

図 6 a: 術前化学療法で pCR (病理学的完全奏効) が得られた 1 例。化学療法開始前の病巣存在部位を切除するのが標準術式であるが、病理組織学的検索では癌の遺残を認めず、線維化に置き換わっている。
 b: 術前化学療法で臨床的 SD, 病理学的にも浸潤癌遺残を認め non-pCR。組織学的な構成もほとんど治療の影響を受けていない。
 c: 術前化学療法で臨床的には PR の効果を認めたが、遺残癌細胞の異形度は高く、強い viability を示唆する。

IV. 新規治療薬への期待

前述のように、TNBC の術前薬物療法として現在のところ最適な薬剤は、アントラサイクリン系とタキサン系の逐次投与である。TNBC の予後を改善するためには、さらにその治療効果を上げる工夫がポイントであり、新たな薬剤への期待感が非常に高い。TNBC の場合、術前治療における pCR の獲得が予後良好と強く関連することから、新規の薬剤開発は術前薬物療法のセッティングで検証することも可能である。

NSABP B-40 試験¹²⁾や GeparQuinto 試験¹³⁾では、血管新生阻害剤の bevacizumab の上乗せ効果が検証されている。DOC 含有レジメン [DOC, DOC+capecitabine, もしくは DOC+gemcitabine (GEM)] と AC 療法をベースに bevacizumab の上乗せ効果をみた B-40 試験では、pCR においてその有用性は認められなかった (47.1% vs 51.5%, $p=0.34$)。一方、EC 療法と DOC をベースに検討された GeparQuinto 試験では bevacizumab の上乗せ効果が証明されている (27.9% vs 39.3%, $p=0.003$)。TNBC の heterogeneous な疾患群という特徴を考えると登録された患者背景の違いによること、またその雑多な性格を有する集団を一律に検討した場合に、化学療法の効果の指標である pCR 率は 50%前後が最大であり、

今後はさらなる対象の個別化が必要であると考察する。bevacizumab は術後の再発予防にも有望かどうか、TNBC のみを対象に標準化学療法に 1 年間上乗せする試験デザインで国際共同試験が進められている (BEATRICE 試験)。

化学療法剤では platinum 製剤である cisplatin, carboplatin (CBDCA) にも期待がかかる。CBDCA はわが国でも weekly PTX への上乗せ効果の検証が医師主導治験で進行中である。また、最近保険承認された薬剤として、nab-PTX は従来よりも多い量の PTX の組織移行を可能にした製剤であり、タキサン系薬剤の効果増強に期待したい。進行再発乳癌の適応となった eribulin も新たな作用機序を有する微小管作用薬で、より up-front での使用価値に関する今後の研究に期待される。

TNBC のなかには、BRCA1 遺伝子変異を認めることが、他のサブタイプに比べ比較的頻度が高い。BRCA1 は二本鎖 DNA 損傷を修復する際に中心的な働きをする蛋白であり、その変異をもつ乳癌の多くが、TNBC のなかでも組織学的に高悪性度、CK5/6 陽性、EGFR 陽性の性格をもち、いわゆる basal-like type に類似する。標準的なアントラサイクリン系やタキサン系抗癌剤に耐性を示しやすいこのタイプには上記の platinum 製剤が作用機序からみても有効である可能性がある。DNA 一本鎖

切断の修復に機能する酵素である PARP1 を阻害することで二本鎖 DNA 損傷を誘導し、その際に、BRCA1 遺伝子機能異常が伴うと、その細胞は DNA 修復が機能せずアポトーシスに陥る。PARP 阻害剤に強い期待がもたれ臨床研究が進行中ではある。Phase II 試験で GEM と CBDCA への上乗せ効果が示された iniparib であったが¹⁴⁾、それに続いて実施された大規模な Phase III 試験では統計学的にその有用性が証明できなかった¹⁵⁾。この結果は、今後の薬剤開発において TNBC の適切な亜分類(細分化)が重要であり、その薬剤特性から鑑みて有望な疾患対象群の選別をいかに行うか、それが成功の鍵を握っていることを示唆している。

他の分子標的薬として、EGFR やそのリン酸化過程を標的とした cetuximab, gefitinib, c-KIT 阻害剤の imatinib は basal-like の TNBC に有望と考えられる。細胞内信号伝達経路にある Ras/Raf/MEK/mTOR/Src などの低分子機能を阻害する薬剤の開発にも期待したい。

V. 今後の課題

非常に予後不良な TNBC において、新規の薬剤候補の開発がもちろん重要課題ではあるが、その成功には複雑な疾患体系である TNBC を適切に細分化する診断ツールの開発が必至である。PARP 阻害剤の効果が期待できる症例を、BRCA1 変異異常の観点から選別するとしても遺伝子変異そのものをシーケンスして判断すべきなのか、その発現型である蛋白異常を IHC 法などの手法でより簡便化して判定できるのか、まだまだ議論多い点である。

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) と関連する BRCA1/2 遺伝子異常の診断において、その遺伝子診断に伴う患者本人のみならず家族系を含めたトータルケア、遺伝子診療体制の確立もわが国では不十分で、これらの課題を解決することも急務である。また、今後は薬物療法のみでなく、手術、放射線治療の局所療法も加味した集学的治療において、それぞれの意義のバランスを上手に舵とることも重要である。

ER/PgR の超低発現群 (1~9%陽性) の乳癌はどのような生物学的特性をもつのだろうか。従前はホルモン感受性の観点から 10%が cut-off 値として採用されていたが、昨今はホルモン療法の適応という観点から 1%が cut-off 値として利用されるようになってきた。Raghavらは 1,257 例の詳細な検討から、ER が 1~5%であれば、TNBC に近い予後曲線をもつこと、6~9%の症例群にのみホルモン療法の上乗せ効果が示唆できることを報告している¹⁶⁾。大阪医療センターの症例ベースでも ER 10%未満として定義した TNBC のなかで 5.2% (14/267) が

ER 1~9%の低発現症例であり、この対象における化学療法およびホルモン療法の至適化も今後の大事な課題といえよう。

まとめ

予後不良な TNBC 診療の現状と課題を考察した。従来の IHC 法に基づく、単一もしくは数種のマーカーによる亜分類では限界があろう。今後は、遺伝子レベルもしくは細胞内のシグナル伝達経路に関与する様々な機能蛋白レベルで、その複雑なネットワークを統合的にとらえる分子生物学的アプローチにより詳細な解析が進められ、新規治療法の開発に結び付くことを期待している。その意味でも「術前薬物療法」の概念を適正に理解して推進したいものである。

文献

- 1) Akiyama F and Iwase H: Triple negative breast cancer: clinicopathological characteristics and treatment strategies. *Breast Cancer* 16(4): 252-253, 2009.
- 2) Iwase H, Kurebayashi J, Tsuda H, et al: Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast Cancer Society. *Breast Cancer* 17(2): 118-124, 2010.
- 3) Prat A, Parker JS, Karginova O, et al: Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 12(5): R68, 2010.
- 4) Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al: Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 13(15 Pt 1): 4429-4434, 2007.
- 5) Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al: Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26(8): 1275-1281, 2008.
- 6) Toi M, Nakamura S, Kuroi K, et al: Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 110(3): 531-539, 2008.
- 7) 中村清吾, 増田慎三, 岩田広治・他: 原発乳癌に対する FEC followed by docetaxel 100 mg/m²併用療法による術前化学療法の検討—JBCRG02—. *乳癌の臨床* 23(2): 111-117, 2008.
- 8) Iwata H, Sato N, Masuda N, et al: Docetaxel followed by fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 41(7): 867-875, 2011.
- 9) Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al: Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 295(21): 2492-2502, 2006.
- 10) Masuda H, Masuda N, Kodama Y, et al: Predictive factors for the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 67(4): 911-917, 2011.
- 11) Keam B, Im SA, Lee KH, et al: Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res* 13(2): R22, 2011.
- 12) Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al: Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 366(4): 310-320, 2012.

