

特集・がん再発治療の現況 (2)

再発乳癌の現況

Current Therapy for Metastatic Breast Cancer

佐藤 信昭 佐野 宗明 神林 智寿子 中川 悟
 瀧井 康公 藪崎 裕 土屋 嘉昭
 梨本 篤 田中 乙雄

Nobuaki SATO, Muneaki SANO, Chizuko KANBAYASHI, Satoru NAKAGAWA
 Yasumasa TAKII, Hiroshi YABUSAKI, Yoshiaki TSUCHIYA
 Atsushi NASHIMOTO and Otsuo TANAKA

要 旨

1990年～2004年の原発乳癌3176例中601例(18.9%)が再発をきたした。初再発部位は、骨26%、肺21%、リンパ節19%、局所16%、肝10%、脳3%、皮膚2%、腹膜1%、腫瘍マーカー0.4%、その他0.7%で、再発後の生存期間の中央値は27ヶ月であった。

再発乳癌の根治は困難であるが、予後予測因子、治療効果因子を考慮しながら“治療の個別化”を行うことにより、症状の緩和、進行を遅らせ、QOLの改善あるいは維持と生存期間の延長が可能になりつつある。タキサン、アロマターゼ阻害剤、トラスツズマブなど抗腫瘍治療薬剤が使用された過去10年間の再発乳癌患者では生存期間の延長も報告されている。再発乳癌の治療にあたっては、新規治療薬に関する情報に精通することはもちろん、積極的に臨床研究に参加する姿勢が大切である。

はじめに

日本の乳癌罹患患者数と死亡者数は、1997年にはそれぞれ28,086人/年、8,393人/年で、罹患患者数、死亡者数とも増加する傾向にあり、2015年の予測罹患患者数は約46,200人である。

乳癌症例の約90%は、診断後に乳房温存術、乳房切除術などの手術を受ける。しかし、治療法が進歩したと言われながらも、手術を受けた症例の約30%が再発し、転移診断後の種々の治療で、10年以上生存する症例は約10%に過ぎず、10年以上無病生存を達成し、治癒と思われる症例は3%にすぎない。本稿ではおもに再発乳癌治療のうち、化学療法について述べたい。

当科の再発乳癌の実態

1990年～2004年末までに手術が施行された原発乳癌3176例中、601例(18.9%)が再発をきたしていた。術後経過年数と再発率をみると、累積再発率は術後

1年から10年目まで上昇を続ける。術後10年目には約30%に達してほぼ平行に達する。再発の52%は術後2年目までに、86%が術後5年目までに起こっていたが、再発の14%は術後5年目以降に起こっていた(図1)。初再発部位は、骨188例(26%)、肺145例(21%)、リンパ節129例(19%)、局所104例(16%)、肝81例(10%)、脳22例(3%)、皮膚14例(2%)、腹膜7例(1%)、不明(腫瘍マーカー上昇)3例(0.4%)、その他5例(0.7%)、の順である(図2)。再発後の生存期間の中央値は27ヶ月であった(図3)。初再発が内臓転移であった場合のその後の生存期間は内臓転移がなかった症例に比べて短かった(図4)。

再発乳癌に対する治療

再発乳癌に対する画一化された治療方針はなく、種々の因子を考慮しながらの“治療の個別化”がもとめられる。これらの因子としては、癌の生物学的特性、癌の増殖速度、内臓転移の有無、前治療と奏効率、副作用、患者の希望などが含まれる。現時点

