

乳癌診療における放射線治療

我が国における乳癌の年間罹患数は今や5万人を超え、日本人女性の部位別年間罹患数の第1位であり、今後も増加の一途を辿ることが予想されています。放射線治療側からみてみますと、JASTROデータベース委員会からの「全国放射線治療施設の2009年定期構造調査報告(第1報)」によりますと、放射線治療を施行した原発巣別新患者数のうち、乳癌は23.3%とトップであり(その他上位は肺癌、頭頸部腫瘍、前立腺癌)、この結果は現状においても各施設の日常臨床で同様の傾向ではないでしょうか。乳癌の診療は、手術、薬物療法、放射線治療による集学的治療で成り立っており、有害事象軽減、QOL向上も含めた更なる治療成績向上のために各分野の専門性を活かした治療開発が進められ、日々進歩しています。照射技術の向上とともに、術前薬物療法やセンチネルリンパ節生検などによる手術に関する治療戦略、ホルモン感受性の有無とHER2発現の有無などの組み合わせによるサブタイプ別の薬物療法の治療戦略の開発が進むなかで、それらに連携した放射線治療の適応、照射方法に関するクリニカルエッセンスも湧き上がってきます。

そこで今回の特集は、「乳癌診療における放射線治療」をテーマとし、6人の専門の先生方にご執筆をお願いいたしました。内容は多岐にわたり、乳腺外科医の立場からの放射線治療への期待と要望、乳房切除術後の放射線治療の適応、三次元治療計画の具体的な解説を含めた治療計画のレベル維持と向上、センチネルリンパ節生検による腋窩治療の方針決定と放射線治療の意義、乳房温存療法における寡分割照射法の国内外の状況、集学的治療のなかでの骨転移に対するSr-89の役割など、それぞれのご経験も踏まえてご寄稿頂きました。現状と課題を把握するとともに、会員の皆様の明日からの診療に結びつくものと思います。

国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 伊藤 芳紀

乳癌における放射線治療への期待・要望

●静岡県立静岡がんセンター乳腺外科 高橋かおる

■はじめに

以前、乳癌の治療はほぼ外科医の独り舞台であった。それが最近の四半世紀で大きく様変わりし、今では手術は薬物療法、放射線治療と並ぶ乳癌治療の一部に過ぎない。特に、同じ局所療法である放射線治療の役割は、外科治療を大きく転換させた。

■乳癌初期治療における放射線治療】

現在乳癌の初期治療における放射線の役割は以下

の3つであろう。

- ①局所再発の減少
- ②手術侵襲・切除範囲の縮小化
- ③生存率の向上

放射線による局所制御は以前から知られていたわけだが、その効果を利用して、局所治療を外科切除のみで行うのではなく、最初から放射線と共同することで手術を縮小し、乳房を残したままでも同様の治療効果を得る乳房温存療法は、画期的な治療であった^{1) 2)}。

一時期は、乳癌における局所治療が生存率の向上に寄与する証拠はないと考えられていたが、近年のメタアナリシスの結果等からは、乳房切除後照射、温存乳房照射のいずれにおいても、少なくとも一部の群、特に局所再発のリスクが高い群では、照射による局所再発率減少が死亡率の低下にもつながることがわかってきた³⁾。

■期待と要望

1. 放射線の限界は？

Silversteinらが非浸潤性乳管癌の乳房温存療法における腫瘍径・断端・組織学的悪性度の3項目を点数化したVan Nuys Prognostic Indexで、高スコア群は照射しても再発率が高く乳房切除にすべきとされている⁴⁾。筆者が前任地で行った浸潤癌を含む研究では、断端にリンパ管侵襲(ly)がある場合には照射をしても高率に再発し温存が勧められないと考えられた⁵⁾。どこまでは照射でカバーできどこからが限界かがわかれば、術式や切除範囲決定に非常に役立つのだが…。何らかの客観的な指標が得られないであろうか？

2. 部分照射について

最近では乳房温存後の照射を部分照射にすることで放射線による侵襲や負担を軽減する試みがなされている。また重粒子線を用いればCTの計画通りにミリ単位の正確な照射をすることも技術的には可能と聞いている。しかし現時点では乳癌の広がりや画像で正確に診断することは不可能で、病理診断においても切除断端の診断や微妙な乳管内病変の良悪性の判定は病理医により差があったりする。そこで、手術というピンポイントの治療に「広く全体をカバーする」放射線を組み合わせることで、診断の限界を補っているというのが実は現在の乳房温存療法の一側面である。放射線もピンポイントとなると、薬物療法のみで広がり診断の限界を補うことが可能か、薬物療法を行わない非浸潤癌等でどうするか、も考えねばならない。

3. 新たな期待

センチネルリンパ節(SN)生検の普及により、腋窩郭清についても乳癌手術の縮小化が進んでいるが、これまではSN陽性の場合には郭清を行うのが通常であった。しかし、一昨年(2014)のASCOで発表されたACOSOG Z0011のランダム化試験では⁶⁾、T1~2、M0、SN転移が1-2個で、乳房部分切除と乳房照射、適切な全身療法が行われた場合、腋窩郭清をした群とSN生検のみの群とで5年生存率に差がないという結果が出た。これにより外科医の間では、SN陽性時に郭清をどうするか最大の関心事となっている。

