

図2
NEOS試験 (N-SAS BC06)

①の場合は、従来、われわれが術後治療として標準化してきたように、化学療法からホルモン療法への順序で行われるべきであるから、術前治療を考える際には、術前化学療法であり、術前ホルモン療法は避けるべきである。これはホルモン治療により修飾を受けた癌細胞が化学療法にどのような感受性を示すかどうか、未知でもあるゆえである。②と③の場合が、術前ホルモン療法の適応になる。

現在、当院では、閉経後術前ホルモン療法の臨床試験として、NEOS (N-SAS BC06) 試験 (図2) と JBCRG-11試験 (図3A, B) の2つを実施している。NEOS試験は、術前にLETの24週間投与の後に手術を行い、効果の少ない進行例や化学療法が必須の高リスク症例などを除外した後、化学療法が必要か否かのランダム化を行い、術後の予後の結果から、化学療法が必要な症例群をみつけ出そうというコンセプトである。その意味では、術後に化学療法がランダム化で選択されるために、②の化学療法が必要か否か悩むケースが適切な対象になると考える。一方、組織検査の結果から、③のホルモン療法だけで十分だろうと考えられるケースには、JBCRG-11試験が適応になると考えている。JBCRG-11試験は、まず最初にKi-67などの情報から化学療法必須例を除外し、12週間のEXE治療を行う。その臨床的な治療効果とKi-67の変化により、EXEの効果が有ると考えられた場合は、そのままEXEを継続する。ホルモン治療の効果が低いと予想されるケースには、化学療法

法を上乗せすることで、抗腫瘍効果が得られるかを検証するデザインになっている。化学療法レジメについては、標準的なレジメのひとつで最近注目されているTC (ドセタキセル+シクロホスファミド) 療法が規定され、一方、高齢者などで点滴抗癌剤治療の不適な場合に、metronomic治療としてシクロホスファミド (CPA) の経口連日投与が選択されている。

Oncotype DX[®]のrisk score (RS) と再発予測値を連続的に示した曲線を見ると、腋窩リンパ節転移を認めないn0乳癌ではRSの低い群の10年再発率は10%以下である一方、n陽性乳癌のRSの低い群の再発率は20~30%前後と高くなる。後者の群は決して標準的な化学療法 (アントラサイクリン系やタキサン系) に感受性が高いとはいえず、この場合にどのような化学療法を適応とするのかも重要な臨床的課題である。また、化学療法が必要なタイプと考えられても高齢者ではその標準的治療の感受性は低下することも知られている。これらのホルモン療法だけでは不十分、しかしTC療法などの点滴化学療法までは不要もしくは不適な対象には、経口シクロホスファミド少量持続投与や経口5FU系薬剤を用いたmetronomic治療が注目され、その可能性の検証も計画されている。

閉経前乳癌に対する術前内分泌療法

閉経前乳癌を対象とした術前内分泌療法を検証し

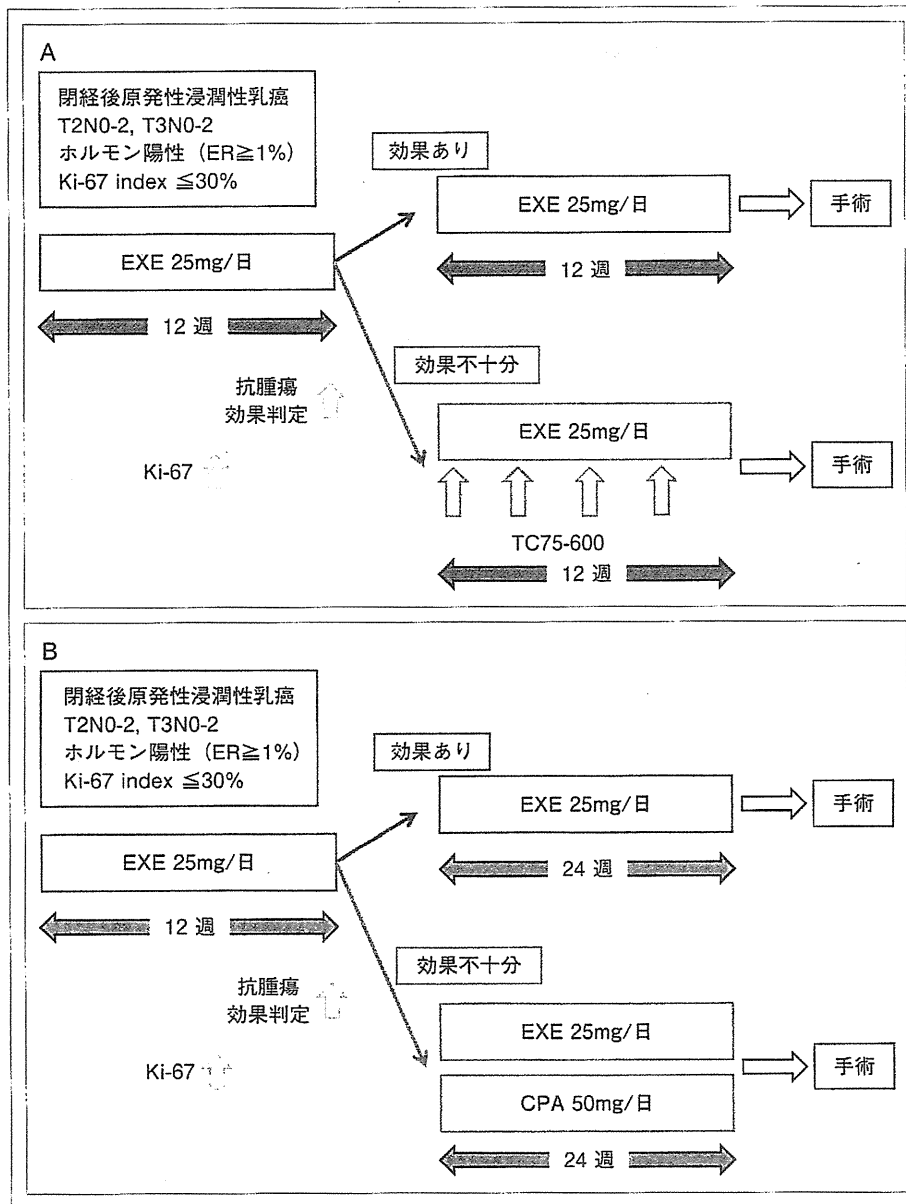


図3
JBCRG-11試験
A : JBCRG-11-TC
B : JBCRG-11-CPA

た試験はまだ数少ない。選択されるホルモン治療剤の基本がTAMもしくはそれにLH-RH analogを併用する方法と選択が限られていること、多くの症例が化学療法を必要とすると考えられてきた背景があろう。わが国で、LH-RH analog+TAMとLH-RH analog+ANAを比較する試験が実施され、術前24週間の結果が2010年に開かれたサンアントニオ乳癌シンポジウムで発表された¹⁰⁾。200例規模のRCTで、臨床効果は触診、エコー、CT/MRIのいずれのmodalityでもLH-RH analog+ANA群で、より女性

