

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

「早期転移発見による予後の向上を目指した乳がん術後の新たな標準的フォローアップ法開発に関する研究」

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相試験実施計画書 ver. 2.0

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

INSPIRE

グループ代表者: 岩田 広治

愛知県がんセンター乳腺科

研究代表者: 岩田 広治

愛知県がんセンター乳腺科

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿1番1号

研究事務局: 北條 隆

埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科

〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

研究事務局: 増田 慎三

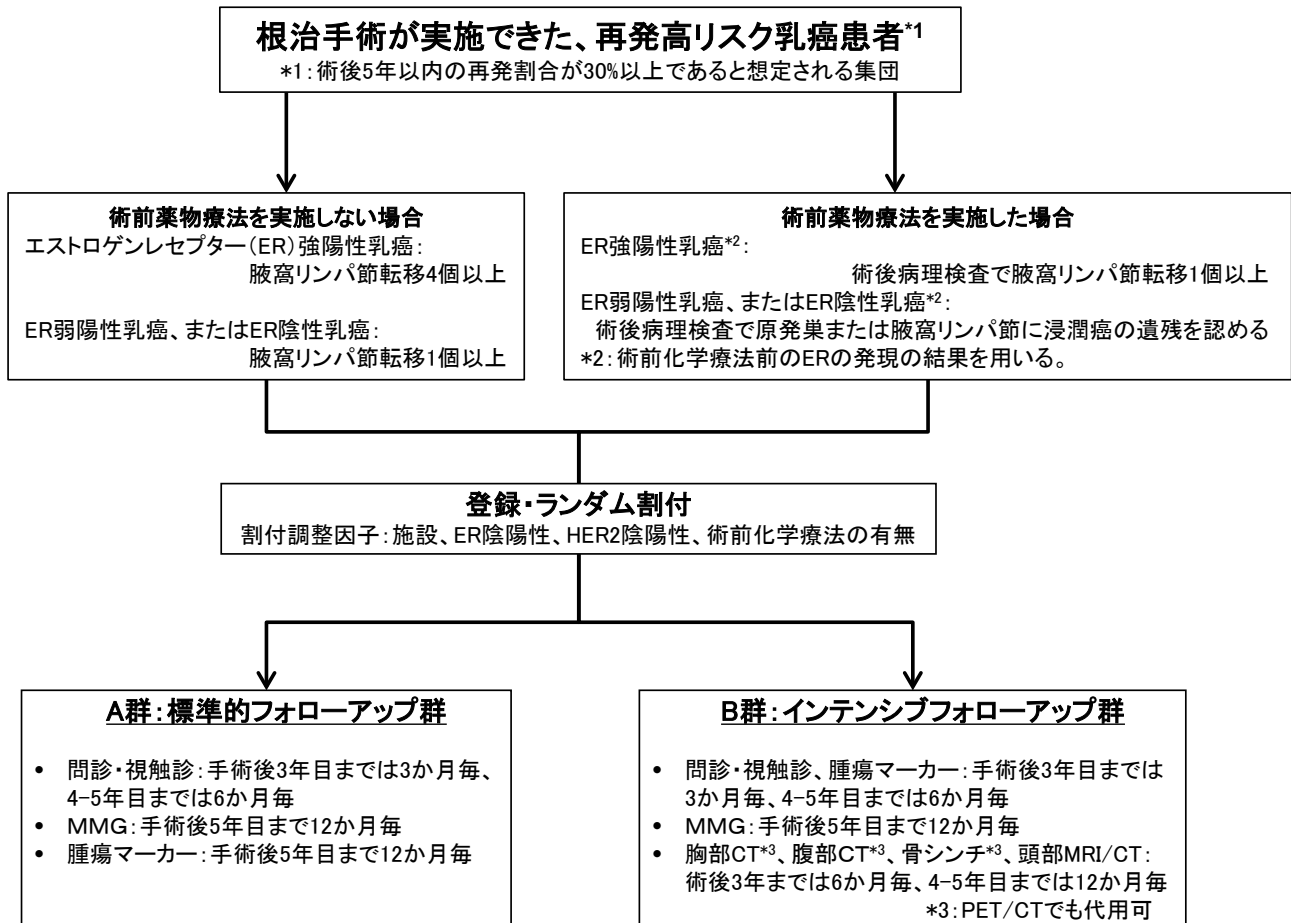
国立病院機構 大阪医療センター 外科・乳腺外科

〒540-0006 大阪府中央区法円坂 2-1-14

| | |
|------------|--|
| 2012年6月23日 | JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1204) |
| 2013年9月27日 | JCOG プロトコール審査委員会審査承認 |
| 2014年7月15日 | ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 7月24日発効 |
| 2016年3月22日 | ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 4月4日発効 |
| 2019年6月10日 | ver. 2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月13日発効 |

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

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。

primary endpoint: 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、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

0.3. 対象

- 1) 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 (浸潤性乳管癌または特殊型) と診断されている。
- 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。
 - *1 乳房切除断端に乳管内成分のみの露出を認め、浸潤癌の露出がない場合には適格とする。
 - *2 登録時に術後補助化学療法や、残存乳房、胸壁、鎖骨上に対する術後補助放射線療法が既に開始されていても適格とする。
- 3) センチネルリンパ節生検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、以下のいずれかの条件を満たす。
 - ① 術前薬物療法が施行されていない場合、手術後の病理検査において、ER 強陽性*1 乳癌では腋窩リンパ節転移個数が 4 個以上、ER 弱陽性*2 乳癌や ER 陰性乳癌では腋窩リンパ節転移が 1 個以上存在する。
