

### 3.2. 組織学的分類

乳がん取扱い規約第 14 版を用いる。なお、本研究では下記網掛け部分の無いものが適格である。

- 1 **非浸潤がん**
  - 1a. **非浸潤性乳管がん**
  - 1b. **非浸潤性小葉がん**
  
- 2 浸潤がん
  - 2a. 浸潤性乳管がん
    - 2a 1 乳頭腺管がん
    - 2a 2 充実腺管がん
    - 2a 3 硬がん
  - 2b. 特殊型
    - 2b 1 粘液がん
    - 2b 2 髄様がん
    - 2b 3 浸潤性小葉がん
    - 2b 4 腺様嚢胞がん
    - 2b 5 扁平上皮がん
    - 2b 6 紡錘細胞がん
    - 2b 7 アポクリンがん
    - 2b 8 骨・軟骨化生を伴うがん
    - 2b 9 管状がん
    - 2b 10 分泌がん(若年性がん)
    - 2b 11 その他
  
- 3 **Paget 病**

### 3.3. 手術療法に関する定義

本研究における乳がんに対する手術療法は、乳房切除術または乳房温存手術を施行することと定義する。

乳房切除術は、胸筋温存乳房切除術、全乳房切除術、胸筋合併乳房切除術、拡大乳房切除術のいずれかである。乳房温存手術は、乳房扇状部分切除術、乳房円状部分切除術、腫瘤摘出術のいずれかである。

#### 4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

組織型分類、病期分類は「3.1.病期分類」「3.2.組織学的分類」に記載した乳がん取扱い規約第 14 版を用いる。

##### 4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 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(UICC1997 年)I 期～ⅢA 期
- 3) 乳腺エコーによる腫瘍径が 2cm 以上、5cm 以下である
- 4) 同側乳房内の多発病変を持つ場合、すべての病巣が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) 登録時の年齢が 20 歳以上、70 歳以下である
- 7) PS (ECOG) が 0、1 のいずれかである
- 8) 他のがん種に対する治療も含め、化学療法、放射線照射、いずれの既往もない
- 9) 下記の条件をすべて満たす

すべての検査項目は登録前 28 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 4 週間前の同じ曜日の検査は許容する。

- ① 好中球数(桿状核球+分節核球)  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ② 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ③ 総ビリルビン  $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
  - ④ GPT  $\leq 60 \text{ IU/L}$
  - ⑤ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
  - ⑥ 正常または治療を必要としない程度の心電図変化
- 10) 試験参加について、患者本人より文書で同意 (Informed Consent) が得られている

##### 4.2. 除外規準

- 1) 妊婦、授乳婦、および妊娠の意思がある
- 2) 活動性の感染症を合併している
- 3) Cremophor EL(polyoxethylated castor oil)または polysorbate を溶媒とする薬剤に過敏性反応の既往がある
- 4) 胸部単純写真で明らかな間質性肺炎又は肺線維症がある
- 5) コントロール不良あるいはインスリン治療中の糖尿病を有する
- 6) 精神病または精神症状により試験への参加が困難である

## 5. 登録・割付

### 5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票をFAX送信する。

#### 患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

#### 患者選択規準に関する問い合わせ先

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)

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに送付(郵送、FAX 等)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターまたは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)されない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。

## 6. 治療計画と治療変更規準

### 6.1. プロトコール治療

登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 15 日以降になった場合は、その理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断したときは、「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値等が悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは、担当医の判断による。

「6.3.2. 1)AC 療法のコース開始/延期規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

プロトコール治療のうち術前化学療法と放射線療法は、入院治療・外来治療を問わない。

プロトコール治療は以下の術前化学療法＋術前放射線療法＋手術療法からなる。

	レジメン	治療開始時期と期間
術前化学療法:	AC 療法	3 週 1 コース × 4 コース (12 週)
	weekly paclitaxel 療法	1 週 1 コース × 12 コース (12 週)
術前放射線療法:	全乳房照射 45Gy 25fr 5 週 ブースト照射 10Gy 5fr 1 週	paclitaxel 最終投与日より 8-22 日以内に開始 (合計 6 週)
手術療法:	乳房切除術 or 乳房温存手術	放射線照射終了後 12-16 週に施行

#### 6.1.1. OHP シートへの腫瘍部位の転写

下記に示す手順で、各施設の放射線療法担当医が OHP シートへの腫瘍部位の転写を行う。なお、OHP シートは各施設で用意する。

- 1) 時期: 登録後から、プロトコール治療開始当日または前日までの間
- 2) 転写の方法:

放射線治療体位(仰臥位で患側あるいは両側上肢を挙上)で触診し、原発腫瘍の位置を確認する。OHP 用透明シートを胸壁表面にあてがい、鎖骨の輪郭、乳頭・乳輪の輪郭、原発腫瘍の中心と輪郭その他位置の再現に有用と思われるホクロや皮膚のヒダを透明シート上に転写する。

- 3) 使用法:

OHP シートは、放射線療法のブースト照射の位置決め(「6.1.3.術前放射線療法、6)位置決め」参照)、手術療法の腫瘍部位のマーキング(「6.1.4.手術療法、2)腫瘍部位のマーキング」参照)に使用する。

- 4) 保存: OHP シートは本試験終了まで各施設にて保存する。

#### 6.1.2. 術前化学療法

AC 療法 4 コースに引き続き、weekly paclitaxel 療法を 12 コース行う。

##### AC 療法

登録後、14 日以内に AC 療法を開始し、以下のレジメンを 3 週 1 コースとして 4 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
ADR	60 mg/m <sup>2</sup>	div	day1
CPA	600 mg/m <sup>2</sup>	div	day1

