

順康), 札幌医科大学第一外科(平田公一), 川口市立医療センター外科(中野聡子), 埼玉社会保険病院外科(洪 淳一), 癌研究会附属病院乳腺外科(吉本賢隆), 新潟県立坂町病院外科(牧野春彦), 東京歯科大学市川病院外科(正村 滋), 川崎市立川崎病院外科(石井誠一郎), 大阪市立大学医学部腫瘍外科(平川弘聖), 銀座プリマ・クリニック(小池道子), 金沢大学医学部手術部(野口昌邦), 札幌社会保険総合病院(秦 温信), 大阪市立大学医学部腫瘍外科(小川佳成), 和歌山県立医科大学外科(尾浦正二), 富山県済生会富山病院外科(島多勝央), 県西部浜松医療センター外科(神田和弘), 杏林大学医学部第2外科(松田 実), 九州大学大学院消化器・総合外科第2外科(北村 薫), 滋賀医科大学第1外科(阿部 元), 東京電力病院外科(菊池 潔), 東京都立大久保病院外科(江淵正和), 淀川キリスト教病院外科(脇田和幸), 大阪市立大学医学部外科(森本 健), 愛知県がんセンター乳腺外科(岩田広治), 国立名古屋病院外科(佐藤康幸), 東京女子医科大学付属第2病院外科(木下 淳), 国立がんセンター中央病院外科(福富隆志), 東海大学医学部外科(田島和郎), 小千谷総合病院外科(横森忠紘), 名古屋市立大学医学部第2外科(岩瀬弘敬), 北摂総合病院外科(梁 壽男), 和歌山医科大学紀北分院外科(櫻井武雄), 千葉大学医学部第1外科(長嶋 健), 慈恵会医科大学第3病院外科(内田賢), 東京女子医科大学第2外科(木村恒人), 名古屋大学医学部第2外科(今井常夫), 大阪市立大学大学院老年腫瘍病態学(加藤保之), (医)札幌ことに乳腺クリニック理事長・院長(浅石和昭), 大阪府済生会富田林病院外科(荻野信夫), 北九州市立医療センター外科(光山昌珠), 東京医科大学外科3(海瀬博史), 信州大学医学部第2外科(藤森 実), 都留市立病院外科(白倉外茂夫), 船橋市立医療センター外科(唐司則之), 日本大学医学部第1外科(秦 怜志), 徳島大学医療技術短期大学部(森本忠興), 星総合病院外科(野水 整), 新潟大学医学部第一外科(米永史代), 岐阜市民病院乳腺外科(伊藤隆夫), 東京慈恵会医科大学附属柏病院外科(久保寛隆), 聖マリアンナ医科大学乳腺・内分泌外科(福田 護), 川崎医科大学外科(紅林淳一), (医)康和会弘前メディカルセンター(高嶋一敏), 名古屋大学

医学部第二外科内分泌研究室(舟橋啓臣), 聖マリアンナ医科大学外科学(山口 晋), 東京女子医科大学附属第二病院外科・中国中央病院外科(折田洋二郎), 神奈川県リハビリ病院(篠 登), 九州大学医学部第一外科(黒木 司), 大阪厚生年金病院外科-乳腺・内分泌外科(芝 英一), 千葉労災病院外科(押田正規), 埼玉県立がんセンター乳腺外科(末益公人), 三井記念病院(西 常博), 西田内科医院(西田修実), 慈恵会医科大学外科(武山 浩)

文 献

- 1) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al : Meeting highlights : International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. Seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 19 : 3817-3827, 2001
- 2) Bast Jr RC, Ravdin P, Hayes DF, et al : 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer : Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19 : 1865-1878, 2001
- 3) Kasumi F, Yoshimoto M, Uchino J, et al : Meta-analysis of five studies on tegafur plus uracil (UFT) as post-operative adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology* 64 : 146-153, 2003
- 4) Report of the U. S. Preventive Services Task Force : Guide to clinical preventive services, 2nd ed. William & Wilkins, Baltimore, 1996
- 5) Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al : National institutes of health consensus development conference statement : adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 93 : 979-989, 2001
- 6) Hortobagyi GN : Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339 : 974-984, 1998
- 7) Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al : Disease of the breast, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 731-748, 2000
- 8) Itoh K, Sasaki Y, Fujii H, et al : Study of dose escalation and sequence switching of administration of the combination of docetaxel and doxorubicin in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 6 : 4082-4090, 2000
- 9) 濱田雄蔵, 田村和夫, 光山昌珠, 他 : 進行・再発乳癌に対するドセタキセル・エビルピシン併用第 I 相試験-preliminary results-. 第10回日本乳癌学会総会プログラム抄録集, 138(#A-056), 2002

特集 乳癌—診断と治療の進歩

乳癌化学療法—最新のガイドライン

Strategy of chemotherapy in breast cancer treatment

佐治 重衡 黒井 克昌* 戸井 雅和
SAJI Shigehira KUROI Katsumasa TOI Masakazu

乳癌における化学療法剤は、再発時治療から、術後補助療法、そして術前化学療法へとその適応を広げてきている。とくに術前化学療法は、その効果を腫瘍の縮小という形でモニターできるのみならず、手術を最小のものとし、さらに将来的には生存率の改善まで期待し得る今後重要な治療戦略である。本稿では術前治療における化学療法剤の役割と、再発時治療に使用し得る薬剤の選択に関して、最近の知見を交え概説する。

はじめに

化学療法剤の効果が比較的期待できる乳癌において、抗癌剤の選択や使用法は治療効果を左右する重要な要素である。新たな薬剤の開発あるいは適応の拡大により、治療選択枝は今後ますます増えることが予測されている。これら薬剤の使用法は大規模臨床試験に基づき確立されてゆくが、一方で、現場の臨床医にとっては個々の症例における“最適な薬剤の選択、投与方法”が単純なアルゴリズムによって決定できるものではないという実感があるのも事実である。とくに再発時治療においてその感が強い。

乳癌の化学療法は主に転移性乳癌に対する治療、術後補助療法として進化してきたが、最近ではさらに術前化学療法における進展が注目されている。手術可能なI期、II期の原発性乳癌を対象にした術前化学療法は、原発性乳癌の治療システム全体を考慮するうえで、大きなインパクトをも

たらしつつある。本稿では再発時治療に関する治療、術前化学療法について代表的な治療法をとりあげ、基準となる治療法、期待される効果などについて概説する。

I. 再発乳癌に対する化学療法の選択

再発乳癌の治療においては、直接的抗腫瘍効果に加え、あるいは抗腫瘍効果よりも、生命予後の延長、QOLの維持が治療コンセプトの根幹と考えられるようになった。この点から、1998年に発表されたHortobagyiの再発乳癌に対する治療指針においても、再発時第1次選択は再発臓器やホルモンレセプターの状況を考慮したうえでホルモン療法が推奨されている。この基本コンセプトは現時点においても変わっていないとは思えない。とくに閉経後のホルモン感受性を有する患者においては、第3世代アロマターゼ阻害剤がその優れた

東京都立駒込病院乳癌外科 *昭和大学豊洲病院外科
Key words: 乳癌 術前化学療法 転移性乳癌

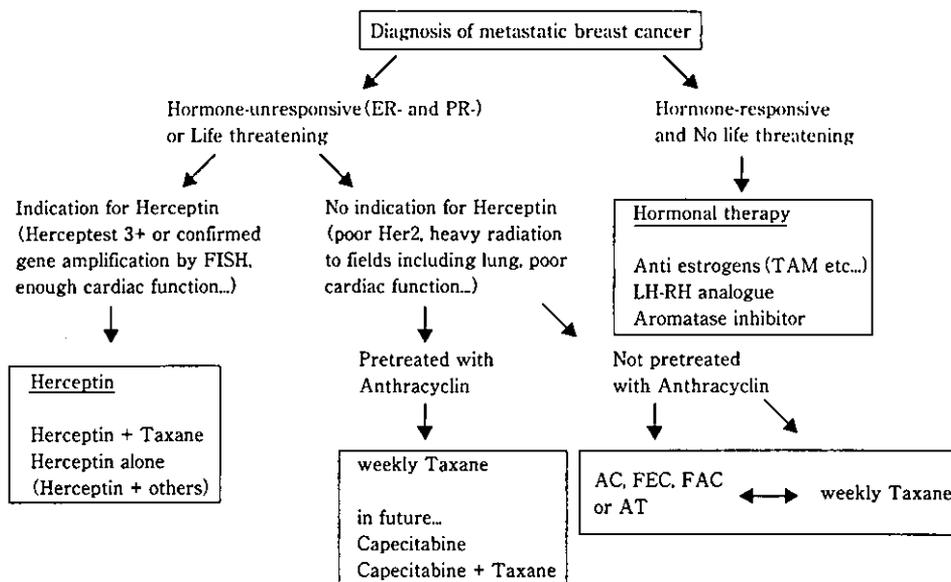


図1 転移性乳癌に対する 1st line therapy の選択アルゴリズム

た抗腫瘍効果と QOL のバランスにより頻用されるようになった(図1)。

ホルモン非依存性乳癌に対しては化学療法が第一次選択であることに大きな変化はないが、Hortobagyi の治療指針発表時にはなかった Her-2 発現状況に基づく治療法の選択が最近新たに導入された。その背景には、Her-2 蛋白標的抗体療法ハーセプチンが Her-2 過剰発現を有する転移性乳癌において高い抗腫瘍効果、そして予後の有意の延長をもたらすことが証明されたことがある。Her-2 過剰発現を有する第一次選択はタキサン+ハーセプチン併用療法と考えられるようになり、あらゆる治療を開始する前に Her-2 発現に関する検索を行うことが一般化した。これはホルモン療法におけるホルモン受容体発現の検索と同様で、治療法の選択において決定的な意味をもつ。具体的な検索手法などについては他稿に詳しいが、とにかくハーセプチンの適応の有無を検索することが治療法選択における第1ステップとなる。

