

622名)と標準照射群(50 Gy/25分割/35日間;612名)との2群間でのランダム化比較試験が実施された。両者の治療成績は、5年局所無再発生存割合 97.2% vs.96.8%と有効性には差がなく、5年整容性評価(good or excellent): 76.8% vs.77.4%で、Grade 4以上の遅発性有害反応は認められず、3年遅発性有害反応発生割合(Grade 2以上)は皮膚;2% vs 2%, 皮下組織;4% vs 5%、5年遅発性有害反応発生割合は皮膚; 3% vs.3%、皮下組織; 5% vs.7%と、安全性にも差は認められなかった[35]。

イギリスでは、短期照射群(40 Gy/13分割/3週間;1,110名)と標準照射群(50 Gy/25分割/5週間;1,105名)の2群間でのランダム化比較試験 The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial Bが実施された。対象はpT1-3a, pN0-1で乳房温存手術または乳房切除術後の患者で、5年局所再発割合(死亡は打ち切り)は短期照射群2.2%(95%CI: 1.3-3.1)、標準照射群3.3%(95%CI: 2.2-4.5)と2群間に有意差はなかったが、むしろ短期照射群で良好であった。遅発性有害反応は、短期照射群と標準照射群のそれぞれで、虚血性心疾患(1.3%、1.7%)、有症状肋骨骨折(1.4%、1.5%)、有症状肺線維症(1.4%、1.4%)と差がなく、有効性ならびに安全性で短期照射と標準照射は同等と結論された。また、皮下組織や軟部組織の5年有害事象発生割合については、短期照射群と標準照射群のそれぞれにおける患者の自己評価で、乳房縮小が23.4%と24.4%、乳房硬化が38.2%と42.3%と報告されており[56]、整容性についても短期照射は標準照射と同等と考えられた。

これらの試験結果をもって、カナダと欧州の一部では、短期照射法が標準治療とみなされ、日常診療に導入されている。

一方、我が国では、短期照射法は限られた施設のみで施行されているのみであり、観察期間も短く遅発性有害反応割合と長期局所制御割合については報告されていない。表 2.3.1.b に、国内外でこれまでに報告されている短期照射法による遅発性有害反応発生割合を示す。各施設からの報告は、対象ならびに分割法やブーアの照射線量がそれぞれに異なっており、遅発性有害反応の判定規準も施設間で統一が見られない。我が国では、さらに観察期間が短く症例数もかざられているので、これらの単施設での今後の長期追跡結果から遅発性有害反応のデータが報告されたとしても、それらをもって短期照射法の有効性と安全性が標準照射法と変わらないかどうかを判断することはできないと考えられる。短期照射法を標準治療の選択肢のひとつとして日常診療に導入するためには、共通のプロトコールによる多施設共同臨床試験によって信頼性の高いデータを集積することが不可欠である。

表 2.3.1.b 短期照射法による遅発性有害反応発生割合

短期照射法でのカナダ・イギリス・日本での遅発性有害事象発生割合						
発表国[参考文献]	カナダ[32]	カナダ[35]	英国 [34]	英国[56]	日本[36]	日本[37]
照射方法 Gy/分割±ブーア照射	44/16±5/2	42.56/16	40/15± 15/5	40/15± 10/5	42.66/16 ±13.3/5	40/15
症例数	186例	397例	334例	1110例	210例	70例
観察期間	5年	5年	7年	5年	2.5年	1.5年
乳房	乳房違和感	2.4%	9%			
	乳房浮腫		10%	10.5%		
皮膚	毛細血管拡張	0.8%				
	EORTC,Grade2 または3		3%			
皮下 組織	硬結	1.6%				
	EORTC,Grade2 または3		5%			
肺	肺臓炎/肺線 維症		0.3%	4%	1.4%	2.3%
心臓	虚血性心疾患				1.3%	
肋骨	肋骨骨折				1.4%	1.4%

### 2.3.2. 標準照射法の遅発性有害反応に関する予備調査

「2.2.4.標準照射法による有害事象」および「2.3.1.短期照射法」に、過去の遅発性有害反応の報告を示したが、これらの報告の多くが施設単位の報告であり、当然、評価者がそれぞれ異なり、かつ、統一した評価規準に基づく評価結果ではないことから、遅発性有害反応のデータにはバラツキが大きい。これは、既述のように、乳房温存療法で発生頻度の高い遅発性有害反応は、皮膚の色素変化や毛細血管拡張症・潰瘍ならびに皮下組織の線維化であり、これらの評価は原則として評価者の視診ならびに触診という主観的な方法によらざるを得ないためである。

しかしながら、本試験は検証的試験であり、短期照射法が安全であることを検証するには、標準照射法の有害反応に関して比較対照とする信頼できるデータが不可欠である。そのため、JCOG 放射線治療グループでは、CTCAE v3.0 [53]ならびに LENT/SOMA Scale [52] をもとに、客観的指標を加えた遅発性有害反応の評価規準を作成し、本試験参加予定施設において過去に標準照射法が行われた患者を対象とする遅発性有害反応に関する予備調査を行った。予備調査では乳房温存療法の術後照射から 3 年以上経過した患者を対象とした。遅発性有害反応評価規準と、予備調査で得られた多施設での標準照射法による遅発性有害反応発生割合を表 2.3.2 に示す。この予備調査の結果では、703 名中 28 名 (29 件)、4.0%に Grade 2 以上の遅発性有害反応の発生を認めたことから、本試験では短期照射法の有害反応がこれを上回らないことを検証することとした。

予備調査に含めた遅発性有害反応の項目は以下のとおりである。

- 1) 疼痛: 疼痛—胸壁、疼痛—乳房
- 2) 皮膚科/皮膚: 毛細血管拡張症、潰瘍
- 3) 筋骨格/軟部組織: 線維化—深部結合組織、骨折
- 4) 肺/上気道: 臓炎/肺浸潤
- 5) 心臓全般: 心臓虚血/心筋梗塞、心嚢液/心膜液 (非悪性)

表 2.3.2 多施設予備調査による標準照射法での Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合 (本試験参加予定 25 施設における 703 名に対するアンケート調査の結果)

有害事象	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	評価不能	Grade 2 以上 (%)
疼痛—胸壁	634	66	3	0	0	3 (0.4)
疼痛—乳房	585	116	2	0	0	2 (0.3)
毛細血管拡張	669	29	5	0	0	5 (0.7)
潰瘍	698	3	2	0	0	2 (0.3)
深部結合組織線維化	622	72	8	0	1	8 (1.1)
骨折	699	4	0	0	0	0 (0)
肺臓炎	674	20	6	3	0	9 (1.3)
心筋梗塞	703	0	0	0	0	0 (0)
心膜炎	703	0	0	0	0	0 (0)

### 2.3.3. 本試験の照射スケジュール

#### 1) 術後温存乳房への短期全乳房照射

本試験では、術後温存乳房に対する照射スケジュールとして「全乳房照射 42.56 Gy/16 分割/22 日間」を用いる。これは、カナダでのランダム化比較試験で用いられた分割照射法と同じであるが、既述のように、短期照射法と標準照射法との間に 5 年局所無再発生存割合、5 年整容性評価、5 年遅発性有害反応で差がなかったことが報告されている[35]。

さらに放射線生物学における理論的モデルを用いて、今回の短期照射法で用いる分割線量の放射線生物学的効果を標準照射法と比較し、安全性と有効性について検討した。これは、異なる照射線量/分割線量を生物学的効果線量 (Biologically effective dose: BED) に換算して比較する手法であり、換算式における直線二次式の線量効果曲線での定数  $\alpha/\beta$  は、腫瘍細胞や正常組織別の固有値として文献で報告されている値を用い