- 13) von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, *et al*: Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* **366**(4):299-309, 2012.
 - 14) O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, *et al*: Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* **364**(3):205-214, 2011.
 - 15) O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, *et al*: A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* **29**(Suppl): abstr 1007, 2011.
 - 16) Raghav KP, Hernandez-Aya LF, Lei X, *et al*: Impact of low estrogen/progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers. *Cancer* 2011. [Epub ahead of Print]
-

乳癌病期分類

——微小転移検索とその臨床的意義

Current status and perspective on the micrometastases of breast cancer



増田 慎三

Norikazu MASUDA

国立病院機構大阪医療センター外科・乳腺外科

◎ TNM 病期診断に加えて、腋窩リンパ節における微小転移巣や骨髄内の微量癌細胞の検出は、より詳細な予後予測に有用である。これまでの微小転移の臨床学的意義の検証は、その存在診断と予後予測との関連においても着目されてきた。昨今の乳癌全身治療の適応決定には、従前の解剖学的な進行度よりも薬剤感受性がより重要視されるようになってきたこと、また、癌の進展プロセスの理解とその克服において、tumor dormancy の概念や骨髄内微量癌細胞と宿主環境因子との相互作用など、その biology に注目した探求が進歩している。さらに、微小癌細胞をターゲットとしたあらたな治療戦略の開発をめざす今後のトランスレーショナル研究の展開に期待している。本稿では腋窩リンパ節および骨髄内の微小転移の検出法、ならびにその臨床学的意義に関する報告をまとめるとともに、今後の展望を考察する。



腋窩リンパ節微小転移、骨髄微小転移(DTC)、予後予測因子、tumor dormancy

原発性乳癌の予後を予測する際に、従前から TNM 分類による stage 分類が用いられてきた。そのなかでも腋窩リンパ節の転移状況はもっとも有効な独立予後因子であり、その正確な把握は局所療法(手術や放射線治療)ならびに全身療法(薬物療法)などの治療方針決定のうえできわめて重要とされている。乳癌全体の約6~7割を占める病理組織検査でリンパ節転移を認めない n0 乳癌は一般に予後良好であるが、約15~20%の症例で遠隔再発をきたす。そのハイリスク群をとらえる鋭敏かつ正確な指標を求めて、腋窩リンパ節や末梢血・骨髄中の微量癌細胞検出が試みられてきた。

乳癌の全身病的な性格から再発抑制を狙う初期治療として、その薬物療法のウェイトは非常に重要である。内分泌療法、化学療法に加え、分子標的治療の適応の決定には、従前では臨床病理学的な解剖学的な進行度が優先されていたが、近年は薬物療法そのものの感受性がより重要な要素として位置づけられるようになってきたことから、微小転移関連研究はひとつの岐路に立っているよう

である。本稿では、微小転移検索による詳細な病期分類とその臨床的意義について考察したい。

微小転移の定義と臨床的意義

微小転移検出法に関する研究が進むにつれ、single cell, isolated tumor cell(ITC)や、きわめて小さい cell cluster(0.2 mm 以下)の腋窩リンパ節転移が多く発見されるようになった。American Joint Committee on Cancer(AJCC)では転移病巣の最大径が2 mm 以上の転移を macrometastasis、0.2 以上2 mm 未満を micrometastases(MM)、0.2 mm 未満を ITC と定義する。この MM の検証が進み、最新の UICC-TNM 分類(第7版; <http://cancerstaging.blogspot.jp/2005/02/breast-tumours.html>)では N0, pN1 が細分化され、詳細に記載されている¹⁾(表1)。

現在のところ、ITC の臨床学的意義が十分なエビデンスを獲得していないので、pN0(i⁻)や pN0(mol⁻)は転移の範疇には含まれない形、つまり n0 に分類される。

表 1 乳癌リンパ節のpN分類概略(AJCC TNM #7)

pN0	HE(-), ITC 検索なし	
	pN0(i ⁻) HE(-)IHC(-)	
	pN0(i ⁺) HE(-)IHC(+)	
	pN0(mol ⁻) HE(-)RT-PCR(-)	
	pN0(mol ⁺) HE(-)RT-PCR(+)	
pN1	pN1mi	Micrometastases(0.2~2 mm)
	pN1a	Axillary metastases(1~3 個)
	pN1b	臨床的(-)顕微鏡的(+) ¹ の内胸リンパ節
	pN1c	pN1a+pN1b
pN2	pN2a	Axillary metastases(4~9 個)
	pN2b	Axillary metastases(-)& 臨床的(+) ¹ の内胸リンパ節
pN3	pN3a	Axillary metastases(10 個以上)or 鎖骨下リンパ節(+)
	pN3b	pN1a+pN2b または pN1b+pN2a
	pN3c	鎖骨上リンパ節(+)

MMの臨床的意義については、腋窩郭清を標準術式とした場合にはその後の薬物療法を中心とする全身療法の決定において重要な指標となるが、近年広まってきたセンチネルリンパ節概念に基づく腋窩温存手術の台頭により、その後の局所療法の観点からも検証が必要になってきた。

腋窩リンパ節の微小転移の検出法と臨床的有用性

1. 多数切片病理検索

多数連続切片による検索法に関しては、International(Ludwig)Breast Cancer Study Groupの報告²⁾が有名である。最大断面のみのHE染色に比べて、さらに9~25%の頻度でリンパ節転移がみつき、それらは予後不良であるという報告が多い³⁾。しかし、標本作成から診断に至る全工程において多大な労力と時間が必要であり、一般臨床レベルで用いるのは非経済的であり、現実的でない。

2. 免疫染色法(IHC)

免疫染色法(immuno-histo-chemistry:IHC)では、癌特異マーカーであるCEAや上皮マーカーであるサイトケラチンなどに対する抗体が汎用される。感度は 10^5 のリンパ球中に1個の癌細胞を検出でき、多数切片のHE染色法よりも10倍の検出効果がある。微小転移陽性率は9~39%と幅があり、予後との相関に関するcontroversialであるが、200例以上の規模による研究ではすべて、IHCで微小転移が発見された症例のほうが予

後の悪い傾向が報告されている⁴⁾。

IHCで発見されるITCに関しては、検出された微量癌細胞が転移を成立させるのかという点や、その癌細胞としてのviabilityなどについては議論のあるところで、その臨床的意義は明確ではない。癌悪性度に関与するuPA(urokinase plasminogen activator)やcathepsin-Dなどの発現も合わせて解析評価する工夫も報告されている。

とくにITCに関しては、診断時の針生検や組織吸引型採取法による組織の挫滅に伴い、腋窩リンパ節への癌細胞の移行、センチネルリンパ節同定の際のマッサージなどの物理的的刺激や、腋窩リンパ節の癌免疫応答による偽陽性についても考慮する必要がある。

ITCは、一般的にはn0乳癌の範疇としてとらえることに現時点では多くの専門医は異議を唱えないが、すくなくとも癌細胞が原発巣から離れてリンパ管のなかを移動していることは推測される。ITCを認めた際の適切な全身治療の構築は慎重な姿勢で熟考すべき課題のひとつである。

3. 分子生物学的手法

病理学的検索よりも感度の優れた微小転移検索方法として、PCR法などを用いた分子生物学的手法が汎用される。分子生物学的手法は、癌細胞に特異的な遺伝子変異(変異DNA)を指標とする方法と、遺伝子転写産物(mRNA)を指標とする方法に大別される。前者は癌特異性が高いこと、DNAの安定性などの利点がある一方、原発巣に共通する遺伝子変異の検索が必須であること、かならず

表 2 Large retrospective analysesにみる腋窩リンパ節微小転移 (N1mic : 0.2~2mm) の陽性率と予後の関係

標的マーカー	症例数	陽性率	予後への影響 multivariate analysis : HR	著者	発表年
single section HE	4,556	4%	OS : 1.32(1.03-1.69)	Kuijt	2005
single section HE(+IHC)	1,632	14%	DFS : 1.58(1.01-2.47)	Colleoni	2005
HE & IHC	43,921	4%	OS : 1.62(1.26-2.10)	Maienco	2006
single section HE(+IHC)	377	13%	DFS : 2.16($p=0.0005$)	Querzoli	2006
single section HE(+IHC)	5,194	8%	OS : 1.49(1.18-1.90)	Grabau	2007
SEER database	165,974	7%	OS : 1.35($p<0.0001$)	Chen	2007

しも viable な癌細胞を反映しているとは限らないことなどの欠点もあり、普遍性や一般化からみた場合に有効な報告は現在のところみあたらない。

現在は viable な癌細胞を反映する mRNA を指標とした方法が主流である。CEA などの癌特異的マーカー以外にもサイトケラチン(CK)などのリンパ節内には存在しない上皮細胞特異マーカーを指標とすることができる。

RT-PCR 法では 10^6 個の正常細胞中、1 個の癌細胞を検出でき、IHC 法に比べ 10 倍の感度である。検出感度が標的遺伝子の個々の癌細胞における発現の程度に左右されること、PCR 増幅条件により違う結果が得られる可能性など、まだ不安定な面も指摘されている。RT-PCR で検出される癌巣にはいわゆる ITC と MM の両者が包括されるため、その臨床学的意義は定まっていない。

著者はかつて n0 乳癌の細分化をめざす目的で、ホルマリン固定標本からの効率的な RNA 抽出/RT-PCR 系をあらたに確立し、長期予後の判明している n0 症例を対象に、retrospective study を実施した。CEA-specific RT-PCR 法を用いると、129 例中 40 例(31%) で微小転移存在が示唆され、その症例群は 10 年生存率・健存率ともに有意に不良であり、ハザード比は 3.99(再発)、4.29(乳癌死)であった⁵⁾。保存された標本の残り全体を検討する方法を選択したので、このなかには、HE 検査では見逃されたかもしれない 2 mm 以上の macrometastases も含まれていた可能性があるものの、リンパ節全体を評価するという OSNA(one step nucleic acid amplification method)法概念の礎には若干貢献したかと考える。

