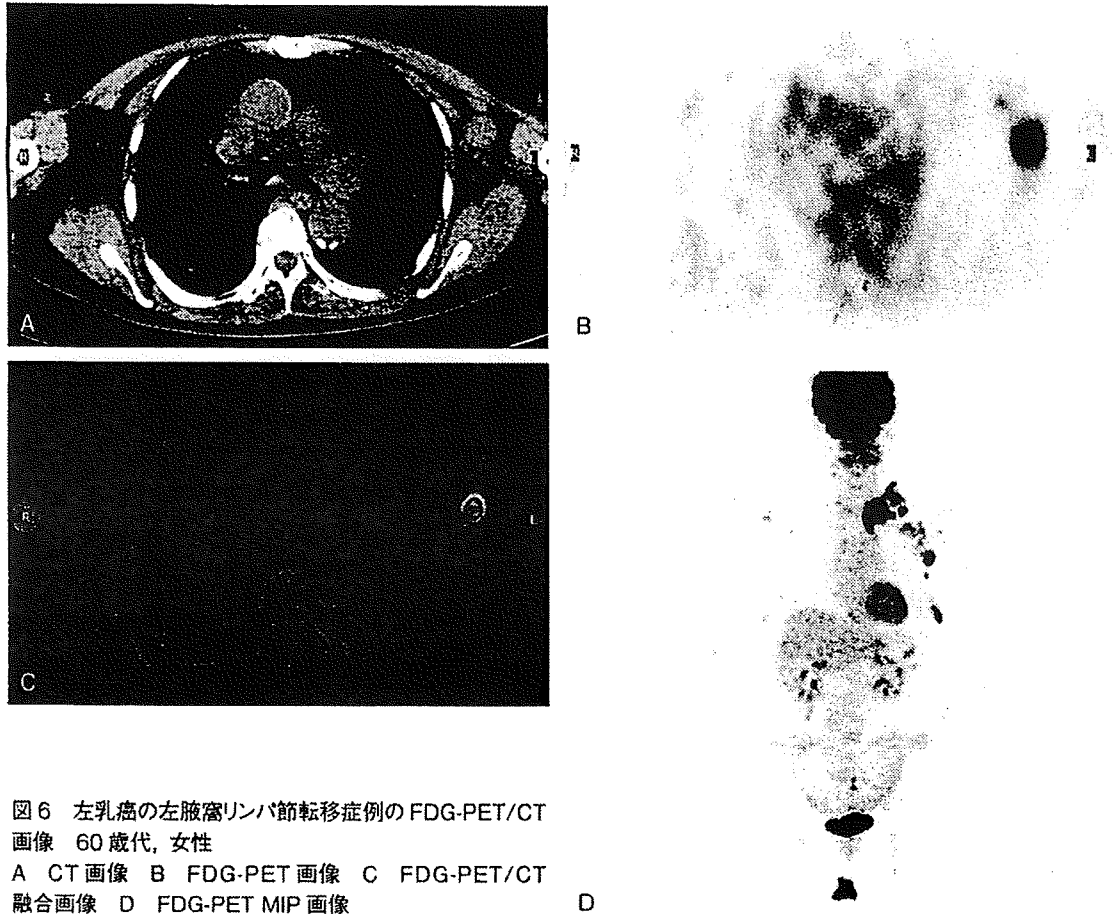


図6 左乳癌の左腋窩リンパ節転移症例のFDG-PET/CT画像 60歳代, 女性
A CT画像 B FDG-PET画像 C FDG-PET/CT融合画像 D FDG-PET MIP画像

異度 89.3%, 正診率 90.7%の良好な成績を報告している。リンパ節の縦径と横径の比を用いた形状の指標や辺縁の明瞭性の指標は有用ではなかったとしている。最近、拡散強調画像など新しい撮像法の応用が試みられており、それらの有用性に関する検証が期待される(図7)。

FDG-PET検査は、病変の大きさや形状などの形態学的な指標ではなく、糖代謝活性に基づいて病変の診断を行うため、形態学的に腫大することが少ない胸骨傍領域のリンパ節転移の診断にも有用性が期待できる。Eubankら²¹⁾は、30日以内の間隔でCT検査とFDG-PET検査を実施し、経過観察できた乳癌患者33症例について両者の胸骨傍領域および縦隔リンパ節転移の診断に関する有用性を比較した結果を報告している。CT検査では短径1cm以上を、

FDG-PET検査では縦隔の大血管の血液プールより強い集積を、それぞれ転移病変と診断した。その結果、FDG-PET検査は感度85%、特異度90%、正診率88%であり、CT検査の感度54%、特異度85%、正診率73%をしのいでいた(図8)。

③ 乳癌のセンチネルリンパ節イメージング

前項で説明したように、画像診断技術の進歩により、形態学的に腫大を認めないリンパ節転移の検出も可能となりつつあるが、微小リンパ節転移に対する検出能は十分ではなく、センチネルリンパ節生検を省略できるには至っていない。

たとえ微小転移であっても、リンパ節転移の存在は乳癌の予後を悪化させることが報告されているが²²⁾、

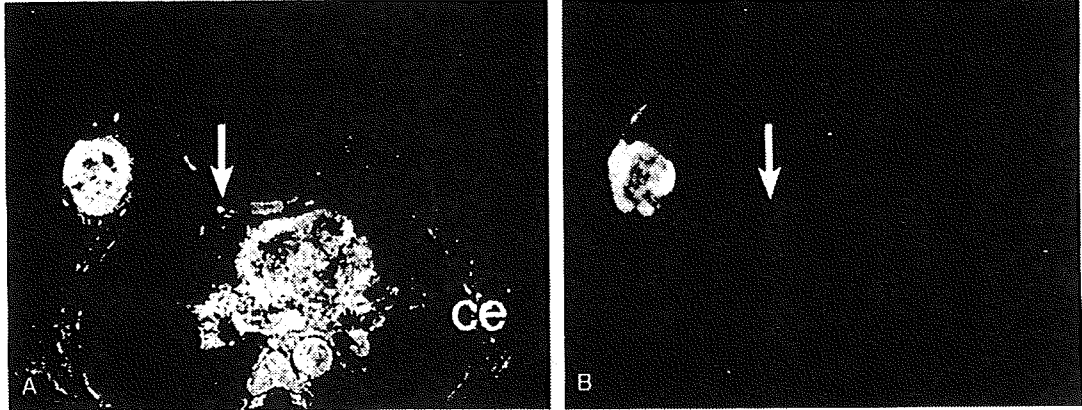


図7 右乳癌の右胸骨傍領域のリンパ節転移症例のMRI画像 40歳代, 女性
A 造影T1強調画像 B 拡散強調画像 →が転移リンパ節。

最大径0.2mm以下の小さな細胞集塊 (isolated tumor cells: ITCs) は予後に明らかな影響を与えないとする報告が散見される^{23) 24)}。このため, 最大径0.2mm以上の転移病巣を確実に検出できる画像診断技術が開発できれば, センチネルリンパ節生検も省略できる可能性がある。

しかし, 現時点では, 径0.2mm程度の小リンパ節転移を確実に検出することは難しいので, 画像診断検査により所属リンパ節に転移が検出できなかった場合は, センチネルリンパ節生検を行い, 所属リンパ節の転移状態を病理組織学的あるいは分子生物学的に確認する必要がある。

センチネルリンパ節は, 症例によりその局在が異なるため, センチネルリンパ節生検を成功させるには, それぞれの症例でセンチネルリンパ節を正確に同定する必要がある。センチネルリンパ節が多数個存在する症例もあるが, 乳癌症例では通常2, 3個以内である。

乳癌のセンチネルリンパ節は, 他の部位に生じる悪性腫瘍と同様に腫瘍周囲組織にリンパ移行性を示すトレーサーを投与し, その動態を追跡することにより同定できるが, 乳腺のリンパ流を考慮すると, 腫瘍直上の皮下あるいは乳輪下にトレーサーを投与することによっても腋窩領域のセンチネルリンパ節を同定することが可能である。しかし, 胸骨傍領域へのリンパ流を確認するには腫瘍周囲投与が望ましい。腫瘍下部に投与することにより, 腋窩領域, 胸骨傍領域のセン

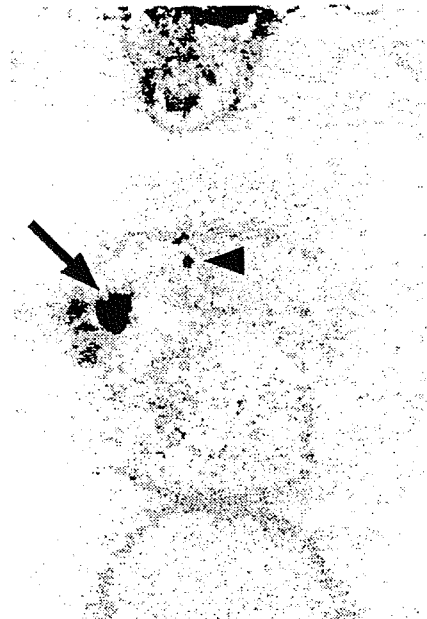


図8 右乳癌の右胸骨傍領域リンパ節転移症例のFDG-PET画像 50歳代, 女性
原発巣: →, 右胸骨傍リンパ節転移: ▲

チネルリンパ節がともに同定できるという報告もある⁶⁾。

センチネルリンパ節は, 術中に, 色素の流れを肉眼的に追跡したり, ガンマプローブと呼ばれる小型の放射線検出器を用いて放射能を計数したりすることにより, 同定しているが, 術前にセンチネルリンパ節 (およびリ

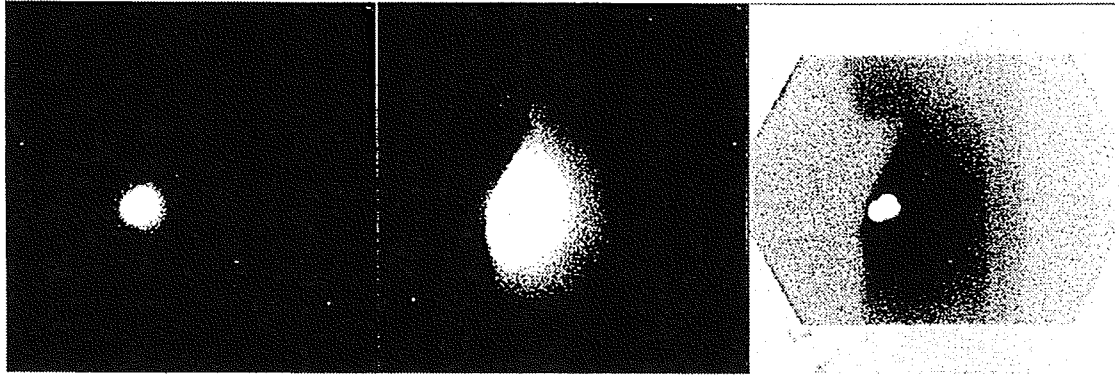


図9 リンパシンチグラフィの画像処理 左乳癌症例

一次線画像(左)では投与部位の強い集積と腋窩領域のセンチネルリンパ節の淡い集積しか認められない。散乱線画像(中)では体内でコンプトン散乱により生じた散乱線成分により体輪郭が描出される。小さな数字を加算した後、一次線画像のカウント値を散乱線成分のカウント値で除算するとセンチネルリンパ節のコントラストが改善し、体輪郭も明瞭に描出される。

