

・レビュー⁶⁾でも温存術後放射線療法は同側乳房再発率を有意に低下させることが示された(HR: 0.49, $p < 0.0001$). また, このシステマティック・レビューでは, 完全切除できたかどうか, 年齢(50歳以下/50歳超), comedo型壊死の有無, 腫瘍径(1cm未満/1cm以上)などにかかわらず, 放射線療法が有効であることも示された. 一方では, 放射線療法を省略できる予後不良群を同定する試みも行われているが, 現時点では放射線療法を安全に省略できる症例についてエビデンスが乏しく, 放射線療法が勧められる. NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン⁷⁾においては, 局所再発の危険因子として触知可能腫瘍・大きな腫瘍径・高グレード・切除断端近接/陽性・年齢<50歳とし, 低リスク患者の放射線療法省略はカテゴリー2Bとされる. 年齢については若年者で乳房内再発が高いことが知られているが, 一方でEBCTCGのシステマティック・レビューでは, 50歳以上の症例の方が放射線療法による乳房内再発の減少が大きいことが示されている⁸⁾.

2 浸潤性乳癌における放射線療法の役割

1) 放射線療法の意義

欧米では放射線療法の必要性を検証するランダム化比較試験が行われ, いずれのトライアルにおいても照射群は非照射群に比し有意な乳房内再発の低下が認められた. また2002年にEBCTCGより報告されたランダム化比較試験のメタアナリシスでも, 放射線療法は10年局所再発率を有意に低下させることが示されたが, これらの報告では乳房温存術後の放射線療法は生存率には寄与しないと考えられていた. しかし最近のメタアナリシスでは, 生存率も向上させることが報告されている⁹⁾. 最新のEBCTCGによるメタアナリシスでは, 17のランダム化比較試験における10,801例の個々のデータを用いて10年解析を行っている. この報告では, 局所領域リンパ節再発あるいは遠隔再発を含

む初再発は照射により全体として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年目の乳癌死は25.2%から17.2%(絶対差3.8%, 95%信頼区間1.6-6.0, $2p < 0.00005$)に減少した. 腋窩リンパ節転移陰性患者では10年再発率を15.4%, 15年乳癌死亡率を3.3%低下させ(図2-a), 腋窩リンパ節転移陽性患者では, 10年再発率を21.2%, 15年乳癌死亡率を8.5%低下させた(図2-b). 更に再発リスクの因子にかかわらず, 4例の10年再発(局所領域再発と遠隔再発)を防ぐと15年乳癌死を1例防ぐと結論づけている. これらをふまえ, 乳房温存術後には温存乳房に放射線療法を施行することが推奨される.

2) 放射線療法の省略

照射による有害事象やコストを避けるために術後照射を省略できる群を探る研究もなされてきた. 局所再発のリスクが低いと考えられる患者を対象として, 照射省略可能な患者群を探るランダム化比較試験が行われてきたが, いずれも放射線療法併用群で, 同側乳房内再発が低く抑えられた. それらの中で, CALGB/RTOG/ECOGのトライアルでは, 70歳以上かつER陽性患者を対象としたランダム化比較試験を行った. 観察期間の中央値5年で5年局所領域(乳房+腋窩)再発はタモキシフェン(TAM)単独群が4%に比し, TAM+放射線療法群では1%であった($p < 0.001$). 局所再発率は有意差を認めたが, その差は小さく, 局所再発による乳房切除術の施行率, 遠隔転移率や全生存率にも有意差はなかった⁹⁾. 閉経後でホルモンレセプター陽性であってもTAMに放射線療法を併用することにより局所領域再発を低下させるが, 70歳以上の患者においてはTAM単独療法も選択肢の一つと考えられる.

a. 放射線療法計画

a) 全乳房照射

乳房温存術後の放射線療法では温存乳房全体を照射する. 近年, 腫瘍床のみに放射線照射する加速乳房部分照射(accelerated partial breast irradiation: APBI)も行われているが, まだ臨床試験でのみ行われるべきであり, 現段階では温

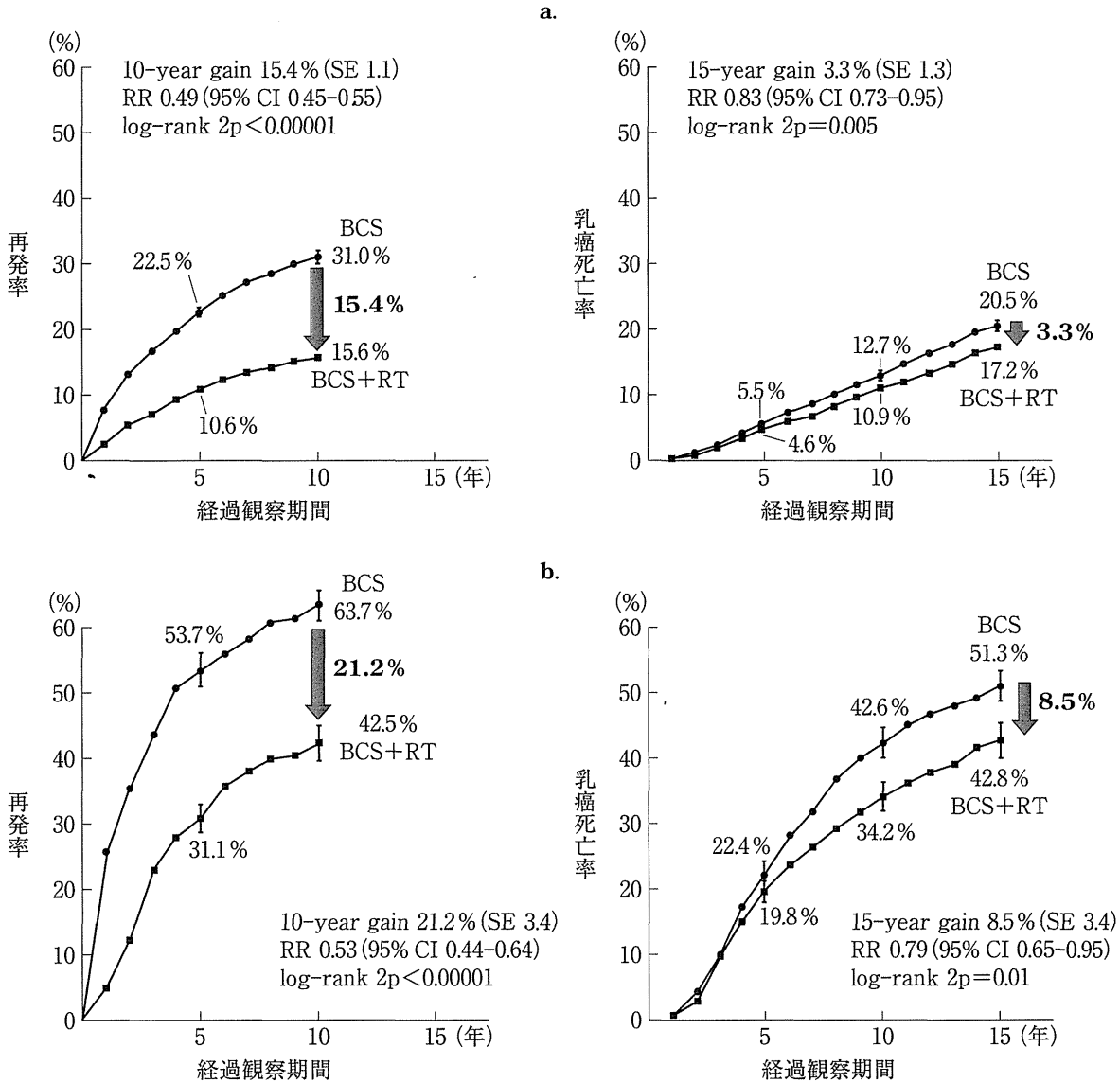


図 2-a 腋窩リンパ節転移陰性患者(7,287例)の再発率と乳癌死亡率

(文献⁹⁾より引用)

