

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。乳房温存療法の患者は、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の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、個人情報情報は匿名化され、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(ドキシソルビシン、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る、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

### 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 プロトコー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、手渡しのいずれか)。
- 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限局して 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 に含まない。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 に含まない。

## 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エーマを図 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

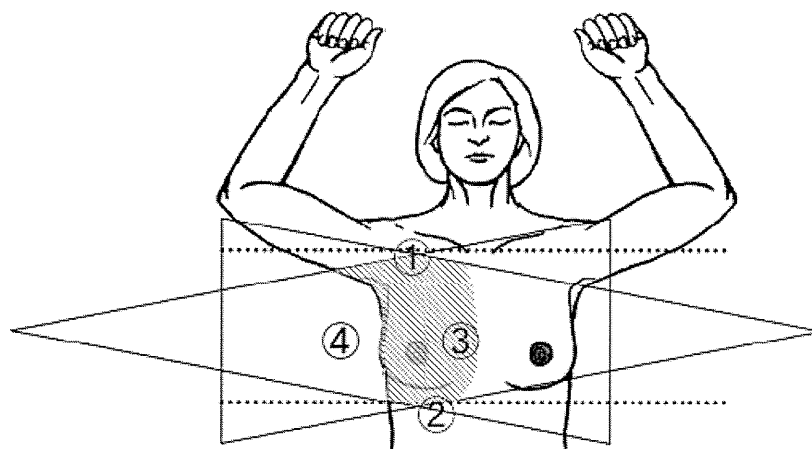


図 6.1.5.a 全乳房照射の標準的照射野のシエーマ

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。

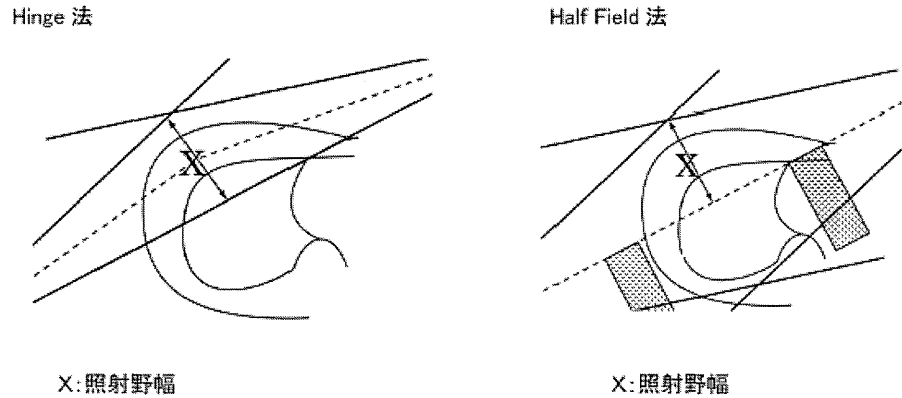


図 6.1.5.b 照射野後縁(肺側)の直線化

Central Lung Distance (CLD)の計測法

Maximum Heart Distance (MHD)の計測法

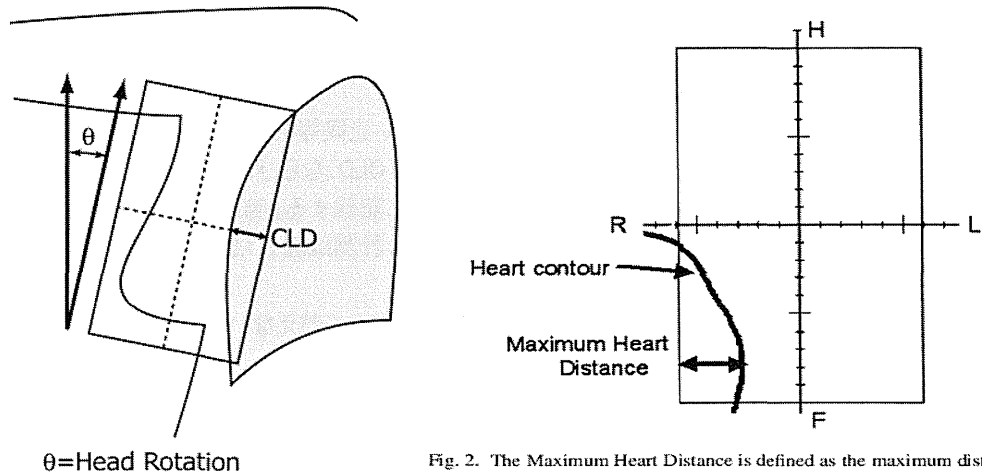


Fig. 2. The Maximum Heart Distance is defined as the maximum distance of the heart contour, as seen in a beam's eye view of the medial tangential field, to the medial field edge.

