

はじめに

Introduction



戸井 雅和

Masakazu Toi

京都大学医学部附属病院乳癌外科

原発性乳癌の約7割はホルモン受容体を発現し、本来ホルモン感受性を有する。ホルモン受容体陽性の乳癌はホルモン療法に反応するが、その効果にはかなり大きなグラデーションがある。また、ホルモン感受性は腫瘍の進展とともに低下し、晩期の癌では効果が少ない。

ホルモン療法は乳癌の発症予防、再発予防などにおいては非常に大きな力を発揮する。抗エストロゲン剤 tamoxifen は、数ある固形癌の治療薬のなかでも腫瘍特異性、再発抑制効果においてもっとも優れた薬剤のひとつといわれ、現在の分子標的治療薬の臨床開発モデルにもなっている。癌の治療だけでなく、癌の予防にも用いられる。

100年以上の臨床研究の歴史を有する乳癌のホルモン療法であるが、現在も進化を続けており、つぎつぎと新しい診療概念や治療法、手法がでてくる。それらは散発的に出るのではなく、一定の脈絡を保ちながら系統的に現れる。理詰めで、科学的で、息が長く、完成に数百年を要するヨーロッパの建造物の感がある。さて本特集では、現在の乳癌のホルモン研究に関するトピックス、課題、将来展望が取り上げられた。基礎から臨床への展開、効果予測と耐性などトランスレーショナルな側面と、化学療法との関連性を含む術前術後の補助療法、骨の問題などの臨床的側面に大別されるが、いずれもいまの乳癌のホルモン療法を考える、あるいは行うにあたって、必要不可欠な情報が含まれている。

ホルモン感受性は単にホルモン療法において重要であるだけでなく、その他の治療法においても大切である。化学療法の効果に深く関与し、基礎的には抗HER療法や抗血管新生療法の効果にもかかわることが指摘されている。ホルモン療法を理解することは、その他の治療法を理解することにもつながる。

はじめに

Introduction



戸井雅和

Masakazu Toi

京都大学大学院医学研究科外科学講座乳腺外科学

現在開発中、あるいは今後開発が予定されている薬剤の大多数がいわゆる分子標的治療薬である。臓器別にみれば、血液、乳腺、消化管の腫瘍等では一標的複数治療薬の時代に入っている。すでに確立された治療法では治療の適性化と個別化、そして耐性への対応が最重要の課題であり、そのなかで新たな治療標的を模索し、新規治療法を開発することが一般的に行われるようになった。一見すると従来型の薬剤開発とあまり差がないように見えるが、対象となる主要な標的が定まっている場合の治療法開発の速度は驚くほど速い。HER2 陽性乳癌に対する治療を例にとれば、抗 HER2 抗体 trastuzumab が臨床導入されて以降、それまで最も予後不良であった乳癌サブグループが、むしろ予後良好の範疇に加えられるようになり、HER 受容体 tyrosine kinase 阻害剤 lapatinib の導入によって、乳癌のなかでも最も治療率の高いサブグループになるのではないかとこの推測が現実味を帯びている。同時に、化学療法との併用を必要とする癌と必ずしも併用を必要としない癌との識別や、投与期間の検討、さらにはコストの問題等が、新規薬剤の開発による治療効果の追求とともに真剣に討議されるようになった。この数年間の変化には本当に目を見張るものがある。

このような分子標的治療法に関する治療の適性化、治療個別化の探求、効率性への配慮は、状況は異なるにしろ、各治療法、各領域で一斉に始まっている。したがって、臨床試験においても、単に抗腫瘍効果や生存に関する検討だけでなく、付随研究、なかでも proof of concept に関わるような translational research を含む試験が、著しく増加している。理詰めの臨床試験が増えてきたとも言えるかもしれない。そのような観点から、様々な治療法開発の現状、最先端をみることはおおいに興味深いと考えられる。

抗VEGF療法(乳癌)

—原発性乳癌に対する治療応用が視野に

Anti VEGF therapy



戸井雅和

Masakazu Toi

京都大学大学院医学研究科外科学講座乳癌外科学

◎抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 療法をどのように臨床応用するか、現在の重要な課題である。HER2 発現のような癌と正常との間の大きな threshold は存在せず、タキサンを中心とする化学療法との併用、HER2 陽性乳癌における trastuzumab との併用、ホルモン受容体陽性乳癌におけるホルモン療法との併用が原発性乳癌の臨床試験において検討されている。なかでも軸となる治療法がないホルモン受容体陰性、HER2 陰性の乳癌に対する有用性が期待されている。効果の予測はまだ難しく、効果のモニタリングが種々のアッセイ系を用いて試みられている。併用抗癌剤の選択、投与期間、投与のタイミングなどに関するさまざまな角度からの検討も行われている。

Key word 抗VEGF療法, 乳癌, ホルモン

Vascular endothelial growth factor (VEGF) の乳癌における重要性が指摘されて数十年になる。再発乳癌における臨床試験、有用性の検証を経て、現在では原発性乳癌、なかでも確立された治療法がまだなくもっとも治療困難な乳癌の亜群である triple negative (estrogen receptor negative : progesterone receptor negative, HER2 negative) 乳癌に対する有用性を検討する臨床試験がスタートしようとしている。

乳癌治療全体を通して非常に重要な試みであり、今後の乳癌治療法開発全体にも大きな影響を与える臨床試験である。過去の成績からみれば効果を期待できるが、一方で課題や問題点も指摘されている。これらの現状について展望も踏まえながら考察する。

乳癌の予後とVEGF

VEGF は種々の固形癌で高発現することが知られていたが、予後因子としての意義については1994年ごろから指摘され、1990年代後半にほぼ確立した。ELISA法を用いた検討から、リンパ節転

移を有さず全身治療を行っていない原発性乳癌における腫瘍組織内 VEGF 蛋白発現量が、有意の独立した予後因子になることが証明された。また、リンパ節転移を有する癌でも予後因子になることが指摘されてきたが、術後の薬物療法との関連性においてきめ細かく考える必要があることも同時に判明した。たとえば、ホルモン療法存在下では VEGF 発現はホルモン療法耐性に関与する傾向があり、化学療法では種類などによってその臨床的意義が異なる可能性がある^{1,2)}。最近、高用量化学療法施行時の VEGF の意義が報告されたが、治療対象に偏りがあるにせよ、腫瘍組織内微小血管密度は有意の予後因子であったが、VEGF はそうではなかったと報告されている³⁾。

ホルモンとVEGF

ホルモン依存性増殖と VEGF 発現が密接に関与することは以前から指摘されており、estradiol 刺激により VEGF 系の活性化が起こることはよく知られている。培養細胞系では estradiol の除去は VEGF 産生抑制を惹起する。Anti-estrogen,

selective estrogen receptor modulator (SERM) と接触すると、VEGF の産生低下よりも細胞外への分泌抑制が起こる。興味深いことに、VEGF の強力な内因性阻害蛋白である soluble VEGF receptor (sVEGFR1) の挙動で、estradiol 除去時、SERM 接触時 VEGF とはまったく逆の挙動を示す⁴⁵⁾。したがって、血管新生の主要なプレイヤーである VEGF のアクセラとブレーキがホルモン療法時には連動して機能している。また、乳癌細胞が VEGFRs を発現していることも重要な知見である。

原発性乳癌を対象に VEGF と sVEGFR1 の臨床的意義を検討した研究では、VEGF と sVEGFR1 の意義はホルモン受容体陽性の乳癌と陰性の乳癌では異なり、ホルモン受容体陽性乳癌では VEGF の予後因子としての意義は明確であったが、sVEGFR1 は有意の予後因子ではなかった。ホルモン療法の存在下での解析であり、ホルモン療法の影響がもっとも示唆される。VEGF はホルモン療法耐性に密接にかかわることが臨床的にも示唆される。他方、ホルモン非依存性の乳癌では VEGF も sVEGFR1 いずれも強力な予後因子であった。VEGF 発現は予後不良、sVEGFR1 過剰発現は予後良好の指標である。これらを組み合わせ、比をとると VEGF が高く sVEGFR1 が低い症例はきわめて予後不良であった。このような腫瘍では VEGF 系がきわめてドミナントに機能していることがう

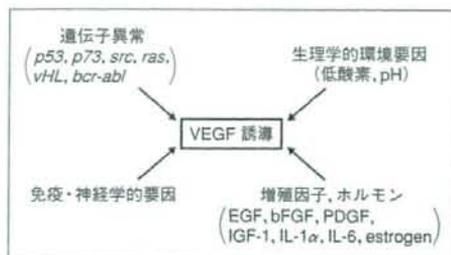


図 1 VEGF の誘導

かがい知れる。なお、sVEGFR1 の発現量は VEGF のそれと平均値において変わらない。したがって、ヒトの乳癌組織内においては、すでに内因性阻害蛋白が相対的に優位である腫瘍が少なからず存在する。sVEGFR1 の VEGF に対する親和性は非常に高いため、組織中に存在する sVEGFR1 が何らかの修飾を受けず作用しているとすれば、VEGF を中和できる量が存在していることになる⁶⁾(図 1, 2)。

