

Fig. 4. Peritoneal lavage inhibited cancer cells pretreated with dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ) from implanting into the abdominal wall. (A) *In vivo* imaging at around the time of peritoneal lavage. The luminescent value indicates the number of live cells in the abdominal wall. Pre/Post means before/after the peritoneal lavage. (B) Count per minute (CPM)/mm² value of pre/post peritoneal lavage. The graph shows the time course of the CPM/mm² value compared with the time of cancer cell injection. Initial values were adjusted to 1. *Significantly less than controls ($P < 0.05$). (C) SEM findings of the peritoneum. Left: abdominal wall injected with 44As3Luc cells pretreated with DHMEQ. Right: those with DMSO. The area indicated by black arrowheads is the area exposed to the peritoneal cavity. White arrowheads show the adhesive cancer cells.

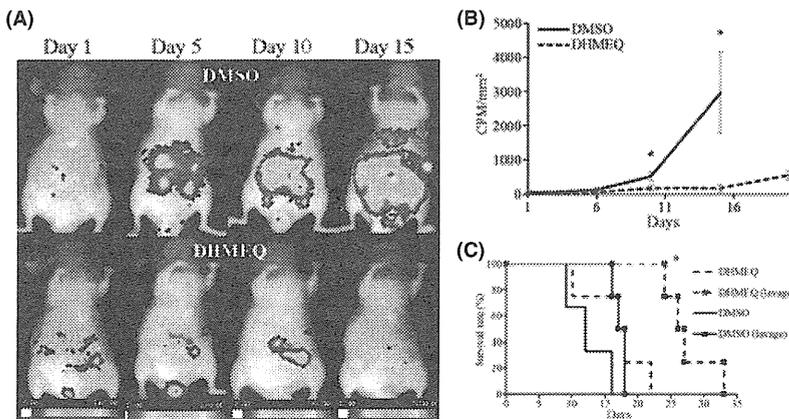


Fig. 5. Follow up after peritoneal lavage. (A) Follow-up imaging of mice subjected to peritoneal lavage. The range bars were adjusted for mice injected with DMSO pretreated cells at every evaluation day. (B) Time course of the count per minute (CPM)/mm² value. The black line represents the mice that were injected with DMSO-pretreated cells, and the broken line represents those injected with dehydroxymethylepoxyquinomicin (DHMEQ)-pretreated cells. *Significantly less than controls ($P < 0.05$). (C) Kaplan-Meier analysis of the survival of all groups. The line is as described above. The line with markers represents mice subjected to peritoneal lavage. *Significantly prolonged than all other groups ($P < 0.05$).

DHMEQ-treated cells was significantly delayed. The error bar of the CPM/mm² value of the DMSO-pretreated group ranged widely, because malignant ascites possibly obscured luminescent emission at the terminal stage (Fig. 5B). Survival was only significantly prolonged in mice injected with DHMEQ-treated cells and subjected to peritoneal lavage (Fig. 5C).

Discussion

NF- κ B is undoubtedly involved in various biological properties of cancer cells.⁽³⁵⁾ However, its involvement in the expression of integrins, which are associated with cancer cell adhesion to the peritoneum, has not been reported. In the present study, we investigated whether NF- κ B is involved in cell adhesion to the peritoneum via regulation of integrin expression, and whether DHMEQ, as a novel NF- κ B inhibitor, suppresses the dissemination of gastric cancer in a mouse model.

Several investigators reported that NF- κ B activity is associated with peritoneal dissemination of cancer cells.^(36–38) Sasaki *et al.*⁽³⁹⁾ evaluated human gastric cancer tissues by immunohistochemical analysis, where NF- κ B activation was significantly correlated with peritoneal metastases and survival. Our results in the present study support the previously reported data that NF- κ B activity of gastric cancer cell lines was markedly activated and with highly metastatic behavior, and that DHMEQ sufficiently inhibited NF- κ B activity and eventually suppressed the peritoneal dissemination.

Integrins are also associated with malignant potential.^(40–42) Integrins play an important role in cancer cell adhesion to the peritoneum by enabling contact with appropriate ECM. Oosterling *et al.*⁽⁴³⁾ showed that anti- β 1 integrin antibody reduces surgery-induced adhesion of colon carcinoma cells to traumatized peritoneal surfaces. Fishman *et al.*⁽⁴⁴⁾ showed similar findings using ovarian cancer cell lines in the *in vitro* analysis. With

regard to gastric cancer, integrins $\alpha 2$, $\alpha 3$ and $\beta 1$ are key molecules in animal models and humans.^(11,12,45,46) The ligands of integrin $\alpha 2\beta 1$ are collagens and laminin, and those of $\alpha 3\beta 1$ are fibronectin, laminin, and collagens.⁽¹⁰⁾ In our *in vitro* study, DHMEQ suppressed cancer cell adhesion to the peritoneum via p65-mediated suppression of integrin expression. Also, Takatsuki *et al.*⁽¹²⁾ reported that anti- $\alpha 3$ antibody strongly suppressed the adhesion of gastric cancer cells to mice peritoneum. This integrin $\alpha 3$ was suppressed most by DHMEQ in this study. Therefore, DHMEQ may suppress cancer cell adhesion mainly via integrin $\alpha 3$, while DHMEQ may associate with other adhesion molecules that are not examined in this study.

In our *in vivo* study, viable cells in mice injected with DHMEQ-treated cells and subjected to peritoneal lavage still decreased on day 2 and only this group survived significantly longer. This finding might suggest that DHMEQ exerts another effect via the anti-adhesive effect. Jiang *et al.*⁽⁴⁷⁾ reported that NF- κ B inhibition by I κ B β reduces anchorage-independent growth in a lung cancer cell line. Scaife *et al.*⁽⁴⁸⁾ showed that NF- κ B inhibitor causes anoikis in a human colon cancer cell line. It might be possible that DHMEQ is associated with a pro-anoikis effect in gastric cancer dissemination.

In the present study, we first demonstrated that NF- κ B could play a pivotal role in the progression of gastric cancer via the regulation of integrin expression and promotion of adhesion of cancer cells to the peritoneal wall. In our *in vivo* study, a specific deletion of NF- κ B (p65) by siRNA was not performed, because we considered that transient deletion of p65 protein does not

reflect the same result of DHMEQ-administered cells. Additionally, we could not clarify whether the DHMEQ effect on integrins is unique to the integrin pathway or concomitant with other phenomenon such as apoptosis. Further studies are required to clarify the involvement of integrins or other molecules in the anti-adhesive effect of DHMEQ against cancer cells. We believe that NF- κ B inhibitors such as DHMEQ may be potential therapeutic options to prevent gastric cancer progression during peri-operative periods.

Acknowledgments

This study were supported by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO) and by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (#17390357 and #19659317 to M.O., # 21390369 to T.K.). We also thank Dr M. Takigahira (Section for Studies on Metastasis, National Cancer Center Research Institute, Chuo-ku, Tokyo, Japan) for her excellent technical support for constructing the 44As3Luc cells, Ms N. Kobayashi (Department of General Surgery, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan) for performing the real-time PCR assay and Dr H. Maeda (Creative Research Institution, Hokkaido University, Sapporo, Japan) for processing the samples for SEM.

Disclosure Statement

The authors have no conflict of interest.

References

- Sasaki M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 274s–5s.
- Schott A, Vogel I, Krueger U *et al.* Isolated tumor cells are frequently detectable in the peritoneal cavity of gastric and colorectal cancer patients and serve as a new prognostic marker. *Ann Surg* 1998; **227**: 372–9.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O *et al.* Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; **88**: 358–63.
- Kimura A, Koga S, Kudoh H, Iitsuka Y. Peritoneal mesothelial cell injury factors in rat cancerous ascites. *Cancer Res* 1985; **45**: 4330–3.
- Yonemura Y, Endo Y, Obata T, Sasaki T. Recent advances in the treatment of peritoneal dissemination of gastrointestinal cancers by nucleoside antimetabolites. *Cancer Sci* 2007; **98**: 11–8.
- Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, Cho S, Centonze VE, Bonewald LF, Schenken RS. Composition of the extracellular matrix of the peritoneum. *J Soc Gynecol Invest* 2001; **8**: 299–304.
- Lessan K, Aguiar DJ, Oegema T, Siebenson L, Skubitz AP. CD44 and beta1 integrin mediate ovarian carcinoma cell adhesion to peritoneal mesothelial cells. *Am J Pathol* 1999; **154**: 1525–37.
- Ruoslahti E, Giancotti FG. Integrins and tumor cell dissemination. *Cancer Cells* 1989; **1**: 119–26.
- Hehlgans S, Haase M, Cordes N. Signalling via integrins: implications for cell survival and anticancer strategies. *Biochim Biophys Acta* 2007; **1775**: 163–80.
- Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; **69**: 11–25.
- Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, Inoue T, Sowa M. Role of alpha 2 beta 1- and alpha 3 beta 1-integrin in the peritoneal implantation of scirrhous gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1996; **74**: 1406–12.
- Takatsuki H, Komatsu S, Sano R, Takada Y, Tsuji T. Adhesion of gastric carcinoma cells to peritoneum mediated by alpha3beta1 integrin (VLA-3). *Cancer Res* 2004; **64**: 6065–70.
- Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986; **46**: 705–16.
- Berkholtz CB, Lai BE, Woodruff TK, Shea LD. Distribution of extracellular matrix proteins type I collagen, type IV collagen, fibronectin, and laminin in mouse folliculogenesis. *Histochem Cell Biol* 2006; **126**: 583–92.
- Verma IM, Stevenson JK, Schwarz EM, Van Antwerp D, Miyamoto S. Rel/NF-kappa B/I kappa B family: intimate tales of association and dissociation. *Genes Dev* 1995; **9**: 2723–35.
- Donnellan R, Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia. *Mol Pathol* 1998; **51**: 1–7.

- Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; **25**: 280–8.
- Karin M, Cao Y, Greten FR, Li ZW. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**: 301–10.
- Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins – suppressors of apoptosis. *Genes Dev* 1999; **13**: 239–52.
- Tergaonkar V, Pando M, Vafa O, Wahl G, Verma I. p53 stabilization is decreased upon NFkappaB activation: a role for NFkappaB in acquisition of resistance to chemotherapy. *Cancer Cell* 2002; **1**: 493–503.
- Huang S, Robinson JB, Deguzman A, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of nuclear factor-kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res* 2000; **60**: 5334–9.
- Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Nuclear factor-inducing kinase plays a crucial role in osteopontin-induced MAPK/IkappaBalpha kinase-dependent nuclear factor kappaB-mediated promatrix metalloproteinase-9 activation. *J Biol Chem* 2004; **279**: 38921–35.
- Bentires-Alj M, Barbu V, Fillet M *et al.* NF-kappaB transcription factor induces drug resistance through MDR1 expression in cancer cells. *Oncogene* 2003; **22**: 90–7.
- Ariga A, Namekawa J, Matsumoto N, Inoue J, Umezawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear translocation and activation of NF-kappa B by dehydroxymethyldeoxyquinomicin. *J Biol Chem* 2002; **277**: 24625–30.
- Yamamoto M, Horie R, Takeiri M, Kozawa I, Umezawa K. Inactivation of NF-kappaB Components by Covalent Binding of (–)-Dehydroxymethyldeoxyquinomicin to Specific Cysteine Residues. *J Med Chem* 2008; **51**: 5780–8.
- Watanabe M, Ohsugi T, Shoda M *et al.* Dual targeting of transformed and untransformed HTLV-1-infected T cells by DHMEQ, a potent and selective inhibitor of NF-kappaB, as a strategy for chemoprevention and therapy of adult T-cell leukemia. *Blood* 2005; **106**: 2462–71.
- Starenki DV, Namba H, Saenko VA *et al.* Induction of thyroid cancer cell apoptosis by a novel nuclear factor kappaB inhibitor, dehydroxymethyldeoxyquinomicin. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 6821–9.
- Tatetsu H, Okuno Y, Nakamura M *et al.* Dehydroxymethyldeoxyquinomicin, a novel nuclear factor-kappaB inhibitor, induces apoptosis in multiple myeloma cells in an IkappaBalpha-independent manner. *Mol Cancer Ther* 2005; **4**: 1114–20.
- Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J *et al.* Suppression of hormone-refractory prostate cancer by a novel nuclear factor kappaB inhibitor in nude mice. *Cancer Res* 2003; **63**: 107–10.
- Nishimura D, Ishikawa H, Matsumoto K *et al.* DHMEQ, a novel NF-kappaB inhibitor, induces apoptosis and cell-cycle arrest in human hepatoma cells. *Int J Oncol* 2006; **29**: 713–9.

- 31 Matsumoto G, Namekawa J, Muta M *et al.* Targeting of nuclear factor kappaB Pathways by dehydroxymethyllepoxyquinomicin, a novel inhibitor of breast carcinomas: antitumor and antiangiogenic potential in vivo. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 1287–93.
- 32 Matsumoto G, Muta M, Umezawa K *et al.* Enhancement of the caspase-independent apoptotic sensitivity of pancreatic cancer cells by DHMEQ, an NF-kappaB inhibitor. *Int J Oncol* 2005; **27**: 1247–55.
- 33 Dabaghmanesh N, Matsubara A, Miyake A *et al.* Transient inhibition of NF-kappaB by DHMEQ induces cell death of primary effusion lymphoma without HHV-8 reactivation. *Cancer Sci* 2009; **100**: 737–46.
- 34 Yanagihara K, Takigahira M, Takeshita F *et al.* A photon counting technique for quantitatively evaluating progression of peritoneal tumor dissemination. *Cancer Res* 2006; **66**: 7532–9.
- 35 Nakanishi C, Toi M. Nuclear factor-kappaB inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2005; **5**: 297–309.
- 36 Mabuchi S, Ohmichi M, Nishio Y *et al.* Inhibition of inhibitor of nuclear factor-kappaB phosphorylation increases the efficacy of paclitaxel in in vitro and in vivo ovarian cancer models. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 7645–54.
- 37 Nakahara C, Nakamura K, Yamanaka N *et al.* Cyclosporin-A enhances docetaxel-induced apoptosis through inhibition of nuclear factor-kappaB activation in human gastric carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 5409–16.
- 38 Shao M, Cao L, Shen C *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition and ovarian tumor progression induced by tissue transglutaminase. *Cancer Res* 2009; **69**: 9192–201.
- 39 Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K *et al.* Nuclear factor-kappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Cancer Res* 2001; **7**: 4136–42.
- 40 Pontes-Junior J, Reis ST, de Oliveira LC *et al.* Association between integrin expression and prognosis in localized prostate cancer. *Prostate* 2010; **70**: 1189–95.
- 41 Dingemans AM, van den Boogaart V, Vosse BA, van Suylen RJ, Griffioen AW, Thijssen VL. Integrin expression profiling identifies integrin alpha5 and beta1 as prognostic factors in early stage non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2010; **9**: 152.
- 42 Takayama N, Arima S, Haraoka S, Kotho T, Futami K, Iwashita A. Relationship between the expression of adhesion molecules in primary esophageal squamous cell carcinoma and metastatic lymph nodes. *Anticancer Res* 2003; **23**: 4435–42.
- 43 Oosterling SJ, van der Bij GJ, Bogels M *et al.* Anti-beta1 integrin antibody reduces surgery-induced adhesion of colon carcinoma cells to traumatized peritoneal surfaces. *Ann Surg* 2008; **247**: 85–94.
- 44 Fishman DA, Kearns A, Chilukuri K *et al.* Metastatic dissemination of human ovarian epithelial carcinoma is promoted by alpha2beta1-integrin-mediated interaction with type I collagen. *Invasion Metastasis* 1998; **18**: 15–26.
- 45 Kawamura T, Endo Y, Yonemura Y *et al.* Significance of integrin alpha2/beta1 in peritoneal dissemination of a human gastric cancer xenograft model. *Int J Oncol* 2001; **18**: 809–15.
- 46 Matsuoka T, Yashiro M, Nishimura S *et al.* Increased expression of alpha2beta1-integrin in the peritoneal dissemination of human gastric carcinoma. *Int J Mol Med* 2000; **5**: 21–5.
- 47 Jiang Y, Cui L, Yie TA, Rom WN, Cheng H, Tchou-Wong KM. Inhibition of anchorage-independent growth and lung metastasis of A549 lung carcinoma cells by IkappaBbeta. *Oncogene* 2001; **20**: 2254–63.
- 48 Scaife CL, Kuang J, Wills JC *et al.* Nuclear factor kappaB inhibitors induce adhesion-dependent colon cancer apoptosis: implications for metastasis. *Cancer Res* 2002; **62**: 6870–8.

乳癌の予防

高橋将人*

abstract

乳癌は本邦でも女性にとって最も罹患する可能性の高い悪性腫瘍となった。本稿では乳癌の予防の科学的根拠について検証する。出産経験がない、もしくは初産年齢が遅く授乳経験がないなどの場合は発症リスクが高くなる。ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT) の中止勧告により米国では乳癌罹患率が減少した。女性ホルモンは発症リスクに密接に関連している。一次予防に関して、アルコール、大豆食品、緑黄色野菜、肥満などが疫学的に検討され、确实 (convincing)、ほぼ确实 (probable)、証拠不十分 (limited-no conclusion) などに分類される。乳癌の発症リスクが高い場合は、欧米では化学予防が考慮される。化学予防について科学的に検証された薬剤は、タモキシフェンとラロキシフェンである。BRCA1/2遺伝子変異がある女性に対し、NCCNのガイドラインはMRIを含めたスクリーニングプログラムの提示や化学予防についての説明、またケースに応じてリスク低減乳房切除の選択肢について話し合いカウンセリングする必要性を指摘している。

I はじめに

乳癌は1998年より欧米諸国と同様に本邦でも女性にとって最も罹患する可能性の高い悪性腫瘍となった。2006年に制定されたがん対策基本法には、基本的施策として、①がんの予防および早期発見の推進、②がん医療の均てん化促進、③がん研究の促進の3つが記述されている¹⁾。増加する乳癌への対策に関してはそのどれもが重要であるが、科学的根拠をもって乳癌の予防について語られることは本邦では残念ながら少ない。本稿では、乳癌の発症リスクにかかわる因子につき分析し、一次予防として食生活やライフスタイルが与える影響について考察する。また、遺伝性乳癌の現状とフォローアップの方針について述べるとともに、乳癌発症ハイリスクの女性に対する化学予防のエビデンスについて検証する。

II 乳癌の発症リスク分析

乳癌の予防を考えるうえで発症リスクにかかわる因子につき検討することは大切である。これらのリスク因子のうち、人為的にコントロールできるものが、一次予防に関連することになる。また、コントロールできないリスク因子でも、その分析 (例えば乳癌家族歴のあること、とりわけBRCA1/2などの遺伝子変異を保有する場合) は、二次予防として早期発見のための検診の実施計画や化学予防導入の必要性の判定に活かすことができる。

エストロゲンが乳腺組織の形成に非常に重要な役割を果たしているだけでなく、乳癌の発症に深く影響していることは疫学的にも認められている²⁾。2008年版の乳癌診療ガイドライン⑤疫学・予防³⁾によると、乳癌発症リスクに确实 (convincing) な因

