

Title	乳房温存療法を希望した乳癌患者の治療成績
Author(s)	平松, 秀子; 近藤, 誠; 雨宮, 厚 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(9), p. 1057-1062
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20630
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

乳房温存療法を希望した乳癌患者の治療成績

- 1) 慶應義塾大学医学部放射線科学教室
2) 飯野病院外科

平松 秀子¹⁾ 近藤 誠¹⁾ 雨宮 厚²⁾ 橋本 省三¹⁾

(平成4年4月6日受付特別掲載)

(平成5年7月7日最終原稿受付)

Treatment Results of Breast Cancer Patients Who Hoped for Breast Preservation

Hideko Hiramatsu¹⁾, Makoto Kondo¹⁾,
Atsushi Amemiya²⁾ and Shozo Hashimoto¹⁾

- 1) Department of Radiology, Keio University, School of Medicine
2) Department of Surgery, Iino Hospital

Research Code No. : 610. 5

Key words : Breast cancer, Conservation therapy, Lumpectomy,
Radiotherapy

From 1983 to August 1990, 143 patients (148 breasts) were treated with breast conservation therapy in our department. Age ranged from 27 to 75 years (median : 45 years). Fortyone were stage I, 91 were stage II, 6 were stage III, and 5 were stage IV. Surgery consisted of lumpectomy and axillary dissection up to level II. When axillary lymph node(s) were pathologically involved (n(+)), chemotherapy (CMF) was performed. Radiation dose was 50 Gy to the entire breast, and booster irradiation was not performed. After October 1989, patients without palpable axillary node(s) underwent lumpectomy without axillary dissection. Instead, almost all patients started to receive chemotherapy, and not only the breast but also lymph node areas were also included in the radiation field. In 143 patients received conservation therapy, 5-year survival rate was 94%, and 5-year freedom from relapse rate was 81%, respectively. Microscopic surgical margin was positive in 39%. Excluding 5 stage IV patients, 14 relapsed out of 138 patients. Initial relapse sites were as follows : the breast in 3, the axilla 2, the distant organ in 10 patients. One patient relapsed in the axilla and the distant site simultaneously. Distant sites were the lung (4), the bone (4), the bone and the other organs (2). Three stage II patients showed inbreast recurrences. Microscopic surgical margins at initial lumpectomy were positive in one and negative in other 2 patients. One patient was salvaged with re-lumpectomy, and no relapse was seen after that.

要 旨

1983年より1990年8月までの間に直接当科を受診し、乳房温存療法を受けた乳癌患者143名(148乳房)について検討した。年齢は27-75歳(中央値45歳)、病期分布はI期41名、II期91名、III期6名、IV期5名である。治療方法は、lump-

ectomyと腋窩郭清を原則とし、病理学的リンパ節転移陽性(N(+))の場合には化学療法(CMF)を施行した。lumpectomy後の病理学的断端陽性率は39%であった。温存療法を施行した143名の5年生存率は94%、5年非再発率は81%であった。IV期の5名を除いた138名中、14名に再

発をみた。初回再発部位は、乳房内3名、腋窩2名、遠隔転移10名であり（1名は腋窩転移と遠隔転移が同時に見られた）、遠隔転移部位は、肺4名、骨4名、骨+他臓器2名であった。

I. はじめに

近年、わが国でも早期乳癌に対する温存療法が注目されてきた。しかしながら、その適応基準、手術術式、および照射技術の詳細については各施設ごとにまちまちであって、いまだ基準化されていない。欧米においても、温存療法の施行率や治療法の詳細は施設によって異なり^{1)~5)}、現在確定した方式は存在しないと考えられる。わが国では、その適応基準は欧米よりも厳格なのが通例であり、1) I期であること、2) 病理学的にリンパ節転移が存在しないこと、3) 部分切除標本の断端に癌細胞が存在しないこと（以下、断端陰性）などが標準的基準とされ、ときに原発巣と乳頭・乳輪との距離も問題になる^{6)~10)}。当放射線科には、乳房温存を強く希望した患者が外科を経由せずに直接受診するため、許容範囲を広げて多数例に温存療法を施行する機会を得た。本稿では、その実態と解析結果について報告する。

