

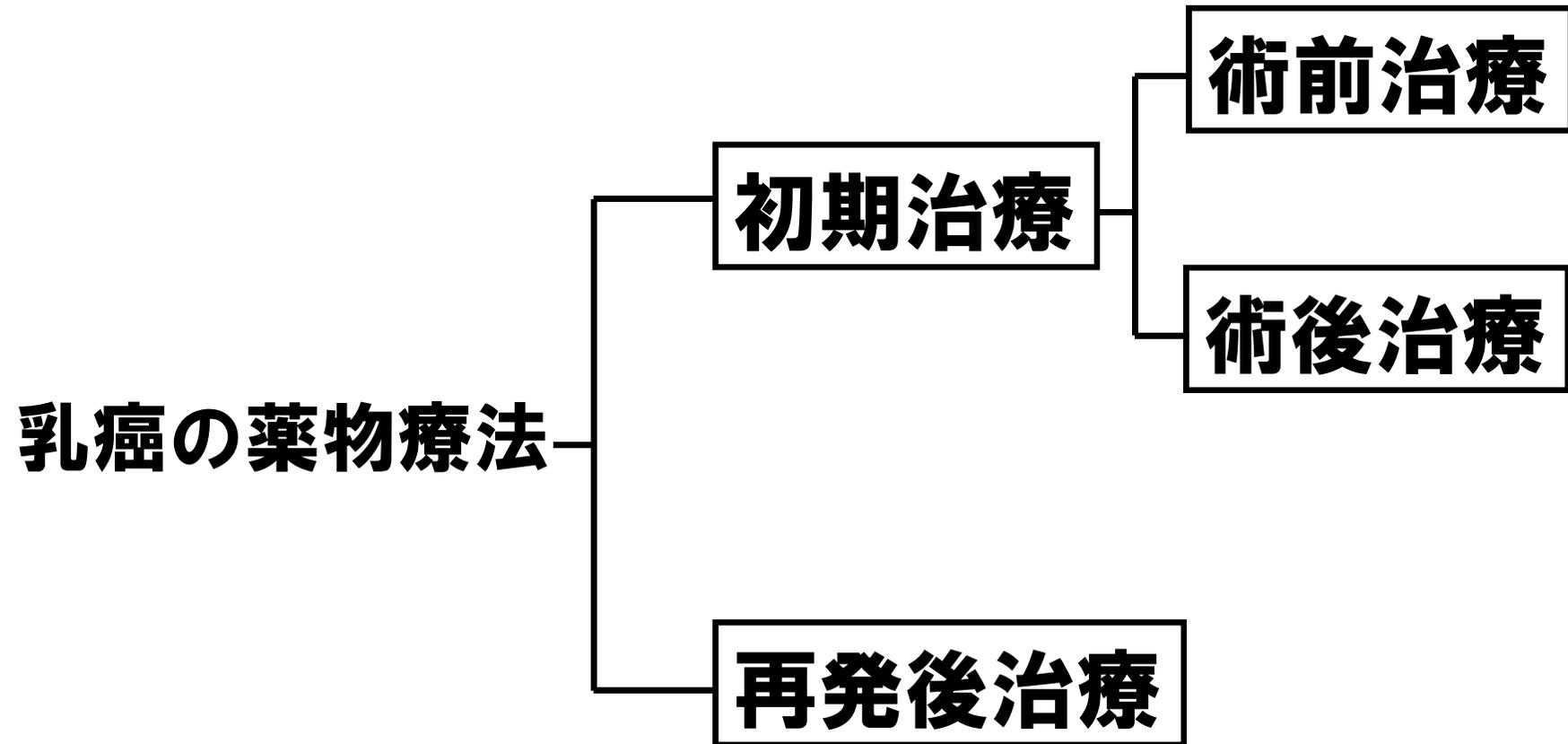
もっと知りたい!

乳癌薬物療法

広島市立広島市民病院 乳腺外科

大谷彰一郎

乳癌薬物療法を いつ? 誰に?



