

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

Trastuzumab との組み合わせ

大量化学療法の限界が明らかになり始めた頃、分子標的薬剤が登場してきた。その代表的薬剤が、HER2 強発現乳癌に対する trastuzumab である。特異性の高い抗腫瘍薬である分子標的薬剤を用いることによって、効果の高い、副作用の少ない治療が可能になるであろうという期待のもと、HERA トライアル、NSABP-B-31、NCCTG-N9831 などの試験が行われた。予想どおり、それらの解析から、HER2 強発現乳癌患者の術後補助化学療法に trastuzumab を加えることによって無病生存率を有意に改善することが証明された¹²⁾。どのトライアルでも再発のリスクが約半分に軽減するという劇的效果が示された。その結果を受けて、NCCN のガイドラインでは HER2 強発現の場合、リンパ節転移が陽性の患者か、陰性でも腫瘍径が 1 cm を超える患者には術後補助化学療法に trastuzumab を加えることを推奨している。現在、日本では、術後補助化学療法には trastuzumab は保険適応外であり、日常の臨床に応用するには社会的、経済的問題をはらんでいる。

心不全という思わぬ有害事象が trastuzumab 投与群に多くみられたため、有効性を最大化し、毒性を抑えた regimen の開発が求められた。そのことを目的に BCIRG 006 試験は計画、実施された¹³⁾。① AC×4 その後 docetaxel×4、② AC×4 その後 docetaxel×4+trastuzumab (併用、その後も含め 1 年間投与)、③ (docetaxel+carboplatin)×6+trastuzumab (併用、その後も含め 1 年間投与)、の 3 群で比較された。全生存率で②と③は①よりも優れ、②と③の間に有意差はなかった。心不全、二次性白血病の発症率において、③は②よりも有意に安全であった。心毒性を持つ anthracycline と trastuzumab を同じプロトコール内で使用する危険性を再検討すべきことが示された。

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

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

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

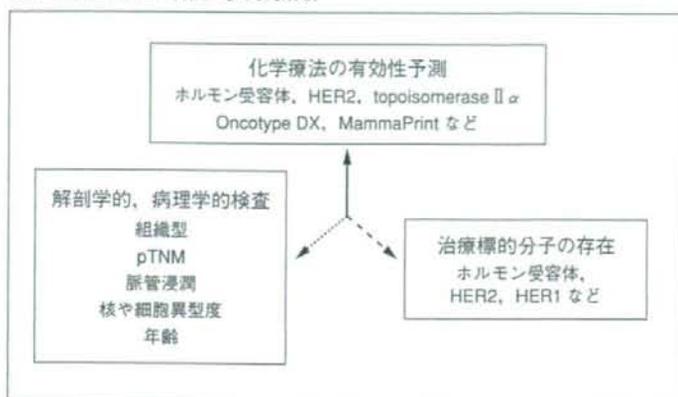
① 乳房温存手術をより多くの患者に適応できること、② 癌の抗腫瘍薬への感受性をみることを目的に術前化学療法がステージ IIB から III C の乳癌患者に広く行われ始めている。手術標本で pCR を確認された場合、10 年無再発生存率は約 90% が予想され、従来の抗腫瘍薬を用いた術後補助化学療法は不要であると考えられる。pCR が得られなかった場合の化学療法の有効性については evidence はない。pCR が得られなかった場合でも responder (部分寛解: PR) と non-responder (不変: NC, 増悪: PD) を同じ患者群として、術後化学療法を検討すべきかど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

放射線治療、内分泌療法との組み合わせ

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

Tamoxifen と化学療法の組み合わせによる比較試験¹⁰⁾¹⁵⁾のみから、術後補助内分泌療法は化学療法の後に行うべきで、同時併用は行うべ

図1 治療のための乳癌の多角的解析



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

乳房温存術後の化学療法と放射線治療の組み合わせに関しては、どちらを先行させても予後には影響しない¹⁶⁾。放射線治療と化学療法の同時併用の有効性と安全性についてはコンセンサスは得られておらず、臨床試験以外での実施は推奨されない。日常臨床においては化学療法後に放射線治療を行い、適応がある場合、内分泌療法は放射線治療後に施行する施設が多い。

おわりに

乳癌治療も個別化治療の程度を増している。従来の解剖学的、病理学的検査に加えて、ホルモン受容体、HER2 status、遺伝子発現プロファイル解析検査で化学療法の適応決定、分子標的薬剤を含めた化学療法剤の選択が行われ出している。Burstin 氏が示した³⁾ように乳癌の病態を多角的に解析し、治療戦略を練らなければならない(図1)。ホルモン受容体の検査結果は内分泌療法の適応決定にとどまらず、化学療法のプロトコールにまで影響を与える可能性がある¹⁷⁾。HER2 status は topoisomerase II α status と並んで、anthracycline containing regimen を用いるかどうかの判断基準になる可能性がある¹⁸⁾¹⁹⁾。70 種の遺伝子発現プロファイルを解析し、患者の予後予測を行う

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

文 献

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

- 17) Berry D A, et al: Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295 (14): 1658-1667, 2006.
- 18) Pritchard K I, et al: HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 354 (20): 2103-2111, 2006.
- 19) Scandinavian Breast Group Trial 9401: Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 24 (16): 2428-2436, 2006.
- 20) Glas A M, et al: Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 7: 278, 2006.

Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in 2007

Hironori Kato, Masakazu Toi

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

5. 血管新生抑制薬の可能性*

倉田昌直 鶴田耕二 戸井雅和**

【要旨】肝臓は、肝動脈と門脈という構造的にも機能的にもまったく異なる二つの血管系から血流を受けている。肝細胞癌は血流に富んだ腫瘍で、腫瘍の大きさ、性質により門脈血流から動脈血流支配へと変化を生じる。その過程でvascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor, angiopoietinsなどの血管新生因子が大きな役割を演じる。とくにVEGFは強力な血管新生因子であり、肝細胞癌に対しても抗VEGF抗体やVEGF受容体阻害薬が臨床応用されている。

はじめに

肝細胞癌(HCC)切除後の5年生存率は約60%で、切除後の再発率は1年で約25%、2年で50%、5年で66%以上と高率である。切除後、短期間に新たな病巣が出現し、根治性に乏しい特徴があるため、腫瘍摘出と同時に再発に対する治療も開始する体制をとり、残肝再発、肝内転移を予防することが重要である。

硬変肝における早期HCCの肝移植は根治を目指した治療であるが、ドナー肝の不足により限られた治療方法となっているのが現状である。また局所治療や肝動脈塞栓化学療法が行われており有効な治療効果をあげているが、手技の特徴上、腫

瘍の大きさや腫瘍の局在により適応が制限されることがある。全身化学療法も効果のあるものはない。肝外病変を有する症例での予後は1年にも満たない。それゆえに術後の再発予防、肝外病変に対する新たな治療法が望まれており、分子標的治療がその一端を担うべく着目されてきている。血管新生を分子標的にしたHCCの治療法は今後、新規治療戦略となる可能性がある。

