

参考文献

- 1) Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 16: 1569-1583, 2005
- 2) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-1717, 2005
- 3) Gradishar WJ, Cella D: Selective estrogen receptor modulators and prevention of invasive breast cancer. *JAMA* 295: 2784-2786, 2006
- 4) Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 354: 2103-2111, 2006
- 5) Dressler LG, Berry DA, Broadwater G, et al: Comparison of HER2 status by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry to predict benefit from dose escalation of adjuvant doxorubicin-based therapy in node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 23: 4287-4297, 2005
- 6) Scandinavian Breast Group Trial 9401; Tanner M, Isola J, Wiklund T, et al: Topoisomerase IIalpha gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 24: 2428-2436, 2006
- 7) Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352: 2302-2313, 2005
- 8) Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al: Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 5381-5387, 2006
- 9) Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20: 4628-4635, 2002
- 10) Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al: Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 20: 4621-4627, 2002
- 11) Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al: Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 1833-1846, 2003
- 12) Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al: Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 23: 5973-5982, 2005
- 13) Paik S, Shak S, Tang G, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351: 2817-2826, 2004
- 14) Paik S, Tang G, Shak S, et al: Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 3726-3734, 2006
- 15) Buyse M, Loi S, van't Veer L, et al: Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 1183-1192, 2006

Round Table Meeting

Anti-HER therapy

司会

東京都立駒込病院外科・臨床試験科部長(現 京都大学大学院医学研究科乳腫外科学教授)

戸井 雅和

Musakazu Tui

愛知県がんセンター中央病院乳腫科部長

岩田 広治

Hiroji Iwata

Breast Cancer Research Professor of Oncology and
Director of the Breast Cancer Program at the Johns
Hopkins University School of Medicine

Nancy E. Davidson

ABSTRACT

分子標的治療薬のなかでもいち早く世に出た抗HER2抗体であるトラスツズマブは、HER2陽性乳がんの治療に大きく貢献してきた。本座談会では、トラスツズマブの臨床研究の第一人者、東京都立駒込病院外科・臨床試験科部長(現 京都大学大学院医学研究科乳腫外科学教授)戸井雅和先生の司会のもと、HERA trialなどの臨床試験にも積極的に関わり、新しいデータを提供されている愛知県がんセンター中央病院乳腫科部長 岩田広治先生、そして、米国における乳がんの臨床研究の中心的存在であり、細胞レベルの検討でも成果をあげているBreast Cancer Research Professor of Oncology and Director of the Breast Cancer Program at the Johns Hopkins University School of Medicine, Nancy E. Davidson

先生をお迎えし、トラスツズマブを中心とする抗HER療法(anti-HER therapy)の現状について、特に臨床試験の動向を中心にご紹介いただいた。

トラスツズマブをアジュバント療法にどのように組み込んでいくか、効果的な併用法や投与期間をいかに見出すか、乳がん以外のHER2陽性腫瘍には適応されるのか——さまざまな角度からの議論が必要とされている。現段階ではごく限られた範囲の適応しか得られていないanti-HER therapyであるが、最近では複数のグループの協力による世界規模の臨床試験も行われるようになってきた。こうした連携の結果として、スムーズな試験の進行、ひいては患者への迅速な成果の還元が期待される。

適応拡大を視野に入れた トラスツズマブの臨床試験

戸井 本日は座談会にご出席いただき、誠にありがとうございます。今回は抗HER療法(anti-HER therapy)に焦点を当て、米国と日本においてさまざまな臨床試験に関わってこられたお2人の先生にお話をうかがいます。

早速ですが、乳がんにおけるanti-HER therapyの最近の動向について簡単にご説明いただきたいと思えます。現在、一般臨床の場で用いられている唯一の薬剤は、HER2に対するモノクローナル抗体であるトラスツズマブですが、米国および日本での使用の現状はどのようになっているのでしょうか。

Davidson 現在FDAの承認を得ているトラスツズマブの適応はHER2を過剰に発現する転移性乳がん、米国内ではすでに一般的な治療法となっています。また、大半の医師は一般診療において早期乳がん患者にもトラスツズマブを使用しているようです。早期乳がんに関しては、リンパ節転移陽性の患者を対象とした4つの国際的な臨床試験で有効性が示唆されており、まだFDAの承認を得られていないのが不思議なくらいですが、まもなく承認される見通しです。日本では、トラスツズマブの適応はどのようになっていますか。

岩田 米国同様、日本でも転移性乳がんについてはすでに承認を得ていますが、早期乳がんではまだ承認されていません。

戸井 現在、一般臨床の場では、トラスツズマブ投与の際にどのような薬剤との併用が認められているのでしょうか。また、トラスツズマブ単剤での用法はありますか。

Davidson 併用療法の唯一の適応は難治性転移性乳がんに対するカベシタピンとの併用療法で、単剤療法はありません。現在、進行性乳がんに対するカベシタピンとの併用試験がFDAの審査を受けており、まもなく承認されるであろうと期待されています。

しかし、適応外の多数の患者がトラスツズマブの使用を希望しているため、こうした患者に対しては、薬剤の例外的な使用を認めるCompassionate Use Programを通して治療を受けることができるようになって

ています。

戸井 カベシタピン以外にも、トラスツズマブと化学療法剤との併用についてはさまざまな組み合わせが考えられており、実際に多くの試験が行われています。そのうちの1つ、パクリタキセルとの併用についてはどのようにお考えですか。

Davidson われわれも参加したNorth Central Cancer Treatment Group(NCCTG) N9831 trialでは、パクリタキセルと並行してトラスツズマブの投与を開始する群と、すべての化学療法後にトラスツズマブを投与する群との比較を行い、前者のほうが予後が良好であるという所見を得ました。われわれの施設ではこの結果をもとに、パクリタキセルとトラスツズマブの併用療法を行っています。NCCTG N9831 trialはまだフォローアップを終えていませんので、今後はこの状況が持続するかどうかを見極めていく必要があります。

戸井 最近では、アジュバント療法としてトラスツズマブを使用するという考え方も広く注目されていますね。たとえば、すでに開始されている国際的な試験の1つにHERA trialがあります。この試験ではHER2陽性の早期乳がん女性患者を対象とし、アジュバント化学療法前後におけるトラスツズマブ投与の効果を検討しました。世界規模で行われた試験で、もちろん日本も参加しています。

岩田 愛知県がんセンターでは、53名もの患者を登録しました。

戸井 HERA trialの結果からは、トラスツズマブ投与による死亡リスク、再発リスクの軽減が認められていますね。

岩田 はい。この試験ではトラスツズマブ無投与群に対してトラスツズマブ1年間投与と2年間投与の比較を行い、無投与群と1年間投与群の比較の結果では1年間投与群で生存期間の有意な延長を認めました。次の課題としては、適切な投与期間の設定が挙げられると思います。

次世代の抗HER療法、 lapatinib

戸井 開発中の新薬も含めたアジュバント療法の試

戸井 雅和 氏

Masakazu Toi

東京都立駒込病院外科・臨床試験科部長
(現 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学教授)

