

表 2 術前療法セッティングでの taxane 関連の主な臨床試験

臨床試験	症例数	レジメン	pCR (%)	p value	温存率 (%)	p value	参考文献
taxaneを含むレジメンと含まないレジメンでの比較							
NSABP B-27	2,411	AC×4 vs	14	<0.001	61	NS	<i>J Clin Oncol</i> , 2006.
		AC×4 → D×4	26		63		
Aberdeen trial	162	CVAP×8 vs	15	0.06	48	0.01	<i>Clin Breast Cancer</i> , 2002. SABCS, 2003.
		CVAP×4 → D×4	31		67		
ACCOG	632	AC×6 vs	24	NS	20	NS	<i>J Clin Oncol</i> , 2005.
		AD×6	21		20		
taxaneの順次投与と同時投与の比較							
GEPAR-DUO	913	AC×4 → D×4 vs	22	<0.001	63	0.05	<i>J Clin Oncol</i> , 2005.
		AD×4	11		58		
AGO	631	E×3 → T×3 vs	18	0.03	66	0.016	<i>Proc ASCO</i> , 2002.
		ET×4	10		55		
taxaneの投与スケジュールの比較							
Green <i>et al</i>	258	3wT×4 → FAC×4 vs	14	<0.01	38	0.05	<i>J Clin Oncol</i> , 2005.
		wT×12 → FAC×4	29		48		

AC: doxorubicin+cyclophosphamide, D: docetaxel, CVAP: cyclophosphamide+vincristine+doxorubicin+prednisone, 3w: every 3 weeks, w: every week, NS: not significant

加えたレジメンについて、いくつか検討がなされている。

術前セッティングで taxane を含むレジメンの効果を比較検討した臨床試験について、主なものを表2にまとめた。最も大規模な試験は、NSABP B-27 である。2,411 例を対象として、AC×4 → DOC×4 と AC×4 での比較を行っている。その結果、術前に DOC を投与した群は AC のみの群に比較して、奏効率 (91% vs 85%; $p < 0.001$), cCR (64% vs 40%; $p < 0.001$), pCR (26% vs 14%; $p < 0.001$) がいずれも有意に高率であった⁹⁾。しかしながら、DOC の追加により乳房温存率や予後の改善はみられなかった。ただし、AC にて cPR を得られた群に関しては、DOC を追加することにより再発の改善がみられている。

Aberdeen trial では、CVAP (cyclophosphamide+vincristine+doxorubicin+predonizone) ± DOC にて比較を行っている。この結果、CVAP×4 サイクルにて奏効を得た群は、DOC×4 サイクルへの変更により、奏効率 (85% vs 64%; $p = 0.03$), pCR (31% vs 15%; $p = 0.06$), 5年無病生存率 (90% vs 72%; $p = 0.04$), 5年生存率 (97% vs 78%; $p = 0.04$), 乳房温存率 (67% vs 48%; $p = 0.01$) において、CVAP 継続群と比較して改善を認めた^{10,11)}。

また、わが国における検討としては、Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) によるトライアルがある。FEC (100)×4 → DOC (75)×4 による術前化学療法にて、奏効率 74%, pCR14% (near pCR を含めると 23%), 温存率 85% と比較的良好な結果を得ている¹²⁾。

こうした結果から、術前療法においても anthracy-

cline に taxane を加えることの優位性が示されている。しかし、taxane の追加によるメリットがあまり得られず、過剰医療ともなり得る低リスク群が存在することも事実である。これに対しては、治療効果予測因子など探索が進められている段階である。

それでは次に、taxane を併用する場合、同時投与とすべきか順次投与とすべきか、あるいは taxane の投与スケジュールはどうするか。この問題についてもいくつかの比較試験がなされている。

German Preoperative Adriamycin and Docetaxel study II (GEPAR-DUO), Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologie (AGO) study などにおいて、anthracycline と taxane の順次投与のほうが同時投与と比較して、pCR や乳房温存率が高率であるという結果が得られている^{13,14)}。また、M. D. Anderson Cancer Center における検討では、paclitaxel 毎週投与、あるいは 3 週 1 回投与に続いて FAC を投与した 2 群で比較を行っている。これによると、paclitaxel 毎週投与群のほうが pCR や乳房温存率において高率であった¹⁵⁾。

これらの試験では、同時投与に比べ順次投与のほうが抗癌剤の投与量・投与期間で上回っており、そのことが結果に影響を及ぼしている可能性があるが、anthracycline と taxane の順次投与の優位性が示されている。さらに paclitaxel に関しては、毎週投与が優位であることが示されている。しかしながら、順次投与の場合、anthracycline と taxane のどちらから投与するかということに関しては、さらなる検討を待つ必要がある。