乳癌薬物療法を どんなふうに？

乳癌の薬物療法

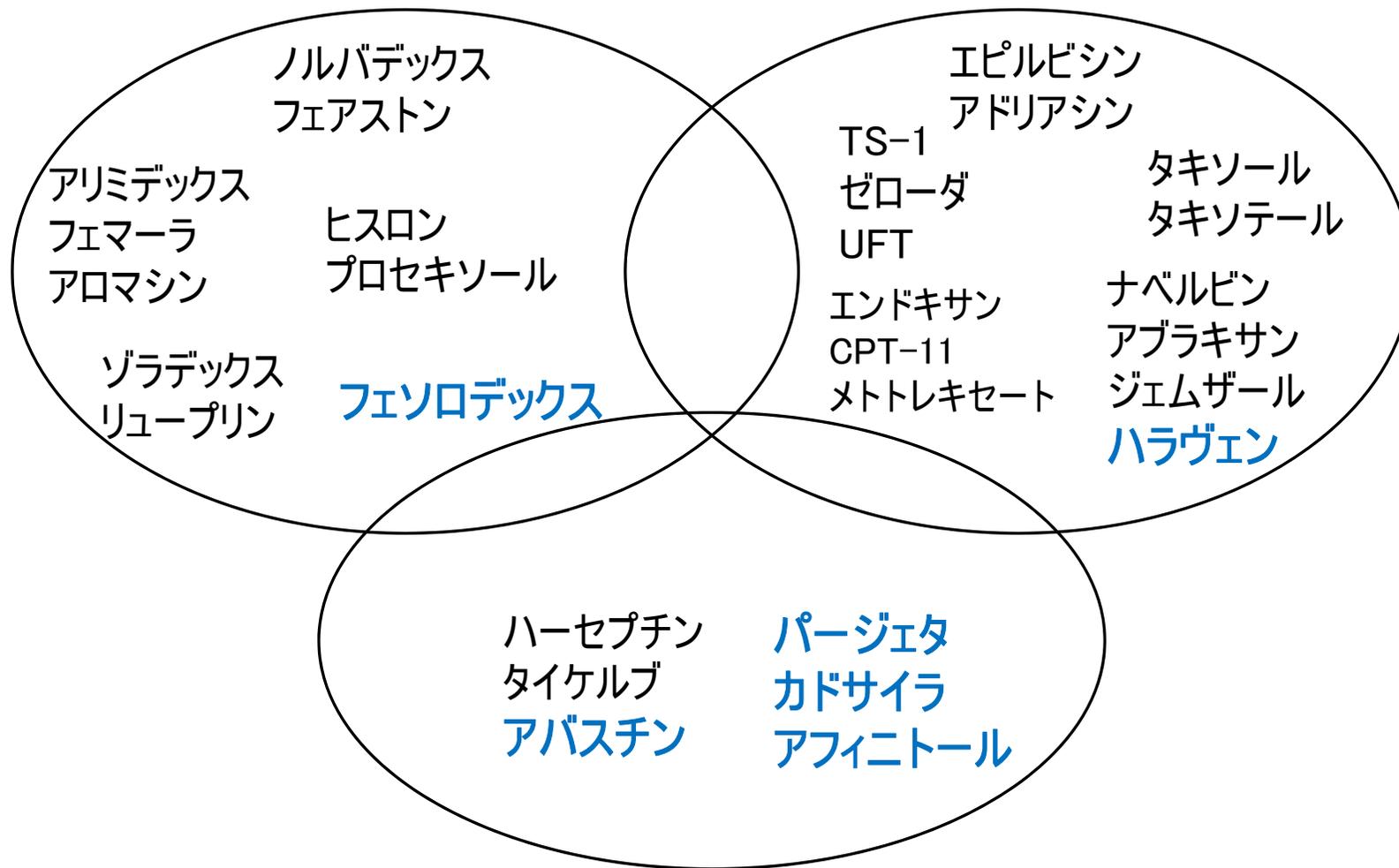
化学療法（抗がん剤）

内分泌（ホルモン）療法

分子標的療法

内分泌(ホルモン)療法

化学療法薬



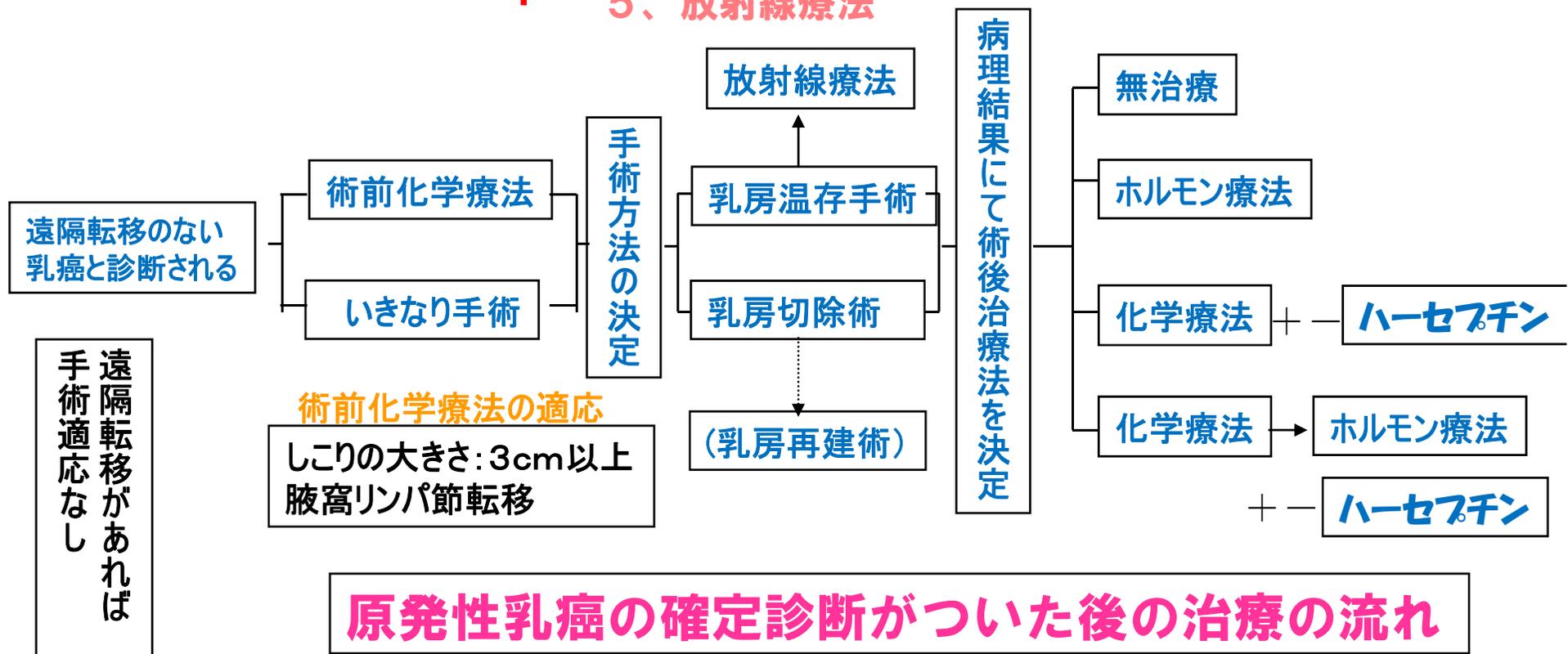
分子標的薬剤

原発性乳癌の治療について

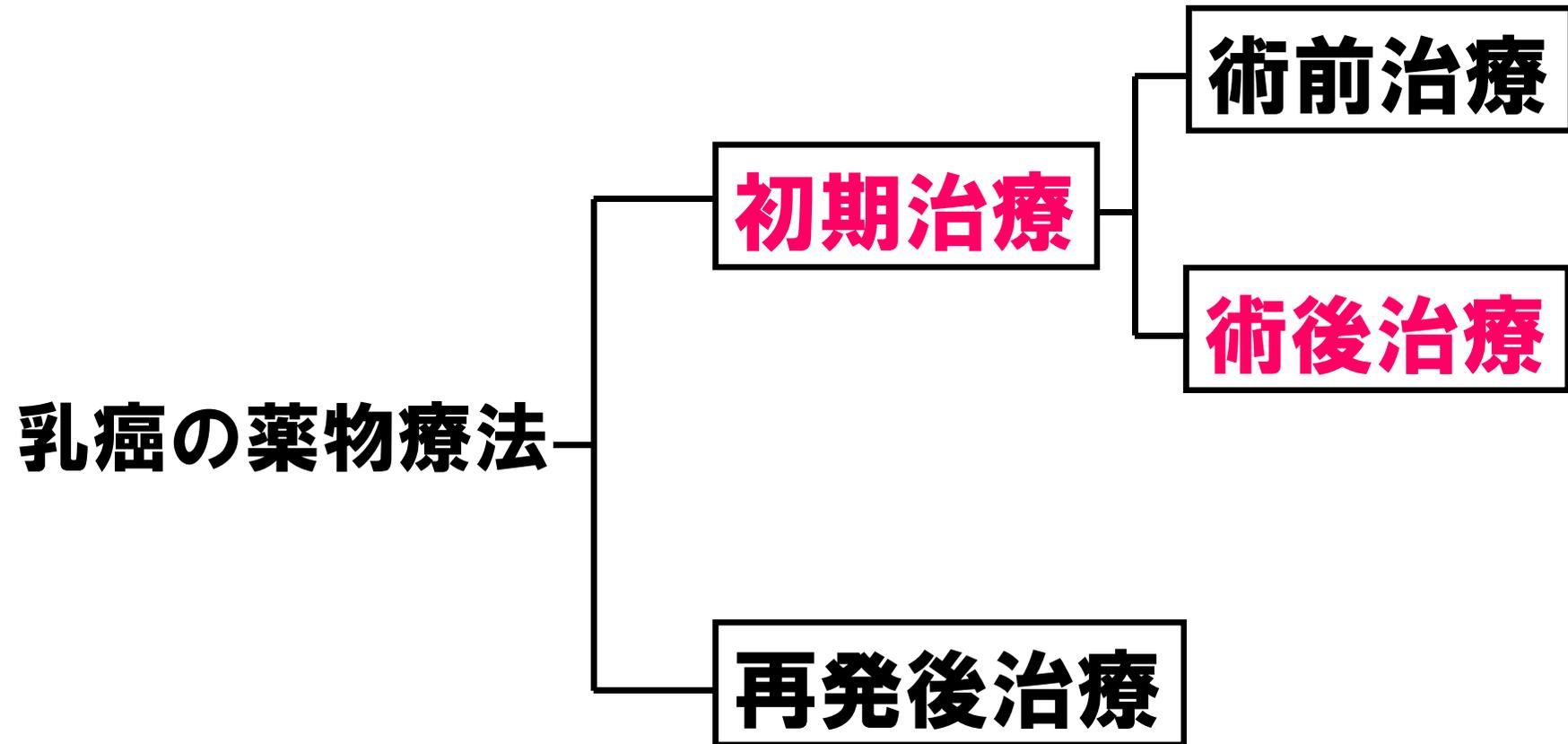
乳癌の治療は5つの柱

- 1、手術
- 2、化学療法（抗がん剤）
- 3、ホルモン療法
- 4、分子標的薬剤
- 5、放射線療法

乳房温存療法
= 乳房温存手術 + 放射線療法



乳癌薬物療法を いつ? 誰に?



術後薬物療法

(抗がん剤、ホルモン療法、ハーセプチンなど)
の目的は？

微小転移の撲滅

肉眼所見、画像所見、血液検査などではわからないほどの
小さな細胞の塊を完全に体から排除すること

微小転移とは？



(かがくのとも傑作集より引用)

微小転移とはたとえばたんぽぽの種が飛んで行き、違う土地で生着しその種が時間がたって芽が出て花(転移)になるようなもの。

つまり花が咲いて画像上、転移と分かるまでは転移と診断できないもの。



術後抗癌剤、ホルモン療法、ハーセプチンはこのたんぽぽの種を完全に体から排除するあるいは育たないようにすること。

広島〇子さんの病理結果

年齢：41歳 閉経前
子供：3人 拳児希望なし
手術：乳房温存手術（乳房円状切除術）＋センチネルリンパ節生検

- 病理学的腫瘍径：1.9cm
- 腋窩リンパ節転移：なし（センチネルリンパ節：0/2）
- （他臓器への転移：なし）



Stage I A の早期乳がん

- 核異型度（癌の顔つき）：3
- リンパ管侵襲（-）、静脈侵襲（-）

- ER（エストロゲン受容体）：5+3=8 (allred score)
- PgR（プロゲステロン受容体）：1+1=2 (allred score)

ホルモン治療法に効果がありますよ

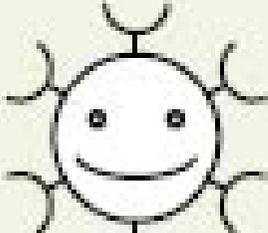
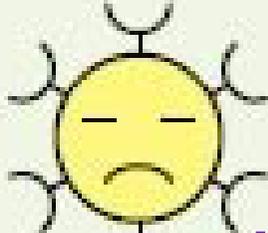
- Hercep Test (HER2蛋白の発現)：3

- MIB-1>35% → 増殖能高い (Ki67)

ハーセプチンに効果がありますよ

これらの4要素で術後治療法が決定します。

乳癌薬物療法はサブタイプの違いで決まる！！

	ER +	ER -
HER2 +	 ルミナールB	 HER2
HER2 -	 ルミナールA	 トリプルネガティブ

Molecular subtypeにより癌の性格が違ふ

乳がん治療の選択 1995

n +

n=0
t > 2 cm

n=0
t 1-2 cm

n=0
t < 1cm

乳がん治療の選択 2011

Basal like

HER2 Rich

Luminal B

Luminal A

入り口が変わりました

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン（NCCN ガイドライン）[®]

