

総括報告書

JCOG0306:「腫瘍径 2 cm 以上の I-III A 期 原発乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線照射の有効性・安全性試験」

[作成年月日 2011 年 10 月 3 日]

研究事務局: 向井 博文 (国立がん研究センター東病院)

研究代表者: 岩田 広治※ (愛知県がんセンター中央病院)

グループ代表者: 岩田 広治 (愛知県がんセンター中央病院)

※ 2011 年 2 月 1 日に渡辺亨(浜松オンコロジーセンター)より交替

0. 試験概要

- ・ 試験の目的: 原発性乳がんに対する術前化学療法とそれに続く放射線治療の有効性と安全性を評価する。
- ・ 対象: 浸潤性乳がん(浸潤性乳管がん、特殊型)と診断された臨床病期(UICC1997 年)I-III A 期の女性。腫瘍径 2-5 cm。同側乳房内の多発病変を持つ場合は、ブースト照射の計画的体積に含まれる。同時両側乳がんを有さない。年齢 20-70 歳。PS0-1。
- ・ 治療の概要: 術前化学療法(AC 療法 4 コース→weekly paclitaxel 療法 12 コース)+術前放射線治療(45Gy+boost10Gy)+手術療法
- ・ primary endpoint: 病理学的完全奏効割合(pCR rate)
- ・ secondary endpoints: 有害事象、臨床的完全奏効割合(cCR rate)、乳房温存割合、無再発生存期間、全生存期間
- ・ 予定登録数: 104 名、登録期間: 2 年間、追跡期間: 登録終了より 4.5 年

1. 背景

臨床病期 I-III A 期の乳がんに対しては手術療法によって約 6 割は治癒が得られるが、残りの 4 割の患者では術後再発をきたす。再発乳がんの治癒はほとんど望めないため、術後再発の予防が極めて大切である。再発の原因となる、初診時の時点で既に存在する微小転移を根絶し、手術後の再発予防を目指した有効な治療法の確立が必要と考える。

術前化学療法と術後化学療法を比較した複数のランダム化比較試験で、術前化学療法は術後化学療法に比べ、生存期間で劣らず、乳房温存割合で優れるという結果が出たため、術前化学療法は現在では原発乳がんに対する標準治療のひとつと位置づけられている。現在、最も病理学的完全奏効割合が高いと考えられる薬剤の組み合わせは、アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を順次投与するレジメンである。

一方、局所コントロールの向上を目指して、術前放射線治療も行われてきたが放射線治療単独では期待した成績を得ることはできなかった。

以上の乳がん治療の流れから、本試験では、手術療法前に化学療法と放射線治療の両方を施行することで局所的効果を高め、かつ十分な全身的効果を保つことを目指す治療戦略を考えた。すなわち、病理学的完全奏効割合をより高めて原発病巣と同時に全身の微小転移をコントロールし、乳がんの再発・転移を防ぐ治療の有効性と安全性を評価することにした。さらには、手術縮小もしくは手術不要の乳がん治療の可能性を探索した試験である。

2. 試験経過

2004 年 6 月から 2005 年 4 月まで、計 108 名が登録された。

2005 年 9 月 20 日、2005 年 10 月 14 日 病理中央診断判定会: 登録開始からの最初の 7 名の適格

患者(プロトコル治療中止となった患者も含む)を対象とし病理中央診断判定会を実施。pCR 判定は0名であった。

2005年11月8日 中間解析レポート提出。効果・安全性評価委員会より試験中止の勧告あり。

2005年11月9日 試験中止。この段階で放射線治療未施行の場合、放射線治療を施行せず化学療法後に手術を行うことを参加全施設に通知。

プロトコル改訂は計2回行われ、その内容は以下のとおりである。

第1回(2005年3月31日):本文の改訂(組織学的分類、OHPシートへの腫瘍部位の転写、化学療法により予期される有害反応、登録前評価項目、病理学的効果判定規準について追記および変更)、放射線治療品質保証センターのNPO移管に関する改訂など

