

平成26年7月26日
第7回 浜松がん看護フォーラム21

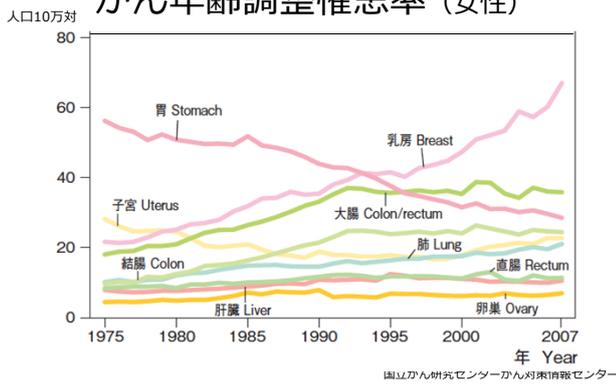
基調講演1
「乳がん再発治療の組み立て方」

浜松医科大学 外科学第一講座
小倉 廣之

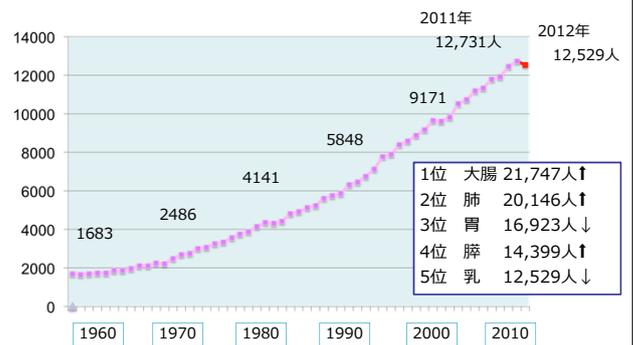
本日の内容

- 日本の乳がん患者の現状
- サブタイプ
- ホルモン療法
- -mTOR阻害剤
- 分子標的治療薬
-抗HER2治療薬

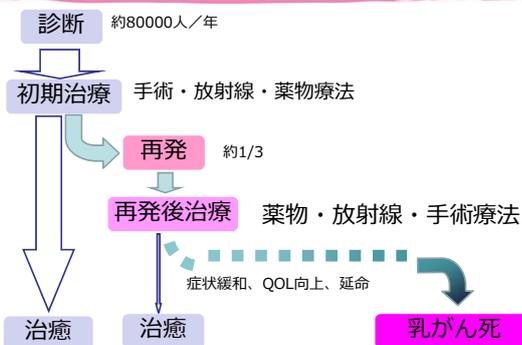
がん年齢調整罹患率 (女性)



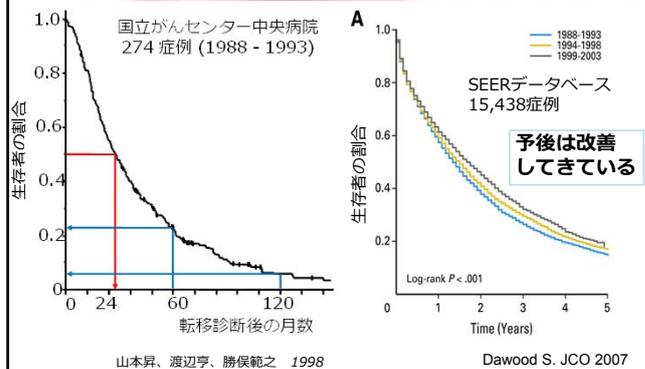
乳がん死亡数の推移 (1958-2012、人口動態)