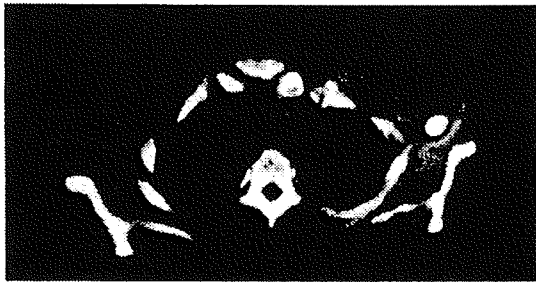


図10 SPECT/CTによる腋窩センチネルリンパ節マッピング 左乳癌症例

^{99m}Tc 標識コロイド製剤の集積を示す SPECT 画像を CT 画像に重ね合わせるにより、センチネルリンパ節の左腋窩領域の局在が容易に確認できる。(John Wayne 癌研究所 Glass EC 博士の厚意による)

ンパ流)を画像化し、その局在を確認しておく、鎖骨下リンパ節、鎖骨上リンパ節、対側腋窩領域など予想外の領域へのリンパ流(異所性リンパ流)の見落としを防ぐことができる²⁵⁾。原発巣の生検後や他疾患による胸部の手術後や放射線治療後の症例などでセンチネルリンパ節生検を施行する場合には、異所性リンパ流の頻度が高いため、リンパシンチグラフィなどで術前にリンパ流を確認しておくことが望ましい²⁶⁾。

術前のセンチネルリンパ節マッピングでは、リンパ流に乗ってトレーサーが移動する様子を体外から観察できなければならない。

放射性薬剤を用いる方法は、体外観察が可能であるだけでなく、その後の術中のセンチネルリンパ節の同定にも利用できるため、有用である。リンパ移行性を示し、センチネルリンパ節に停滞する放射性薬剤として、もっぱら Tc-99m 標識コロイド製剤が利用されているが、リンパ節中のマクロファージに発現するマンノース受容体に親和性を示す薬剤の利用も検討が進められている²⁷⁾。放射性薬剤を投与した後、シンチグラフィを撮像することにより(リンパシンチグラフィと呼ぶ)、センチネルリンパ節の局在を知ることができるが、投与された放射性薬剤は大半が投与部位に留まり、センチネルリンパ節に移行するのはわずかである。このため、シンチグラフィの単純な撮像では、センチネルリンパ節の描出は不明瞭であり、センチネルリンパ節の局在に関する解剖学的な位置情報も乏しい。このため、収集したデータに画像処理を加える必要がある(図9)²⁸⁾。また、ステレオ撮像によりセンチネルリンパ節の深さ方向の情報もある程度得られる²⁹⁾。しかし、センチネルリンパ節の解剖学的位置情報に関する問題は、SPECT/CT 複合装置の開発により解決されつつある(図10)³⁰⁾。

優れた空間分解能を有する CT 検査や MRI 検査を利用して術前にセンチネルリンパ節の局在に関する詳細な解剖学的位置情報を得ることもできる³¹⁾³²⁾。これらの方法では投与した造影剤自体をトレーサーとして術中にセンチネルリンパ節を同定することは難し

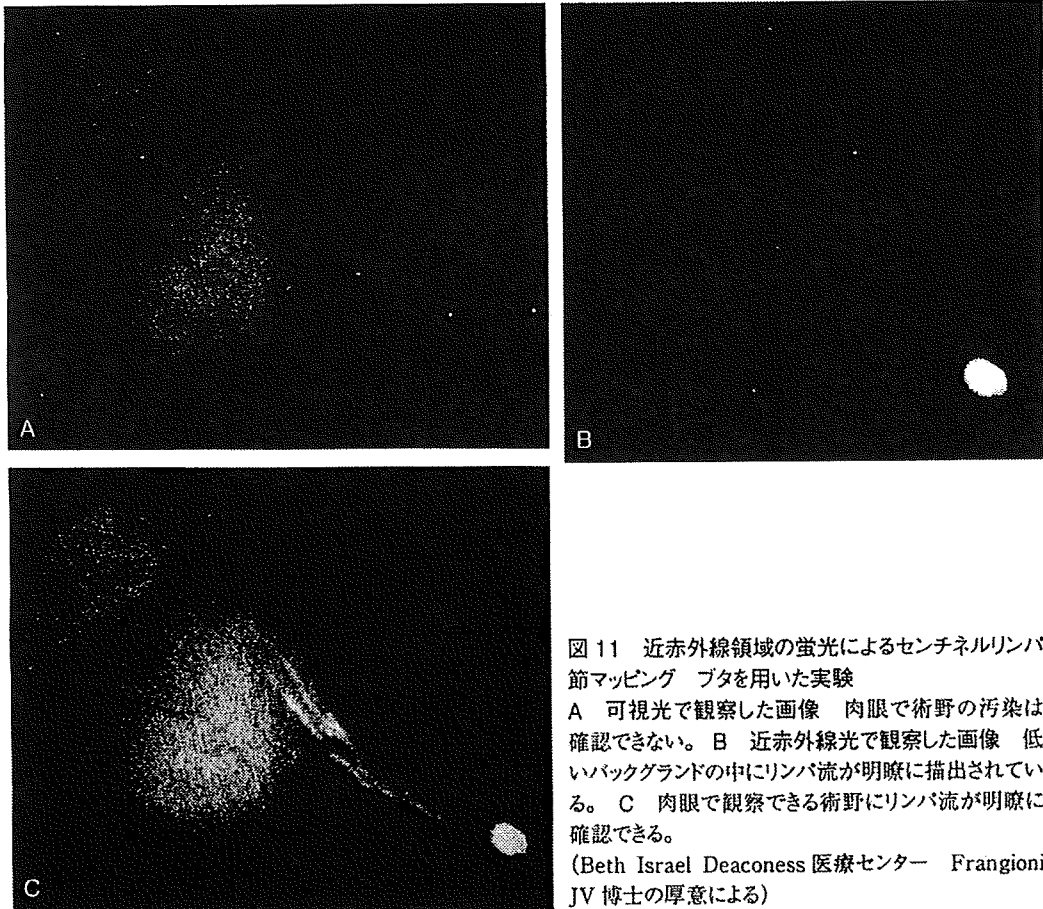


図 11 近赤外線領域の蛍光によるセンチネルリンパ節マッピング ブタを用いた実験
 A 可視光で観察した画像 肉眼で術野の汚染は確認できない。B 近赤外線光で観察した画像 低いバックグラウンドの中にリンパ流が明瞭に描出されている。C 肉眼で観察できる術野にリンパ流が明瞭に確認できる。
 (Beth Israel Deaconess 医療センター Frangioni JV 博士の厚意による)

いが、詳細な解剖学的情報が得られるので、術中に描出された脈管との位置関係などを手がかりにしてセンチネルリンパ節の位置を確認することは可能である。

④ 乳癌のセンチネルリンパ節の術中イメージング

センチネルリンパ節は径 1cm 前後の小さな構造物であり、周囲の構造物との区別が難しいのでトレーサーを使って同定する必要がある。術中は、術野を直接的にあるいは内視鏡などを通して間接的に観察できるので、情報量の多い視覚を利用するのが便利である。これまでも、リンパ移行性の高い青色色素を利用した方法が広く行われてきた。

最近、波長 700 ～ 900nm 程度の近赤外線光を

照射すると発光するトレーサーを利用する方法が検討されている。この波長の光を照射した場合、生体からの自家蛍光が乏しく（“生体の窓”と呼ばれている）、組織透過性が良好であるため、バックグラウンドからの信号を抑えて、高い感度で光信号を観察できる。Frangioni ら³⁹⁾は、ブタを用いた実験的検討により、近赤外線光を利用したセンチネルリンパ節マッピングが可能であることを確認し、近赤外線光と可視光を同時に観察することができる装置を開発し、臨床応用を目指している（図 11）³⁹⁾。最近、内視鏡を用いた鏡視下手術が普及し、肉眼による直視ではなく、モニター上で観察しながら施行する術式に外科医がなれてきたこと、可視光で観察できる術野が色素により汚染されないことなどの理由により、この術式が実用化した場合、普及が期待できる。

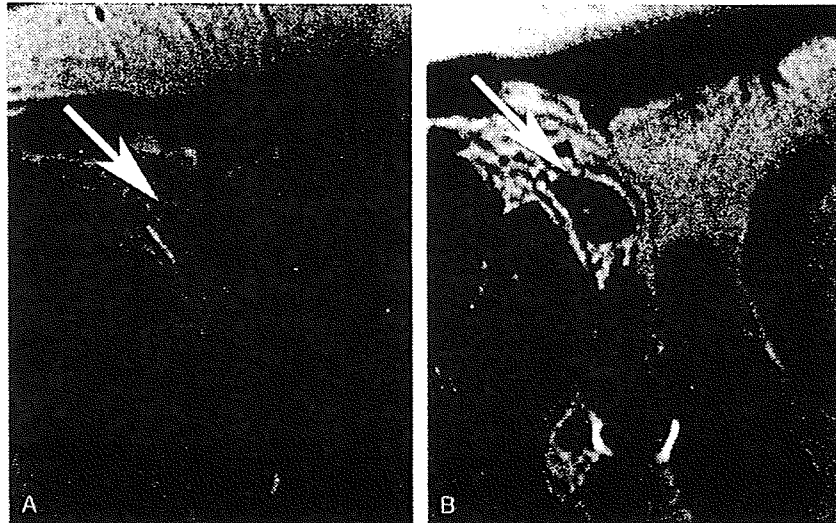


図 12 磁性体微粒子 MRI 造影剤を用いたリンパ節転移の診断
前立腺癌症例。転移リンパ節 (→) 内の信号は、造影剤投与前 (A) はほぼ均一であるが、造影剤投与後 (B) は、網内系組織の存在する非転移部位の信号が低下するため、リンパ節内の転移部位が高信号領域として観察できる。(Massachusetts 総合病院 Harisinghani MG 博士の厚意による)