II. 対象と方法

1) 対象

1983年より1990年8月までの7年間に、乳房温存療法を希望して外科を経由せずに直接当科を受診した乳癌患者は172名（178乳房）であった。うち15名（15乳房）に対しては、腫瘍が乳房のサイズに比べて大きいという理由で温存療法が不可能と判断し、乳房切除を施行した。本研究では、これら15名を除き、さらに他院にて生検後、組織型の詳細不明であった14名（15乳房）を除いて、乳房温存療法を施行した143名（148乳房）を対象として検討した。年齢は27-75歳で、年齢中央値は45歳である。進行したものでも、乳房サイズと腫瘤径の比が大きく、術後、美容上外観の保てる乳房が温存されそうな場合には温存療法の適応とした。腋窩リンパ節転移の有無は適応を左右せず、したがってIII・IV期も適応のうち

に含めた。143名の病期分布はI期41名、II期91名、III期6名、IV期5名である（同時性両側性乳癌では、より進行した側の病期を用いた）。また、乳房数にすると、I期42乳房、II期94乳房、III期7乳房、IV期5乳房である。

閉経前112名、閉経後31名、組織型の内訳は充実腺管癌66、乳頭腺管癌22、硬癌33、髄様癌6、粘液癌5、浸潤性小葉癌5、手術せず11乳房（治療前にFNAの結果で腺癌の診断）であった。また、Estrogen Receptor陽性67、陰性70、手術せず11乳房であった。

2) 治療内容の変遷

具体的な治療内容については変遷が見られる。1983-1987年までは、全員においてlumpectomyとLevel IIまでの腋窩郭清を原則とした。lumpectomyでは、肉眼的に腫瘍周囲に1ないし2cmの正常組織をつけて切離することを目指したが、結果的に腫瘍縁ぎりぎりでの切除となったものもあった。病理学的に腋窩リンパ節転移陽性(N(+))の場合には、化学療法(CMF: Cyclophosphamide 700 mg/m², Methotrexate 40 mg/m², 5-FU 600 mg/m², i.v. days 1 & 8, repeat every 28 days)を4サイクル施行することとした。実際にはN(+)の患者のうち77%において4サイクルまで施行可能であり、残りの患者は副作用が強かったため、4サイクル未満にとどまった。また、Estrogen Receptor陽性(ER(+))の場合には、Tamoxifen (TAM) 20 mg/dayを使用した。

1988年以降は、臨床上腋窩リンパ節を触知しない(N(-))高齢の患者には、腋窩リンパ節郭清を施行していない。高齢者ではCMFの遂行が困難であり、リンパ節転移確定の意義が少ないと判断したからである。

さらに1989年10月から臨床上腋窩リンパ節を触知するもの(N(+))以外には腋窩郭清をせず、lumpectomyのみ施行し、リンパ節領域にも照射する方針とした。1988年に発表されたNCIのclinical alertに従って、ほぼ全員に最低1サイクルは化学療法を施行することにしたため、これによりN(-)における腋窩郭清の意義が薄

れたと判断し、また、腋窩の subclinical な病巣は放射線治療で対処できると考えたためである。この方法を開始した1989年10月から1990年7月は移行期にあたり、一部の患者には、以上の内容を説明した上で腋窩郭清をするか否かを患者自身に選択させた。腋窩郭清を施行しない方法を選ぶ患者の割合はしだいに増加した。したがってこの時期には、従来の方法で治療された者と、新しい方針で治療させた者が混在する。