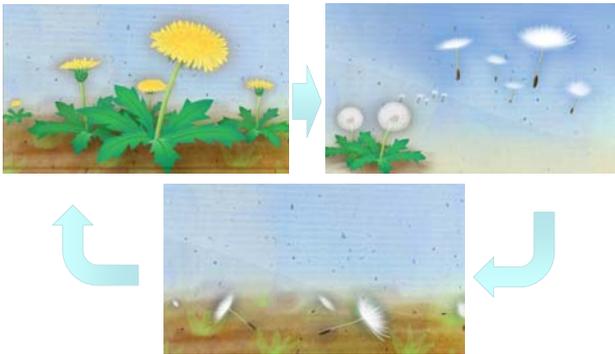
乳癌患者のながれ



転移性乳癌患者の予後



乳がんをタンポポに例えると・・・

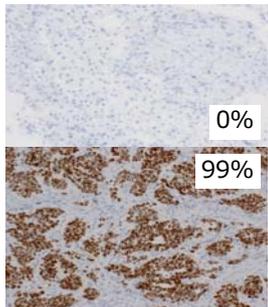


再発リスク（≒微小転移）を推測する因子

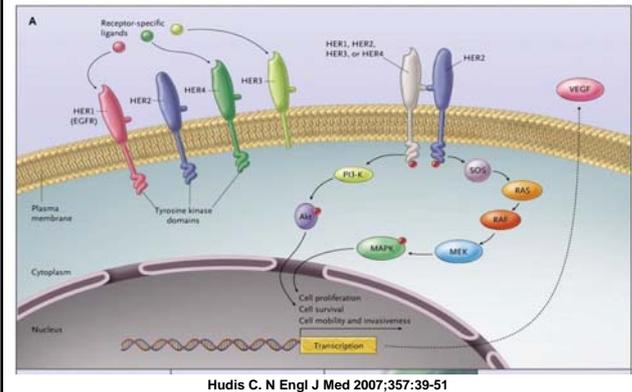
因子	リスク	高い	⇔	低い
腫瘍の大きさ		大きい	⇔	小さい
腋窩リンパ節転移		あり、多い	⇔	なし
ホルモン受容体陽性割合		陰性	⇔	陽性
グレード		高い	⇔	低い
増殖指標 (Ki67 など)		高い	⇔	低い
HER2		陽性	⇔	陰性

エストロゲンレセプター(ER)/プロゲステロンレセプター(PgR)

- 予後因子：陽性例は予後良好
- 効果予測因子：ホルモン治療の適応



HERタンパク



HER2

正常

HER2 受容体；タンパク過剰発現
増殖刺激物質を受け取る手が多い
→増殖しやすい

核

HER2 DNA；遺伝子増幅

Ki-67 Labeling Index

増殖サイクルからの脱出
静止 G0
増殖サイクルへの再進入

50%
<5%

増殖能；増殖サイクルにある細胞の核が染色される。
ホルモン感受性がんの化学療法の必要かの判断に利用。

乳がんの特性での分類(サブタイプ)

サブタイプ	比率 (%)	遺伝子発現		
		ER 関連	HER2 関連	増殖 関連
luminal A	40	++	-	低
luminal B	HER-	+	-	高
	HER+	+	+++	高
HER2	10	-	+++	高
TN	15	-	-	高

サブタイプ別の薬物療法

サブタイプ	薬物療法		
	内分泌療法	分子標的薬	抗がん剤
luminal A	++	-	-
luminal B	HER2-	-	+
	HER2+	+	++
HER2	-	++	+
TN	-	-	++

初期治療も再発後治療もサブタイプ別に薬物療法を決定

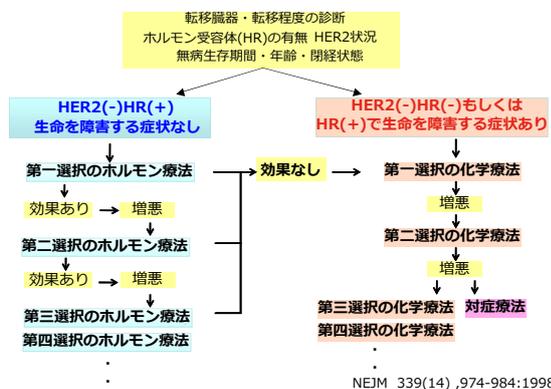
まとめ 1

- 乳がん患者 罹患↑ 死亡→
- 再発 治癒は難しい
- サブタイプ ホルモン状況、HER2、Ki67

再発乳がんの治療の目的

- ◎症状の緩和
 - ◎QOLの向上
 - ◎質の高い 長期間の延命
- ⇔
- ・手術後(adjutant) 治癒率の向上
 - ・手術前(neoadjuvant) 乳房温存率の向上 抗がん剤感受性を知る

