

ラスツズマブの血中半減期は約3週間である。トラスツズマブはヒトIgG由来部分の比率が高いため、患者投与後の異種蛋白としての免疫原性が低減しており、また抗体のFc部分がヒト由来であるため抗体依存性細胞障害作用 (Antigen dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) などのIgG抗体の二次機能が保持されている<sup>3)</sup>。またトラスツズマブがHER2受容体に結合することによる直接的腫瘍細胞増殖抑制作用も前臨床の実験により確認されている。HER2はPI3KやMAPKを含むさまざまなシグナル伝達経路ネットワークを惹起するが、トラスツズマブはこのシグナル伝達経路を抑制し、細胞周期の停止やアポトーシス、血管新生抑制などを誘導すると考えられる。またSRCチロシンキナーゼの阻害とそれに伴うPTENの活性化、Aktの脱リン酸化も報告されている。ADCCと直接的腫瘍細胞増殖抑制作用の2つが主な作用機序であると考えられている。

### 1 転移性乳癌

進行・転移性乳癌を対象としたトラスツズマブの単剤治療の奏効率は前治療歴やHER2発現の確認方法により差があるが、12~34%と報告されている<sup>4)</sup>。多くの基礎研究からトラスツズマブは他の化学療法剤と相加あるいは相乗作用が確認されている。

HER2陽性進行・再発乳癌に対するトラスツズマブと抗癌剤との併用療法では、パクリタキセル (pivotal trial)<sup>5)</sup>もしくはドセタキセル (M77001 trial)<sup>6)</sup>においてランダム化比較試験により抗腫瘍効果、生存ともに併用群が有意に良好であった。また pivotal trialではパクリタキセル単剤群の66%、M77001 trialではドセタキセル単剤群の44%が後にトラスツズマブの投与を受けていたが病勢進行後にトラスツズマブを追加しても治療開始時から併用した場合の生存期間には及ばなかった。よって生存率の改善を目標にHER2陽性乳癌に対しては早期からのトラスツズマブの併用が標準と考えられるようになった。pivotal trialではAC療法の有効性も示されたが、後述のように心毒性を増強することが示され、現段階ではトラスツズマブとアンストラサイクリン系薬剤の併用は日常診療では禁忌である。また、ピノレルビンやタキサンとプラチナ製剤、カペシタビンなどとの併用療法の有用性も確認されている。

### 2 アジュバント療法

2005年の米国腫瘍学会においてHER2陽性乳癌症例に対するトラスツズマブの術後補助療法を検討した大規模臨床試験の中間解析が報告されて以来、トラスツズマブを用いたアジュバント治療が一般化されている。化学療法との同時併用、もしくは逐次併用療法が現在では標準であり、治療期間は約1年間である。再発のリスクは36~52%、死亡のリスクは約34%の減少が期待される<sup>7)</sup>。

また、臨床試験では術前化学療法での有用性が示されている。42例のHER2陽性乳癌に対して、パクリタキセル4サイクルとFEC (5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide) 4サイクルを逐次投与する化学療法と、同化学療法にトラスツズマブを同時投与するレジメンのランダム化比較試験において、化学療法単独では25%であるのに対し、化学療法+トラスツズマブ群で66.7%という高い組織学的完全奏効 (pCR) 率が報告されている。その後、同様の臨床試験でも、化学療法+トラスツズマブのレジメンで54.5%の高いpCR率が報告されている<sup>8)</sup>。

本邦では2001年6月よりHER2陽性の進行・再発乳癌を対象に一般臨床で使用が開始され、2008年には術後治療での使用が承認された。

### 3 トラスツズマブの耐性

トラスツズマブはHER2陽性乳癌の標準治療の中心的役割を担うが、再発乳癌において単剤治療の奏効率は12~34%と報告されている。タキサンやピノレルビンとの併用療法においてより高い奏効率やTime to disease progression (TTP) の改善が認められているが、1st line治療における奏効率は60%前後であり、多くは1年以内に腫瘍の増悪がみられる。トラスツズマブに対する耐性獲得のメカニズムとして以下のようなものが挙げられている。

#### (1) HER2蛋白とトラスツズマブの結合性の変化

蛋白分解酵素によって分解され血中に放出されたHER2の細胞外ドメイン (HER2-ECD) は乳癌の予後不良因子のひとつといわれる<sup>9)</sup>。血中ECDはトラスツズマブと結合することによってトラスツズマブの治療効果を減弱する可能性がある。実際にはトラスツズマブ治療効果によって血中ECDの低下が認められている。また原発巣のHER2陰性、血中

ECD高値 (>15 ng/mL) 転移性乳癌に対するトラスツズマブ+タキサン治療においてクリニカルベネフィット率73%であったとの報告もあり、現在一般的に行われている原発巣における免疫組織学的あるいはFISH法などによりHER2陰性と判定される症例に対しても抗HER2療法が有用である例が存在することを示唆する。

#### (2) p95HER2

ECDが切断されたHER2はp95HER2とよばれる。p95HER2によりHER2を介したシグナル伝達系はHER1やHER3のリガンドと受容体反応を介さずに活性化される可能性がある。p95HER2発現再発進行乳癌はトラスツズマブに抵抗性を示すことが多い。

#### (3) MUC4の過剰発現<sup>10)</sup>

MUC4 (membrane-associated glycoprotein mucin-4) は膜型ムチンである。MUC4の過剰発現によりHER2のトラスツズマブ結合部位が被覆され、結合性が低下することにより抗HER2療法抵抗性誘導の要因のひとつと考えられている。

#### (4) 細胞シグナル伝達の活性化

HER1のホモダイマー、あるいはHER1/HER3のヘテロダイマーを介したシグナル伝達の活性化、Akt活性の増加、PTEN発現レベルの低下<sup>11)</sup>。

#### (5) p27kip1のダウンレギュレーション<sup>12)</sup>

P27kip1の発現は乳癌では異型度、ホルモン受容体陰性と相関している。またp27の減少はcyclin D1やHER2の遺伝子増幅と関連し、発現量が低い腫瘍は内分泌療法下のPFSが不良と報告されている。

#### (6) IGF-IRを介したシグナル伝達の活性化<sup>13)</sup>

IGF-IR (insulin-like growth factor I receptor) はHER2同様PI3K/AktやRas/MAPKシグナル伝達系を介するが、IGF-1の発現している症例ではトラスツズマブ治療の奏効率が低く、IGF-1発現とトラスツズマブ治療抵抗性には関連があると報告されている。

#### (7) サバイビン<sup>14)</sup>

サバイビン (survivin) はアポトーシスタンパク阻害因子で、カスパーゼを抑制し抗アポトーシスに作用する。サバイビンの発現は乳癌では予後不良因子のひとつであり、異型度、ホルモン受容体陰性、HER2陽性、VEGF (vascular endothelial growth factor)

陽性、uPA (urokinase plasminogen activator)、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) などと相関し、DFSやOS (全生存) と逆相関すると報告されている。

#### (8) mTOR<sup>15)</sup>

mTOR (mammalian target of rapamycin) はマクロライド系抗生物質rapamycinの標的分子として同定されたセリン・スレオニンキナーゼであり、細胞の分裂や成長、生存における調節因子としての役割を果たしている。HER2の発現と、mTORの発現には相関が報告されている。高Akt活性を示す乳癌細胞で、mTOR阻害剤の併用は、作用機序の異なる抗癌薬に対してアポトーシスを伴う細胞障害性を相乗的に誘導しており興味深い。



## III ラパチニブ

ラパチニブ (lapatinib, タイケルブ<sup>®</sup>) は、トラスツズマブ同様、HER2タンパク質の活性を阻害する薬剤であり、抗HER2療法であるが、異なるメカニズムを有する (図)。

ラパチニブはHER1 (EGF receptor 1, EGFR, ErbB-1) およびHER2 (ErbB-2) の両受容体の細胞内チロシンキナーゼに対する低分子化合物 (分子量943.48) であり、経口薬剤である。チロシンキナーゼのATP結合部位に可逆的に結合し、チロシンリン酸化を阻害し、その下流シグナル伝達 (Erk1/2, PI3K/Akt) を抑制する。上記のトラスツズマブ抵抗性に挙げられたようなシグナル伝達系に直接作用することはトラスツズマブとの治療反応性の相違の要因と考えられる。HER2過剰発現乳癌における1stもしくは2nd line治療薬として期待されている。

基礎実験ではトラスツズマブとの併用によりHER2過剰発現の細胞に対するアポトーシス作用の増強、タモキシフェンとの相乗作用による腫瘍細胞の増殖抑制効果も報告されている。

EGF-10004試験では67例を対象にラパチニブの第1相臨床試験が行われた<sup>16)</sup>。カベシタピン併用療法での推奨用量における1,250mg/日の経口投与では血中濃度は3~4時間で最大値を示し、半減期は約