た。

乳房組織のうち、照射による急性反応の主体は皮膚であり、急性皮膚反応は $\alpha/\beta=10$  Gy 前後とされている。遅発性反応の主体は皮下・軟部組織であり、乳房変形や硬結、皮下組織線維化の $\alpha/\beta$ は3 Gy 前後と推定されている[38-40]。これらの推定値に基づき、本臨床試験での短期照射法(ブースト照射を含まない)でのBEDを算出すると、急性反応BED=54 Gy、遅発性反応BED=80 Gyとなり、ともに標準照射法のBED値(それぞれ60 Gy、83 Gy)を超えないことから、理論的にも安全性については容認できる範囲と考えた。

抗腫瘍効果についても同様にBED値を用いて比較した。乳癌の抗腫瘍効果としてhuman breast cancer cell lines [41-44]、ならびにOwenらの臨床試験[45]などから推定されている $\alpha/\beta=4$  Gyを参照値とすると、ブースト照射を含まない場合、短期照射法BED=71 Gy、標準照射法BED=75 Gyであった。短期照射法でのBEDは標準照射法に比較してわずかに低い値を示したが、次項で述べるように切除断端に近接して癌細胞が確認された場合にはブースト照射を施行することとしており、その場合のBEDは短期照射法89 Gy、標準照射法90 Gyとなることから、抗腫瘍効果についても容認できる範囲と考えた。これらの計算結果を表2.3.3に示した。

なお、BED比較表作成にあたって、標準照射法として、全乳房照射では50 Gy/25分割、全乳房照射+ブースト照射では60 Gy/30分割を用いた。Mitsumoriらによる乳房温存療法のPCS研究(The patterns of care study)によれば、我が国ではこの分割照射法を実施している施設が大多数であり[61]、本試験参加予定施設への予備アンケート調査でも調査対象となった703名のうち、全乳房照射として448名中442名(99%)に50 Gy/25分割照射法が、全乳房照射+ブースト照射として255名中147名(58%)に60 Gy/30分割照射法が施行されていた(表2.3.3)。

表 2.3.3 分割照射法の違いによる全乳房と腫瘍床のBEDの比較

評価部位	総線量/分割回数	急性反応 ( $\alpha/\beta=10$ Gy)	遅発性反応 ( $\alpha/\beta=3$ Gy)	乳癌細胞制御 ( $\alpha/\beta=4$ Gy)
全乳房	42.56 Gy/16分割	54	80	71
	50 Gy/25分割	60	83	75
ブースト照射 時の腫瘍床	53.2 Gy/20分割	67	100	89
	60 Gy/30分割	72	100	90

$\alpha/\beta$ :線量効果曲線(直線2次式)での定数

## 2) 断端近接例へのブースト照射

乳房温存療法では腫瘍切除術後の断端陽性・近接例は、断端陰性例に比べて局所再発割合が高いことが知られているが、腫瘍床へブースト照射を加えることによって断端陰性例と同等の局所制御割合を得ることができると報告されている[46,47]。JROSG (Japan Radiation Oncology Study Group)では断端近接・陽性例を対象とした多施設調査研究の結果、腫瘍床へ60 Gy以上照射した場合の10年乳房内局所制御割合は断端陽性例90.5%、2 mm以下近接例92.6%、2.1 mm以上5 mm以下近接例92.0%であったと報告している[48]。Viciniらは、12年乳房内再発割合は断端陰性例6%、近接例18-24%、陽性例30%以上と報告したが[58]、Solinらは、切除断端の病理学的所見に合わせて腫瘍床に適切なブースト照射を行うことにより断端の病理学的所見にかかわらず同様の局所制御割合が得られたと述べている。したがって、本試験では、断端近接例に対して腫瘍床へブースト照射(10.64 Gy/4分割/4日間)を行うこととした。

一方、断端陰性例については、ブースト照射が乳房内再発割合を減少させたという2つのランダム化比較試験の報告があるが[14,49]、これらの試験では断端陰性の定義を「切除断端に癌細胞の露出がないこと」としているため、対象患者の中に含まれる断端近接例の真の割合は不明である。これらの断端近接例に関しては、現在、「切除断端5 mm以内に癌細胞が存在する場合は断端陽性と同じ治療方針で取り扱う」という判断規準が日本の乳腺病理医のなかでコンセンサスが得られているので[10]、本試験では断端5 mm以内に癌細胞が存在した場合に腫瘍床へブースト照射を行うこととした。

なお、全乳房照射(42.56 Gy/16分割)にブースト照射(10.64 Gy/4分割)を加えた場合、腫瘍床における総線量は53.2 Gy/20分割となり、遅発性反応ならびに抗腫瘍効果において標準照射法のBEDとほぼ一致し、通常照射法と同等の安全性と有効性が期待できると考えられた(表2.3.3)。

### 2.3.4. 短期照射法の長所と短所

短期照射法の長所としては、患者の経済的、時間的負担が少ないことが挙げられる。

経済的負担に関しては、放射線治療の医療費には治療管理料、1回X線治療料が算定されるが、照射線量の多寡は算定項目に含まれないため、照射回数が減少することにより患者の放射線治療に関わる医療費の負担が軽減できる。両群における医療費の目安を表 2.3.4. に示す。

表 2.3.4. 医療費の比較

項目	単価 (保険点数)	医療費(円)	
		標準分割照射群(25回)	短期照射群(16回)
初診料	270	2,700	2,700
外来診療料*	70	17,500	11,200
治療管理料	3,100	31,000	31,000
治療医専任加算	330	3,300	3,300
X線治療料	1,320	330,000	211,200
外来治療加算	100	25,000	16,000
合計		409,500	275,400

\* 200床以上の医療機関

2010年4月1日現在

また、時間的負担に関しては、治療期間が短縮されることにより、入院患者では入院期間、外来通院患者では通院期間が短縮でき、入院費や交通費などの負担軽減となる。本試験の対象患者の多くは外来で治療を受けることが予想され、予定通りに治療を終了した場合、標準照射法では35日かかるところ、短期照射法では22日の通院でよいことになる。

一方、短期照射法の短所として予想されるのは1回線量の増加による遅発性有害反応の増加と、乳房の整容性の低下であるため、本試験ではそれらの評価を行う。

### 2.3.5. 後治療

プロトコル治療(放射線照射)完了後、原病の再発、新病変の出現が認められるまでは、乳癌診療ガイドラインの推奨に従い、術後補助療法としてホルモンレセプター陽性例に対して、ホルモン療法の術後補助療法を行う[24]。

HER2陽性の場合、リンパ節転移陽性例、またはリンパ節転移陰性だが高リスク因子を有する患者においては、ハーセプチン®使用適正ガイドラインに則ってプロトコル治療完了後から1年間のハーセプチン単剤投与の術後補助療法を行う[57]。これは、HERA 0101[57]において、HER2陽性早期浸潤性乳癌で局所療法(手術±放射線治療)と標準的術後補助化学療法を完了した患者を対象としたハーセプチン単剤の1年間投与群でハーセプチンの有効性が示されたが、2年間投与群での結果が得られていないこと、化学療法との同時併用の臨床試験が行われていないことによる。

