

単剤か多剤併用か

転移性乳がんの延命のためのサロゲートマーカーは奏効率である⁵⁸⁻⁶¹⁾。この点、単剤より多剤併用療法が奏効率で優れる。補助療法でも多剤併用療法が生存率の改善に寄与しており、転移性乳がんにおいて多剤併用療法を行うことのエビデンスは多くのIIbがある。

推奨の強さ: 多剤併用療法を行うことが強く推奨される。

各 論

・ Anthracycline を含むレジメン

乳がんの化学療法は anthracycline を中心とした併用療法が最も推奨される。具体的には AC (ADM+CPA), CAF (ADM+CPA+5-FU) が汎用される⁵⁸⁻⁶⁹⁾。ADM は蓄積毒性として心毒性があり、総投与量 450~550 mg/m²あたりから心不全の頻度が急激に上昇する。ADM の代わりに心毒性の軽度な EPI を用いたレジメンもある^{74,75)}。ADM と EPI の比較では Ib のエビデンスレベルであるが、CAF も FEC も国際的標準化学療法レジメンである⁷⁶⁻⁸⁰⁾。転移性乳がんを対象とした AC と CAF との比較試験では奏効率、生存期間に差がなく、5-FU の有効性は明らかでない^{81,82)}。本邦では IIb レベルのエビデンスはあるが、用法・用量は欧米と異なる報告が多い。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) の報告では AC (ADM 40 mg/m²+CPA 500 mg/m² 3週ごと) または ADM 20 mg/m² day 1&8+CPA 100 mg/body day 1~14 を 4週ごとが、安全で効果的な治療レジメンとしている。エビデンスレベルは IIa であるが、本邦の臨床試験のなかでは大規模で質の高い試験結果であり、推奨できるレジメンである²⁷⁾。

・ Taxanes

Pacl と Doc がある⁸³⁻⁹⁷⁾。anthracycline 既治療の転移性乳がん患者を対象として臨床試験が行われ、転移性乳がんの二次治療薬として開発された。

Doc: EORTC の報告では 24 例に 100 mg/m² を 3 週間隔で治療し、奏効率 58% (95%信頼区間 37~78%, PR 13/24: 54%, CR 1/13: 7%) であった。alkylating agents 既治療例の二次治療として Doc と ADM の無作為比較試験では Doc 100 mg/

m² q 3 wks (n=102) 治療群の奏効率 47% に対し、ADM 75 mg/m² q 3 wks (n=98) 治療群は 27% と Doc の抗腫瘍効果が優れていた。anthracycline 耐性症例を対象とする臨床第 II 相試験では、34 例中 18 例が PR 以上で (53%: 95%信頼区間 35~70%), 無増悪期間 7.5 か月, 生存期間 13.5 か月であった。本邦では承認前に二つの臨床試験が行われ、奏効率は約 50% と報告された。また、最近の anthracycline 耐性症例を対象とする臨床試験では約 30% と報告されている⁹⁴⁾。

Pacl: 二次治療では 18~43% の奏効率が得られている。国内の第 II 相試験では約 33% であった。

エビデンスの質: 複数の Ib

推奨の強さ: 単剤では二次治療薬として強く勧められる。

転移性乳がんの一次治療薬

Doc: 転移性乳がんの一次治療としての単剤での奏効率では 19~67% であり、前治療に anthracycline が使用されていれば奏効率は低くなる傾向がある。補助療法で anthracycline を投与されている場合は単剤でも一次治療として使用される。NCI-Canada の臨床試験では 100 mg/m² q3 wks で治療を開始し、発熱性好中球減少が 20.8% に認められ、さらに 60% の患者にアレルギー症状が出現した。その後 75 mg/m² に減量すると奏効率は 40% (95%信頼区間 40~69%) と低下したが、発熱性好中球減少の頻度も減少した。一方、総投与量が 400 mg/m² を超えると浮腫の出現頻度が高くなった。Memorial Sloan-Kettering の第 I 相試験の結果では、100 mg/m² q3wks で奏効率 54% (95%信頼区間 37~71%) を得たと報告しているが、そのうち 51% の患者に減量が必要であった¹⁷⁾。その理由は grade 3 以上の好中球減少が 20%, 体液の貯留が 81%, さらに治療を中止せざるを得なかった症例が 30% に認められている。さらにフランスのグループは Doc 100 mg/m² を 31 例に投与し、67.7% (95%信頼区間 49~83%) と高い奏効率を得ている。