この試験では、全例が部分切除後に照射(tangential whole-breast irradiation)を受けており、結果的に

腋窩の一部には放射線があたっていたと思われるため、照射をしない乳房切除例にこの結果を直ちに当てはめることはできない。どの範囲にどの程度の線量があたっておりそれがどの程度結果に影響しているのかがこの試験結果の解釈のポイントの一つであり、外科医としてはそこが明確でないもどかしさがある。しかしこの結果は、今後は乳房のみでなく腋窩手術の縮小化にも放射線治療が寄与する可能性を示すものではないだろうか。

■おわりに

放射線治療の役割がこれだけ大きくなったのは、機械や照射技術の進歩によるところが大きいであろう。未だに「人の手」に頼り、切除予定線を引いてもなかなかその通り正確には切れずに悩む乳腺外科医にとって、計画CTで照射野や線量分布を正確に計算する放射線治療がうらやましくなることもある。さらに施設間格差や患者の体型による差を減らしていくことが、「ここまでは切除、ここからは照射」という外科医と放射線治療医との最適かつ客観的な連携を見出すことにつながるのではないかと期待している。

■文献

- 1) 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.
- 2) 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 randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer*, 31A: 1574-1579, 1995.
- 3) Clarke M, Collins R, Darby S, et al.: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 366: 2087-2106, 2005.
- 4) Silverstein MJ, Lagios MD, Grosen S, et al.: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 340: 1455-1461, 1999.
- 5) 高橋かおる、秋山太、岩瀬拓士、他：乳房温存治療における断端判定に基づいた放射線治療の役割。乳癌の臨床, 21: 435-441, 2006.
- 6) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305 (6): 569-575, 2011.

Second opinion、あなたならどう答えますか？

pN1a に対する乳房切除術後の放射線療法 (PMRT) の適応

● 聖路加国際病院放射線腫瘍科 関口建次

■はじめに

つい最近、院内の乳腺外科医より乳房切除術後の放射線療法 (PMRT) の適応について相談された。28歳の台湾人がベルギーで乳房切除術+センチネル生検 (4個) を受けたところ、直径25mmの腺癌で、1個の腋窩リンパ節転移があり (pT2N1aM0)、ER+、PgR+ Her2陰性、Ki67 15-20%であった。術後化学療法 (FEC+DOCE) 施行後、ベルギーの放射線腫瘍医より若年なので引き続きPMRTと内分泌療法を強く勧められた。彼女はベルギーの他の医師にも聞いたが、同意見であった。ところが日本の乳腺外科医にはこのような中リスク群に対するPMRTは不要と言われ、間接的にsecond opinionを求められた。

■診療ガイドラインと実地診療のギャップ

日本乳癌学会による乳癌診療ガイドライン2011年によると「腋窩リンパ節転移1~3個陽性の患者ではPMRTが勧められるか」というCQに対して推奨度Bで勧めている。またNCCNの最新版 (2012 version2) でもpN1aに対して化学療法後にPMRTを“strongly consider”すべきとしている。しかし実地診療ではどうだろうか。

全国乳がん患者登録調査報告2010年 (暫定版) によればT4N0を除けばすべてリンパ節転移を有するstage IIIは1719例であったが、胸壁+領域リンパ節への照射は1033例であり、正確な数ではないが、ガイドラインが勧める内容にはほど遠い。では欧米ではどうだろうか。ケンタッキー州の癌登録でみると2008年に治療されたT1-2N1M0におけるPMRT実施率は26%程度に留まり、ガイドラインで強く勧めるT3-4 and/or N2-3でも53%程度である¹⁾。ASCOのガイドラインの翌年、2002年に北米および欧州の放射線腫瘍医に対して実施したアンケート調査ではpN1aに対してPMRTは適応と答えた割合はそれぞれ40.7および36.1%であった²⁾。

■リンパ節転移1-3個に対するPMRTの意義

ではどうしてガイドラインでは推奨度Bとされているのだろうか。

デンマークの全身療法併用群におけるPMRTの有用性を検討した2つのランダム化比較試験 (RCT) DBCG82b+cの報告³⁾が大きく影響している。8個以上の腋窩郭清をした1152例におけるサブグループ解析で1-3個までのリンパ節転移に対しても4個以上と同様にPMRTは局所再発を減らし、生存率も有意に

向上させた。またBritish ColumbiaのRCTの20年成績でも乳癌によるイベントや死亡はPMRTを加えることにより約1/3減少し、この効果はリンパ節転移1-3個までと4個以上でも同様であった⁴⁾。また乳房温存手術後ではあるが、中リスク群に対する術後照射は局所-領域および遠隔再発を抑え、生存率改善につながる可能性を示唆する報告もある。1-3個のリンパ節転移例における乳房温存療法と乳房切除術後非照射群を比較し、米国SEER⁵⁾やソウル⁶⁾のデータを用いても同様に前者が後者より良い結果が得られており、興味深い。

