（2009 年 5 月現在）

➢ 下記の JCOG 放射線治療グループのうち本附随研究への参加施設は行頭に○印のある 25 施設である。

	医療機関コード	医療機関名	科名（施設名）	研究責任者	コーディネーター	施設放射線治療責任者	年間登録数見込み
	0105	北海道大学病院	放射線科	白土　博樹	鬼丸　力也	白土　博樹	---
○	0109	札幌医科大学	放射線科	晴山　雅人	中田　健生	晴山　雅人	9
○	0403	東北大学病院	放射線治療科	山田　章吾	小川　芳弘	山田　章吾	3
○	1102	埼玉県立がんセンター	放射線科	齊藤　吉弘	齊藤　吉弘	齊藤　吉弘	17
○	1201	国立がんセンター東病院	放射線治療部	荻野　尚	河島　光彦	荻野　尚	7
○	1203	千葉大学医学部	放射線科	宇野　隆	磯部　公一	宇野　隆	*
○	1301	国立がんセンター中央病院	放射線治療部	伊丹　純	加賀美　芳和	伊丹　純	10
○	1303	日本大学医学部板橋病院	放射線科	齋藤　勉	前林　俊也	齋藤　勉	*
○	1306	がん・感染症センター都立駒込病院	放射線科	唐澤　克之	張　大鎮	唐澤　克之	4
○	1308	東京女子医科大学	放射線科	三橋　紀夫	前林　勝也	三橋　紀夫	4
○	1311	国立病院機構東京医療センター	放射線科	萬　篤憲	萬　篤憲	萬　篤憲	5
○	1312	慶應義塾大学病院	放射線科	茂松　直之	大橋　俊夫	茂松　直之	8
○	1319	癌研究会有明病院	放射線治療科	小口　正彦	小塚　拓洋	小口　正彦	2
○	1320	東京大学医学部	放射線科	中川　恵一	寺原　敦朗	中川　恵一	3
○	1410	北里大学医学部	放射線科	早川　和重	新部　譲	早川　和重	1
○	1501	新潟県立がんセンター新潟病院	放射線科	松本　康男	松本　康男	松本　康男	12
○	1901	山梨大学医学部	放射線科	大西　洋	大西　洋	大西　洋	4
○	2002	信州大学医学部	放射線科	佐々木　茂	篠田　充功	佐々木　茂	4
○	2301	愛知県がんセンター中央病院	放射線治療部	古平　毅	古谷　和久	古平　毅	4
○	2601	京都大学医学部附属病院	放射線治療科	平岡　真寛	澁谷　景子	平岡　真寛	5
○	2701	大阪大学医学部	放射線治療科	井上　武宏	礒橋　文明	井上　武宏	5
○	2707	近畿大学医学部	放射線腫瘍学	西村　恭昌	柴田　徹	西村　恭昌	10

○	2708	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	放射線治療科	西山 謹司	中村 聡明	西山 謹司	10
	2808	先端医療センター	放射線治療研究グループ	小久保 雅樹	小久保 雅樹	小久保 雅樹	--
○	3404	広島大学病院	放射線治療部	永田 靖	権丈 雅浩	永田 靖	7
○	4015	九州大学病院	放射線科	本田 浩	塩山 善之	本田 浩	2
○	4701	琉球大学医学部	放射線科	戸板 孝文	玉城 稚奈	戸板 孝文	*