I. HCC治療における血管新生抑制薬の可能性

1987年に、固形癌の増殖に血管新生が必要であるとFolkmanが提唱した。腫瘍における血管の発育には二つの重要な役割がある。一つは栄養と酸素の供給路と代謝物質などのドレナージの経路としての役割である。一般に腫瘍は、2~3mm以上の大きさに成長するためには血流の供給を受けなければならないとされている¹⁾。もう一つは体内循環への進入経路としての役割であり、転移巣の形成には不可欠である。血管新生の機序

キーワード: VEGF, bFGF, 血管新生, 血管新生抑制薬

* Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma

** M. Kurata, K. Tsuruta, M. Toi(部長): 都立駒込病院 外科(〒113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22)。

は細胞生物学的には、①癌細胞や周囲間質から血管新生因子が産生され宿主側の血管内皮細胞上のレセプターと結合する、②血管内皮細胞が蛋白分解酵素を出して血管基底膜を分解する、③間質内を遊走し増殖する、④血管内皮細胞同士で管腔を形成する。このような複数の段階を経て新生血管が形成される。血管新生が転移や腫瘍の再発に関連していることは多くの固形癌で報告されており²⁻⁶⁾、いずれかの段階で血管新生のプロセスをブロックすることができれば腫瘍の浸潤、転移を抑制できると考えられる。

II. HCCにおける血管新生の役割

多段階発癌を特徴とするHCCでは、一般に発癌初期から腫瘍径約1cm前後までは高分化癌組織のみからなり緩徐に増殖する。やがて大きさ1~1.5cmになると脱分化が起り増殖能の高度な中分化、あるいは低分化癌細胞が生じ、増殖し始める。2cmを超えると既存の高分化組織を置換し典型的な肝癌の状態となる。血流の変化をとらえることで組織の性状を知ることができる。

早期のHCCにおいては、腫瘍の血管内皮細胞は正常肝の類洞内皮細胞と小孔をもち基底膜を欠いている点で似かよっており、vascularityは高くない。この段階では、腫瘍は門脈血流支配を受けている。この時期のHCCでは基底膜の構成成分であるIV型コラーゲンは断続的に欠如しており、ラミニンだけがわずかに存在している。やがて腫瘍が大きくなり2cmを超えてくると門脈血流から動脈血流支配へ変化し、vascularityが高くなってくる⁷⁻⁹⁾。Vascularityの高いHCCではIV型コラーゲンとラミニンが類洞内皮に沿って存在し、小孔が消失し血管基底膜がみられるようになってくる。癌進展におけるこのような変化は“angiogenic switch”と呼ばれ、HCCではこの臨床病理学的現象がきわめて特徴的に認められる(図1)。Angiogenic switchを制御する分子生物学的機序についてはあまり知られていないが、癌遺伝子であるrasの活性化とp53のような癌抑制遺伝子の不活化が誘因となってangiogenic switchが誘導されることや、それに加えて低酸

素、低栄養、活性酸素などの細胞傷害因子が血管新生のシグナルに重要であるという報告がある¹⁰⁻¹²⁾。Angiogenic switchがはいると腫瘍はさまざまな血管新生因子を分泌し、宿主の血管から新生血管を誘導してくる。しかし血管新生は腫瘍から放出される血管新生因子だけで決まるのではなく、宿主側の血管内皮細胞、マクロファージや線維芽細胞から放出される血管新生因子や血管新生阻害物質との相互作用により調節されている。

I. VEGF

VEGFは内皮細胞上のレセプターであるVEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR/Flk-1)と高い親和性をもって結合し、細胞内のMAPキナーゼなどのシグナル伝達系を介して血管新生を誘導する(図2)。

VEGFはHCCの血管新生において重要な役割を担っている。Miseら¹³⁾が、HCCの組織中に非癌部と比較して多くのVEGFが発現していることを報告した。免疫染色でVEGFの発現が高い腫瘍では血管造影検査におけるvascularityが高く、microvessel density(MVD)も上昇していることが報告されている¹⁴⁾。またVEGF発現の亢進と血流中の濃度上昇が、腫瘍径・stage・血管浸潤・転移陽性率と相関があり、生存期間と逆相関があることも報告されている^{15,16)}。

VEGFの転写を誘導させる因子としてまず低酸素素があげられる。VEGFの転写開始点より上流にhypoxia inducible factor(HIF)-1が結合する配列が存在するため、VEGFには低酸素状態に反応して転写が誘導されるという大きな特徴がある。最近の研究でB型肝炎ウイルス発癌に重要なHBx蛋白はHIF-1 α を介してVEGFを活性化していることがわかった。B型肝炎に関連したHCCの血管新生に大きな役割をもっていると推測される^{17,18)}。他にもVEGFの転写を誘導させる要因として、種々の増殖因子、サイトカイン、性ホルモン刺激、低グルコース、癌遺伝子(Ha-Rasなど)の活性化、癌抑制遺伝子(p53, VHLなど)の不活化などがあげられる。

HCCにおけるVEGFレセプターの研究も同時にすすんでいる。マウスを用いた実験では

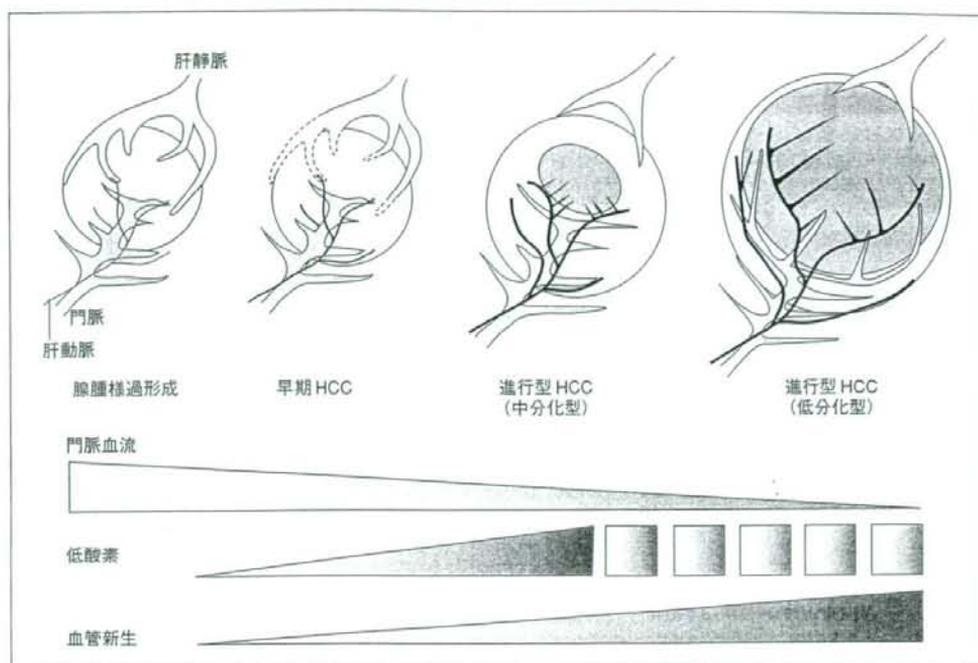


図1. HCCにおける肝動脈・門脈二重支配と血管新生

門脈より栄養を受ける過形成結節，早期HCCでは流出路血管は肝静脈である。2～3cm大程度の動脈優位の高～中分化型HCCでは被包を有する場合，類洞様血管腔に連続する静脈性の腫瘍血管から被膜内あるいは被膜外の門脈枝に流出し，その後背景肝類洞から肝静脈へと流出する。動脈血流は過形成から早期HCCの段階でいったん減少した後，増加に転じ進行HCCにいたる2相性のパターンを呈する。血管新生は始まっているもののその数は少ない。腫瘍内により低分化な癌が発生し分化度がすすむと，結節内の動脈栄養の比率は徐々に増加し門脈血流の関与は徐々に低下する。門脈血流は進行HCCになるころにはほぼ消失してしまう。

