微細石灰化像の基礎と臨床(4)

微細石灰化像からみた乳癌の診断と治療

渡辺 良二¹⁾ 難波 清¹⁾ 古澤 秀実¹⁾ 白水 光紀¹⁾
 松 敬文¹⁾ 広利 浩一¹⁾ 中原 浩¹⁾ 安田由紀子¹⁾
 松永 忠東²⁾ 秋山 太³⁾ 坂元 吾偉³⁾

プレストピアなんば病院¹⁾

プレストピア南青山ウイメンズクリニック²⁾

癌研究会癌研究所乳腺病理部³⁾

[背景と目的]

マンモグラフィで微細石灰化のみを呈する乳癌(以下 MC 癌)の乳管内成分は comedo type (C) と non-comedo type (N.C) があり, それぞれの臨床的な意義と治療成績が異なることがある。今回, 両者の診断と治療法について検討した。

[対象と方法]

- 1) MC 癌(102例)の石灰化の所見から乳管内成分の推測。
- 2) 浸潤とリンパ節転移の有無。
- 3) 石灰化進展径と組織学的進展径の相関。
- 4) 温存手術成績。

[結果] C type は形態では linear/branching : 77%, pleomorphic : 33%。分布は grouped : 32%, segmental : 53%, linear/branching で segmental なら 92%。C type は 51% 浸潤癌で, そのうち 23% にリンパ節転移を認めたが, N.C type はそれぞれ 19%, 9%。石灰化進展径と組織学的進展径の相関係数は C type : 0.9, N.C type : 0.6。石灰化進展径 25mm 以下での温存成功率は C type : 85%, N.C type : 70%。

[結語] 石灰化の所見から乳管内成分と乳管内進展の程度が予測でき, 温存手術の適応も検討することが可能で, C type の可能性があれば積極的な確定診断が必要である。

Key words : 微細石灰化, マンモグラフィ, 乳癌, 診断, 治療

はじめに

マンモグラフィで微細石灰化のみを呈する乳癌 (MC 癌) は確定診断ならびに癌の進展範囲の把握も困難で, 治療の選択に難渋し, over-surgery になりがちである^{1,2)}。また, MC 癌の乳管内成分は

comedo type (C) (壊死型) と non-comedo type (N.C) (分泌型) があり, それぞれの臨床的な意義と治療成績が異なることがある。今回, 両者のマンモグラフィの所見による診断と治療法について検討した。

1. 対象と方法

当院で1991年8月から2002年9月までに手術した MC 癌のうち, 組織学的に乳癌の進展範囲とマンモグラフィ上の石灰化の範囲が比較できた

別冊請求先: 〒880-0052 宮崎市丸山 2-112-1
 プレストピアなんば病院 渡辺良二
 E-mail address: watanabe@breastopia.or.jp

表 1.

【対象】91.8～2002.9	
乳癌手術症例	: 101例 (102病変)
非浸潤性乳管癌	: 70例 (71病変)
乳頭腺管癌	: 31例
(minimal invasion	: 20例)
乳管内成分: comedo:	43例 non-comedo: 59例 (60病変)

MC癌における乳癌進展範囲と温存術の成績(51例)の検討.	
断端の検索方法	

1) Punctate 2) amorphous 3) pleomorphic 4) linear branching

comedo type (%)			
1)	2)	3)	4)
14%	0	33%	77%

図 1. 石灰化の形態

102例(102病変)を用い、以下の4項目を検討した(表1)。乳管内成分の分類は非浸潤癌の病理組織亜型分類³⁾の6分類を comedo が半分以上占めているものを C type とし、それ以外を N.C type の2つに分類した。石灰化の範囲と病理組織学的進展範囲はその最大径で比較し、以下の4項目を検討した。

1) 石灰化の形態と分布による所見から乳管内成分の推測の可能性。

2) 乳管内成分別に浸潤とリンパ節転移の有無。

3) 乳管内成分別の石灰化進展径と組織学的進展径の相関。

4) 乳管内成分別の温存手術施行症例51例の治療成績。

2. 結 果

1) 石灰化の所見から乳管内成分の推測

図 2. 石灰化の分布

	集簇	線状	区域	領域	びまん	comedo
linear	●●●●●●●●	●●●●●●	●●●●●●●●	●	●	77%
branching	○●●●●●●●	○●●●●●	○●●●●●●●			
	69%	57%	92%			
pleomorphic	●●●●●●●●	●●●●●●	●●●●●●●●	○	●	33%
	○●●●●●●●	○●●●●●	○●●●●●●●			
	33%	44%	20%			
amorphous	○●●●●●●●	—	—	○	—	0%
	○●●●●●●●					
	0%					
punctate	●●●●●●●●	—	—	—	—	14%
	○●●●●●●●					
	14%					
comedo	32%	50%	53%	33%	100%	

