

中央集中的に行うべく、すべての患者の検体を収集しています。われわれが米国で行った試験も同様に、大半の患者の検体を保管しています。

岩田 HERA trialに参加した日本の施設でも中央集中的に評価を行い、腫瘍組織を保管しています。

Davidson つまり、さまざまな形でさまざまなデータが蓄積されているわけですね。それらの検体を用いて臨床的フォローアップを行えば、有望なマーカーが発見されるかもしれません。現在、転移性乳がん患者の3分の1は寛解を得られていますが、裏を返せば3分の2はそうではないということです。検体の分析によってそのメカニズムが明らかにされることを期待しています。

岩田 最近、私は非常に興味深いHER2陽性乳がんの症例を経験しました。その患者は初期治療として行ったトラスツズマブとドセタキセル水和物との併用療法には反応せず、PDとなりました。しかし、トラスツズマブを除きFEC 100(フルオロウラシル+エピルピシン+シクロホスファミド)療法に変更したところ、著しい効果を示し、その後手術により病理学的完全寛解(pathologically confirmed complete remission; pCR)を得ました。理由はわかりませんが、興味深い症例であり、バイオマーカーを検査しています。

戸井 私のところでは化学療法の感受性とエストロゲン受容体とHER2の出現との関係をみています。HER2陽性かつエストロゲン受容体陰性の群では、化学療法に対する反応がきわめて良好でした。

Davidson これには、いくつかの問題がからんでいると思います。1つ目は、HER2陽性腫瘍のほうが化学療法に感受性があるかどうか。2つ目は、エストロゲン受容体陰性腫瘍のほうが化学療法に感受性があるかどうか。そして3つ目は、化学療法と生物学的療法の併用についての問題です。これらすべてを解明することは非常に困難です。臨床的な観察のみならず、生検による生物学的所見の検討ができれば、そのメカニズムを明らかにする手がかりが得られるかもしれません。非常に興味のある視点ですね。

戸井 では治療法を選択するにあたり、既存の各種マーカーによる検査結果は、判断基準としてどのように利用していますか。

Davidson HER2陽性の程度を参考にしています。

エビデンスが得られているわけではありませんが、経験的にFISH(fluorescent in situ hybridization)法による測定でHER2遺伝子の高度増幅がみられる腫瘍ほど、トラスツズマブの感受性が高いと思います。

ホルモン療法の選択については迷うところです。免疫染色を行い、エストロゲン受容体について細胞が100%染色されれば、10%しか染色されなかった場合と比べて、より確信をもってクエン酸タモキシフェンを選択することができます。いずれにせよ、こうしたマーカーによる判断基準については、今後の研究成果が待たれます。

戸井 HER2に関しては、乳がん以外の腫瘍においても過剰発現が確認される場合があります。こうした腫瘍の反応経路には類似性があり、たとえどのようながん種であってもトラスツズマブが効果を発揮するのではないかという考え方もあると思います。実際、進行胃がんのHER2陽性例においてトラスツズマブの反応が確認されたとする報告がありますが、これについてはどのようにお考えでしょうか。

Davidson 胃がんについての報告は非常に興味深く受け止めています。私自身もHER2の過剰発現をきたす一部の卵巣がんにおいて、わずかながらトラスツズマブの反応を確認しています。ただ、卵巣がんに関しては、私はトラスツズマブの有効性に疑問をもっています。

世界的な協力体制が欠かせない、 これからの臨床試験

戸井 抗HER療法に関する試験はこれからも数多く行われると思いますが、いかにして十分な検定力が得られるような試験デザインを描くかは、大きな課題であると思います。また、HER2陽性乳がん患者は乳がん患者全体の20%という小さなサブセットですから、対象患者を集めるのも、決して容易ではありません。

Davidson 複数の試験を大規模に行うためには、いくつかのグループの協力が欠かせません。実際、すでに共同で試験を実施する準備も進められています。

米国では乳がんの腫瘍型の測定を目的とするTAILORx trialを実施していますし、Trans-BIG プロジェ

クトでは、遺伝子解析によって乳がんの再発リスクを探る MINDACT 試験を実施しています。

戸井 その意味で、日本の役割はいかがでしょうか。

岩田 現在の日本の状況では、独自に大規模な試験を実施することは不可能です。しかし近い将来、世界的な提携によって、日本のプロトコルを用いた試験を実現することができるようになるでしょう。

Davidson 米国でも、資金的な問題から他のグループとの共同研究を行う場合がありますし、今後はさらにそのような事例が増えてくるかもしれません。企業が資金提供し、世界的な提携を結んでいる試験もあります。いずれにせよ、こうした大規模提携の利点の1つは、試験が非常に早く終了し、迅速に答えを得られるという点でしょう。個々のグループが試験を運営できる時代は終わったと思います。特に anti-HER therapy の分野においては、試験の対象となる乳がん患者は全体の20%にすぎませんから、世界的な努力が欠かせません。われわれは本当の意味で協力して試験を実施していく必要があるでしょう。

戸井 そうした試験の積み重ねによって、少なくと

も20%の乳がん患者を救うことができるわけですね。ただ、試験を開始した後で、その結果が思わしくない場合や効果ははっきりしない場合には、どのように対応していくべきなのかが難しい課題ですね。

Davidson はい。試験の提唱者は緊急性を感じており、すぐに答えが欲しいと思っているため、可能なことはとにかく試験に投入し、逆にうまくいかない内容には見切りをつけようとしています。しかし、本当にそれはよいことでしょうか。検定力が十分な試験を1つ行うか、あるいはあまり検定力がないいくつかの試験を行って、それらを後で複合させるか、どちらの方法がよいかは一概にはいえません。しかし、少なくともいくつかの試験が行われていれば、それらを合わせて検討することができるでしょう。ただ1つ確かなことは、現在行っている研究を進めていくことです。ですから、われわれはみなさんと大いに協力していきたいと願っています。

戸井 世界の研究者の協力によって新たな成果を得ることができれば、素晴らしいことです。今日はありがとうございました。

別刷

癌と化学療法

VOL.34(2007)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

Current Organ Topics:	Breast and Endocrine Tumor 乳癌（原発性乳癌）
	I. 分子プロファイリングに関する進歩 上野 貴之, 戸井 雅和 (京都大学医学部附属病院乳腺外科)

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(13): 2218-2223, December, 2007]

はじめに

乳癌は、臨床的に同質性をもった病気ではなく、様々な性質を有する病気であることが認識され、その分類法に対する研究が行われてきた。分類は、まず臨床病理学的因子を用いて行われた。組織型・グレード・リンパ節転移・腫瘍径などを用いて分類され、さらにホルモン受容体 {エストロゲン受容体 (ER)・プロゲステロン受容体 (PgR)} 発現・HER2 発現が加わり、予後の予測や治療法の選択に大きく貢献してきた。そして、これらの因子を用いた予後予測モデルが考案された。代表的なモデルシステムが Adjuvant! Online と Nottingham Prognostic Index である^{1,2)}。しかし、こうしたモデルシステムを用いても個々の乳癌の性質を完全に把握できるわけではなく、より詳細かつ個別化された分類システムの必要性が認識されていた。そこで、新たな分類法として単一の遺伝子発現や、蛋白発現だけではなく、複数の遺伝子からなる分子プロファイルを用いた方法が考案された。ここでは、分子プロファイルの最近の進歩について概説したい。

1. 分子プロファイル

分子プロファイルの開発は大きく二つの方法に分けられる。一つは supervised classification で、結果 (予後や治療に対する反応性など) が分かっているものに対して、その結果 (良好な予後や、治療反応性など) を予測するようなプロファイルを探索するというものである。他方は unsupervised classification で、結果などの他の情報を必要とせずそのサンプル間 (遺伝子や蛋白など) の

関係を探索するというもので、hierarchical clustering や multidimensional scaling 等の手法を利用して解析・分類される。

1) Unsupervised classification による分子プロファイル (intrinsic subtype) (表 1)

最初のプロファイリングは、40 の腫瘍サンプル (浸潤性乳管癌 36, 小葉癌 2, DCIS 1, 線維腺腫 1) と三つの正常乳腺サンプルを用いて、hierarchical clustering により分類が行われたもので遺伝子発現パターンにより四つのグループに分類された: luminal-like, basal-like, ERBB2+, normal breast-like³⁾。続いて、腫瘍サンプル数を 78 に増やして検討が行われた⁴⁾。この検討により、luminal group はさらに二つまたは三つのサブタイプに分かれるとされた。さらにサンプル数を 122 に増やして行った解析により、luminal type は luminal-A と luminal-B の二つに分かれるとされた (表 1)⁵⁾。これらの分類は、遺伝子発現パターンにより乳癌を分類しようとするものであるが、タイプごとに予後と関連することが示された。つまり無再発生存 (RFS) と全生存 (OS) において、basal-like と ERBB2+ タイプの予後は悪く、luminal-A の予後が最も良い。そして、luminal-B の予後は中間となっていた^{4,5)}。また、p53 遺伝子の変異との関連も調べられ、basal-like と ERBB2+ タイプではそれぞれ 82% (9/11), 71% (5/7) で変異がみられたのに対し、normal breast-like で 33% (2/6), luminal-A では 13% (4/30) のみであった⁴⁾。また、BRCA1, BRCA 2 の変異との関連では、18 例の BRCA1 遺伝子変異のある乳癌は

表 1 遺伝子発現パターンによる乳癌の分類 (intrinsic subtype) (文献 4 より)

