

これらの予後因子を組み合わせて総合的に評価することが国際的なコンセンサス会議 (St. Gallen, 2007) で提唱されており、表 2.1.7.b に示した規準により、リスクに応じた術後全身療法が選択される。

表 2.1.7.b 手術可能乳癌のリスクカテゴリー (St. Gallen 2007 コンセンサス会議[7])

リスクカテゴリー	
低リスク	腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてに該当する患者 ・病理学的腫瘍径 2 cm 以下 ・病理学的異型度 Grade 1 ・腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がない ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない ・ER または PgR 発現あり ・年齢 35 歳以上
中間リスク	腋窩リンパ節転移陰性で以下のいずれかに該当する患者 ・病理学的腫瘍径 2 cm を超える ・病理学的異型度 Grade 2、3 ・腫瘍周囲の広域な脈管浸潤がある ・ER および PgR 発現なし ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある ・年齢 35 歳未満
	腋窩リンパ節転移 1~3 個陽性で以下のすべてに該当する患者 ・ER または PgR 発現あり ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない
高リスク	腋窩リンパ節転移 1~3 個陽性で以下のいずれかに該当する患者 ・ER および PgR 発現なし ・HER2 タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある
	腋窩リンパ節転移 4 個以上陽性

上記の予後因子に加えて、乳房温存療法後の患側乳房内局所再発に関する予後因子は、切除断端への癌細胞露出の有無 (切除断端 5 mm 以下/5 mm 超のハザード比 1.84、95%CI 0.89~3.77) と多発病巣の有無が重要である。多発病巣の有無での患側乳房内局所再発割合については、Kurtz らが単発 525 名と多発 61 名でそれぞれ 11%、25% (観察期間中央値 5.9 年,  $p < 0.005$ ) [68]、Wilson らが単発 1,047 名と多発 13 名でそれぞれ 12% と 25% (6 年局所無再発生存割合,  $p = 0.403$ ) [69]、Leopold らが単発 707 名と多発 10 名でそれぞれ 11% と 40% (中央観察期間中央値 6.3 年,  $p = 0.019$ ) [70] であったと報告しており、いずれも多発病巣で乳房内局所再発割合が高い傾向を認めた。

一方、HER2 タンパクとホルモンレセプターの有無は、治療効果の予測因子でもある。乳癌の 20-30% に認められる HER2 タンパク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トラスツズマブ (ハーセプチン®) が有効である。また、乳癌の 60% に認められるホルモンレセプター陽性例 (エストロゲンレセプター陽性かプロゲステロンレセプター陽性のいずれか、あるいは、両方が陽性) に対してはホルモン療法が有効である。

#### <Ver1.1.での追記事項>

2007 年の St. Gallen コンセンサス会議では表 2.1.7.b に掲げたリスクカテゴリーに応じて術後薬物療法を選択するよう推奨されていたが、2009 年の St. Gallen コンセンサス会議では、術後薬物療法を選択する際には、乳癌の生物学的特性と再発リスクに応じて治療手段を選択し、患者の治療に対する希望を考慮して治療方針を決定することが推奨された。そのため、表 2.1.7.c に示すように 2007 年に提唱されたリスクカテゴリーのうち病理学的異型度 Grade 2、腋窩リンパ節転移個数 1~3 個、病理組織学的浸潤径は術後薬物療法の決定因子として重要ではないとされた[71]。

また、St. Gallen 2009 コンセンサス会議ではエストロゲンレセプターが免疫組織化学染色 (IHC) で少しでも陽性ならばホルモン療法の適応となることが明記された[71]。

表 2.1.7.c St.Gallen 2009 コンセンサス会議による薬物療法選択の病理組織学的因子[71]

臨床病理学的因子	化学療法・内分泌療法併用の相対的適応	決定には役立たない因子	内分泌療法単独の相対的適応
ホルモン受容体	より低い ER および PgR 発現レベル		より高い ER および PgR 発現レベル
組織学的グレード	Grade 3	Grade 2	Grade 1
増殖の程度	高度*	中等度*	低度*
腋窩リンパ節転移	4 個以上陽性	1-3 個陽性	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤	広域な脈管浸潤あり		広域な脈管浸潤なし
病理学的腫瘍径 (pT)	> 5 cm	2.1-5 cm	≤ 2 cm

\* 増殖の指標: Ki67 ラベリング・インデックス (LI) (例えば低 LI ≤15%、中間 LI = 16-30%、高 LI >30%) と核分裂像の頻度

## 2.1.8. 対象集団選択の根拠

本試験では、乳房温存手術が施行され病理組織学的に確定診断がなされた浸潤癌のうち、術前超音波検査による臨床的腫瘍径 3 cm 以下で、病理組織学的腋窩リンパ節転移陽性個数が 3 個以下であるものを対象として選択した。切除断端に癌細胞が露出している場合や乳房内多発病巣を有する場合は対象から除外した。この根拠を以下に述べる。

### 1) 病理組織型

乳癌の病理組織型では浸潤癌が全体の約 80%を占め、浸潤癌のすべての組織亜型が乳房温存療法の適応である。非浸潤癌についても、乳房温存療法が標準治療の一つとして推奨されているが、非浸潤癌では理論的には腋窩リンパ節転移は存在せず、疾患特異的死亡率(10 年)は 1.9%と報告されている[8]。そのため、NCCN ガイドラインでは非浸潤癌を浸潤癌とは異なるリスクカテゴリーに分類しており、標準治療で腋窩リンパ節郭清術が推奨されない[9]。浸潤癌と非浸潤癌では進展形式、予後、標準治療が異なることから、本臨床試験では浸潤癌のみを対象とすることとした。

### 2) 臨床的腫瘍径

乳房温存療法では局所制御と乳房整容性の両方を満たすことが要求されるため、腫瘍径、多発病巣の有無、切除断端の病理組織学的評価が乳房温存療法の適応を考える上で重要となる。乳房の大きさと腫瘍の大きさのバランスから、我が国では術前臨床的腫瘍径 3 cm まで、諸外国では 5 cm までが乳房温存療法の適応とされている。術前臨床的腫瘍径は触診、マンモグラフィ、超音波検査で評価されるが、このうち術前超音波検査による計測が腫瘍径 3 cm 以下の症例で病理的腫瘍径とよく相関する[66, 67]と報告されているので、本試験では臨床的腫瘍径として術前超音波検査による計測値を用いることとした。一般に腫瘍径が増大するに従って切除範囲が広くなり、治療後の乳房整容性が低下する。また、腫瘍径 3 cm を超える腫瘍に対しては術前化学療法を施行し、腫瘍縮小後に温存手術を施行することが望ましいとされる。しかし、現時点では術前化学療法で腫瘍を縮小させた後に乳房温存療法を行った場合の長期成績が十分に明らかになっていないこと、また術前化学療法後の切除断端の評価を術前化学療法非施行例と同等に扱うことができるかどうかを判断するための十分な情報が無いことなどから、術前化学療法を施行した患者は本試験では対象外とした。

### 3) 腋窩リンパ節転移個数

乳房温存療法での腋窩リンパ節転移の有無と局所制御の関係については、1,851 名のランダム化比較試験 (NSABP-B04) の結果がある。この試験では、腋窩リンパ節転移陰性例での 20 年同側乳房内再発割合が非照射群 39.2%に対して照射群 14.3%、転移陽性例での 20 年同側乳房内再発割合が非照射群 44.2%に対して照射群 8.8%であり、腋窩リンパ節転移陽性例においても同様に放射線治療の効果が認められたという結果であった[11]。St.Gallen2007 コンセンサス会議でのリスク分類では、腋窩リンパ節転移陰性であっても他のリスク因子を有する場合は中間リスクとされ、腋窩リンパ節転移 1~3 個までの陽性例と同じリスクグループに分類されており、以後に行う化学療法や放射線治療は同じ治療戦略に基づいて行われる[7,9]。そのため腋窩リンパ節転移陰性例と転移 1~3 個までの陽性例は同じリスクと考え、本試験の対象とした。一方、腋窩リンパ節転移 4 個以上の転移陽性例では高リスク群として強力な化学療法や腋窩・鎖骨上窩リンパ節照射が必要とされるな

ど3個以下の陽性例とは治療方針が異なり、遠隔成績も不良であるため、本試験の対象から除外した。

#### <Ver1.1での追記事項>

St.Gallen 2009 コンセンサス会議では腋窩リンパ節転移 1~3 個陽性は薬物療法の手段決定に際して重要な因子にはならないことが明記された[71]。Ver1.0 ではこれらは術後補助化学療法を行ってから本試験に登録することとしていたが、St.Gallen 2009 コンセンサス会議の結果を受けて、ver1.1 以降では腋窩リンパ節転移 1~3 個陽性例は術後補助化学療法の適応を決定する因子より削除することとした。