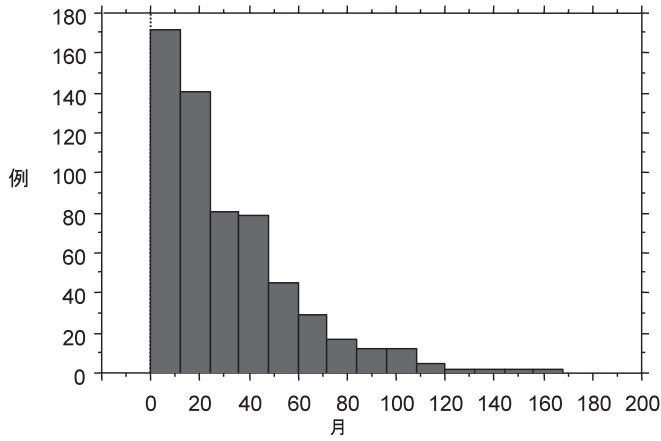


図1 術後再発までの期間

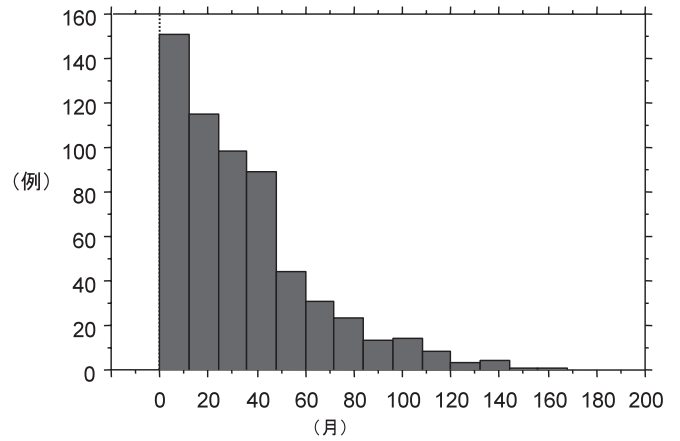


図3 再発後生存期間

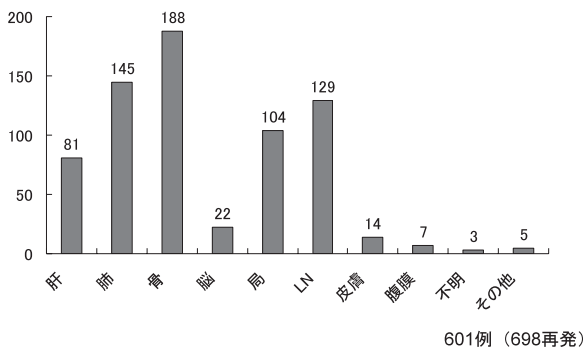


図2 乳癌の初再発部位

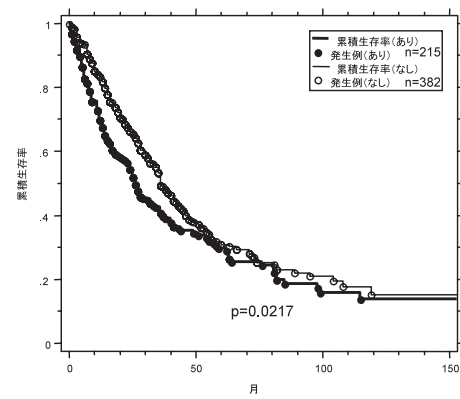


図4 内臓転移の有無と再発後生存期間

NCCN Practice Guidelines in Oncology - v.2.2005

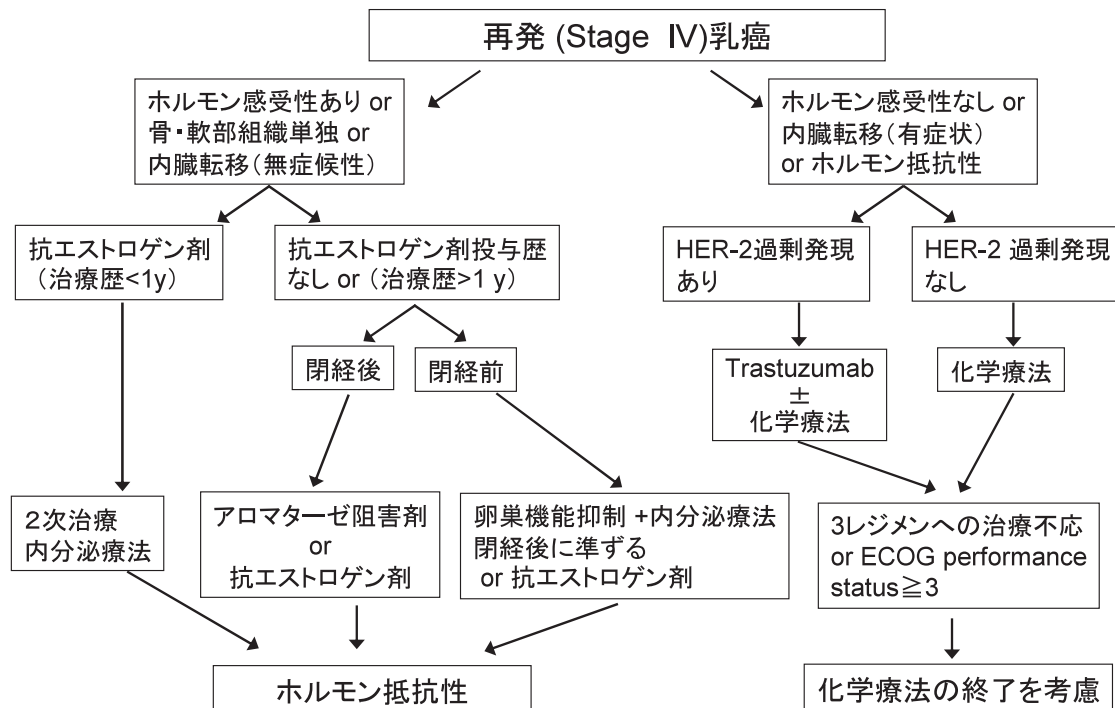


図5 再発乳癌治療のガイドライン

での、再発乳癌の根治は困難であることから、治療の目的は症状の緩和、病気の進行を遅らせ、quality of life (QOL) の改善あるいは維持と生存期間の延長である¹⁾。

1. 治療薬の選択 (表)

再発乳癌治療の原則は、内臓転移が無く、リンパ節・軟部組織、骨単独転移再発などの病勢の進行が緩徐で、生命予後に早急に影響しない状況で、ホルモン感受性を有する癌では内分泌療法が第一選択である。ホルモン感受性の無い、あるいはホルモン抵抗性の再発乳癌では化学療法が適応とされる (図 5)。1974年にドキソルビシンが、1997年になりパクリタキセル、ドセタキセルが発売された。化学療法ではアンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤が転移性乳癌治療の2本柱である。