連載 ベッドサイドケアの質を高める

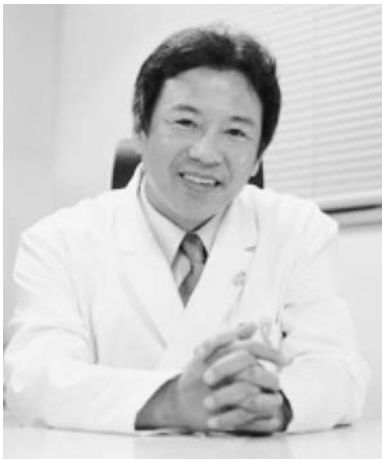
# 疾患と看護 77

今月のテーマ

# 乳がん術後薬物療法の決め方

## 乳がんの理解を深めるために⑧

社会医療法人母恋 天使病院
田口和典氏
乳腺外科科長
日本乳癌学会乳腺指導医・乳腺専門医



## はじめに

本シリーズでは最新の乳がん診療全般について解説します。第8回目は「乳がん術後薬物療法の決め方」をテーマとして、乳がんの多くを占める浸潤性乳がんの術後薬物療法について解説します。乳がんの薬物療法は病理組織診断結果を元に決定されるため、前号「乳がんの理解を深めるために⑦乳がん手術後の病理検査」も参考にしてお読みください。

## 術後薬物療法の目的

乳がんの手術を受けても、後に遠隔転移が起きることがあります。手術により「がん細胞」の大部分はからだから取り除かれますが、浸潤性乳がんの場合には一部の乳がん細胞が全身の血管の中にひそんで残っていることがあり（図1）、この目に見えないがん細胞が増殖して数が増えると再発や転移が起きてしまいます。どんな手術をしても血液中に入ってしまったがん細胞を取り除くことはできませんが、手術後に適切な薬剤を使えば血液中のがん細胞が死滅して遠隔転移を予防する可能性が高まります。ひとたび遠隔転移が起こった場合、全身のがん細胞の数は急激に増加しているので、薬物療法を行ってもがん細胞の数を0にするのが難しくなります。このため、手術後の薬剤投与は全身にひそんで残っているがん細胞が急速に増殖する前にタイミング

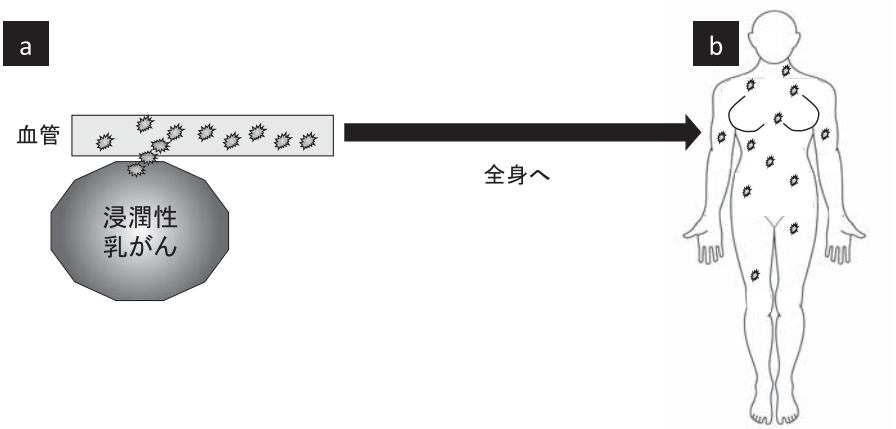



図1　全身にひそむ乳がん細胞：
乳がんの多くを占める浸潤性乳がんでは、手術時すでに全身の血管に乳がん細胞（✸）が侵入している（a）ため、乳房切除をしても乳房温存手術を行っても血管内にがん細胞が残っている可能性がある（b）。手術術式で予後を改善することはできないが、適切な薬物療法を行って血管内の乳がん細胞を死滅させることができれば遠隔転移を防ぎ予後が向上する。