一方、米国SEERのデータを用いた分析では乳癌T1-2N+に対するPMRTは7個以上のリンパ節転移がある場合のみ有用であったとの報告⁷⁾もある。

このように中リスク群におけるPMRTの有用性は確立しておらずRCTが待たれるが、pT2N1aM0に対するPMRTの有用性を検討するSWOGのphase III study (2000年)は症例集積不良で、3年で中止となっている。これまで遡及的研究でpN1aに対してPMRTが適応となるグループを同定しようとする試みがなされてきた。5つの乳房切除術後非照射のNSABP studyを集積した研究⁸⁾ではpT2N1aM0でも50歳以下なら局所-領域再発が19%にも達するのでPMRTの適応となる可能性を示唆している。またBritish Columbiaの癌登録よりpT1-2N1aM0での局所領域再発のリスク因子は年齢が45才未満、転移陽性リンパ節が25%より多い、内側占居部位、エストロゲン受容体陰性であった⁹⁾。今年になり癌研究会附属病院からも興味深い報告¹⁰⁾がなされた。すなわち2000例に及ぶ遡及的分析からpN1aの場合はリンパ管侵襲が高度 (ly++) ならば、4-9個までのリンパ節転移 (pN2a) でリンパ管侵襲陰性 (ly-) より局所-領域再発が多く、PMRTの適応であるとしている。

■おわりに

翻って冒頭の外国人に対するPMRTの適応についての回答はどうしたら良いだろうか。lyについての情報がなく、また今後再建術も検討中とのことで益々、どちらとも答えられずにいる。

■文献

- 1) Dragun AE, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:e591-6, 2012
- 2) Ceilley E, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:365-73, 2005

- 3) Overgaard M, et al: Radiother Oncol 82:247-53, 2007
 4) Ragaz J, et al: J Natl Cancer Inst 97:116-26, 2005
 5) Buchholz TA, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:1022-27, 2008
 6) Kim SI, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys

- 80:1446-52, 2011
 7) Smith BD, et al: J Clin Oncol 23:1409-19, 2005
 8) Taghian A, et al: J Clin Oncol 22:4247-54, 2004
 9) Truong PT, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 61:1337-47, 2005
 10) Matsunuma R, et al: Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:845-52, 2012

乳癌診療における放射線治療のレベル維持のために

● 埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科 鹿間直人

常勤医一人で全ての領域をカバーしている放射線治療医の先生も少なくないと思います。他の診療科の先生方の望まれる最良かつ最新の放射線治療を、全ての領域で提供するのは難しいのが現状です。忙しい勤務や少ない常勤医のために病院を空けられない状況もあり、最新知識と技術を常に教科書、研究会、学会などを通じて習得していくことは困難です。このような現状の中、今回の企画は意義のあるものであり、少しでも皆さんのお役に立てることを願って寄稿させていただきます。

ご存じのように乳房温存療法における術後照射は乳房内再発を1/3に減少させ、術後照射の省略は生存率を5%低下させることが示されています。また術後全乳房照射の毒性面をメタ解析の結果から見ると、心毒性のリスクが1.27倍に、対側乳癌の発生が1.18倍に増加することが示されています。いかに毒性面を増やさず術後照射を行うかは放射線治療医にとって重要であり、是非身につけて頂きたい技術です。ここでは三次元治療計画装置を使用することを前提にお話させていただきます。対側乳房が照射野に含まなくても散乱線やwedgeの使用により対側乳房にはわずかな線量があたり対側乳癌の発生日の上昇を0にすることはできないとは思いますが、対側乳房や胸骨正中線を輪郭入力することでbeams eye viewで観察して対側乳房が照射野内に含まれないようにすることができます。また、心臓への線量を低減する目安としては、Dmeanが5 Gy以下では心疾患は増加せず、Dmeanが5～15 Gyではリスクが1.32に上昇し、Dmeanが15 Gy以上では1.63に上昇すると言われています。しかし、内側領域の病巣の場合には胸郭や心臓の位置にもよりますが、心臓が含まれてしまいますので、これまでの「全乳房照射の場合、内側は胸骨正中、外側は中腋窩線、・・・」という概念を少し変える必要があります。全摘出された乳房の標本の検討から、主腫瘍から離れば離れるほど微小病変の存在の可能性は低くなることがわかっています。

内側病変の場合には全乳房照射の外側縁を中腋窩線よりやや内側よりにしても再発率を大きく上げる可能性は低いと考えます。また、乳腺外科医の協力が得られれば腫瘍床にクリップを入れてもらい、クリップから離れている部位であれば照射野に含まれる心臓の部分をMLCの位置を修正することで心臓の線量を下げることができます。

