

# 原発性乳癌に対する放射線療法

—その役割とあらたな知見

Radiotherapy for primary breast cancer



山内智香子

Chikako YAMAUCHI

滋賀県立成人病センター放射線治療科

◎乳房温存療法は乳房温存手術後に放射線療法を行う治療法である。近年、早期乳癌に対する乳房温存療法は標準療法となっている。浸潤性乳癌においては、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、乳癌死も低下させることが示されている。乳房への照射においては全乳房照射が標準治療であり、さらに腋窩リンパ節転移4個以上の症例では、鎖骨上窩リンパ節領域へも照射することが勧められる。非浸潤性乳癌においても放射線療法を行うことにより乳房内再発が有意に減少することが示されている。ただし、非浸潤性乳癌においては、乳癌死を低下させることは示されていない。一方、局所進行乳癌に対する乳房切除術後症例、とくに腋窩リンパ節転移陽性症例においては乳房切除術後放射線療法(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。本稿では、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン2011年版<sup>1)</sup>、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン<sup>2)</sup>を踏まえて原発性乳癌に対する放射線療法を概説する。



放射線療法, 乳房温存療法, 乳房切除術後放射線療法, リンパ節領域照射

## 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手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、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癌に分けて概説する。

### 1. 浸潤性乳癌

① 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

状態は以下のとおりである。

- a) 絶対的禁忌：妊娠中、患側乳房や胸壁に照射歴あり
- b) 相対的禁忌：背臥位で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

② 放射線療法の意義……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べ有意な乳房内再発の低下が認められた。また、2002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を示されたが、これらの報告では乳房温存術後の放射線治療

