

手術後の放射線療法は何のために行うのでしょうか。



手術後の放射線療法は、温存した乳房や乳房を切除したあとの胸壁、その周囲のリンパ節からの再発を防ぐために行います。

すべての乳房温存手術後の患者さん、および乳房切除術を受けた患者さんのうち、わきの下のリンパ節に4個以上転移があった患者さんや、しこりの大きかった(5cm以上)患者さんには、手術後の放射線療法が勧められます。

解説

乳房温存手術後の放射線療法は何のために行うのですか

乳房温存療法における手術の役割は、目にみえるがんのしこりを摘出することであり、放射線療法の役割は、手術で取りきれなかった可能性のある目にはみえないがん細胞を根絶やしにすることです。手術と放射線療法が揃って初めて乳房を温存しつつ、乳がんを治療することが可能になります。

乳房温存手術後に放射線療法が必要かどうかについては、海外で多くの臨床試験が行われました。手術で切除した組織の断面を顕微鏡で詳しく調べた結果、断面およびその近くにかん細胞がみられないことが確認された(断端陰性といいます)患者さんに対して、放射線療法を加えた場合と、加えない場合で比べた試験では、放射線療法を加えることにより、乳房内再発が約1/3に減ることが明らかになっています。さらに乳房内再発を防ぐことにより、生存率も向上させる可能性があることが臨床試験の長期観察から示されています。ただし、放射線療法を行っても再発を100%防ぐことはできません。切除断面の間近(5mm以内)にかん病巣が迫っていた、あるいは切除断面にかん細胞があると確認された(断端陽性といいます)患者さんや、年齢の若い患者さんは乳房内再発の危険度が高くなるといわれています。また、最近では、腋窩(わきの下の)リンパ節に転移が多数あった患者さんには温存した乳房に加えて鎖骨上窩(首のつけ根の鎖骨の上の部分)のリンパ節にも放射線をかけることが勧められています。

乳房温存手術後に放射線療法が省略できる場合はないのですか

放射線療法は正しく行えば安全な治療ですが、時間や費用がかかり、また軽度ながら副作用もあります(☞Q34参照)。したがって、放射線療法を省略しても、乳房内再発の危険性が変わらないのであれば、それに越したことはありません。放射線療法の省略が考慮される場合としては、もともと再発する危険度が低い場合(例：高齢でホルモン療法が効くタイプ)が考えられます。最近70歳以上でホルモン療法が有効なタイプの患者さんに対して、放射線療法を加えた場合と加えなかった場合

を比べた臨床試験の結果が報告されました。やはり放射線療法を加えたほうが乳房内再発が少なかったのですが、その差はごく小さなもので、生存率にも差はありませんでした。したがって、患者さんが十分に説明を受けたうえで納得すれば、放射線療法を省略することもあります。

乳房切除術後の放射線療法は何のために行うのですか

これまでは乳房切除術に続く治療では、化学療法やホルモン療法が中心となり、放射線療法は不要といわれてきました。しかし、最近海外で行われた臨床試験の結果、乳房切除術の場合でも、胸壁やリンパ節などから再発する危険性が高い場合は、化学療法やホルモン療法に加えて、放射線療法も行ったほうがよいということがわかりました。

乳房切除術のあと胸壁や鎖骨上窩(首のつけ根の鎖骨の上の部分)のリンパ節に再発が起これると、その再発病巣から全身にがん細胞が広がる危険性があります。放射線療法を行うことにより、これらの場所の再発を減らすことができ、その結果、病気が治る可能性を高めることができると考えられています。放射線療法の技術が発達して、安全に行えるようになったこともあり、海外では積極的に実施されるようになりました。日本でも今後このような治療を受ける患者さんが増えていくと思われる、徐々にこのような患者さんに対し放射線療法を行う施設が増えてきました。

どの患者さんが放射線療法を受けたらよいかは、胸壁や鎖骨上窩のリンパ節への再発の危険度によって異なり、もともとの乳房のしこりの大きさやリンパ節への転移の状態をみて判断します。再発の危険度が高いとされる、腋窩リンパ節に4個以上転移があった患者さんや、しこりが大きかった(5cm以上)患者さんでは、化学療法やホルモン療法の他に放射線療法を行うことで再発のリスクを下げるができます。また逆に、しこりが小さかった場合や、リンパ節への転移がなかった場合には、放射線療法を受けなくても胸壁や鎖骨上窩に再発することは少なく、放射線療法を受ける利点はあまりありません。

