

表 1 主な術前化学療法比較試験の結果 (文献5) より改変)

報告者 (年)	組織型	術前化学療法	n	MST 月	p	
Maipang (1994)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1 BLM 10 U/m ² d3-8 VLB 3 mg/m ² d1, 8	S	22	17 m	NS
			CTx → S	24	17 m	
Law (1997)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1 5-FU 1,000 mg/m ² d1-5	S	73	13 m	NS
			CTx → S	74	17 m	
Kok (1997)	SCC	CDDP 80 mg/m ² d1 etoposide 200 mg/m ² d1-5	S	74	11 m	0.002
			CTx → S	74	19 m	
Kelsen (1998)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1 5-FU 1,000 mg/m ² d1-5	S	234	16 m	NS
	Adeno		CTx → S	233	15 m	
Ancona (2001)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1 5-FU 1,000 mg/m ² d1-5	S	47	24 m	NS
			CTx → S	47	25 m	
MRC (2002)	SCC	CDDP 80 mg/m ² d1 5-FU 1,000 mg/m ² d1-4	S	402	13 m	0.004
	Adeno		CTx → S	400	17 m	

SCC: 扁平上皮癌, Adeno: 腺癌, S: 手術単独群, CTx → S: 術前化学療法群, MST: 生存期間中央値, NS: not significant

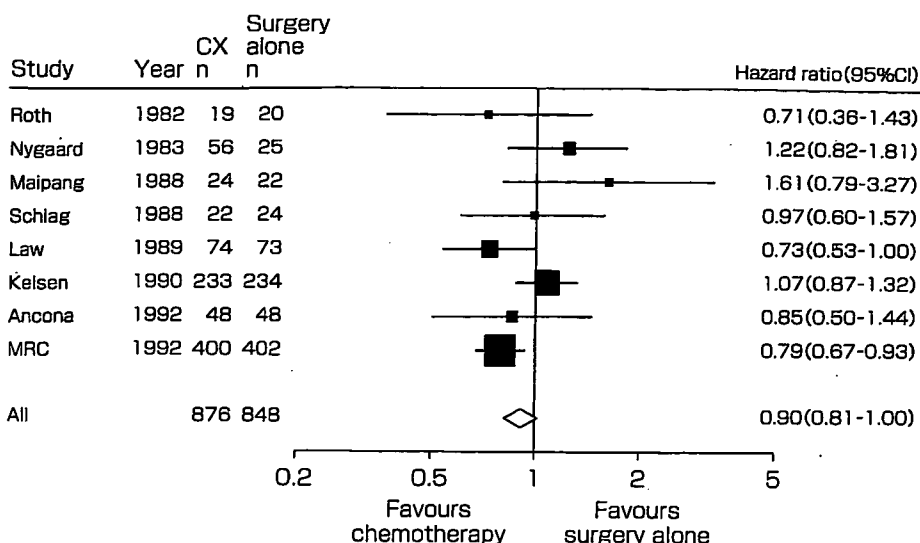
された。5年生存割合においても、有意差まで到達しないものの、単独群52%に対して、術後化学療法群で61%と術後化学療法群で良好な傾向が認められた¹⁾。また、サブグループ解析を行ったところ、リンパ節転移陰性症例 (pN0) では両群の差を認めなかったが、リンパ節転移陽性症例 (pN1) においては、より両者に差を認めている。一方、海外で行われた同様の比較試験では有意差は報告されていない²⁾が、本邦での結果であることを重視し、食道癌診断治療ガイドライン2007年4月版では、治癒切除後、状態のよい患者に対しては術後補助化学療法が推奨されている。

術前補助化学療法については、海外より手術単独との比較試験がいくつか報告されている (表1)。467名を手術単独群とFP (5-FU 1,000 mg/m² day 1-5, CDDP 100 mg/m² day 1/4週ごと) 3コースを術前に行う群にランダムに割り付けた試験では、primary endpointである生存期間において差を認めず (生存期間中央値16.1か月 vs 14.9か月)、無再発生存期間でも同様の結果であった³⁾。一方でイギリスからの報告では、802名を手術単独群とFP (5-FU 1,000 mg/m² day 1-4, CDDP 80 mg/m² day 1/3 qwk) 2コースを術前に行う群に割り付け比較された。術前化学療法群において、生存期間中央値 (13.3か月 vs 16.8か月)、2年生存割合 (34% vs 43%) とともに良好な結果を示し、術前化学療法は生存に寄与すると結論付けている⁴⁾。それぞれの試験における腺癌の割合は52, 66%とそれほど差がないにもかかわらず、異なる結果を示していることから、術前化学療法に対する明確な評価はいまだに明らかではない。

最近発表された、術前化学療法対手術単独の比較試験8報のメタアナリシスにおいては、術前化学療法が有用であると結論した報告はわずか2報であったが、サンプルサイズの大きなイギリスからの報告に引っ張られる形で、トータルでは術前化学療法は有用 (p=0.05) と結論付けている (図1)⁵⁾。組織別の解析では、興味深いことに扁平上皮癌では生存への寄与は認められず (p=0.12)、腺癌では有意差あり (p=0.014) となっている。2007年ASCOにおいても下部食道～胃の腺癌を対象にした比較試験 (FFCD9703) が報告され、手術群 (n=111) に比して、術前術後化学療法群 (n=113) が有意に生存期間を延長した (p=0.021) と報告され、腺癌においての有用性が示されようとしている⁶⁾。

本邦においてはJCOG9204の結果を受けて、「臨床病期Ⅱ期およびⅢ期胸部食道がんに対する5FU+シスプラチン術前補助化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験 (JCOG9907)」が行われた。2000年5月より登録が開始され、2006年5月までに330例が登録され、166例が術前群、164例が術後群に割付けられた (図2)。第2回中間解析において、primary endpointである無増悪生存期間ではわずかに有意ではなかったものの、secondary endpointである全生存期間において、有意に術前群において有効性を認めたため、2007年5月に結果の早期公表がなされた。今後データをさらに集積し、2008年ASCOに結果が発表される予定である。海外での腺癌でのデータと比べ、本試験では全例扁平上皮癌であり、海外からどのような評価を得るのか興味を持たれる。

a: 各試験での hazard ratio



b: 組織型別 Hazard ratio

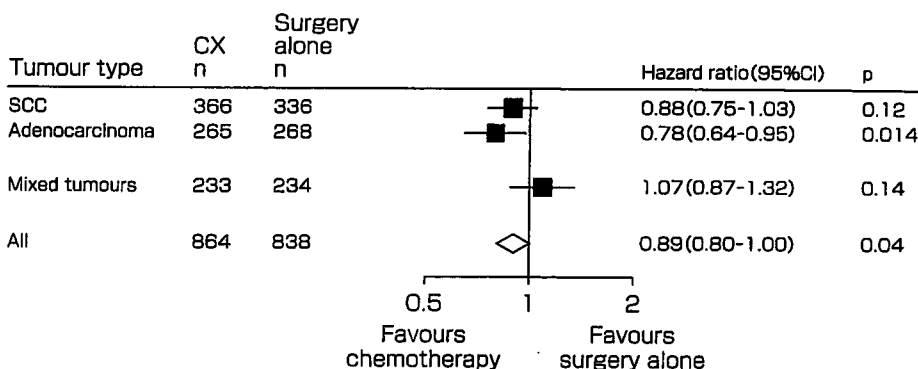


図 1 術前化学療法 vs 手術単独療法のメタアナリシス (文献 5) から

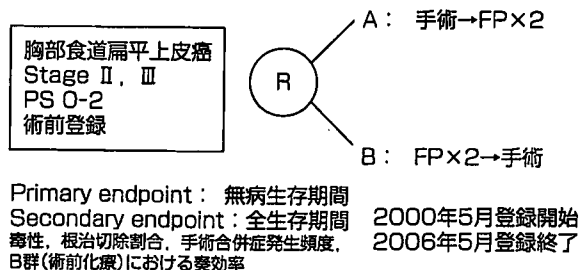


図 2 JCOG9907 シェーマ

II. 術前化学放射線療法

手術前に化学放射線療法を行う術前化学放射線療法についても、いくつかの異なるスケジュール、異なる組織型による術前化学放射線療法 vs 手術の比較試験が行われた (表 2)。結果は全体的には術前化学放射線療法の有用性に傾いているが、はっきりと有意差を示した試験は二つのみで、一定の評価を得るに至ってはいない。オーストラリアより報告された、256 名を手術単独群と、術前化学放射線療法 1 コース (5-FU 800 mg/m² day 2-5,