このような治療方針の変更と前後して、乳房・腫瘍比が小さくて、乳房温存が困難もしくは美容的評価が低くなりそうだと判断される場合、化学療法と放射線療法を先行させて腫瘍の縮小を図り、乳房温存率（以下、温存率）を上げる試みを開始した（Primary Chemo-Radiotherapy program と称す）。細胞診（Fine Needle Aspiration Cytology）にひき続き、始めにCMF 1ないし2サイクルを施行し、腫瘍がある程度縮小すれば、続けて計4サイクルまで施行することとし、放射線照射も開始する。総線量は乳房全体と腋窩・鎖骨上窩リンパ節領域に50 Gyである。また、最初のCMF 1ないし2サイクルで腫瘍の縮小が認められない場合には、この時点で手術を判断することとした。化学療法と放射線療法だけで画像上腫瘍が完全消失することもあり、そのような場合にはlumpectomyを施行していない。1990年8月までにこの方式に沿って治療した患者は14名となった（Ⅱ期7名、Ⅲ期5名、Ⅳ期2名）。このうちⅢ期の3名を除いた11名において乳房温存療法が可能となり、これらの患者も解析の対象である143名の中に含まれている。

その他例外的治療を受けた場合として、lumpectomy さえも拒否したため放射線治療のみ施行した者が2名、両側性乳癌でlumpectomyをも拒否したため、TAMと放射線で治療した者が1名、初診時Ⅳ期の炎症性乳癌でCAF 3サイクルと60 Gy照射された者が1名、同じく初診時Ⅳ期の生検後、化学療法、TAM投与と放射線治療を施行した患者が1名であり、これらも温存療法を施行した143名の中に加え、

143名全員（148乳房）の治療法の分布はTable

1に示した。143名中96名（67%）に化学療法が併用され、TAMは36名（25%）に併用されている。外科的治療はすべて両宮が担当し、切除後はすべて連続切片標本を作成した。経過観察は143名全員について完全であり、その期間は14—102カ月（中央値31カ月）に及んだ。生存率が非再発率の計算にはKaplan-Meier法を、有意差の検討にはgeneralized Wilcoxon testを用いた。また両側性乳癌があるため、生存率・非再発率はper personとして率を計算し、乳房内再発率はper breastとして率を計算した。

3) 放射線照射法

乳房に対する放射線治療は、リニアックによる6 MV X線を用いて接線対向二門照射法で1回2 Gy、週5回照射する。総線量は50 Gyで、原則としてboost照射は施行しない。例外的に3名においてboost照射（60 Gyまで）を施行したが、うち2名は温存療法を開始した最初の2名であり、その当時は方針が確定せずboost照射を行ったものである。また、比較的最近、1990年に治療した1名は、医師である家族より希望があったためboost照射を施行した。

全員について線量分布を求め、その結果10%以上の不均一がある場合には15—30度のウェッジフィルターを使用して、線量分布を均一にするよう努めた。接線照射野の内側縁は皮膚面上で胸骨正中線を含むようにし、外側縁は腋窩中線、上縁は鎖骨骨頭下縁付近、下縁はinframammary foldの1—2 cm下方までを含むようにした。当科では、位置決めの際に胸骨正中線、腋窩中線、触診上の乳房外側縁にヒューズを貼り、これを目安

Table 1 Treatment modality in all patients (148 breasts) (LMP: Lumpectomy. Ax.: Axillary dissection, Ch-Rad: Primary chemo-radiotherapy. All patients were received radiotherapy.)

	LMP only	LMP+Ax	Ch-Rad	Others	Total
Stage I	9	33	0	0	42
Stage II	27	60	7	0	94
Stage III	0	1	2	4	7
Stage IV	1	0	2	2	5
Total	37	94	11	6	148

として透視モニターを見ながら、ガントリーの回転角度を調節する。接線照射野に含まれる肺の厚みが3 cmを越える場合には、照射野を再考した。

リンパ節領域にも照射する場合には、さらに前方1門(深度3 cm)の照射野を追加する(図)。下位の腋窩リンパ節は接線照射野に含まれ、前方1門の照射野には上位の腋窩リンパ節と鎖骨上窩リンパ節が含まれる。照射線量は50 Gyだが、腋窩郭清を施行している場合には、上腕浮腫の発生頻度が増える危険性があるので、46 Gyまでとした。また内胸リンパ節は、特に意図したわけではないが、結果的に接線照射野に含まれることが多かった。