併用化学療法剤の選択は Paclitaxel (PAC), Docetaxel (DOC) とともに Her2 強陽性症例で治療効果が高いことが知られており、相乗的な奏効率

を期待できる。例えば、すでに3レジメンまでの化学療法を受けた再発乳癌95症例がエントリーした weekly PAC (週1回投与) との併用では60~80%の奏効率(CR+PR)が報告されている⁶⁾。また、Hortobagyi らは weekly DOC との併用で63%の奏効率を得られている⁷⁾。これまでの再発時化学療法は奏効率の改善が必ずしも生存期間の延長に結びつかないことが問題であったが、ハーセプチンを化学療法に併用することで、奏効率の改善とともに生存率が向上する。とくに、60歳以上の症例に対する生存期間の有意の延長効果が発表される予定であり(2002年 ASCO)、抗癌剤の効果が相対的に低いと考えられる同患者群における有用性が注目される。

ハーセプチンの適応がなく、かつ補助療法でアンスラサイクリンを使用されていない場合には、AC, FAC (Fluorouracil, Adriamycin, cyclophosphamide), FEC (Fluorouracil, Epirubicin, cyclophosphamide) などのアンスラサイクリンを含むレジメンが第1選択となる(図1)。しかし、タキサンを第一次選択と考える研究者も増えており、どちらがよいか現時点では判断することは困難である。個々の症例に応じて、リスクや全身状

表1 再発乳癌に対する化学療法剤の臨床試験のサマリー(AT療法)

Study, entry period and report year	No. of patients (median age)	Entry Criteria	Treatment and doses (mg/m ²)	OR (%)	TTP (months)	OS (months)
Jassem ⁸ 96-98, 01	267 (50)	1 st line	I: AT (A+PAC)/3w (50, 220) II: FAC/3w (500, 50, 500) up to 8 cycles	I: 68 II: 55 (P=0.032)	I: 8.3 II: 6.2 (P=0.034)	I: 23.3 II: 18.3 (P=0.013)
Grasselli ⁹ 96-96, 01	27 (56)	1 st line	ET (Epi+PAC)/3w (90, 200) up to 9 cycles	76	10	29
Carmichael ¹⁰ UKCCCR 96-99, 01	705 (54)	1 st line	I: ET (Epi+PAC)/3w (75, 200) II: EC (Epi+CPA)/3w (75, 600) 6 cycles	I: 67 II: 56	I: 6.7 II: 6.5	I: 13.8 II: 13.7
Nabholtz ¹¹ TAX 306 01	429	1 st line	I: AT (A+DOC)/3w (50, 75) II: AC/3w (60, 600)	I: 60 II: (p=0.012)	I: 28% II: 19% (no progression at 1 y) (P=0.015)	NA
Sparano ²⁶ ECOG E1196 00	54 (52)	1 st line (Phase II)	AT (A+DOC) + G-CSF/3w (60, 60) up to 8 cycles	57	7.6 (TTF)	27.5

NA, not available ; A, adriamycin ; PAC, paclitaxel ; FAC, fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide ; Epi, epirubicin ; CPA, cyclophosphamide ; DOC, docetaxel ; AC, adriamycin and cyclophosphamide ; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor ; OR, overall response ; TTP, time to progression ; TTF, time to treatment failure ; OS, overall survival.

態を考慮しつつ、以下に述べるような薬剤、投与方法の選択が可能である。今後適応が広がると考えられるレジメン、薬剤に関して以下に述べる。

1. AT(ET)療法

アンサラサイクリン+タキサン系薬剤の組み合わせは強力な殺細胞効果が期待でき、転移性乳癌に対する第1選択薬としての臨床試験が行われてきた。PACとの組み合わせでは、東欧を中心としたグループがFAC療法に比較し、奏効率の改善(68% vs 55%, p=0.032)と生存期間中央値の延長を報告している(23.3 vs 18.3ヵ月, p=0.013, 表1)⁸。他のグループもほぼ同程度の奏効率(67%, 76%)を報告しているが^{9,10}、奏効率の改善は必ずしも生存期間延長に結びつかないとも考えられており、イギリスグループの結果でも奏効率

11%の差にもかかわらず、生存期間では差が認められていない¹⁰。

DOCでは問題とならないが、PACとの組み合わせではAdriamycinの血中濃度が併用により上昇し、心毒性の認容性が問題となる¹¹。いくつかの報告では、Adriamycinの量を360 mg/m²までとすること、また組み合わせる薬剤をEpirubicinとすることで認容可能であるとされている^{12,13}。DOCとの組み合わせでは、NabholtzらのTAX306 study groupがAdriamycin(60 mg/m²)+DOC(75 mg/m²,ともに3週ごと投与)でAC療法に比較し奏効率の向上(60% vs 47%, p=0.0012)と病勢進行までの期間延長を報告している¹¹。

表2 再発乳癌に対する化学療法剤臨床試験のサマリー(weekly Taxane)

Study, entry period and report year	No. of patients (median age)	Entry Criteria	Treatment and doses (mg/m ²)	OR(%) SD(%)	TTP(months)	OS(months)
Perez ¹⁵⁾ 01	212 (60)	2 nd , 3 rd line (including Taxane/3w treated)	PAC/w (80)	21.5 41.8	4.7	12.8
Seidman ²⁷⁾ 98	39	2 nd , 3 rd line	PAC/w (100)	53	NA	NA
Burstein, Winer ¹⁶⁾ 98-98, 00	29 (57)	1 st , 2 nd line Phase II	DOC/w (40) 6w treat and 2w rest	41 17	5.5	NA
Hainsworth ¹⁷⁾ 97-99, 01	41 (74) (all patients >=65)	1 st , 2 nd line Phase II	DOC/w (36) 6w treat and 2w rest	36 36	7	13
Aihara ¹⁸⁾ 02	37	Phase II	DOC/w (40) 3w treat and 1w rest	38 8	5	12

NA, not available ; PAC, paclitaxel ; DOC, docetaxel ; OR, overall response ; SD, stable disease ; TTP, time to progression ; OS, overall survival.

2. weekly タキサン

アンストラサイクリン既治療例、もしくは治療抵抗性乳癌でハーセプチン感受性の期待できない症例に対しては、タキサン系薬剤の投与が選択される。初期には3週1回投与が標準であったが、最近の臨床試験の結果から認容性、効果ともに毎週1回投与の有用性が示されており、現在の転移性乳癌治療法としてはいわゆる weekly タキサンのレジメンがしばしば用いられている。

PACを用いたPeretzらの報告では、アンストラサイクリン、タキサンの既治療例を含む症例に対して、第2次選択もしくは第3次選択として80 mg/m² PAC 毎週投与が行われ、奏効率21.5%、SD(Stable disease=NC)を含む clinical benefit 41.8%の成績であった¹⁵⁾。副作用による減量を要した症例は7%であった。Weekly PAC療法のdose limiting toxicityである末梢神経障害は投与後20週前後での発現が多く、grade 1 38%、grade 2, 3の発生は30%程度であった。国内でも症例数は少ないが同じ投与量での報告がいくつか

あり、奏効率は60%程度と報告されている²⁸⁾²⁹⁾。

DOCのweekly投与は大規模試験の結果はないが、表2のように、奏効率40%前後、Clinical benefit 60~70%程度が報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。国内施設では相原らが30例における成績を報告しており、ほぼ同様な奏効率である¹⁸⁾。副作用としては、利尿剤に反応しない浮腫や胸水の貯留が問題になる。またweekly DOCに特有の副作用として鼻涙管の狭窄による涙目が報告されている。頻度は高くないものの、症例によっては鼻涙管の器質的狭窄を来すこともあるため、注意が必要である¹⁹⁾。われわれもDOC/weekly, PAC/weekly, PAC/bi-weeklyなどの治療を外来ベースで行っている。とくに第一次選択で行った場合に、良好な抗腫瘍効果、time to progression(TTP)を得ている²⁰⁾。

3. 経口FU剤

持続的な5-FU投与が乳癌に対して有効であることはよく知られており、これを臨床的に実践す

表3 再発乳癌に対する化学療法剤臨床試験のサマリー (Capecitabine)

