

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (2011.06) 56巻1号:7~12.

外科と化学療法  
—乳癌の薬物療法—

北田正博

## 外科と化学療法 — 乳癌の薬物療法 —

北田 正博

### 要 旨

増加する乳癌に対する治療は、乳癌は乳管壁（基底膜）を浸潤した段階で微小転移（micrometastasis）の可能性があり、局所治療（手術、放射線治療）だけではなく、積極的な全身治療（薬物療法）が重要という考え方を基本方針としている。初期治療（術前、術後補助療法）は治癒を目指す治療であり、転移再発時の治療は生存期間の延長、症状緩和、QOLの維持向上に重きを置いた治療となる。薬物決定は、形態学（解剖学）的特性である、腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無だけではなく、生物学的特性である、腫瘍の悪性度（Grade, Ki-67）や生物学的特性（Hormon receptor, HER2）を良く見極め、効果、overall survival (OS) の改善などを検討し、決定すべきである。また、更なる個別化治療を目指し、遺伝子発現プロファイルによる Subtype 分類に基づいた薬物療法の選択は今後発展していくと思われる。

Key Words：乳癌薬物治療，術前薬物療法，subtype 分類

### はじめに

我が国における乳癌罹患者数は2009年で年間約50000人に上り、女性のがん罹患者数では第1位となった。一方、死亡者数は約12000人であり、大腸、肺、胃、膵臓に次いで第5位と報告されている。この要因は、早期発見例の増加と薬物療法の進歩と言える。早期発見に関しては、MMG（マンモグラフィー）検診に伴う、非触知乳癌を含めた早期症例の増加が起因となっている。しかし、欧米と比べ未だ検診受診率は低く（欧米が70～80%に対し、日本は概ね30%以下である）、死亡者数が増加傾向であることは事実であり、検診率向上に向けての検討、努力が必要である。一方、

薬物療法は、多くの臨床試験により、科学的根拠（EBM）に基づいた標準治療が確立され、実践されてきた。今後も新たな薬物の開発と適応拡大が進み、乳癌治療の進歩に大きく寄与するものと考えられる。以下、本稿では、乳がん薬物治療の基本方針、現行の薬物療法、術前薬物療法、転移再発乳癌の治療などについて、可及的に実際の臨床場面で必要な知識を述べたい。

### 1. 乳癌治療の基本方針

乳癌は乳管壁（基底膜）を浸潤した段階で微小転移（micrometastasis）の可能性がある。それ故、乳癌治療は、局所治療（手術治療、放射線治療）だけでは不十分であり、積極的な全身治療が必要という考え方を基本としている。

近代の乳癌治療は、19世紀後半より Halsted 理論（局所理論）から始まった<sup>1)</sup>。当時、乳癌は局所疾患（lo-

旭川医科大学 呼吸器センター

本論文の要旨は、平成23年2月12日に行われた日本外科学会北海道地区生涯教育セミナーにおいて講演されたものである。

cal disease) と考えられていたため、原発病巣およびその周辺を広範囲に切除する事が必要であり、定型的乳房切除術 (Halsted 手術; Bt+Ax+Ic+Mj+Mn) は 20 世紀後半までの世界の標準手術であった。この理論は、乳癌はまず局所皮膚、局所リンパ節へ転移した後、遠隔臓器へ転移するという考えである。すなわち、局所、領域リンパ節はバリアであるから、徹底した切除とリンパ節郭清が生存率向上に寄与する考え方があった。しかし、局所再発率は低下したものの、生存率向上に大きく寄与はしていないのが事実であった。そこで登場した Fisher 理論は、癌の転移巣は微小転移として病状の早期から存在する全身疾患 (systemic disease) であるという概念を定着させ、早期からの全身治療 (薬物療法) が重要であるという考え方を訴え、現在の乳癌治療の基本となった。なかでも、Fisher 博士は乳房切除術と乳房温存手術の予後に差はない事、手術単独よりは手術+薬物療法の予後が良好である事等の臨床試験を行い、科学的な根拠を示していった<sup>2)3)</sup>。

