

8

乳 房

乳房領域の標準的撮像法

はじめに

乳房の画像診断の対象はほとんどの場合乳癌で、その目的は乳癌の検出、診断、進展範囲の評価である。方法によって目的が異なるため、方法別に記載する。

X線マンモグラフィ (図1)

X線マンモグラフィ（以下、マンモグラフィ）は乳房画像診断の最も基本的なものであり、古くから行われており、現在では乳房疾患の診断のみならず乳がん検診にも用いられている。ここでは診断マンモグラフィを対象とする。乳房疾患が疑われる場合には適応となるが、高濃度乳房では腫瘍の検出能が低いことを踏まえ、若年者や授乳期においては適応を考える必要がある。乳房を圧迫して撮影するので、圧迫ができない、あるいはほしくないほうがよい場合には、そのほかの診断法を考慮する。日本医学放射線学会の定める仕様基準を満たす乳房撮影装置を用い、乳房撮影用の検出器を用いる。検出器にはフィルムスクリーンを用いるアナログ装置とIP (imaging plate) を用いたCR (computed radiography), FPD (flat panel detector) を用いたDR (digital radiography) がある。1枚につき3mGy以下の線量で撮影を行い、デジタルマンモグラフィでは、乳腺線量あるいは線量を推定できる撮影条件を明記する(2005年7月日本医学放射線学会勧告)。撮影方向は内外斜位方向および頭尾方向を標準とする。

1 良い画像の基準

① 内外斜位 (MLO : medio-lateral oblique) 方向 (図1A)

- (1) 左右のマンモグラムが、対称であること
- (2) 乳頭が乳腺組織外で側面像に出ていること
- (3) 大胸筋が乳頭ラインまで写っていること
- (4) 乳腺後方にある脂肪組織がよく描出されていること
- (5) 乳房下部の胸腹壁の組織が入っており inframammary fold が伸びていること
- (6) 乳房の皺がないこと

② 頭尾 (CC : cranio-caudal) 方向 (図1B)

- (1) 左右のマンモグラムが、対象であること
- (2) 内側乳腺組織は必ず描出され、外側もできるだけ入っていること
- (3) 胸壁深くまで入っていること (胸筋が出るくらい)
- (4) 乳頭が側面像に出ていること
- (5) 乳房の皺がないこと

2 追加撮影

必要に応じて追加撮影を行う。主な追加撮影には下記のものがある。

① 外側頭尾 (XCC) 方向撮影

病変が外側にあり、通常のCC方向撮影では欠像となるときに行う。

② 90°側面 (内外 : ML または外内 : LM) 方向撮影

病変と乳頭との上下方向の位置関係を正確に知りたいときに行う。

③ 拡大撮影 (M : magnification view)

石灰化の形態をより細かく評価したいときに行う。

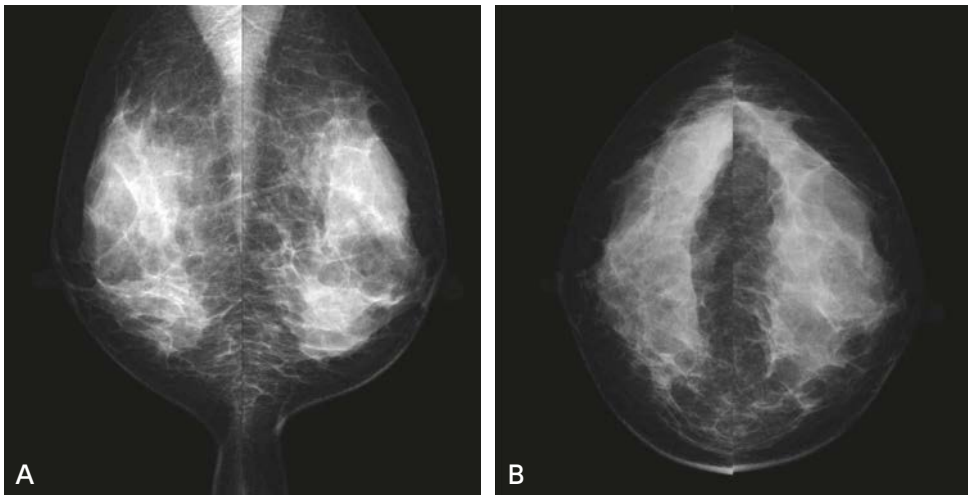


図 1 正常乳房（マンモグラフィ）

A : MLO 撮影, B : CC 撮影

④ spot 圧迫撮影

局所的に重なりを除いて撮影したいときに行う。

■ デジタルブレストトモシンセシス

(DBT : digital breast tomosynthesis) (図 2)

1回の断層撮影で任意の高さの裁断面を再構成する撮影技術である。乳房を圧迫している間に検出器に対して、X線管が異なる限られた角度 ($-\theta \sim +\theta$) まで移動し、複数回撮影することによって得られたプロジェクション像から断層像を再構成する。これにより、重なりが少ない画像が再構成される。

装置によってX線管の移動角度、照射回数、撮影時間、画像再構成法などは大きく異なり、得られる画質も大きく異なる。

撮影方向は通常の2Dマンモグラフィと同様にMLO方向およびCC方向である。

乳房圧迫方法は2Dと同様であるが、撮影方法は装置により異なり、2DとDBTを同時に撮影可能な装置と、2D撮影後にDBTを改めて撮影しなければならない装置がある。

■ 乳房超音波検査 (図 3)

超音波検査は乳腺疾患の診断に広く用いられている。放射線を用いないので、乳腺疾患が疑われるすべての症例において適応となるが、石灰化の描出能はマンモグラフィに劣る。またリアルタイムに病変の検出・診断を行うことが多いことから、装置の設定、検査者の能力が診断能に影響を及ぼす。装置としてはhand-held型のリアルタイム装置が一般的で、ティッシュハーモニックや空間コンパウンドなどの画像処理が可能なフルデジタルの装置が普及してきている。体表専用の高周波数の探触子を用いることが必要である。病変の性状が正しく捉えられるようにゲイン、ダイナミックレンジ、フォーカスを調整する。検査に際しては両側の全乳房検査を基本とし、悪性が疑われる場合にはリンパ節の検査も行う。病変を検出したら記録を行う。静止画の記録が基本であるが(図3)、必要に応じて動画でも保存するとよい。充実性腫瘍に関しては少なくとも二方向撮影を行い、さらに計測を行う。明らかな腫瘍を形成しない病変は、代表的な断面を複数記録するとともに、同一区域の対側乳腺の画像の記録が望ましい。乳癌が疑われる場合には、周囲との関係、特に大胸筋や皮膚

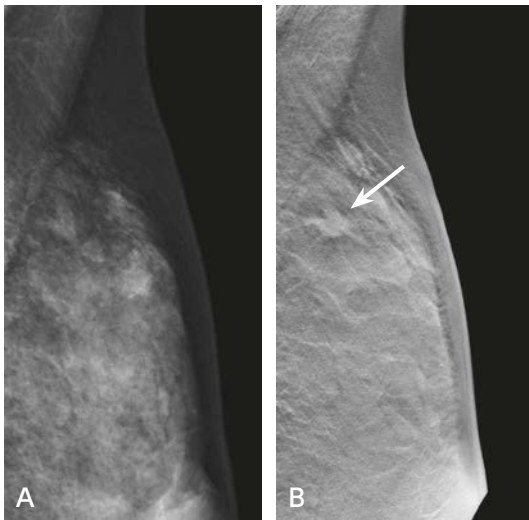


図2 浸潤性乳管癌

A：2D マンモグラフィ（左 MLO）；明らかな異常は指摘できない。

B：トモシンセシスのスライスイメージ；左 U（Upper）領域に不整形腫瘍が明瞭に描出されている。

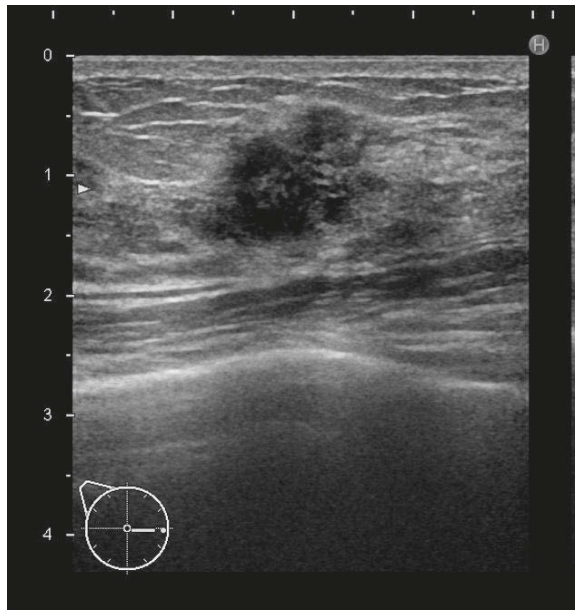


図3 右浸潤性乳管癌の超音波像

不整形で境界不明瞭な低エコー腫瘍で、後方エコーの減衰、前方境界線の断裂を伴っている。

への浸潤の有無、あるいは乳管内病巣の有無についても評価を行う。

MRI (図4)

乳癌は比較的血流に富む腫瘍であり、ガドリニウム造影剤による造影検査で早期に強い増強効果を示し明瞭に描出されるため、乳癌の診断にはダイナミック MRI が有用である¹⁻⁴⁾。拡散強調像では造影剤を用いることなく乳癌を描出可能だが、その描出能はダイナミック MRI を凌駕するほどではなく、乳癌の精査には造影検査が不可欠である⁵⁾。

撮像は月経開始後7～14日目に行うことが推奨されている³⁾。この期間以外、特に月経周期後半では乳腺組織の増強効果が強くなるため、乳癌の増強効果がマスクされて不明瞭になり（偽陰性）、乳癌と紛らわしい所見が出現する（偽陽性）危険性が高くなる^{1,3,4)}。しかしながら、MRIの実施を至適撮像時期に合わせるために治療計画を遅れさせるような事態は避けるべきである³⁾。

乳房専用コイルを用いて両側乳房を同時に造影早期から撮像することが望ましい。これは対側乳房に潜在する微小な乳癌を見逃さないためである^{1,2,4)}。また、乳腺組織の増強効果は左右対称性に認められることが多く、左右乳房を比較することで乳癌と乳腺組織の増強効果を区別する際の一助になる¹⁾。