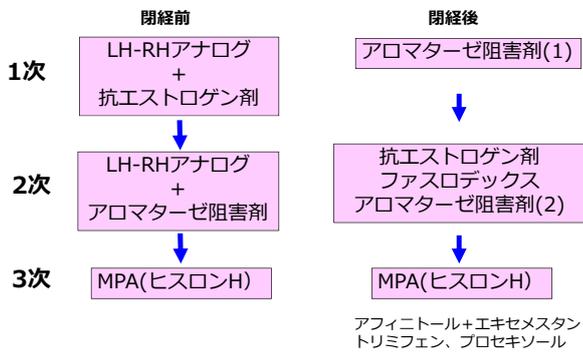
進行、再発乳がん治療のアルゴリズム



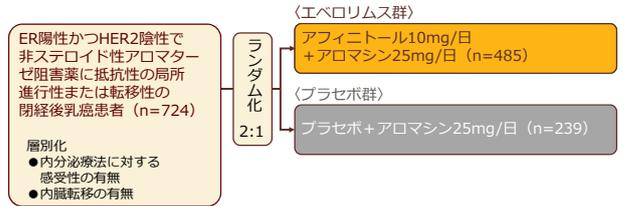
乳癌治療に使用されるホルモン剤一覧表

分類	一般名	略語	商品名	投与
抗エストロゲン剤	タモキシフェン	TAM	ノルバデックス	経口
	トリミフェン	TOR	フェアストン	経口
LH-RHアナログ	ゴセレリン	GOS	ゾラデックス	筋注
	リュープロレリン	LUE	リュープリン	筋注
アロマターゼ阻害薬	アナストロゾール	ANA	アリミデックス	経口
	レトロゾール	LET	フェマーラ	経口
	エキセメスタン	EXE	アロマシン	経口
SERD	フルベストラント	FLU	フェソロデックス	筋注
プロゲステロン	酢酸メドロキシプロゲステロン	MPA	ヒスロンH	経口
エストロゲン	エチニルエストラジオール		プロセキソール	経口

転移・再発乳癌に対する内分泌療法



BOLERO-2試験 試験デザイン



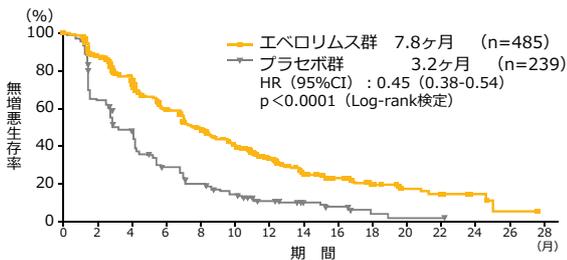
アフィニトール10mgとアロマシン25mgを、1日1回食後に連日経口投与

プラセボ群で病勢進行した場合も、エベロリムス群へのクロスオーバーは認められなかった。

Baselga J, et al.: N ENGL J MED 366;6 Feb 9, 2012

BOLERO-2試験 primary endpoint

- 治験責任医師判定に基づくPFS (全体) ~アップデート解析 (18カ月フォローアップ) ~



症例数	485	394	318	236	194	147	99	57	42	23	13	10	4	1	0
エベロリムス群	485	394	318	236	194	147	99	57	42	23	13	10	4	1	0
プラセボ群	239	146	103	61	42	27	17	9	6	2	1	1	0	0	0