● comedo n=43
 ○ non-comedo n=59

図 3. 石灰化の所見(形態と分布)と comedo の比率

石灰化の形態はマンモグラフィ検診精度管理中央委員会の分類に準じて分類し、そのシェーマと代表例の写真と代表される病理組織像を図 1 に提示した。punctate type は乳管内成分は低乳頭型か平坦型が多く、amorphous type では低乳頭型または乳頭型、篩状型が多かったが、面泡型(C type)は認めなかった。pleomorphic type は篩状型が多かったが、33%が C type であった。形態が linear または branching type になると、77%が C type であった。

分布(図 2)の違いで C type の率を見てみると、集簇または多発性分布では32%、区域性では53%、線状配列では50%が C type であった。症例数は少なかったが、領域性(3例)とびまん性(2例)にも C type を認めた。

石灰化の形態と分布の両面から C type の率を検討(図 3)すると、linear または branching の形態を呈するものは集簇性分布でも69%が、線状配列で57%が、区域性になると92%が C type であった。pleomorphic type では集簇性分布で33%、

図 4. 乳管内成分と浸潤, リンパ節転移の頻度 (n=102)

陰影増強
なし

非浸潤性乳管癌

陰影増強
あり

浸潤癌

図 5. 浸潤の可能性(陰影増強と浸潤の有無)

線状配列で44%がC typeであったが、区域性では20%にしかC typeを認めなかった。また、amorphous typeにはC typeは認めなかったが、punctate typeには14%認めた。

2) 浸潤とリンパ節転移の有無

図 4 に示すように、C type は51%が浸潤癌で、そのうち23%にリンパ節転移を認めた。しかし、N.C type ではそれぞれ19%、9%で、浸潤癌とリンパ節転移率ともにC type よりかなり頻度は低下する。また、図 5 で示すように、石灰化周囲の陰影増強の有無で浸潤の有無を検討すると差がさらにはっきりと出る。温存の対象になりうる25 mm 以下の範囲の石灰化について検討してみると、C type は陰影増強があれば50%に浸潤があり、なければ28%に低下していた(図 6)。N.C type

は陰影増強があれば36%に浸潤があり、なければ3%に低下し、有意差(χ^2 検定)もあった。

3) 石灰化進展径と組織学的進展径の相関

図 7 のように、縦軸を石灰化進展径にし横軸を組織学的進展径とし両者の対比をすると、C type は石灰化の範囲と組織学的進展範囲はほぼ一致しており、相関係数は0.9であった。しかしながら、N.C type は石灰化より組織学的進展範囲が広い場合が多く、相関係数もC type に比し0.6と低かった。

4) 乳管内成分別の温存手術の成績

当院では温存手術症例は全例に乳頭と病変を結ぶ線に垂直な3~5 mm 幅の全割切片にて、熟練した乳腺病理医が詳細に検討し、切除断端の5

図 6. 石灰化進展範囲25mm 以下の MC 癌 (n = 62) 陰影増強と浸潤の有無

図 7. 微細石灰化範囲と組織学的癌進展範囲の比較 (n = 102)

mm 以内にわずかも癌を認めたら断端陽性とする厳密な判定をしている。断端陰性であれば原則として非照射とし、陽性例はその程度により追加部分切除、乳房切除をし、可及的に断端陰性化することを基本としている。

今回、温存手術を試みた51例で、乳管内成分別に成績を検討(図 8)すると、C type は追加切除も入れると85%が安全に温存術が施行されている。N.C type では68%に温存手術が施行された。石灰化進展径が10mm までなら、C type で89%, N.C type で71%, 25mm 以下での温存成功率はC type が85%, N.C type で70%であった。また、症例数は少ないが、C type は25mm 以上でも高

率に成功している。

3. 考 察

マンモグラフィでの微細石灰化像は乳癌の発見の契機となる重要な所見で、特に非浸潤癌ならびに非触知乳癌の発見にはきわめて重要な所見である^{4~6)}。しかし、微細石灰化像の質的診断はこれまで多くの報告があるが、容易ではなく、生検を必要とする症例も多い^{1,2,7)}。また、癌の進展範囲の把握も困難で、治療の選択に難渋し、どちらかと言えば、over-surgery になりがちである。従来は石灰化病変は確定診断の困難性と、癌であっても早期のことが多いことから軽視されがちであっ

温存手術成功率 (n=51)

石灰化進展範囲別温存手術成功率

図 8.