良好な画質を得るために、1.5T または 3T の MRI 装置の使用が望ましい²⁻⁵⁾。下記の撮像が勧められる。断面は横断面を基本に撮像している施設が多い。

- ① 脂肪抑制 T2 強調像
- ② T1 強調像
- ③ 拡散強調像

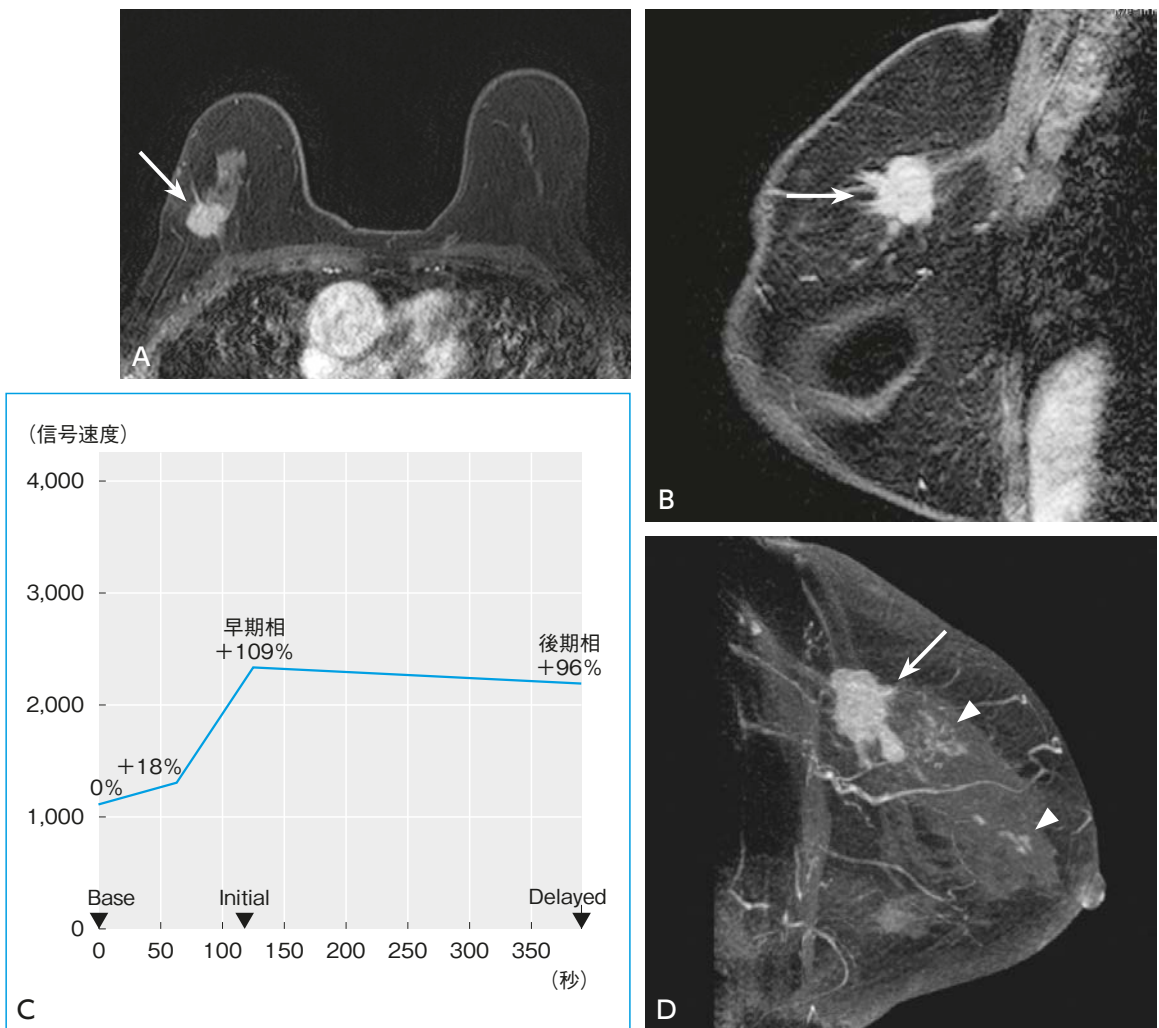


図4 右乳癌（70歳代，女性）

A：ダイナミックMRI（早期相，横断像），

B：造影MRI（脂肪抑制T1強調，高分解矢状断像，ダイナミックMRI早期相と後期相の間に撮像），

C：時間信号曲線の解析，D：BのMIP画像

ダイナミックMRI（A）と造影脂肪抑制T1強調像（B）で右乳房C区域の辺縁にスピキュラを伴う不整形のmass（→）を認める。時間信号曲線の解析（C）ではmassは早期相でfast，後期相でwashoutを示す。乳房全切除術が施行され（患者希望で術前化学療法は施行されず），浸潤性乳管癌（硬性型，HER2 type）と診断された。MIP画像（D）ではmassの周囲から乳頭近傍まで断続的に広がるnon-mass enhancement（▷）が認められる。病理では広範な乳管内進展がみられた。

④ ダイナミックMRI

⑤ 造影脂肪抑制T1強調像

脂肪抑制T2強調像では多くの乳癌が乳腺組織と等信号を示し不明瞭である。嚢胞や線維腺腫，粘液癌などは豊富な水分の存在により強い高信号を示し明瞭に描出されることが多い^{1,2,6}。浸潤性乳管癌ではときに周囲に浮腫を伴うが，浮腫は腫瘍周囲の高信号域として描出される。

T1強調像では乳癌は乳腺組織と等信号を示し不明瞭な場合が多い。脂肪腫や過誤腫では腫瘍内に脂肪成分

表 1 乳房 MRI シーケンス例 (1.5T 装置, 乳房専用コイル)

撮像法	シーケンス	TR/TE (ms)	スライス厚 (mm)	備考
① T2 強調/横断像	FSE 法 脂肪抑制併用	3,000~5,000/80~100	4	
② T1 強調/横断像	GRE 法 脂肪抑制なし	5~10/minimum-in phase (フリップ角 10~20°)	1~2	
③ 拡散強調/横断像	single shot EPI 法 脂肪抑制併用	3,000~5,000/minimum	4	b 値=0, 800~1,000 s/mm ² *
④ ダイナミック MRI /横断像	高速型 3D-GRE 法 脂肪抑制併用	5~10/minimum-in phase (フリップ角 10~20°)	1~2	脂肪抑制を併用しない場合は subtraction 画像を作成
⑤ 造影 T1 強調 /矢状断像	高速型 3D-GRE 法 脂肪抑制併用	5~10/minimum-in phase (フリップ角 10~20°)	1~2	早期相と後期相の撮像の間もしくは後期相の撮像終了後他の断面の撮像 高空間分解能撮像

*欧州乳房放射線学会 (EUSOBI) のワーキンググループでは b 値=800 s/mm² を推奨⁵⁾

が認められるが、この脂肪成分は T1 強調像で高信号、脂肪抑制 T1 強調像 (ダイナミック MRI の造影前画像) で低信号を示す領域として認められる。高タンパクや出血成分を有する複雑性嚢胞や乳管拡張症などの病変は T1 強調像・脂肪抑制 T1 強調像で高信号を示す場合が多い¹⁾。

拡散強調像では乳癌、特に浸潤性乳管癌は高信号を示し明瞭に描出されることが多い。その一方で、非浸潤性乳管癌や乳管内進展、小さなあるいは線維化の高度な浸潤性乳管癌は拡散強調像で不明瞭となる場合もまれではなく描出能には限界がある。T2 強調像で強い高信号を示す嚢胞や線維腺腫などの良性病変が拡散強調像で高信号を示し乳癌と紛らわしい所見を呈することも少なくない⁵⁾。ADC 値の計測により腫瘍の拡散の定量的な評価が可能である。ADC 値は乳癌では低下し良性腫瘍では高くなることから、良悪性の鑑別に利用されている^{1,5)}。計測に際してはダイナミック MRI と対比しながら ADC map 上で病変内のもっとも低値 (黒い) の部位に壊死や増強不良域を避けて小さな region of interest (ROI, 3 ピクセル以上) を設定することが推奨されている⁵⁾。

ダイナミック MRI では浸潤性乳管癌は mass として、非浸潤性乳管癌や乳管内進展は non-mass enhancement として描出されることが多い。これらの形や辺縁、内部増強効果の性状、分布の様式を解析して診断が進められるが、そのためには増強効果が観察しやすくなるように脂肪抑制を併用し⁴⁾、ピクセルサイズが 1×1 mm 以下、スライス厚が 2.5~3 mm 以下の空間分解能で撮像することが望ましい^{2,4)}。乳癌の増強効果のピークは静注後 2 分以内に生じるため、腫瘍の描出には造影剤静注後 1~2 分の早期相がもっとも優れている。静注後 2 分以降の後期相でも描出されるが、腫瘍の増強効果が減弱したり、乳腺組織の増強効果が強くなってきいたりするため描出能は低下することが多い²⁾。

乳癌は早期に強く増強され後期に漸減性の増強効果を示しやすいのに対して、良性の腫瘍や病変は早期にあまり増強されず後期に漸増性の増強効果を示すことが多い。この造影パターンを基にして時間信号曲線の解析により良悪性を鑑別することが行われている¹⁾。時間信号曲線の解析には少なくとも造影剤静注前および腫瘍の増強効果のピークを評価するための早期相、ピーク後の増強効果の推移を観察するための後期相の少なくとも 3 回の撮像が必要である。また 1 相の撮像時間を 1~2 分として高い時間分解能で撮像することが重要とされている。2 分を超える撮像時間で検査した場合には早期相における腫瘍の増強効果のピークを捉えられ

ず、washout を見逃す危険性がある²⁾。

ダイナミック MRI に付加する情報を得る目的で、ダイナミック MRI 早期相と後期相の撮像の間もしくは後期相の撮像終了後に異なる断面やさらに高い空間分解能で造影 T1 強調像を追加撮像することも広く行われている。画像の後処理としては MIP 画像が腫瘍の広がり の把握に非常に役立つ。乳腺組織の増強効果の評価や予期せぬ病変の検出などにも有用性が高い。造影剤投与前から高信号を示す病変では増強効果がわかりにくいので、subtraction 画像（造影後の画像から造影前の画像を引き算した差分画像）を作成して増強効果の有無を確認するとよい¹⁾。

米国放射線専門医会の Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) MRI では乳房 MRI の読影に際して用いられるべき所見用語を規定しており、事実上の世界標準となっている。読影レポートは BI-RADS MRI に準拠して記載すること推奨される¹⁾。

■ MDCT (図 5)

現在、MDCT は主に乳癌の術前 staging や術後の再発・転移検索に用いられている。以前、本邦では MDCT が乳房内の乳癌の広がり診断に用いられていたが、放射線被ばくの問題や乳癌の広がり診断能に関しては MRI がもっとも優れていることから、現在では MRI を優先することが推奨されている。そのため、体内金属、閉所恐怖症、MRI の造影剤禁忌例など MRI が行えない症例において、MDCT の適応は考慮される⁷⁾。また、乳腺疾患の良悪性鑑別における CT の有用性は確立しておらず、良悪性鑑別のみを目的として CT を行うことは推奨されない⁸⁾。

これまでの乳腺疾患に対する MDCT の有用性の報告は、単一施設での発表がほとんどであり、撮影方法は施設ごとに異なっている。現在のところ最適な MDCT の撮影方法は確立していない。

■ 撮影方法

① 撮影体位

CT 本来の目的であるリンパ節転移や肺などの遠隔転移の評価も同時に行うため、仰臥位での撮影が基本であるが、手術のシミュレーションに応用するため、手術体位に近似させた体位での撮影も行われている^{9,10)}。

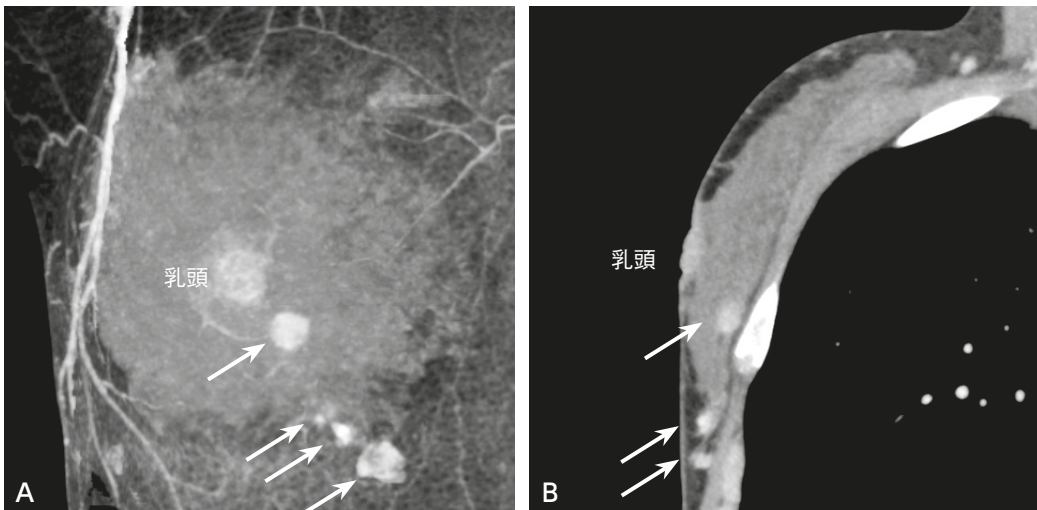


図 5 右浸潤性乳管癌

A：造影 CT (MIP 像)，B：造影 CT (乳頭と末梢の結節を結ぶ斜位 MPR 像)