放射線療法は10年で再発率を15.4%, 15年乳癌死亡率を3.3%低下させた。

-b 腋窩リンパ節転移陽性患者(1,050例)の再発率と乳癌死亡率

(文献⁹⁾より引用)

放射線療法は10年で再発率を21.2%, 15年乳癌死亡率を8.5%低下させた。

存乳房全体を照射するのが標準治療である。

線量は、総線量45-50.4 Gy/1回線量1.8-2.0 Gy/4.5-5.5週が標準となっている。一方、近年では寡分割照射の安全性についても報告されている。カナダで行われたランダム化比較試験では42.5 Gy/16回/22日と50 Gy/25回/35日が比較され、両者の10年局所再発率、全生存率、整容性に差を認めなかった¹⁰⁾。イギリスでも寡分

割照射に関する幾つかのランダム化比較試験が行われ、そのうちの一つであるSTART-Bトライアルでは40 Gy/15回/3週と50 Gy/25回/35日が比較された。このトライアルでも5年局所再発率は両者で有意差を認めなかった。これらの結果を受け、米国放射線腫瘍学会(American Society for Radiation Oncology: ASTRO)では、50歳以上、乳房温存術後のpT1-2N0、全身化

学療法を必要としないなど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ている¹¹⁾。我が国では欧米との体格の差などがあり、寡分割照射による有害事象の増強などが懸念される。そのため‘乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射法の安全性に関する多施設共同試験(JCOG0906)’を実施中であり、その結果が待たれる。

b) 腫瘍床ブースト照射

腫瘍床に対するブースト照射は乳房内再発のリスクを減少させる。我が国でも原則として全例に行うことが推奨されているが¹²⁾、手術の切除範囲が欧米より大きいことや線量増加が美容結果に及ぼす影響への懸念から、断端近接あるいは陽性例に限ってブースト照射を追加している施設が多い。しかし、断端陰性でも腫瘍床に対するブースト照射が温存乳房内再発のリスクを減少させることが2つのランダム化比較試験で証明されている^{13,14)}。これらのトライアルでは我が国と比べて切除範囲が小さく、病理学的断端陽性の基準も異なることから、我が国でも全例にブースト照射を行うかどうかについてはまだ議論の余地がある。しかし、若年者(特に50歳未満)では、ブースト照射による局所再発抑制効果が大きいので断端陰性症例でもブースト照射を行うことが推奨される。

c) リンパ節領域への照射

乳房温存術後のリンパ節領域照射に関するエビデンスはまだ十分ではないが、腋窩リンパ節転移が多い症例では、そうでない症例に比し領域リンパ節再発率が高いことが報告されている。そのため腋窩リンパ節転移が4個以上の高リスク群ではリンパ節領域に対する放射線療法が勧められる。その場合、腋窩郭清が行われていれば腋窩リンパ節領域を積極的に照射野に含む必要はない(鎖骨上下窩リンパ節領域へ照射は推奨されているが、胸骨傍リンパ節領域の照射の意義については不明である)。

腋窩リンパ節転移1-3個の場合でもリンパ節領域照射が局所領域再発を低下させるという報告はあるが、その再発率は高くない。したがってリンパ管侵襲が陽性、節外浸潤があるなど再発リスクが高いと考えられる症例では、鎖骨上下窩リンパ節領域への照射を考慮する。

おわりに

乳癌における乳房温存術後の放射線療法は、非浸潤性・浸潤性にかかわらず有効で、特に浸潤性乳癌においては生存率の向上にも寄与することが示されている。一方、APBIや寡分割照射など、新たな照射方法も行われつつある。これらの有効性や安全性については、今後も見守っていく必要がある。

文 献

- 1) 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**(4): 400-418, 2001.
- 2) 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* **24**(21): 3381-3387, 2006.
- 3) Cuzick J, et al: Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* **12**(1): 21-29, 2011.
- 4) Holmberg L, et al: Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* **26**(8): 1247-1252, 2008.
- 5) Correa C, et al: Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* **2010**(41): 162-177, 2010.
- 6) Goodwin A, et al: Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* (3): CD000563, 2009.

- 7) NCCN: Guidelines, version 1, 2012.
- 8) Early Breast Cancer Trialist' s Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, et al: 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 randomised trials. *Lancet* **378**(9804): 1707-1716, 2011.
- 9) 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**(10): 971-977, 2004.
- 10) Whelan TJ, et al: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* **362**(6): 513-520, 2010.
- 11) Smith BD, et al: Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **81**(1): 59-68, 2011.
- 12) 大川智彦ほか: ガイドラインに関する臨床研究 乳房温存療法における手術術式に対応した乳房照射法. *乳癌の診療* **13**: 843-855, 1998.
- 13) Romestaing P, et al: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* **15**(3): 963-968, 1997.
- 14) 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**(22): 3259-3265, 2007.



これからの 乳癌診療 2012 ▽ 2013

【監修】

川崎医科大学教授（乳腺甲状腺外科）**園尾博司**

【編集】

聖マリアンナ医科大学プレスト&イメージングセンター院長 **福田 護**

帝京大学教授（外科）**池田 正**

埼玉医科大学国際医療センター教授（乳腺腫瘍科）**佐伯俊昭**

埼玉医科大学国際医療センター教授（放射線腫瘍科）**鹿間直人**



金原出版株式会社

3

乳癌診療ガイドライン①治療編 2011年版(放射線療法)改訂の要点

関口建次・光森通英[†]・山内智香子

SUMMARY

2008年版からの主な改訂に際して総論を加え、CQの整理を行った。
追加したCQおよび推奨グレードは、
CQ2-d：加速乳房部分照射(APBI) C2
CQ3-b：乳房温存手術後の腋窩リンパ節転移1～3個に対するリンパ節領域照射 C1
CQ5-d：乳房温存手術後の放射線療法と内分泌療法の同時併用 C1
CQ5-e：乳房温存手術後の放射線療法と分子標的療法の同時併用 C1
CQ6：化学療法による病理学的完全奏効(pCR)後の術後放射線療法 B
推奨文を大きく変更したCQは、
CQ5-a：乳房温存手術後に化学療法を施行しない場合、20週を超えないように早期に開始

はじめに

本ガイドラインは医師、看護師、診療放射線技師、薬剤師等の医療従事者向けに作成されており、乳癌実地診療に関する標準的な考え方、知識、方法を提示している。作成にあたってはEBMの手法を用いているが、必ずしもすべての臨床的問題(CQ)について高いレベルのエビデンスが存在するわけではない。しかし临床上、重要と思われるCQは取り上げている。第3版となる今回は、第2版(2008年)に比べてCQ数は変わらないが、新たに総論を加え、CQによっては追加・削除などの整理をしている。

CQに対する回答は推奨文として簡略に推奨グレード(A～D)とともに記載している。推奨グレードA、Bとされているものは日常診療で実践していただきたいものであり、推奨グレードDは患者に不利益が及ぶことから日常診療では実践しないでほしい行為である。第2版までは推奨グレードCの行為は「十分な注意を必要とする」と、やや否定的なニュアンスで定義され、実地診療上の問題点として指摘されていたが、今回からはC1とC2に細分化し、どちらも十分な科学的根

拠はないが、C1では「細心の注意のもと行うことを考慮してもよい」、C2では「実践することは基本的に勧められない」として、より日常診療に適用しやすくしている。推奨グレードC1、2の分類に際しては科学的根拠が十分ではないので、放射線療法小委員会の全委員の投票により決定した。

I 新たに追加したCQ

今回、新たに追加したCQは以下の5つであり、最近の薬物療法の進歩に対する対応も反映している。各CQについて推奨グレード、推奨文、解説を概説する。

CQ2-d：乳房温存手術後放射線療法の照射法として加速乳房部分照射(APBI)は勧められるか
推奨グレードC2：加速乳房部分照射(APBI)はエビデンスがまだ十分ではなく、基本的に勧められない。実践する際には臨床試験の枠組みで施行されるべきである。

