

20030414

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

研究課題名

再発高危険度群乳がんの予後改善を目指した標準的治療法確立に関する研究  
(H15-効果(がん)-034)

平成 15 年度

総括・分担研究報告書

主任研究者

渡辺 亨

国際医療福祉大学

臨床医学研究センター教授

平成 16 (2004) 年 4 月

## 目 次

### I 総括研究報告書

再発高危険度群乳がんの予後改善を目指した標準的治療法確立に関する研究..... 3

渡辺 亨

(資料) JCOG0306 腫瘍径2cm以上のI-III期 原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験実施計画書

### II 分担研究

#### 付随研究(1)

MRI、PET等の画像診断法による化学療法、放射線療法の効果判定可能性の検討..... 6

中村清吾

#### 付随研究(2)

多施設共同臨床試験におけるCDNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル検討の実現可能性に関する研究..... 9

西尾和人

術前化学療法、放射線治療に引き続き実施する乳癌外科手術の品質管理に関する研究..... 11

岩田広治..... 11

臨床試験計画書作成過程における倫理性、科学性保持のための具体的方法に関する研究..... 13

向井博文

術前放射線照射の品質管理、品質保証手順作成に関する研究..... 16

光森通英

腫瘍径2CM以上のI-III期 原発乳癌に対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験実施計画の科学性、倫理性確保に関する研究..... 19

青儀健二郎 19

術前化学療法、放射線療法の病理学的効果判定のための検体処理方法および診断基準の作成に関する研究..... 23

津田 均

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

（総括）研究報告書

再発高危険度群乳がんの予後改善を目指した標準的治療法確立に関する研究

主任研究者

渡辺 亨

国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授（腫瘍内科学）

#### 研究要旨

日本人女性の日常生活、社会生活パターンの変容に伴い、日本人女性における乳がんは増加傾向にある。1999年は新規罹患患者数29,448人（死亡者数8,949人）であったが、2015年の年間罹患患者数は約39,000人と推計されている。検診により早期に診断され乳房部分切除で治癒しうる症例も増加している一方で、腫瘍の持つ本来の生物学的性格が悪く、初期治療後急速に転移、再発を来す症例が存在する。このような再発高危険度群乳がん症例は、診断時、既に全身臓器に臨床的には感知し得ない微小な転移（micrometastases）が存在し、予後改善のためには、初期治療における全身的化学療法による微小転移の根絶が必要であると考えられている。また、外科手術による美容上、機能上の後遺症を軽減するため、術前化学療法や放射線療法との併用により切除範囲は縮小される傾向にある。本研究では3年計画で「原発乳がんにおいて非外科治療により外科手術を割愛しうるか」を検証する。研究の第一段階としてJCOG乳がんグループにおける多施設共同臨床試験として「全身的化学療法（AC: adriamycin + cyclophosphamide→Paclitaxel）に引き続く乳房に対する放射線療法」の病理学的腫瘍消失効果（病理学的完全寛解）を検討する（添付：JCOG0306試験計画書）。付随研究(1)として「MRI、PET等の画像診断法による化学療法、放射線療法の効果判定の可能性の検討」のための試験計画を策定した。付随研究(2)として、「多施設共同臨床試験におけるcDNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイル検討の実現可能性に関する研究」を行った。第一段階で十分な効果が認められた場合には、第二段階として多施設共同ランダム化試験により化学療法→放射線療法→待機手術の有効性ならびに安全性を検証する。平成15年度は「腫瘍径2cm以上のI-III期 原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験実施計画(試験番号JCOG0306：試験略称PRICRA-BC)を策定すると共に全国30の乳がん診療専門施設からなる試験グループを組織した。

#### A. 研究目的

原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性と安全性を評価する。Primary endpoint: 病理学的完全奏効割合(pathological complete response rate: pCR rate)、secondary endpoints: 有害事象、臨床的完全奏効割合(clinical complete response rate: cCR rate)、乳房温存割合、無再発生存期間(relapse free survival: RFS)、全生存期間(overall survival: OS)。

#### B. 研究方法

##### ● 対象とする症例

以下の規準を全て満たす症例を対象とする。

- Core needle biopsy による組織診にて、浸潤性乳がん（浸潤性乳管がん、特殊型）と診断された女性
- 臨床病期 I 期-III A 期
- 乳腺エコーによる腫瘍径 2cm 以上 5cm 以下
- 同側乳房内の多発病変を持つ場合はブースト照射の計画標的面積(PTV)に含まれる
- 同時両側乳がんを有さない
- 20 歳以上 70 歳以下
- PS (ECOG) 0、1
- 化学療法、放射線照射の既往がない
- 適性臓器機能を有する
- 試験参加に関する患者本人の文書同意

#### C. 治療方法

##### ● 化学療法

- AC (adriamycin 60mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>) 3 週間

毎に 4 サイクル、paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>、7 日毎に 12 サイクル

- 術前放射線療法
- 45 グレイ (16 分割+腫瘍部位に boost 10Gy)
- 手術

予定登録数と研究期間

- 1) 予定登録数 : 104 例
- 2) 登録期間 : 2 年
- 3) 追跡期間 : 登録終了後 4.5 年

#### C. 研究結果

試験計画の科学性、倫理性に関しては第三者機関 (JCOG 臨床試験審査委員会、JCOG Peer Review Committee、JCOG 運営委員会) による審査を受け承認が得られた。この試験計画に基づいて全国 30 の乳がん診療専門施設 (薬物療法部門、放射線治療部門、外科手術部門、病理診断部門、画像診断部門) による共同臨床試験を行う体制作りが完成した。

