

図1 鎖骨上窩リンパ節領域を含んだ全乳房照射例  
 ハーフフィールドブロックを用いて照射野を接合した、鎖骨上窩リンパ節領域を含んだ全乳房照射。

表1 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) により定義される  
 全乳房照射の臨床標的体積 (CTV) (文献2より改変して引用)

解剖学的境界	
頭側	触診上の乳房上縁および第2肋骨停止部を含む
尾側	触診上およびCT上の乳房下縁を含む
腹側	皮膚まで
背側	胸筋および肋骨の前面まで
外側	(局所進行症例では胸筋および肋骨の後面まで) 触診上の外側縁および中腋窩線を含む (広背筋は含まない)
内側	胸肋骨接合部まで

の輪郭アトラスでは、通常的全乳房照射ではCTV breastに胸筋や肋骨を含めないが、局所進行癌(臨床病期IIb, III期)に対して術前化学療法と乳房温存術が施行された場合には、CTV breastに乳腺背側の胸筋や肋骨を加えることを推奨している<sup>2)</sup>。

腋窩郭清が施行された場合は、腋窩リンパ節領域をCTV breastに含む必要はない<sup>3)</sup>。また、センチネルリンパ節生検のみで腋窩郭清が省略された場合に、腋窩をCTV breastに含むべきかどうかに関してのコンセンサスはない。腋窩リンパ節転移が4個以上陽性の例においては鎖骨上窩リンパ節への照射が推奨されている<sup>4)</sup>。胸骨傍リンパ節領域の照射の意義に関してはコンセンサスが得られていない。

## ②ブースト照射 (CTV boost)

腫瘍床に1~1.5cm程度のマージンを加えた体積とすることが多い。腫瘍床の同定は術前の触診所見、画像所見、術中所見、サージカルクリップ、術後病理所見などを参考にして行う。

## (3) 計画標的体積 (planning target volume: PTV)

CTV breastおよびCTV boostのそれぞれに、呼吸性移動を考慮したマージンを設定し、全乳房照射のPTV (PTV breast) およびブースト照射のPTV (PTV boost) を決定する。

## 5) リスク臓器

対側乳房、肺および左側の症例では心臓をリスク

臓器として同定する。NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-39/ RTOG 0413 のプロトコルでは、心臓は肺動脈左右分岐レベル以下の縦隔構造とされ、上行大動脈、下行大動脈、下大静脈は含み、食道や心臓周囲の脂肪は含めないものと定義されている<sup>5)</sup>。

## 6) 照射野設定

### (1) 全乳房照射

接線照射で行うのが一般的である。照射野の目安としては、頭側縁は胸骨切痕、尾側縁は乳房下溝の1cm尾側、内側縁は正中、外側縁は中腋窩線となる。健側乳房への照射を避けるため、内側縁は正中を越えないことが望ましいが、原発巣が乳房内側に存在した症例では腫瘍床に十分に照射するためには内側縁が正中を越えてもやむをえない場合がある。腹側縁は呼吸性移動を考慮して乳頭から1.5～2cm程度に設定する。線束の肺野への拡がりを抑える方法として、対向ビームの軸を5度程度ずらし、背側縁を直線化するHinge法が広く行われている。

肺および心臓の線量を低減する配慮も必要である。アイソセンター面における照射野背側縁から胸壁後面までの距離 (central lung distance: CLD) が肺の照射体積と強く相関することが知られており、患側肺のうち照射野内に含まれる比率はCLDが1.5cmで約6%、2.5cmで約16%、3.5cmで約26%である<sup>6)</sup>。CLDが3cmを超える場合は放射線肺臓炎のリスクが増加するとされ、乳腺の一部に十分に照射されない部分が生じてもやむを得ず、ガンリー角度を調節して肺の照射体積を減らすように努める。78研究、42,000例のメタ分析によると全乳房照射の施行により、心疾患での死亡率が1.27倍に増す<sup>7)</sup>。心臓の照射体積と心毒性との相関の詳細は不明であるが、ガンリー角度の調節やマルチリーフコリメーター (MLC) による遮閉などを用いて、可能な限り心臓の照射体積を減らす努力が必要である。

鎖骨上窩リンパ節領域を含めて照射する場合には、ハーフフィールドブロックを用いる方法が一般的であり、同一のアイソセンターを用いることで照射実施時の手間も省ける (図1)<sup>8)</sup>。他に治療寝台を回転させ、接線照射野の上縁を鉛直化して、鎖骨上窩と乳房の照射野を接合する方法もある<sup>9)</sup>。



図2 照射法ごとの空間線量分布の比較

A<sup>\*)</sup> 通常の接線照射 B 15度楔形フィルター使用

C field-in-field法 field-in field法により線量分布の均一性を高めることが可能である。

### (2) ブースト照射

電子線照射の場合、皮膚面に垂直の方向から1門にて照射することが一般的である。

## 7) 有害事象軽減のための照射技法

### (1) Field-in-field (FIF) 法

前述のように全乳房照射では皮膚直下を除いたPTV内の線量が処方線量の95%以上110%以下となるように努力するが、乳房が円錐状の形状をしており、かつ照射野内にさまざまな程度で肺野が含まれるため、通常の接線照射では楔形フィルターを用いても処方線量の110%を超える高線量域 (ホットスポット) が生じてしまうことが多い。FIF法を用いて線量均一性を高めることにより、放射線皮膚炎を軽減することが可能である (図2)。

