

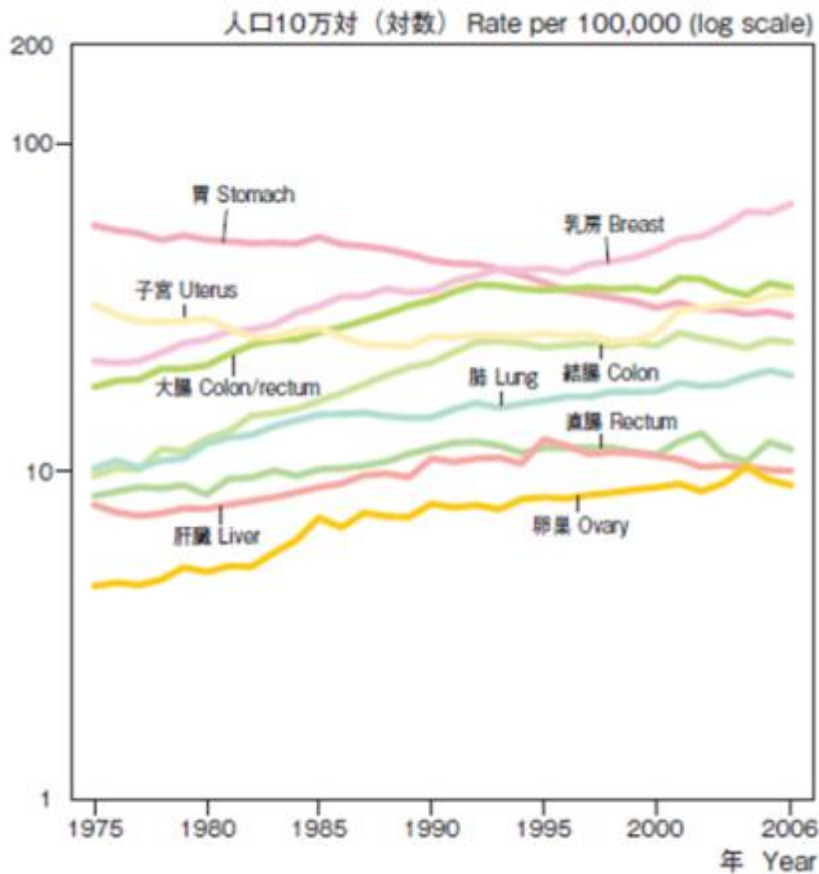
乳癌薬物療法の昔と今

～今までの治療から現在の治療について～

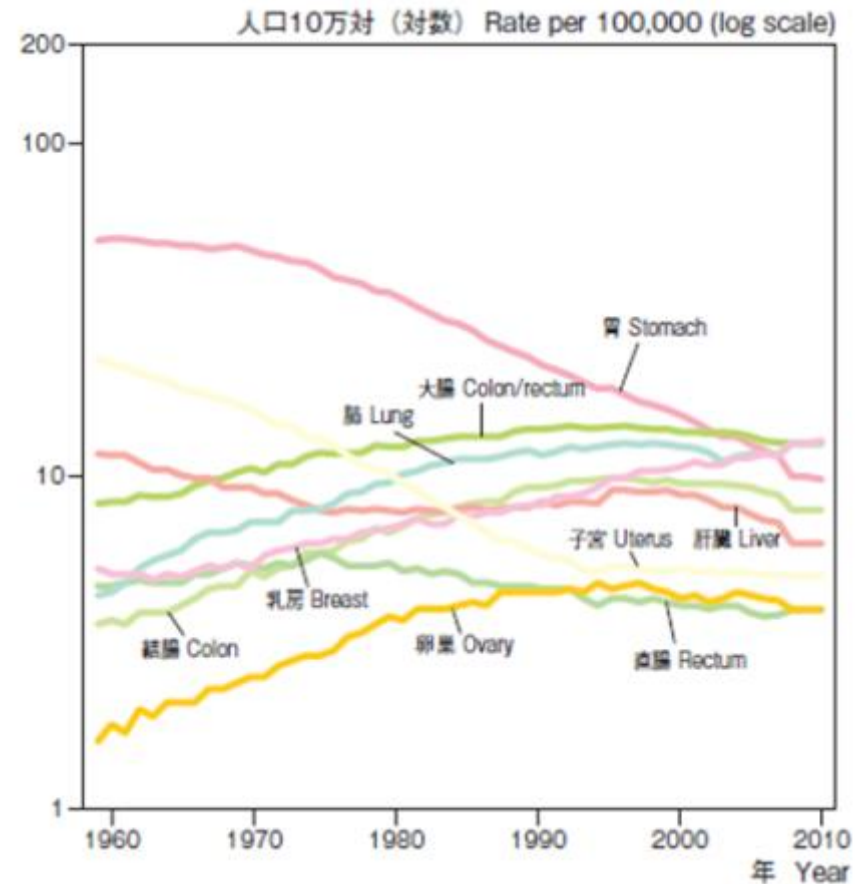
京都大学探索臨床腫瘍学講座特定助教
森由希子

女性におけるがんの疫学