III. 結 果

1) 治療成績

温存療法を施行した143名の5年生存率は94%、5年非再発率は81%であった(Fig 1)。病期ごとに見ると、5年生存率はI期100%、II期95%、III期50%、IV期0%であり、5年非再発率はそれぞれI期91%、II期78%、III期83%であった。

IV期の5名を除いた138名中14名に再発を認めた(Table 2)。初回再発部位は、乳房内3名、腋窩2名、遠隔転移10名である(1名は腋窩再発と遠隔転移を同時に認めた)。遠隔転移部

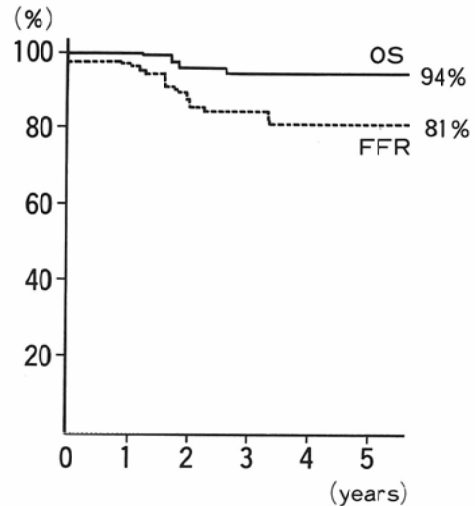


Fig. 1 Overall survival (OS) and freedom from relapse (FFR) in 143 patients who received breast conservation therapy.

位は肺4名、骨4名、骨+他臓器2名である。乳房内再発について詳述すると、1名は29歳の女性で、腫瘍径が腫瘍サイズに比べて大きく、化学療法を先行したが反応不良であった。それでも乳頭を温存するために、あえてmacroscopicに腫瘍を取り残し、その後50 Gy照射した。結局再発して乳房切除術を施行した。また他の1名は最初の腫瘍がER(-)で、次の腫瘍はER(+)

Table 2 Disease characteristics of relapsed patients. (NED: No evidence of disease, AwD: Alive with disease, DoD: Dead of disease)

	Site of relapse	Stage	Pathological type	ER	Treatment after relapse	Outcome
1	in-breast	II	solid tubular	-	mastectomy	NED
2	in-breast	II	solid tubular	-	lumpectomy	NED
3	in-breast	II	solid tubular	+	lumpectomy	NED
4	axilla	II	scirrhous	+	surgery	NED
5	axilla + bone	II	solid tubular	-	radiation	DoD
6	bone + other organs	II	papillo tubular	-	radiation	AwD
7	bone + other organs	II	medullary	+	radiation	DoD
8	bone	II	solid tubular	-	radiation	DoD
9	bone	I	scirrhous	+	radiation	DoD
10	lung	I	solid tubular	-	surgery	AwD
11	lung	II	solid tubular	-	surgery	NED
12	lung	I	medullary	-	surgery	NED
13	lung	III	unknown	unknown	TAM	DoD
14	bone	II	solid tubular	+	-	AwD

り、初発部位から離れたところに再発したものである。またもう1名は、乳癌を患う前に縦隔腫瘍で放射線治療を受けており、以前の照射野との重なりを避けるために乳房内側領域の一部を照射野から外したところ、その外した部分に再発した。乳房内再発をおこした3名中2名が断端陽性である。3名中1名は乳房切除術、2名は再度lumpectomyを受けた。3名とも他部位の再発を伴わず、現在も無病生存中である。

