

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²³⁾。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²⁴⁾。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ろう。

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間がないため、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, OmnitargTM) 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²⁵⁾。

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²⁶⁾。

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²⁷⁾。

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

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Burris HA 3rd, Hurwitz HI, 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
- 17) 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

書籍発行のごとは

気軽に相談ください

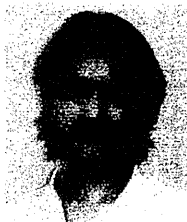
学術単行本の編集・制作は、実績豊富な当社へ是非ご相談ください。企画から販売まで、当社の専門スタッフがきめ細かくアドバイスいたします。

株式会社 ライフメディコム
URL: <http://www.lifemedicom.co.jp>

[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
[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(アバステン®)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ノミ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。

Key word : 血管新生, 抗血管新生療法, ベバシズマブ(アバステン®)

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。通常の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¹⁾。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²⁾。

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よ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, アバスチン®) は、血管新生因子である VEGF に対するヒト化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化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³⁾。

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 m² 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⁴⁾。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⁵⁾。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 m² 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、ペ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% とペバシズマブ投与群で有意に良好であった。ペ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。神経障害の要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ペバシズマブを、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)、ドセタキセルとペバシズマブ 7.5 mg/kg 3w 投与群(以下、7.5 mg 投与群: 248 例)、ドセタキセルとペバシズマブ 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⁶⁾。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、ペ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 はペバシズマブ 7.5 mg 群 vs. プラセボ群(ハザード比: 0.79, 95%CI: 0.63~0.98, $p = 0.0318$)、およびペバシズマブ 15 mg 群 vs. プラセボ群(ハザード比: 0.72, 95%CI: 0.57~0.90, $p = 0.0099$)ともにペ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、ペ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ペ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ペバシズマ

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+ペ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⁷⁾。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、タキサン系薬剤とペ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ペ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)とペバシズマブ(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⁸⁾。

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、ペバシズマブ(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+エカルボプラチン治療にペ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ゾールとペバシズマブ(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⁹⁾。43 例中 1 例に grade 4 の低ナトリウム血症を認めたが、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ペ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ペ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- β 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。よってペ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-パクリタキセルとペ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¹⁰⁾。

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^2 , C: 600 mg m^2)4 サイクル+パクリタキセル(80 mg m^2 ・wk)12 サイクルに、プラセボあるいはペバシズマブ(15 mg m^2)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ペ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ペ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、アドリアマイシン+ドセタキセルにペ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¹¹⁾。

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^2 3wk)、ドセタキセル(75 mg m^2 ・3wk)+カペシタビン(1,750 mg m^2 d, d1~14 3wk)、ドセタキセル(75 mg m^2)+ゲムシタビン(1,000 mg m^2 ・d, d1~8/3wk)の 3 群にそれぞれペバシズマブ(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^2 , C: 600 mg m^2)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が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用量かつ頻回あるいは持続的投与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。

新規薬剤としてはペ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	進行再発乳癌	phase III	2,300	1st line	タキサン系薬剤
RIBBON-1	進行再発乳癌	phase III	1,239	1st line	アンストラサイクリン, タキサン, カベシタピン
AVADO	進行再発乳癌	phase III	736	1st line	ドセタキセル
E1106	HER2 陽性進行再発乳癌	phase III	490	1st line	パクリタキセル, カルボプラチン, トラスツズマブ
AVEREL	HER2 陽性進行再発乳癌	phase III	410	1st line	ドセタキセル, トラスツズマブ
C40503	ホルモン陽性進行再発乳癌	phase III	360	1st line	アロマターゼ阻害剤, タモキシフェン
E2104	n ⁻	phase II	204	アジュバント	AC-パクリタキセル
※	n ⁺ あるいはn ハイリスク	phase II b		アジュバント	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	triple negative cancer	phase III	2,530	アジュバント	化学療法
E5103	HER2 negative	phase III	4,950	アジュバント	AC-パクリタキセル
BETH	HER2 positive	phase III	3,500	アジュバント	術後化学療法+ハーセプチン
GeparQUINTO	化学療法適応症例	phase III	2,440	ネオアジュバント	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+ゼロロダあるいはgemcitabine-AC