抗 VEGF 療法

抗 VEGF 療法には大きく、細胞の外で VEGF を中和する方法と、VEGF 受容体の機能を抑制する方法がある。前者は抗体や VEGF をトラップする分子で、大分子量である。VEGFR 阻害は受容体チロシンキナーゼ阻害を主体とする低分子阻害剤で

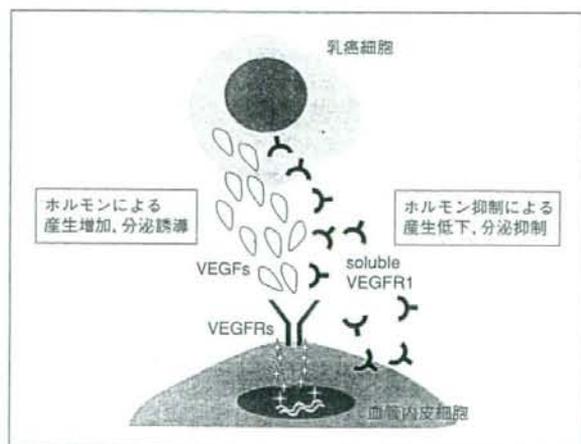


図 2 VEGF とホルモン

あつて、したがって、特異性の面では VEGF 受容体だけを抑制するのではなく、しばしば他の受容体や分子のチロシンキナーゼも阻害する。マルチチロシンキナーゼ阻害剤として、複数の受容体を同時に抑制することを目的としているものもある。臨床開発においてはその詳細はきわめて重要で、とくに platelet derived growth factor receptor (PDGFR) のように周皮細胞や血管透過性、さらには組織間質圧などに密接にかかわる分子が調節される場合には毒性面、また化学療法剤との併用の場合には腫瘍内薬物濃度に大きな影響を与えるため、注意が必要である。

抗 VEGF 療法に共通して出現する毒性は、高血圧などの血管性の異常、耳鳴りや頭痛などの中枢神経系の症状、腎に関する毒性、また出血などで、単剤で使う場合にはこれらが dose-limiting となる。一方、どれほどの薬物濃度があれば十分な効果を期待できるか、biological optimal dose はかならずしもよくわかっていない。とくに抗体療法の場合、重要な課題と考えられている。

再発乳癌での成績

乳癌における抗 VEGF 療法の臨床開発は単剤の効果が限られたものであったため、併用が主体となった。中和抗体 bevacizumab 併用はまず、capecitabine との間で行われた。当時の状況においてアンストラサイクリン、タキサン既治療例で検証することが妥当と考えられたためである。実験的にはタキサンとの併用が強力であることを示す知見がすでに多数存在していた。Capecitabine との併用試験は抗腫瘍効果においては有意の併用作用を示した⁷⁾。したがって、けっしてネガティブトリアルではないが、病勢増悪までの期間などの生存に及ぼす影響は有意とはいえず、明らかな予後延長効果は証明されなかった。しかし、安全性はおおむね問題ないことが確認され、再発乳癌の 1st-line 治療においてタキサン、weekly paclitaxel との併用効果を検証する試験が企画遂行された。この試験においては抗腫瘍効果、生存に及ぼすインパクト双方において有用性が確認され、乳癌における bevacizumab の有用性がほぼ確立したといえる。Bevacizumab に続いて VEGF trap の臨床開

発も進んでいる。Genetic engineering による作成された大分子阻害剤であるが、bevacizumab とは異なる活性を示す可能性もあり、今後の展開が興味深い⁸⁾。

低分子阻害剤では sunitinib, axitinib, TSU6668 などの臨床開発が再発乳癌を対象に精力的に行われている。そのなかで sunitinib は、アンストラサイクリン、タキサン既治療例で単剤でありながら高い有用性を示している。毒性もあるため化学療法の併用においてある程度制限があるかもしれないが、きわめて有望である。TSU compound はタキサンとの併用が検証されている。Axitinib は、VEGFR のほかに PDGFR, cKIT なども抑制するチロシンキナーゼ阻害剤である。2007 年のアメリカ臨床腫瘍学会で、ドセタキセルとの併用に関する比較試験の成績が公表された。168 例が検討され、抗腫瘍効果はドセタキセル群 23% に対し axitinib 併用群 40% で有意に良好な成績が得られた。しかし、生存に及ぼす影響に関してはこれまでのところ有意には至っておらず、効果の持続性に関する課題が指摘された。最近報告された基礎実験によると、axitinib 治療は腫瘍血管の退縮を強力に誘導する。しかし、薬剤接触を止めると腫瘍血管は急速に新生し 1 週間ほどで元に戻ってしまうという。腫瘍血管の退縮と回復新生はきわめてダイナミックに行われていることが知れる⁹⁾。

臨床的に考察すると、いわゆる drug-off の期間では急速な腫瘍血管のリカバリーが起こっている可能性がある。また、抗癌剤はアポトーシスを惹起する一方で、血管新生を誘導するメカニズムを活性化することも知られている。したがって、drug の on-off をどのように計画するか、前述の biological optimal dose と密接に関係するが再度慎重に考慮する必要がある。

原発性乳癌における検討、臨床試験

原発性乳癌に対しては比較的大きな腫瘍を対象に術前の治療が試みられてきた。効果もさることながら最近、きわめて興味深い translational research の結果が報告された。Bevacizumab 接触により VEGFR のリン酸化が顕著に抑制され、腫瘍のアポトーシスの誘導が生じていた。短期間の接触では

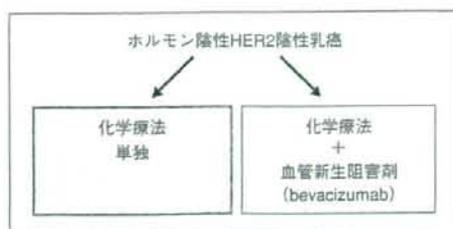


図 3 BEATRICE試験

表 1 Bevacizumabの臨床試験

・ AVADO and RIBBONI	taxane or anthra. +/- bevacizumab (HER2-ve 1st line 再発乳癌)
・ AVEREL	trastuzumab + docetaxel +/- bevacizumab (HER2+ve 1st line 再発乳癌)
・ E5103 BEATRICE	chemotherapy +/- bevacizumab (Her2-ve PBC) (triple-negative 原発性乳癌)
・ BETH	trastuzumab + chemo. +/- bevacizumab (HER2+ve 原発性乳癌)

あるが、proof of concept 研究として意義深い結果である。

術後の検討についてはさまざまな臨床試験が企画され、すでにいくつかの試験が進行している。大規模試験としては、冒頭に触れた triple negative を対象に化学療法との併用の有用性を検証する試験、HER2 陰性を対象として同様に化学療法上乗せ、ホルモン療法上乗せを検証する試験、そして HER2 陽性乳癌を対象に trastuzumab との併用を検証する試験などがある。3 年ほどで結果はでてくるであろう(図 3、表 1)。

課題、問題点

課題としては、まず optimal biological dose をどのように考えるか、モニターするかの問題が大きい。かならずしも抗 VEGF 療法に限った問題ではないが、それぞれの標的に応じてこの問題は考える必要がある。最近では circulating endothelial cell や circulating endothelial progenitor cell の挙動をモニターして血管新生の抑制の度合いを測定しようとする試みが進んでいる。これは血管新生阻害剤の drug-off やリバウンドとの問題にも直結し、循環血液中の内皮関連細胞を測定することで、血管新生阻害療法を調節しようとする戦略である。血管新生阻害による癌のメトロノミック治療

とも密接にかかわる¹⁰⁾。

投与期間の問題も重要である。上述のメトロノミック治療の概念からすれば、ある程度長期の投与が必要である。現在の原発性乳癌に対する臨床試験では、bevacizumab の投与期間は多くが 1 年としている。一方、最近公表された再発乳癌を対象にした beyond disease progression に対する bevacizumab 投与の有用性をみる観察試験では、病勢が増悪しても長期に bevacizumab 投与を行った症例、あるいは行いえた症例の予後は病勢増悪時に bevacizumab 投与を終了した症例に比べ有意に良好である。乳癌ではホルモン療法の投与期間は最低 5 年が必要と考えられている。Trastuzumab の至適投与期間がどれほどかについては現在種々の臨床試験が進行している。投与期間の問題は血管新生阻害剤においては crucial な課題であり、今後検討すべきと考える。

文献

- 1) Toi, M. et al.: Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Lancet Oncol.*, 11: 667-673, 2001. (review)
- 2) Gasparini, G. et al.: Angiogenic inhibitors: a new therapeutic strategy in oncology. *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 11: 562-577, 2005. (review)
- 3) Nieto, Y. et al.: Prognostic analysis of tumour angi-

ogenesis, determined by microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor, in high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Br. J. Cancer*, **97** : 391-397, 2007.

