

て、乳癌組織への作用は、血中のエストロゲン濃度とエストロゲン受容体の発現に依存する。これに対し、閉経後乳癌では、エストロゲンの前駆物質とも捉えられる生物学的活性の低いアンドロゲンが血中に放出され、組織局所でエストロゲンに変換され作用する。したがって、血中のエストロゲン濃度はむしろ問題にはならず、局所で変換されるエストロゲンに依存する。閉経後のこのようなホルモン動態は、従来の endocrinology に対して、intracrinology と呼ばれる。

局所でのエストロゲン産生には、アロマターゼ、スルファターゼ、 17β -HSD (hydroxysteroid dehydrogenase) などの酵素が関与している(図5)。アロマターゼは乳癌細胞あるいは間質(脂肪細胞あるいは線維芽細胞)で発現が亢進していることが報告されており、閉経後乳癌における局所でのエストロゲン供給の主要な経路の1つであり、これをターゲットとしたアロマターゼ阻害薬は現在の閉経後乳癌治療の主流をなしている。

5. ホルモン陽性乳癌の長期予後

一般に、ホルモン受容体陰性乳癌はホルモン受容体陽性乳癌に比較して予後不良と考えられている。しかし、

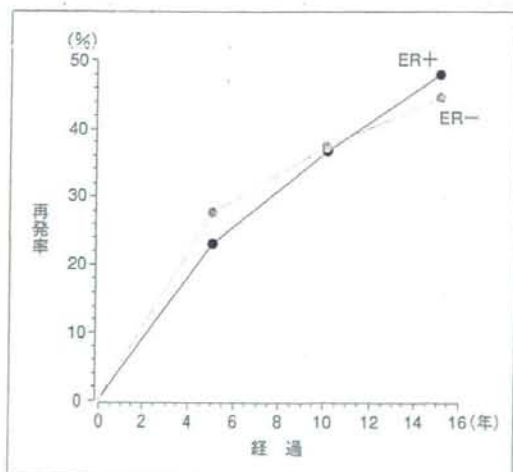


図6 リンパ節転移陰性症例のエストロゲン受容体発現状況別再発リスクの推移
ER+ : エストロゲン受容体陽性, ER- : エストロゲン受容体陰性

(文献7)より改変, 引用)

年次推移でみた場合、確かに術後早期には、ホルモン受容体陰性乳癌のほうが再発リスクは高いが、術後約10年経過後より、その関係が逆転する(図6)。したがって、ホルモン受容体陽性乳癌は、ホルモン受容体陰性乳癌に比較して、晩期再発の危険性はむしろ高い傾向にある。

6. 乳癌のホルモン療法に対する反応

後述するように、EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) のメタアナリシスによると、ホルモン受容体陽性乳癌は、タモキシフェン5年内服にて、再発・死亡リスクが有意に低下する。このリスク減少効果は、5年間の内服治療を終えた後も継続してみられ、無治療群とタモキシフェン治療群との間のリスクの差がむしろ拡大し続けている(図7)。このように治療期間を過ぎてもなお治療効果の差が拡大し続ける carryover effect がみられることが特徴であるが、その機序については明らかにはなっていない。この考えに基づいて、タモキシフェンについて、5年を超えた内服が有用かどうか検討されているが、詳細は後述する。

7. バイオロジカルマーカーに基づく治療効果予測

PgR 発現状況とタモキシフェンに対する反応性について、転移再発乳癌を対象に SWOG8228 試験で検討さ

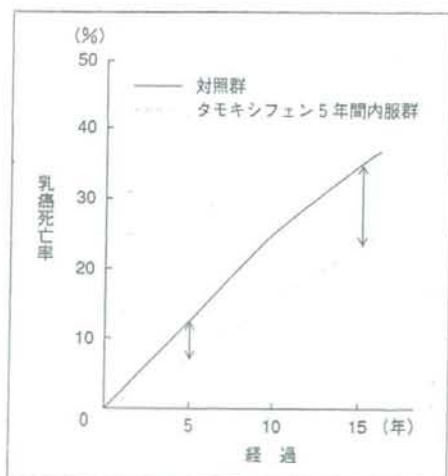


図7 タモキシフェン術後5年内服の効果

(文献7)より改変, 引用)

れた結果によると、PgRの発現が多いほどタモキシフェンに対する反応が良好であることが示されている。PgRを免疫染色のスコア別に negative, intermediate, highに分類した場合、タモキシフェンに対する奏効率は46%, 55%, 70% (P=0.03)である。しかし、EBCTCGのメタアナリシスによると、タモキシフェンの治療効果はPgRの発現状況によらず認められている。したがって、PgRの発現状況によりタモキシフェンの反応性を予測することは困難であると考えられる。

PgR発現状況とアロマターゼ阻害薬の反応性については、P024試験、IMPACT試験など、術前療法における検討では、PgR陽性例でアロマターゼ阻害薬に対する反応が良好な傾向がみられる。しかし、BIG1-98試験、ATAC(TransATAC)試験の結果からは、PgRとアロマターゼ阻害薬の反応性について有意な傾向はみられていない。したがって、PgRの発現状況によりアロマターゼ阻害薬の反応性を予測することはできないと考えられる。しかし、TransATAC試験の検討で、PgRの発現レベルが再発までの期間と強く相関することが示されている。PgR発現レベルを、highest, second-highest, third-highest, lowestに分類した場合、5年間のアナストロゾール治療後の再発率が、2.6%, 5.1%, 8.3%, 13.2%であった。したがって、予後の推測には有用であると考えられる。

P024試験、IMPACT試験など、術前治療でアロマターゼ阻害薬とタモキシフェンの効果を比較した試験では、HER2陽性症例ではタモキシフェンに対する反応性が低い傾向がみられている。術後補助療法の検討では、タモキシフェン2年投与という比較的短い投与期間での検討ではあるが、やはりHER2陽性例ではタモキシフェン投与により再発リスクの減少がみられなかった。いずれも十分なエビデンスとはいえないものの、HER2陽性乳癌はタモキシフェンに対する反応があまり望めない可能性がある。

8. ホルモン療法耐性のメカニズム

ホルモン療法に対する耐性獲得のメカニズムについては諸説がある。ER非依存性増殖能を有するクローンの増殖、ER α とER β (ER β cxなどのバリエーションを含む)の発現バランスの変化、ER遺伝子のプロモーター領域の

メチル化、ER mRNAのスプライシング異常、転写共役因子の発現量や機能異常、エストロゲン感受性の亢進、EGFR、HER2などの増殖因子関連シグナルとのクロストーク、ホルモン療法剤の代謝関連酵素の遺伝子多型、などが機序として考えられている。

乳癌細胞は、長期のエストロゲン欠乏状態に適応して、エストロゲン高感受性を示すようになる(図8)。したがって、タモキシフェンなどの抗エストロゲン剤により、長期にわたり低エストロゲン状態に曝露されることで、エストロゲン高感受性を獲得し、タモキシフェンのもつわずかなエストロゲン作用に反応を示すようになることも耐性獲得の一因とする意見もある。

また前述のように、ERには、MAPK、Aktなどの増殖因子シグナルから、リガンド非依存性に刺激を受ける経路が存在する。したがって、増殖因子受容体の刺激により、リガンドとは無関係にERの転写活性が亢進される可能性がある。また、膜型ERはMISSを介してMAPKやAktを刺激し、増殖・生存シグナルを活性化させる。増殖因子刺激がゲノムの経路からこうした非ゲノムの経路へのシフトを引き起こし、アポトーシ回避などに関与すると考えられている。こうした、増殖因子シグナルとのクロストークも耐性獲得に重要な役割を果たしていると考えられている。そのため、近年、増殖因

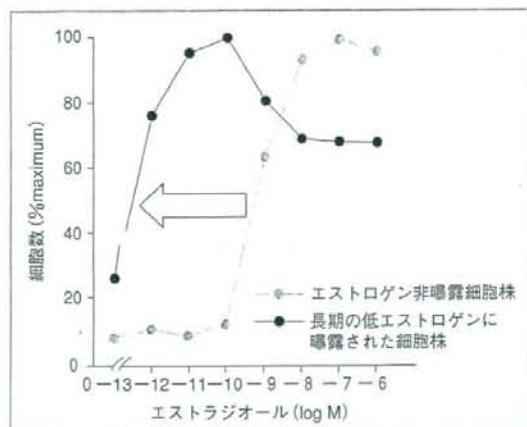


図8 ホルモン感受性乳癌の長期の低エストロゲン曝露によるエストロゲン感受性の変化

(文献5)より改変、引用)

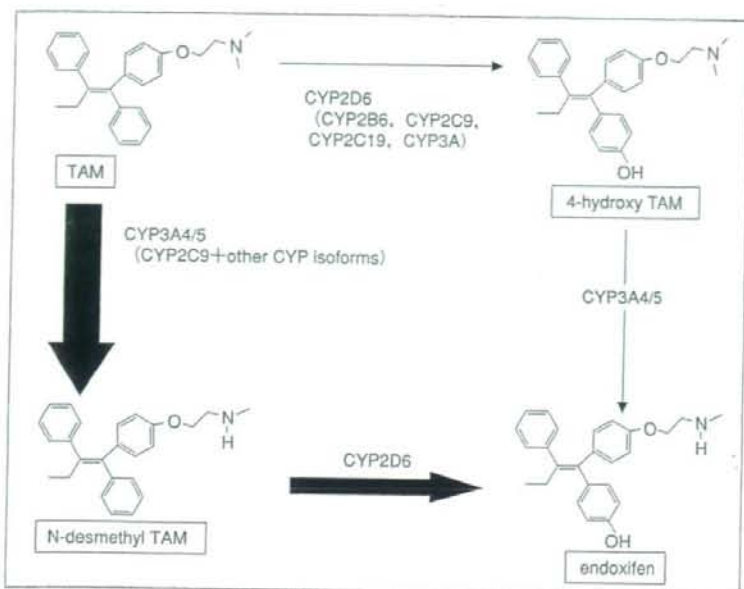


図9 タモキシフェン(TAM)の代謝

子シグナルの阻害作用を有する分子標的治療薬とホルモン療法の併用について検討が進められている。

タモキシフェンはCYP2D6, CYP3A4などの代謝酵素により、4-hydroxy(OH)タモキシフェンやエンドキシフェンに変換される(図9)。4-OH タモキシフェンやエンドキシフェンは、ERへの親和性がタモキシフェンの約30~100倍高く、タモキシフェンの薬効にはこれらの代謝物が関与している。定常状態では、N-desmethyl タモキシフェンの血中濃度が高いため、エンドキシフェンの濃度は4-OH タモキシフェンの濃度の5~10倍程度となり、主にエンドキシフェン濃度がCYP2D6活性の指標と考えられ、タモキシフェンの効果や有害事象との関連について検討が進められてきた。

