

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

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総合的研究

平成15年度～17年度

総合研究報告書

主任研究者

渡辺 亨

医療法人社団圭友会

浜松オンコロジーセンター長

平成18(2006)年 3月

## 目 次

### I 総合研究報告

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総合的研究・・・1

渡辺 亨

(資料) 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

### II 分担研究報告

各種画像診断検査方法による病理学的完全効果推測可能性の評価に関する研究・・・4

中村 清吾

術前化学放射線療法における至適手術手技確立のための研究・・・7

岩田 広治

臨床試験遂行のための事務局機能の効果的活用に関する研究・・・9

向井 博文

至適放射線照射方法の理論的、実務的検討方法の開発に資する一考察・・・12

光森 通英

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・・・14

青儀 健二郎

原発性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・安全性試験における薬物療法の研究・・・16

大野 真司

病理学的効果判定基準の確立と quality control に関する研究・・・18

津田 均

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

（総合）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総合的研究

主任研究者

渡辺 亨

医療法人社団圭友会浜松オンコロジーセンター長（腫瘍内科学）

研究要旨

乳癌の初期治療の目的は治癒である。その目的を達成するためには、個々の患者および腫瘍の持つ予後因子（prognostic factor）、予測因子（predictive factor）に応じた治療方法の個別化が行われなければならない。治療手段としては、局所療法としての外科手術、放射線照射、全身治療としての、細胞毒性抗がん剤、ホルモン療法、モノクローナル抗体療法などの薬物療法が用いら、これらの中から必要な治療を選択し、最適な順序で適応することにより、疾患の治癒を達成することを究極の目標として、さまざまな治療プランが用いられている。初期治療により、約6割の患者は10年以上の無再発生存が得られる一方、残りの4割の患者は、肺、肝、骨、などの遠隔臓器に転移を来す。遠隔転移を来した場合には、その後、治癒に持ち込むことは極めて難しいため、初期治療の段階での徹底治療が必要となる。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体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「全体的化学療法（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、実際の症例における画像診断の評価方法について基準を策定した。「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）に基づき、平成16年10月より症例登録を開始、平成17年4月の時点ですでに目標104症例の登録が完了した。当初の規定に従い、最初の登録症例7例について、病理検討委員会による判定が行われ、病理学的完全効果症例は認められなかった。その時点ですでに9割の症例が抗癌剤治

療および放射線照射が終了していたため、今後、全症例について、病理学的効果判定を行うこととして3年間の有意義な臨床研究を終了した。

### 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

#### 1. 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

#### 2. 治療方法

##### (1) 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、pacli

taxel 80mg/m<sup>2</sup>、7日毎に12サイクル

##### (2) 術前放射線療法

45グレイ (16分割+腫瘍部位にboost 10Gy

##### (3) 手術

各施設で最適と判断された手術術式を行う。ただし、本試験のエンドポイントである病理学的完全効果の判定が適切に実施しうるように検体採取

#### 3. 予定登録数と研究期間

##### (4) 予定登録数: 104例

2) 平成16年10月より平成17年4月までの半年間で108症例が登録され登録は終了した。

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

乳がん治療では、早くから集学的治療が実践されてきた。すなわち、外科手術、放射線治療といった局所治療と、抗がん剤、ホルモン剤、抗体といった薬物療法を駆使した全身治療を効果的に併用する治療方法が

標準的治療として確立している。本研究では、このような一般臨床の診療形態を基盤として、さらに近年の薬物療法の進歩に支えられた術前抗癌剤・放射線療法という新しい取り組みを科学的に評価することを目的としている。見方を変えれば、抗癌剤治療、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験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。すでに登録された症例について規定の治療、経過観察、経過報告を行っていく予定である。

## 分担研究報告書 (1)

### 各種画像診断検査方法による病理学的完全効果推測可能性の評価に関する研究

分担研究者

中村清吾

聖路加国際病院外科医長

#### A. 研究目的

乳癌手術における術前薬物療法の主たる目的は、(1) 使用薬剤の感受性を把握

(2) 予後の予測 (pathological Complete Response:pCR) を達成した場合は最も予後が良好である) (3) 乳房温存手術施行率の向上の3点が挙げられる。さらにpCRを達成した場合には、非手術への可能性がでてくる。そこで術前に腫瘍量の変化を客観的に計測し、残存腫瘍の広がりや正確に評価することが重要となる。そこで、pCRであることを最も正確に予測できる画像診断の手段と、その指標について検討した。

