

## 臨床トピックス

# 新時代を迎えた乳癌術前薬物療法

増田 慎三\*

### 内容紹介

乳癌は女性がんの中で罹患率は第1位であるが、手術、放射線治療の局所療法に加え、バイオロジーに応じた薬物療法を最適化することで、5年生存率は優に90%を超え、治療成績の向上が得られてきた。さらなる個別化、治療強度を上げることで100%の根治を目指すと同時に、一方で、毒性軽減の視点から不要な治療を省略する工夫も大事である。

このescalationとde-escalationが現在の乳癌研究のkey wordであるが、前者の工夫として、術前薬物療法による治療反応性に応じた治療戦略の開発を目的とした臨床試験が行われてきた。術前薬物療法後の手術標本で、浸潤癌遺残を認めるnon-pCR例では、浸潤癌消失を得たpCR例に比べ、再発リスクが高く予後不良である。術後標準治療に新規の薬剤を追加するアイデアで、HER2陰性乳癌ではカペシタビン、HER2陽性乳癌ではトラスツズマブエムタンシン(T-DM1)の予後改善効果が証明されている。

かつては、手術と周術期化学療法の順序は生存予後には影響しないことから深く議論はされなかった。しかし、このようにresidual disease-guided approachによる個別化治療が注目され、少なく

とも周術期に化学療法を基盤とした治療を必須とする場合には、術前薬物療法として、全身治療を手術よりも先行することが必須であり、乳癌初期治療は新たな時代を迎えた。

### はじめに

乳癌は、女性が罹患する癌の中では約21%を占め、最も多く、近年増加傾向にある。国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」や日本乳癌学会NCD (National Clinical Database) 登録情報によると、年間10万人弱の新規発症を認める。40～60歳代の壮年期、またAYA (Adolescent and Young Adult: 思春期・若年成人) 世代の発症も多い年齢分布が特徴であるが、一方、5年生存率は90%を超え、過去15年間に約7ポイントの改善が見られる。その背景には、マンモグラフィ検診や自己検診啓発による早期発見の効果もあるが、乳癌のバイオロジーの理解と全身治療である薬物療法の進歩が大きいと考えられる。

手術や放射線治療で、局所のコントロールを図ることはもちろん重要であるが、浸潤癌の場合、比較的早期の段階から全身転移を生じやすい、いわゆる全身病の性格を有し<sup>1)</sup>、エストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプター発現状況、つまりホルモン感受性とHER2発現の有無によるバイオロジーに応じた薬物療法の適応が重要となる(図1)。

図1に示す乳癌診断から、初期治療、follow-upと長く続く患者との付き合いの中で、本稿では周術期薬物療法として、術前薬物療法の意義について、これまでの研究成果と最新知見を紹介する。

