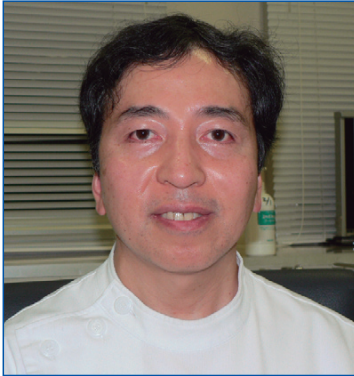


第34回サンアントニオ乳癌シンポジウム【SABCS2011】

エリアレビュー・ホルモン療法



ホルモン療法は効果のある患者に
できるだけ長期間の継続が重要

併用も重要な選択肢

兵庫医科大学 乳腺・内分泌外科 教授
三好 康雄氏

今回のサンアントニオ乳癌シンポジウム (SABCS2011) では、ホルモン療法を継続させることの重要性があらためて示されました。そのために、脱落しやすい患者を見極め、早期ケアを行い、それに加えて副作用の出現と治療効果の良好さが関連していることを患者に説明することが大切だと分かりました。さらに、術前ホルモン療法の効果の高そうな患者を選ぶことの有用性や、進行再発乳癌では他の薬剤との併用も今後期待できることが報告されました。

アロマターゼ阻害剤による術後アジュバントは予想以上に中止例が多い

まず、閉経後早期乳癌のアジュバント療法として、エキセメスタンかアナストロゾールを5年間投与し比較したオープンラベル無作為化フェーズ3試験、NCIC CTG MA.27試験の患者報告アウトカム (PRO) によるサブ解析の結果についてです。

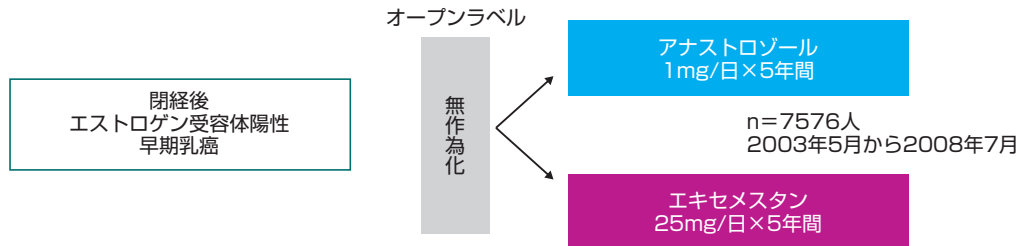
アロマターゼ阻害薬によるアジュバントで問題となるのは、治療の継続だと思います。実際に飲み続けられない人がどれくらいいるのか、副作用の症状があると継続できないケースがどれくらいあるのか、その理由は何かといったことが明らかになるのは重要なことです。

この解析の結果からは、新しい症状が増加すると健康関連QOLに悪影響を与えることに加え、最初から副作用の悩みがある患者、最初の3カ月で関節痛の上昇を経験した患者は、アロマターゼ阻害剤の早期中止のリスクが高いことが示されました。

NCIC CTG MA.27試験は、閉経後ホルモン受容体陽性早期乳癌患者を対象に、1日あたり1mgのアナストロゾールを5年間投与した群と1日あたり25mgのエキセメスタンを投与した群を比較した試験です (図1)。再発抑制には差がありませんでしたが、エキセメスタン群で骨粗鬆症が少なかつ

たことがすでに発表されています。

図1 ■ NCICCTG MA.27試験

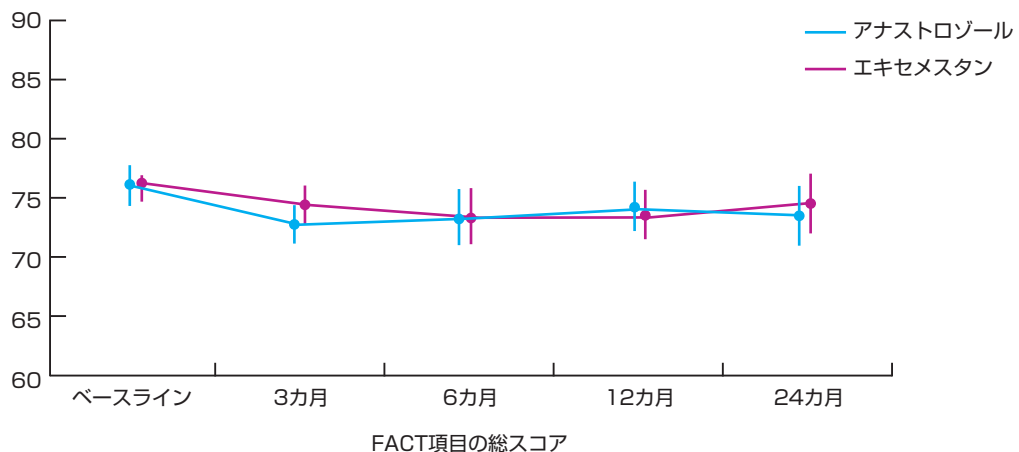


参加グループ：NCICCTG, ECOG, SWOG, CALGB, NCCTG, IBCSG
Wagner LI et al. SABCS2011 #S6-2

今回の発表、The Eastern Cooperative Oncology Group trial (E17Z03) は、MA.27 試験参加者のうち686人(参加率99.3%)のPROを解析しました。PROは、症状の負担と健康関連QOLの測定に、より正確な方法だと考えられています。乳癌特異的不安、ホルモン療法での副作用、健康関連QOLの測定のために、更年期障害様症状、外陰部症状/性生活、体重、消化器症状、気分障害などの46項目からなるFACT-ES評価を、治療前、3カ月後、6カ月後、12カ月後、24カ月後に調査しました。PROを提出した患者はアナストロゾール群371人、エキセメスタン群315人でした。

FACT-ESによって調べた治療関連症状は、3カ月目、6カ月目、12カ月目、24カ月目で両群に差はなく、3カ月時点での新たな症状の発現度合いも両群で同様でした(図2)。健康関連QOLは、治療の副作用による性欲減退、体重増加、膨張感、乳房過敏症、気分変動、易刺激性、吐き気、治療関連副作用の心配の影響を有意に受けていました($p < 0.001$)。70人の参加者が24カ月までに、248人の参加者が4.1年までに投薬を中止していました。

