

management of early stage breast cancer [33]. Various non-cross resistance molecules may be involved in this clinical phenomenon. Recent investigations indicate that initial chemotherapy may change the phenotype of the tumor by inducing pro-survival molecules in tumor cells or stroma [2, 3, 5, 7, 16]. In particular, key mediators such as nuclear factor-kappa B, cyclooxygenase-2 and thymidine phosphorylase are known to be induced by chemotherapy frequently, which may change those tumors relatively anti-apoptotic to the second chemotherapy [34–36]. From the clinical point of view, it would be useful to modify the treatment schedule based on initial response to treatment. Since the types of pro-tumor molecules and the magnitude of induction are different between agents, it might be reasonable to consider a different sequence (taxane followed by anthracycline), if information on the tumor phenotype could be obtained before starting treatment. Various treatment scenarios for non-responders to FEC could be considered. According to recent study results, surgery might be an option for non-responders to initial anthracyclines [37]. In order to enhance the effect of docetaxel, the combination with fluoropyrimidines such as capecitabine may be an option. Obviously for HER2 overexpressing tumors, anti-HER2 containing therapy should be considered. For the ER positive and HER2 negative phenotype, hormone therapy might be an option if tumors are relatively well differentiated. Individual treatment based on ER/HER2 status and the clinical response to the initial anthracyclines may be integrated as future direction [37].

In conclusion, 8-cycle preoperative chemotherapy with non-cross resistant regimens, FEC followed by docetaxel, is safe, feasible, and effective as primary systemic therapy for women with early stage breast cancer. In particular, the regimen allows a majority of Japanese patients to avoid the need for mastectomy. Patients with QpCR demonstrated significantly superior survival results. HER2 over-expression, response to FEC and response to docetaxel were significant predictors for QpCR. Based on our results, preoperative FEC followed by docetaxel should be considered a standard option for the treatment of Japanese women with operable breast cancer.

Acknowledgments We wish to thank the patients who participated in the JBCRG 01 clinical trial. We also thank Drs. Shunichi Inamoto, Tadashi Kobayashi, and Taketo Mukaiyama for their helpful advice as the members of efficacy and safety evaluating committee. We are also grateful to sanofi-aventis, Dr. Steven Olsen, Dr. Takashi Shimamoto, Arika Yoshida, Tomoko Kawamoto, Takeshi Mera and Daisuke Nozaki, for their scientific advice. This study was sponsored by Osaka Cancer Research Foundation and Advanced Clinical Research Organization.

References

1. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et al (1999) Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:460–469
2. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A et al (2006) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 24:1940–1949
3. Bear HD, Anderson S, Brown A et al (2003) The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21:4165–4174
4. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A et al (2005) Patterns of resistance and incomplete response to docetaxel by gene expression profiling in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23:1169–1177
5. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15:2483–2493
6. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW et al (2002) Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20:1456–1466
7. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 24:2019–2027
8. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al (2005) Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302–2313
9. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al (2006) Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 24:5664–5671
10. Estévez LG, Gradishar WJ (2004) Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer. *Clin Cancer Res* 10:3249–3261
11. Nowak AK, Wilcken NR, Stockler MR et al (2004) Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 5:372–380
12. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al (2004) Effects of improvements in chemotherapy on disease-free and overall survival of estrogen-receptor negative, node-positive breast cancer: 20-year experience of the CALGB & U.S. Breast Intergroup. *Breast Cancer Res Treat* 88:S17 (Abstr 29)
13. Kuroi K, Toi M, Tsuda H et al (2006) Issues in the assessment of the pathologic effect of primary systemic therapy for breast cancer. *Breast Cancer* 13:38–48
14. Kurosumi M (2004) Significance of histopathological evaluation in primary therapy for breast cancer—recent trends in primary modality with pathological complete response (pCR) as endpoint. *Breast Cancer* 11:139–147
15. Merchant WJ, Millis RR, Smith P et al (1999) Expression of c-erbB2 and p53 protein is similar in breast cancer from British and Japanese women. *Int J Cancer* 84:278–283
16. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al (2005) Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR-DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 23:2676–2685

17. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G et al (2005) In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: The GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 16:56–63
18. Cramer E, Moers C, Zarghooni V et al (2006) Neoadjuvant, biweekly, dose-dense chemotherapy with epirubicin (E) and cyclophosphamide (C) followed by docetaxel (T) in primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 24 (Abstr 10656)
19. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P et al (2006) Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast Cancer. *N Engl J Med* 354:809–820
20. Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:96–102
21. Di Leo A, Chan S, Paesmans M et al (2004) HER-2/neu as a predictive marker in a population of advanced breast cancer patients randomly treated either with single-agent doxorubicin or single-agent docetaxel. *Breast Cancer Res Treat* 86:197–206
22. Cummings J, Smyth JF (1993) DNA topoisomerase I and II as targets for rational design of new anticancer drugs. *Ann Oncol* 4:533–543
23. Di Leo A, Isola J (2003) Topoisomerase IIalpha as a marker predicting the efficacy of anthracyclines in breast cancer: are we at the end of the beginning? *Clin Breast Cancer* 4:179–186
24. Tanner M, Isola J, Wiklund T et al (2006) Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *Scandinavian Breast Group Trial* 9401. *J Clin Oncol* 24:2409–2411
25. Di Leo A, Larsimont D, Gancberg D et al (2001) HER-2 and topo-isomerase IIalpha as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann Oncol* 12:1081–1089
26. Buzdar AU (2006) Topoisomerase IIalpha gene amplification and response to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 24(16): 2428–2436
27. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431–1439
28. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al (2005) Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23:3686–3696
29. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al (2006) Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295:1658–1667
30. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al (2003) Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from the escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 21:976–983
31. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D et al (2004) Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 10:6622–6628
32. Morrow M, Krontiras H (2001) Who should not receive chemotherapy? Data from American databases and trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:109–113
33. Norton L (2001) Theoretical concepts and the emerging role of taxanes in adjuvant therapy. *Oncologist* 6(suppl 3):30–35
34. Tsuruo T, Naito M, Tomida A et al (2003) Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci* 94:15–21
35. Nakanishi C, Toi M (2005) Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 5:297–309
36. Toi M, Rahman MA, Bando H, Chow LW (2005) Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial-cell growth factor) in cancer biology and treatment. *Lancet Oncol* 6:158–166
37. Dressler LG, Berry DA, Broadwater G et al (2005) Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23:4287–4297

Current Organ Topics:	Breast and Endocrine Tumor 乳癌（原発性乳癌） Ⅲ. 乳癌治療における最近の進歩 一 個別化治療への挑戦 増田 慎三（国立病院機構大阪医療センター外科）
-----------------------	---

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(13):2228-2235, December, 2007]

乳癌治療は、その局所のコントロールを目指す、手術療法、放射線療法と、全身療法としての薬物療法に大別される。浸潤癌は比較的早期の段階から全身転移を起こしやすい性格、つまり全身病の概念が浸透したことから、薬物療法の重要性が高まってきた。癌の診断・治療全般に関する考え方も、従来の経験則に基づく方針決定から、EBMつまりエビデンスに基づく方針決定の重要性が認識されるようになった。日本乳癌学会でも診断治療ガイドライン¹⁻⁵⁾が、薬物療法・外科療法・放射線療法・検診診断・疫学予防の5分冊として2004~2005年に発刊され、EBMに基づく乳癌診療という体系は確立してきた。

薬物療法は、内分泌療法、化学療法、分子標的治療に大別されるが、各分野で新薬の開発が進み、海外の大規模臨床試験結果（エビデンス）の導入などにより、治療成績の向上とQOLにも考慮した治療戦略が構築される。近年は「個別化治療」の実地臨床への導入をめざし、分子生物学を基盤とするTranslational researchが注目されている。

乳癌の治療はここ10数年で大きく変遷した。私もちょうど外科医から乳腺専門医への道を歩み始めて同じくらいの期間になるが、まさに日々新しい情報に更新され、ふと気づくとあれっ？と感じるくらい早いスピードである。本稿では周術期治療として手術および薬物療法を中心に最近の進歩と今後の展望に触れ、その大きな変遷の流れを実感していただければ幸いである。

1. 手術療法の進歩

1990年代から徐々にわが国でも広まった乳房温存手術は、日本乳癌学会の手術統計によると、2005年には乳房切除術の割合を抜いて50%以上になった。当初は、腫瘍径が2~3cm以下で石灰化などの乳管内進展がないことなど限定された条件下で開始されたが、徐々に適応は拡大され、近年は後述の術前薬物療法によりさらに実施割合は増加傾向にある。当院における2006年度の乳房温存率は75%である。乳房温存手術の増加の背景にはもちろんマンモグラフィ検診を中心とする検診制度の確立と女性の乳房健康への関心の高まりから、早期癌の発見率が増加していることも要因である。

術式を考慮する際に、重要な点は、癌の組織型と広がり診断である。乳管内にとどまる非浸潤癌は、確実な切除で100%の救命が保証されることから、局所コントロールがポイントである。一方、全身病の性格を有する浸潤癌の場合は、より薬物療法のウェイトが増す。つまり、診断の際に、非浸潤癌か浸潤癌かの判別が、個別化治療の第1歩である。マンモグラフィやエコーなどの画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による病理診断が必要であろう。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除が保証できればよいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を無理に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。腹直筋・広背筋などの筋皮弁を用いる方法、シリコンバックなどの人工物を用いる方法など、形成外科手技も進歩した。さらにまだ十分とはいえないものの再建術に対する保険適応も承認されたことは喜ばしいことである。

浸潤癌の場合は、その性質により、全身に広がった微小転移巣のコントロールと局所コントロールの優先度を考察の上、前者が優位な際にはより縮小した手術が考慮される。乳房温存手術は、温存乳房への放射線治療の併用によりその適応も広がった。最大限の局所コントロールには断端陰性の手術が望ましいが、若干の乳管内進展巣の遺残は許容しつつ整容性をめざすこともオプションとされる流れもある。また、術前薬物療法や放射線治療の適応により、その有効例では手術省略の選択も期待される。集束超音波やマイクロ波による凝固療法などさらに手術縮小化への挑戦がなされている。