Pacl: 一次治療としての奏効率は投与量・方法で異なり、単剤ではおよそ 25~53% 程度と考えられる。Bishop らは Pacl 200 mg/m² 3-hours q3 wks vs CMFP (CPA+MTX+5-FU+predonin)

の比較試験では、奏効率がそれぞれ30, 36%とほぼ同等で、生存期間中央値では17.3, 13.9か月と有意にPaclが優れており、かつ毒性も軽度であった。本邦では投与方法・投与量のそれぞれ異なる臨床試験成績では27~37%の奏効率を示している。

エビデンスの質: 単剤とAC (CAF) などとの比較試験結果が少ない。少しのIIa。

推奨の強さ: 単剤で一次治療に使用することは可能であるが、強くは推奨できない。

併用療法

補助療法でanthracyclineが使用されていても、再発までの期間が補助療法後少なくとも1年以上経過し、かつanthracyclineの総投与量がADMに換算して240 mg/m²以下の症例では、anthracyclineとの同時併用が最も有効と考えられている。NCIC-CTGは臨床第II相試験としてAT (ADM 50 mg/m²+Doc 75 mg/m²)とAC (ADM 60 mg/m²+CPA 600 mg/m²)の無作為比較試験を行った。両群とも3週間隔で治療を行い、最大8コース実施した。429症例を対象とし、奏効率はAT 60% (CR 11%, PR 49%), AC 47% (CR 7%, PR 40%)とATが優れており、無増悪期間もATが有意に延長していた⁹⁸⁾。毒性ではLVEF (左心室駆出率)が20%以上低下した頻度はACで10%, ATが5%であった。臨床的にうっ血性心不全を発症した頻度は、AC 4%, AT 3%であった。発熱性好中球減少はAC 10%, AT 33%とATが高かったが、感染症を併発し死亡した症例は認めていない。本邦では市販後臨床試験としてAT (ADM 50 mg/m²+Doc 60 mg/m²)の効果と安全性が検討されている。

Pacl: MD Andersonでは術前補助化学療法として行ったFAC (5-FU 500 mg/m²+ADM 50 mg/m²+CPA 500 mg/m²) vs Pacl 250 mg/m² 24時間の比較では奏効率がそれぞれ79, 80%と高い⁹⁹⁾。AC vs AT (ADM 60 mg/m²+Pacl 200 mg/m² 3時間)では66, 83%であり、二つの試験結果は再現性に乏しいものの、転移性乳がんの一次治療としてはPacl単剤よりATがよさそうである¹⁰⁰⁾。もちろん、補助療法でanthracyclineを投与された再発症例に対する適応はDocと同様と考える。

エビデンスの質: 少数のIb。PaclとDocで結

果が異なる。

推奨の強さ: PaclとDocで結果が異なる報告もあり判断が難しい。国際的なコンセンサスは示されていないが、AT>AC (ET>EC)と考えてよさそうである。毒性もAT>ACである。一次治療としては推奨される。ただし、本邦では一部の施設での経験だけであり、用法・用量、安全性に関してさらなる検討が必要である。

用法・用量

DI

Doc: 23.3~33.3 mg/m²/week (q3wks)

Pacl: 58.3~75 mg/m²/week (q3wks)

用法

taxanesは当初3週間隔での投与が行われていたが、最近骨髄抑制の軽減が認められることから隔週投与が試みられている。DocではHainsworthらの臨床第I相試験でMTDを43 mg/m²とし、第II相試験の推奨用量を35 mg/m²と報告している。本邦でも高塚らが薬物動態を併用した研究を報告しており、40 mg/m²を推奨用量としている¹⁰¹⁾。基本的に3週投与1週休薬が行われ、grade 3/4以上の好中球減少は16.7%であった。60 mg/m²の3週ごとのスケジュールで66%と報告されていることを考えると、好中球減少の頻度がかなり少なくなっている。しかしながら、味覚障害、流涙、聴覚障害などの特異的な有害事象も出現している。

Paclは、Docに先行して開発されたが、至適投与量と投与時間を決定するための多くの試験がなされた。CALGB 9342では、175 mg/m² 3時間、210 mg/m² 3時間、250 mg/m² 3時間投与の3週間隔での無作為化比較試験を行った¹⁰²⁾。転移性乳がんを対象とし、奏効率はそれぞれ21, 28, 22%と差を認めず、血液毒性、感覚障害では175 mg/m²が最も安全であった。Paclも1時間隔週投与での第I相試験を行い、100 mg/m²以下を推奨用量とし、grade 3以上の好中球減少は14%、末梢神経障害は24%、奏効率は53%と報告している¹⁰³⁾。北米では毎週投与のスケジュールは80~90 mg/m²の6週投与2週休薬が標準的となっている。本邦では認容性試験がいくつか行われ、80~90 mg/m²での3週投与1週休薬が比較的多い。奏効