乳房温存療法後の温存乳房内再発の約70%はもとの腫瘍床の周辺から生じることより、全乳房ではなく腫瘍床のみに限局し、大線量小分割で短期間に照射を終える APBI が欧米で開始された。臨床的には小線源を用い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が用いられている。APBIの報告はいずれも観察期間が十分とはいえ、現在 RTOG/NSABP でランダム化比較試験(RCT)が進行中であり、その結果が明らかになるまでは標準治療として全乳房照射が勧められる。また、わが国に APBI を導入するにあたっては、欧米の患者との体格や乳房サイズの差による技術的な問題についても慎重な検討が必要である。

CQ3-b: 早期乳癌において乳房温存手術後の腋窩リンパ節転移1~3個の患者ではリンパ節領域に対する放射線療法は勧められるか
推奨グレード C1: 腋窩リンパ節転移1~3個の患者では、リンパ節領域に対する放射線療法を考慮してもよい。

乳房切除術後の場合、転移陽性リンパ節が1~3個の患者ではリンパ節領域照射が局所制御を向上させる¹⁾とのエビデンスもあるが、乳房温存手術後では鎖骨上窩再発率は高くないので、リスクのある症例でのみ検討すべきと考える。リンパ管侵襲や節外性浸潤がみられる場合や、リンパ節転移個数が多いとリスクが高くなる²⁾とされるが、エビデンスレベルは高くない。

CQ5-d: 乳房温存手術後の放射線療法と内分泌療法の同時併用は勧められるか
推奨グレード C1: 放射線療法と内分泌療法の同時併用療法は、臨床的に問題になるほどの治療成績の低下や有害事象の増加はなく、必要と判断される場合には同時併用を考慮してもよい。

ホルモン受容体陽性乳癌においては、しばしば内分泌療法が行われる。しかしながら、内分泌療法と放射線療法の併用時期における安全性や有効性についての明確な結論は出ていない。

抗エストロゲン薬と放射線療法の併用時期について RCT は行われていない。アロマターゼ阻害薬と放射線療法の併用時期に関する報告はさらに少なく、いずれも明確なエビデンスはない。

抗エストロゲン薬(タモキシフェン)について同時使用と順次使用を比較検討した2つの報告では、全生存率、局所無再発率、遠隔転移無再発率ともに差はなく³⁾⁴⁾、肺臓炎や整容性にも影響しなかった⁴⁾。アロマターゼ阻害薬について同時使用と順次使用を比較検討した日本のデータでも同様の結果で、温存乳房内再発、無再発全生存率、有害事象において有意差はみられなかった⁵⁾。一方、アロマターゼ阻害薬(アナストロゾール)に関する後ろ向き研究では、同時または順次に使用しても急性もしくは晩期の有害事象に差はなかった⁶⁾。

以上の報告より、内分泌療法と放射線療法の併用は相乗効果はないものの安全に行えるので、抗腫瘍効果を目的とした同時併用療法は許容される。

CQ5-e: 乳房温存手術後の放射線療法と分子標的療法の同時併用は勧められるか
推奨グレード C1: HER2 陽性術後乳癌に対する分子標的治療薬(トラスツズマブ)と放射線療法の同時併用は、短期的には重篤な有害事象は報告されておらず、考慮してもよい。しかしながら長期的影響が不明なため、心臓への照射線量に十分注意すべきである。

HER2 陽性術後乳癌に対して、化学療法に分子標的治療薬(トラスツズマブ)を追加することにより、再発を抑制し生存率を向上させることが示されているが、これまでに分子標的治療薬と放射線療法の併用時期に関する RCT はない。

フランスからの術後の同時併用療法に関する探索的研究⁷⁾によると、胸骨傍リンパ節領域照射を含めた乳房照射とトラスツズマブの併用による急性期の皮膚障害・食道炎ならびに照射後6カ月時点の毛細血管拡張・局所疼痛・線維化・可逆性の左心室収縮機能障害は、いずれもグレード1~2であった。また92%の患者に心毒性を有するアンシラサイクリンが使用されていたが、左室駆出

率ならびに皮膚障害に関しては許容内であるとされている。NCCTG N9831 試験では、トラスツズマブを放射線療法と同時併用しても、心毒性の増強はみられず、皮膚炎や肺臓炎に関しても有意な差はなかった⁸⁾。また少数症例の検討であるが、化学療法抵抗性、局所進行性、局所再発乳癌に対し、トラスツズマブを放射線療法と同時に併用しても、症状のある心機能障害はみられず、同時併用は許容されるという報告⁹⁾もある。

このようにトラスツズマブと放射線療法の同時併用は安全に行えるとの報告が多いが、いずれも短期間の観察であり、左側乳癌に対する放射線療法と心毒性を有する薬剤との併用時には、特に心臓への照射線量に十分注意しなければならない。心毒性を正確に評価するためには10年以上の経過観察が必要であり、現時点では同時併用による長期の有効性および安全性は確立していないと思われる。

CQ6：術前化学療法で病理学的完全奏効(pCR)となった患者に対して術後放射線療法は勧められるか

推奨グレードB：術前化学療法で病理学的完全奏効(pCR)となった乳癌に対する乳房温存手術後には、術後放射線療法を行うよう勧められる。

術前化学療法の利点の一つは、治療前に乳房温存手術非適応であった症例の一部で乳房温存手術が可能となる点にある。術前化学療法に奏効し、乳房温存手術後の摘出標本で癌が完全に消失している例によく遭遇する。このように病理学的完全奏効(pCR)が確認されても術後放射線療法が必要かどうかに関するRCTはない。

MD アンダーソンがんセンターの後ろ向き検討¹⁰⁾によると、臨床病期Ⅲ期の局所進行例では、術前化学療法によりpCRが得られた症例でも、乳房切除術後に放射線療法を加えなければ10年局所領域再発が33.3%と高率にみられたが、加えると7.3%に減少した。術前化学療法の効果は重要な予後因子であるが、治療開始前の状態も局所領域再発に関与することが示唆される。

同がんセンターでは、術前化学療法により

pCRが得られた症例に乳房温存手術を行う場合、ほぼ全例に術後放射線療法を行い、良好な局所制御を得ている¹¹⁾。

このようにエビデンスレベルが高い文献はないが、術前化学療法後に乳房温存手術を行う場合には、pCRが得られた症例であっても術後放射線療法が勧められる。

II 推奨文を大きく変更したCQ

CQ5-a：術後化学療法を施行しない患者では、放射線療法をいつまでに開始すべきか

推奨グレードB：放射線療法は術後できるだけ早期に開始することが勧められ、特に術後20週を超えないことが勧められる。

第2版では「術後8週間以内の放射線療法の開始が勧められる」と記載されていたが、それまでの多くの報告やメタアナリシスの結果に基づいていた。しかし、実地臨床では術後の感染や予約状況などの事情で8週を超えることがあり、患者サイドから不安の声が高かった。その後のエビデンスを蓄積しても手術創が治癒したのち早期に開始することが望ましいとする点は変わらない。2010年には米国SEERデータベースを用いて18,050例で検討されたが、放射線療法開始の遅れに許容される上限はなく、待機期間と局所再発のリスクは連続性に相関するため、できるだけ早期の開始が示唆されている¹²⁾。しかし2009年にBritish Columbia Cancer Agencyから6,428例を対象にした後ろ向き研究で、乳房温存手術後20週までであれば局所無再発生存率、遠隔無再発生存率、原病生存率すべてにおいて、4~8週までに放射線療法を開始した群と成績の差は認められなかったが、術後20週を超えるとすべてにおいて有意に低下すると報告された¹³⁾。この種のCQに数値を入れるべきとの評価委員会の意見も取り入れ、2011年版では8週に替わって、20週という数値が取り入れられた。

