

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

乳 癌

獨協医科大学 乳腺センター

林 光弘

乳癌の疫学について

厚生労働省全国がん罹患患者数 2016 年度速報によれば乳癌は現在, 女性の罹患する癌のなかでは第一位, 年間 94848 人が罹患する<sup>1)</sup>. 一方, 死亡者数は 14285 人と第 5 位である<sup>2)</sup>. 他癌種と比較すると, 罹患者は多いものの, 死亡者は少なく, 比較的予後の良い癌とされている. しかし, サバイバー 5 年相対生存率をみると, 他癌は診断からの年数が経過するにつれて 5 年相対生存率が高くなっていくのに対して, 乳癌は 90% 程度で一定であり, 晩期再発が一定数発生していることを意味し (図 1), 治療が容易でないことが分かる. ちなみにサバイバー生存率とは, 診断から一定年数生存している者 (サバイバー) の, その後の生存率である. また, 年齢階級別罹患率をみると (図 2) 50 歳前後と 65 歳の 2 峰性のピークを認めており, 他癌種と比較して壮年期の罹患者が多いことが分かる. 一方, 国際比較では一般に人口 10 万人当たりの罹患患者数で比較されるが, 従来, 我が国は他の先進国と比較して低い罹患率を維持していた. しかし, 最近では急激な罹患率の上昇により急速にその状況が変化しつつある. 2014 年の部位別がん罹患率 (図 3) をみると, 乳房は 116.3 名となっている. 一方, 所得や教育程度で分類した国際比較によると (図 4)<sup>3)</sup>, いわゆる先進国では, 2015 年は約 100 名であることよりその平均を超えてしまったことを示している.

手術療法について

乳癌における手術療法はグローバルスタンダードに追いつくのに, 最も時間がかかった分野である. 疫学でも示したが, 現在乳癌は高い罹患率のため, 乳腺疾患を取り扱う, 専門科 (乳腺外科, 乳腺科) が設立されているが, 2000 年以前は一般外科が扱うことが多かった. 当時, 我が国の外科手術の基本は, 拡大手術を行うことで癌の根治率を高めようという考え方であり, この考えを

乳癌手術にも適応していた. 一方, 1980 年台にはすでに欧米では, 拡大手術によって生存率の向上が見込めないことより, 乳癌は, 臨床的に発見された時点ですでに全身病であるという認識がなされるようになった. そうした認識の下, 縮小手術への取り組みが積極的になされるようになった. 米国と欧州では時同じくして, 乳房切除術と乳房温存手術 + 放射線療法の比較試験が行われ<sup>4)</sup>, 乳房温存療法が乳房切除術と同等の生存率であることが示された. その後, 欧米では乳房温存療法が標準治療と認知され, その施行率は 50% を超えていた. 一方, 1980 年台前半の我が国では, 乳房切除といえば, 大胸筋, 小胸筋をともに切除する胸筋合併乳房切除が 50% を占め, さらに, 進行症例では生存率を高める目的で, 胸骨傍リンパ節も郭清する, 拡大乳房切除も 25% 程度行われていた. 1986 年にニューヨーク医科大学の芦刈宏之教授が, 乳癌研究会の招待講演に来日された際, 癌研附属病院にて初めて乳房温存手術をデモンストレーションされた. これを機に, 我が国でも乳房温存手術が認知され, 徐々に広まっていった. 拡大乳房切除はすたれ, 乳房切除術は大胸筋, 小胸筋を温存する胸筋温存手術が標準術式となり, 2006 年には乳房温存手術が 59.3% とほぼ欧米の比率に近づいた (図 5)<sup>5)</sup>. 即ち, グローバルスタンダードに追いつくために約四半世紀を要したことになる. しかし, 過度の温存手術への適応拡大は, 一方で晩期の局所再発率の上昇, 整容性の低下などの問題が生じるようになった. また, 腫瘍径の大きい症例, 乳管内進展を認め, 病変範囲が広い症例は一定数存在する. そういった問題を解決するため, 2006 年より自家組織を用いた乳房再建が, 2013 年からはシリコンインプラントとティッシュエクspander (皮膚拡張器) を用いた再建が保険適応となった. こうした行政当局の動きにより, 現在, 乳房再建が全国的に広く行われるようになった. 当院でも形成外科の協力のもと, 積極的に乳房再建に取り組んでいる (図 6). インプラント挿

