

第1回 浜松乳がん看護フォーラム

2011年1月30日 (日曜日)

# 乳がんの薬物療法

圭友会 浜松オンコロジーセンター

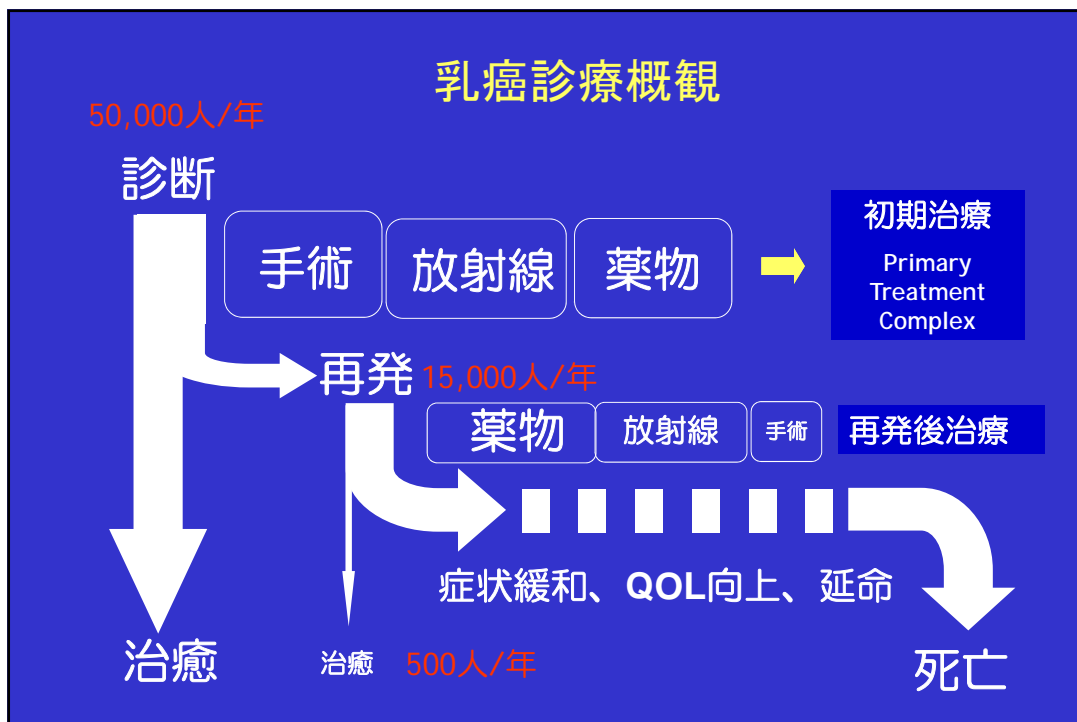
腫瘍内科 渡辺 亨

twatanab@oncoloplan.com

http://www.oncoloplan.com

## 乳がんの経過 - 全体像を把握する -





## 乳がんの経過 - 薬物療法が関与する場面-

初期  
治療

### 初期治療（術前、術後療法）

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

再発後  
治療

### 再発後治療

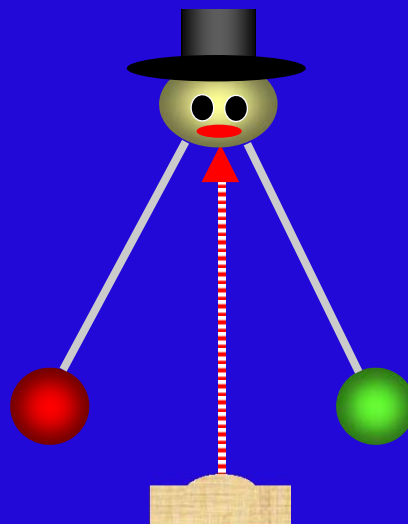
- Palliate symptoms, Prevent symptoms  
Prolong survival
- 症状コントロールと副作用マネージメント
- QOLを保つためには投与量を減量することも許容