Yardley DA, et al.: Adv Ther (2013) 30:870-884

主な有害事象

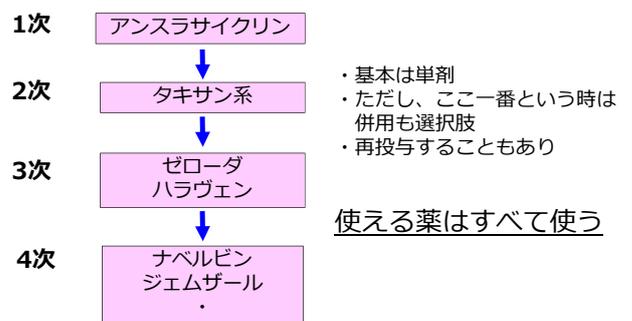
事象名	エベロリムス群 (n=482)			プラセボ群 (n=238)		
	全グレード %	グレード3 %	グレード4 %	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
口内炎	59	8	0	12	<1	0
発疹	39	1	0	7	0	0
味覚異常	22	0	0	6	0	0
下痢	34	2	<1	19	<1	0
食欲減退	30	1	0	13	<1	0
悪心	31	<1	<1	29	1	0
体重減少	28	1	0	7	0	0
咳嗽	26	<1	0	12	0	0
肺炎	16	3	0	0	0	0
呼吸困難	21	5	<1	11	<1	<1

Yardley DA, et al.: Adv Ther (2013) 30:870-884

乳癌治療に使用される細胞毒性抗癌剤一覧表

分類	一般名	略語	商品名	投与方法
アルキル化薬	シクロホスファミド	CPA/CPM	エンドキサン	経口, 静注
5-FU系代謝拮抗薬	カペシタビン	CAP	ゼローダ	経口
	フガフホ-ギマシホ-チラホ	TS-1	TS-1	経口
代謝拮抗薬	ゲムシタビン	GEM	ジエムザール	静注
アンスラサイクリン系薬	ドキシタキセル/アドリアマイシン	DXR/ADM	アドリアシン	静注
	エピルビシン	EPI	ファルモルピシン	静注
	ミトキサントロン	MIT	ノハントロン	静注
ビンカルカロイド	ビンレルビン	VNR	ナベルピン	静注
タキサン系薬	パクリタキセル	PTX	タキソール	静注
	アルブミン懸濁型パクリタキセル	nab-PTX	アブラキサン	静注
トポイソメラーゼII阻害薬	ドセタキセル	DOC/TXT	タキソテール	静注
	イリノテカン	CPT-11	イボテシン	静注
	エリブリン	HAL	カンプト	静注
			ハラヴェン	静注

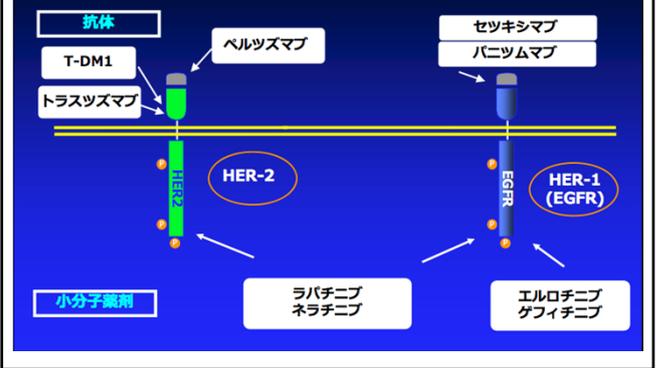
転移・再発乳癌に対する化学療法



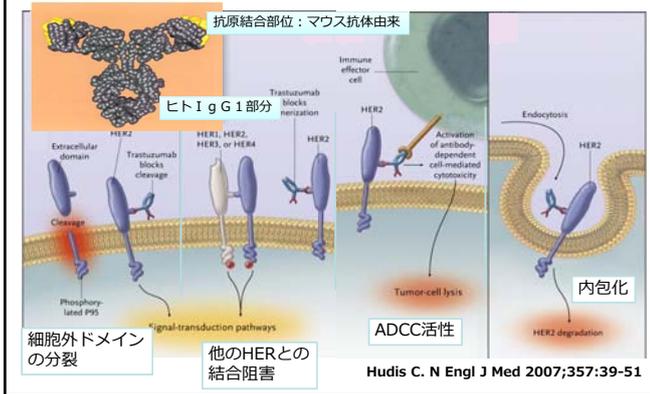
乳がんの分子標的治療薬

- HER2
 - (1) トラスツズマブ
 - (2) ラパチニブ
 - (3) ペルスツズマブ
 - (4) T-DM1
- VEGF (血管内皮細胞増殖因子)
 - ベバスツズマブ

