

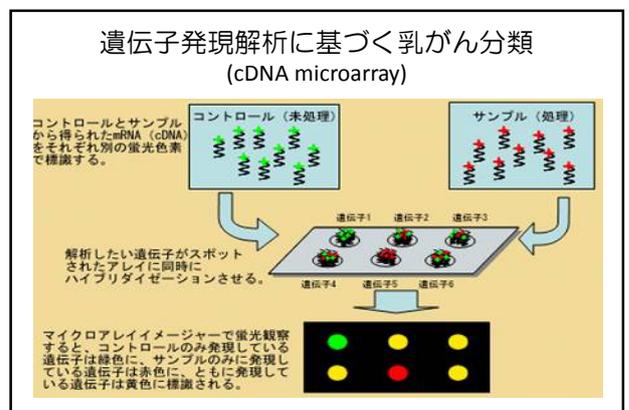
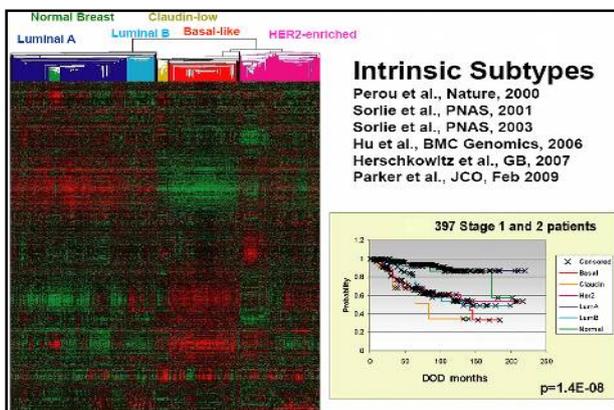
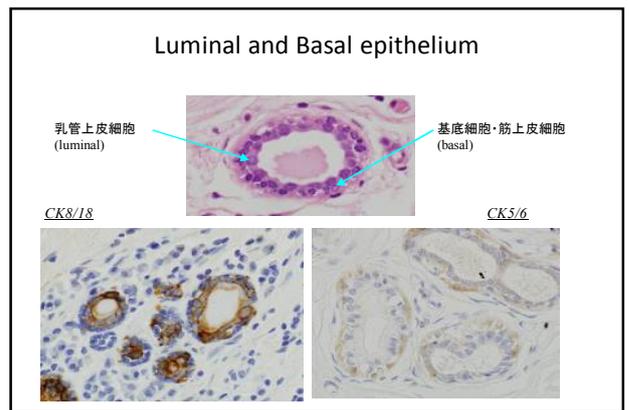
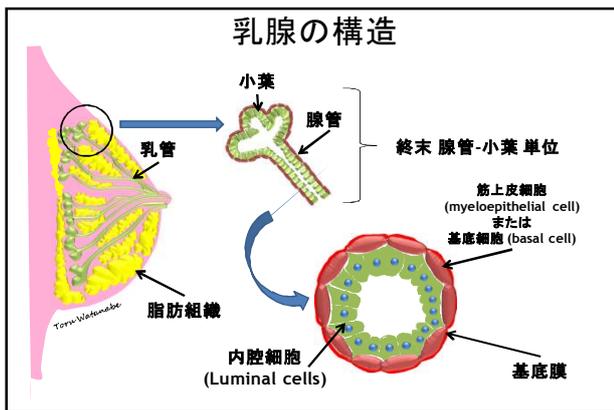
2011年9月11日 (日曜日)
地域がん医療セミナー乳がん編