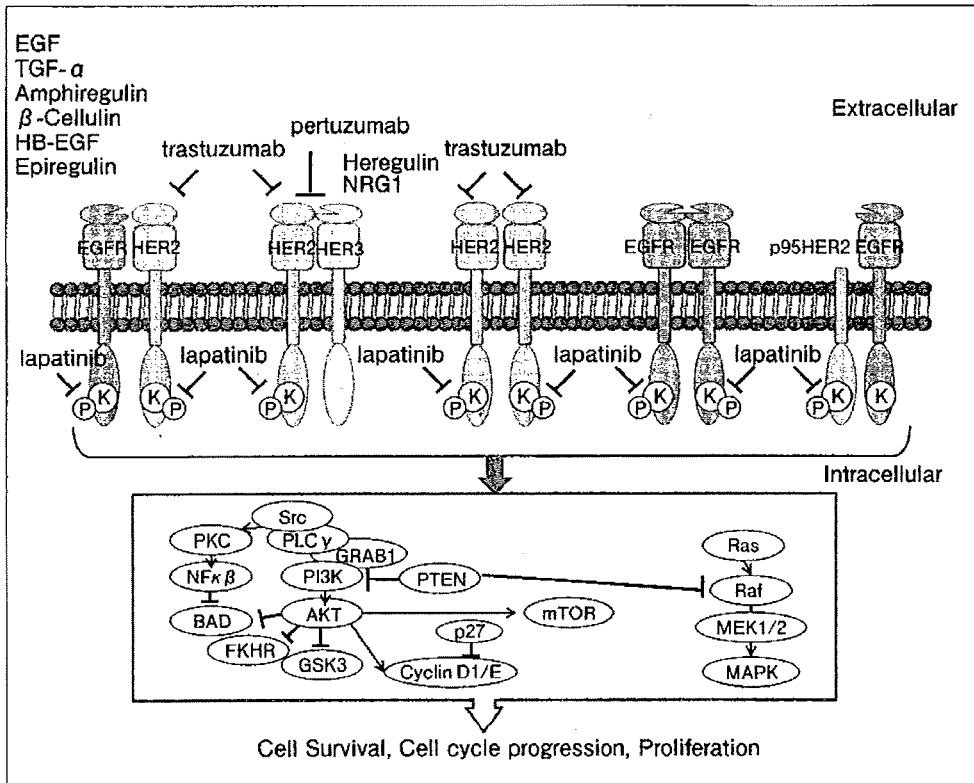


図 EGFR familyを介したシグナル伝達と抗HER2療法の作用部位

24時間である。用量依存性に血中濃度の上昇が認められている。ラパチニブの代謝にはCYP-3A4、-3A5および-2C19が重要である。CYP-3A4阻害剤であるケトコナゾールとラパチニブの併用のファーマコキネティクスではラパチニブの3.6倍の濃度上昇が、CYP-3A4誘導剤のカルバマゼピンとの併用ではラパチニブの濃度低下が報告されている。

### 1 単剤治療

FISH法によるHER2過剰発現を確認した進行再発乳癌に対する1st line治療としてのラパチニブ(1,500mg or 1,000mg) Phase I/II 試験の中間結果が報告されている。130例予定の40例の解析であるが、PR 35%, SD 35%と良好な成績であった<sup>17)</sup>。

乳癌における単剤試験として第II相臨床試験結果が報告されている。EGF20002ではHER2過剰発現を有し、トラスツズマブを含む化学療法不応性の進行再発乳癌に対し1,500mg/日の投与を78例に行った。奏効率は7.7%, 16週以上のSDを14.1%に認めている。EGF20008では前治療としてアンスラサイクリン、タキサン系、カベシタピンの治療歴を有する進行再発乳癌患者を対象とし、コホートAではHER2過剰発現がありトラスツズマブ既治療である140例、コ

ホートBではHER2陰性の89症例を対象としている。コホートBにおける奏効率は0%, SD 1.1%であったのに対し、コホートAでは奏効率4.3%, SD 8.6%であった。EGF20002, 20008の付随研究からER陰性、PR陰性、HER2陽性の患者において特に治療効果が期待できる可能性が示唆されている。

日本人を対象に行われた同様の第II相試験が報告されている<sup>18)</sup>。アンスラサイクリン、タキサン系薬剤の既治療例を対象に1,500mg/日の投与を行った。HER2過剰発現を有するコホートA(45症例)において奏効率を24.4%に認めており高い有効率を示している。

### 2 併用治療

2006年にラパチニブとカベシタピンの併用療法はトラスツズマブ治療抵抗性の進行再発乳癌に対する第III相臨床試験の結果が報告された<sup>19)</sup>。TTPは併用群27.1週に対しカベシタピン単剤群18.6週と中間解析の時点で併用群で有意に良好であった。この臨床試験は中間解析の時点で併用群の優位性が高かったため、登録が早期に終了されている。有害事象として手足症候群が併用群にやや多く認められたが心機能障害は軽度かつ可逆性であり臨床的に重篤な心

関連有害事象は認められなかった。また注目すべき点として、本試験では脳転移の発症が併用群で低頻度であった。

上記の臨床試験の結果、米国では2007年3月にHER2陽性進行再発乳癌に対し2nd line以降の治療としてカペシタビンとの併用療法を適応症に承認された。

本邦においても2009年にラパチニブとカペシタビンとの併用療法で適応が承認された。

トラスツズマブとラパチニブ併用の第I相臨床試験では免疫染色でHER2 (2+)以上の発現を認める再発乳癌症例48例に対しラパチニブ1,000mg/日と標準的weeklyスケジュールのトラスツズマブが検討された。27症例の抗腫瘍効果の判定結果では1例のCR (Complete response)、5例のPRおよび10症例のSDを認めた。G4の有害事象は見られなかったが下痢、食欲不振、倦怠感および皮疹が報告されている。2008年のASCOにおいてアンスラサイクリンとタキサン既治療、トラスツズマブの一次治療に対しPDになったHER2陽性転移性乳癌296例を対象としたトラスツズマブとラパチニブの併用試験の成績が報告された。ラパチニブ1,500 mg/日単独群とラパチニブ1,000 mg/日+トラスツズマブ併用群の比較が行われ、プライマリーエンドポイントであるTTPの中央値はL単独群8.4週、L+H併用群が12.0週で併用群が有意に優れていた<sup>20)</sup>。奏効率(完全奏効+部分奏効)は、併用群10.3%、単剤群6.9%であった。有害事象は両群間でほぼ同様だったが左室駆出分画の低下が併用群で2人、ラパチニブ単剤群で1人に報告されている。

炎症性乳癌に対するラパチニブ (1,500mg/日) + パクリタキセル (80mg/m<sup>2</sup>/週) 併用療法の第II相臨床試験が行われた<sup>21)</sup>。1st line治療として86%の症例に50%以上の腫瘍の縮小効果を報告している。

### 3 脳転移

分子量の大きい抗体であるトラスツズマブは脳血液関門を通過しにくいと考えられているが、ラパチニブは低分子化合物であるため脳血液関門を通過することが前臨床研究で知られており、中枢神経系転移性病変への効果が期待できる。242例のHER2陽性、トラスツズマブ既治療、放射線治療歴を有する中枢

神経系への転移患者に対する多施設共同第II相試験ではラパチニブの奏効率は6%で、探索的な検討では21%の患者で20%以上の腫瘍容量の減少を認めたと報告されている<sup>22)</sup>。

### 4 周術期治療

アジュバントの再発予防に関しては、日本からも症例が登録されている8,000例の大規模臨床試験 (ALTTO trial) がスタートしている。ラパチニブ単独、トラスツズマブ単独、ラパチニブとトラスツズマブの同時併用、ラパチニブとトラスツズマブを逐次併用して使う、という4つの治療法を比較検討する試験であり、結果が期待される。また3,000症例を対象にTEACH trialも行われている。

ネオアジュバントの大規模臨床試験としてパクリタキセルとの併用療法においてトラスツズマブとラパチニブを比較するNeo-ALTTO trialやCHERLOB trialが行われている。

経口投与が可能なラパチニブはHER2陽性乳癌におけるトラスツズマブ不応例に対する治療効果、術後治療としての再発予防効果、さらにホルモン治療法との併用においてその有用性が期待されており、さまざまな臨床試験が試みられている。

### 5 ラパチニブの標準的な使用方法

前述のようにアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤およびトラスツズマブによる前治療を有するHER2陽性進行再発乳癌に対するラパチニブとカペシタビンの併用療法の有効性が示された。本邦においては、2009年4月に「HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」を効能・効果としてカペシタビンとの併用療法において承認された。

標準的な治療法は3週間を1サイクルとし、ラパチニブ (1,250mg/日、連日投与) およびカペシタビン (2,000mg/日、1~14日目投与、15~21日目休薬) を繰り返す。一般的には治療は病勢の増悪もしくは有害事象による中止まで継続する。

### 6 有害事象

ラパチニブ単剤第I相試験では投与量は500~1,600mg/日が検討されたがG4の有害事象は認められず、G3の下痢、皮疹、腹痛などが報告された。現在の標準的治療法である進行再発乳癌に対するカ