次に線量分布の改善ですが、wedgeを使う方法とfield-in-field法を使う方法があります。施設の方針にもよりますが、接線方向の照射野形状を作成したプランをまず保存し、次にwedgeを用いたプランを作成し、両者の線量分布とDVHを比較します。線量分布を見るポイントは胸筋の筋膜外側が95%領域に入るかを確認します。乳房の形によっては通常wedgeで分布の改善が望めないこともあります。この際には、field-in-field法を用います。高線量域をbeams eye viewで描出させ、外側からのbeamと内側からのbeamで約半分ずつ高線量域をカットするとよいでしょう。最初に作ったbeamのコピーを作り、beams eye viewで高線量域をカットするようコピーしたbeamのMLCの形状を変えます。次にオリジナルのbeamとコピーし高線量域を削った小さいbeamの比率を変えていきます。最近では二つのエネルギーを持つリニアック装置も増えており4～6MVの低いエネルギーにこだわらず、小さいbeamに関しては10MVを用いて検討してみるのもよいでしょう。細かな手法に関しては治療計画装置を販売している業者の方にfield-in-field法を直接習うのも良いと思います。

今回は乳房温存療法に関する技術的手法についてレベル維持・向上を目指した具体的方法をお示しました。放射線治療のタイミング、分子標的治療薬との併用、分割スケジュールなどに関しては、診療ガイドラインで確認いただければと思います。お忙しい先生でも、せめてそれぞれのクリニカルクエストと推奨グレードだけでも目を通していただけると幸いです。米国のように各領域において放射線治療のスペシャリ

ストを揃えることは日本では困難です。いかに効率良く学習していくか考えてみますと、学会や研究会、また、メーカー主催のトレーニングコースへの参加も効果的かもしれません。また、病院を離れることができない

先生方のためには、基本的な治療計画法をDVDやe-learningなどを用いて学習していただける環境を整備していくことも重要と思われます。

低侵襲化が進む乳房温存療法における放射線治療の意義

●東京大学医学部放射線科 白石憲史郎

■乳癌のbiologyと治療戦略の変遷

乳房温存療法は術後放射線治療が前提で標準治療として確立した。乳房切除と比較した長期に渡る研究成果は米国およびイタリアのトライアルに代表され^{1,2)}、もはや早期乳癌の治療法として不可欠な概念である。

以下、温存療法を支える理論的根拠を繙いてみる。Halstedが提唱したリンパ行性に順次進展するという局所病理論では、原発巣と周辺局所制御こそが病勢control上重要とされ徹底的な外科治療に重点が置かれたが、術式による成績向上の限界やQOLの観点からFisherの全身病理論が凌駕するに至った。これに従えば、乳癌の腫瘍登場の時点で顕微病巣は既に局所を超えて拡がっており、ホルモン療法や化学療法に代表される全身治療こそが乳癌診療の本質なのであって、局所制御自体に長期予後への貢献は乏しく、また局所制御に失敗しても遠隔再発への致命的な進展様式には直結しないというものである。

また一方で、biomarker検索に端を発する個別化医療の先駆者として乳癌の薬物療法は革新的発展を遂げ、顕微病巣に対する効果的な治療指針構築により、乳癌は単なる全身病としての側面はむしろ希薄となり、Harrisのいう折衷理論 (spectrum theory) として複雑怪奇な生物学的特性を呈する疾患概念と変貌している。ここに至って効果的な全身薬物療法を前提として逆説的に局所制御効果が脇役から再登場し、あたかもHalsted理論が再び脚光を浴びたかの印象すら受ける。具体的には、乳房温存療法後の温存乳房内再発 (ipsilateral breast tumor recurrence: IBTR) 例の多くは遠隔再発しやすく予後不良となることや、局所進行乳癌の乳房切除術後の胸壁照射 (post-mastectomy radiation therapy: PMRT) の遠隔再発抑制効果、また少数再発 (oligometastases) 例での積極的介入による予後延長効果といった証左が挙がる。これらは我々放射線腫瘍医に大変馴染みのある現象であり、局所治療としての外科治療・放射線治療と全身治療としての薬物療法を最適に組み合わせ最大の治療効果を得る集学的治療の重要性が再認識されるのである。

現在大多数の癌領域で集学的治療は治療戦略の根幹をなすが、この概念は乳腺診療に始まりやがて他の癌種に適応されるに至ったことは特筆すべきである。

そして集学的アプローチの中で、低侵襲化した外科治療の代表であるセンチネルリンパ節生検 (sentinel node biopsy: SNB) はどのように捉えられ理解されるのであろうか。

■腋窩治療の変遷

低侵襲化を目指し腋窩治療戦略は飛躍的に変貌しつつある。長らく乳房温存療法の標準術式であった腋窩郭清レベルはLevel I/IIであり、治療後の患側上肢浮腫は(定義にもよるが)1割程度と十分認容範囲内ではあったものの、1990年代より登場したSNBではその割合が著しく低減できることが判明した。そしてSNBの長期の安全性を検証したNSABP B-32ではSNB後の追加郭清省略の妥当性が示され³⁾、ACOSOG Z0011ではSNB陽性でも郭清省略の可能性まで示唆された⁴⁾。後者では原則全例に全乳房照射が行われている。こうした外科治療の低侵襲化を可能たらしめる照射の意義が重要であることは言うまでもなく、これを総括することは、今後本邦の治療指針構築上きわめて意義深いと思われる。