よく投与する必要があります。手術後、間もない時期に適切な薬物療法を行えば全身のがん細胞を消滅できる可能性が高まります。遠隔転移を防げるのは「手術後間もない時期、only one chance !」です。

## 薬物療法の基本概念

乳がんの術後に用いられる薬剤には「ホルモン剤」、「抗がん剤」、「分子標的治療薬」の3種類があり、「適切な薬剤」を選択するためには「がんの性質」を調べることが不可欠です。かつては、「リンパ節転移がある」、「腫瘍が大きい」などの場合に抗がん剤が使用され、「進行がんには抗がん剤」というイメージが定着していました。しかし、様々な研究の結果、「抗がん剤がよく効く性質の乳がん」と「抗がん剤があまり効かない性質の乳がん」があることがわかってきました。この他に「ホルモン剤が効く性質の乳がん」や「分子標的治療薬トラスツズマブ（ハーセプチン®）が効く性質の乳がん」があり、遠隔転移を予防する治療は患者一人ひとりの乳房に発生したがんの性質に合わせた薬物療法（ホルモン剤や抗がん剤、ハーセプチン®の組み合わせ）を中心に成り立ちます。現在の乳がん薬物療法では「がんの性質に見合った有効な薬剤を使用し、効かない薬剤は使用しない」ことが基本概念です。

図2　HER 2 陽性乳がんの薬物療法

## 浸潤性乳がんの性質に見合った薬剤の決め方

「浸潤径が5㎜以下でリンパ節転移がない症例やそれに準ずる乳がん」など極早期の場合には薬物療法を省略する場合もありますが、一般に浸潤性乳がん術後には薬物療法が行われます。ホルモン剤が効く性質の乳がんは「ホルモンレセプターのある乳がん」で、全乳がんの約70％が該当します。ハーセプチン®が有効な性質の乳がんは全乳がんの15～25％を占め、「HER2（ハーツー）タンパクが発現している乳がん」です。抗がん剤が有効なタイプの乳がんは一般に増殖能力の高い性質（急激にがん細胞の数が増える性質）があります。これまで乳がん細胞の増殖能力を評価する有効な検査は確立されていませんでしたが、最近、この増殖能力を表す指標としてKi67（ケーアイ67）が注目されています。Ki67は増殖の盛んな乳がん細胞に認められるタンパクで、Ki67の発現が高いほど増殖能力の盛んな性質の乳がんと考えられ、抗がん剤の有効性が期待されます。ホルモンレセプターのある乳がんに対する治療の中心はホルモン剤ですが、時に抗がん剤を併用しなくてはならないことがあります。このような時にもKi67の測定値が、抗がん剤を加えるべきかどうかの参考になります。先に述べたように乳がん術後に用いる薬剤は「ホルモン剤」、「抗がん剤」、「分子標的治療薬」の3種類ですが、「ホルモンレセプター」、「HER2」、「Ki67」が表す「乳がんの性質」に加えて「組織学的浸潤径」、「リンパ節転移個数」、「脈管浸襲」、「病理学的悪性度（グレード）」など他の病理学的因子を分析して用いる薬剤の組み合わせが決まります。

### ◆「HER2陽性乳がん」の薬物療法

HER2陽性の場合には、ハーセプチン®を投与します。臨床試験の結果、抗がん剤に加えてハーセプチン®を併用すると抗がん剤単独の場合よりも遠隔転移を予防する効果が高まることが証明されたので、ハーセプチン®投与時には原則として抗がん剤が併用されます。さらに、ホルモンレセプターが陽性であれば抗がん剤終了後にホルモン剤が投与されます（図2）。なお、現在ハーセプチン®単独治療とハーセプチン®＋抗がん剤を比較する臨床試験が実施されています。

