

放射線照射は続発性リンパ浮腫発症の危険因子か？

上肢

- 乳癌術後に領域リンパ節（腋窩・鎖骨下・鎖骨上窩）への照射を行うと、患肢のリンパ浮腫発症のリスクは高まる。 **Convincing(確実)**
- 乳癌術後に領域リンパ節を含まない照射（温存乳房のみ，胸壁のみ）を施行した場合でも，リンパ浮腫発症のリスクは高まる。 **Limited-suggestive(可能性あり)**

下肢

- 婦人科癌に対する骨盤リンパ節郭清術後の全骨盤照射はリンパ浮腫発症リスクとなる。 **Convincing(確実)**
- 婦人科癌では，主治療として全骨盤照射を施行した場合でもリンパ浮腫発症リスクとなる。 **Probable(ほぼ確実)**

背景・目的

一般的に，放射線照射によって引き起こされる組織の線維化がリンパ管を圧排し，リンパ浮腫発症に関与することは知られている。

乳癌に関しては，先行する手術術式，照射の部位によって，リンパ浮腫発症リスクが異なる。近年では，センチネルリンパ節生検が腋窩に対する標準的な術式となり，センチネルリンパ節に転移を認めた場合に腋窩郭清の代替手段として腋窩への照射を行うことも増えている。現在行われている照射範囲によるリンパ浮腫発症のリスクを検討した。

婦人科癌においては，子宮頸癌や子宮体癌の術後療法として，化学療法を行う場合と放射線照射をする場合がある。術後療法が必要となる危険因子には，ハイリスクとしてリンパ節転移陽性，子宮傍結合織浸潤などがあり，中リスクとして，深い間質浸潤，脈管侵襲，大きな腫瘍径などがある。リンパ節郭清後はリンパ浮腫が発生しやすいが，術後照射や化学放射線療法を加えることによるリンパ浮腫発症のリスクについて調査した。

なお，婦人科癌で初回治療として放射線治療を行うのは子宮頸癌である。『子宮頸癌治療ガイドライン』においても，IA2期やIB1期，IIA1期で照射を選択する場合は放射線単独照射，IB2期以上の症例では化学放射線療法を推奨している。リンパ節郭清を行わない状態での，放射線照射あるいは化学放射線療法でのリンパ浮腫発症について調査した。

解説

1) 上肢について

乳癌術後の放射線療法は，乳房温存手術を行った場合の温存乳房への照射や，乳房切除後の胸壁照射，リンパ節転移が高度陽性である場合の領域リンパ節（腋窩・鎖骨下・鎖骨上窩）への照射などがある。また近年では，センチネルリンパ節に転移があった場合に腋窩リンパ節郭清の代替手段として腋窩への照射が施行されることが増えている。

Herd-Smithらは，イタリアのがん登録患者から1,278人の乳癌患者を対象とし，上肢の

周径差が5%以上あった場合をリンパ浮腫とし、乳癌の治療方法（術式や照射の有無、化学療法の有無など）とリンパ浮腫発症の相関について調査した¹⁾。全体の15.9%にリンパ浮腫を認め、術後照射と摘出リンパ節数がリンパ浮腫発症の独立した危険因子であったと報告した。一方、Clarkらが、251人の乳癌患者を3年間フォローし、リンパ浮腫発症の危険因子について調べた結果では、術式（乳房切除術）はリンパ浮腫発症の危険因子であったが、術後照射の有無は相関しなかった²⁾。これらの報告では、照射野に関しては検討されていなかった。Ozaslanらは乳房切除後の乳癌患者240人を対象として、治療関連因子や臨床病理学的因子とリンパ浮腫発症について調査し、腋窩領域への照射とBMIが発症の危険因子であると報告した³⁾。また、Tsaiらは乳癌治療とリンパ浮腫発症との相関を調べたメタアナリシスで、乳房切除術、腋窩郭清の範囲、術後照射、リンパ節転移陽性が発症の危険因子であったとした⁴⁾。このメタアナリシスのなかで、照射野の詳細が不明のものも含めた49の研究では、術後照射を行った場合、行わなかった場合と比べてリンパ浮腫の発症は1.92倍（95% CI 1.61-2.28, $p < 0.001$ ）、腋窩への照射に限ると14の研究から2.97倍（95% CI 2.06-4.28, $p = 0.0283$ ）といずれも有意にリンパ浮腫が増加した。