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

※: 文献⁶⁾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 [®])	抗 VEGF 抗体	VEGF	欧米で承認
Sunitinib (Sutent [®])	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。

Sunitib malate (Sutent[®], 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。Sunitib 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¹²⁾。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ベシタピンとの比較試験 (A6181107) やカベ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-β) 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。

● 抗血管新生療法の展望

乳癌において血管新生は有望な治療標的である。ベ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ベ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** : 1182-1186, 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** : 792-797, 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.*, **106**(Suppl. 1) : 3063, 2007. (abstract)
- 11) Wedam, S. B. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **24** : 769-774, 2006.
- 12) Miller, K. D. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **23**(16S) : 557a, 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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。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³⁾。

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⁵⁾。

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®や、MammaPrint™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^{6,7)}。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

はアンスラサイクリンとタキサンの逐次併用レジメン、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⁸⁾。

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⁹⁾。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+エピドキシビル+5-FU、FEC：5-FU+エピドキシビル+シクロホスファミド、TAC：ドセタキセル+ドキシソルビン+シクロホスファミド、

FAC：5-FU+ドキシソルビン+シクロホスファミド、AC：ドキシソルビン+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年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卵泡数、卵巣容積の観察が行われるが、化学療法による卵巣のダメージを

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、 ランダム化	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：パクリタキセル、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巢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¹⁰⁾。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)アナログによる卵巢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、アンスラサ

イクリン、タキサン、高用量化学療法など)に卵巢保護目的にGOSを使用した¹¹⁾。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巢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化試験を行っている(表3)。現

段階では卵巢機能保護目的の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¹²⁾。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、卵巢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。また卵巢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。卵巢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-ⅢA、 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-ⅢB	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化PhaseⅢ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、化学療法の必要性和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.

2 外見変化のケア

のさけいこ いずみひでこ
野澤桂子* 和泉秀子**

山野美容芸術短期大学美容福祉学科・教授、臨床心理士
*国立がん研究センター中央病院・乳がん看護認定看護師

抗がん剤治療による脱毛や皮膚・爪の障害は、高頻度に現れる副作用であるにもかかわらず、生命に大きく影響しないために、対応が患者個人に任せられ、あまり重要視されてこなかった。しかし、外見変化に対処することは、患者のQOLを改善し自分らしさを取り戻すことにつながる。外見変化へのサポートは、患者ががんの治療を継続しながら社会生活を送るための重要な看護ケアと位置づけられる。現場で直接質問を受けることの多い看護師は、患者のセルフケアを促進するためにも、外見の変化やそのケアに関する正しい知識をもつ必要がある。

本稿では国立がん研究センター中央病院で開催されている抗がん剤治療を受けるがん患者サポートプログラム「コスメテックインフォメーション」の内容をもとに、セルフケア指導の意義や行うべき情報提供の具体的内容について述べる。

✓ 外見の変化に対する心理的サポート

治療による外見変化はボディイメージの変容にも大きくかわかる。変化した自分を容易に受け入れられない患者の苦悩や、社会のなかで生活していかなければならない困難さを、看護師は十分に理解する必要がある。「一時的な副作用で、1、2年後には回復する」という考え方ではなく「その人にとって脱毛とは何を意味するか」とを考え、思いや考えを表出できるように働きかける。そして、変化の受容を促すために、思いや感情を受け止めるとともに、具体的なケア方法を提供し、外見変化に対処するメリットを積極的に伝える必要があるだろう。

