

前の標準ホルモン療法と位置づけられるが、TAM単独との比較において優越性を示すエビデンスは不足しているため、TAM単独も閉経前乳がんの標準ホルモン療法となる。

閉経後においてもSERMであるタモキシフェンの有用性は証明されており、長らく標準治療薬とされていた。近年、エストロゲンの卵巣外での産生を抑制するアロマターゼ阻害薬(図2)がタモキシフェンとの比較で有用性が証明されてきており、閉経後においてアロマターゼ阻害薬がタモキシフェンに変わる標準治療薬として認識されたと考えられる。

アロマターゼ阻害薬の5年間の投与とタモキシフェンの5年間の投与を比較した試験はATAC試験、BIG1-98試験があるが、いずれの試験でもタモキシフェンの5年投与と比較して、アナストロゾール(ATAC)、およびレトロゾール(BIG1-98)とも無病生存率が改善されていた(図3)<sup>3, 4)</sup>。タモキシフェンに対するアロマターゼ阻害薬の有用

性はリンパ節転移の有無、化学療法の有無に影響されなかった。タモキシフェンを2~3年後そのままタモキシフェンと続ける方法と、アロマターゼ阻害薬に変更する方法との比較試験では、エキゼメスタン(IES)、アナストロゾール(ABCSG 8/ARNO)、レトロゾール(BIG1-98)ともにアロマターゼ阻害薬に変更したほうが、無病生存率が改善されていた<sup>5)</sup>。5年間のタモキシフェン投与後に、アロマターゼ阻害薬を5年間投与する群とプラセボ群との比較試験も行われており、アロマターゼ阻害薬の延長投与の有用性が期待されている。これらを勘案するとエストロゲン受容体陽性乳がんに対しては、5年を越えない期間でアロマターゼ阻害薬を投与するのが標準と考えられる。タモキシフェンを先行させるべきか、最初からアロマターゼ阻害薬を投与すべきかどうかは結論が出ていない。日本では、タモキシフェンとアロマターゼ阻害薬の薬価差は欧米ほど大きくないため、再発予防効果を勘案して、タモキシフェン

