

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10487

研究課題名(和文)リン酸カルシウムペーストを用いた乳がん温存療法の研究

研究課題名(英文) Research of conservative breast cancer treatment using calcium phosphate cement paste marker

研究代表者

荻野 伊知朗(Ogino, Ichiro)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授

研究者番号：20275035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：術前化学療法後の乳がん温存療法に対するリン酸カルシウムセメントペースト(CPCM)注入のランダム化比較試験に2019/5/24から2023/3/14まで16名が参加した。その内CPCM挿入群は、6名であった。10名が乳房温存療法、3例が乳房全摘術、3例は化学療法中である。乳房温存療法の内3例にCPCMが注入され、7例が対象群となった。CPCM注入3例中、病理学的完全奏効(pCR)は2例で、切除乳房標本容積は、65gと38gであった。対象群7例中pCRは1例で、切除乳房標本容積は37gであった。コロナの影響で、まだこの試験は続行中である。結果がでるには、もうしばらくかかる予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リン酸カルシウムセメントペーストを原発腫瘍に注入すると、化療後に腫瘍が著明に縮小しても腫瘍の位置が同定できる。このため、切除範囲を縮小でき、乳房形態温存を十分配慮した乳房温存療法が可能となる。また、リン酸カルシウムは歯や骨に存在するハイドロキシアパタイトであり生体との反応がない物質である。そのため、乳房形態温存を十分配慮した乳房温存療法が証明できなくても、他の画像誘導放射線治療への発展やラジオ波熱焼灼療法と放射線治療を用いた非切除治療などの発展が期待できるマーカーとなる。

研究成果の概要(英文)：From May 24, 2019, to March 14, 2023, a randomized comparative trial (jRCTs 032180042) was conducted on post-chemotherapy breast-conserving therapy with the insertion of CPCM (Calcium phosphate cement marker). A total of 16 participants were enrolled, with 6 in the CPCM insertion group. Among them, 10 underwent breast-conserving therapy, 3 underwent total mastectomy, and 3 were undergoing chemotherapy. Among the 3 cases of breast-conserving therapy, CPCM was injected in 3 cases, making them the intervention group, while 7 cases formed the control group. Among the 3 cases with CPCM injection, 2 achieved pathological complete response (pCR), and the excised breast specimen volumes were 65g and 38g, respectively. Among the 7 cases in the control group, 1 achieved pCR, and the excised breast specimen volume was 37g. Due to the impact of the coronavirus, this trial is still ongoing, and it is expected to take some time before the results are available.

研究分野：放射線治療

キーワード：乳がん マーカー 放射線治療 リン酸カルシウム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2005年の日本人女性における乳癌罹患数は、50,695人と全癌腫の中で最も多く、粗罹患率(人口10万対)も最も高い癌腫である。2009年の死亡数は、11,918人で大腸癌、肺癌、胃癌、膵臓癌について多く、死亡率(人口10万対)も同様の順位である。1980年~2005年の乳癌粗罹患率は年々増加しており、1965年~2009年の粗死亡率の推移においても増加の一途をたどっている。乳癌と診断された患者の約9割は原発巣に対して外科的切除が行われるが、残りは初診時に明らかな遠隔転移を有する。乳癌は早期発見および外科的切除が行われた場合の予後は良好である。しかし、初診時に臨床的に検出できなかった微小転移の存在が予後を左右するとされ、手術を実施した患者の約4割は再発する。再発後に治癒を得ることは極めて稀であり、このため、特にホルモンレセプター陰性の乳癌に対しては補助化学療法が行われることが多い。乳癌の補助化学療法は、従来は原発巣の切除術後に行われていたが、近年では温存率を向上させ、整容性を考慮した手術を行うために術前に行われることが多い。術前化学療法により腫瘍が病理学的に完全に消失する病理学的完全奏効(pCR)割合は高く、pCRの得られた症例は予後が良好であることが示された。その一方で、術前化学療法で腫瘍が消失した症例に対する乳房温存術は、しばしば切除範囲の決定に難渋することも少なくない。(国立がん研究センターのがん情報サービス <https://ganjoho.jp/public/index.html>)