- 4) Garvin, S. and Dabrosin, C. : Tamoxifen inhibits secretion of vascular endothelial growth factor in breast cancer *in vivo*. *Cancer Res.*, **63** : 8742-8748, 2003.
- 5) Elkin, M. et al. : An angiogenic switch in breast cancer involves estrogen and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. *J. Natl. Cancer Inst.*, **96** : 875-878, 2004.
- 6) Bando, H. et al. : Association between intratumoral free and total VEGF, soluble VEGFR-1, VEGFR-2 and prognosis in breast cancer. *Br. J. Cancer*, **92** : 553-561, 2005.
- 7) Miller, K. D. et al. : Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **23** : 792-799, 2005.
- 8) Baka, S. et al. : A review of the latest clinical compounds to inhibit VEGF in pathological angiogenesis. *Expert Opin. Ther. Targets*, **6** : 867-876, 2006. (review)
- 9) Mancuso, M. R. et al. : Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J. Clin. Invest.*, **116** : 2610-2621, 2006.
- 10) Shaked, Y. and Kerbel, R. S. : Antiangiogenic strategies on defense : on the possibility of blocking rebounds by the tumor vasculature after chemotherapy. *Cancer Res.*, **67** : 7055-7058, 2007. (review)

Herceptin (Trastuzumab)

山城 大泰 戸井 雅和*

[Jpn J Cancer Chemother 34(8):1173-1176, August, 2007]

Herceptin (Trastuzumab): Hiroyasu Yamashiro and Masakazu Toi (Dept. of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University)

Summary

Trastuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody directed against HER2. Several issues about its optimal use, mechanism of action or resistance still await convincing answers. Results of large-scale randomized trials and preclinical study might answer these questions. This review summarizes current knowledge about trastuzumab treatment. **Key words:** Breast cancer, Trastuzumab, HER 2 positive, Treatment, Corresponding author: Hiroyasu Yamashiro, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawara-cho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

要旨 trastuzumab は HER 2 に対する分子標的治療薬で、HER 2 陽性の再発・進行乳癌に広く使用されているが、その最適な使用方法や作用機序、耐性のメカニズムなどは十分には解明されていない。大規模臨床試験や基礎実験の成果が次々に報告されてきており、これらの疑問に対する解答が見いだされつつある。本稿では trastuzumab に関する最近の知見を紹介する。

はじめに

trastuzumab は HER 2 (human epithelial growth factor receptor 2) を標的とする分子標的治療薬である。本邦では進行・再発乳癌に限って使用が認められているが、NCCN のガイドラインではすでに HER 2 陽性乳癌の術後補助療法に組み入れられており、日本でも 2007 年秋ごろから術後補助療法での使用が認められるのではないかと期待されている。本稿では trastuzumab に関する最近の話題について紹介する。

I. 補助療法試験

trastuzumab に関する術後補助療法での大規模臨床試験 (HERA¹⁾, NSABP B-31, Intergroup N 9831²⁾, BCIRG 006³⁾, FinHer⁴⁾など) が行われている (表 1)。2005 年に公表された第 1 回の中間解析の結果、primary endpoint である無病生存率 (DFS: disease free survival) における trastuzumab 併用療法の優位性が報告された。

全生存 (OS: overall survival) は NSABP B-31 と

Intergroup N 9831 の複合解析で最初に報告され、観察期間 2 年で AC (doxorubicin/cyclophosphamide) 群の 91.7% に比べ、AC→PH (paclitaxel/Herceptin[®]) 群では 94.3% で HR (hazard ratio) は 0.67 (p=0.015) で有意に改善していた。

他の試験でも OS を含めて追加報告が行われてきた。HERA 試験では 3 年間の OS は経過観察群と trastuzumab 治療群でそれぞれ 89.7% と 92.4%、HR は 0.66 (p=0.0115) で有意に生存期間の延長が認められた。BCIRG-06 試験ではコントロールである AC→D (docetaxel) 群に対して、AC→DH では OS: 92%、HR: 0.59 (p=0.0007)、DCb (carboplatin) H では OS: 93%、HR: 0.47 (p=0.0096) とハーセプチン治療群で OS が有意に改善していた。なお、AC→DH 群と DCbH 群の間では差がなかった。

trastuzumab の補助療法については、① 至適投与時期 (術前か術後か)、② 併用薬剤、③ 同時投与か逐次投与か、④ 至適投与期間 (2 年か 1 年かそれより短期でもよいのか) などの疑問があげられるが、これらの臨床試験の結果によって解決されていくものと思われる。

表 1a Trastuzumab の補助療法試験の中間解析結果

試験	患者数	コントロール群	試験群	DFS の HR (95%CI)	p 値	OS の HR	p 値
HERA	5,090	CT	CT→H	0.54 (0.43~0.67)	<0.0001	0.66	p=0.0115
NSABP B-31	2,130	AC→P	AC→PH	0.48 (0.39~0.59)	<0.0001	0.67	p=0.015
Intergroup N 9831	3,050	AC→P	AC→PH	(B-31 と N 9831 の複合解析)			
BCIRG 006	3,150	AC→D	DCbH	0.61 (0.47~0.79)	0.00015	0.666	p=0.017
			AC→DH	0.49 (0.37~0.65)	<0.0001	0.59	p=0.004
FinHer	232	V→CEF	VH→CEF	0.46 (0.21~0.83)	0.0078		

表 1b Trastuzumab の補助療法試験の心機能障害

試験	患者数	ベースライン LVEF (%)	コント ロール群	試験群	CHF 発生率 (%)		心関連死	
					コントロール群	試験群	コントロール群	試験群
HERA	5,090	>55	CT	CT→H	0	0.6	1	0
NSABP B-31	2,130	>50	AC→P	AC→PH	0.8	4.1	1	0
Intergroup N 9831	3,050	>50	AC→P	AC→PH	0	2.9	1	1
BCIRG 006	3,150	>50	AC→D	DCbH	0.4	0.4	0	0
				AC→DH		1.6		0
FinHer	232		V→CEF	VH→CEF	1	0	0	0

II. 心機能障害

CHF (congestive heart failure) は trastuzumab の重篤な副作用の一つで anthracycline 系薬剤との併用で発生頻度が上昇することが知られている。trastuzumab 治療による CHF 発生の機序はまだ十分には解明されていないが、trastuzumab の補助療法試験における心機能障害に関する結果が報告されてきている (表 1b)。化学療法後に trastuzumab が投与される HERA 試験や、anthracycline を使用しない BCIRG-06 試験の DCbH 群では CHF の発生率は低くなっている。anthracycline を使用する B-31 や N 9831 試験で心機能障害が多いことは、trastuzumab の併用薬剤の選択や、逐次投与か同時投与かといった問題を考える点で重要と思われる。

III. 進行再発治療

Hermine 試験は転移性乳癌の trastuzumab 治療において、病勢進行後も trastuzumab を継続したほうがよいかどうかという臨床上の疑問に対する答えになるかもしれない。trastuzumab と paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, capecitabine など併用した一次治療を受け、病勢進行が認められた転移性乳癌患者を対象として行われたこの試験の結果、病勢進行までの期間 (TTP) の中央値は、trastuzumab を中止した群で 7.1 か月、継続した群で 10.2 か月、OS は中止群で 16.8 か月、継続群では中央値に達していないが有意な延長が認められた (図 1)。HER 2 陽性転移性乳癌患者では trastuzumab 治療の病勢進行後も trastuzumab を継続すべきであることが示

唆された。

HER 2 陽性転移性乳癌に対する trastuzumab と docetaxel 併用療法の第 II 相臨床試験 (M 77001 試験) の結果 OS が有意に延長する (OS の中央値は併用群 31.2 か月 vs trastuzumab 単独群 22.7 か月, $p=0.0325$) ことが報告されている⁹⁾。一方 capecitabine (X) は docetaxel との併用、trastuzumab との併用でそれぞれ有用性、安全性が確認されていることから、HDX 療法と HD 療法を比較する第 II 相試験、CHAT 試験が行われた。primary endpoint である HDX 群 71%、HD 群 73%といずれも高かった。TTP は HDX 群で 18.2 か月、HD 群では 13.8 か月で有意な延長が認められた (図 2)。

