

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」

分担研究報告書

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

研究分担者 岩田広治

愛知県がんセンター中央病院 副院長兼乳腺科部長

研究協力者 石黒淳子、小泉圭

愛知県がんセンター中央病院 レジデント、任意研修生

#### 研究要旨

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検討するために、自施設の術後患者さんの心の変化を検証し論文化した。さらに多施設共同試験として過去に行われた JCOG9401, 9404 試験のデータを再検討して論文化した。さらに prospective に検討するために、JCOG1204 試験の試験代表者として試験を統括管理している。

#### A．研究目的

1. 根治手術後の再発高リスク乳癌患者を対象とし、標準的フォローアップに対するインテンシブフォローアップの全生存期間における優越性をランダム化比較試験にて検証する。
2. 過去に登録された JCOG 試験の再検討。
3. 乳癌術後患者の心の変化を検証する。

#### B．研究方法

1. 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）を計画し、primary endpoint：全生存期間、secondary endpoint：無病生存期間、無再発生存期間など。1,700例を目標に試験を遂行中であり、試験代表者として試験全体の統括をしている。
2. JCOG9401,9404試験の結果を論文化
3. 当院で手術をした乳癌術後患者の心の変化のアンケート調査

#### C．研究結果

1. 2015.1 月末現在、96 例の登録中。
2. 2 つの論文が accept された。
3. 乳癌術後患者の心の変化が明らかになった。

#### D．考察

JCOG9401,9404 試験の結果から subtype 別に化学療法の有効性に違いがあることが再確認された。

JCOG1204 試験では試験続行に大きな障害となる有害事象は生じていない。

#### E．結論

乳癌術後患者は少なからず心の負担を感じており、適切なフォローアップの重要性が明らかになった。現在登録中の JCOG1204 試験を継続して遂行する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Aihara T, Iwata H, et al. Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer : efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial. Breast Cancer Res and Treat. 2014, 148(2):337-343.
2. Shien T, Iwata H, et al. Tamoxifen plus tegafur-uracil (TUFT) versus tamoxifen plus Adriamycin (doxorubicin) and cyclophosphamide (ACT) as adjuvant therapy to treat node-positive premenopausal breast cancer (PreMBC): results of Japan Clinical Oncology Group Study 9404. Cancer Chemother Pharmacol. 2014, 74(3):603-609.
3. Momino K, Iwata H, et al. Psychometric properties of the Japanese version of the concerns about recurrence scale (CARS-J). Jpn J Clin Oncol. 2014, 44(5):456-462.
4. Akechi T, Iwata H, et al. Contribution of problem-solving skills to fear to recurrence in breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat. 2014, 145(1):205-210.
5. Shien T, Iwata H, et al. Tamoxifen versus tamoxifen plus doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant therapy for node-positive postmenopausal breast cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group Study. Int J Clin Oncol. 2014, 19(6):982-988.

### 2. 学会発表

1. Naito Y, Iwata H, et al. Low body mass index (BMI) is associated with poor survival in Japanese patients with early breast cancer; an exploratory analysis of prospective randomized phase III trials N-SAS BC02 and 03. SanAntonio Breast Cancer Symposium @SanAntonio, 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

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」

分担研究報告書

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

研究分担者 田村研治

独立行政法人国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 科長

#### 研究要旨

根治手術後に再発高リスクを有する乳癌患者を対象とし、術後のフォローアップ方法について、問診・視触診、マンモグラフィ検査、腫瘍マーカー、胸部画像検査、腹部画像検査、骨転移検査、脳転移検査を加えたインテンシブフォローアップが、標準的フォローアップと比較して、primary endpoint である 7 年全生存期間を延長できるかをランダム化比較試験で検証する。

国立がん研究センター中央病院は、研究事務局、及び、研究分担者として症例の登録、進捗管理、グループの班会議の補助、中間モニタリングの作成補助などを施行した。現在、順調に登録されている。