腋窩リンパ節に対するアプローチも縮小化へ進んでいる。センチネルリンパ節の評価による個別化治療が導入された。腫瘍周囲もしくは乳輪下に注入した色素もしくはアイソトープの併用法でそれらが最初に到達するリンパ節をセンチネルリンパ節（SLN）と定義する。平均2個前後のSLNが同定される。SLNが転移陰性であれば腋窩郭清を省略可能であることが実証され、わが国でも各施設のfeasibility studyの後、実地臨床に広まった。しかし、その同定法が保険未承認であること、術中診断および術後診断の方法の統一化が難しいこと、さらに微

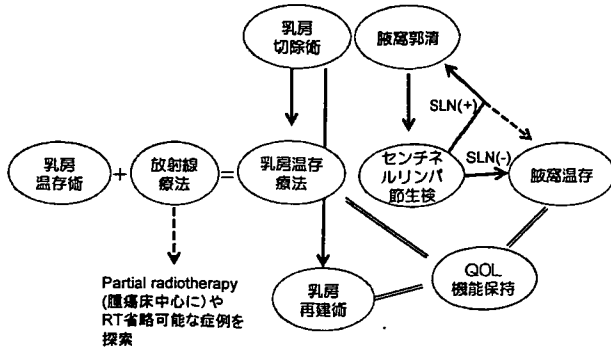


図1 乳癌局所療法の進歩
 ……> は今後の一つの展開の方向性を示す

小転移（特に pN0i+）の意義に解釈の幅があることなどから、まだまだ解決すべき課題はある。術前薬物療法が広まってくると、特にそれにより N+ から N0 へ down staging ができた際のセンチネルリンパ節生検が許容されるか否か、またその実施時期の最適化などの課題にも直面している。さらに、SLN が転移陽性であっても、定型的なレベル II～III までの腋窩郭清を本当に必要とするのか否か、いずれにせよ腋窩郭清を縮小化し、術後の浮腫や関節可動域制限、知覚異常などの障害を最小限に抑え、QOL に十分に配慮する時代になってきた。この背景には、浸潤癌の多くは全身病という概念、さらに薬物療法の進歩があげられる。

局所療法としての手術・放射線療法の現状と今後を図1に示す。

2. 乳癌の薬物療法

乳癌（浸潤癌）からの救命を最大限に求めるには、エビデンスに基づいた治療戦略が重要である。乳癌治療の中心を担う薬物療法の内容を決定する際、乳癌専門医が参考にするガイドラインとして、① St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾、② NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guideline、③ 乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会編）④ Adjuvant! Online などがある。多くの臨床試験結果から導かれるエビデンスに基づき、再発リスクを分類し、そのリスクに適した治療法が示される。最終的な治療法決定においては、患者の価値観や希望、医療機関の診療体制なども勘案されるが、ガイドラインに示された治療法は少なくとも標準治療としての目標レベルであると考えてもよい。St. Gallen Consensus meeting (2007)⁶⁾におけるリスク分類とその推奨治療を表1、2に示す。従来、リンパ節転移の有無などから評価される「再発リスク分類」に基づく考え方が主流であったが、多くの国際会議などでは、ホルモン感受性 (ER) と HER2 status による Target therapy の適応をまず考えること、さらに化学療法についてもその感受性を考慮する重要性が認識され、

まさに個別化治療への挑戦の時代になった。それゆえに、癌の病理診断の精度はとても重要である。癌の組織型、脈管侵襲 (ly/v) の有無、histological grade、リンパ節転移の有無 (n)、ER/PgR、HER2 の評価は必須の項目である。標本のホルマリン固定の状況などがこれらの結果に影響することがあるため、正確な病理診断には外科医の丁寧な標本の取り扱いが必須である。

1) 内分泌療法の最新情報 (図2)

女性ホルモン環境により、閉経前と後では薬剤選択が異なる。閉経前では、卵巣機能抑制 (LH-RH analog) と ER ブロック (Tamoxifen: TAM) が標準である。治療期間は、5年間の TAM と 2～3年間の LH-RH analog が標準である。しかし、St. Gallen Consensus meeting 2007 のパネリストの約3割は、LH-RH analog を5年間使用することに賛同している。これは閉経後の内分泌療法の期間が5年以上の extended therapy に優位な結果ができたこと、ホルモン感受性乳癌の場合は、術後5年以降も年次再発リスクが比較的高い状態で継続することが背景にある。

閉経後では、Anastrozole, Letrozole, Exemestane に代表される第3世代の Aromatase 阻害剤 (AIs) の開発により、従来の標準とされた TAM から、AIs へシフトした。TAM との比較試験が行われ、各試験で AI の優位性が証明されつつある。Adjuvant setting では、ATAC 試験や⁷⁾ BIG1-98 試験⁸⁾ で Anastrozole, Letrozole が TAM よりも優れることが証明された。Exemestane も TAM からの switching の位置づけで、IES 試験が実施され、全生存率の差でもって有意な結果が得られている⁹⁾。

MA17 試験では、TAM5年で終了するよりも、TAM5年後に Letrozole 5年投与を追加することで有意に再発リスクの軽減を証明できた¹⁰⁾。つまり、ホルモン感受性乳癌の場合、可能な限り再発を抑制しようと考え、術後内分泌療法は5年から10年、もしくはそれ以上の時代に突入したといっても過言ではない。ホルモン感受性乳癌は高血圧や糖尿病と同様に「慢性病」とコメントする専門医もいる。

閉経後乳癌で10年間の内分泌療法をプランニングする際、AIs を単に5年から10年に延ばすのか、いかにして TAM などの SERM 系の薬剤を使うのか、AIs の中でも非ステロイド型 (Anastrozole, Letrozole) とステロイド型 (Exemestane) を使い分けるのがいいのか、今われわれが直面する課題である。3剤の AIs の使い分けも悩ましい点であるが、基本的にはその治療効果には大差がないとみる。色々なサブグループ解析が報告されるも、決定的なものはないのが現状で、各臨床試験の結果

表 1 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌のリスク分類

リスク分類	癌および宿主の状態
Low risk	N0 で以下の条件をすべて満たす場合 pT ≤ 2 cm (size of the invasive component) Grade 1 extensive peritumoral vascular invasion (-) ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-) 35 歳以上
Intermediate risk	N0 で以下の条件をひとつでも満たす場合 pT > 2 cm (size of the invasive component) Grade 2-3 extensive peritumoral vascular invasion ER (-)/PgR (-) HER2 (+) 35 歳未満 N (+), 1-3 個で ER (+) and/or PgR (+) and HER2 (-)
High risk	N (+), 1-3 個で ER (-) PgR (-) . . . いわゆる triple negative N (+), 1-3 個で HER2 (+) N (+), 4 個以上

文献 6) を改編

表 2 St. Gallen Consensus meeting 2007 にみる原発性乳癌治療法決定の原則

	内分泌療法 高感受性	内分泌療法 感受性が不完全 "Incompletely"	内分泌療法 感受性なし
HER2 (-)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	内分泌療法*1 (リスクに応じて化学療法の追加を考慮)	化学療法
HER2 (+)	内分泌療法 + Trastuzumab*2 + 化学療法	内分泌療法 + Trastuzumab*2 + 化学療法	Trastuzumab*2 + 化学療法

*1: Low risk でホルモン感受性がある場合、同側ならびに対側乳癌の予防、DICS にも効果が期待されるので、内分泌療法は検討すべき

*2: 1 cm 以下で n0 の場合は、Trastuzumab は投与しないのがコンセンサス

文献 6) を改編

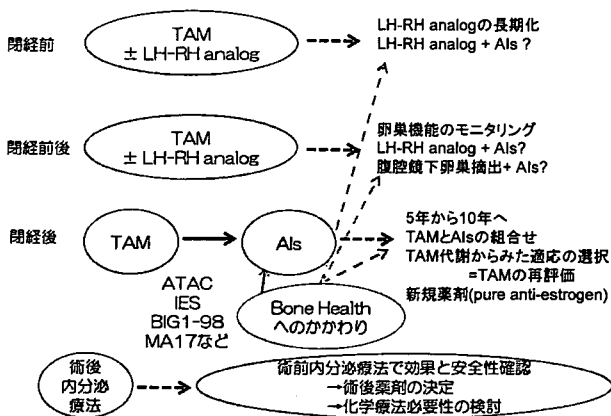


図 2 乳癌内分泌療法の進歩

Als: Aromatase inhibitor

----> は今後の一つの展開の方向性を示す

をどの方向からアプローチするかで、たとえば5年の長期成績の出ている Anastrozole に安全性を求めるか、基本的に E2 レベルを最も低下させる Letrozole に有効性を求めるかなど、様々な視点から考察されようが、少なくとも各施設内では統一した治療方針の策定が望まれる。

LH-RH analog や Als 使用の長期化に伴い、乳癌専門医は骨健康にも配慮する必要性がでてきた。ASCO ガイドラインやわが国の乳癌診療ガイドラインでも、Als 使用中には定期的な骨塩量のモニタリングが必要とされる。当院では、内分泌治療の開始前とその後1年に1回の骨塩量測定を実施している。Als 選択の際には、骨量減少症 (-2.5 ≤ T score < -1.0) や骨粗鬆症 (T < -2.5) の場合には、Exemestane の男性ホルモン様作用による

骨保護に期待する場合もある。もちろん、活性型ビタミン D や経口ビスフォスフォネート製剤による治療もそのレベルに応じて実施している。

内分泌治療で難しい点だが、月経不順から閉経への移行期、月経を認めずとも血清ホルモン値が閉経レベルになっていない、いわゆる「閉経期」の治療である。乳癌好発年齢が 40 歳から 50 歳台ということから実は多くの患者さんがこの閉経期にあたる。化学療法により無月経になった状態で、AI を投与することがきっかけで約 30% で卵巣機能回復を確認するという報告がある¹¹⁾。この時期に TAM の選択を如何に行うか、むしろ LH-RH analog と AI 剤の併用で治療プランを立てるか、大きな課題である。癌のホルモン感受性のレベルもヒントになる。