Study, entry period and report year	No. of patients (median age)	Entry Criteria	Treatment and doses (mg/m ²)	OR (%) SD (%)	TTP (months) (duration of response=8.3)	OS (months)
Blum ²¹⁾ 97-99, 01	74 (53)	3 rd , 4 th line Taxane treated (Anthracyclin used in 96%) Phase II	Capecitabine* (1225)	26 (SD=31)	3.2 (duration of response=8.3)	12.2
O'Shaughnessy ²²⁾ 01	95 (all patients >=55)	I st line Phase II	I: Capecitabine* (1225) II: CMF/3w (low dose)	I: 30 II: 16	I: 4.1 II: 3.0	I: 19.6 II: 17.2
O'Shaughnessy ²²⁾ XBSCG 00	511	2 nd line (Anthracyclin resistant)	I: DOC+ Capecitabine* II: DOC	I: 41.6 II: 29.7 (p=0.006)	NA	I: 13.7 II: 11.1 (p=0.01)

*2weeks treatment followed by a 1 week rest : OR, over all survival ; SD, stable disease ; TTP, time to progression ; NA, not available ; OS, over all survival

る手段として経口FU剤の開発が行われてきた。Doxifluridine(フルツロン)/capecitabine, UFTなどはその代表として国内外で広く使用されている。Capecitabine(海外商品名 Xeloda)はDoxifluridineと同様にとくに腫瘍組織内で活性の高い酵素 Thymidine phosphorylase (TP)によって活性型に変換される薬剤である。海外でとくに臨床試験が進んでおり、98年と01年に報告されたBlumらの第2相試験の結果では、DOC, PAC, アンスラサイクリンなどの治療をすでに受けた第3次の治療として26%前後の奏効率と30%前後のSDをCapecitabineの単剤投与(1,225 mg/m², 2週投与1週休薬)で達成しており、生存期間の中央値も12.2ヵ月と良好であった(表3)²¹⁾。これらの結果を受けて、FDAは98年に第3次の転移性乳癌治療薬として承認している。また、55歳以上の転移性乳癌に対する第1次治療としてCapecitabineとCMFを比較した試験では、CMFの16%に比較し、30%の奏効率を示した。生存期間では有意な差は認めなかったが、(19.6ヵ月vs 17.2ヵ月)骨髄抑制や脱毛がまれなことと外来での投与が可能であることなどから、とくに高齢者の第1次治療として有望な結果であった²²⁾。

さらに期待がもたれているのはタキサン系薬剤

との併用である。アンスラサイクリン治療抵抗性乳癌511例に対して行われたDOC単独と、DOC+Capecitabine併用の比較試験では、奏効率(29.7% vs 41.6%, p=0.06)、生存期間(11.1ヵ月 vs 13.1ヵ月, p=0.01)ともに有意に向上がみられ、これを受けてFDAは2001年にDOCとの組み合わせで第2次治療法としての使用を承認した²³⁾。この効果はDOCが乳癌組織中のTP活性を上昇させ、より有効に活性型5-FUが腫瘍に供給されることから生じると考えられている。PACでも同様な活性上昇が知られており、これとの併用も効果的と考えられる。実験的にはタキサン系薬剤によるTP活性上昇は投与8日~10日後頃に著明となることが知られており²⁴⁾、とくにタキサン毎週投与のレジメンとの組み合わせが勧められる。今後の臨床試験の結果では、転移性乳癌の第1次治療として使用される可能性がある。cyclophosphamide (CPA)も同様な活性上昇を起こすことが報告されており²⁵⁾、現在臨床で使用されているフルツロン(Doxifluridine)+CPAの併用内服はこの点から理にかなった投与方法といえる。Capecitabineとの併用内服も今後使用可能な選択枝と考える。

II. 術前治療における化学療法剤の役割

術前化学療法を手術可能な早期乳癌に対して行う治療戦略は重要である。今後2, 3年で大きく発展する可能性が高い。歴史的に術前化学療法は局所進行乳癌を対象に、局所制御を主目的として行われてきた。しかし、術後補助療法において多剤併用化学療法が標準的に行われるようになり、またタキサンが導入、比較的安全に用いられるようになると、アンスラサイクリン、あるいはタキサンとの組み合わせによる術前治療を手術可能なI期, II期の原発性乳癌に行う治療戦略が可能になり、大規模臨床試験において検討されるようになった。St Gallen コンセンサスに基づけば、大多数の閉経前I期, II期乳癌では多剤併用化学療法が術後補助療法として行われている。したがって、これを術前に移行することにそれほど大きな抵抗感はない。またCALGB9344 トライアルなど、タキサンを術後補助療法で用いることも少な

くとも米国においてはかなり一般化している。術前化学療法の利点は、①化学療法剤の反応性を局所の腫瘍効果として判定することができる(補助療法では数年後の再発率でしか判定できない)、②この反応の有無が予後を予想する判別因子となり得る、③乳房切除術が適応であった腫瘍を縮小させることにより、温存術の適応を広げることができる、などである。

これまで論文報告が行われた術前化学療法臨床試験のうち、最近の主なものを表4¹¹⁻¹⁴⁾に示した。登録患者数1,523人のNSABP B-18 トライアル¹¹⁾、698人のEORTC 10902 トライアル¹²⁾、390人のFrench (Curie Institute) トライアル¹³⁾を含め、過去に行われた化学療法のいずれの臨床試験でも術前、術後化学療法の各群間で生存率の差は有意でない。すなわち、現時点では術前化学療法によって無再発期間や生存率の延長が得られる確証はない。しかし逆に、手術可能乳癌に対し術前化学療法を選択することで不利益は生じないことも示されており、化学療法の対象症例であれば術前治療

表4 代表的な術前化学療法臨床試験のサマリー

Study, entry period and report year	Number of patients	Median follow up(m)	TNM criteria and entry population (%)	Treatment	OR, cCR, pCR (%)	Type of Surgery (%)	DFS (%)	OS (%)
Broet, Scholl ¹¹⁾ (Curie Institute) 86-90, 99	390	105	T2,3, N0-1 T2: 73 T3: 27 N0: 41	I: 4×FAC →RT±Mt/BCT II: RT±Mt/BCT →4×FAC	I: 82, 30, NA II: 85, 41, NA (RT)	I: 51 RT, 31 BCT 18 Mt II: 46 RT, 32 BCT 23 Mt	I: 59 II: 55 (10y, p=0.4)	I: 65 II: 60 (10y, p=0.18)
NSABP B-18 ¹¹⁾ 88-93, 98	1523	60	T1-3, N0-1 T1: 28, T2: 59 T3: 13, N0: 74	I: 4×AC(60/600) →Mt/BCT II: Mt/BCT→4×AC	I: 80, 36, 13	I: 67 BCT, 33 Mt II: 60 BCT, 40 Mt (p=0.002)	I: 67 II: 67 (5y, p=0.94)	I: 80 II: 80 (5y, p=0.83)
EORTC 10902 ¹²⁾ 91-99, 01	698	56	T1c-4b, N0-1 T1: 14, T2: 58 T3: 21, T4: 5 N0: 48	I: 4×FEC(600/60 600) →Mt/BCT±RT II: Mt/BCT →4×FEC±RT	I: 49, 7, 4	I: 35 BCT, 60 Mt II: 22 BCT, 74 Mt	I: 64 II: 69 (4y, p=0.94)	I: 81 II: 85 (4y, p=0.38)
Smith, Heys ¹³⁾ (Aberdeen Univ.) 96-99, 02	168	NA	T3-4, T×N2 T2: 36, T3-4: 2 T4: 22, N0: 74 N1: 14	I: 4×CVAP→if response →4×DOC II: 4×CVAP→if response →4×CVAP III: 4×CVAP→if not response →4×DOC	I: 85, 56, 31 II: 61, 33, 15.4 III: 47, 11, 18 (P=0.01 I vs II)	NA	NA	NA

NA, not available; RT, radiotherapy; Mt, mastectomy; BCT, breast conserving therapy; FAC, fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide; AC, doxorubicin and cyclophosphamide; FEC, fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide; CVAP, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisolone; DOC, docetaxel; OR, overall response; cCR, clinical complete response; pCR, pathological complete response; DFS, disease free survival; OS, overall survival.

