

がんの最新治療

各論 (3) 乳がん

東京女子医科大学第二外科

カミオ タカコ カメオカ シンゴ
神尾 孝子・亀岡 信悟

(受理 平成25年6月6日)

Current Treatment of Cancer

Section (3) Progress of Breast Cancer Treatment

Takako KAMIO and Shingo KAMEOKA

Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University

The situation with respect to breast cancer in Japan has changed significantly in recent years. The incidence rate of breast cancer has overtaken that of stomach cancer, which was the number one cancer in women, and is steadily increasing. The mortality rate has also increased to fifth place. Correspondingly, along with advances in medical examinations and improvements in diagnostic techniques, new treatment methods and the concept of evidence are constantly advancing.

In surgical treatment, following breast conservation therapy, as reduction surgery of the axillary lymph nodes, the concept and technique of sentinel node biopsy have been introduced. The One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) assay has been developed as a diagnostic technique for lymph node metastasis during surgery, and its applications to clinical practice have begun to be realized, with expectations for accurate results and widespread use.

The development of new drugs centered on hormone therapy, chemotherapy, and molecular target therapy is also progressing. Significant changes have also been realized in the ways of approaching treatment because individual-based therapy is being optimized for individual patients or tumors, with a focus on the target. Based on genetic and pathological parameters, a dramatic paradigm shift in progress from the risk of relapse to treatment (drug) sensitivity and from prognostic factors to treatment predictive factors with an emphasis on treatment strategy has occurred.

Regarding radiation therapy, accelerated partial breast irradiation (APBI) is noteworthy as a new irradiation method for use after breast conserving surgery. In comparison with the current standard of full breast irradiation, APBI allows for treatment in a short period; and, following Europe and North America, APBI clinical trials have begun at many facilities in Japan.

Treating breast cancer, evidence-based medicine (EBM), and standard treatment have become prevalent, further accompanied by individual-based therapy. Now there are high expectations for further programs aiming at a foundation for suitable treatment strategies.

Key Words: breast cancer, treatment progress, personalized medicine

はじめに

近年、我が国の乳がんを取り巻く状況は大きな変貌を遂げている。罹患率は1990年代後半以降それまで首位であった胃がんを抜いて、77.5人/10万人(国

立がん研究センターがん対策情報センター集計2005年)と女性のがんの第1位を占め、さらに増加の一途をたどっている。また死亡率も18.5人/10万人(国立がん研究センターがん対策情報センター集

計 2009 年)と増加し、大腸、肺、胃、膵臓に次いで第 5 位となった。これに対応し、検診の推進や診断技術の向上がはかれるとともに、新たな治療法やエビデンスの創出が日進月歩で進められている。

本稿では、乳がんの最新治療について外科療法、薬物療法、放射線療法を中心に現状を述べるとともに、今後に向けた新たな取り組みについても紹介する。

1. 外科療法

欧米に続いて我が国で 1980 年代後半から開始された乳房温存手術は、次第に増加し、現在乳がん症例の 59.2% (日本乳癌学会全国乳がん患者登録調査報告 2009 年次症例)に施行され、標準術式の一つとして定着している。ただし乳房温存療法の普及とあいまって“切除断端の陽性率”や、術前化学療法症例における遺残がんのリスクも増加している¹⁾²⁾。安全でクオリティーの高い乳房温存手術のためには、的確な術前画像診断や詳細な病理学的評価による適応の選択が不可欠である²⁾³⁾。乳房温存手術の最適化および標準化を目的として長期予後との対比による検証が進められている⁴⁾⁵⁾。

