

&lt;原 著&gt;

# Oncoplastic breast surgery における局所再発危険因子 - 必要最小限の組織切除のあり方 -

松谷 崇弘<sup>1)</sup>

## 要旨

整容性と根治性を両立させる Oncoplastic breast surgery とはいえ、乳腺外科医は乳癌組織を完全に、そして安全に取りのぞくことに重きを置くため、過度な組織切除を行う傾向がある。

そこで、過不足のない Oncoplastic breast surgery を見出すために、同一術者により執刀された乳癌手術症例における、局所再発危険因子の解析そして同定を行った。この解析結果によると、術後の局所再発は、外科的局所治療因子ではなく、患者背景因子に影響されることが示唆された。そして、慣習的に行われている腫瘍直上皮膚切除を必ずしも行う必要はなく、最小限の組織切除でも根治性の低下はみられないと考えられた。

あらかじめ術前の段階で、患者背景による局所再発危険因子を想定したうえで、適切な最小限の組織切除になり得る個別化された Oncoplastic breast surgery を考案する。

**Key words** : オンコプラステックサージャリー, 局所再発危険因子, 最小限の組織切除

## 序 文

Oncoplastic breast surgery において、自然な乳房形態を再現するためには、いかなる状況であれ最小限の組織切除が望ましい。しかし、術前の段階で局所再発危険因子を考慮に入れつつ、乳癌の根治性を担保した最小限の組織切除範囲を定めることは容易ではない。

そのため、乳腺外科医は、漠然と切除断端陽性を恐れ、腫瘍直上皮膚切除を始めとする過度な組織切除を慣習的に行うきらいがある。理想的な Oncoplastic breast surgery には、術前の段階から局所再発危険因子を想定し、適切な最小限の組織切除が求められる。

8年に及ぶ同一術者により執刀された乳癌手術症例において、外科的治療因子や患者背景因子と術後局所再発との因果関係の解析を行った。そして、Oncoplastic breast surgery における必要最小限の組織切除のあり方を考察・考案する。

## 対象と方法

2012年4月～2020年12月までに同一術者によって執刀された Oncoplastic Breast Surgery (OBS) のうち、Stage IV 期をのぞく原発性乳癌 324 症例を対象とした。

遠隔再発をのぞく局所再発の有無と、その再発時期を明らかにした。Stage 別・Subtype 別無再発生存率の算定や腫瘍直上皮膚温存と切除断端（断端）陽性の有無との有意差検定を行い、また、術後局所再発に至る危険因子を解析した。

臨床病理学的因子は、T・N 因子、核異型度、Ki-67 値および estrogen receptor (ER)・progesterone receptor (PgR)・human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) 発現を始めとする Subtype 規定因子を、また治療に関する臨床因子として、術式選択や再建、腫瘍直上皮膚温存、断端陽性や抗癌剤治療の有無を検討した。

これらから再発危険因子を抽出するために、後方視的 2 群比較検定 ( $\chi^2$  検定) を用いて単変量解析を行っ

<sup>1)</sup> 康生会武田病院乳腺外科・形成外科  
2021年3月17日受領  
2021年5月6日掲載決定

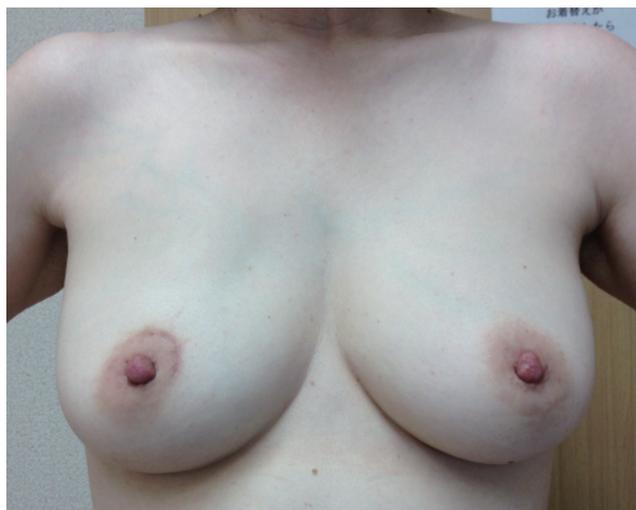


図1 傍乳輪切開による右A領域乳房部分切除術



(A)



(B)