ホルモンレベルを下げたほうが有意な差をもって有効であった。組織学的効果判定もgrade 1b以上を有効例と定義した場合、27%対42%とANA群で優勢であった。乳房温存治療を希望し、腫瘍の縮小を期待する場合、LH-RH analog+ANAの併用療法は期待できる選択肢であろう。欧州で術後の設定で実施されたABC SG-12試験で、LH-RH analog+ANA群の成績がLH-RH analog+TAMを超える見込みがなくなったことから、上記試験の術後パートでの開発試験が中止された。本来であればこの術前の優れ

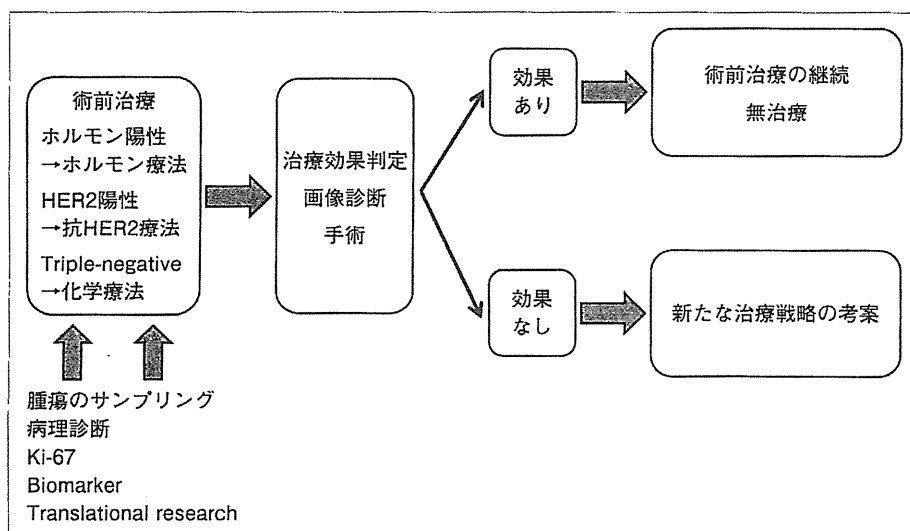


図4
術前治療概念を応用した新しいアプローチ

た治療効果が術後の予後改善に結びつくかどうか、知りたいところであるが、未解決のままである。

おわりに

Luminal A乳癌のみならず浸潤癌の場合、今後の乳癌治療は、個々の薬剤感受性を実際に知って、その結果に応じて、次の戦略を考えていくという初期治療アルゴリズムが主流となり、さらなる個別化治療の適応を目指すことになるのは確かなことであろう(図4)。特にER陽性乳癌の場合は、術後5年から10年におよぶ内分泌療法の感受性を治療経過の早い時期に把握することも大切である。また、乳癌予後、薬物療法の効果が、宿主の健康状態、例えば、肥満や耐糖能異常、骨環境などと、癌細胞との相互作用から関係することが臨床試験結果から推測され注目されるようになってきたことを考えると、まさに「術前内分泌療法」の取り組みは今後ますます重要性を増していくものと思われる。

参考文献

- 1) Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al : Thresholds for therapies : highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 20 : 1319-1329, 2009
- 2) Toi M, Nakamura S, Kuroi K, et al : Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG) : Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 110 : 531-539, 2008
- 3) 日本乳癌学会編:科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン.1. 薬物療法 2010年版. 金原出版. 東京, 2010
- 4) Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al : IMPACT Trialists Group : Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination : the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 23 : 5108-5116, 2005
- 5) Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al : Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer : the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 106 : 2095-2103, 2006
- 6) Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al : Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group : Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole : A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 12 : 1527-1532, 2001
- 7) Mlineritsch B, Tausch C, Singer C, et al : Austrian Breast, Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) : Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive post-menopausal breast cancer patients : a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG-17). *Breast Cancer Res Treat* 112 : 203-213, 2008
- 8) Toi M, Saji S, Masuda N, et al : Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci* 102 : 858-865, 2011
- 9) Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al : Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer : evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 19 : 3808-3816, 2001
- 10) Sagara Y, Masuda N, Kinoshita T, et al : The STAGE Study : A Phase III Comparison of Anastrozole Plus Goserelin with Tamoxifen Plus Goserelin as Pre-Operative Treatments in Premenopausal Breast Cancer Patients. #33 San Antonio Breast Cancer Symposium, P1-12-03, 2010

特集

乳がん

最新の乳がん治療 選択の方向性*

増田 慎三*

Key Words: breast cancer, individualization, hormone sensitivity, HER2, triple negative breast cancer

はじめに

日本女性における乳がんの発症率は、増加の一途をたどっている。発症年齢のピークが40歳代から50歳代の壮年層にあることも、さまざまな社会的課題を示唆している。乳がん死を減らすことが急務の課題である。近年、わが国でも導入されたマンモグラフィ併用検診は早期がんの発見に有効であり、将来の死亡率軽減に貢献することは確かである。先行した欧米のデータが示すように、薬物療法の進歩とその適格な実施により、いわゆる全身病の性格を有する浸潤がんの予後が著明に改善している。同時に乳がん治療の戦略は、「個別化治療」のキーワードが示すように大きく変遷してきた。筆者が乳がん専門医の道を歩みだした1995年ころ、乳がん治療は、主に一般外科医のもとで、外科手術による原発巣切除が柱であった。ちょうど乳房温存手術が軌道に乗り出したころである。術後の薬物療法として化学療法は、再発高危険群にはCMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) 療法やアントラサイクリン系のAC/CEF (doxorubicin, cyclophosphamide/cyclophosphamide, epirubicin, 5FU) 療法を、中リスク群には経口5FU系抗がん剤