乳房温存療法に次いで、1990 年代後半には腋窩リンパ節に対する縮小手術であるセンチネルリンパ節生検の概念と技術が導入され、2010 年 4 月からは保険の適応を得て本格的な臨床応用が開始された。センチネルリンパ節は、原発巣からがん細胞が最初に到達するリンパ節であり、ここに転移がない場合には腋窩リンパ節郭清の省略が可能となり、術後のリンパ浮腫や上肢の運動機能障害発生を抑制することができる⁶⁾。センチネルリンパ節の同定には、主として色素法、ラジオアイソトープ (radioisotope : RI) 法、およびこれらの併用療法が用いられており、その同定率はそれぞれ 81~94%、85~100%、94~96% といずれも良好である⁷⁾⁸⁾。また、色素法で使われる色素の一つであるインドシアニングリーン (indocyanine green : ICG) と赤外線カメラシステムを用いた蛍光法は、手軽で被曝の心配がなく、リンパ流の経路をリアルタイムに観察しセンチネルリンパ節の同定を行うことができる方法である (Figure)。当科では赤外線法が開発された当初よりこれを用いてセンチネルリンパ節生検を行っているが、その同定率は、100%、偽陰性率 2.6% と極めて良好であり⁹⁾、これまで腋窩リンパ節の再発も認めていない。

センチネルリンパ節の転移診断はこれまで病理組織診断 (HE 染色, サイトケラチン抗体 : AE1/AE3, CAM5.2 を用いた免疫組織染色) に基づき判定さ

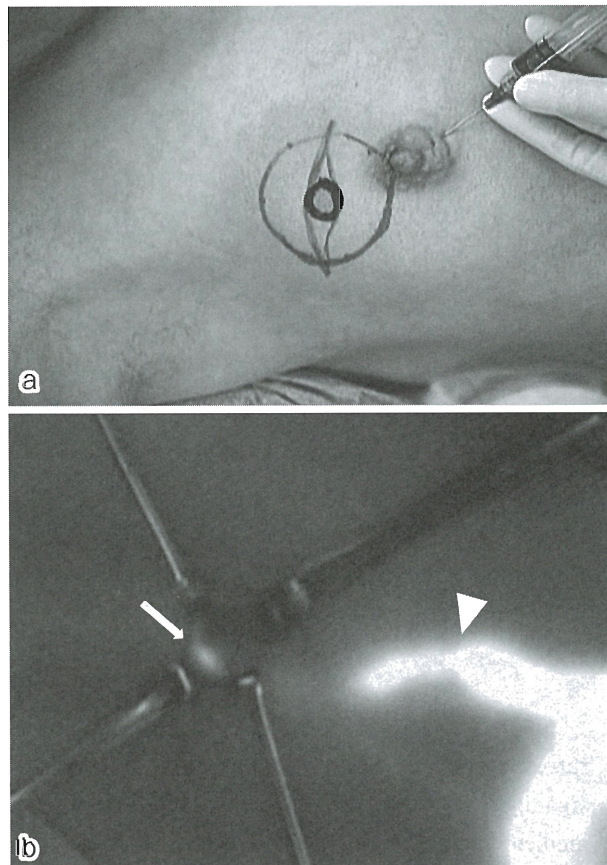


Figure Sentinel lymph node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green (ICG)
a. ICG is injected into the subareola.
b. The lymphatic drainage pathway (▶) and the sentinel lymph nodes (→) that received ICG were observed as a shining fluorescent stream and a spot using the Photodynamic Eye (PDE) infrared camera system.

れてきたが、近年、センチネルリンパ節組織全体を用いた高感度術中迅速診断法として分子生物学的手法である one-step nucleic acid amplification (OSNA) 法が注目されている。本法は、すでに保険診療の認可を受け臨床への応用が開始されている。OSNA 法では、乳がん転移陽性リンパ節に広く分布している Cytokeratin 19 (CK19) mRNA を遺伝子マーカーとして測定し診断するが、精度が高く、半定量も可能であることから、転移巣の大きさに応じてカットオフ値を設定し、遊離腫瘍細胞 (isolated tumor cells : ITCs, 腫瘍径 < 0.2mm, 転移陰性)、ミクロ転移 (腫瘍径 0.2~2.0mm)、マクロ転移 (腫瘍径 > 2.0mm) の分類も行うことができる¹⁰⁾。Tamaki らは、OSNA 法は従来の病理診断より微小転移の検出精度が高いことを報告している¹¹⁾。OSNA 法が、センチネルリンパ節転移診断におけるルーチンワークとし

