

MILAN Trial・NSABP-B06 など4つの臨床試験において、非照射群の同側乳房内再発のうち腫瘍床近傍での発生は70~86%であった¹⁵⁾。近傍以外再発の低リスク群に限れば、腫瘍床近傍に限局した部分照射でも十分と考えられる。術後照射を短縮できれば、患者や家族・職場への負担が減る。欧米では、1990年代の第I/II相試験を経て、第III相試験が行われている。方法には、外照射3-D CRT (IMRT)、バルーン法、組織内照射などがある。現在、わが国でも施設間における技術的な再現性を確立する必要があることから、多施設共同 feasibility study が開始された。

(2) 乳房切除後の術後照射における強度変調放射線療法 (IMRT) の応用

米国では強度変調放射線療法 (IMRT) が、急速に日常診療に普及してきている。従来の3次元原体放射線療法 (3-D conformal radiation therapy) では、実現不可能であったリスク臓器 (肺・心臓・脊髄など) の線量低減が可能になり、標的体積 (planning target volume) に有効な治療線量を処方できるようになった。本邦では、乳癌に対するIMRTの応用は進んでいない。

3) 分割照射に関する研究

短期全乳房照射の利便性

乳癌患者には有職者や育児年代も多く、5~7週間の通院が本人・家族や職場への負担となりやすい。米国でも自宅から放射線治療施設までの距離に反比例して放射線療法の実施率が低くなると報告されている。こうした患者には、治療期間を短縮することが望ましい。カナダで行われたランダム化比較試験では42.5Gy/16回/22日と50Gy/25回/35日が比較され、両者の5年局所再発率、無病生存率に差を認めなかった¹⁶⁾。また、イギリスで行われた50Gy/25回/5週、42.9Gy/13回/5週、39Gy/13回/5週の3者を比較したランダム化比較試験では、同側乳房内再発率に関して、50Gy/25回と42.9Gy/13回の間には有意差はなかったが、39Gy/13回は同側乳房内再発率がやや高く、42.9Gy/13回/5週と39Gy/13回/5週の間には有意差があったとしている^{17, 18)}。至適な線量・分割についてはイギリスで現在進行中のランダム化比較試験の結果が待たれる。

4) 照射線量に関する研究

全乳房照射に引き続くブースト照射線量

病理学的な断端陽性症例では断端陰性症例に比べて局所再発率が高い。病理学的な断端陰性症例については腫瘍床に対する10~16Gyのブースト照射が乳房内再発のリスクを減少させる。EORTC22881-10882トライアルでは、同側乳房内再発抑制効果はすべての年齢層において有意に減少した。EORTCでは、年齢別にブースト照射線量を設定して臨床試験中である¹⁹⁾。断端の判断や切除範囲の異なるわが国の実臨床において、ブースト照射が同様の利益をもたらすかどうかについては独自の検証が必要である。

5) 放射線毒性を軽減する研究

心臓の被曝照射線量低減の試み

初期の臨床試験では、放射線照射群で有意に心疾患による死亡が増加したと報告された^{20, 21)}。心臓への吸収線量を減らすために、胸骨傍リンパ節や胸壁には電子線を用いた方法や、呼吸同期照射・呼吸管理照射の研究が行われている。

6) 再発に対する救済治療の研究

乳房温存療法後の乳房内再発については、一次治療にて乳房照射されている場合が多く、乳房切除術が推奨される。再温存療法の研究も行われている²²⁾。

3. 次世代に期待するもの

1) ガイドライン：ボトムラインの理解

現在の研究の焦点は、乳癌学会のガイドラインにて推奨レベルが低い内容や、不明であるとされてい



図1 内側（A領域）例におけるクリップの位置と乳房温存術後の高濃度域と線量分布図

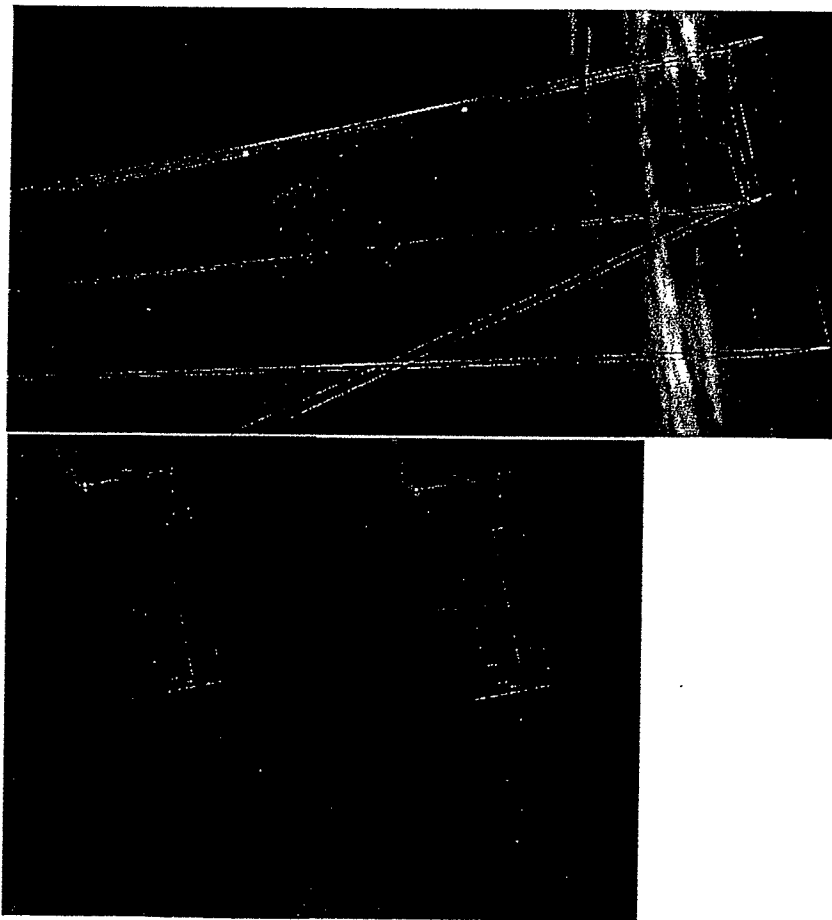


図2 腋窩例における治療計画図と Field with in Field 法の線量分布図

ることであろう。そのすべてについて臨床研究が行われているが、臨床試験の実施可能性や解決すべき優先順位の問題から、問題解決が先送りされているものもある。ガイドラインをよく理解することが、重要と思われる。

2) 応用力：柔軟性と科学的判断

ガイドラインを元に、放射線治療計画に配慮を要する場合について、自験例を述べる。乳房温存術後照射照射範囲としては、内側は正中、外側は中（外）腋窩線、上縁は鎖骨下縁、下縁は乳房より1～2 cm 下方までを含めるようにすることが標準的である。しかし、内側（A領域）例・頭側例・腋窩に近い例・高度肥満例・腕があがらない例・対側照射例では配慮が必要である。