乳 癌

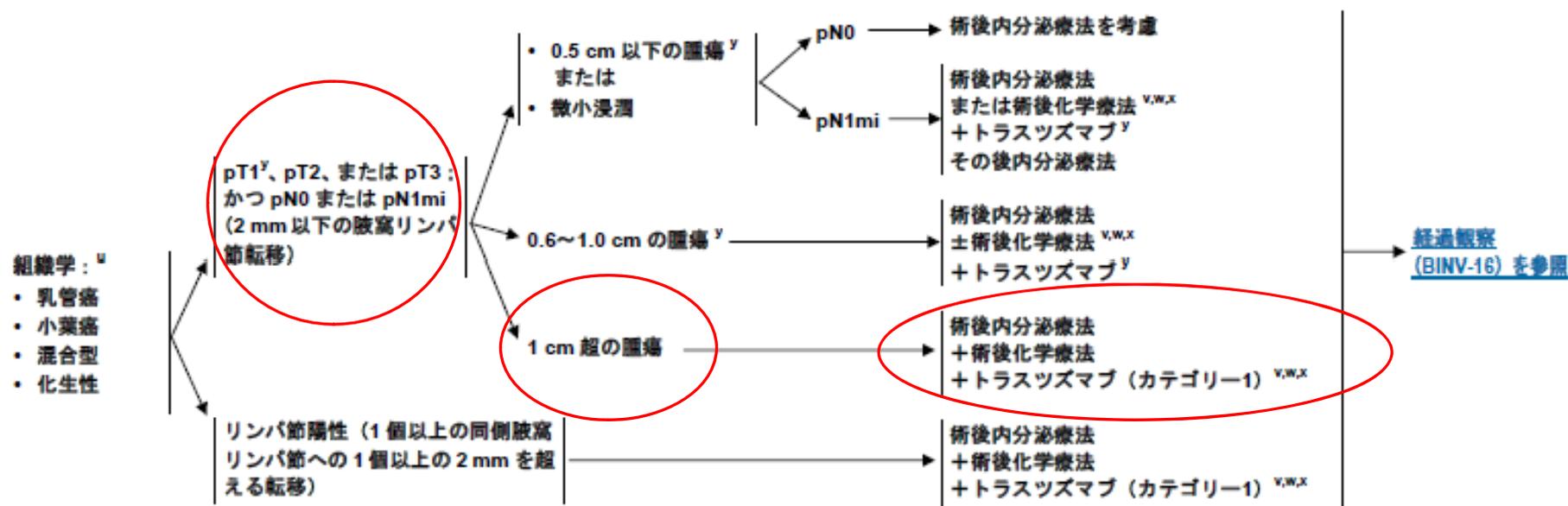
2014 年第 1 版

NCCN.org

患者向け NCCN ガイドライン[™] は、www.NCCN.com で入手できる

つづく

日本語訳：NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク

術後薬物療法—ホルモン受容体陽性-HER2 陽性疾患^b

術後内分泌療法 (BINV-J) および術前/術後化学療法 (BINV-K) を参照

^b HER2 検査の原則 (BINV-A) を参照。

^u 小葉乳管混合癌と化生性癌は乳管成分に基づいて悪性度を判定し、その悪性度に基づいて治療する。化生性または混合の成分によって予後が変わることはない。

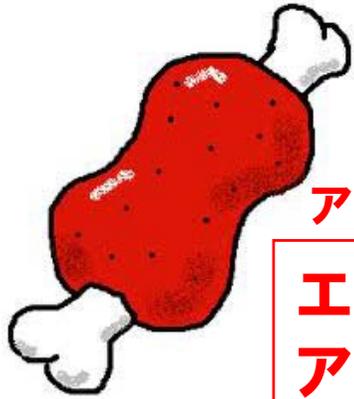
^v ホルモン受容体陽性乳癌の閉経前の女性における手術または放射線照射による卵巣切除の効果の大きさは、CMF 単独で達成されるものと同程度であることが、エビデンスによって裏付けられている。卵巣抑制 (すなわち LHRH 作用薬) と卵巣切除の効果と同様であることを示唆するデータもある。卵巣切除/抑制と内分泌療法を併用する方が、抑制単独よりも優れているようである。術後化学療法を受けたことのある閉経前の女性における卵巣切除/抑制の効果は明らかではない。

^w 術後療法として使用する化学療法と内分泌療法は、化学療法の次に内分泌療法の順で連続的に実施する。現存するデータは、放射線照射と内分泌療法の連続的または併用が許容できるものであることを示唆している。

^x 70 歳以上の患者に対して化学療法の推奨を行うためのデータは限られている。治療は、併存疾患を考慮しながら個別化しなければならない。

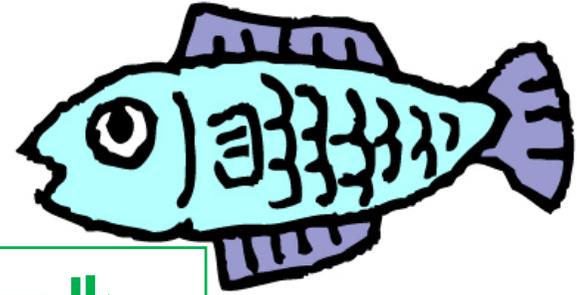
^y 結節陰性の T1a および T1b 腫瘍患者の予後は、HER2 が増幅または過剰発現している場合でも、良好な場合が多い。この母集団は、現有するランダム化試験において検討されていない乳癌患者母集団である。この患者集団にトラスツズマブ治療を使用するか否かは、トラスツズマブの既知毒性、例えば心毒性などとトラスツズマブ投与によって得られると考えられる不確実ではあるが絶対的な利益をはかりにかけて決断しなければならない。

注意: 特に指定のない限り腫瘍事実はすべてカテゴリー2A である。
臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理方法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



アンストラサイクリン系 (E,A系)

エピルビシン
アドリアシン



タキソール
タキソテール
アブラキサン

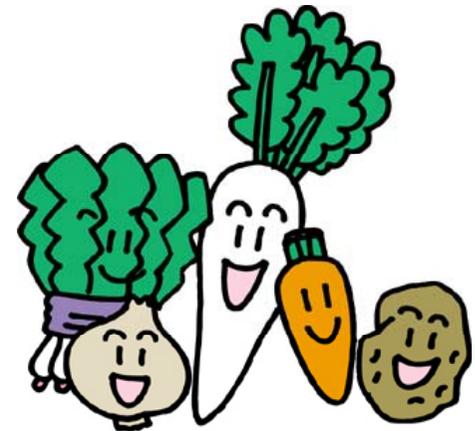
タキサン系 (T系)

乳癌化学療法で使用できる**素材** (抗がん剤)

TS-1
ゼローダ
UFT



ハラヴェン
ナベルピン
ジェムザール
カンプトポテシン
メトトレキセート
エンドキサン
5-FU





CMF
(Milan)

メソトレキセート系

FEC 100 (FACSG 05)
CEF (MA 05)
CAF (S8855)

AC, EC
(B-15)



アンスラサイクリン系

乳癌化学療法で使用できるメニュー (レジメ)

タキサン系

TC

(US oncology 9735)

アンスラサイクリン系 + タキサン系



AC→PTX (C9844 B28)

FEC→DTX

FEC→PTX (PACS 01)

Dose-dense

AC→PTX (C9741)

TAC (BCIRG01)



乳癌化学療法の大雑把な分類

1、迷ったら、最強の

アンスラサイクリン系 + **タキサン系**



2、とりあえずするなら**アンスラサイクリン系**

3、短期間で最近頻用されている**TC**
(気をつけてね)



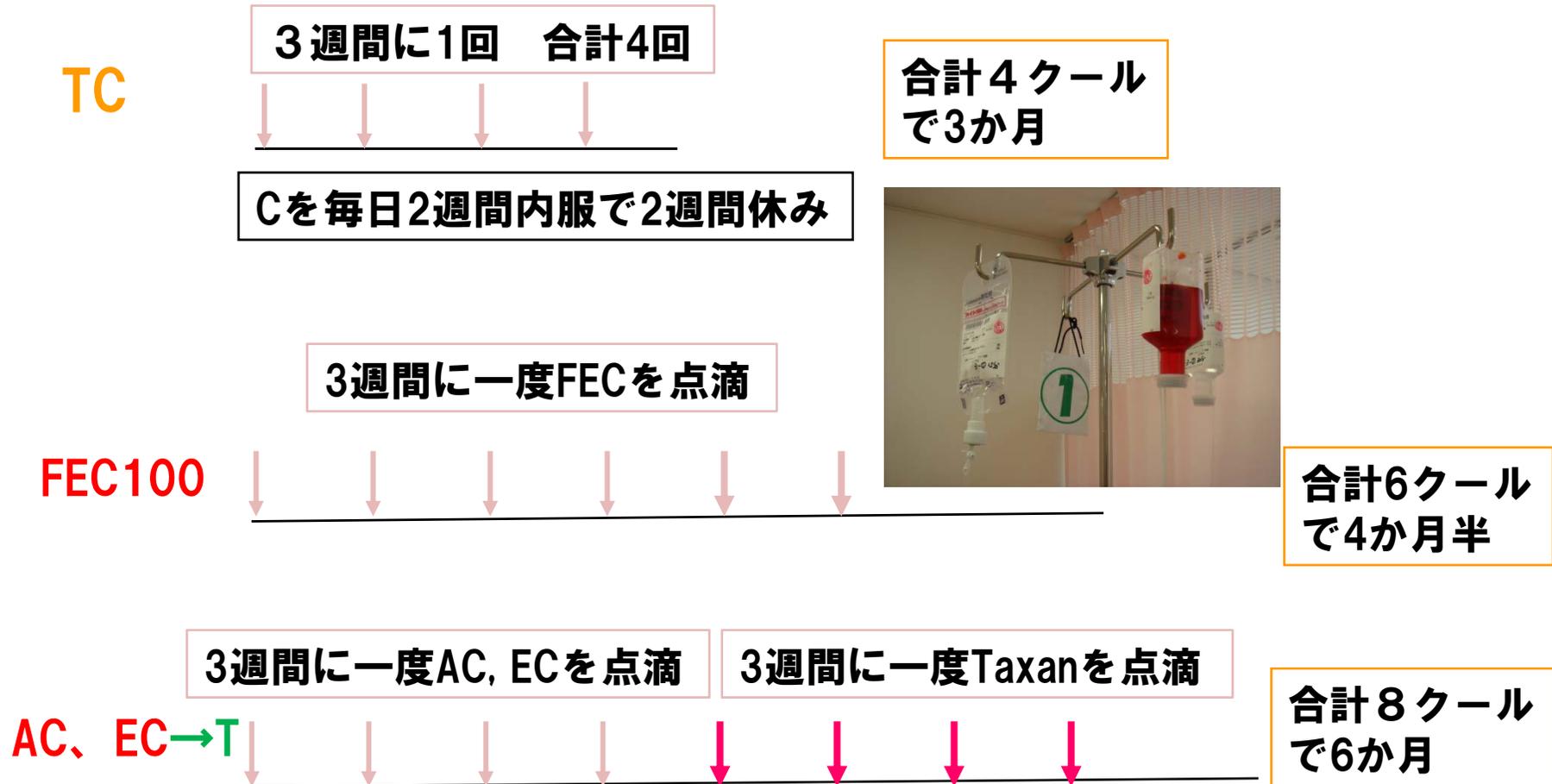
4、化学療法したいけど脱毛は嫌なら**CMF**
(意外と楽ではないよ)