##### weekly paclitaxel 療法

AC 療法に続けて weekly paclitaxel 療法を 1 週 1 コースとして 12 コース繰り返す。AC 療法の 4 コース目投与日から数えて 22~37 日目の間に、Weekly Paclitaxel 療法を開始する。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup>	div	day1

- ・体表面積から計算された投与量は、ADR は 1 mg/body (0.1 ml) 単位で、CPA は 10 mg/body (0.5ml) 単位で、Paclitaxel は 1 mg/body (0.17 ml) 単位で四捨五入して決定する。
- ・投与方法の実施要項は付表 Appendix に示す。
- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- ・治療開始の後の体重変動については、登録時の体重に比べて 5kg を越える体重減少が見られた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。

### 6.1.3. 術前放射線療法

#### 1) 開始時期と休止期間等

術前放射線療法は、術前化学療法の最終投与日から 8 日目以降 22 日目以内に開始する。予定休止期間は設けない。祝祭日等により照射が不可能となった場合は翌治療日に順延し、線量の変更は行わない。

#### 2) 線量と分割法

全乳房照射は 1 回 1.8 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 25 回 45 Gy とする。全乳房照射終了後、休止期間をおかず原発腫瘍部分(多発病変を有する場合、最大径の腫瘍が対象)に局限して 1 回 2 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 5 回 10Gy のブースト照射を行う。総線量は原発腫瘍部分 55 Gy、それ以外の患側乳房は 45Gy となる。ブースト照射も含めた許容総治療期間は 56 日間とする。

#### 3) 放射線治療装置

全乳房照射：<sup>60</sup>Co-γ線あるいは 6MV 以下の X 線発生装置を用いる。電子線および 6MV を越えるエネルギーの X 線の使用は認めない。

ブースト照射：7MeV 以上 13MeV を越えないエネルギーの電子線を用いる。エネルギーは胸筋表面でピーク線量の 90%となるものを選択する。電子線では深部の線量が不足する場合は光子線の接線照射を用いてブースト照射を行う。

#### 4) 標的体積(target volume)

##### 4-1) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

GTV は術前化学療法後の残存腫瘍とする。ただし、術前化学療法により腫瘍が完全奏効(CR)となり、画像診断上同定不可能な場合は GTV を規定しない。

##### 4-2) 全乳房照射の臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

CTV は、患側乳腺組織とする。なお、腋窩リンパ節領域は CTV に含まない。これは、放射線治療期間中に腋窩リンパ節が急速に大きくなるということは稀と考えられるためである。

##### 4-3) 全乳房照射の計画標的体積(planning target volume: PTV)

上記 CTV に患者固定再現性の誤差や胸壁の呼吸移動などを見込んだものを PTV とする。典型的な症例での照射野辺縁は、下記の基準点①～④を含むものとする。標準的な照射野のシェーマを図 6.1.2.a. に示す。

##### 基準点

- ①上縁：胸骨切痕上縁
- ②下縁：乳房下溝より 1.0cm 尾側
- ③内側縁：正中線
- ④外側縁：標的基準点を含む横断面の高さで後腋窩線(広背筋前縁)を通る。

全乳房照射の治療体位は患側あるいは両側上肢を挙上した仰臥位とする。再現性を高めるために固定具の使用が望ましいが、本試験では必須とはしない。治療は接線対向の 2 門照射で行い、1 回の治療で 2 門全てを照射する。照射野は矩形照射野とし、照射野背側縁の直線化を行う。直線化の方法は hinge technique が推奨されるが、使用される照射野幅及びウェッジフィルターを用いて線量を実測した上で mu 値の補正を行う場合に限り half field 法も許容する(図 6.1.2.b.)。また、治療体位における胸壁の傾斜に応じて head rotation をかける(図 6.1.2.c.)。

注) 照射野内の肺あるいは心臓の容積を減らす目的で照射野後縁を不整型に絞ってもよい。

#### 4-4) ブースト照射の臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

CTV は、治療前に触知し得た腫瘍。

#### 4-5) ブースト照射の計画標的体積(planning target volume: PTV)

上記 CTV から、2cm の安全域を持った領域の乳腺組織を PTV とする。

ブースト照射の治療体位は全乳房照射と同じ体位とし、固定具の使用も同様とする。

### 5) 線量分布計算

#### 5-1) 標的基準点

全乳房接線照射の標的基準点は照射野中心とする。

光子線を用いたブースト照射の標的基準点は、矩形照射野の中心とする。標的深度は CT シミュレーションおよび CT 画像を利用した X 線シミュレーションの場合は CT 画像上の実測値とする。Breast Bridge を用いた X 線シミュレーションの場合は Breast Bridge による実測値とする。(添付「放射線治療マニュアル参照」)

電子線を用いたブースト照射の標的基準点は照射野の中心で、使用するエネルギーのピーク線量深度とする。

#### 5-2) 標的内の線量均一性

標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)では PTV への線量が処方線量の 95%以上 110%以下となるように設定する。そのための補償フィルターやウェッジフィルター(ダイナミックウェッジを含む)の使用を推奨する。ビルドアップを目的としたボラスは使用しない。

#### 5-3) 線量分布図、線量計算

CT に基づき、標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)およびその 5cm 頭側および尾側の面の線量分布図を作成することが望ましいが、本試験では必須とはしない。また、モニターユニット値の算出にあたっては不均一補正を行わない。

