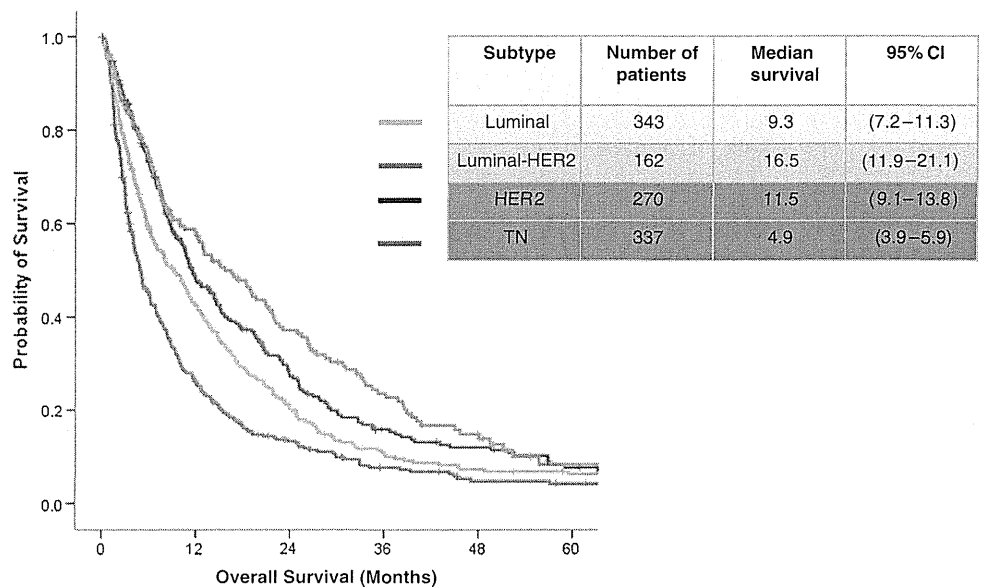


Fig. 1 Overall survival after developing brain metastases according to breast cancer subtype. *CI* confidence interval



this dataset, the first treatment for brain metastases was surgery in 14.8 % patients, stereotactic radiotherapy in 23.2 %, and whole-brain radiation in 48.6 % patients.

Prognostic factors

Table 2 shows the results of univariate and multivariate analyses of OS for various clinical factors among all the patients. The results revealed that patients diagnosed with brain metastases within 6 months from the diagnosis of other metastases, asymptomatic brain disease, or HER2/ER-positive tumors had longer OS than those diagnosed with brain metastases after 6 months from the diagnosis of other metastases, symptomatic brain disease, or HER2/ER-negative tumors. In multivariate analysis, patients diagnosed with <3 brain metastases did not show longer OS than patients with multiple brain metastases.

Breast cancer subtypes and treatment outcomes

The clinical characteristics and Kaplan–Meier OS curves according to breast cancer subtype are shown in Table 1 and Fig. 1. The median survival for patients with brain metastases was 9.3 months (95 % CI 7.2–11.3) for the luminal type, 16.5 months (95 % CI 11.9–21.1) for the luminal-HER2 type, 11.5 months (95 % CI 9.1–13.8) for the HER2 type, and 4.9 months (95 % CI 3.9–5.9) for the triple-negative type. Patients with luminal-HER2-type tumors showed longer OS than patients with luminal-type tumors (hazard ratio (HR) = 0.66, $P < 0.0001$) and triple-negative-type tumors (HR = 0.50, $P < 0.0001$) but not as compared to patients with HER2-type tumors (HR = 0.84, $P = 0.117$). Patients with triple-negative-type tumors had

poorer OS than patients with luminal-type tumors (HR = 1.37, $P < 0.0001$), luminal-HER2-type tumors (HR = 1.97, $P < 0.0001$), and HER2-type tumors (HR = 1.75, $P < 0.0001$) (Supplementary Table 1).

We next analyzed the time from the diagnosis of primary breast cancer to the development of brain metastases according to subtype (Fig. 2a). Patients with luminal-type tumors showed longer BMFS than patients with luminal-HER2-type tumors (HR = 0.61, $P < 0.0001$), HER2-type tumors (HR = 0.44, $P < 0.0001$), and triple-negative-type tumors (HR = 0.45, $P < 0.0001$). Among patients with HER2-positive tumors, the luminal-HER2 type was associated with longer BMFS than the HER2 type (HR = 0.69, $P < 0.0001$) (Supplementary Table 2).

Subsequently, we analyzed the time from the diagnosis of MBC to the development of brain metastases according to subtype (Fig. 2b). Brain metastases were diagnosed as the first metastatic lesion in 15 % of luminal-type patients, 16 % of luminal-HER2-type patients, 15 % of HER2-type patients, and 20 % of triple-negative-type patients (Fig. 3). The duration from MBC diagnosis until brain metastasis was longer in patients with luminal-type tumors than that in patients with luminal-HER2-type tumors (HR = 0.80, $P = 0.03$), HER2-type tumors (HR = 0.54, $P < 0.0001$), and triple-negative-type tumors (HR = 0.50, $P < 0.0001$). Further, among patients with HER2-positive tumors, the luminal-HER2 type was associated with a longer time from MBC diagnosis until brain metastasis as compared to the HER2 type (HR = 0.67, $P < 0.0001$) (Supplementary Table 3).

The lines of treatment at the time of progression of the first brain metastasis are shown in Fig. 3. The line of treatment takes into consideration the systemic treatment

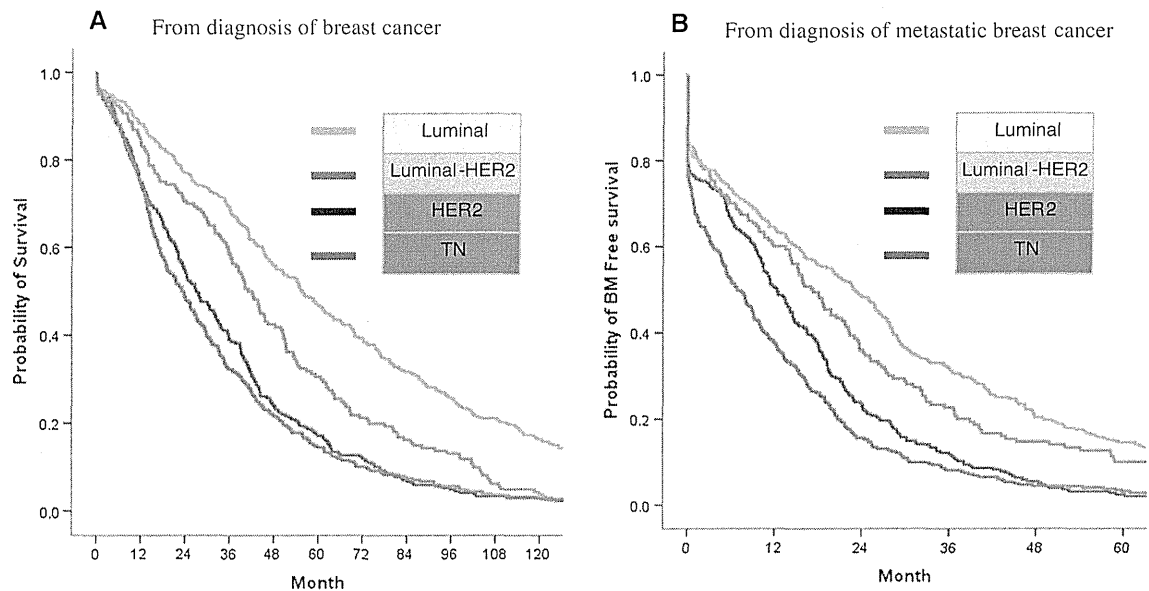
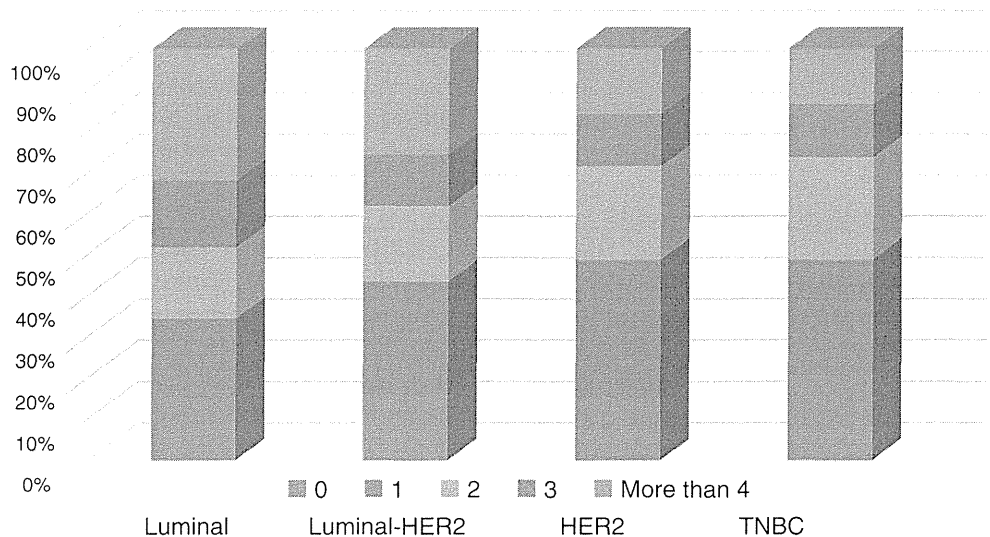