* 北海道がんセンター乳癌外科医長

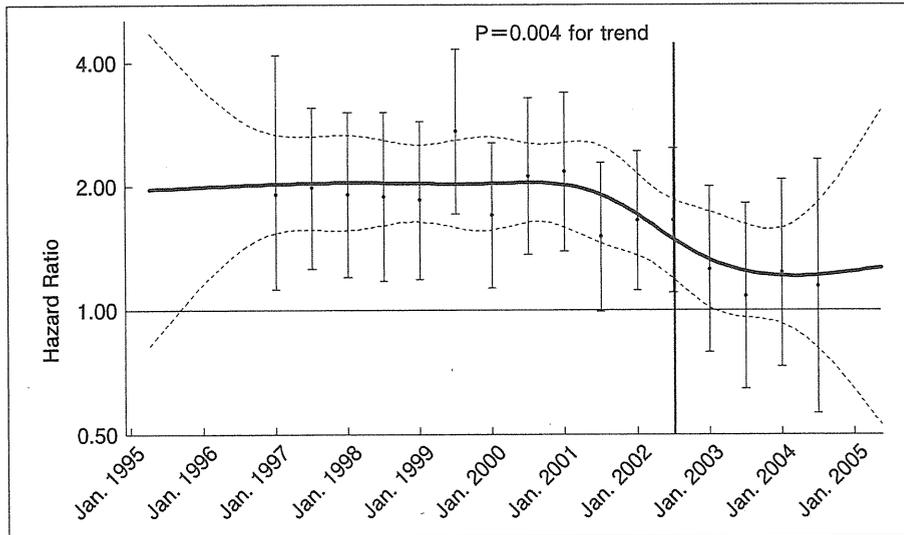


図1 WHI観察研究の乳癌発症率の推移
〔参考文献4〕より引用改変〕

子として、出産経験がないこと、出産経験があっても初産年齢が遅い場合（35歳以降）、授乳経験がないこと、授乳経験があってもその期間が短い場合は、乳癌の発症リスクが高くなることが証明されている。近年、出産数の低下が社会問題化しているが、乳癌発症を予防するという観点からも、出産および授乳による保育は非常に重要である。また、ほぼ確実（probable）な因子として初経年齢の低下があり、可能性がある（limited-suggestive）因子として、閉経年齢の高齢化が挙げられている。これらは女性ホルモンに曝露される期間が長いと乳癌リスクが上昇することを示している。2002年のWomen's Health Initiative（WHI）の中間報告では、予想される乳癌発症水準を超えたため、このホルモン補充療法（hormone replacement therapy：HRT）の大規模前向き臨床試験の中止が勧告された。米国では2003年以降乳癌の罹患数が減少しているが、これにはHRTの中止が深くかかわっている可能性がある（図1）⁴⁾。

乳癌の一次予防

生活習慣の違いが乳癌発症に影響するかどうかを知ることは、予防を考えるうえで非常に重要である。これらの因子を医療者側は軽視しがちであるが、乳癌発症後の治療対策に匹敵する非常に重要な事項である。

アルコールの摂取であるが、World Cancer Research Fund（WCRF）が多くの研究をレビューし、アルコール飲料の摂取が用量依存的に乳癌の発症率を高めることは確実である（convincing）と発表している⁵⁾。一方、厚生労働省研究班の本邦における疫学研究レビューではデータ不十分とされている。2008年版の乳癌診療ガイドラインではこれらの両者の結論を総合し、アルコール摂取と乳癌発症の関連はほぼ確実（probable）と結論づけている。用量反応関係は明瞭で閾値が認められないことから、日本酒で一日何合以上が危険などとの結論は出せない。

脂肪の食事摂取に関してはWCRFの報告では証拠不十分で乳癌リスクを増加させるかどうか結論は得られていない（limited-no conclusion）。また、緑黄色野菜・果物の摂取に関してはその摂取が乳癌発症のリスク低減にかかわっているという報告と関係ないという報告がある。これは単独ではそれほど強い因子ではないが、肥満などほかの因子との関連が影響しているかもしれない。

日本人と欧米人の乳癌発症率の違いから大豆の摂取量と乳癌のリスク低減との関係が注目されている。大豆に含まれるイソフラボンはエストロゲンと構造が似ているところから、ホルモンにかかわる修飾が乳癌発症予防の機序として考えられた。しかし、現時点では大豆摂取量が乳癌の発症と関連があるとす

る確かな証拠は得られていない。緑茶についても日本人の摂取量が多いということで注目されたが、最近の研究ではその乳癌発症抑制効果は否定された。これ以外の食生活の因子として、10代のころから乳酸菌シロタ株を含む飲料を日常的に摂取している女性で乳癌リスクを減らせる可能性があるとして、2009年のサンアントニオ乳癌シンポジウムで報告され話題となった。

肥満に関しては、閉経前と閉経後においてその評価が全く異なる。すなわち、閉経前女性は肥満が乳癌のリスクを減少させることはほぼ確実 (probable) であるが、閉経後女性では逆に肥満が乳癌のリスクを増加させることが、多くの研究で確実性が証明されている (convincing)。肥満が閉経前女性に及ぼす乳癌抑制効果に関してはその機序は明らかではないが、閉経後女性においては、肥満は血液中を循環するエストロゲンホルモンの濃度を上昇させ、発癌を促進することが多くの基礎的な研究により示されている。やせすぎ、太りすぎではなく適度な体重を保つことが乳癌予防には重要である。

適度な運動であるが、発症頻度との関連の研究としては職業、交通手段、家庭での活動、余暇の時間などに分類され検討されている。多くの研究により閉経前乳癌の発症予防に対する効果には一定の見解が得られていないが、運動により閉経後乳癌の発症が抑えられることはほぼ確実 (probable) である。このメカニズムは諸説あるが、リスク因子として前述した肥満の改善などが見込まれるほかにも、脂質代謝、性ホルモンやインスリン調節因子、免疫調節能の改善などが乳癌発症予防に関連していると考えられている。

乳癌発症の一次予防のポイントとしては、個々の食生活の因子も大切だが、バランスのとれた食事を摂取し、適度に運動を行い適正な体重を保つということになる。これは、乳癌以外のあらゆる生活習慣病の予防と重なる。

IV 乳癌の化学予防

化学予防が行われる場合は、薬剤長期投与の有害性を考慮する必要があるため、対象女性の乳癌発症

リスクとその薬剤がもたらす予防効果による有用性が正確に判定されなければならない。対象者がある期間内もしくは生涯にどの程度乳癌を発症する可能性があるのかを正確に判定するツールとして、Gailモデルが知られている⁶⁾。疫学的リスク因子を検証したBreast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) のデータに基づき、年齢、第一度近親者の乳癌患者数、初経年齢、第一子出産年齢、乳房生検回数、異型乳管過形成 (atypical ductal hyperplasia: ADH) または非浸潤性小葉癌 (lobular carcinoma in situ: LCIS) の存在の有無から今後5年間および生涯の乳癌発症リスクが計算される。

乳癌の化学予防について初めて明らかにされた薬剤は、現在治療でも使用されるタモキシフェンである。NSABP-P-1 trialでは、5年のGailリスクモデルにて1.67%以上のリスクがあるとされるか、以前の生検にてLCISの診断既往のある女性13,388人を対象に、タモキシフェンを5~8年間投与した群とプラセボを投与した群で乳癌発症率を比較した。タモキシフェンの投与により、浸潤性乳管癌の発症リスクは49%減少し、非浸潤性乳管癌の発症リスクは50%抑制された。この乳癌発症抑制はER陽性乳癌に限定しており、ER陰性乳癌の発症は差がなかった。一方、有害事象に関しては子宮内膜癌 (HR 2.53)、および肺梗塞 (HR 2.53) をタモキシフェン群に多く認めた。それ以外のtrialとしては、International Breast Cancer Intervention Study- I (IBIS- I)、Royal Marsden trial, Italian trialなどが行われている。IBIS- I trialではNSABP-P-1 trialと同様、タモキシフェンによるER陽性乳癌の発症の予防が確認されたが、遺伝性乳癌が多く含まれているRoyal Marsden trialやItalian trialでは乳癌発症予防効果は確認されなかった。これらの4つのtrialを合計した35,525人を対象としてメタアナリシスをする、タモキシフェンの投与により、浸潤性乳管癌の発症を33%抑制することが確認された (HR 0.67 95% CI: 0.52~0.86)。

タモキシフェン以外の薬剤として、骨粗鬆症の治療にも用いられるラロキシフェンが挙げられる。プラセボに対するラロキシフェンの乳癌発症予防効果はMultiple Outcome of Raloxifen Evaluation