初回化学療法としてのアンスラサイクリン系薬剤を含む併用化学療法の奏効率は40-70%、奏効期間の中央値は8-10ヶ月、生存期間の中央値は28ヶ月である。アンスラサイクリン系薬剤は術後補助療法としてすでに投与されている症例が多く、最近では、さらに術前術後補助療法としてタキサン系薬剤の既治療例も増加している。このような状況においても再発までの期間 (無病期間) は重要な因子であり、術後補助療法後から再発までの期間が5年以上経過している場合に術後補助療法に用いた化学療法剤の再度の投与も考慮される。一方、術後補助療法後12ヶ月以内の再発の場合には、これらの薬剤には耐性であり、違った薬剤の選択が望ましい。

2. 再発乳癌の一次治療としてのタキサン系薬剤

最近になり、アンスラサイクリン系の前治療の無い再発乳癌に対するタキサン系薬剤の評価が報

告されるようになった。再発後の初回治療として、ドセタキセル(100mg/m²)とドキソルビシン(75mg/m²)と比較してみると、ドセタキセル群の方が奏効率とtime to disease progressionに関して良好な成績が得られた。しかし、全生存率では2群間に差はみられなかった²⁾。同様に、アンスラサイクリン系の前治療歴がない再発後の一次治療としてのパクリタキセル (200mg/m²)とドキソルビシン (75mg/m²)の比較では全生存率とtime to disease progressionともに、ドキソルビシン群が良好であった。副作用の発現状況では、ドキソルビシン群の好中球減少症、発熱性好中球減少症、感染症の発生が多く見られた³⁾。