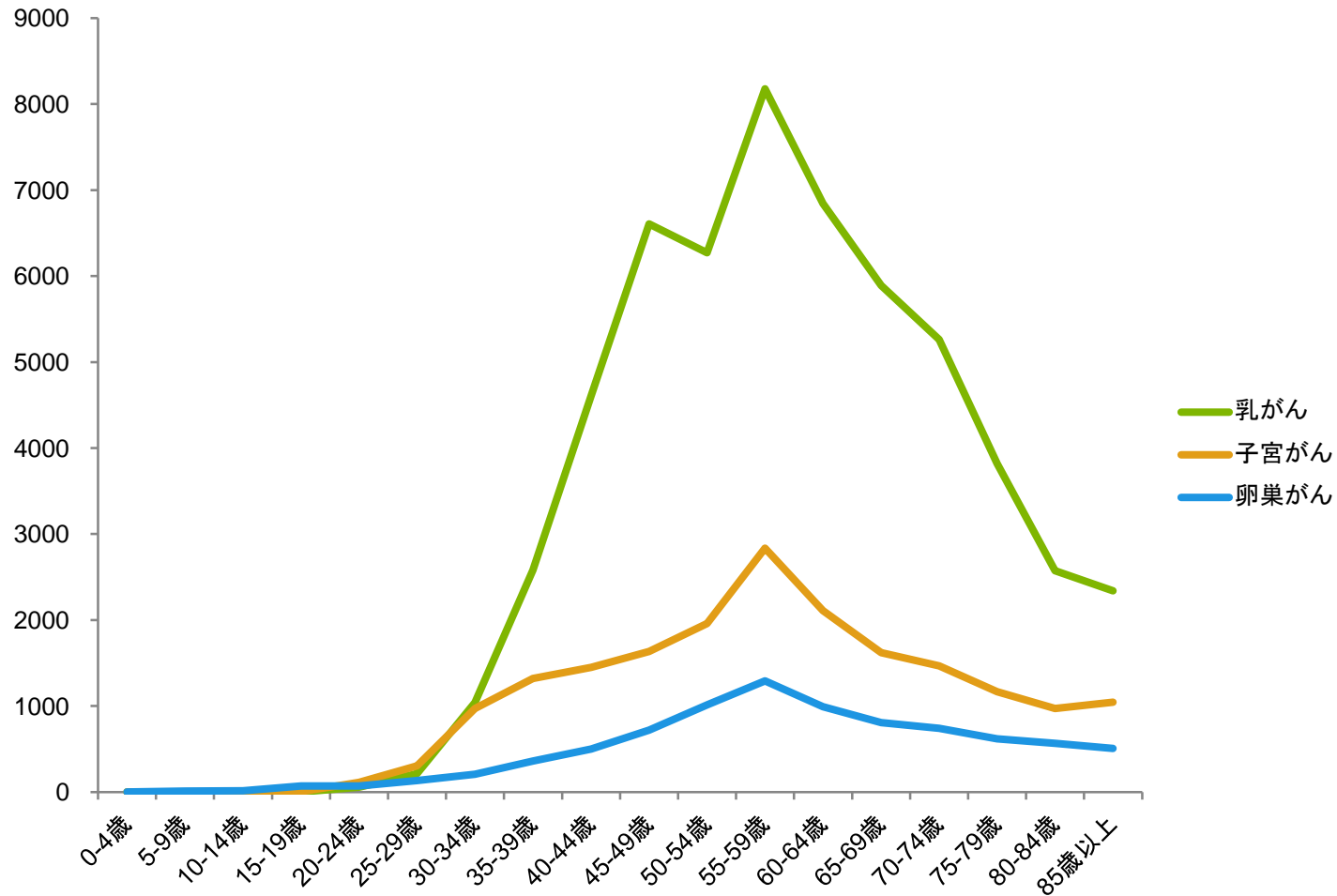
部位別癌年齢調整罹患率



部位別癌年齢調整死亡率

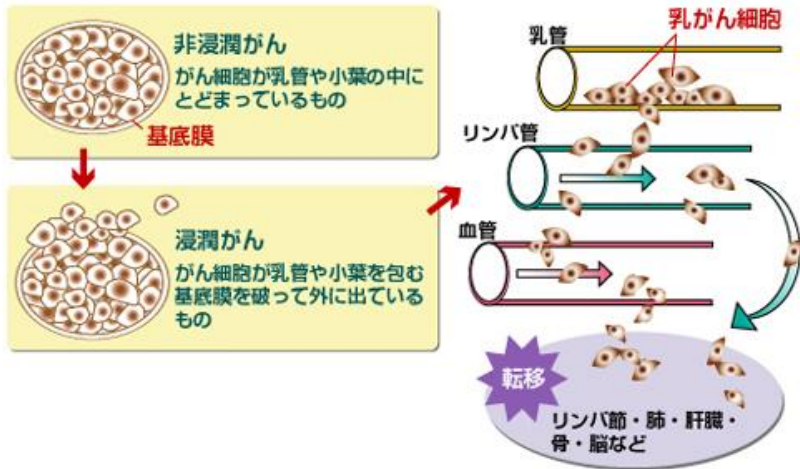
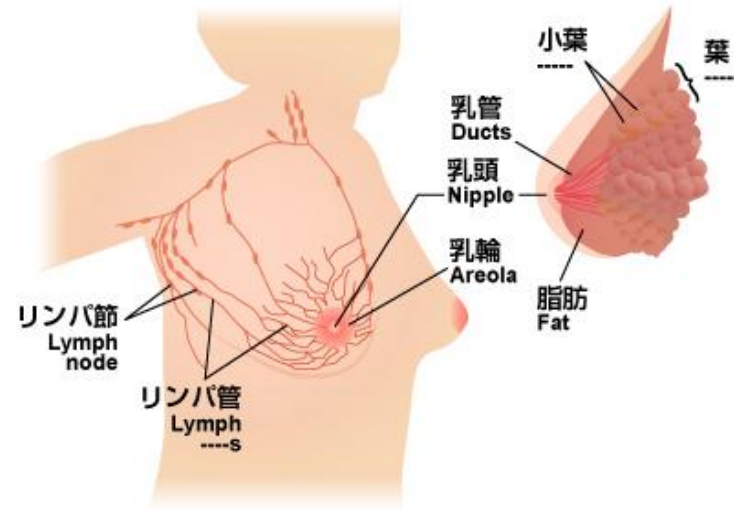