### ◆「トリプルネガティブ乳がん」の薬物療法

ホルモンレセプターであるエス

トロゲンレセプター（ER）、プロゲステロンレセプター（PgR）と、HER2の3種類の因子がいずれも陰性の症例がトリプルネガティブ乳がんで、予後良好な症例もありますが、急激に進行再発する場合があります。術後の薬物療法としては、ホルモン剤もハーセプチン®も適応外なため抗がん剤だけが用いられます（図3）。

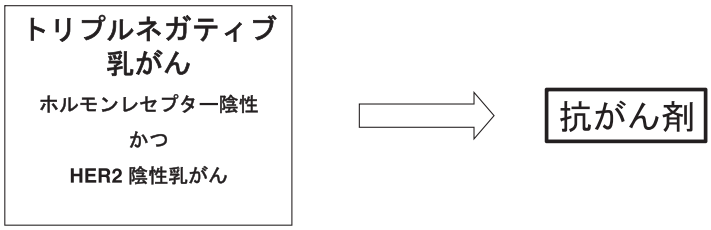



図3　トリプルネガティブ乳がんの薬物療法

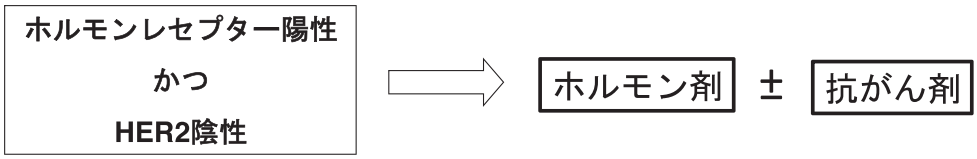



図4　ホルモンレセプター陽性かつHER 2 陰性乳がんの薬物療法

### ◆「ホルモンレセプター陽性かつHER2陰性乳がん」の薬物療法

ホルモンレセプターが陽性なので、ホルモン剤の適応です。問題は「ホルモン剤に加えて抗がん剤を併用するか、ホルモン剤単独投与にするか」です。ホルモンレセプターであるERとPgRの発現率がいずれも50%以上であればホルモン剤単独投与にすることもあります。しかし、Ki67が高ければ抗がん剤の併用も検討しなくてはなりません（図4）。「ホルモンレセプター陽性かつHER2陰性乳がん」に抗がん剤を併用すべきか否かを決める際には、「2009年St.Gallen（ザンクトガレン）*コンセンサス会議」のアルゴリズム（表1）が有用です。これは「病理学的グレード、**Ki67、エストロゲンレセプター、腋窩リンパ節転移、脈管侵襲、組織学的浸潤径」などの病理学的因子により「ホルモン療法＋化学療法の相対適応」、「ホルモン療法単独の相対的適応」を決めるアルゴリズムです。ときに、遺伝子発現解析も参考にして化学療法追加の可否が決定されます。

| | ホルモン療法<br>＋ 化学療法の<br>相対的適応 | 決定に役立たない<br>因子 | ホルモン療法単独の<br>相対的適応 |
|---|---|---|---|
| 病理学的グレード | 3 | 2 | 1 |
| Ki-67 | 高い（＞30%） | 中間（16 ～ 30%） | 低い（＜15%） |
| ホルモンレセプター<br>発現率(%) | 低い(1-49%) | | 高い(≧50%) |
| 腋窩リンパ節転移 | 4個以上 | 1 ～ 3個 | 陰性 |
| 脈管浸侵襲 | 広汎 | | なし |
| 組織学的浸潤径 | ＞ 5cm | 2.1 ～ 5.0 cm | ≦ 2cm |
| 患者さんの意向 | 使用可能なすべての<br>治療を希望 | | 化学療法の副作用は<br>避けたい |
| 遺伝子発現解析<br>(オンコタイプDXなど) | 高スコア | | 低スコア |

Goldhirsch A. et al. : Ann Oncol. 20 : 1319-29, 2009より一部改変

表1　「2009年St.Gallen コンセンサス会議」のアルゴリズム

【*St.Gallen（ザンクトガレン）コンセンサス会議】2年に1回スイスの古都St.Gallenで開催され、今後の乳癌初期治療への指針が示される国際会議。最終日に世界各国から集まった乳癌治療エキスパートによる「コンセンサス会議」が行われ、新たな治療指針が示される。