プロトコル治療完了後には、乳房内再発がみられた場合であっても同側乳房に対する放射線治療は行わない。毒性中止の場合にはプロトコル治療中止後の同側乳房への放射線照射は妥当ではないが、患者拒否による中止の場合など、標準照射法による追加照射が臨床的に妥当と判断される場合がありうる。その場合は、状況によって治療の是非や適切な追加照射回数が変わりうるため、研究事務局に問い合わせる。なお、追加照射を行う場合の総線量は、中止前の照射量を加算したBEDが、標準分割照射法のBED(50 Gy/25分割で60 Gy3、60 Gy/30分割で72 Gy3)と同等となるよう研究事務局が計算する。また、断端近接例などではプロトコル治療中止後に局所切除が必要な場合もあるが、照射回数や病理所見によって適切な治療は変わりうるため、この場合も研究事務局に治療の是非について相談を行うこととする。

<Ver1.1における追記事項>

乳房温存療法における術後補助化学療法では、HER2過剰発現が確認された乳癌に対して術後1年間のハーセプチン単剤投与が推奨されているが、ハーセプチンの推奨投与方法については、本試験実施中にも変遷していく可能性があるため、常に最新の乳癌診療ガイドラインに準拠することとする。

## 2.4. 試験デザイン

本試験は、術後温存乳房への短期照射法(全乳房照射 42.56 Gy/16 分割/22 日間±腫瘍床ブースト照射 10.64 Gy/4 分割/4 日間)が、外国の臨床試験結果と同様に我が国においても安全に施行できるかどうかを確認することを目的として、対照群を置かないシングルアームの前向き試験として行う。

### 2.4.1. ランダム化比較試験を行わない理由

新規の治療法の有用性を検証した諸外国での臨床試験の結果を我が国に適用する場合には、日本人に対する有効性ならびに安全性の確認が不可欠である。短期照射法は 1 回照射線量を増加させて治療期間を短縮させる治療法であり、総線量は標準照射法を上回らないので、放射線生物学の理論上、標準照射法と比較して急性反応は増強しないことが期待されるが、1 回線量増加によって遅発性反応は増強する可能性がある。さらに、以下に挙げる理由により 1990 年代にカナダで行われた短期照射法における key trial とは患者背景や併用療法に大きな違いがあるために、日本の日常診療に短期照射法を導入するには、少なくとも遅発性反応に関する安全性を確認する必要がある。

- ・乳房の形と照射エネルギーの関係から日本人女性の体型が欧米人と異なっているために日本人では皮膚ならびに皮下吸収線量が欧米人に比して高くなる
- ・日本では断端近接例でのブースト照射が標準治療とされているために照射線量が高くなる場合がある
- ・皮膚や肺に対して放射線増感作用のあるタキサン系薬剤が標準化学療法として使用されるようになった
- ・ホルモン療法としてタモキシフェンに比較して心血管系や骨の有害事象発生頻度の高いアロマターゼ阻害剤が閉経後乳癌の標準治療として併用されるようになり照射野内の有害事象が増強する可能性がある
- ・心機能障害の増強が報告されているハーセプチン<sup>®</sup>が HER2 陽性早期乳癌の術後補助療法のひとつに認められた[57]

一方、乳房照射では、乳房の形状が異なっても乳癌細胞そのものへの照射線量は変わらないため、理論的に欧米と日本で有効性に差があるとは考えられず、局所制御に必要な十分な線量が乳房に照射された場合の局所再発割合については差がないと考えられる。事実、有効性に関しては、乳癌細胞の放射線感受性についての人種差は報告されていない。一方、乳房の形状が異なることで大きく影響を受けるのは、皮膚ならびに皮下吸収線量であり、過剰な吸収線量が引き起こす遅発性有害反応の発生割合が欧米と日本で異なる可能性は否定できない。したがって、本試験では有効性より安全性の確認がより重要な clinical question である。

一方、短期照射法は欧米などの報告結果から、すでに患者から高い関心の寄せられている治療法であり、日常診療で短期照射法がなし崩し的に広まりつつある現状を踏まえれば、早期に結果を出すことが求められている。本試験では、「2.3.2.標準照射法の遅発性有害反応に関する予備調査」に示したように本試験参加施設からの遅発性有害反応発生割合のヒストリカルコントロールのデータが得られており、シングルアームの試験であっても十分に安全性の検証は可能である。また、もともと頻度の低い Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合が増えていないことを大規模なランダム化比較試験で検証するためには 800 名以上の患者登録が必要となり、安全性の確認という試験の目的に対する必要登録数としては数が多すぎてバランスを欠き適切ではない。そのため、シングルアームの前向き試験で遅発性有害反応の発生頻度が十分に低いことが確認されれば、日本の日常診療に短期照射法を導入できると考えた。

以上より、本試験では、primary endpoint を Grade 2 以上の 3 年遅発性有害反応発生割合とし、短期照射法を現在の我が国の乳房温存療法の日常診療に導入する場合に安全性に問題がないかどうかを確認する。本試験の結果から短期照射法の安全性が証明できれば、短期照射法を乳房温存手術後の標準照射法の選択枝の一つとして位置づけ、日常診療に導入する。

### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

前述のように本試験の目的は、我が国において短期照射法による遅発性有害反応の発生頻度が十分に低いことを確認することである。カナダのランダム化比較試験をみても遅発性有害反応の 80%程度は治療後 3 年以内に生じていることから、本試験の primary endpoint を登録後 3 年時点での Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合とし、5 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上) を secondary endpoint とした。遅発性有害反応発生割合は評価者バイアスが入りやすい endpoint であるが、「2.3.2. 標準照射法の遅発性有害反応に関する予備調査」で用いた評価規準を用い、予備調査のデータをヒストリカルコントロールとすることで、評価者バイアスを最小化する。なお、予備調査の結果では、照射後 3 年以上経過した標準照射法における Grade 2 以上の遅発性有害反応が 703 名中 28 名 (4.0%) に発生した。

安全性の secondary endpoints としては、他にも急性有害事象発生割合および乳房整容性増悪割合を設定した。急性有害事象のうち最も高頻度に発生するものは、放射線皮膚炎である。標準照射法による放射線皮膚炎の発生割合は Grade 2 以下が 94%、Grade 3 が 5%、Grade 4 が 1%と報告されており「7.1.1 予期される急性有害事象(表 7.1.1)[63]」、これらを上回らないことを期待する。

乳房整容性は、乳房温存療法の主要な目的のひとつであるが、客観的な endpoint が存在しない。本試験では類似の試験で頻用されている CTCAE v3.0 による乳房整容性評価と 4-point scoring system による乳房整容性評価の両者を用いて評価する。照射 5 年後の乳房整容性については、イギリスの短期照射のランダム化比較試験での標準照射群で、照射 5 年後の乳房外観の変化が 39.4%、写真判定による変化が 42.2%に認められており[56]、これらを上回らないことを期待する。

一方で、有効性については全生存期間と無病生存期間に加え、患側乳房の局所コントロールの指標として患側乳房内無再発生存期間を secondary endpoints として設定した。日本放射線腫瘍学研究機構(JROSG)乳がんグループの多施設調査研究では、乳房温存療法後に標準照射を行った 364 名の患者の 5 年全生存割合は I 期 95%、II 期 91.7%、5 年局所無再発生存割合は I 期 93.1%、II 期 81.9%、5 年患側乳房内無再発生存割合は I 期 98.8%、II 期 94.3%であり、これらを下回らないことを期待する。

また、短期照射法のコンプライアンスの指標として、規定の期間内に予定回数の照射を終了した患者の割合を示す推奨治療期間達成割合を secondary endpoints のひとつとして設定し、90%以上であることを期待する。

