

近年ではさらに、遺伝子発現プロファイルを用いたリスク評価が試みられており、なかには商業ベースで利用可能なものもある。Oncotype DX™は21個の遺伝子発現をRT-PCR(reverse transcription polymerase chain reaction)法で測定し、遠隔転移再発リスクを予測する。ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性の症例が対象となる。パラフィン包埋組織を用いて検査が可能である。対象となる21遺伝子は、16個の癌関連遺伝子と5個の参照遺伝子であり、アルゴリズムに沿って再発スコア(RS)が算出される。RS<18を低リスク、18≤RS<31を中リスク、RS≥31を高リスクとすると、タモキシフェン存在下での10年での遠隔転移再発率は、それぞれ6.8%(95%信頼区間4.0-9.6%)、14.3%(95%信頼区間8.3-20.3%)、30.5%(95%信頼区間23.6-37.4%)となり、低リスク群の再発率は、高リスク群の再発率より、有意に低率となる(P<0.001)。さらに再発スコアはER陽性、リンパ節転移陰性症例における術後化学療法(CMFまたはMF)による予後の改善と相関することが示された。つまり、再発スコアが高い群では術後化学療法による予後の改善効果が認められたが、低い群では認められなかった。中リスク群に関しては、現在TAILORx試験において、化学療法による予後の改善がみられるか検討が行われている。

一方、MammaPrint®は凍結標本を用いて70遺伝子をDNAマイクロアレイで解析する方法であり、ホルモン受容体の発現に関係なく予後の評価を行うものである。リンパ節転移の有無にかかわらず、Stage I, IIの乳癌症例における後向き解析で、予後不良群は10年生存率が54.6%であったのに対し、予後良好群は94.5%であり、多変量Coxモデルでも独立した予後因子であった。さらに、リンパ節転移陰性の症例においてMammaPrint®はAdjuvant! Onlineに比較して、遠隔転移までの期間(ハザード比2.13-2.15)と全生存率(ハザード比2.63-2.89)の予測において優れているという結果が得られている。化学療法が必要な症例を選別する基準として、MammaPrint®とAdjuvant! Onlineのどちらがより優れているかを比較する試験として、MINDACT試験が現在進行中である。

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

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

## 2. 進行再発乳癌の治療

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

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

## 1. 周術期の治療

### 1) 術前化学療法と術後化学療法—メリットとデメリット

NSABP B-18試験, EORTC 10902試験など、同じレジ

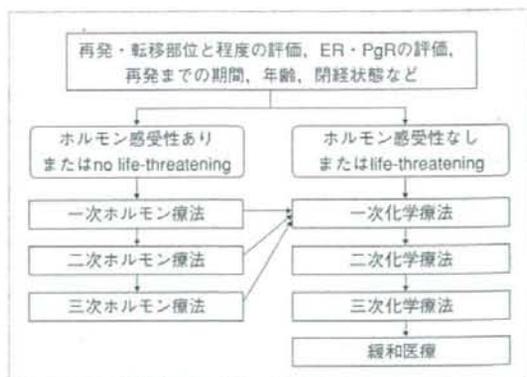


図1 進行再発乳癌の治療アルゴリズム  
ER: estrogen receptor, PgR: progesterone receptor  
(文献2)より改変、引用)

表1 術前化学療法と術後化学療法の比較

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2) アントラサイクリン系レジメン

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

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

アントラサイクリンの投与量は、ドキシソルピシン60mg/m<sup>2</sup>、エビルピシン100mg/m<sup>2</sup>を標準用量としている。アントラサイクリンには、蓄積性に心毒性が発生する。ドキシソルピシンとエビルピシンを同用量にて用いた場合、エビルピシンのほうが心毒性は少ないとの報告もある。しかし、エビルピシン90mg/m<sup>2</sup>とドキシソルピシン60mg/m<sup>2</sup>が毒性も効果もほぼ同等との報告もあるため優劣つけ難い。ドキシソルピシンで500mg/m<sup>2</sup>、エビルピシ

ンで900mg/m<sup>2</sup>を超えない量で投与量を設定することが推奨されている。また、投与開始前には心機能を評価し、心駆出率が50%以上保たれていることを確認する必要がある。

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

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

### 3) タキサン系レジメン

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

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

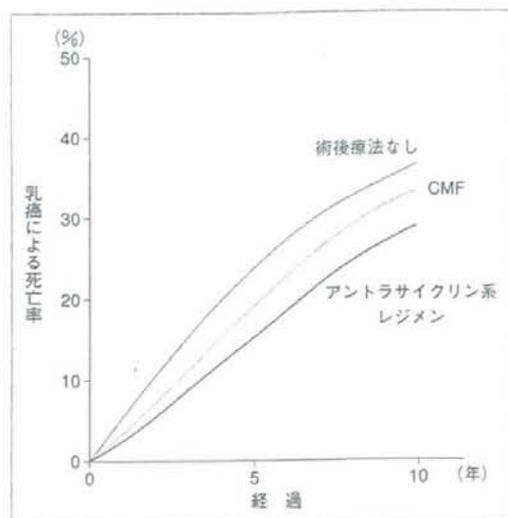


図2 術後補助療法による死亡率の変化 (文献3)より改変、引用)

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

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

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

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

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

表2 術後療法セッティングでのタキサンの主な臨床試験

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

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

合に、逐次型とすべきか同時型とすべきかについては、まだ結論が出ていない。

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

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

#### 4) トラスツズマブの併用

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

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

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

表3 術後療法セッティングでのトラスツズマブの有用性

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

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

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

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

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

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

らなる検討が待たれるところである。

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

### 5) 治療の個別化

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

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

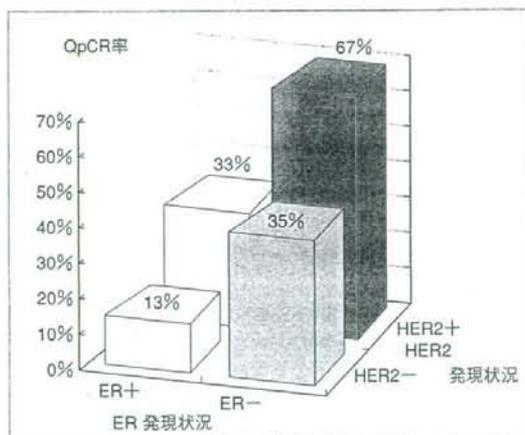


図3 ER、HER2発現状況別のpCR率  
(文献12)より改変、引用)