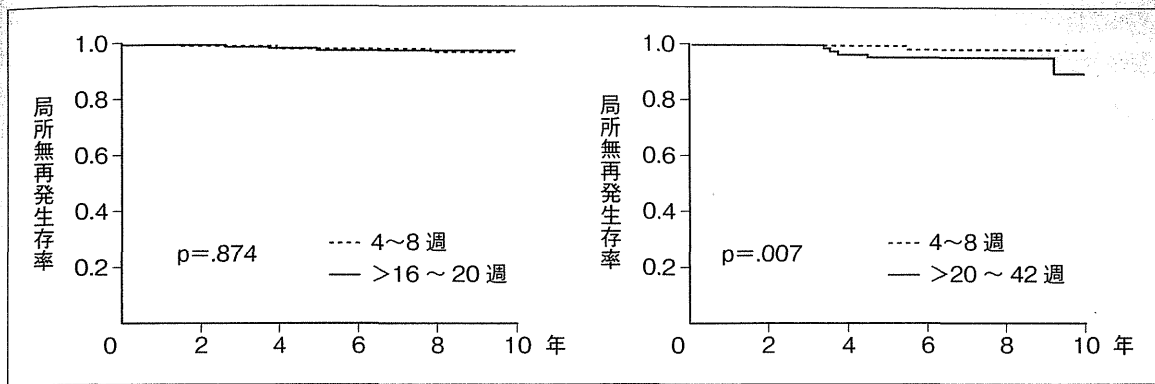


図 1. 乳房温存手術後の待機期間別に見た局所無再発生存率
(文献 12. より改変)

III 推奨グレードの軽微な変更

CQ4-a: 乳房温存手術後の高リスク群で腋窩リンパ節領域に対する放射線療法は勧められるか
推奨グレード D → C2: 乳房温存手術後の腋窩リンパ節領域に対する照射は基本的に勧められない。

この CQ に対する推奨グレードの真意は不変であるが、今回の CQ 表現の違いに相応してグレードを変えている。

「腋窩への放射線療法は腋窩リンパ節郭清術に替わり得るのか」については、NSABP B-04 の RCT¹⁴⁾が参考になる。腋窩郭清と腋窩照射による腋窩再発率を臨床的腋窩転移陰性および陽性別にみるとそれぞれ 1.4% と 3.1%, 1.0% と 11.9% でどちらも有意差がみられたが、陽性例で顕著であった。これらの局所に対する治療法の差異は無再発生存率や全生存率には影響しなかったが、腋窩の制御を目的とした腋窩郭清の有用性が他の報告でも示唆されているため腋窩照射を腋窩郭清に替わるものとして積極的には勧められない。

「腋窩リンパ節郭清後の腋窩リンパ節領域に対する放射線療法に有用性があるか」については、腋窩郭清後に腋窩照射を行った場合、上肢の浮腫などの有害反応が有意に増加する¹⁵⁾が、腋窩リンパ節領域の制御率が有意に向上したとの報告はない¹⁶⁾ため、郭清と照射の併用は勧められない。

CQ12-b: 乳房切除術後に放射線療法と化学療

法の同時併用が勧められるか

推奨グレード D → C2: 放射線療法と化学療法の同時併用は重篤な有害事象を引き起こす可能性があり、効果の上乗せも十分でないので、基本的に勧められない。

2008 年版では推奨グレード D すなわち「同時併用は重篤な有害事象を引き起こす可能性があり、行うべきではない」としていたが、今回 C2 に変更した。

乳房切除術後の放射線療法と化学療法の同時併用による効果の上乗せは明確ではない。また、照射範囲が大きくなることも多く、同時併用により肺臓炎¹⁷⁾、強い皮膚反応、心毒性などの重篤な有害事象を引き起こす可能性があり、実地臨床で実践することは基本的には勧められない。しかしながらパクリタキセルなどを適切に併用することにより細胞周期を放射線感受性の高い部分に移動させ、抗腫瘍効果を高める可能性も報告¹⁸⁾されている。その適応や化学療法のレジメンについては放射線腫瘍医と乳腺腫瘍内科医とが慎重に検討し、実施にあたっては、患者にもリスクを含め十分に説明されなければならない。

おわりに

がん治療の中でも特に乳癌診療に関するエビデンスは急速に蓄積されている。それらを活用して目指す方向は、「より低侵襲で QOL (生活の質) の保持」と「さらに良好な治癒成績」である。放射線療法についても高齢者の乳房温存手術後の乳房照射の省略 (CALGB 9343)¹⁹⁾、臨床的腋窩リンパ節

転移陰性におけるセンチネル生検陽性例での腋窩リンパ節郭清の省略あるいは領域リンパ節照射での代用(ACOSOG Z0011²⁰⁾, EORTC 10981-22023²¹⁾), さらには3個までのリンパ節転移陽性例に対する領域照射の必要性(NCIC-CTG MA.20²²⁾)が議論されており, 推奨グレードが変わってくる可能性がある。しかし診療ガイドラインが対象としている実地臨床レベルでは, その影響力の大きさを考慮して, 十分なエビデンスの成熟を待って推奨グレードを決定すべきと考える。

謝辞: 筆者以外の『乳癌診療ガイドライン①治療編 2011年版』放射線療法小委員会のメンバーは以下の通りであり, 本稿は全員の校閲を経ている。

小口 正彦	がん研究会有明病院放射線治療科
淡河恵津世	久留米大学医学部放射線医学教室
唐澤久美子	放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院
齋藤アネ優子	順天堂大学医学部附属浦安病院放射線科
鹿間 直人	埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科
楢林 正流	京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学
濱本 泰	愛媛大学大学院医学系研究科生体画像応用医学分野
余田 栄作	川崎医科大学放射線医学(治療)

文献

- Overgaard M, et al : Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b & c randomized trials. *Radiother Oncol* 82 : 247-253, 2007
- Yu JI, et al : Determining which patients require irradiation of the supraclavicular nodal area after surgery for N1 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 78 : 1135-1141, 2010
- Ahn PH, et al : Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J Clin Oncol* 23 : 17-23, 2005
- Harris EE, et al : Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 23 : 11-16, 2005
- Ishitobi M, et al : Retrospective analysis of concurrent vs. sequential administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer. *Anticancer Res* 29 : 4791-4794, 2009
- Valakh V, et al : Influence of concurrent anastrozole on acute and late side effects of whole breast radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 34 : 245-248, 2011
- Causa L, et al : The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain : a single-institution study. *Eur J Cancer* 47 : 65-73, 2011
- Halyard MY, et al : Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer : tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 27 : 2638-2644, 2009
- Horton JK, et al : Radiosensitization of chemotherapy-refractory, locally advanced or locally recurrent breast cancer with trastuzumab : a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76 : 998-1004, 2010
- McGuire SE, et al : Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 1004-1009, 2007
- Peintinger F, et al : The safety of breast-conserving surgery in patients who achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 107 : 1248-1254, 2006
- Punglia RS, et al : Impact of interval from breast conserving surgery to radiotherapy on local recurrence in older women with breast cancer : retrospective cohort analysis. *BMJ* 340 : c845, 2010
- Olivotto IA, et al : Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 27 : 16-23, 2009
- Fisher B, et al : Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312 : 674-681, 1985
- Johansen J, et al : Treatment of morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncol* 39 : 349-354, 2000
- Recht A, et al : Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 9 : 988-996, 1991
- Lingos TI, et al : Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, pp 355-360
- Formenti SC, et al : Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 9 : 34-42, 1999
- Hughes KS, et al : Lumpectomy plus tamoxifen with

- or without irradiation in women 70 or older with early breast cancer, J Clin Oncol 28 : 15s, (suppl ; abstr 507), 2010
- 20) Giuliano AE, 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
- 21) 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
- 22) Whelan TJ, et al : NCIC-CTG MA.20 : An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer., J Clin Oncol 29 : (suppl ; abstr LBA1003), 2011

臨床・病理
乳癌取扱い規約

General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer

2012年6月

第**17**版



日本乳癌学会 ● 編

June 2012 (The 17th Edition)
The Japanese Breast Cancer Society

金原出版株式会社

655

第17版序

第17版では、センチネルリンパ節生検や乳房再建の普及に伴い、治療の記載方法の見直しを行った。また乳癌のサブタイプ分類の考え方が定着し、免疫染色を用いたホルモン受容体やHER2検査の判定が重要視されるようになったため、今回新たに第2部第4章として取り上げ、その基準を示した。そのほか、RECISTの改訂に伴って第1部第4章を、2009年のUICCの改訂に伴って巻末の付) TNM分類を新しいものに入れ替えた。