—Key words—  
乳癌、術前薬物療法、個別化治療、residual disease-guided approach

\* Norikazu Masuda: 名古屋大学大学院医学系研究科  
病態外科学講座乳癌・内分泌外科学

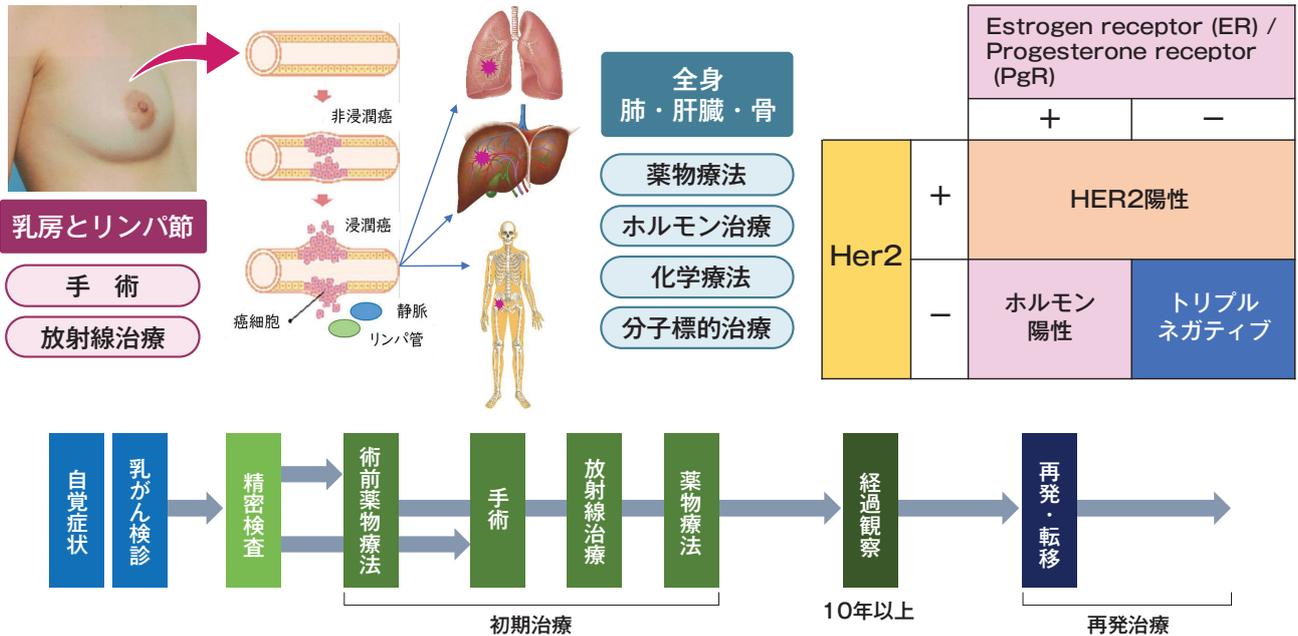


図1 乳癌の分類：非浸潤癌と浸潤癌，バイオロジー，乳癌診療の流れ

乳癌は原則乳管内に存在する非浸潤癌の状態であれば、全身転移の可能性はほぼゼロであるが、浸潤癌に進展すると比較的全身転移をきたしやすい全身病の性格を有する。女性ホルモン受容体(ER/PgR)とHER2の発現状況により、バイオロジーが分類され、それぞれに最適な全身療法が適応される。乳癌診療の流れを示す。

### I. 術前薬物療法の導入

従来は、局所進行乳癌(cT3-4, N2 など)に対し、根治切除を確実に目指す down staging 目的で行われてきた術前化学療法であるが(T：原発腫瘍の大きさ, N：所属リンパ節転移), まず, NSABP-B18, B27 試験から、術後化学療法と同等の生存率が得られることが示された<sup>2)</sup>。2000 年前後から、手術不能乳癌だけではなく、術後に化学療法が必須と考えられる進行度(T2 以上, もしくは N1 以上)の場合には術前化学療法の適応が広まってきた。術前化学療法と術後化学療法を比較したランダム化比較試験のメタアナリシスが EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) から報告され、乳房温存率の向上の意義が示された<sup>3)</sup>。同様に、腋窩リンパ節転移が消失すれば、腋窩郭清術の軽減により、術後上肢浮腫などの後遺障害を避け得ることも術前治療の意義と期待される。

また、NSABP-B-18, B-27 試験など術前化学療法の後解析から、原発巣および腋窩リンパ節

で病理学的完全奏効 (pathological complete response : pCR) が得られた場合、予後良好である。一方、浸潤癌遺残を認める non-pCR 群では、術後の再発リスクが高いことも示された<sup>4)</sup>。

術後再発抑制という周術期薬物療法の本来の目的を鑑みると、術後化学療法で推奨されるレジメンと同じものを術前化学療法に使用するのが原則である。周術期化学療法として、CMF (シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル)療法からアントラサイクリン系、そしてアントラサイクリン系とタキサン系抗がん剤の逐次療法(A-T療法)と開発が進められたが、EBCTCGメタアナリシスから、2系統を用いるA-T療法が標準とされる<sup>5)</sup>。

