

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総括 研究報告書

「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に関する研究」

研究分担者 野崎美和子 獨協医科大学教授

研究要旨

乳房温存療法とは乳房温存術と術後照射を組み合わせた早期乳癌の標準治療の一つである。術後照射によって乳房内再発は1/3以下に減少するが、標準照射法では通常25～30回の照射が必要とされており、約5～6週間を要するため乳房温存術後患者が術後放射線治療を受ける場合の時間的負担が大きいことが問題点としてあげられている。これは、日本のみならず世界的に指摘されている問題で、乳房温存療法における術後照射期間を短縮する試みとして、外国では1回照射線量を増加させて治療期間を短縮する「短期照射」と「標準照射」のランダム化比較試験が複数行われ、安全性や有効性に差がなかった。一方で、この「短期照射」を日本人に適応する場合には、日本女性の乳房の形や大きさが西洋人とは異なるため、乳房や皮膚などの正常組織の有害事象が同じかどうかについて確認する必要がある。そこで、1回の照射線量を通常の2Gyから、2.66Gyに増量して16回、約3週間で全乳房照射を完遂するレジメンを用いた「乳房温存療法の術後照射における短期全乳房照射の安全性に関する多施設共同試験」をJCOG放射線治療グループで行って「短期全乳房照射」が日本で安全に施行できるかを確認する。

A. 研究目的

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射42.56 Gy/16分割/22日間（断端近接例では腫瘍床へのブースト照射10.64 Gy/4分割/4日間あり）」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。

- ・ Primary endpoint：3年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）
- ・ Secondary endpoints：全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5年遅発性有害反応発生割合（Grade 2以上）

B. 研究方法

1. 試験デザイン：多施設共同無対照試験
2. 対象患者：乳房温存術後乳癌患者
 - 1) 術前に以下の条件をすべて満たしていることが確認されている
 - 原発腫瘍が単発（マンモグラフィ）
 - 最大腫瘍径が3.0 cm以下（術前超音波）
 - 肺転移を認めない（胸部X線）
 - 術前に薬物療法（化学療法、ホルモン療法、分子標的療法）が施行されていない

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
 - Level Iおよびlevel IIの腋窩リンパ節郭清が行われている、もしくはセンチネルリンパ節転移陰性と診断されている。
 - 鏡視下手術ではない
 - 同時乳房再建術が行われていない
 - 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
 - 浸潤癌である（[3.1.病理組織分類]参照）
 - 腋窩リンパ節転移陽性個数が3個以下である、もしくはセンチネルリンパ節生検が行われて、センチネルリンパ節転移陰性である
 - 切除断端に癌細胞の露出がない
- 4) 以下のリスク因子のいずれかを有する場合には、日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン

に準じて、アンスラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤を用いた術後補助化学療法が行われている。

エストロゲンレセプター（ER）陰性、かつプロゲステロンレセプター（PGR）陰性、かつHer2/neu陰性

Her2/neu過剰発現（IHC3+またはFISH陽性）

- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術から登録日までの期間が70日（10週）以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から28日（4週）以降42日（6週）以内である。
- 6) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
- 7) 20歳以上75歳以下
- 8) Performance status（ECOG）が0または1である
- 9) 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
- 10) 主要な臓器機能が保たれている
- 11) 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

3. 試験治療:

乳房温存手術後の残存乳房に対して下記の放射線治療を行う。病理組織診断による切除断端近接例（切除断端距離 5 mm以下）に対しては腫瘍床へブースト照射を行う。割照射法は以下のとおりとする。

残存乳房照射（42.56 Gy/16分割 /22日間）

ブースト照射（10.64 Gy/4分割/4日間）

線源：線源は以下のとおりとする。

残存乳房接線照射：6 MV以下の X線

ブースト照射：6MeV以上13MeV以下の電子線、あるいは6MV以下の X線

照射野・線量評価点：臨床標的体積（Clinical Target Volume: CTV）ならびに計画

標的体積（Planning Target Volume: PTV）は乳房温存療法ガイドライン[10,23]の

記述に従う。腋窩リンパ節・胸骨傍リンパ節は照射野に含めないものとし、腋窩リン

パ節郭清例と郭清省略例とでPTVは変更しない。線量評価点は乳房接線照射野では照射野の中心（アイソセンター）とし、電子

線を用いたブースト照射ではピーク深度地点とする。

4. 試験の流れ

乳房温存術後 参加同意 登録 試験治療

5年後まで追跡調査

（倫理面への配慮）

- 1) 同意取得方法：登録に先立って担当医は医療機関の承認の得られた同意説明文書を患者本人に渡し、試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で患者に試験への参加について依頼する。
- 2) 機密保持および個人情報保護：個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。
- 3) 健康被害が生じた場合の対策：通常診療と