#### 4) 多発病巣

多発病巣は切除範囲が広くなり乳房内再発割合も高いので一般に乳房温存療法の適応から除外されている。本試験でもマンモグラフィにて多発病巣が認められた患者は対象とはしない。

#### 5) 切除断端

切除断端の状態は乳房内再発に関わる最も重要な因子である。切除断端陽性例は陰性例に比較して局所再発割合が高い。ただし、断端陽性の定義は国際的にも統一した見解はなく、各国間あるいは臨床試験グループ間で切除断端陽性とする距離に 0-10 mm までの違いがある。現在日本で乳腺病理医のコンセンサスが得られているのは乳房温存療法ガイドラインの判定規準(切除断端より 5 mm 以内に癌細胞が存在する場合)である[10]。Viciniらの報告によると十分な切除断端が確保された場合の 12 年乳房内再発割合は 6%であるのに対して、近接例では 18-24%、切徐断端に癌が露出する場合には 30%に及ぶことが示されている[58]。日常診療では切除断端の近傍に癌細胞が存在する場合、再切除またはブースト照射が推奨されるが、再切除を望まない患者が多く、ブースト照射を選択することが多い。しかし、切徐断端に癌細胞を認める場合には、残存乳房内の残存腫瘍細胞の多寡を推測することは困難で、ブースト照射を行った場合でも乳房内腫瘍制御は十分に満足できるものではない。よって、本試験では切除断端より 5 mm 以内に癌細胞が存在する場合には「断端近接例」としてブースト照射を行うこととして対象に含め、切徐断端に癌細胞が露出している場合には再切除を行うことが強く推奨されるため、本試験の対象外とした。

## 2.2. 対象に対する標準治療

### 2.2.1. 乳房温存療法の経緯

乳癌の治療は、19 世紀後半に Halsted によって胸筋合併乳房切除術が確立されて以後、胸筋合併乳房切除術または胸筋温存乳房切除術と腋窩郭清術が主体であったが、近年、乳房温存療法が広く施行されるようになった。乳房温存療法とは、乳房温存手術と術後照射を組み合わせた集学的治療である。臨床的に腫瘍径 3 cm 以下で腋窩リンパ節転移のない早期乳癌での我が国の乳房温存療法の治療成績は、Ohsumi らによる 1,561 名を対象とした多施設共同調査研究によれば、5 年局所無再発生存割合は 96.3%、5 年全生存割合 95.9%と極めて良好である[12]。我が国での乳癌の発症年齢は 50 歳代前半にピークがあり、対象年齢が若いこと、予後が良好であることなどから、温存乳房の整容性や患側上肢浮腫などの術後合併症の軽減を含め、患者の生活の質(QOL)をより重視した治療が行われるようになった。最近の我が国では、癌検診の普及によって早期乳癌の発見数が増加しており、乳房温存療法の適応患者は急増している。

### 2.2.2. 乳房温存療法での標準術式

乳房温存手術では乳房円状部分切除と乳房扇状部分切除の二つが標準術式とされている。乳房円状部分切除術は、腫瘍縁から 1.0-2.0 cm 程度の正常乳腺をつけて円状に切除する術式で、局所に限局し乳管内進展が認められない場合に主として行う。乳房扇状部分切除術は乳管の走行に沿った癌の広がりがある場合に行う[10]。近年、整容性を重視した乳輪切開による鏡視下手術や、術後同時乳房再建手術などが行われることがあるが、現在のところ標準術式として位置づけられておらず、本試験ではこれらの術式が行われた場合には適格としない。

乳房温存手術では、乳房切除術と同様に Level I-II の腋窩リンパ節郭清を行うことが標準である。乳癌ではリンパ節転移が順行性に進展することが知られており、原発巣の皮下へ注入した放射性物質または色素が最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節と見なして同部位の生検を行い、病理組織学的に転移が証明されなければ腋窩リンパ節郭清を省略する術式が日常診療でも標準として行われるようになった。センチネルリンパ節生検陰性と診断された場合、腋窩リンパ節転移陽性の頻度は極めて低いとされ、Veronesi らは 516 名を対象としたランダム化比較試験によって、センチネルリンパ節生検の腋窩リンパ節転移予測に対する特異度は 100%であったとしている[13]。センチネルリンパ節生検の結果、腋窩郭清が省略できれば術後患側上肢



のリンパ浮腫などの有害事象が回避でき、患者の QOL が向上する。そのため本試験でもセンチネルリンパ節生検でリンパ節転移陰性と診断され腋窩リンパ節郭清を省略した場合も適格とする。

### 2.2.3. 乳房温存療法における標準照射法

乳房温存療法では、腫瘍摘出術後の温存乳房に対する術後照射は必須である。術後照射の有用性は 7 つのランダム化比較試験[11,15-20]とそれらを解析したメタアナリシス[21]によって確認され、術後照射は乳房内再発割合をおよそ 1/3 に減少させ、さらに最近のメタアナリシスで生存期間の延長にも寄与していることが示唆されている[22]。日本乳癌学会では、乳房温存手術後の標準照射法として術後全乳房に対する 1 回線量 1.8-2.0 Gy、総線量 45.0-50.4 Gy/4.5~5.5 週間の照射と腫瘍床への 10-16 Gy/5~8 回のブースト照射を推奨している[10,23]。

ブースト照射の意義については、EORTC が 5,569 名の乳房温存術後の切除断端陰性例を対象としたランダム化比較試験を施行し、5 年局所再発割合（死亡は打ち切り）は、全乳房照射単独群 7.3%、全乳房照射+ブースト照射群 4.3%と、ブースト照射群で良好であった。有害事象については、5 年間の経過観察のデータでは、中等度線維化が全乳房照射単独群 9%、全乳房照射+ブースト照射群 10%、高度線維化がそれぞれ 1%と、両者の間に差はみられなかった[14]。EORTC では、乳房温存術の肉眼的マージンについて 1 cm を標準としており、我が国の肉眼的マージン 2 cm と比較して切除範囲が小さく、また切除断端に癌細胞が露出しているもののみを断端陽性と定義しているため、上記試験の対象には切除断端 5 mm 以下のいわゆる「断端近接例」が、割合は不明であるが含まれている。そのため EORTC では全乳房照射にブースト照射を加えることによる局所再発抑制効果が大きい結果になったと考えられる。我が国では、肉眼的マージンが 2 cm と切除範囲が広いうえに、先述のように、切除断端 5 mm 以下を「断端近接例」として断端陽性と同等に取り扱うことを推奨しているので、我が国の断端陰性例におけるブースト照射の局所再発抑制効果は EORTC の臨床試験におけるそれよりも小さいと考えられる。したがって、我が国の日常診療では、一般に断端陰性例にはブースト照射は行われず、「断端近接例」ならびに断端陽性例に対してブースト照射が行われている [23]。

### 2.2.4. 標準照射法による有害事象

乳房温存療法後の遅発性有害反応としては、皮膚・皮下組織の晩期障害の発生頻度が高くなる。

EORTC で行われた臨床試験では、先述のとおり 5 年間の経過観察での有害事象の発生頻度に違いは見られなかったが、さらに 10 年間の経過観察では、高度線維化がブースト照射群で 4.4%と、全乳房照射群の 1.6% に対して有意に多く[50]、ブースト照射は 5 年以降の遅発性有害事象の発生頻度を増加させる可能を示唆されている。その他の遅発性有害反応の発生割合に関しては、JCRT (Joint Center for Radiation Therapy)により肋骨骨折 1.8%、心膜炎 0.4%、組織壊死 0.18%と報告されており低頻度である[51]。

一方、我が国の乳房温存療法の標準照射法での遅発性有害反応については、京都大学からの報告 (n=402) では、Grade 2 以上の遅発性有害反応は全乳房照射例では皮膚 0-2.8%、軟部組織 5.9-7.3%であり、電子線ブースト照射施行例では皮膚 0-3.4%、軟部組織 9.1-9.6%であった。また、聖路加国際病院からの報告 (n=127) では、電子線ブースト照射施行例で皮膚 3.0%、軟部組織 9.0% であった(表 2.2.4)。遅発性有害事象の評価規準は、前者で Harvard/JCRT scale、後者で RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Scheme (LENT/SOMA scale)[52]が用いられ、施設評価規準はそれぞれ異なるが、両施設での Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合は近似していた。

上記のように、ブースト照射により、遅発性有害反応の発生頻度が増える可能性があるため、本試験ではブースト照射の有無による遅発性有害反応発生割合のサブグループ解析を行う。

