



第5回 東海・北陸乳癌会議

乳癌初期治療の基本的考え方

浜松オンコロジーセンター
腫瘍内科
渡辺 亨

twatanab@oncoloplan.com

EDWARD DULLARD,
KILKENNY, IRELAND. ©

基本的考え方

局所療法(手術、放射線)と全身療法(抗癌剤、ホルモン剤、分子標的薬剤)を適切に組み合わせ、再発を予防する。

非浸潤癌ならば局所療法だけでよい。
浸潤癌ならば「微小遠隔転移」を伴う可能性(確率)があるので全身治療の追加を考慮する。

微小遠隔転移の存在する確率(0.0 – 1.0)はあたかも降水確率のようなものである。

局所療法に薬物療法を追加するか、ホルモン療法だけではなく細胞毒性抗癌剤を追加するか、を検討する際に3点セットを考慮しなくてはならない。

全身治療を行う際に検討すべき3点セット

ベースラインリスク

局所治療だけ、あるいは局所治療+ホルモン療法を選択した場合の再発率（10年再発率）

リスクリダクション

細胞毒性抗癌剤を加えた場合に低減する再発率の大きさ

ハーム

細胞毒性抗癌剤を加えた場合に患者に及ぶ不利益（副作用、経済的負担、さまざまな不便）

3点セットを理解すること 3点セットを患者に伝えること

どちらもとても難しい。

理解するためには、エビデンスの徹底的吟味、定量的評価術を習得しなくてはならない

hazard ratio, hazard rate, relative risk,
検定と推定の考え方、真実・バイアス・偶然の考え方など

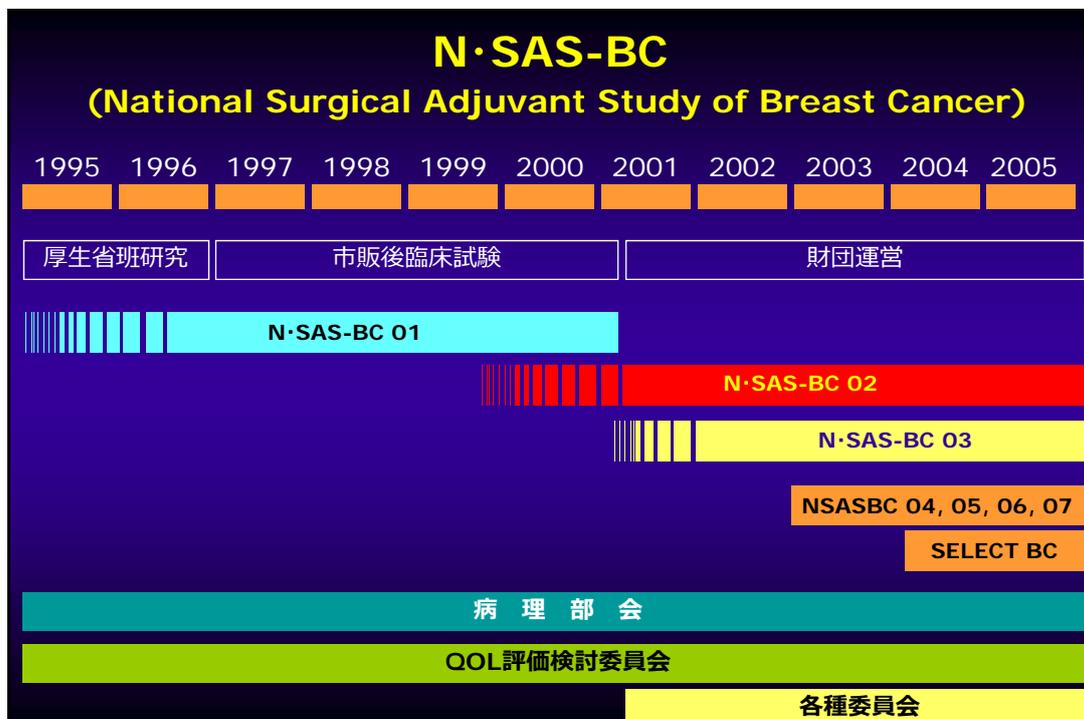
患者に伝えるためには、「原因と結果法則」（ジェームスアレン著）とコミュニケーションスキル(SPIKES)を習得しなくてはならない。

臨床試験の3段階

計画 design

実施 conduct

解析 analysis





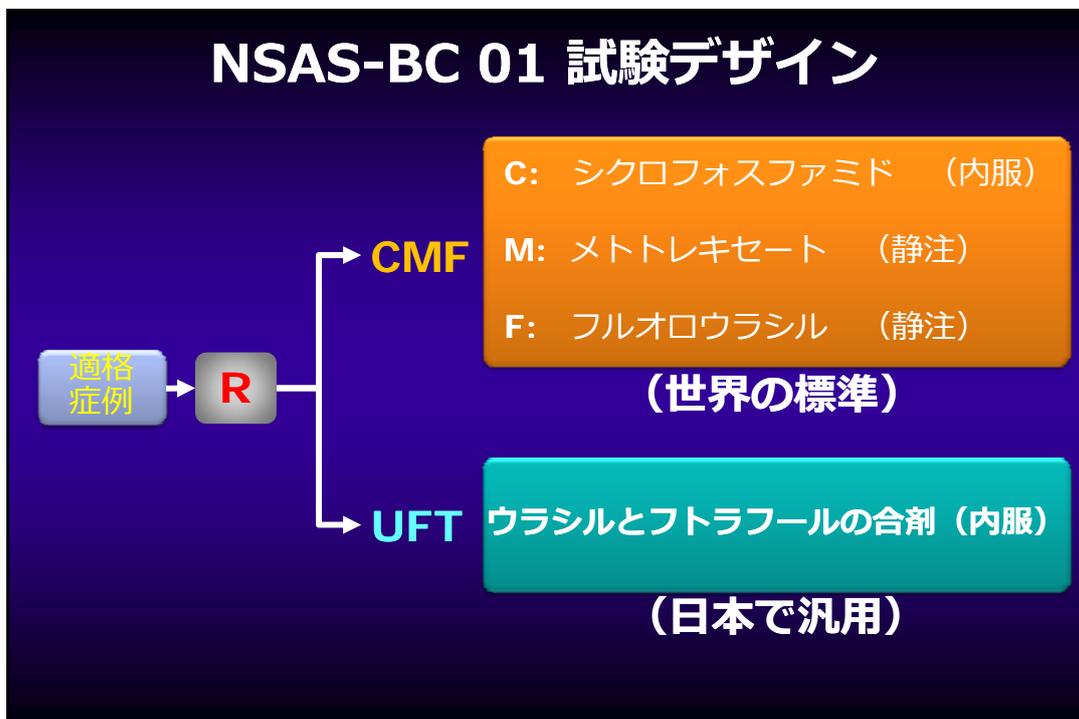
The Long and Winding Road N•SAS-BC 01 - UFT vs. CMF -

Designed in 1995



Published in 2009



Clinical Equipoise (臨床的平衡)

