

乳癌に対する高精度放射線治療

放射線治療科・放射線部

池田 光¹⁾, 高田 優¹⁾, 前田 昌直²⁾, 佐々木裕子²⁾, 右近可奈子²⁾,
佐藤 慧²⁾, 柴田 唯加²⁾, 塚本 雄貴²⁾, 沖野 太一²⁾, 相澤 一宏²⁾

Key Word : 乳癌、放射線治療、高精度放射線治療

はじめに

1891年にHalstedによる乳癌の手術方法が紹介され、1895年にはRöntgenによりX線の発見が報告され、近代乳癌治療の黎明期が始まった。放射線治療は、X線の発見以降、早期から多岐に渡る疾患に臨床応用が試みられてきていた。乳癌に対しても、ラジウムの組織内照射などが行われた後、1940年代になると機器の発展に伴い高エネルギー照射が可能となり、術後照射の有用性などが報告されている。

1950年代リニアックの開発以降、現在の治療方法の原型となる照射方法が導入され、局所制御を目的とした術後照射が広範に行われ、同時に転移再発病変に対する姑息的治療も行われてきた。

歴史的にはHalstedにより提唱された近位のリンパ節から連続して進展していくとの理論から、局所制御を大原則に切除郭清範囲の拡大が行われてきたが、結果的には予後の改善には結びつかず、術後の有害事象が増加した。Fisherらの乳癌は早期の段階から全身に転移をきたす全身疾患であるとの理論を背景に、1970年代はじめBonadonnaによるCyclophosphamid Methotrexate 5FU (CMF) 療法の導入以降¹⁾治療初期より化学療法を積極的に導入し乳癌治療の予後が改善され²⁾、以降のタキサン系を含む種々の薬剤^{3) 4)}、分子標的薬等が登場し、現在の乳癌治療に結びついている。

これらを背景として1980年代になると術後放射線治療の意義がいまひとつとなり、一時期術後照射が減少する傾向にあったが、1990年代後半Overgard

らのCMF施行群においても、術後照射追加群で有意に局所制御、生命予後が良好であったとの報告があり⁵⁾、術後放射線治療が盛んに行われる様になり現在に至っている。

また乳房温存療法の導入以降は、乳房内再発の予防のため必須の治療として温存放射線療法が施行され、多くの症例に放射線治療が行われている。

今回我々は、当科における乳癌放射線治療の現状を報告するとともに、2013年に導入された高精度放射線治療の意義について報告する。

当科での治療の現状

1. 温存照射

温存照射は温存術後の乳房内再発を減少し、予後の改善につながる治療方法として、乳癌ガイドライン上推奨Grade Aとなっており⁶⁾、温存術に必須の治療となっている。当科では、患側全乳房を臨床的標的体積Clinical Target Volume (CTV)として4MV X線を用い治療している。患側肺に対する線量と心臓への線量軽減を目的に、Half Beamを使用した接線照射を施行している。代表的な治療例を図1に示す。処方線量は50Gy/25Fで、切除断端陽性例、50歳未満の症例に対しては腫瘍床に対し電子線で10Gy/5Fの追加照射を施行している。イギリス、カナダのオンタリオ州では、従来より16回を中心とした寡分割照射が行われ、通常分割に対する非劣性を報告しており、治療期間短縮が可能となるため、日本でもガイドライン上オプションとして認められ⁷⁾、短期間での治療を希望する患者に行われることがある。

温存照射での主な有害事象としては、Grade2程度の皮膚炎が発生するが、がん放射線療法看護認定看護師を中心として、保湿剤の使用と、皮膚の保清をすすめ、比較的軽微な反応で終了している。

