

臨床における乳癌の個別化治療

乳腺外科・乳腺センター

大川 由美

要 旨

抗癌剤は癌細胞のみならず分裂する正常細胞も攻撃するため、副作用は避けられない。癌細胞の個性に応じた治療が望ましい。乳癌は分子標的薬のトラスツズマブ発売後、サブタイプで治療方針が決定される個別化治療が現在行われている。再発後長期生存者も増える一方でトラスツズマブ薬剤耐性も発生し、新規薬剤や免疫チェックポイント阻害剤によるトラスツズマブ耐性の克服が試みられている。生殖細胞系のBRCAに変異があるHBOC患者は乳癌罹患しやすく、術式選択、経過観察に留意が必要である。手術患者の約25%は遺伝子検査検討を要し、体制の整備と情報集積が急務である。癌細胞の個性や癌の罹りやすさという癌の個性を見極めることが、乳癌治療の進化につながる。

キーワード：乳癌、個別化医療、トラスツズマブ

はじめに

著名人のブログやメディアでがん発症、闘病を知る機会が多くなっている¹⁾。1997年医療法改正頃からがん告知が社会的に受け入れられていること、ソーシャルメディアの普及、高齢化に伴うがん患者の増加等が要因と思われる。

2012年には全国で年間約86万人が新たにがんと診断された。一生で男性の63%、女性47%のがんに罹患することになる。胃癌は年々低下しているが、乳癌は増え続け2000年頃から女性で最も多いがんとなった。女性の11人に1人が罹患する計算である²⁾。当院手術例も年々増加し、2014年以後は年間80-90例となっている(図1)。

乳癌は早期であっても微小転移のリスクがある。臓器にできる固形腫瘍は、白血病など血液腫瘍よりも抗癌剤感受性が低いとされるが、乳癌は固形腫瘍の中でも術前後薬物療法の効果がある³⁾。こ

乳癌手術症例数

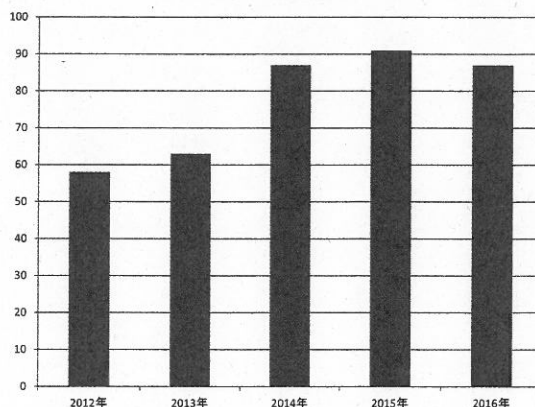


図1：当院の乳癌手術症例数

のため乳癌治療では手術だけではなく薬物療法が必須である。

乳癌の薬物療法は2000年新規ホルモン治療薬(アリミデックス®)、2001年分子標的薬(ハーセプチン®)発売を契機に大きく変化した。早期であれば5年生存率95%が期待できる⁴⁾。

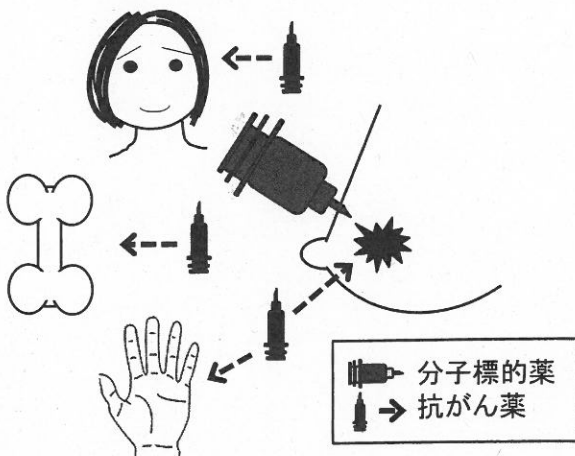


図2：抗がん薬と分子標的薬の違い

がん経験者が多くなれば日常生活や仕事を続けながらできる癌治療が必要となる。少ない副作用で高い効果がある治療が特に望まれる。1970年代に始まった乳癌術後の抗癌剤は再発を減らしたが、脱毛、白血球低下、嘔吐などの副作用を避けられなかった。乳癌で多く投与されるドキシソルビシン、シクロフォスファミド、タキサン系は分裂する細胞を標的とする。増殖しやすい癌細胞だけではなく、細胞分裂しやすい毛根や爪母細胞、白血球等を作る骨髄へも影響し副作用が出る(図2)。