率 40%以上と報告されている¹⁰⁴⁾。

エビデンスの質: taxane の隔週投与 vs 3 週間隔投与の無作為比較試験の報告はほとんどなく、現時点では 3 週間隔投与にエビデンスの質の高い報告が多い。

推奨の強さ: 3 週間隔投与が最も勧められるが、隔週投与については弱い根拠でしか推奨できない。

注 意

Doc は 75~100 mg/m² q3wks が海外での標準的な用法・用量であるが、本邦では認可用量の 60~70 mg/m² が臨床で使用されている。特に anthracycline 耐性では、35.4% の奏効率が示され、60 mg/m² でも十分有効である⁹⁷⁾。ただし、毒性の面から肝転移症例で肝機能異常が中~高度の患者では、減量が勧められる。多変量解析の結果によると肝転移症例、transaminase/alkaline phosphatase の高い症例では発熱性好中球減少、中等度以上の粘膜病変、重篤な体液貯留が有意に上昇した報告もある。肝転移があり肝機能異常を伴う症例、高齢者、前治療で anthracycline が多く使用されている PS の悪い症例では、50 mg/m² に減量することが安全と思われる。

・CMF

CMF は転移性乳がんを対象として研究された歴史的経緯があるが、現在では、補助化学療法として汎用される。本邦でも Japanese CMF として補助療法で紹介したレジメンが比較的汎用されるが、どの治療法がよいかは明らかなエビデンスはなく、国際的にも厳密には規定していない(前述)。anthracycline と taxanes が一次治療で使用されれば、二次治療、salvage 療法としての CMF が使用される可能性はあるが、臨床試験では二次治療での CMF の有用性の検討は少ない。

エビデンスのレベル: 少数の Ib

推奨の強さ: 転移性乳がんの治療としては評価が困難であり、推奨できない。ただし、症例(前治療のない生命予後の比較的よい症例、あるいは anthracycline を含む多剤併用療法が何らかの理由で不適切と判断された場合)により使用される可能性もある。

3) 内分泌療法

内分泌療法の選択

転移性乳がんへの内分泌療法の適応は、原発巣あるいは転移巣のホルモン受容体発現の有無で決定する。しかしながら、内分泌感受性があっても内臓転移などがある場合は、必ずしも内分泌療法は先行しない。骨転移は内分泌療法に感受性が高く骨単独転移には先行されることが多い。この際放射線療法との併用も有効である。

各 論

・抗エストロゲン剤

内分泌療法剤は、閉経後では抗エストロゲン剤が第一選択剤である^{105,106)}。第 II 相試験では内分泌感受性のある症例には 40% 以上の奏効率が得られている。エビデンスは IIb であるが、現在内分泌療法剤の標準薬剤となっており、新薬の評価(プロモターゼ阻害剤)のための第 III 相試験では標準治療群として扱われており国際的標準治療である。閉経後の転移性乳がんには単剤でも効果が証明されているが、閉経前では単剤で用いられることは少ない。

エビデンスの質: 複数の Ib から IIa

推奨の強さ: 閉経後乳がんには単剤で治療することが強く推奨される。閉経前乳がんでは、単剤では二次治療として強く推奨される¹⁰⁷⁻¹¹¹⁾。

・卵巣機能抑制

閉経前乳がんでは抗エストロゲン剤単独では効果が劣ることから、従来より卵巣機能(抑制)廃絶が一次治療として推奨されている。外科的卵巣摘出は非可逆的な卵巣機能廃絶をもたらす、骨鬆症や更年期障害の出現などから広く普及しなかった背景があった。しかし、LH-RH agonist の有用性が第 II 相試験、無作為比較試験などで報告され、奏効率だけでなく無増悪期間でも LH-RH agonist 群が優れていた^{42,43)}。エビデンスは Ib である。転移性乳がんに対する他の治療法(化学療法など)との比較試験がなく、さらに閉経前乳がんでは TTP の短い症例が多いことから、内分泌療法感受性のある閉経前女性に対する治療として推奨されるが、抗エストロゲン剤との併用効果あるいは外科的卵巣摘出との比較試験結果などが乏しことに問題がある。さらに医療経済効果などの検討も不十分である