### 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験では、primary endpoint として設定した 3 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上) において閾値を棄却できた場合には、短期照射法の安全性には問題がないと判断して新たな標準治療のひとつと位置づけることから、非ランダム化試験ではあるが本試験を検証的試験と位置付ける。

本試験の予備調査の結果、照射後 3 年以上経過した標準照射法における Grade 2 以上の遅発性有害反応が 703 名中 28 名 (4.0%) に発生した。短期照射法における Grade 2 以上の遅発性有害反応は標準照射法と同等であることが期待され、遅発性有害反応の頻度が 2 倍以上となる場合に新たな標準治療と位置づけることはできないと考えることから、閾値 8%、期待値 4%と設定する。「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」に後述する考察に基づき、片側  $\alpha = 0.05$ 、 $\beta \leq 0.10$  (検出力 90%以上) として必要登録数を計算し、計 310 名を予定登録数とした (全適格例として 300 名)。

### 2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 放射線治療グループ各施設の放射線治療担当者への予備調査では、本臨床試験に参加予定の施設は 25 施設で、適格規準に合致した乳房温存療法の年間治療患者数は計 2,100 名であった。本臨床試験はシングルアームの前向き試験であるため 20%以上の同意取得割合が期待でき、1 年間で 420 名以上の登録が見込めることから 1 年以内に登録を完了することが期待できる。

#### <Ver1.2 における追記事項>

患者登録ペースを実績ベースに修正し、登録期間を 1.5 年 (1 年から 2.5 年) 延長することとした。

## 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

### 2.5.1. 予想される利益

短期照射法のメリットは以下の 1)~3) に示す項目であるが、保険診療でも可能な治療であるので、本試験に参加することで登録患者が得られる特別な利益はない。

- 1) 放射線治療の医療費には治療管理料、1 回 X 線治療料が算定されるが、照射線量の多寡は算定項目に含まれないため、照射回数が短縮することにより患者の放射線治療に関わる医療費の負担が軽減できる。
- 2) 治療期間が短縮されることにより入院患者では入院期間が短縮でき、外来通院患者では通院期間が短縮できるために入院費や交通費などの患者の経済的負担が軽減できる。
- 3) 治療期間が短縮されることにより患者は早期の社会復帰が可能となり患者の時間的負担が軽減できる。

## 2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験では放射線治療の1回照射線量を標準照射法に比較して約30%増加させている。1回照射線量が増加することにより遅発性有害反応が標準照射法に比較して増加する可能性ならびに乳房の整容性が低下する可能性は否定できない。これらを最小にするために照射野内線量分布を可能な限り均一とすること、肺ならびに心臓が照射野内に含まれる容積を制限することなどがグループ内で慎重に検討されている。

JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策を講じる体制が採られている。

## 2.6. 本試験の意義

現在、日本で広く行われている標準照射法ではブースト照射を行わない場合でも照射開始から完遂までに少なくとも35日間が必要である。短期照射法では治療期間を22日間に短縮させることができ、照射回数も25回から16回に減少させることができる。乳房温存療法患者は、遠隔地居住などのために入院治療を余儀なくされる場合もあるが、多くは外来通院で照射を受けており、照射回数の違いによる通院治療費の差は大きい。本試験の結果から乳房温存療法後の短期照射法の安全性が示され、我が国の乳房温存療法術後照射法の一つとして導入されれば、照射回数の減少により経済的負担が軽くなり、治療期間が短縮することにより必要通院日数または入院日数が減少し時間的負担も軽くなる。また、術後照射に対する負担から、これまで乳房温存療法を選択できずに乳房切除術を選択する患者も存在していたことから、そのような患者に対する治療選択の機会を増やすこととなる。

一方、現在なし崩し的に短期照射法が日常診療に導入されつつあるが、本試験で乳房温存療法後の短期照射法が十分に安全であることが示されなかった場合、標準照射法に比べて危険な短期照射法の普及に警鐘を鳴らすことができ、科学的な評価なしに短期照射法が広がることに歯止めをかけることができる。

また、我が国では、がん治療における放射線治療の急速な需要の増加にともなって放射線治療患者が急増しており、放射線治療施設や放射線治療専門医の数が絶対的、相対的に不足しているという社会的問題がある。放射線治療に占める乳房温存療法の比重は高く、一日の治療患者の3割を超える施設も少なくない。したがって、間接的な意義ではあるが、短期照射法により治療期間が短くなることは同一施設内で治療を受ける患者数を増加させることにつながり、他疾患に対する放射線治療の機会を増加させることができる。

## 2.7. 附随研究

本試験の附随研究として、血液検体を用いて乳房温存療法後の短期照射による急性および遅発性有害反応の発生とその重症度に関与する遺伝子多型、特に一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNPs)を明らかにする研究を計画している(「15.2.附随研究」参照)。

本附随研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および、JCOG 試料解析研究ポリシー、JCOG ヒトゲノム解析研究ポリシーに沿ったプロトコールを作成し、プロトコール審査委員会および参加施設IRBの審査を受ける。また、本附随研究は附随研究参加に関する同意が得られた患者のみを対象として実施する。本附随研究では、個人情報には匿名化され、試料提供者に対する危険や不利益は極めて少なく、また、放射線治療の急性および遅発性の有害事象を予測するSNPsの探索に関する研究として高度の有用性があると思われる。本研究で対象とする検体は患者から得られた血液であり、血液中のDNAにおける遺伝子多型の検索は、JCOG研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料などを用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」に該当するため、JCOGで定めるヒトゲノム解析ポリシーの試料の取り扱い、連結可能匿名化などの方法を遵守した上でその運用システムを構築して実施予定である。



### 3. 本試験で用いる規準・定義

本試験における病理組織分類の表記は臨床・病理乳癌取り扱い規約第15版、臨床病期分類、病理病期分類の表記はTNM分類第6版(UICC、2002年版)を用いる。

#### 3.1. 病理組織分類

5 mm 間隔で全割標本を作成することを基本とし、臨床・病理乳癌取り扱い規約(第15版)に従って、組織型、腫瘍径、切除断端の評価を行う。本臨床試験の対象は網掛けで示す浸潤癌に分類されるすべての病理組織型である。

#### 乳腺腫瘍の組織学的分類

- I. 上皮性腫瘍
  - A. 良性
    1. 乳管内乳頭腫
    2. 乳頭部腺腫
    3. 腺腫
  - B. 悪性
    1. 非浸潤癌
      - a. 非浸潤性乳管癌
      - b. 非浸潤性小葉癌
    2. 浸潤癌
      - a. 浸潤癌
        - a1. 乳頭腺管癌
        - a2. 充実腺管癌
        - a3. 硬癌
      - b. 特殊型
        - b1. 粘液癌
        - b2. 髓様癌
        - b3. 浸潤性小葉癌
        - b4. 腺様嚢胞癌
        - b5. 扁平上皮癌
        - b6. 紡錘細胞癌
        - b7. アポクリン癌
        - b8. 骨・軟骨化生を伴う癌
        - b9. 管状癌
        - b10. 分泌癌(若年性癌)
        - b11. その他
  3. Paget 病
- II. 結合織性および上皮性混合腫瘍
  - A. 線維腺腫
  - B. 葉状腫瘍(葉状嚢胞肉腫)
  - C. 癌肉腫
- III. 非上皮性腫瘍
  - A. 間質肉腫
  - B. 軟部腫瘍
  - C. リンパ腫および造血器腫瘍
  - D. その他
- IV. 分類不能腫瘍
- V. 乳腺症
- VI. 腫瘍様病変
  - A. 乳管拡張症