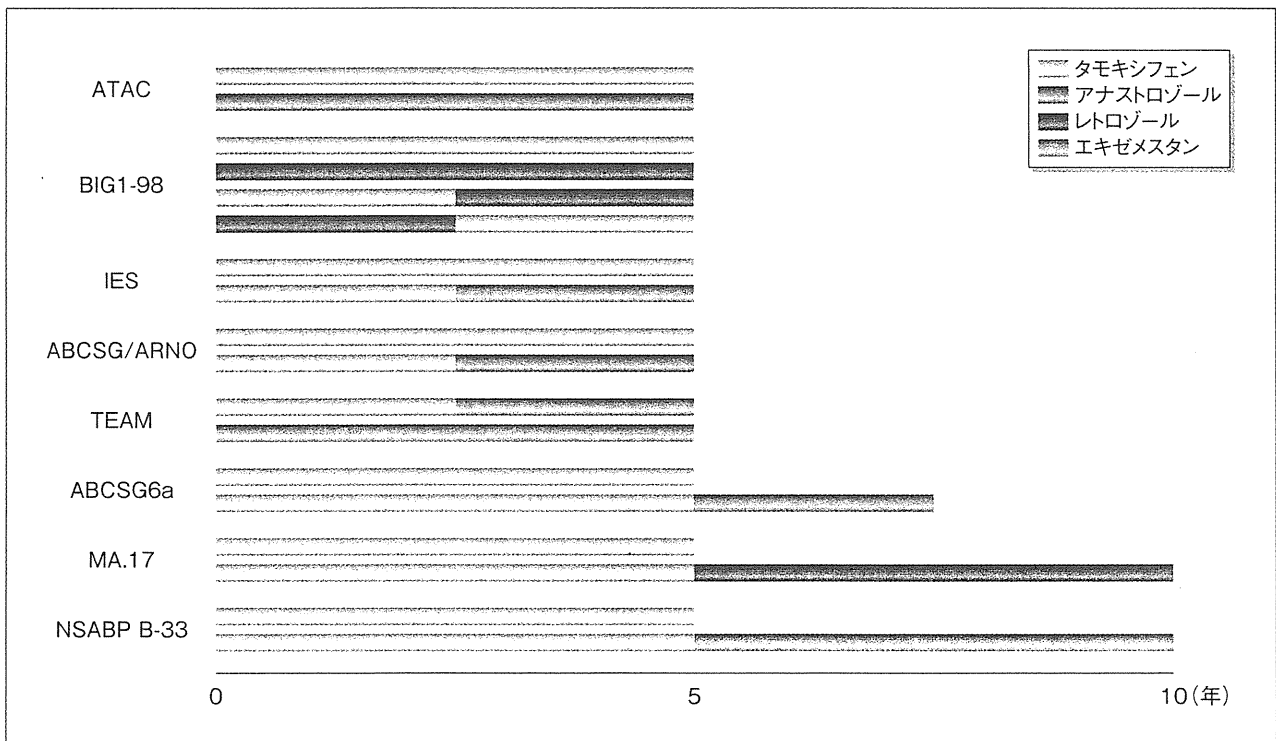


図3 アロマターゼ阻害薬の臨床試験

で開始せずに術直後よりアロマターゼ阻害薬を投与することが多いと考えられる。日本で術後に使用可能なアロマターゼ阻害薬は、アナストロゾール、レトロゾール、エキゼメスタンの3剤があるが、その治療効果の差は証明されていない(FACE, MA27)。

アロマターゼ阻害薬の副作用は、タモキシフェンと同様にほてり、抑うつなどの更年期障害様の症状があるが、関節痛、筋肉痛などはタモキシフェンに比較して強い傾向にある。厳密にはリウマチ

の症状とは違うのだが、「朝にこわばる」という訴えをよく聞くため、これに対しては、朝起きて指を急に動かすのではなく温めながら徐々に関節を動かすように指導すると症状が改善してくる。また、エストロゲンが枯渇することから骨粗鬆が進行し骨折のリスクが高まるため、アロマターゼ阻害薬を処方する患者には定期的に骨密度の測定が重要と考えられる。骨密度はアロマターゼ阻害薬の投与が終了するとすみやかに回復することが証明されている。

## II 化学療法

乳がんに対する術後化学療法は多剤併用療法が主体であり、標準治療としてまず確立されたのはシクロホスファミド、メトトレキサート、5-FUの3剤を併用するCMFである。その後、EBCTCGのメタアナリシスにより、アンスラサイクリンを含むFEC療法(シクロホスファミド、エピルビシ

ン、5-FU)やAC療法(ドキソルビシン、シクロホスファミド)は、従来標準とされたCMF療法とを比較により、再発リスクを11%および死亡リスクを16%改善しており、アンスラサイクリン系薬剤が乳がん化学療法の主体となった。また、アンスラサイクリンの治療効果は年齢により違いが認め