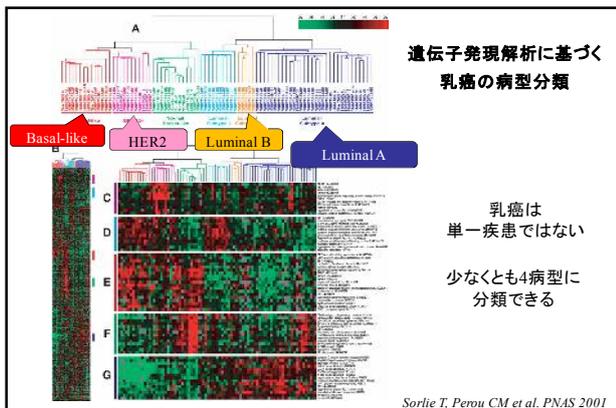
乳がんの薬物療法

癌の個性に合わせた治療の選択

主友会 浜松オンコロジーセンター
腫瘍内科 渡辺 亨
twatanab@oncoloplan.com
http://www.oncoloplan.com

治療を理解するための生物学





乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal A	Luminal A ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 低値(<14%)	ER, PgRの陽性割合にはあまりこだわらない Ki-67のcut-pointはPAM50 intrinsic subtypeとの比較に基づき決定 Ki-67染色の地域精度管理が重要
Luminal B	Luminal B(HER2陰性) ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 高値 Luminal B(HER2陽性) ER and/or PgR 陽性 HER2 過剰発現・増幅あり Ki-67 低-高	もし信頼できるKi-67測定ができない場合にはグレードなどの増殖指標を用いて Luminal A と luminal B(HER2陰性) を識別してもよい
Erb-B2過剰発現	HER2陽性(non luminal) HER2 過剰発現・増幅あり ER PgR 陰性	
Basal like	Triple negative(ductal) ER and PgR 陰性 HER2 陰性	Triple negativeとBasal likeの約80%が一致するが、Triple negativeは髄様癌や腺癌のう胞癌などの特殊形の一部も含む 真のBasal likeの鑑別に基底細胞のクラチンを染色する方法があるが、再現性が乏しく一般化はできない

Subtypeにより推奨される全身治療		
Subtype	治療	メモ
Luminal A	内分泌療法単独	化学療法併用はほとんど必要としない(例外:リンパ節転移多数の場合)
Luminal B(HER2陰性)	化学療法 ホルモン療法	化学療法の適応と内容は内分泌感受性、再発リスクと患者の希望によって選択
Luminal B(HER2陽性)	抗HER2療法 ホルモン療法	この群で化学療法を省略できるというdataはない。
HER2陽性(non luminal)	化学療法 抗HER2療法	低リスク(例:pT1a)は薬物療法なしで経過観察もありうる
Triple negative(ductal)	化学療法	
特殊型 A. ホルモン反応型 B. ホルモン非反応型	ホルモン療法 化学療法	A. 管状癌、粘液癌、嚢状癌 B. アポクリン癌、髄様癌、腺癌のう胞癌、化生癌 髄様癌や腺癌のう胞癌はリンパ節陰性なら化学療法は必要ないだろう

薬物療法の目的	
	目的、特徴
術前抗がん剤治療	① 全身の微小転移を撲滅し乳がんの再発を抑えがんを治癒させる。 ② 乳がんのしこりを出来るだけ小さくして手術で切除する範囲を小さくし、乳房を残すことができる。 ③ 乳がんに対する効果を患者さん自身が確認することができるので、副作用があっても治療意欲を保つことができる。
術後抗がん剤治療	① 全身の微小転移を撲滅し乳がんの再発を抑えがんを治癒させる。 ② 効果を患者さん自身も医師も確認することはできない。
再発、転移後治療	① がんに伴なう症状を和らげる ② がんに伴なう症状が出ないようにする。 ③ 一日でも元気で長生きできるようにする。

細胞毒性抗がん剤

一般名	商品名	投与方法		ジェネリック
		静脈点滴	内服	
シクロホスファミド	エンドキサン	○	○	○
フルオロウラシル	S-FU(ゴエフユウ)	○	○	○
メトレキサート	メトレキサート	○	△	○
ドキシフルリジン	フルツロン	×	○	×
カペシタビン	ゼローダ	×	○	×
テガフル	フトラフル	×	○	○
テガフル・ウラシル	ユーエフティ	×	○	×
テガフル・キメラシル・オテラシルカリウム	ティエスワン	×	○	×
ゲムシタビン	ジェムザール	○	×	○
ドキシルビシン	アドリアシン	○	×	○
ピラルビシン	テラルビシン	○	×	○
エピルビシン	ファルモルビシン	○	×	○
ミトザントロン	ノバントロン	○	×	×
マイドマイシンC	マイドマイシン	○	×	×
エピルビシン	ナヘルピン	○	×	×
バクリタキセル	タキソール	○	×	○
NAB-バクリタキセル	タキソール	○	×	×
ドセタキセル	ワンタキソチール	○	×	×
エリブリン	ハラヴェン	○	×	×

細胞毒性抗がん剤

- ① 周期非特異性薬剤
- ② S期特異性薬剤
(Synthesis: 合成)
- ③ M期特異性薬剤
(Mitosis: 分裂)