Nguyenらは乳癌患者1,794人を10年以上フォローしたコホート研究の結果、5年でのリンパ浮腫発症は全体の9.1%にみられたが、腋窩への術式、照射の有無、化学療法の有無やこれら治療法の組み合わせによってリンパ浮腫の発症率が異なっていた。照射の有無に関して、照射なしの場合は5年で4.2%、乳房または胸壁のみの照射の場合は6.1%、それに加えて領域リンパ節への照射を行った場合は31.3%であった。多変量解析で、照射なしと比較して、乳房または胸壁のみの照射ではリンパ浮腫の発症リスクが1.55倍（95% CI 0.94-2.59, $p = 0.09$ ）、領域リンパ節を含めると1.91倍（95% CI 1.19-3.08, $p = 0.008$ ）と、領域リンパ節まで含めた照射で有意にリンパ浮腫発症のリスクが高まる結果であった⁵⁾。Kilbreathらも同様に、腋窩への照射によってリンパ浮腫のリスクが2.6倍（ $p = 0.14$ ）となることを報告している⁶⁾。

領域リンパ節への照射の範囲とリンパ浮腫についても多くの研究報告があり、Kimらは鎖骨上リンパ節を含めた乳房照射はHR 2.03, $p = 0.003$ でリスクを高めるとしている⁷⁾。Shaitelmanらは領域リンパ節への照射についてネットワークメタアナリシスを行い、乳房照射や胸壁のみの照射に比べて、領域リンパ節への照射を加えることで、センチネルリンパ節生検の場合はリンパ浮腫発症のリスクは有意に増加しなかったが、腋窩郭清後では2.74倍（95% CI 1.38-5.44, $p = 0.0283$ ）と有意にリスクが高まったとした⁸⁾。

このように、乳癌患者においては、照射の有無とリンパ浮腫の発症は関連するという報告が多数あり、メタアナリシスでも示されている。特に領域リンパ節への照射ではほとんどの研究で有意にリンパ浮腫発症のリスクが高まっており、放射線照射の影響は確実であると考えられる。

2) 下肢について

次に、婦人科癌に対するリンパ節郭清術後の照射の影響について述べる。なお、術後照射は全骨盤照射が行われる。

Kurodaらは婦人科癌患者264人に骨盤リンパ節郭清±傍大動脈リンパ節郭清を施行し、リンパ浮腫発症についてカルテ調査した⁹⁾。リンパ浮腫の診断は、理学的所見、本人の症状

をもとに行い、血栓との鑑別が必要な場合はDダイマーや下肢超音波検査を施行した。ISL分類にて評価し、Ⅱ期以上をリンパ浮腫として扱った。リンパ浮腫発症率は、1年で23.1%、3年で32.8%、10年で47.7%であった。放射線照射を受けたのは264人中17人でそのうち9人(52.9%)がリンパ浮腫を発症し、照射を受けていない247人では88人(35.6%)がリンパ浮腫を発症した。単変量解析では $p=0.298$ であった。次にCox hazard analysisを行うとリンパ浮腫発症のリスクとして以下の4項目が挙げられた。すなわち、BMI 25以上はHR 1.616, $p=0.037$, 骨盤リンパ節郭清+傍大動脈リンパ節郭清はHR 2.323, $p=0.023$, 術後照射はHR 2.469, $p=0.021$, リンパ嚢胞はHR 1.718, $p=0.013$ であった。

また、Todoらは子宮体癌で系統的リンパ節郭清をした患者のリンパ浮腫発症について後ろ向きに検討した¹⁰⁾。ISL分類のⅡ期以上をリンパ浮腫と定義した。286人中108人(37.8%)に下肢リンパ浮腫が発生したと報告している。リンパ浮腫を発症したのは、術後照射を受けた28人中19人(67.9%)と、照射を受けていない258人中89人(34.5%)であった($p=0.0005$)。Logistic regression analysisでは術後照射はオッズ比(odds ratio; OR)5.3, $p=0.0003$ であった。その他の因子では、リンパ節郭清個数31個以上がOR 2.6, $p=0.0034$, 鼠径上リンパ節の郭清がOR 6.1, $p=0.023$ であった。

Kimらは、子宮頸癌I-IIA期の広汎子宮全摘術後の患者596人のうち129人(21.6%)が術後照射を受け、そのうち33人(25.5%)が下肢リンパ浮腫を発症したと報告している¹¹⁾。リンパ浮腫の診断は両下肢の周囲径で、Common Terminology Criteria for Adverse Event version 3.0に基づき、mildからsevereに分類されている。術後照射による下肢リンパ浮腫のオッズ比は3.47である。また、発症までの中央値は11カ月で、1年以内が42.7%、3年以内が78.7%であったと述べている¹¹⁾。