癌細胞だけを攻撃する治療、転移再発しやすい症例のみを選んで行う治療であれば、少ない副作用で高い効果が期待できる。癌の個別化治療はこれを目的としている。乳癌個別化治療(特に分子標的薬)につき、当院で日々行っている診療を基に述べる。一方、家系として乳癌になり易いBRCA(後述)などの遺伝子が解明されてきている。今後、治療への影響も考える必要がある。

乳癌薬物療法の個別化治療とは

癌細胞の遺伝子や蛋白分子は個性と同じくらい違いがある。このため同じ薬物でも効果や副作用が大きく異なる。薬物療法では癌細胞の遺伝子や蛋白だけを標的とした個別化治療が日々進化しており、本章のテーマとした。

乳がんを告知されると多くの方は「病期は何ですか」と質問される。病期は腫瘍径、リンパ節転移有無、遠隔転移有無で決まるが、病期だけでは

乳がんの治療方針は決定できない。治療方針決定にはサブタイプがより重視される⁵⁾。

サブタイプは乳癌細胞膜の2種類の受容体有無で決まる。女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)受容体があればルミナル型、ヒト上皮成長因子受容体(HER: human epidermal growth factor receptor)があればHER2型、両方なければトリプルネガティブとなる(図3)。

乳癌サブタイプ



癌細胞は1種類ではありません

- ルミナル A 40%
- ルミナル B Her2 陰性 20%
- Her2 陽性
- Her2 陽性 (ルミナル陰性) 10-15%
- トリプルネガティブ 15-20%

図3：乳癌のサブタイプ

ルミナル型は乳癌全体の約6割、HER2型は約2割である。ルミナル型ではホルモン療法の効果が期待できる。HER2型であれば分子標的薬トラスツズマブ(ハーセプチン[®])が有効と考える。

正常細胞ではHERは細胞内へシグナル伝達し細

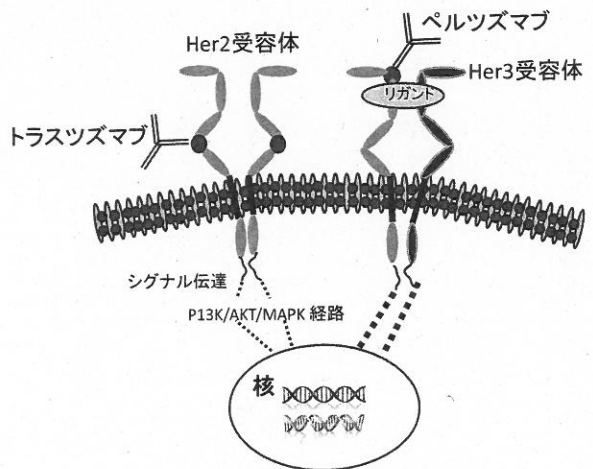


図4：乳癌細胞のHer受容体を介する作用機序

胞増殖やアポトーシス（プログラムされた細胞死）を調整する。HERは4種類あり、このうちHER2は乳癌、胃癌、卵巣癌の20-30%で過剰発現がある。癌細胞増殖亢進や転移能上昇と関連していると考えられている⁶⁾(図4)。

乳癌組織でサブタイプを調べ、ホルモン療法やハーセプチン治療適応につき決定する。

分子標的薬について

トラスツズマブはHER2を標的として開発された。HER2に選択的に結合して癌細胞増殖シグナル伝達を阻害する。抗体結合によってナチュラルキラー細胞や単球が腫瘍細胞を攻撃する免疫系効果も考えられている⁷⁾。