TAM の代謝酵素である CYP2D6 の多型により、その代謝産物である Endoxifen の血中濃度の違いが生じ、TAM の臨床効果や hot flash などの有害事象の発現に違いがあるとの報告がある¹²⁾。TAM が有効な症例群が必ず存在することを示唆している。そのような症例ではうまく AI と TAM をうまく組みあわせることにより、骨や心身への影響を最小限に抑えることも可能であろう。St. Gallen Consensus meeting 2007 で 7 割のパネリストが TAM から AI へのスイッチ療法も acceptable と答えた背景はここにあるか。今後はこのような Pharmacogenetics を元に治療の個別化が実践される日も近いであろう。

2) 化学療法の最新情報 (図 3)

化学療法の基本は Anthracycline 系 (A) と Taxan 系 (T) の 2 本柱である。MA-5 試験, FASG 05 試験や EBCTCG meta-analysis により, CMF よりも優位性が証明され, A 系レジメ (AC/CE/FEC/CAF など) が乳癌周術期治療の標準である。当院では FEC (F:5-FU 500 mg/m², E:epirubicin 100 mg/m², C:cyclophosphamide 500 mg/m²) 療法 (3 週ごと 4~6 サイクル) を用いる。

T 系薬剤 (Paclitaxel: P, Docetaxel: D) がわが国で承認され, 10 年を経過した。再発リスクの高い場合は A 系との逐次併用が勧められる。T 系薬剤の選択には決定的な要素がない。2007 年の ASCO で E1199 試験の最終結果から, P は毎週投与が, D の場合は 3 週 1 回投与が望ましいことが示された¹³⁾。両者間の差はなかったが, P の weekly 投与群で ER (-) 症例, D の 3 週間隔投与群で ER (+) 症例でより有効というサブグループ解析結果は, Triple negative 症例の治療に繋がるヒントになるかもしれない。一方, D に関しては, BCIRG001 試験 (TAC×6 vs FAC×6) と PACS01 試験 (FEC×6

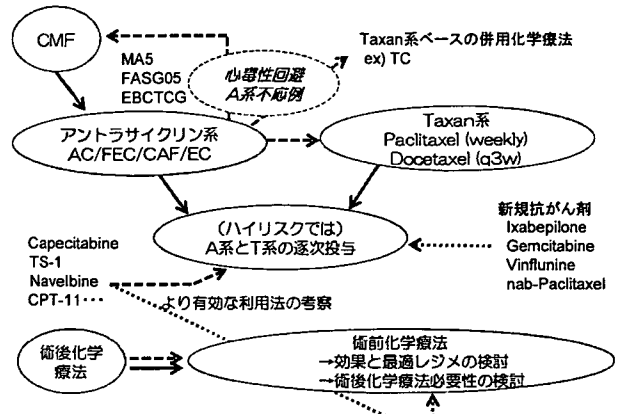


図 3 乳癌化学療法法の進歩
.....> は今後の一つの展開の方向性を示す

vs FEC×3 → D×3) の統合解析から, ER の状況に関わらず D の追加効果があることが示された¹⁴⁾。これらの情報をヒントに臨床現場では毒性プロファイルや通院回数, コストなどを考慮しながら患者と相談の上, 2 剤の選択が行われる。

最近の国際学会では, よく A 系の晩期毒性として心毒性が目ざされている。特に Herceptin をはじめとする分子標的薬にも心毒性があることから, それらの使用の拡大により, さらに注意を喚起しているのだろうが, もし可能なら A 系を回避できる症例群の選別が重要な課題である。HER2 陽性乳癌は A 系感受性が高く, topo II 増幅の有無が A 系選択の個別化につながるとの報告もある。逆に HER2 陰性や topo II 陰性であれば, A 系レジメは CMF と有意な差がないこともサブグループ解析ながら報告されている。CMF 療法の位置づけの見直しも必要かもしれない。US Oncology Group から Docetaxel+Cyclophosphamide (DC) が AC に勝るとの報告がある。A 系を省略できる症例群があれば, 今後 T ベースでどのようなレジメを選択するのが良いか, その解決は急務である。

A 系ならびに T 系薬剤の感受性予測因子の研究も進んでいるが, まだ確立したものは残念ながらなさそうである。その現状では, 手術後で *in vivo* の感受性が知れない adjuvant setting においては, 現在のところ最も再発抑制を期待できるレジメは, n+, n0 に関わらず, A 系と T 系レジメの逐次投与と考える。

従来頻用されたフルツロン (5' DFUR) や UFT の効果を高めた Capecitabine (Xeloda) や S-1 も乳癌に保険適応となった。Capecitabine は A 系・T 系につぐ薬剤として, 現在は再発に限定した適応であるが, 今後周術期への応用が期待される。最も懸念される Hand Foot Syndrome もビタミン B6 の予防投与と十分な手足の保湿でコントロール可能なことを経験した。Capecitabine

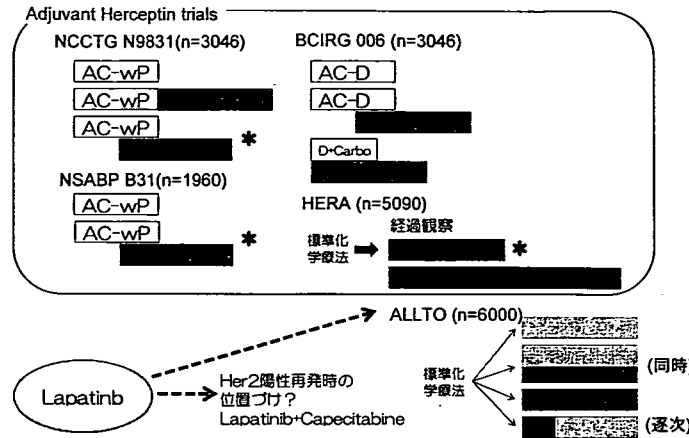


図4 HER2分子標的薬の最新臨床試験と今後
 *印の投与パターンの有効性が実証され、Taxanとの併用か、
 化学療法後の逐次投与が推奨されると考える
 ■ Herceptin 1year □ Lapatinib 1year

の有効な使用方法に関しては、Taxan系との併用がいいのか、A/T後の逐次投与がいいのか、議論が続くも、今後周術期への応用は検討されている。わが国ではJBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) を中心とする施設で、術前療法として Docetaxel 単独と Docetaxel+Xeloda 併用群を比較する OOTR-N003 試験が、また一方、術前化学療法で癌遺残のあったいわゆる non-pCR 症例を対象に Xeloda の逐次追加の意義を検証する試験 (JBCRG04) が進行中である。UFT もわが国の ACET-BC、NSASBC01 試験から^{15,16)}、adjuvant 療法としての意義、さらに CMF 療法と同等であることが示されたこと、またその metronomic therapy としての性質から最近また注目されるようになった。

今後も新規抗がん剤として期待されるものに、Ixabepilone、Gemcitabine、Vinflinine、Abraxane (Nab-paclitaxel) などが治験進行中もしくは計画中である。海外ではすでに adjuvant などの周術期のセッティングで Taxan や Capecitabine との併用試験でその上乗せ効果を狙う試験が進行中である。

3) 分子標的治療 (図4)

HER2 受容体に対する Trastuzumab (Herceptin: H) は、HER2 陽性乳癌の予後を大きく改善し、また乳癌薬物療法に大きな変革をおこした¹⁷⁾。われわれは術前化学療法の経験から、HER2 陽性乳癌は A および T 系抗がん剤の感受性が高く pCR (癌の完全消失) が得やすいこと、さらにその T に H を上乗せすることでより高い pCR が期待されることを学んだ。

NSABP B31、NCCTG N9831 試験で H の上乗せ効果として、52%の再発リスク軽減、33%の死亡リスク軽減を得たこと、さらに HERA study の中間解析では標準化学療法後に H を1年継続した方が、HR=0.54 で8%

の無再発生存を改善するという結果が報告され、近日常にわが国でも H の周術期への使用が保険認可される予定である。その際、図4に示した臨床試験のどのスタイルで H を用いるのが良いか、つまり化学療法後の逐次投与か、Taxan との併用で用いるのがよいか、またその投与期間に関しても、常に新しい情報を収集しつつ軌道修正が求められるかもしれない。基本的には Her2 陽性乳癌には再発抑制のためには化学療法を必要とするが、たとえば、高齢者で ER (+) HER2 (+) の n0 乳癌の adjuvant を考える際に、H を使用するの否か、するならばどのような方法で用いるのがいいのか、HER2 陽性乳癌は予後不良とされながらも、うまく治療すれば今のところ最も治癒が期待されやすいであろうタイプゆえに、われわれは新たな research question に直面している。

Buzdar ら¹⁸⁾の報告にあるように、術前の薬物療法への H の使用により、約 60~70%の症例で pCR が得られることがわかってきた。われわれも臨床研究として、FEC100 4 コース→ (Herceptin+weekly Paclitaxel) 12 回のレジメで、症例登録中であるが、ほぼ同等の効果と安全性が期待できそうである。今後、画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別される日が近いことを期待したい。最小限の局所治療と最大限の再発抑制を期待するとき、HER2 陽性乳癌においては、術前治療として、Trastuzumab 併用化学療法という新しい治療概念が標準となろう。

Herceptin の使用により予後改善が図られ、新たに脳転移に対するアプローチが重要な課題である。HER2 陽性乳癌はその生物学的特性から脳転移を起こしやすいようである¹⁹⁾。脳転移のモニタリングを行うべきかどうか、脳転移が発見された際の適切な治療プランの構築 (手術やガンマナイフ、全脳照射の工夫、新規薬剤など)、脳