放射線はしこりのあった側の胸壁と鎖骨上窩に照射します。線量は施設によって若干の違いがありますが、1回線量が1.8～2.0グレイ(Gy)で、総線量は45～50グレイ程度(総治療期間約5～6週間)が最も多く行われています。

乳房温存手術後の放射線療法の流れを教えてください。

A 手術した乳房全体に、総線量で45～50グレイ程度を照射するのが一般的です。

解説

乳房温存手術後の放射線療法では、どの範囲に照射するのが適切ですか

放射線療法の効果は、放射線を照射した部分にのみ現れます。十分な効果があり副作用が少ない放射線療法を行うためには、必要かつ十分な照射範囲を決定することが大切です。現在の標準治療は、温存した乳房全体を照射する方法(全乳房照射)です。

最近、欧米でがんのしこりのあった場所の周囲のみに短期間で集中的に照射する方法も試されています。しかし、効果や長期の副作用について、温存した乳房全体を照射する方法と同等かどうかはまだわかっていません。

術後の放射線療法の線量や治療期間はどのくらいが適切ですか

全乳房照射では、手術した乳房全体に対して1回線量1.8～2.0グレイ、総線量45～50グレイ程度を約5週間かけて行います。一度にすべての量をかけるのではなく、少しずつ分割してかけるのは、正常組織への影響を小さくして、がん細胞だけを弱らせて死滅させるためです。1回の照射時間は1～2分程度で、通院の時間以外は通常の生活が可能です。

放射線療法の効果は、どれだけ総線量を何回に分けて、どれだけ期間に照射したかで決まってきます。一般に、手術後に残っているかもしれない、目にみえない程度のがん細胞に対しては、50グレイ程度を5週間くらいかけて治療する方法が有効とされています。毎日続けて照射することにより、がん細胞が次第に少なくなっていくます。途中で長期間の休みを入れてしまうと、同じ総線量を照射しても効果が薄れます。ただし、数日程度の延長であれば問題はありません。

カナダやイギリスでは、治療期間の短縮を目的として上記とは異なった線量や照射回数での治療も行われています。1回線量2.66グレイで総線量42.56グレイを22日間かけて治療する方法で、効果と副作用は従来の方法とほぼ同等であることがわかっています。したがって、このような1回の線量を増やして回数を減らすことも、許容しうる方法です。

全乳房照射後にしこりのあった周囲に追加照射することは必要ですか

全乳房照射後にしこりのあった周囲に追加照射(ブースト照射)を行うことは、乳

乳房内の再発を減少させるのに有用です。

乳房全体に多くの線量を照射することは、副作用が強くなり好ましくありませんが、乳房内の再発の多くは、しこりのあった周囲に起こるので、この部分に追加照射をしておくことで再発を減らせます。

特に、切除断端陽性(☞ Q32 参照)の場合など、がん細胞の取り残しの可能性が高い場合は、10～16グレイの追加照射を行うことが一般的です。一方、切除断端陰性(☞ Q32 参照)でがんを取りきれたと思われる場合でも、追加照射によって乳房内再発が減ることがわかっています。ただしこの場合は、そもそも乳房内に再発する危険度がそれほど高くないので、追加照射による再発の減少の効果は大きいものではありません。また、この再発抑制効果は年齢が高くなるほど弱くなることもわかっています。高齢で切除断端陰性の患者さんでは、追加照射の必要性について個別の状況に応じて判断したほうがよいでしょう。

乳房以外の部分にも照射する必要はありますか

腋窩(わきの下の)リンパ節転移が4個以上あった場合は、鎖骨上窩(首の付け根の鎖骨の上の部分)への照射をお勧めします。また、リンパ節転移が1～3個の場合も、鎖骨上窩への照射を行ったほうがよい場合があります。