#### B. 研究方法

乳癌の診断において用いられる代表的な画像診断、すなわちマンモグラフィ、超音波、CT、MRI、PETのうち、大きさの計測が容易で、どの施設でも有すると考えられる超音波画像を基本とし、CT、MRI、PETに関しては、それぞれを広がり診断として定期的に撮影している3施設が集まって、どの方法が最も有用性が高いかを検討した。その結果、MRIの感度が最も高く、参加施設の多くで施行されていることから、Echo及びMRIに絞り、診断基準の作成に取り組んだ。

その後、策定された診断基準案に基づき、参加施設から画像を持ち寄り、妥当性を評価した。以上により、確定した診断基準を元に、画像診断のプロトコールを作成した(H16年度)。

昨年引き続き、H.17年度は、MRI単独におけるpCR予測精度を検討し、さらにMRIとUSの組み合わせで腫瘍消失を予測できるか否かの可能性について研究した。(5,6)。2004年1月から2006年2月までの乳癌症例のうち①浸潤径3 cm以上または②腋窩リンパ節転移陽性例を満たし、術前化学療法(CEF-DOC: Epirubicin 90mg/m<sup>2</sup> iv, Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup>, Fluorouracil 600mg/m<sup>2</sup> 21days 4cycles followed by Docetaxel 75mg(100mg)/m<sup>2</sup> 21days, 4cycles)を施行された患者のうちMRIで評価されている115例を対象とした。そのうち、103例には術前マッピング目的にUSが施行された。平均年齢は48.1歳であった。MRIによる術前評価を術後の病理組織診結果と比較検討した。さらにUSの所見も合わせて検討した。MRIでの評価は、昨年報告した如く、造影早期相の増強効果を基に①消失、②おそらく消失、③おそらく残存(乳管内成分)、④おそらく残存(浸潤癌)、⑤浸潤癌残存の

5段階に分類した。今回は、①、②を「消失」、③、④、⑤を「残存」として検討した。USについては①「所見なし」、「所見あり」の2群に分けて検討した。

### C. 結果

全115例のうち病理学的に完全に腫瘍が消失したもの(狭義のpCR)は10例(8.7%)であった。MRIの評価と病理組織診を対応し評価したところ、MRIで「消失」と判定された20例のうち、実際に腫瘍が消失したものは7例であり13例には腫瘍が残存していた。病理学的にはそのうちの3例は広義のpCRにあたる乳管内成分の残存であったが、10例は浸潤癌の残存であった。MRIによる腫瘍消失検出の感度は70.0%、特異度は87.6%でありMRIの造影早期相のみでは腫瘍消失症例を選択することは困難であった。次にMRIで消失と判定した20例のうち、浸潤癌が残存していた10例について病理組織結果を比較したところ、腫瘍として残存しているのではなく、肉芽組織や線維組織を背景に腫瘍細胞が孤立性に散在しているものを9例(90%)に認めた。

MRIで消失と判定された20例のうち14例では造影遅延相(造影剤投与から400秒程度)も撮像した。遅延相で造影効果を認めたもの6例では、全例腫瘍の残存を認めた。逆にこの14例のうち、遅延相でも造影効果のなかった8例についてUS所見を加えて検討した結果、USで何らかの所見を認めた3例では腫瘍が残存していた。最後にMRIで早期相、遅延相とも造影効果がなく、かつUSで「所見なし」とした5例のうち4例では病理学的にも腫瘍は消失し、1例ではごくわずかに腫瘍が残存していた。残存していた

1例は病理標本上、0.05cm未満の浸潤癌が2箇所、1cm未満の乳管内成分のみの残存でありこれは広義のpCRに近い結果であった。

### D. 考察

#### MRI単独での評価

今回の検討ではMRI造影早期相で造影効果のない場合を完全消失(pCR)と判定した場合、20例のうち13例では腫瘍は残存しており、そのうち10例では浸潤癌の残存であった。これは術前化学療法により腫瘍が縮小していく過程で腫瘍周囲の新生血管が減少し、早期造影効果が消失しても腫瘍細胞が腫瘍としてではなく孤立散在性に残存していることが主たる原因と考えられた。したがって、早期相で造影効果のない場合は消失している可能性もあるため、造影遅延相も観察するなど慎重に対応する必要がある。さらに、遅延相に造影効果を認めた場合には、腫瘍が残存している可能性が高いと考えられるため、手術を施行するか、あるいはUS下マンモトーム生検などを行うことで精査を行うべきである。逆に、遅延相にて造影効果を認めないものの、USにて所見がある場合は腫瘍残存の可能性があり、US下生検が推奨される。症例数は少ないものの、MRI、USともに所見がなければ腫瘍が消失している可能性が高く、唯一、経過観察も可能と考える。