#### D. 考察

本研究は、抗がん剤治療、放射線治療、外科手術という複数の治療手段の併用を総合的に評価する臨床研究である。乳がん領域では、薬物療法を対象とした臨床試験や治療は数多く行われており、乳がん以外にも内科、外科などの単一専門領域を対象とした多施設臨床試験は数多い。しかし本研究のように、乳がん診療専門施設におけるチーム医療を前提とした多施設共同臨床試験は、初の試みでありその成果が期待できる。すでに作成した臨床試験計画書 (プロトコ

ール) は、科学性、倫理性に対して十分な検討が行われており、円滑な試験の遂行が期待できる。

**Breast Cancer Study Group**

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 15 年度)  
「再発高危険度群乳がんの予後改善を目指した標準的治療法確立に関する研究」  
厚生労働省がん研究助成金指定研究(14 指-1)  
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班  
厚生労働省がん研究助成金指定研究(14 指-4)  
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

**JCOG0306**

**腫瘍径 2cm 以上の I-III A 期 原発乳がんに対する術前化学療法  
とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験実施計画書**

**PRICRA-BC**

研究代表者: 渡辺 亨  
国際医療福祉大学山王メディカルプラザ  
オンコロジーセンター  
〒107-0052 東京都港区赤坂 8-5-35  
TEL: 03-3402-5581  
FAX: 03-3402-5529  
E-mail [twatanab@csp.or.jp](mailto:twatanab@csp.or.jp)

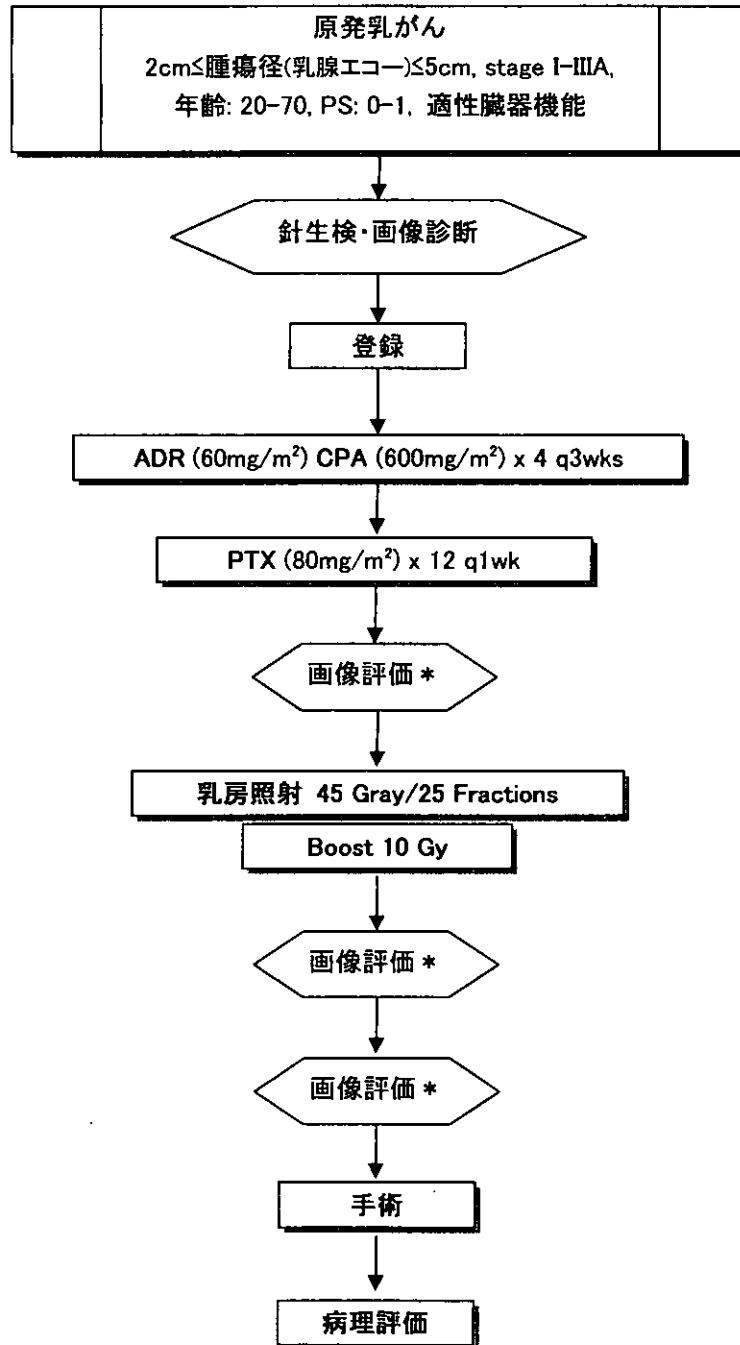
研究事務局: 向井 博文  
国立がんセンター東病院 化学療法科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1  
TEL: 04-7133-1111  
FAX: 03-7134-6922  
E-mail : [hrmukai@east.ncc.go.jp](mailto:hrmukai@east.ncc.go.jp)

2003 年 03 月 08 日	プロトコールコンセプト承認
2003 年 12 月 25 日	一次審査提出
2004 年 3 月 30 日	二次審査提出

version 0.9

## 0. 概要

## 0.1. シェーマ



\* 画像診断附随研究施行施設のみ

**0.2. 目的**

原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性と安全性を評価する。  
Primary endpoint は病理学的完全奏効割合(pathological complete response rate: pCR rate)、secondary endpoints は有害事象、臨床的完全奏効割合(clinical complete response rate: cCR rate)、乳房温存割合、無再発生存期間(relapse free survival: RFS)、全生存期間(overall survival: OS)とする。

