OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	乳癌の術前化学療法
Author(s)	田口, 哲也
Citation	癌と人. 2004, 31, p. 12-14
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23669
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

乳癌の術前化学療法

田口哲也*

はじめに

乳癌は今や日本人女性がもっとも罹患する癌であり，2005年には10万人あたり50人近くの女性が乳癌になると予想されている。最新の乳癌治療においては手術療法だけではまったく不十分なことが多く，いかに，薬物治療を組み合わせるかが大切で，とくに抗癌剤治療（化学療法）の必要性が大幅に拡大している。ここでは，最近注目されている術前化学療法について概説する。

術前化学療法にいたる背景

乳癌は体表にある乳房内に発生するため，大多数の乳癌患者では発見時に外科的切除が可能である。しかし，Ⅰ期の乳癌では約10%，Ⅱ期では約20～30%，Ⅲ期では約50%が術後再発を来たす。これは，手術の時点ですでに切除範囲を越えているが目に付かない微少転移が存在し，それがやがて臨床的な症状をあらわすようになるからである。すなわち，乳癌は発見時，既に全身病であると考えられている。よって，切除範囲を可能な限り拡大しても手術という局所療法だけでは微少転移のコントロールには不十分であり，薬による全身療法をどのように加えるかが重要だと考えられるようになった。実際，術後からはじめる補助化学療法やホルモン療法を行うことにより再発率の低下することが証明され，多くの乳癌患者で標準的に行われている。

しかし，早期の乳癌以外は術後補助療法を持ってしてもまだ多くの患者で再発する。また，術後補助療法に否定的な証拠として動物実験では癌の原発巣を切除すると転移巣の増殖能が上昇することが報告されている[1]。臨床的にも抗癌剤治療の前に原発巣を切除すると癌に栄養を送るための血管新生や微小転移の増殖をおこすことが報告されて[2]，微小転移に対する薬物療法は術後だけでは不十分だと思われるようになった。

これまでの術前化学療法の成果

手術前に抗癌剤治療を行う術前化学療法は，当初は局所進行乳癌，すなわち腫瘤が大きい場合や脇の下（腋窩）のリンパ節に転移がはっきりわかる場合，さらに切除が危ぶまれる場合の治療としてはじめられた。そして術後化学療法の問題点を改善するため，すなわち，手術で血管系が傷害される前に抗癌剤を行き渡らせることで再発に関わる微小転移を抑えたりすることを狙って，いくつかの臨床試験が行われた。もっとも代表的な無作為比較試験であるNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project（NSABP）のB-18試験の結果は1998年に報告された[3]。この試験では手術可能なⅠ期とⅡ期の乳癌患者1,523人を対象にし，術前にだけ化学療法（アドリアマイシン＋シクロフォスファミド）をする群と術後にだけ同じ化学療法をする群にわけ互いに比較した。結果は術前化学療法群の80%以上で腫瘍が50%以下に縮小し，36%で臨床的（肉眼的）に消失した。また，腋窩リンパ節が陽性であった人の89%で縮小が確認された。手術術式では，術前化学療法群の方が12%多く乳腺を部分的にしか切除しない乳房温存手術が可能であった。しかし，無再発生存（再発しないで生存している）率や生存（再発の有無に関わらず生存している）率については両群で差を認めなかった（図1，2）。すなわち，もっとも重要な点である乳癌が治るのかどうかに対

* 大阪大学医学部附属病院乳腺内分泌外科・診療局長

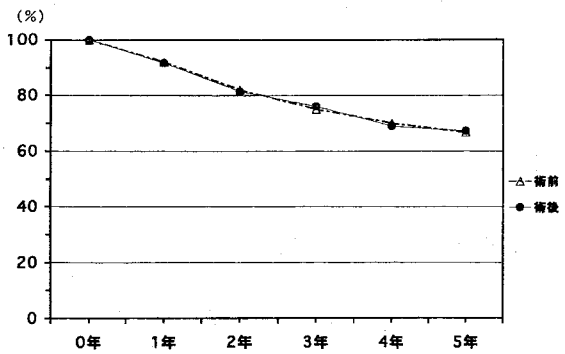

図1　NSABP B-18結果：術前化学療法と術後化学療法の無再発生存率の比較

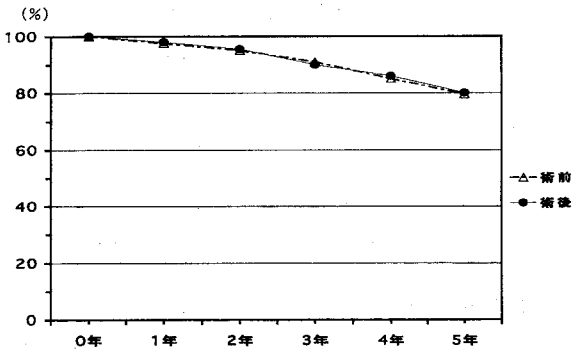

図2　NSABP B-18結果：術前化学療法と術後化学療法の生存率の比較

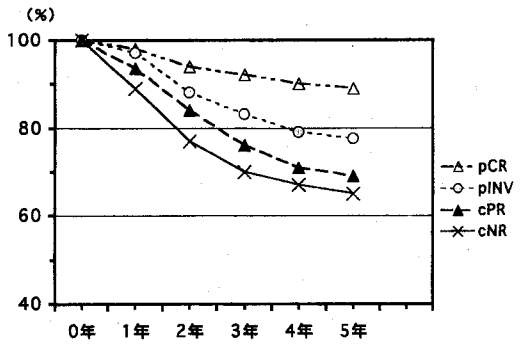

図3　NSABP B-18結果：術前化学療法の病理学的効果と臨床的効果の違いによる無再発生存率の比較。pCR：病理学的完全奏効，pINV：病理学的浸潤細胞遺残，cPR：臨床的一部無効，cNR：臨床的無効。

