



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

当院は、地域医療支援病院・地域がん診療連携拠点病院として、地域の医療関係機関と連携をとりながら、診療体制をより良いものにするため日々努力しています。『がん治療センターだより』は、がん診療に関する情報を発信し、当院をより身近に感じていただくため隔月で発行します。さて、第8号は、『乳がん』の個別化治療についてご紹介します。

乳癌の新しい分類(サブタイプ)と術前化学療法(NAC)について

乳腺・内分泌外科 / 部長 浜 善久, 副部長 中島 弘樹・岡田 敏宏

はじめに

乳がんの罹患率は年々増加傾向を示し、生涯女性の11人に1人が乳がんにかかるといわれています。また、残念ながら罹患患者数の増加に伴い死亡数も増えています(図表1)。当科での乳がん手術数も年々増加しています(図表2)。

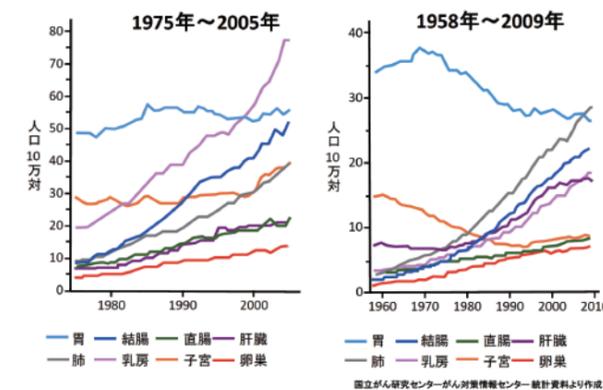
近年、乳がん領域ではがんの「個別化」を行い、個々の乳がんの特性に合わせた治療が取り入れられております。今回はその概略と特性に合わせた治療の方法の一つである術前化学療法についてお話しします。



前列左から 中島医師・浜医師・岡田医師(外科外来看護師と)

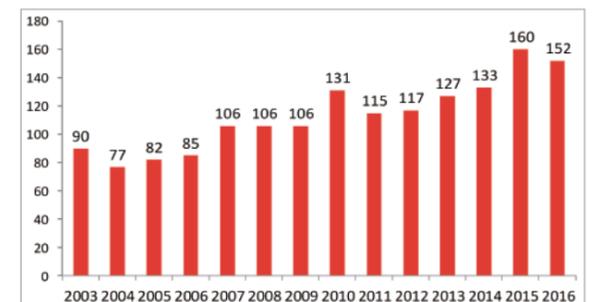
図表 1

女性：部位別粗罹患率年次推移 部位別粗死亡率年次推移



図表 2

長野赤十字病院 乳癌手術症例の推移



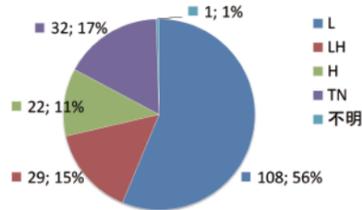
結果

NAC 施行例の年齢中央値は 54.8 歳(32~86 歳)で化学療法の完遂率は 92.3%(177/192 例)でした。当科で NAC を行った乳癌のサブタイプの内訳は L: 108 例(56%)、LH: 29 例(15%)、H: 22 例(11%)、TN: 32 例(17%)、不明 1 例(1%) でした(図表 8)。

pCR(組織学的効果判定の grade3 に相当)は全体で 49/192(25.5%)であり内訳は L: 12/108(11.1%)、LH: 10/29(34.5%)、H: 14/22 例(63.6%)、TN: 12/32 例(37.5%)、不明: 1/1 例でした(図表 9)。

また NAC を行い、現時点で再発が判明した症例は 20/192 例(10.5%) でした。

図表 8 NAC症例sub type内訳



図表 9

組織学的効果判定 table with columns for Subtype Grade (O, 1, 2, 3) and rows for L, LH, H, TN, and pCR rate.

