

# 早期乳癌における術前化学療法と病理学的完全寛解の臨床的意義

KEY WORD : 早期乳癌, 術前化学療法, 病理学的完全寛解

関西労災病院 乳腺外科  
相原智彦, 高塚雄一

## はじめに

原発性乳癌における化学療法の目的は、転移・再発を抑制し、生存期間の延長をはかることである。局所進行乳癌では、まず化学療法を行いダウンスレージングしてから手術を行うことが標準治療として受け入れられている。早期乳癌では、手術後の病理組織検査の結果、

病理学的腫瘍径、核異形度、ホルモン受容体の有無、リンパ節転移の有無などから再発の危険性を考慮して、レジメが決定されるのが一般的である。しかしながら、術前に化学療法を行う、すなわち、より早期に微小転移に対する治療を行うことで、術後に化学療法を行うよりも生存率を改善することができるのではないかという仮説があった。この仮説を検証するために行われたNSABP B-18試験と、この試験の結果を受けて行われたNSABP B-27試験の結果から、早期乳癌における術前化学療法と病理学的完全寛解の臨床的意義を検討した。

## ACレジメにおける術前化学療法の評価

NSABP B-18試験では、標準的な化学療法であるAC(ドキソルビシン・シクロフォスファミド)を術後に施行する群を標準アームとして、術前に施行する群を試験アームとして、1,523人のT1-3, N0-1, M0

の乳癌患者がそのどちらかにランダムに振り分けられた(図1)<sup>1, 2)</sup>。その結果は、主要なエンドポイントである無病生存率や全生存率は両者で同等であり、術前に化学療法を行うことによる予後の改善は観察されなかった(図2)。ただ、この試験で副次的にわかった

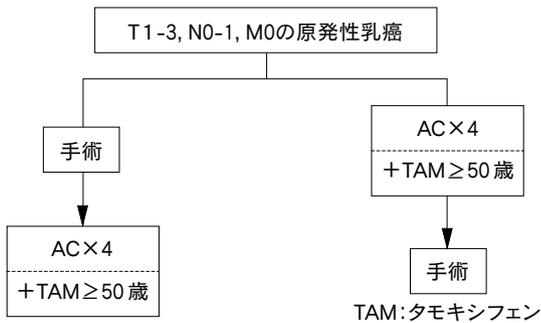


図1 NSABP B-18の試験デザイン

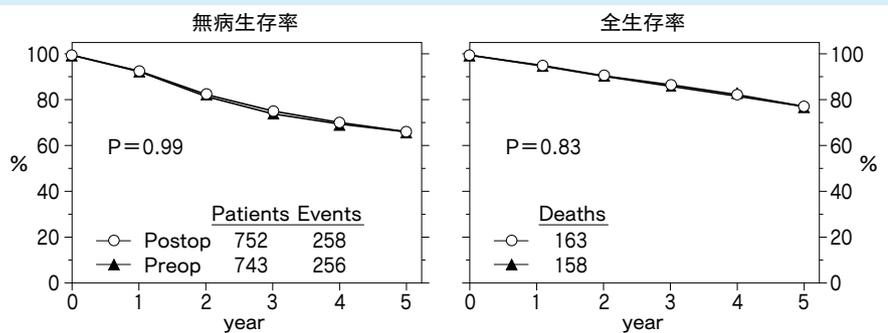


図2 術前化学療法群(▲)と術後化学療法群(○)の予後の比較

ことがある。それは、術前化学療法により腋窩リンパ節転移が28%減少すること(術前化学療法群41%vs術後化学療法群57%)、病理学的完全寛解(以下pCR, 本試験では原発巣における浸潤癌の消失のことで、非浸潤癌の残存を含む)が13%にみられ、浸潤癌が残存した症例よりも予後が良いこと(5年無再発生存率:85.7%, vs 76.9%)、乳房温存率が改善される(67% vs 60%, T3に限れば22% vs 8%)ことである。

化学療法は術前に行っても術後に行っても生存率は変わらず、術前化学療法を行うことにより期待できる実質的なメリットは、乳房温存率が上昇することに限られる。当初より乳房温存療法が可能であるような場合には、術前化学療法が術後化学療法に比べて優れている点は

ほとんどない。一方、術前化学療法の欠点として、術前組織診の限られた標本でしか原発巣の病理学的な検討を行えないこと、もともとのリンパ節転移の状況が正確には把握できないこと、腫瘍が縮小し非触知となった場合には乳腺部分切除の際に切除範囲を決定しにくいこと、などが挙げられる。リンパ節転移が4個以上の乳房切除症例に術後放射線治療を行うことが標準となっているが、術前化学療法を行うと手術時に腋窩リンパ節転移の個数が減少している可能性があるため、適切に放射線治療の適応を決定することが困難になる場合が出る懸念がある。