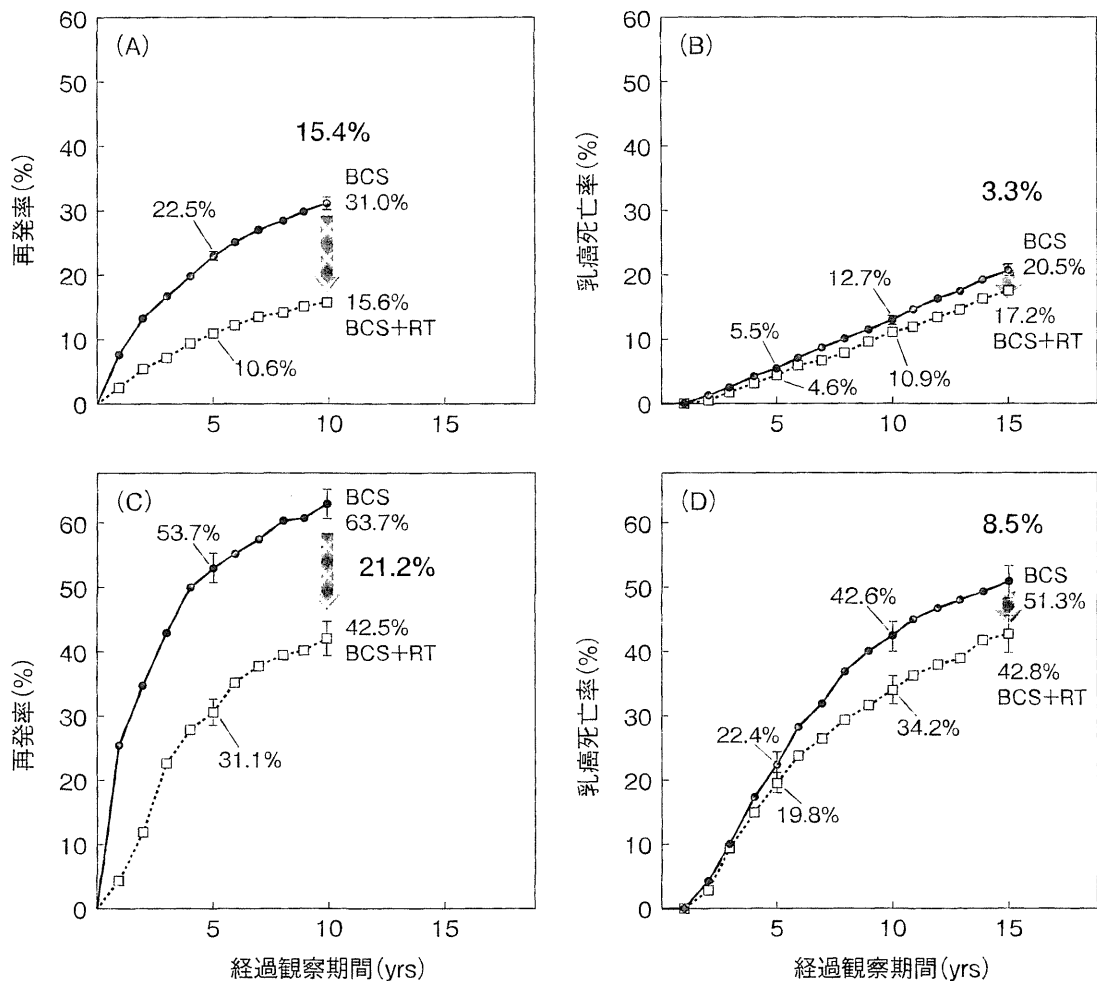


図1 乳房温存術後の放射線治療のメタアナリシス(EBCTGによる報告)<sup>3)</sup>

A, B: 腋窩リンパ節転移陰性患者(7,287例)の再発率(A)と乳癌死亡率(B)。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。  
 C, D: 腋窩リンパ節転移陽性患者(1,050例)の再発率(C)と乳癌死亡率(D)。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。  
 BCS: 乳房温存手術。

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<sup>3)</sup>。最新のEBCTG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1-A, B), 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1-C, D)。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 (ductal carcinoma *in situ*: DCIS)

① 放射線療法の適応と意義……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<sup>4-7)</sup>、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EBCTG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<sup>8)</sup>(図2)。

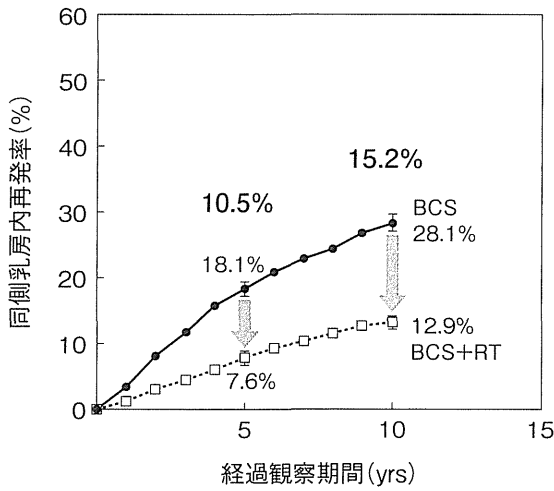


図 2 DCISにおける放射線療法の意義<sup>8)</sup>  
DCISにおいて乳房温存術後の照射線療法は、同側乳房内再発を低下させる。  
Logrank  $2p < 0.00001$ .

Cochrane Databaseにおけるシステマティック・レビュー<sup>9)</sup>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)<sup>8)</sup>。

### 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<sup>10)</sup>(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