図2 ■ NCICCTG MA.27試験治療に関連する症状



Wagner LI et al. SABCS2011 #S6-2

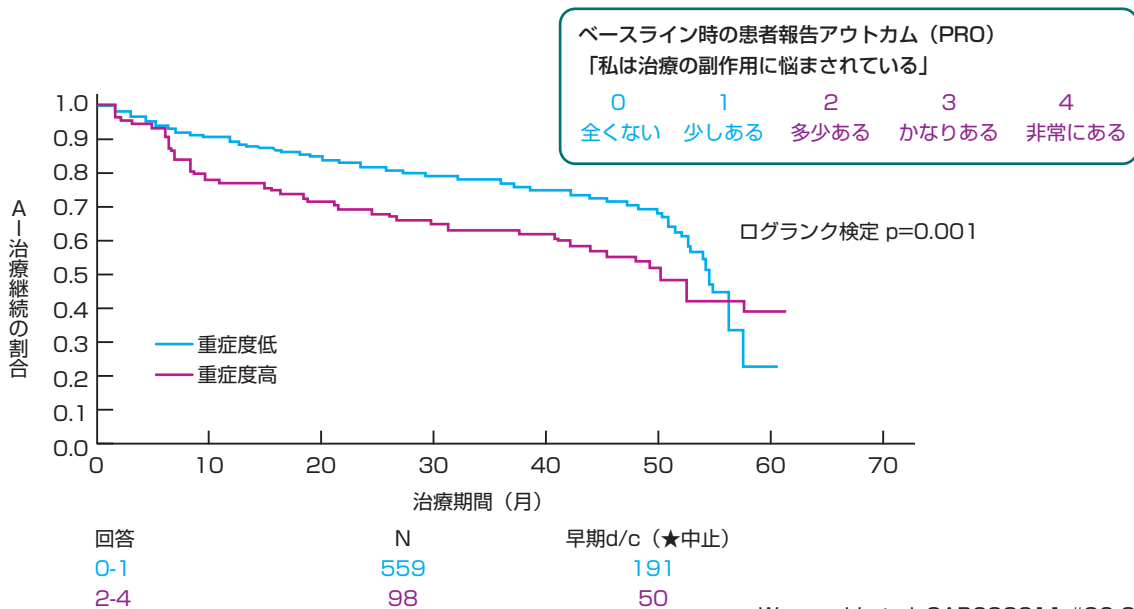
他の症状、患者背景、疾病の特徴で調整したCoxの比例ハザードモデルによると、ベースライン時の副作用による悩みの重症度が、治療の早期中止リスクを増加させることが明らかとなりました。ハザード比は1.29(95%信頼区間:1.09-1.54)でした。また投薬から最初の3カ月での関節痛の増加は、早期投与中止の危険性をハザード比=1.11(95%信頼区間:0.98-1.26)と高める傾向でした。

この試験でまず感じたのは、予想以上に治療が継続できないケースが多いということです。私が外来で診ている感触では、5年間ももっとしっかりとアロマターゼ阻害剤を飲んでいる印象でした。そしてPROという方法が有効だということです。おそらく医師が聞いても、患者は我慢してなかなか言えないと思います。しかしPROで患者自らが記録するとより正確なデータが取れ、実際の患者の状態を把握できると思います。

もともと症状のあった患者は早期に脱落

試験結果は、継続できない群を症状のある人とない人とで分けています。最初から何らかの症状のあった人は、最初の1年ぐらいの早期段階から脱落しています(図3)。一方、最初は症状のない人は、徐々に脱落しています、おそらく、薬を飲むことによって血管運動神経障害などが出てきて、少しずつ継続できなくなっていると思われます。

図3 ■ NCICCTG MA.27試験：ベースライン時の副作用による悩みの重症度と治療の早期中止



術後アジュバントのホルモン療法で一番大事なものは、継続することです。ですから、どういう人が継続できないかをあらかじめ把握して、うまくマネジメントすることが大切です。もともと症状のあった人というのは、例えば化学療法など、おそらく乳癌に対する治療を受けている人でしょう。そこにアロ

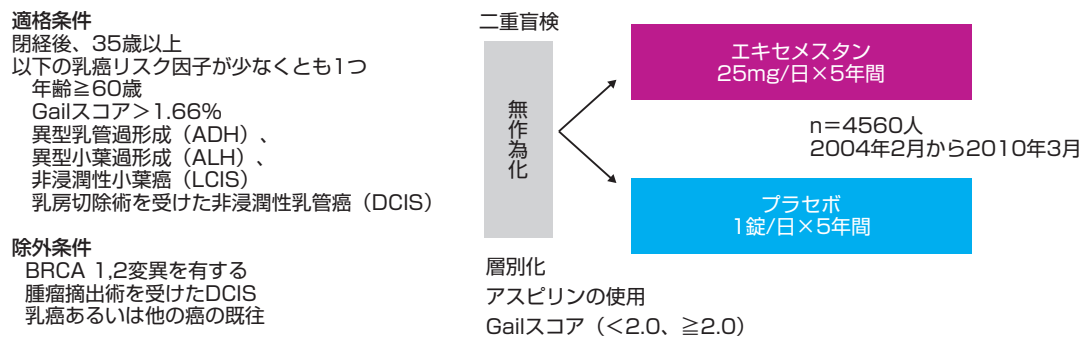
マターゼ阻害剤を投与することでより症状が強くなって、継続困難となる可能性が高いということです。

予防のためのエキセメスタン投与は最初の6カ月に注意

次に、乳癌ハイリスクの閉経後の女性に、早期乳癌発症を予防するためにエキセメスタンを投与した際の、閉経特異的、健康関連QOLへの影響を調べた発表です。フェーズ3試験であるNCIC CTG Mammary Prevention Trial-3 (MAP.3) 試験の参加者に対する調査が行われました。

MAP.3 試験は二重盲検の無作為化フェーズ3試験で、乳癌発症のリスクが上昇する閉経後の女性を対象として、エキセメスタン25mg/日またはプラセボを5年間投与しました(図4)。MAP.3 試験の主要目的であったエキセメスタンによる予防効果は、プラセボと比べて浸潤癌発症のリスクを65%減少することが分かっています。