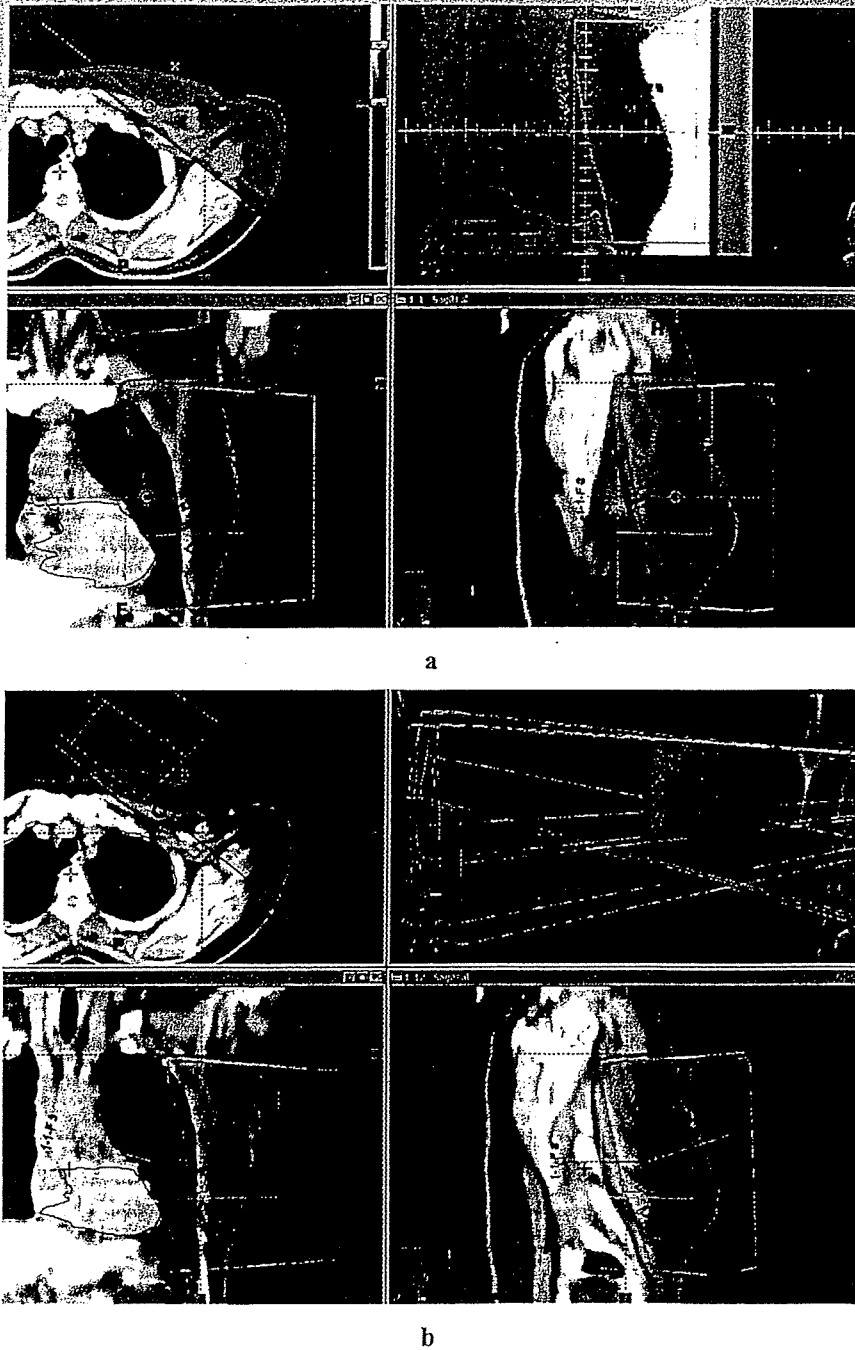


図3 上肢挙上困難例における治療計画図

a: 通常の方法

b: 療寝台を廻した方法

(1) 内側 (A領域) 例に対する配慮

原発巣が内側に位置する例では、ガイドラインに従って胸骨正中線と中腋窩腺を基準に、黄色の線のように治療計画を立てると、部分摘出術病巣部位は、照射野の辺縁となり治療線量を投与できない場合もある (図1左)。この例では、部分摘出術病巣部の線量を処方照射線量の95%以上にするために、反対側乳房に一部かかることを患者にも説明し、了解を得て図1右のような線量分布図を立案し、放射線治療を行った。

(2) 頭側例・腋窩に近い例

腋窩に近い例では、治療寝台を健常側に振り、腋窩部に十分な線量を処方することが可能である (図2)。

胸壁上部は厚く低線量域になるので、Field with in Field 法で追加照射を行うことが必要であった。

3) 腕があがらない例

腕があがらない例では、上肢挙上のリハビリを励行し設定を遅らせるが、治療寝台を廻した方法を用いることで解決できる場合もある (図3)。

4. 教育の在り方と、学び方、専門医になるには

がん診療拠点病院が指定されたものの、放射線治療部門の整備が進められた施設は一部であり、治療機器整備や人的資源の確保に関しては課題が山積している。特に絶対的に不足している放射線治療専門医・放射線治療専任技師・放射線物理士を育成するための教育制度が、早急に構築されることを希望する。

腫瘍外科医・腫瘍内科医が、基礎研修中に放射線治療の経験を積むことは、相互理解のために貴重な経験となろう。

まとめ

放射線療法による治療効果を最大限に生かし、不利益を最小限にするために、最適な科学的判断をして、最適な照射技術を日々の診療で実践する必要がある。近年、Multi-disciplinary conference や Cancer board が活動している施設では、医療者が放射線治療を学習する機会が増えつつあり、放射線腫瘍学の知見を生かしつつ、広い視点から慎重に decision making することができるようになりつつある。白熱した議論の中から生まれた shared decision は、患者だけでなく医療者にとって大変重要である。

謝辞

本稿が、乳癌診療に志を持つ医療者、特に若手外科医にとって、放射線療法の現状と問題点について理解を深め、将来の研究の方向性を探る一助になれば幸いである。

文 献

- 1) Clarke M, Collins R, Darby S, et al : Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 366 (9503) : 2087-2106, 2005
- 2) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al : Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 (16) : 1233-1241, 2002
- 3) Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al : Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer : influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18 (8) : 1668-1675, 2000
- 4) Gebiski V, Lagleva M, Keech A, et al : Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses : a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 98 : 26-38, 2006
- 5) Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al : Postmastectomy radiotherapy : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19 : 1539-1569, 2001
- 6) Pergolizzi S, Adamo V, Russi E, et al : Prospective multicenter study of combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in breast cancer women with the rare clinical scenario of ipsilateral supraclavicular node recurrence without distant metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 : 25, 2006
- 7) Wu JS, Wong R, Johnston M, et al : Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 (3) : 594-605, 2003
- 8) Chow E, Harris K, Fan G, et al : Palliative radiotherapy trials for bone metastases : a systematic review. *J Clin Oncol* 25 (11) : 1423-1436, 2007
- 9) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al : The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 37, 2005
- 10) Andrews, DW, Scott, CB, Sperduto, et al : Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for