2012年5月

規約委員会

委員	明石定子	秋山 太(副委員長)	稲治英生(顧問)	
	岩瀬拓士(委員長)	岩田広治	増田しのぶ	向井博文
	中村清吾(副委員長)	大野真司	土屋眞一(顧問)	山内智香子
				(ABC順)

2. 所属リンパ節の名称とレベル (図参照)

a. 腋窩リンパ節

レベルⅠ，Ⅱ，Ⅲに分ける。

レベルⅠ：小胸筋外縁より外側のリンパ節。

レベルⅡ：小胸筋より背側および胸筋間 (Rotter) のリンパ節。

レベルⅢ：小胸筋内縁より内側のリンパ節。

注：乳房内リンパ節は腋窩リンパ節に分類される。

b. 胸骨傍リンパ節

c. 鎖骨上リンパ節

3. 手術以外の治療法

a. 手術との併用

- 1) 術前治療
- 2) 術後治療
- 3) 単独治療 (手術なし)

b. 治療内容

1) 放射線療法

a) 照射部位

照射部位の記載は，下記に示した記号の組合せをもってする。

全乳房 Bt	腋窩 Ax	胸骨傍 Ps	鎖骨上 Sc	胸壁 Cw	腫瘍床 Tb
-----------	----------	-----------	-----------	----------	-----------

b) 照射条件

照射部位ごとに以下の照射条件を記載する。

- (1) 線源・エネルギー^{注)}
- (2) 照射法
- (3) 総線量・分割・照射期間 (Gy / 回 / 日, Gy / 回 / 週)
- (4) 照射野・照射法変更の有無

有りの場合，上記 (1) ～ (3) と照射範囲を記載する。

注：X線，電子線の場合はエネルギーを記載

2) 薬物療法

- a) 内分泌療法
- b) 化学療法
- c) 分子標的治療
- 3) その他の治療

Clinical Investigation: Gynecologic Cancer

Insufficiency Fractures After Pelvic Radiation Therapy for Uterine Cervical Cancer: An Analysis of Subjects in a Prospective Multi-institutional Trial, and Cooperative Study of the Japan Radiation Oncology Group (JAROG) and Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG)

Sunao Tokumaru, MD,* Takafumi Toita, MD, PhD,[†] Masahiko Oguchi, MD, PhD,[‡] Tatsuya Ohno, MD, PhD,[§] Shingo Kato, MD, PhD,^{||} Yuzuru Niibe, MD, PhD,[¶] Tomoko Kazumoto, MD, PhD,** Takeshi Kodaira, MD, PhD,^{††} Masaaki Kataoka, MD, PhD,^{‡‡} Naoto Shikama, MD, PhD,^{§§} Masahiro Kenjo, MD, PhD,^{||||} Chikako Yamauchi, MD, PhD,^{¶¶} Osamu Suzuki, MD, PhD,^{***} Hideyuki Sakurai, MD, PhD,^{†††} Teruki Teshima, MD, PhD,^{‡‡‡} Yoshikazu Kagami, MD, PhD,^{§§§} Takashi Nakano, MD, PhD,^{|||||} Masahiro Hiraoka, MD, PhD,^{¶¶¶} Norio Mitsuhashi, MD, PhD,^{****} and Sho Kudo, MD, PhD^{††††}

*Department of Heavy Particle Therapy and Radiation Oncology, Saga University, Saga, Japan; [†]Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan; [‡]Radiation Oncology Department, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan; [§]Gunma University Heavy Ion Medical Center, Maebashi, Japan; ^{||}Department of Radiation Oncology, Saitama Medical University, International Medical Center, Saitama, Japan; [¶]Department of Radiology, School of Medicine, Kitasato University, Sagami-hara, Japan; **Department of Radiology, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan; ^{††}Department of Radiation Oncology, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan; ^{‡‡}Department of Radiology, National Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan; ^{§§}Department of Radiation Oncology, Saitama Medical University, International Medical Center, Saitama, Japan; ^{||||}Department of Radiation Oncology, Graduate School of Medical Science, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; ^{¶¶}Department of Radiation Oncology, Shiga Medical Center for Adults, Moriyama, Japan; ^{***}Department of Radiation Oncology, Osaka Medical Center for Cancer, Osaka, Japan; ^{†††}Proton Medical Research Center and Tsukuba University, Tsukuba, Japan; ^{‡‡‡}Department of Medical Physics and Engineering, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Japan; ^{§§§}Department of Radiology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan; ^{|||||}Department of Radiation Oncology, Gunma University, Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan; ^{¶¶¶}Department of Radiation Oncology and Image-applied Therapy, Kyoto University, Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ^{****}Department of Radiation Oncology, Tokyo's Women's Medical University, Tokyo, Japan; and ^{††††}Department of Radiology, Saga University, Saga, Japan

Received Nov 17, 2011, and in revised form Mar 6, 2012. Accepted for publication Mar 17, 2012

Reprint requests to: Sunao Tokumaru, MD, Saga University, Faculty of Medicine, Department of Heavy Particle Therapy and Radiation Oncology, Nabeshima-5-1-1, Saga-City, Saga 849-8501, Japan. Tel: (+81) 952-34-2309; Fax: (+81) 952-34-2016; E-mail: tokumaru@cc.saga-u.ac.jp

Presented in part at the 52nd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology (ASTRO) in San Diego, CA, October 31–November, 2010.

Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 84, No. 2, pp. e195–e200, 2012
0360-3016/\$ - see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.042

This study was supported by Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Grant-in-Aid for Cancer Research No. 16-12.

Conflict of interest: none.

Acknowledgment—The authors thank Ms. Y Asazawa and Ms. K Ayabe for their helpful assistance.

Summary

We analyzed subjects of a prospective multi-institutional study to investigate pelvic insufficiency fractures (IF) after definitive pelvic radiation therapy for early-stage uterine cervical cancer. The 2-year overall cumulative incidence of both symptomatic and asymptomatic IF was 36.9%, and the cumulative incidence of symptomatic IF was 16.1%. Higher age (>70 years) and low body weight (<50 kg) were thought to be risk factors for pelvic IF.

Purpose: To investigate pelvic insufficiency fractures (IF) after definitive pelvic radiation therapy for early-stage uterine cervical cancer, by analyzing subjects of a prospective, multi-institutional study.

Materials and Methods: Between September 2004 and July 2007, 59 eligible patients were analyzed. The median age was 73 years (range, 37-84 years). The International Federation of Gynecologic Oncology and Obstetrics stages were Ib1 in 35, IIa in 12, and IIb in 12 patients. Patients were treated with the constant method, which consisted of whole-pelvic external-beam radiation therapy of 50 Gy/25 fractions and high-dose-rate intracavitary brachytherapy of 24 Gy/4 fractions without chemotherapy. After radiation therapy the patients were evaluated by both pelvic CT and pelvic MRI at 3, 6, 12, 18, and 24 months. Diagnosis of IF was made when the patients had both CT and MRI findings, neither recurrent tumor lesions nor traumatic histories. The CT findings of IF were defined as fracture lines or sclerotic linear changes in the bones, and MRI findings of IF were defined as signal intensity changes in the bones, both on T1- and T2-weighted images.

Results: The median follow-up was 24 months. The 2-year pelvic IF cumulative occurrence rate was 36.9% (21 patients). Using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0, grade 1, 2, and 3 IF were seen in 12 (21%), 6 (10%), and 3 patients (5%), respectively. Sixteen patients had multiple fractures, so IF were identified at 44 sites. The pelvic IF were frequently seen at the sacroileal joints (32 sites, 72%). Nine patients complained of pain. All patients' pains were palliated by rest or non-narcotic analgesic drugs. Higher age (>70 years) and low body weight (<50 kg) were thought to be risk factors for pelvic IF ($P = .007$ and $P = .013$, Cox hazard test).