IV. 治療効果予測に関する検討

術前化学療法における治療効果予測に関しては、いくつかの検討がなされている。

ERに関しては、M. D. Anderson Cancer Centerにおける検討が興味深い。彼らは異なるレジメンで術前化学療法を施行された1,731例を対象として、ERの状態別に治療反応性を検討している。その結果、ER陰性のもはER陽性のものに対して、pCR率が有意に高率であった(24% vs 8%)¹⁶⁾。さらに、European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO), NSABP B-27においても、ER陰性症例に対する術前化学療法の優位性が示されている。また、JBCRG 01 Trialでは、ER陰性例およびHER2陽性例にて奏効率が高い傾向がみられており、ER陰性症例は術前化学療法による恩恵を受けると考えられる。

DNAマイクロアレイを用いて、乳癌をその遺伝子発現プロファイルから、luminal A, luminal B, basal-like, HER2-positive, normal-likeのサブグループに分類する試みがなされている¹⁷⁾。このうちbasal-like, HER2-positiveはER陰性であり、予後が不良であることが知られているが、術前化学療法の治療効果にどのような影響をもたらすのか検討されている。その結果、basal-like, HER2-positiveのpCR率は各々45%であり、luminal typeの6%を大きく上回っていた。これは、ER陰性のもが治療に対する反応性がよいことを裏付けるものである¹⁸⁾。

治療早期の反応性からpCRを予測する試みもされている。GEPARTRIOでは、2サイクルのTAC (doxorubicin + cyclophosphamide) 施行後に効果判定を行い、奏効例にはさらにTACを継続し、非奏効例はTACあるいはNX (vinorelbine + capecitabine) に無作為に割り付けている。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、pCR予測に有用であるとされている^{19,20)}。

現在、術後補助療法選択における再発リスクの検討として、21遺伝子を利用したOncotypeDxが臨床に導入されている。術前化学療法の適応決定に際しても、OncotypeDxをはじめとする遺伝子解析が今後導入されることが予想される。

V. 術前化学療法の効果判定

術前化学療法の主要な目的の一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は病変の広がり診断する上で、最も感度の高い検査の一つであり、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^{21,22)}。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-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%)であるという結果も得られている^{23,24)}。

VI. 術前治療としての trastuzumab

Buzdarらは術前治療のセッティングで、trastuzumab併用の効果を検討している。paclitaxel×4サイクル→FEC×4サイクルに、trastuzumab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、trastuzumab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²⁵⁾。

このtrialに関して、ASCO2007においてER status別の追加解析が発表されている。paclitaxel (q3w)→FEC + trastuzumab, paclitaxel (q3w)→FAC or FEC, paclitaxel (qw)→FAC or FECの3群について、ER status別の比較検討を行っている。その結果、ER陽性症例で、trastuzumab追加によるpCR率向上が顕著にみられた(47% vs 19~25%)²⁶⁾。paclitaxel (qw)→FEC + trastuzumabを評価に入れる必要があるが、興味深い結果である。

trastuzumab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どうかについては直接比較がなく、trastuzumab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どうか不明である。したがって、さらなる検討が待たれるところである。

lapatinibはHER2およびEGFR (HER1)を抑制する効果を有し、trastuzumab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capecitabine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、trastuzumab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trastuzumabの術前セッティングでの直接比較としてはNeo-ALLTO trialが計画されており、結果が期待される。

最後に

乳癌の術前化学療法について概要をまとめた。近年は治療レジメンの検討に加え、治療効果予測に関する検討も進められている。今後は、molecular subtypeや遺伝子発現による治療効果予測・治療の個別化が術前化学療法においても進められるものと思われる。