その OSNA 法は定量的・効率的にすぐれた特徴

を有し、専用の試薬を用いて可溶化したリンパ節サンプル中の RNA を抽出・精製することなく、標的マーカーの mRNA を専用の遺伝子増幅検出装置を用い定量することができる。約 30~40 分で結果を得ることが可能であり、術中診断にも応用される。リンパ節を 1~2 mm 間隔で分割し、その各断面から得られた病理組織標本(H & E, 免疫染色)による判定と同等の精度を示すことが検証されている^{6,7)}。また、macrometastases と MM を区別できる定量的も兼ねもつ、OSNA 法は 2008 年 6 月に乳癌リンパ節転移検査に用いる体外診断用医薬品として認可を受け、一定数の医療機関に広がり汎用されている。しかし、OSNA 法では ITC は検出限界以下であること、ときに DCIS にもかかわらず高率で MM を検出する臨床的偽陽性がありうること、また、昨今の biology 評価が不可能なことなどから、その使用方法に関しては十分な熟考が望まれる。

4. 大規模なコホート研究

さまざまな方法で微小転移(pNmic)が報告されるようになり、その臨床的意義を大規模な症例データから再確認するような研究が 2005~2007 年にかけていくつか報告された(表 2)。最大数を扱ったのはアメリカの SEER 登録システムからのデータ解析で、T1-T4 の腫瘍径にかかわらずどの大きさでも pN0 に比べて pNmic は予後不良であること、さらに N1(macrometastases)とも異なる生存曲線が得られることが示された⁸⁾。pNmic が pN0 に比べて予後に与えるインパクトは、ハザード比で 1.32~2.16 のリスク比である⁹⁾。

また、pNmic のなかでも転移陽性個数や転移陽性率(LNR; 陽性個数/検索個数の比)も予後を予

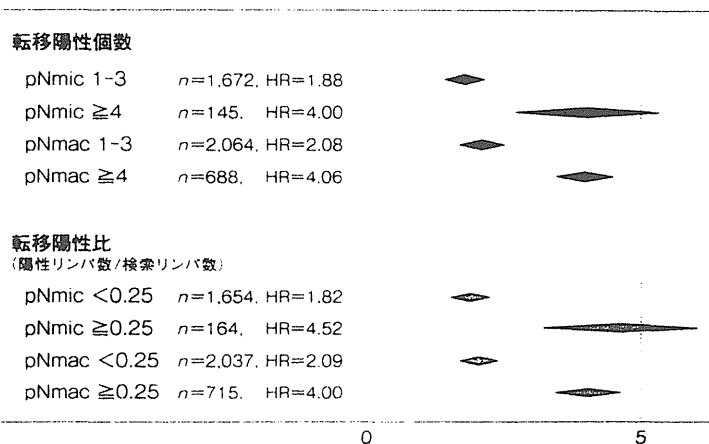


図 1 リンパ節転移個数と転移陽性率からみた乳癌関連死に関するハザードリスク¹⁰⁾

転移巣の大きさにかかわらず、転移個数および転移陽性比率が予後予測に重要な因子である。

測するうえで重要なことも示されている¹⁰⁾。この解析では、pNmicとpNmac(いわゆるpN1)の間に全体では10年のBCSS(breast cancer specific survival)は82.3%vs. 75.8%と有意差を認めるものの、むしろ個数(1~3個vs. 4個以上)、LNR(0.01~0.25 vs. >0.25)のほうが強く予後を規定しており、たとえば1~3個であれば、pNmicもpNmacもほぼ同じ生存曲線であり、ハザード比も類似している(図1)。LNRについても同様の傾向であり、これはセンチネルリンパ節生検や4-nodes samplingなどの腋窩縮小手術において手術(郭清)範囲設定の解決の糸口になりうる。

腋窩リンパ節に関する

最近のhot topicsからの考察

センチネルリンパ節生検および腋窩郭清に関する重要な知見が最近報告されている。概要を図2に示す。IBCSG Trial 23-01¹¹⁾およびZ011試験^{12,13)}は、センチネルに転移を認めた場合でも追加の郭清は不要である可能性を示唆している。郭清群とSLN群で転移陽性個数が異なることから、転移があっても実際に顕性化するのとはわずかであることも興味深い。放射線治療や薬物療法の寄与が考えられる。大阪医療センターの実地経験でも2003~2009年の期間中、948例の術中SLN陰性症例のなかで術後判明した微小転移症例は7%(67/

948)であり、追加郭清が実施された17例中、non-SLNに転移を認めた症例は皆無、一方、郭清を未実施の50例中、腋窩再発は1例(2%)のみであった(観察中央値54カ月)。一方、NCIC-CTG MA.20試験¹⁴⁾からは、腋窩転移個数が4個以下であっても、領域リンパ節への照射が予後を改善する可能性が示唆される。若干相反する傾向の試験はあるが、いずれにせよ、大事なポイントはいかに正しく腋窩リンパ節の情報を入手するかであろう。

これまで腋窩リンパ節に関しては多くのリンパ節のなかから1~2個のSLNをピックアップし、そのなかの微小転移診断を極めるというように、転移の有無という存在診断をメインに研究が進められてきた。しかし、そのみでは予後予測や全身治療をはじめとした集学的治療の個別化という臨床的課題を前に、有意な臨床的意義を見出すことができなかつた。“木を見て森を見ず”にならないように、腋窩リンパ節に対するアプローチを再考すべき段階になってきたのではなかろうかと考える。進行再発乳癌の治療戦略のうえでは、原発巣のみならず転移巣のbiologyの評価も重要との認識が広まってきていることも鑑みると、腋窩リンパ節転移の質的診断(biology評価)もポイントになるかもしれない。もちろん、微小転移巣の評価のことも考えると、永年の標準的保管法である“ホルマリン固定組織標本”による“情報”の管理

