

図 2 DCISにおける放射線療法の意義⁸⁾
DCISにおいて乳房温存術後の照射線療法は、同側乳房内再発を低下させる。
Logrank $2p < 0.00001$.

Cochrane Databaseにおけるシステマティック・レビュー⁹⁾でも、温存術後放射線療法は同側乳房再発率を有意に低下させることが示された(HR: 0.49, $p < 0.0001$)。また、このシステマティック・レビューでは完全切除できたかどうか、年齢(50歳以下/50歳超)、comedo型壊死の有無、腫瘍径(1 cm未満/1 cm以上)などにかかわらず、放射線療法が有効であることも示されている。NCCNガイドラインにおいては、局所再発のリスク因子として触知可能腫瘍・大きな腫瘍径・高グレード・切除断端近接/陽性・年齢<50歳としている。年齢については若年者で乳房内再発が高いことが知られているが、一方でEBCTCGのシステマ

ティック・レビューでは、50歳以上の症例のほうが放射線療法による乳房内再発の減少が大きいことが示されている(図3)⁸⁾。

3. 放射線治療方法

① 全乳房照射……乳房温存手術後の放射線療法では温存乳房全体を照射する。近年、腫瘍床のみに放射線照射する加速乳房部分照射(Accelerated Partial Breast Irradiation: APBI)も行われているが、まだ臨床試験でのみ行われるべきであり、現段階では温存乳房全体を照射するのが標準治療である。全乳房照射は両側あるいは患側上肢を挙上して接線対向二門照射で行うのが一般的である。その際、治療体位の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。

線量は、総線量45~50.4 Gy/1回線量1.8~2.0 Gy/4.5~5.5週が標準となっている。一方、近年では寡分割照射の安全性についても報告されている。カナダで行われたランダム化比較試験では42.5 Gy/16回/22日と50 Gy/25回/35日が比較され、両者の10年局所再発率、全生存率、整容性に差を認めなかった¹⁰⁾(図4)。イギリスでも寡分割照射に関するいくつかのランダム化比較試験が行われ、そのうちのひとつであるSTART-Bトライアルでは40 Gy/15回/3週と50 Gy/25回/35日が比較された。このトライアルでも5年局所再発率は両者で有意差を認めなかった。これらの結果を受け、アメリカ放射線腫瘍学会(American Society for Radiation Oncology: ASTRO)では、50歳

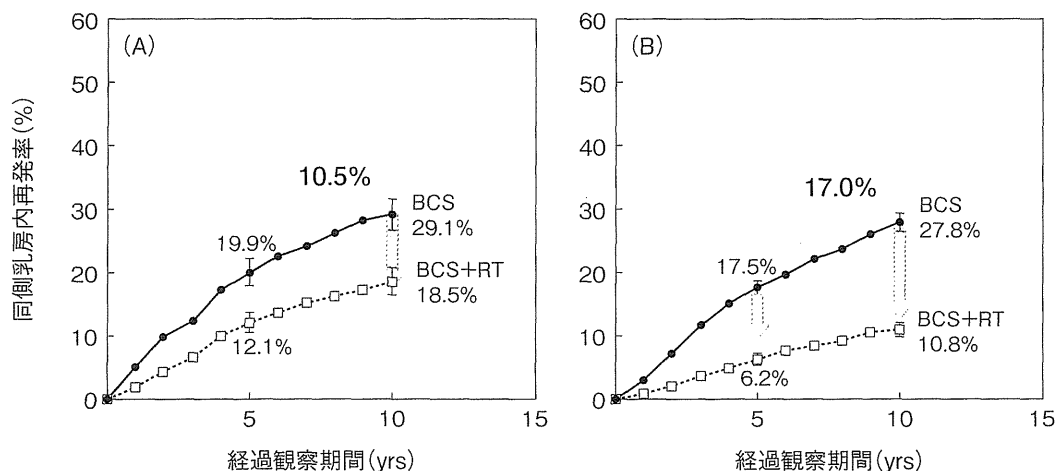


図 3 DCISにおける温存乳房への放射線療法では50歳未満より50歳以上で乳房内再発の抑制率が高い⁹⁾
A: 年齢<50(911例, Logrank $2p = 0.007$), B: 年齢 ≥ 50 (2,818例, Logrank $2p < 0.00001$)

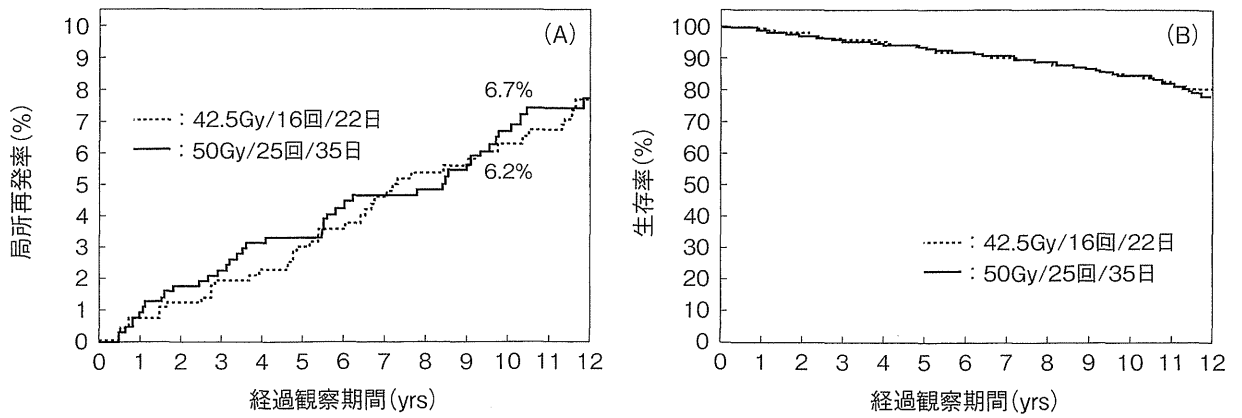


図 4 標準的分割照射と寡分割照射のランダム化比較試験¹⁰⁾
 全乳房照射は 42.5 Gy/16 回/22 日と 50 Gy/25 回/35 日で局所再発率と全生存率には有意差なし。

以上、温存手術後の pT1-2N0、全身化学療法を必要としないなどの規準を満たす症例については寡分割照射も従来の照射と同等であるとのガイドラインを発表している¹¹⁾。わが国では欧米との体格の差などがあり、寡分割照射による有害事象の増強などが懸念される。そのため「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)」を実施中でありその結果が待たれるが、症例選択や心臓などへの線量に留意し、細心の注意のもと行うことを考慮してもよいと考えられる。

② 腫瘍床ブースト照射……腫瘍床に対するブースト照射は乳房内再発のリスクを減少させる。わが国でも原則として全例に行うことが推奨されているが¹²⁾、手術の切除範囲が欧米より大きいことや線量増加が美容結果に及ぼす影響への懸念から、断端近接あるいは陽性例に限ってブースト照射を追加している施設が多い。しかし、断端陰性でも腫瘍床に対するブースト照射が温存乳房内再発のリスクを減少させることが2つのランダム化比較試験で証明されている^{13,14)}。これらのトライアルではわが国と比べて切除範囲が小さく、病理学的断端陽性の基準も異なることから、わが国でも全例にブースト照射を行うかどうかについてはまだ議論の余地がある。しかし、若年者(とくに50歳未満)では、ブースト照射による局所再発抑制効果が大きいので、断端陰性症例でもブースト照射を行うことが推奨される。ブースト照射の位置については、手術時にクリップを留置しておくことが望まれる。クリップが留置されていない

場合には執刀医によるマーキングや超音波検査などを参考に、腫瘍床の正確な位置を把握する必要がある。

③ リンパ節領域への照射……乳房温存手術後のリンパ節領域照射に関するエビデンスはまだ十分ではないが、腋窩リンパ節転移が多い症例では領域リンパ節再発率がそうでない症例に比べ高いことが報告されている。そのため腋窩リンパ節転移が4個以上の高リスク群ではリンパ節領域に対する放射線療法が勧められる。その場合、腋窩郭清が行われていれば腋窩リンパ節領域を積極的に照射野に含む必要はない。鎖骨上下窩リンパ節領域へ照射は推奨されているが、胸骨傍リンパ節領域の照射の意義については不明であり、基本的には勧められない。

腋窩リンパ節転移1~3個の場合でもリンパ節領域照射が局所領域再発を低下させるという報告はあるが、その再発率は高くない。したがって、リンパ管侵襲が陽性、節外浸潤があるなど、再発リスクが高いと考えられる症例では鎖骨上下窩リンパ節領域への照射を考慮する。

4. 全身療法とのタイミング

遠隔転移の可能性が見込まれる症例では、乳房温存術後の化学療法と放射線治療の順序が問題になる。現状では、放射線治療と化学療法の最適な順序に関して十分なデータはないものの、適切な化学療法が施行された場合、6カ月程度の放射線治療の遅れは局所制御に影響しないと考えられている。したがって、化学療法を先行することが実臨床では標準的となっている。放射線治療と化学

療法の同時併用については有効性と安全性についてのコンセンサスが得られていない。とくに、アンシラサイクリン系を含む化学療法の同時併用については慎重に判断する必要がある。なお、化学療法を施行しない場合の放射線治療は手術創が治癒した後、できるだけ早期に開始することが望ましく、とくに20週を超えないことが勧められる。

