



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

第 30 回サンアントニオ乳がんシンポジウム

【30th SABCS】

エリアレビュー 乳癌 part. 1

07 年 12 月 23～27 日、米国・サンアントニオで、第 30 回サンアントニオ乳がんシンポジウムが開催された。このシンポジウムは今回第 30 回の節目を迎え、世界 80 カ国以上から約 8600 人が参加した。そのうちの一人、癌研有明病院化学療法科乳がん担当部長の伊藤良則氏に、シンポジウムを振り返っていただいた。



臨床試験の世界規模なメタアナリシス など重要発表相次ぐ

癌研有明病院化学療法科乳がん担当部長
伊藤 良則氏

今回のサンアントニオ乳がんシンポジウムで最も注目されたのは、1985 年から世界中の臨床試験をメタアナリシスした Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) の最新結果です。英 Oxford 大学の Richard Peto 氏のプレナリー講演で発表しました。

タモキシフェンに対するアロマターゼ阻害剤の有用性を確認

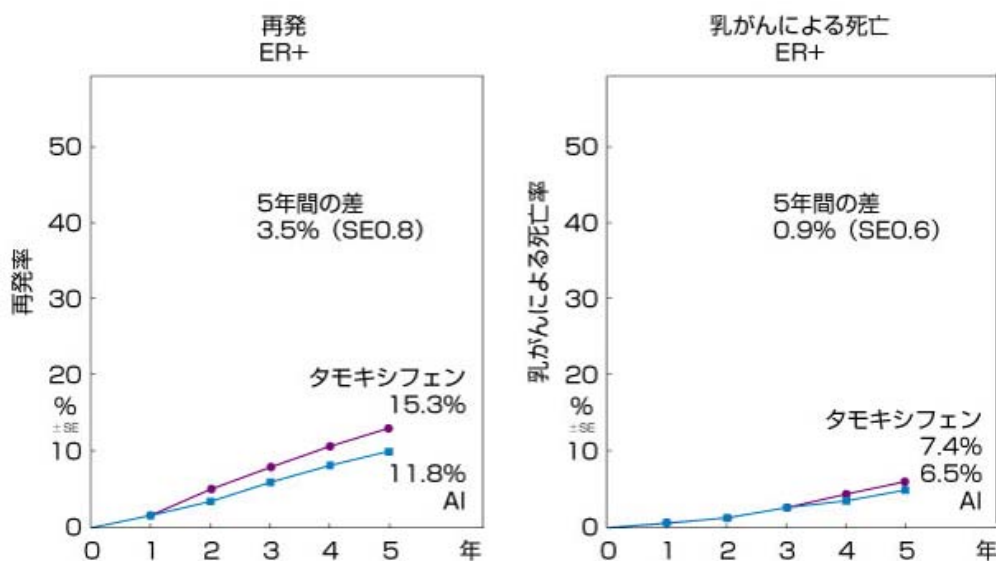
この講演は、(1) リンパ節転移の数と乳腺切除術後の放射線療法の効果との関係の解析、(2) エストロゲン受容体 (ER) とプロゲステロン受容体 (PgR) の状態による 5 年間のタモキシフェン療法による効果の差についての解析、(3) エストロゲン受容体陽性患者に対するアロマターゼ阻害剤 (AI) とタモキシフェン (TAM) の効果の差についての比較、(4) 年齢、ER の状態やレジメンと化学療法の効果の解析について最新のデータが発表されました。



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

ホルモン受容体の発現の検査を中央化、再測定していないなど、解釈として注意しなければならない点もありますが、いずれも日常診療において知っておくべき内容でした。後に発表される論文は必ず読んでいただきたいと思います。

AI と TAM の効果の比較は、初めてのメタアナリシスという点で高く評価できます。結果は、アロマターゼ阻害剤の有用性が証明されました（下図、関連演題 1 も参照）。



アロマターゼ阻害剤(AI)を5年間投与した場合と
タモキシフェンを5年間投与した場合の比較

タキサンに関する初のメタアナリシス

化学療法の内容と効果との関係の解析において注目すべき点は、タキサンに関する初めてのメタアナリシスの結果が出たことでしょう。アンストラサイクリンにタキサンを加えることによりさらに再発率を低く抑えること（ハザード比 0.86）が証明されました。