が中心であり、その適応は腋窩リンパ節転移陽性など再発リスクに応じて決定されていた。その後、分子生物学的な基礎研究の進歩と、さまざまな新薬開発の恩恵により、乳がん治療体系は大きく変革した。適格な個別化治療の実践が現在の課題である。

乳がん初期治療のアルゴリズム

個別化治療を実践する最初のステップは、診断である。基本的な視診触診に加え、画像診断として、マンモグラフィ、乳房超音波検査、MRI/CT検査を行う。画像診断技術の進歩も著しく、がんの広がり診断のみならず、病理組織形態の推定も可能である。針生検やマンモトーム生検による組織採取を行い、病理診断を行う。通常のHE診断を基本に、ホルモン感受性(estrogen receptor/progesterone receptor; ER/PgR)とHER2 (human epidermal growth factor type 2) 発現を判定する。増殖マーカーであるKi-67 indexも治療法選択の判断に有用とされるゆえに実施が広まってきた。この病理診断の精度が非常に重要である。

乳がん治療は、局所療法としての手術や放射線治療、全身療法としての薬物療法に大別できる。全身転移を起こす可能性の少ないタイプでは、前者の局所療法が優先される。つまり、非浸潤がんや乳管内成分優位の微小浸潤がんでは

* New strategy for breast cancer treatment.

** Norikazu MASUDA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター外科・乳腺外科[〒540-0006 大阪市中央区法門坂2-1-14]; Department of Surgery and Breast Oncology, National Hospital Organization, Osaka National Hospital, Osaka 540-0006, JAPAN

手術で確実に取りきることがポイントで、もちろん手術療法が最優先される。一方、全身病の性格を有する浸潤がんでは、手術による切除も適切に行う必要があるが、薬物療法のウエイトが高くなる。

乳がんの薬物療法は、女性ホルモンの機能を抑える内分泌療法、細胞障害作用を有する化学療法、特に上皮増殖因子受容体(HER2)機能に関与する分子標的治療から構成される。その選択には、後述のように病理組織診断によるがんの性格診断がポイントとなる。この薬物療法、特に化学療法の選択において、個別化治療の実践が期待されるが、従来は再発リスクに応じて決定されたが、近年は薬剤感受性を考慮した決定にシフトしている。

治療前がんの病理診断や遺伝子診断から薬剤の感受性が完全に予知できればよいが、残念ながら現時点では不可能である。進行がんに対してdown stagingを目的に行われた術前化学療法概念は、実際の薬剤感受性を知る最善の手段として発展し、今すぐできる個別化治療の基礎となりうる。術後の薬物療法では、実際の薬剤感受性が不明なために、治療中の再発はもちろんその薬剤に耐性であろうことはわかるが、多くの場合、選択した治療が適正かどうか判断できない。その意味では、術後5年から10年に及ぶ内分泌療法の感受性を治療経過の早い時期に把握することも大切で、術前内分泌療法への取り組みも今後ますます広がっていくものと思われる。術前治療の詳細は、本特集の別項で詳細に論述されているので参考にされたい。

今後は、浸潤がんの場合、術前治療で薬剤感受性を判断し(その判断が難しいが)、原発巣の根治手術を行い、その結果に応じて術後治療を計画するという初期治療アルゴリズムが主流になると予想される。

薬物療法選択のアルゴリズム

遺伝子プロファイリングによる乳がんの分類も研究が進むが、現時点では乳がんを免疫組織学的手法により、まず①ホルモン感受性乳がん(ER陽性)、②HER2陽性乳がん(HER2陽性)、③triple negative乳がん(ER陰性、HER2陰性)に

大別してアプローチするのが一般的である。

1. ホルモン感受性乳がん(ER陽性)

ホルモン感受性乳がんの場合、女性ホルモン環境の把握もポイントで、卵巣から女性ホルモンが供給される閉経前と、卵巣機能が終焉し副腎からの男性ホルモンが脂肪組織をメインに存在するアロマターゼにより女性ホルモンが産生される閉経後で使用できる薬剤は異なる。閉経前の内分泌療法の基本は、tamoxifen 5年間に卵巣機能を抑えるLH-RH analogを追加するかどうかを検討する。閉経後の場合は、アロマターゼ阻害剤が第一選択で、基本は5年間、近年は再発リスクに応じて10年の長期投与も検討されている。卵巣機能は連続的に低下し消失するため、特にその閉経期の治療選択は難しくなる。また、長期間女性ホルモンが低下した環境は、骨や血管系の健康への影響も懸念される。肥満や耐糖能異常と、乳がん予後との関係も報告され、そこに新たな治療戦略が構築される昨今、宿主の健康状態へのケアも乳がん治療にとって重要な課題となってきた。

ホルモン感受性乳がんの場合、手術の結果、再発リスクが高いと化学療法の実施が先行され、その後内分泌療法の流れが標準とされている。その化学療法の選択の基準として、わが国の乳がん専門医の多くが参考にするのは、St. Gallen会議(St. Gallen International Breast Cancer Conference, primary therapy of early breast cancer with treatment consensus update)で提唱された基準である(表1)。各項目の中で、すべてが「内分泌療法単独の相対的適応」に当てはまれば、化学療法は絶対に不要、1つでも「化学・内分泌療法単独の相対的適応」に当てはまると、化学療法の実施を積極的に考慮するという基準と理解される。ただし、多くの症例がその中間に分類され、実際の診療の場では、化学療法の選択に悩むこととなる。

OncotypeDX[®]やMammaPrint[®]などの遺伝子発現ツールも、化学療法の必要性を判断する目的で開発が進められているが、その判断基準が唯一の判断基準になるものではなく、現在も前向き試験でその有用性を検証中である、という状況をかながみると、現時点でホルモン感受性乳