FIF法とは、通常の接線照射にてホットスポットが生じた際に、接線照射と同軸からのビームズアイビュー (BEV) 上にてホットスポットをMLCで遮蔽した縮

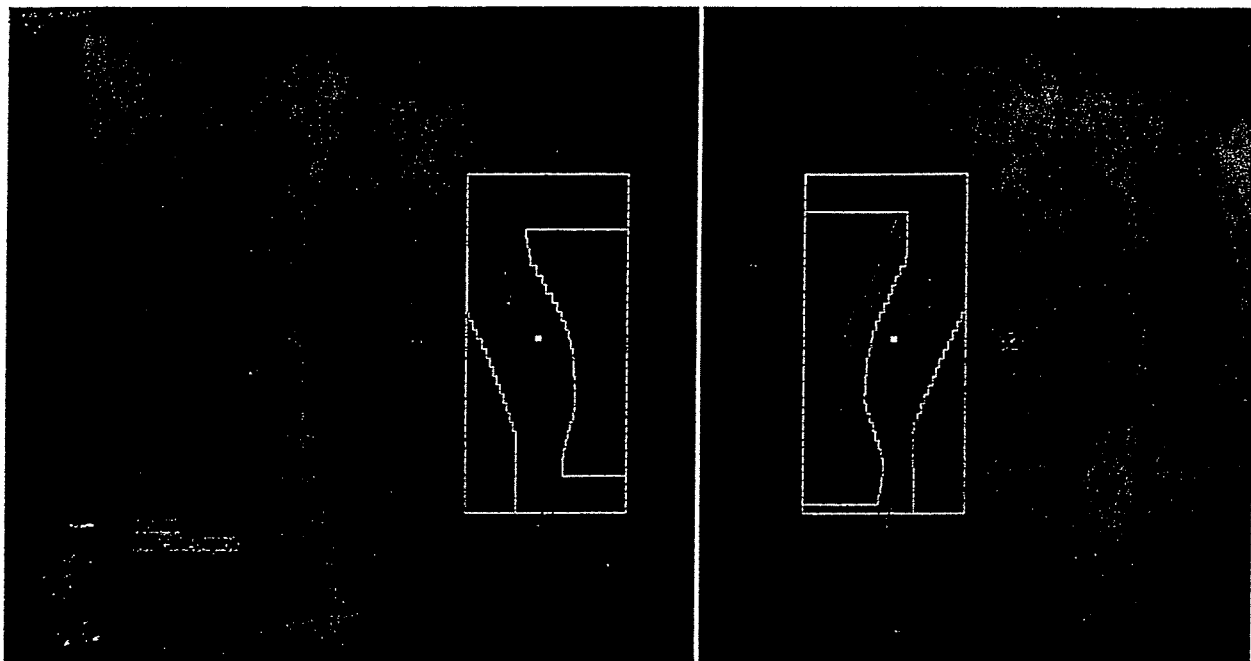


図3 field-in-field 法における照射野形状  
マルチリーフコリメーターを用いてホットスポットを遮蔽して縮小照射野を作成する。

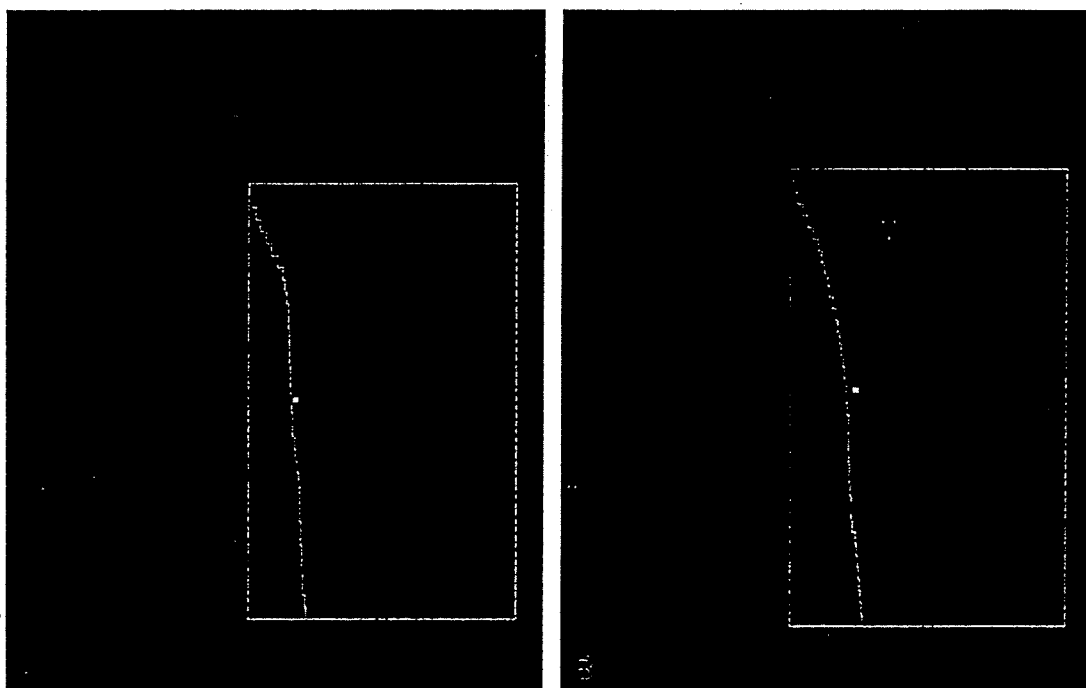


図4 深吸気呼吸停止による全乳房照射例  
A 自由呼吸 B 深吸気呼吸停止 ビームズアイビュー上でみた全乳房照射の接線照射野と心臓との位置関係。深吸気呼吸停止にて照射することにより、心臓を避けての照射が可能となる。

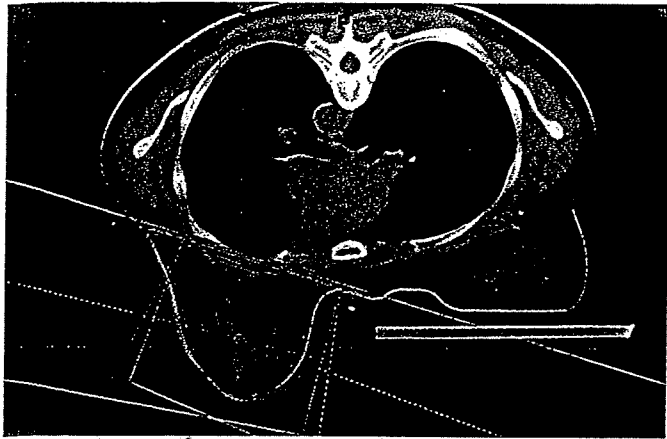


図5 腹臥位での全乳房照射治療計画画像

小照射野を作成し、各ビームの比重を調節してPTV内の線量の均一化を図る技法である(図3)<sup>10)</sup>。FIF法の治療計画は簡単かつ明瞭であることに加え、FIF法では極端な不整形あるいは極端に小さな照射野を用いない限りは治療計画装置上での計算を信頼でき、強度変調放射線治療のような照射計画の検証作業は要求されず、MLCを有する加速器と三次元治療計画装置を有する施設であれば、大きな負担なくすみやかに実施できる。FIF法で用いられるビーム軸は接線照射と同じ2軸のみであり、周囲健常組織内の低線領域が増加しないことも魅力である。また、楔形フィルターを用いないことで散乱線による対側乳房の被曝線量を軽減することができる<sup>11)</sup>。

## (2) 深吸気呼吸停止下での照射

左側症例で通常の接線照射では心臓の照射体積が大きくなるような症例に対し、深吸気で呼吸停止した状態で照射することで心臓の照射体積を低減させる方法がある(図4)<sup>12)</sup>。ただし、この照射法を実践するには、なんらかの呼吸監視システムが必要となる。

## (3) 強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy : IMRT)

インバース治療計画によるIMRTにて全乳房照射を施行することにより、PTV内の線量均一性の向上や、心臓に30Gy以上、肺に20Gy以上照射される体積を低減させることが可能であることが報告されて

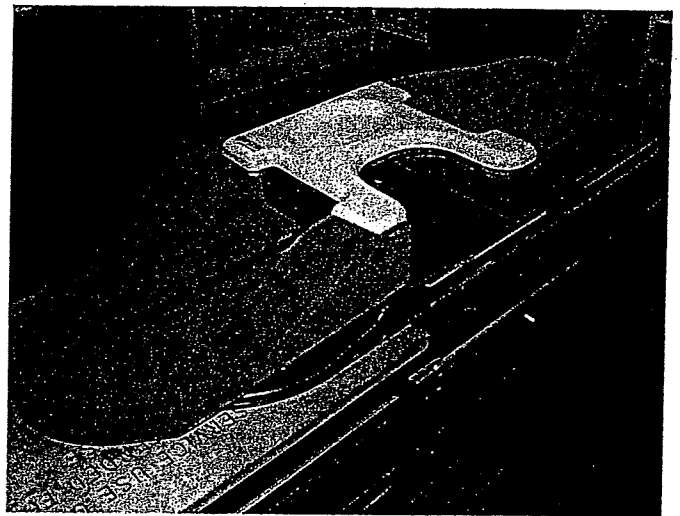


図6 腹臥位での全乳房照射用寝台  
患側乳房を下垂させるためのくぼみが設けられている。

いる<sup>13) 14)</sup>。ただし、多方向からのIMRTでは対側乳房、肺などの低線量域の体積は増加するため、2次発癌や放射線肺臓炎のリスクが増す可能性に留意しなければならない。

## (4) 腹臥位での照射

背臥位では側方に大きく下垂する巨大な乳房に対しては、背臥位での接線照射では乳房内の線量均一性が悪く、また肺や心臓への照射体積も増す。このような巨大乳房症例に対し、腹臥位での照射の有効性が報告されている(図5)<sup>15)</sup>。腹臥位での照射の際は、乳房を下垂させるためのくぼみを有する特殊な治療寝台を用いる(図6)。

## 2 照射線量

### 1) 標準的な線量分割

1日1回、週5回の分割照射が推奨される。全乳房照射の線量・分割に関しては、総線量45～50.4Gy/1回線量1.8～2.0Gy/4.5～5.5週が経験的に行われてきた事実上の標準となっている<sup>16) 17)</sup>。ブースト照射に関しては1回2Gyにて全乳房照射とあわせて腫瘍床の総線量を60～66Gyとする<sup>18) 19)</sup>。

### 2) 短期全乳房照射

乳癌の罹患率は45～54歳にピークを有しており<sup>20)</sup>、社会的にも家庭的にも重要な役割を果たしている時期である。全乳房切除術と比較して手術法が

縮小されることにより在院日数は短縮されるが、術後照射に4.5～6.5週間の外来通院を要するのは患者にとって大きな負担である。また、近年の乳癌術後照射数のおびただしい増加は、放射線治療施設側にとっても負担となっている。このような背景から、少ない治療日数で術後照射を施行する短期全乳房照射が脚光を浴びている。

短期全乳房照射とは、全乳房照射において1回線量を増加し治療回数を減少させる方法であり、カナダや一部のヨーロッパではすでに実地診療に組み込まれている。

短期全乳房照射の有効性と安全性を確認するために、乳房温存術後およびリンパ節郭清術後に病理組織学的に切除断端陰性とリンパ節転移陰性が確認された症例を対象として、残存乳房の短期照射群(42.56Gy/16回/22日間:622例)と標準照射群(50Gy/25回/35日間:612例)の2群間でランダム化比較試験がカナダで施行された。5年局所再発率は短期照射群で2.8%に対し標準照射群で3.2%と統計学的有意差を認めなかった。また、整容性評価や遅発有害事象発生率に関しても2群間に統計学的有意差を認めなかった<sup>21)</sup>。イギリスでも短期照射群(40Gy/15回/21日間:1,110例)と標準照射群(50Gy/25回/35日間:1,105例)の2群間でランダム化比較試験が施行され、5年局所再発率は短期照射群2.2%、標準照射群3.3%と有意差を認めず、患者自己評価による皮膚変化発生率や遅発性有害事象に関しても2群間に有意差を認めなかった<sup>22)</sup>。

前述の2つの臨床試験では5年の経過観察にて遅発性有害事象の発生率に有意差を認めていないが、放射線生物学的には1回照射線量が増加すると遅発性有害事象のリスクが高くなることが知られており、短期全乳房照射の安全性に関して結論を出すには、さらなる長期観察が必要である。

また、日本人においては、これまで短期全乳房照射の長期成績は報告されておらず、日本人と欧米人との乳房の大きさや皮下脂肪率などの体格の違いが、皮膚および皮下組織の有害事象や整容性に影響を及ぼす可能性は否定できない。現在、日本でも短期全乳房照射の安全性を検討する多施設共同前向き臨床試験が計画されている。