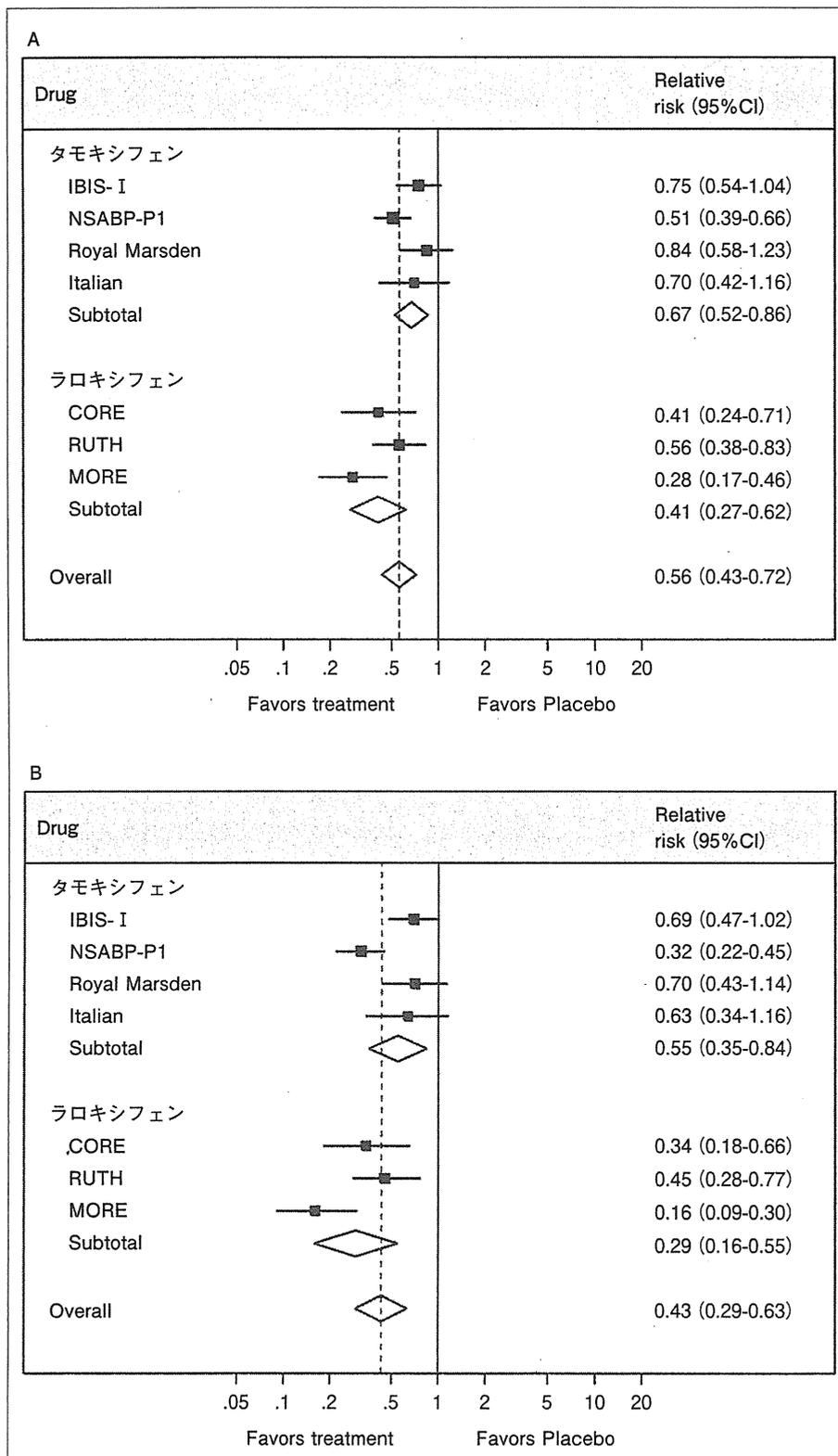


図2
乳癌の化学予防研究のまとめ
フォレストプロット：この図では
個々の試験のオッズ比がその信頼
区間とともに描出されている。黒
四角はタモキシフェンまたはラロ
キシフェンとプラセボとのオッズ
比の点を示し、その大きさにより
研究の重みが示されている。また、
水平線は95%の信頼区間を表わす。
A：全浸潤性乳癌の発症率
B：ER陽性乳癌発症率
〔参考文献7〕より引用改変〕

(MORE) trial, Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) trial, Raloxifene Use for the Heart (RUTH) trialなどにて検証されている。これらの試験のメタアナリシスでは、ラロキシフェンの投与により浸潤性乳癌の発症を59%抑制することが確認された。ラロキシフェンの投与により子宮内膜癌の発生頻度は上昇しなかったが、深部静脈血栓症はラロキシフェン群で増加していた(図2)⁷⁾。

タモキシフェンとラロキシフェンの乳癌予防効果を直接比較する試験(NSABP P-2: STAR) trialが行われたが、両者間の乳癌予防効果に差は認めなかった(HR 1.02 95%CI: 0.82~1.28)。

これ以外に有望な薬剤としてアロマターゼ阻害薬が挙げられる。IBIS-II trialでは、アナストロゾールの効果、MAP-3 trialではエキセメスタンの乳癌予防効果について検証される予定であるが、まだ結果は発表されていない。予防効果とともに有害性に関する報告も注目されている。

V 遺伝性乳癌について

乳癌患者の家族歴を調査すると、第一度近親者の8~16%に家族歴があることが報告されている。生殖細胞系列にBRCA1またはBRCA2遺伝子の病的変異が認められる可能性は、家族歴のある乳癌の26.7%に認められる。以前は本邦の遺伝性乳癌の頻度は欧米に比べて低いと思われていたが、そうではないことがわかってきた⁸⁾。生殖細胞系列にBRCA1/2の遺伝子変異をもつ場合の生涯の乳癌発生リスクは50~85%ときわめて高く、救命のために、乳癌の一次予防、早期発見早期治療のための二次予防としての検診プログラム、またタモキシフェンによる化学予防、また究極の乳癌予防方法である予防的乳房切除についても欧米では検証されている。NCCNのガイドラインでは、遺伝性乳癌の発症年齢が通常の散発性乳癌よりも若年傾向があることから、月に1回の自己検診を18歳から、25歳からは6カ月に1回の視触診を開始、マンモグラフィとMRIを年1回行うことを奨励している。化学予防の項でも述べたが、米国では、タモキシフェンをリスクの高い女性に対して使用することが承認されている。BRCA1/2遺伝子変異を

保有している方に対するメタアナリシスでは、その予防効果はBRCA1遺伝子変異保有者で13%、BRCA2遺伝子変異保有者で27%であった。この予防効果の違いとして、BRCA1変異乳癌はtriple negative (ER-, PgR-, HER2-)という特徴があるのに対して、BRCA2変異乳癌には病理学的特徴が認められないことに起因するのかもしれない。しかし、これらのデータは欧米でもまだ未成熟であり、本邦でも今後検証されるべき課題であるといえる。

BRCA1/2遺伝子変異がある女性を対象に、予防的両側乳房切除を行った場合の乳癌発症リスクを検証したところ、5.3年の平均観察期間で予防的乳房切除を受けなかった女性の48.7%に乳癌が発症したのに対して、予防的乳房切除を受けた女性の群では1.9%の発症にとどまり、そのリスク減少率は90%であることが報告された⁹⁾。これらの結果に基づき、NCCNのガイドラインでは、BRCA1/2の遺伝子変異がある場合、ケースに応じてリスク低減乳房切除の選択肢について話し合い、カウンセリングをする必要性を指摘している。

VI おわりに

残念ながら現時点でこれを行えば絶対に乳癌に罹患しないという方法は存在しない。しかしながら、増え続ける乳癌死亡率を低下させるためには、乳癌検診率を向上させることを含め、一次予防、二次予防などを科学的根拠に基づき啓発していくことが大切である。

参考文献

- 1) がん対策基本法(平成十八年六月二十三日法律第九十八号)
- 2) Osborne MP, Boolbol SK: Breast Anatomy and Development, Diseases of the Breast. 4th ed, by Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al, p1-28, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2009
- 3) 日本乳癌学会(編): 乳癌診療ガイドライン⑤疫学・予防 2008年版, 金原出版, 東京, 2008
- 4) Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al: Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. N Engl J Med 360: 573-587, 2009
- 5) Norat T, Chan D, Lau R, et al: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Report 2008

- 6) Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al : Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* **81** : 1879-1886, 1989
- 7) Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al : Prevention of breast cancer in postmenopausal women : approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* **101** : 384-398, 2009
- 8) Sugano K, Nakamura S, Ando J, et al : Cross-sectional analysis of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Japanese patients suspected to have hereditary breast/ovarian cancer. *Cancer Sci* **99** : 1967-1976, 2008
- 9) Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al : Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* **22** : 1055-1062, 2004

特集

乳がん

術前化学療法*

高橋 将人**

Key Words : neoadjuvant chemotherapy, pCR, intrinsic subtype, targeted therapy

はじめに

術前化学療法は、広範な皮膚や胸壁に直接浸潤があるような局所進行乳がんや、そのままでは手術不能な炎症性乳がんに対して、down stagingで手術を可能にすることを目的として施行されてきた。乳がん化学療法におけるアンストラサイクリン系薬剤の普及とタキサン系薬剤の登場により治療成績が向上し、手術可能な浸潤性乳がんに対しても、乳房温存療法ができない場合に、より整容性の高い温存手術を達成することを目的に術前化学療法が考慮されるようになってきた。

多遺伝子解析技術の発展により、乳がんは腫瘍生物学的に異なったサブタイプ(intrinsic subtype)に分類されることが明らかとなった。ホルモン受容体の発現やHER2(human epidermal growth factor receptor type 2)状況などから、化学療法が奏効しやすい症例と奏効しにくい症例がある程度予測可能となり、組織障害活性を第一の指標としてレジメンを検討していた時代から、生物学的特性を考慮に入れ、治療ターゲットを十分に意識した術前療法のレジメンを検討する時代に入った。

術前化学療法の目的

術前化学療法は有用な治療選択肢の1つであるが、実施にあたってはその目的が明確化されなければならない。手術不能な進行乳がんや、炎症性乳がんにおいて術前化学療法が生存率を改善することは証明されていないが、治療効果のある症例は、より良好なQOL(quality of life)を確保できることが明らかであるので、標準的な治療法として扱うことは問題ない。一方、手術可能な浸潤性乳がんにおいては、手術先行した場合と術前化学療法を行った場合のメリット・デメリットを十分に検討し導入する必要がある。

乳房切除術と乳房温存術が、現在乳がんに対する標準術式になっている。厚生労働省霞班の研究でまとめられた「乳房温存療法のガイドライン」によると、良好な整容性が保たれるのであれば、4 cmまでの腫瘍径の症例が許容されるが、温存療法の適応となる腫瘍径は3 cm以下の症例が推奨されている¹⁾。乳房切除術によって手術は可能であるが、乳房温存術の適応から外れる症例に対して、術前化学療法を行うことで乳房温存術が可能となることがある。NSABP B-18試験は、1,523人の登録患者に対して、アンストラサイクリン系薬剤であるAC(doxorubicin, cyclophosphamide)療法を術前または術後に実施したランダム化比較試験である²⁾(図1)。これによると、術前AC実施群の乳房温存率が67%であったのに対し、術後AC実施

* Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.

