

2008年1月26日(土)・27日(日)開催 NCCN/JCCNB 共催国際公開研究会

薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測

日本乳がん情報ネットワークは、米国 NCCN と連携し、乳癌診療を中心に、NCCN ガイドラインの翻訳及び WEB での閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討し、昨年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催した。

本年は、薬物療法に関し、同様の研究会を企画し、有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのように展開するかということも、NCCN ガイドライン策定委員と討論した。

今回の研究会では、ガイドラインの遵守率やアウトカム測定、Quality Indicator による質の評価（病院間の比較検討）なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介した。我が国の癌医療は、治療と緩和を切り離して捉える傾向があったため、それが「がん難民」を生み出す元凶ともなってきた。そこで、緩和ケアも一連のものと考えて本プログラムを編成し、医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えた活発な討議を行った。

文：林 直輝 Dr. Naoki HAYASHI / 聖路加国際病院 乳腺外科

森 美樹 Dr. Miki MORI / 聖路加国際病院 乳腺外科



NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク (JCCNB)

プログラム

第1日目 1月26日(土)

司会：中村清吾／藤原康弘

13:00 - 開会挨拶 田原総一郎

13:10 - ロバート・W・カールソン講演

13:40 - 質疑応答

14:10 - ウィリアム・J・グラディシャー講演

14:40 - 質疑応答

15:50 - ジョアン・S・マクルーア講演

16:20 - 矢島鉄也講演

16:50 - 質疑応答

17:00 - ディスカッション

第2日目 1月27日(日)

司会：戸井雅和／中村清吾

10:30 - 治療選択のアルゴリズム

質疑応答

13:15 - モハメド・ヨハンセブ講演

14:00 - 質疑応答

14:40 - 統括 中村清吾



講演者紹介

ジョアン・S・マクルーア

Ms. Joan S. McClure

全米がん情報ネットワーク (NCCN)

副総裁 (臨床情報・広報担当)



中村 清吾

Dr. Seigo Nakamura

NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事

聖路加国際病院 乳腺外科部長



ロバート・W・カールソン

Robert W. Carlson, MD

スタンフォード大学 内科学教授



戸井 雅和

Dr. Masakazu Toi

京都大学医学部附属病院

乳腺外科長・教授



ウィリアム・J・グラディシャー

William J. Gradishar, MD FACP

ノースウエスタン大学 内科学教授

血液学/腫瘍学フェローシッププログラム

ディレクター

ロバート・H・ルリエ総合がんセンター

乳腺腫瘍内科 乳がん総合プログラム ディレクター



藤原 康弘

Dr. Yasuhiro Fujiwara

国立がんセンター中央病院

臨床検査部長

乳腺・腫瘍内科グループ長



モハメド・ヨハンセブ

Mohammed Jahanzeb, MD

テネシー大学医療科学センター

腫瘍内科学教授

血液学/腫瘍学部門長

フェローシッププログラム ディレクター



矢島 鉄也

Mr. Tetsuya Yajima

厚生労働省大臣官房 厚生科学課長



1日目 1月26日(土)

司会：中村清吾（NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク代表理事、聖路加国際病院乳腺外科部長）

藤原康弘（国立がんセンター中央病院臨床検査部長、乳腺・腫瘍内科グループ長）

PART 1 周術期薬物療法を取り巻く最近の話題

治療選択のアルゴリズム

～NCCN ガイドライン 2008 より～

ホルモン剤・化学療法・分子標的治療法の位置づけ・術前化学療法の位置づけ
ロバート・W・カールソン（Robert W. Carlson, MD）

浸潤癌に対する補助療法について

補助療法の decision making における予後予測因子として使われるものとしては、全患者に対して

- 1) TNM による病期
- 2) 病理型
- 3) 核グレード
- 4) ホルモン感受性
- 5) HER2
- 6) リンパ管または脈管浸襲

がある。

一部の患者に対しては、遺伝子発現プロファイルが使用されるべきではないかといわれており、今回のガイドラインに入ってきている。これについては次演者ウィリアム・J・グラディシャー（William J. Gradishar, MD FACP）が詳しく述べる。