年代別乳がん罹患数(2007年)



乳がんとは・・・

乳がんとは乳腺（乳管や小葉など）にできる悪性腫瘍を指します。



非浸潤がん→局所の病気

浸潤がん→全身の病気

治療の目的

初期治療（乳がんの診断がついた後最初に行う治療）

「がんを完全に治すこと。」

転移再発の治療

「病気の進行を遅らせ症状を和らげること」

乳がんの治療法

乳がんの治療法は手術・放射線治療・薬物療法の3本の柱からなる。

手術・・・ 乳房に対する手術

リンパ節に対する手術

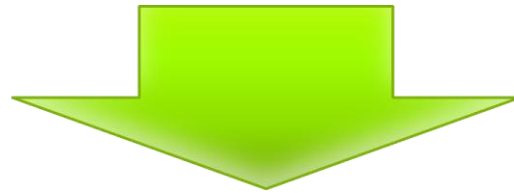
放射線治療・・・乳房に対する放射線治療

リンパ節に対する放射線治療

局所療法

薬物療法・・・抗がん薬・ホルモン剤・分子標的薬

なぜ全身に対する治療をするのか



微小転移に対する治療

微小転移とは？

- ・診断の時点ですでに存在している小さな転移
- ・画像検査(レントゲン・CT・MRI・PET等)を含めいかなる検査でも存在が同定できない。
- ・微小転移が数年から数十年かけて顕在化する。



微小転移のある可能性が高い乳がんを
見分けることが重要

微小転移(転移・再発)の 可能性を予測する

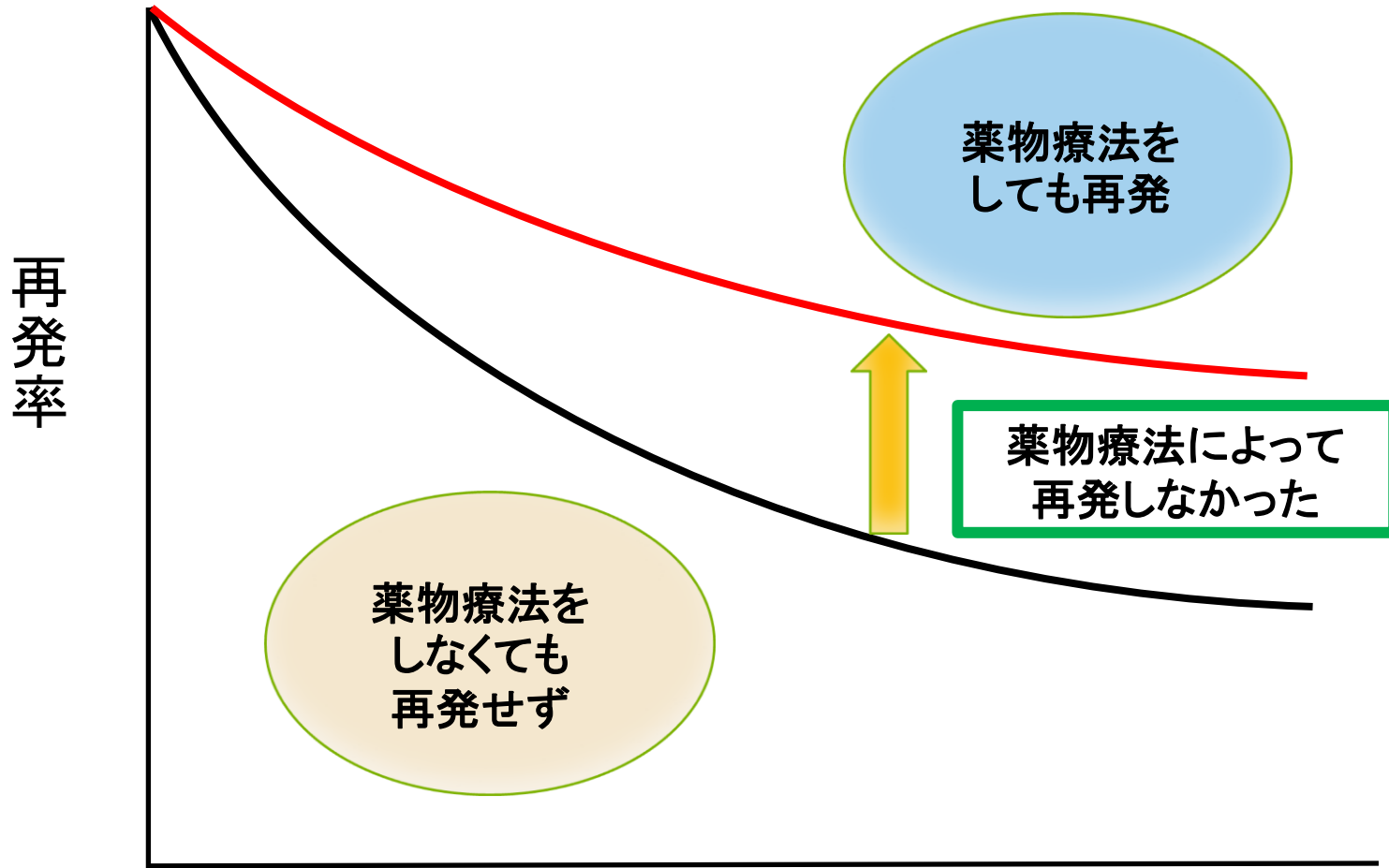
微小転移の可能性を予測する因子

微小転移の可能性	大	小
組織学的グレード	高い	低い
大きさ	大きい	小さい
リンパ節転移	あり	なし
増殖	高い	低い
ホルモン受容体	陰性	陽性
HER2	陽性	陰性