図2 (A) 右NSM+SBI再建, (B) 右SSM+SBI再建

た。無再発生存率の算出にはKaplan-Meier法を用い、log-rank検定を行った。いずれも $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

### 手術・病理検査

乳房温存手術(Bp)の場合、傍乳輪切開から展開し、1.5 cm程度の安全域を確保しつつ腫瘍を含めた扇状切除を行った。なお、腫瘍直上の皮膚切除は、基本的に行わない(図1)。

乳房切除術(Bt)の場合、乳房再建を希望されず腫瘍が乳輪周囲に局在する場合には、腫瘍直上皮膚切除を行う非定型的乳房切除を行った。

一方、人工乳房インプラント(SBI)による乳房再建を希望する場合や、腫瘍が乳輪周囲に局在しない場合には、nipple-sparing mastectomy; NSMもしくは

skin-sparing mastectomy; SSMを標準術式とした(図2)。乳房再建材料はSBIのみであった。

No ink on tumorを断端陰性と定義した<sup>1)</sup>。また、最終病理診断で断端陽性の場合には、基本的に二次的追加切除を行った。また、その断端部がductal carcinoma in situ; DCISや乳管内進展病変で、close ~2 mm以内の場合にも同様の追加切除を基本とした。追加切除が行えない場合には、断端陽性部位へのboost照射を行った<sup>2)</sup>。

### 結果

今回の母集団におけるStageとSubtype別無再発生存率を、Kaplan-Meier曲線を用いて解析を行った(図3A~C)。これらの観察期間中央値は1,474日(4年)であった。