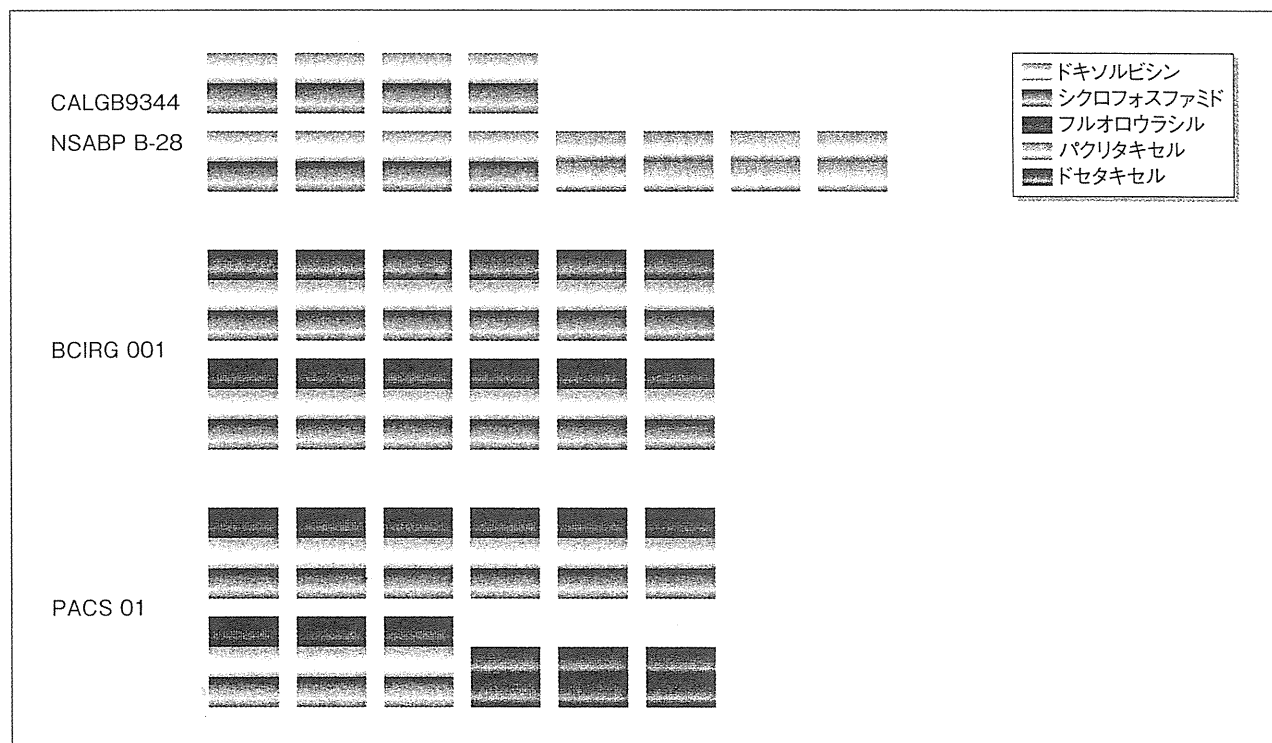


図4 乳がんの術後療法としてタキサンの有用性

られ、50歳未満では年間乳がん死亡率を38%減少させるのに対し、50~69歳の女性で20%減少し、若年者ほど化学療法の治療効果が高いことが判明している。また、70歳以上での化学療法の治療効果の検討はデータが不十分である。

その後開発されたタキサンはアンスラサイクリンとは違う作用機序を示すことから、術後療法としてアンスラサイクリンにタキサンを追加した効果について検討された(図4)。CALGB9344やNSABP B-28などの結果で、アンスラサイクリンにパクリタキセルを追加する効果が認められた<sup>6,7)</sup>。また、BCIRG001, PACS01などによりアンスラサイクリンにドセタキセルを追加する効果も認められた<sup>8,9)</sup>。アンスラサイクリンとタキサンにおいては、同時併用投与と順次投与が検討されたが、同時投与は有害事象が増加し、忍容性が低下するため結果として治療効果の改善が得られなかった。また、後ろ向き研究によりタキサンの追加投与が得られるグループを検討したところ、再発リスクの高い症例にタキサンの追加効果が認められ、ER陽性リンパ節転移陰性の乳がんにおいては、タキサンを追加投与する根拠は薄いと考えられる。

先に述べたように、アンスラサイクリンは乳がん術後化学療法の標準薬であるが、心毒性と白血病などの二次がんの問題がある。アンスラサイク

リンを含めないTC療法(ドセタキセル、シクロホスファミド)がAC療法と比較され、DFS,OSともにACに比較して良好であり、臨床試験の数は十分とはいえないものの近年使用される機会は増えてきている<sup>10)</sup>。

