

れば、今後、新規の抗HER療法は同様な開発戦略をとる可能性が高い。従って、既存の抗HER2療法との併用効果が重要な意味をもつ(9,10)。

#### 4. ER陰性・HER2陰性乳がん

これまでのところER陰性・HER2陰性乳がんには特異的な治療標的が存在していない。従って、現時点では化学療法が唯一の選択肢である。ER陰性HER2陰性乳がんは多様な亜群を含み、BRCA異常を有する乳がん、basal-likeといわれる乳がん等はこれに属する(11)。原発性乳がんにおける再発様式をみると、術後5年程の比較的早期の再発率は高いが、それ以降の再発は少ない。病理組織学的にはBRCA変異性乳がん、basal-likeの乳がんいずれも悪性度の高い場合が多い。治療標的もまた多彩で、BRCA機能不全に着目した標的治療、HER1、cKIT標的療法、その他Ras、Raf、MEK、AKT、mTOR、SRC、HSP90、cMETなどの阻害療法が臨床試験に入っている。また血管新生の阻害薬、multikinase阻害薬の臨床開発も進んでいる。標準的な標的療法が存在しないため、標的となる腫瘍亜群の同定と治療効果の検証、化学療法との併用の有用性が検討されている。ER陽性乳がん、HER2陽性乳がんとはやや異なる治療戦略が今後とられると考えられる。

#### 5. 治療効果発現における宿主要因

抗HER2抗体の治療効果発現において、ADCC等の免疫系の関与が重要であることは基礎的、臨床的に確かなものになりつつある。その際、FC $\gamma$ 受容体の

遺伝子多型が抗体治療の効果に關与する可能性が指摘されている(12)。その他にもホルモン療法の効果発現における間質特性も重要であると考えられている。化学療法でも同様の可能性がある。従って、効果に關与する腫瘍間質や免疫特性は治療標的としても重要であると推測できる。この領域の本格的検討はこれからだが、興味深いところである。

#### おわりに

乳がん治療の現状を、原発性乳がんの治療の観点から概観し、今後の標的療法について論じた。基礎的作業仮説がかなり高い確率で臨床的に検証されるようになっていく。緻密な治療設計によって今後一段の治療成績向上が期待される。

#### 文 献

- 1) Hayes DF, et al. *N Engl J Med.* 2007 Oct 11;357(15):1496-1506.
- 2) Sotiriou C, et al. *Nat Rev Cancer.* 2007 Jul;7(7):545-553.
- 3) Toi M, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;110(3):531-539.
- 4) Sasano H, et al. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb;108(3-5):181-185. Epub 2007 Sep 6.
- 5) Geisler J, et al. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):751-757.
- 6) Sergina NV, et al. *Nature.* 2007 Jan 25;445(7126):437-441. Epub 2007 Jan 7.
- 7) Arpino G, et al. *Endocr Rev.* 2008 Apr;29(2):217-233. Epub 2008 Jan 23.
- 8) Suzuki E, et al. *Cancer Sci.* 2007 Jun;98(6):767-771. Epub 2007 Apr 12.
- 9) Geyer CE, et al. *N Engl J Med.* 2006 Dec 28;355(26):2733-2743.
- 10) Hatake K, et al. *Breast Cancer.* 2007;14(2):132-149. Review.
- 11) Sorlie T, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869-10874.
- 12) Musolino A, et al. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1789-1796. Epub 2008 Mar 17.