### II. 日本における術前薬物療法の進歩

JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) では、海外標準治療である A-T 療法の導入と術前薬物療法概念の浸透を目指し、2001 年から、JBCRG-01 (術前 FEC100-ドセタキセル 75 療法 の計 8 サイクル)の前向き臨床研究を実施した(図

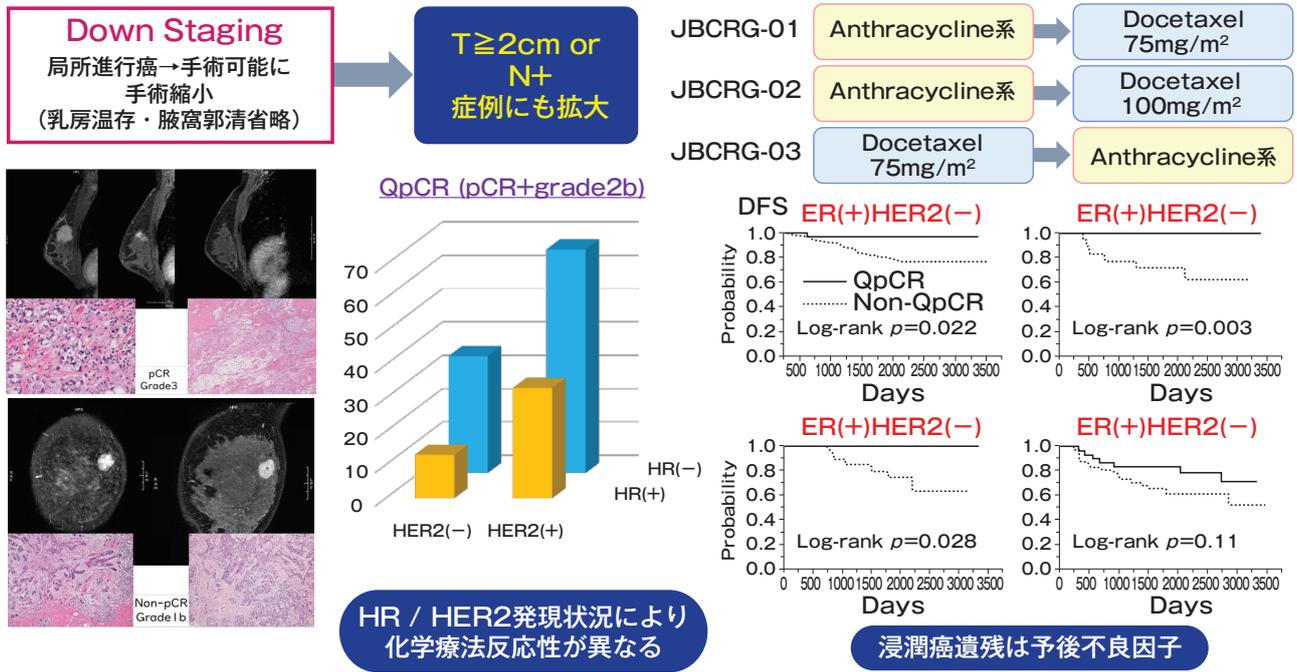


図2 JBCRGによる術前化学療法の黎明期

局所進行乳癌の down staging を目的とした術前化学療法は、2cm 以上もしくは腋窩リンパ節転移を有する手術可能乳癌にも適応拡大され、そのレジメンは2つの key drug であるアントラサイクリン系とタキサン系の逐次療法を基本とする。バイオロジーにより、化学療法反応性が異なること、浸潤癌遺残は予後不良因子であることが確認された。

2)。従来の局所進行乳癌に対する術前治療ではなく、根治切除可能な早期がん、T $\geq$ 2cm もしくは N+ にも対象を拡大することで、ホルモン感受性や HER2 発現により個々の患者の薬剤感受性が異なることを把握、また同時に、pCR の指標が術後予後予測に役立つことを確認した<sup>6)</sup>。図2に示す QpCR (quasi-pCR) の指標は JBCRG オリジナルであるが、浸潤癌完全消失に加え、高度な変化を伴うわずかな癌巢の散在性遺残 (Grade2b の治療効果：乳癌取り扱い規約 18 版) を含めたものである。

