

201438045A

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

乳がん術後の適切なフォローアップに関する研究

平成26年度

委託業務成果報告書

研究代表者 増田 慎三

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の委託事業による委託業務として、独立行政法人国立病院機構大阪医療センターが実施した平成26年度「乳がん術後の適切なフォローアップに関する研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託事業 革新的がん医療実用化研究事業

乳がん術後の適切なフォローアップに関する研究

平成26年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 **増田 慎三**

平成27(2015)年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップと インテンシブフォローアップの比較第III相試験 Intensive vs. standard post-operative surveillance in high risk breast cancer patients(INSPIRE).....	1
増田 慎三、北條 隆	
II. 分担研究報告	
1. 再発高リスク乳癌術後患者に対する適切なフォローアップを retrospective および prospective に検討する.....	17
岩田 広治	
2. 再発ハイリスク乳がんに対するフォローアップの標準化.....	19
田村 研治	
3. 当院における現行登録症例.....	21
藤澤 知己	
4. 乳癌術後補助療法としての TC (Docetaxel/Cyclophosphamide)療法 施行例の予後.....	23
原 文堅	
5. JCOG1204 試験症例登録のための施設アンケートについて.....	25
井上 賢一	
III. 学会等発表実績.....	27
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	35
V. 研究成果の刊行物・別刷.....	39

I . 総括研究報告

平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（革新的がん医療実用化研究事業）

「乳がん術後の適切なフォローアップに関する研究」

総括研究報告書

再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの
比較第Ⅲ相試験

Intensive vs. standard post-operative surveillance in high risk breast cancer patients
(INSPIRE)

研究代表者 増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科医長・乳腺外科科長

研究協力者 北條 隆

国立がん研究センター中央病院 乳腺外科 医長

研究要旨 再発高リスク乳癌を対象に、現在の標準フォローアップ法よりも、全身 CT 検査などを加えたインテンシブフォローアップ法の意義を検証する、「再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験(JCOG1204 試験)」を策定し、2014 年から症例登録を開始している。JCOG 乳がんグループの全 36 施設が参加する多施設共同研究である。登録促進策の工夫に知恵を絞っている。

A. 研究目的

乳癌根治術後の標準的なフォローアップは定期的な問診・視触診・マンモグラフィであるが、国内外ともに、エビデンスに乏しいまま、定期的な CT、MRI、骨シンチ等を行うインテンシブなフォローアップを積極的に行っている施設も多く存在する。インテンシブフォローアップは、再発の早期診断と早期治療により生存期間の延長に寄与する可能性がある反面、患者・医療者双方の手間やコスト、放射線被曝、偽陽性診断による過剰診療といったデメリットもあり、インテンシブフォローアップがそれらのデメリットに見合う生存期間延長効果を真に有するか否かはランダム化比較試験による検証が必要である。

本研究は、乳癌根治術後の再発高リスク患者を対象（術後 5 年の再発割合が 30%以上と

推定される条件を設定）とし、インテンシブフォローアップが、標準フォローアップに対して全生存期間において優れているか否かを検証することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 研究組織

本研究は、JCOG 乳がんグループの全 36 施設において実施する。研究協力者の北條隆（試験の学術面での統括を行う）および研究代表者の増田慎三（試験を円滑に進めるための事務的な支援を含めた全体的なサポートを行う）を研究事務局、研究分担者の岩田広治を試験の責任者とする。その他の研究分担者は、JCOG 乳がんグループの一員として、本試験の患者登録、プロトコールに沿った診療、Case Report Form によるデータ提出を行う。

JCOGでは登録中/追跡中のすべての試験に対してJCOGデータセンターによる年2回の中央モニタリングが行われており、登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がモニタリングされ、問題点が参加施設にフィードバックされる。

【分担研究者】

岩田広治（愛知県がんセンター中央病院乳腺科）：JCOG乳癌グループ代表の立場で試験計画・実施

田村研治（国立がん研究センター中央病院、乳腺・腫瘍内科、早期臨床研究センター先端医療科通院センター）：試験計画・実施

藤澤知巳（群馬がんセンター 乳腺科）：試験計画・実施

原文堅（国立病院機構四国がんセンター、乳腺科・化学療法科）：試験計画・実施

井上賢一（埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科）：試験計画・実施

(2) 研究計画

JCOG乳がんグループによる第III相ランダム化比較試験（JCOG1204）として計画した（UMIN000012429）。再発高リスク患者を対象に、標準フォローアップ（定期的な問診・視触診と年1回のマンモグラフィ・腫瘍マーカー検査のみ）と、インテンシブフォローアップ（来院毎の腫瘍マーカー検査、各種画像検査の追加）にランダムに割り付けて経過観察する。

Primary endpointは全生存期間（初回手術からの生存期間）、secondary endpointsは無病生存期間、無再発生存期間、無遠隔再発生存期間、サブタイプ別全生存期間、検査実施回数、検査施行達成割合（インテンシブフォローアップ群のみ）、有害反応発生割合である。

(3) 試験対象患者像

乳癌根治手術が実施できた20歳～70歳の再発高リスク患者。再発高リスク患者は以下のように定義した。この条件を満たす場合、術後5年の再発割合が30%以上と推定される。