右乳房内下部に線状分布を示す多数の結節が認められ、乳頭と病変の位置関係が明瞭である。

② 撮影条件

撮影条件に関しては、施設ごとに使用している CT 装置の性能を熟知した上で、最適な画像を得るよう撮像条件を設定する必要がある。また、CT 自動露出機構 (CT-AEC) や逐次近似画像再構成法を活用するなど、被ばく量低減を考慮したプロトコールの選択も重要である。

③ 造影剤

単純 CT での乳癌検出能は低いため、造影剤の使用は必須である。ヨード造影剤 300 mg/I 100 ml を 2～3 ml/s で静注する報告が多いが、高濃度 (370～400 mg/I) の造影剤も使用されている^{11,12)}。しかしながら、最適な造影剤の注入量、注入方法に関する報告はほとんどない。

④ 撮影タイミング

造影剤静注開始 60～90 秒後に造影早期相を撮影し、3～5 分後に遅延相を撮影する報告が多い。BI-RADS-MRI¹⁾ にあるように、乳癌が最も濃染する 2 分以内に早期を撮影することが推奨される。造影ピークが遅延する乳管内病変の評価に関しては遅延相の撮影も重要である。また、遅延相を撮像することにより、時間濃度曲線の評価が可能となるが、CT での良悪性鑑別における時間濃度曲線の有用性は確立していない。

2 読影方法

読影においては MPR 像や MIP 像を作成して、多方向からの観察による広がり診断を行う必要がある (図 5)。診断基準に関して確立したものはないが、BI-RADS-MRI に準じた所見の評価および最終判定 (カテゴリ分類) を行うことが推奨される。

| 文献・参考にした二次資料 |

- 1) Morris EA et al : ACR BI-RADS[®] atlas, breast imaging reporting and data system, 5th ed. American College of Radiology, 2013
- 2) Mann RM et al : Breast MRI : guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 18 : 1307-1318, 2008
- 3) Mann RM et al : Breast MRI : EUSOBI recommendations for women's information. Eur Radiol 25 : 3669-3678, 2015
- 4) American College of Radiology : ACR practice parameter for the performance of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the breast. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/mr-contrast-breast.pdf> American College of Radiology, 2018
- 5) Baltzer P et al : Diffusion-weighted imaging of the breast : a consensus and mission statement from the EUSOBI international breast diffusion-weighted imaging working group. Eur Radiol 30 : 1436-1450, 2020
- 6) Kuhl CK et al : Do T2-weighted pulse sequences help with the differential diagnosis of enhancing lesions in dynamic breast MRI? J Magn Reson Imaging 9 : 187-196, 1999
- 7) 日本乳癌学会 編 : 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2011 年版. 金原出版, pp.140-141, 2011
- 8) 日本乳癌学会 編 : 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2011 年版. 金原出版, pp.144-145, 2011
- 9) Doihara H et al : Clinical significance of multidetector-row computed tomography in breast surgery. Breast J 12 (5 Suppl 2) : S204-S209, 2006
- 10) Harada-Shoji N et al : Usefulness of lesion image mapping with multidetector-row helical computed tomography using a dedicated skin marker in breast-conserving surgery. Eur Radiol 19 : 868-874, 2009
- 11) Uematsu T et al : Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 112 : 461-474, 2008
- 12) Kang DK et al : Clinical application of multidetector row computed tomography in patient with breast cancer. J Comput Assist Tomogr 32 : 583-598, 2008

超音波検査で異常所見がない微細石灰化の質的診断において 造影 MRI は推奨されるか？

ステートメント 造影 MRI を診療方針の選択の一助として行うことを考慮してよい。

■ 背景

マンモグラフィ検診で発見される微細石灰化は非浸潤癌を示唆する重要なサインである。一方で、ACR (American College of Radiology) の BI-RADS カテゴリー 3 および 4 の微細石灰化の陽性的中率 (positive predictive value : PPV) はそれぞれ 0~19%, 20~65.8%と幅が広いが、マンモグラフィの微細石灰化の PPV の報告の多くは 30%以下である¹⁻⁷⁾。このような結果は微細石灰化に対する生検結果の多くが良性であることを示し、微細石灰化に対する生検の適応基準はもっと厳密に定められるべきであるとする議論がある。

近年、不必要な生検を回避するため、微細石灰化に対する生検適応の選別に造影 MRI を利用する方法が研究されている。本邦では、一般に超音波検査で異常所見がない微細石灰化がステレオガイド下吸引式乳腺組織生検 (stereotactic vacuum-assisted breast biopsy : SVAB) またはトモシンセシスガイド下吸引式乳腺組織生検 (tomosynthesis-guided vacuum-assisted breast biopsy : TVAB) の適応となる。超音波検査で異常所見がない微細石灰化の質的診断に対する造影 MRI の有用性については、本邦からの検討はみられるが十分なエビデンスがないため、FQ として検討した。

■ 解説

微細石灰化における造影 MRI の有用性に関する報告は 1996 年からみられる^{8,9)}。2000 年代に入ると、両側同時ダイナミック撮影に代表される技術的進歩や background parenchymal enhancement の認知によって造影 MRI の診断能は向上した^{3,4,10-25)}。また、SVAB の導入による診療体系の変化から、微細石灰化の質的診断に際し造影 MRI を勧める報告が増加した。

これまでに報告された 20 の研究のメタアナリシス²⁶⁾ では、微細石灰化に対する造影 MRI の“造影効果あり”の所見は高感度に悪性の診断に関連しており、感度 87%, 特異度 81%であった。また、微細石灰化の BI-RADS カテゴリー別にみた造影 MRI の感度、特異度は、BI-RADS カテゴリー 3 の微細石灰化に対して感度 57%, 特異度 32%, BI-RADS カテゴリー 4 の微細石灰化に対して感度 92%, 特異度 82%, BI-RADS カテゴリー 5 の微細石灰化に対して感度 95%, 特異度 66%であった。特に BI-RADS カテゴリー 4 の微細石灰化において、造影 MRI を加えることによる診断能向上が著しいことから、生検の代用にはなり得ないものの、悪性の除外において造影 MRI の有用性が示唆されている。

ただし、上記のメタアナリシスで検討された研究のうちの 6 編^{11-13,19,21,24)} では、微細石灰化以外のマンモグラフィ異常が随伴する場合も対象に含まれている。また、上記のメタアナリシスにおいて、超音波検査での異常所見の有無は問われていない。超音波検査で異常所見がないことを明記した報告は本邦からのものが中心であり、これらの研究の造影 MRI の感度は 79~100%, 特異度は 78~95%の結果であった^{3,10,18,20,27)}。研究対象に BI-RADS カテゴリー 3 の微細石灰化を含むか含まないか、造影 MRI の悪性の診断基準が“造影効果あり”であるか“BI-RADS MRI のカテゴリー 4 以上”であるかが、研究ごとに異なっている。“超音波検査で異常所見がない微細石灰化”の条件下での造影 MRI の質的診断能に一定の傾向は指摘できない。

さて、近年では乳癌診療における過剰診断が問題視されている。過剰診断とは、生命予後に影響を及ぼさ

ない癌を発見・診断することで、早期乳癌の中でも低悪性度の非浸潤癌は過剰診断につながる可能性が高い^{28,29)}。上記のメタアナリシスにおいて、微細石灰化の質的診断に対する造影 MRI の偽陰性率は約 10%であったが、そのほとんどが非浸潤癌であり、浸潤癌や微小浸潤癌を対象とした場合の造影 MRI の陰性的中率は 99%と非常に高かった²⁶⁾。また非浸潤癌の中でも、高悪性度の非浸潤癌は微細石灰化のカテゴリーにかかわらず造影 MRI での検出率が高く、偽陰性の多くが低悪性度の非浸潤癌であることが報告されている²⁷⁾。低悪性度の非浸潤癌に対する過剰診断および過剰治療を回避する観点からは、造影 MRI で異常所見がない微細石灰化に対し、画像による active surveillance の選択肢が許容されると考えられる。

今後の展望として、微細石灰化の性状によるカテゴリーの細分化やハイスケグループなどの患者背景に応じた生検適応の判断において、造影 MRI の位置づけの違いが明らかになる可能性がある。超音波検査所見も踏まえた上での造影 MRI の有用性については、欧米からのエビデンスは少なく、本邦におけるデータ蓄積や解析が望まれる。これらに加え、低悪性度非浸潤癌に対する非切除に関する臨床試験^{30,31)}の結果によっては、造影 MRI の役割がより重視されるようになる可能性もあるだろう。一方、造影 MRI 検査には費用の問題もあり、害と益とのバランスを考慮するためのエビデンスの蓄積も必要と考えられる。

結論として、超音波検査で異常所見がない微細石灰化に対して、造影 MRI は SVAB や TVAB に取って代わる手段とはならないが、診療方針の選択の一助となる可能性もあることから、行うことを考慮してよいと考えられる。

■ 検索キーワード・参考にした二次資料

PubMedにより breast neoplasm, breast, calcinosis, calcification, mammography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, biopsy, needle, image-guided biopsy, diagnosis, diagnostic imaging, carcinoma, intraductal, noninvasive のキーワードを用いて検索した。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) 日本乳癌学会 編：乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2018 年版。金原出版，2018

【文献】

- 1) Ketritz U et al : Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients : a multicenter study. *Cancer* 100 : 245-251, 2004
- 2) Rominger M et al : Breast microcalcifications as type descriptors to stratify risk of malignancy : a systematic review and meta-analysis of 10665 cases with special focus on round/punctate microcalcifications. *Rofo* 184 : 1144-1152, 2012
- 3) Uematsu T et al : Dynamic contrast-enhanced MR imaging in screening detected microcalcification lesions of the breast : is there any value? *Breast Cancer Res Treat* 103 : 269-281, 2007
- 4) Jiang Y et al : Evaluation of the role of dynamic contrast-enhanced MR imaging for patients with BI-RADS 3-4 microcalcifications. *PLoS One* 9 : e99669, 2014
- 5) Liberman L et al : The breast imaging reporting and data system : positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 171 : 35-40, 1998
- 6) Mendez A et al : Evaluation of Breast Imaging Reporting and Data System Category 3 mammograms and the use of stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in a nonacademic community practice. *Cancer* 100 : 710-714, 2004
- 7) Orel SG et al : BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 211 : 845-850, 1999
- 8) Gilles R et al : Clustered breast microcalcifications : evaluation by dynamic contrast-enhanced subtraction MRI. *J Comput Assist Tomogr* 20 : 9-14, 1996
- 9) Westerhof JP et al : MR imaging of mammographically detected clustered microcalcifications : is there any value? *Radiology* 207 : 675-681, 1998
- 10) Nakahara H et al : Three-dimensional MR imaging of mammographically detected suspicious microcalcifications. *Breast Cancer* 8 : 116-124, 2001