IV. Trastuzumab の効果予測因子、耐性因子、作用機序

trastuzumab の効果予測因子は HER 2 であるが、HER 2 シグナルに関連する因子は効果や耐性の予測因子となる可能性がある。リンパ節転移陽性乳癌に対する術後補助療法 (AC vs AC→P) の NSABP B-28 試験の結果から、HER 2 と cMyc は独立した予後因子であることが示されており¹⁰⁾、NSABP B-31 試験のサブ解析では HER 2 と cMyc がともに過剰発現している患者では trastuzumab の有効性が高かった。cMyc のアポトーシス誘導機能が活性化されるためではないかと推測されている。

PTEN が減少すると PI 3/Akt シグナルを活性化させ trastuzumab の効果を限弱させることが報告されており¹¹⁾、PET の欠損している乳癌では trastuzumab + paclitaxel 治療に対する反応性が劣ることが報告されてい

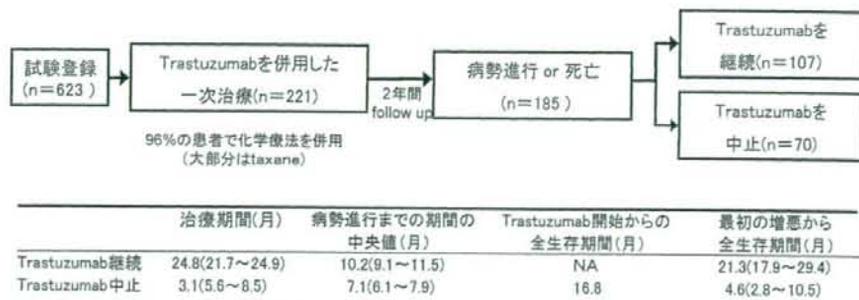
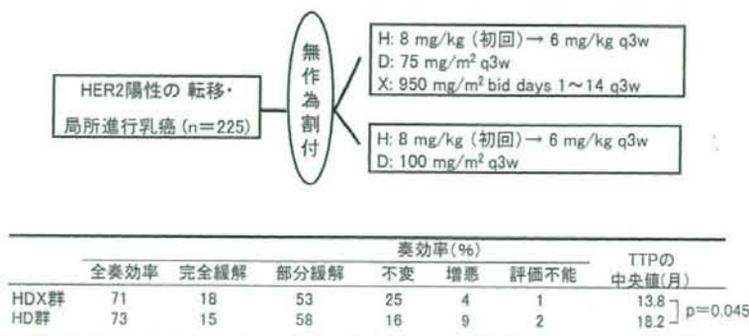


図1 Hermine試験のデザインと結果

図2 CHAT試験の試験デザインと結果
HDX群とHD群ではDの量が異なる。

る。

HER2同様PI3K/AktやRas/MAPKシグナル伝達系を介するIGF1R (insulin-like growth factor I receptor) は、HER2との相互作用—いわゆる“cross talk”が存在することが報告されている⁹⁾。trastuzumabとvinorelbineを使用した術前化学療法試験ではIGF-1の発現している患者群では奏効率が低く、IGF-1発現とtrastuzumab治療抵抗性の関係が報告されている⁹⁾。

trastuzumabの作用機序は、①HER2を介して継続的に生じる細胞増殖シグナルの抑制、②HER2受容体の細胞内移行および分解の促進、③血管内皮成長因子やその他の血管形成因子の減少、などの他に④ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity) の関与があり注目されている。ADCC活性の主体をなすNK (natural killer) 細胞は、細胞表面のFcγ受容体を介して抗体のFc部に結合するが、抗体内のオリゴ糖鎖を改変することで、NK細胞との結合力が増強することが報告された¹⁰⁾。trastuzumabの297番目のアスパラギン酸に結合しているfucoseを除去したtrastuzumabを使用するとADCC活性が増強することが報告されている¹¹⁾。

V. 分子標的治療薬との併用

1. 内分泌療法

HER2過剰発現と内分泌療法抵抗性には関連があるとする報告と、無関係とする報告があり現時点では見解が一致していない。これらの内分泌感受性/HER2陽性乳癌に対して、内分泌療法とtrastuzumabを併用するTAnDEM試験はAI (aromatase inhibitor) のanastrozole (A)とtrastuzumabとの併用試験で、primary endpointであるPFS (progression free survival) はA単独が2.4か月、A+H併用が4.8か月で有意に延長されていた。OSはA群が23.9か月、A+H群が28.5か月で有意差は認めなかった。この試験ではA群の病勢進行後にはtrastuzumabの投与が認められていたため、70%がクロスオーバーによりtrastuzumabを投与しているためと考えられた。letrozoleでも同様の併用試験 (eLEcTRA試験) も進行中である。

2. 抗体療法

今後、乳癌に対して承認されることが期待されるlapatinib, bevacizumab, pertuzumabなどの薬剤との併用はさらなる抗腫瘍効果の増強、耐性克服などが期待さ

れている。lapatinib は上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR: endothelial growth factor receptor) と HER2 のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物である。第II相臨床試験の結果、HER2 陽性で anthracyclin や taxane と trastuzumab による一次あるいは二次療法後の転移・再発症例に対して、lapatinib 1,500 mg/日を投与し、部分奏効率 24%、安定 44%と報告されている¹²⁾。海外試験よりも良好な結果であるが、その理由はわかっていない。lapatinib に関しては術後補助療法として trastuzumab との併用あるいは比較を行う第III相多施設共同試験 (ALTTO 試験) が予定されている。

VI. 乳癌以外の癌種に対する試験

HER2 は乳癌だけではなく胃癌 (15~30%)、卵巣癌 (<25%)、非小細胞性肺癌 (2~5%) など他の癌でも過剰発現していることがある。HER2 陽性胃癌に対する trastuzumab 治療の成功例が散見されるようになってきているが、HER2 陽性胃癌に対する trastuzumab の有効性、安全性、薬物動態を検証する ToGA 試験が進行中である。

文 献

- 1) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16): 1659-1672, 2005.
- 2) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16): 1673-1684, 2005.
- 3) Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al: Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients; BCIRG study. *Breast Cancer Res Treat* 94(suppl 1): S 5 a, 2005.
- 4) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354(8): 809-820, 2006.
- 5) Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al: Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M 77001 study group. *J Clin Oncol* 23(19): 4265-4274, 2005.
- 6) Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23(16): 3686-3696, 2005.
- 7) Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al: PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 6(2): 117-127, 2004.
- 8) Nahta R, Yuan LX, Zhang B, et al: Insulin-like growth factor-1 receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res* 65(23): 11118-11128, 2005.
- 9) Harris LN, You F, Schnitt SJ, et al: Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 13(4): 1198-1207, 2007.
- 10) Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, et al: The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* 278(5): 3466-3473, 2003. (Epub 2002 Nov 8)
- 11) Suzuki E, Niwa R, Saji S, et al: A nonfucosylated anti-HER2 antibody augments antibody-dependent cellular cytotoxicity in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 13(6): 1875-1882, 2007.
- 12) Iwata H, et al: A Japanese phase II trial of lapatinib monotherapy in HER2+MBC: efficacy, safety, and preliminary genomic profile results. *Breast Cancer Res Treat* 100(suppl 1): S 68 (abstr 1091), 2006.

乳癌周術期化学療法の現状および Supportive Care の工夫 —JBCRG01 試験アンケートより—

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)

増田 慎三^{*1} 戸井 雅和^{*2} 高塚 雄一^{*3} 中村 清吾^{*4} 岩田 広治^{*5}
 大野 真司^{*6} 黒井 克昌^{*7} 日馬 幹弘^{*8} 久松 和史^{*9} 山崎 弘資^{*10}
 辛 栄成^{*11} 佐藤 康幸^{*12} 海瀬 博史^{*13} 柏葉 匡寛^{*14} 岩瀬 弘敬^{*15}
 黒住 昌史^{*16} 津田 均^{*17} 秋山 太^{*18}

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(10):1609-1615, October, 2007]