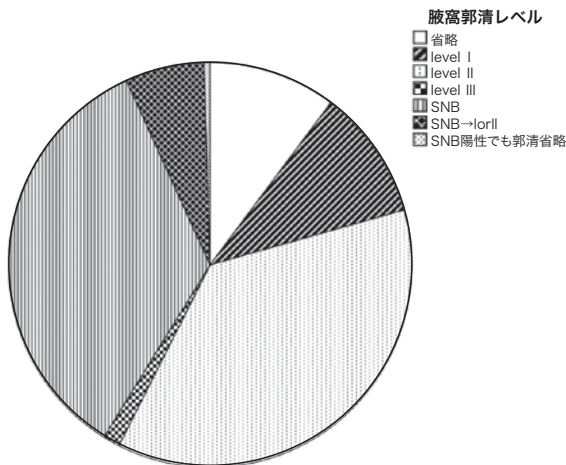
■自験例の後方視的解析

東京大学医学部付属病院と三井記念病院の共通protocol 2施設で2010年末までに温存療法における照射が行われた2,333例中、同時性両側乳癌症例を除く2,287例の長期予後と有害事象、特に上肢浮腫の変遷を解析した。

診断時年齢中央値51歳(平均53歳、範囲23-85歳)、観察期間中央値は87ヶ月。全例に術後全乳房照射が行われ、38%にboost照射まで施行された。原発巣の浸潤径はT1以下が66%、pN状況は64%がN0であった。

腋窩郭清の内訳は、温存療法定着以来標準であったLevel I/II郭清が47%と半数近くを占めるが、欧米に追随し2000年代前半から急速に普及したSNBが

図1 腋窩郭清のレベル別割合



34%含まれる(図1)。

Grade2以上の5年累積上肢浮腫は3.2%あり、その発症までの期間は19ヶ月であった(図2)。発症期間中央値は過去のlandmarkとなった報告によく合致し^{5,6)}、術後1-2年程度の評価では不十分と考えられる。

郭清レベル毎の内訳はlevel I/II/III郭清で2.8%/6.0%/8.5%、SNB単独/SNB後追加郭清/腋窩治療省略例でそれぞれ0.7%/4.9%/1.0%であり、SNB単独はいわゆる標準郭清に比し有意に浮腫が少なく(p=.005)、追加郭清により差はなくなる(p=.257)。なおSNB単独と腋窩治療省略例とに有意差は見られず(p=.695)、腋窩郭清省略例の少数の浮腫は照射の影響が否定できないと思われる。

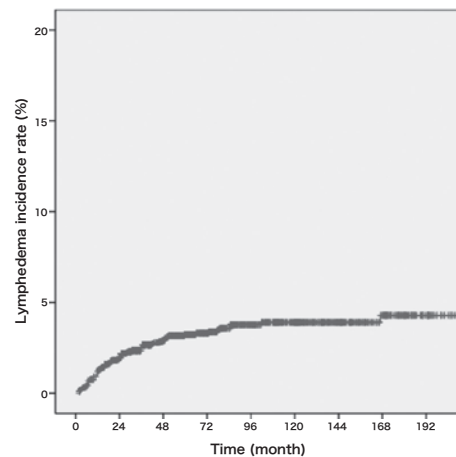
もちろん我々のデータは大規模cohortではあるものの後向き解析であり、上肢浮腫の判定も患者・担当医の主観的・臨床的評価に基づいており、完全な客観的評価ではない。腋窩の陽性リンパ節状況によってはPMRTに準じた鎖骨上窩～頸部リンパ節領域への照射がなされる場合も含まれている。昨年のASCOで発表され注目されたカナダのMA.20(温存療法で、腋窩陽性リンパ節1-3個等の高リスク群への領域リンパ節照射の有効性を検証する試験：局所制御に加えて遠隔再発抑制効果が示された)でもこの領域への照射は有意に上肢浮腫を増加させる(4% vs 7%)ことが報告されている。

SNB導入により温存症例の予後が犠牲になっていないか検証した結果、IBTR発生率、領域リンパ節再発率、疾患特異的あるいは全生存率においてもSNB症例が標準郭清例に劣ることはなく、その安全性が確認された。SNB症例は、全身薬物療法が洗練されて来た時代背景もあって、長期予後はむしろ良好とさえ言える。

■最近のSNBに関する重要な報告

前述のようにNSABP B-32ではSNB陰性例における追加郭清省略は予後に影響しないことが報告され³⁾、ACOSOG Z0010ではH&E染色でSNB陰性となっ

図2 Grade 2以上の患側上肢浮腫発生割合 7-8年程度でplateauに達する。



た症例に対する追加のIHC染色の意義は乏しいことが確認された⁷⁾。ACOSOG Z0011ではSNB陽性でもその個数が2個までであれば郭清を省略しても長期予後が有意に劣ることはないときれ⁴⁾、cNO症例では腋窩郭清に治療としての意義はもはやなく、これらのエビデンスは積極的に日常臨床でSNBを導入する動機付けとなっている。