リンパ節転移の数と乳房切除術後の放射線療法の効果との解析では、リンパ節転移が 1～3 個でも局所再発率は、放射線治療を加えなかった群が 24.7%、放射線治療を加えた群が 5.3%という結果が発表されました。従来、リンパ節転移の数が 4 個以上ある場合に放射線療法を加えると有効であると考えられていましたが、リンパ節転移数 1～3 個でも放射線治療の有効性が示されました。



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

ただし、このことからすぐに放射線治療をすべきと考えるのは、尚早でしょう。通常、リンパ節転移が1個から3個の患者は、放射線治療を行わない場合の局所再発率が10%程度ですが、発表ではそれよりも高い数字でした。もともと局所再発のリスクが高い症例が多く入っている可能性があります。

ER、PgRの状態による5年間のタモキシフェン療法の効果についての解析も、予想と異なる点がありました。ER陽性、PgR陰性の患者群では、タモキシフェンによる高い再発抑制効果が認められましたが、効果があるだろうと予測されていたER陰性、PgR陽性の患者ではわずかな抑制効果しか認められませんでした。これはER、PgRの検査測定の問題かもしれません。

癌幹細胞が治療の標的として注目集める、ラパチニブに幹細胞減少効果

乳癌の幹細胞に関するミニシンポジウムが行なわれ、一般演題の幹細胞に関する発表も注目されました。

乳癌、乳腺の幹細胞の分化過程と乳癌の腫瘍原性の発生機序の研究が進み、臨床における解析が行われています。生物学としての重要性は無論のことですが、腫瘍の再生能力の源となる幹細胞に対する治療方法を見出すために不可欠な知識となります。

その中で、今回、ラパチニブに腫瘍幹細胞を減少させる効果があることが、米 Baylor College of Medicine の Jenny C. Chang 氏によって発表されました。乳癌患者に対し術前にラパチニブを6週間投与後、化学療法を施行したところ、奏効率が82%と高く、生検組織の解析から、実際に乳癌幹細胞が減少していることが確認されました(関連演題2参照)。今後、乳癌幹細胞を標的とした治療方針の組み立てが重要になるでしょう。

その他には、高用量化学療法のメタアナリシスの結果も発表されました(関連演題3参照)。米 Texas 大学 MD Anderson Center の Donald Berry 氏の発表でした。患者を選別して行えば、高用量の化学療法が有効かも知れないということが示唆されました。

その他、HER1(EGFR)、HER2のネットワークに関するシンポジウム、ホルモン補充療法を止めたら乳癌の発生率が低下したとする発表、さらには放射線の4次元照射療法など、乳癌治療の最先端の全体を見渡すことができる学会でした。(談)



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

30th SABCS 関連演題

その1 ●EBCTCG による早期乳癌治療のメタアナリシスの最新結果

目的および対象

世界中で行われた早期乳癌治療のランダム化比較試験を集めてメタアナリシスを行っている Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) は、1985年にスタートし5年ごとに再検討を行っている。5回目にあたる今回は、「乳房切除術後、リンパ節への転移数と放射線療法の結果」、「5年間のタモキシフェン療法」、「アロマターゼ阻害剤 (AI) 療法対タモキシフェン療法」、「年齢やERの状態による化学療法」の4つの観点からメタアナリシスを行った。

試験方法

「乳房切除術後、リンパ節への転移数と放射線療法の結果」については3万人のデータを用い、乳房切除と腋窩郭清 (AC) の後、放射線療法 (RT) を行った場合と行わなかった場合における効果について、リンパ節転移の数 (pN0、pN1-3、pN4+) によって比較した。「5年間のタモキシフェン療法」については1万5000人のデータを用い、ERおよびPgRの状態による5年間のタモキシフェンの効果について分析した。「AI対タモキシフェン」については2万人のデータを解析した。5年間のAI療法対タモキシフェン療法の比較では、9856人を対象とした2つの主要な臨床試験 ATAC (アナストロゾール vs タモキシフェン) と BIG01-98/IBCSG18-98 (レトロゾール vs タモキシフェン) のデータを解析した。2~3年間のタモキシフェン治療後2~3年のAI治療実施群とタモキシフェン治療群の解析は、9015人が参加した IES/BIG02-97 (エキセメスタン) とドイツ、イタリア、オーストラリアで行われた小規模な臨床試験 (アナストロゾール) の結果を用いた。「年齢やERの状態による化学療法」については8万人のデータを解析した。

