

(原 著)

維持療法を行った進行再発乳癌患者の検討

山口 由美¹⁾ 山代 豊¹⁾ 宮内 亘¹⁾ 木原 恭一¹⁾
前田 佳彦¹⁾ 柴田 俊輔¹⁾ 西土井英昭¹⁾ 田村 五月²⁾

鳥取赤十字病院 外科¹⁾
医療社会事業部 がん相談支援室²⁾

Key words : 進行再発乳癌, 維持療法, 化学療法

はじめに

進行再発乳癌患者は比較的多くの抗癌剤が使用できるため, 化学療法を受ける期間が長期にわたる場合が多い。しかし, 長期間の化学療法によって, 肉体的, 精神的, 経済的に疲弊する場合もある。肺がんにおいては維持療法の有効性が示されているが, 乳癌に関しては一定の基準はない。そこで, 一次治療で静脈投与の化学療法を行った進行再発乳癌患者のうち, 病状が安定後に維持療法へ移行した症例を対象に, 有効性及び適応に関し検討を行った。

対象と方法

2000年より2015年までに進行再発乳癌の一次治療から静脈投与の化学療法を導入した患者82症例のうち, RECISTガイドライン第1.1版に基づいてcomplete response, partial response, stable diseaseが得られたと判断した31症例に維持療法を導入した。維持療法の定義は静脈投与の化学療法を中止し, ホルモン剤, 分子標的薬, 内服抗癌剤の使用と定義した。維持療法を導入した患者の平均年齢は59.1歳で, 初診時進行乳癌症例が12例, 再発乳癌症例が19例, ER陽性例が22例, HER2陽性例が9例であった。サブタイプごとの内訳はLuminal typeが19例, Luminal-HER2が3例, HER2 typeが6例, triple negativeが3例であった。維持療法導入時の腫瘍マーカーがすべて正常値であった症例が24例あった。転移臓器数は1臓器のみが21例, 2臓器が6例, 3臓器が4例であった。局所治療として放射線治療を加えた症例が10例であった(表1)。維持療法を導入した患者を対象に無増悪生存期間に影響を与える臨床病理学的因子

を検討した。生存曲線はKaplan-Meier法で求め, Logrank testで有意差検定を行った。維持療法開始後無増悪生存期間に関与する因子の解析にはCox比例ハザードモデルを用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 維持療法群, 化学療法継続群の転移・再発診断後生存曲線

維持療法群, 化学療法継続群の転移・再発診断後生存曲線を求めた(図1)。化学療法継続群51例の生存期間(OS)中央値は932日で, 維持療法群では中央値に達していなかった。OSにおいては維持療法群で有意に延長していた($p < 0.0001$)。

2. 維持療法群の無増悪生存曲線

維持療法群の無増悪生存曲線を図2に示した。維持療法導入後の無増悪生存期間中央値(PFS)は1,986日であった。

3. 治療法別無増悪生存曲線

内分泌療法19例, 内服化学療法3例, 抗HER2薬(Trastuzumab±Pertuzumab)療法9例ごとの無増悪生存曲線を図3に示した。PFSは内分泌療法で2,462日, 抗HER2薬で2,559日, 内服化学療法で289日であった。内分泌療法, 抗HER2薬と内服化学療法の間有意差を認めた($p < 0.01$)。

4. 無増悪生存期間と臨床病理学的因子

維持療法を施行した症例の臨床病理学的因子とPFSの関連を検討した。進行乳癌, 再発乳癌との間ではPFSに有意差はなく, ER, HER2, 内臓転移の有無, 化学療法の効果, 前治療(化学療法)の期間が2年以上と2年未満ではPFSに差を認めなかった。臓器転移が単一の症

表 1 患者背景

平均年齢	59.1 (37~78歳)	Subtype	
		Luminal	19例
初診時進行乳癌	12例	Luminal-HER2	3例
再発乳癌	19例	HER2	6例
		Triple negative	3例
ER		転移臓器数	
陽性	22例	1臓器	21例
陰性	9例	2臓器	6例
HER2		3臓器	4例
陽性	9例	Bone modifying agentの使用	
陰性	22例	あり	8例
維持療法移行時の腫瘍マーカー		なし	23例
高値	7例	放射線治療	
正常値	24例	あり	10例
		なし	21例