Type	特徴
Luminal	ER+
Luminal-A	Highest ER α expression, GATA binding protein3
Luminal-B	ER とその他の転写因子発現が low~moderate
Basal	CK5, CK17, laminin, fatty acid binding protein7
ERBB2+	ERBB2, GRB7
Normal breast-like	脂肪細胞や非上皮細胞に発現している遺伝子が強発現

表2 予後予測の分子プロファイル

分子プロファイル	遺伝子	開発法	臨床応用	臨床試験
MammaPrint®	70	top-down approach	ER+/-, LN+/-, 凍結組織	MINDACT
Oncotype DX™	21		ER+, LN-, パラフィン組織	TAILORx
Rotterdam 76-gene signature	76	top-down approach	ER+/-, LN-, 凍結組織	
Wound-response signature	512	bottom-up approach		
Genomic grade	97	bottom-up approach		
Invasiveness gene signature	186	bottom-up approach		

すべて basal-like に分類され、2例の BRCA2 変異の乳癌はともに luminal-A に分類された⁵⁾。311 個の腫瘍サンプルを用いて解析した最近の研究では、この四つのタイプ（五つのサブタイプ）が再確認され、さらに新たなタイプ (IFN) が認められた⁶⁾。このタイプはインターフェロン制御遺伝子の強発現がみられるグループであり、STAT1 等の発現がみられる。また、IFN タイプの予後は、luminal-B と同様に中間の予後となっていた。新しいタイプ (IFN) が現れた原因は、この解析にはそれまでの解析で含まれていなかった増殖関連の遺伝子が含まれていたことによると考えられる。このように、遺伝子発現パターンを利用した unsupervised classification によるプロファイリングは臨床的な予後との関連がみられるなど有用性が認められ、腫瘍の性格付けの方向性として一定の成果をあげているといえる。また今後、それぞれのタイプにより治療法が選択されるなど、治療法決定の指標になりうると考えられる。実際に basal-like と ERBB2+群がパクリタキセル+FAC による術前化学療法に最もよく反応すると報告されている⁷⁾。しかしこうした分類は、解析に含める遺伝子やその解析方法 (clustering 方法など)、また対象数の大きさなどによってその分類が変わり得るなど、まだ十分に確立したものとはいえない。しかし、予後や治療反応性などの臨床的結果に基づかずに腫瘍の遺伝子発現のみから分類しようとする試みは、臨床像によりマスクされ得る腫瘍の性格を明らかにできる可能性を有する重要なアプローチであり、今後の発展が期待される。

2) 予後予測の分子プロファイル (表2)

予後予測の分子プロファイルの開発は多くは supervised classification によりマイクロアレイを用いて行われているが、その他の方法により開発されたものもある。現在、MammaPrint® と Oncotype DX™ は、コマーシャルベースで利用可能であり、実際の臨床に取り入れられている。これらのプロファイルは予後予測のために開発されているが、予後に基づく治療法決定、具体的には化学療法の適応の判断資料として利用されている。

① MammaPrint®

supervised classification により最初に開発された分子プロファイルは MammaPrint® である。70 の遺伝子を DNA マイクロアレイで解析する方法で、材料は凍結組織を用いる。ER の発現状態に関係なく予後の評価を行うものであり、2007 年 2 月に乳癌再発予測検査として米国 FDA (Food and Drug Administration) により認可された。

まず、予後不良に関連する遺伝子プロファイルを探索するために、78 例のリンパ節転移陰性の原発性乳癌を用いて解析を行った。治療終了後 5 年以内に遠隔再発した 34 人と 5 年以内に遠隔再発のない 44 人の二群間での遺伝子発現パターンを比較することにより、予後不良に関連する 70 遺伝子の組み合わせを同定した⁸⁾。70 遺伝子は、細胞周期 (cyclin E2, MCM6)、浸潤と転移 (MMP9)、血管新生 (ESM1, VEGF 受容体 FLT1)、シグナル伝達 (MP1) などに関連する遺伝子を含んでいる。

その後、リンパ節転移陰性・陽性の両者を含む 295 例の stage I, II の乳癌症例の解析において、予後不良に分類された群 (180 例) は 10 年生存率が 54.6% であったのに対し、予後良好群 (115 例) では 94.5% であった。10 年での遠隔転移について、予後不良群の予後良好群に対するハザード比は、5.1 (95% CI: 2.9~9.0; $p < 0.001$) であり、多変量 Cox モデルで、70 遺伝子シグネチャーは腫瘍径、リンパ節転移、化学療法の使用と並んで、独立した予後因子となっていた⁹⁾。TRANSBIG (the translational research network of the Breast International Group (BIG)) はリンパ節転移陰性の乳癌 302 例 (T1-2) を用いた解析を行い MammaPrint® は Adjuvant! Online (www.adjuvantonline.com) に比較して、遠隔転移までの期間 (ハザード比 2.13~2.15) と全生存率 (ハザード比 2.63~2.89) の予測において優れているという結果がでている¹⁰⁾。

現在、リンパ節転移陰性の症例で、MammaPrint® と Adjuvant! Online の予後予測が異なった場合に、それぞれのシステムに基づいた化学療法の必要性の判断を比較

する MINDACT (Microarray In Node-negative Disease may Avoid ChemoTherapy) Trial が進行中であり、化学療法適応の指標として有用な情報を提供してくれよう。

② Oncotype DX™

Oncotype DX™は supervised classification によるものではなく、バイオインフォーマティクスを用い、再発リスクと関連性を有する遺伝子プロファイルを探査するという形で開発された。このアッセイはパラフィン標本を用いて、16個の癌関連遺伝子の発現を5個の参照遺伝子とともに RT-PCR 法で測定するものである。

まず、論文、ゲノムデータベース、マイクロアレイなどバイオインフォーマティクスを駆使し、再発リスクと関連すると考えられる候補遺伝子を250選択した。さらに NSABP B-20 を含む三つの臨床試験のデータ解析を行い、250の候補遺伝子から16個の癌関連遺伝子と5個の参照遺伝子を選択した。最後に再発スコア (RS) を計算するためのアルゴリズムを構築することによってシステムとして完成された¹¹⁾。16遺伝子には ER 関連、HER2 関連、増殖と浸潤に関連する遺伝子が含まれている。

NSABP B-14 試験のタモキシフェン単独投与群に絞って検討した解析において、668人の患者のうち、低、中、高リスクはそれぞれ51%、22%、27%であった¹¹⁾。10年での再発率は低リスク群が6.8% (95% CI: 4.0~9.6%)、中リスク群が14.3% (95% CI: 8.3~20.3%)、高リスク群が30.5% (95% CI: 23.6~37.4%) であった。多変量 Cox モデルで、再発スコアは年齢、腫瘍サイズより有意に優れた予測因子となっていた ($p < 0.001$)。

さらに再発スコアは ER 陽性、リンパ節転移陰性症例における術後化学療法 (CMF または MF) による予後の改善と相関することが示された¹²⁾。つまり、再発スコアが高い群では術後化学療法による予後の改善効果が認められたが、低い群では認められなかった。中間群では明確な改善は認められなかったが、改善の可能性を否定できないという結果であった。また、ER 発現やリンパ節転移の有無と無関係に局所進行乳癌 82 例を用いてなされた研究で、anthracycline と taxane を基本とした術前化学療法における病理学的完全奏効率は、再発スコアの高さと相関していた¹³⁾。以上のように、少なくとも ER 陽性、リンパ節転移陰性症例において、再発スコアは化学療法の必要性の判断に有益な情報を提供してくれるといえよう。また、今後リンパ節転移陽性例への適応が考慮されるなど、応用範囲を広げていくものと考えられる。

現在、中間群に関しては TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment) 試験において、

化学療法による予後の改善がみられるか検討が行われている。この試験において、再発スコアが11~25の場合にホルモン療法のみ群と、ホルモン療法と化学療法を受ける群に分け、化学療法の効果 (予後の改善) が認められるかが評価される。

③ Rotterdam 76-gene signature

MammaPrint®と同様に、supervised classification により開発された分子プロファイルである。76遺伝子を DNA マイクロアレイで解析する方法で、材料は凍結組織を用いる。リンパ節転移陰性の場合に予後の評価を行うプロファイルである。

開発は、Erasmus 医療センターと Veridex 社により、286例のリンパ節転移陰性、全身療法を受けていない原発性乳癌を用いてなされた。286例のうち115例をトレーニングセットに用い、ERの発現状態を考慮して76の遺伝子、つまり ER 陽性に対しては60遺伝子、ER 陰性に対しては16遺伝子が選択された¹⁴⁾。MammaPrint®との主な相違点は、マイクロアレイのプラットフォームとして Affymetrix を使用 (MammaPrint®は Agilent を使用) した点と、免疫染色や生化学検査による ER の発現状態を考慮して遺伝子が選択された点にある。

286例のうち171例を検証用に用いた解析では、5年以内の遠隔再発の予測においてハザード比5.67 (95% CI: 2.59~12.4; $p < 0.001$) であり、多変量解析においても有意な予測因子となっていた。180人のリンパ節転移陰性乳癌を用いた解析 (後ろ向き) で、5年以内の遠隔再発について、予後不良群の予後良好群に対するハザード比は7.41 (95% CI: 2.63~20.9; $p < 0.001$) であった。しかし、この試験には ER 陰性例は16例しか含まれていなかった¹⁵⁾。TRANSBIG は、198例のリンパ節転移陰性の乳癌を用いた解析を行った¹⁶⁾。この試験において、Rotterdam 76-gene signature (Adjuvant! Online による臨床リスクで調整) は5年での遠隔再発についてハザード比13.58 (95% CI: 1.85~99.63) であり、10年で5.11 (95% CI: 1.57~16.67) という結果であった¹⁶⁾。この試験から、Rotterdam 76-gene signature による予測は時間依存性であり、早期における遠隔転移の高リスク症例を同定するのに有用であると考えられている。