図4 ■ NCIC CTG MAP.3試験



Maunsell E et al. SABCS2011 #S6-1

閉経特異的QOLはMENQOL尺度(4つの下位尺度:肉体的、血管運動、心理社会的、性的)で評価し、スコアは1から8まで、スコアが高いほど症状に苦しみ、QOLが悪いことを示しています。

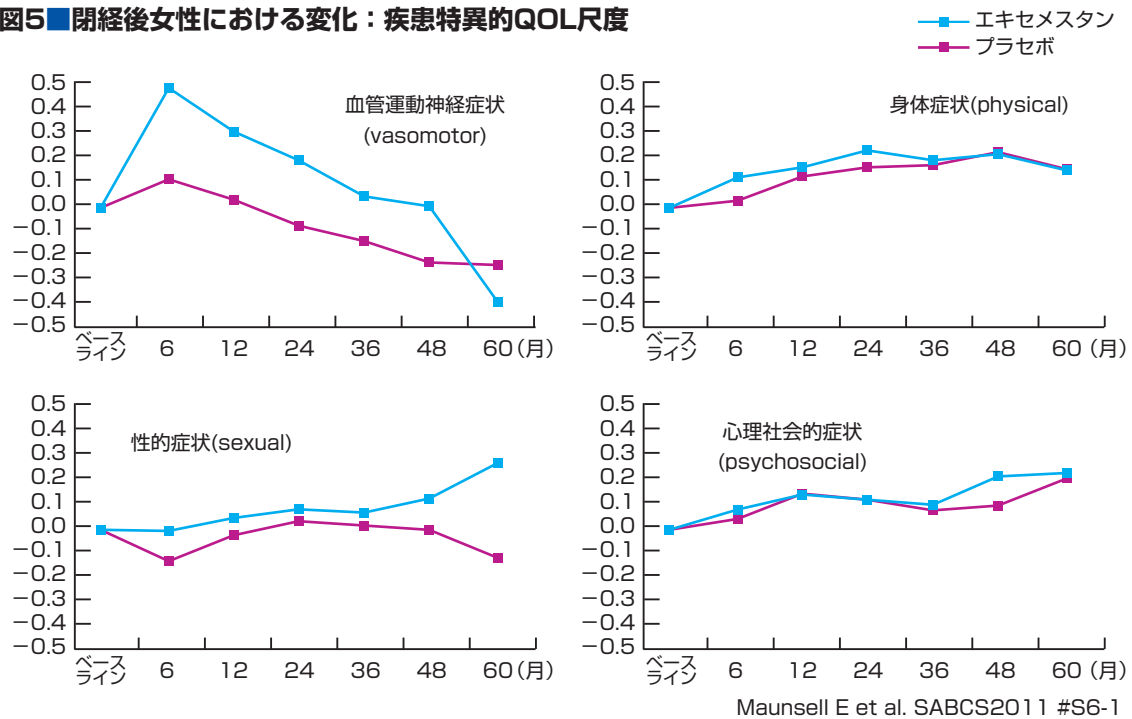
健康関連QOLはSF-36(8種類の下位尺度:身体機能、日常役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能、心の健康)で、スコアは0から100で評価しました。こちらはQOLが悪化するとスコアが低下します。

ベースラインからの変化をエキセメスタン群、プラセボ群で調べました。臨床的に意味のあるQOL悪化は、MENQOLでは0.5超の上昇、SF-36では5ポイント以上の減少とされました。評価は投与前、6カ月後、その後1年おきに行われました。

評価の結果、MENQOL尺度では、プラセボ群に比べてエキセメスタン群の女性で血管運動神経障

害に統計学的に有意な変化が認められました(図5)。しかし血管運動神経障害の変化は、両群間での臨床的に意味のある範囲には入っていませんでした。エキセメスタン投与群では性機能の低下がプラセボ群に比べて認められましたが、差は統計学的に有意ではなく、臨床的にも重要ではありませんでした。

図5 ■ 閉経後女性における変化：疾患特異的QOL尺度

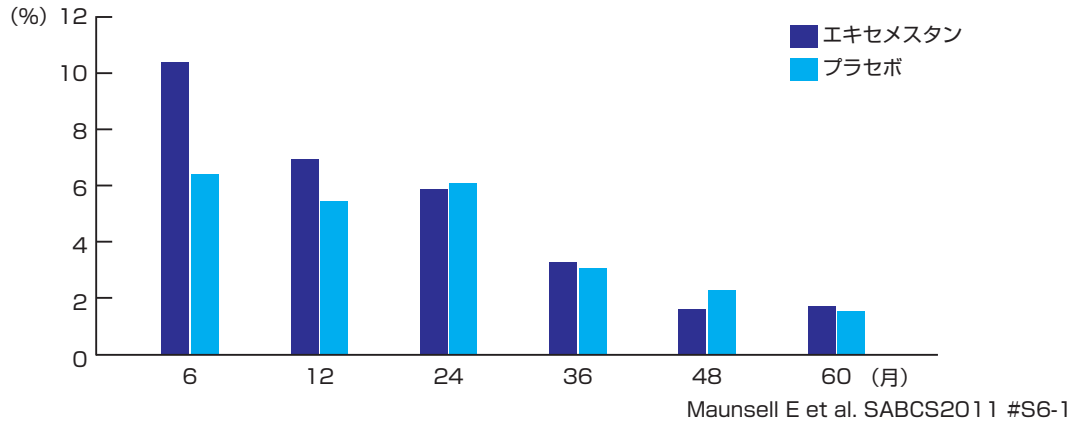


SF-36の尺度のうち、体の痛みだけがエキセメスタン群で統計学的に有意な差がありましたが、両群間で5ポイントを超える臨床的な有意な差ではありませんでした。

この発表で注目すべき点は、最初の6カ月において、エキセメスタンの投薬を中止した人が最も多かったことでしょう(図6)。要するに、薬剤による症状が出るか出ないかが治療の継続性に最も影響するということです。そうすると、いかに副作用をマネジメントするかということが、治療継続の最も重要なポイントになります。

このデータをQOL尺度別に解釈すると、プラセボと最も違いがあったのは血管運動神経障害です。6カ月半のところでも最も高値になっていることから、6カ月前後で治療を継続できなかった人は、おそらく血管運動神経障害が生じている可能性が高いと考えられます。この時期のケアが大切なことが示されたわけです。関節痛に加えてほてりの、両方をマネジメントすることが大事です。