終末期

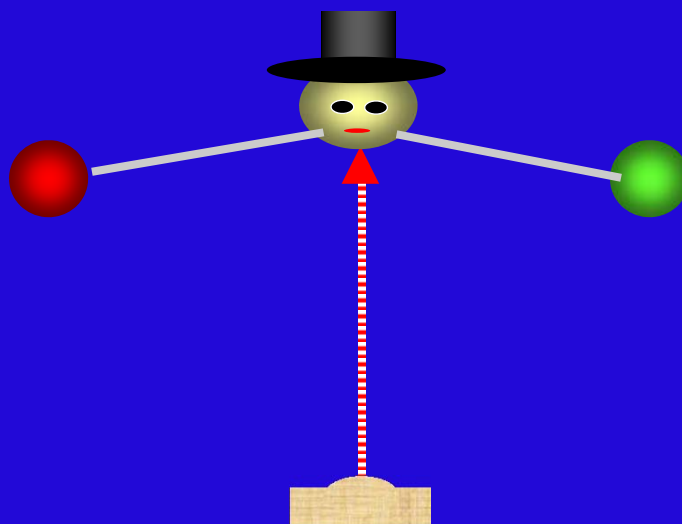
### 終末期治療

- ホメオスターシスを考慮した対応

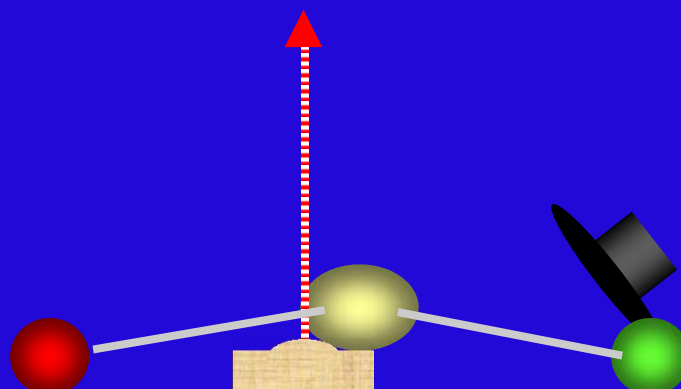
## 体内の「恒常性」を保つ働き



# ホメオスターシス クライシス - がん患者、高齢者 -



# ホメオスターシス クライシス - がん患者、高齢者 -

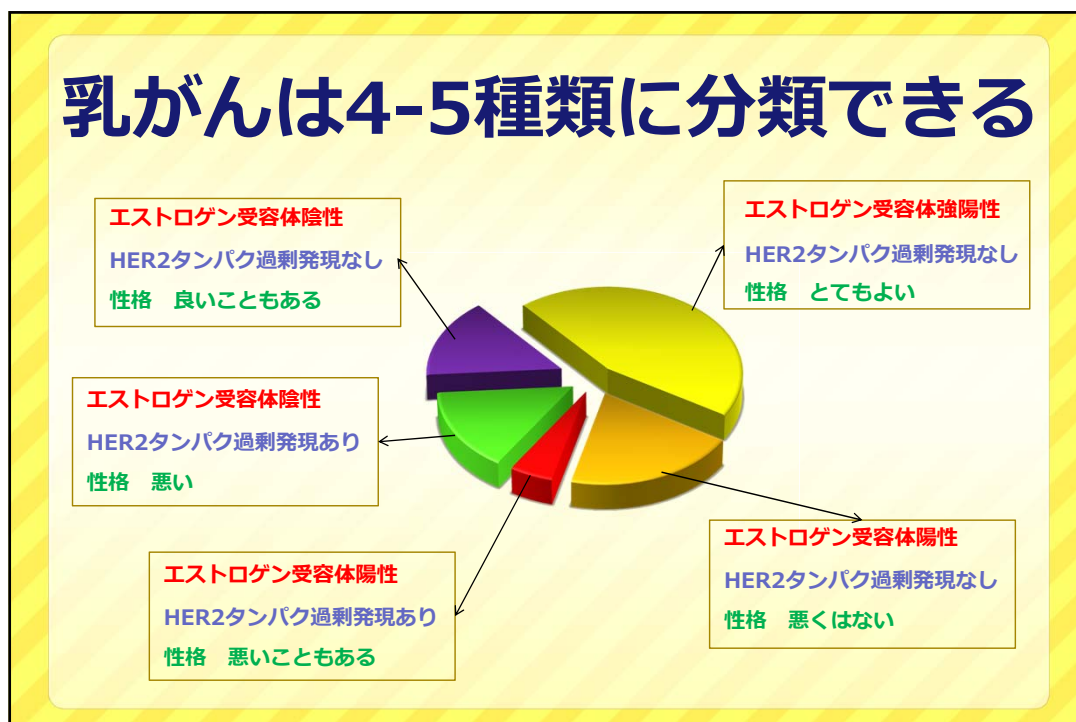


## がん薬物療法 外科医と内科医 考え方の違い

	外科医	内科医
初期治療	手術で取る 薬物療法は非力	手術の限界 きっちりした薬物療法で 微小転移撲滅
転移・再発後治療	薬物療法を 徹底的に	治癒は望まず QOL改善を目指す

## 乳癌にも好物がある

- 乳癌の約7割は：
  - ◆ 女性ホルモン（エストロゲン）受容体が陽性
  - ◆ つまり女性ホルモンを餌として取り込む
    - ということは、女性ホルモンをとりのぞいてしまえば癌は縮小する
      - 昔は卵巣を手術で切除するという治療も行われた
      - 現在、いろいろなホルモン剤が乳癌の治療に使われる
- 乳癌の約2割は：
  - ◆ HER2タンパクが細胞表面に多数存在している（過剰発現）
  - ◆ HER2タンパクは「アンテナ」のように細胞外から「増殖せよ」の信号を細胞内に伝える
    - ということはHER2タンパクの働きをおさえれば癌は縮小する
      - HER2タンパクの働きをおさえるのがハーセプチンである

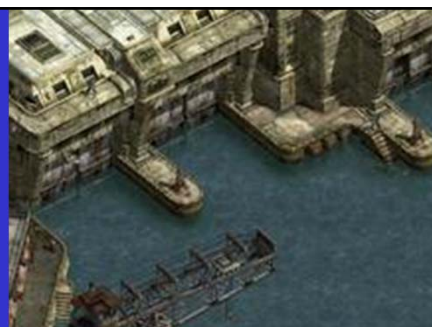


- 細胞毒性抗がん剤
- 分子標的薬剤
- 内分泌療法剤

## 抗がん剤 細胞毒からの出発

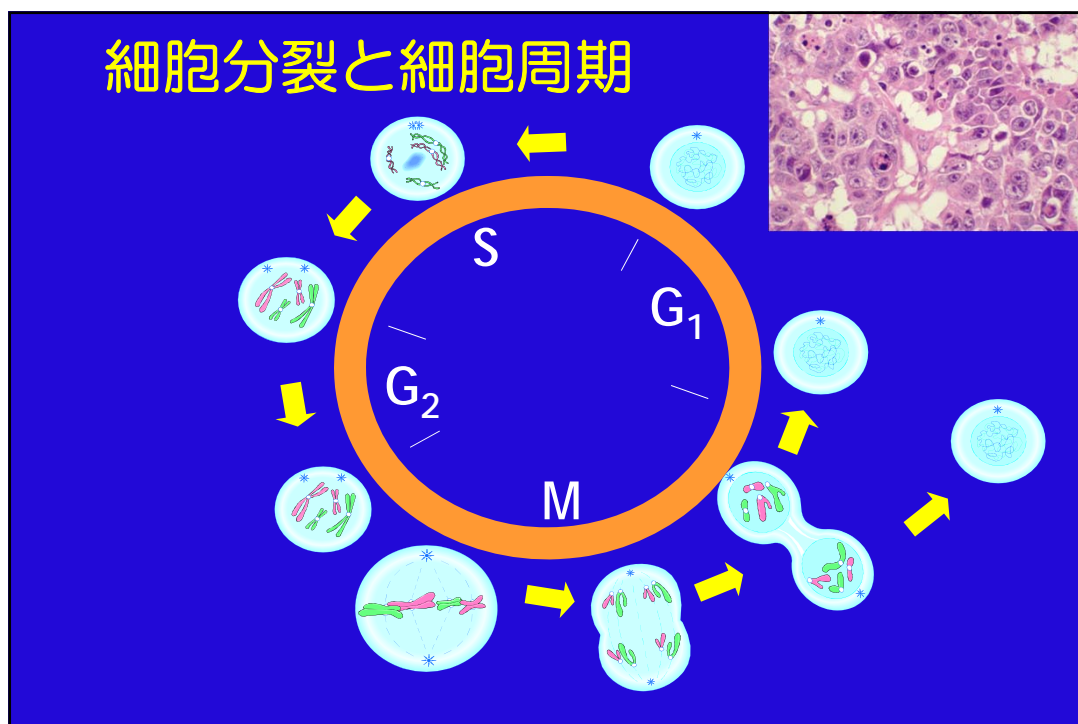
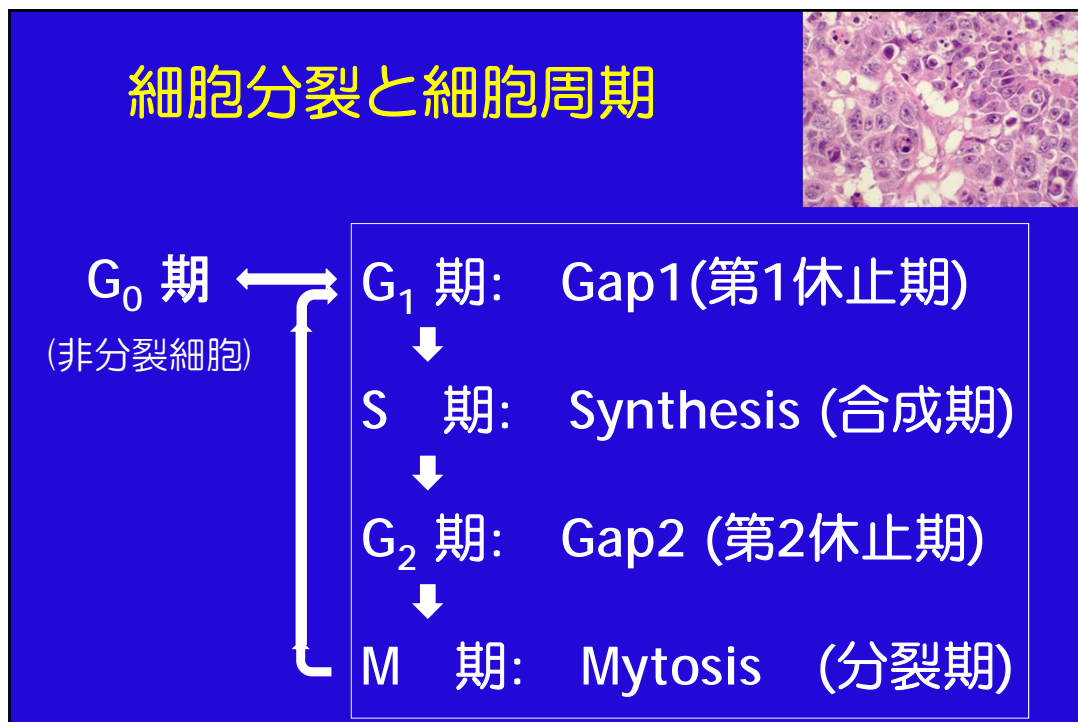
第二次世界大戦中、毒ガス(イペリットガス)を搭載した連合国の貨物船がドイツ軍に襲撃され大量の毒ガスが港内に流出した。