Results of Survey Conducted on Perioperative Chemotherapy and Supportive Care in Primary Breast Cancer (JBCRG01): Norikazu Masuda^{*1}, Masakazu Toi^{*2}, Yuichi Takatsuka^{*3}, Seigo Nakamura^{*4}, Hiroji Iwata^{*5}, Shinji Ohno^{*6}, Katsumasa Kuroi^{*7}, Mikihiro Kusama^{*8}, Kazufumi Hisamatsu^{*9}, Kosuke Yamazaki^{*10}, Shin Eisei^{*11}, Yasuyuki Sato^{*12}, Hiroshi Kaise^{*13}, Masahiro Kashiwaba^{*14}, Hirota Iwase^{*15}, Masafumi Kurosumi^{*16}, Hitoshi Tsuda^{*17} and Futoshi Akiyama^{*18} (Japan Breast Cancer Research Group, ^{*1}Dept. of Surgery, Osaka National Hospital, ^{*2}Dept. of Surgery (Breast Surgery), Graduate School of Medicine, Kyoto University, ^{*3}Dept. of Breast Surgery, Kansai Rosai Hospital, ^{*4}Breast Surgical Oncology, St. Luke's International Hospital, ^{*5}Dept. of Breast Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, ^{*6}Division of Breast Oncology, National Kyushu Cancer Center, ^{*7}Division of Clinical Trials and Research and Dept. of Surgery, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, ^{*8}Shinjuku Breast Center Kusama Clinic, ^{*9}Dept. of Surgery, Hiroshima City Asa Hospital, ^{*10}Sapporo Kotoni Breast Clinic, ^{*11}Dept. of Breast Oncology, Iseikai Hospital, ^{*12}Dept. of Breast and Endocrine Surgery, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, ^{*13}Dept. of Breast Oncology, Tokyo Medical University Hospital, ^{*14}Dept. of Surgery, Iwate Medical University, ^{*15}Dept. of Breast and Endocrine Surgery, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, ^{*16}Dept. of Pathology, Saitama Cancer Center, ^{*17}Dept. of Basic Pathology, National Defense Medical College, ^{*18}Dept. of Pathology, The Cancer Institute of Japanese Foundation for Cancer Research)

Summary

We carried out a survey of supportive care at institutions that participated in the JBCRG01 study (FEC followed by docetaxel) as neoadjuvant therapy for operable breast cancer. The purpose was to share the information of supportive care for the treatment effect of perioperative intensive chemotherapy among institutions.

Appropriate supportive care for nausea, vomiting, edema and febrile neutropenia (FN) is important with respect to the safety of chemotherapy. According to the results of the questionnaire, support from the family and the relationships with doctors, nurses and pharmacists familiar with the chemotherapy were important. The equipment and service for outpatients' cancer chemotherapy center are also important.

This multicenter study enhances the exchange of information among institutes. The results of this survey suggest that adequate supportive care makes anthracycline and taxane chemotherapy manageable in the outpatient setting.

^{*1} 国立病院機構大阪医療センター・外科
^{*2} 東京都立駒込病院・外科, 現 京都大学医学部・外科 (乳腺外科)
^{*3} 関西労災病院・乳腺外科
^{*4} 聖路加国際病院・乳腺外科
^{*5} 愛知県がんセンター中央病院・乳腺科
^{*6} 国立病院機構九州がんセンター・乳腺科
^{*7} 医療法人にゅうわ会及川病院外科・乳腺腫瘍科, 現 東京都立駒込病院臨床試験科・外科
^{*8} 新宿プレストセンター クサマクリニック

^{*9} 広島市立安佐市民病院・外科
^{*10} 札幌ことに乳癌クリニック
^{*11} 医誠会病院・乳腺科
^{*12} 国立病院機構名古屋医療センター・乳腺内分泌外科
^{*13} 東京医科大学病院・乳腺科
^{*14} 岩手医科大学・外科
^{*15} 熊本大学大学院医学薬学研究部・乳腺内分泌外科
^{*16} 埼玉県立がんセンター・病理科
^{*17} 防衛医科大学校・病態病理学講座
^{*18} 癌研究会癌研究所・病理部

Key words: Breast cancer, Primary systemic chemotherapy, Supportive care (Received Mar. 30, 2007/Accepted April 26, 2007)

要旨 乳癌周術期の intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫が各施設で行われている。FEC+docetaxel の術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) 参加施設の supportive care の工夫を施設間で共有することを目的にアンケート調査を実施した。化学療法を安全に遂行するには悪心・嘔吐や浮腫、発熱性好中球減少症などの有害事象に対する適切な supportive care が重要である。それには医師のみでなく、癌薬物療法に詳しい看護師や薬剤師をはじめとする医療スタッフのかかわり、外来化学療法センターなどのハード面の整備、家族の支えなどが重要なポイントであることがアンケート調査から判明した。本グループのように多施設臨床試験を遂行することで施設間の情報交換も進む。今回のアンケートで得られた工夫が十分に行われていれば、anthracycline 系ならびに taxane 系薬物療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

はじめに

近年、乳癌の治療をめざし、エビデンスやガイドラインに準拠した化学療法レジメンの遂行が重要視されている。よりよい成果を得るためには、適格なレジメンの選択と同時に、予定されている投与サイクル、投与量を計画的に実施することがポイントである。化学療法には悪心・嘔吐、全身倦怠感などをはじめ数々の副作用を伴うことから、その予防と管理が重要である^{1,2)}。

Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) では、2002～2004年にFEC (5-FU 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) を4コース後、docetaxel (DOC) 75 mg/m² を4コース行う術前化学療法の臨床試験 (JBCRG01) を実施した。79例の中間解析では、完遂率はFEC 97.5%、DOCで92.3%とコンプライアンスは良好であり、臨床的效果は71%であった³⁾。

今回われわれは intensive な化学療法施行の際に、治療効果を最大限に期するための工夫を施設間で共有することを目的に、JBCRG01 試験参加施設を対象に周術期化学療法の現状および各有害事象に対する supportive care の現状についてアンケート調査を行い検討した。

1. 対象と方法

2005年6月に、JBCRG01 試験に参加した13施設を対象に、周術期化学療法の現状ならびに各有害事象に対する supportive care の現状に関するアンケート調査 (図1) を、eメールもしくはFAXによる回答形式で実施した。回収率は100%であった。

本調査参加施設は、国立病院機構大阪医療センター、東京都立駒込病院、関西労災病院、聖路加国際病院、愛知県がんセンター中央病院、国立病院機構九州がんセンター、広島市立安佐市民病院、旭川医科大学、東京医科大学病院、国立病院機構名古屋医療センター、昭和大学附属豊洲病院、岩手医科大学、熊本大学の13施設である。

II. 調査結果

1. JBCRG 参加施設における周術期化学療法の現状
周術期化学療法の各施設の現状を、1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて、2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況、3) 外来化学療法システムの整備、4) クリニカルパスの導入、5) informed consent (IC) の工夫、としてまとめた。

1) 原発乳癌症例数、基本レジメンについて

1年間の乳癌初発症例数 (2004年度) は、中央値で160 (20～500) 例であった。術前化学療法施行数は、中央値で16 (3～150) 例、13施設での平均施行率は15.8 (4～40) %であった。その際、通常よく使用する術前化学療法レジメンとして、表1に示すレジメンが列挙されたが、多くは anthracycline 系と taxane 系の逐次併用レジメンであった。

2) 術前・術後化学療法の初回コース治療開始状況

6施設が全コース外来実施を基本としていた。しかし、このうち5施設においては、JBCRG01 試験参加前には1コース目の化学療法は入院にて行っていた。

外来実施が可能な主な理由として、① 治療内容、目的、起こり得る副作用とその対策についての十分な説明をチーム医療で行っている、② 緊急時の対応が可能 (検査・入院体制)、③ 看護師をはじめスタッフが有害事象に関してもよく理解し慣れている、などがあげられた。

一方、7施設が1コース目は入院、2コース目以降は外来で行う体制をとっていた。1コース目に入院にて治療を行うメリットは、① 十分な説明と理解のための時間の確保ができる (患者への対応や教育の充実)、② 不安解消・副作用出現時の対策をとりやすい、③ 個人差の掌握が可能、④ 病床稼働率・平均入院日数減少への貢献、などをほぼ共通してあげていた。デメリットは、医療費の高騰、患者負担の増加 (生活制限・入院費)、ベッドコントロールの煩雑さがあげられた。