- B. 炎症性偽腫瘍
- C. 過誤腫
- D. 女性化乳房症
- E. 副乳
- F. その他

### 3.2. 病期分類

#### 3.2.1. 臨床病期分類

TNM 臨床分類第 6 版(2002 UICC)を用いる。

0 期	Tis	N0	M0	IIIA 期	T0	N2	M0
I 期	T1	N0	M0		T1	N2	M0
IIA 期	T0	N1	M0		T2	N2	M0
	T1	N1	M0		T3	N1,N2	M0
	T2	N0	M0	IIIB 期	T4	N0,N1,N2	M0
IIB 期	T2	N1	M0	IIIC 期	AnyT	N3	M0
	T3	N0	M0	IV 期	AnyT	AnyN	M1

#### T—原発巣

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 乳管内癌
- T1 最大径が 2 cm 以下の腫瘍
  - T1mic 最大径が 0.1 cm 以下の微小浸潤
  - T1a 最大径が 0.1 cm を超えるが 0.5 cm 以下
  - T1b 最大径が 0.5 cm を超えるが 1 cm 以下
  - T1c 最大径が 1 cm を超えるが 2 cm 以下
- T2 最大径が 2.0 cm を超えるが 5.0 cm 以下の腫瘍
- T3 最大径が 5.0 cm を超える腫瘍
- T4 腫瘍の大きさに関係なく、胸壁または皮膚への直接進展を示す腫瘍
  - T4a 胸壁への進展
  - T4b 乳房の皮膚の浮腫(橙皮状皮膚を含む)または潰瘍、あるいは患側乳房のみの皮膚衛星結節
  - T4c T4a、T4b の両方
  - T4d 炎症性乳癌

#### N—所属リンパ節

- NX 所属リンパ節の転移の評価が不可能(たとえば、すでに摘除した場合)
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 可動性の同側腋窩リンパ節転移
- N2 固定した同側腋窩リンパ節転移、または臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない場合で臨床的に明らかな同側胸骨傍リンパ節転移
- N3 腋窩リンパ節転移の有無を問わない同側鎖骨下リンパ節転移、臨床的に腋窩リンパ節転移を認める場合の臨床的に明らかな同側胸骨傍リンパ節転移、または腋窩または胸骨傍リンパ節転移の有無を問わない同側鎖骨上リンパ節転移

#### M—遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり

### 3.2.2. 病理病期分類

pTNM 分類第 6 版(2002 UICC)を用いる。

#### pT—原発腫瘍

pT 分類は T 分類に準ずる

#### pN—所属リンパ節分類

pNX 所属リンパ節転移の評価が不可能(非摘徐またはすでに摘出済み)

pN0 所属リンパ節転移なし

pN1 1～3 個の同側腋窩リンパ節転移、および/または臨床的に明らかではないが、センチネルリンパ節生検により検出された微小転移を伴う同側胸骨傍リンパ節転移

pN1mi 微小リンパ節転移(最大径が 0.2 mm を超えるが 2 mm 以下)

pN1a 最大径が 2 mm を超えるものを少なくとも 1 個含む 1～3 個の腋窩リンパ節転移

pN1b 臨床的に明らかではないが、センチネルリンパ節生検により検出された顕微鏡的転移のある胸骨傍リンパ節

pN1c 1～3 個の腋窩リンパ節転移および、臨床的に明らかではないが、センチネルリンパ節生検により検出された顕微鏡的転移のある胸骨傍リンパ節

pN2 4～9 個の同側腋窩リンパ節転移、または腋窩リンパ節転移を伴わない臨床的に明らかな同側胸骨傍リンパ節転移

pN3 10 個以上の同側腋窩リンパ節転移、または同側の鎖骨下リンパ節、または 1 個以上の腋窩リンパ節転移を伴う臨床的に明らかな同側の胸骨傍リンパ節転移または、臨床的に陰性な微小胸骨傍リンパ節転移を伴う 4 個以上の腋窩リンパ節転移、または同側鎖骨上リンパ節転移

#### pM—遠隔転移

pM 分類は M 分類に準じる

### 3.2.3. 浸潤性乳管癌の核グレード分類

1) 核グレード(Nuclear grade)の判定: 核異型スコア+核分裂像スコアの合計

Grade 1: 2, 3 点

Grade 2: 4 点

Grade 3: 5, 6 点

2) 核異型(Nuclear atypia)スコア

1 点: 核の大きさ、形態が一様で、クロマチンは目立たない

2 点: 1 と 3 の中間

3 点: 核の大小不同、形態不整が目立つ。クロマチンの増量、不均等分布が目立ち、大型の核小体を有することがある

3) 核分裂像(Mitotic counts)スコア: 低～中倍で分裂像の目立つ部分を選んだ後、高倍で観察する。

1 点: 10 視野で 5 個未満

2 点: 10 視野で 5-10 個

3 点: 10 視野で 11 個以上

## 4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格とする。

### 4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 術前に以下の条件をすべて満たしていたことが確認されている
  - ① 術前 12 週以内のマンモグラフィにより原発腫瘍が多発ではないと診断
  - ② 術前 12 週以内の超音波検査で最大腫瘍径が 3.0 cm 以下と診断
  - ③ 術前 12 週以内の胸部 X 線検査で肺転移を認めない
  - ④ 術前に薬物療法(化学療法、ホルモン療法、分子標的薬)が施行されていない
  - ⑤ 術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない
- 2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手術が施行された
  - ① 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか
  - ② 鏡視下手術ではない
  - ③ 同時乳房再建術が行われていない
  - ④ 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは、行われた場合には終了している
- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす
  - ① 浸潤癌である(「3.1.病理組織分類」参照)
  - ② 以下の i)、ii)、iii)のいずれかを満たす
    - i) センチネルリンパ節生検が行われ、センチネルリンパ節転移陰性が確認されている(術中あるいは術後の病理組織診断でセンチネルリンパ節転移陽性と診断された場合は、以下の iii)を満たす場合のみ適格とする)。
    - ii) Level I までの腋窩リンパ節郭清が行われ、郭清されたリンパ節が転移陰性と確認されている(術中あるいは術後の病理組織診断で郭清された Level I リンパ節転移陽性と診断された場合は、以下の iii)を満たす場合のみ適格とする)。
    - iii) Level I および Level II の腋窩リンパ節郭清が行われ、腋窩リンパ節転移陽性個数が 3 個以下である。
  - ③ 切除断端に癌細胞の露出がない。切除断端 5 mm 以内に癌細胞が存在する場合は適格であるが、「断端近接例」と扱う。
  - ④ 多発癌でない
- 4) 以下のいずれかの場合には、St.Gallen 2009 コンセンサス会議 [71]および日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010 年版[24]の推奨に準じて、アンスラサイクリン系薬剤(ドキシソルピシン、エピルビシン)あるいはタキサン系薬剤(パクリタキセル、ドセタキセル)を用いた術後補助化学療法が行われている(併用薬の種類は問わない)。術後補助化学療法にアンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤のいずれも含まれていない場合は不適格とする。
  - ① エストロゲンレセプター(ER)陰性、プロゲステロンレセプター(PGR)陰性、HER2/neu 陰性のすべてを満たす
  - ② HER2/neu 過剰発現(IHC3+、あるいは、「IHC2+かつ FISH 陽性」のいずれかを満たす)
- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術日から登録日までの期間が 70 日(10 週)以内である(術後 10 週の同じ曜日の登録を許容する)。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法投与日から 28 日(4 週)以降 42 日(6 週)以内である(最終投与日から 4 週後と 6 週後の同じ曜日の登録を許容する)。
- 6) 「8.1.3 術後登録前評価項目」の胸部 X 線写真にて肺転移を認めず、他の検査でも明らかな遠隔転移を認めない。
- 7) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
- 8) 20 歳以上 75 歳以下
- 9) Performance status(ECOG)が 0 または 1 である
- 10) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
- 11) 臨床検査値が以下のすべてを満たす(血液検査値は登録前 28 日以内の最新のものをを用いる。登録日の 4 週間前の同じ曜日の検査は許容する)。