5 小リンパ節転移のイメージング

上述のように、0.2mm 程度の小リンパ節転移病巣を確実に検出できるようになれば、乳癌症例におけるセンチネルリンパ節生検を省略できる可能性がある。この程度の大きさの転移は、リンパ節内の一部を占めるに過ぎず、リンパ節腫大を来すには至らない。このため、正常大のリンパ節の内部構造を観察する技術が求められることになる。Harisinghani³⁵⁾ は、リンパ節内の網内系組織に貪食される性質を持つ磁性体微粒子を投与し、その後、MRI でリンパ節領域を高分解能撮像することにより、リンパ節内の転移病巣の有無を可視化する試みを報告しているが (図 12)、この方法は問題解決のための足がかりになると考えられる。

■ ま と め

乳癌の適切な治療法の選択に正確なリンパ節転移診断が求められている。現在、多くの画像診断検査が利用されており、病変の糖代謝活性の評価が

可能な FDG-PET 検査も活用されるようになったが、リンパ節転移診断の感度は中等度にとどまっている。このため、小リンパ節転移病変の評価にはセンチネルリンパ節生検が必須である。センチネルリンパ節の同定にもイメージング技術が貢献しているが、イメージング技術の進展により、0.2mm 程度の小リンパ節転移を *in vivo* で確実に診断できる技術が確立できれば、乳癌のセンチネルリンパ節生検自体も省略できる可能性があり、さらなる低侵襲治療が期待できる。

文 献

- 1) Fitzgibbons PL et al: Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 124:966-978, 2000
- 2) 川島博子: 癌取扱い規約からみた悪性腫瘍の病期診断と画像診断: 乳癌. 臨放 50: 1479-1489, 2005
- 3) Grant RN et al: The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. Surgery 33: 71-78, 1953
- 4) Hultborn K et al: The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes, studied with the aid of colloidal ¹⁹⁹Au. Acta Radiologica 43: 52-64, 1955
- 5) Turner-Warwick R: The lymphatics of the breast.

- Brit J Surg 46 : 574-582, 1959
- 6) Shimazu K et al : Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 237 : 390-398, 2003
 - 7) 日本乳癌学会 : 乳癌取扱い規約, 第 16 版. 金原出版, 東京, 2008
 - 8) 日本癌治療学会 : 日本癌治療学会リンパ節規約. 金原出版, 東京, 2002
 - 9) Sobin LH et al : TNM classification of malignant tumours, 6th ed. New York, Wiley-Liss, 2002
 - 10) Wittekind C et al : TNM Atlas, 5th ed. Hoboken, John Wiley & Sons, 2005
 - 11) Ogasawara Y et al : Multidetector-row computed tomography for the preoperative evaluation of axillary nodal status in patients with breast cancer. *Surg Today* 38 : 104-108, 2008
 - 12) Alvarez S et al : Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer : a systematic review. *AJR Am J Roentgenol* 186 : 1342-1348, 2006
 - 13) Mumtaz H et al : Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 169 : 417-424, 1997
 - 14) Mortellaro VE et al : Magnetic resonance imaging for axillary staging in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging* 30 : 309-312, 2009
 - 15) Greco M et al : Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography : clinical evaluation and alternative management. *J Natl Cancer Inst* 93 : 630-635, 2001
 - 16) Inoue K et al : Improvement of the diagnostic accuracy of lymph node metastases of colorectal cancer in ¹⁸F-FDG-PET/CT by optimizing the iteration number for the image reconstruction. *Ann Nucl Med* 22 : 465-473 : 2008
 - 17) Heusner TA et al : Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36 : 1543-1550, 2009
 - 18) Scatarige JC et al : Internal mammary lymphadenopathy : imaging of a vital lymphatic pathway in breast cancer. *Radiographics* 10 : 857-870, 1990
 - 19) Ozdemir H et al : Parasternal sonography of the internal mammary lymphatics in breast cancer : CT correlation. *Eur J Radiol* 19 : 114-117, 1995
 - 20) Kinoshita T et al : Evaluation of small internal mammary lymph node metastases in breast cancer by MRI. *Radiat Med* 17 : 189-193, 1999
 - 21) Eubank WB et al : ¹⁸Fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect mediastinal or internal mammary metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 19 : 3516-3523, 2001
 - 22) Colleoni M et al : Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes : clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 23 : 1379-1389, 2005
 - 23) Imoto S, et al : Impact of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes detected by immunohistochemical staining. *Eur J Surg Oncol* 32 : 1175-1179, 2006
 - 24) Reed J et al : Prognostic implications of isolated tumor cells and micrometastases in sentinel nodes of patients with invasive breast cancer : 10-year analysis of patients enrolled in the prospective East Carolina University/Anne Arundel Medical Center Sentinel Node Multicenter Study. *J Am Coll Surg* 208 : 333-340, 2009
 - 25) Barranger E et al : Contralateral axillary sentinel lymph node drainage in breast cancer : a case report. *J Surg Oncol* 86 : 167-169, 2004
 - 26) van der Ploeg IM et al : Lymphatic drainage patterns in breast cancer patients who previously underwent mantle field radiation. *Ann Surg Oncol* 16 : 2295-2299, 2009
 - 27) Wallace AM et al : Sentinel lymph node mapping of breast cancer via intradermal administration of lymphoseek. *Nucl Med Biol* 34 : 849-853, 2007
 - 28) Fujii H et al : Lymphoscintigraphy for the visualization of sentinel lymph nodes and body contour. *Breast Cancer* 11 : 250-255, 2004
 - 29) Tanaka C et al : Stereoscopic scintigraphic imaging of breast cancer sentinel lymph nodes. *Breast Cancer* 14 : 92-99, 2007
 - 30) Lerman H et al : Lymphoscintigraphic sentinel node identification in patients with breast cancer : the role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 : 329-337, 2006
 - 31) Suga K et al : Localization of breast sentinel lymph nodes by MR lymphography with a conventional gadolinium contrast agent. Preliminary observations in dogs and humans. *Acta Radiol* 44 : 35-42, 2003
 - 32) Suga K et al : Breast sentinel lymph node mapping at CT lymphography with iopamidol : preliminary experience. *Radiology* 230 : 543-552, 2004
 - 33) Ohnishi S et al : Organic alternatives to quantum dots for intraoperative near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping. *Mol Imaging* 4 : 172-181, 2005
 - 34) Tanaka E et al : Image-guided oncologic surgery using invisible light : completed pre-clinical development for sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 13 : 1671-1681, 2006
 - 35) Harisinghani MG et al : Ferumoxtran-10-enhanced MR lymphangiography : does contrast-enhanced imaging alone suffice for accurate lymph node characterization? *Am J Roentgenol* 186 : 144-148, 2006

非触知乳がん診断の進め方

清水 薫 今井 瑠美 関本 宏二 福原 里恵
花井 耕造 田仲 隆* 永井 優一* 和田 徳昭**

IRYO Vol. 63 No. 6 (392-398) 2009

キーワード： 乳がん，非浸潤性乳がん，非浸潤性乳管がん(DCIS)，非触知，微細石灰化，マンモグラフィ，石灰化強調(PEM)処理，ステレオガイド下マンモトーム生検

はじめに

乳がん検診にマンモグラフィが導入されて以来，非触知乳がんの発見が増加した。乳腺の画像診断における微細石灰化像は，非浸潤性乳がんを早期に発見する重要な手がかりとなる。本稿では，乳がんの診断に必要な疫学，解剖，病理を概観し，微細石灰化像をとともう非触知乳がんの画像診断を詳述する。

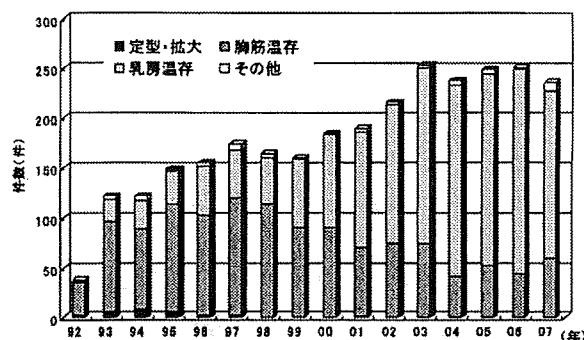


図1 年度別手術件数と乳房術式変遷

国立がんセンター東病院における乳がん診療

国立がんセンター東病院（以下，当院）はがん専門病院として，既に乳がんと診断されている，もしくは乳がんを疑われる紹介患者が多い。また，乳がん検診に対する精密検査施設でもあり，マンモグラフィ検診において要精査となった自覚症状のない患者も対象となる。

当院における年度別手術件数と乳房術式変遷（図1）および年度別病期の内訳（図2）を示す（国立

がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス参照（<http://ganjoho.ne.jp/public/cancer/data/breast.html>）。これによりここ数年は0期の非浸潤性乳がん，腫瘍径が2 cmまでのI期乳がんが約半数を占める。早期の乳がん数の増加や術前薬物治療の臨床応用にともない，乳房温存率の割合も増加し，現在では全手術症例の70-80%である。

表1は当院の病期別健存率（治療手術例に対する，

国立がんセンター東病院 放射線部 *国立がんセンター中央病院 放射線診断部 **国立がんセンター東病院 乳腺外科
別刷請求先：清水 薫 国立がんセンター東病院 放射線部 〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1
(平成21年1月14日受付)

How to Diagnose Non-palpable Breast Cancer

Kaoru Shimizu, Rumi Imai, Kouji Sekimoto, Satoe Fukuhara, Kouzou Hanai, Takashi Tanaka*, Yuuichi Nagai*, Noriaki Wada*, National Cancer Center Hospital East, *National Cancer Center Hospital, **National Cancer Center Hospital East

Key Words: breast cancer, non-invasive ductal carcinoma, DCIS, non-palpable, micro calcification, mammography, PEM, stereotactic vacuum-assisted breast biopsy