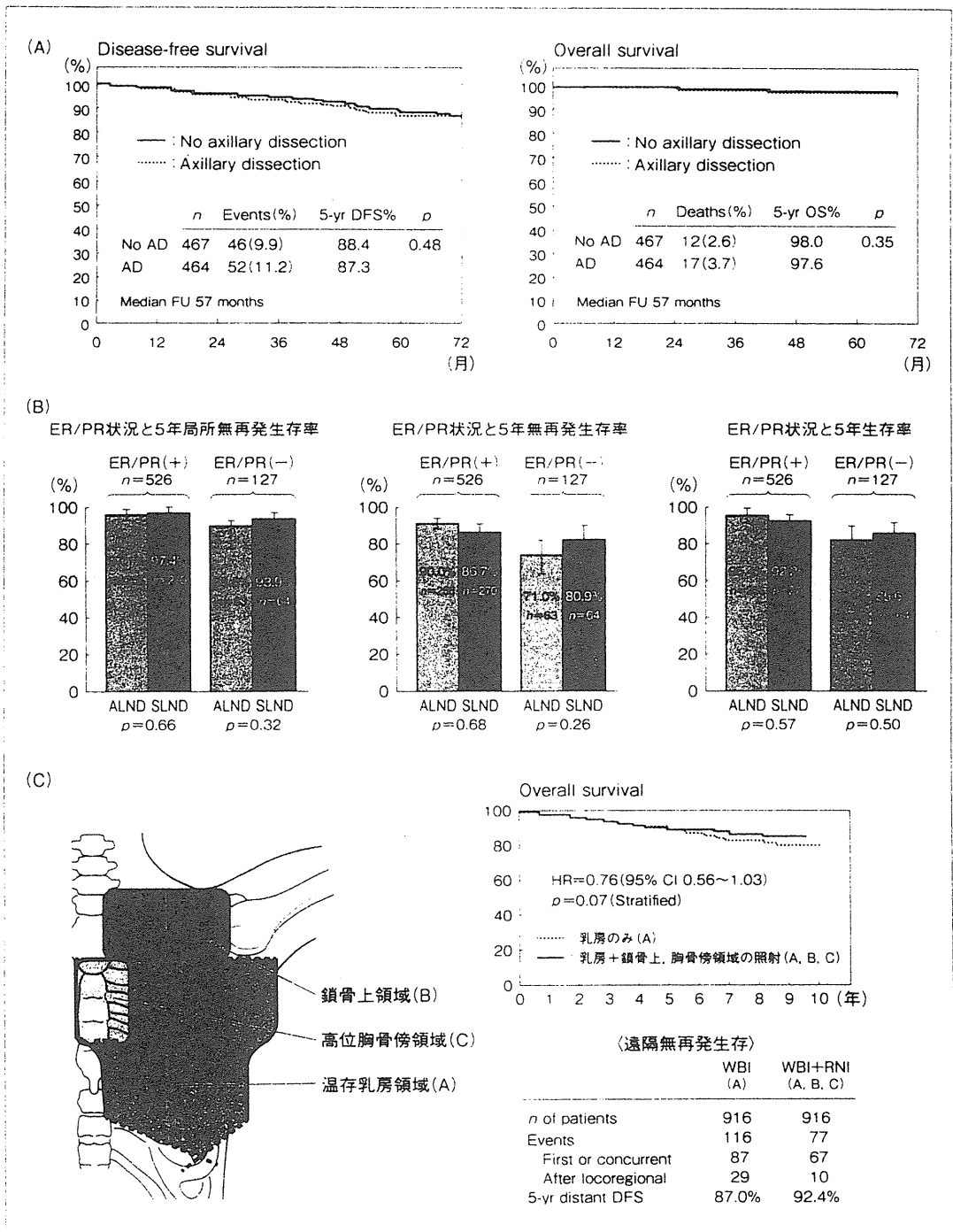


図 2 腋窩リンパ節に関する最近のhot topics

- A : IBCSG Trial 23-01¹¹⁾。センチネルリンパ節に微小転移(転移巣2 mm以下)を認めた場合、追加の腋窩郭清を実施しても全身薬物療法のみで経過をみた場合も、無再発および全生存に有意な差を認めない。
- B : Z0011^{12,13)}。センチネルリンパ節にマクロ転移を認めた場合でも2個以内であれば、腋窩の郭清、非郭清にかかわらず、無再発生存、全生存において有意な差を認めていない。センチネルリンパ節陽性でも腋窩郭清は不要である。
- C : NCIC-CTG MA. 20¹⁴⁾。センチネル1~3個転移陽性例、n0)では高危険群においては、鎖骨上リンパ節と高位胸骨傍リンパ節に照射を加えたほうが遠隔再発をより抑え、全生存にもよい傾向が示されている。

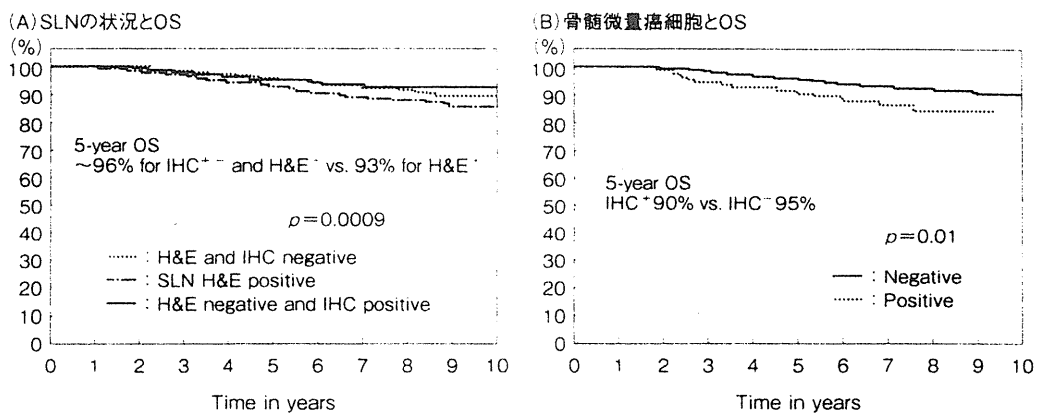


図3 T1T2N0の5,000例超を対象としたACOSOG Z0010試験の結果

センチネルリンパ節における微小転移(IHC法)は予後予測因子の意義を認めなかった(A)が、同じ集団で、骨髄内微量癌細胞の存在の有無は5年生存率で5%の差を認め(B)、有意な独立した予後予測因子であった。

と、それをベースとしたあらたな biomarker の探求がわれわれの使命であるかと思う。

骨髄中の微小転移

腸骨稜などから採取された骨髄中の微小転移(disseminated tumor cell: DTC)の検出にも IHC 法と RT-PCR 法が利用され、その検出感度は約 $10^6 \sim 10^7$ 個に1個である。CK などの上皮マーカーの選択などの細部の過程も前述のリンパ節内の微小転移検出法と同じである。微量癌細胞の検出にはあらたな自動化法の開発も進んでいる。EpCAM(上皮細胞特異的接着分子)と白血球抗原の CD45 を同時に IHC 技術で検出する Cell-Search[®] 法など、その感度と簡便性が期待されている。

この DTC の存在は骨のみならず、将来の全身の遠隔臓器への転移形成を示唆するもので、原発巣から播種した癌細胞がいったん骨髄に到達し、そこで休眠(tumor dormancy)するか、あるいは再増殖などの刺激を受け、全身への病状進展が起こるというプロセスが提唱されている¹⁵⁾。DTC の有無が予後予測因子になるという報告はいくつかの試験で公表されており、腋窩リンパ節の微小転移に比べると一定の傾向がみられる^{16,17)}。およそ原発性乳癌の3割の症例でその診断時に骨髄 DTC が存在している。

T1T2N0 の 5,210 例を対象とした ACOSOG Z0010 試験では、SLN 内の IHC 法で検出された微

小転移は再発高リスク・予後不良群を予測不可であったが、骨髄 DTC の検出率は3%と低い(IHC 法であること、対象が cN0 であることが影響か)ものの、多変量解析でも有意に独立した予後不良因子であった(図3)¹⁸⁾。検査法が侵襲的であることが実地臨床に応用できない欠点である。骨髄 DTC を容易にモニタリングできるような末梢血中の biomarker が発見されれば、それらをターゲットにした治療法の効果モニタリングにも応用できると思われる。

癌の進展プロセスの理解とその克服において今後、この骨髄 DTC に、とくにその biology に注目した探求が進むことが期待されている。原発巣から DTC を起こさないようにする工夫、たとえ起こってもその休眠状態をいかに維持するか、あるいはその状態にある癌細胞をいかに消滅させるか、それらが癌の転移進展を克服するひとつの正攻法であろう。DTC は Ki67 などの増殖マーカーの発現は低く、一方で、HER2 や uPA (urokinase-type plasminogen activator receptor) の蛋白発現が比較的高く観察される¹⁹⁾。その発現が予後不良因子になることから推察すると、増殖活性の再獲得に関与しているのかもしれない²⁰⁾。一方、骨髄そのものの環境因子も重要な因子であり、ホルモン陽性乳癌を対象に zoledronic acid の追加効果を検証した ABCSG-XII²¹⁾ や AZURE 試験²²⁾ において、低エストロゲン状態でその転移抑制効果が示されたことも、DTC とさまざまな増殖活性因子

を有する骨環境とのinteractionに考察を求めたい。

● 微小転移診断の今後の展望

腋窩リンパ節、骨髄中の微小転移巣をみつけ、予後不良群の把握に応用する、いわゆる解剖学的な病期診断はその研究の歴史は古く、長い道のりであった。予後予測因子としての臨床的意義は腋窩リンパ節において、0.2~2 mmのpNmicは一定の評価を得ているものの、分子生物学的手法を用いて発見されるようなレベルの微量なITC、pN(mol)の意義は未確立である。一方、骨髄DTCは予後予測因子のみならず、そのbiology研究から、治療のターゲットとしての臨床的意義が注目されている。乳癌全体の約8割近くを占めるホルモン陽性タイプでは初期治療から長期経過した後での遠隔再発(late phase recurrence)も、注目される臨床的課題のひとつである。これらの集団を予測し、そしてそれを克服する対策を探求していくことにも本稿の話題はつながるのではないかと推察する。その観点からは、原発巣・リンパ節・骨髄内の癌のbiologyをparallelに評価をしていくことも大切であろう。

まさしく、腋窩リンパ節や骨髄中の微小癌細胞を検出するという病期診断が単に癌の存在診断の域を超えて治療のターゲットとして、その正確かつ詳細なbiology診断が望まれ、そしてあらたな治療戦略の開発をめざす段階にきていることが実感され、さらなる今後のトランスレーショナル研究の展開に期待したい。


文献

1) Edge, S. B. et al(eds.) : American Joint Committee

on Cancer Staging Manual, 7th. Springer, New York, 2010.

- 2) International(Ludwig)Breast Cancer Study Group : *Lancet*. **335** : 1565-1568, 1990.
- 3) Dowlatshahi, K. et al. : *Cancer*. **80** : 1188-1197, 1997.
- 4) International(Ludwig)Breast Cancer Study Group : *Lancet*. **354** : 896-900, 1999.
- 5) Masuda, N. et al. : *Clin. Cancer Res.*, **6** : 4176-4185, 2000.
- 6) Tsujimoto, M. et al. : *Clin. Cancer Res.*, **13** : 4807-4816, 2007.
- 7) Tamaki, Y. et al. : Routine clinical use of the one-step nucleic acid amplification assay for detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients : Results of a multicenter study in Japan. *Cancer*, 2012, Jan. 17.[Epub ahead of print]
- 8) Chen, S. L. et al. : *Ann. Surg. Oncol.*, **14** : 3378-3384, 2007.
- 9) Grabau, D. : *Surg. Oncol.*, **17** : 211-217, 2008.
- 10) Truong, P. T. et al. : *Eur. J. Cancer*. **44** : 1670-1677, 2008.
- 11) Galimberti, V. et al. : Update of IBCSG Trial 23-01 to compare axillary dissection versus no axillary dissection in patients with clinically node negative breast cancer and micrometases in sentinel node. San Antonio Breast Cancer Symposium, S3-1, 2011.
- 12) Abigail, S. C. et al. : *Ann. Surg. Oncol.*, **18** : 2407-2412, 2011.
- 13) Giuliano, A. E. et al. : *Ann. Surg.*, **252** : 427-434, 2010.
- 14) Whelan, T. J. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **29**(Suppl.), 2011. (abstr. LBA1003)
- 15) Gray, J. W. : *Cancer Cell*, **4** : 4-6, 2003.
- 16) Slade, M. J. and Coombes, R. C. : *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, **4** : 30-41, 2007.
- 17) Braun, S. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **353** : 793-802, 2005.
- 18) Cote, R. et al. : *J. Clin. Oncol.*, **28**(Suppl.), 2010. (abstr. CRA504)
- 19) Pantel, K. and Brakenhoff, R. H. : *Nat. Rev. Cancer*, **4** : 448-456, 2004.
- 20) Braun, S. et al. : *Cancer Res.*, **61** : 1890-1895, 2001.
- 21) Gnant, M. et al. : *Lancet Oncol.*, **12** : 631-641, 2011.
- 22) Coleman, R. E. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **365** : 1396-1405, 2011.

