



|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 乳癌                                                                                  |
| Author(s)    | 光森, 通英                                                                              |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(4), p. 138-143                                                |
| Version Type | VoR                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/19479">https://hdl.handle.net/11094/19479</a> |
| rights       |                                                                                     |
| Note         |                                                                                     |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 乳 癌

光森 通英

京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座 腫瘍放射線科学領域

### Current Status of Radiation Therapy —Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy—

#### Breast Cancer

Michihide Mitsumori

Evidence-based medicine (EBM) is undergoing rapid acceptance as a principle of decision making in radiation oncology clinics. Adjuvant therapy for breast cancer is one of the most actively researched areas, and there is a great deal of clinical evidence of high-quality treatment of breast cancer.

The case of 47-year-old premenopausal woman who underwent consultation for postmastectomy radiotherapy (PMRT) is presented, and the course of practice using EBM is described. Because she had one positive axillary lymph node, she received systemic chemotherapy with doxorubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel. She is also receiving trastuzumab and tamoxifen. She underwent immediate reconstruction with a TRAM flap. Existing guidelines point out that PMRT significantly reduces the risk of local recurrence; however, none of them recommend PMRT for a patient with <4 positive lymph nodes because of the lack of firm evidence for improvement of overall survival. There is also some evidence that PMRT after immediate reconstruction reduces the cosmetic result and that paclitaxel might increase the risk of radiation pneumonitis even in sequential administration. She chose PMRT, although our recommendation was not to do so. Expertise in the area of breast cancer as well as high-level evidence developed in Japan is essential to effectively implement EBM.

Research Code No.: 610

**Key words:** Evidence-based medicine, Breast cancer,  
Postmastectomy radiotherapy

Received Feb. 14, 2002

Department of therapeutic radiology and oncology, Graduate school of medicine, Kyoto University

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54  
京都大学大学院医学研究科 放射線医学講座  
光森 通英

### はじめに

EBM (Evidence Based Medicine) という言葉が初めて医学雑誌に登場したのは1991年のことである。SackettによればEBMは“the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients”と定義されるが<sup>1)</sup>、福井はより具体的で理解しやすいものとして「入手可能で最良の科学的根拠を把握したうえで、個々の患者に特有の臨床症状と価値観に配慮した医療を行うための一連の行動指針」という日本語訳を提案している<sup>2)</sup>。過去10年間のコンピュータテクノロジーの進化とインターネットの爆発的な普及にともない、EBMは医療のあらゆる領域において意志決定過程の基本的な行動指針となつつある。

乳癌は欧米先進国の多くで女性癌罹患率の第一位を占め、本邦においても、全体で胃癌に次いで第二位、40歳台から50歳台においては第一位となっている。乳癌はまた乳房温存療法に代表されるように、多くの科学的根拠に裏付けされた集学的治療がわが国においても成功している数少ない癌の一つである。当然社会的な関心も高く、多くの情報が啓蒙書やインターネット上に氾濫している。乳癌患者では乳癌専門医に迫る知識を持って外来を訪れることも稀ではなく、乳癌診療においてEBMを避けて通ることはもはや不可能といっても過言ではない。このような時期に決してEBMの専門家とはいえない著者に対して標題のようなテーマが与えられたのは、ごく普通の放射線診療現場にEBMがどの程度浸透しているかを示す目的もあろうと考える。本稿では著者が実際に遭遇した症例について意志決定の過程を示し、EBMの意義について考察を加える。

### 症 例

47歳女性。閉経前。右乳房腫瘍を主訴に外科受診。摘出生検の結果乳癌と診断された。マンモグラフィ上びまん性の石灰化がみられたため乳房温存は行わず、乳房切除術と腹直筋皮弁を用いた同時再建術を受けた。腋窩リンパ節についてはセンチネルリンパ節生検で転移陽性であった。

め、レベル I 腋窩郭清を受けた。

生検標本の病理結果は径22mm, grade 3の浸潤性乳管癌であり、EIC(Extensive Intraductal Component)陽性であった。2個のセンチネルリンパ節のうち1個がHE染色でリンパ節転移陽性であった。乳房切除時の病理結果は径2mmの乳腺内残存病巣(非浸潤癌)を認めたが、上記以外のリンパ節転移は陰性であった。エストロゲンレセプタ、プロゲステロンレセプタはともに陽性。HER2(2+)。