ホルモン感受性や HER2 発現により薬剤感受性が異なることから、そのサブタイプ別に術前治療レジメンの開発が必然と考えられた。エストロゲン受容体 (ER) 陽性 HER2 陰性乳癌を対象とした JBCRG-09 試験では、タキサン系治療を TC 療法 (ドセタキセル+シクロホスファミド) に置き換えることにより、アントラサイクリン系—TC 療法と同じ 6 サイクルの TC 療法とでは pCR 率が

同等であること、また 5 年長期予後も同等であることから、アントラサイクリン系省略の可能性を示した<sup>7)</sup>。アントラサイクリン系は、頻度は少ないものの長期晩期毒性として心不全のリスクを有し、可能な限り避けたい薬剤である。

HER2 陽性乳癌には、わが国では 2008 年に周術期療法としてトラスツズマブが承認され、その治療成績は大きく改善した。タキサン系抗がん剤と抗 HER2 療法 (トラスツズマブ、ペルツズマブ) の同時併用とそれに続く抗 HER2 療法の 1 年間投与が標準である。本稿では詳細は省略するが、抗 HER2 療法の導入により、高確率で pCR が得られること、良好な予後が得られることは、JBCRG でも 10, 16, 20 試験を通してエビデンスを発信している。

### Ⅲ. 浸潤癌遺残を認める non-pCR に対する工夫

術前薬物療法を施行しても、浸潤癌遺残 (non-

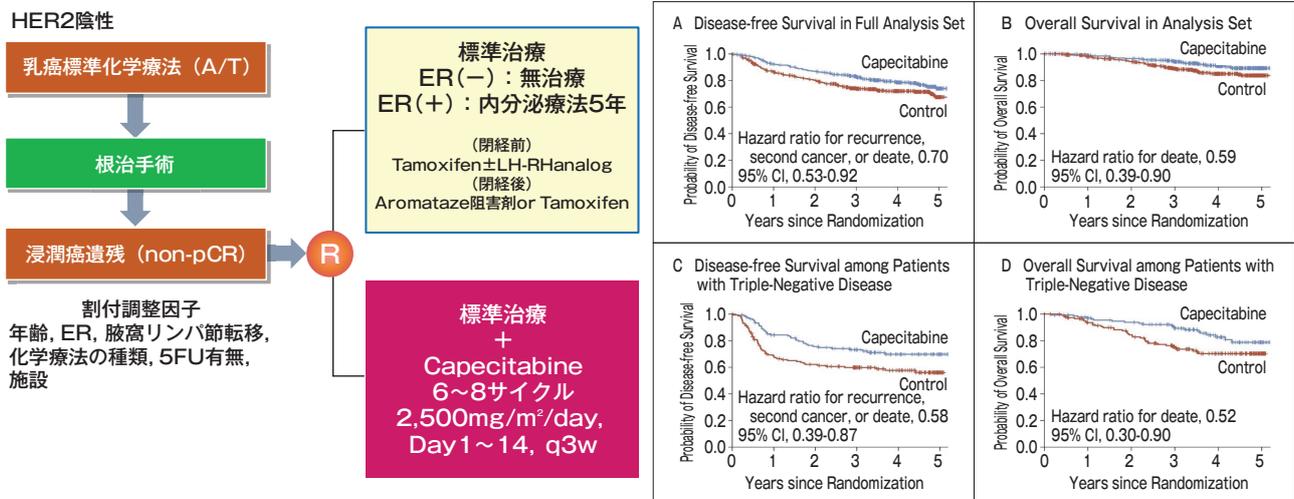


図3 術前化学療法で浸潤癌遺残(non-pCR)例に対するカペシタビン追加効果を検証した

JBCRG-04 (CREATE-X) 試験。試験デザインと DFS/OS を示す。特にトリプルネガティブ乳癌(C, D)において、カペシタビンの追加により再発抑制と全生存率の改善が得られた。