表 1 ER陽性・HER2陰性患者に対する化学療法と内分泌療法の選択基準

	化学・内分泌療法の相対的適応	決定には役立たない因子	内分泌療法単独の相対的適応
ERとPgR	より低いERとPgRレベル		より高いERとPgRレベル
組織学的グレード	グレード3	グレード2	グレード1
増殖	高い	中間	低い
腋窩リンパ節転移	4個以上	1~3個	陰性
腫瘍周囲の脈管侵襲(PVI)	広汎なPVIがある		広汎なPVIがない
病理学的腫瘍径(pT)	>5 cm	2.1~5 cm	<2 cm
患者の選好	使用可能なすべての治療を希望		化学療法に伴う副作用は避けたい
遺伝子シグニチャ	高スコア	中スコア	低スコア

がんに対して、薬剤感受性の観点から個別化治療の実践を考えてみると、術後に化学療法が必須と考えられる症例には「術前化学療法」を適応、その判断に悩む症例には「術前内分泌療法」という手段を上手に適応することになろう。ただし、その効果判定基準として絶対的なツールが確立していないこと、また、「術前内分泌療法」を適応し、効果が不十分と判断された際に、化学療法がそれを十分に補完するのかがどうも未解決な課題であり、これらの新しい取り組みは、倫理的に補償された臨床試験の枠組みの中で、また、経験豊富な専門チームのもとで行われるべきである。

2. HER2陽性乳がん(HER2陽性)

HER2陽性乳がんの治療の基本は、そのHER2シグナルのブロックであり、現在わが国で使用できる薬剤は、trastuzumabとlapatinibである。進行再発乳がんの予後が著しく改善したのは、まさしくtrastuzumabによるもので、また、HER2陽性乳がんの再発予防のadjuvant治療にも適応となっており、さらに予後改善が期待できる。Lapatinibは細胞内ドメインのチロシンキナーゼ阻害による作用で、HER2シグナルの細胞内カスケードへの移行をブロックする。これらの分子標的治療薬の開発が著しい。HER2陽性乳がんは無治療であれば、腫瘍径1 cmでも悪性度が高いため、広く化学療法+trastuzumabの治療が適応される。その後、trastuzumab 1年間と、ホルモン感受性があれば、内分泌療法が追加される。

HER2をターゲットにした分子標的薬の開発で

は、最も強い細胞内シグナルを発するHER2-HER3の2量体形成を抑制するpertuzumab、細胞内ドメインへの作用では広くHERファミリーを抑えるneratinibなどが現在治験で検証されている。T-DM1はtrastuzumabに抗がん作用を有するDM1を結合させ、HER2発現細胞により多くの化学療法剤を到達させる工夫がなされた、まさにdrug delivery systemを応用した新しい挑戦である。今後は、化学療法剤を必要とせず分子標的薬どうしの組み合わせで治療できる患者群、また一方で、trastuzumab系とlapatinib系のどちらに有意に細胞増殖のベクトルが向いているかでの両剤の個別化など、HER2陽性乳がんの細分化が進んでいくものと思われる。

ER陽性、HER2陽性のいわゆるdouble positive乳がんは、ホルモン系と上皮増殖因子系の両方から細胞内シグナルが生じ、そのバランスは治療などの外的因子によりER/HER2発現も変化することからも動的である。HER2陽性乳がんの特徴からアプローチするのか、ER陽性乳がんの特徴からアプローチしていくのがよいのか、難しいところである。治療薬という面からは前者であろう。一方、遺伝子molecular subtypeからみた場合にはluminal Bに類似した性格を有することからも、今後の発展的/研究的側面では後者であるかもしれない。

3. Triple negative乳がん(ER陰性、HER2陰性)

ERおよびHER2シグナルの影響を受けないtriple negative乳がん(TNBC)の治療の原則は、化学療法である。TNBCは原発性乳がんの約15%を占め

る。一般的に、他のサブタイプに比べ、再発高危険群つまり予後不良である。現在、最も標準的な術前化学療法はアントラサイクリン系(A)とタキサン系(T)の順次併用療法である。しかし、術前化学療法の経験でその順次併用療法でもpCR率(がんの完全消失)は30~40%と限界がある。術前化学療法無効(non-pCR)例は早期の再発危険性が高く、その対策が望まれ、A-T系レジメを卓越するレジメの開発も急務である。BRCA遺伝子異常に関連して、DNA障害性抗がん剤の感受性が期待されるが、残念ながらわが国ではcisplatin, carboplatinなどの薬剤が保険未承認であり、医師主導治験が進行中で、その結果が待たれる。PARP阻害剤、血管新生阻害剤などの分子標的薬にも治療効果改善の期待が大きい。

TNBCは、内分泌療法と抗HER2療法が不適であるという治療反応性から規定される集団であり、化学療法が著効し予後が良好な群、化学療法が無効で予後不良な群、元来予後良好で化学療法が不要な群といったさまざまな性格を有するheterogeneousな疾患群である。「HER2=0」と「HER2(2+)でFISH陰性」がまったく同じ性格とは思えない。ER発現に関しても、1~9%の低発現群は、現在はホルモン陽性の扱いとされるものの、内分泌低感受性であり、TNBCの性格に近い可能性もある。ER=0%とそれらの違いもあろう。今後は、TNBCの中でも予後と治療反応性に基づく個別化が進んでいくものと思われる。

まとめ

以上、最近の乳がん治療戦略の概略を示した。乳がん治療は、薬物療法がkeyであり、その選択はER/HER2(estrogen receptor/human epidermal growth factor type 2)をはじめとする病理組織学的評価に裏づけされていることがわかる。乳がんは体表に存在するゆえに、組織採取も比較的容易であり、その適切なハンドリングのもと、治療効果を確認しながら、個別化治療を実践していくことが可能と考えられる。つまり、術前治療の概念はますます広まっていくであろう。Ki-67の増殖マーカーは、そのアッセイ系の標準化は必須なものの、術前薬物療法の経験から、それは抗がん剤感受性を予測すること、また、治療前後での変化がその後の予後予測に有望であることはコンセンサスであろう。