結果

「乳房切除術後、リンパ節への転移数と放射線療法」のメタアナリシスの結果、局所再発の5年後の抑制率は、放射線治療を加えた群でpN0の場合2.8%、pN1-3の場合15.7%、pN4+では22.3%低値となった。放射線照射による15年後の乳癌死亡率抑制効果に関しては、pN0で放射線照射を加えない群が0.6%低値となり、pN1-3で放射線照射を加えた群が7.6%、pN4+では6.9%低値となった (図1)。放射線照射による15年後全死亡率抑制効果に関しては、pN0で放射線照射を加えない群が3.9%低値となり、放射線照射を加えた群がpN1-3で5.3%、pN4+では6.2%低値となった。



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

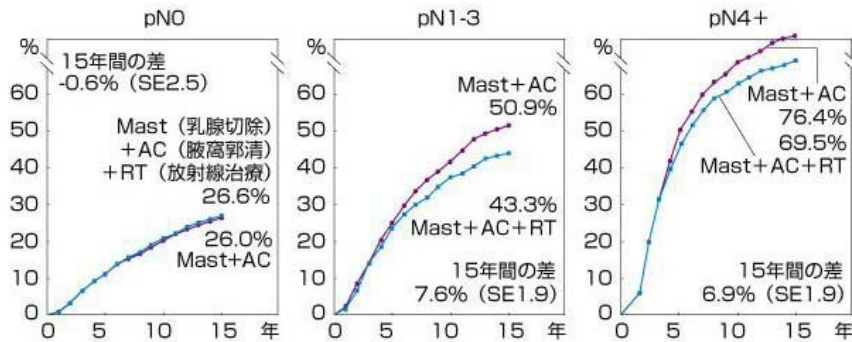


図1 乳癌死亡率の変化:放射線治療の効果

ER および PgR の発現状態による「5 年間のタモキシフェン療法」の効果についての分析は、タモキシフェン治療実施群と非実施群で評価した。ER 陰性群を PgR の状態によって分類した場合、ER 陰性かつ PgR 陰性群では 5 年後の再発率は共に 22.0%、10 年後でタモキシフェン治療実施群が 29.8%、非実施群で 28.2%と両群で差がなかった。一方、ER 陰性で PgR 陽性群では、タモキシフェン治療実施群が 5 年後で再発率は 3.2%、10 年後では 0.6% 低値となったが、有意な差ではなかった。

次に、ER 陽性群を PgR の発現状態によって分類した場合、再発率は PgR 陰性群ではタモキシフェン治療実施群が非実施群に比べて 5 年後に 15.6%、10 年後に 15.6%低値だった。PgR 陽性の場合、タモキシフェン治療実施群が非実施群に比べて 5 年後の再発率が 11%、10 年後では 13.4%低値だった。

更に ER の発現状態のみで見た場合の再発率は、ER 陰性群ではタモキシフェン治療実施群と非実施群の差が 5 年後 1.1%、10 年後では 0.2%で有意な差がなかった。一方、ER 陽性群ではタモキシフェン治療実施群が非実施群に比べて 5 年後の再発率で 12.5%、15 年で 13.4%低値だった。また、ER 陽性群での乳癌における死亡率は、タモキシフェン治療実施群が非実施群に比べて 5 年後で 3.3%、10 年後で 7.6%、15 年後で 9.3%低値だった。

5 年間の「AI 療法対タモキシフェン療法」の比較では、ER 陽性群では AI 療法がタモキシフェン療法に比べて 5 年後の再発率で 3.5%、死亡率で 0.9%低値となった (図 2)。