早期HCCのころの動脈・門脈両血流の低下により結節は低酸素状態に置かれることにより，強力に血管新生が惹起される。進行HCCではほぼ100%肝動脈血により栄養され，腫瘍内の血流は遺残門脈枝を介し腫瘍外へ流出されるようになる。

VEGFR-1とVEGFR-2は異なったシグナル伝達系をもち，とくにVEGFR-2はRas非依存性にプロテインキナーゼCを介してMAPキナーゼを活性化させ，HCCの成長，血管新生に重要な役割を演じている¹⁹⁾。またHCCのcell lineであるPLC，Hep3B，Huh7ではVEGFR-1，-2を発現していることが確認され，VEGFの刺激でHCCの細胞増殖が惹起される。これはVEGFがオートクリンに，直接血管新生を促進させるだけでなくHCCの増殖にも関与していることを示唆するも

のである²⁰⁾。

2. Basic fibroblast growth factor (bFGF)

FGFファミリーはheparinに親和性の高いポリペプチドであり，内皮を含むさまざまな細胞から分泌される。このファミリーでもっともよく研究されているのはacid FGFとbFGFである。レセプターであるFGFR-1，-2，ヘパラン硫酸プロテオグリカン，インテグリンとの相互作用で血管新生を誘導する。とくにbFGFは強い血管新生促進作用をもち，腫瘍から分泌されたbFGFはバラク

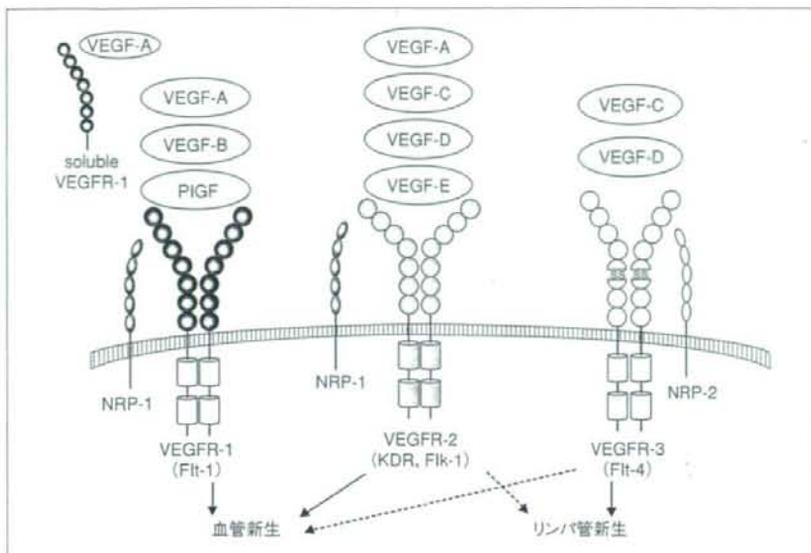


図2. 血管新生における VEGF とそのレセプター(文献 53 より一部改変して引用)

VEGF リガンドには VEGF-A, -B, -C, -D, -E と placenta growth factor (PlGF) がある。VEGFR-1, -2, -3 の三つの異なるレセプターが存在する。VEGF がレセプターに結合すると二量体を形成し細胞内チロシンキナーゼの自己リン酸化が起き、下流のシグナル伝達系が活性化される。VEGFR-1 は造血幹細胞、マクロファージ、血管内皮に存在し VEGF-A, -B, PlGF と高い親和性をもっている。また細胞外ドメインである可溶性 VEGFR-1 は VEGF-A と結合することで中和抗体の役割を演じている。VEGFR-2 は血管、リンパ管内皮に存在している。VEGFR-3 はリンパ管内皮に特異的に存在しているが、腫瘍内の環境では腫瘍血管にも存在していることが知られている。Neuropilin (NPR-1 と NPR-2) は co-receptor としてリガンドとレセプターの相互作用を安定させている。

リンに内皮細胞の分裂を促進させ、産生された内皮細胞は自ら bFGF を産生しオートクリンにも作用する。HCC においても bFGF は VEGF とともに血管新生因子として作用する²⁴⁾。FGF は炎症と深く関与しており慢性肝炎、肝硬変では過剰発現している。さらに前癌状態である腺腫様過形成での発現も確認されており、早期 HCC の血管新生に関与していることが示唆される²⁵⁾。

VEGF と bFGF は門脈浸潤や被膜浸潤に関連しており、MVD の上昇は肝切除後の再発のリスクを高くさせ、無再発期間を短縮させる^{22,23,26)}。

3. Angiopoietins (Ang)

Ang は内皮細胞に発現する受容体型チロシン

キナーゼである Tie2 のリガンドとして発見された。Ang-1 は Tie2 のリン酸化を起し、血管周囲を裏打ちしている壁細胞、平滑筋細胞を誘導させ、コラーゲンなどのマトリックスを介して血管構造を保つ働きをもつ。一方、Ang-2 は Tie2 に対する親和性は同等であるものの、リン酸化を起さず Ang-1 を競合阻害する。

低酸素状態になると血管周囲の間葉細胞から Ang-2 の産生が促進され、壁細胞が血管内皮細胞との接着を失い、融解する。その結果、内皮細胞が細胞外へ伸長し、新生血管の分岐が開始される²⁶⁾。Ang は、単独では血管新生促進作用を發揮できないが、VEGF の存在下にその作用を増強さ

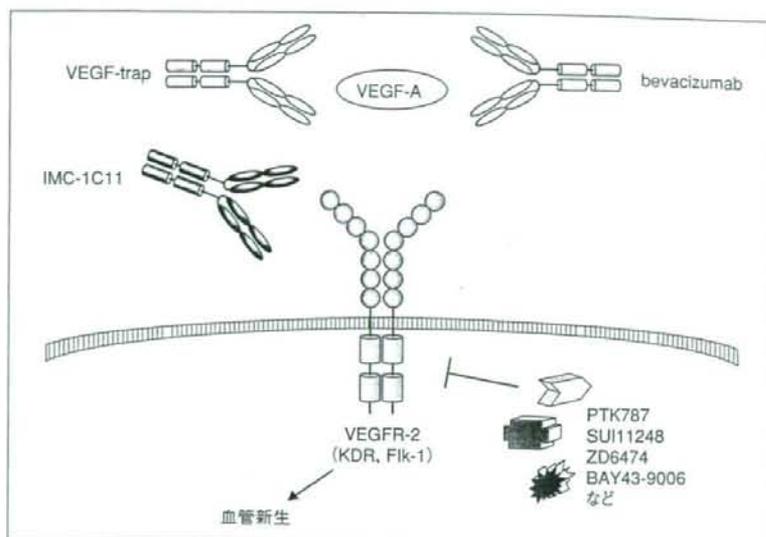


図3. VEGFを標的とした血管新生抑制薬

抗 VEGF-A 抗体である bevacizumab, VEGF-trap, 抗レセプター抗体である IMC-1C11 などが代表的である。またレセプターのチロシンキナーゼ阻害薬は PTK787, SUI11248, ZD6474, BAY43-9006 など多数開発されている。