- 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
  - 血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$
  - ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
  - 登録前の安静時 12 誘導心電図にて、治療を要する異常所見を認めない
- 12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

#### 4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する
- 3) 38°C以上の発熱を有する
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 6) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している(HbA1c 7.0 %以上を目安とする)
- 7) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併している
- 8) 強皮症、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発筋炎の既往または合併がある
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている
- 10) 活動性の膠原病により免疫抑制剤の投与を受けている
- 11) 重篤な心疾患、心不全、6 か月以内の心筋梗塞、6 か月以内の狭心症発作のいずれかの既往がある

## 5. 登録・割付

### 5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

#### 患者登録の連絡先と受付時間

##### JCOG データセンター

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

#### 患者選択規準に関する問い合わせ先

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

#### 野崎美和子 獨協医科大学越谷病院放射線科

〒323-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50

TEL:048-965-1111

FAX:048-965-8759

E-mail: [miwako@dokkyomed.ac.jp](mailto:miwako@dokkyomed.ac.jp)

### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

#### 1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

#### 2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しいずれか)。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

#### 3) Web 登録の場合(Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

## 6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は、担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる(「14.1.3.プロトコール逸脱・違反」参照)。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

### 6.1. プロトコール治療(放射線治療)

登録後 14 日以内に以下に規定するプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が登録後 15 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。登録後 28 日以内に治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断によるが、開始した場合には「経過記録 治療一初期治療」用紙に、中止した場合には治療終了報告用紙に担当医の判断の理由についてその詳細を記載すること。

#### 6.1.1. 線量と分割法

全乳房照射は 1 回 2.66 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 16 回 42.56 Gy とする。照射は接線 2 門照射とし 1 回の治療において 2 門すべてを照射する。1 回 1 門のみの照射は許容されない。

切除断端からの距離 5 mm 以下に癌細胞が存在する「断端近接例」に対しては、全乳房照射終了後休止期間をおかずに腫瘍床に局限して 1 回 2.66 Gy、1 日 1 回、計 4 回 10.64 Gy のブースト照射を行う。

- 1) 全乳房照射:総線量 42.56 Gy 計 16 回 22 日間、推奨総治療期間 29 日以内
- 2) 全乳房照射+ブースト照射:総線量 53.2 Gy 計 20 回 26 日間、推奨総治療期間 33 日以内

#### 6.1.2. 併用療法

- 1) 化学療法と放射線治療の同時併用は許容されない
- 2) ホルモンレセプター陽性例(エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターのいずれか、あるいは両方が陽性)に対する、ホルモン療法と放射線治療の同時併用は許容される。ホルモン療法の内容は日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)に準拠する。
- 3) トラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)と放射線治療の同時併用は許容されない。

#### 6.1.3. 開始時期と照射スケジュール

- 1) 照射は 1 日 1 回週 5 回の分割照射を基本とし、月曜日から金曜日まで行い、1 週間の最大照射回数は 5 回とする。
- 2) 治療開始日は週のどの曜日からでも可とする。
- 3) 土日を含む祝祭日に伴って照射が行えない場合は、翌治療日に照射を順延し線量の調整は行わない。
- 4) 通常の総治療期間よりも短くならない範囲で、土日や祝祭日の照射を許容する。
- 5) 1 日 2 回照射は許容されない。

#### 6.1.4. 放射線治療装置

- 1) 全乳房照射
  - ① 6MV 以下の X 線発生装置を用いる。
  - ② Source Axis Distance(SAD)が 100 cm 以上であること。
  - ③ 電子線および 6MV を超えるエネルギーの X 線の使用は許容されない。
- 2) ブースト照射
  - ① 6MeV 以上 13MeV 以下のエネルギーの電子線を用いる。電子線のエネルギーは胸筋表面でピーク線量の 90%となるものを使用する。
  - ② 電子線では深部の線量が不足する場合は X 線の接線照射を用いてブースト照射を行う。

#### 6.1.5. 標的体積(target volume)

- 1) 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)
 

原発巣については、登録前に外科的処置にて肉眼的に把握される病変は切除されているため本試験では肉眼的腫瘍体積(GTV)は規定されない。

## 2) 臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)

## ① CTV breast (全乳房照射の CTV)

患側乳房全体とする。腋窩、鎖骨上窩、胸骨傍リンパ節領域は CTV breast に含めない。腋窩郭清を行った患者とセンチネルリンパ節生検の陰性結果から腋窩郭清を省略した患者とで CTV breast は同じである。肺は CTV breast に含めない。

## ② CTV boost (ブースト照射の CTV)

断端近接例では断端近接部位から 1 cm のマージンを加えた体積を CTV boost とする。腹側は皮膚面まで、背側は胸筋筋膜前縁までを含める。なお、断端近接部位は術前の触診所見、画像所見、手術所見、術中に置かれたヘモクリップ、術後病理所見等を参照して決定する。

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

上記 CTV に患者固定再現性の誤差や胸壁の呼吸性移動などを見込んで設定したものを PTV とする。

## ① PTV breast (全乳房照射の PTV)

典型的な症例での照射野辺縁は下記の基準点を含むものとする。標準的な照射野のシェーマを図 6.1.5.a に示す (図 6.1.5.a)。

照射野決定の際に参考とする基準点

- i) 上縁: 胸骨切痕上縁
- ii) 下縁: 乳房下溝から 1.0 cm 尾側
- iii) 内側縁: 胸骨正中線
- iv) 外側縁: 標的基準点を含む横断面の高さで中腋窩線あるいは後腋窩線を通る