Table 1 Surrogate definitions of intrinsic subtypes of breast cancer

Intrinsic subtype	Clinicopathologic definition
Luminal A	Luminal A ER- and/or PgR-positive HER2-negative Ki-67-low (<14%)
Luminal B	Luminal B (HER2-negative) ER- and/or PgR-positive HER2-negative Ki-67-high Luminal B (HER2-positive) ER- and/or PgR-positive Any Ki-67 HER2 is over-expressed or amplified
HER2-enriched	HER2-positive (non-luminal) HER2-enriched or amplified ER- and PgR-absent
Basal-like	Triple-negative (ductal) ER- and PgR-absent HER2-negative

でのポジションを得ることができるか、今後の成果が期待されている。このほか、保険未承認であるが、OSNA 法とは異なる分子生物学的手法を用いた迅速転移診断法である transcription-reverse transcription concerted reaction (TRC) 法も注目されている¹²⁾。

一方、より微小で正確なセンチネルリンパ節の転移診断が可能となったことによりセンチネルリンパ節の微小転移の臨床的意義、特に腋窩リンパ節郭清の要否が現在大きなテーマとなっている。現時点では、ITCs でのリンパ節郭清は不要であり、ミクロ転移、マクロ転移の場合には郭清すべきことが推奨されているが、引き続き、多くの臨床試験とともに様々な角度からの議論が続けられており¹³⁾¹⁴⁾、新たなエビデンスの創出が期待されている。

2. 薬物療法

乳がんの薬物療法は、近年、ターゲットを重視し個々の患者あるいは腫瘍に最適化された個別化治療へと大きくシフトしている。遺伝子や病理学的パラメータに基づき、再発リスクより治療（薬剤）感受性、予後因子より治療予測因子を重視する治療戦略へシフトし、治療に対する考え方に大きな変化がみられる。遺伝子発現解析により、乳がんは luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)-enriched, basal-like, normal cell-like の5つの分子サブタイプ (intrinsic subtype) に大別され治療反応性や予後が異なることが

Table 2 Systemic treatment recommendations

Subtype	Therapy
Luminal A	Endocrine alone*
Luminal B (HER2-negative)	Endocrine ± cytotoxics
Luminal B (HER2-positive)	Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine
HER2-positive (non-luminal)	Cytotoxics + anti-HER2
Triple-negative (ductal)	Cytotoxics

*Few require cytotoxics (e.g., high-nodal status or another risk indicator)

示されている¹⁵⁾。日常臨床においては、エストロゲン受容体 (estrogen receptor : ER), プロゲステロン受容体 (progesterone receptor : PgR), HER2 などの組み合わせによる免疫組織学的分類によりこれを代用し、normal cell-like を除く4つのサブタイプが用いられる。すなわち、intrinsic subtype の luminal A, luminal B, HER2-enriched, basal-like は、それぞれ免疫組織学的分類の luminal A (ER/PgR 陽性, HER2 陰性, Ki67 低値), luminal B (ER/PgR 陽性, HER2 陽性あるいは Ki-67 高値), HER2 陽性 (HER2 陽性, ER 陰性かつ PgR 陰性), トリプルネガティブ (ER 陰性かつ PgR 陰性かつ HER2 陰性) にほぼ一致しており、このサブタイプにより治療戦略を変えることが必要となる (Table 1, Table 2)¹⁶⁾。基本的には、luminal 乳がんにはホルモン療法が適応となり、ホルモン受容体陰性乳がんおよび HER2 が陽性の乳がんに対しては原則として化学療法が施行される。また、HER2 が陽性の乳がんには分子標的療法である抗 HER2 療法の併用が推奨される。luminal 乳がんのうち HER2 が陰性の症例に対する化学療法の追加は、リンパ節転移個数や、ホルモン受容体の発現程度、Ki-67 や組織学的グレードにより判断するが、今後、Oncotype DX® (国内未承認) などの遺伝子発現プロファイルに基づく検査も判断の一助となることが期待されている。