注目すべき点は、いずれの臨床試験においても原則として温存術後に全乳房照射を行うことが前提でエントリーがなされており、大多数でLevel Iまで照射範囲が及ぶことである。また固定標本でmicrometastasisが判明したような症例や、SNB陽性でも追加郭清しない例のようなLevel II以深に顕微的リンパ節転移の存在が否定できない症例では、放射線腫瘍医の裁量で“High tangent”照射による意図的な腋窩治療としての照射がしばしば行われたと想像され、SNBの時代となって益々放射線治療の意義が高まっている印象を受ける。

本邦では、温存治療において術後照射の合併症を避けるべく可及的切除範囲を広げ、可能な範囲で照射省略を目指した治療指針が提示される場合があるが、このような指針の下にSNBを行った後に腋窩郭清の戦略をどう構築したらよいであろうか。直近の重要なエビデンスを適用しても構わないと外科医は考えるであろうか? 結果オーライな郭清省略にかけてもよいのかも知れないが、こうした状況での検証を行った試験結果はなく、現時点では「SNB陽性でも追加郭清を省略して構わない」という冒険的指針をそのまま運用することはscienceの観点から問題があると言わざるを得ず、国内の十分なコンセンサスが確立するまでは追加の郭清を行うべきであろう。

部分照射の安全性を謳う研究が徐々に成果を挙げて来てはいるものの、未だ様々なdeviceや照射法が乱立する状況であり、とりわけ腋窩治療指針に関して一定の見解は得られていない。したがって全乳房照射は早期乳癌症例の大多数で今後も“gold standard”であり続けられると思われる。

■総括

乳房温存療法における腋窩治療の低侵襲化は長期予後を犠牲にすることなく有意に上肢浮腫を減少させたが、術後照射の貢献が極めて大きいと考えられる。そして腋窩治療の低侵襲化を検証した直近の有望な臨床試験の成果により全乳房照射の意義は高まったため、照射を省略する温存治療には厳重な注意を要する。

SNB単独例での少数のリンパ浮腫は腋窩治療省略例と比し差は認められず、手技そのものよりも照射の影響を反映している可能性がある。SNB後に追加郭清を行なうと上肢浮腫のリスクが上がるため、全乳房照射が行われる前提ではACOSOG Z0011の結果を踏まえて追加郭清省略に向けた更なる低侵襲治療が望まれる。

我々が今後取り組むべき課題として、国内の術式に応じた腋窩郭清省略の妥当性の検証、すなわち陽性リンパ節数は1個あるいは2個まで郭清省略可能なのか、不可能なのか？接線照射で構築されたエビデンスにIMRTはどう貢献するのか？寡分割照射でも同様に考えられるか？等々の重要なテーマが山積している。

■参考文献

- 1) 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: 1233-41, 2002
- 2) Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in woman with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 347: 1233-41, 2002
- 3) Weaver D, Ashikaga T, Krag D, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 364: 412-21, 2011
- 4) Giuliano A, Hunt K, Ballman K, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in woman with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 305: 569-75, 2011
- 5) Lucci A, McCall M, Beitsch P, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 25: 3657-63, 2007
- 6) Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life: Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 95: 279-93, 2006
- 7) Giuliano A, Hawes D, Ballman K, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among woman with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 306: 385-93, 2011

温存乳房寡分割照射法について

●放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院 唐澤久美子

腫瘍摘出術と術後の乳房照射からなる乳房温存療法は、早期乳癌の標準的治療法として確立しており、乳癌診療ガイドライン¹⁾では、術後温存乳房に対して4~6MV—X線を用いた全乳房接線照射50Gy/25回/5週間ならびに腫瘍床への10Gy/5回~16Gy/8回の電子線ブースト照射が推薦線量および分割回数とされている。しかし、この線量と分割は、1回2Gyを標準とする放射線療法の歴史とそれに基づく温存乳房照射の実績から設定されたものであり、至適1回線量を決定するための臨床試験が行なわれた訳ではない。

温存乳房照射の週5日5週間以上の時間的負担、25回以上の照射に伴う経済的な負担は少なくない。乳房切除と比較した乳房温存の利点は、生活の質(Quality of Life)の向上であるが、乳房照射に伴

う時間的・経済的負担、あるいは急性放射線皮膚炎などの有害事象により一時的にせよ生活の質が低下することは否めない。また、放射線治療を受ける患者の数は全体として右肩あがりに増加しているが、現在の放射線治療の物的・人的資源の実情では、乳房照射が施設側の負担となっている場合もある。

これに対する解決法の一つが、寡分割照射法である。治療期間が短縮することで、患者の時間的・経済的負担が軽減するのみならず、放射線治療施設にとっても、より多くの患者を受け入れられる利点がある。英国をはじめとする欧州や英連邦のカナダなどでは、経済性、地理性、利便性などから寡分割照射が用いられる傾向がある。乳房寡分割照射は、6つのランダム化比較試験と30以上の比較試験で、50Gy/25回/5週間と同等の局所制御と有害事象で

あることが報告されている。寡分割の線量として用いられているのは、42.5Gy/16回、42.9Gy/13回、39Gy/13回、41.6Gy/13回40Gy/15回などである。