周術期化学療法に関するアンケート

周術期化学療法の現状についてお答えください。再発例の場合は除いてお考えください。

- 施設と症例数・基本治療レジメについて
 - ① 1年間(2004年)の乳癌患者数(新患原発例)
 - ② 術前化学療法施行症例数(2004年)と代表的レジメ(3つ)
- 患者さんの治療形態について
 - ① 術前ないし術後の化学療法の施行場所について
全コース外来を基本 or 1コース目は入院で2コース目以降は外来 or 施行毎に入院 or その他
 - ② 全コース外来を基本とされている施設への質問
◆昔、FEC やタキサン系治療を最初にはじめられたときでも、入院治療の経験はありませんか？
最初は入院治療で経過をみたり、WBCなどを測定したり、〔 〕などの経験を踏んだ上で、今は外来治療スタートが可能となった or 最初から、外来治療で安心と考え、入院での治療経験はない
◆全コース外来治療が可能な理由
 - ③ 入院治療を行う施設の先生方へ質問。その理由をお聞かせください。
 - ④ 入院治療を行うメリット・デメリットは何でしょうか？
- 外来通院型化学療法施行の際の工夫について
 1. ハード面の整備として外来化学療法センターの整備はありますか？
有りのご施設は以下の①～⑦の質問にお答えください。無しのご施設は2.以降の質問にお答えください。
 - ① 外来化学療法センターの開設時期
 - ② ホームページや外来等で化学療法室について紹介していますか？
 - ③ スタッフについて：専任医師____名・専任薬剤師____名・専任看護師____名
 - ④ 設備について
ベッド/救急カート/EKG モニター/ナースコール/リクライニングチェア/トイレ/洗面台/ テレビ/DVD プレイヤー/冷蔵庫/図書/BGM/プライベート空間確保のためのカーテンなど
 - ⑤ 稼働日・稼働時間について
 - ⑥ 業務について：ルート確保及び薬剤の調合は誰が行いますか？
 2. 化学療法に関し、クリニカルパスは導入していますか？
導入している場合各レジメ毎に作成？何種類あるか？
導入していない場合他に何か工夫をしていますか？
 3. 化学療法に関する患者さん向け文書を利用しているか？
 4. ソフト面での工夫(一般的に使用するレジメを想定してお書きください)
 - ① 治療効果をあげる目的では、治療の完遂が大切かと思えます。そのために工夫されているICのポイントなどを列記してください。
 - ② 患者を支える家族へのアプローチには何か工夫がありますか？
 - ③ 悪心・嘔吐対策・予防
 - ④ 口内炎などの粘膜障害への対策・予防
 - ⑤ 血管炎、血管痛対策・予防
 - ⑥ 血管外漏出に対する予防⇒実際に起きたときを想定してマニュアルを作成していますか？
 - ⑦ FN(好中球減少性発熱)への対策・予防(予防的抗生物質を処方する場合にはその使用基準もお示しください)
⇒実際に熱がどのようになれば、救急受診など含めて来院するように指導していますか？
⇒実際に、クール途中で、好中球などを測定しますか？その理由は？
⇒あるクールで、FNを確認した場合、次クールでの対策は？
⇒G-CSFについて、その使用基準をお教えてください。
⇒FNの際に、使用する抗菌剤・抗生物質について、使用薬剤・投与期間・使用基準・抗菌剤使用の有無
 - ⑧ 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害への対策・予防
 - ⑨ 神経毒性(しびれ、感覚異常など)への対策・予防
 - ⑩ 関節痛・筋肉痛への対策・予防
 - ⑪ 浮腫対策・予防
 - ⑫ 脱毛対策・予防

それでは具体的に・・・今回の術前化学療法における貴施設の基本的な支持療法をお教えてください。

JBCRG 01(FEC→Doc) 試験の supportive care に関するアンケート

副作用対策としてレジメごとに工夫されている支持療法を具体的にご記入ください。

- **FEC 時**
化学療法投与前の投薬：薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬：薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
- **Doc 時**
化学療法投与前の投薬：薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由
化学療法投与後の投薬：薬剤名・投与経路・投与期間・総投与量・投与時期・使用理由

図1 JBCRG01 アンケート概要

表 1 JBCRG 参加施設で施行されている術前化学療法レジメン (施設数)

FEC100×4 コース+docetaxel×4 コース (n=13)
AC (adriamycin+cyclophosphamide)×4 コース+weekly paclitaxel×12 コース (n=3)
FEC100×4 コース+weekly paclitaxel×12 コース (n=2)
AC×6 コース (n=2)
ET (epirubicin+docetaxel)×6 コース (n=1)
weekly paclitaxel×12 コース (n=1) など

各施設より主な3レジメンが列挙された

表 2 周術期化学療法における IC の工夫

① 乳痛について現実を理解してもらう	全身病の性格, 具体的な数字を示し再発したら助からないことを理解する
② 化学療法のメリットを理解してもらう	治療の目的・目標 (治療完遂の重要性), スケジュールを明確にし, 治療意欲を惹起する 特に術前化学療法の場合は, 治療効果の確認, pCR の意義, 温存術成功の可能性などメリットを明言 オーダーメイド医療の一環, translational research への貢献も説明
③ 化学療法の副作用を理解してもらう	副作用の十分な説明とともに, supportive care を示し, 不安を解消する 予防できることできないこと (脱毛など) を明確にする
④ 緊急時の連絡先, 対応などを明示	電話相談, メール相談
⑤ 精神的なサポート (安心感を与える)	カウンセラー, 患者中心の精神サポートグループへの参加を提案 同じ治療を受ける患者間での情報交換, 患者どうしの支えあいもポイント
⑥ 説明時の工夫	説明パンフレットの利用, 家族の同席, 同意を急がない, 生活様式の調整を図る 医療相談室へ紹介し, 早期から経済支援方法の検討を提案する 家族のみとの話し合いにより患者の精神的サポートをお願いする

3) 外来化学療法システムの整備

整備された外来化学療法センターは9施設で稼働している。開設時期は早い施設で1994年、1999年に開設されているが、その他は2002年以降であった。9施設のうち7施設が外来やホームページで外来化学療法センターの開設について紹介していた。7施設が月～金の朝から夕方まで平日はほぼ全日稼働していた。各施設の規模は異なるもののほぼ共通して、ベッド、リクライニングチェア (3～25床)、救急カート、ECGモニター、ナースコール、カーテンなどのプライベート空間確保、洗面台、トイレの設備がされていた。これらの設備に加え、BGM、図書、テレビ、DVDプレーヤー、冷蔵庫など患者が心地よく過ごせるためのアメニティも工夫され、癒しの環境づくりに力を入れている施設があった。

9施設とも外来化学療法センターの専任医師、専任薬剤師、専任看護師のいずれかが常駐しており、5施設では専任医師・専任薬剤師・専任看護師すべてが常駐していた。外来化学療法センターの整備に伴い、業務の分担も明確になってきている。13施設中、調剤は薬剤師が担当するのが8施設、点滴ルートの確保も一定の資格を有した看護師が実施する施設は3施設あった。

4) クリニカルバスの導入

5施設で化学療法用のクリニカルバスが導入され、基本レジメン以外に複数のクリニカルバスが作成されていた。一方、未導入の8施設でも電子カルテのレジメン登録機能の活用、レジメンの固定、チェック機能の強化、医療スタッフの固定、患者情報を共有するなど工夫を行い、常に同じレベルで患者への対応や指導説明ができる体制をとっていた。

5) Informed consent (IC) の工夫

適切な治療を選択し完遂率を高め、ひいては治癒率を向上させるために informed consent (IC) は大変重要である。各施設の IC の工夫をまとめた結果を表2に示す。周術期化学療法に際しては告知はもちろんのこと、具体的に再発リスクを示すなど治療への意欲を引きだす工夫がなされている。患者説明用パンフレットの活用は12施設で実施されており、11施設では製薬メーカーの冊子を応用するだけでなく、院内で独自に作成していた。

2. JBCRG01 試験参加施設における supportive care

各施設で基本的なレジメンを行う上で、各有害事象に対する supportive care の現状を調査した。図2は

共通で施行		Premedication FEC Supportive care		Premedication Doc Supportive care	
デキサメタゾン iv 8-24mg/day 20mg/dayが多数	デキサメタゾン po 8mg/day 翌日からor当日夜から2-5日間	デキサメタゾン iv 4-20mg/day 8mg/dayが多数	デキサメタゾン po 8mg/day 翌日からor当日夜から2-5日間		
5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A	5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A 塩酸グラニセトロン錠 po 翌日から3-5日間	5-HT ₃ 拮抗剤 塩酸グラニセトロン iv 1A			
制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・メトクロプラミド iv ・塩酸アゼセトロン iv	制吐 ・塩酸アゼセトロン錠 po ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン錠 ・メトクロプラミド錠 po ・ベタメタゾン錠 po	制吐 ・塩酸ラモセトロン iv ・バモ酸ヒドロキシジン注射液	制吐 ・塩酸ラモセトロン口腔内崩壊錠 ・マレイン酸プロクロルペラジン錠 ・ステロイド po ・ベタメタゾン錠 po	胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv	胃潰瘍予防 ・スルピリド po
胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker iv ・塩酸ラニチジン iv	胃潰瘍予防 ・H ₂ -blocker po ・スルピリド po				
各施設における工夫	発熱時 塩酸シプロフロキサシン錠 便秘 センノシド錠		筋肉痛・関節痛 NSAIDs 浮腫 利尿剤(フロセミド錠po フロセミドiv, スピロラクトン錠 po) 便秘 酸化マグネシウム, センノシド錠		

