

原発性乳癌における化学療法

独立行政法人 国立病院機構 奈良病院 外科医長
小山 拓史

はじめに

乳癌は、固形癌の中では比較的化学療法に感受性があるという特徴を持っている。また、乳癌を病状の早期から全身疾患としてとらえ、手術や放射線治療による徹底した局所治療を追及するよりも、全身治療である薬物療法(化学療法、ホルモン療法)を重視する考え方は、いまや常識となりつつある。その中でも原発性乳癌患者における化学療法の現状と問題点について考えてみる。

術前化学療法 (primary systemic chemotherapy)

近年、原発性乳癌患者に対する術前化学療法(primary systemic chemotherapy)は局所進行乳癌患者に対する有用な選択肢の一つとなってきた。術前化学療法の現時点でのコンセンサスおよび問題点について述べる。

術前化学療法の意義

術前化学療法の意義としては以下のもものがあげられる

- 1: 局所進行乳癌に対してdown stagingを行うことにより、縮小手術(乳房温存手術)が可能になる
- 2: 薬剤感受性の評価
- 3: 予後の予測

術前化学療法のコンセンサス

現在まで術前化学療法に対して、数多くの大規模臨床試験が行われてきたが、その中の代表的なものはNSABP(National Surgical and Adjuvant Breast and Bowel

Project)B-18トライアルである。手術可能な原発性乳癌1523症例を対象にAC(アドリマイシン/サイクロフォスファミド) 60/600mg/m² 4クルの術前化学療法群と術後補助化学療法群との無作為比較試験において、以下の結果が示された。

- i) 生存率(OS)および無再発生存期間(DFS)において、両群間に有意差は認めなかった。
- ii) 術前化学療法群のほうが術後補助化学療法群に比べて有意に乳房温存率が高かった(67.8% vs 59.5%)。
- iii) 術前化学療法群においてpathological complete response(pCR)(組織学的に腫瘍が完全に消失したか、乳管内にのみ腫瘍の残存が見られるもの)については、その他の症例に比べて、有意に予後の改善(OSおよびDFS)が認められた。

つまり術前化学療法は、生存率や無再発生存期間に寄与しないが、乳房温存手術の可能性が向上し、その中でもpCRが得られた症例については有意に予後の改善が認められると

いう結果であった。その結果、以後のさまざまなトライアルでは、いかにpCR率を高めるかが術前化学療法の目的となっているのが現状である。

術前化学療法の実際

術後補助化学療法での最近の流れでもいえることだが、より高いpCR率を得るために、アンストラサイクリンを含むレジメンとタキサン系を含むレジメンを順次投与する方法が盛んに行われている。NSABP B-27トライアル(1998年)ではAC(60/600mg/m²) 4クルにドセタキセル(100mg/m²) 4クルを加えることにより、pCR率は25.6%に上昇したと報告されている。またAberdeenトライアルでもアンストラサイクリンにドセタキセルを加えることによってpCR率は34%と報告されている。

さらに2004年のASCO(米国臨床癌学会)では術前化学療法としてHER2陽性症例に対して、パクリタキセル+ FECではpCR率は26.3%であったが、それにハーセプチン®(トラストズマブ)を加えることによってpCR率が65.2%になったという衝撃的な報告が行われた。実際本邦にお

表1 腋窩リンパ節転移陰性症例のリスク分類

リスクカテゴリー	ホルモン感受性	ホルモン非感受性
最小リスク	ERおよびまたはPgRが発現しており、さらに以下の全ての条件を満たす ・ 病理学的浸潤径2cm以下 ・ グレード1 ・ 年齢35歳以上	適応なし
標準リスク	ERおよびまたはPgRが発現しており、さらに以下のいずれか1つに該当 ・ 病理学的浸潤径2cmを超える ・ グレード2~3 ・ 年齢35歳未満	ERおよびまたはPgRが発現していない

いても、当院を含め、ハーセプチンとタキサン系を用いたPSCによってpCR率が50%前後という結果が報告されている。しかしながらハーセプチンとアンストラサイクリンを同時に投与した場合の心毒性の問題については慎重に考慮しなければいけない問題点であると考えられる。

術後補助化学療法

術後補助化学療法の適応

術後補助化学療法の適応を考える場合、各患者の予後因子をできるだけ正確に評価する必要がある。その予後因子としては、腋窩リンパ節転移の有無、腫瘍径、ホルモン感受性の有無、年齢、核異型度などが挙げられる。その中でも最も信頼性の高い予後因子は腋窩リンパ節転移の有無およびその個数である。早期乳癌に対する国際的合意形成会議としてSt.Gallen会議が最も有名であるが、2003年のコンセンサスとして腋窩リンパ節転移陽性症例および腋窩リンパ節転移陰性症例の中の標準リスクについては「化学療法の適応(卵巣機

能抑制も含む)について考慮する」となっている。

術後補助化学療法の実際

現在乳癌術後補助化学療法で一般的にその有効性が検証されたレジメンを使用する必要がある。CMF:6サイクル、CAF:6サイクル、AEJ:4サイクルなどが一般的に多く用いられているレジメンである。しかし日本乳癌学会診療ガイドラインによると術後補助化学療法としてのレジメンは、アンストラサイクリンを含む治療が推奨グレードA(十分なエビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するように強く推奨する)となっている。また、最近の新しい知見として、リンパ節転移陽性症例に対しては、アンストラサイクリンにタキサン系(ドセタキセル、パクリタキセル)を加えることによって、再発リスクを低下させるという臨床試験の結果が報告され、日本乳癌学会診療ガイドラインに推奨グレードB(エビデンスがあり、推奨内容を日常診療で実践するように推奨する)となっている。ただ一般的にアンストラサイクリンやタキサン系を含む治療は、脱毛、嘔気、白血球減少などの副作用

用が強い傾向にあるので、副作用に対する支持療法や患者の理解が必要である。

今後の展望と問題点

今までに述べたように今後も乳癌に対する化学療法は多様なレジメンで行われることが予測され、またその大部分が外来で行われるようになってきている。またパクリタキセルの毎週投与や、ハーセプチンの投与などによって外来における化学療法の症例数は飛躍的に伸びていくであろう。その中で安全に化学療法を行っていくためには、医師、薬剤師、看護師などが協調し、効率よくチーム医療を行っていくことが重要であると考えられる。また多様化する化学療法において、各患者に対する啓発も重要な課題の一つである。実際、当院においても入院患者のみならず、外来の場面においても専属薬剤師による化学療法における薬剤指導を実施しており、抗癌剤治療における薬剤指導の重要性はますますクローズアップされるところである。

表2 手術後乳癌患者における薬物療法の選択

リスクカテゴリー		ホルモン療法に対する感受性			
		感受性		非感受性	
		閉経前	閉経後	閉経前	閉経後
腋窩リンパ節転移陰性	最小リスク	タモキシフェンまたはなし		該当せず	
	標準リスク	Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)+タモキシフェン(±抗癌剤) または 抗癌剤 タモキシフェン[±Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)] または タモキシフェン または Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)	タモキシフェン または 抗癌剤 タモキシフェン	抗癌剤	
腋窩リンパ節転移陽性		抗癌剤 タモキシフェン[±Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)] または Gn-RHアナログ(または卵巣機能抑制)+タモキシフェン(±抗癌剤)	抗癌剤 タモキシフェン または タモキシフェン		

【文献】別冊 医学のあゆみ 乳腺疾患(医歯薬出版株式会社) St. Gallen コンセンサス2003(渡辺 享先生)より引用