### 6) 位置決め (添付の「放射線治療マニュアル」も参考のこと)

#### 6-1) 全乳房照射

放射線透過性の材料(例: 血管造影用カテーテル、消しゴムなど)を用いて皮膚面上に上記の基準点をマークした上で、CT または X 線シミュレーションによる位置決めを行い、同時に位置決め写真を撮影ないし作成する。

治療装置による照合写真は治療開始時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。なお EPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。

#### 6-2) ブースト照射

全乳房照射後、治療前の腫瘍部位が転写された OHP シート(「6.1.1.OHP シートへの腫瘍部位の転写」参照)を用いて腫瘍の位置を再現し、原発腫瘍+2cm の範囲をマーキングする。X 線 CT あるいは超音波断層像で胸筋表面までの距離を測定し、電子線のエネルギーを決定する。

位置決め写真および照準写真は放射線治療の品質管理・品質保証のため、放射線治療照射録とともに提出が要求されることがある。

### 7) リスク臓器—最大線量(処方線量でなく線量分布計算による線量)

#### 7-1) 肺・心臓

照射野内に含まれる肺・心臓は必然的に CTV と同等の線量をうける。CLD(Central Lung Distance)および左側乳がんでは MHD(Maximum Heart Distance)を診療録に記載する。CLD が 3cm を越えず、かつ MHD が 1cm を越えないように配慮する。(図 6.1.2.c、6.1.2.d) CLD および MHD がこの規定値を超える場合は、GTV を犠牲にしない範囲で CTV を縮小してもよい。

#### 7-2) 対側乳房

照射野が正中線を越えないように配慮する。ただし原発腫瘍が乳房内側正中より位置する場合はこの限りでない。

図 6.1.2a.標準的な照射野のシエーマ

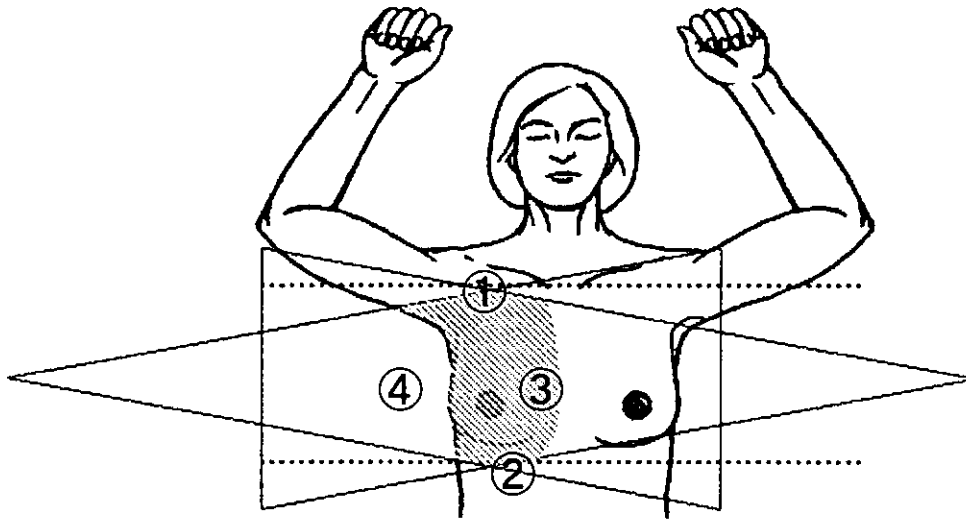
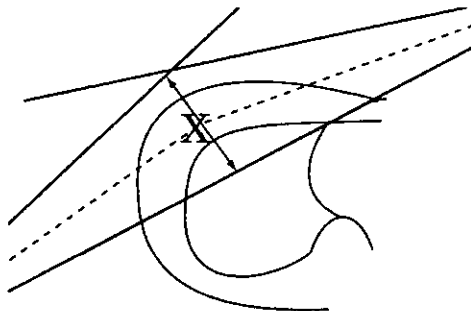