表 2.2.4 標準照射法による Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合

施設名	京都大学	京都大学	京都大学	京都大学	聖路加国際病院
症例数	17 例	12 例	254 例	119 例	127 例 (128 乳房)
全乳房照射法	4MV-X 線	4MV-X 線	6MV-X 線	6MV-X 線	4MV-X 線
ブースト照射の有無	なし	電子線	なし	電子線	電子線
皮膚障害 (Grade 2 以上)	0%	0%	2.8%	3.4%	3.0%
軟部組織障害	5.9%	9.1%	7.3%	9.6%	9.0%



## 2.2.5. 併用療法

## 1) 化学療法

術後補助化学療法は、St. Gallen コンセンサス会議[7]や NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドライン[9]などで、腋窩リンパ節転移陽性例、または転移陰性例であってもホルモンレセプター陰性(エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターのいずれかが陰性)、腫瘍径が 2 cm を超える、核異型度 Grade 2-3、腫瘍周囲脈管浸潤、HER2 タンパク過剰発現、35 歳未満のいずれかを満たす患者が適応とされる。術後補助化学療法のレジメンは、アンスラサイクリン系薬剤(ドキソルビシン、エピルビシン)を含む多剤化学療法やタキサン系薬剤(パクリタキセル、ドセタキセル)を含むレジメンが推奨されている [7,24,25]。化学療法を必要とする患者は遠隔転移の高リスク群であるので、術後化学療法を放射線治療に先行させ遠隔転移の制御を優先することが推奨されている[23]。化学療法と放射線治療の同時併用は、有害事象が増加するため、本試験では同時併用を許容しないこととした。

<Ver1.1 での追記事項>

本試験の登録開始後、術後補助薬物療法に関する St.Gallen 2009 コンセンサス会議が開催された。同会議における術後補助薬物療法の適用指針を表 2.2.5.a に示す。この指針では、乳癌の生物学的特性を鑑みて①ホルモン療法の適応があるかどうか、②抗 HER2 療法の適応があるかどうか、③化学療法の適応があるかどうか、を順に判断し、次に再発リスクに応じて治療手段を選択することが推奨された[24]。

表 2.2.5.a St.Gallen2009 コンセンサス会議による治療方法選択のための指針[24,71]

治療方法	適応	コメント
ホルモン療法	ER 染色が認められること (any ER staining level)	ER 陰性かつ PgR 陽性はアーチファクトの可能性あり
抗-HER2 療法	ASCO/CAP の HER2 陽性(IHC で強く全周性の染色細胞が 30%より多く認められる。または FISH :2.2 倍より大きい[72])	臨床試験で使用された陽性の定義を使用してもよい
化学療法 HER2 陽性例	トラスツズマブは化学療法と同時併用または逐次併用	ER 強陽性かつ HER2 陽性例における、化学療法を伴わない内分泌療法+抗 HER2 療法の有効性は検証されていない
ER(-)/PGR(-)/HER2(-)	ほぼすべての患者	代替治療法がない。最も高リスク
ER 発現かつ HER2 陰性	再発リスクに応じて考慮する	(表 2.2.5.b 参照)

\* ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology (ASCO)と College of American Pathologists (CAP)による合同の HER2 判定規準

化学療法の適応に関しては、表 2.2.5.a に示したように St.Gallen 2009 コンセンサス会議では、①HER2 陽性乳癌、②トリプルネガティブ乳癌(ER/PGR/HER2 すべて陰性)、③ER 陽性かつ HER2 陰性乳癌に分けて論じられ[71]、乳癌診療ガイドラインでもこれを支持している[24]。

HER2 陽性乳癌でハーセプチンの適応になる場合は、化学療法を先行後にハーセプチンを投与するか、あるいはハーセプチンと化学療法を同時併用する。トリプルネガティブ乳癌は化学療法のよい適応となる。

一方で、ER 陽性かつ HER2 陰性乳癌に対する化学療法の適応を決定する場合は、さまざまな因子を考慮して適応を判断する必要がある。前述の St.Gallen 2009 コンセンサス会議では、表 2.2.5.b に示したように ER/PgR 状況、組織学的グレード、増殖の程度(Ki67 発現や核分裂像の頻度)、腋窩リンパ節転移の有無と個数、腫瘍周囲の脈管侵襲の程度、病理学的腫瘍径を検討した上で、患者の治療に対する希望を考慮して治療方針を決定することが推奨されている[71]。さらに可能であれば多遺伝子アッセイを参照することが勧められており、NCCN ガイドラインでは ER 陽性かつ HER2 陰性の腋窩リンパ節転移陰性患者に対して多遺伝子アッセイのスコアを参照して薬物療法の適応を決定することが推奨されている[9]。我が国では、Ki67 に代表さ

れる増殖因子や、多遺伝子アッセイははまだ日常診療に導入されておらず、判定規準も確立されていない。以上のようにER陽性かつHER2陰性乳癌における化学療法の適応については、この群に属するすべての患者が術後化学療法によってベネフィットを得られるわけではなく、また化学療法の適応を振り分ける規準については確立したものが無い。したがって、本試験では、①HER2陽性乳癌、②トリプルネガティブ乳癌(ER/PgR/HER2すべて陰性)では、登録前に術後補助化学療法を終了していることを必須とするが、③ER陽性かつHER2陰性乳癌に対しては、登録前の術後補助化学療法施行の有無を問わないこととした。

表 2.2.5.b. St.Gallen 2009 コンセンサス会議による ER 陽性かつ HER2 陰性患者に対する  
化学療法・ホルモン療法の選択規準

考慮すべき項目	化学療法・内分泌療法併用の相対的適応	決定には役立たない因子	内分泌療法単独の相対的適応
病理組織学的因子 ホルモン受容体  組織学的グレード 増殖の程度 腋窩リンパ節転移 腫瘍周囲の脈管浸潤 病理学的腫瘍径(pT)	より低い ER および PgR 発現レベル Grade 3 高度* 4 個以上陽性 広域な脈管浸潤あり >5 cm	Grade 2 中等度* 1-3 個陽性  2.1-5 cm	より高い ER および PgR 発現レベル Grade 1 低度* 陰性 広域な脈管浸潤なし ≤2 cm
患者の希望	可能なすべての治療を受けたい		化学療法の副作用を避けたい
多遺伝子アッセイ 遺伝子シグネチャー	高スコア	中間スコア	低スコア

\* 増殖の指標: Ki67 ラベリング・インデックス (LI) (例えば低 LI ≤15%、中間 LI = 16-30%、高 LI >30%) と核分裂像の頻度

## 2) ホルモン療法

閉経前のホルモンレセプター陽性の浸潤性乳癌に対してはタモキシフェン投与が、閉経後ホルモンレセプター陽性の浸潤性乳癌に対してはアロマターゼ阻害剤またはタモキシフェン投与が推奨されている[7,9,24]。投与期間は5年間の標準とされる。近年、薬剤を変更しさらに投与期間を延長させることが無再発生存期間を延長するとの報告があるが、5年を超える投与の是非についてはまだコンセンサスがない[26]。日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン・薬物療法[24]では、閉経前の患者に対しては①LH-RHアナログの2年間投与、②タモキシフェン5年間内服、③LH-RHアナログとタモキシフェンの同時投与のいずれか、閉経後の患者に対しては①アロマターゼ阻害剤5年間投与、②タモキシフェン2~3年内服後アロマターゼ阻害剤投与2~3年間計5年間投与のいずれかを推奨している。ホルモン療法と放射線治療のタイミングについては議論があり、有害事象に関しては、タモキシフェンと放射線治療の同時併用によって有害事象が増加したという報告と[27]、差はなかったという報告がある[28]。Southwest Oncology Group (SWOG)-8897ではリンパ節転移陰性患者を対象とし、放射線治療とタモキシフェンの同時併用と逐次併用のランダム化比較試験を行ったが、両者で局所制御と遠隔制御に差がなかったと報告された[29]。アロマターゼ阻害剤と放射線治療の同時併用については検証されていない。以上のようにホルモン療法と放射線治療の併用についての明確な検証はなされていないが、安全性、有効性に明らかな影響を与えるというエビデンスはなく、禁忌とするガイドラインもない。JCOG乳がんグループにおいても、ほぼ全ての施設で同時併用が行われているため、本試験でもホルモン療法と放射線治療の併用を許容することとした。

<Ver1.1における追記事項>

St.Gallen 2009 コンセンサス会議では、エストロゲンレセプターが少しでも陽性であれば、ホルモン療法の適応になると明記され[71]、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010年版でもこれを支持している[24]。本試験においてもこの規準に基づき、ホルモン療法の適応を判断することとする。

## 3) トラスツズマブ

HER2タンパク過剰発現を有する乳癌は全体の20-30%に認められ、それらに対してはHER2抗原に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブ(ハーセプチン®)が有効である。リンパ節転移陽性あるいは高リスク