- patients with one to three brain metastases : phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363 : 1665, 2004
- 11) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a randomized controlled trial. *JAMA* 295 : 2483, 2006
 - 12) Lim M, Bellon JR, Gelman R, et al : A prospective study of conservative surgery without radiation therapy in select patients with Stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65 (4) : 1149-1154, 2006
 - 13) Potter R, Gnant M, Kwasny W, et al : Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 (2) : 334-340, 2007
 - 14) Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J : Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 82 : 247-253, 2007
 - 15) Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL, et al : Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25 (8) : 996-1002, 2007
 - 16) Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al : Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94 (15) : 1143-1150, 2002
 - 17) Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al : Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer : long-term results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 75 (1) : 9-17, 2005
 - 18) Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al : Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision : long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 7 (6) : 467-471, 2006
 - 19) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al : Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer : 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25 (22) : 3259-3265, 2007
 - 20) Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al : Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12 (3) : 447-453, 1994
 - 21) Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, et al : Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy : analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 354 (9188) : 1425-1430, 1999
 - 22) Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al : Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy : outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 845, 2005
-

■ 総説 ■

放射線術後照射

鹿間直人 小口正彦

乳癌の臨床 第24巻 第4号 (2009)
Jpn J Breast Cancer Vol.24 No.4 2009

篠原出版新社

放射線術後照射

鹿間直人*1 小口正彦*2

Postoperative Radiotherapy : Shikama N*1 and Oguchi M*2 (*1Department of Radiation Oncology, St. Luke's International Hospital, *2Department of Radiation Oncology, Cancer Institute Hospital, The Japanese Foundation for Cancer Research)

The postoperative radiotherapy following breast conservative surgery has been a standard care for the patients with early breast cancers. The meta-analysis showed that the postoperative radiotherapy reduced the local recurrence rates by one-third, and improved the survival rates. The effectiveness and safety of the short-course whole breast radiotherapy (42.56 Gy in 16 fractions over 3 weeks) have been shown, and this short-course radiotherapy is available in Japan. Three randomized control trials demonstrated that the postoperative radiotherapy following mastectomy (PMRT) improved the survival rates of the patients locally advanced breast cancers. The new techniques such as accelerated partial breast irradiation (APBI) are under investigation.

Key words : Breast cancer, Postoperative radiotherapy, Local control

Jpn J Breast Cancer 24(4) : 435~441, 2009

はじめに

乳癌診療における治療戦略は進歩を続けており、全身療法ではタキサン系薬剤や分子標的治療薬、新規ホルモン剤の登場により治療成績の向上が図られており、また手術療法や放射線療法に関してはより低侵襲で整容性に優れた治療法の開発が進められている。乳癌は全身病と局所病の両方の性格を併せ持つ疾患であり、局所療法の位置付けを明らかにしておくことは重要である。疾患は異なるが、かつて小細胞肺癌において有効な薬物療法がなかった時代には遠隔転移の増殖を抑えることはできず、放射線治療は一時的な症状緩和を目的に用いられるにとどまった。しかし、白金製剤の登場や多剤併用化学療法の開発により全身転移の抑制効果が徐々に得られようになると、局所療法としての放射線療法の意義は大きくなり、化学療法との同時併用療法や多分割照射法の開発により治療成績は明らかに改善した。さらに化学療法の感受性が高いホジキンリンパ腫においては有効な化学療法のスケジュールの開発が進み、全身療法とそれに続く局所照射が標準治療と位置付けられてきた。しかし、さらに有効な化学療法のスケジュールが開発されるようになると、原発部位への照射の意義は徐々に小さくなり放射線治療の強度低下（照射範囲の縮小や線量低減）や省略が検討されるようになった。このように全身病と局所病の両方の性格を併せ持つ疾患においては、全身療法がまったく有効でない場合や、逆に全身療法が非常に有効である場合においては局所療法の意義は小さい¹⁾。現在、乳癌においてさまざまな薬物療法が開発され、全身に広がった微小転移を制御できるようになってはきたが、手術や放射線療法の力を借りることなく大きな病巣をすべて制御できるまでにはいたっていない。局所療法である放射線療法の適正な使用

*1 聖路加国際病院 放射線腫瘍科

*2 癌研有明病院 放射線治療科

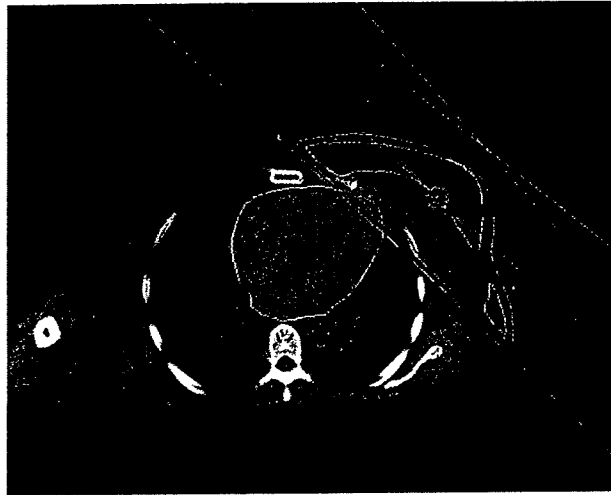


図1 全乳房を含めた接線照射

は局所制御の改善のみならず、生存率の向上にもつながることが示されている²⁾。しかし、不適切な照射技術は治療成績の向上が得られないだけでなく、毒性による死亡率の増加にもつながるため、放射線治療に携わる医療者は適切な照射技術を身につける必要がある。

1. 乳房温存療法における術後放射線療法

1) 適応

原則として、乳房温存を目的とした部分切除術が施行された症例すべてが術後照射の適応となる。海外では Harvard Joint Center をはじめとするいくつかの研究グループにより放射線治療を省略できる集団を見出す試みが行われたがすべて失敗に終わった。一方、国内の限られた施設では、術後放射線照射を省く乳房温存療法の臨床研究が実施されている。放射線治療の絶対的非適応は、妊娠中の女性と患側乳房への照射歴がある症例であり、相対的非適応としては背臥位にて患側上肢を挙上できない症例や膠原病（強皮症や全身性紅斑性狼瘡）を有する症例である³⁾。膠原病における放射線治療の安全性に関しては十分なエビデンスがなく不明な点が多いが、組織壊死や肺障害が出現するとの報告があり十分に注意が必要である。乳房温存術を行う際には、事前に膠原病の合併がないことを確認しておく必要がある。また、ホルモン感受性を有する70歳以上の高齢者の場合、放射線療法を省略しても乳房内再発率の増加はわずかであり死亡のリスクはほとんど増加しないと考えられており、状況によっては放射線治療を省略することは許容される⁴⁾。

2) 全乳房照射

乳房温存術後の乳房照射の有用性はこれまで複数のランダム化比較試験とそれをまとめたメタ解析により確認されている。通常、患側乳房全体を照射野に含め4～6 MVのエネルギーの低いX線を用いて50Gy/25分割/5週間前後の照射（追加照射として10～16Gyが投与されることもある）を行う。メタ解析の結果、術後照射を行うことで乳房内再発が1/3に減少し、非照射に比べ死亡の絶対リスクが5.4%改善することが示されている²⁾。