CDDP 80 mg/m² day 1, radiation 35 Gy) を行った後に手術を行う群との比較試験では、無増悪生存期間、全生存期間ともに両群に有意な差を認めなかった。しかし、組織型別に分けたサブグループ解析では扁平上皮癌 (手術群 50 名 vs 術前化学放射線療法群 45 名) において、術前化学放射線療法群が有意に増悪までの期間を延長した (p=0.014)。全生存期間では有意差はなく、腺癌症例においても両群の差を見いだすことはできなかった⁷⁾。2006 年 ASCO にて報告された CALGB9781 試験の結果では、手術単独群に対して術前化学放射線療法群 (trimodality therapy) の生存期間延長効果が示され⁸⁾、米国においては trimodality therapy が標準的と考えられるようになった。この試験では手術群 26 名、術前化学放射線療法群 30 名のうち、75% が腺癌であった。当初 400 名規模のランダム化比較試験として計画されたが、先のオーストラリアでの試験結果を受けて患者のリクルートができなくなったため、このような症例数となった。

これらの試験を集めたメタアナリシスにおいても、10

表 2 主な術前化学放射線療法比較試験の結果 (文献5) より改変)

報告者 (年)	組織型	術前化学放射線療法	n	MST 月	P	
Apinop (1994)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d1-4 RT 2 Gy × 20/40 Gy (concurrent)	×2 S	34	NA	NS
			CRT → S	35	NA	
Le Prise (1994)	SCC	CDDP 100 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d2-5 d22-25 RT 2 Gy × 10/20 Gy (sequential)	×2 S	41	47% (1yrs)	NS
			CRT → S	41	47% (1yrs)	
Bosset (1997)	SCC	CDDP 80 mg/m ² d0-2 RT 3.7 Gy × 10/37 Gy (sequential)	×2 S	145	18.6 m	NS
			CRT → S	148	18.6 m	
Urba (2001)	SCC/ Adeno	CDDP 20 mg/m ² d1-5, 5-FU 300 mg/m ² d1-21 VLB 1 mg/m ² d1-4 RT 1.5 Gy × 30/45 Gy (concurrent)	×2 S	50	17.6 m	NS
			CRT → S	50	16.9 m	
Walsh (1995)	SCC	CDDP 75 mg/m ² d7, 5-FU 15 mg/kg d1-5 RT 2.7 Gy × 15/40 Gy (concurrent)	×2 S	32	NA	NS
			CRT → S	29	NA	
Burmeister (2005)	SCC/ Adeno	CDDP 80 mg/m ² d1, 5-FU 800 mg/m ² d2-5 RT 2.3 Gy × 15/35 Gy (concurrent)	×1 S	128	19.3 m	NS
			CRT → S	128	22.2 m	
Lee (2004)	SCC	CDDP 60 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d3-5 RT 1.2 Gy × 38/45.6 Gy (concurrent)	×2 S	50	27.3 m	NS
			CRT → S	51	28.2 m	
Walsh (1996)	Adeno	CDDP 75 mg/m ² d7, 5-FU 15 mg/kg d1-5 RT 2.7 Gy × 15/40 Gy (concurrent)	×2 S	55	11 m	0.01
			CRT → S	58	16 m	
Tepper (2006)	SCC/ Adeno	CDDP 60 mg/m ² d1, 5-FU 1,000 mg/m ² d3-5 RT 1.8 Gy × 28/50.4 Gy (concurrent)	×2 S	26	21.6 m	0.02
			CRT → S	30	54 m	

S: 手術単独群, CRT → S: 術前化学療法群, MST: 生存期間中央値, 1yrs: 1年生存割合, NS: not significant

のランダム化比較試験での解析で術前化学放射線療法 vs 手術単独では、有意に術前化学放射線療法群において生存への寄与が認められた (HR=0.81, p=0.002) (図3)。扁平上皮癌では HR=0.84, 腺癌では HR=0.75 とやや腺癌において、その効果は高かった⁹⁾。組織型により試験ごとのばらつきはあるものの、術前化学放射線療法が支持されつつあるのが現状である。また、2007年 ASCO においてドイツより下部食道～接合部原発の腺癌に対して術前化学療法群と術前化学療法にさらに術前化学放射線療法を上乗せした群との比較試験 (POET) の結果が報告された。59名と60名と比較的小規模の比較試験であったため、統計学的有意差はつかなかったが、化学放射線療法を加えた群が、より生存期間が延長される傾向が認められた⁹⁾。

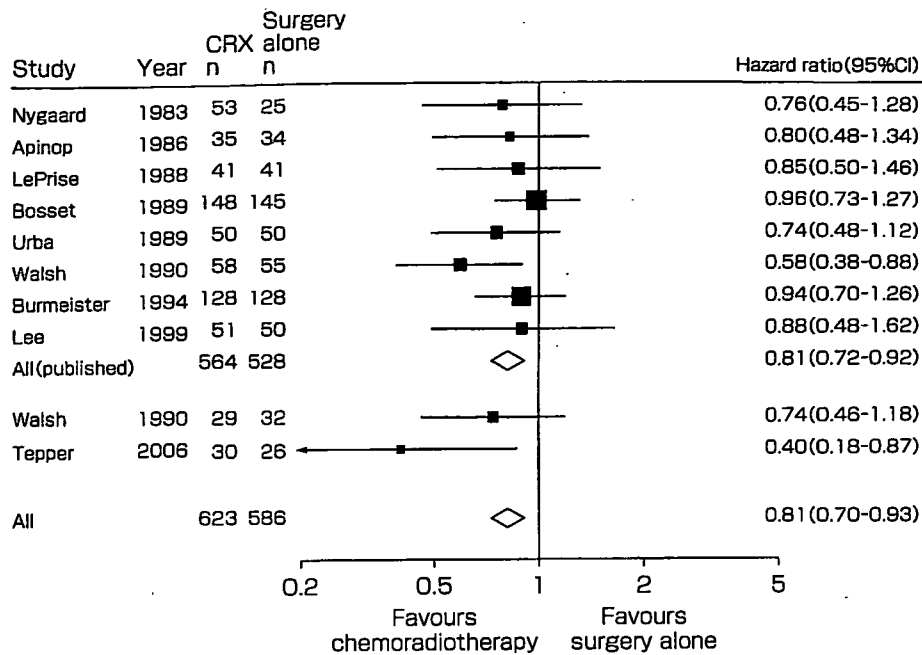
これらの試験結果を本邦に外挿する上で考えなくてはならないポイントとしては、まずは組織型のことであり、90%が扁平上皮癌である日本においては腺癌の多い海外の試験の中身を吟味し、扁平上皮癌での成績を考える必要がある。また、手術が海外と本邦では異なることも重要である。海外では食道抜去術が主流であり、リンパ節郭清を行う日本の術式とは大きく治療成績も異なる。

オーストラリアの試験や、CALGB9781 においても手術単独の成績は生存期間中央値2年に満たないが、日本食道学会などでの報告では、国立がんセンターを含めた専門施設における Stage II, III 食道癌症例の術後生存期間中央値は、3年を超えている。Stage II, III 食道癌に対する根治的化学放射線療法では、JCOG9906 の結果として5年生存割合 36.8%¹⁰⁾と化学放射線療法のみで根治が望める場合もあり、このような対象には化学放射線療法後の手術は過剰である。また、術前化学放射線療法を行うことで90日以内死亡が有意に増加するというメタアナリシスの結果もある¹¹⁾。フランスからの報告 (FFCD9102) では444名に化学放射線療法を行い、レスポンスが認められた259名をランダム化し、そのまま化学放射線療法を行う群と、手術を行う群に割り付け比較した。生存期間中央値は手術群で17.7か月、化学放射線療法群で19.3か月と両者に差を認めなかった¹²⁾。ただし、化学放射線療法直後の予後予測は非常に困難であることが現状である。

