

●原 著

乳癌放射線治療後に出現した照射野外肺野病変の臨床的検討

山本 佑樹^{a,*} 村田 研吾^a 阪下健太郎^{a,#} 宮本 牧^a
 和田 曉彦^a 檜山 鉄矢^b 藤田 明^{a,†} 高森 幹雄^a

要旨：乳癌放射線治療後の肺有害事象として、照射野外に出現する器質化肺炎、好酸球性肺炎がある。東京都立多摩総合医療センターで経験した器質化肺炎9例、好酸球性肺炎1例、合計10例につき、後方視的な解析を行った。患者は、すべて非喫煙女性で平均年齢は62.3歳であり、照射終了から発症までの平均期間は119日であった。9例で内分泌療法が施行されていた。7例はプレドニゾロン内服、3例は無治療で全例改善したが、3例で再燃を認めた。照射野外肺有害事象の発症に喫煙が抑制的に、内分泌療法が促進的に作用する可能性も考えられたが、今後検討を要する。

キーワード：乳癌、放射線療法、器質化肺炎、好酸球性肺炎

Breast cancer, Radiation, Organizing pneumonia, Eosinophilic pneumonia

緒 言

乳癌における接線放射線照射後の器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)が知られている。1998年にCrestaniらは接線照射後のbronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (BOOP) 15例について臨床的検討を行い¹⁾、①照射後12ヶ月以内の発症、②2週間以上の呼吸器症状の持続、③照射部位と一致しない浸潤影、④他の原因を有さないとの特徴を挙げた。その後も同様の臨床的特徴を有する症例報告が続き^{2)~16)}、一つの疾患概念として認識されるようになった。また近年ではOPに加え好酸球性肺炎(eosinophilic pneumonia: EP)の発症も報告され¹⁷⁾、乳癌照射後の照射野外肺有害事象としてまとめられている¹⁸⁾。乳房温存療法の普及拡大に伴い、こうした照射野外肺有害事象の症例が蓄積されており、リスク要因としてタモキシフェン(tamoxifen)などの内分泌療法、高齢などが考えられている¹⁹⁾。しかし、上記のリスク要因についても他研究で異なる結果²⁰⁾が得られており controversialである。またその機序は明ら

かにされておらずさらなる検討が必要と思われる。今回我々は東京都立多摩総合医療センターで経験した10例につき臨床的検討を行い、その背景因子・リスク要因につき考察を行った。

研究対象・方法

2007年1月~2009年12月に、当院呼吸器科にて乳癌照射後の照射野外肺有害事象と診断された症例を対象とした。診断にはCrestaniらの4条件を用いた。

これに基づき診断された症例において、患者背景因子・画像所見・気管支鏡所見・治療につき、電子カルテを用いて後方視的な検討を行った。

OPの診断については、気管支鏡施行例では経気管支肺生検(TBLB)組織所見および気管支肺胞洗浄液(BALF)のリンパ球増多を参考に、非施行例では末梢血好酸球増多の有無、画像所見および臨床的経過を基準に診断を行った。またBALFもしくは末梢血における好酸球分画の30%を超える上昇があり、TBLBで好酸球が多いものをEPと診断した。

結 果

10例が照射野外肺有害事象と診断され、9例がOP、1例がEPであった。全例非喫煙女性であり、平均年齢は62±10歳であった。1例で腎細胞癌の既往があったほかは、明らかな既往症を認めなかった。照射方法は10例中7例で接線照射が行われており、2例が胸壁照射単独、2例に鎖骨上リンパ節照射(1例は鎖骨上単独、1例は接線照射と併用)が施行され、平均照射線量は56.7±

連絡先：山本 佑樹

〒183-8524 東京都府中市武蔵台2-8-29

^a 東京都立多摩総合医療センター呼吸器科

^b 同 救急診療科

*現 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科

[†]現 長崎大学医学部感染症科

[#]現 東京都医療公社多摩北部医療センター

(E-mail: zyuki81@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

(Received 25 May 2012/Accepted 18 Sep 2012)

