

科学的根拠に基づく

乳癌 診療ガイドライン

① 治療編

2011年版

日本乳癌学会 編

金原出版株式会社

乳癌診療ガイドライン①治療編（第1版）作成委員一覧

診療ガイドライン委員会

中村 清吾	昭和大学医学部乳癌外科 [委員長]	堀井 理絵	がん研究会 有明病院 病理部
大野 真司	国立病院機構九州がんセンター乳癌科 [副委員長]	光森 通英	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院乳癌科	向井 博文	国立がん研究センター東病院化学療法科
角田 博子	聖路加国際病院放射線科	村上 茂	広島市立安佐市民病院外科
徳田 裕	東海大学医学部乳癌・内分泌外科		

診療ガイドライン小委員会

● 薬物療法

向井 博文	国立がん研究センター東病院化学療法科 [委員長]	大住 省三	国立病院機構四国がんセンター乳癌外科
相原 智彦	相原病院乳癌科	遠山 竜也	名古屋市立大学病院乳癌・内分泌外科
		穂積 康夫	自治医科大学附属病院乳癌・総合外科

● 外科療法

岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院乳癌科 [委員長]	北村 薫	ナグモクリニック福岡(乳癌外科)
位藤 俊一	りんくう総合医療センター外科	菰池 佳史	大阪府立成人病センター乳癌・内分泌外科
井口 雅史	金沢大学附属病院乳癌科	坂井 威彦	がん研究会 有明病院乳癌センター外科
岩平 佳子	プレストサージャリークリニック(形成外科)	神野 浩光	慶應義塾大学医学部外科
大村 東生	札幌医科大学医学部第1外科	武井 寛幸	埼玉県立がんセンター乳癌外科

● 放射線療法

光森 通英	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 [委員長]	鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科
関口 建次	聖路加国際病院放射線腫瘍科	楯林 正流	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
小口 正彦	がん研究会 有明病院放射線治療科	濱本 泰	愛媛大学大学院医学系研究科生体画像応用医学分野
淡河 恵津世	久留米大学医学部放射線医学教室	山内智香子	滋賀県立成人病センター放射線治療科
唐澤久美子	放射線医学総合研究所重粒子医学センター病院	余田 栄作	川崎医科大学放射線医学(治療)
齋藤アンネ優子	順天堂大学医学部附属浦安病院放射線科		

● 検診・診断

角田 博子	聖路加国際病院放射線科 [委員長]	島田 友幸	平鹿総合病院乳癌科
磯本 一郎	長崎大学大学院放射線診断治療学分野	戸崎 光宏	亀田メディカルセンター乳癌センター乳癌科
大貫 幸二	岩手県立中央病院乳癌外科	中島 一毅	川崎医科大学乳癌甲状腺外科
河合 賢朗	東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学		
小島 康幸	聖マリアンナ医科大学乳癌内分泌外科		

● 病理診断

堀井 理絵	がん研究会 有明病院 病理部 [委員長]	本間 尚子	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学
小塚 祐司	川崎医科大学病理学2	前田 一郎	聖マリアンナ医科大学診断病理学

診療ガイドライン評価委員会

光山 昌珠	北九州市立医療センター外科 [委員長]	田村 和夫	福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科
稲治 英生	大阪府立成人病センター乳癌・内分泌外科 [副委員長]	福井 次矢	聖路加国際病院一般内科

CQ

9

乳房切除術後の放射線療法は勧められるか

◆ 背景・目的

複数のランダム化比較試験とメタアナリシスにより、乳房切除術後の放射線療法が局所領域リンパ節再発率を低下させるのみならず生存率を向上させることが示された。乳房切除術後の放射線療法が再発率および生存率に与える影響を、十分な経過観察が行われた臨床試験の結果を中心に評価する。

9-a

腋窩リンパ節転移4個以上陽性の患者では乳房切除術後の放射線療法が勧められるか

推奨
グレード

A

腋窩リンパ節転移4個以上の患者では乳房切除術後の放射線療法が強く勧められる。

放射線療法

◆ 解説

1990年代後半に報告された高リスク患者(腋窩リンパ節転移陽性や原発巣の最大径が5 cm以上など)を対象とした3つのランダム化比較試験において、乳房切除術後の放射線療法が局所領域リンパ節再発を1/3~1/4に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た^{1)~4)}。乳房切除術を施行した腋窩リンパ節転移陽性の8,505例を対象としたEBCTCGによるメタアナリシスの結果からも、術後照射により5年局所領域リンパ節再発率が23%から6% (17%の減少)に減少することが示された⁵⁾。また、36のランダム化比較試験をまとめたメタアナリシス(13,199例)の結果でも、照射を行わなかった場合に比して術後照射は局所領域リンパ節再発の相対リスクを70~80%減少させることが示された⁶⁾。

閉経前患者を対象としたDanish 82bと閉経後患者を対象としたDanish 82cを統合解析した結果、腋窩リンパ節転移4個以上陽性の患者では術後照射により生存率が改善することが示された(15年全生存率21% vs 12%, $p=0.03$, リスク減少比0.49, 95%CI: 0.31-0.76)⁷⁾。ASCOやACR, NCCN, カナダのガイドラインでも、腋窩リンパ節転移4個以上陽性の患者に対しては乳房切除術後の放射線療法を行うことが強く推奨されている^{8)~11)}。