文 献

- Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-2493, 1997.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-2685, 1998.
- van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al: Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: Results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19: 4224-4237, 2001.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP, et al: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 188-194, 2005.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormone therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005.
- 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: 3686-3696, 2005.
- Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of inter group trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 21: 1431-1439, 2003.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352: 2302-2313, 2005.
- Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al: Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: national surgical adjuvant breast and bowel protocol B-27. *J Clin Oncol* 24: 2019-2027, 2006.
- Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al: Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 3(suppl 2): S69-S74, 2002.
- Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, et al: Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2003.
- 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: 99-103, 2005.
- von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al: Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 23: 2676-2685, 2005.
- Untch M, Konecny G, Ditsch N, et al: Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc ASCO* 21: 133a, 2002.
- Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al: Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 23: 5983-5992, 2005.
- Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al: Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 24: 1037-1044, 2006.
- Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al: Gene expression pattern of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10869-10874, 2001.
- Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al: Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 11: 5678-5685, 2005.
- von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, et al: In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 16: 56-63, 2005.
- von Minckwitz G, Kuemmel S, du Bois A, et al: Individualized treatment strategies according to in vivo-chemosensitivity assessed by response after 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy. Final results of the Gepartrio study of German breast group. San Antonio Breast Cancer Symposium, General session 7, 2006.
- Blau-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, et al: Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 72: 145-152, 2002.
- Esserman L, Hylton N, Yassa L, et al: Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: Evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 17: 110-119, 1999.
- Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al: Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 18: 1676-1688, 2000.
- Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al: Positron emission tomography using [(18)F] Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 18: 1689-1695, 2000.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operative breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3676-3685, 2005.
- Peintinger F, Buzdar A, Kuerer H, et al: The impact of hormone receptor status on pathologic response of HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy with or without trastuzumab. *J Clin Oncol* 25(18S): 533, 2007.

Current Organ Topics:

Breast and Endocrine Tumor
乳癌 (原発性乳癌)

I. 分子プロファイリングに関する進歩

上野 貴之, 戸井 雅和 (京都大学医学部付属病院乳癌外科)

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

はじめに

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

1. 分子プロファイル

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

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

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

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

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

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

表2 予後予測の分子プロファイル

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

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

2) 予後予測の分子プロファイル (表2)

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

① MammaPrint®

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

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

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

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

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

② Oncotype DX™

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

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

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

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

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

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

③ Rotterdam 76-gene signature

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

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

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

④ Wound-response signature

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

このプロファイルは Stanford 大学のグループにより、

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

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

⑤ Genomic grade

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

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

⑥ Invasiveness gene signature

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

CD44+CD24⁻/low細胞と正常乳腺上皮細胞の遺伝

表3 治療反応性予測の分子プロファイル

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

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

3) 治療反応性予測の分子プロファイル（表3）

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

① ホルモン療法反応性予測の分子プロファイル

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

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

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

② 化学療法反応性予測の分子プロファイル

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

おわりに

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

文 献

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

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

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

特集 バイオマーカーが医療・創薬戦略を変える

バイオマーカーと乳癌治療

Biomarkers for Treatment of Breast Cancer

上野貴之 戸井雅和

Takayuki Ueno, Masakazu Toi

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

key words

乳癌, 遺伝子発現プロファイル, 治療効果予測

① 上野貴之 京都大学医学部附属病院 乳癌外科 E-mail: takayuki@kuhp.kyoto-u.ac.jp

1992年東京大学医学部医学科卒業。東大病院、関西病院での内科、外科研修を経て1995～1999年まで都立駒込病院外科、1999年よりスウェーデンカロリンスカ医科大学博士課程。2004年博士号取得。2007年2月までカロリンスカ医科大学研究員。2007年2月より退職。

戸井雅和 京都大学医学部附属病院 乳癌外科

はじめに

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

I. 乳癌治療とバイオマーカー

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

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

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

II. 治療効果予測因子

1. ホルモン療法の効果予測因子

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

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

注2 乳癌マーカー。

表1. 遺伝子発現プロファイルを用いた乳癌のバイオマーカー

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

防止することは臨床の場面においてきわめてクリティカルな問題である。

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

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

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

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

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

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

2. 化学療法の効果予測因子

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

に重要になるであろう。

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

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

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

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

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

III. 治療モニタリングのバイオマーカー

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

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

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

近年、循環血液中腫瘍細胞(circulating tumor cells: CTCs)、循環血液中血管内皮細胞(circulating endothelial cells: CECs)、および循環血液中内皮前駆細胞(circulating endothelial progenitor cells: CEPs)が注目され、抗腫瘍効果や予後のサロゲートマーカーとしての有用性についての研究が進められている。CTCは循環血液中を流れる腫瘍細胞で、転移性乳癌患者の30~50%で認められる。CTCの高値は、予後不良と相関していることが報告されている³³⁾。特に、治療開始後に上昇が見られた場合には予後が悪いことが示されており、治療変更の必要性を示唆するとされる³⁴⁾。CECは癌患者で上昇することが示されている³⁵⁾。また、通常の高用量化学療法により減少していくと報告されている³⁶⁾。一方、メトロニックな化学療法^{注3)}で、治療開始2カ月後のCEC数が上昇している群は、上昇していない群に比べ、予後や治療反応性において優れていたと報告されている³⁷⁾。上昇したCECは多くがアポトーシスを起こしており、治療による腫瘍血管のダメージを反映しているものと考えられている。よって、メトロニックな化学療法においてCEC数は治療反応性を反映するバイオマーカーとなりうると考えられる。一方、その前駆細胞であるCEPについては、骨髄由来の血管内皮前駆細胞で、血管新生に関与していることが知られている³⁸⁾。動物実験において、CEPのレベルは、既存の方法によって測定された血管新生の活性と相関することが示された³⁹⁾。抗血管新生作用を有するVEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor 2)抗体によってCEP数の減少が認められることが報告されており、CEP数の変化は抗血管新生療法の効果を見るサロゲートマーカーとなりうると考えられる。