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

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

## 6) 治療の効果判定

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

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

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

## 2. 進行再発乳癌の化学療法

### 1) アルゴリズム

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

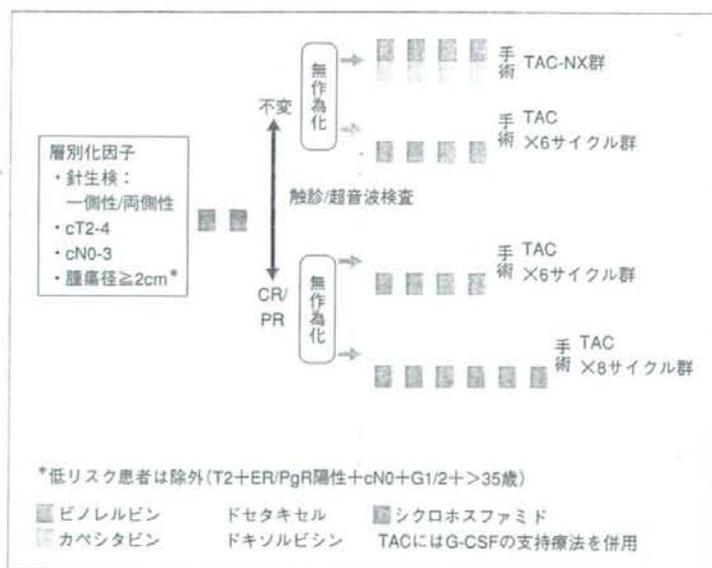


図4 GEPARTRIO 試験のデザイン  
 TAC:ドセタキセル+ドキシソルピシン+シクロホスファミド, NX:ビノレルピン+カベシタビン, CR:完全寛解, PR:部分寛解, G-CSF:granulocyte-colony stimulating factor

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

## 2) 単剤投与と併用投与

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

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

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

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

## 3) 一次治療

ファーストラインとしては、アントラサイクリン系抗癌剤あるいはタキサン系抗癌剤が推奨される。アントラサイクリンはドキソルビシンあるいはエピドキシソンであり、単剤で35~50%、FACあるいはFECなどの多剤併用療法で20~60%の奏効率を認める。前述のコ克蘭・ライブラリーレビューでは、全生存率は単剤投与と併用投与で有意差がみられないものの、TTPおよび奏効率で併用投与が優っている。しかし、前治療としてすでにアントラサイクリンを使用している場合が多く、詳細な病歴聴取が必要である。アントラサイクリンの重要な副作用に心毒性がある。心毒性は蓄積性に発生し、ある一定の累積投与量を超えると、心収縮能低下から心不全に至る可能性がある。投与前には心エコーにて心機能を確認し心駆出率が50%以上保たれていることを確認する必要がある。総投与量としては、エピドキシソン800~900mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン450~500mg/m<sup>2</sup>までの範囲にとどめるべきである。

タキサン系抗癌剤はパクリタキセルあるいはドセタキセルである。前述のように単剤投与での有用性が示されているが、カベシタピンやゲムシタピンなどとの併用投与の有用性も示されている。至適投与方法については明確なエビデンスはないが、パクリタキセルは毎週投与(80~100mg/m<sup>2</sup>)、ドセタキセルは3週ごと投与(60~100mg/m<sup>2</sup>)で使用する人が多い。奏効率は20~60%である。パクリタキセルとドセタキセルには不完全な交叉耐性があり、パクリタキセル耐性の約25%がドセタキセルに反応するといわれている。副作用は、パクリタキセルは末梢神経障害、筋肉痛、関節痛、アナフィラキシーなどである。ドセタキセルは浮腫、倦怠感などである。アレルギー反応の予防に、ステロイドの前投与を行う。

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

#### 4) 二次治療以降

アントラサイクリンあるいはタキサンに対し不応性となった場合、ビノレルビン、カベシタピン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤、イリノテカン、マイトマイシンCなどが考慮される。あるいは、ゲムシタピンも乳癌での適応は未承認であるが、有効な薬剤である。奏効率は10~30%、奏効期間は6ヵ月以内である。いずれの薬剤を優先させるべきか、明確なデータは得られていない。副作用や患者の全身状態などを考慮したうえで薬剤を選択すべきである。

#### 5) 経口フルオロウラシル系薬剤

経口フッ化ピリミジン系抗癌剤に分類されるものには、フルオロウラシル、テガフル・ウラシル配合剤、ドキシフルリジン、カベシタピン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤がある。カベシタピンはアントラサイクリン、タキサン耐性乳癌に対する治療薬として米国食品医薬品局(FDA)で承認されている唯一の経口フッ化ピリミジン系抗癌剤で、国内でも2003年に承認されている。本剤は、未変化体として腸管から吸収され、肝に局在するカルボキシエステラーゼにより5'-DFCRに変換され、肝あるいは腫瘍組織でシチジンデアミナーゼによりドキシフルリジンに変換される。ドキシフルリジンは腫瘍組織で高い酵素活性を示すチミジンホスホリラーゼによりフルオロウラシルに変換され作用する。これにより、腸管毒性・骨髄毒性が軽減され、腫瘍組織で効果を発揮する。アントラサイクリン耐性乳癌を対象として、ドセタキセルとカベシタピンの併用とドセタキセル単剤との比較検討を行った第3相試験が行われている。それによると、無増悪期間(6.1ヵ月 vs 4.2ヵ月,  $P=0.0001$ )、全生存期間(14.5ヵ月 vs 11.5ヵ月,  $P=0.126$ )ともに併用群が上回っていた。わが国では、進行再発乳癌を対象とした後期第2相試験やドセタキセル耐性乳癌に対する第2相試験が行われているが、奏効率はそれぞれ28.3%、20.0%であり、無増悪期間は155日、84日であった。経口投与という簡便性と比較的少ない毒性から、転移・再発乳癌に対する治療として有用な薬剤である。現在、他の抗癌剤との併用や術後補助療法あるいは術前療法などのセッティングでさまざまな検討が計画、実施されている。