ペシタピン+ラパチニブの併用の臨床試験では、頻度の高い有害事象として下痢（53%）、嘔気（44%）、皮疹（28%）、嘔吐（26%）、疲労感（23%）などが報告されている。

トラスツズマブによる心機能低下に関して臨床試験のレトロスペクティブ解析では、単剤治療3~7%、パクリタキセル併用13%、AC療法併用27%と、特にアンスラサイクリン系薬剤との併用療法での心機能低下のリスクを報告している<sup>23)</sup>。近年のアジュバント治療における解析では重篤な心毒性の頻度は1%程度と考えられている。実地臨床においては、トラスツズマブとアンスラサイクリンを同時併用しないこと、そして心エコーやMUGAスキャンを併用したトラスツズマブ治療前・投与中の心機能評価を行うことが推奨されている。また、アンスラサイクリン治療歴、糖尿病、虚血性心疾患の既往、高血圧、高齢、うっ血性心不全の既往を有する症例では特に注意を要する。トラスツズマブによる心機能低下は多くの場合可逆性であり投与の中止により改善が期待できると考えられているが、重篤な心不全が持続または死亡した症例も2%以下ながら報告されている。

ラパチニブに関しては、さまざまな抗癌剤などとの併用療法における臨床試験のレビューにおいて左心室駆出率（LVEF）の低下が1.6%、およびうっ血性心不全の頻度は0.2%と報告された<sup>24)</sup>。この値はトラスツズマブのデータよりも若干低い。抗HER2療法という観点からは心機能の治療前および治療中のモニタリングはトラスツズマブ同様重要である。

このほか重篤な有害事象として肝機能障害（G3以上2~5%）、間質性肺疾患（1%未満）、QT間隔延長なども注意を要する。現在は製造販売承認後がないため、ラパチニブ使用に関し市販後全例調査を行っており、今後有害事象に関してさらなる情報の集積が待たれる。現時点ではラパチニブによる有害事象を予測可能なバイオマーカーなどは確認されていない。

ラパチニブは有用な薬剤であり、その安全な使用のためには適切な患者選択、有害事象のモニタリングおよび対応が重要である。ラパチニブ適正使用ガ

イド (<http://glaxosmithkline.co.jp/medical/excl/tykerb/guide.pdf>) に治療に関する注意事項および有害事象に対する対処法などが詳細に記述されており、日常診療での使用時には参考にされたい。

## IV

## 今後期待される抗HER2療法

### 1 Pertuzumab

Pertuzumab (rhuMab 2C4, Omnitarg<sup>TM</sup>) はヒト化抗HER2モノクローナル抗体である。トラスツズマブとは抗原認識部位が異なるが、細胞外ドメインを認識し、HER2と他のHERファミリーの結合（二量化）阻害により、HER2を介したシグナル伝達阻害、およびアポトーシスを誘導する。腫瘍細胞のHER2発現量に関係なく細胞増殖を阻害する薬剤として期待されたが、第II相試験の結果よりHER2陰性乳癌への有効性はみられなかった。HER2過剰発現をしているBT474細胞株を用いた基礎実験ではトラスツズマブやゲフィチニブとの相乗作用も報告されている。HER2陽性再発乳癌を対象にトラスツズマブとPertuzumabの併用療法の第II相試験が行われ、クリニカルベネフィットは40%と報告された<sup>25)</sup>。

### 2 HER-2 ワクチン

抗HER2療法の新しいアプローチとしてHER2細胞外ドメインに対する癌ワクチン療法が注目されている。HER2ワクチン治療はエピトープの違いから複数が開発段階にあり、すでにいくつかの臨床試験成績が報告されている。進行再発症例のみならず、アジュバント治療での再発抑制効果も期待されている<sup>26)</sup>。

### 3 トラスツズマブ結合体、トラスツズマブ-DM1

トラスツズマブ-DM1は薬剤抱合した抗体で、HER2受容体結合後に、抗体に結合されていた化学療法剤DM1（微小管阻害剤）が切断され細胞内に放出される。HER2陽性細胞に対して効率的に化学療法剤を到達させることを目的としており、第II相臨床試験の成績からはトラスツズマブ抵抗性のHER2陽性乳癌においても奏効率約40%と高い抗腫瘍効果が報告されている<sup>27)</sup>。

### 4 チロシンキナーゼ阻害剤

HER2陽性乳癌を対象にさまざまなチロシンキ

ナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitors : TKIs) が開発段階にある。ラパチニブのようなHER1/HER2のTKIであるHKI-272 (neratinib) の第 I/II 相試験の成績が2009年のASCOで報告されている。Neratinibは非小細胞肺癌においても有用性が期待されている。ほかにHER1/HER2 TKI, pan-HER TKI, HER2/VEGF TKIなどさまざまなTKIが開発段階にある。

## V

## おわりに

HER2陽性乳癌治療におけるトラスツズマブ治療の導入は、分子生物学的腫瘍学の進歩が治療成績の改善に結びついた大きな成功である。乳癌に対するトラスツズマブ治療に関するデータの蓄積から、標的分子の過剰発現の確認により適応症例を選択することが可能であること、化学療法剤との併用で効果の増強がみられることなど、他の分子標的治療薬の臨床展開にも重要と考えられるさまざまな知見がもたらされた。

今回、進行再発乳癌に対して新たに承認されたラパチニブは、HER2というひとつのターゲットに対し、抗体治療のみならずチロシンキナーゼ阻害という新たな作用機序によるアプローチが可能であることを明らかにした。トラスツズマブ耐性HER2陽性乳癌への治療をはじめ、内分泌治療やトラスツズマブ・血管新生阻害など他の分子標的治療薬剤との併用の可能性、再発治療から再発予防目的の周術期医療、他の癌腫への応用へと臨床応用は拡大されつつあり、さらなる癌の根治性の向上が期待される。

## 参考文献

- Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A : HER2, a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer* 36 : 1755-1761, 2000
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al : Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235 : 177-182, 1987
- Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al : Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 37 : 255-263, 1993
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al : Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20 : 719-726, 2002
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344 : 783-792, 2001
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al : Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment : the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23 : 4265-4274, 2005
- Baselga J, Perez EA, Pienkowski T, et al : Adjuvant trastuzumab : a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist* 11 : 4-12, 2006
- Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al : Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer : an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13 : 228-233, 2007
- Isola JJ, Holli K, Oksa H, et al : Elevated erbB-2 oncoprotein levels in preoperative and follow-up serum samples define an aggressive disease course in patients with breast cancer. *Cancer* 73 : 652-658, 1994
- Price-Schiavi SA, Jepsen 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
- 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
- Chu IM, Hengst L, Slingerland JM : The Cdk inhibitor p27 in human cancer : prognostic potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 8 : 253-267, 2008
- 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
- Ryan BM, Konecny GE, Kahlert S, et al : Survivin expression in breast cancer predicts clinical outcome and is associated with HER2, VEGF, urokinase plasminogen activator and PAI-1. *Ann Oncol* 17 : 597-604, 2006
- Zhou X, Tan M, Stone Hawthorne V, et al : Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers. *Clin Cancer Res* 10 : 6779-6788, 2004
- Burris HA 3rd, Hurwitz H, De es EC, et al : Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 23 : 5305-5313, 2005
- Gomez HL, et al : A phase II, randomized trial using the small molecule tyrosine kinase inhibitor lapatinib as a first-line treatment in patients with FISH positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23 (16S) abstract

- 3046, 2005
- 18) Iwata H, et al: Phase II clinical study of lapatinib (GW572016) in patients with advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 100 (Suppl 1) abstract 1091, 2006
  - 19) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 355 : 2733-2743, 2006
  - 20) O shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al: A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progression on trastuzumab therapy. J Clin Oncol 26 : (abstr 1015), 2008
  - 21) Cristofanilli M, et al: A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). Breast Cancer Res Treat 100 (Suppl 1) abstract 1, 2006
  - 22) Lin NU, Dieras V, Paul D, et al: Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. Clin Cancer Res 15 : 1452-1459, 2009
  - 23) Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al : Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol 20 : 1215-1221, 2002
  - 24) Perez EA : Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies : What do we know? Clin Breast Cancer 8 (suppl 3) : S114-S120, 2008
  - 25) Gelmon KA, Fumoleau P, Verma S : 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. J Clin Oncol 26 (15 suppl) : 1026, 2008
  - 26) Peoples GE, Holmes JP, Huelman MT, et al : Combined clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine for the prevention of recurrence in high-risk breast cancer patients : U.S. Military Cancer Institute Clinical Trials Group study I-01 and I-02. Clin Cancer Res 14 : 797-803, 2008
  - 27) Vukelja S, Rugo H, Vogel C, et al : A phase II study of trastuzumab-DM1, a first-in-class HER2 antibody-drug conjugate, in patients with HER2 metastatic breast cancer. 2008 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 9-13, 2008