せる。

Vascularity の高い HCC で Ang-2 が高発現している。新生血管内皮の Tie2 レセプターを阻害すると HCC の増殖ならびに血管新生が抑制されることが報告された^{27,28)}。Ang-1 は正常肝で多く発現しているのに対し Ang-2 は HCC でよく発現している²⁹⁾。これらは Ang-2 が HCC の血管新生に大きく関与していることを示唆している。一方で Ang-1, -2 ともに発現しているという報告もあり、今後さらなる研究が必要である³⁰⁾。

4. 炎症性サイトカイン

炎症性サイトカインはおもに炎症のさいに線維芽細胞、血管内皮細胞、腫瘍細胞、局所に浸潤したマクロファージ(肝では Kupffer 細胞)、好中球、リンパ球などにより分泌され、炎症性細胞の遊走や活性化に関係している。サイトカインは血管内皮細胞に直接作用する他に、細胞増殖因子、接着因子、蛋白分解酵素などの発現を制御し、間接的にも血管新生に関与している。Interleukin (IL)-1,

IL-6, IL-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α), インターフェロン (IFN) などがおもに血管新生に関与する炎症性サイトカインである。とりわけ HCC においては IL-8 と TNF- α は慢性肝炎や肝硬変の病態の進行、血管新生を調節すると報告されているが、最近の研究では IL-8 は HCC の血管新生を調節しているよりもむしろ血管浸潤や転移を制御しているという報告があり論議が分かれている^{31,32)}。また TNF- α で HCC の cell line を刺激すると VEGF の発現が有意に上昇することが報告され、TNF ファミリーである TNF-related weak inducer of apoptosis がオートクリン、パラクリンに働き癌細胞増殖、血管新生を誘導している^{34,35)}。

III. 代表的な血管新生抑制薬(図3, 表1)

1. Bevacizumab

Bevacizumab は VEGF-A に特異的に結合するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体で、VEGF-A が

表1. 現在開発中のVEGFを標的とした血管新生抑制薬

薬 剤	標 的	薬剤の種類	臨床試験
anti-VEGF agents			
bevacizumab	VEGF	monoclonal antibody	marketed/ 第III-IV相
VEGF-trap	VEGF, PlGF, VEGF-B	soluble receptor	第I相
VEGF-AS	VEGF, VEGF-C, VEGF-D	antisense oligonucleotide	第I相
receptor tyrosine kinase inhibitors			
IMC-1C11	VEGFR2	monoclonal antibody	第I相
vatalanib (PTK787/ZK222584)	VEGFR1, 2, 3, PDGFR- β , c-Kit	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第III相
sorafenib (BAY43-9006)	VEGFR2, PDGFR- β , FLT3, c-Kit	small-molecule raf kinase and tyrosine kinase inhibitor	第III相
sunitinib (SU11248)	VEGFR2, PDGFR- β , FLT3, c-Kit	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第III相
AE-941	VEGF-VEGFR binding, MMP2, MMP9	shark-cartilage component	第III相
AG013736	VEGFR, PDGFR- β , c-Kit	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第I-II相
AMG706	VEGFR1, 2, PDGFR- β , c-Kit	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第I-II相
GW786034	VEGFR2	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第I-II相
ZD6474	VEGFR2, 3, EGFR	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第I-II相
AZD2171	VEGFR1, 2, 3, PDGFR- β , c-Kit	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第I-II相
CEP7055	VEGFR1, 2, 3	small-molecule tyrosine kinase receptor inhibitor	第I-II相

VEGFRに結合するのを阻害し、VEGFの生物活性を阻害する。さまざまな固形腫瘍で化学療法と組み合わせて治療効果が報告されていて、切除不能HCCに臨床試験が始まっている。

2. PTK787/ZK222584

PTK787はVEGFR-2阻害効果を有する経口チロシンキナーゼ阻害薬で、VEGFR-2の他、platelet derived growth factor receptor (PDGFR)- β やc-Kitなども阻害する。PLCとHep3Bを用いたxenograftでPTK787が非治療群と比較してMVDの上昇を抑制したことが報告された²⁰⁾。

3. BAY43-9006

BAY43-9006はRaf-1 kinase, PDGFR, VEGFR kinase, c-Kitの阻害薬である。大腸、乳腺、膵臓のcell lineと大腸、乳腺、非小細胞肺癌のxenograft modelで抗腫瘍効果がある^{21, 25)}。腎細胞癌の第III相試験($n=769$)ではBAY43-9006 400 mg vs プラセボの比較・検討でprogression free survival(PFS)が12週から24週に改善した。HCCでは2004年のASCOで第III相試験が試みられている。

4. SU11248

SU11248はVEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt-3などの経口チロシンキナーゼ阻害薬である。第I

表2. Thalidomideの副作用

末梢神経 中枢神経	しびれ感, 知覚異常, 四肢の疼痛, 灼熱感(30%) 酩酊感, 振戦(10%), 錯乱, 耳鳴, 倦怠感(20~50%), うつ状態(5~20%), めまい, 傾眠(>50%), 頭痛鎮静, 血圧の変動(5%), 徐脈(5%)
消化管	便秘(>50%), 嘔気(5~50%), 食欲亢進
血液	深部静脈血栓(5~30%), 好中球減少(<5%), 顆粒球減少(<5%)
皮膚	皮膚紅潮(25%), 中毒様皮疹(1%), 掻痒感(20~50%)
生殖器	催奇形性, アザラン肢症, 生理不順, 性欲減退
内分泌	甲状腺機能低下(5~20%), 浮腫(5~20%)

相試験($n=28$)では腎癌3例, 神経内分泌腫瘍, GIST, 原発不明癌, 各1例に奏効例があり薬理学的な検討ではSU11248投与により血漿VEGF値の上昇がみられた。第II相試験で, 免疫療法も効かない転移性腎癌でpartial response(PR)40%, stable disease(SD)27%と報告している。Motzerらは, 第III相試験で転移性腎癌に対してIFNと比較し有意にPFSを延長させた(47.3週 vs 24.9週)ことを報告している³⁰⁾。

Imatinib耐性のGIST症例, アントラサイクリンおよびタキサン治療歴がある転移性乳癌症例, 5-FU・irinotecan・oxaliplatin治療歴のある転移性大腸癌症例での効果が報告され, 胃癌に対してはセカンドラインとして第II相試験が進行中であるが, HCCに対しての試験は行われていない。