- 11) Trecate G et al : Breast microcalcifications studied with 3D contrast-enhanced high-field magnetic resonance imaging : more accuracy in the diagnosis of breast cancer. *Tumori* 88 : 224-233, 2002
- 12) Bluemke DA et al : Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. *JAMA* 292 : 2735-2742, 2004
- 13) Bazzocchi M et al : Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography : results of a multicenter trial. *AJR Am J Roentgenol* 186 : 1723-1732, 2006
- 14) Kneeshaw PJ et al : Differentiation of benign from malignant breast disease associated with screening detected microcalcifications using dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Breast* 15 : 29-38, 2006
- 15) Cilotti A et al : Contrast-enhanced MR imaging in patients with BI-RADS 3-5 microcalcifications. *Radiol Med* 112 : 272-286, 2007
- 16) Zhu J et al : Diagnostic accuracy of high-resolution MRI using a microscopy coil for patients with presumed DCIS following mammography screening. *J Magn Reson Imaging* 25 : 96-103, 2007
- 17) Houserkova D et al : The value of dynamic contrast enhanced breast MRI in mammographically detected BI-RADS 5 microcalcifications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 152 : 107-115, 2008
- 18) Akita A et al : The clinical value of bilateral breast MR imaging : is it worth performing on patients showing suspicious microcalcifications on mammography? *Eur Radiol* 19 : 2089-2096, 2009
- 19) Fiaschetti V et al : 3-5 BI-RADS microcalcifications : correlation between MRI and histological findings. *ISRN Oncol* 2011 : 643890, 2011
- 20) Kikuchi M et al : Usefulness of MRI of microcalcification lesions to determine the indication for stereotactic mamotome biopsy. *Anticancer Res* 34 : 6749-6753, 2014
- 21) Li E et al : A comparative study of the diagnostic value of contrast-enhanced breast MR imaging and mammography on patients with BI-RADS 3-5 microcalcifications. *PLoS One* 9 : e111217, 2014
- 22) Linda A et al : Role of magnetic resonance imaging in probably benign (BI-RADS category 3) microcalcifications of the breast. *Radiol Med (Torino)* 119 : 393-399, 2014
- 23) Stehouwer BL et al : 3-T breast magnetic resonance imaging in patients with suspicious microcalcifications on mammography. *Eur Radiol* 24 : 603-609, 2014
- 24) Brnic D et al : MRI and comparison mammography : a worthy diagnostic alliance for breast microcalcifications? *Acta Radiol* 57 : 413-421, 2016
- 25) Strobel K et al : Assessment of BI-RADS category 4 lesions detected with screening mammography and screening US : utility of MR imaging. *Radiology* 274 : 343-351, 2015
- 26) Bennani-Baiti B et al : MR Imaging for diagnosis of malignancy in mammographic microcalcifications : a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 283 : 692-701, 2017
- 27) Shimauchi A et al : Breast MRI as a problem-solving study in the evaluation of BI-RADS categories 3 and 4 microcalcifications : is it worth performing? *Acad Radiol* 25 : 288-296, 2018
- 28) Sunders ME et al : Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol* 28 : 662-669, 2015
- 29) Sagara Y et al : Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma *in situ* : a population-based cohort study. *JAMA Surg* 150 : 739-745, 2015
- 30) Francis A et al : Addressing overtreatment of screen detected DCIS : the LORIS trial. *Eur J Cancer* 51 : 2296-2303, 2015
- 31) Kanbayashi C et al : Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 47 : 671-677, 2017

非乳房疾患に対して行われた CT で検出された乳房の偶発病変 において精査は推奨されるか？

ステートメント 乳房偶発病変の精査を考慮してよい。

背景

非乳房疾患に対する CT で時に乳房の偶発病変が発見される。この中には乳癌を含む悪性病変が含まれている可能性があるため、少なくとも経過観察が必要であり、場合によっては他のモダリティによる精査の必要性も考えられる。

解説

胸部 CT や心臓 CT で乳房病変を偶発的に発見することが時に経験される。報告されている偶発病変の検出率は 0.63%¹⁾ から 7.6%²⁾ まで幅があるが、造影剤使用の有無、スライスの厚さといった撮影条件が様々であること、研究時期が異なっているため使用装置の差による影響が大きいと考えられる。造影剤を使用し 1 mm スライスでの観察を行っている報告もある一方で、撮影条件を明示していない報告もある。心臓 CT³⁾ や近年よく行われている肺癌検診における非造影低線量 CT⁴⁾ では検出率はかなり低い。

検出病変の悪性率に関しても 9% から 60% までの幅がある⁵⁾。円形から卵円形、境界明瞭、増強効果の弱い病変が良性病変を示唆する所見であり、大きく不整形や分葉状、スピキュラを有する、強い増強効果や腫大腋窩リンパ節の存在が悪性病変を示唆するとされている⁵⁻¹⁵⁾。造影 CT では non-mass enhancement が悪性病変を示唆するとの報告もある¹¹⁾。

検出病変は年長者の方がより若年層に比べ悪性病変の確率が高いとの報告がある^{11,14,16)} 一方、悪性病変と良性病変の分布に年齢差はないとする報告もある^{5,8)}。検査対象者の分布が結果に影響していると考えられる。

偶発病変のマネジメントについては、比較対象の過去画像があれば増大している病変、新出病変について積極的に精査を勧めるとされている⁴⁾。上記の良性が示唆される CT 所見を認める場合は経過観察も選択肢に含まれるが、他方経済的な側面を評価した論文では、こうした CT で検出される乳房内偶発病変を精査することは原発性乳癌の検出において検診プログラムよりも経済的負担が少ないとされており¹⁷⁾、精査をしてもよいと考えられる。

以上に述べたように、CT で発見される乳房の偶発病変については研究がなされてきたものの、対象や撮影法・内容には大きなばらつきがある。今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed により chest CT, cardiac CT, breast neoplasm, incidental のキーワードを用いて 1992 年から 2020 年 5 月までの論文を検索した。53 編がヒットした。スクリーニングで 16 編が抽出されさらにその中から参考文献として挙げられていた 1 編を含め 17 編について検討を行った。

| 文献 |

- 1) Healey TT et al : Cancer yield of incidental breast lesions detected on chest computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 42 (3) : 453-456, 2018
- 2) Hussain A et al : The incidence and outcome of incidental breast lesions detected by computed tomography. *Ann R Coll Surg Engl* 92 (2) : 124-126, 2010
- 3) Flor N et al : Malignant incidental extracardiac findings on cardiac CT : systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 201 (3) : 555-564, 2013
- 4) Godoy MCB et al : Extrapulmonary neoplasms in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 7 (3) : 368-375, 2018
- 5) Taira N et al : Contrast-enhanced CT evaluation of clinically and mammographically occult multiple breast tumors in women with unilateral early breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 38 (6) : 419-425, 2008
- 6) Yi JG et al : Chest CT of incidental breast lesions. *J Thorac Imaging* 23 (2) : 148-155, 2008
- 7) Bach AG et al : Comparison between incidental malignant and benign breast lesions detected by computed tomography : a systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol* 57 (5) : 529-533, 2013
- 8) Lin YP et al : Differentiation of malignant and benign incidental breast lesions detected by chest multidetector-row computed tomography : Added value of quantitative enhancement analysis. *PLoS One* 11 (4) : e0154569, 2016
- 9) Monzawa S et al : Incidental detection of clinically unexpected breast lesions by computed tomography. *Acta Radiol* 54 (4) : 374-379, 2013
- 10) Krug KB et al : Focal breast lesions in clinical CT examinations of the chest : a retrospective analysis. *Rofu* 189 (10) : 977-989, 2017
- 11) Lin WC et al : Incidentally detected enhancing breast lesions on chest computed tomography. *Korean J Radiol* 12 (1) : 44-51, 2011
- 12) Porter G et al : Incidental breast masses detected by computed tomography : are any imaging features predictive of malignancy? *Clin Radiol* 64 (5) : 529-533, 2009
- 13) Gossner J : Intramammary findings on CT of the chest : a review of normal anatomy and possible findings. *Pol J Radiol* 81 : 415-421, 2016
- 14) Choi YJ et al : Incidental breast lesions on chest CT : clinical significance and differential features requiring referral. *J Korean Soc Radiol* 79 (6) : 303-310, 2018
- 15) Falomo E et al : Incidence and outcomes of incidental breast lesions detected on cross-sectional imaging examinations. *Breast J* 24 (5) : 743-748, 2018
- 16) Moyle P et al : Incidental breast lesions detected on CT : what is their significance? *Br J Radiol* 83 (987) : 233-240, 2010
- 17) Schramm D et al : Costs associated with evaluation of incidental breast lesions identified on computed tomography. *Br J Radiol* 89 (1059) : 20140847, 2016

乳癌術前の治療方針決定において造影乳房 MRI は推奨されるか？

推奨

乳癌術前の治療方針決定において造影乳房 MRI を弱く推奨する。

[推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：中 (B), 合意率：100% (10/10)]

■ 背景

造影乳房 MRI は乳癌に対する高い感度を有し、臨床的に広く普及している。本邦では造影乳房 MRI は乳癌確定症例の術前病変広がり診断を目的に施行されることが多く、局所の術式決定に寄与することが多い。日本乳癌学会の2018年版乳癌診療ガイドラインでは、造影乳房 MRI は乳癌術前の治療方針決定に対して「弱く推奨」としている。

しかしながら、造影乳房 MRI は乳癌に対する高い感度に比較して相対的に特異度が低く、MRI 検出病変 (MRI-detected lesion) の偽陽性率が高いことが指摘されている。このため、乳癌術前に造影乳房 MRI を施行することで早期乳癌の乳房全切除術が増加する可能性が指摘されており、欧米では乳癌術前に一律に造影乳房 MRI を施行することには議論がある。

以上をふまえ、本 CQ では乳癌術前の治療方針決定に造影乳房 MRI が有用かどうかについて、乳癌広がり診断の正確さ以外に、MRI 検出病変の偽陽性率、術前 MRI 施行と乳房全切除術との関連、術後の局所再発率低下効果なども踏まえて評価することとした。

■ 解説

今回の定性的システマティック・レビューを行ううえで、2018年版乳癌診療ガイドラインの同 CQ でアウトカムとして採用されている局所再発率の低下、乳癌広がり診断の精度向上、乳癌の感度上昇、対側乳癌再発率低下に加えて、新たに乳癌手術に関連する益のアウトカムとして乳癌再手術率の低下、害のアウトカムとして乳房全切除術の増加を加え検討した。

術前乳房造影 MRI の初回手術に関連する益のアウトカムとして、乳癌の広がり診断の精度向上、再手術率の低下、乳癌に対する感度の上昇、害のアウトカムとして偽陽性率増加、乳房全切除の増加について定性的システマティック・レビューを行った。

乳癌広がり診断の精度向上については、10編の症例対照研究を用いた¹⁻¹⁰⁾。評価基準の異なる研究の集積ではあるが、概ねマンモグラフィや超音波検査と比較して造影 MRI の乳癌広がり診断が優れている。具体的には、術後病理との一致率が他検査と比較して高く^{1,2)}、MRI の正診率 (66~98%) は、マンモグラフィや超音波検査 (52~56%) に比較して高い³⁻⁵⁾。一方全体の傾向として、MRI はマンモグラフィと比較して広がり⁶⁾の過小評価が少ないが、過大評価が多い^{2,5,6,8,10)}。

乳癌初回手術後の再手術率については、2010年のランダム化比較試験 (COMICE 試験)¹¹⁾をはじめ、参照した論文全体では MRI 施行群 (1.6~29%) と非施行群 (3.3~45%) で有意差がないとするものが多い¹¹⁻²⁰⁾。しかしながら、今回追加された2編の傾向スコアによるマッチングを行ったコホート研究 (1編は浸潤性小葉癌が対象) では、術前 MRI 施行群は非施行群に比べて有意に再手術率が低いことが報告されている^{19,20)}。

乳癌に対する感度の上昇は、今回同側及び対側乳房の術前 MRI による追加悪性病変の検出能に関して定性的システマティック・レビューを行った^{13,16,20-22)}。参照基準が MRI 検出病変に対する追加生検を施行した病変に対する真陽性率、手術後病理結果も含めた真陽性率と報告によりばらつきが見られたが、術前 MRI による

既知の乳癌と同側の追加悪性病変は7.3～22%の症例で認められ、対側乳癌は1.9～5.7%の症例で検出されている。

一方、今回レビューした論文全体でMRI検出病変は15.2～40%に認められ、偽陽性率は34～66%であった^{13,16,17,20-27}。術前MRIを追加することにより、同側及び対側にマンモグラフィや超音波検査で指摘できない追加の乳癌が一定数検出されるが(乳癌の感度上昇:益のアウトカム)、同時に偽陽性病変(偽陽性率の増加:害のアウトカム)も増加することは確実である。

初回手術の乳房全切除術の増加については、今回レビューに用いた論文全体では乳房全切除率は術前MRI施行群で7.1～42.9%、非施行群で0～47.9%であった^{11,13,16-21,28}。具体的には、2010年のランダム化比較試験(COMICE試験)¹¹をはじめ、比較的古いコホート研究2編では^{13,21}、術前MRI施行群で非施行群に対して有意に多いとの結果だが、今回追加した比較的新しい報告(ランダム化比較試験1編¹⁷、コホート研究4編^{18-21,28})では、両群の乳房全切除率に有意差はないとしている。