HERタンパクを標的とした薬剤

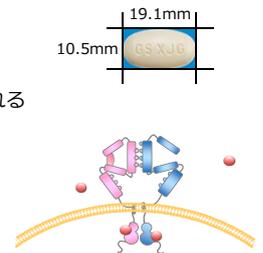


トラスツズマブ(ハーセプチン®) の作用機序

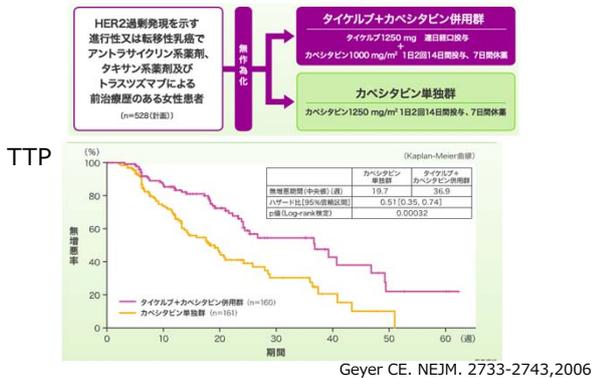


タイケルブ

- チロシンキナーゼ阻害剤(TKI) 一般名：ラパチニブ
- 適応；再発／転移性乳がん
- 抗HER2治療薬の中で唯一の内服薬
 - 大きな錠剤を5錠服用
- 分子量が小さく細胞内に取り込まれる
- HER2とHER1に作用
- 食事の1時間前後は避ける
- 副作用；下痢、皮疹



再発2nd (EGF100151試験)

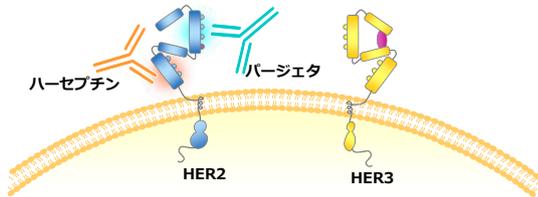


HER2陽性転移性乳癌に対する治療戦略



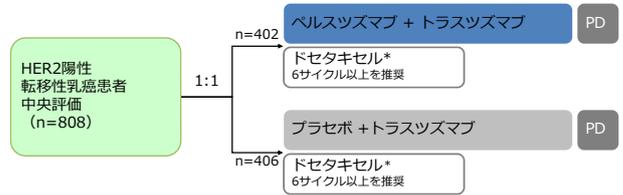
ペルスツズマブ (パージェタ®)

- 抗HER2ヒト化モノクローナル抗体
- 作用はハーセプチンと似ているが、結合する場所が異なる
- HER2+HER3の結合を主に阻害する
- HER2+HER1の結合も阻害する



CLEOPATRA : 試験デザイン

再発一次治療



- 試験の用法・用量 3週間1回投与:
- ペルスツズマブ 初回投与840mg、2回目以降の投与420mg
 - トラスツズマブ 初回投与8mg/kg、2回目以降の投与6mg/kg
 - ドセタキセル 75mg/m²、

Baselga J et al. N Engl J Med 2012; 366: 109-119

ペルスツズマブの追加で増悪までの期間が延長



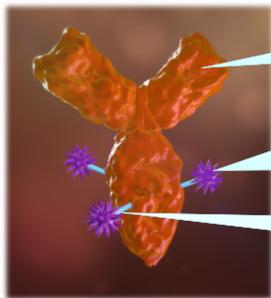
Baselga J et al. N Engl J Med 2012; 366: 109-119

パージェタの副作用

- 軟便・下痢
 - 重篤な下痢ではないので、「軟便」程度と説明
 - 整腸剤で対応可能な事が多い
- 皮疹
 - 手掌や手背の亀裂、爪囲炎
 - 保温、保清、保護の励行
 - ステロイド外用剤で対応
- 口内炎
 - 口腔内の湿潤、保清
 - 口腔用ステロイド外用剤