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性リンパ節転移ない場合には、オンコタイプ Dx を考慮し、その再発スコアに応じて補助化学療法を行うということが盛り込まれている。

年齢別に化学療法を使用するということが重要であると考えている。年齢が高くなると、化学療法のメリットは下がってくる。

HER2 の評価のばらつきは問題になっており、FDA に承認されたキットを用いている信頼できる施設で IHC または FISH またはその組み合わせで評価されるべきである。

ガイドラインでの補助化学療法のレジメンに関しては、category 1 のものを多く載せており、幅広い選択ができるようになっている。

HER2 陽性に対して補助療法として、ハーセプチンを使った各種試験がタキサンやビノレルビン、カルボプラチンと組み合わせて行われており、約 50% の再発率の低減が報告されている。生存率でも統計学的差が出ている。

補助内分泌療法

タモキシフェンは ER + または不確実群では 15 年間の経過観察で、5 年間の服用期間ののちも、時間とともに生存率が開いてくることが報告されており、有用性が確認されている。

AI

閉経後に対して用いられる。Trial には、AI を初めから使うもの、TAM からのスイッチ、延長して使うものなど各種あるが、ほぼすべてにおいて、AI を組み込んだものの方が HR がよい結果になっている。

閉経前では、タモキシフェン投与を行って、投与中または投与終了時に閉経した場合には、その後 AI を合わせて、少なくとも 5 年間投与することが推奨される。

術前化学療法

以上、補助療法としては、リスクを層別化し、それによってさまざまな化学療法のレジメンを選択することができる。HER2 過剰発現でリスクが高い場合にはハーセプチンの使用が、ホルモン感受性がある場合にはホルモン療法が推奨される。



再発リスクの評価と治療効果予測 Oncotype Dx

ウィリアム・J・グラディシャー

(William J. Gradishar, MD FACP)

Oncotype Dx はホルマリン固定されたパラフィンブロックを用いた RT-PCR アッセイ。21 遺伝子再発スコア (RS) で、RS によって低リスク中リスク高リスクの3つのカテゴリーに分けられる。対象となるのはリンパ節転移のない ER 陽性患者。NASBP B14 で RS によって再発率に差があることが示され、B20 で高リスク群は化学療法の追加により再発率が下がることが示された。

2007 年の SABCs で報告された SWOG8814 では、閉経後リンパ節転移陽性で ER 陽性乳癌に対して Oncotype Dx の有用性が示された。リンパ節転移陽性の場合でも、高リスク群であれば化学療法の利益が大きく、低リスクでは利益がほとんどないというデータが出ている。

Mammaprint は、70 遺伝子アッセイで、凍結切片が必要。ヨーロッパで MINDACT trial が行われており、予測因子としての役割を検証されようとしている。



Part 2 医療経済からみた今後のがん治療のあり方

がん治療の質をいかに評価するか

ガイドラインのアウトカム分析

ジョアン・S・マクルーア (Ms. Joan S. McClure)

NCCN では乳癌については 1997 年からデータベースを作成しており、34,000 以上の症例が 13NCCN 施設と 8 コミュニティ施設から登録されている。

症例を 4 つのカテゴリー

- 1) 全ての NCCN 患者 (n=29047)
- 2) Medicare(n=6,585) : 65 歳以上の人を対象
- 3) 大きな民間の MCOs(n=10893)
- 4) その他 (n=4635)

にわけて分析している。

NCCN 患者の乳癌と診断された時の年齢は 50 代がピークであり、通常の乳癌の診断年齢よりも若い。教育レベルが高く豊かであることを反映していると考えられる。診断時の病期は Stage I, II が最も多い。共存疾患も他の群に比べて NCCN 患者では少ない。検診マンモグラフィで発見された乳癌の Stage も Stage 0, I が多く、II は少ない。

個々の推奨内容と一致した治療が行われているかを調査したところでは、各施設での平均順守率はカテゴリー 1 では 81-91%、カテゴリー 2A では 59-73%であった。

がん対策基本法が目指すがん診療の将来

「がん対策推進基本計画」を踏まえて

矢島 鉄也 (Mr. Tetsuya Yajima)