* * *

 特 論

多施設共同大規模データベースの意義

JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) の 現況と展望

Current activities and perspective of JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group)


増田 慎三¹戸井 雅和²黒井 克昌³
Key words : JBCRG, 臨床試験, 術前薬物療法, トランスレーショナルリサーチ, 国際共同試験

はじめに —JBCRG の設立—

JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) は、我が国および多国間における乳癌の臨床試験および基礎的研究を計画、推進すること、更に乳癌の医療に関する国内外の情報の調査研究と普及啓発を行い、乳癌に対する診療技術の向上を促進・振興するとともに、関連団体との連絡、提携を図る事業を行うことにより、乳癌に対する治療成績の向上を通して、公共の福祉に貢献することを目的として、2002年4月21日に任意団体として発足した。更に、2007年には法人格を取得した¹⁾。発足当時の参加は17施設であったが、臨床試験の進捗に合わせ、年々会員が増加し、2012年4月現在で、日本全国の乳腺診療に従事する専門医222人(参加施設数は157)が会員登録をしており、全国区の一臨床試験グループとして日々成長を続けている。

術前化学療法を中心に試験を開始したが、進行再発乳癌を対象とした試験、トランスレーショナルリサーチ(translational research)やコホ

ート研究なども幅広く活動を行っている。後述のように、BIG(Breast International Group)とのパートナーシップを有することから、国際共同研究への参加の機会も増えてきた。試験の多様化・複雑化と国際化が進み、事務局機能のオーバーワークのみではなく、品質管理(quality control)が益々重要になってきたことから、データマネジメント機能を、独立した部門として京都にデータセンターを開設した。一部の試験では、CSPORデータセンター、京都大学EBM研究センターにも業務委託し、そのノウハウも学んでいる。また、国際試験では特に品質保証(quality assurance)も強く求められ、施設監査体制も整備できている。JBCRGで実施している臨床試験の詳細はHP(<http://www.jbcrg.jp/clinicaltrials/>)やUMINの臨床試験データベースを参照されたい。

 術前薬物療法の開発

JBCRGが最初に行った試験は「原発性乳癌に対するFEC followed by docetaxel併用療法によ

¹Norikazu Masuda: Department of Surgery, Breast Oncology, National Hospital Organization, Osaka National Hospital 国立病院機構大阪医療センター 外科・乳腺外科 ²Masakazu Toi: Department of Breast Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University 京都大学医学部 乳腺外科 ³Katsumasa Kuroi: Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital がん・感染症センター都立駒込病院 臨床試験科・外科

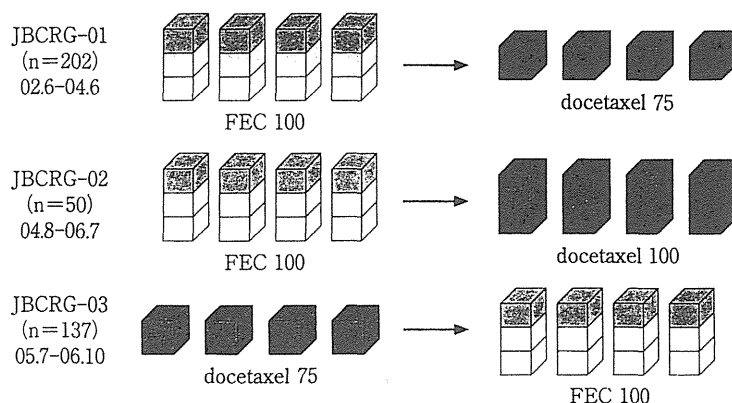


図1 JBCRG初期の術前化学療法デザイン(JBCRG-01, 02, 03)

主な対象患者は、20-60歳で、T1c-3N0/T1a-3N1(ただし7cm以下)であり、primary endpointは病理組織学的効果、secondary endpointとして乳房温存率、臨床効果、安全性などを検証した。

る術前化学療法の検討(JBCRG-01)'である²⁻⁴⁾。2002年6月から2年間で202例が登録された。それまでの腫瘍縮小(down staging)を主目的とする術前化学療法から、薬剤感受性把握による個別化治療の実践といった大きな将来展望をもった試験計画であった。術前治療においては我が国初の多施設共同の前向き試験であったこと、epirubicin 100 mg/m²の使用と docetaxel 75 mg/m²の合計8サイクルレジメも当時我が国では画期的であり、適切な支持療法の下で安全に実施可能であったこと⁵⁾からも、その後のアントラサイクリン系とタキサン系逐次療法が標準治療の位置づけを確立する礎にもなった。また、術前化学療法の組織学的効果判定法について、病理専門医による中央判定と深い議論を通して、near pCR(Grade 2b)の新たな概念を提唱できたことも特筆すべきことである^{6,7)}。

JBCRG-01に引き続き、docetaxelの投与量として国際標準の100 mg/m²を適応した'原発性乳癌に対するFEC followed by docetaxel併用療法による術前化学療法の検討(JBCRG-02)'試験⁸⁾、投与順を逆にした'原発性乳癌に対するdocetaxel followed by FEC併用療法による術前化学療法の検討(JBCRG-03)'試験⁹⁾を実施した(図1)。JBCRG-02試験も安全に完遂し、CpCR(SpCR+pCRinv)率は29.2%であり、NSABP B

-27試験と同等の結果が得られた。03試験では、23%であり、01試験の14%よりは良好な結果であった。登録された患者背景の違いや化学療法支援体制の整備など実施時期のバイアスが十分にありうるため、結果の解釈には注意が必要である。

この3つの術前化学療法の経験から、ホルモンレセプターとHER2発現状況のサブタイプにより、pCRからみた化学療法の感受性が異なることが示された(図2)。ER(+)/HER2(-)であればpCRが期待できず、そのタイプにおいては化学療法の効果としてpCRを指標として判断できないことがわかる。HER2タイプでは、trastuzumabを併用していないレジメを鑑みてデータを解釈する必要がある。折しも分子生物学的アプローチから乳癌のサブタイプ別の治療戦略の構築が必要であろうという知見が広まってきた時期と一致する。

01-03試験の結果から、ER(+)/HER2(-)タイプにおいては、第1レジメで効果不十分であった際に、予定された第2レジメの効果を高める目的でホルモン療法を併用するアイデア(JBCRG-05)と、pCRを目指すよりは乳房温存を目的とした臨床効果を目指すのであれば、無効な抗癌剤を試すよりはホルモン療法に変更するstrategyは成立するか(JBCRG-06)という臨

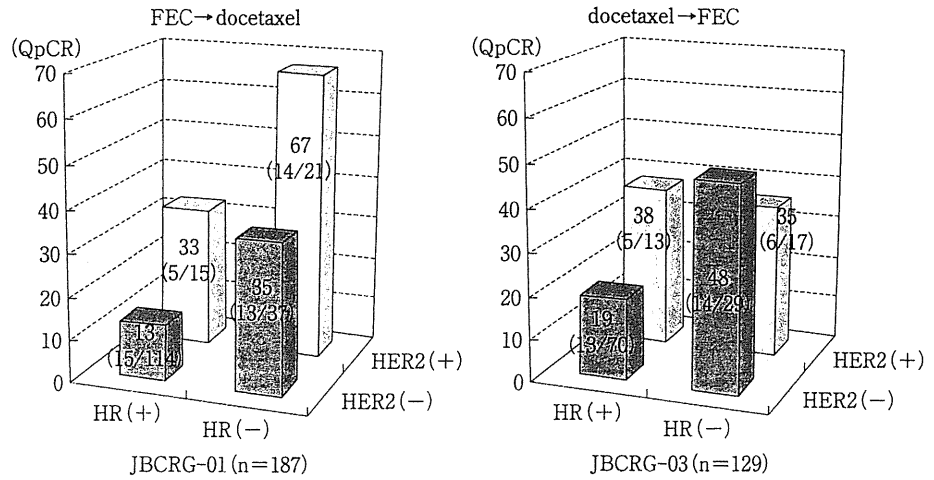


図2 JBCRG-01 および 03 試験における病理組織学的効果

FEC および docetaxel の逐次術前化学療法による、病理組織学的効果(QpCR)をホルモンレセプターおよび HER2 発現状況別に示す。

QpCR(quasi pCR=CpCR+near pCR)