✓ 毛髪に関するセルフケア支援

患者には、治療により外見が変化することへの心理的な準備や、実際の対処への具体的な準備期間が必要である。治療開始までに脱毛のメカニズムを正しく伝えるときに、ウィッグやキャップなどの準備を促し、治療中に対処する具体的なイメージをもってもらうことは、治療の早期受容につながる。そこでここでは、治療前の準備から治療中のケアのポイントや工夫までを解説する。

1. 抗がん剤による脱毛のメカニズム

抗がん剤はがん細胞を攻撃して、がんの進行を抑える働きをする一方、同時に分裂の早い正常な細胞にも作用する。毛髪を成長させる毛母細胞も細胞分裂が盛んであるため影響を受けやすく、抗がん剤に攻撃されるので、副作用として脱毛が起る。

これまで「頭部冷却法」や「育毛プロテインクリーム」による脱毛予防に関する研究も行われてきたが、予防の効果はまだ検証段階、というのが現状である。

2. 治療前の準備

可能であれば髪型をショートカットにするよう勧めると、抜け毛の分量が少なく、患者の脱毛への衝撃が緩和される。また、脱毛開始後の抜け毛の処理も容易になる。

ウィッグへの移行に気づかれにくくするための工夫として、治療前にウィッグを購入し、あらかじめその髪形に似せたスタイルに自毛をカットしておくことを勧めるのもよい。

ウィッグは、患者の背景によって使用頻度も異なるため、購入する前の十分な情報提供により、患者が満足のいくウィッグを選択できるようにしたい。できれば、サンプルなどを取り寄せ、実際に手にとって確かめてもらい、試着できる環境を整えるのが望ましい。

《ウィッグを選ぶときのポイント》

- ・使用頻度はどのくらいか(生活背景を考える)
- ・価格は見合っているか(数万円～30万円まで価格に幅がある。オーダーは40万円～)
- ・耐久性はあるものか
- ・自然に見えるか(脱毛を知られたくない)
- ・気に入ったもので似合っているか
- ・おしゃれを楽しめるか(たとえば、低価格で数種類のウィッグ購入)

3. 治療中の頭髪へのケア

脱毛中は髪や頭皮を触らないほうがよいと誤解している患者がいるため、看護師は正確な情報を提供する必要がある。

1) 頭皮のケア

頭皮には皮脂腺が最も多く存在しており、この皮脂腺は外的刺激に対するバリア機能がある。毛髪とともに皮脂腺が脱落すると、頭皮は易感染状態になる。そのために、脱毛の全経過において、頭皮は常に清潔を保つ必要があるため、低刺激のシャンプーや石けんを用い、手でよく泡立てて優しく洗うよう患者を指導する。

2) 抜け毛の処理

抜けた髪の毛の散らばりを防ぐため、室内ではキャップやバンダナなどをかぶり、床、衣類、枕についた抜け毛はコロコロクリーナーやガムテープなどを活用するよう指導する。

4. 治療中の眉毛・まつ毛のケア

眉毛やまつ毛が抜けると、ほこりが目に入りやすくなるだけでなく、顔の印象がぼやけて容顔の変化がさらに目立ってくる。鼻毛の脱毛では、鼻水

も流れやすくなるためにマスクの着用が効果的であることなど、脱毛によって予測される以下のような状況変化や対処方法があることを十分に情報提供する。

1) 眉毛のケア

眉毛やまつ毛の脱毛、顔のむくみによって顔の印象が変わり、眉がうまく描けないこともあるので、治療前に顔写真を撮っておくとよい。より自然に見せるためには、ペンシルで眉毛を1本1本描くように細かく置き、その上からパウダータイプのアイブローでぼかすように乗せる。また、眉シートを使い同様に描く方法もある。

2) まつ毛のケア

淡い色の大きめのファッショングラスは、ゴミやホコリが目に入るのを防ぐだけでなく、薄毛が目立ちにくい。他に簡便なカバー方法として、アイライナーを引く方法もある。

冠婚葬祭やフォーマルな場所への外出時は、付けまつ毛を利用する方法もあるが、脱毛後の生え際の固定は難しく、はがれやすいので熟練した技術が必要である。また治療中は、接着剤の皮膚かぶれにも注意を要する。