術後補助化学療法の目的

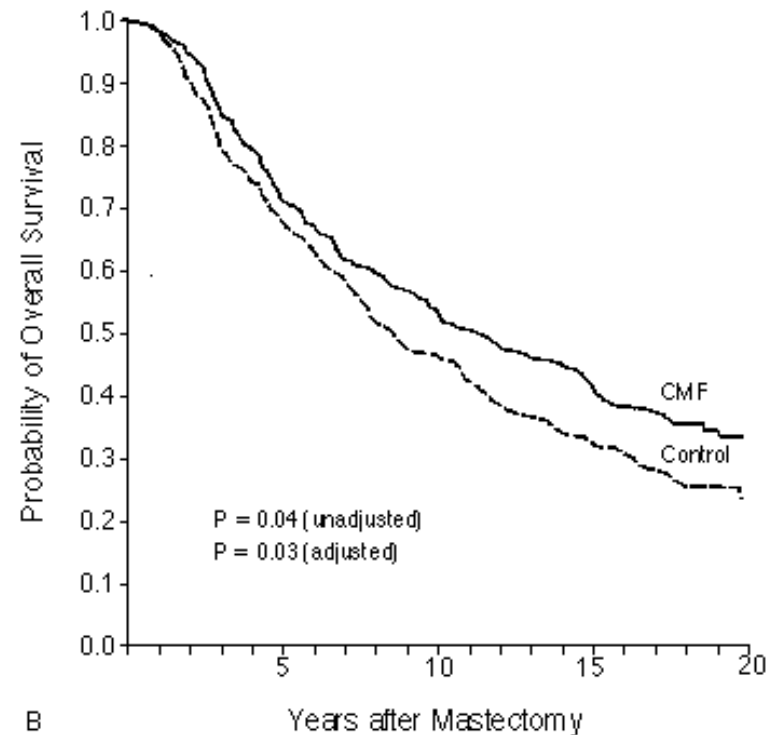
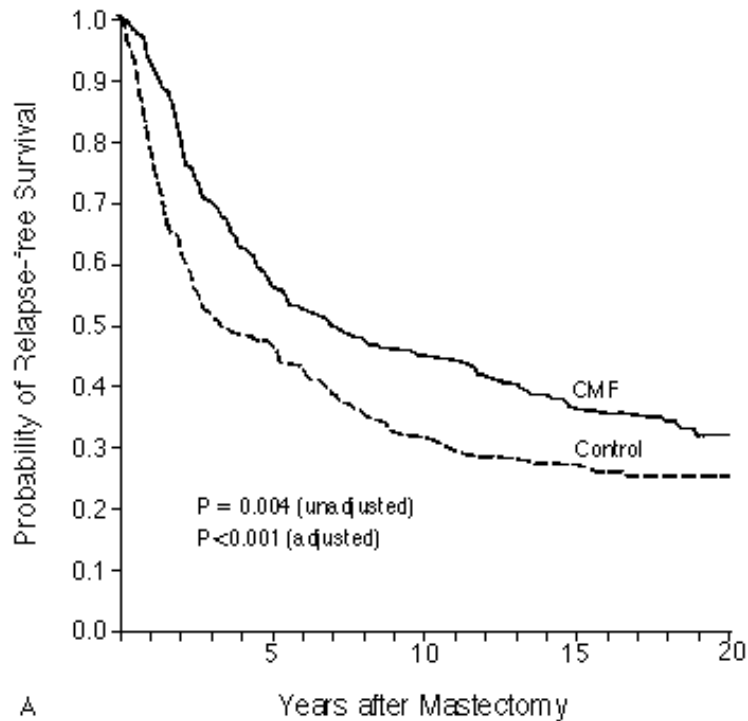
- ・遠隔臓器の微小転移を制御し、遠隔再発の減少、生存率の改善を期待する。
- ・手術のみで根治が得られる症例もあることから過剰な薬物療法は避けなければならない。
⇒手術標本による病理組織学的診断により治療反応性や再発リスクを評価し治療を選択。

術後補助療法の効果とは？



Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up.

Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C.
Division of Medical Oncology, Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy.



乳癌術後補助化学療法の変遷



- 1970 手術 vs. 術後L-PAM
手術 vs. 術後CMF(12コース)
- 1975
CMF(12コース) vs. CMF(6コース)
- 1980
- 1985 CMF vs. AC
- 1990
AC(4コース) vs. AC(4コース)⇒paclitaxel
- 1995 CMF(6コース) vs. UFT(2years)
AC⇒paclitaxel vs. AC⇒paclitaxel(Dose Dence)
AC⇒paclitaxel vs. AC⇒docetaxel
- 2000 FAC(6コース) vs. TAC(6コース)
FEC(6コース) vs. FEC(3コース)⇒docetaxel(3コース)
AC(4コース) vs. TC(4コース)

