

# 乳癌周術期治療における分子標的薬の適応拡大

東京女子医科大学 乳腺外科 | 野口英一郎、清水由実、塚田弘子、名取恵子、明石定子



近年多くの分子標的薬が乳癌周術期治療でも使用可能となり、乳癌治療に変革をもたらしている。網羅的な遺伝子発現解析の結果、乳癌は4つのサブタイプに分類され、サブタイプや癌の進展度に応じて使用できる薬に制限があるため、それらを明確にして使い分けが必要になってくる。本稿では最近使用可能となった4剤の分子標的薬の適応拡大について解説する。

In recent years, many molecular-targeted drugs have become available for perioperative treatment of breast cancer. The result is revolutionizing breast cancer treatment. As a result of comprehensive gene expression analysis, breast cancer is classified into four subtypes. There are restrictions on the drugs that can be used depending on the subtype and the stage of cancer progression. Therefore, it is necessary to clarify and distinguish between them. In this article, we describe four molecular-targeted drugs that have recently become available.

## ● はじめに

乳癌の薬物療法は、周術期治療と、転移・再発治療の大きく二つに分けられる。再発治療でのみ使用可能であった分子標的薬が、近年周術期治療においても有効性が示され、乳癌治療に変革をもたらしている。

網羅的な遺伝子発現解析の結果、乳癌はluminal A、luminal B、HER2-enriched、basal-like（いわゆるtriple negative）の4つのサブタイプに臨床的に分類される<sup>1)</sup>。通常luminal乳癌ではER（エストロゲン受容体）が陽性であり、HER2-enriched乳癌では細胞膜上にHER2タンパクが過剰発現していることから、両シグナル経路の活性化は乳癌のバイオロジーを規定する重要な因子と考えられている。故に、エストロゲンシグナルを阻害する内分泌療法と、HER2に対する抗HER2療法は乳癌治療の根幹をなしている。

分子標的薬とは特定の分子を標的として開発された薬剤であるが、乳癌全体の約70%を占めるluminal乳癌の治療薬とし

て代表的なタモキシフェン（当初は経口避妊薬として開発）やアロマターゼ阻害（AI）薬は内分泌療法というカテゴリーに分類されているので本稿ではふれない。

先に述べたサブタイプや癌の進展度に応じて使用できる薬に制限があるため、それらを明確にして薬剤を使い分けが必要になってくる。

### 1. Luminal タイプ乳癌

第III相monarchE試験<sup>2)</sup>の結果に基づいて、アベマシクリブ（CDK4/6阻害剤）が2021年12月より、ある一定の基準を満たした再発高リスクの、ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の患者に対してのみ、24ヶ月までの期間術後補助療法として投与可能となった。

これは保険診療として、ホルモン受容体陽性乳癌の術後補助療法に約20年ぶりに加えられた新たな選択肢となった。

本試験はの適格基準は、コホート1では①腋窩リンパ節転移4個以上の患者、もしくは②腫瘍径5cm以上、組織学的グレード3のいずれかを満たす腋窩リンパ

節転移1~3個の患者、コホート2では腋窩リンパ節転移1~3個、腫瘍径が5cm未満、組織学的グレード1または2、中央判定でのKi67評価 $\geq 20\%$ のすべてを満たす患者とされ、5,637人が登録された（アベマシクリブ併用群2,808人、内分泌療法単独2,829人）。コホート1に5,120人、コホート2は1年遅れて登録が開始され、517人の登録であった。患者背景は、リンパ節転移陽性患者のみを対象とし、リンパ節転移1~3個が39.9%、リンパ節転移4個以上の症例が59.6%であった。また、96.4%の患者が化学療法を受けており、そのうち87.1%でアンスラサイクリン系とタキサン系の両方を用いたレジメンが使用されていた。第2回中間解析（経過観察中央値15.5カ月）で、主要評価項目の主解析が行われ、浸潤癌の無病生存期間（IDFS）は、HR0.75（95%CI 0.60-0.93、 $p=0.01$ ）とアベマシクリブ併用群において、統計学的に有意な改善が報告された。2年IDFSはアベマシクリブ併用群92.2%、内分泌療法単独群88.7%と報告された。リンパ節転移状況別でのIDFSの改善は、1~3個の群（コホート2を含む）ではHR 0.71（0.48-1.06）、4~9個でHR