その領域の専門家の中で、意見が一致していない問題

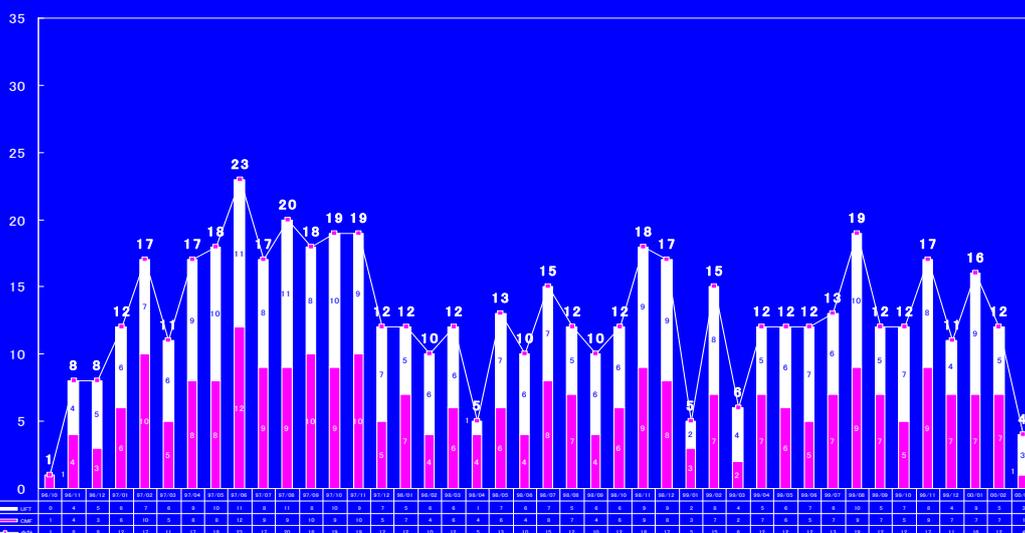
平衡状態にあるような問題

例：

「それでは主治医の判断で決めてください。」

N・SAS-BC 01 治療群別月別登録状況00/3/8Data

総数544例 【UFT群273例 CMF群271例】





朝日新聞
1997年12月6日朝刊

抗がん剤UFTと
欧米の標準治療法

「比較臨床試験は中止を」

乳がんの
患者団体
「科学的根拠ない」

妥当性ない試験
抗がん剤治療に詳しい愛知県がんセンターの福留雅典内科医長の話。CMF療法は乳がんの手術後の再発予防として高度に確立された標準治療法だ。再発後の投与でCMFとUFTが人の縮小効果でそんなにいいというデータが一部に出たとしても、まず再発後の治療効果を比較する臨床試験を行うべきだ。そのうえでよく優れた効果を示すデータが得られたら、初めて再発予防効果を行って意味があるかもしれないが、今回のような臨床試験を一回の試験で済ませ、各医療機関の倫理審査委員会（IRB）にも大きな問題がある。

抗がん剤UFTと
欧米の標準治療法

「比較臨床試験は中止を」

乳がんの
患者団体
「科学的根拠ない」

国内でも使われている経口抗がん剤UFTの乳がんに対する再発予防効果を検証するため、厚生の研究を進める臨床試験について、乳がん患者会（NCC）の患者団体「チノア」（東京品川区）は五日、科学的根拠を必要とする臨床試験は中止を求め、厚生の研究を中止するよう求める書状を送った。臨床試験はUFTと、欧米の標準的なCMF療法を比較するものだが、患者団体は「科学的根拠のある治療法と、ない治療法を比較して、患者の体感を悪くするのは納得できない」としている。

UFTは乳がん小児薬「九九」の再発予防効果「イナブ」をいっしょに調べる臨床試験が行われるが、「果物を食べる量を減らす」「三杯茶を飲んだらめんどくさい」といって、果物を減らす必要はない。UFTは再発予防効果が科学的に十分に証明されている。抗がん剤治療の原則として、世界的な研究結果を正しく説明されたい。受け取る患者はいい悪いを。こうした計画には患者の声を反映させるべきだ」と話している。

妥当性ない試験

厚生省研究班の乳がん術後補助療法研究委員会の渡辺亨委員長（国立がんセンター）中央病院内科医長は「私自身も現在、臨床試験以外では術後の再発予防にCMFを用いている。再発後の乳がんへの投与で比べると、UFTはCMFに比べていいというデータは

術後の再発予防効果は十分に検証されていない。だが、医療現場で再発予防薬を同時に使われているなかで、再発の少ない臨床試験が行われている。UFTが乳がん、胃がん、肺がんなどに臨床効果が認められている。

朝日新聞1997年12月6日朝刊



朝日新聞
1997年12月11日朝刊

術後抗がん剤の情報求めて

飲み続けたか転移

治療法選択へ女性も動く

経口抗がん剤「UFT」による再発予防効果、CMF療法と比較する臨床試験が、昨年から厚生省の研究班によって始まった。「UFT」は、Aさんが飲んでいたものと同系の薬剤だ。

経口抗がん剤「UFT」による再発予防効果、CMF療法と比較する臨床試験が、昨年から厚生省の研究班によって始まった。「UFT」は、Aさんが飲んでいたものと同系の薬剤だ。

●日本は経口剤主流
乳がんの術後抗がん剤治療は、世界的には、注射や点滴で三種類の薬を併用する「CMF療法」が標準治療となっている。だが、日本では経口抗がん剤を一種類だけ使う「単剤療法」が広く行われている。単剤なので飲みやすく、比較的副作用が軽いとされる。再発に使った薬を小さくする効果があると思われるが、死命効果はわからない。

試験に反対し、今月1日、厚生省に緊急中止を求める申し入れ。

イチアフォの奇木孝彦さんは「欧米では単剤ではなく、CMFのような多剤併用療法が原則。この事実を知ったら、比較試験の被害者となる患者はいない」と思。標準治療を勧めれば助かる可能性のある人も、再発しかならない一人ひとりの患者の命の重さをどうも医師は感じているのかと憤る。

東大病院第一外科の川端英

朝日新聞1999年4月9日夕刊

患者が専門誌に投稿 抗がん剤の比較実験めぐり

乳がん患者らでつくる市民グループ「イチアフォ」(東京都豊島区、会員五百五十人)は英国の医学誌「ランゼット」に、日本で行われている抗がん剤の比較実験を「科学的根拠がない」と批判する主張を投じた。臨床試験を進める医師側の反論もあり、日本で続く論争を、海外に紹介する形となっている。

厚生省の研究班の「乳がん術後補助療法研究委員会」は、経口抗がん剤「UFT」の乳がん再発予防効果を検証する臨床試験を進めている。

乳がん手術をした患者を二つのグループに分け、一方には日本でよく使われているUFTを使い、もう一方には、欧米で普及している三種類の注射薬を併用する「CMF療法」を行うものだ。

イチアフォの投稿は、CMF療法はすでに延命効果が発見され、世界的標準治療となっているのに対して、UFTは有効性について十分なデータがないと主張している。しかも、患者への説明同意書にはこれらが書かれておらず、UFTを飲む患者は不利益をこうむる可能性があるとして、倫理的にも問題がある臨床試験の停止を訴えている。

これに対し、研究班の渡辺孝委員長(国立がんセンター中央病院内科医長)は「UFTは副作用が少なく、転移性の乳がんへの投与で比べると、CMF同等とのデータもある。だからこそ有効性を検証する今回の臨床試験は欠かせない」との反論を寄せている。

イチアフォは乳がん治療の体験から、イチアフォ・ムド・ロッセントの普及や徹底を図る活動をしている。投稿した奇木孝彦さんは「日本の医療を患者本位のものに変えよう」と、市民が積極的に活動していることを、海外に知ってもらいたかったと話している。





Another Long and Winding Road N·SAS-BC 02

- taxol vs. taxotere -
- AC → taxane vs. taxan -

Designed in 2000

N-SAS BC 02

N-SAS BC02 (N-SAS BC02) 研究チーム
National Support Project for Diagnostic Research of Breast Cancer (N-SAS-BC)

N-SAS BC02 研究チーム
National Support Project for Diagnostic Research of Breast Cancer (N-SAS-BC)

ホルモン療法感受性、腫瘍リンパ節転移陽性乳がん症例を
対象とした術後化学療法ランダム化比較試験実施計画書

・ AC (Arbitrary-Cyclophosphamide) 47198 Taxane 47199 (AC+T) C
Taxane 51199 (Taxane+T) Paclitaxel C Docetaxel (T) 比較

研究チーム
研究責任者 田中 孝
〒104-8544 東京都中央区新富1-1-1
FAC02 田中 孝
FAX 03-5620-0861
E-mail: n-sas@gr.jp

研究機関
東京大学医学部附属がんセンター
〒113-0034 東京都中央区新富1-1-1 3F
PHONE 03-5271-4228
FAX 03-5271-4228
E-mail: n-sas@gr.jp

研究開始 2002年7月13日
研究終了予定日 2005年9月30日
最終報告予定日 2005年9月30日

N-SAS BC 02 1/5

Presented in 2008

Phase III two by two factorial comparison of Doxorubicin and Cyclophosphamide followed by a taxane vs. a taxane alone, and Paclitaxel vs. Docetaxel in operable node positive breast cancer