CYP2D6の遺伝子多型とエンドキシフェン濃度についての関連性が報告されている。CYP2D6*3, *4, *5, *6のアレルでは、CYP2D6の酵素活性のほとんどが欠損する。これらの遺伝子多型は、欧米人に20~25%の頻度で見られるが、日本人では7%程度と少ない(表3)。これらの遺伝子多型を有する場合、タモキシフェン投与後のエンドキシフェン濃度は、野生型に比較して、ヘテロで

表3 CYP2D6遺伝子多型の人種別頻度

CYP2D6	コーカシア人	ヨーロッパ人	日本人	中国人
*1	36	32	42	—
*2	32	32	9	13
*3	2	2	0	—
*4	21	17	1	1
*5	—	7	6	6
*6	1	1	—	—
*8	0	0.1	—	—
*9	—	3	—	—
*10	2	—	41	51

(Fujita K. Curr Drug Metab 7: 23-37, 2006より引用)

55%、ホモで25%と低下する。また、タモキシフェン治療を施された症例での検討では、CYP2D6*4の遺伝子多型をホモで有する群は野生型やヘテロと比較して無病生存率が低く、hot flashが軽度であることが指摘されている。一方、日本人を含むアジア人では、CYP2D6*10の遺伝子多型が約40%の頻度で見られ(表3)、不安定酵素による活性低下がみられる。タモキシフェン投与後のエンドキシフェン濃度は、野生型に比較して、ヘテロでは野生型とほぼ同等であるが、ホモで約40%に低下する。

したがって、CYP2D6の遺伝子型によりタモキシフェ

ンに対する反応性が異なる可能性が示唆される。こうした、pharmacogenomicsの側面からの反応性の違いも、ホルモン耐性に関与するものと考えられる。

1. 現在用いられているホルモン療法剤

1) 抗エストロゲン剤

タモキシフェンをはじめとする抗エストロゲン剤は、ERに対してエストロゲンと競合して結合することで、乳癌細胞の増殖を抑制する。また、組織によってはエストロゲン様に働く場合があるため、子宮内膜癌などのリスクを伴う。したがって、selective estrogen receptor modulator (SERM)とも呼ばれる。EBCTCGのメタアナリシスでは、5年間の内服にて、再発については41%、死亡については34%の相対的リスク低下が得られる。また、この効果は年齢、あるいはリンパ節転移の有無によらず認められ、化学療法による効果と独立して認められる。そのため、閉経状態によらず標準治療となっている。

その他の抗エストロゲン剤として、ERに対する親和性やエストロゲン作用を改良したものがいくつかみられる。ラロキシフェンはタモキシフェンと比較して子宮内膜に対する作用などの有害事象が比較的少ないと報告されている。ラロキシフェンとタモキシフェンについて、乳癌予防効果の比較が行われているが、非浸潤癌の予防についてはタモキシフェンが優位であったが、浸潤癌の

発生については、両者はほぼ同等の予防効果を認めている(図10)。しかし、血栓・塞栓症などのリスクはラロキシフェンのほうが有意に低く、子宮癌の発生もラロキシフェンに低い傾向がみられている。

トレミフェンは、転移性乳癌における検討で、タモキシフェンとほぼ同等の効果と副作用を有することが示されている。

Fulvestrant(本邦未承認)は、タモキシフェンのようにエストロゲン作用を全く有さず、ERと不可逆的に結合シダウンレギュレーションを起こすため、pure-antiestrogenあるいはselective estrogen receptor downregulator (SERD)と呼ばれる。前臨床試験ではタモキシフェン耐性乳癌に対する有効性が指摘されており、今後期待される薬剤の1つである。詳細については後述する。

2) LH-RH アゴニスト

LH-RHは視床下部から分泌され、下垂体のLH-RH受容体に結合しクラスターを形成することでシグナル伝達が行われ、下垂体からのゴナドトロピン分泌を刺激する。LH-RHアゴニストは、LH-RH受容体に結合し、クラスター形成を強力に促進することで受容体の枯渇を招き、下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑えることで作用を発揮する。

LH-RHアゴニストにはゴセレリン、リュープロレリンがある。卵巣機能抑制効果は卵巣摘出とほぼ同等であることが示されており、非侵襲的で効果が可逆的であることから卵巣機能抑制療法の主流となっている。

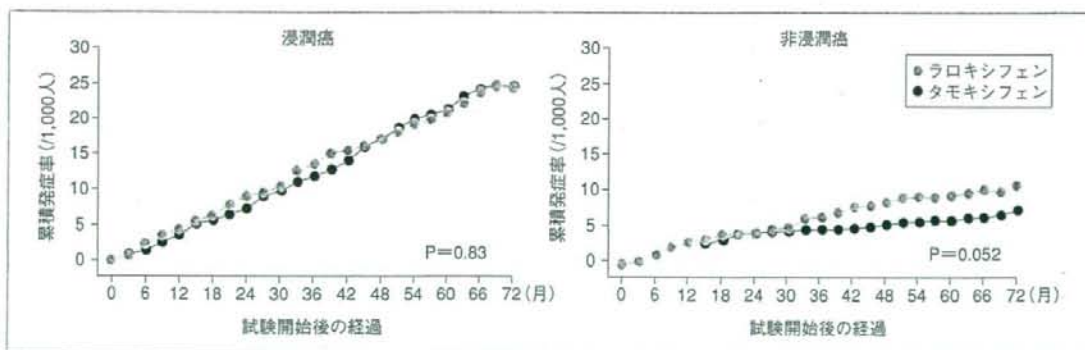


図10 タモキシフェンとラロキシフェンの乳癌発生予防効果

(文献9)より引用

3) アロマトラーゼ阻害薬

アロマトラーゼ阻害薬は、構造上2つのグループに分類することができる。ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬 (type I) は、ステロイド構造をもち、アロマトラーゼの基質として酵素の触媒部位に不可逆的に結合し、酵素活性を不活化する。非ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬 (type II) は、アロマトラーゼを構成するチトクローム P 450 と可逆的な相互作用を示し阻害する。

第3世代として本邦で認可されているのは、ステロイド性 (type I) のエキセメスタン、非ステロイド性 (type II) としてのアナストロゾール、レトロゾールである。

Geisler らは、アナストロゾールとレトロゾールについて、アロマトラーゼレベルや血中エストロゲン濃度を比較した無作為クロスオーバー試験を行っている。その結果、全身のアロマトラーゼレベルは両者ともに高い抑制効果を示しているが、アナストロゾールに比較してレトロゾールでわずかに抑制効果が高くみられ、有意差を認めていた (97.3% vs >99.1%, $P=0.0022$)。また、E2の抑制効果には両群で有意差を認めなかったが、E1およびE1Sの血漿中濃度はアナストロゾールと比較してレトロゾールで有意に抑制されていた ($P=0.019$, $P=0.0037$)。ところが、転移再発乳癌を対象として、セカンドラインでアナストロゾールとレトロゾールを比較した場合には、治療効果に有意差は認めていない。また、アナストロゾールとエキセメスタンについて、転移再発乳癌を対象としてセカンドラインで比較した場合も、同様に有意差を認めていない。したがって、アナストロゾールとレトロゾールにはアロマトラーゼ阻害効果などに若干の相違が示唆されるものの、現時点では臨床的效果に3剤で差を認めていない。現在、リンパ節転移陽性乳癌を対象として術後補助療法でアナストロゾールとレトロゾールを比較する FACE 試験が進行中である。

4) 黄体ホルモン剤

酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) はいわゆる黄体ホルモン剤であるが、その作用機序は十分には解明されていない。副作用として、体重増加、血栓症などのリスクがあり、術後補助療法としては適応が難しい。再発進行乳癌の治療として、600mg/日という比較的高用量で用いられる。

2. ホルモン療法の進め方

1) 閉経前原発性乳癌

①タモキシフェン

EBCTCGのメタアナリシスにより、タモキシフェンの術後補助療法としての有効性が検討されている。それによると、ER陽性乳癌については、術後補助療法として5年間タモキシフェンを内服することにより、再発で41%、死亡で34%の相対リスク減少が得られている。また、このリスク減少効果は、年齢 (閉経状態) やリンパ節転移の有無、あるいは化学療法併用の有無によらず認められている。したがって、閉経前乳癌の術後補助療法としても、5年間のタモキシフェン内服は、標準治療と位置づけられている。

また、5年間の内服治療を終えた後も、無治療群とタモキシフェン治療群との間の死亡リスクの差が拡大し続けており、リスク減少効果は絶対値で比較すると、観察期間5年と15年の時点でそれぞれ3.6%、9.2%と、約3倍に広がっている。こうした carryover effect がみられることが特徴であるが、その機序については明らかにはなっていない。