9-b 腋窩リンパ節転移 1~3 個陽性の患者では乳房切除術後の放射線療法が勧められるか

推奨
グレード

B

腋窩リンパ節転移 1~3 個の患者にも乳房切除術後の放射線療法が勧められる。

◆ 解説

1990年代後半に報告された3つのランダム化比較試験に登録された患者の約60%は腋窩リンパ節転移数が1~3個の患者であった^{1)~4)}。デンマークの比較試験は郭清されたリンパ節数がやや少なく陽性リンパ節数の精度に問題があるとの批判はあるが、Danish 82bとDanish 82cとを統合解析した結果では、腋窩リンパ節数1~3個陽性の患者においても術後照射は全生存率を改善させることが示された(15年全生存率57% vs 48%, $p=0.03$, リスク減少比0.69, 95%CI: 0.50-0.97)⁷⁾。一方、20年経過観察を行ったカナダの比較試験のサブセット解析では、疾患特異的生存率は術後照射を行うことで有意に改善したが(20年疾患特異的生存率57% vs 41%, リスク減少比0.64, 95%CI: 0.42-0.97), 全生存率に関しては統計学的有意差を認めなかった(20年全生存率57% vs 50%, リスク減少比0.76, 95%CI: 0.50-1.15)⁴⁾。後ろ向き研究ではあるが、摘出リンパ節数における転移リンパ節数の割合、ホルモン受容体やHER2の発現状況などのバイオマーカーを加えた術後照射の意義が検討されており、さらなる研究が期待される^{12)~14)}。ASCOやカナダのガイドラインでは腋窩リンパ節数1~3個陽性の患者に対して術後照射を行うべきかについての結論は出ていないとしているものの、NCCNガイドラインでは術後照射を行うことを強く考慮すべきとしている⁸⁾¹¹⁾¹⁵⁾。いまだ統一した見解は得られていないが¹⁰⁾、前二者のガイドラインの公表後に報告されたデンマークの統合解析の結果やカナダの比較試験の長期経過後に行ったサブセット解析の結果より、腋窩リンパ節数1~3個陽性の患者に対しても術後照射を考慮すべきである。

原発巣の最大径が5 cm以上で腋窩リンパ節転移陰性の患者は乳癌全体の0.3%程度と稀であり、乳房切除後の術後照射の臨床的意義を検証することは困難である¹⁶⁾。後ろ向き研究やがん登録のデータを用いた報告があるが、一定の見解は得られていない^{16)~18)}。

◆ 検索式・参考にした二次資料

2008年版での検索結果に加え、PubMedで、Breast Neoplasms/radiotherapy, Mastectomy, Breast Neoplasms/surgeryのキーワードを用いて検索した。検索期間は2008~2011年とした。また、他のガイドラインや二次資料などから重要と思われる文献を採用した。

◆ 参考文献

- 1) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, 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* 1997; 337(14): 949-55. (レベル 1b)
- 2) Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy

- in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 337(14) : 956-62. (レベル 1b)
- 3) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson 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* 1999 ; 353(9165) : 1641-8. (レベル 1b)
 - 4) Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, 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* 2005 ; 97(2) : 116-26. (レベル 1b)
 - 5) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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* 2005 ; 366(9503) : 2087-106. (レベル 1a)
 - 6) Gebiski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses : a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006 ; 98(1) : 26-38. (レベル 1a)
 - 7) 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* 2007 ; 82(3) : 247-53. (レベル 2b)
 - 8) Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer : 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004 ; 170(8) : 1263-73. (レベル 4)
 - 9) Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19(5) : 1539-69. (レベル 1a)
 - 10) Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R, Arthur DW, Halberg FE, Strom EA, et al. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 73(4) : 997-1002. (レベル 5)
 - 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. ver. 2. 2011. Breast Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. In.
 - 12) Truong PT, Berthelet E, Lee J, Kader HA, Olivotto IA. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005 ; 103(10) : 2006-14. (レベル 4)
 - 13) Truong PT, Woodward WA, Thames HD, Ragaz J, Olivotto IA, Buchholz TA. 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* 2007 ; 68(1) : 59-65. (レベル 2b)
 - 14) Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer : the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008 ; 26(9) : 1419-26. (レベル 2a)
 - 15) Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation : experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17(6) : 1689-700. (レベル 4)
 - 16) McCammon R, Finlayson C, Schwer A, Rabinovitch R. Impact of postmastectomy radiotherapy in T3N0 invasive carcinoma of the breast : a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2008 ; 113(4) : 683-9. (レベル 3b)
 - 17) Aksu G, Kucucuk S, Fayda M, Saynak M, Baskaya S, Saip P, et al. The role of postoperative radiotherapy in node negative breast cancer patients with pT3-T4 disease. *Eur J Surg Oncol* 2007 ; 33(3) : 285-93. (レベル 4)
 - 18) Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP, Parda DS, Deutsch M, Costantino JP, et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy : results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2006 ; 24(24) : 3927-32. (レベル 2b)

CQ

10 乳房切除術後の放射線療法における適切な照射法は何か

◆ 背景・目的

乳房切除術後の放射線療法は局所領域リンパ節再発率の低下と生存率の向上をもたらす。しかし、不適切な照射技術は生存率を向上させないばかりでなく、心筋障害などの晩期有害事象を増加させる可能性がある。照射技術が治療成績や毒性に与える影響を評価する。

10-a 乳房切除術後の放射線療法では胸壁を照射野に含めることが勧められるか

推奨
グレード

A

乳房切除術後の放射線療法では胸壁を照射野に含めることが強く勧められる。

◆ 解説

術後照射を行わない場合の局所領域リンパ節再発の部位としては、胸壁および鎖骨上窩が多く、術後照射として胸壁を照射野に含めることに対する異論は少ない^{1)~6)}。術後照射の有効性を検証した36のランダム化比較試験を対象としたメタアナリシスにより、照射野に胸壁、腋窩、鎖骨上(±胸骨傍リンパ節)を含め、かつ放射線生物学的効果として2 Gy/回換算で総線量40~60 Gy相当の線量を用いられた場合には、術後照射は局所領域リンパ節再発、乳癌による死亡、全生存のすべてを有意に改善させることが示された(10年経過観察時の死亡リスクのオッズ比0.78, 95%CI: 0.70-0.85, $p < 0.001$)¹⁾。

総線量、1回線量、ボラス材の使用、術創部への追加照射などに関するランダム化比較試験は存在せず、信頼性の高い情報は少ない^{4)6)~9)}。NCCNやACRのコンセンサスパネルでは通常分割照射法で1回線量1.8~2.0 Gy、総線量50~50.4 Gyを投与することを推奨している⁶⁾¹⁰⁾。切除断端陽性例などでは、1回線量2.0 Gyで計10 Gy程度が追加照射される。胸壁の皮膚への線量を適切なものにするため6 MV以上の高いエネルギーX線を用いる場合にはボラス材を使用することが、ACRのエキスパートパネルにより推奨されている⁶⁾。晩期有害事象を軽減させるために、三次元治療計画装置を用いて心臓や肺への線量を慎重に検討することが重要である。

