

SAVI® (サヴィ) による乳がんの術後放射線治療

Breast Brachytherapy Using a SAVI® Applicator

加野 亜紀子*
Akiko KANO

太田 恵理*
Eri OTA

要旨

乳がんは日本人女性のかかるがんの中で第一位を占め、大きな社会問題となっている。コニカミノルタはこれまでも画像診断機器・システムの開発を通して乳がんの早期発見と正確な診断に寄与してきた。

早期乳がんの治療においては、最近では「乳房温存療法」を選択する割合が高い。乳房温存療法では、乳房を部分的に切除してがんを取り除く手術を行った後、乳房内再発を低減する目的で放射線治療を行う。この放射線治療で一般的に行われている「全乳房照射」では、5~6週間にわたり毎日通院して乳房全体に放射線を照射するが、治療期間が長いことから患者の生活にさまざまな支障が生じる。

「SAVI® (サヴィ)」は、この問題を解決する新しい治療法「加速乳房部分照射」の一つの方法である「乳房小線源治療」に用いられる医療機器である。腫瘍を切除した後の乳房内にSAVIを挿入し、SAVIのカテーテルに小線源を導入することにより、内側から近傍組織に向けて直接、放射線を照射する。

SAVIを用いた乳房小線源治療により、現在5週間以上かかっている治療期間をわずか5日間に短縮することができる。それにより、治療に伴う負担が大きく軽減される。

また、SAVIは複数のカテーテルの各々について照射線量を細やかに調節できるため、局所再発の可能性が最も大きい領域を狙い撃ちすると同時に、皮膚や肋骨などの健康な組織の被曝線量をより小さくすることが可能となる。

米国をはじめとする海外で2万例以上の治療実績をもつSAVIを、コニカミノルタヘルスケア株式会社はわが国で初めて導入した。2014年より国内でSAVIによる治療が開始され、コニカミノルタは医療機関と緊密に連携して、安全かつ円滑な立ち上げに貢献してきた。

我々はSAVIの普及を通して、職場や家庭で重要な役割を担う女性たちが、治療と日常活動を両立し、質の高い生活を送ることをサポートしてゆきたい。

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer among Japanese women, and Konica Minolta is determined to contribute to the early detection and accurate diagnosis of breast cancer through the development of diagnostic imaging systems.

Breast conservation therapy (BCT) is dominant over mastectomies in early-stage breast cancer treatment. BCT involves a lumpectomy followed by radiation therapy for the purpose of decreasing the risk of local recurrence. The current standard of care for this adjuvant radiation therapy is whole-breast irradiation (WBI), which requires 5-6 weeks of daily treatments. A treatment schedule of this extent can significantly disrupt a woman's life.

SAVI (strut-adjusted volume implant) is a medical technology used in breast brachytherapy to accomplish accelerated partial breast irradiation (APBI). The SAVI applicator is inserted into the tumor cavity in the breast, where it delivers treatment from inside the breast using a small radioactive seed. The SAVI applicator uses multiple catheters to direct individualized radiation that maximizes target coverage. Simultaneously, these catheters minimize irradiation of such normal tissue as the skin and ribs. SAVI shortens radiation treatment time from several weeks to just 5 days. This accelerated schedule allows patients significant benefits.

In 2014, Konica Minolta Healthcare, Inc. introduced SAVI for the first time in Japan, working closely with medical teams for a safe and smooth launch of the new treatment. We believe that SAVI will help Japanese women reconcile their cancer treatments with their daily activities and thus improve the quality of their lives.