Conclusions: Cervical cancer patients with higher age and low body weight may be at some risk for the development of pelvic IF after pelvic radiation therapy. © 2012 Elsevier Inc.

Introduction

Insufficiency fractures (IF) are a type of stress fracture, occurring after normal or physiologic stress on bone with decreased mineralization and elastic resistance (1). Insufficiency fractures of the pelvic bones are thought to be associated with postmenopausal or corticosteroid-induced osteoporosis (1, 2). Pelvic radiation therapy (RT) also can affect the development of pelvic IF, although the precise pathogenesis is as yet unclear (1, 2). Although some investigators (3-5) have reported that pelvic IF are an uncommon adverse event in irradiated patients with gynecologic cancer, others (6-10) have reported that radiation-induced pelvic IF were frequently observed in women after RT. It seems that the precise incidence of IF is unclear. The findings on conventional radiographs are usually subtle (2, 10) and may be misleading. The fractures usually show increased uptake on radionuclide bone scans. A pattern of increased uptake in the body of the sacrum and in one or both sacrum alae (1, 2, 11) is indicative of a fracture, but increased uptake may also be present in metastases and sacroiliac joint osteoarthritis (12). The importance of understanding a pelvic IF lies in the potential for its misdiagnosis as bony metastases. Computed tomography (CT) is capable of displaying fracture lines and/or sclerotic changes associated with IF (8, 9, 11), whereas magnetic resonance imaging (MRI) is highly sensitive for revealing the reactive bone marrow changes associated with IF (9, 13).

Not only for unresectable locally advanced stages, RT has played an important role in the treatment of early-stage cervical cancer. Originally, to determine the efficacy of definitive RT using high-dose-rate intracavitary brachytherapy (HDR-ICBT) with a low cumulative dose schedule in nonbulky early-stage cervical cancer patients, we conducted a prospective multi-institutional study (JAROG0401/JROSG04-2) (14). Two-year pelvic disease progression-free rate

was the primary endpoint, and late complication including IF was one of the secondary endpoints in the study (14). At first, IF was evaluated by only symptomatic features. However, we noticed that some follow-up imaging features after RT had shown IF of pelvic bones in several asymptomatic patients. Therefore, we planned this additional study to assess pelvic IF by adding a minute imaging evaluation prospectively, without changing the schedule and methods of the follow-up CT and MRI in the protocol.

The purpose of this study was to investigate the incidence of radiation-induced pelvic IF using CT and MRI and to investigate the risk factors and radiation doses associated with IF, as well as the distribution of IF sites among patients with this complication. In our study, patients were treated with the constant RT method described in the protocol and followed with CT and MRI regularly. To our knowledge, this is the first multi-institutional prospective analysis on IF.

Methods and Materials

Patient eligibility criteria

The women enrolled in these analyses were a group of patients with cervical carcinoma who were treated with a protocol JAROG0401/JROSG04-2) (14). Eligible patients had histologically proven squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix with International Federation of Gynecologic Oncology and Obstetrics (FIGO) stage Ib1/IIa/IIb disease and were aged 20-80 years. A complete physical examination, pelvic examination performed without anesthesia, and chest X-ray were required to determine the clinical stage. Patients were required to have cervical tumors <40 mm in diameter as assessed by T2-weighted MRI and negative pelvic and paraortic lymph nodes (<10 mm in shortest diameter) as

determined by CT. All patients were required to give their written informed consent.

Treatment

The treatment protocol has been described in detail previously (14). The treatment protocol consists of a combination of external-beam radiation therapy (EBRT) and HDR-ICBT. Interstitial brachytherapy and chemotherapy were not allowed. External-beam radiation therapy was delivered to a total dose of 50 Gy in 25 fractions over 5-6 weeks. The early part with 20 Gy was delivered to the whole pelvis. After that, 30 Gy was administered through the same whole-pelvic field with a midline block (MB) of 3- to 4-cm width. The MB was formed with multileaf collimators or custom cerrobend block. The first HDR-ICBT was performed within 10 days after the initial 20 Gy of EBRT. Treatment was to be completed within 56 days.

All patients were treated with a photon beam of 10 MV or greater. Both anteroposterior/posteroanterior (AP/PA) and a 4-field technique were allowed. In cases in which the 4-field technique was used, the portal arrangement was changed to the AP/PA technique after the insertion of the MB. Tissue heterogeneity correction was not used in the dose calculation. The upper border of the pelvic field was L4/5, and the lower border was a transverse line below the obturator foramen. The lateral borders of the AP/PA fields were 1-2 cm beyond the lateral margins of the bony pelvis. For the lateral fields, the anterior border was placed at a horizontal line drawn 1 cm anterior to the symphysis pubis anteriorly and a vertical line at the posterior border of the sacrum posteriorly. The upper and lower borders were the same as the AP/PA fields. The fields were shaped to shield normal tissues using a custom block or multileaf collimators. Prophylactic paraortic RT was not allowed.

High-dose-rate intracavitary brachytherapy using a tandem and 2 ovoids was performed once per week giving 24 Gy to point A in 4 fractions with ^{192}Ir afterloading machines.

Evaluation

After RT the patients were evaluated by both pelvic CT and pelvic MRI at 3, 6, 12, 18, and 24 months. Diagnosis of IF was made when the patients had positive findings on both CT and MRI, without recurrent tumor lesions or traumatic histories. Computed tomography findings of IF were defined as fracture lines or sclerotic linear changes in the bones, and MRI findings of IF were defined as signal intensity changes in the bones of >5 mm both on T1 and T2-weighted images (Fig. 1). All CT and MR images were evaluated together by 4 investigators. The cumulative occurrence rate of IF was calculated by the Kaplan-Meier method. Risk factors that could affect the incidence of IF (age, stage, body weight, simulation, beam technique, energy of X-ray, and location of facilities) were assessed by log-rank test and Cox hazard test. Statistical analyses were performed with SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL).

The patients were also evaluated by CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0 every 3 months from 3-30 months. Clinical characteristics, including sites of IF and doses administered to IF lesions, were identified by a review of the medical records and imaging studies of the participating facilities, including isodose curves of pelvic RT.

The study was approved by the Protocol Review Committee of our study group and the local institutional review board of participating institutions.

Results

Patients

Between September 2004 and July 2007, 60 patients were enrolled from 13 institutions. One patient was considered ineligible, leaving 59 patients in the final patient cohort.

The median age was 73 years (range, 37-84 years). The eligible patients had squamous cell carcinoma of the uterine cervix, and the FIGO stages were Ib1 in 35, IIa in 12, and IIb in 12 patients. No patients had pelvic/paraortic lymphadenopathy. The median follow-up was 24 months.

Incidents and clinical characteristics of IF

A total of 21 patients were diagnosed with IF after RT. The 2-year overall cumulative incidence of both symptomatic and asymptomatic IF was 36.9% (Fig. 2). On CTCAE version 3.0, grade 1, 2, and 3 were seen in 12 (21.4%), 6 (10.2%), and 3 patients (5.3%), respectively.

On univariate analysis by log-rank test, age >70 years ($P=.004$) and body weight <50 kg ($P=.007$) were thought to be risk factors of pelvic IF. Multivariate analysis by Cox hazard test showed that age >70 years ($P=.007$) and body weight <50 kg ($P=.013$) were significant predisposing factors for developing IF (Table).

The cumulative incidence of symptomatic IF at 2 years was 16.1% (9 patients) in all patients (Fig. 2). Nine patients complained of pelvic or back pain. The pain was palliated by rest or non-narcotic analgesic drugs in all 9 cases, and no patients required surgical intervention. Sixteen patients had multiple fractures, so the pelvic IF was identified at 44 sites. The symptomatic patients had from 1-4 IF sites (mean 2.7 sites), and the asymptomatic patients had 1 or 2 IF sites (mean 1.7 sites). The pelvic IF was seen at the sacroileal (SI) joints (32 sites, 72%), pubis (9 sites, 20%), acetabula (2 sites, 4%), and lumbar spine (1 site, 2%) (Fig. 3).