今後の研究で、日本人における短期全乳房照射の

有効性および安全性が確立され、短期全乳房照射法が、わが国の乳房温存療法の術後照射法の一つとして組み込まれれば、患者および放射線治療施設双方の負担軽減につながると期待される。

### 3 放射線治療開始時期

#### 1) 術後化学療法を施行しない場合

乳癌診療ガイドラインでは、術後化学療法を施行しない患者では、推奨グレードB(エビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するよう推奨する)にて術後8週以内の放射線治療開始がすすめられている。10研究、7,401例のメタ解析にて、開始まで8週以上で8週未満よりも局所再発率が高いことが報告されている<sup>23)</sup>。また、生存率に与える影響については、Yorkshireの7,800例の結果から、間隔が9週以上で死亡率が増加する傾向にあり、20～26週で有意に増加したと報告されている<sup>24)</sup>。

#### 2) 術後化学療法を施行する場合

化学療法先行による放射線治療開始の遅れや、化学療法と放射線療法の順序が局所制御に与える影響に関しては、さまざまな報告がありコンセンサスは得られていない。乳癌診療ガイドラインでは、「化学療法が必要な乳房温存療法の患者群は遠隔転移の高リスク群であり、生命予後の観点からは遠隔転移の抑制が局所再発の抑制に優先する。その意味では、有効性が期待される化学療法を先行させるための照射開始の遅れは、6カ月程度まで許容されると考える。」とされている。

放射線治療と化学療法との同時併用は、高リスク群では有用な治療である可能性はあるが、安全性に関してのコンセンサスは得られておらず、臨床試験以外での実施は控えるべきである。

### ■ おわりに

乳房温存照射法に関して治療計画を中心に述べた。増加する一方の乳房温存照射において、いかに効率良く治療計画を行うかが日常臨床における重要な課題であるが、FIF法のようにわずかな労力で治療成績の向上につながる技術もあり、参考にしていただければ幸いである。

文 献.....

- 1) Ribeiro GG et al : The Christie Hospital breast conservation trial : an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 5 : 278-283, 1993
- 2) RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) : Breast Cancer Atlas. <http://www.rtog.org/atlas-es/breastCancer/main.html>
- 3) Recht A et al : Regional node failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 9 : 988-996, 1991
- 4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : Practice Guideline in Oncology-v.1.2009. <http://www.nccn.org>
- 5) NSABP PROTOCOL B-39 RTOG PROTOCOL 0413. <http://www.rtog.org/members/protocols/0413/0413.pdf>
- 6) Kong FM et al : The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 963-971, 2002
- 7) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) : Effects of radiotherapy and 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
- 8) Klein EE et al : A mono isocentric technique for breast and regional nodal therapy using dual asymmetric jaws. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 : 753-760, 1994
- 9) 関口建次 : X線シミュレータを用いた照射手技. *臨放* 45 : 1393-1403, 2000
- 10) Torre N et al : A comparative study of surface dose and dose distribution for intact breast following irradiation with Field-in-field technique vs. the use of conventional wedges. *Medical Dosimetry* 29 : 109-114, 2004
- 11) Lee JW et al : Performance evaluation of Field-in-field technique for tangential breast irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 38 : 158-163, 2008
- 12) Remouchamps VM et al : Initial clinical experience with moderate deep-inspiration breath hold using an active breathing control device in the treatment of patients with left-sided breast cancer using external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56 : 704-714, 2003
- 13) Pighol JP et al : A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation Dermatitis. *J Clin Oncol* 26 : 2085-2092, 2008
- 14) Beckham WA et al : Is multibeam IMRT better than standard treatment for patients with left-sided breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 : 918-924, 2007
- 15) Merchant TE et al : Prone position breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 : 197-203, 1994
- 16) Fisher B et al : Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 320 : 822-828, 1989
- 17) Van Dongen JA et al : Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* : 15-18, 1992
- 18) Romestaing P et al : Role of a 10-Gy boost in conservative treatment of early breast cancer : results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15 : 963-968, 1997
- 19) Bartelink H et al : Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer : 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25 : 3259-3265, 2007
- 20) Matsuda T et al : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002 : based on data from 11 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 38 : 641-648, 2008
- 21) Whelan T et al : Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94 : 1143-1150, 2002
- 22) START Trialists' Group : The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer : a randomised trial. *Lancet* 371 : 1098-1107, 2008
- 23) Huang J et al : Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 21 : 555-563, 2003
- 24) Mikeljevic JS et al : Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservative surgery. *Br J Cancer* 90 : 1343-1348, 2004

乳房温存照射法  
その適応と限界

関口建次 國島直晃 中村直樹 鹿間直人

金原出版

## 【4】温存照射法

## 治療

乳房温存照射法  
その適応と限界

関口建次\* 國島直晃\* 中村直樹\* 鹿間直人\*

## はじめに

ライフスタイルの欧米化に伴い、日本女性の乳癌罹患率は1999年に第1位となって以来、さらに増加傾向がみられている<sup>1)</sup>。罹患年齢も50歳前後をピークとし<sup>1)</sup>、女性の社会進出や晩婚化の流れの中で乳癌治療は重要な課題となっている。

一方、手術手技は乳房温存療法が増加の一途をたどり、2003年に胸筋温存乳房切除術数を上回った。2006年には59%に施行され<sup>2)</sup>、最近ではさらに患者に負担の少ない縮小治療への要求が強まっている。本稿では乳房温存療法の適応と限界をできるだけエビデンスを提示しながら解説する。

## 1 浸潤性乳癌に対する乳房温存療法の適応

乳房温存療法は乳房切除術との6つのランダム化比較試験(RCT)で生存率に差がなく、QOLは良好であることより、1990年に米国立衛生研究所(NIH)によりI、II期乳癌に対して適切、かつ望ましい治療法であるとされた<sup>3)</sup>。

日本乳癌学会による乳房温存療法の適応も同様にI、II期乳癌となっている。その解説部分で3cm以下を適切としているが、3cmを超えても断端陰性で整容性が確保されるならば適応とされる<sup>4)</sup>。

逆に適応とならないものは<sup>4)</sup>

- 1) 多発癌が異なる乳腺腺葉領域に認められる。
- 2) 広範囲にわたる乳癌の進展が認められる。(主にマンモグラフィで広範囲にわたる微細石灰化が認めら

れる場合)

- 3) 温存乳房への放射線治療が行えない。
  - a) 温存乳房への放射線治療を行う体位がとれない。
  - b) 妊娠中である。
  - c) 患側乳房、胸壁への放射線治療既往がある。
  - d) 強皮症や全身性紅斑性狼瘡(SLE)などの膠原病を合併している。(放射線治療の相対的禁忌)
- 4) 腫瘍径と乳房の大きさのバランスから整容的に不良な温存乳房の形態が想定される。
- 5) 患者が乳房温存療法を希望しない。などが挙げられる<sup>4)</sup>。

膠原病患者については1992年にACR (the American College of Radiology) のガイドラインで照射に対する耐容性が低いので放射線治療は相対的禁忌であると記載された。膠原病における放射線治療の有害事象の報告には3つの症例対照研究と209人を対象とした遡及的研究<sup>5)</sup>があり、乳房温存療法に限ればChenらの症例対照研究のみである。急性期有害事象は膠原病合併群と対照群でそれぞれ14%および8%と有意差がなかったが、晩期はそれぞれ17%および3%と有意に膠原病患者に強い合併症がみられた。しかし疾患別にみると強皮症以外では有意に増加せず、強皮症以外の膠原病は禁忌ではないとしている<sup>6)</sup>。しかし活動性の全身性紅斑性狼瘡(SLE)について多くの臨床家は禁忌と考えており、議論が多い<sup>5)</sup>。

\* K. Sekiguchi, N. Kunishima, N. Nakamura, N. Shikama 聖路加国際病院放射線腫瘍科  
〔索引用語: 乳房温存療法, 断端評価, 縮小治療〕