- Results of the first interim analysis of N-SAS BC02 trial, Japan -

Watanabe T¹, Kuranami M², Inoue K³, Masuda N⁴, Aogi K⁵, Ohno S⁶, Iwata H⁷, Mukai H⁸, Tanaka S⁹, Yamaguchi T¹⁰, and Ohashi Y¹⁰

1. Hamamatsu Oncology Center, 2. Kitasato University Hospital, 3. Saitama Cancer Center, 4. Osaka Medical Center, 5. Shikoku Cancer Center, 6. Kyushu Cancer Center, 7. Aichi Cancer Center Hospital, 8. National Cancer Center Hospital East, 9. Kyoto University, 10. University of Tokyo



Comprehensive Support Project

**Phase III two by two factorial comparison of Doxorubicin
and Cyclophosphamide followed by a taxane vs. a taxane
alone, and Paclitaxel vs. Docetaxel in operable node
positive breast cancer**

- Results of the first interim analysis of N-SAS BC02 trial, Japan -

Watanabe T¹, Kuranami M², Inoue K³, Masuda N⁴, Aogi K⁵, Ohno S⁶, Iwata H⁷,
Mukai H⁸, Tanaka S⁹, Yamaguchi T¹⁰, and Ohashi Y¹⁰

1. Hamamatsu Oncology Center , 2. Kitasato University Hospital, 3.Saitama Cancer Center , 4.Osaka
Medical Center, 5.Shikoku Cancer Center , 6.Kyushu Cancer Center
7.Aichi Cancer Center Hospital, 8.National Cancer Center Hospital East, 9.Kyoto University,
10.University of Tokyo

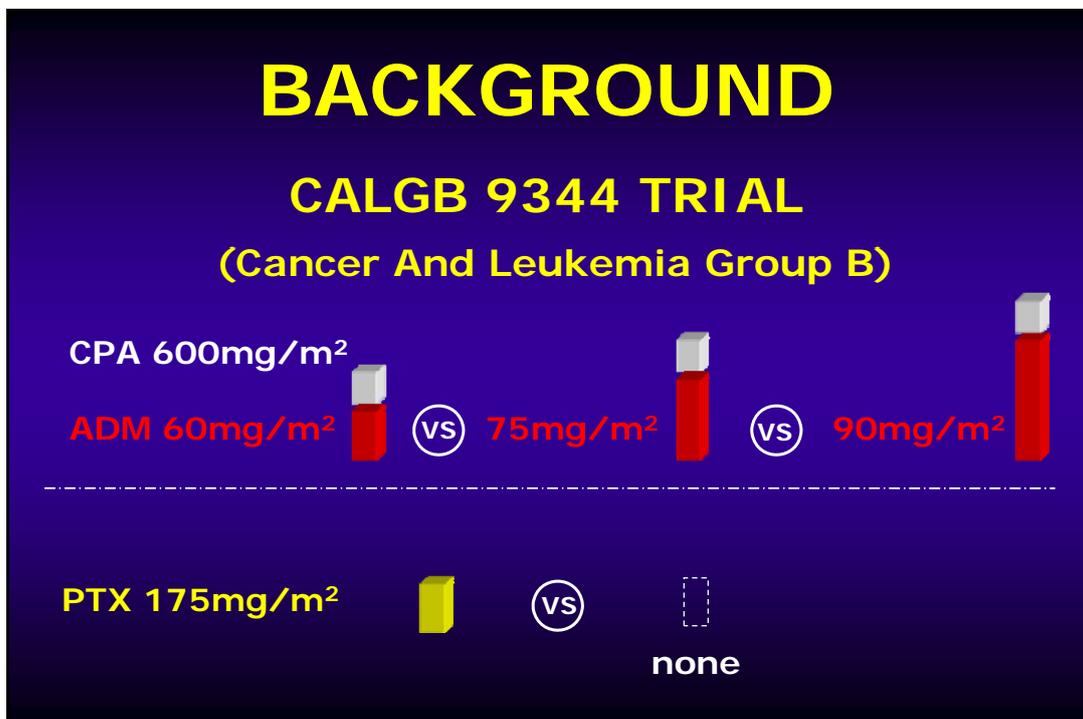
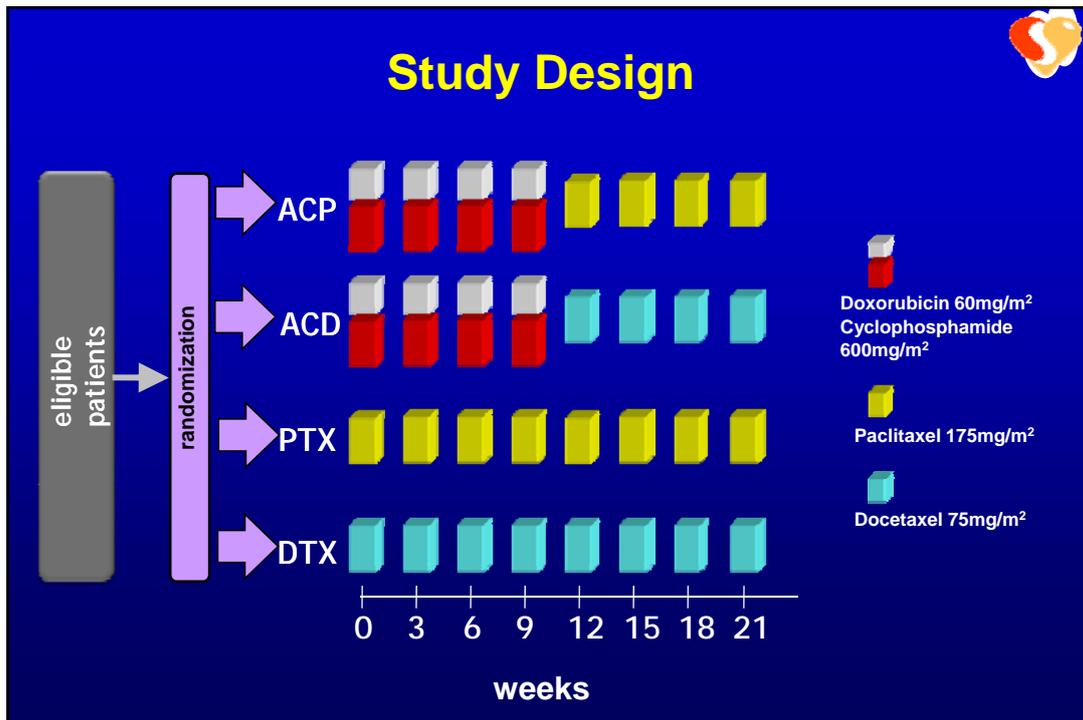