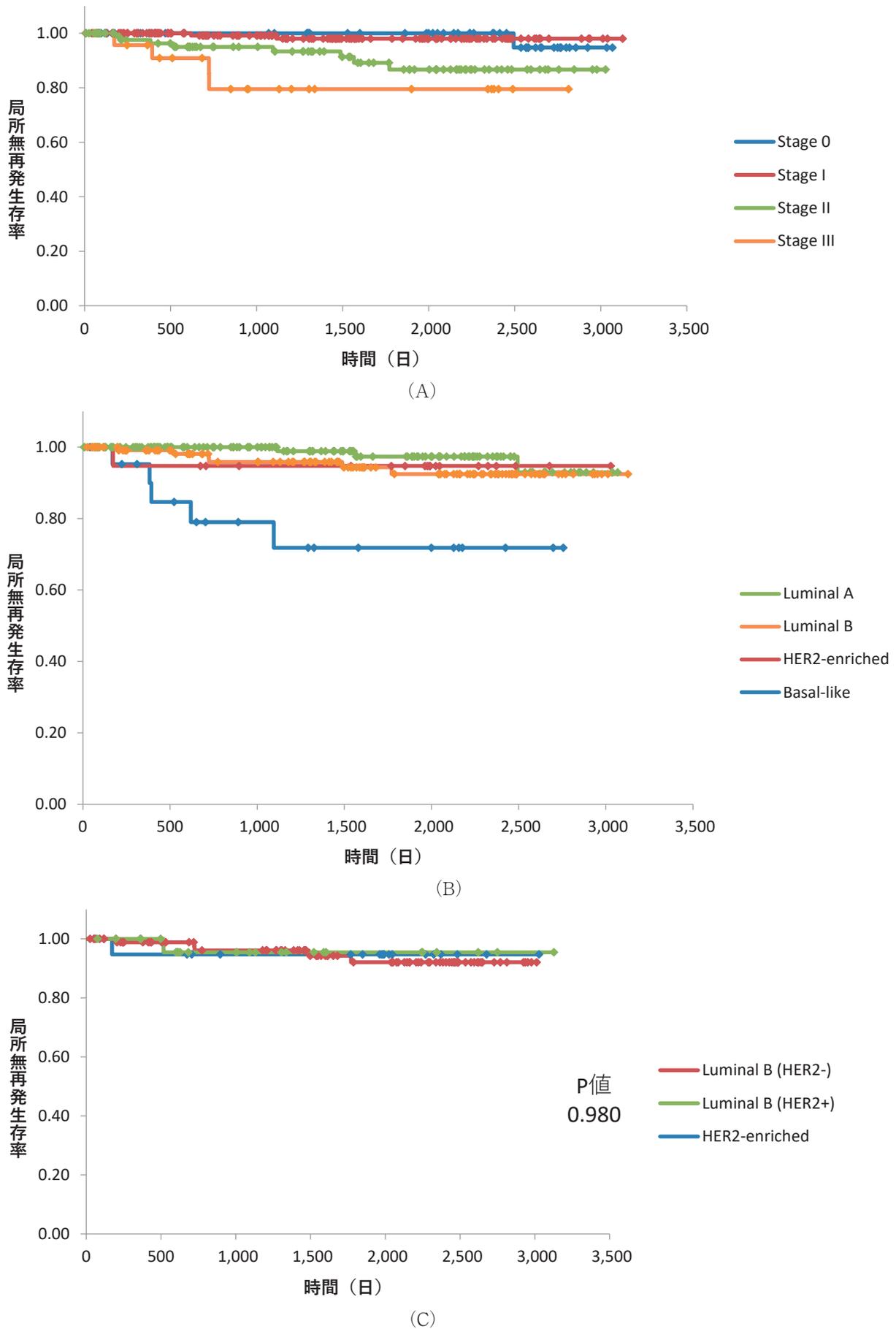


図3 Kaplan-Meier法より算出した (A) Stage別無再発生存率, (B, C) Sctype別無再発生存率

表1 患者背景

	N = 324						P 値
	再発群 15 (4.63%)			無再発群 309 (95.37%)			
症例数	Bt	N = 9 (再建あり 6)		Bt	N = 139 (再建あり 63)		0.254
	Bp	N = 6		Bp	N = 170		
年齢 (歳)	mean	47	± SD 12	mean	56	± SD 13	P < 0.05
観察期間 (日)	mean	1,748	± SD 762	mean	1,463	± SD 891	0.239
身長 (cm)	mean	159	± SD 5.83	mean	157	± SD 6.22	0.166
体重 (kg)	mean	52.5	± SD 6.47	mean	54.2	± SD 9.26	0.501
体表面積	mean	1.53	± SD 0.09	mean	1.52	± SD 0.13	0.957

乳房切除術；Bt 乳房部分切除術；Bp

再発群と無再発群において年齢平均値で有意差を認めたと、その他の患者背景因子（経過観察期間、身長、体重、体表面積といった各々の平均値）においては有意差を認めなかった（表1）。

局所治療に関する臨床因子として、術式選択や再建、腫瘍直上皮膚切除や断端陽性の有無に関しては両群で有意差を認めず、全身治療である抗癌剤治療の有無に関しては有意差を認めた（表2）。

病理学的背景因子としては、T2以上、N2以上、ER・PgR陰性、Ki-67値20%以上やGrade3では両群で有意差を認め、HER2発現の有無においては有意差を認めなかった（表2, 3）。

腫瘍直上皮膚切除と断端陽性の有無において、因果関係は認められなかった（表4）。また、有意差のあった病理学的背景の代表的な因子を術式別に解析した結果、Btでは有意差が認められなかったにもかかわらず、Bpでは有意差を認めた（表5）。

## 考 察

本報告における母集団（n=324）から算出されたStage別5年無再発生存率（Stage0:100%, I:98.0%, II:86.7%, III:79.5%）は、近年の学会での報告例と比べて遜色はない。この母集団を用いて、今回の目的である術後の再発危険因子やOBSにおける組織切除へのあり方への考察を行った。

その結果、術式選択や再建、腫瘍直上皮膚切除や断端陽性の有無など、局所治療にかかわる因子には、術後の局所再発との因果関係は認められなかった。一方、HER2発現をのぞく、年齢、T・N分類、ホルモン感受性、Ki-67値、核異型度といった宿主および腫瘍因子や全身治療である抗癌剤治療の有無が、術後の局所再発に影響を及ぼした。過去の同様の報告を閲読する限り、術後の再発は、宿主因子や全身治療に影響される傾向があり<sup>3-5)</sup>、本報告とほぼ同様の結果<sup>6)</sup>がみられ

た。これらは、本母集団における再発症例の86.7%（13/15）がKi-67値20%以上であることから裏付けされよう<sup>7)</sup>。

腫瘍因子のうち、唯一有意差を認めなかったHER2発現の有無が、術後の再発には影響しないとまで結論付けるのはむずかしいものの、近年、HER2 typeへの治療成績の著しい向上やトラスツズマブ発売前と比べ、治療成績の均てん化の報告もある<sup>8,9)</sup>。また、Stage I, IIのホルモンレセプター陽性症例に限り、HER2発現の有無によって予後に差は認められなかった<sup>10,11)</sup>。本報告におけるSubtype別無再発生存率で、Luminal B (HER2-)、Luminal B (HER2+)とHER2-enriched typeとの間では有意差が認められなかったことから、同様の傾向が垣間見える（P=0.980）（図3C）。