第2回(2005年4月12日):中間解析で無効中止となった後の手順の変更。

本試験のprimary endpointは病理学的完全奏効割合であり、通常のタイミング(予定登録数の約半数が登録された時点)で無効中止の検討を行うと、既に全患者の登録が終了している可能性が高いと予想していた。そのため、オリジナルのプロトコルでは「登録開始からの最初の7例の適格例について病理学的効果が判明していることが確認された時点で解析を行い、7例のうち1例も病理学的完全奏効が得られない場合は登録を一時停止する」と規定していた。これは、登録が予定通りであれば、最初の7例の適格例について病理学的効果が判明する時点で約半数(50例)程度の登録がされていると予想していたためである。

しかし、本試験の登録ペースは予定していたペースを大きく上回り登録が進んだ。そのため、最初の7例の適格例について病理学的効果が判明する時点で既に患者登録が終了している可能性が高いことが判明した。そのため、同じタイミングで中間解析を行い、同じ規準で試験継続の可否は判断するものの、無効中止となった場合に「登録を一時停止する」というプロトコル記載は意味を持たなくなるためプロトコル改訂で削除した。

また、もし無効中止の条件に該当した場合、つまり7例の適格例で病理学的完全奏効が1例も得られなかったと判明した場合には、その時点で放射線治療が開始されていない患者に関しては標準治療(術前補助化学療法+手術±放射線療法)に切り替えるようプロトコル改訂により新たに規定した。

3. 登録状況

患者登録は予想以上に早く進み、11か月で予定登録数に達した。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター東病院、国立病院機構四国がんセンターから各14名であったが、3名以下の施設が約2/3を占めた。不適格患者はおらず、全登録患者108名が有効性ならびに安全性の評価対象となった。

誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

4. 背景因子

108名の年齢中央値は50歳で、58名(54%)が閉経前患者であった。臨床病期(T分類)の内訳は、T1が1名、T2が104名、T3が3名で、ER陽性65名、PgR陽性55名、HER2過剰発現34名であり、この患者背景は通常の乳がん患者の分布と大きな変わりはない。

5. 治療経過

プロトコルに従い、中間解析として最初の7名の適格患者について病理学的効果を評価した。7名の中で病理学的完全奏効(pCR)が得られた患者はいなかった。このため効果・安全性評価委員会より試験中止の勧告がなされ、グループ側もこれを受け入れた。しかし、本試験は予定以上に患者登録が早く進み、その時点で既に予定患者数が全て登録されていた。このため、この時点でプロトコル治療の放射線治療が開始されていない患者に対しては、標準治療である術前AC-paclitaxel→手

術士放射線治療に切り替えることがグループ内で決定され、参加全施設に通知された(「中間解析で無効中止となった後の手順の変更」の改訂承認日は2005年4月12日である)。

その結果、全プロトコール治療を完遂した患者は82名で、プロトコール治療中止となった患者は26名であった。26名の中止理由の内訳は、原病増悪による治療中止が9名、有害事象による中止が7名、有害事象との関連が否定できる患者拒否中止が5名、その他の理由による中止が5名であった。その他の中止5名は、すべて放射線治療中に治療切り替え勧告によってプロトコールを中止した患者であった。試験中止が決まった後にプロトコール外の治療が為された“その他の理由による中止”は除き、プロトコール治療の完遂割合、有害事象による中止の割合は予想範囲内であった。