pCR)を認めた場合、高い再発リスクを有するため、それを軽減し、より根治を目指す工夫として2つのアプローチが考慮される。一つは、術前治療に新規薬剤を追加併用して、より高いpCRを求める方法であり、もう一つは、術後に標準治療に加え、新規の薬剤を追加する方法である。乳癌では、アントラサイクリン系とタキサン系抗がん剤がkey drugであるが、それらと作用機序の異なる薬剤として、経口FU系抗がん剤であるカペシタビン(ゼロータ<sup>®</sup>)が着目された。進行再発乳癌治療で、タキサン系抗がん剤であるドセタキセルにカペシタビンを併用することで奏効率や病状安定期間が延長したことから、前者の検証試験として、アントラサイクリン系で術前治療4サイクル後、ドセタキセル単独群とドセタキセル+カペシタビン併用群を比較するランダム化試験(OOTR-N003試験)が実施された。しかし、術前治療のセッティングでは、pCR率および予後の有意な改善は得られなかった<sup>8)</sup>。術前治療においてpCRを得るには早期レスポンスが重要との経験と報告から、治療レジメの順序が逆(評価したいレジメを先行)であれば、また違った結果が得られた可能性もある。

一方、術後に、non-pCRの患者に限定して、カペシタビンを追加する工夫として、JBCRG-04

(CREATE-X) 試験が遂行された(図3)。HER2陰性乳癌を対象とし、術前にすでにアントラサイクリン系とタキサン系抗がん剤を使用済であるので、術後標準治療は、HR(ホルモン受容体)陽性の場合は内分泌療法5年間、HR陰性の場合は無治療で経過観察であるが、試験治療として、その標準治療にカペシタビンを6カ月間追加する効果を検証した<sup>9)</sup>。図3に示すように、カペシタビン追加群で無病生存率(DFS)を有意に改善すること、5年DFSでは、ハザード0.70で65%の改善、また、生存期間も有意に延長することが証明された。特に殺細胞性抗がん剤のみに治療法が限定されるトリプルネガティブ乳癌でカペシタビンの追加効果は顕著であった。この成果は、NCCNガイドラインに標準治療として速やかに掲載され、その後のGlobal臨床研究の試験デザインでも標準アームにカペシタビンが採択されるインパクトを与えた。

#### IV. 術前薬物療法の遺残癌細胞の有無に応じた治療戦略

上述のCREATE-X試験は、術前治療の薬剤反応性をベースとして、その後の治療を個別化する工夫の第1報としても注目された。治療の強度を上げる必要のある患者群を、“術前薬物療法”を用

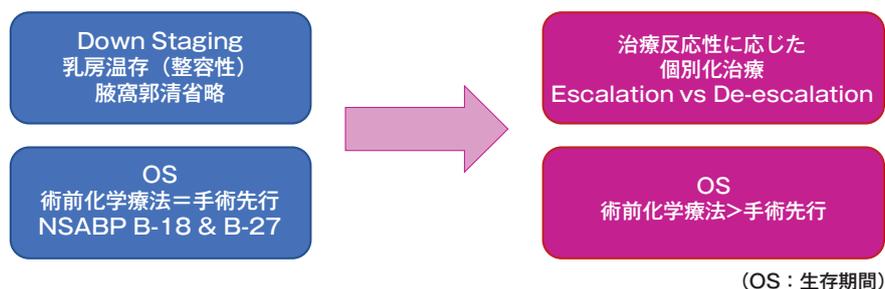


図4 術前薬物療法のパラダイムシフト

NSABP-B18 試験や B27 試験では、術前化学療法と、手術先行で術後化学療法を施行する場合とで生存予後に影響しないことから、Down staging を主目的として術前化学療法が適応されてきた。その治療反応性に応じた個別化治療を適応する工夫により、予後改善が証明されたことから、術前化学療法の意義が高まり、乳癌診療に大きなパラダイムシフトが生じている。