** Masato TAKAHASHI, M.D., Ph.D.: 北海道がんセンター乳腺外科〔〒003-0804 札幌市白石区菊水四条2-3-54〕; Department of Breast Surgery, Hokkaido Cancer Center, Sapporo 003-0804, JAPAN

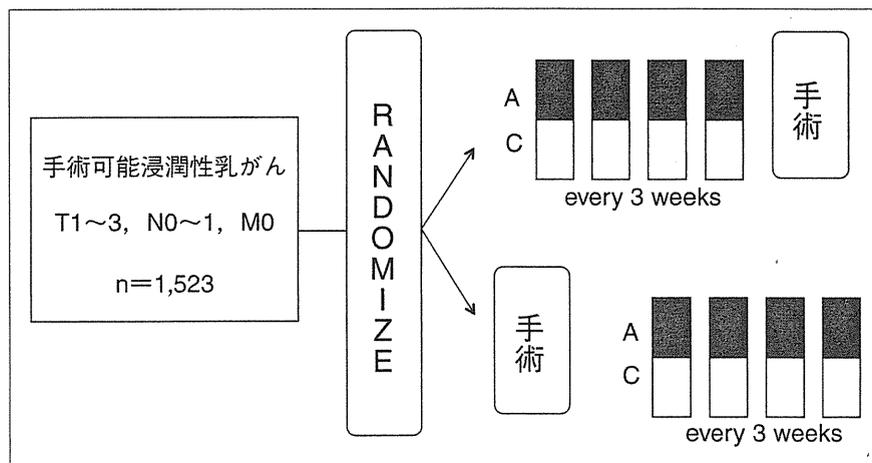


図1 NSABP B-18

A : doxorubicin 60mg/m², C : cyclophosphamide 600mg/m²

群の乳房温存率は60%であり，術前療法群において有意に温存率が高かった($P=0.002$)。また，術前後のFEC(5FU, epirubicin, cyclophosphamide)療法を比較したEORTC10902試験においても，術前投与群において乳房切除予定患者の23%に乳房温存術が可能となった³⁾。NSABP B-27試験などの乳房温存向上効果が確認できなかった試験も存在するが，European cooperative trial in operable breast cancer(ECTO)やGerman Breast Group(GBG)の研究などでは，術前化学療法が温存率を向上しており，メタアナリシスで術前化学療法により乳房温存率が高まることが証明された。

病理組織の詳細な検討や多遺伝子発現分析などにより，ある程度の化学療法感受性は同定可能となったが，レジメン選択の指標となるような化学療法効果予測因子はまだ不明なことが多い。術前化学療法においては選択した化学療法のレジメンの効果が，治療経過中においても効果判定可能であることが大きなメリットである。化学療法に関しては，副作用などの影響から患者はネガティブな気持ちを持つことも多い。乳がんの術前化学療法では，その治療効果が患者にも実感されることから，治療の完遂率が高くなる傾向にある。また，各種バイオマーカーと治療効果が関連して解析可能なため，治療効果予測因子のトランスレーショナル研究への貢献も大きい。

術前化学療法と術後化学療法の予後に対する影響

術前治療と術後治療の予後に対する影響を検証することは重要である。NSABP B-18では，試験実施当時の標準治療であるAC療法の術前実施と術後実施を比較した結果，9年のフォローでDFS(disease-free survival)，OS(overall survival)において術前化学療法群と術後化学療法群に予後の差を認めなかった²⁾。また，NSABP B-27は術前AC 4サイクル群，術前AC 4サイクル+ドセタキセル 4サイクル群，術前AC 4サイクル行い手術し，その後ドセタキセルを4サイクル行う3群のランダム化比較試験であるが，化学療法の術前後の投与方法の違いによるDFS, OSの有意な差は認めなかった⁴⁾(図2, 3)。このほかにも術前術後の化学療法の効果を比較する多くの臨床試験が実施され，メタアナリシスにより術前化学療法は術後化学療法と同等の生存率が得られることが証明された。したがって，術後化学療法を行う必要のある症例は，術前化学療法を考慮してもよいといえる。

術前化学療法の施行によって，治療効果が顕著なものは，病理学的にがんが完全消失(pathological CR; pCR)する。全症例の解析により術前術後の治療により予後は変わらなかったが，pCRの得られた症例はそれ以外の症例と比較して，NSABP B-18ではハザード比(HR)=0.32($P<0.0001$)，NSABP B-27ではHR

