

駒込病院放射線治療部 乳癌診療のご案内

駒込病院 放射線科(治療部) 清水口卓也

自己紹介

- 埼玉県出身
- 2009年 富山大学卒業
- 2009年- 駒込病院勤務
 - 後期研修の頃から乳癌カンファにお声がけいただくように
- 乳癌学会 診療ガイドライン 放射線治療小委員会所属

本日の内容

- 乳癌と放射線治療 最近のトピック
 - 治療の短期化
 - 廓清省略への対応
 - オリゴ転移/転移巣への放射線治療
 - 乳癌脳転移と放射線治療

- 医療連携のご案内

乳癌術後放射線治療

- ガイドライン通りやる。
 - 乳癌診療ガイドライン2022 治療編 P.383-484

部分切除後

- 領域照射あり/なし
- 短期照射
- 廓清省略
- 断端陽性

RFA後

乳房切除後

- 短期照射
- 再建後

細分化、オプション増の一途

Question	項目名	推奨の強さ(●)				エビデンスの強さ(○)		
総説1	乳癌放射線療法の基本							
総説2	乳房手術後に放射線療法が勧められない場合							
1. 乳房手術後放射線療法		1	2	3	4	強	中	弱
BQ1	Stage I-II乳癌に対する乳房部分切除術後の放射線療法として全乳房照射は勧められるか?							
BQ2	非浸潤性乳管癌に対して乳房部分切除術後に放射線療法は勧められるか?							
BQ3	術前化学療法後に病理学的完全奏効(pCR)が得られた乳房部分切除術後患者でも、温存乳房への放射線療法は勧められるか?							
CQ1	全乳房照射において通常分割照射と同等の治療として寡分割照射は勧められるか?	●				○	○	○
CQ2	乳房部分切除術後に断端が陰性の場合、全乳房照射後の腫瘍床に対するブースト照射は勧められるか?	●					○	
CQ3	乳房部分切除術後の照射法として加速乳房部分照射(APBI)は勧められるか?	●					○	
BQ4	乳房部分切除術後に腋窩リンパ節転移4個以上の患者では領域リンパ節(鎖骨上)への放射線療法は勧められるか?							
CQ4	乳房部分切除術および腋窩郭清後の腋窩リンパ節転移1~3個の患者では、領域リンパ節(鎖骨上)を照射野に含めることが勧められるか?	●						○
BQ5	乳房全切除術後に腋窩リンパ節転移4個以上の患者では、乳房全切除術後放射線療法(PMRT)が勧められるか?							
CQ5	乳房全切除術および腋窩郭清後の腋窩リンパ節転移1~3個の患者では、乳房全切除術後放射線療法(PMRT)が勧められるか?	●						○
BQ7	術前化学療法が奏効した場合でも乳房全切除術後放射線療法(PMRT)は勧められるか?							
BQ8	乳房全切除術後の再建乳房に対する放射線療法は勧められるか? ▶BQ8a 自家組織による再建の場合、再建乳房に対する放射線療法は勧められるか? ▶BQ8b 人工物による再建の場合、再建乳房に対する放射線療法は勧められるか? ▶BQ8c 人工物による二期再建の場合、放射線療法はどのタイミングで行うべきか?							
FRQ2	乳房部分切除術後の領域リンパ節照射あるいは乳房全切除術後放射線療法(PMRT)を行う患者に対して、通常分割照射と同等の治療として寡分割照射は勧められるか?							
CQ6	乳房手術後に腋窩リンパ節転移陽性で、領域リンパ節照射あるいは乳房全切除術後放射線療法(PMRT)を行う患者に対して、内胸リンパ節領域を含めることが勧められるか?	●						○
FRQ3	センチネルリンパ節に転移を認めたが腋窩リンパ節郭清が省略された患者に、領域リンパ節への放射線療法が勧められるか?							
BQ9	乳房手術後放射線療法の適切なタイミングはどのようなものか?							
BQ10	BRCA病的バリエントを有する乳癌患者に対し、乳房手術後の放射線療法は勧められるか?							

治療の短期化

• 全乳房照射の短期化の経緯

1456 THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Nov. 30, 1995

REANALYSIS AND RESULTS AFTER 12 YEARS OF FOLLOW-UP IN A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING TOTAL MASTECTOMY WITH LUMPECTOMY WITH OR WITHOUT IRRADIATION IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

BERNARD FISHER, M.D., STEWART ANDERSON, PH.D., CAROL K. REDMOND, SC.D., NORMAN WOLMARK, M.D., D. LAWRENCE WICKERHAM, M.D., AND WALTER M. CRONIN, M.P.H.

Abstract Background. Previous findings from a clinical trial (Protocol B-06) conducted by the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) indicated the worth of lumpectomy and breast irradiation for treating breast cancer. After the discovery by NSABP staff members of falsified information on patients enrolled in the study by St. Luc Hospital in Montreal, separate audits were conducted at St. Luc Hospital and other participating institutions. We report the results of both audits and update the study findings through an average of 12 years of follow-up.

Methods. Patients with either negative or positive axillary nodes and tumors 4 cm or less in diameter were randomly assigned to one of three treatments: total mastectomy, lumpectomy followed by breast irradiation, or lumpectomy without irradiation. Three cohorts of patients were analyzed. The first cohort included all 2105 randomized patients, who were analyzed according to the intention-to-treat principle. The second cohort consisted of 1851 eligible patients in the first cohort with known nodal status who agreed to be followed and who accepted their

assigned therapy (among those excluded were 6 patients from St. Luc Hospital who were declared ineligible because of falsified biopsy dates). The third cohort consisted of the patients in the second cohort minus the 322 eligible patients from St. Luc Hospital (total, 1529 patients).

Results. Regardless of the cohort, no significant differences were found in overall survival, disease-free survival, or survival free of disease at distant sites between the patients who underwent total mastectomy and those treated by lumpectomy alone or by lumpectomy plus breast irradiation. After 12 years of follow-up, the cumulative incidence of a recurrence of tumor in the ipsilateral breast was 35 percent in the group treated with lumpectomy alone and 10 percent in the group treated with lumpectomy and breast irradiation ($P < 0.001$).

Conclusions. Our findings continue to indicate that lumpectomy followed by breast irradiation is appropriate therapy for women with either negative or positive axillary nodes and breast tumors 4 cm or less in diameter. (N Engl J Med 1995;333:1456-61.)

The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial

The START Trialists' Group*

Summary

Background The international standard radiotherapy schedule for early breast cancer delivers 50 Gy in 25 fractions of 2.0 Gy over 5 weeks, but there is a long history of non-standard regimens delivering a lower total dose using fewer, larger fractions (hypofractionation). We aimed to test the benefits of radiotherapy schedules using fraction sizes larger than 2.0 Gy in terms of local-regional tumour control, normal tissue responses, quality of life, and economic consequences in women prescribed post-operative radiotherapy.