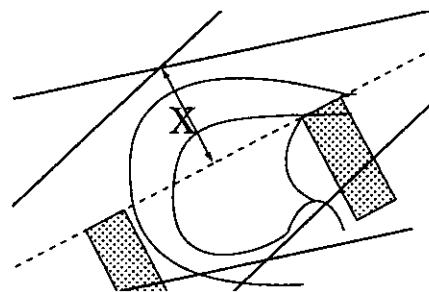
図 6.1.2.b.照射野後縁の直線化

Hinge 法



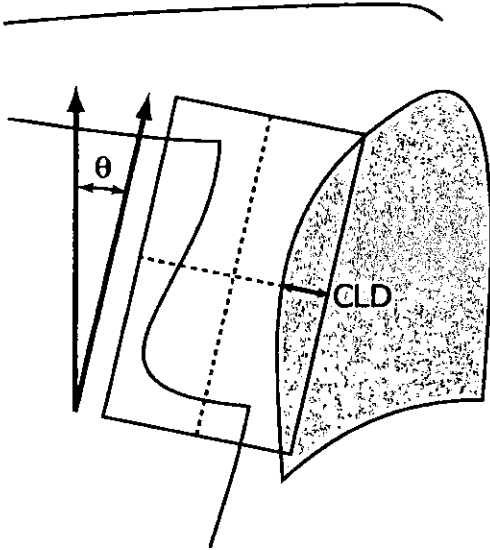
X: 照射野幅

Half Field 法



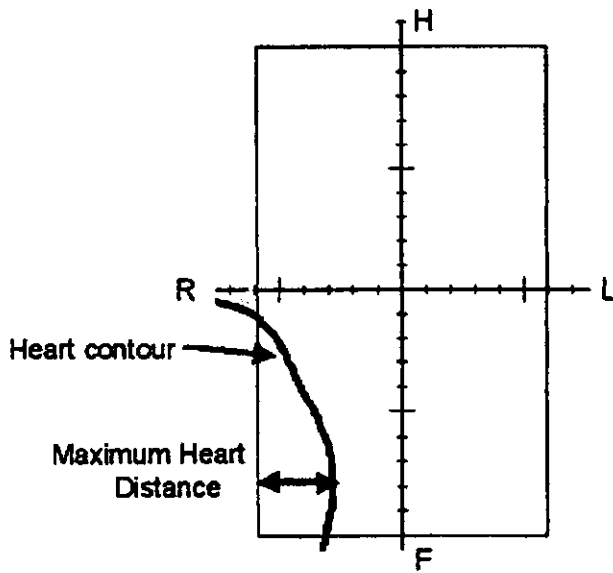
X: 照射野幅

図 6.1.2.c. Head Rotation と CLD (Central Lung Distance)



$\theta$ =Head Rotation

図 6.1.2.d.MHD (Maximum Heart Distance)



The Maximum Heart Distance is defined as the maximum distance of the heart contour, as seen in a beam's eye view of the medial tangential field, to the medial field edge.



#### 6.1.4. 手術療法

放射線最終照射日より12～16週目(84～112日目)に、手術を施行する。

##### 1) 術式の選択

放射線治療終了後の画像診断にて、乳房温存術により腫瘍の完全切除が可能と判断された場合、乳房温存術を行い、判断されないときは、乳房切除術を行う。

完全切除が可能かどうかの判断は、各施設の外科担当医が臨床的に判断する。

##### 2) 腫瘍部位のマーキング

術前に病理標本の切り出しのためのマーキングを行う。治療前に行った腫瘍部位を転写した OHP シート(「6.1.1.OHP シートへの腫瘍部位の転写」参照)を参考にして、腫瘍の中心を示すマークを皮膚面に付ける。

##### 3) 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

以下の2つのタイミングでセンチネルリンパ節生検をおこなっても良い。センチネルリンパ節生検の方法(用いるトレーサー、注射部位・量)は規定しない。ただし、その結果によって腋窩リンパ節郭清を省略して良いかどうかは以下の規準に従う。

###### ①術前化学療法前のセンチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節生検でリンパ節転移陰性と判断される場合、手術時の腋窩リンパ節郭清を省略して良い。

###### ②術前化学療法、術前放射線療法施行後

センチネルリンパ節生検でリンパ節転移陰性であっても、手術時の腋窩リンパ節郭清を省略してはならない。

なお、上記いずれの場合においても、センチネルリンパ節生検でリンパ節転移陽性であった場合、腋窩リンパ節郭清を省略してはならない。

##### 4) 術式変更

病理組織標本(術中標本または術後永久標本)にて切除断端陰性を確認する。切除断端が陽性と判断された際には、本人の同意と主治医の判断で追加切除あるいは乳房切除への術式変更も可能とする。

#### 6.1.5. 手術療法後の病理標本作製

下記の方法で病理標本作製する。

##### 1) 固定方法

切除標本の固定方法については規定しない。各施設で行っている方法で固定する。

##### 2) 代表断面の決定

乳房温存標本、乳房切除標本に関わらず、術前のマーキング部位を参考に各施設の病理担当医の判断で代表断面を決める。腫瘍と乳頭を結ぶ線に垂直に割を入れて代表断面を作成する。(図 6.1.4.a～6.1.4.c.)。

##### 3) 切り出しと標本の作製方法(図 6.1.4.a～6.1.4.c.)

###### 3-1) 乳房温存手術が行われた場合

乳がん取扱い規約に準じ、代表断面に平行に5～10mm 毎に腫瘍領域が全部含まれるように割を入れ\*標本作成する(図 6.1.4.a.)。

###### 3-2) 乳房切除が行われ、病理学的完全奏効の可能性が高い場合

代表断面に平行に10mm 毎に割を入れて切り出しを行う\*。腫瘍が治療前に存在した部分が全部入るよう、出来るだけ広い範囲で標本作成する。乳頭側乳管を含む部分も、出来るだけ切り出して標本作成する(図 6.1.4.b.)。

###### 3-3) 乳房切除手術で代表断面に明らかに腫瘍が残っている場合

代表断面に平行に10mm 毎に割を入れて切り出しを行う\*。代表断面において、腫瘍部分(腫瘍が治療前に存在し、消失した部分も含む)とその周囲から標本作成する。周囲の断面の癌組織や

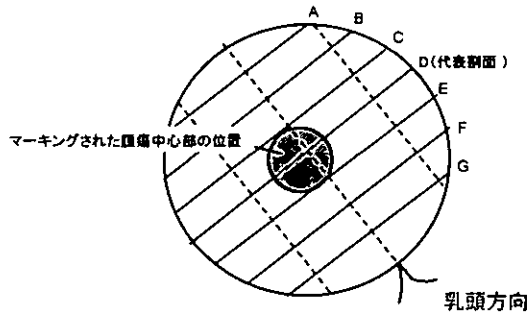
乳管内進展を疑う部分も出来るだけ切り出して標本を作成する(図 6.1.4.c.)。