まとめ

食道癌においても、もはや手術のみで治療することは

a: 各試験での Hazard ratio



b: 組織型による hazard ratio

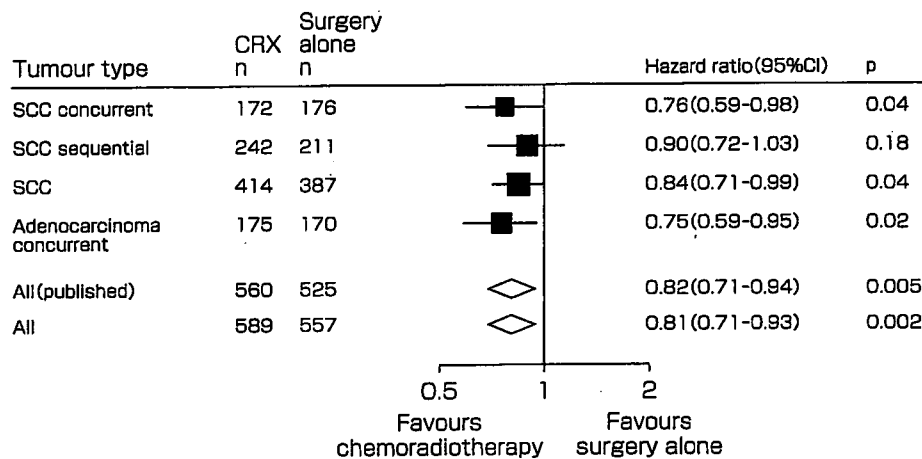


図3 術前化学放射線療法 vs 手術単独療法のメタアナリシス (文献5)より)

少なくなっている。JCOG9907の結果では、術前化学療法が標準的となりそうであるが、術前化学放射線療法が日本の手術に対しても上乘せ効果が認められるのか興味深いところである。いずれにしても日本での臨床試験による評価が望ましい。ただし、化学放射線療法単独でも治癒する患者がいるのも事実である。これらを予測するための一つの手段として、マイクロアレイを用いた癌の遺伝子プロファイリングや、プロテオミクスを用いた検討がなされている。また、PETなどの画像的診断方法を治療選択の手段として組み込む検討を行っているグループもある。層別化による治療戦略が功を奏するか、今後の展開が注目される。

文 献

1) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous

cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study--JCOG9204. *J Clin Oncol* 21 (24): 4592-4596, 2003.

2) Pouliquen X, Levard H, Hay JM, et al: 5-fluorouracil and cisplatin therapy after palliative surgical resection of squamous cell carcinoma of the esophagus. A multicenter randomized trial. French Associations for Surgical Research. *Ann Surg* 223(2): 127-133, 1996.

3) Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339(27): 1979-1984, 1998.

4) Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 359(9319): 1727-1733, 2002.

5) Gebiski V, Burmeister B, Smithers BM, et al: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 8(3): 226-234, 2007.

6) V Boige, J Pignon, B Saint-Aubert, et al: Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil

- (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2007 (#4510).
- 7) Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, *et al*: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 6(9): 659-668, 2005.
- 8) Tepper JE, Krasna M, Niedzwiecki D, *et al*: Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2006 (#4012).
- 9) Stahl M, Waiz MK, Stuschke M, *et al*: Preoperative chemotherapy (CTX) versus preoperative chemoradiotherapy (CRTX) in locally advanced esophagogastric adenocarcinomas: First results of a randomized phase III trial. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2007 (#4511).
- 10) 室 圭: Clinical Stage II, III 進行食道がんに対する放射線化学療法同時併用療法の第 II 相臨床試験. 第 61 回日本食道学会学術集会, 2007.
- 11) Fiorica F, Bona DD, Schepis F, *et al*: Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53: 925-930, 2004.
- 12) Bedenne L, Michel P, Bouché O, *et al*: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25(10): 1160-1168, 2007.
-

特集

GIST：基礎から臨床の最前線

GISTの内科的治療

高張大亮*1 島田安博*1

Guideline of Systemic Chemotherapy for GIST: Takahari D*1 and Shimada Y*1 (*1Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital)

Systemic chemotherapy of GIST progressed dramatically after imatinib was reported to be effective for metastatic GIST in April 2001. From July 2003, imatinib became available in general practice in Japan and now considered to be a standard treatment for metastatic GIST. In this report, we would review systemic chemotherapy for metastatic GIST according to guideline draft presented in the 79th Japan gastric cancer society annual meeting (Nagoya) in March, 2007.

Key words: GIST, Imatinib, KIT, Systemic chemotherapy

Jpn J Cancer Clin 53(8): 505~510, 2007

はじめに

切除不能・転移性 GIST に対する治療成績は極めて不良であったが、2001年4月に、転移性 GIST 患者に対し、イマチニブ・メシレート（以下イマチニブ）の有効例がはじめて報告され¹⁾、以後 GIST の内科治療は劇的に変化した。本邦においても2002年4月、切除不能・転移性 GIST に対しイマチニブの臨床試験が開始され、2003年7月から保険収載がなされ一般診療において使用可能となった。現在、イマチニブは切除不能・転移性 GIST に対する標準治療とされている。本稿では、切除不能・転移性 GIST に対する化学療法につき2007年3月に第79回日本胃癌学会総会（名古屋）において最終案が提示された GIST 診療ガイドラインをもとに解説する。

1. 内科治療の適応と原則

- 1) 初診時に転移を有し、切除不能である場合、あるいは切除後転移・再発を来し、かつ切除不能である場合には、内科的治療が選択される。
- 2) これら転移部位は、肝転移、腹膜転移が多く、その他に皮下転移、肺転移・骨転移なども認められる。
- 3) 内科的治療としては、腫瘍組織染色により KIT 陽性が確認された場合には、イマチニブ 400 mg/日の内服が標準治療とされている。朝1回の内服を可能な限り継続する。有害事象や明らかな腫瘍増大が確認された場合には休薬・減量、または中止を行う。
- 4) イマチニブ以前の治療成績と比較して、明らかな生存期間の延長が示されており、イマチニブ治療の選択が強く勧められる。

*1 国立がんセンター中央病院消化器内科

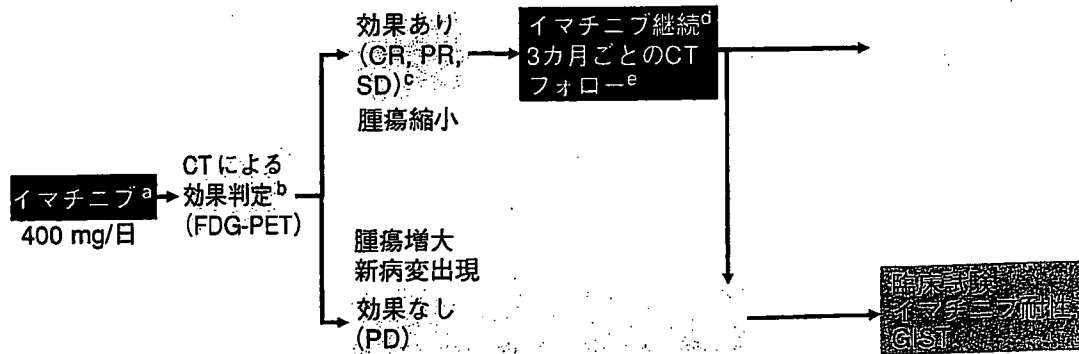


図1 内科的治療の診療アルゴリズム (GIST診療ガイドライン (案) より引用)

- a: ベースラインCT (FDG-PET) を実施
 b: 治療開始後1カ月以降で評価
 c: CT; 造影効果消失, 嚢胞変性など. FDG-PET; 取り込み低下ないし消失 (2007年2月現在保険適応なし)
 d: イマチニブ継続投与では可能な限り400 mg/日を維持する. 副作用, 忍容性などから減量する場合も300 mg/日未満は臨床的な意味はほとんどない. また, CR, PRでもイマチニブを中止すると, 進行することが報告されている
 e: 切除可能なら外科コンサルト/耐性出現抑制目的のSurgical debulking

2. 内科的治療の実際

1) 内科的治療のアルゴリズム

内科的治療のアルゴリズムを示す (図1). 腫瘍組織染色によりKIT陽性が確認された場合には, イマチニブ400 mg/日の内服を行う. イマチニブの投与量に関しては, 第I相試験で1日投与量として400 mg, 600 mg, 800 mg, 1,000 mgが検討され, 800 mg/日までの忍容性が確認されている²⁾. その後の検討により, 有害事象と有効性 (奏効率, 無増悪生存期間, 全生存期間) の比較において600 mgおよび800 mgの有用性を認めることはできず, 1日投与量400 mgで開始することが妥当とされている^{3,4)}. 高投与量の妥当性に関しては, 通常用量で治療抵抗例の3割で腫瘍縮小, 不変が実現されるとの報告があるが, 本邦では適応外用量となる. 有害事象や忍容性により, 減量する場合, 300 mg/日未満は臨床的な意味はほとんどない.