■0期 □1期 ▨2期 □3期 □4期・不明

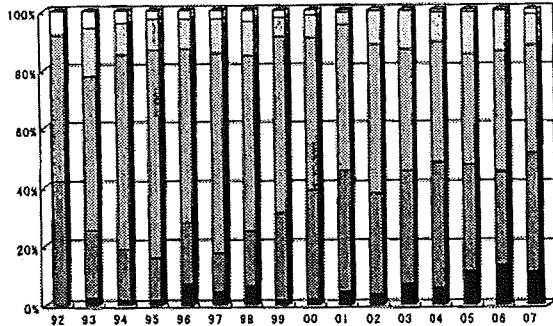


図2 年度別病期

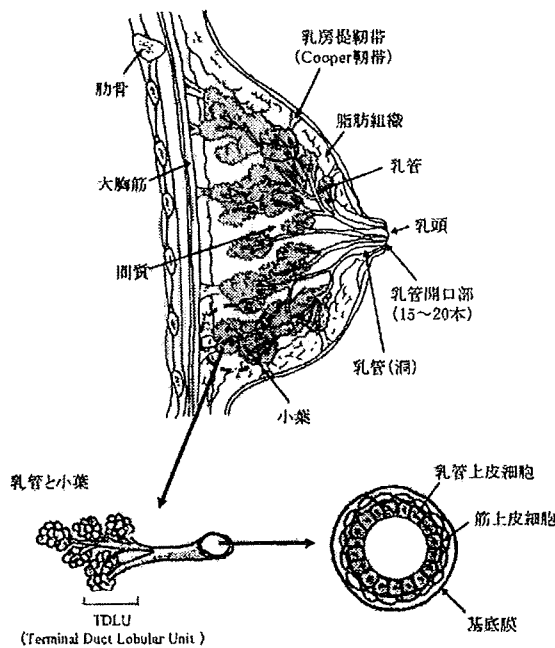


図3 乳腺の解剖²⁾

再発を認めない生存例の率¹⁾より一様分布²⁾・生存率を示したもので、病期が低いほど予後が良好であり、乳がんの早期発見・治療が予後に与える影響は大きい。

乳腺の解剖

乳腺は15-20個の腺葉とこれらを支える間質から形成される。各腺葉は乳頭を中心に放射状に配列し、末梢の小葉から発生する乳管は最終的に乳頭に開口する。腺葉末梢の小葉と小葉外終末乳管を合わせて、Terminal Duct Lobular Unit (TDLU) といい、乳がんの大部分が TDLU の乳管上皮細胞から発生する (homepage3.nifty.com/francis/data/13/horii.pdf; 堀井 理絵: 知っておきたい病理学の基礎-よ

表1 健存率と生存率

健存率	5年	10年	生存率	5年	10年
0期	98%	92%	0期	100%	100%
1期	94%	91%	1期	97%	93%
2期	81%	73%	2期	89%	81%
3期	53%	47%	3期	63%	49%
4期	—	—	4期	42%	24%

り正確な乳腺画像診断のために-)。

乳管は乳管上皮細胞と筋上皮細胞の2層から形成され、周囲は基底膜で覆われ、間質組織から隔離される(図3)。

乳がんの組織分類と石灰化

1. 非浸潤がんから浸潤がんへ

乳がんは組織学的に非浸潤がんと浸潤がん、Paget 病の3型に分類される(図4)。

乳がんは、乳管および小葉の上皮細胞から発生し、次第に基底膜で囲まれた空間を満たすよう増殖する。がん細胞が乳管および小葉内にとどまるものを『非浸潤がん』といい、周囲組織への浸潤がないため、乳房内のがんを完全に切除できれば、理論上手術のみで根治が望める。これに対し、基底膜を破り間質や血管およびリンパ管など周囲組織への浸潤があるものを『浸潤がん』とよび、遠隔転移の要因となる。遠隔転移が臨床的に顕在化すると、がんの根治はきわめて困難になる(図5)。

非浸潤がんはある時点で基底膜を破って間質浸潤を開始し、浸潤がんへと移行すると考えられている。このため、非浸潤がんの段階での発見は良好な予後を得るため重要である。

2. 非浸潤性乳管がん (DCIS)

非浸潤がんは、発生部位、構成細胞と増殖パターンにより、非浸潤性乳管がん: Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) と非浸潤性小葉がん: Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) に分類される。本稿ではおもに非浸潤性乳管がん(以下: DCIS)について述べる。

DCISは浸潤部分を認めず、乳管内で増殖進展をするが、その乳管腔内の組織形態によって以下のように亜分類される(表2)。大きく面疱型(Comedo

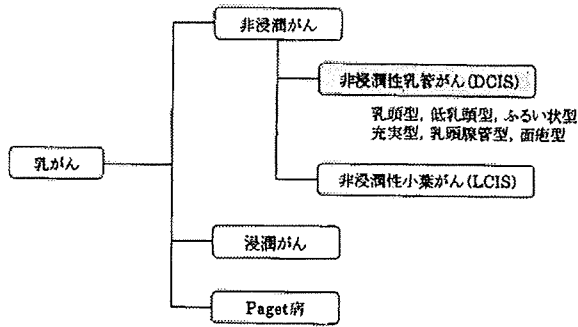


図4 乳がんの分類

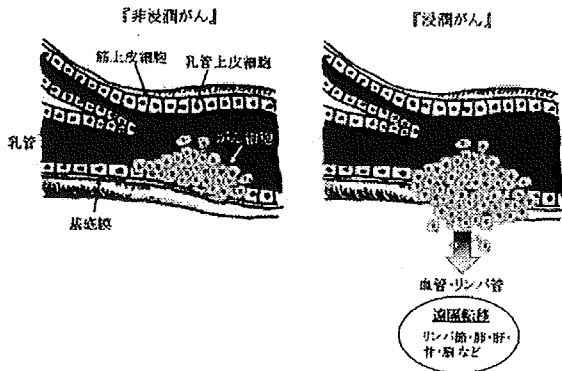


図5 非浸潤がんと浸潤がん

type) と非面疱型 (Non-Comedo type) に分類する場合も多い。

3. 乳がんの微細石灰化

乳がんの微細石灰化は、乳管内で増殖するがんの変性壊死物質や乳管内での分泌物の一部がカルシウムと反応して結晶化したものである。

よって病理組織像として石灰化を認める場所は主には、腫瘍化した乳管上皮に囲まれた管腔部分になる。

マンモグラフィで描出される乳がんの石灰化像は、乳管が非常に拡張していない限り微細、微小であることが多い。乳管腔が鑄型となり表現されるため、内腔の形態によって石灰化の形状が異なり、病理組織学的特徴を反映する。

4. 病理所見とマンモグラフィ石灰化像の特徴

1) 面疱型 (Comedo type)

がん細胞が増殖し乳管を満たすと、栄養の届かない中心部に壊死が起こり、カルシウムと反応して石灰化がおこる。微細石灰化像は腺腔に鑄型のように沈着する。マンモグラフィ上で見る面疱型の微細石灰化像の形状は微細線状、微細分枝状、多形性ある

表2 乳管腔内の組織形態分類

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| (1) 面疱型 comedo type | } 非面疱型
(Non-Comedo type) |
| (2) ふるい状型 cribriform type | |
| (3) 乳頭型 papillary type | |
| (4) 低乳頭型 low papillary type | |
| (5) 充実型 solid type | |
| (6) 乳頭腺管型 papillotubular type | |



図6 微細石灰化像の成り立ちと画像 (面疱型)

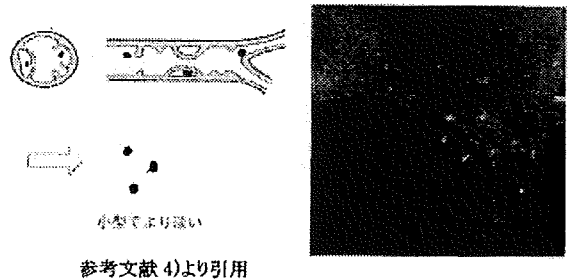


図7 微細石灰化像の成り立ちと画像 (非面疱型)

いは不均一な石灰化など奇異なパターンを呈する (図6)。非面疱型と比較し、圧倒的に微小浸潤をとまうことが多く、より悪性度が高い⁹⁾。

2) 非面疱型 (Non-Comedo type)

非面疱型の石灰化の場合、うっ滞した分泌物内に生じるので点状や淡く不明瞭な石灰化となる。ふるい状型 (cribriform type) の場合、がん細胞は密な小腺腔形成を示し、カルシウムは腺腔に部分的に沈着する。よって、微細石灰化像はより細かいものとなり、良性疾患との鑑別が困難になる (図7)。

このように、壊死の有無により微細石灰化像の形態は異なり、成り立ちや病態そのものを示す。ただし、微細石灰化像は乳腺症など良性疾患でもみられるため、良悪性の鑑別が必要になる。ここで、鑑別の手がかりとなるのが微細石灰化像の形態と分布である。マンモグラフィガイドライン⁹⁾に記載されるカテゴリ分類のアルゴリズムを示す (表3)。

表3 良悪性の鑑別を必要とする石灰化のカテゴリ
一分類

分布		形態			
		微小円形	淡く 不明瞭	多形性 不均一	微細線状 微細分枝状
分布	びまん性 領域性	2	2	3	5
	集簇性	3	3	4	5
	線状	3・4	4	5	5
	区域性	3・4	4	5	5

1:異常なし 2:良性
3:良性,しかし悪性を否定できず
4:悪性の疑い 5:悪性

*表中の数字はカテゴリーを表す

デジタルマンモグラフィ

マンモグラフィで描出される乳がんを疑う所見は、主に腫瘤像や微細石灰化像である。とくに、マンモグラフィは乳管内の50-200 μ m程度の微細石灰化像を描出することで、非触知の早期乳がんを検出できる。これが他のモダリティと比べ最大の利点である。

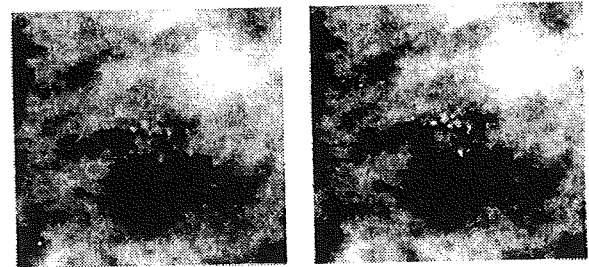
したがって、乳房内の微細な病変を描出する高い空間分解能がマンモグラフィには要求される。デジタルシステムにおいて空間分解能は画素サイズ(サンプリングピッチ)に依存する。画素サイズが大きいと、微細石灰化像の検出や形態診断に支障をきたす恐れがある⁹⁾。

1. 拡大スポット撮影

密着撮影において腫瘤像、微細石灰化像などが認められた場合、当院では拡大スポット撮影を追加する。病変を含む範囲を小さな圧迫板で圧迫、拡大撮影することにより周囲組織を圧排し、正常乳腺と病変とのコントラストを高めることができる⁷⁾。とくに、微細石灰化像が認められた場合は、この拡大撮影が形態診断を行う上で非常に有益な情報を与えてくれる。

2. 画像処理について

デジタルマンモグラフィの利点として画像処理が挙げられる。一般的には、階調処理・周波数処理・ダイナミックレンジ圧縮処理・石灰化強調処理などが用いられ、診断しやすい画像が提供される。