通院治療センター



代表的な乳癌の術後化学療法のレジメは？ ならびに投与方法ならび投与期間は？



乳がんのホルモン療法（内分泌療法）とは？

女性ホルモンをブロック(低下)するのが乳癌のホルモン療法
女性ホルモンを補充する治療とは全く逆です。

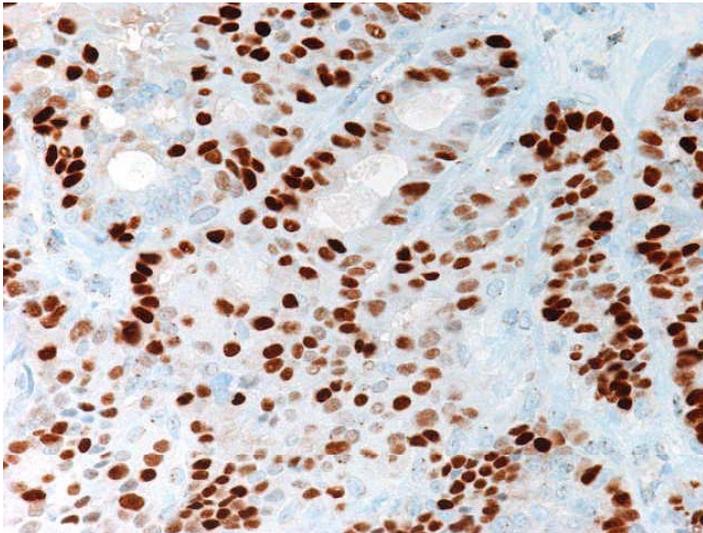
- 1、女性ホルモンによって増殖するタイプの乳がんが乳がん全体の約60%を占めています。
- 2、この女性ホルモンの作用を何らかの方法によってブロックするのがホルモン療法です。
- 3、ホルモン療法は副作用が少なく、また効果が抗がん剤と同等にあるため大変優れた治療法です。

ホルモン療法は誰が受けることができますか？

ホルモン感受性ある方のみが治療効果を見込める。



乳がんの組織や摘出標本を調べて
ER（エストロゲン受容体）、PgR（プロゲステロン受容体）の発現を
顕微鏡の検査（免疫染色）で調べます。



広島〇子さんの病理結果

病理学的腫瘍径：1.9cm
腋窩リンパ節転移：なし
核異型度（グレード）：3
リンパ管侵襲（-）、静脈侵襲（-）
ER: 5 + 3 = 8 (allred score)
PgR: 1 + 1 = 2 (allred score)
HER2蛋白発現あり

Allred score

染色強度 + 染色面積 ≥ 3 : 陽性

閉経前と閉経後ではホルモン療法は違うのですか？

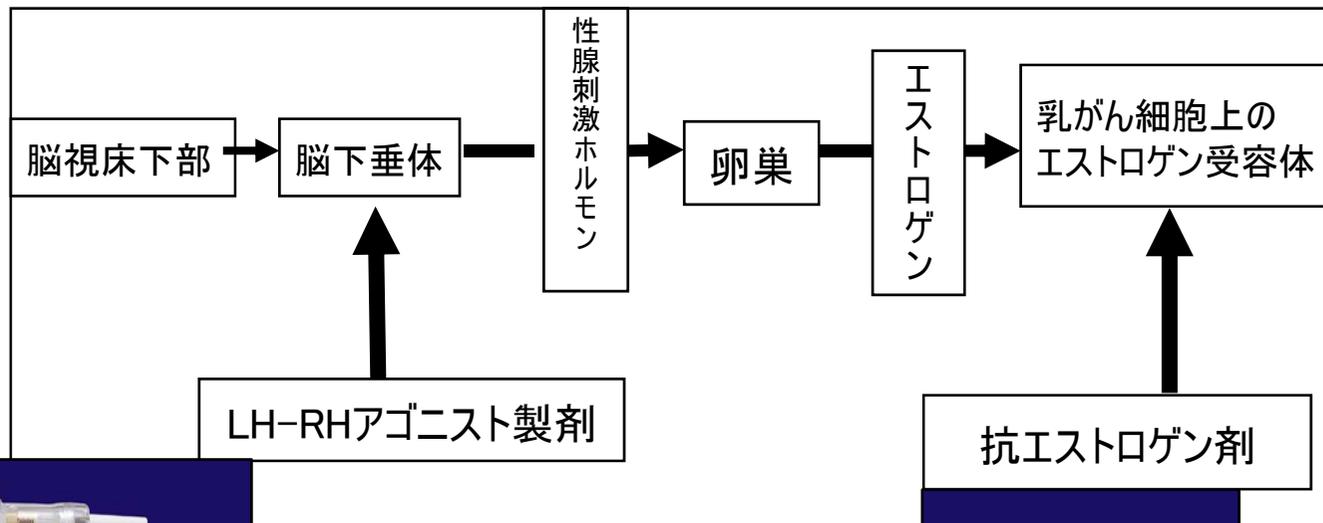
違います！！



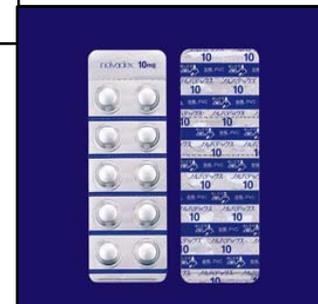
生理の有無で、体内での女性ホルモンの量と分布が全く違うからです。

閉経前：まず何といても

生理を止めてなんとか女性ホルモンを低下ささなければならない

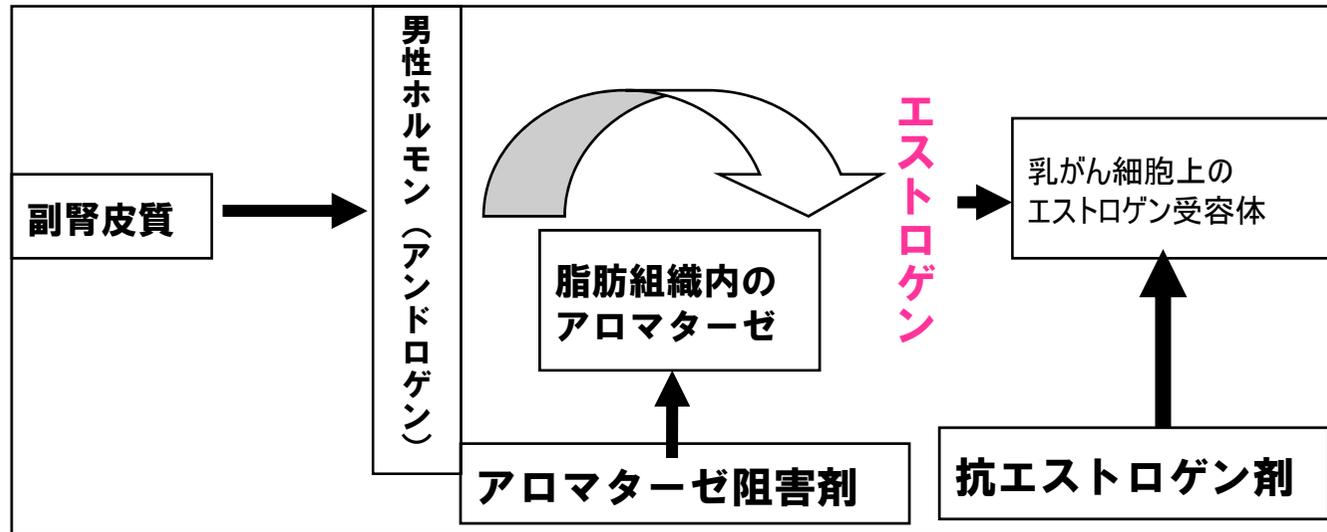


月に一度、または3か月に一度
注射して可逆的に生理を止める
(ゾラデックス、リュープリン)



毎日に錠内服
(ノルバデックス)

閉経後：生理はとまっているが、 男性ホルモンが女性ホルモンになる！？

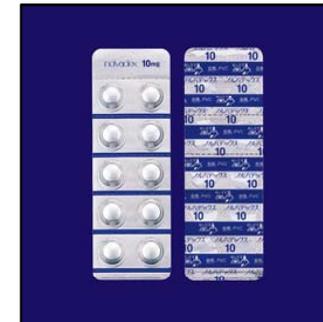


毎錠一錠内服

- ・アリミデックス
- ・フェマーラ
- ・アロマシン

アロマターゼ3兄弟

アロマターゼ阻害剤か抗エストロゲン剤の
どちらかを内服します。
効果はアロマターゼ阻害剤の
ほうが少し良いです。



毎錠一錠内服

- ・ノルバデックス
- ・フェアストーン



実際の術後治療としてのホルモン療法と期間は？

閉経前 生理を止める注射（最低でも2-3年）と内服1錠を5-10年間

#1: ノルバデックス(5-10年間内服)

#2: ゾラデックス、リュープリン(2-3年間注射) + ノルバデックス(5-10年間内服)

閉経後 内服1錠を5年間から10年間

#1: アロマトーゼ阻害剤(アリミデックス、フェマーラ、アロマシンの5年間内服)

#2: 抗エストロゲン剤(ノルバデックスの2~3年間内服後) → アロマトーゼ阻害剤
(アリミデックス、フェマーラ、アロマシンの3~2年内服で合計5年間内服)

#3: ノルバデックス(5年間内服後) → フェマーラ、アロマシン(5年間内服)
またはアリミデックス(3年間内服)

#4: ノルバデックス、フェアストン(5年間内服)

#5: ノルバデックス(10年間)

ホルモン療法の副作用は？

抗がん剤の副作用に比べれば明らかに軽度ですが、
基本的には女性ホルモンを低下するための副作用。
つまり**更年期症状**（顔面のほてり、冷や汗、骨粗鬆症）を強制的に作り出す。