The external-beam doses of all 44 IF sites were calculated from the isodose curves. It was estimated that the median dose was 49 Gy and the mean dose was 46 Gy (range, 23-50 Gy). The doses of 38 IF sites (86%) were estimated at >45 Gy.

Discussion

Insufficiency fractures occur most often in elderly women with postmenopausal osteoporosis (2). Other predisposing factors include rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy, heparin use, diabetes mellitus, low body weight, current smoking, and RT (15). Fu et al (16) reported that the incidence of IF increased when the dose was above the threshold of 45 Gy. However, there have been no tolerance dose data for IF. In conventional pelvic RT, the irradiated dose of the pelvic bone is usually 45-50 Gy, and the development of IF after pelvic RT at this level has been considered a rare complication (3-5).

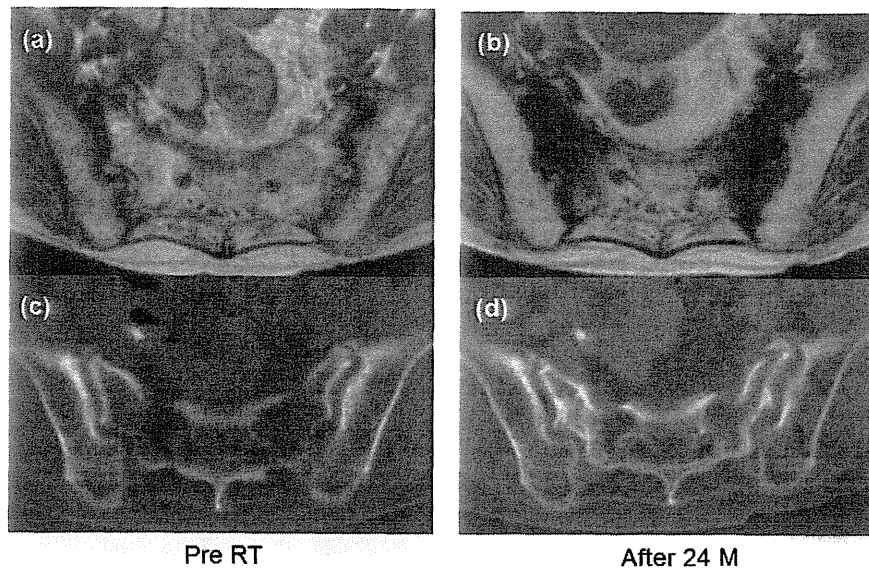


Fig. 1. Pelvic MRI shows low signal intensity in both sacroiliac joints (b) after radiotherapy (RT). Pelvic bone window CT shows (d) cortical fractures and sclerotic changes in the bilateral sacroiliac joints. M = month.

However, several recent studies (6-10) showed that the incidence of IF after pelvic RT might have been underestimated in gynecologic patients. Among these studies, the cumulative incidence of symptomatic IF at 2 years was 11.1%-14.9%, and that at 5 years was 8.2%-17.9%. In our series the cumulative incidence of IF was 36.9% at 2 years in all patients and 16.1% in symptomatic patients. The results of this study showed a relatively higher incidence of IF compared with previously reported data (2-10); however, the rate of occurrence of symptomatic IF was in accordance with other recent studies (6-10). In their prospective MRI study, Blomlie et al (13) reported that 89% of patients (16 of 18) had findings compatible with IF after pelvic RT. They showed that signal changes of MRI in pelvic bones were seen until 24 months after the end of RT, and 56% of patients (10 of 18) complained of pelvic pain. Abe et al (11) showed a 34% incidence of IF after pelvic RT using bone scintigraphy. We performed CT and MRI during the follow-up at least 2 times per year, so as to detect asymptomatic patients (12 of 21, 57.1%) with IF.

The characteristics of irradiated patients can affect the incidence of IF. As revealed in our study, older patients receiving pelvic RT are more susceptible to the development of IF. In our study the incidence of IF at 2 years in patients aged >70 years was 52.8%, almost all the patients were elderly (the median age was 73 years), and all but 4 of the patients were postmenopausal. In the study by Ogino et al (6) all IF patients were postmenopausal, whereas in the study by Baxter et al (8) some of the patients were aged >65 years.

Our study showed that the SI joints are the most commonly involved site of pelvic IF, which agrees with the reports of several previous investigators (7, 9, 10). In our study most fractures were located at the SI joints; a solitary pubic bone fracture was seen in only 1 patient, and solitary acetabulum fracture was not seen. These findings indicated that initial mechanical failure of the sacrum causes other subsequent pelvic bone fracture (10, 13).

As has been reported by many investigators (2, 4, 6, 7, 13), our study showed that the symptoms of all patients were resolved after conservative management based on analgesics and rest. The extent of the lesions may correlate with the severity of symptoms. In the series reported by Blomlie et al (13), all patients without pain had smaller lesions (<1 cm²) on MRI, and it was suggested that small fractures might not be painful. In our study symptomatic patients were more likely to have IF at multiple sites of pelvic bone (mean 2.7 sites) than asymptomatic patients (mean 1.7 sites).

The risk factors of osteoporosis are closely correlated with the development of IF (3, 6). Blomlie et al (13) showed that 95% of patients with IF reported in the literature were postmenopausal women. Ikushima et al (7) reported that the mean age of patients who developed IF was significantly higher than that of other patients (69 years vs 59 years, *P*<.01). Ogino et al (6) showed that low body weight (≤49 kg) and more than 3 deliveries were significant factors for the development of symptomatic IF. In our study, both low body weight (<50 kg) and older age (>70 years) were significant predisposing factors for IF in multivariate analysis. Many medical illnesses or medications, such as rheumatoid arthritis, hyperthyroidism, and corticosteroids, are also reported as risk factors for osteoporosis.

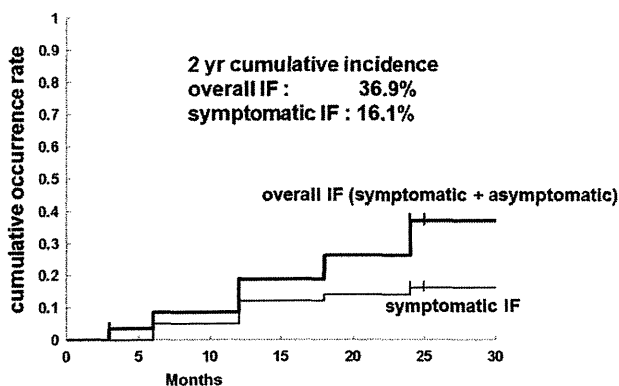


Fig. 2. Graph shows the overall incidence of both symptomatic and asymptomatic insufficiency fractures (IF) (thick line) and the incidence of symptomatic insufficiency fractures (thin line) after pelvic radiotherapy for cervical cancer.

Table Risk factors associated with the development of IF

Variable	IF/n	P	
		Univariate	Multivariate
Age (y)		.004*	.007*
≤70	4/26		
>70	17/33		
Weight (kg)		.007*	.013*
<50	15/29		
≥50	6/30		
Stage		.347	.368
I	12/35		
II	9/24		
Simulation		.249	.271
X-ray	13/30		
CT	8/29		
Beam technique		.192	.211
AP/PA	15/35		
4-field	6/24		
Energy of X-ray		.928	.931
10 MV	14/40		
>10 MV	7/19		
Facilities		.932	.569
East	11/31		
West	10/28		

Abbreviations: AP/PA = anteroposterior/posteroanterior parallel opposing field; IF = insufficiency fracture.
 * P<.05.

In our study, no patients had a history of either rheumatoid arthritis or hyperthyroidism.

It is well known that radiation toxicity is strongly correlated with irradiated volume and dose. In our study, both the 4-field box technique and the AP/PA parallel opposing technique were used. In the 4-field box technique, lateral portals could spare the irradiated volume of the small bowel and rectum and also spare the irradiated volume of the posterior portion of the sacrum and SI joints. Oh et al (9) reported that the incidence of IF was higher in patients receiving the AP/PA technique than in those receiving the 4-field box technique in univariate analysis. In our study there was no significant difference between the 2 techniques. However, in our study these techniques differed only until 20 Gy of EBRT, and the following 30 Gy of EBRT was administered through the same whole-pelvic field with MB.