図6 ■ 治療の早期中止患者の割合



アロマターゼ阻害剤を継続させるには、いつごろどういった症状が出るということ、患者に前もってよく説明しておくべきです。そして患者から症状が出たことを聞いた際には、NSAIDsなどの薬剤で対応する。さらに例えば関節のこわばりには指を動かすとか、柔軟体操をするという症状緩和の方法を、前もって勧めておくべきでしょう。

エキセメスタンの術後アジュバントは副作用が見られたほうが効果が高い

一方、早期乳癌でアジュバントとしてエキセメスタンを投与した患者で、副作用として関節痛や筋肉痛と更年期症状が見られた患者では、これらの症状が報告されなかった患者と比較して、無病生存率 (DFS) とOSが有意に延長することが報告されました。

早期乳癌患者を対象としたTEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) 試験におけるドイツ人コホートの解析の結果、判明したものです。

TEAM試験は、閉経後のホルモン受容体陽性早期乳癌患者を対象に、術後補助療法として、タモキシフェン (20mg) を約2.5～3年投与後にエキセメスタン (25mg/日) に切り替えて計5年間の内分泌療法を行う群と、エキセメスタン (25mg/日) を5年間投与する群を比較した、フェーズ3の無作為化国際共同試験です。日本を含む9カ国から9775人が登録され、両群で有効性に差はないことが報告されています。

今回、TEAM試験のドイツ人コホートをレトロスペクティブに解析し、エキセメスタンまたはタモキシフェンの投与中に発生する有害事象と臨床的な効果が相関する可能性が評価されました。関節痛、筋肉痛、骨折、更年期症状 (ホットフラッシュ、睡眠障害、不眠、興奮やうつなどの気分の変化など) を、投与開始直後は3カ月毎に評価し、その後は年1回以上の評価が行われました。

患者は1525人登録され、実際に投与が行われたのは、タモキシフェンからエキセメスタンに切り替える群（タモキシフェン群）の739人、エキセメスタン単剤の群（エキセメスタン群）の763人で、ベースラインの関節痛や筋肉痛、更年期症状は、両群で同様でした。

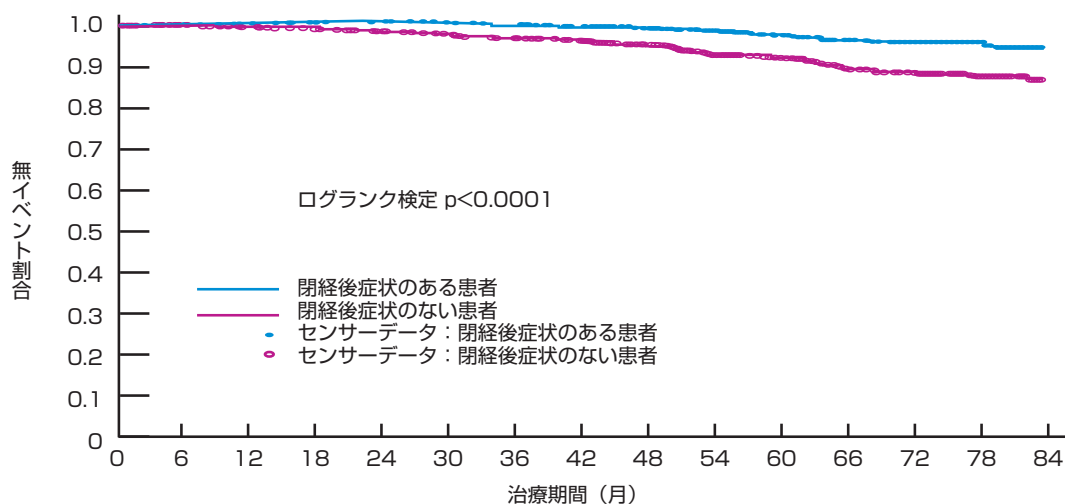
関節痛や筋肉痛とDFSの関係について、全対象では、これらの症状を経験しなかった患者と比較して、経験した患者でDFSが有意に延長しました ($p = 0.0003$)。タモキシフェン群では症状の有無による差はなく ($p=0.2574$)、エキセメスタン群では症状を経験した患者で有意に延長しました ($p=0.0001$)。

更年期症状とDFSの関係については、全対象では、症状を経験しなかった患者と比較して、経験した患者で有意に延長しました ($p=0.0110$)。タモキシフェン群では症状の有無による差はなく ($p=0.3012$)、エキセメスタン群では症状を経験した患者で有意に延長しました ($p=0.0077$)。

関節痛や筋肉痛とOSの関係について、全対象では、これらの症状を経験しなかった患者と比較して、経験した患者でOSが有意に延長しました ($p < 0.0001$)。タモキシフェン群、エキセメスタン群ともに、これらの症状を経験した患者で有意に延長しました ($p=0.0014$, $p=0.0018$)。

更年期症状とOSの関係については、全対象では、症状を経験しなかった患者と比較して、経験した患者で有意に延長しました ($p < 0.0001$, 図7)。タモキシフェン群、エキセメスタン群ともに症状を経験した患者で有意に延長しました ($p=0.0019$, $p=0.0015$)。

図7 ■ 全生存(OS)



Hadji P et al. SABCS2011 #P2-17-02

これは非常に興味深い結果です。これまでの試験を振り返ると、まずアナストロゾールで副作用と効果に関係があると出ました。ところがMA.27で、差がないと一旦は発表されましたが、それは



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

データが未成熟な時点での発表でした。またレトロゾールでも症状があったほうが予後が良く、おそらくエキセメスタンでも同様だろうと考えていました。

今回の結果、どのAI剤でも症状があった方が治療効果が高い可能性がでてきたと思います。症状が強く出ているということは、アロマターゼ阻害活性によるエストロゲンの低下を反映している可能性があるわけです。

ですから、この結果からも、簡単に休薬や中止をするのではなくて、マネジメントをしっかりすること、患者にきちんと説明して、投与を継続させることが大切だと言えるのです。特に気をつけなければいけないのは、もともと治療によって誘発された症状のあるような人に関して、早期の段階を何とか治療継続させることです。