12.6 研究計画書作成

JCOG放射線治療グループ 遺伝子解析ワーキンググループ

秋元哲夫、大屋夏生、坂田耕一、板坂 聡、中村聡明、加賀美芳和、古平 毅

鹿間直人、小口正彦、石倉 聡、平岡真寛

12.7 JCOG0701研究代表者

加賀美芳和（国立がんセンター中央病院放射線治療部）

連絡先:〒104-0045東京都中央区築地5-1-1

Tel 03-3542-2511 Fax 03-3248-5530

E-mail: ykagami@ncc.go.jp

12.8 JCOG0701研究事務局

古平 毅（愛知がんセンター中央病院放射線治療部）

連絡先:〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1－1

Tel 052-762-6111 Fax 052-752-8390

E-mail: 109103@aichi-cc.jp

鹿間直人（聖路加国際病院）

連絡先 〒104-8560 東京都中央区明石町9-1

Tel 03-3541-5151 (5000) Fax 03-3544-0649

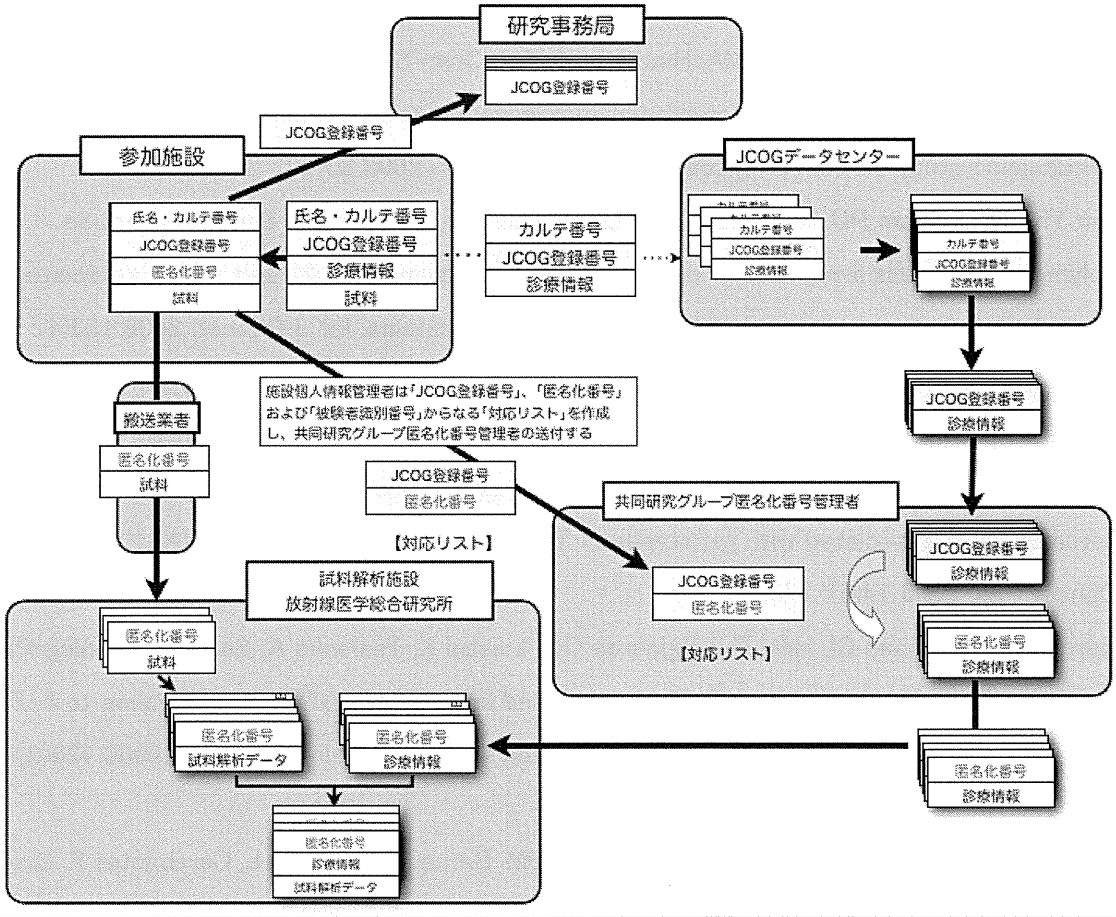
E-mail: naoshika@luke.or.jp

13 研究成果の公表

共同研究者と協議の上、報告をまとめ公表する。研究代表者、研究事務局または共同研究者が論文を作成し、学会発表を行う。

附図:連結匿名化の流れ

全体の流れ



＃共同研究グループ匿名化番号管理者は国立がんセンター研究所疾病ゲノムセンター(吉田輝彦)に委託。

＃試料解析実施施設は放射線医学総合研究所　重粒子線医科学センター

14 参考文献

1) Lu J, Wang LE, Xiong P, Sturgis EM, Spitz MR, Wei Q. 172G>T variant in the 5' untranslated region of DNA repair gene RAD51 reduces risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and interacts with a P53 codon 72 variant. Carcinogenesis. 2007 28(5): 988-994.

2) Fu YP, Yu JC, Cheng TC, Lou MA, Hsu GC, Wu CY, Chen ST, Wu HS, Wu PE, Shen CY. Breast cancer risk associated with genotypic polymorphism of the nonhomologous end-joining genes: a multigenic study on cancer susceptibility. Cancer Res. 2003 63(10): 2440-2446.

3) Qin YR, Fu L, Sham PC, Kwong DL, Zhu CL, Chu KK, Li Y, Guan XY. Single-nucleotide polymorphism-mass array reveals commonly deleted regions at 3p22 and 3p14.2 associate with poor clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2008 123(4): 826-830.

4) Lehnerdt GF, Franz P, Zaqoul A, Schmitz KJ, Grehl S, Lang S, Schmid KW, Siffert W, Jahnke K, Frey UH. Overall and relapse-free survival in oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma are associated with genotypes of T393C polymorphism of the GNAS1 gene. Clin Cancer Res. 2008 14(6): 1753-8.

5) Nordgard SH, Alnaes GI, Hihn B, Lingjaerde OC, Liestøl K, Tsalenko A, Sørlie T, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Kristensen VN. Pathway based analysis of SNPs with relevance to 5-FU therapy: relation to intratumoral mRNA expression and survival. Int J Cancer. 2008 123(3): 577-578.

6) Colomer R, Monzo M, Tusquets I, Rifa J, Baena JM, Barnadas A, Calvo L, Carabantes F, Crespo C, Muñoz M, Llombart A, Plazaola A, Artells R, Gilabert M, Lloveras B, Alba E. A single-nucleotide polymorphism in the aromatase gene is associated with the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole in advanced breast carcinoma. Clin Cancer Res. 2008 14(3): 811-816.

7) Iwata M, Iwakawa M, Noda S, Ohta T, Minfu Y, Kimura T, Shibuya H, Imai T. Correlation between single nucleotide polymorphisms and jejunal crypt cell apoptosis after whole body irradiation. Int J Radiat Biol. 2007 83(3): 181-186.

8) Chen K, Hu Z, Wang LE, Sturgis EM, El-Naggar AK, Zhang W, Wei Q. Single-nucleotide polymorphisms at the TP53-binding or responsive promoter regions of BAX and BCL2 genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Carcinogenesis. 2007 28(9): 2008-2012.

9) De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K, Bacher K, Vral A, De Neve W, Thierens H. TGFbeta1 polymorphisms and late clinical radiosensitivity in patients treated for gynecologic tumors. Int J

Radiat Oncol Biol Phys. 2006 65(4): 1240-1248.

10) Terrazzino S, Agostini M, Pucciarelli S, Pasetto LM, Friso ML, Ambrosi A, Lisi V, Leon A, Lise M, Nitti D. A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene predicts poor tumor response in rectal cancer patients receiving preoperative chemoradiation. Pharmacogenet Genomics. 2006 16(11): 817-824.

11) Damaraju S, Murray D, Dufour J, Carandang D, Myrehaug S, Fallone G, Field C, Greiner R, Hanson J, Cass CE, Parliament M. Association of DNA repair and steroid metabolism gene polymorphisms with clinical late toxicity in patients treated with conformal radiotherapy for prostate cancer. Clin Cancer Res. 2006 12(8): 2545-2554.

12) Chang-Claude J, Popanda O, Tan XL, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, Haase W, Sautter-Bihl ML, Wenz F, Schmezer P, Ambrosone CB. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. Clin Cancer Res. 2005 11(13): 4802-4809.

13) Scheurer ME, Amirian E, Cao Y, Gilbert MR, Aldape KD, Kornguth DG, El-Zein R, Bondy ML. Polymorphisms in the interleukin-4 receptor gene are associated with better survival in patients with glioblastoma. Clin Cancer Res. 2008 14(20): 6640-6646.

