

- 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 i) センチネルリンパ節生検で転移陰性と確認、ii) Level Iまでの腋窩リンパ節郭清が行われ転移陰性と確認、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、のいずれかを満たす
 - 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、アンストラサイクリン系薬剤あるいはタキサン系薬剤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ト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、手術から登録日までの期間が 70 日(10 週)以内である。術後補助化学療法を行った場合は、最終化学療法日から 28 日(4 週)以降 42 日(6 週)以内である。
- 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) 主要な臓器機能が保たれている
- 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

0.4. 治療

0.4.1. 放射線療法

- 1) 分割照射方法: 乳房温存手術後の残存乳房に対して下記の放射線治療を行う。病理組織診断による切除断端近接例(切除断端距離 5 mm 以下)に対しては腫瘍床へブースト照射を行う。分割照射法は以下のとおりとする。
 - 残存乳房照射(42.56 Gy/16 分割 /22 日間)
 - ブースト照射(10.64 Gy/4 分割/4 日間)
- 2) 線源: 線源は以下のとおりとする。
 - 残存乳房接線照射: 6 MV 以下の X 線
 - ブースト照射: 6MeV 以上 13MeV 以下の電子線、あるいは 6MV 以下の X 線
- 3) 照射野・線量評価点: 臨床標的体積(Clinical Target Volume: CTV)ならびに計画標的体積(Planning Target Volume: PTV)は乳房温存療法ガイドライン[10,23]の記述に従う。腋窩リンパ節・胸骨傍リンパ節は照射野に含めないものとし、腋窩リンパ節郭清例と郭清省略例とで PTV は変更しない。線量評価点は乳房接線照射野では照射野の中心(アイソセンター)とし、電子線を用いたブースト照射ではピーク深度地点とする。
- 4) 照射開始のタイミング: 登録後 14 日以内に照射を開始する。

0.4.2. ホルモン療法と化学療法

放射線治療との併用(プロトコール治療)

- 1) 放射線治療期間中の化学療法の同時併用は許容されない
- 2) 放射線治療期間中のホルモン療法の同時併用は許容される
- 3) 放射線治療期間中のトラスツズマブ(ハーセプチン[®])と照射との同時併用は許容されない

放射線治療後の補助療法(後治療)

- 1) 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、プロゲステロンレセプター陽性のいずれか、あ

るいは両方を満たす)に対してはホルモン療法を行う(6.5.参照)。ホルモン療法の内容は日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)に準拠する

- 2) HER2/neu 過剰発現例に対する術後補助療法は、日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン(薬物療法)に準拠したトラスツズマブの投与を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:310名

登録期間:2.5年。主たる解析:登録終了3年後。追跡期間:登録終了後5年。総研究期間:7.5年
ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、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)記入など:JCOG データセンター(5.1.、16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

目次

0. 概要.....	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	3
0.5. 予定登録数と研究期間.....	4
0.6. 問い合わせ先.....	4
1. 目的.....	8
2. 背景と試験計画の根拠.....	9
2.1. 対象.....	9
2.2. 対象に対する標準治療.....	13
2.3. 治療計画設定の根拠.....	17
2.4. 試験デザイン.....	22
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	23
2.6. 本試験の意義.....	24
2.7. 附随研究.....	24
3. 本試験で用いる規準・定義.....	25
3.1. 病理組織分類.....	25
3.2. 病期分類.....	26
4. 患者選択規準.....	28
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	28
4.2. 除外規準.....	29
5. 登録・割付.....	30
5.1. 登録の手順.....	30
6. 治療計画と治療変更規準.....	31
6.1. プロトコール治療(放射線治療).....	31
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	35
6.3. 治療変更規準.....	36
6.4. 併用療法・支持療法.....	36
6.5. 後治療.....	37
7. 予期される有害反応.....	39
7.1. 放射線治療により予期される有害反応.....	39
7.2. 有害事象/有害反応の評価.....	41
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	42
8.1. 治療前評価項目.....	42
8.2. 治療中の検査と評価項目.....	43
8.3. 治療終了後の検査と評価項目.....	43
8.4. 整容性評価のための写真撮影.....	46
8.5. スタディカレンダー.....	48
9. データ収集.....	49

9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	49
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	50
10.	有害事象の報告	51
10.1.	報告義務のある有害事象	51
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	51
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	52
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	53
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	53
11.	効果判定とエンドポイントの定義	54
11.1.	効果判定	54
11.2.	解析対象集団の定義	54
11.3.	エンドポイントの定義	54
12.	統計的事項	58
12.1.	主たる解析と判断規準	58
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	58
12.3.	中間解析と試験の早期中止	59
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	59
12.5.	最終解析	60
13.	倫理的事項	61
13.1.	患者の保護	61
13.2.	インフォームドコンセント	61
13.3.	個人情報の保護と患者識別	62
13.4.	プロトコールの遵守	63
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	63
13.6.	プロトコールの内容変更について	63
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	64
13.8.	補償について	64
14.	モニタリングと監査	65
14.1.	定期モニタリング	65
14.2.	施設訪問監査	67
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	67
15.	特記事項	68
15.1.	乳房整容性の中央判定	68
15.2.	附随研究	68
16.	研究組織	70
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源)	70
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	70
16.3.	JCOG 代表者	70
16.4.	研究グループとグループ代表者	70
16.5.	研究代表者	71
16.6.	研究事務局	71
16.7.	参加施設	72
16.8.	JCOG プロトコール審査委員会	73
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会	73