術後補助療法としてAC(doxorubicin, cyclophosphamide)化学療法を3週毎に4クール施行。その後paclitaxelを3週毎に4クール施行。同時にtrastuzumabの毎週投与を開始し現在も投与中である。paclitaxelの終了後tamoxifenの経口投与を開始している。さらなる追加治療として放射線治療(以下PMRT: Postmastectomy Radiation Therapy)を希望して当科を受診した。

## 問題の背景

PMRTを行う理論的背景として、乳房切除術+全身療法の後、局所の微小病変が体内に残存する唯一の病巣である場合、ここからの二次的播種を抑えることにより生存率を向上させるとされている。PMRTの有用性については1960年代以降多くの臨床試験が行われており、局所制御については明らかな向上がみられたが、全生存率の向上はみられなかった。これは乳癌死が減少した反面、初期の臨床試験(乳房切除術±PMRT)で用いられた「今日的には不適切な」照射技術により、晩期の心臓死が増えたためと考えられている<sup>3)</sup>。その後臨床試験のデザインは乳房切除術+全身化学療法±PMRTに移行し、1997年にDBCG<sup>4)</sup>およびBritish Columbia<sup>5)</sup>から閉経前のリンパ節転移陽性患者についてCMF化学療法にPMRTを併用することにより生存率の向上が得られるという報告が出た。

## EBMの実践

EBMの手順についてはすでに多くの教科書があるのでここではその詳細について述べることは控えるが、「疑問点の抽出・定式化」「エビデンスの収集」「エビデンスの質の評価」「エビデンスの患者への適用」の4つのステップに分けて作業を進めてゆく。

### ステップ1. 疑問点の抽出・定式化

本症例における最終的な目標は生存期間の延長である。われわれが解決すべき問題点は

- 1)本症例に対してPMRTは有用か
- 2)PMRTを行う場合、適当な照射ターゲットはどのようなものか

という2点に集約することができよう。しかしながら、本症例のように考慮すべき因子が複雑な場合、そのままである次の「エビデンス収集」の段階で、いわゆる自然言語で疑

問点が呈示されている可能性は少ない。したがって問題をいくつかの一般化した要素に分割・定式化し、それぞれについてのエビデンスを収集・評価したうえで、それらを統合して適用するという作業が必要になる。さらに、治療の有効性についてレベルの高いエビデンスが存在しない場合は、治療の副作用などの代用エンドポイントを用いて、作業を進めていかなければならない場合がある。ここではFigのような疑問の定式化・分割および代用エンドポイントを考えてみた。

### ステップ2-1. エビデンスの収集(教科書・二次的出版物)

エビデンス収集の情報源としては(1)教科書、(2)二次的出版物、(3)文献データベース、(4)原著論文がある。一般に前者ほどエビデンスのレベルは高いが情報の更新は遅く、問題の個別化はなされていない。これらの特長を考慮しつつ、ステップ1で作成した疑問点を分割・一般化していく樹状図をにらみながら、できるだけ効率よくレベルの高いエビデンスを入手できるような手順を考える必要がある。今回使用したエビデンスの情報源をTable 1に示す。

二次的出版物については、系統的レビューに基づいた乳癌診療ガイドラインのうちPMRTに関する記載があり、2000年以降に出版・改訂されたものを採用した。手順としてはまずこの段階で得られる「教科書的な」エビデンスについて一度質・量の吟味を行い、これらが不十分な項目、あるいはこれらのガイドラインが発表された時期より新しいものについて重点的に文献検索→原著論文に進むというのが効率的であろう。

### ステップ3-1. エビデンスの評価(教科書・二次的出版物)

教科書・二次的出版物から得られたエビデンスとそのレベルをTable 2に示した。エビデンスのレベルの分類についてはいくつかのものが提案されており、本稿で使用した情報源についても使用している分類はまちまちであるが、一例としてTable 3にAHCPRの分類を示す。ここまでで得られるエビデンスをまとめると、FigのAの段階ではこの患者に対して、生存率の改善を目標にPMRTを積極的に勧める根拠は薄弱で、FigのC、Dについてはガイドラインレベルではエビデンスを得ることができない。したがってエビデンス収集の対象範囲を広げ、文献検索から原著論文に進む必要がある。