して，術前化学療法の術後化学療法に対する優位性を立証することはできなかった。この結果に対しては，化学療法自体の処方や対照となった症例の選択などに問題があったのではないかと報告者たちは述べている。

しかし，この試験により術前化学療法には非常に高い価値が内在されていることが判明した。図3はそのことを示したグラフである。手術切除された病巣を顕微鏡による病理検査で詳細に調べた結果，術前化学療法により，原発巣（乳腺）の浸潤癌細胞がミクロレベルで消えてしまった場合（病理学的完全奏効：pCR），浸潤癌細胞が生き残ってしまった場合（病理学的浸潤細胞遺残：pINV）に比べて生存率が有意に高くなった。このことは，術前化学療法と手術の組み合わせによる治療のもっとも重要な，病気を治癒させるという目的にとって何を目標にするかを明確にしてくれた。術後化学療法では治療直後にその結果を個々の患者で予測することはできない。術前化学療法では，身体の微小転移に対する治療効果が直接確認できなくても，原発巣でミクロレベルの癌細胞を死滅させることができれば，病気を治癒させる可能性が高くなることが予測される。すなわちpCR率は術前化学療法による生存率を知る代用の指標ということになる。一方，このような長所ばかりではなく，治療がまったく効かない場合や治療による病状の修飾といった問題も短所として指摘されている（表1）。とは言っても，術前化学療法は乳房の温存手術率を上昇させ，予後の予

表1　乳癌術前化学療法の長所と短所

長　所

- 直接化学療法の効果を評価できる。
- 腫瘍を縮小し，乳房温存率を上昇させる。
- 病理学的完全奏効が得られれば生存率を上げる可能性がある。

短　所

- 化学療法中の増悪がまれにあり，手術がより困難になる。
- 元の腫瘤占拠部位が不明瞭で部分切除の範囲が決定困難なこともある。
- 元のリンパ節転移状況が不確かになり，術後補助療法の決定が困難。

測を可能にするといった付加価値を有し，かつ，生存率は従来の術後化学療法に劣ることはない療法として，乳癌治療の場で急速に広まっていった。

これからの術前化学療法

1998年にはB-18試験を代表とする初期の臨床試験の結果をもとに，より強力な抗癌剤治療が術前化学療法に導入され，NSABP B-27試験が開始された。B-18試験でおこなわれたアドリアマイシン＋シクロフォスファミド（AC）だけではpCR率は9％とかなり低かったため、AC療法にタキソテール（T）という有効性の高い抗癌剤が加えられた。その中間結果が2003年に論文として発表され[4]，pCRは術前AC＋T併用群が術前AC単独群を有意に上回った（26.1％ vs. 13.7％）。術前化学療法によるpCRの向上が生存率の改善につながるなら，AC＋Tという術前化学療法は生存率の向上を果たすと今後期待されている。

術前化学療法には出来る限り高いpCR率が得られる有用な化学療法をすることが重要である。しかし，術前化学療法の大きな欠点である，ごく少数に発生する増悪例や無効例をいかに治療開始前に選別し，患者負担を少なくすることも大切である。そのため従来の病理学的指標だけでなく，分子生物学的なアプローチによる研究も盛んである。また，直接患者より採取した癌細胞にいくつかの抗癌剤を反応させ，効果を予測する感受性試験の精度も向上してきている。われわれも，治療前に患者から採取した乳癌細胞を培養し抗癌剤との反応を見るコラーゲンゲルドロップ法による感受性試験を行い，約90％の効果予測率を得ている[5]。このように，集団を対象にして得られた過去の臨床試験の結果を参考に予測するだけではなく，個々の患者に合わせた，いわゆるテーラーメイドの治療メニューをつくるための研究開発も始まっている。

おわりに

臨床の現場における問題として，術前化学療法に対する患者側の理解不足がある。一刻でも早く乳癌を切除してほしいと訴えられることは稀ではない。化学療法そのものに対する拒否反応も大きい。しかし，本稿で述べてきたように微小転移をおこしていそうな乳癌に対しては，術前化学療法の長所は短所を上回っていると考えられるので，そのことをよく理解してもらい，治療の選択をしてもらうことが重要だと考えられる。

文献

1) Guhduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. Cancer Res 1979; 39: 3861-65.
2) Fidler IJ, Ellis LM.The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis. Cell 1994; 79(2): 185-88.
3) Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16(8): 2672-85.
4) Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2003; 21(22): 4165-74.
5) Takamura Y, Kobayashi H, Taguchi T, et al. Prediction of chemotherapeutic response by collagen gel droplet embedded culture-drug sensitivity test in human breast cancers. Int J Cancer 2002; 98(3): 450-55.