乳房温存療法で腋窩リンパ節への転移が4個以上あった場合には、3個以下の場合に比べて鎖骨上窩などのリンパ節転移が多いと報告されています。そのような場合、鎖骨上窩への放射線療法が有用とする報告があり、米国や日本のガイドラインでは放射線療法を勧めています。腋窩リンパ節への転移が1～3個の場合には、病理学的悪性度などのその他の危険因子によって、照射をお勧めする場合があります。また、胸骨のわきにある胸骨傍リンパ節への転移はまれですが、腫瘍の位置などの病状によって照射をお勧めすることがあります。

なお、腋窩リンパ節の郭清後、さらに腋窩に放射線療法を追加しても生存率は改善せず、かえって腕の腫れや肩の副作用が増えるのでお勧めしません。

手術後の放射線療法の際にみられる副作用はどのようなものですか。また、対処法はありますか。



手術後の放射線療法中または治療終了後数カ月のうちに現れる副作用としては皮膚炎、倦怠感、放射線肺臓炎などがあります。皮膚炎はほとんどの患者さんで見られますが、重篤なものではありません。それ以外の副作用も頻度は少なく、大きな問題になることはほとんどありません。乳房切除術後の照射では、胸壁に加えて周囲のリンパ節を照射することが多く、副作用は乳房温存手術後の放射線療法の場合より、やや増加します。

解説

放射線療法中と終了後まもなく現れる副作用

放射線照射による副作用が現れるのは照射した部位に限られますので、乳がんの場合は、胸壁、周囲のリンパ節領域です。頭髪の脱毛やめまいなどはなく、吐き気や白血球減少もほとんど起こりません。放射線を当てている間に痛みや熱さを感じることもありません。放射線がからだに残ることもありませんので、家に帰った後、乳幼児などを抱いても安全です。照射期間中に、疲れやだるさを感じる患者さんもありますが、基本的には日常生活や仕事をしながら受けることが可能です。

開始して3～4週間後くらいで、放射線が当たっている範囲内の皮膚が日焼けのように赤くなり、ひりひりすることがあります。このような場合に皮膚を冷やすほうがよいかどうかについては、よくわかっていません。症状が楽になるようであれば冷やしていただいても構いませんが、あまり冷やしすぎないようにご注意ください。照射部位は皮膚が弱くなっているため、絆創膏などを貼らないでください。また、からだを洗うときにも強くこすったりしないよう気をつけてください。場合によっては皮がむけたり、水ぶくれのようになることもありますが、治療が終了すれば1～2週間で軽快します。照射後は皮膚が黒ずみ、汗腺や皮脂腺の働きが一時的に衰え、手で触れると暖かく感じたり、皮膚もカサカサすることがあります。乳房温存手術後の照射の場合は乳房全体が少し腫れて硬くなったり、痛んだりすることもあります。多くの患者さんでは、これらの症状は数年以内にかかなりの程度回復するので、日常生活で苦になることはありません。

放射線療法終了後しばらくして現れる副作用

放射線療法が終了して、数カ月～数年後に出る副作用を晩期の副作用といいます。放射線が肺にかかることによって起こる肺炎はまれですが、治療後数カ月以内に100人に1人くらいの割合で見られることがあります。咳や微熱が長く続くときは病院(できれば照射を受けた病院)を受診してください。「放射線療法を受けた」

という情報が重要ですので、医師にその旨を伝えてください。放射線による肺炎は適切な治療により治癒します。

治療後数カ月以降にみられる副作用の頻度は少なく、あまり問題となりません。乳房に放射線を当てることによって乳汁をつくる機能は失われるので、放射線療法後に赤ちゃんを産んだ場合は、照射した乳房から母乳が出ることはほとんどありませんが、反対側の乳房からは授乳できます。

また、腕がむくむことがあります。頻度や程度は手術方法によって異なり、大きな手術を受けた場合ほどリスクは高くなります。かつては、放射線が心臓に当たってしまうことによる^{しんきんこうそく}心筋梗塞などの心臓障害も心配されましたが、現在は放射線療法の技術が高くなったため、ほとんど問題になりません。

放射線療法で他のがん(二次がん)が発生することはありますか

この場合の二次がんというのは、乳がんの治療後に治療が原因で別の部位(例えば反対側の乳房や肺や大腸など)にがんが発生することをいいます。乳がんを経験された患者さんは、乳がんの病歴がない女性に比べると、二次がんを生じる割合が高いことが知られています。原因はいろいろで、遺伝、環境因子、化学療法や放射線療法などが考えられます。