Fig. 2 Time until brain metastasis according to tumor subtype. **a** Brain metastasis-free survival from the time of diagnosis of primary breast cancer to that of brain metastases according to breast cancer

subtype. **b** Brain metastasis-free survival from the time of diagnosis of metastatic breast cancer to that of brain metastases according to breast cancer subtype. *TN* triple negative

Fig. 3 Lines of treatment at the time of progression of the first brain metastasis. The line of treatment takes into consideration the systemic treatment that patients received until any brain metastasis-related progressive disease events



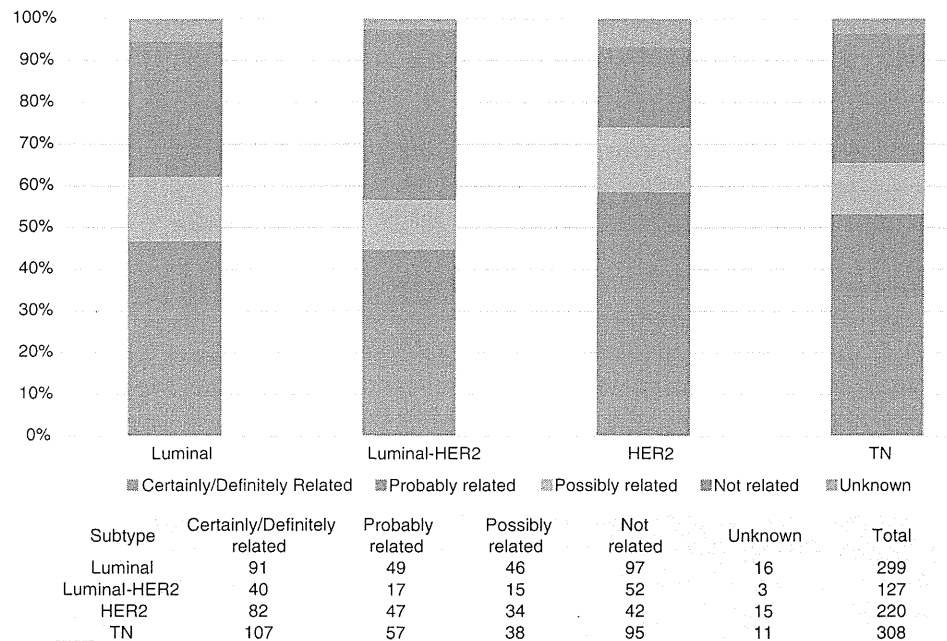
that patients received until any brain metastasis-related progressive disease events. Of the 302 patients with luminal-type tumors who developed brain metastases during treatment for MBC, 58 (19 %) patients were receiving first-line therapy for MBC at the time of brain metastasis development; 52 (17 %), second-line therapy; 49 (16 %), third-line therapy; and 97 (32 %), subsequent lines of therapy (Fig. 3). Among the 220 patients with HER2-type MBC, 74 (33 %) patients were receiving first-line therapy for MBC at the time; 50 (22 %), second-line therapy; 28 (12 %), third-line therapy; and 35 (15 %), subsequent lines of therapy (Fig. 3). Of the 302 patients with triple-negative-type MBC, 85 (28 %) patients were receiving first-line

therapy for MBC at the time; 75 (24 %), second-line therapy; 39 (12 %), third-line therapy; and 41 (13 %), subsequent lines of therapy (Fig. 3). Patients with luminal-type and luminal-HER2-type tumors tended to develop brain metastases later during treatment as compared to those with the other subtypes.

Cause of death in patients with brain metastases

Figure 4 shows the causes of death in patients with brain metastases. In our dataset, more than 50 % of patients (695/1,256) with brain metastases died directly due to brain metastases. Among the 220 HER2 patients, the causes of

Fig. 4 Causes of death in patients with brain metastases, with the number of patients for each cause of death. *TN* triple negative



death in relation to brain metastases were Certainly/Definitely related in 82 (37 %) patients, Probably related in 47 (21 %), and Possibly related in 34 (15 %); in only 42 (19 %) patients, the cause of death was not related to brain metastases. However, among the 127 patients with luminal-HER2-type tumors, the cause of death in 52 (40 %) patients was not related to brain metastases. These data suggested that the major cause of death in patients with HER2-type tumors was brain metastasis, which was more frequent than in patients with luminal-HER2-type tumors.

Treatment after the diagnosis of brain metastases

Of the 1,256 patients with brain metastases, 186 (14.8 %) underwent surgery as part of the treatment for brain metastases; 291 (23.2 %) received stereotactic radiotherapy, and 611 (48.6 %) underwent whole-brain radiotherapy as first-line treatment for brain metastases; and 33 (2.6 %) patients did not receive any of these treatments. Patients treated with surgery and stereotactic radiotherapy for brain metastases (median survival: 16.3 months) showed longer OS than those treated by whole-brain radiotherapy (median survival: 7.2 months) as first-line treatment (HR = 0.52; 95 % CI 0.45–0.59; $P < 0.0001$).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the largest study documenting treatment and patient outcomes in breast cancer patients with brain metastases. We found that patients with brain metastases in each subtype showed different

prognoses, time from diagnosis of primary breast cancer to developing brain metastases, time from diagnosis of MBC to developing brain metastases, and causes of death. The favorable prognostic factors for survival in patients with brain metastases were as follows: diagnosis of brain metastases within 6 months of MBC diagnosis, asymptomatic brain disease, and HER2/ER-positive tumors.

Previous studies have shown that the median OS for patients with brain metastases from breast cancer following whole-brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery is 4–6 months [14, 15]. Sperduto et al. demonstrated that various tumor subtypes are associated with different time intervals from primary diagnosis to the development of brain metastases as well as with varying survival after brain metastasis [26, 27]. Our data revealed a similar median OS (8.7 months); further, patients with various subtypes showed different median OS, i.e., 9.3 months for the luminal type, 16.5 months for the luminal-HER2 type, 11.5 months for the HER2 type, and 4.9 months for the triple-negative type. Patients with ER-positive tumors, such as luminal and luminal-HER2-type tumors, developed brain metastases later in the natural course of MBC than patients with ER-negative tumors. Moreover, patients with HER2-positive tumors, such as luminal-HER2- and HER2-type tumors, had longer OS than patients with HER2-negative tumors after developing brain metastases.