薬 剤	副作用
ゾラデックス、リュープリン （LH-RHアゴニスト製剤） 	顔面のほてり、冷や汗など
ノルバデックス、フェアストン （抗エストロゲン剤） 	むかつき（投与開始時） 子宮体がん、血栓症など
アリミデックス、フェマーラ、アロマシン （アロマトラーゼ阻害剤） 	骨粗鬆症、朝の手のこわばり、 関節痛など

乳がん治療に関する分子標的薬剤

- 1、ハーセプチン（抗HER2治療）
- 2、ラパチニブ
（チロシンリン酸化阻害剤）
- 3、パージェタ、カドサイラ
（新規の抗HER治療）
- 4、アバスチン
（血管新生阻害剤）

開発中の分子標的治療薬が目白押し

標準治療から個別化治療へ

抗がん剤から分子標的薬剤へ

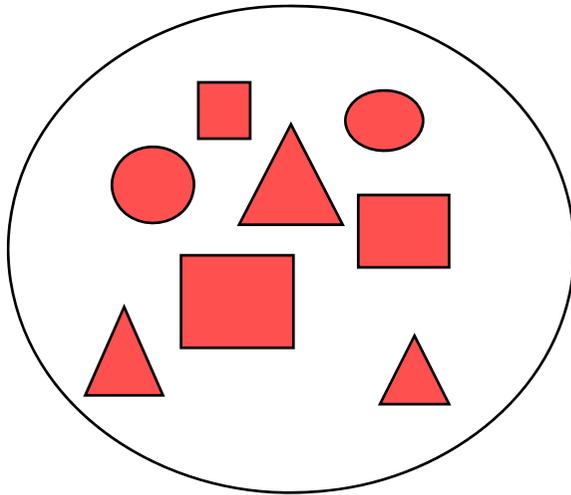


乳癌の特定物質を

狙いうち

抗がん剤から分子標的薬剤へ

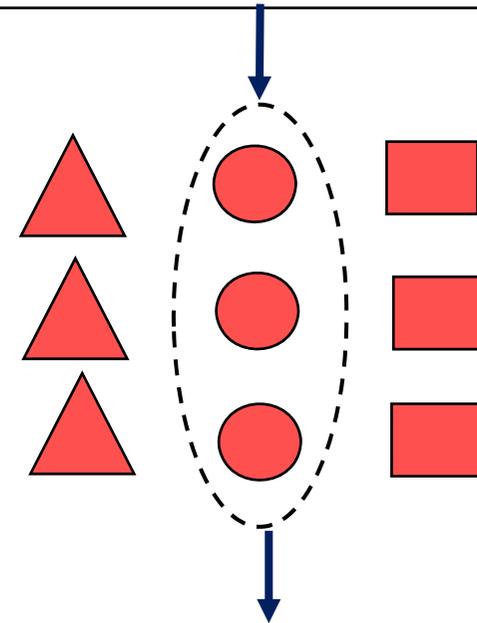
従来の抗がん剤



正常細胞も攻撃することになる。
治療効果の選択性が低い

分子標的薬剤

標的分子の選定

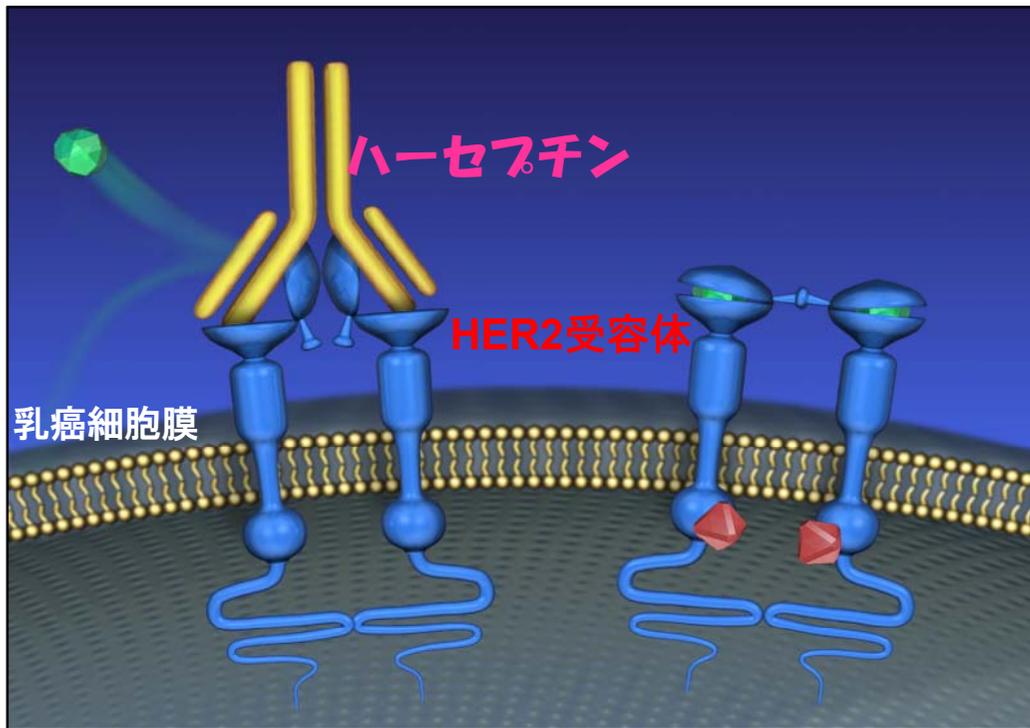


腫瘍縮小効果↑
正常細胞への副作用↓

ハーセプチンについて

がんの増殖はがん遺伝子が活性化しておこることがしばしばですが、HER2もがん遺伝子の一つです。このがん遺伝子HER2が蛋白を産生し、細胞の膜表面に現れます。このHER2蛋白に**選択的に**結合しがんの増殖を抑制するのがハーセプチンです。

ハーセプチンはHER2蛋白を **狙いうち**



モノクローナル抗体

- HER2蛋白の細胞外ドメインに結合
- ADCC活性（抗体依存細胞障害毒性）
- 分子量148000

海外では**夢の弾丸**と呼ばれています。

患者さんの乳がん細胞にHER2蛋白が強く発現している場合にのみハーセプチンが効果を発揮するわけです。**個別化治療のkey Point**

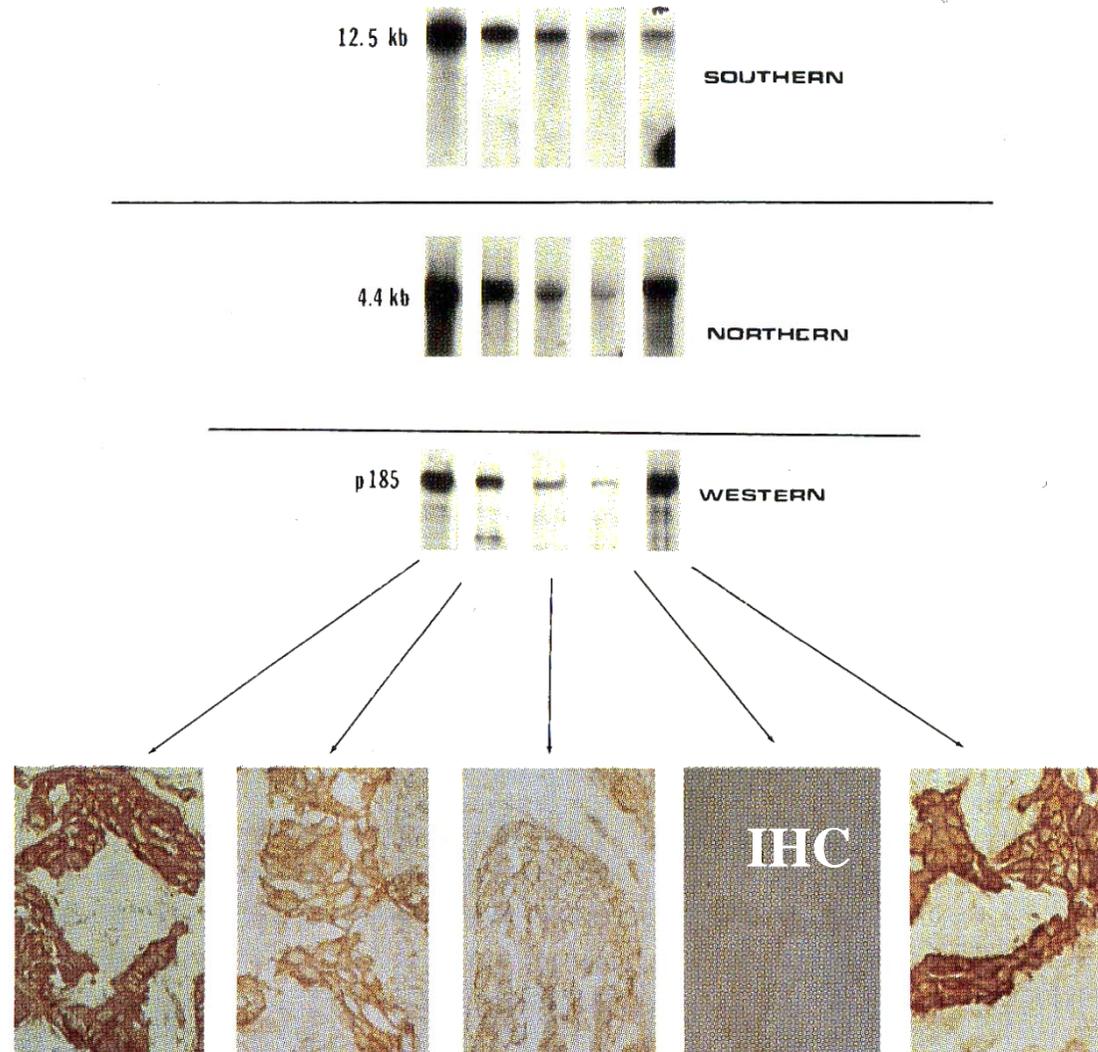
ハーセプチンの特徴は？

- 1、乳がん治療の常識を覆すほどの効果あり。**
- 2、しかも副作用がほとんどない。
（初回投与時の発熱、心機能抑制）**
- 3、はじめは再発・転移性乳癌のみの保険収載であったが2008年3月から術後補助療法でも保険収載された。**