しかし、リスクが増加するといっても、二次がんになる患者さんの数は、わずかであり、放射線療法による利益は二次発がんの危険性を上回ると考えられています。

放射線療法は早く受けたほうがよいのでしょうか。

A 乳房温存手術後に、特別な理由もなく放射線療法の開始を遅らせることは望ましくありません。しかし、放射線療法と抗がん剤治療(化学療法)の両方を受ける必要がある場合には、抗がん剤治療が終わってから放射線療法を開始するのが一般的です。

解説

乳房温存療法の場合

乳房温存手術を受けた患者さんは、年齢や病気の性質、病気の進み具合などによって、放射線療法だけを受ければよい場合と、放射線療法と抗がん剤治療の両方を受けなければならない場合があります。前者では、①放射線療法はいつ頃までに始めたほうがよいか、後者では、②放射線療法と抗がん剤治療のどちらを先にしたらよいか、③抗がん剤治療を先に始めた場合、放射線療法は遅くともいつ頃までに開始しないといけないのかが気にかかるところです。実はこうした問いに対する明快な答えは用意されていないのですが、いくつか明らかになっていることもありますので順に説明します。

抗がん剤治療を受けない場合、放射線療法はいつ頃までに始めたほうがよいのでしょうか

放射線療法だけを行う場合は、手術の傷がよくなった時点で直ちに治療を始めるのが普通です。しかし、ときには手術後の合併症(傷の治りが悪い場合や炎症など)や年末・年始のお休み、個人的な理由などで治療の開始が遅れることがあります。これまでの研究によると、放射線療法をいつまでに始めるべきかという区切りはなく、治療開始が遅れるほど手術の傷跡近く(局所)の再発が増える可能性が示されています。とくに手術から放射線療法の開始までが20週を超えると、生存率も下がる可能性があることが報告されています。したがって、特別な理由がない限り、手術後の放射線療法はなるべく早期に(とくに手術後20週以内に)始めることが勧められます。

放射線療法と抗がん剤治療のどちらを先にしたらよいのでしょうか

抗がん剤治療と放射線療法の両方が必要な場合、両者の順序には、抗がん剤治療を先行させる場合、放射線療法を先行させる場合、放射線療法と抗がん剤治療を同時に行う場合の3通りが考えられます。どの方法が最も治療効果が高いかを調べた研究では、放射線療法と抗がん剤治療はどちらを先に行っても局所再発や遠隔転

移、死亡率に差がないことが報告されています。しかし最近では、遠隔転移は生死にかかわる可能性があるため、これを減らす目的で数カ月間の抗がん剤治療を先に行い、その後で放射線療法を行うことが一般的となっています。抗がん剤治療と放射線療法を同時に行う治療については、副作用に問題はなく安全に行えたとする報告と、見過ごすことのできない急性の副作用がみられたとする報告があり、現時点では十分観察の行き届いた臨床研究においてのみ行われるべきであると考えられます。

抗がん剤治療を先に始めた場合、放射線治療は遅くともいつ頃までに開始しないといけませんか

抗がん剤の投与方法にも種類があり、どの投与方法を採用するかで放射線療法の開始時期も異なります。標準的な術後の抗がん剤治療は3～6カ月かかり、その副作用からの回復期間(1カ月程度)を含めると放射線療法の開始は手術後おおそ4～7カ月後になります。手術前に抗がん剤治療を行った場合は、手術後から放射線療法までの期間は、抗がん剤治療をしていない場合と同じように考えてよいでしょう。したがって、放射線療法は、予定していた標準的な抗がん剤治療が終わり、副作用がある程度落ち着いた時点(約1カ月)で始めても差し支えないと考えてよいでしょう。

乳房切除術の場合

乳房切除後に抗がん剤治療と放射線療法の両方を受けることが勧められる場合、どちらを先に行えばよいかについては、よくわかっていません。

乳房切除後の放射線療法は乳房を切除した手術部位(胸壁)とその近辺(周囲のリンパ節領域)の再発を予防するために行われ、乳房から離れた部位(遠隔)の再発を予防するためには抗がん剤治療が行われます。両者とも必要な治療ですが、どちらを先に行ったらよいかという問題が生じます。この問題についていくつかの研究が行われてきましたが、まだはっきりした結論は得られていません。ただし、通常は抗がん剤治療を先に行っている場合が多いようです。