6. プロトコール遵守

本試験におけるプロトコール逸脱は次のとおりである

術前化学療法各コース開始前検査での開始規準の不遵守はAC療法で15名16件、paclitaxel療法で22名(うち、逸脱21件、臨床的に妥当な逸脱が2名、やむを得ない逸脱が1名)であった。減量規準の不遵守は、AC療法で2名(うち、臨床的に妥当な逸脱が1名)、投与間隔の不遵守は合計9名(うち、やむを得ない逸脱が1名)、中止規準不遵守は合計9名であった。放射線治療に関する逸脱は、照射時期の不遵守が1名1件、照射量の不遵守が2名2件であった。手術療法に関する逸脱は、手術実施時期の不遵守が1名1件あった。PTX投与に際し、GPTでの延期規準逸脱が比較的目的立ち、測定未実施の施設も多かった。また体重測定未実施は系統的に見られた。これらは実臨床の現状を考えると規準の設定自体に無理があったかもしれない。一部施設で「肺臓炎/肺浸潤」の評価がなかったことに対してははやめに研究事務局から注意喚起をすべきであった。

腫瘍評価不遵守を多くの症例で認めた。頻回な腫瘍径測定は臨床現場に負担を強いたことが予想され、プロトコールの規定を途中からでも緩和すべきであった。

逸脱が安全性や有効性に影響した可能性は否定できないものの、その頻度や程度から鑑み本試験の結論を変えるほどのものではなかったと推察される。

7. 安全性

原病の悪化によりプロトコール治療終了から15日目に死亡した患者が1名存在した。Grade 4の非血液毒性が2名であった(両症例とも術後3か月後頃に出現した非感染性の創傷であり、手術前に実施している放射線治療が影響した可能性が高い)。予期されるgrade 3の有害事象が2名、予期されないgrade 2の有害事象が7名に認められた。治療関連死の疑いのある患者はいなかった。

プロトコール治療の毒性に関しては化学療法、放射線治療、手術療法ともに、総じて予想の範囲であり、臨床上マネージメント可能な範囲内であると考えられた。

8. 有効性

病理学的完全奏効割合を除くと、結果は概ね事前の予想の範囲内であった。乳房温存割合が高いのはプロトコール治療の影響と考える。以下に詳細を記す。

〈病理学的完全奏効割合〉

全手術例106名中、pCR(complete)は27名、pCR(乳管内残存)は12名であり、ITT解析でpCR rateは36.1%(39/108)(95% CI:27.1-45.9%)であった。放射線治療を完遂した患者に限るとpCR rateは41.6%(37/89)(31.2-52.5%)であった。

〈臨床的完全奏効割合〉

CR46名、PR37名で、cCR rate(clinical complete response rate)は42.6%(46/108)(33.1-52.5%)で

あった。

〈乳房温存割合〉

全適格患者を分母とし、乳房温存術が施行された患者数を分子とした割合を乳房温存割合と定義した。全適格患者の中で、106名が手術を受け、乳房温存術を受けたのは97名、乳房切除術を受けたのは9名であった。そのため、乳房温存割合は88.9%(96/108)(95% CI:81.4-94.1%)であった(乳房温存術を受けたうち1名では再手術で乳房切除が施行されたため乳房温存割合の分子から除いている)。プロトコール治療を完遂した患者に限ると乳房温存割合は95.1%(78/82)(88.0-98.7%)であった。

〈生存期間〉

4年無再発生存割合、4年生存割合はそれぞれ84.1%(75.6-89.8%), 93.5%(86.8-96.8%)であった。

9. 考察

本試験で術前化学療法とそれに続く放射線治療は安全でマネジメント可能であったが、期待していたpCR rate(50%)を得ることはできなかった。本試験と同じ化学療法レジメン、同じpCR rateの定義を用いているGreenらの報告(*J Clin Oncol* 2005, 23: 5983-5992)では化学療法で得られるpCR rateは30%であった。本試験のpCR rate(36.1%)と較べると、放射線治療の局所における上乗せ効果は10%以下ということになり、この点が期待通りにならなかった原因であると思われる。