**0.3. 対象**

以下の規準を全て満たす症例

- 1) Core needle biopsy による組織診にて、浸潤性乳がん(浸潤性乳管がん、特殊型)と診断された女性
- 2) 臨床病期 I 期-III A 期
- 3) 乳腺エコーによる腫瘍径が 2cm 以上、5cm 以下
- 4) 同側乳房内の多発病変を持つ場合は、ブースト照射の計画標的面積(PTV)に含まれる
- 5) 同時両側乳がんを有さない
- 6) 20 歳以上、70 歳以下
- 7) PS (ECOG) 0、1 のいずれか
- 8) 化学療法、放射線照射、いずれの既往もない
- 9) 適性臓器機能
- 10) 試験参加に関して、患者本人より文書で同意が得られている

**0.4. 治療**

術前化学療法(AC療法4コース、weekly paclitaxel療法12コース)+術前放射線療法(45Gy+boost10Gy)  
+手術療法

**0.5. 予定登録数と研究期間**

予定登録数: 104 例。  
登録期間: 2 年。追跡期間: 登録終了後 4.5 年。

**0.6. 問い合わせ先**

適格規準、治療変更規準等、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)記入等: JCOG データセンター(5.1.、16.13.)  
有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.12.)



## 目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	3
0.3. 対象	3
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	8
2.3. 治療計画設定の根拠	10
2.4. 試験デザイン	12
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	13
2.6. 本試験の意義	14
2.7. 附随研究	14
3. 本試験で用いる規準・定義	15
3.1. 病期分類	15
3.2. 組織学的分類	16
3.3. 手術療法に関する定義	16
4. 患者選択規準	17
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	17
4.2. 除外規準	17
5. 登録・割付	18
5.1. 登録の手順	18
6. 治療計画と治療変更規準	19
6.1. プロトコール治療	19
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	27
6.3. 治療変更規準	28
6.4. 併用療法・支持療法	30
6.5. 後治療	32
7. 薬剤情報と予期される有害反応	33
7.1. 薬剤情報	33
7.2. 予期される有害反応	39
7.3. 有害事象/有害反応の評価	40
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	41
8.1. 登録前評価項目	41
8.2. 化学療法、術前放射線療法期間中の検査と評価	41
8.3. 術前・術中・術後の検査と評価項目	42
8.4. スタディカレンダー	44
9. データ収集	46

9.1.	記録用紙の種類と提出期限	46
9.2.	記録用紙の送付方法	46
9.3.	放射線治療品質管理・保証に関するもの	46
9.4.	病理診断に関するもの	47
10.	有害事象の報告	48
10.1.	報告義務のある有害事象	48
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	48
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	49
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	49
11.	効果判定とエンドポイントの定義	50
11.1.	病理学的効果判定	50
11.2.	臨床的効果判定	50
11.3.	解析対象集団の定義	51
11.4.	エンドポイントの定義	52
12.	統計的事項	55
12.1.	主たる解析と判断規準	55
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	55
12.3.	中間解析と試験の早期中止	55
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	56
12.5.	最終解析	56
13.	倫理的事項	57
13.1.	患者の保護	57
13.2.	インフォームドコンセント	57
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	58
13.4.	プロトコルの遵守	58
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	58
13.6.	プロトコルの内容変更について	58
14.	モニタリングと監査	60
14.1.	定期モニタリング	60
14.2.	施設訪問監査	61
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	61
15.	特記事項	62
15.1.	病理学的事項	62
15.2.	病理に関する附随研究	63
15.3.	画像診断に関する附随研究	64
16.	研究組織	65
16.1.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	65
16.2.	指定研究以外の研究班	65
16.3.	JCOG 代表者	65
16.4.	研究グループとグループ代表者	65
16.5.	研究代表者	65
16.6.	研究事務局	65
16.7.	放射線治療研究事務局	66
16.8.	病理研究事務局	66

16.9. 画像診断研究事務局.....	66
16.10. JCOG 乳がんグループ参加施設.....	67
16.11. JCOG 臨床試験審査委員会.....	68
16.12. JCOG 効果・安全性評価委員会.....	68
16.13. データセンター.....	69
16.14. JCOG 放射線治療品質保証センター(RTQAC).....	69
16.15. プロトコール作成.....	70
17. 研究結果の発表.....	71
18. 参考文献.....	72
19. 付表 APPENDIX.....	74

【一次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ CRFドラフト

【二次審査提出時の添付資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 放射線治療マニュアル
- ・ 付表 Appendix

【二次審査承認後、施設への配布時に添付する資料】

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会和訳)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準(NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版改訂第 2 版)
- ・ 放射線治療マニュアル
- ・ 付表 Appendix

## 1. 目的

原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性と安全性を評価する。

Primary endpoint は病理学的完全奏効割合(pathological complete response rate: pCR rate)、secondary endpoints は有害事象、臨床的完全奏効割合(clinical complete response rate: cCR rate)、乳房温存割合、無再発生存期間(relapse free survival: RFS)、全生存期間(overall survival: OS)とする。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

1999年の日本人女性の乳がん年間罹患患者数は全国で29,448人であり、罹患割合(人口10万対)は45.9で胃癌に次いで第2位であった。同時期の年間死亡数は8,882人で、女性の悪性腫瘍による死亡原因のうち、胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、肝癌に続いて第5位となる<sup>(1)</sup>。日本人女性の乳がん罹患割合は増加傾向にあり、2015年の年間罹患患者数は約39,000人にのぼると推定され、結腸・直腸癌や肺癌とならんで上位を占めることになる。

#### 2.1.2. 対象集団選択の根拠

UICC乳がん臨床病期分類 I-II期は「手術可能早期乳がん(operable early breast cancer)、III A期は「手術可能局所進行乳がん(operable locally-advanced breast cancer)、III B期は「手術不能局所進行乳がん(inoperable locally-advanced breast cancer)、IV期は「転移性乳がん(metastatic breast cancer)」と分類される。乳がんと診断された約9割の症例は遠隔転移のないI-III B期乳がんであり、残りの1割の症例は初診時に明らかな遠隔転移を有するIV期乳がんである。I-III A期乳がんに対しては手術療法によって約6割は治癒が得られるが、残りの4割の症例は術後再発をきたす。再発乳がんの治癒はほとんど望めないため、術後再発の予防が極めて大切である。再発は、初診時の時点で既に存在する「微小転移(micrometastasis)」が大きな原因であるとされている。微小転移とは、臨床的に検出できない小さながんが全身に広がっている状態と考えられる。微小転移を根絶し、手術後の再発予防を目指した有効な術前・術後療法の確立が必要である。