図2 JBCRG01試験における supportive care の工夫
上段は各施設でほぼ共通して行われており、下段は各施設で試行されている工夫を示している。

JBCRG01 (FEC-DOC 術前化学療法) 時の premedication と supportive care を示す。以下、有害事象別の予防と対策のポイントであった。

1) 悪心・嘔吐、便秘

悪心・嘔吐、倦怠感に対しては、図2に示すステロイドと5-HT₃拮抗剤の前投薬が全施設で共通しており、化学療法後の supportive care も内容の細部は異なるものの、各施設で制吐剤が中心であった。注射剤の5-HT₃拮抗剤の前投薬以外に、投与の翌日以降から3~5日間経口5-HT₃拮抗剤を併用するなどの工夫がされていた。予測性嘔吐に対してマイナートランキライザーをあらかじめ内服させる施設もあった。制吐剤によるコントロール以外に、急性期嘔吐と遅発性嘔吐を管理できるように症状経過の予測をあらかじめ説明したり、開始前の外来受診時に化学療法室(治療現場)を見学することで予測性嘔吐を予防したり、食事の工夫、患者との信頼関係の構築、排便コントロールの重要性を啓発するなどの工夫がなされていた。

5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になる場合もあるが、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得る。便秘に対しては、センノシド錠、酸化マグネシウムなどの緩下剤をあらかじめ処方する、水分コント

ロール・食事の工夫を考え指導する、などがなされていた。

2) 口内炎など粘膜障害

予防として、うがいの励行、治療開始前の歯垢治療・口腔内の保清の指導がされていた。化学療法中にエレーヌアイスボールなど氷片を含み、発現時にはステロイド外用薬(デキササルチン軟膏、プロピオン酸ベクロメタゾン)が処方されていた。

3) 血管炎、血管痛

繰り返し同じ血管を用いない、点滴時間を速くし化学療法終了後、生理食塩水によりフラッシュする、点滴中は加温(ホットバックなど)、終了後冷庵する、FECのepirubicinでRTU(水溶液)を用いる時はステロイドとの併用でpHを調整するなど予防の工夫がされていた⁴⁾。実際に血管炎が起きた場合には、ステロイド軟膏を処方する、重症例では一期的にCVポートを留置するなどされていた。

4) 血管外漏出

予防として、確実なルートを確認するために太い血管を選ぶ、関節近傍の血管には挿入しない、採血用のルートと点滴用の血管を変える、抜針前生理食塩水のフラッシュを徹底する、実際に起きた場合はステロイド軟膏・

ステロイド局注を行い、生理食塩水ガーゼで冷電がされていた。8施設では実際に起こったことを想定してマニュアルを作成し、皮膚科紹介などがされていた。

5) 発熱性好中球減少症 (FN)

あらかじめニューキノロン系薬剤 (ciprofloxacin, ofloxacin) やセフェム系抗生物質などを処方し発熱時の対応を指導する。経口の抗生物質を使用しても遷延 (抗菌剤を服用しても熱が下がらない場合、熱が3日以上継続する時) や高熱を認める場合には救急受診するように指導されていた。

3施設で、個人差把握の目的で実際にコース途中で好中球数を測定していた。10施設では発熱時以外、好中球数は測定していなかった。

G-CSFの投与のタイミングは、発熱後すぐ開始 (3施設)、FNが続く時のみ使用する (7施設)、原則使用しない (1施設)、FNがなくても遷延などによる dose intensity 低下を防ぐ目的で使用 (2施設) と回答が分かれた。経口抗生物質でコントロール可能なFNであった場合、次コース以降の対応は、25%減量し投与するのが7施設、再度減量せず投与するのが4施設、G-CSFを使用しながら dose intensity を維持するのが2施設との回答であった。G-CSFの投与はガイドラインに基づき行われていた^{5,6)}。

6) 爪の変形・色素沈着などの皮膚障害

ビタミンB₆、ケラチナミン軟膏、尿素軟膏、デキサルチン軟膏などの処方がされていた。投与中に冷却パックで冷電する、爪に対してマニキュアで爪を保護するという施設もあった。

7) 神経毒性 (しびれ・感覚異常など)

発現時にビタミンB₁₂・B₆剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、胃炎・潰瘍治療剤、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの処方がされていたが、標準的治療はなかった。

8) 関節痛・筋肉痛

ビタミンB₁₂剤内服、漢方薬 (牛車腎気丸、芍薬甘草湯)、NSAIDsなど鎮痛剤の処方が行われていた。

9) 浮腫

ステロイド剤の予防投与、心・腎機能が正常ならば出現時には早期から利尿剤の処方、治療前から浮腫傾向がある患者には漢方薬として柴苓湯や五苓散が処方されていた。サポーターや弾性包帯の使用、マッサージ、減塩食の指導などの工夫もされていた。

10) 脱毛

予防はできないため、脱毛は抗癌剤使用中に限られる点の理解を得、かつらや帽子、バンダナの紹介を行っていた。

III. 考 察

JBCRG 参加施設における周術期化学療法のレジメンは基本的に anthracycline 系と taxane 系の逐次併用療法であり、これらの intensive な治療を確実に行うためには、外来化学療法センターの設備 (アメニティ) などのハード面の工夫と、看護師・薬剤師とのチーム医療の実践、そして有害事象のマネジメントがポイントとしてあげられる。外来での化学療法により、患者は QOL を維持しながら通常の生活を継続することが可能になる。また、化学療法の入院治療から外来治療への移行は、今後、diagnosis-procedure combination (DPC) の採用に伴いますます加速するものと思われる⁷⁾。JBCRG に参加している施設は、初回コースの治療開始状況は外来治療と入院治療に分かれていたが、2コース目以降は全施設で外来治療が行われていた。外来治療でも緊急時に対応できる体制として、専門スタッフの固定、レジメンの固定、クリニカルパスの導入などがされており、外来化学療法にはチーム医療による治療管理体制の構築が重要と思われた。また、患者に化学療法への能動的な気持ちを惹起するために、ICの際に家族のみとの話し合いを行い患者の精神的サポートの協力を依頼したりするなど、家族の協力や患者間での情報交換支援が重要なポイントと思われた。

有害事象がいったん生じると患者の化学療法継続への意欲低下、ひいては治癒率の低下に結び付くため、予防に重点をおくことが大切である。JBCRG01 試験の中間解析時では、前半の FEC 時には grade 1, 2 の悪心・嘔吐が半数以上の患者で発現し、grade 3 も認められた。嘔吐は約半数で発現しているが、後半の DOC では発現頻度は低下していた³⁾。基本は予防であり、ガイドラインに従い 5-HT₃拮抗剤とステロイドの投与は全施設で実施されていた⁸⁻¹⁰⁾。悪心・嘔吐を理由に治療継続を断念した例はなかったことから、悪心・嘔吐に対する premedication や supportive care により管理可能と考えられた。ただし、FEC 療法中の悪心の発現率は高く、さらに予測性の悪心・嘔吐対策にも心がける必要があると思われた。また、5-HT₃拮抗剤の使用の影響などで便秘傾向になり、長期間の便秘は悪心・嘔吐の遷延の原因にもなり得るので、FEC 療法での便秘への対策も必須と考えられた。

また、中間解析の結果では、DOC 療法は FEC 療法に対し浮腫や筋肉痛・関節痛の発現頻度が高かったがいずれも grade 1, 2 であり、重篤なものはなかった。浮腫に対してはステロイドの予防投与や早期からの利尿剤の処方、筋肉痛・関節痛が発現した際には NSAIDs を服用す

るよう指導がされており、早期の supportive care により重篤な副作用が避けられると思われた。FNはDOCに対しFEC療法で発熱頻度が高かったが(19% vs 3.8%)³⁾、多くの施設で発熱時以外には好中球を測定しておらず、発熱時に抗菌剤を服用するように指導されていた。副作用の発現時の服用を指示する以外に、外来化学療法の施行時には感染予防のためのセルフケア支援なども重要と考えられた¹¹⁾。

今回のアンケート調査の結果から、各施設の様々なアイデアを得ることができ、グループ内で共有することができた。本グループのように多施設臨床試験の遂行により、施設間の情報交換が進む。副作用対策に関してもガイドラインに準拠する以外に、今回のアンケートのように施設間で情報交換し、すぐに実践するような姿勢が、高い完遂率と良好な治療成績に結びつくものと思われた。今回の調査で得ることができた様々な化学療法時の supportive care が十分に行われていれば、FEC療法や taxane 系薬剤による化学療法は、外来ベースで管理可能な薬物療法であると考えられた。