✓ 皮膚・爪に関するセルフケア支援

1. 皮膚・爪の障害のメカニズム

細胞分裂が盛んな皮膚や爪も抗がん剤治療の影響を受けやすい。皮膚では手足症候群、色素沈着、皮疹などが、爪では爪甲の剥離、変色、線状陥没、二枚爪、脆弱化などが起こりやすい。変化した指先や顔の皮膚は目につきやすく、外出や対人関係などに影響を及ぼす。

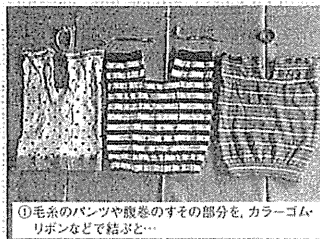
2. 皮膚のケア

1) スキンケア

清潔、保湿、刺激を避けることは、スキンケアの基本であり、感染や重症化を予防するためにも、皮膚の状態を良好に保つ必要がある。スキンケア用品は通常使用しているものでよいが、敏感にな

Column

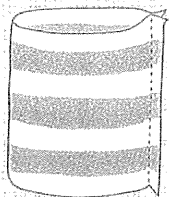
脱毛の初期や自宅にいるとき、ちょっとした外出に帽子、バンダナ、フィットキャップ、つけ毛付き帽子などを使用する工夫もある。頭皮の保護と保温を目的に綿、ジャージ、ニットなどの吸湿・保温に優れた素材が望ましい。以下に患者からも定評のある安価で手作りできるキャップを紹介する(図)。



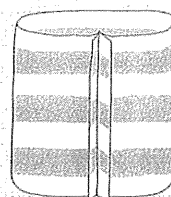
①毛糸のパンツや腹巻のすそ部分を、カラーゴムリボンなどで結ぶ。



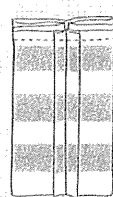
②安価で簡単に、かわいいキャップに仕上がる。



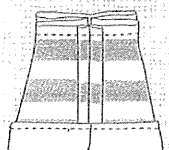
①縦35cm×横65cmほどのジャージ素材の布を、輪にして縦に直線縫い



②縫い目を手前にもつくる



③牛乳パックの上の部分のように折りたたみ、1cmくらいのところを縫う



④額にかかる部分を折り返して輪をつくり直線縫い

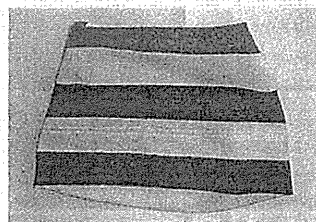
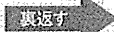


図 ジャージ素材の手作りキャップの作り方(山野美容芸術短大名誉教授 渡辺聡子氏考案)

った場合は敏感肌用やアトピー肌用の製品が望ましい。抗がん剤治療中は紫外線の影響を受けやすく、しみが增えるので日焼け対策を十分に行うよう患者に伝える。

2) メイクアップの工夫

しみや血色不良、色素沈着などのある患者に対

しては、日常のメイク手順(以下の②④)により、健康的にみせる工夫(以下の①③⑤)を加えるよう促してもよい。

- ①カラーコントロール：顔色を整える(イエロー・ピンク系)