・アロマターゼ阻害剤

第二次治療としてのアロマターゼ阻害剤

第三世代のアロマターゼ阻害剤の有用性は、第プロゲステロン剤 (Megestrol acetate: MA) との比較試験結果に基づき、標準的二次内分泌療法として確立された¹⁰⁶⁻¹¹²⁾。

Buzdarらは Anas 1 mg/day, 10 mg/day とプロゲステロン剤である MA 160 mg/day を比較した二つの試験結果をまとめている。対象は、転移性乳がんが抗エストロゲン剤に不応になった症例、および抗エストロゲン剤の補助内分泌療法中に再発した閉経後乳がん患者である。主評価項目は無増悪期間と奏効率であった。無増悪期間では Anas (1 mg: 4.8 か月, 10 mg: 5.3 か月) と MA (4.6 か月) に差は認められなかった。しかし、臨床的有用性の認められた 217 例の解析では、Anas 1 mg は 18.3 か月, MA が 15.7 か月であり、Anas 1 mg が優れていた。抗腫瘍効果 (観察期間の平均中央値は 31 か月) では Anas 1 mg 12.4%, 10 mg 12.5%, そして MA 12.2% であった。生存期間では北米トリアルでは差が認められなかったが、ヨーロッパトリアルでは Anas 1, 10 mg は MA より有意に生存期間の延長が認められた。また、この二つのトリアルを合わせた解析でも Anas 1 mg が MA に比較し生存期間の改善を示した。血栓症などの重篤な有害反応は 12 か月の時点で Anas 1 mg 6.1%, 10 mg 4.9%, MA 9.1% に認められた。Dombernowskyらは Letr 2.5 mg/day と 0.5 mg/day, そして MA 160 mg/day の 3 群間の無作為化比較試験の 2 重盲検を行った。奏効率は Letr 0.5 mg (n=188) が 12.8% (95%CI: 8.0~17.6%), Letr 2.5 mg (n=174) が 23.6% (95%CI: 17.2~29.9), MA (n=189) は 16.4% (95%CI: 11.1~21.7%) であった。Letr 2.5 mg と MA には有意差が認められたが、0.5 mg と MA には差がなく、Letr の投与量では 2.5 mg が 0.5 mg より有意に奏効率で優れていた。

Exam は第三世代で唯一ステロイド骨格を有するアロマターゼ阻害剤である。臨床試験はまず一次治療で TAM を投与され、二次治療で MA あるいは aminoglutethimide (第一世代アロマターゼ阻害剤) の既治療例、すなわち内分泌療法の三

次治療としての評価が行われた。要約すると、Exam 200 mg/day を 176 例に投与し、奏効率が 11% で、臨床的有用性は 29% であった。奏効期間は 16 か月で TTP 3.5 か月である。毒性は約 66% に認められ、ほてり感 16~20%, 嘔気 20~27%, 頭痛・倦怠感 7~10% であった。二次治療では米国のグループでは、奏効率 28% (clinical benefit 47%) で奏効期間の中央値は 18.5 か月, TTP 6 か月であった。

内分泌一次治療としての臨床試験

進行乳がんにおける一次治療としての標準薬剤は抗エストロゲン剤であった。しかし、閉経後乳がんには第三世代アロマターゼ阻害剤も十分有効である可能性が示唆され、大規模な無作為化比較試験が欧米を中心に行われた¹¹³⁾。この二つの臨床試験は同じプロトコルデザインで行われた試験である。すなわち、内分泌感受性あるいは不明例の進行・再発乳がんに対する一次治療として、無作為に Anas 1 mg/day または TAM 20 mg/day の 2 群に分け主評価項目を無増悪期間、奏効率と安全性に設定し行われた。副評価項目は stable disease (6 か月以上の NC) を OR (CR+PR) に加えた臨床的有用性と奏効期間とした。結果は無増悪期間では有意に Anas が優れていた。奏効率は Anas が 21.1% と高い傾向にあったが有意差は認められなかった。しかし、临床上重要である臨床的有用性は Anas が 59.1%, TAM が 45.6% と Anas の有用性が統計学的に証明されている。