群のリンパ節転移陰性乳癌のうち、HER2 陽性を示す患者では、術後補助療法としてアンストラサイクリン系抗癌剤投与後あるいはタキサン系抗癌剤との併用または順次投与でハーセプチンの有用性が示唆されている[24]。Herceptine Adjuvant (HERA) Breast International Group 0101[57]は、HER2 陽性早期浸潤性乳癌で局所療法(手術±放射線治療)と標準的術後補助化学療法を完了した患者を対象として、ハーセプチン単剤の1年間投与群と経過観察群のランダム化比較試験を行い、ハーセプチンの有効性が示された。ハーセプチン投与群では経過観察群と比較して有害事象発生割合が高かったことが報告されているが、試験前の放射線治療の有無は有害事象発生割合に影響しなかった。一方、ハーセプチンと術後放射線治療との同時併用における安全性は確立しておらず、長期の経過観察中に、心筋障害や不整脈を発症する患者が増加する可能性が懸念されている。このような状況から、本臨床試験ではハーセプチンと放射線治療との同時併用は許容しないこととした。

<Ver1.1における追記事項>

NCCTG N9831 では、ハーセプチンと放射線治療を同時併用しても心毒性の増強は見られなかったと報告されたが[73]、いまだ少数例の短期間の報告で長期の安全性が確立していないので慎重に対応する必要がある[24]。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 短期照射法

乳房温存療法において、腫瘍摘出術後に温存乳房への術後放射線照射を省略してよいサブグループは現在のところ同定されていない。日本乳癌学会の乳房温存療法ガイドラインでは乳房温存手術を受けた全患者に術後放射線照射を行うことを推奨しているが[23]、我が国での術後放射線照射実施割合は70%台前半にとどまっている[30]。その理由の一つとして、標準照射法では治療開始から完遂までに5週間以上の外来通院が必要で、遠隔地などから通院する患者の負担が大きいことが挙げられている。

これに対して、カナダや欧州の一部では、患者の利便性を優先して1回線量を増加し治療回数を減少させる短期照射法が日常診療に導入されており、この治療法の安全性と有効性について、遡及的あるいは前向き研究の結果が報告されている。対象、総線量ならびに分割回数、ブースト照射の有無などは報告により違いがあるものの、いずれも局所再発割合や有害事象の発生割合は標準照射法と同等であった。ただし、整容性や遅発性有害反応評価に関しては客観的評価が行われておらず、評価対象も全患者が網羅されていない[31-34](表 2.3.1.a)。

表 2.3.1.a 短期照射の遡及的ならびに前向き研究の結果

発表者	Froud PJ, et al	Olivetto IA, et al	Shelly W, et al	Ash DV, et al
対象	Exclusive for T4, M1	T1N0, T2N0 margin (-)	T1/2, N0/1/X margin >2 mm	T1/2 N0/N1a/N1b, M0
分割照射 (Gy/分割/日数)	44/16/22 ±ブースト照射*	44/16/22 ±ブースト照射 *(5/2/2)	40/16/22	40/15/21 +ブースト照射 (15/5/7)
患者数	1,604	186	294	334
局所再発割合	2.9%(5年)	6%(5年)	3.5%(5年)	5%(7年)
有害事象 (中等度以上)	記載なし	乳房違和感 2.4%, 硬結 1.6%, 毛細血管拡張 0.8%	記載なし	乳房違和感 9%, 浮腫 10%, 肺臓炎 4%
整容性評価 (患者による自己評価) (excellent/good)	記載なし	96% (119名中)	77% (186名中)	85% (107名中)
発表年	2000[31]	1996[32]	2000[33]	1995[34]

\*切除断端近接例にブースト照射、リンパ節転移例には腋窩・鎖骨上窩へも照射

短期照射法の有効性と安全性を検証するために、カナダで浸潤性乳癌の乳房温存手術後に病理組織学的に切除断端陰性とリンパ節転移陰性が確認された患者を対象として、短期照射群(42.5 Gy/16分割/22日間;



622名)と標準照射群(50 Gy/25分割/35日間;612名)との2群間でのランダム化比較試験が実施された。両者の治療成績は、5年局所無再発生存割合 97.2% vs.96.8%と有効性には差がなく、5年整容性評価(good or excellent): 76.8% vs.77.4%で、Grade 4以上の遅発性有害反応は認められず、3年遅発性有害反応発生割合(Grade 2以上)は皮膚;2% vs 2%, 皮下組織;4% vs 5%、5年遅発性有害反応発生割合は皮膚;3% vs.3%、皮下組織;5% vs.7%と、安全性にも差は認められなかった[35]。

イギリスでは、短期照射群(40 Gy/13分割/3週間;1,110名)と標準照射群(50 Gy/25分割/5週間;1,105名)の2群間でのランダム化比較試験 The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial Bが実施された。対象はpT1-3a, pN0-1で乳房温存手術または乳房切除術後の患者で、5年局所再発割合(死亡は打ち切り)は短期照射群 2.2%(95%CI: 1.3-3.1)、標準照射群 3.3%(95%CI: 2.2-4.5)と2群間に有意差はなかったが、むしろ短期照射群で良好であった。遅発性有害反応は、短期照射群と標準照射群のそれぞれで、虚血性心疾患(1.3%、1.7%)、有症状肋骨骨折(1.4%、1.5%)、有症状肺線維症(1.4%、1.4%)と差がなく、有効性ならびに安全性で短期照射と標準照射は同等と結論された。また、皮下組織や軟部組織の5年有害事象発生割合については、短期照射群と標準照射群のそれぞれにおける患者の自己評価で、乳房縮小が23.4%と24.4%、乳房硬化が38.2%と42.3%と報告されており[56]、整容性についても短期照射は標準照射と同等と考えられた。

これらの試験結果をもって、カナダと欧州の一部では、短期照射法が標準治療とみなされ、日常診療に導入されている。

一方、我が国では、短期照射法は限られた施設のみで施行されているのみであり、観察期間も短く遅発性有害反応割合と長期局所制御割合については報告されていない。表 2.3.1.b に、国内外でこれまでに報告されている短期照射法による遅発性有害反応発生割合を示す。各施設からの報告は、対象ならびに分割法やブーアの照射線量がそれぞれに異なっており、遅発性有害反応の判定規準も施設間で統一が見られない。我が国では、さらに観察期間が短く症例数もかざられているので、これらの単施設での今後の長期追跡結果から遅発性有害反応のデータが報告されたとしても、それらをもって短期照射法の有効性と安全性が標準照射法と変わらないかどうかを判断することはできないと考えられる。短期照射法を標準治療の選択肢のひとつとして日常診療に導入するためには、共通のプロトコールによる多施設共同臨床試験によって信頼性の高いデータを集積することが不可欠である。

表 2.3.1.b 短期照射法による遅発性有害反応発生割合

短期照射法でのカナダ・イギリス・日本での遅発性有害事象発生割合						
発出国[参考文献]	カナダ[32]	カナダ[35]	英国 [34]	英国[56]	日本[36]	日本[37]
照射方法 Gy/分割±ブーア照射	44/16±5/2	42.56/16	40/15± 15/5	40/15± 10/5	42.66/16 ±13.3/5	40/15
症例数	186例	397例	334例	1110例	210例	70例
観察期間	5年	5年	7年	5年	2.5年	1.5年
乳房	乳房違和感	2.4%		9%		
	乳房浮腫			10%	10.5%	
皮膚	毛細血管拡張	0.8%				
	EORTC, Grade2 または3		3%			
皮下組織	硬結	1.6%				
	EORTC, Grade2 または3		5%			
肺	肺臓炎/肺線 維症		0.3%	4%	1.4%	2.3%
心臓	虚血性心疾患				1.3%	
肋骨	肋骨骨折				1.4%	1.4%

### 2.3.2. 標準照射法の遅発性有害反応に関する予備調査

「2.2.4.標準照射法による有害事象」および「2.3.1.短期照射法」に、過去の遅発性有害反応の報告を示したが、これらの報告の多くが施設単位の報告であり、当然、評価者がそれぞれ異なり、かつ、統一した評価規準に基づく評価結果ではないことから、遅発性有害反応のデータにはバラツキが大きい。これは、既述のように、乳房温存療法で発生頻度の高い遅発性有害反応は、皮膚の色素変化や毛細血管拡張症・潰瘍ならびに皮下組織の線維化であり、これらの評価は原則として評価者の視診ならびに触診という主観的な方法によらざるを得ないためである。

