

表 1 Patients' characteristics

Stage	Platform	Source	No. samples	Female (%)	Age (mean ± SD)	Cancer types, <i>N</i>			
						Pancreatic	Lung	Bile duct	Others
GWAS									
ADR	Illumina HumanHap610-Quad	BioBank Japan	21	45.0	64.8 ± 10.9	12	6	1	2
non-ADR	Illumina HumanHap610-Quad	BioBank Japan	58	41.8	64.0 ± 8.7	23	19	10	1
Replication study									
ADR	Invader assay	BioBank Japan, Sapporo Medical University, Wakayama Medical University, Kure Kyosai Hospital	33	35.5	64.2 ± 9.9	28	3	4	3
non-ADR	Invader assay	BioBank Japan, Sapporo Medical University, Wakayama Medical University, Kure Kyosai Hospital	62	30.2	64.9 ± 9.0	36	7	17	2

ADR : adverse drug events

表 2 Summary of association results of GWAS and replication study

SNP	Chromosome	Chromosome location*	Gene	Allele 1/2 (risk)	Stage	ADR				non-ADR				<i>P</i> value			False discovery rate	Odds ratio (95%CI)†
						11	12	22	RAF	11	12	22	RAF	Allelic	Dominant	Recessive		
rs11141915	9	89425614	<i>DAPK1</i>	T/G (T)	GWAS	18	3	0	0.93	21	30	7	0.62	1.27 × 10 ⁻⁴	1.04 × 10 ⁻⁴	1.80 × 10 ⁻¹	0.185	7.94 (2.32-27.25)
					Follow up	22	11	0	0.83	23	31	8	0.62	2.77 × 10 ⁻³	9.23 × 10 ⁻³	4.73 × 10 ⁻²		3.05 (1.45-6.41)
					Combined	40	14	0	0.87	44	61	15	0.62	1.27 × 10 ⁻⁶	6.91 × 10 ⁻⁶	6.11 × 10 ⁻³		4.10 (2.21-7.62)
rs1901440	2	134154429	No gene	A/C (C)	GWAS	11	3	7	0.40	31	27	0	0.23	4.42 × 10 ⁻²	1.00 × 10 ⁻⁰	4.01 × 10 ⁻⁵	0.655	60.52 (5.45-632.87)
					Follow up	20	8	5	0.27	42	19	1	0.17	1.30 × 10 ⁻¹	5.05 × 10 ⁻¹	1.82 × 10 ⁻²		10.89 (1.22-97.64)
					Combined	31	11	12	0.32	73	46	1	0.20	1.44 × 10 ⁻²	7.39 × 10 ⁻¹	3.11 × 10 ⁻⁶		34.00 (4.29-269.48)
rs12046844	1	66010967	<i>PDE4B</i>	T/C (C)	GWAS	1	5	15	0.83	12	32	14	0.52	3.93 × 10 ⁻⁴	1.95 × 10 ⁻⁴	1.67 × 10 ⁻¹	0.545	7.86 (2.56-24.12)
					Follow up	4	10	19	0.73	7	34	21	0.61	1.50 × 10 ⁻¹	3.09 × 10 ⁻²	1.00 × 10 ⁻⁰		2.65 (1.11-6.31)
					Combined	5	15	34	0.77	19	66	35	0.57	3.05 × 10 ⁻⁴	4.56 × 10 ⁻⁵	3.43 × 10 ⁻¹		4.13 (2.10-8.14)
rs11719165	3	196067377	No gene	C/T (C)	GWAS	9	10	2	0.67	5	27	26	0.32	1.15 × 10 ⁻⁴	3.49 × 10 ⁻³	1.21 × 10 ⁻³	0.741	4.27 (2.01-9.05)
					Follow up	9	16	8	0.52	7	31	24	0.36	4.61 × 10 ⁻²	1.78 × 10 ⁻¹	8.12 × 10 ⁻²		1.87 (1.02-3.42)
					Combined	18	26	10	0.57	12	58	50	0.34	5.98 × 10 ⁻⁵	3.26 × 10 ⁻³	3.66 × 10 ⁻⁴		2.60 (1.63-4.14)

RAF, risk allele frequency : CI, confidence interval : GWAS, genome-wide association study.

*Based on NCBI 36 genome assembly.

†Odds ratios were shown for the model with minimum *P* values.

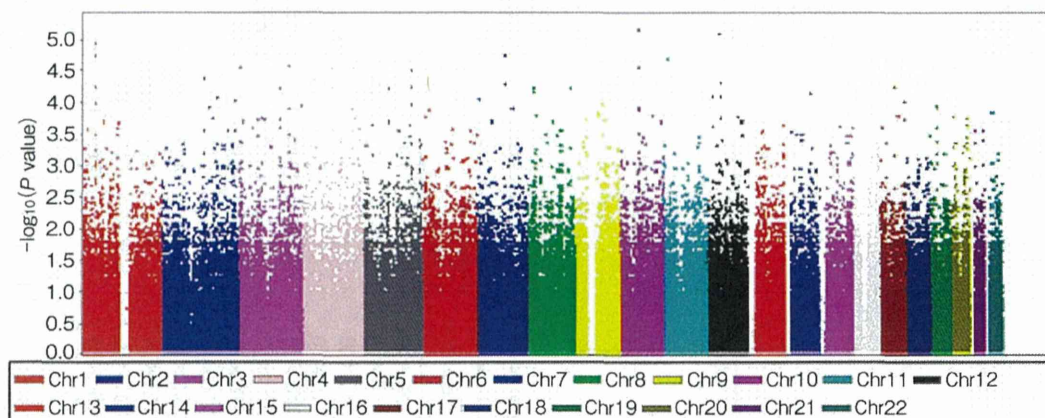


図1 マンハッタンプロット

ゲノム全体のマーカー SNP (点) について各染色体を横軸に、ジェムシタピンによる骨髄抑制との関連の強さを縦軸に表示している。ほとんどの SNP (点) が下方に位置し関連が認められない一方で、いくつかの SNP は強い関連がある可能性が示されている。

表3 Prediction scores of gemcitabine-induced sever leukopenia/neutropenia using rs11141915, rs1901440, rs12046844 and rs11719165

Score	ADR, N (%) (N=54)	non-ADR, N (%) (N=120)	Odds ratio (95% CI) P value	General control, N (%) (N=934)
0	4 (7.4%)	50 (41.7%)	1.00 (reference)	271 (29.0%)
1	9 (16.7%)	50 (41.7%)		423 (45.3%)
2	28 (51.9%)	18 (15.0%)	11.97 (5.23-27.37) 6.25×10^{-10}	194 (20.8%)
3	13 (24.1%)	2 (1.7%)	50.00 (10.13-246.90) 4.13×10^{-9}	46 (4.9%)
		(trend test)	9.91 (5.56-17.67) 1.31×10^{-14}	

CI, confidence interval.

アを示すことが確認された (trend test $P=1.31 \times 10^{-14}$)。さらに日本人一般集団をこのスコアリングシステムにあてはめた場合の分布を検討した結果、0点 が 29.0%、1点 が 45.3%、2点 が 20.8%、3点 が 4.9% になることが示され、このスコアリングシステムをジェムシタピン治療開始前に応用することで骨髄抑制の危険性が少なくより安全かつ適切な治療選択に有用となる可能性が示された (図2)。

V. 考 察

われわれはゲノムワイド関連解析によりジェムシタピンによる骨髄抑制と深い関係があると考えられる遺伝領域として、9番、2番、1番、3番染色体上の遺伝子多型 (SNP) rs11141915, rs1901440, rs12046844, and rs11719165 をそれぞれ同定した。さらにこの四つの遺伝子多型を組み合わせて解析することによりジェムシタピンによる骨髄抑制をより正確に予測できる可

能性が示唆された。

本研究において rs11141915 は最もジェムシタピンによる骨髄抑制と強い関連 ($P=0.00000127$, オッズ比 4.10) を示したが、この SNP は *DAPKI* 遺伝子の3番目のイントロン上に存在する。*DAPKI* 遺伝子はリン酸化酵素の一種で骨髄や末梢血細胞において発現していることが知られている。この遺伝子はジェムシタピンを含む抗癌剤に対する耐性と何らかの関係があることが指摘されており、機序は不明だがジェムシタピンによる骨髄抑制を引き起こす上で重要な役割を担っている可能性が高いものと考えられる⁶⁾。