術前薬物療法を受けていない場合

ER（エストロゲンレセプター）陽性で腋窩リンパ節転移4個以上

ER陰性で腋窩リンパ節転移1個以上

術前薬物療法を受けていた場合

薬物療法前 ER陽性で術後病理検査で腋窩リンパ節転移4個以上

薬物療法前 ER陰性で術後病理検査で原発巣もしくは腋窩リンパ節に浸潤癌の遺残を認める。

【ランダム割付とフォローアップ】（図1）

上記患者を、施設、ER陽陰性、HER2陽陰性、術前化学療法の有無を割付調整因子として最小化法を用いてA群とB群にランダム割付し、それぞれのフォローアップを行う。

A群：標準的フォローアップ

問診・視触診：手術後3年目までは3か月毎、4・5年目までは6か月毎

マンモグラフィ：手術後5年目まで12か月毎
腫瘍マーカー：手術後5年目まで12か月毎

B群：インテンシブフォローアップ

問診・視触診、腫瘍マーカー：手術後3年目までは3か月毎、4・5年目までは6か月毎
マンモグラフィ：手術後5年目まで12か月毎
胸部CT、腹部CT、骨シンチ、頭部MRIまたはCT：術後3年までは6か月毎、4・5年目までは12か月毎（PET/CTで胸部・腹部CT、骨シンチの代用可）。

(4) 登録数設定根拠と研究期間

インテンシブフォローアップ群に7年生存割合で5%の上乗せがあればインテンシブフォローアップに臨床的な意義があると考えた（標準的フォローアップ群に対するインテンシブフォローアップ群のハザード比：0.81）。片側有意水準 α 5%、検出力80%、登録期間3年、追跡期間7年として各群850名、両群1700名を予定登録数とした。総研究期間は10年。

(5) 倫理的配慮

JCOGにおける研究の科学性・倫理性の監視体制の下、乳癌の専門医として十分な診療実績を有する医師が在籍する基幹病院のみが参加する。各施設でのIRB承認後、患者本人から文書で自発的同意を得る。データベースのセキュリティを確保し、個人情報厳守する。

C. 研究結果

2014年1月から症例登録開始されているが、2015年1月末現在で、96例の登録にとどまる(図2)。36施設中、1施設を除き、IRB承認手続きが今年度中に終了し、全施設の足並みがそろい、徐々にではあるがペースが上向きになってきている。

登録促進の目的で、診察室で用いてもらう説明補助パウチの作成、ポケット版プロトコルの作成、患者説明補助資料として数枚の資料を作成した。また、施設訪問を実施し、実務担当者への試験の意義、実施にあたり具体的な手順などの確認を行い、参加施設の意識向上を図った。各施設からのQ&Aを全施設に周知する目的でQAリストも事務局で作成し、定期配信を行っている。

またホルモン感受性(ER)の低い乳癌は、その予後がいわゆるトリプルネガティブ乳癌と近似することから、ER 1~9%の弱陽性の症例の適格基準を、ER陰性のリスク評価を合わせるプロトコル改訂を行った。

試験進捗に関する問題点の整理と解決策の検討を、2014/12と2015/2にコアメンバー会議にて行った。

D. 考察

本研究から期待される効果は、インテンシブフォローアップ群の全生存期間における優越性が証明された場合、再発の早期発見が生存期間の延長に寄与することが示され、乳癌術後患者の予後改善が得られること、また、エ

ビデンスに基づいて患者さんに検査の意義を説明することが可能になり、多くの乳癌術後患者に恩恵を与えることである。一方、インテンシブフォローアップ群の優越性が証明されなかった場合は、現在エビデンスなく、多くの乳癌患者に対して行われているインテンシブフォローアップの意義が否定され、不要な検査を減らすことができ、年間約 1.4 億円の医療費の削減が見込まれる。

2014年度は試験開始年にあたり、登録スピードが軌道にまだ十分に乘っていない状態であるが、完遂に向け、次年度以降、適格性を満たす患者のスクリーニング漏れがないように、スクリーニング名簿などを活用し、積極的な登録を進めていきたい。

E. 結論

JCOG1204 試験のスタート年としてはまずまずの立ち上がりと考える。試験デザイン論文の細工性を行い、投稿中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 北條 隆: JCOG1204, INSPIRE Trial.(再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験) Cancer Board 7(2), 166-167, 2014.
2. Kataoka A, Masuda N, et al. Clinicopathological features of young patients (<35 years of age) with breast cancer in Japanese Breast Cancer Society supported study. Breast Cancer. 21(6): 643-650, 2014.
3. Masuda N, et al. A phase II study of metronomic paclitaxel/ cyclophosphamide/capecitabine followed by 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophospham

ide as preoperative chemotherapy for triple-negative or low hormone receptor expressing /HER2 negative primary breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 74(2): 229-238, 2014.

4. Kimura M, Masuda N, et al. Phase III randomized trial of toremifene versus tamoxifen for Japanese postmenopausal patients with early breast cancer. *Breast Cancer*. 21(3): 275-283, 2014.
5. Niikura N, Masuda N, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer of each subtype: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 147(1): 103-112, 2014.
6. Takada M, Masuda N, et al. Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a multicenter retrospective observational study (JBCRG-C03 study). *Breast Cancer Res Treat*. 145(1): 143-153, 2014.
7. Hayashi N, Masuda N, et al. Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: a multicenter retrospective analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 149(1): 277-284, 2014.

2. 学会発表

1. Masuda N, Iwata H, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for patients with brain metastases from breast cancer: A multicenter cohort analysis.

ESMO2014 @Madrid, poster presentation(364P), September, 2014.