Table 1 Patient characteristics and treatments for breast cancer

Case	Age	Smoking history	Past medical history	History of allergy	Irradiation				Drugs	Onset after irradiation (days)	Diagnosis after onset (days)
					Location	Method	Dose (Gy)	Duration (days)			
1	67	No	No	No	Right	Tangential	55	41	tamoxifen	77	1
2	61	No	No	No	Left	Thoracic wall	60	46	anastrozole	134	24
3	62	No	No	No	Left	Tangential	55	42	CMF, anastrozole	80	23
4	67	No	renal cancer	No	Right	Tangential	55	41	CEF, docetaxel, anastrozole	191	65
5	74	No	No	No	Right	Tangential + ScLN	55	43	exemestane, letrozole	179	18
6	80	No	No	No	Left	ScLN	62	50	toremifene citrate	67	22
7	45	No	No	No	Left	Tangential	55	42	tamoxifen, gosereline, leuproreline	129	10
8	58	No	No	No	Left	Thoracic wall	60	47	AC, trastuzumab	111	21
9	48	No	No	No	Right	Tangential	55	44	tamoxifen	80	19
10	61	No	No	No	Right	Tangential	55	40	anastrozole	143	30
Ave.	62.3 ± 10.0						56.7 ± 2.6			119 ± 39	23 ± 17

ScLN, supraclavicular lymph node; CMF, cyclophosphamide + methotrexate + 5-FU; CEF, cyclophosphamide + epirubicin + 5-FU; AC, doxorubicin + cyclophosphamide.

Table 2 Clinical, laboratory, and bronchoscopic findings at the onset

Case	Symptoms	WBC (/ μ l)	CRP (mg/dl)	KL-6 (U/ml)	SP-D (ng/ml)	Rheumatoid factor	ANA	BALF		CD4/8	TBLB
								Lym (%)	Eos (%)		
1	cough, fever	6,000	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2	cough, fever	8,200	7.5	379	63.4	(+)	(-)	91	1	0.9	nonspecific
3	cough, fever	7,200	8.5	154	101.5	(-)	(-)	84	8	0.9	N/A
4	cough, fever, chest pain	6,500	1.7	N/A	N/A	N/A	N/A	51	4	0.9	OP
5	cough	7,200	0.5	295	145.1	(-)	(-)	elevated	N/A	0.8	OP
6	cough, fever	13,000	3.6	294	485.9	(-)	(-)	5	50	7.7	EP
7	cough, fever	5,200	2.6	268	153.3	(-)	(-)	56	33	1.8	OP
8	cough, fever	9,200	5.4	129	137.2	(-)	(-)	98	0	1.6	OP
9	cough, fever, chest pain	8,200	7.5	236	87.8	(-)	(-)	74	3	4.2	OP
10	cough	6,600	4	276	116.5	(-)	(-)	92	8	0.5	nonspecific
Ave.			4.7 ± 2.8	253 ± 86	181 ± 140						

N/A, not available; OP, organizing pneumonia; EP, eosinophilic pneumonia.

2.6 Gyであった。10例中9例に内分泌療法が施行されており、内訳としてはアロマトラーゼ阻害薬であるアナストロゾール (anastrozole) 4例, レトロゾール (letrozole) 1例, エキセメスタン (exemestane) 1例, 抗エストロゲン薬であるタモキシフェン 3例, トレミフェンクエン酸塩 (toremifene citrate) が1例であった。また、いずれの症例でも内分泌療法は放射線治療と同時併用されていた。照射終了から発症までの平均日数は119 ± 39日であり、発症から診断までの平均日数は23 ± 17日であった (Table 1)。