細胞毒性抗がん剤

① 周期非特異性薬剤

分類	代表的薬剤	作用機序	主な副作用
アルキル化剤	シクロホスファミド イフォスファミド ブスルファン ダカルバジン カルムスチン	DNA架橋形成	好中球減少 脱毛 出血性膀胱炎
プラチナ製剤	シスプラチン カルボプラチン オキサリプラチン	DNA架橋形成	腎障害 悪心・嘔吐 血小板減少
抗がん抗体	タウノルビシン アドリアマイシン ダクチノマイシン エビルシチン	DNA架橋形成 DNA修復阻害 DNA転写阻害	悪心・嘔吐 好中球減少 脱毛 心筋障害

細胞毒性抗がん剤

② S期特異性薬剤

分類	代表的薬剤	作用機序	主な副作用
代謝拮抗薬	葉酸拮抗薬 メトトレキサート	FH2→FH4を阻害し DNA, RNA, タンパク合成阻害	骨髄抑制 口内炎
	プリン類似体 フルダラビン メルカプトプリン	核酸になりすましDNA合成・ 修復を阻害する	骨髄抑制 口内炎
	ピリミジン類似体 フルオロウラシル シタラビン ゲムシタビン	核酸になりすましDNA, RNA合 成を阻害する	骨髄抑制 口内炎 下痢
1型トポイソメラーゼ 阻害剤	イリノテカン トポテカン	DNA-DNA topoisomerase 複合体を阻害する	下痢 悪心・嘔吐 脱毛

細胞毒性抗がん剤

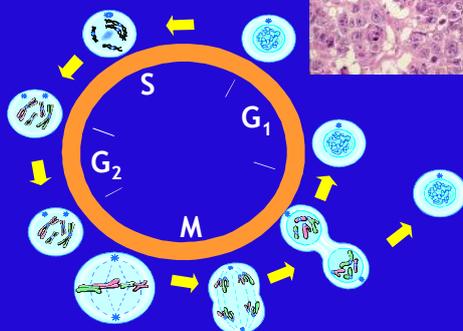
③ M期特異性薬剤

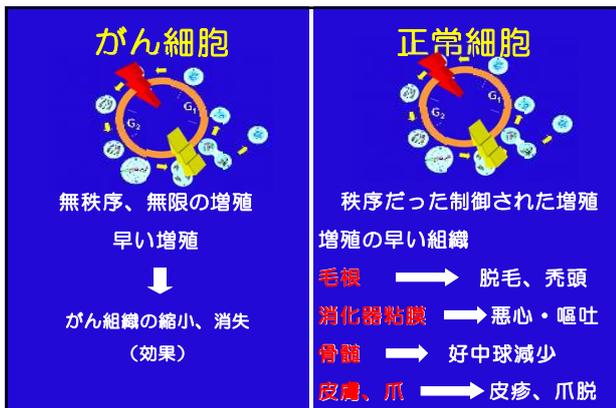
分類	代表的薬剤	作用機序	主な副作用
ビンカルカロイド	ビンブラスチン ビンクリスチン ビンデシン ビノレルビン	チューブリンの重合を抑制し 紡錘系の合成を阻害	知覚神経障害 血管炎 骨髄抑制
タキサン	ドセタキセル パクリタキセル	チューブリンの脱重合を抑制し 紡錘系の機能を阻害	知覚神経障害 脱毛 骨髄抑制
クロイソカイメン	エリブリン	チューブリンの重合を抑制し 紡錘系の合成を阻害	知覚神経障害 脱毛 骨髄抑制

細胞分裂と細胞周期



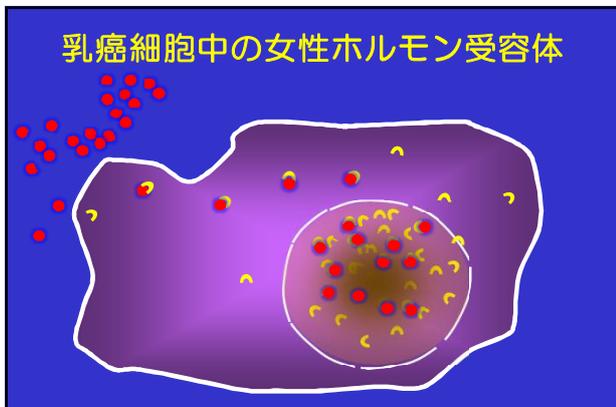
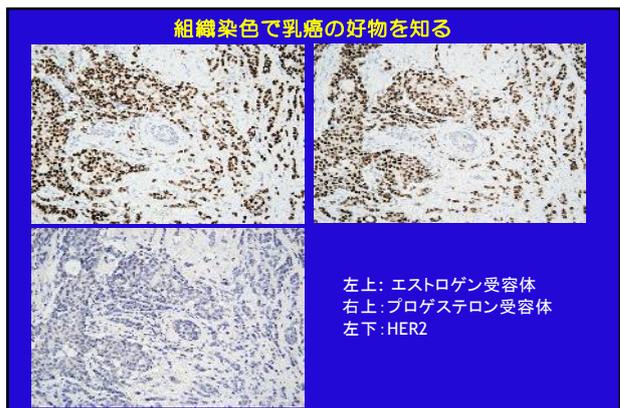
細胞分裂と細胞周期