また、他のがん腫(食道がん・肺がん・膀胱がんなど)では、放射線療法と抗がん剤治療を同時に行うことで治療成績が高まったという信頼できる報告があります。乳がんでも抗がん剤を放射線療法と同じ期間に行うことについて研究されていますが、副作用が多くみられるという報告もあり、今のところ標準治療としてはこのような方法はお勧めできません。

臨床外科

8

2012 VOL. 87 NO. 8

特集

知っておきたい

放射線・粒子線治療

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

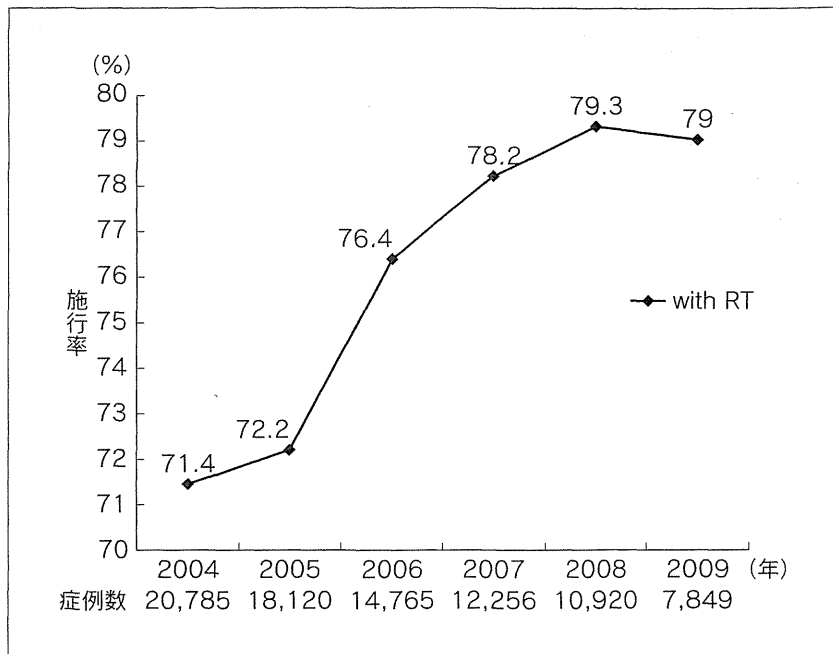


図1 乳房温存術後の放射線療法施行率 (文献3より引用)

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におけるシステムティック・レビュー¹⁰⁾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 (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