しかしながら、本試験は検証的試験であり、短期照射法が安全であることを検証するには、標準照射法の有害反応に関して比較対照とする信頼できるデータが不可欠である。そのため、JCOG 放射線治療グループでは、CTCAE v3.0 [53]ならびに LENT/SOMA Scale [52] をもとに、客観的指標を加えた遅発性有害反応の評価規準を作成し、本試験参加予定施設において過去に標準照射法が行われた患者を対象とする遅発性有害反応に関する予備調査を行った。予備調査では乳房温存療法の術後照射から 3 年以上経過した患者を対象とした。遅発性有害反応評価規準と、予備調査で得られた多施設での標準照射法による遅発性有害反応発生割合を表 2.3.2 に示す。この予備調査の結果では、703 名中 28 名 (29 件)、4.0% に Grade 2 以上の遅発性有害反応の発生を認めたことから、本試験では短期照射法の有害反応がこれを上回らないことを検証することとした。

予備調査に含めた遅発性有害反応の項目は以下のとおりである。

- 1) 疼痛: 疼痛—胸壁、疼痛—乳房
- 2) 皮膚科/皮膚: 毛細血管拡張症、潰瘍
- 3) 筋骨格/軟部組織: 線維化—深部結合組織、骨折
- 4) 肺/上気道: 臓炎/肺浸潤
- 5) 心臓全般: 心臓虚血/心筋梗塞、心嚢液/心膜液 (非悪性)

表 2.3.2 多施設予備調査による標準照射法での Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合  
(本試験参加予定 25 施設における 703 名に対するアンケート調査の結果)

有害事象	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	評価不能	Grade 2 以上 (%)
疼痛—胸壁	634	66	3	0	0	3 (0.4)
疼痛—乳房	585	116	2	0	0	2 (0.3)
毛細血管拡張	669	29	5	0	0	5 (0.7)
潰瘍	698	3	2	0	0	2 (0.3)
深部結合組織線維化	622	72	8	0	1	8 (1.1)
骨折	699	4	0	0	0	0 (0)
肺臓炎	674	20	6	3	0	9 (1.3)
心筋梗塞	703	0	0	0	0	0 (0)
心膜炎	703	0	0	0	0	0 (0)

### 2.3.3. 本試験の照射スケジュール

#### 1) 術後温存乳房への短期全乳房照射

本試験では、術後温存乳房に対する照射スケジュールとして「全乳房照射 42.56 Gy/16 分割/22 日間」を用いる。これは、カナダでのランダム化比較試験で用いられた分割照射法と同じであるが、既述のように、短期照射法と標準照射法との間に 5 年局所無再発生存割合、5 年整容性評価、5 年遅発性有害反応で差がなかったことが報告されている[35]。

さらに放射線生物学における理論的モデルを用いて、今回の短期照射法で用いる分割線量の放射線生物学的効果を標準照射法と比較し、安全性と有効性について検討した。これは、異なる照射線量/分割線量を生物学的効果線量 (Biologically effective dose: BED) に換算して比較する手法であり、換算式における直線二次式の線量効果曲線での定数  $\alpha / \beta$  は、腫瘍細胞や正常組織別の固有値として文献で報告されている値を用い

た。

乳房組織のうち、照射による急性反応の主体は皮膚であり、急性皮膚反応は $\alpha/\beta=10$  Gy 前後とされている。遅発性反応の主体は皮下・軟部組織であり、乳房変形や硬結、皮下組織線維化の $\alpha/\beta$ は3 Gy 前後と推定されている[38-40]。これらの推定値に基づき、本臨床試験での短期照射法(ブースト照射を含まない)でのBEDを算出すると、急性反応BED=54 Gy、遅発性反応BED=80 Gyとなり、ともに標準照射法のBED値(それぞれ60 Gy、83 Gy)を超えないことから、理論的にも安全性については容認できる範囲と考えた。

抗腫瘍効果についても同様にBED値を用いて比較した。乳癌の抗腫瘍効果としてhuman breast cancer cell lines [41-44]、ならびにOwenらの臨床試験[45]などから推定されている $\alpha/\beta=4$  Gyを参照値とすると、ブースト照射を含まない場合、短期照射法BED=71 Gy、標準照射法BED=75 Gyであった。短期照射法でのBEDは標準照射法に比較してわずかに低い値を示したが、次項で述べるように切除断端に近接して癌細胞が確認された場合にはブースト照射を施行することとしており、その場合のBEDは短期照射法89 Gy、標準照射法90 Gyとなることから、抗腫瘍効果についても容認できる範囲と考えた。これらの計算結果を表2.3.3に示した。

なお、BED比較表作成にあたって、標準照射法として、全乳房照射では50 Gy/25分割、全乳房照射+ブースト照射では60 Gy/30分割を用いた。Mitsumoriらによる乳房温存療法のPCS研究(The patterns of care study)によれば、我が国ではこの分割照射法を実施している施設が大多数であり[61]、本試験参加予定施設への予備アンケート調査でも調査対象となった703名のうち、全乳房照射として448名中442名(99%)に50 Gy/25分割照射法が、全乳房照射+ブースト照射として255名中147名(58%)に60 Gy/30分割照射法が施行されていた(表2.3.3)。

表 2.3.3 分割照射法の違いによる全乳房と腫瘍床のBEDの比較

評価部位	総線量/分割回数	急性反応 ( $\alpha/\beta=10$ Gy)	遅発性反応 ( $\alpha/\beta=3$ Gy)	乳癌細胞制御 ( $\alpha/\beta=4$ Gy)
全乳房	42.56 Gy/16分割	54	80	71
	50 Gy/25分割	60	83	75
ブースト照射 時の腫瘍床	53.2 Gy/20分割	67	100	89
	60 Gy/30分割	72	100	90

$\alpha/\beta$ :線量効果曲線(直線2次式)での定数

## 2) 断端近接例へのブースト照射

乳房温存療法では腫瘍切除術後の断端陽性・近接例は、断端陰性例に比べて局所再発割合が高いことが知られているが、腫瘍床へブースト照射を加えることによって断端陰性例と同等の局所制御割合を得ることができる[46,47]。JROSG (Japan Radiation Oncology Study Group)では断端近接・陽性例を対象とした多施設調査研究の結果、腫瘍床へ60 Gy以上照射した場合の10年乳房内局所制御割合は断端陽性例90.5%、2 mm以下近接例92.6%、2.1 mm以上5 mm以下近接例92.0%であったと報告している[48]。Viciniらは、12年乳房内再発割合は断端陰性例6%、近接例18-24%、陽性例30%以上と報告したが[58]、Solinらは、切除断端の病理学的所見に合わせて腫瘍床に適切なブースト照射を行うことにより断端の病理学的所見にかかわらず同様の局所制御割合が得られたと述べている。したがって、本試験では、断端近接例に対して腫瘍床へブースト照射(10.64 Gy/4分割/4日間)を行うこととした。

一方、断端陰性例については、ブースト照射が乳房内再発割合を減少させたという2つのランダム化比較試験の報告があるが[14,49]、これらの試験では断端陰性の定義を「切除断端に癌細胞の露出がないこと」としているため、対象患者の中に含まれる断端近接例の真の割合は不明である。これらの断端近接例に関しては、現在、「切除断端5 mm以内に癌細胞が存在する場合は断端陽性と同じ治療方針で取り扱う」という判断規程が日本の乳癌病理医のなかでコンセンサスが得られているので[10]、本試験では断端5 mm以内に癌細胞が存在した場合に腫瘍床へブースト照射を行うこととした。

なお、全乳房照射(42.56 Gy/16分割)にブースト照射(10.64 Gy/4分割)を加えた場合、腫瘍床における総線量は53.2 Gy/20分割となり、遅発性反応ならびに抗腫瘍効果において標準照射法のBEDとほぼ一致し、通常照射法と同等の安全性と有効性が期待できると考えられた(表2.3.3)。



### 2.3.4. 短期照射法の長所と短所

短期照射法の長所としては、患者の経済的、時間的負担が少ないことが挙げられる。

経済的負担に関しては、放射線治療の医療費には治療管理料、1回X線治療料が算定されるが、照射線量の多寡は算定項目に含まれないため、照射回数が減少することにより患者の放射線治療に関わる医療費の負担が軽減できる。両群における医療費の目安を表 2.3.4.に示す。

表 2.3.4. 医療費の比較

項目	単価 (保険点数)	医療費(円)	
		標準分割照射群(25回)	短期照射群(16回)
初診料	270	2,700	2,700
外来診療料*	70	17,500	11,200
治療管理料	3,100	31,000	31,000
治療医専任加算	330	3,300	3,300
X線治療料	1,320	330,000	211,200
外来治療加算	100	25,000	16,000
合計		409,500	275,400

\* 200床以上の医療機関

2010年4月1日現在

また、時間的負担に関しては、治療期間が短縮されることにより、入院患者では入院期間、外来通院患者では通院期間が短縮でき、入院費や交通費などの負担軽減となる。本試験の対象患者の多くは外来で治療を受けることが予想され、予定通りに治療を終了した場合、標準照射法では35日かかるところ、短期照射法では22日の通院でよいことになる。