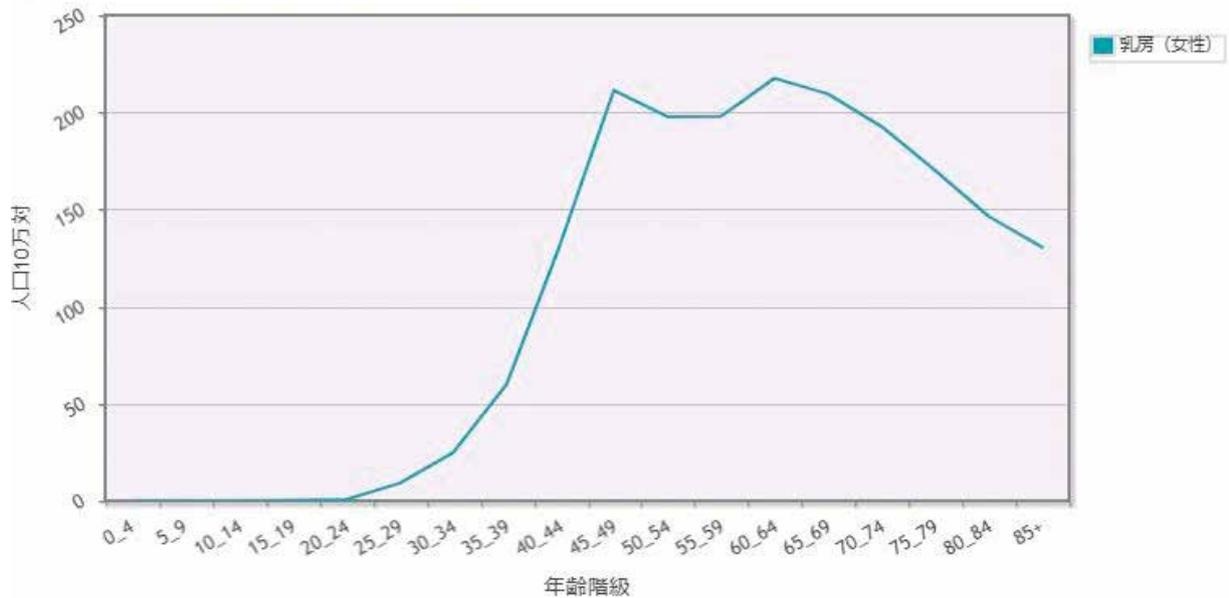
サバイバー5年相対生存率  
[女性(15~99歳) 2002年~2006年追跡例(ピリオド法)]



資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」  
Source: Cancer Information Services, National Cancer Center, Japan

図1 サバイバー5年相対生存率

年齢階級別罹患率(全国推計値)  
2013年  
[女性]



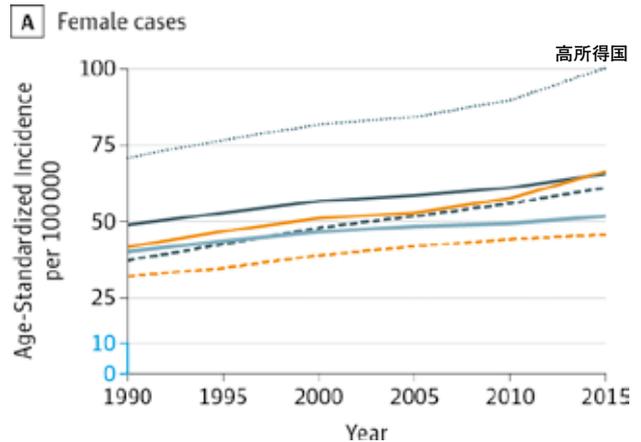
資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター  
Source: Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Japan