1990年8月末までに、乳房温存率の向上を目指してprimary chemoradiotherapyを施行したのは14名である。完全寛解(CR)4名、部分寛解(PR)6名、反応不良(NC)3名、判定不能(シリコンが埋め込まれていたため)1名であり、このうち最終的に乳房温存療法が可能となった11名が、本研究の解析の対象である143名のなかに含まれている。CRとなった4名と、判定不能の1名においてはlumpectomyは施行されていない。この5名(5乳房)に加えて、前述の例外的治療を受けた5名(6乳房)、計10名(11乳房)がlumpectomyを受けていないことになる。

lumpectomyを施行した133名(137乳房)中、54乳房(39%)が病理学的に切除断端陽性と判断された。断端陽性とされた54乳房(50名)中、38乳房(36名;70%)には化学療法が併用され、さらに5名は化学療法後にTAMを使用した。5年乳房内再発率は断端陽性群、断端陰性群ともに2%であった。5年生存率はそれぞれ95%、93%であった。また、lumpectomyと腋窩郭清を施行した94乳房について、切除断端と腋窩リンパ節転移の関係をTable 3に示す。

2) 美容的効果

美容的効果に関しては、治療後に外来で問診したところ、温存療法を受けた全ての患者が満足していた。また、例外的に60 Gy照射した炎症性乳癌の1名を除いては、乳房内の線維化は認められなかった。

3) 副作用

放射線肺臓炎は6名に見られたが、全員経過観察のみにて改善した。乾性の咳が著明なものには鎮咳剤(リン酸コデイン)を投与した。

Table 3 Relationship between surgical margins in the lumpectomy specimens and involvement of axillary lymph nodes of the same side of the breasts

	Axilla n(-)	Axilla n(+)	Total
Margin(-)	37(39%)	21(22%)	58
Margin(+)	18(19%)	18(19%)	36
Total	55	39	94

上腕の周径が健側に比べて1 cm以上太くなったものを上腕浮腫と定義すると27名に見られたが、特に処置を要するものはなかった。

IV. 考 察

わが国の外科施設における乳房切除後の成績を見ると、5年生存率はI期91-97%、II期79-90%、III期40-77%などと報告されている¹¹⁻¹⁵⁾。IV期については明らかにされていないことが多い。5年非再発率はI期85-89%、II基72%前後、III期44-46%程度であり、本研究の成績はそれに劣るものではない。

また、本研究では切除断端陽性率が39%と高く、またboost照射を施行していないにもかかわらず、今のところ乳房内再発率が低率にとどまっている。これは、切除断端陽性患者の多く(70%)に化学療法が併用されたことの効果とも推測できる。つまり切除断端陽性群では、腋窩リンパ節転移も証明されることが多かったため、結果的に化学療法を用いることが多くなり、化学療法と放射線療法との相乗効果²⁾により乳房内再発が低率にとどまっていると考えることもできる。ただし、本研究ははまだ経過観察が短いため、果たしてlumpectomyで十分であるか否か、あるいは照射線量、boost照射の有無、切除断端における癌遺残の有無などが長期の成績にどのように影響してくるかが今後の課題となる。

私たちは、最近では臨床的に腋窩リンパ節を触れるもの以外には腋窩郭清を施行せず、また、ほぼ全員に化学療法を併用していると述べた。この方法ではN(-)の場合にも化学療法が併用されることになり、賛否両論あると思われるが、1988

に NCI の clinical alert が出されてから、ほぼ全員に化学療法を取り入れる方針とした。それによって、N の有無を知り化学療法併用の有無を決める目的での腋窩郭清の意義は薄れた。問題は顕微鏡的 (subclinical) な病巣の制御であり、腋窩に全例 50 Gy 照射することとした。

一方、鎖骨上窩を照射野に含めていることも議論的になると思われる。局所治療でしかない放射線で遠隔転移の予防をするというのも理論的に不自然とも言える。しかし、腋窩リンパ節に転移が存在する場合、意外と高率に鎖骨上窩リンパ節に転移が出現すると言われる¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。この領域は腋窩リンパ節領域から少し照射野を広げれば照射範囲内に入り、また、それによる副作用も実際にあまり問題とならないため、現在のところは、この部位を照射野に含めている。どこまでを外科治療に任せ、どこまでを放射線治療の守備範囲とすべきであるか。また化学療法併用の対象はかにかすべきかということも、温存療法における将来の大きな課題と思われる。