次に術前乳房造影MRI追加による初回治療後の予後に関する益のアウトカムとして、局所再発率の低下、対側乳癌再発率低下について定性的システマティック・レビューを行った。乳癌術後の局所再発率については、参照した論文全体^{11-15,19,21,23,28-32}で乳癌術前MRI施行群(0.3～6.1%)が非施行群(1～9%)に比較して低い傾向にあったが、有意差ありとするものは13編中3編で、術前MRI施行群で局所再発率が低下することは確実とはいえない。

対側乳癌再発率低下については4編のコホート研究と4編の症例対照研究を用いた^{13,14,19,20,29-31,33}。経過観察期間が短い研究も含まれるが、今回レビューに用いた論文全体では術前MRI施行群の対側再発率は1～3.2%であるのに対し、MRI非施行群では1.3～21.7%であった。MRI非施行群で対側再発率が高い論文も見られたが、有意差ありとするものは8編中3編で、術前MRI施行群で対側乳癌再発率が低下することは確実とはいえない。

以上より、術前乳房MRIは益のアウトカムのうち最重要とした局所再発率の低下、再手術率の低下は明らかとはいえない。また害のアウトカムのうち最重要とした偽陽性率は高く、乳房全切除の増加についても関連がある可能性を否定できない。このため術前乳房MRIの益が害を上回することは確実とはいえない。

しかしながら乳癌術前の乳房MRIと乳癌手術との関連を検討した2010年のランダム化比較試験(COMICE試験)はデータが古く、その後のMRI診断基準の標準化と精度管理、またMRIガイド下生検を含むMRI同定病変のマネジメント方法の洗練化などにより、現在の診療状況と乖離が生じている。従って今回新たに追加された比較的新しい研究では、術前MRI施行群において再手術率が低下し、MRI施行が乳房全切除術増加に関連しないという報告がなされている点は考慮すべきである。ランダム化比較試験以外では、術前乳房MRIは若年者や高濃度乳房、浸潤性小葉癌といったリスクの高い症例に施行される傾向が指摘されており、傾向スコアによるマッチングを行った最近のコホート研究ではMRI施行群の再手術率が有意に低いことが示されている。乳房全切除術増加については、今回追加した比較的新しい研究では、MRI検出病変を適切に評価、マネジメントして診療方針を決定する(MRIガイド下生検の使用や多職種チームカンファレンスによる集学的な術式決定)ことにより、MRI施行が乳房全切除増加にはつながらない可能性が指摘されている。

また、今回のレビューでは術前MRI施行との関連が確実とはいえなかった乳癌術後の局所再発率及び対側乳癌再発率の低下については、MRI施行の有無よりも術後追加治療(局所放射線治療や術後補助療法)の有無によるところが大きい。他、今回のCQで他に設定した益のアウトカムである造影乳房MRIの乳癌に対する感度は高く、マンモグラフィや超音波検査では同定できない同側・対側乳癌の検出が可能であることは明らかである。また乳房MRIによる乳癌広がり診断の精度はマンモグラフィや超音波検査と比較すると高く、近年増加しつつある、より精度の高い広がり診断を要する乳房再建を前提とした新しい乳癌術式(乳頭温存もしくは皮膚温存乳房全切除術など)の適応決定に寄与する可能性もある。さらに本邦における推奨の強さを決定

するうえでは、日本のMRI保有台数の多さとコストの低さ（MRIを利用しやすい医療環境）も考慮されるべきであろう。

以上を踏まえ、乳癌術前の治療方針決定において造影乳房MRIを弱く推奨する。撮影においては対側乳癌検出の観点から乳房専用コイルを用いた両側撮影が必須である。またMRIによる害を考慮し、MRI検出病変に対しては適切な評価とマネジメントが必須で、術式などの診療方針は多職種チームカンファレンスによる集学的な決定を行うことが望ましい。

■ 検索キーワード・参考にした二次資料

PubMedにより二次資料2「乳癌診療ガイドライン」のCQ6と同様の、breast neoplasms, magnetic resonance imaging, neoplasm recurrence, local, false positive reactions, neoplasm invasiveness, preoperative period, preoperative care, neoplasm staging, diagnosis, diagnostic imagingのキーワードを用いて検索した。上記ガイドライン検索日以降（2016年12月）から2019年6月まで検索し、184編がヒットした。医中誌・Cochrane Libraryも同様のキーワードで検索した。二次スクリーニングで5編が抽出され、この他ハンドサーチによる5編も追加された。これらを上記CQ6で採用されているものと合わせて定性的システマティック・レビューを行った。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) 日本乳癌学会 編：乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版，金原出版，2018
- 2) 日本乳癌学会 編：乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2018年版，金原出版，2018

| 文献 |

- 1) Amano G et al : Correlation of three-dimensional magnetic resonance imaging with precise histopathological map concerning carcinoma extension in the breast. *Breast Cancer Res Treat* 60 : 43-55, 2000
- 2) Nori J et al : : Role of preoperative breast MRI in ductal carcinoma in situ for prediction of the presence and assessment of the extent of occult invasive component. *Breast J* 20 : 243-248, 2014
- 3) Esserman L et al : : Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer : evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 17 : 110-119, 1999
- 4) Uematsu T et al : Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 112 : 461-474, 2008
- 5) Proulx F et al : Value of pre-operative breast MRI for the size assessment of ductal carcinoma in situ. *Br J Radiol* 89 : 20150543, 2016
- 6) Boetes C et al : Breast tumors : comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 197 : 743-747, 1995
- 7) Menell JH et al : Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 11 : 382-390, 2005
- 8) van der Velden APS et al : The value of magnetic resonance imaging in diagnosis and size assessment of in situ and small invasive breast carcinoma. *Am J Surg* 192 : 172-178, 2006
- 9) Santamaria G et al : Preoperative MRI of pure intraductal breast carcinoma—a valuable adjunct to mammography in assessing cancer extent. *Breast* 17 : 186-194, 2008
- 10) Koh J et al : Assessing sizes of breast cancers that show non-mass enhancement on MRI based on inter-observer variability and comparison with pathology size. *Acta Radiol* 60 : 1102-1109, 2019
- 11) Turnbull L et al : Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial : a randomised controlled trial. *Lancet* 375 : 563-571, 2010
- 12) Hwang N et al : Magnetic resonance imaging in the planning of initial lumpectomy for invasive breast carcinoma : its effect on ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 16 : 3000-3009, 2009
- 13) Ko ES et al : Analysis of the effect of breast magnetic resonance imaging on the outcome in women undergoing breast conservation surgery with radiation therapy. *J Surg Oncol* 107 : 815-821, 2013

- 14) Sung JS et al : Preoperative breast MRI for early-stage breast cancer : effect on surgical and long-term outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 202 : 1376-1382, 2014
- 15) Gervais MK et al : Preoperative MRI of the breast and ipsilateral breast tumor recurrence : long-term follow up. *J Surg Oncol* 115 : 231-237, 2017
- 16) Brück N et al : Preoperative magnetic resonance imaging in patients with stage I invasive ductal breast cancer : a prospective randomized study. *Scand J Surg* 107 : 14-22, 2018
- 17) Balleyguier C et al : Preoperative breast magnetic resonance imaging in women with local ductal carcinoma in situ to optimize surgical outcomes : results from the randomized phase III trial IRCIS. *J Clin Oncol* 37 : 885-892, 2019
- 18) Ozanne EM et al : Locoregional treatment of breast cancer in women with and without preoperative magnetic resonance imaging. *Am J Surg* 213 : 132-139, 2017
- 19) Choi WJ et al : Long-term survival outcomes of primary breast cancer in women with or without preoperative magnetic resonance imaging : a matched cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 29 : 653-661, 2017
- 20) Ha SM et al : Breast MR imaging before surgery : outcomes in patients with invasive lobular carcinoma by using propensity score matching. *Radiology* 287 : 771-777, 2018
- 21) Miller BT et al : The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 19 : 536-540, 2012
- 22) Karlsson A et al : The accuracy of incremental pre-operative breast MRI findings : concordance with histopathology in the Swedish randomized multicenter POMB trial. *Eur J Radiol* 114 : 185-191, 2019
- 23) Hill MV et al : Relationship of breast MRI to recurrence rates in patients undergoing breast-conservation treatment. *Breast Cancer Res Treat* 163 : 615-622, 2017
- 24) Yabuuchi H et al : Incidentally detected lesions on contrast-enhanced MR imaging in candidates for breast-conserving therapy : correlation between MR findings and histological diagnosis. *J Magn Reson Imaging* 23 : 486-492, 2006
- 25) Tozaki M et al : Magnetic resonance-guided vacuum-assisted breast biopsy : results in 100 Japanese women. *Jpn J Radiol* 28 : 527-533, 2010
- 26) Nakano S et al : Impact of real-time virtual sonography, a coordinated sonography and MRI system that uses an image fusion technique, on the sonographic evaluation of MRI-detected lesions of the breast in second-look sonography. *Breast Cancer Res Treat* 134 : 1179-1188, 2012
- 27) Uematsu T et al : Real-time virtual sonography examination and biopsy for suspicious breast lesions identified on MRI alone. *Eur Radiol* 26 : 1064-1072, 2016
- 28) Ha SM et al : Long-term survival outcomes in invasive lobular carcinoma patients with and without preoperative MR imaging : a matched cohort study. *Eur Radiol* 29 : 2526-2534, 2019
- 29) Fischer U et al : The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 14 : 1725-31, 2004
- 30) Solin LJ et al : Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 26 : 386-91, 2008
- 31) Yi A et al : Breast cancer recurrence in patients with newly diagnosed breast cancer without and with preoperative MR imaging : a matched cohort study. *Radiology* 276 : 695-705, 2015
- 32) Ryu J et al : Preoperative magnetic resonance imaging and survival outcomes in T1-2 breast cancer patients who receive breast-conserving therapy. *J Breast Cancer* 19 : 423-428, 2016
- 33) Kim JY et al : Unilateral breast cancer : screening of contralateral breast by using preoperative MR imaging reduces incidence of metachronous cancer. *Radiology* 267 : 57-66, 2013

乳癌術前の腋窩リンパ節の評価において推奨される画像検査は何か？

ステートメント

超音波検査を腋窩リンパ節の術前評価に使用することは勧められる。

CT, MRI, FDG-PET (PET/CT) を腋窩リンパ節転移の術前評価の目的のみで行うこと
の科学的根拠は不十分である。

■ 背景

腋窩リンパ節転移の有無は病期診断および治療方針の検討の上で重要であるが、現状の画像診断による評価には限りがあり、病理学的評価が必要であると考えられている。腋窩郭清が施行された症例では術側の上肢・肩関節障害（関節可動域制限、上腕浮腫、知覚障害、疼痛）を来すことがあり、侵襲の少ない方法が選択されるようになってきた。現在は、臨床的腋窩リンパ節転移陰性乳癌に対して、センチネルリンパ節（sentinel lymph node : SLN）生検を行い転移陰性であれば、腋窩郭清を省略することが標準治療となっている。また最近では、SLN 転移陽性例であっても放射線治療を伴う場合に腋窩郭清が省略されることもある。このような状況の中で、SLN 生検の適応決定のために適切な腋窩リンパ節評価が必要とされる。

■ 解説

生存率改善、偽陽性、感度、微細な転移の過剰評価、費用対効果をアウトカムとして考慮し、下記に掲載したキーワードをもとに文献検索を行って検討した。画像診断による生存率改善に関する文献や、費用対効果に該当する文献はなかった。