### E. 結語

今回、まずMRIにより腫瘍消失を評価することが可能であるかどうかについて検討したが、MRI(特に早期相の造影効果)単独では評価困難であった。しかし、MRI(造影早期相+遅延相)とUSの組み合わせで腫瘍消

失症例を検出できる可能性が示唆された。

#### F. 結論

今後、同一基準のもと、多施設でprospectiveに検討していくことが必要である。なお、本研究は、平成18年3月14日、聖路加国際病院研修医業績発表会にて石山光富（指導医：中村清吾）が発表した。

#### G. 参考文献

1: Warren RM et al; Can breast MRI help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? Br J Cancer. 2004 Apr 5;90(7):1349-60.

2: Pickles MD; Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2005 May;91(1):1-10.

3: Rieber A et al; Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer

to neo-adjuvant chemotherapy.

Eur Radiol. 2002 Jul;12(7):1711-9. Epub 2002 Feb 14.

4: Abraham DC et al; Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging.

Cancer. 1996 Jul 1;78(1):91-100.

5: Schott AF et al; Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy.

Breast Cancer Res Treat. 2005 Aug;92(3):231-8.

6:酒村智子、明石-田中定子ら；画像診断はPathological CRを推定できるか：乳癌の臨床 第20巻・5号 2005年10月

## 分担研究報告書 (2)

### 術前化学放射線療法における至適手術手技確立のための研究

分担研究者

岩田広治

愛知県がんセンター乳腺外科部長

#### 研究要旨

「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」における外科手術の位置付け、安全性評価を通して、術前化学療法および放射線照射後の外科手術の標準的手技を検討する。

#### A. 研究目的

「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」における外科手術の有効性（必要性）と安全性の評価を行う。

#### B. 研究方法

本試験に登録された患者において化学療法施行前の腫瘍マーキングの有効性、外科手術の有効性（必要性）・安全性の評価をセントラルレビューとして行う。

（倫理面への配慮）

本試験のプロトコールは全ての参加施設のIRBにて承認を得てから施行予定である。

#### C. 研究結果

当院では2004. 11から登録を開始して5例の登録を行ない、すべての患者が化学療法、放射線照射の後、手術を行なっている。試

験全体でも登録された患者の大多数が手術まで終了している。現在効果安全性評価委員会へ上がるような重大な合併症は報告されていない。

当院の症例では、症例1は創部壊死が起こり、傷の治りに長期間を要したが、それ以外の症例2から5までは創傷治癒は特に問題なかった。全例断端の検索で、断端陰性が確認されている。

#### D. 考察

現時点では、全症例の検討がされておらず、手術の安全性などの評価を行なえない。

#### E. 結論

術前化学療法および放射線照射後の手術の有効性・安全性に関しては今後の症例登録とデータの集積を待って評価する。

**F. 健康危険情報**

特になし

**G. 研究発表**

学会発表

論文

1. Hiroji Iwata, Seigo Nakamura, Masakazu Toi et al: Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin, 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemothe

rapy for early stage breast carcinoma. Breast Cancer 12:99-103, 2005.