まとめ

NAC 全体での pCR 率は 25.5% と高いものでした。化学療法の完遂率が高いことも効果を増強している要因と考えられました。

HER-2 陽性である H および LH タイプと TN の一部のタイプは NAC が大変奏功し、今後も積極的な適応が考えられました。L タイプは、この中で著効するグループの選別がさらに必要と思われました。

今後の課題

NAC 後の効果判定が grade1 以下の場合や原発巣に効いてもリンパ節に転移が残ったケースなど再発リスクの高い症例はどのようにマネージメントするか課題が残されています。

例えば照射などの治療を追加するか? 化学療法を追加するとしてどの薬剤を追加するか(特に L や TN) などで。薬剤として TC や 5FU 系の capecitabine、TS-1 などの使用が現時点で考慮されます。

最後に

当科では別途基本方針を定め、3 人の専門医体制でこれからも乳癌診療に従事したいと思います。治療前後を通じて新たに生じてくる問題に対応するためには、いろいろな部署が連携して、全体のチームワークで治療をすすめて行くことで解決を図りたいと考えています。困ったことや聞いてみたいことなどを是非私どもに相談してください(図表 10)。(この内容の一部は 2017 年 7 月の第 68 回長野県医学会で発表いたしました)

図表 10

当科の基本方針

- ① 患者および個人の多様性を考慮し「患者さんにとって最も適切な医療」を個々に提供する
② 治療の一方で「緩和ケア」を積極的に展開する

Information

当院は地域の医療機関の皆様にもご参加いただける公開研修会を随時開催しています。ファックス等でご案内いたしますので、是非ご参加ください。

発行：長野赤十字病院
がん治療センター・がんサポートセンター
事務局 がん診療連携課
(地域がん診療連携拠点病院事務局)
TEL 026-226-4131 FAX 026-226-6114
E-mail ganshinryo@nagano-med.jrc.or.jp
WEB http://www.nagano-med.jrc.or.jp

乳癌の新しい分類 (サブタイプ)

これまでの組織型 (非浸潤癌/浸潤癌: 硬癌・乳頭腺管癌・充実腺管癌など) に代表される病理組織学的分類のほかに、乳癌で発現している遺伝子を全体的に検討したところ、大きく4つのタイプに分類されることが分かってきました。この遺伝子検査は Microarray (多種, 多数の特定の DNA 配列をそれぞれチップとよばれる細い棒状の支持体などに結合したもの) を用い、1人1人に行う方法ですが、大変なお金がかかるため、実際は採取した組織の免疫染色を行い、便宜的に代用して判定しています。

この4つのタイプを決める重要な因子は女性ホルモンの受容体の有無と HER-2 (ハーサー) タンパクの過剰発現の有無です (図表3)。

ホルモンの受容体は ER (エストロゲンレセプター) と PR (プロゲステロンレセプター) について検査しますが、どちらか一方が陽性ならばホルモン感受性ありと判断します。すなわちこのがんは女性ホルモンの刺激を受けると増殖する性格をもっていますので治療には女性ホルモンの量や活性を少なくする「内分泌療法」が有効なグループです。

一方で HER-2 タンパクは細胞の表面に存在して、細胞の増殖調節などに関係しますが、たくさんある (過剰発現) と、細胞増殖の制御がきかなくなります。HER-2 タンパクの過剰発現がある浸潤がんは、そうでないものに比べて転移・再発の危険性が高いと考えられています。このようなタイプのがんは、HER-2 タンパクの発現を抑える「抗 HER-2 療法」(分子標的剤のトラスツツマブなどの薬剤) が大変有効です。

図表3のごとく、ホルモン受容体の有無と HER-2 過剰発現の有無で 2x2 の図表を作ると、4つのグループができます。

- ① **ホルモン陽性/HER-2 陰性タイプ** (Luminal (L) タイプと呼びます) は乳管上皮細胞に類似した遺伝子発現パターンを有し、大部分は ER 陽性で、核グレード※の低いタイプ。乳癌の70%がこのタイプといわれています。
- ② **ホルモン陽性/HER-2 陽性タイプ** Luminal/HER-2(LH) タイプと呼ばれ、大部分 ER 陽性ですが、陽性細胞割合は低く、比較的核グレードが高く、増殖指標が高値を示すタイプ。
- ③ **ホルモン陰性/HER-2 陽性タイプ** HER-2(H) タイプは HER2 の発現を伴い、核グレードの高い乳癌
- ④ **ホルモン陰性/HER-2 陰性タイプ** triple negative(TN) 乳癌 (ER 陰性、PR 陰性、HER-2 陰性) にほぼ一致し、乳管-小葉構造の基底細胞に類似した遺伝子発現パターンを有する。