また、rs12046844 はジェムシタピンによる骨髄抑制との関連が $P=0.0000456$, オッズ比 4.13 であったが、この SNP を含む領域には *PDE4B* 遺伝子が含まれていた。*PDE4B* 遺伝子は加水分解酵素の一種であるが、好中球や単球などで機能しており炎症細胞の活性調節を担っている。また肺癌においてジェムシタピン耐性に関係していることが指摘されていることも考慮する

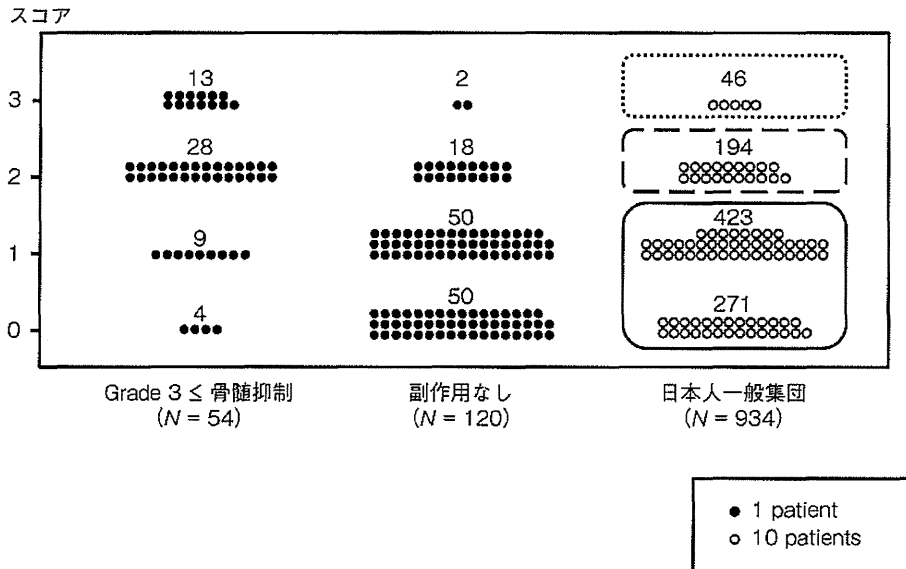


図 2 四つの遺伝情報を用いたジェムシタビン骨髄抑制予測診断システム 4 SNP について骨髄抑制リスクジェノタイプの合計数に応じて各症例をスコアリングした場合の分布図。

と、*PDE4B* はジェムシタビンによる骨髄抑制において重要な役割を担っている可能性が考えられる。

ジェムシタビンが体内に入り細胞に到達し細胞内で代謝を受ける過程において CDA, dCK, SLC28A1, SLC28A3, SLC29A1 などの遺伝子が関係していることは知られているが⁷⁻¹⁴⁾、今回のゲノムワイド関連解析の結果からは有意水準を超える強い関連を見出すことはできなかった。つまり、ジェムシタビンによる骨髄抑制はこれまで知られていないメカニズムによって引き起こされている可能性を示唆するものではないかと考えられる。

最後に今回同定された四つの遺伝子多型を含む遺伝領域はジェムシタビンによる骨髄抑制と何らかの関連があることが示唆され、さらにこの四つの遺伝子多型情報を用いた骨髄抑制予測システムによりジェムシタビン治療を行う前に骨髄抑制のリスクを回避できる可能性が考えられる。このようなゲノム情報に基づいた適切かつ安全な治療は今後ジェムシタビンに限らず、多くの薬剤についても応用されていくものと考えられる。

参考文献

- 1) Mackey JR, Yao SY, Smith KM, et al. : Gemcitabine transport in xenopus oocytes expressing recombinant plasma membrane mammalian nucleoside transporters. *J Natl Cancer Inst* 91 : 1876-1881, 1999.
- 2) Ritzel MW, Ng AM, Yao SY, et al. : Molecular identification and characterization of novel human and

mouse concentrative Na⁺-nucleoside cotransporter proteins (hCNT3 and mCNT3) broadly selective for purine and pyrimidine nucleosides (system cib). *J Biol Chem* 276 : 2914-2927, 2001.

- 3) Mackey JR, Mani RS, Selner M, et al. : Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 58 : 4349-4357, 1998.
- 4) Plunkett W, Huang P, Gandhi V : Preclinical characteristics of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 6 : 7-13, 1995.
- 5) Kiyotani K, Mushiroda T, Tsunoda T, et al. : A genome-wide association study identifies locus at 10q22 associated with clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients in Japanese. *Hum Mol Genet* 21 : 1665-1672, 2012.
- 6) Zhang X, Yashiro M, Qiu H, et al. : Establishment and characterization of multidrug-resistant gastric cancer cell lines. *Anticancer Res* 30 : 915-921, 2010.
- 7) Rha SY, Jeung HC, Choi YH, et al. : An association between RRM1 haplotype and gemcitabine-induced neutropenia in breast cancer patients. *Oncologist* 12 : 622-630, 2007.
- 8) Sugiyama E, Kaniwa N, Kim SR, et al. : Pharmacokinetics of gemcitabine in Japanese cancer patients : the impact of a cytidine deaminase polymorphism. *J Clin Oncol* 25 : 32-42, 2007.
- 9) Tanaka M, Javle M, Dong X, et al. : Gemcitabine metabolic and transporter gene polymorphisms are associated with drug toxicity and efficacy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 116 : 5325-5335, 2010.

- 10) Chew HK, Doroshow JH, Frankel P, et al. : Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27 : 2163-2169, 2009.
- 11) Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, et al. : Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/ cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 14 : 1797-1803, 2008.
- 12) Okazaki T, Javle M, Tanaka M, et al. : Single nucleotide polymorphisms of gemcitabine metabolic genes and pancreatic cancer survival and drug toxicity. *Clin Cancer Res* 16 : 320-329, 2010.
- 13) Yonemori K, Ueno H, Okusaka T, et al. : Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. *Clin Cancer Res* 11 : 2620-2624, 2005.
- 14) Soo RA, Wang LZ, Ng SS, et al. : Distribution of gemcitabine pathway genotypes in ethnic Asians and their association with outcome in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 63 : 121-127, 2009.

* * *

IX 乳癌の治療戦略

化学療法

術前化学療法の治療効果予測

Prediction of therapeutic efficacy for preoperative chemotherapy

大村 東生 九富 五郎 平田 公一

Key words : pCR, anthracycline系, taxane系, triple negative

はじめに

一般に乳癌と診断された後の治療方針として2とおりの方法がある。局所的治療の手術を先行し、その後、全身的療法の薬物療法(化学療法, 内分泌療法, 分子標的治療), 局所的治療の放射線照射を行う方法と, 薬物療法を行った後に手術, 放射線治療を施行する方法である。遠隔転移がある場合, 高齢者の場合, 重い併存症のある場合, 積極的な治療を希望しない, または拒否する場合は, 個別の対応が必要である。

術前化学療法は手術前に全身的な治療を優先して行う症例を対象とするため, 腋窩リンパ節転移がある, または疑いのある症例で, 全身的に微小転移の可能性が高い症例に行うことが多い。また, 腫瘍径の大きい場合は乳房温存を目的に行うこともある。

1 術前化学療法の有効性

化学療法は乳癌に対してどの程度, 有効であるのか? この点については手術後の治療として, 化学療法薬を投与した群と投与しなかった群の比較試験, 同じ薬剤で投与量の異なる比較試験, 異なる化学療法薬での比較試験, 併用薬剤の同時, 順次投与での比較試験で, 無病生存

率, 5年生存率, 10年生存率に差を認め, 化学療法の有用性と進化が証明されている。また, 再発治療においても, 化学療法の有用性は再発病巣の縮小, 無再発生存期間の延長などで証明されている。更に, 術前治療においては乳房内の腫瘍の縮小または病理学的に癌の消滅を認めることから, その有効性は明らかである。しかも, それを短期間に, 最終的には病理学的に評価することができるので, 術前化学療法は化学療法薬の有効性を評価するには最適である。