わが国では、経口フッ化ピリミジン系薬剤が乳がんの治療薬として保険適応されていたが、その治療効果を証明する臨床試験は十分とはいえず、近年CUBCとN-SAS BC01の統合解析が行われ、ER陽性患者においてはCMFと比較して2年間のUFTの投与の非劣勢が証明された<sup>11)</sup>。したがって、ER陽性で標準的な点滴の化学療法が困難な症例に対して、治療選択肢の一つとしてUFTを加えていいと考えられる。一方、カペシタビンやS-1は標準薬と比較して非劣勢を証明された試験はないため、臨床試験以外では乳がん術後療法としては使用すべきではない。

化学療法の副作用およびそれらに対する支持療法は他稿に譲るが、術後化学療法を完遂させるためには悪心嘔吐や血液毒性などの管理は非常に重要と考えられる。

ホルモン療法と化学療法の両者が必要な場合には、経口薬以外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。

### III 分子標的薬

トラスツズマブが開発され、HER2陽性乳がんの治療方針は劇的に変化した。Slamonらの研究により、トラスツズマブとタキサンの化学療法の併用は、HER2陽性再発乳がんに対する一次治療として標準的なものと認識されている<sup>12)</sup>。その後、HER2陽性乳がんに対してトラスツズマブの有用性を検討した研究が計画された。その代表的な研究として、HER2陽性の腋窩リンパ節転移性もしくは陰性であるが高リスクの5,081人の患

者を対象とした術前もしくは術後に化学療法を終了後、無治療、トラスツズマブ1年間投与、トラスツズマブ2年間投与の3群にランダム化したHERAスタディがある(図5)<sup>13)</sup>。この研究ではトラスツズマブ2年投与の結果は発表されていないが、トラスツズマブ1年投与と無治療を比較すると、RFS, OSともトラスツズマブ投与群が有意に良好であったことがわかった。この研究をもとに、日本でもHER2陽性乳がんの術後療法としてトラスツズマブ

