

## V. 乳癌

### I 乳房温存療法

#### 1. 放射線療法の目的・意義

乳房温存手術後の放射線治療の目的は、温存手術後の乳房内に存在する顕微鏡的な残存腫瘍を根絶することである。放射線治療の必要性について、これまで7つのランダム化比較試験が行われた結果、すべてのトライアルにおいて有意な乳房内再発の減少が見られ<sup>1~7)</sup>、これらを総合したメタアナリシスでも、乳房温存手術後の乳房照射は必要と結論付けている<sup>8)</sup>。また、これまでは温存術後の放射線治療は生存率に寄与しないと考えられてきたが、最近の pooled analysis やメタアナリシスでは、生存率も向上させることが示唆された<sup>9, 10)</sup>。

非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma in situ ; DCIS) に関しても、ランダム化比較試験が行われ、乳房温存術後の放射線治療が局所再発を有意に減少させることが示された<sup>11~13)</sup>。

#### 2. 放射線療法

##### 1) 標的体積

**GTV**：術後でありGTVは存在しない。

**CTV**：温存乳房全体。全乳房および領域リンパ節を含む照射野と腫瘍床に局限した照射野を比較したChristie病院のランダム化比較試験では7年目における乳房再発率はそれぞれ11%と20%となり、明らかに広範囲照射が有用であった<sup>14)</sup>。通常の接線対向二門照射においてLeve I 腋窩リンパ節の大半とLeve II 腋窩リンパ節の一部は必然的に照射野に含まれる。腋窩郭清が行われた場合には、腋窩リンパ節領域を積極的にCTVに含む必要はない<sup>15)</sup>。センチネルリンパ節生検が行われ、腋窩郭清が省略された場合の腋窩照射については十分なデータはない。ただし、センチネルリンパ節生検でリンパ節陽性であった場合には、追加腋窩郭清を行うことが標準的である<sup>16, 17)</sup>。腋窩リンパ節転移 4 個以上陽性例においては鎖骨上窩リンパ節領域への照射が推奨されている<sup>17)</sup>。胸骨傍リンパ節領域の照射の意義については、議論のあるところであり、決着をつけるだけの十分な根拠はない。

**PTV**：CTVに呼吸性移動を考慮したできる限り少ないマージンを付ける。

**リスク臓器**：対側乳房、患側肺、心臓 (左側乳癌の場合)

##### 2) 照射法

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。

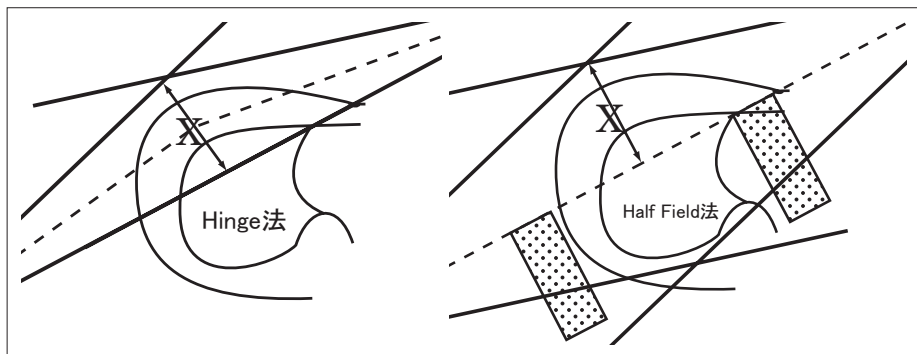


図1. 接線照射野背側の直線化

(左) tilting technique ビーム軸の角度を $\theta$ 、照射野幅を $x$ 、ビームのSADを $y$ とした場合、 $\theta = 2 * \arctan(x/2 * y)$  (右) ハーフフィールド法

サイズが大きく下垂した乳房では側臥位あるいは腹臥位での照射も考慮される。照射野の目安として上縁は胸骨切痕、下縁は乳房下溝の足方1cm、内側縁は正中、外側縁は中腋窩線から後腋窩線とする。