Potential prognostic factors for OS after developing brain metastases were similar to those previously noted for breast cancer patients, including HER2-positive status, Karnofsky Performance Scale score, tumor subtype, age, and early detection of brain metastases [4, 6, 26, 27, 30]. Our data showed that brain metastases diagnosed within

6 months of MBC diagnosis and asymptomatic brain disease were good prognostic factors for survival in these patients. Further, patients with HER2-positive disease had clearly longer OS than patients with HER2-negative disease; as a previous study demonstrated, trastuzumab controlled systemic metastases and prolonged survival [16–18] but did not control brain metastases. Screening for brain metastases by imaging studies is not routinely performed. A prospective trial evaluating screening for brain metastases showed that patients with symptomatic brain metastases had similar survival as patients with occult brain metastases [31]. However, our data revealed that the early detection of brain metastases was associated with longer OS as compared to symptomatic brain metastases. We consider that this discrepancy exists because the previous study was published 10 years ago, when systemic treatments (particularly anti-HER2 treatment), sensitive detection methods (such as contrast-enhanced MRI), and CNS-specific therapies (e.g., stereotactic radiotherapy and surgical resection for smaller, solitary lesions) were not yet developed. Our data demonstrated that ER-negative patients had shorter survival after developing brain metastases as well as a shorter time until the development of brain metastases from diagnosed MBC. Randomized trials using imaging studies might, therefore, be necessary in ER-negative patients with MBC who are at high risk for brain metastases.

CNS metastases tend to occur late in the course of MBC and are associated with 1- and 2-year survival rates of only 20 and <2 %, respectively [11, 12], with most patients dying of systemic disease progression [13]. However, our findings demonstrated that more than 50 % of patients died due to the symptoms of brain metastases. These results indicate that controlling the symptoms of brain metastases would improve OS because CNS-specific therapies are administered early in the course of treatment (e.g., stereotactic radiotherapy or surgical resection for smaller, solitary lesions). Further, such improved OS after the development of brain metastases may lead to the improved OS of MBC patients.

Our findings demonstrated that over 50 % of our patients died due to the symptoms of brain metastases. These results indicate that controlling the symptoms of brain metastases would improve OS since CNS-specific therapies are administered early in the course of treatment. Further, such improved OS after the development of brain metastases may lead to the improved OS of MBC patients.

Our study has certain limitations. First, as a retrospective evaluation of data collected from a dataset, this study suffers from biases associated with any retrospective study, such as an inherent selection bias. Second, tissue processing before immunohistochemical analyses was conducted in different laboratories, which may have led to variations

in the results. Third, our study included patients who received different treatments for brain metastases and differing systemic treatment in multiple institutions, which may have affected the overall outcomes.

Conclusion

Despite the inherent limitations associated with a retrospective study, our results are important for several reasons. Using the largest dataset of patients with brain metastases from multiple institutions, we evaluated patient outcomes and prognostic factors in breast cancer patients with brain metastases. Different subtypes showed different prognoses and clinical courses before and after developing brain metastases. Favorable prognostic factors for survival in patients with brain metastases included the early detection of brain metastases, asymptomatic brain disease, and HER2/ER-positive status. Future research should focus on each separate subtype of breast cancer in order to optimize the prevention, early detection, and improved treatment of patients with brain metastases.

Acknowledgments We would like to thank the following individuals for providing us with data on patients with brain metastases: Yasuyuki Sato, Nagoya Medical Center; Yoshimasa Kosaka, Kitasato University School of Medicine; Tsutomu Iwasa, Kinki University School of Medicine; Hiroyasu Yamashiro, Kure Medical Center/Chugoku Cancer Center; Tadahiko Shien, Okayama University Hospital; Kazuya Miyoshi, NHO Fukuyama Medical Center; Anan Keisei, Kitakyushu Municipal Medical Center, Department of Surgery; Hitoshi Arioka, Yokohama Rosai Hospital; and Maeda Shigeto, National Nagasaki Medical Center. We would also like to thank Editage for providing editorial assistance. This study was supported by the National Cancer Center Research and Development Fund (23-A-17) and Tokai University School of Medicine Research Aid, 2013.

Disclosure There are no conflicts of interest to declare.

References

1. Klos KJ, O'Neill BP (2004) Brain metastases. *Neurologist* 10(1):31–46. doi:10.1097/01.nrl.0000106922.83090.7101.nrl.0000106922.83090.71
2. Frisk G, Svensson T, Backlund LM, Lidbrink E, Blomqvist P, Smedby KE (2012) Incidence and time trends of brain metastases admissions among breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer* 106(11):1850–1853. doi:10.1038/bjc.2012.163bjc2012163
3. Lin NU, Winer EP (2007) Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 13(6):1648–1655. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2478
4. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, Tudor IC, Wang LI, Brammer MG, Shing M, Yood MU, Yardley DA (2011) Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER. *Clin Cancer*

- Res 17(14):4834–4843. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-296217/14/4834
5. Crivellari D, Pagani O, Veronesi A, Lombardi D, Nole F, Thurlimann B, Hess D, Borner M, Bauer J, Martinelli G, Graffeo R, Sessa C, Goldhirsch A (2001) High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol* 12(3):353–356
 6. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, Ibrahim NK, Kau SW, Islam R, Aldape KD, Yu TK, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM (2008) Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 19(7):1242–1248. doi:10.1093/annonc/mdn036mdn036
 7. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, Lang I, Wardley A, Lichinitser M, Sanchez RI, Muller V, Dodwell D, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Cameron D (2013) CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). *Lancet Oncol* 14(3):244–248. doi:10.1016/S1470-2045(13)70017-2S1470-2045(13)70017-2
 8. Tomasello G, Bedard PL, de Azambuja E, Lossignol D, Devriendt D, Piccart-Gebhart MJ (2010) Brain metastases in HER2-positive breast cancer: the evolving role of lapatinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 75(2):110–121. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.11.003S1040-8428(09)00227-3
 9. Olson EM, Abdel-Rasoul M, Maly J, Wu CS, Lin NU, Shapiro CL (2013) Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. *Ann Oncol* 24(6):1526–1533. doi:10.1093/annonc/mdt036
 10. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell C, Rue M, Gelman R, Winer E (2003) Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 97(12):2972–2977. doi:10.1002/cncr.11436
 11. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, Blumenschein GR (1979) The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 44(5):1913–1918
 12. Engel J, Eckel R, Aydemir U, Aydemir S, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Dirschedl P, Holzel D (2003) Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(5):1186–1195
 13. Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH (2000) Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 17(4):279–286
 14. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr (2004) Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363(9422):1665–1672. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8S0140-6736(04)16250-8
 15. Lin NU, Bellon JR, Winer EP (2004) CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 22(17):3608–3617. doi:10.1200/JCO.2004.01.17522/17/3608
 16. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, Dieckmann K, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, Mader RM, Poetter R, Zielinski CC, Steger GG (2007) Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. *J Neurooncol* 85(3):311–317. doi:10.1007/s11060-007-9420-5
 17. Church DN, Modgil R, Guglani S, Bahl A, Hopkins K, Braybrooke JP, Blair P, Price CG (2008) Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol* 31(3):250–254. doi:10.1097/COC.0b013e31815a43c4
 18. Yap YS, Cornelio GH, Devi BC, Khorprasert C, Kim SB, Kim TY, Lee SC, Park YH, Sohn JH, Sutandyo N, Wong DW, Kobayashi M, Landis SH, Yeoh EM, Moon H, Ro J (2012) Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer* 107(7):1075–1082. doi:10.1038/bjc.2012.346bjc2012346
 19. Black PM, Johnson MD (2004) Surgical resection for patients with solid brain metastases: current status. *J Neurooncol* 69(1–3):119–124
 20. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS (1995) Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87(1):34–40
 21. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, De Franco J, Rugo HS (2008) Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol* 88(3):359–365. doi:10.1007/s11060-008-9578-5
 22. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406(6797):747–752. doi:10.1038/35021093
 23. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A, Cardoso F (2013) Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol* 31(25):3083–3090. doi:10.1200/JCO.2012.46.1574
 24. Prat A, Perou CM (2011) Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 5(1):5–23. doi:10.1016/j.molonc.2010.11.003
 25. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, de Boer M, Borm GF, Tjan-Heijnen VC (2013) Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 141(3):507–514. doi:10.1007/s10549-013-2711-y
 26. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Suh J, Weil RJ, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M (2013) The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol* 112(3):467–472. doi:10.1007/s11060-013-1083-9
 27. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M (2012) Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(5):2111–2117. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.027
 28. The World Health Organization (1983) Histological typing of breast tumors. *Neoplasma* 30(1):113–123
 29. Bloom HJ, Richardson WW (1957) Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1,409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 11(3):359–377
 30. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M (2012) Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and

- facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 30(4):419–425. doi:10.1200/JCO.2011.38.0527
31. Miller KD, Weathers T, Haney LG, Timmerman R, Dickler M, Shen J, Sledge GW Jr (2003) Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol* 14(7):1072–1077

資料：JCOG1017 「薬物療法非抵抗性 Stage IV 乳癌に対する原発巣切除の意義
(原発巣切除なし versus あり) に関するランダム化比較試験」 プロトコール

厚生労働科学研究委託費革新的がん医療実用化研究事業 H26-革新的がん- 一般-043

「StageIV 乳癌に対する標準治療の確立に関する研究」

国立がん研究センター研究開発費 26-A-4

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」

JCOG1017

薬物療法非抵抗性 Stage IV 乳癌に対する 原発巣切除の意義(原発巣切除なし versus あり)に関する ランダム化比較試験実施計画書 ver1.2

A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic
therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer

略称: PRIM-BC

グループ代表者: 岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

研究代表者 : 岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

〒464-8661 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL: 052-762-6111

FAX: 052-764-2941

Email: hiwata@aichi-cc.jp

研究事務局 : 枝園 忠彦

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

TEL: 086-235-7265

FAX: 086-235-7269

E-mail: tshien@md.okayama-u.ac.jp

2008 年 4 月 1 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC706)

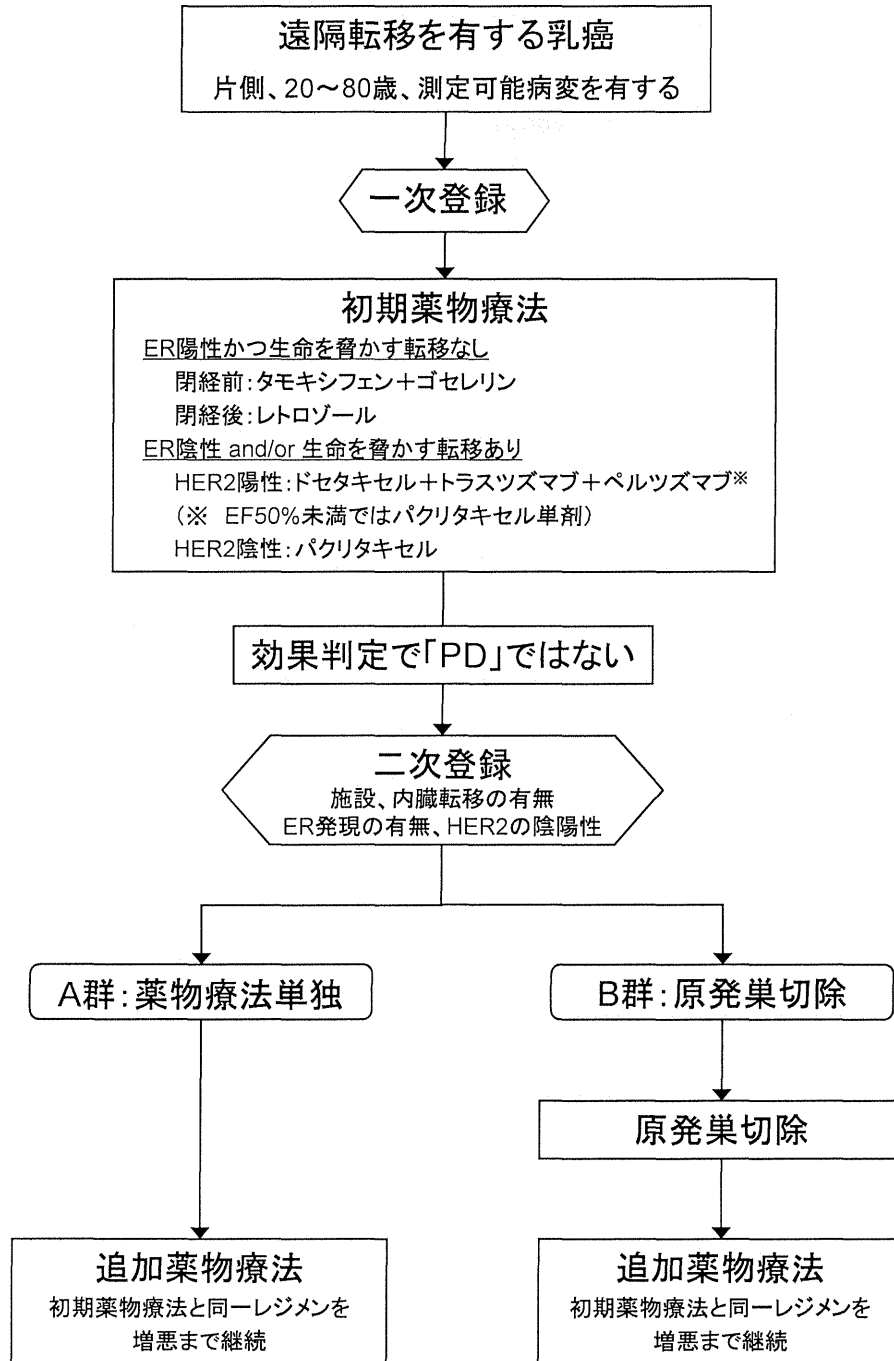
2011 年 3 月 2 日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2014 年 1 月 29 日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2 月 3 日発効

2015 年 1 月 13 日 ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 1 月 22 日発効

0. 概要

0.1. シェーマ



※ ER: Estrogen Receptor

0.2. 目的

薬物療法抵抗性ではない Stage IV 乳癌 に対して、試験治療である原発巣切除の全生存期間における優越性を標準治療である薬物療法単独とのランダム化比較試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 遠隔転移無増悪割合、年次無局所再発生存割合、局所潰瘍形成・局所出血発生割合、年次無原発巣切除生存割合、有害事象発生割合、手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