神経外科医や放射線治療医を含めた multidisplenary な体制づくりが急務である。

HER2 関連を target にした分子標的薬の開発も、Lapatinib, Pertuzumab など進行中である。Lapatinib は Xeloda との併用で 2007 年に FDA に認可され、現在最も臨床応用に近い。単剤での効果は H 耐性例でもわが国の治験の 1st report で 24% と報告され、現在 Capecitabine と併用の治験が進行中でその結果でもって承認申請される見込みである。経口薬剤であること、心毒性が比較的少ないこと、低分子ゆえに脳転移にも効果が期待される。世界的には周術期において H との比較試験が進行中であり、今後、HER2 陽性乳癌における Herceptin, Lapatinib の位置づけが検討される (図 4)。

血管新生阻害剤の Bevacizumab も注目される。Weekly P との併用で有効性が証明された。わが国でもこの E2100 試験で示された効果を確認すべく、Weekly P との併用で Phase II 試験 (治験) がスタートした。世界の流れは速く、Bevacizumab に関しては NSABP-B40 試験は neoadjuvant setting で、adjuvant setting では E2104/E5103 (AC-P に併用)、triple negative 対象の Beatrice 試験、Her2 陽性には Herceptin との併用を考慮した Beth 試験などが計画および開始されている。Bevacizumab の標的は癌の進展に比較的早い段階で関与する VEGF であることから、周術期での臨床応用は期待大である。まずはわが国では再発乳癌における適応取得をめざす。これらの新薬の登場により、「再発乳癌治療は intensive な抗がん剤治療よりも QOL を重視した優しい治療から」という概念の修正が求められるかもしれない。

3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

術後の薬物療法では、実際にその治療が有効であるのかどうかを判断することはできない。元来、手術不能乳癌を down staging により、手術可能にする目的で行われてきた術前化学療法であるが、近年は同時に乳房温存率の向上を求めて、さらには、微小転移を早期に抑えることが、予後を改善するという可能性につながるとして術前化学療法が検討されるようになってきた。もちろん、個々のがんの薬剤感受性を知ることができるので、その後の治療方針決定にも役立つことが期待される。さらに、組織学的に癌の完全消失 (pCR) が得られれば、その群の予後はよりよいことから²⁰⁾、新たな治療戦略の評価にも、術前薬物療法は応用できる。治療開始前と終了後の組織サンプルを元に、Translational research も展開しやすく、新たな医学の進歩にもつながるメリットがある。

わが国では、JBCRG が中心となり 2002 年から術前化

学療法の臨床試験を推進された。JBCRG-01 (FEC100×4 → D75×4) 研究の中間解析では、pCR 15.6% (near pCR を含めて 24.4%) と、他の試験と遜色のない良好な結果が示されている²¹⁾。同グループは、続いて、JBCRG02 (FEC100×4 → D100×4)、JBCRG03 (D75×4 → FEC100×4) のプロトコールを実施し、登録をすでに完遂しデータ解析中である。これらの経験から、A 系および T 系の化学療法の高感受性群と低感受性群があることを知り、特に ER 陽性例への新たな取り組みに発展している (JBCRG05/06 試験)。また JCOG 参加施設を中心に、pCR 率向上と将来の手術省略を目指して、術前放射線治療との併用 (PRICRA-BC) が実施され、最終解析が待たれる。

GEparTrio 試験では最初 2 コースの TAC 療法の効果により pCR が予測できるという結果が示されている。2 コースで臨床学的に SD/PD であった症例では同じレジメを 4 コース追加しても、別レジメ (Navelbine+Capecitabine) に代えても、2 コース時に CR/PR であった症例群の pCR 率を得ることはできなかった²²⁾。現在のところ、術前化学療法として一律に A 系レジメと T 系レジメの逐次療法が標準とされるが、今後は、まさにコース毎に効果を確認しながら個々にあったよりよい治療法を模索していく術前薬物療法が工夫されると期待したい。

また術前薬物療法で十分な効果が得られなかった際、つまり non-pCR の結果であった際に、術後の化学療法は不要かどうかの research question も考えられる。現在のところ、標準的な化学療法レジメを遂行できていれば、術後化学療法は不要とするのが一般的であろう。しかし、癌の遺残が多いほど、再発のリスクが高くなるとの報告もある²³⁾。この解決の一方法として、術前化学療法と手術後に Capecitabine の使用有無による再発抑制効果をみる JBCRG04 試験が計画され、わが国を中心にスタートした。

今後は術前内分泌療法の展開も考えられる。術後 5 年から 10 年治療の必要な内分泌療法剤もその効果を把握して内服したいものであり、個々の薬剤感受性を知る意味でも、またその治療効果により、術後の内分泌療法剤の決定やさらに化学療法の必要性を検討することも可能であろう。

針生検やマンモトーム生検による癌の性格診断 (組織型や悪性度、ER、HER2 など) に基づき、術前薬物療法レジメが選定され、その治療効果に応じて、術後の薬物療法レジメが考慮されるという治療体系の構築が、まさしく今すぐできる個別化治療への挑戦である。その礎となる術前薬物療法は、同時に gene profiling などの

translational research との融合からさらに精度の高い個別化治療の実現をめざしたい。

術前薬物療法後の手術では、その切除範囲やセンチネルリンパ節生検の是非に関してもいろいろな議論が行われているのが現状である。正確な病巣切除には、約6か月にわたる術前治療の間、治療医による適切なモニタリングが必須であろうし、治療後の画像診断には更なる進展を期待したいところである。

4. 分子生物学的マーカーを用いたリスク予測

従前の病理学的因子だけでなく、分子生物学的マーカーによるリスク分類の進歩が見られるが、その代表的なものは Oncotype DX と Mamma Print であろう。Oncotype DX は ER 陽性乳癌を対象とし、21 遺伝子の発現パターンから再発スコア (RS) が計算され、化学療法不要群と必須群を見極める。欧米では実用化が始まり、わが国でも希望があれば自費で検査可能ではあるが、高額である。Oncotype DX は、TailorX Trial, Mamma Print は Mindact Trial として各々臨床応用への検証が、大規模臨床試験で進行中である。

5. 外来化学療法システムとチーム医療、副作用マネージメント

近年の薬物療法が進歩した背景には、副作用マネージメントの工夫が進んだことや看護師や薬剤師とのチーム医療が推進したことも忘れてはいけない。癌専門病院の多くは、外来通院型システムを構築し、快適かつ安全な治療環境を整えるべく、設備や人的パワーの投資を行っている。悪心・嘔吐については、ステロイドの適正使用やセロトニン拮抗剤により、かなり改善した。白血球減少に伴う発熱 (Febrile neutropenia) は、その多くがシプロキサシ内服で対応可能なことを経験し、クール途中での採血検査の省略により、患者負担が減り、さらに予防的 G-CSF 投与の減少により医療経済学的にも改善が進んだ。脱毛については残念ながら得策はまだないが、特に周術期薬物療法の意義を患者が十分に理解することで、脱毛を理由に最適な化学療法を拒否することは以前に比べると激減した。その背景には、薬物療法の必要性を医師のみでなく、医療関係者がチームとして理解し、患者に啓発すること、さらに患者間での正確な情報交換が進んでいることなどが考えられる。

まとめ

乳癌治療に関する考え方はここ10年で大きな変革を遂げ、乳癌を一律に治療する時代は終わった。ER や HER2 を target にする内分泌療法、Herceptin 治療は、個別化治療そのものともいえるが、各薬剤の効果予測因子の探求など Translational Research の益々の進歩、さらには宿主側の薬物代謝の個人差にも注目しつつ、乳癌

治療はまさしく「個別化治療」をいかに展開するかという大きな流れの中にある。「乳癌と診断、即、手術」という時代も終焉を迎えそうである。乳癌の診断時には、その病理診断から癌の特性を把握し、色々な治療 modality の意義を理解し、総合的に治療戦略を立てることが重要である。非浸潤癌には原則手術が先行であろう。浸潤癌では、そのタイプに応じて適切な薬物療法が術前に施行され、その効果を評価し、局所療法後の薬物療法が決定されるであろう。夢を追いつつも、今できる「個別化治療」とは何かを考えながら、診断および治療のコーディネーター役として「乳癌専門医」がこの大きな変革の流れに乗って行きたいと考える。

文 献

- 1) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 1. 薬物療法. 金原出版, 東京, 2007.
- 2) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 2. 外科療法. 金原出版, 東京, 2005.
- 3) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 3. 放射線療法. 金原出版, 東京, 2005.
- 4) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 4. 検診診断. 金原出版, 東京, 2005.
- 5) 日本乳癌学会・編:乳癌診療ガイドライン 5. 疫学予防. 金原出版, 東京, 2005.
- 6) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, *et al*: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18:1133-1144, 2007.
- 7) ATAC Trialist's Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60-62, 2005.
- 8) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353:2747-2757, 2005.
- 9) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, *et al*: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350:1081-1092, 2004.
- 10) Goss PE, Ingle JN, Martion S, *et al*: Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *J Natl Cancer Inst* 97:1262-1271, 2005.
- 11) Smith IE, Dowsett M, Yap YS, *et al*: Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 24:2444-2447, 2006.
- 12) Lim HS, Lee HJ, Lee KS, *et al*: Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3837-3845, 2007.
- 13) Sparano JA, Wang M, Martino S, *et al*: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer: Results of Intergroup Trial E1199. *Proc ASCO2007*, Abstract #516.
- 14) Andre F, Broglio K, Roche H, *et al*: Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel in early breast cancer: A pooled analysis of 3,490 patients included in two randomized trials. *Proc ASCO2007*, Abstract #537.