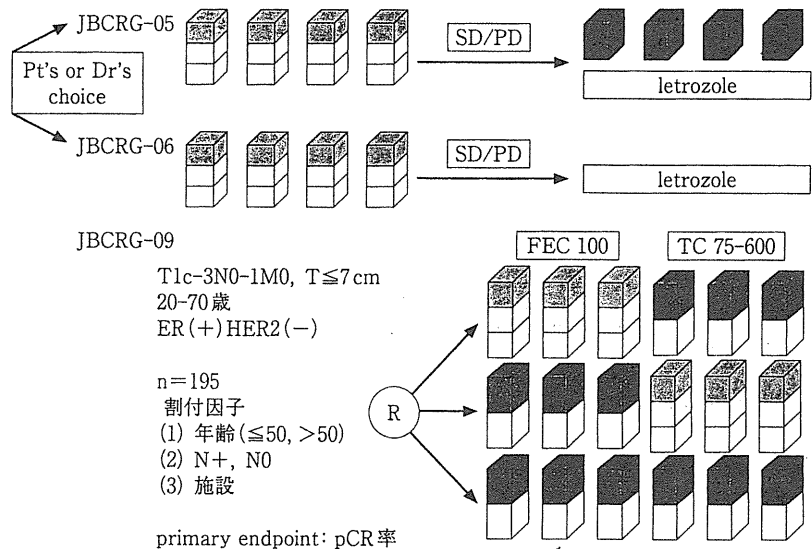


図3 ER(+)/HER2(-)乳癌に対する術前化学療法のデザイン

床的課題を検証する試験が計画実施された(図3)。しかし、05-06試験はコンセプトの浸透不足や適応患者のスクリーニングの難しさからエントリーが伸び悩んでいる。治療途中でのstrategyの変更は、個別治療を目指すうえでは避けえないことではあるが、それが治療開始時からpre-planされているかどうか(05/06試験

は第1レジメが終了した段階での臨床効果SD/PD例のみが対象となっていた)が、症例リクルートの成功の可否に重要という知見を得たことは、この先の試験デザインの構築には有益であった。

01試験の術後3年時点の無再発生存率はQpCRでは98%なのに対して、non-QpCRであれば

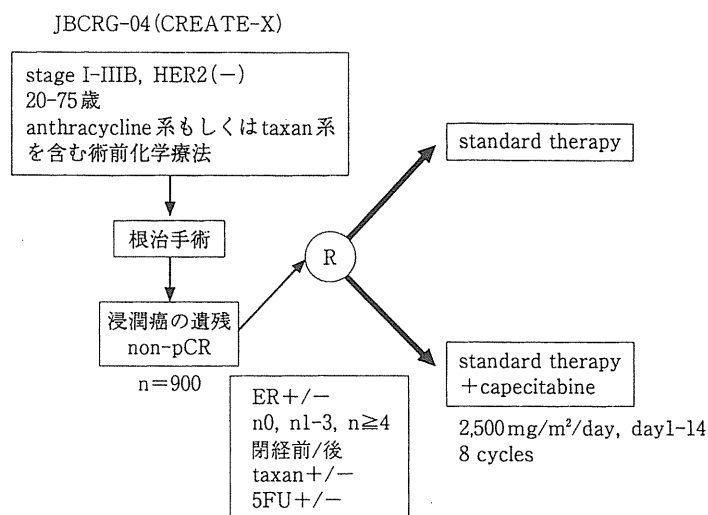


図4 JBCRG-04 (CREATE-X)

アントラサイクリン系もしくはタキサン系を含む術前化学療法を実施した結果、浸潤癌の遺残を認める患者を対象に、標準治療に capecitabine を追加する効果を検証する。

89%であり、諸報告と同様に術前化学療法の効果とその後の予後予測に有用であることが示された⁴⁾。そこで、術前化学療法の効果が不十分な場合、術後の薬物療法のあり方について、新たな臨床的課題がもち上がり、それを解決すべく JBCRG-04 (CREATE-X) 試験が進行中である¹⁰⁾ (図4)。術前化学療法後に組織学的に浸潤癌の遺残を認めた患者を対象に、capecitabine の追加効果を検証するランダム化 Phase III 試験で、韓国との共同研究体制を構築した。

従前、術前化学療法は、腫瘍径やリンパ節転移などの解剖学的進行度により適応が検討され、全サブタイプを対象にして実施されてきたが、サブタイプ別のアプローチが必要という認識から、ER(+)/HER2(-)、HER2(+), triple negative タイプ別のプロトコルが確立した。

ER(+)/HER2(-)タイプでは、US oncology group から発表された TC 療法に注目し、アントラサイクリン系-タキサン系の8サイクル逐次化学療法から、負担軽減を図る目的で6サイクルレジメを取り入れ、FEC×3→TC×3, TC×3→FEC×3, TC×6のランダム化比較試験 (JBCRG-09) を実施している¹¹⁾ (図3)。このタ

イプでは術前化学療法で pCR を目指すことの是非が非常に重要な課題であることは認識しながらも、計画時、主目的として、病理学的奏効よりも確固たる指標を見いだすことはできず、今後、これらの術前化学療法にエントリーされた患者の長期予後を検討しながら、討議を続けていく予定である。

一方、HER2(+)やtriple negativeタイプは、pCRが予後予測因子になることから、術前化学療法でより高いpCR率が期待できるレジメの開発が必要になる。HER2(+)におけるkey drugはtrastuzumab(H)であり、また、BCIRG006試験から非アントラサイクリン系レジメの可能性にも注目し、FEC×4→TCH×4, TCH×4→FEC×4, TCH×6の3群比較試験 (JBCRG-10) を開始した¹²⁾ (図5)。JBCRG-09と10試験は、アントラサイクリン系とタキサン系の投与順序が効果や有害事象に与える影響を検証する目的もあり、その投与順をランダム化比較できるようなデザインを工夫した。triple negativeタイプも、乳癌に適応のある範囲内でいかに毒性を増やさず治療効果を高めることができるかというコンセプトで、metronomic chemotherapyの

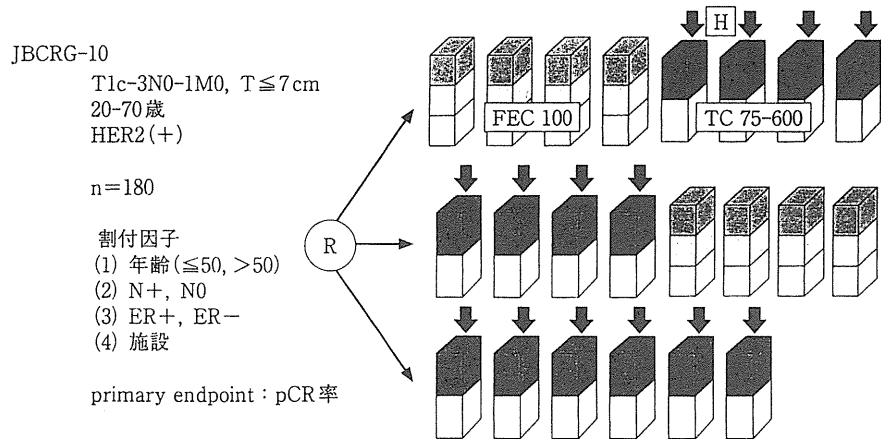


図5 HER2(+)乳癌に対する術前化学療法のデザイン
Herceptin®は初回8mg/kg, 2回目以降は6mg/kgを3週ごとに投与する。

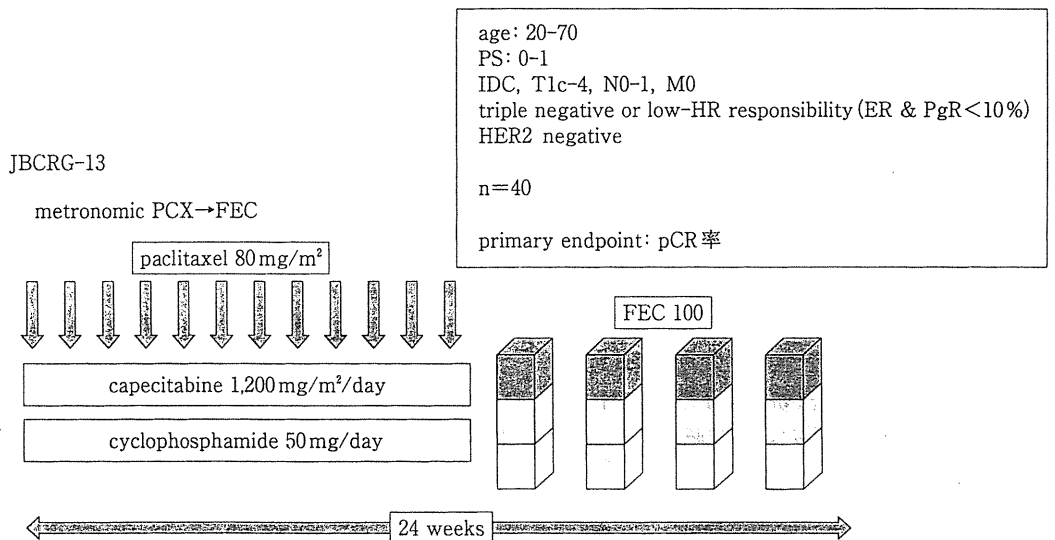


図6 Triple negative 乳癌に対する術前化学療法のデザイン
metronomic therapy の概念の応用として, 経口 cyclophosphamide と capecitabine の連日投与を設定している。