- ②ファンデーション
③コンシーラー：しみを隠す
④パウダー
⑤チーク：表情を明るくする

*メイク後はクレンジングクリームでメイクを落として、洗顔剤を十分泡立てて洗顔する

3. 爪のケア

1) 基本的な保護のポイント

「爪の脆弱部分や剥離部分が引っかけり、タオルさえも掴みにくい」など、爪の変化によって日常生活に障害を感じている患者には、以下のアドバイスが有効である。

- 弱った爪には、爪切りより爪用ヤスリを使用する。ただし、爪甲は磨かない
 - 引っかけによる損傷予防のために指先に紙テープを巻く
 - 爪の保湿(ハンドケアと同時にトリートメントクリームでマッサージ)
 - 足の爪のトラブルを避けるため、素足には極力ならず、靴はゆったりしたものを選ぶ
 - 家事・入浴時に専用のメッシュタイプの手袋をすると、指先保護ができて便利である
- * 滲出液があり炎症の徴候がある場合は、皮膚科を受診する

2) マニキュアの活用

爪の変色が生じる場合はマニキュアをするよう促す。指や黒ずみが目立つときはレンガ色を使うと目の錯覚で皮膚も白く見える。

マニキュアを落とす際は、リムーバー(除光液)をコットンにたっぷり染み込ませ、擦らずに爪に5秒ほど乗せひと拭きする。その後石けんで手を洗い、保湿する。

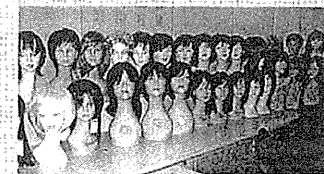
爪に段差が生じたにもかかわらず、フォーマルな場所へ出席しなければならないときは、つけ爪(100円ショップなどで購入可)を適切な長さに切り、爪用の両面テープで固定し、マニキュアを塗ることで、1日は状態を持続できる。

引用・参考文献

- 1) 野澤桂子：病院における外見という課題，メイクセラピーガイド，フレグランスジャーナル社，2008，p.42-46.
- 2) 野澤桂子：コスメティックによる患者支援，がん看護実践シリーズ8：乳がん，メヂカルフレンド社，2007，p.174-177.
- 3) 山野美容芸術短期大学編：美容福祉概論：その知識と実践技術，中央法規，2009.
- 4) がん患者サービスステーションTODAY！編集部：体験者が伝える乳がん安心！生活BOOK，VOL-NEXT，2007.

Column

国立がん研究センター中央病院の「コスメティックインフォメーション(外見関連患者サポートプログラム)」では、患者が思い思いに興味を惹かれたウィッグをつけることができる。代表的なウィッグメーカー数社からパーティー用品のものまで、約40個のウィッグを並べている。そこではウィッグを勧めることも販売することもしない。看護師や心理士が外見の情報を提供するのとは、「病気になるでも人生を楽しむことができる」というメッセージを言葉以外の形で伝えるためである。「病気になるからおしゃれができないと、勝手に思い込んでいた」「楽しかった。今までどおり生きていいのね」という言葉が発せられた瞬間に情報提供を行う意義ややりがいを感じる。



Prognostic Factors in Young Japanese Women with Breast Cancer: Prognostic Value of Age at Diagnosis

Miwa Yoshida^{1,2,*}, Chikako Shimizu³, Takashi Fukutomi², Hitoshi Tsuda⁴, Takayuki Kinoshita¹, Sadako Akashi-Tanaka¹, Masashi Ando³, Takashi Hojo¹ and Yasuhiro Fujiwara³

¹Division of Breast Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo, ²Division of Breast and Endocrine Surgery, Aichi Medical University, Aichi, ³Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital and

⁴Division of Diagnostic Pathology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

*For reprints and all correspondence: Miwa Yoshida, Division of Breast and Endocrine Surgery, Aichi Medical University, 21 Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-1195, Japan. E-mail: miwyoshi@aichi-med-u.ac.jp

Received July 11, 2010; accepted September 17, 2010

Objective: The primary objective of this study was to verify whether breast cancer patients aged <35 at diagnosis have poorer prognoses than those aged 35–39, in other words, to identify the prognostic value of age in younger premenopausal patients under 40 years old. The secondary objective was to assess prognostic factors specific for younger premenopausal patients.