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

2. 細胞死のバイオマーカー

化学療法やホルモン療法などの薬物療法は、究極的には

注3 低用量の抗腫瘍剤をメトロニックのように一定の頻度で持続投与する治療法。

癌細胞を死滅させることにより抗腫瘍効果をもたらす。そこで、治療中の癌細胞死をモニタリングすることにより、治療効果を間接的に知ることができると考えられる。血液中のマーカーを用いて癌の細胞死を測定する方法には、スクレオソームを用いる方法や、サイトケラチン18などの癌細胞から放出されるタンパク質を用いる方法がある。化学療法などの抗腫瘍療法は、癌細胞のみでなく骨髄系の細胞など正常細胞にもダメージを及ぼすため、可能な限り腫瘍特異性が高いことが重要となる。この点において、スクレオソームは骨髄細胞を含むあらゆる細胞から放出されるため、化学療法など骨髄毒性が高い場合には限界がある。この点を克服するため、メチル化されたスクレオソームを測定するという試みがなされており、興味深い。一方、サイトケラチン18は上皮細胞特異的に発現しており、化学療法で問題となる骨髄毒性による血液系の細胞の細胞死の影響を受けない⁴⁰⁾。乳癌の術前補助化学療法において、化学療法1日後のサイトケラチン18の上昇と治療効果が相関することが示されている^{40), 42)}。さらに、サイトケラチン18はアポトーシスを起こす際にカスパーゼにより切断され、その切断部位を特異的に認識する抗体により切断産物を測定することが可能である。よって、サイトケラチン18の測定により細胞死の形態(アポトーシスカネクロトーシスカ)を区別することが可能であり、細胞死の形態による治療モニタリングへの応用が可能と考えられる。

おわりに

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

文献

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

● 乳 癌

2007 年の乳癌術後補助化学療法

* 京都大学大学院医学研究科 乳癌外科 ** 同 教授
加 藤 大 典* 戸 井 雅 和**

要 旨

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

はじめに

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

キーワード：乳癌、術後補助化学療法、個別化治療

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

化学療法が不要と判断される患者群

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

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

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

一部の専門家からは

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

という意見が出された。

2006 年の NCCN のガイドライン⁹⁾では、以下の criteria を満たす患者群には化学療法が不要であると判断している。

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

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

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

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

非浸潤性乳癌、小さな浸潤性乳癌の診断の割合が増加傾向にあるとは言え、St. Gallen コンセンサス会議での推奨に従っても、NCCN のガイドラインに従っても、日常の臨床において化学療法が不要であると判断される患者の割合は30% 以下であろう。頻度的に高い「癌のリンパ節転移陰性、ホルモン受容体陽性、浸潤径約1.5 cm、脈管浸潤陰性、HER2 強発現でなく、核や細胞異型度がGrade 2、年齢50歳前後の患者」はすべからず化学療法の適応となる。日本の臨床家の一部には「現在の欧米のガイドラインに従って化学療法の適応を判断することが over-treatment につながるのではないか」という危惧が存在するが、一方では欧米¹⁰⁾と違って乳癌死亡率に低下傾向がみられない日本の原因の1つを「不十分な化学療法」に求める見方も存在