## ② PTV boost (ブースト照射の PTV)

上記 CTV boost に 1 cm の安全域をもった領域の乳腺組織を PTV boost とする。腹側は皮膚面まで、背側は胸筋筋膜前縁までを含める。

## 4) 照射野の設定

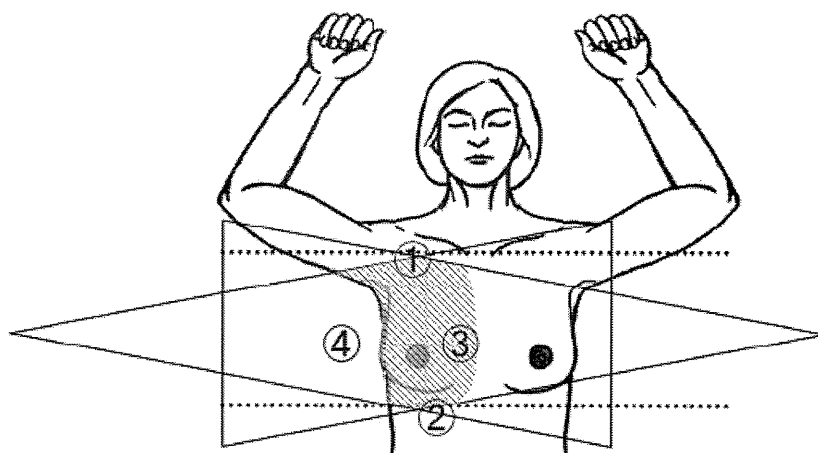


図 6.1.5.a 全乳房照射の標準的照射野のシェーマ

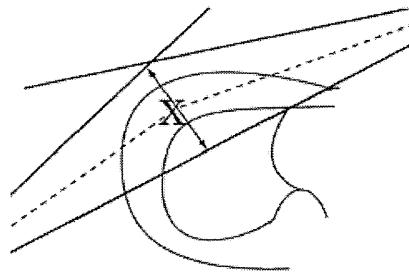
照射野は、肺への照射容積を減じるために 2 門照射での照射野後縁の肺側入射角が直線化するように入射角度を調整する。照射野後縁 (肺側入射角) の直線化の方法は Hinge 法が推奨されるが、3 次元治療計画装置を用いて治療計画を行う場合は half field 法も許容する (図 6.1.5.b)。また、治療体位における胸壁の傾斜に応じてガントリーのローテーションを行う。照射野の成形にはカスタムブロックまたはマルチリーフコリメータを用いる。全乳房照射期間中に照射野の縮小ある



いは変更は行わないことを原則とする。照射野前縁は皮膚および乳頭から空中に1.0-2.0 cm 程度余裕もたせることとする。照射野に含まれる肺の許容体積の目安としてアイソセンター面で照射野に含まれる肺の距離 (central lung distance: CLD) を 3 cm 以下とし、左乳房照射では照射野に含まれる心臓の許容体積の目安として maximum heart distance (MHD) を 1 cm 以下とするようにする。これらの制約を満たすために、CTV のうち元の腫瘍の存在した quadrant が欠けない限りにおいて、上記基準線をもとに①マルチリーフコリメータなどを用いて実際の照射野の後辺縁をブロック、あるいは②照射野の内側縁や外側縁を調整する。CLDとMHDの計測は図 6.1.5.cを参照する。

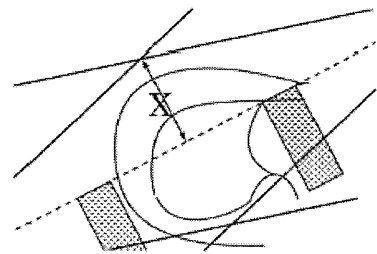
電子線を用いたブースト照射においては照射野の面積が皮膚面で 100 cm<sup>2</sup>を超えないようにする。

Hinge 法



X: 照射野幅

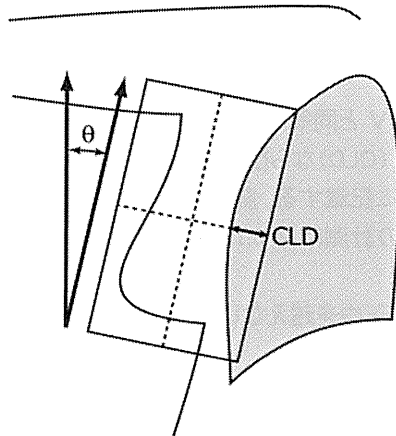
Half Field 法



X: 照射野幅

図 6.1.5.b 照射野後縁(肺側)の直線化

Central Lung Distance (CLD)の計測法



$\theta$ =Head Rotation

Muximum Heart Distance (MHD)の計測法

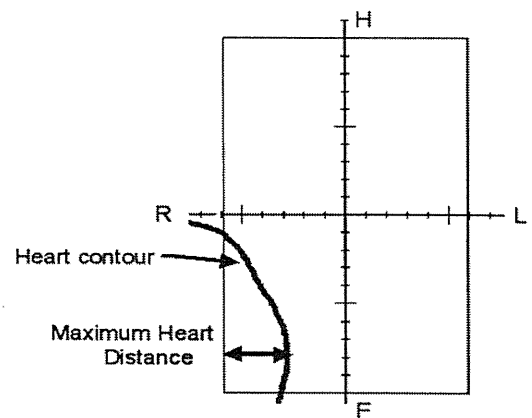


Fig. 2. The Maximum Heart Distance is defined as the maximum distance of the heart contour, as seen in a beam's eye view of the medial tangential field, to the medial field edge.

図 6.1.5.c CLDとMHDの計測法

### 6.1.6. 線量分布計算

#### 1) 標的基準点

全乳房接線照射 PTV breast の標的規準点は実効照射野の中心とする。標的深度は CT 画像上の実測値とする。

電子線を用いたブースト照射 PTV boost の標的基準点は、使用する電子線エネルギーのピーク線量深度とする。

#### 2) 標的内の線量均一性

全乳房照射について、皮膚直下を除いて、PTV breast へ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。そのための補償フィルターやウェッジフィルター(ダイナミックウェッジを含む)の使用を推奨する。線量分布を均一にする目的での filed in field 法の使用は許容される。全乳房照射ではビルドアップを目的としたボラスは使用しない。DVHによる評価を行う場合には、皮膚面から 5 mm 以内を除いた評価用 PTV を別途作成して行う。

#### 3) 線量分布図、線量計算

全乳房照射について、標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)およびその 5 cm 頭側および尾側の横断面の線量分布を CT に基づく線量分布計算にて作成し出力する。モニターユニット(MU)値の算出にあたっては不均質補正、肺補正は行わない。

### 6.1.7. 位置決め

#### 1) 全乳房照射 PTV breast

全乳房照射の治療体位は患側上肢あるいは両側上肢を挙上した仰臥位とする。再現性を高めるために固定具の使用が望ましいが、本試験では必須とはしない。全乳房照射野 PTV breast の設定にあたっては、X 線不透過性の材料(例:血管造影カテーテルなど)を用いて皮膚面に上記 PTV breast の基準点をマークした上で、CT または X 線シミュレータによって位置決めを行い、同時に位置決め写真を撮影または作成する。治療装置による照合写真は必ず治療開始前に撮影する。なお、EPID (electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することも可とする。

#### 2) ブースト照射 PTV boost

ブースト照射の体位は再現性が保障される限り、両側上肢挙上、患側上肢挙上、両側上肢下垂のいずれでも許容される。

### 6.1.8. リスク臓器

#### 1) 肺・心臓

照射野に含まれる肺・心臓は必然的に CTV と同等の線量を投与される。アイソセンター面での照射野に含まれる肺の central lung distance (CLD)ならびに左乳房照射では照射野に含まれる心臓の maximum heart distance(MHD)を診療録に記載する。肺に関しては CLD3 cm 以下とし、心臓に関しては MHD1 cm 以下とする。CLD と MHD の計測は図 6.1.5.c を参照する。

#### 2) 対側乳房

対側乳房の照射を避けるために照射野が正中を越えないようにする。ただし、原発腫瘍が乳房内側正中より存在する場合にはこの限りではない。

#### <Ver1.1 における追記事項>

2010 年、ASTRO(米国放射線腫瘍学会)より、全乳房照射における線量分布に関するガイドラインが出版された(<http://www.astro.org/Research>)[74]。このガイドラインにおいて、特に短期照射の場合、晩期心臓障害を予防するために心臓の被曝線量を低減することが呼びかけられている。これに関して、Oxford 大学からの未発表データに基づけば Estimated Mean Cardiac Dose (Gy)を 5 Gy 未満に抑えることが必要と思われる。Taylor らの実測値に基づけば MHD(maximum heart distance)を 1 cm 以下に保つことによりこれを達成できると考えられる[75]。したがって、CTV への線量が不足しない限り、MLC 等を用いて心臓ブロックすることとする。