0.3.1. 一次登録適格規準

- 1) 乳房原発巣からの生検にて組織学的に乳癌(浸潤性乳管癌および特殊型)と診断されている。
- 2) 生検組織の IHC 法または FISH 法により Estrogen Receptor (ER) 発現の有無および HER2 の陰陽性(3.5. 参照)が調べられている(ER の陰陽性や HER2 の陰陽性は問わない)。ただし、HER2 蛋白発現が 2+ の場合は FISH 法により遺伝子増幅が調べられている。
- 3) 両側乳癌ではなく、かつ、原発巣の対側乳房への進展・転移を認めない*。
※原発巣の対側乳房に非浸潤性乳管癌(ductal carcinoma in situ: DCIS)が存在する場合にも、両側乳癌として不適格とする。
- 4) 一次登録前の CT あるいは MRI により、原発巣、同側腋窩リンパ節以外に、少なくとも一箇所の測定可能病変(「11.1.2. 測定可能病変の定義」参照)を有すると診断されている。骨病変に関しては、軟部組織成分を含む溶骨性骨病変または溶骨性造骨性混合骨病変が「11.1.2. 測定可能病変の定義」を満たせば適格であるが、造骨性骨病変は不適格。
- 5) 脳転移を有さない(脳神経症状がない場合には一次登録前の脳転移の検索は必須とはしない)。
- 6) 登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下の女性である。
- 7) PS(ECOG) 0 または 1。ただし、骨転移による症状によってのみ PS 2 と判断された場合は登録可能。
- 8) 一次登録前 5 年間に、他のがん種に対する手術、化学療法、放射線治療、いずれの既往もない。
- 9) 浸潤性乳癌の既往がない。非浸潤性乳癌の既往がある場合には、同側か対側かを問わず、乳房部分切除術により遺残なく手術が行われていれば適格とする(残存乳房に対して術後補助放射線療法を行っている場合には、対側の場合のみ適格。10)参照)。
- 10) 乳癌に対する薬物療法の既往、同側乳房に対する放射線治療の既往がない(以下の例外を除く)。
 - ・ 一次登録前のビスフォスフォネート製剤または RANKL 阻害剤の使用は行っていてもよい。
 - ・ 病的骨折もしくはその危険性・麻痺もしくはその危険性、高度な疼痛のいずれかを伴う骨転移がある場合には、登録前に総線量 30 Gy 以下かつ照射回数が 10 回以下の放射線治療を行っていてもよい。
 - ・ 上記、登録前の放射線治療には内分泌療法が併用されていてもよい。
 - ・ 照射部位が唯一の測定可能病変で、他に測定可能病変を有さない場合は不適格とする。
- 11) 主要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

0.3.2. 二次登録適格規準

- 1) 一次登録後、「6.1.3.初期薬物療法」に規定された初期薬物療法が行われ、二次登録日までにプロトコール治療中止となっていない。
- 2) 「11.1.効果判定」で規定する初期薬物療法時の効果判定で「PD」もしくは「NE」と判定されていない。
- 3) 二次登録日が効果判定日より 28 日以内である。
- 4) 主要臓器機能が保たれている。
- 5) 乳腺周囲臓器(小胸筋、胸壁、腋窩動静脈、鎖骨下動静脈)の合併切除や広範囲の皮膚移植(25 cm² 以上を目安とする)を行うことなく、乳房部分切除術または乳房切除術によって原発巣が遺残なく切除可能であると判断される。
- 6) 二次登録から 28 日前までの輸血を必要とする原発巣からの出血を認めていない。

0.4. 治療

初期薬物療法(両群共通)

以下のアルゴリズムに従って初期薬物療法を選択する。

- ① 「Estrogen Receptor(ER)陽性」かつ、「生命を脅かす転移を認めない」場合(4 週 1 コース)
 - ・ 閉経前 TAM(20 mg/body、連日投与) + LH-RH agonist(ゴセレリン 3.6 mg/body、day 1)
 - ・ 閉経後 Aromatase inhibitor(レトロゾール 2.5 mg/body、連日投与)
- ② 「Estrogen Receptor(ER)陰性」、「生命を脅かす転移を認める」のいずれか、あるいは両方を満たす場合
 - a) HER2 陽性*(3 週 1 コース)

- DTX(75 mg/m², day 1)+Trastuzumab(6 mg/kg^{*1}, day 1)+Pertuzumab(420 mg/body^{*2}, day 1)
 - ※1 初回の投与量のみ 8 mg/kg
 - ※2 初回の投与量のみ 840 mg/body
 - * EF が 50%未満の場合は、Weekly PTX 療法(80 mg/m², 3 週投与 1 週休薬)を行う。
- b) HER2 陰性(4 週1コース)
 - Weekly PTX 療法(80 mg/m², 3 週投与 1 週休薬)

原発巣切除(B 群:原発巣切除群のみ)

乳房の病変を肉眼的に完全切除することを目的に、乳房切除術か乳房部分切除術を行う。腋窩リンパ節の予防的郭清、周囲組織の合併切除、広範な皮膚切除は行わない。

追加薬物療法(両群共通)

初期薬物療法と同一レジメンを増悪まで繰り返す。二次登録後はゴセレリン 3.6 mg(4 週 1 回投与)から、ゴセレリン 10.8 mg(12 週 1 回投与)またはリュープロレリン 11.25 mg(12 週 1 回投与)に変更してもよい。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:一次登録 600 名

二次登録 各群 205 名 計 410 名

登録期間:5 年

追跡期間:登録終了後 4 年(主たる解析)、6 年(最終解析)

総研究期間:11 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコー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(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	3
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	16
2.4. 試験デザイン	19
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	21
2.6. 本試験の意義	21
2.7. 附随研究	21
2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト	21
3. 本試験で用いる規準・定義	23
3.1. 病期分類規準	23
3.2. 組織学的分類(WHO 分類 1984)	24
3.3. 組織学的治療効果の判定規準(乳癌取扱い規約 第16版)	24
3.4. 骨軟部転移と内臓転移	24
3.5. 免疫病理学的因子	24
3.6. HISTOLOGICAL GRADE の定義(Scarff-Bloom-Richardson 分類)	25
3.7. 閉経の定義	25
3.8. 「生命を脅かす転移」の定義	25
4. 患者選択規準	26
4.1. 一次登録	26
4.2. 二次登録	27
5. 登録・割付	28
5.1. 一次登録の手順	28
5.2. 二次登録の手順	29
5.3. ランダム割付と割付調整因子	29
6. 治療計画と治療変更規準	30
6.1. プロトコール治療	30
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	37
6.3. 治療変更規準	38
6.4. 併用療法・支持療法	42
6.5. 後治療	45
7. 予期される有害反応	46
7.1. 外科的切除により予期される有害事象・手術合併症	46
7.2. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応	46

7.3.	有害事象/有害反応の評価	46
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	47
8.1.	一次登録前評価項目	47
8.2.	初期薬物療法中の検査と評価	47
8.3.	二次登録前評価項目	49
8.4.	原発巣切除に関する評価項目(B群の二次登録例のみ)	49
8.5.	追加薬物療法の観察期間中の検査と評価	50
8.6.	患者追跡期間中の検査と評価項目	51
8.7.	スタディカレンダー	53
9.	データ収集	57
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	57
10.	有害事象の報告	58
10.1.	報告義務のある有害事象	58
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	59
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	59
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	60
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	60
11.	効果判定とエンドポイントの定義	61
11.1.	効果判定	61
11.2.	解析対象集団の定義	63
11.3.	エンドポイントの定義	64
12.	統計的事項	67
12.1.	主たる解析と判断規準	67
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	67
12.3.	中間解析と試験の早期中止	68
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	69
12.5.	最終解析	69
12.6.	探索的解析	69
13.	倫理的事項	71
13.1.	患者の保護	71
13.2.	インフォームドコンセント	71
13.3.	個人情報保護と患者識別	72
13.4.	プロトコルの遵守	73
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	73
13.6.	プロトコルの内容変更について	73
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	74
13.8.	補償について	75
13.9.	知的財産について	75
14.	モニタリングと監査	76
14.1.	定期モニタリング	76
14.2.	施設訪問監査	77
15.	特記事項	79
15.1.	附随研究	79