④ Wound-response signature

創傷治癒反応と癌の進展との関連性に目をつけ開発された分子プロファイルで、supervised classification の一種であるが、創傷治癒という生物学的反応と関連するという仮説を設定してアプローチ (bottom-up approach) する点で、予後や治療反応性という臨床的結果により分類するアプローチ (top-down approach) と異なる。

このプロファイルは Stanford 大学のグループにより、

創傷治癒と癌の浸潤・転移との関連性に注目して開発された。線維芽細胞の血清反応遺伝子を解析することにより、512の“wound-response gene”が同定された。これらの遺伝子は、細胞外マトリックスのリモデリングや血管新生などに関与する遺伝子を含み、癌の浸潤や転移との関連が示唆されるものである¹⁷⁾。この wound-response signature は、乳癌の他、肺癌、胃癌においても有効性が示唆されている¹⁷⁾。

295例の乳癌症例（リンパ節転移陽性・陰性）において、wound-response signature が“活性型”を示した群は、“静止型”を示した群に比べて、全生存率と無遠隔転移生存率において有意に予後が不良であることが示された¹⁸⁾。また、144例のうち MammaPrint[®]において予後不良群に分類された症例（89例）のうちで32例は wound-response signature により予後良好群に分類でき、MammaPrint[®]と wound-response signature を併用することにより、より綿密な予後予測が可能となることが示唆されている¹⁸⁾。

⑤ Genomic grade

腫瘍の組織グレードと予後との関連性に注目して開発されたプロファイルで、やはり supervised classification (bottom-up approach) により開発されたものである。

まず189例の浸潤性乳癌のうちトレーニングセットとして64例（ER陽性）を用い、組織グレード3とグレード1の腫瘍の遺伝子発現を比較することにより、組織グレードと相関する97個の遺伝子を同定した。次いでこの97遺伝子を用いて gene-expression grade index (GGI) を開発した¹⁹⁾。97遺伝子の大部分は細胞周期や増殖と関連する遺伝子である。組織グレード2の腫瘍のうち、GGI高値群は、GGI低値群に対し有意に再発リスクが高いことが示された（HR3.61; 95% CI: 2.25~5.78; $p < 0.001$ ）¹⁹⁾。また、ER陰性乳癌はGGI値が高値を示していた。その後の666例のER陽性乳癌での多変量解析による検討によると、タモキシフェン治療例（249例）においても、無全身療法例（417例）においても、GGI値は最も強い予後因子となっていた²⁰⁾。また、GGI値は、Oncotype DX[™]の再発スコア（RS）と強い相関を有することが示された（ $r=0.7$; 95% CI: 0.63 to 0.76; $p < 0.0001$ ）。

⑥ Invasiveness gene signature

乳癌組織のなかで CD44+CD24-/low 細胞は高い腫瘍形成能を有し、幹細胞との関連性が示唆されている。そこで、CD44+CD24-/low 細胞に注目して、supervised classification (bottom-up approach) により開発されたプロファイルである²¹⁾。

CD44+CD24-/low 細胞と正常乳腺上皮細胞の遺伝

表3 治療反応性予測の分子プロファイル

分子プロファイル	文献 (主要なもの)
ホルモン療法	
44 遺伝子	22)
二遺伝子発現比率 (HOXB13: IL17BR)	23) 24)
化学療法	
ドセタキセル	
92 遺伝子	25)
85 遺伝子	26)
パクリタキセル+FAC	
74 遺伝子	27)
30 遺伝子	28)

子発現パターンを比較し、発現パターンの異なる186の遺伝子を同定することにより、invasiveness gene signature (IGS) が開発された。295例の乳癌症例においてIGSは、全生存と無転移生存の両者と有意に相関していた（ともに $p < 0.0001$ ）。またIGSは、乳癌のみでなく、髄芽腫、肺癌、前立腺癌の予後とも相関を示した。また、wound-response signature と組み合わせることにより、乳癌の予後予測はさらに強力なものとなることが示された。

3) 治療反応性予測の分子プロファイル (表3)

予後予測の分子プロファイルは、化学療法の必要性など治療法選択において重要な指標を与えてくれるが、具体的にどのレジメンを使用すべきかに関する情報は与えてくれない。現在、薬剤選択において臨床的に確立したバイオマーカーはホルモン受容体とHER2であるが、多様な治療薬に対して十分な情報は得られない。そこで、薬やレジメンに対する治療反応性を予測するための分子プロファイルの開発が試みられている。これらは主に supervised classification (top-down approach) により開発されている。

① ホルモン療法反応性予測の分子プロファイル

44遺伝子の発現プロファイルを用いることにより、タモキシフェンの反応性を予測できるとする研究がある²²⁾。これは、112人のER陽性進行乳癌症例においてマイクロアレイを用いて治療効果と遺伝子発現とを解析し、治療効果を予測する44遺伝子プロファイルを開発したものである。

また、二遺伝子の発現比率（HOXB13: IL17BR）によりタモキシフェンの反応性を予測できるとする研究がある²³⁾。術後タモキシフェンのみで治療した60症例において、腫瘍サイズ、PgR、HER2を含めた多変量解析で、HOXB13: IL17BRのみが、有意な再発の予測因子であっ

た。またその後の臨床研究により、この比率が原発性乳癌患者における無病生存や全生存に関する予後因子となることが示された。さらに、再発乳がん患者でタモキシフェンをファーストラインで用いた症例において、HOXB13: IL17BR がタモキシフェンの反応性の予測因子になることが示された²⁴⁾。

② 化学療法反応性予測の分子プロファイル

ドセタキセルによる術前化学療法について、92 遺伝子や 85 遺伝子を用いて遺伝子発現プロファイルにより治療効果を予測するシステムが報告されている^{25,26)}。また、パクリタキセル+FAC による術前化学療法の効果予測 (pCR 予測) のため、74 遺伝子による分子プロファイルを用いたシステムや 30 遺伝子によるシステムも報告されている^{27,28)}。また、培養細胞の薬剤感受性を利用して、bottom-up approach により開発した化学療法の感受性に関する分子プロファイルの報告もある²⁹⁾。このグループは、癌化パスウェイの異常に関する分子プロファイルも開発し、分子標的治療薬の感受性の予測に利用できる可能性を示した³⁰⁾。しかし、これらのシステムは検討症例数も少なく、今後の検討が必要である。

おわりに

以上のように個々の症例に、より適切な医療を提供すべく、様々な分子プロファイルの開発が行われている。今日では、肺や骨など特定部位の転移予測の分子プロファイル^{31,32)}や、p53 遺伝子変異予測の分子プロファイル³³⁾も提案されている。また、いくつかのプロファイルを組み合わせることにより、より精度の高い予測が可能になることも示されている。こうした分子プロファイルの開発は、臨床的予後や治療反応性の予測システムの発展のためにのみ重要なだけでなく、開発を通して新たな遺伝子や新たな分子機能の発見につながるという点にも重要性がある。つまり、分子プロファイルの開発により臨床医学のみでなく、分子生物学や基礎医学の発展にも結びついている。しかし、現在の分子プロファイルは一人一人の症例について完全な予測を可能とするものではない。あくまでも、臨床像、病理像、画像、生化学データなどとともに、意思決定のための一つの資料でしかない。より精密な分子プロファイルの開発のため、複数の異なるアプローチを用いるとともに、それらのアプローチを有機的に融合させた新たなストラテジーに基づく分子プロファイルの開発が期待される。

文 献

- 1) Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, *et al*: Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 23(12):2716-2725, 2005.
- 2) D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, *et al*: Prognostic

- factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 37(5):591-596, 2001.
- 3) Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, *et al*: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406(6797):747-752, 2000.
- 4) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, *et al*: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(19):10869-10874, 2001.
- 5) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, *et al*: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(14):8418-8423, 2003.
- 6) Hu Z, Fan C, Oh DS, *et al*: The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7:96, 2006.
- 7) Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, *et al*: Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11(16):5678-5685, 2005.
- 8) van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, *et al*: Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415(6871):530-536, 2002.
- 9) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, *et al*: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347(25):1999-2009, 2002.
- 10) Buysse M, Loi S, van't Veer L, *et al*: Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98(17):1183-1192, 2006.
- 11) Paik S, Shak S, Tang G, *et al*: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351(27):2817-2826, 2004.
- 12) Paik S, Tang G, Shak S, *et al*: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24(23):3726-3734, 2006.
- 13) Gianni L, Zambetti M, Clark K, *et al*: Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 23(29):7265-7277, 2005.
- 14) Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, *et al*: Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 365(9460):671-679, 2005.
- 15) Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, *et al*: Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 24(11):1665-1671, 2006.
- 16) Desmedt C, Piette F, Loi S, *et al*: Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res* 13(11):3207-3214, 2007.
- 17) Chang HY, Sneddon JB, Alizadeh AA, *et al*: Gene expression signature of fibroblast serum response predicts human cancer progression: similarities between tumors and wounds. *PLoS Biol* 2(2):E7, 2004.
- 18) Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB, *et al*: Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(10):3738-3743, 2005.
- 19) Sotiropoulos C, Wirapati P, Loi S, *et al*: Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer*

