

乳がん治療の最前線

がん研有明病院

乳腺センター長 大野 真司

●はじめに●

乳がんは、世界で女性が罹患する悪性疾患のなかでも最も多い病気です。日本人女性においても乳がんの罹患率は年々増加し、12人に1人が乳がん罹患します。日本人女性において乳がんは罹患率が最も高いのですが、他の悪性疾患よりも治る可能性が高いため死亡率は5番目になっています。毎年8万人以上が乳がん診断され、1万人以上が死亡しています。

乳がんの治療については「初期治療」と「遠隔転移の治療」に区別して考える必要があります。乳がん診断された際に、乳がんの治癒を目指す「初期治療」には手術、放射線療法といった「局所療法」と、化学療法、内分泌療法、抗HER2療法などによる「全身療法」が含まれています。

●手術●

手術は徐々に縮小手術に変わってきました。かつては乳房と腋窩リンパ節と大胸筋や小胸筋も切除していましたが、2003年に乳房温存術が乳房切除術よりも多く行われるようになりました。以前は、ほとんどの症例で腋窩リンパ節を郭清していましたが、現在では最初にリンパ流が流れ込む入り口に当たるリンパ節、それをセンチネルリンパ節と呼びますが、そのセンチネルリンパ節のみを取り出して転移があるかどうかを確認し、もし転移があれば腋窩リンパ節転移を郭清するものの、転移がなければ郭清を省略するようになってきました。そして、さらに1個から2個のセンチネルリンパ節に転移があっても放射線療法を追加するのみで郭清しないことも標準治療として認められるようになってきました。また、2013年に人工物による乳房再建術が保険適応となってからは、乳房温存術では変形が大きいと予測される場合は、むしろ乳房切除と再建術を行うことも増えてきました。

●放射線療法●

一方、手術後の放射線療法は、温存した乳房や乳房を切除した後の胸壁、その周囲のり

リンパ節からの再発を防ぐために行います。乳房温存術後に放射線療法を加えることで乳房内再発が約3分の1に減ることが明らかになっています。乳房切除後であっても4個以上のリンパ節に転移があった場合や腫瘍が5cmを超える場合、またリンパ節転移が1個から3個でも再発の危険が高いと考えられる場合には放射線療法が必要です。

●薬物療法●

手術前後に行う薬物療法の目的は、画像的には捉えることができない、潜在的な微小転移を制御することにより、病気を治癒し生存期間を延長させることです。薬物療法には、内分泌療法、化学療法および抗HER2療法があり、いずれも無再発生存期間と全生存期間を改善します。かつては、ステージすなわち病気の進み具合による再発リスクに応じて化学療法の適応を決めていましたが、今では治療感受性を予測し各々の症例に応じた治療、個別化治療を行うことが重要となっています。治療効果予測因子の有無により、ホルモン受容体が発現していれば内分泌療法を、HER2たんぱくの過剰発現もしくはHER2遺伝子増幅があれば抗HER2療法を行います。

●内分泌療法●

乳がんの発症母地である乳腺は女性ホルモンの影響を受ける臓器であるため、乳がんの再発防止に内分泌療法が効果を発揮します。閉経前女性では卵巣から女性ホルモンが供給され、閉経後女性では副腎から分泌された男性ホルモンが末梢組織などのアロマトラーゼにより女性ホルモンに変換され供給されるという違いがあるため、使用する薬剤は閉経状況によって異なります。閉経前女性への治療は、エストロゲン受容体モジュレーターであるタモキシフェンに加えて卵巣機能を抑制するLHRHアゴニストを併用します。一方、閉経後乳がんの標準的な術後内分泌療法としては、エストロゲン受容体モジュレーターとアロマトラーゼ阻害薬が用いられています。治療期間は一般的には5年間ですが、術後5年を過ぎても再発する症例が少ないことがホルモン受容体陽性乳がんの特徴として挙げられます。内分泌療法薬10年間投与が5年間投与よりも予後を改善する報告があり、症例によっては10年間の内分泌療法が行われます。ただ治療の完遂のために服薬アドヒアランスが重要となります。