発症時の症状として全例で乾性咳嗽, 8例で発熱, 2例で胸痛がみられ、血液検査所見では2例に白血球数上昇がみられたほか測定された全例でCRPが上昇しており、

その平均値は4.7 ± 2.8 mg/dlであった。KL-6は測定された全例で基準値範囲内であったが、SP-Dは8例中4例で上昇を認め、その平均値は181 ± 140 ng/mlであった (Table 2)。Raynaud症状, 関節炎, 関節変形, 皮疹等の膠原病素因を疑う身体所見についても検討を行ったが、全例で特記所見を認めなかった。また抗核抗体はいずれも陰性であり、リウマチ因子は1例で陽性となったのみであった (Table 2)。

気管支鏡検査は9例に施行され、8例でBALF中のリンパ球分画増多, 2例で好酸球分画の増多を認めた。2例でCD4/CD8比の上昇が認められた。TBLBは8例に施行され、5例でOP所見 (Fig. 1), 1例でEP所見を認めた (Table 2)。

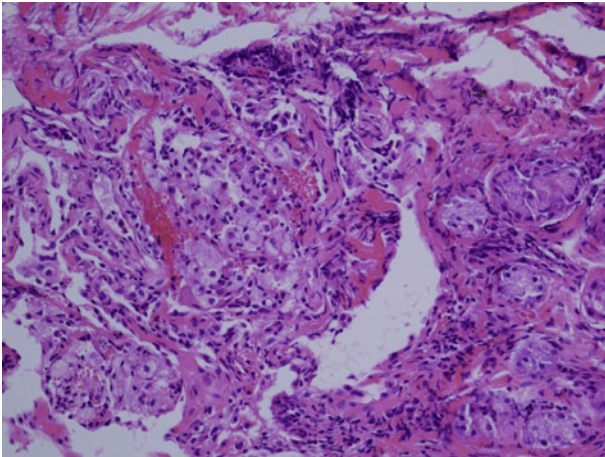


Fig. 1 Case 8: A transbronchial lung biopsy demonstrated intraluminal polypoid granulation tissues and foamy histiocyte accumulation.



Fig. 2 Case 8: A chest X-ray on the first visit to our department demonstrated infiltrative shadows in the left middle and lower lung field.



Fig. 3 Case 8: Chest computed tomography on the first visit demonstrated infiltrative shadows with air bronchograms in the left upper lobe.

CTを撮影した9例につき画像所見の検討を行ったところ、全例で照射野外ではあるが照射野と近接した部位に陰影を認めた。照射野側かつ照射野と連続しない部位に7例で陰影を認めた (Fig. 2, 3)。また3例では対側肺にも陰影の出現を認めた (Table 3)。4例で経過中に陰影の移動を伴った。

治療としては7例にプレドニゾロン (prednisolone) が投与され、平均投与量は 0.67 ± 0.20 mg/kg、平均投与期間は 12 ± 8.4 ヶ月であった。経過観察例を含めた全例で改善を認めたが、3例 (2例はプレドニゾロン投与例、1例は経過観察例) で再発を認めた (Table 3)。再発例のいずれもが、プレドニゾロン投与によって改善を認めた。経過中に重症化例、死亡例は認めなかった。

考 察

1990年にKaufmanらが放射線照射野外に発症するOPパターンの肺野病変を初めて報告した²¹⁾。最初の報告は肺癌に対する照射後の症例であったが、1995年にBayleらにより乳癌照射後のBOOPが報告されて以来²²⁾、肺癌ではなく乳癌照射後の報告が多くなされた。乳癌に対する温存手術と術後放射線照射が広く行われるようになるに従い、その報告も増加している。本研究では10例の患者につき検討を行った。研究期間に放射線照射を施行された患者は649例 (男性1例、女性648例) であり、当施設における照射後肺有害事象の発症率は1.5%であった。これは乳癌照射後の患者の1.8~2.9%に発症するとされる過去の報告より若干低い頻度であった⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²³⁾。また近年ではOPパターンだけでなく、EPパターンの肺野病変の報告もあり、乳癌照射後の照射野外肺有害事象という包括的疾患概念が提唱されている¹⁹⁾。