一方、その個別化治療は、最初の診断から、手術や放射線治療などの局所治療も加えた集学的治療体制により完成するものである。つまり、個々の分野の専門医によるかかわりも大事ながら、1人の乳がん患者を大局的見地から常にコーディネートできる「乳がん(腺)専門医」の存在は必須かつ重要である。また、今後はがん細胞の側面だけでなく、宿主(患者)の健康状態にも配慮できる支援体制が、「乳がん死=0」を目標とするには重要な課題となってきたのではと感じている。

* * *

術前・術後薬物療法

増田慎三

はじめに

乳癌治療は、外科的切除、放射線治療などの局所療法と、全身薬物療法とのバランスで構成される。局所療法のみで治癒するものも多くあるが、浸潤癌の場合、比較的早い時期から全身微小転移をきたしていることも多く、乳癌は全身病と言われている。その意味で、非浸潤癌「乳管内癌」や微小浸潤癌を除き、多くの症例が薬物療法の適応になる。すなわち、他の固形癌に比べて、全身療法のウエイトが非常に高い癌腫でもある。本稿では、初期治療としての、再発を予防する目的の「周術期薬物療法」の考

え方を概説する。

薬物療法の種類

乳癌の薬物療法は、①化学療法、②内分泌療法、③分子標的治療に大別できる。原発性乳癌の70～75%が女性ホルモン感受性を有するゆえに、②の内分泌療法が適応されることが他の固形癌と異なるところで、治療体系を複雑化している。また③の分子標的治療として初めて登場したTrastuzumabは、erbB2遺伝子産物であるHER2受容体機能を抑制する機序を有するが、乳癌の治療成績を飛躍的に改善したことのみな

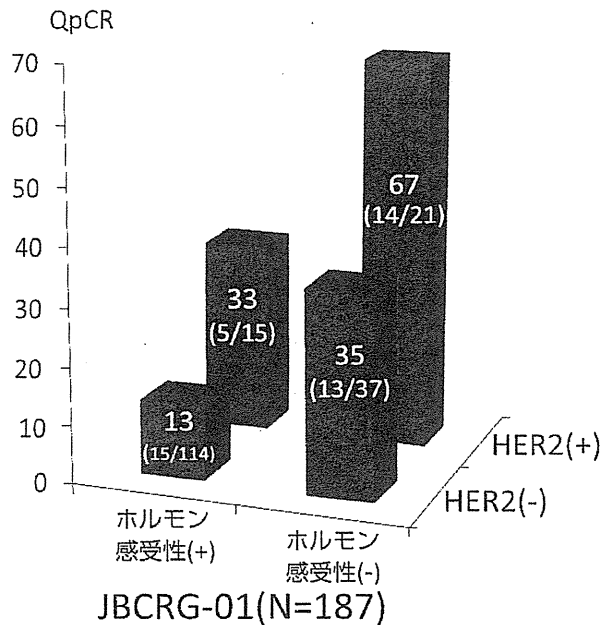
①Subtype 分類と薬物療法

	ホルモン感受性 (+)	ホルモン感受性(-)
HER2(-)	ホルモン (+) 内分泌療法±化学療法	Triple negative 化学療法
HER2(+)	Double positive Trastuzumab+内分泌療法 ±化学療法	Pure HER2(+) Trastuzumab±化学療法

らず、また同分子に働く種々の新たな分子標的薬の開発に伴い、治療概念が近年大きく変革してきている。

欧米のデータが示すように、薬物療法の進歩とその確な実施により、いわゆる全身病の性格を有する浸潤癌の予後が著明に改善している。筆者が、乳癌専門医の道を歩みだした1995年頃、乳癌治療は、主に一般外科医のもとで、外科手術による原発巣切除が柱であった。ちょうど乳房温存手術が軌道に乗り出した頃である。術後の薬物療法として化学療法は、再発高危険群にはCMF療法やアントラサイクリン系のAC/CEF療法を、中リスク群には経口5FU系抗癌剤が中心であり、その適応は腫瘍径や腋窩リンパ節転移陽性など、再発リスクに応じて決定されていた。その後、分子生物学的な基礎研究の進歩と、様々な新薬開発の恩恵により、乳癌治療体系は大きく変革した。同時に乳癌治療の戦略は、「個別化治療」の的確な実践が要

②FEC→タキソテール[®]術前治療による
組織学的奏効の割合



Toi M, et al. Breast Cancer Res Treat 110: 531-539, 2008から改編

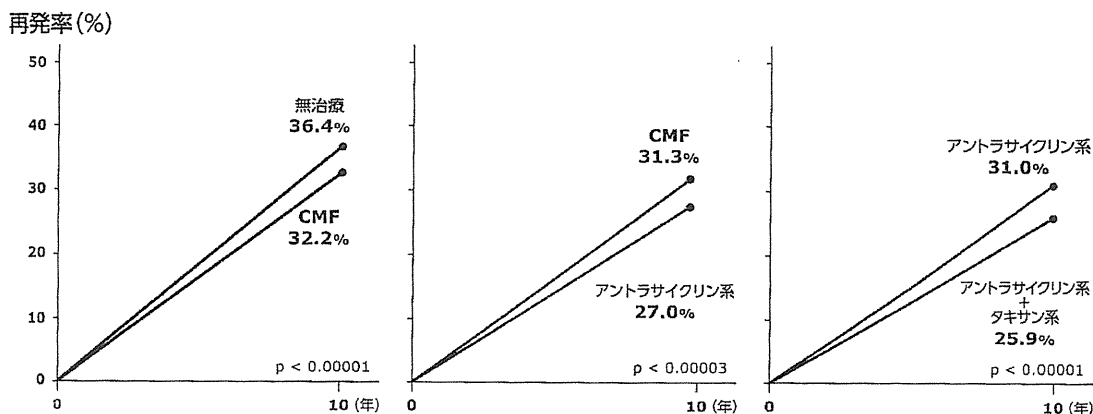
求されるようになってきた。

遺伝子プロファイリングによる乳癌の分類も研究が進んでいるが、現時点では乳癌を、免疫組織学的手法により、まず(1)ホルモン感受性乳癌 (ER陽性)、(2)HER2陽性乳癌 (HER2陽性)、(3) triple negative 乳癌 (ER陰性、HER2陰性)と分類されている。