- Inst* 98(4):262-272, 2006.
- 20) Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, *et al*: Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 25(10):1239-1246, 2007.
 - 21) Liu R, Wang X, Chen GY, *et al*: The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 356(3):217-226, 2007.
 - 22) Jansen MP, Foekens JA, van Staveren IL, *et al*: Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 23(4):732-740, 2005.
 - 23) Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, *et al*: A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 5(6):607-616, 2004.
 - 24) Jansen MP, Sieuwerts AM, Look MP, *et al*: HOXB13-to-IL17BR expression ratio is related with tumor aggressiveness and response to tamoxifen of recurrent breast cancer: a retrospective study. *J Clin Oncol* 25(6):662-668, 2007.
 - 25) Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, *et al*: Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 362(9381):362-369, 2003.
 - 26) Iwao-Koizumi K, Matoba R, Ueno N, *et al*: Prediction of docetaxel response in human breast cancer by gene expression profiling. *J Clin Oncol* 23(3):422-431, 2005.
 - 27) Ayers M, Symmans WF, Stec J, *et al*: Gene expression profiles predict complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 22(12):2284-2293, 2004.
 - 28) Hess KR, Anderson K, Symmans WF, *et al*: Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 24(26):4236-4244, 2006.
 - 29) Potti A, Dressman HK, Bild A, *et al*: Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Nat Med* 12(11):1294-1300, 2006.
 - 30) Bild AH, Yao G, Chang JT, *et al*: Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 439(7074):353-357, 2006.
 - 31) Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, *et al*: Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 436(7050):518-524, 2005.
 - 32) Smid M, Wang Y, Klijn JG, *et al*: Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol* 24(15):2261-2267, 2006.
 - 33) Miller LD, Smeds J, George J, *et al*: An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(38):13550-13555, 2005.
-

特集 バイオマーカーが医療・創薬戦略を変える

バイオマーカーと乳癌治療

Biomarkers for Treatment of Breast Cancer

上野貴之 戸井雅和

Takayuki Ueno, Masakazu Toi

乳癌治療において、バイオマーカーは治療法の選択や治療モニタリングにおいて重要な意味を有する。治療法の選択はホルモン受容体、HER2を基本にして行われるが、それ以外の様々な遺伝子やタンパク質が治療効果予測のバイオマーカーとして研究されている。今日、遺伝子発現プロファイルを用いた予後や治療効果の予測の研究が活発に行われている。治療モニタリングは、従来の腫瘍マーカーを用いたモニタリングに加え、循環血液中の腫瘍細胞や血管内皮細胞が注目されている。また、腫瘍細胞死を測定する方法も開発されており、治療モニタリングへの応用が期待される。

key words

乳癌, 遺伝子発現プロファイル, 治療効果予測

- ① 上野貴之 京都大学医学部附属病院 乳腺外科 E-mail: takayuki@kuhp.kyoto-u.ac.jp
1992年東京大学医学部医学科卒業。東大病院、関連病院での内科、外科研修を経て1995～1999年まで都立駒込病院外科、1999年よりスウェーデンカロリンスカ医科大学博士課程。2004年博士号取得。2007年2月までカロリンスカ医科大学研究員。2007年2月より現職。
- 戸井雅和 京都大学医学部附属病院 乳腺外科

はじめに

今日の癌診療において、バイオマーカーの持つ意義は多岐にわたる。腫瘍マーカーはバイオマーカーの1種であり、乳癌ではCA15-3, CEA, NCC-ST439が診断や乳癌のモニタリングに使用されている。しかし、腫瘍マーカー以外に、発癌のリスクアセスメントや、癌のスクリーニング、癌の存在や病態の診断、再発の診断、そして予後や治療効果の予測において、様々なバイオマーカーが提唱されている。本稿では、乳癌に関するバイオマーカーのうち、乳癌治療に関連するバイオマーカーについて概説したい。

I. 乳癌治療とバイオマーカー

乳癌の治療において、バイオマーカーの持つ意味は大きい。現在の乳癌の治療においては、手術のほか、化学療法、ホルモン療法、分子標的療法、放射線療法などを組み合わせた集学的治療が行われているが、どの治療法をどのように用いるかを決定するためにバイオマーカーは不可欠である。例えば、ホルモン療法の適否やトラスツズマブ(ハーセプチン®)の適応を決めるのは、それぞれホルモン受容体[エストロゲン受容体(ER)とプロゲステロン受容体(PgR)]の発現やHER2^{注1}タンパク質発現増加や遺伝子増幅であり、これらのバイオマーカーを抜きにして乳癌の治療戦略を組

み立てることはできない。一方、治療のモニタリングにおいて腫瘍マーカーは重要な役割を果たしている。血清CA15-3^{注2}は広くモニタリングに利用され、米国FDA(食品医薬品局)によってモニタリングのバイオマーカーとして認可されている。

こうしたバイオマーカーの有効性を評価するときには、サンプルの状態や評価法について注意しなければならない。例えば、ER, PgRの染色性は組織の固定状態や保存状態に影響を受け、さらに判定者や判定法(陽性の基準)により結果が異なる¹⁾。これは組織のみでなく血液中のバイオマーカーについてもあてはまる。よって、サンプルの状態と判定基準を標準化することは、バイオマーカーを評価し臨床に応用するためには不可欠の前提となる。

II. 治療効果予測因子

1. ホルモン療法の効果予測因子

ホルモン療法はホルモンやホルモン受容体を標的とした治療であり、分子標的治療の先駆けである。ホルモン療法の効果予測は、ホルモン受容体の発現に基づいて行われている。しかし、ホルモン受容体陽性でもホルモン療法に非反応性のあるものがある。また、最初はホルモン療法に反応していても、次第に耐性を獲得し、反応性を失うものもある。これらの非反応性や耐性獲得がホルモン療法を含めた治療戦略の成功を阻害する大きな障害となっている。そこで、こうした治療非反応性の腫瘍をあらかじめ選別し、また、耐性獲得を

注1 human epithelial growth factor receptor type 2. 15～25%の乳癌では細胞膜表面にHER2タンパク質の発現増加が見られることがわかっている。

注2 乳癌マーカー。

表1. 遺伝子発現プロファイルを用いた乳癌のバイオマーカー

遺伝子発現プロファイル	対象	マーカー	文献 (主なもの)
ホルモン療法			
二遺伝子発現比率 (HOXB13:IL17BR)	全原発性乳癌	全生存, 無病生存	9)
	ER陽性リンパ節転移陰性原発性乳癌	全生存, 無病生存	
	ER陽性リンパ節転移陽性原発性乳癌	全生存	
	ER陽性再発乳癌	タモキシフェン反応性, 無進行生存	10)
44遺伝子プロファイル	ER陽性原発性進行乳癌	タモキシフェン反応性, 無進行生存	11)
化学療法			
Oncotype DX [®]	ER陽性リンパ節転移陰性乳癌 (タモキシフェン投与)	再発率, 全生存	13)
		化学療法によるベネフィット	14)
Mammaprint [®]	リンパ節転移陰性乳癌	遠隔転移までの期間, 全生存	15)
			16)
76遺伝子シグネチャー	リンパ節転移陰性乳癌	再発率, 無遠隔転移生存, 全生存	17)
			18)
92遺伝子プロファイル		ドセタキセルの効果予測	27)
85遺伝子プロファイル		ドセタキセルの効果予測	28)
74遺伝子プロファイル		パクリタキセル + FACの効果予測	29)
30遺伝子プロファイル		パクリタキセル + FACの効果予測	30)

防止することは臨床の場面においてきわめてクリティカルな問題である。

ER陽性であっても、PgRが陰性の場合には、ホルモン療法の効果が弱いことが知られている²⁾。こうしたER陽性PgR陰性の腫瘍は、ER陽性PgR陽性の腫瘍に比べHER1(EGFR)、HER2の陽性率が高く、こうした増殖因子受容体との相互作用により、ホルモン療法反応性が低下することが原因の1つと考えられている³⁾。基礎実験において、増殖因子受容体により活性化されたMAPKsにより、ERがリガンド非依存性にリン酸化・活性化され、その結果ホルモン非依存性・ホルモン療法耐性になる可能性が示されている⁴⁾。また、増殖因子受容体によるPI3K-Akt-mTOR細胞内シグナルの活性化によりPgRの発現が低下することが示されており、PgRの発現低下は増殖因子受容体の活性化を反映している可能性がある。そこでPgRの発現低下は増殖因子受容体の活性化のサロゲートマーカーになる可能性もある⁵⁾。よって、将来的にはER陽性PgR陰性というサブタイプは、ホルモン療法のみでなく、増殖因子や増殖因子受容体をターゲットとした分子標的治療の反応性を示すバイオマーカーとなる可能性がある。

このように、HER1、HER2の増加はホルモン療法の治療抵抗性に関係すると考えられており、多くの臨床報告はこの結論を支持する。しかし、否定的な報告もあり、統一された結論には至っていない。この原因は、異なる母集団による腫

瘍の性格の違いにあるかもしれない。しかしその一部は、組織の状態や判定法にある可能性があり、これらのバイオマーカーの有用性を正確に評価するには、組織の取り扱いや判定法の標準化が不可欠である。

ERはEREs (estrogen response elements) に結合するにあたり、様々なコレギュレーターと複合体を形成するが、ERのコアクチベーターであるAIB1 (amplified in breast cancer 1) が強発現している場合、特にHER2とともに強発現している場合に、タモキシフェンの作用を減少させると報告されている⁶⁾。この場合、タモキシフェンはERのアゴニストとして作用するという基礎実験がある⁷⁾。また、ERは核内受容体として存在するのみでなく、細胞膜上にも存在することが示唆されており、この膜型ERがHER2などの増殖因子受容体と相互作用を示し、ホルモン療法耐性につながるというメカニズムが提唱されている⁸⁾。タモキシフェンは膜型ERに対しアゴニストとして作用すると報告されており、こうした作用もホルモン療法耐性に関与していると考えられる。よって、膜型ERがタモキシフェンなどのホルモン療法非反応性のバイオマーカーとなりうるかもしれない。いずれにせよ、こうした因子がホルモン療法の治療反応性を示すバイオマーカーとして確立するには、今後のさらなる研究が必要である。