被害に遭ったアメリカ兵はリンパ球が極度に減少、これにヒントを得て、リンパ球が異常に増殖する小児急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、などの治療にナイトロジェンマスタードが使用され効果が認められた。

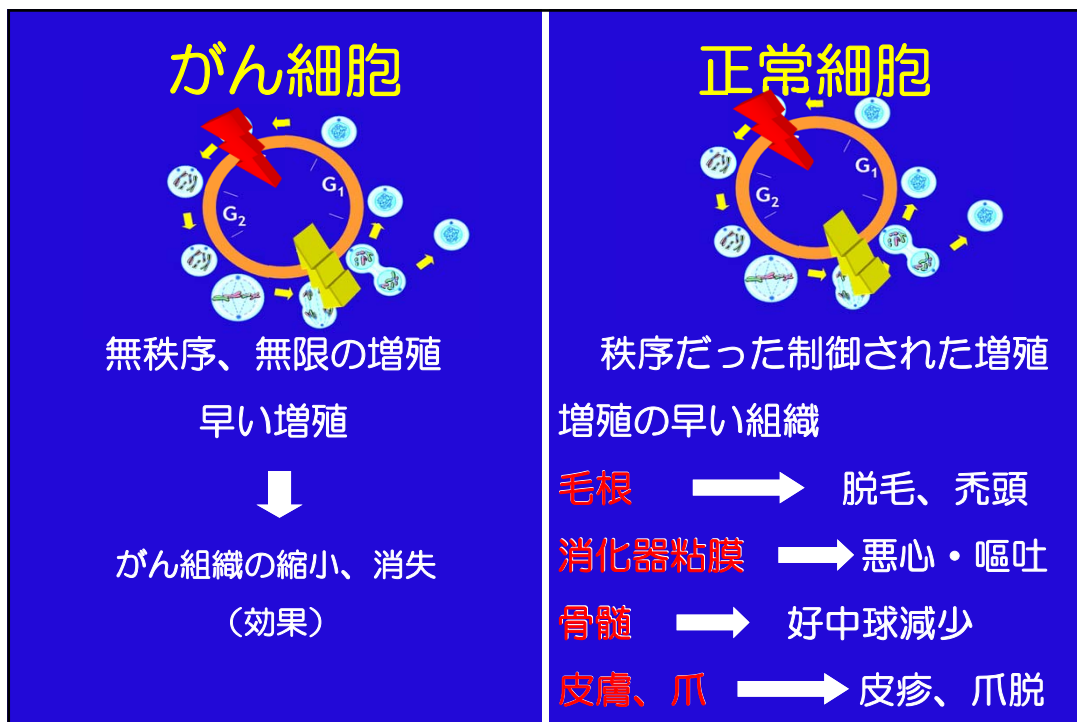


## 細胞毒性抗がん剤

- 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	シクロフォスファミド 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
抗がん抗生物質	ダウノルビシン アドリマイシン ダクチノマイシン エビルピシン	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	<b>葉酸拮抗薬</b> メソトレキセート	FH2→FH4を阻害し DNA, RNA, タンパク合成阻害	骨髄抑制 口内炎
	<b>プリン類似体</b> 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
	<b>ピリミジン類似体</b> フルオロウラシル シタラビン ゲムシタピン	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 ビノレルピン	チュープ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 バクリタキセル	チュープ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

- 細胞毒性抗がん剤
- 分子標的薬剤
- 内分泌療法剤

### 分子標的薬 (1)

	ホルモン剤	分子標的薬
乳癌	抗エストロゲン剤:タモキシフェン アロマターゼ阻害剤:レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン LHRHアナログ:ゴセレリン、リュープロライド プロゲステロン剤:メドロキシプロゲステロン	トラスツズマブ ラパチニブ
前立腺癌	LHRHアナログ:ゴセレリン、リュープロライド 抗アンドロゲン剤:ピカルタミド、フルタミド	
子宮内膜癌	プロゲステロン剤:メドロキシプロゲステロン	

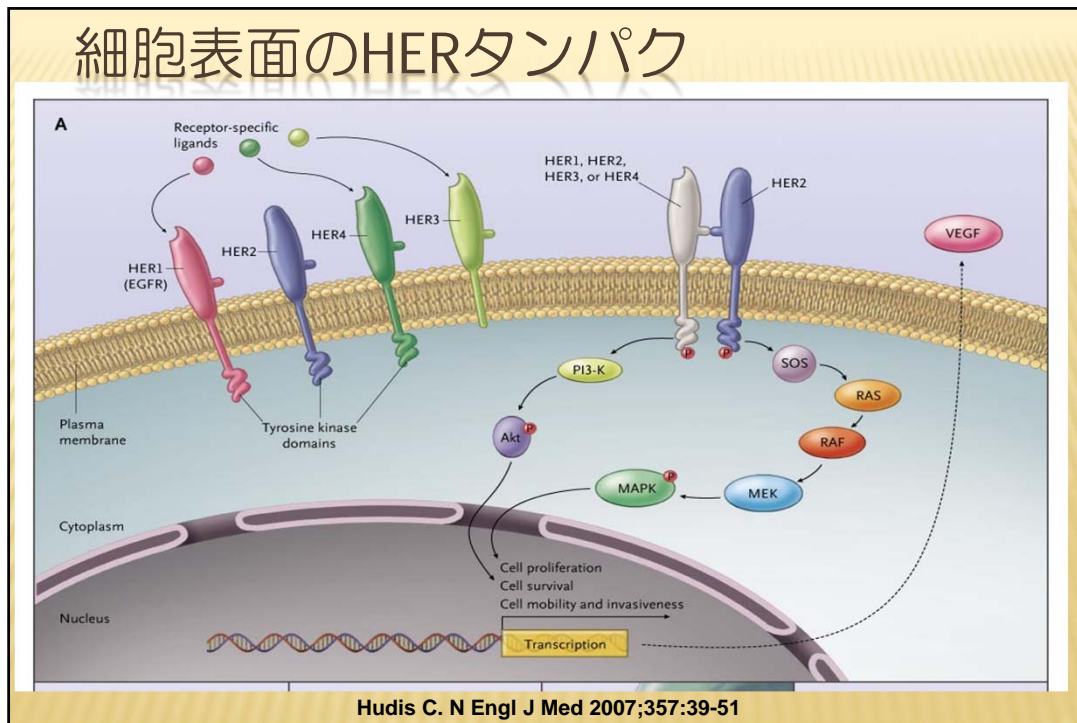
## 分子標的薬 (2)