の適応を広げることに問題は生じないと考えられている。

術前治療の大きな利点のひとつは、乳房切除が適応であった症例を温存術へ変更することができる点である。NSABP B-18では術後治療群の60%に比較し術前治療群で68%が温存術であった(P=0.002)。また5 cm以上の腫瘍径をもつグループでは術後治療群で8%なのに対し、術前治療群で22%が温存術であった。温存術へ変更した場合の問題点は局所再発の増加であるが、このトライアルでは有意な増加や生存率への影響は確認されていない。しかし、サブグループに分けた検討では49歳以下の患者でとくに局所再発率の増加(12.9 vs 8.1%)が認められ、術式の適用や手術手技に注意が必要と考えられる。

全体の比較では生存率に差が得られない結果であったが、NSABP B-18, EORTCいずれのトライアルでも病理学的完全効果(pCR)を得られた術前治療群では生存における有意な延長が認められている(RFS: P<0.0001, OS: P=0.008)。pCRを示す症例が根本的に予後良好なサブセットであるという予後予測因子的な側面もあるが、pCR自体が強力な予後因子なることが持つ臨床的意義は重大である(表1)。さらにpCR率の増加は全体の予後向上につながる可能性が高い。EORTCトライアルでは奏効率が低く、この結果、生存率の絶対値で術後治療群に劣る結果となって現れた。この差は使用されたアンスラサイクリンの差を反映していると考えられ、Adriamycin(A) 60 mg/m²に対してEpirubicin(E) 60 mg/m²では十分な薬剤量ではなかった(90 mg/m²程度が同等と考えられる)ためと考えられている。したがって、術前化学療法においても術後化学療法同様、ある一定の期待される効果をもたらすためには、薬剤の組み合わせ、用量設定に細心の注意を払う必要がある。

薬剤の組み合わせについて、A(もしくはE)とタキサン系薬剤を交互もしくは同時に用いるAT(ET)療法は発熱性好中球減少などの副作用頻度が上昇するものの、高い奏効率を示すことが知ら

れている。フランスのグループはAT 4サイクル(A 60 mg/m²+Paclitaxel(PAC) 200 mg/m²)が、標準的なAC 4サイクル(Adriamycin 60 mg/m²+Cyclophosphamide(CPA) 600 mg/m²)よりも効果が高いことを示し、さらにAT 6サイクルでは35%のpCRが得られると報告した³⁾。一方、表1最下列にあるSmithら⁴⁾Aberdeen大学グループの結果は、pCRを得られる治療レジメンに対して大きな指針を与えている。このトライアルではアンスラサイクリンを含んだCVAP療法を4サイクル行ったあと、奏効が得られた症例をそのままさらに4サイクルCVAP療法継続したものと、あえて4サイクルのDocetaxel(DOC)へ変更した2群を設定している。結果的にはDOCへ変更した群で31%のpCRと、そのまま継続した群の15.4%に比較し顕著な増加がみられた。現在行われているトライアルはこのようなsequentialな化学療法の組み合わせでpCRを得ることを目標としており、現在進行中のNSABP B-27ではAC(60 mg/m², 600 mg/m²)×4からDOC(100 mg/m²)×4へのプロトコルで26%程度のpCRが中間解析で報告されている。

今後、報告が進むこれら大規模試験の結果は、術前化学療法の今後を左右するうえで大いに注目される。また、ハーセプチンの併用も術前化学療法への適応が期待されるレジメンであるが、現在Dana Faber Cancer Instituteで行われているトライアルではハーセプチン2+もしくは3+の症例40例を対象にハーセプチン(毎週)+PAC(3週毎)の治療が行われ、高いpCRが得られている⁵⁾。

おわりに

非常に短いサイクルで多くの大規模臨床試験の成績が報告される乳癌の化学療法は、年々大きく変化する。さらに今後血管新生阻害剤やThyrosine kinase inhibitorのような新規の分子標的薬剤、Vinorelbine(ナベルピン)のように新たに適応をひろげていく薬剤が加わっていく。これらの情報に対応しつつ個々の症例におけ

る状況を考えて治療法を決定していくことが必要

である。

文 献

- 1) Broet P, Scholl SM, de la Rochefordiere A, et al: Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 58(2): 151-156, 1999.
- 2) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16(8): 2672-2685, 1998.
- 3) van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19(22): 4224-4237, 2001.
- 4) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al: Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20(6): 1456-1466, 2002.
- 5) Tubiana-Hulin M, Gilles R, Pierre F, et al: A randomized, parallel study of 4 or 6 cycles of Adriamycin/Taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, #1879, 2001.
- 6) Burstein HJ: Preoperative Herceptin and Paclitaxel for Her2 overexpressing stage II/III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, #100, 2001.
- 7) Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al: Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20(7): 1800-1808, 2002.
- 8) Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al: Central & Eastern Europe and Israel Paclitaxel Breast Cancer Study Group. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 19(6): 1707-1715, 2001.
- 9) Grasselli G, Vigano L, Capri G, et al: Clinical and pharmacologic study of the epirubicin and paclitaxel combination in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001 19(8): 2222-2231, 2001.
- 10) Carmichael J: UKCCCR trial of Epirubicin and Cyclophosphamide vs Epirubicin and Taxol in the first line treatment of women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, #84, 2001.
- 11) Nabholz JM, Riva A: Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? *Oncologist* 6(4): 397, 2001.
- 12) Giordano SH, Booser DJ, Murray JL, et al: A detail evaluation of cardiotoxicity: a phase II study of Doxorubicin and Paclitaxel for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20, #173, 2001.
- 13) Razis ED, Fountzilas G, et al: Paclitaxel: epirubicin in metastatic breast cancer, a review. *Ann Oncol* 12(5): 593-598, 2001.
- 14) Nabholz JM, North S, Smylie M, et al: Docetaxel (Taxotere) in combination with anthracyclines in the treatment of breast cancer. *Semin Oncol*, 27, 11-18, 2002.
- 15) Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19(22): 4216-4223, 2001.
- 16) Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al: Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 18(6): 1212-1219, 2000.
- 17) Hainsworth JD, Burris HA, Yardley DA, et al: Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a minnie pearl cancer research network phase II trial. *J Clin Oncol* 19(15): 3500-3505, 2001.
- 18) Aihara T, Kim Y, Takatsuka Y: Phase II study of weekly docetaxel in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 13(2): 286-292, 2002.
- 19) Esmaeli B, Valero V, Ahmadi MA, et al: Canalicular stenosis secondary to docetaxel(taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology* 108(5): 994-995, 2001.
- 20) 黒井克昌, 田中智香子, 坂東裕子ほか: 進行, 再発乳癌に対する Biweekly Paclitaxel 療法の有用性, 癌と化学療法 29(1): 55-60, 2002.
- 21) Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, et al: Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 92(7): 1759-1768, 2001.
- 22) O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al: Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 12(9): 1247-1254, 2001.
- 23) O'Shaughnessy JA: Results of a large Phase III trial of Xeloda/Taxotere combination therapy versus Taxotere monotherapy in metastatic breast cancer patients: The Xeloda Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 23a, 2000.
- 24) Fujimoto-Ouchi K, Tanaka Y, Tominaga T: Schedule dependency of antitumor activity in combination therapy with capecitabine/5'-deoxy-5-fluorouridine and docetaxel in breast cancer models. *Clin Cancer Res*, 7(4): 1079-1086, 2001.
- 25) Endo M, Shinbori N, Fukase Y, et al: Induction of thymidine phosphorylase expression and enhancement of efficacy of capecitabine or 5'-deoxy-5-fluorouridine by cyclophosphamide in mammary tumor models. *Int J Cancer* 83(1): 127-134, 1999.
- 26) Sparano JA, O'Neill A, Schaefer PL, et al: Phase II trial of doxorubicin and docetaxel plus granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1196. *J Clin Oncol*, 18(12): 2369-2377, 2000.
- 27) Seidman AD, Hudis CA, Albanell J, et al: Dose-dense therapy with weekly 1-hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 16(10): 3353-3361, 1998.
- 28) Uno Y, Hirano M, Murakami N, et al: Weekly administration of low-dose paclitaxel for advanced or metastatic breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 29(2): 227-232, 2002.
- 29) Kokufu I, Taniguchi H, Kimura F, et al: Weekly paclitaxel therapy for metastatic breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 29(2): 221-226, 2002.

乳癌における標準的治療について

戸井雅和*¹・佐治重衡*²・坂東裕子*²・黒井克昌*³

abstract

1970年代以降、生物統計学的考え方、手法に基づき、無作為比較試験による膨大な量の臨床データの集積、解析、臨床エビデンスの構築が行われた。「前向きでしかも無作為の比較」を積み重ね、より優位の治療法を選別することにより、現在のような治療の「標準化」が乳癌では行われた。日本人の乳癌は欧米人の乳癌と比べて異なるという議論は依然としてあり、異なる点があるのも事実であるが、こと臨床的に顕在化した癌に限れば両者の間に大きな差異を見いだすことは難しい。したがって、欧米における「標準」を大筋において本邦における「標準」とすることに異論は少ないように思われる。本稿では、現時点における乳癌の標準的治療法 (global standard) を概説しながら、同時に治療の標準化と個別化についても触れてみたい。

はじめに

臨床腫瘍は本質的にheterogeneousであるが、とりわけ乳癌のheterogeneityは大きい。顕在化した癌であっても、個々の腫瘍によって予後は全く異なる。乳癌は全体として、薬物治療によく奏効する腫瘍の範疇に入れられるが、個々のレベルで見れば、それぞれの治療に対する感受性は著しく異なる。このようにheterogeneityの強い乳癌が、治療の標準化が最も進んだ悪性腫瘍に類別されるのはやや違和感があるが、実際には手術療法、放射線療法、術後補助療法の内いずれをとっても乳癌における標準的な手法、治療法は存在する。おびただしい量の臨床研究、特に無作為比較試験に基づく臨床エビデンスの構築と病理学・生物学的研究の進展による基礎エビデンスの集約が、そのいずれかの境界を引くことが