15.2.	JCOG バイオバンクへの試料収集.....	79
15.3.	診療分担施設.....	79
16.	研究組織.....	80
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源).....	80
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	80
16.3.	JCOG 代表者.....	81
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	81
16.5.	研究代表者.....	81
16.6.	研究事務局.....	81
16.7.	参加施設.....	82
16.8.	JCOG プロトコール審査委員会.....	83
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	83
16.10.	JCOG 監査委員会.....	84
16.11.	データセンター/運営事務局.....	84
16.12.	プロトコール作成.....	84
17.	研究結果の発表.....	86
18.	付表 APPENDIX.....	87
19.	参考文献.....	88

1. 目的

薬物療法抵抗性ではない Stage IV 乳癌 に対して、試験治療である原発巣切除の全生存期間における優越性を標準治療である薬物療法単独とのランダム化比較試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 遠隔転移無増悪割合、年次無局所再発生存割合、局所潰瘍形成・局所出血発生割合、年次無原発巣切除生存割合、有害事象発生割合、手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

地域がん登録全国推計によると 2000 年の日本人女性の乳がん年間罹患患者数は全国で 37,389 人と推定され、罹患率(人口 10 万人対)は 57.7 であり、女性の部位別罹患患者数では胃がんを超えて第 1 位となった。一方、2004 年の年間死亡者数は 10,524¹⁾で、女性の悪性腫瘍による死亡原因では胃がん、結腸・直腸がん、肺がん、肝がんに次いで第 5 位である²⁾。

欧米では 1990 年をピークに乳がんによる死亡者数が減少傾向に転じている³⁾のに対し、日本では罹患患者数・死亡者数とも増加傾向が続いている。欧米では年齢の上昇とともに罹患率が増加するが、日本では 40～50 歳代の中壮年層の部位別がん罹患率、死亡率のいずれにおいても第 1 位となっているのが特徴的である。

2.1.2. 臨床病理

乳癌の組織型は非浸潤癌(約 10%)と浸潤癌(約 90%)とに大別される。浸潤癌は遠隔転移を来す可能性があり、非浸潤癌に比べ予後不良である。逆に遠隔転移を来した患者(Stage IV 乳癌)における乳房の原発巣は浸潤癌であったといえる。

2.1.3. 病期分類

International Union Against Cancer (UICC)の TNM 臨床病期分類第 7 版では、乳癌の病期は IA、IB、IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IV に分類されるが、これらは治療方針の違いにより、以下のように分類される。

- Stage I-II: 手術可能早期乳癌(operable early breast cancer)
- Stage IIIA: 手術可能局所進行乳癌(operable locally-advanced breast cancer)
- Stage IIIB、IIIC: 手術不能局所進行乳癌(inoperable locally-advanced breast cancer)
- Stage IV: 転移性乳癌(metastatic breast cancer)

乳癌と診断された時点で、約 9 割は遠隔転移の無い Stage I-IIIC 乳癌であり、残りの 1 割は初診時に遠隔転移を有する Stage IV 乳癌である。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

Stage I-III A 乳癌では、手術療法によって約 6 割の患者で治癒が得られるが、残りの 4 割では術後再発を来す。Stage IIIB、IIIC 期に対する標準治療は未だ確立されていないが、薬物療法、手術療法、放射線治療による治癒を目指した集学的治療が行われる。Stage IV 乳癌は内分泌療法、化学療法または分子標的療法などの全身薬物療法が行われるが、治癒はほとんど見込めない。薬物療法は全身療法と局所療法(選択的動脈内注入や髄液内投与など)に分かれるが、本試験では特に言及しない限り全身薬物療法を指す。

1) Stage I-III A に対する標準的な手術療法の歴史的変遷

乳癌の手術療法は 1980 年代中期頃までは胸筋合併切除または拡大乳房切除術が一般的であったが、縮小切除を行っても全生存期間、局所制御割合ともに劣らないことから⁴⁾、小胸筋を温存する Patey 法、Kodama 法が行われるようになり、その後、さらに大胸筋および小胸筋とともに温存する Auchincloss 法(両胸筋温存乳房切除術)が乳房切除術の標準となった。さらに 1990 年代以降、Stage I-II の乳癌に対して、Auchincloss 法と乳房部分切除術の有用性を比較するランダム化比較試験が複数行われ(最長追跡期間 20 年以上の試験が 2 試験あり)^{5,6)}、いずれの試験においても術式間で生存期間に統計学的な有意差は認めず、近年は乳房部分切除術が Stage I-II 乳癌の手術療法の標準治療となった。

乳房切除術が腫瘍の存在する患側乳房をすべて切除するものであるのに対して、乳房部分切除術は腫瘍の存在する乳房の一部分を腫瘍細胞が残らないように切除し、それ以外の乳房組織を温存する方法である。現在日本における原発性乳癌に対する手術の半数以上がこの方法で行われ、残りに対しては乳房切除術が行われている。乳房部分切除術の最大の利点は乳房が温存されることによる整容性の維持である。しかし、腫瘍の大きさや進展範囲によって切除範囲は大きく異なる。腫瘍をすべて切除して正常な乳房を温存できる場合でも、残存乳房の体積が小さい場合や、乳房の中心に腫瘍が存在し周りの乳房のみドーナツ状に残す場合は、残存乳房の整容性が悪くなる可能性があるため、そのような場合には患者との相談の上で乳房切除術を選択する。

乳房切除術と乳房部分切除術のいずれの場合も、全身麻酔下で 1 時間程度の手術であるが、腫瘍の非常に小さいものでは局所麻酔による乳房部分切除術も可能である。乳癌手術における全身麻酔による

合併症のリスクは、手術時間が短いこと、手術体位が仰臥位であること、また術後早期から離床が可能であることなどから、他の全身麻酔手術に比べて非常に低い⁷。

2) Stage I-III C に対する標準的な薬物療法

Stage I-III C 乳癌は、浸潤性乳癌とも言われる。さらにその中でも Stage III B/III C は手術不能局所進行乳癌に分類される。

① Stage I、II、III A 乳癌に対する標準薬物治療

手術による局所療法の後、その病理結果から推測される再発リスクに基づいて補助療法として薬物療法が行われる。具体的にはホルモン感受性の有無[Estrogen Receptor (ER) 発現の有無]、HER2 の陰陽性、リスク因子(組織型、腫瘍径)から、化学療法、内分泌療法、分子標的療法(Trastuzumab) のいずれかが選択される。腫瘍径が大きく乳房部分切除術が不可能(日本乳癌学会のガイドラインでは腫瘍径 3 cm 以上)で、かつ患者本人が乳房部分切除術を希望する場合には、術前化学療法が実施される。HER2 陽性の場合には、適応はないが術前化学療法に Trastuzumab が併用される場合がある。

Stage I-III A 乳癌の予後については、1962~1971 年に国立がんセンター中央病院で手術を受けた患者を対象とした検討では、10 年生存割合が Stage I で約 90%、Stage II で約 75%、Stage III A で約 40% であった。

② Stage III B、III C 乳癌に対する標準薬物治療

Stage III B、III C 乳癌は、診断時点で手術による切除が難しいと考えられるため、最初に術前化学療法が実施される。術前化学療法は Stage I、II、III A 乳癌同様に HER2 陽性の場合、分子標的療法が併用される。術前化学療法に反応し腫瘍の縮小が認められ根治切除が可能となった場合には手術が行われる。術前化学療法に抵抗性の場合には、他の化学療法を追加し、これらに対しても抵抗性である場合 best supportive care を含め個別に治療選択が行われる。

Stage III B、III C 乳癌の予後は、1962~1971 年に国立がんセンター中央病院で手術を受けた患者を対象とした検討では、5 年生存割合が約 30%、10 年生存割合が約 15% であった。

3) Stage IV 乳癌に対する標準的な薬物療法

Stage IV 乳癌は、遠隔転移巣以外にも全身に微小転移が広がっている状態と考えられるため、現行の薬物療法によって治癒に至ることは極めてまれであり、治療の目的は延命と症状の緩和である。