#### 6) ビノレルビン

ビノレルビンはビンアルカロイド系抗癌剤に分類され、アントラサイクリン、タキサン耐性の進行再発乳癌に対し、わが国でも承認されている。他のビンアルカロイド系抗癌剤と同様、微小管の形成を阻害(脱重合)することにより抗腫瘍効果を発揮する。25mg/m<sup>2</sup>をday 1, 8に投与する3週間ごとのレジメンが用いられる。有害事象としては、静脈炎、骨髄抑制などがあるが、他のビンアルカロイド系抗癌剤にみられるような神経毒性などは軽減されている。単剤で用いた場合の奏効率は、ファーストラインでは35~59%、セカンドライン以降では16~40%と報告されている。アントラサイクリン、タキサン、あるいはゲムシタピンなどの他の抗癌剤との併用や、トラスツズマブとの併用などが試みられており、良好な成績が得られてきている。

#### 7) 分子標的治療

乳癌は分子標的治療薬としてトラスツズマブがいち早く導入され、現在では地位を確固たるものとしている。現在、臨床試験にてさらなる分子標的治療薬が検証されており、その効果が期待されている。

トラスツズマブは、その相乗効果により、特に化学療法との併用で高い治療効果が得られている。しかし、単剤でも毒性が比較的少なく高い治療効果を得ることが可能である。化学療法からトラスツズマブへの逐次投与、化学療法とトラスツズマブの同時投与に関してはその有効性が示されているが、トラスツズマブから化学療法への逐次投与についてはこれまで報告がなかった。最近、HERTAX試験で、ドセタキセル+トラスツズマブを治療開始時から投与する同時併用群とトラスツズマブ単剤で開始し、抵抗性となった後、ドセタキセル単剤に変更する逐次併用群との比較が行われた。奏効率は、同時併用群73%、逐次併用群50%と同時併用群が高かった( $P=0.02$ )。しかし、無増悪生存期間は、同時併用群9.4ヵ月、逐次併用群はドセタキセルまで含めると10.8ヵ月とはほぼ同様の成績を示し、全生存期間も有意差を認めなかった(30.5ヵ月 vs 20.2ヵ月)。さらに有害事象については、神経毒性が同時併用群で8%にみられたが、逐次併用群ではみられなかった。トラスツズマブ単剤で病勢進行となってから化学療法へスイッチする方法の有効性と安全性を探索することを目的とした無作為化第2相試験

ではあるが、転移・再発乳癌の治療目的がQOLを維持しながらの延命にあるとすれば、トラスツズマブ単剤で治療を開始することは、ある群の患者に対しては有用な選択肢になりうることを示唆しており、今後のさらなる検討が待たれる。

ペバシズマブはVEGF (vascular endothelial growth factor) をターゲットとした薬剤であり、大腸癌にてその効果が確認されている。乳癌については、E2100試験で再発・転移乳癌を対象とした一次治療としてパクリタキセル±ペバシズマブの比較検討が行われており、奏効率(36.9% vs 21.2%)、無増悪生存期間(11.8 vs 5.9ヵ月、ハザード比0.60,  $P < 0.001$ )と、ペバシズマブ併用による有効性が示されている。AVADO試験では、同様に一次治療としてドセタキセル±ペバシズマブの比較が行われている。E2100試験とはコントロールをプラセボとしている点、二次治療としてペバシズマブ投与を可能としている点が異なる。追跡期間が中央値10.2ヵ月とまだ短い、プラセボ群・ペバシズマブ7.5mg/kg併用群・ペバシズマブ15mg/kg併用群について、奏効率(44 vs 55 vs 63%)、無増悪生存期間(8.0 vs 8.7 vs 8.8ヵ月)と、いずれも有意にペバシズマブ投与群で良好な成績が得られている。

LapatinibはHER1とHER2の両受容体に対して阻害作用をもつ薬剤であり、HER2遺伝子増幅のみられる局所進行性または転移性乳癌にて臨床効果が期待できることが報告されている。Lapatinibを第1選択薬として投与した試験での中間解析にて、40%の奏効率を認めている。

また、VEGF、PDGF (platelet-derived growth factor)、Kit、Flt3 (FMS-like tyrosine kinase-3)などのキナーゼを阻害するスニチニブは、アントラサイクリンやタキサン抵抗性乳癌に対して14%の奏効率が報告されている。その他にも多数の薬剤が現在検討中であり、その結果が待たれる。

## 再発・転移性乳癌

### 1. 術前化学療法

術前化学療法によりpCRの得られた症例は予後良好であるが、pCRの得られなかった、いわゆる non-pCR

症例をどのように扱うかという問題がある。特に、ER陽性、HER2陰性の症例は、FEC→ドセタキセルなどのアントラサイクリンとタキサンを含むレジメンによるpCR率が比較的低い。こうした症例で、治療後に腫瘍の残存を認め、さらに腋窩リンパ節転移の残存を認める場合などには、術後療法をどうするかということについて判断が難しい。術前化学療法に対する早期の反応性が芳しくない場合には、その後の治療を再検討しpCR率そのものを向上させる工夫が必要になると思われる。また、pCRが得られなかった際に、術後療法として化学療法を追加すべきか否か、追加する場合にはどのようなレジメンがよいのか、という点については、さらなる検討を待つ必要がある。

また、ER・PgR・HER2陰性のいわゆる triple negative の症例は、ホルモン療法、トラスツズマブなどのいわゆる標的療法の適応とならず治療選択肢に乏しいため、必然的に化学療法に対する期待が大きい。しかし、triple negative 乳癌は、化学療法そのものに対する反応性は比較的良好であるにもかかわらず、予後は不良で比較的早期に転移・再発をきたす傾向にある。たとえば術前化学療法における検討では、triple negative 症例は non-triple negative 症例に比較して、高率にpCRが得られている(22 vs 11%,  $P = 0.034$ )。しかしながら、その後の再発・生存については triple negative で有意に不良であった。ただし、triple negative であってもpCRの得られた症例については non-triple negative と予後が変わりがないことも示されている。Triple negative の半数以上を占める basal-like は特に予後不良であることが知られており、現時点ではこうした症例に対する特異的な治療法は確立されていない。Basal-like はその背景にBRCA1機能不全が関与している可能性が指摘されており、プラチナ製剤などのDNA傷害性の薬剤による治療効果が期待され、タキサンとプラチナ製剤との比較検討が現在進行中である。また、セツキシマブ、ペバシズマブ、スニチニブ、Dasatinib (本邦未承認)などの分子標的治療薬についても現在検討が行われており、その結果が期待される。