PEM 処理なし PEM 処理あり
図8 PEM 処理の有無での画像比較

表4 パラメータの種類および特性⁹⁾

PRN	強調を行う周波数帯域を決めるパラメータ A:8Lp/mm B:5.66Lp/mm C:4.0Lp/mm D:2.83Lp/mm E:2.0Lp/mm
PTE	エッジ検出の感度を決めるパラメータ A-T (AからTになるに従い、エッジ検出の感度が下がる)
PTC	孤立点検出の感度を決めるパラメータ A-T (AからTになるに従い、孤立点検出の感度が下がる)
PRE	強調の程度を決めるパラメータ 0.0~16 (値が大きいく程、強調度が上昇)

しかし、これらの画像処理は原理と特性を十分理解した上で扱わないと擬画像を生じさせ、誤診の原因になりうるため注意して使用しなければならない。

1) 石灰化強調処理 (PEM 処理)

(Pattern Enhancement Processing for Mammography)

PEM 処理は、乳房画像中から微細石灰化像と思われる、急激な濃度勾配をもった点状の構造物にのみ強調処理を施すもので、微細石灰化像の検出率を向上させる(図8)。

PEM 処理には4つのパラメータがあり、PTE(エッジ検出感度)およびPTC(孤立点検出感度)が石灰化と判断する閾値を決めるパラメータである(表4)⁹⁾。

乳房画像中から処理を施す石灰化パターンを検出する際、石灰化パターンと背景のコントラストに注目し、ある閾値以上の信号かつ孤立した信号を石灰化パターンとする。背景とのコントラストに注目するため、画像全体のコントラストや背景に含まれるノイズの影響を受ける。適正な撮影条件の下得られ

た画像に対し、PTE および PTC の閾値を設定するため、IP への到達線量が少ない画像やコントラストが高い画像が入力された場合、同感度で石灰化を検出することはノイズ成分まで検出することになり、擬似石灰化像を生み出す危険性がある。

PEM 処理内部では CR (Computed Radiography) の S 値：50, L 値：2.0 となる画像を適正な撮影条件の下得られた画像と判断し、PTE および PTC を決定する。これが基準画像となる。S 値とは画像データを読み取る際の読み取り感度の指標であり、撮影線量に依存する。また、L 値とはコントラストの指標であり、撮影線質に依存する。実際は、S 値：50, L 値：2.0 という基準画像に対し、入力された画像の S 値および L 値からノイズ量を推定し、ノイズが多い画像が入力された場合、PTE および PTC の感度を下げるよう補正される。なお、基準画像に対しノイズが少ない画像では補正を行わない。

PEM 処理は画像中の高周波数成分かつ点状構造物のみに施される処理であり、処理のかかる部分とわからない部分が極端に切り替わるような特殊な画像処理である。よって検出感度や強調度の調整が重要になるが、適切な撮影条件で得られた画像に施されることが大前提である。適切な撮影条件・画像処理条件が揃ってこそ、画像処理の効果を最大限に引き出せることを忘れてはならない。

● ステレオガイド下マンモトーム

当院では、マンモグラフィでのみ発見された非触知病変の良悪性の鑑別診断に、マンモトーム：Mammotome[®] (図9) を用いた生検を行う。

マンモトームは90年代米国にて開発されたステレオガイド下吸引式乳房組織生検装置 (Vacuum-assisted Breast Biopsy System)⁹⁾ で経皮的な針生検装置の一種である。主に11Gの針が使用されるが、乳房の厚さによっては8G, 14Gも使用される¹⁰⁾。腫瘍病変の生検に主に用いられる FNAC (Fine needle aspiration cytology) や CNB (Core needle biopsy) よりも多くの組織が採取できる (図10)。また、穿刺した針が360°回転することにより、多方向から組織を採取することが可能となる。しかし、石灰化¹¹⁾の位置が照射野窓の端にある場合や、乳房を圧迫した際に乳房厚が十分でない場合、このマンモトーム生検ができない場合もある。マンモトーム生検が

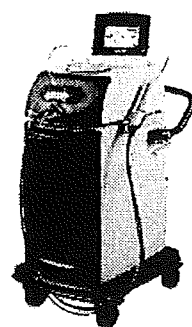


図9 マンモトーム装置
(ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)提供資料)

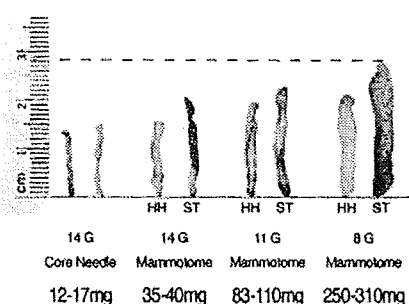


図10 採取した組織標本
(ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)提供資料)

イドライン¹¹⁾によるステレオガイド下マンモトームの適応を示す (表5)。

次にステレオガイド下マンモトームの検査法について述べる。通常の乳房撮影装置にステレオ装着を設置し、座位で検査するタイプと、専用テーブルを用いて腹臥位で検査するタイプの2種類に大きく分けられる。当院は精密検査施設であり、また設置スペースが十分に確保できたため腹臥位タイプの LO-RAD MultiCare[®] Platinum (図11) を2006年度より導入し使用している。

● 腹臥位マンモトームの検査手順

腹臥位マンモトームの検査手順について説明する。

- (1) 丸い穴の開いた専用テーブルにうつぶせに寝てもらい、検側乳房を穴から下垂してもらう。(可能な限りストレスの少ない楽な姿勢にする)
- (2) ポジショニングの後、スカウト撮影にて目的の石灰化が採取野の中央付近にあることを確認する (図12)。
- (3) X線管球を左右各15°に振り、ステレオ撮影する。

表5 ステレオガイド下マンモトームの適応¹¹⁾

- | |
|--|
| (1) 悪性の疑いのある石灰化 (カテゴリ 4 など) |
| (2) 明らかに悪性と考えられるが組織診断を必要とする石灰化 (カテゴリ 5) |
| (3) 良性と考えられるが組織診断を必要とする石灰化 (カテゴリ 3 の一部など) |
| (4) 石灰化以外の悪性を疑う病変 (腫瘍、構築の乱れなどの超音波で描出できないもので組織診断を必要とする場合) |

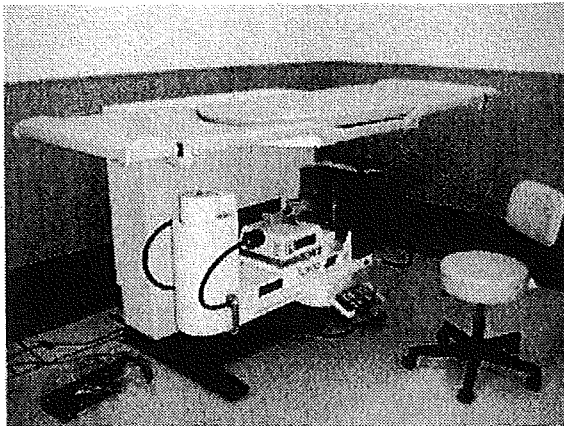


図11 腹臥位式ステレオ生検装置
LORAD MultiCare® Platinum

- (4) 2枚の画像上で同一の石灰化をターゲットイングリシ3次元座標を算出する。
- (5) 皮膚を消毒後、皮下麻酔薬 (1%キシロカイン E20ml) を注入し局所麻酔をする。
- (6) 位置のずれがないか、再度ステレオ撮影する。
- (7) 皮膚に約4mmの小切開をし、目的の石灰化の手前 (~2mm) まで針の先端を挿入していく。
- (8) 先端が石灰化の手前にあるか確認するため、再びステレオ撮影する。
- (9) 確認後、ボタンを押して外筒を発射する。
- (10) 外筒と石灰化の位置を確認するため、再びステレオ撮影する (図13)。
- (11) マンモトームのスイッチを入れ、組織を採取する。スイッチを入れると吸引とカッター付き内筒が高速回転され、開口部から外筒部に引き込まれた組織を内筒がカットして中に取り込む。外筒は留置したまま内筒を戻すと内筒の中に吸引された組織が回収される¹⁰⁾。
- (12) 採取した組織を乳房撮影装置にて拡大撮影し、石灰化の有無を確認する (図14)。
場合によっては、生検位置や手術位置の目印と

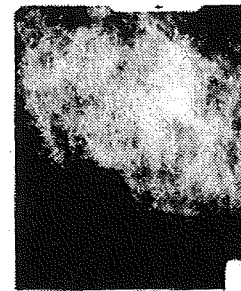


図12 スカウト画像

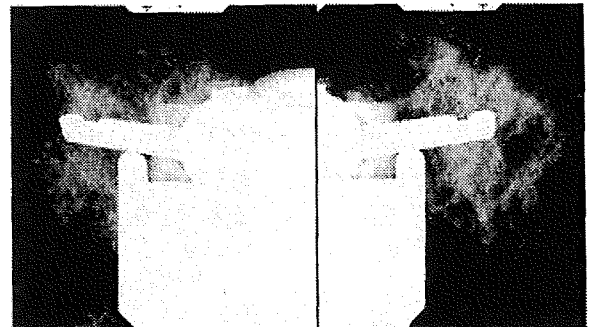


図13 ステレオ画像

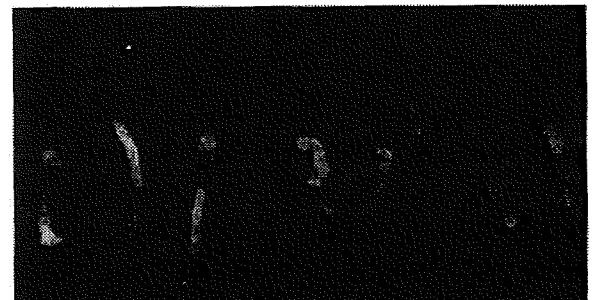


図14 採取した組織標本撮影

して、2mm程度のステンレス製クリップ (MicroMark II Clip®) を埋め込む場合がある。手術の場合クリップごと乳腺を切除する。経過観察で乳腺内に留置となった場合でも、身体には影響はない。

(13) 10分程度圧迫止血をしてテープで固定。さらにベッドで2時間安静にしてもらう。

検査時間は慣れてくると30分ぐらいで終了する。

乳房の厚さが薄い場合は Air Gap 法を用いて乳房厚を加算する場合もある (図15)。

当院では、病理結果が良性の場合、定期的 (6カ月もしくは1年後) に経過観察している。悪性の場合には手術となる。手術を行う場合、非触知で病変部位の同定が困難となるため、マンモグラフィにてマーキングを行い手術部位の特定を行う。鉛片を病変