照射範囲としては、内側は正中、外側は中（外）腋窩線、上縁は鎖骨下縁、下縁は乳房より1～2 cm 下方までを含めるようにする。肺や心臓への線量を可能な限り減らすため接線照射法が用いられる（図1）。肺や心臓などのリスク臓器への線量、また患側乳房内の線量の均等性を客観的に評価するため、Dose-Volume-Histogram (DVH) を用いる（図2）。胸郭の変形があり心臓が極端に前面に張り出している症例ではこの照射範囲を忠実に守ると、心臓が広範囲に照射されることになり注意が必要で

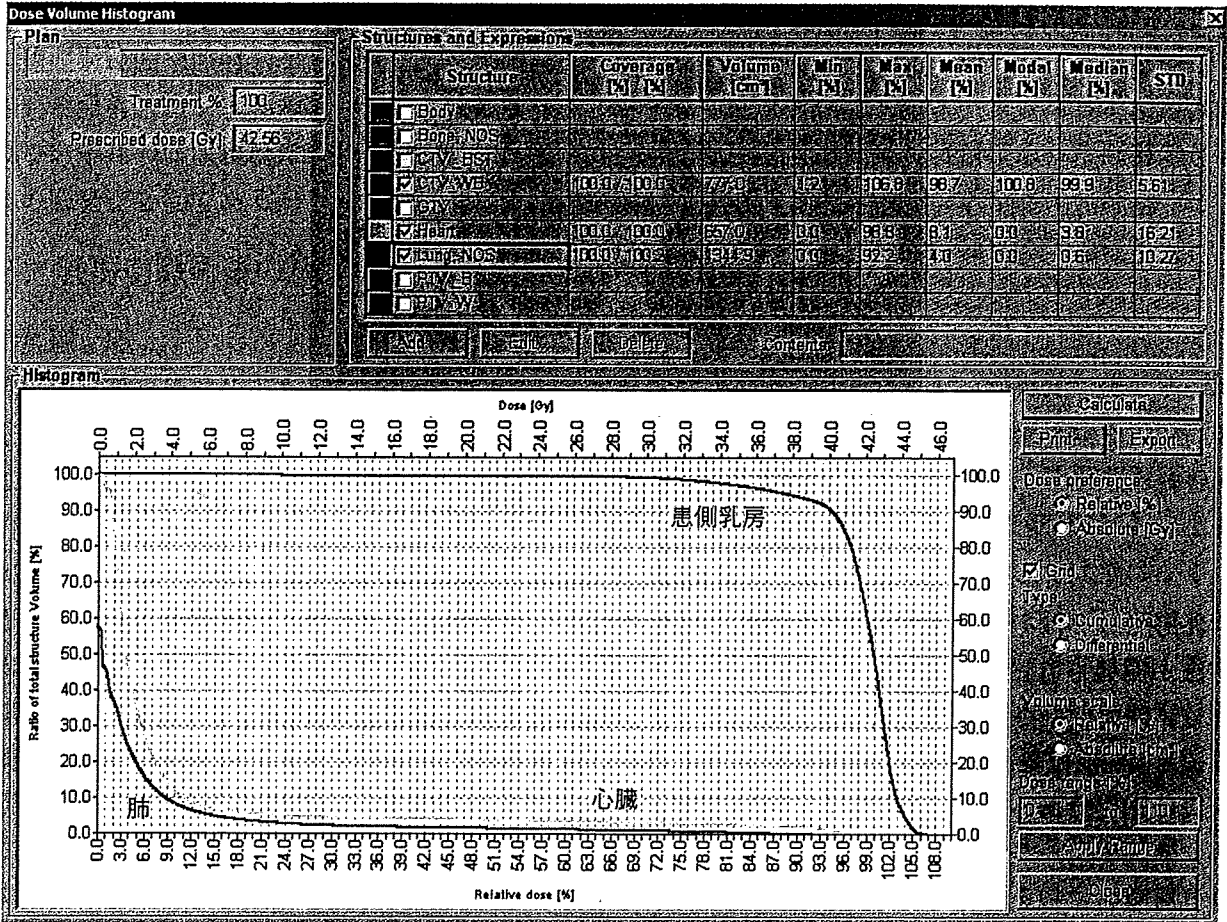


図2 Dose-Volume-Histogram (DVH)
血線量-容積の関係をヒストグラムで評価する。

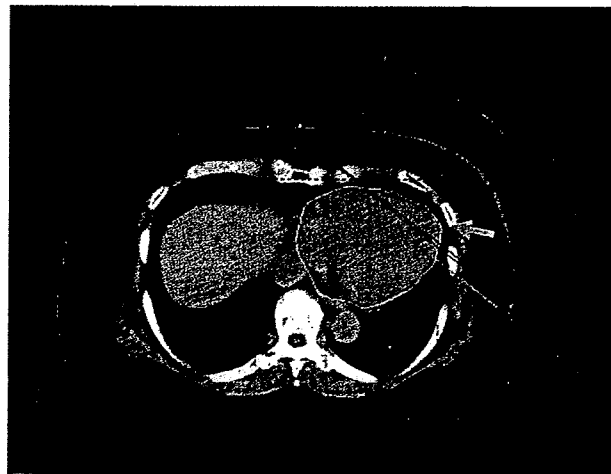


図3 乳房接線照射
心臓の一部が照射野の中に含まれていることに注意。

ある (図3)。私見ではあるが、このように胸郭の変形がある症例では内側原発の場合には照射野外側縁を中腋窩線よりやや上方にずらし、また外側原発の場合には照射野内側縁を正中よりやや外側にずらすことで照射野から心臓をはずす工夫をするとよい。乳房切除術後の詳細な病理の検討から、原発巣から離れるほど癌細胞が残存する可能性が下がることが示されており、このような方法を行っても乳房内再発の増加は招きにくいと考える。

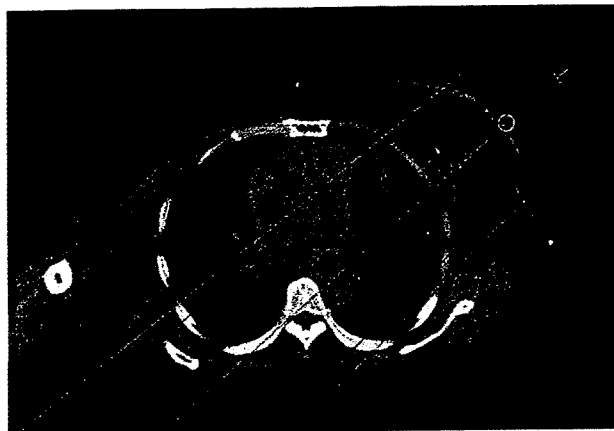


図4 電子線照射
皮膚近傍から胸筋前面までが主に照射される。

全乳房照射ではあるが通常の5～6週間の照射ではなく、1回線量をあげ、短期間で照射を終了させる方法が開発され、安全性および有効性ともに通常照射法の場合と同等であることが2つのランダム化比較試験で検証された^{5,6)}。カナダのランダム化比較試験では1回線量を2.66Gyとし16回（約3週間）で総線量42.56Gyを投与する方法が採用されており、遠方からの通院患者や高齢で頻回の通院が困難な場合には有用である。