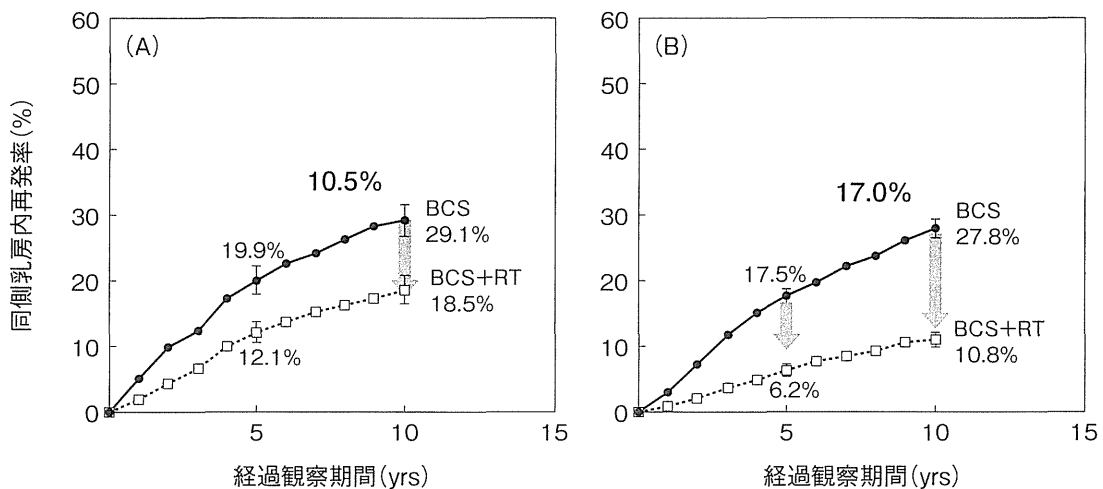


図 3 DCISにおける温存乳房への放射線療法では50歳未満より50歳以上で乳房内再発の抑止率が高い<sup>9)</sup>  
A: 年齢<50(911例, Logrank  $2p = 0.007$ ), B: 年齢 $\geq 50$ (2,818例, Logrank  $2p < 0.00001$ )

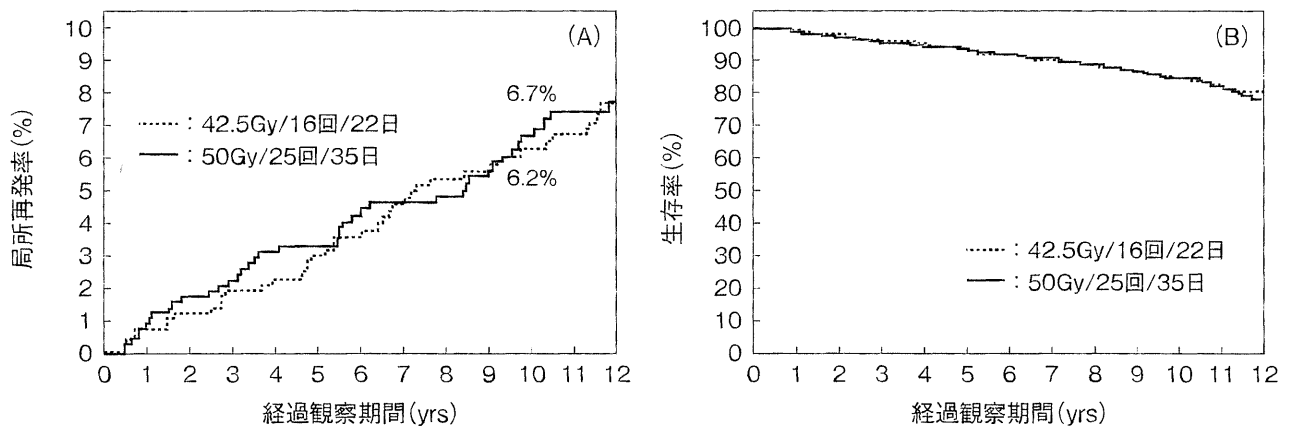


図 4 標準的分割照射と寡分割照射のランダム化比較試験<sup>10)</sup>  
全乳房照射は 42.5 Gy/16 回/22 日と 50 Gy/25 回/35 日で局所再発率と全生存率には有意差なし。

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公表している<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、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<sup>13,14)</sup>。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ため、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い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<sup>15,16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。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<sup>19)</sup>。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<sup>2)</sup>。

### 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<sup>2,18)</sup>。

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週のブ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の報告がある<sup>20)</sup>。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<sup>2)</sup>。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%vs33.3%±15.7%; $p=0.040$ )、生存率も向上することが示されている<sup>21)</sup>。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.

\* \* \*