乳癌の薬物療法は、その治療対象、治療時期により、初期治療 (術前、術後補助薬物療法) と再発時の治療に分けられる (図 1)。初期治療は治癒を目指す治療 (Curative therapy) であり、再発の予防が至極重要であるに対して再発時の治療は、生存期間の延長、症状緩和、QOL の向上に重きを置いた治療 (Palliative therapy) になっていく。また、腫瘍の大きさとリンパ節転移の有無の staging のみで治療方針を決定するのではなく、腫瘍の悪性度 (核異型度 (Grade), Ki-67 等) や生物学的特性 (Hormone receptor, HER2) を良く見極め、予定している治療は効果があるのか、OS (overall survival) を改善しているかなどを検討した上で治療計画を立てる事が大切である。

初期治療 (術前、術後補助療法)  
→ 治癒を目指す治療  
(Curative pharmacotherapy)

転移、再発乳癌に対する治療  
→ 生存期間の延長、症状緩和と QOL の改善  
(Paliative pharmacotherapy)

図 1 乳癌薬物療法の基本方針

## 2. 薬物療法の種類

薬物療法には、ホルモン療法、抗癌剤治療、分子標的治療がある。以下に簡単に述べる。

- 1) ホルモン療法：ホルモン感受性の症例 (Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PgR) 陽性症例) において、女性ホルモンに依存して癌が増殖する性質に基づく治療である。ER 陽性細胞が 1% でもあれば適応としている。抗エストロゲン剤やアロマターゼ阻害剤の経口剤や、LH-RH 作動薬である注射剤が用いられている。近い将来、閉経後の再発転移乳癌に対する Fulvestrant も使用可能となる。また、黄体ホルモン製剤は、ホルモン感受性の有無に関わらず使用可能なホルモン療法の一つであるが、初期治療に用いる事は少なく、再発、転移乳癌における 2 次以降の選択肢として、食欲増進作用を期待して用いられることがある。
- 2) 抗癌剤治療：細胞増殖にかかわる DNA, RNA などの蛋白の働きを阻害することにより細胞死をもたらす治療である。正常細胞にも機能障害を起こすことにより引き起こされる、骨髄抑制、脱毛、神経障害、消化器症状などが副作用として出現する。使用薬剤として、アンスラサイクリン系 (FEC, AC, EC 等) とタキサン系 (PTX, DTX 等) に大きく分かれている。高リスク症例には両者の順次投与による Disease Free Survival (DFS) や OS の改善が認められている。また、アンスラサイクリンには心毒性や白血病の二次癌などの有害事象もあり、低リスク症例においては、タキサン系のみの治療 (TC 療法等) も勧められている。その他、vinorelbine や gemcitabine, irinotecan (などの注射薬や, Tegafur-gimeracil-oteracil potassium (TS-1) や Capecitabine など経口のフッ化ピリミジン系代謝拮抗剤が認可されている。また、Triple negative (TN) type において、修復機構の異常による DNA 脆弱性を狙ったプラチナ製剤の検討もされている。
- 3) 分子標的治療：癌細胞の浸潤、増殖、転移に関係する因子 (Target) に作用する治療であり、がん治療の飛躍的な進歩をもたらした。Immunohistochemistry (IHC) 30% 以上、FISH 法 2.2 以上で適応となる。初期治療に関しては抗癌剤投与との同時または順次投与が原則であり、Trastuzumab 単独またはホルモン療法併用の evidence はまだ出ていない。

Trastuzumab 耐性の再発転移時は、lapatinib が Capecitabine との併用で用いられている。VEGF 阻害剤 (bevacizumab) に関しては、米国 FAD の認可取り消しの問題もあり、今後の動向は未だ不明である。その他、血管新生阻害薬の Sunitinib Malate (スーテント), 肺癌治療薬でもある EGFR 阻害薬の Gefitinib (イレッサ), ErbB family 阻害薬の Pertuzumab (オムニダーク), PARP 阻害薬の Olaparib などが認可される可能性がある。

### 3. 乳癌初期薬物療法の指標

薬物療法決定のために参考手段として、日本乳癌学会の薬物療法ガイドライン<sup>4)</sup>の他に、NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>5)</sup>, ガイドラインなどがある。早期乳癌初期療法の治療指針として広く参考にされているものが2年毎に開催される St. Gallen 国際会議の指針である。2009年の会議では、腫瘍の悪性度、生物学的特性をみて、閾値を決め、治療方針の大意を決める事が推奨され、2011年の会議では、生物学的多様性への対応を更に詳細にし、サブタイプ別治療戦略を考えるという事が話し合われた。