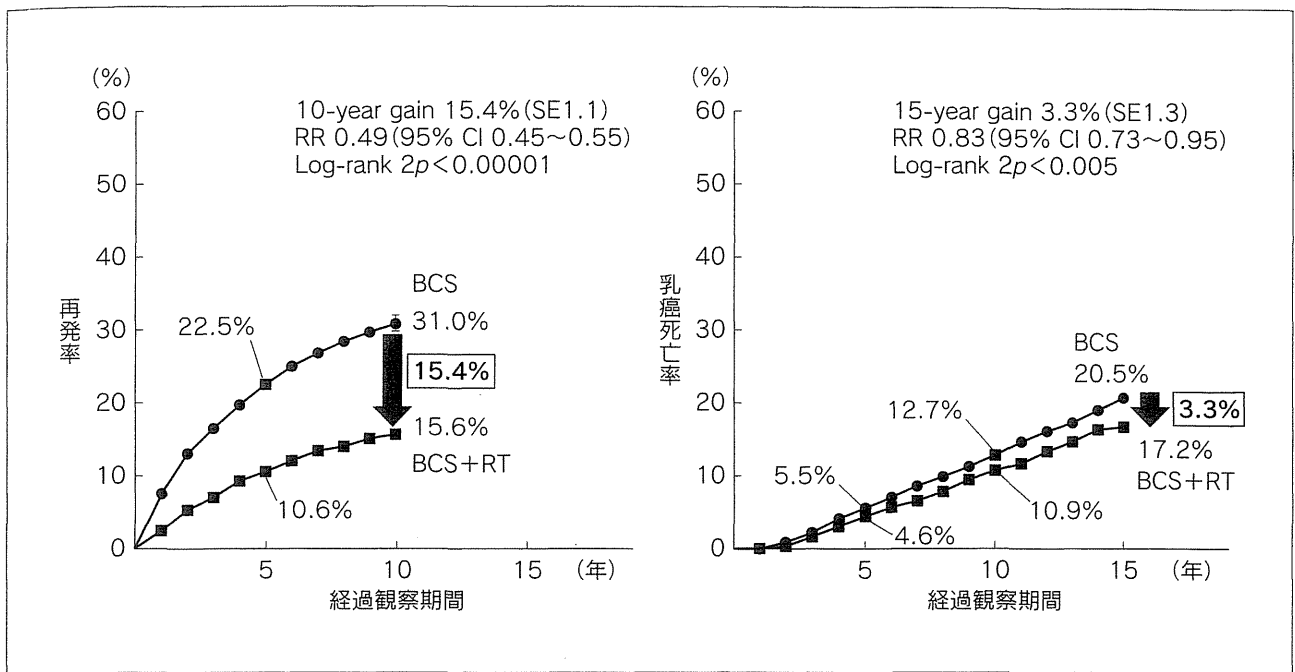


図 2a 腋窩リンパ節転移陰性患者 (7,287 例) の再発率と乳癌死亡率 (文献 4 より引用)
放射線治療は 10 年で再発率を 15.4%、15 年乳癌死亡率を 3.3%低下させた。

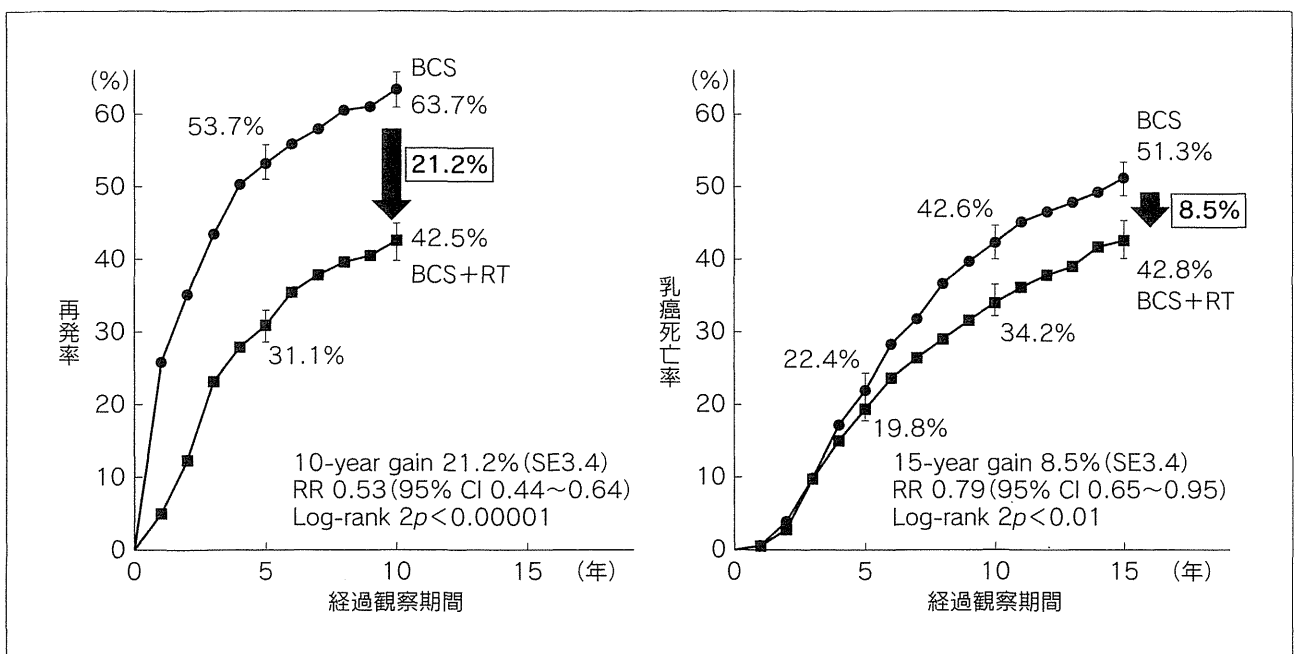


図 2b 腋窩リンパ節転移陽性患者 (1,050 例) の再発率と乳癌死亡率 (文献 4 より引用)
放射線治療は 10 年で再発率を 21.2%、15 年乳癌死亡率を 8.5%低下させた。