 - *1 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。
 - *2 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。

- ② 術前薬物療法*1 が施行された場合、手術後の病理検査にて、ER 強陽性*3 乳癌では腋窩リンパ節転移*2 個数が 1 個以上、ER 弱陽性乳癌や ER 陰性*3 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。
- *1 レジメンを問わず、術前薬物療法が少しでも行われていれば「②術前薬物療法が施行された」とする。
- *2 腋窩リンパ節転移陽性(3.2.参照)。
- *3 ER の陰陽性は、術前薬物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各臓器に遠隔転移がないことが確認されている(24 週間前の同じ曜日の検査は許容する)。
- 対側乳房 :マンモグラフィ
- 胸部 :胸部造影 CT*または PET/CT
- 腹部 :腹部造影 CT*または PET/CT または腹部エコー
- 骨 :骨シンチグラフィまたは PET/CT
- 脳 :中枢神経症状がない場合には脳転移の検査は必須としない。中枢神経症状がある場合は造影 CT*または造影 MRI*にて転移がないことを確認する。
- ※造影剤の有害反応の既往や腎障害がある場合は単純 CT/MRI も可。
- 5) 術前薬物療法が施行された患者では術前薬物療法前の生検で、術前薬物療法が施行されていない患者では手術標本にて、ER 陰陽性(3.3.参照)および HER2 陰陽性(3.4.参照)が調べられている。HER2 陰陽性の確認は、IHC 法、ISH 法(FISH 法/DISH 法)のいずれでも可とする(FISH 法/DISH 法のみによる HER2 遺伝子増幅の確認も可)。ただし、IHC 法にて HER2 の発現が 2+ の場合は FISH 法/DISH 法により HER2 遺伝子増幅の有無が確認されている。
- 6) 異時性、同時性を問わず両側乳癌ではない*。
- ※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。
- 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(CEA、CA15-3)、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(CEA、CA15-3)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) 登録日の年齢が 20 歳以上、70 歳以下の女性である。
- 9) Performance status (ECOG PS)が 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
- 10) 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. 検査

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

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:1,500 名。

登録期間:6 年、追跡期間:登録終了後 7 年。解析期間:1 年。総研究期間:14 年。

<ver. 2.0 での追記事項>

予定登録患者数:1,030 名。

登録期間:7 年、追跡期間:登録終了後 7 年。解析期間:1 年。総研究期間:15 年。

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.)