1) 市立札幌病院 放射線治療科

2) 同 放射線部

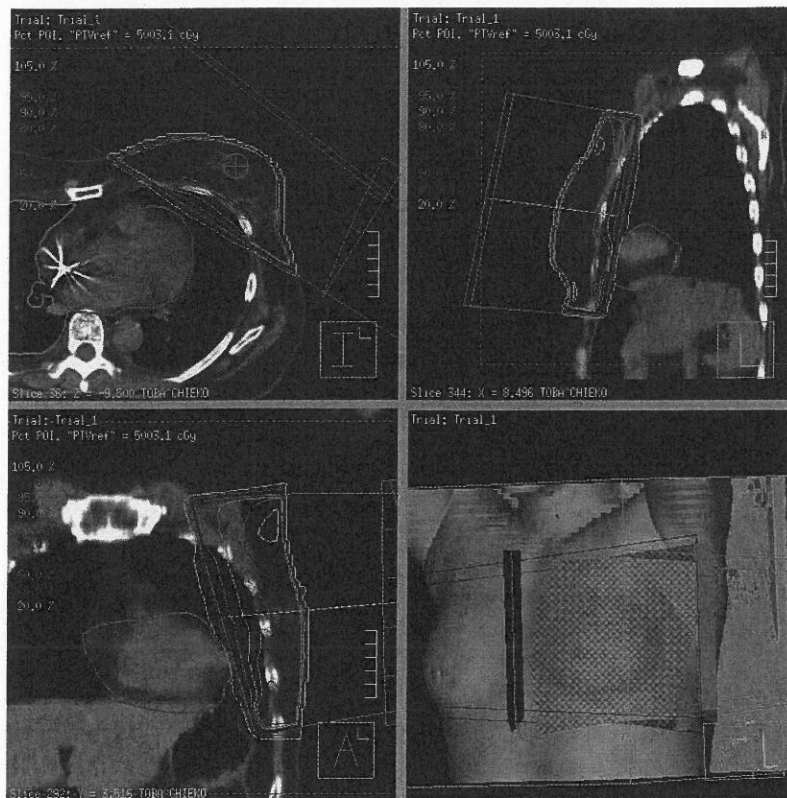


図1 乳房温存照射の治療計画

温存照射の変法としては腋窩リンパ節転移のあった症例に対し照射野の上方を拡大し腋窩を加える High Tangent照射や、通常の接線照射で照射野を一部拡大し、傍胸骨部を含めた治療なども行われている。乳房接線照射に鎖骨上窩を前方一門X線で加えることもある。

平成21年度から平成27年度までに当科で行われた温存照射は1155例であった。

2. 乳房切除術後照射 Post Mastectomy Radiotherapy (PMRT)

乳房切除術後の症例において腋窩リンパ節転移が4個以上の症例では術後照射の追加が局所制御のみならず、生存率に寄与する事が示されている⁸⁾。昨年のASCO、ASTRO、SSOのGuideline Update⁹⁾でも、腋窩3個以下の症例においても、高い局所制御と、生命予後の改善が報告され、予後の厳しいと思われる症例では、有害事象を考慮しても、術後照射を加えるべきと報告している。

当科でのPMRTは 患側鎖骨上窩傍胸骨部をX線前方一門、胸壁を電子線一門にて照射をしている

(図2)。胸壁に対しては 4MV X線での接線照射で治療する事もある。処方線量は50Gy/25Fを標準として断端陽性症例では電子線での10Gy/5Fの追加照射が行われている。2015年度から16年度の2年間で18例に対し術後照射が行われていた。

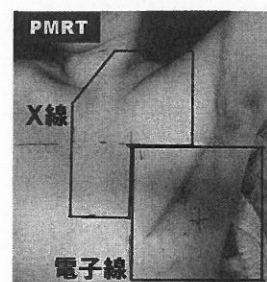


図2 乳房切除術後のPMRT

3. 姑息的治療

乳癌は転移症例でも、比較的長い予後が期待され、姑息的治療の行われる機会の多い疾患である。放射線治療は再発病変の制御、症状緩和などの目的で行われている。

疾患の特徴として骨転移の発症率が高く、疼痛対策として姑息的治療がよく行われ、80%近い除痛効果が報告されている。一般に除痛を目的とした骨転移治療では、回数によらず除痛効果が期待でき、近年単回照射が用いられるようになってきているが、乳癌症例では、将来的な骨折の予防、症状の再燃の可能性も考慮し、10回16回と回数を増加して治療する事が多い。2015年度から16年度の2年間で骨転移に対しては34例で治療がおこなわれていた。