しかしながら, これまでのその評価は個々の乳癌のbiologyに関係なく, 治療前に決められ治療薬剤レジメンを, 2群または3群に振り分けた比較試験によるものであった。結果的に臨床的, 病理組織学的に有効であったことが証明され, そこからretrospectiveにどのような癌に有効であったかを解析すると, 化学療法はホルモンレセプター(HR)陽性乳癌に対してはその効果は小さく, human epidermal growth factor receptor 2(HER2)陽性乳癌に対しては有効であった。HR陰性, HER2陰性のいわゆるtriple negative(TN)乳癌に対してはやや有効なこともわかってきた^{1,2)}。

Tousei Ohmura, Goro Kutomi, Koichi Hirata: First Section, Department of Surgery, Sapporo Medical University, School of Medicine 札幌医科大学 外科学第1講座

表1 術前化学療法 (anthracycline-based) による治療効果

臨床試験 または著者	症例数	レジメン	pCR率(%)
NSABP B-18 ⁵⁾	743	AC×4	12
NSABP B-27 ⁶⁾	784	AC×4	13.7
Amatら ⁷⁾	517	AC or FAC×4	13
Kuererら	372	FAC×4	12
Dierasら	67	AC×4	10

A: doxorubicin, C: cyclophosphamide, E: epirubicin, F: fluorouracil.

2 術前化学療法の効果予測(サブタイプ別)

術前化学療法を行う際には、患者の腫瘍から組織を生検し、そのbiology(HR, HER2, Ki67, 核異型または組織異型)を調べることが必須である。その結果より、サブタイプ(luminal A, luminal B, HER2, basal-like type), 免疫組織学的にはおおよそ、それぞれHR陽性・HER2陰性, HR陽性±HER2陽性±Ki67(≥15%), HR陰性・HER2陽性, HR陰性・HER2陰性の4つに分類し、治療戦略を立てるようになった。化学療法のレジメンをどのようにするかを個々に決める(order made treatment)ことが可能となり、それがどの程度、有効であるかを予測できることで、患者および家族へ適切な説明が可能になった。この点については第VIII編、2.(4). 6) ‘病理組織学的検査から得られる治療効果予測因子’を参照のこと。本稿ではレジメンによる治療効果予測について総論的に述べる。

3 術前化学療法のレジメン

St. Gallen Oncology Conferenceは主に早期乳癌術後の治療についてのコンセンサス会議であるが、その中で、サブタイプ別の治療戦略を推奨している。luminal Aタイプ乳癌では化学療法の効果が小さいため、基本的に内分泌療法のみである。ただし、リンパ節転移が多い場合には化学療法の併用も必要である。luminal Bタイプ乳癌では内分泌療法±化学療法±抗HER2療法、HER2陽性タイプ乳癌では化学療法±抗

HER2療法、basal-likeタイプ乳癌では化学療法を推奨している。化学療法はanthracycline系薬剤とtaxane系薬剤の併用を勧めている³⁾。術後治療で推奨されている治療方針は術前治療でも推奨されると考えると、術前化学療法はanthracycline系薬剤とtaxane系薬剤の併用が有用であると思われる。

4 術前化学療法の目標

術前治療における利点・役割は、①生体内での薬剤の感受性および治療効果を判定できるので、予後の予測が可能となる、②術後に治療を追加する場合、薬剤選択の参考となる、③乳房温存術の割合が増える、などがあげられる。今までの、臨床試験の解析により、術前治療で腫瘍に対して病理学的完全奏効(pCR)を得られた場合、その予後は得られなかった場合と比較し、良好であった⁴⁾。そのため、現在では術前治療はpCRを得られる割合の高いレジメンで治療を行うことが多い。今後は更に高いpCR率を得られるレジメンを新たに作っていくことが重要であり、目標となる。

5 術前化学療法による治療効果(pCR率)について

1) Anthracycline系薬剤を含んだ術前化学療法(表1)

NSABP B-18試験では743症例に対してAC療法を行い、12%の症例にpCRを得た⁵⁾。NSABP B-27試験では784症例に対してAC療法を行い、

表 2 術前化学療法 (taxane-based) による治療効果

著者名	症例数	レジメン	pCR率 (%)
Ezzat ら ⁶⁾	126	P+C×4	23.6
Amat ら ⁷⁾	93	T only×4	20
Liedtke ら ⁹⁾	58	T only×4	5

P: paclitaxel, C: cisplatin, T: taxane.

表 3 術前化学療法 (anthracycline-taxane-based) による治療効果

臨床試験 または著者名	症例数	レジメン	pCR率 (%)
NSABP B-27 ⁶⁾	805	AC×4→D×4	26.1
JBCRG 01 ¹⁰⁾	202	FEC×4→D×4	25
GEPARDUO ¹¹⁾	453	AC×4→D×4	14
MD Anderson	131	wP×12→FAC×4	29
	127	P×4→FAC×4	14
GeparQuattro ¹²⁾	419	EC×4→D×4	23.6
Andre ら ¹³⁾	534	anthracycline→taxane	19
Erap ら	110	anthracycline→taxane	12

A: doxorubicin, C: cyclophosphamide, E: epirubicin, D: docetaxel, P: paclitaxel, F: fluorouracil.

pCR率は13.7%であった⁶⁾。また, Amatら⁷⁾はStage I-IIIの517症例に対してACまたはFAC療法を行い, 13%の症例にpCRを得た。KuererらはStage II-IVを対象とした372例に対してFAC療法により, 12%の症例にpCRを得た。Dierasらは67症例に対してAC療法を行い, 10%の症例にpCRを得た。anthracycline-based術前化学療法では10-13%の症例にpCRを得ることが予想される。

2) Taxane系薬剤を含んだ術前化学療法 (表2)

Ezzatら⁶⁾はStage II-IIIまでを対象とした126症例に対してpaclitaxel+cisplatin療法で23.6%のpCRを得た。また, Amatら⁷⁾は93症例にtaxane系薬剤を単剤で投与したところ, 20%の症例にpCRを得た。Liedtkeら⁹⁾は58例に同様にtaxane系薬剤を投与したが, pCR率は5%であった。taxane-based術前化学療法では5-25%の症例でpCRを得ることができると予想される。

3) Anthracycline系薬剤およびtaxane系薬剤併用の術前化学療法 (表3)

NSABP B-27試験では手術可能な2,411症例をAC療法のみ行う群とACにdocetaxelを加えた群に分けて比較検討した。AC群よりAC+docetaxel群にpCRが多かった(13.7 vs 26.1%)⁶⁾。JBCRG 01試験では202症例に対してFEC療法にdocetaxelを追加した。25%の症例にpCRを得た¹⁰⁾。GEPARDUO試験では453症例にAC療法, 引き続きdocetaxelを投与し, 14%の症例にpCRを得た¹¹⁾。MD Anderson試験ではweekly paclitaxel, FAC療法により29%の症例にpCRを得た。GeparQuattro試験では419症例にEC療法, docetaxel投与を行い, そのpCR率は23.6%であった¹²⁾。また, Andreら¹³⁾はStage I-IIIの534症例に対してanthracycline系薬剤とtaxane系薬剤を併用した術前治療を行い, 19%の症例にpCRを得た。ErapらはStage II, IIIの110症例のうち12%の症例にpCRを得たと報告している。anthracycline系

表4 Triple negative (TN)乳癌に対する治療効果

著者名	症例数	レジメン	pCR率(%)
Liedtke ら ⁹⁾	58	T×4	12
	308	FEC, CAF, EC×4	20
	588	T×4→FEC×4	28
Chang ら ¹⁰⁾	74	D+Carbo×4	26.8
Frasci ら ¹¹⁾	74	Cis+E+P×4	62

P: paclitaxel, Cis: cisplatin, T: docetaxel or paclitaxel, Carbo: carboplatin, E: epirubicin, D: docetaxel.