- 15) Noguchi S, Koyama H, Uchino J, *et al*: Postoperative adjuvant therapy with tamoxifen, tegafur plus uracil, or both in women with node-negative breast cancer: A pooled analysis of six randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23: 2172-2184, 2005.
- 16) Watanabe T, Sano M, Takashima S, *et al*: Oral uracil-tegafur (UFT) compared to classical cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil (CMF) as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer (BC): Results of the national surgical adjuvant study for breast cancer. *Proc ASCO 2007*, Abstract #551.
- 17) Toi M, Horiguchi K, Bando H, *et al*: Trastuzumab: updates and future issues. *Cancer Chemother Pharmacol* 56(Suppl 1): 94-99, 2005.
- 18) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, *et al*: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23(16): 3676-3685, 2005.
- 19) Scodan RL, Mouret-Fourme E, Massard C, *et al*: Brain metastases from breast carcinoma: Prognostic significance of HER-2 overexpression and effect of trastuzumab. *ASCO Breast cancer symposium 2007*. Abstract #211.
- 20) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, *et al*: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96-102, 2001.
- 21) Iwata H, Nakamura S, Toi M, *et al*: Interim Analysis of a Phase II Trial of Cyclophosphamide, Epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) Followed by Docetaxel as Preoperative Chemotherapy for Early Stage Breast Carcinoma. *Breast Cancer* 12(2): 99-103, 2005.
- 22) v Minckwitz G, Kuemmel S, du Bois, *et al*: Individualized treatment strategies according to *in vivo*-chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Final results of the Gepartrio study of German Breast Group. *SanAntonio Breast Cancer Symposium 2006*. Abstract #42.
- 23) Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, *et al*: Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 25: 2007 (in press).

乳がん治療の現状と展望 —個別化治療をめざして

診断の指針 治療の指針 *Current status and future of breast cancer treatment*



増田 慎三
MASUDA Norikazu

乳癌治療はここ10数年で大きく変遷した。手術は胸筋温存乳房切除から乳房温存手術へ、さらに腋窩リンパ節郭清もセンチネルリンパ節概念の導入により、腋窩温化が図られている。その背景には、浸潤癌は比較的早期の段階から全身転移を起こしやすい性格、つまり全身病の概念が浸透したこと、薬物療法の進歩がある。薬物療法は、内分泌療法、化学療法、分子標的治療に大別されるが、各分野で新薬の開発が進み、海外の大規模臨床試験結果(エビデンス)の導入などにより、治療成績の向上とQOLにも考慮した治療戦略が構築される。近年は「個別化治療」の実地臨床への導入をめざし、分子生物学を基盤とする Translational research が注目されている。

1. 手術＝局所療法における個別化治療

乳管内にとどまる非浸潤癌は、確実な切除で100%の救命が保証されることから、局所コントロールがポイントである。一方、全身病の性格を有する浸潤癌の場合は、より薬物療法のウエイトが増す。つまり、診断の際に、非浸潤癌か浸潤癌かの判別が、個別化治療の第1歩である。画像診断で判別可能な場合もあるが、針生検による組織診断が要求されることもある。非浸潤癌の場合、乳房温存手術で断端陰性で完全切除ができればいいが、ある程度の広がりがある時は、温存術を無理に強行せず、乳腺全摘出と乳房再建術のオプションも提示したい。今後、浸潤癌の場合は、術前薬物療法や放射線治療により、その有効例では手術省略の選択も期待される。

腋窩手術にも、センチネルリンパ節の評価による個別化治療が導入された。センチネルリンパ節で転移陰性であれば腋窩郭清省略が実地臨床で広まった。さらにセンチネル陽性であっても、郭清を縮小化する流れもあり、腋窩コントロールに関しては薬物療法の進歩ゆえに今後ますます混沌とすることが予想される。

2. 乳癌の薬物療法

手術や放射線治療による局所コントロールも大切ではあるが、まさしく薬物療法が乳癌治療の中心を担い、その進歩が欧米の乳癌死の減少をもたらしているといっても過言ではない。薬物療法の決定には、従来、リンパ節転移の有無などから評価される「再発リスク分類」に基づく考え方が主流であった。一方、ホルモン感受性(ER)とHER2 statusによるTarget therapyの適応をまず考えること、さらに化学療法についてはその感受性を考慮した決定が、最近は望まれている。

1) 内分泌療法

女性ホルモン環境により、閉経前と後では薬剤選択が異なる。閉経前では、卵巣機能抑制(LH-RH analog)とERブロック(Tamoxifen: TAM)が標準である。閉経後では、Aromatase 阻害剤(AIs)の開発により、従来の標準とされたTAMから、AIsへシフトした。アリミデックス、フェマーラ、アロマシンの3剤が使用される。これらの至適投与期間は、現在5年間とされるが、ホルモン感受性乳癌の年次別再発リスクと考慮すると、術後2～3年にピークはあるものの、5年以降も一定のリスクが継続することから、内分泌療法の期間は10年の長期を考慮した治療プランが重要となってきた。とくに閉経後の場合、AIsを単に10年にするのか、TAMをいかにその10年の中に組み入れるか、骨や心血管系への影響も考慮しつつ、解決する必要がある。

2) 化学療法

基本はAnthracycline系(A)とTaxan系(T)の2本柱である。CMFとの比較から優位性が証明され、A系レジメ(AC/CE/FEC/CAFなど)が標準である。T系薬剤(Paclitaxel: P, Docetaxel: D)の開発により、再発リスクの高い場合はA系との逐次併用が勧められる。一方A系の晩期毒性として心毒性は重要な点で、A系を回避できる症例群の選別が課題である。HER2陽性乳癌はA系感受性が高く、topo II増幅の有無が

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター外科 乳腺担当チーフ

Key words 乳癌 個別化治療 術前薬物療法 分子標的治療 Translational research

0371-1900/07/¥50/頁/JCLS

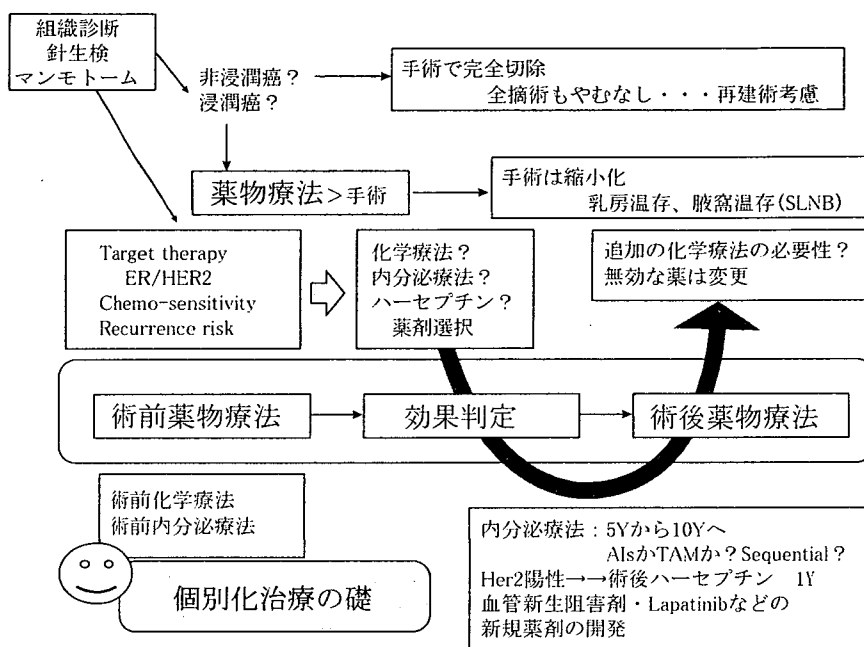


図1 乳癌治療の現状と展望

A系選択の個別化につながるとの報告もあり今後期待される。4コースの比較で Docetaxel+Cyclophosphamide(DC)がACに勝るとの報告があるが、今後Tベースでどのようなレジメを選択するのが良いか、その解決は急務である。T系の標準投与方法に関しては、Dはq3weeks、Pはweekly投与が有効である。他にナベルピン、Xeloda、TS-1、カンプトなどの薬剤が使用可能で、今後も新規抗がん剤として、Ixabepilone、Gemcitabine、Vinflinine、Abraxane(Nab-paclitaxel)などが治験進行中もしくは計画中である。

3) 分子標的治療

HER2受容体に対する Trastuzumab(Herceptin:H)は、HER2陽性乳癌の予後を大きく改善し、また乳癌薬物療法に大きな変革を起こした。われわれは術前化学療法の経験から、HER2陽性乳癌はAおよびT系抗がん剤の感受性が高くpCR(癌の完全消失)が得やすいこと、さらにそのTにHを上乗せすることでより高いpCRが期待されることを学んだ。HERA studyなどの大規模臨床試験結果から、周術期における1年間のH上乗せ効果も証明され、今秋には保険認可される予定である。術前の薬物療法で約60~70%の症例でpCRが得られることから、今後の画像診断などの進歩により、手術省略可能例が選別されたい。予後の延長により、HER2乳癌では脳転移へのマネージメントが重要になってきた。

HER2関連をtargetにした分子標的薬の開発も、

Lapatinib、Pertuzumabなど進行中である。LapatinibはXelodaとの併用で今春FDAにも認可され、現在最も臨床应用到に近い。低分子ゆえに脳転移にも効果が期待される。世界的には周術期においてHとの比較試験が進行中であり、今後、HER2陽性乳癌におけるHerceptin、Lapatinibの位置づけが検討される。

従来予後不良因子とされたHER2発現が、これらの薬剤の開発により、現在のところ最も薬物療法の効果が得られやすいマーカーといっても過言でない。また単にHの選択基準のみならず、A系抗がん剤の選択基準としての意義も深く、この発現を正確に診断することは個別化治療には必須である。

血管新生阻害剤のBevacizumabも注目される。Weekly Pとの併用で有効性が証明された。Bevacizumabの標的は癌の進展に比較的早い段階で関与するVEGFであることから、周術期での臨床応用は期待大である。血管新生阻害剤としてSunitinib、Aixitinibなど多くの薬剤が開発競争されている。

3. 術後の薬物療法から術前の薬物療法へ

手術で切除した癌組織の性格診断を元に、術後、再発抑制を目的に薬物療法を決定するのが一般的である。St. Gallenリスク分類、NCCNガイドライン、Adjuvant! Onlineなどが参考になる。しかし、最近、乳房温存やpCR、薬剤感受性把握などを目的に術前化学療法の概念が広まってきた。FEC→Taxanが基