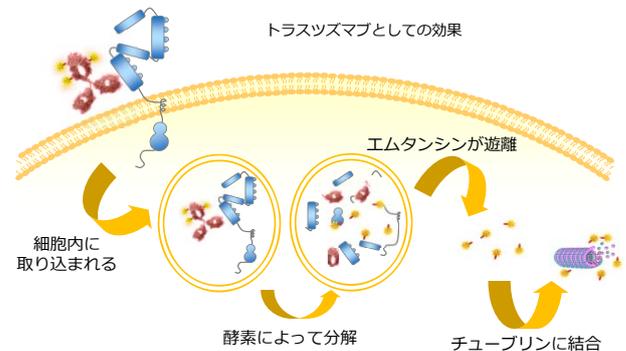
カドサイラ

抗HER2抗体チューブリン重合阻害剤複合体; T-DM1



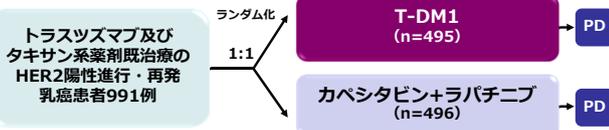
- 【トラスツズマブ】
HER2に特異的に結合
- 【DM1】
チューブリン重合阻害剤
ビンカルカロイド、タキサンよりも100倍強い細胞毒性を有する
- 【チオエーテルリンカー】
血液中でDM1の遊離を最小限に抑える

トラスツズマブは“運び屋”



EMILIA試験：デザイン

再発2次治療

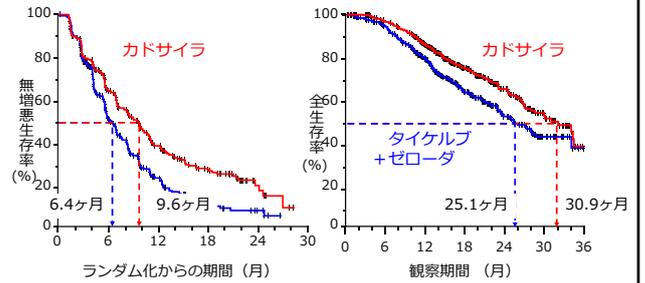


T-DM1 3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注
 カペシタピン 1,000mg/m²を1日2回2週間投与、1週間休薬
 ラパチニブ 1,250mgを1日1回経口投与

主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、安全性
 副次的評価項目：奏効率、奏効期間、臨床的有用率、症状悪化までの期間 など

Verma S. NEJM 2012 ;1783-91.

再発まで、死亡までの期間を延長



p<0.0001 (層別log-rank検定) ハザード比 (95%CI):0.650 (0.549-0.771)

Verma S, et al. N Engl J Med 2012; :1783-1791.

カドサイラ；副作用

ハーセプチンに由来

- 発熱・悪寒
- 心毒性

エムタンシンに由来

- 悪心
 - 数日で消失
 - 食欲不振
- 血小板減少
 - 1週間後に最低値
 - さらに2週間後には回復
- 肝障害
 - AST/ALTの上昇
 - Grade 1程度
- 倦怠感/疲労
 - Grade 1程度
 - Day 8 には軽快
- 皮膚障害？

HER2陽性転移性乳癌に対する治療戦略



ちなみに、費用は・・・

150cm 50kg 体表面積1.5m²

ハーセプチン 300mg/3週毎 **11万円**
 (150mg 56,003円 x2)

タイケルブ 1日5錠x21日 (1620.7円/錠) 170,100円
 +ゼローダ 350円x12錠x14日 58,800円 **23万円**

パージェタ 420mg /3週毎 231,866円
 +ハーセプチン300mg 112,006円
 +ドセタキセル110mg 106,624円 **45万円**

カドサイラ 3.6mg/kg 180mg
 100mg 235,108x2 =470,216円 **47万円**

まとめ 2

- 再発治療の目的；症状緩和、QOL向上、延命
- 治療の原則；ホルモン感受性陽性、まず内分泌療法から
- 内分泌療法；TAM、アロマターゼ阻害剤、mTOR阻害剤
- 化学療法；アンストラ系、タキサン系、その他を順序よく
- 抗HER2療法；パージェタ、カドサイラの登場