*コニカミノルタヘルスケア株式会社 マーケティング本部

1 はじめに

日本人女性のかかるがんの中で最も罹患率が高いのが乳がんである。2014年の統計では年間86,000人以上が乳がんと診断されており、女性が一生の間に乳がんを経験するのは12人に1人の割合である。高齢者の乳がん罹患率が高い欧米人とは異なり、日本人を含むアジア人では、比較的若い50歳前後に罹患率のピークが存在するのが特徴的である。すなわち、仕事や育児・介護などで忙しく働いている年代の女性が乳がんにかかることが多い。

2014年の厚生労働省がん対策推進基本計画では、治療と職業生活の両立を施策の一環として据えており、単にがんによる死亡数を減らすだけではなく、療養生活の質の向上や、仕事などの日常活動との両立が重要視されるようになってきた。

コニカミノルタは、乳がんの画像診断に用いられるマンモグラフィシステムおよび超音波装置を開発するとともに、ピンクリボン運動（乳がんの早期発見・早期診断・早期治療の大切さを伝える活動）にも積極的にとりくんできた。このたび、診断の分野から一歩踏み出し、乳がんの初期治療に貢献する医療機器「SAVI（サヴィ）」を国内で初めて導入したので紹介する。

2 乳がんの放射線治療

2.1 乳がん治療における放射線治療

乳がんの診断を下された患者は、外科手術による局所療法を行う。十年ほど前までは乳房全体を切除する「乳房切除術」が主流であったが、最近では、がんとその周囲の組織のみを切除して乳房の形を極端に損なわないようにする「乳房温存療法」を選択する割合が高い。特に、早期乳がんでは、乳房温存療法の適応となる患者が圧倒的に多い。

乳房温存療法では、手術（乳房温存術）を施行した後に放射線治療を行う。腫瘍を切除した後の乳房内に残存している可能性のある微小ながん細胞を根絶し、再発を防ぐことが狙いである。放射線治療を施行した場合は、しない場合に比べて乳房内再発率が1/3以下に抑えられるという報告がある。

乳がん治療の大まかな流れと、その中の放射線治療の位置づけを Fig. 1 に示す。

2.2 全乳房照射と加速乳房部分照射

一般的に行われている乳がんの放射線治療は、体の外側から乳房全体に放射線を照射する「全乳房照射 (whole breast irradiation, WBI)」である。WBIは総線量50～60Gyを25～30回に分けて照射する。この治療法では5～6週間にわたり毎日通院して照射を受ける必要があるため、仕事をもつ患者や高齢の患者、遠方に住む患者などは、治療と日常生活の両立に多大な支障が生じる。そのことから放射線治療をあきらめざるをえず、やむなく乳房切除術を選択する患者も存在するのが実情である。

もしも放射線治療を短時間で終了させることができれば、患者や家族、職場の負担が大きく軽減される。

その実現手段として、比較的新しい治療法である「加速乳房部分照射 (accelerated partial breast irradiation, APBI)」が、欧米を中心とした海外で臨床に導入されており、日本においても関心を集めている。

乳房内再発のほとんどは、もともと腫瘍があったところ（腫瘍床）の周辺に発生することが知られている。APBIは、放射線を照射する範囲を腫瘍床とその周辺に絞り込み、1回あたりの放射線量を増加させることで、短期間（5日以内）で治療を終わらせる方法である。

APBIには大きく分けて、Fig. 1 の (a) (b) (c) に示す3種類の方法がある。これらのうち、世界的にみて最も数多くの医療機関に導入されており、今後の普及の可能性も