\*切り出し幅が雑にならないよう注意すること。

#### 4) 染色

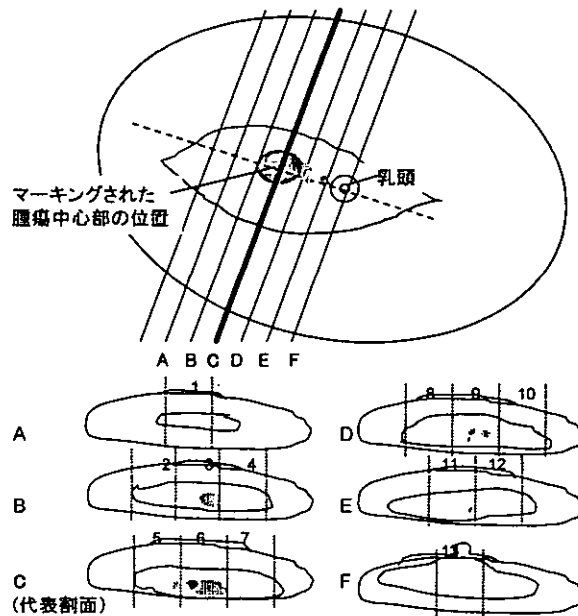
病理学的効果判定に用いる標本は HE 染色を行う。

図 6.1.4.a.乳房温存手術標本切り出し方の例、模式図



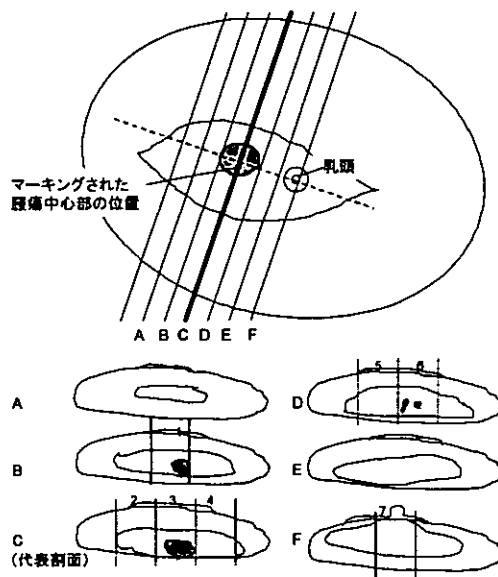
マーキングを参考に代表断面を作成した後、乳がん取扱い規約に準じ、5~10mm 毎に割(実線 A~G)を入れ、標本を作製する。破線は一枚のプレパラートの範囲を示す。(乳がん取扱い規約第 14 版より引用)

図 6.1.4.b.病理学的完全奏効の可能性が高い場合の切出し方の例、模式図



マーキングを参考に代表断面を作成した後、乳房切除標本に約 10mm 間隔(実線 A~F)で代表断面と平行に割をいれる。代表断面およびその周囲の断面につき、腫瘍が治療前に存在した部分(図の灰色の点塗りつぶし部)が全部入るよう、出来るだけ広い範囲で標本を作成する。乳頭側乳管を含む部分も出来るだけ切り出して標本を作成する。(各断面の直線は一枚のプレパラートの範囲)この例では全部で 13 個の標本を作成した。

図 6.1.4.c 代表断面で腫瘍が明らかに残っている場合の切出し方の例、模式図



マーキングを参考に代表断面を作成した後、乳房切除標本に約 10mm 間隔(実線 A~F)で代表断面と平行に割を入れる。代表断面において、腫瘍部分(腫瘍が治療前に存在し、消失した部分を含む。図の灰色の塗りつぶし部で示した)とその周囲から標本を作成する。周囲の断面の癌組織や乳管内進展を疑う部分も出来るだけ切出して標本を作成する。(各断面の直線は一枚のプレパラートの範囲)この例では全部で 7 個の標本を作成した。

## 6.2. プロトコール治療中止・完了規準

### 6.2.1. プロトコール治療完了の定義

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+ブースト10Gy)+手術療法をすべて完遂した場合にプロトコール治療完了とする。

### 6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合  
原病の増悪とは、効果判定によるPDと明らかな原病の臨床的増悪の両方を含む。
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
  - ① Grade4の非血液毒性が認められた場合(非血液毒性:NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
  - ② 有害事象により化学療法の次コース開始が16日以上遅延した場合
  - ③ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
  - ④ weekly paclitaxel療法中に、Grade3以上のアレルギー反応/過敏症が出現した場合
  - ⑤ weekly paclitaxel療法中に、必要な対策を行ってもGrade2以上のアレルギー反応/過敏症が再び出現した場合。
  - ⑥ 術前放射線療法中にGrade2以上の肺臓炎が認められた場合
  - ⑦ 術前放射線療法が放射線照射開始日より数えて56日以内に終了できなかった場合
  - ⑧ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が中止が必要と判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合  
有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合  
本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる
- 5) プロトコール治療中の死亡
- 6) 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 7) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

### 6.2.3. プロトコール治療中止/終了日

データセンターに報告するプロトコール治療中止日、終了日は以下の分類に従う。

- 1) プロトコール治療完了の場合:手術日
- 2) 死亡による中止の場合:死亡日
- 3) 上記理由以外の中止の場合:プロトコール治療中止と判断した日

### 6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

- ・ 延期 delay  
投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。
- ・ 中止 terminate  
治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。
- ・ 休止 hold/suspend  
治療全体または特定のモダリティをいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。条件が満たされれば再開する。

#### 6.3.1. 術前化学療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量
ADR	レベル 0(全量)	60 mg/m <sup>2</sup> div day1
	レベル -1	45 mg/m <sup>2</sup> div day1
CPA	レベル 0(全量)	600 mg/m <sup>2</sup> div day1
	レベル -1	500 mg/m <sup>2</sup> div day1
Paclitaxel	レベル 0(全量)	80 mg/m <sup>2</sup> div day1
	レベル -1	60 mg/m <sup>2</sup> div day1