Methods Between 1999 and 2001, 2215 women with early breast cancer (pT1-3a pN0-1 M0) at 23 centres in the UK were randomly assigned after primary surgery to receive 50 Gy in 25 fractions of 2.0 Gy over 5 weeks or 40 Gy in 15 fractions of 2.67 Gy over 3 weeks. Women were eligible for the trial if they were aged over 18 years, did not have an immediate reconstruction, and were available for follow-up. Randomisation method was computer generated and was not blinded. The protocol-specified principal endpoints were local-regional tumour relapse, defined as reappearance of cancer at irradiated sites, late normal tissue effects, and quality of life. Analysis was by intention to treat. This study is registered as an International Standard Randomised Controlled Trial, number ISRCTN59368779.

Findings 1105 women were assigned to the 50 Gy group and 1110 to the 40 Gy group. After a median follow up of 6.0 years (IQR 5.0-6.2) the rate of local-regional tumour relapse at 5 years was 2.2% (95% CI 1.3-3.1) in the 40 Gy group and 3.3% (95% CI 2.2 to 4.3) in the 50 Gy group, representing an absolute difference of -0.7% (95% CI -1.7% to 0.9%)—i.e., the absolute difference in local-regional relapse could be up to 1.7% better and at most 1% worse after 40 Gy than after 50 Gy. Photographic and patient self-assessments indicated lower rates of late adverse effects after 40 Gy than after 50 Gy.

Interpretation A radiation schedule delivering 40 Gy in 15 fractions seems to offer rates of local-regional tumour relapse and late adverse effects at least as favourable as the standard schedule of 50 Gy in 25 fractions.

Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial

Adrian Murray Brunt*, Joanne S Haviland*, Duncan A Wheatley, Mark A Sydes, Mark A Abdulla, Allison David, Bloomfield, Charlie Chan, Mark Chum, Susan Cinstor, Charlotte E Cole, Andrew Goodman, Adrian Harrett, Penelope Hopwood, Aona M Kirby, Cliona C Kirwan, Carolyn Morris, Zahal Nahi, Elinor Sawyer, Navita Somaiah, Liba Stones, Isabel Syndikus, Judith M Bliss, John R Yarnold†, on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group

Summary

Background We aimed to identify a five-fraction schedule of adjuvant radiotherapy (radiation therapy) delivered in 1 week that is non-inferior in terms of local cancer control and is as safe as an international standard 15-fraction regimen after primary surgery for early breast cancer. Here, we present 5-year results of the FAST-Forward trial.

Methods FAST-Forward is a multicentre, phase 3, randomised, non-inferiority trial done at 97 hospitals (47 radiotherapy centres and 50 referring hospitals) in the UK. Patients aged at least 18 years with invasive carcinoma of the breast (pT1-3, pN0-1, M0) after breast conservation surgery or mastectomy were eligible. We randomly allocated patients to either 40 Gy in 15 fractions (over 3 weeks), 27 Gy in five fractions (over 1 week), or 26 Gy in five fractions (over 1 week) to the whole breast or chest wall. Allocation was not masked because of the nature of the intervention. The primary endpoint was ipsilateral breast tumour relapse; assuming a 2% 5-year incidence for 40 Gy, non-inferiority was predefined as ≤1.6% excess for five-fraction schedules (critical hazard ratio [HR] of 1.81). Normal tissue effects were assessed by clinicians, patients, and from photographs. This trial is registered at isrctn.com. ISRCTN19906132.

Findings Between Nov 24, 2011, and June 19, 2014, we recruited and obtained consent from 4096 patients from 97 UK centres, of whom 1361 were assigned to the 40 Gy schedule, 1367 to the 27 Gy schedule, and 1368 to the 26 Gy schedule. At a median follow-up of 71.5 months (IQR 71.3 to 71.7), the primary endpoint event occurred in 79 patients (31 in the 40 Gy group, 27 in the 27 Gy group, and 21 in the 26 Gy group); HRs versus 40 Gy in 15 fractions were 0.86 (95% CI 0.51 to 1.44) for 27 Gy in five fractions and 0.67 (0.38 to 1.16) for 26 Gy in five fractions. 5-year incidence of ipsilateral breast tumour relapse after 40 Gy was 2.1% (1.4 to 3.1); estimated absolute differences versus 40 Gy in 15 fractions were -0.3% (-1.0 to 0.9) for 27 Gy in five fractions (probability of incorrectly accepting an inferior five-fraction schedule: $p = 0.0022$ vs 40 Gy in 15 fractions) and -0.7% (-1.3 to 0.3) for 26 Gy in five fractions ($p = 0.0019$ vs 40 Gy in 15 fractions). At 5 years, any moderate or marked clinician-assessed normal tissue effects in the breast or chest wall was reported for 98 of 986 (9.9%) 40 Gy patients, 155 (15.4%) of 1005 27 Gy patients, and 121 of 1020 (11.9%) 26 Gy patients. Across all clinician assessments from 1-5 years, odds ratios versus 40 Gy in 15 fractions were 1.55 (95% CI 1.32 to 1.83, $p < 0.0001$) for 27 Gy in five fractions and 1.12 (0.94 to 1.34, $p = 0.20$) for 26 Gy in five fractions. Patient and photographic assessments showed higher normal tissue effect risk for 27 Gy versus 40 Gy but not for 26 Gy versus 40 Gy.

Interpretation 26 Gy in five fractions over 1 week is non-inferior to the standard of 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks for local tumour control, and is as safe in terms of normal tissue effects up to 5 years for patients prescribed adjuvant local radiotherapy after primary surgery for early-stage breast cancer.

NSABP B06

-2000
25回



START A, B (15回)