【**Ki67】Ki67の測定値は15%を境に低い（15%未満：陰性）、中間（16～30%）、高い（30%を超える）に分類される。

## 遺伝子発現解析による治療法の選択

現代のがん医療では、患者さん個人の意向も取り入れて薬剤選択が行われます。患者さんの中には「抗がん剤を含めて使用可能なす

■ 乳がん細胞の再発に関連する21種類の遺伝子を解析.

■ 再発の可能性を示す.

■ 「ホルモン療法単独」の場合と「ホルモン療法＋化学療法」の場合の再発の可能性を数字 (%) で比較する.

■ 対象となる患者

・閉経前：ホルモンレセプター陽性かつリンパ節転移0個かつHER2陰性

・閉経後：ホルモンレセプター陽性（リンパ節転移の有無は問わない）かつHER2陰性

図6　オンコタイプ DX

増殖グループ　：Ki-67, STK15, Survivin, Cyclin B1, MYBL2

HER2グループ：GRB7, HER2

エストロゲングループ：ER, PgR, Bcl-2, SCUBE2

浸潤グループ　：Stromelysin 3, Cathepsin L2

その他　：GSTM1, BAG1, CD68

対照遺伝子：β-actin, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC

図5　オンコタイプ DX で調べる21遺伝子

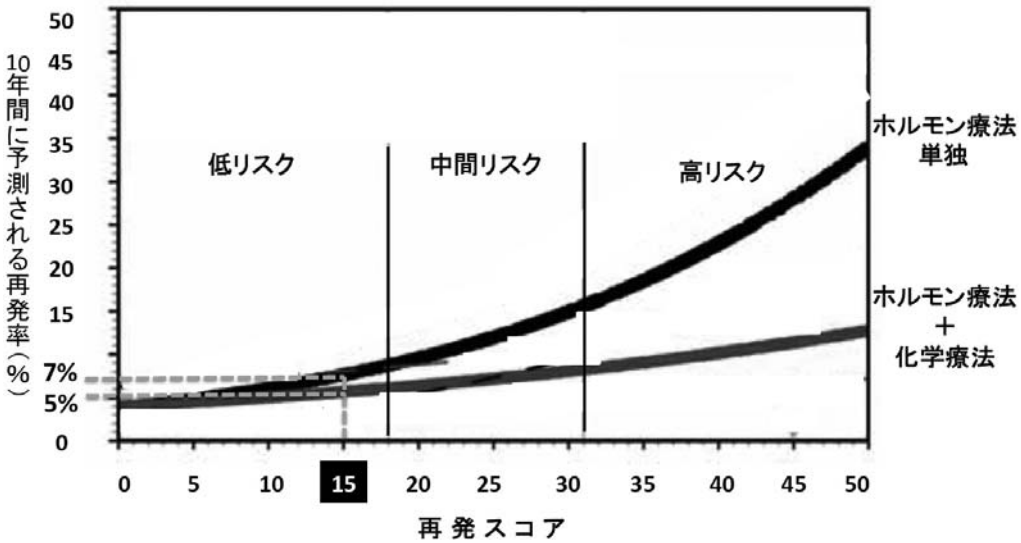



図7　再発スコア15（低リスク）の再発率

べての治療を希望」する方もいれば、「抗がん剤はできるだけ避けたい」方もいます。乳がん手術後の患者さんに対して、医師は再発・転移の可能性を充分に説明して不要な薬剤は用いずに、その患者さんにとって本当に必要十分な薬剤だけを選択するよう考えています。しかし、ホルモン治療が適応の乳がんでは、「医師は再発を減らすためにホルモン剤と抗がん剤の併用をすすめるのに対し患者さんは抗がん剤を避けたい」場合や逆に「医師はホルモン剤単独をすすめるのに対し、患者さんはホルモン剤だけでは不安に思いホルモン剤と抗がん剤の併用を望む」ことがあります。このような場合には遺伝子発現解析による検査が有用です。遺伝子発現解析の代表的な検査が「オンコタイプＤＸ」です。