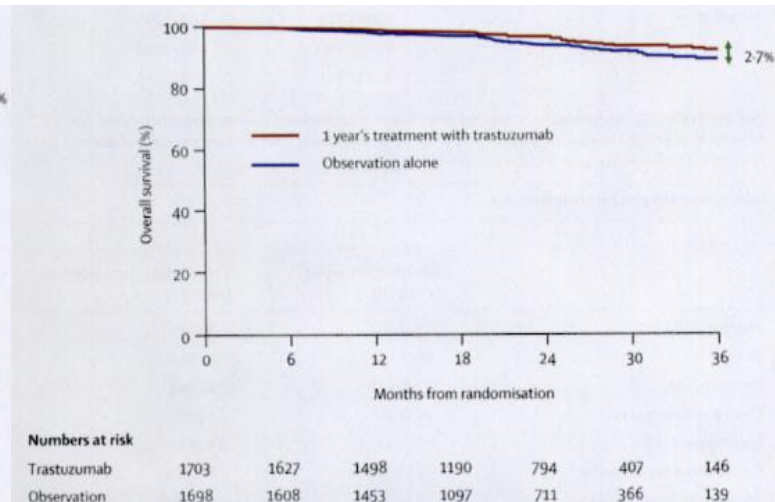
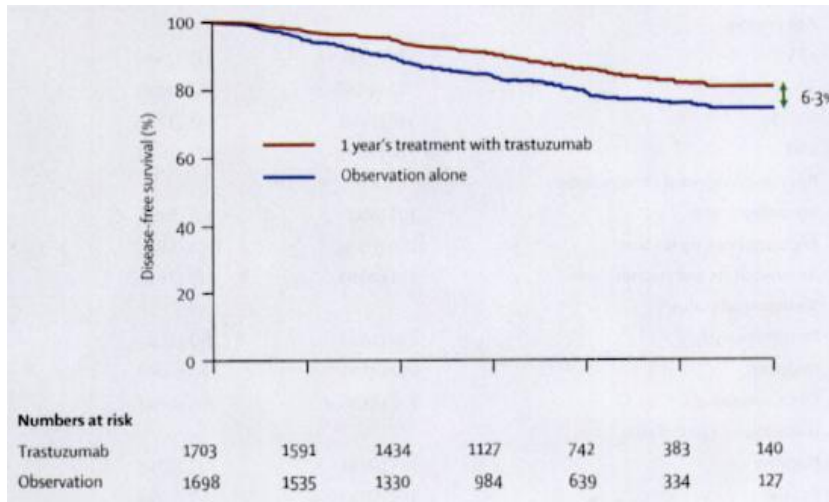
初期治療における主な併用化学療法

治療法	治療薬	治療間隔	術後サイクル数
CMF	シクロホスファミド	4週毎	6回
	メトトレキサート		
	フルオロウラシル		
AC	ドキソルビシン		
	シクロホスファミド		
EC	エピルビシン	3週毎	4回
	シクロホスファミド		
CAF	フルオロウラシル	3週毎	6回
	ドキソルビシン		
	シクロホスファミド		
FEC	フルオロウラシル	3週毎	6回
	エピルビシン		
	シクロホスファミド		
TAC	ドセタキセル	3週毎	
	ドキソルビシン		
	シクロホスファミド		
TC	ドセタキセル	3週毎	4回
	シクロホスファミド		
	3週毎 ドセタキセル	3週毎	4回
	Weekly パクリタキセル	毎週	12回
	Weekly トラスツズマブ	毎週	52回
	3週毎 トラスツズマブ	3週毎	18回

