

いが全例集めたほうが良いか（沼崎）。

- ・ 10 例ほどしか出せない施設もある。データが使えない場合がある（手島）
- ・ 最初に集める際は、ランダムサンプリングを行わないことにする（沼崎）。
- ・ ROGAD の時に 1 ヶ月だけと決めて行っていた記憶がある。このように時期を切るというのは 1 つの方法ではないか（小泉）。
- ・ 国立がんセンターで行っている調査も 1 ヶ月だけで区切り、それを 12 倍している。それでも良いかと考えるが、この場合全症例出す施設がなくなる（沼崎）。
- ・ もう 1 度検討する。意見を反映して来年から運用するため、早めに進めていきたいと考えている（沼崎）。

13. 閉会挨拶

沼崎穂高

（文責：沼崎，篠原，中野）

IV. 研究成果の刊行物・別刷

決定版

チームで取り組む



乳がん
放射線療法

〈監修〉

佐々木 良平

(神戸大学)

淡河 恵津世

(久留米大学)

唐澤 久美子

(放医研重粒子医科学センター病院)



C. Yamauchi

株式会社 メディカル教育研究社

Contents

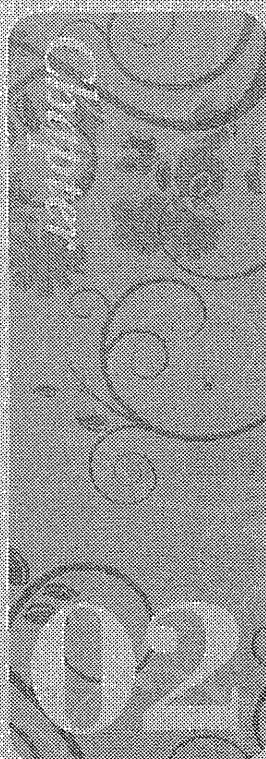
はじめに

佐々木良平・淡河恵津世・唐澤久美子



Chapter 1 乳がん放射線療法の歴史的変遷と将来展望 1

- | | | |
|------------------|------|---|
| 1 乳がん放射線療法の歴史的変遷 | 関口建次 | 3 |
| 2 乳がん放射線療法の将来展望 | 関口建次 | 8 |



Chapter 2 乳がん放射線療法のための基礎知識 11

- | | | |
|------------------------------|---------------------|----|
| 1 乳がんの疫学 | 雑賀公美子 | 13 |
| 2 病 理 | 山口 倫 | 16 |
| 3 外科療法 | 多田 寛 | 22 |
| 4 薬物療法①：化学療法 | 向原 徹 | 27 |
| 5 薬物療法②：ホルモン療法・分子標的療法 | 向井博文 | 35 |
| 6 放射線療法の基礎 | | |
| ①放射線生物学 | 増永慎一郎 | 41 |
| ②放射線物理学 | 小澤修一 | 46 |
| Coffee Break 乳がん診療の日米比較 | 齋藤アンネ優子 | 52 |
| Coffee Break アジアにおける乳がん治療の現況 | ノルジャスリナスライマン
ネリー | 54 |

* 執筆者名は筆頭者のみ記載しております。

* 記載されている雑誌の文献の記述は、筆頭者名、雑誌名、ページ、発行年のみを記しています。

* 本文中の表記の中で「がん」は、Chapter 2-2 病理の項目のみ、病理組織名として「癌」と表記しました。

Chapter 3 乳がん放射線療法の実際

1 乳房温存術後の放射線療法

① 通常分割全乳房照射	山内智香子	59
② 寡分割全乳房照射 (短期照射)	野崎美和子	65
③ リンパ節領域照射	齋藤アンネ優子	69
④ 加速乳房部分照射 (APBI)	加賀美芳和	73
ポイント 術中照射	澤木正孝	78
⑤ 非浸潤性乳がんに対する照射	鹿間直人	80
⑥ 術後の放射線療法ができない症例・要注意症例	関口建次	84

2 乳房切除術後放射線療法

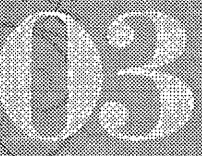
① 胸壁照射	余田栄作	87
② 乳房再建と放射線療法	唐澤久美子	91
③ 領域リンパ節照射	鹿間直人	94