これは乳がんの再発に関連する21種類の遺伝子（図5）を解析して遠隔転移の可能性を調べる検査で、「ホルモン療法（タモキシフェン）単独」で治療した場合と「ホルモン療法（タモキシフェン）＋化学療法」で治療した場合を比較して、それぞれの遠隔転移の可能性を数字（%）で示します。対象となる患者は閉経前と閉経後で異なり、閉経前では「ホルモンレセプター陽性でリンパ節転移０個かつＨＥＲ２陰性」、閉経後の患者ではリンパ節転移の有無は問わず、「ホルモンレセプター陽性かつＨＥＲ２陰性」の場合が対象になります（図6）。

「オンコタイプＤＸ」の分析結果により再発スコアが示されます。再発スコア０～17は「低リスク」、再発スコア18～30は「中間リスク」、再発スコア31以上は「高リスク」と判定され、10年間に遠隔転移する可能性が０％～100％の数値で表されます。例えば図7のように再発スコア15（低リス

ク）の場合には、ホルモン療法単独による再発率は7％、ホルモン療法＋抗がん剤による再発率は5％です。再発率の差が数％の場合には治療効果に差がないと考えられので「低リスク」と判定されればホルモン剤に抗がん剤を加えても治療効果はそれほど上がらない（抗がん剤を加えるメリットが少ない）ことになります。また、再発スコア45（高リスク）の場合（図8）には、ホルモン療法単独による再発率は28％、ホルモン療法＋抗がん剤による再発率は10％なので「高リスク」と判定された場合には、ホルモン剤に抗がん剤を加えることにより生存率が高まる（再発を少なくする）ことがわかります。実際に「オンコタイプDX」を行った症例をご紹介します。症例1の病理結果は「病理学的グレード2、Ki67中間、エストロゲンレセプター（ER）30％、腋窩リンパ節転移陰性、脈管侵襲なし、組織学的浸潤径2㎝以下」で、患者さんの意向は「化学療法の副作用を避けたい」でした（表2）。ホルモンレセプター発現率が30％と低く、ホルモン療法単独投与だけでは再発の可能性が高くなると思われたため、「オンコタイプDX」を行いました。再発スコアが31の「高リスク」と判定され、ホルモン療法単独による再発率は15％、ホルモン療法＋抗がん剤による再発率は8％（図9）なので、ホルモン剤＋抗がん剤が投与されました。症例2は閉経後の方です。病理結果は「病理学的グレード2、Ki67低、ホルモン