タモキシフェンの至適投与期間については、2年間と5年間とを比較した場合、5年間のほうが予後良好であり、現在では5年間投与を標準としている。5年以上の内服の有用性については、NSABP B-14試験、ECOG試験、Scottish試験などで検討されているが、まだ結論は出ていない。現在、ATLAS試験、aTTom試験などの大規模臨床試験で5年間と10年間投与の比較検討が進行中であり、それらの結果を待つ必要がある。SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2007、ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2008などで preliminary report が報告されたが、ATLAS試験では再発については10年投与が優位であったが、死亡に関しては両者に差を見出せてはいない。aTTom試験は同様に再発に関しては10年投与で少ない傾向がみられるものの、有意差は認めていない。いずれもまだ観察期間が短く、さらなる検討が必要である。

②卵巣機能抑制

卵巣機能抑制には、卵巣摘出、卵巣照射、LH-RHアゴニストの3つの方法がある。LH-RHアゴニストの卵巣機能抑制効果は卵巣摘出とほぼ同等であることが示さ

れている。また、非侵襲的で卵巣機能抑制効果が可逆的であることから、LH-RH アゴニストが主流となっている。しかし、卵巣摘出についても、腹腔鏡下手術による低侵襲化、効果の永続性、あるいは経済性から、ある適応のもとに現在でも行われている。

EBCTCG では、卵巣摘出を含む卵巣機能抑制効果について検討されている(表4)。それによると、卵巣摘出あるいはLH-RH アゴニストは無治療群に比較して再発・死亡のリスクを有意に減少させることが示されているが、化学療法との併用による上乗せ効果はみられていない。化学療法に伴い閉経が誘発されるため、有意差がみられなかったものと考えられる。

一方、LH-RH アゴニストのみについて検討したメタアナリシスでは、LH-RH アゴニストは無治療群と比較して再発を抑制する傾向がみられるものの有意差はみられなかった(表4)。また、主にCMFなどを用いた化学療法との比較では、LH-RH アゴニスト単独療法と化学療法単独療法とは治療効果がほぼ同等であった。さらに、化学療法とタモキシフェンなどの全身療法に対するLH-RH アゴニストの上乗せ効果を認めており、LH-RH アゴニストを併用することで、再発で13%、死亡で15%の相対リスク低下が得られている。しかし、タモキシフェンに限ってみた場合には、LH-RH アゴニストの上乗せ効果はみられていない。

したがって、LH-RH アゴニストは、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後補助療法として、卵巣摘出やCMFを主体とする化学療法とはほぼ同等の効果を有するものと考えられる。また、化学療法に対する上乗せ効果も示唆される。しかしながら、後述のようにタモキシフェンに対する上乗せ効果については議論のあるところであり、これについては現在進行中であるSOFT試験の結果も考慮に入れる必要があると思われる。

LH-RH アゴニストの至適投与期間については、明確なエビデンスはなく、これまでの臨床試験の結果から2~3年間とする場合が多い。しかし、St. Gallen コンセンサスでは多くのパネリストが、再発リスクの高い症例やHER2陽性症例に対しては5年間投与を推奨しており、個々の症例に応じた検討が必要である。

③卵巣機能抑制とタモキシフェンの併用

これまでのところ、術後補助療法として、タモキシフェ

表4 LH-RH アゴニストの治療効果に関する検討

参 照	比 較	ハザード比	
		無病生存率	全生存率
EBCTCG	OA vs nil	0.68	0.68
	LH-RHa vs nil	0.77	0.78
	OA+CTx vs CTx	0.94(NS)	1.01(NS)
	LHRHa+CTx vs CTx	0.91(NS)	1.02(NS)
Cuzick, et al	LHRHa vs nil	0.72(NS)	0.82(NS)
	LHRHa+TAM vs TAM	0.85(NS)	0.84(NS)
	LHRHa+(CTx±TAM) vs(CTx±TAM)	0.88	0.85
	LHRHa vs CTx	1.04(NS)	0.93(NS)
	LHRHa+TAM vs CTx	0.9(NS)	0.89(NS)

OA:卵巣摘出, LH-RHa:LH-RH アゴニスト, CTx:化学療法, TAM:タモキシフェン

ン存在下でLH-RH アゴニストが上乗せ効果を認めるとした明確なエビデンスは存在しない。したがって、タモキシフェン+LH-RH アゴニスト併用療法とタモキシフェン単独療法のどちらが優位であるかについては、現在進行中のSOFT試験などの結果を待たなければならない。しかしながら、再発乳癌における検討では、併用にて高い治療効果を示していることも勘案する必要がある。ちなみに、St. Gallen コンセンサスでは、若年あるいは再発リスクの比較的高い場合には併用することを推奨している。

2) 閉経後原発性乳癌

①タモキシフェン

前述のように、EBCTCGの結果などから、閉経後症例についても、タモキシフェンは標準治療として位置づけられている。詳細については前項を参照されたい。しかし近年は、アロマターゼ阻害薬の登場により、長らく保持してきた第1選択としての地位を譲ろうとしてきている。しかし、骨に対する作用など、副作用のプロファイルは両者で異なる点がある。閉経後症例は閉経前症例に比較して併存する疾患が多く、そうした点も考慮に入れ適応を検討する必要がある。また、アロマターゼ阻害薬との組み合わせの方法や投与期間についてはさらなる検討が必要であり、結論は出ていない。

②アロマターゼ阻害薬

現在用いられている、第3世代のアロマターゼ阻害薬は、さまざまなセッティングでタモキシフェンと比較較

討が行われている。主なものを表5に示す。

ATAC試験、BIG1-98試験はいずれも、初回治療でアロマターゼ阻害薬とタモキシフェンを比較検討している。BIG1-98試験はさらに2年の時点でクロスオーバーを行っているが、その結果については公表されていない。ATAC試験、BIG1-98試験はいずれも、無病生存率についてアロマターゼ阻害薬の優位性を示しているが、全生存率については有意差がみられていない。いずれも観察期間はまだ短いものの、アロマターゼ阻害薬を補助療法として初回治療で用いることの有用性を示唆している。

また、タモキシフェンを2～3年投与した後、アロマターゼ阻害薬へスイッチする群とタモキシフェンを継続する群との比較を行った試験に、IES、ITA、ABCSG 8/ARNO 95がある。いずれも、無病生存率に関しては、アロマターゼ阻害薬へのスイッチ群で有意にリスク低下を認めている。全生存率に関しては有意差が認められていない。しかし、IES試験では、ER陽性あるいは不明なサブグループに関しては、全生存率に有意差を認めている。

5年間のタモキシフェン投与後に、アロマターゼ阻害薬を5年間追加投与する群とプラセボを投与する群とで比較した試験に、MA-17、ABCSG 6a、NSABP B-33がある。アロマターゼ阻害薬追加投与により、MA-17試験、ABCSG 6a試験では無病生存率については、約40%近くリスクが低下している。NSABP B-33試験でも同様の傾向はみられている。また、MA-17試験ではリンパ

節転移陽性症例について、全生存率に有意差を認めている(ハザード比0.61, P=0.04)。

したがって、アロマターゼ阻害薬は各セッティングのもとで、いずれもタモキシフェンに対して優位性を示しているが、至適投与方法がいずれであるかの結論は出ていない。BIG1-98試験では、アロマターゼ阻害薬を初回治療で用いる群とタモキシフェンからのスイッチで用いる群との比較も行われており、こうした結果を待つ必要がある。現時点では、これまでの結果を勘案して、閉経後乳癌に対しては、アロマターゼ阻害薬を初回治療もしくはタモキシフェンからのスイッチで用いること、および現時点でタモキシフェンによる補助療法の行われている症例については、アロマターゼ阻害薬への切り替えなども選択肢に入れて考慮する必要があると考えられる。

術前療法として、アロマターゼ阻害薬を用いた試験を表6にまとめた。奏効率については38～76%と幅があり、病理学的完全奏効(pCR)率はいずれも5%以下と低率である。しかしながら、乳房温存率についてはタモキシフェンと比較して有意に高率である。また、治療前と治療開始後2週間のKi-67の推移が、再発などの長期予後と関連する可能性も示唆されている。

アロマターゼ阻害薬の副作用は、いずれもほぼ同様であり、関節痛、筋肉痛、骨折、心疾患などが報告されている。タモキシフェンでみられる、子宮内臓に対する作用や血栓症などはアロマターゼ阻害薬では比較的少ない

表5 アロマターゼ阻害薬の再発抑制効果

臨床試験	アロマターゼ阻害薬	症例数	ハザード比(P値)		
			無病生存率	無遠隔転移期間	全生存率
初回アジュバント療法(vs タモキシフェン)					
ATAC	アナストロゾール	5,216	0.85 (P=0.003)	0.84 (P=0.022)	0.97 (NS)
BIG1-98	レトロゾール	8,028	0.82 (P=0.007)	0.81 (P=0.03)	0.91 (NS)
タモキシフェン2～3年投与からのスイッチ療法(vs タモキシフェン)					
ABCSG 8/ARNO	アナストロゾール	3,224	0.60 (P=0.0009)	0.54 (P=0.0016)	—
ITA	アナストロゾール	448	0.57 (P=0.005)	—	—
IES	エキセメスタン	4,742	0.76 (P=0.0001)	0.83 (P=0.03)	0.85 (ITT, NS), 0.83 (ER+/不明, P=0.05)
タモキシフェン5年投与後のエクステンディッドアジュバント療法(vs プラセボ)					
MA-17	レトロゾール	5,157	0.58 (P<0.001)	0.60 (P=0.002)	0.82 (NS)
ABCSG 6a	アナストロゾール	856	0.62 (P=0.031)	0.53 (P=0.034)	0.89 (NS)
NSABP B-33	エキセメスタン	1,598	0.68 (NS)	NS	NS