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公表している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

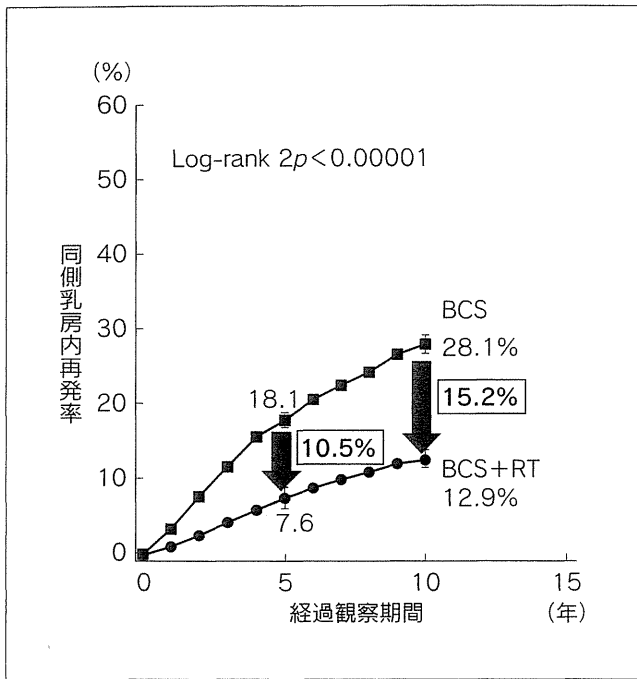


図3 DCISにおける放射線療法の意義
DCISにおいて乳房温存術後の照射線療法は同側乳房内再発を低下させる。(文献9より引用)