臨床的にはアンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤治療歴のある進行乳癌患者に対しては、耐性の有無に関わらず、他の作用メカニズムの薬剤が選択されることが多い。アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤の他に承認されている化学療法剤としては経口フッ化ピリミジン系薬剤、ビノレルビン、マイトマイシンC、CPT-11などがある。

3. 経口フッ化ピリミジン系抗癌剤

(1) カペシタビン

カペシタビンはCarboxylesteraseにより5'-deoxy-5-fluorocytidineに変換された後、Cytidine deaminaseにより5'-deoxy-5-fluorouridineに変換され、Thymidine phosphorylase (dThdPase, PyNPase)により5-FUに変換・活性化される。従来のDoxyfluridine製剤に比べ腸管粘膜で5-FUに変換されることが少なく、腫瘍細胞で5-FUに変換・活性化される薬剤である。アンスラサイクリン系薬剤またはタ

表 再発乳癌治療に用いられる化学療法剤

一般名 (商品名)	分類	作用機序
ドキソルビシン (アドリアマイシン)	抗腫瘍性抗生物質、アンスラサイクリン系	DNA合成阻害とトポイソメラーゼIIの阻害による抗腫瘍作用
ファルモルピシン(エピルピシン)		ドキソルビシンの光学異性体で、4位のOH基をepi型に変換したもので主としてDNA合成阻害。
パクリタキセル(タキソール)	微小管重合促進剤、タキサン系	太平洋イチイ(Taxus brevifolia)の樹皮から抽出され、現在では半合成が可能となった抗癌剤で、微小管重合を促進する事により細胞分裂周期をG2/M期で阻害する。
ドセタキセル(タキソテール)		ヨーロッパイチイ (Taxus baccata) の針葉から抽出され、異常な微小管束を生成し、その結果染色体の移動を妨げ細胞周期のM期で細胞分裂をブロックする。
カペシタビン(ゼローダ)	代謝拮抗剤、経口フッ化ピリミジン	腫瘍組織と正常組織における代謝酵素発現レベルの差を利用することにより、腫瘍選択的に5-FUの効果を発現させる。
S-1(TS-1)		5-FUのプロドラッグであるFTに、可逆的なDPD阻害剤gimeracil (CDHP)と、経口投与で消化管粘膜で5-FUのリン酸化酵素OPRTを阻害するoteracil potassium (Oxo)の2つのmodulatorを配合。

キサンの含む既治療の転移性乳癌に単剤で用いた場合、海外では2500mg/m²/day (day1-14) 3週毎投与での奏効率は20%から25%で、median time to progression 93日、全生存期間(中央値) 384日、国内臨床第Ⅱ相試験では1650mg/m²/day (day1-21) 4週毎投与での奏効率は20~45%である。カペシタビンは手足症候群で、減量、もしくは投与中止になるケースもみられるものの、骨髄毒性と脱毛に関しては極めて副作用が軽微で、消化器毒性も軽減されており、認容性の高い薬剤である。海外のタキサン既治療の進行・再発乳癌に対する第Ⅱ相試験ではGrade 3以上の有害事象は、手足症候群(22%)、下痢(16%)、口内炎(12%)であった。