いて抽出(enrich)すること、従来の down staging という目的に加えて、新たな臨床的意義が見出された。

HER2 陽性乳癌では、標準的な周術期治療は、タキサン系抗がん剤+トラスツズマブ+ペルツズマブ、もしくはそれにアントラサイクリン系レジメンを逐次追加する方法であり、約半数の症例で pCR を得ることができる。HER2 陽性乳癌で non-pCR の症例には、トラスツズマブの代わりに「T-DM1 (カドサイラ<sup>®</sup>)」を 14 回(約 1 年)適用することで、再発リスクを半減でき (HR=0.50)、2020 年にわが国でも保険適用になった (KATHERINE 試験)<sup>10)</sup>。BRCA 陽性乳癌においても、アントラサイクリン系およびタキサン系抗がん剤で術前治療を施行し、non-pCR 患者に PARP 阻害剤であるオラパリブ(リムパーザ<sup>®</sup>)の追加効果が証明され<sup>11)</sup>、2022 年中にはわが国でも保険適用拡大される見込みである。

予後不良群には、上述のようにカペシタビン、T-DM1 (カドサイラ<sup>®</sup>)、オラパリブなどの新規薬剤を追加する工夫が成功したが、一方、術前治療で pCR が得られた場合には、再発リスクが非常に少なく予後良好であることから、術後治療を軽減する de-escalation の工夫も考案される。究極の de-escalation として、HER2 陽性乳癌で薬物療法抗感受性例には、手術を回避するアイデアも前向き試験 (JCOG1806) で臨床研究が進行中である。

## おわりに

長年、術前薬物療法により予後は変わらず、乳房温存手術など局所療法の軽減による QOL 改善が主目的とされてきた。しかし、術前薬物療法の治療反応性に応じた治療戦略の工夫、つまり、Residual disease-guided approach の適応により、予後不良群の改善が得られることから、周術期薬物療法は、“術後から術前”への大きなパラダイムシフトが生じた(図4)。つまり、術前薬物療法が乳癌個別化治療の実践の礎として標準化されたとと言える。術前薬物療法を適切に適応するためには、最初の病理診断や画像診断によるバイオロジー評価、進行度や癌巣の広がり評価など多角面の協働も必須であり、その精度管理も高いレベルで求められていることは言うまでもない。

## 利益相反

筆者は中外製薬、アストラゼネカ、ファイザー、イーライリリーから講演料などの謝金を受領している。また、中外製薬、アストラゼネカ、ファイザー製薬、イーライリリー、第一三共、MSD、サノフィ、エーザイ、協和キリン、ノバルティスから研究費(施設)を得ている。

## 文献

- 1) Fisher B, et al: Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total

- mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 674-681.
- 2) Wolmark N, et al : Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer : nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001 ; 30 : 96-102.
  - 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) : Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer : meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 27-39.
  - 4) Rastogi P, et al : Preoperative chemotherapy : updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 778-785.
  - 5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) : Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012 ; 379 : 432-444.
  - 6) Kuroi K, et al : Comparison of different definitions of pathologic complete response in operable breast cancer : a pooled analysis of three prospective neoadjuvant studies of JBCRG. *Breast Cancer* 2015 ; 22 : 586-595.
  - 7) Ishiguro H, et al : A randomized study comparing docetaxel/cyclophosphamide (TC) , 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) followed by TC, and TC followed by FEC for patients with hormone receptor-positive HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020 ; 180 : 715-724.
  - 8) Ohno S, et al : Randomized trial of preoperative docetaxel with or without capecitabine after 4 cycles of 5-fluorouracil- epirubicin- cyclophosphamide (FEC) in early-stage breast cancer : exploratory analyses identify Ki67 as a predictive biomarker for response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013 ; 142 : 69-80.
  - 9) Masuda N, et al : Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 2147-2159.
  - 10) von Minckwitz G, et al : Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 617-628.
  - 11) Tutt ANJ, et al : Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021 ; 384 : 2394-2405.