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

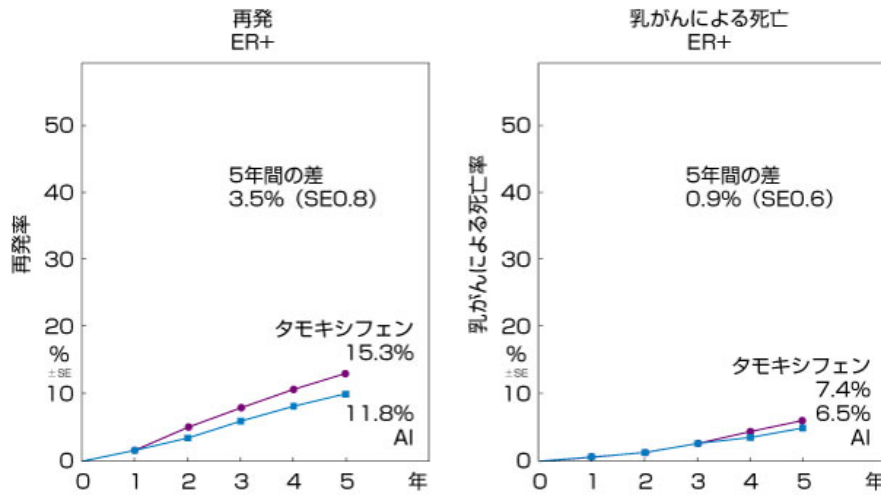


図2 アロマターゼ阻害剤(AI)を5年間投与した場合とタモキシフェンを5年間投与した場合の比較

ER 陽性患者を対象にした2～3年間のタモキシフェン療法後に行う、2～3年のAI療法対タモキシフェン療法の比較では、5年後の再発率がタモキシフェン群 16.6%、タモキシフェン-AI 群 13.1%と、その差は3.5%。死亡率はタモキシフェン群が7.8%でAI群が6.3%と、その差は1.5%だった(図3)。

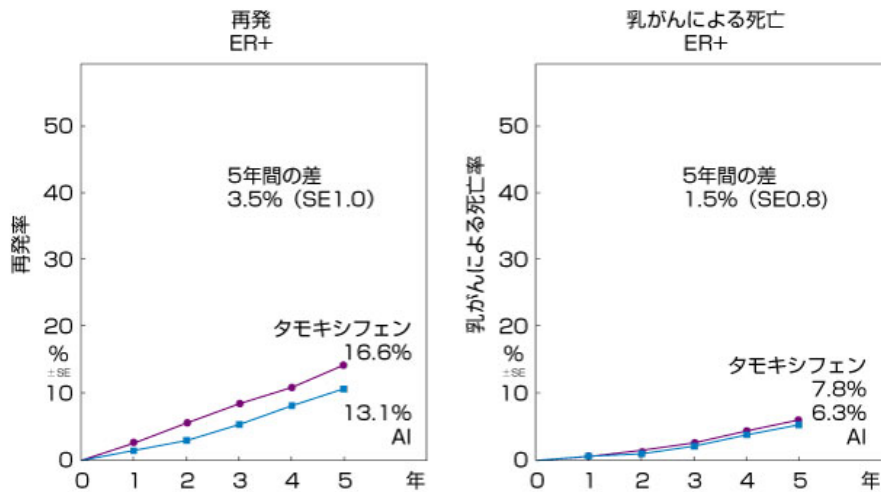


図3 2～3年間タモキシフェンを投与した後、アロマターゼ阻害剤(AI)かタモキシフェンを2～3年投与した場合の比較

化学療法の実施、非実施による再発比率を「年齢とERの状態」で比較した解析では、ER陰性群で化学療法非実施群に対する再発比率が、50歳以下の場合0.57、50～59歳で0.65、60～69歳で0.78だった。一方のER陽性群では、再発比率が50歳以下が0.51、50～59歳が0.75、60～69歳で0.81だった。