B2222試験 (イマチニブ第II相臨床試験) では, 進行性GIST患者 (KIT陽性) 147例を無作為にイマチニブ400 mg/日群と600 mg/日群に割付け臨床効果が検討された^{3,5)}. 抗腫瘍効果は全体では, CR: 2例 (2%), PR: 98例 (67

%), SD: 23例 (16%), PD: 17例 (12%), NE: 7例 (5%) で, 奏効までの期間は中央値13週, 奏効期間は中央値27カ月であった. 1年生存率は88%であり, 生存期間の中央値は58カ月と報告された. 軽度から中等度の浮腫, 下痢, 倦怠感が認められたが耐容可能であった. 消化管出血または腹腔内出血が約5%の症例で認められた. 投与量間で毒性および有効性に有意な差は認められなかった. 400 mg群 (n=73) ではPR: 50例 (67%), SD: 10例 (14%), PD: 11例 (15%), NE: 2例 (3%). 600 mg群 (n=74例) ではCR: 2例 (3%), PR: 48例 (65%), SD: 13例 (18%), PD: 6例 (8%), NE: 5例 (7%) であった.

EORTC-ISG-AGITGからの報告⁶⁾では, 946例のKIT陽性GIST患者で400 mgと800 mgの2投与量で比較検討されたが, それぞれCR: 5%, PR: 45%, SD: 32% (400 mg群), CR: 6%, PR: 48%, SD: 32% (800 mg群) とともに80%以上の臨床効果を示した. 無再発生存期間では800 mgが優れる成績であったが, 生存期間では差を認めなかった. 1年生存率, 2年生存率はそれぞれ, 85%, 69% (400 mg群), 86%, 74% (800 mg群) と報告されている.

当院では, 2001年より2005年6月までに

KIT陽性 GIST 35例にイマチニブ投与を開始したが、その結果、CR 1例、PR 22例、SD 11例で奏効率は66%、病勢コントロール (CR+PR+SD) 97%であった。生存期間中央値は48カ月。有害事象は軽微で、Grade3以上は白血球減少1例、好中球減少3例、食欲不振1例を認めるのみであった⁷⁾。

2) 効果判定

イマチニブ内服中の効果判定はCTあるいはFDG-PETを用いて1カ月以降に評価し、以後3カ月ごとに判定を行うことが勧められる。FDG-PETはより早期に効果を反映すると言われていたが、国内では検査実施施設が限られていたり、検査費用の点で、使用が限られている。一般臨床では、CTでの効果判定、経過観察で大きな問題はないと考えられる。

CTによる効果判定は、通常の癌と異なり、嚢胞性変化、腫瘍内腫瘍影や腫瘍壁厚の変化を考慮して判定する必要がある。また、治療後に主腫瘍の周囲に小陰影が出現する場合があるが、新病変と判断するかどうかは慎重である必要がある。

3) 効果判定後の治療継続について

病勢コントロールが確認された場合でも、イマチニブは増悪または不耐容まで継続が推奨される。BFR14試験によると、切除不能・転移性GIST (KIT陽性、またはc-kitあるいはPDGFRA変異陽性) 192例に対し、イマチニブ400 mg/日投与開始後12カ月以上経過した109例中58例をイマチニブ継続群と中断群に無作為化割付を実施、48例 (継続群23例、中断群25例) に関する解析結果が報告された⁸⁾。約8カ月の観察で、継続群には死亡例、進行例は認めなかったが、中断群では進行を認め、無増悪期間の中央値は6カ月であった。この結果より、中断群にイマチニブの再投与 (600~800 mg/日) が実施されており、2カ月以内に86%の症例で進行抑制などの効果が得られた。ASCO2007では、その長期観察例について報告がなされ、3年間病勢コントロールができた50例を25例ずつ、継続群と中断群に無作為割付を行い、同様の検討を行ったところ、やはり中断群で進行を認めた症例が明らかに多かった⁹⁾。

著効例に対する転移巣の外科的切除に関しては、十分なデータは得られていないが、可能であれば、試みてもよい。

イマチニブ治療にて腫瘍増大が確認された場合には、イマチニブの増量か、他の治験薬の臨床試験への参加が勧められる。本邦ではイマチニブ承認用量は400 mg/日であり、増量は適応外となる。イマチニブの増量に関しては、海外において800 mg/日までの増量により奏効率が高くなるとの報告があるが、まだ研究段階である (次項参照)。その他、新規薬剤の治験への参加が勧められる。

4) イマチニブの効果予測

イマチニブに対する奏効率とc-kitおよびPDGFRA遺伝子の変異には相関がある。可能であれば、遺伝子多型解析を実施することで、治療効果の予測に有用である。

B2222試験での127例のGIST患者のc-kitの解析では、Exon 11変異例 (n=85) で奏効率83.5%、Exon 9変異例 (n=23) で47.8% (P=0.0006)、c-kitやPDGFRA遺伝子の変異のない例 (n=9) では奏効率0% (P<0.0001) と報告されている¹⁰⁾。他のグループと比較してc-kitのExon 11変異例では高い奏効率と治療成功期間、生存期間の延長が示されている。このように、切除組織の遺伝子解析により効果予測が可能な場合や、治療抵抗時の薬剤選択に参考となる情報も得られることがある。可能な範囲で、検討することが望ましい。

免疫組織学的診断でKIT (CD117) 陰性と診断された場合でも、c-kitやPDGFRA遺伝子の変異があればイマチニブに奏効する可能性も考えられ、遺伝子検索が推奨される。

3. 臨床試験：イマチニブ耐性 GIST

図2にイマチニブ耐性GISTの治療アルゴリズムを示す。イマチニブ投与中に画像診断上増大が認められた場合をイマチニブ耐性とするが、それは2つに分けられる。すなわち、イマチニブ投与開始後180日までの進行を一次耐性という、181日以降の進行を二次耐性という。耐性と

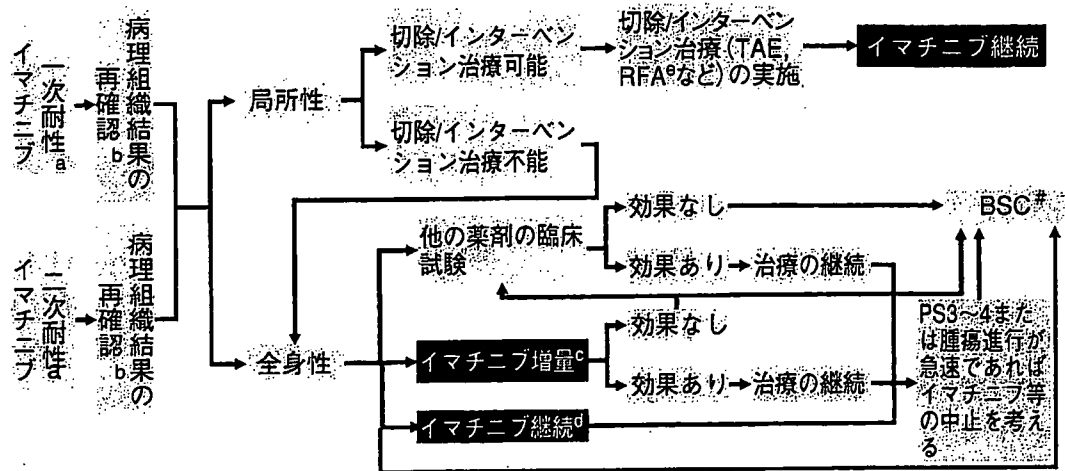


図2 イマチニブ耐性GISTの診療アルゴリズム (GIST診療ガイドライン(案)より引用)