	分子標的薬
結腸直腸癌	ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ
胃癌	トラスツズマブ
慢性骨髄性白血病	イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ
悪性リンパ腫	リツキシマブ
多発性骨髄腫	サリドマイド
非小細胞肺癌	ゲフィチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブ
消化管間葉系腫瘍	イマチニブ、スニチニブ
腎癌	スニチニブ
肝細胞癌	ソラフェニブ

## 乳癌におけるHER2

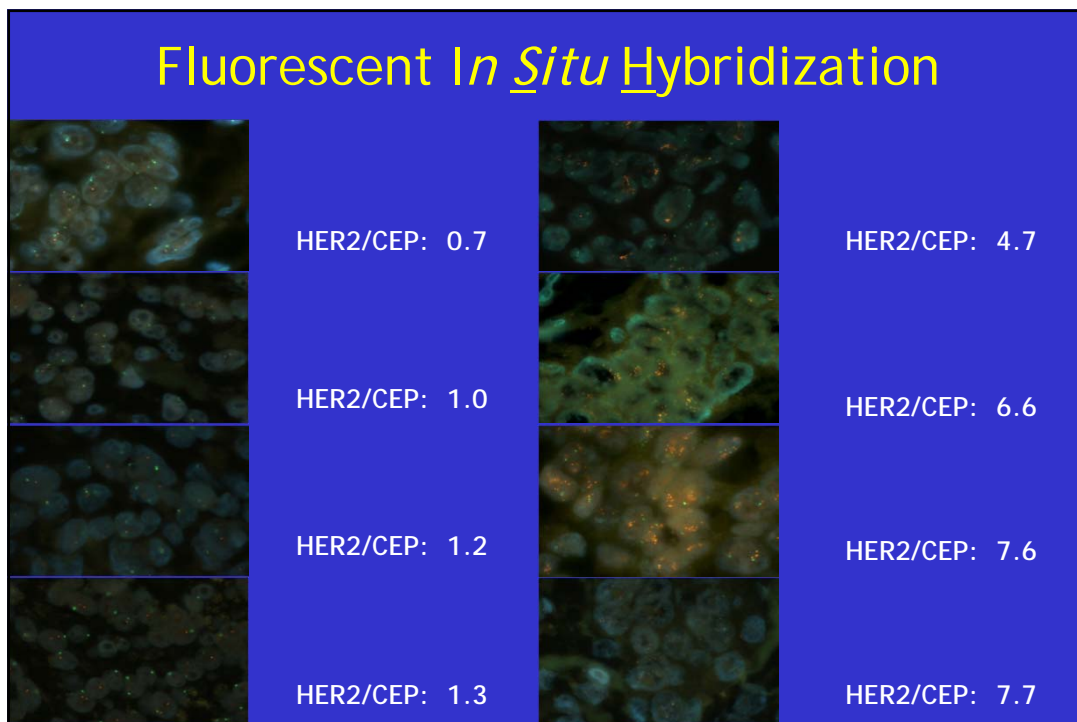
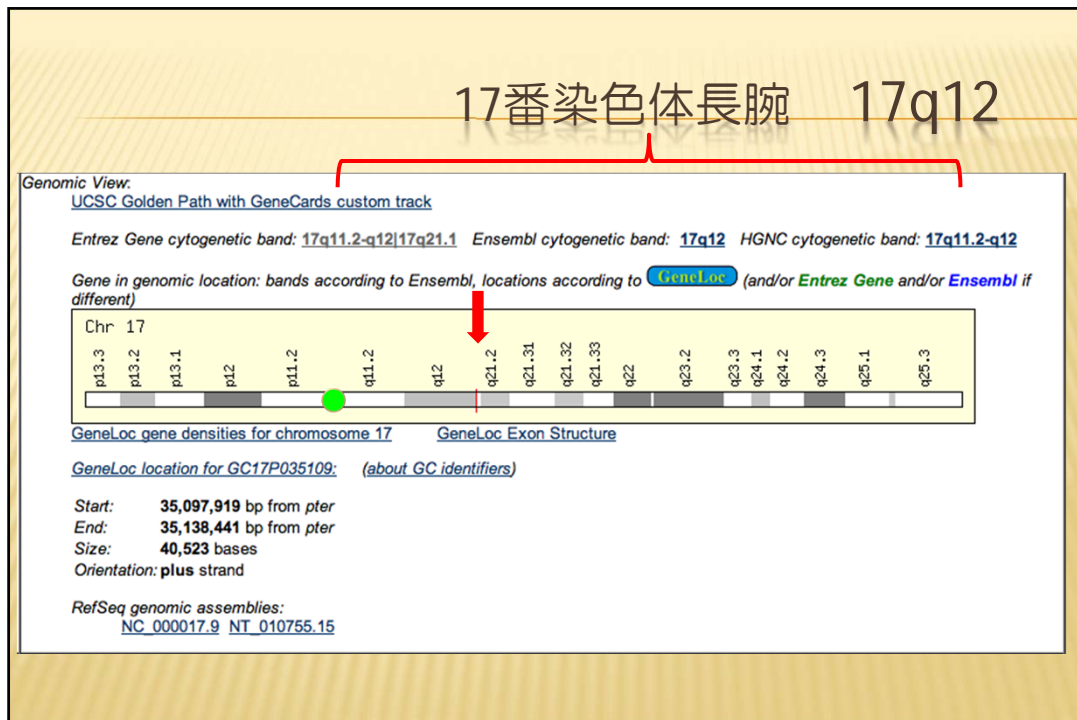
(Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2)