16.10.	JCOG 監査委員会	74
16.11.	データセンター/運営事務局.....	74
16.12.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織	74
16.13.	プロトコール作成.....	75
17.	研究結果の発表.....	76
18.	参考文献.....	77
19.	付表 APPENDIX.....	80

1. 目的

浸潤性乳癌の乳房温存手術後で切除断端に癌細胞の露出がない患者を対象として、術後残存乳房への短期照射法「全乳房照射 42.56 Gy/16 分割/22 日間(断端近接例では腫瘍床へのブースト照射 10.64 Gy/4 分割/4 日間あり)」が、我が国において安全に施行可能かどうかを確認する。

Primary endpoint: 3 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上)

Secondary endpoints: 全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合、5 年遅発性有害反応発生割合 (Grade 2 以上)

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

日本人女性の乳がんの年齢調整年間罹患率は女性における悪性腫瘍の第1位で、年間死亡率は2006年には大腸がん、胃がん、肺がんに次いで第4位となった。2006年の年間乳がん死亡者数は11,174人で、罹患率、死亡率ともに年々増加している。近年、女性の悪性腫瘍で年齢調整罹患率が増加している疾患は、乳がん、肺がん、卵巣がんであるが、年齢調整死亡率で増加傾向が認められるのは乳がんのみで、特に50歳から60歳代の死亡率が増加している。日本人女性の年間乳がん罹患患者数は2001年では40,675人で、全がん罹患患者の16.7%を占めている[1]。

2.1.2. 臨床病理

乳癌は、病理組織分類において、非浸潤癌、浸潤癌、Paget癌に大別される。非浸潤癌は癌細胞が乳管内あるいは小葉内に限局し、間質への浸潤が見られないものをいい、浸潤癌とは癌細胞が間質へ浸潤しているものをいう。Paget病は乳頭・乳輪の表皮内浸潤を特徴とする癌である。我が国では乳癌の中で浸潤癌の割合が最も高く、約80%が浸潤癌である。浸潤癌は組織亜型として、浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌)と、比較的まれで特異な組織形態を示す特殊型に分類される[2]。

2.1.3. 病期分類

乳癌のTNM病期分類(UICC 2002に準拠)は腫瘍の大きさ、所属リンパ節転移、遠隔転移の有無によって下記のように分類される[2]。

表 2.1.3. TNM 病期分類

0期	Tis	N0	M0	IIIA期	T0	N2	M0
I期	T1	N0	M0		T1	N2	M0
IIA期	T0	N1	M0		T2	N2	M0
	T1	N1	M0		T3	N1,N2	M0
	T2	N0	M0	IIIB期	T4	N0,N1,N2	M0
IIB期	T2	N1	M0	IIIC期	AnyT	N3	M0
	T3	N0	M0	IV期	AnyT	AnyN	M1

1) 原発腫瘍—T分類

T1: 最大径が2.0 cm以下の腫瘍

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

2) 所属リンパ節—N分類

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

所属リンパ節のうち腋窩(同側)リンパ節は、胸筋間リンパ節(Rotterリンパ節)および腋窩静脈とその支流に沿うリンパ節を指し、以下のlevelに分類される。

Level I(下部腋窩): 小胸筋の外縁より外側に存在するリンパ節

Level II(中部腋窩): 小胸筋の内縁と外縁の間に存在するリンパ節(Rotterリンパ節)

Level III(最上部腋窩): 最上部腋窩および小胸筋の内側縁より内側に存在するリンパ節(鎖骨直下または鎖骨下リンパ節は除く。)

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

臨床病期I・II期の浸潤性乳癌に対する局所療法では、乳房切除術に加え、乳房温存療法が標準治療の一つである。乳房温存療法は乳房温存手術と温存乳房に対する術後照射を組み合わせた治療方法である。

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) の 3,100 名を対象としたメタアナリシスでは、乳房温存療法と乳房切除術で、10 年全生存割合がそれぞれ 71.7%、71.5%であり[3]、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)と Danish Breast Cancer Cooperative Group(DBCG)の統合解析では乳房温存療法を受けた患者 879 名の 10 年全生存割合は 67%(95%CI: 64-71%)、乳房切除術を受けた患者 893 名の 10 年全生存割合は 67%(95%CI: 64-70%)で、乳房温存療法と乳房切除術の長期予後に差は認められていない[4]。なお、腫瘍径が 3 cm を超える場合は術前化学療法によって腫瘍縮小を図ることにより温存手術が行われる場合もある。