サブタイプ分類とは本来、遺伝子解析 (Oncotype DX, Mamma print 等) により特性を決定する方法<sup>6)</sup>であるが、日本ではまだ遺伝子解析の保険診療が認められていないことより、代替的に免疫組織学的染色により luminalA, luminalB, HER2type, Basal-like Type, 特殊型の5つに分けている。これは、遺伝子解析とは多くの症例で同一ではないが重複している。各々の生物学的特性を知ることが、薬物感受性が予測可能となり、薬物治療の更なる個別化が進んだと言える。

Luminal type は、全乳癌の65~70%を占める一般的な type である。正常乳腺の上皮細胞の高発現している遺伝子 (cytokeratin8, 18) と類似の遺伝子が高発現していることから呼ばれ、ER 陽性乳癌の大部分と一致している。ER 関連遺伝子の発現の高低、HER2 蛋白の発現の有無により A, B に分けられる。luminal A type は、ホルモン依存性であり、HER2 陰性、増殖指標の Ki-67 が14%以下とし、luminal B type は、HER2 強陽性の例以外に、HER2 陰性でも増殖指標の Ki-67 が14%以上とされた。Ki-67 の測定が困難である施設では、核異型度 Grade III を悪性度が強いと判定する。HER2type は、HER2 および増殖関連因子が高発現している事が特徴であり、10~15%を占める。Basal-like Type は基底膜 (basal epithelial) 細胞に高発現する遺伝子と類似の遺伝子が高発現されていることより命名され、10~15%を占める。EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), cytokeratin5, 14, 17 の遺伝子が高発現、luminal, HER2 遺伝子が低発現であることが特徴である。臨床上的 Triple Negative (TN) type とは80%以上重複しており、また、BRCA1 遺伝子変異関連乳癌の80%は Basal like type との報告がある。

各 type 別の治療方針を表に示す (図2)。luminal A type は基本的にホルモン単独治療であるが、リンパ節転移陽性例、広域な脈管侵襲例、腫瘍径が大きい例には化学療法を追加するか否か検討する。Luminal B Type では、HER2 陰性例は化学療法+ホルモン療法、HER2 陽性例では化学療法+抗 HER2 療法+ホルモン療法となる。化学療法を省略できる根拠はないが、抗 HER2 療法は T1a 以下であれば省略可能とされた。HER2 Type は化学療法+抗 HER2 療法、Basal-like

|           |  |
|-----------|--|
| luminal A | ・ ER and/or PgR 陽性 + HER2 陰性低 ki-67 (14%以下)<br>→ホルモン療法   |
| luminal B | ・ ER and/or PgR 陽性 + HER2 陰性 and 高 ki-67 (14%以上)<br>・ ER and/or PgR 陽性 + HER2 陽性<br>→ホルモン療法 + 化学療法 + 抗 HER2 療法 |
| HER2      | ・ ER 陰性, PgR 陰性, HER2 陽性 → 化学療法 + 抗 HER2 療法  |
| TN        | ・ ER 陰性, PgR 陰性, HER2 陰性 → 化学療法  |

図2 免疫組織化学方法による Subtype 分類と治療方針

Type は化学療法が推奨される。以上より、過去の、腫瘍学的因子（腫瘍径，リンパ節転移の有無）だけではなく，ホルモンレセプター，HER2 蛋白，増殖指標が治療方針に大きく影響を及ぼす時代となった。

#### 4. 術前薬物療法

術前薬物療法の意義は，1) 局所進行乳癌に対する全身療法 (Neoadjuvant chemotherapy→最近では Primary Systemic Therapy : PST とも言われている)，2) 腫瘍縮小効果による乳房温存率 (Breast conservative rate) の向上，3) 病理的効果判定により，予後の Surrogate marker となりうる点で有用である。従来，術前薬物療法の適応は，腫瘍のサイズ，リンパ節転移の有無等の臨床所見で決定されていた。しかし，多くの臨床試験により HER2 Type や TN Type の乳癌は luminal Type の乳癌より pathological complete response (PCR) 率の高いことが報告され，最近ではホルモン受容体の発現状況や HER2 発現状況などの腫瘍の生物学的特性により適応基準を決定する方針に変化してきている<sup>7,8,9)</sup>。術前薬物療法は，閉経後ホルモン依存性乳癌に対する術前ホルモン療法が複数の臨床試験により研究されているが<sup>10)</sup>，乳房温存率は改善するが，高リスクの場合の化学療法との比較や，OS の改善等，十分な evidence が蓄積されていないため，化学療法を第一選択としているのが現状である。