薬剤と taxane 系薬剤の併用により 10-30% の pCR を得ると予想できる。

4) 特に triple negative (TN) 乳癌に対する術前化学療法 (表 4)

Liedtke ら⁹⁾は taxane のみ治療で 12% の症例に pCR を得た。anthracycline-based regimen では 20%、taxane→anthracycline による治療では 28% の症例で pCR を得た。Chang ら¹⁰⁾は 74 症例の TN 乳癌に対して docetaxel と carboplatin による術前治療を行った結果、26.8% に pCR を得た。更に、Frasci ら¹¹⁾は cisplatin, epirubicin, paclitaxel 併用により 62% と非常に高い pCR を得た。TN 乳癌は術前化学療法により 20-30% の pCR を得ることができると予想される。

おわりに

術前化学療法の適応は乳癌の staging, biology, 患者の背景・希望などを十分に考慮して判断し、それを行う場合は、現時点で有効であると予想されるレジメンによる治療を行うべきである。また、治療に伴う副作用、長い治療期間による精神的ストレスを考慮しながら、治療による効果を的確に判断し、治療の継続、中止、変更を行う必要がある。anthracycline 系薬剤と taxane 系薬剤の併用が基本的レジメンであるが、その治療効果は HR, HER2 状況により異なる (別稿参照)。TN 乳癌では白金製剤を併用するなどの工夫が必要である。

参考文献

- 1) Colleoni M, et al: Expression of ER, PgR, HER1, HER2, and response: a study of preoperative chemotherapy. *Ann Oncol* 19: 465-472, 2008.
- 2) Kaufmann M, et al: Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast* 14(6): 576-581, 2005.
- 3) Goldhirsch A, et al: Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St.Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22: 1736-1747, 2011.
- 4) Kong X, et al: Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 47(17): 2084-2090, 2011.
- 5) Fisher B, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 15(7): 2672-2685, 1998.
- 6) Rastogi P, et al: Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 26(5): 778-785, 2008.
- 7) Amat S, et al: High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 94(3): 255-263, 2005.
- 8) Ezzat AA, et al: Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally

- advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer* 90(5): 968-974, 2004.
- 9) Liedtke C, 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.
 - 10) Toi M, et al: Phase II study of preoperable sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 110(3): 531-539, 2008.
 - 11) von Minckwitz G, 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* 23(12): 2676-2685, 2005.
 - 12) von Minckwitz G, et al: Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: Phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28(12): 2015-2023, 2010.
 - 13) Andre F, et al: HER2 expression and efficacy of preoperative paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 108(2): 183-190, 2008.
 - 14) Chang HR, et al: Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 116(18): 4227-4237, 2010.
 - 15) Frasci G, et al: Preoperative weekly cisplatin-epirubicin-paclitaxel with G-CSF support in triple negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 20(7): 1185-1192, 2009.
-

示説

示説98：薬物療法 17

開催日	2012年06月30日（土）
時間	10:30 - 11:20
会場	ポスター会場A（熊本ホテルキャッスル2F キャッスルホール）
座長	水野 豊（市立四日市病院 外科）

転移性乳癌に対するGT（ゲムシタピン+バクリタキセル）療法の有効性の検討

演題番号：PJ-0842

亀嶋 秀和:1 田山 誠:1 染谷 哲史:1 秋山 守文:1 大村 東生:2 平田 公一:2

1:医療法人東札幌病院 外科 2:札幌医科大学第一外科

【目的】現在、転移性乳癌に対し、多剤投与後QOLを良好に保ちながら病勢コントロールするのは困難であるのが現状である。最近、GEM（ゲムシタピン）+PTX（バクリタキセル）併用療法の有効性が報告された。我々も17例に対しGT療法を施行したので報告する。【対象】GT療法を施行した転移性乳癌17例。投与スケジュールはGEM 1000mg/m²(d1,8)+PTX 100 mg/m²(d1,8)で21日を1コースとした。【結果】再発後1st, 2nd-lineが7例、3rd-line以上が10例であった。投与コースは、2～12コース(平均5.8)であった。腫瘍マーカーの低下が9例(53%)にみられ、抗腫瘍効果はPR 1例、SD11例であり、病勢コントロール率は71%(12例)であった。治療奏効期間(TTF)は1～12カ月、平均5.8カ月で、1～2nd-lineでは6.3カ月、3rd-line以降では5.1カ月であった。有害事象は、血液毒性ではG3の白血球減少を8例(47%)に認めた。非血液毒性ではG1-2の末梢神経障害を4例(24%)に認めた。【考察】GT療法は多剤投与後でもQOLを保ちながら高い抗腫瘍効果を得られるが、早い段階で使用することでより高い治療効果が得られる可能性が示唆された。

第20回 日本乳癌学会学術総会

示説

示説29：センチネル 5

開催日	2012年06月28日（木）
時間	15:50 - 16:40
会場	ポスター会場B（熊本ホテルキャッスルB1F 花菖蒲ほか）
座長	松尾 文恵（白十字会白十字病院 乳腺外科）

術前に非浸潤性乳管癌と診断された症例においてセンチネルリンパ節生検の省略は可能か？

演題番号：PJ-0239

里見 路乃:1 大村 東生:1 高丸 智子:1 島 宏彰:1 九富 五郎:1 亀嶋 秀和:2 鈴木 やすよ:1 長

谷川 匡:3 平田 公一:1

1:札幌医科大学 第一外科 2:東札幌病院 外科 3:札幌医科大学医学部 病理診断学

【背景】非浸潤性乳管癌（DCIS）に対するセンチネルリンパ節生検（SNB）の必要性に関しては意見がわかれるところである。【目的】術前にDCISと診断された症例に対するSNBの必要性に関して検討した。【方法】2006年1月から2011年10月までに針生検あるいはマンモトーム生検でDCISと診断されSNBを施行した28例を対象とした。年齢、腫瘤の有無、腫瘤径、核グレード、MMG石灰化所見等について検討した。【結果】術前にDCISと診断された28例のうち最終病理診断で4例（14.3%）に浸潤部を認めた。また、そのうちの1例（3.6%）にセンチネルリンパ節への転移を認めた。転移症例は、術前に硬結を触知しMMG石灰化所見は認めずBp+SNBを施行したがSNBにて1/2であったため腋窩郭清を施行し最終病理にてリンパ節転移個数は1/11と診断された。この症例では初診から乳癌の診断がつくまでに約3年半が経過しており、その間に施行した細胞診、針生検によって癌細胞がリンパ管に入り込みリンパ節転移陽性となったと考えられた。【結語】DCIS症例においてセンチネルリンパ節転移率は非常に低くSNBを省略できる可能性が示唆された。

第20回 日本乳癌学会学術総会

口演

口演67：薬物療法 11

開催日	2012年06月29日（金）
時間	10:12 - 10:52
会場	第8会場（テトリアくまもとビル7F 鶴屋ホール）
座長	清水 千佳子（国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科）

Luminalタイプの抗癌剤感受性と長期予後

演題番号：OJ-338

鈴木 やすよ:1 水口 徹:1 岡崎 稔:2 高丸 智子:1 大村 東生:3 島 宏彰:1 九富 五郎:1 里見

路乃:1 平田 公一:1

1:札幌医科大学 第一外科 2:札幌乳癌外科クリニック 3:札幌医科大学道民医療推進講座

【目的】 Luminalタイプの進行例は化学療法を必要とするがpCR率は低い。抗癌剤感受性より本タイプへの化学療法について検討した。【対象、方法】 Luminalタイプ38例の生検組織で5FU、EPIR、DTX、PTX、CPMの5薬剤をCD-DST法で抗癌剤感受性を検討、またLuminal A、Bタイプは免疫染色で、生存率はKaplan-Meier法、検定はLogrankを用いた。【結果】 薬剤別感受性はA、B間で差はなく、術前化療の臨床効果との一致率は67.8%、不一致例は全例Aタイプであった。感受性の有無で2群に分けた場合、感受性無し群の生存率は低く（ns）、感受性結果と臨床効果の不一致群は生存率が有意に低下していた（ $p=0.02$ ）。【結語】 Luminalタイプであっても内分泌感受性が低下した場合、有効な抗癌剤投与が長期生存につながると考えられる。また、抗癌剤感受性試験は抗がん剤感受性と異なり試験結果と臨床効果が一致しない例の存在が問題となるが、試験結果が臨床効果に反映されない例はLuminalAタイプに多く、また予後不良であった。Aタイプは何らかの化学療法抵抗性メカニズムが存在する可能性が示唆されるが、これらの解明には今後の多数症例による解析が必要と考えられる。