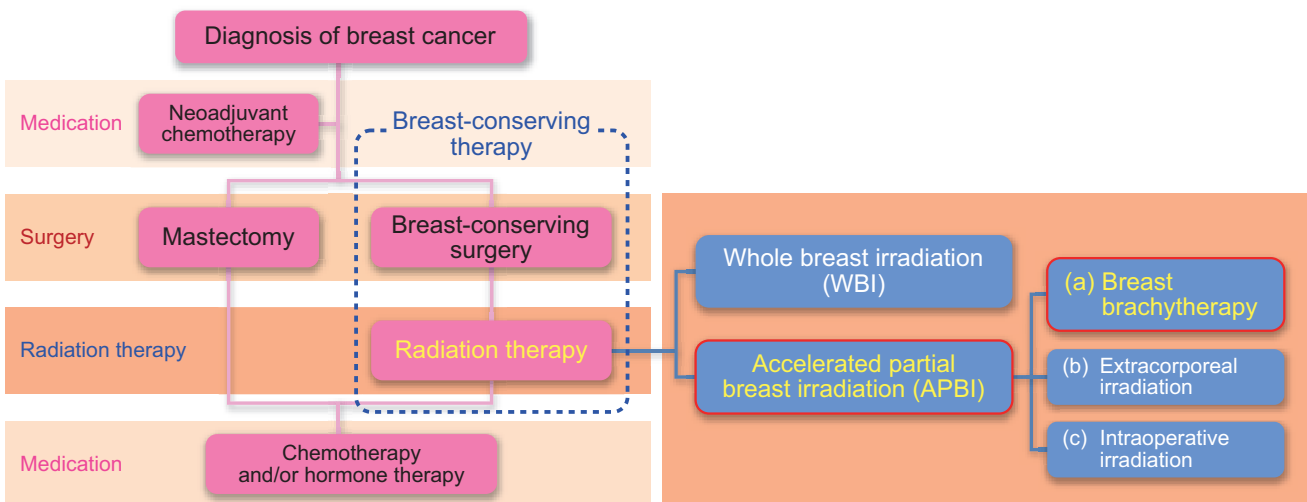


Fig. 1 Breast cancer treatments and radiation therapies. Adjuvant radiation therapy given after breast-conserving surgery can reduce the risk of recurrence by about 70%. The standard of care until now has been whole breast irradiation (WBI) treatments given over 5 to 6 weeks. Efforts to increase the efficiency of adjuvant therapy and to decrease unnecessary normal tissue effects led to the clinical application of accelerated partial breast irradiation (APBI), shortening treatments to 5 days or less.

高いのが(a)の乳房小線源治療 (breast brachytherapy) である。乳房小線源治療では、がんの腫瘍を切除した後の乳房内に小線源 (粒状の小さな放射性物質) を挿入し、内側から近傍組織に向けて照射を行う。

(b)の体外照射 (extracorporeal irradiation) は低侵襲ではあるが、皮下硬結などの有害事象の増大が懸念されている。(c)の術中照射 (intraoperative irradiation) は手術中に患部を露出させて直接照射する方法で、主に欧州で実施されているが、特殊な設備が必要で膨大な初期投資がかかる。

わが国において、乳房小線源治療を含む APBI は、臨床研究として少数の医療機関が採り入れているのみで、今後の普及が待望されている。

3 SAVIの概要

3.1 SAVIとは

「SAVI (サヴィ)」は、乳房小線源治療のためのアプリケーション (小線源を体内に導入するための器具) である。SAVIは2006年に米国 Cianna Medical, Inc. により開発され、欧米では既にひろく普及している。日本では2013年に薬事承認され、コニカミノルタヘルスケア株式会社が国内総代理店として販売を開始した。

SAVIを用いた APBI により、現在5週間以上かかっている放射線治療を、わずか5日間で終わらせることが可能となる。

SAVIは“strut-adjusted volume implant”の頭文字をとった名称である。Fig. 2 に SAVI の外観を示す。数本のカテーテル (プラスチック製の細いチューブ) を束ねた形状のアプリケーションである。



Fig. 2 A SAVI (strut-adjusted volume implant) applicator. SAVI applicator design combines a central catheter with 6, 8, or 10 peripheral catheters to allow maximal flexibility in tumor cavity size conformance and dose modulation.

乳房温存術後に SAVI を乳房内に挿入し、SAVI のカテーテルを小線源治療装置に接続して、イリジウム-192 の小線源による放射線の照射を行う (Fig. 3)。小線源治療装置および小線源は、婦人科系・泌尿器系・頭頸部などのがん治療に使用されている物をそのまま流用することが可能である。

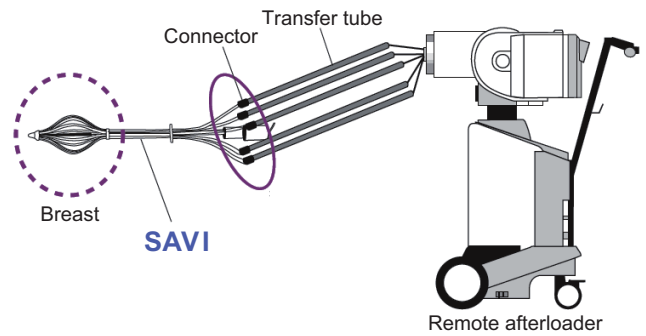


Fig. 3 SAVI applicator and remote afterloading system. The catheters of the SAVI applicator are connected to transfer tubes of a remote afterloader which delivers the planned radiation dose to the treatment area using a high dose rate iridium-192 source.