図2 乳癌年齢階級別罹患率



図3 部位別がん罹患率 女性

入に伴う合併症として、最近注目されているのが、プレストインプラント関連未分化大細胞型リンパ腫 (BIA-ALCL) の発生の問題がある。この疾患は、プレストインプラントを挿入した胸部に生じる、T細胞性非ホジキンリンパ腫の中でも稀な型の一つである。多くはインプラントの抜去と被膜の完全切除で軽快し、化学療法や放射線療法は不要とされているが、死亡例も報告されている<sup>6)</sup>。2019年6月までは、フランス、シンガポール、カナダのみが、テクスチャータイプ (粗い表面構造) のインプラントに対する使用停止措置を行っていたが、米国FDAは「販売停止すると結論づけられるほどの証拠に合致しない」として流通を認めていた。しかし、2019年7月には、FDAも使用禁止の措置をとったため<sup>7)</sup>、本邦でも、製品の回収が行われ、エクスパンダー、インプラント、両者とも使用停止となった。代替製品の使用、もしくは自家組織での再建を行うべく、学会でも対策を検討中である。

図4 年齢調整後10万人あたりの乳癌罹患患者数年次推移  
日本人の罹患患者数はすでに欧米先進国並みである。

### 薬物療法・特に分子標的治療を中心に

乳癌は固形癌の中では早くから化学療法の有用性が示された癌種である。1979年、Rosaiらは、手術単独に比して、CMF療法 (cyclophosphamide, Methotrexate, 5-FU) が再発のみならず、予後も改善することを示した<sup>8)</sup>。その後、CMF療法に代わり、Anthracyl-ine系薬剤を含むレジメン (AC療法、FEC療法など) が更なる治療効果を示すことが明らかになり、術後補助療法の標準治療となった<sup>8~15)</sup>。1994年にはPaclitaxel、2004年にはDocetaxelなどの微小管重合阻害作用のある、タキサン系薬剤が認可された。2000年代中頃よりAC (FEC) 療法後にタキサン系薬剤を使用するレジメンが標準療法として広く使われている (図7)。一方、乳癌の予後因子の研究は古くからなされていたが、その一つに、c-erb-B2がある。185kDの糖タンパクをコードするoncogeneで、ヒト染色体17q21上に存在する。発現する、c-erb-B2蛋白は上皮増殖因子受容体のアミノ酸配列との相同性がある膜通過型蛋白受容体で、チロシンキナーゼ活性を示すことにより、癌の増殖機構に関与する。乳癌においてはc-erb-B2蛋白の過剰発現が予後に影響を及ぼすことから生物学的悪性度を示す指標として有用とされていた<sup>16)</sup>。この受容体を阻害する抗体薬である、trastuzumabが米国で開発された。Slamonらが行った臨床試験では、転移再発乳癌患者469人に対して、化学療法単独群234人と化学療法+trastuzumab群235人に割り付け、無病再発率を主要評価項目として検討したところ、化学療法単独群4.6カ月に対して7.4カ月と有意差 ( $p < 0.001$ ) をもって延長効果を示した<sup>17)</sup>。この結果をもって、1998年、c-erb-B2蛋白過剰発現する転移再発乳癌に対して、trastuzumabは米国FDAに認可された。さらに、2001年、本邦でも