難しい場合はあるにせよ、原動力になって治療の標準化が遂行されている。表1は2001年初頭に発表された論文に取り上げられた原発性乳癌に対する術後補助ホルモン療法・化学療法によって期待されるannual reduction in odds of relapse (AROR)、すなわち再発リスクの減少の推量値をまとめたものである¹⁾。各治療法の (あるいは各治療法別、および) 腋窩リンパ節転移の有無、閉経状況、腫瘍組織内のホルモン受容体の発現状況など、個々の要因別の利益・不利益に関する定量的評価が可能になったことがわかる。この推量の母体になっているのはEBCTCG (Early breast cancer trialists' collaboration group) のoverview analysisに基づくデータベースである²⁾。ここには数万人の無作為比較試験に参加した原発性乳癌患者のデータが集積されている。サンプルサイズを増やすことと特定のサンプル対象に特化することが同時に進められた結果、heterogeneityの影響をある一定のレベルにと

*1 東京都立駒込病院外科 医長

*2 同

*3 昭和大学附属豊洲病院外科

	タモキシフェン (%)	ACX4 (%)	ACX4 and タモキシフェン (%)	ACX4 and パクリタキセルX4 (%)
Age < 50years				
ER+	50	30	65	—
ER-	—	40	—	55
Age > 50years				
ER+	50	20	60	—
ER-	—	30	—	48
	タモキシフェン (%)	ACX4 (%)	ACX4 and タモキシフェン (%)	ACX4 and パクリタキセルX4 (%)
Age < 50years				
ER+	25	25	45	—
ER-	—	35	—	51
Age > 50years				
ER+	25	10	35	—
ER-	—	20	—	40

表1
 原発性乳癌における術後補助療法での再発抑制効果：Annual Reduction in oddsによる評価
 タモキシフェン：5年投与
 AC：アドリアマイシン 60mg/m²+シクロホスファミド600mg/m²を4サイクル
 パクリタキセル：175mg/m² 4サイクルをAC4サイクル後に施行
 ER：Estrogen receptor

どめることに成功している。さらに煎じ詰めて考えれば、洞察に基づく仮説の設定、命題の単純・細分化、細分化された個々の命題の検証、overviewが乳癌の臨床ではかなり徹底的に実践され、一定の成果をもたらしたといえるかもしれない。この10年間で、乳癌治療における「標準化」と「個別化」すなわち「各治療法における期待される利益と不利益の科学的定量的評価」は確実に進んでいる。

I ホルモン療法

ホルモン療法は治療の標準化が最も綿密に行われている乳癌治療法のひとつである。現在までのところ確立された臨床的評価は、

- ①ホルモン療法の効果はホルモン受容体の発現状況に依存する。
- ②再発乳癌においてホルモン療法奏効例の予後は延長する。
- ③原発性乳癌においてホルモン療法は有意に再発を抑制する。
- ④原発性乳癌におけるその効果は投与期間（時間）依存性である。
- ⑤原発性乳癌におけるホルモン療法は対側乳癌の発生を有意に抑制する。
- ⑥ホルモン療法のquality of life (QOL) は化学療法

のそれと比較し、相対的に良好である。

- ⑦抗エストロゲン剤の長期投与は子宮体癌のリスクを高める。

に集約されるように思う。

再発乳癌におけるホルモン療法の治療指針の多くは、②、⑥の点を考慮している。代表的なものはNew England Journal of Medicineに掲載されたHortobagyiの治療指針である³⁾。No life threatening diseaseでかつホルモン受容体が陽性であれば、ホルモン療法を再発乳癌の1st line治療とし、ホルモン療法に感受性があれば随時2nd line, 3rd lineへと進め、感受性がない場合には化学療法への移行が推奨されている（図1）。Life threatening diseaseには脳転移や進行の早い肝転移、痛性リンパ管症などが含まれる。閉経前再発乳癌に対する1st line治療はLH-RH analogあるいは抗エストロゲン剤が位置づけられる。卵巣切除もひとつのオプションである。閉経後再発乳癌に対する1st line治療は長らく抗エストロゲン剤であったが、最近の報告ではアロマターゼ阻害薬が少なくとも抗エストロゲン剤と同等、あるいはそれ以上とみなされるようになった⁴⁾。特に術後補助療法で長期間の抗エストロゲン剤を投与されている患者では、アロマターゼ阻害薬が1st lineになると思われる。その場合の2nd lineは抗エストロゲン剤、黄体ホルモン製剤は3rd lineに位置づけるのが一般的と思われる。

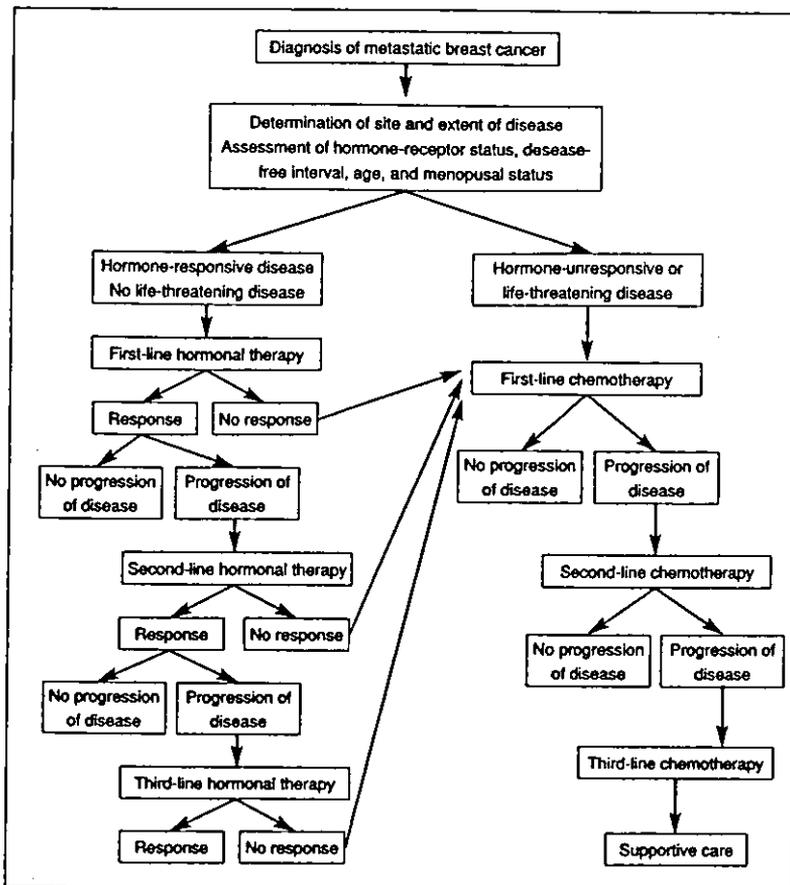


図1 再発性乳癌におけるDecision-making Tree (文献3)より引用)

原発性乳癌に対する補助療法では抗エストロゲン剤タモキシフェンの5年投与が現在のgold standardである。2000年秋に行われたEBCTCG overview analysisのデータでは、タモキシフェン5年投与群の無投与群に対するARORは40%である。これに対してタモキシフェン2年投与のARORは26%である。したがって、腋窩リンパ節転移陰性を問わず、タモキシフェン5年投与が原発性乳癌術後補助ホルモン療法の標準である。ただ一方で、タモキシフェンは子宮体癌の発生リスクを有意に増加させることも明らかになっている。この子宮体癌発生リスクの増加は生存率に影響するものではなく、不利益が利益を上回ることはないものの、タモキシフェン投与にあたってはこの不利益に関するインフォームド・コンセント(IC)も必須である。

Ⅱ 化学療法

化学療法における現在までのところ確立された臨床的評価は、

- ①多剤併用療法のほうが単剤療法に比べ奏効率が低い。
- ②再発乳癌における化学療法の効果予測は難しい。
- ③再発乳癌において化学療法奏効例の予後は延長するとは限らない。
- ④原発性乳癌において多剤併用術後補助化学療法は有意に再発を抑制する。
- ⑤原発性乳癌におけるその効果は年齢依存性である。
- ⑥原発性乳癌におけるその効果には用量依存性が認められる。

Risk category	Minimal/low risk	Average/high risk
Endocrine-responsive	ER-and/or PgR-positive, and All of the following features : pT ≤ 2cm and grade 1+ and age ⁺⁺ ≥ 35 years	ER-and/or PgR-positive, and at least one of the following features : pT > 2cm or grade 2-3+ or age ⁺⁺ < 35 years
Endocrine-nonresponsive	Not applicable	ER-and PgR-negative