- a: イマチニブ投与開始後180日までの進行を一次耐性といい, 181日以降の進行を二次耐性という
- b: KITの発現などによりGISTを確認. 他の癌や肉腫の場合は各ガイドラインに応じた治療とフォローアップを行う. c-kitやPDGFR遺伝子変異の確認を行うことが望ましい (genotyping)
- c: イマチニブ増量(600 mg/日, 800 mg/日)は現時点で国内未承認のため, 自由診療となる. なお, イマチニブ増量で効果がない場合は, 他の薬剤の臨床試験に参加
- d: 他の治療に入れない場合でも, PSや忍容性が許せばイマチニブ400 mg/日投与を継続する
- e: RFAに関しては, 効果のエビデンスは未確認であり, また, 保険適応外である
- # Best Supportive Care

考えられる症例に対しては, KITの発現やc-kitやPDGFR遺伝子変異の同定により病理組織結果の再確認を行う. genotypingは有用性が高い. 一次耐性の多くはKIT陽性であってもc-kit遺伝子変異陰性例が多く, 一方, 二次耐性の原因はc-kit遺伝子に点変異が新たに加わることによって生じることが多い.

PS低下や高度の有害事象を伴わない場合には, イマチニブ継続投与も選択可能である. しかしながら, 病状または有害事象による全身状態の悪化を認めた場合には, 速やかに投与を中止する. 全身状態が良好であれば, イマチニブ増量や新薬の適応について検討する. これらの適応がない場合には対症療法を中心とした緩和ケアを実施する.

1) イマチニブの増量

イマチニブ増量に関しては, 海外では400 mg/日と600 mg/日の2用量が承認されている. 2つの第Ⅲ相臨床試験 (EORTC62005試験, S0033試験)により400 mgから800 mgへの増量により, PR+SDがそれぞれ33%, 38%に認められ, ともに4カ月の効果持続が示された.

EORTC62005試験は400 mg対800 mg群の比較試験で, 400 mg群では800 mgへの増量が可能とされた. 増量後は, PR: 3%, SD: 30%, と33%の症例で高用量での病勢コントロールが示された. 初回投与時の病勢コントロールは, 82%, 86%であった. 無増悪生存期間は800 mgが有意に優れたが, 全生存期間では差を認めなかった⁶⁾.

S0033試験では, 初回投与量400 mg対800 mgで開始し, 抵抗例となった時点で400 mg群を800 mgに増量して高用量の効果について検討している. 77例中PR: 6%, SD: 32%, と38%の症例で増量による病勢コントロールが実現された. しかしながら, 初回投与時には奏効率75%, 74%と差を認めず, 無増悪生存期間, 全生存期間とも差を認めなかった¹¹⁾.

これらのデータより, 400 mg抵抗例に対する800 mgへの増量効果が期待されているが, FDAの高用量承認は未定である. 本邦でも現時点では承認用量外であり, 一般臨床での使用は推奨できない. なお, 現在800 mg/日の投与量の追加申請がなされている. 高用量(600 mg/日以上)に

関しては有害事象が増強することが予想されるので、有害事象の発現状況には十分な注意が必要である。

2) 他の薬剤による治療

イマチニブ耐性症例に対して PDGF-R, VEGF-R, KIT および FLT3 を標的とする経口 multi-targeted receptor tyrosine kinase 阻害剤である, SU11248 (Sunitinib malate) の Placebo control 試験が行われ、延命効果が検証された¹²⁾。その他の新規薬剤も現在臨床試験にて検討されている。全身状態が良好な場合には治験実施医療機関に紹介することが勧められる。

3) 外科的切除・インターベンション治療

イマチニブ耐性症例に対して外科的切除・インターベンション治療 (RFA, TAE など) の意義に関しては明らかではない。しかしながら腹膜転移進行に対するイレウス解除術、人工肛門造設などの姑息的手術の適応に関しては個々の症例で判断すべきである。サルベージ手術の臨床的意義は不明であり、適応には慎重でなければならない。

4. 臨床試験段階の治療: Marginally Resectable GIST

1) 術前化学療法

術前イマチニブ投与により巨大な腫瘍を縮小して、切除を目指す治療戦略に関しては、現在臨床試験 (RTOG S-0132 試験) が進行中であり、その結果が得られるまでは一般臨床では推奨できない。通常はイマチニブ 400 mg/日 で開始し、抗腫瘍効果について検討する。腫瘍縮小が著明で、外科切除可能となった場合には、切除に伴うリスクと非切除の際の治療の現状について十分に患者本人に説明の上、治療法を選択する。

2) 術後化学療法

術後補助化学療法の臨床試験成績についてもいまだ不十分である。ACOSOG Z9001 試験では、3 cm 以上 KIT 陽性の完全切除 GIST 症例を対象にプラセボ対照第Ⅲ相無作為二重盲検臨床試験を行った。イマチニブ 400 mg の 1 年間投与は十分に忍容性があり、術後補助化学療法として無再発生存期間: recurrence free survival (RFS) を延

長したが、本研究は有効中止となったため全存期間への影響は不明である¹³⁾。本研究はプレスリリースにおいても公開されている (<http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/GISTtrial>)。一方、SSG Ⅷ 研究では 10 cm 以上 mitosis 10 以上あるいは rupture という条件不良な症例の補助療法としてイマチニブ 1 年 vs 3 年の補助療法比較試験が、RFS をエンドポイントとして進行中である。EORTC では 5 cm 以上 mitosis 5 以上の GIST 手術症例を対象として、手術単独 vs イマチニブ 2 年の比較試験が全存期間をエンドポイントとして進行中である。ACOSOG Z9001 試験の成績のみをもってイマチニブ術後補助化学療法を GIST 術後の標準的治療とすることはできず、他の臨床試験の成績結果を待つべきであろう。

まとめ

- 腫瘍組織染色により KIT 陽性が確認された場合には、イマチニブ 400 mg/日の内服を行う。
- 病勢コントロールが確認された場合でも、イマチニブは増悪または不耐容まで継続が推奨される。
- イマチニブに対する奏効率と c-kit および PDGFRA 遺伝子の変異には相関がある。c-kit Exon 11 変異例では高い奏効率と治療成功期間、生存期間の延長が示されている。
- 増量については現時点では承認用量外であり、一般臨床での使用は推奨できない。
- イマチニブ耐性症例に対して SU11248 の Placebo control 試験が行われ、延命効果が検証された。
- イマチニブ耐性症例に対して外科的切除・インターベンション治療の意義に関しては明らかではない。
- 術前化学療法・術後化学療法については現在一般臨床では推奨されない。