B  
r  
e  
a  
s  
t  
  
C  
a  
n  
c  
e  
r  
  
R  
e  
v  
i  
e  
w  
  
2  
0  
0  
9

# 乳癌 レビュー2009

戸井 雅和 編著

京都大学大学院医学研究科乳腺外科学教授

 **メディカルレビュー社**

- |       |   |
|-------|---|
| 阿部 元  | 滋賀医科大学乳腺・一般外科講師                               |
| 石黒 洋  | 京都大学医学部附属病院外来化学療法部講師                          |
| 稲本 俊  | 北野病院乳腺外科部長                                    |
| 上野貴之  | 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学                             |
| 金尾昌太郎 | 京都大学大学院医学研究科核医学画像診断学講座                        |
| 木村得尚  | 広島市立広島市民病院形成外科部長                              |
| 近藤正英  | 筑波大学大学院人間総合科学研究科保健医療政策学分野講師／<br>東京都立駒込病院臨床試験科 |
| 佐邊壽孝  | 大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門研究部長                      |
| 杉江知治  | 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学                             |
| 鈴木茂彦  | 京都大学大学院医学研究科臨床医学系感覚運動系外科学講座<br>形成外科学分野教授      |
| 高田正泰  | 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学                             |
| 竹内 恵  | 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学                             |
| 田中文恵  | 福井赤十字病院外科部長                                   |
| 戸井雅和  | 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学教授                           |
| 平岡真寛  | 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学教授                  |
| 平野真理子 | 大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門                          |
| 富士森英之 | 京都大学大学院医学研究科臨床医学系感覚運動系外科学講座<br>形成外科学分野        |
| 堀 泰祐  | 滋賀県立成人病センター緩和ケア科主任部長                          |
| 三上芳喜  | 京都大学大学院医学研究科病理診断学准教授                          |
| 光森通英  | 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学講師                  |
| 身原弘哉  | 広島市立広島市民病院形成外科副部長                             |
| 山内智香子 | 京都大学大学院医学研究科放射線腫瘍学・画像応用治療学                    |
| 山城大泰  | 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学                             |
| 吉川清次  | ダナファーマー癌研究所メディカルオンコロジー                        |
| 芳林浩史  | 京都大学大学院医学研究科乳腺外科学                             |

(以上, 50音順)

# ホルモン療法

## サマリー

- ・乳癌はホルモン依存性の腫瘍である。
- ・ホルモン受容体陽性(ER+ and/or PgR+)の乳癌はホルモン療法が適応となる。
- ・閉経前乳癌の治療は、タモキシフェン、LH-RH アゴニストが主体である。
- ・閉経後乳癌の治療は、アロマターゼ阻害薬、タモキシフェンが主体である。
- ・新規のホルモン療法や分子標的治療薬との併用などが検討されている。

## 1. ホルモン療法の歴史

乳癌のホルモン療法の歴史は、1896年、Beatson が卵巣摘出による乳癌の縮小効果を報告したことから始まる(図1)。その後、卵巣照射の実用化とともに、卵巣摘出の頻度は次第に減少していく。しかし、1952年、副腎皮質ホルモンによる代償療法が可能になると、Hugginsにより乳癌・前立腺癌に対し両側副腎摘出が行われ、乳癌のホルモン依存性が再度注目されるようになり、外科的ホルモン療法は確立された治療法となっていく。その後、下垂体摘出なども登場するが、いずれも侵襲が大きく、有害事象も多かった。タモキシフェン、LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone, 黄体化ホルモン放出ホルモン)アゴニスト、アロマターゼ阻害薬などの登場により、内科的ホルモン療法が発展してくるにつれ、外科的ホルモン療法はその地位を譲ることになるが、卵巣摘出については、腹腔鏡下手術による低侵襲化と即効的

でかつ長期の薬剤投与が不要である点から、ある特定の適応のもとに現在でも行われている。

内科的ホルモン療法は、1939年にUlrichにより男性ホルモン(アンドロゲン)が投与されたことから始まる。その後、エストロゲン大量療法なども続くが、いずれも有害事象が多く認められた。1950年代にホルモン受容体が発見され、ホルモン依存性に関する研究が進むなか、1970年代にタモキシフェンが登場する。当初は再発進行乳癌を対象としたものであったが、その後、術後再発抑制効果が証明され広く臨床応用されるようになる。ホルモン受容体陽性乳癌の術後補助療法としてタモキシフェン5年間投与は現在も標準的治療となっている。LH-RHアゴニストは1980年代に開発され、卵巣摘出と同等の再発抑制効果を示している。第1世代のアロマターゼ阻害薬であるAminoglutethimideは、1970年代に臨床で用いられるようになった。初期のものは有害事象が多くみられたが、その後改良を重ね、現在使用されているいわゆる第3世代のものは、タモキシフェンと同等あるいはこれを上回る再発抑制効果を認めており、閉経後乳癌の補助療法において中心的な薬剤となっている。