一方、短期照射法の短所として予想されるのは1回線量の増加による遅発性有害反応の増加と、乳房の整容性の低下であるため、本試験ではそれらの評価を行う。

### 2.3.5. 後治療

プロトコル治療(放射線照射)完了後、原病の再発、新病変の出現が認められるまでは、乳癌診療ガイドラインの推奨に従い、術後補助療法としてホルモンレセプター陽性例に対して、ホルモン療法の術後補助療法を行う[24]。

HER2陽性の場合、リンパ節転移陽性例、またはリンパ節転移陰性だが高リスク因子を有する患者においては、ハーセプチン®使用適正ガイドラインに則ってプロトコル治療完了後から1年間のハーセプチン単剤投与の術後補助療法を行う[57]。これは、HERA 0101[57]において、HER2陽性早期浸潤性乳癌で局所療法(手術±放射線治療)と標準的術後補助化学療法を完了した患者を対象としたハーセプチン単剤の1年間投与群でハーセプチンの有効性が示されたが、2年間投与群での結果が得られていないこと、化学療法との同時併用の臨床試験が行われていないことによる。

プロトコル治療完了後には、乳房内再発がみられた場合であっても同側乳房に対する放射線治療は行わない。毒性中止の場合にはプロトコル治療中止後の同側乳房への放射線照射は妥当ではないが、患者拒否による中止の場合など、標準照射法による追加照射が臨床的に妥当と判断される場合がありうる。その場合は、状況によって治療の是非や適切な追加照射回数が変わりうるため、研究事務局に問い合わせる。なお、追加照射を行う場合の総線量は、中止前の照射量を加算したBEDが、標準分割照射法のBED(50 Gy/25分割で60 Gy3、60 Gy/30分割で72 Gy3)と同等となるよう研究事務局が計算する。また、断端近接例などではプロトコル治療中止後に局所切除が必要な場合もあるが、照射回数や病理所見によって妥当な治療は変わりうるため、この場合も研究事務局に治療の是非について相談を行うこととする。

<Ver1.1における追記事項>

乳房温存療法における術後補助化学療法では、HER2過剰発現が確認された乳癌に対して術後1年間のハーセプチン単剤投与が推奨されているが、ハーセプチンの推奨投与方法については、本試験実施中にも変更していく可能性があるため、常に最新の乳癌診療ガイドラインに準拠することとする。

## 2.4. 試験デザイン

本試験は、術後温存乳房への短期照射法(全乳房照射 42.56 Gy/16 分割/22 日間±腫瘍床ブースト照射 10.64 Gy/4 分割/4 日間)が、外国の臨床試験結果と同様に我が国においても安全に施行できるかどうかを確認することを目的として、対照群を置かないシングルアームの前向き試験として行う。

### 2.4.1. ランダム化比較試験を行わない理由

新規の治療法の有用性を検証した諸外国での臨床試験の結果を我が国に適用する場合には、日本人に対する有効性ならびに安全性の確認が不可欠である。短期照射法は 1 回照射線量を増加させて治療期間を短縮させる治療法であり、総線量は標準照射法を上回らないので、放射線生物学の理論上、標準照射法と比較して急性反応は増強しないことが期待されるが、1 回線量増加によって遅発性反応は増強する可能性がある。さらに、以下に挙げる理由により 1990 年代にカナダで行われた短期照射法における key trial とは患者背景や併用療法に大きな違いがあるために、日本の日常診療に短期照射法を導入するには、少なくとも遅発性反応に関する安全性を確認する必要がある。

- ・乳房の形と照射エネルギーの関係から日本人女性の体型が欧米人と異なっているために日本人では皮膚ならびに皮下吸収線量が欧米人に比して高くなる
- ・日本では断端近接例でのブースト照射が標準治療とされているために照射線量が高くなる場合がある
- ・皮膚や肺に対して放射線増感作用のあるタキサン系薬剤が標準化学療法として使用されるようになった
- ・ホルモン療法としてタモキシフェンに比較して心血管系や骨の有害事象発生頻度の高いアロマターゼ阻害剤が閉経後乳癌の標準治療として併用されるようになり照射野内の有害事象が増強する可能性がある
- ・心機能障害の増強が報告されているハーセプチン<sup>®</sup>が HER2 陽性早期乳癌の術後補助療法のひとつに認められた[57]

一方、乳房照射では、乳房の形状が異なっても乳癌細胞そのものへの照射線量は変わらないため、理論的に欧米と日本で有効性に差があるとは考えられず、局所制御に必要な十分な線量が乳房に照射された場合の局所再発割合については差がないと考えられる。事実、有効性に関しては、乳癌細胞の放射線感受性についての人種差は報告されていない。一方、乳房の形状が異なることで大きく影響を受けるのは、皮膚ならびに皮下吸収線量であり、過剰な吸収線量が引き起こす遅発性有害反応の発生割合が欧米と日本で異なる可能性は否定できない。したがって、本試験では有効性より安全性の確認がより重要な clinical question である。

一方、短期照射法は欧米などの報告結果から、すでに患者から高い関心の寄せられている治療法であり、日常診療で短期照射法がなし崩し的に広まりつつある現状を踏まえれば、早期に結果を出すことが求められている。本試験では、「2.3.2.標準照射法の遅発性有害反応に関する予備調査」に示したように本試験参加施設からの遅発性有害反応発生割合のヒストリカルコントロールのデータが得られており、シングルアームの試験であっても十分に安全性の検証は可能である。また、もともと頻度の低い Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合が増えていないことを大規模なランダム化比較試験で検証するためには 800 名以上の患者登録が必要となり、安全性の確認という試験の目的に対する必要登録数としては数が多すぎてバランスを欠き適切ではない。そのため、シングルアームの前向き試験で遅発性有害反応の発生頻度が十分に低いことが確認できれば、日本の日常診療に短期照射法を導入できると考えた。

以上より、本試験では、primary endpoint を Grade 2 以上の 3 年遅発性有害反応発生割合とし、短期照射法を現在の我が国の乳房温存療法の日常診療に導入する場合に安全性に問題がないかどうかを確認する。本試験の結果から短期照射法の安全性が証明できれば、短期照射法を乳房温存手術後の標準照射法の選択枝の一つとして位置づけ、日常診療に導入する。

### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

前述のように本試験の目的は、我が国において短期照射法による遅発性有害反応の発生頻度が十分に低いことを確認することである。カナダのランダム化比較試験をみても遅発性有害反応の 80%程度は治療後 3 年以内に生じていることから、本試験の primary endpoint を登録後 3 年時点での Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合とし、5 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上) を secondary endpoint とした。遅発性有害反応発生割合は評価者バイアスが入りやすい endpoint であるが、「2.3.2. 標準照射法の遅発性有害反応に関する予備調査」で用いた評価規準を用い、予備調査のデータをヒストリカルコントロールとすることで、評価者バイアスを最小化する。なお、予備調査の結果では、照射後 3 年以上経過した標準照射法における Grade 2 以上の遅発性有害反応が 703 名中 28 名 (4.0%) に発生した。

安全性の secondary endpoints としては、他にも急性有害事象発生割合および乳房整容性増悪割合を設定した。急性有害事象のうち最も高頻度で発生するものは、放射線皮膚炎である。標準照射法による放射線皮膚炎の発生割合は Grade 2 以下が 94%、Grade 3 が 5%、Grade 4 が 1%と報告されており「7.1.1 予期される急性有害事象(表 7.1.1)[63]」、これらを上回らないことを期待する。

乳房整容性は、乳房温存療法の主要な目的のひとつであるが、客観的な endpoint が存在しない。本試験では類似の試験で頻用されている CTCAE v3.0による乳房整容性評価と 4-point scoring systemによる乳房整容性評価の両者を用いて評価する。照射 5 年後の乳房整容性については、イギリスの短期照射のランダム化比較試験での標準照射群で、照射 5 年後の乳房外観の変化が 39.4%、写真判定による変化が 42.2%に認められており[56]、これらを上回らないことを期待する。

一方で、有効性については全生存期間と無病生存期間に加え、患側乳房の局所コントロールの指標として患側乳房内無再発生存期間を secondary endpoints として設定した。日本放射線腫瘍学研究機構(JROSG)乳がんグループの多施設調査研究では、乳房温存療法後に標準照射を行った 364 名の患者の 5 年全生存割合は I 期 95%、II 期 91.7%、5 年局所無再発生存割合は I 期 93.1%、II 期 81.9%、5 年患側乳房内無再発生存割合は I 期 98.8%、II 期 94.3%であり、これらを下回らないことを期待する。

また、短期照射法のコンプライアンスの指標として、規定の期間内に予定回数の照射を終了した患者の割合を示す推奨治療期間達成割合を secondary endpoints のひとつとして設定し、90%以上であることを期待する。