表2
St. Gallen Recommendations 2001
(腋窩リンパ節転移陰性乳癌)
pT: 病理組織学的腫瘍径 (文献5) より引用

められる。

⑦術前治療における、CR例の予後は良好である。に集約されるように思う。

再発乳癌における1st line化学療法は、補助療法でanthracyclineが使用されていない場合はanthracyclineを含む治療、あるいはanthracyclineが使用されている場合にはタキサンが標準的と考えられる。ただし、②、③に示すように、化学療法においてはホルモン療法のように奏効例における明らかな予後延長が得られるとは限らない。したがって、利益・不利益の観点からすればpalliationとしての性格を含むことは否定できない。タキサンの投与法は、tri-weekly, weeklyがあるが、その使い分けは、それぞれの投与法の抗腫瘍効果と副作用を考慮しつつ、ケースバイケースで選択しているのが実情と思われる。この点に関しては欧米でも同様であろう。経口フルオロウラシル (FU) 誘導体は欧米においてはタキサン不応例の2nd line治療として認められている。本邦では長い経験のなかで、1st line, 2nd lineあるいは3rd lineとさまざまな形で使用されてきた。ただ、本邦では欧米で行われているような系統的な治療法の位置づけが十分には行われなかった。経口FU剤はシクロホスファミド (CPA)、あるいは黄体ホルモン製剤等との併用で40%前後の抗腫瘍効果が得られ、個々の症例でみればこれらの比較的毒性の低い治療法により、高いQOLと抗腫瘍効果の双方が達成されている症例が少なからず存在する。しかしその位置づけはまだまだ必ずしも明確ではないため、現時点ではタキサン不応例における2nd あるいは3rd line治療としての位置づけが妥当と考えられる。

原発性乳癌に対する術後補助化学療法に関しては、現在さまざまな議論がある。予後の評価、適応

に関しては、2001年のSt. Gallenコンセンサス会議の基準(表2)が世界標準として広く受け入れられている⁵⁾。EBCTCG overview meta-analysisによれば、多剤併用化学療法群の無治療群に対するARORは23.5%である。多剤併用治療群にはanthracyclineを含むレジメンとCMFが含まれる。単剤ならびに経口FU剤を中心とする治療法は含まれていない。その内訳を、もう少し詳しく年齢別にみると、ARORは40歳以下 40%、40~49歳 34%、50~59歳 23%、60~69歳 16%、70歳以上 14%であり、若年ほど再発抑制効果は高い。さらにエストロゲンレセプター (ER) の発現状況との組み合わせでみるとARORは50歳以下のER陽性例 33%、ER陰性例 40%、50歳以上のER陽性例 18%、ER陰性例 31%である。多剤併用化学療法の年齢、ホルモン受容体による効果の違いは、IC取得の際に説明すべきポイントと考えられる。腋窩リンパ節転移の有無によってARORは若干の違いはあるが、転移リンパ節の個数のARORに与える影響は小さい。

次に、anthracycline (A/E: アドリアマイシン/エピルピシン) を含むレジメンとCMFの比較ではARORで10.8%のA/Eにおける優位が認められている。その詳細をみると、歴史的に大きく2つのステップがある。第1はAC (アドリアマイシン: CPA) とCMFの比較である。ACはA: 60mg/m², CPA600mg/m² 4サイクルとCMFは6サイクルである。この2つの比較試験では総じて無再発率、生存率に有意の差は認められていない。すなわちAC-4サイクルとCMF-6サイクルは再発抑制効果に関して同等といえる。

その後、エピルピシン (Epi) を中心にしたCEF-6サイクルとCMF-6サイクルの比較が行われた⁶⁾。代表的なものはNCIC CTG MA5 トライアル

で、CEF:CPA 75mg/m² day 1~14, Epi 60mg/m² day 1& day 8, 5-FU 500mg/m² day 1& day 8を6サイクル、これに対してCMF:CPA 100mg/m² day 1~14, メトトレキサート 40mg/m² day 1, & day 8, 5-FU 600mg/m² day 1 & day 8, 6サイクルの比較である。対象は閉経前、腋窩リンパ節転移陽性乳癌である。結果はCEFがARORで29%の差をもってCMFに対して優位であった。この成績をもって米国FDAはCEF6サイクルを術後補助化学療法として認可した。Epiの用量依存性に関してはFASG trialが重要視されている。ここではhigh-dose CEF:CPA 500mg/m², Epi 100mg/m², 5-FU 500mg/m²とlow-dose CEF:CPA 500mg/m², Epi 50mg/m², 5-FU 500mg/m², それぞれday 1のみ投与の6サイクルが比較された。結果はhigh-dose CEFがlow-dose CEFに対してARORで32%優位であった⁷⁾。一連の結果は、少なくともリンパ節転移を有する閉経前症例の場合、多剤併用療法は6サイクル、アンストラサイクリンの場合にはその投与量が期待される再発抑制効果を引き出すために決定的に重要であることを示している。Epiの場合、欧州の標準は100mg/m²/3weeks、北米では120mg/m²/4weeksである。本邦では忍容性の問題から低い用量で使われる傾向があるが、本来の効果を求めるならば、ある一定量の投与は必要である。著者らは現在、Epiは80~90mg/m²/3weeks、6サイクルを用いている。

タキサン術後補助療法における有用性についてはまだ一定の結論が得られていない。多くのトライアルが現在進行中である。

III 手術療法と放射線療法

この10年間で拡大乳房切除術、胸筋合併乳房切除術の施行頻度はきわめて減少し、現在では胸筋温存乳房切除術、乳房温存手術が中心となっている。なかでも乳房温存手術は診断学の進歩、放射線療法の進歩、術前薬物療法の進歩などにより適応は拡大しており、その施行頻度は現在も上昇傾向にある。原発性乳癌に対する乳房温存手術に関して現在までの

ところ確立された臨床的評価は、

- ①切除断端の病理学的検索は重要である。断端の性状は生存率には必ずしも影響しないが、局所再発率には影響する。
- ②残存乳房に対する放射線療法は局所再発を有意に減少させる。
- ③センチネルリンパ節の情報に基づく腋窩リンパ節郭清の省略は治療法としてまだ確立はされていない。

にまとめられるように思う。術後補助療法、特にホルモン受容体陽性例に対するホルモン療法が乳房温存療法後の局所制御に寄与するという報告が相次いでなされているが、その評価が定まるまでにはもう少し時間が必要と思われる。したがって、現時点における局所制御の主役は手術と放射線療法、そして適切な病理組織学的検索である。術前薬物療法により乳房温存療法の機会は増加するが、その局所制御に与える影響については必ずしも一定の結論は得られていない。乳房温存手術後の放射線療法についてはいくつかの比較試験の結果から、放射線療法を併用することが標準であると考えられる。一方、乳房内再発の臨床的意義について、NSABP B-06の結果から、乳房内再発をきたした症例では遠隔転移をきたすリスクが3.41倍高いことが明らかになっている。Fisherらは、この乳房内再発は遠隔転移の原因ではなく、むしろ予因子であると考えているが⁸⁾、乳房内再発が遠隔転移の原因となっている可能性を示唆する報告もあり、なお慎重に対処する必要がある。

腋窩リンパ節郭清は必ずしも予後を向上しないこと、上腕浮腫、違和感などの合併症と関連すること、リンパ節転移のない症例が多いことから、腋窩リンパ節郭清の意義については異論が多い。しかし、腋窩リンパ節転移の有無は最も強力な予因子であること、補助療法の決定において重要な情報であることから、現時点での標準的な乳房切除術は腋窩リンパ節郭清を伴うものである。現在、センチネルリンパ節生検の意義は臨床研究レベルであるが、偽陰性の問題、微少転移の意義など解決すべき問題はまだまだ多い。

現在、胸骨旁リンパ節の郭清は予後を向上しないことからほとんど施行されていない。一方、術後の

胸壁照射も局所再発は減少させるが明らかな利益は少ないと考えられてきた。しかしながら、最近では、照射技術の向上に伴い術後の胸壁照射のsurvival benefitが得られるようになった。しかしながら、その報告は少ないためまだ一定の結論が得られていない。

IV 個別化治療の進展

乳癌では体系化された個別化治療としてホルモン療法が存在する。最近、新たにハーセプチン[®]が臨床に導入された。癌遺伝子HER-2タンパクを分子標的とし、HER-2発現腫瘍に選択的に抗腫瘍効果をもたらす。HER-2陰性乳癌に対する効果は低く、HER-2過剰発現を有する乳癌が対象と定められている。現在のところ、転移性乳癌のみが適応になっている。欧米で行われた進行再発乳癌を対象にした通常の化学療法 (anthracycline or パクリタキセル) との併用比較試験では、いずれの抗癌剤においてもハーセプチン[®]併用群が非併用群に比し、抗腫瘍効果、生存率ともに優れていた⁹⁾。ただし、anthracyclineとの併用では心毒性が認められたことから、タキサンとの併用、ないし単剤投与が推奨されている。ハーセプチン[®]は世界的に非常に大きな注目を集めているが、その理由は2点に絞られる。第1は、生来の分子標的治療であり、従分子診断と治療がセットになっている点、第2にはハーセプチン[®]はHER-2陽性再発乳癌の1st line治療と位置づけられる点である。前者について、HER-2発現の検索は免疫組織学的検索とFISH法による検索が標準化されている。すなわち、分子標的治療の標準化は同時に検索手法の標準化を要求している。後者については上述の比較試験において、化学療法単独群の約3分の2の患者が後にハーセプチン[®]治療を受けているにもかかわらず、生存率に有意差が出たことが重要である。すなわち、ハーセプチン[®]はHER-2陽性患者における1st line治療と考えられる。したがって、図1のHortobagyiのチャートには、ホルモン感受性と並列で、HER-2陽性では第1にハーセプチン[®]という新しいフローがごく近い将来加わるものと