(2) TS-1

TS-1 (S-1) は、5-FUのプロドラッグであるFTにgimeracil(CDHP)とoteracil potassium (Oxo) の2つのmodulatorを1:0.4:1 (FT:CDHP:Oxo) のモル比で含有する。5-FUは肝のDPDによりその約80%が分解解毒されるため、可逆的なDPD阻害活性を有するCDHPの含有は血中5-FUを高濃度で長時間維持させる。さらに、DPDを強力に阻害することで、5-FUの代謝分解産物で、神経毒性や心毒性の起因物質とされるFBALの産生量も5-FUの持続静注時に比し低下させた。一方、Oxoは経口投与で消化管粘膜に高濃度で分布し、5-FUのリン酸化酵素であるOPRTを可逆的に拮抗阻害することによって消化管での5-FUのリン酸化を阻害して、下痢や悪心・嘔吐などの消化管毒性を軽減する。前治療歴1レジメンまでの転移性乳癌に対する第Ⅱ相試験(80mg/m²/day, 4週投与2週休薬)では奏効率41.7%(45/108)で⁴⁾⁵⁾、タキサン無効の進行・再発乳癌に対する第Ⅱ相試験では奏効率21.8%(12/55), median TTP 131日, median OS 468日と報告されている。Grade 3以上の有害事象として好中球減少9.1%, 貧血0.9%, 食思不振3.6%, 口内炎1.8%, 悪心・嘔吐1.8%, 下痢0.9%, 倦怠感2.7%などを認めている。

4. 併用療法

抗癌剤の使用にあたり、併用療法がいいのか、単剤を逐次投与すべきは議論の多いところである。一般的に単剤の逐次療法に比べて、併用療法は奏効率とtime to progression:TTPは良好だが、毒性が強い傾向にある。しかも、併用療法により高い奏効率がえられた場合でもそれが必ずしも全生存期間の延長にはつながらない現状にある⁶⁾。

(1) 抗癌剤の併用

パクリタキセルとドキソルビシンと併用療法と単剤で治療開始し、病勢増悪後にcross-overし

て比較すると、併用療法が奏効率とTTPに関しては良好であったが、最終的な全生存期間に差は認めなかった⁷⁾。ドセタキセルとドキソルビシン、エピルビシンとパクリタキセルの組み合わせでも同様の結果が得られている。

パクリタキセルは組織内PyNPaseを誘導することから、パクリタキセルと5'-DFUR併用の有用性が報告されている。海外の臨床第Ⅰ相試験では、パクリタキセル175mg/m² (day1), カペシタビン1650mg/m²/day (day1-14) 3週毎投与を推奨用量とし、用量規制因子は手足症候群、好中球減少と報告されている。また、転移性乳癌に対する臨床第Ⅱ相試験:パクリタキセル175mg/m² (day1), カペシタビン1650mg/m²/day (day1-14) 3週毎投与では奏効率51% (CR13%を含む)、奏効期間中央値10.3ヶ月で、grade 3以上の有害事象は好中球減少14%, 倦怠感11%, 手足症候群11%と報告されている。パクリタキセルの週1回投与法による臨床第Ⅰ相試験では推奨用量がパクリタキセル60mg/m² (day1, 8, 15), カペシタビン2000mg/m² (day1-14) 3週毎であり、用量規制因子は手足症候群、光過敏症、下痢、口内炎、S-GOT上昇であった。パクリタキセル、カペシタビン併用療法は進行再発乳癌に有用と考えられるが国内での併用療法の報告がない。日本でのカペシタビン単剤推奨用量が1650mg/m²/day (day1-21) 4週毎投与であることから、初回投与量をLevel 1:パクリタキセル80mg/m² (day1, 8, 15), カペシタビン800mg/m² (day1-21) 4週毎と設定した臨床第Ⅰ相試験が進められている。

(2) 分子標的治療薬と抗癌剤の併用

最近、分子標的治療薬トラスツズマブやベバシズマブと抗癌剤との併用療法が注目を集めている。とくにこれらの分子標的治療薬と相乗的作用を有する抗癌剤との併用治療では生存期間の延長が得られ、今後ますます重要な治療法となるであろう⁸⁾⁹⁾。