個々の症例に最適な治療法を選択し、化学療法の成績向上を図るためには、さらなる治療効果予測因子の開発が必要であると思われる。たとえば、アントラサイクリ

ンに対する TOPO2A あるいは、タキサンに対する microtubule-associated protein tau などについて、その有用性が検討されてきている。また、薬剤の代謝・活性に着目し、代謝酵素活性や薬剤の血中濃度による調節など、宿主の因子からのアプローチなども今後重要性が高まってくるものと思われる。

また、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。ABC SG-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,  $P=0.011$ )。

これまで、同じビスフォ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、同様の臨床試験の結果をまとめた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いる。また、コクラン・レビューでも、ビスフォスフォネートは、骨関連事象の発現リスクを低下させるが、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、ABC SG-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。

## 2. 進行再発乳癌治療

脳転移に対しての化学療法の効果は、一般にはあまり期待できない。HER2陽性乳癌に対してトラスツズマブは非常に有用な薬剤であるが、術後補助療法での検討ではトラスツズマブ投与群は非投与群に比較してむしろ脳転移のリスクが高いとするものもある。したがって、全身の治療効果に相反して脳転移が出現する可能性もあり注意が必要である。現時点では、脳転移に対して特異的な薬物療法はなく、手術やラジオサージャリーなどの放射線治療が行われている。ハイリスク症例に対しては、予防的全脳照射の可能性が現在検討されており、preliminary なデータではあるが、照射により脳転移の頻度が抑えられている。一方、Lapatinib は小分子であるため血液脳関門の通過が可能であり、脳転移に対する効果が期待されている。

進行再発乳癌の化学療法は、life-threatening な状況やホルモン療法不応性の場合に考慮されるが、life-threatening ではないが病勢が進行している場合などには、化学療法の適応に関して判断が難しい。また、進行再発乳癌の化学療法は一般には病変増悪あるいは継続困難な有害事象が生じないかぎり継続するのが基本であるが、長期にわたり完全寛解に近い奏効が得られている際などには、いつまで継続すべきか、という問題が生じることがある。このように、化学療法の適応や至適投与期間についてはまだ解決すべき問題が存在する。病勢あるいは予後を的確に反映するモニタリングシステムの構築が望まれる。

そうしたなかで、転移再発乳癌の予後予測因子として、circulating tumor cells(CTC)が注目されている。最近の報告では、治療開始前の CTC が無増悪期間、全生存期間を予測する独立した因子であると報告されている。また、治療効果のモニタリングとしての有用性も検討されてきており、その結果が期待されている。

(高田正泰・石黒 洋・戸井雅和)

## 文献

- 1) Goldhirsh 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
- 2) Hortobagyi GN : Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* **339** : 974-984, 1998
- 3) 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
- 4) Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al : Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* **11** : 574-589, 2006
- 5) Glück S : Adjuvant chemotherapy for early breast cancer ; Optimal use of epirubicin. *Oncologist* **10** : 780-791, 2005
- 6) Laurentis MD, Canello G, D'Agostino D, et al : Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer ; A meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* **26** : 44-53, 2008
- 7) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al : Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* **24** : 5381-5387, 2006
- 8) Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al : HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* **354** : 2103-2111, 2006
- 9) Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al : HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* **357** : 1496-1506, 2007
- 10) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al : Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer ; Phase III trial results. *J Clin Oncol* **20** : 2812-2823, 2002
- 11) Mano M : Vinorelbine in the management of breast cancer ; New perspectives, revived role in the era of targeted therapy. *Cancer Treat Rev* **32** : 106-118, 2006
- 12) Toi M, Nakamura S, Kuroi K, et al : Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* **110** : 531-539, 2007
- 13) 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** : 2817-2826, 2004
- 14) 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** : 1999-2009, 2002
- 15) Gonzalez-Angulo AM, Hortobágyi GN, Esteva FJ : Adjuvant therapy with trastuzumab for HER-2/neu-positive breast cancer. *Oncologist* **11** : 857-867, 2006
- 16) Miller K, Wang M, Gralow J, et al : Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **357** : 2666-2676, 2007

# 分子標的治療薬への期待

京都大学医学部附属病院乳腺外科

河口 浩介, 山城 大泰, 戸井 雅和

## KEY WORDS

- 分子標的
- トラスツズマブ
- ラパチニブ
- ペバシズマブ

## はじめに

分子標的治療とは生体内の特定の分子をターゲットとした治療法である。トラスツズマブの成功に続いて、ラパチニブやペバシズマブが登場しさらに耐性、効果予測、投与方法などに関してもさまざまな議論がなされるようになってきている。本項では乳癌領域における分子標的治療の現状、展望を進行中の臨床試験などをあげながら考察する。

## I. トラスツズマブの現状と効果予測

トラスツズマブは、HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) の細胞外ドメインに対して作成されたマウス由来モノクローナル抗体(4D5)の抗原結合部位をヒト免疫グロブリン定常部に移植したヒト化抗体である。HER2陽性乳癌に対する補助療法とし

てのトラスツズマブの効果は欧米を中心に行われたB-31試験/N9831試験、BCIRG 006試験、FinHer試験や日本人も参加したHERA試験といった大規模臨床試験において証明されており標準的な補助療法として確立している(表)<sup>1)5)</sup>。投与期間や化学療法の併用/逐次投与に関してはこれらの試験結果が順次公表されるとともに明らかになっていくものと思われるが、これらの大規模試験にエントリーされなかった腫瘍径1 cm未満の症例や高齢者に対する有効性に関してはさらに今後の検討が必要である。

ASCO (American Society of Clinical Oncology) ガイドラインではトラスツズマブを使用する際には免疫組織化学染色法(IHC)もしくはfluorescent *in situ hybridization* (FISH)法を実施することが推奨されており、前述のHERA試験においてもIHC3+/FISH未実施群、IHC2+/FISH+群、IHC3+/FISH+群すべての群において一貫してトラスツ

Molecular target therapy of breast cancer.