Stage IV 乳癌の治療は、全身療法と局所療法とに大別され、全身療法として、内分泌療法、化学療法、分子標的療法による薬物療法が行われる。局所療法の選択肢には、手術、放射線治療などが挙げられ、主に症状緩和のために用いられている。

薬物療法の選択は、以下に示す Hortobagyi の治療指針に従い Estrogen Receptor (ER) 発現の有無、HER2 の陰陽性および転移巣が生命を脅かすものか否かにより決定される。生命を脅かす転移とは、肝臓の 50% 以上を占める肝転移が存在する、多発肺転移や癌性胸膜炎により呼吸状態が悪化している、多発脳転移により日常生活が困難であるなどの状態であり、生命を維持するための積極的な治療を要し外来での通院治療が医学的に困難な状態である(「3.8『生命を脅かす転移』の定義」参照)。

Hortobagyi の治療指針では、一般的に内分泌療法に用いる薬剤は経口剤であり有害反応が軽度であるため、quality of life (QOL) を維持する観点より、生命を脅かす転移がなく、ホルモン感受性がある場合には、まず内分泌療法を行う。内分泌療法の効果は化学療法と比較して初期投与により著効を認める例は少ないが、緩やかな効果を長期に認めることが多い。Hortobagyi の治療指針では、一次内分泌療法により腫瘍の増大を認めた際には、腫瘍の急速な増大が見られない限り、二次、三次内分泌療法が行われる。

一方、ホルモン感受性があっても生命を脅かす転移をもつ Stage IV 乳癌に対しては転移による全身状態の悪化を緊急に改善する目的で化学療法が選択される。また、ホルモン感受性を持たない患者に対しても化学療法が選択される。化学療法の適応となる場合、HER2 陽性であれば、化学療法に Trastuzumab を併用するのが標準である。

一般に Stage IV 乳癌の全生存期間中央値 (MST) は 24 か月、5 年生存割合は 5-10% であるが、その経過や予後は多彩である^{6,7,8}。一般的に、骨軟部のみへの転移を有する患者の予後は比較的良好であるのに対して、肝転移、肺転移、脳転移を有する患者の予後は不良である。

<ver1.1 での追記事項>

日本を含む多国籍ランダム化プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験(CLEOPATRA試験)では、HER2陽性の手術不能または再発乳癌に対する1次治療として、Pertuzumab + Trastuzumab + ドセタキセル (Pertuzumab 併用群)が、Trastuzumab + ドセタキセルよりも有効であることが確認された。さらに、Pertuzumab 併用による重篤な有害事象の増加は認められなかった。この結果により、Pertuzumab は日本でも 2013 年 9 月に保険適用されることとなった。そのため、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する 1st line の標準治療は、従来の Trastuzumab + パクリタキセルから Pertuzumab + Trastuzumab + ドセタキセルに変更となった。

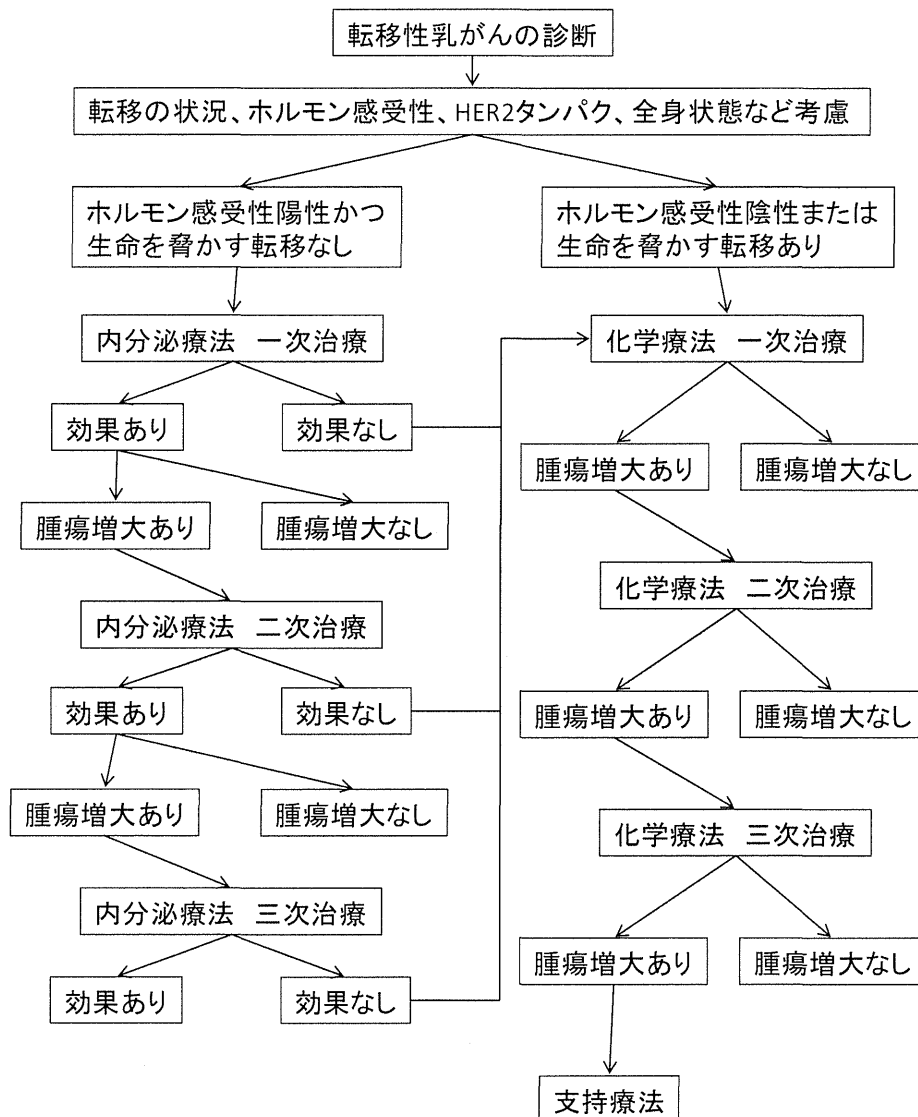


図 2.1.4 Hortobagyi による再発乳癌治療の流れ

2.1.5. 腫瘍関連合併症

今回対象としている Stage IV 乳癌において起こり得る腫瘍関連合併症には主に以下のものがある。

- 1) 原発巣の増大・周囲への浸潤による疼痛・出血・潰瘍形成
- 2) 腋窩または頸部リンパ節転移の増大による上肢の浮腫、ホルネル症候群(交感神経障害による縮瞳、眼瞼下垂、発汗低下、眼裂狭小等)
- 3) 骨転移による疼痛や病的骨折、神経圧迫症状
- 4) 肝転移による肝機能障害や、肺転移・癌性胸膜炎による呼吸機能低下
- 5) 脳転移による精神障害、意識障害、運動機能麻痺、脳圧亢進症状

2.1.6. 再発/増悪形式

乳癌の初再発部位として多いのは、骨(約 40%)、局所皮膚およびリンパ節(それぞれ約 20%)、肺(10%)、肝(5%)、胸膜(3%)などである(数値は重複も含む)。

2.1.7. 予後因子/予測因子

転移性乳癌の予後因子として初期治療から再発までの期間(Disease-free Interval: DFI)、performance status (PS)、Estrogen Receptor(ER)発現の有無、内臓転移の有無などが知られている^{9,10}。「2.1.4.病期別の標準治療と予後の概略」に記したように、Estrogen Receptor(ER)発現の有無とHER2の陰陽性は、それぞれ内分泌療法および分子標的療法に対する治療効果感受性の予測因子である。化学療法の効果に関しては、臨床的な有用性を検証された予測因子はない。