5. ZD6474

ZD6474は経口投与可能なVEGFR-2のチロシンキナーゼ活性阻害薬である。またendothelial growth factor receptor(EGFR)チロシンキナーゼ活性を阻害することで腫瘍の増殖を直接抑制する。非小細胞癌のsecond line治療として, docetaxel(DOC)との比較第II相試験で低用量併用群はDOC単独群よりPFSが有意に延長したことが報告された。HCCにおいては, Alexander, Hep3B, SK-Hep1, HLFなどのcell lineを用いた実験で, ZD6474はErk1/2のリン酸化を抑制することで細胞増殖, 浸潤を直接抑制することが報告された³¹⁾。しかしHCCの臨床試験は進行していない。

6. Thalidomide

Thalidomideは1950年代に鎮静薬として開発された³²⁾。不幸なことに妊娠初期に妊婦が服用することで, 催奇形性があり四肢の全部, あるいは一部が短いなどの奇形をもつ新生児が多数産まれたため販売が中止された。しかし機序は不明であるが, Hansen病の痛みの治療に効果があるため1998年にUS Food and Drug Administrationが再認可した。また癌悪液質の原因であるTNF- α の産生も抑えるため進行癌患者に対しても効果があるとされている。

一方で, thalidomideがbFGF, VEGFから誘導される血管新生を抑制したことがウサギ角膜法を用いた実験で報告され^{33,34)}。臨床的にも多発性骨髄腫³⁵⁾、悪性黒色腫³⁶⁾、ホルモン不応の前立腺癌、神経膠腫³⁷⁾やKaposi肉腫³⁸⁾をはじめとする種々の癌治療に応用され, その有効性が認められている。

HCCにおいてはPattら⁴⁰⁾が第II相試験で5%にPR, 5% minor response, 31%にSDとの結果を報告し, Linら⁴¹⁾も同様に切除不能HCCに対する第II相試験でmedian duration of progression-free survivalは42日間と報告している。Hsuら⁴²⁾は切除不能HCCで6.3%に効果があり12%の患者で α -fetoproteinが減少したと報告している。300 mg/日以下と低用量であるが, 治療効果のある進行HCCの症例も報告されている。一方で, 高率な副作用の出現が報告されている(表2)。

7. TNP-470

TNP-470はカビの*Aspergillus fumigatus*の産物よりfumagillinとして精製されたものの誘導体

である。硬変肝に発生させたHCCの動物実験モデルで血管新生抑制作用をもち、肝機能、肝硬変には影響しなかったという報告がある²¹⁾。

IV. 従来の抗癌薬との併用療法

肺癌、大腸癌で bevacizumab を細胞傷害性薬剤と併用すると相乗効果があることが第III相試験で報告された^{22,23)}。血管新生阻害薬を従来の化学療法と組み合わせて使用したり、さまざまな作用機転の違う血管新生阻害薬を組み合わせ使用したりすることで、より効果的な治療成績が得られる可能性がある。細胞傷害性薬剤との併用について Jainら²⁴⁾が一つの仮説を提唱した。腫瘍の産生する VEGF により腫瘍内には無数の未熟な血管が存在し、それらの未熟な血管は透過性も充進して漏出性が高く、間質内の圧上昇と低酸素をきたす。その結果、腫瘍への細胞傷害性薬剤の効率的な分配が阻害される。抗 VEGF 作用のある薬剤を投与すると、新しい血管形成を阻害し未熟な血管が排除され、間質圧が低下し効率よく安定した薬剤を供給することができる、というものである。

切除不能もしくは転移のある HCC に、bevacizumab 10 mg/kg, gemcitabine 1,000 mg/m², oxaliplatin 85 mg/m² を組み合わせた (GEMOX-B) 第II相試験 ($n=33$) が試みられた。奏効率が 20% で、27% の患者が SD であった。MST (median survival time) は 9.6 ヶ月、PFS の中央値は 5.3 ヶ月、3, 6 ヶ月までの PFS 率は 70%, 48% と報告している²⁵⁾。

V. 副作用

血管新生抑制薬は腫瘍の新生血管だけでなく、胎児期の組織形成、成人期の創傷治癒など生理的な血管新生も標的とするため、従来の化学療法とは異なった副作用が出現する。

i) 血管透過性調節機構の破綻による高血圧の問題：発生の機序は明らかではないが、血管新生抑制薬では多くの場合認められる。多くの場合、降圧薬によく反応するが、心血管疾患を有する患者では使用に注意が必要である。

ii) 血管の脆弱性、出血、凝固などの危険性、各種臓器における出血：血管が脆弱になり内出血の危険性が上昇するので、出血傾向のある患者への使用は注意を要する。また創傷治癒を遅らせるため外科的処置の前後には使用しない(もしくは術後数週間は使用を控える)。

iii) 蛋白尿

iv) 妊婦への使用：胎児期の組織形成に影響するため妊婦、妊娠希望者には使用しない。

おわりに

今後数多くの血管新生を分子標的とした治療薬が臨床導入されることが期待される。これらの薬剤をいかに正確にかつ効率的に評価して臨床に応用していくかが問題である。また、標的分子も多様化し、相互作用、相乗作用による効果が期待できる一方、副作用の出現にも留意が必要である。

抗癌薬、放射線治療との併用治療を行うことができるため、治療方法の選択肢が広がることが期待される。治療抵抗性となった場合、second line として薬物の選択、変更のタイミングの考慮が必要である。

◆ ◆ ◆ 文 献 ◆ ◆ ◆

- 1) Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 82: 4-6, 1990
- 2) Weidner N, Semple JP, Welch WR et al: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324: 1-8, 1991
- 3) Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ et al: Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 340: 145-146, 1992
- 4) Weidner N, Carroll PR, Flax J et al: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 143: 401-409, 1993
- 5) Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M et al: Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinomas. *Cancer Res* 56: 2671-2676, 1996

- 6) Poon RT, Fan ST, Wong J : Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers ; a target for novel prognostic and therapeutic approaches. *Ann Surg* 238 : 9-28, 2003
- 7) Mikami S, Kubo S, Hirohashi K et al : Computed tomography during arteriography and arterial portography in small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule ; a prospective study. *Jpn J Cancer Res* 91 : 859-863, 2000
- 8) Bhattacharya S, Davidson B, Dhillon AP : Blood supply of early hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 15 : 390-401, 1995
- 9) Kondo F, Wada K, Nagato Y et al : Biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma based on new morphologic criteria. *Hepatology* 9 : 751-755, 1989
- 10) Rak J, Mitsuhashi Y, Bayko L et al : Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression ; implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 55 : 4575-4580, 1995
- 11) Kieser A, Weich HA, Brandner G et al : Mutant p53 potentiates protein kinase C induction of vascular endothelial growth factor expression. *Oncogene* 9 : 963-969, 1994
- 12) North S, Moenner M, Bikfalvi A : Recent developments in the regulation of the angiogenic switch by cellular stress factors in tumors. *Cancer Lett* 218 : 1-14, 2005
- 13) Mise M, Arii S, Higashitani H et al : Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology* 23 : 455-464, 1996
- 14) Yamaguchi R, Yano H, Iemura A et al : Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 28 : 68-77, 1998
- 15) Poon RT, Ho JW, Tong CS et al : Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 91 : 1354-1360, 2004
- 16) Yao DF, Wu XH, Zhu Y et al : Quantitative analysis of vascular endothelial growth factor, microvascular density and their clinicopathologic features in human hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4 : 220-226, 2005
- 17) Lee SW, Lee YM, Bae SK et al : Human hepatitis B virus X protein is a possible mediator of hypoxia-induced angiogenesis in hepatocarcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 268 : 456-461, 2000
- 18) Yoo YG, Oh SH, Park ES et al : Hepatitis B virus X protein enhances transcriptional activity of hypoxia-inducible factor-1 alpha through activation of mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 278 : 39076-39084, 2003
- 19) Yoshiji H, Noguchi R, Kuriyama S et al : Different cascades in the signaling pathway of two vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors for the VEGF-mediated murine hepatocellular carcinoma development. *Oncol Rep* 13 : 853-857, 2005
- 20) Liu Y, Poon RT, Li Q et al : Both antiangiogenesis- and angiogenesis-independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584. *Cancer Res* 65 : 3691-3699, 2005
- 21) Poon RT, Ng IO, Lau C et al : Correlation of serum basic fibroblast growth factor levels with clinicopathologic features and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 182 : 298-304, 2001
- 22) Tanaka S, Arii S : Current status and perspective of antiangiogenic therapy for cancer ; hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 11 : 82-89, 2006
- 23) Chow NH, Hsu PI, Lin XZ et al : Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma ; an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 28 : 698-703, 1997
- 24) El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y et al : Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver ; possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 27 : 1554-1562, 1998
- 25) Ker CG, Chen HY, Juan CC et al : Role of