ER2陰性)に大別してアプローチするのが一般的である(図①)。その認識を日常臨床の場で確固たるものに導いたのは、術前化学療法の経験である。図②は、わが国で初めて多施設共同前向き試験として実施されたFEC(5FU+エピルビン+シクロフォスファミド)4サイクルとドセタキセル(D)4サイクルの逐次併用化学療法の成績である。化学療法の効果を癌の消失(組織学的奏効)からみた場合に、HER2陽性もしくは triple negative 乳癌の場合には、30%を超える確率で癌の完全もしくはそれに近い消失効果が得られるのに対して、ホルモン陽性の場合、10%前後と、サブタイプに応じて化学療法の感受性が異なることが示されている。

HER2陽性、triple negative 乳癌では、再発予防の周術期全身療法として、通常化学療法は必須とされる。一方、ER陽性HER2陰性(ER+/HER2-)乳癌では、その基本は内分

③EBCTCG Meta-analysis からみた化学療法の生存への上乗せ効果



2007 SABCSにおけるEBCTCGメタアナリシス発表から改編

泌療法であり、化学療法の適応が個々の症例で検討される。しかし、その適応決定や実際のレジメは、日常臨床で常に議論され、難しい課題である。

周術期の化学療法

化学療法の進歩の大きな流れは、EBCTCGのMeta-analysis(図③)が示すように、無治療よりもCMF療法、CMF療法よりもアントラサイクリン系を実施したほうが約4%乳癌死亡率が改善され、そのアントラサイクリン系にタキサン系を上乗せすることで、さらに5%改善されることが示されている。よって、現在の標準的な周術期の化学療法レジメは、アントラサイクリン系とタキサン系の逐次投与である。その効果を高めるために、タキサン系への他の抗癌剤の併用(Capcitabineやジェムザールなど)を検証する試験が進行中ではあるが、副作用と効果のバランスから、標準治療としての位

置づけを確立するまでには至っていない。

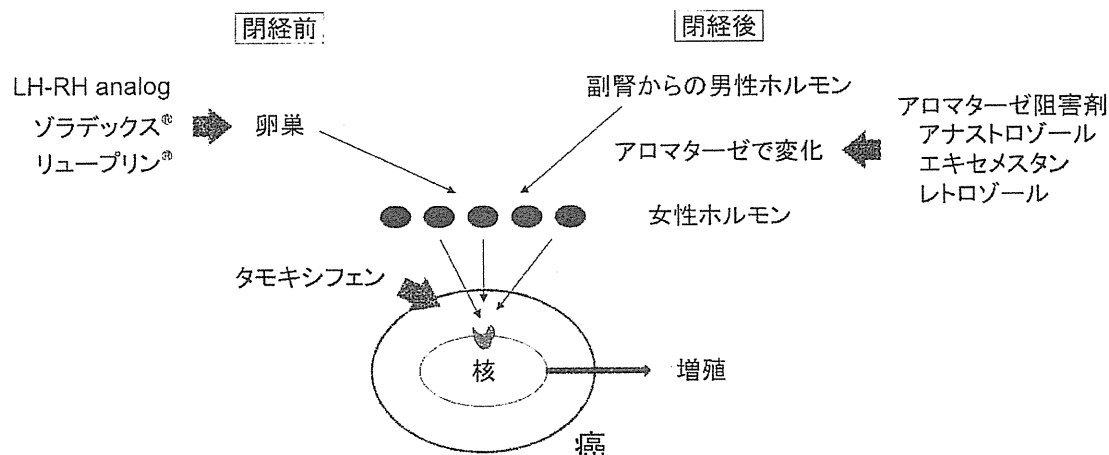
一方、US oncology グループから、アントラサイクリン系レジメの代表であるAC療法と比較して、TC（ドセタキセル＋シクロフォスファミド）療法の効果が有意に高いことが報告され、心臓への副作用を懸念して、アントラサイクリン系を回避したTC療法が徐々に広まりつつある。しかし、アントラサイクリン系とタキサン系の逐次投与との比較検証データがないので、術後におけるその利用は、十分な経験に基づき症例適応が重要である。

内分泌療法の基本

内分泌療法を考えるとときに、重要なのは、ホルモン環境の把握である。女性は閉経前と閉経後で女性ホルモンの供給が全く異なり、閉経前では視床下部からの刺激により卵巣から供給されるが、閉経後には副腎からの男性ホルモンが、脂肪組織を中心に存在するアロマトーゼという

酵素で女性ホルモンに変換される（図④）。よって、癌への女性ホルモン作用を抑える手段として、閉経前の場合はタモキシフェン±LHRH analog であり、閉経後の場合はアロマトーゼ阻害剤もしくはタモキシフェンを、ともに5年間を基本に実施される。閉経後の場合、アロマトーゼ阻害剤のほうがタモキシフェンよりも優れるという大規模臨床試験の結果を受けて、前者が第1選択となるが、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾールの3剤には大差がなく、明確な選択基準は定まっていない。再発リスクの高い場合は、このホルモン治療の期間を延長するほうが望ましいとの考えもある。最近、骨健康などの患者のホストの状況も考慮したアプローチが望まれており、癌の治療だけではなく、トータルに女性の健康に留意したアプローチが必要とされている。

④女性ホルモン環境と内分泌療法



Triple negative 乳癌の治療

既述のように、化学療法剤のみが現在では使用可能であり、そのレジメの標準は、アントラサイクリン系とタキサン系の逐次投与である。術前化学療法の経験から、一般的な化学療法剤に高感受性のタイプと、抵抗性のタイプに大きく分かれるようである。前者には、タキサン系の効果を高めるべく、相加相乗効果のある薬剤を併用する工夫が考えられる。後者には、様々な分子標的薬の開発（血管新生阻害剤やPARP阻害剤など）が、今後期待されている。

ホルモン陽性乳癌の薬物療法

基本は内分泌療法であるが、そのみでは不十分と考えられる症例に、化学療法への適応を追加する。その decision making には、とくに抗癌剤の感受性が重要視されるようになってきた。わが国の乳腺専門医の多くが参考にしているのは、