Hayesらは婦人科癌患者408人のリンパ浮腫の発症について前向きに調査した¹²⁾。セルフレポートとBISを術前、術後6週間、3カ月、6カ月、12カ月、15~24カ月で調査した。術前にすでにセルフレポートでは15%、測定上は27%にリンパ浮腫があった。術後24カ月後ではセルフレポート、測定上のリンパ浮腫は45%、37%であった。75%の患者は術後1年までに発症しており、また一部は一過性で消失するが60%で継続すると述べている。リンパ節郭清個数、化学療法、放射線照射、BMI、運動不足、腔癌/外陰癌、術前からのリンパ浮腫が危険因子($p<0.05$)として挙げられている。BISによるリンパ浮腫発症リスクは照射のみではOR 1.19, $p=0.726$, 化学療法と照射の両方ではOR 1.64, $p=0.162$ であった。セルフレポートでは照射のみでOR 0.82, $p=0.588$, 化学療法と照射の両方でOR 1.88, $p=0.015$ であった。セルフレポートと実際のBIS間では差があるが、照射のみでなく化学療法と併用することで、さらにリンパ浮腫が増えることが明らかである。

諸外国では子宮体癌術後にルーチンで腔断端照射をすることが多い。これは腔断端再発を予防するためであるが、日本では通常行わない。放射線深達度が浅いため、リンパ浮腫との関連は指摘されていない。Karabugaらが腔内照射についても報告しているので、ここで紹介する¹³⁾。子宮体癌患者144人のうち、術後照射として52人が外照射、76人が腔内照射、16人は両方を受けた。照射後のQOLをEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30と24-item Cervical Cancer Moduleで評価した。外照射は長期QOLに対しネガティブな影響を与えるが、腔内照射はQOLスコアが良

かった ($p=0.026$)。

ここからは、リンパ節郭清を伴わない主治療としての放射線治療後のリンパ浮腫を含めて検討する。

Nakamuraらは、子宮頸癌I、II期の患者が治療後、復職までの期間について後ろ向きの調査をしており、そのなかでリンパ浮腫発症が復職までの期間を延ばしている因子であると述べている ($p=0.049$)¹⁴。なお、リンパ浮腫の定義はNational Lymphedema Network, USA分類のII期以上としている。患者97人を、広範子宮全摘術のみ、放射線照射のみ、広範子宮全摘術+照射を行った群に分け、リンパ浮腫の発症について調査した。それぞれのリンパ浮腫発症率は3.4%、9.5%、51.1%で、手術+照射群で有意に高かった ($p=0.001$)。

Wangらは、FIGO IB-IVA期で放射線照射あるいは化学放射線療法を受けた自施設患者1,621人を後ろ向きに調査したところ、40人に浮腫がみられた(浮腫の基準は述べられていない)¹⁵。このうち32人(80%)は血栓関連浮腫で、リンパ浮腫は8人(20%)であったと述べている。2群間で有意差があったのは、血栓関連浮腫、リンパ浮腫の順に、年齢中央値51、60($p=0.004$)、民族、浮腫発現までの期間中央値が放射線照射群で4カ月、24カ月($p=0.002$)、化学放射線療法群で5.25カ月、24カ月($p=0.002$)、血小板数($\times 10^3/L$)が332、185.5($p=0.019$)であった。この論文では、放射線治療後の浮腫が血栓関連浮腫かリンパ浮腫かの鑑別には、その発症時期や危険因子の有無が重要であると述べている。また、照射によるリンパ浮腫発症の原因は放射線による微小なリンパ管やリンパ節、周囲の軟部組織の壊死や肉芽化、照射をかけた周囲の正常組織のダメージによる線維化であるとしている。

KirchheinerらはEMBRACE試験の解析より、化学放射線療法を受けた患者744人に対し、治療前、治療後3、6、9、12、18、24、30、36、48カ月でEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life core module 30 (EORTC QLQ-C30) と EORTC cervical cancer module 24 (CX24) を調査した¹⁶。General QOLやemotional and social functioning、腫瘍による症状は治療後6カ月で治療前より改善するのにに対し、治療関連症状(下痢、卵巣欠落症状、末梢神経症状、性機能障害)は治療後すぐに発現し長期に続くが、リンパ浮腫は治療後徐々に発現していくと述べている(頻度に関しては述べていない)。