放射線療法と内分泌療法の同時併用については明確なエビデンスはなく、同時併用することによる効果の上乗せは報告されていない。抗エストロゲン薬(タモキシフェン)では、皮下の線維化や肺臓炎・肺線維化を増加させるとの報告があるが、重篤なものは生じていない。アロマターゼ阻害薬では急性、晩期ともに有害事象の増強は示されていない。以上より必要と判断される場合には内分泌療法と放射線療法を同時併用してよいと考えられる。

放射線療法と分子標的療法(トラスツズマブ)の同時併用についてはさらにエビデンスが乏しく、安全に行えるとの報告はあるが、短期の経過観察での報告である。放射線療法による心毒性を評価するためには、すくなくとも10年以上の経過観察が必要であり、現時点での有効性と安全性は確立していない。長期的な有害事象は不明であり、とくに左側乳癌での心臓への照射線量については十分注意する必要がある。

進行乳癌に対する乳房切除術後放射線療法

局所進行乳癌に対する乳房切除後症例、とくに腋窩リンパ節転移陽性症例においては、乳房切除後放射線療法(Postmastectomy Radiation Therapy: PMRT)が行われている。近年、腋窩リンパ節陽性例などの局所進行期例で、PMRTが胸壁再発を軽減させるだけでなく、生存率を向上させることが示された。PMRTが、腋窩リンパ節4個以上陽性例において適切な全身療法との併用により生存率を向上させることはコンセンサスが得られているが、腋窩リンパ節転移1~3個の患者に関してはまだ異論のあるところである。従来は鎖骨上窩および胸骨傍リンパ節領域が放射線照射されてきたが、近年では胸壁と鎖骨上窩リンパ節領域への治療が主流である。その適応と実際の治療方法

について概説する。

1. 適応と意義

乳房切除後の胸壁照射は、古くから局所・領域リンパ節の再発を有意に低下させることが知られていた。しかし、1970年以降は生存率の向上が明確でなかったことなどから急速に衰退していった。しかし、現在ではこの根拠となった古い臨床試験ではかならずしも適切な照射方法・技術では行われず、遅発性有害事象、とくに心臓への影響が大きくかかわっていたと考えられている。

その後、1997年をさかいに乳房切除術後の放射線治療は大きく見直されることになった。『*New England Journal of Medicine*』に掲載された2つの第Ⅲ相臨床試験の結果がその契機となった。デンマークとカナダでの大規模なランダム化比較試験の結果、閉経前のリンパ節陽性患者において局所制御のみならず生存率も有意に向上したのである^{15,16)}。その後、閉経後のハイリスク患者に対するランダム化比較試験でも生存率の向上が示された¹⁷⁾。これらを踏まえ、2001年にASCO(American Society of Clinical Oncology)からだされたClinical Practice Guidelinesでは術後照射の適応、放射線治療を行うべき領域などについて勧告がなされている¹⁸⁾。ASCOのガイドラインでの適応は、腋窩リンパ節転移が4個以上、T3またはT4症例とされており、腋窩リンパ節転移1~3個の症例についてはPMRTを推奨するだけの根拠がないとされていた。

一方、腋窩リンパ節転移1~3個の患者に関しては、Danish 82b トライアルと82c トライアルを合わせた解析の結果、4個以上転移があった症例と同等に、15年局所領域制御率(96% vs 73%, $p < 0.001$)と生存率の向上(57% vs 48%, $p = 0.03$)が示された¹⁹⁾。リンパ節転移1~3個の全症例にPMRTをするべきかどうかについてはまだ議論のあるところであるが、NCCNのガイドラインではこのような症例でもPMRTを推奨している²⁾。

2. 放射線治療方法

① 照射部位……乳房切除後に放射線治療を施行しなかった場合の胸壁再発は高率であり、術後照射として胸壁を照射野に含めることは異論が少なくない。鎖骨上窩については照射野に含めるべきで

あるという根拠となる情報は少ない。しかし、PMRTの有用性を示した多くの臨床試験で照射野に含まれていたこと、非照射例での再発頻度を考慮して鎖骨上窩への照射が推奨されている。胸骨傍リンパ節を含めるかどうかについては一定の見解が得られていないが、臨床的・病理学的にリンパ節転移が疑われる場合には照射を検討する²¹⁸⁾。

② 照射線量……照射の線量・分割に関して十分な情報はないが、欧米およびわが国の一般臨床では45~50.4 Gy/1回線量1.8~2.0 Gy/4.5~5.5週が投与されることが多い。PMRTで生存率の改善が示されたBritish Columbiaのトライアルでは40 Gy/2.5 Gy/3~4週が用いられていた。

当院では50 Gy/2 Gy/5週で照射しており、切除断端陽性例に関しては腫瘍床に10 Gy/2 Gy/1週のプロースト照射を行っている。

3. 全身療法とのタイミング

PMRTの適応となるような症例はハイリスク患者であり、全身化学療法を必要とすることが多い。化学療法の開始が遅れると遠隔転移の危険性が上がり、放射線治療の開始が遅れると局所領域再発の危険性が上がるのではないかと懸念される。進行乳癌における化学療法と放射線療法の至適順序についてはいくつかの遡及的研究があるが、化学療法を施行することによる放射線療法の遅れは6カ月程度まで局所領域再発に影響を及ぼさないと報告がある²⁰⁾。最近では温存療法の場合と同様に、PMRTの前に化学療法を先行することが多い。

化学療法の同時併用は効果の上乗せが明確ではないうえに、放射線肺臓炎や重篤な皮膚反応、心毒性などが報告されている。腕神経叢や肋骨骨折の頻度も同時併用で増加するとの報告もある。とくにアンストラサイクリン系薬剤を同時併用する際には重篤な皮膚反応をきたす可能性があり、また左側乳癌においては心毒性についても十分な注意が必要である。

4. 術前化学療法後が施行された場合のPMRT

局所進行乳癌に対する術前化学療法は、ダウンステージによる手術の適応拡大や、遠隔転移の抑制を目標に施行される。近年では術前化学療法が

適応される頻度が増加しており、その際の放射線治療についても検討されてきている。

術前化学療法後に手術が施行された場合、原発巣が縮小したり病理学的腋窩リンパ節転移の陽性頻度が低下したりする。PMRTの適応は、これまでおもに術後の病理学的所見により決定されてきたが、術前化学療法を施行した症例では化学療法施行前の臨床病期に応じて決定することが勧められている²⁾。MD アンダーソンがんセンターの後ろ向き研究では、術前化学療法でpCR (pathological complete response) が得られた106例について術後化学療法の有用性を検討しているが、Stage IIIの乳癌ではpCRが得られても術後放射線治療を施行することによって10年局所再発率が減少し(7.3% ± 3.5% vs 33.3% ± 15.7%; $p = 0.040$)、生存率も向上することが示されている²¹⁾。化学療法が奏功し、pCRとなった場合においてもPMRTは有効である。

文献

- 1) 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2011年版。
- 2) NCCN. Guide lines v1, 2012.
- 3) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, **378**(9804): 1707-1716, 2011.
- 4) Fisher, B. et al.: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin. Oncol.*, **28**(4): 400-418, 2001.
- 5) Bijker, N. et al.: Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J. Clin. Oncol.*, **24**(21): 3381-3387, 2006.
- 6) Cuzick, J. et al.: Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.*[Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't], **12**(1): 21-29, 2011.
- 7) Holmberg, L. et al.: Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Clin. Oncol.*[Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't],

- 26(8) : 1247-1252, 2008.
- 8) Correa, C. et al.: Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*[Research Support, Non-U.S. Gov't Review], **2010**(41) : 162-77, 2010.
 - 9) Goodwin, A. et al.: Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cochrane Database Syst. Rev.*[Meta-Analysis Review], 2009 (3) : CD000563.
 - 10) Whelan, T. J. et al.: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **362**(6) : 513-520, 2010.
 - 11) Smith, B. D. et al.: Fractionation for whole breast irradiation : an American Society for Radiation Oncology (ASTRO)evidence-based guideline. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*[Practice Guideline Review], **81**(1) : 59-68, 2011.
 - 12) 大川智彦秋・他 : ガイドラインに関する臨床研究乳房温存療法における手術術式に対応した乳房照射法. *乳癌の診療*, **13** : 843-855, 1998.
 - 13) Romestaing, P. et al.: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J. Clin. Oncol.*, **15**(3) : 963-968, 1997.
 - 14) 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**(22) : 3259-3265, 2007.
 - 15) Overgaard, M. et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N. Engl. J. Med.*, **337**(14) : 949-955, 1997.
 - 16) Ragaz, J. et al.: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **337**(14) : 956-962, 1997.
 - 17) Overgaard, M. et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*, **353**(9165) : 1641-1648, 1999.
 - 18) Recht, A. et al.: Postmastectomy radiotherapy : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, **19**(5) : 1539-1569, 2001.
 - 19) Overgaard, M. et al.: 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 bandc randomized trials. *Radiother. Oncol.*, **82**(3) : 247-253, 2007.
 - 20) Metz, J. M. et al.: Analysis of outcomes for high-risk breast cancer based on interval from surgery to postmastectomy radiation therapy. *Cancer J.*, **6**(5) : 324-330, 2000.
 - 21) McGuire, S. E. et al.: Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **68**(4) : 1004-1009, 2007.