3.2 SAVIの特徴

SAVIはそのデザインに際立った特徴がある。

1本のセンターカテーテルを6~10本のアウトカテーテルが取り囲み、アウトカテーテルは傘のようにたたんだり展開したりできる構造となっている。

複数のカテーテルの配置は、適切な APBI の線量分布を実現できるように設計されている。加えて、独特の曲線的な形状により、周囲の組織を内側からわずかに押し広げるような形で無理なく密着するため、治療期間中に動くことがなく、再現性に優れた放射線照射を担保する。留置している間の痛みもない。

3.3 SAVIを用いた治療

SAVIを用いた治療の流れを Fig. 4 に示す。

1) 挿入

手術時または手術後に皮膚を小さく切開し、SAVI のカテーテルをたたんだ状態で挿入する。挿入時は局所麻酔を使用し、超音波画像によりモニターする。

2) 拡張

SAVI のカテーテルを広げ、腫瘍を切除した後の腔に内側からフィットさせる。5日間の放射線治療が終わるまでの間、SAVI は体内に留置されたままとなる。

3) 放射線照射

CT撮影を行い、CT画像に基づいて3次元放射線治療計画ソフトウェアにより治療計画を作成する。治療計画に従い、1日2回、SAVI を小線源治療装置に接続して放射線照射を施行する。小線源が体内に入るのは放射線照射を行う間 (1回あたり5分以内程度) のみである。1回の照射線量は3.4Gyで、総線量34Gyを10回に分けて5日の間に照射する。

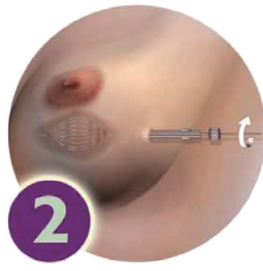
4) 抜去

最後の放射線照射が終わった後に、SAVI のカテーテルを閉じて乳房から取り除く。切開口はテープで止める。



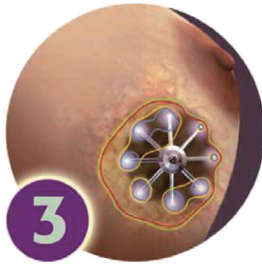
1

Placement – SAVI is gently inserted in a closed position through a small incision, either at the time of surgery or in your physician's office.



2

Expansion – The catheters are then expanded to conform to the shape of your cavity. The ends of the catheters remain outside the breast during treatment for the delivery of radiation. The SAVI device will remain in your breast during the entire course of treatment.



3

Radiation Delivery – Once the device is inserted, you will go to your radiation oncologist to begin treatment, which is delivered twice a day for 5 days. The ends of the catheters are connected to a large machine, and a computerized system painlessly delivers a tiny radioactive seed into each catheter. The radiation source is completely removed after each treatment—no radiation remains in your body between treatments.



4

Removal – After your last radiation treatment, your physician will close the device and remove it through the same incision in which it was inserted.



Fig. 4 How SAVI works. A SAVI applicator is inserted into the tumor cavity through a small incision in the breast. The catheters of the SAVI applicator are then expanded to fit the size and shape of the cavity, and a tiny radioactive seed is placed in each catheter. This allows each catheter to deliver an individual dose of radiation regardless of the size, shape, or location of the tumor cavity.