表 2.1.7.a 乳癌予後因子(Yamamoto et al.)¹¹

因子	相対リスク	p 値
DFI (24 か月以上/24 か月未満)	2.669	<.0001
LDH (基準値以下/基準値を超える)	1.854	<.0001
術後化学療法 (なし/あり)	1.817	0.0005
肝転移 (なし/あり)	1.749	0.0099
遠隔リンパ節転移 (なし/あり)	1.683	0.0117

転移性乳癌コホート n=233、DFI: Disease-free Interval

表 2.1.7.b 乳癌予後因子(Hortobagyi et al.)¹²

因子	相対リスク ^{※1}	p 値
LDH ($\leq 225/226-450/451 \leq$)	2.0	<0.01
放射線治療の既往 (なし/1~3箇所/4箇所 \leq)	1.8	<0.01
ALP ($\leq 85/86-170/171-350/351 \leq$)	1.7	<0.01
PS (0,1/2/3,4)	1.7	<0.01
肺転移 (なし/あり)	1.6	<0.01
extent of disease スコア ^{※2} ($\leq 5/6-12/13-20/21 \leq$)	1.6	<0.01

n=546 アドリアマイシンを使用した転移性乳癌患者の後方視的検討

※1 表中の相対リスク(ハザード比)は、一番左側のカテゴリに対する一番右側のカテゴリの相対リスクを表す。また、これらのハザード比を推定する際、各因子のカテゴリ間の単調性を仮定している(LDH を例に挙げると、「 ≤ 225 」に対する「226-450」のハザード比と、「226-450」に対する「451 \leq 」のハザード比は等しいと仮定したモデルによる解析が行われている)。

※2 転移臓器毎に転移巣の大きさ、転移数、生化学検査などを minimal、moderate、extensive の3段階に点数化し、その合計によって腫瘍の進行度を評価したもの。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

「2.2.対象に対する標準治療」で後述するように、これまで Stage IV 乳癌に対する原発巣切除は、出血や潰瘍といった局所の合併症対策としてしか行われてこなかった。ところが近年、薬物療法の進歩により Stage IV 乳癌の予後が改善し、かつ腫瘍縮小効果が高くなったことで低侵襲に原発巣切除が行えるようになったことから、原発巣切除の意義が見直されるようになった。それらの背景を受けて計画された本試験は、従来積極的原発巣手術の対象とならなかった Stage IV 乳癌に、原発巣切除を行うことで全生存期間を延長できるかどうかを検証する第 III 相試験である。

1) 初期薬物療法に対して「PD」ではない乳癌を二次登録ランダム化の対象とした根拠

乳癌の中には、薬物療法に抵抗性で非常に予後の悪いサブグループが約 20%存在する。これらに対する治療は現在においても困難であり病状は急速に悪化することも多い。こういった患者では、試験的治療の一環である原発巣切除により薬物療法の開始時期が遅れることや、薬物療法を中断してまで原発巣切除術を行うだけの治療期間や全身状態の余裕はない。しかし、そのような薬物療法の効果がなく病変部が急速に増大する患者を、薬物療法開始前に予測して選別することは現時点では不可能である。そのため、本試験では初期薬物療法をまず開始し、「進行(PD: Progressive Disease)」が見られない患者のみを二次登録することで、急速に増悪を来す患者を原発巣切除の対象から除外することとした。

なお、初期薬物療法により「PD」を認めるか否かの効果判定の時期は、初期薬物療法開始から 2~3 か

月後とした。前述のとおり、生命を脅かす転移を認めず、ホルモン感受性を持つ患者に対しては内分泌療法が行われるが、内分泌療法は約半数の患者に奏効し、さらに多くの患者で「PD」を認めず安定した状態が維持される。内分泌療法の奏効期間は多くの患者で半年を上回るため、2～3 か月後の効果判定により急速に腫瘍が増大する患者を選別することは可能と考えられる¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

Stage IV 乳癌における化学療法の効果判定の時期については、ガイドラインなどによる規定はないが、日常診療ではおよそ3か月ごとに行われており、内分泌療法と同様に、化学療法開始から2～3か月の間に効果判定を行うこととした。

2) 両側乳癌を除外し、対側乳房への進展を伴わない乳癌を対象とした根拠

両側乳癌の場合、組織型、ホルモン感受性の有無、HER2 の陰陽性といった生物学的な性質が、病変ごとに左右で異なることがある。その場合、薬物療法をどちらの腫瘍の性質に合わせて決定すべきかについては一定の見解がない。また、両側乳癌は乳房部分切除術の適応とならず、広範な両側乳房切除術が行われるため、しばしば皮膚移植も必要となる。また、乳癌が単発であっても対側乳房への進展を伴う場合、同様に広範な乳房切除術や皮膚移植が必要となる。今回の試験においては、比較的低侵襲で原発巣切除を行い、そのことが生存期間延長に寄与するかどうかを検証することを目的としているため、これらの患者は対象から除外した。

3) 原発巣より出血を認めない乳癌を二次登録ランダム化の対象とした根拠

薬物療法施行中に輸血を必要とするような原発巣からの出血を認める場合は、可及的速やかな原発巣切除が必要である。こういった場合に、本試験に登録され薬物療法単独群に割り付けられると、適切な時期に手術が受けられないという患者の不利益が予想されることから、二次登録ランダム化の対象から除外した。ただし、一次登録時点で出血があっても、初期薬物療法が奏効した場合は出血が見られなくなることも多いため、一次登録の対象には含めた。

4) 脳転移を認める乳癌を対象より除外した根拠

脳転移を有する乳癌に対しては、薬物が血液脳関門を通過しにくい点から、薬物療法ではなく放射線治療が標準治療である。放射線治療の方法としては全脳照射が標準的な方法であり、転移個数やサイズにより定位放射線照射が行われることがある。本試験は薬物療法が標準治療であるため、脳転移を有する場合は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 薬物療法

1) 薬物療法の選択における基本方針

薬物療法は乳癌診療ガイドライン⁸⁾およびHortobagyiにより提唱された治療指針¹⁶⁾を基本概念として行われる。前述のように、薬物療法の選択は、Hortobagyi の治療指針に従い、ホルモン感受性の有無、HER2 の陰陽性、および転移巣が生命を脅かすものか否かにより決定される。一般的に内分泌療法で用いる薬剤は経口剤であり有害反応が軽度であるため、生命を脅かす転移がなく、ホルモン感受性がある場合には、まず内分泌療法が行われる。一方、ホルモン感受性があっても生命を脅かす転移をもつ Stage IV 乳癌に対しては、転移による全身状態の悪化を緊急に改善する目的で化学療法が選択され、ホルモン感受性を持たない患者に対しても化学療法が選択される。

2) 薬剤の選択

上記基本方針に従って、乳癌診療ガイドラインで推奨された薬剤を以下のとおり使用する。

① ホルモン感受性があり、生命を脅かす転移を認めない場合

この場合には、内分泌療法が行われる。ホルモン感受性ありとは、Estrogen Receptor(ER)陽性の場合を指し、生命を脅かす転移とは、肝臓の50%以上を占める肝転移が存在する、多発肺転移や癌性胸膜炎により呼吸状態が悪化している、多発脳転移により日常生活が困難であるなどの状態であり、生命を維持するための積極的な治療を要し外来での通院治療が医学的に困難な状態である(「3.8『生命を脅かす転移』の定義」参照)。

内分泌療法で用いられる薬剤は閉経前と閉経後で異なる。閉経前の患者には抗エストロゲン剤としてタモキシフェン(TAM)が用いられ、それに LH-RH agonist(黄体ホルモン放出ホルモン誘導体)が併用される。閉経前乳癌に対する一次治療として TAM を投与した場合、約 50-60%の患者で SD(Stable Disease: 安定)以上の効果が6か月以上持続するとされている¹³⁾。TAM の有害事象には更年期様症状