PROFILE

1982年広島大学医学部卒業。1988年広島大学医学博士号取得。同年、広島大学助手。1990～1992年Oxford大学臨床腫瘍学、および分子医学研究所分子血管新生研究室に留学。1992年東京都立駒込病院に赴任。1993～1998年東京大学人類遺伝学非常勤講師。2000年よりHarvard大学、Dana-Farber癌研究所に留学(UICC Yamagiwa-Yoshida fellow)。2002年より東京都立駒込病院部長。乳がんの臨床、トランスレーショナルリサーチ、新しい分子標的治療法の開発に携わる。



験としては、トラスツズマブとlapatinibとの併用をみる新しい試験も注目されています。

Davidson Lapatinibは、HER1分子の上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)とHER2分子との両方を阻害する性質をもつ、新しい薬剤です。ただ、その効果の大半はHER2分子の阻害によるものと考えられ、現在のところ、試験の対象はHER2陽性乳がん患者に限られています。

岩田 日本で行われたlapatinibの第Ⅱ相試験は、アントラサイクリン系抗がん剤、タキサン系抗がん剤、トラスツズマブすべてを既に行っていた再発患者を対象にlapatinib単剤投与で行われました。患者45例が登録され、24%に効果を得ました。米国の試験で報告されている奏効率は10%程度でしたね。

Davidson 米国の試験では、対象患者は事前に複数の療法と多量のトラスツズマブ投与を受けていましたが、日本の試験も同様なのでしょうか。

岩田 ええ、そうです。

Davidson だとすれば、それはすばらしい結果ですね。

戸井 すでに行われた試験の結果から、バクリタキセル単独療法に比べてトラスツズマブとバクリタキセルの併用療法は脳や中枢神経系への転移による死亡の頻度を高めるという問題点が指摘されています。しかし最近では、こうした症例の脳転移に対してlapatinibが効果をあげたとする報告もみられますね。

Davidson 確かにいくつかの試験で、トラスツズマブを投与した患者の一部に脳転移の増加を示す結果

が出ています。私はこの結果を、トラスツズマブは脳にそれほど進入しない代わりに全身疾患の管理という点で効果を発揮し、結果として脳転移を発現するほど患者は長生きする、ということではないかと考えています。Lapatinibの効果については、ご指摘の通りペルーの研究者による試験で、lapatinib投与患者で脳転移が減少したという報告があります。他にも同様の報告がいくつかあり、これが事実ならば非常に興味深いと思います。

戸井 脳転移をきたした症例にlapatinibを併用投与していくという方法も、今後選択されるのではないかと思います。

Davidson そうですね。Lapatinib投与により中枢神経系を保護することができるならば、併用療法は非常に有益なものになるでしょう。

より適切な投与方法・投与期間の 確立を目指して

戸井 化学療法とトラスツズマブとの併用療法によって抗腫瘍効果が得られた場合、引き続きトラスツズマブの投与を続けていくべきかが問題になると思います。Davidson先生はどのような方針で投与されているのでしょうか。

Davidson トラスツズマブが抗腫瘍効果の発現に寄与したと考えられ、それが患者の利益になるのであればすばらしいことです。私ならその後しばらく投与を続けるでしょう。特に腫瘍サイズが大きいとか、

悪性度の高い腫瘍ならば、投与を継続する可能性は高いです。実際、われわれは1年間も日常的にトラスツズマブの投与を続けていますし、きわめて腫瘍サイズが小さいか、ステロイド受容体強陽性の腫瘍でない限り、早期乳がん患者にトラスツズマブを投与しています。

岩田 トラスツズマブの投与をいつまで続けるべきか、これに関するエビデンスはありませんね。

Davidson そうですね。効果の得られている療法から薬剤を減らす試験を行おうと考える人はなかなかいませんから、実際の計画は困難であると思います。ただ、そのなかにあつて、Baylor College of MedicineのJenny Chang氏がたいへん興味深い試験を行っています。非常に進行した原発性乳がん患者を対象としたものですが、トラスツズマブの1回投与後に生検を行い、さらにその後の経過も観察したところ、3週間後にはアポトーシスの誘導による腫瘍の部分的縮小が認められたというのです。われわれも含め多くの研究者は1年以上かけて試験を行ってききましたが、これほどの短期間で成果が得られたという事実は、今までの試験方法が正しかったのかを考えさせられる結果となりました。

フィンランドのグループによるFinHer studyも、短期間の投与でトラスツズマブの効果をみた試験です。この試験では、9週間の投与のみで有意差が得られるという、非常に興味深い結果が出ています。現在、投与期間をさらに短く設定した試験が行われており、より短い投与期間での作用が認められれば、すばらしいことではないかと思えます。

戸井 トラスツズマブの早期投与によって再発を低減することが実証できれば、再発予防の観点からも大きな意味がありますね。

Davidson おっしゃる通りです。適応からいえば、HER2陽性乳がん患者は乳がん患者全体のわずか20%にすぎませんが、トラスツズマブの早期投与により、転移性乳がん患者の再発を予防できるならば、治療費の削減にもつながりますし、多くの命を救うことにもなります。今後の研究に期待しています。

岩田 化学療法とトラスツズマブとの併用において特に注意すべき点は、心毒性だと思います。HERA trialでは重篤な心毒性はわずかでしたが、National Surgi-

cal Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) が実施したバクリタキセルとの併用試験 NSABP B-31 では心毒性がより高率に認められました。これは複合的な作用によるものと思われます。特に高齢の患者に対しては、化学療法とトラスツズマブの同時併用よりも化学療法実施後のトラスツズマブ単独療法のほうが安全ではないかと思えます。

Davidson 同感です。実際、高齢者などのハイリスク患者に対しては、バクリタキセルとトラスツズマブとの併用療法を実施することも少なくありません。やはりここでも、FinHer studyにおいて短期間の投与で良好な結果が得られたことが注目されます。というのも、FinHer studyではすべての群で化学療法とトラスツズマブを併用しているからです。FinHer studyでフォローアップが行われるのかどうかはわかりませんが、経過を見守りたいところです。

岩田 Breast Cancer International Research Group (BCIRG) が行った BCIRG006 study は、ドセタキセル水和物をベースとしたトラスツズマブとの併用療法をみた試験です。この試験では、心毒性を増強するとされるアントラサイクリン系抗がん剤を含むレジメンを除外している点が注目されます。

Davidson はい、AC(アントラサイクリン系抗がん剤+シクロホスファミド)療法の代わりにそれが実施される場合があります。日常的に実施している医師もいますし、患者が希望することもあるようです。カルボプラチン+バクリタキセルの併用療法は一般的ではありませんが、トラスツズマブを投与予定である場合など、アントラサイクリン系抗がん剤の投与を避けたいときにカルボプラチン+バクリタキセルの併用療法を実施するという医師もいます。われわれは従来のCMF(シクロホスファミド+メトトレキサート+フルオロウラシル)療法のみを実施する場合もあります。これは非常に効果的な療法ですし、アントラサイクリン系抗がん剤を使用しません。