本レジメで、化学療法の効果期待されやすい症例とそうでない群が徐々に解明され、まさに効果を確認しながら個々にあったよりよい治療法を模索していく礎となるのが術前薬物療法である。同時に gene profiling などの translational research との融合からより精度の高い個別化治療の実現が期待される。

今後は術前内分泌療法の展開も考えられる。術後5年から10年治療に必要な内分泌療法剤もその効果を把握して内服したいものであり、個々の薬剤感受性を知る意味でも、またその治療効果により、術後の化学療法の実現性を検討することも可能であろう。

針生検やマンモトーム生検による癌の性格診断(組織型や悪性度, ER, HER2など)に基づき、術前薬物療法レジメが選定され、その治療効果に応じて、術後の薬物療法レジメが考慮されるという治療体系の構築が、まさしく今すぐできる個別化治療への挑戦である。

4. Translational Research(TR)との融合

従前の病理学的因子だけでなく、分子生物学的マーカーによるリスク分類の進歩が見られるが、その代表的なのは Oncotype DX と MammaPrint であろう。

Oncotype DX は n0, ER 陽性乳癌を対象とし、21遺伝子の発現パターンから再発スコア(RS)が計算され、化学療法不要群を見極める。Mamma Print も同様に70遺伝子の発現パターン解析から、再発リスクを予想する。Mindact Trial でそのリスクに応じて、化学療法と内分泌療法の必要性を検証するとともに、その適正レジメも比較検討するデザインで臨床試験が進んでいる。

ま と め

乳癌を一律に治療する時代は終わった。ERによる内分泌療法そのものが個別化治療でもあるが、HER2などの target に対する分子標的薬の開発、各抗がん剤の効果予測因子の探求など TR のますますの進歩により、乳がん治療はまさしく「個別化治療」をいかに展開するかという大きな流れの中にある。「乳癌と確定、即、手術」という時代も終焉を迎えそうである。色々な治療 modality の意義を理解し、癌の性格診断を元に、総合的に治療戦略を立てることが重要で、それは「乳腺専門医」にのみ、成し得る技である。

閉経期・閉経後乳癌に対するホルモン療法

Endocrine therapy for breast cancer patients in peri- or postmenopausal status



増田 慎三

Norikazu MASUDA

国立病院機構大阪医療センター外科

◎アロマターゼ阻害剤(AI)の登場により、閉経後ホルモン感受性乳癌の治療体系は大きな変革をみた。大規模臨床試験の結果を受け、AIは術後の adjuvant therapy の第一選択薬となった。タモキシフェン(TAM)投与中の場合はAIへのスイッチが推奨され、さらにTAM5年後にはAI剤追加の意義が証明され、内分泌療法の期間に関しては10年を考慮することが重要になってきた。同時に骨や心血管系・精神面への影響にも看護師・薬剤師などと一緒に multidisplenary なアプローチが必要である。今後、術前内分泌療法の適応により効果・有害事象の両面からみた個別化治療の探求が盛んに行われるであろう。



ホルモン感受性乳癌, アロマターゼ阻害剤, タモキシフェン, バイオマーカー

乳癌の約60~70%はその増殖進展にエストロゲンが深く関与している。病理検体における免疫組織学的検査で、エストロゲンレセプター(ER)、プロゲステロンレセプター(PgR)が陽性であることが乳癌内分泌療法の適応可否決定要件である。ホルモン感受性乳癌に対する内分泌療法の治療戦略には、①エストロゲン作用のブロック、②エストロゲン産生の抑制、の大きく2つの柱が考えられる。1960年代にERが発見され、ER阻害剤であるタモキシフェン(TAM)が乳癌内分泌療法の gold standard として広く用いられてきたが、1990年代にはLH-RH agonist やアロマターゼ阻害剤の登場により、治療体系に大きな変化が訪れている。

本稿では、閉経期および閉経後のホルモン感受性乳癌における内分泌治療法に関する最新知見をまとめたい。

乳癌と女性内分泌環境

閉経前の女性では、視床下部-下垂体系から分泌されるLH-RH、FSH、LHによりコントロールさ

れる卵巣から女性ホルモン(E2)が分泌され、ホルモン感受性乳癌はその刺激により増殖する。一方、閉経後の女性では卵巣からの女性ホルモン分泌が低下するため、副腎皮質から分泌されたアンドロゲンがおもに脂肪組織に存在するアロマターゼによりE2へ変換される。閉経前後により女性ホルモン産生を抑制する機序が異なるため、ホルモン感受性乳癌の治療を考える際にはこの内分泌環境の適切な把握が重要である。つまり閉経を臨床的にどのようにとらえるかであるが、一般的には、①両側卵巣摘出術の既往、②60歳以上、③60歳未満では12カ月以上にわたり無月経で、FSHとエストラジオール濃度が閉経後の範囲にあること(たとえばE2<10 pg/ml かつ FSH>30 mIU/ml)とされる。とくに、化学療法などの薬物療法中あるいは既往のある場合は卵巣機能停止期間があるために、単に月経の有無だけでなく、血清ホルモン値のチェックは重要である。また、月経不順から閉経への移行期、月経を認めずとも血清ホルモン値が閉経レベルになっていない、いわゆる“閉経期”乳癌の治療のプランニングにも慎重な対応

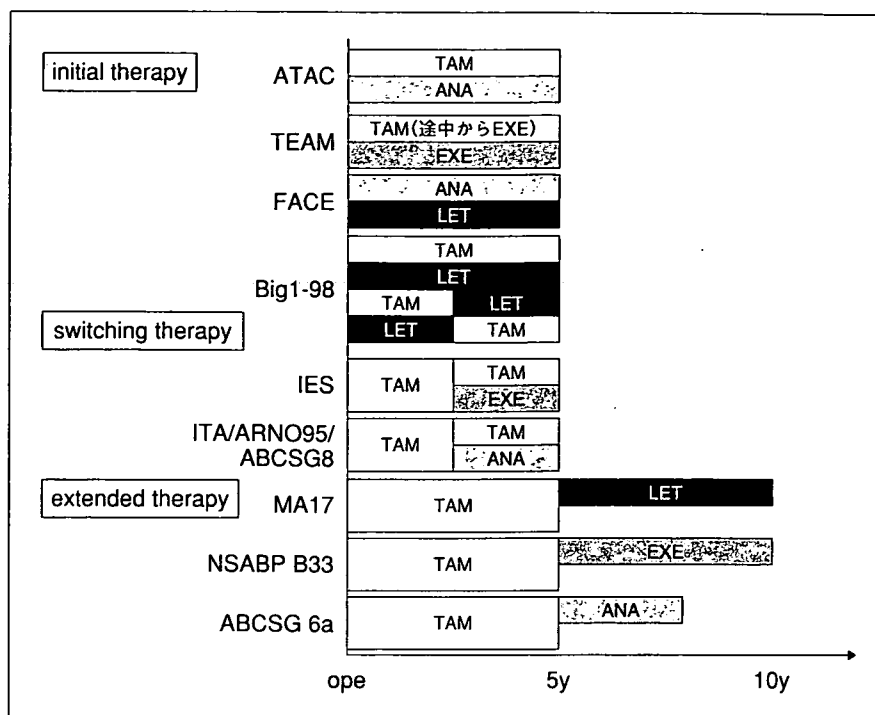


図 1 閉経後内分泌療法に関する大規模臨床試験

TAM: タモキシフェン, ANA: アリミデックス, EXE: アロマシン, LET: フェマララ.

が望まれている。

閉経後内分泌療法の最近の進歩

1. タモキシフェン(TAM)からアロマトーゼ阻害剤(AI)へ

Early Breast Cancer Collaborative Trialist's Group (EBCTCG)メタアナリシスに代表されるように、TAMは再発リスクを約40%減少させることができることから、ホルモン感受性乳癌に対するadjuvant療法のgold standardであった。Anastrozole, Letrozole, Exemestaneに代表される第三世代のAIが開発され、TAMとの比較試験が行われてきた(図1)。とくに代表的なのはATAC試験(Anastrozole, Tamoxifen alone or in combination)で、再発抑制効果において有意にAnastrozoleが優れることが証明された¹⁾。また、TAM単独よりも、AIとの併用療法のほうが成績が悪いことから、単に作用機序の異なる薬剤を組み合わせることへの警鐘も合わせて重要な結果である。LetrozoleについてはBIG1-98試験で検証され、同様の傾向が発表されている²⁾。ExemestaneもTEAM trialで検証が進んでいるが、下記に示す内分泌療法のスイッチ療法の有効性が示されてからTAM群をExe-

mestaneへのスイッチを行うといった変更が行われ、純粋なTAMとの比較のデータは期待しにくい状況である。

2. TAMからAIへのスイッチ

Adjuvant therapyの初期治療としてAIが優れることが示されたことから、現在TAMを5年の計画で標準治療を行っている場合、そのまま継続するのか、それともAIに変更したほうがいいのかについても、いくつかの臨床試験が組まれている(図1)。代表的なのはIES試験で、TAM2~3年間内服後、TAMを継続するか、Exemestaneへの変更を行い5年まで内分泌療法を行うかの検証がなされ、AIへのスイッチが全生存の差でもって有意な結果が得られている³⁾。AnastrozoleではITA/ARNO95/ABCSG8の試験が行われ、そのメタアナリシスの結果、スイッチ療法が優れることが証明された⁴⁾。LetrozoleについてはBIG1-98の結果を待ちたい。この試験ではLetrozoleからTAMへのスイッチ群も設定されていることから、結果が楽しみである。

3. TAM5年後の治療は?

標準治療であるTAMを5年間投与完了した後の治療については、従来からTAMの投与期間に

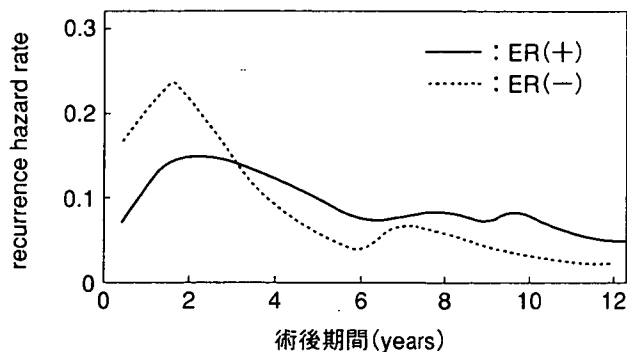


図 2 ホルモン感受性の有無と年次再発リスクの術後経緯(文献¹⁰⁾より改変)