Kosuke Kawaguchi

Hiroyasu Yamashiro (助教)

Masakazu Toi (教授)

表. トラスツズマブを使用した術後補助療法試験の成績

試験名 レジメン	症例数 (人)	観察期間 (平均)	無再発期間 (ハザード比, p値)	全生存期間 (ハザード比, p値)
NSABP/N9831 AC→PH	3,351	2.9年	0.48 p<0.00001	0.65 p<0.0007
HERA Any CT→H	5,102	2年	0.64 p<0.00001	0.66 p<0.0115
BCIRG 006 AC→DH	3,222	2年	0.61 p<0.0001	0.59 p<0.004
BCIRG 006 DCaH			0.67 p<0.0003	0.66 p<0.0017
FinHer D or V+H→FEC	232	3年	0.42 p<0.01	0.41 p<0.07

A: ドキソルビシン, C: シクロフォスファミド, P: バクリタキセル, H: トラスツズマブ,  
D: ドセタキセル, Ca: カルボプラチン, CT: 化学療法, V: ビノレルビン

ズマブの有効性が認められた。しかし、FISH比がトラスツズマブの3年間の無再発期間に及ぼす影響は有意ではなく、FISH比は効果予測因子とならない可能性も示唆されている<sup>6)</sup>。また、骨髄微小転移や循環血中腫瘍細胞(Circulating Tumor Cell; CTC)と原発巣ではHER2過剰発現の状況が異なるという報告があり、原発巣においてHER2過剰発現を認めない症例においてもトラスツズマブが有効である可能性がある<sup>7,8)</sup>。Disseminated Tumor Cell (DTC) およびCTCにおけるHER2過剰発現に効果予測因子としての可能性があることが示唆されている<sup>9)</sup>。

## II. 脳転移への対処

トラスツズマブは抗体薬であるため脳血液関門は通過しないとされている。

HERA試験、NSABP B-31/N9831試験の解析において初発転移巣としての脳転移は観察群30人(0.89%)に対して、トラスツズマブ投与群では54人(1.6%)であり、有意差は認めなかった<sup>10)</sup>。しかし今後トラスツズマブが標

準治療として施行されるようになると初発転移巣としての脳転移の割合が増加する可能性があり、脳転移のスクリーニング方法の標準化と同時に全身的治療としての脳転移に対する対処が必要になると思われる<sup>11)</sup>。

HER1とHER2双方のチロシンキナーゼを阻害する薬剤として開発されたラパチニブはHER2陽性の局所進行および転移性乳癌に対する効果、特に脳転移に対する効果が期待されている。EGFRを過剰発現させた腫瘍細胞の脳転移マウスモデルに対してラパチニブを投与し、非投与群に比べ良好な効果が認められた<sup>12)</sup>。

## III. ラパチニブによるトラスツズマブ耐性の克服の可能性

第三相試験のカベシタビンとの併用では、HER2陽性局所進行・転移性乳癌に対してカベシタビン(2,000mg/m<sup>2</sup> 2週投与1週休薬を1サイクル)＋ラパチニブ(1,250mg/日)群とカベシタビン単剤(2,500mg/m<sup>2</sup> 2週投与1週休

薬を1サイクル)投与群で比較したところ、ラパチニブ併用群で有意に無進行期間の延長(4.3 vs. 6.2ヵ月)(HR=0.57, p<0.001)を認めた。さらに初発転移巣としての脳転移はラパチニブ投与群において有意に減少したと報告されている(4 vs. 13人, p=0.045)<sup>13)</sup>。また、トラスツズマブ治療歴のある放射線治療抵抗性のHER2陽性脳転移症例241例に対してラパチニブ単剤投与(750mg/1日2回投与)を行ったところ19症例(7%)に50%以上の腫瘍縮小を認め、46症例において20%以上の腫瘍縮小を認めた。また7症例(18%)において16週間の無進行期間を認めている。さらに進行する症例においてはカベシタビンとの併用により良好な効果が示されている<sup>14)</sup>。

バクリタキセルとの併用においても局所進行・転移性乳癌に対してバクリタキセル(175mg/m<sup>2</sup> 3週ごと)＋ラパチニブ(1,500mg/日)併用群とバクリタキセル単剤投与群との比較においてラパチニブ併用群のほうがHER2陽性乳癌に関して無進行期間(8.1 vs. 5.8ヵ月)(HR=0.57, p=0.011)の延長を認め、タキサン系との併用療法にも期待がもたれる<sup>15)</sup>。

また、従来の標準的な化学療法に対して抵抗性であると考えられているcancer stem cellに対するラパチニブの効果も示唆されている<sup>16)</sup>。日本を含めた国際共同研究として行われているHER2陽性原発性乳癌に対する術後補助療法としてのラパチニブの有効性に関する臨床試験であるALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation)試験の結果に期待がもたれる。

#### IV. 耐性のメカニズム

リンパ節転移陽性乳癌に対する術後補助療法のランダム化比較試験であるNSABP B-28試験の結果から、HER2とc-mycは独立した予後因子であることが示されており<sup>17)</sup>、NSABP B-31試験のサブ解析では、HER2とc-mycがともに過剰発現している患者ではトラスツマブの有効性が高かった。c-mycのアポトーシス誘導機能が活性化されるためではないかと推測されている。PTEN (tensin homolog deleted on chromosome ten) が減少するとPI3/Aktシグナルを活性化させトラスツマブの効果を減弱させることが報告されており<sup>18)~20)</sup>、PTENの欠損している乳癌ではトラスツマブとパクリタキセルの併用療法に対する反応性が劣ることが報告されている。

HER2同様PI3K/AktやRas/MAPKシグナル伝達系を介するIGF1R (insulin-like growth factor I receptor) は、HER2との相互作用、いわゆる“cross talk”が存在することが報告されている<sup>21)</sup>。トラスツマブとピノレリピンを使用した術前化学療法試験ではIGF-1の発現している患者群では奏効率が低く、IGF-1発現とトラスツマブ治療抵抗性の関係が報告されている<sup>19)</sup>。

MUC4 (membrane-associated glycoprotein mucin-4) の過剰発現は宿主の免疫系からの逸脱などに関与することが示唆され、乳癌の予後不良因子の1つと考えられている。MUC4はトラスツマブのHER2結合部位をマスクすることにより、トラスツマブ治療抵抗性に関与する可能性がある<sup>22)</sup>。