米国のNational Comprehensive Cancer Network(NCCN) 乳がんガイドライン2016 (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline Version 2. 2016 Breast cancer updates)において、術前化学療法前に画像で認証できる金属性などのマーカーを腫瘍中心に挿入することが推奨されている。マーカーを挿入することは、侵襲が少なく特別な有害事象の報告がないが(1, 2)、その有効性を証明するランダム化比較試験がされていない(3-8)。国内ではチタン製のコイルにマイクロファイバーやハイドロゲルを組み合わせたマーカーの輸入製品(SENOMARK®ULTRA, HydroMark™)が販売されている。しかしながら、保険適用外かつ高額であり、11ゲージ(直径3mm)の太い針を用いるため、乳癌診療ガイドライン(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)ではその使用について言及されていない。

国内ではマーカーなど挿入せずに超音波画像を用いて腫瘍を術前確認するが、はっきり腫瘍が見えないことが多い。そのため、正確な手術部位決定の信頼性が疑われている。

リン酸カルシウムは歯や骨に存在するハイドロキシアパタイトであり生体との反応がない物質である。バイオベックス-R(国内のCPCM商品名)の使用目的は、骨欠損部の補修、整復を要する骨折部の補修・固定補助、金属製螺子等の人工材料の固定、セメントレス人工関節と骨母床間の間隙の充填、となっている

2. 研究の目的

術前化学療法後、乳房温存術予定、乳癌原発腫瘍にリン酸カルシウムペーストマーカー Calcium phosphate cement paste marker(CPCM)を注入すると、化療後に腫瘍が著名縮小しても腫瘍の位置が同定でき、切除範囲を確定できる。CPCMを用いた乳がん温存療法の有効性の検討を目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、研究倫理審査委員会(承認番号:jRCTs 032180042)は、1975年のヘルシンキ宣言(2008年改定版に基づく)に準拠して実施された研究プロトコルを承認した検証的、ランダム化比較試験である。研究の選択基準は、登録時年齢が20歳以上80歳未満の女性 乳がんと病理学的診断され、エストロゲン受容体(ER)、ヒト上皮成長因子受容体2(Her2)の情報がある。

術前化学療法後乳房温存療法おこなわれる予定である。参加者本人が研究内容について十分な説明を受け、文書同意している。⑤自立歩行ができ、発生症状を訴えることが可能な患者であった。割付調整因子は化学療法奉功率に影響する T 病期 (T1 vs T2)、 ER (陽性 vs 陰性) Her2 (陽性 vs 陰性)とした。

CPCM 注入群は、登録後 4 週以内に乳腺外科医が CPCM を注入する。腫瘍の位置は超音波画像で同定し、局所麻酔後、1cc シリンジおよび 19 ゲージカテラン針を用いて、腫瘍内部に CPCM を 0.2cc 注入する。化学療法後の造影 CT、超音波画像撮影を行う(通常診療と同様)。手術開始前、超音波画像下で腫瘍の部位を皮膚にマーキングする(通常診療と同様)。乳房部分切除の場合は、摘出後、切除標本表面にインクを付けて切除標本断端部に腫瘍露出の有無を確認する(通常診療と同様)。

主要評価項目は、標本容積、腫瘍水平断端距離である。画像での評価は 完全奏効- 腫瘍が完全に消失した状態 部分奏効- T 病期の減少 不変-変化なしまたは T 病期の増悪とする。

4 . 研究成果

2019/5/24 から 2023/3/14 まで 16 名が参加した。その内 CPCM 挿入群は、6 名であった。10 名が乳房温存療法、3 例が乳房全摘術、3 例は化学療法中である。乳房温存療法の内 3 例に CPCM が注入され、7 例が対象群となった。表 1 は手術終了者の割付調整因子と pCR を示す。表 2 は、乳房部分切除者の切除乳房標本容積と腫瘍水平断端距離である。CPCM 注入 3 例中、pCR は 2 例で、切除乳房標本容積は、65g と 38g であった。対象群 7 例中 pCR は 1 例で、切除乳房標本容積は 37g であった。pCR にならなかった 7 例において、腫瘍水平断端距離は、CPCM 注入した例は、0.7cm であった。対象群の 6 例においては、0.9-1.8 cm であった。腫瘍水平断端距離において CPCM 注入した例は、対象群の 6 例により小さかった。CPCM 注入することで腫瘍水平断端距離を減らすことができた。画像での評価と割付調整因子の評価を示す(表 3)。pCR を示した症例は、いずれも ER および Her2 が陰性であった。pCR を示した CT 画像はいずれも完全奏効であったが、超音波画像においては、CPCM 注入 3 例においては、粗大石灰化をみとめたが、対象群の 1 例においては完全奏効であった。pCR を示した CPCM 注入(症例 2)の画像を図 1 に示す。pCR にならなかった症例は CPCM 注入した例は画像上完全奏効であり、対象群はすべて部分奏効であった。