個別の遺伝子やタンパク質による効果予測のみではなく、複数の遺伝子発現による効果予測のシステムが研究されている(表1)。二遺伝子の発現比率(HOXB13:IL17BR)により

タモキシフェンの反応性を予測できるとする研究がある⁹⁾。術後補助療法としてタモキシフェンのみで治療した60症例において、腫瘍サイズ、PgR、HER2を含めた多変量解析で、HOXB13:IL17BRのみが、有意な再発の予測因子であった。また、その後の後向き研究により、この比率が原発性乳癌患者における無病生存や全生存に関する予測因子となることが示された。また、再発乳癌患者でタモキシフェンを第一次治療で用いた症例において、HOXB13:IL17BRがタモキシフェンの反応性の予測因子になることが示された¹⁰⁾。また、44遺伝子の発現プロファイルによりタモキシフェンの反応性を予測できるとする研究もある¹¹⁾。これは、112人のER陽性進行乳癌症例においてマイクロアレイを用いて治療効果と遺伝子発現とを解析し、治療効果を予測する44遺伝子プロファイルを開発したものである。これらは、まだ臨床で用いられる程度まで成熟していないが、今後もこうした複数遺伝子を用いたプロファイルによる効果予測の方法を探索するという方向性は続くであろう。

2. 化学療法の効果予測因子

補助療法としての化学療法について、ER陰性がER陽性よりも生存率の改善においてより大きな効果があることがいくつかの臨床試験で確認されている¹²⁾。しかし、ER陽性であっても化学療法により生存率の改善は認められ、化学療法の適用に関して決定的な意味を持つわけではない。ER陽性でリンパ節転移がない症例において、複数の遺伝子から予後を予測する方法が考案された (Oncotype DX[®])¹³⁾。このアッセイはパラフィン標本を用いて、ERとその標的遺伝子、HER2、増殖と浸潤に関連する16個の遺伝子発現を5個の参照遺伝子とともにRT-PCR法で測定するものである。結果は再発スコアとして数値化され、スコアに応じて低、中、高リスクに分類される。臨床試験において、再発スコアが再発や生存率と相関することが示されている。さらに、再発スコアはER陽性症例における化学療法 [CMF (シクロホスファミド・メトトレキサート・5-FUの3剤を併用) またはMF (メトトレキサートと5FUの併用療法)] による予後の改善と相関することが示された¹⁴⁾。つまり、再発スコアが高い群では化学療法による改善効果が認められたが、低い群では認められなかった。中間群では大きな改善は認められなかったが、改善の可能性を否定できないという結果であった。中間群に関しては、現在TAILORx (trial assigning individualized options for treatment) 試験において、ホルモン療法単独群とホルモン療法に化学療法を併用する群との比較を行い、化学療法による予後の改善が見られるか検討が行われている。今後、Oncotype DX[®]はER陽性症例、特に臨床病理学的基準で比較的 low リスクの症例における化学療法の必要性の判断のため

に重要になるであろう。

また、凍結標本を用いて70遺伝子を使用して解析する方法も考案された (Mammaprint[®])¹⁵⁾。このアッセイは、ERの発現状態に関係なく、予後の評価を行うものである。リンパ節転移陰性の乳癌においてMammaprint[®]は臨床病理学的な因子により予後を予測する Adjuvant! Online (<http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>) と比較して、遠隔転移までの期間と全生存率の予測において優れているという結果が出ている¹⁶⁾。リンパ節転移陰性の症例で、Mammaprint[®]と Adjuvant! Online が異なる予後予測を与えた場合に、Mammaprint[®]と Adjuvant! Online に基づいた補助化学療法の必要性の判断を比較する MINDACT (microarray in node-negative disease may avoid chemotherapy trial) が現在進行中であり、その結果が待たれる。また、別のプロファイルとして76遺伝子を使用するシステムも提唱されている¹⁷⁾。このプロファイルは、リンパ節転移陰性の原発性乳癌症例において、5年以内の再発の予測システムとなるとされており、無遠隔転移生存や全生存の予後とも相関を示した^{17), 18)}。また、全身の補助療法が不要な症例の選別への応用が示唆されているが、今後の検討が必要である。

これら Oncotype DX[®]やMammaprint[®]は予後予測のシステムとして開発されているが、化学療法の必要性の判断においても重要な役割を果たすものと考えられる。しかし、どのタイプの化学療法を用いるべきかについての情報は与えてくれない。現時点では、ホルモン療法に対するホルモン受容体の発現のように、化学療法の種類の選択において有効性が確立しているバイオマーカーはない。アントラサイクリン系を含むレジメン (投薬計画) について、HER2の遺伝子増幅・過剰発現が効果予測に有効であるとの報告は多い¹⁹⁾。しかし、HER2単独での効果予測に否定的な結果もあり、一定の結論を得ていない²⁰⁾。TOPO II α (topoisomerase II alpha)の遺伝子増幅についても、アントラサイクリン系を含むレジメンでの効果予測に有効であると報告されている²¹⁾。しかし、TOPO II α についても否定的な結果もあり、結論は定まっていない²²⁾。TOPO II α の遺伝子増幅はHER2の遺伝子増幅がある場合に、アントラサイクリン系薬剤の効果予測に有効であるとの報告があり、興味深い^{20), 22)}。つまり、TOPO II α とHER2遺伝子がともに増幅している場合に、アントラサイクリン系を含むレジメンによるベネフィットがあるというものである。TOPO II α とHER2がともに増幅されていることが必要だとすると、単独の遺伝子のみでの効果予測について結論が一定しない理由は、母集団におけるそれぞれの遺伝子増幅の割合が異なることにあったのかもしれない。いずれにしても、これらのバイオマーカーの有効性に関しては、さらなる検討が必要である。

BRCA1 (breast cancer 1 gene) と化学療法の効果予測についても報告が見られる。BRCA1の変異がある場合にはアントラサイクリン系を含む化学療法のベネフィットが見られるという報告が多いが、後ろ向き研究であり、症例数が少ないことより、結論は得られていない²³⁾。また、BRCA1のmRNAの発現に関しては逆の結論となる報告が見られ、発現が低下している場合にアントラサイクリン系を含む化学療法に対する反応性が低いとされる²⁴⁾。p53の変異とアントラサイクリン系の薬剤に対する反応性についても報告が見られるが、p53の変異が反応性と関連するという報告²⁵⁾と、抵抗性と関連するという報告²⁶⁾が見られ、結果は矛盾するものとなっている。p53の変異と治療効果との関連には、他の要因が関与している可能性が高い。いずれにせよ、これらのマーカーが治療効果予測のバイオマーカーとなるためには、より大規模な前向き研究が必要である。

個別の遺伝子やタンパク質発現による、特定の化学療法に対する治療効果予測はまだ一定の結論が得られていないが、一方で、遺伝子発現プロファイルを用いて、個々の化学療法やレジメンに対する効果予測のためのバイオマーカーを探索する研究が行われている(表1)。ドセタキセルについて、遺伝子発現パターンにより治療効果を予測するシステムが報告されている^{27), 28)}。また、パクリタキセル+FAC療法(5-FU+アドリアマイシン+シクロホスファミド併用)の効果予測のための遺伝子発現プロファイルを用いたシステムも報告されている^{29), 30)}。これらは、まだOncotype DX[®]のように確立したアッセイシステムとはなっていないが、今後、大規模な試験によりこうした遺伝子発現プロファイルによる治療反応性の予測システムの開発・検証が進められると考えられる。

異なったアプローチとして、乳癌を従来の分類とは別に遺伝子発現パターンを用いて分類する試みがなされている³¹⁾。遺伝子発現パターンをクラスター解析した結果、luminal, basal-like, normal-like, ErbB2⁺の4つに分類できるというものである。この分類によると、basal-likeとErbB2⁺の群がパクリタキセル+FAC療法に最もよく反応すると報告されている³²⁾。現在、こうした分類のためのマーカーやそれぞれの群の腫瘍の性格などについて積極的に研究がなされているが、まだ分類法が確立しているとは言えず、さらなる研究が必要である。

Ⅲ. 治療モニタリングのバイオマーカー

治療効果を適切にモニタリングすることは、無効な治療を早期に中止し、不必要な副作用を避けるために不可欠である。従来、治療モニタリングのバイオマーカーとして、腫瘍マーカー(CA15-3, CEA, NCC-ST-439)が使用されており、

現在でもその重要性は高い。また、血中のHER2-ECD(HER2細胞外ドメイン)は、HER2が過剰発現している乳癌症例において、モニタリングマーカーとして使用されている。

1. 循環血液中腫瘍細胞(CTCs), 血管内皮細胞(CECs), 内皮前駆細胞(CEPs)