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ースは使用しない。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 CLD 3 cm 以下とし、心臓に関しては MHD 1 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

プロトコール治療中の照射野、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。
- プロトコール治療休止後、7日以内に再開規準を満たさずプロトコール治療が再開できない場合にはプロトコール治療中止とする。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日以内にプロトコール治療を再開できない場合には、プロトコール治療中止とせず、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ー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ール治療を中止する。

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。

- 
- 5) プロトコール治療中止後に同側乳房に放射線治療以外の追加治療(例:断端近接例に対する局所切除)が必要と判断した場合にも、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。

## 7. 予期される有害反応

### 7.1. 放射線治療により予期される有害反応

本試験においては、放射線治療開始日より90日以内(放射線治療開始日をday1としてday90まで)の有害事象を急性有害事象とし、91日目以降の有害反応を遅発性有害反応として区分する。

- 1) プロトコール治療開始日から90日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて収集する。(有害事象報告に際しては、有害事象のgradingとは別に「因果関係」を検討する)
- 2) プロトコール治療開始日から91日以降の有害事象は、プロトコール治療との因果関係があり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるもの(有害反応)のみを収集する。

#### 7.1.1. 予期される急性有害事象(プロトコール治療開始後90日以内)

- 全身状態: 発熱、疲労(無力、傾眠、倦怠感)、不眠、発汗、体重減少、体重増加
- 血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、リンパ球減少、血小板
- 皮膚科/皮膚: 皮疹: 放射線にともなう皮膚炎-放射線、皮膚乾燥、潮紅、色素沈着、色素脱失、掻痒症/掻痒
- 出血: 血腫
- 感染: 皮膚/皮膚科-皮膚(蜂巣炎)
- 消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- 疼痛: 疼痛-皮膚、乳房、胸壁、胸部/胸郭-細分類不能、胸膜、心臓、心膜、四肢-患側上肢
- リンパ管: 浮腫: 四肢-患側上肢、浮腫: 体幹/生殖器-乳房
- 神経: 気分変動-不安、鬱
- 肺/上気道: 咳、呼吸困難(息切れ)、肺臓炎/肺浸潤、肺線維症
- 心臓: 心嚢液/心膜液(非悪性)、心膜炎

乳房温存療法での全乳房標準照射では高頻度に放射線皮膚炎が発生するが、多くは照射野内の淡い紅斑(Grade 1)で一過性の反応である。時に摩擦部に一致した湿性落屑(Grade 2)が認められることがあるが、その頻度は照射野皮膚の自己ケアを実践することで著明に減少する。乳房温存療法での乳房照射でGrade 3の放射線皮膚炎を生じることは稀である。皮膚以外の有害事象の頻度は低く許容範囲内である。

重篤となりうる有害事象に放射線肺臓炎があるが、症状を伴う重篤なものの発症頻度は1%程度である。標準照射法による主な急性有害事象の発生割合を以下の表7.1.1.に示す。

表 7.1.1 標準照射法による急性有害事象の発生頻度

部位	急性有害事象 (評価規準)	発生頻度	参考文献
全身状態	疲労 (FACT-G* $<$ 37)	43%	[62]
皮膚	放射線皮膚炎		[63]
	(RTOG**-Grade 2 以下)	94%	
	(RTOG**-Grade 3)	5%	
	(RTOG**-Grade 4)	1%	
	皮膚刺激症状	28%	[64]
乳房	疼痛	35%	[64]
	浮腫	20%	[63]
肺/上気道	肺臓炎	1%	[64]
心臓	心膜炎	0.4%	[51]

\* FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy: General.

\*\* RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria

#### 7.1.2. 予期される遅発性有害反応(プロトコール開始後91日以後)

- 全身症状: 疲労、不眠、発汗、体重減少、体重増加
- 皮膚科/皮膚: 皮膚萎縮、皮下脂肪萎縮、皮膚乾燥、潮紅、色素沈着、色素脱失、硬結/線維化、掻痒症/掻痒、皮膚線条、毛細血管拡張症、潰瘍、皮膚科/皮膚科-その他(発汗低下)

- 筋骨格/軟部組織:線維化-深部結合組織、骨折、軟部組織壊死-胸郭
- リンパ管:浮腫:四肢-患側上肢、浮腫:体幹/生殖器-乳房
- 肺/上気道:咳、呼吸困難(息切れ)、肺臓炎/肺浸潤、肺線維症(画像上の変化)
- 心臓全般:心臓虚血/心筋梗塞、心嚢液/心膜液(非悪性)、心膜炎
- 出血:血腫
- 感染:皮膚/皮膚科-皮膚(蜂巣炎)
- 疼痛:疼痛-皮膚、乳房、胸部/胸郭-細分類不能、胸膜、心臓、心膜、四肢-患側上肢
- リンパ管:浮腫:四肢-患側上肢、浮腫:体幹/生殖器-乳房
- 神経:気分変動-不安、鬱
- 二次性悪性腫瘍-悪性腫瘍の治療によると思われるもの

参加施設の標準照射法による遅発性有害反応調査結果を以下の表 7.1.2.に示す(表 2.3.2 を再掲)。

表 7.1.2. 標準照射法での遅発性有害反応発生割合(JCOG 参加 25 施設からのアンケート調査:703 名)

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)