ついてさまざまな議論があった。10年投与したほうが、乳癌再発リスクを軽減できる一方で、子宮体癌の発症、血栓症などの有害事象の増加によりTAM 10年は実用化されなかったが、AIの登場によりあらたな展開をみている。つまりMA17試験ではTAM 5年で終了するよりも、TAM 5年後にLetrozole 5年投与を追加することで有意に再発リスクの軽減を証明できた⁵⁾。図2に示すように、ホルモン感受性を有する乳癌は、ER陰性に比べると再発リスクが低いものの、とくに術後4年以降では年次再発率はER陰性群を上まわり、そのリスクは術後10年以降もほぼ同じレベルを保って推移することが認識されている。つまりホルモン感受性乳癌の場合、可能なかぎり再発を抑制しようと考え、術後内分泌療法は5~10年、あるいはそれ以上の時代に突入したといっても過言ではない。

定例的に乳癌術後のリスクと標準治療のガイドラインを提供するSt. Gallen consensus meeting 2005においても、TAMに比べてAI剤の優位性が確認され、閉経後内分泌療法の第一選択薬とされる⁶⁾。今後、AI剤の投与期間、AIとTAMとの至適投与方法に関して十分な考察が望まれている。

AI剤およびTAMの使い分け

AI剤にはその化学構造から、非ステロイド型(Anastrozole, Letrozole)とステロイド型(Exemestane)に大別される。前者はアロマターゼを構成するチトクロームP450にアンドロゲンと競合して可逆的に結合し、アロマターゼの活性を阻害する。一方、後者はアンドロゲンのステロイド結

合部位に非可逆的に結合してアロマターゼの不活化を誘導してエストロゲン産生を抑制する。その抑制効果は、基礎実験の結果から、とくにAnastrozoleに比べてLetrozoleが高いことが示されている。この点が上記各試験におけるサブグループ解析で、たとえばAnastrozoleはリンパ節転移陰性群で、一方、Letrozoleはリンパ節転移陽性群や化学療法施行例でとくに有効な成績が示されている根拠にもなりうるかもしれない。Adjuvant settingでAnastrozoleとLetrozoleの比較試験(FACE)も行われており、その結果が期待される。Exemestaneはステロイド骨格を有することから、アンドロゲン作用により骨に対しては他剤に比較して保護作用が期待される。

臨床試験のサブグループ解析については議論のある点であり、いくつかの進行再発乳癌を対象にした臨床試験のデータからみると、効果の面においては3剤に大きな差はなさそうである。使い分けに決定的なものはないのが現状で、図1に示した各臨床試験の結果をどの方向からアプローチするかで、たとえば5年長期成績の出ているAnastrozoleに安全性を求めるか、基礎的にE2レベルをもっとも低下させるLetrozoleに有効性を求めるかなど、さまざまな視点からこの3剤の使い分けがなされると思われる。

ATAC試験のtranslational researchの結果や、IMPACT trial(Anastrozoleの術前治療)、Letrozoleの術前治療の結果⁷⁾などから、ER/PgR/HER2の発現状況と、TAMもしくはAI剤の治療効果との関係が、検討されている。Allredスコアの低い場合、ER(+)PgR(-)などのいわゆる“ホルモン感受性uncertain”の場合は、TAMよりAIが優れるという報告が多い。Letrozoleは、比較的低いAllredスコアの場合でも有効性を発揮するといわれる。HER2因子も各薬剤の治療効果予測に役立つ。TAMはHER2陽性乳癌には効きにくいだが、それは核内ERのみでなく細胞質や細胞膜に存在する核外ERルートの増殖シグナル伝達の存在が関与しているともされる。つまり内分泌療法を決定するうえで、癌の性質、とくにER/PgR/HER2の正確な評価は非常に重要な点である。また、有害事象のプロファイルもTAMとAIで異なることか

ら⁸⁾、宿主の合併症などを考慮した使い分けの考察も重要である。

HER2 陽性かつホルモン感受性のある場合は、AI 剤単独よりもハーセプチンと AI 剤の併用のほうが効果において優れることは TAnDEM 試験からも明らかにされつつあり、今後のハーセプチンの adjuvant setting への適応拡大承認に合わせて十分な考察が望まれる点である。

閉経後再発乳癌における薬剤使用方法

AI 剤の登場により、閉経後ホルモン感受性乳癌においては非常に選択枝の幅が広まった。その選択肢には抗エストロゲン剤である SERM (Tamoxifen, Toremifene), SERD (Fulvestrant; 日本では治験中), アロマターゼ阻害剤 (Anastrozole, Letrozole, Exemestane), 黄体ホルモン作用としての MPA などがあげられる。標準とされてきた TAM 中のあるいは TAM 後の再発 1st line は AI であることは異議のないところである。しかし、今後は Arimidex などの AI 剤で adjuvant therapy が浸透するにつれ、AI 中あるいは AI 後の再発の際に、いかなる順序でこれらの有効な薬剤を使いきるか、つまり SERM 系統と AI 系統を交互使用するか、それとも同系統薬の逐次使用で行うほうがいいのかなど、現在のところ確固たるエビデンスがない以上、主治医の腕の見せどころともいえる。たとえば、EFECT 試験 (Arimidex failure 後の Exemestane と Fulvestrant の比較) の結果が 2006 年の SABCS で報告されたが、両者に有意な差を認めていない。

閉経期乳癌における AI 剤使用の注意点

月経不順から閉経への移行期、月経を認めずとも血清ホルモン値が閉経レベルになっていない、いわゆる“閉経期”乳癌に対する AI 剤の使用には慎重な対応が望まれる。化学療法により卵巣機能に障害を受け無月経になった状態でも、AI を投与することがきっかけで約 30% のケースで卵巣機能回復を確認するという報告がある⁹⁾。著者らも、化学療法歴がなくても TAM 投与により生理を長期間認めなかった 50 歳代後半の女性で、AI へのスイッチが引き金になり、月経回復を確認した症

例を経験している。この時期には E2 や FSH レベルの検証とともに、とくにホルモン感受性が強い症例では無理に AI 剤を急がず、十分に TAM で閉経期に入るのを確かめてから AI へのスイッチも考慮するという柔軟な姿勢も望まれる。

有害事象とその対策

AI 剤の長期投与が進むに伴い、女性ホルモン低下状態が宿主に及ぼす影響は大きいと予測される⁸⁾。まず、骨に関してはとくに閉経期において骨密度は大きく減少するため、AI 剤の適応になる状況では骨粗鬆症や骨量減少症をベースにもっていることが多い。その際はビタミン D 製剤やビスホスホネート製剤の併用が工夫され、定期的な DXA 法による骨塩量のモニタリングが重要である。

心血管系の有害事象も、頻度が少ないながらも注意すべき点である。コレステロールの上昇など脂質代謝に及ぼす影響も報告されている。また、女性ホルモン低下に伴う抑うつ傾向などの精神面での影響も考慮すべきであり、心のケアやサポートに multidisplenary なアプローチが期待される。AI の 3 剤の使い分けのポイントとして、これらの有害事象発現の個人差に基づくところにあるのかもしれない。

術前内分泌療法

前述のように、閉経後内分泌療法には多くの選択肢がある。Adjuvant での使用期間が長くなるなかで、効果と有害事象から評価して個々にもっとも適した薬剤を選択しなければならない。癌の ER/PgR/HER2 などの発現のみでは限界がある。長い adjuvant therapy の期間、有効な薬剤を自信をもって継続するには、実際の薬剤感受性を評価できる“術前内分泌療法”が注目されている。ホルモン高感受性群の把握ができれば、intensive な化学療法が不要な症例群も選定できる可能性もあろう。一方で無効であった場合はむだな治療を避けることができるメリットも大きく、個別化治療の実現に向け、重要な概念であると考えられる。術前化学療法に比べて癌の完全奏効 (pCR) は期待しにくい状況であるが、術前内分泌療法の大きな目的は乳房温存と薬剤感受性把握であり、今後ますます

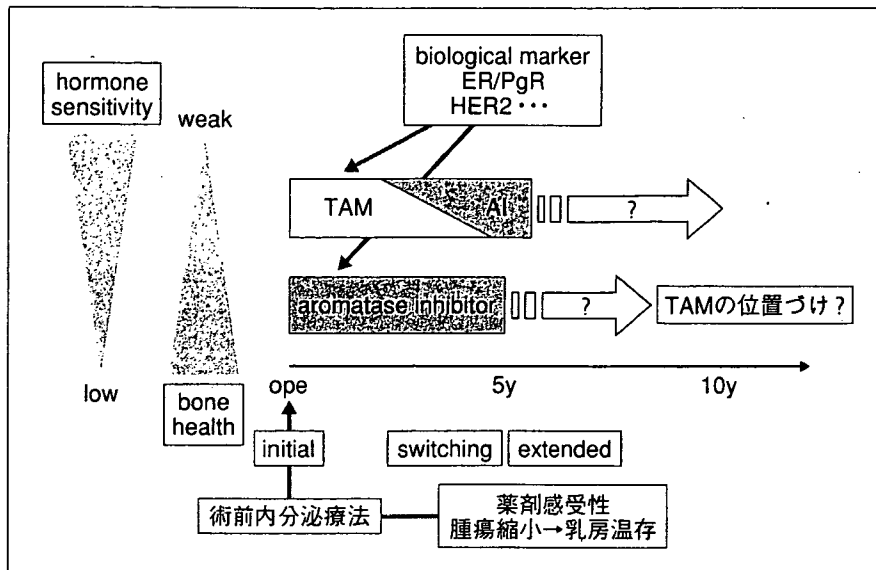


図 3 閉経後内分泌療法のこれから——個別化治療

適応の拡大と translational research による適切なバイオマーカーの発見などが期待される(図 3)。

おわりに

閉経期・閉経後乳癌に対する内分泌療法について概説した。TAM から AI 剤への治療体系の大きな変革があった。Anastrozole, Letrozole, Exemestane の 3 剤の適正な選択(使い分け)に関しては今後も各臨床試験から導かれる結果に期待すると同時に、術前内分泌療法の概念から Translational research に基づく個別化治療の展開が望まれている。同時に骨塩量など宿主の状態に応じた薬剤選択も重要である(図 3)。

文献

- 1) ATAC Trialist's Group : Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, **365** : 60-62, 2005.
- 2) The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group : A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, **353** : 2747-2757, 2005.
- 3) Coombes, R. C. et al. : A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast

cancer. *N. Engl. J. Med.*, **350** : 1081-1092, 2004.