#### 2.1.3. 腫瘍関連合併症

乳がんは表在臓器の疾患であり、進行する前に患者本人が気づいて医療機関を受診することが多いので、疾患に起因する合併症は極めて少ない。本研究の対象であるstage I-III Aの症例において合併症はほとんどみられないが、Stage III Bの一部の症例には腫瘍の潰瘍に伴う出血がみられる。

#### 2.1.4. 再発/増悪形式

2.1.2.で述べたように、I-III A期乳がんの手術例のうち約4割は再発する。再発の約15%が局所再発、約85%が遠隔転移である。遠隔転移臓器は、肺、骨、肝臓、脳、皮膚、体表リンパ節などである。再発は手術から10年以上経てから出現することもあるので、がん患者に対して乳がんの既往を確認する必要がある。

#### 2.1.5. 予後因子/予測因子

原発乳がんに対する予後因子は、腋窩リンパ節転移の有無・転移個数、閉経状況、原発巣の病理学的異型度(グレード)、HER2の過剰発現、ホルモン受容体の有無、腫瘍の大きさなどが知られている。

なお、HER2とホルモン受容体は、治療効果の予測因子でもある。乳がんの20~30%に認められるHER2過剰発現例に対してはHER2抗原に対するモノクローナル抗体であるtrastuzumabが、乳がんの60%に認められるホルモン感受性陽性例に対してはホルモン剤がそれぞれ有効である。

### 2.2. 対象に対する標準治療

#### 2.2.1. 原発乳がんの疾患概念の歴史的変遷

19世紀後半にWilliam S. Halstedによって完成された定型乳房切除術(radical mastectomy: Halsted法)はその後約1世紀にわたり、原発乳がんに対する標準治療とされてきた<sup>(2)</sup>。1970年代以降、非定型乳房切除術(胸筋温存乳房切除術)、乳房温存術(乳房部分切除術)などの縮小手術が広く行なわれるようになり<sup>(3-4)</sup>、さらに1990年代に入り術前化学療法が導入され、乳房温存割合がより高くなった<sup>(5)</sup>。また、乳がん自体の疾病概念(disease model)も変化した。現在ではlocal modelとsystemic modelの、両極に位置する二つの考え方が存在する。Local modelとは、Halsted法に代表されるように「乳がんは局所疾患であるため原発病巣周囲を徹底して切除、郭清する必要がある」という考え方である。Systemic modelとは、「乳がんは、診断がついた時点で全身に微小転移を伴うため、予後を規定するのは微小転移であり、局所治療の

みでは不十分である」という考え方である。現実の乳がんは両方の model の間に連続的に分布すると認識されており<sup>(6)</sup>、それに基づいて現在の標準治療が確立されている。

## 2.2.2. 対象に対する標準治療

I-III A 期乳がんに対する治療には、局所治療である手術療法および放射線療法、全身治療である薬物療法（化学療法、ホルモン療法）を、症例の予後予測因子に応じて併用する「集学的アプローチ（multi-disciplinary approach）」が取られている<sup>(7)</sup>。現在の標準治療は「手術療法±術後放射線療法±術後薬物療法」、「薬物療法＋手術療法±放射線療法」のいずれかである。手術療法は「乳房全摘出術または乳房温存術＋腋窩リンパ節郭清」からなる。最近では、センチネルリンパ節生検（2.2.4.参照）を行い腋窩リンパ節転移陰性だった症例では腋窩リンパ節郭清が省略されることも多い。放射線療法は、温存術後の全例、あるいは乳房全摘出後でも腫瘍径 5cm、または腋窩リンパ節転移 4 個以上の症例に対して、術後に「50Gy＋ブースト 10Gy」の胸壁への照射が標準である。術後薬物療法は、アンストラサイクリン系薬剤が用いられ、症例に応じてタキサン系薬剤が追加される。ホルモン感受性が陽性（ER/PgR 陽性）の症例には、術後にタモキシフェンを 5 年間投与するのが標準である。また、HER2 が過剰発現している転移性乳がん症例に対しては、分子標的剤である trastuzumab が使用される。ただし、初発例においては HER2 が過剰発現していたとしても trastuzumab を併用することが良いというエビデンスは現時点では無い。

## 2.2.3. 術前化学療法の意義

### 2.2.3.1. 術前化学療法の局所的効果としての意義

1980 年代から手術不能局所進行乳がん（III B 期）症例を対象に、先に抗がん剤投与を行い腫瘍縮小が得られた後、外科的切除を行う方法がとられ始めた。つまり、手術不能症例を手術可能に転換することを目的として術前化学療法が施行されるようになった<sup>(8)</sup>。1990 年代後半からは乳房温存割合の向上をめざして手術可能乳がん（I-III A 期）症例も対象に加えた術前化学療法の臨床試験も実施されるようになった。術前化学療法と術後化学療法を比較した複数のランダム化比較試験で、術前化学療法は術後化学療法に比べ、生存期間で劣らず、乳房温存割合で優れるという結果が出た<sup>(5,9-11)</sup>。このため、術前化学療法は現在では原発乳がんに対する標準治療のひとつと位置づけられている。