自験例ではBALFの細胞分画を解析できた8例中7例 (88%) でリンパ球が50%以上と著明に増加していた。健常者に比較し、乳癌照射後OP患者で照射野および対側肺におけるBALF中のリンパ球分画が有意に上昇していたとするMajoriらの報告と合致する²⁴⁾。Martinらは、肺有害事象発症の有無にかかわらず胸部照射後の照射対側肺におけるBALF中リンパ球分画増多がみられたと報告している²⁵⁾。また肺癌に対する照射後に¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 所見で照射野対側肺のFDG集積が増加していたとの報告もある²⁶⁾。これらの報告からは、照射野外肺有害事象の発症に、照射により惹起されるリンパ球の肺組

Table 3 Radiological findings, treatment, and prognosis

Case	Diagnosis	CT findings			Treatment	Duration of treatment (months)	Relapse
		Periphery of the irradiation area	Ipsilateral, but distant region of the irradiation area	Contralateral side of the irradiation area			
1	OP	N/A	N/A	N/A	no	—	no
2	OP	(+)	(+)	(+)	PSL 40 mg	24	no
3	OP	(+)	(-)	(-)	PSL 50 mg	20	yes
4	OP	(+)	(+)	(+)	PSL 20 mg	3	no
5	OP	(+)	(+)	(-)	PSL 30 mg	4	yes
6	EP	(+)	(+)	(+)	PSL 40 mg	16	no
7	OP	(+)	(+)	(-)	no	—	yes
8	OP	(+)	(+)	(-)	no	—	no
9	OP	(+)	(-)	(-)	PSL 30 mg	15	no
10	OP	(+)	(+)	(-)	PSL 20 mg	5	no

N/A, not available; PSL, prednisolone; OP, organizing pneumonia; EP, eosinophilic pneumonia.

織への集簇を中心とした過敏反応が重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

本検討においては、陰影の形成は照射野近傍に100% (10/10)、対側肺に30% (3/10)と照射野近傍に病変を形成した症例が多かった。Ogoらも乳癌接線照射後OP患者のCT画像所見で、照射野近傍陰影を92%に認めたと報告している²³⁾。

しかしこれらBALF所見や画像所見では、OP発症に至る機序を十分に説明しえない。乳癌照射においては肺癌に比し肺野の被曝線量が少なく通常は縦隔リンパ節などを照射野に含めないことから、肺における免疫反応が温存されやすいためとの推察もある。しかし肺癌患者の照射対側肺でBALF中リンパ球分画が増多していたとの報告もあることから²⁵⁾、乳癌照射における発症報告が多い理由も判然としない。

近年、乳癌照射後に発症した照射野外肺有害事象のリスク因子に関する研究が散見される。照射時年齢50歳以上であること、タモキシフェン・アナストロゾールなどの内分泌療法の同時併用などが挙げられている¹⁹⁾。本検討の患者年齢は平均62.3±10.0歳で、当院で同期間に照射を行った乳癌患者の平均年齢57.3±12.3歳より高い傾向を示し、過去の報告と同様であった。内分泌療法は10例中9例(90%)と高い確率で施行されていた。タモキシフェンは照射併用時に照射部位における放射線肺臓炎のリスクを上昇させるとされており²⁷⁾、照射野外肺有害事象のリスクも上昇させた可能性はある。しかし内分泌療法は乳癌照射患者で高率に併用されており⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²³⁾、リスク因子として否定的な文献もあるため²²⁾、定まったものとはいえない。

本検討では全例が非喫煙女性であった。照射野外肺有害事象に関するこれまでの報告のうち、喫煙歴について記載のあったものは検索した範囲で20本であっ

た^{1)2)4)~8)10)~13)15)~17)19)~23)}。これらをまとめると、照射野外有害事象を発症した患者の喫煙率は8% (114例中9例)、我が国の報告例に限ると2.5% (79例中2例)であった。一般に乳癌患者の喫煙率は、米国で56% (1,018例中569例)²⁸⁾、我が国で照射を受けた患者では15% (413例中64例)²²⁾と報告されており、照射野外肺有害事象を発症した患者の喫煙率は低い傾向にある。Bjernerらは乳癌患者の照射側肺で気管支肺胞洗浄を行い、喫煙者は非喫煙者に比し放射線により惹起される炎症が軽度であったと報告している²⁹⁾。また放射線照射後のラット肺で喫煙曝露により炎症が抑制されたとの報告もあり³⁰⁾、喫煙曝露が照射野外有害事象の発現に抑制的に働いている可能性も考えられる。しかし現時点で非喫煙者がリスク因子であったとする文献はなく、今後の検討を要すると考えられる。