2. Hayashi N, Masuda N, et al. Prognostic factors of HER2-positive breast cancer patients who develop brain metastasis: A multicenter retrospective analysis. *SABCS @San Antonio*, December, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

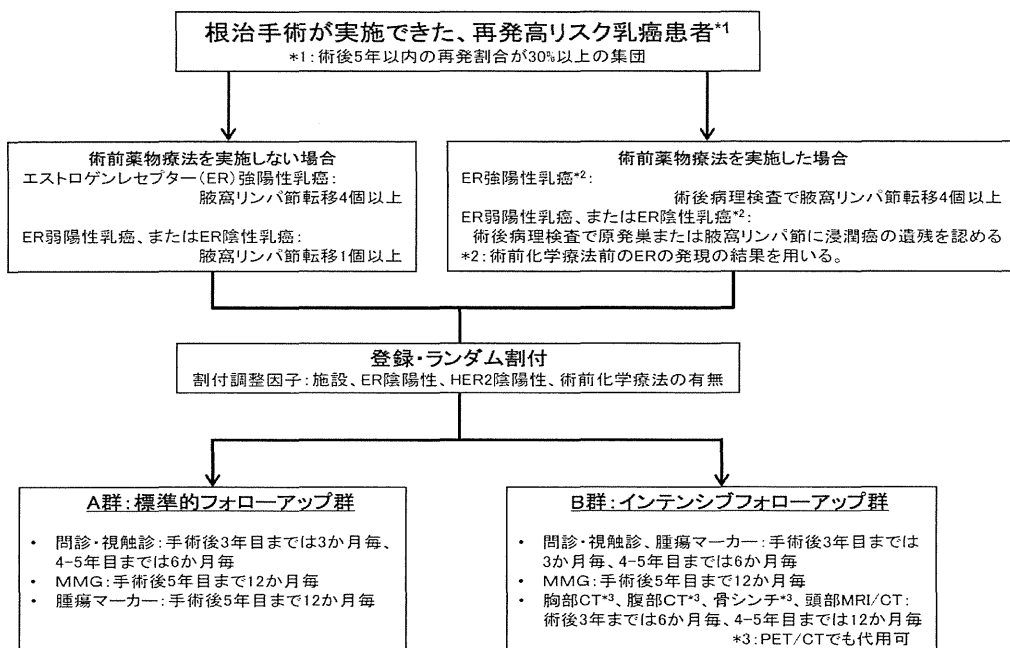


図1: JCOG1204試験シエマ

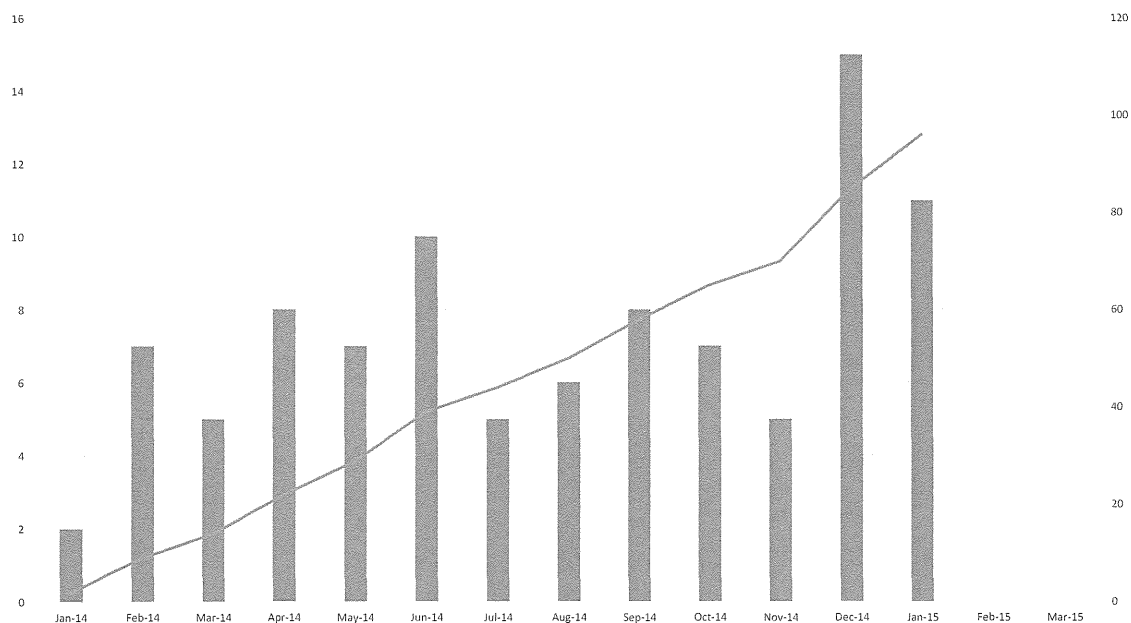


図2: JCOG1204試験登録状況 (～2014.1)

ポケット版マニュアルの作成

選択基準

1. 浸潤性乳癌と診断
2. 登録日前84日以内乳癌根治切除術(乳房切除断端に浸潤癌の露出なし、乳管内成分のみの露出は適格とする。)が行われている。登録時に術後補助療法や、放射線療法が既に開始されていても適格。
3. 病理学的に腋窩リンパ節転移の有無が確認されている。
(腋窩リンパ節転移陽性：pN1またはOSNA++以上)
①術前薬物療法が施行されていない場合：
ER10%以上：リンパ節転移4個以上
ER10%未満：リンパ節転移1個以上
②術前薬物療法が施行された場合：
ER10%以上：リンパ節転移4個以上
ER10%未満：リンパ節転移1個以上
あるいは乳房内に浸潤癌の遺残を認める
・ERの発現割合は、術前化学療法前の病理検査結果を用いること。
4. 登録日前168日(24週)以内の下記に示す検査により、対側乳がんや遠隔転移がない。
 - ・対側乳房：マンモグラフィ
 - ・胸部：胸部造影CT or PET/CT
 - ・腹部：腹部造影CT or PET/CT or 腹部エコー
 - ・骨：骨シンチグラフィ or PET/CT
 - ・脳：中枢神経症状がある場合：CT or MRI
5. ER・HER2の状況が確認されている。
6. 異時性、同時性を問わず両側乳癌ではない。