* * *

特集 知っておきたい放射線・粒子線治療

乳癌に対する放射線治療の現況

山内智香子

臨 床 外 科

第67巻 第8号 別刷

2012年8月20日 発行

医学書院

乳癌に対する放射線治療の現況

滋賀県立成人病センター放射線治療科

山内智香子

【ポイント】

- ◆ 乳房温存術後の放射線療法は局所領域再発を低下させるだけでなく、浸潤癌においては乳癌死も低下させる。
- ◆ 乳房切除後放射線療法（PMRT）は腋窩リンパ節陽性例などの局所進行期例で、胸壁再発を軽減させるだけでなく、生存率を向上させることが示されている。
- ◆ 乳癌の骨転移や脳転移に対して放射線療法は症状の予防・緩和に有効で、QOLの維持や改善に重要な役割を果たしている。

臨外 67(8) : 977~985, 2012

はじめに

乳癌に対する放射線治療は、乳房温存術後や乳房切除術後の放射線療法、進行・再発乳癌、特に骨・脳転移に対する姑息的放射線療法など多岐にわたっている。特に、近年では早期乳癌に対する乳房温存療法が標準療法となり、多くの患者が放射線療法を受けている。本稿では、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン2011年版¹⁾、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン²⁾を踏まえて、乳癌に対する放射線療法について概説する。

乳房温存療法における放射線療法

乳房温存療法は乳房温存術後に放射線療法を行う治療法であり、一部の症例を除き、基本的には乳房温存術後のすべての症例に行われるべきである。近年では乳房温存療法が早期乳癌に対する標準的治療法であり、多くの症例が乳房温存術後の放射線療法を受けている。乳房温存手術が普及し始めた頃には、腫瘍を大きく切除して放射線療法が省略されることも多かった。しかし、欧米のランダム化比較試験などにより放射線療法

の重要性が認識され、放射線療法の施行率は増加している³⁾(図1)。本稿では、乳房温存療法における放射線療法の役割について概説する。

■放射線療法の適応

乳房温存手術を受けた患者では、基本的に全例が適応となる。放射線治療を実施できない患者では乳房温存手術そのものを避けるべきである。放射線治療を避けるべき状態は以下の通りである。

- ①絶対的禁忌：妊娠中、患側乳房や胸壁に照射歴あり
- ②相対的禁忌：背臥位にて患側上肢の挙上が困難、活動性の強皮症やSLEの合併、色素性乾皮症

■放射線療法の意義

1. 浸潤性乳癌

欧米では放射線治療の必要性を検証するランダム化比較試験が行われ、いずれのトライアルにおいても照射群は非照射群に比し有意な乳房内再発の低下が認められた。また、2011年にEarly Breast Cancer Trialists' Group (EBCTG) より報告されたランダム化比較試験のメタアナリシスでは⁴⁾、17のランダム化比較試験における10,801例の個々のデータを用いて10年解

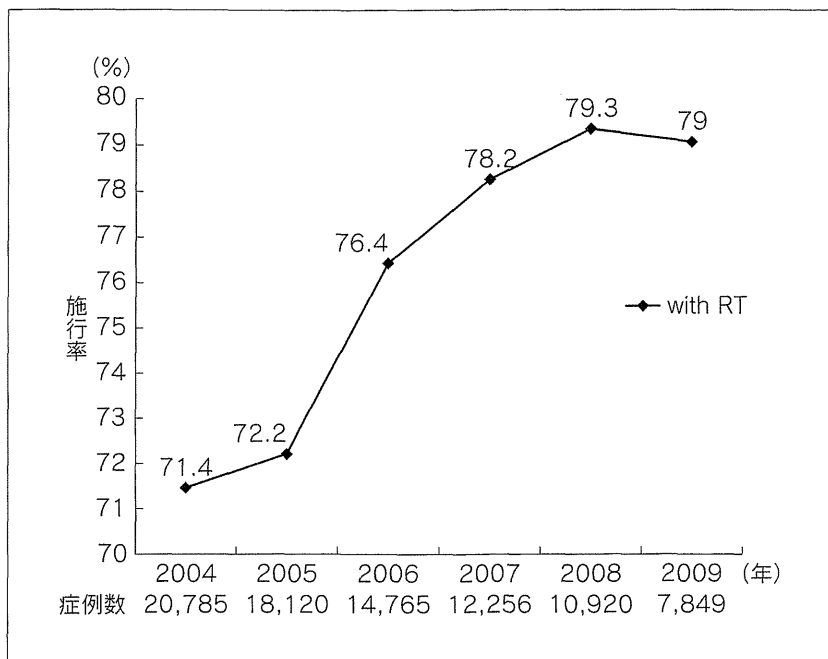


図1 乳房温存術後の放射線療法施行率 (文献3より引用)

析を行っている。この報告では、局所-領域リンパ節再発あるいは遠隔再発を含む初再発は照射により全体として35.0%から19.3% (絶対差15.7%, 95%信頼区間13.7~17.7, $2p < 0.00001$) に減少し、15年目の乳癌死は25.2%から17.2% (絶対差3.8%, 95%信頼区間1.6~6.0, $2p < 0.00005$) に減少した。腋窩リンパ節転移陰性患者では10年再発率を15.4%, 15年乳癌死亡率を3.3%低下させ (図2a), 腋窩リンパ節転移陽性患者では、10年再発率を21.2%, 15年乳癌死亡率を8.5%低下させた (図2b)。さらに再発リスクの因子にかかわらず、4例の10年再発 (局所-領域再発と遠隔再発) を防ぐと15年乳癌死を1例防ぐと結論づけている。これらを踏まえ、乳房温存術後には温存乳房に放射線治療を施行することが推奨されている。

2. 非浸潤性乳管癌 (DCIS)

非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma *in situ*: DCIS) における照射の有用性を検証するランダム化比較試験は4つあり⁵⁻⁸⁾, いずれのトライアルにおいても放射線治療の有用性が示された。これら4つのトライアルについてEBCTCGが行ったメタアナリシスでは、5年同側乳房内再発率を10.5%, 10年同側乳房内再発率を15.2%低下させた⁹⁾ (図3)。Cochrane Databaseにおけるシステマティック・レビュー¹⁰⁾でも温存術後放射線治療は同側乳房再発率を有意に低下させることが示された (HR: 0.49, $p < 0.0001$)。また、このシステマティック・レビューでは、完全切除できたかどうか、

年齢 (50歳以下/50歳超), comedo型壊死の有無, 腫瘍径 (1cm未満/1cm以上) などにかかわらず、放射線療法が有効であることが示されている。

■放射線治療の方法

1. 全乳房照射

乳房温存術後の放射線療法では温存乳房全体を照射する。近年、腫瘍床のみに放射線照射する加速乳房部分照射 (accelerated partial breast irradiation: APBI) も行われているが、まだ臨床試験でのみ行われるべきであり、現段階では温存乳房全体を照射するのが標準治療である。

線量は、総線量45~50.4 Gy/1回線量1.8~2.0 Gy/4.5~5.5週が標準となっている。一方、近年では寡分割照射の安全性についても報告されている。カナダで行われたランダム化比較試験では42.5 Gy/16回/22日と50 Gy/25回/35日が比較され、両者の10年局所再発率、全生存率、整容性に差を認めなかった¹¹⁾ (図4)。イギリスでも寡分割照射に関するいくつかのランダム化比較試験が行われ、そのうちの一つであるSTART-Bトライアルでは40 Gy/15回/3週と50 Gy/25回/35日が比較された。このトライアルでも5年局所再発率は両者で有意差を認めなかった。これらの結果を受け、米国放射線腫瘍学会 (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology: ASTRO) では、50歳以上、温存術後のpT1-2N0、全身化学療法を必要と