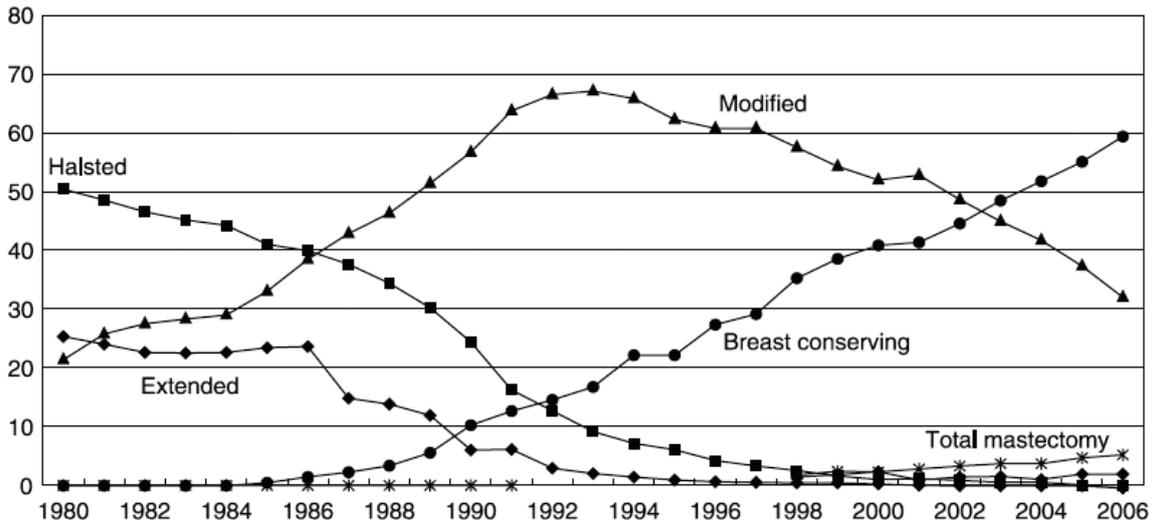


図5 本邦における術式比率の年次推移

Halsted：胸筋合併乳房切除術， Extended：Halsted+内胸リンパ節郭清， Modified：胸筋温存乳房切除術， Breast Conserving：乳房温存手術， Total mastectomy：単純乳房切除術。 2006年ごろ， ほぼ欧米と同じ比率となった。（文献5より引用）



図6 インプラントを用いた乳房再建の一例  
形成外科の協力のもと， 整容性を重視した手術を推進している。 本症例は遊離深下腹壁動脈穿通枝皮弁 (DIEP flap) で再建した。（形成外科学教室 藤澤博士提供）

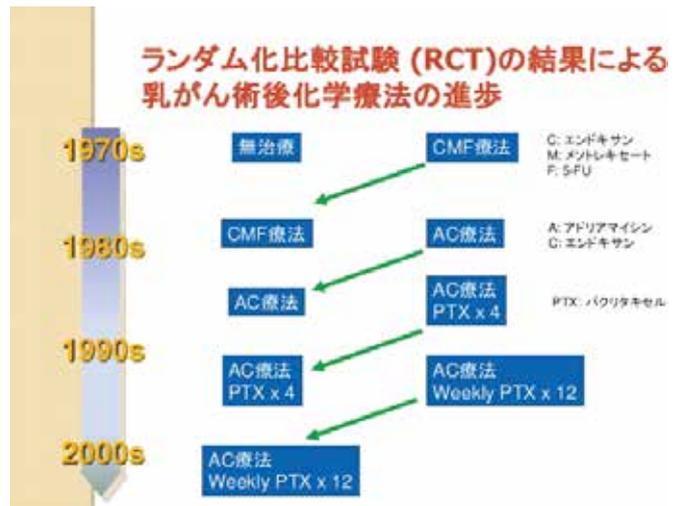


図7 乳癌化学療法の歴史

承認され， 使用可能となった。 Trastuzumab は癌に対する最初の分子標的薬剤であり， c-erb-B2 蛋白過剰発現は， 予後因子から， 治療効果予測因子となった。 現在， c-erb-B2 は HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor 2) と呼ばれることが一般的である。 抗 HER2 剤はその後， HER2 受容体の細胞膜内のチロシンキナーゼの活性化を阻害する lapatinib が 2009 年に， HER2 受容体のヘテロ二量体形成を阻害する Pertuzumab が 2013 年に承認された。 2014 年には trastuzumab にエムタンシンという微小管重合阻害剤をリンカーで結合した， 抗体複合薬である TDM1 が承認された。

TDM1 はこれまでの抗 HER2 剤とは異なり、HER2 受容体に TDM1 が結合すると、受容体を入口に細胞内に入りこむ。細胞内では抗体成分がライソソームで分解され、エムタンシン単体が細胞障害をきたす。抗 HER2 剤は今後こうした抗体複合薬が多数開発中であり、治療の中心になってゆくと思われる。