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

その2 ●術前のラパチニブ投与で乳癌幹細胞の減少効果を確認

演者

米 Dan L Duncan Cancer Baylor College of Medicine Jenny C.Chang 氏

目的および対象

CD44 陽性かつ CD24 陰性の細胞は乳癌の幹細胞と考えられている。本研究は、「従来の治療がどのように乳癌細胞に影響を及ぼすか」そして「乳癌幹細胞の自己増殖経路に影響を及ぼす特定の阻害剤があるか」という2つの疑問の解決を目的に行われた。乳癌幹細胞は、通常の癌細胞に比べて増殖が遅い。そのため、既存の抗癌剤では増殖の速い通常の癌細胞は排除できるが、乳癌幹細胞は残存し、再発につながっていると考えられている。チロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブは、Akt 経路と MAP キナーゼ経路を阻害することから、乳癌幹細胞の増殖を阻害できる可能性がある。研究グループは、通常の化学療法を行った患者の乳癌幹細胞数の変化を調べるとともに、HER2 過剰発現で局所進行性の乳癌患者での、術前のラパチニブ投与による乳癌幹細胞数の変化を調べた。

試験方法

通常の術前化学療法による乳癌幹細胞数の測定は、35 人の患者を対象に行われた。治療開始時より定期的にバイオプシーで腫瘍組織を採取し、単位体積あたりの乳癌幹細胞数の変化を調べた。一方、術前ラパチニブ投与の第 II 相試験は、HER2 が過剰発現した局所進行性の乳癌患者 40 人で行

われた。試験は、術前にラパチニブを 6 週間投与、その後にトラスツズマブとパクリタキセルを 12 週間投与し、投与終了後に手術を行った (図 4)。

腫瘍径の中央値は 10cm。バイオプシーは診断時とラパチニブを投与して 6 週間後に行い、乳癌幹細胞の変動を確認した。

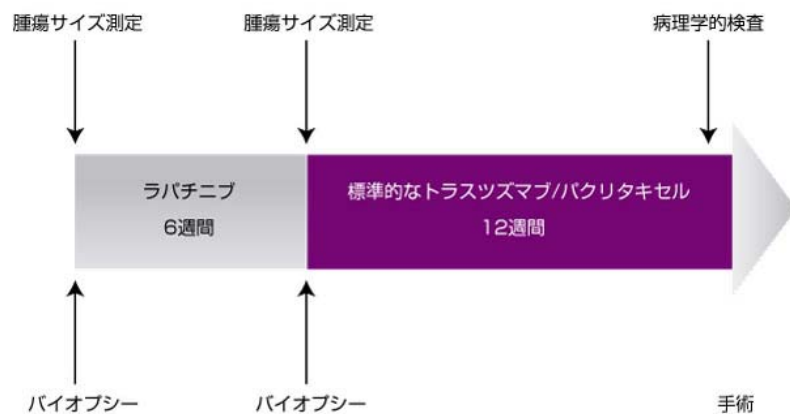


図4 術前ラパチニブフェーズII試験のデザイン



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

結果

通常の術前化学療法を行った場合、乳癌患者の乳癌幹細胞数は増加し続けた。一方、ラパチニブによる術前療法を行った場合は、乳癌幹細胞が減少していた（図5）。

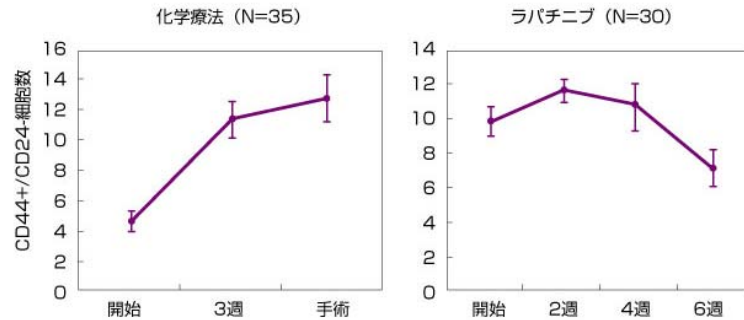


図5 化学療法とラパチニブによる乳癌幹細胞の変化

ラパチニブを投与して評価可能だった群で6週間後の完全奏効（CR）は6%（2/33）、部分奏効（PR）は

76%（25/33）、安定状態（SD）は18%（6/33）、増悪（PD）は0%（0/33）。CRとPRを合わせた奏効率は82%だった。また病理学的な効果を評価できた21人では、完全奏効率（pCRとnpCR）が62%となった。