今回の臨床試験では、生検と同様に局所麻酔を行う。腫瘍の位置は超音波画像で同定し、1cc シリンジおよび 19 ゲージ(直径 1.1mm)カテラン針を用いて、腫瘍内部に CPCM を 0.2cc 注入する。使用する量が少量であり、乳房は血流が豊富でない、リン酸カルシウムは歯や骨に存在するハイドロキシアパタイトであり生体との反応がない。以上より肺動脈塞栓症のような重大な有害事象に至る可能性は低く現時点で有害事象の発生はなかった。骨以外の使用目的で子宮頸部(7例)および喉頭(56例)への注入報告があるが、有害事象報告はない(9, 10)。

バイオペックス-R を利用したマーカーの特性は、1)細い針で注入できる。2)CT でのアーチファクトが少ない。3)MRI・超音波で描出可能である。4)病理標本作成が可能である。5)歯や骨に存在するハイドロキシアパタイトであるため、生体との反応がなく安全である。6)他のマーカーと比較して非常に安価である。4)を除いては、子宮頸部癌において証明されている(9)。8)他の海外マーカーと比較して不利益となる可能性は少ないが、注入時に微量なハイドロキシアパタイトが正常乳腺に残る可能性がある。しかしながら、生物学的安全性は、粉体、液体、混合直後のペーストおよび硬化体にて確認されているため、安全であると考えられる。コロナ感染症の影響で、まだこの試験は続行中である。結果がでるには、もうしばらくかかる予定である。

リン酸カルシウムは歯や骨に存在するハイドロキシアパタイトであり生体との反応がない物質である。そのため、乳房形態温存を十分配慮した乳房温存療法が証明できなくても、他の画像誘導放射線治療への発展やラジオ波熱焼灼療法と放射線治療を用いた非切除治療などの発展が期待できるマーカーとなる。

表1.術前化学療法後の乳がん温存療法に対するリン酸カルシウムペーストマーカー注入のランダム化比較試験終了者

手術方式	CaPO4挿入	例	T stage T1(T2)	エストロゲン受容体(ER),ヒト上皮成長因子受容体2(Her2)				病理学的完全奏効
				ER+Her2+	ER+Her2-	ER-Her2+	ER-Her2-	
乳房部分切除	あり	3	1	0	0	1	2	2
	なし	7	4	2	1	0	4	1
乳房全摘	あり	2	1	0	0	0	2	0
	なし	1	0	0	0	0	1	1
合計		13	6	2	1	1	9	4

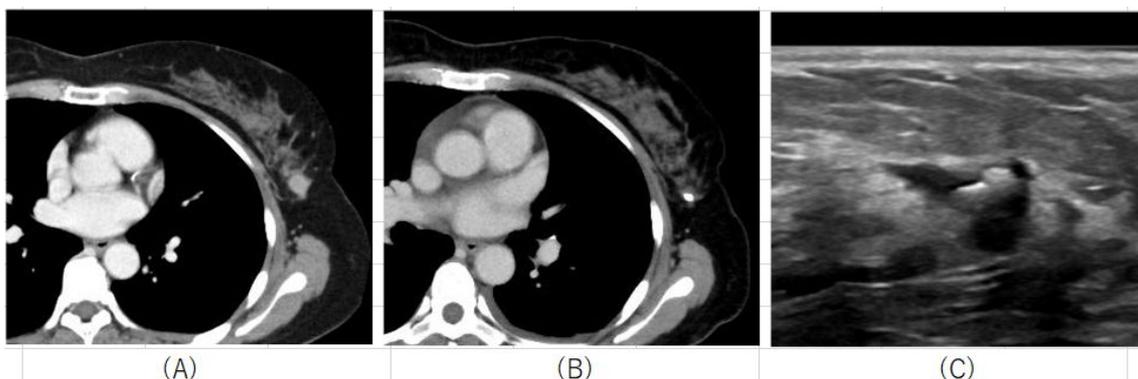
表2.乳房部分切除結果 (10例)