2. 岩田広治.: 乳癌primary systemic treatment (PST)の現況. 乳腺・甲状腺外科 14 2005. 3. 12

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 分担研究報告書 (3)

### 臨床試験遂行のための事務局機能の効果的活用に関する研究

分担研究者

向井博文

国立がんセンター東病院 化学療法科

#### 研究要旨

「乳がん初期治療において化学療法、放射線療法による非外科治療は外科治療を置換しうるか否かを検証すること」を最終目標とし、化学療法と放射線療法により十分な病理学的完全寛解率が達成しうるかを検討する多施設共同試験を全国30施設で開始した。2004年7月から登録が開始され、目標症例数は104例のところ108症例が登録された。これまでのところ、特に治療により問題が生じた症例は報告されておらず、効果に関しての病理検討委員会における検討が行われる予定である。

#### A. 研究目的

本研究は「乳がんの非外科治療の有効性、安全性の確立」を目標とし「全身治療としての化学療法、局所治療としての放射線療法を併用し、再発高危険度群乳がん症例の生命予後を改善し、さらに外科手術を割愛することにより、美容上、機能上の合併症を予防しうるか」を検証する。これが検証されれば、乳がん罹患女性の治療後の心理的、機能的重圧を解除し、女性の社会、個人生活を充実させることができる。

#### B. 研究方法

前年度に整備した、内科、放射線療法、外科、病理の複数の専門医からなる多施設共同研究体制を有効活用し、「術前化学療法・放射線療法の病理学的効果検討のための臨床試験」を実施する。実際に症例登録を開始し、定期モニタリングを行い、試験中

に起こる種々の問題に迅速に対応して、試験の安全性確保に留意する。また、有効な登録促進のための方法を模索する。

#### C. 研究結果

本研究の実施グループは、厚生労働省がん研究助成金等によるJCOG乳がん研究グループを中心に、放射線療法医、病理医、画像診断医との協力体制の下、全国30施設で構成した。

前年度に作成した研究計画書(プロトコール)に従い、以下の治療を実施した。

化学療法：adriamycin(60mg/m<sup>2</sup>)+cyclophosphamide(600mg/m<sup>2</sup>)を3週毎に4サイクル投与後、Paclitaxel(80mg/m<sup>2</sup>)を1週毎に12サイクル投与する。

放射線療法：化学療法最終投与日から1週以降3週以内に乳房・胸壁に1日1回1.8Gy、

週5回、総線量45Gy、総治療期間5週間の照射を施行する。その後、原発腫瘍のあった部位に10Gyのboost照射を行う。

外科手術：手術は放射線療法終了後12～16週の間に行う。乳房切除術または温存術と腋窩リンパ節郭清を施行する。またセンチネルリンパ節生検を施行して陰性の場合には腋窩リンパ節郭清を省略も可とする。

効果判定方法と判定規準：臨床的効果は①paclitaxel初回と②最終投与日、③照射最終日、④外科手術施行直前、に触診により判定する。病理学的効果は手術標本を用いて、①がん細胞の完全消失または完全壊死、②乳管内にのみがん細胞が残存、③浸潤がんの残存、の三段階に分類する。本研究におけるpCRは①+②を指す。

2004年7月から登録が開始され、2005年3月28日現在で症例登録数は93例であった（目標症例数は104例）。

これまでのところ、特に治療により問題が生じた患者は出ておらず、安全に試験が実施できている。

#### 倫理面への配慮

被験者の安全性確保については対象選択条件、研究治療の中止変更規準を厳密に設定しており、試験参加による不利益は最小化される。またヘルシンキ宣言、ICH-GCP等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する旨、プロトコールに明記した。

- ① 試験計画書はJCOG臨床試験審査委員会の承認をうける。
- ② 試験実施のためにはIRBの承認を義務づける。
- ③ 被験者に対しては登録前に十分な説明を行い、本人の理解に基づく自発的文書同

意を必須とする。

- ④ データの取り扱いに際し、患者氏名等個人を識別できる情報は用いない。
- ⑤ データベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。
- ⑥ 研究の第三者的監視：本研究グループ内に監査チームを組織し、自発的に施設訪問を行い、試験計画遵守状況等を監査する。また適宜JCOG効果・安全性評価委員会、監査委員会の監視を受ける。

#### D. 考察

計画では目標登録症例数104例を2年間で集積する予定であったが、登録開始から約9ヶ月で93例が集積され、登録完遂まであと約10例となっている。計画の2倍以上のスピードで登録が行われた理由には、本研究に対する参加研究者の関心の高さ、熱意に加え、研究代表者・事務局が参加施設からの要望、質問に迅速に対応したこと、試験の進捗、問題点等のupdateな情報を参加施設に常時流し、試験の存在と重要性をアピールし続けたことがあげられる。