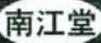
- angiogenesis in hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 46 : 646-650, 1999
- 26) 佐藤靖史 : 血管新生の最前線, 羊土社, 東京, p50-52, 2001
 - 27) Tanaka S, Sugimachi K, Yamashita Yi Y et al : Tie2 vascular endothelial receptor expression and function in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35 : 861-867, 2002
 - 28) Tanaka S, Mori M, Sakamoto Y et al : Biologic significance of angiopoietin-2 expression in human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 103 : 341-345, 1999
 - 29) Sugimachi K, Tanaka S, Taguchi K et al : Angiopoietin switching regulates angiogenesis and progression of human hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 56 : 854-860, 2003
 - 30) Torimura T, Ueno T, Kin M et al : Overexpression of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 40 : 799-807, 2004
 - 31) Akiba J, Yano H, Ogasawara S et al : Expression and function of interleukin-8 in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 18 : 257-264, 2001
 - 32) Kubo F, Ueno S, Hiwatashi K et al : Interleukin 8 in human hepatocellular carcinoma correlates with cancer cell invasion of vessels but not with tumor angiogenesis. *Ann Surg Oncol* 12 : 800-807, 2005
 - 33) Kawakita T, Shiraki K, Yamanaka Y et al : Functional expression of TWEAK in human hepatocellular carcinoma ; possible implication in cell proliferation and tumor angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 318 : 726-733, 2004
 - 34) Sridhar SS, Hedley D, Siu LL : Raf kinase as a target for anticancer therapeutics. *Mol Cancer Ther* 4 : 677-685, 2005
 - 35) Wilhelm SM, Carter C, Tang L et al : BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64 : 7099-7109, 2004
 - 36) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al : Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon- α (INF- α) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC); 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* LBA3 : 24, 2006
 - 37) Giannelli G, Azzariti A, Sgarra C et al : ZD6474 inhibits proliferation and invasion of human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 71 : 479-485, 2006
 - 38) Somers GF : Pharmacological properties of thalidomide (alpha-phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. *Br J Pharmacol Chemother* 15 : 111-116, 1960
 - 39) D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al : Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 : 4082-4085, 1994
 - 40) Kruse FE, Joussen AM, Rohrschneider K et al : Thalidomide inhibits corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236 : 461-466, 1998
 - 41) Singhal S, Mehta J, Desikan R et al : Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341 : 1565-1571, 1999
 - 42) Hwu WJ, Krown SE, Menell JH et al : Phase II study of temozolomide plus thalidomide for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 21 : 3351-3356, 2003
 - 43) Eleutherakis-Papaioakovou V, Bamias A, Dimopoulos MA : Thalidomide in cancer medicine. *Ann Oncol* 15 : 1151-1160, 2004
 - 44) Little RF, Wyvill KM, Pluda JM et al : Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 18 : 2593-2602, 2000
 - 45) Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD et al : Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma ; a phase II trial. *Cancer* 103 : 749-755, 2005
 - 46) Lin AY, Brophy N, Fisher GA et al : Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 103 : 119-125, 2005
 - 47) Hsu C, Chen CN, Chen LT et al : Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 65 : 242-249, 2003

- 48) Kin M, Torimura T, Ueno T et al : Angiogenesis inhibitor TNP-470 suppresses the progression of experimentally-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Int J Oncol* 16 : 375-382, 2000
- 49) Miller KD, Chap LI, Holmes FA 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
- 50) Hochster HS : Bevacizumab in combination with chemotherapy ; first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol* 33 : S8-14, 2006
- 51) Jain RK, Duda DG, Clark JW et al : Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 3 : 24-40, 2006
- 52) Zhu AX, Blaszczakowski LS, Ryan DP et al : Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 24 : 1898-1903, 2006
- 53) Salmon JS, Lockhart AC, Berlin J : Anti-angiogenic treatment of gastrointestinal malignancies. *Cancer Invest* 23 : 712-726, 2005

*

*

*



臨床雑誌 外科 オンライン版

ご購読いただいている「臨床雑誌 外科」を便利なオンラインでもご利用いただけます。

《無料トライアル実施中》

弊社WEBサイトにて
利用申込み受付中！

www.nankodo.co.jp

*外科オンライン版の正式利用には、雑誌の年間前金予約購読が必要となります
☞ 予約購読は今すぐ南江堂営業部まで (TEL 03-3811-7239 FAX 03-3811-7230)

● 年間前金予約購読のお客様は利用料金が無料！

オンライン版の利用料金無料は、臨床雑誌外科を年間前金予約購読されている個人のお客様限定の特典です。それ以外のお客様は、1論文の閲覧につき1,000円(税別)となります。年間前金予約購読をしている施設や団体でオンライン版の利用をご希望される場合は、別途有料契約となりますので下記へお問い合わせ願います。

▼無料トライアルのお申し込みや各種お問い合わせ先
株式会社サンメディア <http://www.pier-online.jp> E-mail : pier@sunmedia.co.jp
〒164-0012 東京都中野区本町3-10-3 PORTビル TEL 03-3299-1575 FAX 03-3374-1410

Adjuvantcareとしての化学療法と ホルモン療法の使い分け

山城大泰*¹・戸井雅和*²

abstract

乳癌のAdjuvant療法では予後因子に基づいてガイドラインが作成されてきたがER, PgR, HER2などは予後因子であると同時に治療の効果予測因子として認識されるようになり、ガイドラインのリスク分類に取り入れられるようになった。このことは乳癌の治療戦略の基軸が予後因子から効果予測因子へシフトしたことを意味する。至適治療のための化学療法と内分泌療法の使い分けにはガイドラインのみでは不十分で、治療の利得とリスクを個々の患者に応じて判断する必要がある。個々の臨床試験の結果の検討やデータベースの治療決定ツールの利用のほか、今後は遺伝子プロファイリングなどが重要となると思われる。