European Study 0027 は、治療方法は USA/Canada Study と同じであったが、無増悪期間において両群に差はなく、奏効率も差を認めなかった。両薬剤の有害反応の違いは、重篤である血栓症の頻度が Anas 4.5%, TAM 7.6% と Anas が有意に少ない。さらに性器出血の頻度がそれぞれ 1.0, 2.2% であり、いずれにおいても Anas が TAM より安全であった。その他の有害事象の頻度については差が認められていない。

エビデンスの質: 二次選択薬剤としてのエビデンスは複数の Ib。新世代アロマターゼ阻害剤 (Anas, Letr, Exam) のいずれの結果も、プロゲステロン製剤よりも優れている結果は一致する。一次治療薬剤としては、臨床試験のエビデンスが

現在も報告されており、いくつかの Ib が認められる。

推奨の強さ: 二次治療としては強く推奨できる。一次治療としても推奨できるが、効果において TAM より優れているコンセンサスは十分でないので症例の選択に注意する必要がある。たとえば補助療法で TAM が 5 年使用され、DFI が比較的短い症例では一次治療として強く推奨できる。補助療法では、ATAC 試験の中間解析で Anas> TAM の結果が報告されたが、現時点ではコンセンサスは得られていない。

その他の内分泌療法剤

三次治療薬としてプロゲステロン製剤がある。MPA が本邦で多く用いられる^{114,115)}。海外では MA が使用される。作用機序が他の内分泌療法剤ほど詳しく解明されていないが、受容体陽性に有効なことが多い。また、化学療法剤との併用で骨髄抑制、体重減少が予防できるとされるが、質の高いエビデンスはない。

エビデンスの質: IIb が少し。

推奨の強さ: 三次治療薬としては他に有効な薬剤がないので、使用されることが多い。三次治療薬としては他の内分泌療法剤（抗エストロゲン、アロマターゼ阻害剤を除く）よりは勧められる。

toremifene

抗エストロゲン剤である。TAM の臨床的エビデンスが質・量ともに優れていることに比較し、エビデンスが少ない。効果も毒性も TAM とほぼ同等と考えられる¹¹⁶⁻¹²⁰⁾。国際的にはノルウェーと日本で多く使用されるが、TAM より優れているエビデンスは少ない。

エビデンスの質: 少数の Ib

推奨の強さ: TAM と同じように使用することは可能。しかし、TAM よりエビデンスは少ない。転移性乳がんに対する高用量は推奨する根拠に乏しい¹¹⁹⁾。補助療法に対する TAM との非劣性試験で同等の生存率の向上効果が示される可能性がある¹¹⁷⁾。

4. 強化化学療法

補助療法・転移性乳がん治療法を通じ hematopoietic growth factor, 幹細胞移植などの支持療法を併用する強化化学療法が行われている¹²¹⁻¹²⁴⁾。

超大量化学療法を用いた転移性乳がん治療では生存率の改善が認められていない。JCOG でも CAF 6 サイクルの後に無作為化し、幹細胞移植を伴う大量化学療法を追加した試験を行った。中間解析ではあるが、健存率、生存率に差を認めていない¹²⁵⁾。

エビデンスの質: 少数の Ib

推奨の強さ: 原発および転移性乳がんに対する幹細胞移植を伴う大量化学療法は実地医療として行ってはならない。

超大量ではないが G-CSF を予防的に併用した標準的治療より強化した治療法

JCOG では転移性乳がんに対して G-CSF を併用した強化化学療法 (EPI 130 mg/m²+CPA 1,000 mg/m² q3wks) の phase II を行った¹²⁴⁾。奏効率は 64% と高い成績が示されたが、標準的治療との比較がなされておらず、G-CSF を予防的に用いる中等度大量化学療法の臨床的意義は明らかでない。ASCO の G-CSF に関するガイドラインでも、臨床試験以外での G-CSF を予防的に用いる強化化学療法は実地医療として推奨していない¹²⁶⁾。生存期間および生存率の改善を示すだけの結果はでておらず、エビデンスレベルは IIb である。本邦では、G-CSF は乳がん化学療法に保険適用されており、標準的治療を行い発熱性好中球減少が 1 サイクル目で認められ、2 サイクル目から予防的に使用可能である。発熱性好中球減少には抗生物質が最も有効であり、G-CSF は感染症の予防として抗生物質と併用することが勧められる¹²⁷⁾。

VI. 局所療法

局所療法は主として、局所皮膚再発、脳転移、骨転移、所属リンパ節再発などが対象となる。

1. 皮膚・所属リンパ節再発

厳密な意味での局所再発には標準的治療法は存在しない。局所再発も全身再発の一部と考えれば、全身薬物療法が推奨される。全身療法の外に局所療法としての手術、放射線治療が行われることがある。局所療法も妥当性があるが、厳正な全身検索を行うことが重要である¹²⁸⁾。転移性乳がんを対象とした局所療法と全身療法との比較試験がな