3) 追加照射

全乳房照射に加え腫瘍のあった部位に追加照射を行うことで乳房内再発を軽減させることが2つのランダム化比較試験で示された⁷⁾。ヨーロッパのグループの報告では、追加照射により乳房内再発が10.2%から6.2%に減少し、乳房内再発のハザード比も0.59に低下することが示された。全年齢層で乳房内再発のリスクが低下するが、特に50歳以下の症例でのリスク減少幅が大きい。これらの臨床試験は海外で行われたものであり、病理診断による切除断端の評価は本邦の実情とは異なるため、この試験の結果をわれわれの臨床の現場に持ち込む際には注意が必要である。本邦では切除標本を全割して詳細に観察し、切除縁から腫瘍細胞までの距離が5mm以上の場合を切除断端陰性と診断している施設が多く、欧米のような切除縁周囲のみを評価し切除面に腫瘍細胞の露出がない（または2mm以内）場合を切除断端陰性としている状況とは大きく異なる。追加照射には小線源や電子線を用いるが、一般臨床では電子線を用いて10～16Gy/5～8回程度が追加されることが多い。電子線は質量を持つ放射線（荷電粒子）であり、体内に入るとエネルギーを失うため、X線と異なり体内の深部に入りづらい性格を有する。適切な電子線のエネルギーを選択することで2～5cm程度の深さまでが治療領域となる（図4）。しかし、一部ではあるが肺や心臓へも照射されるため注意が必要である。

4) 加速部分照射

乳房温存療法における乳房内再発の形式を検討すると、約70～90%の再発が腫瘍床近傍から生じることが報告されている。乳房全体を放射線治療の標的とするのではなく腫瘍のあった部位のみを標的とし、照射範囲を小さくすることで正常組織の耐容線量が上がり、1回線量を3.4～6Gy程度まで上げ、1～2週間で照射を終了させるという照射法が開発が進められている⁸⁾。照射方法は、小線源とカテーテルを用いた組織内照射、小線源とバルーンを組み合わせた方法、電子線や表在X線を用いた術中照射、通常のX線を用いた三次元外部照射法などがある。現時点では試験的治療として位置付けられており、有効性や安全性に十分配慮した臨床試験を計画して行うべきである。これまでの短期経過観察では安全性は高いとする報告が多かったが、最近、組織内照射や、バルーンや三次元外部照射法を用いた方法でも比較的早期に許容しがたい乳房の変形や脂肪壊死の報告が散見されるようになり、十分な注意が必要

である⁹⁾。

至適照射範囲や照射スケジュールは確立しておらず今後の研究課題である。現在欧米で最も多く行われている照射スケジュールは1週間で10回照射（1日2回照射）するスケジュールであるが、スタッフの少ない本邦の臨床現場には導入しにくい照射スケジュールであり、本邦の実情にあった照射スケジュールの開発が必要である。

2. 乳房切除術後の放射線療法

1) 適 応

乳房切除術を施行しても一部の症例では胸壁再発や鎖骨上窩などの領域リンパ節再発が生じる。胸壁再発が最も多く、続いて鎖骨上窩リンパ節領域からの再発が続く。胸骨傍リンパ節領域からの臨床的再発は少なく術後照射の際に同部位を含めるべきかについては議論が分かれる。現在、乳房切除後の放射線治療の適応に関してコンセンサスが得られているのは、病理学的に腋窩リンパ節転移が4個以上ある症例である。3つのランダム化比較試験により局所-領域リンパ節再発が1/3に減るだけでなく、生存率も向上することが示されており、本邦の診療ガイドラインでも術後照射が推奨されている³⁾。米国の診療ガイドラインNCCNでは腋窩リンパ節転移1~3個の症例にも術後照射を行うよう強く推奨されているが、科学的根拠となる信頼性の高いエビデンスは少ない。T3N0症例やT1~2N0症例やリンパ管浸潤例などにも術後照射が必要となるかを検討した遡及的報告が散見されるが一定の見解はなく今後の研究課題である。

また、術前化学療法を施行し乳房切除後の病理学的所見で腋窩リンパ節転移が1~3個認められた場合に術後照射の適応となるかについては統一した見解はないものの、化学療法を施行していなければ腋窩リンパ節転移が4個以上であった可能性が高いこと、術前化学療法によく反応した症例でも術後照射を省略した場合には局所再発率が高いこと、また術前化学療法非施行例でも腋窩リンパ節転移が1~3個の症例に対しても術後照射をすべきとの見解もある⁹⁾。

2) 照射方法

患側胸壁に加え患側鎖骨上窩リンパ節領域を照射野に含める。胸壁照射は前述の乳房照射と同様に接線照射法で行われる。乳房照射と同様に50Gy/25回/5週間程度の照射が行われる。照射の標的となる皮膚表面近傍の線量を高めるためボース材を用いることもあるが、その必要性に関しては一定の見解はない。切除断端陽性例に対しては追加照射として10~16Gyが投与される。この際にも電子線が用いられることが多いが、胸壁は厚みが薄いため肺や心臓に照射される線量が多くなることがあるので注意が必要である。鎖骨上窩リンパ節領域は脊髄をはずして斜め前方から照射するが、胸壁照射との接合面を正確に合わせることも重要である。Half-field techniqueやRod-chain techniqueなどの方法などがあるが物理学的な正確性が求められる。鎖骨上窩リンパ節領域の線量分布の均等性を上げるために背側から同領域へ照射を追加することがあるが、良好な線量分布はあまり得られていないとの報告もあり臨床的意義も明らかではない。

胸骨傍リンパ節領域を含めるべきかについては議論が分かれる。特に左側の場合には心臓への照射が問題となるため胸骨傍リンパ節領域を照射野に含める際には十分な注意が必要である。具体的な方法としては呼吸同期システムを用いて肺や心臓への線量を下げる方法や、胸骨傍リンパ節転移が多いとされる第1肋間から第4肋間までを照射野に含める（partial wide tangent field technique）などの試みがなされている。いずれにしても三次元放射線治療計画や呼吸同期システムなどの装置が必要であり、このような装置は安全に放射線治療を行うために用意されるべきものである。

3. 局所再発における放射線療法

局所再発に対する治療には一定の見解が得られていない。通常、乳房温存療法後の乳房内再発には乳房切除術が施行されることが多い。乳房温存を強く希望される症例に対し再度部分切除術と照射を行った報告があるが、症例数の少ない遡及的報告であり長期の安全性に関する情報はなく注意が必要である。

乳房切除術後の胸壁再発に関しても標準的治療は存在しない。単発の局所再発例に対しては切除術が施行され術後照射が検討される。切除可能であった症例には50~60Gyの術後照射が、肉眼的に残存腫瘍がある場合には60~70Gyが投与される。しかし、これを裏付ける科学的根拠はなく、著者が訪問した米国の一部の施設で施行している方針でありコンセンサスが得られているわけではないが、可能な限り積極的な救済治療を行うことが一般的である。また、局所再発例の多くは全身転移を生じることが多く、再発が確認された時点では胸壁再発だけであっても遠隔転移が生じる可能性は高く、最終的予後は不良である。このため全身療法が施行されるが、放射線治療とのタイミングに関しても不明な点が多い。局所再発例は、初回治療時の病期、ホルモン感受性、年齢、再発までの期間などにより予後が大きくことなるため、一律に同様の救済治療が行なわれるべきではないと考えられる。信頼性の高いエビデンスはなく、従来は個々の医師の判断にゆだねられていた。近年、Multi-disciplinary conferenceやCancer boardが活動している施設では、広い視点から慎重にdecision makingすることができるようになった。