また脳転移例への治療の機会も多く、同じ2年間で7例に照射が施行されていた。

治療方法は全脳に対し左右対向2門30Gy/10Fにて治療する事が多いが、後述するように高精度放射線治療が導入され、種々の治療が試みられている。

乳癌における高精度放射線治療

当院では2013年Varian社のClinac iXと治療計画装置Eclipse、Pinnacle、治療計画用CT GE社Optimaが導入され、高精度放射線治療が可能となった。

治療機に付属するImage plateを用いてCone Beam CTを撮像、治療時の位置を確認修正して治療する画像誘導治療 (IGRT)、さらには強度変調放射線治療 (IMRT)、呼吸同期照射 (Respiratory Gating Radiotherapy) が現在行われている。

強度変調放射線治療はリニアックの多段絞リ multi-leaf collimeter (MLC) をComputerにて制御し一つの照射野に強度の異なる線量分布を作り出すことによって、腫瘍に対しては高い線量を、また危険臓器Organs At Risk (OAR) に対しては、線量の低下を計る治療方法で、有害事象を増加することなく高線量を投与する事が可能となる。

現在では、さらに回転しながら強度変治療を行う強度変調回転放射線治療 (VMAT) が開発され、当科の強度変調治療は、ほぼ全例でVMATが用いられている。

1. 温存照射、術後照射に対して

通常の接線照射では患者の体型により肺野が多く

含まれる場合がある。照射野に含まれる肺の容積が大きいと、放射線肺臓炎の増加が問題となる。強度変調治療では、Beamの向きと強度を変えることで、一部の肺に高い線量が投与されることを改善することができる。同様に心臓も、被曝線量に応じて心筋梗塞などの発生頻度が高くなるが、IMRTにおいて心臓の線量を低下することが可能である。乳房の形態によっては、均一な線量分布を作成することが困難で、一部に110%等の高い線量部位が出現したり、逆に線量の低下部位が出現することがある。CTVに均一な線量を投与することはIMRTでは比較的容易で、高精度放射線治療の有用な点である。

Harsoliaらは、線量分布の均一性の改善により従来法に比べIMRTで、Grade2以上の急性の皮膚反応の出現頻度が85%から45%に改善したと報告¹⁰⁾、Pignolらも同様の報告をしている¹¹⁾。

2. 姑息的治療に関して

a) 脳転移に対する強度変調放射線治療

従来脳転移に対しては多発病変に対しては左右対向2門での全脳照射が行われてきた。予後の厳しい症例に対しては、症状緩和として、負担も少ない治療方法であるが、1-2年を経過した症例では、認知機能の低下を来す可能性が報告されている。

長期予後が期待できる症例では、認知機能に影響を及ぼす海馬を避けることにより認知機能の低下を予防し、全脳に対しては従来通り30Gy/10F、さらに腫瘍に対しては40-45Gy/10Fと線量増加をした全脳への強度変調放射線治療が施行されている (図3)。

導入当初は、治療計画、検証作業に多くの日数を要したが、現在では治療計画から1週間以内での治療開始が可能となってきており、緊急症例に対しても、徐々に治療を開始している。原発巣が制御されている脳転移症例など、今後積極的に適応を拡大していきたいと考えている。

b) 定位照射

全脳照射後の再発、単発病変に対してはリニアックを用いた定位照射を施行している。図4は59歳の乳癌多発脳転移例で、全脳照射30Gy/10F施行した後、左中心前回の腫瘍が増大し、