3 局所進行がん・炎症性乳がんと局所再発

① 局所進行がん・炎症性乳がん	喜多みどり	97
② 局所・領域再発	喜多みどり	102
③ 炎症性再発	辻野佳世子	105
ポイント 新たな乳がん治療 (放射線増感剤 KORTUC)	小川恭弘	108
症例 進行乳がん	唐澤久美子	110

4 男性乳がん

上岡 玄	112
------	-----



1 乳房温存術後の放射線療法

① 通常分割全乳房照射

Point
乳がんに対する乳房温存術後放射線療法は浸潤性乳がん・非浸潤性乳がんのいずれにおいても局所領域再発を低下させる。さらに浸潤性乳がんにおいては乳がん死も低下させる。全乳房照射が必要で、乳房内再発リスクの高い患者では腫瘍床へのブースト照射を行う。腋窩リンパ節転移が4個以上陽性の患者においては全乳房照射に加えて鎖骨上窩リンパ節領域へも照射を行う。全乳房照射においては50Gy/1回2Gyの治療が最も多く用いられている。近年では術前に薬物療法を行う場合が増えているが、薬物療法によりpCRが得られた場合でも放射線療法は必要である。

1 乳がんに対する乳房温存術後の放射線療法

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る。浸潤性乳がんにおいては、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、乳がん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。

非浸潤乳管がんにおいても、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、非浸潤性乳がんにおいては乳がん死を低下させることは示されていない。(第3章1-⑤を参照)

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⁾を踏まえて原発性乳がんに対する放射線療法を概説する。

2 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全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。この項では、乳房温存療法における放射線療法の役割について、浸潤性乳がんと非浸潤性乳がんにかけて概説する。

1. 浸潤性乳がん

(1) 適応と禁忌

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。放射線療法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。放射線療法を避けるべき状態は以下の通りである。

- 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：背臥位にて患側上肢の挙上が困難、活動性の強皮症や全身性エリテマトーデス (SLE; systemic lupus erythematosus) の合併

(2) 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Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (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³⁾。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、局所一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年目の乳がん死は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14.4%, 15年乳がん死亡率を3.3%低下させ (図1a)、腋窩リンパ節転移陽性患者では、10年再発率を21.2%, 15年乳がん死亡率を8.5%低下させた (図1b)。さらに再発リスクの因子にかかわらず、4例の10年再発 (局所一領域再発と遠隔再発) を防ぐと15年乳がん死を1例防ぐと結論づけている。遠隔転移を伴わない局所再発に関しては、EBCTCGによるメタアナリシスにおいて放射線療法により70%減少することが示されている⁴⁾。さらに、放射線療法による局所再発率の差はリンパ節転移陰性に比しリンパ節転移陽性患者において大きいことが示されている。腋窩リンパ節転移陰性例における5年局所再発率は照射群と非照射群でそれぞれ6.7%と22.9% (16.2%減少) であったのに対し、腋窩リンパ節転移陽性例では11.0%と41.1% (30.1%減少) であった。これらレベルの高いエビデンスをふまえ、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ている。(乳癌診療ガイドライン 推奨グレードA)