概念を取り入れ, タキサン (weekly paclitaxel) と相乗効果の期待できる cyclophosphamide と capecitabine を併用した, PCX followed by FEC (JBCRG-13) 試験を開始した¹³⁾ (図6)。

これらの結果を統合的に解析することで, 乳癌サブタイプ別の治療アルゴリズムを構築することが今後可能であると期待している。

閉経後ホルモン感受性を有するものの, 腫瘍量が多い場合は, 従前, CMF や アンドラサイ

クリン系抗癌剤が適応とされてきたが, 前述の術前化学療法の経験から, それらは overtreatment の可能性が示唆され, 特に高齢者において, 経口抗癌剤による metronomic 治療にもその効果が期待されている。JBCRG-07 試験 (閉経後・ホルモン感受性乳癌における術前 letrozole と低用量 metronomic cyclophosphamide 併用療法の第II相試験) では, 海外のランダム化 Phase II 試験の結果を受けて, 日本人での letro-

zole に cyclophosphamide を併用する効果を検証する目的でエントリーが行われた¹⁴⁾。このコンセプトは、後述の JBCRG-11 試験に応用されている。

閉経後 ER(+)乳癌における全身療法の主役は内分泌療法であり、その効果を確認し、かつ腫瘍縮小による乳房温存術の適応拡大を目指し、術前内分泌療法の概念も浸透してきた。2006 年から 07 年に登録された多施設共同の JFMC34-0601 試験で、術前 exemestane (EXE) の 24 週間投与が検証された。Ki-67RI の中央判定などの詳細な検討により、JBCRG 内での術前内分泌療法の strategy を考案する礎になった¹⁵⁾。

つまり、化学療法を必須とするケースを除いて、ER(+)陽性乳癌ではまずは内分泌療法を適応し、その治療効果を判断し、その結果により、内分泌療法の感受性が低い場合に、化学療法の適応を考慮する strategy で、より個別化治療を推進していこうという考えをベースに考案されたのが JBCRG-11-TC 試験(閉経後・ホルモン感受性乳癌における術前 EXE 療法と EXE 療法効果不十分例に対する EXE+低用量 CPA 併用療法有用性確認試験)、JBCRG-11-CPA 試験(閉経後・ホルモン感受性乳癌における術前 EXE 療法と EXE 療法効果不十分例に対する EXE+TC 療法併用療法有用性確認試験)である(図 7)。内分泌不応性もしくは耐性時に追加される TC 療法もしくは metronomic な cyclophosphamide 連日投与の効果を臨床的およびトランスレーショナルリサーチ(translational research)の手法で確認することが目的である。このように、腫瘍量(tumor burden)よりも薬剤感受性を優先する全身療法の strategy が確立してきた。

2 トランスレーショナルリサーチ(橋渡し研究)(translational research)

個別化治療を適切に進めるには、癌の biology に関する基礎研究と、実際に患者を対象に行われる臨床研究との強固な連携、つまりトランスレーショナルリサーチ(translational re-

search)が必須である。JBCRG の一つの特徴は、術前薬物療法という臨床研究をベースに、基礎研究の成果(TR)を融合することにより、より深い丁寧な個別化治療を患者に還元したいという信念に基づき、TR 研究を多くの臨床研究に併施していることである。

日本人における Oncotype DX[®]の意義についても JBCRG にて実施された(JBCRG-TR03: 日本人を対象とした早期乳癌における予後因子としての Oncotype DX[®]の‘再発スコア’に関する研究)。乳癌の予後と化学療法感受性を示唆する遺伝子発現検査であるが、日本人においてもその recurrence score (RS)の有用性が多施設研究として初めて示されたことは意義深い¹⁶⁾。また、その医療経済的評価についても検証した¹⁷⁾。

今後も大学などのアカデミアや民間研究機関との共同体制をより、TR 機能を充実させる必要がある。

3 JBCRG で実施している臨床試験

術前薬物療法ベースに培われた参加施設における臨床試験のノウハウを応用して、多くの clinical question を解決すべく、様々な臨床試験を実践している。進行再発乳癌を対象に、CPT-11/S-1 併用療法の開発(Phase I/II) (JBCRG-M01: アントラサイクリン系薬剤かつ、タキサン系薬剤の治療歴を有する再発・転移性乳癌に対する CPT-11/S-1 併用療法の第 I/II 相臨床試験)、letrozole の効果を biomarker 研究と併施しながら検証する JBCRG-M02 試験(閉経後乳癌に対する letrozole の有用性の検討—ホルモンレセプター発現状態と臨床効果との探索的研究—)がある¹⁸⁾。現在、我が国で開発され、進行再発乳癌の生命予後を改善した新規抗癌剤である eribulin の適正なポジショニングを検証開発する目的で新規臨床試験が計画中である。

個別化治療の実践のためには、host 側の要因にも目を向ける必要がある。内分泌療法(tamoxifen)の効果にその代謝酵素である CYP2D6 の遺伝子多型が関係するかどうか議論の多いところであるが、JBCRG-12 では‘乳癌内分泌療

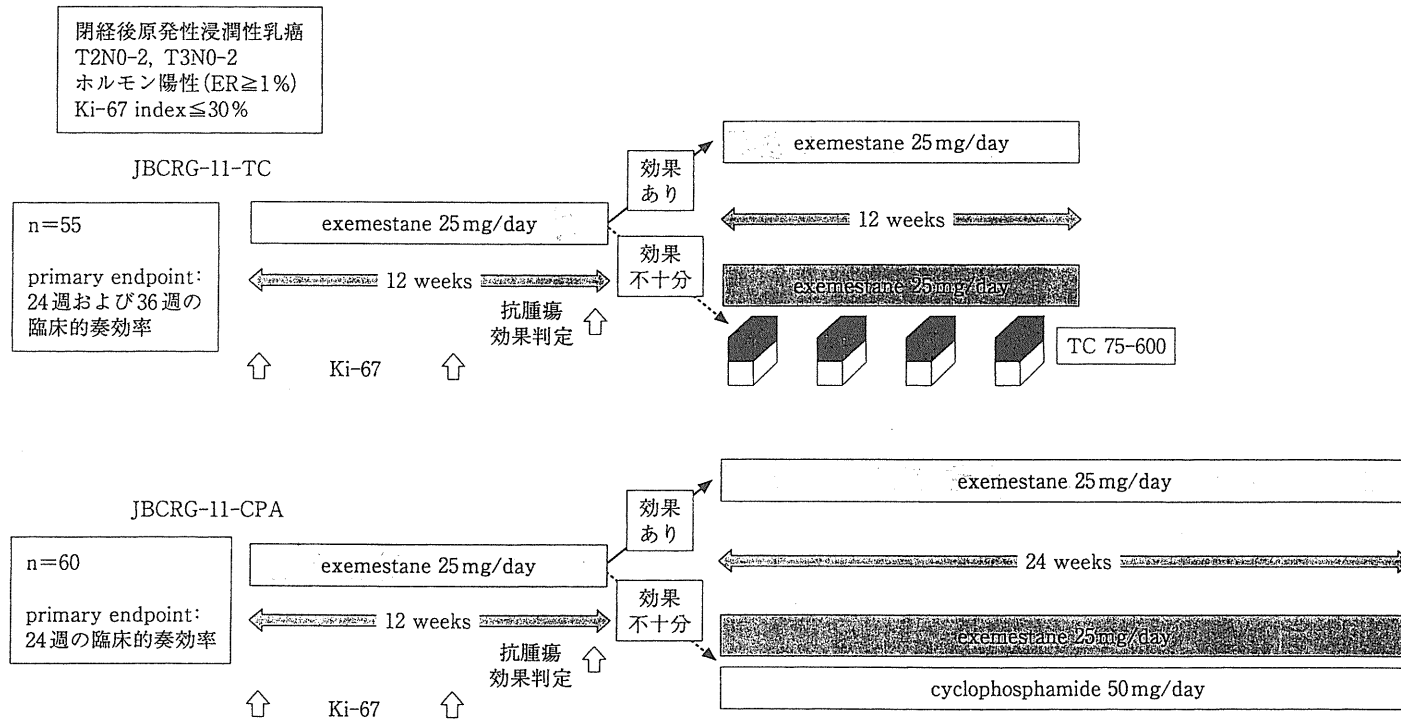


図7 ER(+)/HER2(-)乳癌における治療効果判定を
応用した新たな術前内分泌療法の strategy

法において薬物代謝酵素遺伝子多型が薬物血中濃度に及ぼす影響の検討'が行われ, JBCRG-15 試験(ホルモン感受性乳癌症例を対象とした遺伝薬理学および薬物動態学に基づいた抗エストロゲン療法の臨床薬理学試験)では前向きに遺伝子多型に応じて toremifen へ変更することのメリットを検証するデザインであり, このような pharmacogenomics に着眼した研究も展開している。