た。しかしながら C type のように、マンモグラフィで腫瘍がなくても、浸潤があり、リンパ節転移もある症例があり、確定診断は積極的にすべきである。

まず、病理組織診断と画像が対比できた101例(102病変)を利用して、石灰化の形態と分布による所見から乳管内成分をどれだけ推測できるかを検討した。石灰化の形態はマンモグラフィ検診精度管理中央委員会の分類に準じて分類した。形状では linear または branching type のものが圧倒的に C type が多く、石灰化の形態から乳管内成分の予測はある程度可能である。

乳管内成分別に浸潤とリンパ節転移の有無に関しては、マンモグラフィで腫瘍を認めなくても、C type であれば51%に浸潤が見られ、しかも23%に組織学的リンパ節転移を認めている。マンモグラフィ上で25mm以下の範囲の石灰化においても、石灰化周囲の上陰影増強の有無を加味して検討すると、C type は50%に浸潤を認めている。また今回提示しなかったが、石灰化の範囲と浸潤の有無を検討すると、C type は進展範囲と関係があるが、N.C type はないようである⁸⁾。また当院の経過観察で診断した乳癌症例の検討においても

C type のものは浸潤癌である率が多かった⁸⁾。したがって、C type を疑ったときは経過をみずに可及的すみやかに確定診断が必要である。マンモグラフィで石灰化のみを呈する確定診断は、従来ステレオガイド下フックワイヤー生検が行われていて、時間と侵襲ともに患者に負担をかけていた。現在ではステレオガイド下マンモトーム生検が行われるようになり、かなりの検査時間の短縮と侵襲の軽減ができるようになった⁹⁾。将来はマンモグラフィ上の石灰化の形態のコンピュータ解析により、良悪性の鑑別のみならず、乳管内成分の予測と浸潤の有無まで予測できるようになるかもしれない¹⁰⁾。

微細石灰化の範囲と癌の進展範囲とは従来の報告ではある程度一致するという報告が散見される^{11,12)}。また、松永ら⁷⁾も詳細な検討をし、ある程度は相関しているが、実際には石灰化の形状と範囲からは癌の進展範囲の正確な予測は困難と結論付けている。当院での検討では、C type と判断できれば、相関係数0.9で予測は可能であった。この結果の違いは、自験例の約70%が非浸潤癌であるのに対し、松永らの症例では非浸潤癌が30%程度で、症例の背景の違いによるものと思われる

る。

非浸潤癌で微細石灰化に対する部分切除の限界は25mm以下との報告がある¹³⁾。今回の検討では、温存手術を施行した51例で、乳管内成分別の治療成績を検討すると、C type では追加切除を含めると85%が成功、N.C type でも症例を選べば68%が成功している。石灰化の範囲が10mm以下ではC type 89%, N.C type 71%, 11~25mmではそれぞれ75%, 70%であった。またC typeであれば、25mmより広範囲でも石灰化を確実に含め部分切除手術が可能であれば、安全な温存手術が可能な症例がある。

われわれは断端陰性であれば原則として非照射とし、陽性例はその程度により追加部分切除、乳房切除をし、可及的に断端陰性化することを基本としているが、lumpectomy + 照射がlumpectomyよりも局所再発率を低くするという報告もある¹⁴⁾。近年、Van Nuys Prognostic Indexを用いた論文が注目されていて¹⁵⁾、温存した非浸潤性乳癌を腫瘍径、断端の評価、組織学的悪性度の3項目のそれぞれに1~3点のスコアをつけ、その合計で3群に分け、再発の有無を検討している。3項目の中で最も大切なものは断端で、断端の可及的な陰性化を推奨している。またその後の検討で、断端が10mm以上であれば、comedoであれば癌の範囲がどうであれ、照射しなくても局所コントロールは十分できると結論付けている¹⁶⁾。