Air Gap法

圧迫板の対側に採取野と同じ大きさを切抜いたアクリル板を入れることで、対側の乳房にも膨らみを持たせ、穿刺可能な乳房厚を確保する。

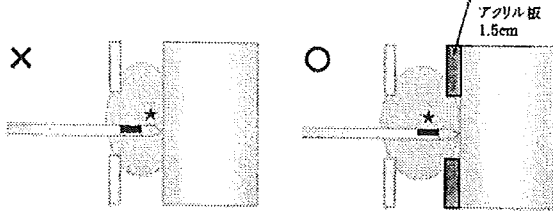


図15 Air Gap法の概要

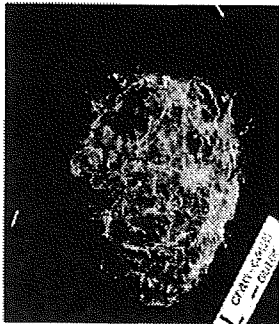
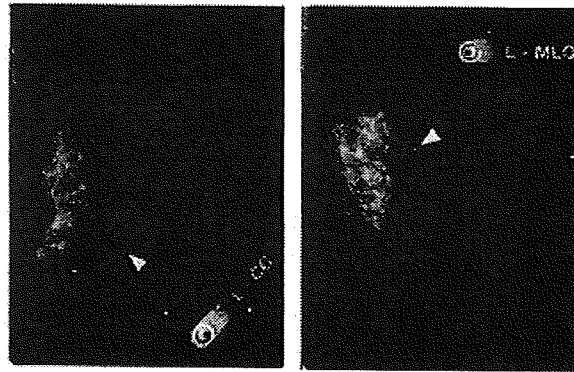


図17 術中標本撮影

部位皮膚にマークし、頭尾方向 (CC-view)、側面方向 (ML-view) の2方向で撮影する (図16)。乳腺外科医はこのマークを切除範囲の決定に役立てている。また、手術中に切除した検体をマンモグラフィにて拡大撮影し、標的となる微細石灰化が中心にあり、すべての石灰化病変が切除範囲内にあるか確認する (図17)。

おわりに

本稿では、微細石灰化像をともなう非触知乳がんの発生から精密検査法について、画像診断を中心に詳述してきた。乳がん検診にマンモグラフィが導入され、さらに2004年4月の診療報酬改定において「乳腺腫瘍画像ガイド下吸引術」が保険適応になり、ますますマンモグラフィやマンモトーム生検は増加している。現在、乳がんは増加傾向にあり、早期のうちに発見・治療することが乳がん患者のQOLの向上につながる。われわれ放射線技師は、マンモグラフィ装置やマンモトーム装置などのデジタルシステムの利点と併せもつ危険性をよく理解し、診断価値の高い画像を提供できるよう努めなくてはならない。



頭部方向

側面方向

図16 術前マーキング撮影

【文献】

- 1) 日本乳癌学会 (編). 乳癌取り扱い規約. 第15版. 東京: 金原出版; 2004
- 2) 服部信, 小山靖夫, 山村雄一監修. 図説臨床「癌」シリーズ34 癌の病期分類. 東京: メジカルビュー社; 1990: p92-6.
- 3) 坂元吾偉 芳賀駿介監修. 秋山太ほか編. 非浸潤性乳管癌の基礎と臨床. 東京: 篠原出版新社; 2001.
- 4) 東京都がん検診センター. 手にとるようにわかるマンモグラフィ1; 撮影の基本と診断の基礎. 東京: ベクトル・コア; 2002: p142-5.
- 5) 日本医学放射線学会, 日本放射線技術学会, マンモグラフィガイドライン委員会 編集. マンモグラフィガイドライン第1版. 東京: 医学書院, 2002.
- 6) 奥田逸子, 中島康雄, 印牧義英ほか. ソフトコピー診断 (モニタ読影) の普及と課題-メリット, デメリットの検証. INNERVISION 2008; 23 (8): 17-9.
- 7) 遠藤登喜子. 精密検査としての画像診断の進め方. 臨床画像 2008; 24(4): 24-32.
- 8) FCR 画像処理解説書Ⅱ第1版. 東京: 富士写真フイルム 富士フイルムメディカル; 2007, p12-4.
- 9) Parker SH, Klaus AJ. Performing a breast biopsy with a directional, vacuum-assisted biopsy instrument. Radiographics 1997; 17: 1233-52.
- 10) 高橋かおる, 五味直哉, 岩瀬拓士ほか. マンモトーム生検の役割と有用性. 日臨 2006; 64: 469-74.
- 11) 画像ガイド下乳腺針生検研究会. マンモトーム生検ガイドライン; 2003.



Original contribution

Histopathologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by invasive ductal carcinoma of the breast: a prospective study[☆]

Takahiro Hasebe MD, PhD^{a,b,*}, Shigeru Imoto MD, PhD^c, Tomoyuki Yokose MD, PhD^d, Gen-ichiro Ishii MD, PhD^e, Motoki Iwasaki MD, PhD^f, Noriaki Wada MD, PhD^c

^a*Surgical Pathology Section, Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba 277-0882, Japan*

^b*Pathology Consultation Service, Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Cho-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

^c*Department of Surgery, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba 277-0882, Japan*

^d*Pathology and Bioinformatics Analysis Center, Co., Ltd., Chiba, Chiba, Japan*

^e*Pathology Division, Innovative Medical Research Center, National Cancer Center, Kashiwa, Chiba 277-0882, Japan*

^f*Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan*

Received 1 July 2007; revised 18 September 2007; accepted 18 September 2007

Keywords:

Bone;
Breast cancer;
Fibrotic focus;
Liver;
Lung

Summary The purpose of this study was to identify histologic factors significantly associated with initial organ-specific metastasis by 1044 invasive ductal carcinomas (IDCs) of the breast with and without adjuvant therapy, separately, according to nodal status and pathologic TNM stage status. The following histologic factors were prospectively analyzed by multivariate analyses for distant organ metastasis and bone metastasis in patients with IDC who did not receive adjuvant therapy, and for distant organ metastasis, bone metastasis, liver metastasis, and lung metastasis in patients with IDC who received adjuvant therapy: (1) invasive tumor size, (2) histologic grade, (3) tumor necrosis, (4) fibrotic focus (FF), (5) lymphatic invasion, (6) blood vessel invasion, (7) adipose tissue invasion, (8) skin invasion, (9) muscle invasion, (10) age, (11) estrogen (ER)/progesterone (PR) status, and (12) nodal status. The results showed that FF diameter greater than 8 mm and FF fibrosis grade 1 were the factors that most accurately predicted distant organ metastasis and bone metastasis in patients with IDC who did not receive adjuvant therapy. In patients with IDC who received adjuvant therapy, FF diameter greater than 8 mm was the factor that most accurately predicted bone metastasis, and the presence of tumor necrosis and ER-/PR- were very important predictive factors for metastasis to the lung. Ten or more nodal metastases (N3) were the factor that most accurately predicted liver metastasis. Based on these findings, FF characteristics can be concluded to be the most important histologic factors for predicting metastasis

[☆] This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) (C) (19590378) and a Grant-in-Aid for Clinical Research from the National Hospital Organization (21).

* Corresponding author. Pathology Consultation Service, Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan.

E-mail address: thasebe@ncc.go.jp (T. Hasebe).

to the bone, the presence of tumor necrosis and ER-/PR- for predicting metastasis to the lung, and N3 for predicting metastasis to the liver.

© 2008 Published by Elsevier Inc.

1. Introduction

Several studies have attempted to identify the factors that are specifically associated with organ-specific tumor recurrence of breast cancer [1-9], but most have been retrospective and did not carefully consider the kind of breast carcinoma (ductal carcinoma, lobular carcinoma, etc), tumor status (eg, nodal status, pathologic TNM [pTNM] stage, or adjuvant therapy status), or number of cases investigated. The pattern of metastatic spread by lobular carcinoma is known to be different from that of ductal carcinoma [10], and the hormone receptor status of the primary tumor and pattern of tumor recurrence have been found to be in some way related [11]. Thus, these studies have not provided adequate information to accurately predict organ-specific tumor recurrence in patients with invasive ductal carcinoma (IDC) of the breast. Although no studies have ever attempted to precisely identify histologic factors that accurately predict organ-specific tumor recurrence in patients with IDC, it is very important to identify them, because histopathologic examination of IDCs can be routinely performed in any hospital, and it is a very useful method for following patients with IDC clinically.

We have already reported that IDCs with a fibrotic focus (FF) are associated with a significantly higher frequency of nodal metastasis, a significantly higher frequency of lymph vessel invasion, a higher histologic grade, a significantly higher frequency of presence of tumor necrosis, a significantly larger invasive tumor size, and a significantly higher pTNM stage than IDCs without an FF [12,13]. We have also reported that presence of an FF in patients with IDCs is of prognostic significance [13,14], and that finding has been confirmed by others [15-17]. In addition, we have pointed out that the presence of an FF may be an important specific histologic indicator of tumor recurrence in bone in patients with IDC [18].

The purpose of the present study was to identify histopathologic factors that are significantly associated with organ-specific tumor recurrence in patients with IDC who have received adjuvant therapy and who have not received adjuvant therapy, according to nodal status and pTNM stage status.

2. Materials and methods

2.1. Cases

The subjects of this study consisted of 1044 consecutive cases of IDC of the breast surgically treated at the National Cancer Center Hospital East between July 1992 and

November 2003. The IDCs were diagnosed by aspiration cytology, mammography, or ultrasonography before surgery. Clinical information was obtained from the patients' medical records after complete histologic examination of all IDCs. All patients were Japanese women, and they ranged in age from 28 to 78 years (mean, 51 years). All had a solitary lesion; 440 patients were premenopausal and 604 were postmenopausal. Partial mastectomy had been performed in 460, modified radical mastectomy in 560, and standard radical mastectomy in 24. Level I and II axillary lymph node dissection had been performed in all patients, and some of the patients had been treated by level III axillary lymph node dissection. None of the patients had received radiotherapy or chemotherapy before surgery, but 804 patients had received adjuvant therapy, which consisted of chemotherapy in 240 patients, endocrine therapy in 276 patients, and combined chemoendocrine therapy in 288 patients. The chemotherapy regimens used were anthracycline based with or without taxane in 214 patients and non-anthracycline based in 320 patients. The endocrine therapy regimens used were tamoxifen with or without a gonadotropin-releasing hormone agonist or tamoxifen with or without an aromatase inhibitor in 525 patients, an aromatase inhibitor alone in 33, and a gonadotropin-releasing hormone agonist alone in 8 patients. There were no cases of inflammatory breast cancer in this series. All tumors were classified according to the pTNM classification [19]. Estrogen receptors (ERs) and progesterone receptors (PRs) in the cytosol fractions were determined by enzyme immunoassay (Otsuka Assay Laboratory, Tokushima, Japan) or immunohistochemistry.

For pathologic examination, the surgically resected specimens were fixed in 10% formalin overnight at 4°C. The size and gross appearance of the tumors were recorded, and their size was confirmed by comparison with tumor size on histologic slides.