●化学療法●

化学療法には薬剤ごとに確立された効果予測因子が存在しないため、その適応やレジメンの決定に際しては、効果と副作用のバランスをよく検討する必要があります。腋窩リンパ節転移の有無や腫瘍径などの病理学的因子により再発リスクを推定し、またホルモン感受性や組織学的悪性度、増殖能を反映するKi67、さらには多遺伝子アッセイの結果を参考に適応を検討します。ホルモン受容体陰性乳がんやHER2陽性乳がんでは、再発率が高く、また化学療法の感受性もあるため積極的に化学療法を行います。一方、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性乳がんは化学療法の感受性が低いものも含まれるため、腫瘍径やリンパ節転

移の有無と病理組織学的所見や多遺伝子アッセイを参考に化学療法の適応を考えます。化学療法のタイミングに関しては、多くの臨床試験で手術の前でも後でも予後に差がないことが報告されています。腫瘍径が大きいものの、患者が乳房温存術を希望する場合は術前化学療法の相対的適応となります。術前化学療法後に病理学的完全奏効（pathological complete response：pCR）を得た患者の予後は良好ですが、サブタイプ別にみると必ずしもpCRと予後は相関していません。

●抗HER2療法●

HER2陽性乳がんでは、術前後療法として化学療法とトラスツズマブの併用を考慮します。現時点での適切な投与期間は1年間です。トラスツズマブにペルツズマブやラパチニブを併用するdual blockadeによって、さらに高いpCRが得られるものの、予後の改善には至っていません。

遺伝子発現プロファイルによって乳がんを生物学的特性と予後の異なった5つのintrinsic subtype、すなわちluminal A、luminal B、HER2、basal-like、normal breast-likeに分類されました。しかし、日常診療ではより簡便な免疫組織化学法によってホルモン受容体とHER2、増殖能を反映するKi67などを代用して薬物療法の適応を検討しています。今後、バイオロジーに合わせた個別化治療がさらに進んでいくと考えられています。

●転移・再発●

転移・再発乳がんは、局所再発を除いて治癒が困難なため、治療の目的は延命と生活の質の改善となり、全身治療すなわち薬物療法が原則として必要です。薬物療法を選択するには、種々の予後予測因子と治療効果予測因子であるホルモン受容体とHER2発現の状況を検討します。さらに最近では乳がん増殖のメカニズム解明の研究により、新たな分子標的療法薬の開発が進んでいます。血管新生阻害薬、PARP阻害薬、HER2ファミリー阻害薬、mTOR阻害薬、CDK4/6阻害薬など、臨床試験で無増悪生存期間や全生存期間の改善が示されたものもあり、今後の臨床への導入が期待されます。しかし、新規薬剤の価格は高くなりriskとbenefitだけでなくcostも考慮する必要性が世界的にも唱えられています。特に治癒は困難なもの、治療は可能であり患者の希望を奪わない配慮が極めて重要です。

●サバイバーシップ●

乳がんと診断されたサバイバーは、米国では2014年に300万人以上であり、女性のサバイバー全体の41%を乳がんが占めています。日本でも乳がんのサバイバーは100万人を超えると考えられます。乳がんは30歳代から50歳代の女性に多く、家庭や社会にとって大切な役割を担っています。現在、日本ではまだまだサバイバーシップに関する取り組みが発展途上段階ですが、がん患者が自分らしく生きることができるよう、様々なサポートが必要です。医師、薬剤師、看護師、ソーシャルワーカー、臨床心理士などによるチーム医療とともに、体験者によるピアサポートも重要となっています。

●おわりに●

世界で女性を襲う最も多い悪性疾患である乳がんから女性を守り、救い、支えることは世界の極めて重要な課題です。病気のメカニズムを解明し、効果的な治療を適切な患者に届ける個別化治療と、サバイバーシップ支援が求められています。