岩田 私は転移性乳がんの1次治療としてトラスツズマブを投与する場合、化学療法との併用から開始します。その後、経過が良好であれば化学療法を除き、トラスツズマブ単剤療法としています。しかし、乳がん専門医のなかには、1次治療としてトラスツズマブ単剤療法を推奨するという意見もみられます。David-

岩田 広治 氏

Hiroji Iwata

愛知県がんセンター中央病院乳腺科部長

PROFILE
1987年名古屋市立大学医学部卒業。1991年名古屋市立大学医学部第2外科臨床研究医。1994年学位取得(医学博士)。学位論文は「ヒト乳癌組織におけるマトリックスメタロプロテイナーゼとそのインヒビターの解析」。1996年名古屋市立大学医学部第2外科助手。1998年愛知県がんセンター乳腺外科医長。2003年愛知県がんセンター乳腺外科部長。2004年名古屋市立大学医学部臨床助教授(兼任)。2005年愛知県がんセンター中央病院乳腺科部長(施設名称の変更)。



son先生はどのようにお考えですか。

Davidson 米国のCharles Vogel氏らによる数年前の試験では、あまり症状がなく内臓機能が正常な乳がん患者に対してトラスツズマブ単剤療法を行い、その結果約30%に寛解を認めています。私自身もこのような患者に対しては、しばしばトラスツズマブ単剤療法から治療を開始していますが、特に問題は生じていませんし、今後も積極的にトラスツズマブ単剤療法を1次治療として実施していくつもりです。もし成果が得られなければ、そのときに化学療法を追加すればよいのですから。しかし、この方法に異議を唱える人も少なくありません。はじめから最も効果の期待される方法で治療を行うべきであり、そのためには2つの療法を同時に実施する必要があるという意見です。もちろん、岩田先生がおっしゃるような方法も1つの選択肢だと思っています。

戸井 では逆に、トラスツズマブを単剤で使用しても効果がみられなかった場合、他の療法とどのように組み合わせていくべきだとお考えでしょうか。

岩田 われわれはトラスツズマブとタキサン系抗がん剤を併用した初期治療を行い、進行を認めた場合にはトラスツズマブ投与を中止してアントラサイクリン系抗がん剤ベースのレジメンを実施します。その後、再びトラスツズマブなどの薬剤を投与するようにしています。

Davidson 最初にアジュバント療法としてアントラサイクリン系抗がん剤を投与し、転移性がん治療のためにトラスツズマブの投与を開始し、それをひたす

ら続けるという方法もあるのではないかと思います。タキサン系抗がん剤や、酒石酸ビンoreルビン、塩酸ゲムシタピンと併用したり、プラチナ製剤と併用することも可能かもしれません。私自身は大量のカベシタピンを投与したり、ときにはトラスツズマブとも併用しています。つまり、常に何らかの投与を続けていくということです。

戸井 長期にわたり投与を継続することについて、医療経済の観点からは必ずしもよい評価を得られないと思いますが、その点についてはどのようにお考えでしょうか。

Davidson 必要がないのに長期間投薬を続けることは、よいこととは思いません。医療経済の評価を鑑みるのであれば、適切な投薬時期を突き止める努力が必要でしょう。しかし、少なくとも私自身の臨床経験では、HER2陽性乳がん患者のなかにはトラスツズマブの投与を受け、長期生存する人がいます。現在も私のところには、治療後3~4年で転移性乳がんとなり、化学療法を継続している数名の患者がいます。10年前には、このような例はありませんでした。先生方も、同じような経験をおもちだと思います。こうした患者に関する生存率の経時的推移は、興味深い検討課題といえるでしょう。

戸井 トラスツズマブは、乳がんの予後を変えましたね。

Davidson そう思います。最終的には、米国の国家統計を駆使してそのことが証明されるであろうと期待しています。

Nancy E. Davidson 氏

Breast Cancer Research Professor of Oncology and
Director of the Breast Cancer Program at the
Johns Hopkins University School of Medicine

PROFILE

A graduate of the Harvard Medical School. She trained at the University of Pennsylvania, Johns Hopkins and National Cancer Institute. An expert in biology and treatment of breast cancer, she has overseen the conduct of many clinical trials and has a special interest in endocrine therapy as well as the management of premenopausal breast cancer. She serves as President-Elect of the American Society of Clinical Oncology.



岩田 近い将来、lapatinibが臨床の現場で使用されるようになってからのアジュバント療法についてうかがいたいのですが、HER2陽性乳がん患者に対しては、トラスツズマブによる治療が世界的な標準になるでしょうか。

Davidson そうなると思います。

岩田 では、トラスツズマブによるアジュバント療法の後で転移が発生した場合、続けてトラスツズマブで治療を行うべきでしょうか、あるいはlapatinibへの切り替えが推奨されるでしょうか。

Davidson 難しい問題ですね。トラスツズマブ中止後すぐの再発ならば、短期間のうちに再びトラスツズマブを投与することは疑問に思います。しかし私は、かなり後になってから再発した場合は、再び生検を行い、腫瘍組織を調べることも意味があるのではないかとこの仮説を立てています。もっとも現在のところ、腫瘍の生物学的質に経時的変化があることは証明されていません。しかし実験的にせよ、一連の生検を実施することは、今後の治療法の方針を決定する助けになるかもしれません。

戸井 確かに、ひとくちに転移性乳がんといっても、さまざまなサブタイプが存在していると考えられます。今後は、それら1つ1つについてどう対応すべきか、腫瘍組織レベルでの解明が求められるでしょう。

Davidson 米国で現在、研究者が注目している分野の1つは、エストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、HER2陰性という性質を併せもつtriple negative乳がんです。このタイプの乳がんが乳がん

患者全体に占める割合は、米国では10~15%で、特にアフリカ系女性に多い傾向があります。

岩田 日本でも米国同様10~15%の患者がtriple negative乳がんに分類されます。

Davidson このタイプの乳がんはEGFRが高頻度に発現していることが指摘されており、EGFRを標的とする療法が有効ではないかと期待されます。われわれは現在、triple negative乳がん患者を組み入れた、転移性がんに対するcetuximab療法の小規模試験を行っています。1つの群はcetuximab単剤療法とし、短期間の観察で疾患進行(progression disease; PD)がみられた場合はカルボプラチンを加えます。もう1つの群では、最初からカルボプラチンとcetuximabを併用します。この試験の検討により、triple negative乳がんではプラチナ製剤ベースの療法で特に効果があり、EGFR感受性にも富んでいることを証明しようとしています。

腫瘍組織の分析が新たな治療方針を生み出す

戸井 乳がんにはHER2のみならず、今お話にあったEGFRやトポイソメラーゼIIなどの要因が深く関わっていることが明らかになっています。検体の分析による、新たなバイオマーカーの開発も期待されますね。