文 献

- 1) 中村清吾: がん化学療法をいかにサポートするか—医師からがん化学療法と支持療法 乳がん治療を中心に。薬の知識 54(5):122-125, 2003.
- 2) 黒井克昌, 戸井雅和: QOL 向上を目指した癌の外来化学療法マニュアル。主な外来化学療法の実践。都立駒込病院外科・昭和大学附属豊洲病院外科(垣添忠生・監), メディカルレビュー社, 東京, 2003, pp166-177.
- 3) Iwata H, Nakamura S, Toi M, et al: Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. *Breast Cancer* 12(2):99-103, 2005.
- 4) 増田慎三, 阿南節子, 石飛真人・他: FEC療法におけるサポーティブケアの工夫—血管痛・静脈炎の予防—。 *The Medical Oncologists* 1(4):55-62, 2005.
- 5) Fever and neutropenia: treatment guideline for patients with cancer. NCCN guideline, 2002.
- 6) 日本癌治療学会臨床試験委員会・編: G-CSF 適正使用ガイドライン。日癌治療誌 6(別冊), 2001.
- 7) 石川ベンジャミン光一: 癌化学療法とDPC。癌と化学療法 33(2):159-163, 2006.
- 8) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al: Recommendations for the use of antiemetics: Evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 17(9):2971-2994, 1999.
- 9) Hesketh PJ: Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest* 18(2):163-173, 2000.
- 10) Pendergrass KB: Options in the treatment of chemotherapy-induced emesis. *Cancer Practice* 6(5):276-281, 1998.
- 11) 増田慎三, 石飛真人, 多根井智紀: 発熱性好中球減少症とその対策。乳癌の臨床 21(1):14-23, 2006.

乳 癌

—プライマリーケモセラピー—

高田 正泰 戸井 雅和*

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(11): 1730-1734, November, 2007]

Primary Systemic Chemotherapy for Breast Cancer: Masahiro Takada and Masakazu Toi (Dept. of Breast Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto University)

Summary

Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer has achieved a higher response rate with the combination of anthracycline and taxane. Molecular targeted agents, such as trastuzumab, are expected to enhance the effectiveness of treatment. The main objectives of neoadjuvant chemotherapy are to reduce tumor size, increase breast conserving rate, identify treatment response, adjust the following treatment strategy, and develop a new treatment using biological specimens. Recently, there has been an increasing demand to provide a tailored treatment in neoadjuvant chemotherapy with establishment of genetic testing for biological markers and adjustment of therapeutic strategy following identification of the early treatment response. We reviewed recent advances in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Key words: Breast cancer, Neoadjuvant chemotherapy, Corresponding author: Masahiro Takada, Department of Breast Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto University, 54 Kawara-cho Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

要旨 乳癌術前化学療法は、anthracycline 系抗癌剤と taxane 系抗癌剤との併用により治療効果を上げており、さらには trastuzumab をはじめとする分子標的治療薬の登場により治療効果の向上が期待されている。術前化学療法の主目的は、腫瘍縮小・温存率の向上、治療効果の確認とその結果に基づく治療戦略の構築、生物材料を用いた研究による新しい治療法の開発である。近年は特に、遺伝子学的アプローチによるバイオマーカーの探索、あるいは治療早期の反応性に基づく治療戦略の構築などにより、術前化学療法にも tailoring が求められてきている。今回われわれは、乳癌術前化学療法の概要を最近の動向も含めまとめた。

はじめに

乳癌の化学療法は近年目覚ましい発展を遂げてきた。術後補助療法あるいは進行再発乳癌に対する化学療法のみならず、術前化学療法はすでにその地位を確固たるものとしている。また、分子標的治療薬として trastuzumab が、いち早く臨床に取り入れられたこともあり、特に化学療法との併用によりその治療効果が示されている。

今回われわれは、乳癌の術前化学療法についての概要を解説する。

I. 術前化学療法の確立

乳癌における術前化学療法は、同じレジメンを用いた術前治療と術後治療との比較試験によって確立された。

なかでも最も大規模な第Ⅲ相試験であったのは、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) により行われた B-18 trial である。1,523 例を対象として、AC (doxorubicin + cyclophosphamide) を術前または術後に 4 サイクル投与し、比較検討している。術前治療による奏効率は 80% と高率であり、病理学的完全奏効 (pCR) は 13% で得られている。しかしながら、このなかには乳管内成分の遺残が 4% 含まれており、乳管内成分を含めた癌の消失という意味での pCR は 9% となる。重要なのは、全生存率および無病生存率に関しては術前および術後治療で同等であるという結果であり、これにより術前化学療法により手術のタイミングが遅れても予後に影響しないことが確かめられた。また、乳房温存率は術前治療で 67%、術後治療で 60% であり、術前治療で

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 (%)	DFS	OS	参考文献
NSABP B-18	1,523	AC	80	13	68	NS	NS	<i>J Clin Oncol</i> , 1997, 1998.
EORTC 10902	698	FEC	49	4	37	NS	NS	<i>J Clin Oncol</i> , 2001.
Gianni <i>et al</i>	1,355	AT → CMF	78	23	65	NS	NS	<i>Proc ASCO</i> , 2005.
Scholl <i>et al</i>	414	FAC	85	—	31	NS	NS	<i>Eur J Cancer</i> , 1994.
Makris <i>et al</i>	309	MM (M)+Tam	84	10	89	NS	NS	<i>Ann Oncol</i> , 1998.
Semiglazov <i>et al</i>	271	TMF	69	29	38	NS	NS	<i>Ann Oncol</i> , 1994.

AC: doxorubicin+cyclophosphamide, FEC: 5-FU+epirubicin+cyclophosphamide, AT: doxorubicin+paclitaxel.

CMF: cyclophosphamide+methotrexate+5-FU, FAC: 5-FU+doxorubicin+cyclophosphamide,

MM (M)+Tam: mitomycin C+methotrexate+mitoxantrone+tamoxifen, TMF: thiotepa+methotrexate+5-FU.

NS: not significant

有意に高率 ($p=0.002$) となっていた。さらに術前治療により pCR が得られたものに関しては、予後との間に相関がみられ、pCR は唯一の予後予測因子であった^{1,2)}。

FEC (5-FU+epirubicin+cyclophosphamide) を用いて、術前・術後で比較を行った European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10902 trial では、奏効率は 49%、pCR は 4% であり、NSABP B-18 と同様、pCR が得られたものは予後が良好であった³⁾。

この他にも、表 1 にあげたように種々のレジメンを用いて、術前治療と術後治療が比較されているが、メタアナリシスにおいて生存率あるいは遠隔転移に関しては、術前治療と術後治療で差がみられないという結果であった⁴⁾。

また、2006 年の Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) によるメタアナリシスにおいても、術前治療により乳房温存率が有意に上昇することが明らかになっており、さらに予後予測因子としての pCR の重要性が再認識されている。

こうした経緯から、術前化学療法は安全性を保證された治療法として、広く臨床で行われるようになってきた。

II. 術前化学療法の目的と適応

術前化学療法の主目的は、腫瘍縮小・温存率の向上、治療効果の確認とその結果に基づく治療戦略の構築、生物材料を用いた研究による新しい新療法の開発である。

anthracycline と taxane をタンデムに用いた Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) の術前化学療法では 8 割以上の患者で乳房温存手術が施行されている。適応が異なるため他の試験と直接比較はできないが、本来は乳房切除術の適応症例が術前治療によって少なからず温存術可能になっている。感觸としては当初予測された以上の成績である。また本来、温存手術が可能な症例においても、腫瘍縮小により切除範囲のさらなる縮小を狙うことが可能であった。さらに、術前化学療法後の手

術例の経験、画像診断との有機的な結合によって、術前治療後の乳腺切除範囲も個々の腫瘍の進展により応じた形で縮小して行われるようになった。

プライマリーの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。anthracycline から taxane の逐次型レジメンの場合、anthracycline 不応例は taxane に対する反応性も悪く、予後も奏効例と比較して芳しくない。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何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、腫瘍の治療応答性を考慮した tailoring を行うことが求められる。治療応答性の確認はその後の治療計画全体に大きく影響する。

理論的に考えれば、化学療法の適応があって毒性に關する忍容性があると判断されれば、術前に化学療法を行わない理屈はない。組織学的 pCR+n0 と判明すれば極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が大きい場合には、さらに何らかの治療が必要と思われる。このような治療の個別 tailoring は術後療法の設定では難しい。

生物試料はマンモトーム、コアニードル生検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様々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。

III. 術前化学療法における taxane 系抗癌剤

術後補助療法における検討では、anthracycline を含まないレジメンと比較して、含むレジメンのほうが優位であることが示されている⁵⁾。また、anthracycline に taxane 系抗癌剤を組み合わせた治療法についても、いくつかの試験によりその優位性が示されている⁶⁻⁸⁾。これを踏まえ、術前治療として anthracycline に taxane を