2001年発売されたトラスツズマブ（ハーセプチン[®]）は転移性乳癌のみが適応であった。2007年発表のHERA試験では術後化学療法後のトラスツズマブ1年間投与で観察群と比べて3年生存率が92.4%対89.7%と有意に改善した⁸⁾。この結果を受けて2008年2月に術後投与ができるようになった⁹⁾。

トラスツズマブの副作用には心毒性がある。化学療法単独と比べると重篤な心毒性は5%多くなるが、中止により多くの方が回復される。乳癌再発リスクが高く心機能障害がない方にはリスクよりも大きな効果が期待できるため、トラスツズマブは乳癌標準治療となっている¹⁰⁾。当院では術後に3週間1回合計4回のアンスラサイクリンとエンドキサンの注射、その後4回のドセタキセルと共にトラスツズマブを開始し1年間継続する。

早期乳癌では微小転移による転移、再発予防を目的として治療を行うが、進行・転移性乳癌では根治を目標とせず、できるだけ長く日常生活を保ちながら腫瘍を増大させないことを目指す。トラスツズマブ治療を数年以上受ける方も少なくない。長期間投与を続けると薬剤抵抗に至ることが多い。

トラスツズマブはHERファミリーのうちHER2だけを標的にしている。HER2はもう一つのHER2あるいはHER3と二量体化することで活性化する。HER2とHER2ホモペアよりHER2とHER3ヘテロペアはシグナル伝達がより強く、これがトラスツズマブ抵抗の原因と考えられている（図4）。2013年発売されたペルツズマブ（パー

ジェタ）はHER2とHER3ペアのシグナルを阻害する。トラスツズマブで既に治療された転移再発乳癌でも無増悪生存期間が6ヶ月延長した¹¹⁾。

2014年にトラスツズマブに抗癌剤を結合させたトラスツズマブ エムタンシン（T-DM1、カドサイラ[®]）が発売された。これは抗体薬物複合体といわれ、HER2陽性細胞の中へ抗癌剤を選択的に取り込ませる。進行・転移乳癌で他の抗HER2療法や医師選択治療と比べて無増悪生存期間を約3カ月延長させた^{12), 13)}。

HER2とホルモン両方に受容体がある乳癌は、細胞内でこれらのシグナルが交差するため、トラスツズマブとホルモン治療の併用で効果が期待できる。転移性乳癌では無増悪生存期間が2.4ヶ月延長した¹⁴⁾。

トラスツズマブがHER2受容体に結合すると、免疫細胞であるナチュラルキラー細胞や抗体を産生する単球を活性化させる免疫系抗腫瘍効果がある。最近の研究では、腫瘍に浸潤している細胞障害性T細胞（cytotoxic T-cells: CTLs）が多いHER2型、トリプルネガティブ型乳癌で予後が良いと報告されている¹⁵⁾。これら抗原性が高い乳癌では腫瘍免疫応答も高いと期待されている。免疫チェックポイント阻害薬である抗PD-1抗体は悪性黒色腫や非小細胞肺癌で高い効果が証明され、癌免疫療法が癌の標準治療となってきている。乳癌でもトリプルネガティブ進行乳癌に抗PD-1抗体（pembrolizumab）単独投与試験が行われ、18%の奏効率が得られた¹⁶⁾。遺伝子解析から免疫状態を判別することによるHER2抵抗性克服への試みも始まり、更に乳癌治療が進歩すると期待される¹⁷⁾。

家族性乳がん

女優のアンジェリーナ・ジョリーさんは2013年に遺伝子BRCA1に変異があるため両乳腺を切除したこと、2015年には卵巣卵管切除をしたことを発表した¹⁸⁾。

BRCA (breast cancer susceptibility gene) は13番染色体にあるがん抑制遺伝子でBRCA1とBRCA2がある。このBRCAに異常があると、DNA修復が障害され乳癌や卵巣癌がおこりやすくなる。アンジェリーナ・ジョリーさんの様にBRCA遺伝子に変異があると遺伝性乳がん・卵巣がん症