現在、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性（N0）と考えられる原発性乳癌に対しては、SLN 生検を施行することが標準治療となっている（二次資料1）。一般的には色素や radioisotope を乳房に注入し、リンパ管に入り込んで最初に到達したリンパ節を SLN として同定して切除し、術中の迅速病理診断に基づいて SLN 転移陽性ならばレベルⅡまでの腋窩リンパ節郭清を行う。一方、ACOSOG Z0011 試験の結果が報告されてからは、SLN に転移を認める場合でも腋窩郭清を省略可能かが議論されている¹⁾。NCCN ガイドライン（二次資料2）では、画像上転移が疑わしいリンパ節があっても最大2個までであれば SLN 生検の適応とし、転移陽性 SLN が1個あるいは2個までであれば、乳房温存手術とともに放射線治療を行うことで腋窩郭清を省略することを推奨している。従って、現状において画像診断をどのように用いるかについては、単なるモダリティごとの診断能の比較では考えられなくなっている。

超音波検査は非侵襲的であり、広く行われている乳房の術前評価に加えて腋窩の評価に超音波検査を使用することは勧められる。超音波検査での診断能は感度が49~87%、特異度が55~94%と報告されている²⁾。大きさ（短径5mmを超えるものを陽性）、形態による基準の組み合わせ（円形、低エコー、皮質肥厚、リンパ門消失、分葉の所見）、カラードプラでの血流情報などを合わせることによる診断能向上が報告されている³⁾。超音波検査で疑われたリンパ節については、超音波ガイド下の腋窩リンパ節生検（細胞診や組織診）での確定が推奨される⁴⁾。超音波ガイド下生検で診断された6編の研究報告の4,271例を対象としたシステムティック・レビューでは、超音波ガイド下生検で転移陰性患者の78.9%、転移陽性患者の43.2%において腋窩リンパ節転移が2個以下であり、超音波ガイド下生検で陽性だったとしても半数程度で腋窩郭清が不要である可能性がある⁵⁾。このように最近では、リンパ節転移があるかどうかを判定するだけでなく、2個以内に留まるかどうかを踏まえて SLN 生検の適応を考える必要が出てきている。

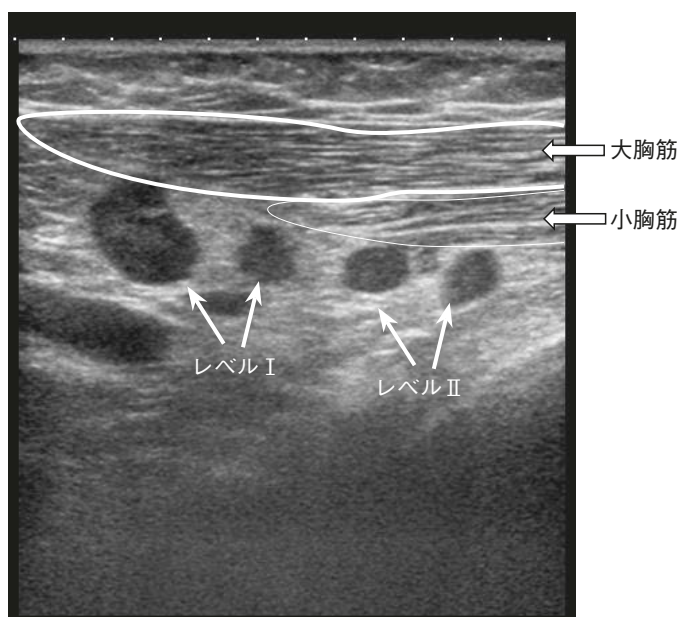


図 乳癌の術前病期診断目的で施行された超音波検査
 右腋窩レベル I および II に腫大したリンパ節を認める。形状から転移を疑い、穿刺吸引細胞診で悪性と診断された。腋窩郭清手術が行われ、病理組織学的にも転移が確認された。

MRI は乳房内病変の診断目的で撮像されることが多く、腋窩については副次的な撮像として行われることがある³⁾。近年のメタアナリシスでは、MRI での腋窩リンパ節の診断能は感度が 48～62% (統合感度 55%)、特異度が 82～89% (統合特異度 86%) であった⁶⁾。MRI は超音波検査と比べて術者依存の少ない客観的な評価ができると考えられる³⁾。しかし、現時点では適切な撮像方法や診断方法は確立されているとはいえ、撮像範囲に十分腋窩が含まれない場合もある。

FDG-PET/CT では、全身の転移検索と合わせて腋窩リンパ節の評価が行われることがあり、メタアナリシスでは感度が 47～63% (統合感度 56%)、特異度が 87～93% (統合特異度 91%) であった⁶⁾。装置の改良や 3D TOF (time of flight) 法などの技術革新に伴って病変の検出能が向上していると考えられるが、特に小さなリンパ節転移 (径 5 mm 未満や微小転移例) の検出は難しい⁷⁾。

CT では、胸部病変あるいは腹部を含めた転移スクリーニングと同時に腋窩評価が行われることがある。超音波検査と比べると客観的なデータを得ることはできるものの、過去の報告での診断能は、感度 60～78%、特異度 76～97% であり⁸⁻¹⁰⁾、有効といえるほどの診断能は得られてない³⁾。

以上より、画像診断による腋窩リンパ節の診断には限りがあり、SLN 生検の代替にはならない。被ばくや造影剤のばく露などを考慮すると、超音波検査は非侵襲的に施行が可能であることや、インターベンションに用いることのできることから、腋窩リンパ節の術前評価に使用することは勧められる。

■ 検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed により breast cancer, axillary lymph node, ultrasound, ultrasonography, MRI, CT, PET/CT のキーワードを用いて検索した。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) 日本乳癌学会 編：乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版. 金原出版, 2018
- 2) Gradishar WJ et al : NCCN Guidelines® : breast cancer Ver 7. 2021. National Comprehensive Cancer Network, 2021

| 文献 |

- 1) Giuliano AE et al : Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis : a randomized clinical trial. *JAMA* 305 : 569-575, 2011
- 2) 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
- 3) Chang JM et al : Axillary nodal evaluation in breast cancer : state of the art. *Radiology* 295 : 500-515, 2020
- 4) Houssami N et al : Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer : meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg* 254 : 243-251, 2011
- 5) Ahmed M et al : Meta-analysis of tumour burden in pre-operative axillary ultrasound positive and negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 166 : 329-336, 2017
- 6) Zhang X et al : PET/CT and MRI for identifying axillary lymph node metastases in breast cancer patients : systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 52 : 1840-1851, 2020
- 7) Mori M et al : Diagnostic performance of time-of-flight PET/CT for evaluating nodal metastasis of the axilla in breast cancer. *Nucl Med Commun* 40 : 958-964, 2019
- 8) Uematsu T et al : In vitro high-resolution helical CT of small axillary lymph nodes in patients with breast cancer : correlation of CT and histology. *AJR Am J Roentgenol* 176 : 1069-1074, 2001
- 9) Shien T et al : Evaluation of axillary status in patients with breast cancer using thin-section CT. *Int J Clin Oncol* 13 : 314-319, 2008
- 10) 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

乳癌術前のCT, PET, PET/CTによる全身検索は推奨されるか？

ステートメント

転移の徴候がないⅠ・Ⅱ期の初発乳癌では、乳癌術前のCT, PET, PET/CTによる全身検索は原則勧められない。ただし、Ⅱ期の場合、乳癌サブタイプや腫瘍グレード、患者背景によっては、PETやPET/CTによる全身検索は考慮される。Ⅲ期では、基本的にCT, PET, PET/CTによる全身検索が勧められる。

背景

乳癌術前の全身検索は、従来のガイドラインにおいては、Ⅲ期以上では推奨されるが、Ⅰ・Ⅱ期の初発乳癌では遠隔転移率は低く、推奨されていない（二次資料1~4）。

臨床病期分類として、乳癌取り扱い規約第18版（二次資料5）では、Union for International Cancer Control (UICC) 第8版（二次資料6）に準拠したTNM分類に基づく解剖学的病期分類（anatomic stage）が用いられているが、近年、乳癌の治療方針は臨床病期分類に加え、バイオマーカーに基づく乳癌サブタイプにより決定されるようになってきている。さらに、American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual 第8版（二次資料7）では、解剖学的病期分類に、腫瘍グレード、サブタイプ分類を融合させた予後病期分類（prognostic stage）が取り入れられており、米国では2018年1月から運用されている。

今後本邦においても、乳癌の術前の全身検索に関して、従来からの臨床病期分類だけでなく、乳癌サブタイプや腫瘍グレード、患者背景を加味する必要性があると考えられ、現時点でのエビデンスを基にCT, PET, PET/CTによる乳癌の術前の全身検索の有用性を検討した。

解説

乳癌の術前の画像診断による全身検索の多くは、治療計画の変更をもたらす可能性がある遠隔転移の検索を目的として行われている。2016年版の画像診断ガイドライン（二次資料4）では、CT, PET, PET/CTによる術前の遠隔転移の検索は、Ⅰ・Ⅱ期の乳癌については、転移を強く疑う症状や臨床所見がない場合、「科学的根拠がなく、行わないよう勧められる」、Ⅲ期については「科学的根拠があり、行うよう勧められる」とされていた。また、日本乳癌学会による乳癌診療ガイドライン疫学・診断編2018年版（二次資料1）では、「StageⅠ・Ⅱの乳癌の術前にCT, PET, PET/CTによる全身検索を行わないことを弱く推奨する」とされている。

複数の論文¹⁻⁸⁾の検討では、Ⅰ・Ⅱ期で検査が行われた患者のうち、遠隔転移が発見されたのは2.6%で、Ⅰ期で0.4%、Ⅱ期では6.9%であり、ⅡA期で5.3%、ⅡB期で10.9%であった。Ⅰ期の乳癌患者において、遠隔転移の存在する頻度は低く、術前の全身検索の有用性は高くはないと考えられる。

モダリティ別に見ると、CT（胸部、腹部）に関しては、肺転移や肝転移の検出について、胸部X線検査や肝臓超音波検査より有用であるものの、Ⅰ・Ⅱ期では偽陽性が多かったと報告されている⁹⁾。また、Ⅰ・Ⅱ期乳癌では、胸部CTにて偽陽性が頻発すること、さらに追加の画像検査につながり、被ばくや費用が増加することも報告されており¹⁰⁾、Ⅰ・Ⅱ期でのCTの有用性は低いと考えられる。

PET, PET/CTに関しては、偽陽性と真陽性の比率は病期が下がるにつれて増加するという報告¹¹⁾があり、Ⅰ期においてはPET, PET/CTによる全身検索は推奨されていない¹²⁻¹⁵⁾。また、腋窩リンパ節転移の診断は、センチネルリンパ節生検（sentinel node biopsy: SNB）がgold standardであり、PET, PET/CTはSNBに代わるものではない^{14,16)}。Ⅱ期に関しては、本邦や欧米の従来のガイドラインでは、PET, PET/CTによる全

身検索は推奨されていない（二次資料1～4）。しかし、システマティック・レビューで、II期乳癌患者の分類のためにPET、PET/CTを従来の画像診断に加えると、遠隔転移の検出率が1.2%から3.3～34.3%に増加することが報告されており¹⁾、別の複数の検討でも、II期乳癌におけるPET、PET/CTの遠隔転移検出の有用性が示唆されている^{3,4,14-18)}。また、II期の8～18%の患者で治療計画の変更をもたらしたとする報告もある¹⁹⁾。II期の中でも腋窩リンパ節転移陽性やII B期において、有用であるとの報告も多いが^{3,4,14-16)}、エビデンスは不十分である。II期およびIIA・IIB期の各サブグループの患者におけるPET、PET/CTの役割を評価し、費用対効果のバランスのとれたPET、PET/CTを体系的に実施できる臨床病期を明らかにするためには、さらなる大規模な多施設共同試験による評価が必要であると考えられている^{11,13,15,19)}。一方、III期もしくは局所進行乳癌においては、PET、PET/CTは10～29%で遠隔転移を検出しており、治療計画を変更する役割を果たすことができ、有用であるとの報告が多い^{1,13-16,20)}。PET、PET/CTの遠隔転移の検出の感度は78～100%で、従来の超音波検査やCTなどの形態学および解剖学的変化を反映した非代謝画像検査の感度37～78.6%より高く¹⁾、骨転移の診断精度も骨シンチグラフィよりも高い可能性がある^{2,16)}。また1回の検査で胸部、腹部、骨だけでなく腋窩外リンパ節の検査も可能であることも利点としてあげられる^{11,14,15)}。ただし、費用対効果に関するエビデンスは不十分である¹³⁾。