ただし間違っただけではないのは、「症状がないから効いていない」ではないということです。あくまで、症状が出る人でより効いている可能性があるということです。患者にはこのことをきちんと言っておかないと、誤解してしまうことがあります。

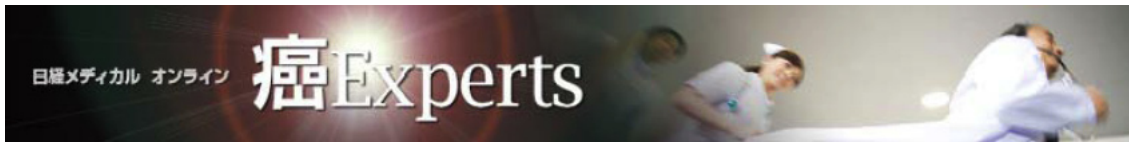
Luminal B型患者のBMI低値患者は術前療法の効果が高い可能性

次は、アロマターゼ阻害剤を投与する患者を選択できるかという問題です。今回、京都大学医学部附属病院乳癌外科の高田正泰氏によって、閉経後原発性乳癌でBMI (Body Mass Index) が低い患者には、エキセメスタンによる術前療法の腫瘍縮小効果が低い可能性が示されました。閉経後エストロゲン受容体陽性原発性乳癌に術前エキセメスタン (1日当たり25mg) を24週間投与した、JFMC34-0601試験に参加した109人の試験結果から示されたものです。

JFMC34-0601試験では、BMI低値群 (22kg/m²未満、33人)、BMI中間群 (22kg/m²以上25kg/m²未満、34人)、BMI高値群 (25kg/m²以上、42人) に患者を分け、BMIと臨床効果の関係を調べました。

その結果、奏効率はBMI低値群が21.7%、BMI中間群が56.0%、BMI高値群が60.6% (p=0.0106) で有意な差がありました。しかしサブグループ解析では、Luminal A型 (ホルモン受容体陽性、HER2陰性、ki-67が14%以下) の患者46人では、BMIと奏効率の間には同様の傾向が保たれているものの統計学的有意差は認められませんでした (p=0.4563)。一方、Luminal B型 (ホルモン受容体陽性、HER2陰性、Ki-67が14%超) の患者24人ではBMI低値群に奏効例はなく、BMI中間値群、BMI高値群で有意に奏効率が高い結果となりました。

これはとても面白い発表です。BMIと予後について、海外での報告では、特にER陽性乳癌に関して言えば、BMIが高いとアロマターゼ阻害活性が相対的に不足して、その結果として予後が悪くなるということがある程度示されていました。ところがBMIの影響を考える場合には、日本人と欧米



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

人の差をまず考えないといけない。海外で言われているようなBMIが極端に高い、30以上の人は、今回の発表でも示されているように、日本人は10%もなく非常に少ないのです。ですから日本人のBMIとの関連をみたデータだということをまず考慮しないとけません。

発生する乳癌のバイオロジーが効果に影響か

一方、ホルモン受容体陽性乳癌に対するBMIの影響は、治療効果だけではなく、発生する乳癌のバイオロジーも影響する可能性があります。この発表はバイオロジーを評価した発表だと思います。つまり、BMIが高い閉経後の女性では血中のエストロゲン濃度が高いために、ER陽性乳癌の発症リスクが上がる事が明確に示されています。BMIが高い女性でも、ホルモン依存性の高い腫瘍ができるのであればホルモン療法の効果は期待できるのではないかと。しかし中にはホルモン感受性の低い腫瘍も、ER陽性乳癌の中には当然あります。それがどういったタイプかが分かればホルモン療法の効果を予測する上で重要になります。

まずluminal Aに関しては、増殖能はそれほど高くなく、ホルモン感受性が高いので、ホルモン療法も効きやすいと考えられるわけです。ところがluminal Bに関しては、増殖能が高い腫瘍が発生するわけです。実際にluminal Bの人にBMIが影響するかどうかは、もちろんまだ分からないわけですが、今回の発表を見ると、luminal Bの腫瘍でもBMIが高い、エストロゲンがある程度高い濃度の環境で増殖、発生している乳癌はある程度ホルモン療法は効く可能性が高い。ところがBMIが低い、要するにホルモンもそれほど高くないような状況で発生した乳癌は、エストロゲン依存性が低い可能性がある。そのためにluminal BでBMIが低い人に発生した乳癌は、内分泌療法に対する反応性が低い可能性が推測されると思います。

今まではBMIがアロマターゼ阻害活性と関連するかという、ホスト側の要素が考えられていました。今回の発表はバイオロジーとの相関を見た点で非常に興味があります。

ただ問題点として、症例数が少ないので、本当に事実かを症例を増やして見る必要があります。さらに、予後がどうかという点です。日本人においてBMIが低い人、ER陽性乳癌で、ホルモンの感受性は低い患者で実際に予後も悪いかを今後、検証していく必要があると思います。