- 4) Jonat, W. et al. : Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer : a meta-analysis. *Lancet Oncol.*, **7** : 991-996, 2006.
- 5) Goss, P. E. et al. : Randomized trial of Letrozole following Tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer : updated findings from NCIC CTG MA. 17. *J. Natl. Cancer Inst.*, **97** : 1262-1271, 2005.
- 6) Goldhirsch, A. et al. : Meeting highlights : international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.*, **16** : 1569-1583, 2005.
- 7) Ellis, M. J. et al. : Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer : evidence from a phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, **19** : 3808-3816, 2001.
- 8) ATAC Trialist's Group : Comprehensive side-effect profile of anastrozole and Tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.*, **7** : 633-643, 2006.
- 9) Smith, I. E. et al. : Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea : Caution and suggested guidelines. *J. Clin. Oncol.*, **24** : 2444-2447, 2006.
- 10) Saphner, T. et al. : Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J. Clin. Oncol.*, **14** : 2738-2746, 1996.

各論 化学療法

外来通院による化学療法

Outpatient chemotherapy for breast cancer patients

多根井智紀¹ 増田慎三² 石飛真人²
戸高絹代³ 田中登美³ 上野裕之⁴

Key words : 乳癌化学療法, 外来化学療法センター, チーム医療, 支持療法

はじめに

化学療法は、以前はほとんどが入院下にて行われていたが、患者のニーズや医療情勢の変化、各病院の環境整備、副作用の対策やマネジメントの進歩により、化学療法を外来にて行うことが可能になってきた。また、保険上で外来化学療法加算が認められ、全国的に外来化学療法センターの整備が進んでおり、各施設で様々な問題に対する取り組みを行っているのが現状であろう。当院でも全身状態良好な乳癌患者は原則、初回から外来開始にて化学療法を行っている。また、遂行するためには薬剤師や看護師などの医療者間とのかかわり、いわゆるチーム医療が重要といわれる。外来化学療法を開設する場合、どのようなことを優先し設計・運営していけばよいか、当院の現状と工夫を含めて考えていきたい。

1. 乳癌外来通院型化学療法の背景

外来化学療法が行われるようになった背景の根底には、患者が自宅にいながら日常生活、社会生活を営み、治療を継続することを可能にすることによって高い生活の質(QOL)を保証することができることにあり、その背景には医

学的、社会的、経済的な理由が存在している。医学的理由としては、近年、様々な有効性の高い抗癌剤(アントラサイクリン系、タキサン系薬剤など)が統計学的にも証明されて使用できるようになったことと、副作用を抑える薬剤による支持療法が開発され、良好なマネジメントが行われるようになったことがある。また、点滴時間の短縮などによる抗癌剤の安全な使用法が確立されてきたこともあげられる。社会的にはQOLを求めるニーズや入院治療が安全、高品質とは限らないという認識の普及が情報技術の進歩(携帯電話、メール、インターネットなど)により広がったことや、経済的には患者の負担が少なくなり、また外来化学療法により入院が減少するため、医療費の抑制につながるなどがわかっている¹⁾。そして平成16年度の診療報酬点数改正により、要件を満たす医療機関に対して外来化学療法加算が認められ、全国的に外来化学療法が推し進められることとなった。

全身状態が不安定な場合や数日間または長時間に及ぶ薬剤投与が必要な化学療法などは入院が必要であるが、乳癌患者は全身状態が良好な場合が多く、化学療法も短時間で済むため、原則として入院を必要としないで治療可能である。

¹Tomonori Tanei: Department of Surgical Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科 ²Norikazu Masuda, Makoto Ishitobi: Department of Surgery, Osaka National Hospital 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 外科 ³Kinuyo Todaka, Tomi Tanaka: Department of Oncology Nurse 同 看護部 ⁴Hiroyuki Ueno: Department of Pharmacist 同 薬剤部

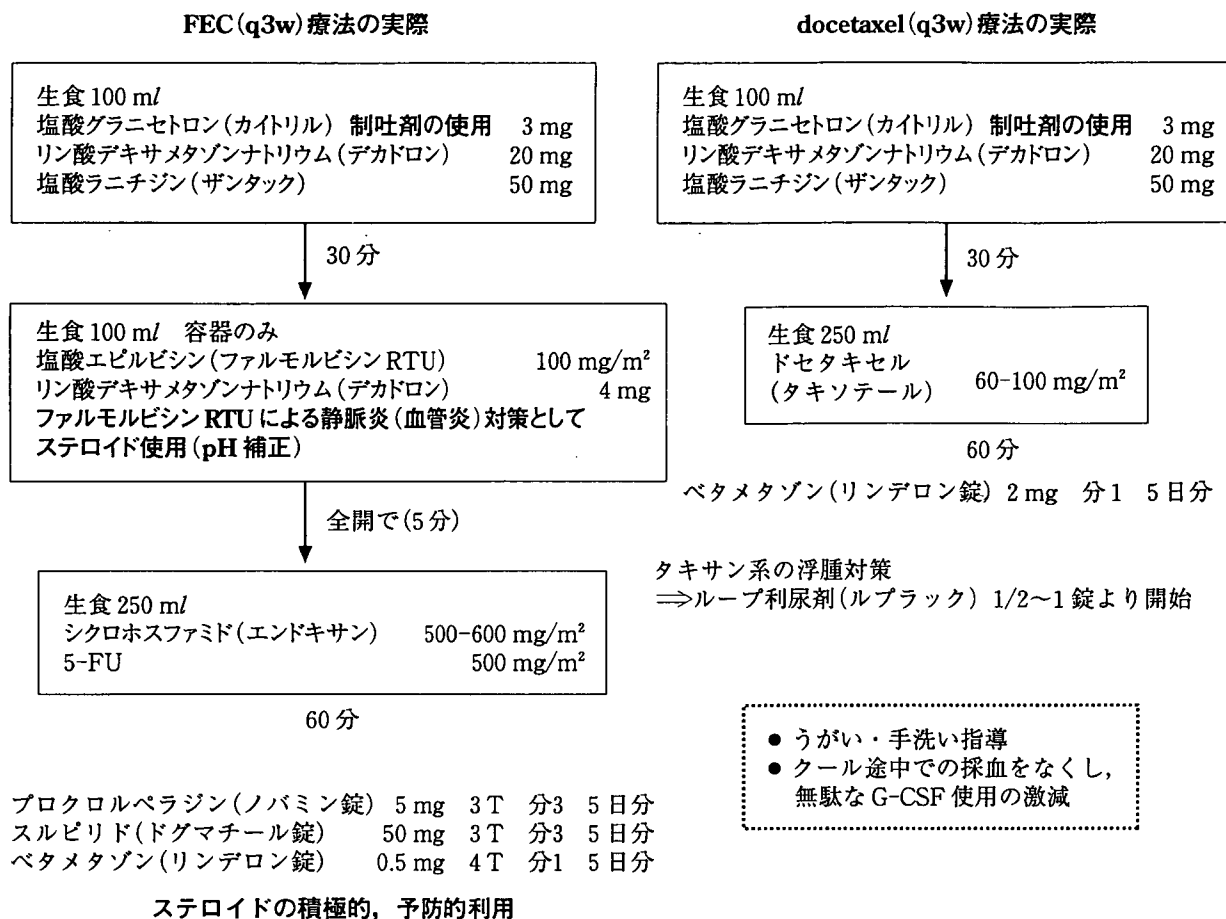


図 1 化学療法治療レジメ(国立病院機構大阪医療センター)

周術期乳癌の化学療法については、治癒率の向上(cure)を目指すため、エビデンスに基づく適切な治療レジメにて効果を最大限に発揮する必要があり、QOLを損なうことなく必要量を完遂することが重要となる。半年近くに及ぶ外来通院下にて、いかにして患者が意欲をもって治療に参加し、副作用をマネジメントしていかかが大切である²⁾。また、転移再発乳癌に対しては症状緩和(care)や延命・病状のコントロールを目的として化学療法が行われる。やや全身状態のおちるリスクの高い患者が多く、癌の進行を抑えQOLを保ちつつ許容可能な化学療法を行う必要がある³⁾。治療が奏効すれば長期にて外来通院化学療法を行い、在宅で長く過ごせる期間をつくることことができる。

2. 外来通院型の乳癌化学療法を設計・運営していくためのポイント

a. 統一した治療レジメを作成

外来化学療法を運用するうえで、まず院内での治療レジメを統一することが必要であり、プロトコルのチェック、化学療法の投与量、スケジュールの確認、薬剤の在庫管理を容易にすることができる。乳癌領域の治療法は、かなりのスピードで変遷しており、新しいエビデンスは新しい治療レジメとして提供していかねばならない。当院では周術期乳癌にアントラサイクリン系・タキサン系を用いた前投薬も含めて統一したレジメを適応しており(図1)、Herceptin[®]やbisphosphonateについても副作用を念頭に置いたレジメを採用して外来化学療法を行っている。Herceptin[®]はinfusion reactionのため、初回のみ入院にて開始し、反応性の発熱に対して