ITT: intention to treat analysis

表6 アロマトラーゼ阻害薬を用いた術前療法

臨床試験 または著者	アロマトラーゼ阻害薬	症例数	奏効率(%) (vs TAM)	乳房温存率(%) (vs TAM)	治療前後での Ki-67の変化(%) (vs TAM)
IMPACT	アナストロゾール	330	38 (n.s.)	46 (P=0.03)	-81.6 (P<0.001)
Trial 024	レトロゾール	337	55 (P<0.001)	45 (P=0.022)	-87 (P<0.0001)
Semiglazov, et al	エキセメスタン	151	76.3 (P=0.05)	36.8 (P=0.05)	- -

TAM: タモキシフェン

傾向にある。特に、骨折は著しくQOLを低下させるため、注意が必要である。Ca製剤あるいはビタミンD、ビスフォスフォネート製剤などの投与も行われるが、特にゾレドロン酸(4mg, 6ヵ月ごと)の骨塩量減少抑制効果が報告されており、効果が期待される。

3) 再発進行乳癌

①閉経前乳癌

閉経前の再発進行乳癌に対する第1選択は、タモキシフェンおよびLH-RHアゴニストである。ファーストラインとしてタモキシフェンとLH-RHアゴニストとを比較した場合には、ほぼ同等の治療効果が得られている。LH-RHアゴニスト単剤とLH-RHアゴニスト+タモキシフェン併用で比較した場合、奏効率(30% vs 39%, P=0.03)、無増悪生存期間(ハザード比=0.70, P=0.003)、全生存期間(ハザード比=0.78, P=0.02)のいずれも併用群が優位であった。さらに、タモキシフェン単剤とLH-RHアゴニスト+タモキシフェン併用で比較した試験としては、EORTC試験が報告されている。この試験はLH-RHアナログ製剤、タモキシフェンのそれぞれ単剤と併用の3群で比較をしている。また、LH-RHアナログ製剤としてはプセレリンを使用している。その結果、奏効率(48% vs 34% vs 28%, P=0.11)は併用群で良好な傾向が得られており、無増悪生存期間(9.7ヵ月 vs 6.3ヵ月 vs 5.6ヵ月, P=0.03)、全生存期間(3.7年 vs 2.5年 vs 2.9年, P=0.01)のいずれも併用群が有意に良好であった。これらの結果を考慮すると、閉経前再発進行乳癌のファーストラインとしてはLH-RHアゴニストとタモキシフェンの併用が推奨されると考えられる。

しかし、実際にはすでにタモキシフェンあるいはLH-

RHアゴニストが使用されている、あるいはそれらで治療中に再発・転移をきたす場合がある。いずれかを単剤で使用している場合に、他方を追加する効果については明確なエビデンスはないが、状況により考慮することは可能と思われる。また、これらで増悪を認める場合には、卵巣機能抑制下でのアロマトラーゼ阻害薬の使用やMPAなどを考慮する。

②閉経後乳癌

閉経後再発転移乳癌の第1選択はタモキシフェンであった。しかし、いくつかの試験で、第3世代アロマトラーゼ阻害薬との比較検討が行われ、アロマトラーゼ阻害薬の有用性が示されるようになってきた。また、閉経後再発転移乳癌において、タモキシフェンとアロマトラーゼ阻害薬の効果をファーストラインで比較したメタアナリシスでは、第3世代アロマトラーゼ阻害薬は死亡リスクを有意に減少させることが示されている(相対危険率11%低下, P=0.03)。したがって、現時点での第1選択は第3世代アロマトラーゼ阻害薬である、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタンと考えられる。

非ステロイド系アロマトラーゼ阻害薬にて病勢進行となった転移性乳癌を対象にステロイド系アロマトラーゼ阻害薬であるエキセメスタンを投与した第2相試験では、24.3%のクリニカル・ベネフィットが得られている。したがって、非ステロイド系アロマトラーゼ阻害薬で耐性となった場合には、ステロイド系アロマトラーゼ阻害薬を使用することである程度の効果が期待できる可能性がある。また、前述のように、アナストロゾールと比較して、レトロゾールは全身のアロマタイゼーションやエストロゲン(特にE1, E1S)を有意に抑制することが示されて

いるが、臨床的治療効果に有意差は認めていない。アナストロゾールとエキセメスタンの比較でも、同様に治療効果に差を認めていない。

アロマターゼ阻害薬に耐性となった場合は、タモキシフェン、トレミフェンなどのSERMあるいはMPAが適応となる。特に近年は、アロマターゼ阻害薬耐性乳癌に対する高用量トレミフェンの可能性が期待されており、検討が進められている。

本邦では未承認であるが、pure-antiestrogenであるFluvestrant,あるいはアロマターゼ阻害薬と分子標的治療薬(EGFR阻害薬, mTOR阻害薬)などの併用が今後期待される治療として検討されている。詳細は後述する。

1. 閉経前乳癌

卵巣機能非抑制下での閉経前乳癌に対するアロマターゼ阻害薬の投与は、卵巣機能を賦活することから、むしろ行うべきではないと考えられている。特に、化学療法後無月経になった場合であっても、アロマターゼ阻害薬を投与することにより卵巣機能が回復することが指摘されている。一方、閉経後乳癌ではタモキシフェンに対するアロマターゼ阻害薬の優位性が示されている。これらに鑑みて、閉経前乳癌における卵巣機能抑制下でのアロマターゼ阻害薬の有用性について、現在いくつか検討が行われている(表7)。

ABCSG 12試験は、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌を対象として、卵巣機能抑制下でのタモキシフェンとアナストロゾールの効果を比較した試験であるが、同時にゾレドロン酸の上乗せ効果も検討している。タモキシフェンとアナストロゾールの比較については、ATAC試験とは異なり、閉経前患者では無病生存率に有意差を見出すことはできなかった。しかしながら、ゾレドロン酸を追加することにより、無病生存率については、そのリスクを36%低下させることが示されている(ハザード比0.643, 95%信頼区間0.46-0.91, P=0.011)。

ゾレドロン酸は骨吸収を抑制し、骨関連事象の発現を抑制する効果から骨転移に対する治療薬として承認されているが、抗腫瘍効果や転移抑制効果も有することが動物実験などから示されている。これまで、同じビスフォ

表7 現在進行中の閉経前乳癌に対する臨床試験

試験名	試験デザイン	状態
ABCSG 12	ゴセレリン+TAM±ゾレドロン酸 vs ゴセレリン+ANA±ゾレドロン酸	ASCO2008にて発表
SOFT	TAM vs OFS+TAM vs OFS+EXE	進行中
TEXT	Triptorelin+TAM vs Triptorelin+EXE	進行中
PERCHE	OFS+TAM/EXE vs OFS+TAM/EXE+化学療法	試験参加不十分にて中止

TAM:タモキシフェン, ANA:アナストロゾール, OFS:卵巣機能抑制, EXE:エキセメスタン

スフォネート製剤であるClodronate(本邦未承認)についても、予後への影響を検討した試験がいくつかみられた。Dielらは、早期乳癌を対象としてClodronateを補助療法で使用した場合、死亡あるいは転移のリスクを低下させることを報告しており、さらに骨以外の転移リスクも低下させることを示した。しかし、このClodronateの再発抑制効果については議論のあるところであり、メタアナリシスでは、死亡あるいは転移のリスクには影響を及ぼさないとしており、コクラン・レビューでも転移リスクを低下させないとしている。したがって、ゾレドロン酸の転移抑制効果についても、今後のさらなる検討が必要と思われるが、ABCSG 12試験の結果は1つの可能性を示唆するものとして注目値する。

その他、アロマターゼ阻害薬と卵巣機能抑制を検討したものとして、SOFT試験あるいはTEXT試験が現在進行中である。また、SOFT試験では、タモキシフェン単剤とLH-RHアゴニスト+タモキシフェンの比較も行われている。術後補助療法として、LH-RHアゴニストとタモキシフェン併用がタモキシフェン単剤に対して優位であるかどうか、明確に示したエビデンスはまだないため、結果が期待される。

2. 閉経後乳癌

閉経後乳癌の補助療法としては、現在はアロマターゼ

阻害薬が主流を占めている。しかし、前述のように、アロマトラーゼ阻害薬の至適投与法や第3世代アロマトラーゼ阻害薬のいずれが優位であるかについて、直接比較したものはまだない。こうした問題については、BIG1-98試験のスイッチ投与群を含めた検討結果や、レトロゾールとアナストロゾールを直接比較したFACE試験などの結果から、さらに明らかになってくると思われる。

Pure-antiestrogenであるFulvestrantは、前臨床試験ではタモキシフェンを上回る腫瘍発育抑制効果を示すほか、タモキシフェン耐性乳癌の発育も抑制することが示されている。臨床試験としては、進行再発乳癌を対象として、タモキシフェンやアナストロゾールと比較されており、ほぼ同等かそれ以上の治療効果が得られている。また、非ステロイド性アロマトラーゼ阻害薬で耐性となった症例に対しても、エキセメスタンと同等の治療効果を示している。したがって、現時点では現行の標準治療とほぼ同等の治療効果を有すると考えられる。現在、CONFIRM試験、FINDER1試験にてFulvestrantの高用量と通常量との比較検討が行われている。また、Fulvestrantとアロマトラーゼ阻害薬の併用について、前臨床試験で、アロマトラーゼ阻害薬の耐性発現を遅らせる効果が指摘されており、これらを踏まえ、FACT、SWOG 0226、SOFEA、Study 0057などの試験も予定されている。

前述のように、ERにはEGFRやHER2のような増殖因子シグナルとの間にクロストークが存在し、ホルモン耐性獲得に関与していると考えられている。そこで、ホルモン療法と増殖因子シグナルを阻害する分子標的治療薬の併用について、いくつかの臨床試験が行われている。