また、近年は、ホルモン療法、化学療法、分子標的療法の各分野で新たな薬剤の開発や臨床導入も相次いで進められている。

1) ホルモン療法

ホルモン受容体陽性乳がんに対してはホルモン療法が適応であり、閉経前は、タモキシフェン、あるいは、タモキシフェンと LH-RH アゴニストの併用が標準治療として用いられる。また閉経後はアロマターゼ阻害薬が第1選択として推奨されている。新規薬剤としては、フルベストラントが2011年9月、

閉経後のホルモン受容体陽性進行・再発乳がんの治療薬として我が国で承認された。ERとの結合活性がタモキシフェンより高く、アゴニスト作用を持たないこと、ERのダウンレギュレーションによりエストロゲン拮抗作用を発現すること、タモキシフェンと交差耐性を示さないことなどから、タモキシフェン抵抗性の乳がんに対しても治療効果が期待されている¹⁷⁾。

2) 化学療法

化学療法については、アンスラサイクリン系とタキサン系薬剤の両方または一方を含むレジメンが一般的であり、複数の標準的レジメンが確立されている。2010年以降は、新たに、DNA鎖に取り込まれDNA合成を阻害する作用を持つゲムシタビン¹⁸⁾、アルブミン・ナノ粒子にパクリタキセルが結合した製剤であるアブラキサン¹⁹⁾、非タキサン系微小管ダイナミクス阻害剤であるエリブリン²⁰⁾、白金製剤のカルボプラチン²¹⁾などが承認され、進行・再発乳がんに対する有効な選択肢となっている。

3) 分子標的療法

乳がんの分子標的療法は、2001年に臨床導入されたトラスツズマブが画期的な成果をもたらしたのを皮切りに、2009年にはラパチニブが承認され、HER2陽性乳がんの予後は大きく改善した。その後も作用点の異なる様々な分子をターゲットにした薬剤の開発が相次いで進められている。2011年9月には血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)を標的としたヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ²²⁾が導入された。さらに、HER2のHER1やHER3とのヘテロダイマー形成を阻害するモノクローナル抗体ペルツズマブ²³⁾、経口mTOR阻害薬のエベロリムス²⁴⁾、トラスツズマブと微小管重合体阻害剤誘導体の複合体であるT-DM1²⁵⁾などの有効性が確認されており、我が国での早期の導入が待たれる。

この他、新たな骨転移治療薬として、receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)に結合する完全ヒト化モノクローナルであるデノスマブが2012年1月に承認され臨床への応用が開始された。乳がん骨転移患者を対象とした第III相試験では、これまで広く用いられてきたゾレドロン酸群に比してデノスマブ群で、転移に伴う骨関連事象(skeletal-related events: SRE)発現までの期間が有意に長いことが示された(ハザード比0.82, 95%信頼区間: 0.71-0.95, $p=0.01$)²⁶⁾。

3. 放射線療法

乳房温存術後の温存乳房への全乳房照射は、現在標準治療として定着しており、温存乳房内の再発の減少とともに、生存率も向上させることが報告されている。欧米の7つのランダム化試験を解析したEarly Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシスでは温存手術後に放射線療法を加えることにより局所再発は70%減少するとしている²⁷⁾。また、17のランダム化比較試験を総合した最新のEBCTCGのメタアナリシスでは、局所、領域リンパ節、遠隔を含めた再発が、照射により35.0%から19.3%(絶対差15.7%, 95%信頼区間: 13.7-17.7, $2P<0.00001$)に減少し、15年目の乳がん死は、25.2%から17.2%(絶対差3.8%, 95%信頼区間: 1.6-6.0, $2p<0.00005$)に減少すると報告している²⁸⁾。一方、全乳房照射における至適な線量・分割法を検証する目的で、これまでの標準的方法と寡分割照射法とのランダム化比較試験がカナダ、イギリスなどで行われている²⁹⁾。これらの試験の結果に基づき、米国放射線腫瘍学会(American Society for Therapeutic Radiology and Oncology: ASTRO)では、一定の基準を満たす症例については、寡分割照射も従来の照射と同等であるとのガイドラインを発表した³⁰⁾。我が国では、人種間の体格の差による有害事象増強の有無を検証するため、「乳房温存療法の術後照射における短期乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)」を実施中である。