症例	CaPO4挿入	病理学的完全奏効	切除乳房容積 (重さg)	切除断端距離 (cm)
1	あり	あり	65.0	(-)
2	あり	あり	38.0	(-)
3	あり	なし	32.2	0.7
4	なし	あり	37.0	(-)
5	なし	なし	35.1	1.8
6	なし	なし	(-)	0.9
7	なし	なし	65.0	1.6
8	なし	なし	46.0	1.5
9	なし	なし	37.3	1.2
10	なし	なし	48.5	1.5

表3.乳房部分切除前の因子と画像上奏効 (10例)

症例	CaPO4挿入	病理学的完全奏効	化学療法後		T stage	ER	Her2
			CT上完全奏効	US上全奏効			
1	あり	あり	完全奏効	不整境界不明瞭(粗大石灰化)	1	0	0
2	あり	あり	完全奏効	ほぼ明瞭(粗大石灰化)	2	0	0
3	あり	なし	完全奏効	不明瞭化(主病変足側石灰化)	2	0	1
4	なし	あり	完全奏効	完全奏効	1	0	0
5	なし	なし	部分奏効	部分奏効	1	1	1
6	なし	なし	部分奏効	部分奏効	1	1	0
7	なし	なし	部分奏効	部分奏効	2	0	0
8	なし	なし	部分奏効	部分奏効	2	1	1
9	なし	なし	部分奏効	部分奏効	1	0	0
10	なし	なし	部分奏効	部分奏効	1	0	0