除外基準

7. 以下のいずれにも該当しない。
 - ・既往症・合併症により、年1回以上の頻度で定期的に腫瘍マーカー、胸部CT、腹部CT、骨シンチグラフィ、頭部MRI/CTのいずれかの検査を受けている。
 - ・既往症・合併症により、定期的に3か月毎の腫瘍マーカー検査、6か月毎の胸部CT、腹部CT、骨シンチグラフィ、頭部MRI/CTを受けることができない。
 8. 20歳以上、70歳以下の女性
 9. ECOG PS=0 or 1である。
 10. 文書で同意が得られている。
- ### 除外基準
1. 活動性の重複がん(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がん(含めない))
 2. 全身的治療を要する感染症
 3. 精神病または精神症状の合併
 4. ステロイド剤の継続的な全身投与
 5. インスリンの持続的使用、またはコントロール不良の糖尿病を合併
 6. コントロール不良の高血圧
 7. 不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往
 8. 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫

JCOG 1204 ver1.1

“INSPIRE”

再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップと
インテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験

UMIN000012429

連絡先

●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
〒464-8681 愛知県名古屋千種区鹿子殿 1-1
TEL：052-762-6111 FAX：052-764-2941
E-mail：hiwata@aichi-cc.jp

●研究事務局：北條 隆

国立がん研究センター中央病院 乳腺外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL：03-3542-2511 FAX：03-3542-3815
E-mail：tahojo@ncc.go.jp

●研究事務局：増田 慎三

国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科
〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14
TEL：06-6942-1331 FAX：06-6946-3608
E-mail：nmasuda@alpha.ocn.ne.jp

PS、身長、体重	登録前 3ヶ月	術後 6ヶ月	1年 9ヶ月	1年 3ヶ月	1年 6ヶ月	1年 9ヶ月	1年 12ヶ月	2年 3ヶ月	2年 6ヶ月	2年 9ヶ月	3年 3ヶ月	3年 6ヶ月	4年 3ヶ月	4年 6ヶ月	5年 3ヶ月	5年 6ヶ月	5年 以降
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■
乳房検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	■
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MMG	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CEA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CA15-3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
胸部CT or PET/CT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腹部検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
腹部CT or PET/CT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
骨検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
骨シンチ or PET/CT	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
頸部検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CT or MRI	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
記録用紙提出	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
追加調査用紙提出	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

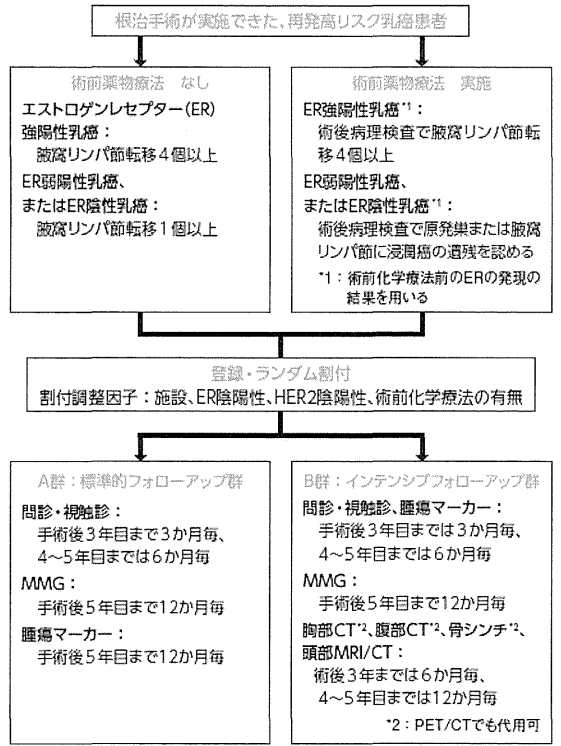
◎：標準フォローアップ群、インテンシブフォローアップ群共に実施
 ○：インテンシブフォローアップ群のみ実施
 ■：年1回以上実施
 ▲：追加調査用紙は術後5年以降を含めて年2回、決められた時期に提出
 *1：腫瘍エコー検査でも可
 *2：5～9ヶ月間
 *3：術後5か月目は、いずれの画像検査も行わない

手術先行症例

免疫染色	LN0個	転移1個	転移2個	転移3個	4個以上
ER陽性細胞 10%未満	×	×	×	×	×
ER陽性細胞 10%以上	×	×	×	×	×

術前薬物療法施行

リンパ節免疫染色	LN0個 PCR	LNあるいは乳腺に浸潤癌の遺残あり	転移1個	転移2個	転移3個	4個以上
ER陽性細胞 10%未満	×	×	×	×	×	×
ER陽性細胞 10%以上	×	×	×	×	×	×



主要評価項目 : 全生存期間
 副次的評価項目 : 無病生存期間、無再発生存期間、無遠隔再発生存期間、サブタイプ別全生存期間、検査実施回数、検査施行達成割合 (B群のみ)、有害反応発生割合
 予定登録数 : 1700名
 症例登録期間 : 2013年11月28日～2016年11月
 追跡期間 : 登録終了後7年
 総研究期間 : 10年