術前に全身検索が必要かどうかを検討する際に臨床病期だけを考慮すべきかどうかについても議論がある。Riedlら⁴⁾は、40歳未満のI期からIIIC期の乳癌患者134例を対象とした研究において、PET、PET/CTでは、無症状のI・II期の患者の10%にIV期の病変が認められ、特に、IIB期の患者の17%に遠隔転移が認められたと報告している。40歳未満の乳癌患者に関しては、高齢の患者と比較して、生物学的悪性度が高い場合や転移の可能性が高いことが知られており¹⁴⁾、遠隔転移を早期検出することにより、生存率や治療法の変更に役立つ可能性がある。40歳未満の乳癌患者は、I・II期の乳癌であっても（ことにIIB期の場合）PET、PET/CTによる全身検索が有益である可能性があり、特にハイリスク疾患との関連がある場合は有用であることが示唆される^{4,13)}。

また、サブタイプについての検討では、II期乳癌患者においては、ホルモン受容体陰性またはHER2陽性の若年患者やHER2陽性またはトリプルネガティブの患者の方が臨床病期分類のための画像診断を受ける頻度が高いという報告がある^{21,22)}。II期乳癌患者の遠隔転移の検出に関しては、Luminal B（HER2陽性）やHER2陽性では骨転移や肝転移が、Basal-likeでは骨転移、肝転移、肺転移が多く検出され、これらのサブタイプで転移の検索が役立つ場合があるという報告¹²⁾の一方、ホルモン受容体陽性、HER2陽性、トリプルネガティブのサブタイプ間での転移の検出率に有意な差は認められなかったという報告もある^{22,23)}。

II期（特にIIB期）の乳癌において全身検索が必要かどうか、またサブタイプや年齢、ハイリスク疾患など患者背景を考慮に入れる必要があるかについては、まだ多くの議論があり、十分に計画されたプロスペクティブな大規模な多施設での共同研究が必要である。また、予後病期分類に基づいた報告も今後増加してくると思われる。

術前のCT、PET、PET/CTでの全身検索は遠隔転移が見つかることで無用な手術の回避など治療計画の変更や、転移がないことで患者の不安感の解消をもたらす。ただし、全生存期間の改善に関しては、検索の範囲では該当する論文はなかった。また、放射線被ばく量は増加するが、検索の範囲では、被ばく量増加のリスク対効果についてのエビデンスを示す論文はなかった。検査費用の増加については、本邦では欧米と比較してはるかに安い費用と考えられるが、費用対効果についてのエビデンスを示す論文はなかった。

以上より、現在、乳癌の術前に、転移の徴候がないI・II期の初発乳癌では全身検索は原則勧められないが、II期の場合には、サブタイプや腫瘍グレード、年齢・乳癌リスクなど患者背景によっては、全身検索は考慮されると考えられる。

■ 検索キーワード・参考にした二次資料

PubMedにより breast neoplasms, preoperative period, preoperative care, diagnosis, diagnostic imaging, neoplasm staging, metastasis, CT, PET のキーワードを用いて検索した。検索期間は、2019年6月までとし、354編がヒットした。さらにハンドサーチで検索したが、予後病期分類に基づいて術前の全身検索の有用性を検討したものはなかった。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) 日本乳癌学会 編：乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2018 年版 第 4 版。金原出版，2018
- 2) 日本乳癌学会 編：乳癌診療ガイドライン 2018 年版〔追補 2019〕。金原出版，2019
- 3) William J et al：NCCN Guidelines[®]：breast cancer Ver 5. 2020. National Comprehensive Cancer Network, 2020
- 4) 日本医学放射線学会 編：画像診断ガイドライン 2016 年版。金原出版，2016
- 5) 日本乳癌学会 編：乳癌取り扱い規約第 18 版。金原出版，2018
- 6) UICC 日本委員会 TNM 委員会 訳：TNM 悪性腫瘍の分類 第 8 版 日本語版。金原出版，2017
- 7) Amin MB et al：American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual 8th edition. Spriger, 2017

■ 文献

- 1) Brennan ME et al：Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *The Breast* 21：112-123, 2012
- 2) Riegger C et al：Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39：852-863, 2012
- 3) Bernsdorf M et al：Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann of Oncol* 23：2277-2282, 2012
- 4) Riedl CC et al：Retrospective analysis of 18F-FDG PET/CT for staging asymptomatic breast cancer patients younger than 40 years. *J Nucl Med* 55：1578-1583, 2014
- 5) Cochet A et al：18F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41：428-437, 2014
- 6) Schirrmester H et al：Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer：comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 28：351-358, 2001
- 7) Groheux D et al：Effect of 18F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *J Radial Oncol Biol Phys* 71：695-704, 2008
- 8) Jeong YJ et al：Additional value of F-18FDG PET/CT for initial staging in breast cancer with clinically negative axillary nodes. *Breast Cancer Res Treat* 145：137-142, 2014
- 9) Hyeoung K et al：The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 126：637-641, 2011
- 10) Dull B et al：Overuse of chest CT in patients with stage I and II breast cancer：an opportunity to increase guidelines compliance at an NCCN member institution. *J Natl Compr Canc Netw* 15：783-789, 2017
- 11) Groheux D et al：Should FDG PET/CT be used for the initial staging of breast cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36：1539-1542, 2009
- 12) Chen X et al：Baseline staging tests based on molecular subtype is necessary for newly diagnosed breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 33：28, 2014
- 13) Aroztegui AC et al：18F-FDG PET/CT in breast cancer：Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol* 39 (10)：1-23, 2017
- 14) Groheux D et al：Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology* 266：389-405, 2013
- 15) Groheux D et al：18F-FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer. *J Nucl Med* 57：17S-26S, 2016
- 16) Paydayry K et al：The evolving role of FDG-PET/CT in the diagnosis, staging, and treatment of breast cancer. *Mol Imaging Biol* 21：1-10, 2019
- 17) Evangelista L et al：Diagnostic and prognostic impact of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT in preoperative and postoperative setting of breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 38：537-545, 2017
- 18) Nursal GN et al：Is PET/CT necessary in the management of early breast cancer? *Clin Nucl Med* 41：362-367, 2016

- 19) Krammer J et al : 18F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients : is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur Radiol* 25 : 2460-2469, 2015
- 20) Yararbas U et al : The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. *Bosn J Basic Med Sci* 18 : 72-79, 2018
- 21) Linkugel A et al : Staging studies have limited utility for newly diagnosed stage I-II breast cancer. *J Surg Res* 196 : 33-38, 2015
- 22) Bychkovsky BL et al : Imaging in the evaluation and followup of early and advanced breast cancer : when, why, and how often? *Breast* 31 : 318-324, 2017
- 23) Srour KM et al : Overuse of preoperative staging of patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 26 : 3289-3294, 2019

乳癌術後の残存乳房や対側乳房の定期的経過観察において推奨される画像検査は何か？

ステートメント

乳房温存手術後の乳房内局所再発や対側乳癌の早期発見には、1年毎のマンモグラフィに加え、定期的な超音波検査が行われることが望ましい。MRIは高濃度乳房や初回検査にて原発乳癌がマンモグラフィで描出困難な症例などに限定されるが、造影剤による副作用、コスト負担が大きいこと、要精検率や生検率が上昇するなどの不利益を患者が理解したうえで、行うことは許容される。

背景

乳房温存手術後の乳房内局所再発と対側乳癌に対して定期的マンモグラフィを行うことによって生命予後を改善することが報告されており、術後1年毎の定期的マンモグラフィは強く推奨されている¹⁾。しかしながら、他の画像検査も術後の定期的検査として経験的に行われているものの、その科学的根拠は不十分で、検査方法や検査間隔に関しても標準化されていないのが現状である。

今回、乳房温存手術後の乳房内局所再発や対側乳癌の定期的経過観察においてどのような画像検査（トモシンセシス、超音波検査、MRI、CT）が有用かをFQとして検討した。なお、マンモグラフィに関しては海外のガイドラインでは乳房温存手術後は1～2年おきの実施が推奨され（二次資料1）、本邦でも多くの施設でマンモグラフィが行われているため、今回の検討から除外した。また、乳癌発症ハイリスクグループである遺伝性乳癌卵巣癌症候群の患者においては、両側または対側リスク低減乳房切除術によって乳癌発症のリスク低減効果のみならず、全生存率改善効果が認められている。一方、リスク低減乳房切除術を受けていない患者に対するサーベイランスとして乳房MRIが推奨され、2020年4月より保険適用となった（二次資料2）。従って、ハイリスクグループのサーベイランスに関しては年1回のマンモグラフィと造影MRIが推奨されるため、今回の検討の対象から除外した。

解説

本邦と同じアジアである韓国からの報告では、マンモグラフィによる乳房内局所再発は石灰化による発見が多く（21.2%）、対側乳癌は腫瘍による発見（51.3%）が多く認められた²⁾。マンモグラフィにより病変が同定出来なかったのは乳房内局所再発が39%、対側乳癌は40%と有意差は認めなかった。原因として、乳房内局所再発では高濃度乳房、術後瘢痕による変化や撮影の際のポジショニングの影響、そして対側乳癌では原発乳癌の描出不良が関係していた³⁾。このようなマンモグラフィ発見不能病変に対して近年ではトモシンセシスの有用性が報告されている⁴⁾。術後や放射線治療後の乳房に対してマンモグラフィ単独とマンモグラフィ+トモシンセシスの比較で、マンモグラフィにトモシンセシスを追加することによって、偽陽性率が6.9%から4.9%に有意に減少を認め、癌発見率がそれぞれ4.9%から6.9%に上昇した⁵⁾。一方、スクリーニングにおけるマンモグラフィ陰性の高濃度乳房に対するトモシンセシスと超音波検査の比較では偽陽性率に有意差はなかったが、癌発見率はトモシンセシスが4.0/1,000 screens に対して超音波検査は7.1/1,000 screens と超音波検査が有意に高かった⁶⁾。乳房温存手術後の乳房内局所再発や対側乳癌の定期的経過観察においてマンモグラフィとトモシンセシスの併用は、マンモグラフィ単独より有用と考えられるが、検診のデータから推測するとマンモグラフィと超音波検査の併用のほうが優れていると思われる。また、トモシンセシスを併用することで、放射

線被ばく量が増加するため、マンモグラフィとの併用においては超音波検査が優先されると考えられる。また、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインにおいても、乳房温存手術後、特に luminal タイプの乳癌の局所再発早期診断においては、超音波検査が有用とされており、他の組織型では、他モダリティも併用することが推奨されている（二次資料 3）。

乳癌術後の局所再発の診断能に関するマンモグラフィと MRI を比較した研究では、感度、特異度、要精検率、PPV3*（マンモグラフィ vs MRI）はそれぞれ 70.3% vs 61.4%、88.5% vs 88.2%、12.2% vs 12.6%、30.5% vs 19.5% であり、偽陽性率は 3.5 vs 6.8 /1,000 検査、1 年以内の生検率は 4.0% vs 10.1% であり、癌発見率は 8.2 vs 10.8 /1,000 検査と MRI が高かった⁷⁾。このうち癌発見率と 1 年以内の生検率に有意差を認め、MRI は再発癌発見には有用と考えられる。50 歳以下の乳房温存手術後の女性を対象にしたコホート研究ではマンモグラフィ、超音波検査、MRI 単独の癌発見率はそれぞれ、4.4、5.2、7.3 /1000 検査であり、マンモグラフィより超音波検査、MRI の診断能は高かったが、要精検率や生検率の上昇も認めた。また、マンモグラフィに超音波検査または MRI を併用した場合、癌発見率はそれぞれ 6.8、8.2/1000 検査とマンモグラフィ単独よりいずれも高い診断能を示し、さらに MRI 併用群のほうが高かった。このようにモダリティ併用によって早期癌の発見率の向上を認めるも、超音波検査併用と MRI 併用では要精検率は 13.0% vs 13.8%、生検率は 1.4% vs 2.7%、PPV3* は 37.9% vs 28.6% であり、MRI 併用群のほうが不利益は上昇した⁸⁾。一方、対側乳癌においては 322 例の乳癌術後患者での MRI サーベイランス研究では、20% の対側乳癌の浸潤癌リスク軽減効果（非浸潤癌で検出する）が認められた。さらに、MRI が有用な因子の多変量解析では、初発乳癌の組織型には関係なく、高濃度乳房症例 ($p < 0.0007$) や初発がマンモグラフィ陰性乳癌症例 ($p < 0.0001$) など、初回診断時に検出困難な乳癌症例に有意に有用性が認められた⁹⁾。