4. 有害事象

急性期の有害事象として最も多いのは、照射部位に一致した放射線皮膚炎である。多くの場合軽度の皮膚炎であることが多く、Grade 2以上の皮膚炎が認められることは少ない。乳房が大きな症例では線量分布の不均等性や皮膚近傍の線量の増加から時にGrade 2の皮膚炎が生じることがある。皮膚炎により照射の休止が必要となることはまれであるが、より患者の負担を軽減して治療が受けられるよう、皮膚の保護などのケアを指導するとよい。

この他の照射期間中の有害事象としては、軽度の全身倦怠感や宿酔などの症状が出現するが照射を休止するほどのものはほとんどみられない。しかし、遠方からの通院患者や仕事を持つ患者の負担は必ずしも無視できるものではない。鎖骨上窩を照射野に含めた場合には咽頭痛が生じる。鎮痛剤の投与などの保存的対処法を行う。

放射線肺臓炎は約1%の症例で認められる。照射野に含まれる肺野の幅を最大で3cm以下にすることでその発生頻度を低く抑えることができる。しかし、含まれる肺野の範囲の大小にかかわらず一部の症例で器質化肺炎(BOOP)が生じることが報告されており、全体の1.5%程度に発症する¹⁰⁾。照射される肺野内のみならず照射されていない部位にも生じることがあり、その発生機序は不明である。発症は照射後1年以内であり、ステロイド投与により症状が改善することや一部の症例で再燃がみられることなどが報告されている。

この他の遅発性有害事象としては、肋骨骨折(1~2%)や腕神経叢麻痺(まれ)があげられる。腕神経叢麻痺は1回線量を2Gyより高い線量を用いた場合や総線量が50Gyを超えた場合に生じる可能性が高くなるため、鎖骨上窩への照射を行う際には注意が必要である。メタ解析の結果から、心筋障害のリスクは非照射の場合の1.27倍、対側乳癌の発生リスクは非照射の場合の1.18倍となることが示されており、より毒性の低い照射技術の開発が望まれる²⁾。

まとめ

乳癌における術後放射線療法について解説した。放射線療法による効果を最大限に上げ、不利益を最小限にするため適正な照射技術を日々の診療で生かす必要がある。ただし、現在の三次元的放射線治療

を安全に行うためには放射線治療計画装置が必須であり、また放射線治療器の安全な使用には機器の精度管理が欠かせない。がん診療拠点病院の指定の関係から放射線治療部門の整備を進める施設も多いと思われるが、機器の整備や人材配置にはかなりの資金的負担が病院に生じる。また、放射線治療専門の医師の不足は危機的状況であるが、医師のみならず放射線治療専任の技師の育成や放射線物理士の育成に関しても解決しなければならない課題が多く、早期に人材育成のためのシステム作りを構築し、がん診療レベル向上を図らねばならない。

文 献

- 1) Punglia RS MM, Winer EP, Harris JR : Local therapy and survival in breast cancer. *N Eng J Med* 356 : 2399-2405, 2007
 - 2) Clarke M CR, Darby S, Davies C, et al (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) : Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 366 : 2087-2106, 2005
 - 3) 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3. 放射線療法 2008年版. 金原出版, 東京, 2008
 - 4) Fyles AW MD, Manchul LA, Trudeau ME, et al : Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Eng J Med* 351, 2004
 - 5) Whelan T MR, Julian J, Levine M, et al : Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94 : 1143-1150, 2002
 - 6) Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, et al (START Trialists' Group BS) : The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer : a randomised trial. *Lancet Oncol* 9 : 331-341, 2008
 - 7) Bartelink H HJ, Poortmans PM, Struikmans H, et al : Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer : 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25 : 3259-3265, 2007
 - 8) Buchholz TA KH, Strom EA : Is partial breast irradiation a step forward or backward? *Semin Radiat Oncol* 15 : 69-75, 2005
 - 9) Truong PT WW, Thames HD, Ragaz J, et al : The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes : an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 59-65, 2007
 - 10) Ogo E KR, Fujimoto K, Uchida M, et al : A survey of radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 : 123-131, 2008
-

乳がんの放射線治療

鹿間直人*

要 旨

乳がんに対する標準的放射線治療として、乳房温存療法における乳房照射や乳房切除後の放射線治療があり、放射線治療は局所再発率を 1/3 に減少させるとともに、生存率を向上させることが報告されている。緩和的放射線治療として、有痛性骨転移や脳転移に対する放射線治療が行われる。また近年では、照射期間の短縮を目指した加速部分照射法や短期全乳房照射が試みられているが、解決しなければならない問題点も多い。

はじめに

乳がん診療の進歩は目覚ましく、全身療法としては新しいホルモン薬や分子標的治療薬、外科領域ではセンチネル生検や部分切除などの低侵襲手術、そして放射線治療では加速部分照射や短期全乳房照射などが登場してきた。また一般診療のレベル向上を目的として、平成 19 年に薬物療法に関する診療ガイドラインが、平成 20 年には放射線治療、外科療法、検診・診断、疫学・予防に関する診療ガイドラインがそれぞれ改訂され、新規治療法の開発と標準治療の普及が同時進行で行われている。本稿では標準的放射線治療を中心に解説するとともに、新規照射法にも触れる。