ここで，2007年～2010年までに施行した旭川医科大学における術前抗癌剤治療について簡潔に述べる。

- 1) 術前薬物治療の適応：US 上腫瘍径2.0cm以上，腋窩リンパ節転移症例を適応としてきたが，現在は luminal A type, mucinous carcinoma, apocrine carcinoma, medullary carcinoma を適応から除いている。
- 2) 術前薬物療法のレジメン：HER2 陰性例は FEC100 (65歳以上は FEC75) followed by DTX (78 mg/Kg)，HER2 陽性例には FEC 4 コース後，Weekly PTX+Trastuzumab を 3～4 コースとしている。
- 3) 結果：2007年～2010年までの乳癌手術症例667例中68例 (10.2%) に PST を施行した。平均年齢52歳。乳癌取扱規約上組織学的効果判定での Grade3 (PCR (Pathological Complete Response)) 率全体で 17.9%であった。注目すべきは，Trastuzumab 使用例は40.0%であり，Trastuzumab 非使用例の12.1%に比べ有意に高かった。乳房温存率は79.6%であった。Subtype 別の効果判定では，Grade3 の 46.1% が

HER2 type, 38.4%が TN type であった (図3)。

術前術後の化学療法の効果を比較する臨床試験では，OS, DFS 共に有意な差はない結果が出ているが，今後，Trastuzumab 使用例の高 PCR 率は，HER2 陽性乳癌における OS を延長させる可能性があると考えられる。また，Trastuzumab の術前3週間毎投与が認可されるようになり，レジメンも nabPTX や Docetaxel の3週間毎投与と合わせて行う方法に変化していくと考える。

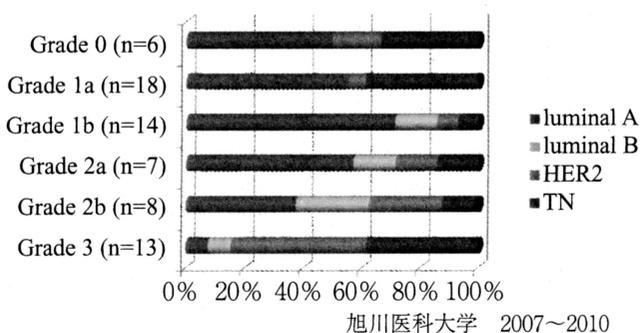


図3 術前化学療法施行例の subtype 別効果判定

#### 5. 転移，再発乳癌の治療

転移再発乳癌は一部の局所再発を除いて治療困難であり，OS の延長と QOL の改善が目的となる事より，全身療法 (薬物治療) が原則である (図4)。近年，薬物の進歩により，再発後の生存期間も飛躍的に延長してきた。使用薬物の選択に関しては，種々の予後予測因子，効果予測因子を検討して，Hortbagyi のアルゴリズム<sup>11)</sup>や NCCN ガイドラインを参考に決定する。現在，HER2 陽性例は，Trastuzumab や Lapatinib 使用の是非を加えて検討する事となる。まず，ホルモン感

|                      |  |
|----------------------|--|
| ホルモン療法               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ホルモン依存性乳癌</li> <li>・生命を脅かす転移ではない</li> <li>・1次ホルモン療法→3次まで考慮</li> </ul>                      |
| 化学療法                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ホルモン非依存性乳癌</li> <li>・生命を脅かす転移(多発性の肺, 肝転移)</li> <li>・ホルモン療法耐性症例</li> </ul>                  |
| 抗 HER2 療法            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・HER2 陽性例</li> <li>・化学療法との同時または順次投与が原則</li> <li>・luminal B type はホルモン療法との併用も有り得る</li> </ul> |
| Best Supporting Care | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Terminal stage</li> <li>・緩和医療を中心</li> <li>・各腫瘍剤耐性例</li> </ul>                              |