TAnDEM試験ではトラスツズマブ+アナストロゾー

ルとアナストロゾール単独の比較を行っている。その結果、無増悪生存期間や奏効率などでトラスツズマブ併用群が優位であった。また、転移性ホルモン陽性乳癌を対象として、EGFR阻害薬であるゲフィチニブを用い、ゲフィチニブ+アナストロゾール vs プラセボ+アナストロゾールの2群で比較した結果、無増悪生存期間についてゲフィチニブ併用群が有意に良好であった(ハザード比0.55, 95%信頼区間0.32-0.94)。mTOR (mammalian target of rapamycin)阻害薬であるエベロリムスを用い、術前にエベロリムス+レトロゾール vs プラセボ+レトロゾールで比較を行った結果、奏効率は58% vs 47%($P=0.035$)とエベロリムス併用で有意に高率であった。有害事象については、いずれの試験でも、各分子標的治療薬に特有の症状がみられている。アロマトラーゼ阻害薬と分子標的治療薬との併用は、いずれも比較的良好な成績が得られており、今後期待される方法の1つと考えられる。

また、以前より、転移性乳癌を中心として、エストロゲン療法やタモキシフェンなどのホルモン療法を中止した後に、腫瘍縮小を認めることが報告されている。このwithdrawal responseと呼ばれる現象は前立腺癌でも報告されており、現在LH-RHアゴニストを用いて継続投与群と休薬期間を設ける群とで無作為化比較試験が行われている。乳癌では、SOLE試験にて、4~6年の術後ホルモン療法施行後に、さらに5年間、継続してレトロゾールを内服する群と、休薬期間を設けながら内服する群とで比較を行っている。ホルモン耐性克服あるいは副作用低減を図る新たな方法として、興味深い。

(高田正泰・戸井雅和)

文献

- 1) Osborne CK, Schiff R: Estrogen-receptor biology; Continuing progress and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 23: 1616-1622, 2005
- 2) Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, et al: Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 1474-1481, 1999
- 3) Kurosumi M: Immunohistochemical assessment of hormone receptor status using a new scoring system (J-Score) in breast cancer. *Breast Cancer* 14: 189-193, 2007
- 4) Ring A, Dowsett M: Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr Relat Cancer* 11: 643-658, 2004
- 5) Santen RJ, Song RX, Zhang Z, et al: Long-term estradiol deprivation in breast cancer cells up-regulates growth factor signaling and enhances estrogen sensitivity. *Endocr Relat Cancer* 12(Suppl.1): S61-S73, 2005
- 6) Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al: Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 23: 9312-9318, 2005

- 7) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) : Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival ; An overview of the randomised trials. *Lancet* 365 : 1687-1717, 2005
- 8) 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. *Ann Oncol* 18 : 1133-1144, 2007
- 9) Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al : Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes ; The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295 : 2727-2741, 2006
- 10) LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group : Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer ; A meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369 : 1711-1723, 2007
- 11) Lin NU, Winer EP : Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol* 26 : 798-805, 2008
- 12) Prowell TM, Davidson NE : What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today ? *Oncologist* 9 : 507-517, 2004
- 13) Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al : Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer ; Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 98 : 1285-1291, 2006
- 14) Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, et al : Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 3 : 611-617, 1992

化学療法

サマリー

- ・原発性乳癌の周術期治療は、無再発生存率・長期(10年以上)生存率の向上を目指した根治的治療である。
- ・進行再発乳癌の治療は、QOLの維持と延命を目指した延命・緩和治療である。
- ・周術期治療における化学療法の適応は、再発リスクの評価、治療への反応性の予測、全身状態などを検討して判断する。
- ・遺伝子発現プロファイルの解析による再発リスクの評価が試みられている。
- ・周術期化学療法の主軸は、アントラサイクリン系抗癌剤とタキサン系抗癌剤である。
- ・HER2陽性乳癌はトラスツズマブの併用により治療効果の改善が得られる。
- ・術前化学療法の目的は、手術の縮小化、治療反応性に基づく治療の個別化、および新しい治療法の開発である。
- ・治療開始前の腫瘍の特性、あるいは治療開始後早期の治療反応性が個別化を図るうえで重要である。
- ・進行再発乳癌の化学療法は life-threatening あるいはホルモン療法や分子標的治療薬に抵抗性の場合に考慮される。
- ・新規の抗癌剤・分子標的治療薬が現在検討中である。

原発性乳癌を対象とした周術期治療と進行再発乳癌の治療では、治療の目的が異なる。周術期治療の目的は、無再発生存率・長期(10年以上)生存率の向上を目指した根治的治療であるのに対し、再発乳癌の治療の目的は、QOLの維持と延命を目指した延命・緩和治療である。し

たがって、治療計画を立てるうえで、レジメン選択あるいは薬剤投与量などのアプローチが異なってくる。

1. 周術期の治療

周術期治療では、乳癌の再発リスクと全身状態を考慮し化学療法の適応を決定する。具体的には、年齢と閉経の有無、腫瘍径、リンパ節転移の有無、脈管侵襲の有無、組織学的グレード、ホルモン受容体[estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR)]の有無、HER2蛋白の発現(あるいはHER2遺伝子発現)などから再発リスクと治療への反応を推測し、合併症の有無などの全身状態を考慮に入れ、適応を決定する。

代表的なコンセンサス、ガイドラインには、St. Gallen コンセンサス、NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン、「乳癌診療ガイドライン」などが存在する。St. Gallen コンセンサスは、リスク評価あるいは治療コンセプトが理解しやすく頻用される(174,175ページ表2・3参照)。NCCNガイドラインは、樹枝状の形式によって検査・治療方針が詳細に示されている。1つのガイドラインに固執することなく、総合的に検討し、個々の症例に合わせた判断を行うべきである。また、再発リスクの評価法の1つとして、Adjuvant! Onlineというフリーソフトウェアがウェブ上で公開されている(178ページ図3参照)。個々のリスクや治療選択によるメリットが視覚的に捉えやすく、患者への説明の際などには有用である。しかし、これはあくまで補助的なツールであり、Stage Iの症例については予後が悪く示される傾向にあること、欧米人のデータに基づくものであること、HER2に関しては検討に入っていないことを理解したうえで、ここで示される数値を鵜呑みにすることなく、個々の症例で適切にリスクを評価する必要がある。

近年ではさらに、遺伝子発現プロファイルを用いたリスク評価が試みられており、なかには商業ベースで利用可能なものもある。Oncotype DX™は21個の遺伝子発現をRT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction)法で測定し、遠隔転移再発リスクを予測する。ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性の症例が対象となる。パラフィン包埋組織を用いて検査が可能である。対象となる21遺伝子は、16個の癌関連遺伝子と5個の参照遺伝子であり、アルゴリズムに沿って再発スコア(RS)が算出される。RS<18を低リスク、18≤RS<31を中リスク、RS≥31を高リスクとすると、タモキシフェン存在下での10年での遠隔転移再発率は、それぞれ6.8%(95%信頼区間4.0-9.6%)、14.3%(95%信頼区間8.3-20.3%)、30.5%(95%信頼区間23.6-37.4%)となり、低リスク群の再発率は、高リスク群の再発率より、有意に低率となる(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。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。中リスク群に関しては、現在TAILORx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。

一方、MammaPrint®は凍結標本を用いて70遺伝子をDNAマイクロアレイで解析する方法であり、ホルモン受容体の発現に関係なく予後の評価を行うものである。リンパ節転移の有無にかかわらず、Stage I, IIの乳癌症例における後向き解析で、予後不良群は10年生存率が54.6%であったのに対し、予後良好群は94.5%であり、多変量Coxモデルでも独立した予後因子であった。さらに、リンパ節転移陰性の症例においてMammaPrint®はAdjuvant! Online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得られている。化学療法が必要な症例を選別する基準として、MammaPrint®とAdjuvant! Onlineのどちらがより優れているかを比較する試験として、MINDACT試験が現在進行中である。

また、上記のように化学療法の適応を検討するとともに、ホルモン受容体陽性であればホルモン療法を、HER2

陽性であればトラスツズマブの併用を考慮する。周術期の化学療法は再発の抑制と生存の向上を目指したものであり、投与量はある一定のdose intensityを保つことが望ましい。

2. 進行再発乳癌の治療

再発乳癌の治療では、根治を望むことは難しい。Hortobagyiの提唱する治療アルゴリズムに則って、ホルモン感受性である場合は原則としてホルモン療法から開始し、治療抵抗性になった場合に化学療法を考慮する(図1)。しかしながら、life-threateningな状況の場合には化学療法を先行するのが原則である。近年では、ここにさらにトラスツズマブの併用が考慮される。いずれにせよ、患者のperformance status, 前治療, 副作用, 期待される延命効果などを考慮に入れ、QOLの維持・向上を目指した治療が行われる。

このように、周術期治療と再発治療は、治療目的・アプローチの仕方が異なる点があり、それらを理解したうえで適応や治療戦略を検討する必要がある。

1. 周術期の治療

1) 術前化学療法と術後化学療法—メリットとデメリット
NSABP B-18試験, EORTC 10902試験など, 同じレジ

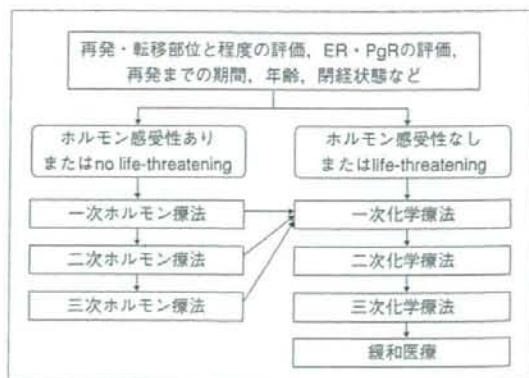


図1 進行再発乳癌の治療アルゴリズム

ER: estrogen receptor, PgR: progesterone receptor
(文献2)より改変, 引用)