乳房温存療法

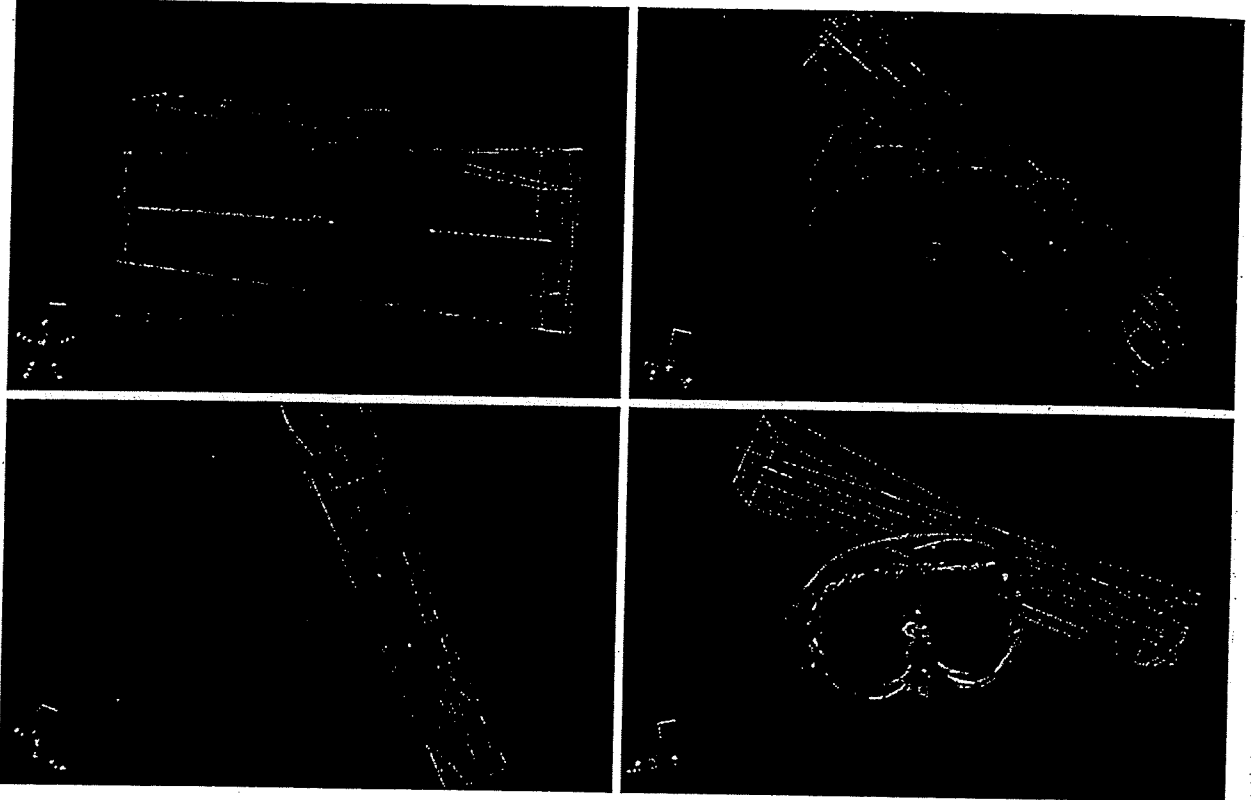
多数のランダム化比較試験によって、乳房

温存療法は整容性を維持したまま乳房切除術と同等の生存率が確保できることが示され、本邦でも広く行われている。2005 年に報告されたメタ解析の結果、乳房照射が乳房内再発を 1/3 に減らすのみならず生存率を 5% 向上させることが示され、乳房温存療法では術後の放射線治療が必須となっている¹⁾。現在、乳房温存療法の適応は病期 1～2 が中心であるが、妊娠中の症例や膠原病の症例、胸部への照射歴がある症例は放射線治療の対象から外される。全乳房を照射野に含め、接線照射法で 50Gy を 25 分割（1 回 2 Gy で週 5 回）で投与する方法が一般的である。切除断端近傍や断端面にがん細胞が存在する症例では、腫瘍床への追加照射 10～16Gy（5～8 分割）が行われる。切除断端陰性例においても腫瘍床への追加照射により乳房内再発率が低下することが 2 つのランダム化比較試験で示されているが、本邦の切除断端の評価法とは異なるため、一概にすべての症例に追加照射を行うべきか否かに関しては意見が分かれ

* 聖路加国際病院 放射線腫瘍科

キーワード：乳がん、放射線治療、乳房温存療法、乳房切除後照射、緩和的放射線治療

図1 三次元治療計画



CT画像のポリウムデータをもとに、病巣の進展範囲や正常組織が照射野に含まれる範囲や線量を、任意の方向から観察することができる。

る²⁾。現時点では術後の放射線治療を省略できる症例は見いだされていないが、高齢者でホルモン感受性のある早期例に関しては、術後放射線治療を省略しても生存に与える影響は小さいと考えられている³⁾。

乳房照射による毒性としては皮膚炎や軟部組織の線維化など軽微なものが多いが、一部の症例では肺臓炎や心筋障害、二次発がんなどの重篤な遅発毒性が生じる。乳房や胸壁に照射する際には、正常組織への照射をできるだけ避けた放射線治療計画を立てる必要があり、三次元治療計画装置は必須のツールである(図1)。

乳房切除後照射

(postmastectomy radiotherapy : PMRT)

3つのランダム化比較試験により、乳房切除術後の放射線治療は局所再発率を減少させるのみならず生存率を向上させることが示さ

れており、本邦の診療ガイドラインでも推奨されている⁴⁾。適応は腋窩の病理学的リンパ節転移が4個以上の症例が中心となるが、転移が1~3個の症例や原発巣が大きいT3以上の症例にも考慮すべきとされる。照射部位は胸壁に加えて患側鎖骨上窩を含めることが推奨されるが、傍胸骨リンパ節領域を含めるべきか否かに関しては十分な根拠がなく、その臨床的意義は不明である。線量としては、50Gyを25分割で投与するのが一般的である。照射範囲や線量が不適切である場合には、放射線治療による効果が得られないばかりか毒性による死亡率の増加が報告されており、適切な照射法が重要となる⁵⁾。

胸壁に加えて鎖骨上窩を照射野に含める際には、照射野の接合部の過線量や低線量が問題となる。三次元治療計画装置を用いた精密な放射線治療計画が必須である。現在、放射線治療計画装置は高額な医療機器であり、放

放射線治療装置本体の更新の際に合わせて購入されることが多い。10～15年ごとの大型機器の更新サイクルでは、進化し続ける照射技術への即時対応は困難であることが多く、早急な対策が必要である。

脳転移に対する放射線治療

脳転移例では生命予後が限られていることが多く、症状緩和を中心に速やかな対応が必要である。脳転移が4個以下ではほかに活動性の高い病巣がない症例では、ガンマナイフなどの定位照射により症状の改善のみならず生命予後の改善が期待される⁶⁾。複数個の脳転移がある場合には、定位照射に加えて全脳照射(30Gy/10分割/2週間～37.5Gy/15分割/3週間)を追加することが勧められる。4個以上の転移を有する症例や全身状態不良例、頭蓋外活動性病変を有する症例では、基本的に定位照射の適応はなく全脳照射を行う。定位照射により生存期間の延長が期待できるのは一部の症例のみであり、安易に定位照射の適応を拡大することは慎むべきである。

脳転移症例における予後予測は治療方針決定のために重要であり、臨床試験に登録された多数の症例を用いた予後予測モデル recursive partitioning analysis (RPA) が有用である⁷⁾。年齢(65歳以上/未満)、全身状態(良好/不良)、頭蓋外活動性病変の有無、原発巣の制御(制御/非制御)によりクラス分類(I～III)され、平均生存期間は7ヵ月(予後不良因子なし)、4ヵ月、2ヵ月(全身状態不良例)と予測される。

有痛性骨転移に対する放射線治療

有痛性骨転移に対しては、まず鎮痛薬の投与が最優先されるべきである。当然のことながら、治療開始当日から鎮痛効果が期待できる。本邦は、先進国の中では極端に麻薬の使用量が少ないことが指摘されており、世界保

健機構(WHO)の推奨に従って疼痛緩和に努めるべきである。このほか、除痛効果が高い治療としては放射線治療が挙げられ、約7割の症例で除痛効果が期待できる。照射スケジュールは30Gyを10分割(2週間)で投与方法や、8Gy1回照射法などが症例ごとに選択される。この2つの照射スケジュールの有効性および安全性が同等であることは複数のランダム化比較試験で証明されており、本邦でも前向き試験が行われてその有効性と安全性が確認されようとしている⁸⁾。