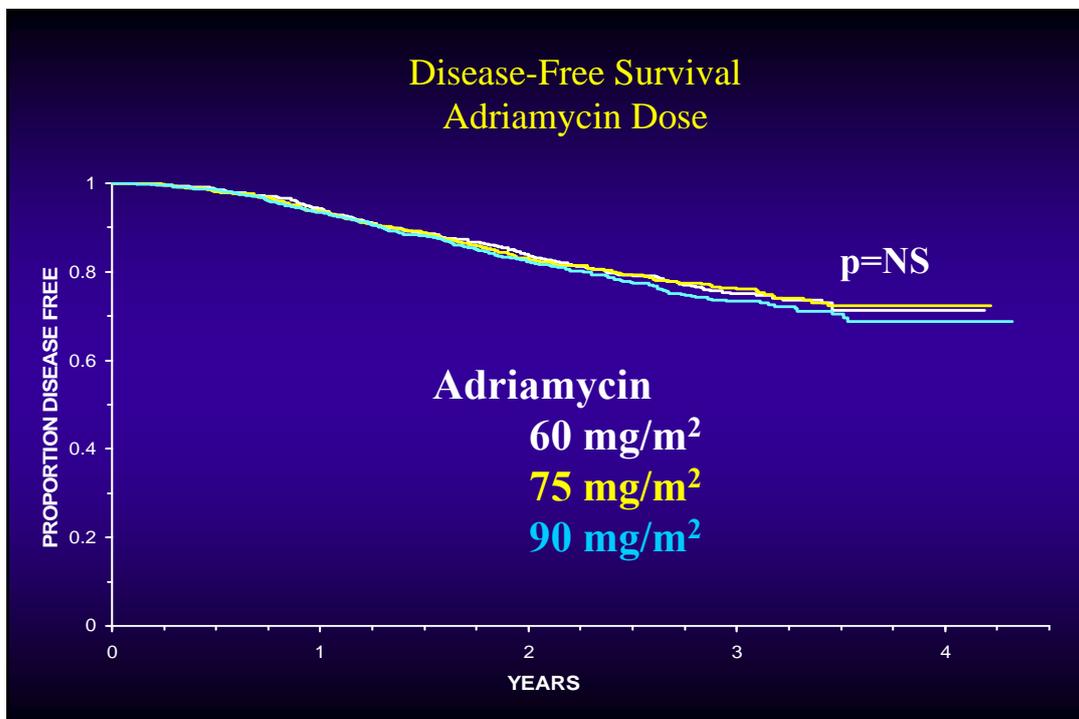
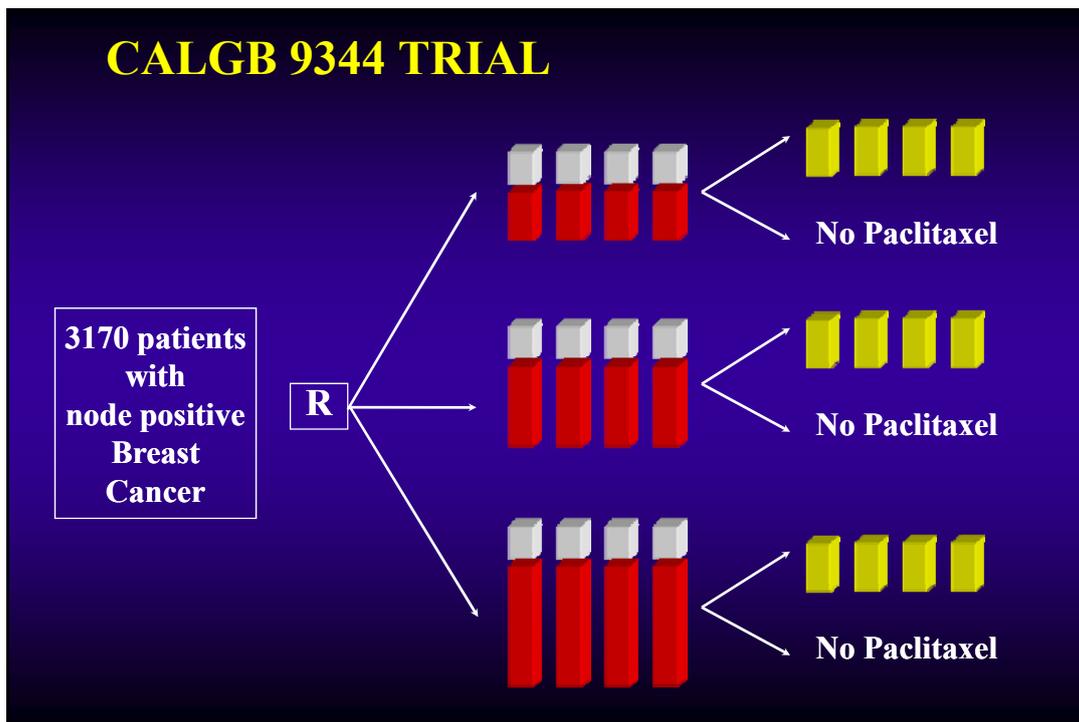
Comprehensive Support Project

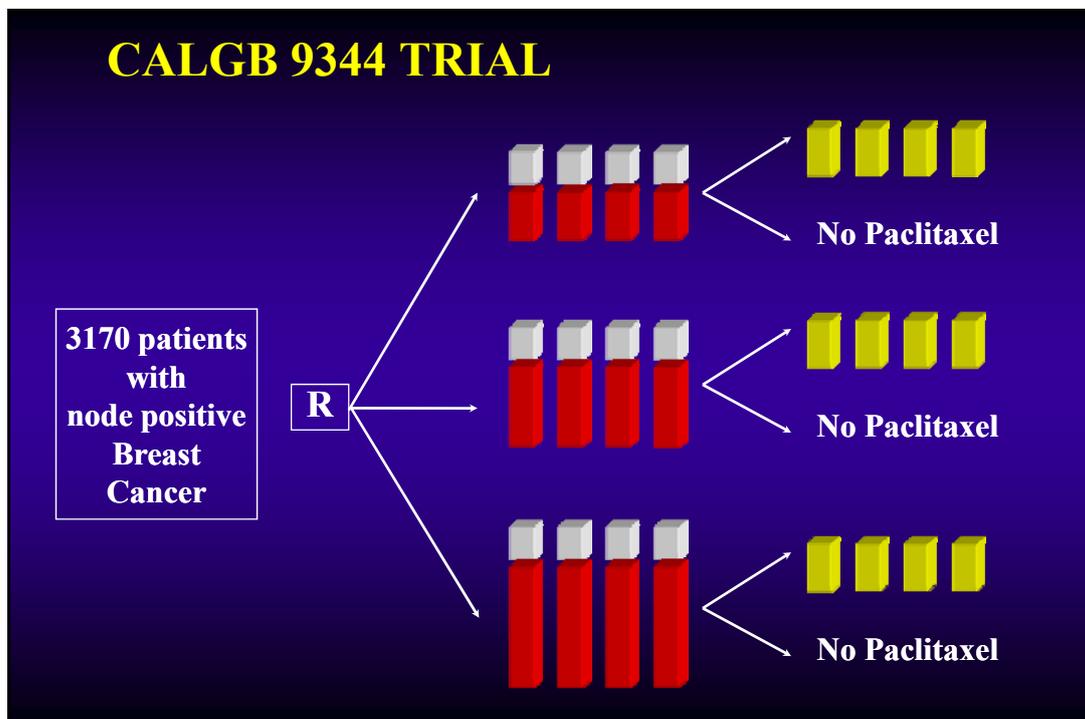
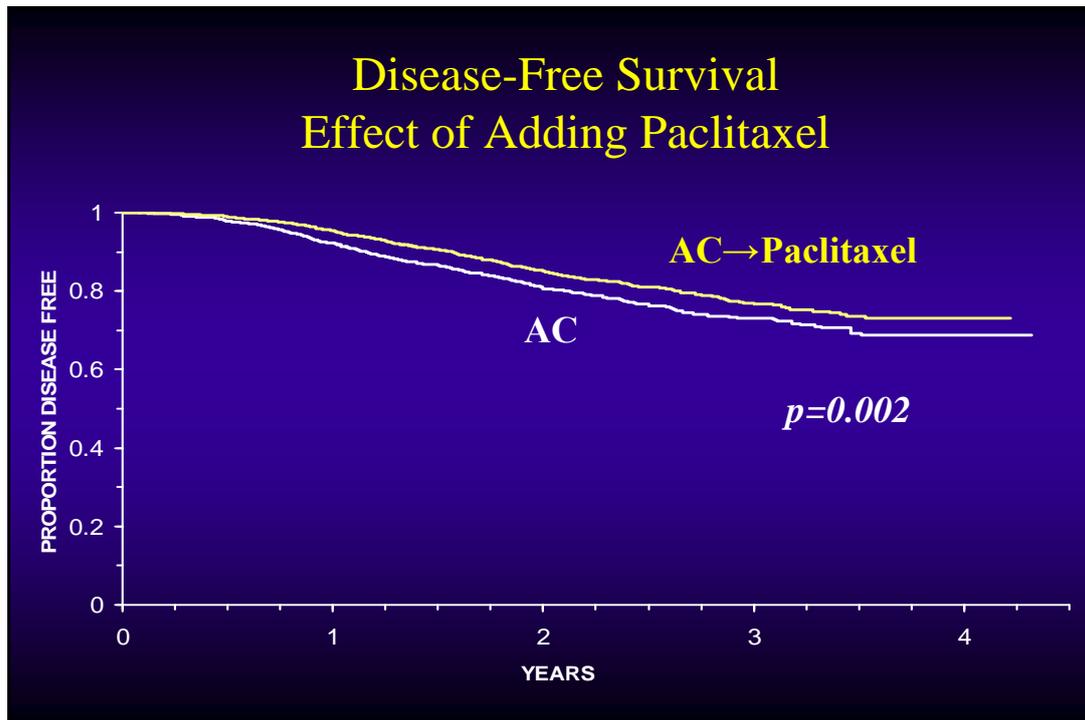
腋窩リンパ節転移陽性乳がん症例を
対象とした術後化学療法ランダム化比較試験

