

乳がんの標準的薬物治療の普及を目指して

—厚生労働省科学研究費補助金による科学的根拠に基づくガイドライン—

佐伯俊昭 高嶋成光

要旨 本邦での乳がん治癒率を向上させるためには、検診・診断・手術・薬物療法・放射線療法に関する専門診療科の効率的な協力と、正しい情報の公開が必要である。厚生労働省科学研究費による「乳がん診療ガイドライン」作成のための研究班（高嶋成光班長）が研究報告書を提出した。続いて乳癌学会が学会としてのガイドライン作成に着手している。日本人女性の乳がん罹患率は、増加する傾向にある。乳がんの診療を全国的規模で標準化することが急務である。とくに薬物療法の標準化は大切であり、乳がんの薬物療法について最新の臨床試験のレビューを行った。標準的化学療法レジメンは、アントラサイクリンを含む補助化学療法が、CMFより健存率、生存率で有意に優れていた。補助内分泌療法の有用性は、健存率、生存率ともに有用性が示されている。転移性乳がんの治療目的は治癒ではなく症状緩和による延命である。内分泌感受性があり、多発の肝臓転移、肺転移がなくPSの良い症例には内分泌療法が優先される。転移性乳がんに対する化学療法の1次治療薬としてはアントラサイクリンを含む多剤併用療法が推奨されている。2次治療薬はタキサンである。3次治療薬はカペシタビン・ビノレルビンなどが使用されるが、緩和医療群との生存期間の比較が大切である。Her2 陽性乳がんには、トラスツズマブが有効である。

（キーワード：乳がん、診療ガイドライン、化学療法、内分泌療法）

AIMING TO ESTABLISH STANDARD BREAST CANCER TREATMENT
: EBM GUIDELINE FOR BREAST CANCER TREATMENT
SPONSORED BY MINISTRY OF HEALTH, LABOUR, AND WELFARE

Toshiaki SAEKI and Shigemitsu TAKASHIMA

Abstract To improve the survival rate of Japanese breast cancer patients, a multidisciplinary strategy for breast cancer treatment is needed. A research group sponsored by MHWL Japan published EBM Guideline for Breast cancer treatment recently.

In the future, based on this report, Japanese society of breast cancer is planning a new guideline for breast cancer. We summarized the recent topics of breast cancer treatment based on EBM. In adjuvant setting, anthracyclines containing regimens brought significantly higher survival than CMF. In addition, endocrine therapy contributed to survival improvement. In metastatic setting, anthracyclines containing regimens must be recommended as the first choice, and taxanes may be the second choice. Third line chemotherapy has not been decided by EBM; commonly capecitabine and vinorelbine were used. For HER2 positive breast cancer, Trastuzumab may be useful.

（Key Words : breast cancer, guideline, chemotherapy, endocrine therapy）

全国の国立病院・国立療養所における乳がん診療の技術的質の向上により、本邦での乳がん治癒率を向上させることは可能である。具体的には検診・診断・手術・薬

物療法・放射線療法に関する専門診療科の効率的な協力と、正しい情報の公開が必要である。診療ガイドラインはその目的のために作成されるものであり、診療そのも

国立病院四国がんセンター（現：独立行政法人国立病院機構四国がんセンター）National Shikoku Cancer Center 臨床研究部・外科

Address for reprints : Toshiaki Saeki, Department of Clinical Research & Surgery, National Shikoku Cancer Center, 13 Horinouchi, Matsuyama, Ehime 790-0007 JAPAN

Received October 8, 2003

Accepted December 19, 2003

のを拘束するものではない。このような立場から、日本乳癌学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会がガイドライン作成を現在行っているが、乳がん診療ガイドライン作成のための研究班（高嶋成光班長）が新たに発足し、平成15年4月には研究報告書として厚生労働省に提出した¹⁾。現在、乳癌学会が学会としてのガイドライン作成に着手している。ここでは、ガイドラインに則って最近の乳がん薬物療法を中心に解説する。

ガイドラインの紹介

診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで、適切な判断や決断を下せるよう支援する目的で体系的に作成された文書」であり、国際的に標準的な方法として考えられている「証拠・根拠に基づいた医療：EBM」の手順に則って作成する²⁾。基本的に医師用と患者用のガイドラインを作成することが望ましいが、現時点では医師用のガイドラインのみ作成された。内容は、予防から疫学、診断、薬物療法、外科療法、放射線療法を網羅した。まず乳癌診療に関する疑問点（リサーチクエスチョン）を明確化し、各疑問点について文献を検索し、文献を選別した後に解析を行いエビデンス評価をした。さらに、エビデンスから得られる推奨の強さを勧告し、ガイドラインとしてまとめた³⁾。