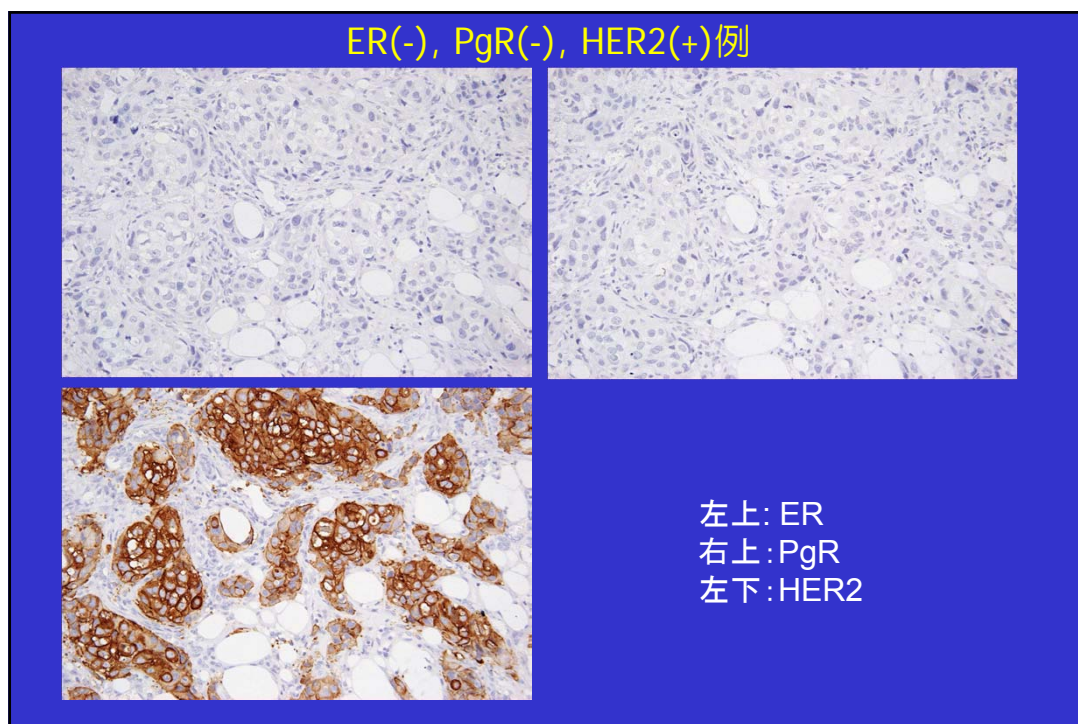
- HER2/neu (c-*erbB2*) 癌遺伝子産物
- 細胞膜表面のreceptor-type tyrosine kinase
- 15-25%でDNA増幅またはタンパク過剰発現
- 発育・増殖に関与
- 増幅/過剰発現の認められる乳癌は：
  - 予後が悪い ([prognostic factor](#))
  - anthracyclinesに対する高感受性 ([positive predictive factor](#))
  - ホルモン療法に対する低感受性 ([negative predictive factor](#))

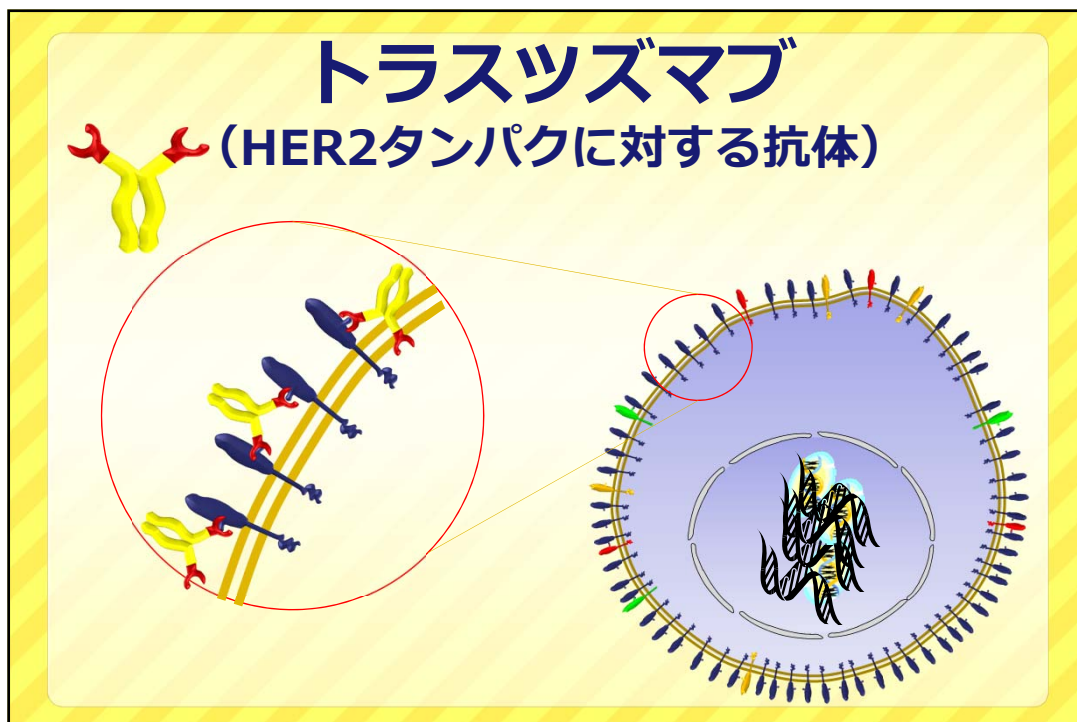
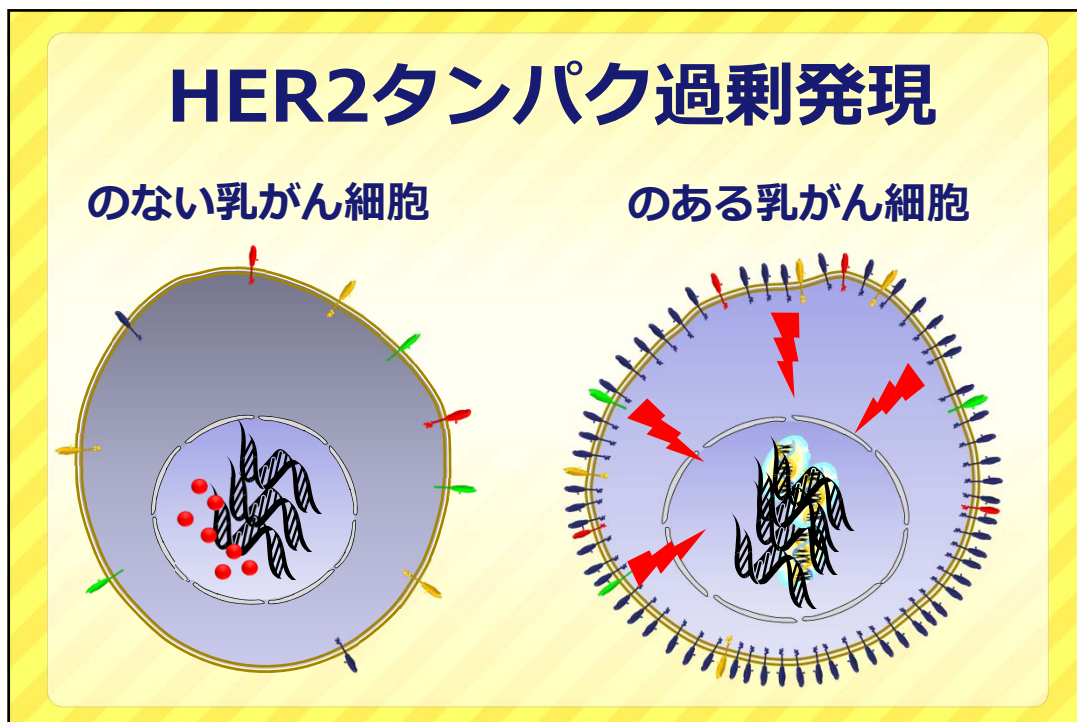


