

I

周術期乳癌（手術可能乳癌）

当院では、集学的治療（手術＋薬物療法＋放射線療法）を行うことにより、根治が望める病状の乳癌（Stage I～Ⅲ）に対して、各種画像検査（MMG、乳房および所属リンパ節US、乳房MRI/CT、胸腹部CT、骨シンチ、PET/CTなど）、血液検査、原発巣針生検、所属リンパ節針生検（穿刺吸引細胞診）などの治療前検査を行い、TNM分類進行度、組織学的悪性度、エストロゲン・プロゲステロン受容体、HER2受容体、Ki67値を評価した上で、補助療法の方針を決定している（表1、図1）。化学療法の省略が不可避な症例に対しては、積極的に術前化学療法を導入し、手術病理評価に基づいて薬剤感受性を確認しながら、術後の追加治療を検討している。再発リスク評価には、従来行っている病理学的評価が現在でも重要であるが、判断に迷う事例も多々あり、病例ごとに希望があれば、自費検査となるが、多遺伝子検査（Oncotype Dx[®]など）も活用している。

前回の刊行から約3年が経過し、新たなエビデンスが加わり、当院でも2016年末よりdose-dense化学療法の導入に踏み切った。また、HER2陽性乳癌に対する術後補助療法として、ペルツズマブの使用が承認され、さらに根治性が高まることが期待される。

（西村誠一郎）

表1 ● 周術期補助療法

	lum A	lum B	lum-HER2	HER2	TN
Stage 0	—	—	—	—	—
Stage I	ホルモン療法	ホルモン療法 (+化学療法*1)	ホルモン療法 + EC(90) × 4 → 抗HER2療法 1yr (+タキサン) または、ホルモン療法 + weekly PTX + 抗HER2療法 1yr	EC(90) × 4 → 抗HER2療法 1yr (+タキサン) または、weekly PTX + 抗HER2療法 1yr	dd EC(90) × 4 [+ dd PTX(175) × 4]
Stage II A	ホルモン療法 (+化学療法*1)	ホルモン療法 + dd EC(90) × 4 → dd PTX(175) × 4	ホルモン療法 + EC(90) → タキサン + 抗HER2療法 1yr	EC(90) ↔ タキサン + 抗HER2療法 1yr	dd EC(90) × 4 → dd PTX(175) × 4
Stage II B	ホルモン療法 (+化学療法*1)		ホルモン療法 + dd EC(90) × 4 → dd PTX(175) × 4	dd EC(90) × 4 ↔ タキサン + 抗HER2療法 1yr	
Stage III	ホルモン療法 + dd EC(90) × 4 → dd PTX(175) × 4		ホルモン療法 + dd EC(90) × 4 ↔ タキサン + 抗HER2療法 1yr		
Stage IV					

TPC*2

- 1) lum A: 核異型度 1, ER高発現かつPgR ≧ 20%, Ki67 ≦ 14% すべてを満たすもの。それ以外は lum B
 - 2) lum A以外は病理学的浸潤径 ≧ 6mm 以上で化学療法検討
 - 3) 予後良好な特殊型 (粘液癌, 管状癌, 腺癌腫瘍など) は総合評価で判断
 - 4) タキサン: weekly PTX(80) × 12, 3wDTX(60-75) × 4
 - 5) その他の化学療法レジメン: TC(75) × 4, EC(90) × 4, EC(90) × 4 → タキサン, FEC(100) × 4 → タキサン, CMF × 6
 - 6) dose-dense化学療法レジメン*3: biweekly EC(90) × 4 → biweekly PTX(175) × 4 [weekly PTX(80) × 12]
 - 7) 抗HER2療法: トラスツズマブ (+ペルツスマブ*4)
 - 8) ホルモン療法: 閉経前タモキシフェン, 閉経後アロマターゼ阻害薬
- * 1 必要に応じて multi-gene test (Oncotype Dx®, MammaPrint®)
- * 2 TPC: treatment of physician's choice
- * 3 dose-dense化学療法条件: PS 0, age < 60, 基礎疾患軽微
- * 4 PER適格基準: 1) pN+, pN-の場合, 2) pT1cm以上, 3) pT0.5~1cmで35歳未満, またはNG3, またはHR陰性, いずれか1つ以上を満たす場合