14) Tu HF, Chen HW, Kao SY, Lin SC, Liu CJ, Chang KW. MDM2 SNP 309 and p53 codon 72 polymorphisms are associated with the outcome of oral carcinoma patients receiving postoperative irradiation. Radiother Oncol. 2008 87(2): 243-252.

15) de Haas EC, Zwart N, Meijer C, Nuver J, Boezen HM, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ, van der Steege G, Sleijfer DT, Gietema JA. Variation in bleomycin hydrolase gene is associated with reduced survival after chemotherapy for testicular germ cell cancer. J Clin Oncol. 2008 26(11): 1817-1823.

16) Schaich M, Kestel L, Pfirrmann M, Robel K, Illmer T, Kramer M, Dill C, Ehninger G, Schackert G, Krex D. A MDR1 (ABCB1) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients. Ann Oncol. 2009 20(1): 175-181.

17) Isomura M, Oya N, Tachiiri S, Kaneyasu Y, Nishimura Y, Akimoto T, Hareyama M, Sugita T, Mitsuhashi N, Yamashita T, Aoki M, Sai H, Hirokawa Y, Sakata K, Karasawa K, Tomida A, Tsuruo T, Miki Y, Noda T, Hiraoka M. IL12RB2 and ABCA1 genes are associated with susceptibility to radiation dermatitis. Clin Cancer Res. 2008 14(20): 6683-6689.

18) Suga T, Ishikawa A, Kohda M, Otsuka Y, Yamada S, Yamamoto N, Shibamoto Y, Ogawa Y, Nomura K, Sho K, Omura M, Sekiguchi K, Kikuchi Y, Michikawa Y, Noda S, Sagara M, Ohashi J, Yoshinaga S, Mizoe J, Tsujii H, Iwakawa M, Imai T. Haplotype-based analysis of genes

associated with risk of adverse skin reactions after radiotherapy in breast cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 69(3): 685-693.

19) Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J, Herskind C, Haviland J, Owen R, Homewood J, Bliss J, Yarnold J. TGFB1 polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer. Radiother Oncol. 2005 75(1): 18-21.

20) Suga T, Iwakawa M, Tsuji H, Ishikawa H, Oda E, Noda S, Otsuka Y, Ishikawa A, Ishikawa K, Shimazaki J, Mizoe JE, Tsujii H, Imai T. Influence of multiple genetic polymorphisms on genitourinary morbidity after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 72(3): 808-813.

21) Burri RJ, Stock RG, Cesaretti JA, Atencio DP, Peters S, Peters CA, Fan G, Stone NN, Ostrer H, Rosenstein BS. Association of single nucleotide polymorphisms in SOD2, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer. Radiat Res. 2008 170(1): 49-55.

22) Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE, Mornex F, Pèlegrin A, Dubois JB, Mirimanoff RO, Rosenstein BS. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. Clin Cancer Res. 2008 14(19): 6284-6288.

23) Carles J, Monzo M, Amat M, Jansa S, Artells R, Navarro A, Foro P, Alameda F, Gayete A, Gel B, Miguel M, Albanell J, Fabregat X. Single-nucleotide polymorphisms in base excision repair, nucleotide excision repair, and double strand break genes as markers for response to radiotherapy in patients with Stage I to II head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 66(4): 1022-1030.

24) Quarmby S, Fakhoury H, Levine E, Barber J, Wylie J, Hajeer AH, West C, Stewart A, Magee B, Kumar S. Association of transforming growth factor beta-1 single nucleotide polymorphisms with radiation-induced damage to normal tissues in breast cancer patients. Int J Radiat Biol. 2003 79(2): 137-143.

25) Giotopoulos G, Symonds RP, Foweraker K, Griffin M, Peat I, Osman A, Plumb M. The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes. Br J Cancer. 2007 96(6): 1001-1007.

26) Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Overgaard J. Prediction of normal tissue radiosensitivity from polymorphisms in candidate genes. Radiother Oncol. 2003 69(2): 127-135.

JCOG

Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
放射線治療グループ

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業（H21-がん臨床-一般-018）
「放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究」班
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-21
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」

JCOG0906

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実施計画書 ver1.2

Convenient Breast Accelerated Radiation Therapy

略称：CONBAT Trial

グループ代表者：平岡真寛
京都大学医学部附属病院

研究代表者　：加賀美芳和
昭和大学病院放射線治療科
〒142-8555　東京都品川区旗の台 1-5-8
TEL&FAX：03-3784-8835
E-mail：kagami@med.showa-u.ac.jp

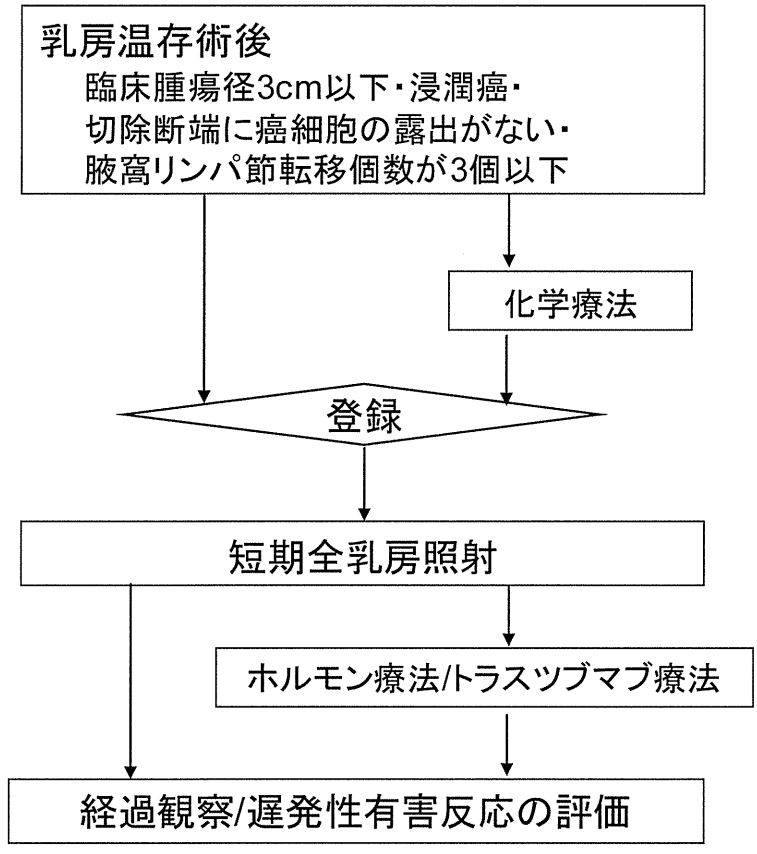
研究事務局　：野崎美和子
獨協医科大学越谷病院放射線科
〒343-8555　埼玉県越谷市南越谷 2-1-50
TEL：048-965-1111
FAX：048-965-8759
E-mail：miwako@dokkyomed.ac.jp