JCOG1204

再発高リスク乳癌術後患者の標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの比較第Ⅲ相試験

説明補助資料

乳癌術後のフォローアップ

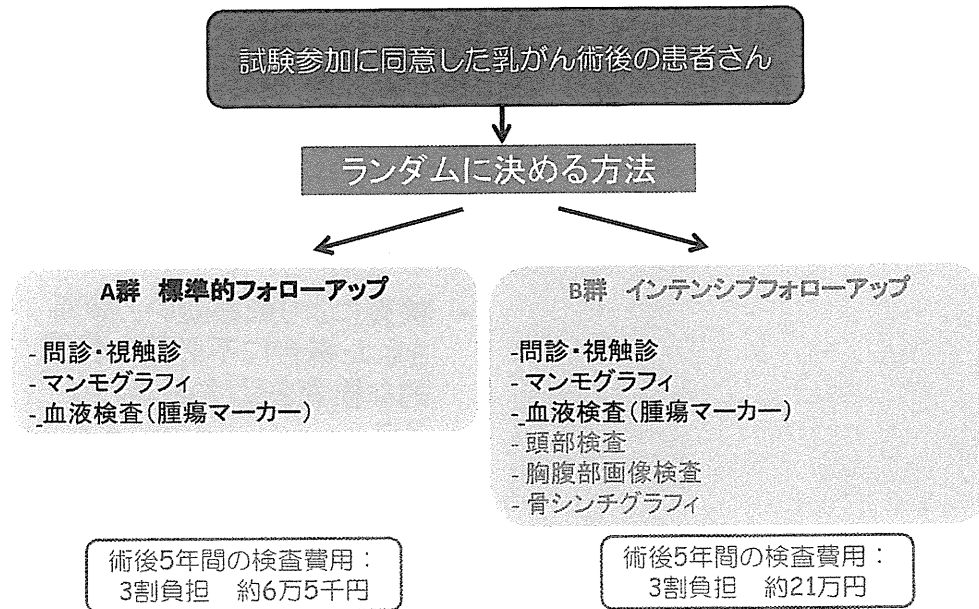
推奨フォローアップ (当院のフォロー)

- 問診、視触診：
術後1-3年：3-6か月間隔
術後4-5年：6-12か月間隔
- MMG：1回/年
- 腫瘍マーカー：1回/年
- 転移を疑わす症状が出現したときは適宜画像検査を行う。

有用性の認められていない検査 乳癌診療ガイドラインより2013年度版

- 血液検査
- 腫瘍マーカー
- 胸部X線
- 胸腹部CT
- 肝臓超音波検査
- 乳房MRI
- 頭部MRI
- 骨シンチグラフィ
- FDG-PET

臨床試験のデザイン



試験の意義

「標準的フォローアップ」
に比べて
「インテンシブフォローアップ」
が優れているかどうかを確かめる試験。



インテンシブフォローによって 期待される利益と予想される不利益

期待される利益

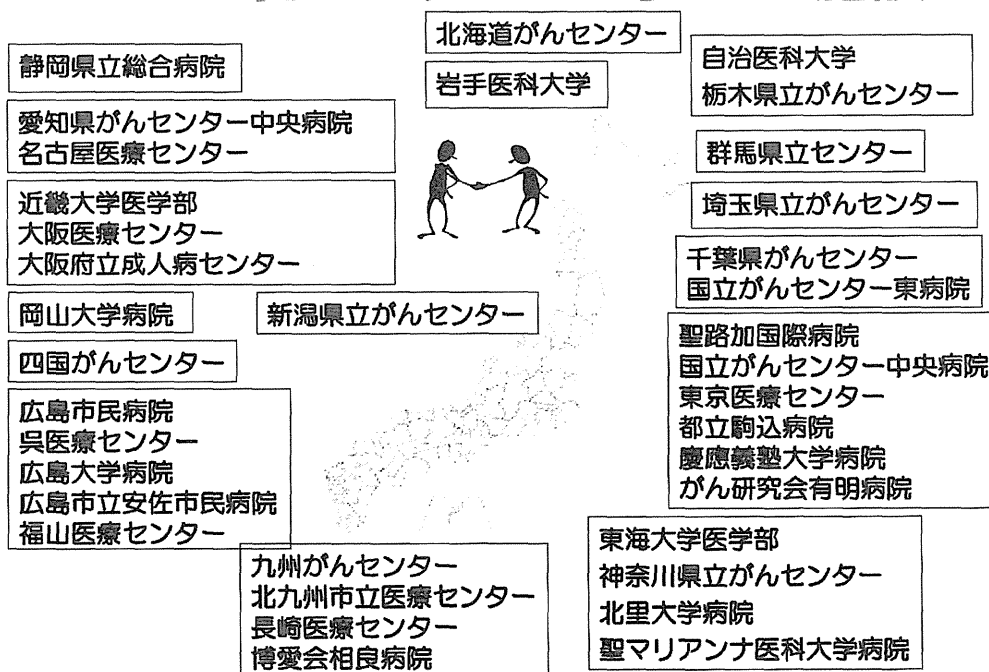
- ・ 転移の早期発見による予後の改善

予想される不利益

- ・ 被曝
- ・ 検査費
- ・ 検査により転移疑いと診断された場合に不必要な侵襲的な検査を受けてしまうリスク



JCOG乳がんグループ参加36施設



JCOG1204 (INSPIRE Trial)

適格基準(抜粋)