1週間以上の休止期間が治療成績の低下をきたすとの後ろ向き報告があるが、休止期間の臨床的意義を臨床試験で検証することは困難である¹¹⁾。日常臨床では対応可能な範囲で総治療期間が延長しないよう考慮する。全身化学療法と放射線療法の至適タイミングに関しても十分な情報はないが⁶⁾、腋窩リンパ節転移例が中心のため日常臨床では化学療法が先行される。

10-b 乳房切除術後の放射線療法では鎖骨上リンパ節領域を照射野に含めることが勧められるか

推奨
グレード

B

乳房切除術後の放射線療法では鎖骨上窩リンパ節領域を照射野に含めることが勧められる。

◆ 解説

術後照射を行わない場合の局所領域リンパ節再発の部位としては、胸壁に次いで鎖骨上窩への再発が多い²⁾³⁾⁶⁾。鎖骨上窩への照射の意義を検証した試験は存在しないが、生存率の向上を示した試験では胸壁に加え鎖骨上窩への照射を行っている^{12)~15)}。ASCOのガイドラインおよびACRのコンセンサスパネルでは鎖骨上窩への照射を推奨している^{4)~6)10)}。線量は、胸壁照射と同様に1回線量1.8~2.0 Gy、総線量50~50.4 Gyを投与する⁶⁾。三次元治療計画装置を用いて患者個々の体型や解剖学的位置関係を考慮した放射線療法を行うことが重要であり、個々の患者で病理所見や術式から含めるべきリンパ節領域が十分かを把握しておく必要がある⁶⁾。

術後照射を行わない場合でも胸骨傍リンパ節再発の頻度は低い。生存率の向上を示したランダム化比較試験では胸骨傍リンパ節を照射野に含めているが、同部位への照射の意義に関しては一定の見解は得られていない¹⁾⁷⁾¹⁶⁾。

◆ 検索式・参考にした二次資料

2008年版での検索結果に加え、PubMedで、Breast Neoplasms/radiotherapy, Mastectomy, Thoracic Wall, supraclavic*lymph node*, Breast Neoplasms/surgery, Postmastectomyのキーワードを用いて検索した。検索期間は2008~2011年とした。また、他のガイドラインや二次資料などから重要と思われる文献を採用した。

◆ 参考文献

- 1) Gebski V, Lagleva M, Keech A, Simes J, Langlands AO. Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (1): 26-38. (レベル1a)
- 2) Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; 24 (15): 2268-75. (レベル1b)
- 3) Jaggi R, Raad RA, Goldberg S, Sullivan T, Michaelson J, Powell SN, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62 (4): 1035-9. (レベル4)
- 4) Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19 (5): 1539-69. (レベル1a)
- 5) Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, Mendenhall NP, Morrow M, Robert NJ. Consensus Statement on post-mastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (5): 989-90. (レベル1a)
- 6) Taylor ME, Haffty BG, Rabinovitch R, Arthur DW, Halberg FE, Strom EA, et al. ACR appropriateness criteria

 進行乳癌に対する乳房切除後放射線療法

- on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 73 (4) : 997-1002. (レベル5)
- 7) White J, Moughan J, Pierce LJ, Morrow M, Owen J, Wilson JF. Status of postmastectomy radiotherapy in the United States : a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 (11) : 77-85. (レベル4)
- 8) Gez E, Assaf N, Bar-Deroma R, Rosenblatt E, Kuten A. Postmastectomy electron-beam chest-wall irradiation in women with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 (4) : 1190-4. (レベル4)
- 9) Feigenberg SJ, Price Mendenhall N, Benda RK, Morris CG. Postmastectomy radiotherapy : patterns of recurrence and long-term disease control using electrons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 (3) : 716-25. (レベル4)
- 10) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, ver. 2. 2011. Breast Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. In.
- 11) Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology* 2005 ; 69 (3) : 214-23. (レベル4)
- 12) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, 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* 1997 ; 337 (14) : 949-55. (レベル1b)
- 13) Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 337 (14) : 956-62. (レベル1b)
- 14) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson 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* 1999 ; 353 (9165) : 1641-8. (レベル1b)
- 15) Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, 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* 2005 ; 97 (2) : 116-26. (レベル1b)
- 16) Truong PT, Olivetto IA, Whelan TJ, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer : 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004 ; 170 (8) : 1263-73. (レベル4)