脊髄圧迫を呈する症例には手術や放射線治療が考慮されるが、生命予後が比較的長いと予測される症例には手術が、そうでない症例には放射線治療が選択される。麻痺の改善には手術療法のほうがより有用と考えられるが、手術侵襲や生命予後を考慮して治療法が選択される。腫瘍縮小効果が見られるまで時間がかかる化学療法やホルモン療法は、第1選択とはなりにくい。大腿骨などの荷重骨への転移例では、病的骨折の危険性が高いため、疼痛がない場合でも手術や放射線治療が考慮される。

新しい放射線治療

新しい照射法は、その有効性や毒性の評価について今後さらに検討を要する治療法であり、臨床試験や臨床の現場でも限られた条件の中で行われるべきである。

1. 加速部分照射

乳房温存療法施行後の乳房内再発の約8割は腫瘍床から生じることが報告されており、照射期間を安全に短縮する方法として腫瘍床だけをターゲットとした放射線治療の開発が進められている。手術時に摘出腔にバルーンを埋め込み、術後に密封小線源を用いる照射方法や、カテーテルを直接刺入する組織内照射法、電子線を用いた術中照射、通常の外部

照射装置を用いた三次元外部照射法などが開発されている。術中照射は手術日1日だけの治療であるが、その他の方法は約1~2週間の治療期間で行われる。バルーンを用いた照射法は、乳房が小さい場合にはバルーン表面と皮膚との距離が近接し高線量が皮膚に投与されることで皮膚潰瘍が生じる可能性がある。三次元外部照射法は現在行われている外部照射の延長線上にある照射法であり、本邦での普及の可能性が高いものの、心臓への照射線量の問題や呼吸性移動を考慮した適正な照射範囲の確保などさまざまな問題が残されており、今後の課題も多い⁹⁾。

2. 短期全乳房照射

通常の5~6週間の照射法は30回程度の通院を強いられるが、頻回の通院が困難な症例、医療経費の軽減、治療待機期間の短縮などを考慮して短期照射が開発されている。カナダで行われたランダム化比較試験により、1回2.66Gyで16回、計42.56Gyを全乳房に投与するスケジュールが、通常の50Gyを25分割で投与する方法と同等の有効性と安全性を示すことが報告された¹⁰⁾。本邦でも幾つかの施設で短期照射が試みられているが、多数例を対象に長期の経過観察がなされた報告はない。現在、欧米人と体型の異なる日本人女性で同等の安全性が確保できるか否かを検討する臨床試験を計画中である。

3. 強度変調放射線治療 (IMRT)

本照射法は、ターゲット内の投与線量に勾配をつけ、かつ正常組織への線量を低減させることを可能にする照射技術であり、技術の進歩の賜と言える。現在日本では頭頸部腫瘍と前立腺がん保険適用が得られており、臨床応用が始まっている。海外では乳房照射にも用いられており、皮膚の急性毒性が軽減されることが報告されている¹¹⁾。本治療法は照

射技術が複雑であり、精度の高い照射技術と精度管理が要求される。医学物理士が大きな役割を担っているが、本邦では各病院で医学物理士を雇用する十分な体制が整っていない。

おわりに

乳がんでは多くのエビデンスが報告されているが、そのすべてを把握することは困難である。乳がん診療に携わるすべての臨床医に診療ガイドラインをご一読いただき、診療レベル向上に努めていただくことを希望する。

文 献

- 1) Clarke M, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-2106, 2005.
- 2) Bartelink H, et al: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25: 3259-3265, 2007.
- 3) Fyles A W, et al: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351: 963-970, 2004.
- 4) Ragaz J, et al: Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97: 116-126, 2005.
- 5) Gebski V, et al: Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 98: 26-38, 2006.
- 6) Andrews D W, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.

- 7) Gaspar L, et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-751, 1997.
 - 8) 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 52: 111-121, 1999.
 - 9) Sanders ME, et al: Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 996-1002, 2007.
 - 10) Whelan T, et al: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94: 1143-1150, 2002.
 - 11) Pignol JP, et al: A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 26: 2085-2092, 2008.
-

Radiotherapy for Breast Cancer

Naoto Shikama

Department of Radiation Oncology, St. Luke's International Hospital

治療計画と照射線量

中村直樹 鹿間直人 関口建次 室伏景子 小口正彦 山下 孝 小塚拓洋

金原出版

[4. 温存照射法]

治療

治療計画と照射線量

中村直樹*1 鹿間直人*1 関口建次*1 室伏景子*2 小口正彦*2 山下 孝*2 小塚拓洋*2

① 治療計画

1) 放射線治療装置

全乳房照射には4～6MVのX線発生装置を用いる。腫瘍床へのブースト照射では胸筋前面でピーク線量の80～90%になるエネルギーの電子線を用いるが、乳房が大きく電子線では深部の線量が不足する症例ではX線による接線照射を用いることもある。

2) 治療体位

全乳房照射では患側あるいは両側上肢を90度以上挙上した背臥位にて行うのが一般的である。再現性を高めるために固定具を使用することが望ましい。巨大で下垂した乳房に対しては腹臥位での照射も考慮される。

3) 線量評価

(1) 標的基準点

全乳房照射では照射野中心におくのが一般的であるが、照射野背面から乳頭までの距離の1/2や1/3の点に設定する施設もある。不均質補正を行う場合には、肺内や密度勾配の急峻な場所に標的基準点を置かないように留意する必要がある。

(2) 線量計算法

照射野内に肺野が含まれるため不均質補正を含んだ計算アルゴリズムを用いるのが望ましいが、適切な場所に標的基準点が設けられている限りにおいて、不均質補正の有無がモニターユニット値の算出に与える影響は軽微と思われ、不均質補正が必須とまでは言えない。

(3) 線量評価

全乳房照射では皮膚直下を除いた計画標的体積(PTV)内の線量が処方線量の95%以上110%以下となるように努力する。そのために楔形フィルターやField-in-field法を適宜用いる。Dose volume histogram (DVH)にてPTVの線量を評価する場合には、空気中および皮膚直下5mm程度や(不均質補正を行う場合には)肺および肺近傍を除いた評価用PTVを用いるなどの工夫が必要である。

4) 標的体積

(1) 肉眼腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

術後照射でありGTVは存在しない。

(2) 臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)

①全乳房照射 (CTV breast)

患側乳房全体。全乳房照射および領域リンパ節を含んだ照射野と腫瘍床に局限した照射野を比較したランダム化比較試験にて7年間の乳房内再発率はそれぞれ11%と20%となり、腫瘍床に局限した照射野では有意差をもって乳房内再発率が高かった¹⁾。手術後の漿液腫(セローマ)やサージカルクリップが存在する場合には必ずCTV breastに含める。特に高齢者では、CT画像では乳腺の存在範囲が不明瞭な場合もあり、治療計画CTの際に触診上の乳腺の境界にマーカーを置いておくことと治療計画の助けとなる。また、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)により乳腺の輪郭アトラスがインターネット上で公開されており参考になる²⁾。RTOGにより定義されるCTV breastの境界を表1に示す。RTOG

*1 N. Nakamura, N. Shikama, K. Sekiguchi 聖路加国際病院 放射線腫瘍科 *2 K. Murobushi, M. Koguchi, T. Yamashita, T. Kozuka 癌研有明病院 放射線治療科
〔索引用語: 全乳房照射, 治療計画, Field-in-field 法〕