2000-
16回



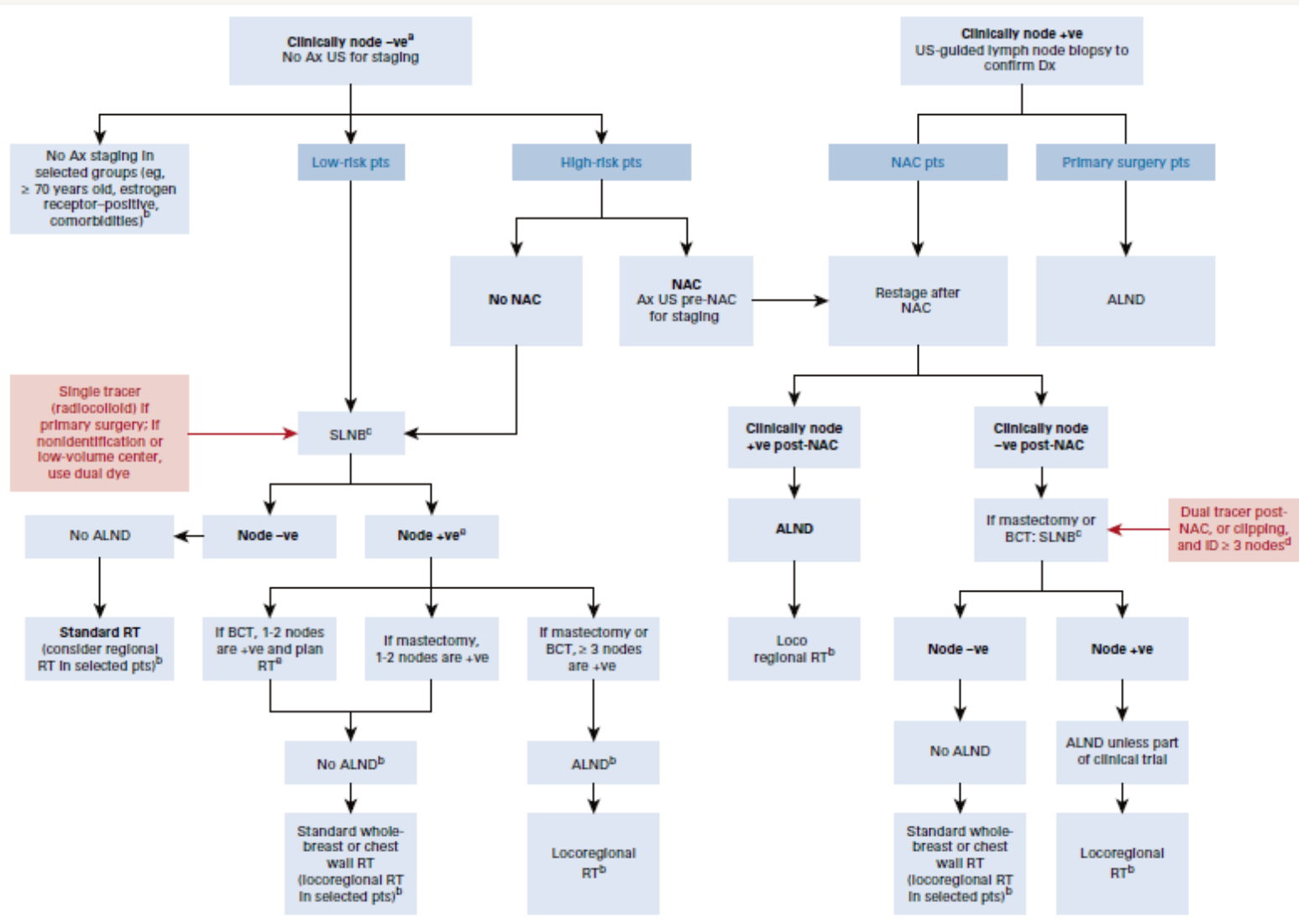
FAST-Forward

2020-
5回

放射線治療の短期化

	以前	標準治療/当院	将来？
Bp後術後照射	25回	16回	5回
Bp後部分短期照射		5回	5回
乳房切除後	25回	25回	16回, 5回
骨転移緩和照射	15回	1, 5, 10回	1-5回

廓清省略への対応

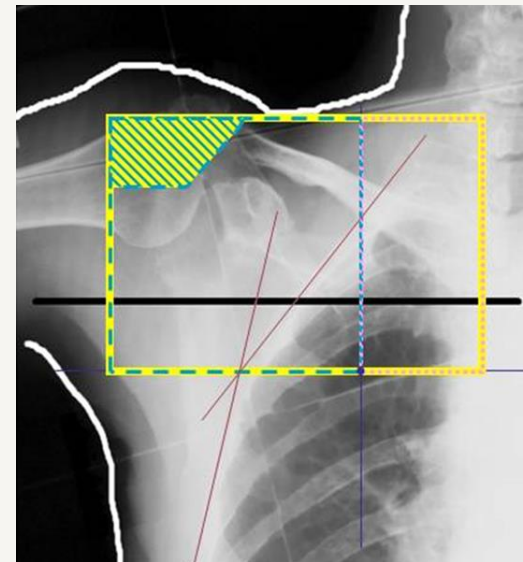
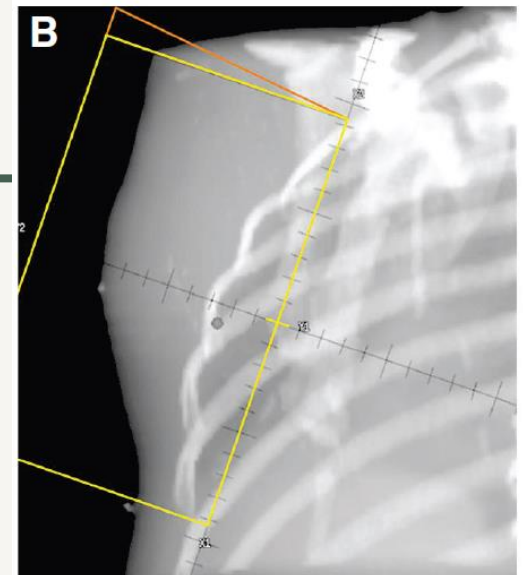


Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline JCO 2021

廓清省略試験と放射線治療

廓清省略の前向き試験

試験	廓清省略群の治療	対象 (cN0以外の条件)	主な結果
ACOSOG Z0011	廓清なし プロトコルに反し 15-20%が領域 RT 40%がHigh-tangent RT	Bp後のみ pN1 mi も可(40%)	10年無病生存割合 78.2% vs. 80.2%
EORTC 10981-22023 AMAROS	廓清なし 腋窩RT	pN1 mi も可(29%)	非劣性は検出力不 足も10年腋窩再発 割合0.9% vs. 1.8%
OTOASOR	廓清なし 領域RT	pN1 mi も可(33%)	8年腋窩再発割合 2.0% vs. 1.7%
SENOMAC	廓清なし 90%が領域RT	pN1 mi は不可	試験治療群の5年無 再発生存HR 0.89で 非劣性示される



廓清省略への対応

術前治療なし/cN0

センチネルリンパ節病理	腋窩廓清	放射線治療
転移0個/ミクロ転移	廓清省略	乳房/なし
転移1-2個	廓清省略	???
転移3-個	廓清	乳房/胸壁 + 領域RT

転移巣への治療

- 薬物療法の進歩、個別化により生存期間が延長。
- 中枢神経病変にも奏効する薬物療法が充実。
- 限られた範囲/数の転移巣（オリゴ転移）に対して局所治療を行う治療戦略が見直され、前向き試験が行われている。