**AC (Anthracycline-Cyclophosphamide) 4サイクル後
Taxane 4サイクル (AC→T) とTaxane 8サイクルの比較
および PaclitaxelとDocetaxelの比較**









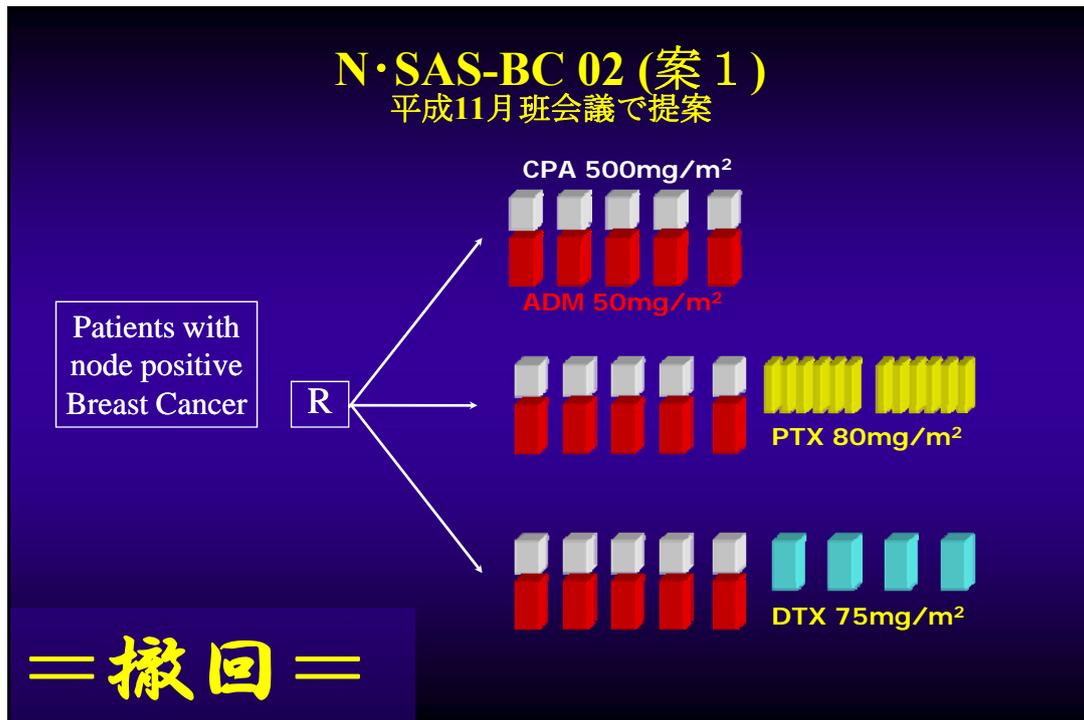
Standard Chemotherapy regimen for node positive breast cancer patients



CPA 600mg/m² PTX 175mg/m²

ADM 60mg/m²

N·SAS-BC02 trialの方向性



撤回理由①

AC 50/500 x 5はstandardではない。
AC 60/600 x 4がstandardである。

Comment by Daniel Hayes

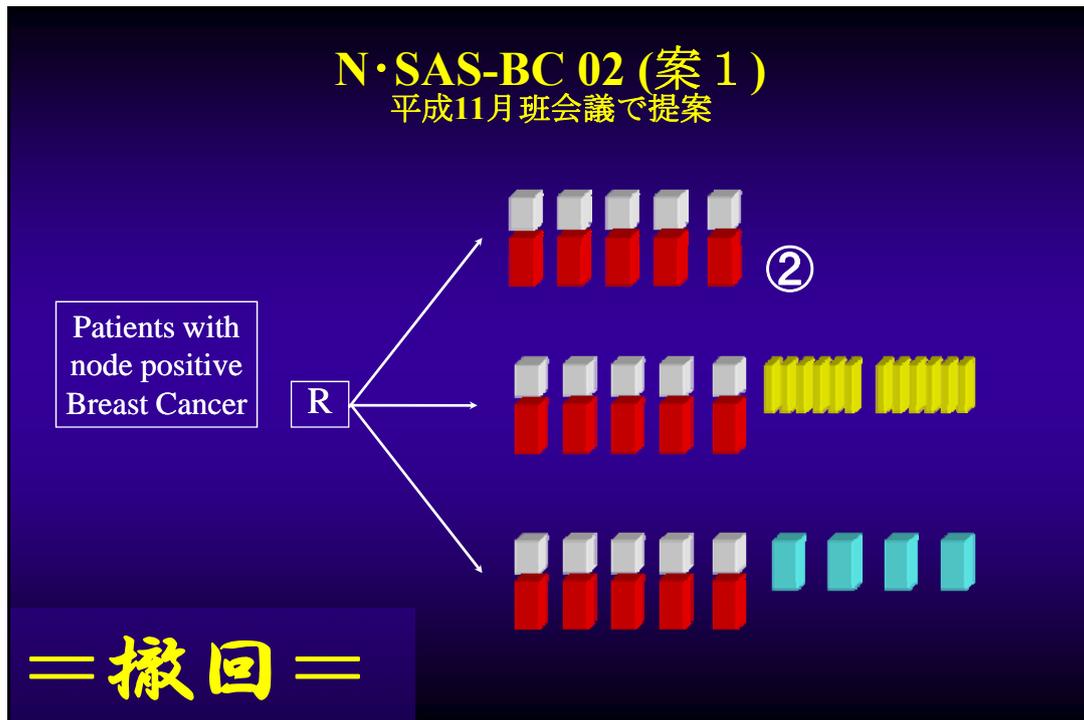
撤回理由①に対する反論

日本人には AC60/600 x 4はきつい。

撤回理由①の検証

国立がんセンター中央病院で60/600を
数例検討中であるが特に問題はない。
可能な限り海外での投与量と同じにしたい。

各施設でAC 60/600を検討



撤回理由②

Node positive に対しては、もはや AC followed by taxol が標準であるのに、AC をコントロールアームにするのは、問題がある。

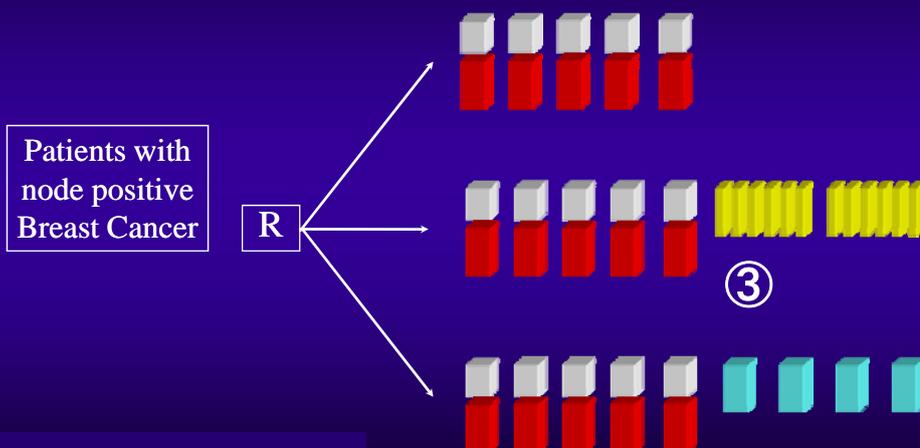
Comment by Craig Henderson

撤回理由②に対する意見

AC followed by taxolを一般臨床で用いるかという点では、いろいろな意見があるだろうが、少なくともtrialにおいては、ACではなく、AC followed by taxolをコントロールアームとするべきであろう。