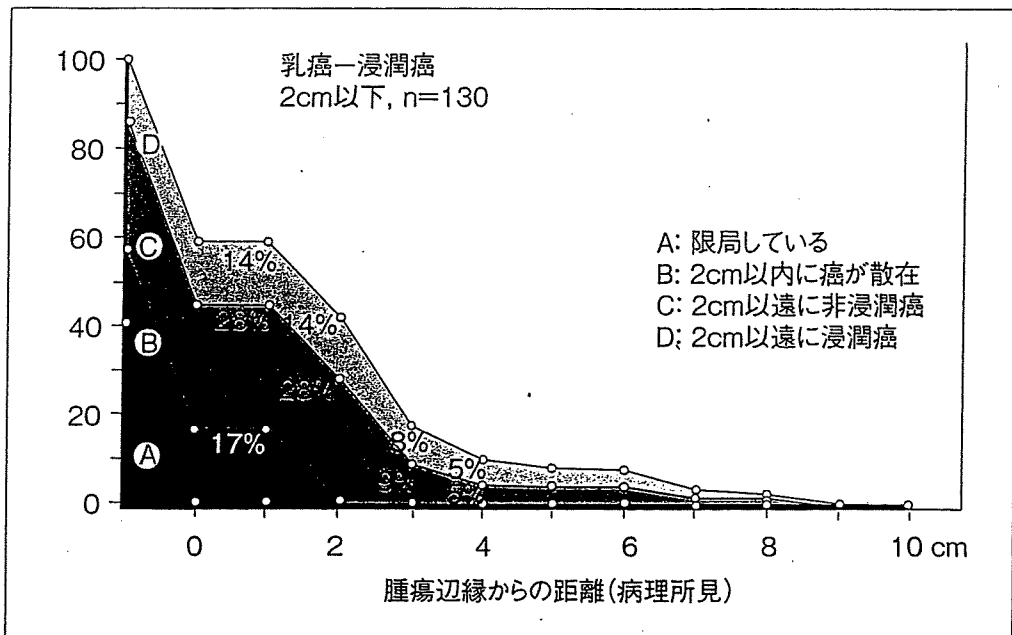


図1 腫瘍縁からの距離別にみた腫瘍巣の分布 (Holland R et al: Cancer 56: 979-990, 1985より引用)

## ② 断端陰性の重要性

前述したように乳房温存手術により断端を陰性にすることが乳房温存療法における基本であるが、そもそも断端陰性とは何を表すのだろうか。

日本乳癌学会では標本の断端面から5mm以内に癌が存在する場合を断端陽性としている<sup>7)</sup>が、国際的には統一されていない。欧米の放射線腫瘍医へのアンケートでは乳癌学会と同様に断端から5mmを境界線と考えている腫瘍医は欧州でも28.9%、北米ではわずか10%であった<sup>8)</sup>。

早期乳癌に対して広範囲に切除しても癌遺残を確実になくすことは困難である。Hollandらによれば130例のT1腫瘍の病理学的検索で41%には当該腫瘍の周囲に癌はなかったが、17%では2cm以内に癌が存在していた。また残りの42%では2cm以遠でも癌があった。その内訳は28%が非浸潤癌で14%が浸潤癌であった(図1)。腫瘍径が2cmを超えても5cmまではその分布に差はなかった<sup>9)</sup>。遺残腫瘍を少なくしようと切除範囲を広げると整容性が低下する<sup>10)</sup>ために限度がある。

したがって断端陰性とは部分切除後の遺残腫瘍量を推定するマーカーと考えるべきである。温存手術後の断端状況は再切除後の遺残状況を反映する。す

なわちWazerらによれば断端陽性の程度が強ければ、遺残率が高く、遺残量も多くなる。断端までの距離が近接するにつれて遺残率は高くなるが、遺残量には相関しないとされている<sup>11)</sup>。

切除面の一部に顕微鏡的に癌がみられる断端陽性に対して線量増加や内分泌療法、化学療法などの全身療法の併用により制御できるのだろうか。

Petersonらの遡及的研究によればI, II期乳癌1021例で断端状況に応じて線量を陰性(断端まで2mm超)62Gy、近接64Gy、陽性66Gyと増加させることにより8年局所制御率は陰性8%、近接17%、陽性10%と有意差がなかったが、観察期間中央値は6.1年と短い<sup>12)</sup>。一方、Neuschatzらは同様にI, II期乳癌509例で全乳房照射(50~50.4Gy)後、断端までの距離に応じてブースト線量を0~20Gyの範囲で調節し、12年での局所再発率(観察期間中央値121カ月)をみると断端までの距離が短いほど再発率は高くなった<sup>13)</sup>。顕微鏡的断端陽性例に対する唯一のRCTの結果がEORTC(the European Organisation for Research and Treatment of Cancer)から最近、報告された<sup>14)</sup>。

T1-2N0-2M0の251例を50Gyの全乳房照射後に10Gyか26Gyのブースト線量で治療したところ、10年累積局所再発率はそれぞれ17.5%と10.8%であっ

たが、有意差はなかった。この報告では症例数が少なく、統計的検出力が不足しているためそれ以後の分析を控えており、以下の分析は適当でないかもしれない。しかし同じEORTC 22881/10882での断端陰性例、ブースト非照射例での10年累積局所再発率が10.2%である<sup>15)</sup>ことを考慮すると陰性群に比してT2やN1例が多かったにもかかわらず26Gyの大線量を追加すると断端陰性と同等な制御率を上げられる可能性はある。ただし有害事象としての線維化は有意に増加する<sup>14)</sup>。

化学療法は遠隔再発のみならず局所再発を減少させ、エストロゲン受容体(ER)陽性例に対する5年間のタモキシフェン(TAM)内服も局所再発や遠隔再発をそれぞれ0.47および0.64倍に減少させる<sup>16)</sup>。しかし断端陽性例に対する全身療法の効果は不明である。ハイリスク乳癌に対する照射または化学療法先行の是非を検討したRCTのサブグループ解析において断端近接47例では照射先行例で局所再発率が低下した(32% vs 4%)が、断端陽性51例ではどちらを先行しても局所再発率は変わらなかった(23% vs 20%)。すなわち遺残腫瘍量が少なければ術後照射先行で局所制御されるが、遺残腫瘍量が多くなるとはや照射先行でも制御困難となり、再切除にて遺残腫瘍量を減らさねばならない<sup>17)</sup>。また全身療法は断端が近接または陽性ならば再発までの期間を延長するかもしれないが、最終的には乳房内再発を減少させない可能性がある<sup>18)</sup>。

### 3 断端陰性例に対するブースト照射

図1にみられる分布が日本人にも当てはまるならば乳房温存手術後、まだ相当数に腫瘍床周囲を中心に癌が残存していると推測される。断端陰性例にも腫瘍床周囲に追加照射することにより局所制御の改善が期待できると考えても合理的である。EORTC 22881/10882では断端陰性例に対する全乳房照射(50Gy)後のブースト照射(16Gy)の有用性をRCTで検討した。追加照射により10年局所再発率は10.2%から6.2%に低下し、この効果は全年齢層でみられたが、特に40歳以下で23.9%から13.5%へと大きく低下した。しかし10年生存率はともに82%と差がなく、高度な線維化の10年後発生率はブースト

群4.4%で非ブースト群1.6%に比べて有意に高くなった<sup>15)</sup>ことより、ブースト照射に批判的意見もある。しかし局所再発例の80.5%は乳房切除術で救済されており、再発後の乳房喪失から受ける精神的ダメージとブースト照射による有害事象の程度を考慮し、60歳以下にブースト照射を勧める<sup>19)</sup>意見もある。

このように断端陰性は遺残腫瘍がないことを保証するものではなく、その程度が強くない、その後の照射により制御しうることを示している<sup>20)</sup>。

### 4 領域照射の適応

鎖骨上窩リンパ節領域：腋窩リンパ節転移が4個以上みられるときはハイリスクであるため、この部位に対しても照射すべきと考えられる。level IIまでの郭清で3個以下の場合には症例ごとに検討されるとガイドラインにある<sup>21) 22)</sup>が、通常は適応にはならないと思われる。

腋窩照射：通常、レベルIIまでの腋窩郭清がなされるので、この部位には照射しない<sup>21)</sup>。

胸骨傍リンパ節領域：乳房温存療法施行例での胸骨傍リンパ節領域への転移はきわめて少なく、また拡大手術を含めてこの領域への治療に生存率改善は認めないので予防照射の適応はない<sup>21)</sup>。しかしながら画像的に腫大がみられたり、病理的に転移が確認されているときはこの部位を照射野に含めねばならない<sup>22)</sup>。

### 5 術前全身療法後の照射の適応

術前化学療法は進行乳癌に対してのみならず、最近では早期乳癌にも用いられるようになった。手術前後のどちらに使用しても生存率は変わらないが、術前化学療法により腫瘍が縮小し、全乳房切除術でなく、温存手術が可能になる例が増える。NSABP B-18ではDoxorubicinとcyclophosphamide(AC)により80%は縮小、36%は臨床的に腫瘍が消失(cCR)し、その1/4は病理学的に腫瘍が完全消失(pCR)した<sup>23)</sup>。またHer2蛋白過剰発現例に対して化学療法とtrastuzumabを併用し、pCRが67%に達する<sup>24)</sup>こともある。このように術前に効果予測因子を同定し、有効な全身療法が施行され、乳管内成分までも消失

する pCR が確認されたとき、乳房温存手術後の照射適応に悩むことがある。NCCN のガイドラインでは化学療法施行前の腫瘍の広がりに応じて決定されるべきとしている<sup>22)</sup>。

同側鎖骨上窩リンパ節転移は cN3c となり、IIIC 期に分類されるが、術前化学療法と領域照射を併用すれば温存療法が可能となるかもしれない。Huang らは乳房温存療法と乳房切除術で 5 年局所領域制御率 (82% vs 76%,  $p = 0.80$ ), 5 年無病生存率 (44% vs 28%,  $p = .34$ ) に差はなかったとしている<sup>25)</sup>。