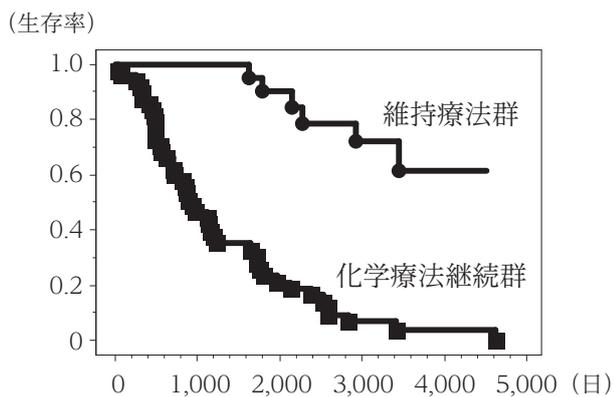


図 1 維持療法群, 化学療法継続群の転移・再発後生存曲線

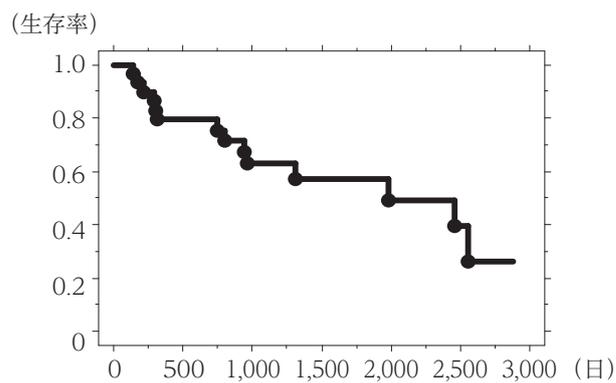


図 2 維持療法群の無増悪生存曲線

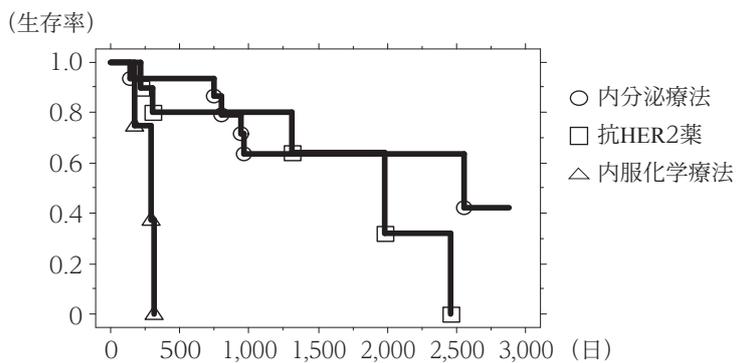


図 3 維持療法の治療法別無増悪生存曲線

例, 放射線治療を施行した症例では, 複数の転移臓器症例や, 放射線治療を施行しなかった症例よりPFSが長い傾向にあった. 維持療法前の腫瘍マーカーが正常の症例は高値の症例と比較して有意にPFSが長かった (表 2).

腫瘍マーカー, 放射線治療の有無, 臓器転移の3つの因子で多変量解析を行ったところ, 臓器転移が単一の症例がPFSの延長に最も関与する因子であった ($p < 0.05$) (表 3).

表2 臨床病理学的因子と無増悪生存期間

	無増悪生存期間中央値	p値	
進行乳癌/再発乳癌	1,986日	2,462日	0.739
ER 陽性/陰性	2,462日	1,308日	0.232
HER2 陽性/陰性	1,986日	2,559日	0.800
転移臓器 単一/複数	1,986日	749日	0.090
内臓転移 あり/なし	1,308日	2,462日	0.533
腫瘍マーカー 高値/正常値	931日	2,462日	0.024
放射線治療 あり/なし	2,462日	965日	0.092
治療効果 CR, PR/SD	2,462日	945日	0.179
前治療期間 2年以下/以上	2,559日	1,308日	0.297

表3 臨床病理学的因子と無増悪生存期間—多変量解析—

		ハザード比	95% CI	p値
臓器転移	単一 (vs複数)	0.231	0.055–0.972	0.0457
腫瘍マーカー	高値 (vs低値)	1.607	0.336–7.678	0.5524
放射線治療	あり (vsなし)	0.163	0.026–1.021	0.0527

考 察

自験例は進行再発乳癌の一次治療で化学療法を選択し、病状の安定が得られたと判断して維持療法に移行した症例である。従って、病状の安定にいたらなかった化学療法継続群と比較すると、維持療法群でのOSが良好であることは容易に推察できる。