厚生労働省大臣官房 厚生科学課長

がん対策推進基本計画では、がんによる死亡数の減少、がん患者・家族の苦痛の軽減・療養生活の質の向上を目指している。このためには、がん登録を推進し、放射線療法・化学療法の推進、これらを専門的に行う医師などの育成、治療の初期段階からの緩和ケアの実施に取り組むことが必要である。また、がん拠点病院の設置などの医療機関の整備や、がんの早期発見、がんの予防、がん医療に対する相談支援・情報提供などを行っていくことが計画に盛り込まれている。

ディスカッション

Q: FDA で承認されている Mammaprint でなく、承認されていない OncotypeDx が推奨されている理由は？

オンコタイプ Dx はまだ TailorX が、Mammaprint では MINDACT trial が進行中である段階で、ガイドラインに OncotypeDx が出てきた理由は？

A: OncotypeDx での validation study の方が、Mammaprint のものよりも幅が広いということと、実際に使われている頻度が高いということから。

Q: pNmi に対しては pN0 と同様にオンコタイプ Dx を使用してもよいか？

A: 臨床的な転帰はリンパ節転移陰性とほとんど同じであるので、よい。

Q: 中リスクに対しては、現状では化学療法はどうしているか？

A: 現時点では化学療法をするのがいいかどうかは分かっていないので、中リスクという結果になったときにどうするかということを患者さんと前もってよく話しておく必要がある。

Q: 抗がん剤感受性試験については？

A: in vitro と in vivo では異なることが考えられるので臨床上有用ではないと考えている。

Q: 人種間の差は？

A: その可能性はあるが証明されていないので分らない。OncotypeDx をされた患者の 90% が白人である。

Q: 今後他の予後因子などが付け加えられる可能性は？

A: 更に改善されていく可能性はある。

Q: B14 と TAILORx での低リスクのスコアが変わっている理由は？

A: 化学療法を受ける機会が減るのを避けるために、低リスクの上限を下げた。

Q: こういった治療予測因子のキットを今後日本に取り入れたり、ガイドラインへ組み込むことについてはどうか？

A: まだ完全な結果が出ていないので、ディスカッションすることはできないが、病理学的ないろんなファクターと合わせて実際に使ってみた感じでは、それなりに Decision making には有用であると思う。

Q: 化学療法中の妊容性温存については？

A: 確立された方法はない。化学療法中の LHR Hagonist での卵巣保護については、明確な有用性は報告されていない。現在卵巣組織の一部を取り出して保存するという方法も研究されている

Q: Tamoxifen と催奇形性については？ wash out 期間は？

A: 動物モデルで催奇形性が報告されているので、TAM 使用中の妊娠は避けてもらうように説明している。Wash out 期間は、日本の乳がん学会ガイドラインでは初版は半年以上開けるというものであったが、昨年の版では、2 か月に下げられた。

Q: off label use について

A: アメリカで off label use があまり問題にならないのは、保険システムの違いによる。第三者による評価がされた compendium(綱要) に記載されている薬の使い方であれば、FDA が承認していてもいなくても、保険会社はその薬に対してお金を支払うことができる。昨今では、NCCN ガイドラインがその compendium に近い位置づけになりつつある。

アッセイのようなツールは薬剤とは異なって、必ずしも FDA の認可は必要としない。

Mammaprint は外国から入ってきたものなので、FDA の認可が必要になる。OncotypeDx は一つの州内で行われるので FDA の認可は必要としない。

OncotypeDx の費用は、保険でカバーされる可能性があるが、患者さんの払うお金は、保険の契約内容によって変わる。

Q: compendium について

A: NCCN は、NCCN guideline に基づき、薬剤の compendium を作った。政府の委員会がこれを 13 の基準に基づいて審査したところ、NCCN の compendium は最も高い評価を得た。United health care というアメリカの最大の保険会社ではこの NCCN の作成した compendium を使うということを決定した。

Q: 乳がんの発病予防について。白人主体で作られた Gail model の非白人に対する使用については？

A: 検証が必要。



1日目 1月27日(日)