## 2. ホルモン依存性

乳癌がホルモン依存性の腫瘍であることはよく知られている。若年期にならぬ理由により卵巣を両側とも切除した女性における乳癌の発生頻度は約100分の1、男性乳癌の発生レベルと同様になる。ヒト乳癌の女性ホルモン依存性はこの事実において端的に表される。前立腺癌の男性ホルモンの役割とよく似る。また、乳癌発生における女性ホルモン、エストラジオール(estradiol; E2)の効果は時期依存性であり、時間依存性である。40歳代で両側卵巣を切除した場合、その後の乳癌発生率は確か

表1 ホルモン療法の歴史

1900	卵巣摘出 (Beatson)	
	卵巣照射 (de Courmelles)	
1950	アンドロゲン剤 (Ulrich)	
	エストロゲン剤 (Haddow)	
	副腎摘出 (Huggins)	乳癌のホルモン依存性の証明
	下垂体摘出 (Luft)	エストロゲン受容体の発見
1970	アロマターゼ阻害薬 (第1世代, Cash)	
	抗エストロゲン剤 (タモキシフェン, Cole)	
1980	黄体ホルモン剤 (MPA, Pannuti)	
	LH-RHアゴニスト (William)	抗エストロゲン剤の術後再発予防に関する試験開始
1990	アロマターゼ阻害薬 (第3世代)	
	Pure antiestrogen (Howell)	ホルモン療法の再発予防効果に関するメタアナリシス
2000		

に減少するが半分ほどであり、1%のレベルではない。また、エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator; SERM) は乳癌の予防に有用であるが、効果には投与期間依存性があり、2年投与と5年投与の比較では5年投与の効果が高い。それ以上の長期投与の効果は現時点ではまだ明らかでない。

### 3. ホルモン受容体

#### 1) ホルモン受容体の種類と構造

##### ① エストロゲン受容体

エストロゲン受容体 (estrogen receptor; ER) は、核内受容体としてエストロゲン依存性に転写を調節する働きが知られているが、細胞膜や細胞質に存在するものもあり、それらの相互作用も注目されている。1996年には新しいERとしてER $\beta$ が発見され、それまでのERはER $\alpha$ と呼ばれるようになった。ER $\alpha$ とER $\beta$ は異なる発現制御を受けているが、その構造やE2との親和性は類似している。リガンド非依存性転写調節ドメインであるAF-1、リガンド依存性転写調節ドメインであるAF-2、DNA結合ドメイン、リガンド結合ドメインなどから成る。

ER $\beta$ は、ER $\alpha$ の作用に拮抗する働きをもつと考えられている。正常乳腺、肺、脳、血管、前立腺などの組織

や乳癌の多くで発現がみられる。しかし、ER $\beta$ の発現が乳癌の増殖や予後にどのような影響を及ぼすのかということについては、まだ明確にはされていない。

以後、ここでは特に断りのないかぎりERはER $\alpha$ を指すものとする。

##### ② プログステロン受容体

プロゲステロン受容体 (progesterone receptor; PgR) は、ERにより発現が制御されていると考えられているが、それ自体、細胞増殖への関与が指摘されている。MAPK (mitogen-activated protein kinase) などの活性化を介して、増殖因子を活性化するものと考えられている。

PgRにはPgRA、PgRBの2つのアイソザイムが存在する。*In vitro*で、PgRBは転写活性因子 (エフェクター) として働くが、PgRAはPgRB、ERなどの抑制因子 (サブプレッサー) として働く。