これらの再発危険因子は、母集団によって、また早期か晩期再発かによって相違がある<sup>12)</sup>。早期再発群では、リンパ管侵襲や核異型度が、晩期再発群では乳房部分切除、小さい腫瘍径やKi-67値20%以上が再発危険因子であったとの報告がある<sup>13)</sup>。

本報告での再発までの期間の中央値は2.5年（915日）（信頼度95%：下限値508-上限値1,321日）であった。再発の時期は、3年以内が67%（10/15）、5年以内が93%（14/15）を占めており、局所再発の3/4は5年以内に発生するとの報告<sup>14)</sup>と類似している。

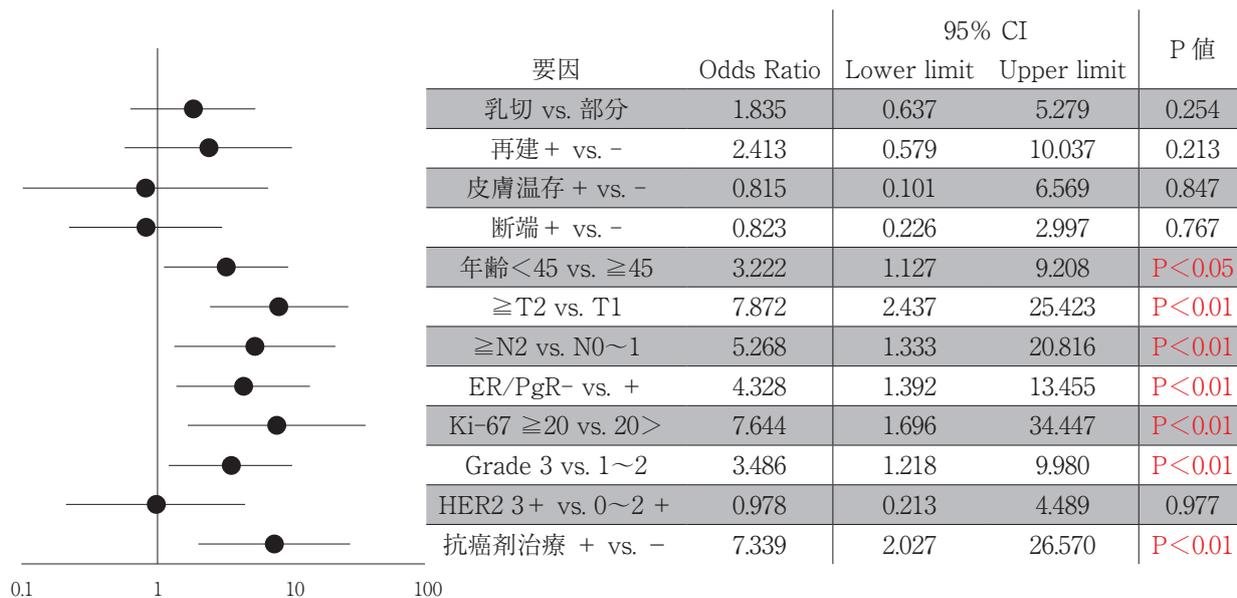
OBSは、その必要性和安全性が数多く報告され、今では一定のコンセンサスを得ている。しかしながら、特にBpにおけるOBSの報告の多くは、断端陰性を確保するための腫瘍直上皮膚切除と腫瘍局在周囲2~3cm程度の安全域を確保した扇状切除とを行った後にreplacementを行い乳房形態維持に努めている<sup>15)</sup>。