本検討では、10例中7例(70%)でプレドニゾン投与によって治療が行われた。また投与されなかった3例では自然軽快した。再発した3例でもプレドニゾン投与によって速やかに改善を認めた。いずれの症例も経過中に難治・重症化は認められず、予後良好な疾患群とする過去の報告に合致するものであった。小澤らは、再発が多いものの予後良好である本疾患群に対するステロイド投与に慎重な意見を述べている¹⁴⁾。本検討でもプレドニゾン投与例および自然軽快例の双方に再発が認められており、過去に重症例の報告が少ない本疾患におけるステロイド投与の意義に関しては、検討の余地があると考えられる。

本疾患群に関しては、いまだにその病因・リスク因子は定まっていない。本検討では、照射後肺有害事象の発症に喫煙曝露が抑制的に、内分泌療法が促進的に働く可能性が示唆された。今後症例を蓄積しリスク因子等につき大規模な検討を行う意義があると考えられる。

謝辞：本稿の作成にあたり、放射線治療に関する貴重なデータ提供にご協力いただいた、東京都立多摩総合医療センター放射線科の喜多みどり先生、芹澤慈子先生にこの場を借りて深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Crestani B, Valeyre D, Roden S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Group d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1929-35.
- 2) Crestani B, Kambouchner M, Soler P, et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J* 1995; 8: 318-21.
- 3) 松浦寛司, 廣川 裕, 松浦明子, 他. 乳房温存療法後に発症した bronchiolitis obliterans organizing pneumonia 様肺炎の1例. *日医放会誌* 1999; 59: 412-4.
- 4) 緒方賢一, 瓦田祐二, 柴田和美, 他. 乳房温存療法の放射線治療後に BOOP 所見を呈した放射線障害の一例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 979-82.
- 5) 濱西 徹, 郷間 巖, 種田和清, 他. 乳癌に対する胸部接線照射後に照射野外に発症した BOOP の3例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 551-6.
- 6) 石松祐二, 岩下徹二, 貝田英之, 他. 乳癌術後に BOOP 所見を呈した放射線肺障害の1例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 610-4.
- 7) Takigawa N, Sagawa Y, Saeki T, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 751-5.
- 8) 山田勝康, 小笠原智彦, 秋田裕子, 他. 乳癌術後放射線療法後に発症した Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia の1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 122-5.
- 9) Stover DE, Milite F, Zakowski M, et al. A newly recognized syndrome—Radiation related bronchiolitis obliterans and organizing pneumonia. *Respiration* 2001; 68: 540-4.
- 10) 藤澤朋幸, 畠山 忍, 立花昭生, 他. 乳癌術後放射線療法後に移動する浸潤影を呈した1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 660-5.
- 11) 北川 諭, 青島正大, 大曲貴夫, 他. 乳房温存術による乳癌摘出及び放射線治療後に発症した BOOP の3例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 99-106.
- 12) Isobe K, Uno T, Kawakami H, et al. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome with preceding radiation pneumonitis after breast-conserving therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 755-8.
- 13) 高井雄一郎, 佐藤龍太, 杉野圭史, 他. 乳癌術後放射線療法後に発症した BOOP の1例. *日呼吸会誌* 2004; 44: 55-60.
- 14) 小澤雄一, 井田雅章, 須田隆文, 他. 乳癌患者への放射線照射後に発症した BOOP における臨床的検討. *日呼吸会誌* 2005; 43: 71-6.
- 15) 篠田雅宏, 小林英夫, 叶宗一郎, 他. 乳癌放射線治療に起因し, 部位を変えて再燃した BOOP の1例. *気管支学* 2007; 29: 358-61.
- 16) Cornelissen R, Senan S, Antonisse I, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) after thoracic radiotherapy for breast carcinoma. *Radiation Oncology* 2007; 2: 2.
- 17) Cottin V, Frogner R, Monnot H, et al. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J* 2004; 23: 9-13.
- 18) 広田佐栄子, 清水雅史, 久保田智之, 他. アレルギー素因と乳癌放射線治療後の肺有害事象に関する検討—慢性好酸球性肺炎 (CEP) および特発性器質化肺炎 (COP) を含めて—. *日放線腫瘍会誌* 2007; 19: 109-16.
- 19) Katayama N, Sato S, Katsui K, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 4: 1049-54.
- 20) Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, et al. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Invest* 2009; 56: 99-110.
- 21) Kaufman J, Komorowsky R. Bronchiolitis obliterans. A new clinical-pathologic complication of irradiation pneumonitis. *Chest* 1990; 97: 1243-4.
- 22) Bayle JY, Nesme P, Bejui-Thivolet F, et al. Migratory organizing pneumonitis "primed" by radiation therapy. *Eur Respir J* 1995; 8: 322-6.
- 23) Ogo E, Komaki R, Fujimoto K, et al. A survey of radiation induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 123-31.
- 24) Majori M, Poletti V, Curti A, et al. Bronchoalveolar lavage in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia primed by radiation therapy to the breast. *J*