Methods: We identified 242 consecutive patients who were diagnosed with stage I–III breast cancer before the age of 40 and underwent surgery between 1990 and 2004. We compared disease-free survival and overall survival in patients aged <35 years and those aged 35–39 years, and evaluated clinicopathological factors associated with disease-free survival or overall survival in each age group and in all patients under the age of 40.

Results: Ninety-nine (41%) patients were younger than 35 years and 143 (59%) were between 35 and 39 years. No significant difference in disease-free survival or overall survival was found between the two groups. In our cohort of patients under the age of 40, the independent factors associated with poor disease-free survival and overall survival included positive axillary lymph nodes and triple-negative status, but not age at diagnosis. Adverse prognostic factors also did not differ considerably between the two age groups.

Conclusions: Age at diagnosis was not an independent prognostic factor in our study. Our findings suggest that other clinicopathological features rather than age should be used to determine individualized treatment courses for breast cancer patients younger than 40 years.

Key words: breast cancer – young – disease-free survival – overall survival

INTRODUCTION

Many studies have reported that younger women with primary breast cancer have poorer prognoses than older women. The St Gallen international expert consensus reports from 1998 to 2007 concluded the age of <35 years was a high-risk factor for relapse in node-negative breast cancer patients and recommended adjuvant chemotherapy for most young women with breast cancer (1–5). However, the decision regarding chemotherapy in young patients must be made after taking into consideration not only the risk of relapse but also the age-specific problems caused by

chemotherapy such as infertility, bone loss and changes in sexual function and appearance.

The cutoff value for classifying a patient as ‘young’ varies among studies and it is unclear whether the age of <35 years at diagnosis was an appropriate threshold to identify patients with primary breast cancer at high risk of relapse. It also remains to be determined whether Japanese patients aged <35 years at diagnosis have poorer prognoses since there have been few reports focusing on young Japanese women with breast cancer.

Prognostic factors in younger patients with primary breast cancer have been recently identified, but are not yet well

understood. A recent study showed that gene expression profile was a powerful predictor of disease outcome in young patients with breast cancer, but age was not an independent prognostic factor (6).

Gene expression profiling has identified intrinsic breast cancer subtypes that predict distinct clinical outcomes (7,8). In particular, triple-negative breast cancer, defined by the lack of expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), is known to be a subtype associated with poor clinical outcome. A high prevalence of triple-negative breast cancer has been reported to contribute to the poor prognosis of young African American women with breast cancer (9).

The primary objective of this study was to verify whether breast cancer patients aged <35 at diagnosis have poorer prognoses than those aged 35–39, in other words, to identify the prognostic value of age in younger premenopausal patients under 40 years old. The secondary objective was to assess the prognostic factors specific for younger premenopausal patients.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS AND TREATMENT

From the database of the National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, we identified consecutive patients who were diagnosed with breast cancer before the age of 40 years and underwent surgery between January 1990 and December 2004. Only patients with stage I–III disease who underwent definitive surgery were included. Patients who had undergone preoperative adjuvant therapy or had excisional biopsy in a local clinic were also excluded because it is difficult to determine pathological factors influencing prognoses.

The complete medical records of patients enrolled in the study were reviewed. Information derived from the database and medical records included clinical and histological variables such as age; family history; pT (primary tumor) and pN (regional lymph node) status; histological type; histological grade; peritumoral vessel invasion (PVI) [including lymphatic vessel invasion (LVI) and blood vessel invasion (BVI)]; ER, PgR and HER2; tumor subtype stratified by hormone receptor (HR) and HER2 status; operative procedure; radiation therapy; adjuvant systemic therapy (chemotherapy and endocrine therapy).