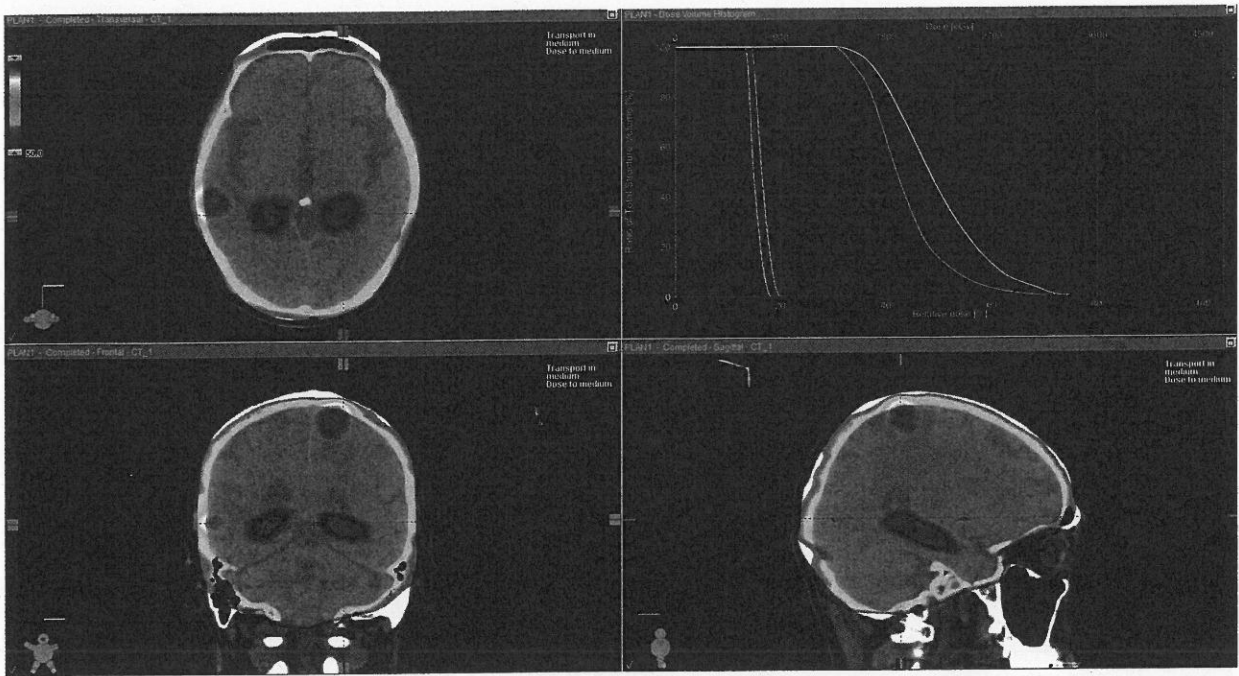


図3 海馬をさげ、腫瘍に高線量を投与したVMATの1例

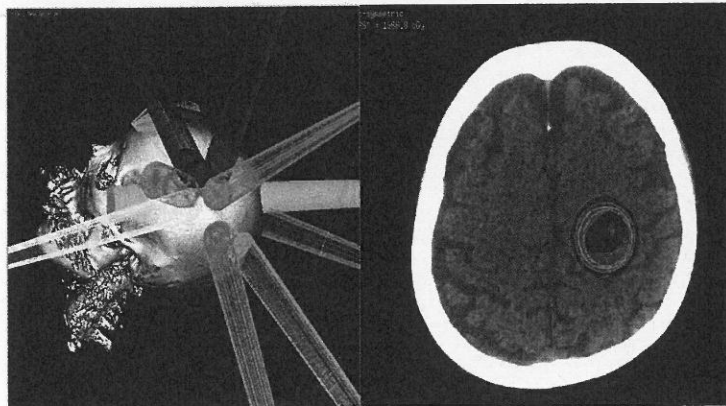


図4 転移性脳腫瘍に対する定位照射

右手の指先の細かな動きが悪くなり、楽器がうまく扱えないとの事で、定位照射を検討した。2.5cmのConeを使用し、8門18Gy/1F（95%処方）にて治療し症状の改善を得ている。