ホルモン療法薬

分類	一般名	商品名	閉経		摂取方法	ジェネリック
			前	後		
卵巣機能抑制薬	リュープロレリン	リュープリン	○	×	皮下注射	×
	ゴセレリン	ゾラデックス	○	×	皮下注射	×
抗エストロゲン薬	タモキシフェン	ノルバデックス	○	○	内服	○
	トレミフェン	フェアストン	×	○	内服	×
プロゲステロン薬	メドロキシプロゲステロン	ヒスロンH	○	○	内服	○
アロマトラーゼ阻害薬	アナストロゾール	アリミデックス	×	○	内服	×
	レトロゾール	フェマーラ	×	○	内服	×
	エキセメスタン	アロマンシ	×	○	内服	×



乳癌と女性ホルモン

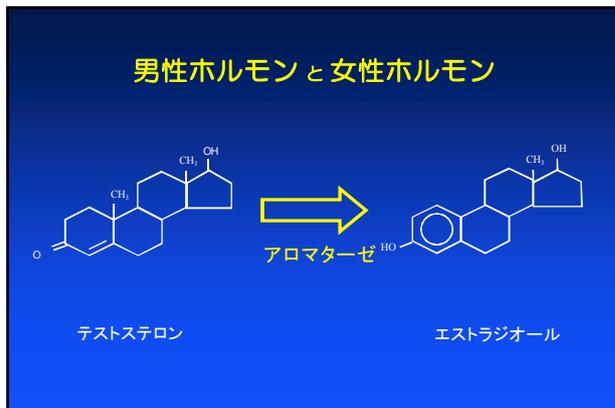
閉経前
性周期に伴い卵巣から女性ホルモンが分泌される。

閉経後
副腎皮質から分泌される男性ホルモンが皮下脂肪などに存在する酵素「アロマトラーゼ」により女性ホルモンに変換される。

↓

女性ホルモン受容体陽性の乳癌にとっては餌となる。

ホルモン療法	
閉経前	閉経後
LHRHアゴニスト リュープリン® ゴラデックス®	アロマターゼ阻害剤 アリミデックス® アロマシン® フェマーラ®
抗エストロゲン剤 ノルバデックス® フェアストン®	抗エストロゲン剤 ノルバデックス® フェアストン®
プロゲステロン剤 ヒスロンH®	プロゲステロン剤 ヒスロンH®



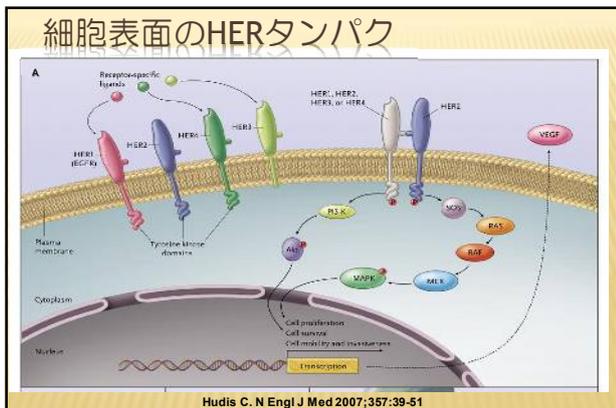
アロマターゼ阻害剤

世代	非ステロイド系	ステロイド系
1	aminoglutethimide (日本非発売)	testolactone (日本非発売)
2	fadrozole (アエマ®)	formestane
3	anastrozole (アリミデックス®) letrozole (アエマ-ラ®)	exemestane (アロマツ®)