#### A．研究目的

根治手術後に再発高リスクを有する乳癌患者を対象とし、術後のフォローアップ方法について、問診・視触診を 3 年間は 3 ヶ月ごと、5 年目までは 6 か月ごとに行い、マンモグラフィ検査を年 1 回、腫瘍マーカーを含んだ採血を初期治療後 3 年間は 4 回/年、その後 5 年目までは 2 回/年に加え、胸部画像検査、腹部画像検査、骨転移検査と脳転移検査を加えたインテンシブフォローアップが、標準的フォローアップである問診・視触診が初期治療後 3 年間は、3 ヶ月ごと、5 年目までは 6 か月ごと、マンモグラフィ検査は年 1 回、腫瘍マーカーを含む採血を年 1 回に対して優れていることをランダム化比較試験にて検証する。

primary endpoint：7 年全生存期間

secondary endpoints：無病生存期間、無再発生存期間、無遠隔再発生存期間、初再発部位別全生

存期間、サブタイプ別全生存期間、規定外検査数、検査施行達成割合（B 群のみ）

#### B．研究方法

JCOG 乳がんグループを用いて、多施設共同研究を施行する。

（登録基準）

以下の基準をすべてみたす患者を登録適格症例とする。

- 1) 乳房原発巣からの生検あるいは手術標本にて組織学的に浸潤性乳癌（浸潤性乳管癌および特殊型）と診断されている。
- 2) 乳房に対する局所療法として根治治療（乳房切除術あるいは乳房温存手術）が行われている。
- 3) センチネルリンパ節生検あるいは腋窩リンパ節郭清により、腋窩リンパ節転移<sup>\*4</sup>の状況が病理学的に確認されている。
- 4) 登録の 84 日以内に遠隔転移がないことが確認

されている。

5) 生検あるいは手術標本にて、エストロゲンレセプター (ER)の発現状況およびHER2の発現状況が調べられている。HER2の発現が2+の場合はFISH法によりHER2遺伝子増幅の有無が確認されている。

6) 術前薬物療法が施行されていない患者においては、ER陽性乳癌はリンパ節転移個数が4個以上の患者、ER陰性乳癌では、リンパ節転移が少なくとも1個以上存在する。

7) 術前薬物療法が施行された患者<sup>\*7</sup>においては、ER陽性乳癌は手術後の病理検査でリンパ節転移個数が4個以上の患者、ER陰性乳癌では手術後の病理検査で原発巣あるいは腋窩リンパ節に浸潤癌の遺残を認める。

8)術前薬物療法後に根治手術を行った患者または根治手術を行った患者に対して、規定されている後治療が予定されている。

9) 登録時の年齢が20歳以上、70歳以下である。

10) Performance status(ECOG)が0、1のいずれかである。

11) 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。

## C . 研究結果

平成 27 年 2 月 12 日現在、国立がん研究センター中央病院として 13 例を登録した。(JCOG 乳がんグループ全体として 100 例)

## D . 考察

分担研究者として、13%の登録に貢献した。今後、CTCなどのバイオマーカー付随研究などについて計画したい。

## E . 結論

順調に登録が進んでいる。

## F. 研究発表

なし

## 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

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」

分担研究報告書

当院における現行登録症例

研究分担者 藤澤 知巳

群馬県立がんセンター 部長

研究協力者 柳田 康弘、宮本 健志、森本 亜希子

群馬県立がんセンター 診療部長、医局員

#### 研究要旨

根治手術後の再発高リスク乳癌患者を対象とし、標準的フォローアップに対するインテンシブフォローアップの全生存期間における優越性をランダム化比較試験にて検証する。

#### A．研究目的

ASCO(American Society of Clinical Oncology)のガイドラインでは、GIVIO 試験、Grunfeld ら、Gulliford ら、Rosselli Del Turco らなどによるランダム化比較試験のデータをもとに、乳癌の術後フォローアップの検査に関して年 1 回のマンモグラフィのみのフォローアップが推奨されている。わが国においても、独自のデータはないが、海外のガイドラインやランダム化比較試験を参考に作成された日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは、マンモグラフィおよび問診・視触診のフォローアップのみが推奨されている。これらの術後フォローアップの意義を検証したランダム化比較試験の中でも pivotal study とされているのは GIVIO 試験と Rosselli Del Turco らの試験である。しかし、これらは主に 1980 年代に施行されたランダム化比較試験の結果に基づくところが大きく、その後新たな臨床試験の結果は出されていない。上記のランダム化試験以降、画像検査の精度が向上し、再発後の化学療法の治療効果も大幅に向上した現在、