また、肺に関しても同様に過剰な照射を避けるために CLD(central lung distance)を 3 cm 以下と規定して肺をブロックすることとする。

## 6.2. プロトコール治療中止・完了規準

### 6.2.1. プロトコール治療完了の定義

予定照射線量の照射が終了した場合をプロトコール治療完了と定義する。プロトコール治療完了日は最終放射線治療日とする。

プロトコール治療休止規準(6.3.1 参照)に従ってプロトコール治療を休止し、7 日以内に治療を再開して予定した照射線量の投与を終了した場合もプロトコール治療完了に含む。

### 6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断
  - ・治療開始後に原病の再発が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
  - ① プロトコール治療中に Grade 3 以上の肺臓炎が認められた場合
  - ② 有害事象により放射線治療が 8 日以上連続して休止した場合
  - ③ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
  - ④ 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、プロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
  - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
  - ・本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 5) プロトコール治療中の死亡
  - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他
  - ・登録後治療開始前の再発
  - ・プロトコール違反が判明した場合
  - ・登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合

プロトコール治療中止日は、5)の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

### 6.3. 治療変更規準

プロトコル治療中の照射野、1回照射線量、総線量の変更は行わない。

#### 6.3.1. 放射線治療の休止・再開規準

- 放射線治療中に表 6.3.1 の休止規準いずれかに該当する場合には放射線治療を休止する。
- 放射線治療休止後は表 6.3.1 の再開規準をすべて満たすことを確認した上で、放射線治療を再開する。再開時に照射野、1回線量、総線量の変更は行わない。
- プロトコル治療休止後、7日以内に再開規準を満たさずプロトコル治療が再開できない場合にはプロトコル治療中止とする。ただし、放射線治療装置の故障等のやむを得ない理由で7日以内にプロトコル治療を再開できない場合には、プロトコル治療中止とせず、やむをえない逸脱として治療は再開する。
- 再開後に再びプロトコル治療休止規準のいずれかに該当する場合にはプロトコル治療を中止する。

表 6.3.1 放射線治療の休止規準

有害事象名	放射線治療の休止規準 (いずれかを満たす)	放射線治療の再開規準 (すべて満たす)
放射線皮膚炎-放射線	Grade 4	Grade 2 以下
食欲不振	Grade 3	Grade 2 以下
悪心	Grade 3	Grade 2 以下
嘔吐	Grade 3	Grade 2 以下
疼痛-皮膚	Grade 3	Grade 2 以下
疼痛-乳房	Grade 3	Grade 2 以下
咳	Grade 3	Grade 2 以下
呼吸困難	Grade 3	Grade 2 以下
疲労	Grade 3	Grade 2 以下
肺臓炎	Grade 2	Grade 1 以下
心臓虚血/心筋梗塞	Grade 2	Grade 1 以下
心膜炎	Grade 2	Grade 1 以下
発熱	Grade 2	Grade 1 以下

#### 6.3.2. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先:野崎美和子 獨協医科大学越谷病院放射線科  
〒323-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50  
TEL:048-965-1111  
FAX:048-965-8759  
E-mail:miwako@dokkyomed.ac.jp

### 6.4. 併用療法・支持療法

#### 6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

- 放射線の有害事象を予防する薬剤の有効性は確立していないので、放射線皮膚炎を予防する目的でのステロイド軟膏や、間質性肺炎を予防する目的での全身ステロイドの投与などは行わない。
- 照射期間中は放射線皮膚炎の発生を予防するために日常生活における照射乳房の圧迫や皮膚の摩擦を避けること、照射野内への絆創膏や湿布の使用を禁止すること、市販の軟膏や化粧の自己判断での使用を禁止することなど、皮膚ケアについての患者指導を行うことが推奨される。照射開始後に生じた放射線皮膚炎に対して軟膏を用いる場合は放射線治療終了後にステロイド軟膏を使用することが推奨される。
- 照射による Grade 3 以上の放射線肺臓炎が生じた場合には速やかに治療を中止し(6.2.2-2)①)、ステロイドパルス療法や酸素吸入などの処置を行い、呼吸器症状に対して鎮咳剤などの投与を行う。

#### 6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) 照射による悪心・嘔気が強い場合は一般的な制吐剤、マイナートランキライザーを投与してもよい。
- 2) 疼痛に対して非麻薬系鎮痛剤を使用してもよい。
- 3) 麻薬系鎮痛薬を要する疼痛に対しては麻薬系鎮痛剤を使用してもよいが、その場合は Grade 3 の疼痛に該当するため「6.3.1.放射線治療の休止・再開規準」に従ってプロトコール治療を休止する。
- 4) 照射による放射線皮膚炎に対して照射期間中にステロイド軟膏を用いた保存的療法を行うことは許容される。
- 5) 放射線性白血球減少症が生じた場合には人混みを避けることや手洗いならびにマスク使用などの一般感染症に対する保存的療法を中心に行うこととし、必要に応じて G-CSF 等の白血球増多剤の使用は許容される。
- 6) 放射線肺臓炎に対して鎮咳剤の投与は許容される。

#### 6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中(照射期間中)は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) ホルモン剤を除く抗がん剤治療
- 2) プロトコール治療以外の放射線治療

#### 6.5. 後治療

- 1) プロトコール治療完了後は、術後補助療法としてのホルモンレセプター陽性例(エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターのいずれか、あるいは、両方が陽性)に対するホルモン療法、または、HER2/neu 過剰発現例に対するトラスツズマブ(ハーセプチン<sup>®</sup>)単剤投与以外は、再発を認めるまで無治療で経過観察する。最新のガイドラインで推奨されているホルモン療法とハーセプチンの投与法を①②に記載した。

- ① ホルモンレセプター陽性例に対しては、後治療としてホルモン療法が推奨される。ホルモン療法のレジメンは日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン・薬物療法の記載に準じて以下のいずれかが推奨される。

##### 閉経前

- i) LH-RH アナログ(酢酸ゴセレリン;リュープリン<sup>®</sup>)(2年間)
- ii) タモキシフェン(クエン酸タモキシフェン;ノルバデックス<sup>®</sup>など)(5年間)
- iii) LH-RH アナログ(2年間)とタモキシフェン(5年間)の同時投与

##### 閉経後

- i) アロマターゼ阻害剤(アナストロゾール;アリミデックス<sup>®</sup>)(5年間)
- ii) タモキシフェン(5年間)
- iii) タモキシフェン 2~3 年内服後、アロマターゼ阻害剤 2~3 年間内服(計 5 年間)

- ② HER2/neu 過剰発現例(IHC3+または FISH 陽性)に対しては、ハーセプチン単剤の 1 年間投与が推奨される。

- 2) プロトコール治療完了後は同側乳房への放射線治療は行わない。
- 3) プロトコール治療中止後に同側乳房へ放射線治療を行うことは推奨しない。プロトコール治療中止後に同側乳房に放射線治療を追加する場合には、短期照射法ではなく標準分割照射法(2 Gy/回)による全乳房照射(断端近接例にはブースト照射を追加)を行うが、プロトコール治療中止前の照射線量を加算した BED が標準分割照射法の BED と同等となるよう総線量を決定する必要があるため、総線量については研究事務局の指示に従う。
- 4) プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合、および、一旦プロトコール治療中止としたが放射線治療の追加が臨床的に妥当と判断される場合には、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。