その3 ●ハイリスク乳癌患者への術後化学療法としての高用量化学療法で全生存率の有効性は示されなかったがRFS（Relapse-free Survival）における有効性が示された

演者

米Texas大学MD Anderson Cancer Center Donald Berry氏

目的および背景

現在、複数のリンパ節転移（10個以上）のあるいわゆるハイリスク乳癌に対する有効な治療法は確立されていない。ハイリスク乳癌において、自己幹細胞移植を伴う高用量化学療法（HDC）によって得られる有効性はこれまで証明されておらず、ハイリスク乳癌に対して、「高用量化学療法を術後補助療法として用いることは有益か」、「高用量化学療法で恩恵を受ける患者とはどういう患者か」といったことが検討課題とされていた。今回の発表は、リンパ節の転移が平均で12個という患者に行われた無作為化高用量化学療法の15の臨床試験のメタアナリシスを行い、その有効性を検証することを目的としたものである。

試験方法

今回解析されたのは、1988年から2002年にかけて世界中で行われた15の臨床試験で、6210人の患者が対象とれた。そのうち、高用量化学療法患者は3118人、標準化学療法（SDC）患者は3092人でフォローアップ期間の中央値は7年だった。対象となった患者の平均年齢は45歳。ER/PgR陽性はそれぞれ66%でHER2陽性は、SDC群が26%でHDC群が



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

25%。腫瘍サイズは両群とも 3.5cm、リンパ節転移数の平均はともに 12 個だった。

結果と考察

解析は、高用量化学療法を行った群と標準化学療法を行った群を「年齢」「閉経の有無」「リンパ節転移の数」「腫瘍のサイズ」「ホルモンレセプター陽性の有無」また「ホルモンレセプター陽性の有無による 5 年後」そして「HER2 陽性の有無」に分けて解析された。

メタアナリシスの結果、高用量化学療法による全生存率（OS）のハザード比は 0.94。死亡率に関しては 6%とわずかな減少結果となった。（図 6）。

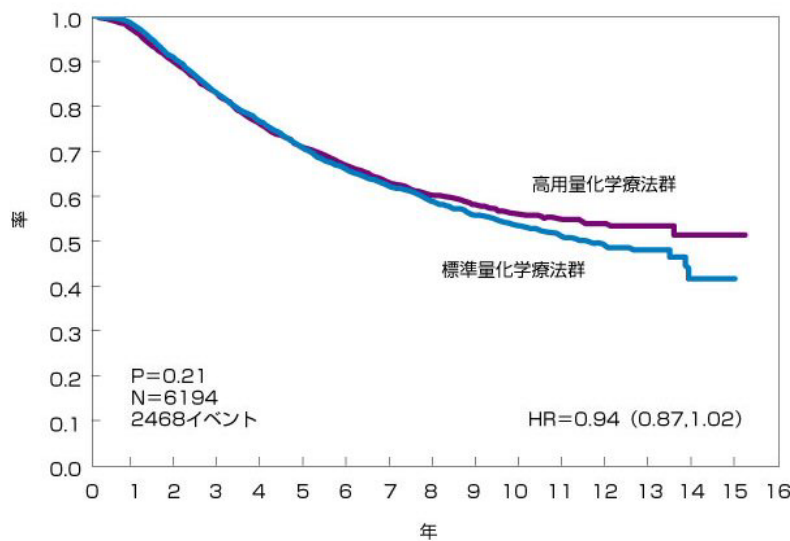


図6 標準化学療法群と高用量化学療法群の全生存の推移

発表では、トリプルネガティブ群における高用量化学療法が有意に有効であることを示すデータが出されたが、この部分についてはあまり強調されなかった。この点について同研究を行った一人である MD Anderson Cancer Center の上野直人氏は、「今回のデータに関しては、ホルモンレセプターのデータは全例について揃っていたものの、HER2 のデータが全体の解析対象の 25%しか得られていないためにかかったことや、N 数が 327 名と少ないという背景から、単に統計的な処理によって有意な結果が出た可能性があり、即、トリプルネガティブの患者に対して大量化学療法を行うべきかは微妙である」と述べている。