インテンシブフォローアップにより再発を早期発見することで予後が改善する可能性は十分にあると考えられる。

#### B．研究方法

以下に各群検査法を示す

##### A 群:標準的フォローアップ

###### 1 問診・視触診:

術後3年間は3か月毎、術後4年目、5年目は6か月毎、術後5年より後は試験終了まで1年毎。

###### 2 マンモグラフィ:

術後1年、2年、3年、4年、5年に施行。術後5年より後の検査間隔は規定しない。

###### 3 腫瘍マーカー(CEA、CA15-3):

術後1年、2年、3年、4年、5年に施行。術後5年より後の検査間隔は規定しない。

##### B 群:インテンシブフォローアップ

###### 1 問診・視触診:

術後3年間は3か月毎、術後4年目、5年目は6か月毎、術後5年より後は試験終了まで1年毎。

## 2 マンモグラフィ:

術後1年、2年、3年、4年、5年に施行。術後5年より後の検査間隔は規定しない。

## 3 腫瘍マーカー(CEA、CA15-3):

術後3年間は3か月毎、術後4年目、5年目は6か月毎に施行。術後5年目より後の検査間隔は規定しない。

## 4 画像検査:

胸部 胸部CT:術後3年までは6か月毎、術後4年目、5年目は年1回施行

腹部 腹部 CT:術後3年までは6か月毎、術後4年目、5年目は年1回施行

## 骨 骨シンチグラフィ:

術後3年までは6か月毎、術後4年目、5年目は年1回施行

## 頭部MRIまたはCT:

術後3年までは6か月毎、術後4年目、5年目は年1回施行 ただし、術後6か月の時点では、いずれの画像検査も行わない

## C . 研究結果

2015年2月6日現在当院からは6例登録となった。現在は登録第1例目が術後1年目の精査施行し明らかな遠隔転移、局所再発を認めなかった。他症例も術後補助療法を施行中であり明らかな再発兆候は認めていない。

## D . 考察

当院において年間240例ほどの手術症例を有する。

2012年1月から2014年12月までの全手術症例752例中、適格症例は全61例(8.1%),ER陽性39例(5.1%)ER陰性(2.9)であった。平均リンパ節転移個数はER陽性8.8個、ER陰性3.2個であった。術後は全例ガイドラインに準じた補助療法を施行している(ER陽性;術前化学療法、術後内分泌療法、ER陰性;術前化学療法)。以降明らかな再発兆候はない。

当臨床試験に於いては2013年12月に院内倫理委員会にて審議終了、許可をうけ2014年1月か

ら試験開始となった。この時から2014年12月までの適格症例数は17例であり、試験参加同意率は35.2%となる。当初、プロトコール作成時の想定同意率は50%であったので当科での同意率は極めて低い傾向になる。適格症例に対し全例臨床試験参加の説明を行っているが参加不同意については1.適格症例の競合する企業治験がある 2.インテンスブフォローアップ群を希望してもランダム化に対し抵抗がある 3. インテンスブフォローアップ群での検査代金21万円(3割保険負担の場合)が高額である等があった。

## E . 結論

予定登録患者1700名、登録機関3年を見越しての試験であるが進捗が滞っている。今後の診療のマイルストーンとなる試験だけあって各施設とも進捗が進むよう対象症例に対する十分な説明、理解が必要である。

## F. 研究発表

特にありません

## 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

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」

分担研究報告書

乳癌術後補助療法としての TC ( Docetaxel/Cyclophosphamide ) 療法施行例の予後

研究分担者 原 文堅

国立病院機構四国がんセンター 乳腺科 医師

研究協力者 鳥越 英次郎

四国がんセンター 外科レジデント

#### 研究要旨

乳癌術後補助化学療法の標準治療の一つである TC レジメンは広く普及してきたが、その長期予後と有害事象の報告はこれまでなかった。本研究は四国がんセンターで TC 療法が行なわれた 444 症例についてレトロスペクティブ解析により長期予後と有害事象を検討した。全体の 3 年無病生存率は 97.8% と非常に良好な成績であり、ルミナルタイプにはこれまで再発ハイリスクとされていたリンパ節転移陽性例においても再発抑制効果に優れることがわかった。しかし、トリプルネガティブタイプでは他のサブタイプに比べ再発例が多く、アンストラサイクリンを必要とする一群がトリプルネガティブタイプには存在することも明らかとなった。TC 療法を受けた日本人症例の長期予後に関する初めての報告であり、本研究により有効性と忍容性に優れたレジメンであることが再認識された。トリプルネガティブタイプの一部には TC レジメン無効例も存在するため、今後さらにトリプルネガティブ乳癌を細分化したサブタイプ分類が必要と思われた。