2.2. Histologic examination

Serial sections of each tumor area were cut from paraffin blocks. One section from each case was stained with hematoxylin and eosin, and examined histologically to confirm the diagnosis, and another section was subjected to elastica staining to assess blood vessel invasion. The following histologic factors were evaluated in each IDC approximately 7 to 10 days after the operation: (1) invasive tumor size (≤ 20 , >20 to ≤ 50 , >50 mm), (2) histologic grade (1, 2, 3) [20], (3) tumor necrosis (absent, present) [21], (4) FF size [12-14] (absent, FF diameter ≤ 8 mm, FF diameter greater than 8 mm) (Fig. 1A-C), (5) FF fibrosis grade [12-14] (absent; fibrosis grade 1, large number of fibroblasts with a

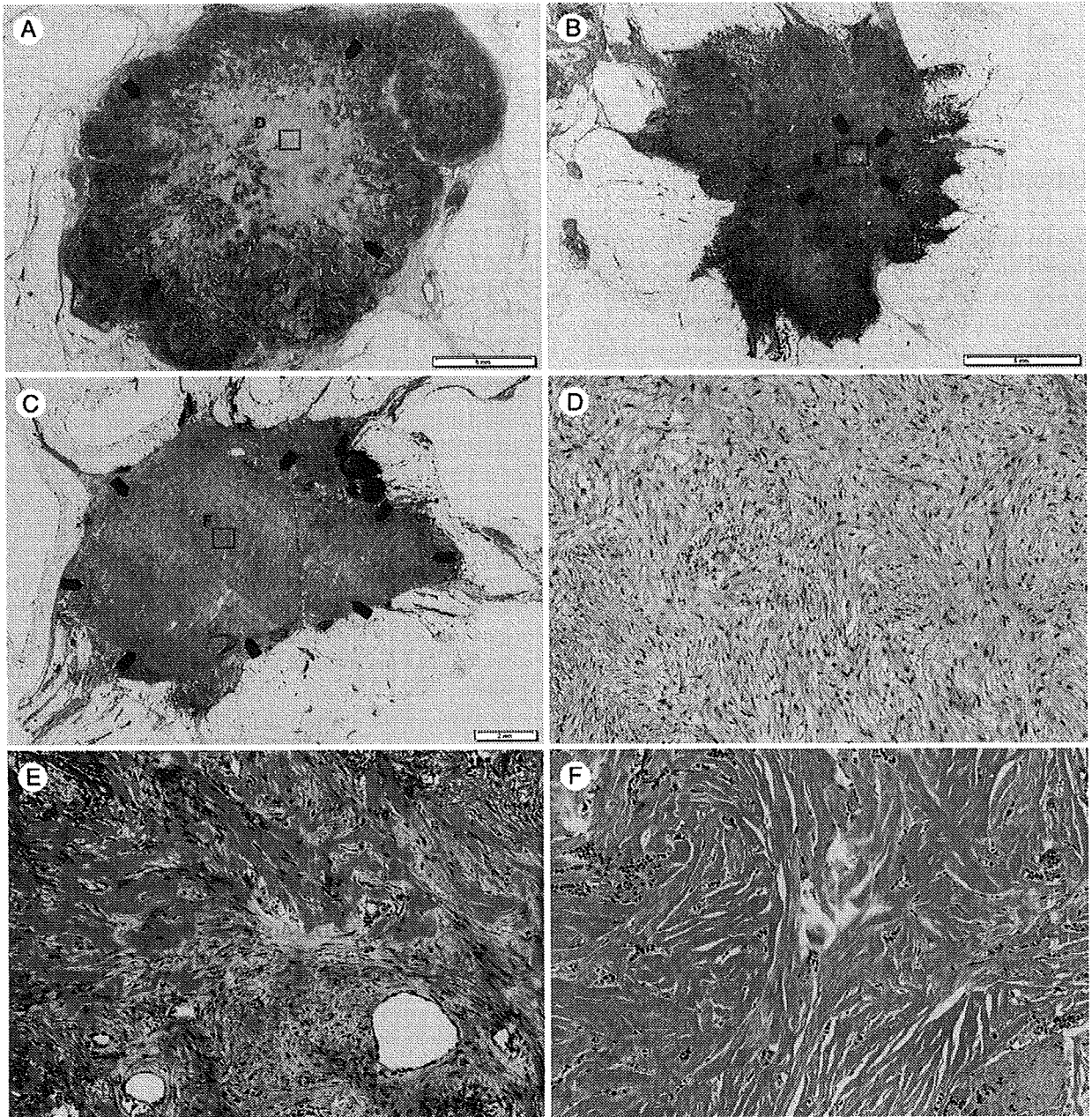


Fig. 1 IDCs with FFs. A, An FF measuring 15.2×13.8 mm is observed within the tumor (panoramic view) (arrowheads). The FF shows a scar-like feature and has a moth-eaten appearance, and is surrounded by IDC cells. Several residual tumor islands of various sizes are observed within the FF. B, A small FF measuring 4.0×2.5 mm is observed within the tumor (panoramic view) (arrowheads). The FF shows a scar-like feature but there are no residual tumor islands. C, An FF measuring 12.8×8.4 mm is observed within the tumor (panoramic view) (arrowheads). The FF has the appearance of a radiating fibrosclerotic core and is surrounded by IDC cells. D, The FF area consists of fibroblasts arranged in a storiform pattern (fibrosis grade 1). E, The FF consists of fibroblasts (upper half) and hyalinized collagen fibers (lower half) in a storiform arrangement (fibrosis grade 2). F, The FF consists of hyalinized collagen fibers in a storiform arrangement intermingled with invasive tumor cells (fibrosis grade 3).

small amount of collagen fibers; fibrosis grade 2, intermediate between grade 1 and 3, with fibroblasts and collagen fibers intermingled in various ratios; fibrosis grade 3, mainly collagen fibers, mostly hyalinized) (Fig. 1D-F), (6) lymphatic invasion (absent, present), (7) blood vessel invasion (absent, present), (8) adipose tissue invasion (absent,

present), (9) skin invasion (absent, present), and (10) muscle invasion (absent, present). We classified IDC cases with muscle invasion and/or skin invasion as class T4 in the pTNM stage classification independent of the degree of muscle invasion or skin invasion by the tumor. Thus, IDCs with a slight degree of muscle or skin invasion and IDCs with

a moderate to severe degree of muscle or skin invasion were lumped together into pTNM stage class T4, and many IDCs with muscle invasion in this study had a slight degree of muscle invasion that was probably not apparent clinically.

All tumors were classified according to the guidelines of the World Health Organization [22]. One author (TH) routinely assessed all of the histologic parameters, and one of 2 other authors (TY or GI) immediately identified the characteristics of all the IDCs to confirm the IDC characteristics recorded by TH. Whenever there was a discrepancy, TH and either TY or GI reexamined the slides to reach a consensus.

2.3. Patient outcome and statistical analysis

Patient survival was evaluated by follow-up for a median period of 82 months (range, 16-173 months) until March 2006. At that time, 845 patients were alive and well, and 126 had an initial distant-organ metastasis (bone, liver, lung, or brain). The measurements of initial distant-organ metastasis-free survival started at the time of surgery. Tumor relapse was considered to have occurred whenever there was evidence of metastasis. Initial distant-organ metastasis was observed in the following organs: (1) bone, in 59 cases; (2) lung, in 44 cases; (3) liver, in 31 cases; and (4) brain, in 6 cases.

We prospectively analyzed the predictive power of the 10 histologic factors listed above and age (≤ 39 and > 39 years), ER/PR status (ER/PR both positive, ER positive and PR negative, and ER/PR both negative), and nodal status (no nodal metastasis, N0; 1-3 nodal metastases, N1; 4-9 nodal metastases, N2; and 10 or more nodal metastases, N3) [19] for initial distant-organ metastasis, bone metastasis, liver metastasis, and lung metastasis according to nodal status and pTNM stage [19] separately in the cases that had received and had not received adjuvant therapy. Different kinds of adjuvant therapy (endocrine therapy, chemotherapy, and chemoendocrine therapy) were analyzed as prognostic predictive factors for the patients with IDC who had received adjuvant therapy. The factors significantly associated with outcome in the univariate analyses were then entered together into the multivariate analyses using the Cox proportional hazard regression model [23], and the step-down method was applied until all of the remaining factors were significant at a *P* value less than .05. As diameter and fibrosis grade are both histologic characteristics of an FF and are closely correlated with each other, to be able to accurately assess the prognostic value of each of them in the multivariate analyses, their mutual influence on outcome had to be avoided by analyzing the prognostic predictive power of the diameter of an FF and the fibrosis grade of an FF separately (model 1, diameter of an FF; model 2, fibrosis grades of an FF). As there were fewer than 10 patients with tumor recurrence in the lung and fewer than 10 patients with recurrence in the liver in the no-adjuvant-therapy IDC group, we were unable to perform multivariate analyses for tumor recurrence in the lung and liver in these IDC groups. Similarly, as there were fewer than

10 patients with tumor recurrence in the lung and fewer than 10 with recurrence in the liver in the node-negative IDC group, it was impossible to perform multivariate analyses for lung metastasis and liver metastasis in the node-negative IDC group. We also calculated the median intervals between surgery and the detection of the initial organ metastasis according to the factors that were significantly associated with organ metastasis in the multivariate analyses in the group that had received and the group that had not received adjuvant therapy. Survival curves were drawn by the Kaplan-Meier method [24]. All analyses were performed with Statistica/Windows software (StatSoft, Tulsa, Okla).

3. Results

3.1. Univariate analyses for distant organ metastasis, bone metastasis, lung metastasis, and liver metastasis according to adjuvant therapy status

In the IDC group that did not receive adjuvant therapy, the factors in the univariate analyses that were significantly associated with distant organ metastasis were age, blood vessel invasion, lymph vessel invasion, FF diameter, FF fibrosis grade, histologic grade, invasive tumor size, and pTNM stages (Table 1). All of the above factors, except age and blood vessel invasion, were also significantly associated with bone metastasis in the univariate analyses, and muscle invasion was significantly associated with bone metastasis.

In the group that received adjuvant therapy, all of the factors except blood vessel invasion were significantly associated with distant organ metastasis in the univariate analyses, and age, lymph vessel invasion, muscle invasion, skin invasion, FF diameter, FF fibrosis grade, invasive tumor size, nodal status, and pTNM status were also significantly associated with bone metastasis (Table 2). ER/PR status, lymph vessel invasion, skin invasion, tumor necrosis, FF diameter, histologic grade, invasive tumor size, nodal status, and pTNM stage were significantly associated with lung metastasis in the univariate analyses. The univariate analyses also showed that ER/PR status, FF diameter, FF fibrosis grade, histologic grade, invasive tumor size, nodal status, and pTNM stage were significantly associated with liver metastasis.