- 1) 登録日の年齢が20歳以上、70歳以下の女性、PSが0-1
- 2) 登録日前84日(12週)以内に肉眼的に遺残なく根治切除が行われ、乳房切除断端に浸潤癌の露出を認めない。
- 3) SNBまたは腋窩リンパ節郭清により腋窩リンパ節転移の状況が病理学的に確認され、以下のいずれかを満たす。
 - ①NACが施行されていない場合：
 - ・ER強陽性では腋窩リンパ節転移個数が4個以上。
 - ・ER弱陽性/ER陰性では腋窩リンパ節転移が1個以上。
 - * ER強陽性・免疫組織染色でER陽性細胞が10%以上存在。またはAllred scoreでProportion scoreが3点以上
 - * ER弱陽性・免疫組織染色にてER陽性細胞が1%以上、10%未満存在。または、Allred scoreで① Proportion score: 2点、もしくは、② Proportion score: 1点かつIntensity score: 2-3点。
 - ②NACが施行された場合：
 - ・ER強陽性では腋窩リンパ節転移個数が4個以上。
 - ・ER弱陽性やER陰性では原発巣or AXLNに浸潤癌の遺残を認める。
 - * NACが少しでも行われていれば「NACが施行された」とする。
- 4) 登録前168日(24週)以内に遠隔転移がないことが確認されている(脳に関しては、中枢神経症状がある場合のみで可)

除外基準

- 1) 異時性、同時性両側乳癌(DCIS含む)
- 2) 合併症等により、腫瘍マーカー(CEA, CA15-3)、胸腹部CT、骨シンチ、頭部MRI/CTのいずれかの検査を受けている方。

先生方へ

➤ 検査の許容範囲

- ・3ヶ月毎の場合: 前後1ヶ月
- ・それ以外: 前後2ヶ月

➤ スケジュール管理はCRCが行い伝言板でお知らせします。検査の予約は先生方をお願いします。

➤ 可能な限り当院での検査を推奨するが、やむを得ない事情により他院で検査を行う場合には、結果を保管してください。

➤ 骨シンチはTc-MDPと規定されています。

JCOG1204 (INSPIRE Trial)

標準的フォローアップ群

	登録前	術後																	
		3か月	6か月	9か月	1年	3か月	6か月	9か月	2年	3か月	6か月	9か月	3年	6か月	4年	6か月	5年	5年以降	
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
乳房検査	視診・触診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
	マンモグラフィ	○				○			○				○		○		○		
血液検査	CEA, CA15-3	○				○			○				○		○		○		
胸部検査	胸部CT or PET/CT	○																	
腹部検査	腹部CT or PET/CT	○*1																	
骨検査	骨シンチCT or PET/CT	○																	
頭部検査※2	CT or MRI	○*2																	

インテンシブフォローアップ群

	登録前	術後																	
		3か月	6か月	9か月	1年	3か月	6か月	9か月	2年	3か月	6か月	9か月	3年	6か月	4年	6か月	5年	5年以降	
診察	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
乳房検査	視診・触診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◎
	マンモグラフィ	○				○			○				○		○		○		
血液検査	CEA, CA15-3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
胸部検査	胸部CT or PET/CT	○				○			○			○		○		○		○	
腹部検査	腹部CT or PET/CT	○*1				○			○			○		○		○		○	
骨検査	骨シンチ or PET/CT	○				○			○			○		○		○		○	
頭部検査※2	CT or MRI	○*2				○			○			○		○		○		○	

◎: 術後5年以降は年1回

*1 腹部エコー検査でも可

*2 中枢神経症状がある場合のみ必須

●費用について

標準的フォローアップ群: 5年間の検査でおおよそ6万5千円。自己負担額は3割を負担で約2万円。

インテンシブフォローアップ群: 5年間の検査でおおよそ70万円。自己負担額は3割を負担で約21万円。

*ただし、使用する造影剤や検査方法により金額が多少異なることがあります。

JCOGバイオバンクへの試料の提供と将来の利用について(付随研究について)

治療に際して採取されたがんの一部(組織)、および新たに採血させていただく血液を、将来の研究に使用させていただけないかというお願いです。

(標準的フォローアップとインテンシブフォローアップの試験(本試験)に参加いただいた方に、更にこの付随研究に参加いただけるかどうかのお願いです)

組織や血液を用いて遺伝子やタンパク質などを調べる研究が、がんの病因解明や、新たな抗がん剤・治療法・診断法を開発するうえで、非常に重要となっています。

試験の方法は、組織の収集と血液の採取になります。組織は新たに採取するのではなく、既に採取され現在当院に保管している組織を使用します。血液は新たに14mlを採血させていただきます。