St. Gallen 会議 (St. Gallen international Breast

⑤ER陽性・HER2陰性患者に対する化学療法と内分泌療法の選択基準

	化学・内分泌療法の相対的適応	決定には役立たない因子	内分泌療法単独の相対的適応
ERとPgR	より低い ERとPgRレベル		より高い ERとPgRレベル
組織学的グレード	グレード 3	グレード 2	グレード 1
増殖	高い	中間	低い
腋窩リンパ節転移	4 個以上	1 ~ 3 個	陰性
腫瘍周囲の脈管侵襲 (PVI)	広汎なPVIがある		広汎なPVIがない
病理学的腫瘍径(pT)	> 5 cm	2.1 ~ 5 cm	≤ 2 cm
患者の選好	使用可能なすべての治療を希望		化学療法に伴う副作用はさげたい
遺伝子シグニチャ	高スコア	中スコア	低スコア

cancer conference, primary therapy of early breast cancer with treatment consensus update) で提唱された基準である (表⑤)。各項目の中で、すべてが「内分泌療法単独の相対的適応」にあてはまれば、化学療法は絶対に不要、一つでも「化学・内分泌療法単独の相対的適応」にあてはまると、化学療法の実施を積極的に考慮するとう基準と理解される。ただし、多くの症例が、その中間に分類され、実際の診療の場では、化学療法の選択に悩むことになる。

化学療法の選択を考える際、2つのポイントが考えられる。つまり、第1に、早期の再発高リスク群の選別であり、第2に、化学療法の感受性である。その観点から表⑤に示された、8個の判断項目を分析すると、腋窩リンパ節転移の有無、腫瘍周囲の脈管侵襲の有無、病理学的な浸潤径の3つは、いわゆる癌の進行度を示し、再発リスクの予想に係る。また一方、ER/PgR発現、組織学的グレード(Histological grade

：HG)・Ki67に代表される増殖マーカー、Oncotype DX[®]などの遺伝子シグニチャは、予後因子になると同時に、化学療法の感受性を示唆する因子である。手術後に、これらの病理組織診断の各項目のバランスを考慮して、化学療法の適応可否が決定される。

遺伝子プロファイルから分類される Luminal A タイプ乳癌は、一般的には、ER (+) 乳癌の中でも、内分泌療法が優先して適応されるタイプに相当すると思われる。ホルモンレセプター強陽性で、HER2 陰性、組織学的悪性度が低く、Ki67の増殖マーカーが低いタイプが、おおよそ合致する。そのタイプで腋窩リンパ節転移が陽性であっても、通常の化学療法(アントラサイクリン系、タキサン系、CMF など)の感受性が低く、その上乗せ効果は期待できないという認識であるため、Luminal A タイプで進行した一定の再発リスクを持つ患者さんに、どのような治療を適応するのがよいか、

現在の重要な課題である。ホルモン療法を長くする工夫、もしくは、経口5FU系抗癌剤や低用量のシクロフォスファミドなどの metronomic 治療の概念を、ここに応用するとよいかもしれない。

遺伝子発現プロファイルを用いた genomic diagnosis の進歩も著しい。その代表的なものは、Oncotype DX[®]や MammaPrint[®]である。ともに前向き試験が進行中で、実地臨床への適応にはその結果を待つ必要があるが、徐々に利用は広まりつつある。Oncotype DX[®]はホルモン陽性乳癌を対象に、ホルモン療法単独か化学療法追加を検証する大規模臨床試験をベースに、化学療法不要例を検出することを目的にデータが蓄積されてきた。一方、MammaPrint[®]は、早期の再発症例を選別するデータベースから構成された診断ツールであり、それぞれの開発の経緯から考察した際に、ともに化学療法の要/不要群の同定を目的としているものの、若干のコンセ

プトの違いを理解しておく必要がある。

ホルモン陽性の場合でも、化学療法レジメの標準は、アントラサイクリン系とタキサン系である。前述のアントラサイクリン系を回避するTC単独療法などは、このサブタイプでの検証が妥当であり、術前化学療法をベースに臨床試験も進められている。

HER2陽性乳癌の薬物治療

HER2受容体機能を抑制するTrastuzumabの登場により、進行再発乳癌のみならず、周術期治療への適応も拡大し、従前最も予後不良であったHER2陽性乳癌の予後が飛躍的に改善した。

周術期においては、アントラサイクリン系とタキサン系薬剤の逐次投与よりも、Trastuzumabを1年追加するほうが予後良好であり(HERA試験)、さらにはタキサン系への同時併用のほうが、順次投与よりも優れている(NSAB

P B 1 31試験やNCCCTG N 9 8 3 1試験)

ことがエビデンスとして確立している。よって、HER2陽性の場合には、周術期の治療の原則は、アントラサイクリン系に続き、タキサン系とTrastuzumabを併用し、さらに、Trastuzumabを合計1年間投与するのが標準と言える。ホルモン陽性の場合には、Trastuzumab単独の期間から内分泌療法を併用する。

HER2というtargetが定まっているゆえに、その機能を抑制する様々な抗体や低分子標的薬(TKI)が開発されている。また、Trastuzumabに抗癌剤を結合させたdrug-deliveryシステムを応用する薬剤の開発(TIDM)も進んでおり、今後このサブタイプの治療は、ドラマチックに変革するであろう。まさしく、術前治療においては、NeoSphere試験でTrastuzumabとPertuzumabの抗体薬2剤のみで、癌の完全消失が約17%得ることができたという結果は、従前、化学療法剤が必須と考えられていたこのサ

ブタイプにおいて、それを回避して上手に target 療法のみで再発を抑制する可能性を示唆している。2011年の St. Gallen のロンセンサス会議でも、化学療法が不適な場合には、術期治療として Trastuzumab 土内分泌療法という選択肢を支持するパネリストが、過半数を占めたことは意義深い。

HER2陽性乳癌は、どのような化学療法剤が適切かというように、化学療法の観点から議論が従来なされてきた。しかし、ホルモンレセプター、HER2レセプターという、いわゆる標的治療の概念からのアプローチに大きくシフトしている。ASCO2011で演題の大項目が「ER/HER2」と「triple negative」に分類されたことも、その世界の流れが窺えるものと思う。