## AC-DTX レジメにおける術前化学療法の評価

次に、B-18試験の結果を受けて、術前化学療法としてアンスラサイクリンにタキサンを追加するメリットがあ

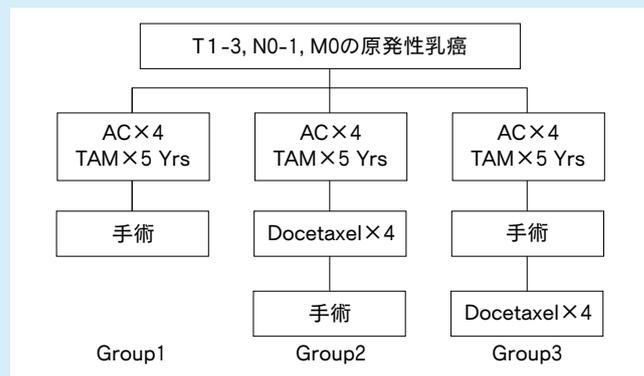


図3 NSABP B-27の試験デザイン

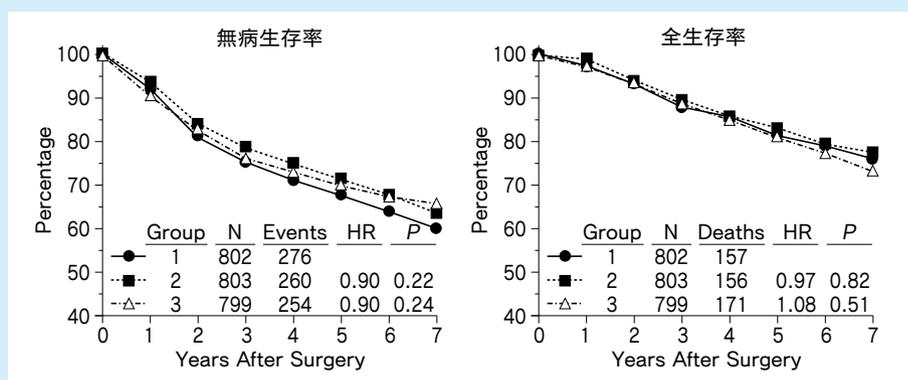


図4 各群毎の予後の比較

るのかどうか<sup>3)</sup>、B-27試験で検討された<sup>3)</sup>。B-27試験は、B-18試験と同じT1-3, N0-N1, M0を対象(n=2,411)として、術前にACを行い手術する群、術前にAC-DTX(ドセタキセル)を行い手術する群、術前にACを行い手術後にDTXを追加する群にランダムに振り分ける3群の比較試験である(図3)。その結果は、ACにDTXを加えることによりpCR率が13%から26%と2倍になったにもかかわらず、乳房温存率(AC群61.6% vs AC-DTX群63.7%)、無病生存率、全生存率全てで統計学的に有意な改善がみられなかった(図4)。術後化学療法のランダム化比較試験により、腋窩リンパ節転移症例に対してACにタキサンを逐次投与することで、再発のハザードが約20%改善されることが証明されていることから類推すると、ACとタキサンを術前に投与しても同程度の改善は得られるはずである。この効果がB-27試験で検出できなかった理由は、対象症例の約70%がN0と予後の良い症例が

多数含まれていたためと考えられる。つまり、対象を適切に選ばないと術前化学療法でタキサンを追加する意義はないことが示された。

## pCRの臨床的意義

術前に化学療法を行うことによる予後の改善は残念ながらみられなかったが、副次的にpCRが予後予測因子、また生体内抗癌剤感受性試験として非常に興味深い現象であることがわかり、臨床的にもまた研究面でも注目されている。そのため、pCRの臨床的意義について考察を行った。

B-18試験の結果から原発巣のpCRが予後因子になることが明らかになったが、pCR症例の5年無再発生存率は85.7%、10年無再発生存率はもう少し下がることを考えると、術前化学療法でpCRになった場合に乳癌が治癒するという程のインパクトのある数字とはいえない。pCRにならなかった症例の5年無再発生存率の76.9%と比べると、統計学的に有意に良好であるものの、その差は大きなものとはいえない。そのため、pCRが得られるかどうかを観察することのみを目的として、術前化学療法を行う意義は小さい。