文献

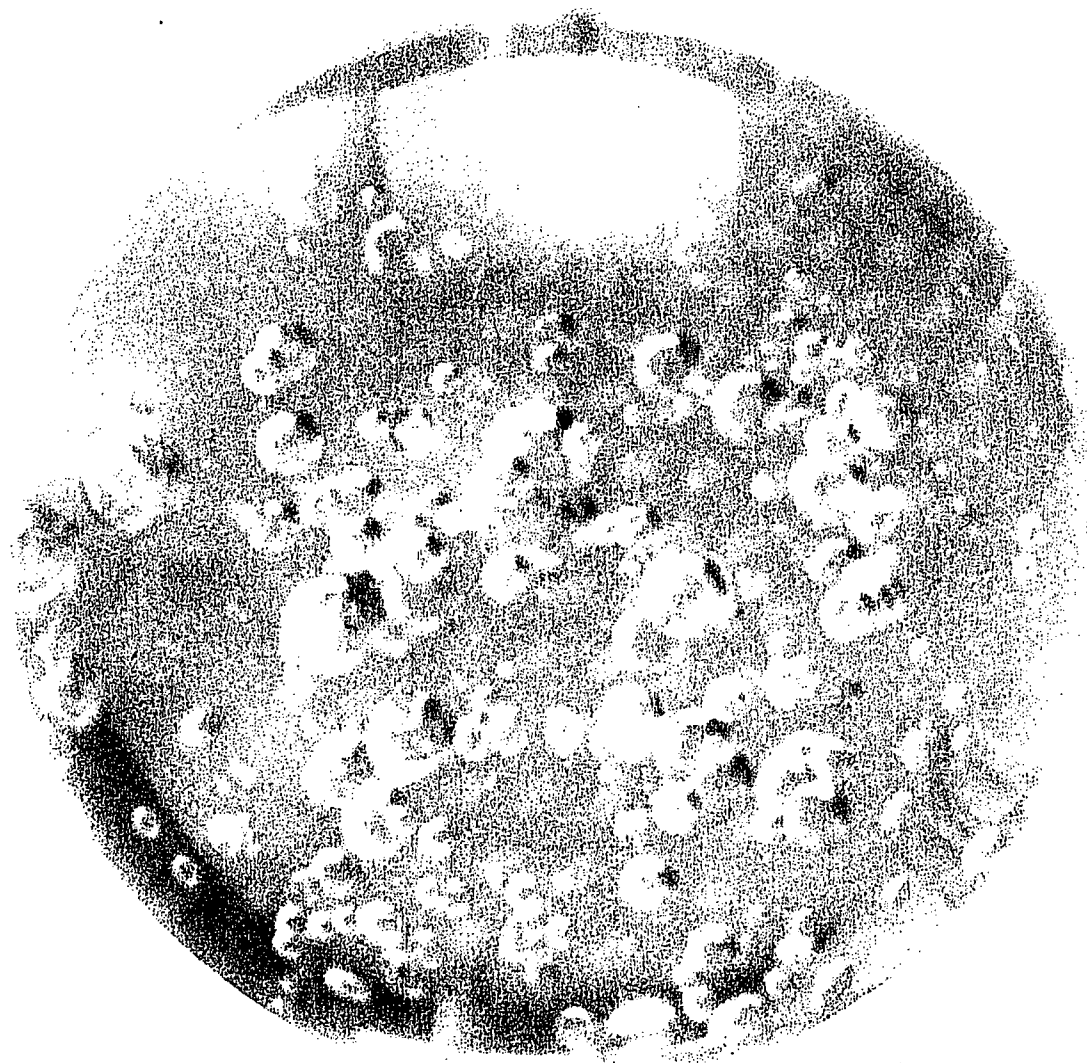
- 1) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al:

- Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 344: 1052-1056, 2001
- 2) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358: 1421-1423, 2001
 - 3) Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 472-480, 2002
 - 4) Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 364: 1127-1134, 2004
 - 5) Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M, et al: Long-term follow-up of a phase II randomized trial in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) treated with imatinib mesylate. *Proc ASCO* 24: #9528, 2006
 - 6) Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al: Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 41: 1751-1757, 2005
 - 7) 赤塚壮太郎, 白尾国昭, 高島淳生・他: 消化管間質腫瘍 (GIST) に対するイマチニブの治療成績. *日癌治療会誌* 41: 695, 2006
 - 8) Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al: Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 25: 1107-1113, 2007
 - 9) Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, et al: Continuous versus interruption of imatinib (IM) in responding patients with advanced GIST after three years of treatment: A prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *Proc ASCO* 25: #10005, 2007
 - 10) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al: Kinase mutation and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 21: 4342-4349, 2003
 - 11) Rankin C, et al: Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST-Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proc ASCO* 22: #9005, 2004
 - 12) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1329-1338, 2006
 - 13) DeMatteo R, Owzar K, Maki R, et al: Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. *Proc ASCO* 25: #10079, 2007

乳がん

監修 野村和弘・平出朝子

編集 藤原康弘



1. 検査についてのインフォームドコンセント	岩本恵理子	65
2. 検査の実際と看護		66
1) 画像診断	平松秀子／古賀範子	66
2) 細胞診・組織診	岩本恵理子／河内美樹	70
3) 病理診断の重要性	黒住昌史	74
D 診断結果の告知方法と看護師の役割	勝俣範之／阿部由布子	79
1) 診断結果の告知方法		79
2) 診断結果告知時の看護師の役割		85
II 治療・看護の進め方		87
A 治療方法決定のプロセス		87
1. 決定のプロセス	佐藤恵子	87
1) インフォームドコンセントとは		87
2) 医療行為にインフォームドコンセントが必要な理由		88
3) インフォームドコンセントの実際		88
4) 患者に説明すべき内容与方法		89
5) 自己決定を支援するとは		90
2. 看護師の役割	垣本看子	90
1) 意思決定に影響を及ぼす要因と看護師の視点		90
2) 初期治療選択時の看護		91
3) 社会的背景の把握と支援		92
B 乳がんの治療と看護		92
1. 手術療法		92
1) 治療の実際	木下貴之	92
2) 治療に伴う合併症	木下貴之	105
3) 治療に伴う看護	下谷久美	109
2. 術前化学療法・術後薬物療法		111
1) 治療の実際	清水千佳子	111
2) 治療に伴う副作用	清水千佳子	116
3) 治療に伴う看護	内海昭美	117
3. 術後放射線療法		117
1) 治療の実際	加賀美芳和	117
2) 治療に伴う副作用	加賀美芳和	120
3) 治療に伴う看護	牛島有実子	121
4. 局所進行乳がんの集学的治療と看護		122
1) 治療の実際	清水千佳子	122
2) 治療に伴う副作用	清水千佳子	124
3) 治療に伴う看護	倉橋怜子	124

軽減させ、リハビリテーションを進めていく必要がある。

(3) 患側上肢浮腫

乳房切除術後早期にみられる一過性の浮腫は、リンパ路の回復に伴い自然消退することが多い。術後、上肢浮腫に対して患側上肢の挙上、リハビリテーションによる周囲組織の圧迫によりリンパ液の流れを促すことが効果的である。

b) エキスパンダー挿入術後の看護

エキスパンダー挿入術後は、患側上肢可動制限もあり、リハビリテーションについては術式、年齢、リハビリテーションの必要性の理解度など個人差も多くあるため、個別性を考慮して進めていく必要がある。また、入院期間の短縮化に伴い退院後も継続的なリハビリテーションが必要であり、前記のリハビリテーションメニューの指導とともに、日常生活のなかでのリハビリテーション（例：髪をとく、紐を結ぶ、棚のものの上げ下ろし、洗濯物を干す、布団の上げ下ろし）について説明し、日常生活のなかにリハビリテーションを取り入れられるような支援が必要である。

2 術前化学療法・術後薬物療法

1) 治療の実際

a) 早期乳がんにおける薬物療法の目的

乳がんがほかの増殖性疾患と異なる最大の特徴は、乳がんが乳腺周囲の組織に浸潤し、遠隔臓器に転移する能力を有することにある。遠隔臓器転移の出現は、将来的に乳がんにより死に至ることを意味する。

乳がんの治療学は当初、手術による「根治」性を高めるべく原発巣に対する切除範囲を拡大する方向で進んだ。しかし乳がんの予後が、外科的「根治度」の大小にかかわらず、腫瘍径と領域リンパ節への進展度を中心とした臨床病期に反比例して悪くなることが明らかとなり、遠隔臓器への微小転移が乳がんの自然史のなかでも初期に起こること、そして微小転移をたたくための全身療法すなわち薬物療法の必要性が認識されるようになった。全身薬物療法は長らく局所療法を補完する「アジュバント (adjuvant 補助) 療法」として位置づけられてきたが、臨床試験の積み重ねにより現在では局所療法とともに早期乳がんの集学的治療の重要な柱となっている。

b) 術後薬物療法の実際

術後薬物療法は、大きく分けると内分泌療法（ホルモン療法）、化学療法、トラスツズマブによる抗体療法の3つに分類される。術後薬物療法の適応は、腫瘍および宿主側の以下の要因によって、予後（再発危険度）お

表2-7●術後薬物療法を検討する際に考慮する因子

腫瘍因子	腫瘍の病理組織学的形態	組織型, 組織学的異型度 (グレード)
	腫瘍の進展度	腫瘍浸潤径, 腋窩リンパ節転移状況
	腫瘍の生物学的性質	ホルモン受容体発現状況, HER2 (たんぱく過剰発現または遺伝子増幅) 発現状況
宿主因子	年齢, 閉経状況, 合併症	

よび薬物療法の効果, リスクを評価し, 患者と協議のうえ決定する (表2-7). 薬物療法の具体的な適応やレジメンについては最新の日本乳癌学会ガイドライン, 米国 National Comprehensive Cancer Network のガイドライン (日本語版 URL : http://www7a.biglobe.ne.jp/~jccnb/01_nccn.html) や, ザンクトガレン国際早期乳がん治療学会議の推奨 (隔年開催, URL : <http://www.oncoconferences.ch/2007/home/home.htm>) を参照されたい.