#### 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験では、primary endpoint として設定した 3 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上)において閾値を棄却できた場合には、短期照射法の安全性には問題がないと判断して新たな標準治療のひとつと位置づけることから、非ランダム化試験ではあるが本試験を検証的試験と位置付ける。

本試験の予備調査の結果、照射後 3 年以上経過した標準照射法における Grade 2 以上の遅発性有害反応が 703 名中 28 名 (4.0%)に発生した。短期照射法における Grade 2 以上の遅発性有害反応は標準照射法と同等であることが期待され、遅発性有害反応の頻度が 2 倍以上となる場合に新たな標準治療と位置づけることはできないと考えることから、閾値 8%、期待値 4%と設定する。「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」に後述する考察に基づき、片側  $\alpha = 0.05$ 、 $\beta \leq 0.10$  (検出力 90%以上)として必要登録数を計算し、計 310 名を予定登録数とした(全適格例として 300 名)。

#### 2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 放射線治療グループ各施設の放射線治療担当者への予備調査では、本臨床試験に参加予定の施設は 25 施設で、適格規準に合致した乳房温存療法の年間治療患者数は計 2,100 名であった。本臨床試験はシングルアームの前向き試験であるため 20%以上の同意取得割合が期待でき、1 年間で 420 名以上の登録が見込めることから 1 年以内に登録を完了することが期待できる。

### 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

#### 2.5.1. 予想される利益

短期照射法のメリットは以下の 1)~3)に示す項目であるが、保険診療でも可能な治療であるので、本試験に参加することで登録患者が得られる特別な利益はない。

- 1) 放射線治療の医療費には治療管理料、1 回 X 線治療料が算定されるが、照射線量の多寡は算定項目に含まれないため、照射回数が短縮することにより患者の放射線治療に関わる医療費の負担が軽減できる。
- 2) 治療期間が短縮されることにより入院患者では入院期間が短縮でき、外来通院患者では通院期間が短縮できるために入院費や交通費などの患者の経済的負担が軽減できる。
- 3) 治療期間が短縮されることにより患者は早期の社会復帰が可能となり患者の時間的負担が軽減できる。

#### 2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験では放射線治療の 1 回照射線量を標準照射法に比較して約 30%増加させている。1 回照射線量が増加することにより遅発性有害反応が標準照射法に比較して増加する可能性ならびに乳房の整容性が低下する可能性は否定できない。これらを最小にするために照射野内線量分布を可能な限り均一とすること、肺なら



びに心臓が照射野内に含まれる容積を制限することなどがグループ内で慎重に検討されている。

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、有害事象が予想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想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、必要な対策を講じる体制が採られている。

## 2.6. 本試験の意義

現在、日本で広く行われている標準照射法ではブースト照射を行わない場合でも照射開始から完遂までに少なくとも 35 日間が必要である。短期照射法では治療期間を 22 日間に短縮させることができ、照射回数も 25 回から 16 回に減少させることができる。乳房温存療法の患者は、遠隔地居住などのために入院治療を余儀なくされる場合もあるが、多くは外来通院で照射を受けており、照射回数の違いによる通院治療費の差は大きい。本試験の結果から乳房温存療法後の短期照射法の安全性が示され、我が国の乳房温存療法の術後照射法の一つとして導入されれば、照射回数の減少により経済的負担が軽くなり、治療期間が短縮することにより必要通院日数または入院日数が減少し時間的負担も軽くなる。また、術後照射に対する負担から、これまで乳房温存療法を選択できずに乳房切除術を選択する患者も存在していたことから、そのような患者に対する治療選択の機会を増やすこととなる。

一方、現在なし崩し的に短期照射法が日常診療に導入されつつあるが、本試験で乳房温存療法後の短期照射法が十分に安全であることが示されなかった場合、標準照射法に比べて危険な短期照射法の普及に警鐘を鳴らすことができ、科学的な評価なしに短期照射法が広がることに歯止めをかけることができる。

また、我が国では、がん治療における放射線治療の急速な需要の増加にともなって放射線治療患者が急増しており、放射線治療施設や放射線治療専門医の数が絶対的、相対的に不足しているという社会的問題がある。放射線治療に占める乳房温存療法の比重は高く、一日の治療患者の 3 割を超える施設も少なくない。したがって、間接的な意義ではあるが、短期照射法により治療期間が短くなることは同一施設内で治療を受ける患者数を増加させることにつながり、他疾患に対する放射線治療の機会を増加させることができる。

## 2.7. 附随研究

本試験の附随研究として、血液検体を用いて乳房温存療法後の短期照射による急性および遅発性有害反応の発生とその重症度に関与する遺伝子多型、特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNPs) を明らかにする研究を計画している(「15.2.附随研究」参照)。

本附随研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および、JCOG 試料解析研究ポリシー、JCOG ヒトゲノム解析研究ポリシーに沿ったプロトコルを作成し、プロトコル審査委員会および参加施設 IRB の審査を受ける。また、本附随研究は附随研究参加に関する同意が得られた患者のみを対象として実施する。本附随研究では、個人情報 は匿名化され、試料提供者に対する危険や不利益は極めて少なく、また、放射線治療の急性および遅発性の有害事象を予測する SNPs の探索に関する研究として高度の有用性があると思われる。本研究で対象とする検体は患者から得られた血液であり、血液中の DNA における遺伝子多型の検索は、JCOG 研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料などを用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」に該当するため、JCOG で定めるヒトゲノム解析ポリシーの試料の取り扱い、連結可能匿名化などの方法を遵守した上でその運用システムを構築して実施予定である。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

本試験における病理組織分類の表記は臨床・病理乳癌取り扱い規約第15版、臨床病期分類、病理病期分類の表記はTNM分類第6版(UICC、2002年版)を用いる。

#### 3.1. 病理組織分類

5 mm 間隔で全割標本を作成することを基本とし、臨床・病理乳癌取り扱い規約(第15版)に従って、組織型、腫瘍径、切除断端の評価を行う。本臨床試験の対象は網掛けで示す浸潤癌に分類されるすべての病理組織型である。

#### 乳腺腫瘍の組織学的分類

- I. 上皮性腫瘍
  - A. 良性
    1. 乳管内乳頭腫
    2. 乳頭部腺腫
    3. 腺腫
  - B. 悪性
    1. 非浸潤癌
      - a. 非浸潤性乳管癌
      - b. 非浸潤性小葉癌
    2. 浸潤癌
      - a. 浸潤癌
        - a1. 乳頭腺管癌
        - a2. 充実腺管癌
        - a3. 硬癌
      - b. 特殊型
        - b1. 粘液癌
        - b2. 髓様癌
        - b3. 浸潤性小葉癌
        - b4. 腺様嚢胞癌
        - b5. 扁平上皮癌
        - b6. 紡錘細胞癌
        - b7. アポクリン癌
        - b8. 骨・軟骨化生を伴う癌
        - b9. 管状癌
        - b10. 分泌癌(若年性癌)
        - b11. その他
  3. Paget 病
- II. 結合織性および上皮性混合腫瘍
  - A. 線維腺腫
  - B. 葉状腫瘍(葉状嚢胞肉腫)
  - C. 癌肉腫
- III. 非上皮性腫瘍
  - A. 間質肉腫
  - B. 軟部腫瘍
  - C. リンパ腫および造血器腫瘍
  - D. その他
- IV. 分類不能腫瘍
- V. 乳腺症
- VI. 腫瘍様病変
  - A. 乳管拡張症

- B. 炎症性偽腫瘍
- C. 過誤腫
- D. 女性化乳房症
- E. 副乳
- F. その他

## 3.2. 病期分類

### 3.2.1. 臨床病期分類

TNM 臨床分類第 6 版(2002 UICC)を用いる。

0 期	Tis	N0	M0	III A 期	T0	N2	M0
I 期	T1	N0	M0		T1	N2	M0
II A 期	T0	N1	M0		T2	N2	M0
	T1	N1	M0		T3	N1,N2	M0
	T2	N0	M0	III B 期	T4	N0,N1,N2	M0
III B 期	T2	N1	M0	III C 期	AnyT	N3	M0
	T3	N0	M0	IV 期	AnyT	AnyN	M1

#### T—原発巣

- TX 原発腫瘍の評価が不可能
- T0 原発腫瘍を認めない
- Tis 乳管内癌
- T1 最大径が 2 cm 以下の腫瘍
  - T1mic 最大径が 0.1 cm 以下の微小浸潤
  - T1a 最大径が 0.1 cm を超えるが 0.5 cm 以下
  - T1b 最大径が 0.5 cm を超えるが 1 cm 以下
  - T1c 最大径が 1 cm を超えるが 2 cm 以下
- T2 最大径が 2.0 cm を超えるが 5.0 cm 以下の腫瘍
- T3 最大径が 5.0 cm を超える腫瘍
- T4 腫瘍の大きさに関係なく、胸壁または皮膚への直接進展を示す腫瘍
  - T4a 胸壁への進展
  - T4b 乳房の皮膚の浮腫(橙皮状皮膚を含む)または潰瘍、あるいは患側乳房のみの皮膚衛星結節
  - T4c T4a、T4b の両方
  - T4d 炎症性乳癌