## 6 縮小治療の可能性

現時点での乳房温存療法の標準治療内容として乳房温存手術 (円状乳房部分切除術+レベル I, II までの腋窩廓清) により切除断端を陰性にして、全身療法の適応を吟味しながら全乳房照射+ブースト照射をすることが推奨される<sup>4) 21)</sup>。このように乳房温存療法といえども乳癌患者には長期の治療期間を要し、肉体的および精神的にも苦痛である。そこで次項では縮小治療の可能性について言及したい。

## 7 乳房照射省略の可能性

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) のメタ分析によると温存手術後の照射により局所再発は 70% 減少する<sup>26)</sup> が、乳房温存手術だけで治療する患者も多いはずである。NSABP B06 の 20 年成績をみると lumpectomy だけで照射をしないと乳房内再発は 39.2% にもなり<sup>27)</sup>、照射は必要であるが、逆に約 6 割は照射しなくても再発していない。Quadrantectomy 単独による Milan III trial でも 10 年累積局所再発率は 32% 程度<sup>28)</sup> である。そこで乳房温存手術後の局所再発のリスクの少ない予後良好なグループを特定し、術後照射を省略しようとする試みがなされてきた。

50 歳以上の T1-2N0M0 乳癌を対象に乳房温存手術後の TAM (5 年間) +/- 照射 (全乳房 40Gy + ブースト照射 12.5Gy) の有用性を検討したカナダの比較試験では 5 年局所再発率が照射により 7.7% から 0.6% に減少しただけでなく、5 年無病生存率も 84% から 91% に有意に改善された<sup>29)</sup>。全例に

TAM が投与されたが、ER 陽性率は 8 割程度であった。このグループでは照射を省略できなかったが、CALGB (The Cancer and Leukemia Group B), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) および RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) の共同研究ではさらに条件を絞って検討した。すなわち T1N0M0, ER 陽性, 70 歳以上に対して 45Gy の全乳房照射の有用性を RCT にて検討した結果、追跡期間中央値 5 年で照射により 5 年局所および領域再発率は 4% から 1% に有意に減少したが、5 年全生存率は 86% と 87% で全く差がみられなかった<sup>30)</sup>。EBCTCG のメタ分析でも 60 歳以上には照射の効果が少ない<sup>31)</sup> とされており、このような患者群では照射を省略することも選択肢として考慮されるも良い<sup>22)</sup> かもしれない。

最近のフィンランドからの報告では 40 歳以上で T1N0, ER 陽性, S phase fraction 7% 以下, Ki67 発現 10% 未満の低悪性度のものに限局し、1cm 以上のマージンを確保して全身療法を併用せずに照射の効果をみたところ局所再発率は 27.2% から 11.6% に有意に低下するが、生存率に有意差はみられなかった<sup>32)</sup>。今後はこのようなバイオマーカーを用いた研究も進んで、より安全に照射を省略できるようになることに期待したい。

## 8 寡分割照射

現段階では 1.8 ~ 2.0Gy ずつ 6.5 ~ 7.0 週かけて照射する方法が標準である<sup>33)</sup>。カナダで pT1-2N0, 断端陰性例に対する全乳房照射を短期照射群 (42.5Gy/16 回/22 日) か長期照射群 (50Gy/25 回/35 日) かで比較したところ、観察期間中央値 69 カ月の時点で局所制御率、無病生存率、全生存率、さらには整容性についても両群間で有意差はなかった<sup>34)</sup>。同様に英国 START B trial では pT1-3a pN0-1 M0 に対して短期照射群 40Gy/15 回/21 日と標準照射群 50Gy/25 回/35 日を比較した。追跡期間中央値 6 年で 5 年局所領域再発率は短期照射群 2.2%, 標準照射群 3.3% で差がなかった<sup>35)</sup>。放射線生物学的に乳癌腫瘍と晩期反応の  $\alpha/\beta$  比がそれぞれ 4.6Gy および 3.4Gy ならば<sup>36)</sup> 寡分割照射もむしろ積極的に選択されてよい<sup>37)</sup> かもしれない。今後、

日本で予定されている多施設共同試験の結果も併せて注目したい。

## 9 加速乳房部分照射 (APBI) <sup>38)</sup>

別項で詳述されているので割愛する。

## 10 センチネルリンパ節生検 (SNB) と腋窩郭清省略の可能性

臨床的に明らかに腋窩リンパ節転移がある場合は腋窩郭清術が勧められる<sup>4) 21)</sup>が、腋窩リンパ節の腫大がみられない (cN0) 場合はどうであろうか。

腋窩郭清により正確なリンパ節転移の状況が把握でき、補助療法の適応について情報が得られるが、郭清による上腕浮腫、肩関節の硬直および上腕の知覚鈍麻はQOLを低下させる。補助療法の適応が腋窩リンパ節転移状況のみに依存することは少なくなっても、重要な予後因子であることには変わりはない。この情報を少ない有害事象で、もたらしてくれるものとしてセンチネルリンパ節生検 (SNB) が注目されるようになった。

熟練した術者によってSNBがなされるならば安全で正確に腋窩リンパ節転移陰性患者を選ぶことができるが、再発とか生存期間に与える影響は未知数である。偽陰性率は8.4%であるが、色素法とシンチ法の両者併用や症例数を重ねることにより<sup>39)</sup>、質が向上する。Veronesiらは516例のpT1cN0症例に対するSNBの有用性を報告している。すなわちSNBに続いてレベル3までの腋窩郭清施行する群とSNBの結果、陽性例のみ腋窩郭清を施行するRCTにおいて後者でSNB陰性で腋窩郭清を受けなかった167例中、追跡期間中央値79カ月で、たった1例しか腋窩再発を認めなかった<sup>40)</sup>。

ASCOのガイドラインではSNBが陽性なら48%に残りの腋窩リンパ節にも転移がみられるのでN1miでも通常の腋窩郭清をするように勧めている<sup>39)</sup>。しかし腋窩郭清はSNBに比して上肢浮腫や上腕の知覚鈍麻などの有害事象が多い<sup>41)</sup>。NSABP B-04によるとcN0では40%に腋窩リンパ節転移がみられるのにその後の25年間に実際に腋窩に初再発したのは18.6%であった<sup>42)</sup>。また前述のVeronesiらの報告でもSNB陰性167人中8人に腋窩リンパ節転移

があると推測されたが、実際に臨床的に再発したのは1例のみであった<sup>40)</sup>。このように臨床的に腋窩リンパ節がない場合には生物学的悪性度は高くない可能性もあるので郭清より優しい手段で治療してもいいかもしれない。2009年のNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のガイドラインでは超音波検査で腋窩リンパ節腫大がないならば積極的にSNBを勧めている<sup>43)</sup>。

早期乳癌 (3cm未満, cN0) に対する腋窩治療として郭清か照射による優劣を検討した代表的RCTはCurie研究所からの15年成績である。部分切除して55Gyの全乳房照射を加えた後、レベルIIまでの腋窩郭清と領域照射 (腋窩50Gy, 鎖骨上窩+胸骨傍領域45Gy) を比較した。15年腋窩再発率はそれぞれ1%および3%と有意差 ( $p = 0.04$ ) がみられたが、絶対差は小さかった。乳房内、鎖骨上窩領域、遠隔再発率および無再発生存や全生存率には差はなかった<sup>44)</sup>。またVeronesiらはさらに小さな腫瘍 (1.2cm以下で45歳以上, cN0) に対して温存手術と乳房照射に加えて腋窩照射 (50Gy) をするが、省略するかでRCTを行い、追跡期間中央値63カ月で腋窩再発率は腋窩無治療群でも1.5%と少なく、照射群ではわずか0.5%であった。5年無病生存率も95.1%と96.9%で全く差がなかった<sup>45)</sup>。今後、注目したいのはEORTC AMAROS trial 10981/22023である。これは腫瘍径0.5cm~3.0cmのcN0症例に対してSNBの結果、陰性ならばそのまま追跡し、陽性なら郭清または腋窩照射かに振り分けるphase III試験である。目的は腋窩郭清と腋窩照射の同等性を証明すること、ついでSNB陰性なら無治療でも腋窩の制御が得られるかどうかを検討することであり<sup>46)</sup>、この結果は臨床医に重要な情報をもたらすものと思われる。

このように臨床的に腋窩リンパ節転移がなければ腋窩郭清をせず、SNB単独とか腋窩照射、さらには無治療でも良い症例を近い将来、選ぶことが可能になると思われるが、実地臨床では時期尚早と思われる。

## 11 非浸潤性乳管癌に対する乳房温存療法

非浸潤性小葉癌 (LCIS) に対する乳房温存療法の適応はなく非浸潤性乳管癌 (DCIS) に対する

乳房温存療法について解説する。

DCISに対する温存手術後の全乳房照射の有用性はこれまで4つのRCT<sup>47,50)</sup>で報告されている。これらのメタ分析では照射により局所再発率を60%減少させているが、遠隔再発や全生存率には影響しない。ハイグレード腫瘍や断端陽性例には照射による利益が大きいですが、照射を省略できる群はこれまでのところ同定できず、全例に照射が勧められている<sup>51)</sup>。

