

## TOPICS



## 乳がん術前化学療法による病理学的完全奏効の意義

## Pathological complete response in the neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

澤木 正孝

愛知県がんセンター中央病院乳腺科医長

## はじめに

乳がん術前化学療法の主な目的は、①腫瘍縮小効果によって、より侵襲の少ない局所治療を可能にすること、②予後(再発率、全生存率)の予測を可能にすること、③抗腫瘍効果を直接かつ短期間に調べることによって次の治療につなげることなどである。病理学的完全奏効(pathological CR: pCR)は予後のサロゲートマーカーとなるため、米国食品医薬品局(FDA)は早期乳がんの新薬の迅速承認にあたり、pCR率を評価項目にした試験を認めた<sup>1)</sup>。しかしその後、サブタイプによってpCRの予後に関するサロゲートマーカーとしての重みが異なることもわかってきた<sup>2)3)</sup>。本稿では、最新の試験結果をもとにpCRの意義を考えたい。

## 術前化学療法と pCR

乳がんの治療は、まず生物学的特性であるintrinsic subtype(サブタイプ)を定め、治療方針を組み立てる。Intrinsic subtypeは、2001年にSorileら<sup>4)</sup>によって提唱されたgene expression patternを用いた分類によるが、実臨床では免疫組織化学染色法による分類で代用することが一般的である<sup>5)6)</sup>。サブタイプ分類は、術前化学療法の適応とレジメン(分子標的治療を含む)の選択に必要である。術前化学療法は、手術可能な乳がんに対し術後に行っている標準化学療法を術前に行っても予後は変わらず、腫瘍縮小効果によって、より侵襲の少ない局所治療を可能にする(乳房温存率を高める)ことがわかっている<sup>7)</sup>。当初はサブタイプを問わず、術前に標準化学療法を行う臨床試験が多く行われてきたが、より有効なレジメンの選択を追求するなか、2つのことが明らかになってきた。

## 1. サブタイプによって治療効果が異なる

Luminal A/Bに比較して、ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陽性とトリプルネガティブでは、臨床的奏効率およびpCR率が高い<sup>8)</sup>。日本で行われたFEC(フルオロウラシル(5-FU)+エピルビシン(EPI)+シクロホスファミド(CPM))とドセタキセル(DTX)の術前投与の臨床試験(JBCRG-01)<sup>8)</sup>では、サブタイプと臨床的奏効率、pCR率の相関が検討され、エストロゲン受容体(ER)+/HER2-のQpCR(absence of invasive tumor or only focal residual tumor cells)率13%に

対し、ER-/HER2+では67%であった。また、HER2陽性であれば、抗HER2薬を化学療法に併用することによりpCR率が著しく上昇した<sup>9)</sup>。日本で行われたHER2陽性に対するFECとタキサン系製剤+トラスツマブの術前投与のランダム化第Ⅱ相臨床試験では、全102例の解析のうち、ホルモン受容体陰性群において54.2%のpCR率が得られた<sup>10)</sup>。そのため、診断時にHER2陽性乳がんとなっていれば、術前に抗HER2薬+抗がん剤治療を行うことが推奨される<sup>11)</sup>。

## 2. pCRの予後予測因子としての重みはサブタイプによって異なる

pCRの得られた症例は、得られなかった症例と比べ予後(無イベント生存期間、全生存期間)が良い(図1)<sup>3)12)</sup>。術前化学療法では前治療の影響がないため新薬の効果が直接的かつ速やかにわかるという特長があり、FDAは早期乳がんの新薬の迅速承認にあたり、予後のサロゲートマーカーとしてpCR率を評価項目にした試験を認めた<sup>1)</sup>。実際、抗HER2薬であるベルツマブは、術前投与で行われた第Ⅱ相臨床試験の有効性評価により迅速承認がなされた<sup>13)</sup>。一方、pCRと予後の相関は、サブタイプにより違いがあることも徐々にわかってきた(図2)<sup>2)</sup>。HER2陽性(non-Luminal)トリプルネガティブにおいて特にpCRのインパクトは高い<sup>2)3)</sup>。なお、予後のサロゲートマーカーとして確立されているのはpCR率であり、臨床的奏効率やKi67の変化率、腫瘍浸潤リンパ球(tumor infiltrating lymphocyte: TIL)やPET-CTの変化などはいまだ研究中である。

## pCRを指標に次の治療につなげ、最終的に予後を改善させる

術前化学療法は、抗がん剤の効果を直接みることが可能であるという特長を活かし、最終的に予後を改善させることは可能かという研究が行われている。pCRの得られなかった症例に対する術後治療の有効性の検証もその1つである。日本、韓国で行われたCREATE-X試験<sup>14)</sup>は、標準術前化学療法(アントラサイクリン系製剤、タキサン系製剤)でpCRの得られなかった症例(原発巣pCRでもリンパ節に遺残があれば登録可)910例を対象に、カペシタビン(1,250mg/m<sup>2</sup>/2回/日、day 1~14、3週ごと、6/8サイクル)を試験治療として経過観察(コントロール)群とランダム化比較した第Ⅲ相臨床試験である。結果、5年無病生存率はカペシタビン群で