分子標的薬

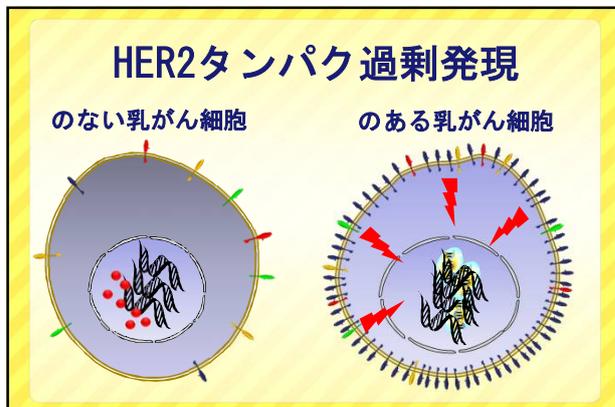
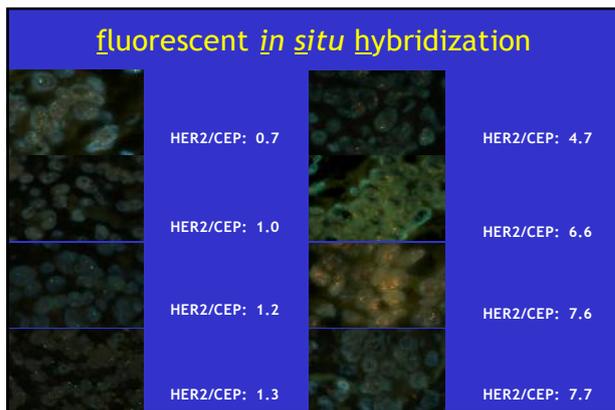
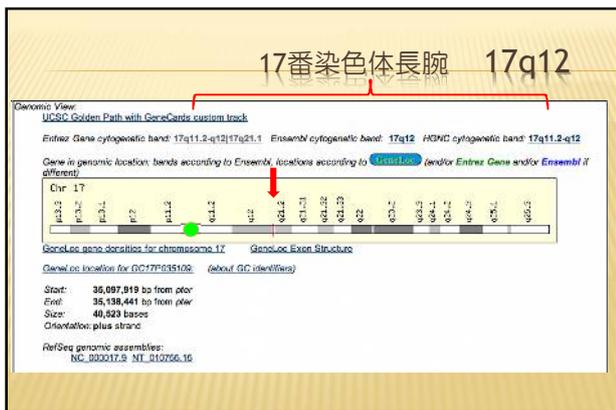
分類	一般名	商品名	摂取方法	ジェネリック
抗体	トラスツズマブ	ハーセプチン	点滴静注	×
キナーゼ阻害	ラパチニブ	タイケルブ	内服	×

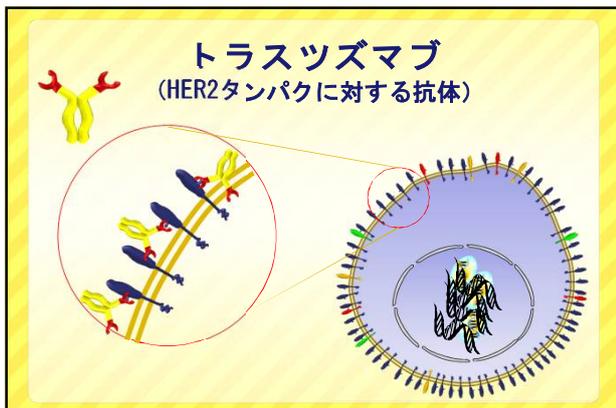
- 乳癌におけるHER2**
(Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2)
- HER2/neu (c-erbB2) 癌遺伝子産物
 - 細胞膜表面のreceptor-type tyrosine kinase
 - 15-25%でDNA増幅またはタンパク過剰発現
 - 発育・増殖に関与
 - 増幅/過剰発現の認められる乳癌は：
 - 予後が悪い (prognostic factor)
 - anthracyclinesに対する高感受性 (positive predictive factor)
 - ホルモン療法に対する低感受性 (negative predictive factor)



HerceptTestによる免疫組織化学染色

0 No staining (<10% of tumor cells)		1+ Faint perceptible membrane staining (>10% of tumor cells)	
2+ Weak to moderate membrane staining (>10% of tumor cells)		3+ Strong complete membrane staining (>30% of tumor cells)	