- Allergy Clin Immunol 2000; 105: 239-44.
- 25) Martin C, Romero S, Sanchez-Paya J, et al. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J* 1999; 13: 727-32.
- 26) Hassaballa H, Cohen E, Khan A, et al. Positron emission tomography demonstrates radiation-induced changes to nonirradiated lungs in lung cancer patients treated with radiation and chemotherapy. *Chest* 2005; 128: 1448-52.
- 27) Bentzen SM, Skoczylas JZ, Qvergaard M, et al. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 918-22.
- 28) Band P, Le N, Fang R, et al. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *Lancet* 2002; 360: 1044-9.
- 29) Bjermer L, Franzen L, Littbrand B, et al. Effects of smoking and irradiated volume on inflammatory response in the lung of irradiated breast cancer patients evaluated with bronchoalveolar lavage. *Cancer Res* 1990; 50: 2027-30.
- 30) Bjermer L, Cai Y, Nilsson K, et al. Tobacco smoke exposure suppresses radiation-induced inflammation in the lung: a study of bronchoalveolar lavage and ultrastructural morphology in the rat. *Eur Respir J* 1993; 6: 1173-80.

Abstract

Radiation-induced lung injury outside the irradiated area after radiation therapy for breast cancer

Yuki Yamamoto^{a,*}, Kengo Murata^a, Kentaro Sakashita^{a,#}, Maki Miyamoto^a, Akihiko Wada^a, Tetsuya Kashiya^b, Akira Fujita^{a,†} and Mikio Takamori^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

^bDepartment of Emergency Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

*Present address: Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

#Present address: Department of Infectious Disease, Nagasaki University School of Medicine

†Present address: Tama-Hokubu Medical Center

Organizing pneumonia (OP) and eosinophilic pneumonia (EP) are known as lung injuries after radiation therapy for breast cancer. In this study, we reported nine cases of OP and a case of EP after radiation therapy. All 10 women (62 ± 10 years of age) were nonsmokers. Nine patients received endocrine therapy after radiation therapy. The mean intervals from completion of radiation therapy to occurrence of any symptoms were 119 days. All the patients have symptoms, but none are severe. Seven patients were treated with corticosteroids, and three were without treatment. All patients improved, but a relapse occurred in three (two treated with corticosteroid, one without treatment). Because of our findings and the previous studies, tobacco smoke may have played a suppressive role in the occurrence of lung injury in nonirradiated areas after radiation therapy in breast cancer patients, and endocrine therapy may have played a promotive role.