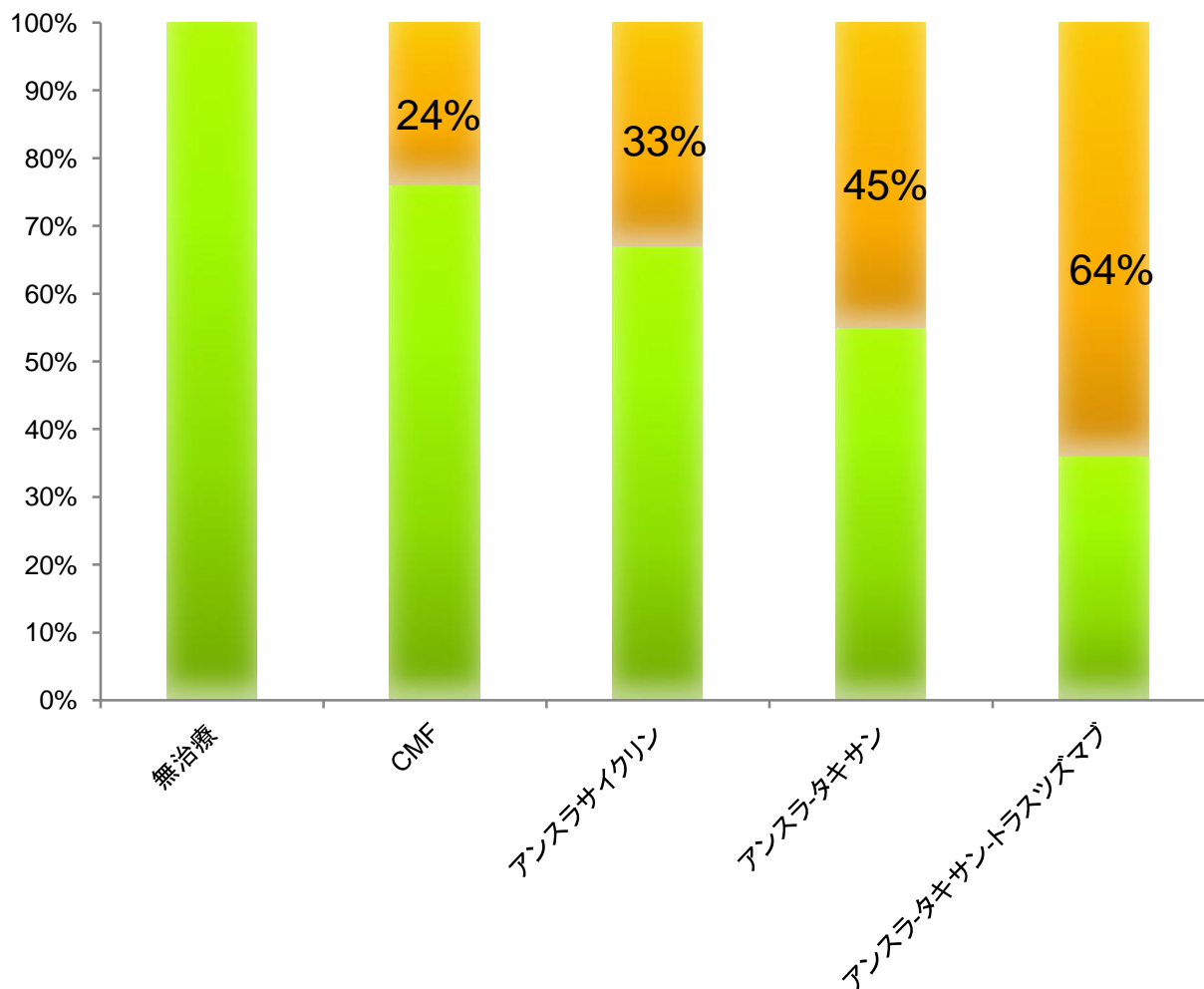
補助化学療法におけるハーセプチン

2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial

Ian Smith, Marion Procter, Richard D Gelber, Sébastien Guillaume, Andrea Feyereislova, Mitch Dowsett, Aron Goldhirsch, Michael Untch, Gabriella Mariani, Jose Baselga, Manfred Kaufmann, David Cameron, Richard Bell, Jonas Bergh, Robert Coleman, Andrew Wardley, Nadia Harbeck, Roberto I Lopez, Peter Mallmann, Karen Gelmon, Nicholas Wilcken, Erik Wist, Pedro Sánchez Rovira, Martine J Piccart-Gebhart, for the HERA study team



再発をどれくらい押さえられるのか



術前補助化学療法



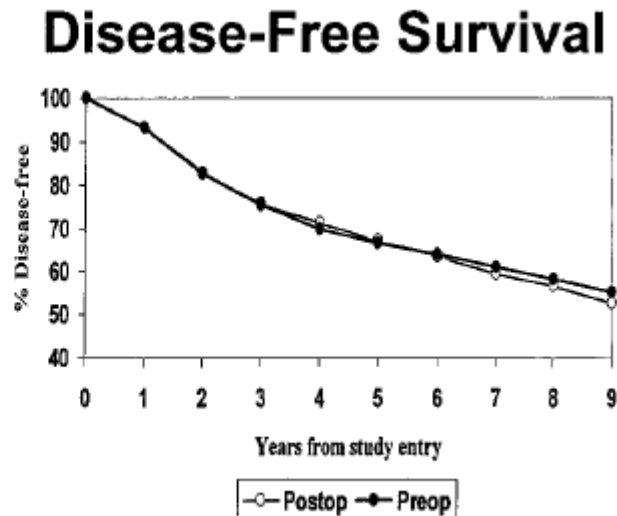
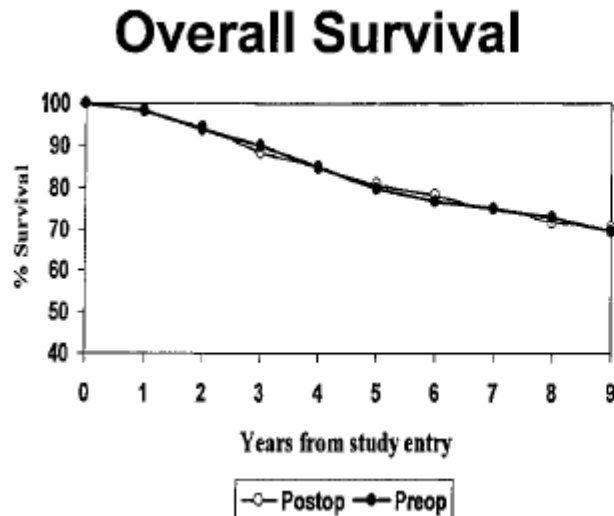
- ・乳癌における術前化学療法は主に手術不能局所進行乳癌および炎症性乳癌に対して行われてきた。
- ・乳房温存手術が困難である手術可能浸潤性乳癌も患者が乳房温存手術を希望している場合は術前化学療法の相対的適応となる。
- ・術前化学療法を行う際には必ず組織診を行い浸潤性乳癌であることを確認することが必須。

術前か術後か・・・。

Preoperative Chemotherapy in Patients With Operable Breast Cancer: Nine-Year Results From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18

Norman Wolmark, Jiping Wang, Eleftherios Mamounas, John Bryant, Bernard Fisher

術前化学療法と術後化学療法の効果と比較した試験



生存期間・
無再発生存
期間ともに
有意差なし

術前補助化学療法の特長

- ・乳房温存率の向上
- ・効果判定が出来ることから薬剤感受性試験
- ・全身の微小転移の感受性を代用するモニター
- ・生物学的因子と治療効果の相関を研究することで将来的に治療の個別化に役立つ因子を見つける。