一方、筆者が行ってきたBpは、傍乳輪切開を用いて腫瘍局在周囲1.5cm程度の安全域を確保した扇状切除を行うだけで、その後、なんらかのreplacement

表 2 患者背景

臨床因子	N = 324				P 値
	再発群 N = 15 (4.63%)		無再発群 N = 309 (95.37%)		
	No.	%	No.	%	
診断時年齢 (歳)					P < 0.05
< 45	7	2.16	66	20.37	
≥ 45	8	2.47	243	75.00	
T stage					P < 0.01
Tis	1	0.31	53	16.36	
T1	3	0.93	176	54.32	
T2	8	2.47	71	21.91	
T3	3	0.93	7	2.16	
T4	0	0.00	2	0.62	
N Stage					P < 0.01
N0	7	2.16	254	78.40	
N1	5	1.54	41	12.65	
N2	2	0.62	10	3.09	
N3	1	0.31	4	1.23	
Stage					P < 0.01
Stage 0	1	0.31	55	16.98	
Stage I	2	0.62	152	46.91	
Stage II	8	2.47	83	25.62	
Stage III	4	1.23	19	5.86	
Estrogen receptor status					P < 0.01
ER+	10	3.09	277	85.49	
ER-	5	1.54	32	9.88	
Progesterone receptor status					P < 0.05
PgR+	8	2.47	246	75.93	
PgR-	7	2.16	63	19.44	
Ki-67 value					P < 0.01
Ki-67 ≥ 20	13	4.01	142	43.83	
Ki-67 20 >	2	0.62	167	51.54	
Histologic grade					P < 0.05
G1	1	0.31	125	38.58	
G2	7	2.16	122	37.65	
G3	7	2.16	62	19.14	
HER-2 (IHC) Status					0.561
HER2 0	6	1.85	103	31.79	
HER2 1+	3	0.93	112	34.57	
HER2 2+	4	1.23	52	16.05	
HER2 3+	2	0.62	42	12.96	
術式					0.254
Bt	9	2.78	139	42.90	
Bp	6	1.85	170	52.47	
再建					0.213
+	6	4.05	63	42.57	
-	3	2.03	76	51.35	
皮膚温存					0.847
+	14	4.32	292	90.12	
-	1	0.31	17	5.25	
断端					0.767
+	3	0.93	72	22.22	
-	12	3.70	237	73.15	
抗癌剤治療					P < 0.01
+	12	3.70	109	33.64	
-	3	0.93	200	61.73	

表3 乳癌術後の再発危険因子の検討



ER : estrogen receptor, PgR : progesteron receptor  
HER2 : human epidermal growth factor receptor type 2

表4 腫瘍直上皮膚切除と切除断端との関係

	N = 324				P 値
	断端陽性		断端陰性		
	N = 75 (23.15%)	N = 249 (76.85%)			
	No.	%	No.	%	
皮膚温存 +	73	22.53	233	71.91	0.213
皮膚温存 -	2	0.62	16	4.94	

表5 術式別主要再発危険因子の検討

	N = 324							
	Bt 148 (45.68%)				Bp 176 (54.32%)			
	再発群		無再発群		再発群		無再発群	
	N	%	N	%	N	%	N	%
年齢 <45	3	2.03	29	19.59	4	2.27	37	21.02
年齢 ≥45	6	4.05	110	74.32	2	1.14	133	75.57
P 値	0.378				P<0.05			
ER-	1	0.68	15	10.14	4	2.27	17	9.66
ER+	8	5.41	124	83.78	2	1.14	153	86.93
P 値	0.976				P<0.01			
Grade 3	3	2.03	38	25.68	4	2.27	24	13.64
Grade 1~2	6	4.05	101	68.24	2	1.14	146	82.95
P 値	0.697				P<0.01			

ER : estrogen receptor

手技は一切行っていない。換言すれば、このシンプルな手術手技で切除断端陰性の OBS になり得る症例の選定を行っている。また、SBI 再建を伴う Bt の場合には、乳房再建インプラントを用いて乳房形態を再現する観点から、NSM もしくは SSM を基本術式としている<sup>16)</sup>。

筆者が行ってきた手術手技においては、腫瘍直上皮膚温存と断端陽性との因果関係は認められなかった。そして、断端陽性となった場合でも、基本的には断端陽性部の追加切除、もしくは局所制御の補完的治療として Boost 追加照射などの適切な対応を術後に行えば、断端陽性と局所再発との因果関係は認められなかった。

### 結 語

これらの結果を踏まえ、術後の局所再発は、適切な局所制御を行った場合に限り、外科的治療因子ではなく、結局のところ患者背景因子に影響されることが示唆された。すなわち、慣習的に行われている腫瘍直上皮膚切除を必ずしも行う必要はなく、断端陰性になりさえすれば、もしくは仮に断端陽性になったとしても適切な追加治療を術後に行えば、最小限の組織切除でも根治性の低下はみられないと考えられた。また、今回の報告で示したような再発危険因子をもつ患者には、局所再発において有意差を認めた Bp ではなく、有意差を認めなかった Bt を選択するといった個別化された組織切除の検討がなされる必要がある。今後の腫瘍局所制御の役割への問題提起となれば幸いである。