また、PgRAとPgRBの発現比率が乳癌の進展に関与している可能性が指摘されている。正常乳腺や異型のない増殖性病変では、PgRAとPgRBは同じ細胞に同程度の共発現を認める。しかし、異型乳管過形成 (atypical ductal hyperplasia; ADH) などの異型病変では、PgRAとPgRBのいずれかの発現が優勢であり、非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma in situ; DCIS) や浸潤癌では、特にPgRAの発現が高くなっている。すなわち、PgRA

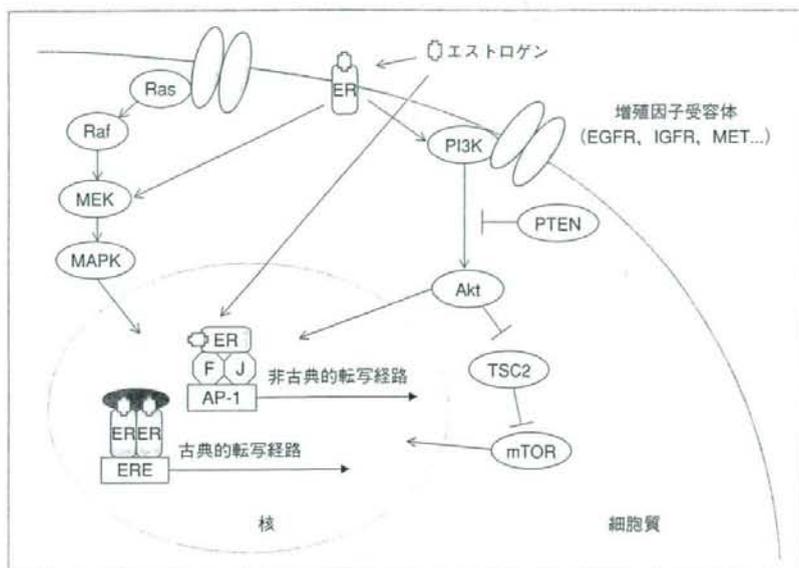


図1 エストロゲン受容体を介した伝達経路と増殖因子シグナル

と PgRB の発現バランスのコントロールが、早期の発癌の段階で失われることが示唆される。また、PgRA と PgRB の発現比率がタモキシフェンの治療効果にも影響を及ぼすことが報告されているが、詳細は明らかにはなっていない。

## 2) ホルモン受容体を介した増殖機構

ER を介した、ホルモン依存性増殖機構を图示した(図1)。これまで、①古典的転写経路、②非古典的転写経路、③細胞膜 ER を介した経路が存在することが証明されてきている。

エストロゲンは脂溶性ホルモンであるため、細胞膜・核膜を容易に通過する。ER はリガンドであるエストロゲンと結合し、転写調節因子として作用する。古典的経路では、エストロゲンと結合した ER は 2 量体を形成し、特定のプロモーター領域 (estrogen responsive element ; ERE) に結合、転写共役因子との相互作用で転写活性を調節する。エストロゲンが ER と結合すると、coactivator が複合体を形成し、タモキシフェンが結合すると corepressor が複合体を形成するといったように、リガンド依存性 (AF-2 ドメイン) に転写調節が行われる。また ER には、上皮増殖因子受容体 (epidermal

表2 エストロゲン受容体の評価法  
-J-Score

J-Score	陽性細胞占有率	判定
0	0%	陰性
1	1%未満	境界域
2	1%以上10%未満	
3	10%以上	陽性

(文献3)より改変、引用)

growth factor receptor ; EGFR) などの増殖因子のシグナル下流に存在する MAPK や Akt などからの刺激を受け、リガンド非依存性 (AF-1 ドメイン) に転写を調節する経路も存在する。

非古典的経路では、ER はエストロゲンと結合したのち、単量体で c-fos/c-jun などの他の転写因子との相互作用を通して、ERE を介さずに AP-1 あるいは SP-1 などの配列に作用する。古典的経路では ER と結合し転写を抑制するタモキシフェンは、この経路では転写を活性化する。したがって、この経路の存在はタモキシフェン抵抗性の原因の 1 つとなっていると考えられる。