表1 術前化学療法と術後化学療法の比較

臨床試験	症例数	レジメン	奏効率(%)	pCR(%)	温存率(%)	無病生存率	全生存率	参考文献
NSABP B-18	1,523	AC	80	13	68	NS	NS	J Clin Oncol, 1997, 1998
EORTC 10902	698	FEC	49	4	37	NS	NS	J Clin Oncol, 2001
Gianni, et al	1,355	AT→CMF	78	23	65	NS	NS	Proc Am Soc Clin Oncol, 2005
Scholl, et al	414	FAC	85	—	31	NS	NS	Eur J Cancer, 1994
Makris, et al	309	MM(M)+Tam	84	10	89	NS	NS	Ann Oncol, 1998
Semiglazov, et al	271	TMF	69	29	38	NS	NS	Ann Oncol, 1994

AC:ドキシソルビシン+シクロホスファミド, FEC:フルオロウラシル+エビルピシン+シクロホスファミド, AT:ドキシソルビシン+バクリタキセル, CMF:シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル, FAC:フルオロウラシル+ドキシソルビシン+シクロホスファミド, MM(M)+Tam:マイトマイシンC+メトトレキサート+ミトキサントロン+タモキシフェン, TMF:チオテパ+メトトレキサート+フルオロウラシル, NS:有意差なし

メンを用いて術前・術後治療を比較した試験により、術前化学療法と術後化学療法では、再発・生存に関して差がないことが示された(表1)。さらに、EBCTCG(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group)のメタアナリシスにおいても、同様の結果が確かめられている。したがって、術前化学療法により手術療法が遅れることについては、その後の再発・生存に悪影響を及ぼすことはないと考えてよい。

術前化学療法の目的は、①腫瘍縮小による温存率の向上、②治療反応性に基づく治療の個別化、③生物試料を用いた研究による新しい治療法の開発であり、これらがそのままメリットとなる。前述の試験においても、乳房温存率は術前化学療法により有意に上昇することが示されている。さらに、術前化学療法により組織学的に腫瘍消失(pathological complete response; pCR)の得られた症例は、その後の予後が良好であることも示されており、術前化学療法における唯一の予後予測因子と考えられている。

術前化学療法の適応については、前述のように再発リスクを推測し、合併症の有無などの全身状態を考慮に入れたうえで、化学療法を要すると判断した場合には、術前化学療法を選択肢の1つとして考慮してよい。またこうした判断には、針生検などによる腫瘍の組織学的診断、あるいはセンチネルリンパ節生検などを用いた腋窩リンパ節転移の評価が必要となる。

術前化学療法の結果、組織学的pCR+n0と判明すれば、きわめて良好な予後が期待でき、術後の治療もless aggressiveで考えてよいし、逆に治療後に癌の遺残している場合には、さらになんらかの治療が必要と思われる。

る。このような治療の個別化(tailoring)は術後療法の設定では難しい。

しかし、術前化学療法は決して全例に有効なわけではない。臨床的抗腫瘍効果は8割ほどである。アントラサイクリンからタキサンへの逐次型レジメンの場合、アントラサイクリン不応例はタキサンに対する反応性も悪く、期待されるpCR率も低い。したがって、初期治療に反応しない症例では手術への移行も含めなんらかの対応が必要である。治療開始前の腫瘍の特性だけでなく、腫瘍の治療反応性を考慮したtailoringを行うことが求められる。治療反応性の確認はその後の治療計画全体に大きく影響する。

また、術前化学療法では治療の前後で生物試料が得られるというメリットがある。生物試料はマンモトーム、コアneedle生検検体などにより採取されるが、最近のテクノロジーによって針生検の小さなサンプルでもさまざまな解析を行うことが可能である。ティッシュアレイ、マイクロアレイ、プロテオミクス解析などの臨床応用を目的とした整備が進んでいる。これらのプラットフォームの上で、新しい治療標的の探索やバイオマーカーの開発が行われている。

2) アントラサイクリン系レジメン

乳癌の術後補助化学療法が確立されたのは、1970年代のことであり、Bonadonnaらによる、いわゆるMillan試験がもとになっている。術後無治療群とCMF(シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル)投与群との比較によって、術後補助療法の有用性が示された。その後、CMFに代わって登場してきたのが、アントラサイクリンを含むレジメンである。

はじめ、NSABP B-15試験により、AC(ドキシソルピシン+シクロホスファミド)の4コースはCMFに劣らず、投与期間が短縮できることが示された。その後もアントラサイクリン系レジメンとCMFとの比較がいくつか行われた。そして、EBCTCGのメタアナリシスによって、アントラサイクリン系レジメンはCMFよりも優位であることが結論づけられた(図2)。また、FASG 05試験では、異なるエビルピシン濃度でのFEC(フルオロウラシル+エビルピシン+シクロホスファミド)が比較され、エビルピシンの用量依存性が示された。さらにNCIC CTG MA.5試験では、FEC(120)とCMFの比較により、FEC(120)の優位性が確認された。こうした経緯を受け、わが国でもエビルピシン100mg/m²が保険適応となり、現在では乳癌化学療法的主力となっている。

アントラサイクリンの投与量は、ドキシソルピシン60mg/m²、エビルピシン100mg/m²を標準用量としている。アントラサイクリンには、蓄積性に心毒性が発生する。ドキシソルピシンとエビルピシンを同用量にて用いた場合、エビルピシンのほうが心毒性は少ないとの報告もある。しかし、エビルピシン90mg/m²とドキシソルピシン60mg/m²が毒性も効果もほぼ同等との報告もあるため優劣つけ難い。ドキシソルピシンで500mg/m²、エビルピシ

ンで900mg/m²を超えない量で投与量を設定することが推奨されている。また、投与開始前には心機能を評価し、心駆出率が50%以上保たれていることを確認する必要がある。

アントラサイクリン系薬剤には嘔気や心毒性などの毒性の問題もあることから、近年、バイオロジカルマーカーに基づく治療効果予測が試みられてきている。NCIC CTG MA.5試験では、FECとCMFの比較検討が行われているが、サブグループ解析にてHER2陽性症例ではFECの優位性を認めるが、HER2陰性症例では両者に有意差を認めないことが指摘された。

トポイソメラーゼII α (TOPO2A)はアントラサイクリンの標的酵素であるが、TOPO2Aの遺伝子とHER2/*neu*の遺伝子は同じ染色体上に近接して存在するため共増幅がみられることがあり、HER2陽性例の約35%にTOPO2Aの共増幅が認められるとされている。そのため、HER2陽性症例ではアントラサイクリンによる治療効果を認めやすいのではないかと考えられている。しかし、TOPO2A遺伝子の増幅とTOPO2A蛋白発現は必ずしも相関せず、他の増殖因子などの影響も受けやすい。また、アントラサイクリンはそれ自体DNA傷害作用も有するため、HER2陰性であってもDNA修復能が低下している場合には治療効果を認めることがある。したがって、現時点ではHER2の状況によりアントラサイクリンの適応を決定することはできないと考えられる。

3) タキサン系レジメン

タキサン系抗癌剤にはパクリタキセル、ドセタキセルがあり、前述のアントラサイクリン系レジメンとの併用において、いくつかの試験で有用性が確認されている。

術後補助化学療法におけるタキサン系抗癌剤の併用として、CALGB 9344試験とNSABP B-28試験は、AC×4サイクル→パクリタキセル×4サイクルとAC×4サイクルとを比較しており、パクリタキセル併用により再発リスクの低下がみられている。さらに、CALGB 9344試験では死亡リスクの低下も認められた。PACS 01試験ではFEC(100)×3サイクル→ドセタキセル×3サイクルとFEC(100)×6サイクルとの比較検討が行われた。それによると、ドセタキセル併用群では再発リスクが17%低下し、有意差を認めている。BCIRG 001試験では、タキサンとアントラサイクリンの同時投与が検討されて

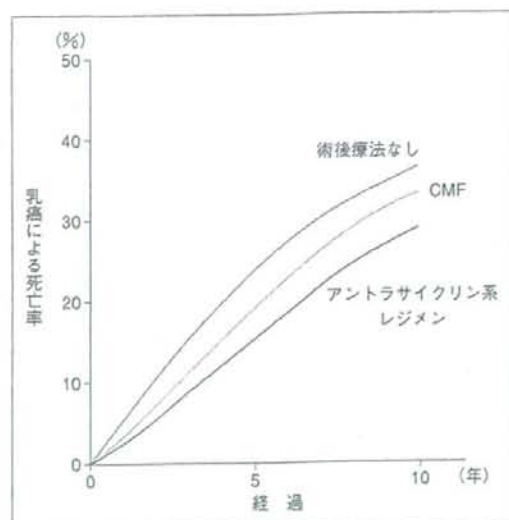


図2 術後補助療法による死亡率の変化
(文献3)より改変、引用)

いる。その結果によると、TAC(ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド)群はFAC(フルオロウラシル+ドキソルビシン+シクロホスファミド)群に比べ、再発リスクは28%、死亡リスクは30%の低下を認めている(表2)。

上記試験のほとんどはリンパ節転移陽性症例を対象としたものであり、これらを含むメタアナリシスでは、タキサン系抗癌剤の併用により、無病生存率は17%、全生存率は15%のリスク低下を認めている。また、このリスク低下はER発現状況、リンパ節転移の個数、年齢、閉経の有無によらず認められている。これは、EBCTCG 2006のメタアナリシスでも同様であり、タキサン系レジメンは無病生存率、全生存率を改善し、さらにER発現状況、年齢によらずリスク低下を認めている。アントラサイクリンなどでは年齢が高齢になるにつれてリスク低下が小さくなる年齢依存性がみられるが、タキサンはこの年齢依存性がみられない点が異なる。また、ER発現状況とタキサンに対する反応性の関係については、上記2つのメタアナリシスではER発現状況によらず有用性が示されているが、CALGB 9344試験ではER+/HER2-のサブグループについてはバクリタキセルの有用性が

