原 著

乳癌局所皮膚再発の臨床的検討

長崎大学第 1 外科 (主任: 富田正雄教授)

川 原 克 信 君 野 孝 二 田 川 泰
 石 橋 経 久 高 田 俊 夫 母 里 正 敏
 江 口 正 明 中 尾 丞 綾 部 公 懿
 中 村 讓 富 田 正 雄

長崎大学放射線科 福 嶋 藤 平

CLINICAL STUDY OF THE LOCAL SKIN RECURRENCE OF BREAST CANCER

Katsunobu KAWAHARA, Koji KIMINO, Yutaka TAGAWA, Tsunehisa ISHIBASHI

Toshio TAKADA, Mashatoshi MORI, Masaaki EGUCHI, Susumu NAKAO

Hiroyoshi AYABE, Yuzuru NAKAMURA and Masao TOMITA

The First Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

Tohei FUKUSHIMA

Department of Radiology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

1955年より1981年までに教室で経験した乳癌根治術後の局所皮膚再発症例について臨床的に検討した。

局所皮膚再発の頻度は、同期間内における根治術施行例390例中15例3.8%で、結節型6例、散布型6例、びまん浸潤型2例、再発形式不明1例であった。

Tおよびn因子別では、結節型はT₂, n₀症例に、また散布型、びまん浸潤型はT₃, T₄, n₂, n₃症例に多くみられた。

組織型別には、硬癌に最も多く8.6%、次いで髄様腺管癌4.6%、乳頭腺管癌2.2%であった。

乳癌根治術より局所皮膚再発々現までの無病期間は結節型では平均27.6カ月、また散布型では平均16.8カ月で、結節型、散布型の1年未満再発例は11例中1例のみであるが、びまん浸潤型では無病期間は極めて短く、2例ともに2カ月以内であった。

治療は、結節型では生検をかねて腫瘤を切除後、6例中4例に胸壁に放射線照射を行い、遠隔転移のみられない症例では15~24カ月再々発をみない。又散布型では6例に放射線照射を行い、4例に腫瘤の消失ないし縮小を認め放射線療法の有効性をうかがい得たが、びまん浸潤型では照射野外への腫瘤の拡大と遠隔転移の出現により十分な照射を行うことができなかった。

遠隔転移は10例にみられ、うち肺、胸膜、骨転移が多く、結節型にくらべ、散布型、びまん浸潤型の予後は不良であった。

索引用語: 乳癌局所皮膚再発, 結節型, 散布型, びまん浸潤型

はじめに

原発性乳癌根治術後の局所皮膚再発は、患者に与える精神的苦痛と、しばしば併存する遠隔転移により、その治療に苦慮することがある。

教室では主として局所皮膚再発に対し、放射線療法を中心とした治療を行ってきた。今回これらの症例を臨床的に検討し、治療上の問題点について、若干の考察を加え報告する。

著者らが対象とした局所皮膚再発とは、第35回乳癌研究会規約委員会の決定に従い、結節型、散布型、びまん浸潤型の3型に分類した。

症 例

1955年より1981年末までに教室で根治術を行った原発性乳癌は390例で、そのうち局所皮膚再発は15例(3.8%)であった(表1)。

再発形式は、結節型7例、散布型5例、びまん浸潤型2例、および形式不明1例である。発生部位は、創瘢痕に一致するもの5例、移植皮膚片1例、胸骨旁照射野内1例、内側皮弁2例、両側皮弁3例、不明2例で、外側皮弁のみの再発はない(表1)。

原発乳癌のTnm病期は(表2)、結節型ではI期4例、II期2例でIII、IV期はなく、散布型ではI期2例、II期はなくIII期3例、IV期1例、びまん浸潤型では2例ともIV期であった。T因子別にみると、結節型ではT₁2例、T₂4例で、T₃、T₄はなく、散布型ではT₁はなくT₂3例、T₃1例、T₄2例で、びまん浸潤型では2例ともにT₄で、不明例はT₃であった。n因子別にみると、結節型ではn₀4例、n₁β2例でn₂、n₃はなく、散布型ではn₀3例、n₁β1例、n₂2例、びまん浸潤型は