はじめに

乳癌のadjuvant療法には多くの進歩がみられ、副作用に対する支持療法の進歩と相まってより多くの患者にadjuvant療法が施行されるようになってきた。わが国でも広く用いられているSt. Gallenコンセンサス会議の推奨¹⁾やNCCNのガイドラインによれば、乳癌患者の80%以上がなんらかのadjuvant療法を受けることになる。

これらの推奨やガイドラインは膨大な臨床試験の結果、すなわち特定の集団（患者群）における解析結果を基に決定されてきたが、さまざまな臨床試験とEBCTCG²⁾に代表されるmeta-analysisの結果から、腫瘍の生物学的態度や宿主条件によってadjuvant療法の有用性が異なることが広く認識されるようになってきた。またER (estrogen receptor), PgR (progesterone receptor), HER2 (human epithelial growth factor receptor2)などは予後因子であると同時に、治療に対する効果予測因子と考

えられるようになった。これらの因子がリスク分類や治療ガイドラインに取り入れられたことは、治療法選択の主体が予後因子から治療効果予測因子へシフトしつつあることを意味している。

個々の患者の至適治療を選択するためには、これまでの解剖学・病理学的因子（予後予測因子）に基づく治療法選択に、治療に対する反応を予測する分子的决定因子（効果予測因子）と、患者の特性（合併症、余命、薬剤の代謝酵素など）を加え、治療から得られる利得を総合的に判断する必要がある（図1）。

従来の予後因子と治療の利得

1 化学療法から得られる利得

アンストラサイクリンを含むレジメンは第一選択の化学療法であるが、得られる利得には患者群によって差があることがわかっている³⁾。一般に患者年齢が低いほど利得は大きくなるが、35歳未満の患者の予後が不良であることの一因として化学療法後の閉経率の低さが挙げられており、化学療法誘発無月経

*1 京都大学医学部外科（乳癌外科）

*2 京都大学医学部外科（乳癌外科）教授

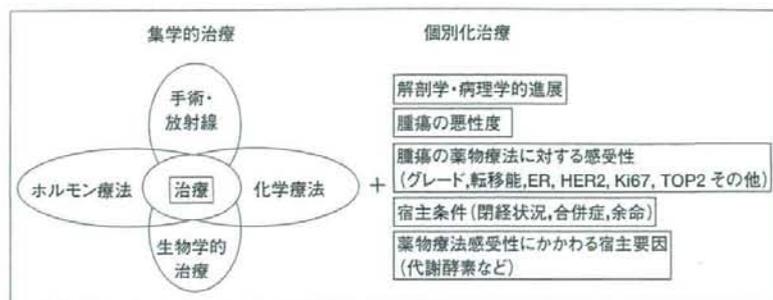


図1 乳癌の治療アプローチの概念
従来の集学的アプローチ、解剖学・病理学的進展や悪性度などの従来の予後予測因子に、治療の効果予測因子となるER、PgR、HER2、TOP2や宿主条件として閉経状況、合併症、宿主要因となる薬物代謝酵素などを考慮する。

の影響を考慮しなければならない。内分泌感受性については、ER陽性乳癌患者ではER陰性患者に比べアンストラサイクリンによる利得は減少し³⁾、アンストラサイクリンを高用量で使用する利得も少なくなる。また、リンパ節転移陰性患者では陽性患者に比べ、利得は減少する。また、HER2陰性乳癌ではアンストラサイクリンの利得は生存をエンドポイントで見た場合に、有意ではなくなるとする報告もある^{4),5)}。その他topoisomerase II α の発現など⁶⁾ やNCIC CTG MA5試験の結果 (論文未発表)、ガイドライン上は化学療法の適応であっても、アンストラサイクリンを含むレジメンが有効な患者群の選択には多くの要因を考慮しなければならなくなっている。

タキサン系薬剤に関するEBCTCGのmeta-analysisの結果はまだ公表されていないが、個々の試験 (BCIRG 001⁷⁾、NSABP B-28、CALGB9344、PACS01、USO9735、GEICAM9060など)の結果から、ほぼすべての患者群で効果が認められるものと考えられる。これまでに報告されているタキサンの報告の多くはアンストラサイクリンとの併用であるが、AC療法 (ドキシソルピシン/シクロフォスファミド) とTC療法 (ドセタキセル/シクロフォスファミド) の直接比較ではTC療法はAC療法に比べ、年齢、ホルモン感受性、リンパ節転移の有無を問わず、無再発生存率で優れ、全生存率でも優っていた⁸⁾。タキサンにおいては、年齢、ホルモン受容体、HER2等の要因は化学療法の適応決定にどれくらいの意味をもつか、もう少し検討が必要かもしれない。

2 内分泌療法から得られる利得

原発性乳癌の60~70%および閉経前乳癌の約50%は内分泌感受性で、内分泌療法を受けることが推奨

される。現時点で内分泌療法の治療効果予測因子は腫瘍細胞のER、PgRである。内分泌感受性乳癌に対するTAM (タモキシフェン) 投与は、EBCTCGのmeta-analysis²⁾の結果から化学療法の有無や年齢 (閉経前・後) にかかわらず生存に寄与することが判明している。

卵巣機能抑制に関して、EBCTCGのmeta-analysisでは手術、放射線、luteinising-hormone-releasing hormone (LH-RH) inhibitor (あるいはagonist) による卵巣機能抑制は年齢によって効果に差があり、40歳以上ではほとんど追加効果が認められない。閉経前内分泌感受性乳癌のいくつかの試験をみると、リンパ節転移陽性の場合LH-RHaはCMF (シクロフォスファミド/メトトレキサート/フルオロウラシル) 療法と同等の効果があり⁹⁾、LH-RHa (ゴセレリン) + TAMはCMF療法より良好な成績が得られている¹⁰⁾。化学療法に対する追加効果としてはCMF療法後¹¹⁾ あるいはCAF (シクロフォスファミド/アドリアマイシン/フルオロウラシル) 療法後¹²⁾ でも40歳以下で追加効果を認めたことから、40歳未満ではLH-RHa + TAM、40歳以上ではTAM単独が一つの目安と思われる。

新たな治療法決定のアプローチ

1 コンピュータベースの治療決定ツール

患者や腫瘍のさまざまな因子を加味して治療法を決定するツールの一つとしてAdjuvant! (<http://www.adjuvantonline.com/>) などが利用可能である。年齢、合併症の有無、内分泌感受性、腫瘍グレード、腫瘍径、リンパ節転移個数を入力することに

TAILORx	MINDACT
リンパ節転移陰性 10,046人 OncotypeDX™による再発スコア(RS) による層別	リンパ節転移陰性 6,000人 MammoPrint®とAdjuvant!の一致/不一致層別
化学/内分泌療法は基本的なレジメンから 主治医が個別に選択できる	化学療法はAnthracyclin vs Docetaxel-capecitabine 内分泌療法はTAM2年→Letrozole5年 vs Letrozole7年
validation試験の結果	
TAM投与後の10年無再発生存率	10年以内の転移
RS<11 98%	一致 感度0.93(0.81-0.98)
11-25 95%	特異度0.28(0.22-0.35)
>25 63%	不一致 感度0.40(0.12-0.77)
	特異度0.30(0.22-0.41)
	(Adjuvant!の予測は不一致のとき感度が著しく低下)
化学療法追加によるハザード比(95%CI)	10年以内の死亡
RS<11 1.78(0.36-8.868)	一致 感度0.90(0.78-0.95)
11-25 0.75(0.313-1.824)	特異度0.28(0.22-0.35)
>25 0.285(0.148-0.551)	不一致 感度0.44(0.19-0.73)
	特異度0.29(0.21-0.40)
	(Adjuvant!の予測は不一致のとき感度が著しく低下)