Comment by Tadashi Ikeda

N・SAS-BC 02 (案1) 平成11月班会議で提案

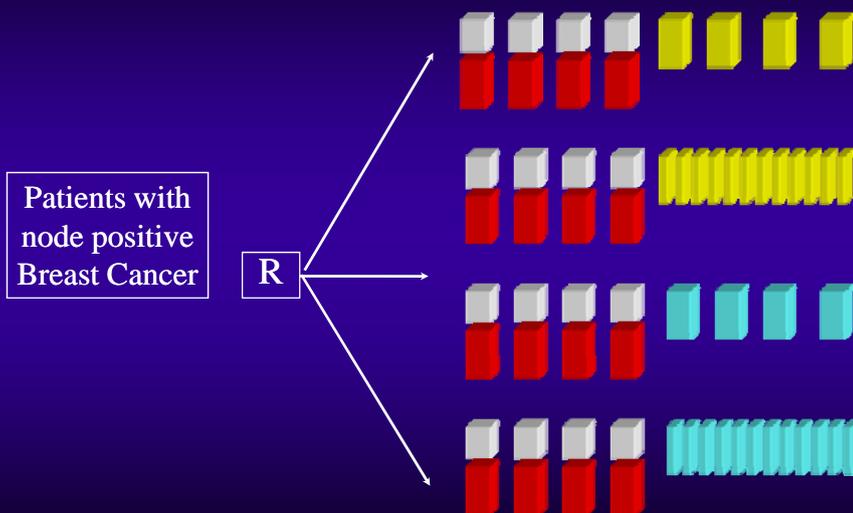


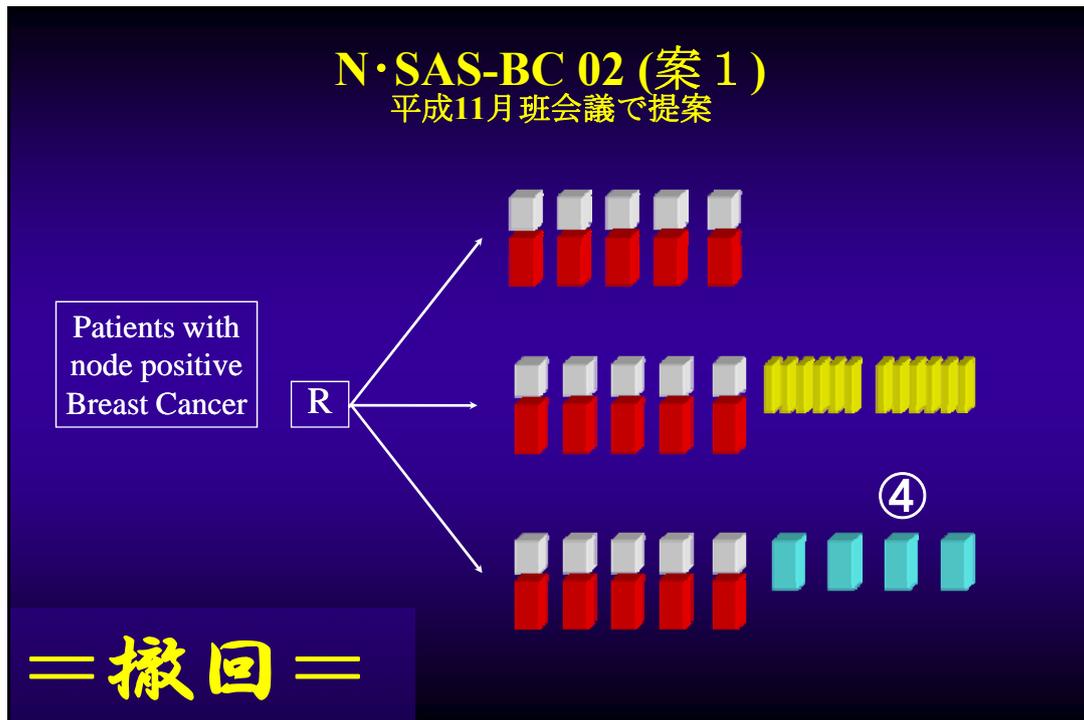
＝撤回＝

撤回理由③

後半のtaxaneについては米国Intergroup Studyとして、4アームによる比較試験が、昨年10月から開始されている。

INT 1199





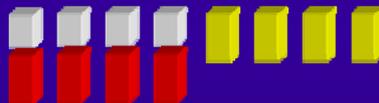
撤回理由④

後半のtaxaneについて
weekly taxolとtri-weekly taxotereの
比較になっている。これではscheduleを比較
しているのか、薬剤を比較しているのか、
わからないではないか。

Comment by Andy Sideman

振り出しにもどる

「これ」を標準として考えてみた



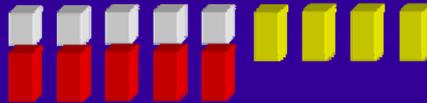
薬剤なのか、期間なのか



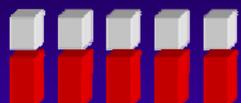
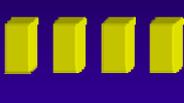
優れているのは、別の薬剤が追加されている
ためなのか、それとも、8サイクルが4サイ
クルに比べ、優れているだけなのか。



そして、国立がんセンター中央病院で
腋窩リンパ節転移10個以上の症例を対象に
「これ」を検討してみた



腋窩リンパ節転移10個以上の症例に
おける「これ」

 が終わり、 に移った途端、

患者さんは、口をそろえて、 に比べて

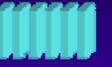
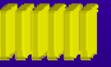
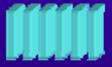
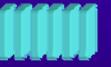
 は吐き気もないし、体がとても楽になる。

こんなことなら、どうしてはじめから  を
やってくれなかったんですかと、うらめしそう。

腋窩リンパ節転移10個以上の症例に
おける「これ」

しかし、 は「しびれ」など、 とは、
異なった副作用を伴う。はたしてQOLから見て
 と  とは、どちらが優れているのだろう。

Weekly or Tri-Weekly

 や  を   、   のような
投与方法が行われている。我々も転移性乳癌症例
を対象に、ultra-short pre-medicationを用いて
  を検討している。また、 
については、3月のJCOに論文が出ている。