→転移巣にも適切な局所治療を行う機運は高まっている。

乳癌オリゴ転移重要な臨床試験

局所治療あり/なしの比較試験

		対象疾患	対象病態	再ステージング 転移巣生検	結果
SABR COMET	P2	多癌腫 (乳癌18%)	オリゴ再発	PET必要時 生検任意(望ましい)	OS改善 何とも言えない
NRG-BR002	P2	乳癌	オリゴ再発	CT+骨シンチ or PET 生検不要	ネガティブ
CURB	P2	肺癌/乳癌	オリゴ進行	CT or PET 生検任意	肺癌でSBRTでSFS良好 乳癌はネガティブ
SABR COMET3	P3	多癌腫	オリゴ再発	PET強く推奨 生検任意(望ましい)	組み入れ中
JCOG 2110 (OLIGAMI)	P3	乳癌	オリゴ転移 オリゴ再発	PET必須 生検任意(望ましい)	期待！！

乳癌の転移巣への放射線治療

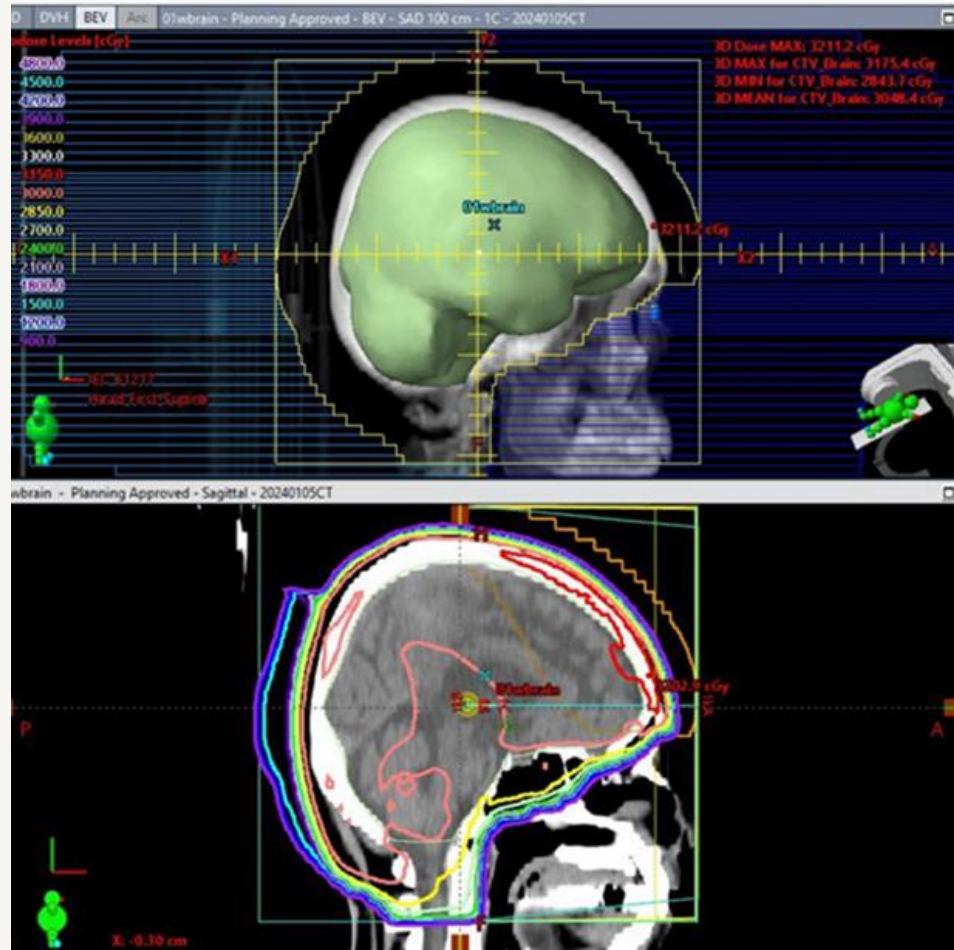
臓器	病態	放射線治療	処方例/スケジュール (当院)
脳	多発脳転移 1-10個の脳転移 開頭腫瘍摘出術後 (参考) 髄膜播種	全脳照射 定位放射線治療 サイバーナイフ ガンマナイフ 汎用機での定位照射 全脳全脊髄照射	30Gy/10回/2週 23Gy/1回/1日 陽子線30Gy/10回/2週
リンパ節	症状緩和 領域再発	通常型治療 通常型治療 定位照射	30Gy/10回/2週 60Gy/30回/6週 35Gy/5回/1週
骨	痛みの緩和 神経症状等 痛みの緩和/再照射/ オリゴ転移	通常型治療 通常型治療 定位放射線治療	8Gy/1回/1日 -30Gy/10fr/2週 20Gy/5回/1週 -30Gy/10fr/2週 20Gy/1回/1日 -
肺	1(-2)箇所 の転移	定位放射線治療	50Gy/4回/1週
肝臓	びまん性転移 1(-2)箇所 の転移	通常型治療(全肝) 定位放射線治療	8Gy/1回/1日 50Gy/5回/2週
副腎	1(-2)箇所 の転移	定位放射線治療	35Gy/5回/1週
その他	出血を伴う腫瘍	出血	8Gy/1回/1日 -30Gy/10fr/2週

共通する考え方

- 放射線治療は転移巣での腫瘍増大、活動のサイクルを止め効果を発揮する。
- 定位放射線治療は画像上確認できる腫瘍に絞って、厳格な位置精度管理の下、強いX線を照射する。
- 治療の生物学的効果は総線量と1回あたりの線量によって決まる。
(LQモデルで変換可能とされるが、当てはまらない場面もある)

8Gy/1回 < 30Gy/10回 < $\frac{50\text{Gy}/25\text{回}}{42.56\text{Gy}/16\text{回}}$ < $\frac{20\text{Gy}/1\text{回}}{40\text{Gy}/5\text{回}}$