：光森通英
京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学

2006 年 12 月　9 日　JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認（PC604）
2009 年 12 月　8 日　JCOG プロトコール審査委員会審査承認
2010 年 10 月 19 日　ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認　11 月 1 日発効
2011 年 7 月 20 日　ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認　7 月 25 日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 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)

0.3. 対象

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 原発腫瘍が多発でない(マンモグラフィ)
   ② 最大腫瘍径が 3.0 cm 以下(術前超音波)
   ③ 肺転移を認めない(胸部 X 線)
   ④ 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
   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 i) センチネルリンパ節生検で転移陰性と確認、ii) Level I までの腋窩リンパ節郭清が行われ転移陰性と確認、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、のいずれかを満たす
   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(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) 「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) 主要な臓器機能が保たれている
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

0.4. 治療

0.4.1. 放射線療法

1) 分割照射方法: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。分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)
2) 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
3) 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) 照射開始のタイミング:登録後 14 日以内に照射を開始する。

0.4.2. ホルモン療法と化学療法

<u>放射線治療との併用(プロトコール治療)</u>

1) 放射線治療期間中の化学療法の同時併用は許容されない
2) 放射線治療期間中のホルモン療法の同時併用は許容される
3) 放射線治療期間中のトラスツズマブ(ハーセプチン®)と照射との同時併用は許容されない

<u>放射線治療後の補助療法(後治療)</u>

1) ホルモンレセプター陽性例(エストロゲンレセプター陽性、プロゲステロンレセプター陽性のいずれか、あ

るいは両方を満たす)に対してはホルモン療法を行う(6.5.参照)。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

2) HER2/neu 過剰発現例に対する術後補助療法は、日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)に準拠したトラスツズマブの投与を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:310 名

登録期間:2.5 年。主たる解析:登録終了 3 年後。追跡期間:登録終了後 5 年。総研究期間:7.5 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(5.1.、16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

目次

0. 概要 2

0.1. シェーマ 2
0.2. 目的 2
0.3. 対象 2
0.4. 治療 3
0.5. 予定登録数と研究期間 4
0.6. 問い合わせ先 4

1. 目的 8

2. 背景と試験計画の根拠 9

2.1. 対象 9
2.2. 対象に対する標準治療 13
2.3. 治療計画設定の根拠 17
2.4. 試験デザイン 22
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約 23
2.6. 本試験の意義 24
2.7. 附随研究 24

3. 本試験で用いる規準・定義 25

3.1. 病理組織分類 25
3.2. 病期分類 26

4. 患者選択規準 28

4.1. 適格規準(組み入れ規準) 28
4.2. 除外規準 29

5. 登録・割付 30

5.1. 登録の手順 30

6. 治療計画と治療変更規準 31

6.1. プロトコール治療(放射線治療) 31
6.2. プロトコール治療中止・完了規準 35
6.3. 治療変更規準 36
6.4. 併用療法・支持療法 36
6.5. 後治療 37

7. 予期される有害反応 39

7.1. 放射線治療により予期される有害反応 39
7.2. 有害事象/有害反応の評価 41

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール 42

8.1. 治療前評価項目 42
8.2. 治療中の検査と評価項目 43
8.3. 治療終了後の検査と評価項目 43
8.4. 整容性評価のための写真撮影 46
8.5. スタディカレンダー 48

9. データ収集 49

9.1. 記録用紙(CASE REPORT FORM : CRF) 49
9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの 50

10. 有害事象の報告 51

10.1. 報告義務のある有害事象 51
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順 51
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務 52
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応 53
10.5. 効果・安全性評価委員会での検討 53

11. 効果判定とエンドポイントの定義 54

11.1. 効果判定 54
11.2. 解析対象集団の定義 54
11.3. エンドポイントの定義 54

12. 統計的事項 58

12.1. 主たる解析と判断規準 58
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間 58
12.3. 中間解析と試験の早期中止 59
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析 59
12.5. 最終解析 60

13. 倫理的事項 61

13.1. 患者の保護 61
13.2. インフォームドコンセント 61
13.3. 個人情報の保護と患者識別 62
13.4. プロトコールの遵守 63
13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認 63
13.6. プロトコールの内容変更について 63
13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について 64
13.8. 補償について 64

14. モニタリングと監査 65

14.1. 定期モニタリング 65
14.2. 施設訪問監査 67
14.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動 67

15. 特記事項 68

15.1. 乳房整容性の中央判定 68
15.2. 附随研究 68

16. 研究組織 70

16.1. 本試験の主たる研究班(資金源) 70
16.2. JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ) 70
16.3. JCOG 代表者 70
16.4. 研究グループとグループ代表者 70
16.5. 研究代表者 71
16.6. 研究事務局 71
16.7. 参加施設 72
16.8. JCOG プロトコール審査委員会 73
16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会 73

16.10. JCOG 監査委員会 74
16.11. データセンター/運営事務局 74
16.12. 放射線治療品質管理・品質保証支援組織 74
16.13. プロトコール作成 75

17. 研究結果の発表 76

18. 参考文献 77

19. 付表 APPENDIX 80

1. 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)

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

日本人女性の乳がんの年齢調整年間罹患率は女性における悪性腫瘍の第 1 位で、年間死亡率は 2006 年には大腸がん、胃がん、肺がんに次いで第 4 位となった。2006 年の年間乳がん死亡者数は 11,174 人で、罹患率、死亡率ともに年々増加している。近年、女性の悪性腫瘍で年齢調整罹患率が増加している疾患は、乳がん、肺がん、卵巣がんであるが、年齢調整死亡率で増加傾向が認められるのは乳がんのみで、特に 50 歳から 60 歳代の死亡率が増加している。日本人女性の年間乳がん罹患者数は 2001 年では 40,675 人で、全がん罹患者の 16.7%を占めている[1]。