各々n₂、n₃であった。結節型は比較的腫瘍径が小さく、また散布型、びまん浸潤型では腫瘍径が大きく、リンパ節転移の高度な例に、局所皮膚再発が多くみられるようである。

原発乳癌の手術々式は(表3)、定型乳切4例、非定型乳切4例(小胸筋保存乳切2例、大胸筋保存乳切2例)、拡大乳切7例(Ps拡大乳切6例、Ps、Sc拡大乳切1例)である。皮切は皮膚固定のない場合は腫瘍縁より3cm、皮膚固定のみられる場合は5cm離すことを原則としている。

組織型では(表2)、原発乳癌311例のうち局所皮膚再発は硬癌に最も多く8.6%(6/69)、次いで髄様腺癌4.6%(5/109)、乳頭腺癌2.2%(2/89)であった。

原発乳癌の根治術より局所皮膚再発々々現までの無病期間(表4)は、結節型では9カ月ないし54カ月、平均27.6カ月、また散布型では15カ月ないし27カ月、平均16.8カ月で、結節型、散布型の1年未満再発例は11例中1例のみであるが、びまん浸潤型では無病期間は極めて短かく、2例ともに2カ月以内であった。

遠隔転移は(表5)、観察期間2カ月ないし51カ月で15例中10例にみられ、そのうち9例は6カ月以内であった。転移臓器は、肺、胸膜5例、肝、腹膜2例、骨4例(腰椎3、肋骨1)、頸部リンパ節1例、対側乳房1例である。遠隔転移のみられない症例は4例で、うち3例が結節型、1例が散布型である。

局所再発巣に対する治療は、結節型(表6)では生検をかねて腫瘍の剔出術を行った後、5例に放射線療法を行った。4例にLiniac電子線あるいはTel-⁶⁰Co、1回200rad、週5回、総量4,500~5,000rad照射し、15~24カ月再々発をみていない。1例はLiniac 2,000rad照射した頃より肺、胸膜、頸部リンパ節転移が出現したため、やむなく中止したが9カ月目に死亡した。腫瘍切除後照射を行わなかった2例のうち1例は肺転移が併存し、切除部に難治性の皮膚潰瘍の形成がみられ、5Fu軟膏塗布を続け、特に増大の傾向はみられなかったが、8カ月目胸膜転移をきたして死亡した。残

表1 局所皮膚再発の形式、再発部位

primary breast cancer	390 cases
local skin recurrent	15 cases (3.8%)
type of local skin recurrent	
solid	7
multiple	5
diffuse	2
unknown	1
location of skin recurrent	
operations scar	5
skin graft	1
parasternal	1
inner flap	2
outer flap	0
both flaps, graft	4
unknown	2

表2 局所皮膚再発症例15例のTnm病期、および組織型

T-factor	n-factor	Tnm stage	Histological type		
T 0 0	n0 7	I 6	papillary tubular ca.	2	2.2%(2/ 89)
T 1 2	n1α 0	II 2	medullary tubular ca.	5	4.6%(5/109)
T 2 7	n1β 4	III 4	scirrhous ca.	6	8.6%(6. 69)
T 3 2	n2 3	IV 3	unknown	2	
T 4 4	n3 1				

表 3 乳癌根治術式 (局所再発症例)

standard radical mastectomy	4
modified radical mastectomy	
Br Ax Mj	2
patey's operation	2
Extended radical mastectomy	
parasternal dessection	6
parasternal & supraclavicular dissection	1

表 4 根治術後、局所皮膚再発々現までの無病期間

solid	27.66 ± 17.36 M
multiple	16.83 ± 6.83 M
diffuse	1.5 ± 0.71 M
unknown	6 M

表 5 遠隔転移部位 (局所再発症例)

distant metastasis (—)	4
(+)	10
lung, pleura	5
vertebra, rib	4
liver, peritoneum	2
cervical nodes	1
contralateral breast	1
unknown	1