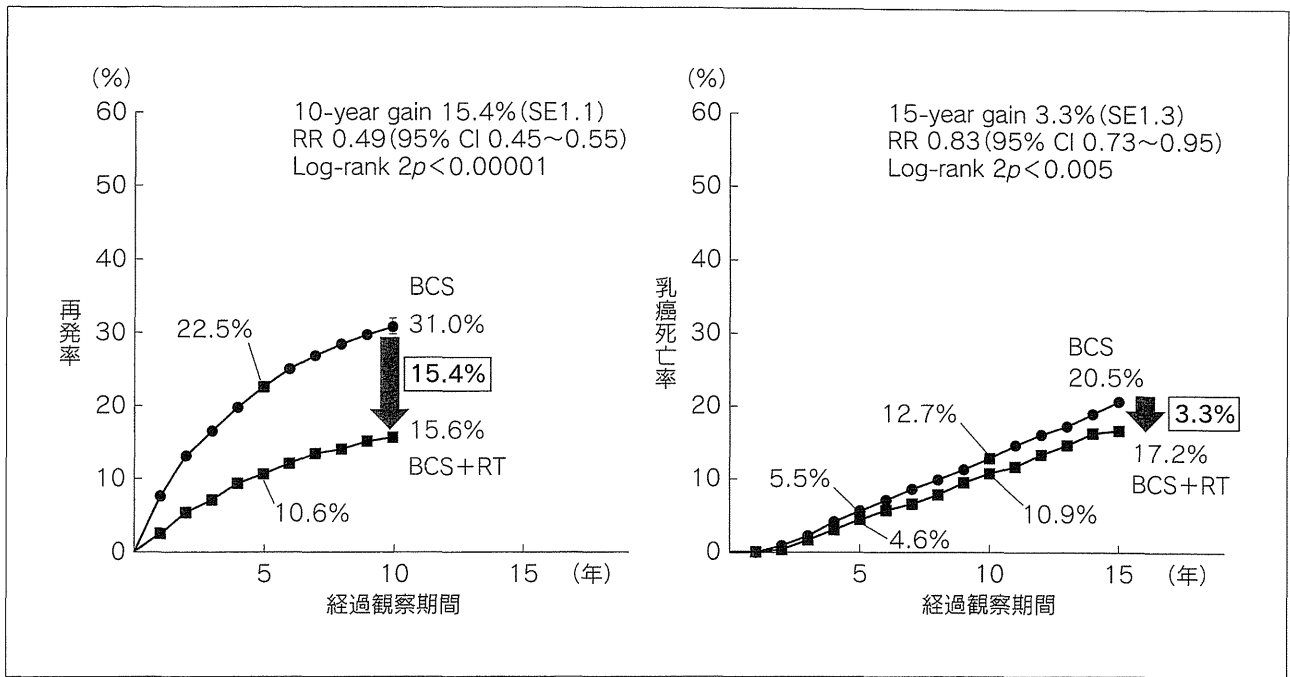


図 2a 腋窩リンパ節転移陰性患者 (7,287 例) の再発率と乳癌死亡率 (文献 4 より引用)
放射線治療は 10 年で再発率を 15.4%, 15 年乳癌死亡率を 3.3%低下させた。

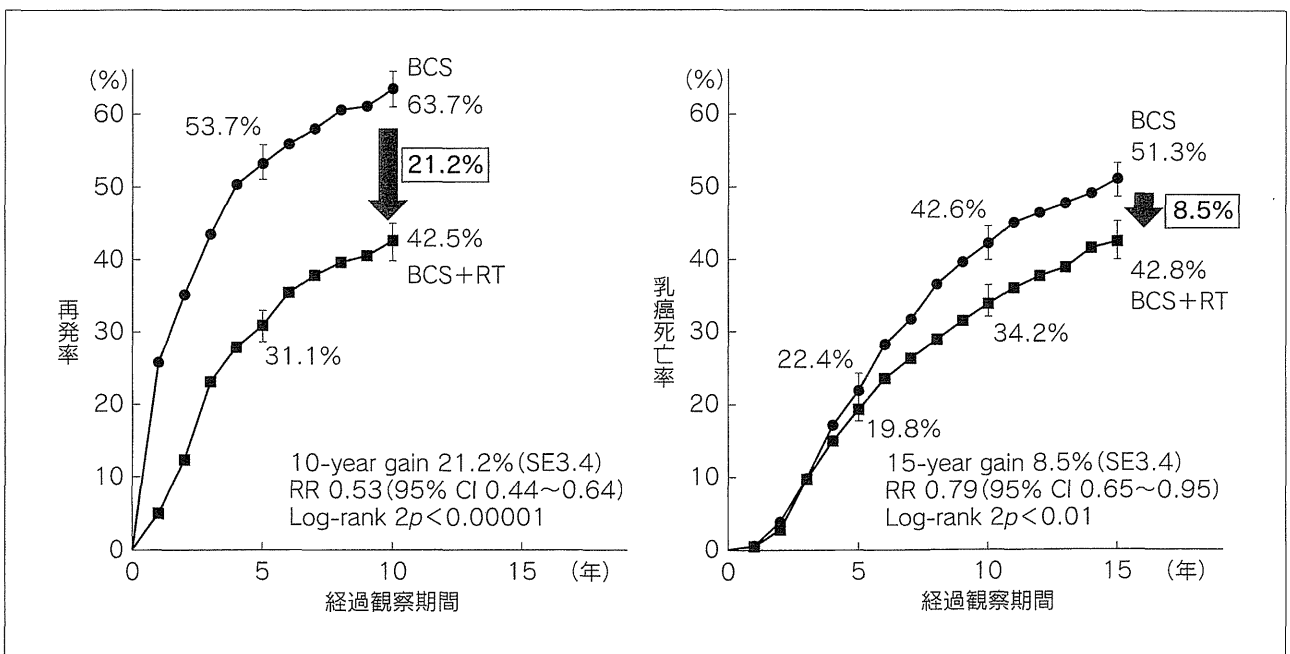


図 2b 腋窩リンパ節転移陽性患者 (1,050 例) の再発率と乳癌死亡率 (文献 4 より引用)
放射線治療は 10 年で再発率を 21.2%, 15 年乳癌死亡率を 8.5%低下させた。

しないなどの規準を満たす症例については、寡分割照射も従来の照射と同等であるとのガイドラインを發表している¹²⁾。日本人では欧米人との体格の差などがあり、寡分割照射による有害事象の増強などが懸念される。そのため「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験 (JCOG0906)」を実施中であり、その結果が待たれる

が、症例選択や心臓などへの線量に留意し、細心の注意のもとで行うことを考慮してもよいと考えられる。

2. 腫瘍床ブースト照射

腫瘍床に対するブースト照射は乳房内再発のリスクを減少させる。わが国でも原則として全例に行うことが推奨されているが¹³⁾、手術の切除範囲が欧米より大きいことや線量増加が整容結果に及ぼす影響への懸念

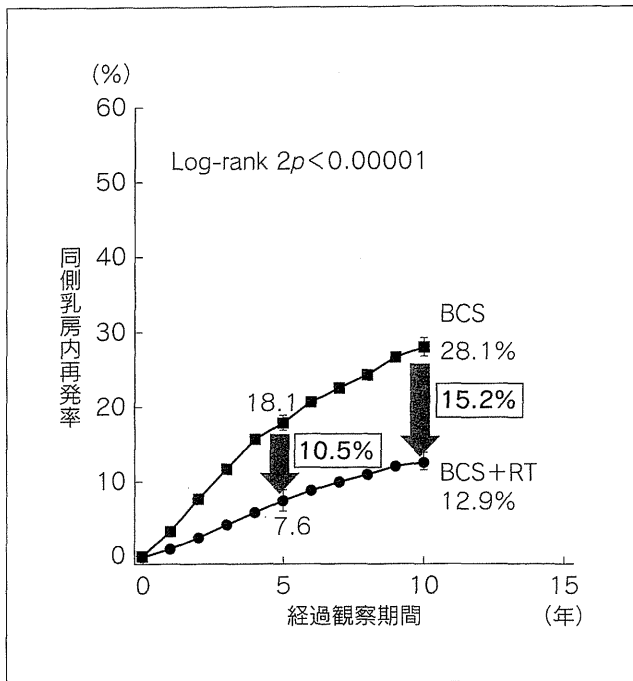


図3 DCISにおける放射線療法の意義
DCISにおいて乳房温存術後の放射線療法は同側乳房内再発を低下させる。(文献9より引用)

から、断端近接あるいは陽性例に限ってブースト照射を追加している施設が多い。しかし、断端陰性でも腫瘍床に対するブースト照射が温存乳房内再発のリスクを減少させることが2つのランダム化比較試験で証明されている^{14,15}。これらのトライアルでは、わが国と比べて切除範囲が小さく、病理学的断端陽性の基準も異なることから、わが国でも全例にブースト照射を行うかどうかについてはまだ議論の余地がある。しかし、若年者（特に50歳未満）では、ブースト照射による局所再発抑制効果が大きいので断端陰性症例でもブースト照射を行うことが推奨される。ブースト照射の位置については、手術時にクリップを留置しておくことが望まれる。クリップが留置されていない場合には、執刀医によるマーキングや超音波検査などを参考に、腫瘍床の正確な位置を把握する必要がある。