Weekly or Tri-Weekly

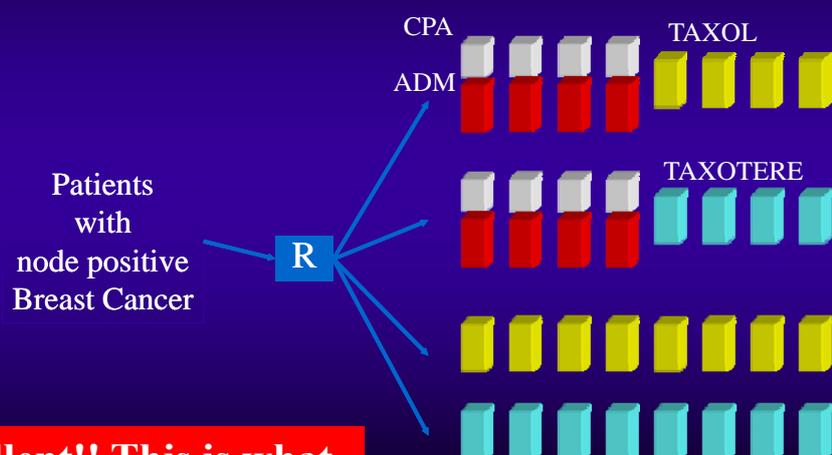
確かに  は、副作用

も少なく、効果も良好である。しかし、術後補助療法として用いる場合、単純に考えても外来患者のべ数が3倍になり、医師のQOLが低下する。

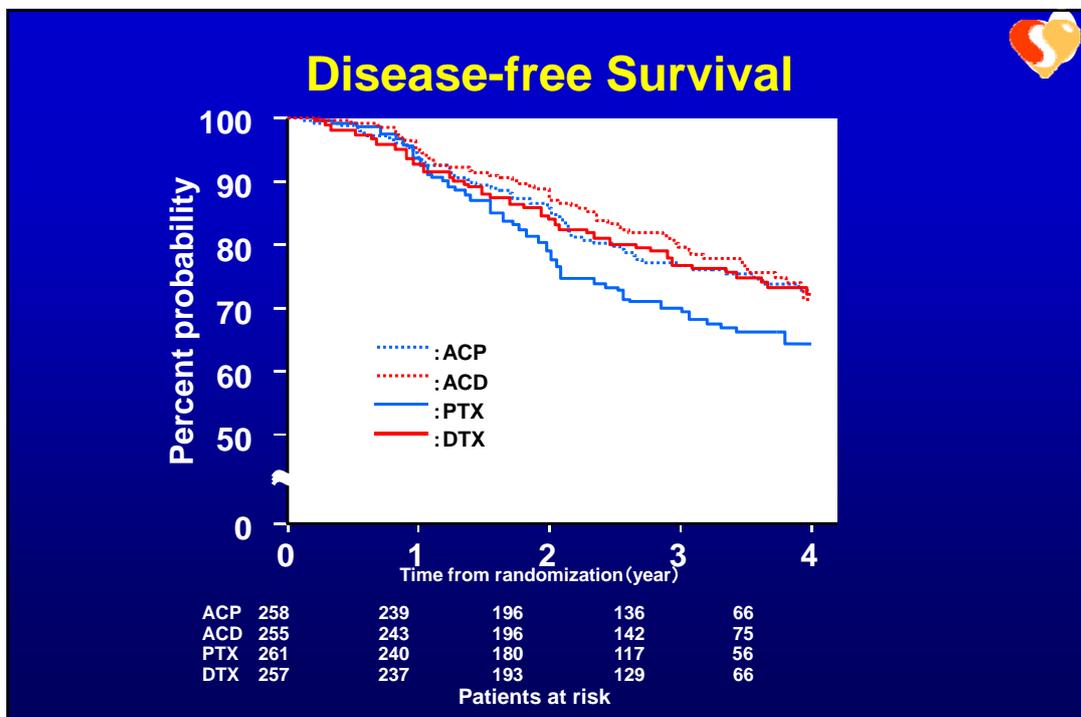
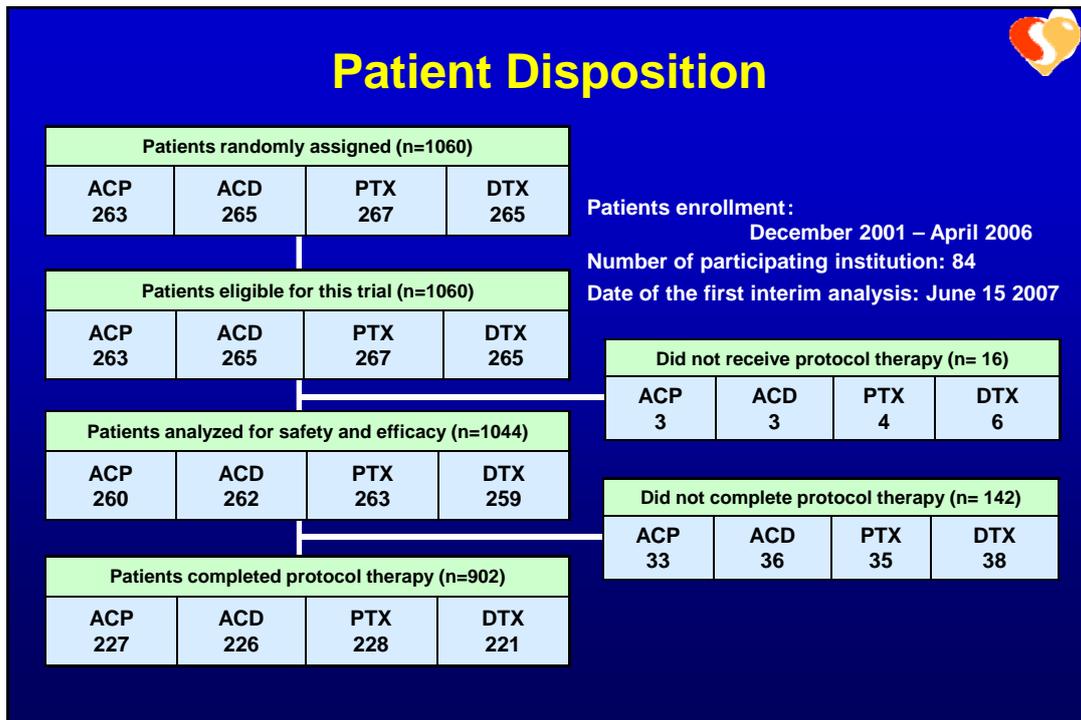
よって、 は、 や 