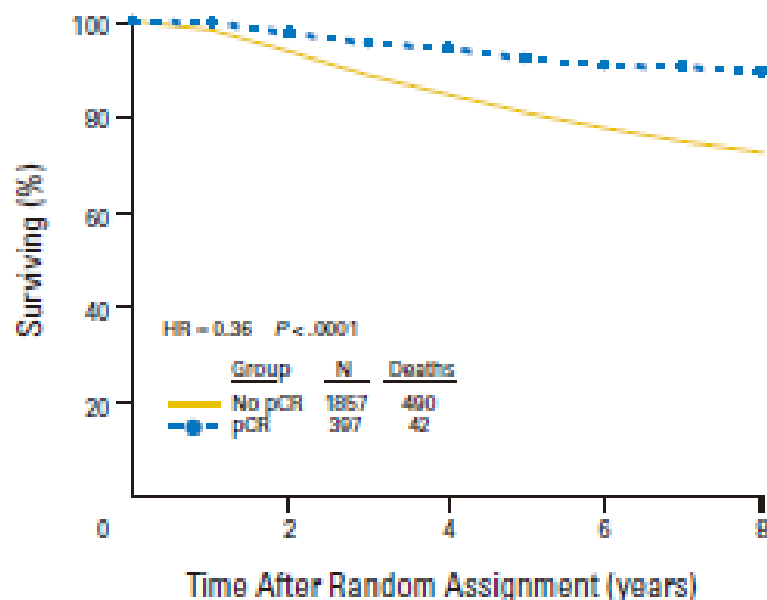
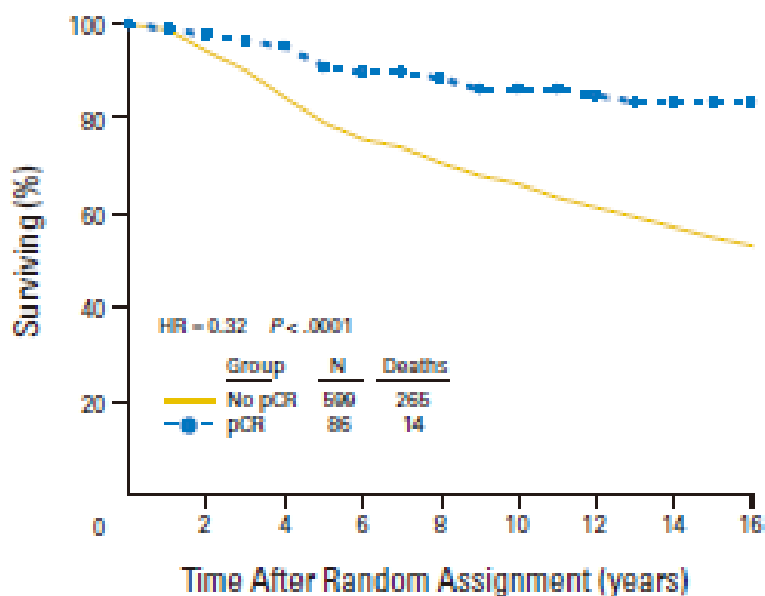
術前化学療法と比較試験



NSABP B27	2,411	AC×4
		AC×4→Doc×4
Von Minckwitz	913	AT×4 q2w
		AC×4→Doc×4
Untch	475	ET×4
		Epix3→Tax×3 q2w
Von Minckwitz	248	AT×4 q2w
		AT×4 q2w + TAM
Penault-Llorca	200	AC
		AT
Buzdar	174	FAC×4
		Tax×4
Smith	104	CVAP×8
		CVAP×4→Doc×4

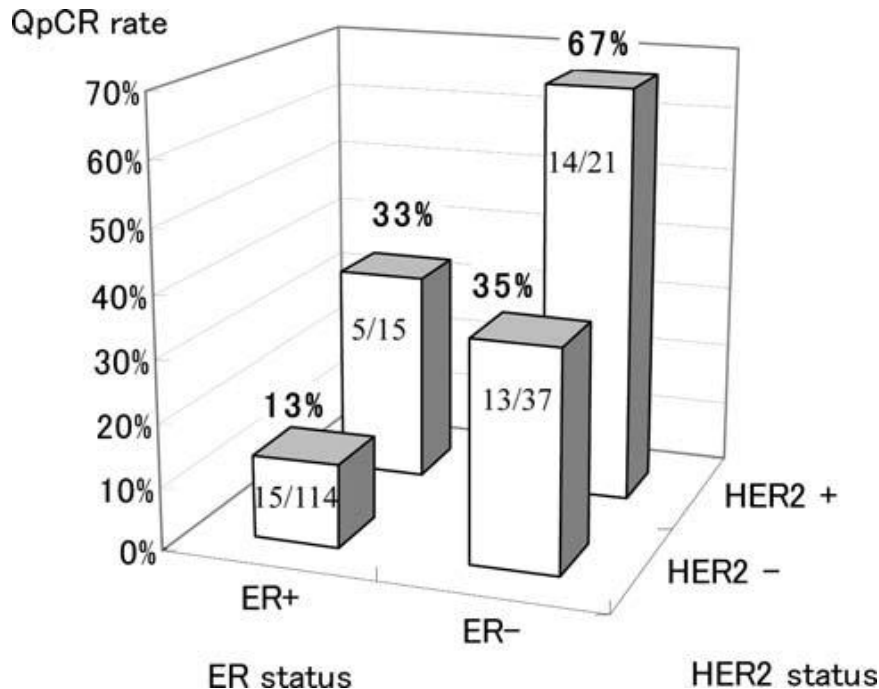
Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27

Priya Rastogi, Stewart J. Anderson, Harry D. Bear, Charles E. Geyer, Morton S. Kahlenberg, André Robidoux, Richard G. Margoese, James L. Hoehn, Victor G. Vogel, Shaker R. Dakhil, Deimante Tamkus, Karen M. King, Eduardo R. Pajon, Mary Johanna Wright, Jean Robert, Soonmyung Paik, Eleftherios P. Mamounas, and Norman Wolmark



Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival

Masakazu Toi, Seigo Nakamura, Katsumasa Kuroi, Hiroji Iwata, Shinji Ohno, Norikazu Masuda, Mikihiro Kusama, Kosuke Yamazaki, Kazuhumi Hisamatsu, Yasuyuki Sato, Masahiro Kashiwaba, Hiroshi Kaise, Masafumi Kurosumi, Hitoshi Tsuda, Futoshi Akiyama, Yasuo Ohashi, Yuichi Takatsuka, for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)