Davidson BCIRGが行ったアジュバント療法に関する大規模な試験では、HER2の発現に関する検討を

中央集行的に行うべく、すべての患者の検体を収集しています。われわれが米国で行った試験も同様に、大半の患者の検体を保管しています。

岩田 HERA trialに参加した日本の施設でも中央集行的に評価を行い、腫瘍組織を保管しています。

Davidson つまり、さまざまな形でさまざまなデータが蓄積されているわけですね。それらの検体を用いて臨床的フォローアップを行えば、有望なマーカーが発見されるかもしれません。現在、転移性乳がん患者の3分の1は寛解を得られていますが、裏を返せば3分の2はそうではないということです。検体の分析によってそのメカニズムが明らかにされることを期待しています。

岩田 最近、私は非常に興味深いHER2陽性乳がんの症例を経験しました。その患者は初期治療として行ったトラスツズマブとドセタキセル水和物との併用療法には反応せず、PDとなりました。しかし、トラスツズマブを除きFEC 100(フルオロウラシル+エビルピシン+シクロホスファミド)療法に変更したところ、著しい効果を示し、その後手術により病理学的完全寛解(pathologically confirmed complete remission; pCR)を得ました。理由はわかりませんが、興味深い症例であり、バイオマーカーを検査しています。

戸井 私のところでは化学療法の感受性とエストロゲン受容体とHER2の出現との関係をみています。HER2陽性かつエストロゲン受容体陰性の群では、化学療法に対する反応がきわめて良好でした。

Davidson これには、いくつかの問題がからんでいると思います。1つ目は、HER2陽性腫瘍のほうが化学療法に感受性があるかどうか。2つ目は、エストロゲン受容体陰性腫瘍のほうが化学療法に感受性があるかどうか。そして3つ目は、化学療法と生物学的療法の併用についての問題です。これらすべてを解明することは非常に困難です。臨床的な観察のみならず、生検による生物学的所見の検討ができれば、そのメカニズムを明らかにする手がかりが得られるかもしれません。非常に興味のある視点ですね。

戸井 では治療法を選択するにあたり、既存の各種マーカーによる検査結果は、判断基準としてどのように利用していますか。

Davidson HER2陽性の程度を参考にしています。

エビデンスが得られているわけではありませんが、経験的にFISH(fluorescent in situ hybridization)法による測定でHER2遺伝子の高度増幅がみられる腫瘍ほど、トラスツズマブの感受性が高いと思います。

ホルモン療法の選択については迷うところです。免疫染色を行い、エストロゲン受容体について細胞が100%染色されれば、10%しか染色されなかった場合と比べて、より確信をもってクエン酸タモキシフェンを選択することができます。いずれにせよ、こうしたマーカーによる判断基準については、今後の研究成果が待たれます。

戸井 HER2に関しては、乳がん以外の腫瘍においても過剰発現が確認される場合があります。こうした腫瘍の反応経路には類似性があり、たとえどのようながん種であってもトラスツズマブが効果を発揮するのではないかという考え方もあると思います。実際、進行胃がんのHER2陽性例においてトラスツズマブの反応が確認されたとする報告がありますが、これについてはどのようにお考えでしょうか。

Davidson 胃がんについての報告は非常に興味深く受け止めています。私自身もHER2の過剰発現をきたす一部の卵巣がんにおいて、わずかながらトラスツズマブの反応を確認しています。ただ、卵巣がんに関しては、私はトラスツズマブの有効性に疑問をもっています。

世界的な協力体制が欠かせない、 これからの臨床試験

戸井 抗HER療法に関する試験はこれからも数多く行われると思いますが、いかにして十分な検定力が得られるような試験デザインを描くかは、大きな課題であると思います。また、HER2陽性乳がん患者は乳がん患者全体の20%という小さなサブセットですから、対象患者を集めるのも、決して容易ではありません。

Davidson 複数の試験を大規模に行うためには、いくつかのグループの協力が欠かせません。実際、すでに共同で試験を実施する準備も進められています。

米国では乳がんの腫瘍型の測定を目的とするTAILORx trialを実施していますし、Trans-BIG プロジェ

クトでは、遺伝子解析によって乳がんの再発リスクを採る MINDACT 試験を実施しています。

戸井 その意味で、日本の役割はいかがでしょうか。

岩田 現在の日本の状況では、独自に大規模な試験を実施することは不可能です。しかし近い将来、世界的な提携によって、日本のプロトコルを用いた試験を実現することができるようになるでしょう。

Davidson 米国でも、資金的な問題から他のグループとの共同研究を行う場合がありますし、今後はさらにそのような事例が増えてくるかもしれません。企業が資金提供し、世界的な提携を結んでいる試験もあります。いずれにせよ、こうした大規模提携の利点の1つは、試験が非常に早く終了し、迅速に答えを得られるという点でしょう。個々のグループが試験を運営できる時代は終わったと思います。特に anti-HER therapy の分野においては、試験の対象となる乳がん患者は全体の20%にすぎませんから、世界的な努力が欠かせません。われわれは本当の意味で協力して試験を実施していく必要があるでしょう。

戸井 そうした試験の積み重ねによって、少なくと

も20%の乳がん患者を救うことができるわけですね。ただ、試験を開始した後で、その結果が思わしくない場合や効果があきらない場合には、どのように対応していくべきなのかが難しい課題ですね。

Davidson はい。試験の提唱者は緊急性を感じており、すぐに答えが欲しいと思っているため、可能なことはとにかく試験に投入し、逆にうまくいかない内容には見切りをつけようとしています。しかし、本当にそれはよいことでしょうか。検定力が十分な試験を1つ行うか、あるいはあまり検定力がないいくつかの試験を行って、それらを後で複合せせるか、どちらの方法がよいかは一概にはいえません。しかし、少なくともいくつかの試験が行われていれば、それらを合わせて検討することができるでしょう。ただ1つ確かなことは、現在行っている研究を進めていくことです。ですから、われわれはみなさんと大いに協力していきたいと願っています。

戸井 世界の研究者の協力によって新たな成果を得ることができれば、すばらしいことですね。本日はありがとうございました。

Interface on Cancer Therapy

Basic
Science

HER family をターゲットとした分子標的治療 乳がんに対するトラスツズマブ治療効果 におけるさらなる改善の可能性

Improving the efficacy of trastuzumab in breast cancer

鈴木 栄治 / 戸井 雅和*

Eiji Suzuki

Masakazu Toi

東京都立駒込病院外科

東京都立駒込病院外科・臨床試験科部長(現 京都大学大学院医学研究科乳癌外科学教授)*

K

トラスツズマブ

乳がん

耐性

ADCC

SUMMARY

HER2高発現は乳がんにおいて予後不良因子であるが、トラスツズマブの出現によって明らかに予後改善が得られるようになってきている。しかしながら、HER2陽性乳がんの全例がその恩恵を受けることができないのも事実である。トラスツズマブの効果発現メカニズムについての詳細は依然として不明な点が多く、その解明とそれに基づく耐性メカニズムの探索、そしてその改善法の開発ならびに、より優れた抗体の開発が急務であると考えられ、本稿ではその可能性について述べる。