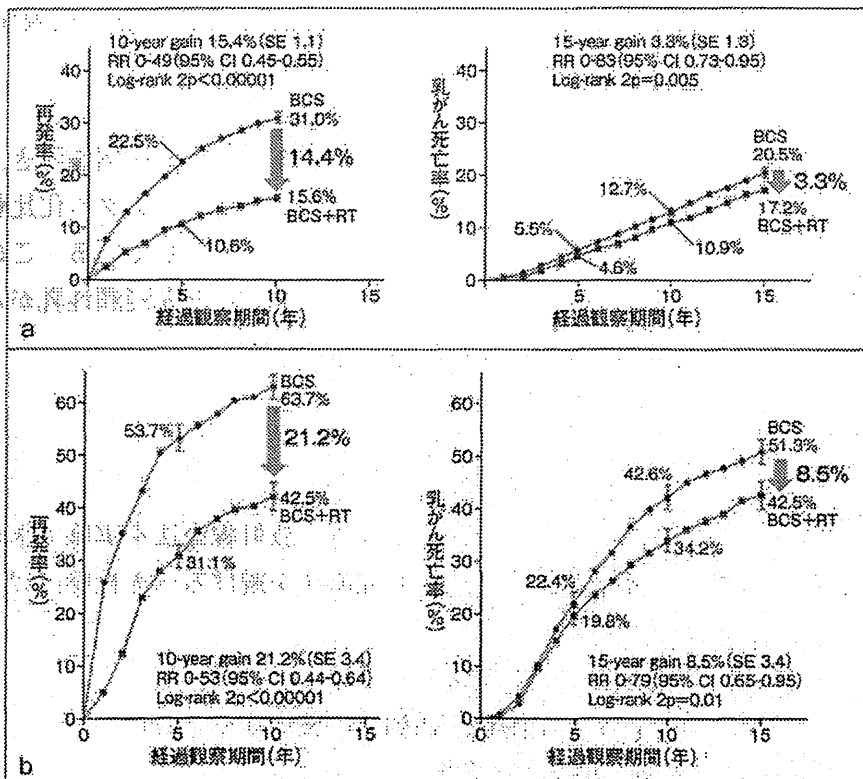


図1 (文献3より)

a: 腋窩リンパ節転移陰性患者 (7,287例) の再発率と乳がん死亡率。放射線療法は10年で再発率を14.4%, 15年で乳がん死亡率を3.35%低下させた。

b: 腋窩リンパ節転移陽性患者 (1,050例) の再発率と乳がん死亡率。放射線療法は10年で再発率を21.2%, 15年乳がん死亡率を8.5%低下させた。

2. 非浸潤性乳管がん (ductal carcinoma in situ : DCIS)

(1) 放射線療法の適応と意義

非浸潤性乳管がん (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療法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2)。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 (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瘤・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 (図3)⁹⁾。術後放射線療法を省略可能な予後良好群を同定する試みもなされているが、安全に省略できる症例についてのエビデンスに乏しい。したがって、現時点では乳房温存術後の放射線療法が推奨されている。(乳癌診療ガイドライン 推奨グレードA) (第3章1-⑥を参照)

なお、放射線療法の禁忌については、浸潤性乳がんと同様である。

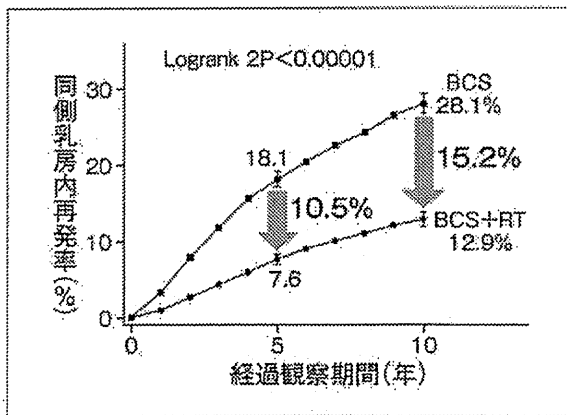


図2 (文献9より) DCISにおける放射線療法の意義。DCISにおいて乳房温存術後の放射線療法は同側乳房内再発を低下させる。

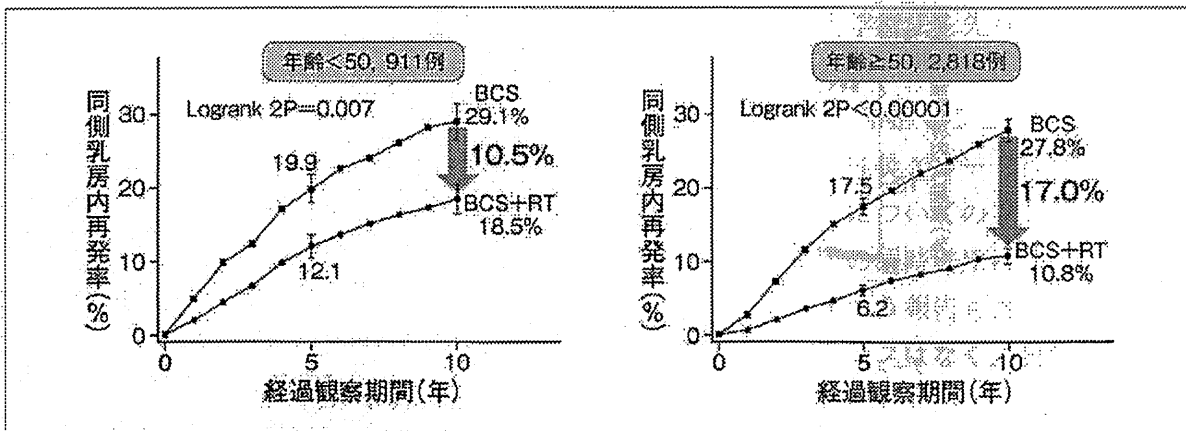


図3 (文献9より) DCISにおける温存乳房への放射線療法では、50歳未満より50歳以上で乳房内再発の抑止率が高い。

3 放射線療法の方法

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 (APBI: Accelerated Partial Breast Irradiation) 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る。現段階では温存乳房全体に放射線照射するのが標準治療であり、皮膚を除く全乳房組織をターゲットとして行う。(乳癌診療ガイドライン 推奨グレード A)