乳房温存手術後の乳房の局所再発や対側乳癌の早期発見において、マンモグラフィ単独より超音波検査や MRI を併用することは有用であり、MRI 併用は超音波検査より優れている。一方、要精検率や生検率が高くなり不利益の上昇を伴う。従って、MRI によるサーベイランスを施行するにあたっては、造影剤を使用することによる副作用、コスト負担が大きいこと、要精検率や生検率が上昇することなどの不利益を患者が十分に理解したうえで、行うことは許容される。一方、超音波検査は他のモダリティと比べ、頻回に行っても被ばくや薬剤ばく露が少なく、コスト負担も少ない。疑わしい病変に対して、必ずしも生検を行わず、頻回な検査による経過観察も可能であり、患者に対する不利益は少ないと考えられる。以上、乳房温存手術後の乳房の局所再発や対側乳癌の早期発見にはマンモグラフィに超音波検査の定期的経過観察を行うことが望ましく、MRI は検査に伴う不利益を患者が理解したうえで実施することは許容される。

単純 CT は乳癌の検出能は低く、乳癌術後のサーベイランスとしては勧められない。また、造影 CT においては、局所再発のみに対する新たな報告はなく、術後全身検索を対象としたものが見られる。局所再発の検査では造影剤の使用が必要であり、造影剤による副作用や放射線被ばくなどが患者にとって不利益になると考えられ、乳房温存手術後の乳房内局所再発や対側乳癌の早期発見を目的とした CT は勧められない。

* PPV3：乳癌数を、乳房画像検査最終判定カテゴリー（診断カテゴリー）4、5 の症例で組織生検（細胞診）が施行された症例数で除した値（=乳癌数/生検数）

■ 検索キーワード・参考にした二次資料

PubMed により breast conserving-therapy, ipsilateral breast recurrent cancer, contralateral recurrent breast cancer, mammography, ultrasound, ultrasonography, MRI, CT, local recurrence, recurrence, high risk group, BRCA1/2 のキーワードを用いて検索した。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) 日本乳癌学会 監訳：NCCN Guidelines[®]：breast cancer Ver 7. 2021. National Comprehensive Cancer Network, 2021
- 2) 日本乳癌学会 将来検討委員会 HBOC 診療ワーキンググループ規約委員会：遺伝性乳がん卵巣がん症候群の保険診療に関する手引き. 日本乳癌学会, 2020
- 3) 日本乳癌学会 編：乳癌診療ガイドライン②疫学・診断編 2018 年版. 金原出版, 2018

文献

- 1) Paszat LF et al : Annual surveillance mammography after early-stage breast cancer and breast cancer mortality. *Curr Oncol* 23 (6) : e538-e545, 2016
- 2) Yoon GY et al : Recurrent and second breast cancer detected on follow-up mammography and breast ultrasound after breast-conserving surgery : imaging finding and clinicopathologic factors. *J Korea Soc Radiol* 74 (1) : 15-21, 2016
- 3) Yeom YK et al : Screening mammography for second breast cancers in women with history of early-stage breast cancer : factors and causes associated with non-defection. *BMC Med Imaging* 19 (2) : 1-9, 2019
- 4) Skaane P et al : Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 267 : 47-56, 2013
- 5) Sia J et al : A prospective study comparing digital breast tomosynthesis with digital mammography in surveillance after breast cancer treatment. *Eur J Cancer* 61 : 122-127, 2016
- 6) Calabrese TM et al : Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts : interim report of a prospective comparative trial. *J Clin Oncol* 34 : 1882-1888, 2016
- 7) Wernli KJ et al : Surveillance breast MRI and mammography : comparison in women with a personal history of breast cancer. *Radiology* 292 : 311-318, 2019
- 8) Cho N et al : Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy. *JAMA Oncol* 3 (11) : 1495-1502, 2017
- 9) Hegde JV et al : Predictors associated with MRI surveillance screening in women with a personal history of unilateral breast cancer but without a genetic predisposition for future contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 166 : 145-156, 2017

解剖学的病期 I・II期の乳癌術後の定期的サーベイランスにおいて全身の画像検査は推奨されるか？

ステートメント

基本的に、解剖学的病期 I・II期の乳癌術後では定期的な全身の画像検査を行わないことが勧められるが、サーベイランスの方法は、解剖学的病期に併せて乳癌サブタイプを考慮したうえで、患者ごとに決定することが望ましい。

背景

国内外の複数のガイドラインでは、乳癌術後に定期的サーベイランスとして全身の画像検査を行わないことが勧められているが、実臨床においては、乳癌術後に全身の画像検査を行っている施設が少なくない。これらのガイドラインの根拠となっている研究¹⁻³⁾は1980年代に立案、実施されたもので、その後、薬物療法や画像診断の進歩により、乳癌の治療や転移再発をとりまく臨床背景は大きく変化している。今回、再発の可能性が低いとされている解剖学的病期 I・II期の乳癌術後に、定期的サーベイランスとして全身の画像検査は勧められるか、現時点のエビデンスをもとに FQ として検討を行った。

解説

乳癌術後に、定期診察とマンモグラフィのみを行うサーベイランスと、それらに加えて他の様々な画像検査や血液検査を行うサーベイランス（インテンシブサーベイランス）とを比較した2つの前向き研究¹⁻³⁾により、インテンシブサーベイランスを行っても生存率は改善しないことが示された。また、これらのメタアナリシスによっても、生存率、無再発生存率に差はなく、年齢、腫瘍径、リンパ節転移の状況によるサブグループ解析でも有意差を認めていない⁴⁾。

以上の結果を踏まえ、American Society of Clinical Oncology (ASCO)、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、European Society for Medical Oncology (ESMO)、European School of Oncology (ESO)のいずれのガイドラインにおいても、乳癌術後の無症候患者に対するサーベイランスには、定期的な問診、視触診およびマンモグラフィが推奨されており、遠隔転移を発見するための胸部 X 線検査、骨シンチグラフィ、超音波検査、CT、PET/CT を定期的に行うことを推奨していない。乳癌術後のサーベイランスは、無症候性の遠隔転移を見つけることではなく、局所再発もしくは対側乳癌の早期発見を目的としている。

一方で、これらの根拠となった前向き研究は1980年代に立案、実施されたもので、その後、薬物療法や画像診断は大きな進歩を遂げ、転移再発乳癌の生存率は改善している。特に、孤立性あるいは少数の転移が単一臓器にみられる転移 (oligometastasis) の場合は、多発転移と比べて手術などの局所治療が予後改善に有効であるとの報告がされており⁵⁾、今後、遠隔転移の早期発見の意義が変化していく可能性がある⁶⁾。

また、近年、バイオマーカーによって分類される乳癌サブタイプにより再発リスクが異なることが明らかになっている。最新の American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual 第8版では、乳癌のステージングにおいて、従来の TMN 分類に基づく解剖学的病期分類 (anatomic stage) に、腫瘍グレード、サブタイプ分類を融合させた予後病期分類 (prognostic stage) が取り入れられた。解剖学的病期分類と比較し、予後病期分類の方が、生存や予後に対しステージングの精度が高いことが報告されている^{7,8)}。再発リスクの高いサブタイプの乳癌や予後病期ステージの高い乳癌では、無症状でも oligometastasis など腫瘍量の少ない時期に転移を発見し、治療を開始したほうが治療効果や QOL (quality of life) の改善が期待できる。そのた

め、乳癌術後に定期的な全身画像検査を行うことは、患者の希望や意思をふまえたうえで許容される。

しかしながら、乳癌術後のインテンシブサーベイランスの効果について、サブタイプ別や予後病期分類に基づいて検討した報告はない。再発高リスクの乳癌を対象とした生存率やQOLに対する効果も証明されていない。本邦では、乳癌サブタイプおよび腋窩リンパ節転移を考慮した再発高リスク群に対する画像検査を用いたインテンシブサーベイランスの有用性に関する前向き臨床試験が開始されており、解析結果が待たれる⁹⁾。

医療費の観点でみると、インテンシブサーベイランスにおいては、検査費用は増加する。転移再発リスクの低い乳癌に対しては、定期的にインテンシブな検査を行っても費用対効果は期待できない。また、CTや骨シンチグラフィ、PET/CTを行うことによる放射線被ばく量の増加はリスクの一つと考えられる。造影剤によるアレルギーを含む有害反応もリスクの一つとなる。さらに、インテンシブな検査を行うことによって、偽陽性病変が現れるリスクは増加し、不要な患者の心理負担や侵襲性検査も増えかねない。

これまで、解剖学的病期I・II期の乳癌術後に対して遠隔転移を検出するために定期的な全身の画像検査を行うことの効果は証明されていない。したがって、基本的には定期的な全身の画像検査を行わないことが勧められるが、サーベイランスの方法は、解剖学的病期に併せて乳癌サブタイプを考慮したうえで、患者ごとに決定することが望ましい。

■ 検索キーワードと参考にした二次資料

PubMedにより breast neoplasm, neoplasm staging, tomography, X-ray computed, postoperative period, postoperative care, mastectomy, follow-up studies, prognosis, neoplasm metastasis, diagnostic imaging, receptor, ErbB-2, receptor, estrogen のキーワードを用いて検索した。検索期間は2019年6月までとし、343編がヒットした。さらにハンドサーチで検索したが、サブタイプ別や予後病期分類に基づいて乳癌術後のインテンシブサーベイランスの効果を検討したものはなかった。

また、下記を二次資料として参考にした。

- 1) 日本乳癌学会：乳癌診断ガイドライン②疫学・診断編 2018年版。金原出版，2018
- 2) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン 2018年版 [追補 2019]。金原出版，2019
- 3) Hortobagyi GN et al : American Joint Committee on Cancer (AJCC) cancer staging manual 8th ed. Springer, 589-636, 2017

| 参考文献 |

- 1) Ghezzi P et al : Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients : a multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 271 : 1587-1592, 1994
- 2) Rosselli Del Turco M et al : Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer : a randomized trial, National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 271 : 1593-1597, 1994
- 3) Palli D et al : Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer : 10-year update of a randomized trial, National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. JAMA 281 (17) : 1586, 1999
- 4) Moschetti I et al : Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev(5) : CD001768, 2016
- 5) Pagani O et al : International guidelines for management of metastatic breast cancer : can metastatic breast cancer be cured? J Natl Cancer Inst 7 ; 102 (7) : 456-463, 2010
- 6) Puglisi F et al : Follow-up of patients with early breast cancer : is it time to rewrite the story? Crit Rev Oncol Hematol. 91 (2) : 130-141, 2014
- 7) Mittendorf EA et al : Bioscore : a staging system for breast cancer patients that reflects the prognostic significance of underlying tumor biology. Ann Surg Oncol 24 (12) : 3502-3509, 2017
- 8) Weiss A et al : Validation study of the American Joint Committee on Cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. JAMA Oncol 4 (2) : 203-209, 2018
- 9) Hojo T et al : Intensive vs. standard post-operative surveillance in high-risk breast cancer patients (INSPIRE) : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1204. Jpn J Clin Oncol 45 (10) : 983-986, 2015