### 2.2.3.2. 術前化学療法の全身的効果としての意義

原発乳がん症例を対象として行う術前化学療法は、局所病変と微小転移の両方をコントロールすることが目的である。原発病巣に対する術前化学療法の病理学的効果と、手術後の無再発生存期間との関係を検討した結果、原発病巣において病理学的完全奏効（pathological complete response: pCR）が得られた症例では、そうでない症例に比べて無再発生存期間の改善が認められた<sup>(5,12)</sup>。この事実より、原発病巣に対する抗腫瘍効果と全身の微小転移に対する抗腫瘍効果との間に関連があると考えられるため、全身療法としての化学療法は、原発病巣に対して最も高い抗腫瘍効果が報告されているレジメンを選択すべきである。

## 2.2.4. センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節とは、癌原発巣からのリンパ流を直接受けるリンパ節のことである。そのため、センチネルリンパ節に転移があれば他のリンパ節にも転移している可能性が高く、転移がなければ他のリンパ節への転移も極めて少ない。これらの考えをもとに、色素や放射性物質を原発巣に注入してリンパ管から最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節として同定してそのリンパ節の生検を行い、そこに転移があれば従来どおりの腋窩リンパ節郭清を行い、なければ腋窩リンパ節郭清は省略するという方法が実地臨床で行われ始めている。

腋窩リンパ節郭清が省略できると、リンパ浮腫などの後遺症がなくなり、患者の QOL が向上することが期待される。ただし、偽陰性（転移しているのに転移していないと誤って判断してしまう可能性）が約 5% あること、安全性が確立されていないことなど、いくつか問題が残っている。ただし、現在、諸外国で大規模臨床試験が進行中であり、その結果安全性が証明されれば標準治療となる可能性が高い。

本試験では、センチネルリンパ節生検は術前化学療法前と手術療法施行時に行われる可能性があるため、センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略に関して下記のとおり規準を設けた。（「6.1.4.手術療法」参照）

- 1) 術前化学療法前のセンチネルリンパ節生検

術前化学療法の影響を受けていない段階では、センチネルリンパ節生検は腋窩リンパ節転移の有無を十分に反映するものと考えられる。また、この段階で腋窩リンパ節転移がない場合には、その後手術までの期間で新たな腋窩リンパ節転移が出現することは考えにくい。そのため、センチネルリンパ節生検にて転移がないと判断された場合、手術時の腋窩リンパ節郭清を省略してもよいこととした。

## 2) 手術療法時のセンチネルリンパ節生検

術前療法後の手術療法が施行される際のセンチネルリンパ節生検は、正しく腋窩リンパ節転移を診断できるか否かのデータが不足している。そのため、術前療法後のセンチネルリンパ節生検にて転移陰性と判断された場合でも、腋窩リンパ節郭清を省略することは許容されない。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 術前化学療法の治療レジメン

現在、もっとも病理学的完全奏効割合が高いと考えられる薬剤の組み合わせは、アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を順次投与するレジメンである<sup>(13,14)</sup>。MD Anderson Cancer Centerにおいて行われたランダム化比較試験では、腫瘍径 1cm 以上の stage I-III A を対象に術前に paclitaxel 3 週間隔投与(1 回投与量 225 mg/m<sup>2</sup>/3 週 x 4 コース)と 1 週間隔投与( 80mg/m<sup>2</sup>/1 週 x 12 コース)を比較した。両治療群ともに paclitaxel 投与後に FAC(5FU+Adriamycin+Cyclophosphamide) 4 コースが追加された。病理学的完全奏効割合は、3 週間隔投与群の腋窩リンパ節転移陽性例と陰性例で、それぞれ、18.5% (n=27)と 11.4% (n=35)であった。1 週間隔投与群の腋窩リンパ節転移陽性例と陰性例では、それぞれ、30.8% (n=26)と 30.8% (n=39)であった。すなわち、腋窩リンパ節転移の有無に関わらず、paclitaxel の 1 週間隔投与群は 3 週間隔投与と比較して病理学的完全奏効割合が良好であった。これまでの試験結果をみる限り、ランダム化比較試験で病理学的完全奏効割合が 30%を越えたと報告されたレジメンはこの研究だけである。FACとAC (ADR:Adriamycin+CPA:Cyclophosphamide)の比較では、転移性乳がんを対象にした場合に、奏効割合、生存期間に差は認められておらず 5FU の追加効果は確認されていない<sup>(15)</sup>。これらの理由により、ACと paclitaxel weekly 投与を組み合わせたレジメンは MD Anderson Cancer Center の paclitaxel 3 週間隔投与のレジメンと同じ効果を持つと考えられ、乳がんに対する術前化学療法において最も有効性が期待される。

### 2.3.2. 術前放射線照射の意義

乳房温存率ならびに局所コントロールの向上を目指して、1980 年代から術前放射線照射が行われている。これまでの研究<sup>(16,17)</sup>では、照射量 45-50Gy+ブースト 10Gy で温存割合は 10-20%向上したが、病理学的完全奏効割合は 5%程度と満足できるものではなかった。手術後の合併症は、grade1 の非感染性創傷、grade2 の感染性創傷であり、いずれも許容範囲内であった。なお、放射線照射終了から手術施行までの至適期間は定まっていないが、放射線照射による細胞死と細胞周期の期間をふまえ、放射線照射の効果を過小評価しないためにも 12 週間程度が必要と経験的に考えられている。

### 2.3.3. これまでの「術前化学療法とそれに続く放射線照射」の研究

全身的効果を損なうことなく局所コントロールをより向上させることを目指して、術前に化学療法と放射線照射の両方を施行した研究がいくつか実施されている(表 2.3.3.参照)。これらの研究は、化学療法を先行させ原発巣によって全身治療の効果をモニターしているが、使用している化学療法のレジメンは現在のもの比べると効果が劣るレジメンと考えられており、放射線照射終了から手術までの期間を十分とっていないことも問題である。また、50Gy以上の放射線照射量の場合、種々の合併症が出現していることは注意すべき点である。