#### A . 研究目的

TC ( Docetaxel/Cyclophosphamide ) 療法は非アンストラサイクリン含有レジメンとして乳癌術後補助療法の標準治療の一つとして認知されている。適応の範囲は広く、再発高リスク Luminal タイプ、再発低リスク Triple negative タイプや再発低リスク HER2 タイプには Trastuzumab との併用で用いられている。しかし本邦における予後データはこれまで報告がなく、本研究の目的は日本人における TC 療法の再発抑制効果および忍容性について調査することである。

#### B . 研究方法

2007年6月~2012年12月までに当院でTC療法を受けた例を対象とする。TC療法はDocetaxelを60mg/m<sup>2</sup>とCyclophosphamideを600mg/m<sup>2</sup>、3週毎に4サイクル投与した。HER2陽性乳癌についてはTrastuzumabを併用した。レトロスペクティブに診療録よりデータを抽出し臨床病理学的特徴、無再発生存期間、有害事象について解析を行った。

## C. 研究結果

症例は 444 例、年齢は 21~76 歳（中央値 52 歳）。ER 陽性 76.7%, HER2 陽性 21.5%, 腫瘍径 T1/2/3 は 58.1%, 37.8%, 3.4%、リンパ節転移陽性は 40.0%であった。サブタイプ別にリンパ節陽性割合をみるとルミナルタイプ 45.6%、トリプルネガティブタイプ 21.5%、HER2 タイプ 22.2%であった。全体での 3 年無病生存率は 97.8%であった。サブタイプ別にみるとルミナルタイプ 98.8%、トリプルネガティブタイプ 91.8%、HER2 タイプ 100%であった。有害事象として死に至る重篤な有害事象はなかった。主な有害事象は骨髄抑制、悪心、便秘、口内炎、疲労、関節・筋肉痛、浮腫、過敏反応であったが、いずれも軽度であり対処可能なものであった。

## D. 考察

TC 療法は Jones らが US oncology9735 試験で報告して以降、術後補助化学療法レジメンの標準治療として広く用いられている。しかし、再発ハイリスク例への使用および、サブタイプ別の予後は明らかではなかった。また本邦でも TC レジメンは普及してきたが予後と長期の安全性に関する報告はこれまでされていなかった。今回の我々の検討では全体の 3 年無病生存率は 97.8%と非常に良好な成績であり、ルミナルタイプにはこれまで再発ハイリスクとされていたリンパ節転移陽性例においても再発抑制効果に優れることがわかった。しかし、トリプルネガティブタイプでは他のサブタイプに比べ再発例が多く、アンスラサイクリンを必要とする一群がトリプルネガティブタイプには存在することも明らかとなった。

## E. 結論

当院の多数例の報告より、有効性と忍容性に優れたレジメンであることが再認識された。トリプルネガティブタイプの一部には TC レジメン無効例も存在するため、今後さらにトリプルネガティブ乳癌を細分化したサブタイプ分類が必要と思われた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 原文堅: 抗 HER2 抗体チュブリン重合阻害薬複合体 T-DM1 とは. 月刊薬事. 56(5):734-739, 2014.
2. 原文堅: アブラキサンの臨床での位置づけと今後. Mebio. 31(7):30-35, 2014.
3. 原文堅: 転移・再発乳癌のサブタイプ別薬物治療 - 実践編 - HER2 陽性転移性乳癌に対する治療例. Think BC. 8:2-5, 2014.

### 2. 学会発表

1. Fumikata Hara, et al. Randomized phase III study of Taxane versus TS-1 as first-line treatment for metastatic breast cancer (SELECT BC) 50th American Society of Clinical Oncology (ASCO). June, 2014
2. 鳥越 英次郎, 原文堅, 他. 乳癌術後補助療法としての TC (Docetaxel/Cyclophosphamide) 療法施行例の予後. 第 22 回日本乳癌学会学術総会. 2014 年 7 月.
3. 上田 大介, 原文堅, 他. HER2 陽性乳癌 周術期補助療法としての Trastuzumab 含有レジメン施行例の予後. 第 22 回日本乳癌学会学術総会. 2014 年 7 月.