と推測される。

V ビスホスフォネートについて

乳癌の骨転移は疼痛、病的骨折などQOLを障害する大きな要因となりうる。Journal of Clinical Oncologyに発表されたガイドラインが現時点における世界のコンセンサスと考えられる¹⁰⁾。すなわち、骨転移に伴う疼痛を有する症例に対して、あるいは画像診断上、溶骨性骨転移の認められる症例に対してホルモン剤、抗癌剤との併用でパミドロン酸90mgの投与が推奨される。しかし、予防的投与および補助療法での有用性について臨床データは不足している。

VI 日本の標準と欧米の標準

乳癌治療におけるglobal standardの大部分は欧米のエビデンスに基づいている。したがって、日本人の乳癌に対する標準的治療を考える場合、大前提として、「欧米人の乳癌に対する標準はそのまま日本人の乳癌の標準たりうるか」がいつも討議される。日本人の乳癌発生率、死亡率は欧米人のそれのおおよそ3分の1である。乳房や腋窩における脂肪量の違いも大きい。薬物代謝酵素の発現や活性の違いもいくつかの酵素に関して指摘されている。しかしながら、癌遺伝子や癌抑制遺伝子の異常の頻度、状態に大きな差は認められていない。ホルモン療法剤、化学療法剤などの奏効率も欧米人と日本人の乳癌の間で大差ない。転移のパターン、再発後の予後も変わらない。日本人の原発性乳癌の予後は欧米人の乳癌と比較して良好であるといわれる。多くの臨床研究の成績をみると、確かに日本人の腋窩リンパ節転移陰性 (n0) 乳癌の予後は良好にみえる。しかしながら、従来日本で行われてきた腋窩リンパ節転移の臨床的病理的検索は相当にきめ細かく徹底している。欧米のn0乳癌の予後には施設間差がしばしば認められ、n0という特定の亜群で比較する場合、臨床病理的検索手法の問題が無視できない。全体とし

てみれば、乳癌の発生、顕在化までの過程に日本人と欧米人の乳癌に差があること、薬物代謝に関して差がある場合があることは事実である。しかしながら、それ以外の要素、少なくとも顕在化した乳癌の特性、治療効果、感受性等に大きな差は認められない。したがって、臨床的に顕在化した乳癌の治療において欧米の標準化の考え方、プロセス、治療内容がglobal standardになることに違和感はない。日本で蓄積、培われたデータ、考え方も十分に検証され、それがよいものであればglobal standardのなかに生きるし、global trialに参加しglobal standardの構築に寄与することも重要である。ここで問題となるのは保険適応であり、global standardの構築とともに新薬の承認、適応拡大に向けて新しい取り組みが必要である。

おわりに

乳癌における治療の標準化はこの10年間で飛躍的に進んだ。原発性乳癌の場合、各治療法の再発抑制効果、副作用に関する定量的予測が可能になった。再発乳癌においても、ホルモン療法・化学療法ともに1st line, 2nd lineといった治療法の順序に関する考え方が定着した。一方、特定の奏効亜群を対象にした治療法が開発され、治療の個別化も進んでいる。ホルモン療法に加え、ハーセプチン®が臨床導入された意義は大きく、個別化医療のコンセプトが臨床的に実践可能であることが証明された。同時に、奏効亜群同定のための手法、例えば、ハーセプチン®の使用における腫瘍組織中HER-2発現の検索法の標準化も進んだ。診断と治療がセットで標準化されていくことが重要である。現在、開発中あるいは開

発が予定されている薬剤の多くは、分子標的を明確にし、ある特定の亜群における有用性を強く意識した治療法である。したがって、個別化治療の有用性をどのように立証し、標準的治療の中に同化していくか、というテーマが新たにクローズアップされている。良質の臨床試験の遂行とともに、translational researchの充実が必要である。

参考文献

- 1) Loprinzi CL, Thome SD : Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 19 : 972-979, 2001
- 2) Polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 15 : 344 : 783-792, 2001
- 3) Hortobagyi GN : Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339 : 974-984, 1998
- 4) Mouridsen H, et al : Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 19 : 2596-2606, 2001
- 5) Goldhirsch A, et al : Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19 : 3817-3827, 2001
- 6) Levine M, Eisen A : Anthracycline adjuvant chemotherapy: how much is enough? *J Clin Oncol* 19 : 599-601, 2001
- 7) French Adjuvant Study Group : Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors : 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19 : 602-611, 2001
- 8) Fisher B, et al : Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 338 : 327-331, 1991
- 9) Slamon DJ, et al : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344 : 783-792, 2001
- 10) Hillner BE, et al : American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol* 18 : 1378-1391, 2000

「最近の乳癌化学療法について」

熊本市立市民病院

外科部長 西村 令喜

1. はじめに

わが国における乳癌の罹患率および死亡率は欧米諸国における死亡率の減少傾向に反し、増加の一途にある。この傾向を打破するためには、マモグラフィ検診などによるより早期での乳癌発見と、より有効な薬物療法が求められる。乳癌に対する薬物療法としては内分泌療法と化学療法が存在するが、乳癌の特徴として第一に挙げられるのはホルモン依存性である。これを利用した内分泌療法の奏効率は高く、再発例においては生存期間の延長が認められており、現在では術後の補助療法としても広く使用され、有効性も実証されている。一方、ここで取り上げる化学療法についてみると、乳癌は固形癌のなかでも化学療法がより奏効しやすい癌腫であり、近年その重要性が認識され、とくに治癒が望める術後補助療法において目覚ましい発展の見られる分野である。再発症例においても高い奏効率がみられるが、多くの症例では再発病巣の再燃が起り、どうしても治療に限界があるのは事実である。この点、手術後の補助療法においては唯一治癒が望める機会と捉えられており、多くの研究者が最も力を注いでいる領域である。こういう流れのなかで、海外において多くのトライアルが実施され、数々の新しい知見が生まれている。今回、この化学療法における新しい知見を紹介するとともに、今後の方向性についても考察を試みた。

2. 乳癌術後補助化学療法における問題点

1) 対象年齢は若年者のみか

EBCTGのOverviewにより、明らかになったのは化学療法による再発および死亡リスクの軽減は若年者において大きく、高齢となればその程度は少なくなるということであった。しかし、ER状況でみると、Tamoxifen (抗エストロゲン剤)の効果はER陽性のみに見られ、50歳以下、以上での差異は見られなかったが、化学療法では逆にER陰性例においてその効果の程度は大きく、これは50歳以上においても同様の傾向であった。すなわち、若年者において化学療法のbenefitは大きいですが、閉経後の症例でもER陰性例に対しては有効であり、治療の対象になることを意味している。

2) 化学療法のレジメンとしては Anthracycline 系中心か

最初に行われたミラノトライアルにおいて手術単独とCMF療法 (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-FU)の比較により、化学療法により再発のリスクを24%低下させたとの報告があり、CMF療法は広く標準治療として用いられてきた。その後、表1に示すように Anthracycline 系薬剤を用いた治療法との比較試験のMeta-analysis (EBCTG)結果が報告され、CMF療法よりも有意に健存率、生存率を改善していることが認められた。NCIC CTG MA.5 Trial

表1. 補助化学療法の効果: EBCTG Meta-Analysis

Therapy	Reduction in Annual Odds, %	
	Recurrence	Death
CMF療法 vs 化学療法なし (1995)	23.5 ($P < .00001$)	15 ($P < .00001$)
Anthracyclines vs CMF (1998)	12 ($P = .006$)	11 ($P = .02$)
Anthracyclines vs CMF (2000)	10.8 ($P = .0005$)	15.7 ($P < .00001$)

においてCEF療法はCMF療法よりも明らかに良好な健存率・生存率を示し、その効果はリンパ節転移個数や年齢に関わらずみられ、さらに術後10年目においても認められていた(J Clin Oncol 1998; 16, 2651)。

その後の報告もあわせ、2剤(ACなど)ではCMFとの差はないが、3剤(CAFなど)においてはCMF療法よりも勝っているとされている。これが5-FUの効果なのかは不明である(表2)。

また、Adriamycinの投与量は60mg/m²以上の増量でもさらなる効果発現はないとされているが(CALGB 9344)、EpirubicinにおいてはFEC50とFEC100の比較からFEC100が健存率および生存率において有意に良好な結果をもたらしており、dose responseが認められた(FASG Trial)。この点については術前化学療法におけるFEC50とFEC100の比較で、HER2陰性においては奏効率に有意差はなかったが、HER2陽性例においては両者の差は明らかでFEC100投与例において良好な奏効率を示していた(Clin C Research. 7: 1577-81, 2001)。このことはHER2陽性例に対してはEpirubicin投与量の増量(60mgから90-100mg/m²へ)が必要であることを意味している。

Author	症例数	Regimens	健存率, %	
2剤 Anthracycline				
Fisher, 2001	N-	2008	AC vs CMF	88 vs 88
Fisher, 1990	N+	1557	AC vs CMF	62 vs 63
Piccart, 2001	N+	777	EC/HEC vs CMF	72/80 vs 78
Galligioni, 2000	N+	207	EC vs CMF	5.5 vs 4.2 yrs (median)
≥3剤 Anthracycline				
Misset	N+	248	AVCF vs CMF	53 vs 36*
Carpenter	N+	528	CAF vs CMF	NR**
Hutchins	N-	2691	CAF vs CMF	85 vs 82*
Mouridsen	N-/N+	1195	CEF vs CMF	63 vs 58*
Levine	N+	710	CEF vs CMF	63 vs 53*

*P < .05; **P > .05 for overall survival.