V. 結 語

1. 1983 年から 1990 年 8 月までに I-IV 期、143 名の乳癌患者に対して乳房温存療法を施行した結果、全体の 5 年生存率は 94 %、5 年非再発率は 81 % であった。

2. 局所再発は 3 名に見られ、3 名とも救済可能であった。

3. 本研究ははまだ経過観察期間が短く、さらに嚴重な経過観察を必要とし、その上で長期成績を論じなければならない。

献身的な尽力を下された放射線治療室の技師諸君に感謝します。

文 献

- 1) Clarke D., Le M., Sarrazin D., et. al : Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J. Radiat. Oncol. Buiol. Phys.* 11 : 137-145, 1984
- 2) Fisher B., Bauer M., Margolese R., et. al : Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. engl. J. Med.* 312 : 665-673, 1985
- 3) Harris J.R., Hellman S., and Kinne D.W. : Special report. Limited surgery and radiotherapy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med* 313(21) : 1365-1368. 1985
- 4) Sarrazin D., Arriagada L., Contesso G. et. al : Ten-year results of randomized trial comparing a consecutive treatment to mastectomy in early breast cancer. *Rad. and Oncol.* 14 : 177-184
- 5) Veronesi V., Banfi A., Salvadori B., et. al : Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer : Long-term results of a randomized trial. *Eur. J. Cancer* 26(6) : 668-670. 1990
- 6) 渡辺 進, 岩瀬拓士, 霞富士雄, 他 : 乳房温存療法—私たちの方法, 乳癌の臨床, 4 : 489-497, 1989
- 7) 西 常博 : Quadrantectomy による乳房温存療法, 乳癌の臨床, 4 : 498-503, 1989
- 8) 児玉 宏, 高橋正治 : 乳房温存療法—私たちはこうやっている—乳癌の臨床, 4 : 504-512, 1989
- 9) 芳賀俊介, 今村 洋, 大川智彦, 他 : 乳房温存療法の方法及び考へ方, 乳癌の臨床, 4 : 513-520, 1989
- 10) 今城吉成, 平塚純一, 成広真正, 他 : 早期乳癌に対する乳房温存療法の経験, 乳癌の臨床, 4 : 11-19, 1992
- 11) UICC 乳癌調査小委員会 (泉雄 勝, 他) : UICC 乳癌調査 (TNM 分類) 小委員会による乳癌全国集計成績—13 年間の累積症例の分析と遠隔成績—, 癌の臨床, 28 : 111-121, 1982
- 12) 乳癌研究会 : 第 37 回乳癌研究会記録, 主題 I—乳癌と年齢; アンケート調査, 日癌治, 17 : 969-986, 1982
- 13) 藤原 潔, 榎本耕治, 阿部令彦 : 乳癌治療のプロトコール; 慶應義塾大学医学部外科, 臨外, 42 : 974-981, 1987
- 14) 渡辺 弘, 山口 晋 : 乳癌治療のプロトコール; 聖マリアンナ医科大学第 1 外科, 臨外, 42 : 982-987, 1987
- 15) 山本 浩, 福積 聡, 木村充志, 他 : 乳がん外科療法の変遷, 臨放, 34 : 405-418, 1989
- 16) Paterson R. et. al : Clinical trials in malignant disease III. *J. Fac. Radiol.* 10 : 175-180. 1959
- 17) Fletcher G.H. : Reflection on breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1 : 769-779, 1976
- 18) Robbins Cg. et. al : An evaluation of postoperative prophylactic radiation therapy in breast cancer. *Surg. Gynecol. Obstet.* 122 : 979-982. 1966