付随研究に同意されない場合でも不利益になることはありませんし、本試験のみに参加いただけます。

Q&Aリスト (2015.2) 現在

		Q	A
1	2013/11/7	4-5年目は半年毎の検査となりますが、ER陽性ではホルモン剤処方があります。当院では3ヶ月分しか処方できないため、患者さんは処方の方の来院が必要です。まずそれが許容されますでしょうか。 このとき視触診はできないわけですが、問診をとることも不可でしょうか。 また、視触診しないホルモン剤処方の方の来院時、患者さんから創部にしこりを自覚する、あるいは気になるなど訴えがあった場合も視触診をすることは不可でしょうか。訴えがあっても診察しないというのはどうかと院内で意見がありました。	1. 問診は通常診療通りでお願いします。特に規定はしません。 2. 視診触診は、プロトコル8.5に記載のスケジュールに合わせて行ってください。もちろん規定外のタイミングで、症状や訴えがあった際の、視診触診の実施は可能です
2	2013/11/27	造影剤アレルギーや腎機能障害がある場合の評価は単純CTでも可となっておりますが、造影剤アレルギーや腎障害がない場合でも単純CTにて評価することは許容されますでしょうか。	今回の試験におきましては、試験精度の担保のため、全施設一律で、造影剤アレルギーや腎機能障害がある場合を除き、造影CTをお願いいたします。施設の状況があることは理解しますが、この件以外にも、通常診療を工夫して変更し、プロトコルにできる限り合わせて試験進捗を行う方針を班会議では確約していますので、ご協力をお願いいたします。
3	2013/11/27	当院では、基本的に「患者イニシャル」の記載不可と「生年月日」は「生年月」までの記載というルールがあり、それぞれの研究事務局へ記載不要の確認をしています。本研究JCOG1204では、いかがでしょうか？記載不可となりますか？	いずれも出来るだけ出していただくことを推奨しておりますが、医療機関の方針でどうしても提出不可の場合はイニシャルはX.X、生年月日の日は一律1日としてご提出ください。JCOGプライバシーポリシーの7ページを参照ください。
4	2013/12/18	現在候補に挙がっている症例が、術前CEAが6.33と施設基準値を超えています。 CRFの「プロトコル検査開始前報告3」に「術前の値が施設基準値以上だった場合には術後に再検した値を記入」とありますが、まだ術後の再検が未実施の状態です。どうすればいいでしょうか。	登録開始前報告の検査（腫瘍マーカー）は登録日前の168日以内であればよいので、登録日も大丈夫です。登録時に再確認ができてることが重要となります。 腫瘍マーカーが基準値より高い場合でも、遠隔転移がなければ、登録には問題ありません。登録後のフォローの参考としていただければよいです。 腫瘍マーカーが基準値を超えている症例に関しては、 ① 今画像検査等で遠隔転移がないことが確認されている。 ② 実臨床において、転移がない症例で腫瘍マーカーが基準値以上であることが多々あること ③ 画像検査で遠隔転移がなく、腫瘍マーカーが基準値以上の症例はstage4とせず治療を行っていることより、患者選択基準より削除しております。 ただし、登録後に行った規定の検査以外の検査はすべて拾い上げることになります。よって、他癌の合併の可能性（胃腸系）に関しては各施設でのご判断でなるべく登録前に行っていたければ幸いです。便潜血検査によるスクリーニングなどが候補になるかと思えます。
5	2014/2/14	骨シンチに関して：日常診療では骨シンチを術前検査にも使用しておりません。（大きな転移はCTの骨条件で判断している）そのため登録に間に合わなくなる可能性があります。CTで判断して、登録後で骨シンチというのは許容されるでしょうか。	今回のプロトコル上、骨シンチあるいはPET/CTでの確認が必要となります。検査は必須となります。登録後、骨シンチは許容されません。
6	2014/2/14	PST症例に関してER(+)+HER2(+)+の症例はER(+)+としてpNが4個以上が必要なのでしょうか。	ER(+)+の適格性を適応しますので、n>=4個以上必要です。
7	2014/2/14	日常診療でCEA、CA15-3の他にBCA225とNCC-ST439の腫瘍マーカーを測定しております。本試験ではこれらを測定することは許容されないのでしょうか。ルーチンの腫瘍マーカーを選択すると自動的に4項目がオーダーされてしまいます。	腫瘍マーカーに関しましても、他の検査と同様に予定の検査はCEAとCA15-3となります。 その他の腫瘍マーカーは、他の検査（胸部レントゲン、内視鏡、腹部エコーなど）と同様に行っていけないわけではありませんが、検査内容を申告していただき、規定外検査（40ページ 11.3.6.検査回数2）プロトコル規定外検査に記載）として収集する予定です。

8	2014/3/3	6-2手術時の腋窩リンパ節転移の個数 ER陽性陰性、術前化学療法ありなしで項目がございますが、当院では術前化学療法前にセンチネルリンパ節生検をおこなっています。 センチネルリンパ節生検が転移があり、術前化学療法後に主病変も含めた腋窩廓清を行った場合、その腋窩リンパ節転移の個数は合計の数ということで理解してよろしいでしょうか。	術前薬物療法が施行された場合、手術後の病理検査にて、ER陽性乳癌では腋窩リンパ節転移個数が4個以上、ER陰性乳癌では原発巣または腋窩リンパ節に浸潤癌の遺残を認める。 となっております。 今回のような複数回の手術が行われた症例における病理情報についてですが 1) ①センチネル生検→薬物療法→②根治手術は 術前薬物療法が施行された場合となり、②のみが手術標本による病理結果となります。 よってリンパ節の病理診断は②のみとなります。 2) 薬物療法→①手術→②追加手術（追加切除など）は 術前薬物療法が施行された場合となり、①と②が手術標本による病理結果となり、腋窩リンパ節に関する病理情報は①と②を合わせた結果となります。
9	2015/1/16	術前薬物療法でFEC療法を施行しましたが、CRFで該当する項目がありません。	CEF=FECと考えていただき、CEFにチェックください
10	2015/1/16	術前薬物療法でCE療法を施行しましたが、CRFで該当する項目がありません。	EDC移行を近日中に完成予定です。その際にチェック項目を追加する予定です。それまではその他に記載ください
11	2015/1/16	術前薬物療法でアブラキサン療法を施行しましたが、CRFで該当する項目がありません。	EDC移行を近日中に完成予定です。その際にチェック項目を追加する予定です。それまではその他に記載ください
12	2015/1/16	術前薬物療法開始前にSLNBを実施。根治手術の際に腋窩に対する手術を実施しなかった場合、CRFの腋窩廓清手技のチェック項目に該当する項目がありません。	EDC移行を近日中に完成予定です。その際に「なし」のチェック項目を追加する予定です。その際に、腋窩廓清手技→腋窩への手術手技と項目表示を変更する予定です
13	2015/1/16	TNM分類と臨床的腫瘍径のサイズ記載について（画像などから推定する浸潤径が4cm、非浸潤巣を想定する部分を合わせた腫瘍径が8cmの場合、T2にチェックされるが、腫瘍径は8cmを記載すればいいのか、4cmと記載するのがいいのか？）	T分類は乳癌取扱い規約で画像や臨床所見を総合的に判断し、浸潤径を想定したサイズなどに応じて分類されます。「腫瘍径」のサイズについては、T分類の根拠になったサイズを記載いただき、T分類と整合性を取っていただくようにお願いします
14	2015/1/30	PET/CTについての質問です。 当院のPET/CTのquality controlをどのように評価したらよろしいでしょうか？	画像のquality controlに関しましては、JCOG1204試験のみならず、多くの試験で検討しなければならない項目の一つであります。JCOG1204試験においてPET/CTのquality controlに関しましては、厳密な条件を規定しておりません。 ・JCOG1204試験の目的は、問診・視触診・MMGのみの標準的フォローアップに対して、日常臨床で使用されている画像検査（CT、MRI、PET/CT等）を追加することで予後の改善が見込まれるかを検討する試験であります。さらに今回の試験におきましては、どの所見で再発を疑うかは主治医の判断としております（問診・視触診・画像所見）。主治医判断では異なってくる可能性もありませんが、JCOG乳癌グループは国内の乳癌診療の選抜施設であること、“施設”が割り付け調整因子であることから、ある程度調整されると考えます。 ・検査の精度を見る試験ではないこと。ただし、検査の間隔、頻度、最低限の撮像条件はプロトコールに記載しております。 以上より現時点に関しましては、画像検査にquality controlの条件を規定せずに試験を行っております。さらに画像検査委関しましては、PET/CTのみならず、さらには今後開発されるかもしれない新しい診断技術の進歩の際に、普遍的に本試験のデータが受け入れられるために、あえて一つのモダリティでなく、様々なモダリティの検査を許容しております。しかし、より小さな胸部転移巣を検出するため、胸部レントゲンでなくCTとしており、腹部検査に関しましては、エコー検査では検査の技術の優劣により転移巣の検出に差が出ることを考慮し、画像の検出に施設間差の小さいCT、MRI、PET/CTにしております。