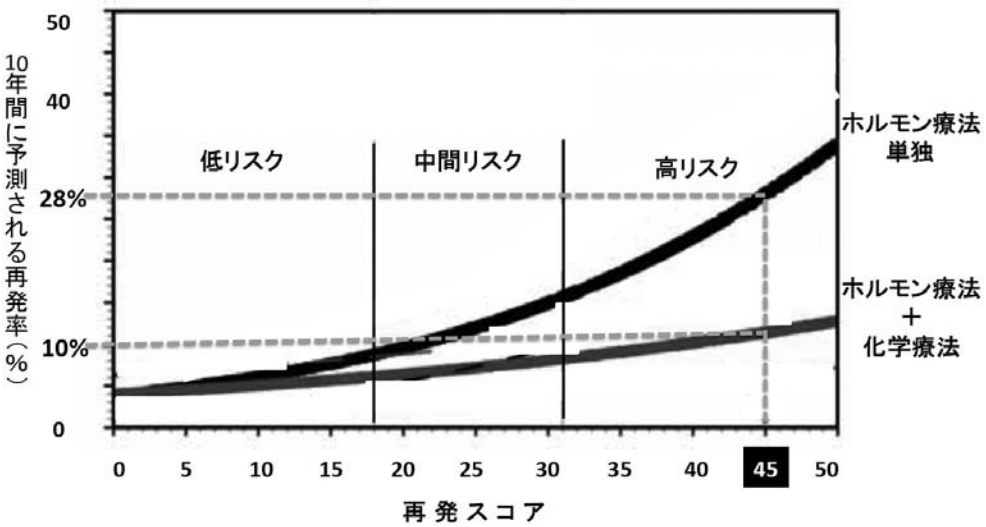


図8　再発スコア45（低リスク）の再発率

| | ホルモン療法＋化学療法の相対的適応 | 決定に役立たない因子 | ホルモン療法単独の相対的適応 |
|---|---|---|---|
| 病理学的グレード | 3 | 2 | 1 |
| Ki-67 | 高い（＞30%） | 中間（16 ～ 30%） | 低い（＜15%） |
| ホルモンレセプター発現率(%) | 低い（30%） | | 高い（≧50%） |
| 腋窩リンパ節転移 | 4個以上 | 1 ～ 3個 | 陰性 |
| 脈管浸侵襲 | 広汎 | | なし |
| 組織学的浸潤径 | ＞ 5cm | 2.1 ～ 5.0 cm | ≦ 2cm |
| 患者さんの意向 | 使用可能なすべての治療を希望 | | 化学療法の副作用は避けたい |

表2　症例1の病理結果

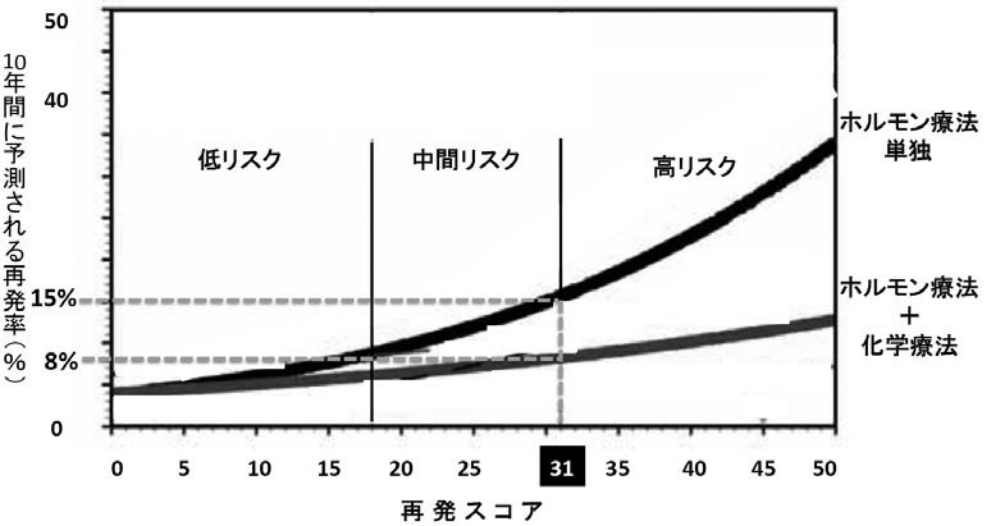


図9　症例1のオンコタイプDX結果

レセプター発現率はER　100%、PgR　100%、腋窩リンパ節転移3個、脈管侵襲なし、組織学的浸潤径2.1～5.0cm」で、患者さんの意向は「必要ならすべての治療を希望する」でした（表3）。ホルモンレセプター発現率は100%と高く、ホルモン療法が特に有効ですが、リンパ節転移が3個もあるため「オンコタイプDX」を行いました。再発スコアが18の「中間リスク」と判定され、ホルモン療法単独による再発率は8%、ホルモン療法＋抗がん剤による再発率は6%（図10）なので、ホルモン剤単投与が行われました。