新規レジメを開発する際に、pCR率をエンドポイントとして採用することの意義はどうであろうか。B-27試験では、ACにDTXを追加することで、AC単独よりもpCR率が13%から26%と比率で2倍、絶対値でも13%と著明な改善をみたが、それに対して無再発生存率には統計学的に有意な改善はみられなかった。対象症例の設定が適切でなかったためであろうが、“術前化学療法を行いpCRとなった乳癌患者は、pCRとならなかった人よりも予後が良い”ということはいえても、単純に“pCR率が高い化学療法を行うことで、予後が改善される”とはいえないという、当たり前のことが示されたことになる。pCR率は化学療法の効果を測るのに一定の意義はあるが、これをエンドポイントとして新規レジメを開発することは妥当とはいえない。臨床的に意味のあるレジメを開発するためには、適切な対象を設定して、新規レジメがどの程

度無再発生存率や全生存率を改善するかをランダム化試験で検討するという、従来からの手法が最善といえる。pCRの定義についてはどうだろうか。NSABPでのpCRの定義は原発巣での浸潤癌の消失であるが、M.D.Anderson Cancer Centerでは原発巣だけでなく腋窩リンパ節転移の消失を重要視している。連続した378例のStage II A(T > 4cm) - IVを対象とした一連の術前化学療法の臨床研究において、組織学的効果と予後の関係を検討した結果は、5年無再発生存率と5年全生存率はpCR(原発巣および腋窩リンパ節での浸潤癌の消失)群が有意に良好で、NSABPの試験と同様の結果だった(87% vs 58%, 89% vs 64%)<sup>4)</sup>この研究にはN0症例が含まれていたもので、純粋に化学療法による腋窩リンパ節転移の消失が予後に与える効果を検証するために、治療前に細胞診で腋窩リンパ節転移が確認されたStage II ~ IIIの403例の乳癌患者を対象として、術前化学療法で腋窩リンパ節転移が消失した89例と転移が残存した314例の予後を比較した<sup>5)</sup>。5年および10年無再発生存率は、それぞれ87% vs 60%と87% vs 38%であり、腋窩転移が残存した症例は長期に渡り再発症例が増加したのに対して、腋窩転移が消失した症例は5年および10年無再発生存率がほぼ同じであり、特に長期成績が良好であることがわかった。また、腋窩リンパ節転移が消失した89例のうち、原発巣pCR症例が61例でnon pCR症例が28例であったが、両者で無再発生存率に差はなく、原発巣の治療効果に関わらず腋窩リンパ節転移が消失した症例の予後が良好であることを報告している。

このように、原発巣のpCRは予後因子ではあるもののあまり強いものとはいえず、単にpCR率を上げるだけでは予後の改善にも温存率の改善にも結びつかない。原発巣よりも腋窩リンパ節のpCRの方がより強い予後因子となる可能性があり、今後の研究において注目すべき因子といえる。

## 日常臨床における術前化学療法のレジメ

術前化学療法は早期乳癌治療において標準治療の

例1 AC療法のレジメ

| 薬剤名, 投与法 | 投与量                  | 投与スケジュール           |
|----------|----------------------|--------------------|
| ADR 静注   | 60mg/m <sup>2</sup>  | day1<br>21日ごと4サイクル |
| CPA 静注   | 600mg/m <sup>2</sup> |                    |

出典：国立がんセンター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル 第3版。医学書院，2003年。P58.

一つとなっている。臨床試験では様々なレジメが検討されているが、再発リスクの低い症例にアンスラサイクリンとタキサンを投与することは過剰治療となることが懸念される。現時点で術前化学療法の臨床的意義は温存率の向上に限られているため、腫瘍縮小効果が得られた場合に温存療法が選択できる可能性がある乳癌患者を対象として、臨床病期に応じた標準的なレジメで行うべきである(例1)。

文 献

- 1) Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV : Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol 1997 Jul ; 15(7) : 2483-93.
- 2) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B : 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) Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE Jr, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS, Paik S, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N : Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006 ; 24(13) : 2019-27.
- 4) Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Buchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE : Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999 ; 17(2) : 460-9.
- 5) Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Buzdar AU, Kau SW, Fornage B, Sahin A, Broglio K, Singletary SE, Valero V : Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary node metastases following primary chemotherapy. J Clin Oncol 2005 ; 23(36) : 9304-11.

〒660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3-1-69  
TEL : 06-6416-1221  
FAX : 06-6416-5465