1 トラスツズマブの臨床効果

1. 転移性乳がんに対して

転移性乳がんに対して、ファーストラインでトラスツズマブ(ハーセプチン[®])単独療法が施行された場合、全奏効率は26%(そのうち68%は術後補助化学療法としてアンストラサイクリン系抗がん剤が使用されている)と報告されている。また化学療法との併用療法、特にプラチナ製剤(カルボプラチン、シスプラチン)、シクロホスファミド、ドセタキセル水和物、酒石酸ビンレリピンとの併用による相乗効果が実験的に証明されており¹¹⁾、そのメカニズムについてもさまざまな検討がなされている。プラチナ製剤における相乗効果メカニズムについては、DNA修復活性の減弱が報告されている。一方、ドセタキセル水和物はバクリタキセルと比較してより高い相乗効果が実験的に認められているが、その相乗効果メカニズムについては不明である。ただし、ドセタキセル水和物とバクリタキセルとの比較における以下の3点の違いは興味深い。①ドセタキセル水和物はバクリタキセルより equimolar basis では細胞傷害効果が高い¹²⁾、②ドセタキセル水和物のほうが微小管との結合力が高い¹³⁾、③ドセタキセル水和物のほうが Bcl-2 のリン酸化が増加しており、バクリタキセルと比較して低濃度でより高いアポトーシスを示す¹⁴⁾。以上の背景をもとに臨床においてさまざまな併用療法が検討され、現在50~90%に近い抗腫瘍効果が

が得られている¹⁵⁾。

2. 術後補助療法として(表1)

1) HERA trial

HER2陽性、術前あるいは術後補助化学療法施行例(アンストラサイクリン系抗がん剤投与またはタキサン系抗がん剤投与を含む、あるいはCMF療法を4サイクル以上施行)で、リンパ節転移の有無は問わないT1c以上の乳がん症例を対象に、①無治療、②トラスツズマブを1年間投与(初回8 mg/kg、以後6 mg/kgを3週に1回)、③トラスツズマブ2年間投与の3群で比較し、観察期間2年での無再発生存のハザード比(HR for DFS)は0.54であった¹⁶⁾。

2) NSABP-B31 (N9831)

HER2陽性、n1、high risk node negative(腫瘍径2 cm以上でホルモンレセプター陽性、あるいは腫瘍径1 cm以上でホルモンレセプター陰性)乳がん症例を対象に①コントロール：塩酸ドキシソルピシンとシクロホスファミド→バクリタキセル(いずれも3週に1回投与を4サイクル)(B31)、塩酸ドキシソルピシンとシクロホスファミド→バクリタキセル(週1回投与で計12回のバクリタキセル投与)(N9831)と②塩酸ドキシソルピシンとシクロホスファミド→バクリタキセル+トラスツズマブ(バクリタキセル投与の始まりから52週のトラスツズマブ投与)(B31)、塩酸ドキシソルピシンとシクロホスファミド→バクリタキセル(週1回投与で計12回のバクリタキセル投与)+トラスツズマブ(バ

表1

Study	Investigational treatment	Control treatment	n	HR for DFS (95%CI)	p-value
Piccart-Gebhart MJ, et al ¹¹⁾	化学療法→H	化学療法	3387	0.54 (0.43~0.67)	<0.0001
Romond EH, et al ¹²⁾	AC→PH	AC→P	3351	0.48 (0.39~0.59)	2×10 ⁻¹²
Slamon D, et al ¹³⁾	AC→TH	AC→T	3222	0.49 (0.37~0.65)	4.8×10 ⁻⁷
Joensuu H, et al ¹⁴⁾	TCH			0.61 (0.47~0.79)	0.00015
	TH→CEF	T→CEF	232	0.42 (0.21~0.83)	0.0078
	VH→CEF	V→CEF			

AC:塩酸ドキシソルピシンとシクロホスファミド、CEF:シクロホスファミド、塩酸エピルビシンとフルオロウラシル、H:トラスツズマブ、P:バクリタキセル、T:ドセタキセル水和物、TCH:ドセタキセル水和物、カルボプラチンとトラスツズマブ、V:酒石酸ビンレリピン

クリタキセル投与の始まりから52週のトラスツズマブ投与) (N9831)を比較し、観察期間2年でのHR for DFSは0.48であった¹²⁾。

3) BCIRG006

HER2陽性、both node-positive and node-negative 乳がん症例を対象に①塩酸ドキシソルピシンとシクロホスファミド→ドセタキセル水和物とトラスツズマブ、②ドセタキセル水和物、カルボプラチンとトラスツズマブ、③塩酸ドキシソルピシンとシクロホスファミド→ドセタキセル水和物の3群を比較し、HR for DFSは①0.49、②0.61であった¹³⁾。

4) FinHer Study

HER2陽性、腋窩リンパ節陽性あるいはhigh risk node negative 乳がん症例を対象に①ドセタキセル水和物→シクロホスファミド、塩酸エピルビシンとフルオロウラシル(CEF)、②酒石酸ビノレルピン→CEF、③ドセタキセル水和物とトラスツズマブ(毎週投与で計9回)→CEF、④酒石酸ビノレルピンとトラスツズマブ→CEFの群に分けて効果を比較した。観察期間3年でのHR for RFSは③④ともに0.42であった¹⁴⁾。トラスツズマブの投与期間の最適化に関しては今後詳細な検討がなされていくものと考えられるが、本試験は9週間の投与で良好な成績が得られており、興味深い結果といえる。

3. 術前療法として

多くの試験が病理学的完全寛解(pathological CR; pCR)を主要エンドポイントに設定し検討されている^{15)~21)}(表2)。pCR率は13~65%と報告されているが、なかでもBuzdarらの報告では、トラスツズマブと化学療法との併用によるpCR率が65%と驚異的な結果を示しており、長期予後に関する報告に期待が寄せられる¹⁷⁾。

以上のようにトラスツズマブはHER2陽性乳がんに対して、化学療法との併用によって非常に良好な治療成績を取ることが示されてきているが、HER2陽性乳がんの全例がその恩恵を受けることができないのも事実である。トラスツズマブの効果発現メカニズムについての詳細は依然として不明な点が多く、その解明とそれに基づく耐性メカニズムの探索、そしてその改善法の開発ならびに、より優れた抗体の開発が急務であると考えられる。

2 効果メカニズム(図1)

トラスツズマブの効果発現メカニズムに関しては以下に示すようにさまざまな報告がなされている。Internalization of the receptor-Ab complex and movement

表2

Study	Neoadjuvant regimen	pCR率	Clinical OR
Bines J, et al ¹⁵⁾	Doc 36mg/m ² q1wk × 12(over 14wk) + Tra q1wk × 14	13	72
Burstein HJ, et al ¹⁶⁾	Pac 175mg/m ² q3wk × 4 + Tra q1wk × 12	18	75
Buzdar AU, et al ¹⁷⁾	Pac 225mg/m ² q3wk × 4 + Tra q1wk × 12 then FEC × 4 + Tra q1wk × 12	65	96
	Pac 225mg/m ² q3wk × 4 then FEC × 4	26	95
Coudert BP, et al ¹⁸⁾	Doc 100mg/m ² q3wk × 6 + Tra q1wk × 18	36	96
Harris LN, et al ¹⁹⁾	Vin 252g/m ² q1wk + Tra q1wk × 12	21	92
Hurley J, et al ²⁰⁾	Doc 70mg/m ² + Cis 70mg/m ² q3wk × 4 + Tra q1wk × 12	21	77
Van Pelt AE, et al ²¹⁾	Doc 100mg/m ² q3wk × 4 + Tra q1wk × 12		