近年、循環血液中腫瘍細胞(circulating tumor cells: CTCs), 循環血液中血管内皮細胞(circulating endothelial cells; CECs), および循環血液中内皮前駆細胞(circulating endothelial progenitor cells; CEPs)が注目され、抗腫瘍効果や予後のサロゲートマーカーとしての有用性についての研究が進められている。CTCは循環血液中を流れる腫瘍細胞で、転移性乳癌患者の30~50%で認められる。CTCの高値は、予後不良と相関していることが報告されている³³⁾。特に、治療開始後に上昇が見られた場合には予後が悪いことが示されており、治療変更の必要性を示唆するとされる³⁴⁾。CECは癌患者で上昇することが示されている³⁵⁾。また、通常の高用量化学療法により減少していくと報告されている³⁶⁾。一方、メトロニックな化学療法³³⁾で、治療開始2カ月後のCEC数が上昇している群は、上昇していない群に比べ、予後や治療反応性において優れていたと報告されている³⁷⁾。上昇したCECは多くがアポトーシスを起こしており、治療による腫瘍血管のダメージを反映しているものと考えられている。よって、メトロニックな化学療法においてCEC数は治療反応性を反映するバイオマーカーとなりうると思われる。一方、その前駆細胞であるCEPについては、骨髄由来の血管内皮前駆細胞で、血管新生に関与していることが知られている³⁸⁾。動物実験において、CEPのレベルは、既存の方法によって測定された血管新生の活性と相関することが示された³⁹⁾。抗血管新生作用を有するVEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor 2)抗体によってCEP数の減少が認められることが報告されており、CEP数の変化は抗血管新生療法の効果を見るサロゲートマーカーとなりうると思われる。

現在、CTC, CECは測定用の機器が製品化され、安定して測定可能となっている。CTCの測定は転移性乳癌のモニタリングとして米国FDAの認可を受けている。CECやCEPについてはさらなる研究が待たれるが、今後、抗血管新生薬などの新たな分子標的治療薬が臨床応用されることを考えると、その臨床的有用性は高いと考えられる。

2. 細胞死のバイオマーカー

化学療法やホルモン療法などの薬物療法は、究極的には

注3 低用量の抗癌剤をメトロノームのように一定の頻度で持続投与する治療法。

癌細胞を死滅させることにより抗腫瘍効果をもたらす。そこで、治療中の癌細胞死をモニタリングすることにより、治療効果を間接的に知ることができると考えられる。血液中のマーカーを用いて癌の細胞死を測定する方法には、ヌクレオソームを用いる方法や、サイトケラチン18などの癌細胞から放出されるタンパク質を用いる方法がある。化学療法などの抗腫瘍療法は、癌細胞のみでなく骨髄系の細胞など正常細胞にもダメージを及ぼすため、可能な限り腫瘍特異性が高いことが重要となる。この点において、ヌクレオソームは骨髄細胞を含むあらゆる細胞から放出されるため、化学療法など骨髄毒性が高い場合には限界がある。この点を克服するため、メチル化されたヌクレオソームを測定するという試みがなされており、興味深い。一方、サイトケラチン18は上皮細胞特異的に発現しており、化学療法で問題となる骨髄毒性による血液系の細胞の細胞死の影響を受けない⁴⁰⁾。乳癌の術前補助化学療法において、化学療法1日後のサイトケラチン18の上昇と治療効果とが相関することが示されている⁴⁰⁾、⁴¹⁾。さらに、サイトケラチン18はアポトーシスを起こす際にカスパーゼにより切断され、その切断部位を特異的に認識する抗体により切断産物を測定することが可能である。よって、サイトケラチン18の測定により細胞死の形態(アポトーシスカネクローシスカ)を区別することが可能であり、細胞死の形態による治療モニタリングへの応用が可能と考えられる。

おわりに

以上のように、基礎研究、臨床研究を通して様々な治療効果予測・治療選択のためのバイオマーカーが提唱されているが、現に確立しているバイオマーカーはホルモン受容体(ER, PgR)とHER2のみと言える。しかし、これらのバイオマーカーも完全に治療反応性を予測可能とはしていない。よりきめの細かいテーラーメイド(個別化)医療を実践するために、精度の高い効果予測因子の必要性は高い。今日、個別の遺伝子やタンパク質を使用するのみでなく、複数の遺伝子やタンパク質を組み合わせた発現プロファイルを用いたシステムの開発が大きな方向性として試みられている。また、分子レベルのみでなく、現象や機能・活性を捉えるような試みも行われている。また、バイオマーカーはマーカーとしてのみではなく、治療のターゲットとしても注目される。以上のように現代のバイオマーカーは、単にそのマーカーとしての存在や量のみでなく、その機能や活性との関連で理解されるようになってきている。つまり、バイオマーカーの発展は、マーカーとしての観察研究のみでなく、基礎的研究との相互作用を通じて成り立つ。ここに、バイオマーカー探索の上で、トランスレーショナルリサーチの重要性が明らかになる。臨床研究、基礎研究、そしてトランスレーショナルリサーチの有機的な発展が、今後ますます重要性を増してくるものと思われる。

文献

- 1) Rhodes A, et al: J Clin Pathol (2000) 53: 125-130
- 2) Bardou VJ, et al: J Clin Oncol (2003) 21: 1973-1979
- 3) Arpino G, et al: J Natl Cancer Inst (2005) 97: 1254-1261
- 4) Bunone G, et al: EMBO J (1996) 15: 2174-2183
- 5) Cui X, et al: Mol Endocrinol (2003) 17: 575-588
- 6) Osborne CK, et al: J Natl Cancer Inst (2003) 95: 353-361
- 7) Shou J, et al: J Natl Cancer Inst (2004) 96: 926-935
- 8) Massarweh S, et al: Endocr Relat Cancer (2006) 13 Suppl 1: S15-24
- 9) Ma XJ, et al: Cancer Cell (2004) 5: 607-616
- 10) Jansen MP, et al: J Clin Oncol (2007) 25: 662-668
- 11) Jansen MP, et al: J Clin Oncol (2005) 23: 732-740
- 12) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Lancet (2005) 365: 1687-1717
- 13) Paik S, et al: N Engl J Med (2004) 351: 2817-2826
- 14) Paik S, et al: J Clin Oncol (2006) 24: 3726-3734
- 15) van 't Veer LJ, et al: Nature (2002) 415: 530-536
- 16) Buyse M, et al: J Natl Cancer Inst (2006) 98: 1183-1192
- 17) Wang Y, et al: Lancet (2005) 365: 671-679
- 18) Foekens JA, et al: J Clin Oncol (2006) 24: 1665-1671
- 19) Pritchard KI, et al: N Engl J Med (2006) 354: 2103-2111
- 20) Tanner M, et al: J Clin Oncol (2006) 24: 2428-2436
- 21) Knoop AS, et al: J Clin Oncol (2005) 23: 7483-7490
- 22) Di Leo A, et al: Clin Cancer Res (2002) 8: 1107-1116
- 23) James CR, et al: Oncologist (2007) 12: 142-150
- 24) Egawa C, et al: Breast Cancer Res Treat (2003) 78: 45-50
- 25) Bertheau P, et al: Lancet (2002) 360: 852-854
- 26) Geisler S, et al: Cancer Res (2001) 61: 2505-2512
- 27) Chang JC, et al: Lancet (2003) 362: 362-369
- 28) Iwao-Koizumi K, et al: J Clin Oncol (2005) 23: 422-431
- 29) Ayers M, et al: J Clin Oncol (2004) 22: 2284-2293
- 30) Hess KR, et al: J Clin Oncol (2006) 24: 4236-4244
- 31) Perou CM, et al: Nature (2000) 406: 747-752
- 32) Rouzier R, et al: Clin Cancer Res (2005) 11: 5678-5685
- 33) Cristofaniilli M, et al: N Engl J Med (2004) 351: 781-791
- 34) Hayes DF, et al: Clin Cancer Res (2006) 12: 4218-4224
- 35) Bertolini F, et al: Nat Rev Cancer (2006) 6: 835-845
- 36) Fürstenberger G, et al: Br J Cancer (2006) 94: 524-531
- 37) Mancuso P, et al: Blood (2006) 108: 452-459
- 38) Lyden D, et al: Nat Med (2001) 7: 1194-1201
- 39) Shaked Y, et al: Cancer Cell (2005) 7: 101-111
- 40) Ueno T, et al: Biomed Pharmacother (2005) 59 Suppl 2: S359-362
- 41) Olofsson MH, et al: Clin Cancer Res (2007) 13: 3198-3206



● 乳 癌

2007年の乳癌術後補助化学療法

・京都大学大学院医学研究科 乳癌外科 ** 同 教授
加藤 大典・戸井 雅和**

|| 要 旨 ||

乳癌術後、補助化学療法を受けた群は、無治療群と比較して、全生存率、無再発生存率ともに優れていることが証明されてきている。化学療法の適応は、従来の解剖学的、病理学的検査に加え、ホルモン受容体、HER2 status、遺伝子発現プロファイル解析検査で決定されるようになってきている。化学療法のプロトコールは改良が加えられ、分子標的薬剤を含めたものになってきている。今後も安全で有効な個別化治療を目指す動きは続くであろう。

はじめに

ここでは、ステージ1から3までの乳癌の手術後、再発、転移の危険性を低減させるための化学療法について述べる。乳癌術後 cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil の組み合わせ (CMF) による補助化学療法の有効性の検証であるミラノ・トライアル¹⁾など、この20年間以上、さまざまな prospective randomized trial によって、乳癌術後、補助化学療法を受けた群は、無治療群と比較して全生存率、無再発生存率ともに優れていることが証明されている²⁾。しかし、ごく早期の乳癌を除いて、10年無再発生存率を90%以上にすることが不可能な場合が多い。また、現在の化学療法剤の多くは癌細胞以外の細胞も傷害し、さまざまな副作用を引き起す可能性があ