2.1.2. 臨床病理

乳癌は、病理組織分類において、非浸潤癌、浸潤癌、Paget 癌に大別される。非浸潤癌は癌細胞が乳管内あるいは小葉内に限局し、間質への浸潤が見られないものをいい、浸潤癌とは癌細胞が間質へ浸潤しているものをいう。Paget 病は乳頭・乳輪の表皮内浸潤を特徴とする癌である。我が国では乳癌の中で浸潤癌の割合が最も高く、約 80%が浸潤癌である。浸潤癌は組織亜型として、浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌)と、比較的まれで特異な組織形態を示す特殊型に分類される[2]。

2.1.3. 病期分類

乳癌の TNM 病期分類(UICC 2002 に準拠)は腫瘍の大きさ、所属リンパ節転移、遠隔転移の有無によって下記のように分類される[2]。

表 2.1.3. TNM 病期分類

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

1) 原発腫瘍—T 分類

T1:最大径が 2.0 cm 以下の腫瘍

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

2) 所属リンパ節—N 分類

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

所属リンパ節のうち腋窩(同側)リンパ節は、胸筋間リンパ節(Rotter リンパ節)および腋窩静脈とその支流に沿うリンパ節を指し、以下の level に分類される。

Level I (下部腋窩):小胸筋の外縁より外側に存在するリンパ節

Level II(中部腋窩):小胸筋の内縁と外縁の間に存在するリンパ節(Rotter リンパ節)

Level III(最上部腋窩):最上部腋窩および小胸筋の内側縁より内側に存在するリンパ節(鎖骨直下または鎖骨下リンパ節は除く。)

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

臨床病期 I・II 期の浸潤性乳癌に対する局所療法では、乳房切除術に加え、乳房温存療法が標準治療の一つである。乳房温存療法は乳房温存手術と温存乳房に対する術後照射を組み合わせた治療方法である。

Early Breast CancerTrialist' Collaborative Group (EBCTCG) の 3,100 名を対象としたメタアナリシスでは、乳房温存療法と乳房切除術で、10 年全生存割合がそれぞれ 71.7%、71.5%であり[3]、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)と Danish Breast Cancer Cooperative Group(DBCG)の統合解析では乳房温存療法を受けた患者 879 名の 10 年全生存割合は 67%(95%CI:64-71%)、乳房切除術を受けた患者 893 名の 10 年全生存割合は 67%(95%CI:64-70%)で、乳房温存療法と乳房切除術の長期予後に差は認められていない[4]。なお、腫瘍径が 3 cm を超える場合は術前化学療法によって腫瘍縮小を図ることにより温存手術が行われる場合もある。

乳房温存療法では乳房切除術と同様に腋窩リンパ節郭清術が標準術式として同時に行われるが、近年では手技に習熟した外科医がセンチネルリンパ節(原発巣からのリンパ流が最初に流入するリンパ節)生検を行い、センチネルリンパ節転移陰性例における腋窩リンパ節郭清を省略することは妥当であると評価されている[5]。

術後は腋窩リンパ節の病理組織学的検索による転移陽性個数と、腫瘍細胞のホルモン感受性によってリスク分類が行われ、術後補助療法が施行される。

臨床病期 III 期の局所進行乳癌では手術単独治療は選択されるべきではなく、術前化学療法後に温存手術を行い、術後に放射線治療や化学療法を加えることが推奨されている [5]。

臨床病期 IV 期の転移性乳癌に対しては、ホルモン療法、分子標的療法を含む化学療法が行われる。

手術可能例での病期別 5 年生存割合は I 期 96%、IIA 期 87-89%、IIB 期 79-82%、IIIA 期 45-66%である [6]。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

乳癌は乳房という表在臓器に発生する疾患で、自己触診あるいは検診によって発見され、早期に医療機関を受診することが多いため原疾患に起因する合併症は極めて少ない。血性乳汁分泌や腫瘤自壊による潰瘍形成・出血などが報告されているが、特に本試験の対象である臨床的腫瘍径 3 cm 以下、腋窩リンパ節転移陽性個数 3 個以下の早期乳癌では腫瘍関連合併症はほとんどみられない。

2.1.6. 再発/増悪形式

乳癌の再発形式は局所再発と遠隔再発に分類される。局所再発はさらに患側乳房内再発と領域リンパ節再発の二つに分けられる。乳房温存療法後の乳房内再発割合は、5 年で約 5-10%、10 年で約 10-15%である。乳房内再発に対する治療は、一般的には乳房切除術が行われる[5]。The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B6 の 20 年間の経過観察では、乳房温存療法を受けた患者 628 名中 214 名(34%)が再発し、再発部位は患側乳房内再発 2.7%、領域リンパ節再発 5.4%、遠隔再発 26.0%であった。また、対側乳癌は 9.4%、二次がんは 7.8%、他病死 11.0%と報告されている[11]。乳癌では治療後 10 年以上経過したのちにも局所再発や遠隔転移が認められることが特徴である。

2.1.7. 予後因子/予測因子

原発性乳癌の予後因子は、表 2.1.7.a に示したように、腋窩リンパ節転移の有無・転移個数、年齢、閉経状況、原発巣の病理学的異型度(グレード)、HER2 タンパクの過剰発現の有無、エストロゲンレセプター、腫瘍の大きさなどが挙げられる。[59]

表 2.1.7.a 原発性乳癌の予後因子 [59]

予後因子	分類	予後
腋窩リンパ節転移	なし/あり	CSS ハザード比.1.8 (95%CI:0.5～2.0)
年齢	35 歳未満/35 歳以上 50 歳未満/50 歳以上	8 年 CSS 35 歳未満 73%、35 歳以上 50 歳未満 84%、50 歳以上 90%
閉経状況	50 歳未満/50 歳以上	死亡ハザード比 1.28 (95%CI:1.03-1.59)
病理学的異型度	Grade 1/2/3	グレード 1/2 の CSS ハザード比 1.6(95%CI:1.1～2.5) グレード 1/3 の CSS ハザード比 2.4(95%CI:2.6～5.4)
HER2 過剰発現	なし/あり	5 年 OS ハザード比 2.4(95%CI:1.0～5.4)
エストロゲンレセプター	ER 陽性/ER 陰性	5 年 DFS:ER 陽性 74%、ER 陰性 66% 5 年 OS:ER 陽性 92%、ER 陰性 82%
腫瘍の大きさ	2 cm 未満/2 cm 以上	CSS ハザード比 1.4 (95%CI:1.1～1.6)