### HerceptTestによる免疫組織化学染色

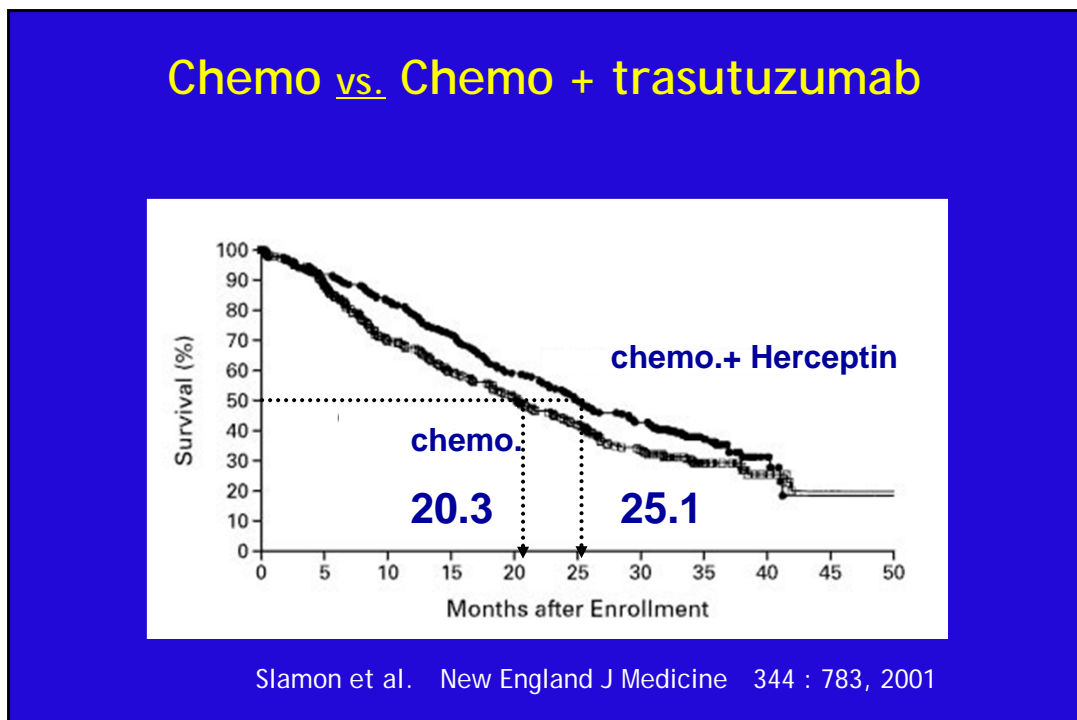
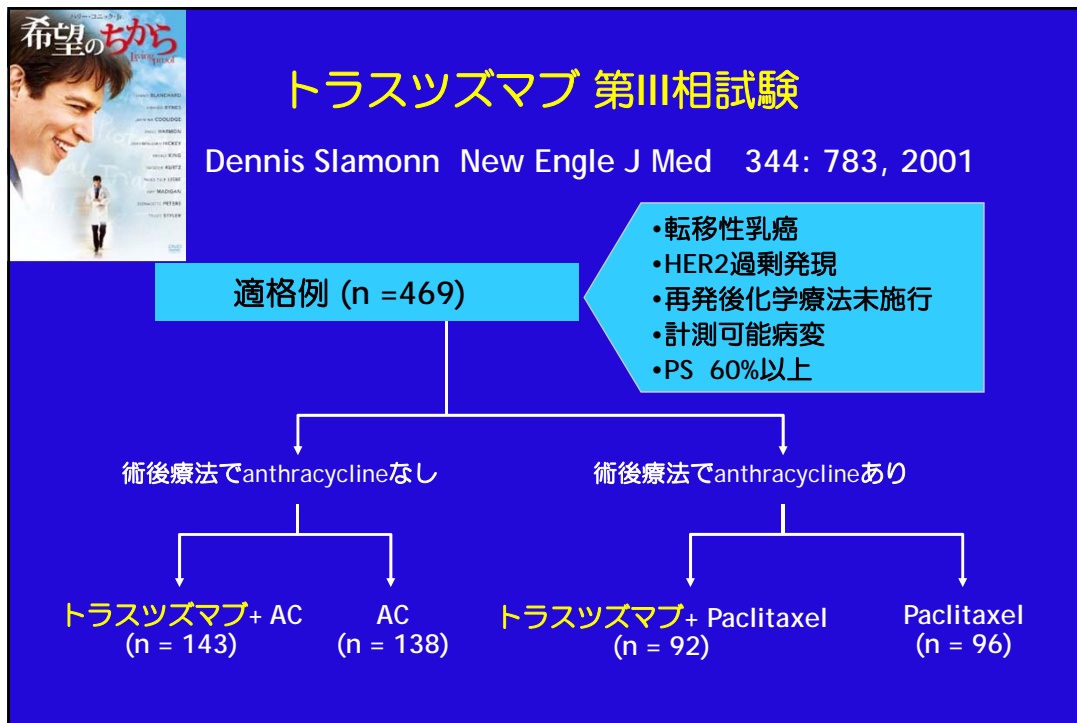
<p>染色なし ( &lt; 10% )</p> <p><b>0</b></p>		<p>薄い染色 ( &gt; 10% )</p> <p><b>1+</b></p>	
<p><b>2+</b></p> <p>弱い~中等度の染色 (&gt; 10%)</p>		<p><b>3+</b></p> <p>強い染色 細胞全周 (&gt; 30%)</p>	