今後も症例登録促進のための努力を続けることが重要である。また、登録された症例毎にプロトコール治療の効果、および安全性について厳重にモニターしていく必要がある。

いよいよ平成17年度には研究結果が出る。これにより、研究仮説である「非外科治療が外科治療を置換しうるか否か」を科学的に証明するデザインである、ランダム化比較試験が次の段階で実施可能かどうかを判明する。今後の研究展開が期待される。

## E. 研究発表

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 - 集学的治療の臨床試験を実現させるための工夫- (パネルディスカッション) 向井博文、渡辺亨 他. 日本乳癌学会総会 2004

## 分担研究報告書 (4)

### 至適放射線照射方法の理論的、実務的検討方法の開発に資する一考察

分担研究者

光森通英

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座講師

#### 研究要旨

「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」に登録された症例について、各施設より提出された放射線治療資料を施設外校閲し、プロトコールの遵守の度合いについて検討した。

#### A. 研究目的

現在手術可能乳癌に対する標準治療は、「手術→術後補助化学療法→放射線治療」の順番で行われている。また、「術前化学療法→手術→放射線治療」もランダム化比較試験によって前者と同等の生存率が得られ、乳房温存率が高まることが示されている。それに対して本研究では「術前化学療法→放射線治療→手術」という順番で治療を行う。術前治療の強度を増すことにより、より高い病理学的完全奏効率が得られる可能性があり、究極的には一部の症例で手術を省略できる可能性がある。本研究の目的はこの新しい治療法の有効性・安全性を第二相臨床試験により検証することである。

#### B. 研究方法

本年度前半に予定された104例の登録が完了した。2006年1月14日までに65例について照射録や照準フィルムが研究事務局に提出された。これらの資料を施設外校閲し、放射線治療の品質保証活動を行った。

評価項目は以下の通り

a) 放射線治療開始時期と休止期間等

b) 線量と分割法

c) 放射線治療装置

d) 照射野辺縁 (ポラロイドにて)

e) 照射野の直線化の方法

f) 標的基準点の位置

g) 線量分布図の作成

h) 標的内の線量均一性

i) ボーラスの使用

j) リスク臓器 (同側肺、左側の場合心臓) についてCLDおよびMHDの測定

(倫理面への配慮) 臨床試験全体としてヘルシンキ宣言に準拠した倫理的配慮が行われている。また、提出資料にはJCOGポリシーとして収集する以外の個人情報を含まないように配慮した。

#### C. 研究結果

65例中18例 (28%) について、逸脱あるいは違反の症例がみられた。具体的には全乳房に対する接線照射で照射野内側縁が正中線を超えるものが2例 (3%)、照射野前縁と乳頭間の距離が不足するものが5例 (8%)、腫瘍床に対するブースト照射で電子線のエ

エネルギーが不適切なものが11例 (17%)にみられた。

#### D. 考察

腫瘍床に対するブースト照射のエネルギーが不適切なもののうちエネルギーが低すぎるものでは、深部における線量が不足することとなり、試験の成績に直接影響を及ぼす可能性がある。また、照射野前縁と乳頭の間距離の不足については、厚生労働省がん研究助成金 14-6 (手島班) のPatterns of Care研究で、全国の施設からランダムにサンプリングした521例の乳房温存症例の照射野画像検討においても132例 (24.9%)に同様の所見がみられており、一般に起こりがちなエラーであるということがわかる。このようなエラーの起こりやすい部分についてはプロトコル中に特に明らかに指示を与えることが重要と思われた。(照射野前縁と乳頭の間どの程度のマージンをとるべきかについては常識の範囲としてプロトコルには明示されていなかった。)

#### E. 参考文献

- 1) Mitsumori M, Hiraoka M, Negoro Y, et al. The patterns of care study for breast-conserving therapy in Japan: Analysis of process survey from 1995 to 1997. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1048-54.
- 2) Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y, et al. Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer: results and consideration of radiation technique. *Breast Cancer* 2005; 12: 135-9.
- 3) Karasawa K, Mitsumori M, Yamauchi C, et al. Treatment outcome of breast-conserving therapy in patients with p

ositive or close resection margins: Japanese multi institute survey for radiation dose effect. *Breast Cancer* 2005; 12: 91-8.

4) 光森通英. 【化学放射線療法】 乳癌. *Mebio Oncology* 2005; 2: 46-51.