表 2.3.3. 術前化学療法+放射線照射の研究一覧

著者	症例数	化学療法レジメン: 薬剤(投与量)×コース数	放射線照射量	病理学的完全奏効割合(%)	特記すべき毒性(放射線療法中あるいは術後)
AryusB et.al <sup>(18)</sup>	55	EC(90/600m/m <sup>2</sup> ) x4	50Gy+ 6-11Gy	43	Moderate との記載のみ(詳細不明)
Jacquillat C et.al <sup>(19)</sup>	250	Vinblastine+thiotepa+ MTX+5FU x3-6	45Gy	30*	1例に肋骨骨折
Semiglazov VF et.al <sup>(20)</sup>	271	Thiotepa+MTX+5FU x1-2	60Gy	29	リンパ漏 18% 術後感染 4% 放射性肺臓炎 3%
Colleoni M et.al <sup>(21)</sup>	32	AC(60/600mg/m <sup>2</sup> ) x3	50Gy+ 10Gy	22	術後感染 16% 創部離開 13%

\*病理学的完全奏効割合の記載がないので臨床的完全奏効割合(cCR rate)を載せた

### 2.3.4. 本試験の治療レジメンの設定根拠

以上の乳がん治療の流れから、本研究では、手術療法前に化学療法と放射線療法の両方を施行することで局所的効果を高め、かつ十分な全身的効果を保つことを目指す。すなわち、病理学的完全奏効割合をより高めて原発巣と同時に全身の微小転移をコントロールし、乳がんの再発・転移を防ぐ。

原発巣の腫瘍径 2cm 未満は微小転移のない症例が含まれている可能性が高く本プロトコル治療が過剰治療になり得る。また、腫瘍径が 5cm を超えると放射線照射の範囲におさまらなくなる。よって、2cm 以上 5cm 以下の症例を本研究の対象とした。

化学療法のレジメンには、現在、乳がんに対する術前化学療法において最も有効性が期待される治療レジメンである AC(1 回投与量 ADR:60/CPA:600mg/m<sup>2</sup>/3 週間隔 x 4 コース)と paclitaxel weekly 投与(80mg/m<sup>2</sup> x 12コース)の組み合わせを選択した。なお、paclitaxel weekly 投与は現在本邦で保険適応外の用法である。しかし、前述のように十分なエビデンスがあり、既に全国各施設で日常臨床として広く行われている。本研究参加施設へのアンケート調査でも同様の結果であった。

術前放射線療法の照射線量は、過去の研究をレビューして安全性を十分考慮し、通常照射量下限である「45Gy+ブースト 10Gy」とした。手術療法は、乳房全摘出術あるいは温存術と、腋窩リンパ節郭清の施行を原則とした。ただし、化学療法施行前のセンチネルリンパ節生検結果が陰性の場合、腋窩リンパ節郭清を省略することも許容する。

放射線照射終了から手術までの期間は、2.3.2.で述べたようにこれまでの臨床経験から放射線の最大効果発現までに時間がかかること、ならびに長期間待つことによる患者の精神的不安も考慮し、12-16 週を採用した。

### 2.3.5. 後治療

本試験の主要評価項目は病理学的完全奏効割合であり、プロトコル治療終了後の治療からの影響は受けない。このため、本試験では後治療の内容を特に規定しない。化学療法と放射線療法の中止後は、担当医の判断により速やかに手術療法を施行する。この場合も手術後の治療については特に規定しない。



## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. 本試験の次のステップ

本研究により高い病理学的完全奏効割合が達成できるようならば、次の段階では手術療法を省略し経過観察のみ続けられるかを、ランダム化比較試験によって検証したい。つまり、「術前補助化学療法＋手術療法±術後放射線療法」と「術前化学療法＋術前放射線療法＋無治療で経過観察(局所再発時点で salvage surgery を行う)」の比較を行う予定である。

「高い病理学的完全奏効割合」は、現時点では 50%と想定しているが、今後グループ内でさらに検討していくこととする。

### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本研究の primary endpoint は病理学的完全奏効割合、secondary endpoints は臨床的完全奏効割合、乳房温存割合、無再発生存期間、全生存期間、有害事象とした。

本試験の primary endpoint に病理学的完全奏効割合を使用する理由は以下の二つである。

- 1) 病理学的完全奏効割合は、無病生存期間(DFS)や全生存期間(OS)の surrogate endpoint として欧米で広く使用されている。
- 2) 病理学的完全奏効であった症例では結果として手術は不要であったと考えられる。その割合が十分に高ければ、次に計画されている手術のあり/なしの第 III 相試験を行うかどうかの判断材料となる。病理学的完全奏効の定義は、原発巣の評価にて①癌細胞の壊死または完全消失、②乳管内にのみ癌細胞が残存のいずれかとした。②において病理学的完全奏効とした理由は、乳管内に残存している癌細胞は増殖能がきわめて弱いと考えられるためと、切除が行われなかったとしても注意深く経過観察すればよいと考えられるためである。また、病理学的完全奏効の評価は原発巣のみで行い腋窩リンパ節の評価は考慮しない。原発巣が病理学的完全奏効となっていれば腋窩リンパ節転移が残存していても、経過観察のみで良いと考えられるからである。

本試験の secondary endpoints には、臨床的完全奏効割合、乳房温存割合、無再発生存期間、全生存期間、有害事象を採用した。その理由は下記の通りである。

- 臨床的完全奏効割合: 臨床的完全奏効は、「触診による腫瘍径計測にて腫瘍が消失すること」と定義した。臨床的完全奏効割合を endpoint とした理由は、触診による臨床的完全奏効は術前に病理学的完全奏効を予測する surrogate endpoint となることである。実際に、これまで実施された多くの術前療法の研究において、臨床的完全奏効割合が endpoint として採用されている。なお、表在臓器の腫瘍である乳がんは触診のみでも妥当な評価が可能である。
- 乳房温存割合: 乳房温存は、本試験に参加する患者にもたらされると予想される重要な利益の一つである。次の第 III 相試験においても、患者の利益/不利益を考慮する上では必要な情報であると考えたため、secondary endpoint として採用した。
- 無再発生存期間と全生存期間: 本試験の次の段階で実施される第 III 相試験においても有効性評価や症例数設計を行う際に有用であるため secondary endpoints として採用した。
- 有害事象: 安全性の指標である。