HER2/HER3ヘテロ二量体誘発をプ

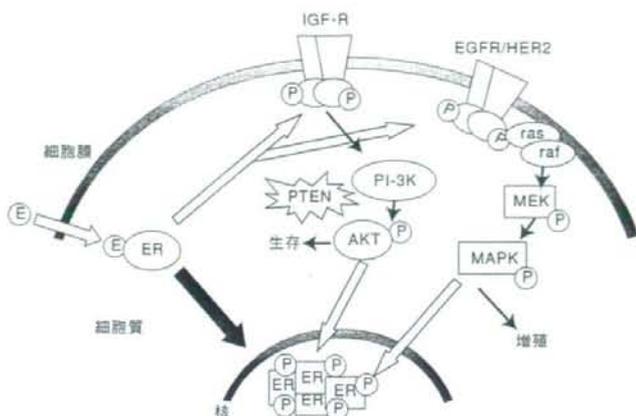


図1. ER受容体とIGF-R, HER2, EGFRのシグナル伝達系クロストーク (文献<sup>21)</sup>より一部改変)

ロックする抗体であるベルツマブはトラスツマブ耐性乳癌に対しての効果も期待されている。2007年に行われたASCOにおいて第二相試験の結果が発表され、33症例のHER2陽性、トラスツマブ抵抗性の転移性乳癌に対してトラスツマブとベルツマブ併用(3週ごとに投与)し1人がCR (complete response)、5人がPR (partial response)となり、奏効率は18.2%だった。さらに7人(21.2%)が、6ヵ月以上の無進行期間を認め、2008年5月に行われたASCOの追加報告において安全性の確認がされている<sup>23)24)</sup>。また、トラスツマブに抗微小管エージェントであるDM1を結合させた、trastuzumab-DM1 (T-DM1)の第二相試験の結果が2008年12月のサンアントニオ乳癌学会で報告されている。30症例のトラスツマブ抵抗性転移性乳癌に対してT-DM1を投与したところ、40% (CR 1症例, PR 11症例)の奏効率が認められた<sup>25)</sup>。今後より一層トラスツマブへの耐性のメカニズムの解明

や耐性に対する治療法が発展することが期待される。

#### V. ホルモン療法と分子標的治療薬

ER受容体とIGF-R, HER2, EGFRのシグナル伝達系は“cross talk”することが知られており(図1)<sup>26)</sup>、ホルモン療法に対する抵抗性獲得の原因の1つとして考えられている。アロマターゼ阻害薬とラパチニブを併用することによりエストロゲンによる増殖シグナルが絶たれた後のEGFR/HER2経路の活性化が抑制され、治療効果の向上が期待されている。2008年12月に行われたサンアントニオ乳癌学会においてHER2陽性、ホルモン受容体陽性の閉経後転移性乳癌に対するファーストライン治療としてのレトロゾールとラパチニブの併用の効果が報告されており、レトロゾール単剤に比べラパチニブ併用群で無進行期間(8.2 vs. 3.0ヵ月)(HR=0.71, p=0.019)の延長を認

めた<sup>27)</sup>。ホルモン受容体陽性、HER2陰性乳癌に対する併用療法の効果も期待されており、今後の報告が待たれる。

## VI. ベバシズマブ

vascular endothelial growth factor (VEGF)は血管内皮細胞の増殖・遊走に加えて、血管内皮細胞のアポトーシスを阻害し、腫瘍血管新生を維持すると考えられている。また、血管透過性、血管拡張作用、骨髄からの血管内皮細胞補充の増加などの生物学的効果をもたらすとも知られている。ベバシズマブはVEGFに対するヒトモノクローナル抗体(図2)<sup>28)</sup>であり、抗癌剤併用治療における効果が知られている転移性乳癌患者462例を対象としたカベシタピンとベバシズマブの併用療法の試験では、カベシタピン単剤群とカベシタピン、ベバシズマブ併用群との比較で無進行期間、全生存期間に有意差を認めなかった。しかし、グレード3以上の有害事象に関して高血圧以外は単剤群、併用群に有意差を認めず、ベバシズマブの安全性が確認された<sup>29)</sup>。その後行われたパクリタキセルとの併用試験は転移性乳癌患者722人に対してパクリタキセル単剤投与群とベバシズマブ併用群を比較し、無進行期間においてベバシズマブ併用群のほうが有意に無進行期間を改善した(11.8 vs. 5.9ヵ月)(HR=0.60, p<0.001)<sup>30)</sup>。

休薬期間を設けず、低用量の抗癌剤を持続的に投与するメトロニック療法は一種の抗血管新生療法と考えられており、ベバシズマブとの併用療法が期待されている。メトロニック療法では休薬期間を設ける治療と比べて、実質および間質のいずれの細胞に対し

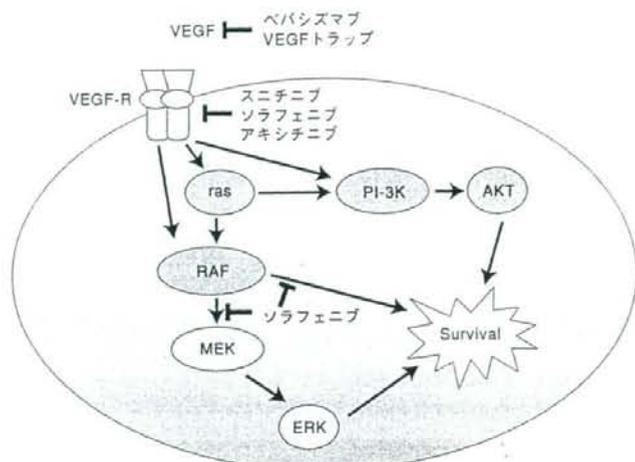


図2. 腫瘍増大に関連する血管内皮細胞活性経路  
(文献<sup>28)</sup>より一部改変)

てもアポトーシス促進活性効果があり、治療に対する抵抗性の獲得を減少させることに関して優れているとされている<sup>31)32)</sup>。第三相試験において46人の局所進行・再発乳癌患者に対してカベシタピン(500mg/1日3回)+シクロフォスファミド(50mg/日)+ベバシズマブ(10mg/kg/2週)の投与を行ったところ、CR 1症例(2%), PR 21症例(46%), SD (stable disease) 19症例(41%)であり、奏効率(CR+PR)48%、24週以上の治療有用性(CR+PR+SD>24週)は68%であった。さらにこの試験において、治療開始前のcirculating endothelial cells (CECs)が一定以上認められる群では有意に無進行期間の延長が認められており、CECsが血管新生阻害治療のサーゲートマーカーとなりうる可能性を示している<sup>33)</sup>。