ASTROの乳房寡分割照射に関するコンセンサスガイドライン²⁾は、これらの臨床試験の結果を分析している。特に大規模な4のランダム化比較試験の詳細な比較を、試験や解析の質、照射技術、対象症例、治療成績、有害事象などで行っている。

ASTROガイドラインでは、症例数が多く同等性が確認されている群として、

1. 50歳以上
2. 病理組織学的にT1-2N0で温存手術がされている
3. 化学療法が施行されていない
4. 照射野中心における病巣線量が±7%以内である(2次元治療計画で不均質補正なし)

をあげているが、現在の乳癌診療の実情とそぐわない点もあるので、我々が日常診療として寡分割法を取り入れるには注意が必要である。

国内からの報告には、大阪医科大学の44Gy/16回の298例³⁾、国立がん研究センターの40Gy/16回(断端陽性例にブースト照射 10Gy/4回)の70例⁴⁾、がん研有明病院の40Gy/16回の66例⁵⁾、順天堂大学の43.2Gy/16回の717例⁶⁾の報告などがある。

筆者が関与した順天堂大学の臨床試験⁶⁾では、0-II期、組織学的陽性腋窩リンパ節3個以下の温存術後の患者を対象とし、線量分割は、43.2 Gy/16回で、切除断端陽性例には8.1Gy/3回のBoost照射を行った。線量分布はPTV全体で処方線量の±7%になるように調整した。2006年4月から2010年12月で717人、734乳房に寡分割照射を行い、同時期に臨床試験に同意せず通常法で照射を行った381人393乳房と結果を比較した。2度の皮膚反応は寡分割で3%、通常分割で14%と寡分割が有意に少なかった(p < 0.001)。経過観察期間の中央値27か月時点では

両群共に2例の乳房内再発を認めたのみであった。

現在、JCOGで温存乳房寡分割照射の臨床試験⁷⁾が行われている。結果が出るまでにはまだかなりの期間を要するが、既に実臨床として行われている国もあることから、各施設で適応を選び臨床試験として臨床に取り入れることは問題ないと考える。乳癌診療ガイドライン¹⁾でも各施設の責任において症例選択や心臓などへの線量に注意して行ってもよいと記されている。

■参考文献

- 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①治療編2011年版(第1版)、金原出版、東京、2011
- 2) 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 2011;81:59-68.
- 3) Yoshikawa N, Inomata T, Shimbo T, Takahashi M, Uesugi Y, Juri H, Narumi Y. Appropriate evaluation of and risk factors for radiation dermatitis in breast cancer patients receiving hypofractionated whole-breast irradiation after breast-conserving surgery. Breast Cancer. 2012 Apr 11 [Epub ahead of print].
- 4) 加賀美芳和・他：乳房温存療法における短期放射線治療の安全性と有効性についての研究-急性期有害事象などについて-。第12回日本乳癌学会プログラム抄録集,p194,2004
- 5) Osako T, Oguchi M, Kumada M, et al. Acute radiation dermatitis and pneumonitis in Japanese breast cancer patients with whole breast hypofractionated radiotherapy compared to conventional radiotherapy. Jpn J Clin Oncol

表1 寡分割照射の4つの大規模ランダム化比較試験の治療成績の比較 (ASTRO Guideline²⁾より)

Trial	Median Follow-up (years)	Time point for outcome reporting (years)	Arm				IBTR		Local-regional recurrence		Disease-free survival		Overall survival	
			Dose (Gy)	#Fr	#Days	N	%	p	%	p	%	p	%	p
Canada	12	10	50	25	35	612	7.5						84.4	
			42.5	16	22	622	7.4	<.001*					84.6	0.79
RMH/GOC	9.7	10	50	25	35	470	12	†						
			42.9	13	35	466	9.6	†						
			39	13	35	474	15	†						
START A	5.1	5	50	25	35	749	3.2		3.6 [‡]		86		89	
			41.6	13	35	750	3.2	0.74	3.5 [‡]	0.86 [§]	88	0.33 [§]	89	0.81 [§]
			39	13	35	737	4.6	0.4	5.2 [‡]	0.35 [§]	85	0.33 [§]	89	0.99 [§]
START B	6.0	5	50	25	35	1105	3.3		3.3 [‡]		86		89	
			40	15	21	1110	2	0.21	2.2 [‡]	0.35	89	0.02	92	0.03

Abbreviations: Fr = fractions; RMH/GOC = Royal Marsden Hospital/Gloucester Oncology Center; START = standardization of breast radiotherapy.

* The hypothesis that the 42.5 5-Gy arm is worse than the 50 Gy arm is rejected at p <.001.

† p-value for the comparison of the 42.9 Gy arm to the 39 Gy arm was significant at p = 0.027. p-values were > 0.05 for the comparisons of the 42.9 Gy arm to the 50 Gy arm, and the 39 Gy arm to the 50 Gy arm.

‡ Only local or regional relapses inside the irradiated volume were included in this outcome.