第20回 日本乳癌学会学術総会

口演

口演26：薬物療法1

開催日	2012年06月28日（木）
時間	08:30 - 09:10
会場	第8会場（テトリアくまもとビル7F 鶴屋ホール）
座長	相羽 恵介（東京慈恵医科大学 腫瘍・血液内科）

転移・再発乳癌症例に対するnab-paclitaxelとCyclophosphamide
の併用第I相試験

演題番号：OJ-133

九富 五郎:1 大村 東生:1 里見 落乃:1 高丸 智子:1 島 宏彰:1 鈴木 やすよ:1 増岡 秀次:2

田 公一:1

1:札幌医科大学医学部 第一外科 2:札幌ことに乳腺クリニック

【目的】転移・再発乳癌症例に対するnab-paclitaxel (ABX) とCyclophosphamide (CPA) の推奨用量を決定し、毒性に対する評価を行い本療法の安全性を検討。【エンドポイント】併用療法におけるMTD（最大耐容量）の決定とRD（推奨用量）の推定。【対象】組織診、細胞診にて確定された年齢20歳以上の転移・再発乳癌、PS0-1、HER2陰性の症例を対象とした。【方法】ABXおよびCPAを1日目に投与し、3週間（21日）を1コースとして定義した。投与量はLevel 0がABX 220mg/m²、CPA 400mg/m²、Level 1がそれぞれ（220、500）、Level 2が（260、500）、Level 3が（260、600）とし、Level 1から開始した。各レベル3例ずつ登録し、用量制限毒性（DLT）の定義に従い3例中2例以上にDLTが認められた時は、そのレベルをMTDとした。また、3例中1例にDLTが認められた時はさらに3例追加し、6例中2例以上にDLTが認められた時は、そのレベルをMTDとした。なお、RDは原則、MTDの1 Level下と定義した。【結果】Level 1に3例が登録され、2例にDLTが出現したため、Level 1がMTDと推定された。現在、プロトコールに従ってLevel 0へ移行し、RDを推定するために症例を集積中である。

第20回 日本乳癌学会学術総会

パネルディスカッション

パネルディスカッション2：乳腺専門医に求められる資質

開催日	2012年06月28日（木）
時間	08:30 - 10:30
会場	第5会場（ホテル日航熊本5F 阿蘇BC）
座長	佐伯 俊昭（埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科） 丹黒 章（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生態防御腫瘍医学講座胸部・内分泌・腫瘍外科学分野）

日本外科学会外科専門医制度と乳腺専門医

演題番号：PD2-2

平田 公一:1 九富 五郎:1 鈴木 やすよ:1 島 宏彰:1 高丸 智子:1 里見 路乃:1 大村 東生:1 岩

瀬 弘敬:2

1:札幌医科大学 外科学第一講座 2:熊本大学大学院生命科学研究部 乳腺・内分泌外科学分野

日本専門医制評価・認定機構（以下、機構）は、「専門医制度の在り方に関する検討会」を構成し専門医制度の変革に臨み始めた。一方、日本医学会は、1945年以来、GHQの指令以来の形態を変え、2013年より法人格を有する組織を予定している。この二大改革を押し進める中で、日本医学会の中核組織である日本内科学会と日本外科学会は、機構の示した『専門医制度の基本設計』を支持した。ここでは、専門医制度の目的を（1）安全で、安心な医療を提供できる質の高い医師の育成、（2）専門医が医療の質を担保する医療提供体制の構築に寄与する、とし、専門医の定義を「我が国の医療制度の基盤となる医師の専門医制を示すもので、各々の診療領域の責任性ある標準的診療を行うことのできる技量（知識、技能、態度）を修得したと認定された医師」としている。主たる専門領域を乳腺領域外科とする医師にあっては、外科専門医条件を充たす臨床経験、特に一定の経験の乳腺の術者回数を義務付けられることとなる。さらに診断、外科治療、放射線治療、薬物療法の4領域の知見等にも対応できる知識が要求される。

今後の制度確立を考えると、可能な限り日本外科学会と制度整理を進めるべきである。また、乳腺専門医(外科治療)の中には、診断や薬物療法へ移行させたいとする方も少なくない。更新にあたっては、各領域別の臨床経験をより客観的に検証しうる体制を確立しておくべきと考える。

第20回 日本乳癌学会学術総会

vered stent は 4 mm に拡張し損傷部位を覆うことができ、翌日前医に転院した。若干の文献的考察を加え報告する。

73. Adventitial cystic disease of the femoral vein の 1 例

社会医療法人 孝仁会 釧路 孝仁会 記念病院

心臓血管外科

原 田 英 之 鈴 木 政 夫

岡 循環器内科

山 本 均 美 齋 藤 礼 衣

Adventitial cystic disease of the vein (ACD) はまれな疾患である。今回 MRI がその診断に有効であった症例を経験したので報告する。症例は、72歳、男性。主訴は右下肢腫脹、右臀部痛である。既往歴として、HT、DM、2009年に左CEAを施行していた。【現病歴】2011.5月右下肢浮腫出現。右臀部の痛みを伴ってきた。当院外来受診。DVT疑われ入院となった。右FA内側に接して下腿腫脹があり、MRIにて右大腿静脈を圧迫しておりそれが原因の右下肢腫脹と思われた。手術施行。右大腿静脈血栓除去+静脈血管形成を行い、その時点では大腿静脈解離による内腔狭窄と思われたが、文献検索の結果、ADC of the FVの診断を得た。残念ながらDVT再発。腫瘍の切除、人工血管による静脈再建をしたが、人工血管感染となり、人工血管除去。創部治癒に時間を要したが、術後3ヶ月後に自宅退院となった。文献的考察を含め報告する。

74. 術前に非浸潤性乳管癌と診断された症例においてセンチネルリンパ節生検の省略は可能か？

札幌医科大学第一外科

里 見 路 乃 大 村 東 生

高 丸 智 子 島 宏 彰

九 富 五 郎 鈴 木 や す よ

平 田 公 一

東札幌病院外科

亀 嶋 秀 和

札幌医科大学病理診断学

長谷川 匡

【目的】術前にDCISと診断された症例に対するSNBの必要性に関して検討した。【方法】2006年1月から2011年10月までに針生検あるいはマンモトーム生検でDCISと診断されSNBを施行した28例を対象とした。年齢、腫瘍の有無、腫瘍径、核グレード、MMG石灰化所見等について検討した。【結果】術前にDCISと診断された28例のうち最終病理診断で4例(14.3%)に浸潤部を認め、そのうちの1例(3.6%)にセンチネルリンパ節への転移を認めた。転移症例は、術前に硬結を触知しMMG石灰化所見は認め

ずBp+SNBを施行したがSNBにて1/2であったため腋窩郭清を施行し最終病理にてリンパ節転移個数は1/11と診断された。この症例では初診から乳癌の診断がつくまでに約3年半が経過しており、その間に施行した細胞診、針生検によって癌細胞がリンパ管に入り込みリンパ節転移陽性となったと考えられた。【結語】DCIS症例においてセンチネルリンパ節転移率は非常に低くSNBを省略できる可能性が示唆された。

75. 乳癌増殖能指標としてのHistological gradeはKi67 labeling indexの代替となり得るか

旭川医科大学乳腺疾患センター

林 諭 史 北 田 正 博

佐 藤 一 博 松 田 佳 也

平 田 哲

【目的と対象】St. Gallen 2011で、Ki67 labeling index (Ki67-LI) が利用できない場合、乳癌増殖能の指標としてHistological grade (HG) を代替してもよいと記載された。ただし、HG2では臨床的判断が難しい。Ki67-LIのcut off値を14%とし、当科の乳腺浸潤癌259症例(2010年3月～2011年10月)についてHGとの関連を検討した。

【結果】患者背景は、平均年齢58.2歳(28-86歳)、閉経状況(前35.1%, 後64.9%)、病期(1-151例、11-78例、111-29例、1V-1例)、免疫染色によるサブタイプ(Luminal A-60例、Luminal B-128例、HER2-40例、Triple negative-31例)、HG(1-89例、2-117例、3-53例)であった。高Ki67-LI例は、HG1(37.1%)、HG2(56.4%)、HG3(96.2%)であった。サブタイプ別のHG2における高Ki67-LI例は、Luminal A(0%)、Luminal B(77.9%)、HER2(68.8%)、Triple negative(40.0%)にみられた。