る 1 例は 73 歳という高齢を考慮し、腫瘍切除部の皮膚の追加切除にとどめ、2 カ月現在再々発をみない。散布型では (表 7)、全例に Liniac 電子線 5,000rad の照射を行った。2 例に腫瘍の消失をみとめ、うち 1 例は 51 カ月癌性腹膜炎で死亡し、1 例は 9 カ月現在再々発および遠隔転移をみない。2 例に腫瘍の縮小、一部消失がみられたが、1 例は肺転移、1 例は対側乳房転移をきたし Liniac 5,000rad 追加照射を行って現在経過観察中である。残る 1 例は全く局所効果はみられず、2 カ月後肝、腰椎転移をきたして死亡した。びまん浸潤型 (表 8) の 1 例は、Liniac 電子線 1,000rad 照射した頃より胸膜、肺転移が出現したため照射を中止したが、小結節状の腫瘍はびまん性に広範囲に拡大し、6 ヶ月後死亡した。また残る 1 例は、術後 1 カ月目、照射を開始した頃より創部皮膚に大小の結節状腫瘍が出現し、背部、肩甲部、頸部にびまん性に拡大し、5 カ月目肺、骨転移で死亡した。再発形式不明例は転医したため照射を行っていないが、3 カ月後肺、骨転移で死亡した。

局所再発後の累積生存率は、6 カ月生存率 78.5%，

表 6 結節型局所皮膚再発症例

No. of case	age	primary lesion			local skin recurrent			distant metastasis	prognosis (after recurrent) (months)
		location	T n m stage Histological type	operative procedure	postoperative irradiation	disease free interval (months)	type location	therapy	local effect
1. 5658	46	outer quadrants	T2n0 m0 I (?)	BrAxMjMn	(?)	52	solid scar	local excision Tel-Co 4500 rad	ulcer
2. 780109	29	inner quadrants	T2nlgm0 II Ia-1	BrAxMjMnPs	Liniac 5000rad	9	solid scar	local excision Oopholectomy	ulcer
3. 780597	59	outer quadrants	T2nlgm0 II Ia-3	BrAxMjMnPs	Liniac 5000rad	37	solid scar	local excision Liniac 5000 rad	disappear
4. 790385	73	outer quadrants	T1n0 m0 I Ia-2	BrAxMn	(—)	39	solid scar	local excision	disappear
5. 790669	58	outer quadrants	T1n0 m0 I Ia-3	BrAxMn	(—)	13	solid scar	local excision Liniac 5000 rad	disappear
6. 800498	46	inner quadrants	T2n0 m0 I Ia-2	BrAxMjMnPs	(—)	16	solid inner flap	local excision Liniac 1200 rad	disappear

Ila-1 : Infiltrative carcinoma-common type — papillotubular ca.

Ila-2 : medullary tubular ca.

Ila-3 : scirrhous carcinoma.

mean ± S.D
27.66 ± 17.36

表 7 撒布型局所皮膚再発症例

No. of case	age	primary lesion				local skin recurrent				distant metastasis	prognosis (after recurrent) (months)
		location	T n m stage Histological type	operative procedure	postoperative irradiation	disease free interval (months)	type location	therapy	local effect		
7. 7912	43	inner quadrants	T2n0 m0 I IIa-3	BrAxMjMn	Tel- ⁶⁰ Co 3000 rad	27	multiple both flaps	Tel- ⁶⁰ Co 5000 rad	disappear	peritonitis carcinomatosa	78* (51+)
8. 9973	41	inner quadrants	T2n0 m0 I (?)	BrAxMjMn	Tel- ⁶⁰ Co 5000 rad	16	multiple inner flap	Tel- ⁶⁰ Co 5000 rad	reduced	lung pleura	22* (18+)
9. 690129	58	inner quadrants	T4n0 m0 III IIa-1	BrAxMj	Tel- ⁶⁰ Co 5000 rad	6	multiple (?)	Linac 5000 rad	no change	liver vertebra	8* (2+)
10. 800298	51	inner quadrants	T3n1 m0 III IIa-3	BrAxMjMnPs	Linac 5000 rad	20	multiple both flaps	Linac 5000 rad	reduced	vertebra breast	31 (11)
11. 800594	57	outer quadrants	T4n2 m0 IV IIa-2	BrAxMjMnPs	Linac 5000 rad	17	multiple scar	Linac 5000 rad	disappear	(-)	26 (9)
12. 810680	39	outer quadrants	T2n0 m0 III IIa-2	BrAxMjMnPs	Linac 5000 rad	15	multiple parasternal irradiated	Linac 5000 rad Oophorectomy area	reduced	lung	20 (5)