### ステップ2-2~3-2. エビデンスの収集と評価(文献検索・原著論文)

FigのC、Dについて、それぞれPubMedを用いて文献検索を行った。PubMedを用いた文献検索の具体的な方法は成書を参照されたい。文献検索では感度と特異度のバランスがとれた検索式をたてる技術が必要だが、特にC'、D'のように細分化された項目については、特異度を重視しすぎると漏れが多くなるので注意を要する。検索の結果が100~200程度になった段階でタイトルだけ概観し、さらに絞り込み検

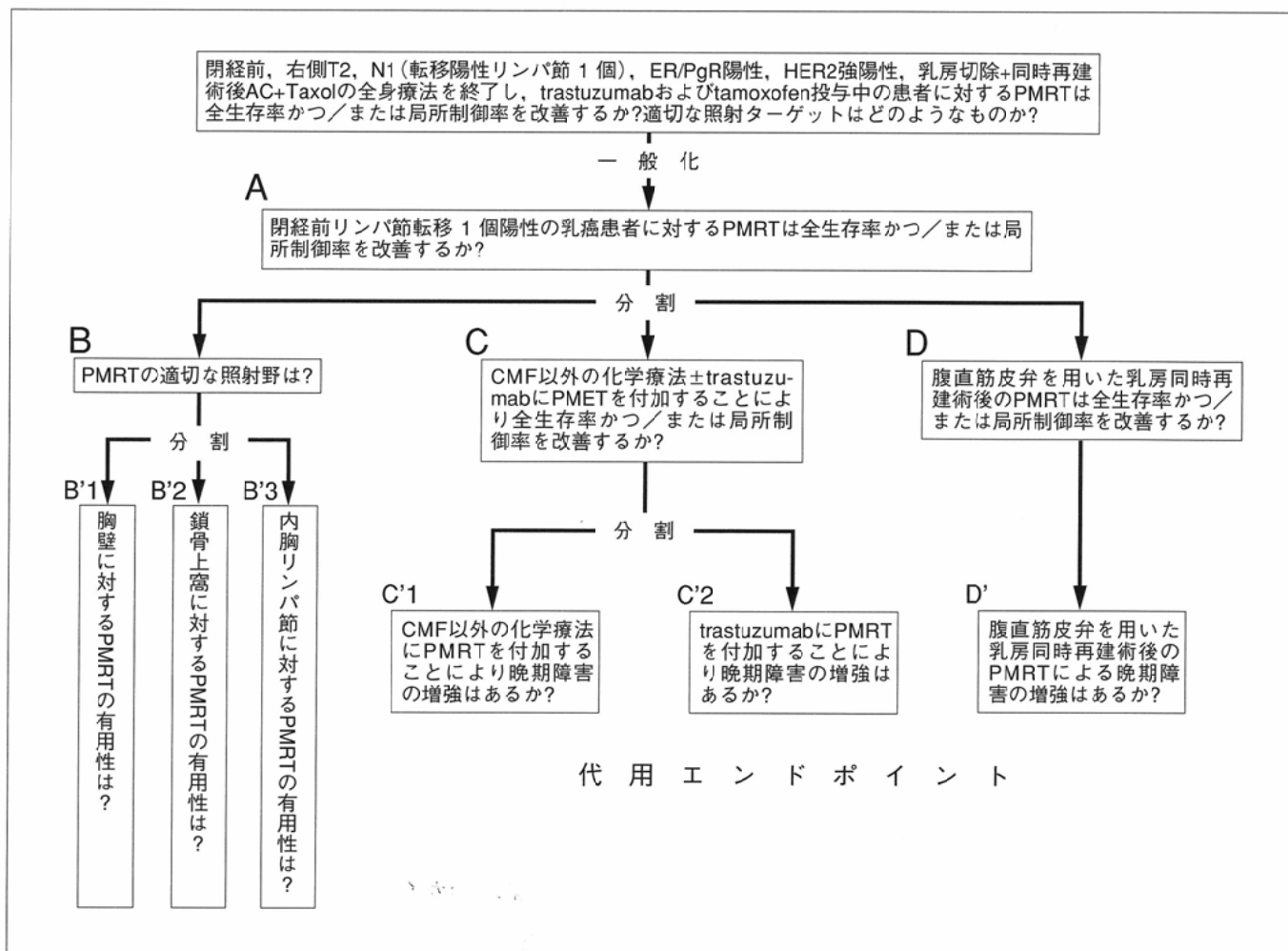


Fig 疑問の定式化・分割の過程

Table 1 本症例で用いたEBMの情報源

| 教科書                                                                                              |                                              |                                                                                                           |                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| タイトル                                                                                             | 編者                                           | 出版年                                                                                                       | 出版社                                                                                                                                 |
| Diseases of the Breast, 2nd ed                                                                   | Jay R. Harris他                               | 2000                                                                                                      | Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia                                                                                         |
| 二次的出版物                                                                                           |                                              |                                                                                                           |                                                                                                                                     |
| 名称                                                                                               | 作成母体                                         | 最終改訂年                                                                                                     | URL                                                                                                                                 |
| Cancer.gov (旧CancerNet) PDQ (Physician Data Query)                                               | NCI (National Cancer Institute)              | 2002                                                                                                      | <a href="http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/">http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/</a>                           |
| Clinical Practice Guidelines                                                                     | ASCO (American Society of Clinical Oncology) | 2001                                                                                                      | <a href="http://www.asco.org/prof/pp/html/guidelines/guideline1.htm">http://www.asco.org/prof/pp/html/guidelines/guideline1.htm</a> |
| International Conference on Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer (St. Gallen) <sup>8)</sup> | International Breast Cancer Study Group      | 2001                                                                                                      | <a href="http://www.ibcsg.org/">http://www.ibcsg.org/</a>                                                                           |
| ACR Appropriateness Criteria                                                                     | ACR (American College of Radiology)          | 2000                                                                                                      | <a href="http://www.acr.org/frames/f-publications.html">http://www.acr.org/frames/f-publications.html</a>                           |