●長年の研究テーマを書籍にしたい  
●単行本を作成し販売促進に役立てたい  
●出版したいが、どのような手順で行うかわからない  
●書籍を全国で販売したい

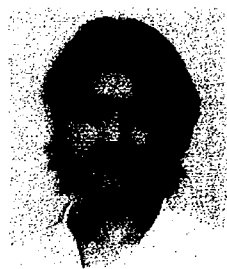
書籍発行のノウハウは  
気軽ににご相談ください

学術単行本の編集・制作は、実績豊富な当社へ是非ご相談ください。企画から販売まで、当社の専門スタッフがきめ細かくサポートいたします。

**株式会社 ライフメディコム** | [名古屋営業所] 名古屋市東区泉一丁目3-41 ネットプラザ泉ビル3階 TEL 052-962-9561  
URL : <http://www.lifemedicom.co.jp> | [東京営業所] 東京都新宿区新宿二丁目1-15 古鷹ビル5階 TEL 03-5379-0871

## 血管新生と乳癌治療戦略

Anti-angiogenic therapy in breast cancer



坂東 裕子

Hiroko BANDO

筑波大学大学院人間総合科学研究科乳腺甲状腺内分泌外科

◎乳癌の薬物療法は、抗血管新生治療薬であるベバシズマブ(アバスチン®)の登場により変革期を迎えている。現在、血管新生の基礎的背景に基づいた新規分子標的治療薬剤やメトロニック治療の開発が進められている。抗血管新生療法と従来の治療法を有効に活用することにより、さらに高い治療効果、低い毒性の治療法が期待される。今後あらたな治療戦略の構築が望まれる。



血管新生、抗血管新生療法、ベバシズマブ(アバスチン®)

### 腫瘍血管新生

血管新生は内皮細胞の活性化、増殖、遊走などさまざまな段階を有する一連の反応である。通常ヒト生体内では血管新生はさまざまな因子により調節され、ホメオスタシスが保たれている。

腫瘍血管新生の研究は1970年代よりはじまった<sup>1)</sup>。まず、血管から酸素が拡散により供給される距離には限界があり、毛細血管から離れた位置にある腫瘍細胞は新生血管の誘導がなければ壊死することが示された。1980年代には血管新生が固形腫瘍の予後因子となることが予測された。1990年代初頭には抗血管内皮抗原抗体を用いた免疫組織学的研究による組織内微小血管密度の検討が行われるようになった。多くの固形腫瘍において血管新生が有力な独立した予後因子となることが報告されると同時に、個々の血管新生誘導因子に関する研究も進み、とくに血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)に関する検討が行われた<sup>2)</sup>。

### VEGFと乳癌

VEGFは*in vitro*では内皮細胞の増殖を引き起こし、個体レベルでは血管新生、リンパ管新生、血管透過性亢進を誘導する。HUVECにおける抗

アポトーシス効果や管腔形成の促進、内皮細胞の遊走、内皮細胞からの組織因子や plasminogen activator や tissue factor など凝固・線溶系蛋白質の産生、細胞接着分子の内皮細胞上への発現誘導などもみられる。VEGFは、骨髄由来の内皮細胞前駆細胞の誘導・分化にも重要である。ヒト末梢血単球の遊走促進や凝固系組織因子産生促進、免疫系樹状細胞の活性制御などが報告されている。ヒト乳癌の xenograft model を用いた VEGF の強制発現・発現抑制実験では、細胞を移植した時点から VEGF を発現抑制すると腫瘍の増殖はほぼ完全に認められないが、移植後腫瘍細胞が生着した後に VEGF 発現を抑制しても腫瘍の増殖抑制は起こらなかった。このことより、VEGF は腫瘍の増殖のごく早期の血管新生に重要であると考えられる。

VEGF はほとんどの種類の腫瘍細胞が産生能を有し、ヒト腫瘍組織の発現は正常部に比べ明らかに高く、腫瘍特異性も高い。多くの腫瘍において、VEGF の発現は腫瘍の微小血管密度と関連しており、VEGF はさまざまな血管新生調節因子のなかでも、とくに重要な因子と考えられている。VEGF 受容体である Flt-1/VEGFR-1, Flk-1/KDR/VEGFR2 はいずれも血管内皮特異性がきわめて高



く、VEGF としばしば共発現する。

乳癌においては、血管新生、VEGF 発現は予後因子としての意義が多く報告され、乳癌は抗血管新生療法の良い対象と考えられてきた。

## ● ベバシズマブ

分子標的治療薬のひとつであるベバシズマブ (Bevacizumab, アバスタブ<sup>®</sup>) は、血管新生因子である VEGF に対するヒトモノクローナル中和抗体である。ベバシズマブは培養のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて産生される遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体で IgG1 に属する。フレームワーク領域はヒト由来で、VEGF に結合する相補性決定領域はマウス由来である。

ベバシズマブはヒト VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体との結合を阻害する。ベバシズマブは VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し腫瘍の増殖を阻害する。また、ベバシズマブには血管の“normalization (正常化)”作用があるとされる。VEGF などにより誘導新生された新規腫瘍血管は血管透過性が亢進している。ベバシズマブは血管を正常化することにより、亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減し、循環の正常化および抗腫瘍剤など薬剤の分布が改善されると考えられる。

2004 年にアメリカ FDA (アメリカ食品医薬品局) はベバシズマブを転移性結腸直腸癌の治療薬として承認し、またヨーロッパ医薬品局も 2005 年に同適応承認した。日本では 2007 年 4 月に進行再発結腸・直腸癌を対象に承認が得られている。

ベバシズマブは分子標的薬として開発された血管新生阻害剤であり、耐性獲得が少なく、癌種にかかわらず効果を示し、副作用が比較的軽微であることが期待されたが、臨床試験からは、実際には耐性獲得が認められること、癌種による治療効果に差があること、また、重篤な副作用が生じることが明らかになっている。ベバシズマブは HER2 あるいはホルモン受容体の発現状況によらず効果が期待できる。治療効果予測因子として血管新生の質的・量的評価や腫瘍あるいは血液中

の VEGF 測定をはじめ k-ras や p53 などさまざまな因子が検討されてきたが、その意義は確定的ではない。最近、VEGF ゲノタイプと治療有効性・有害事象の発症の関連性が報告されており興味深い<sup>3)</sup>。

重篤な有害事象としてインフュージョンリアクションや、頻度は少ないがコントロール困難な高血圧、蛋白尿、腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血(消化管出血、咯血、脳出血など)および粘膜出血、うっ血性心不全、さらに深部静脈血栓症や脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞などの血栓塞栓症などが報告されている。

## ● ベバシズマブと乳癌

### 1. 進行再発乳癌：既治療例

2005 年にアンストラサイクリン、タキサン既治療の転移性乳癌を対象に、カペシタビン (2,500 mg m<sup>2</sup> day) 単剤とベバシズマブ (15 mg kg 3w) との併用を比較する第Ⅲ相臨床試験 (n=462) が報告された。奏効率 9.1% vs. 19.8% とベバシズマブ併用群において有意に高い効果を示したが、プライマリーエンドポイントである無増悪生存期間 (progression free survival: PFS) では 4.17 カ月 vs. 4.86 カ月と改善はみられなかった<sup>4)</sup>。また、全生存期間にもベバシズマブの追加による改善はみられなかった。

現在行われている RIBBON-2 試験では、アンストラサイクリン系以外の標準化学療法とベバシズマブの併用療法の安全性と有効性が検討される。

### 2. 進行再発乳癌：1st line 治療

E2100 試験は多施設無作為化第Ⅲ相臨床試験であり、アメリカ国立がん研究所がスポンサーとなり、アメリカ東海岸がん臨床研究グループ (ECOG) が実施した<sup>5)</sup>。未治療の局所再発または転移性の乳癌に対する 1st line 治療として患者 722 人を対象に行われた。パクリタキセル (90 mg m<sup>2</sup> wk) とパクリタキセル + ベバシズマブ (10 mg kg 2w) 併用療法が比較されている。患者は 4 週間を 1 サイクルとしてそのうち 3 週間、毎週パクリタキセルの投与を受け、ベバシズマブを併用する群と併用しない群に分けられた。主要評価項目であった PFS はパクリタキセル単剤群が 5.8 カ月

であったのに対して、併用群は 11.4 カ月と長かった(ハザード比: 0.60,  $p < 0.001$ )。ただし副次評価項目である全生存期間については、ベバシズマブ併用群のほうが 1.7 カ月長かったが、統計学的に有意ではなかった(26.7 カ月 vs. 25.2 カ月)。奏効率は 23.4% vs. 48.0% とベバシズマブ投与群で有意に良好であった。ベバシズマブ投与群において発現頻度の高かったグレード 3・4 の有害事象は神経障害、高血圧、動脈血栓塞栓症および蛋白尿であり、これまでの本剤における報告とほぼ同様の頻度であった。神経障害の一因として併用群における治療効果に伴うパクリタキセル治療の長期化があげられている。この E2100 の結果をもとにヨーロッパでは 2007 年 3 月に、またアメリカ FDA は 2008 年に、HER2 陰性の未治療転移性乳癌に対する治療薬としてベバシズマブを、パクリタキセルとの併用療法において追加承認した。