以上の経路はいずれもゲノムのシグナル伝達経路であり、反応には時間を要する。それに対し、以下に述べる

細胞膜 ER を介した経路は非ゲノムのシグナル伝達経路であり、エストロゲン刺激に対し迅速に反応する。Membrane-initiated steroid signaling (MISS) と呼ばれるこの経路では、細胞膜 ER と結合したエストロゲンは、EGFR/erbB-2, IGFR1 (insulin-like growth factor receptor 1), PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) などの膜型シグナル伝達分子とのクロストークにより、MAPK や Akt を活性化する。それにより増殖因子シグナル伝達は急速に活性化され、アポトーシス抑制や細胞増殖が起こる。MAPK や Akt はまた前述のようにリガンド非依存性に ER を刺激し、細胞膜 ER (MISS) や非古典的経路へのシフトを起こすとともに増殖因子を刺激する。一方、EGFR (HER1) や erbB-2 (HER2) の過剰発現は ER の非ゲノムのシグナル伝達 (MISS) を増強する。ホルモン療法に対する耐性獲得は、この EGFR/erbB-2 などの増殖

因子シグナルの増強と MISS へのシフトが関与していると考えられている。

### 3) ホルモン受容体の検索

ホルモン受容体の検索は、ホルモン療法の治療効果予測に必須の検査である。ホルモン療法の適応は、ER and/or PgR 陽性の乳癌とされている。以前は DCC (dextran coated charcoal) 法や EIA (enzyme immune assay) 法などの生化学的方法による検索が行われていた。しかし、これらの方法では、乳癌組織全体を均質化し測定するため、間質組織や良性乳腺組織の混在により測定結果に影響を受けやすく、ER 陽性細胞数が少数である場合に陰性となる可能性が高い。したがって、現在では免疫組織化学的 (immunohistochemistry; IHC) 検索が主流となっている。

IHC 法では、ER あるいは PgR の核の染色の状況に

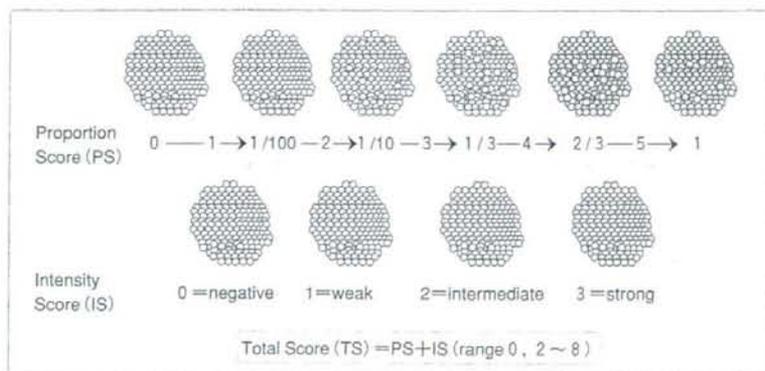


図2 エストロゲン受容体の評価法 - Allred score

(文献3)より引用)

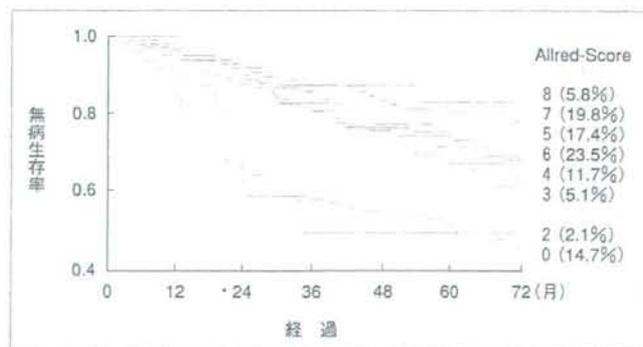


図3 Allred score とホルモン療法の治療効果

(文献2)より引用)