#### 6.3.2. AC 療法の治療変更規準

##### 1) AC 療法のコース開始/延期規準

第2コース以降、コース開始当日またはその前日に以下の「ACコース開始規準」をすべて満たすことを確認の上、ADR、CPAの投与を行う。「ACコース開始規準」を全て満たさなければ、ADRとCPAともに投与を延期する。

延期後、16日以内にコース開始規準を満たせばADRとCPAの投与を行う。16日を越えてもコース開始規準を満たさなければ、プロトコール治療を中止する。

##### ACコース開始規準

- ① 好中球数(桿状核球数+分節核球数)  $\geq 1,500 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数  $\geq 75,000 / \text{mm}^3$
- ③ 前コースで出現した脱毛以外の非血液毒性(NCI-CTC)がすべて Grade1 以下に回復している。

##### 2) AC 療法の減量規準

AC療法中に、「AC減量規準」のいずれかに該当する有害事象が観察された場合、次コースからADR、CPA共に投与量を1レベル下げる。-1レベルで投与を行っても「AC減量規準」のいずれかに該当する有害事象が発生した場合には、プロトコール治療を中止する。一度減量された場合、再増量は行わない。

##### AC減量規準

- ① 発熱性好中球減少 Grade3 以上
- ② 血小板数  $\leq 50,000 / \text{mm}^3$  かつ皮下出血が認められた場合
- ③ 血小板数  $\leq 25,000 / \text{mm}^3$
- ④ 投与予定日または投与予定前日の血小板数  $< 100,000 / \text{mm}^3$
- ⑤ Grade3 以上の、以下いずれかの非血液毒性が認められた場合。  
好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染、発熱、体重減少、体重増加、下痢

## 6.3.3. weekly paclitaxel 療法の治療変更規準

## 1) weekly paclitaxel のコース開始/延期規準

weekly paclitaxel 療法 1、7 コースの投与当日または投与前日に以下の「weekly paclitaxel コース開始規準」をすべて満たさなければ投与を延期する。1、7 コース以外のコースでの検査は必須とはしないが、それ以外のコースの投与当日または投与前日に検査を行ってこの規準に該当した場合も、投与を延期する。

延期後、16 日以内に「weekly paclitaxel コース開始規準」を満たせば paclitaxel の投与を行う。16 日を越えても「weekly paclitaxel コース開始規準」を満たさなければ、プロトコール治療を中止する。

## weekly paclitaxel コース開始規準

- ① 好中球数(桿状核球数+分節核球数)  $\geq 1,000 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数  $\geq 75,000 / \text{mm}^3$
- ③ 前コースで出現した、下記の非血液毒性以外の毒性がすべて grade1 以下に回復している。  
神経障害-運動性、神経障害-知覚性、浮腫、脱毛、関節痛、筋痛
- ④ 前コースで出現した、下記の非血液毒性がすべて grade2 以下に回復している。  
神経障害-運動性、神経障害-知覚性、浮腫、脱毛、関節痛、筋痛

## 2) weekly paclitaxel 療法の減量規準

weekly paclitaxel 療法療法中に、「weekly paclitaxel 減量規準」のいずれかに該当する有害事象が観察された場合、次コースから paclitaxel 投与量を 1 レベル下げる。-1 レベルで投与を行っても「Paclitaxel 減量規準」のいずれかに該当する有害事象が発生した場合には、プロトコール治療を中止する。一度減量された場合、再増量は行わない。

## weekly paclitaxel 減量規準

- ① 神経障害-運動性 grade3
- ② 神経障害-知覚性 grade3
- ③ 関節痛 grade3
- ④ 筋痛 grade3
- ⑤ 疲労 grade3

## 6.3.4. 術前放射線療法の治療変更規準

## 1) 放射線治療の開始規準

放射線治療の開始規準は特に設けない。

## 2) 放射線の休止/再開規準

術前放射線療法中に以下の「放射線休止規準」に該当する場合には、1 日単位で術前放射線療法を休止する。休止後 14 日以内に「放射線休止後の再開規準」を満たした場合には、術前放射線療法を再開する。休止後 14 日を越えても再開規準を満たさなければ、プロトコール治療を中止する。

## 放射線休止規準

- ① 放射線皮膚炎 Grade3 以上
- ② 肺臓炎 Grade1

## 放射線休止後の再開規準

- ① 放射線皮膚炎 Grade2 以下
- ② 肺臓炎 Grade0

## 6.3.5. 手術療法適応規準

手術療法適応の規準は特に設けない。

### 6.3.6. 化学療法、手術療法の治療変更に関する相談

化学療法、手術療法の治療変更に関する疑問点がある場合は、研究事務局に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 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 : [harmukai@east.ncc.go.jp](mailto:harmukai@east.ncc.go.jp)

### 6.3.7. 術前放射線療法の治療変更に関する相談

術前放射線療法の治療変更に関する疑問点がある場合は、放射線治療研究事務局に問い合わせる。

放射線治療研究事務局連絡先: 光森 通英

京都大学医学部大学院 放射線医学講座  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
TEL: 075-751-3762  
FAX: 075-751-3418  
E-mail: [mitsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:mitsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

## 6.4. 併用療法・支持療法

### 6.4.1. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法を推奨する。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