進行乳癌へのエキセメスタンとアナストロゾールの投与は患者を選べば効果高くほぼ同等

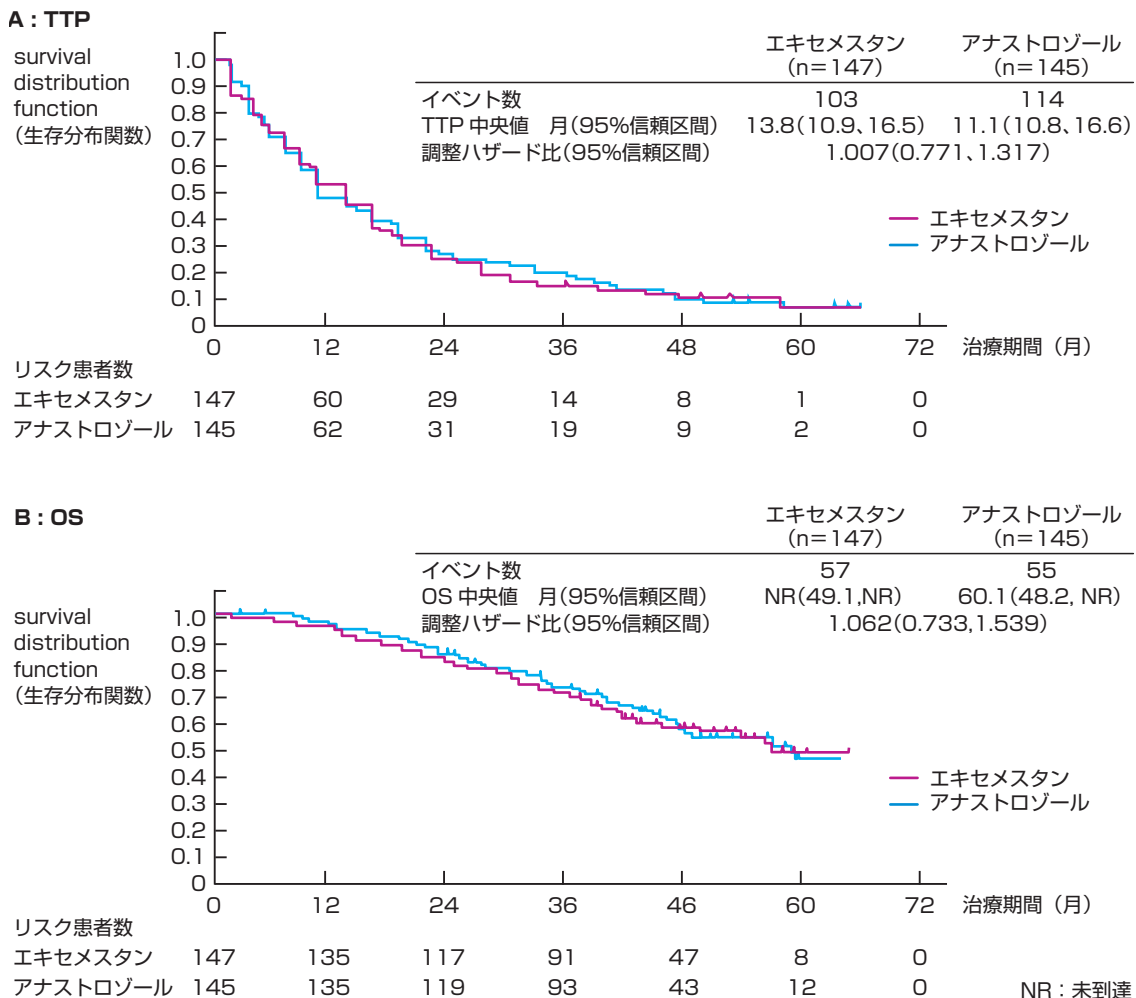
海外と患者背景が異なる日本人の閉経後ホルモン受容体陽性進行乳癌に対する、ファーストラインとしてのエキセメスタンの効果と安全性を比較した多施設フェーズ3試験の結果が、国立病院機構大阪医療センターの増田慎三氏によって発表されました。全生存期間(OS)中央値で60カ月、増悪までの時間(TTP)中央値で14カ月という、非常によい結果でした。

エキセメスタンの非劣性を証明することはできませんでしたが、独立した中央画像評価委員会 (RIRC) による評価でTTP中央値はエキセメスタン群の方がアナストロゾール群よりもわずかに優れるなど、ほぼ同等の効果を示していると思います。

試験は、閉経後ホルモン受容体陽性で術後補助療法後に再発した進行乳癌患者、転移性乳癌患者で、PSが1以下の患者を、エキセメスタン群とアナストロゾール群に割り付けました。エキセメスタン群には1日あたり25mg、アナストロゾール群には1日あたり1mgが投与されました。主要評価項目はRIRCによるTTPでした。

58施設で298人がエキセメスタン群 (149人、平均年齢63歳) とアナストロゾール群 (149人、平均年齢64歳) に割り当てられました。BMI中央値はエキセメスタン群が23kg/m²、アナストロゾール群が24kg/m²でした。

図8 ■ 無増悪期間(TTP)と全生存(OS)のカプランマイヤー生存分析



Masuda N et al. SABCS2011 #P1-16-01



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

試験の結果、RIRCによるTTP中央値はエキセメスタン群が13.8カ月、アナストロゾール群が11.1カ月で、ハザード比は1.007 (95%信頼区間:0.77-1.32、図8)。エキセメスタンのアナストロゾールに対する非劣性を証明するには、ハザード比の95%信頼区間上限値が1.25になる必要がありましたので非劣性は証明されませんでした。研究者によるTTP中央値はエキセメスタン群が13.8カ月、アナストロゾール群が13.7カ月で、ハザード比は1.06 (95%信頼区間:0.82-1.37)でした。全生存期間中央値はアナストロゾール群が60.1カ月、エキセメスタン群が未到達でした (図8)。

これは日本人と欧米人というよりは、試験に参加した患者の背景がどうかということが大きいと思います。つまりホルモン療法に感受性が非常に高い人が入ってくれば、良い結果が得られるということです。きちんとホルモン療法感受性の患者を選んでしっかり投与すると、良い予後が得られるということでしょう。

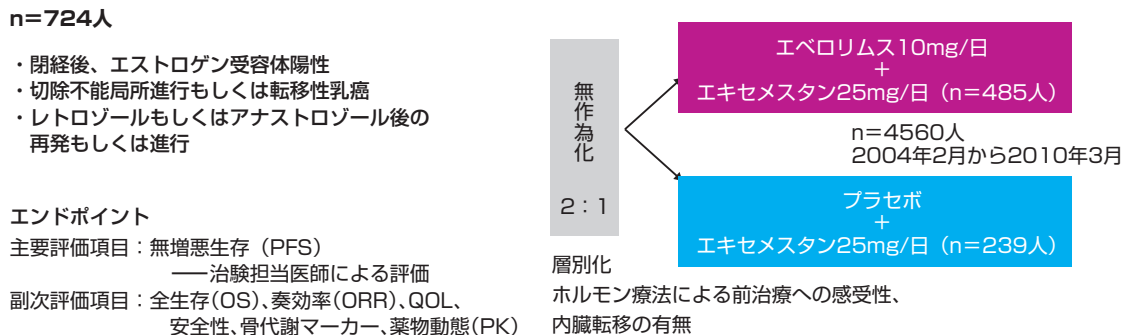
エキセメスタンとmTOR阻害剤併用で腫瘍のホルモン感受性を回復増強

また今回のSABCSのホルモン関連では、アロマターゼ阻害剤と他剤を併用することの有効性が報告されました。

1つはmTOR阻害剤エベロリムスとの併用です。レトロゾールまたはアナストロゾールで抵抗性もしくは不応性の閉経後の進行乳癌患者に対し、エベロリムスとエキセメスタンの併用で、無増悪生存期間 (PFS) と奏効率が大きく改善できることが大規模なフェーズ3試験、BOLERO-2のアップデート解析から明らかになりました。