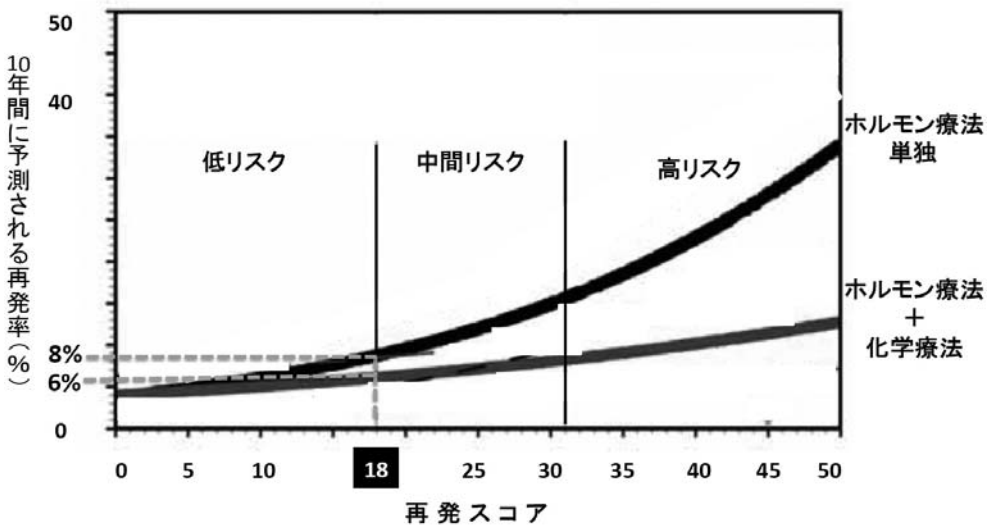


図10　症例2のオンコタイプDX結果

| | ホルモン療法＋化学療法の相対的適応 | 決定に役立たない因子 | ホルモン療法単独の相対的適応 |
|---|---|---|---|
| 病理学的グレード | 3 | 2 | 1 |
| Ki-67 | 高い（＞30%） | 中間（16 ～ 30%） | 低い（＜15%） |
| ホルモンレセプター発現率(%) | 低い(1-49%) | | 高い(100%) |
| 腋窩リンパ節転移 | 4個以上 | 3個 | 陰性 |
| 脈管浸侵襲 | 広汎 | | なし |
| 組織学的浸潤径 | ＞5cm | 2.1 ～ 5.0 cm | ≦2cm |
| 患者さんの意向 | 使用可能なすべての治療を希望 | | 化学療法の副作用は避けたい |

表3　症例2の病理結果

これまで述べたように「オンコタイプDX」では治療別の再発率が数字で示される（再発する可能性が%で表示される）ので医師と患者さんの両者が客観的に抗がん剤の効果を判断できます。「オンコタイプDX」は日本ではまだ保健適用外の検査であるため、費用は40万円（＋消費税）ほどかかりますが、一人ひとりの患者さんに適した効率の良い薬物療法を選択しやすくなります。なお、この検査は手術で摘出した乳がん組織を米国の研究室に送って解析されるため、結果が判明するまでおよそ1ヶ月程度かかります。

【NCCN*(National Comprehensive Cancer Network)】米国にある21のがんセンターにより結成されたガイドライン策定のための組織。世界中の医師、医療スタッフがそのガイドラインを参考にしている。

NCCNガイドラインでも推奨され、ホルモンレセプター陽性乳がんの治療選択に有効な「オンコタイプDX」ですが、そのエビデンスを検証するための前向き臨床試験が現在進行中です。

## おわりに

この10年間で、医療スタッフや一般市民対象の講演会を50回以上行ってきました。その度に「遠隔転移を防げるのはonly one chance！」と繰り返し言い続けています。患者さんには「先生にすべておまかせします」と言わせずに、ご自分の状況を正しく理解してもらうよう時間をかけて説明し、患者さんと医療スタッフが一緒に最適な治療法を考えることが大切と思います。