#### 1) Paclitaxel のアレルギー症状対策

Paclitaxel 投与時には、初回投与時のみならず二回目以降の投与時も重篤な過敏性反応が出現することがあるので、投与中、投与直後は十分注意を払うこと。以下に過敏性反応の程度別に具体的対処方法を示す。過敏性反応出現時には、十分な臨床的観察を行い最も適切な処置を行うこと。

- ① 軽度症状(NCI-CTC ver2.0 日本語訳 JCOG 版改訂第 2 版 アレルギー反応/過敏症 grade 1)
  - a. 症状: 軽度紅潮、皮疹、蕁麻疹
  - b. 処置: 点滴速度を下げ、慎重に経過観察しながら paclitaxel の投与を完遂する。特に処置の必要はない。
  - c. 次コースの前投薬変更: 初回投与で軽度症状が出現した症例では、以降コースの投与の際、投与 6～12 時間前にデカドロン 8mg の内服を追加する。
- ② 中等度症状(アレルギー反応/過敏症 grade 2)
  - a. 症状: 中等度皮疹、紅潮、軽度呼吸困難、胸部苦悶感
  - b. 処置
    - (1) paclitaxel の投与を一時中止する。
    - (2) デカドロン 8mg、クロールトリメトン 10mg の静脈内投与を追加する。
    - (3) 症状消失後、paclitaxel を 1/4 の点滴速度で 15 分間、引き続いて 1/2 の点滴速度で 15 分間投与し症状が出現しなければ 1 回投与量/60 分の速度で投与する。
    - (4) Grade 2 以上の症状が 2 度出現した場合には、プロトコル治療を中止する(6.2.2 参照)。
  - c. 次コースの前投薬変更: 前回投与で中等度の症状が出現した症例では、以降コースの投与の際、投与 6～12 時間前にデカドロン 8mg の内服を追加する。
- ③ 重度症状(アレルギー反応/過敏症 grade 3)
  - a. 症状: 血圧低下、血管浮腫、呼吸困難、全身の蕁麻疹
  - b. 処置

- (1) paclitaxel の投与を中止する。
- (2) デカドロン 8mg、クロールトリメトン 10mg の静脈内投与を追加する。
- (3) 必要に応じて、epinephrine、dopamine 等のカテコールアミンを投与する。
- (4) プロトコール治療を中止する(6.2.2 参照)。

## 2) G-CSF

G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球 1,000/mm<sup>3</sup>未滿で発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点</li> <li>・好中球 500/mm<sup>3</sup>が観察された時点</li> <li>・前コースで好中球 1,000/mm<sup>3</sup>未滿で発熱(原則として 38℃以上)が見られた場合や、好中球 500/mm<sup>3</sup>が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1,000/mm<sup>3</sup>未滿が観察された時点</li> </ul>
使用量 使用法	フィルグラスチム: 50 μg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注 ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注 レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup>以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球が 2,000/mm<sup>3</sup>以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。</li> </ul>

## 3) 好中球減少時の発熱に対する対処

- ① 好中球減少時(好中球数 $\leq$ 1,000/mm<sup>3</sup>)に 38℃以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- ② 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq$ 500/mm<sup>3</sup>、もしくは好中球数 $\leq$ 1,000/mm<sup>3</sup>で更に好中球数 $\leq$ 500/mm<sup>3</sup>になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
- ③ 好中球数(特に好中球数 $\leq$ 100/mm<sup>3</sup>かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- ④ Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- ⑤ 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より 3~5 日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後 3 日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- ⑥ G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

## 4) 制吐剤

悪心・嘔吐出現時は、患者の症状に応じて HT3 アンタゴニスト製剤(Graniseton<Kytril>など)、Dexamethasone(Decadron)、Metoclopramide(Primperan)などを併用する。一度でも悪心・嘔吐が認められた場合は、以後予防的にこれらの薬剤を投与する。Metoclopramide 投与に際して手指振戦、筋硬直、頸部・顔部のれん縮等の錐体外路症状が現れた場合には、投与を中止する。症状が強い場合には抗パーキンソン剤の投与など適切な処置を行う。

## 5) 抗生剤の予防投与

AC 療法期間中に、好中球減少( $\leq$ 1,000/mm<sup>3</sup>)を伴う 38℃以上の発熱(発熱性好中球減少)が認められ



---

た際には、次コースの day 8 より 7 日間、シプロキサシ (200) 6 錠/分 3 による抗生剤の予防投与を行うことが推奨される。

#### 6.4.2 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコル規定以外のいかなる化学療法、免疫療法、内分泌療法などとの併用
- 2) 化学療法投与前 24 時間以内～化学療法当日の G-CSF 製剤の使用。骨髄毒性を増強させる恐れがあるので行わない。

#### 6.5 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るため、プロトコル治療終了後の治療の影響を受けない。このため、本試験では後治療の内容を特に規定しない。プロトコル中止規準に該当してプロトコル治療中止と判断した後は、手術が可能な場合は担当医の判断により速やかに手術療法を施行する。この場合の術式は規定しない。

## 7. 薬剤情報と予期される有害反応

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照すること。

なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛した。

### 7.1. 薬剤情報

#### 7.1.1. Adriamycin(ADR)：塩酸ドキソルピシン

商品名：アドリアシン(協和)、剤形・用量：注 10 mg

##### 1) 特徴・作用機序：

腫瘍細胞の DNA と complex を形成することによって、DNA polymerase 反応、RNA polymerase 反応を阻害し、DNA、RNA の双方の生合成を抑制することによって抗腫瘍効果を示す。