§ p-values as compared with the control arm of 50 Gy in 25 fractions.

2008;38:334-338.

- 6) Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, Hojo H, Hirowatari H, Izawa H, Ito K, Sasai K, Kawashima M, Furuya T, Sugimoto S, Kurokawa C, Ozawa S, Saito M. Comparison between Hypofractionated and Conventionally Fractionated Whole-breast

Irradiation in Early Breast Cancer Patients: A Single Institutional Study of 1,098 Patients. Breast Cancer in press 2012

- 7) JCOG0906 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 <http://www.jcog.jp/basic/clinicaltrial/index.html>

乳癌の集学的治療

—骨転移治療での Sr-89 の位置づけ、その他—

●市立堺病院 放射線治療科 池田 恢

「乳癌骨転移の集学的治療 -Sr-89の位置づけ-」というのは、第20回日本乳癌学会学術大会(熊本)において筆者がランチョンセミナーで行なった演題名である。現施設に代わってからの経験を述べた。内容を以下に記す。限られた患者数35名の初回治療の経験からは、塩化ストロンチウム-89(以下Sr-89)が最も適応となるのは乳癌骨転移の患者と考えている。前立腺癌骨転移に比べても症状(疼痛)発現はより顕著で、より早期に判明しやすく、適用によるQOL、ADLの向上につながる患者が多い印象を受ける。自施設患者の実績は、初回治療35名の対象疾患は乳癌21名、肺癌11、前立腺癌8名の順で、放治・化療・BPなどの併用が多い、結果はフレアがほぼ半数に出現する、鎮痛効果については1か月経過時点での判定となるが、35名中24名(69%)に得られている。骨髄抑制は相応の変化は生じるが、既往化学療法を併用していない患者では、投与3か月後まで、NCI-CTCAE Gradeの3に達する(化学療法量の変更を要する)までの患者は居なかった。乳癌患者では転移骨量の比較的少ない患者で、ADL向上により、例えば働きに出かけられるようになる、コルセットを外せる、買い物に行けるなど、実質的な向上に繋がったと考えられる。一方で骨シンチで多数の転移が認められている前立腺癌患者(肺転移もあり)で、投与後1か月で呼吸困難を生じて入院後、死亡に繋がった。

骨転移に対しては鎮痛を狙った薬物療法と、原因への治療法となる外部放射線治療が主な治療手段である。Sr-89の役割は、"several"な転移巣への適用との勧告がある(ASTRO- GL: IJROBP 2011:79:965-76)。わが国での市販当初には、適用は疼痛制御に関する他の治療をやり終えた後で、なおかつ骨髄抑制に関する注意が必要とのことで、適用範囲が狭まっているように感じられ、なかなか普及しなかった。適応を選べばもっと適用して貰って良い治療と考えている。自施設での少ない経験をまとめてみたのでご参考にされれば幸甚である(臨床麻酔 2012; 36(増):409-21.別刷りあります)。

ここでは、骨転移、脳転移についてトピックを述べる。上記学会で、脳転移に対する放射線治療の際に適用するRPA分類に関して、多数を占めるクラスIIを細分化した形の新(修正)分類が示された(山本昌昭・水戸GKハウス: IJROBP 2012; 83(5):1399-405の内容)。脳転移でガンマナイフ治療の場合にRPA分類でのクラスIIについて(65歳以上が前提)、KPS、脳病変総数、原発巣制御、他部位病巣の4つの要素につき各2段階に分けスコア化し、KPS 100から90をスコア0、80から70をスコア1、脳病巣が1つの場合をスコア0、2個以上の場合を1、原発巣制御、および他部位に病巣がない場合をそれぞれスコア0、などとし、積算スコアの0、1をClass IIa、スコア2をClass IIb、スコア3、4をClass IIcと更に細分化すると、それぞれClass IIaはClass Iの生存率、Class IIcはClass IIIの生存率に近くなり、予後によりよく反映する(よく分離できる)との報告である。ここでは対象は乳癌に限っていない。有益な報告と思われた。

乳癌の集学治療としては、まず薬物療法があり、次いで適応となる場合に外科療法・術後放射線治療が選択される。薬物療法にも抗がん化学療法剤だけでなく、内分泌療法、分子標的薬剤など、今日ではそのバラエティも多種・多岐にわたる。intrinsic subtypeによる治療法の再編も進んでいる。進行・再発がん放射線治療が関与でき得る場面は骨転移、脳転移の場合が主体である。これらはわが国の放射線治療でも随分の仕事量をかけているが、少なくともみかけ上は微々たる貢献にしか評価されない。またSr-89の場合には、骨転移疼痛を有する患者を対象とするのでその対応は更に限られる。現実には骨転移が判明した時点でzoledronateがほぼ全てに適用される(最近ではdenosumabも)。乳癌専門医と称する人たちに放射線治療が理解されているのか、疑問を感じる。因みに第20回日本乳癌学会学術大会(熊本)において、応募演題の総数は1662題であるのに比べて放射線治療関係の演題数は29題であり、1.7%を占めるに過ぎない。Sr-89に関する演題は1題(示説)のみであった。