Familial breast cancer (that does not fit hereditary breast cancer definition) was defined as breast cancer with a family history of one or more first- or second-degree relatives with breast cancer prior to or at the time of the patient's initial diagnosis (10,11). In all cases, pT and pN status were assessed according to the UICC TNM classification (6th edition) (12). Histological grade was evaluated according to Elston and Ellis (13). ER and PgR expression were determined by enzyme immunoassay or immunohistochemistry (IHC) (threshold for positivity: staining in more than 10% of tumor cells) (14). The definition of HER2 positive was a

score 3+ by IHC (uniform, intense membrane staining in more than 10% of invasive cancer cells) and/or a 2.0 or higher of HER2/CEP17 (centromere probe chromosome 17) ratio by fluorescence *in situ* hybridization (15). On the basis of the expression profile of HR and HER2, all tumors were categorized into one of the four subtypes: HR+HER2–, HR+HER2+, HR–HER2+, HR–HER2– (triple-negative). HR-positive status (HR+) was defined as ER and/or PgR positivity, and HR-negative status (HR–) was defined as ER and PgR negativity. PVI was determined by the presence of tumor emboli within peritumoral endothelial-lined spaces and was assessed on hematoxylin and eosin-stained slides by making a distinction between lymphatic and blood vessels. LVI was graded as absent, focal to moderate (one to five foci of tumor thrombi in all the tumor specimens examined) or extensive (more than five foci of tumor thrombi in all the tumor specimens examined) (16). BVI was classified as either absent or present.

All patients received clinically necessary local treatment (breast-conserving surgery or mastectomy) in addition to sentinel node biopsy or complete axillary dissection. Postoperative breast irradiation was indicated for all patients who underwent breast-conserving surgery. After 1999, patients with pT3 presentation who had undergone mastectomy received postoperative radiation to the chest wall. Patients with four or more metastatic axillary lymph nodes received postoperative radiation to the axillary and supraclavicular regions. Adjuvant chemotherapy was followed by radiotherapy for all indicated patients. The adjuvant chemotherapy regimen widely used prior to 1993 comprised doxorubicin, cyclophosphamide (AC), methotrexate and 5-fluorouracil. After 1993, patients generally received four cycles of intravenous doxorubicin and AC. After 1999, high-risk patients received AC followed by taxane (docetaxel or paclitaxel). For women with endocrine-responsive disease aged <40 years, adjuvant endocrine therapy was indicated, such as tamoxifen for 2–5 years or the combination of tamoxifen for 5 years plus gonadotropin-releasing hormone analogues for at least 2 years. Patients who received adjuvant chemotherapy for endocrine-responsive disease were treated with tamoxifen immediately after the completion of chemotherapy.

Patients were followed up every 3–6 months during the first 5 years and every 6–12 months from 5 to 10 years. In addition to physical examination, annual mammography with or without breast ultrasound was performed for 10 years. Blood tests including two tumor markers (carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3), chest X-ray, abdominal ultrasonography and bone scintigraphy were performed when the patients complained of any symptoms and/or tumor recurrence was suspected.

The study was conducted with support from the Health and Science Grants for Clinical Research in Cancer, as part of the investigations directed by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The data on which the study was based were obtained in the course of daily clinical

practice and no additional burdens were imposed on patients. Hence, ethical approval was not required.

STATISTICAL METHODS

The χ^2 test (Pearson statistic) was used to determine the differences in clinical and pathological factors between two groups of patients. A *P* value of <0.01 was considered statistically significant.

The follow-up duration was calculated as the length of time between the date of diagnosis and the date of death or last contact. Disease-free survival (DFS) was defined as the time from surgical resection to the first of any of the following events: locoregional relapse, distant relapse, second primary breast cancer, any second (non-breast) malignancy or death from any cause. Locoregional relapse was defined as the reappearance of cancer in the ipsilateral breast, chest wall or regional lymph nodes. We classified distant relapse into two categories depending on metastatic sites: non-visceral (soft-tissue and/or bone) or visceral (including lung, liver, brain and other organs). Overall survival (OS) was defined as the time from surgical resection to death due to any cause, regardless of recurrence. DFS and OS curves were drawn by the Kaplan–Meier method and were compared among patient subsets using the log-rank test.