治療計画法としてはCTシミュレーションによる三次元治療計画が推奨される。線束の肺野への拡がりを抑える方法には、照射野背面側面を直線化するためにビーム軸を5度程度振る方法 (tilting technique) あるいはハーフフィールド法がある。照射野の前縁は呼吸性移動を考慮して乳頭から1.5~2.0cm程度必要である。(図1)

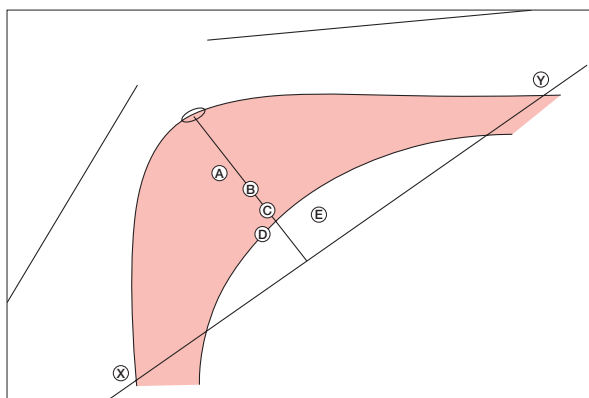


図2. 報告されている標的基準点の定義

A: 照射野中心

B: 照射野背面から乳頭までの距離の1/2

C: 照射野背面から乳頭までの距離の1/3

D: 照射野中心から照射野背面におろした垂線と肺/胸壁境界の交点

E: 照射野後縁の中点 (図のX-Y間の距離) から1.5cm前方  
\*ICRU reference pointの考え方からは、A~Cが推奨される。

\*Dは不均質補正を行う場合には不適切である。

\*B, C, Eは、乳房と胸壁の形状によって肺内や肺/胸壁境界になることがある。不均質補正を行う場合には、不適切であるので注意が必要である。

鎖骨上リンパ節領域を照射する場合には、ハーフフィールドブロックを用いる方法または接線照射野を足方に傾けて上縁を直線化して乳房への照射野と接合する方法が

ある。

なお、標的基準点の選び方にはいくつかの報告があるが、使用に関しては注意する点がいくつかある(図2)。不均質補正を行う場合には、標的基準点を肺内や密度勾配の大きな場所に設定するべきではなく、A~Cが推奨される。施設内で統一することが望ましく、さらに症例毎にカルテに記載するべきである。

全乳房照射には4~6MVのX線を用いるが、日本人の平均的乳房サイズに対しては10MV以上のエネルギーの光子線は不適である。

乳房は円錐形の臓器であり、また、照射野内にさまざまな程度で肺組織が含まれる。このためしばしばウェッジフィルターを用いた線量分布の補正が必要となる。通常は15度~30度のものが用いられる。

腫瘍床に対する10~16Gyのブースト照射により乳房内再発のリスクを減少させることは2つのランダム化比較試験で証明されている<sup>18, 19)</sup>。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>15)</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、若年者(特に40歳以下)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考慮すべきである。ブースト照射には通常胸壁面で80%程度となるエネルギーの電子線が用いられる。乳房の巨大な症例では光子線による接線照射も用いられる。

### 3) 線量分割

全乳房照射の線量・分割について、総線量45~50.4Gy/1回線量1.8~2.0Gy/4.5~5.5週が経験的に行われてきて事実上の標準となっている<sup>20, 21)</sup>。カナダで行われたランダム化比較試験では42.5Gy/2.66Gy/22日と50Gy/2Gy/35日が比較され、両者の5年局所再発率、無病生存率に差を認めなかった<sup>22)</sup>。したがって遠隔地など通院が困難な状況ではこのような少分割照射も許容しうる方法である。

ブースト照射については1回線量2.0Gy/週5回が最も多く用いられている。ブースト線量は全乳房の外照射線量により加減し、腫瘍床の総線量を60~66Gyとする。少分割照射としてブースト線量9Gy/1回線量3.0Gy/週3回も許容される方法である。