#### 2. 学会発表

- 1) 乳房温存療法の長期成績 第64回日本医学放射線学会総会 2005
- 2) 浸潤性乳癌に対する乳房温存療法の長期成績 第13回日本乳癌学会総会 2005

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 分担研究報告書 (5)

### 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

分担研究者

青儀健二郎

国立病院機構四国がんセンター外科

#### 研究要旨

研究要旨：再発高危険度群乳がんの予後改善を目指して、局所進行乳癌に対する術前化学放射線療法確立を目指して、臨床試験「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」のプロトコルを作成した。当院倫理委員会での審査承認後、平成16年6月より登録開始し、平成17年4月までに14例を登録した。現在症例の最終解析は続行中である。

#### A. 研究目的

再発高危険度群乳がんの予後改善を目指して、局所進行乳癌に対する術前化学放射線療法確立のための臨床研究実施を目指した。

#### B. 研究方法

臨床試験「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」のプロトコルを作成した。

(倫理面への配慮)

化学療法後放射線照射を行うため、有害事象のモニタリング、治療変更基準を明確にし、登録患者の安全確保に留意した。

#### C. 研究結果

本プロトコルは平成16年4月のキックオ

フミーティング後、各施設の倫理委員会で審議・承認後、登録開始となった。当院においては平成16年5月の倫理委員会で審議・承認され、同年6月より登録可能となった。平成17年4月現在14例を登録し、試験全体でも同年4月15日108例の登録をもって登録終了となった。しかし中間解析において、登録から適格症例7例中病理学的完全奏効は1例も無く、9例においても病理学的完全奏効は1例(9.5%信頼区間0.3-48.2%)であり、期待割合50%に満たないため、中間解析の有効性の中止規準に該当し、平成17年11月に効果・安全性評価委員会から中止勧告を受け、試験治療は中止となった。現在症例の最終解析は続行中である。

#### D. 考察

局所進行乳癌に対する新しい集学的治療法の確立を推進するため、本研究の意義は大きいと思われたが、術前治療における放射線照射の意義は否定された。最終解析を

待つてその意義を明確にしたい。また本邦初の多くの診療科が関与する集学的治療に基づく臨床研究であるため、今後そのクオリティを維持する必要がある。

#### E. 結論

本研究により局所進行乳癌に対する術前療法での放射線療法の上乗せ効果は無い事が判明した。

#### F. 健康危険情報

治療開始後有害事象にて中止になった症例は認められていない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: A randomized, placebo-controlled trial.: Kohno N, Aogi K et al. J Clin Oncol 23: 3314-3321, 2005.
2. Late phase II clinical study of vinorelbine monotherapy in advanced or recurrent breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes.: Toi M, Saeki T, Aogi K, et al. Jpn J Clin Oncol 35(6): 310-315, 2005.
3. ゴレドロン酸水和物 話題のくすり: 青儀健二郎 高嶋成光 日病薬誌 42(2), 256-

258, 2006.

##### 2. 学会発表

1. 進行・再発乳癌患者のうちアントラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤による既治療症例を対象としたナベルビンの後期第II相臨床試験: 青儀健二郎、佐伯俊昭、戸井雅和、他: 第42回日本癌治療学会総会「シンポジウム37 乳癌における化学療法の最前線」、京都、2004/10/29
2. Phase III trial of doxorubicin (A)/cyclophosphamide (C) (AC), docetaxel (D), and alternating AC and D (AC-D) as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC): Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9802): Katsumata N, Minami H, Aogi K et al., 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, 16 May 2005.
3. ビスホスホネート製剤による乳癌骨転移治療—適応外使用量でのパミドロネートの安全性—: 青儀健二郎、他: ワークショップ2 乳癌患者のsupportive care: 薬物療法を中心に. 第13回日本乳癌学会総会、倉敷、2005/6/11.