より判定を行う。ところが、陽性・陰性の判定基準については、国際的に統一されたものがないのが実情である。

わが国では、染色強度は考慮に入れず、染色細胞占有率のみで判定を行う J-Score が提唱されている(表2)。それに対して、1998年に Allred が提唱した、いわゆる Allred score は、染色強度と占有率の両者を考慮に入れ評価するため、より細分化されている(図2)。スコア3以上でホルモン療法が奏効すると報告されている(図3)。アロマターゼ阻害薬は、比較的スコアの低いものでも治療効果を認めることが報告されているため、こうした薬剤の適応を決定するうえでも注目を集めている。

#### 4. 乳癌におけるエストロゲン動態

閉経前後の乳癌におけるエストロゲンの動態について図示した(図4)。閉経前では、視床下部からの LH-RH、下垂体からの FSH の刺激を受け、卵巣でエストラジオール(E2)が産生される。その後、血中に放出されたエストロゲンが、乳癌組織に作用する。閉経後には、卵巣からのエストロゲン産生が減少し、主に副腎由来のアンドロゲンが血中に放出される。アンドロゲンは組織局所で

アロマターゼなどの酵素により E2 に変換され、乳癌細胞に作用する。アロマターゼは、乳癌組織局所で発現が亢進していることが指摘されている。

閉経前乳癌では、生物学的活性の高いエストロゲンが血中に放出され、そのまま標的組織に作用する。したがって

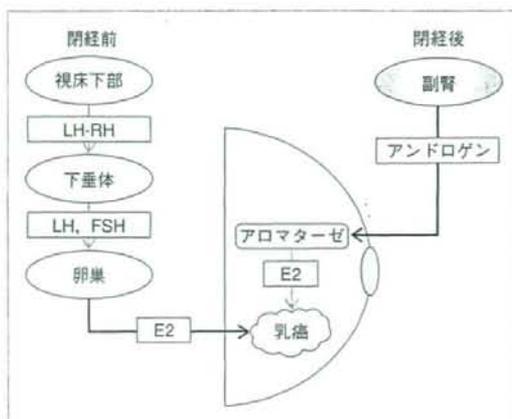


図4 エストロゲンの体内動態  
LH-RH: 黄体化ホルモン放出ホルモン, FSH: 卵巣刺激ホルモン, E2: エストラジオール

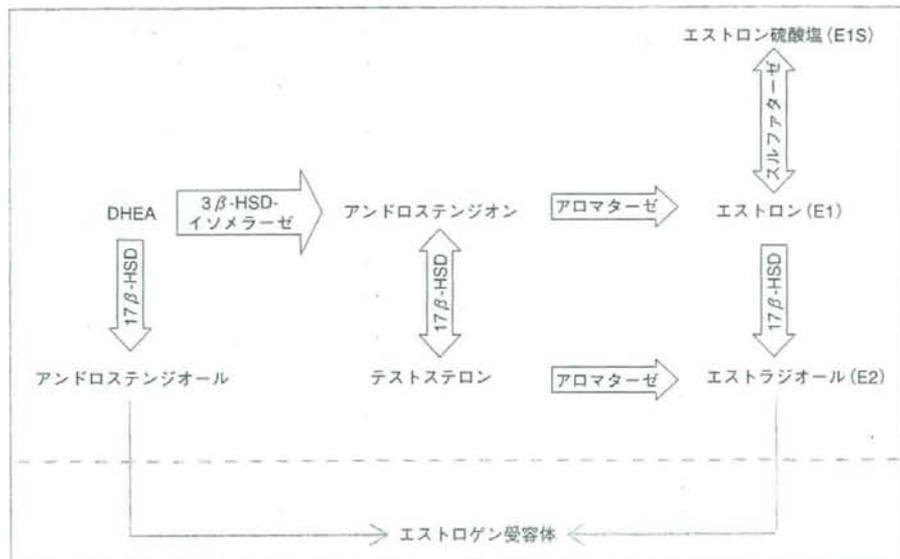


図5 局所でのエストロゲン産生  
DHEA: dehydroepiandrosterone

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

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