In univariate analyses, the following prognostic factors were evaluated for their potential associations with DFS and OS: age at the time of diagnosis, familial breast cancer, pT, pN, histological type, histological grade, LVI, BVI, tumor subtype stratified by HR and HER2 status, operative procedure, administration of radiation therapy and adjuvant systemic therapy. ER, PgR and HER2 were excluded from the prognostic analyses for DFS and OS because these factors are closely related to tumor subtype. Multivariate analysis of potential prognostic factors was performed to generate a Cox proportional hazards model. Multivariate models were created using age at diagnosis and other variables that showed significant association ($P < 0.01$) with DFS or OS on univariate analysis. All tests were two-tailed, with $P < 0.01$ being taken as an indicator of statistical significance. The statistical software SPSS version 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for all statistical analyses.

RESULTS

PATIENT CHARACTERISTICS

Out of a total of 3944 patients who underwent surgery at the National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan, between January 1990 and December 2004, 242 patients were eligible for this study. Of which 99 (41.0%) were aged <35 years at diagnosis, and 143 (59.0%) were aged between 35 and 39 years (Table 1). The median age at diagnosis was 36 years (range 22–39 years). The distribution of various clinico-pathological factors did not differ significantly between the

two age groups. PgR positivity was observed in a higher percentage of patients aged 35–39 years than in those aged <35 years, but the proportion of patients falling into each of these four tumor subtypes did not differ significantly between the two groups. Sixty-nine percent of the 242 patients were classified as HR+HER2–, 10.3% were HR+HER2+, 5.8% were HR–HER2+ and 14.9% were HR–HER2– (triple-negative).

During a median follow-up of 80 months (range 5–186 months), 86 patients (35.5%) experienced DFS events [second primary breast cancer 3.7%; locoregional relapse 7.4%; distant relapse 24.4% (non-visceral 8.7%; visceral 15.7%)] and 51 patients (21.1%) died. No significant difference was found in DFS and OS between patients aged <35 years and those aged 35–39 years (Fig. 1). We did not also find a significant difference in frequency of occurrence of various DFS events between the two age groups (Table 1).

UNIVARIATE ANALYSES

For breast cancer patients under 40 years old, univariate analyses showed that significant adverse factors associated with both DFS and OS included higher T stage (pT3–4), positive lymph nodes (pN1–3), grade 3, extensive LVI, BVI, triple-negative status and adjuvant chemotherapy (Tables 2 and 3). With regard to adjuvant chemotherapy, patients who were treated with chemotherapy had significantly worse DFS and OS. No significant difference in survival was observed between the familial breast cancer group and the non-familial group.

MULTIVARIATE ANALYSES

For all patients under the age of 40, multivariate analyses identified positive axillary lymph nodes (pN1–pN3) and triple-negative status as independent factors associated with poor DFS and OS (Tables 2 and 3, and Fig. 2). Age, represented as either a categorical or a continuous variable, was not an independent prognostic factor in multivariate analyses. The independent factors negatively influencing DFS included pN1 (hazard ratio 3.69, 95% CI 1.61–8.47), pN2–pN3 (hazard ratio 6.55, 95% CI 2.72–15.75) and triple-negative status (hazard ratio 2.45, 95% CI 1.37–4.36). The independent adverse factors affecting OS included pN1 (hazard ratio 6.00, 95% CI 1.77–20.35), pN2–pN3 (hazard ratio 7.95, 95% CI 2.31–27.37), the presence of BVI (hazard ratio 2.88, 95% CI 1.35–6.13) and triple-negative status (hazard ratio 4.25, 95% CI 2.08–8.72).

For patients aged <35 , multivariate analyses indicated that positive axillary lymph nodes (pN1–pN3) and triple-negative status were the independent factors associated with poor DFS and OS (Table 4). For those aged 35–39, triple-negative status was the only independent adverse prognostic factor identified. Axillary lymph node status was not found to be an independent factor, probably due to the