表1
遺伝子プロファイリングを使用した臨床試験の比較
2つの試験のvalidationの手法と戦略は異なっている。

より無再発生存や全生存のリスク推定値がSEER (surveillance, Epidemiology and End Results) 腫瘍登録データベースを基に検索できる。また、化学療法や内分泌療法の内容を変更することで、治療から得られる利得が変化することを即座に示せる点が優れている。Stage Iの患者では予後が悪く推測される傾向にあること、データベースの基礎が欧米人であること(日本人の乳癌患者のほうが全体に予後がよい)に注意が必要である。また、HER2およびトラスツマブ療法についての選択肢がないなど今後の改良が必要と思われるが、このツールにより従来の“患者がどのリスク群に入るか”から“この患者にはどれくらいリスクがあるか”というアプローチを可能にした。

2 遺伝子プロファイルによる予後、治療反応性の予測

これまで述べてきたように年齢(あるいは閉経状況)、ホルモン受容体、HER2などの要因は化学療法による利得とホルモン療法による利得のバランスを考慮するうえできわめて重要であるが、近年、遺伝子発現プロファイルにより予後や治療効果を予測できるという報告が増えてきている(表1)。

OncotypeDX™ (Genomic Health, Inc.)¹³⁾はER関連(ER, PGR, BCL2, SCUBE2)、増殖関連(Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2)、そ

の他(HER2, GRB7, MMP11, CTSL2, GSTM1)の計16個の遺伝子と5個の基準遺伝子からなるRT-PCRアッセイでパラフィン固定のサンプルで検査が可能である。NSABP B-14, B-20のTAMで治療を受けた内分泌感受性、リンパ節転移陰性症例を検討し、再発スコア(recurrence score: RS)とよばれる多変量予後モデルを開発し、RSが年齢や腫瘍径、組織グレードより予後予測において優れていると報告した。また、RSが高い(再発率が高い)患者では、RSが低い患者に比べ化学療法による利得が大きく、RSが低い群では利得がほとんど得られないことを報告している¹⁴⁾。

現在、OncotypeDX™の有用性を検証する大規模試験TAILORx (the Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx)が進行中である。この試験ではRSの低い患者には内分泌療法のみ、RSの高い患者には化学療法と内分泌療法を施行し、RSが中程度の患者を内分泌療法単独か内分泌療法と化学療法を施行する群にランダム化して比較することにより、①RSの低い患者に不必要な化学療法によるovertreatmentを避ける、②化学療法による利得の大きいRSの高い患者に不十分な治療が行われることを避ける、③化学療法の利得が不明確なRSが中程度の患者の化学療法の利得を評価し、この患者群で内分泌療法が化学療法と内分泌療法の併用に劣

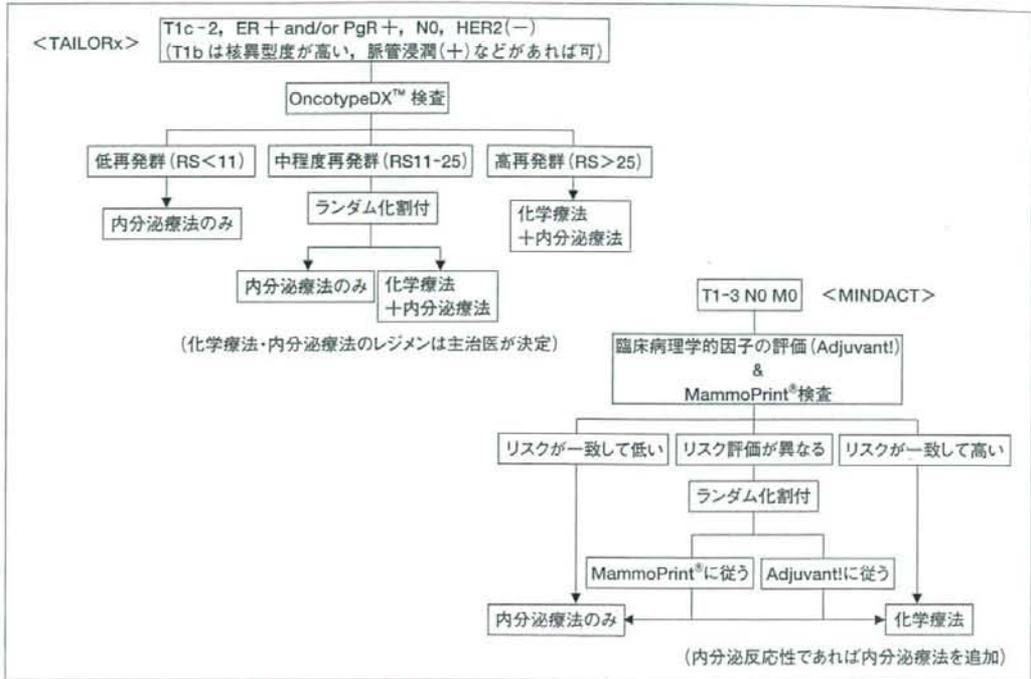


図2 遺伝子プロファイリングを使用した臨床試験
 遺伝子プロファイリングを利用して患者を分類し、治療を選択する。
 [J Natl Cancer Inst vol. 98, No. 17, 2006, Clin Breast Cancer vol. 7, No. 4, 2006より改変]

らないかどうかを明らかにすることが目的となっている(図2)。

新鮮凍結標本を使用するマイクロアレイベースの遺伝子プロファイリングとしてMammoPrint®がある。70個の遺伝子プロファイルによりhighリスク群とlowリスク群に判別が可能で、従来の臨床病理学的因子と独立した予後予測因子となりうること¹⁵⁾や、St. Gallenのリスク分類やNottingham Prognostic Indexよりも無再発生存や全生存を正しく予想すると報告されている。

現在このアッセイを使用してMINDACT (Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy) trialが進行中である。この試験では従来の予後因子をAdjuvant!で評価し、遺伝子プロファイリングによるリスク分類と異なる患者群について、治療方針の決定をAdjuvant!か遺伝子プロファイリングのいずれによるかをランダム化して比較する。遺伝子プロファイリングで低リスクに分

類された患者が再発率に影響することなく化学療法を省略できることを明らかにすることが目的である。治療反応性やアンスラサイクリンとタキサン+カペシタピンの効果や長期毒性などについても検討する予定になっており、遺伝子プロファイルとの関係が明らかになるかもしれない。

おわりに

乳癌の補助療法において化学療法と内分泌療法を適切に使い分けるために考慮すべきと思われる諸点について述べてきた。今後さらに乳癌の生物学的特性の解明、プロファイリング技術の進歩、データの蓄積などにより、個々の患者に至適な治療法が選択できるようになると期待される。