新規薬剤への期待

現在のアントラサイクリン系およびタキサン

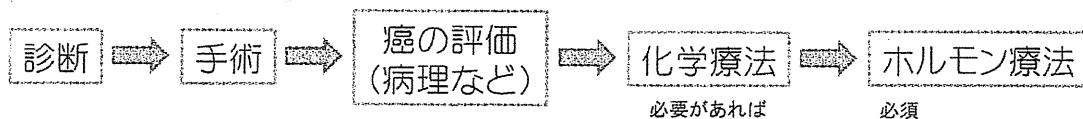
系併用の術期化学療法の効果を超える治療法はあるだろうか。再発乳癌治療における薬剤パワーの経験からは、現時点でのアントラサイクリン系およびタキサン系に続く、いわゆる3rdラインの薬剤は capecitabine であろう。その追加効果を検証する試験は、術前化学療法で癌遺残があった症例 (non-pCR) を対象に現在進行中である (CREATE-X/JBCRG-04)。アントラサイクリン系およびタキサン系既治療の進行再発乳癌を対象に、他剤に比べ、生存延長効果を示した Eribulin にも期待がかかる (EMBRACE試験)。Capecitabineとの比較試験結果を待つ必要もあるが、少なくとも、術期で、アントラサイクリン系およびタキサン系に抵抗性の進行癌において、その効果を検証することは興味深い課題と考える。

術前薬物療法の概念の応用と臨床試験

術前薬物療法は、従前は Down staging による

⑥術後治療から術前治療へ（ホルモン陽性乳癌の場合）

標準的な初期治療の流れ



術前化学療法 == 実地臨床に広まりコンセンサスあり



術前ホルモン療法 == 臨床試験ベースで適応拡大中

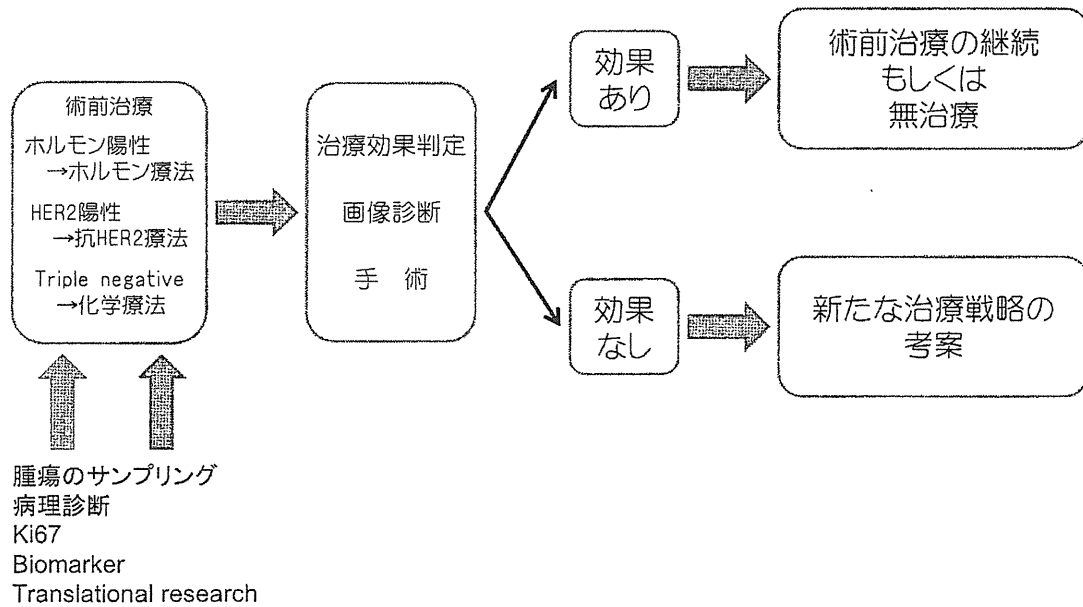


局所療法の軽減（乳房温存率の向上や、腋窩郭清の省略）を目的に広まったが、現在はそれに加え、薬剤感受性の把握と、その結果に応じた個別化治療の実践という目的のウエイトが高まってきた。

癌の生物学的特性からみて、化学療法が必須な場合には、化学療法からアプローチ、そうでない場合は、ホルモン陽性であれば、内分泌療法から開始し、その効果を判定して、化学療法を上乗せするかどうかを検討するという治療の流れは論理的である（図⑥）。

乳癌の個別化治療を考える際、その治療効果は癌細胞と薬剤感受性のみならず、宿主側の要因も交絡している複雑な系の結果であることから、「術前薬物療法」という手段は、最も適正な正攻法であると思われる。個々の薬剤感受性を実際に知って、その結果に応じて、次の戦略を考えていくという初期治療アルゴリズムが主流となり、さらなる個別化治療の適応を目指す

⑦術前治療概念を応用した新しいアプローチ



ことは確かなことであろう(図⑦)。しかし、その治療レジメの選択や実施期間、効果判定基準の標準化なども確立していない状況であり、臨床試験というプラットフォーム上で実際の患者さんに適応されることが望ましい。さらに biomarker 検索など translational research との融合の元で、今後の個別化治療の推進が期待できる。

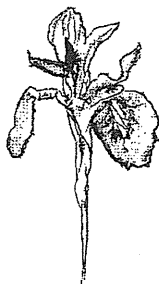
まとめ

周術期乳癌治療の戦略を、薬物療法を中心に示した。乳癌治療において、適切な薬物療法の選択が鍵である。術前治療体系は、診断や、手術や放射線治療などの局所治療も加えた集学的治療により、個々の薬剤感受性の情報を提供し、個別化治療の礎になり得る。また、周術期治療においても、「乳癌死 0」を目標とする上で、癌細胞の側面だけでなく、宿主(患者)の健康状態にも配慮できるチーム支援体制が、重要な

課題になってきたのではと感じている。

(独立行政法人国立病院機構

大阪医療センター 外科・乳腺外科)



薬価基準収載

骨粗鬆症治療剤／骨ページット病治療剤

日本薬局方 リセドロン酸ナトリウム錠

アクトネル[®] 錠17.5mg

劇薬 処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

- 効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元 AJINOMOTO.

味の素製薬株式会社

東京都中央区入船二丁目1番1号

販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

商品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 お客様ホットライン
☎0120-419-497 9～18時(土、日、祝日 9～17時)

CN-ACL1104M01