### 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の臨床的仮説は「術前化学療法に術前放射線を加えることによって、病理学的完全奏効割合を大きく上げることが出来るかどうか」である。

2.3.1.で述べた、本試験とほぼ同様の術前化学療法レジメンを用いた MD Anderson Cancer Center の病理学的完全奏効割合は約 30%であった。本試験ではこれに放射線を加えるため、病理学的完全奏効割合が 5%以上上乗せ出来ないようであれば「術前化学療法＋術前放射線療法」という治療戦略をとる意義がないと考えられる。そのため閾値病理学的完全奏効割合を 35%とした。また、もし放射線が加わることによって病理学的完全奏効割合が 20%以上上乗せされる場合、すぐに手術を行わずに経過観察を行い腫瘍の再発・増大などが認められた場合にのみ salvage surgery を行うという新たな治療戦略を「2.4.1.」で述べた比較試験によって検証する価値があると考えられる。そのため期待病理学的完全奏効割合を 50%に設定した。

上述した閾値 35%・期待値 50%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$  でサンプルサイズを計算した場合、予定登録数は 93

例となる。しかし、手術のあり/なしの比較試験は両群間で大きく治療戦略が異なり、試験を行うかどうかについては慎重な判断が必要となる。本試験の結果、期待通りに観察された病理学的完全奏効割合が50%であった場合(病理学的完全奏効が93例中47例で得られた場合)の95%信頼区間は61-39%と±10%を超えてしまい、次の第Ⅲ相試験を計画するためには推定精度が不十分と考えられた。これは、観察された病理学的完全奏効割合が50%付近であった場合にその95%信頼区間がもっとも広くなるという統計学的な理由による。そのため、本試験では観察された病理学的完全奏効割合が50%であった場合にも、病理学的完全奏効割合の95%信頼区間が±10%以内に収まるだけのサンプルサイズを確保することとした。

以上の理由より、後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」)する考察に基づいて必要な登録数を計算し、計104例を予定登録数とした。

#### 2.4.4. 症例集積見込み

国立がんセンター中央病院で施行した本研究とほぼ同一の選択条件を用いた術前化学療法(臨床第Ⅱ相試験)では3年間で141例(45例/年)を登録した。だが、本研究の場合、治療期間がより長いこと同意取得割合は半減することが予想される。国立がんセンター中央病院で20症例/年の登録と仮定し、年間乳がん手術症例数(360症例)との比率(1/18)で判断すると、本試験の対象とする症例数の18倍、すなわち年間2160症例の手術数を見込む必要がある。JCOG乳がんグループの参加施設で年間150例以上の手術数が着実にあるのは少なくとも8施設であることを考えると、2年間で104症例の登録は可能と考えられる。また、本研究に先立ってJCOG乳がんグループ参加施設に症例数見込みのアンケート調査を実施した。その結果では、回答が得られた29施設における年間登録数見込みの合計は139~160例であった。(「16.10.JCOG乳がんグループ参加施設」参照)。しかし、アンケート結果をそのまま年間登録数見込みとするのは現実的ではないと考えられる。実際の年間登録数見込みをアンケートの1/3程度と推定し、年間50例が登録可能と考えた。よって、上記の手術数による登録数見込みと同様に、2年間で104症例を登録することが可能である。

## 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

### 2.5.1. 予想される利益

予想される利益として以下が考えられた。

- 1) 腫瘍縮小効果:十分な抗腫瘍効果を有する術前化学療法と、それに続く放射線照射により、極めて高い腫瘍縮小効果が得られることが予想される。
- 2) 美容面の利益:もともと乳房温存術が施行できる場合でも、より小さい切除範囲で済むことにより、乳房における美容、形容上の質的内容がこれまでより向上することが期待される。
- 3) 経済的利益:本試験のプロトコル治療は保険診療下で行われ、本試験に参加しなくても同様の治療が保険診療上可能であるため、特別な経済的利益はない。

\*施設により多少異なるが、乳房温存割合は「手術療法±放射線療法±術後薬物療法」の場合、現在全国平均が約40%、欧米の臨床試験では20-60%程度と報告されている。また「薬物療法+手術療法±放射線療法」の場合の乳房温存割合は、40-70%と報告されている。よって、本試験で期待される乳房温存割合は50-70%と推測され、手術を先に行った場合より高くなることが想定される。

### 2.5.2. 予想される危険と不利益

予想される危険と不利益について、以下が考えられた。

- 1) 有害事象:術前に化学療法と放射線療法を施行するため、手術時の合併症が増加する可能性がある。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するため、厳格な「6.2.プロトコル治療中止・完了規準」、「6.3.治療変更規準」をグループ内で慎重に検討した。また、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、毒性が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。
- 2) 患者の精神的ストレス:本研究は従来の治療より手術までの期間が長いため、患者の精神的ストレスが増加する可能性がある。これについては、早く手術をすることが必ずしも予後改善に結びつかわ

- ではないことを主治医が十分に説明すること、試験開始後患者の希望により治療をいつでも中止できることより、それらのリスクは軽減できると予想する。
- 3) 検査: プロトコールで規定された検査等は通常の日常診療の範囲を越えるものではないため、特に不利益とは考えられない。
  - 4) 過剰な治療となる可能性: 本研究の対象症例に対して、プロトコール治療である化学療法レジメンを用いれば極めて高い割合で乳房温存術が実施可能である。乳房温存術を施行すれば術後に放射線照射を行うのは標準治療となっているので、本研究で放射線照射を術前に行うことは over treatment につながるわけではない。
  - 5) 保険適応: 現在、paclitaxel weekly 投与は全国的に日常臨床で行われているものの、保険適応外の用法である。患者にはこのことを十分に説明し、理解を得ることが必要である。