CSS: Cancer-specific survival、OS: Overall survival、DFS: Disease-free survival、ER: Estrogen receptor

これらの予後因子を組み合わせて総合的に評価することが国際的なコンセンサス会議(St. Gallen, 2007)で提唱されており、表 2.1.7.b に示した規準により、リスクに応じた術後全身療法が選択される。

表 2.1.7.b 手術可能乳癌のリスクカテゴリー(St. Gallen 2007 コンセンサス会議[7])

リスクカテゴリー	
低リスク	腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてに該当する患者 ・病理学的腫瘍径 2 cm 以下 ・病理学的異型度 Grade 1 ・腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がない ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない ・ER または PgR 発現あり ・年齢 35 歳以上
中間リスク	腋窩リンパ節転移陰性で以下のいずれかに該当する患者 ・病理学的腫瘍径 2 cm を超える ・病理学的異型度 Grade 2、3 ・腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がある ・ER,および PgR 発現なし ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある ・年齢 35 歳未満
	腋窩リンパ節転移 1～3 個陽性で以下のすべてに該当する患者 ・ER または PgR 発現あり ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない
高リスク	腋窩リンパ節転移 1～3 個陽性で以下のいずれかに該当する患者 ・ER および PgR 発現なし ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある
	腋窩リンパ節転移 4 個以上陽性

上記の予後因子に加えて、乳房温存療法後の患側乳房内局所再発に関する予後因子は、切除断端への癌細胞露出の有無(切除断端 5 mm 以下/5 mm 超のハザード比 1.84、95%CI 0.89～3.77)と多発病巣の有無が重要である。多発病巣の有無での患側乳房内局所再発割合については、Kurtz らが単発 525 名と多発 61 名でそれぞれ 11%、25%(観察期間中央値 5.9 年, p<0.005)[68]、Wilson らが単発 1,047 名と多発 13 名でそれぞれ 12%と 25%(6 年局所無再発生存割合、p=0.403)[69]、Leopold らが単発 707 名と多発 10 名でそれぞれ 11%と 40%(中央観察期間中央値 6.3 年, p=0.019)[70]であったと報告しており、いずれも多発病巣で乳房内局所再発割合が高い傾向を認めた。

一方、HER2 タンパクとホルモンレセプターの有無は、治療効果の予測因子でもある。乳癌の 20-30%に認められる HER2 タンパク過剰発現例に対しては HER2 抗原に対するモノクロナール抗体であるトラスツズマブ(ハーセプチン®)が有効である。また、乳癌の 60%に認められるホルモンレセプター陽性例(エストロゲンレセプター陽性かプロゲステロンレセプター陽性のいずれか、あるいは、両方が陽性)に対してはホルモン療法が有効である。

＜Ver1.1.での追記事項＞

2007 年の St.Gallen コンセンサス会議では表 2.1.7.b に掲げたリスクカテゴリーに応じて術後薬物療法を選択するよう推奨されていたが、2009 年の St.Gallen コンセンサス会議では、術後薬物療法を選択する際には、乳癌の生物学的特性と再発リスクに応じて治療手段を選択し、患者の治療に対する希望を考慮して治療方針を決定することが推奨された。そのため、表 2.1.7.c に示すように 2007 年に提唱されたリスクカテゴリーのうち病理学的異型度 Grade 2、腋窩リンパ節転移個数 1～3 個、病理組織学的浸潤径は術後薬物療法の決定因子として重要ではないとされた[71]。

また、St.Gallen 2009 コンセンサス会議ではエストロゲンレセプターが免疫組織化学染色(IHC)で少しでも陽性ならばホルモン療法の適応となることが明記された[71]。

表 2.1.7.c　St.Gallen 2009 コンセンサス会議による薬物療法選択の病理組織学的因子[71]

臨床病理学的因子	化学療法・内分泌療法併用の相対的適応	決定には役立たない因子	内分泌療法単独の相対的適応
ホルモン受容体	より低い ER および PgR 発現レベル		より高い ER および PgR 発現レベル
組織学的グレード	Grade 3	Grade 2	Grade 1
増殖の程度	高度*	中等度*	低度*
腋窩リンパ節転移	4 個以上陽性	1-3 個陽性	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤	広域な脈管浸潤あり		広域な脈管浸潤なし
病理学的腫瘍径 (pT)	＞5 cm	2.1-5 cm	≦2 cm

＊ 増殖の指標：Ki67 ラベリング・インデックス（LI）（例えば低 LI ≦15%、中間 LI = 16-30%、高 LI >30%）と核分裂像の頻度

2.1.8. 対象集団選択の根拠

本試験では、乳房温存手術が施行され病理組織学的に確定診断がなされた浸潤癌のうち、術前超音波検査による臨床的腫瘍径 3 cm 以下で、病理組織学的腋窩リンパ節転移陽性個数が 3 個以下であるものを対象として選択した。切除断端に癌細胞が露出している場合や乳房内多発病巣を有する場合は対象から除外した。この根拠を以下に述べる。

1) 病理組織型

乳癌の病理組織型では浸潤癌が全体の約 80%を占め、浸潤癌のすべての組織亜型が乳房温存療法の適応である。非浸潤癌についても、乳房温存療法が標準治療の一つとして推奨されているが、非浸潤癌では理論的には腋窩リンパ節転移は存在せず、疾患特異的死亡率（10 年）は 1.9%と報告されている[8]。そのため、NCCN ガイドラインでは非浸潤癌を浸潤癌とは異なるリスクカテゴリーに分類しており、標準治療で腋窩リンパ節郭清術が推奨されない[9]。浸潤癌と非浸潤癌では進展形式、予後、標準治療が異なることから、本臨床試験では浸潤癌のみを対象とすることとした。