臨床現場で役立つ最新の治療
**Current
Therapy**
カレントセラピー

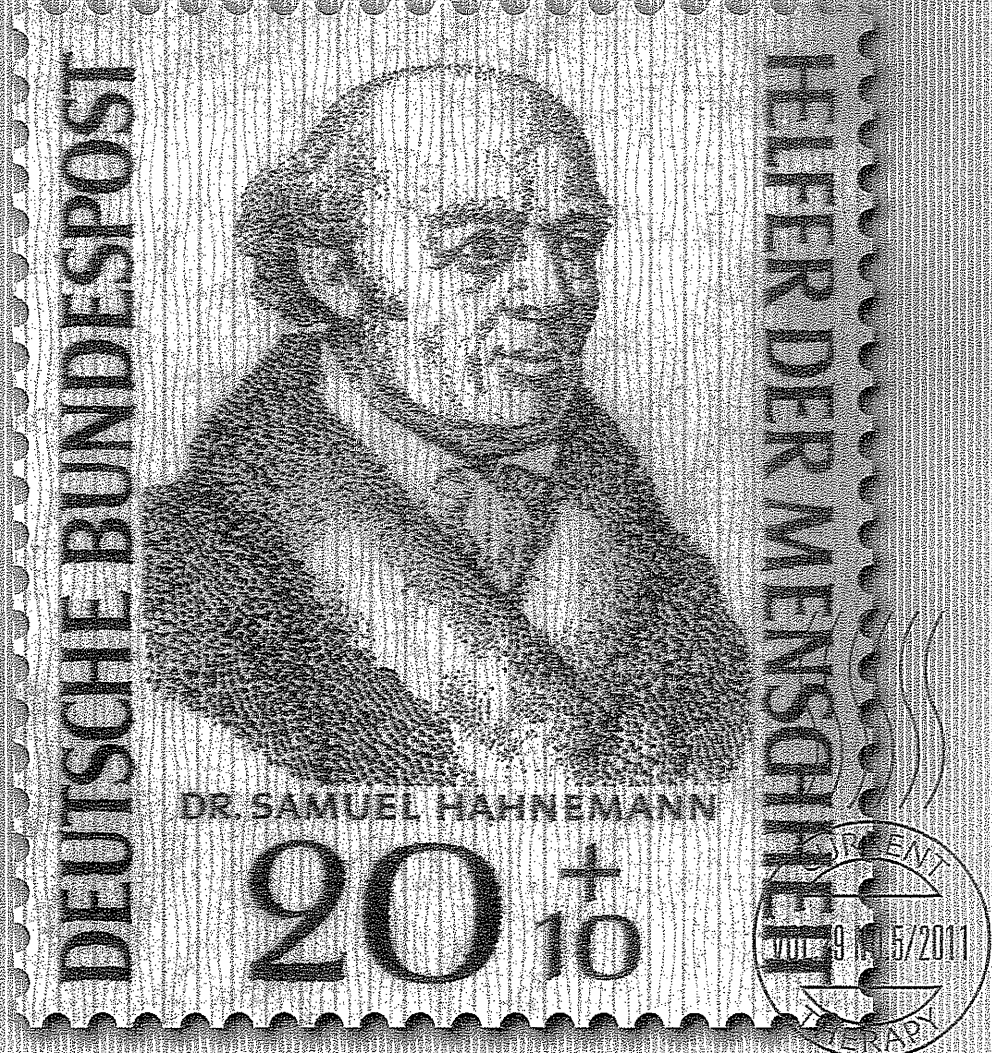
特集 **乳癌治療**
—病態別治療の体系化—

監修：高久史磨
猿田享男
編集協力：北村 聖

2011
Vol 29 No.5

- エディトリアル
- 原発性乳癌の病態と治療指針
- 乳癌研究の最前線
- 乳癌予防について

- 治療薬解説
- Key words
- 座談会



放射線治療

山内智香子^{*1}・光森通英^{*2}・楳林正流^{*3}・平岡眞寛^{*4}

abstract

乳癌診療における放射線治療は、乳癌診療のなかで適応される頻度の高い治療方法である。特に原発性乳癌では、乳房温存療法の普及に伴って、多くの症例が放射線治療を施行される。これまで、乳房温存術後の放射線治療は全乳房に照射することが標準的であったが、リンパ節転移陽性の高リスク患者に対しては鎖骨上窩への照射も勧められている。一方、欧米では低リスク患者での加速乳房部分照射が普及しつつあり、全乳房照射とのランダム化比較試験 (RCT) の結果が待たれるところである。また高齢患者での照射省略や短期照射の安全性についてもRCTの結果が示されている。乳房温存療法では欧米のエビデンスが浸透してきたが、一方、乳房切除後放射線治療については、わが国における施行率は十分とはいえない。わが国において、どのような症例で乳房切除後放射線治療が必要なのかについてはまだ議論の余地がある。

はじめに

乳癌は、ほとんどが腺癌であるが、ほかの臓器原発の腺癌と比べると比較的放射線感受性が高い。乳癌診療のなかでは、乳房温存療法における放射線治療や乳房切除術後の予防照射、進行癌に対する根治的・姑息的照射や術前照射、局所再発や遠隔転移に対する照射など、さまざまな局面において多くの役割を担っている。

また一方、乳癌においては化学療法や内分泌療法などの全身療法が非常に重要である。初発・再発を問わずこれらの治療法と放射線療法をどのように組み合わせ、どのような順序で行うかということは近年大きな関心が寄せられており、症例ごとによく検討されるべきである。

本稿では原発性乳癌に対する放射線治療として、乳房温存療法における放射線治療と乳房切除後放射

線治療について概説する。

放射線治療の潮流

この約20年間で乳癌治療において放射線治療が用いられる率は飛躍的に増加している。その主たる理由は乳房温存療法の急速な普及である。欧米の大規模な臨床試験を経て、乳房温存療法が早期乳癌の標準治療のひとつとして認知され、乳房温存術後放射線治療の有用性も証明されてきた。わが国においては、当初、放射線治療を行わない乳房温存手術単独での乳房温存の試みも数多くなされた。しかし、欧米のランダム化比較試験 (RCT) により放射線治療の有用性が示され、日本乳癌学会の全国統計でも乳房温存術後照射の比率は上昇している (図1)¹⁾。

一方、乳房切除後の放射線治療は、局所・領域再発を有意に低下させたが、生存率の向上が明確ではなかったため、1970年以降は急速に衰退していった。

*1 滋賀県立成人病センター放射線治療科部長

*2 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学画像応用治療学准教授

*3 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学画像応用治療学

*4 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学画像応用治療学教授

3

術後局所再発に対する放射線治療戦略

山内智香子・楳林正流・平岡真寛

SUMMARY

遠隔転移を伴わない術後局所再発は、積極的な治療により根治可能な場合がある。治療方針の決定には初期治療時に放射線治療が行われたかどうか重要な因子となる。基本的には手術・放射線治療・全身療法の集学的治療が必要である。すでに照射された領域やその近傍に再照射する場合には、初回治療時の線量分布に留意し、照射線量や照射野の範囲を十分に検討する必要がある。

はじめに

乳癌の局所に限局した再発は、根治を目指した治療戦略を考慮するべきである。一方、遠隔転移を伴う局所再発は、全身的な再発の一部として考えるべきであり、全身療法や緩和療法が主体となる。したがって、この稿では局所に限局した再発に対する治療戦略のみを取り上げる。

乳癌の術後局所再発は、乳房温存手術後と乳房切除後の場合で大きく分けられる。さらにその治療方針は、術後に放射線治療を施行されたかどうかで大きく異なる。この稿では、それぞれの場合について治療戦略を概説する。