司会：戸井雅和（京都大学医学部附属病院 乳腺外科長・教授）

中村清吾（NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク代表理事、聖路加国際病院乳腺外科部長）

PART 1 再発乳がんを取り巻く最近の話題

転移性乳癌に対する内分泌療法について

ロバート・W・カールソン

(Robert W. Carlson, MD)



転移性乳癌に対する内分泌療法についての講演が行われた。

NCCNのガイドラインでは、局所再発を認めた場合、初回治療が乳房切除であるならば、可能であれば外科的切除±放射線治療となる。また、初回治療が部分切除術であれば乳房切除術、さらには全身療法を考えるように示している。

生物学的アプローチとしては、ER、またはPgR感受性が陽性である場合はまず、内分泌療法を行い、反応しなくなった時にはホルモンレセプターが陰性である場合と同じように治療を考える必要がある。

Carlson氏は内分泌療法を中心にした講演となった。

1. 骨転移の有無

まず、骨転移の有無を考えることが重要である。認める場合、ビスフォスフォネートを開始する。1年以内に内分泌療法をアジュバントとして用いている場合、もしくは肝、肺などの内臓に激しい転移を認める場合は化学療法とする必要がある。ER、PgRそれぞれが陽性が陰性かで内分泌療法に対する反応が知られており、両方が陽性である場合は50～75%の感受性があるといわれている。

2. 閉経前か後か

続いて、閉経前か後かで使用する薬剤を考えなければならない。閉経前患者に対するLH-RHagonistsとタモキシフェン（以下、TAM）の併用とTAM単剤を比較した4つの試験、506人のメタアナリシスでは併用の方が有意に反応が高く、生存率も高いことを示している。このためNCCNガイドラインでは閉経前の再発乳癌患者には、卵巣切除もしくは機能抑制とホルモン剤の併用と示している。

閉経後患者にはアロマターゼ阻害剤（以下、AI）を用いるが、3種類の第3世代のAIとTAMとを比較した4つの試験がある。これらは第一選択としてはTAMよりも優れていることを示している。

近年、エストロゲン拮抗剤であるフルベストラントが注目を集めている。この薬剤がTAMより優れているところは子宮内膜への刺激が無いところである。

TAM既使用の閉経後患者に対するフルベストラントとAIの比較試験では奏効率、無進行期間には有意差はないがクリニカルベネフィットは認めている。非ステロイド性AI投与で病状の進行を認めた症例にステロイド性AIかフルベストラントを投与した3つの試験では交叉耐性は20-35%といずれも差がなく軽度であることを示している。また、無進行期間にも差を認めなかった。大切なことは、1つのホルモン剤が無効であっても他の薬剤が無効であるとは限らず、すぐに化学療法に変更する必要がないということである。

現時点のフルベストラント臨床試験の結論は以下である。

1. TAMに抵抗性を示した患者に対してAIと同等の効果である。
2. 第一選択としてTamと同等である。
3. AI使用後にも有効である。
4. 副作用が少ない。
5. 筋注が必要である。
6. 適切な投与量、スケジュールが不確定である。

閉経後ER陽性の再発、転移患者に対する内分泌療法の重要なことは、1つのホルモン剤が無効であっても他の薬剤が無効であるとは限らず、異なるホルモン剤が有効性を示す可能性があることである。

TAnDEM 試験ではホルモンレセプター、HER2 発現いずれも陽性を示す転移性乳癌患者に対し AI+ハーセプチンの併用と AI 単独との比較をしている。併用した方が無進行生存率を有意に改善して見えるが交差投与を行っていないため併用すべきとは言えず、このため NCCN ガイドラインにも示されていない。

転移性乳癌患者に対する内分泌療法のとめは、

1. ER もしくは PgR が陽性のみに有効である。
2. 奏効率が高く、長期間の効果を示す。
3. 化学療法よりも長期間の奏効を示す。
4. 毒性が化学療法より少ない。
5. いずれのホルモン療法にも奏効率に大差はない。
6. どのホルモン剤を使うかはその個々に生じる毒性によって選択すべきである。