SweDCISでは予後良好群と推定される腫瘍径10mm以下、完全切除例、単発性のすべてを満たすものを選別しても照射しなければ4年の乳房内再発率は10%を超え、このグループでも有意に照射の効果がみられた<sup>49)</sup>。一方、Silversteinらは腫瘍径、病理所見(異型度、壊死)、断端までの距離、そして年齢を加えたUSC/Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI)を考案し、6点以下なら照射は不要かもしれないとした<sup>52)</sup>。しかしボストンのグループは多施設で222人の照射をしなかったDCISのVNPIを遡及的に検討し、VNPIの有用性を認めなかった<sup>53)</sup>。

照射を省略できる群の同定には2.5cm以下で3mm以上の断端陰性、低・中悪性度のDCISに対する照射とTAMの効果を検証する2つのRCT (ECOG E5194やRTOG 9804)の結果が待たれる。

照射範囲、方法についてはDCISに限局したエビデンスは少なく、浸潤癌に準じて50Gyの全乳房照射が行われる。45歳以下の若年者に対するブースト照射の有用性については多施設による遡及的研究ながら切除後、全乳房照射によりハザード比は0.33、さらにブーストを加えることにより0.15に減少すると報告されている<sup>54)</sup>。NCCNでも皮膚や胸壁方向での断端近接(1mm未満)のみならず、50歳以下の若年者には腫瘍床へのブースト照射を勧めている<sup>22)</sup>。

## まとめ

乳房温存療法とは全摘に比して治癒成績を犠牲にすることなく、乳房を温存することである。しかしただ残せばいいのではなく、できるだけ美しく(左右対称)あらねばならない。そのために放射線腫瘍医は患者や乳腺外科医と協調して適応を決めねばならない。時には全摘して照射を避け、形成外科医に任せの方が患者にとって幸せなこともある。治療前にエビ

デンスや提供しうるサービスを示しながら患者の価値観も考慮に入れながら治療方針を決定せねばならない。

## 文献

- 1) Matsuda T et al: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2002: based on data from 11 population-based cancer registries. *Japanese Journal of Clinical Oncology Jpn J Clin Oncol* 38: 641-648, 2008
- 2) Sonoo H et al: Results of questionnaire survey on breast cancer surgery in Japan 2004-2006. *Breast Cancer* 15: 3-4, 2008
- 3) National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Treatment of early stage breast cancer. June 18-21, 1990
- 4) 日本乳癌学会: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン2: 外科療法. 2008年版, 金原出版, 2008
- 5) Wo J et al: Radiotherapy in setting of collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69: 1347-1353, 2007
- 6) Chen AM et al: Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. *Cancer J* 7: 480-491, 2001
- 7) 日本乳癌学会学術委ほか: 乳房温存療法ガイドライン(1999). *乳癌の臨* 15: 147-156, 2000
- 8) Taghian A et al: Current perceptions regarding surgical margin status after breast-conserving therapy: results of a survey. *Ann Surg* 241: 629-639, 2005
- 9) Holland R et al: Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56: 979-990, 1985
- 10) Faverly DR et al: Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 91: 647-659, 2001
- 11) Wazer DE et al: The value of breast lumpectomy margin assessment as a predictor of residual tumor burden. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 291-299, 1997
- 12) Peterson ME et al: Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 1029-1035, 1999
- 13) Neuschatz AC et al: Long-term follow-up of a prospective policy of margin-directed radiation dose escalation in breast-conserving therapy. *Cancer*

- 97:30-39, 2003
- 14) Poortmans PM et al: Impact of the boost dose of 10Gy versus 26Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiother Oncol* 90:80-85, 2009
  - 15) Bartelink H et al: Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259-3265, 2007
  - 16) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005
  - 17) Bellon JR et al: Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 23:1934-1940, 2005
  - 18) Freedman G et al: Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1005-1015, 1999
  - 19) Antonini N et al: Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 82:265-271, 2007
  - 20) Morrow M: Margins in breast-conserving therapy: have we lost sight of the big picture? *Expert Rev Anticancer Ther* 8:1193-1196, 2008
  - 21) 日本乳癌学会: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン3: 放射線療法 2008年版. 金原出版, 2008
  - 22) NCCN: Clinical Practice Guideline in Oncology: Breast Cancer v1, 2009 <http://www.nccn.org>
  - 23) Fisher B et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483-2493, 1997
  - 24) Buzdar AU et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23:520, 2005
  - 25) Huang EH et al: Locoregional treatment outcomes for breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular metastases at diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:490-496, 2007
  - 26) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 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 randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005
  - 27) Fisher B 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
  - 28) Veronesi U et al: Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 12:997-1003, 2001
  - 29) Fyles AW et al: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:963-970, 2004
  - 30) Hughes KS et al: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351:971-977, 2004
  - 31) 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
  - 32) Holli K et al: Radiotherapy after segmental resection of breast cancer with favorable prognostic features: 12-year follow-up results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 27:927-932, 2009
  - 33) Prosnitz LR et al: Accelerated partial breast irradiation: caution and concern from an ASTRO task force. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:981-984, 2009
  - 34) Whelan T et al: Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94:1143-1150, 2002
  - 35) Bentzen SM et al: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 371:1098-1107, 2008
  - 36) Bentzen SM et al: The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast

- cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 9: 331-341, 2008
- 37) Sarin R: Evidence-based clinicoradiobiological model for fractionation. *Lancet Oncol* 7: 445-447, 2006
- 38) 関口建次ほか: がん放射線治療 UPDATE: 乳房温存手術後の加速乳房部分照射 (APBI). *医学のあゆみ* 227: 728-733, 2008
- 39) Lyman GH et al: American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-7720, 2005
- 40) Veronesi U et al: Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 7: 983-990, 2006
- 41) Mansel RE et al: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98: 599-609, 2006
- 42) Fisher B et al: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347: 567-575, 2002
- 43) National Institute for Health and Clinical Excellence: Breast cancer (early & locally advanced): diagnosis and treatment, 2009 [www.nice.org.uk/CG80FullGuideline](http://www.nice.org.uk/CG80FullGuideline)
- 44) Louis-Sylvestre C et al: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 22: 97-101, 2004
- 45) Veronesi U et al: Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 16: 383-388, 2005
- 46) Rutgers EJ et al: Clinical trials update of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Group. *Breast Cancer Res* 6: 165-169, 2004
- 47) Fisher B et al: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 28: 400-418, 2001
- 48) Bijker N et al: Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853: a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*: 3381-3387, 2006
- 49) Holmberg L et al: Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *Journal of Clinical Oncology*: 261247-261252, 2008
- 50) Houghton J et al: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 362: 95-102, 2003
- 51) Viani GA, et al: Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2: 28, 2007
- 52) Silverstein MJ: The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 186: 337-343, 2003
- 53) MacAusland SG et al: An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 110: 2648-2653, 2007
- 54) Omlin A et al: Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 7: 652-656, 2006

## Comparison of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy protocols combined with concurrent radiotherapy for esophageal cancer

Toru Sakayauchi · Kenji Nemoto · Chikashi Ishioka  
Hiroshi Onishi · Michinori Yamamoto  
Tomoko Kazumoto · Masaoki Makino · Ryuji Yonekura  
Jun Itami · Shigeru Sasaki · Gen Suzuki  
Naofumi Hayabuchi · Hiroyasu Tamamura  
Rikiya Onimaru · Shogo Yamada

Received: June 25, 2008 / Accepted: December 10, 2008  
© Japan Radiological Society 2009

### Abstract

**Purpose.** The optimal chemotherapeutic protocol for the treatment of esophageal cancer has not yet been established. This study was performed to identify the differences in toxicity and completion rates of various chemotherapy protocols with that goal in mind.

**Materials and methods.** A total of 61 patients with esophageal cancer were enrolled in this study between June 2002 and January 2004. The total radiotherapy dose was 64 Gy. Three chemotherapy protocols were used. Arm A comprised daily low-dose cisplatin (CDDP) and 5-fluorouracil (5FU) (CF protocol) (3 mg/m<sup>2</sup> and 180 mg/m<sup>2</sup>, respectively). Arm B was intermediate between arm

A and C (CDDP 7 mg/m<sup>2</sup> and 5FU 250 mg/m<sup>2</sup> on days 1–5, 8–12, 29–33, and 36–40). Arm C comprised two courses of standard CF (CDDP 70 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and 5FU 600 mg/m<sup>2</sup>/24 h on days 1–4).

**Results.** Although there were no significant differences in hematological toxicity between the protocols, leukocytopenia was slightly milder in arm A. Nausea was significantly more severe in arm C. The completion rate was higher in arm A. The 3-year survival rates were 40%, 31%, and 62%, respectively.

**Conclusion.** The daily low-dose CF protocol showed a trend of mild toxicity regarding leukocytopenia. However, we could not find statistical difference between arms. It also showed a better completion rate than the other two arms.