Patients who received a higher irradiated dose to the pelvic bone had a greater risk of IF. In our study the external-beam doses of all 44 IF sites were estimated to have a median dose of 49 Gy, and the doses of 38 IF sites (86%) were estimated at >45 Gy. There might be a threshold dose for IF at approximately 45 Gy, as reported by Fu et al (16). Oh et al (9) reported that the risk factors of IF were receiving a higher dose (>50.4 Gy) and receiving curative RT. In our study all patients received 50 Gy by EBRT and received an additional dose of HDR-ICBT. Fu et al (16) calculated the contribution of the brachytherapy dose to the pelvic bone and estimated it to be approximately 10% of the central brachytherapy dose. It was uncertain whether this small additional dose of HDR-ICBT to the pelvic bones was one of the causes of the higher occurrence of IF in our study.

Concurrent chemoradiation therapy is used frequently in gynecologic cancer for increasing tumor control, but it is well

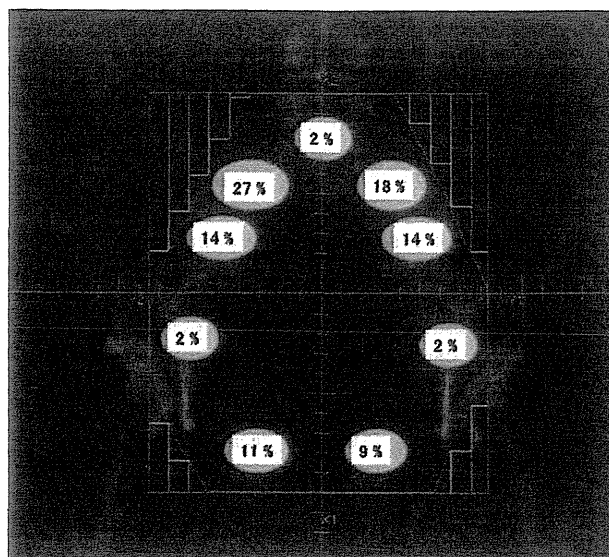


Fig. 3. Schematic shows the distribution of insufficiency fractures in our study population. Some patients had multiple fractures.

known that it also increases radiation toxicity. Thus many investigators have thought that combination therapy with radiation and chemotherapy might increase the risk of IF, but there have been few studies to evaluate this (17). Jenkins et al (17) reported that combined treatment with radiation and chemotherapy might predispose to pelvic fracture in patients with cervical cancer.

Oh et al (9) suggested 2 approaches to reduce the risk of IF. The first approach is to improve the osseous environment by treatment of osteoporosis, and the second approach is to reduce radiation toxicity (9). Sambrook et al (18) reported that bisphosphonate has been used as an effective agent for treatment of osteoporosis, and Guise et al (19) reported that it has also been shown to be effective to reduce cancer-induced bone loss. Further study is required to determine whether it can reduce the risk of IF in patients with high-risk factors such as older age and lower body weight.

The irradiated volume and dose to the sacrum and SI joints might correlate with the risk of IF. Ogino et al (6) suggested that a multibeam arrangement by CT planning could shield the posterior portion of the sacrum and SI joints without inadequate coverage of the target volume. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) can reduce the irradiated dose and volume of normal tissue (20). It may be difficult to achieve significant sparing to reduce the risk of IF because of its proximity to the target volume; however, bone-sparing IMRT may reduce the radiation dose to the pelvic bones and result in a decrease in the occurrence of IF.

There were some limitations to our study. First, we could not evaluate the presence and severity of osteoporosis in patients before treatment. This might have led to under- or overestimation of the true prevalence of pelvic IF.

Second, we did not obtain a short-time-inversion-recovery (STIR) sequence on MRI. Blomlie et al (13) reported that STIR imaging may be the best sequence for visualizing insufficiency fractures, but we did not use this technique because STIR imaging does not provide good contrast between gynecologic organs and the surrounding tissues.

Third, there is no histologic proof that a pelvic IF is indeed just that and not a pathologic fracture within a metastatic or other bone

lesion. However, many investigators (10-13) have emphasized that an appropriate reading of CT, MRI, and/or bone scan is able to definitively diagnose IF. And some investigators (10) have reported that biopsy of a lesion is not recommended because of the high probability of fracture and low diagnostic efficiency.

In conclusion, the development of IF is not a rare complication of standard pelvic RT for cervical cancer, especially in elderly women with low body weight. If patients complain of pelvic pain after pelvic RT for gynecologic malignancies, pelvic IF must be considered in the differential diagnosis. The symptoms of most patients are resolved after conservative management based on analgesics and rest. Knowledge of the IF is useful to rule out bone metastases and thus avoid inappropriate treatment. We plan to conduct a further prospective study in such patients to evaluate whether treatment of osteoporosis using bisphosphonate or sparing bones by using IMRT can decrease the risk of development of IF.

References

1. Lundin B, Bjorkholm E, Lundell M, et al. Insufficiency fractures of the sacrum after radiotherapy for gynaecological malignancy. *Acta Oncol* 1990;29:211-215.
2. Cooper KL, Beabout JW, Swee RG. Insufficiency fractures of the sacrum. *Radiology* 1985;156:15-20.
3. Finiels H, Finiels PJ, Jacquot JM, et al. Fractures of the sacrum caused by bone insufficiency. Meta-analysis of 508 cases. *Presse Med* 1997;26:1568-1573.
4. Konski A, Sowers M. Pelvic fractures following irradiation for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:361-367.
5. Tai P, Hammond A, Dyk JV, et al. Pelvic fractures following irradiation of endometrial and vaginal cancers—a case series and review of literature. *Radiother Oncol* 2000;56:23-28.
6. Ogino I, Okamoto N, Ono Y, et al. Pelvic insufficiency fractures in postmenopausal woman with advanced cervical cancer treated by radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003;68:61-67.
7. Ikushima H, Osaki K, Furutani S, et al. Pelvic bone complications following radiation therapy of gynecologic malignancies: clinical evaluation of radiation-induced pelvic insufficiency fractures. *Gynecol Oncol* 2006;103:1100-1104.
8. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA* 2005;294:2587-2593.
9. Oh D, Huh SJ, Yoon TC, et al. Pelvic insufficiency fracture after pelvic radiotherapy for cervical cancer: analysis of risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1183-1188.
10. Kwon JW, Huh SJ, Yoon TC, et al. Pelvic bone complications after radiation therapy of uterine cervical cancer: evaluation with MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:987-994.
11. Abe H, Nakamura M, Takahashi S, et al. Radiation-induced insufficiency fractures of the pelvis: evaluation with ^{99m}Tc-methylene diphosphonate scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:599-602.
12. Schneider R, Yacovone J, Ghelman B, et al. Unsuspected sacral fractures: detection by radionuclide bone scanning. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:337-341.
13. Blomlie V, Rofstad EK, Talle K, et al. Incidence of radiation-induced insufficiency fractures of the female pelvis: evaluation with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167:1205-1210.
14. Toita T, Kato S, Niibe Y, et al. Prospective multi-Institutional study of definitive radiotherapy with high-dose-rate intracavitary brachytherapy in patients with nonbulky (<4-cm) stage I and II uterine cervical cancer (JAROG0401/JROSG04-2). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;81:e49-e56.
15. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:736-746.
16. Fu AL, Greven KM, Maruyama Y, et al. Radiation osteitis and insufficiency fractures after pelvic irradiation for gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1994;17:248-254.
17. Jenkins PJ, Montefiore DJ, Arnott SJ. Hip complications following chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1995;7:123-126.
18. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-2018.
19. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:1121-1131.
20. Hasselle MD, Rose BS, Kochanski JD, et al. Clinical outcomes of intensity-modulated pelvic radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1436-1445.