日本の乳がんの現状

日本人女性の乳がん罹患率は、1996年の統計では10万対の粗罹患率は45.9%であり、2015年には推計患者数は48,163人まで増加する傾向にある⁴⁾。つまり女性の固形がんでは結腸がんについて第2位となる。年齢別の罹患率は、45歳以降にピークがあり、70歳以降にもピークを認める米国などと大きく異なる。1998年における年間死亡者数は8,589人で、胃がん、肺がん、結腸がん、肝がんについて第5位である。近年の本邦では閉経後50歳以降の女性の罹患率が増加する傾向が報告されている。日本女性の内分泌環境の変化が原因と考えられる。家族歴も重要である。1親等に乳がん患者が発症すると相対危険率は増加する。多くの場合は家族歴に乳がん患者はいないが、5-10%の若年発症の患者でBRCA1, BRCA2, p53に変異があり、またPTENなどにも併存して乳がんの報告がある^{5) 6)}。当院でも家族性腫瘍相談室を立ち上げて患者およびその家族に対する遺伝情報の提供と遺伝相談を開始している。米国では乳がん発症高危険群に対して予防的薬物療法も試みられている。タモキシフェン(TAM)は高危険群(乳腺の生検の既往があり、非浸潤性小葉がん、異型乳管上皮の診断を受けた患者、ある

いは明らかな家族性乳がんでない乳がん家系)を有する患者にのみ適用する⁷⁾。TAM 20 mg/day 5年間の予防投与が子宮がん、血栓などの発症率を上昇させることを考えると安全であるという結論は現時点では導かれない。

乳がん薬物療法の役割

乳がんの治療は、原発性乳がんでは治癒を目的に、転移性乳がんでは緩和医療を目的に行う⁸⁾。外科的手術法は、温存療法が標準的になりつつあり、治癒を向上させる新しい手術法の開発は近年では認められていない⁹⁾。縮小手術、あるいは美容的に優れる内視鏡下手術、センチネルリンパ節生検の導入などが行われているが、いずれもQOLの観点から開発された外科治療法である。しかし、治癒率の向上を目指すために、乳がんでは薬物療法の開発が重要であり、わが国でも従来の経口抗がん剤が汎用された時代から、注射剤(CMF, CAFなど)中心の補助化学療法が発達してきている¹⁰⁾。最近の乳がん化学療法における注目点は、新規抗がん剤タキサン、あるいは分子標的薬剤ハーセプチンの至適使用法である¹¹⁾。内分泌療法感受性症例(ER陽性あるいはPgR陽性)には原則として内分泌療法あるいは化学内分泌療法を、非感受性症例には化学療法単独治療を行う。

術後補助化学療法

・標準的薬物療法レジメン

1) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group) のメタアナリシスではアントラサイクリンを含む補助化学療法が、CMFより健存率、生存率で有意に優れていた¹²⁾。リンパ節転移陽性の原発性乳がんを対象にしたCALGB8541試験は、CAFの低用量(300/30/300 mg/m²)と中等用量(400/40/400 mg/m²)、さらに高用量(600/60/600 mg/m²)の無作為化比較試験であり、中等用量(400/40/400 mg/m²)と高用量(600/60/600 mg/m²)に比較し、低用量治療群の再発症例が有意に多く、CAFの標準的用量は中等用量(400/40/400 mg/m²)以上とされた¹³⁾。したがって、ACあるいはCAFの米における標準的用量は(60/600あるいは600/60/600 mg/m²)である。エピルビシン(EP)を含むレジメンも多く報告されている。カナダのグループはCPA 75 mg/m² po day 1-14 + EPI 60 mg/m² day 1 & 8 + 5-FU 500 mg/m² day 1 & 8を28日間隔で投与するCanadian CEFを報告した¹⁴⁾。本邦ではCEF(500 mg/m² + 60 mg/m² + 500 mg/m² day 1 q4wks)とCMFの比較試験が行われ、追跡調査中である。この試験のEPIのdose

intensity (用量強度)は Canadian CEF の半量 (15 mg /m²/week) である。フランスでは FEC 50 vs FEC 100 の比較試験が行われ、健存率、生存率で FEC 100 が有意に優れ、さらに毒性面でも耐用性が示され FEC 100 を標準的としている¹⁵⁾。治療期間については、AC, EC は 4 サイクルを、CAF, CEF は 6 サイクルを標準的としており、至適サイクル数は 4-6 サイクルである (National Institutes of Health Consensus. Statement on the adjuvant therapy of breast cancer. <http://adp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114-statement.htm> 参照)。補助療法でのタキサンとの有用性については検討中である。北米の多施設共同で行われた臨床試験 NSABP B-28 の中間解析では Paclitaxel の追加効果を認めている。パクリタキセルとならんでドセタキセルでも補助療法での有用性が示されており、タキサンを補助療法に追加する意義が再び注目されている¹⁶⁾。NIH 2000 では実地医療でパクリタキセルあるいはドセタキセルを補助療法に用いることは推奨するほどの証拠はまだ不十分としている。