3) 補助療法における Taxanes の役割

リンパ節転移陽性乳癌に対するCALGB 9344 Intergroup TrialにおけるACx4サイクル後のPaclitaxelx4サイクルの有無での結果をみると、Paclitaxel投与群において健存率および生存率は良好な結果を示していた。さらに2003年ASCOにおいて発表されたリンパ節転移例に対するACx4サイクルとさらにPaclitaxelx4サイクルを追加する治療とのNSABP B28の結果(Mamounasら)をみると、術後の健存率において有意にPaclitaxel追加群が良好であった。この効果はホルモンレセプター陽性例やTamoxifen内服例においても認められ、注目されている。

Docetaxelについてみると、2002年のASCOで発表されたBCIRG 001 trialで、リンパ節転移陽性例に対するFAC療法とTAC療法の比較を行い、術後3年目時点ではあるがTAC群の健存率が良好であった。とくに興味をもたれたのはリンパ節転移個数が1-3個と少ない群でよりその差は明らかで、4個以上群では逆に全く差は認められなかった点である。このことは病期の進んでいない症例では強力な治療が有効であるが、進行した症例ではそれ程治療の意味がないということを示唆している。しかし、さらなるfollow-upと検討が必要である。そして、TACの効果はER陽・陰性に関わらず出現していたが、HER2状況でみると、HER2陽性例においてFAC療法との差が有意となっていた。

このように、Taxanesを含んだ治療法の検討がおこなわれているが、表3に示すようにPaclitaxel、Docetaxelともに追加した治療群が良好な成績を示していた。ただ、Paclitaxelは4サイクルでいいのか、またDocetaxelとどちらが有用性が高いのかなど解決されていない点も多い。

Study	Adj/neo	Results
CALGB9344	Adj	AC<AC+P, 再発17% ↓
MD Anderson	Adj	FAC<FAC+P, 再発26% ↓
BCIRG 001	Adj	FAC≧TAC, DFS 74% vs 82% OS NS
MD Anderson	Neo	Tri-weekly<weekly, pCR 15% vs 29%
Aberdeen	Neo	pCR; CVAP < CVAP+D,
NSABP B27	Neo	AC<AC+D, pCR 13.7% vs 25.6%

4) 投与量・間隔の問題: Dose Dense 療法がいいのか

Dose Intensive Chemotherapyとは単位期間(週)あたりの投与量を多くする方法であるのに対し、Dose Dense Chemotherapyとは間隔を短く投与する方法である。CALGB 9741 trialではdoxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxelを用いて、標準的な3週間投与とこれを2週間に短縮したdose denseの比較、さらには逐次投与がよいのか、同時投与がよいのかについても検討された。結果をみると同時か逐次かには差がなく、dose dense投与が標準投与よりも健存率、生存率ともに有意に優れていた。また、

有害事象についても GCSF 投与により問題なく行われていた。しかし、GCSF 投与が必ず必要であるし、わが国での採用は現時点では困難である。

この dose dense 投与を術前化学療法のみでみると、Geparduo Study (ASCO, 2002) において、adriamycin および docetaxel の同時 dose dense 投与と AC-docetaxel の逐次投与を比較している。臨床的および組織学的 CR 率はともに dose dense 投与が劣っていた。一方、Epirubicin を用いた試験で、CEF (60mg/m²/4W) と dose dense EC (120mg/m²/2W) の比較を行い、CR 率は CEF 群がやや良好であり、健存率も同等であった (J. Clin. Oncol., Vol.21, No.5, 2003)。このように、術後補助療法における場合と違い、術前療法においては dose dense 投与の benefit はないという結果であった。

5) 化学療法と内分泌療法の投与時期・順序

Breast INT 0100 trial にて化学療法の CAF 療法と内分泌療法である Tamoxifen を同時投与する場合と逐次投与の比較試験が行われた。8年での結果、CAF から TAM へと逐次投与された群の健存率は CAFT (同時投与) 群よりも良好であった (18%の再発リスク低下)。もちろん TAM 単独群に対しても良好な結果を示していた。この機序として、CAF 療法などの化学療法が cell cycle 中にある増殖細胞に有効であるのに対し、TAM には G0/G1 の増加および S 期細胞の減少を引き起こすことが認められており、この作用点の相違によりもたらされたものと考えられる。この発表より、化学療法と TAM の同時投与は行われなくなった。ただし、アロマターゼ阻害剤の化学療法との関連性については不明である。

6) 術後補助化学療法の施行基準など

補助療法としての化学療法を行う基準は St.Gallen の recommendation により、リンパ節転移陽性例およびハイリスクの n0 乳癌とされている。ハイリスクの捉え方に多少の相違はあるものの、大方の理解は得られている。これまでの考え方では化学療法はより進行した症例、例えば n (+) 高度例に対して行われていたが、近年のデータをみるにリンパ節転移に関わりなく行われるようになったし、ましてや n (+) 軽度例に有効とも言われている。また、化学療法は ER (-) のみでなく、ER (+) 例に対しても有効とする報告もあり、ER 状況は適応基準から除外されそうである。

投与量については標準とされる量を下回る投与での有効性は確認されておらず、GCSF をも使用すべきであると云われている。一方、標準を大きく上回る投与もまた有効性は確認されていない。

現時点でのまとめとすれば、

- ・術後補助療法 (化学療法、ホルモン療法) をすることで明らかな生存の延長が認められる。
- ・Anthracycline が含まれたレジメンは、Anthracycline が含まれないものより明らかに優れている。
- ・Taxanes が含まれたレジメンは、含まれないレジメンより優れている (未確証だが)。

3. 術前化学療法について

1) 利点と欠点

まず利点として、以下のことが考えられる。

- ・早期に全身治療を始められる
- ・手術後の急速増殖を防ぐことができる
- ・手術や放射線で障害されていない血管系から薬剤をゆきわたらせることができる
- ・化学療法の効果を病理学的に確認できる
- ・原発巣およびリンパ節転移の縮小により、down staging ができる
- ・局所療法の軽減、さらに乳房温存手術が可能となる

次に欠点としては以下のことが懸念される。

- ・Non responder にとっては局所療法開始が遅れる
- ・薬剤耐性を誘発する

- ・臨床病期以外の予後因子の判定が不可能、不正確になる
- ・手術、放射線療法のリスクが高くなる
- ・Overtreatmentになる case (非浸潤癌) がある

2) Epirubicin を用いた熊本市民病院のデータ

CEF および EC 療法による Primary chemotherapy の効果についてみると、臨床的奏効率は31/53 (58.5%) であり、組織学的奏効率は Grade 2 以上を有効とすると11/42 (26.1%) であった。とくに問題となるのは臨床的に有効であっても組織学的にはほとんど効果なしと判定された症例が存在することである。今回の対象では臨床的 PR: 23例中組織学的に有効であったのはわずか7例 (30.4%) であった。臨床的に効果が高かったのは高増殖能例であり、組織学的な効果に最も関連していたのは EIC であった (Nishimura ら: Breast Cancer, 2003)。

現在は Taxanes を含んだレジメン (ET 療法) を用いている。

3) 術前化学療法の trial から学ぶ

これまでに行われた術前化学療法の成績から、(1) 術前化学療法と術後療法において生存率の差異はない。(2) 術前化学療法により乳房温存手術の機会を増やすことができる。(3) 治療効果の予測因子はまだ確定していない。また、乳房温存手術を目指した化学療法も今後増加するものと思われるが、Rouzier らは化学療法後に温存手術を行った症例の乳房内再発率は5年: 16%、10年: 21.5% と高率であったと述べている (J Clin Oncol 2001)。この点は NSABP B18 の結果からも臨床的 CR 例の再発率は低い、非CR例では高率と報告されている (Fisher ら)。この点は前述したように、縮小しても組織学的には viable な細胞が多く残っていることも多く、効果発現の predictive factor と広がり診断がさらに重要となる。

今後の問題としては

- ・術前化学療法の対象患者はどのような患者か
- ・どのようなレジメンを用いるのが良いか
- ・術前化学療法の効果予測は可能か?
- ・乳房温存手術の適応基準は?

以上の問題はあるものの、術後化学療法の対象症例に対して、まず化学療法を術前に施行し、その効果を確認し、その後の治療法を決定するという考えも出てくる。今後はさらに術前化学療法は乳癌治療において重要な位置を占めることになるであろう。化学療法を行うにあたっては、患者サイドと十分な Informed Consent のもとに治療法を決定すべきであることは言うまでもない。