AVADO 試験は HER2 陰性、切除不能の局所再発または転移性乳癌 736 例に対し、1st line 治療としてドセタキセル(100 mg  $m^2$  3w)とプラセボ投与群(以下、プラセボ群: 241 例)、ドセタキセルとベバシズマブ 7.5 mg/kg 3w 投与群(以下、7.5 mg 投与群: 248 例)、ドセタキセルとベバシズマブ 15 mg/kg/3w 投与群(以下、15 mg 投与群: 247 例)の 3 群が、無作為化二重盲検により比較検討された<sup>6)</sup>。主要評価項目は PFS、副次的評価項目は全生存期間、治療成功期間、奏効率、奏効期間および安全性である。ドセタキセルは 3 週ごと 9 サイクル、ベバシズマブとプラセボは 3 週ごと、病巣の増悪または有害事象による中止まで投与を継続した。PFS はベバシズマブ 7.5 mg 群 vs. プラセボ群(ハザード比: 0.79, 95%CI: 0.63~0.98,  $p = 0.0318$ )、およびベバシズマブ 15 mg 群 vs. プラセボ群(ハザード比: 0.72, 95%CI: 0.57~0.90,  $p = 0.0099$ )ともにベバシズマブ群が良好であった。また奏効率は、プラセボ群 44.4%、7.5 mg 群 55.2%、15 mg 群 63.1% であり、ベバシズマブ群で有意に良好であった。グレード 3 以上の有害事象は、発熱性好中球減少やうつ血性心不全がわずかにベバシズマブ併用群で多く認められていたが、消化管穿孔や動脈血栓塞栓症などは 3 群に差はなく、また治療関連死の発生頻度はベバシズマ

ブの併用により増加せず、両投与量群の安全性は同等、かつ問題となるあらたな安全性の問題は認められなかった。

RIBBON-1 試験は HER-2 陰性の転移性乳癌患者 1,237 例を対象とし、1st line 療法としての化学療法+ベバシズマブ投与併用群と、化学療法+プラセボ投与群の効果を比較した無作為化二重盲検第Ⅲ相試験である<sup>7)</sup>。主要評価項目は、無増悪生存期間、副次的評価項目は奏効率、奏効期間、治療成功期間、全生存期間、QOL および有害事象である。化学療法は施設の判断でタキサン製剤を含む化学療法、アントラサイクリン製剤を含む化学療法、タキサン系薬剤、カペシタビンなどの併用療法が選択されている。RIBBON-1 試験では併用化学療法が多様であるため、併用化学療法別の効果に関しても解析が待たれる。

このほか MO19391 試験では、進行再発乳癌に対する 1st line 治療として、タキサン系薬剤とベバシズマブの併用療法が検討されている。

### 3. HER2陽性乳癌

基礎研究においては VEGF と HER2 パスウェイ間のクロストークが報告されており、HER2 陽性乳癌に対しトラスツズマブとベバシズマブの併用による相乗効果が期待されている。

進行再発 HER2 陽性乳癌に対する phase I II 試験が報告されている。phase I では 9 例中 5 例に奏効を認めており、このうち 1 例はトラスツズマブ既治療例であった。phase II ではトラスツズマブ(2 mg/kg/w)とベバシズマブ(10 mg/kg/2wk)併用治療において奏効率は 54% であった。37 例中 1 例に grade 4 の心毒性が報告されている<sup>8)</sup>。

現在 410 例の進行再発 HER2 陽性乳癌を対象に無作為化二重盲検第Ⅲ相試験、AVEREL 試験が行われている。トラスツズマブ(6 mg/kg/3wk)+ドセタキセル(100 mg  $m^2$  3wk)治療に、ベバシズマブ(15 mg/kg 3wk)あるいはプラセボ投与の 2 群が比較検討され、主要評価項目は PFS である。

また ECOG においても、490 例を対象に第Ⅲ相試験、E1105 が検討されている。本試験ではトラスツズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン治療にベバシズマブあるいはプラセボを併用し、効果および毒性を検討する。

#### 4. ホルモン受容体陽性乳癌

VEGF の発現は、生殖サイクルにおいて女性ホルモンの影響を受けることが知られている。また、乳癌においてはエストロゲン受容体(ER)発現状況と VEGF 発現に相関が報告されており、血管新生および VEGF 発現とエストロゲン作用にもクロストークがみられる。

アロマターゼ阻害剤レトロゾールとベバシズマブ(15 mg/kg/3wk)の併用第Ⅱ相試験において奏効率7%、クリニカルベネフィット78%と報告された<sup>9)</sup>。43例中1例に grade 4 の低ナトリウム血症を認めたと、毒性は許容範囲内であった。現在ホルモン受容体陽性転移性乳癌360例を対象に無作為化二重盲検第Ⅲ相試験、C40503試験が行われている。本試験ではアロマターゼ阻害剤あるいはタモキシフェン治療にベバシズマブあるいはプラセボの併用が比較検討される。

#### アジュバント、ネオアジュバント治療

前述した再発転移性乳癌に対する臨床試験ではベバシズマブは既治療例に対しては奏効性の向上を示すものの、PFS および全生存期間の改善には至らなかった。一方、1st line 治療においては、多くの臨床試験での主要評価項目である PFS の改善がみられている。前臨床の基礎研究からは、VEGF は腫瘍の増殖プロセスの比較的早期の血管新生においてより重要な役割を有すると考えられている。既治療再発例のようにすでに他の抗腫瘍剤に抵抗性を有する場合や、腫瘍量の多い状況においては、血管新生は VEGF のみならず bFGF や TGF- $\beta$  など他の因子による作用も優位になるため、抗 VEGF 治療のみでは治療効果が不十分になる可能性が考えられる。よってベバシズマブは転移を抑制する目的の周術期治療において、その効果が期待される。

ECOG の E2104 治療は HER2 陰性乳癌に対する非ランダム化試験であり、dose dense AC-パクリタキセルとベバシズマブの併用療法の安全性と心毒性がすでに報告され、許容範囲内としている<sup>10)</sup>。

引き続き ECOG は、無作為化二重盲検第Ⅲ相試験、E5103 試験を検討している。ER 陰性あるいは

高リスク ER 陽性、HER2 陰性乳癌 4,950 例を対象とし、AC(A: 60 mg m<sup>2</sup>, C: 600 mg m<sup>2</sup>)4 サイクル+パクリタキセル(80 mg m<sup>2</sup> wk)12 サイクルに、プラセボあるいはベバシズマブ(15 mg m<sup>2</sup>)を併用する。

BEATRICE 試験は 2,530 例のトリプルネガティブ乳癌を対象とし、アジュバント標準化学療法とベバシズマブの併用の有無を比較検討する。

ネオアジュバント治療においては、腫瘍微小循環の改善により他の薬剤の増強作用も期待される。これまでにいくつかのベバシズマブを用いたネオアジュバント試験が報告されている。そのひとつとして炎症性乳癌に対するパイロット研究において、アドリマイシン+ドセタキセルにベバシズマブを併用することにより血管透過性の低下が確認されており興味深い<sup>11)</sup>。

大規模臨床試験としては、HER2 陰性原発性乳癌に対する NSABP40 が行われている。1,200 例を対象とする無作為化第Ⅲ相試験であり、各4サイクルのドセタキセル(100 mg m<sup>2</sup> 3wk)、ドセタキセル(75 mg/m<sup>2</sup> 3wk)+カペシタピン(1,750 mg m<sup>2</sup> d, d1~14 3wk)、ドセタキセル(75 mg m<sup>2</sup>)+ゲムシタピン(1,000 mg m<sup>2</sup> d, d1~8 3wk)の3群にそれぞれベバシズマブ(15 mg kg 3wk)の有無を比較検討する。いずれの治療群も AC(A: 60 mg m<sup>2</sup>, C: 600 mg m<sup>2</sup>)4 サイクルが追加され、手術が行われる。

こうした臨床試験では腫瘍細胞のサンプリングなどを用いたトランスレーショナル研究が計画されており、抗血管新生療法に関する新しい知見もたらされるであろう。現在施行されている臨床試験の抜粋を表1に示す。

#### 他の抗血管新生療法

血管新生を標的とした治療法としてメトロノミック治療も有用である。メトロノミック治療は薬剤の比較的低下量かつ頻回あるいは持続的投与方法による治療であり、乳癌ではシクロホスファミドやパクリタキセルによる抗血管新生作用があげられる。

新規薬剤としてはベバシズマブのほかにも種々の薬剤が現在検討されている。分子標的薬剤とし

表 1 ベバシズマブを用いた臨床試験(抜粋)