従来、HER2過剰発現乳癌は生存期間が短く、臨床的には悪性度が高いとされていたが、HER2受容体のモノクローナル抗体であるトラスツズマブと抗癌剤の併用により有意に生存期間の延長が見られた。In vitroの実験でトラスツズマブと相乗的に働く抗癌剤としてドセタキセル、カルボプラチンが、一方、相加的に作用するものとしてパクリタキセル、ドキソルビシン、エピルビシンがあげられている。再発後一次治療として、ドセタキセル単剤よりもトラスツズマブ+ドセタキセル群の全生存率、median TTPが有意に良好で、Trastuzumabの併用によりこれら

の値は2倍まで改善した⁹⁾。Bevacizumabはendothelial growth factorに対するモノクローナル抗体である。血管新生は癌の増殖、転移形成に不可欠である。Bevacizumabとカペシタビンとの併用では奏効率と全生存期間で良好な成績を認めている¹⁰⁾。

これまでは、再発乳癌においても奏効率の向上は生存期間の延長につながるとの仮説で化学療法が行われてきた。近年の、タキサン、アロマターゼ阻害剤、トラスツズマブなど抗腫瘍治療薬の出現はこの仮説を証明しつつある。これらの薬剤が使用された過去10年間の再発乳癌患者では明らかに生存期間の延長が報告されている¹¹⁾。とくに、タキサン系薬剤や分子標的治療薬トラスツズマブと化学療法剤との併用療法例で生存期間の延長が報告されている¹²⁻¹⁵⁾。

術後フォローアップをめぐる問題

術後フォローアップの意義は身体的・心理社会的リハビリテーション、治療効果・長期毒性のモニタリング、他臓器癌のスクリーニング、乳癌再発の早期発見にある。

ASCO Guideline (1998 update) によれば、問診/視触診 (3-6ヵ月毎×3年間, 6ヵ月毎×2年間, その後1年毎), 乳房自己検診 (毎月), マンモグラフィ (1年毎, ただし, 温存術後は温存乳房照射終了後6ヶ月目より), 婦人科検診 (1年毎), 患者教育が術後フォローアップの内容として推奨されている。一方, 推奨されない検査として, 無症候性の患者に対する血液・生化学検査, 胸部X線, 骨シンチ, 肝エコー, CTスキャン, 腫瘍マーカー(CA15-3, CEA)がある¹⁶⁾。

画像診断と血液検査による術後フォローアップが術後再発の早期発見から予後の改善, あるいはより高いQuality of lifeをもたらすか否かを検討してみると, 問診・視触診と年1回のマンモグラフィと有症状時に追加の画像診断を行うフォローアップ¹⁷⁾は, 画像診断を用いたintensiveなフォローアップと同等である。また, 腫瘍マーカーは再発を早期に発見できる可能性はあるが, 現時点では, その情報を得ることによるメリットはない。

血液検査, 胸部X線, 肝エコー/CTを無症状の段階で行ったとしても, 再発を早期に発見して治療できるわけではない。また, 骨シンチでは関節炎や圧迫骨折がみつかることもあり, 治療できる骨転移再発がみつかるわけではない¹⁸⁾。現在の腫瘍マーカーは, 再発がないのに異常高値を呈したり, 再発しても正常値のままであったりすることが多い検査である。

現在の再発乳癌に対する薬物治療では数週間~数ヶ月早く癌の再発を発見しても, 治療が得られるわけ

ではない。逆に, 癌の再発に関して不確かな検査は, 不要な心配ばかりを招く可能性も考慮すべきである。

術後フォローアップの目的である身体的・心理社会的リハビリテーション, 治療効果・長期毒性のモニタリング, 他臓器癌のスクリーニングに関しては医師, 理学療法士, 看護師, 臨床心理士などの他職種とのチーム, さらに家庭医との連携が重要である。他臓器癌のスクリーニングや生活習慣病の早期発見には職場・自治体の検診システムの利用も重要である。術後フォローアップの際には患者教育として具体的な情報提供が望ましい。たとえば, 再発の4分の3は診察と診察の間に発見されることから, 乳房自己検診を月に一度は行う習慣をつけていただくよう説明する。とくに, 気をつけるべき症状として, 乳房や胸壁, 体表のしこり, 外傷の既往のない骨の痛み (特に腰, 背骨), 持続する咳, 息切れ, 持続する強い頭痛への注意を促すことが重要である。