乳がんの最も一般的な組織型である浸潤性乳管がんの場合, 予後不良なのは年齢35歳未満, 腫瘍浸潤径が大きい, 腋窩リンパ節転移個数が多い, 組織学的異型度が高い, ホルモン受容体が陰性, HER2たんぱく過剰発現 (後述) が陽性の場合である. また海外では患者への情報提供ツールとして, これら複数の予後因子を入力することにより, 米国のがんデータベースに基づき, 個々の患者の10年後の再発・死亡確率および術後薬物療法のメリットを計算するソフト (Adjuvant!Online (URL : <http://www.adjuvantonline.com/>)) が代表的) が開発されており, オンラインでアクセスできる.

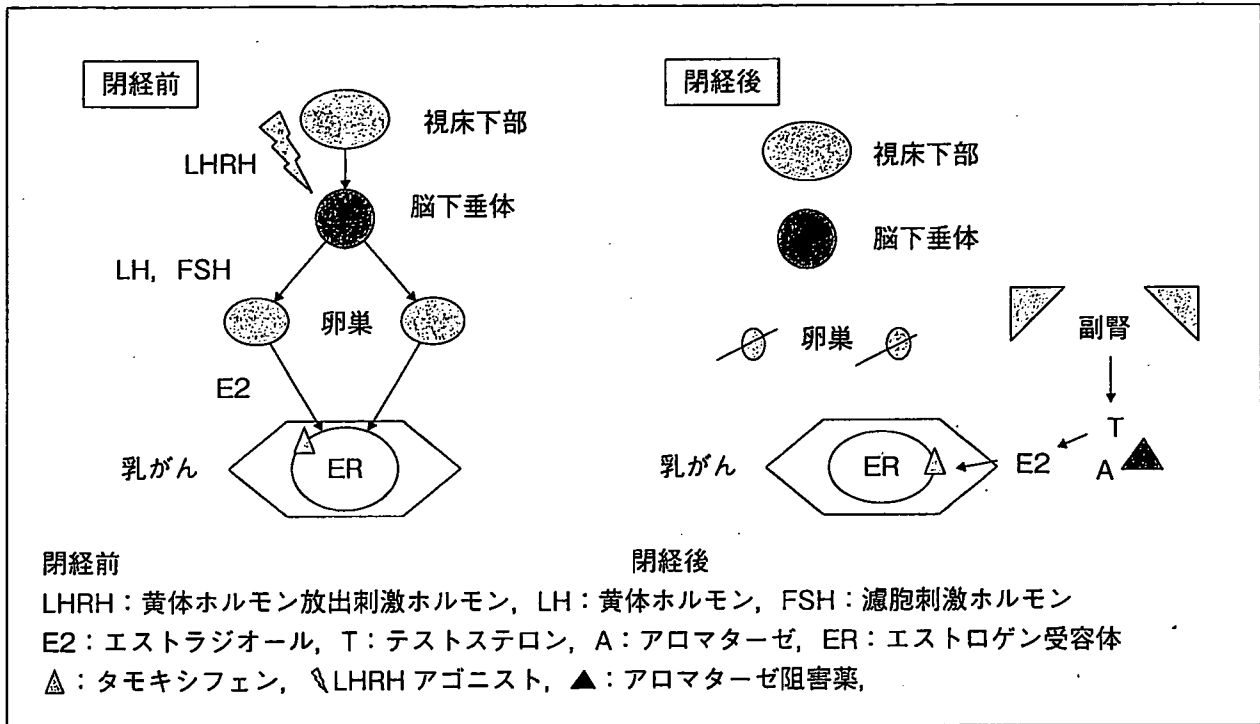
なお腫瘍の生物学的性質は, 内分泌療法やトラスツズマブの適応を決定するうえで重要であり, 手術時に採取した腫瘍組織に対して免疫組織染色などの病理学的手法を用いたホルモン受容体やHER2の発現状況の検索は必須である (□1-C-□2-3) 「病理診断の重要性」参照).

(1) ホルモン受容体と術後内分泌療法

内分泌療法は, ホルモン受容体陽性の場合に推奨される. ホルモン受容体にはエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体があり, ホルモン受容体陽性の乳がんは, 女性ホルモンであるエストロゲンに依存して増殖するメカニズムが働いている. 内分泌療法は内因性エストロゲンの作用を遮断あるいはエストロゲン量を低下させることによって効果を発揮する (図2-32).

内因性エストロゲン量は, 卵巣機能に大きく依存する. したがって卵巣機能の評価は薬物療法の内容を吟味するにあたり重要である. 月経の有無, 最終月経からの期間, 閉経に至った経緯 (自然閉経, 婦人科手術の既往とその内容, ピルなどホルモン製剤の有無など) の十分な問診とともに

図2-32 ●術後内分泌療法



に、必要であれば採血を行い濾胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone; FSH)，黄体ホルモン (luteinizing hormone; LH) を測定して卵巢機能を評価する。

卵巢機能が廃絶している閉経後女性の術後内分泌療法には、アロマターゼ阻害薬と抗エストロゲン薬 (タモキシフェン) がある。アロマターゼ阻害薬は3種ある。投与方法としてup-front法, switching法, extension法が検討され、それぞれタモキシフェン5年投与に比較し無再発生存期間を延長することが示されているが、最適な投与方法や投与期間、アロマターゼ阻害薬間の効果・安全性の相違は明らかでない (表2-8)。

閉経前女性の場合、タモキシフェン5年間内服が標準的である。2年間の黄体ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone releasing hormone; LHRH) アナログによる卵巢機能抑制によりCMF療法と同等の効果が得られることがわかっている。しかし化学療法後タモキシフェン内服中の患者にLHRH-アナログによる卵巢機能抑制を追加することのメリットは不明である。

表2-8 ●術後内分泌療法におけるアロマターゼ阻害薬の投与方法

up-front 法	アナストロゾール5年間
switching 法	タモキシフェン2～3年間内服後、アナストロゾールまたはエクゼメスタン2～3年間 (計5年間)
extension 法	タモキシフェン5年間内服後、アナストロゾールまたはレトロゾール3～5年間

表2-9●代表的な術後化学療法レジメン

AC療法	ドキソルビシン60mg/m ² , シクロホスファミド600mg/m ² , 静注, day1; 21日ごと, 4サイクル
CAF療法	シクロホスファミド100mg/m ² , 経口, day1~4; ドキソルビシン30mg/m ² , 5FU 500mg/m ² , 静注, day1, 8; 28日ごと, 6サイクル
FEC療法	エピルビシン100mg/m ² , シクロホスファミド500mg/m ² , 5FU 500mg/m ² , 静注, day1; 21日ごと, 6サイクル
ACに引き続くパクリタキセル療法	ドキソルビシン60mg/m ² , シクロホスファミド600mg/m ² , 静注, day1; 21日ごと, 4サイクル. 引き続きパクリタキセル175mg/m ² , 3時間静注, day1; 21日ごと, 4サイクル
CMF療法	シクロホスファミド100mg/m ² , 経口, day1~14; メトトレキサート40mg/m ² , 5FU 600mg/m ² , 静注, day1, 8; 28日ごと, 6サイクル

(2) 術後化学療法

一般に術後化学療法は再発リスクの高い乳がん（腋窩リンパ節転移陰性で組織学的異型度が高い、あるいは腋窩リンパ節転移陽性）の患者に対して推奨される。また内分泌療法の適応がない乳がん、すなわちホルモン受容体陰性の乳がん患者に対して、より積極的に考慮される。

術後化学療法のレジメンには各種あるが、アントラサイクリン系薬剤（ドキソルビシン、エピルビシンなど）を含むレジメンを4～6サイクル投与するのが標準的である。再発リスクの高い患者やホルモン受容体陰性の患者の場合にはタキサン系薬剤の追加を検討する。CMF療法はアントラサイクリン系薬剤投与のリスクの高い患者や、脱毛に対する拒否感の強い患者では選択肢となる。主な術後化学療法レジメンを表2-9に示す。