エストロゲン受容体 (ER) と HER2 受容体に対する感受性の違いにより、得られる病理学的完全奏効率が異なる。

治療の目的

初期治療（乳がんの診断がついた後最初に行う治療）

「がんを完全に治すこと。」

転移再発の治療

「病気の進行を遅らせ症状を和らげること」

約14000人/年の方が再発

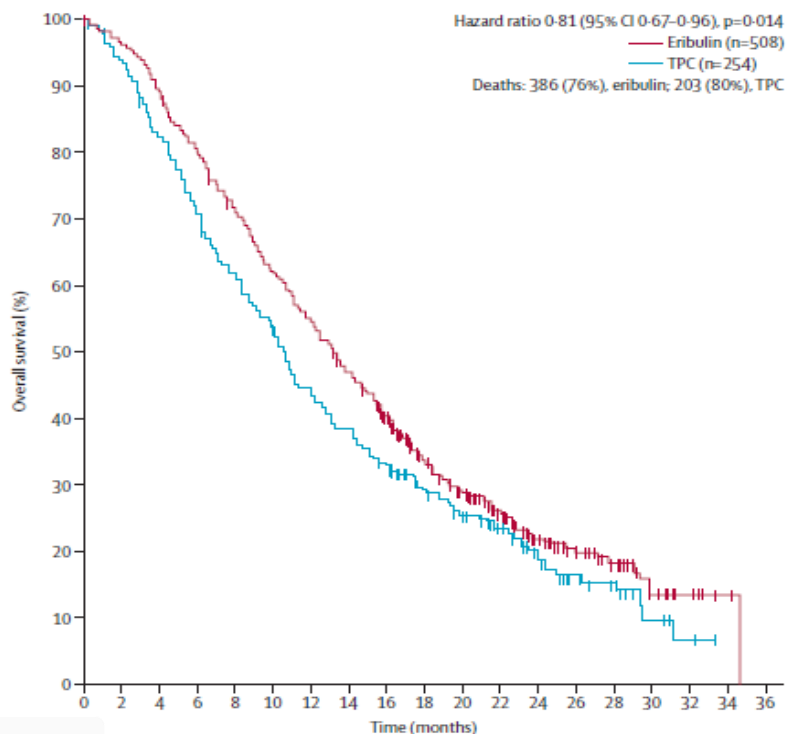
再発・転移に対する治療

1. 治療の目標は、症状の緩和、QOL向上、延命である。
2. 全身疾患なので、可能な限り全身治療を選択する。
3. 局所の症状コントロールが必要な場合には、手術、放射線照射などの局所治療を追加する。
4. 骨転移で骨折の危険がある場合や骨折を起こした場合、疼痛を伴う場合は、骨転移に対する局所治療を行う。
5. 抗がん剤の選択はタキサン系薬剤、アンスラサイクリン含有レジメン、エリブリン、ナベルビン、経口フッ化ピリミジン剤、ジェムザールなどを順番に選択する。

新規抗がん薬: エリブリン

Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study

Javier Cortes, Joyce O'Shaughnessy, David Loesch, Joanne L Blum, Linda TVahdat, Katarina Petrakova, Philippe Chollet, Alexey Manikas, Veronique Diéras, Thierry Delozier, Vladimir Vladimirov, Fatima Cardoso, Han Koh, Philippe Bougnoux, Corina E Dutcus, Seth Seegobin, Denis Mir, Nicole Meneses, Jantien Wanders, Chris Twelves, on behalf of the EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators



クロイソカイメン(海洋生物)から抽出したハリコンドリンB1という天然物質に着目して合成開発された、日本生まれの新しい抗がん剤

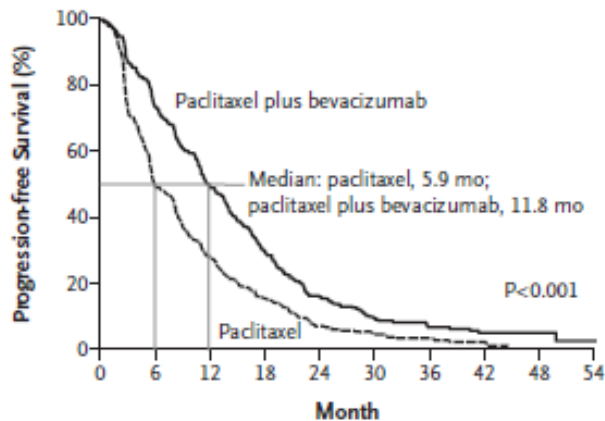
アンスラサイクリン系、タキサン系の抗がん剤を使用した進行・再発乳がん患者さんを対象とした試験で、全生存期間の中央値を2.7カ月延長。

Lancet. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.

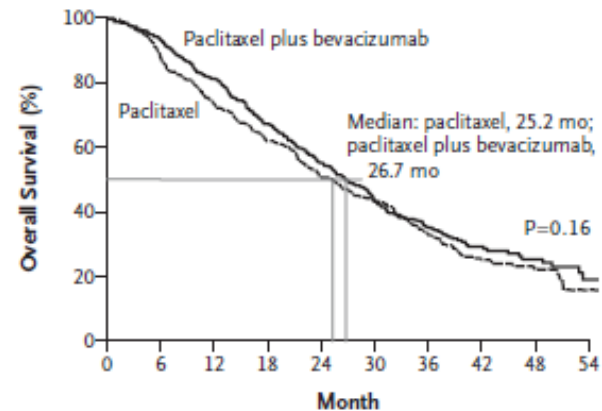
分子標的治療: アバスチン

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D., Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D., David Cella, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D.



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Paclitaxel plus bevacizumab	347	323	167	100	53	25	14	7	2	1
Paclitaxel	326	159	89	47	20	12	6	2	0	0



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Paclitaxel plus bevacizumab	347	323	280	232	190	147	88	46	24	7
Paclitaxel	326	284	236	199	162	138	88	47	23	5

結語

乳がん薬物療法は治療目的に応じて治療を行うことが重要。

術後療法の検討が進められてきたが近年術前治療も積極的に行われるようになってきている。

乳がんの薬物療法は新規薬剤の開発・導入を含め日進月歩であり、今後も分子標的療法含めた治療開発が進められていくと考えられる。