1980's HER2の発見



Dr. Dennis Slamon



Slamon et al. *Science* 1987,1989

1990's ハーセプチンの開発

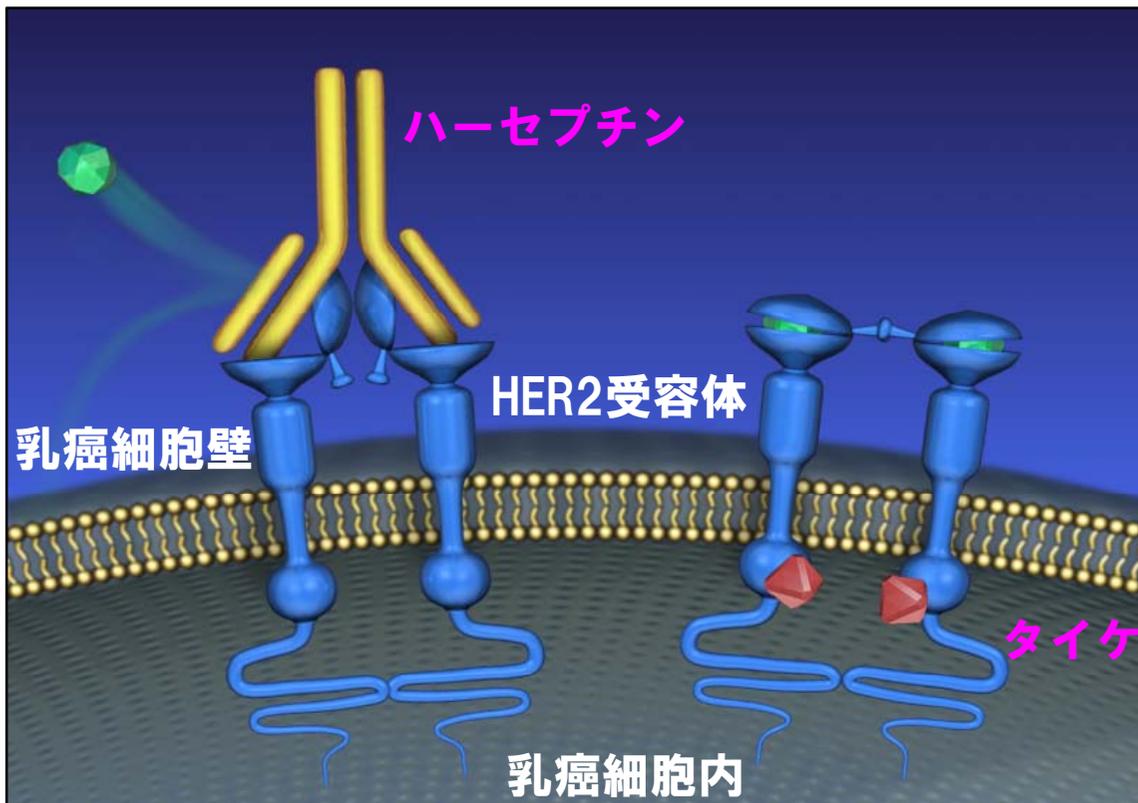


タイケルブって何？

HER1, HER2の両方を阻害するデュアル・チロシンリン酸化阻害剤

ハーセプチンとは別の作用でHER2蛋白の作用を抑える薬

タイケルブはHER1,HER2を **狙いうち**



チロシンキナーゼ阻害剤
-EGFR, HER2蛋白の細胞内
キナーゼドメインに結合
-EGFR, HER2蛋白のリン酸化
酵素活性と下流のシグナル伝達
の活性化を阻害
-分子量 943

タイケルブの特徴は？

1、飲み薬である

(一日一回5錠内服)