く、主として臨床第II相試験の結果が多くあり、subset解析における軟部組織転移を有する患者への内分泌・化学療法のエビデンスレベルはIIである。補助療法としての乳房切除後の放射線療法は、前胸壁、鎖骨上、胸骨傍に照射し、化学療法と併用することで健存率、生存率を向上させる。エビデンスの質は二つのIbが報告されている^{129,130}。NIH 2000の会議でも、補助放射線療法はリンパ節転移4個以上の再発高危険群に適応があり推奨されている¹⁷⁾。

2. 脳転移

一般的に薬剤はBBB(血液脳関門)を通過しないことが多く、全身療法は効果がないとされ脳転移単独症例には推奨されない。孤立性の場合、ガンナイフ照射や手術的に摘出されることもあるが、全脳照射による放射線療法が汎用される。エビデンスレベルは低いが、他に方法がないことから、全脳照射は強く推奨できる¹³¹⁻¹³³。

3. 骨転移

骨転移には高カルシウム血症が合併することがあり、その場合bisphosphonate製剤が有効である。エビデンスレベルは大規模な比較試験がありIbとなる¹³⁴⁻¹³⁶。したがって強く推奨される。bisphosphonate製剤は、化学療法、内分泌療法と併用すると悪性腫瘍の骨関連症状(病的骨折、骨痛など)の発現の予防や改善に効果があるとされ、乳がんの骨転移症例に対しての臨床試験成績もエビデンスレベルはIbであり強く推奨される¹³⁷⁻¹⁴²。しかしながら本邦では、現在bisphosphonate製剤の悪性腫瘍の骨転移治療薬としての保険適用はなく、現在適用拡大の臨床試験が行われている。医学的見地からは本邦でも強く推奨されるが、医療保険上は認可を待って使用することが望ましい。補助療法として用いると、骨転移や内臓転移の発現を抑制し、健存率などの改善を認めると報告された。補助療法としての有用性は現時点ではレベルIbのエビデンスがあるが、コンセンサスが得られておらず補助療法に用いることは推奨できない¹⁷⁾。

VII. 新規薬物療法

Trastuzumab

米国のHER2/neu陽性転移性乳がん222例を対象とした単剤投与時の奏効率は二次治療で15%(95%信頼区間11~21%)を示し、奏効期間の中央値は9.1か月、さらに生存期間の中央値は13か月であった¹⁴³。有害事象では初回投与時に40%の症例に発熱・悪寒・戦慄が認められ、ほとんどが軽度であるが重篤な症例も認めている。2回目以降では頻度が3%に激減していた。特に点滴速度が速いとこれらの有害事象の頻度が高くなり、アセトアミノフェンなどの投与により予防あるいは症状の緩和が認められている。臨床的に問題となるのが心毒性で4.7%に心不全が認められている。血液毒性はほとんど認められていない。その他の有害事象については呼吸困難、嘔気・嘔吐、疼痛などがある。本邦での第I相試験でもほぼ同様の有害事象が報告されている¹⁴⁴。

Trastuzumabは抗がん剤の主たる毒性である血液毒性を増強しないことから、併用試験が試みられた。試験デザインはHER2/neu陽性転移性乳がんを対象としてTrastuzumab+AC(ADM/EPI+CPA)、Trastuzumab+Pacl, AC, Paclの4群無作為化比較試験が行われた¹⁴⁵。奏効率および無増悪期間は、化学療法単独群より化学療法剤+Trastuzumab併用群が優れていた。さらに、生存期間も併用群が化学療法単独より優れていた。しかし、Trastuzumab+AC群では不整脈、心駆出率の低下が認められ不可逆的な心毒性をもたらし、心拍出量が10%以上低下した症例が約9%に認められた。したがって、Trastuzumabと抗がん剤(特にADM)を併用する場合には、心機能の低下や心電図異常に十分注意する必要がある¹⁴⁶。

エビデンスの質:一つのIb

推奨の強さ:臨床試験の数は不十分だが、臨床試験成績の結果が1年生存率を改善しており、強く推奨される。ただし、HER2過剰発現症例でも、免疫染色法で強陽性(3+)あるいはFISH陽性症例以外は強く推奨されない。