以上をまとめると、リンパ浮腫発症頻度は、放射線を主治療とした場合は10%未満、リンパ節郭清のみの場合は約30%、術後療法としてリンパ節郭清術後に照射をした場合は約50%である。したがって、リンパ節郭清+照射はリンパ浮腫発症の頻度を高める。わが国でも子宮頸癌や子宮体癌において術後照射が多く行われていたが、現在では術後化学療法による治療が増えている。

検索式・参考にした二次資料 -----

文献の検索は、下記1)2)の手順で行った。

- 1) 2003年1月から2017年8月までに出版された英語の医学論文をPubMedで検索した。検索語は、「lymphedema AND radiation」とした。該当した559編のうち、乳癌、婦人科癌に関連するもののなかから以下の基準に当てはまる論文を抽出した。

[適格基準]

- ①放射線治療とリンパ浮腫に関する原著論文、臨床試験、メタアナリシス、ランダム化比

較試験

- ② Primary endpointがQOL, リンパ浮腫の発症, 身体的苦痛, 精神的苦痛, 生活への影響, あるいは実態調査

[除外基準]

- ① 対象が小児に限定されているもの
② Primary endpointが非臨床的指標のもの(サイトカイン, 栄養学的指標, 免疫学的指標など)
③ 対象が終末期患者(例えば, 生命予後が6カ月以下など)に限定されているもの
④ Full-length paperのある同一著者による短報
- 2) 二次資料として, Cochrane Library, UpToDate, Clinical Evidence, ガイドライン, レビュー, コンセンサス論文を参照した。

以上の手順で, 本CQに関係する文献16編を得た。

文 献 -----

- 1) Herd-Smith A, Russo A, Muraca MG, et al. Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer*. 2001 ; 92 (7) : 1783-7. [PMID : 11745250]
- 2) Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer : a three-year follow-up study. *QJM*. 2005 ; 98 (5) : 343-8. [PMID : 15820971]
- 3) Ozaslan C, Kuru B. Lymphedema after treatment of breast cancer. *Am J Surg*. 2004 ; 187 (1) : 69-72. [PMID : 14706589]
- 4) Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors : a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*. 2009 ; 16 (7) : 1959-72. [PMID : 19365624]
- 5) Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, et al. Breast cancer-related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone : results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2017 ; 24 (10) : 2972-80. [PMID : 28766228]
- 6) Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer : A large prospective cohort. *Breast*. 2016 ; 28 : 29-36. [PMID : 27183497]
- 7) Kim M, Shin KH, Jung SY, et al. Identification of Prognostic Risk Factors for Transient and Persistent Lymphedema after Multimodal Treatment for Breast Cancer. *Cancer Res Treat*. 2016 ; 48 (4) : 1330-7. [PMID : 26875199]
- 8) Shaitelman SF, Chiang YJ, Griffin KD, et al. Radiation therapy targets and the risk of breast cancer-related lymphedema : a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 ; 162 (2) : 201-15. [PMID : 28012086]
- 9) Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, et al. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer : a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2017 ; 17 (1) : 50. [PMID : 28743274]
- 10) Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2010 ; 119 (1) : 60-4. [PMID : 20638109]
- 11) Kim JH, Choi JH, Ki EY, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 ; 22 (4) : 686-91. [PMID : 22398707]
- 12) Hayes SC, Janda M, Ward LC, et al. Lymphedema following gynecological cancer : Results from a prospective, longitudinal cohort study on prevalence, incidence and risk factors. *Gynecol Oncol*. 2017 ; 146 (3) : 623-9. [PMID : 28624154]
- 13) Karabuga H, Gultekin M, Tulunay G, et al. Assessing the quality of life in patients with endometrial cancer treated with adjuvant radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 ; 25 (8) : 1526-33. [PMID : 26207785]
- 14) Nakamura K, Masuyama H, Ida N, et al. Radical hysterectomy plus concurrent chemoradiation/radiation therapy is negatively associated with return to work in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol*

- col Cancer. 2017 ; 27 : 117-22. [PMID : 27668396]
- 15) Wang PL, Cheng YB, Kuerban G. The clinical characteristic differences between thrombosis-related edema and lymphedema following radiotherapy or chemoradiotherapy for patients with cervical cancer. J Radiat Res. 2012 ; 53 (1) : 125-9. [PMID : 22302053]
 - 16) Kirchheiner K, Pötter R, Tanderup K, et al ; EMBRACE Collaborative Group. Health-related quality of life in locally advanced cervical cancer patients after definitive chemoradiation therapy including image guided adaptive brachytherapy : an analysis from the EMBRACE Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 ; 94 (5) : 1088-98. [PMID : 26876955]