### 家族性乳癌卵巣癌症候群に対する治療

家族性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome : HBOC) は、乳癌患者全体の約 5~10%、特に、ホルモン受容体陰性、HER2 陰性乳癌では 15% 程を占める。HBOC は 17 番染色体長腕に存在する BRCA1 遺伝子、もしくは 13 番染色体長腕に存在する BRCA2 遺伝子に病的変異が見られた場合、高率に乳癌、卵巣癌 (特に高悪性度漿液性卵巣癌)、高悪性度前立腺癌等が、発症する常染色体優性の疾患である。BRCA1 および BRCA2 は損傷した DNA の修復に関わるタンパク質を生成する遺伝子であり、細胞内遺伝子の安定性維持に重要な役割を果たす。これらの遺伝子のいずれかが変異あるいは変化すると、BRCA タンパクが生成しないまたは正常に機能せず、DNA 損傷が適切に修復されない。その結果、細胞の癌化につながるさらなる遺伝子変化を起こす可能性が高くなる。結果として、変異陽性者の発癌率が高まる。BRCA1、BRCA2 遺伝子変異陽性未発症者に対しては、リスク軽減乳房切除術 (RRM) 及びリスク軽減卵巣卵管切除術 (RRSO) を行い、癌の発生母地を手術的に切除するしかないのが現状である。米国の女優、アンジェリーナ・ジョリー氏は、BRCA1 変異保有者であることを告白し<sup>18)</sup>、RRM、RRSO を行ったことで HBOC および予防的切除術が広く認知された。しかし、現在これらの術式は本邦においては保険収載となっていないため、自費診療での対処が必要である。一方、発症者は発症年齢が低く、また、進行が早いと、予後不良といわれている。しばらく特異的な治療法がない状態が続いていたが、2018 年 7 月、ポリ ADP リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害薬である、Olaparib が承認された。Olaparib は DNA の 1 本鎖切断の修復に関わる酵素である PARP を阻害する。BRCA1、BRCA2 遺伝子変異がある腫瘍細胞はもともと DNA の修復能が落ちて癌化するのであるが、自身の増殖に使える程度の修復能は残っている。このメカニズムを Olaparib が阻害することで、癌細胞の増殖を抑制する。Olaparib の有効性を検証した、第 III 相試験である OlympiAD 試験では、302 例の病的変異、もしくは病的変異疑いに分類される、生殖細胞系列 BRCA1、BRCA2 遺伝子変異を有する HER2 陰性転移再発乳癌患

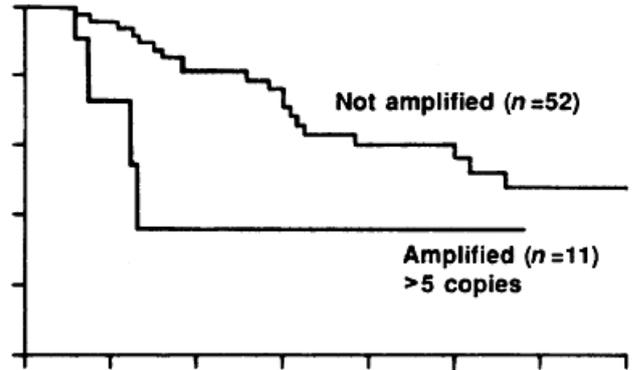


図 8

c-erbB-2 過剰発現群 (n=11) は非発現群 (n=52) に比べ予後は不良である。(文献 16 より引用)

者が登録され、主治医の選択した 3 種の化学療法を施行する標準治療群と Olaparib 投与群が比較された。主要評価項目である無病生存率において、標準治療群 4.2 カ月に対して、7.0 カ月と統計学的に有意な延長を示した (図 8)<sup>19)</sup>。PARP 阻害薬は Rucaparib, Niraparib, などが現在、乳癌、卵巣癌で臨床試験が進行中であり、治療選択肢が広がりつつある。

### がんゲノム医療とは？ ～乳癌診療での位置づけ～

昨今、「がんゲノム医療」あるいは「プレジジョン・メディシン」という言葉を聞くことが多くなった。プレジジョン・メディシンという言葉は、2015 年 1 月、オバマ米国大統領が一般教書演説で初めて使用した。「遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個々の違いを考慮した予防や治療法を確立すること」と定義した。癌診療におけるプレジジョン・メディシンの取り組みが、がんゲノム医療である。即ち、癌治療においては次世代シーケンサーを用いて、癌の遺伝子変異を調べることで、効果のある分子標的薬を選択し使用することを意味する。次世代シーケンサーでは癌のドライバー遺伝子を中心に複数 (100 から 900) の遺伝子の変異、増幅、欠失などを網羅的、かつ同時に調べることができるようになった。これを遺伝子パネル検査 (パネル検査) という。例えば、従来の癌治療では、trastuzumab は HER2 陽性の乳癌、胃癌に対する治療薬であるが、HER2 陽性の大腸癌には使えない。しかし、大腸癌症例に対してパネル検査を行い、HER2 陽性が確認されれば、抗 HER2 剤の効果が期待できる (図 11)。そうした場合、従来の保険診療の原則では適応癌種以外での使用はできないが、国は今後、患者申し出医療を迅速に承認する仕組みなどを検討中といわれている。パネル検査は