mean $\pm$ S.D.
16.83 $\pm$ 6.85

表 8 びまん浸潤型および再発形式不明一局所皮膚再発症例

No. of case	age	primary lesion				local skin recurrent				distant metastasis	prognosis (after recurrent) (months)
		location	T n m stage Histological type	operative procedure	postoperative irradiation	disease free interval (months)	type location	therapy	local effect		
13. 760064	43	all quadrants	T4n2 m1 IV IIa-2	BrAxMjMnOo	Linac Linac	1	diffuse both flaps graft	Linac 7000 rad	progressive	rib	5* (4+)
14. 820011	45	all quadrants	T4n3 m0 IV IIa-3	BrAxMjMn PsSc	Linac	2 mean $\pm$ S.D. 1.5 $\pm$ 0.71	diffuse both flaps graft	Linac 1600 rad	no change	pleura lung vertebra rib	8* (6+) 9* (3+)
15. 700478	43	outer quadrants	T3n1/m0 III IIa-3	BrAxMj	Tel- ⁶⁰ Co 5000 rad	6	?	Oophorectomy	progressive		death (3+)

1年生存率40.4%で、5年以上生存例はない。

考 案

局所皮膚再発の頻度は5~17.5%¹²⁾と言われ、本邦では第36回乳癌研究会アンケート集計によると6.3%³⁾である。

局所皮膚再発の原因は、① 不十分な皮膚切離による癌細胞の遺残 (Conway)⁴⁾、② 癌細胞の術野への implantation (Haagensen)⁵⁾、③ 肋間および胸骨旁リンパ管閉塞による retrograde dissemination (Auchincloss)⁶⁾、④ 血行性転移⁷⁾とされている。Zimmerman⁸⁾によると、孤立性の結節が手術瘢痕に沿って出現する場合は癌細胞の implantation が原因で、多数の小結節がびまん性にみられる場合は retrograde dissemination によるものとしている。

初回手術時のリンパ節転移と局所皮膚再発との関係は、Dao⁹⁾、Haagensen¹⁰⁾、Donegan¹¹⁾によれば、リンパ節転移の高度な例に局所皮膚再発が多く、特に播種状再発が多くみられるとされ、教室例でも、結節型では n_0 が4例で n_2 , n_3 はないが、散布型では n_1 , n_2 、びまん浸潤型は n_2 , n_3 であった。

原発巣の組織型は、乳癌研究会アンケートによる全国集計³⁾では硬癌の頻度が最も高く8.8%次いで髄様腺癌7.3%、乳頭腺癌4.2%である。教室例でも硬癌における頻度が最も高く、髄様腺癌、乳頭腺癌の順であった。

原発乳癌術後、局所皮膚再発々現に至るまでの無病期間は2年以内が多く、Chu¹²⁾は2年以内75%、平均1.8年であったとし、教室例でも13例中10例が2年以内の再発である。また局所病変の進展しているものほど無病期間は短かく、乳癌研究会アンケート全国集計³⁾によれば、びまん浸潤型では1年以内46.3%、2年以内76.9%、散布型では1年以内31.9%、2年以内69.0%、結節型では1年以内26.0%、2年以内50.4%で、びまん浸潤型、散布型では70%以上が2年以内の再発である。

