第24回治療分科会教育講演

乳房温存療法における放射線の役割

大川 智彦・喜多 みどり・田中 真喜子

平林 久枝・園田 辰夫

東京女子医科大学・放射線科

Key words: Breast Cancer, Radiotherapy, Conservative Treatment

ROLE OF RADIOTHERAPY FOR CONSERVATIVE TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER

TOMOHIKO OKAWA, MIDORI KITA, MAKIKO TANAKA

HISAE HIRABAYASHI, TATSUO SONODA

Dept. of Radiology, Tokyo Women's Medical College

Summary

Radiation dose-effect relationship is reviewed. For conservative treatment of early breast cancer, the necessity of radiation is discussed and surgery using the radiotherapy techniques in our hospital are presented. Our procedures consist of lumpectomy which is removal of 1 cm of normal tissue containing the primary breast cancer and complete axillary dissection and postoperative radiotherapy of 46Gy with 9Gy of electron boost. Since November 1987, 61 patients treated using this procedure have shown good local control and satisfactory cosmetic results. We have concluded that the positive aspects of radiotherapy in the management of conservative therapy for early breast cancer are overwhelming.

はじめに

乳房温存療法は、乳房温存術と乳房照射という2つの局所療法のそれぞれの長所を生かし相補的に用いることにより早期乳癌の根治をはかろうとするものである。すなわち生存率や乳房保存率さらに美容上のよりよい成績を求めるならばどちらが欠如しても成り立たない治療法である。欧米の乳房温存療法の多施設の歴史からみて、日本人乳房との相違を考慮しても、本法は適応と方法をきちんと行えば容認できるものになってきた¹⁻⁴⁾。

I. 乳房温存術後の乳房照射の必要性

Rosen⁵⁾ (1975) らの研究では乳房切除後の標本から原発巣を含む1/4領域が取り除かれた後、残りの乳房3/4領域は(または)腋窩リンパ節に2 cm以下の腫瘍の56%, 2 cm以上の腫瘍の69%に残存腫瘍があったと報告している。一方, Solin⁶⁾ (1986) らは放射線治療方針決定のための準備として初回生検後の原発巣の再切除 (re-excisional biopsy) を行い, T₁ の45%, T₂ の63%が組織学的に陽性 (residual tumor) であり, re-excisional biopsy の適応として, A) initial incisional biopsy, B)

positive or unknown pathologic margin on an initial excisional biopsy, C) residual microcalcification on postbiopsy mammogram をあげている。Schnitt⁷⁾ (1987) らは同様の目的で再切除を行い, extensive intraductal carcinoma (EIC) 陽性患者では88%に癌遺残が認められ, 陰性患者の48%に比べ有意 ($P=0.002$) であったと報告している。

一方わが国においても児玉⁸⁾ は乳癌の乳腺組織内進展を観察し乳頭乳輪直下あるいはそれを越えて反対側乳腺組織に18%の癌遺残を認めている。また岩瀬⁹⁾ は Quadrantectomy の全割標本の検討から Lumpectomy (wide resection) を行ったと仮定して癌が乳腺内に遺残すると思われた症例が24%に認められたことから残存乳房照射は必須となると結論づけている。蒔田¹⁰⁾ らは乳管の走行と乳癌の進展を検討し, 乳頭部に癌の乳管内進展のある症例は90度以上の範囲にも広がっている症例が多

く (19/29) 認められたと報告している。これらは乳房温存術の技術の重要性と乳房照射の必要性を示している。

また, Fisher¹¹⁾ の研究では N(-) 群の8年局所再発率は lumpectomy だけの非照射群: 37% に対し lumpectomy+照射群: 12% であり, N(+) 群では lumpectomy+化学療法群: 43% に対し, lumpectomy+化学療法+照射群 6% であった。

Kurtz¹²⁾ (Marseille) によれば Stage I-II 乳癌1593例の20年間の経過観察で局所制御率は10年: 81.6%, 15年: 81.6%, 20年: 80.3% であった。(しかもこの中には excision biopsy だけの症例も多く含まれていた)。その後彼は放射線治療法の分析と評価を行った。適切な週間線量と総線量の照射が行われた症例の局所再発は11%であるのに対し, 非適切な照射群では34%であった ($P<0.001$)。このときの20年生存率は前者で69%, 後者で57% ($P<0.8$) で差はなかったと報告している¹³⁾。Veronesi¹⁴⁾ らは一連の研究を継続中であり, 乳房照射の時期 (手術直後か再発時でよいか) の研究や, 腫瘍床への追加照射は外部照射と小線源組織内照射のどちらがよいかの検討をすでに開始している。