4 SAVIによる乳房小線源治療のメリット

4.1 治療期間の短縮

SAVIによる乳房小線源治療は、一般的に行われているWBIで5週間以上を要する治療期間を、わずか5日間に短縮する。治療の負担を大幅に減らすことができるのは、多くの患者にとって朗報である。また、長期の通院に起因する労働損失を低減する社会的意義も大きいと考えられる。

4.2 正常組織の被曝低減

SAVIを用いた小線源治療では、各々のカテーテル内での小線源の滞留位置および滞留時間を独立に調節することができるため、患者一人ひとりに合わせたフレキシビリティの高い線量設計が可能となる。

乳がんの局所再発の可能性が最も大きいのは、腫瘍床の近傍1~2cmの組織である。SAVIはその範囲を狙い撃ちすると同時に、皮膚や肋骨などの正常組織の線量を最小化する。それにより、正常組織の被曝を低減することができる。また、腔のサイズや位置、体表または胸壁からの距離にかかわらず使用することができる。

4.3 日本人に適したサイズ展開

SAVIにはFig. 5に示す4種類のサイズがある。最も小さいサイズの6-1 Miniは全開時の直径が2.4cmとコンパクトな設計で、日本人患者の小さい乳房にも最適である。

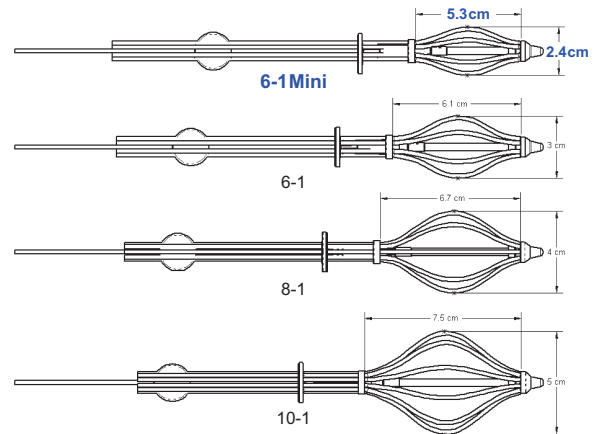


Fig. 5 The 4 sizes of SAVI applicator available. The smallest size, 6-1 Mini, is generally appropriate for the small-breasted Asian woman.

4.4 優れた整容性

SAVIの挿入口は一か所であり、治療後はほとんど傷痕が残らない。また、皮膚の被曝線量が抑えられることから皮膚表面に現れる障害も少なく、整容性（美容的な仕上がり）が良いという利点を持つ。

5 臨床における現状

5.1 米国

米国では2009年頃からSAVIが多数の医療機関に導入され、症例数は2014年3月時点で2万例を超えた。最近の学会にて多施設共同研究による5年間フォローアップの結果が報告されており、局所再発の制御において優れた成績を示している (Table 1)。再発率に関してはひきつづき長期の結果をモニターしていく必要があるが、2005年より早期乳がんを対象として、SAVIを含むAPBIとWBIの治療効果を比較する大規模ランダム化試験 (NSABP B-39/RTOG-0414) が実施されており、APBIの安全性と有効性を担保する結果が導き出されることが期待されている。

SAVIを用いた治療では、有害事象の発生率はきわめて低く、整容性においても優れていることが、576人の患者の後ろ向き研究の結果 (Table 2) をはじめとする複数の研究報告で示されている。

Table 1 Five-year outcomes (raw recurrence rates) for initially treated SAVI patients in multicenter studies in the United States^{4,5}. Control over local recurrence was excellent. The 5-year actuarial rates from Kuske's study for true recurrence/marginal miss and ipsilateral recurrence were 2.2 % and 3.3 %, respectively.

	Yashar et al. ASTRO 2014 ⁴⁾			Kuske et al. Breast Cancer Symposium 2014 ⁵⁾	
	All	Invasive	DCIS		
Subjects	200	148	52	100	
Breasts	200	148	52	100	
Recurrence rates	True recurrence/marginal miss	5 (2.50 %)	4 (2.70 %)	1 (1.92 %)	2 (2.00 %)
	Ipsilateral breast tumor recurrence	6 (3.00 %)	5 (3.38 %)	1 (1.92 %)	3 (3.00 %)
	Contralateral recurrence	5 (2.50 %)	3 (2.03 %)	2 (3.85 %)	2 (2.00 %)

DCIS: ductal carcinoma in situ

Table 2 Toxicity and cosmesis for a large cohort of SAVI patients in the United States (576 subjects with follow-up \geq 12 months, 285 subjects with follow-up \geq 36 months)⁶. Toxicities were graded by physicians for patients with at least 1 year of follow-up (up to 6 years) using the CTCAE v3 Scale. Cosmesis was assessed using the Harvard Scale. In these patients, SAVI treatment was well-tolerated, demonstrated low toxicity rates, and obtained favorable cosmetic outcomes.