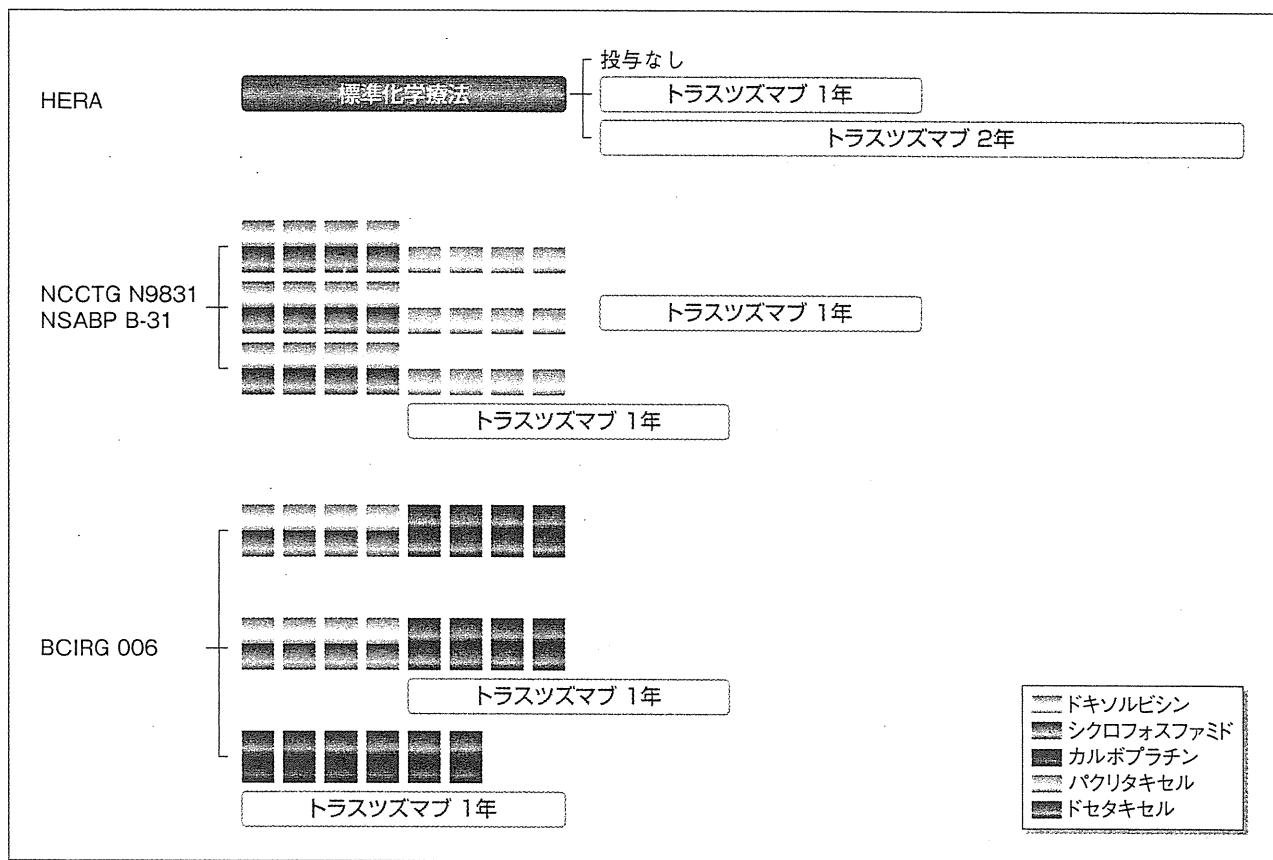


図5 HER2陽性乳がんの術後療法としてトラスツズマブの有用性

の1年間の投与が保険で認められた。トラスツズマブの投与期間に関しては、現在証明されているのは術後1年の投与であるが、それより短期間で十分なのか、または1年より長いほうが有効なのかはわかっていない。また、化学療法を施行しない術後のトラスツズマブの使用は有用性が証明されていない。NCCTG N9831にて、トラスツズマブ

の投与は化学療法と併用すべきかそれとも化学療法終了後に行うべきか比較されたが、同時併用群の効果が高いことが証明された。ただし、トラスツズマブには心毒性の問題があり、アンスラサイクリン系化学療法との併用は基本的には禁忌と考えられる。また、トラスツズマブの使用中は心エコーなどで定期的な心機能評価が必要である。

### おわりに

HER2陽性乳がんには、周術期の化学療法とトラスツズマブを1年間投与するのが標準治療といえる。化学療法はアンスラサイクリンまたはタキサンが使用されるが、アンスラサイクリンを使用する場合には、トラスツズマブはアンスラサイクリン終了後に行う。タキサンとトラスツズマブは同時併用が効果的と考えられる。

トラスツズマブ以外のHER2に対する分子標的薬に関しては、ラパチニブがカペシタビンとの併用で再発乳がんへの治療効果が認められているが、術後治療への有用性は証明されていない。

ほかの分子標的薬として血管新生阻害薬なども注目されているが、術後補助療法としては明らかな臨床効果が証明されていないのが現状である。



## 参考文献

- 1) Beaton GJ : On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*, 148 : 162-165, 1896.
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) : Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet*, 365 : 1687-1717, 2005.
- 3) Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group : Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 9 : 45-53, 2008.
- 4) BIG 1-98 Collaborative Group : Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*, 361 : 766-776, 2009.
- 5) Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al : Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 369 : 559-570, 2007.
- 6) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al : Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 21 : 976-983, 2003.
- 7) Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al : Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*, 23 : 3686-3696, 2005.
- 8) Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al : Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 352 : 2302-2313, 2005.
- 9) Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al : Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*, 24 : 5664-5671, 2006.
- 10) Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al : Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide : 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. *J Clin Oncol*, 27 : 1177-1183, 2009.
- 11) Ohashi Y, Watanabe T, Sano M, et al : Efficacy of oral tegafur-uracil (UFT) as adjuvant therapy as compared with classical cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) in early breast cancer : a pooled analysis of two randomized controlled trials (N. SAS-BC 01 trial and CUBC trial). *Breast Cancer Res Treat*, 119 : 633-641, 2010.
- 12) 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.
- 13) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al : Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353 : 1659-1672, 2005.