Cis: シスプラチン, Doc: ドセタキセル水和物, FEC: フルオロウラシル+塩酸エピルビシン+シクロホスファミド, OR: overall response, Pac: パクリタキセル, qxwk: every x weeks, Tra: トラスツズマブ, Vin: 酒石酸ビノレルピン

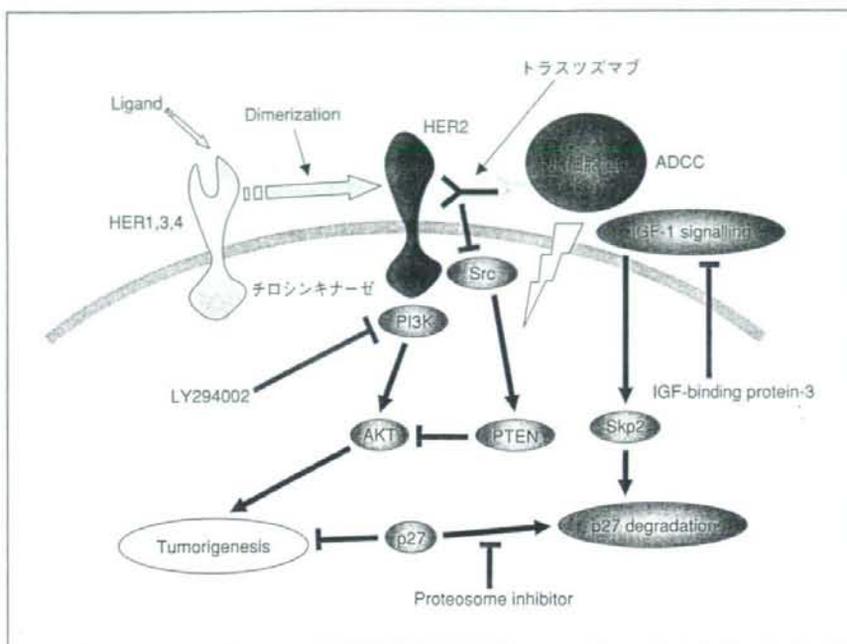


図1 トラスツズマブの効果、耐性のメカニズムのイメージ

into endocytic vesicle による PI3K-AKT シグナル経路の阻害²⁰。P27(cyclin-dependent kinase inhibitor) の誘導と G1 arrest²¹。Antigen dependent cellular cytotoxicity (ADCC), complement dependent cytotoxicity (CDC) など宿主免疫反応によるもの²²など。また、HER2は蛋白質加水分解により cleavage され、血中に細胞外ドメイン(truncated membrane-bound fragment, p95)が流出する。HER2shedding (HER2のこぼれ落ち)は4-aminophenylmercuric acetate, APMA (MMP activator)によって活性化され、APMAによってできたこの HER2, p95 fragment はリン酸化され活性化する。トラスツズマブはこの cleavage を阻害し、その結果リン酸化 p95の産生を阻害する。なお、2C4(他の抗 HER2抗体)にはその働きがないことが知られている²³。

3

トラスツズマブ治療抵抗性のメカニズムとその解決策の可能性

上述の効果発現メカニズムをヒントに、トラスツズマブ治療抵抗性のメカニズムについても数多くの研究が行われ、その可能性について以下の報告がなされている。まず、Nahta らはトラスツズマブ治療抵抗性を示す HER2高発現ヒト乳がん細胞株を作成し、その細胞株における p27の down regulation と cdk2活性の増強を示した。興味深いことに、exogenous に p27を付加するとトラスツズマブ抵抗性の細胞株において、トラスツズマブによる増殖抑制が復活することが示された。この結果から、p27の down regulation がトラスツズマブ治療抵抗性と密接に関連していることが示唆されると同時に、p27がトラスツズマブ治療抵抗性における治療ターゲットとなりうることが示された²⁴。p27蛋白はユビキチン化により分解されることが知ら

れており、p27発現を誘導する proteasome inhibitor はトラスツズマブ治療抵抗性に対する改善策の1つとして考えられる。

PTEN (MMAC1/TEP) は dual phosphatase で membrane phosphatidylinositol-3, 4, 5 triphosphate (PI 3, 4, 5P3) の D3位置を脱リン酸化する。PI3, 4, 5P3は AKT の pleckstrin-homology domain を細胞膜に誘導するための site であり、PI3K は PI3, 4, 5P3の産生を促進(触媒)するため、PTEN は結果的に PI3K の働きを阻害し AKT 活性を抑制する。アンチセンスによる乳がん細胞における PTEN の阻害が、トラスツズマブ治療抵抗性を示すこと、また PTEN が欠如した乳がん患者はトラスツズマブ治療に対する反応性が著しく低いことが確認されており、PTEN とトラスツズマブ治療抵抗性との関連が示唆される。しかしながら、PI3K inhibitor である LY294002によってこのトラスツズマブへの反応性低下が改善されることが示され、PI3K をターゲットにした治療はトラスツズマブ治療抵抗性に対する1つの解決策となりうることを示唆された²⁷⁾。

トラスツズマブは、HER2と IGF-1R をともに高発現しているヒト乳がん細胞株 MCF-7/HER2-18の増殖を抑制するが、IGF-1が付加されるとその増殖抑制は解除される。一方、HER2高発現(IGF-1Rは低発現)ヒト乳がん細胞株 SKBR3は IGF-1を付加したとしてもその増殖抑制効果がブロックされることはない。ところが、その細胞に IGF-1R を高発現させるとトラスツズマブによる増殖抑制効果は阻害される。以上の結果から IGF-1R の活性化もトラスツズマブ治療抵抗性に関与していることが示唆された。ただし、この阻害された増殖抑制効果は IGF-1R シグナルを減少させることが知られている IGF-binding protein-3により restore されることが示されており、これもまたトラスツズマブ治療抵抗性に対する解決策の1つとなりうる²⁸⁾。以上のように、トラスツズマブ治療抵抗性におけるメカニズムの研究とともにその解決策の可能性について数多くの報告がなされているが、いまだ臨床応用の段階ではないのが現実であり、今後のさらなる発展が期待される。