【結論】HG2の場合、Luminal A以外のサブタイプでは高増殖能の可能性があり、Ki67-LIを含めた他の増殖能評価を追加する必要がある。

76. 原発性甲状腺癌との術前鑑別困難であった乳癌甲状腺転移の1例

東札幌病院外科

亀 嶋 秀 和 染 谷 哲 史

田 山 誠 秋 山 守 文

【症例】69才、女性。主訴、頸部腫瘍。現病歴：30歳よりバセドウ病にて前歴フォロー中であった。現病歴：頸部腫瘍自覚し、精査にて左甲状腺癌疑いにて手術目的に当科紹介となった。【既往歴】30才代バセドウ病、65才乳癌手術(R-BI+Ax, T2N1M1(PUL, LYN) stage IV)。検査では右葉中部に24mm大の腫瘍、周囲に多数の転移リンパ節、肺

学会賞選考発表会 II 当科におけるステレオガイド下マンモトーム生検の検討

札幌医科大学第一外科¹⁾、東札幌病院外科²⁾、札幌医科大学医学部病理診断学³⁾

高丸裕子¹⁾、大村東生¹⁾、里見路乃¹⁾、島 宏彰¹⁾、九富五郎¹⁾、鈴木やすゆり¹⁾、亀嶋秀和²⁾、長谷川匡³⁾、平田公一³⁾

【目的】

マンモグラフィ検診の普及に伴い非触知石灰化病変が増加している。そのような病変のうち、超音波検査で検出が困難な症例には、当科ではステレオガイド下細胞診を行ってきたがその正診率は60~70%であった。そのため、2006年より吸引により組織を採取するステレオガイド下マンモトーム生検（以下ST-MMT）を施行している。

今回、その成績と問題点について検討した。

【対象】

2006年1月~2011年9月までに当科で石灰化病変に対してST-MMTを施行した61例。ST-MMTはマンモグラフィにてカテゴリ3以上と診断された非触知石灰化病変を対象とした。

【方法】

GE社のマンモグラフィ「セノグラフDMR」up right typeおよびJ&J社Mammotome 11Gを使用した。石灰化を標的として生検を行い、採取した標本に対し顕影を行い、石灰化が含まれていることを確認して終了している。

【結果】

カテゴリ分類（以下C）では、C-3：43例、C-4：16例、C-5：2例であった。採取本数は3~19本（平均9.4本）であり、石灰化採取率は91.8%（56/61）であった。

病理診断は良性37例（60.7%）、悪性21例（34.4%）、ADH 3例（4.9%）であった。カテゴリ別の悪性割合はC-3：13例（30.2%）、C-4：6例（37.5%）、C-5：2例（100%）であり、ADHは全例C-3であった。

悪性例の内訳は非浸潤性乳管癌16例、微小浸潤癌1例、浸潤性乳管癌1例、浸潤性小葉癌1例、その他2例であった。全例手術が施行され、最終病理結果との一致率は90.5%（19/21）であった。石灰化が採取できなかった5例は全例良性と診断されていた。C-3が3例、C-4が2例で、C-4の2例は生検が施行された。病理結果はいずれも悪性であった。

以上より当科におけるST-MMTの診断能は、感度91.3%、特異度100%、陽性（悪性）的中率100%、陰性（良性）的中率94.6%、偽陰性率8.7%であった。

【考察】

ST-MMTは非触知石灰化病変の診断に有用であった。しかし、偽陰性例も少なからず存在し、特に病理診断上石灰化が認められない場合は注意を要する。標本撮影で石灰化が認められていても、病理標本で確認できない場合も存在していた。そのため、標本撮影で石灰化が十分ではない場合には、組織採取が不十分な可能性があるためST-MMTの追加もしくは場合によっては再生検を行い、偽陰性を減らすことが必要である。特に、C-4以上である場合には注意を要する。

このようなケースでは偽陰性の可能性を考慮し慎重なフォローが必要と考えられる。

ST-MMTで良性およびADHと診断された症例は現在フォロー中であり、今後の追跡調査の結果を蓄積しST-MMTの精度と問題点について再度検討したいと考える。

学会賞選考発表会 III 腹腔鏡下胆管切石術170例の経験

済生会小樽病院外科¹⁾、札幌医科大学第一外科²⁾

木村雅美¹⁾、長谷川格¹⁾、楡坂長斗¹⁾、小川宰司¹⁾、山口洋志²⁾、前田繁樹²⁾、沖田憲司²⁾、大島秀紀²⁾、山本雄治²⁾、平田公一²⁾

【はじめに】腹腔鏡下胆管切石術（以下、LCBDE）は、乳頭機能を温存する優れた治療法であるが、理想的と言われる反面、全国的には定着していない。当院では1993年10月に導入し、原則すべての総胆管結石症を適応として、本年7月末までに170例に施行してきた。徐々に手技を定型化し切石の工夫を積み重ねることで、標準術式として定着した。その検討を報告する。

【症例】1993年10月~2011年7月の胆管結石症170例（男：女=82：88、平均年齢71.1±13.0歳）である。内訳は、胆嚢・胆管結石症72.9%、胆嚢結石を伴わない症例21.8%、胆嚢摘出術後の症例5.3%であった。結石の性状は、平均で径10.3±6.0mm（最大径30mm）、3.2±5.3個であった。

【術式】切石には胆管鏡切開法を選択している。胆道鏡下切石の際、結石の数・性状の制約や肝側の切石において経胆嚢管法より自由度が大きいと考える。胆管切開部の処置については、導入初期にはT-tube留置を、その後は体外結石器による結節一期的閉鎖術にC-tube挿入を中心に行った。1998年からC-tube挿入を伴わない連続縫合による一期的閉鎖術を基本とし、蕀膜石破砕後や泥状結石など遺残結石のリスクが高い症例にはT-tube法を選択している。

【成績】全例での平均手術時間は196.4±58.8分であった。連続一期的閉鎖術を選択した123例のうち111例では、胆道ドレナージを付加せず、平均手術時間は177.2±46.5分と短縮された。T-tube法では244.7±62.5分を要している。ただし最終的な手術時間の長短は、併存する胆嚢炎の程度や切石の困難さに依存すると思われる。術後の結石再発は5例（2.9%）であった。結石遺残の可能性のある症例に対してT-tube法を選択した30例うちの6例で、後日T-tube瘻孔から結石を回収した。合併症は、術後出血1例（肝硬変症例）、胆汁漏6例（5例は保存的に治癒、結節一期的閉鎖術の1例は超音波ガイド下ドレナージを施行）であった。

【考察】LCBDEは長期および短期予後とも良好と思われる。一般的に胆管結石治療には経乳頭の切石が行われる場合が多いのが現状である。しかし、多くの胆管結石症には胆嚢結石症を伴っており、一期的治療が可能なLCBDEを積極的に施行すべき、と思われる。また胃切除術後など再建法により、経乳頭の切石では内視鏡の到達困難例が存在する。近年、腹腔鏡下胃切除術の普及に伴い、その術後胆管結石例も経験した。今後、先行手術が腹腔鏡下である症例が増加すると予測され、その際にLCBDEの必要性がより高まると思われる。

学会賞選考発表会 IV 肝細胞癌治療切除後の再発形式による予後解析—BTRの臨床意義

札幌医科大学第一外科

中村幸雄、水口 徹、川本雅樹、秋月恵美、三浦 亮、太田盛道、目黒 誠、今村将史、信岡隆幸、木村康利、吉畑智久、平田公一

【目的】肝細胞癌は治療切除後の再発に対する対策と治療が重要である。術後に多発性再発をきたす症例は、治療も限定され予後不良の転帰を示すことが多い。しかしながら、再発形式による予後の影響や予測因子に関しては不明である。再発形式と患者背景、手術因子、再発後の予後に関して明らかにすることを目的とした。

【方法】2003年1月より2010年12月まで当科で経験した初回肝細

Pharmacogenomics toward personalized tamoxifen therapy for breast cancer



Tamoxifen has been used not only for the treatment or prevention of recurrence in patients with estrogen receptor positive breast cancers but also for recurrent breast cancer. Because *CYP2D6* is known to be an important enzyme responsible for the generation of the potent tamoxifen metabolite, 'endoxifen', lots of studies reported that genetic variation which reduced its enzyme activity were associated with poor clinical outcome of breast cancer patients treated with tamoxifen. However, there are some discrepant reports questioning the association between *CYP2D6* genotype and clinical outcome after tamoxifen therapy. Dose-adjustment study of tamoxifen based on *CYP2D6* genotypes provides the evidence that dose adjustment is useful for the patients carrying reduced or null allele of *CYP2D6* to maintain the effective endoxifen level. This review describes critical issues in pharmacogenomic studies as well as summarizes the results of the association of *CYP2D6* genotype with tamoxifen efficacy.