| NIH consensus statements                                                                         | NIH (National Institutes of Health)          | 2000                                                                                                      | <a href="http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/cons.htm">http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/cons.htm</a>                           |
| 文献検索                                                                                             |                                              |                                                                                                           |                                                                                                                                     |
| 名称                                                                                               | 作成母体                                         | URL                                                                                                       |                                                                                                                                     |
| MEDLINE (PubMed)                                                                                 | NLM (National Library of Medicine)           | <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a> |                                                                                                                                     |

Table 2 教科書および二次的出版物から得られるエビデンスと勧告

| 情報源                                                                       | エビデンス・勧告                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diseases of the Breast, 2nd ed.                                           | PMRTは局所再発のリスクを1/3に減少させる。(エビデンスのレベルIa)<br>リンパ節転移1〜3個の患者に対するsurvival benefitについては大規模な無作為比較試験が必要<br>再建術はPMRTの後にした方がよいが絶対禁忌ではない。多くは再手術の必要がない。                                                                                                                                                                                                 |
| PDQ (NIH)                                                                 | 「リンパ節転移1〜3個、明らかな節外浸潤なし、小さな原発腫瘍径、切除断端陰性」では局所再発のリスクは低くPMRTの有用性は不明                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Clinical Practice Guidelines (ASCO)                                       | <u>PMRTの適応</u><br>リンパ節転移1〜3個の患者に対するPMRTについて、無病生存および全生存を改善するというエビデンス(レベルIb)はあるが、複数の無作為試験の間で結果に一貫性がなく、この件に関して勧告や示唆は行わない<br><u>PMRTの照射野</u><br>PMRTを行う場合は胸壁を適切に照射することが必要(レベルIII)<br>レベルI/II腋窩郭清を行った患者では腋窩照射はルーチンに行わない(レベルIII)<br>リンパ節転移1〜3個の患者に対する鎖骨上窩照射についてその効用が副作用を上まわるという明らかなエビデンスはない。<br>内胸リンパ節を照射するかどうかについて十分なエビデンスはなく、これに関して勧告や示唆は行わない |
| 7th International Conference on Adjuvant Therapy in Primary Breast Cancer | PMRTは局所再発のリスクが高い患者(20%以上の局所再発リスクがある患者、すなわち腋窩リンパ節転移4個以上、あるいはpT3腫瘍)に適応となる。<br>腋窩リンパ節転移1〜3個の群に対するPMRTの有用性については臨床試験が進行中である。<br>anthracyclinおよびtaxan系を使用した全身化学療法後に放射線治療を行うことの安全性については不明である                                                                                                                                                     |
| ACR Appropriateness Criteria                                              | 「50歳、閉経前、浸潤癌、乳房切除後、脈管侵襲なし、遠隔転移なし、全身化学療法施行予定、腫瘍径1.5cm、断端陰性、リンパ節2/15に陽性」のシナリオで<br>●胸壁照射の妥当性: 8<br>●鎖骨上窩照射の妥当性: 8<br>●全腋窩・鎖骨上窩照射の妥当性: 2<br>(1:最低〜9:最高)<br>高用量のdoxorubicinあるいはtaxan系の化学療法との併用、乳房再建術との併用についてはさらなる情報が必要と付記                                                                                                                      |
| NIH consensus statements                                                  | ハイスリスク乳癌患者、すなわちリンパ節転移4個以上あるいは進行原発腫瘍がみられた患者ではPMRTが有用であるというエビデンスがある<br>anthracyclin系の薬剤とPMRTを同時併用するべきではない<br>PMRTは乳房切除術後6カ月以内に開始するべきである<br>腋窩リンパ節転移1〜3個の群に対するPMRTの有用性については臨床試験が進行中である。                                                                                                                                                      |