この分類は単なる分類にとどまらず、たとえば LH ならば内分泌療法と抗 HER-2 療法が効く、TN は内分泌療法や抗 HER-2 療法よりも化学療法が効きそうなど、それぞれ治療の指標になることも特記すべきことです。

治療前にこれらの情報を得て、治療戦略を立てることになります。

※がん細胞の顔つきをグレードで表したもので、グレードの高いものほど悪性度が高い。

図表3 サブタイプを用いた新しい乳癌の病期分類と一般化

		ホルモン受容体	
		陽性	陰性
HER-2タンパク過剰発現	なし	Luminal (L) (70%)	Triple negative (TN) (10%)
	あり	Luminal/HER-2 (LH) (10%)	HER-2 (H) (10%)

術前化学療法 (NAC)

乳癌治療において、従来はほとんどの症例で手術を先行して行い、病理結果で再発・転移のリスクを算定し、その抑制のために補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) が選択されていました。

近年、術後化学療法と術前化学療法 (Neo adjuvant chemotherapy; NAC) の予後に差がないことが判明しました。どのサブタイプの乳癌でも、乳癌自体は化学療法が効きやすい癌腫ですが、特に化学療法に反応しやすいタイプもわかってきたため、当科では術前化学療法 (NAC) を積極的に取り入れています。

NAC は微小転移の抑制のみならず、薬剤効果の判定、乳房温存率の向上に寄与することが知られています。また病理学的完全奏功 (pCR) が得られた症例 (組織学的にもがんが消失した状態) は予後が良好であることが判明しています (図表4)。

次に当科での NAC 施行例の成績を検討したので報告いたします。

対象と方法

2010年~2016年までの7年間に当科で手術を行った原発性乳癌936例中、NACを施行した、原則として stage II~III C の192例 (20.5%) (乳房温存目的の症例、HER-2陽性症例は stage(I) を一部含む) (図表5)。

治療前の針生検により得られた検体のホルモン受容体 (HR) と HER-2 の発現状況により①HR陽性 HER-2陰性を Luminal(L) タイプ②HR陽性 HER-2陽性を Luminal/HER-2(LH) タイプ③HR陰性 HER-2陽性を HER-2(H) タイプ④HR陰性 HER-2陰性を Triple negative (TN) タイプとし (図表6)、LとTNには FEC (5FU, Epirubicin, Cyclophosphamide)+TC (Docetaxel, Cyclophosphamide) を3週毎に4サイクルずつ行い、LHとHには FEC 3週毎4サイクル+HT (Trastuzumab 毎週投与、paclitaxel 3週投与) 4サイクルを原則として行いました。なお評価に用いた pCR の定義は浸潤癌の消失としました (図表7)。

図表5

【NAC検討/対象】

- 観察期間の7年間に当科で原発性乳癌に対して手術を行った936例
- 原則として stage II~III C の192例 (20.5%) に NACを施行した。
(乳房温存目的の症例、HER-2陽性症例は stage I を一部含む)

図表6

【NAC検討/方法】

- 治療前の針生検により得られた検体のホルモン受容体(HR)とHER-2の発現状況により、
HR陽性HER-2陰性をLuminal(L)タイプ
HR陽性HER-2陽性をLuminal/HER-2(LH)タイプ
HR陰性HER-2陽性をHER-2(H)タイプ
HR陰性HER-2陰性をTriple negative (TN)タイプとした。
• pCRの定義は浸潤癌の消失とした。

図表7

【NAC検討/方法】

- 標準療法として原則として
- LとTNにはFEC (5FU 500mg/m², Epirubicin 100mg/m², Cyclophosphamide 500mg/m²) +TC (Docetaxel 75mg/m², Cyclophosphamide 600mg/m²)をそれぞれ3週毎に4サイクルずつ行い、
 - LHとHにはFEC 3週毎4サイクル+HT (Trastuzumab 2mg/kg 毎週投与、paclitaxel 80mg/m² 3週投与、4サイクル)を行った。

図表4 NACについて

利点
・腫瘍縮小 ⇒ 乳房温存率の向上
・Down staging ⇒ 手術可能な状態へ
・薬剤効果判定 ⇒ 薬剤無効を回避
・予後予測 ⇒ pCRが得られた症例は予後良好の傾向
・微小転移の抑制 ⇒ 再発・転移の予防
欠点
・薬剤無効 ⇒ 腫瘍増大、病勢進行