T. Sakayauchi (✉) · S. Yamada  
Department of Radiation Oncology, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan  
Tel. +81-22-717-7312; Fax +81-22-717-7316  
e-mail: sakayauchi-rad@umin.ac.jp

K. Nemoto  
Department of Radiation Oncology, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan

C. Ishioka  
Department of Clinical Oncology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

H. Onishi  
Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

M. Yamamoto  
Department of Radiation Oncology, Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Hiroshima, Japan

T. Kazumoto  
Department of Radiology, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan

M. Makino · R. Yonekura  
Department of Radiology, Kagoshima Medical Center, Kagoshima, Japan

J. Itami  
Department of Radiation Therapy and Oncology, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan

S. Sasaki  
Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

G. Suzuki · N. Hayabuchi  
Department of Radiology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

H. Tamamura  
Department of Nuclear Medicine, Fukui Prefectural Hospital, Fukui, Japan

R. Onimaru  
Department of Radiology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan



**Key words** Esophageal cancer · Chemoradiation therapy · Cisplatin · 5-Fluorouracil

## Introduction

Concurrent chemoradiation therapy has been widely used for esophageal cancer. Cooper et al.<sup>1</sup> reported a 5-year survival rate of 26% in the group undergoing 50 Gy radiotherapy with chemotherapy consisting of cisplatin (CDDP) 75 mg/m<sup>2</sup> and 5-fluorouracil (5FU) 1000 mg/m<sup>2</sup>. Today, this type of regimen, involving intermittent administration of CDDP and 5FU (standard CF protocol), is widely given; and it has been confirmed that it is better than radiotherapy alone.<sup>2–4</sup> Standard CF with radiotherapy is an effective form of treatment, although it is associated with relatively frequent, severe, acute toxicity.

On the other hand, daily administration of low-dose CDDP and 5FU (daily low-dose CF) with radiotherapy has been reported to result in less toxicity than standard CF.<sup>5–11</sup> Sasamoto et al.,<sup>8</sup> in a prospective study, showed less hematological toxicity in the daily low-dose group than in the standard CF group.

Furthermore, a new type of regimen, which would be classified as “intermediate CF” (between standard CF and daily low-dose CF) has emerged. Ohtsu et al.<sup>12</sup> reported 3-year survival of 23% with two courses of CDDP (40 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 8) and 5FU (400 mg/m<sup>2</sup>/24 h on days 1–5 and 8–12).

However, to the best of our knowledge, there have been no prospective studies comparing the clinical outcomes of low-dose CF with standard CF. Thus, we tried to compare these three representative chemotherapy regimens (standard CF, daily low-dose CF, intermediate CF).

The purpose of this study was to evaluate the acute toxicities and completion rates of these three regimens using data obtained from our routine clinical work. Each participating institution used one of these three regimens as standard chemoradiation therapy for esophageal cancer. This study was supported by the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG).

## Materials and methods

### Study design

This study was reviewed and approved by the review board of each participating institution, and all patients gave their written informed consent prior to enrolment in the study. The study was designed to evaluate differ-

ences in the acute toxicities and completion rates among the three chemotherapy protocols that were used as standard chemoradiation therapy in the daily clinical practice of each institution.

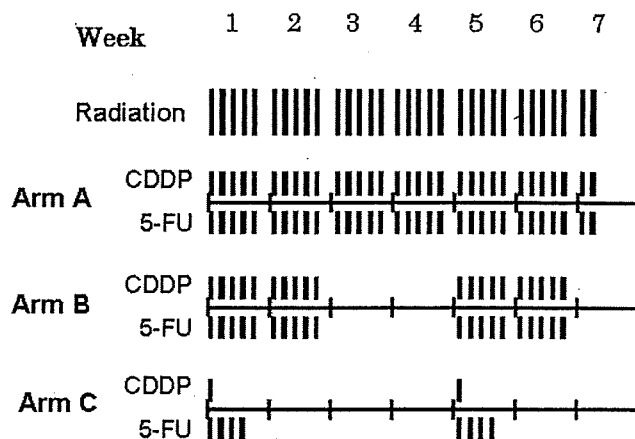
### Chemotherapy arms

Three representative chemotherapy protocols were selected (standard CF, daily low-dose CF, intermediate CF). Each institution performed one of the chemotherapy regimens, which was then given concurrently with thoracic radiotherapy (64 Gy in 32 fractions).

These chemotherapy protocols, daily low-dose CF, intermediate CF, and standard CF, were named arm A, arm B, and arm C, respectively. The study schema is shown in Fig. 1.

Arm A involved daily low-dose CF (CDDP 3 mg/m<sup>2</sup>/30 min and 5FU 180 mg/m<sup>2</sup>/24 h) given on each day of radiotherapy. This regimen was based mainly on the report from Hsu et al.<sup>5</sup> in which study there was a 56% incidence of grade 3 leukocytopenia. Based on that study and other reports, we reduced the doses of the chemotherapeutic agents to less than those used in these previous studies to increase the completion rate.

Arm B consisted of CDDP 7 mg/m<sup>2</sup> and 5FU 250 mg/m<sup>2</sup>/24 h on days 1–5, 8–12, and 29–33. This regimen was based on data from the study by Ohtsu et al.<sup>12</sup> As our total irradiation dose was higher than theirs and we did



**Fig. 1.** Schema of the chemoradiation protocols. Radiation comprised 2.0 Gy/day, 5 days a week. Arm A [daily low-dose CDDP/5FU (CF) protocol]: CDDP (cisplatin) 3 mg/m<sup>2</sup>/30 min + 5-fluorouracil (5FU) 180 mg/m<sup>2</sup>/24 h on each day of radiotherapy. The total doses of CDDP and 5-FU were 96 and 5760 mg/m<sup>2</sup>, respectively. Arm B (intermediate CF protocol): CDDP 7 mg/m<sup>2</sup> + 5FU 250 mg/m<sup>2</sup>/24 h on days 1–5, 8–12, 29–33, and 36–40. Total doses of CDDP and 5FU were 140 and 5000 mg/m<sup>2</sup>, respectively. Arm C (standard CF protocol): CDDP 70 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 29 + 5FU 600 mg/m<sup>2</sup>/24 h on days 1–4 and 29–32. Total doses of CDDP and 5-FU were 140 and 4800 mg/m<sup>2</sup>, respectively

not interpose radiotherapy, the dose of the chemotherapy was modified from their original regimen.

Arm C involved two courses of chemotherapy (CDDP 70 mg/m<sup>2</sup> on day 1 with 5FU 600 mg/m<sup>2</sup>/24 h on days 1–4). This arm represents the standard CF protocol. The doses of CDDP and 5FU were slightly decreased for two reasons: Severe adverse effects occurred in 48% of patients in the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 85–01 trial<sup>1</sup>; and the radiation dose in the present study was higher than that in the RTOG 85–01 trial.<sup>1</sup>

Thirteen JROSG member institutions were entered into the present study. Five were entered in arm A, five in arm B, and three in arm C.

### Eligibility

Eligibility criteria included the following: (1) International Union against Cancer (UICC) TNM clinical stage I–IVA; (2) age between 20 and 80 years, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) of 0–2; (3) adequate organ function—white blood cell (WBC) count >3000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin >8 g/dl, platelets >100 000/mm<sup>3</sup>, total bilirubin <1.5 mg/dl, creatinine <1.0 g/dl, creatinine clearance >60 ml/min, no severe electrocardiogram changes (e.g., acute ischemic changes, poorly controlled arrhythmias); and (4) written informed consent to participate in the study. Exclusion criteria included esophageal perforation before treatment; history of another active cancer; or severe complications, such as poorly controlled heart disease, liver cirrhosis, diabetes, or infectious disease.

Overall, 61 patients (56 men, 5 women) with previously untreated esophageal squamous cell carcinoma were enrolled between June 2002 and January 2004. The details of the patients' characteristics are shown in Table 1. Two patients were excluded from the study before treatment began at their or their family's request. Two other cases that deviated from the eligibility criteria and

another that deviated from the treatment protocol (excess radiation dose) were also excluded from the analysis.

### Radiotherapy

We adopted 64 Gy of total irradiation dose based on the study by Minsky et al. (INT0122<sup>13</sup> and INT0123<sup>14</sup>). They compared 64.8 Gy and 50.0 Gy with chemotherapy and found no survival benefit with 64.8 Gy; however, they concluded that the dose escalation did not increase acute toxicities.

Two opposing anteroposterior fields with 6- to 20-MV photons, including the primary esophageal tumor, metastatic lymph nodes, and prophylactic lymph nodes, were irradiated with an initial dose of 40 Gy. The patients were treated 5 days per week with daily fractions of 2 Gy. The fields were extended approximately 4 cm longitudinally beyond the primary tumor margins with reference to radiotherapy planning computed tomography (CT) and endoscopic findings. The prophylactic area included bilateral supraclavicular fossa for patients with cervical and upper thoracic esophageal cancer and the root of the celiac artery for those with abdominal esophageal cancer.

After the initial radiotherapy dose of 40 Gy, a boost irradiation dose of 24 Gy to the macroscopic lesion was performed using the two opposing oblique fields to avoid the spinal cord.

### Dose modifications

The chemotherapy dose was reduced by 50% if the WBC count was <2000/mm<sup>3</sup>, the platelet count was <50 000/mm<sup>3</sup>, the blood urea nitrogen (BUN) was >25 mg/dl, or the serum creatinine was >1.3 mg/dl. Fever >38°C was not considered tumor fever.