ゼローダとの併用が基本

2、HER2陽性の乳癌で最強の抗がん剤

(アンスラサイクリン系抗がん剤、タキサン系抗がん剤)、

ハーセプチン投与後に再発進行した方に効果あり！！

タイケルブの立場は悪化する一方

2012までのHER2陽性転移性乳癌 に対する治療法

1st line: ハーセプチン+タキサン or ナベルビン

2nd line: ラパチニブ/ゼローダ
or ハーセプチン/ゼローダ

≥3rd line: 化学療法 + ハーセプチン

2012年まではハーセプチン一辺倒であった！！

抗HER療法の 新しい幕開け 2013-4

パージェタ: CLREPATRA試験

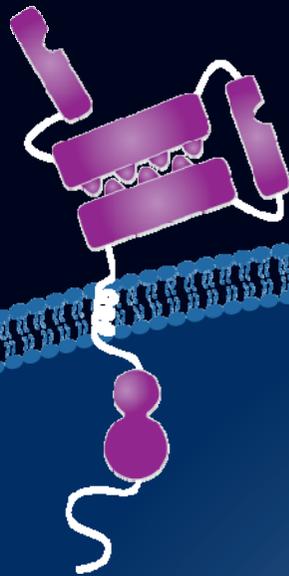
2013年から

カドサイラ: EMILIA試験

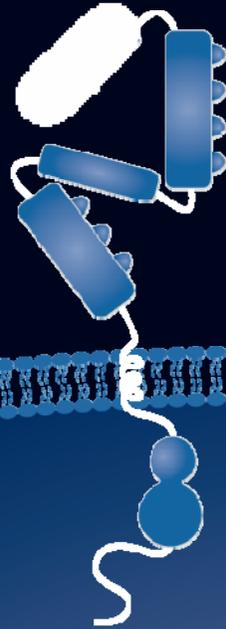
2014年から

There are four receptors in the Human Epidermal Receptor network

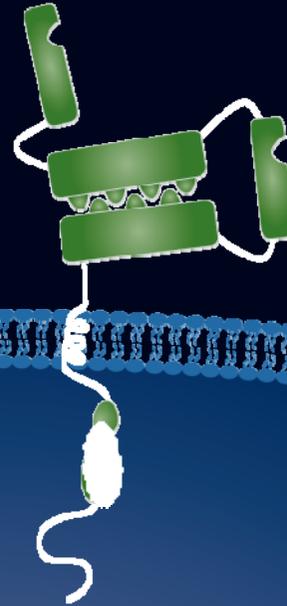
HER1/EGFR



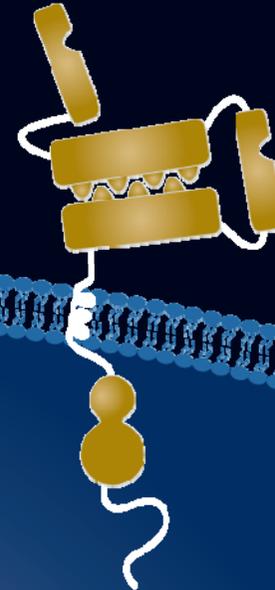
HER2



HER3



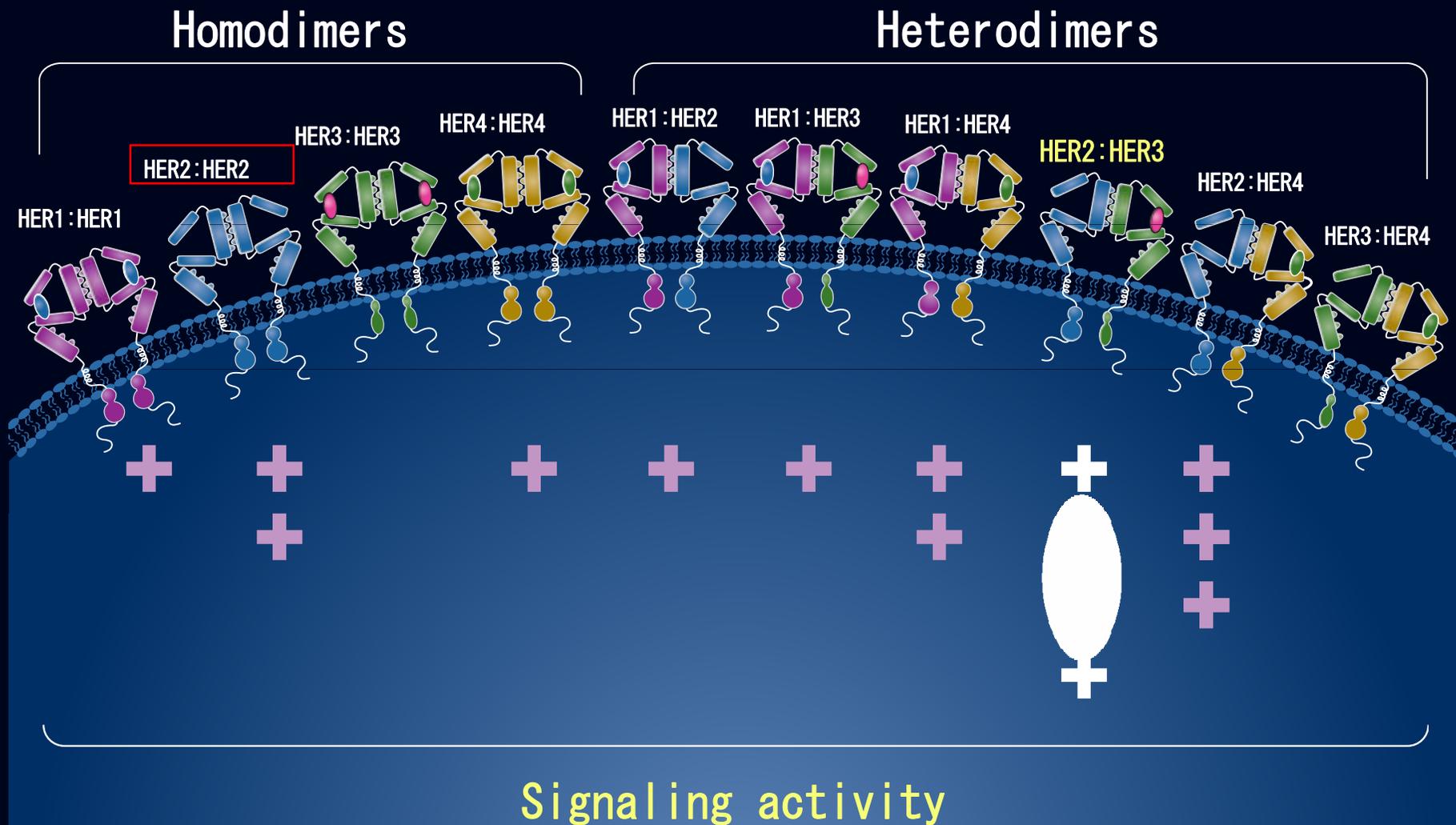
HER4



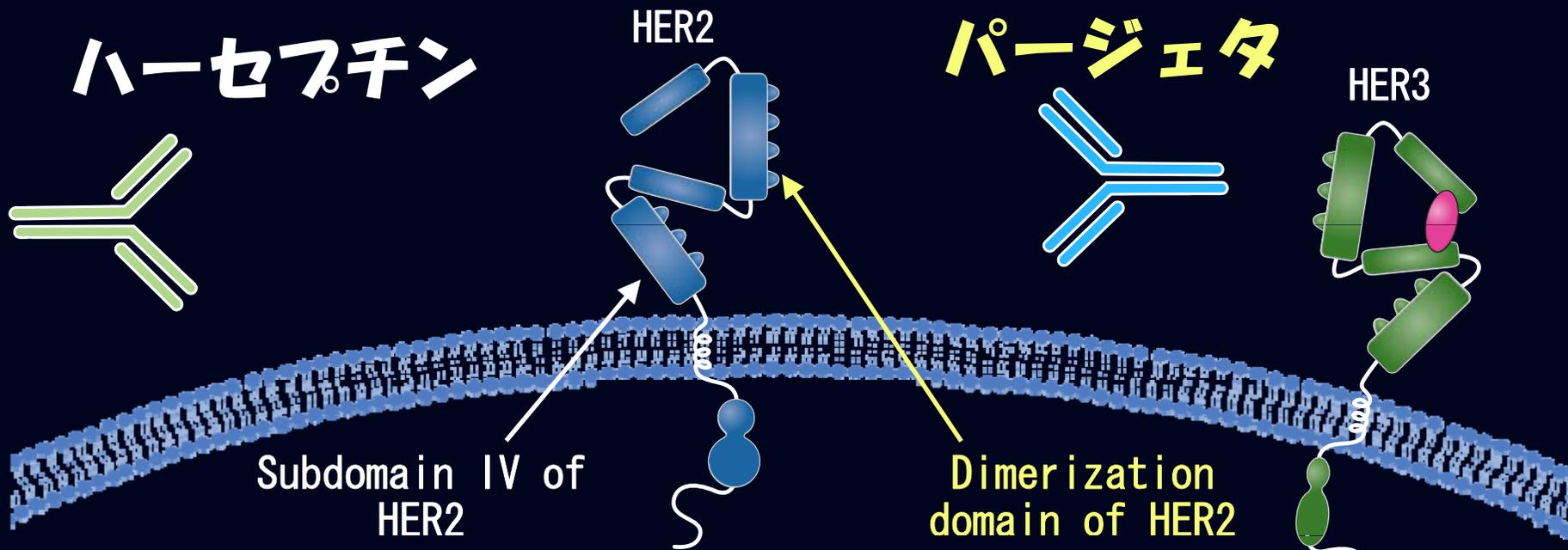
HER2 and HER3 are not fully competent but their functions are highly complementary to each other

EGFR = epidermal growth factor receptor

HER2:HER3 dimers have the strongest mitogenic signaling



Trastuzumab and pertuzumab bind to different regions on HER2 and may have synergistic activity



- Trastuzumab does not inhibit HER2 dimerization, thus blocking HER2:HER3
- Trastuzumab prevents HER2 receptor shedding
- Trastuzumab blocks HER2 signaling and flags cells for destruction by the immune system

- Pertuzumab inhibits HER2 from forming dimer pairs
- Flags cells for destruction by the immune system
- Pertuzumab does not prevent HER2 receptor shedding

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*



**HER2陽性MBC 1次治療は
パージェタで決まり！！**

カドサイラ: first-in-class antibody–drug conjugate (ADC)



Target expression: HER2

Monoclonal antibody: trastuzumab



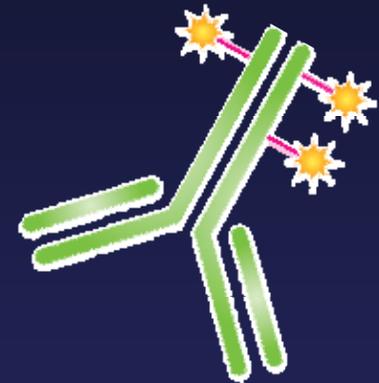
Cytotoxic agent: DM1

Highly potent chemotherapy
(maytansine derivative)



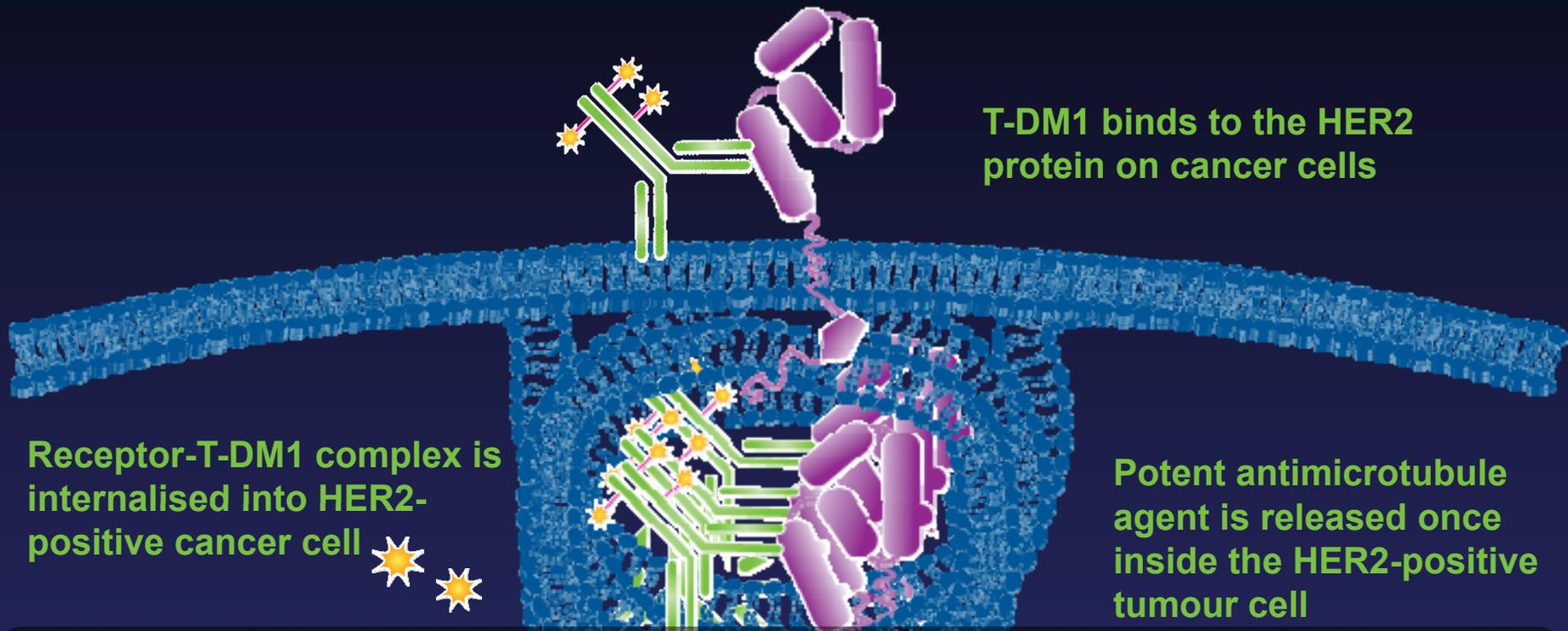
Linker

Systemically stable
Breaks down in target cancer cell



T-DM1

T-DM1 selectively delivers a highly toxic payload to HER2-positive tumour cells



**UNIQUE
DUAL MOA**

- **Trastuzumab-like activity by binding to HER2**
- **Targeted intracellular delivery of a potent antimicrotubule agent, DM1**

MOA = mode of action

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 8, 2012

VOL. 367 NO. 19

Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer

Sunil Verma, M.D., David Miles, M.D., Luca Gianni, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Manfred Welslau, M.D., José Baselga, M.D., Ph.D., Mark Pegram, M.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D., Ellie Guardino, M.D., Ph.D., Liang Fang, Ph.D., Michael W. Lu, Pharm.D., Steven Olsen, M.D., Ph.D., and Kim Blackwell, M.D., for the EMILIA Study Group