同様に適切に対応する。

C. 研究経過と結果

本臨床研究プロトコールは平成21年12月8日にJCOGプロトコール審査委員会で承認され、国立がんセンター中央病院でIBR承認の後、平成22年2月18日から試験開始となった。プロトコール作成時に本臨床試験の参照資料を収集する目的で参加予定施設による遅発性有害事象の予備調査を行った。24施設が参加し、703例が集積された。703例中、Grade 2または3の遅発性有害事象が見られた症例は、全体の3.8%であった。

平成21年の世界乳癌コンセンサス会議以後に日本の乳癌薬物療法の適応基準も変遷が見られたため、実臨床に合わせてプロトコールの適格規準を平成22年11月に改訂した。

平成23年7月に登録実数ベースに合わせて登録期間を延長するとともにプロトコール改訂ver1.2を行った。同時にプロトコール治療実施マニュアルを改訂しQA/AC遵守について啓発した。

平成24年8月23日で、予定登録数312例に到達したため登録を終了しや。急性有害事象については1例の予期されないGrade3の有害事象が報告されたが、その他のGrade3以上の有害事象はなかった。プロトコール治療である放射線治療法についてのQA/QCの検証で重大な逸脱例はなかった。

D. 考察

乳房温存術後の照射期間短縮の試みとして、本試験は、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ことを目的としている。

平成24年8月23日をもって登録症例数は312例となり予定症例数に到達した。登録された312例中重篤な急性有害事象は認められず、乳房温存術後の短期全乳房照射は安全に施行可能であると考えられる。急性有害事象については第21回日本乳癌学会で報告した。遅発性有害事象と乳房整容性については継続して経過観察をおこなっていく。

E. 結論

本研究の主たる解析は全登録終了後3年後、最終解析は全登録終了後5年後に行う。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。

G. 研究発表

論文発表・著書

- 1) Kotestu S, Sameshima S, Kubota Y, Hirano K, Suzuki A, Makino N, Sugamata Y, Yoshiba H, Kakihara T, Nozaki M, Oya M: Safety and feasibility of the venous access via internal jugular vein puncture approach for totally implantable venous access device placements compared with subclavian vein puncture. Journal of Cancer Therapy.4: 161-164,2013
- 2) Ishizuna K, Ninomiya N, Kojima M, Nakane E, Kawashima M, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: Paclitaxel-resistant advanced recurrent breast cancer: a case of partial response due to addition of bevacizumab to paclitaxel therapy: a case report. BMC research Notes.6: 254, 2013.
- 3) Ishizuna K, Ninomiya J, Kojima M, Kawashima M, Nishibayashi F, Nozaki M, Yamagishi H, Ueda Y, Oya M: Positive therapeutic response to bevacizumab plus paclitaxel in a patient with advanced life-threatening breast cancer therapy. Dokkyo Journal of Medical Sciences. 40:113-117,2013.

著書

- 1) 野崎美和子:窩分割全乳房照射.チームで取り組む乳癌の放射線療法. 佐々木良平, 淡河恵津世, 唐澤久美子編。メデイカル教育社. 2013. Pp230-233

学会発表

- 1) 野崎美和子, 加賀美芳和, 平岡真寛:放射線治療最前線 窩分割全乳房照射 諸外国臨床試験とASTRガイドラインならびにJCOG臨床試験について. 第21回日本乳癌学会. 浜松. 2013.6.
- 2) 小島誠人, 石綱一央, 中根えりな, 奈良橋健, 瀧澤淳, 二宮淳, 大矢雅敏, 川島実穂, 野崎美和子: 進行・再発乳癌におけるTS-1の位置づけ 第21回日本乳癌学会学術総会. 浜松. 2013.6.
- 3) 石綱一央, 小島誠人, 二宮淳, 中根えりな, 川島実穂, 野崎美和子, 山岸秀嗣, 大矢雅敏: 豊胸術後乳腺に発生した炎症性偽腫瘍の1例. 第21回日本乳癌学会学術総会. 浜松. 2013.6.
- 4) 川島実穂, 野崎美和子, 中根えりな, 石綱一央, 瀧澤淳, 奈良橋健, 二宮淳, 小島誠人, 大矢雅敏: 乳腺MRIにおけるBackground parenchymal enhancement (BPE)についての検討. 第21回日本乳癌学会学術総会. 浜松. 2013.6.

H. 知的財産の権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
現在のところありません。
2. 実用新案登録
現在のところありません。
3. その他
現在のところありません。