15	2015/2/11	<p>潜在性乳癌にて腋窩郭清のみをおこないました。8個のリンパ節転移がありリンパ節の転移細胞からして乳癌の転移と考えてよいとのコメントを病理の先生からいただいております。</p> <p>またリンパ節のBiologyがER(-)PgR(+) 10-50%HER2(+)score3でした。</p> <p>今回は術前のMRIでも乳房内に微小病巣は認めませんでしたので真の潜在性乳癌であり、乳房での組織学的診断はされておられません。しかしながら十分に再発高リスクと考えられ、JCOG1204の目的と</p> <p>するところと合致し、エントリー可能かと考えているのですがその可否についてご教授いただけないでしょうか。</p>	<p>下記理由より不適格となります。</p> <p>現プロトコルでは</p> <p>1) 現在のプロトコルでは乳房原発巣からの生検または手術標本にて組織学的に浸潤性乳癌と診断されている。</p> <p>と規定しております。</p> <p>さらに</p> <p>2) 登録日前84日以内に乳房に対する局所療法として肉眼的に遺残なく根治切除（乳房切除術あるいは乳房温存手術）が行われており、乳房切除断端に浸潤癌の露出を認めない。</p> <p>としております。</p>
16	2015/2/11	<p>平成26年度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）</p> <p>「HER2陽性乳癌に対する術前抗HER2抗体療法における効果予測マーカーの探索」（向井班）のプロトコル、HER2陽性乳癌に対する術前トラスツズマブ+化学療法におけるKi-67 indexを用いた治療選択研究 - ランダム化第Ⅱ相試験</p> <p>との重複登録は可能でしょうか？</p> <p>術前薬物療法が施行され、主要評価項目の評価は終了したあとで、手術後の治療やフォローアップに関しては登録開始後6か月、9か月、12か月に心エコー検査が規定されています。</p>	<p>向井班との複数試験登録は困難と判断いたしました。</p> <p>理由：JCOG1204はフォローアップ検査の種類と頻度を多くすることがOSの延長に寄与するかを検証する「検査」の試験ですので、プロトコルで規定された時期に検査を実施することが非常に重要です。そこで、問診・視触診・検査の時期がJCOG1204は“手術日”を起算日としてプロトコル・スケジュールを組んでおりますが、向井班は“プロトコル治療開始日”が起算日となっております。術前化学療法は3か月間のため検査時期が一致することが多いと思われませんが、化学療法の延期等でスケジュールにずれが生じることがあり得ること、さらに術後3年目以降ではJCOG1204試験のスケジュールの間隔が長くなることで、スケジュール調整が困難となる可能性が高くなり、プロトコルで規定された“検査”の試験にも関わらず両試験に登録することで、検査・診察のスケジュールが守られない可能性が出てきます。</p> <p>以上より、JCOG1204と向井班の試験との複数試験登録は難しいと判断いたしました。</p>
17	2015/2/26	<p>プロトコル検査期間中の画像検査の方法は、途中で変更可能でしょうか？</p> <p>(例えば、術後12ヶ月目の検査は「MMG、胸部部CT、骨シンチ、頭部MRI」を行い、術後1年半の検査では「MMG、PET/CT、頭部MRI」を行う。)</p>	<p>問い合わせの検査内容での途中変更は可能です。</p> <p>JCOG1204試験は画像検査の精度を見る試験ではなく、日常臨床で使用されている画像検査を追加することで予後の改善が見込まれるかを検討する試験であります。よって、プロコルで規定されている下記検査間の変更は問題ありません。</p> <p>胸部画像検査：胸部造影CT、PET/CT</p> <p>腹部画像検査：腹部造影CT、PET/CT</p> <p>骨検査：骨シンチグラフィ、PET/CT</p> <p>頭部検査：造影CT、造影MRI</p> <p>*造影が施行できない患者においては単純CTあるいは単純MRIでも可</p>