進行乳癌に対する化学療法について

ウィリアム・J・グラディシャー

(William J. Gradishar, MD FACP)



進行乳癌に対する化学療法についての講演が行われた。

単剤投与か多剤併用が良いのか、併用であればどの薬剤の併用が良いのか、逐次投与が良いのか、また、ホルモン剤先行が良いのか化学療法先行が良いのかなどまだ、エビデンスが得られていない。

また、endpoint としては奏効率、無進行期間などがあるが生存期間にはあまり影響はしない。しかし、奏効率が上がることは症状を軽快させ、QOL の改善をもたらす。

2005 年 Cochrane database がまとめた 37 試験の systematic review によると、再発乳癌に対する単剤か併用投与の比較では無進行期間、奏効率ともに併用投与の方が有意に良好であっ

たが、白血球減少や脱毛、嘔気嘔吐といった毒性も著しく高かった。このように奏効率の改善を認めても副作用も増加することもあるので患者個々で投与方法を決める必要がある。

ECOG1193 では Doxorubicin と Paclitaxel の併用と逐次投与の比較をしているが、奏効率は併用の方が高いが生存率には差を認めておらず、どちらが良いとはいえない。

また、Docetaxel 単剤投与と Capecitabine との併用投与の phase III 比較試験では、併用投与の方が奏効率、無進行期間、全生存期間いずれも改善したが、docetaxel 単剤投与群は、進行後、Capecitabine を使用する例が多いため、全体の生存期間を考えると併用群が良いとはい言切れない。また、毒性も併用群は Grade III が増加していることも考慮に入れる必要がある。

Paclitaxel 単剤投与と Gemcitabine との併用投与の phase III 比較試験では、毒性は増加しなかった。

併用投与はどのような患者に用いるべきかということを考える必要があり、効果と毒性のバランスで決めなければならない。投与スケジュールの違いとしては、CALGB9840 が Paclitaxel の毎週投与と 3 週毎投与を比較している。奏効率、無進行期間は毎週投与の方が有効であった。また、副作用の点では骨髄抑制は毎週投与のほうが少なかったが、神経毒性は増加した。新規 Taxane 薬剤として Nanoparticle albumin-bound(nab)-Paclitaxel の試験も行われており有用性が示されている。

また、Ixabepilone はアメリカで再発乳癌に認可された薬剤である。微小管に機能する Epothilone Family である。動物モデルでの有用性が示されており、Capecitabine, Trastuzumab, Bevacizumab などとの併用での効果の増加を認めている。

再発乳癌に対しては Anthracycline と Taxane に耐性を示した症例に Capecitabine との併用が有効性を示した。しかし、血液、末梢神経毒性は増加しており、注意が必要である。今後、さらなる臨床試験が行われる予定である。

また、化学療法を続ける期間については、無期限に投与を続けるか、病状が安定しているのであれば一度中止し、進行したら再開するかという問題がある。メタアナリシス (Stocker M et al. Eur J Cancer 1997) では生存期間に差は認めていない。

また、BCIRG007 試験は、3 剤併用の有用性の試験である。Docetaxel + Trastuzumab 2 剤とさらに Carboplatin を加えた 3 剤の比較を行っているが大きなメリットはみられていない。

Trasutuzumab を投与して病状が進行した場合、継続すべきか否かという問題では、Von Minckwitz GらはCapecitabine 単独よりも継続して併用した方が有効であることを示している。これは大規模臨床試験ではないが、継続したほうが良い可能性を示している。

BIG 3-05 は、化学療法+ Trasuzumab で進行した症例に対して、Capecitabine 単独か、Trasuzumab を継続して併用するかの無作為化試験であり、現在、結果待ちである。

新規薬剤としては、Lapatinib は米国でも新しく認可された薬剤で dual kinase inhibitor である。Trasutuzumab とは交叉耐性がなく、大きな可能性がある。

血管新生阻害剤である Bevacizumab に関しては、Paclitaxel や Capecitabine との併用の有効性を示している。

ディスカッション

実際の臨床現場において問題になるのは、病態が複雑であるということである。脳転移がある、すでに術後補助療法を受けている、病状の進行スピード、患者自身の選択など、が治療をより複雑にさせる。