Keywords: *ABCC2* • *C10orf11* • *CYP2D6* • dose adjustment • endoxifen
• pharmacogenomics • tamoxifen

Tamoxifen has been widely used for the treatment of patients with estrogen receptor (ER) positive breast cancer mainly in adjuvant setting. The clinical benefit of this drug for the treatment of ER-positive early breast cancer is evident because recurrence and mortality rates are reduced by this drug [1]. Tamoxifen therapy for 5 years was reported to improve the risk of its relapse at least for 15 years, particularly ER-positive invasive tumors in premenopausal women [1]. However, in the result of Adjuvant Tamoxifen Longer Against the Shorter (ATLAS), the risk of recurrence during years 5–14 was greater than 20% in the patients treated with adjuvant tamoxifen therapy [2]. Although results of many studies are accumulated, the mechanisms underlying the resistance to this drug in a subset of the patients are not fully identified. Tamoxifen is, in a sense, a prodrug that requires metabolic activation to induce pharmacological activity. 4-hydroxytamoxifen and endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-

tamoxifen), which are representative metabolites of tamoxifen, are reported to be active therapeutic moieties [3]. These two metabolites have 100-fold greater affinity to ER and 30- to 100-fold greater potency in inhibiting estrogen-dependent cell growth compared with tamoxifen [3–5]. The differences in the formation of these active metabolites could affect the interindividual variability in the response to tamoxifen. *CYP2D6* is well known to be one of the important enzymes for the generation of 4-hydroxytamoxifen and endoxifen. Lots of genetic polymorphisms of *CYP2D6* including alleles that alter the function and/or amount of the gene product have been reported [6]. *CYP2D6* is usually classified into three groups according to the phenotypes: poor metabolizers (PMs), intermediate metabolizers (IMs) and extensive metabolizers (EMs). Patients with two null alleles are classified as PMs of drugs that are metabolized by *CYP2D6* [7–9]. The major null alleles that cause the PMs in Cau-

Hitoshi Zembutsu
Division of Genetics, National Cancer
Center, Research Institute 5-1-1 Tsukiji,
Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan
Tel.: +81 3 3542 2511
Fax: +81 3 6737 1221
hzenbutsu@ncc.go.jp

Future
Medicine  part of 

casians are *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* and *CYP2D6*6*, and account for nearly 95% of the PMs [10]. Patients classified into PMs have been reported to have lower plasma levels of endoxifen and poorer clinical outcomes when treated with tamoxifen [11]. On the other hand, although the frequency of PMs in Asians is much lower (<1%), the *CYP2D6*10* allele, which causes amino acid substitutions and reduce the enzymatic activity, has been observed in 40–50% of Asians [12,13]. The influence of *CYP2D6*10* to clinical outcome after tamoxifen therapy in adjuvant setting has been investigated [12]. Several research groups reported that the association of genetic polymorphisms of *CYP2D6* with clinical efficacy of tamoxifen [14–17], indicating the association with the plasma concentrations of the active metabolites [14,18]. Genotype-guided dose-adjustment studies for tamoxifen, which showed steady-state plasma concentrations of tamoxifen and its metabolites, have been reported to investigate the optimal dosage for each patient with breast cancer [9,19,20]. However, some studies showed negative results for the association between *CYP2D6* genotype and response to tamoxifen [21–23]. There may be several reasons for these discrepant results showing the positive and negative associations. The mechanism which causes inter-individual differences in responsiveness to tamoxifen is not yet fully clarified even if the effects of genetic variation of *CYP2D6* were considered. This review comments on several factors that may have influenced the conclusions of *CYP2D6*–tamoxifen association studies. This process may inform some general interpretive rules around the literature of the association between *CYP2D6* genotype and tamoxifen responsiveness [24].

Metabolic pathway of tamoxifen

Tamoxifen has been known to be metabolized in liver and gut wall in humans to primary and secondary metabolites that exhibit a range of pharmacologic activity [25,26]. Therefore, the differences in systemic exposure of the active metabolites should contribute to the variable response of tamoxifen observed in patients with breast cancer [27]. Tamoxifen can be considered a prodrug because the parent drug itself does not have strong affinity for the ER but undergoes extensive biotransformation into active and inactive metabolites. CYP450 enzymes such as CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2B6 and CYP3A are active in this metabolic process (Figure 1). 4-hydroxytamoxifen (4-OH tamoxifen) had been reported to play an important role as active metabolite of tamoxifen. It has high affinity for ERs and 30- to 100-fold greater potency than tamoxifen in inhibiting estrogen-dependent breast cancer cell proliferation [26,28]. However, another metabolite of tamoxifen, endoxifen (4-hydroxy-N-

desmethyltamoxifen), was identified (Figure 1) [29]. In the course of the metabolism of tamoxifen to 4-OH tamoxifen by multiple enzymes, endoxifen is formed preponderantly by the CYP2D6-mediated oxidation of N-desmethyl tamoxifen, which is N-desmethylated by the CYP3A enzyme (Figure 1) [30]. Endoxifen was reported in the 1980s in humans [29], however, its role had remained unknown. Endoxifen, which has high affinity for ERs and greater potency than tamoxifen, reaches greater than sixfold higher plasma concentrations than 4-OH tamoxifen in patients taking tamoxifen [26]. The hydroxylated metabolites undergo conjugation by sulfotransferases (SULTs) and/or uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) (Figure 1) [31–35].

Association of *CYP2D6* genotype with its enzyme activity

The *CYP2D6* gene, which is located on chromosome 22, has many genetic variations with greater than 80 major alleles currently known [36]. A subset of the variations affect the gene product and result in wide interindividual and ethnic differences in *CYP2D6* activity (Table 1) [6,36]. *CYP2D6* plays a key role in the biotransformation of many drugs including selective serotonin reuptake inhibitors, antidepressants, antiarrhythmics and neuroleptics [37]. Some of these alleles are associated with decreased enzyme activity (e.g., *9, *10, *17, *41) or null enzyme activity (e.g., *3, *4, *5, *6) as shown in Table 1. Large interindividual and ethnic variability in the metabolism of drugs by *CYP2D6* suggests the genetic polymorphisms affecting the enzyme activity and gene expression [38]. The concentrations of endoxifen could vary significantly in patients treated with tamoxifen due to *CYP2D6* genetic variation [14,27]. An *in vitro* study, in which breast cancer cells are exposed to clinically equivalent concentrations of tamoxifen and its metabolites, reported that ER- α degradation and transcription caused by endoxifen was concentration dependent, with minimal effect at lower endoxifen concentrations observed in PMs, but significantly greater effects occurring at concentrations observed in IMs and EMs [22,39]. These data are considered to support the theory that endoxifen is one of the most important tamoxifen metabolites [18]. Moreover, a pharmacogenomic study reported that endoxifen concentration varied according to the number of functional *CYP2D6* alleles [40].