候群 (HBOC: Hereditary breast and /or ovarian cancer syndrome) と診断される。BRCA1 遺伝子変異の場合、70歳までの乳癌発症リスクは57%、BRCA2では49%とされているため、アンジェリーナ・ジョリーさんは予防のために手術を受けたと思われる¹⁹⁾。

1994年にBRCA遺伝子が同定される前から、癌の家族性は指摘されていた。日本では野水らの家族性乳癌の定義が知られており、乳癌全体の約2%と報告されている²⁰⁾(図5)。

家族性乳癌

野水ら(文献19)の定義

- A: 第1度近親者に発端者を含め3人以上の乳癌患者がいる
- B: 第1度近親者に発端者を含め2人以上の乳癌患者がおり、いずれかの乳癌が次のいずれかを満たす場合
 - 1) 40歳未満の若年者乳癌
 - 2) 同時性あるいは異時性両側乳癌
 - 3) 同時性あるいは異時性他臓器重複癌

図5：野水らの家族性乳癌の定義

ではHBOCも数%程度であろうか？世界の25の主要がんセンターのNPO(同盟)団体であるNCCN(National Comprehensive Cancer Network)は乳癌や卵巣癌の5-10%は遺伝的要因としている。NCCNは癌の診療ガイドラインをオンラインで公表している²¹⁾。2016年12月には乳がんおよび卵巣がんにおける遺伝学的/家族性リスク評価のガイドラインが改定された(図6)。

NCCNガイドライン(2016年第2版)

詳しい遺伝学的リスク評価の基準

- 乳癌の診断を受けた個人で、以下のいずれかに該当
 - 家系内で癌感受性遺伝子変異が判明している
 - 50歳以下発症乳がん
 - 60歳以下で診断されたトリプルネガティブ乳癌
 - 1個人に2つの原発性乳がん
 - 近親者に50歳以下乳癌患者がいる
 - 近親者に浸潤性卵巣癌患者がいる
 - 近親者に乳癌または膵癌患者が2人以上いる
 - BRCA変異確認または家族歴から変異が疑われる

図6：乳がんおよび卵巣がんにおける遺伝学的/家族性リスク評価のNCCNガイドライン

NCCNのガイドラインで検討すると、当院では乳癌手術患者さんの4人に1人は遺伝子検査を考えてもいいことになる。BRCA遺伝子検査は臨床遺伝専門医と遺伝子カウンセラーが対応できる決められた医療機関で受けられる。北海道では現在、札幌医科大学病院、旭川医科大学病院、北海道大学病院、北海道がんセンターの4施設で行われている。しかし遺伝子カウンセラーが少ないことや、BRCA遺伝子検査が自費検査で約30万円以上であること等、課題はまだ山積みである。

2017年4月現在の日本では、まずHBOCのデータ集積を急務としている。2016年3月から日本HBOCコンソーシアムが遺伝子検査実施医療機関と被験者の協力のもとに全国登録事業を開始した(<http://hboc.jp/index.html>)。日本でのHBOCの正確なリスク評価や治療方針決定には、大規模なデータ集積と解析が不可欠である。

実際の臨床では、乳癌が診断された時にはBRCA変異の有無はまだわからない。家族歴や既往歴からHBOCの可能性を考える。HBOCの可能性が高い場合、乳腺部分切除と乳腺全切除のどちらがいいのであろうか？

BRCA関連乳癌で予防的に反対側乳房切除を行った検討では、新しく乳癌に罹ることは減少したが明らかな生存率の変化はなかった²²⁾。これだけで乳房切除を勧めることはできない。癌を告知され不安な状態の患者様に、HBOCの可能性を慎重に説明しながらこのような情報を提供し、手術方法を相談し決めていくことになる。