臨床試験	対象	臨床試験	症例数	治療時期	併用療法
MO19391 RIBBON-1	進行再発乳癌 進行再発乳癌	phase III phase III	2,300 1,239	1st line 1st line	タキサン系薬剤 アンスラサイクリン, タキサン, カペシ タピン
AVADO E1106	進行再発乳癌 HER2 陽性進行再発乳癌	phase III phase III	736 490	1st line 1st line	ドセタキセル パクリタキセル, カルボプラチン, トラ スツズマブ
AVEREL C40503 E2104 ※	HER2 陽性進行再発乳癌 ホルモン陽性進行再発乳癌 $n^-$ $n^+$ あるいは $n$ ハイリスク	phase III phase III phase II phase II b	410 360 204	1st line 1st line アジュバント アジュバント	ドセタキセル, トラスツズマブ アロマトラーゼ阻害剤, タモキシフェン AC-パクリタキセル AC-ドセタキセルあるいはドセタキセル +カルボプラチン+ハーセプチン
BEATRICE E5103 BETH GeparQUINTO	triple negative cancer HER2 negative HER2 positive 化学療法適応症例	phase III phase III phase III phase III	2,530 4,950 3,500 2,440	アジュバント アジュバント アジュバント ネオアジュバント	化学療法 AC-パクリタキセル 術後化学療法+ハーセプチン HER2 陰性: EC-ドセタキセルあるいは パクリタキセル+everolimus HER2 陽性: EC-ドセタキセル+ Herceptin あるいは Lapatinib
NSABP B40	化学療法適応症例	phase III	2,000	ネオアジュバント	ドセタキセル+ゼロラダあるいは gemcitabine-AC

参考: Clinical Trials.gov (<http://clinicaltrials.gov>)

※: 文献<sup>6)</sup>参照.

表 2 抗血管新生分子標的薬剤

薬剤	メカニズム	治療標的	開発段階
ベバシズマブ(アバスタチン <sup>®</sup> )	抗 VEGF 抗体	VEGF	欧米で承認
Sunitinib (Sutent <sup>®</sup> )	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit	第 II 相
Sorafenib	チロシンキナーゼ阻害剤	Raf-1, VEGFR-2, -3	第 II 相
Vandetanib	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-2, -3, EGFR	第 II 相
Cediranib	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-1, -2, -3	第 II 相
Axitinib	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit	第 II 相
Motesanib	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit, Ret	第 II 相
Vatalanib	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit, c-Fms	第 II 相
Pazopanib	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit	第 II 相
SU-14813	チロシンキナーゼ阻害剤	VEGFR-1, -2, -3, PDGFR, c-kit	第 II 相
Aflibercept VEGF-Trap	soluble VEGF 受容体	VEGF	第 III 相

て, VEGF 受容体の活性を抑制するチロシンキナーゼ阻害剤などが多く検討されている. 検討されている薬剤の一部を表 2 に記す.

Sunitinib malate (Sutent<sup>®</sup>, SU-11248) はマルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤の低分子薬剤である. 本剤により VEGF-receptor (VEGFR) 2, platelet-derived growth factor, Kit, VEGFR-3 などの阻害作用が示されており, 腫瘍細胞の増殖阻害, 血管新生阻害作用を有する. Sunitinib malate による単剤の第 II 相臨床試験の結果が報告されている<sup>12)</sup>. 64 例の再発乳癌を対象に 2nd line 以降の治療として 50 mg/day を 28 日間投与, 休薬 14 日間

のサイクルで繰り返された. 奏効率は 14% にみられ, 有害事象は G3 の下痢が 7.2%, G3 嘔吐 4.9%, G3 高血圧 4.9%, および 7.3% に手足症候群が報告されている. 現在, 第 III 相試験として進行再発乳癌に対しカペシタピンとの比較試験 (A6181107) やカペシタピンとの併用試験 (A6181099) が行われており, 報告が待たれる.

Pazopanib は開発中の経口の血管新生阻害薬であり, VEGFR-1, -2, 血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR- $\beta$ ) および c-kit をターゲットとする. HER2 陽性炎症性乳癌に対するラパチニブとの併用療法が第 III 相試験で検討されている.

## ● 抗血管新生療法 of 展望

乳癌において血管新生は有望な治療標的である。ペバシズマブはヨーロッパおよびアメリカでは HER2 陰性進行再発乳癌に対し適応が認められており、E2100 や AVADO 試験の結果から HER2 陰性進行再発乳癌に対する標準治療の選択肢とされているが、わが国においては承認が得られていないため、現時点では保険診療としては使用できない(2009年4月)。今後、比較的早期に承認が得られることが期待される。その際の位置づけとしては、まずは HER2 陰性進行再発乳癌に対する治療の 1st line として考慮されよう。細胞障害性薬剤に比較し比較的有害事象の少ない薬剤と考えられるが、単剤では抗腫瘍効果は明らかとはいえず、化学療法剤との併用が有用であろう。さらに現在、細胞障害性の種々の化学療法剤やホルモン治療薬、あるいは他の分子標的薬をはじめとする抗腫瘍剤との併用が数多くの臨床試験で検討されつつある。

血管新生阻害剤であるペバシズマブの導入により、乳癌の治療が大きな変換期を迎えつつある。従来の治療法や他の分子標的治療との組合せによ

る治療効果の向上、低毒性治療の実現、従来の治療抵抗性の克服や発癌予防への応用など、治療戦略の可能性が広がっている。

## 文献

- 1) Folkman, J. : *N. Engl. J. Med.*, **285** : 1182-1185, 1971.
- 2) Toi, M. et al. : *Lancet Oncol.*, **2** : 667-673, 2001.
- 3) Schneider, B. P. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **26** : 4672-4678, 2008.
- 4) Miller, K. D. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23** : 792-799, 2005.
- 5) Miller, K. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **357** : 2666-2675, 2007.
- 6) Miles, D. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **26**(Suppl. LBA1011), 2008. (abstract)
- 7) O'Shaughnessy, J. A. et al. : *Clin. Breast Cancer*, **8** : 370-373, 2008.
- 8) Pegram, M. et al. : *Breast Cancer Res. Treat.*, **100**(Suppl. 1) : 301, 2006. (abstract)
- 9) Traina, T. A. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **24**(Suppl. 3050), 2006. (abstract)
- 10) Miller, K. D. et al. : *Breast Cancer Res. Treat.*, **104**(Suppl. 1) : 3063, 2007. (abstract)
- 11) Wedam, S. B. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **24** : 769-775, 2006.
- 12) Miller, K. D. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23**(16S) : 522, 2005. (abstract)

\* \* \*

# 若年性乳がん患者への 周術期化学療法： 妊孕性などの観点から

坂東裕子（筑波大学大学院人間総合科学研究科乳腺甲状腺内分泌外科）

## Point

- アンストラサイクリンを含む現在の一般的な周術期化学療法により、40歳以下では60%以下ではあるが、40歳以降ではさらに多くの症例が卵巣機能抑制(CRA)を呈する。
- 薬剤あるいは化学療法による閉経は、ホルモン治療という観点からは患者にとってメリットであるが、女性性への多彩な影響についてあらかじめ患者にインフォームすることが求められる。
- 若年症例においては挙児希望の有無について確認し、治療方針の決定を慎重に行う必要がある。治療による卵巣機能への影響、妊娠の可能性の低下や高年齢出産に伴うリスクが懸念される。
- 卵巣機能保護目的のGnRHアナログ製剤の化学療法との併用は研究段階にある。また、受精卵の凍結保存および体外受精の経験が、欧米を中心に最も有用な妊孕性保護の手段として報告されている。
- 今後、生殖医療による妊孕性の向上が期待されるが、化学療法開始前の限られた期間で判断を要すること、化学療法の開始が遅れること、また乳がん治療の観点からは、卵子採取のための卵巣刺激が治療効果に影響を及ぼすかなど未解決な点もあり、検討課題は多い。

乳がん患者の増加に伴い、いわゆる“若年性乳がん”を診療する機会が多くなっている。

“若年性乳がん”の定義は臨床試験やその解析、報告ごとに異なり、年齢を

35歳、40歳、45歳、あるいは生殖可能年齢などで区切られている。臨床的には2007年までのSt. Gallen(ザンクトガレン)のコンセンサス会議におけるリスク分類でリスク因子として考慮

されていた“35歳未満”が“若年性乳がん”の一つの目安であろう。

日本人女性における乳がんの特徴の一つとして、欧米に比較し年齢分布上、閉経前乳がん症例の割合が多く、近年の日本乳癌学会の登録データによると、発症のピークは45～59歳(中央値57歳)であるが、35歳未満の乳がん患者は約2.5～3.0%、39歳以下の症例は7.5～8.0%であり、閉経前の発症は約35%である。閉経前女性のホルモン環境は内分泌治療のみならず化学療法によっても大きな影響を受ける。若年性乳がんの周術期化学治療においては、妊娠出産に関する問題、薬物療法による長期的有害事象や二次発がんなどへの配慮も必要である。