2) 臨床的腫瘍径

乳房温存療法では局所制御と乳房整容性の両方を満たすことが要求されるため、腫瘍径、多発病巣の有無、切除断端の病理組織学的評価が乳房温存療法の適応を考える上で重要となる。乳房の大きさと腫瘤の大きさのバランスから、我が国では術前臨床的腫瘍径 3 cm まで、諸外国では 5 cm までが乳房温存療法の適応とされている。術前臨床的腫瘍径は触診、マンモグラフィ、超音波検査で評価されるが、このうち術前超音波検査による計測が腫瘍径 3 cm以下の症例で病理的腫瘍径とよく相関する[66, 67]と報告されているので、本試験では臨床的腫瘍径として術前超音波検査による計測値を用いることとした。一般に腫瘍径が増大するに従って切除範囲が広くなり、治療後の乳房整容性が低下する。また、腫瘍径 3 cm を超える腫瘍に対しては術前化学療法を施行し、腫瘍縮小後に温存手術を施行することが望ましいとされる。しかし、現時点では術前化学療法で腫瘍を縮小させた後に乳房温存療法を行った場合の長期成績が十分に明らかになってはいないこと、また術前化学療法後の切除断端の評価を術前化学療法非施行例と同等に扱うことができるかどうかを判断するための十分な情報がないことなどから、術前化学療法を施行した患者は本試験では対象外とした。

3) 腋窩リンパ節転移個数

乳房温存療法での腋窩リンパ節転移の有無と局所制御の関係については、1,851 名のランダム化比較試験（NSABP-B04）の結果がある。この試験では、腋窩リンパ節転移陰性例での 20 年同側乳房内再発割合が非照射群 39.2%に対して照射群 14.3%、転移陽性例での 20 年同側乳房内再発割合が非照射群 44.2%に対して照射群 8.8%であり、腋窩リンパ節転移陽性例においても同様に放射線治療の効果が認められたという結果であった[11]。St.Gallen2007 コンセンサス会議でのリスク分類では、腋窩リンパ節転移陰性であっても他のリスク因子を有する場合は中間リスクとされ、腋窩リンパ節転移 1～3 個までの陽性例と同じリスクグループに分類されており、以後に行う化学療法や放射線治療は同じ治療戦略に基づいて行われる[7,9]。そのため腋窩リンパ節転移陰性例と転移 1～3 個までの陽性例は同じリスクと考え、本試験の対象とした。一方、腋窩リンパ節転移 4 個以上の転移陽性例では高リスク群として強力な化学療法や腋窩・鎖骨上窩リンパ節照射が必要とされるな

ど 3 個以下の陽性例とは治療方針が異なり、遠隔成績も不良であるため、本試験の対象から除外した。

＜Ver1.1 での追記事項＞

St.Gallen 2009 コンセンサス会議では腋窩リンパ節転移 1～3 個陽性は薬物療法の手段決定に際して重要な因子にはならないことが明記された[71]。Ver1.0 ではこれらは術後補助化学療法を行ってから本試験に登録することとしていたが、St.Gallen 2009 コンセンサス会議の結果を受けて、ver1.1 以降では腋窩リンパ節転移 1～3 個陽性例は術後補助化学療法の適応を決定する因子より削除することとした。

4) 多発病巣

多発病巣は切除範囲が広くなり乳房内再発割合も高いので一般に乳房温存療法の適応から除外されている。本試験でもマンモグラフィにて多発病巣が認められた患者は対象とはしない。

5) 切除断端

切除断端の状態は乳房内再発に関わる最も重要な因子である。切除断端陽性例は陰性例に比較して局所再発割合が高い。ただし、断端陽性の定義は国際的にも統一した見解はなく、各国間あるいは臨床試験グループ間で切除断端陽性とする距離に 0-10 mm までの違いがある。現在日本で乳腺病理医のコンセンサスが得られているのは乳房温存療法ガイドラインの判定規準（切除断端より 5 mm 以内に癌細胞が存在する場合）である[10]。Vicini らの報告によると十分な切除断端が確保された場合の 12 年乳房内再発割合は 6%であるのに対して、近接例では 18-24%、切徐断端に癌が露出する場合には 30%に及ぶことが示されている[58]。日常診療では切除断端の近傍に癌細胞が存在する場合、再切徐またはブースト照射が推奨されるが、再切徐を望まない患者が多く、ブースト照射を選択することが多い。しかし、切徐断端に癌細胞を認める場合には、残存乳房内の残存腫瘍細胞の多寡を推測することは困難で、ブースト照射を行った場合でも乳房内腫瘍制御は十分に満足できるものではない。よって、本試験では切除断端より 5 mm 以内に癌細胞が存在する場合には「断端近接例」としてブースト照射を行うこととして対象に含め、切徐断端に癌細胞が露出している場合には再切徐を行うことが強く推奨されるため、本試験の対象外とした。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 乳房温存療法の経緯

乳癌の治療は、19 世紀後半に Halsted によって胸筋合併乳房切除術が確立されて以後、胸筋合併乳房切除術または胸筋温存乳房切除術と腋窩郭清術が主体であったが、近年、乳房温存療法が広く施行されるようになった。乳房温存療法とは、乳房温存手術と術後照射を組み合わせた集学的治療である。臨床的に腫瘍径 3 cm 以下で腋窩リンパ節転移のない早期乳癌での我が国の乳房温存療法の治療成績は、Ohsumi らによる 1,561 名を対象とした多施設共同調査研究によれば、5 年局所無再発生存割合は 96.3%、5 年全生存割合 95.9%と極めて良好である[12]。我が国での乳癌の発症年齢は 50 歳代前半にピークがあり、対象年齢が若いこと、予後が良好であることなどから、温存乳房の整容性や患側上肢浮腫などの術後合併症の軽減を含め、患者の生活の質（QOL）をより重視した治療が行われるようになった。最近の我が国では、癌検診の普及によって早期乳癌の発見数が増加しており、乳房温存療法の適応患者は急増している。