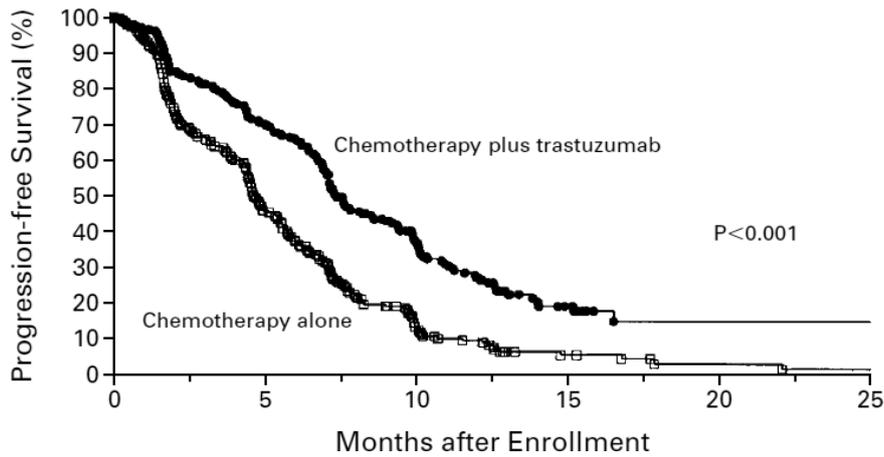


図 9

HER2 蛋白過剰発現症例に対して、化学療法に trasutuzumab を加えた群は、化学療法単独群に比べ、有意に無病生存率を改善した。(文献 17 より引用)

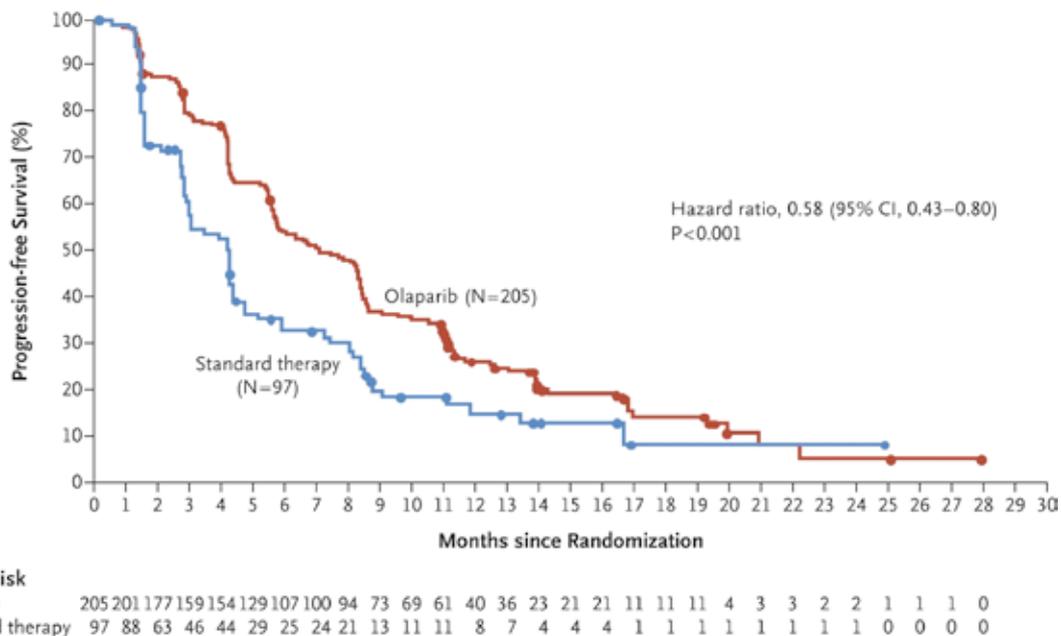


図 10 OlympiAD 試験の概要

Olaparib 群は化学療法群に対して有意に無病生存率を延長した。

2019年7月現在、2種類 (Foundation One CDx, NCC Oncopanel) が保険収載されており、臨床実装されたといえる。ところで、本邦においては第3期がん対策推進基本計画の中で、がんゲノム医療の取り組むべき施策が示されている。その中で、厚生労働省は全国に11のがんゲノム中核拠点病院を指定し、中核病院と協力してがんゲノム医療を推進するため、がんゲノム診療連携病院を公募した。獨協医科大学病院は、2018年4月、これに選出され、中核病院である東京大学医学部附属病院と連携してがんゲノム医療を行っている。現在、東京大学