Table 3 エビデンス レベルの高さ(AHCPRによる)

| レベル | エビデンスの種類                              |
|-----|---------------------------------------|
| Ia  | ランダム化比較試験のメタ分析                        |
| Ib  | 少なくとも一つのランダム化比較試験                     |
| IIa | 少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験           |
| IIb | 少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究         |
| III | 比較研究や相関研究、症例対照研究など、よくデザインされた非実験的記述的研究 |
| IV  | 専門家委員会の報告や意見あるいは権威者の臨床経験              |

索を行うかどうか考えるとよい。PubMedでは検索の結果列挙された文献のそれぞれに対して「related articles」リンクがあり、類似したtopicsのリストを表示してくれるので便利である。Table 4に今回使用した検索式、および検索結果を示す。検索結果を検討したところ、本症例で用いられた全身療法(doxorubicin, paclitaxel, trastuzumab)のすべてあるいはいずれかにPMRTを併用した場合の効用について論じたものはなかった。同様に乳房再建術を行った場合のPMRT

の効用について論じたものもなかった。したがって患者に次善の勧告を行うためには、これらにPMRTを併用した場合の毒性を代用エンドポイントとしてエビデンスを再検索・検討する必要がある。検索結果のなかから注目した文献をTable 5に示す。文献が比較試験であった場合、その質の吟味ではランダム化の有無と妥当性、背景因子の偏りの有無、経過観察の妥当性、intention-to-treat analysisがなされているか、などをチェックする必要があるが、詳細は成

Table 4 PubMed検索式の例

| 疑問   | PubMed検索式                                             | ヒット数   |
|------|-------------------------------------------------------|--------|
| C-C' | #1:Breast Neoplasms/*drug therapy/*radiotherapy/human | 1331   |
|      | #2: #1 AND (doxorubicin OR paclitaxel OR trastuzumab) | 234    |
|      | #3: #2 AND ("1995"[PDat] : "2002"[PDat])              | 123    |
| C' 2 | #1 Breast Neoplasms                                   | 108864 |
|      | #2: #1 AND trastuzumab                                | 218    |
|      | #3: #2 AND radiotherapy                               | 7      |
| D-D' | #1 Breast Neoplasms                                   | 108864 |
|      | #2: #1 AND reconstruction                             | 1302   |
|      | #3: #2 AND radiotherapy                               | 235    |

Table 5 検索の結果注目された論文の例

|           | PaclitaxelとPMRTの併用による毒性増強                                                                                                 | TRAMを用いた同時再建後のPMRTがcosmesisに及ぼす影響                                                                                                |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 著者        | Taghian AG <i>et. al.</i>                                                                                                 | Tran, N. V <i>et. al.</i>                                                                                                        |
| タイトル      | Risk of Pneumonitis in Breast Cancer Patients Treated With Radiation Therapy and Combination Chemotherapy With Paclitaxel | Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. |
| 出典        | J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1806-1811                                                                                    | Plast Reconstr Surg 2001; 108: 78-82                                                                                             |
| 研究デザイン    | 症例シリーズ                                                                                                                    | 症例シリーズ                                                                                                                           |
| 症例数       | 41例                                                                                                                       | 102例                                                                                                                             |
| 結果        | PaclitaxelとPMRTの併用により高率(約15%)に放射線肺炎がみられた。放射線肺炎の頻度は同時併用群と連続併用群の間で差がなかった                                                    | 同時再建後PMRTを受けた群とPMRT後再建を行った群の間で急性期の合併症に差はなかったが、晩期障害は有意に前者に多く(87.5% vs 8.6%), 28%が再手術を要した。                                         |
| エビデンスのレベル | III<br>(他の研究報告との間に一貫性なし)                                                                                                  | III<br>(他の研究報告との間に一貫性あり)                                                                                                         |