乳がんの治療

初期治療

- 局所治療（外科手術、放射線照射）と全身治療（抗がん剤分子標的薬剤）を併用し 治癒を目指す。

↑ ↓ しっかりと区別して考えることが大切

再発後治療

- 全身治療を主体に、放射線照射、外科手術を適宜併用し、症状緩和、症状予防、延命を目指す。

乳がん薬物療法

初期治療（術前、術後療法）

- Curative Chemotherapy → 「治癒率向上」
- 臨床試験で検証された投与量を厳密に守る必要がある

再発後治療

- Palliate symptoms, Prevent symptoms, Prolong survival
- 症状コントロールと副作用マネージメント
- QOLを保つためには投与量を減量することも許容

初期治療

初期治療

Q: 薬物療法は 術前 or 術後、どちらにするか

A: 浸潤癌であり腫瘍サイズがCore Needle Biopsy可能なら術前薬物療法が望ましい

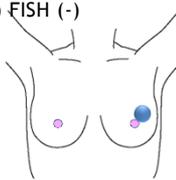
理由:

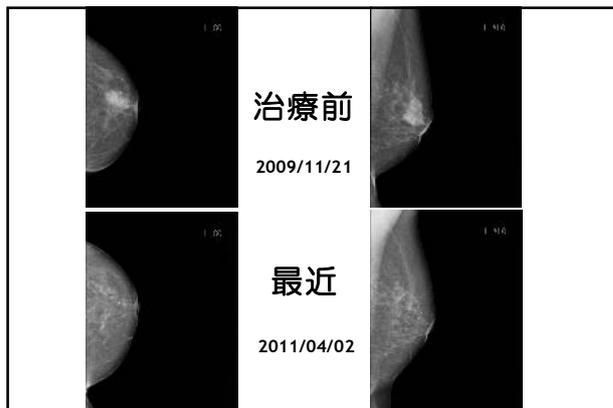
- (1) 治療効果を患者自身が体感できる
- (2) 効果を見ながら薬剤の変更ができる
- (3) 整容性の高い温存術が可能となる

症例 1

58 歳 閉経後
 検診受診 姉二人が乳癌（一人は死亡）
 左C領域 T=3cm T2N0M0: Stage IIA
 針生検：浸潤性乳管癌（充実腺管癌）
 ER (+:90%), PgR (+:90%), HER2 (2+) FISH (-)
 Ki67: 12% 核異型度: 1

【治療】
術前 フェマラー





12 初期治療(術前治療)

1 ホルモン受容体陽性原発乳癌に対して術前内分泌療法は勧められるか

推奨グレード C1 閉経後患者に対して術前内分泌療法を行った場合、予後への影響は明らかでないが、乳房温存率は向上する。

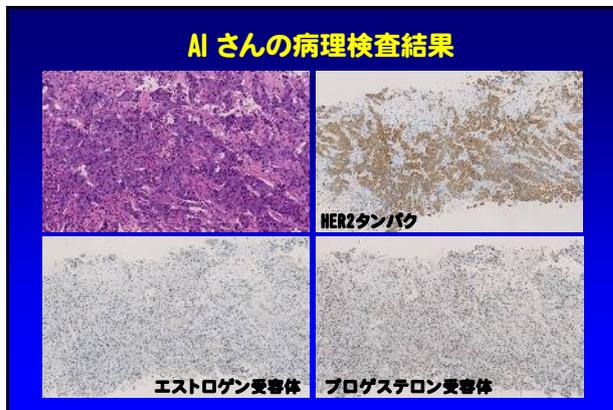
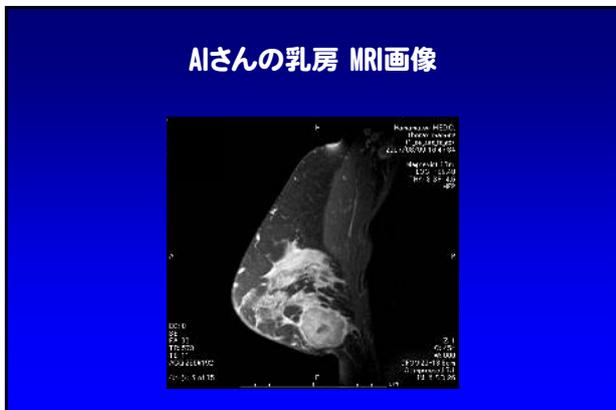
推奨グレード C2 閉経前患者に対する術前内分泌療法の意義は明らかでないので基本的には勧められない。