さらに、温存乳房に対する新たな照射法として、近年加速乳房部分照射(accelerated partial breast irradiation: APBI)が注目されている。APBIは、全乳房ではなく腫瘍床のみを対象とするため、照射野の縮小により、大線量小分割、短期間での治療が可能となる。APBIには、多様なモダリティーが用いられており、小線源を使用した組織内照射や腔内照射、術中照射、X線による三次元外照射などの方法がある。組織内照射による5年局所制御率は2.9~5%と報告されている³¹⁾。また、術中照射による4年局所制御率は1.2%³²⁾など、良好な結果が得られているが、長期成績はまだ出ていない。現在欧米につづき我が国でも多施設での臨床試験が行われており、それらの結果が待たれる。

一方、照射による有害事象やコストを避けるため、乳房温存術後の照射を省略し得る群を同定する試みもなされてきた。乳房温存術後の局所再発のリスク因子としては、切除断端陽性、若年者が挙げられる⁴⁾。

欧米では、局所再発リスクが低いと考えられる患者を対象として様々な臨床試験が行われてきたが、いずれも照射省略群に比して照射群で有意に乳房内再発が低く抑えられた³³⁾。これに対して、高橋らは、切除断端陰性など、ほとんどがん遺残がない症例では非照射でも乳房内再発率は非常に低く、このような乳房内再発低リスク群に対しては非照射の選択肢もあってよいのではないだろうか³⁴⁾と述べている。

このほか、新たな試みとして、放射線医学総合研究所や、メディポリス指宿がん粒子線治療研究センターなどを中心として、それぞれ重粒子線、あるいは陽子線を用いた粒子線による乳がん治療の研究が進められている。粒子線は従来の放射線である光子線(X線やガンマ線)と比べて線量分布に優れ、ある一定の場所で最も強く作用(ブラッグピーク)しその先には進まない特性を持つ。さらに、連続したブラッグピーク(拡大ブラッグピーク)を作り出し、目的とする腫瘍に限定して腫瘍全体を一様に強く照射することが可能であり、今後の臨床試験の成果が期待される。

有痛性骨転移に対しては、2007年、ストロンチウム(Sr)-89による放射線医薬品療法が保険適応となった。有効率は46%と報告されており³⁵⁾、乳がんにおいても外照射が実施困難な骨転移などに対して用いられる。

おわりに

乳がんの治療は、evidence-based medicine(EBM)や標準治療が浸透し、さらには個別化治療の時代を迎えて、ダイナミックに進歩を続けている。刻々と変化する時代の要請に即した的確な治療戦略の創設に向けて一層の取り組みが期待されている。

文 献

- 1) 高橋かおる, 西村誠一郎, 多田敬一郎ほか: 乳房温存治療の適応と限界. 癌と化学療法 **29**: 1125-1131, 2002
- 2) Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Sato N et al: The use of contrast-enhanced computed tomography before neoadjuvant chemotherapy to identify patients likely to be treated safely with breast-conserving surgery. Ann Surg **239**: 238-243, 2004
- 3) Kamio T, Yamaguchi M, Ohchi T et al: Significance of the ultrasonic diagnosis for the decision of the appropriate extent of resection in breast conserving surgery. J Tokyo Wom Med Univ **76**: 394-399, 2006
- 4) Park CC, Mitsumori M, Nixon A et al: Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local re-