4 トラスツズマブ治療効果増強の可能性

ここで、トラスツズマブ治療効果増強の可能性に関するわれわれの最近の知見について紹介する。

Glycoprotein に付いている炭水化物をさまざまな形で修飾するとその polypeptide structure が変化し、安定性、機能だけでなくレセプターに対する結合力をも変化することが知られている。Immunoglobulin G (IgG)はその性質が最も明らかになっている glycoprotein の1つであり、IgGのオリゴ糖はFc部位内の297番目のアスパラギン酸(Asp)に結合している²⁹⁾。また、IgGのFc部位は免疫細胞のFcガンマレセプターと結合することが知られており、Asp297に付いているオリゴ糖は mannosyl-chito-biose core (Man3-GlcNAc2) を含有しており、それには N-acetylglucosamine (GlcNAc)、フコース、ガラクトース、mannose (Man)、sialic acid(シアル酸)が付着している³⁰⁾。IgG-Fcの構造上の特徴としては、2つのオリゴ糖がCH2ドメインの間に存在し広範囲にペプチドとコンタクト(接触)しており³¹⁾、Fcガンマレセプターは炭水化物認識部位をもっているわけではないが、Asp297にリンクしたオリゴ糖を除去すると、IgGとFcガンマレセプターとの結合が弱まることが示されている³²⁾³³⁾。

以上のことを総合的に判断すると、IgGの糖形態を調整することによって、IgGのFcガンマレセプターへの結合力を調整できることが示唆される。

また、前述のように、ADCC活性はトラスツズマブ効果発現における重要な因子の1つであると考えられ、ADCC活性を高める抗体の開発はがんに対する抗体療法の効果増強において有用であると期待されている。そのようななか、リンパ腫に対する抗体療法で用いられるCD20キメラ抗体のIgG1内のオリゴ糖からフコースを除去することで、NK細胞のFcガンマレセプターとIgG1のFc regionとの結合力が増すことにより、ADCC活性が高まることが示された³⁴⁾³⁵⁾。さらにわれわれは、乳がん患者の末梢血を effector cell、ヒト乳がん細胞株を標的細胞として、フコース除去トラスツズマブ(図2)と通常型トラスツズマブを

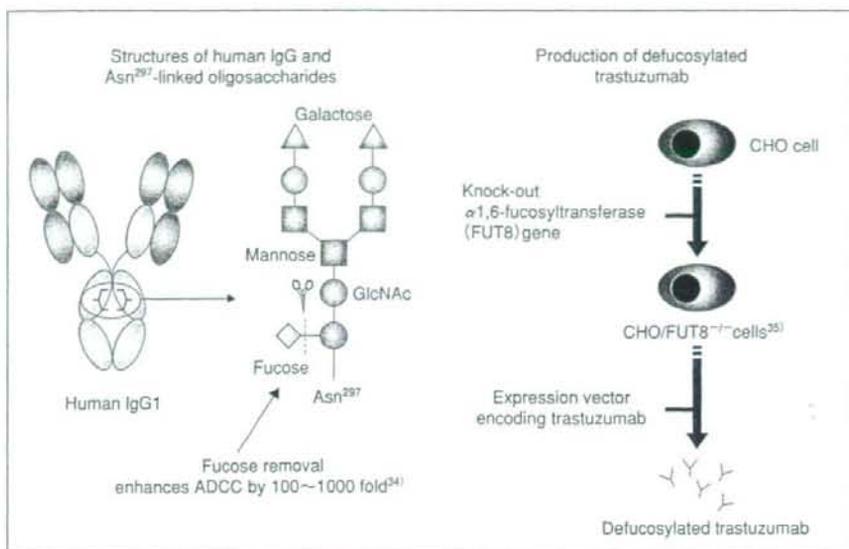


図2 フコース除去トラスツズマブの調製

介した ADCC 活性の比較を行い、フコースが除去されたトラスツズマブは通常型トラスツズマブと比較して有意に ADCC 活性を増強させることを示した³⁶⁾。

おわりに

HER2高発現が乳がんにおいて予後不良因子であることには間違いないが、トラスツズマブの出現によって明らかに予後改善が得られるようになってきている。しかしながら、トラスツズマブ治療開始における最良のタイミング(術前、術後補助など)、適切な治療期間、最適な併用療法、治療効果予測因子、治療効果メカニズム、耐性メカニズムなどさまざまな問題点が残っており、解決が望まれるところである。

最後に、今後期待が寄せられる、トラスツズマブとの併用療法の2つの可能性について紹介する。①トラスツズマブと pertuzumab (Omnitarg™; HER2mAb の1つで、HER2と他の HER family との dimerization を阻害する)との併用療法は、乳がん細胞の増殖を相

乗効果的に抑制することが示され³⁷⁾、現在 phase II study が進行中である。②個々の HER family をターゲットにした薬剤には効果に限界があるため、同時に複数の HER family をターゲットにした治療法がより高い抗腫瘍効果を示すことが考えられ、dual TK inhibitor である lapatinib (Tykerb™) が開発された。Lapatinib はトラスツズマブ耐性乳がん患者を対象とした phase II study においてトラスツズマブとの併用療法により良好な効果が示され、現在、化学療法あるいはトラスツズマブとの併用療法による phase III study が進行中であり、結果が期待される。

文献

- 1) Baselga J, Norton L, Masui L, et al: Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst* 85: 1327-1333, 1993
- 2) Baselga J, Norton L, Albanell J, et al: Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin

against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 58 : 2825-2831, 1998

- 3) Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al : Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 : 739-749, 2004
- 4) Braakhuis BJ, Hill BT, Dietel M, et al : In vitro anti-proliferative activity of docetaxel (Taxotere), paclitaxel (Taxol) and cisplatin against human tumour and normal bone marrow cells. *Anticancer Res* 14 : 205-208, 1994
- 5) Diaz JF, Andreu JM : Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere ; reversibility, ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry* 32 : 2747-2755, 1993
- 6) Fromes Y, Gounon P, Veitia R, et al : Influence of microtubule-associated proteins on the differential effects of paclitaxel and docetaxel. *J Protein Chem* 15 : 377-388, 1996
- 7) Haldar S, Basu A, Croce CM : Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 57 : 229-233, 1997
- 8) Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, et al : Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer ; a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol* 22 : 1071-1077, 2004
- 9) Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, et al : Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 96 : 759-769, 2004
- 10) Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al : Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer ; multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol* 21 : 2889-2895, 2003
- 11) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al : Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 : 1659-1672, 2005
- 12) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al : Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 : 1673-1684, 2005
- 13) Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al : Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients ; BCIRG study. *Breast Cancer Res Treat* 94 (Suppl. 1) : S5a, 2005
- 14) Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al : Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354 : 809-820, 2006
- 15) Bines J, Murad A, Lago S, et al : Primary treatment with weekly docetaxel (Taxotere) and trastuzumab (Herceptin) for HER-2 overexpressing locally advanced breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 1 : S114, 2003
- 16) Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al : Use of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma ligand troglitazone as treatment for refractory breast cancer ; a phase II study. *J Clin Oncol* 21 : 46-53, 2003
- 17) Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al : Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy ; results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23 : 3676-3685, 2005
- 18) Coudert BP, Arnould L, Moreau L, et al : Pathological complete response rate with neoadjuvant trastuzumab and docetaxel chemotherapy in HER-2 positive (3+) locally advanced breast cancer. *Ann Oncol (Suppl. 15)* : abstract no. 128P, 2004
- 19) Harris LN, Burstein H, Gelman R, et al : Preoperative trastuzumab and vinorelbine is a well-tolerated, active regimen for Her2 3+/FISH+ stage II/III breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 1 : S121, 2003
- 20) Hurley J, Dolny P, Silva O, et al : Neoadjuvant herceptin/taxotere/cisplatin in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. *Proc Am Clin Oncol* 21 (abstr.) : 196, 2002
- 21) Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al : Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer ; preliminary results. *Clin Breast Cancer* 4 : 348-353, 2003
- 22) Hurwitz E, Stancovski I, Sela M, et al : Suppression and promotion of tumor growth by monoclonal anti-