32才 AIさんの場合

楽器会社に勤めるAIさんは、朝シャワーを浴びているときに、右の乳房の下・外側に卵ほどの大きさのごつごつしたしこりを感じた。今まで全く気付かなかった。

翌日、総合病院の外科を受診し診察を受け、マンモグラフィ、超音波、MRIを実施、翌週の外来で「4cmの乳癌なので乳房全摘が必要」といわれた。

AIさんはどうしても乳房をとるのはいやだと思った。インターネットで検索し浜松オンコロジーセンターをみつけ、乳房温存の可能性についてセカンドオピニオンを聞いてみようとして予約した。



32才 Aさんの場合

HER2 enriched Breast Cancerに対する術前化学療法

【前半】 trastuzumab + vinorelbine 12 週間

【後半】 trastuzumab + paclitaxel 12 週間

治療日誌

● trastuzumab + vinorelbine

● trastuzumab

○ trastuzumab + paclitaxel

trastuzumab + vinorelbine → trastuzumab + paclitaxel

治療前

治療後

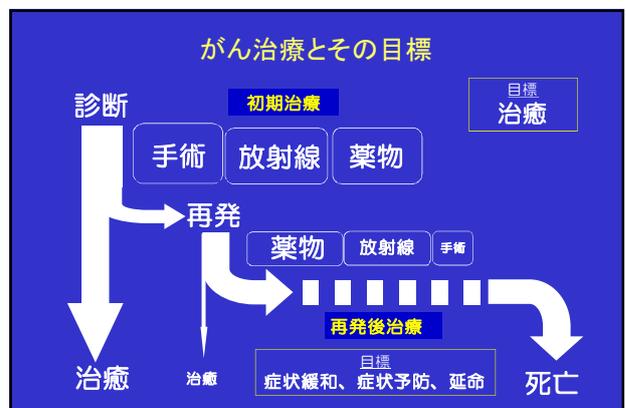
trastuzumab + vinorelbine → trastuzumab + paclitaxel の病理学的効果

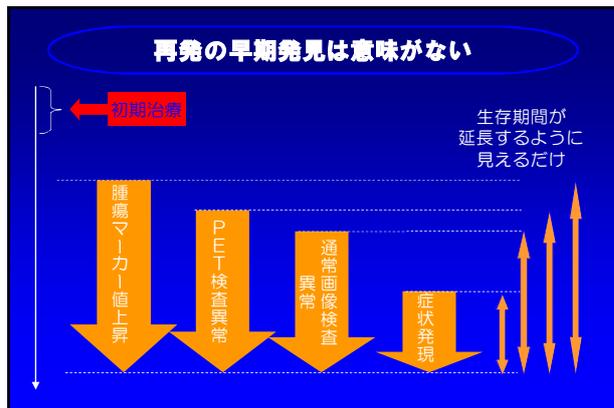
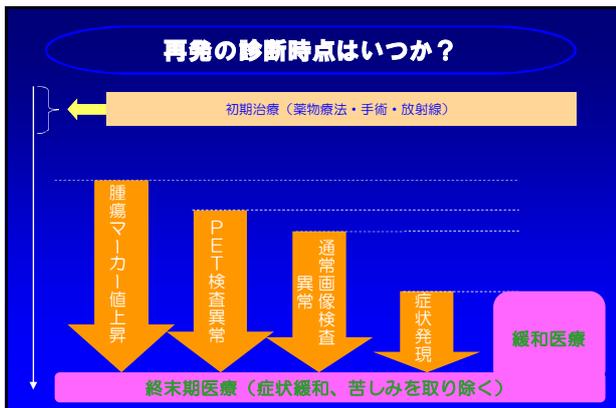
治療前

病理学的完全効果

治療後

再発後治療





乳がんの治療

初期治療

- 局所治療（外科手術、放射線照射）と全身治療（抗がん剤分子標的薬剤）を併用し 治癒を目指す。

↑ ↓ しっかりと区別して考えることが大切

再発後治療

- 全身治療を主体に、放射線照射、外科手術を適宜併用し、症状緩和、症状予防、延命を目指す。

再発後治療の目標と心構え

- 目標
 - 症状緩和 (Palliate Symptoms)
 - 症状予防 (Prevent Symptoms)
 - 延命 (Prolong Survival)
- 心構え
 - 治癒は目標ではないが不可能ではない
 - 出来ること、出来ないことを区分し出来ることは最善を尽くし、出来ないことは受け入れる