Toxicity		Cosmesis		
Late adverse events (Grade \geq 2)	Rates	Visit	Subjects	Excellent/good cosmesis
Hyperpigmentation	0.2 %	6 months	237	98 %
Telangiectasia	1.0 %	12 months	316	98 %
Symptomatic seroma	3.1 %	24 months	215	94 %
Fat necrosis	0.7 %	36 months	183	93 %
		48 months	67	99 %
		60 months	21	95 %

5.2 日本

2014年3月に昭和大学病院にて日本初のSAVIによる治療が実施された。次いで国立がん研究センター中央病院がSAVIを導入し、2014年11月までに国内で11人の患者がSAVIを用いた治療を受けている。

国内での臨床使用を開始するにあたっては、乳腺外科と放射線治療科の専門医らがチームを組み、日本人患者の特性や日本の医療機関の体制に合ったプロトコルを構築した。このようなアプリケーションを用いた乳房小線源治療は国内で初めての試みであるため、現時点では臨床試験の枠組みで厳密な評価のもとに治療が施行されている。コニカミノルタは、これら医療機関の医師・医学物理士・診療放射線技師・看護師ら医療従事者と緊密に連携してサポートを担当し、安全かつ円滑な立ち上げに貢献してきた。

6 まとめ

わが国では、近年の画像診断機器の進歩や検診受診率の増加に伴い、大多数の乳がんが早期のうちに発見されるようになった。放射線治療を必要とする乳がん患者の数は今後も増え続けることが予想される。

SAVIは、職場や家庭で大きな役割を担う女性たちが自らの生活スタイルを大切にしながら適切な治療を受けることをサポートする医療機器である。我々は、SAVIの普及を通して、乳がん患者の肉体的及び精神的負担を軽減し、誰もが質の高い生活を送れるような社会づくりに貢献できるものと考えている。

今後も、がん治療と向き合う方々が安心して暮らせる社会を目指して、最先端の技術を質の高いソリューションとして提供していきたい。

* 「SAVI」「サヴィ」は「SAVIアプリケーションセット（医療機器承認番号：22500BZX00260000）」の呼称です。

** Fig. 4はCianna Medical, Inc.より提供されたものです。

●参考文献

- 1) Yashar C, Scanderbeg D, Kuske RR, et al.: Initial clinical experience with the strut-adjusted volume implant (SAVI) breast brachytherapy device for accelerated partial-breast irradiation (APBI): First 100 patients with more than 1 year of follow up, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol.80, 765-770 (2011)
- 2) 加野亜紀子: SAVI®(サヴィ)アプリケーション —乳がん放射線治療の新しい選択肢—, *映像情報Medical*, Vol.45, 839-846 (2013)
- 3) 伊丹 純: 前立腺がんと乳がんの小線源治療, *映像情報Medical*, Vol.46, 580-583 (2014)
- 4) Yashar C, Scanderbeg D, Quiet CA, et al.: Outcomes for APBI with strut-based brachytherapy: First 200 accrued patients (5-year report), *ASTRO 2014 Annual Meeting*, September 14-17, 2014
- 5) Kuske RR, Quiet CA, Snyder MB, et al.: Outcomes for APBI with strut-based brachytherapy: First 100 accrued patients (5 year results), *Breast Cancer Symposium*, September 4-6, 2014
- 6) Yashar C, Butler E, Einck JP, et al.: Outcomes in 576 patients from a large, retrospective study of APBI with a strut-based breast brachytherapy applicator, *San Antonio Breast Cancer Symposium*, December 10-14, 2013