- bodies to ErbB-2 differentially correlate with cellular uptake. Proc Natl Acad Sci U S A 92 : 3353-3357, 1995
- 23) Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al : Non-clinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). Semin Oncol 26 (Suppl. 12) : 60-70, 1999
 - 24) Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al : Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets. Nat Med 6 : 443-446, 2000
 - 25) Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, et al : Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated HER2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. Cancer Res 64 : 4744-4749, 2001
 - 26) Nahta R, Takahashi T, Ueno NT, et al : P27 (kip1) down-regulation is associated with trastuzumab resistance in breast cancer cells. Cancer Res 64 : 2343-2346, 2004
 - 27) Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al : PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. Cancer Cell 6 : 117-127, 2004
 - 28) Lu Y, Zi X, Zhao Y, et al : Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). J Natl Cancer Inst 93 : 1852-1857, 2001
 - 29) Gessner JE, Heiken H, Tamm A, et al : The IgG Fc receptor family. Ann Hematol 76 : 231-248, 1998
 - 30) Jefferis R, Lund J, Pound JD : IgG-Fc-mediated effector functions : molecular definition of interaction sites for effector ligands and the role of glycosylation. Immunol Rev 163 : 59-76, 1998
 - 31) Huber R, Deisenhofer J, Colman PM, et al : Crystallographic structure studies of an IgG molecule and an Fc fragment. Nature 264 : 415-420, 1976
 - 32) Mimura Y, Sonderrmann P, Ghirlando R, et al : Role of oligosaccharide residues of IgG1-Fc in Fc gamma RIIb binding. J Biol Chem 276 : 45539-45547, 2001
 - 33) Tao MH, Morrison SL : Studies of aglycosylated chimeric mouse-human IgG ; Role of carbohydrate in the structure and effector functions mediated by the human IgG constant region. J Immunol 143 : 2595-2601, 1989
 - 34) Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, et al : The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG 1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. J Biol Chem 278 : 3466-3473, 2003
 - 35) Yamane-Ohnuki N, Kinoshita S, Inoue-Urakubo M, et al : Establishment of FUT8 knockout Chinese hamster ovary cells ; an ideal host cell line for producing completely defucosylated antibodies with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. Biotechnol Bioeng 87 : 614-622, 2004
 - 36) Suzuki E, Niwa R, Shigehira S, et al : A non-fucosylated anti-HER2 antibody augments antibody-dependent cellular cytotoxicity of breast cancer patients. Proc Japanese Cancer Association 65 (Abstr.) : O-614, 2006
 - 37) Nahta R, Hung MC, Esteva FJ : The HER-2-targeting antibodies trastuzumab and pertuzumab synergistically inhibit the survival of breast cancer cells. Cancer Res 64 : 2343-2346, 2004

N
o
v
a

B
i
o
m
e
d
i
c
a
l

New Research on Angiogenesis Inhibitors

Contributors

Mohammed Ali Akhavan	Takanori Matsui
P. Athanasios	Mario Nakamura
Manal Chatila	Ewa Paleolog
Antonio P Ciardella	Nathan J. Rudometkin
Hala Gali-Muhtasib	Masakazu Toi
Gian Paolo Giuhari	Sho-ichi Yamagishi
C. Halzitheofilou	Takanori Yoshida
Seigo Kinuya	D. Zacharioulis
Katsumasa Kuroi	S. Zacharioulis

Elmer T. Skinard
Editor

NOVA

CONTENTS

Preface		vii
Chapter I	Anti-Angiogenic Strategies in Hepatocellular Carcinoma: Current Status <i>D. Zacharoulis, C. Hatzitheofilou, E. Athanasiou and S. Zacharoulis</i>	1
Chapter II	Is there a Role for Angiogenesis Inhibition in Rheumatoid Arthritis? <i>Mohammed Ali Akhavan and Ewa Paleolog</i>	23
Chapter III	Antiangiogenic Property of Metronomic Chemotherapy <i>Katsumasa Kuroi and Masakazu Toi</i>	55
Chapter IV	Combined Radioimmunotherapy and Antiangiogenic Therapy to Treat Cancer: Validation Studies in Animal Models <i>Seigo Kinuya</i>	77
Chapter V	Quinones as Antiangiogenic Agents <i>Manal Chatila and Hala Gali-Muhtasib</i>	99
Chapter VI	Bevacizumab (Avastin) in Neovascular Ocular Disease <i>Nathan J. Rudometkin, Gian Paolo Giuliari and Antonio P Ciardella</i>	115
Chapter VII	Angiogenesis Inhibitors and Diabetic Retinopathy <i>Sho-ichi Yamagishi, Kazuo Nakamura, Takanori Matsui, and Takafumi Yoshida</i>	135
Index		147

ANTIANGIOGENIC PROPERTY OF METRONOMIC CHEMOTHERAPY

Katsumasa Kuroi^{1,} and Masakazu Toi²*

¹Division of Surgery and Breast Oncology, Nyuwakai Oikawa Hospital, Fukuoka 810-0014, Japan;

²Division of Clinical Trial and Research, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center, Komagome Hospital, Tokyo 113-8677, Japan.

ABSTRACT

Standard chemotherapy regimens are usually designed to kill as many tumor cells as possible by treating patients with the maximum tolerated dose (MTD) of cytotoxic agents. These agents are administered in a pulsed manner with breaks between cycles to allow recovery of normal tissues, thus limiting the toxicity of these agents. This strategy has led to a profound increase in the survival of children and adults with certain types of cancer. However, for the majority of solid tumors, particularly those at an advanced stage or associated with metastatic disease, neither complete tumor eradication nor sustained regression is often achieved. Moreover, MTD-based regimens are often associated with unpleasant or serious adverse effects that compromise the quality of life of the patient. The MTD concept targets the tumor cells themselves, and does not take into account the importance of the organization of a tumor, which consists of tumor cells and stromal tissue including endothelial cells (ECs).

In contrast, recent evidence suggests that most chemotherapeutic agents are capable of inhibiting tumor angiogenesis by targeting tumor ECs, and that metronomic, frequent or continuous administration of the same agent at low doses (a tenth to a third of the

* Correspondence concerning this article should be addressed to:
Dr. Katsumasa Kuroi Division of Surgery and Breast Oncology, Nyuwakai Oikawa Hospital, 2-21-16 Hirao, Chuo-ku, Fukuoka 810-0014, Japan TEL: +81-92-522-5411; FAX: +81-92-522-6244.
Dr. Masakazu Toi Division of Clinical Trial and Research, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center, Komagome Hospital, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan. TEL: +81-3-3823-2101; FAX: +81-3-3824-1552.