## おわりに

以上のように、次世代を担う分子標的治療薬は、実臨床の場面でもその効

果が発揮されており、今後も日々の基礎研究から提供される情報を元にさらに発展していくものと考えられる。同時に薬剤の多様化、複雑化は必須であり、われわれ臨床医の薬剤使用に対するより一層の適切な理解が求められるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Smith I, Procter M, Gelber RD, et al : 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 369 : 29 - 36, 2007
- 2) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al : Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 : 1673-1684, 2005
- 3) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al : Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 : 1659-1672, 2005
- 4) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al : Adjuvant docetaxel or

- vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354: 809-820, 2006
- 5) Slamon D : Multicenter phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) and with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative patients with operable breast cancer containing the HER2neu alteration. SABCS abstract, 2006
  - 6) McCaskill-Stevens : Disease-free survival according to local immunohistochemistry for HER2 and central fluorescence *in situ hybridization* for patients treated with adjuvant chemotherapy with and without trastuzumab in the HERA (BIG 01-01) trial. SABCS abstract, 2007
  - 7) Solomayer EF, Becker S, Pergola-Becker G, et al : Comparison of HER2 status between primary tumor and disseminated tumor cells in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 98 : 179-184, 2006
  - 8) Meng S, Tripathy D, Shete S, et al : HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 9393-9398, 2004
  - 9) Alix-Panabieres C, Riethdorf S, Pantel K : Circulating tumor cells and bone marrow micrometastasis. *Clin Cancer Res* 14 : 5013-5021, 2008
  - 10) Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al : Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer : a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer* 7 : 153, 2007
  - 11) Lin NU, Winer EP : Brain metastases : the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 13 : 1648-1655, 2007
  - 12) Gril B, Palmieri D, Bronder JL, et al : Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. *J Natl Cancer Inst* 100 : 1092-1103, 2008
  - 13) Cameron D, Casey M, Press M, et al : A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab : updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 112 : 533-543, 2008
  - 14) N. U. Lin VD, et al : EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients (pts) with HER2+ breast cancer following trastuzumab (H) based systemic therapy and cranial radiotherapy (RT). ASCO Annual Meeting, 2007
  - 15) Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al : Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26 : 5544-5552, 2008
  - 16) Li X, Lewis MT, Huang J, et al : Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 100 : 672-679, 2008
  - 17) 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
  - 18) Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al : A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 12 : 395-402, 2007
  - 19) Harris LN, You F, Schnitt SJ, et al : Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 13 : 1198-1207, 2007
  - 20) Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al : PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 6 : 117-127, 2004
  - 21) Nahta R, Yuan LX, Zhang B, et al : Insulin-like growth factor-1 receptor/human epidermal growth factor receptor 2 heterodimerization contributes to trastuzumab resistance of breast cancer cells. *Cancer Res* 65 : 11118-11128, 2005
  - 22) Price-Schiavi SA, Jepson S, Li P, et al : Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for herceptin resistance. *Int J Cancer* 99 : 783-791, 2002
  - 23) K. A. Gelmon PF, et al : Results of a phase II trial of trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) who had progressed during trastuzumab therapy. ASCO Annual Meeting, 2008
  - 24) J. Baselga DC, et al : Objective response rate in a phase II multicenter trial of pertuzumab (P), a HER2 dimerization inhibiting monoclonal antibody, in combination with trastuzumab (T) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) which has progressed during treatment with T. ASCO Annual Meeting, 2007
  - 25) Vukelja SRH, et al : A phase II study of trastuzumab-DM1, a first-in-class HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2+ metastatic breast cancer. SABCS abstract, 2008
  - 26) Ellis M, Ma C : Femara and the future : tailoring treatment and combination therapies with Femara. *Breast Cancer Res Treat* 105 (Suppl.1) : 105-115, 2007
  - 27) Johnston SPM, et al : Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) : first results from the EGF30008 Trial. SABCS, 2008
  - 28) Atkins MB : Management of advanced renal cancer. *Kidney Int* 67 : 2069-2082, 2005
  - 29) 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
  - 30) Miller K, Wang M, Gralow J, et al :

Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357 : 2666 - 2676, 2007

31) Gasparini G : Metronomic scheduling : the future of chemotherapy? *Lancet*

*Oncol* 2 : 733-740, 2001

32) Sarmiento R, Gasparini G : Anti-angiogenic metronomic chemotherapy. *Oncologie* 31 : 161-162, 2008

33) Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al : Metronomic cyclophospha-

side and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 26 : 4899 - 4905, 2008



## Changes in survival during the past two decades for breast cancer at the Kyoto University Hospital

M. Ueno<sup>a,b</sup>, T. Kiba<sup>a</sup>, T. Nishimura<sup>c</sup>, T. Kitano<sup>a</sup>, K. Yanagihara<sup>a</sup>, K. Yoshikawa<sup>a</sup>,  
H. Ishiguro<sup>a</sup>, S. Teramukai<sup>c</sup>, M. Fukushima<sup>a,c</sup>, H. Kato<sup>b</sup>, T. Inamoto<sup>b,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Outpatient Oncology Unit, Kyoto University Hospital, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>b</sup> Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>c</sup> Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>d</sup> School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kyoto University, 53 Shogoin Kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Accepted 26 January 2007

Available online 21 March 2007

### Abstract

**Aims:** To report the changes in survival over 20 years of 775 breast cancer women operated between 1982 and 2003 at the Kyoto University Hospital in Japan, reflecting changes in clinical practice over that period.

**Results:** Survival curves have significantly improved between the periods 1982–1989 and 1990–2003. The 5- and 10-year survival rates between these periods were 80.3% and 85.1%, and 67.5% and 75.0%, respectively. Moreover, there was a difference in overall survival curves of patients of stages II and III, of 35–54 ages, or of positive estrogen receptor (ER) status between these periods.

**Conclusion:** The present study presented the recent advance of the survival rates might be due to the rational development of breast cancer treatment, and suggested the possibility that the patients of stages II and III, of 35–54 ages, or of positive ER status were received benefits by these treatments.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Breast cancer; Survival rates; Chronological change

### Introduction

The survival rate of Japanese women with breast cancer has dramatically improved during the past 5 decades.<sup>1</sup> Survival of breast cancer patients is associated with the status of prognostic factors such as age, stage, biological features and the effectiveness of treatment.<sup>2–10</sup> This study reports the chronological change in survival over 20 years of 775

breast cancer women diagnosed between 1982 and 2003 at the Kyoto University Hospital in Japan.