3. リンパ節領域への照射

乳房温存術後のリンパ節領域照射に関するエビデンスはまだ十分ではないが、腋窩リンパ節転移が多い症

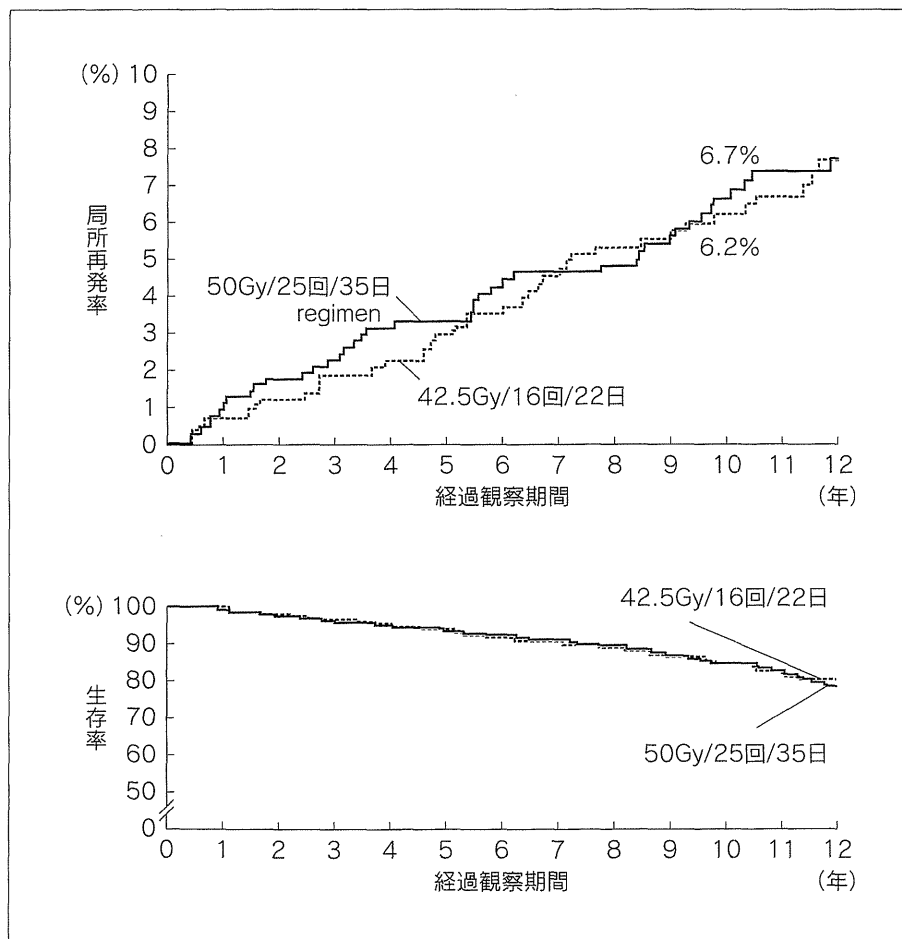


図4 標準的分割照射と寡分割照射のランダム化比較試験
全乳房照射は 42.5 Gy/16回/22日と 50 Gy/25回/35日、局所再発率と全生存率には有意差を認めない。(文献11より引用)

例では、領域リンパ節再発率がそうでない症例に比し高いことが報告されている。そのため腋窩リンパ節転移が4個以上の高リスク群では、リンパ節領域に対する放射線療法が勧められる。その場合、腋窩郭清が行われていれば腋窩リンパ節領域を積極的に照射野に含む必要はない。鎖骨上下窩リンパ節領域への照射は推奨されているが、胸骨傍リンパ節領域の照射の意義については不明であり、基本的には勧められない。

腋窩リンパ節転移1~3個の場合でも、リンパ節領域照射が局所領域再発を低下させるという報告はあるが、その再発率は高くない。したがって、リンパ管侵襲が陽性、節外浸潤があるなど、再発リスクが高いと考えられる症例では鎖骨上下窩リンパ節領域への照射を考慮する。

■全身療法とのタイミング

遠隔転移の可能性が見込まれる症例では、乳房温存術後の化学療法と放射線治療の順序が問題になる。現状では、放射線治療と化学療法の最適な順序に関して十分なデータはないものの、適切な化学療法が施行された場合、6か月程度の放射線治療の遅れは局所制御に影響しないと考えられている。したがって、化学療法を先行することが実臨床では標準的となっている。放射線治療と化学療法の同時併用については、有効性と安全性についてのコンセンサスが得られていない。特に、アンストラサイクリン系を含む化学療法の同時併用については慎重に判断する必要がある。なお、化学療法を施行しない場合の放射線治療は、手術創が治癒したのち、できるだけ早期に開始することが望ましく、特に術後20週を超えないことが勧められる。

放射線療法と内分泌療法の同時併用については明確なエビデンスはなく、同時併用することによる効果の上乗せは報告されていない。抗エストロゲン薬（タモキシフェン）では、皮下の線維化や肺臓炎・肺線維化を増加させるとの報告があるが、重篤なものは生じていない。アロマターゼ阻害薬では急性、晩期ともに有害事象の増強は示されていない。以上より、必要と判断される場合には内分泌療法と放射線療法を同時併用してよいと考えられる。

放射線療法と分子標的療法（トラスツズマブ）の同時併用についてはさらにエビデンスが乏しく、安全に行えるとの報告はあるが、短期の経過観察での報告である。放射線療法による心毒性を評価するためには少なくとも10年以上の経過観察が必要であり、現時点で

の有効性と安全性は確立していない。長期的な有害事象は不明であり、特に左側乳癌での心臓への照射線量については十分注意する必要がある。

進行乳癌に対する 乳房切除術後放射線療法

局所進行乳癌に対する乳房切除術後症例、特に腋窩リンパ節転移陽性症例においては、乳房切除術後放射線療法（postmastectomy radiation therapy：PMRT）が行われている。わが国での乳房切除術後の放射線療法施行率を図5に示す。近年、腋窩リンパ節陽性例などの局所進行期例で、PMRTが胸壁再発を軽減させるだけでなく、生存率を向上させることが示された。この項では、PMRTの適応と実際の治療方法について概説する。

■適応と意義

乳房切除後の胸壁照射は、1970年以降は生存率の向上が明確でなかったことなどから衰退していた。しかし、この根拠となった古い臨床試験では必ずしも適切な照射方法・技術では行われていなかったためと考えられ、1997年を境に乳房切除術後の放射線治療は大きく見直されることになった。New England Journal of Medicineに掲載された2つの第Ⅲ相臨床試験の結果がその契機となった。デンマークとカナダでの大規模なランダム化比較試験の結果、閉経前のリンパ節陽性患者において局所制御のみならず生存率も有意に向上したのである^{16,17}。その後、閉経後のハイリスク患者に対するランダム化比較試験でも生存率の向上が示された¹⁸。これらを踏まえ、2001年にASCO（American Society of Clinical Oncology）から出されたClinical Practice Guidelinesでは、術後照射の適応、放射線治療を行うべき領域などについて勧告がなされている¹⁹。ASCOのガイドラインでの適応は、腋窩リンパ節転移が4個以上、T3またはT4症例とされており、腋窩リンパ節転移1~3個の症例についてはPMRTを推奨するだけの根拠がないとされていた。

一方、腋窩リンパ節転移1~3個の患者に関しては、Danish 82b トライアルと82c トライアルを合わせた解析の結果、4個以上転移があった症例と同等に、15年局所領域制御率（96% vs 73%、 $p < 0.001$ ）と生存率の向上（57% vs 48%、 $p = 0.03$ ）が示された²⁰。リンパ節転移1~3個の全症例にPMRTを施行すべきかど

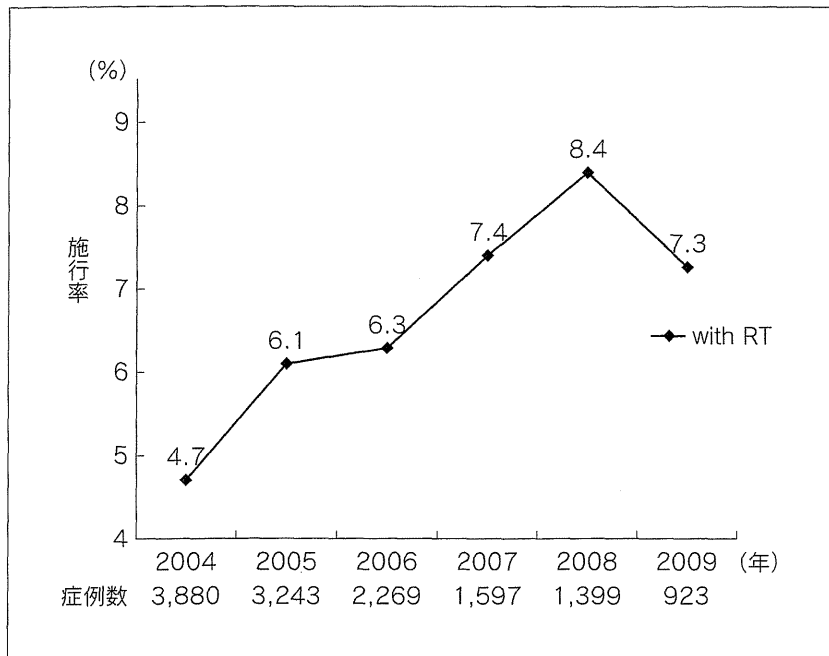


図5 乳房切除術後の放射線治療施行率 (文献3より引用)

うかについてはまだ議論のあるところであるが、NCCNのガイドラインではこのような症例でもPMRTを推奨している²⁾。

■放射線治療の方法

1. 照射部位

乳房切除術後に放射線治療を施行しなかった場合の胸壁再発は高率であり、胸壁を照射野に含めることには異論が少ない。鎖骨上窩については根拠となる情報は少ないが、PMRTの有用性を示した多くの臨床試験で照射野に含まれていたこと、非照射例での再発頻度を考慮して鎖骨上窩への照射が推奨されている。胸骨傍リンパ節を含めるかどうかについては一定の見解が得られていないが、臨床的・病理学的にリンパ節転移が疑われる場合には照射を検討する^{2,19)}。

2. 照射線量

照射の線量・分割に関して十分な情報はないが、欧米およびわが国の一般臨床では、45~50.4 Gy/1回線量1.8~2.0 Gy/4.5~5.5週が投与されることが多い。PMRTで生存率の改善が示されたBritish Columbiaのトライアルでは40 Gy/2.5 Gy/3~4週が用いられていた。