脳転移をどう扱うかという質問では、まず、stereotactic surgery が早く効果が出て、忍容性も高く、繰り返せるという点で選択される。単一病変であれば手術が選択肢になり、そうでなければ全脳照射を用いる。脳以外の全身に転移がなければ基本的に全身療法としての化学療法は行わない方針である。

続いてホルモン感受性及び HER2 発現がともに陽性である再発患者の場合、ホルモン剤単独か、初めから Trasutuzumab を併用すべきかという質問では、やはり患者ごとに考える必要があるのが基本となる。病状の進行が比較的ゆっくりであればホルモン剤単独であり、生命予後を左右するような内臓転移を認める場合は初めから Trasuzumab を併用するという意見であった。

近年、進行再発乳癌の治療はオプションが非常に増えてきているが、今後の展望としては、癌の分子的特性や、どのような併用療法がどの subtype に有効であるかを見極めていく必要性が重要な課題である。



Part 2 緩和ケアを取り巻く最近の話題

再発乳がんの緩和医療へのギアチェンジ

モハメド・ヨハンセブ

(Mohammed Jahanzeb, MD)

再発治療は 1st line から、2nd line, 3rd line と進んでいく毎に治療抵抗性になってくる。再発してからは、化学療法から緩和ケアに徐々に治療の重点が移っていくというのが、再発患者のケアの考え方である。

再発時や再発治療中には患者に悪いニュースを伝える必要がある状況にあることがある。悪いニュースを伝えるに当たっては、S P I K E S :

S : Getting the setting right,

P : What the patient perceives,

I : An invitation to share the news,

K : Giving the knowledge.

E : Empathizing and exploring the patient's emotions, and

S : strategy and summary.

を用いるのがよい。

終末期癌のほとんどの症状はコントロール可能である。一般的な終末期の症状には、痛み、食欲低下、疲労、呼吸困難、便秘、消化管閉塞、不安やうつなどがある。これらのマネジメントの方法についてガイドラインでは具体的に述べられており、臨床医にとって有用である。



ヨハンセブ先生質疑応答

Q: palliative care の治療戦略を考える上で、指標となるマーカー（体重など）は用いられるか？

A: 用いられていない。

Q: 緩和ケアへの移行は？

A: アメリカでもホスピスという言葉はさじを投げられたという風な印象を与えるネガティブな言葉であるのであまり使われない。ターミナルの患者はなるべく早く緩和ケアに移行すべきであるが、見捨てられたという感じを抱かせないような配慮が必要である。

Q: 治療方法が無くなったときのような悪いニュースの伝え方はどうしているか。

A: 最も長期間関係を持ってきた medical oncologist が伝えている。余命は明確には分からないということや状況が変わった時には再評価することなどを伝えることで、何らかの希望を持ってもらうことができる。

Q: 亡くなる瞬間に立ち会うか

A: 夜中に立ち会うということはない。それまでに家族とよいコミュニケーションをとっておき、家族はどのようなことがおこるか理解しているので、問題になることは無い。

Q: ホームホスピスチーム

A: なるべく家庭で過ごせるように、病院に入院しなくてもよいようにする。ヘルパーや家の環境整備など、家庭で快適に過ごすことができるようにし、家族と患者のケアの両方が必要。症状のコントロールがつかない場合には緩和ケアユニットで一時的にケアするが、できるだけ家庭に帰られるようにする。死後は家族のがんばりを評価する。

Q: 家族教育は？

A: 緩和ケアが必要になる前から説明が必要。家事や育児の社会的サポートが必要。

Q: 代替医療やエビデンスのない治療を患者が希望した時のアドバイス

A: 有害でなければさせる。補完医療の専門家に相談する。

Q: 患者さんや家族の信頼できる情報源は？

A: インターネットの情報はよいものと悪いものがあり、NCCN の website を見てくださいというように、正しい方向に導いていく。



NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

〒104-0044 東京都中央区明石町11番3号 築アサカワビル Tel. 03-6278-0498 Fax. ~~03-3~~4177

www.jccnb.net