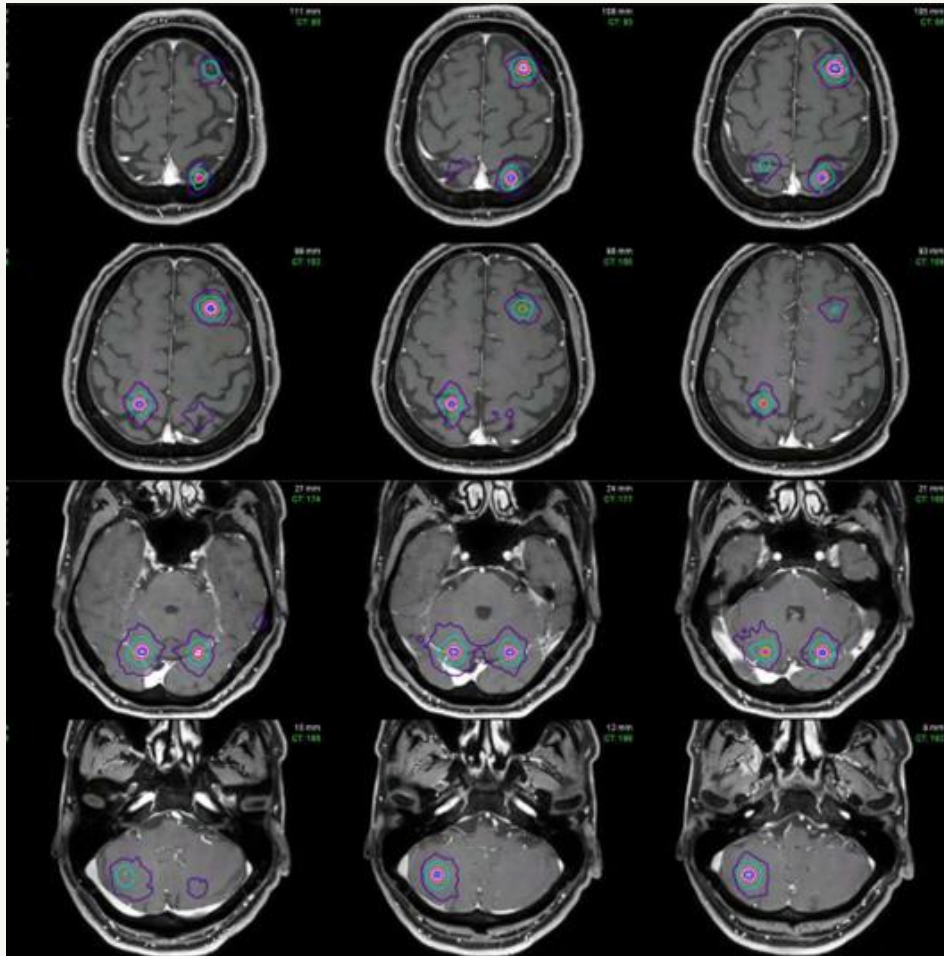
多発脳転移に対する全脳照射



処方例：30Gy/10回

- 手術+/-WBRTの比較試験で新出病変抑制効果は証明
- 局所コントロール割合の不満
- 余命が短い集団では全脳照射を行わなくても生存非劣性
Mulvenna Lancet 2016
- 毒性
 - 脱毛
 - 中耳炎
 - 耳下腺腫脹
 - 認知機能の低下

汎用型治療装置による脳定位照射

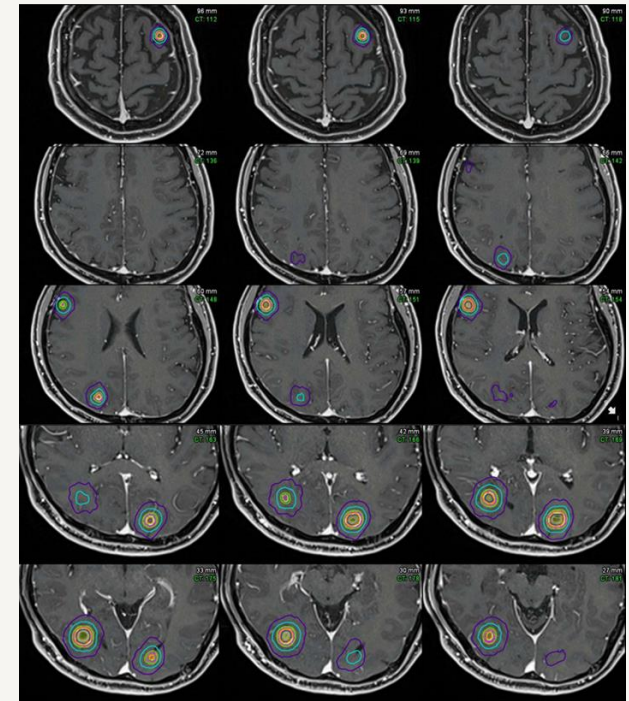
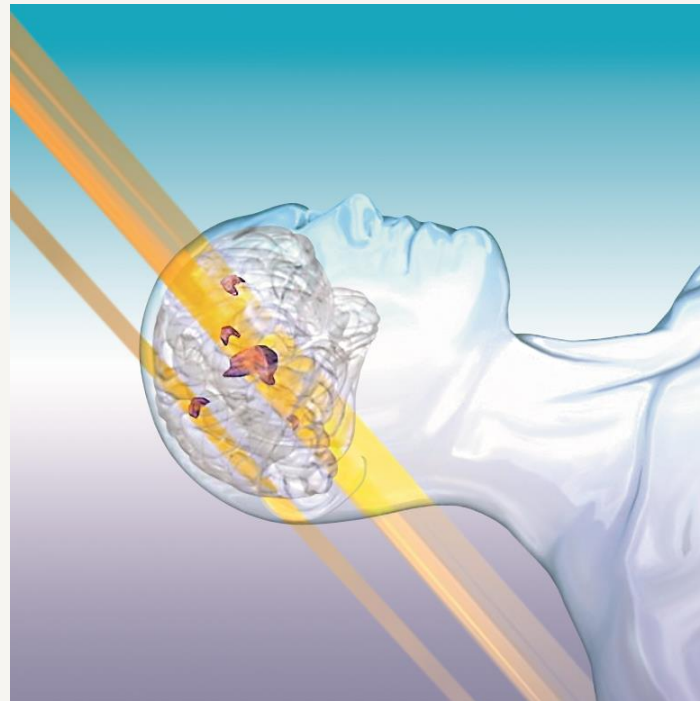


処方例：23Gy/1回

- 高い局所コントロール割合
- 汎用型治療装置の強み
 - ピン固定なし
 - 10個程度まで同時に治療
 - 30分/回
 - 分割照射可能
- 毒性
 - 脳壊死
(認知機能への影響は少ない)

脳定位照射の進歩

- 汎用型治療装置による回転照射定位照射機能(hyper arc)の活用
 - 10か所までの脳転移巣を回転照射でまとめて治療できるように。



脳定位照射の進歩

	固定方法/侵襲	分割照射	治療時間	線量分布
ガンマナイフ	ピン、シェル固定等/ ピン固定の場合局麻必要	一部可	複数個まとめて 短時間で治療可	-
サイバーナイフ	シェル固定/なし	可能	1か所ずつ。 数が多い場合長くなる。	○
Hyper arc	シェル固定/なし	可能	複数個まとめて 短時間で治療可	◎ ターゲットの形通 りに治療できる。