書を参照されたい。残念ながらこの段階になるとランダム化試験によるレベルの高いエビデンスはむしろ少ないが、複数の文献がある場合はその結果に一貫性があるかどうかの一つの判断材料になり得る。

#### ステップ 4. エビデンスの適用

これまで得られたエビデンスを総合し、患者に対して行った説明と勧告は以下のようなものであった。

「PMRTを行うことにより局所制御の向上が得られる確率は高いが、あなたのようにリンパ節転移が1個の場合は、局所再発のリスクはPMRTなしの場合でも6~13%と報告されており<sup>6)</sup>、PMRTによる局所再発率の低減は4~8%と見積もられる。これはすなわち、12~25人治療して1人の再発が抑えられるという意味である。また、生存率の向上に関しては、これを積極的に勧告するに足る一貫したエビデンスはない。特にanthracyclin系およびtaxan系の化学療法剤やtrastuzumabを用いた新しい全身療法に対しても、CMFに対する時と同様の相乗効果があるかという点はよく分かっていない。一方、paclitaxelとPMRTの併用は異時的であっても放射線肺炎の発症率を高めるというレベルの低いエビデ

ンスがあり、さらに腹直筋皮弁を用いた同時再建術後のPMRTは長期的な美容結果が劣るという、レベルは低い<sup>7)</sup>傾向が明らかなエビデンスがある。以上より、今回はPMRTをお勧めしない。」

しかしながら患者は一貫して有害事象よりも抗腫瘍効果を優先するという考えであり、上記に対するインフォームドコンセントは得られず、結局PMRT(鎖骨上窩と胸壁に対して50Gy/一回2Gy/週5日)を施行することを選択した。

#### まとめ

本症例の治療方針決定の過程で明らかになったことは、

1. 問題の背景や最新の研究結果についての知識なしには問題を正しく定式化し、効率よくエビデンスを収集することはできない。
2. 癌のなかでは比較的質の高いエビデンスが揃っている乳癌でさえ収集したエビデンスが個別の症例にそのまま当てはまることは少なく、最終的にいくつかのエンドポイントの間でバランスをとった判断を下す必要が生じる。
3. 「個々の患者の価値観に配慮した医療」を目指す以上、どれほど質量ともにすぐれたエビデンスにもとづいた判断

であっても、それが患者にうまく伝わらなければインフォームドコンセントは得られない。

ということであり、EBMに対する「専門家の知識・経験を否定するものである」という批判が全く当たらないことは明らかであろう。臨床疫学や文献検索、批判的吟味などEBMの技術的な面に習熟することはもちろんだが、疾患に対する豊富な知識や経験なしにはEBMを診療に活かすことはできない。さらにEBMではエビデンスの収集・吟味・適用という面のみが強調されがちであるが、このような行動指針から次なる臨床的疑問が生じ、それについての臨床試

験が実施されて新たなエビデンスが生まれる、というサイクルがまわらなければ、医療の質の向上はない。たとえば乳癌では重要な問題として人種の問題があり、発症の年齢あるいは生命予後について日本人と白人の間には明らかな差があることが指摘されている<sup>7)</sup>。本症例で使用したエビデンスはすべて欧米でも白人を対象として行われた研究の結果であるが、PMRTの有効性が白人と日本人で同等である確証はなく、将来的にも欧米からこの問題を解決するエビデンスが出るとは考えにくい。EBMの普及が「日本人の、日本人による、日本人のための」エビデンス確立に結びつくことが望まれるところである。

## 文 献

- 1) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 312: 71-72, 1996
- 2) 福井次矢: EBMの歴史的背景と意義. 福井次矢編: EBM実践ガイド, 1-6, 1999
- 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355: 1757-1770, 2000
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al: Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1539-1569, 2001
- 7) Nemoto T, Tominaga T, Chamberlain A, et al: Differences in breast cancer between Japan and the United States. *J Natl Cancer Inst* 58: 193-197, 1977
- 8) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827, 2001