東京女子医大では1987年より本法を開始し, Lumpectomy 後乳房照射として46 Gy 照射しその後腫

Table 1 東京女子医科大学乳癌研究会 乳癌の乳房温存治療に関する共同研究プロトコル (1992年4月8日改訂)

I. 目的: 乳房保存的治療に関する有効性 (局所制御および遠隔成績) と安全性 (早期および晩期障害) を検討する。

II. 対象 (適応基準)

- 1) 腫瘍径が2.0 cm 以下 (T1 以下) のもの
- 2) リンパ節転移の程度が NO, N1a のもの
- 3) 多発腫瘍, 広汎な石灰化像のないもの

病理組織学的にみて

- 1) 切除断端陽性例は, 追加切除, mastectomy などの変更を行ってもよい
- 2) 著明な ly が認められるもの, リンパ節転移 $n1\beta$ 以上の場合は, 術式の変更を行うことを原則とする

III. 方法

1) SURGERY

(a) lumpectomy

腫瘍周囲の正常組織を1.0 cm 以上含め切除する

皮膚は原則として切除しない
切除は円周状を原則とする

(b) Ax 郭清

level II まで行う。

2) RADIOTHERAPY

照射部位: 原則として乳房のみとする

照射線量: 46 Gy/4.5 W + 9 Gy/1 W (Electron boost)

- ① 乳房の位置決めにあたっては, 乳腺組織の大きさを患者別に画像および触診により決定することが大切である。
- ② 腫瘍床への追加照射においては皮膚と腫瘍底部浸潤の程度, 腫瘍と乳頭の距離を検討し, 電子線エネルギー, 照射筒の大きさや位置 (乳頭を含めるか) を決定する。

Fig. 1 乳房温存術後の乳房照射法 (接線照射+電子線追加照射)

瘍床に縮小して9 Gy の電子線による追加照射を行っている (Table 1, Fig. 1). 現在まで61例が登録され、2 カ月から4年8カ月経過観察中ではあるが現在のところ局所再発は認めていない。ちなみに切除断端の癌細胞陽性率は61例中20例 (33%) であった。

II. 乳癌に対する放射線の有効性

乳房温存術は、Quadrantectomy から Wide Excision, Lumpectomy までさまざまであり、当然のことながら放射線は手術との兼ね合いにおいて、その役割が決まってくる。放射線の乳癌細胞に対する線量-効果関係として Fletcher¹⁵⁾ (1975) は自検例より、肉眼的病変でない Subclinical disease に対して50 Gy/5 W で90%制御可能であると報告している。最近の報告でも Arriagada¹⁶⁾ (1985) らは、4 cm の Tumor に70-80 Gy 照射し局所制御は81%であったと述べている。Limbergen¹⁷⁾ (1987) らは、T₁ の腫瘍では1,800 ret 以上 (60 Gy/6 W に相当) で100%制御できると述べるとともに、原発巣部への線量追加 (booster dose) が制御率を高めるために必要であるとしている (図2)。乳房温存術後の照射は現在では切除断端が癌細胞陽性としても Subclinical disease (肉眼的病変ではない) と考えられ、放射線はかなりの効果を有すると考えてよい。

Intraductal Carcinoma に対しても放射線は効くのであろうか。Recht¹⁸⁾ (1985) らは40例の Intraductal Carcinoma に、40-50 Gy の乳房照射の後10-28 Gy の腫瘍床への追加照射を行った。5年局所再発は4例 (10%) であり、4例とも乳房切断術で遠隔再発なく生存中である。彼は論文の中で Intraductal Carcinoma に対し本法を施行してもよいと結論づけている。また Pezner¹⁹⁾ (1988)

らも、6例の Intraductal Carcinoma に手術 (切除断端陰性) 後50 Gy の照射を行い、再発は認めていない (平均観察期間38カ月)。また彼は同じ論文の中で切除断端が組織学的に陰性であれば、追加照射しなくても50 Gy 乳房照射のみで充分であると述べている。

一方、美容上の面から照射を検討すると腫瘍の大きさ、外科的切除による組織欠損の大きさに左右されることはもちろんのことであるが、1回照射線量や外部照射法、組織内照射の容積などが関係する。照射方法や技術の工夫の重要性はいうまでもない。

III. 乳房温存療法における放射線治療の実際

患者は術前に診察し、腫瘍の占拠部位、大きさ、腫瘍乳頭間距離を記録する。手術終了後は術式、原発巣の大きさや組織学的分類、病理学的腋窩リンパ節転移陽性率、切除断端の病理学的所見、ホルモンリセプターなどについて情報を得る。