**Table 1.** Patients' characteristics

Characteristic	Arm A	Arm B	Arm C
Total no. of patients	20	27	14
Male/female	19/1	24/3	13/1
Age (years), median and range	69 (55–78)	68 (57–79)	58 (51–71)
Stage			
I	4 (20%)	2 (7%)	5 (36%)
IIA	4 (20%)	2 (7%)	0 (0%)
IIB	3 (15%)	4 (15%)	3 (21%)
III	7 (35%)	13 (48%)	5 (36%)
IV	2 (10%)	6 (23%)	1 (7%)

Statistics: age,  $P = 0.079$ ; clinical stage,  $P = 0.058$  (Kruskal-Wallis test)

Chemotherapy was canceled if the WBC count was  $<1000/\text{mm}^3$ , the platelet count was  $<30\,000/\text{mm}^3$ , the BUN was  $>30\text{ mg/dl}$ , or the creatinine was  $>1.5\text{ mg/dl}$ .

### Statistical analysis

The RTOG acute radiation morbidity criteria were used for evaluation of acute toxicities. Differences in toxicities and completion rates between arms were analyzed using the Kruskal-Wallis test.

## Results

The incidence of acute toxicity in each arm is shown in Table 2. The differences in the incidence rates of grade 3/4 esophagitis between arms were not significant. Grade 4 esophagitis (esophageal perforation) was observed in one patient in arm A.

The incidence of Grade 3/4 leukocytopenia was slightly less in arm A than in the other arms, although the differences were not statistically significant ( $P = 0.051$ ). The rate of grade 3/4 thrombocytopenia was lowest in arm A, although the differences between arms were not significant. Platelet transfusion was required in only one patient (arm B). There were no significant differences in the rate of anemia between arms.

**Table 2.** Adverse events

Adverse event	Arm A	Arm B	Arm C
Esophagitis	3 (18%)	3 (12%)	2 (14%)
Leukocytopenia	3 (18%)	7 (29%)	4 (29%)
Thrombocytopenia	0 (0%)	2 (8%)	1 (7%)
Erythrocytopenia	1 (6%)	2 (8%)	1 (7%)
Nausea	4 (24%)	4 (17%)	11 (79%)

All adverse events were grade 3/4 except for nausea, which was grade 2/3 [Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) acute radiation morbidity criteria]

Nausea was significantly more severe in arm C ( $P < 0.01$ ). There were no significant differences with regard to liver or renal function between arms, and there were no patients with grade 3/4 dysfunction among those included in the analysis.

One patient in arm C died of pneumonia during treatment. In this case, autopsy demonstrated that the cancer had disappeared. None of the other cases showed clinically significant respiratory symptoms (grade 2 or above).

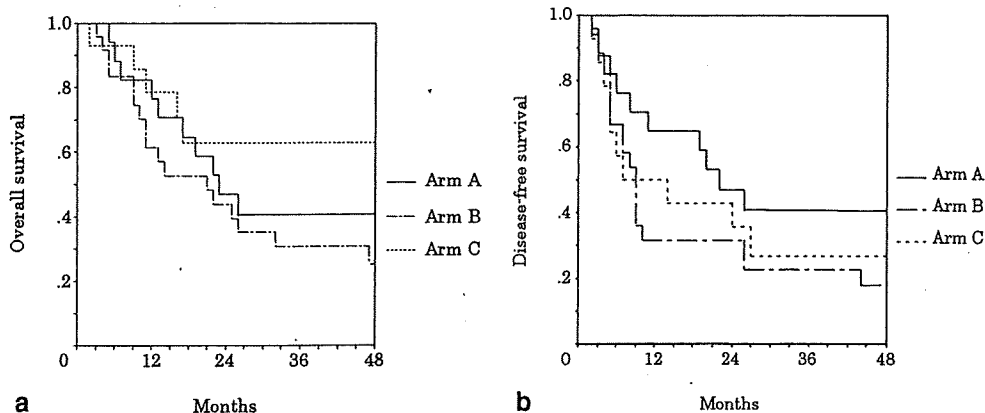
### Compliance

The completion rates of the patients in each arm were 100%, 74%, and 86%, respectively ( $P = 0.027$ ). Of the 27 patients in arm B, 5 (19%) did not complete chemotherapy; two of these cases were due to myelosuppression, and the remaining three were due to renal dysfunction. Of the 14 patients in arm C, 2 (14%) did not complete therapy: one due to renal dysfunction and the other due to severe pneumonia. Overall, tolerability appeared to be better in arm A than in the other arms.

### Survival

Although the observation period was relatively short and the number in each arm was small, a survival analysis was performed. The median observation period for all survivors was 45 months (range 7-70 months). The median survival time (MST) of all patients was 23 months, and the 3-year overall survival rate was 42%. The 3-year survival rates of arms A, B, and C were 40%, 31%, and 62%, respectively (Fig. 2). The 3-year disease-free survival rate of all patients was 29%, and those for each arm were 40%, 22%, and 27%, respectively. However, it was not possible to compare the survival rates among the arms because the patients' backgrounds differed.

**Fig. 2.** a Overall patient survival (Kaplan-Meier). The 3-year survival rates for arms A, B, and C were 40%, 31%, and 62%, respectively. b The 3-year disease-free survival rates for arms A, B, and C were 40%, 22%, and 27%, respectively



There was one patient (arm B) with sudden cardiac arrest within 3 months after treatment. This patient had a past history of old myocardial infarction. The cause of death was unclear because no autopsy was performed; however, no obvious causal link between this episode and the protocol treatment was evident.

## Discussion

Randomized controlled studies comparing chemoradiation therapy with radiotherapy alone for esophageal cancer have been reported since the 1990s.<sup>1–4</sup> Cooper et al.<sup>1</sup> reported in the RTOG 85–01 trial that the 5-year survival rate was 26% in the chemoradiation group undergoing 50-Gy radiotherapy with concurrent CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> and 5FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/24 h chemotherapy. It has been confirmed that this regimen (standard CF) is better than radiotherapy alone, and it has been widely used. However, the regimen is associated with relatively high acute toxicity, which limits its use in

elderly patients and in patients whose general condition is poor.

On the other hand, daily low-dose CF has been used for esophageal cancer with the expectation that it would have less acute toxicity. Hsu et al.<sup>5</sup> reported a 3-year survival rate of 24% in patients given chemoradiation therapy with daily CDDP and 5FU doses of 6 mg and 225 mg, respectively. They noted that 72% of patients could complete their planned chemoradiation therapy without interruption.

Recently, a daily low-dose CF protocol has been widely adopted in a number of institutions in Japan, and there have been many reports of its use<sup>6–11</sup> (Table 3). Furthermore, outcomes following daily low-dose CF may equal those following standard CF. Ito et al.<sup>7</sup> reported a 2-year survival of 24%, and they also noted that 85% of patients were able to complete their planned therapy. Sai et al.<sup>9</sup> reported that the median survival time was 15 months in the daily low-dose CF group and 14 months in the standard CF group. They also found that 79% of the daily low-dose CF group could complete

**Table 3.** Previous reports for chemoradiation therapy for esophageal cancer

Study	Year	Regimen (radiotherapy/CDDP/5FU)	MST (months)	Survival
<b>Daily low-dose CF group</b>				
Hsu <sup>5</sup>	1999	50–60 Gy CDDP 6 mg/m <sup>2</sup> 5FU 225 mg/m <sup>2</sup>	8	3-year: 24%
Itoh <sup>7</sup>	1999	60 (40.0–80.2) Gy + CDDP 3–6 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 200 mg/m <sup>2</sup>	10–11(?)	2-year: 24%
Sasamoto <sup>8</sup>	2007	60–70 Gy+ + CDDP 3–6 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 250–300 mg/m <sup>2</sup>	19	2-year: 40% 3-year: 32% 5-year: 20%
Sai <sup>9</sup>	2004	60 Gy + CDDP 5 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 200 mg/m <sup>2</sup>	15	2-year: 50%
<b>Intermediate CF group</b>				
Ohtsu <sup>12</sup>	1999	60 Gy + CDDP 40 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 400 mg/m <sup>2</sup>	9	3-year: 23%
<b>Standard CF group</b>				
Cooper <sup>1</sup> (RTOG 85-01)	1992	50 Gy + CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup> *4	14.1	5-year: 26%
Hironaka <sup>15</sup>	2003	60 Gy + CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 800 mg/m <sup>2</sup>	33	3-year: 49% 5-year: 46%
Minsky <sup>14</sup> (INT0123)	2002	64.8 Gy + CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup>	13	2-year: 31%
Sai <sup>9</sup>	2004	60 Gy + CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> + 5FU 200 mg/m <sup>2</sup>	14	2-year: 39%
Minsky <sup>13</sup> (INT0122)	1999	64.8 Gy CDDP 75 mg/m <sup>2</sup> 5FU 1000 mg/m <sup>2</sup>	20	3-year: 30% 5-year: 20%

MST, median survival time; CF, CDDP + 5FU protocol; CDDP, cisplatin; 5FU, 5-fluorouracil