### 4) 放射線治療と化学療法のタイミング

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。この点についてはJoint Center for Radiation Trialのランダム化比較試験がある。この報告によると、化学療法先行群と放射線療法先行群との間に局所再発、遠隔再発、死亡率に有意差は認められなかった。その他、いくつかのレビューやケースコントロール研究が報告されているが、明確な指針は提示されていない。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ヵ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。従って、化学療法を先行することが実臨床では標準的とな

表1. 欧米のランダム化比較試験における乳房温存療法の成績とわが国からの報告

Trial	Median FU (y)	Local recurrence (%)	Survival (%)	Analysis (y)
Veronesi et al <sup>7</sup>	9	6	82	9
Clark et al <sup>1</sup>	7.6	11	79	8
Forrest et al <sup>3</sup>	5.7	6	83	5
Renton et al <sup>6</sup>	5.9	2	----	5
Liljegren et al <sup>4</sup>	9	8	78	9
Fisher et al <sup>2</sup>	12	10	64	12
Malmsterom et al <sup>5</sup>	5	4	94	5
Komoike et al <sup>23</sup>	3.8	6.1	90.9	10
Moriguchi et al <sup>24</sup>	5.3	4.6	91.8	10

\* 断端陽性または近接（断端から5mm以内に腫瘍細胞を認める）症例が対象

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。

### 3. 合併症

急性期の合併症としてもっとも頻度の高いのは軽度の放射線性皮膚炎であるが、大多数はCTCAE Grade 1であり、Grade 2の頻度は10%未満である。またしばしば全身倦怠感もみられる。亜急性期の合併症として放射線性肺臓炎がみられるが、症状を伴うものの頻度は1%程度である。同時に化学療法を併用したり、鎖骨上窩も照射する場合に頻度が増えるとされている。晩期合併症としてもっとも頻度の多いものは上肢浮腫であり、周長差2cmを越えるものを浮腫ありとした場合10%程度に見られる。また、腋窩郭清に照射を加えることにより増強するとされる。その他の晩期障害としては、肋骨骨折、心膜炎、組織壊死、上腕神経叢障害（鎖骨上窩にも照射した場合のみ）が報告されているが、接線照射のみの場合、頻度はいずれも1%未満である。

### 4. 標準的な治療成績

前述の7つのランダム化比較試験では5～12年時点の解析で乳房温存手術後放射線治療無しの群の局所再発率は18～35%、放射線治療群の局所再発率は2～13%であった<sup>1～7</sup>。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシスでも術後照射により乳房内再発を約1/3に減少させることが示されている<sup>10</sup>。わが国からの報告では10年局所再発率は4.6～6.1%、10年生存率90.9～91.8%である(表1)<sup>23, 24</sup>。

## II 乳房切除術後照射

### 1. 放射線療法の目的・意義

乳房切除術後の胸壁・リンパ節領域照射 (PMRT: postmastectomy radiation therapy) の目的は、ひとたび起こるとその制御が困難である胸壁再発を予防するとともに二次的な遠隔転移を予防することによる生存率の向上を図ることである。PMRTが腋窩リンパ節転移4個以上陽性例において適切な全身補助療法との併用によって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<sup>8, 25)</sup>。

### 2. 放射線治療の実際

#### 1) 標的体積

GTV: 術後でありGTVは存在しない。

CTV: 乳房切除術の手術創を含む胸壁と鎖骨上リンパ節領域。胸壁は乳房温存療法の場合と同等の範囲。腋窩郭清後の腋窩リンパ節領域への照射は行うべきではない<sup>26)</sup>。傍胸骨リンパ節領域を照射野に含むことの利益は不明であるが、日常診療として広く行われている。また、PMRTの意義に関する臨床試験の多くが胸骨傍リンパ節領域への照射をプロトコル治療としている<sup>27~29)</sup>。