では自施設で開発した、Todai Onco Panel (TOP パネル) を先進医療 B として性能確認試験を行っている。当院から紹介した症例には乳癌症例はないが、TOP パネルで検査した乳癌症例について一部情報を改変し紹介する (個人情報保護のため)。

(症例) 50代女性。ホルモンレプター陽性、HER2 陰性。術後補助療法としてアンストラサイクリン系化学療法後、タキサン系化学療法を施行。その後、閉経後ホルモン療法であるアロマターゼインヒビターを使用していた。経過観察中、腋窩リンパ節再発をきたし、セカンド

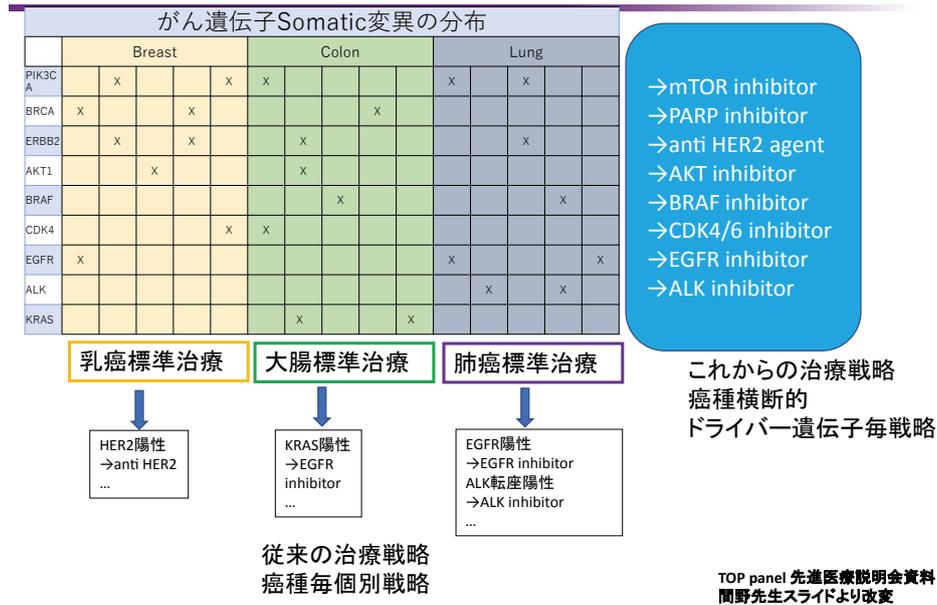


図 11 がんゲノム医療がもたらすパラダイムシフト

表 1 現在臨床試験の段階にある PIK3 阻害薬の一覧

臨床研究中の主な PIK3 阻害剤	PI3K	p110 $\alpha$	p110 $\beta$	p110 $\delta$	p110 $\gamma$	Vps34	その他の阻害部位
Pictilisib (GDC-0941)		++++	++	++++	++		mTOR
Idelalisib (CAL-101, GS-1101)				++++	++		
Buparlisib (BKM120, NVP-BKM120)		++	+	++	+	+	mTOR
XL147 analogue		++	+	++	+++		
ZSTK474	++	+++	++	++++	++		
Alpelisib (BYL719)		++++					
Voxtalisib (SAR245409, XL765) Analogue		++	++	++	+++		DNA-PK, mTOR
Omipalisib (GSK2126458, GSK458)		++++	++++	++++	++++		mTORC1, mTORC2
PF-04691502		++++	++++	++++	++++		P-Akt (S473), P-Akt (T308), mTOR
AZD6482		+	+++	++			DNA-PK
Apatolisib (GDC-0980, RG7422)		++++	++	+++	+++		mTOR
GSK1059615		++++	++++	++++	++++		mTOR
Duvelisib (IPI-145, INK1197)			++++	++++	++		