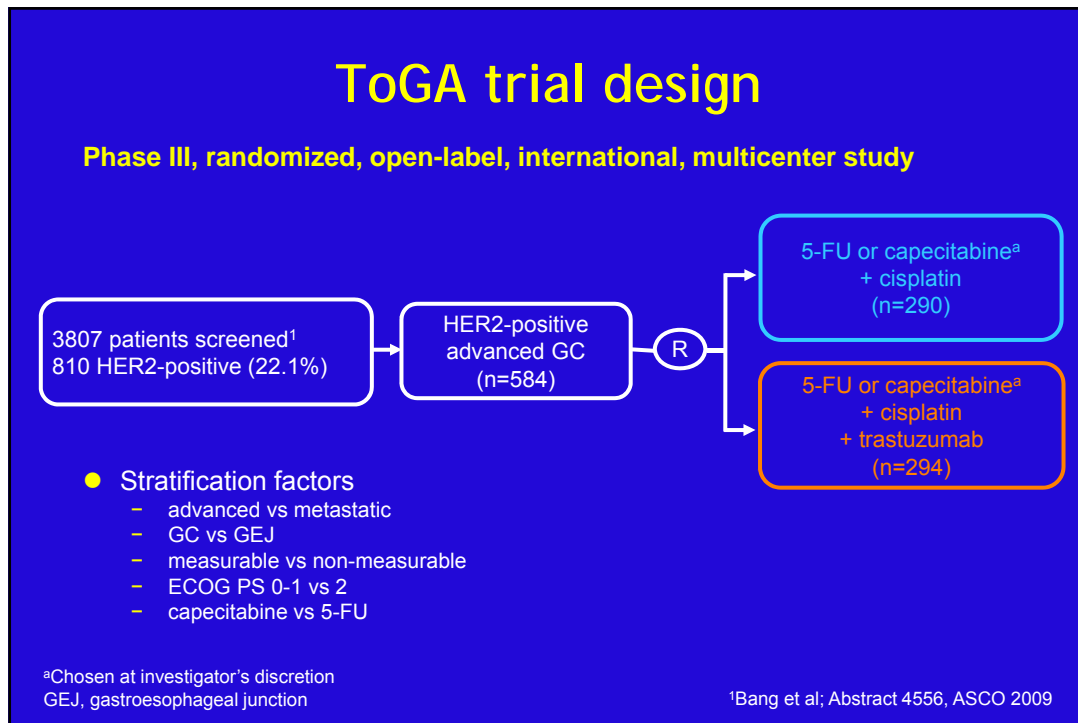








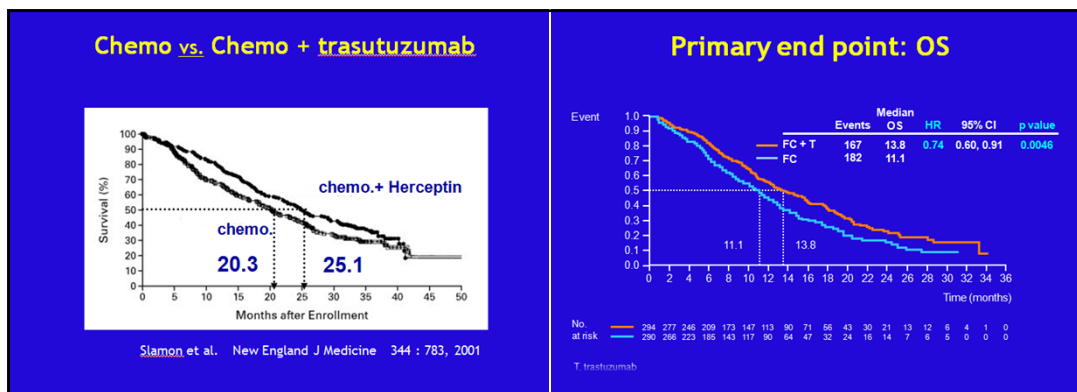
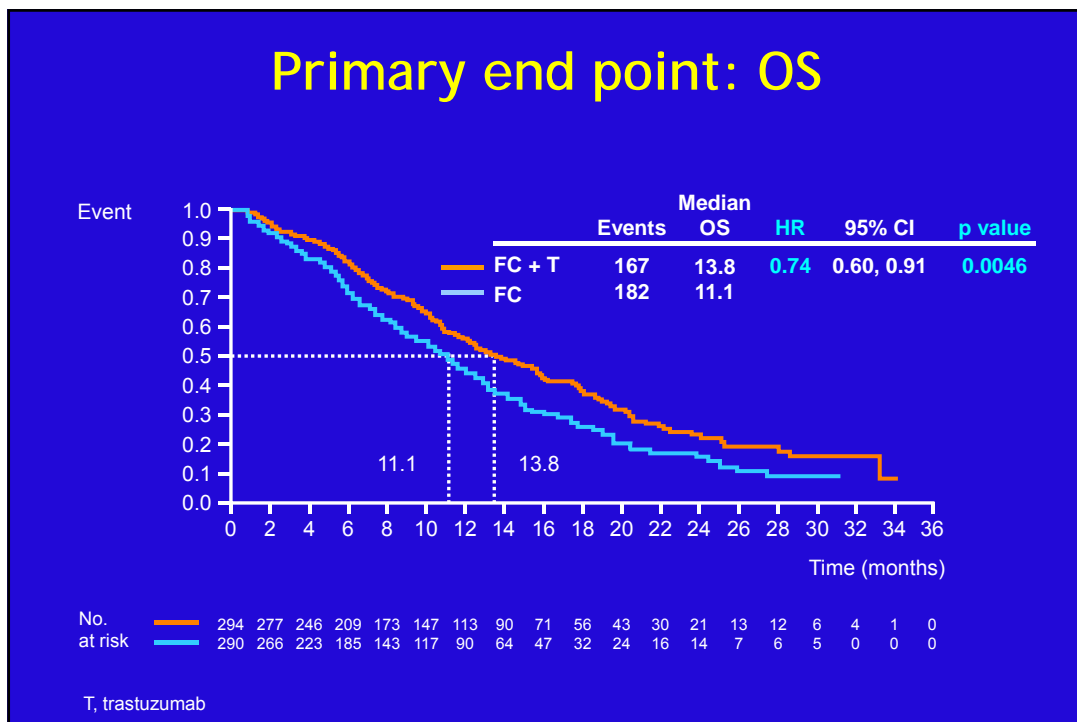




## Patient demographics and baseline characteristics

Characteristic	F+C n=290	F+C + trastuzumab n=294
Sex, %		
Male / Female	75 / 25	77 / 23
Age, median (range) years	59.0 (21-82)	61.0 (23-83)
Weight, median (range) kg	60.3 (28-105)	61.5 (35-110)
Region, n (%)		
Asia	166 (56)	158 (53)
C/S America	26 (9)	27 (9)
Europe	95 (32)	99 (33)
Other	9 (3)	14 (5)
Type of GC (central assessment)		
Intestinal	74.2 <sup>a</sup>	76.8 <sup>b</sup>
Diffuse	8.7 <sup>a</sup>	8.9 <sup>b</sup>
Mixed	17.1 <sup>a</sup>	14.3 <sup>b</sup>
Prior gastrectomy	21.4	24.1

Highest recruitment was from Korea, Japan, China and Russia  
F, fluoropyrimidine; C, cisplatin <sup>a</sup>n=287; <sup>b</sup>n=293