I 術後局所再発に対する治療の基本的な戦略

乳癌の術後局所再発の定義は、乳房温存療法後では温存乳房内の再発と領域リンパ節(腋窩・鎖骨上窩・鎖骨下窩・胸骨傍リンパ節)への再発であり、乳房切除術後であれば、胸壁と領域リンパ節への再発である。局所再発は全身的な再発の一部として発症することがあり、CTやMRI、超音

波検査や核医学的画像検査などで、全身検索を行うことが重要である。これらの検査にて遠隔転移が否定された場合、遠隔再発に対する治療戦略と異なり、根治を目指した治療を選択するべきである。可能な限り手術療法を考慮し、術後に放射線治療を施行していない場合や、施行していない領域に対しては放射線治療も施行するべきである。また、組織学的所見に基づき、全身療法についても決定する。

NCCN (national comprehensive cancer network) ガイドラインの指針を図1に示す。

治療の線量については再発部位によって異なるが、照射歴のない症例では広範囲に45~50 Gy/1.8~2.0 Gyの線量を照射し、再発腫瘍床を中心に10~20 Gyのブースト照射を行う。

II 乳房温存療法後の局所再発

局所再発の多くは術後5年以内に生じるが、5年以降での再発をきたすこともある。EBCTCGのメタアナリシスによる10年局所再発率は、初回手術時の腋窩リンパ節転移陰性患者で10%、リンパ

放射線療法

滋賀県立成人病センター放射線治療科部長*1

京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学・助教*2・教授*3

山内智香子*1・楳林 正流*2・平岡 真寛*3

SUMMARY

乳癌に対する放射線治療は多岐にわたる。浸潤性乳管癌に対する乳房温存療法は、同側乳房内再発を低下させることがよく知られている。また、2006年に報告されたメタアナリシスの結果では、生存率にも寄与することが示された。非浸潤性乳癌に対する乳房温存療法においては生存率には寄与しないものの、同側乳房内再発を有意に低下させるので推奨されている。乳房切除術後放射線治療は腋窩リンパ節転移4個以上の症例において、適切な全身療法との併用により生存率を向上させる。骨転移に対する放射線治療は疼痛の緩和、骨折や神経症状の予防のために行われる。脳転移に対する放射線治療は頭蓋内圧の亢進や神経症状の緩和に有効である。近年ではラジオサージャリーも普及してきているが、多発性脳転移の場合には全脳照射を優先するべきである。

背景

乳癌に対する放射線治療は、乳房温存療法や乳房切除後の予防照射、進行・再発乳癌に対する照射、骨・脳転移に対する姑息照射など多岐にわたっている。本稿では、それぞれについて一般的に行われている治療法と最近の動向について述べる。

現状

1. 乳房温存療法における放射線治療

わが国における乳房温存手術は1980年代から急速に普及し、乳癌学会による癌登録によると、2006年には原発

性乳癌に対する手術の約59.3%に至っている。当初は腫瘍周囲を大きく切除し放射線治療が省略される例も多く認められた。しかし2006年では乳房温存術のうち放射線治療が施行された症例は82.3%で、1995年の66.4%と比べると多くの症例で放射線療法が行われるようになった。

1) 放射線治療の意義

乳房温存術後の放射線治療は温存乳房内に残存する顕微鏡的残存腫瘍の根絶を目的とする。欧米では放射線治療の必要性を検証する7つのランダム化比較試験が行われ、いずれの試験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、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は、10の臨床試験に登録された7,311症例において、放射線治療を施行した場合に局所再発は70%減少している。また、これまで個々のランダム化比較試験では、放射線治療を行うことで生存率に有意差を認めたものはなかったが、このメタアナリシスでは、15年での死亡の絶対リスクが5.4%減少することが示された(図1)。

2) 乳房温存術後の放射線治療は全症例に必要な

一方、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いる。腫瘍が小さく、手術の切除範囲が大きいほど、また患者年齢が高いほど照射省略の可能性があると考えられるが、Milan III試験では扇状部分切除を受けた55歳以上の患者群でも照射が有意に局所再発を抑制した。Harvard Joint Center for Radiation Therapy では局所再発のリスクが最も少ないとされる患者(2 cm以下の腫瘍・腋

乳癌診療ガイドライン①治療編（第1版）作成委員一覧

診療ガイドライン委員会

中村 清吾	昭和大学医学部乳癌外科 [委員長]	堀井 理絵	がん研究会有明病院病理部
大野 真司	国立病院機構九州がんセンター乳癌科 [副委員長]	光森 通英	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院乳癌科	向井 博文	国立がん研究センター東病院化学療法科
角田 博子	聖路加国際病院放射線科	村上 茂	広島市立安佐市民病院外科
徳田 裕	東海大学医学部乳癌・内分泌外科		

診療ガイドライン小委員会

● 薬物療法

向井 博文	国立がん研究センター東病院化学療法科 [委員長]	大住 省三	国立病院機構四国がんセンター乳癌外科
相原 智彦	相原病院乳癌科	遠山 竜也	名古屋市立大学病院乳癌・内分泌外科
		穂積 康夫	自治医科大学附属病院乳癌・総合外科

● 外科療法

岩田 広治	愛知県がんセンター中央病院乳癌科 [委員長]	北村 薫	ナグモクリニック福岡(乳癌外科)
位藤 俊一	りんくう総合医療センター外科	菰池 佳史	大阪府立成人病センター乳癌・内分泌外科
井口 雅史	金沢大学附属病院乳癌科	坂井 威彦	がん研究会有明病院乳癌センター外科
岩平 佳子	プレストサージャリークリニック(形成外科)	神野 浩光	慶應義塾大学医学部外科
大村 東生	札幌医科大学医学部第1外科	武井 寛幸	埼玉県立がんセンター乳癌外科

● 放射線療法

光森 通英	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学 [委員長]	鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科
関口 建次	聖路加国際病院放射線腫瘍科	檜林 正流	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
小口 正彦	がん研究会有明病院放射線治療科	濱本 泰	愛媛大学大学院医学系研究科生体画像応用医学分野
淡河津津世	久留米大学医学部放射線医学教室	山内智香子	滋賀県立成人病センター放射線治療科
唐澤久美子	放射線医学総合研究所重粒子医学センター病院	余田 栄作	川崎医科大学放射線医学(治療)
齋藤アンネ優子	順天堂大学医学部附属浦安病院放射線科		