利益相反：本論文について他者との利益相反はない。

### 文 献

- 1) Rakovitch E, Narod SA, Nofech-Moses S, et al: Impact of boost radiation in the treatment of ductal carcinoma in situ: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013; 86: 491-7.
- 2) Kindts I, Laenen A, Depuydt T, et al: Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 11: CD011987.
- 3) 関 正威, 小林正幸, 羽田野隆: 乳癌切除例の予後に影響する因子について. *埼玉医大誌*, 1984; 11: 1-12.
- 4) 秋本悦志, 大原正裕, 野間 翠, ほか: 乳癌術後再発例の検討 効率的な術後フォローアップをめざして. *広島医学*, 2012; 65: 453-7.
- 5) Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al: Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer*, 2006; 106: 35-41. doi: 10.1002/cncr.21551.
- 6) Lee SB, Sohn G, Kim J, et al: Survival analysis according to period and analysis of the factors influencing changes in survival in patients with recurrent breast cancer: a large-scale, single-center study. *Breast Cancer*, 2018; 25: 639-49.
- 7) Abe T, Okada Y, Shinozaki M, et al: Ki67 Labeling Index Predicts Poor Long-term Relapse-free Survival in Patients with Invasive Stage Breast Cancer After Breast-conserving Therapy. *Journal of St. Marianna University*, 2017; 8: 91-101.
- 8) Yamashiro H, Iwata H, Masuda N, et al: Outcomes of trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer patients: extended follow-up of JB-CRG-cohort study 01. *Breast Cancer*, 2020; 4: 631-41. doi: 10.1007/s12282-020-01057-4. Epub 2020 Feb 14.
- 9) 岡本正博, 田尻和歌子, 増田隆伸, ほか: トラスツマブ術後療法が登場で HER2 陽性早期乳癌の再発危険因子は変化したか. 第 27 回日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 2019; 402.
- 10) Ki-Tae H, Jongjin K, Jiwoong J, et al: Impact of Breast Cancer Subtypes on Prognosis of Women with Operable Invasive Breast Cancer: A Population-based Study Using SEER Database. *Clin Cancer Res*, 2019; 25: 1970-9. doi: 10.1158/1078-0432.
- 11) Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, et al: Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018; 27: 619-26. doi: 10.1158/1055-9965.
- 12) 井上慎吾, 大森征人, 木村亜矢子, ほか: 乳癌のサブタイプ分類でみた再発時期の検討. *山梨医学*, 2019; 46: 56-9.
- 13) 大橋仁志, 内田 賢, 野木裕子, ほか: 乳癌術後 10 年以上以降の晩期再発の予後因子の検討. *乳癌の臨床*, 2014; 29: 275-9.
- 14) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005; 366: 2087-106.
- 15) 小川朋子: Oncoplastic breast surgery 乳房温存術における oncoplastic surgery 基本編. *乳癌の臨床*, 2018; 33: 441-8.
- 16) 松谷崇弘, 加藤 誠, 佐久山陽, ほか: ゲル充填人工乳房を用いた一次乳房再建にかかわる形成外科医にとって必要な乳癌治療の基礎知識. *形成外科*, 2015; 58: 1155-60.

## Risk Factors for Local Recurrence in Oncoplastic Breast Surgery: Minimal Tissue Resection

Takahiro Matsutani<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Breast Surgery and Plastic & Reconstructive Surgery, Takeda Hospital

Oncoplastic breast surgery achieves both cosmetic and curative outcomes. However, breast surgeons often resect tissue excessively due to their focus on the complete and safe removal of breast cancer tissue.

To determine the optimal oncoplastic breast surgical method, we analyzed and identified risk factors for local recurrence in patients who underwent breast cancer surgery by the same surgeon. The study suggested that postoperative local recurrence is affected by the patient's background factors, not local surgical treatment factors. In addition, resection of the skin immediately above the tumor, which is standardly performed, is not always necessary and minimal tissue resection will not reduce curability.

We discuss personalized oncoplastic surgical methods that may lead to optimal minimal tissue resection by assuming risk factors for local recurrence based on the background factors of patients in the preoperative stage.

**Key words** : oncoplastic breast surgery, risk factors for local recurrence, minimal tissue resection