のような投与方法で行うこととしたい。

Planning of N·SAS-BC 02 TRIAL

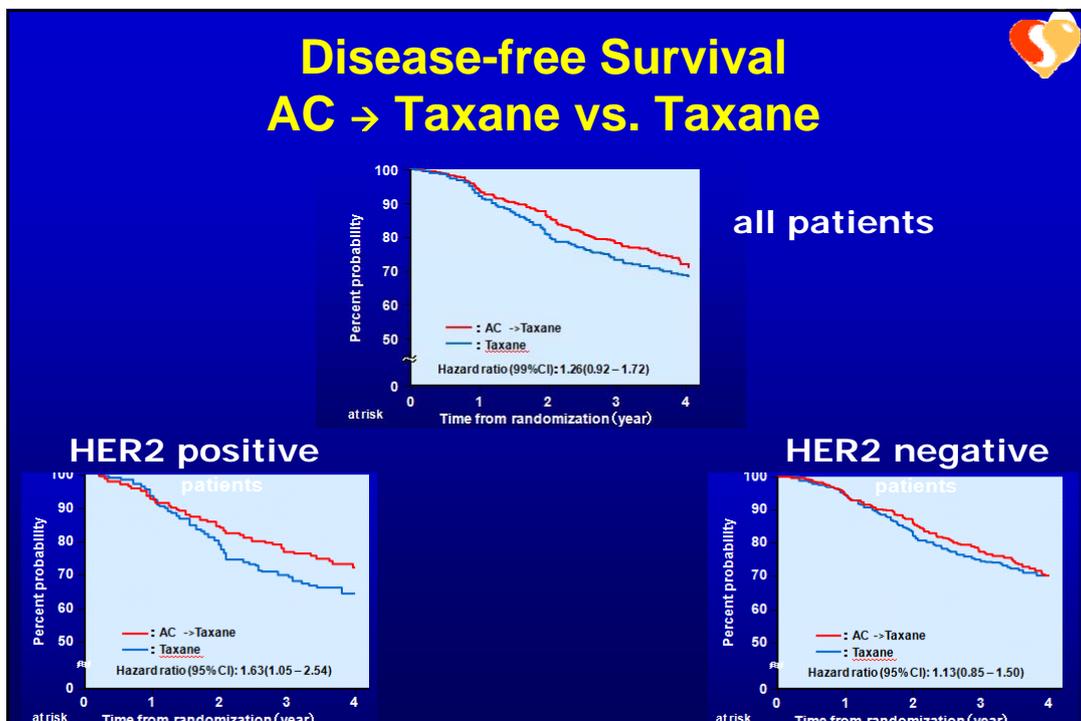


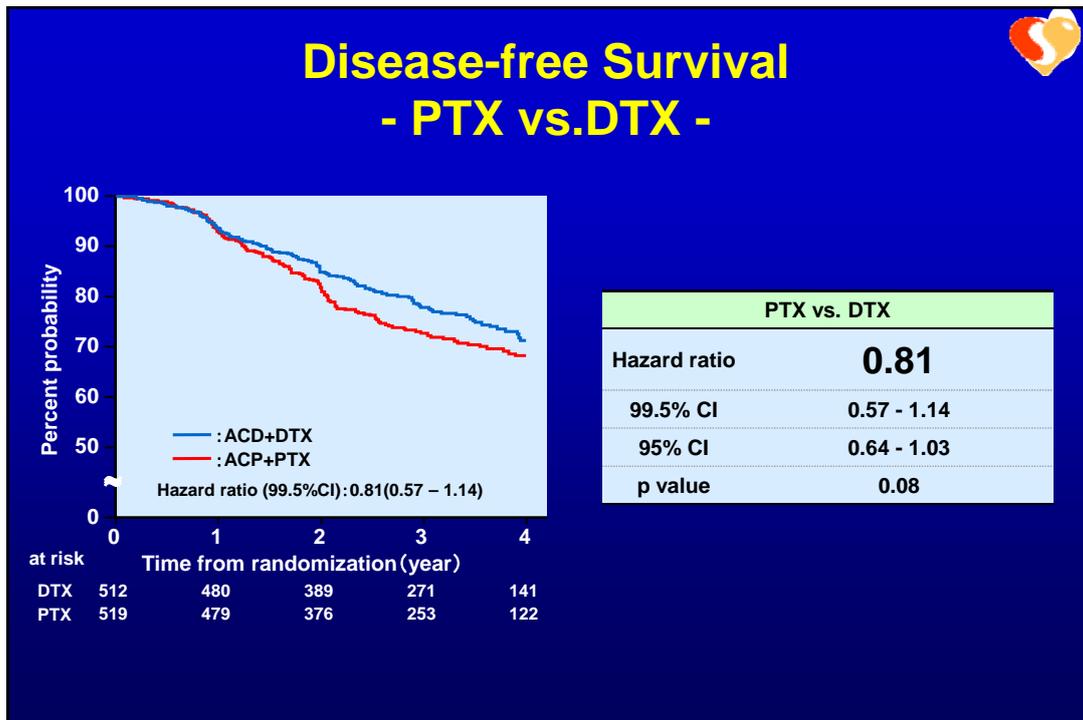
Excellent!! This is what we wanted to do!!



Disease-free Survival - 2

Summary of events (disease-free survival)				
	ACP	ACD	PTX	DTX
No. of pts	258	255	261	257
Hypothesis 1: A taxane alone is not inferior to AC + a taxane				
Hazard ratio (AC + a taxane as standard)	1.26			
99% CI	0.92 - 1.72			
90% CI	1.03 - 1.53			
p value	0.67			
Hypothesis 2: Whether PTX or DTX is more effective				
Hazard ratio (PTX as standard)	0.81			
99.5% CI	0.57 - 1.14			
95% CI	0.64 - 1.03			
p value	0.08			



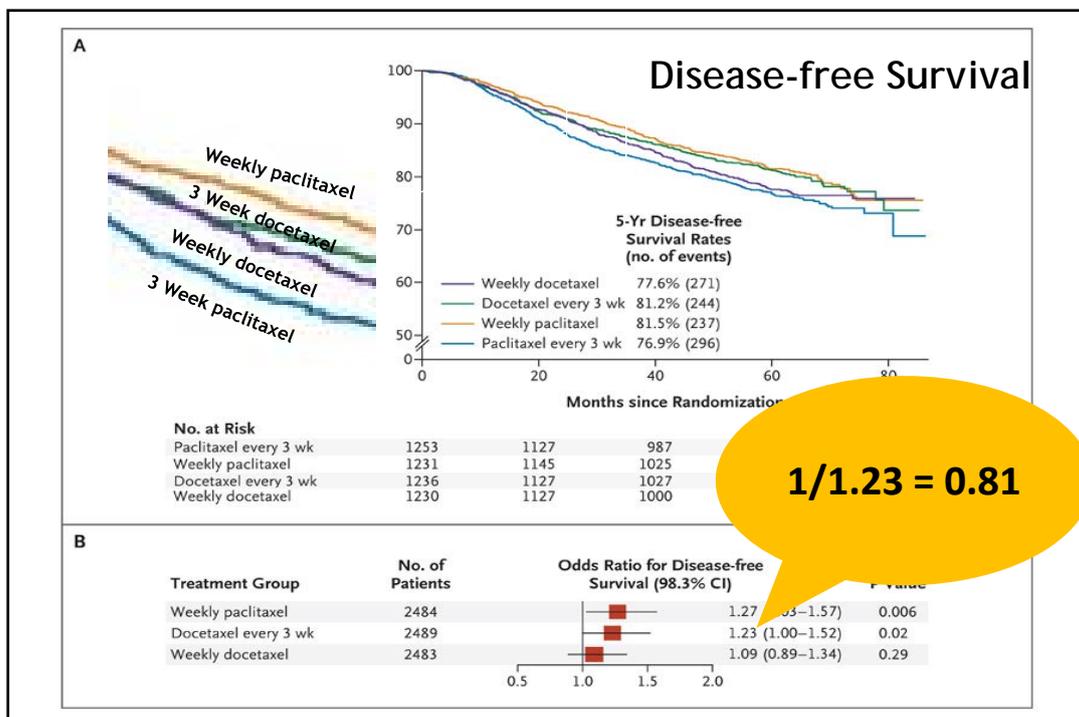
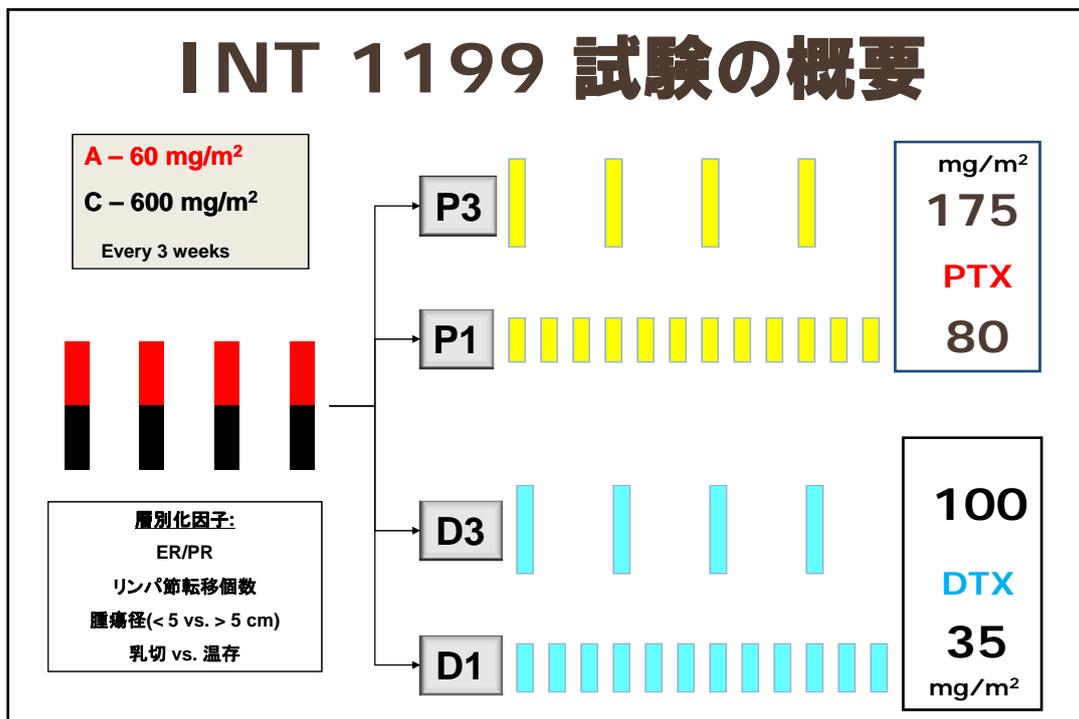


Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer

Joseph A. Sparano, M.D., Molin Wang, Ph.D., Silvana Martino, D.O., Vicki Jones, M.D., Edith A. Perez, M.D.,
Tom Saphner, M.D., Antonio C. Wolff, M.D., George W. Sledge, Jr., M.D., William C. Wood, M.D.,
and Nancy E. Davidson, M.D.

INT 1199 試験

Sparano J et al. N Engl J Med 2008;358:1663-1671



Discussion

NSAS-BC02

PTX 175mg/m²

VS

DTX 75mg/m²

1

0.81

INT 1199

ADM 60mg/m²
CPA 600mg/m²

VS

ADM 60mg/m²
CPA 600mg/m²

↓

↓

PTX 175mg/m²

DTX 100mg/m²

1

0.81

Conclusion



- ◆ACの効果はHER2陽性乳癌でより顕著である。HER2陰性乳癌ではACを割愛してもよいかもしれない。
- ◆DTXは3週1回投与方法においてはPTXより再発抑制効果が優れている。
- ◆DTX 75mg/m²は、DTX 100mg/m²と同程度の再発抑制効果を有するかもしれない。
- ◆DTXとPTXは同じタキサン系とはいえ、似て非なる薬剤である。