c) 脊椎への再照射

乳癌では骨転移を有しながら5年などの経過を見ることはまれではなく、脊椎への照射後数年たってから再照射が必要となる事も経験するところである。

従来方法では脊椎への対応線量を超えるため、

脊髄炎の危険性から、治療ができなかったが、現在のIMRTでは脊髄への線量を低下させながら、骨病変に治療する事も可能となった。図5は49歳の女性で、2014年2月胸椎転移に対して40Gy/16F前後対向2門にて照射したが、再び疼痛が出現、VMATにて脊髄の線量を30%以下に軽減することが可能となり、40Gy/16Fにて再照射施行した。治療後8ヶ月を経過し痛みは落ち着いている。

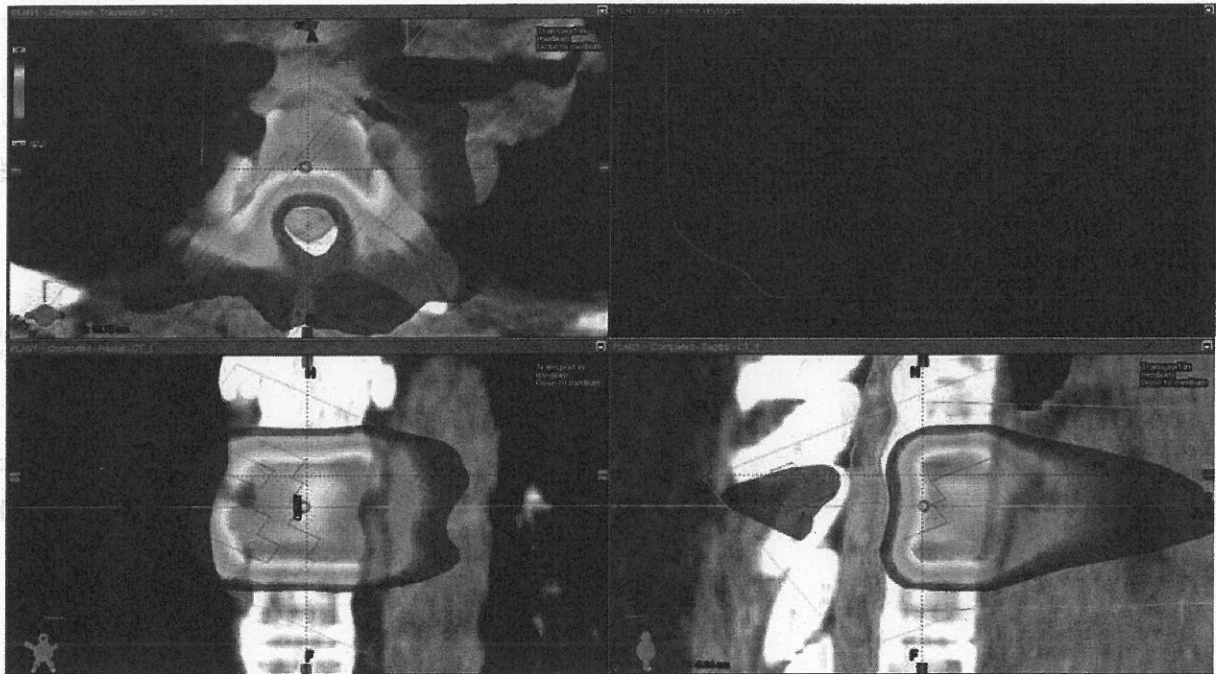


図5 IMRTを用い脊髓を避けた胸椎への再照射の1例

まとめ

今回当科での治療経験を中心として乳癌に対する放射線治療の現状を報告した。

術後照射、姑息的治療として放射線治療が広く行われており、治療効果のみならず、長期の有害事象を考慮した適切な治療の選択が重要となっている。

術後照射においては心臓、肺への被曝の問題、姑息的治療においては神経障害などの晩発障害など、それぞれ起こりうる有害事象を念頭に置いた治療が必要となる。

高精度放射線治療システムの導入以降、従来では治療が難しかった症例に対しても放射線治療が行えるようになってきている。

高精度放射線治療は、より複雑化した治療方法のため、放射線腫瘍医の他に、医学物理士、認定技師、品質管理士など、それぞれの職種がチームを作って初めて成立する。

今後も放射線治療チームとして、情報の共有を密にし、適切な高精度治療を進めていきたいと考えている。

高精度放射線治療が乳癌領域にさらに導入され、有害事象の予防がより考慮されていくものと考え。

参考文献

- 1) Bonadonna, G. et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976 ; 294 : 405-410.
- 2) Bonadonna, G. et al. Adjuvant cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in node positive breast cancer. The results of 20 years of follow up *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 901-906.
- 3) 池田光, 小柴隆蔵, 乳癌転移症例に対する Irinotecan Hydrochloride (CPT11) の Pilot Study 癌と化学療法, 2000 ; 27 : 723-727.
- 4) 池田光, 小柴隆蔵, Anthracycline耐性転移性乳癌に於ける Docetaxel の有用性について 癌と化学療法, 2001 ; 28 : 637-641.
- 5) Overgaard, M. et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal woman with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 949-955.
- 6) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイド①治療編

- 2015年版 金原出版社 306-307.
- 7) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイド①治療編
2015年版 金原出版社 308-309.
- 8) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイド①治療編
2015年版 金原出版社 326-331.
- 9) Recht, A. et al. Postmastectomy radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiotherapy Oncology, and Society of Surgical Oncology focused Guideline Update. *Practical Radiation Oncology* 2016 ; 6 : 219-234.