患者は術後1~2週間で放射線治療が開始されるが治療開始前には患側上肢が十分に挙上できるように指導する。一般に抜糸が行われてから照射を開始する。

1) 乳房に対する接線二門照射

われわれの施設ではCTシミュレータを用い位置決めを行っている。

位置決めの際に重要なことの1つに体位の再現性があげられる。われわれは患者を臥位にし、両上肢を挙上させ頭部上方に組ませ、幅5 cm の包帯を用い両肘の固定を行っている。組んだ両手が安定するように下に台をおくと良い。またこの時挙上した両腕がCTのガントリー口径に入るように注意する。

Target organ である乳房は両上肢を挙上した状態で触診により外側縁を決定し、それに沿って鉛ヒューズでマーキングする。同時に乳頭と皮切部にも鉛ヒューズを置く。Target を十分含んだ照射野を設定し位置決め撮影を行う (Photo 1)。一般に照射野の内側縁は体正中線 (胸骨正中線)、外側縁は中腋窩線、上縁は鎖骨骨頭下縁となり、下縁は患者により異なる。位置決め撮影では左右の中心 (X軸) は乳頭中心より内側1 cm に isocenter を仮定して撮影するとマーキングがしやすく、isocenter の移動が少なくてすむ。

位置決め撮影終了後、そのままの体位でベッドを回転しCTスキャンを行う。鉛ヒューズを除き、isocenter、外側縁 (中腋窩線)、内側縁 (胸骨正中線) にCT用マークを置く。スキャングラムは正側とも撮影し、スキャンは off center の線量分布を作成するために isocenter だけでなく上下8 cm を2 cm 毎に行う。CT画像は軟部組

Fig. 2 乳癌 (Subclinical disease) に対する放射線量と効果の関係
(Denham. J.W., Radiotherapy and Oncology 7: 107-123, 1986 より改変)

Photo 1 触診による乳房のマーキング

Photo 2 接線照射における各断面の線量分布

織と肺の条件で画像処理を行う。

Modulex を用い線量分布を作成する。Target volume は皮膚直下の脂肪層から胸筋前面まで十分に含める。CT では内側および外側の乳線組織を画像上診断するのは困難であるので必ず触診で決定した範囲を target volume とする。線量分布作成にあたっては、(1)乳房内の分布を均一にする。(2)照射される正常組織（主に肺）を最小限とする。(3)isocenter だけでなく off center においても前記 2 項目を満たすことなどに注意が必要である (Photo 2)。

われわれは乳房の形態を考慮し、target volume を均

BLOCK

COLL.ANGLE 15°

Photo 3 不整形照射野とコリメータ角度の変化による線量分布の比較

一に、treatment volume をできるだけ target volume に近づけるようにするために接線対向二門照射を行っている。実際の照射野の大きさは幅 6~10 cm、長さ 17~22 cm で入射角度は 50~65° 程度である。Wedge は 15~30° を使い、hinge angle 180~185° を併用している。また、off center における線量分布に対しては胸壁の厚さに応じコリメータ角度を胸壁の傾斜に合わせたり、不整形照射野を用いたりしている。すなわち胸壁の薄い日本人の多くはコリメータ角度を変えるだけで上下の off center の分布に問題はないが、胸壁の厚い場合は上方の off center で target volume を十分含めようとすると下方の off center で写真 3 の右列の如く肺の照射容積が増えてしまう。これを改善するために不整形照射野を用いることにより、左列のように肺の照射容積を減らすことができる (Photo 3)。適切な線量分布が作成された後、初期設定の精度を満足させるため患者をシミュレータの上に寝かせ予定の照射野の大きさ、入射角度に合わせシミュレーションを行う。この時実際の照射野を皮膚面で確認し、特に対側乳房へ照射野が拡がらないか否かチェックする (Photo 4)。

このようにコンピューターを用いた線量分布と患者の

〔教育講演〕 乳房温存療法における放射線の役割 (大川・他)

Photo 4 シミュレータによる確認とコバルトグラフィ

シミュレーションで照射条件が確定された後照射が開始される。定期的にコバルトグラフィにより照射位置の確認を行っている。照射線量は1回2 Gy, 週5回法で46 Gy/23回/4.5週である。

治療開始後は毎週患者の診察を行い、胸壁皮膚の観察や指導を行う。女性の乳房皮膚は他部位の皮膚より敏感であり、不適切な下着の着用により放射線の皮膚反応が増強することがあるので、圧迫や刺激を避け皮膚を保護するよう指導が必要である。