図1 pCRを示したCPCM注入症例 (A) CPCM注入前のCT画像 (B) 化学療法終了後、手術前のCT画像 (C) 化学療法終了後、手術前の超音波画像



<引用文献>

- 1 Bayer CM, Schrauder MG, Beckmann MW, Uder M, Brehm B and Loehberg CR: Evaluation of a Marker Clip System in Sonographically Guided Core Needle Biopsy for Breast Cancer Localization Before and After Neoadjuvant Chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 77: 169-175, 2017.
- 2 Youn I, Choi SH, Kook SH, Choi YJ, Park CH, Park YL and Kim DH: Ultrasonography-guided surgical clip placement for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Breast Cancer* 18: 44-49, 2015.
- 3 Espinosa-Bravo M, Sao Aviles A, Esgueva A, Cordoba O, Rodriguez J, Cortadellas T, Mendoza C, Salvador R, Xercavins J and Rubio IT: Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol* 37: 1038-1043, 2011.
- 4 Peintinger F, Symmans WF, Gonzalez-Angulo AM, Boughey JC, Buzdar AU, Yu TK, Hunt KK, Singletary SE, Babiera GV, Lucci A, Meric-Bernstam F and Kuerer HM: The safety of breast-conserving surgery in patients who achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 107: 1248-1254, 2006.
- 5 Rubio IT, Esgueva-Colmenarejo A, Espinosa-Bravo M, Salazar JP, Miranda I and Peg V: Intraoperative Ultrasound-Guided Lumpectomy Versus Mammographic Wire Localization for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol* 23: 38-43, 2016.
- 6 Tiezzi DG, Andrade JM, Marana HR, Zola FE and Peria FM: Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 34: 863-867, 2008.
- 7 Valejo FA, Tiezzi DG, Mandarano LR, de Sousa CB and de Andrade JM: Volume of breast tissue excised during breast-conserving surgery in patients undergoing preoperative systemic therapy. *Rev Bras Ginecol Obstet* 35: 221-225, 2013.
- 8 Volders JH, Haloua MH, Krekel NM, Negenborn VL, Barbe E, Sietses C, Jozwiak K, Meijer S, van den Tol MP, the nationwide n, registry of h and cytopathology in the N: Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery - Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol* 42: 986-993, 2016.
- 9 Ogino I, Kitagawa M, Watanabe S, Aoki S and Yoshida H: Calcium Phosphate Cement Paste Injection as a Marker of Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 96: E312, 2016.
- 10 Shiotani A, Okubo K, Saito K, Fujimine T, Tomifuji M, Ikeda A, Araki K and Momoshima S: Injection laryngoplasty with calcium phosphate cement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 140: 816-821, 2009.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ogino Ichiro, Seto Hidetaka, Shigenaga Daisuke, Hata Masaharu	4. 巻 27
2. 論文標題 Dose to contralateral breast from whole breast irradiation by automated tangential IMRT planning: comparison of flattening-filter and flattening-filter-free modes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reports of Practical Oncology and Radiotherapy	6. 最初と最後の頁 113 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5603/RPOR.a2022.0006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 WATANABE SHIGENOBU, OGINO ICHIRO, SHIGENAGA DAISUKE, HATA MASAHARU	4. 巻 2
2. 論文標題 Impact of Regional Lymph Node Irradiation on Reducing Lymph Node Recurrence in Esophageal Cancer Patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 223 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/cdp.10098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 WATANABE SHIGENOBU, OGINO ICHIRO, SHIGENAGA DAISUKE, HATA MASAHARU	4. 巻 35
2. 論文標題 Relationship Between Radiation Pneumonitis Following Definitive Radiotherapy for Non-small Cell Lung Cancer and Isodose Line	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 3441 ~ 3448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe Shigenobu, Ogino Ichiro, Hata Masaharu	4. 巻 55
2. 論文標題 Radiotherapy for non-gastric intestinal versus gastric MALT lymphoma: a comparison of treatment outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BLOOD RESEARCH	6. 最初と最後の頁 200 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5045/br.2020.2020174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 OGINO ICHIRO、WATANABE SHIGENOBU、MISUMI TOSHIHIRO、HATA MASAHARU、KUNISAKI CHIKARA	4. 巻 39
2. 論文標題 Lymph Node Metastases Diagnosed by 18F-FDG-PET/CT in Esophageal Squamous Cell Cancer Treated With Concurrent Chemoradiotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4977 ~ 4985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.13687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe S., Ogino I., Kunisaki C., Hata M.	4. 巻 23
2. 論文標題 Relationship between nutritional status and esophageal fistula formation after radiotherapy for esophageal cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer/Radioth?rapie	6. 最初と最後の頁 222 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canrad.2018.10.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 OGINO ICHIRO、KITAGAWA MASAKAZU、WATANABE SHIGENOBU、YOSHIDA HIROSHI、HATA MASAHARU	4. 巻 32
2. 論文標題 Calcium Phosphate Cement Paste Injection as a Fiducial Marker of Cervical Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1609 ~ 1615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 OGINO ICHIRO、WATANABE SHIGENOBU、HIRASAWA KINGO、MISUMI TOSHIHORO、HATA MASAHARU、KUNISAKI CHIKARA	4. 巻 32
2. 論文標題 The Importance of Concurrent Chemotherapy for T1 Esophageal Cancer: Role of FDG-PET/CT for Local Control	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1269 ~ 1274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11376	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogino Ichiro, Watanabe Shigenobu, Sakamaki Kentaro, Ogino Yuka, Kunisaki Chikara, Kimura Kazuo	4. 巻 193
2. 論文標題 Dosimetric predictors of radiation-induced pericardial effusion in esophageal cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Strahlentherapie und Onkologie	6. 最初と最後の頁 552 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00066-017-1127-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Shigenobu, Ogino Ichiro, Inayama Yoshiaki, Sugiura Madoka, Sakuma Yasunori, Kokawa Atsushi, Kunisaki Chikara, Inoue Tomio	4. 巻 13
2. 論文標題 Impact of the early detection of esophageal neoplasms in hypopharyngeal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 e3 ~ e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ajco.12274	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

JCRT 臨床研究等提出・公開システム 臨床研究実施計画番号 jRCTs032180042 https://jrct.niph.go.jp/search 術前化学療法後の乳がん温存療法に対するリン酸カルシウムベーストマーカー注入のランダム化比較試験 https://rctportal.niph.go.jp/s/detail/jr?trial_id=jRCTs032180042
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	稲山 嘉明 (Inayama Yoshiaki) (10184730)	横浜市立大学・附属市民総合医療センター・教授 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	成井 一隆 (Narui Kazutaka) (70468172)	横浜市立大学・附属市民総合医療センター・講師 (22701)	
研究分担者	幡多 政治 (Hata Masaharu) (60285145)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関