局所皮膚再発例は遠隔転移を合併することが多く、Marshall¹³⁾は57例中55例が遠隔転移を伴っており、局所再発自体が臨床上的問題となる例は少いとしている。教室例では1年未満再発例5例はすべて3カ月以内に、また1~2年以内再発例5例中2例は3カ月以内に遠隔転移がみられ、転移臓器は肺胸膜、骨が主体であった。

放射線治療は局所皮膚再発巣に対する局所療法として有効な手段であり、Liniac 電子線200rad/日、週5

日、総量4,000~5,000rad 照射¹²⁾されることが多い。局所効果について Chu¹²⁾は、complete response 64%、partial response 27%、全体で91%に有効であったとし、伊藤¹⁴⁾は播種型で100%、限局型で56%に腫瘍の消失をみたとしている。

放射線療法後の5生率については、Bedwinek¹⁵⁾は13% (34/129) で、そのうち disease-free interval が2年以上では56%、2年以内で17%、また再発巣の大きさ1cm以下51%、1cm以上あるいは散布型では20%であったとし、局所皮膚再発後の予後を左右する因子として、① 孤立型、② 腫瘍の大きさが1cm以下、③ disease-free interval が2年以上であることを挙げ、①②③の条件をすべて有する症例の5生率は53%で、いずれの条件も有しない症例に5年以上生存例はなかったとしている。また Chu¹²⁾は complete response をみた症例の5生率は26%、partial response では9%であったとしている。

局所再発巣の外科的切除を行い得た症例の手術成績は、Nieminen¹⁶⁾は26例中3例に再々発をみず、10例に局所皮膚再々発、7例にリンパ節再発、15例に遠隔転移をみたし、局所皮膚再々発までの期間は平均15.3±3.4カ月、遠隔転移発現は12.9±3.5カ月で、2年生存率77%とし、Urban¹⁷⁾は66%、5生率はChu¹²⁾21%、Haagensen¹⁸⁾12%としている。いずれにしても遠隔転移の出現しない症例では、予後は必ずしも悪くない。Marshall¹⁴⁾は、局所再発のみによる死亡は107例中1例のみで、ほとんどの例が遠隔転移によるものとしている。

術後照射と局所皮膚再発との関係については一致した見解はなく、大川¹⁹⁾は照射部位における局所皮膚再発は照射野に限局し、superficial layer にみられるのに対し、非照射例では胸壁あるいは手術創瘢痕に沿った結節を形成してくるとし、照射例では照射野内の生き残った癌細胞の散布が容易になるためと言う。Fisher²⁰⁾は術後照射群では遠隔転移率は低いが、局所再発率は非照射群と差はなく、さらに長期の観察が必要とし、Cole²¹⁾は stage I, II の症例に術後予防的照射を行ったところ、局所再発率が19.9%から11.5%に減少したとして一応の評価を与えているが、4例に照射野に限局した局所皮膚再発をみたことから、予防的術後照射は症例を慎重に選択すべきであるとしている。また小山²²⁾も予防照射は局所皮膚再発を防止するとは言い難いとしている。教室例でも1例に、予防的照射を行った胸骨旁照射野内皮膚に散布型の局所皮膚再発

をみており、無用の照射はできるだけ避けるべきと思われる。

ま と め

1955年より1981年までに教室で経験した乳癌局所皮膚再発症例について臨床的に検討した。局所皮膚再発の頻度は、同期間内における原発乳癌根治術施行例390例中15例3.8%を占めた。結節型の局所皮膚再発は、生検をかねて腫瘍を切除後、胸壁に放射線照射を行い、遠隔転移のみられない症例では5～24カ月再々発をみない。散布型では放射線照射例6例中4例に腫瘍の消失ないし縮小を認め、放射線療法の有効性をうかがい得たが、びまん浸潤型では照射野外への腫瘍の拡大と遠隔転移の出現により、十分な照射を行うことが困難であった。