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

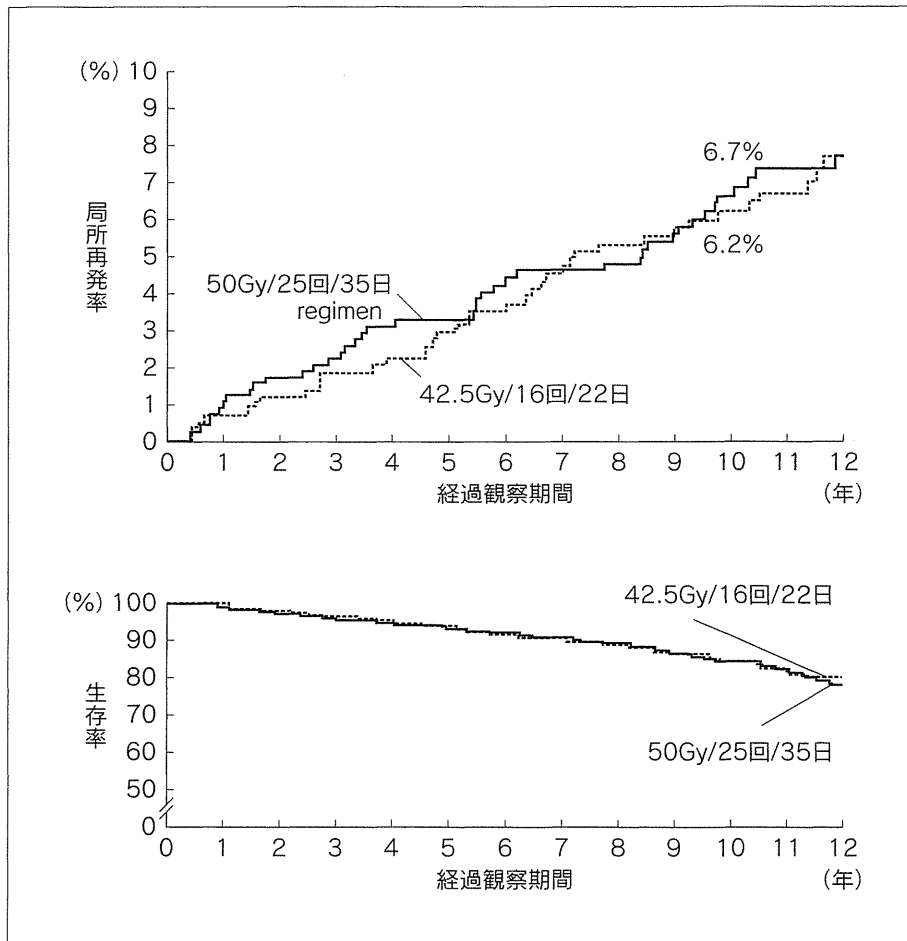


図4 標準的分割照射と寡分割照射のランダム化比較試験
全乳房照射は42.5 Gy/16回/22日と50 Gy/25回/35日で、局所再発率と全生存率には有意差を認めない。(文献11より引用)

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を施行するべきかど

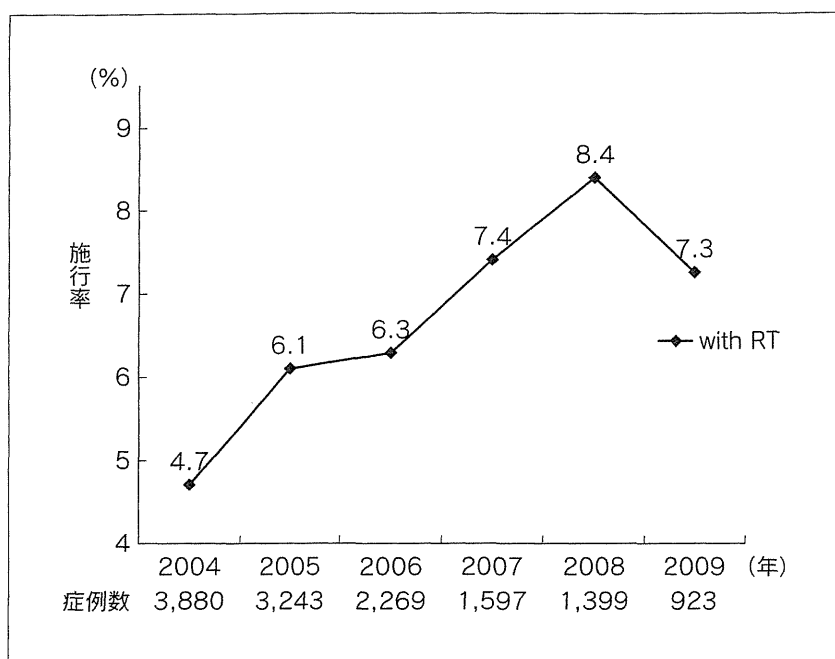


図5 乳房切除術後の放射線治療施行率 (文献3より引用)

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過渡的研究があるが、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の報告がある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。

■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 日のベータ線放射種である。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

II. 各論

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

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

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

120612M1

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. そのうちのひとつである 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

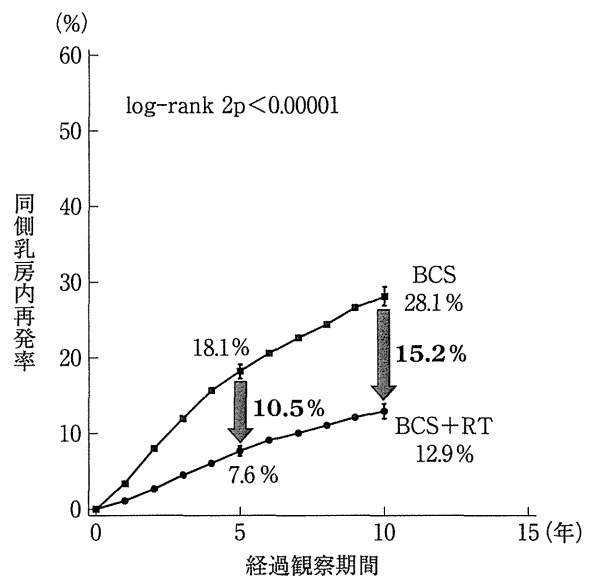


図1 DCIS における放射線療法の意義 (文献⁵⁾より引用)

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

Chikako Yamauchi: Department of Radiotherapy, Shiga Medical Center for Adults 滋賀県立成人病センター 放射線治療科