## 2.6. 本試験の意義

乳がんに対する手術療法は段階的に縮小されていく傾向にある。手術を縮小し、生命予後を悪化させることなく美容上・整容上、機能上の諸問題が解決することは、これまで多くの臨床試験によって検証されてきた。また、縮小手術実現は、手術前後の薬物療法や放射線治療成績の進歩によって支えられている。この傾向を見極めると、「薬物療法や放射線療法などの非外科的療法が、症例によっては、手術療法と置換しうるかを検討すること(手術療法の省略)」が今後の乳がん臨床腫瘍学に残された課題であると考えられる。本試験は、現状で最も効果があると予想される化学療法レジメンを用いて全身療法としての高い効果を期待するとともに、病理学的完全奏効割合を指標に化学療法と放射線療法による局所コントロールについて評価する研究であり、有効な全身、局所治療を探索する意味で意義がある。また十分な局所コントロールができれば、次のステップにおいて、症例により手術療法の省略が目指せるようになる。これは治療上の大きなパラダイムシフトとなり、極めて意義深い。

## 2.7. 附随研究

### 2.7.1. 病理診断に関する附随研究

乳がんの治療効果を判定する上で、病理学的効果判定を有効活用することが期待されている。本試験では、病理学的完全奏効の診断方法に関する妥当性を検討するために、病理学的な効果判定に関連したいくつかの要素について病理附随研究を行う。研究の主な内容は、以下のとおりである。

- 1) 病理学的効果判定のための最適な病理標本切り出し法の研究
- 2) 複数の病理学的効果判定規準の間での再現性の比較研究
- 3) 癌細胞消失を推測する研究  
(「15.2.病理に関する附随研究」参照)

### 2.7.2. 画像診断に関する附随研究

近年、三次元表示可能な画像診断(MRI や CT)を用いて、癌の広がりや微小な乳管内病変を把握することができるようになった。特に、MRI は、空間分解能や組織分解能にすぐれ、さらに三次元表示可能なため、広がり診断に適する診断法である。一方、CT の領域でも、MDCT(Multidetector-helical CT)という1 mm 以下の病変を描出できる装置がでてきた。CT のメリットは、手術時と同一の仰臥位で撮影し、乳房、腋窩、肺のすべてを一回で撮像可能な点であり、MRI 同様三次元表示が可能である。また、癌細胞の糖代謝亢進を可視化した PET(Positron Emission Tomography) Scan では、SUV(Standardized Uptake Value) = 関心領域内放射能 / (投与量 / 体重) という数値データを用いて、より客観化して評価する試みがなされている。

そこで本研究では、(1)術前に腫瘍量の変化を画像診断にて客観的に計測し、残存腫瘍の広がりを正確に評価すること(2)各種画像診断と画像誘導下の確実な生検により、病理学的完全奏効であることをどの程度正確に予測できるかを検討することの、2 点を目指とする画像附随研究を一部の施設において行う。(「15.3.画像診断に関する附随研究」参照)

### 3. 本試験で用いる規準・定義

#### 3.1. 病期分類

病期分類は以下の分類(「乳がん取り扱い規約第14版、1997年TNM分類」(和訳))を用いる。

##### 1) T: 原発巣\*

TX	評価不能(すでに摘除されている場合など)
T0	原発病巣を認めず
Tis	非浸潤がんあるいは腫瘤を認めない Paget 病
T1	腫瘍最大径が 2cm*以下
T1mic	腫瘍最大径が 0.1cm*以下の microinvasion
T1a	腫瘍最大径が 0.1cmより大きく 0.5cm*以下
T1b	腫瘍最大径が 0.5cmより大きく 1.0cm*以下
T1c	腫瘍最大径が 1.0cmより大きく 2.0cm*以下
T2	腫瘍最大径が 2.0cmより大きく 5.0cm*以下
T3	腫瘍最大径が 5.0cm*より大きい
T4	大きさを問わず胸壁または皮膚に直接浸潤が及ぶ
T4a	胸壁に浸潤(胸郭固定)あり
T4b	皮膚の浮腫(peau d'orangeを含む)乳房潰瘍、同側乳房に限局した衛星皮膚結節
T4c	T4aとT4bの両方
T4d	炎症性乳がん

\*乳がん取り扱い規約では、「視触診、乳腺エコーでの画像診断により総合的に判定する。」と規定されるが、本試験の適格規準では、乳腺エコーの結果より腫瘍径を決定することとする。

##### 2) N: 所属リンパ節

NX	評価不能(すでに摘除されている場合など)
N0	所属リンパ節に転移を認めない
N1	同側腋窩リンパ節への可動性のある転移を認める
N2	同側腋窩リンパ節への可動性のない(周囲組織またはリンパ節相互間の固定)転移を認める
N3	同側の胸骨傍リンパ節に転移を認める

##### 3) M: 遠隔転移

MX	遠隔転移の有無が評価できない
M0	遠隔転移を認めない
M1	遠隔転移(同側鎖骨上リンパ節転移を含む)を認める

##### 4) STAGE GROUPING

		Tis	T0	T1	T2	T3	T4
M0	N0	0	I	I	IIA	IIA	IIIB
	N1	I	IIA	IIA	IIA	IIIB	IIIB
	N2	IIA	IIA	IIA	IIIB	IIIB	IIIB
	N3	IIA	IIA	IIA	IIIB	IIIB	IIIB
M1		IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

網掛けされていない白い部分が、本研究での適格症例を意味する。