する。

化学療法の適応決定の歯切れの悪さは、「マイクロの癌の遺残を検出する方法の欠如」と「マイクロの癌の遺残に対する生体の反応、内分泌療法の効果予測する方法の欠如」にある。それらの検査方法が出現するまでの期間は、従来の解剖学的、病理学的検査を中心に適応の基準作成をせざるをえない。ホルモン受容体、HER2 status 以外に従来の解剖学的、病理学的検査を補完し、マイクロの癌の遺残が起りえる可能性を予測し、マイクロの癌が生体の反応、内分泌療法に抵抗して増大する可能性を予測する検査が望まれている。そのような予測は癌細胞側のみの生物学的特徴、つまりは遺伝子発現のプロファイルによって可能であるという前提に立てば、望まれている検査の prototype の1つが、Oncotype DX であると思われる。この検査はアメリカでの早期浸潤性乳癌補助療法に関する大規模臨床試験 (NSABP B-20) で得られた組織標本の研究によって開発された⁵⁾。ステージ1か2の浸潤性乳癌で、リンパ節転移陰性でホルモン受容体陽性の場合、21種の遺伝子発現プロファイル解析し、10年後までの患者の予後予測、化学療法の有効性予測を行う⁶⁾。検査結果と web 上の Adjuvant! Online の Adjuvant! for Breast Cancer (Genomic Version 7.0) によって、より具体的な予測値を得ることができるようになっている。日本の乳癌の生物学的特徴も Oncotype DX で予測可能かどうかの検証も含めて、今後のデータ蓄積、解析が望まれる。現在、Oncotype DX のような遺伝子発現プロファイル解析検査は保険適応外で、高額な負担を必要とする。

有効性によるプロトコールの層別化

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

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

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

次に, anthracycline の dose を上げるか投与回数を増やし, fluorouracil を追加したプロトコール (CAF×6, FEC100×6) は 1st generation regimen よりも有効性が高いことが証明された。また, リンパ節転移陽性早期乳癌患者に対して, AC×4 followed by paclitaxel×4 のような anthracycline containing regimens followed by taxane は AC×4 よりも有効性が高いことが証明された。また, anthracycline excluded regimen である docetaxel, cyclophosphamide の組み合わせ (TC×4) は AC×4 と比較して無再発生存率において優れていることが証明された⁷⁾。CAF×6, FEC100×6, AC×4 followed by Paclitaxel×4, TC×4 などのプロトコールは 2nd generation regimens と呼ばれる。

近年, リンパ節転移陽性早期乳癌患者に対して, docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide の組み合わせ (TAC×6) は CAF×6 と比較して全生存率, 無再発生存率ともに優れていることが証明された。また, FEC100×3 followed by docetaxel×3, は FEC100×6 と比較して全生存率, 無再発生存率ともに優れていることが証明された⁸⁾。また, リンパ節転移陽性早期乳癌患者に対して, doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel の2週間ごと投与 (dose dense AC×4 followed by dose dense paclitaxel×4) は3週ごと投与 (AC×4 followed by paclitaxel×4) と比較して全生存率, 無再発生存率ともに優れていることが証明された。TAC×6, FEC100×3 followed by docetaxel×3, dose dense AC×4 followed by dose dense paclitaxel×4 などのプロトコールは 3rd generation regimens と呼ばれる。

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

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

「より多量の」「より大量の」「より投与間隔の短い」プロトコルが、より有効性が高いならば、造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が、最も有効性が高い治療となるはずである。しかし現時点で、大量化学療法が 2nd から 3rd generation regimens と比較して全生存率でも優れていることは証明されていない⁹⁾。このことから、従来型の化学療法剤のみを用いている限り 3rd generation regimens の有効性を大きく上回することは難しいと予想される。臨床試験と違って、日常臨床においては 1st から 3rd generation regimens の中からプロトコルを選択するのが基本原則である。

Evidence を中心にプロトコル採用を考える場合、当然のことながら evidence が少ないプロトコルは重きを置かれない。日本では evidence なくして experience のみで、長年経口フッ化ピリミジン系薬剤が使われてきたという歴史がある。① 嘔気、嘔吐、脱毛などの副作用が少ない治療のため日常臨床で使いやすい、② 再発乳癌に対しては一定の効果がある、という理由による。日本での経験的な経口フッ化ピリミジン系薬剤を用いた metronomic adjuvant therapy が肺癌において evidence を確立した¹⁰⁾ ことによって、経口フッ化ピリミジン系薬剤に対する評価も見直しが始まった。乳癌においてもその有効性の検証結果が幾つか出始まったところである。日本におけるリンパ節転移陰性の患者において、テガフル・ウラシル配合剤 (UFT) の投与群は非投与群と比べ5年全生存率で優れていた¹¹⁾。日本におけるリンパ節転移陰性の患者において、UFT 投与群は CMF 投与群と比べ、5年無再発生存率で同等であり、QOL において優れていた³⁾。以上の結果から UFT は日本におけるリンパ節転移陰性の