PTV: CTVに呼吸性移動を考慮したできる限り少ないマージンを付ける。

#### 2) 照射法

胸壁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。照射には4~6 MVのX線を用いるが、ビルドアップを考慮してボーラスの使用が望ましい。

胸骨傍リンパ節領域を照射野に含まない場合、胸壁照射は乳房温存療法における全乳房照射とほぼ等しくなる。鎖骨上リンパ節領域に対する照射野との接合は、ハーフフィールドブロックを用いるものと接線照射野を足方に傾けて上縁を直線化する方法がある。胸骨傍リンパ節領域を照射野に含む場合は、胸骨傍領域を電子線と光子線を併用して照射する方法、部分的に深い接線照射などが提唱されているが、いずれも一長一短であり決定的なものはない。Pierceらは部分的に深い接線照射が正常組織の被曝と標的体積のカバーのバランスの点で最もすぐれていたと報告している (図3)<sup>30)</sup>。

#### 3) 線量分割

PMRTの線量・分割について、異なるレジメンを比較した臨床試験はない。総線量45~50.4Gy/1回線量1.8~2.0Gy/4.5~5.5週が最も多く用いられているが<sup>8)</sup>、PMRTで生存率の向上を見た British Columbia のトライアルでは40Gy/2.5Gy/3~4週が用いられていた<sup>27)</sup>。

#### 4) 放射線治療と化学療法のタイミング

乳房切除後放射線治療が必要となる進行期乳癌においては、化学療法も必要となる

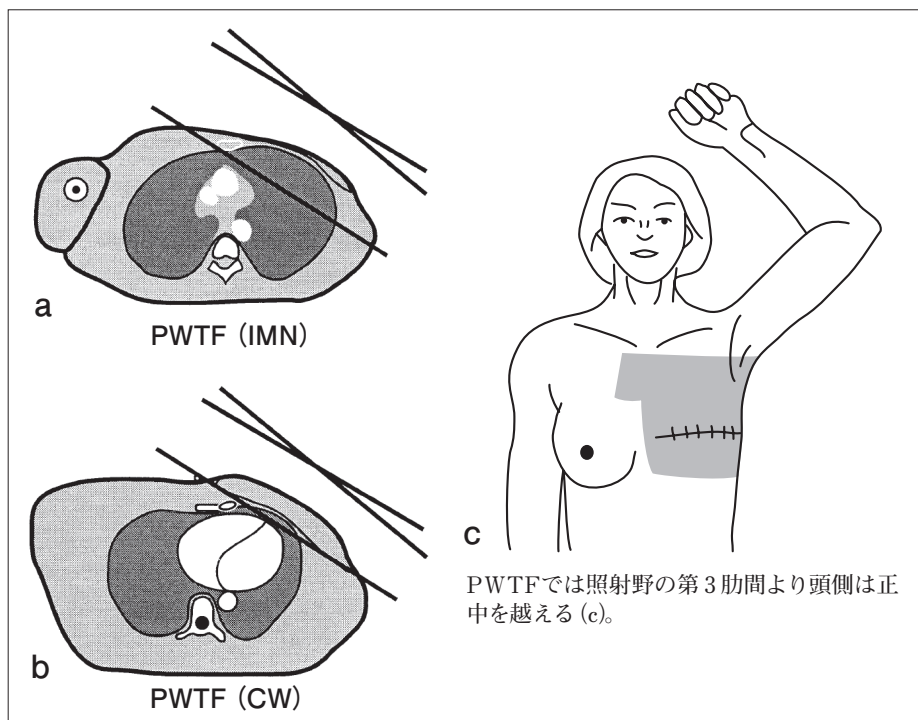


図3. Partially Wide Tangential Field (Pierce LJ, et al. IJROBP 2002より抜粋)

胸骨傍リンパ節転移の頻度が高い第3肋間までは照射野幅を広くとって「deep」な接線照射を行い(a), それより尾側では転移の頻度が少ないので照射野幅を狭くすることによって肺および心臓の被曝を軽減する(b)。