遅発性有害反応で重篤となりうるものとして肋骨骨折、心膜炎、軟部組織壊死が報告されているが、頻度は1%未満である。放射線治療によるとされる二次性悪性腫瘍の発生割合は極めて低く、白血病の発生割合も0.5%以下と稀である。

### 7.1.3. 本試験の治療レジメン(短期照射法)において予期される有害反応

#### 1) 予期される急性有害事象

本試験における全乳房短期照射法では照射される範囲は標準照射法とまったく同等であるので、予期される急性有害事象の項目は同じであると考えられる。その頻度は、短期照射群では治療期間が短いこと、総照射線量が少ないことから、標準照射法に比較して同等かより少ない頻度であることが期待される。

#### 2) 予期される遅発性有害反応

これまでの報告からは、短期照射法による遅発性有害反応の頻度は標準照射法と同等であることが期待される。短期照射法でこれまでに報告されている有害事象の比較を表 7.1.3.に示す。

表 7.1.3 短期照射法による遅発性有害反応発生割合

発表者	Olivotto IA, et al [20]	Ash DV, et al [22]	Whelan T, et al [23]	Imai, et al [25]	The START Trial Group [56]
症例数	186	334	622	70	1018+92*
照射方法	44 Gy/16 分割 /22 日間 ±ブースト照射 5 Gy/2 分割	40 Gy/15 分割 /21 日間 +ブースト照射 15 Gy/5 分割 /7 日間	42.5 Gy/16 分割 /22 日間	40 Gy/16 分割 /22 日間	40 Gy/15 分割/21 日間 ±ブースト照射 10 Gy/5 分割 /7 日間
遅発性有害事象 (≥Grade 2)	乳房違和感 2.4% 硬結 1.6% 毛細血管拡張 0.8%	乳房違和感 9% 浮腫 10% 肺臓炎 4%	皮膚 3% 皮下組織 5%	肋骨骨折 1.4%	虚血性心疾患 1.3% 肋骨骨折 1.4% 肺線維症 1.4%

\* 乳房切除術例を含む

## 7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)の日本語訳)」を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0-4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

「8.2.治療中の検査と評価項目」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

## 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 8.1. 治療前評価項目

#### 8.1.1. 術前評価項目

- 1) 腫瘍: 占拠部位・大きさ(術前 12 週以内の超音波による計測値)
- 2) 腋窩リンパ節: 触知の有無(術前 12 週以内に行われた触診による)
- 3) 原発巣の画像診断: 術前 12 週以内に行われたマンモグラフィおよび超音波検査
- 4) 月経状況

#### 8.1.2. 手術所見

- 1) 術式
- 2) リンパ節郭清
- 3) センチネルリンパ節郭清の有無とセンチネルリンパ節転移陰性
- 4) 同時乳房再建術の有無

#### 8.1.3. 術後登録前評価項目

- 1) 術後、登録前までに評価する項目
  - ① 病歴: 現病歴、既往歴、家族歴
  - ② 全身状態: PS(ECOG)、体重
  - ③ 病理組織診断: 組織型、pTNM 分類、切除断端への癌細胞の露出の有無、切除断端から癌巣までの距離、腋窩リンパ節郭清個数、腋窩リンパ節転移個数、核異型度、脈管浸潤の有無
  - ④ ホルモンレセプター: エストロゲンレセプター(ER)およびプロゲステロンレセプター(PGR)の陽陰性
  - ⑤ HER2/neu 過剰発現の有無(IHC 法および FISH 法: IHC 法で 2+の場合は FISH 法で再検査を行う)
  - ⑥ 安静時 12 誘導心電図
  - ⑦ 胸部 X 線写真
- 2) 登録前 28 日以内に評価する項目  
末梢血算: 白血球数、ヘモグロビン、血小板数

#### 8.1.4. 治療開始前に行う検査(治療開始 28 日前までに施行する検査)

- ① 上半身カラー写真の撮影(「8.4.整容性評価のための写真撮影」参照)  
両手を腰にあてた姿勢で正面から撮影し記録保管する。  
個人情報保護のために鎖骨上から臍までを撮影範囲とし、顔は写さない。
- ② 4-point scoring system による乳房整容性評価  
患側乳房と健側乳房を比較し、表 8.1.4.a に従って Excellent-Good-Fair-Poor の 4-point scoring system[55]を用いて整容性評価を行う。

表 8.1.4.a 4-point scoring system

整容性評価	Excellent:0	Good:1	Fair:2	Poor:3
健側乳房との比較評価	ほとんど左右差がない	わずかな左右差がある	明らかに左右差がある	著しい変形がある(温存乳房として受け入れがたい変形)

#### ③ CTCAE v3.0 に準じた乳房整容性評価

手術単独による乳房整容性の影響を評価するために、患側乳房に対して、照射開始前に下記の項目を評価規準表に従って評価する。評価規準は表 8.1.4.b を参照。

- ・皮膚科/皮膚: 色素沈着、色素脱失
- ・乳房: 乳房の変形、乳頭・乳輪の変型、乳房体積