乳房温存療法では乳房切除術と同様に腋窩リンパ節郭清術が標準術式として同時に行われるが、近年では手技に習熟した外科医がセンチネルリンパ節(原発巣からのリンパ流が最初に流入するリンパ節)生検を行い、センチネルリンパ節転移陰性例における腋窩リンパ節郭清を省略することは妥当であると評価されている[5]。

術後は腋窩リンパ節の病理組織学的検索による転移陽性個数と、腫瘍細胞のホルモン感受性によってリスク分類が行われ、術後補助療法が施行される。

臨床病期 III 期の局所進行乳癌では手術単独治療は選択されるべきではなく、術前化学療法後に温存手術を行い、術後に放射線治療や化学療法を加えることが推奨されている[5]。

臨床病期 IV 期の転移性乳癌に対しては、ホルモン療法、分子標的療法を含む化学療法が行われる。

手術可能例での病期別 5 年生存割合は I 期 96%、IIA 期 87-89%、IIB 期 79-82%、IIIA 期 45-66%である[6]。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

乳癌は乳房という表在臓器に発生する疾患で、自己触診あるいは検診によって発見され、早期に医療機関を受診することが多いため原疾患に起因する合併症は極めて少ない。血性乳汁分泌や腫瘍自壊による潰瘍形成・出血などが報告されているが、特に本試験の対象である臨床的腫瘍径 3 cm 以下、腋窩リンパ節転移陽性個数 3 個以下の早期乳癌では腫瘍関連合併症はほとんどみられない。

2.1.6. 再発/増悪形式

乳癌の再発形式は局所再発と遠隔再発に分類される。局所再発はさらに患側乳房内再発と領域リンパ節再発の二つに分けられる。乳房温存療法後の乳房内再発割合は、5 年で約 5-10%、10 年で約 10-15%である。乳房内再発に対する治療は、一般的には乳房切除術が行われる[5]。The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)-B6 の 20 年間の経過観察では、乳房温存療法を受けた患者 628 名中 214 名(34%)が再発し、再発部位は患側乳房内再発 2.7%、領域リンパ節再発 5.4%、遠隔再発 26.0%であった。また、対側乳癌は 9.4%、二次がんは 7.8%、他病死 11.0%と報告されている[11]。乳癌では治療後 10 年以上経過したのちにも局所再発や遠隔転移が認められることが特徴である。

2.1.7. 予後因子/予測因子

原発性乳癌の予後因子は、表 2.1.7.a に示したように、腋窩リンパ節転移の有無・転移個数、年齢、閉経状況、原発巣の病理学的異型度(グレード)、HER2 タンパクの過剰発現の有無、エストロゲンレセプター、腫瘍の大ききなどが挙げられる。[59]

表 2.1.7.a 原発性乳癌の予後因子 [59]

予後因子	分類	予後
腋窩リンパ節転移	なし/あり	CSS ハザード比 1.8 (95%CI: 0.5~2.0)
年齢	35 歳未満/35 歳以上 50 歳未満/50 歳以上	8 年 CSS 35 歳未満 73%、35 歳以上 50 歳未満 84%、50 歳以上 90%
閉経状況	50 歳未満/50 歳以上	死亡ハザード比 1.28 (95%CI: 1.03-1.59)
病理学的異型度	Grade 1/2/3	グレード 1/2 の CSS ハザード比 1.6(95%CI: 1.1~2.5) グレード 1/3 の CSS ハザード比 2.4(95%CI: 2.6~5.4)
HER2 過剰発現	なし/あり	5 年 OS ハザード比 2.4(95%CI: 1.0~5.4)
エストロゲンレセプター	ER 陽性/ER 陰性	5 年 DFS: ER 陽性 74%、ER 陰性 66% 5 年 OS: ER 陽性 92%、ER 陰性 82%
腫瘍の大きさ	2 cm 未満/2 cm 以上	CSS ハザード比 1.4 (95%CI: 1.1~1.6)

CSS: Cancer-specific survival, OS: Overall survival, DFS: Disease-free survival, ER: Estrogen receptor

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 <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> ・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 <ul style="list-style-type: none"> ・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ないことなどから、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。現在日本で乳癌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%、切除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、切除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、切除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で、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もっとも高い。

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が示唆されている。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に異なるが、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もが陰性)、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、アンストラサイクリン系薬剤(ドキシソルピシン、エピルピシン)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年間が標準とされる。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、両方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	Shely 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スト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ぎられているので、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							
発表国[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±ブースト照射		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 α/β 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 α/β 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

α/β :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と報告されている[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」という判断規準が日本の乳腺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遷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[®]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されれば、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。