## 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



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」

分担研究報告書

JCOG1204 試験症例登録のための施設アンケートについて

研究分担者 井上 賢一

埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科 科長兼部長

研究要旨 JCOG 乳がんグループに現在進行している、乳がん術後の適切なフォローアップに関する研究以下 JCOG1204 試験について、患者登録促進と登録に障害となる問題点を各施設とグループ各員に周知するためにアンケート調査を行った。平成 26 年 7 月から 12 月までに、34 施設中、24 施設（70.6%）から回答がありました。アンケートで、試験に登録された人は 26 名、試験を拒否した人 24 名、他の試験に登録された人 20 名でした。このような、結果をグループ各員に周知させ、本試験の登録促進を図る。

#### A．研究目的

乳がん術後の適切なフォローアップに関する研究（JCOG1204 試験）の患者登録の漏れをなくすことと登録に障害となる事例を明らかにするために、対象症例における、特に登録できなかった理由を明らかにする目的から、アンケート調査を行った。

#### B．研究方法

各施設のコーディネーターに、エクセルのアンケートをメールで送信し、記入して返信する。アンケートの内容は、平成26年7月から12月までで、試験に登録できた患者とできなかった場合に、その理由を記載する。

#### C．研究結果

34 施設中、24 施設（70.6%）から回答がありました。アンケートで、試験に登録された人は 26 名、試験を拒否した人 24 名、他の試験に登録された人 20 名、主治医の説明忘れ 1 名、病理結果が未着 1 名という結果でした。

#### D．考察

10 施設からの返信が無かったが、試験の説明をされて患者の同意取得率（試験に登録された人 / 試験に登録された人 + 試験を拒否した人）は、50 人中 26 人で 52% でした。これは、当初想定された同意取得率 50% と同等であった。説明や検査の結果の遅延による試験登録が不可能な症例も 2 人とそれほど多く無いと考えられた。ただ、20 人の他試験に登録されている患者がいることは問題である。グループのさらなる本試験への登録の意思統一が必要であることが考えられた。

#### E．結論

このような、結果をグループ各員に周知させ、本試験の登録促進を図る。

#### F.研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shien T, Inoue K, et al. Tamoxifen plus tegafur-uracil (TUFT) versus tamoxifen

- plus Adriamycin (doxorubicin) and cyclophosphamide (ACT) as adjuvant therapy to treat node-positive premenopausal breast cancer (PreMBC): results of Japan Clinical Oncology Group Study 9404. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014,74(3):603-609.
2. Van der Kloot WA, Inoue K, et al. Summarizing the fifteen scales of the EORTC QLQ-C30 questionnaire by five aggregate scales with two underlying dimensions: a literature review and an empirical study. *J Psychosoc Oncol.* 2014, 32(4):413-430
  3. Ando M, Inoue K, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/III breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat.* 2014, 145(2):401-409
  4. Shien T, Inoue K, et al. Tamoxifen versus tamoxifen plus doxorubicin and cyclophosphamide as adjuvant therapy for node-positive postmenopausal breast cancer: results of a Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9401). *Int J Clin Oncol.* 2014, 19(6):982-988
  5. 井上賢一: がん治療期の疼痛管理におけるオピオイドの役割と使い方. *がん患者と対症療法.* 25(1), 31-39, 2014.
  6. 井上賢一: 糖尿病. 各領域専門医にきく 乳癌薬物療法ケースファイル. 南江堂. 東京, 2014, 87-94

## 2. 学会発表

1. 井上賢一, 他. HER2 過剰発現乳癌での trastuzumab 併用 ( taxan→ FEC ) 術前後治療の安全性について. 第 22 回日本乳癌学会学術総会. ポスター. 2014年7月
2. 井上賢一, 他. 経口 FU 薬既治療 HER2 陽性進行乳癌のラパチニブ+ カペシタビン療法の検討. 第 52 回日本癌治療学会学術集会. 2014 年 8 月

## 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

特記事項なし