**HER2陽性MBC2次治療は
カドサイラで決まり！！
ラパチニブ 残念。。。**

Verma S, et al, NEJM 2012

2013-2014のHER2陽性MBCに対する治療法

1st line: ハーセプチン+パージェタ+タキサン

2nd line: カドサイラ

3rd line: ラパチニブ/ゼローダ
or ハーセプチン/ゼローダ

≥4th line: 化学療法 + ハーセプチン

新しい抗HER療法の幕開け

ハーセプチン＋化学療法の時代から



カドサイラ、パージェタの時代に



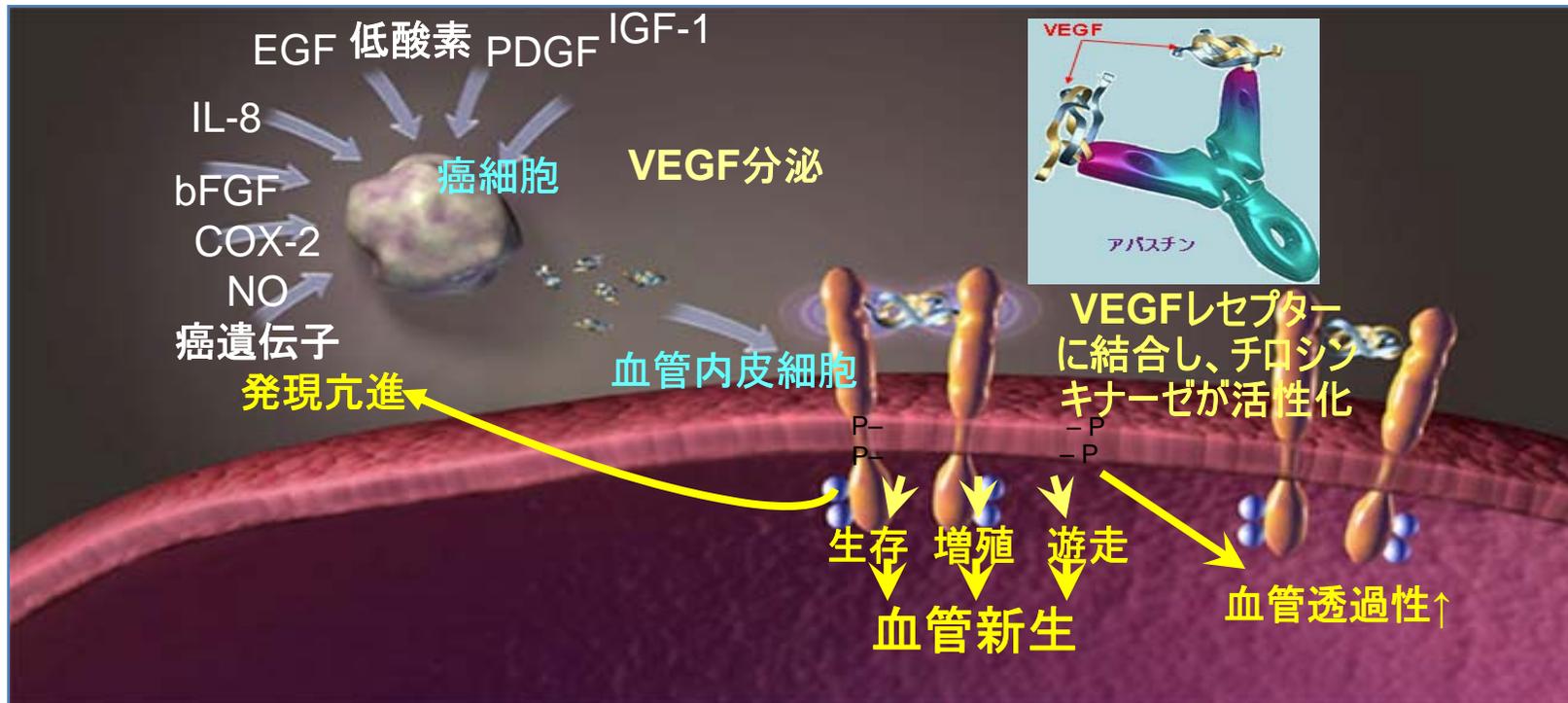
HER2陽性乳癌は分子標的治療のみで
完治する時代がすぐそこまで！！

ラパチニブはワンポイントリリーフの地位に

アバスチンって何？

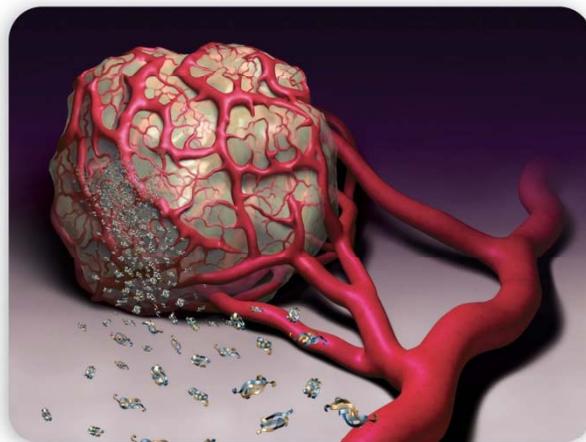
ヒト VEGF（血管内皮増殖因子）と特異的に結合することにより血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体との結合を阻止することで、腫瘍での血管新生を抑制し腫瘍の増殖を阻止します。→血管新生阻害剤

アバスチンは VEGF（血管内皮増殖因子）を **狙いうち**

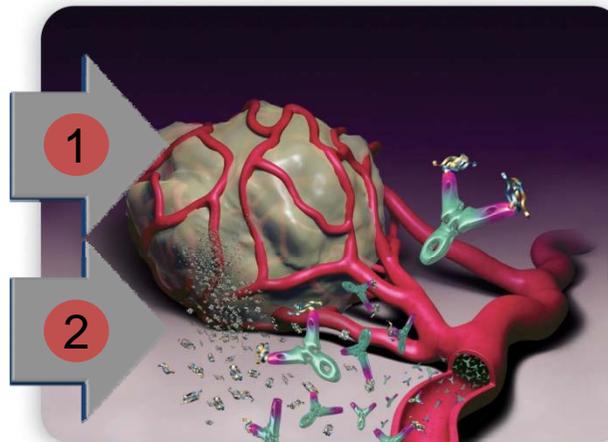


アバスチンの作用メカニズムとは？

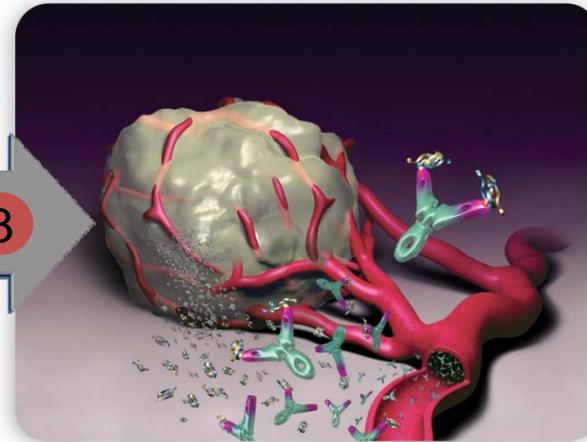
異常な腫瘍血管



早期での効果



継続効果



● 従来の作用メカニズム

“兵糧攻め”



① 腫瘍の微小血管の退縮

抗腫瘍上乘せ効果。
(アバスチンの作用)

③ 新しい血管新生の抑制

生存期間延長、増悪までの期間を遅らせる効果。

(アバスチンの作用)

● 新たな作用メカニズム

“併用薬剤増強”



② 腫瘍の残存血管の正常化

間質圧を下げ併用する抗癌剤の有用性を最大化する効果。
(併用薬剤増強作用)

乳癌薬物療法とは??

サブタイプ

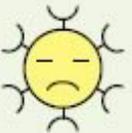
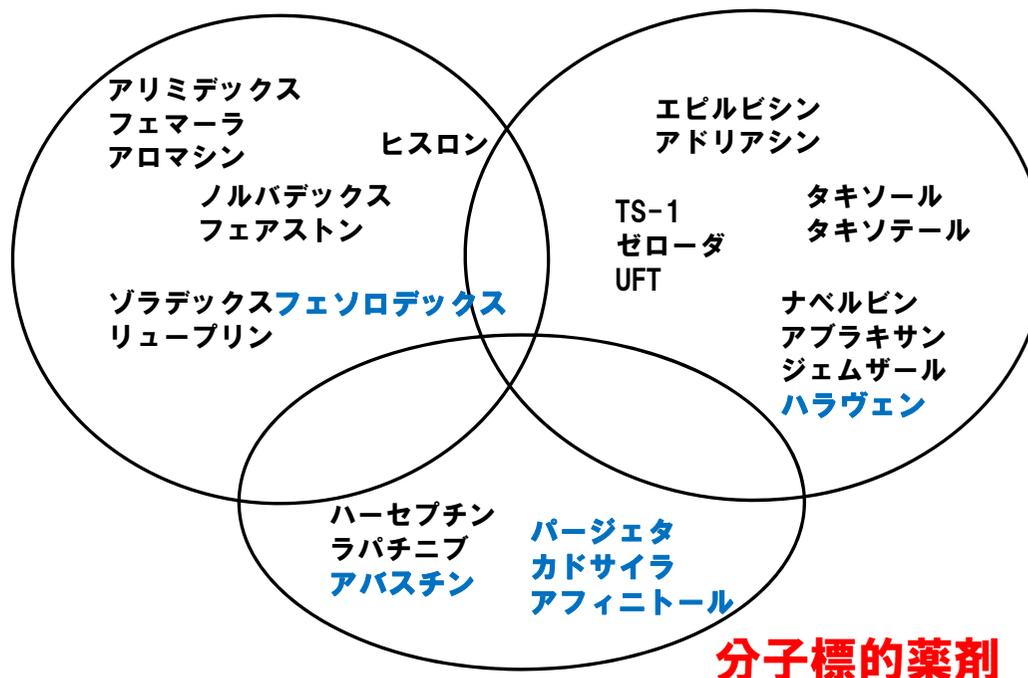
	ER +	ER -
HER2 +		
HER2 -		

図1 Molecular subtypeにより癌の性格が違ふ

内分泌（ホルモン）療法

化学療法薬



乳癌の特徴に合わせて（サブタイプ別）、それぞれの乳癌にあった個別化治療が行われています。⁴⁸