2) 腫瘍床に対する電子線照射

乳房に対し46 Gy/4.5週照射終了後直ちに腫瘍床に電子線照射を開始する。照射野の大きさは原発巣の大きさ、乳房-腫瘍間距離、皮切の長さなどにより異なるが、一般に6~8 cm 中程度である。乳頭-腫瘍間距離が5 cm 以内の時は乳頭直下まで含める。電子線のエネルギーはCTを参考にして胸筋前面が90%領域に含まれるようなエネルギーを選択する。

電子線は1回3 Gy, 週3回法で計9 Gy/3回/1週照射する。したがって腫瘍床へは55 Gy/5.5週が照射されることになる。

電子線照射終了後は皮膚反応の程度によりステロイド軟膏塗布などの処置を行う。一般に終了後1~2週間で皮膚の発赤は消失する。したがって急性反応が認められる場合は程度に応じ外来診察を行い、急性反応が消失した時点で定期的外来経過観察にきりかえる。

おわりに

乳房温存療法の最終の評価は生存率ではない。本法は

生存率は下げないという大前提に立ち、美容的に満足していく乳房を温存することである。したがって、一度温存した乳房を再発により切断するとなると、患者の心理的影響は非常に大きい。すなわち、局所再発を少なくすることは美容上だけでなく、QOLにおいても極めて重要である。実施にあたっては、(1)適格な選択基準のもとに、(2)熟練した外科医による最小にして十分な手術が行われ、(3)病理医の協力による切除組織の十分な検討を行った後、(4)個別化による放射線治療が実施され、(5)以後注意深いfollow-upが行われなければならない。科学的アプローチを経ることにより、日本女性のための乳房温存療法が確立されることを期待する。

文 献

- 1) 大川智彦：乳癌に対する根治的放射線治療—とくに手術可能症例に対する治療について—。癌の臨床31：475-485, 1985.
- 2) 大川智彦：乳癌放射線療法の歴史。臨床放射線34：455-461, 1989.
- 3) 大川智彦：乳癌に対する乳房温存術と放射線療法。KARKINOS 2：521-529, 1989.
- 4) 大川智彦：放射線の寄与。乳癌の臨床4：482-488, 1989.
- 5) Rosen, P.P., Fracchia, A.A., Urban, J.A., et al.: Residual mammary carcinoma following simulated partial mastectomy. Cancer 35: 739-747, 1975.
- 6) Solin, L.J., Fowble, B., Martz, K., et al.: Results of re-excisional biopsy of the primary tumor in preparation for definitive irradiation of patients with early stage breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12: 721-725, 1986.
- 7) Schnitt, S.J., Connolly, J.L., Khettry, U., et al.: Pathologic findings on reexcision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. Cancer 59: 675-681, 1987.
- 8) 児玉 宏：乳房温存療法の適応と実際。外科治療62：417-424, 1990.
- 9) 岩瀬拓士ほか：乳癌の縮小手術をめぐって—予後からみた適応。外科治療62：391-398, 1990.
- 10) 蒔田益次郎ほか：乳管の走行と乳癌の進展に関する二次元および三次元的検討。乳癌の臨床5：305-309, 1990.
- 11) Fisher, B., Redmond, C., Poisson, R., et al.:

- Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 320: 822-828, 1989.
- 12) Kurtz, J.M., Amalric, R., Brandone, H., et al.: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 63: 1912-1917, 1989.
- 13) Kurtz, J.M., Amalric, R., Brandone, H., et al.: How important is adequate radiotherapy for the long-term results of breast-conserving treatment? *Radiotherapy and Oncology* 20: 84-90, 1991.
- 14) Veronesi, U., Volterrani, F., Luini, A., et al.: Quadrantectomy versus Lumpectomy for Small Size Breast Cancer. *Eur J Cancer* 26: 671-673, 1990.
- 15) Fletcher, G.H., Shukovsky, L.J.: The interplay of radiocurability and tolerance in the irradiation of human cancers. *J. Radiol. Electrol.* 56: 383-400, 1975.
- 16) Arriagada, R., Mouriesse, H., Sarrazin, D., et al.: Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control the experience of the Gustage-Roussy institute and the princess margaret hospital. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11: 1751-1757, 1985.
- 17) Linbergen, E., Bogaert, W., Schueren, E., et al.: Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control. *Radiotherapy and Oncology* 8: 1-9, 1987.
- 18) Recht, A., Danoff, B.S., Solin, L. J., et al.: Intraductal carcinoma of the breast: results of treatment with excisional biopsy and irradiation. *J. Clin. Oncol.* 3: 1339-1343, 1985.
- 19) Pezner, R.D., Lipsett, J.A., Desai, K., et al.: To boost or not to boost: decreasing radiation therapy in conservative breast cancer treatment when "inked" tumor resection margins are pathologically free of cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 873-877, 1988.