● 検診・診断

角田 博子	聖路加国際病院放射線科 [委員長]	島田 友幸	平鹿総合病院乳癌科
磯本 一郎	長崎大学大学院放射線診断治療学分野	戸崎 光宏	亀田メディカルセンター乳癌センター乳癌科
大貫 幸二	岩手県立中央病院乳癌外科	中島 一毅	川崎医科大学乳癌甲状腺外科
河合 賢朗	東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学		
小島 康幸	聖マリアンナ医科大学乳癌内分泌外科		

● 病理診断

堀井 理絵	がん研究会有明病院病理部 [委員長]	本間 尚子	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学
小塚 祐司	川崎医科大学病理学2	前田 一郎	聖マリアンナ医科大学診断病理学

診療ガイドライン評価委員会

光山 昌珠	北九州市立医療センター外科 [委員長]	田村 和夫	福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科
稲治 英生	大阪府立成人病センター乳癌・内分泌外科 [副委員長]	福井 次矢	聖路加国際病院一般内科

⑨ 食道癌	103 (廣田 佐栄子)
分類	103
治療の概要	104
治療の実際	105
①化学放射線療法	105
②術前・術後(周術期)放射線療法	107
放射線以外の治療	108
①内視鏡診断	109
②内視鏡的治療	110
Learn More GERDと腺癌	113
⑩ 肝・胆・膵癌	114 (野崎 美和子, 片田 芳明)
1 肝癌(肝細胞癌)	114
分類	114
治療の概要	114
治療の実際	116
①2次元・3次元放射線治療	116
②粒子線治療, 定位放射線治療	116
放射線以外の治療	116
①肝切除	116
②凝固療法	116
③肝動脈塞栓療法	117
④肝移植	117
2 胆道癌・膵癌	119
分類	119
治療の概要	121
治療の実際	121
①化学放射線療法	121
②ステント治療	122
③術中照射	124
⑪ 肺癌	126 (辻野 佳世子)
分類	126
治療の概要	128
治療の実際	129
①定位放射線治療, 4次元放射線治療	129
②多分割照射	130
③化学放射線療法	132
④有害事象	134
放射線以外の治療	135
①胸腔鏡下手術	135
②分子標的治療薬	135
Learn More GGOとは	140
⑫ 骨・軟部腫瘍	141 (清水 わか子)
分類	141
治療の概要	143
治療の実際	143
①原発性悪性骨腫瘍の放射線治療	143
②原発性悪性軟部腫瘍の放射線治療	145
③転移性骨腫瘍の放射線治療	145
⑬ 乳癌	152 (山内 智香子)
分類	152

G 乳癌

分類

① 乳癌の組織分類

わが国では日本乳癌学会の乳癌取扱い規約にもとづいて分類される（表1）。

② 乳癌の病期分類

UICC^[注1]のTNM病期分類が2009年に改訂され、第7版となった（表2）。日本乳癌学会の乳癌取扱い規約も使用されるが、主にはUICCの分類が用いられる。

表1 乳癌の組織分類（乳癌取扱い規約第16版）

1 非浸潤癌	1a 非浸潤性乳管癌（DCIS）	
	1b 非浸潤性小葉癌（LCIS）	
2 浸潤癌	2a 浸潤性乳管癌	2a1 乳頭腺管癌
		2a2 充実性乳管癌
		2a3 硬癌
	2b 特殊型	2b1 粘液癌
		2b2 髄様癌
		2b3 浸潤性小葉癌
		2b4 腺様嚢胞癌
		2b5 扁平上皮癌
		2b6 紡錘細胞癌
		2b7 アポクリン癌
		2b8 骨・軟骨化性を伴う癌
		2b9 管状癌
		2b10 分泌癌（若年性癌）
2b11 浸潤性微小乳頭癌		
2b12 基質産生癌		
2b13 その他		
3 Paget 癌		

[注1] UICC, Unio Internationalis Contra Cancrum：国際対がん連合

1 放射線療法の意義と適応

前立腺癌の放射線治療は大きな進歩を遂げ、前立腺に線量を集中し、その周囲への被曝を低減する種々の技術が開発された。わが国でも、強度変調放射線治療 (IMRT)、画像誘導放射線治療 (IGRT)、粒子線治療等の最新技術が普及しつつあり、合併症を少なく、安全に、そしてより効果的に治療できるようになっている。

放射線治療の利点は、手術と比較して、男性機能、尿路系機能に対する治療後の QOL が高いことである。一方、主な有害事象は直腸障害である。

前立腺癌の放射線治療を行うにあたり、前立腺癌の予後は他の悪性腫瘍と比較して良好であり、原則的に期待余命が十分見込まれる場合に根治的治療法が検討される。また、治療効果の主な指標に用いられる生化学的再燃は前立腺癌死と直接関係しているかどうかははっきり証明されておらず、治療後の患者の QOL がより重要になることを念頭に置いて、治療方針を決定すべきである。

前立腺癌の予後因子には、臨床病期、治療前 PSA (prostate specific antigen)、Gleason 分類などがあり、被膜外浸潤、精嚢浸潤、リンパ節転移のリスクが推定できる¹⁾。前立腺癌の放射線治療は、単に病期分類のみならず、これらのリスク因子を考慮に入れた治療戦略を立てる必要がある。NCCN ガイドラインでは、低リスク群 (T1-2a かつ Gleason スコア 2~6 かつ PSA < 10 ng/mL)、中リスク群 (T2b-2c または Gleason スコア 7 または PSA 10~20 ng/mL)、高リスク群 (T3a または Gleason スコア 8~10 または PSA > 20 ng/mL)、超高リスク群 (T3b-4) にて、治療方針の決定を行っている²⁾。骨盤リンパ節転移陽性の場合には、内分泌療法単独または外部照射との併用が行われる。期待余命が見込まれる場合には、積極的に外部照射との併用を行うべきとの意見もある。