##### 2) 適応

悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病)、肺癌、消化器癌(胃癌、胆のう・胆管癌、膵臓癌、肝癌、結腸癌、直腸癌等)、乳がん、骨肉腫

##### 3) 主な薬物動態

- ・ 代謝：細胞内に存在する NADPH 依存性の aldo-keto reductase 及び microsomal glycosidase によりそれぞれ adriamycinol と deoxyadriamycin aglycone を生じる。更に deoxyadriamycinol aglycone、demethyldeoxyadriamycinol aglycone に代謝され、硫酸、グルクロン酸抱合体を形成する。なお、adriamycinol は未変化体よりも弱い活性を有する。  
また、代謝物は投与後速やかに血中に出現し、肝機能障害を有する患者では未変化体及び代謝物の血中濃度が肝機能障害のない患者に比して高く、かつ持続することが認められている。
- ・ 排泄：癌患者 7 名に  $^3\text{H}$ -アドリアマイシン 0.5mg/kg を静脈内投与し、尿中及び糞中の放射能を測定したところ、尿中排泄は最初の 24 時間で投与量の 11.5%、次の 24 時間で 3.5% が排泄され、7 日間の総排泄率は 22.7% であった。また、糞中への 7 日間の総排泄率は 14~45% であった。

##### 4) 主な薬物有害反応

1、196 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 1、103 例(発現率 92.2%)で、主な副作用は脱毛 737 件(61.6%)、白血球減少 519 件(43.4%)、悪心・嘔吐 513 件(42.9%)、食欲不振 475 件(39.7%)、口内炎 266 件(22.2%)、血小板減少 187 件(15.6%)、貧血・赤血球減少 175 件(14.6%)、心電図異常 145 件(12.1%)であった。

##### 5) 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

- ① 心筋障害、更に心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、総投与量が  $500\text{mg}/\text{m}^2$  を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多いので注意すること。
- ② 汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少等の骨髓機能抑制及び出血があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ③ ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④ 膀胱腔内注入療法によって萎縮膀胱(0.9%)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### 6) 禁忌

心機能異常又はその既往歴のある患者。心筋障害があらわれることがある。

##### 7) 重要な基本的注意

- ① 骨髓機能抑制、心筋障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、

肝機能・腎機能検査、心機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

- ② アントラサイクリン系薬剤未治療例で、本剤の総投与量が  $500\text{mg}/\text{m}^2$  を超えると重篤な心筋障害を起こすことが多くなるので注意すること。
- ③ 感染症、出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

## 8) 主な相互作用

併用禁忌: なし

併用注意:

- ・ 投与前の心臓部あるいは縦隔への放射線照射、潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤(アントラサイクリン系薬剤等)
  - 心筋障害が増強されるおそれがある。
  - 心筋に対する蓄積毒性が増強される。
- ・ 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射
  - 骨髄機能抑制等の副作用が増強することがある。
  - 副作用が相互に増強される。

## 7.1.2. Cyclophosphamide (CPA): シクロホスファミド

商品名: エンドキサン(塩野義)、剤形・用量: 注 100 mg / 500 mg

### 1) 特徴・作用機序:

シクロホスファミドは、生体内で活性化された後、悪性腫瘍細胞の核酸代謝を阻害することにより、作用を発揮するといわれている。

### 2) 適応

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解:

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫(ホジキン病、リンパ肉腫、細網肉腫)、肺癌、乳がん

急性白血病、真性多血症、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨腫瘍  
ただし、下記の疾患については、他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。

慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、咽頭癌、胃癌、膵癌、肝癌、結腸癌、睾丸腫瘍、絨毛性疾患(絨毛癌、破壊胞状奇胎、胞状奇胎)、横紋筋肉腫、悪性黒色腫

### 3) 主な薬物動態

- ・ シクロホスファミドは主としてヒト肝ミクロソーム中チトクローム P-450 2B6 により代謝を受ける
- ・ 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され、活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%、未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった

## 4) 主な薬物有害反応

白血球減少 1903 例(37.90%)、悪心・嘔吐 1041 例(20.73%)、脱毛 1221 例(24.32%)

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害、黄疸、コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	蛋白尿、浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振、味覚異常、口渇、潰瘍性口内炎、胸やけ、おくび、腹部膨満感、腹痛、便秘、下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛、皮膚炎、色素沈着、爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛、眩暈、不眠	運動失調等
呼吸器	肺水腫等		
循環器	心電図異常、心悸亢進、低血圧等		
内分泌	副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進等		
性腺	無精子症、卵巣機能不全、無月経等		
その他	発熱、注射時熱感、局所痛、創傷の治癒遅延、高血糖、クレアチンフォスフォキナーゼ値上昇		

## 5) 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

- ① ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喘鳴、蕁麻疹、不快感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② 骨髄抑制(頻度不明): 汎血球減少、貧血、白血球減少、血小板減少、出血があらわれることがあるので、本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与間隔の延長、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- ③ 出血性膀胱炎、排尿障害(頻度不明): 出血性膀胱炎、排尿障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- ④ イレウス、胃腸出血(0.1~5%未満): イレウス、胃腸出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ⑤ 間質性肺炎、肺線維症(0.1~5%未満): 間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ⑥ 心筋障害、心不全(0.1~5%未満): 心筋障害、心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ⑦ 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明): 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
- ⑧ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 6) 禁忌

- ・ ペントスタチンを投与中の患者

## 7) 主な相互作用

併用禁忌: ペントスタチン(コホリン)

併用注意:

- ・ 他の抗悪性腫瘍剤、アロプリノール、放射線照射  
骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- ・ フェノバルビタール