術後化学療法の目的は「根治」であるため、初回から減量して投与すべきではない。まずは臨床試験で検討された用法・用量で投与し、個々の患者に起きた副作用によって減量やスケジュールの変更を検討することが望ましい。

なお、術後化学療法と術後内分泌療法は同時併用せず、逐次に投与するほうが効果が高い。

(3) HER2と術後抗体（トラスツズマブ）療法

HER2たんぱくは細胞膜に存在するたんぱく質であり、正常細胞にも発現し、細胞の増殖に関与している。乳がんの約20～30%においてHER2たんぱくの過剰発現を認め、HER2たんぱく過剰発現を認める乳がんは、認めない場合に比べ予後不良である。HER2たんぱくの発現状況はホルモン受容体と同様、主に免疫組織染色を用いて評価する。

トラスツズマブはHER2たんぱくに特異的に結合するヒト化モノクロー

ナル抗体である。抗体のHER2結合部位はマウス由来であるが、それ以外の抗体の95%以上はヒトに由来する。トラスツズマブがHER2過剰発現を有する転移性乳がんで有効であった（本章III-B-⑤-1）治療の実際（参照）ことから、臨床試験により術後薬物療法としての評価が行われた。現時点で、アントラサイクリン系薬剤に引き続くパクリタキセルとの併用開始から1年間、あるいは標準化学療法後トラスツズマブの1年投与による無再発生存期間および生存期間の延長が示されている。術後トラスツズマブ療法の至適投与期間については明らかでない。

c) 術前化学療法の実際

術前化学療法が最初に導入されたのは、技術的に切除不可能な局所進行乳がんである（本章III-B-④「局所進行乳がんの集学的治療と看護」参照）。局所進行乳がんでの化学療法の高い奏効から、術前薬物療法の手術可能乳がんへの適応の拡大が、術後化学療法と比較した臨床試験によって検討された。現在までの臨床試験では以下の知見が得られている。

- ①術前化学療法は安全であり、手術の合併症が増加することはない。
- ②無再発生存率、全生存率などの長期予後は、少なくとも術後化学療法と同等である。
- ③術前化学療法により乳房温存術の適応となる患者の割合が増える。
- ④術前化学療法後の手術標本に腫瘍の遺残がない（これを「病理学的完全寛解」とよぶ）患者集団、残存腫瘍がある場合に比べて予後が良好である。

術前化学療法の目的は、第一義的には長期予後の改善である。術後化学療法との比較における術前化学療法のメリットは、化学療法の効果を原発巣の反応（増大または縮小）により測定できることである。化学療法が無効な場合には治療方針を変更し、不必要な副作用を回避できる。一方、潜在的なデメリットとして、治療前のがんの進展や生物学的情報についての評価が不十分となるため、過剰あるいは過小治療となる可能性があることがあげられる。

術前化学療法が奏効した場合、乳房を温存できる可能性が高まるが、乳房温存は必ずしも保証されるものではない。画像上残存腫瘍が広範囲に分布することが予測される場合、部分切除した標本断端に腫瘍が露出している場合などは乳房切除が必要となることもあるため、あらかじめ患者の十分な理解を得ておく必要がある。

術前化学療法に引き続く手術によって採取される腫瘍検体は化学療法による修飾を受けている。また術前化学療法により10~30%の患者で病理学的完全寛解が得られるため、これらの患者においては、手術時に術後あるいは再発後の内分泌療法やトラスツズマブ投与の適応を検討するための

情報が失われることになる。したがって治療開始前に針生検などにより腫瘍組織を採取しておくことが必須となる。

術前化学療法に用いられるレジメンとしては、アントラサイクリン系薬剤を含むレジメンが標準的である（表2-9参照）。現時点では術前におけるタキサン系薬剤の追加が全体としての長期予後の改善に結びつくことは示されていないが、タキサン系薬剤を加えることにより病理学的完全寛解率が高まるため、アントラサイクリン系・タキサン系薬剤を逐次または同時投与されることも多い。HER2陽性乳がんにおいてはトラスツズマブを術前化学療法に併用することにより病理学的完全寛解率が高まる。

d) 術前内分泌療法

閉経後ホルモン受容体陽性の乳がんに対して、タモキシフェンやアロマターゼ阻害薬を用いた術前内分泌療法が臨床試験で検討されている。患者選択や投与期間など未解決な問題も多く、現時点では標準的治療として位置づけられない。

2) 治療に伴う副作用

a) 内分泌療法

一般に化学療法に比べ内分泌療法の副作用は軽度であるが、術後内分泌療法は長期にわたるため長期副作用に留意する必要がある。タモキシフェンの長期的な副作用としては、子宮体がんや血栓症のリスクが健常人の2～4倍に高まる。アロマターゼ阻害薬はタモキシフェンに比べて子宮体がんや血栓症の発症リスクは低いものの、骨粗鬆症、骨折のリスクは高まることが知られている。このため投与前の骨密度測定によるスクリーニング、および投与中の骨密度モニタリングや支持療法（ビタミンD、経口ビスホスフォネート製剤など）が重要である。またアロマターゼ阻害薬については高脂血症や心血管系合併症のリスクが高まる可能性が指摘されている。

また術後内分泌療法は服薬コンコダンス（コンプライアンス）が重要であり、コンコダンス不良の場合には、たとえば「ホットフラッシュ」のように医療者の視点で「日常生活に支障のない軽度の副作用」であっても、患者にとって内服を苦痛にする要因となっていないか耳を傾ける必要がある。

b) 化学療法

術前・術後薬物療法として用いられるアントラサイクリン系・タキサン系薬剤の主な副作用として、アントラサイクリン系薬剤では脱毛、悪心・嘔吐、骨髄抑制、タキサン系薬剤では脱毛、白血球減少、末梢神経障害、浮腫、爪の変化が特徴的である。末梢神経障害はタキサン系薬剤でも、パ

クリタキセルのほうがドセタキセルよりも頻度が高く、浮腫はドセタキセルのほうがパクリタキセルよりも頻度が高い。

術後化学療法による脱毛、骨髄抑制は可逆性であり、悪心・嘔吐は制吐薬の適切な使用によって多くの場合、予防・制御が可能である。タキサン系薬剤による末梢神経障害に対してはエビデンスのある効果的な支持療法がなく、末梢神経障害が高度の場合、日常生活に支障をきたしたり、化学療法終了後も長期にわたって遷延したりすることがある。ドセタキセルによる浮腫は可逆性の場合が多いが、患側上肢では浮腫を起こしやすいので留意する必要がある。

閉経前の患者においては、化学療法により卵巣機能が抑制、もしくは廃絶する可能性がある。閉経に伴いホットフラッシュなどの更年期症状が出現することがある。また早期閉経により不妊、骨粗鬆症などのリスクが高まる。

c) トラスツズマブ療法

複数の臨床試験によってトラスツズマブによる術後薬物療法の有用性が示されているが、いずれの試験も追跡期間が短く、最長でも2年間であって、現時点でトラスツズマブの長期的な安全性についての情報は乏しい。現在までのエビデンスから留意すべきは、初回投与時の注射時反応（発熱、悪寒）と心不全である。心不全の発症のリスク因子は明らかではないが、化学療法併用時にはトラスツズマブ単独投与時に比べて心不全の発症リスクが高い。

3) 治療に伴う看護

(本章Ⅳ-B-⑥-1)「化学療法に伴う看護」を参照。

3 術後放射線療法

1) 治療の実際

a) 温存療法

(1) 放射線療法の意義

部分切除後の放射線療法は乳房内再発率を低下させ長期生存率を上昇させる。Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Groupのメタアナリシスによる乳房内再発率および乳がん死亡率を表2-10, 11に示した。放射線は乳房内再発を1/3～1/4程度に減らすといわれている。放射線療法は15年時点で乳がんによる死亡率を腋窩リンパ節転移のない例では5.1%減らし、腋窩リンパ節転移例では7.1%減らしている。非浸潤乳管がん(DCIS)で温存療法を行う場合にも術後の放射線療法は乳房内再発を減らし乳房温