最後に、まだ経過観察期間は短い、温存手術を施行したMC癌での術後局所再発はまだ1例もない。

結 語

1) 石灰化の所見(形態と分布)から乳管内成分と乳管内進展の程度が予測でき、温存手術の適応も検討することが可能である。

2) 25mmまでのMC癌(特にN.C type)は郭清なしの温存手術の良い適応である。

3) C typeの可能性があれば、経過観察せずに積極的な確定診断が必要である。

【文 献】

- 1) Eagan RI, McSweeney MB, Sewell CW : Intramammary calcifications without an associated mass in benign and malignant diseases. *Radiology*, 137 : 1-7, 1980
- 2) 大橋一朗, 小山博記, 野口眞三郎, 他 : マンモグラフィにより発見された nonpalpable breast lesion の診断と治療. *乳癌の臨床*, 7 : 104-109, 1992
- 3) 坂元吾偉 : 乳腺腫瘍病理アトラス(改訂第2版). 篠原出版, 東京, 1995
- 4) 渡辺良二, 難波 清, 古澤秀実, 他 : 当院非触知乳癌の診断. *乳癌の臨床*, 15 : 94-95, 2000
- 5) 古澤秀実, 渡辺良二, 松 敬文, 他 : 非浸潤性乳癌88例の臨床病理学的検討. *乳癌の臨床*, 15 : 98-99, 2000
- 6) 難波 清 : 超早期乳癌診断システムによる Tis および0期乳癌の診断. *乳癌の臨床* 9 : 56-57, 1994
- 7) 松永忠東, 佐藤 泰, 藤井雅彦, 他 : マンモグラフィ上の微細石灰化像の範囲と乳癌進展範囲の比較及び微細石灰化像の経時変化. *日医放線会誌*, 54 : 1-8, 1994
- 8) 難波 清, 渡辺良二, 松 敬文 : 微細石灰化の自然史. 非浸潤性乳癌の基礎と臨床, 篠原出版新社, 東京, 2001, pp. 71-78
- 9) 渡辺良二, 難波 清 : 乳腺疾患における細胞・組織診断の新技法と工夫. *臨床外科*, 58 : 591-599, 2003
- 10) 中山良平, 内山良一, 甘日出勇, 他 : マンモグラムにおける微細石灰化クラスターの良悪性鑑別システムの開発. *日放線技術会誌*, 56 : 391-397, 2000
- 11) 黒井克昌, 大崎照彦, 川見裕之, 他 : マンモグラフィ, サーマグラフィによる腫瘍進展範囲の予測. *乳癌の臨床*, 6 : 384-389, 1991
- 12) 岩瀬拓士, 霞富士雄, 渡辺 進, 他 : 予後からみた適応 : Q + Ax100症例の検討から Lumpectomy + Radiation を考察する. *外科治療*, 62 : 391-398, 1990
- 13) Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, et al : Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast; Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer*, 70 : 2468-2474, 1992
- 14) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al : Lumpectomy and radiation therapy for the

treatment of intraductal breast cancer : Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol, 16 : 441-452, 1998

- 15) Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al : A prognostic index for ductal carcinoma in situ of

the breast. Cancer, 77 : 2267-2274, 1996

- 16) Silverstein MJ, Michael D, Lagios MD, et al : The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med, 19 : 1455-1461, 1999

Diagnosis and Treatment of Breast Cancer with Microcalcification

Ryoji Watanabe¹⁾, Kiyoshi Namba¹⁾, Hidemi Furusawa¹⁾, Mitsunori Shirouzu¹⁾, Takafumi Matsu¹⁾, Kouichi Hirokaga¹⁾, Hiroshi Nakahara¹⁾, Yukiko Yasuda¹⁾, Tadaharu Matsunaga²⁾, Futoshi Akiyama³⁾, Goi Sakamoto³⁾

Breastopia Namba Hospital¹⁾

Breastopia Minami-Aoyama Women's Clinic²⁾

Department of Breast Pathology, Cancer Institute Hospital³⁾

Background and Objective : Mammary gland cancer that is shown only as microcalcification (MC cancer) by mammography is either the comedo type or the non-comedo type, and each type has different clinical characteristics and treatment. The present study was done to examine the diagnosis and treatment of both types.

Materials and Methods : One hundred and two cases of MC cancer were examined with reference to the make-up of the mammary gland in relation to calcification, cancer infiltration and possibility of spread to the lymph nodes, progression of calcification and structural progression, and the results of conservative surgery.

Outcome : Comedo-type cancer was distributed with a linear/branching shape in 77% of cases, and with a pleomorphic shape in 33%. The distribution was grouped in 32%, segmental in 53%, and linear/branching while segmental in 92%. Among cases of the comedo type, 51% showed infiltration, of which 23% were confirmed to have spread to the lymph nodes. The corresponding figures for the non-comedo type were 19% and 9%, respectively. The correlation between calcification progression and structural progression was 0.9 for the comedo type and 0.6 for the non-comedo type. When the progression of calcification was less than 25mm, the success rate achieved with conservative therapy was 85% for the comedo type and 70% for the non-comedo type.

Conclusion : It is possible to predict the extent of progression of MC cancer and its make-up on the basis of calcification, and also determine the propriety of conservative therapy. If there is a possibility that the cancer is of the comedo type, a prompt diagnosis is imperative.

Key words : microcalcification, mammography, breast cancer, diagnosis, treatment