## 若年性乳がんの予後

35歳あるいは40歳未満で発症した若年性乳がんの予後は他の年齢層の予後に比較して不良であることが知られている。45歳以下では乳がん死のリスクは1歳ごとに5%ずつ低下するという報告もある<sup>1)</sup>。その理由として若年性乳がんではより悪性度が高い生物学的特性を示すことがあげられる。

St. Gallen コンセンサス会議のリスク分類において、従来“35歳未満”は再発リスクの一つとされていたが、2009年の報告からは“35歳未満”の基準は化学療法の積極的適応とする要件から外されている<sup>2)</sup>。リスクファクターとしてホルモン受容体、HER2 (human epidermal growth factor receptor-2) 発現状況、異型度、増殖指数など腫

瘍の生物学的特性に基づく因子と、腫瘍径、リンパ節転移状況、脈管侵襲の状況など腫瘍の進行度に基づく因子があげられている。年齢そのものが独立した再発リスク因子となるかに関してはいまだ統一見解は得られていない。その理由として、若年性乳がんにおいてもホルモン受容体や異型度など他の因子によりリスク分類が可能であることがあげられる。

若年性乳がんはエストロゲン受容体 (estrogen receptor ; ER) 陰性あるいは核異型度高度といった、がんの生物学的特性におけるリスク因子との相関が報告されている<sup>3)</sup>。またHER2発現状況との相関を指摘する報告やBRCA遺伝子変異との関連もみられる<sup>4)</sup>。さらに若年性乳がんの多くは検診発見ではなく、腫瘍径の大きさやリンパ節転移状況など腫瘍の進展によるリスクの上昇もある。日本人においては、2006年の日本乳癌学会における乳がん登録によると、全症例におけるER陽性率は約74%であるが、35歳未満の症例ではER陽性率は約70%であり、HER2陽性率は全症例で13.9%、35歳未満で16.5%であった。

Colleoniらの検討では、50歳未満の浸潤性乳がん症例のレトロスペクティブ解析において35歳未満の症例は、ERおよびプロゲステロン受容体 (progesterone receptor ; PgR) 陰性、Ki67 (カットオフは染色性が20%) 陽性、脈管侵襲陽性、核異型度3と有意な相関を認めた。この報告では腫瘍径やリンパ節転移状況、HER2発現状況は他の年齢層の状況と有意差を認めなかった<sup>3)</sup>。

さらに若年発症と予後に関する検討に際しては、背景として化学療法の影響を考慮する必要がある。35歳未満の症例では化学療法により無月経閉経となる可能性が他の年齢層に比較して低い。ホルモン受容体陽性の閉経前乳がんに関しては、化学療法による卵巣機能抑制が治療効果として有意に作用することが知られている。例えばIBCSG (International Breast Cancer Study Group) の報告では、若年症例ではER陽性症例はER陰性症例に比較して予後が不良であるとされており、特にCMF (シクロホスファミド+メトトレキサート+5-FU) 治療により無月経に至らなかった症例においては、月経停止を認めた症例に比較し予後不良であった。ホルモン受容体陽性若年性乳がん症例においては化学療法のみでは治療効果は十分ではなく、内分泌治療がより重要であると考えられる<sup>5)</sup>。

## 若年性乳がんに対する周術期化学療法

術後化学療法に関して、まずEBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) のoverviewにおいて、再発抑制効果および生存率の改善効果は年齢依存性があり、50～69歳に比較し40歳以下で有意に効果が高いことが報告されている。

Triple negative 乳がん (ER陰性、PgR陰性、HER2陰性) において、化学療法は唯一の有効な治療法であり、またHER2陽性乳がんのアジュバント治療においてはトラスツズマブと化学

療法の併用は標準的な治療レジメンである。

ホルモン受容体陽性乳がんに関しては若年であることは、化学療法を用いる要因となるであろうか？ 現在、再発リスクや化学療法の対象を適切に検討する目的で、Oncotype DX<sup>®</sup>や、MammaPrint<sup>™</sup>といった多遺伝子発現解析の使用が期待されている。こうした多遺伝子発現解析の結果、リンパ節転移陰性、ER陽性の若年患者は再発スコアが高値になること、予後不良となることが報告されている<sup>6,7)</sup>。腫瘍の生物学的特性を規定すると考えられる遺伝子の発現は、年齢をはじめとする臨床病理学的因子に比較し、再発率や化学療法の治療効果の予測により優れている可能性がある。現在こうした多遺伝子発現解析を基に治療法を決定する意義を検証するTAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment) 試験やMINDACT (Microarray in Node-Negative Disease may Avoid Chemotherapy) 試験といった臨床試験が欧米で行われており、ホルモン受容体陽性の若年乳がん症例の再発リスクおよび化学療法の適応が詳細に検討されるであろう。

若年性乳がん症例に対し化学療法を選択するうえで、より“aggressive”な治療を行うべきか、どのレジメンを選択するかが次の問題となる。若年性乳がんの症例は概して合併症が少なく、比較的強度な化学療法に対しても許容性を有する。再発リスクが高い症例やtriple negative症例に対して

はアンストラサイクリンとタキサンを逐次併用レジメン、dode-denseレジメン、さらに欧米ではTAC(ドセタキセル+ドキシソルビシン+シクロホスファミド)療法などが選択される。

## 若年性乳がんに対する化学療法の問題点

2008年度の人口動態調査では、平均初婚年齢は女性が28.5歳、初産年齢は29.5歳であった。晩婚化や出産年齢の上昇などの社会的変化に伴い、乳がんの診断時に未婚である、あるいは今後出産を希望する患者への対応が重要となる。各症例の生物学的特性や再発リスクに応じた治療を推奨するが、前述のように若年症例は診断時の進行度、診断時ホルモン受容体陰性、高異型度など、再発リスクがある程度高い症例がみられる。

### 1. 化学療法による卵巣機能抑制 (chemotherapy-related induced amenorrhea ; CRA/CIA)

近年、多剤併用化学療法が卵巣機能に及ぼす影響が検討されつつある。CRAの原因として、抗がん剤による卵胞・卵細胞への直接的障害が考えられている。内分泌学的にはエストラジオール(E2)の低下、黄体化ホルモン(luteinizing hormone ; LH)、卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone ; FSH)の高値をもたらし、臨床的には無月経を生じる。動物実験や急性白血病の検討からは、未成熟卵胞に比較し成熟卵胞のほうが障害を受けやすいと考えられている。

CRAの発現には年齢、化学療法の種類や投与量、治療期間と密接な関係がある(表1)。化学療法剤を卵巣毒性の強い順に列記すると、シクロホスファミド>シスプラチン、カルボプラチン、ドキシソルビシン、アクチノマイシン>プレオマイシン、フルオロウラシル、メトトレキサートとなる。タキサン系薬剤による影響は報告によりばらつきがみられる。CRAの定義や検討対象年齢、治療レジメンが研究によりさまざまであることも統一した見解に至らない原因となっている。

アンストラサイクリンを含む現在の一般的な周術期化学療法により、40歳以下では50%以下ではあるが、40歳以降ではさらに多くの症例がCRAを呈する。

### 2. 卵巣機能抑制(ovarian function suppression ; OFS)と化学療法

IBCSG trial Ⅷでは、閉経前のリンパ節転移陰性乳がんを対象に2年間のゴセレリン(GOS)投与と6サイクルのCMF療法を比較したところ、5年生存率は約81%で両群の効果は同等であり、サブセット解析では40歳未満の無再発生存率はCMFとGOSの併用群88%、CMF群62%、GOS群63%で、併用療法は有意に良好であった<sup>8)</sup>。

Intergroup (INT)-0101 trialはホルモン受容体陽性、リンパ節転移陽性例1,504例を対象に6サイクルのCAF(シクロホスファミド+ドキシソルビシン+5-FU)群(CAF)、CAF後のGOS 5年治療群(CAFZ)、CAF後のGOS+TAM(タモキシフェン)群(CAFZT)の3群の比較検討を行った<sup>9)</sup>。DFS(disease



報告者	報告年度	症例数	化学療法レジメン	治療期間(月)	無月経率(%)
Goldhirsch	1990	541	CMF	6	33%(<40歳)/81%(>40歳)
Bines	1996	3,628	CMF	3~24	40%(<40歳)/76%(>40歳)
Parulekar	2005	236	CMF	6	71%
Parulekar	2005	224	CEF	6	76%
Goodwin	1999	83	CMF	6	55.6%
Goodwin	1999	25	FEC	6	64.6%
Martin	2005	744	TAC	6	61.4%
Martin	2005	736	FAC	6	52.7%
Fornier	2005	84	AC-T/D	6	13%
Fornier	2005	82	AC-T/D+タモキシフェン	6	17%
Venturini	2005	503	FEC	4	64%
Petrek	2006	120	AC	4	53%
Petrek	2006	168	ACT	6	42%
Petrek	2006	83	CMF	8	82%
Petrek	2006	19	ACD	6	45%
Tham	2007	75	AC	4	44%(<40歳)/81%(>40歳)
Tham	2007	116	AC-T/D	7	61%(<40歳)/85%(>40歳)
Swain	2009	708	AC-D	6	54.7%(<40歳)/89.1%(>40歳)
Han	2009	34	AC-T	6	73.5%