否定されている。したがって、現時点ではER発現状況によりタキサンの適応を決定することはできないが、バクリタキセルについては適応を慎重に検討すべきサブグループが存在する可能性がある。

最近、高リスクのリンパ節転移陰性症例を対象として、タキサンの追加効果を示した GEICAM 9805試験の結果が報告された。BCIRG 001試験と同様、TACとFACを比較した試験であるが、リンパ節転移陰性症例のみを対象としていることが特徴である。その結果、5年経過時の解析ではあるが、プライマリーエンドポイントである無病生存率については、TAC群で有意に優れていた(ハザード比0.67, 95%信頼区間0.48-0.94, P=0.0181)。二次エンドポイントである全生存率については、観察期間が比較的短いこともあり有意差を認めるには至っていない。リンパ節転移陰性症例に対するタキサンの追加効果を示した最初の試験としてその意義は大きい。

したがって、少なくともリンパ節転移陽性の症例に対しては、タキサン系抗癌剤の併用が推奨され、リンパ節転移陰性症例に対してもその効果が期待される。また、比較的高齢な症例に対しても適応になりうるものと考えられる。しかしながら、タキサン系抗癌剤を併用する場

表2 術後療法セッティングでのタキサンの主な臨床試験

臨床試験	症例数	レジメン	無病生存率	P値	全生存率	P値	参考文献
アントラサイクリンとタキサンの逐次型レジメン							
CALGB 9344	3,121	AC×4 vs	65	0.0023	77	0.0064	J Clin Oncol, 2003
		AC×4 → T×4	70		80		
NSABP B-28	3,060	AC×4 vs	72	0.006	85	NS	J Clin Oncol, 2005
		AC×4 → T×4	76		85		
PACS 01	1,999	FEC(100)×6 vs	73.2	0.012	86.7	0.017	J Clin Oncol, 2006
		FEC(100)×3 → DX 3	78.4		90.7		
GEICAM 9906	1,248	FEC(90)×6 vs	79.2	0.0009	91.8	NS	Breast Cancer Res Treat, 2005
		FEC(90)×4 → T(wP)×8	86.9		94.5		
アントラサイクリンとタキサンの同時型レジメン							
BCIRG 001	1,491	TAC vs	75	0.001	87	0.008	N Engl J Med, 2005
		FAC	68		81		
アントラサイクリンとタキサンの逐次・同時型レジメン							
BIG 2-98	2,887	A→CMF vs	73	0.051	—	NS	J Natl Cancer Inst, 2008
		AC→CMF vs	73		—		
		A→T→CMF vs	76		—		
		AT→CMF	76		—		

AC: ドキソルビシン+シクロホスファミド, T: バクリタキセル, FEC: フルオロウラシル+エビルビシン+シクロホスファミド, D: ドセタキセル, TAC: ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド, FAC: フルオロウラシル+ドキソルビシン+シクロホスファミド, CMF: シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル, AT: ドキソルビシン+ドセタキセル

合に、逐次型とすべきか同時型とすべきかについては、まだ結論が出ていない。

パクリタキセルとドセタキセルの至適投与スケジュールについては、ECOG 1199試験で検討されている。AC→パクリタキセルとAC→ドセタキセルを各々タキサンの投与スケジュールをqw(weekly)あるいはq3w(every 3 weeks)として比較しているが、これによると有意差はみられていないものの、AC→パクリタキセル/qwとAC→ドセタキセル/q3wの2群にて再発リスクが低い傾向にあった。したがって、パクリタキセルは毎週投与、ドセタキセルは3週ごとの投与が優位な可能性がある。

近年、US oncology 9735試験により、アントラサイクリンとタキサンの直接比較として、ACとTC(ドセタキセル+シクロホスファミド)の比較が行われている。7年経過時点での報告では、無病生存率、全生存率ともにTCが優位であるという結果が得られており、ER、HER2発現状況によらずいずれのサブグループでも効果が認められている。また、この試験ではリンパ節転移陰性症例を約半数含んでいることも注目すべき点である。毒性については、血液毒性がTCに多いが、心毒性はACのほうが多く認められている。したがって、比較的风险の高くない症例、特にアントラサイクリンによるメリットが少ないと思われる症例に対しては、非アントラサイクリン系レジメンとしてTCなどを選択肢の1つとして考慮してよいと考えられる。

4) トラストズマブの併用

術後補助療法としてのトラストズマブの効果を検討した大規模臨床試験としては、NSABP B-31、NCCTG N9831、HERA、BCIRG 006、FinHer試験がある(表3)。

NSABP B-31試験では、AC→パクリタキセル+トラストズマブの2群による比較である。NCCTG N9831試験では、AC→パクリタキセル、AC→パクリタキセル+トラストズマブ、AC→パクリタキセル→トラストズマブの3群での比較である。中間解析において、この2つの試験を合わせて検討した結果が報告されている。比較したのはAC→パクリタキセルとAC→パクリタキセル+トラストズマブの2群についてであり、トラストズマブの順次投与群については検討から外されている。それによると、トラストズマブ追加により再発リスクは52%、死亡リスクは35%の低下がみられた。しかしながら、B-31試験では4.1%、N9831試験では2.9%で心毒性がみられている。

HERA試験は、術前あるいは術後化学療法が施行されている術後乳癌患者を対象とした試験であり、無治療群、トラストズマブ3週ごと1年投与群、トラストズマブ3週ごと2年投与群の3群にて比較検討を行っている。中間解析として、無治療群とトラストズマブ1年投与群が比較された。その結果、トラストズマブ投与により、再発リスクは36%減少し、3年の無病生存率は絶対値で6.3%の改善を認めた。しかしながら、心毒性が0.6%の症例で認められた。

表3 術後療法セッティングでのトラストズマブの有用性

臨床試験	症例数	レジメン	無病生存率を基準としたハザード比(95%CI)	P値	参考文献
NSABP B-31+ NCCTG N9831	3,351	AC→P vs AC→PH	0.48(0.39-0.59)	<0.0001	N Engl J Med, 2005
HERA	3,387	CTx 単独 vs CTx→H	0.64(0.54-0.76)	<0.0001	Lancet, 2007
BCIRG 006	3,222	AC→T vs AC→TH or TCH	0.49(0.37-0.65) 0.61(0.47-0.79)	<0.0001 <0.0002	Breast Cancer Res Treat, 2005
FinHer	232	T→FEC, V→FEC vs TH→FEC, VH→FEC	0.42(0.21-0.83)	0.008	N Engl J Med, 2006

AC: ドキソルビシン+シクロホスファミド, P: パクリタキセル, H: トラストズマブ, CTx: 化学療法(全レジメン), T: ドセタキセル, TCH: ドセタキセル+カルボプラチン+トラストズマブ, V: ビノレルビン, FEC: フルオウラシル+エピドキシビル+シクロホスファミド

BCIRG 006試験は、FISH法にてHER2の増幅が確認された症例を対象としている。AC→ドセタキセルをコントロールとして、AC→ドセタキセル+トラスツズマブ、TCH(ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ)の3群にて比較している。中間解析にて、コントロール群と比較して、AC→ドセタキセル+トラスツズマブにて51%、TCHにて39%の再発リスクの減少がみられた。これらはいずれも有意差を認めていた。心毒性については、AC→ドセタキセル+トラスツズマブ群は他の2群と比較して有意に高率にみられた。

FinHer試験はフィンランドで施行された比較的小規模の試験であるが、アジュバントセッティングにおいて、トラスツズマブの著明な治療効果が示されている。ドセタキセルあるいはビンOREルビンにFEC×3コースを加えたレジメンで、はじめのドセタキセルあるいはビンOREルビンにトラスツズマブを併用した群・併用しない群で比較検討を行っている。トラスツズマブの投与期間は9週間と短期間であり、その後の追加投与は行っていない。その結果、トラスツズマブ併用群は非併用群に比べ、3年後の無再発生存率が高率であり(89% vs 78%)、再発リスクを58%も減少させた。さらに、トラスツズマブ併用は、心駆出率低下や心不全との関連がみられなかったという、良好な結果が得られている。

上記の試験の結果から、HER2陽性の術後補助療法としてのトラスツズマブの有用性が示されている。しかし、その投与期間の問題は未解決であり、さらなる検討を要する。

Buzdarらは、術前治療のセッティングで、トラスツズマブ併用の効果を検討している。パクリタキセル×4サイクル→FEC×4サイクルに、トラスツズマブを併用する群および併用しない群の2群で比較検討を行った。この結果、トラスツズマブ併用群はpCRが65%とかなり高率であり、非併用群との間に有意差を認めており(P=0.016)、当試験は早期に打ち切りとなっている。乳房温存率については、両群間で差はみられていなかった。トラスツズマブ併用により、かなり高率のpCRが得られるが、術前投与が術後投与よりも優位であるかについては直接比較がなく、トラスツズマブを早期から使用することが、生存にどの程度影響を与えるかも不明である。したがって、術前療法での有用性については、さ

らなる検討が待たれるところである。

Lapatinib(本邦未承認)はHER2およびEGFR(HER1)を抑制する効果を有し、トラスツズマブに次ぐ分子標的治療薬として注目されている。再発乳癌に対する検討では、単剤あるいはカペシタビンなどの抗癌剤との併用において、その効果が示されており、トラスツズマブ耐性症例に対する有用性や、脳転移に対する有用性も期待されている。Lapatinibとトラスツズマブの術前療法での直接比較としてNeo-ALLTO試験が、術後療法での直接比較としてALLTO試験が計画されており、結果が期待される。