#### 5. ホルモン陽性乳癌の長期予後

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

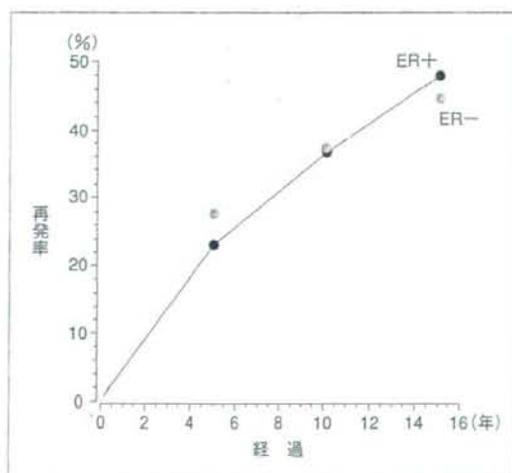


図6 リンパ節転移陽性症例のエストロゲン受容体発現状態別再発リスクの推移

ER+ : エストロゲン受容体陽性, ER- : エストロゲン受容体陰性

(文献7)より改変、引用)

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

#### 6. 乳癌のホルモン療法に対する反応

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

#### 7. バイオシカルマーカーに基づく治療効果予測

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

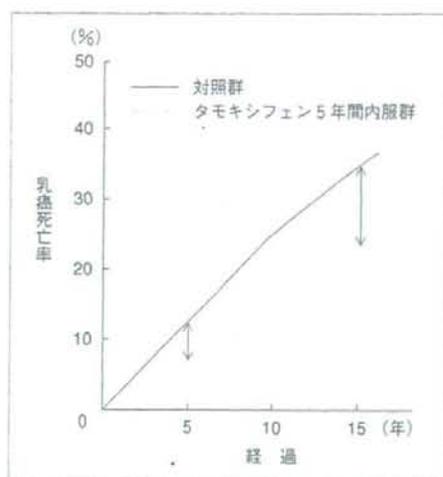


図7 タモキシフェン術後5年内服の効果

(文献7)より改変、引用)

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

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

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

## 8. ホルモン療法耐性のメカニズム

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

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

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

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

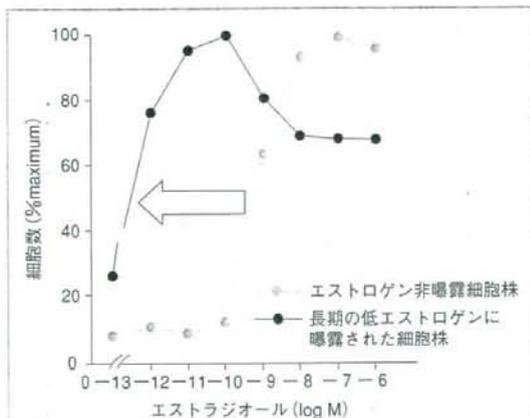


図8 ホルモン感受性乳癌の長期の低エストロゲン曝露によるエストロゲン感受性の変化

(文献5)より改変、引用)