#### H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

## 分担研究報告書 (6)

### 原発性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・安全性試験における薬物療法の研究

分担研究者

大野真司

九州がんセンター乳腺科部長

#### 研究要旨

原発性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・安全性試験において、術前化学療法の品質管理、品質保証について検討し、本臨床試験の計画、実施、結果解析の各段階での具体的手順を策定する。

#### A. 研究目的

試験がプロトコールに従って正しく実施、適切な薬物療法の施行を実行するQuality Controlための方法を検討・構築する。

#### B. 研究方法

(1)各施設における薬物療法の適切な施行状況を把握する。

(2)各施設の担当医からの薬物療法に関する質問・疑問に対応する。

(倫理面への配慮)

院内倫理委員会の検討と承認を取得する。

#### C. 研究結果

(1) Quality Controlのために、適格症例のチェック、有害事象・有害反応のチェック、プロトコール継続・延期・現用・中止の評価を行うマニュアルを検討中である。

#### D. 考察

化学療法のQuality Controlの目標である、プロトコールの順守と問題点の早期抽出と迅速な対応が研究の質を高く保つために必要である。

#### E. 結論

化学療法のQuality Controlの目標である、プロトコールの順守と問題点の早期抽出と迅速な対応が研究の質を高く保つために必要である。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
別紙

2. 学会発表

(大野慎司分担研究者論文発表)

雑誌：(外国語)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saeki T, Takashima S, Tera shima M, Satoh A, Toi M, Osaki A, Toge T, Ohno S, Nomura N, Fukuyama Y, Koi zumi W, Taguchi T.	A Japanese phase I stu dy of continuous oral capecitabine in patien ts with malignant soli d tumors.	Int J Oncol	10	51-57	2005
Masuda T, Kataoka A, Ohno S, Murakami S, Mimori K, Utsunomiya T, Inoue H, T sutsui S, Kinoshita J, Ma suda N, Moriyama N and Mo ri M.	Detection of occult ca ncer cells in peripher al blood and bone marr ow by quantitative RT- PCR assay for cytokera tin-7 in breast cancer patients.	Int J Oncol	26	721-730	2005
Iwata H, Nakamura S, Toi M, Shin E, Masuda N, Ohno S, Takatsuka Y, Hisamats u K, Yamazaki K, Kusama M, Kaise H, Sato Y, Kuroi K, Akiyama F, Tsuda H, K urosumi M.	Interim Analysis of a Phase II Trial of Cycl r ophosphamide, Epirubic in and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Doce taxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinom a.	Breast Cance	12	99-103	2005
Mimori K, Kataoka A, Yosh inaga, Ohta M, Sagara Y, Yoshikawa Y, Ohno S, Barn ard GF, Mori M	Identification of mole cular markers for meta stasis-related genes i n primary breast cance r cells	Clinical & E xperimental Metastasis	22	59-67	2005

## 分担研究報告書 (7)

### 病理学的効果判定基準の確立と quality control に関する研究

分担研究者

津田 均

防衛医科大学校助教授

#### 研究要旨

JCOG0306腫瘍径2 cm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(PRICEA-BC)の病理診断にかかわる部分のプロトコール作成を行った。今年度はJCOGデータセンターとの協力で治療前報告書と病理中央診断申込用紙のフォーマットを完成させた。

#### A. 研究目的

JCOG0306腫瘍径2 cm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(PRICEA-BC)の病理診断にかかわる部分のプロトコールの中で、細かい不備のある点を改め、また治療前報告書と病理中央診断申込用紙を完成させる。

#### B. 研究方法

作成されたVersionのプロトコールを詳細に点検し、不備な点を改めた。治療前報告書と病理中央診断申込書について、原発腫瘍の特徴を、決まった方式に準じてある程度詳細に記載しておくことは本研究遂行上で重要と考え、研究参加施設の病理医から意見を聞き意見を統一した上で、JCOGデータセンターの協力の下に原発腫瘍の針生検の病理所見を取り込んだフォーマットを作成した。

(倫理面の配慮)

患者の個人情報特定されないように氏名やカルテ番号は、JCOGデータセンターによりコード化された。

#### C. 研究結果

##### 1. 治療前報告書

術前に行うCore needle biopsyの所見について、非浸潤癌、浸潤癌と分類していたが、腫瘍の特徴をより正確につかむために非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌、浸潤性乳管癌としかわからない、浸潤性乳管癌-乳頭腺管癌、浸潤性乳管癌-充実腺管癌、浸潤性乳管癌-硬癌、特殊型としかわからない、粘液癌、浸潤性小葉癌、その他の特殊型、不明、に診断名を細分化した。また、病理学的悪性度の記載も重要と考え浸潤性乳管癌についてはGrade 1, Grade 2, Grade 3, 不明、の項を付加した。

##### 2. 病理中央診断申込用紙

病理中央診断申込用紙においても、治療