■全身療法とのタイミング

PMRTの適応となるような症例はハイリスク患者であり、全身化学療法を必要とすることが多い。進行

乳癌における、化学療法と放射線療法の至適順序についてはいくつかの遡及的研究があるが、化学療法を施行することによる放射線療法の遅れは、6か月程度まで局所領域再発に影響を及ぼさないと報告がある²¹⁾。最近では、温存療法の場合と同様に、PMRTの前に化学療法を先行することが多い。

化学療法の同時併用は効果の上乗せが明確ではないうえに、放射線肺臓炎や重篤な皮膚反応、心毒性などが報告されている。腕神経叢や肋骨骨折の頻度も同時併用で増加するとの報告もある。特にアンスラサイクリン系薬剤を同時併用する際には重篤な皮膚反応をきたす可能性があり、また左側乳癌においては心毒性についても十分な注意が必要である。

■術前化学療法後が施行された場合のPMRT

局所進行乳癌に対する術前化学療法は、ダウンステージによる手術の適応拡大や、遠隔転移の抑制を目標に施行される。近年では術前化学療法が適応される頻度が増加しており、その際の放射線治療についても検討されている。

術前化学療法後に手術が施行された場合、原発巣が縮小したり、病理学的腋窩リンパ節転移の陽性頻度が低下したりする。PMRTの適応は、これまで主に術後の病理学的所見により決定されてきたが、術前化学療法を施行した症例では、化学療法施行前の臨床病期に応じて決定することが勧められている(NCCN, #8)。

MD アンダーソンがんセンターの後ろ向き研究では、術前化学療法でpCR (pathological complete response) が得られた 106 例について術後化学療法の有用性を検討しているが、Stage III の乳癌では pCR が得られても術後放射線治療を施行することによって 10 年局所再発率が減少し (7.3% ± 3.5% vs 33.3% ± 15.7% ; $p=0.040$)、生存率も向上することが示されている²²⁾。化学療法が奏効し、pCR となった場合においても PMRT は有効である。

骨転移に対する放射線治療

■放射線治療の意義

乳癌の骨転移は頻度が高く、転移性骨腫瘍の約半数を占める。いったん骨転移が診断されると内分泌・化学療法やビスホスホネートによる治療が開始される。

放射線治療の主な役割は、疼痛緩和と骨折予防である。

疼痛を伴う場合では、全身療法を行いながら、鎮痛薬により除痛を図る。全身療法により疼痛緩和が得られる場合も多く認められるが、効果発現には時間がかかることもあり、患者の生活の質 (QOL) の低下はまぬがれない。非ステロイド性鎮痛薬 (NSAID) で鎮痛可能な程度の疼痛であれば、全身療法を先行させることも選択肢の一つであるが、麻薬が必要な場合には放射線治療を考慮すべきである。また、放射線治療は鎮痛薬とは異なり、疼痛の原因病変そのものに作用し、腫瘍の減量を期待できることも特徴である。放射線治療による疼痛の寛解率は 80~90%、完全寛解は 30~70% に得られる。

骨転移が溶骨性の場合には、疼痛がなくても骨折予防目的で照射する。脊椎や長管骨などの荷重骨、上肢の動きに関係する部位などは骨折により QOL の低下が著しいので対象となる。骨転移による脊髄麻痺は減圧手術が第 1 選択である。特に骨折による骨片が脊髄圧迫をきたしている場合には、放射線治療による圧迫の解除は望めない。米国では多施設共同研究により、放射線治療単独に比し、外科的に転移腫瘍を切除してから術後照射を加えるほうが有効であると報告されている²³⁾。しかし実臨床では、高齢・多発骨転移で固定が不能・全身状態不良など、様々な理由で手術が困難な場合があり、緊急照射の適応である。麻痺は歩行障害、排便・排尿障害などを起こし、QOL を著しく低下させる。麻痺が起こるとできるだけ早い時点での照射が必要であり、麻痺発症後、golden time といわれる 48 時

間以内の照射を行わなければならない。照射開始が遅れると麻痺の改善は望めないが、照射開始が早ければ麻痺の完全消失が望める。可能な限り休日照射も行うべきである。麻痺が激しい場合には照射に加え、高容量のステロイドの併用も行う。

■放射線治療の方法

骨転移の照射には、有害事象ができるだけ少ない照射方法を選択すべきと考えられる。外照射に関しては、最適な線量や分割の方法を探る多くのランダム化比較試験が行われてきた。乳癌に特化した研究ではなく、40 以上の線量・分割方法が報告されているが、一定の見解が得られていないのが実状である。米国やわが国では 30 Gy/10 回が頻用され、カナダでは 20 Gy/5 回が多く用いられる。欧州を中心に 8 Gy 程度の 1 回照射法の有効性が報告されている。一方、骨転移までの発症期間が長く他臓器への転移がない単発骨転移では、分割回数を多くし、治療線量まで照射することも有用であるとされている。

非ステロイド性鎮痛薬 (NSAIDs) やオピオイドでコントロール困難な多発骨転移で外照射が困難な場合に、Sr (ストロンチウム)-89 によるアイソトープ治療も考慮される。Sr はカルシウムと同族のアルカリ土類金属で、物理的半減期が約 50 日のベータ線放出核種である。体内においては、カルシウムと同様の動態をし、造骨活性の高い部位へ集積する性質をもっているため、造骨活性が亢進した骨転移巣に多く集積する。適応については、疼痛部位に一致して骨シンチで集積があること、重篤な腎機能障害や骨髄抑制がなく、臨床的利益が得られる生存期間が期待できることが必要である。投与後約 8 週で骨髄抑制が最も強くなるため、化学療法の必要性が高い患者への投与には十分注意が必要である。

脳転移に対する放射線治療

■放射線治療の意義

乳癌において、臨床症状を有する脳転移は 6~39% といわれている。また、最近トラスツマブ使用中の患者で高率に脳転移がみられることが報告され、無症状の脳転移がスクリーニングによって発見されることも稀ではなくなっている。一般に、脳転移には薬物療法は効果が期待できないとされ、また手術の適応は後頭蓋窩の腫瘍で急速な水頭症の進行による脳圧亢進を

きたした例など緊急を要する症例に限られている。したがって、多くの場合、放射線治療が主体となる。脳転移に対する治療の主たる目的は症状の緩和であるが、予後因子が良好な症例では積極的治療により予後の改善も期待される。多発性脳転移や全身状態不良例では症状緩和が治療の主目的であり、ステロイド薬や脳圧降下薬の投与だけでも約半数に症状改善を認める。しかし、短期的に効果が減弱し、神経症状の再増悪を認めることが多い。放射線治療では神経症状改善の持続時間は長い。これらのことから、患者の予後を予測し、治療に伴う有害事象も考慮して治療法を選択する必要がある。

■放射線治療の方法

脳転移に対する放射線治療は全脳照射が基本である。まず、全脳照射は多発病変や大きな腫瘍にも対応でき、顕在化していない頭蓋内の微小病変に対しても制御の可能性がある。一方、定位手術的照射(ラジオサージャリー)と大きく異なる点は、脱毛と治療期間が長いことである。また、遅発性有害事象として一部の症例では認知症や記憶力低下が問題になることがある。全脳照射には、30 Gy/10回がよく用いられている。認知症や記憶力低下を懸念して、予後因子良好な症例では50 Gy/25回なども考慮される。また、欧米を中心に、37.5 Gy/15回も用いられる。一方、全身状態不良例などでは20 Gy/5回も適応され、照射スケジュールは個々の症例により選択されている。

3個以下で小さい脳転移症例では定位手術的照射の併用も検討すべきである。ラジオサージャリーは、極めて正確な位置精度を保ちながら精密な照射を行う放射線治療のことである。小さな領域に対して多方向から照射する。治療期間が短いこと、脱毛がなく認知症や記憶力低下などの晩期障害リスクが少ないのが特徴である。単発の脳転移に対してラジオサージャリーを行うことに異論はないが、最近が多発脳転移をラジオサージャリー単独で治療することも実臨床ではしばしば行われている。しかし、4個以上の多発脳転移ではラジオサージャリー後の脳内再発がほぼ必発であること、一病変あたりの周辺線量は低くても、多数病変を治療することにより、また繰り返しラジオサージャリーを行うことにより、正常脳に対して全脳照射に匹敵する線量が照射されてしまう可能性がある。また、複数回の治療の線量を全脳にわたって積算することが容易でないなどの点から、多発脳転移に対する初回治

療として安易にラジオサージャリーを行うことは戒めるべきと考えられる。

両者の併用方法や至適タイミングについては定まったコンセンサスはないものの、少数の脳転移症例であれば、ラジオサージャリーと全脳照射を併用することで頭蓋内再発を低下させ、救済治療を避けることができると思われる。