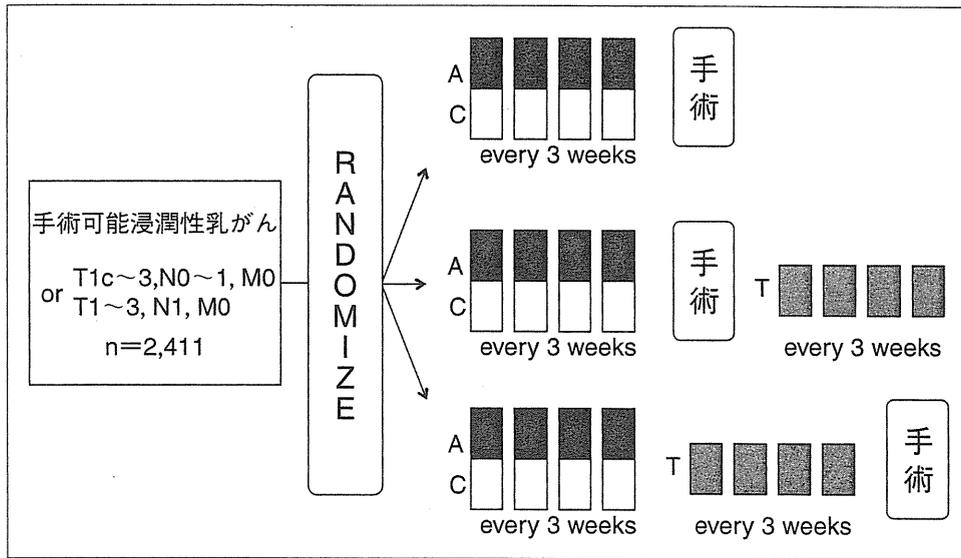


図2 NSABP B-27

A : doxorubicin 60mg/m², C : cyclophosphamide 600mg/m², T : docetaxel 100mg/m²

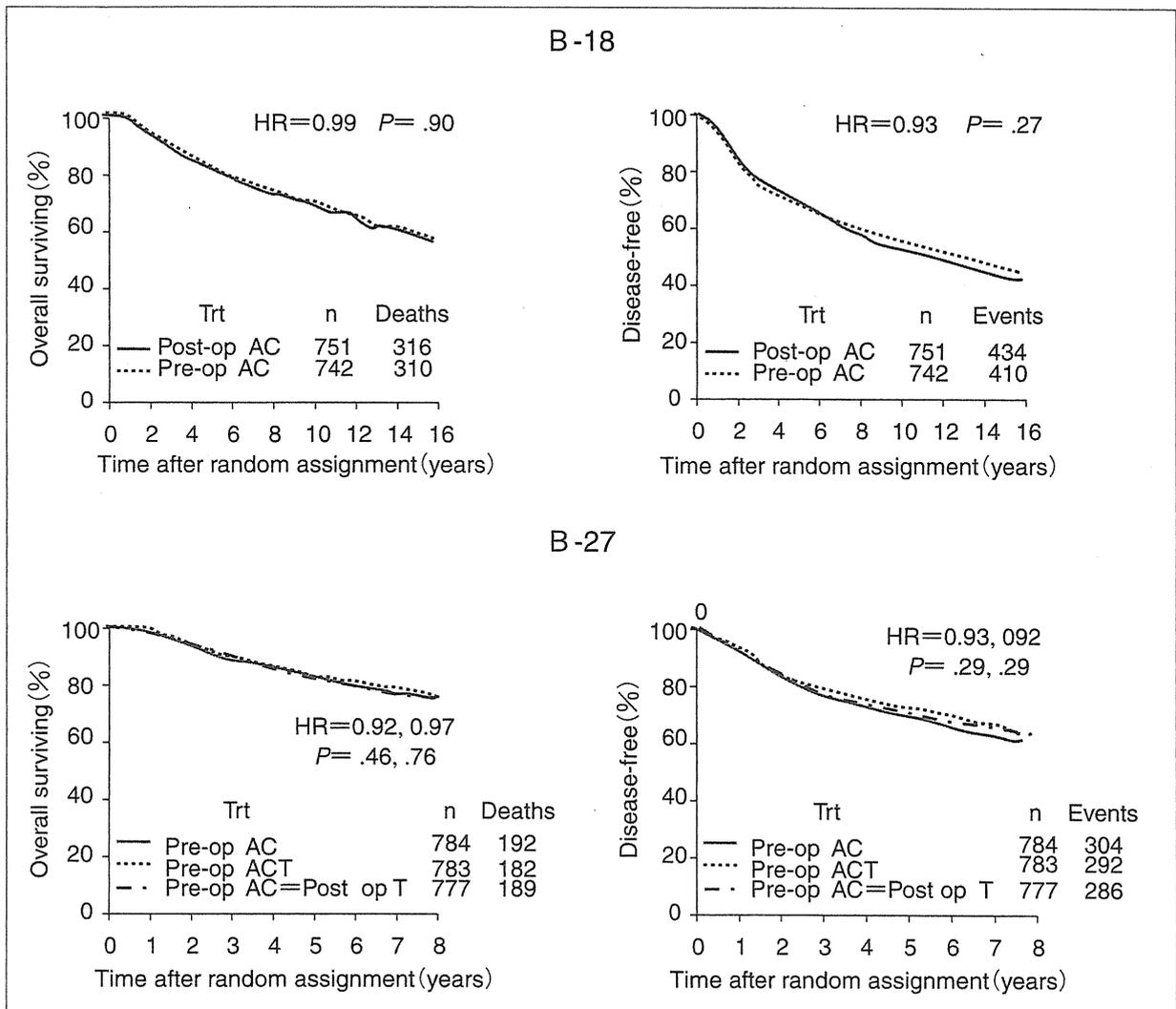


図3 OS and DFS in NSABP B-18 and B-27

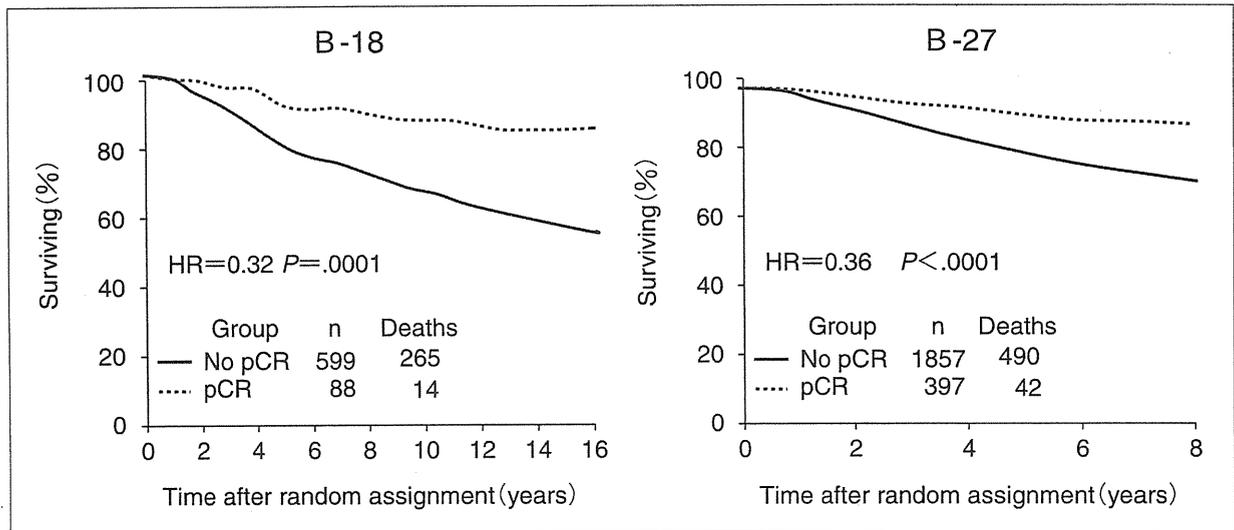


図4 pCRとno pCRの予後

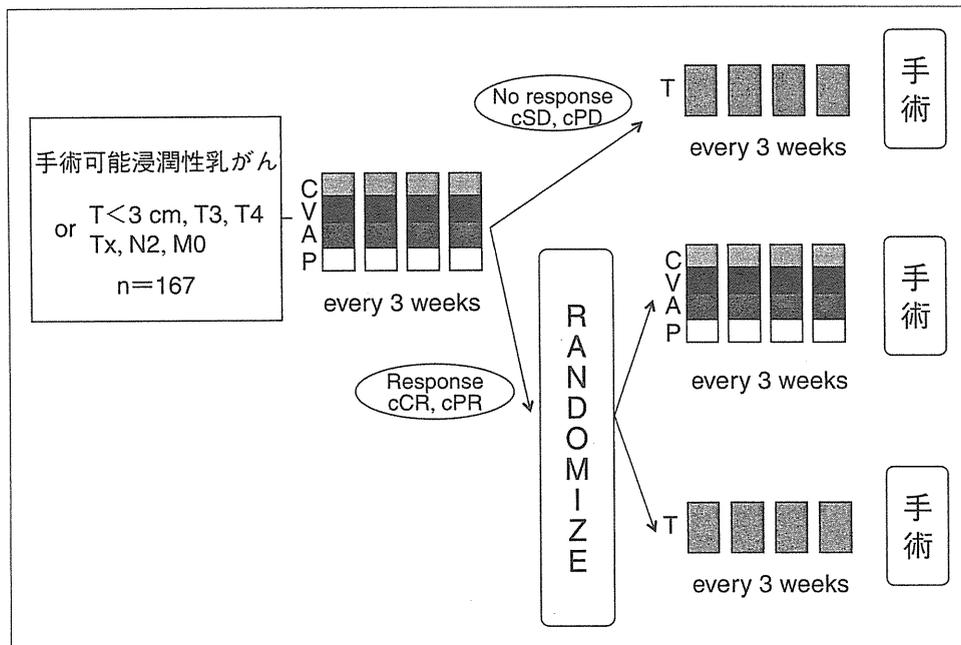


図5 Aberdeen

C : cyclophosphamide 1,000mg/m², V : vincristine 1.5mg/m², A : doxorubicin 50mg/m², P : prednisolone 40mg, T : docetaxel 100mg/m²

=0.36 (P<0.0001) で生存率が良好であることが判明した(図4)。

pCRのサロゲートマーカーとしての位置づけ

pCRはDFSとOSと良好に関連することから、新治療のサロゲートマーカーとして検討されるようになった。Aberdeen試験では、CVAP 4サイクルに引き続きドセタキセル 4サイクルの順次投与を行うと、CVAP 8サイクルと比較してpCR

が得られる割合が高く(34% vs. 16%)、アンスラサイクリン奏効症例においても、アンスラサイクリンとタキサンの順次投与の有用性が証明された⁵⁾(図5)。また、GEPR-DUO試験では、アンスラサイクリンとタキサン順次投与(AC→ドセタキセル)と同時投与(A+ドセタキセル)を比較したが、順次投与群が同時投与群よりpCR率で勝っていた(34% vs. 16%)⁶⁾。このように、高いpCR率を追求した新規レジメンの開発が進められるようになった。

しかしながら、多くの臨床試験の結果が発表されるにつれ、pCRをめぐる問題点もしだいに明らかになってきた。まず第一に、pCRの定義であるが、各臨床試験によりpCRの定義に違いがあることに注意する必要がある。狭義の定義では「乳房およびリンパ節の癌細胞がすべて病理学的に消失したもの」とされるが、DFSやOSに関連しないことから乳管内病変の遺残も許容する試験も多く存在する。また、試験によっては、リンパ節の遺残病変はpCRの判定に関与しないものもあるが、リンパ節に転移があった場合は予後が悪いので、pCRの定義内であったとしても遺残病変ありと判定されるべきである。このように、pCRの定義は試験により統一されていないので、複数の試験間でpCR率を指標に化学療法の効果を推測する場合、pCRの定義が同一であることを確認する必要がある。

pCRに関しては、研究成果の蓄積によりpCRと関連する因子がわかってきた。腫瘍径、組織型(ductal>lobular)、intrinsic subtype(basal-like, HER2 enrich>luminal)、ホルモン受容体(negative>positive)、grade(high>low)などがpCRと関連する因子として確認されてきた。Rouzierらは、ホルモン受容体やグレードなどのデータを用いて、pCRを予測するノモグラムを報告している⁷⁾。また、最近microarrayによるintrinsic subtypeが予後と関連することが示されている。しかし、ここでわれわれは大きな矛盾に遭遇することになる。ホルモン受容体陰性症例はpCRが得られやすく、また、pCRが得られた症例はpCRが得られなかった症例と比較して確かに予後が良好である。一方、ホルモン受容体陽性症例はpCRが得られにくく、pCR予後サロゲート理論から推察すると予後不良と思われるが、実際にはホルモン受容体陰性症例より予後は良好なのである。pCRと判定された症例が全例再発しないというわけではないし、pCRと判定されなかった症例が全例再発するわけではない。pCRはER陰性、HER2陰性の乳がんの予後の指標となるが、ホルモン受容体陽性乳がんの予後指標にはならない。また、HER2陽性乳がんは抗HER2療法と化学療法の併用により高いpCRが得られるが、上乗せされたpCRの率がそのまま予後に反映されるかどうかは注意深く見守る必要がある。

HER2陽性乳がんに対する治療

HER2陽性乳がんに対して多くのphase II研究が術前化学療法にトラスツズマブを加えることで高いpCRを得ている。MDアンダーソンのグループは、パクリタキセル+FECにトラスツズマブを加える群と加えない群を比較するランダム化phase III研究を施行した。42症例が登録された中間解析の段階で、pCRの頻度は化学療法単独群が26.3%であったのに対し、トラスツズマブを加えることによってpCRが65.2%となり、トラスツズマブの併用により有意にpCRが得られることがわかった($P=0.016$)⁸⁾。この段階でHER2陽性乳がん症例がトラスツズマブを併用しない化学療法単独群に分類されることは倫理的に問題があるため、試験が中止された。試験終了後は試験外で22例についてトラスツズマブ併用で症例が登録されたが、中間解析結果と同様にpCRは54.5%と高い値を示した。上乗せされたpCRと予後との関連であるが、トラスツズマブ併用によるpCRの増加は、術後療法でトラスツズマブを加えることによるDFSの改善率と相当していると考えられた。同様の研究結果がGianniらによってNOAH試験として発表されており、トラスツズマブ併用群のpCRは43%であるのに対し、化学療法単独群は23%であり有意な上乗せ効果が得られた($P=0.002$)⁹⁾。この試験の重要性はプライマリーエンドポイントがpCRではなく無イベント生存期間となっており、トラスツズマブ併用群と化学療法単独群とはHR=0.56(95%信頼区間0.36~0.85) $P=0.006$ と有意差をもって併用群の予後が良好であったことが示された。この差はpCRの差に相当すると考えられた。

他のHER2標的治療薬としては、EGFRとHER2の経口チロシンキナーゼ阻害薬であるラパチニブがある。ラパチニブはHER2陽性乳がんに対し、アンスラサイクリン、タキサン、トラスツズマブ抵抗性になった患者に対し、ラパチニブ+カペシタビンとカペシタビン単独を比較した研究でFDAの認可を得られており、本邦でもHER2陽性再発乳がんへの適応が認められている。ラパチニブの術前療法に関してはGeparQuinto試験、NeoALTTO試験の結果がSan Antonio 2010で発表

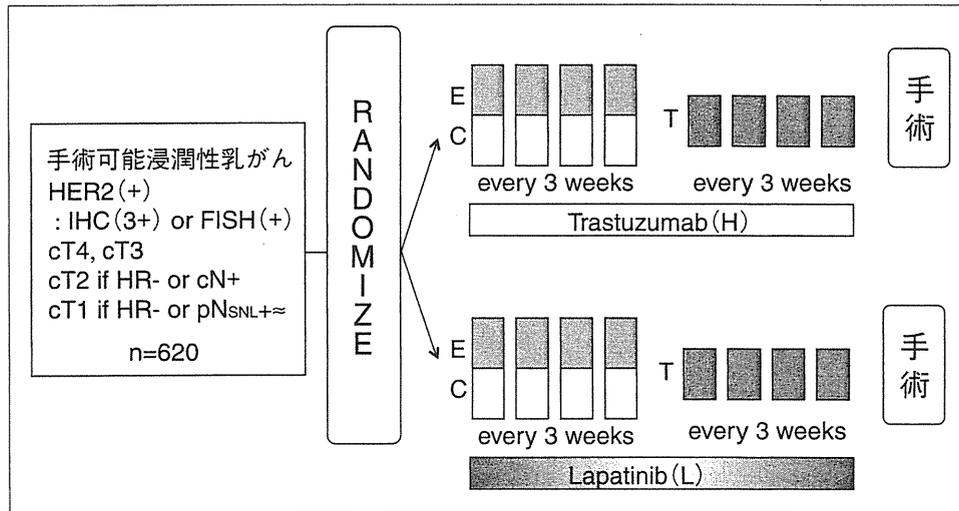


図6 GeparQuinto(HER2+)

HER2(-)症例では, trastuzumab, lapatinibの比較ではなく, bevacizumabの併用と非併用の比較試験.