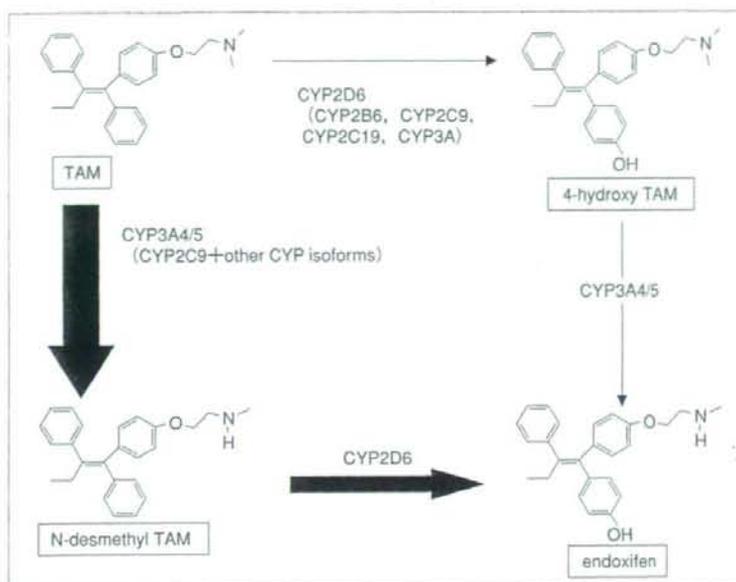


図9 タモキシフェン(TAM)の代謝

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

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

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

表3 CYP2D6遺伝子多型の人種別頻度

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

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

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

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

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

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

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

## 2) LH-RH アゴニスト

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

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

## 1. 現在用いられているホルモン療法剤

### 1) 抗エストロゲン剤

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

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

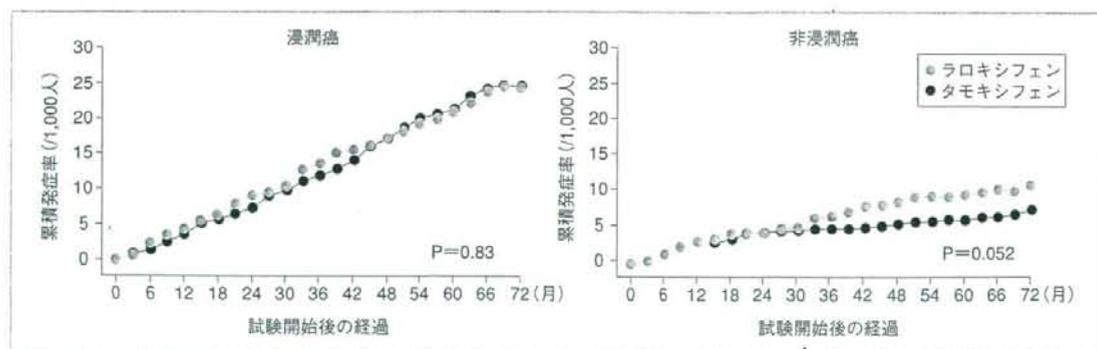


図10 タモキシフェンとラロキシフェンの乳癌発生予防効果

(文献9)より引用

### 3) アロマターゼ阻害薬

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

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

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

### 4) 黄体ホルモン剤

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

## 2. ホルモン療法の進め方

### 1) 閉経前原発性乳癌

#### ①タモキシフェン

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

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

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

#### ②卵巣機能抑制

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

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

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

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

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

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

### ③卵巣機能抑制とタモキシフェンの併用

これまでのところ、術後補助療法として、タモキシフェ

表4 LH-RH アゴニストの治療効果に関する検討

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

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

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

## 2) 閉経後原発性乳癌

### ①タモキシフェン

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

### ②アロマターゼ阻害薬

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

討が行われている。主なものを表5に示す。

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

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

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

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

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

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

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

表5 アロマターゼ阻害薬の再発抑制効果

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

ITT: intention to treat analysis

表6 アロマトラーゼ阻害薬を用いた術前療法

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

TAM: タモキシフェン

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

### 3) 再発進行乳癌

#### ①閉経前乳癌

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

しかし、実際にはすでにタモキシフェンあるいはLH-

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

#### ②閉経後乳癌

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

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

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

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

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

## 1. 閉経前乳癌

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

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

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

表7 現在進行中の閉経前乳癌に対する臨床試験

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

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

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

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

## 2. 閉経後乳癌

閉経後乳癌の補助療法としては、現在はアロマターゼ

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

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

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

TAnDEM試験ではトラスツズマブ+アナストロゾール

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

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

(高田正泰・戸井雅和)

## 文献

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

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

# 化学療法

## サマリー

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

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

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

### 1. 周術期の治療

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

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