以下に、臨床的にリンパ節転移のない前立腺癌に対する治療計画を中心に記載する。

2 放射線治療

1) 標的体積・リスク臓器

GTV：前立腺 (T3 以上の場合には、浸潤部分も含む) とする。

CTV：GTV ± 精嚢基部 ~ 全体とするのが一般的である。低リスクは GTV、中リスクは GTV + 精嚢基部 1 cm 程度、高リスクは GTV + 精嚢基部 2 cm ~ 精嚢全体とする場合が多い。T3b 以外で精嚢全体を CTV に含む場合は 50~60 Gy 以降は GTV に限局した照射野に縮小することが勧められる。

CTV については、リスクに応じて、直腸側以外の前立腺周囲に 5 mm 程度のマージンを設定するとの考え方もある³⁾。

PTV：前立腺は直腸や膀胱の状態により位置が変動することが知られており、一般的には CTV + 0.8~1.0 cm 程度とするが、直腸側をさらに小さくすることが多い。マージンは各施設のセットアップの精度などに依存する。

リスク臓器：直腸、膀胱、尿道。

2) 放射線治療計画

前立腺の解剖をよく表すのは CT よりも MRI であり、治療計画 CT 上にて前立腺を囲む場合、

MRIを参照することが望ましい。

治療計画CTでは、膀胱および直腸が過度に拡張していないように注意する。場合によっては、浣腸などで直腸内容を排泄させることも必要である。

予後因子にて十分にリスク評価を行い^{1,2)}、リンパ節転移、精嚢浸潤、被膜外浸潤などの可能性を考慮して、照射範囲を決定する。骨盤リンパ節への転移のリスクの高い群については、骨盤照射と内分泌療法を併用することにより、生化学的非再燃率が低下することが知られているが⁴⁾、実際に骨盤照射を行うべきかは明らかでなく、現在のところ治療医の判断にゆだねられている。

3) エネルギー・照射法

6~10 MV以上の高エネルギーX線を用いる。治療体位による再現性は両論があり腹臥位、背臥位はいずれでもよい。3次元治療計画では、4門以上の固定多門照射、両側方向80~120度程度の振り子照射、回転原体照射(直腸線量を減少させるために、回転角を前方240~300度程度にする)等が行われる。IMRTでは、5門以上や回転照射(volumetric modulated arc therapyの場合)が用いられる。

高線量を投与する場合には、日々のIGRTが推奨される。

骨盤領域を照射する場合には4門照射またはIMRTで行う。前立腺癌の所属リンパ節は総腸骨動脈の分岐部以下の骨盤リンパ節であり、上縁を第5腰椎~第1仙椎間、下縁を坐骨結節下縁とする。側方からの照射野の後縁は、第3仙椎以上の骨盤、仙骨前面のリンパ節領域を含み、第2仙椎以下では直腸後壁をはずすようにする。前縁は恥骨結合前縁より0.5~1.0 cm後方とする。図1に照射野の例を示す。

4) 線量分割

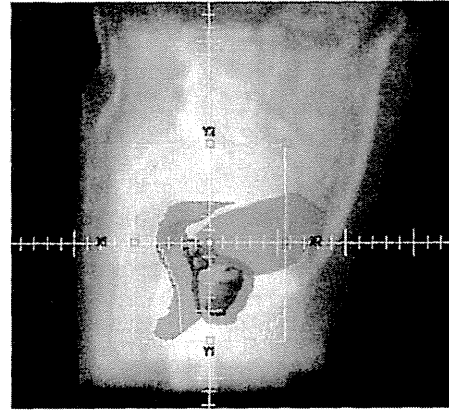
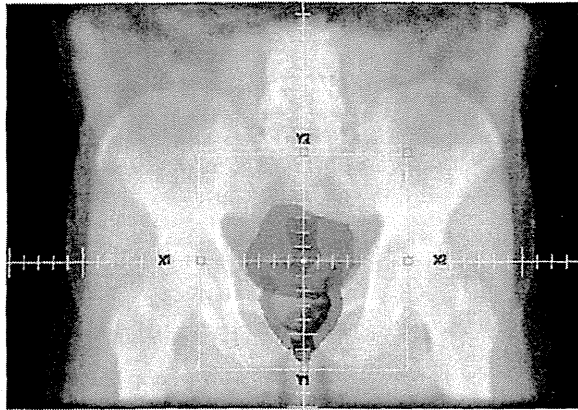
1回線量2 Gyの通常分割照射法が標準である。3DCRTまたはIMRTにて照射する。総線量は、3DCRTの場合70~72 Gy、IMRTの場合には74~78 Gyが用いられることが多い。線量処方、3DCRTの場合にはアイソセンタにて処方される場合が多いが、IMRTでは、PTVのD₉₅(体積の95%をカバーする線量)やD₅₀(体積の50%をカバーする線量)等、施設によりさまざまである。また、1回線量を2 Gyより大きくした少(寡)分割照射については、未だ臨床試験の段階である。

骨盤部を照射する場合には、1回1.8~2.0 Gy、総線量45~50 Gyを骨盤領域に投与した後、前立腺部に縮小する。

5) 併用療法

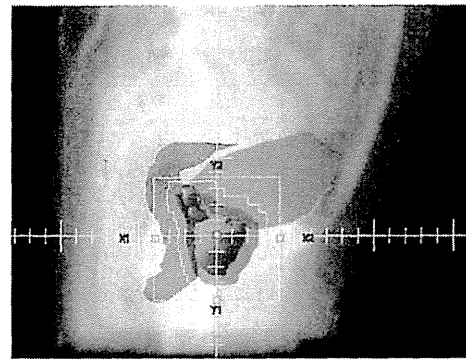
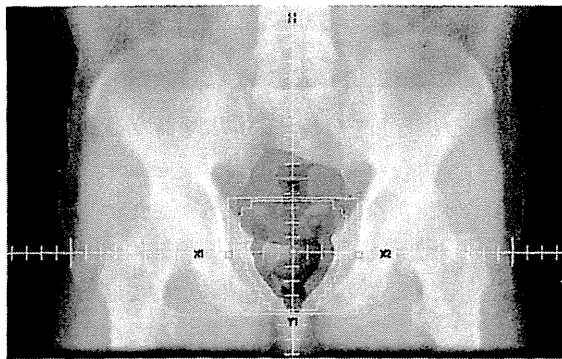
前立腺癌はアンドロゲン依存性であることが多く、内分泌療法が有効であり、しばしば放射線治療と併用される。特に高リスク群では、2~3年の長期の内分泌療法が推奨されている⁵⁾。一方、内分泌療法には、性機能障害の他に、筋力低下、ホットフラッシュ、女性化乳房、肥満、耐糖能低下、気力低下、心血管障害、骨粗鬆症等の有害事象が知られており、低リスク群への併用は十分慎重にすべきである。