E: epirubicin 90mg/m², C: cyclophosphamide 600mg/m², T: docetaxel 100mg/m²+GCSF, H: trastuzumab 6(8)mg/kg triweekly, L: lapatinib 1,250~1,000mg/day p.o.

された¹⁰⁾. GeparQuintoでは, EC 4 サイクル→ドセタキセル 4 サイクルを共通としてトラスツズマブ併用群とラパチニブ併用群を比較検討した. pCRはトラスツズマブ併用群の方が高かった(31.3% vs. 21.7%, $P < 0.05$) (図6). また, NeoALTTOではパクリタキセルを共通の化学療法薬として, ラパチニブ併用群, トラスツズマブ併用群, ラパチニブ+トラスツズマブ併用群の3群を比較した. pCRの結果はそれぞれL群24.7%, T群29.5%, L+T群51.3%となり, ラパチニブ+トラスツズマブ併用群が有意にpCRの率が高かった($P = 0.0001$) (図7). それ以外にもNeoSphere試験で小分子経口チロシンキナーゼ阻害薬であるネラチニブの結果も発表されているが, ネラチニブ+トラスツズマブ併用群が有意にpCRの率が高かった. これらの結果から, ラパチニブやネラチニブなどの小分子経口チロシンキナーゼ阻害薬は単独ではトラスツズマブの効果を超越するようなものではないことが明らかとなり, トラスツズマブと小分子経口チロシンキナーゼ阻害薬併用にタキサンを加えた術前化学療法は, 高いpCRを得られることがわかった. しかしながら, 前項でも述べたが, 上昇したpCR率がDFS, OSなどに関連するかどうかに関して注意深い観察が必要と考えられる.

腫瘍血管新生の阻害

ベバシズマブはVEGFに対する抗ヒトモノクローナル抗体で, 乳がんの分野ではHER2陰性再発乳がんのパクリタキセルとの併用でDFSを5.9か月から11.8か月に延長した. ($HR = 0.6, P < 0.001$)¹¹⁾. Greilらは, HER2陰性乳がんに対してベバシズマブ, ドセタキセル, カペシタビン併用の化学療法phase II試験として術前に施行し, pCRが22%であった¹²⁾.

GeparQuintoでは, HER2陰性の症例に対して, EC 4 サイクル→ドセタキセル 4 サイクルを共通としてベバシズマブを併用する群と併用しない群とで比較検討した. pCR率はベバシズマブの併用により上昇しなかった. ベバシズマブの投与により創傷の合併症やうっ血性心不全の問題もあり, 術前治療としては臨床試験以外では時期尚早の治療方法である.

術前化学療法の画像による治療効果判定

化学療法後の線維化と残存腫瘍を判定するには, MRIは理学的所見, マンモグラフィや超音波などより優れているといわれる. しかしながら, 治療に伴う血流の変化が治療効果を過大に評価させたり, 逆にがんが完全に消失したとしても, 線維化や壊死による造影効果が残存する

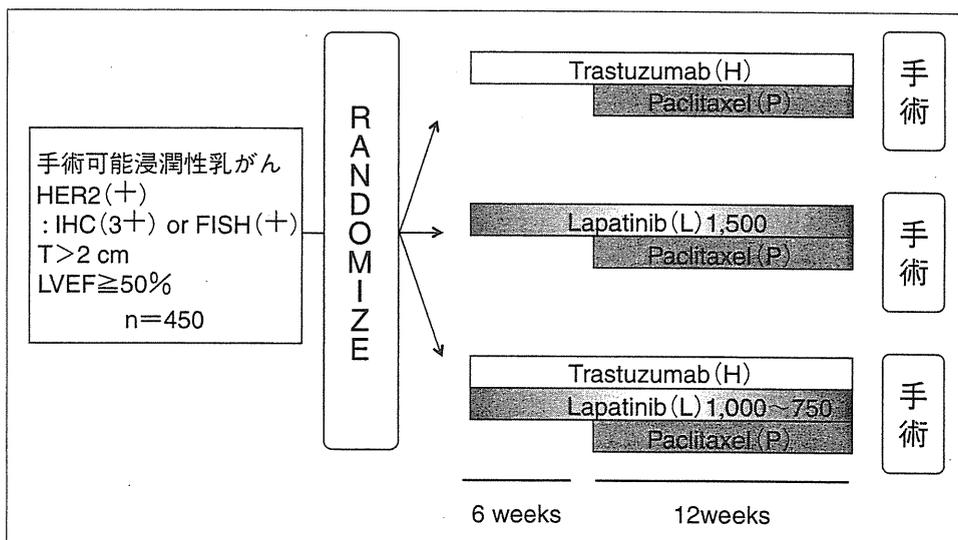


図 7 Neo-ALTTO

H : trastuzumab 2(4) mg/kg weekly, L : lapatinib 1,500 or 1,000~750mg/day p.o., P : paclitaxel 80mg/m² weekly

ことがありpCRを正確に判定できないことがある。

PET(positron emission tomography)は、ブドウ糖代謝率の違いを利用し腫瘍を画像化する装置である。術前化学療法の治療効果判定への応用が期待されているものの、まだ評価十分なデータはそろっていない。

現在の画像診断でpCRを完全に予測することはできず、術前化学療法に奏効した症例に対して手術を省略することはできない。

術前治療後残存腫瘍への追加化学療法

術前化学療法を行った後は、手術および必要であれば放射線治療を行う。また、腫瘍の生物学的な特徴から、適切なホルモン療法とHER2に対する治療を選択することになる。術前治療を行い、残存腫瘍があった場合に追加の化学療法を行うことで、予後が改善するかどうかはわかっていない。MDアンダーソンのトライアルでは、アンストラサイクリンの術前化学療法(CVAP)を行った後、残存病変があった場合、そのままCVAPを続ける群とビンブラスチン、メソトレキセート、ロイコボリンに変更して施行する群を比較した¹³⁾。両群には統計学的な差がなかったが、変更した方が若干DFSが良好な傾向にあった(P=0.16)。このトライアルは症例数が少ないことと、まだタキサンが治療に導入される前の結果であることに注意が必要である。NSABP B-45では4サイ

クル以上の術前化学療法(NAC)により残存腫瘍があった症例に、VEGFおよびPDGFを標的とするスニチニブを行うものとプラセボを比較検討する試験である。日本および韓国の共同試験としてアンストラサイクリン系薬剤を含む術前化学療法後に遺残があった場合、カペシタビンを施行する群と施行しない群の比較試験(CREATE-X)が進行中である。

乳がん術前化学療法の今後の展開

術前化学療法は優れた治療法であるが、まだ解決すべき課題は残っている。乳がんの治療においては腫瘍径など進行度を指標として立てていた治療方針からホルモン受容体発現状況やHER2状況を考慮したサブタイプ別の治療戦略が必要となる。閉経後のホルモン受容体陽性乳がんでは、腫瘍径が大きくても術前化学療法を選択するよりも、むしろ術前ホルモン療法を選択すべき症例も存在する。pCRをめぐる問題も浮上してきており、今後は術前化学療法の臨床試験においてレジメン間の優劣を判定するのにpCRを唯一の指標とするのは困難となるかもしれない。このような課題は残るが、術前化学療法が患者にもたらす利益も大きく、腫瘍内科医、乳腺外科医、画像診断医、病理医がタッグを組んだ治療戦略の構築が必要とされる。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金「がん臨床研究事業」標準的な乳房温存療法の実施要項の研究班・編. 乳房温存療法ガイドライン<医療者向け>「標準的な乳房温存療法の実施要項の研究」班に基づく治療指針(第1版). 東京: 金原出版; 2005. p. 12.
- 2) Wolmark N, Ang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2001 ; 30 : 96.
- 3) van Nes JG, Putter H, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy is safe in early breast cancer, even after 10 years of follow-up ; clinical and translational results from the EORTC trial 10902. *Breast Cancer Res Treat* 2009 ; 115 : 101.
- 4) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide : preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 4165.
- 5) Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer : significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 1456.
- 6) von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer : The GEPARDUO Study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2676.
- 7) Rouzier R, Pusztai L, Delaloge S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8331.
- 8) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy : results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3676.
- 9) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) : a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010 ; 375 : 377.
- 10) 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2010. Available from : URL : <http://www.sabcs.org/pastsymposia/index.asp>.
- 11) Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666.
- 12) Greil R, Moik M, Reitsamer R, et al. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu-negative invasive breast cancer : efficacy and safety in a phase II pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2009 ; 35 : 1048.
- 13) Thomas E, Holmes FA, Smith TL, et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer : long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2294.