ライン以降のホルモン療法や細胞回転を停止させることで癌細胞の増殖を抑える CDK4/6 阻害剤を併用したが不応であった。その後、化学療法に変更し治療を続けるも進行したため、標準療法終了と判断され、更なる治療選択肢を求めて TOP panel 検査を希望された。検査では残念ながら druggable (治療に結びつくような) 変異は見つからなかった。しかしその中で ESR1 遺伝子変異と CCND1 遺伝子の過剰発現が判明した。ESR1 遺伝子

変異はアロマトーゼインヒビター耐性になった際に起きうる変異である。また、CCND1 遺伝子は、細胞回転を制御する遺伝子であり、過剰発現により CDK4/6 阻害剤に不応であった理由が判明した。このように、パネル検査は癌細胞の増殖のメカニズムを我々に教えてくれる。TOP panel では DNA, RNA を含めて 927 遺伝子を調べることができるが、現在、全癌種合わせても約 150 種類の分子標的薬しか開発されていない。そのため、

druggable な変異となるのは約 10%にとどまる。しかし、今後多くの分子標的薬が開発中であり、パネル検査で恩恵を受ける患者は増えると思われる。乳癌においては、PIK3/Akt/mTOR 経路が主な増殖に関わる経路であるが、各種阻害剤が臨床試験に入っており、治療選択肢が広がることが期待される (表 1)。

### おわりに

乳癌の疫学、手術、薬物療法の現状と、臨床実装された、がん遺伝子パネル検査が乳癌診療に与えるインパクトについて概説した。従来、乳癌診療には、画像診断、手術、薬物療法、放射線療法など、包括的な知識をもって対処することが必須であったが、今後はさらに、人類遺伝学や、人工知能を含めた先端医療の知識にも精通していなければならない時代となった。

(謝辞) 本論文の作成にあたり、形成外科学教室、朝戸裕貴教授、藤澤大輔博士より乳房再建症例写真のご提供をいただきました。感謝いたします。

### 文 献

- 1) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000468976.pdf> last accessed on 25th Aug, 2019.
- 2) 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部編)
- 3) Global Burden of Disease Cancer Collaboration : Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* **3** : 524-548, 2017.
- 4) Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al : Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* **312** : 665-673, 1985.
- 5) Sonoo H, Noguch S : Results of questionnaire survey on breast cancer surgery in Japan 2004-2006. *Breast Cancer* **15** : 3-4, 2008.
- 6) Kim B, Predmore ZS, Mattke S, et al : Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma : Updated results from a structured expert consultation process. *Plast Reconstr Surg Glob Open* **3** : e296, 2015.
- 7) The FDA Requests Allergan Voluntarily Recall Natrelle BIOCELL Textured Breast Implants and Tissue Expanders from the Market to Protect Patients : FDA Safety Communication. (<https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-requests-allergan-voluntarily-recall-natrelle-biocell-textured-breast-implants-and-tissue> last accessed on 25th Aug), 2019.
- 8) Rossi A, Bonadonna G, Valagussa P, et al : Multimodal treatment in operable breast cancer : Five-year results of the CMF programme. *Br Med J (Clin Res Ed)* **282** : 1427-1431, 1981.
- 9) Andersson M, Madsen EL, Overgaard M, et al : Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer--a randomised study with more than 10 years follow-up from the danish breast cancer cooperative group. *Danish breast cancer cooperative group (dbcg). Eur J Cancer* **35** : 39-46, 1999.
- 10) French Adjuvant Study Group : Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors : 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* **19** : 602-611, 2001.
- 11) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al : Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* **21** : 976-983, 2003.
- 12) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al : Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer : first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group. *B Trial J Clin Oncol* **21** : 1431-1439, 2003.
- 13) Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al : Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* **352** : 2302-2313, 2005.
- 14) Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, et al : Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients : the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* **24** : 5664-5671, 2006.
- 15) Ding W, Li Z, Wang C, et al : Anthracycline versus nonanthracycline adjuvant therapy for early breast

- cancer : A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **97** : e12908, 2018.
- 16) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al : Human Breast Cancer : Correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu Oncogene. *Science* **235** : 177-182, 1987.
- 17) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344** : 783-792, 2001.
- 18) Jolie A : My medical choice. *The New York Times* May 14, 2013.
- 19) Robson M, Im SA, Senkus E, et al : Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* **377** : 523-533, 2017.