表1 主な乳がん化学療法レジメン別無月経発症率

CMF：シクロホスファミド+メトトレキサート+5-FU、CEF：シクロホスファミド+エピルビシン+5-FU、FEC：5-FU+エピルビシン+シクロホスファミド、TAC：ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド、

FAC：5-FU+ドキソルビシン+シクロホスファミド、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、D：ドセタキセル。

free survival)においてCAFZT群が最も良好で、CAFとCAFZ群は同等であった。レトロスペクティブサブセット解析では、40歳未満の症例ではCAF群に比較しGOSの追加効果が認められている。さらにCAF療法後の血中エストロゲンレベルを測定し、閉経前のレベルと閉経後のレベルに分け、その後の治療法と予後の関連を報告している。40歳以上ではCAF終了時に80%の症例でE2が閉経後のレベルになったが、40歳未満では40%程度であった。CAF療法後エストロゲンレベルが閉経前であった症例にはゴセレリンの投与が有用であり、閉経後の症例にはタモキシフェンが有用であるという結果であった。薬剤あるいは化学

療法による閉経はホルモン治療という観点からは患者にとってメリットであるといえる。

### 3. 化学療法による卵巣機能抑制・早発閉経による影響

エストロゲンが生理的作用する臓器は多岐にわたるため、化学内分泌治療による一時的無月経、あるいは永久的な早発閉経が肉体的・精神的に及ぼす影響についてあらかじめ患者にインフォームすることが求められる。妊孕性の喪失のみならず、早発閉経が及ぼす長期的合併症として骨密度の減少、骨粗鬆症や骨折のリスク、心血管系への影響、脳神経および精神的影響、セクシュアリティなど、女性性(femininity)

への多彩な影響が懸念される。現在進行中の臨床試験ではこうした事象に関して詳細に観察されている。

特に若年症例においては挙児希望の有無について確認し、治療方針の決定を慎重に行う必要がある。乳がん治療により妊娠を遅らせる場合には、治療による卵巣機能への影響、妊娠の可能性の低下や高齢出産に伴うリスクなども懸念される。

### 4. 化学療法と妊孕性に関する問題

卵巣の予備能力を評価するためE2やFSH、抗ミュラー管ホルモン、インヒビンBの測定や超音波による前胞状卵胞数、卵巣容積の観察が行われるが、化学療法による卵胞のダメージを

報告者	製剤	症例数	報告年度	研究手法	化学療法	妊娠(%)	出産(%)	月経回復率
Recchia	ゴセレリン	100	2006	レトロスペクティブ	CMF、FEC、 CMF+エビルピシン、 高用量化学療法	3	2	100% (40歳未満)、 56% (40歳以上)
Fox	リュープロレリン	24	2003	レトロスペクティブ	AC、AC-T、 FAC、AT-CMF	—	—	96%
Del Mastro	ゴセレリン	29	2006	プロスペクティブ、 Phase II	FEC	21	8	94% (40歳未満)、 42% (40歳以上)
Urruticoechea	ゴセレリン	51	2007	レトロスペクティブ	FEC、AC、AC-T/D	16	16	86%
Badawy	ゴセレリン	80	2009	プロスペクティブ、 ランダムイズド	FAC	—	—	89.6% (69.2%は排卵あり)

表2 GnRHアナログ製剤を使用した研究

CMF：シクロホスファミド+メトトレキサート+5-FU、FEC：5-FU+エビルピシン+シクロホスファミド、AC：ドキシソルピシン+シクロホスファミド、

T：バクリタキセル、FAC：5FU+ドキシソルピシン+シクロホスファミド、D：ドセタキセル。

正確に評価できる手段はいまだ確立されていない。月経状態の有無は卵巣機能の一つのサロゲートマーカーではあるが、月経回復までの期間は個人差も大きく、月経回復した場合も化学療法後の妊娠率および出産率は通常の正常妊娠に比較し十分とはいえない。

### 5. 妊孕性の保護

レトロスペクティブな検討やケースコントロールスタディーなどからは、乳がん治療後の妊娠は予後悪化の因子とはならないと考えられている<sup>10)</sup>。妊孕性の保護の観点からいくつかの検討が行われている。

成熟卵胞に比較し未成熟卵胞のほうが化学療法による障害を受けにくいことから、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone ; GnRH) アナログによる卵巣機能保護の試みがあげられる。Recchiaらは、100人の閉経前乳がん症例の化学療法時 (CMF、アンストラサ

イクリン、タキサン、高用量化学療法など) に卵巣保護目的にGOSを使用した<sup>11)</sup>。75ヵ月の観察期間において、40歳未満の全症例および、40～50歳の56%の症例で月経回復を認め、3例に妊娠、2例の出産を報告している。少数のプロスペクティブ検討もあり、GnRHアナログの併用は化学療法による無月経を予防する効果が報告されているが、その後の妊娠率は必ずしも十分とはいえない(表2)。また月経回復の可能性が100%ではないこと、内分泌治療と化学療法の同時併用による治療効果への影響、閉経前と閉経後の状況では化学療法の有効性に差が生じる可能性も念頭においてディスカッションを要する。現在、Southwestern Oncology Group (SWOG) や Anglo-Celtic Breast Group (OPTION trial) が、閉経前乳がん症例を対象に化学療法時に卵巣機能保護を目的としてGnRHアナログ製剤を使用するランダムイズド試験を行っている(表3)。現

段階では卵巣機能保護目的のGnRHアナログ製剤の化学療法との併用は、いまだ研究段階にあるといえよう。

受精卵の凍結保存および体外受精の経験が欧米を中心に最も有用な妊孕性保護の手段として報告されている<sup>12)</sup>。手技はほぼ確立されているが、すでにパートナーがいることが条件である。乳がん患者に対しては、E2のレベルを必要最小限にすること、より多くの卵子を採取することを目的とし、卵巣刺激には排卵誘発剤とタモキシフェンやレトロゾールなどを用いた検討が行われている。また卵巣刺激や卵子採取にかかる期間短縮のためGnRHアゴニスト製剤の使用も試みられている。

治療開始時にパートナーがいない症例には卵子の凍結保存も選択肢の一つとして考慮されるが、受精卵保存に比較し凍結手技などの点において困難とされている。卵巣組織の凍結保存も有用な手法として検討されている。

臨床試験グループ	略称	対象	使用薬剤	症例数	化学療法
Southwest Oncology Group		閉経前、病期 I-III A、 ホルモン受容体陰性	ゴセレリン	416	エンドキサンを含む、術後化学療法
Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group	OPTION trial	閉経前、病期 I-III B	ゴセレリン	400	エンドキサンもしくはアンスラサイクリンを含む、術前・術後化学療法
Gruppo Italiano Mammella	PROMISE trial	閉経前、病期 I-III	triptorelin	280	術後化学療法
M.D. Anderson Cancer Center、 聖路加国際病院		閉経前、病期 I-III、 ホルモン受容体陰性	ゴセレリン	148	術前・術後化学療法

表3 現在行われている卵巣保護目的にGnRHアナログ製剤を用いるランダムマイズドPhase III試験

今後、生殖医療による妊孕性の向上が期待されるが、化学療法開始前の限られた期間で判断を要すること、化学療法の開始が遅れること、また乳がん治療の観点からは、卵子採取のための卵巣刺激が治療効果に影響を及ぼすかなど未解決な点もあり、検討課題も多い。

### おわりに

若年性乳がん患者に対する周術期化学療法を検討するうえで、第一には化学療法の適応を適切に選択する必要がある。一方で、化学療法による有害事象に関しては、卵巣機能抑制の観

点からも十分な情報提供も重要である。特に挙児希望がある場合は、化学療法の必要性と妊孕性の保護について患者や家族に適切なアドバイスやカウンセリングが提供できるよう、サポート体制の整備に努めたい。

### 文献

- 1) Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? J Natl Cancer Inst Monogr 1994; (16): 35-42.
- 2) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ.; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann Oncol 2009; 20: 1319-29.
- 3) Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. Ann Oncol 2002; 13: 273-9.
- 4) Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol 2008; 26: 3324-30.
- 5) Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thürlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? Lancet 2000; 355: 1869-74.
- 6) van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002; 347: 1999-2009.
- 7) Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. Breast Dis 2005-2006; 23: 9-15.
- 8) International Breast Cancer Study Group (IBCSG), Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1833-46.
- 9) Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). J Clin Oncol 2005; 23: 5973-82.
- 10) Partridge A, Schapira L. Pregnancy and breast cancer: epidemiology, treatment, and safety issues. Oncology (Williston Park) 2005; 19: 693-7
- 11) Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. Cancer 2006; 106: 514-23.
- 12) Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol 2005; 23: 4347-53.