3.2. Multivariate analyses for distant organ metastasis and bone metastasis according to nodal status and pTNM stage in the IDC group that did not receive adjuvant therapy

The hazard rate (HR) and 95% confidence interval (CI) values of the factors in the upper row were obtained by the multivariate analyses in model 1 (FF diameter), and those of

Table 1 Association of clinicopathologic factors with distant-organ metastasis and bone metastasis in patients with IDC who did not receive adjuvant therapy

Factors	Total cases (N = 240)	No. of patients(%)			
		Distant organ metastasis		Bone metastasis	
		+	-	+	-
		(n = 18)	(n = 222)	(n = 13)	(n = 227)
Age, y			0.025		0.207
≤39	7	2 (29)	5 (71)	1 (14)	6 (86)
>39	233	16 (7)	217 (93)	12 (5)	221 (95)
ER/PR status			0.290		0.130
+/+	115	7 (6)	108 (94)	4 (3)	111 (97)
+/-	54	4 (7)	50 (93)	3 (6)	51 (94)
-/-	71	7 (10)	64 (90)	6 (8)	65 (92)
Adipose tissue invasion			0.231		0.391
Absent	38	1 (3)	37 (97)	1 (3)	37 (97)
Present	202	17 (8)	185 (92)	12 (6)	190 (94)
Blood vessel invasion			0.048		0.378
Absent	158	9 (6)	149 (94)	8 (5)	150 (95)
Present	82	9 (11)	73 (89)	5 (6)	77 (94)
Lymph vessel invasion			0.049		0.024
Absent	189	11 (6)	178 (94)	7 (4)	182 (96)
Present	51	7 (14)	44 (86)	6 (12)	45 (88)
Muscle invasion			0.074		0.029
Absent	236	17 (7)	219 (93)	12 (5)	224 (95)
Present	4	1 (25)	3 (75)	1 (25)	3 (75)
Skin invasion			0.141		0.490
Absent	229	16 (7)	213 (93)	12 (5)	217 (95)
Present	11	2 (18)	9 (82)	1 (9)	10 (91)
Tumor necrosis			0.119		0.914
Absent	202	13 (6)	189 (94)	11 (5)	191 (95)
Present	38	5 (13)	33 (87)	2 (5)	36 (95)
FF, diameter (mm)			<0.001		<0.001
Absent	147	2 (1)	145 (99)	1 (1)	145 (99)
≤8	48	4 (8)	44 (92)	4 (8)	44 (92)
>8	45	12 (27)	33 (73)	8 (18)	37 (82)
FF, fibrosis grade			0.001		0.005
Absent	147	2 (1)	145 (99)	1 (1)	145 (99)
1	6	3 (50)	3 (50)	3 (50)	3 (50)
2	38	6 (16)	32 (84)	4 (11)	34 (89)
3	49	7 (14)	42 (86)	5 (10)	44 (90)
Histologic grade			<0.001		<0.001
1	107	2 (2)	105 (98)	1 (1)	106 (99)
2	92	7 (8)	85 (92)	4 (4)	88 (96)
3	41	9 (21)	32 (78)	8 (20)	33 (80)
Invasive tumor size (mm)			<0.001		0.002
≤20	147	6 (4)	141 (96)	4 (3)	143 (97)
>20-≤50	89	9 (10)	80 (90)	7 (8)	82 (92)
>50	4	3 (75)	1 (25)	2 (50)	2 (50)
UICC pN category			0.086		0.621
N0	213	14 (7)	199 (93)	11 (5)	202 (95)
N1	14	2 (14)	12 (86)	1 (7)	13 (93)
N2	6	1 (17)	5 (83)	1 (17)	5 (83)
N3	7	1 (14)	6 (86)	0	7 (100)
pTNM stages			0.005		0.007
I	136	5 (4)	131 (96)	3 (2)	133 (98)
II	81	9 (11)	72 (89)	7 (9)	74 (91)
III	23	4 (17)	19 (83)	3 (23)	20 (86)

Abbreviations: +, present; -, absent; UICC, International Union Against Cancer; pN, pathologic regional lymph node.

Table 2 Association of clinicopathologic factors with distant-organ metastasis, bone metastasis, liver metastasis, and lung metastasis in patients with IDC who received adjuvant therapy

Factors	Total cases (N = 804)	No. of patients (%)							
		Distant organ metastasis		Bone metastasis		Lung metastasis		Liver metastasis	
		+(n = 108)	-(n = 696)	+(n = 46)	-(n = 758)	+(n = 39)	-(n = 765)	+(n = 28)	-(n = 776)
Age, y			0.005		0.003		0.536		0.183
≤39	742	92 (12)	650 (88)	37 (5)	705 (95)	35 (5)	707 (95)	24 (3)	718 (97)
>39	62	16 (26)	46 (74)	9 (15)	53 (85)	4 (7)	58 (93)	4 (7)	58 (94)
ER/PR status			<0.001		0.987		<0.001		0.003
+/+	406	37 (9)	369 (91)	21 (5)	385 (95)	11 (3)	395 (97)	8 (2)	398 (98)
+/-	176	23 (13)	153 (87)	15 (9)	161 (91)	5 (3)	171 (97)	5 (3)	171 (97)
-/-	222	48 (22)	174 (78)	10 (5)	212 (95)	23 (10)	199 (90)	15 (7)	207 (93)
Adjuvant therapy			0.007		0.126		0.410		0.069
Endocrine	276	16 (6)	260 (94)	10 (4)	266 (96)	5 (2)	271 (98)	4 (1)	272 (99)
Chemotherapy	240	48 (20)	192 (80)	15 (6)	225 (94)	23 (10)	217 (90)	11 (5)	229 (95)
Chemoendocrine	288	44 (15)	244 (85)	21 (7)	267 (93)	11 (4)	277 (96)	13 (5)	275 (95)
Adipose tissue invasion			0.048		0.182		0.571		0.358
Absent	103	7 (7)	96 (93)	3 (3)	100 (97)	4 (4)	99 (96)	2 (2)	101 (98)
Present	701	101 (14)	600 (86)	43 (6)	658 (94)	35 (5)	666 (95)	26 (4)	675 (96)
Blood vessel invasion			0.133		0.620		0.356		0.289
Absent	371	47 (13)	324 (87)	46 (6)	378 (94)	17 (5)	354 (95)	11 (3)	360 (97)
Present	433	61 (14)	372 (86)	24 (6)	409 (94)	22 (5)	411 (95)	17 (4)	416 (96)
Lymph vessel invasion			<0.001		0.004		0.015		0.390
Absent	458	42 (9)	416 (91)	17 (4)	441 (96)	15 (3)	443 (97)	14 (3)	444 (97)
Present	346	66 (19)	280 (91)	29 (8)	317 (92)	24 (7)	322 (93)	14 (4)	332 (96)
Muscle invasion			<0.001		<0.001		0.080		0.396
Absent	788	100 (13)	688 (87)	41 (5)	747 (95)	37 (5)	751 (95)	27 (3)	761 (97)
Present	16	8 (50)	8 (50)	5 (31)	11 (69)	2 (12)	14 (88)	1 (6)	15 (94)
Skin invasion			<0.001		0.031		<0.001		0.175
Absent	715	83 (12)	632 (88)	37 (5)	678 (95)	28 (4)	687 (96)	23 (3)	692 (97)
Present	89	25 (28)	64 (72)	9 (10)	80 (90)	11 (12)	78 (88)	5 (6)	84 (94)
Tumor necrosis			<0.001		0.551		<0.001		0.060
Absent	622	71 (11)	551 (89)	35 (6)	587 (94)	22 (4)	600 (96)	18 (3)	604 (97)
Present	182	37 (20)	145 (80)	11 (6)	171 (94)	17 (9)	165 (91)	10 (5)	172 (95)
FF, diameter (mm)			<0.001		<0.001		0.005		0.020
Absent	382	29 (8)	353 (92)	10 (3)	372 (97)	12 (3)	370 (97)	9 (2)	373 (98)
≤8	169	23 (14)	146 (86)	11 (7)	158 (93)	8 (5)	161 (95)	5 (3)	164 (97)
>8	253	56 (22)	197 (78)	25 (10)	228 (90)	19 (8)	234 (92)	14 (6)	239 (94)
FF, fibrosis grade			<0.001		<0.001		0.059		0.017
Absent	382	29 (8)	353 (92)	10 (3)	372 (97)	12 (3)	370 (97)	9 (2)	373 (98)
1	19	3 (16)	16 (84)	1 (5)	18 (95)	2 (10)	17 (90)	0	19 (100)
2	226	37 (16)	189 (84)	15 (7)	211 (93)	15 (7)	211 (93)	7 (3)	219 (97)
3	177	39 (22)	138 (78)	20 (11)	157 (89)	10 (7)	167 (97)	12 (6)	165 (94)
Histologic grade			<0.001		0.186		0.003		0.010
1	161	10 (6)	151 (94)	4 (2)	157 (98)	5 (3)	156 (97)	2 (1)	159 (99)
2	395	53 (13)	342 (87)	28 (7)	367 (93)	16 (4)	379 (96)	12 (3)	383 (97)
3	248	45 (18)	203 (82)	14 (6)	234 (96)	18 (7)	230 (93)	14 (6)	234 (94)
Invasive tumor size (mm)			<0.001		<0.001		0.002		0.011
≤20	345	25 (7)	320 (93)	10 (3)	335 (97)	10 (3)	335 (97)	6 (2)	339 (98)
>20-≤50	409	63 (15)	346 (85)	27 (7)	382 (93)	23 (6)	386 (94)	19 (5)	390 (95)
>50	50	20 (40)	30 (60)	9 (18)	42 (82)	6 (12)	44 (88)	3 (6)	47 (94)
UICC pN category			<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
N0	381	24 (6)	357 (94)	12 (3)	369 (97)	8 (2)	373 (98)	4 (1)	377 (99)
N1	267	33 (12)	234 (88)	13 (5)	254 (95)	15 (6)	252 (94)	9 (3)	258 (97)
N2	85	17 (20)	68 (80)	10 (12)	75 (88)	5 (6)	80 (94)	4 (5)	81 (95)
N3	71	34 (48)	37 (52)	11 (15)	60 (84)	11 (15)	60 (85)	11 (15)	60 (85)
pTNM stages			<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
I	190	7 (4)	183 (96)	3 (2)	187 (98)	2 (1)	188 (99)	2 (1)	188 (99)
II	388	32 (8)	356 (92)	12 (3)	376 (97)	13 (3)	375 (97)	9 (2)	379 (98)
III	226	69 (31)	157 (69)	31 (14)	195 (86)	24 (11)	375 (89)	17 (8)	209 (92)