進行再発乳癌の維持療法に関して、一定の基準はない。しかし、維持療法に関する報告や臨床試験も散見される。Surmeliら¹⁾はHER2陰性の転移性乳癌に対し、docetaxel/capecitabine療法を6サイクル施行後にcapecitabineの維持療法を行い、PFSが5.5か月、OSは26.6か月という結果が得られ、capecitabine単独での維持療法が有効で、忍容性のある治療であると報告している。また、Dufresneら²⁾はホルモン受容体陽性進行再発乳癌患者を対象に一次化学療法で病状が安定したのちホルモン療法による維持療法がPFSやOSを改善すると報告している。維持療法の有効性の報告もみられる一方で、化学療法を中断するとtime to progressionは短くなるが、その後治療を再開するとOSには影響しないという報告^{3, 4)}もみられており、病状の安定後に化学療法を続けるべきか、中断すべきか判断するには多数例の臨床試験の結果が必要かもしれない。維持療法施行例のPFSは5.5か月¹⁾～36.5か月⁵⁾と症例の背景や使用した薬剤が異なるため単純な比較はできないが、病状の安定を確認して維持療法に移行した自験例の方が、PFSは長かった。

維持療法ごとのPFSは内分泌療法と抗HER2療法がほぼ同等の成績であり、内服化学療法のPFSが最も短かつ

た。内服化学療法を選択した症例はホルモンレセプター陽性率が低いか、triple negativeの症例であり、治療の標的分子がない症例では維持療法の奏効期間が短いと思われる。ホルモン受容体陽性乳癌を対象にcapecitabine/docetaxel療法で病状が安定した症例をcapecitabine単独とホルモン療法単独の維持療法に群分けしたところ、両者のPFSは同等とする報告⁶⁾がみられる。有害事象に関してはホルモン療法の方が軽度であり、ホルモン受容体陽性乳癌ではホルモン療法がより推奨されている。三好ら⁵⁾はTrastuzumab/Taxanes併用療法で緩解後の症例にTrastuzumab単独療法を行った症例を報告しており、progression free intervalは36.5か月で、単独維持療法を終了した症例も報告しており、自験例の結果も含め、抗HER2薬(Trastuzumab±Pertuzumab)のみの維持療法も比較的長期の病状の安定が得られる可能性がある。

Dufresneら³⁾は、一次化学療法で病状が安定したホルモン感受性進行再発乳癌560例を検討し、PFSに関与する因子として、転移個数、転移部位、disease free interval、前ホルモン治療、一次化学療法へのresponse、ホルモン剤の維持療法の継続が関与すると報告している。自験例はさまざまなサブタイプを含んだ検討であったが、PFS延長に関与する因子は単一臓器転移症例であり、類似した結果であった。自験例の結果では、ホルモン剤あるいは抗HER2薬が使用できる単一臓器転移症例が維持療法を考慮する最も良い適応であると考えられた。

近年、進行再発乳癌に対してpaclitaxel/bevacizumab療法も汎用されており、bevacizumabを用いた維持療法の

選択肢もあるが、現在のところ、まとまった臨床試験の報告例は認めない。本邦でホルモン陽性HER2陰性進行再発乳癌に対してpaclitaxel/bevacizumab療法で病状の安定が得られた症例に対し、同じ治療を継続する群と、ホルモン療法とbevacizumab療法に変更する群にわけた臨床試験（JBCRG-M04 BOOSTER試験）⁷⁾が行われており、化学療法をホルモン療法に変更することで、副作用を軽減しながら予後の延長に寄与するか否か、結果が期待される。

文 献

- 1) Sirmeli Z.G. et al : Capecitabine maintenance therapy following docetaxel/capecitabine combination treatment in patients with metastatic breast cancer . *Oncol Lett* 10 : 2598–2602, 2015.
- 2) Dufresne A. et al : Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Int J Med Sci* 5 : 100–105, 2008.
- 3) Coates A. et al : Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Eng J Med* 317 : 1490–1495, 1987.
- 4) Falkson G. et al : Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 16 : 1669–1676, 1998.
- 5) 三好哲太郎 他 : Trastuzumab/Taxanes併用療法にて緩解後、Trastuzumab単独維持療法を施行したHER2陽性再発乳癌11例の検討. *乳癌の臨* 25 : 112–113, 2010.
- 6) Liang X. et al : First-line chemotherapy with docetaxel plus capecitabine followed by capecitabine or hormone maintenance therapy for the treatment of metastatic breast cancer patients. *Oncol Lett* 9 : 987–993, 2015.
- 7) 佐治重衡 : ON going clinical study JBCRG-M04 BOOSTER試験（ホルモン陽性HER2陰性進行再発乳癌に対する、ホルモン療法による維持療法を利用したベバシズマブ+パクリタキセル療法の治療最適化研究). *CANCER BOARD 乳癌* 7 : 168–169, 2014.