静穏の祈り

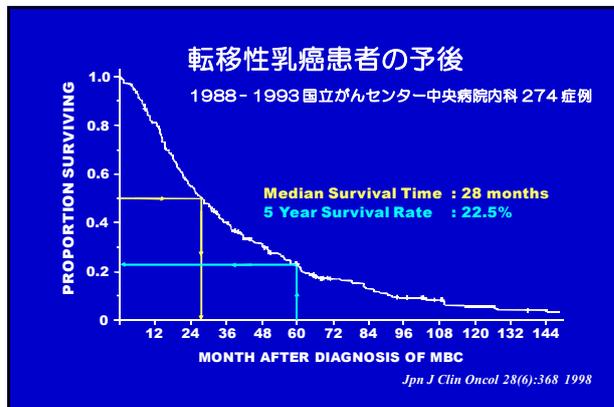
神よ

変えることのできないものを受け入れる冷静さと

変えなければならないことを変える勇気と

それらを区別する智恵とを我らにあたえたまえ

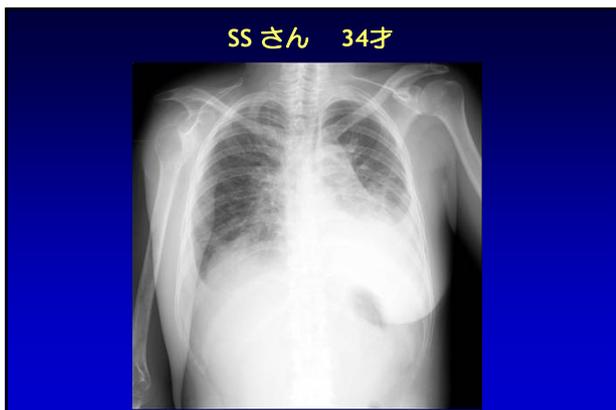
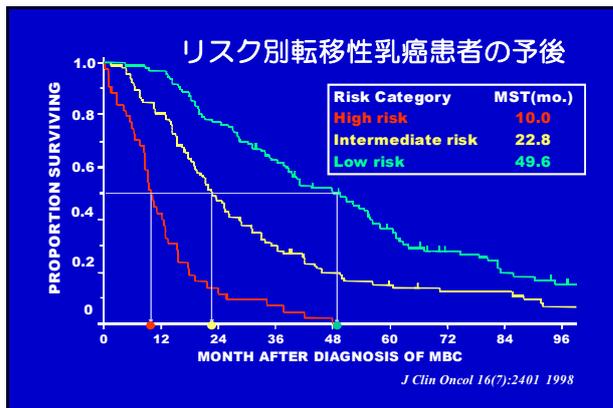
ラインホルド ニーバー



Construction and Validation of Practical Prognostic Index for Patients With Metastatic Breast Cancer
(J Clin Oncol 16(7):2401 1998)

	0	1	2
Adjuvant Chemo (ADJCT)	no	yes	
Liver metastasis (HEP)	no	yes	
Distant LN metastasis (DLN)	no	yes	
Elevation of serum LDH	no	yes	
Disease free interval (DFI)	≥ 24 mo.		< 24 mo.

Low risk	0,1
Intermediate risk	2,3
High risk	4,5,6



SS 34才、再発乳癌患者の場合

1995/8 乳房切除術 (stage IIIA)
術後補助化学療法

1998/5 鎖骨上リンパ節転移出現
再発後化学療法(1)
肺・骨転移出現
再発後化学療法(2)
骨転移増悪
放射線照射
胸水、リンパ管性肺転移

1999/1 国立がんセンター中央病院受診
PS 4, 呼吸困難
癌性疼痛

S. S. 34才、再発乳癌患者の場合

S. S. さんの国立がんセンター中央病院受診理由

3月17日に長男の卒園式がある。いまかかっている病院では、それまでもたないと言われた。もし、なんか治療があって、卒園式に出られるのなら、私は国立がんセンターで治療を受けたい。

国立がんセンター中央病院外来担当医師の説明

胸水を抜けば少しは楽になると思う。抗癌剤治療は可能だが、効果が出るかどうかはやってみないとわからない。

S. S. 34才、再発乳癌患者の場合

	1月	2月	3月	4月	5月
入院	18	28	3	15	24
外泊			3	9	17
退院				5	7
卒園式					
入学式					
死亡					
パクリタキセル (mg)	80	80	80	80	80
CEA	573	1218	340	191	162
O ₂	45	81	103	56	75
CO ₂	44	87	68	52	43
r.a.		5L O ₂		r.a.	r.a.
PS	4	4	4	3	2
				2	1