ある集団のデータを一定数前向きに集め, その特徴を統合解析することで, また新たな clinical question を生み出し, その解決法を創出することを目的に, コホート研究も行っている。臨床試験に積極的に参加している先進的な施設に限定されるゆえに, そのデータの質も保証される。HER2 陽性乳癌における trastuzumab に注目した JBCRG-C01 (HER2 陽性の原発性乳癌患者を対象とした補助療法としてのトラスツズマブの有用性を検討する観察研究—コホート I—), JBCRG-C02 (トラスツズマブの補助療法治療歴を有する再発乳癌患者を対象としたトラスツズマブの有用性を検討する観察研究—コホート II—) 試験が進行中である。

化学療法実施の際の支持療法 (JBCRG-Q01 (乳癌周期化学療法の現状および Supportive Care の工夫—JBCRG01 試験アンケート)⁹⁾, JBCRG-Q02 (術前および術後補助療法として使用されるタキソテールに関する皮膚関連の有害事象の実態調査)¹⁰⁾ や患者支援体制に関する施設調査 (JBCRG-Q03: 通院化学療法を受ける乳癌患者へのリスクマネジメントに関する調査) などの実態調査を通じて, より高いレベルの診療や情報を参加施設が共有することを目指している。

4 国際共同臨床試験

JBCRG はアジアで初めて 2004 年に BIG (Breast International Group) のメンバーとなった²⁰⁾。その連携から幾つかの国際共同臨床試験に参加でき, global な視点で我が国の乳癌診療の未来を構築する機会が得られていることは特

筆すべきことである。

HER2 陽性乳癌の術後治療として, lapatinib の適応を検証する ALTTO 試験 (JBCRG-08: A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer) には, JBCRG が窓口になり日本からも参加することができた²¹⁾。また, SUPREMO (BIG2-04) 試験 (乳房切除後の手術可能な '中等度リスク' 乳癌における補助的胸壁照射の役割評価のための第 III 相無作為割り付け MCR SUPREMO 試験)²²⁾ や SOLE 試験 (ホルモン受容体陽性リンパ節転移陽性初期乳癌の閉経後女性における 4-6 年のアジュバント内分泌療法後の letrozole の継続投与と間欠投与の役割を比較評価する第 III 相試験)²³⁾ への参加の機会を得ることができ, 医師主導の自主臨床研究として国際試験に参加できる体制の整備が進められている。今後, 大規模な Phase III 試験を中心に臨床試験の国際化が益々展開されるであろうことを鑑みると, 我が国では JBCRG がその中核を担っていく責務もある。

5 JBCRG の展望

JBCRG は設立当初から, 術前薬物療法を中心に, translational research との融合により, より適切な個別化治療の適応を目標に臨床試験を展開してきた。一つ一つの臨床試験が, 点から線に, また面へと連続したストーリーをもって展開していることを本稿から感じていただけたかと思う。それぞれの臨床試験での経験をコアな参加施設間で共有し, そこから見いだされた新たな clinical question を解決すべく, 常に先駆的なコンセプトと臨床試験デザインを提案してきた。乳癌診療が多岐にわたり, 複雑化していく流れの中で, 進行再発乳癌, コホート研究, PGx などの宿主要因にも着目し, 新たな臨床試験ツールを取り入れながら, また, BIG とのパートナーシップの構築を通して国際共同試験への参加と, 多岐な活動を展開できるように

なってきた。更に、2012年からは医師主導治験にも着手することができ(JBCRG-16: HER2陽性乳癌におけるDual-HER2 blockage療法の検討)、新たな治療薬の適応拡大や新規治療法の開発にも今後精力的に取り組んでいきたいと考えている。

これらのJBCRG活動を支える組織として、事務局やデータセンターの存在も心強い。更に機能向上を図ることもポイントである。また、参加施設の増加に合わせて、組織全体のqualityの維持も重要な課題であり、正しい適切な情報の共有のために、定期的な学術集会や臨床試験意見交換会の開催など、JBCRG組織全体の成

熟を目指した取り組みにも着手している。

globalな視点に立ちながら、今、目の前の患者にも、そして将来の患者にも有益な臨床試験を実践していることがまさに‘JBCRGの意義’である。

謝辞 JBCRG臨床試験にご参加いただいている患者さんならびにご家族の方、JBCRGの活動に様々な視点からご指導をいただいている先生方、事務局ならびにデータセンターのスタッフの方々、参加医療機関のスタッフの皆様、JBCRGに支援いただいている方々に心から感謝申し上げます。

文献

- 1) 黒井克昌ほか：Japan Breast Cancer Research Group(JBCRG). 腫瘍内科 6(4): 360-368, 2010.
- 2) Ohno S, et al: Update results of FEC followed by docetaxel neoadjuvant trials for primary breast cancer. Biomed Pharmacother 59: S323-324, 2005.
- 3) Iwata H, et al: Interim analysis of a phase II trial of cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (CEF) followed by docetaxel as preoperative chemotherapy for early stage breast carcinoma. Breast Cancer 12: 99-103, 2005.
- 4) Toi M, et al: Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. Breast Cancer Res Treat 110: 531-539, 2008.
- 5) 増田慎三ほか：乳癌周術期化学療法の現状および supportive care の工夫. 癌と化学療法 34: 1609-1615, 2007.
- 6) Kuroi K, et al: Issues in the Assessment of the Pathologic Effect of Primary Systemic Therapy for Breast Cancer. Breast Cancer 13(1): 38-48, 2005.
- 7) Kuroi K, et al: Unargued issues on the pathological assessment of response in primary systemic therapy for breast cancer. Biomed Pharmacother 59(Suppl 2): S387-S392, 2005.
- 8) 中村清吾ほか：原発乳癌に対する FEC followed by Docetaxel 100mg/m²併用療法による術前化学療法の検討—JBCRG02—. 乳癌の臨床 23(2): 111-117, 2008.
- 9) Iwata H, et al: Docetaxel Followed by Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer. Jpn J Clin Oncol 41: 867-875, 2011.
- 10) 増田慎三：On going clinical study. CREATE-X(JBCRG-04) 試験. Cancer Board 乳癌 2(1): 70, 2009.
- 11) 増田慎三：On going clinical study. JBCRG-09(HR陽性HER2陰性乳癌に対する術前TC/TC-FEC/FEC-TC療法). Cancer Board 乳癌 3(1): 93-94, 2010.
- 12) 増田慎三：On going clinical study. JBCRG-10(HER2陽性乳癌に対する術前FEC-TCH/TCH-FEC/TCH療法). Cancer Board 乳癌 3(1): 94-95, 2010.
- 13) 増田慎三：On going clinical study. JBCRG-13 試験. Cancer Board 乳癌 4(2): 89-90, 2011.
- 14) 増田慎三：On going clinical study. JBCRG-07. Cancer Board 乳癌 3(1): 92, 2010.
- 15) Toi M, et al: Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. Cancer Sci 102(4): 858-865, 2011.
- 16) Toi M, et al: Clinical significance of the 21-gene signature(Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. Cancer 116: 3112-3118, 2010.
- 17) Kondo M, et al: Economic evaluation of the 21-gene signature(Oncotype DX) in lymph node-negative/positive, hormone receptor-positive early-stage breast cancer based on Japanese valida-

- tion study(JBCRG-TR03). Breast Cancer Res Treat 127: 739-749, 2011.
- 18) 黒井克昌 : On going clinical study. JBCRG-M02 試験. Cancer Board 乳癌 23(1): 91, 2010.
 - 19) Kawaguchi K, et al: Correlation between docetaxel-induced skin toxicity and the use of the steroids and H2 blockers: a multi-institution study. Breast Cancer Res Treat 130(2): 627-634, 2011.
 - 20) Grant M, et al: Developing an international network for breast cancer research: the BIG experience. Clinical Investigation 1: 623-628, 2011.
 - 21) 黒井克昌 : On going clinical study. ALTTO 試験. Cancer Board 乳癌 1(1): 58, 2010.
 - 22) 黒井克昌 : On going clinical study. SUPREMO (BIG2-04) 試験. Cancer Board 乳癌 2(1): 68, 2009.
 - 23) 高橋将人 : On going clinical study. SOLE 試験. Cancer Board 乳癌 4(2): 88-89, 2011.