キーワード：乳癌、術後補助化学療法、個別化治療

る。このことは、化学療法は「患者集団全体に対しては利益をもたらす」が、「個々の患者にとっては、重篤な副作用をもたらされる危険性、受けても再発する危険性があまり減らない可能性、が存在する」ことを意味して、化学療法前のインフォームド・コンセントを得る際の重要な部分である。重篤な副作用の説明の中には、感染症、卵巣機能低下 (不妊)、心機能低下、二次発癌などは含まれなければならない。

化学療法が不要と判断される患者群

現在の化学療法が正常細胞も傷害し、重篤な副作用を惹起する可能性 (risk) を持っているため、化学療法の適応判断は慎重でなければならぬ。化学療法が再発の危険性を減らせる程度 (benefit) が状況によって異なるため、risk そのものが小さいだけでなく、benefit/risk がある程度以上に大きいことが、化学療法の適応決定には不可欠の要因である。実際の例を上げれば、70歳を超える高齢の患者、重度の並存疾患のある患者に化学療法は勧められない、いわゆる「総合的判断」が求められ、専門家の合意に委ねられたガイドラインが求められるゆえにもそこにある。乳癌術後の代表的なコンセンサス、ガイドラインは① スイスのサン・ガレンで2年に1度開かれるようになった International St. Gallen Oncology Conferences for primary therapy of early breast cancer からと、② アメリカで毎年改訂される National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドラインからとされる。それから、化学療法が不要と判断される患者群 (年齢、並存疾患、乳癌に対する考え方などの患者固有の問題を除いたもの) を紹介し、乳癌の病態を中心に化学療法の適応を紹介する。

2007年の第10回 St. Gallen コンセンサス会議では以下の criteria を満たす low risk の患者群には化学療法が不要であり、内分泌療法を推奨することが再確認された³⁾。

● 癌のリンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、浸潤径2cm以下、尿管浸潤陰性、HER2 過発現でなく、核や細胞異型度が弱く (Grade 1)、年齢35歳以上であること。

一部の専門家からは

● 癌の浸潤径が1 cm未満の場合、リンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、尿管浸潤陰性、HER2 強発現でなければ、核や細胞異型度、年齢は問わない。

という意見が出された。

2006年のNCCNのガイドライン⁶⁾では、以下のcriteriaを満たす患者群には化学療法が不要であると判断している。

● 浸潤性乳癌でホルモン受容体陽性の場合、癌のリンパ節転移が陰性か、微小転移(転移巣の径が2 mm以下)にとどまっている場合で、腫瘍径が0.5 cm以下か、腫瘍径が0.6 cmから1.0 cm以下+核や細胞異型度が弱い(Grade 1) こと。

● 浸潤性乳癌でホルモン受容体陰性の場合、癌のリンパ節転移陰性で、腫瘍径が0.5 cm以下であること。

● 浸潤性乳癌で粗織型が粘液癌、管状癌の場合、癌のリンパ節転移が陰性か、微小転移(転移巣の径が2 mm以下)にとどまっている場合で、腫瘍径が1 cm未満であること。

NCCNのガイドラインでは、浸潤性乳癌でホルモン受容体陽性であり、癌のリンパ節転移が陰性か、微小転移(転移巣の径が2 mm以下)にとどまっている場合で、腫瘍径が0.6 cmから1.0 cm以下+核や細胞異型度が強い(Grade 2-3) 場合、内分泌療法に化学療法を追加するかどうかは、現場の医師の判断にゆだねられている。

非浸潤性乳癌、小さな浸潤性乳癌の診断の割合が増加傾向にあると言え、St. Gallen コンセンサス会議での推奨に使用しても、NCCNのガイドラインに従っても、日常の臨床において化学療法が不要であると判断される患者の割合は30%以下であろう。頻度的に高い「癌のリンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、浸潤径約1.5 cm、尿管浸潤陰性、HER2 強発現でなく、核や細胞異型度がGrade 2、年齢50歳前後の患者」はすべからず化学療法の適応となる。日本の臨床家の一部には「現在の欧米のガイドラインに従って化学療法の適応を判断することがover-treatmentにつながるのではないか」という危惧が存在するが、一方では欧米と違って乳癌死亡率に低下傾向がみられない日本の原因の1つを「不十分な化学療法」に求める見方も存在

する。

化学療法の適応決定の歯切れの悪さは、「ミクロの癌の遺残を検出する方法の欠如」と「ミクロの癌の遺残に対する生体の反応、内分泌療法の効果を予測する方法の欠如」にある。それらの検査方法が出現するまでの期間には、従来の解剖学的、病理学的検査を中心に適応の基準作成をせざるをえない。ホルモン受容体、HER2 status 以外に従来の解剖学的、病理学的検査を補完し、ミクロの癌の遺残が起りえる可能性を予測し、ミクロの癌が生体の反応、内分泌療法に抵抗して増大する可能性を予測する検査が望まれている。そのような予測は癌細胞のみの生物学的特徴、つまりは遺伝子発現のプロファイルによって可能であるという前提に立てば、望まれている検査のprototype:の1つが、Oncotype DX であると思われる。この検査はアメリカでの早期浸潤性乳癌補助療法に関する大規模臨床試験(NSABP B-20)で得られた粗織標本の研究によって開発された⁹⁾。ステージ1か2の浸潤性乳癌で、リンパ節転移陰性でホルモン受容体陽性の場合、21種の遺伝子発現プロファイルを解析し、10年後までの患者の予後予測、化学療法の有効性予測を行う⁹⁾。検査結果とweb上のAdjuvant! OnlineのAdjuvant! for Breast Cancer (Genomic Version 7.0)によって、より具体的な予測値を得ることができるようになっている。日本の乳癌の生物学的特徴もOncotype DXで予測可能かどうかの検証も含めて、今後のデータ蓄積、解析が望まれる。現在、Oncotype DXのような遺伝子発現プロファイル解析検査は保険適応外で、高額な負担を必要とする。

有効性によるプロトコルの層別化

化学療法の適応が決まった後、どのプロトコルを採用するかが問題となる。プロトコル選択とは、個々の患者にとつてのbenefit/riskを最大限にする作業の重要部分である。プロトコルに精通する際には、抗癌薬の新しい組み合わせ、新しい抗癌薬の登場によるプロトコル改良の歴史を知るのが早道である。

乳癌術後CMFによる補助化学療法を受けた群は、無治療群と比較して全生存率、無再発生存率ともに優れていることが歴史上、初めて

証明された。次に doxorubicin, cyclophosphamide の組み合わせ (AC×4), epirubicin, cyclophosphamide の組み合わせ (EC×8) が CMF と比較して全生存率, 無再発生存率ともに同等であることが証明された。CMF, AC, EC は 1st generation regimen と呼ばれる。

次に, anthracycline の dose を上げるか投与回数を増やし, fluorouracil を追加したプロトコール (CAF×6, FEC100×6) は 1st generation regimen よりも有効性が高いことが証明された。また, リンパ節転移陽性早期乳癌患者に対して, AC×4 followed by paclitaxel×4 のような anthracycline containing regimens followed by taxane は AC×4 よりも有効性が高いことが証明された。また, anthracycline excluded regimen である docetaxel, cyclophosphamide の組み合わせ (TC×4) は AC×4 と比較して無再発生存率において優れていることが証明された¹⁾。CAF×6, FEC100×6, AC×4 followed by Paclitaxel×4, TC×4 などのプロトコールは 2nd generation regimens と呼ばれる。

近年, リンパ節転移陽性早期乳癌患者に対して, docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide の組み合わせ (TAC×6) は CAF×6 と比較して全生存率, 無再発生存率ともに優れていることが証明された。また, FEC100×3 followed by docetaxel×3, は FEC100×6 と比較して全生存率, 無再発生存率ともに優れていることが証明された²⁾。また, リンパ節転移陽性早期乳癌患者に対して, doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel の 2 週間ごと投与 (dose dense AC×4 followed by dose dense paclitaxel×4) は 3 週ごと投与 (AC×4 followed by paclitaxel×4) と比較して全生存率, 無再発生存率ともに優れていることが証明された。TAC×6, FEC100×3 followed by docetaxel×3, dose dense AC×4 followed by dose dense paclitaxel×4 などのプロトコールは 3rd generation regimens と呼ばれる。

プロトコール改良の歴史を踏まえ, 採用の decision making について述べる。より有効性が高いプロトコールは有害事象の頻度がより高い傾向にあるが, 全生存率でも優れていることが, その有害事象は支持療法によってコントロール可能であることを意味する。プロトコールのより高い有効性が証明されているならば, 証明したトライアルの

患者背景にそのプロトコールを適応することが適「劑」適所的, プロトコール選択方法と言える。例えば, TC を除く, taxane containing regimens はリンパ節転移陽性乳癌患者に対して有効性が示されているわけであるから, リンパ節転移陽性乳癌患者に対しては, AC×4 followed by paclitaxel×4 か, 3rd generation regimens 中の regimen を用いた方がよいということになる。逆に, リンパ節転移陽性乳癌患者に対しては, 1st generation regimens か, CAF×6, FEC100×6, TC×4 を用いた方がよいということになる。

「より多量の」「より大量の」「より投与間隔の短い」プロトコールが, より有効性が高いならば, 造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が, 最も有効性が高い治療となるはずである。しかし現時点で, 大量化学療法が 2nd から 3rd generation regimens と比較して全生存率でも優れていることは証明されていない³⁾。このことから, 従来型の化学療法剤のみを用いている限り 3rd generation regimens の有効性を大きく上回ることは難しいと予想される。臨床試験と述べて, 日常臨床においては 1st から 3rd generation regimens の中からプロトコールを選択するのが基本原則である。