BOLERO-2試験には、24カ国の189施設から日本人を含む724人の患者が登録されました。患者は、エベロリムス10mg/日とエキセメスタン25mg/日を併用する群 (併用群) と、プラセボとエキセメスタンを投与する群 (プラセボ群) に2:1になるよう割り付けられ、それぞれ485人 (年齢中央値62歳) と239人 (同61歳) となりました (図9)。

図9 ■ BOLERO-2試験：進行乳癌に対するエベロリムスのフェーズ3試験

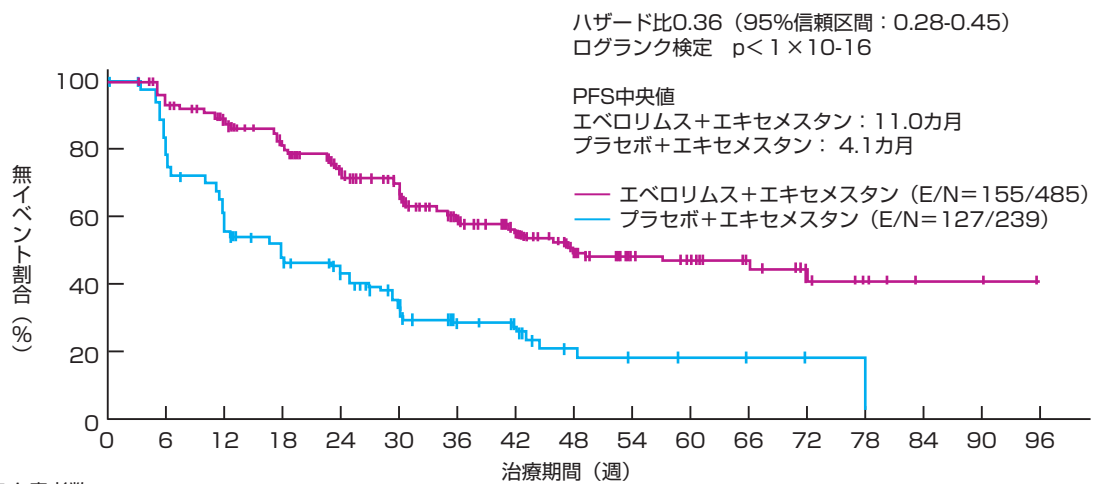


Hortobagyi GN et al. SABCS2011 #S3-7

今回のアップデート解析は457イベントが確認され、観察期間中央値12カ月の段階で行われました。各施設の研究者による評価のPFS中央値は、併用群で7.4カ月、プラセボ群で3.2カ月 ($p < 1 \times 10^{-16}$)、ハザード比は0.44 (95%信頼区間:0.36-0.53) と、大きく併用群で優れていました。

中央独立審査委員会の評価でもハザード比は0.36 (95%信頼区間:0.28-0.45) で、PFS中央値は、併用群で11.0カ月、プラセボ群で4.1カ月 ($p < 1 \times 10^{-16}$) となりました (図10)。

図10 ■ BOLERO-2試験 (12カ月フォローアップ) :
中央独立審査委員会による無増悪生存 (PFS)



リスク患者数	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
エベロリムス	485	422	351	284	224	176	119	86	57	38	32	22	12	7	2	2	0
プラセボ	239	179	112	74	56	36	23	18	8	5	4	4	3	1	0	0	0

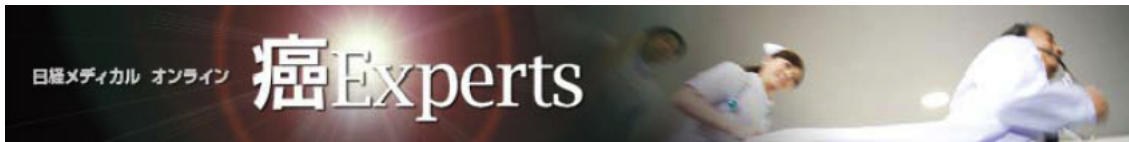
Hortobagyi GN et al. SABCS2011 #S3-7

奏効率は併用群が12.0%、プラセボ群が1.3%、クリニカルベネフィット率 (完全奏効、部分奏効、6カ月を超える病勢安定) は併用群が50.5%、プラセボ群が25.5%で、どちらも有意 ($p < 0.0001$) に併用群が優れていました。

もう一つは閉経後ホルモン受容体陽性転移性乳癌に対して、アナストロゾールと抗エストロゲン剤のフルベストラントをファーストラインとして併用投与したフェーズ3無作為化試験、SWAOG S0226試験です。アナストロゾール単独群に比べて、主要評価項目であるPFSを有意に延長できることが示されました。

フルベストラントは、エストロゲン受容体へのアゴニスト活性を持たず、エストロゲン受容体のダウンレギュレーションによってエストロゲン拮抗作用を発現する製剤です。

フェーズ3試験は707人の患者を、毎日経口でアナストロゾール1mgを投与される群 (単独群) と、毎日経口でアナストロゾール1mgの投与に加えて500mgのフルベストラントを0日目に投与、14



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

日、28日目に250mg、その後は維持療法として月1回250mg投与される群（併用群）に分けて行われました。単独群で増悪した患者で即時の化学療法移行の候補でなかった患者は、クロスオーバーされフルベストラントが追加投与されました。

試験の結果、694人の適格患者（単独群345人、併用群349人）で、単剤群の345人中143人（41%）がクロスオーバーされました。単独群のPFS中央値は13.5カ月（95%信頼区間:12.1-15.1）、併用群は15.0カ月（95%信頼区間:13.2-18.4）で、ハザード比が0.80（95%信頼区間:0.68-0.94）、 $p=0.0070$ で有意に併用群が延長していました。ただし、フルベストラント500mgではどうか、この点は今後の検証が必要です。