乳がん

胃がん

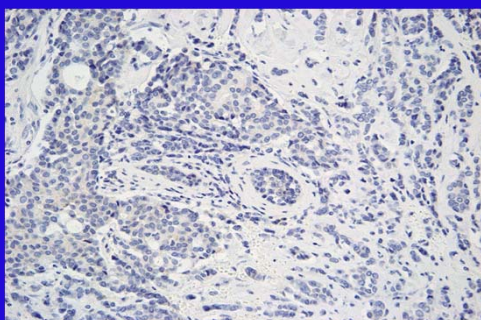
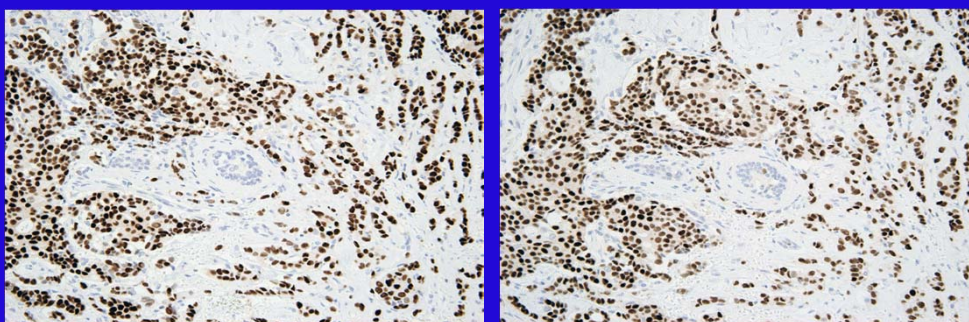
疾患	HER2陽性率(%)	生存期間 (月)		生存期間 (比率)	
		chemo	chemo+t	chemo	chemo+t
乳がん	20	20.3	25.1	1	1.24
胃がん	20	11.1	13.8	1	1.24

細胞毒性抗がん剤

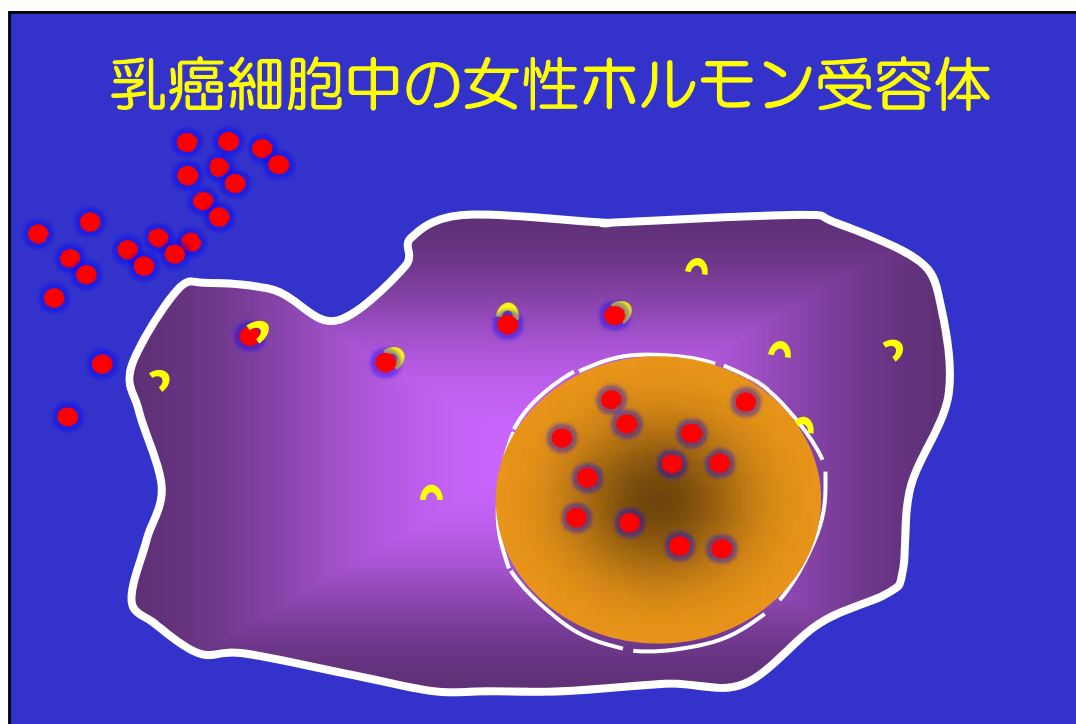
分子標的薬剤

内分泌療法剤

### 組織染色で乳癌の好物を知る



左上: エストロゲン受容体  
右上: プロゲステロン受容体  
左下: HER2



## 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。

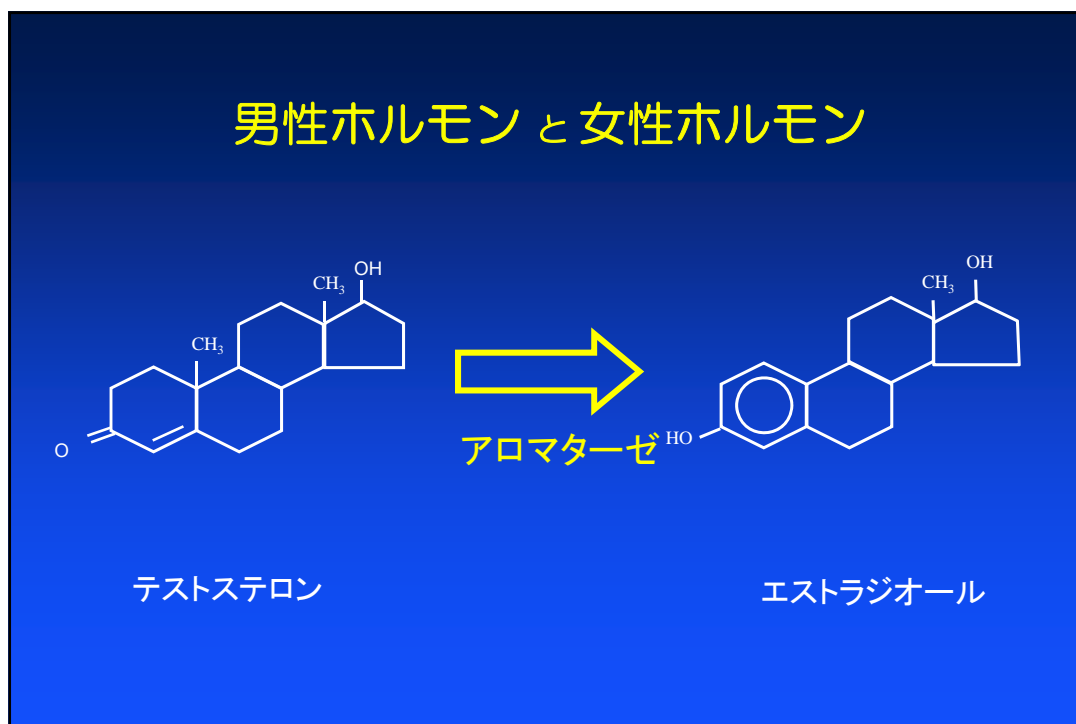
### 閉経後

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「アロマターゼ」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
<p><u>LHRHアゴニスト</u>                      リュープリン®                      ゾラデックス®</p> <p><u>抗エストロゲン剤</u>                      ノルバデックス®                      フェアストン®</p> <p><u>プロゲステロン剤</u>                      ヒスロンH®</p>	<p><u>アロマターゼ阻害剤</u>                      アリミデックス®                      アロマシン®                      フェマーラ®</p> <p><u>抗エストロゲン剤</u>                      ノルバデックス®                      フェアストン®</p> <p><u>プロゲステロン剤</u>                      ヒスロンH®</p>



## 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)	testolacotone (日本非発売)
2	fadrozole (フイゾ®)	formestane
3	anastrozole (アリミテックス®) letrozole (フイゾーラ®)	exemestane(アロマツ®)

Thank you