死因は遠隔転移によるもので、肺、胸膜、骨転移が多く、局所皮膚再発自体が病態を増悪させる因子とはなり難いが、再発形式によって予後の推測が可能で、結節型にくらべ、散布型、びまん浸潤型の予後は不良である。

組織型別には硬癌における局所皮膚再発の頻度が最も高く、8.6%であった。

文 献

- 1) Weichselbaum, R.R., Marck, A. and Hellman, S.: The role of postoperation irradiation in carcinoma of the breast. *Cancer*, 37: 2682—2690, 1976.
- 2) Deck, K.B. and Kern, W.H.: Local recurrence of the breast cancer. *Arch. Surg.*, 111: 323—325, 1976.
- 3) 第36回、乳癌研究会アンケート集計(大阪), 1982.
- 4) Conway, H. and Neumann, C.G.: Evaluation of skin grafting in the technique of radical mastectomy in relation to local recurrence of carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 88: 45—49, 1949.
- 5) Haagensen, C.D.: *Diseases of the breast*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1956.
- 7) 和田富雄, 高橋良和, 西沢征夫他: 乳癌の局所再発とその治療方針, *日癌治誌*, 15(2): 142—149, 1980.
- 8) Zimmerman, K.W., Montague, E.D. and Fletcher, G.H.: Frequency, anatomical distribution and management of local recurrences after definitive therapy for breast cancer. *Cancer*, 19: 67—74, 1966.
- 9) Dao, T.L. and Kovacic, J.: Incidence of pulmonary and skin metastasis in women with breast cancer who received post-operative irradiation. *Surgery*, 52: 203—212, 1962.
- 10) Haagensen, C.D. and Stout, A.P.: Carcinoma of the breast-II. Criteria of operability. *Ann. Surg.*, 118: 859—870, 1032—1051, 1943.
- 11) Donegan, W.L., Perez-Mesa, C.M. and Watson, F.R.: A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 122: 529—540, 1966.
- 12) Florence, C.H., Chu, Fang-Jen Lin, Jae Ho Kim, et al.: Locally recurrent carcinoma of the breast, result of radiation therapy. *Cancer*, 37: 2677—2681, 1976.
- 13) Marshall, K.A., Redfern, A. and Cady, B.: Local recurrences of carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 139: 406—408, 1974.
- 14) 伊藤一郎, 宮石和夫, 岡崎 篤他: 電子線週2回分割照射法による局所再発乳癌の治療成績, *日本放射線学会誌*, 38(3): 221—229, 1978.
- 15) John M. Bedwinek, Barbara Fineberg, A.B., Jeannette Lee, et al.: Prognostic indications in patients with isolated local-regional recurrence of breast cancer. *Cancer*, 47: 2232—2235, 1981.
- 16) Nieminen, S., Hietanen, T. and Nordman, E., et al.: Surgical treatment of local recurrences of breast carcinoma in the skin and subcutaneous tissues. *Acta. Chir. Scand.*, 145: 463—465, 1979.
- 17) Shah, J.P. and Urban, J.A.: Full thickness chest wall resection for recurrent breast carcinoma involving the bony chest wall. *Cancer*, 35: 567—573, 1975.
- 18) Haagensen, C.D.: The choice of treatment for operable carcinoma of the breast. *Surgery*, 76: 685—714, 1974.
- 19) 大川昌権, 恒元 博, 荒居竜雄他: 乳癌術後照射の治療成績, *癌の臨床*, 27(10): 1196—1199, 1981.
- 20) Fisher, B., Slack, N.H., Cavanaugh, P.T., et al.: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Result of the NSABP clinical trial. *Ann. Surg.*, 172: 711—732, 1970.
- 21) Cole, H. and Haln an, K.E.: Facilitation of tumor spread in irradiation tissue after prophylactic post operative X-ray therapy for breast cancer. *Clin. Radiol.*, 22: 133—135, 1971.
- 22) 小山博記, 和田富雄, 高橋良和: 乳癌術後照射の意義—照射部位に再発した症例の検討, *癌の臨床*, 22: 579—583, 1976.