Effect of *CYP2D6* inhibitors on the response to tamoxifen

Medical drugs, which are metabolized by *CYP2D6*, also affect plasma endoxifen level. Concomitant *CYP2D6* inhibitor use during tamoxifen therapy has

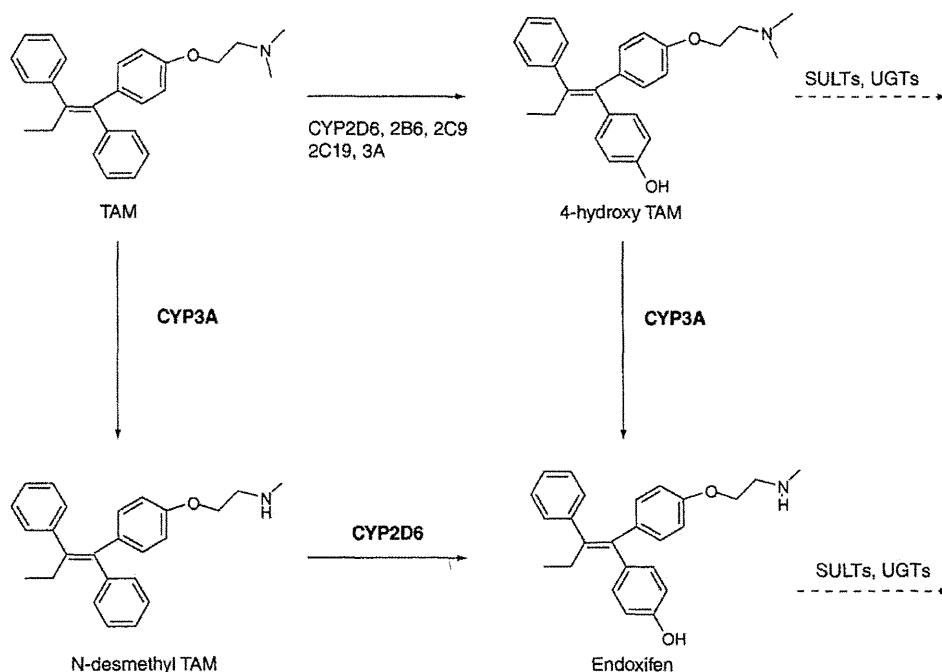


Figure 1. Metabolism of tamoxifen by the CYP450 system. The hydroxylated metabolites undergo conjugation by SULTs and UGTs.

SULT: Sulfotransferase; TAM: Tamoxifen; UGT: Uridine diphosphate glucuronosyltransferase.

been seen in about 30% of patients with breast cancer [27]. Many studies have investigated CYP2D6 inhibitory potential of medications. Generally, CYP2D6 inhibitors were classified into weak or moderate (sertraline, citalopram, fluvoxamine, etc), and strong inhibitors (paroxetine, fluoxetine, bupropion, duloxetine, etc) [39]. According to the results reported by Flockhart and colleagues, the SSRI and the selective norepinephrine reuptake inhibitors, especially strong inhibitors (fluoxetine and paroxetine), would be critical in tamoxifen pharmacogenetics because they are used in patients with breast cancer to treat hot flashes and depression [41-44]. However, the drugs classified as weak inhibitors, including sertraline and citalopram, are considered to have little or no impacts on the tamoxifen treatment [45]. Several groups reported the effects of concurrent use of CYP2D6 inhibitors with tamoxifen on the risk of the recurrence [46-50]. Fifteen drugs inhibiting CYP2D6 were investigated by Ahern *et al.*, and a null association on breast cancer recurrence was observed in the patients treated with tamoxifen [46]. However, the patients co-administrated with paroxetine were likely to show higher odds ratio [43]. Kelly *et al.* reported that absolute increases of the

period for concomitant use of paroxetine with tamoxifen were significantly associated with increases in the risk of death from breast cancer, however, the other SSRIs did not [47]. Goetz *et al.* reported the significant effects of both of CYP2D6 genotype and CYP2D6 inhibitors; however, questions remain in the contribution of CYP2D6 inhibitors to the results [15]. Further investigation considering these issues are required, however, these lines of evidence suggest that concurrent use of strong CYP2D6 inhibitors, especially paroxetine and possibly the others, should be avoided in the breast cancer patients treated with tamoxifen [51].

CYP2D6 genotype & clinical outcome after tamoxifen therapy

Endoxifen has antiestrogen effect in breast cancer cells that functions by targeting ER- α for degradation by the proteasome, blocking ER- α transcriptional activity and reducing estrogen-induced breast cancer cell growth [39]. Recently, an explosion of interest has been seen in the effect of CYP2D6 genotype on clinical outcomes for breast cancer patients treated with tamoxifen [52]. There has been hypothesis that women with a reduced CYP2D6 enzyme activity, and thus presum-

Table 1. Genetic variation of *CYP2D6* and its enzyme activity.

<i>CYP2D6</i> allele	Variant	Effect	Enzyme activity
*1	Wild-type		Normal
*2	-1584C>G, 1661G>C, 2850C>T, 4180G>C		Normal
*3	2549del A	Frameshift	Inactive
*4	1846G>A; 100C>T	Splicing defect	Inactive
*5	<i>CYP2D6</i> deletion	<i>CYP2D6</i> deleted	Inactive
*6	1707delT	Frameshift	Inactive
*7	2935A>C	H324P	Inactive
*8	1758G>T	Stop codon	Inactive
*9	2613_2615 delAGA	K281del	Decrease
*10	100C>T	P34S	Decrease
*11	883G>C	Splicing defect	Inactive
*12	124G>A	G42R	Inactive
*14	1758G>A	Stop codon	Inactive
*15	138_139InsT	Frameshift	Inactive
*17	1023C>T, 2850C>T	T107I; R296C	Decrease
*41	2988G>A		Decrease

ably low endoxifen concentrations, might have worse clinical outcomes after tamoxifen therapy; however, generation of definitive proof of this hypothesis has been controversial [52].

Many clinical trials as to this association have been reported until today. One of the first studies was reported by researchers in Mayo Clinic who determined *CYP2D6* genotype by extraction of DNA from postmenopausal women treated with 5-year-tamoxifen [15]. They reported that carriers of a *CYP2D6**4 (null of enzymatic activity) had a significantly shorter time-to-recurrence and relapse-free survival (HR: 1.74; $p = 0.017$) than those in EMs [15]. Kiyotani *et al.* reported that *CYP2D6* variants which reduce or lack enzymatic activity were significantly associated with shorter recurrence-free survival (RFS) in 282 Japanese patients receiving adjuvant tamoxifen monotherapy (HR: 9.52; 95% CI: 2.79–32.45; $p = 0.000036$ in patients with two variant alleles vs patients without variant alleles) [14]. However, two retrospective studies reported that no association was found between *CYP2D6* genotype and the clinical outcomes in 2005 [22,53]. Nowell *et al.* carried out a retrospective study and reported a trend toward longer overall survival in a cohort of adjuvant tamoxifen-treated breast cancer patients with *CYP2D6**4 allele [22]. A Swedish study also reported the improved outcomes in patients with at least one *CYP2D6**4 allele who were treated with tamoxifen for 2 years after surgical operation [53]. The other larger cohort by the same group also suggested that women with ER-positive breast cancer who

were homozygous for *CYP2D6**4 had significantly improved disease-free survival (DFS) compared with those with *CYP2D6**1 (wild-type) [23,52].

In addition to the above trial, many clinical studies reported the relationship between *CYP2D6* genotype and clinical outcome of patients treated with tamoxifen in adjuvant or metastatic setting [16,18,54–68] (Table 2). In 2009, Schroth *et al.* subsequently published a retrospective analysis of 1325 German and North American patients with early-stage breast cancer treated with tamoxifen in adjuvant setting [16]. With a median follow-up of 6.3 years, the authors observed that women with reduced *CYP2D6* activity (heterozygous for either a reduced activity or null activity allele: IMs or PMs) had a significantly poor clinical outcome (HR: 1.4; 95% CI: 1.04–1.9) compared with EMs [16]. Although PMs were at increased risk of recurrence compared with their EM counterparts with a time to recurrence HR of 1.9 (95% CI: 1.1–3.28), a significant difference in overall survival was not observed [16]. In contrast, two large studies, the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) and Breast International Group (BIG) 1–98 trials, for the relationship between *CYP2D6* genotype and clinical outcome after tamoxifen therapy recently reported that the relationship has not been confirmed [21,69]. However, all of the above studies including ATAC and BIG 1–98 were retrospective studies and lack for the uniformity in genotyping method, coverage of genotyped alleles, DNA source and dose of tamoxifen [70,71]. Some authors do not recommend routine use of the *CYP2D6*