図4 転移再発時の治療法選択

受性があり、軟部組織や骨転移、内臓転移であっても差し迫った生命の危険（広範な肝転移、肺転移、癌性リンパ管症等）が無い場合、再発までの期間が長い場合は、治療の効果とリスクを検討してホルモン療法から開始する。この一次ホルモン療法が奏功した場合は、耐性ができるまで（無効になるまで）治療を継続、同様に、二次、三次ホルモン療法を施行する。ホルモン療法が全く奏功しなかった場合、ホルモン治療が終了した場合に化学療法に移行する。逆に、ホルモン非依存性の場合または、依存性であっても差し迫った生命の危機に面している場合、再発までの期間が短い場合は一次化学療法から施行する。術後ホルモン療法中止または終了12カ月以内の再発治療の場合は、同薬物耐性と考え、従来と異なるものを用いるべきであるが、12カ月以上経過していれば同薬剤を用いることが許容される。また、化学療法の同時併用療法は、単独療法よりも奏効率が高いが、毒性が増加する為かOSの延長は望めないため、特に二次以降の化学療法は単独順次投与が有用と考えられている。ホルモン療法と化学療法の併用は基本的には勧められていない。また、化学療法の治療期間については、有害事象が軽度の場合は6カ月を超える継続が勧められるが、有害事象の強い場合は、休止し、他剤の検討を余儀なくされる。また、化学療法休止後、ホルモン依存性であれば、維持療法としてのホルモン療法を行うこともあるが、これは、転移の程度や、全身状態の状況を良く把握して決定する事が重要である。HER2陽性例では、抗HER療法を加えた治療方針を検討するが、全身状態に応じて化学療法を除いた、ホルモン療法+抗HER2療法の選択も有り得る<sup>12)</sup>。

転移、再発乳癌の進行時には、薬物耐性となり、Best Supporting Care (BSC)に移行せざる得ない時期がくる。長い間外来通院可能であった症例が、比較的短期間に全身状態が悪化し、永眠されることも少なくない。患者やその御家族が比較的若い世代である事も少なくなく、トラブルの要因となるInformed consent (IC) 不足に注意すべきである。また、この時期には、緩和医療の占める割合が増加していくこととなる。

以上、原則を述べたが、実際の臨床場面では、原則どおりいかない事が必ずある。個々の症例に真摯に向き合い、御家族を含めた価値観、人生観に考慮し治療方針をたてる事が重要である。

## 文 献

- 1) Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg* 1907; 46: 1-19
- 2) Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Ore L, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1581-1586
- 3) Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med.* 1989 Feb 23; 320(8): 479-84
- 4) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン1 薬物療法2010年版, 金原出版, 2010
- 5) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
- 6) Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast cancer subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-8423
- 7) Rouzier R, Puztai L, Delaloge S, Gonzalez-Angulo AM, Andre F, Hess KR, Buzdar AU, Garbay JR, Spielmann M, Mathieu MC, Symmanms WF, Wagner P, Atallah D, Valero V, Berry DA, Hprtobagyi GN. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 8331-8339
- 8) Toi M, Nakamura S, Kuroi K, Iwata H, Ohno S, Masuda N, et al. Japan Breast Cancer Research Group. Phase II study of preoperative sequential FEC and Dose-taxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 531-539
- 9) Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-FU, 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* 2007; 13: 228-233
- 10) Takei H, Suemasu K, Inoue K, Saito T, Okubo K, Koh J, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant exemestane for

postmenopausal patients with hormone receptor-positive, operable breast cancer: Saitama Breast Cancer Clinical Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 107 : 87-94

- 11) Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J med.* 1998 ; 339 : 974-984
- 12) Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 719-726

## Summary

### Antineoplastic drug therapy for breast cancer

Masahiro KITADA

Department of Surgery, Asahikawa Medical University

The basic policy for treatment of the increasing number of breast cancer cases is that not only localized treatment (operation, radiation therapy) but also aggressive systemic therapy (drug therapy) is necessary as there is a possibility of micrometastasis by the time the mammary duct wall (basement membrane) is infiltrated by breast cancer cells. While initial treatment (neoadjuvant/ adjuvant therapy) is aimed at a cure, the treatment of metastatic relapse places more emphasis on prolongation of survival time, alleviation of symptoms, and maintenance/ improvement of QOL. Determining the optimal medication should be based on careful examination of both morphological (anatomical) properties such as the tumor size, presence, or absence of lymph node metastasis and biological characteristics such as malignancy (grade, Ki-67), as well as hormone receptor and HER2 status, considering both their effects and the improvement of overall survival. In addition, for more individualized treatment, selection of drug therapy based on subtyping by gene expression profiling is anticipated to develop further in the future.