・経口フッ化ピリミジン系薬剤

本邦で汎用されている補助化学療法薬として経口フッ化ピリミジン系薬剤がある。補助療法での有効性についての臨床試験は ACETBC (Adjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer) の結果がある¹⁷⁾。症例が比較的少なく不完全例が多いこと、メタアナリシスに用いた個々の臨床試験の質が比較的低いことなどに問題がある。

術後補助内分泌療法

補助内分泌療法 (主としてタモキシフェン) の有用性は、EBCTCG のメタアナリシスの解析で健存率、生存率ともに有用性が示されている¹⁸⁾。NSABP B-23 では ER 陰性群に対する TAM の投与で健存率が TAM 非投与 (Placebo) 群より悪い傾向にあり、ER 陰性症例に対する TAM の投与は慎重に行う必要がある¹⁹⁾。PgR については、陽性群では ER 陽性よりはやや劣るものの、内分泌療法に対する感受性は高く、ER 陰性でも PgR 陽性症例は内分泌療法の適応としている。内分泌感受性症例 (ER 陽性あるいは PgR 陽性例) のみに強く推奨される。ER 陰性かつ PgR 陰性例に対しては、TAM は推奨されない。投与期間は、EBCTCG の解析で 2 年間、5 年間、10 年間の比較をしており、2 年間より 5 年、10 年が有意に健存率、生存率ともに改善していた。

・卵巣機能抑制 (廃絶)

閉経前乳がん患者に対する内分泌療法として卵巣機能抑制は有用である。近年 LH-RH agonist (lutinizing-

releasing hormone agonist) による内科的卵巣機能抑制が、外科的・放射線科的治療より汎用される。閉経前・ER 陽性症例に対する補助療法としての卵巣機能廃絶は健存率、生存率を改善している。転移性乳がんでは卵巣摘出と LH-RH agonist の比較試験が行われ、生存期間に差は認めていない。卵巣機能抑制の方法は患者の選択による。

化学療法との比較あるいは化学療法単独と化学療法+LH-RH agonist (主として Goserelin) の比較では、閉経前乳がん内で内分泌感受性症例には LH-RH agonist は有効であるとした。ただし、内分泌単独療法は化学療法と同等に健存率、生存率を改善すると考えられており、化学療法より優れているとする判断はなされていない²⁰⁾。

・アロマターゼ阻害剤

閉経後乳がん補助療法におけるアロマターゼ阻害剤の有用性は現在進行中の多くの臨床試験の結果を待つべきである。ATAC 試験では、閉経後・内分泌感受性症例に対し、標準的化学療法を行った後 (化学療法の適応のない症例では不要)、TAM vs. TAM+アナストロゾール vs. アナストロゾールの 3 群比較を行い、約 3 年の経過観察期間における中間解析では RFS でアナストロゾール単独群がもっとも有効であった。中間解析であることから日常診療では TAM が未だ標準的である。しかし、TAM による有害事象により TAM を早期に中止するような症例にはアリミデックスを使用することは問題ないと考え、TAM+アリミデックスの併用は行うべきでない²¹⁾。

転移性乳がん (進行・再発乳がん) の治療戦略

転移性乳がんの治療目的は治癒ではなく症状緩和による延命である²²⁾。内分泌感受性の有無、生命予後の観点から治療を選択する。内分泌感受性があり、多発の肝臓転移、肺転移がなく PS の良い症例には内分泌療法が優先される。ただし、内分泌感受性があっても生命予後が不良と考えられる症例には化学療法が優先されることもある。

転移性乳がん化学療法

転移性乳がんに対する 1 次治療薬としてはアントラサイクリンを含む多剤併用療法が推奨されている。2 次治療薬はタキサンである。3 次治療薬はカペシタビン・ビンORELビンなどが使用されるが、緩和医療群との生存期間の比較が大切である²³⁾。Her2 陽性乳がんには、トラスツマブが有効である²⁴⁾。