5) 治療の個別化

治療の個別化は術前化学療法における重要な目的の1つであるが、これには①治療効果予測に基づく個別化、②治療反応性に基づく個別化がある。

JBCRG 01試験ではFEC→ドセタキセルが検討されているが、ER陽性/HER2陰性症例でのpCR率が低く、逆にER陰性/HER2陽性症例でのpCR率が高い傾向がみられている(図3)。術前化学療法による予後の改善という意味ではpCRはサロゲートマーカーとなるため、こうしたバイオロジカルマーカーに基づく治療効果予測は重要である。すなわち、ER陽性/HER2陰性の場合には、年齢・組織学的グレードも考慮したうえで、pCR向上を目指したなんらかの工夫が必要となる。

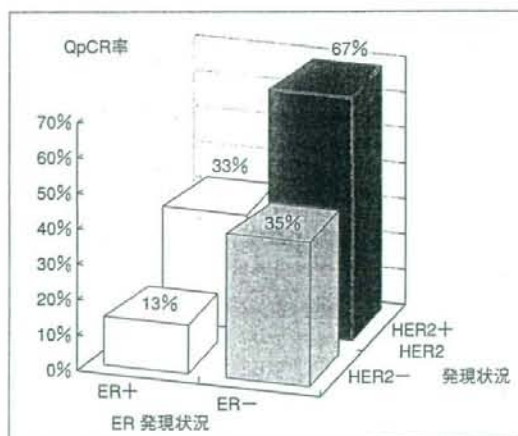


図3 ER、HER2発現状況別のpCR率 (文献12)より改変、引用)

GEPARTRIO 試験では、TAC 2クール施行後の治療反応性がpCRを予測するという推察のもとに、TAC 2クール後の奏効例にはさらにTACを継続し、非奏効例はTACあるいはNX(ビノレルピン+カベシタピン)に無作為に割り付けている(図4)。その結果、奏効例では21.0~23.5%のpCR率であったにもかかわらず、非奏効例では5.3~6.0%と低率であり、治療早期の反応性はpCR予測に有用であることを示している。また、非奏効例では、TACに比較して毒性の比較的軽度なNXへの変更によりpCR率低下を認めず、NXの非劣性も示されている。また、JBCRG 01試験でも、先行レジメンであるFECに対して不応性の場合には、タキサンに対する反応も悪く、pCR率が低くなる傾向がみられている。したがって、治療開始後2コースといった比較的早期での反応性はpCR予測に有用であり、その結果をみてその後の治療計画を再検討することが、pCR率の向上につながる可能性がある。

このように、治療開始前の腫瘍の特性、あるいは治療開始後の反応性により個別化を図ることが可能となるということが、術前化学療法における大きなメリットの1つである。

6) 治療の効果判定

術前化学療法の主要な目的の1つは、治療に対する反応性の確認であるが、治療中の効果判定の方法については、統一されたものがないのが現状である。

MRIは病変の広がりや診断するうえで、最も感度の高い検査の1つであり、マンモグラフィに比較しても効果判定における正診率が高いことが示されている。したがって、治療開始前に、MRIにて病変の広がりを正確に把握しておくこと、治療後にMRIにて病変のサイズの変化や残存する病変の広がりを検討し、術式を決定することが重要である。

また近年では、FDG(fluorodeoxyglucose)-PETを利用し、術前化学療法に対する治療反応性を予測する方法も検討されてきており、治療1クール終了時のSUV(standardized uptake value)の減少率から、治療効果が予測可能(感度90~100%, 特異度74~85%)であるという報告もみられる。

2. 進行再発乳癌の化学療法

1) アルゴリズム

前述のように、遠隔転移を起こした転移性乳癌において治療を得ることは困難である。したがって、転移性乳

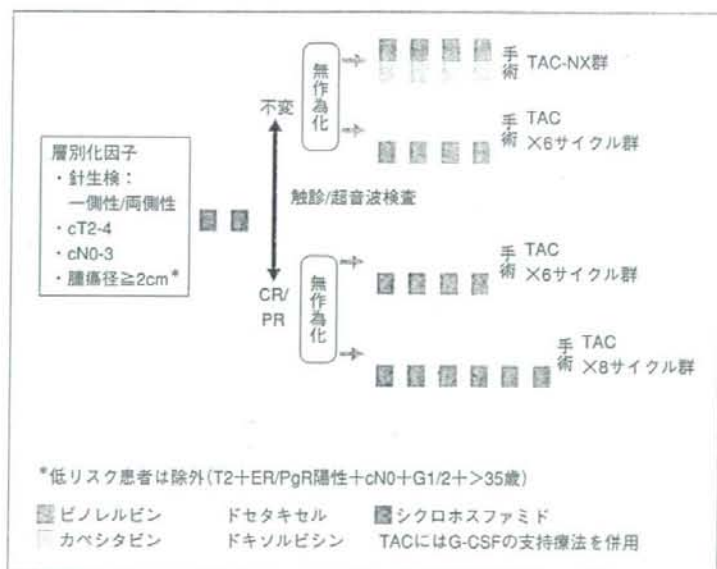


図4 GEPARTRIO 試験のデザイン
 TAC: ドセタキセル+ドキソルピシン+シクロホスファミド, NX: ビノレルピン+カベシタピン, CR: 完全寛解, PR: 部分寛解, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

癌に対する化学療法の主な目的は、癌のコントロール、症状緩和、QOLの維持・向上である。すでに述べたように、Hortobagyiの提唱する治療アルゴリズムを基本とし、化学療法はlife-threateningな状況、あるいはホルモン療法などに抵抗性の場合に考慮する。その際、奏効率や無進行期間が良好であるというエビデンスの存在する治療法から選択する。患者のperformance status、前治療、副作用によるQOLの問題、期待される延命効果などを考慮に入れて、総合的に治療戦略を検討する必要がある。また、腫瘍のheterogeneityの問題から、原発巣と転移再発巣の腫瘍プロファイルが異なることもあり、採取可能なものであれば再発巣の組織診断を行い、ER、PgR、HER2の状況を確認しておくことが推奨される。

2) 単剤投与と併用投与

前述のように、進行再発乳癌に対する化学療法の目的は、QOLを維持しながらの延命である。したがって、病勢の進行の程度と全身状態によって、化学療法をどの程度集中的に行う必要があるのかを検討する必要がある。

コクラン・ライブラリーレビューにおいて、化学療法の単剤投与と併用投与が比較検討されている。それによると、併用投与は全生存率(ハザード比0.88, 95%信頼区間0.83-0.94, $P < 0.0001$), 病勢進行までの期間(TTP)(ハザード比0.78, 95%信頼区間0.73-0.83, $P < 0.00001$), 奏効率(ハザード比1.28, 95%信頼区間1.15-1.42, $P < 0.0001$)のいずれも単剤投与より優れていた。有害事象については、好中球減少、脱毛、嘔気・嘔吐が併用投与で強くみられた。したがって、併用投与は毒性が強いが生存期間の延長をもたらすことが示された。

しかし、対象としている化学療法の内容や用法・用量が異なることから試験間のheterogeneityが大きく、すべてにこの結果があてはまるとは限らない。実際、タキサン単剤投与と非アントラサイクリン、非タキサン併用投与の比較を行ったサブグループ解析では、タキサン単剤投与が優っている。

したがって、化学療法を単剤投与とするか併用投与とするかは、病勢の進行の程度、患者の全身状態、予測される予後などを総合的に検討したうえで決定する必要がある。

3) 一次治療

ファーストラインとしては、アントラサイクリン系抗癌剤あるいはタキサン系抗癌剤が推奨される。アントラサイクリンはドキソルビシンあるいはエピルビシンであり、単剤で35~50%、FACあるいはFECなどの多剤併用療法で20~60%の奏効率を認める。前述のコクラン・ライブラリーレビューでは、全生存率は単剤投与と併用投与で有意差がみられないものの、TTPおよび奏効率で併用投与が優っている。しかし、前治療としてすでにアントラサイクリンを使用している場合が多く、詳細な病歴聴取が必要である。アントラサイクリンの重要な副作用に心毒性がある。心毒性は蓄積性に発生し、ある一定の累積投与量を超えると、心収縮能低下から心不全に至る可能性がある。投与前には心エコーにて心機能を確認し心駆出率が50%以上保たれていることを確認する必要がある。総投与量としては、エピルビシン800~900mg/m²、ドキソルビシン450~500mg/m²までの範囲にとどめるべきである。

タキサン系抗癌剤はパクリタキセルあるいはドセタキセルである。前述のように単剤投与での有用性が示されているが、カベシタピンやゲムシタピンなどの併用投与の有用性も示されている。至適投与方法については明確なエビデンスはないが、パクリタキセルは毎週投与(80~100mg/m²)、ドセタキセルは3週ごと投与(60~100mg/m²)で使用することが多い。奏効率は20~60%である。パクリタキセルとドセタキセルには不完全な交叉耐性があり、パクリタキセル耐性の約25%がドセタキセルに反応するといわれている。副作用は、パクリタキセルは末梢神経障害、筋肉痛、関節痛、アナフィラキシーなどである。ドセタキセルは浮腫、倦怠感などである。アレルギー反応の予防に、ステロイドの前投与を行う。

最近では、パクリタキセルのdrug delivery system製剤として、ABI-007などが臨床試験にて検討されている。パクリタキセルは水難溶性であり、溶解液としてヒマシ油の一種であるCremophor® EL (CEL)を必要としていた。しかし、CEL自体が、アレルギー反応を惹起したり、骨髄毒性を有することが報告されている。ABI-007により、CELを使用する必要がなくなり、さらにenhanced permeability and retention (EPR)効果により選択的に腫瘍に集積することも期待されている。