結果的には期待値の50%には届かなかったものの、pCR rate 36.1%は決して悪くはないデータである。それが中間解析で無効中止となったのは、試験の真の目的を手術不要の乳がん治療の可能性の探索に置いており、そのためには期待値で50%のpCR rateが達成できないと実現不可能と捉えていたからである。少し拙速に成果を期待していたかもしれない。

subtypeによってはpCRが予後のsurrogateとならない、という報告が昨年ドイツのグループからなされた(*J Clin Oncol* 2012; 30:1796-1804)。非常に多数例(3000例以上)をレトロスペクティブに検討したものであり、Luminal A, Luminal B-HER2(-)はpCRが予後のsurrogateとならないというものである。この報告をもとに考えると、今回の我々の結果(pCRが高いトリプルネガティブで再発率が高く、pCRが低いluminal Aで再発率が高くないという一見矛盾した結果)も理解が容易である。

本試験のプライマリーエンドポイントが期待通りの結果とならなかったため、乳房温存割合は非常に高かったとはいうものの、これが本邦の臨床に与える影響は現段階では限定的である。

7例目までの病理学的完全奏効割合が判明すると予想される時点は2005年6月末~7月末で、病理医による中央判定実施は同年9月であった。病理医3名の日程調整のため判定時期が少し遅くなったのは反省点である。しかし本試験の結果からプロトコール治療を受けた患者が標準治療に比べて効果、安全性ともに大きく劣ったとは考えづらく、判定時期の遅れゆえ無効中止勧告時期も遅れ、プロトコール治療を受けた患者が不必要に増えた可能性はほとんどないと思われる。

一方、探索的にintrinsic subtype毎でpCR rateを検討してみると、それぞれにおいて大きな違いが認められた。Triple negative 乳癌、HER2 rich 乳癌ではpCR rateがそれぞれ52%、57%であった一方で、luminal AのpCR rateは24%にとどまった。さらにintrinsic subtype毎で再発割合が大きく異なった(それぞれ24%、7%、22%)。従来pCR rateは生存や再発のsurrogate markerであると捉えられているが、今回の結果は再発に関する予測精度はsubtype別で異なることを示唆すると考えられた。

10. 結論と今後の方針

本試験は期待していた病理学的完全奏効割合(pCR rate)を得ることはできなかった。そのため、少なくともこのままの設定で手術を省略することはできず、今後乳がんに対する非外科治療を現実化

するには、少なくとも術前化学療法とそれに続く放射線治療が有効と思われる subgroup に対象を絞る必要がある。

今回の結果からは HER2 陽性乳癌がその候補と考えられる。本試験ではトラスツズマブの補助療法における有効性を示すデータが公表される前であったため、HER2 陽性の患者に対してトラスツズマブは投与されていない。しかし現在、既に術前にトラスツズマブを含む抗 HER2 薬を使用したレジメンの有効性を示すデータが多数発表されている。今後、HER2 陽性乳癌を対象として、術前化学療法とそれに続く放射線治療に抗 HER2 薬を加える治療法の検討は興味深い。また、一方で非外科治療を現実化するには外科手術とは別の方法で(画像診断やマンモトーム生検などにより)腫瘍残存の有無を外科手術実施前に判断する方法の開発も同時に必要であると思われる。本研究の結果を受け、HER2 陽性乳癌を対象とした後続の研究についてはグループ内で今後検討したい。

11. その他の考察

本試験は JCOG 乳がんグループで、初めて多種の専門分野(外科、内科、放射線治療、病理)にまたがって実施した臨床試験であった。その分、これまでの薬物療法のための試験に比べて運営には労力と時間を要した。研究を計画する段階において、1つを決定する際にも多くの議論を行い、順序だてて積み上げるプロセスが不可欠であった。また研究を推進していく過程には、ひとりひとりの研究者が他分野の研究者をリスペクトする姿勢を背景として持ち、その上で、しかし研究の成功を最大目標に掲げて是々非々で議論をしあうマインドが重要であった。

班会議のたびに本試験にかかわる多くの研究者が集まり真摯に議論を繰り返した。当時は乳がんグループが最も活発であった時期のひとつではなかったかと思われる。

本試験を通じて多種の専門家を必要とする臨床試験のフレームワークが構築された。これは今後臨床試験を実施する際における大切な財産であると考えられる。