終わりに

現時点での, 再発乳癌の根治は困難である。しかし, 予後予測因子, 治療効果因子を考慮しながらの“治療の個別化”行うことにより, 症状の緩和, 病気の進行を遅らせ, QOLの改善あるいは維持と生存期間の延長が可能になりつつある。そのために, 新しい治療法, 治療薬に関する情報に精通することはもちろん, 積極的に臨床研究に参加する姿勢が大切である。

参考文献

- 1) O'Shaughnessy J. : Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer, *The Oncologist*;10 (suppl 3) : 20-29. 2005.
- 2) Chans S, Friedrichs K, Noel D, et al. : Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* ; 8 : 2341-2354. 1999.
- 3) Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P et al. : Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single agent chemotherapy for metastatic breast cancer ; European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* ; 18 : 724-733. 2000.
- 4) Sato N, Sato Y, Saeki T, Sano M. : The cumulative dose of previous treatment dose not relate to efficacy of S-1 in patients with taxane resistant breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 88, suppl. 1, 2004.
- 5) 佐藤信昭, 佐野宗明 : アントラサイクリン系およびタキサン系抗癌剤無効例にS-1単独療法が奏効した進行・再発乳癌の3例 : 癌と化学療法, ;33:137-140. 2006.
- 6) Miles D, von Minckwitz, Seidman AD. : Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *The Oncologist* ; 7 (suppl 6) : 13-16. 2002.
- 7) Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P et al. : Phase

- III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193), *J Clin Oncol* ; 21 : 588-592. 2003.
- 8) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med* ; 344 : 783-792. 2001.
- 9) Marry M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M 77001 study group. *J Clin Oncol* ; 23 : 4265-4274. 2005.
- 10) Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. : Randomized phase III trial of capecitabine compared with Bevacizumab plus capecitabine in patients previously treated metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* ; 23 : 792-799. 2005.
- 11) Chia SK, Speers C, Kang A et al. : The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer in a population based cohort. *Proc Am Soc Clin Oncol* ; 22 : 6. 2003.
- 12) Jones S, Erban J, Overmoyer B, et al. : Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* ; 23 : 5542-5551. 2005.
- 13) O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. : Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer : phase III trial results. *J Clin Oncol* ; 20 : 2812-2823. 2002.
- 14) Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. : Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer : final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* ; 19 : 1707-1715. 2001.
- 15) Nobuaki Sato, Muneaki Sano, Toshio Tabei, Taro Asaga, Jiro Ando, Hirofumi Fujii, Naoto Yamamoto, Masafumi Kurosumi ; Kenichi Inoue, Morihiko Kimura : Combination Docetaxel and Trastuzumab Treatment for Patients with HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer : A Multicentre, Phase-II Study, *Breast Cancer* vol 13, 2006 (in press) .
- 16) Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VG 3rd, Somerfield MR. : American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* . : 17(3) : 1080-2. 1999.
- 17) 島田能史, 佐野宗明, 佐藤信昭, 瀧井康公, 藪崎 裕, 土屋嘉昭, 梨本 篤, 田中乙雄 : スクリーニングマンモグラフィーは異時性対側乳癌の早期発見に有用か? *日臨外会誌* 65(11), 2829-2832, 2004.
- 18) Nobuaki Sato, Masato Hino, Muneaki Sano : Detection of Bone Metastases in Routine Follow-up after Treatment for Primary Breast Cancer, *Breast Cancer* vol10. No. 4 , 335-340, 2003.