II 進行再発乳癌

1 進行再発乳癌治療のパラダイムシフト

進行再発乳癌治療を取り巻く変化

2015～18年までの約3年間に、進行再発乳癌への適応をもって発売（または製造販売承認）された薬剤は、サイクリン依存性キナーゼ4/6 (CDK4/6) 阻害薬である「バルボシクリブ(イブランス[®])」、 「アベマシクリブ(ベージニオ[®])」、 およびPARP (poly ADP-ribose polymerase) 阻害薬である「オラパリブ(リムパーザ[®])」である。

新規薬剤の数だけをみれば、比較的不作な印象を持つが、それぞれの臨床へもたらすインパクトは大きい。CDK4/6阻害薬は、それぞれ大規模臨床試験で従来の内分泌療法に対し、毒性の増加をはるかに上回る恩恵 (benefit, ベネフィット)、すなわち病勢進行のリスクを半減し^{1, 2)}、化学療法までの期間を延長させた。CDK4/6阻害薬によるベネフィットは(恩恵の幅はあるかもしれないが)、基本的にどの病院でも、どの患者に対しても、もたらされるであろう。対称的に、PARP阻害薬は「生殖細胞系列 (germ-line) における遺伝子異常」という新たなバイオマーカー(効果または副作用の予測因子) 検索の適応判断、結果の解釈とフォローアップ(患者本人・血縁者へのカウンセリング)といった、高いハードルを有する。

今後もPARP阻害薬のように、特定のバイオマーカーを検索することが要求される薬剤が増加することは明らかである。たとえば、治験が進行中の抗PD-1 (programmed cell death-1) /PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) 抗体製剤、PI3K阻害薬、AKT阻害薬など、その効果をそれぞれのバイオマーカーに依存する分子標的治療薬は、バイオマーカーの発現を検索し、適切に使用しなければならない。すなわち、現在までのホルモン受容体やHER2受容体の発現を拠り所とした治療戦略の決定は、無視できない速度でその重要性を失っていく、という状況にあると考えられる。

治療方針決定におけるバイオマーカーの検索の重要性

現時点で進行再発乳癌治療における重要なバイオマーカーとして認識されており、かつ、どの施設でも検索可能なものは、ホルモン受容体〔主にエストロゲン受容体(ER)〕、HER2受容体、およびKi-67 (MIB-1 index) である。

従来、進行再発乳癌の治療は原発巣、すなわち乳腺病変の病理診断結果を拠り所に行わ

れてきた。しかしながら、乳癌において、原発巣と転移巣でバイオロジーが異なることは多くの論文で示されており、そこにはERの変異やHER2遺伝子増幅の低下、上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) の関与など、主として“悪性度”の上昇を示唆するバイオマーカーの変化、バイオロジーの変化が認められている^{3~5)}。

このように、進行再発乳癌治療におけるバイオマーカーは、“より新しいもの”を追い求めることが重要であり、原発巣のアーカイブ標本でのバイオマーカー評価では不十分であると当科では考えている。無論、転移巣からの生検が技術的に高度なリスクを伴う場合は避けるべきであるが、経皮的肝生検、胸腔鏡下肺生検、気管支鏡下生検など、低侵襲性の手技を活用する機会を逃さないようにすることは重要であり、ガイドラインにおいても推奨されている⁶⁾。当科における2002年からの進行再発乳癌患者データベースによれば、680例のうち316例で転移巣に対する生検が行われており、実施率は46.5%である。この生検は乳癌の確定診断を目的とした場合より、治療抵抗性にかかるバイオロジーの変化を確認することが主たる目的である。HER2を例にとると、原発巣でHER2が陽性であった165例のうち、18例 (10.9%) で転移巣におけるHER2の陰転化がみられた。同様に、ERの陰転化率は13.0% (27/207) であった⁷⁾。