エストロゲン受容体陽性転移性乳癌に対する治療戦略は投与期間の延長

これらの報告は今後、非常に重要になってくると思います。エストロゲン受容体陽性転移性乳癌に対する治療戦略において、今後ますますホルモン療法の重要性は増してくると考えています。つまり、ホルモン療法の治療継続期間を延ばすことができれば、それだけ化学療法への移行を遅らせ、患者のQOLが良いだけでなく、OSの延長につながる可能性があるからです。幾つかのホルモン療法の臨床試験結果を見てもそうです。PFSが延びればOSの延長に結びついています。今後、エストロゲン陽性乳癌に関してはホルモン療法をいかにうまく継続できるかにポイントが絞られると思っています。

1つはホルモン剤同士の併用です。今後、併用でまず考えられるのは、アロマターゼ阻害剤とフルベストラントの併用です。ただし、このホルモン療法の目的は、あくまで耐性を出しにくくするという点です。併用療法が効いているということは、耐性が出にくいいため、PFSが延びていると考えられます。

次は、耐性ができたときに、どう克服していくかという点です。mTOR阻害剤は耐性を克服するために重要な薬剤です。問題となるのはmTOR阻害薬をどの時点で、どういう症例に使うかです。例えばホルモン療法の薬剤耐性には、もともとホルモン療法に耐性なprimary resistanceと、投与しているうちに耐性になるacquired resistanceがあります。mTOR阻害薬はprimary resistanceにも効くのか、それともacquired resistanceを克服する薬剤なのかを明らかにしないとイケないと思います。

TAMRAD試験ではprimary resistanceには有意な効果は認められず

アロマターゼ阻害剤抵抗性で、転移性ホルモン受容体陽性乳癌患者に、タモキシフェンとエベロリムスを併用したTAMRAD試験がありました。併用することでacquired resistanceは克服できましたが、併用でもprimary resistanceでは有意な効果が認められませんでした。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

一方、今回のBOLERO-2試験では、前治療のホルモン剤に不応例でもある程度併用で効果が認められました。TAMRAD試験とBOLERO-2試験ではprimary resistanceの定義が違うことに加えて、薬剤の組み合わせも違い、一方はタモキシフェン、もう一方はエキセメスタンです。つまり併用するホルモン剤の違いもあるかもしれないということです。mTOR阻害剤の併用を考えると、今後、相手のホルモン剤に何をを使うかも、当然問題になってくると思います。

BOLERO-2試験のプラセボ群の結果を見ると、とても悪いです。PFSの中央値は4.1カ月しかありません。ですからBOLERO-2に参加した患者は、ホルモン感受性はあまりない人たちです。半分ぐらいの患者はタモキシフェンの投与をうけたことがあります。つまりホルモン療法への感受性がそれほど高くないケースでは、mTOR阻害薬はより効果を発揮していると考えます。mTOR阻害薬を使うことでホルモン感受性が回復していると推測されます。

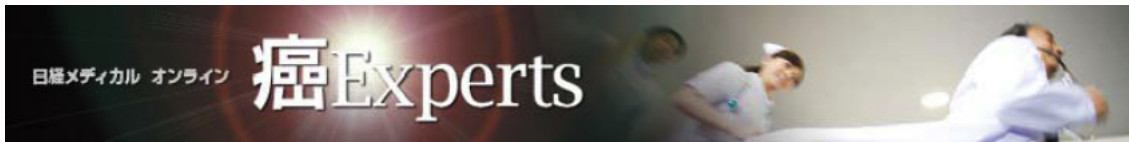
抵抗性の差によって変わる治療戦略

ホルモン療法は、投与する対象患者をprimary resistanceとacquired resistanceとに区別することが必要です。primary resistanceには、現在のホルモン療法はあまり効きません。一方ホルモン療法が効く患者では、ホルモン感受性は維持されます。ですから、1つのホルモン剤に抵抗性になっても、次のホルモン剤が効くことがあります。つまりホルモン感受性のある群には、いかにホルモン療法の奏効期間を延ばすかという方法が、最もホルモン療法のメリットを引き出せる使い方だと思います。

ホルモン療法が最初からあまり効果がない腫瘍に対しては、ホルモン療法だけでなく、他の治療法などの選択肢も考えなければいけません。感受性のある場合もいずれ耐性は出ますので、耐性が出たときにどういう対策を取るかが大切です。耐性が出た場合にも、ホルモン依存性が残っている限りは、ホルモン療法をベースにmTOR阻害剤を加えるという戦略になるでしょう。

mTOR阻害剤が効くメカニズムは明らかではありませんが、エストロゲン受容体陽性乳癌ではPI3K/Akt/mTORの情報伝達系が重要な役割を果たしているのは間違いありません。アロマターゼ阻害剤を使うとエストラジオール(E2)が下がります。その状況でもエストロゲン受容体陽性乳癌は何とかエストロゲンシグナルを活性化しようとします。そのときに、PI3K/Akt/mTOR経路を活性化して、mTORはエストロゲン受容体をリン酸化します。エストロゲン受容体をリン酸化するとE2がない、あるいは非常に少ない状況でもエストロゲンシグナルで転写が活性化します。

ですから、E2が少なくともエストロゲンシグナルを動かしているのです、アロマターゼ阻害剤は効かなくなります。そこで、mTORを阻害することで、E2が少なくともエストロゲンシグナルが伝わるのを止めれば、エストロゲン依存性が戻り、アロマターゼ阻害剤の効果が回復するわけです。これがメカニズムの一つと考えられます。



<http://medical.nikkeibp.co.jp/cancer>

基礎研究でゲノム情報と変異情報を加えて薬剤開発する時代に

今回のSABCsでは基礎研究の重要性がクローズアップされました。例えば全ゲノム解析で遺伝子変異を行ったO'Shaughnessy氏の研究発表がありました。今までは遺伝子の発現プロファイリングで解析が行われ、さらにパスウェイ解析が進められてきました。今後は全ゲノム解析によって遺伝子変異という情報が入ってきます。これらの情報をうまく組み合わせることで、癌化にとって最も大事な要素は何か分かってくると思います。

そうなれば治療標的がかなり絞られてくるでしょう。ですから今までの大規模臨床試験の中から対象患者を絞るという方法ではなくて、まず基礎の段階からどういった症例にどういった分子標的薬でどんなシグナルを阻害するかを絞って、それを臨床試験で証明していくという方向性になると考えています。