- 10) Harsolia, A. et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 1375-1380.
- 11) Pignol, JP. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2085-2091.

Radiotherapy for breast cancer: Efficacy of high precision radiotherapy

Hikaru Ikeda M.D.¹⁾, Yu Takada M.D. Ph.D.¹⁾, Masanao Maeda²⁾, Yuuko Sasaki²⁾,
Kanao Ukon²⁾, Kei Satou²⁾, Yuika Shibata²⁾, Yuuki Tsukamoto²⁾,
Taichi Okino²⁾, Katsuhiko Aizawa²⁾

1) *Department of Radiotherapy, Sapporo City General Hospital*

2) *Division of Radiology, Sapporo City General Hospital*

Summary

Radiation therapy plays an important and critical role in the management of breast cancer. In breast conservative therapy, radiotherapy is inevitable to prevent local recurrence and improve overall survival. From April 2009 to March 2015, 1155 patients were treated with breast conservative radiotherapy. Even in advanced cases, post mastectomy radiotherapy (PMRT) still plays an essential role to manage local control.

The natural course of breast cancer patient is relatively long compared to other solid cancer types, such as lung cancer, so palliative radiotherapy is often carried out to relieve symptoms. During two-year period, 34cases of bone metastasis and 7cases of brain metastasis had been treated with palliative radiotherapy.

Since the introduction of high precision radiotherapy system, intensity modulated radiotherapy (IMRT), volume modulated arc radiotherapy (VMAT), image guided radiotherapy (IGRT) has been available in our hospital. VMAT is very efficient for brain metastasis in order to increase radiation dosage to the tumor, and also to avoid the hippocampus for preservation of cognitive function. IMRT makes it possible to reirradiate to the spine while preventing overdoses to the spinal cord.

In this article we have reported our practical experience for breast cancer, radiotherapy.

Keywords: breast cancer, radiotherapy, precision radiotherapy