このような数~10%程度の変化 (不一致率) が、実臨床においてどの程度のベネフィットをもたらすかは検証されておらず、転移巣からの生検に対して消極的な意見も耳にする。当科において、実際に転移巣の情報から治療方針を大きく転換し、成功した例も少なくない。加えて、多遺伝子パネル検査も2019年中には臨床へ導入される見通しであり⁸⁾、先に述べたように、使用にあたりコンパニオン診断を必要とする薬剤が今後増加することは明らかである。したがって、積極的に転移巣の生検を行うことは、バイオマーカーのレポジトリを構築する上で非常に重要であると考えられる。

新規バイオマーカーによる「入口」の変化

現在まで、我々はHER2やERを「バイオマーカー」として認識してこなかった。それは、抗HER2療法や内分泌療法など、「HER2陽性乳癌だから」、「ER陽性乳癌だから」効果が担保されている治療を用いてきたためである。すなわち、前者は少なくともHER2が陽性であれば、抗HER2療法によりベネフィットが期待でき、後者はER陽性であれば効果が期待できた。乳癌治療における「HER2陽性乳癌」、「ER陽性乳癌」、「その他 (トリプルネガティブ乳癌)」という3つのサブタイプと治療の紐づけである。

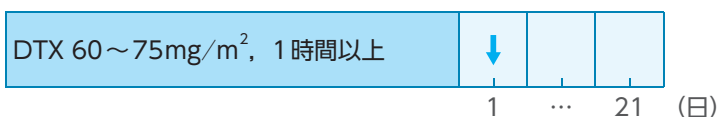
このER、HER2という2つのバイオマーカーを拠り所とした、従来の進行再発乳癌治療におけるサブタイプ別の治療方針決定、すなわち「3つの入口」に対し、*BRCAl/2*変異陽性といった「新たな入口」を加えたのがオラパリブである。

一方で、転移性トリプルネガティブ乳癌に対する化学療法におけるアテゾリズマブの上乗せ効果は、PD-L1の発現に左右されることが示された⁹⁾。すなわち、PD-L1陽性群では無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) の延長のみならず、全生存期間 (overall

EC (FEC) + 3weekly DTX 療法

前述のEC (FEC) 療法 (p38) 終了後, 引き続き, 3週ごとにDTX療法を行う。

投与スケジュール



上記3週 (21日) を1サイクルとする。4サイクル行う。

投与例

day	投与順	投与量	投与方法
1	1	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デキサート [®]) 2mL (6.6 mg) + 生食 50mL	点滴末梢本管 (15分)
	2	ドセタキセル水和物 [DTX] (ワンタキソテール [®]) 60~75mg/m ² + 生食 250mL	点滴末梢本管 (1時間以上)
	3	生食 50mL	点滴末梢本管 (5分)

アルコール不耐がある場合は, タキソテール[®]を使用する。

適応・治療開始基準

- 浸潤性乳癌 (およそ60歳以上, 基礎疾患などにより dose-dense パクリタキセル [PTX] が不可能な症例)。

- luminal A Stage II B - III
- luminal B Stage I - III
- luminal-HER2 Stage I - III
- HER2 Stage I - III

- 主要臓器機能が保たれている（以下の基準が目安）。

- 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{L}$ 以上, かつ $12,000/\mu\text{L}$ 以下
- 好中球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$
- 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4/\mu\text{L}$
- ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$
- 総ビリルビン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- AST, ALT $\leq 100\text{U/L}$
- クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- クレアチンクリアランス (Ccr) $> 50\text{mL/分}$

慎重投与・禁忌

	慎重投与	禁忌
年齢	70歳以上	—
肺疾患	間質性肺炎	—
腎障害	クレアチニン $> 1.5\text{mg/dL}$	—
肝障害	AST, ALT $\geq 100\text{U/L}$	黄疸を有する場合
感染	感染疑い例	治療を必要とする活動性感染を有する場合
その他	ポリソルベート 80 に対し過敏症の既往歴のある場合	—