転移性乳がんの内分泌療法

転移性乳がんへの内分泌療法の適応は、原発巣あるいは転移巣のホルモン受容体発現の有無で決定する。しかしながら、内分泌感受性があっても内臓転移などがある場合は必ずしも内分泌療法は先行しない。ただし、骨転移は内分泌療法に感受性が高く骨単独転移には先行されることが多い。この際放射線療法との併用も有効である。

・抗エストロゲン剤

内分泌療法剤は、閉経後では抗エストロゲン剤が第1選択剤である²⁵⁾。第II相試験では内分泌感受性のある症例には40%以上の奏効率が得られている。

・アロマターゼ阻害剤

第3世代のアロマターゼ阻害剤の有用性は、第1世代アロマターゼ阻害剤との比較試験結果に基づき、標準的2次内分泌療法として確立された。アナストロゾール1 mg/day、10 mg/dayとプロゲステロン剤である酢酸メゲステロール160 mg/dayを比較し、主評価項目は無増悪期間と奏効率であった²⁶⁾。レトロゾール2.5 mg/dayと0.5 mg/day、そして酢酸メゲステロール160 mg/dayの3群間の無作為化比較試験を行った²⁷⁾。エキサメスタン²⁸⁾は第3世代で唯一ステロイド骨格を有するアロマターゼ阻害剤である²⁸⁾。いずれのアロマターゼ阻害剤も、酢酸メゲステロールより臨床効果が優れており、有害事象も少なかった。

進行乳がんにおける1次治療としての標準薬剤は抗エストロゲン剤 (TAM) であった。しかし、閉経後乳癌には3世代アロマターゼ阻害剤も十分有効である可能性が示唆され、大規模な無作為化比較試験が欧米を中心に行われた³⁰⁾。内分泌感受性あるいは不明例の進行・再発乳癌に対する1次治療として無作為にアナストロゾール1 mg/dayまたはタモキシフェン20 mg/dayの2群に分け主評価項目を無増悪期間、奏効率と安全性に設定し行われた。無増悪期間では有意にアナストロゾールが優れていた。奏効率はアナストロゾールが21.1%と高い傾向にあったが有意差は認められなかった。

・分子標的薬剤 (トラスツズマブ)

HER2/neu 陽性転移性乳がんを対象とした第III相試験としてトラスツズマブ+AC (アントラサイクリン+サイクロフォスファミド)、トラスツズマブ+パクリタキセル、AC、パクリタキセルの4群無作為化比較試験が行われ、奏効率およびTime to disease progression (TTP) において化学療法単独群より化学療法剤+トラスツズマブ併用群が優れていた³¹⁾。さらに1年生存率でも併用群が化学療法単独群より優れていた。トラスツズマ

ブの心毒性の原因については不明な点が多い。単剤での心毒性は前治療などの問題から正確に評価されていないが、抗がん剤との併用ではドキシソルピシン以外の薬剤とは余り重篤な心毒性の報告はない。現時点ではタキサン・ビンレルビンなどのアントラサイクリンでない薬剤との併用が安全である³²⁾。

おわりに

米国、英国では最近、乳がん死亡率は低下傾向を示し、EBMに基づいた医療の実践の効果が示されている。乳がん死亡率を低下させるためには、1次予防、2次予防も重要であるが、原発性乳がんの治癒率を向上させることが現時点では重要な課題である。本邦の乳がん死亡率は現在でも増加傾向にあり、日本と海外の実地治療との差が原因となっている可能性も指摘されている。全国に展開する国立病院・国立療養所でも多くの乳がん患者の診療を行っているが、乳がん専門医が勤務している施設は少ない。当院のようながんセンターでは、がん診療を行う環境が他施設より整ってはいるものの、少ない人員で多くの患者に対応しているのが現状である。全国の国立病院・国立療養所において質の高い乳がん診療を行うために、国立がんセンターを始めわれわれ地方がんセンターも協力体制を強化してゆきたい。独立行政法人化を目の前にして、国立施設での医療環境はめまぐるしく変化するが、これまでのネットワークを生かして、質の高い効率の好い乳がん診療を目指す気持ちが大切と考える。

文 献

- 1) 高嶋成光ほか：科学的根拠に基づく乳がん診療ガイドライン作成に関する研究—研究報告書，2003
- 2) 佐伯俊昭，高嶋成光，高塚雄一：乳癌診療ガイドライン。血腫瘍 44：345-347，2002
- 3) Evidence-based medicine Working Group：Evidence-based Medicine, A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 268：2420-2425，1992
- 4) がんの統計編集委員会，がんの統計 '01，財団法人がん研究振興財団，東京，2001
- 5) Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al：Location of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. Science 265：2088，1994
- 6) Li FP, Fraumeni JF：Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms：familial syndrome? Ann Intern Med 71：747，1969