一方、無再発生存率（RFS）に関しては、ハザード比が 0.87 でリスク減少は 13%と統計学的にも有意な値を得られる結果となった（図 7）。解析の結果から、大量化学療法によって、生存率に対する有効性は非常に低かったものの、病気の進行を抑えるという点においてその有効性は明らかとなった。上野氏はこれらの点に関して、高用量化学療法における分子学的な更なる解析の必要性を示唆した上で、リンパ節転移数 10 個以上の患者に対する有効な治療法がない現在において、今回得られた解析から、大量化学療法は、転移性患者の無再発生存率に対して最も効果を示すものかも知れないという可能性も視野に入れる必



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

要があるだろうと付け加えている。

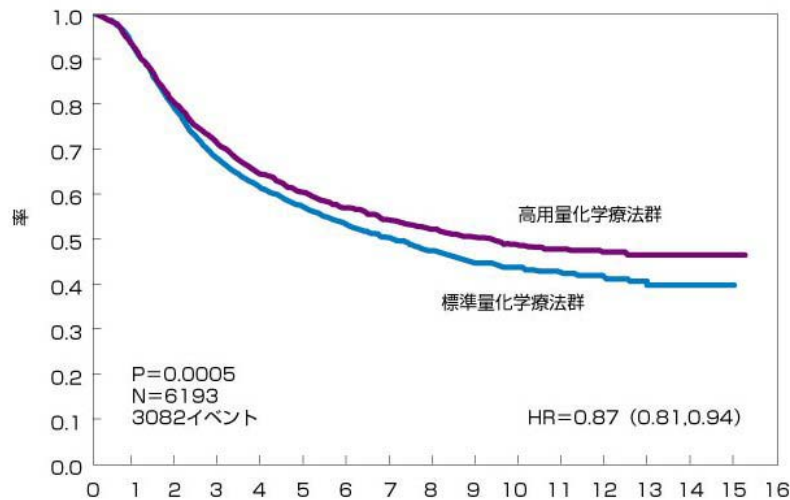


図7 標準化学療法群と高用量化学療法群の無再発生存の推移

また、リンパ節の転移数を 10 個以上と 10 個以下に分け、それぞれの群における標準療法と高用量療法とにおける全生存率を比較したところ、リンパ節転移の数が 10 個以上ある群に関しては、標準療法、高用量療法ともに転移数 10 個以下に比べて全生存率の成績が悪くなっていた (図 8)。

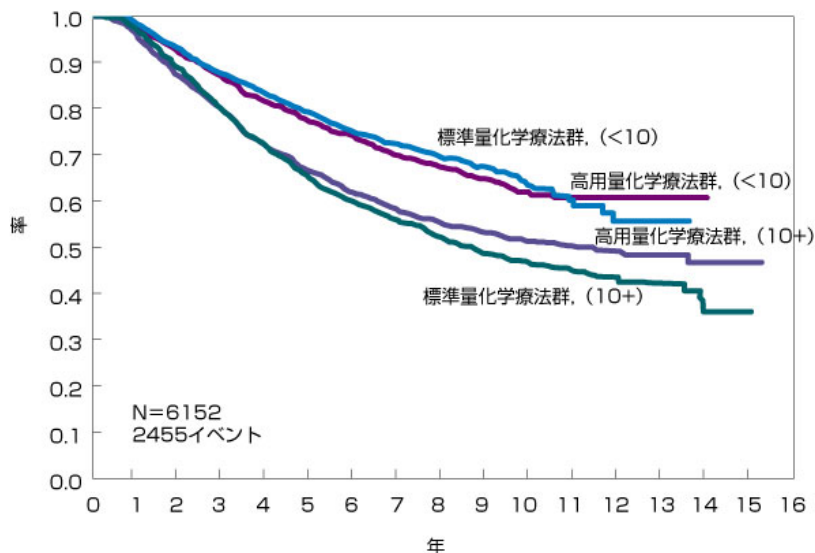


図8 リンパ節転移数別の標準化学療法群の高用量化学療法群の全生存の推移
かっこ内は転移の数

現状では治療法のないリンパ節転移数 10 個以上のハイリスク乳癌に対する新たな治療戦略のアプローチに向けて、これらのデータの更なる解析は今後も継続される予定である。