NCCNガイドラインでは、低リスク群では、外部照射単独または小線源療法が推奨されている。中リスク群では、外部照射±4~6カ月程度の内分泌療法±小線源療法、高リスク群および超高リスク群では、外部照射+2~3年の内分泌療法または外部照射併用小線源療法±4~6カ月程度の内分泌療法が推奨されている²⁾。



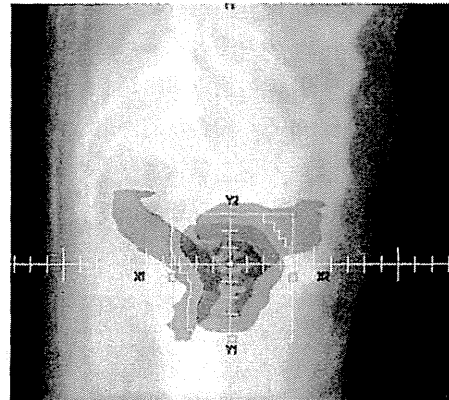
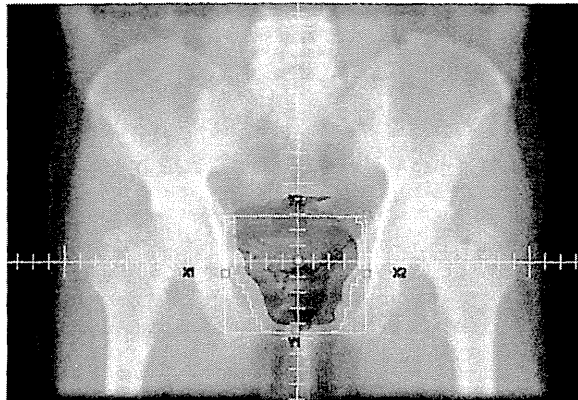
a. 全骨盤への照射野の一例

黄：前立腺および精嚢，紫：膀胱，青：直腸



b. 前立腺への照射野の一例

黄：前立腺および精嚢，赤：前立腺および精嚢の一部をCTVとした場合のPTV，紫：膀胱，青：直腸



c. 術後照射野の一例

黄：腫瘍床，赤：腫瘍床をCTVとした場合のPTV，紫：膀胱，青：直腸

図1 前立腺癌に対する代表的照射野

3 標準的な治療成績

70 Gy までの放射線治療単独での 10 年生化学的非再燃率は、低リスク群で約 80%、中リスク群で約 50%、高リスク群で約 30%とされている⁶⁾。しかし、高精度放射線治療により高線量を投与することにより治療成績が向上する。また、中、高リスク群には、内分泌療法を併用することによっても生化学的非再燃率や全生存率の向上が見込める。

4 合併症

急性の有害事象として、下痢、肛門周囲の皮膚炎、直腸出血、頻尿等があるが、可逆的である。晩期有害事象として最も問題となるものは直腸出血である。手術を要するような出血や閉塞をきたす頻度は 1% 以下であるが、輸血を含めた内科的な処置の必要な出血の起こる頻度は数%~20% 程度にみられるとされている⁷⁾。その他、長期的には、放射線性膀胱炎による出血、尿道狭窄等がある。手術に比べ頻度は低いものの、性機能障害も発生する。

5 前立腺全摘除術後の放射線治療

全摘除術にて断端陽性であった場合、アジュバント療法として外部照射などを行うことがあるが、PSA の上昇を確認してから何らかの救済治療を行う場合もあり、一定のコンセンサスは得られていない⁸⁾。pT3 など病理的に高リスクであった場合、外部照射を加えたほうが生化学的再燃率は低いと考えられている。一部には生存率の改善があったとの報告もあるが⁹⁾、無転移発生率、生存率には影響がないとする報告が多い。アジュバント療法としての放射線治療においては、60~64 Gy 程度の線量を照射する。照射開始時期としては、尿失禁などの有害事象を避けるため、十分尿禁制を保つことができるようになってから治療を開始する。

術後に PSA が上昇した場合には救済療法として外部照射を考慮する必要がある。PSA の上昇時、尿道吻合部付近の生検がなされても必ずしも病理学的に再発が証明されるわけではないが、この場合にも照射の対象となる。治療開始の目安となる PSA カットオフ値は 0.4~1.0 ng/mL 程度とされ、早い時期での治療開始が予後を改善するとされている。膀胱尿道吻合部を十分含めた前立腺床を照射野とする。精嚢浸潤が認められた場合には、精嚢床を含める。ASTRO コンセンサスパネルでは、アジュバント療法より多めの 64 Gy 以上の線量が推奨されている¹⁰⁾。通常 4 門照射で行われることが多いが、高線量を投与する場合には、直腸出血を避けるため、照射法を工夫する。有害事象として、尿道狭窄などの合併症が 1~3% に認められる。

参考文献

- 1) Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 69 : 1095-1101, 2007.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer v4.2011, <http://www.nccn.org/>
- 3) Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 79 : 259-269, 2006.
- 4) Morikawa LK, Roach M 3rd. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer : evidence, rationale, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80 : 6-16, 2011.
- 5) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk : 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet*

- Oncol 11 : 1066-1073, 2010.
- 6) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 166 : 2185-2188, 2001.
 - 7) Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy : supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 18 : 48-57, 2008.
 - 8) Patel AR, Stephenson AJ. Radiation therapy for prostate cancer after prostatectomy : adjuvant or salvage? *Nat Rev Urol* 8 : 385-392, 2011.
 - 9) Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival : long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 18 : 956-962, 2009.
 - 10) Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer : guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 17 : 1155, 1999.