- 7) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al : Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* **90** : 1371-1388, 1998
- 8) 佐伯俊昭 : 乳癌化学療法におけるEBM. *EBMジャーナル* **6** : 764-771, 2001
- 9) 高嶋成光, 佐伯俊昭, 大住省三 : コンピューターネットワークによる乳がんの診療の現状, 乳がんの診断と治療, 真興交易医書, 東京, p.260-270, 1999
- 10) 高嶋成光, 佐伯俊昭 : 最新のがん化学療法—乳がん, 治療の領域 **19** : 167-173, 2003
- 11) 佐伯俊昭, 高嶋成光 : Trastuzumab. *癌と治療* **30** : 1094-1099, 2003
- 12) Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* **339** : 71-85, 1992
- 13) Wood W, Budman D, Korzun A et al : Dose and dose intensity trial of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* **330** : 1253-1259, 1994
- 14) Levine MN, Bramwell VH, Prichard PI et al : Randomized trial of intensive cyclophosphamide, Epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* **16** : 2651-2658, 1998
- 15) Bonnetterre J, Roche H, Bremond A et al : Results of a randomized trial of adjuvant chemotherapy with FEC 50 vs FEC 100 in high risk node-positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* **17** : 124aabstract 473, 1998
- 16) Momounas J, Bryant B, Lembersky BC et al : Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer : Results for NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol*, abstract#12, 2003
- 17) Abe O : The role of chemoendocrine agents in postoperative adjuvant therapy for breast cancer : meta-analysis of the 1st collaborative studies of postoperative adjuvant chemotherapy for breast cancer (ACETBC). *Breast Cancer* **1** : 1-9, 1994
- 18) Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group : Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomized trials. *Lancet* **351** : 1451-1467, 1998
- 19) Fisher B, Anderson N, Wolmark E et al : Chemotherapy with or without tamoxifen for patients with ER negative breast cancer and negative nodes : Results from NSABP B23. *Proc Am Soc Clin Oncol* **19** : 72a, abstract277, 2000
- 20) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al : Meeting Highlights : International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* **18** : 3817-3827, 2002
- 21) Baum M et al : The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in post-menopausal (PM) women. *Proceeding of 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (abstract#8)*, 2001
- 22) Henderson IC, Harris JR. Principles in the management of metastatic disease, in Henderson IC, Harris Jr (eds) : *Breast Disease* (2nd ed). Lippencot, New York, pp.547-677. 1990
- 23) 佐伯俊昭, 高嶋成光 : 再発乳癌に対する標準的化学療法レジメン. *臨外* **58** : 917-922, 2003
- 24) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al : Multi-national study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy. *J Clin Oncol* **17** : 2639-2648, 1999
- 25) Howell A, Downey S, Anderson E. New Endocrine therapies for breast cancer. *Eur J Cancer* **32** : 576-588, 1996
- 26) Buzdar AU, Jonat W, Howell A et al : Anastrozole versus Megestrol Acetate in the Treatment of Postmenopausal Women with Advanced Breast Carcinoma. *Cancer* **83** : 1142-1152, 1998
- 27) Dombernowsky P, Smith I, Falkson G et al : Letrozole, a new Oral Aromatase Inhibitor for Advanced Breast Cancer : Double-Blind Randomized Trial Showing a Dose Effect and

- Improved Efficacy and Tolerability Compared with MA. *J Clin Oncol* **16** : 453-461, 1998
- 28) Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY et al : Examestane is superior to MA after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer : Results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* **18** : 1399-1411, 2000
- 29) 佐伯俊昭 : 「乳癌の抗アロマターゼ療法」アロマターゼ阻害剤, 戸井雅和, 笹野公伸監修, 医科学出版社, 東京, pp. 237-243, 2003
- 30) Buzdar A, Nabholz JM, Robertson JF et al : Anastrozole (Arimedex) versus Tamoxifen as First-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women-Combined analysis from two identically designed multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **19** : abst#609D, 2000
- 31) Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B et al : Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER2 monoclonal antibody Herceptin in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **18** : 127a, (abstr 483), 1999
- 32) Burstein HJ, Kuter I, Richardson PG et al : Herceptin and Vinorelbine for HER2-positive metastatic breast cancer : A phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* **19** : 102a. abstract 392, 2002
(平成15年10月8日受付)
(平成15年12月19日受理)