2.2.2. 乳房温存療法での標準術式

乳房温存手術では乳房円状部分切除と乳房扇状部分切除の二つが標準術式とされている。乳房円状部分切除術は、腫瘤縁から 1.0-2.0 cm 程度の正常乳腺をつけて円状に切除する術式で、局所に限局し乳管内進展が認められない場合に主として行う。乳房扇状部分切除術は乳管の走行に沿った癌の広がりがある場合に行う [10]。近年、整容性を重視した乳輪切開による鏡視下手術や、術後同時乳房再建手術などが行われることがあるが、現在のところ標準術式として位置づけられておらず、本試験ではこれらの術式が行われた場合には適格としない。

乳房温存手術では、乳房切除術と同様に Level I-II の腋窩リンパ節郭清を行うことが標準である。乳癌ではリンパ節転移が順行性に進展することが知られており、原発巣の皮下へ注入した放射性物質または色素が最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節と見なして同部位の生検を行い、病理組織学的に転移が証明されなければ腋窩リンパ節郭清を省略する術式が日常診療でも標準として行われるようになった。センチネルリンパ節生検陰性と診断された場合、腋窩リンパ節転移陽性の頻度は極めて低いとされ、Veronesi らは 516 名を対象としたランダム化比較試験によって、センチネルリンパ節生検の腋窩リンパ節転移予測に対する特異度は 100%であったとしている[13]。センチネルリンパ節生検の結果、腋窩郭清が省略できれば術後患側上肢

のリンパ浮腫などの有害事象が回避でき、患者の QOL が向上する。そのため本試験でもセンチネルリンパ節生検でリンパ節転移陰性と診断され腋窩リンパ節郭清を省略した場合も適格とする。

2.2.3. 乳房温存療法における標準照射法

乳房温存療法では、腫瘍摘出術後の温存乳房に対する術後照射は必須である。術後照射の有用性は 7 つのランダム化比較試験[11,15-20]とそれらを解析したメタアナリシス[21]によって確認され、術後照射は乳房内再発割合をおよそ 1/3 に減少させ、さらに最近のメタアナリシスで生存期間の延長にも寄与していることが示唆されている[22]。日本乳癌学会では、乳房温存手術後の標準照射法として術後全乳房に対する 1 回線量 1.8-2.0 Gy、総線量 45.0-50.4 Gy/4.5～5.5 週間の照射と腫瘍床への 10-16 Gy/5～8 回のブースト照射を推奨している[10,23]。

ブースト照射の意義については、EORTC が 5,569 名の乳房温存術後の切除断端陰性例を対象としたランダム化比較試験を施行し、5 年局所再発割合(死亡は打ち切り)は、全乳房照射単独群 7.3%、全乳房照射＋ブースト照射群4.3%と、ブースト照射群で良好であった。有害事象については、5 年間の経過観察のデータでは、中等度線維化が全乳房照射単独群 9%、全乳房照射＋ブースト照射群 10%、高度線維化がそれぞれ 1%と、両者の間に差はみられなかった[14]。EORTC では、乳房温存術の肉眼的マージンについて 1 cm を標準としており、我が国の肉眼的マージン 2 cm と比較して切除範囲が小さく、また切除断端に癌細胞が露出しているもののみを断端陽性と定義しているため、上記試験の対象には切除断端 5 mm 以下のいわゆる「断端近接例」が、割合は不明であるが含まれている。そのため EORTC では全乳房照射にブースト照射を加えることによる局所再発抑制効果が大きい結果になったと考えられる。我が国では、肉眼的マージンが 2 cm と切除範囲が広いうえに、先述のように、切除断端 5 mm 以下を「断端近接例」として断端陽性と同等に取り扱うことを推奨しているので、我が国の断端陰性例におけるブースト照射の局所再発抑制効果は EORTC の臨床試験におけるそれよりも小さいと考えられる。したがって、我が国の日常診療では、一般に断端陰性例にはブースト照射は行われず、「断端近接例」ならびに断端陽性例に対してブースト照射が行われている [23]。

2.2.4. 標準照射法による有害事象

乳房温存療法後の遅発性有害反応としては、皮膚・皮下組織の晩期障害の発生頻度がもっとも高い。

EORTC で行われた臨床試験では、先述のとおり 5 年間の経過観察での有害事象の発生頻度に違いは見られなかったが、さらに 10 年間の経過観察では、高度線維化がブースト照射群で 4.4%と、全乳房照射群の 1.6%に対して有意に多く[50]、ブースト照射は 5 年以降の遅発性有害事象の発生頻度を増加させる可能が示唆されている。その他の遅発性有害反応の発生割合に関しては、JCRT (Joint Center for Radiation Therapy)により肋骨骨折 1.8%, 心膜炎 0.4%、組織壊死 0.18%と報告されており低頻度である[51]。

一方、我が国の乳房温存療法の標準照射法での遅発性有害反応については、京都大学からの報告(n=402)では、Grade 2 以上の遅発性有害反応は全乳房照射例では皮膚 0-2.8%, 軟部組織 5.9-7.3%であり、電子線ブースト照射施行例では皮膚 0-3.4%、軟部組織 9.1-9.6%であった。また、聖路加国際病院からの報告(n=127)では、電子線ブースト照射施行例で皮膚 3.0%, 軟部組織 9.0% であった(表 2.2.4)。遅発性有害事象の評価規準は、前者で Harvard/JCRT scale 、後者で RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme (LENT/SOMA scale)[52]が用いられ、施設評価規準はそれぞれに異なるが、両施設での Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合は近似していた。

上記のように、ブースト照射により、遅発性有害反応の発生頻度が増える可能性があるため、本試験ではブースト照射の有無による遅発性有害反応発生割合のサブグループ解析を行う。

表 2.2.4 標準照射法による Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合

施設名	京都大学	京都大学	京都大学	京都大学	聖路加国際病院
症例数	17 例	12 例	254 例	119 例	127 例(128 乳房)
全乳房照射法	4MV-X 線	4MV-X 線	6MV-X 線	6MV-X 線	4MV-X 線
ブースト照射の有無	なし	電子線	なし	電子線	電子線
皮膚障害(Grade 2 以上)	0%	0%	2.8%	3.4%	3.0%
軟部組織障害	5.9%	9.1%	7.3%	9.6%	9.0%