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。ターゲット内の線量分布を均等にするために、ウェッジフィルターやfield-in-field法を用いることがある。

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が、そのなかでも多くの施設で50 Gy/1回2.0 Gyが使用されている。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が、他項を参照されたい。

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¹¹⁾、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^{12,13)}。EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 22881-10882では、病理学的に断端陰性と診断された70歳以下の5,318例をブースト照射の有無でランダム化している。全乳房照射50 Gy、ブースト照射16 Gyで、観察期間中央値10.8年における温存乳房内再発は6.2%と10.2%でブースト照射群において有意に低いことが示された ($p < 0.0001$) (図4)。乳房内再発率はブースト照射を施行することで全ての年齢で有意に低下したが、絶対的リスク減少率に関しては年齢層によって異なり、若年者で大きいことも示された (40歳未満群で

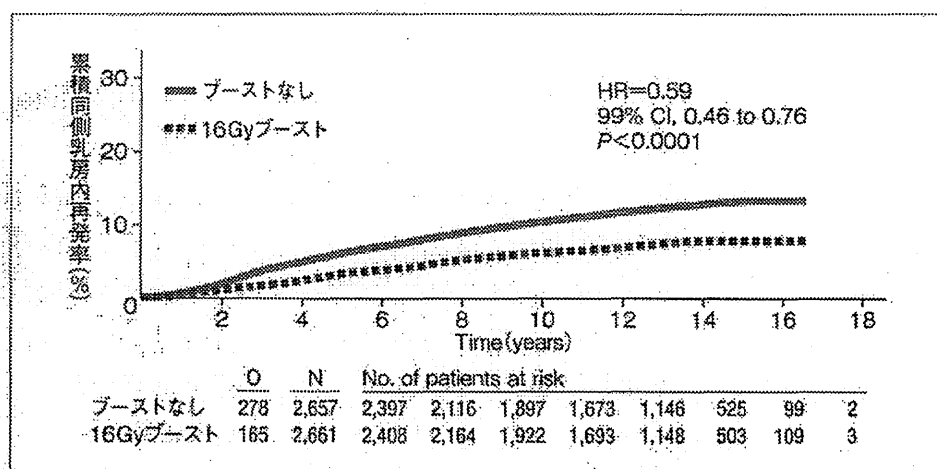


図4 (文献13より) 断端陰性症例においてもブースト照射を行うことで乳房内再発率は有意に減少する。O: 発生数, N: 症例数。

10.4%, 60歳超群で3.5%)¹⁹⁾。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、わが国の実地臨床よりも放射線療法が局所制御におよぼす影響が大きい症例での研究結果である。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が、乳癌診療ガイドラインでは推奨グレードBとされている。特に若年者(特に50歳未満)やハイグレードの腫瘍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²⁾。

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(乳癌診療ガイドライン 推奨グレードB)。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。従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(乳癌診療ガイドライン 推奨グレードC1)。

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療法の順序が問題になる。現状では、放射線療法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、コクラン・レビューでは放射線療法が術後7ヵ月以内に開始されるのであれば、化学療法と放射線療法のどちらを先行させても局所制御や生存率は同等であると結論している¹⁴⁾。標準的な術後補助化学療法は6~7ヵ月のことが多く、化学療法を先行させるために放射線療法の開始が遅れることは許容されると考えられ、実臨床では化学療法を先行することが標準的となっている(乳癌診療ガイドライン 推奨グレードB)。なお、化学療法を施行しない場合の放射線療法は、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20週を超えないことが勧められる(乳癌診療ガイドライン 推奨グレードB)。

放射線療法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。併用薬剤によっては安全に施行できるという報告もあるが、現時点では併用薬剤のレジメンや有用性・安全性に関する十分なエビデンスはなく、日常診療における実施は基本的に勧められない(乳癌診療ガイドライン 推奨グレードC2)。

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