文献

- 1) 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 2011年版，金原出版，2011
- 2) NCCN. Guidelines ver.1, 2012 [www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp]
- 3) Saji S, Hiraoka M, Tokuda Y, et al : Trends in local therapy application for early breast cancer patients in the Japanese Breast Cancer Society Breast Cancer Registry during 2004-2009. *Breast Cancer* **19** : 1-3, 2012
- 4) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death : meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* **378** : 1707-1716, 2011
- 5) Fisher B, Land S, Mamounas E, et al : Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma *in situ* : an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* **28** : 400-418, 2001
- 6) Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al : Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ : ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* **24** : 3381-3387, 2006
- 7) Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al : Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ* : long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* **12** : 21-29, 2011
- 8) Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al : Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Clin Oncol* **26** : 1247-1252, 2008
- 9) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ; Correa C, McGale P, Taylor C, et al : Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma *in situ* of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* **2010** : 162-177, 2010
- 10) Goodwin A, Parker S, Ghersi D, et al : Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3) : CD000563
- 11) Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al : Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* **362** : 513-520, 2010
- 12) Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al : Fractionation for whole breast irradiation : an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **81** : 59-68, 2011
- 13) 大川智彦, 秋山 太, 伊藤善之, 他 : ガイドラインに関する臨床研究 乳房温存療法における手術術式に対応した乳房照射法. *乳癌の臨* **13** : 843-855, 1998
- 14) Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al : Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer :

results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 15 : 963-968, 1997

15) 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 : 3259-3265, 2007

16) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al : Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy : Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 337 : 949-955, 1997

17) Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al : Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 337 : 956-962, 1997

18) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al : Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen : Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 353 : 1641-1648, 1999

19) 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

20) 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

21) Metz JM, Schultz DJ, Fox K, et al : Analysis of outcomes for high-risk breast cancer based on interval from surgery to postmastectomy radiation therapy. Cancer J 6 : 324-330, 2000

22) McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al : Post-mastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68 : 1004-1009, 2007

23) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al : Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. Lancet 366 : 643-648, 2005

YAMAUCHI Chikako
 滋賀県立成人病センター放射線治療科
 〒524-8524 滋賀県守山市守山 5-4-30

新しい角度から外科の最前線を捉える

SURGERY Vol.74 No.8 2012

《特集》

Robotic surgeryの今

臨床雑誌

8 外科

定価2,730円(本体2,600円+税5%)

I. 総論

1. Robotic surgeryの歴史と現状
 (九州大学先端医工学診療部) 橋爪 誠
2. Robotic surgeryの未来
 (東京大学工学部バイオエンジニアリング専攻) 光石 衛
3. 大学病院におけるrobotic surgery
 導入の経験 (岡山大学消化管外科) 藤原俊義
4. 民間病院におけるrobotic surgery
 導入の経験 (松波総合病院) 松波英寿

2. 上部消化管のrobotic surgery
 (藤田保健衛生大学上部消化管外科) 宇山一郎
3. 下部消化管のrobotic surgery
 (東京医科大学消化器外科・小児外科) 青木達哉
4. 肝・胆・膵・脾のrobotic surgery
 (九州大学先端医工学診療部) 富川盛雅
5. 婦人科領域のrobotic surgery
 (鳥取大学産科婦人科・低侵襲外科センター) 原田 省
6. 前立腺のrobotic surgery
 (東京女子医科大学泌尿器科) 田邊一成

II. 各論

1. 心・血管のrobotic surgery
 (金沢大学心肺・総合外科) 渡邊 剛

ただいま前金年間購読受付中!

38,500円(税込・増刊号含む全13冊)

単体購入より割安となり、送料も弊社負担です

南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42-6 (営業) TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230

120612M

日本臨牀 70 卷 増刊号 7 (2012 年 9 月 20 日発行) 別刷

乳癌(第 2 版)

—基礎と臨床の最新研究動向—

IX. 乳癌の治療戦略

放射線療法

乳房温存療法における放射線療法の役割

山内智香子

IX 乳癌の治療戦略

放射線療法

乳房温存療法における放射線療法の役割

Role of radiotherapy in breast-conserving therapy

山内智香子

Key words : 乳房温存療法, 放射線療法, 浸潤性乳癌, 非浸潤性乳管癌, リンパ節領域照射

はじめに

本来, 乳房温存療法は乳房温存術後の放射線療法を行って成り立つ治療法である. 近年, 欧米のランダム化比較試験などにより放射線療法の重要性が認識され, 放射線療法の施行率は増加している.

本稿では, 乳房温存療法における放射線療法の役割について, 浸潤性乳癌と非浸潤性乳管癌に分けて概説する.

1 非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma *in situ*: DCIS) における放射線療法の役割

非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma *in situ*: DCIS) における照射の有用性を検証するランダム化比較試験は4つあり¹⁻⁴⁾, いずれのトライアルにおいても放射線療法の有用性が示された. そのうちの一つである NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-17 では818例の断端陰性 DCIS を対象に乳房温存術単独と乳房温存術+術後照射を行うランダム化比較試験を行った¹⁾. 12年局所乳房内再発率はそれぞれ31.7%と15.7% ($p < 0.000005$) であり, そのうち浸潤癌としての再発率は16.8%から

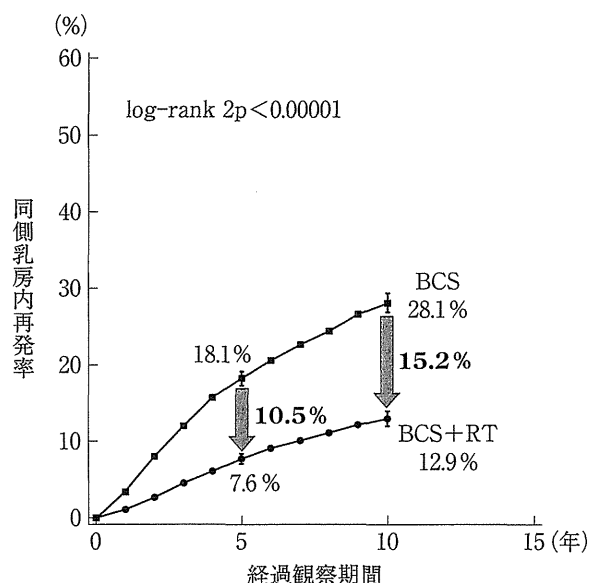


図1 DCIS における放射線療法の意義 (文献⁵⁾より引用)

DCIS において乳房温存術 (BCS) 後の放射線療法 (RT) は同側乳房内再発を低下させる.

7.7% に ($p < 0.0001$), DCIS としての再発率は14.6% から8.0% に減少した ($p = 0.001$). これら4つのトライアルについて Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) が行ったメタアナリシスでは, 放射線療法を行うことで5年同側乳房内再発率を10.5%, 10年同側乳房内再発率を15.2% 低下させた⁵⁾ (図1). Cochrane Database におけるシステマティック

IX

乳癌の治療戦略

・レビュー⁶⁾でも温存術後放射線療法は同側乳房再発率を有意に低下させることが示された(HR: 0.49, $p < 0.0001$). また, このシステムティック・レビューでは, 完全切除できたかどうか, 年齢(50歳以下/50歳超), comedo型壊死の有無, 腫瘍径(1cm未満/1cm以上)などにかかわらず, 放射線療法が有効であることも示された. 一方では, 放射線療法を省略できる予後不良群を同定する試みも行われているが, 現時点では放射線療法を安全に省略できる症例についてエビデンスが乏しく, 放射線療法が勧められる. NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン⁷⁾においては, 局所再発の危険因子として触知可能腫瘍・大きな腫瘍径・高グレード・切除断端近接/陽性・年齢<50歳とし, 低リスク患者の放射線療法省略はカテゴリー 2Bとされる. 年齢については若年者で乳房内再発が高いことが知られているが, 一方でEBCTCGのシステムティック・レビューでは, 50歳以上の症例の方が放射線療法による乳房内再発の減少が大きいことが示されている⁸⁾.

2 浸潤性乳癌における放射線療法の役割

1) 放射線療法の意義

欧米では放射線療法の必要性を検証するランダム化比較試験が行われ, いずれのトライアルにおいても照射群は非照射群に比し有意な乳房内再発の低下が認められた. また2002年にEBCTCGより報告されたランダム化比較試験のメタアナリシスでも, 放射線療法は10年局所再発率を有意に低下させることが示されたが, これらの報告では乳房温存術後の放射線療法は生存率には寄与しないと考えられていた. しかし最近のメタアナリシスでは, 生存率も向上させることが報告されている⁹⁾. 最新のEBCTCGによるメタアナリシスでは, 17のランダム化比較試験における10,801例の個々のデータを用いて10年解析を行っている. この報告では, 局所領域リンパ節再発あるいは遠隔再発を含

む初再発は照射により全体として35.0%から19.3%(絶対差15.7%, 95%信頼区間13.7-17.7, $2p < 0.00001$)に減少し, 15年目の乳癌死は25.2%から17.2%(絶対差3.8%, 95%信頼区間1.6-6.0, $2p < 0.00005$)に減少した. 腋窩リンパ節転移陰性患者では10年再発率を15.4%, 15年乳癌死亡率を3.3%低下させ(図2-a), 腋窩リンパ節転移陽性患者では, 10年再発率を21.2%, 15年乳癌死亡率を8.5%低下させた(図2-b). 更に再発リスクの因子にかかわらず, 4例の10年再発(局所領域再発と遠隔再発)を防ぐと15年乳癌死を1例防ぐと結論づけている. これらをふまえ, 乳房温存術後には温存乳房に放射線療法を施行することが推奨される.