* * *

治療 (初期治療)

補助療法 (ホルモン療法・化学療法・分子標的薬)

高橋将人

国立病院機構北海道がんセンター乳腺外科 医長

ブライマリ・ケアにおけるポイント

術後補助療法の目的は、将来の転移再発のリスクを低下させることである。ER (エストロゲン受容体)、HER2 状況に基づきホルモン療法・化学療法・分子標的療法を単独でもしくは組み合わせて使用する。ホルモン療法はER陽性の乳がんに対して、閉経前はタモキシフェン±LHRHアナログ、閉経後はアロマターゼ阻害薬、またはタモキシフェンを使用する。化学療法はER陰性または、ER陽性ではあるが再発リスクの高い場合に使用する。現在、術後補助化学療法として基本的な薬剤は、アンストラサイクリン系の薬剤とタキサン系の薬剤である。また、経口フッ化ピリミジン系薬剤は、限定された症例にのみ使用可能である。ホルモン療法と化学療法の両者が必要な場合には、同時に使用せず化学療法が終了後ホルモン療法を開始する。HER2陽性乳がんにはトラスツズマブとタキサンの化学療法を併用する。トラスツズマブの投与期間は現在1年間が標準である。

はじめに

乳がん治療の原則は、手術療法、放射線療法に代表される局所治療に、ホルモン療法・化学療法・分子標的療法などの全身薬物療法を組み合わせる。薬物療法に関しては、患者の利益とそ

の薬物がもたらす弊害のバランスを考慮して方針を選択しなければならない。適応に関しては前稿で解説されているので、本稿では具体的な治療法について紹介する。

I ホルモン療法

乳がんはホルモン依存性があることはよく知られており、そのことは男性乳がんの発症率がきわめて低いことと、乳がん発症のリスクファクターとして初経・閉経の年齢や出産回数などがかわっていることから理解できる。したがって、乳がんの再発を防ぐための補助療法を計画する場合、まずホルモン療法が適応されるかどうかを判定する必要がある。ホルモン療法の適応には乳がん組織でのエストロゲン受容体発現の検索が重要である。エストロゲン受容体は核内転写因子として知られており、エストロゲンが結合するとその下流

の遺伝子の発現を調節し、細胞増殖や転移促進などの働きをもつようになる(図1)。ホルモン療法が有効な症例は、免疫組織染色でエストロゲン受容体が1%以上染色される症例とされている。

ホルモン動態は閉経後と閉経前でダイナミックに変化するため、ホルモン療法を行う場合、閉経前乳がんと閉経後乳がんに分けて治療法を検討する必要がある(図2)。閉経前では、性周期に従い視床下部からLH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone)が放出され、下垂体からLH (黄体形成ホルモン)およびFSH (卵胞刺激ホ

ルモン)が引き続き放出される。それに反応し卵巣でエストロゲン(E2: エストラジオール)が産生される。一方、閉経後は卵巣機能が低下し、卵巣からエストロゲンは分泌されなくなり、その代わりに前駆物質であるアンドロゲンから副腎もしくは

は脂肪細胞のなかに存在するアロマターゼという酵素が働き、局所でエストロゲンが産生される。閉経前においてもアロマターゼは同様の働きをもつが、卵巣からのエストロゲンの産生量が多いため、アロマターゼによって局所で変換されるエス

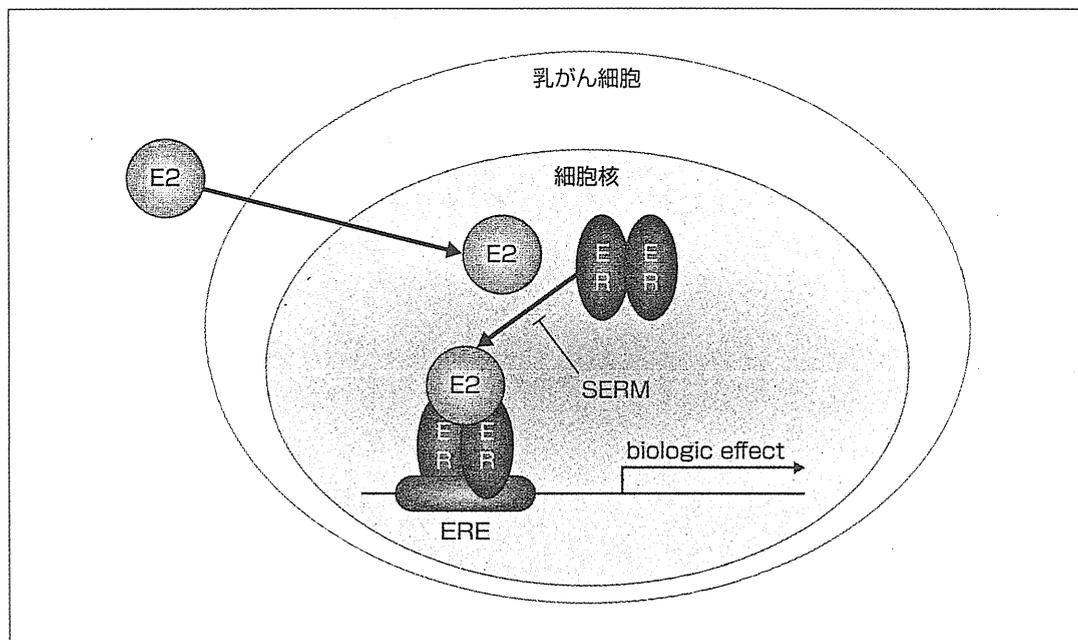


図1 エストロゲンの作用機序

E2: エストラジオール, ER: エストロゲン受容体, ERE: estrogen response element, SERM: selective estrogen receptor modulator.

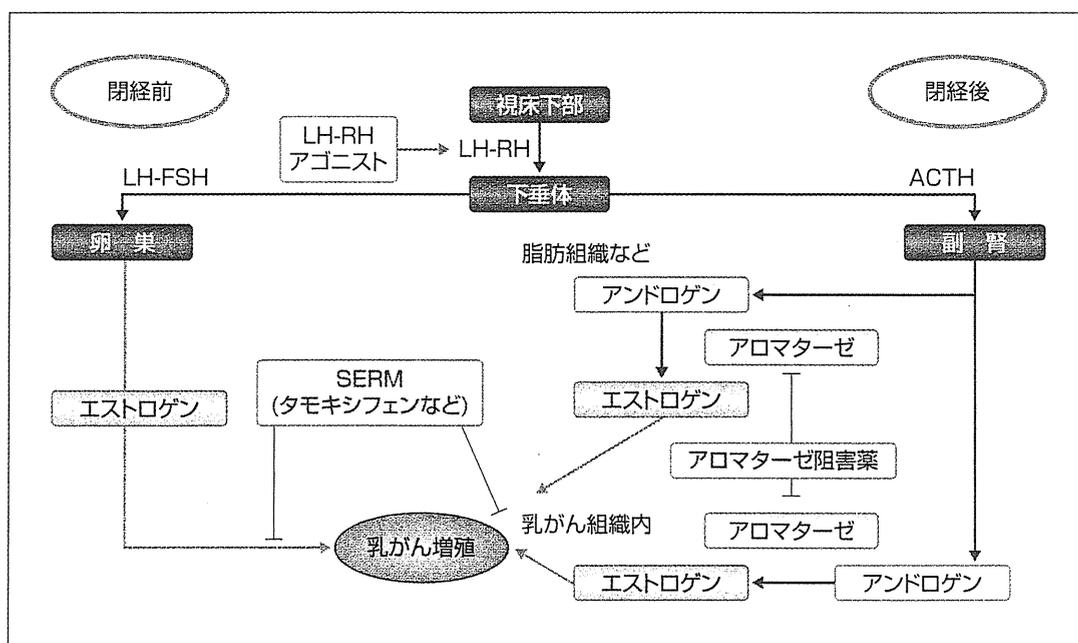


図2 体内の女性ホルモン動態

トロゲンの影響は閉経前では非常に少ないと考えられる。

閉経前乳がんのホルモン療法には、卵巣からエストロゲンを作らせないようにする方法と乳がん細胞でのエストロゲン受容体に作用しエストロゲンの働きを抑制する方法がある。前者の方法としては卵巣摘出があり、1896年、Beatonらが最初の有効例を報告している¹⁾。現在、卵巣機能の廃絶は外科手術や放射線療法ではなく、LHRHアナログによる薬物療法が主体となっている。LHRHアナログは下垂体のLH-RH受容体に結合し、その強い連続刺激効果によるネガティブフィードバックによって下垂体からのLH分泌効果を完全に抑制し、卵巣摘出とほぼ同じ効果が得られる。現在、使用可能な製剤はgoserelinとleuprorelinの2剤であるが、経口投与では失活してしまうため、1ヵ月または3ヵ月に1回の皮下投与となる。LHRHアナログの至適投与期間に関しては、臨床試験の結果を総合すると2～3年投与が妥当であると考えられるが、再発リスクの高い症例などには5年投与が有用であるとの意見もある。LHRHアナログの副作用として重要なものは、急激な女性ホルモンの低下による症状があり、ほてり、めまいなどの更年期障害に伴う症状がみられる。

エストロゲン受容体に結合し、エストロゲン

の乳がんにも及ぼす影響を制御する薬剤はSERM (selective estrogen receptor modulator)と呼ばれ、この代表的な薬剤としてタモキシフェンがある。この薬剤は閉経前の乳がんにも有効であるが、閉経後の乳がんにも有効であることが証明されている。EBCTCGのメタアナリシスによると、タモキシフェンの5年間の内服は無治療と比較して、41%再発リスクが軽減し、34%死亡リスクが低減すると報告されている²⁾。これらの効果は年齢、リンパ節転移、閉経状況などに関係なく認められている。なお、5年以上の投与の有効性はまだ証明されていない。以上より、エストロゲン受容体陽性乳がんの術後療法としてタモキシフェンの至適投与期間は5年間で現在の標準である。タモキシフェンの副作用はLHRHアナログと同様にほてりなどの更年期障害様の症状がある。ほかに重要なものとして、頻度は多くないが、血栓症と子宮体がんの増加があげられる。無症候のタモキシフェン投与患者の婦人科検診に関しては、その有効性は証明されていないが、不正性器出血に関しての注意深い問診は必要であるとされ、有症状の場合はその限りではない。

LHRHアナログとTAMの併用については、化学療法(主にCMF療法)と比較して同等の効果が認められている。LHRHアナログ+TAMは閉経

抑えるべきHERファミリー

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)

HER2は、185KDaの膜貫通型糖タンパクである。その構造の相同性からEGFR(HER1)、HER3、HER4とファミリーを形成している。細胞外は受容体構造となっており、HER2のみリガンドが判明していない。HERファミリーは通常2量体を形成するが、HER2は自己同士で形成するホモダイマーよりも、ほかのファミリーメンバーと結合しヘテロダイマーを形成する傾向にある。HER2の細胞内はチロシンキナーゼとなっており、細胞の増殖および分化など

に関与するリン酸化シグナルが伝達される。HER2をコードする遺伝子は17番染色体長腕に存在し、c-erbB2は別名であるが同じ遺伝子である。トラスツズマブは細胞外のHER2に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体治療薬で、1998年にFDAから認可された。同じHER2を標的にする薬剤にラパチニブがあるが、これはトラスツズマブとは違いチロシンキナーゼの活性を阻害する低分子の薬剤である。