ことが多く、放射線治療と化学療法の順序が問題となる。化学療法と放射線治療の至適順序に関する遡及的研究では、化学療法により放射線治療開始が遅れても局所再発が高くはなっていない<sup>31, 32)</sup>。乳房温存術後照射と同様に、放射線治療と化学療法の至適順序に関しては十分なデータはそろっていないが、適切な化学療法が施行された場合、6ヵ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。従って、現状では化学療法を先行させることが標準的になっている。同時併用については、温存術後と同様に、安全性に関してコンセンサスはなく施行するには十分な検討が必要である。

### 3. 合併症

基本的に乳房温存療法の場合と変わりはないが、左側乳癌で傍胸骨リンパ節領域をCTVに含んだ場合、心臓への被曝が問題になる。1975年以前に開始された8つのランダム化比較試験を用いたメタアナリシスでは照射群で有意に心疾患死が増加した<sup>33)</sup>。



胸骨傍リンパ節や胸壁には電子線を用いて48～50Gy／22～25回を照射した最近のDanish trialでは12年の観察期間で虚血性心疾患は増加しなかった<sup>34)</sup>。

#### 4. 標準的な治療成績

EBCTCGによって40のランダム化比較試験(半数以上が腋窩リンパ節転移症例で、計20,000例の症例を含む)を対象にメタアナリシスが行われ、PMRTは胸壁再発をおよそ1／3に軽減させることが示された<sup>10)</sup>。また、乳房切除術を施行した症例を対象にPMRTの有用性を検討したランダム化比較試験のうち、3つの臨床試験で生存率の有意な向上が示されており、無病生存率が14～17%、生存率が約12%向上している<sup>27～29)</sup>。

#### 5. 参考文献

- 1) Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer : an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst 88 : 1659-1664, 1996.
- 2) Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347 : 1233-1241, 2002.
- 3) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer : 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet 348 : 708-713, 1996.
- 4) Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer : a randomized trial. J Clin Oncol 17 : 2326-2333, 1999.
- 5) Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer : a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. Eur J Cancer 39 : 1690-1697, 2003.
- 6) Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. Eur J Surg Oncol 22 : 17-22, 1996.
- 7) Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur J Cancer 31A : 1574-1579, 1995.
- 8) EBCTC G. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 355 : 1757-1770, 2000.

- 9) Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy : pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 96 : 115-121, 2004.
- 10) EBCTC G. 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* 366 : 2087-2106, 2005.
- 11) Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 16 : 441-452, 1998.
- 12) Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand : randomised controlled trial. *Lancet* 362 : 95-102, 2003.
- 13) 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.
- 14) Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital breast conservation trial : an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 5 : 278-283, 1993.
- 15) 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. *乳癌の臨床* 13 : 843-855, 1998.
- 16) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23 : 7703-7720, 2005.
- 17) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology-v.2. 2007. <http://www.nccn.org>
- 18) 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.
- 19) Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345 : 1378-1387, 2001.
- 20) Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320 : 822-828, 1989.



- 21) van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 15-18, 1992.
- 22) Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94 : 1143-1150, 2002.
- 23) Komoike Y, Motomura K, Inaji H, et al. Long-term results of breast conserving surgery for stages I and II breast cancer : experiences at Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. *Breast Cancer* 9 : 248-253, 2002.
- 24) Moriguchi Y, Mise K, Kodama H, et al. Long-term results of breast-conserving therapy (BCT) with special reference to ipsilateral breast tumor recurrence at Kodama breast clinic. *Jpn J Breast Cancer* 2 : 159-164, 2006.
- 25) EBCTC G. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 333 : 1444-1455, 1995.
- 26) Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1539-1569.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall : dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 1220-1230, 2002.
- 31) 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.
- 32) Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, et al. Effect of delay in radiation

- in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26 : 23-35, 1993.
- 33) Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12 : 447-453, 1994.
- 34) Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy : analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 354 : 1425-1430, 1999.

(京都大学医学研究科腫瘍放射線科学 山内智香子, 光森通英)