2) 放射線療法の省略

照射による有害事象やコストを避けるために術後照射を省略できる群を探る研究もなされてきた. 局所再発のリスクが低いと考えられる患者を対象として, 照射省略可能な患者群を探るランダム化比較試験が行われてきたが, いずれも放射線療法併用群で, 同側乳房内再発が低く抑えられた. それらの中で, CALGB/RTOG/ECOGのトライアルでは, 70歳以上かつER陽性患者を対象としたランダム化比較試験を行った. 観察期間の中央値5年で5年局所領域(乳房+腋窩)再発はタモキシフェン(TAM)単独群が4%に比し, TAM+放射線療法群では1%であった($p < 0.001$). 局所再発率は有意差を認めたが, その差は小さく, 局所再発による乳房切除術の施行率, 遠隔転移率や全生存率にも有意差はなかった⁹⁾. 閉経後でホルモンレセプター陽性であってもTAMに放射線療法を併用することにより局所領域再発を低下させるが, 70歳以上の患者においてはTAM単独療法も選択肢の一つと考えられる.

a. 放射線療法計画

a) 全乳房照射

乳房温存術後の放射線療法では温存乳房全体を照射する. 近年, 腫瘍床のみに放射線照射する加速乳房部分照射(accelerated partial breast irradiation: APBI)も行われているが, まだ臨床試験でのみ行われるべきであり, 現段階では温

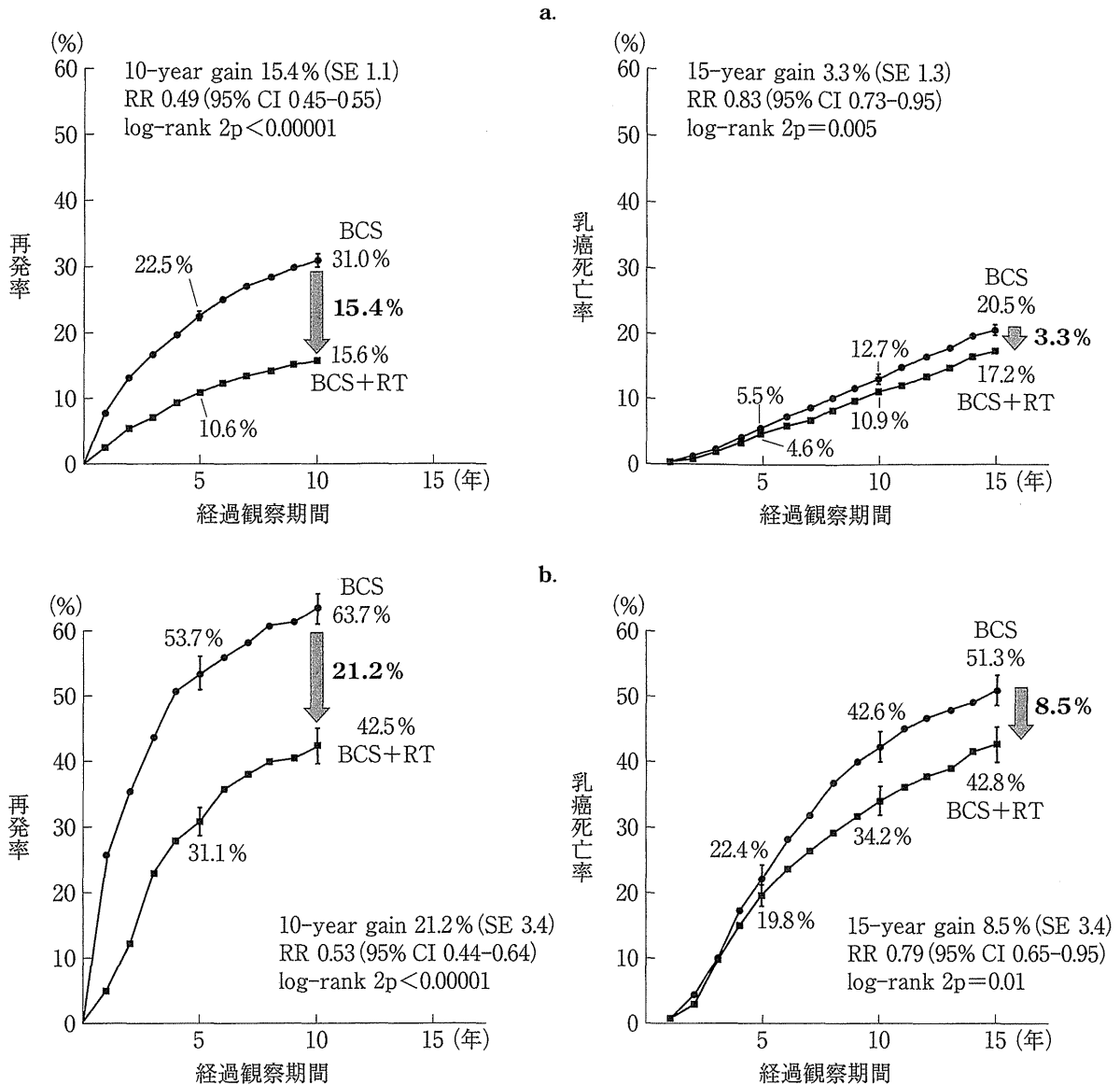


図2-a 腋窩リンパ節転移陰性患者(7,287例)の再発率と乳癌死亡率 (文献⁹⁾より引用)

放射線療法は10年で再発率を15.4%, 15年乳癌死亡率を3.3%低下させた。

図2-b 腋窩リンパ節転移陽性患者(1,050例)の再発率と乳癌死亡率 (文献⁹⁾より引用)

放射線療法は10年で再発率を21.2%, 15年乳癌死亡率を8.5%低下させた。

存乳房全体を照射するのが標準治療である。

線量は、総線量45-50.4Gy/1回線量1.8-2.0Gy/4.5-5.5週が標準となっている。一方、近年では寡分割照射の安全性についても報告されている。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10年局所再発率、全生存率、整容性に差を認めなかった¹⁰⁾。イギリスでも寡分

割照射に関する幾つかのランダム化比較試験が行われ、そのうちのひとつであるSTART-Bトライアルでは40Gy/15回/3週と50Gy/25回/35日が比較された。このトライアルでも5年局所再発率は両者で有意差を認めなかった。これらの結果を受け、米国放射線腫瘍学会(American Society for Radiation Oncology: ASTRO)では、50歳以上、乳房温存術後のpT1-2N0、全身化

学療法を必要としないなどの基準を満たす症例については、寡分割照射も従来の照射と同等であるとのガイドラインを公表している¹¹⁾。我が国では欧米との体格の差などがあり、寡分割照射による有害事象の増強などが懸念される。そのため‘乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)’を実施中であり、その結果が待たれる。

b) 腫瘍床ブースト照射

腫瘍床に対するブースト照射は乳房内再発のリスクを減少させる。我が国でも原則として全例に行うことが推奨されているが¹²⁾、手術の切除範囲が欧米より大きいことや線量増加が美容結果に及ぼす影響への懸念から、断端近接あるいは陽性例に限ってブースト照射を追加している施設が多い。しかし、断端陰性でも腫瘍床に対するブースト照射が温存乳房内再発のリスクを減少させることが2つのランダム化比較試験で証明されている^{13,14)}。これらのトライアルでは我が国と比べて切除範囲が小さく、病理学的断端陽性の基準も異なることから、我が国でも全例にブースト照射を行うかどうかについてはまだ議論の余地がある。しかし、若年者(特に50歳未満)では、ブースト照射による局所再発抑制効果が大きいので断端陰性症例でもブースト照射を行うことが推奨される。

c) リンパ節領域への照射

乳房温存術後のリンパ節領域照射に関するエビデンスはまだ十分ではないが、腋窩リンパ節転移が多い症例では、そうでない症例に比し領域リンパ節再発率が高いことが報告されている。そのため腋窩リンパ節転移が4個以上の高リスク群ではリンパ節領域に対する放射線療法が勧められる。その場合、腋窩郭清が行われていれば腋窩リンパ節領域を積極的に照射野に含む必要はない(鎖骨上下窩リンパ節領域へ照射は推奨されているが、胸骨傍リンパ節領域の照射の意義については不明である)。

腋窩リンパ節転移1-3個の場合でもリンパ節領域照射が局所領域再発を低下させるという報告はあるが、その再発率は高くない。したがってリンパ管侵襲が陽性、節外浸潤があるなど再発リスクが高いと考えられる症例では、鎖骨上下窩リンパ節領域への照射を考慮する。

おわりに

乳癌における乳房温存術後の放射線療法は、非浸潤性・浸潤性にかかわらず有効で、特に浸潤性乳癌においては生存率の向上にも寄与することが示されている。一方、APBIや寡分割照射など、新たな照射方法も行われつつある。これらの有効性や安全性については、今後も見守っていく必要がある。

文献

- 1) Fisher B, et al: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* **28**(4): 400-418, 2001.
- 2) Bijker N, et al: Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* **24**(21): 3381-3387, 2006.
- 3) Cuzick J, et al: Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* **12**(1): 21-29, 2011.
- 4) Holmberg L, et al: Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* **26**(8): 1247-1252, 2008.
- 5) Correa C, et al: Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* **2010**(41): 162-177, 2010.
- 6) Goodwin A, et al: Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD000563, 2009.