### Patients and methods

#### Patients

A total of 775 adult women patients with breast cancer were admitted and treated at our institution and recorded in a retrospective database. All investigated patients underwent surgery. The records of patients with pTNM stages I–IV breast cancer were examined according to UICC stage.<sup>11</sup> Representative tissue sections from all primary tumors were reviewed and analyzed by staff members of the Department of Pathology at the Kyoto University Hospital. Special biological features including ER, and degree of lymph node involvement were examined. The chronological changes of survivals between period I (1982–1989) and period II (1990–2003) were investigated.

**Abbreviations:** CEF, cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil; CMF, cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil; ER, estrogen receptor; pTNM, pathological TNM.

\* Corresponding author. School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kyoto University, 53 Shogoin Kawara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan. Tel/fax: +81 75 751 3915.

E-mail address: [t-inamoto@kitano-hp.or.jp](mailto:t-inamoto@kitano-hp.or.jp) (T. Inamoto).

<sup>1</sup> Present address. Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai, Medical Research Institute 2-4-20 Ohgimachi, Kita-ku, Osaka 530-8480, Japan. Tel.: +81 6 6312 1221; fax: +81 6 6361 0588.

### Statistical analysis

Survival curves were estimated with the Kaplan–Meier method. The log-rank test was used to test the significance of differences between survival curves. Two-sided  $P < 0.05$  was regarded as statistically significant. The statistical analysis was conducted with SPSS version 11.0 statistical software.

### Results

#### Changes in demographics, pathological TNM (pTNM), and estrogen receptor (ER)

Changes in distribution of age between period I (1982–1989) and period II (1990–2003) are summarized in Table 1. The population of <35- (3.9%, 95% CI: 2.5–5.9) or ≥55-year-old patients (50.6%, 95% CI: 46.4–54.8) in period II increased compared to period I: <35 years (0.9%, 95% CI: 0.1–3.3) or ≥55 years (47.2%, 95% CI: 40.4–54.1). According to pathological TNM (pTNM), the population of stage IV patients (8.2%, 95% CI: 6.1–10.8) in period II increased compared to that in period I (4.2%, 95% CI: 1.9–7.8) (Table 1). According to estrogen receptor (ER), the population of ER-unknown patients (10.2%, 95% CI: 7.8–13.0) in period II decreased compared to that (39.8%, 95% CI: 33.2–46.7) in period I (Table 1). Meanwhile, the population of ER-negative patients (41.5%, 95% CI: 37.4–45.7) in period II increased compared to that (22.2%, 95% CI: 16.9–28.4) in period I.

#### Distribution of treatments between period I (1982–1989) and period II (1990–2003)

According to the years of surgery the patients were grouped in two cohorts: period I, 1982–1989 (216

patients); and period II: 1990–2003 (559 patients). Period I (1982–1989): in the treatment of stages I–III breast cancer, modified radical mastectomy with lymph node dissection was included. In the treatment of stage IV or metastatic breast cancer, radiation therapy and/or surgery for relief of pain and other symptoms were included. In this period, breast-conserving surgery was not performed, because it was not recognized to be the prevailing method in Japan. Period II (1990–2003): breast-conserving surgery is the treatment of choice for women with relatively small breast cancers during this past decade in Japan. In our institute, all patients with breast-conserving surgery received radiation therapy. In the treatment of stage I, stage II, stage IIIA, and operable stage IIIC breast cancer, breast-conserving surgery or modified radical mastectomy with lymph node dissection and with or without breast reconstruction surgery was included. In the treatment of stage IIIB and inoperable stage IIIC breast cancer, systemic chemotherapy, or systemic chemotherapy followed by surgery, with lymph node dissection followed by radiation therapy were included. If necessary, additional systemic therapy such as chemotherapy, hormone therapy, or both were given. In the treatment of stage IV or metastatic breast cancer, hormone therapy and/or chemotherapy, or radiation therapy and/or surgery for relief of pain and other symptoms were included. Moreover, if necessary, adjuvant therapy such as systemic chemotherapy (*per os* only) with or without hormone therapy (tamoxifen or toremifene) was included. The patients received adjuvant chemotherapy with LH–RH agonist after 2001, and cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) or cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) regimen after 2002. From 1982 to 2003, the majority of the patients were not treated with taxane, trastuzumab, or aromatase inhibitor therapy.

#### Chronological changes of survival curves between period I (1982–1989) and period II (1990–2003)

Survival curves have significantly improved between period I (1982–1989) and period II (1990–2003) ( $P = 0.037$ ) (Fig. 1). The 5- and 10-year survival rates in 1982–1989 and 1990–2003 were 80.3%, and 85.1%, and 67.5% and 75.0%, respectively. According to pTNM, there was a difference in overall survival curves of stage II ( $P = 0.036$ ) and III ( $P = 0.028$ ) patients, but not stages I and IV patients (Table 2). Moreover, there was a difference in overall survival curves of 35–54-year-old patients ( $P = 0.002$ ), or of positive ER status ( $P = 0.029$ ) between these periods, but not of <35- and ≥55-year-old patients, or of negative or unknown ER status.

### Discussion

According to the risk categories of the St Gallen International Expert Consensus meeting, age (<35 years) is a risk

Table 1  
Changes in demographics, pTNM and ER status between period I (1982–1989) and period II (1990–2003)

	Period I (1982–1989) % (95% CI)	Period II (1990–2003) % (95% CI)
Number of patients by age (no.)		
<35 (24)	0.9 (0.1–3.3)	3.9 (2.5–5.9)
35–54 (366)	51.9 (45.0–58.7)	45.4 (41.3–49.7)
≥55 (385)	47.2 (40.4–54.1)	50.6 (46.4–54.8)
Number of patients in pTNM stage (no.)		
Stage I (176)	23.1 (17.7–29.4)	22.5 (19.1–26.2)
Stage II (383)	48.1 (41.3–55.0)	49.9 (45.7–54.1)
Stage III (161)	24.5 (19.0–30.8)	19.3 (16.1–22.8)
Stage IV (55)	4.2 (1.9–7.8)	8.2 (6.1–10.8)
Number of patients of ER status (no.)		
Positive (280)	38.0 (31.5–44.8)	48.3 (44.1–52.5)
Negative (352)	22.2 (16.9–28.4)	41.5 (37.4–45.7)
Unknown (143)	39.8 (33.2–46.7)	10.2 (7.8–13.0)