#### N—所属リンパ節

- NX 所属リンパ節の転移の評価が不可能(たとえば、すでに摘除した場合)
- N0 所属リンパ節転移なし
- N1 可動性の同側腋窩リンパ節転移
- N2 固定した同側腋窩リンパ節転移、または臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない場合で臨床的に明らかな同側胸骨傍リンパ節転移
- N3 腋窩リンパ節転移の有無を問わない同側鎖骨下リンパ節転移、臨床的に腋窩リンパ節転移を認める場合の臨床的に明らかな同側胸骨傍リンパ節転移、または腋窩または胸骨傍リンパ節転移の有無を問わない同側鎖骨上リンパ節転移

#### M—遠隔転移

- MX 遠隔転移の評価が不可能
- M0 遠隔転移なし
- M1 遠隔転移あり



### 3.2.2. 病理病期分類

pTNM 分類第 6 版(2002 UICC)を用いる。

#### pT—原発腫瘍

pT 分類は T 分類に準ずる

#### pN—所属リンパ節分類

pNX 所属リンパ節転移の評価が不可能(非摘徐またはすでに摘出済み)

pN0 所属リンパ節転移なし

pN1 1～3 個の同側腋窩リンパ節転移、および/または臨床的に明らかではないが、センチネルリンパ節生検により検出された微小転移を伴う同側胸骨傍リンパ節転移

pN1mi 微小リンパ節転移(最大径が 0.2 mm を超えるが 2 mm 以下)

pN1a 最大径が 2 mm を超えるものを少なくとも 1 個含む 1～3 個の腋窩リンパ節転移

pN1b 臨床的に明らかではないが、センチネルリンパ節生検により検出された顕微鏡的転移のある胸骨傍リンパ節

pN1c 1～3 個の腋窩リンパ節転移および、臨床的に明らかではないが、センチネルリンパ節生検により検出された顕微鏡的転移のある胸骨傍リンパ節

pN2 4～9 個の同側腋窩リンパ節転移、または腋窩リンパ節転移を伴わない臨床的に明らか同側胸骨傍リンパ節転移

pN3 10 個以上の同側腋窩リンパ節転移、または同側の鎖骨下リンパ節、または 1 個以上の腋窩リンパ節転移を伴う臨床的に明らか同側の胸骨傍リンパ節転移または、臨床的に陰性な微小胸骨傍リンパ節転移を伴う 4 個以上の腋窩リンパ節転移、または同側鎖骨上リンパ節転移

#### pM—遠隔転移

pM 分類は M 分類に準じる

### 3.2.3. 浸潤性乳管癌の核グレード分類

1) 核グレード(Nuclear grade)の判定:核異型スコア+核分裂像スコアの合計

Grade 1:2、3 点

Grade 2:4 点

Grade 3:5、6 点

2) 核異型(Nuclear atypia)スコア

1 点:核の大きさ、形態が一様で、クロマチンは目立たない

2 点:1 と 3 の中間

3 点:核の大小不同、形態不整が目立つ。クロマチンの増量、不均等分布が目立ち、大型の核小体を有することがある

3) 核分裂像(Mitotic counts)スコア:低～中倍で分裂像の目立つ部分を選んだ後、高倍で観察する。

1 点:10 視野で 5 個未満

2 点:10 視野で 5-10 個

3 点:10 視野で 11 個以上

## 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とする。

### 4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 術前に以下の条件をすべて満たしていたことが確認されている
  - ① 術前 12 週以内のマンモグラフィにより原発腫瘍が多発ではないと診断
  - ② 術前 12 週以内の超音波検査で最大腫瘍径が 3.0 cm 以下と診断
  - ③ 術前 12 週以内の胸部 X 線検査で肺転移を認めない
  - ④ 術前に薬物療法(化学療法、ホルモン療法、分子標的薬)が施行されていない
  - ⑤ 術前に行ったすべての検査において遠隔転移がない
- 2) 以下の条件をすべて満たす乳房温存手術が施行された
  - ① 乳房円状部分切除術または乳房扇状部分切除術のいずれか
  - ② 鏡視下手術ではない
  - ③ 同時乳房再建術が行われていない
  - ④ 術後合併症に対して切開・排液・縫合などの外科的処置が行われていない、あるいは、行われた場合には終了している
- 3) 術後の病理組織診断で以下の条件をすべて満たす
  - ① 浸潤癌である(「3.1.病理組織分類」参照)
  - ② 以下の i)、ii)、iii)のいずれかを満たす
    - i) センチネルリンパ節生検が行われ、センチネルリンパ節転移陰性が確認されている(術中あるいは術後の病理組織診断でセンチネルリンパ節転移陽性と診断された場合は、以下の iii)を満たす場合のみ適格とする)。
    - ii) Level I までの腋窩リンパ節郭清が行われ、郭清されたリンパ節が転移陰性と確認されている(術中あるいは術後の病理組織診断で郭清された Level I リンパ節転移陽性と診断された場合は、以下の iii)を満たす場合のみ適格とする)。
    - iii) Level I および Level II の腋窩リンパ節郭清が行われ、腋窩リンパ節転移陽性個数が 3 個以下である。
  - ③ 切除断端に癌細胞の露出がない。切除断端 5 mm 以内に癌細胞が存在する場合は適格であるが、「断端近接例」と扱う。
  - ④ 多発癌でない
- 4) 以下のいずれかの場合には、St.Gallen 2009 コンセンサス会議 [71]および日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)2010 年版[24]の推奨に準じて、アンスラサイクリン系薬剤(ドキソルビシン、エピルビシン)あるいはタキサン系薬剤(パクリタキセル、ドセタキセル)を用いた術後補助化学療法が行われている(併用薬の種類は問わない)。術後補助化学療法にアンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤のいずれも含まれていない場合は不適格とする。
  - ① エストロゲンレセプター(ER)陰性、プロゲステロンレセプター(PGR)陰性、HER2/neu 陰性のすべてを満たす
  - ② HER2/neu 過剰発現(IHC3+、あるいは、「IHC2+かつ FISH 陽性」のいずれかを満たす)
- 5) 術後補助化学療法を行わない場合、手術日から登録日までの期間が 70 日(10 週)以内である(術後 10 週の同じ曜日の登録を許容する)。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法投与日から 28 日(4 週)以降 42 日(6 週)以内である(最終投与日から 4 週後と 6 週後の同じ曜日の登録を許容する)。
- 6) 「8.1.3 術後登録前評価項目」の胸部 X 線写真にて肺転移を認めず、他の検査でも明らかな遠隔転移を認めない。
- 7) 日本語での説明・同意が可能な東洋人女性である
- 8) 20 歳以上 75 歳以下
- 9) Performance status(ECOG)が 0 または 1 である
- 10) あらゆる疾患に対して胸部への放射線治療の既往がない
- 11) 臨床検査値が以下のすべてを満たす(血液検査値は登録前 28 日以内の最新のものをを用いる。登録日の 4 週間前の同じ曜日の検査は許容する)。

- ・白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
  - ・血小板数 $\geq 50,000/\text{mm}^3$
  - ・ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
  - ・登録前の安静時 12 誘導心電図にて、治療を要する異常所見を認めない
- 12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

#### 4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まれない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する
- 3) 38°C以上の発熱を有する
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- 6) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している(HbA1c 7.0 %以上を目安とする)
- 7) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併している
- 8) 強皮症、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発筋炎の既往または合併がある
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている
- 10) 活動性の膠原病により免疫抑制剤の投与を受けている
- 11) 重篤な心疾患、心不全、6 か月以内の心筋梗塞、6 か月以内の狭心症発作のいずれかの既往がある



## 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。

JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

#### 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、年末年始は受け付けない)

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

#### 患者選択規準に関する問い合わせ先

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

主連絡先に連絡がつかない場合には副連絡先に問い合わせる。

(主)野崎美和子 獨協医科大学越谷病院放射線科

〒323-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50

TEL: 048-965-1111

FAX: 048-965-8759

E-mail: miwako@dokkyomed.ac.jp

(副)光森通英 京都大学大学院医学研究科腫瘍放射線科学

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54

TEL: 075-751-3762

FAX: 075-771-9749

E-mail: mitsumo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

##### 1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- 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 データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、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)はなされない。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)を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録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。

##### 2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しいずれか)。
- ② 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。
- ③ 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、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「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に送付されるので保管すること。

##### 3) Web 登録の場合(Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。