乳癌の髄膜播種

- 髄膜播種は中枢神経への転移の一つの病型
- 治療は確立しておらず、成績不良

- 乳癌診療ガイドライン2022

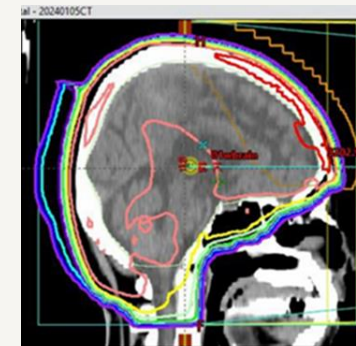
MSKCC RCT

髄膜播種の診断
KPS > 60
肺癌 or 乳癌
好中球 > 1000 等

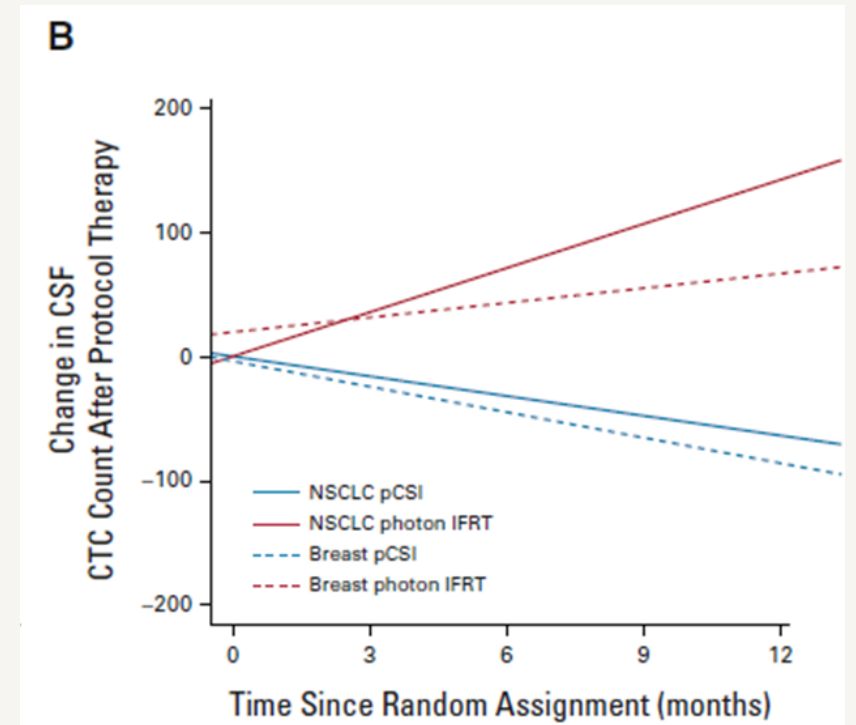
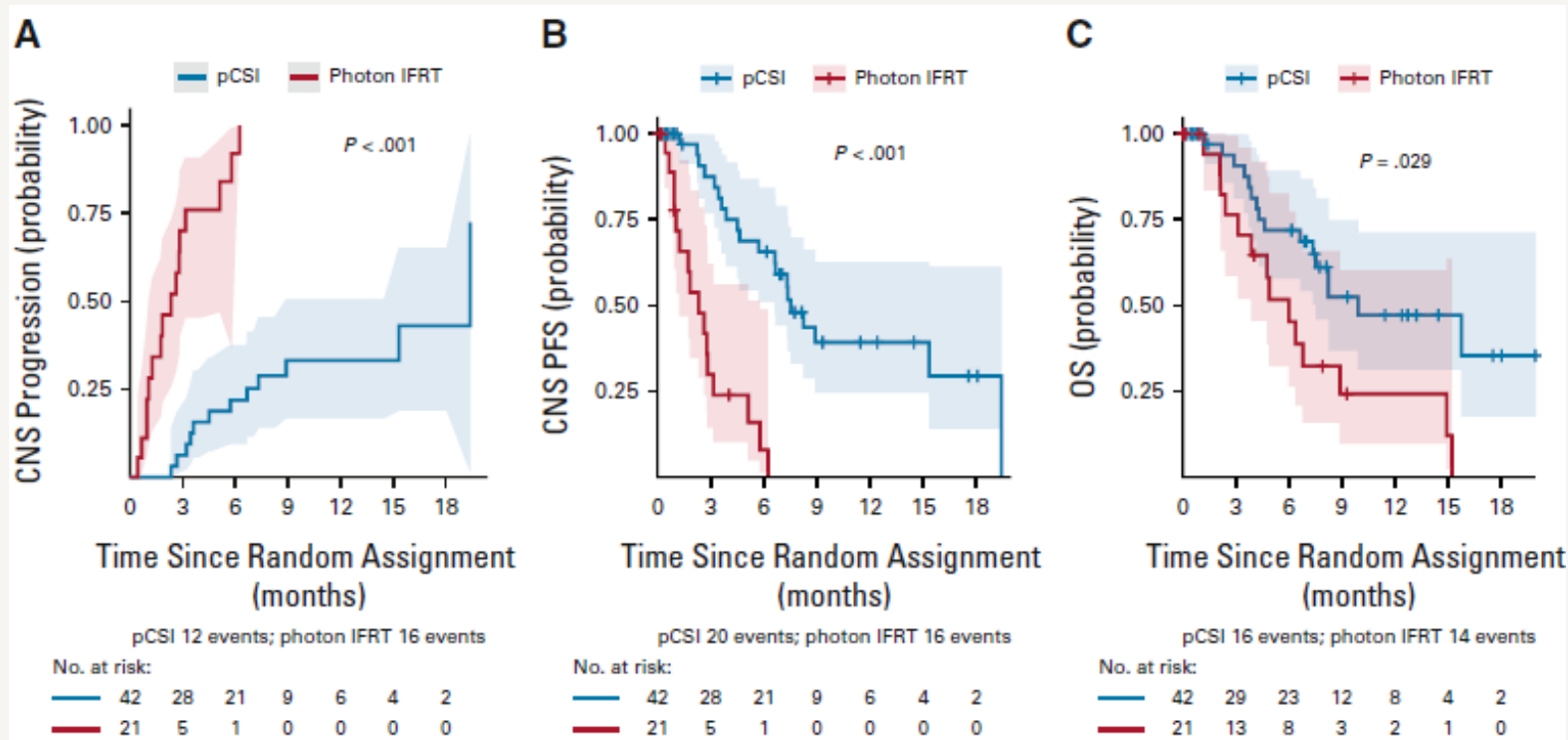
RANDOMIZATION