Evidence を中心にプロトコール採用を考える場合, 当然のことながら evidence が少ないプロトコールは重きを置かない。日本では evidence なくして experience のみで, 長年経口フッ化ピリミジン系薬剤が使われてきたという歴史がある。① 嘔気, 嘔吐, 脱毛などの副作用が少ない治療のため日常臨床で使いやすい, ② 再発乳癌に対しては一定の効果があがる, という理由による。日本での経口的な経口フッ化ピリミジン系薬剤を用いた metronomic adjuvant therapy が脚光において evidence を確立した⁴⁾ ことよって, 経口フッ化ピリミジン系薬剤に対する評価も見直しが始まった。乳癌においてもその有効性の検証結果が幾つか出始まったところである。日本におけるリンパ節転移陽性の患者において, テガフルール・ウラシル配合剤 (UFT) の投与群は非投与群と比べ 5 年全生存率で優れていた⁵⁾。日本におけるリンパ節転移陽性の患者において, UFT 投与群は CMF 投与群と比べ, 5 年無再発生存率で同等であり, QOL において優れていた⁶⁾。以上の結果から UFT は日本におけるリンパ節転移陽性の

患者において、1st generation regimens と同等の効果があり、QOL の点からも、ホルモン受容体陽性のリンパ節転移陰性患者に適したプロトコールと言えるだろう。

Trastuzumab との組み合わせ

大腸化学療法に限界が明らかになり始めた頃、分子標的薬剤が登場してきた。その代表的薬剤が、HER2 強発現乳癌に対する trastuzumab である。特異性の高い抗腫瘍薬である分子標的薬剤を用いることによって、効果の高い、副作用の少ない治療が可能になるであろうという期待のもと、HERA トライアル、NSABP-B-31、NCCTG-N9831 などの治療が行われた。予想どおり、それらの解析から、HER2 強発現乳癌患者の術後補助化学療法に trastuzumab を加えることによって無病生存率が有意に改善することが証明された¹⁰⁾。どのトライアルでも再発のリスクが約半分に軽減するという劇的効果が示された。その結果を受けて、NCCN のガイドラインでは HER2 強発現の場合、リンパ節転移が陽性の患者か、陰性でも腫瘍径が1 cm を超える患者には術後補助化学療法に trastuzumab を加えることを推奨している。現在、日本では、術後補助化学療法には trastuzumab は保険適応外であり、日常の臨床に応用するには社会的、経済的問題をはらんでいる。

心不全という思わぬ有害事象が trastuzumab 投与群に多くみられたため、有効性を最大化し、毒性を抑えた regimen の開発が求められた。そのことを目的に BCIRG 006 試験は計画、実施された¹¹⁾。① AC×4 その後に docetaxel×4、② AC×4 その後に docetaxel×4+trastuzumab (併用、その後も含め1年間投与)、③ (docetaxel+carboplatin)×6+trastuzumab (併用、その後も含め1年間投与) の3群で比較された。全生存率で②と③は①よりも優れ、②と③の間に有意差はなかった。心不全、二次性白血病の発症率において、③は②よりも有意に安全であった。心毒性を持つ anthracycline と trastuzumab を同じプロトコール内で使用する危険性を再検討すべきことが示された。

新しい分子標的薬剤の登場 (lapatinib, bevacizumab など) が続

き、それらの再発乳癌での有効性が証明されてきている。高い有効性、低い毒性を求めて、新しい分子標的薬剤を従来のプロトコール (trastuzumab を含んだプロトコールを含む) と組み合わせ、新しい術後補助化学療法のプロトコールを作成し、prospective randomized trial を行うという流れは続くであろう。

術前化学療法によって病理学的完全寛解 (pCR) を得られなかった患者群へのプロトコール

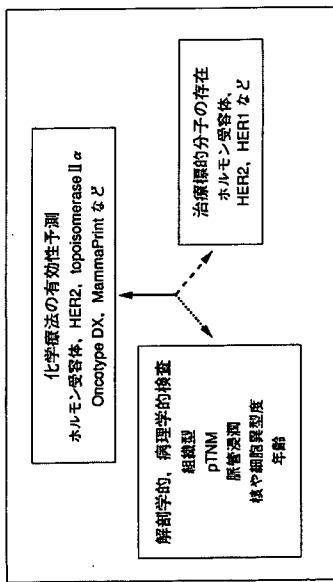
① 乳房温存手術をより多くの患者に適応できること、② 癌の抗腫瘍薬への感受性をみることを目的に術前化学療法がステージIIIB からIII C の乳癌患者に広く行われ始めている。手術標本で pCR を確認された場合、10 年無再発生存率は約 90% が予想され、従来の抗腫瘍薬を用いた術後補助化学療法は不要であると考えられる。pCR が得られなかった場合の化学療法の有効性については evidence はない。pCR が得られなかった場合でも responder (部分寛解: PR) と non-responder (不変: NC, 増悪: PD) を同じ患者群として、術後化学療法を検討すべきかどうかという問題も存在する。術前化学療法のプロトコールは主に anthracycline containing regimens followed by taxane が使われているため、anthracycline, taxane 以外の抗腫瘍薬 (vinorelbine, capecitabine など) を用いた治療が行われている。これらの治療の結果が出るまでは、「術前化学療法によって腫瘍は 50% 縮小したが、手術標本による病理検査結果がホルモン受容体陰性で、リンパ節転移陽性」の患者に対して、化学療法を行わないという選択も含めた「経験的」術後化学療法を行う以外には方法はないと思われる。

放射線治療、内分泌療法との組み合わせ

乳癌治療は集学的治療を必要とする。乳房温存手術後は化学療法、放射線治療、内分泌治療を組み合わせ、治療スケジュールを立てなければならぬ。

Tamoxifen と化学療法の組み合わせによる比較試験^{10,12)}のみから、術後補助内分泌療法は化学療法の後に行うべきで、同時併用は行うべ

図1 治療のための乳癌の多角的解析



きではないとされている。この結論は St. Gallen コンセンサス会議でも支持されている。

乳房温存術後の化学療法と放射線治療の組み合わせに関しては、どちらを先行させても予後には影響しない¹⁰⁾。放射線治療と化学療法の同時併用の有効性と安全性についてはコンセンサスは得られておらず、臨床試験以外での実施は推奨されない。日常臨床においては化学療法後に放射線治療を行い、適応がある場合、内分泌療法は放射線治療後に施行する施設が多い。

おわりに

乳癌治療も個別化治療の程度を増している。従来の解剖学的、病理学的検査に加えて、ホルモン受容体、HER2 status、遺伝子発現プロファイル解析検査で化学療法の適応決定、分子標的薬剤を含めた化学療法剤の選択が行われ出している。Burststein 氏が示した¹¹⁾ように乳癌の病態を多角的に解析し、治療戦略を練らなければならない(図1)。ホルモン受容体の検査結果は内分泌療法の適応決定にとどまらず、化学療法のプロトコルにまで影響を与える可能性がある¹²⁾。HER2 status は topoisomerase II α status と並んで、anthracycline containing regimen を用いるかどうかの判断基準になる可能性がある¹³⁾。70 種の遺伝子発現プロファイルを解析し、患者の予後予測を行う

MammaPrintTM や分子標的薬剤に代表されるように、安全で有効な個別化治療を目指す診断法、治療法の進展は続く。

文 献

- 1) Bonadonna G, et al: Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332 (14): 901-906, 1995.
- 2) 2005-2006 Worldwide Overview, EBCTCG, 28th San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006.
- 3) 10th International St. Gallen Oncology Conferences for primary therapy of early breast cancer, 2007.
- 4) NCCN Practice Guidelines in Oncology-Version 2. 2006.
- 5) Paik S, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351 (27): 2817-2826, 2004.
- 6) van't Veer L.J, et al: Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker. *J Clin Oncol* 23 (8): 1631-1635, 2005.
- 7) Jones S.E, et al: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 24 (34): 5381-5387, 2006.
- 8) Roche H, et al: Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 24 (36): 5664-5671, 2006.
- 9) Farquhar C.M, et al: High dose chemotherapy for poor prognosis breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007 [Epub ahead of print].
- 10) Kato H, et al: A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 350 (17): 1713-1721, 2004.
- 11) Noguchi S, 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 (10): 2172-2184, 2005.
- 12) Simonds H.M, et al: Adjuvant treatment of breast cancer: impact of monoclonal antibody therapy directed against the HER2 receptor. *Expert Opin Biol Ther* 7 (4): 487-491, 2007.
- 13) BCIRG 006, 28th San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006.
- 14) Albain K.S, et al: Proc Am Soc Clin Oncol 21: 37, 2002.
- 15) Colleoni M, et al: Timing of CMF chemotherapy in combination with tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: role of endocrine responsiveness of the tumor. *Ann Oncol* 16 (5): 716-725, 2005.
- 16) 日本乳癌学会編 乳癌診療ガイドライン^③ 放射線療法 2005 年版

- 17) Berry DA, et al: Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295 (14): 1658-1667, 2006.
- 18) Pritchard KI, et al: HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 354 (20): 2103-2111, 2006.
- 19) Scandinavian Breast Group Trial 9401: 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. *J Clin Oncol* 24 (16): 2428-2436, 2006.
- 20) Glas AM, et al: Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 7: 278, 2006.

Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in 2007

Hironori Kato, Masakazu Toi

Department of Surgery (Breast Surgery), Graduate School
of Medicine, Kyoto University