遺伝子検査の進歩は著しいため、数年後にはもっと多くの遺伝子が早く検査できるようになるだろう。より有効な治療方法の決定に役立てながら、もう一方で究極の個人情報である遺伝子検査結果を守っていくことが必要となる。

おわりに

個別化治療には2通りあると考えている。同じ乳癌であっても癌細胞には個性があるので、ルミナールやHER2といった癌の個性に合わせて行うのが1つ目の個別化治療。2つ目は個人の遺伝子からリスクが高い癌を見極め、それに応じた治療や検査、生活習慣指導ができること。どちらの研究の進歩も著しいため癌の治療成績は更に良くなるかと期待できる。

乳癌に限らず、癌の治療は複雑系で進化してきている。患者様に十分理解して治療して頂くためにも、医療に関わる全てのメンバーで共に勉強、協力してより進化した乳癌治療を目指していきたい。

文 献

- 1) がんサポート
<https://gansupport.jp/articles/document04>
- 2) 2015 国立研究開発法人国立がん研究センター
がん対策情報センター がん情報サービス
http://ganjoho.jp/reg_stat/sitemap.html
- 3) 新臨床腫瘍学改定第3版. 日本臨床腫瘍学会
編集. 南江堂. 2012, p205.
- 4) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン②
疫学・診断編2015年版 2015, p6-8.
- 5) Golhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al: Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol*, 2011 ; 22(8) : 1736-47.
- 6) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 ; 235 : 177-182.
- 7) Bellati F, Napoletano C, Ruscito I, et al: Cellular adaptive immune system plays a crucial role in trastuzumab clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(21) : e369-370 ; auth or reply e371.
- 8) Smith I, Procter M, Gelber RD et al: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369(9555) : 29-36.
- 9) 2008.4.13 朝日新聞朝刊13版26p
- 10) Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al: Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2012, Apr 18 ; 4 : CD006243
- 11) Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 109-19.
- 12) Verma S, Miles D, Gianni L, et al: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 367, 1783-1791.
- 13) Krop I E, Kim S B, Gonza (アクサン) lez-Martin A, et al : Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER-2 positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 (7) : 689-699.
- 14) Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009, 27(33). 5529-37.
- 15) Adams S, Gray RJ, Goldstein L, et al: Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *ECOG 2197 and ECOG 1199. JCO* 2014 ; 32 : 2959-2966.
- 16) Nanda R, Chow LQM, Dees EC, et al: Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 study. *JCO* 2016 ; 34 : 2460-2467.
- 17) Perez EA, Thompson EA, Ballman KV, et al: Genomic analysis reveals that immune function genes are strongly linked to clinical outcome in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant trastuzumab trial. *JCO* 2015 ; 33(7) : 701-708.
- 18) <http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html>
https://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?_r=0
- 19) Chen S, Parmigiani G : Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(11) : 1329-33.

20) 野水整, 土屋敷雄編. 家族性乳癌. 東京. 篠原出版社. 1996.

21) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

22) Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al: Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014 ; 348 (feb11_9) : g226.

Tailored clinical treatment of breast cancer

Yumi Ookawa

Department of Breast Surgery and Breast Center, Sapporo City General Hospital

Abstract

Side effects of standard anticancer drugs are inevitable due to of the attack on normal dividing cells along with cancer cells. Treatment according to cancer cell characteristics is desirable. Breast cancer has utilized an individualized therapeutic treatment plan determined by the subtype since the launch of the molecular target drug Trastuzumab. With the increase in long-term survivors, we are attempting to overcome Trastuzumab resistance by using new drugs and immunological checkpoint inhibitors. Patients with BRCA mutations (HBOC) are liable to breast cancer, so we have to cautiously determine the appropriate surgical method and postoperative examination. Since approximately 25% of our patients require genetic testing, improving the system and integrated information are urgently needed. To determine the individuality of cancer cells and that of susceptibility of breast cancer, leads to the evolution of breast cancer treatment.

Keywords: breast cancer, tailored treatment, trastuzumab