- currence. J Clin Oncol **18**: 1668-1675, 2000
- 5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): 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
- 6) Gill G; SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre: Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. Ann Surg Oncol **16**: 266-275, 2009
- 7) 野口昌邦: 日本における乳癌センチネルリンパ節生検の動向. 外科 **65**: 1701-1708, 2003
- 8) Cox CE, Bass SS, McCann CR et al: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Annu Rev Med **51**: 525-542, 2000
- 9) Aoyama K, Kamio T, Ohchi T et al: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. World J Surg Oncol **9**: 157, 2011
- 10) Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K et al: One-step nucleic acid amplification (OSNA) for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. Clin Cancer Res **13**: 4807-4816, 2007
- 11) Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T et al: Molecular detection of lymph node metastasis in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. Clin Cancer Res **15**: 2879-2883, 2009
- 12) 飯沼久恵, 池田 正: センチネルリンパ節転移診断の進歩. 「これからの乳癌診療2012~2013」(園尾博司監修), pp26-33, 金原出版, 東京(2012)
- 13) 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**: 569-575, 2011
- 14) Cserni G, Gregori D, Merletti F et al: Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. Br J Surg **91**: 1245-1252, 2004
- 15) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al: Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol **20**: 1319-1329, 2009
- 16) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol **22**: 1736-1747, 2011
- 17) Johnston SR: New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res **16**: 1979-1987, 2010
- 18) Aogi K, Yoshida M, Sagara Y et al: The efficacy

- and safety of gemcitabine plus paclitaxel combination first-line therapy for Japanese patients with metastatic breast cancer including triple-negative phenotype. *Cancer Chemother Pharmacol* **67**: 1007–1015, 2011
- 19) **Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N et al**: Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* **23**: 7794–7803, 2005
 - 20) **Corteg J, O'shanghnessy J, Loesch D et al**: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* **377**: 914–923, 2011
 - 21) **Valero V, Forbes J, Pegram MD et al**: Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 Study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* **29**: 149–156, 2011
 - 22) **Gray R, Bhattacharya S, Bowden C et al**: I dependent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* **27**: 4966–4972, 2009
 - 23) **Baselga J, Cortés J, Kim SB et al**: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **366**: 109–119, 2012 (DOI: 10.1056/NEJMoa1113216)
 - 24) **Baselga J, Campone M, Piccart M et al**: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* **366**: 520–529, 2012 (DOI: 10.1056/NEJMoa1109653)
 - 25) **Hurvitz S, Dirix L, Kocsis J et al**: Trastuzumab emtansine (D-DM1) vs trastuzumab plus docetaxel (H + T) in previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): primary results of a randomized multicenter, open-label phase II study (TDM4450g/BO21976). Presented at the 2011 European Multidisciplinary Cancer Conference Stockholm, Sweden, September 23–27, 2011 (abstract 5001)
 - 26) **Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al**: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* **28**: 5132–5139, 2010
 - 27) **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-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* **366**: 2087–2106, 2005
 - 28) **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* **378**: 1707–1716, 2011
 - 29) **James ML, Lehman M, Hider PN et al**: Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (11): CD003860, 2010
 - 30) **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* **81**: 59–68, 2011
 - 31) **Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R et al**: Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **80**: 17–24, 2011
 - 32) **Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al**: Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized noninferiority phase 3 trial. *Lancet* **376**: 91–102, 2010
 - 33) **Potter R, Gnant M, Kwasny W et al**: Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**: 334–340, 2007
 - 34) **高橋かおる, 秋山 太, 岩瀬拓士ほか**: 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
 - 35) **西尾正道, 佐野宗明, 玉木義雄ほか**: 疼痛を伴う骨転移患者の疼痛緩和に対する塩化ストロンチウム (St-89) (SMS.2P) の有効性及び安全性を評価する多施設共同オープン試験. *日本医放会誌* **65**: 399–410, 2005