Proton CSI Group

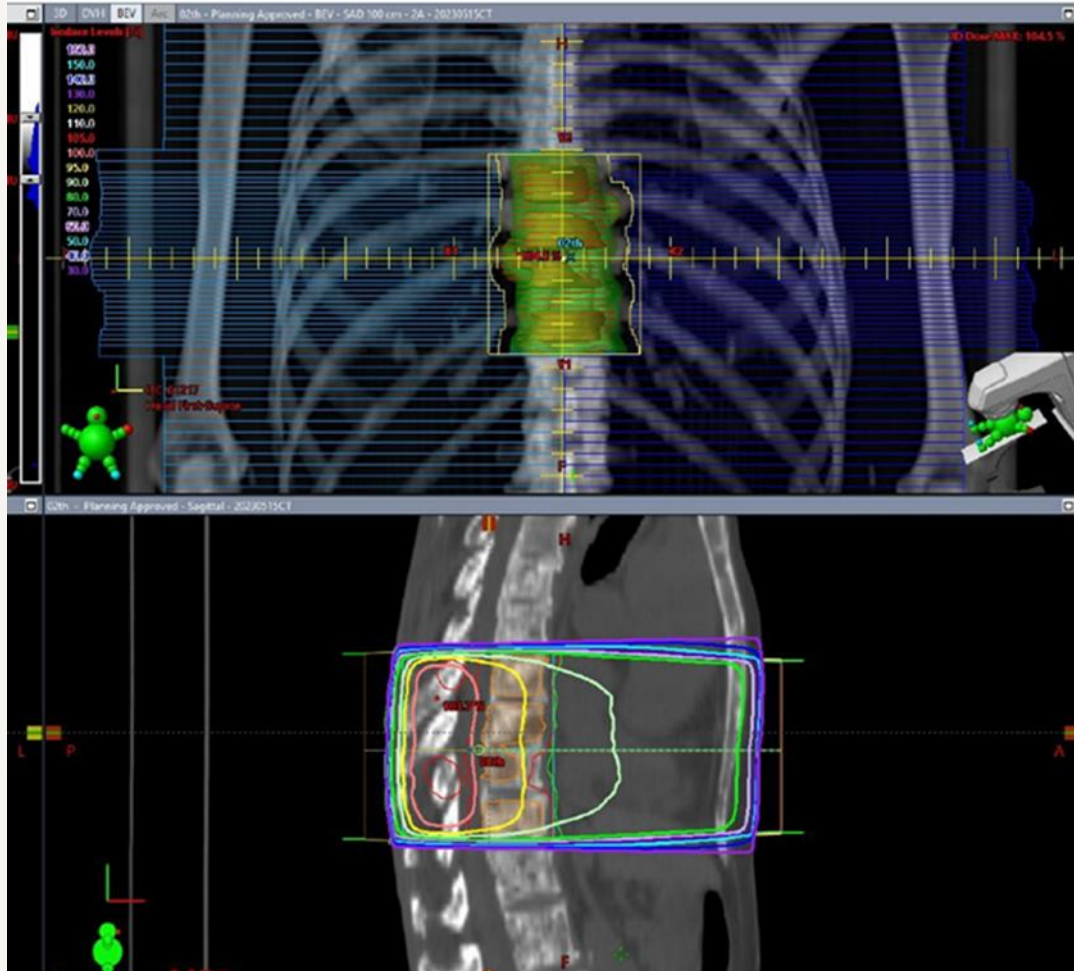
Photon IFRT Group



結果 生存率曲線/髓液腫瘍細胞數



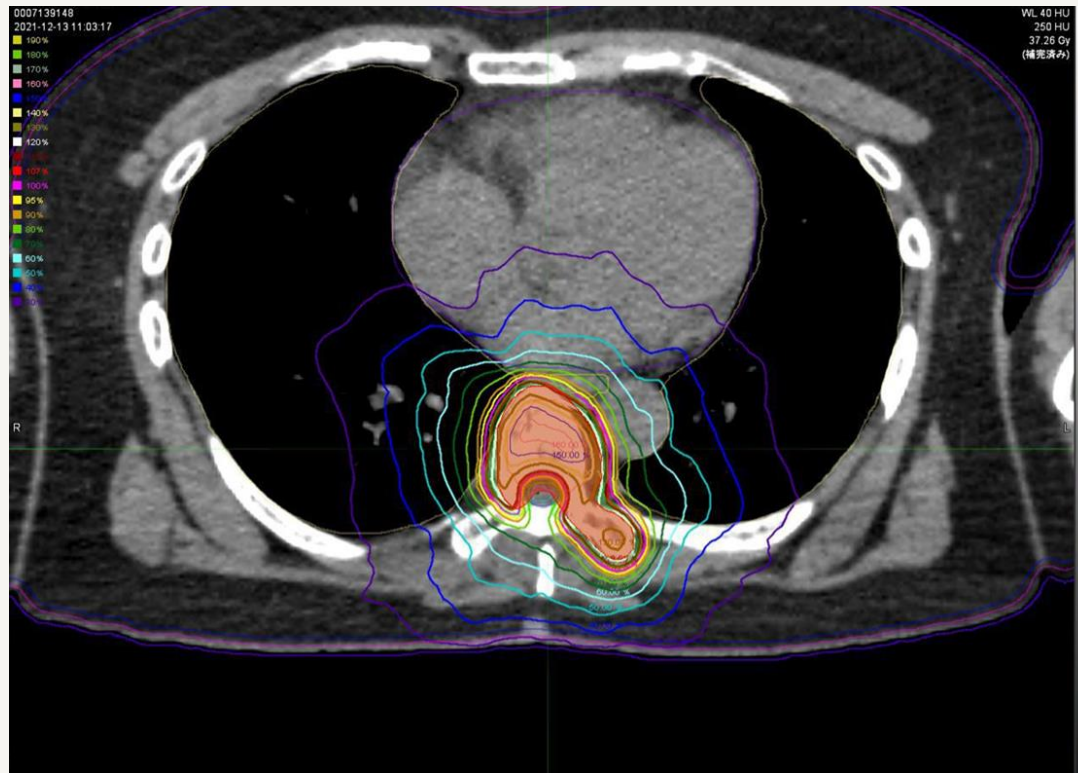
骨転移への従来型治療



処方例：30Gy/10回-8Gy/1回

- 8Gy/1回でも疼痛緩和効果は同等といわれる。
- 1か月後に6-7割で疼痛改善
- 毒性
 - 治療部位による（問題となるような毒性は少ない）

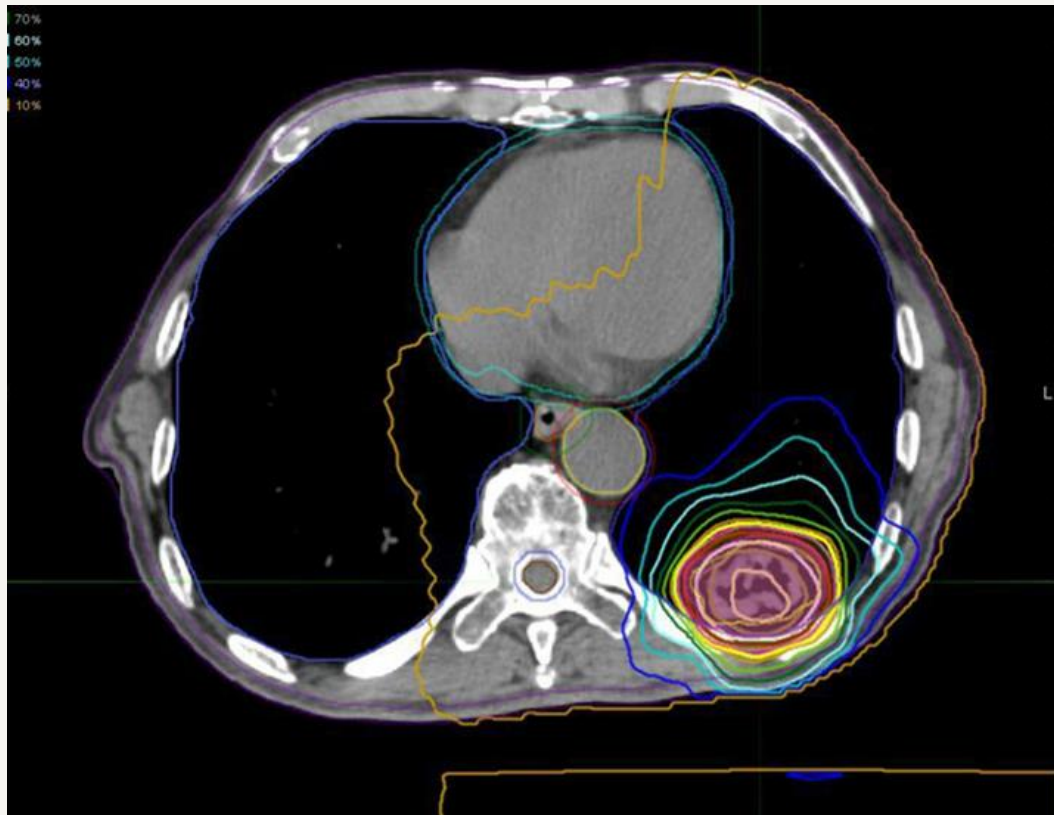
骨転移に対する SBRT



処方例：20Gy/1回

- 疼痛緩和効果が従来法に優越。
Sahgal IJROBP 2020
- 局所コントロール割合も高い
- 毒性
 - 疼痛フレア
 - 圧迫骨折

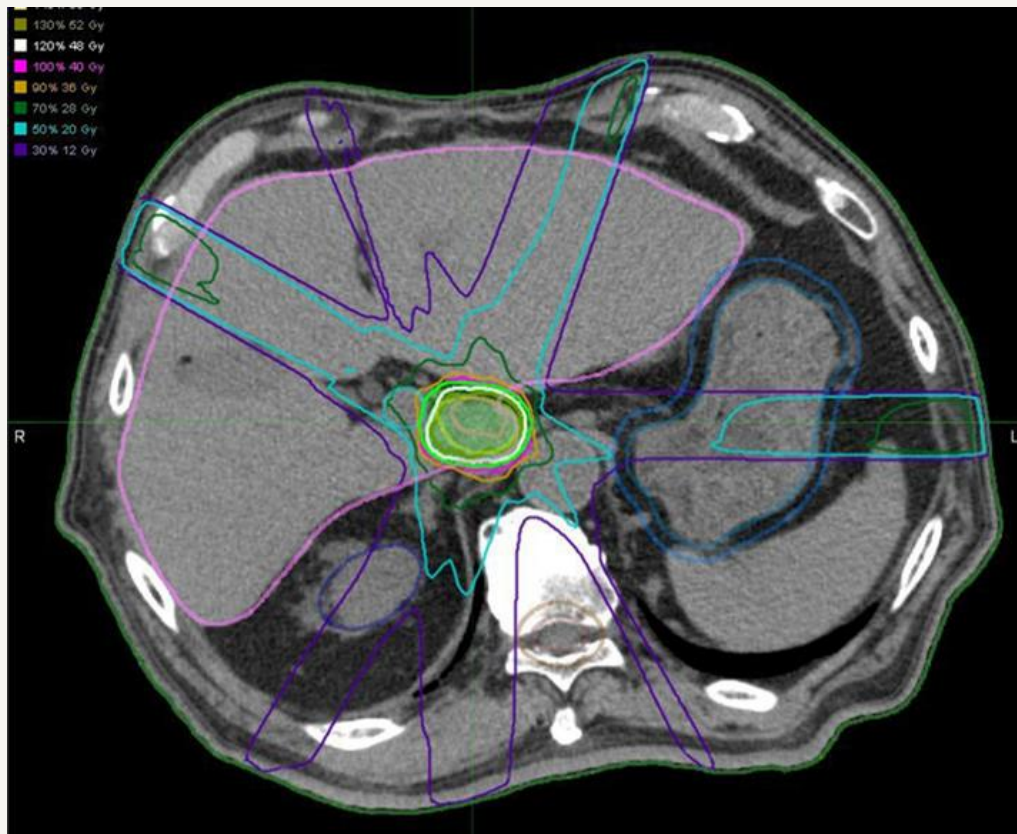
肺転移に対する SBRT



処方例：50Gy/4回

- 局所コントロール割合70-90%
- 肺門、縦郭寄りの腫瘍は治療が難しい
- 呼吸移動対策が必要
- 毒性
 - 肺炎(G2以上 10-20%)

肝転移に対する SBRT



処方例：50Gy/5回

- 局所コントロール割合80-90%
- 呼吸移動対策が必要
- 腸管と接する病変は難しい
- 毒性
 - 肝障害
 - 消化管障害

駒込病院の放射線治療まとめ

- 術後治療の短期化、廓清省略への対応、転移巣への治療など、乳癌領域の放射線治療の最近のトピックを紹介しました。
- 乳癌診療全体の進歩のキャッチアップにつとめ、まじめに放射線治療に取り組んでいます。

連携のご案内

- 当科診療でお役に立てることがあれば、院外で乳がん治療を受けている患者さんのご紹介大歓迎です。
- 電話/メール(shimizuguchi-t@umin.ac.jp)/医療連携/直接紹介など、利用しやすいチャンネルで気軽にお声がけください。

放射線治療実施に必要な情報

- 診断時理学所見
- 画像（治療前、治療後 あるものは全て）
- 併用療法（術前補助療法/術後補助療法の予定）
- 術式、手術所見、再建方針
- 術後病理診断
 - 病理病期 断端情報
- 併存疾患、既往歴
- 主治医の先生のご見解

多くの情報をもとに治療を決めています。