効果^{1~8)}

- FEC100-ドセタキセル水和物 [DTX] 療法で、年間乳癌死亡率を約 55% 減少させる。

有害事象マニュアル

有害事象の発現率と発現時期 (DTX)

有害事象	発現率 (%)		発現時期
	All Grade	Grade 3/4	
✓ 好中球数減少	63	61	投与7～14日後
✓ 発熱性好中球減少症	—	5	投与7～14日後
■ 筋肉痛・関節痛	20～30	1～3	投与1～7日後
■ 皮膚障害	20	0～1	投与4～14日後
■ 悪心・嘔吐	25～52	0～9	投与1～7日後
✓ アレルギー反応	1～5	0～1	1～2サイクル目, 投与時
■ 間質性肺炎	0～1	0～1	2サイクル目開始後以降
■ 浮腫	5～50	0～1	2サイクル目開始後以降
✓ 末梢神経障害	5～50	0～1	2サイクル目開始後以降
✓ 涙道障害	1～5	0～1	2サイクル目開始後以降

☑: 「有害事象マネジメントのポイント」参照。

減量早見表

減量レベル	DTX
初回投与量	60～75mg/m ²
-1	50～60mg/m ²
-2	中止

※2サイクル目以降で開始基準を満たしていない場合は、1週間ずつ延期する。3週間延期しても回復しない場合は、投与を中止する。前サイクルで重篤な副作用 (Grade 3以上) が認められた場合は、上記基準で減量する。Grade 3以上の心毒性は中止する。

※一般的には、前回投与量より20%減量するが、可能な限り、相対的用量強度 (relative dose intensity: RDI) を85%以上に保つよう投与を行う。

有害事象マネジメントのポイント

✓ 好中球数減少・発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN)

■ EC (FEC) 療法 (p42) 参照。

✓ アレルギー反応

治療開始前のマネジメント

- アルコール不耐の有無，薬剤・食餌アレルギーの既往を確認する。アルコール不耐がある場合は，アルコールフリーとする。アレルギーの既往がある場合は，初回投与速度を100mL/時とし，30分間慎重に症状観察し，問題なければ速度を倍量とする。

有害事象発生時のマネジメント

注意!

- 顔面紅潮，咽頭違和感，呼吸困難感を認めた場合は，いったん投与を中止し，バイタルサイン，血圧低下，血中酸素飽和度低下の有無を確認する。バイタルサインに問題なければ，15分程度休止した後に，投与速度を1/4程度 (25~50mL/時) に落として再開する。30分ほど経過観察の後，問題なければ，元の投与速度に戻す。バイタルサインに変化のないものはアルコールに対する反応の可能性が高く，多くが一過性である。
- 血圧低下，血中酸素飽和度低下を認めた場合は投与を中止し，Grade 2までの副作用であれば速やかに酸素投与，ステロイド薬，抗ヒスタミン薬投与を行い，注意深く経過観察をする。Grade 3以上の場合は，適宜緊急処置 (昇圧薬使用，気管内挿管など) を行い，入院管理とする。原則，DTX投与は中止とする。

減量のポイント

- バイタルサインに変化のない過敏症様症状の場合は，2サイクル目以降はアルコールフリーとし，投与速度も初回の半分程度で開始，投与開始後30分程度は注意深く経過観察する。原則減量不要と思われる。

✓ 末梢神経障害

治療開始前のマネジメント

- 年齢，神経疾患 (感覚神経障害) の有無を確認する。しびれ感や感覚障害が出る可能性を十分伝え，徴候がある場合は，速やかに連絡するように説明しておく。

有害事象発生時のマネジメント

- 軽度 (Grade 1/2) の場合は，十分なエビデンスはないが，ビタミンB₁₂，牛車腎気丸の投与を行う。
- 重度 (Grade 3) の場合は，上記薬剤使用とともに，投与量を85%以上維持できる範囲で減量し，オプションとして，フローズングローブの使用も検討する。場合によ