

ハーセプチン

心障害

1. 症状
 - 主としてうつ血性心不全
 - 心不全：症状：呼吸困難、起座呼吸、咳増加等
 - 症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等
 - その他：心筋症、狭心、心膜炎、心臓液貯留、肺浮腫、心原性ショック等
2. 心機能検査
 - 検査方法*：心エコー（必須）
 - 検査時期の目安**：
 - ・投与前（必須）
 - ・投与開始後 通常：3ヶ月毎 無症候性心機能障害：8～8週毎
 - 心症状の発現状況・症状に応じて頻回に実施。
 - 患者の状態（心駆出率の変動を含む）を十分に観察する

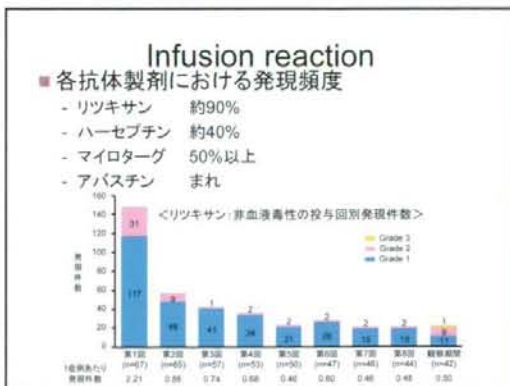
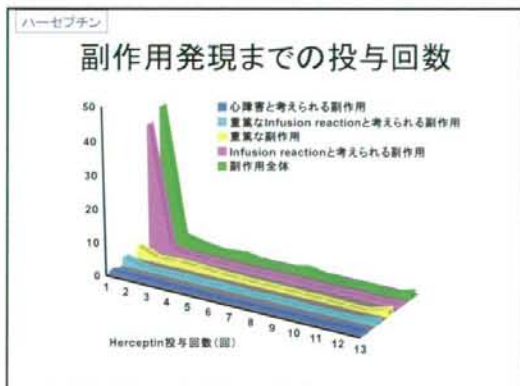
*本剤投与による心機能障害の発現機序の把握は、心電図では不十分であり、心エコー検査やMUGAスキャンによる「駆出率（EF：Ejection Fraction）」の測定が必要です。
**EU添付文書より

心毒性の予防と早期発見で最も重要なのは、心機能のモニタリングです。

治療開始前には、すべての症例で理学的所見、心電図、心エコーなどで心機能を評価します。高リスク患者に心毒性の発現頻度の高い抗がん剤を投与する場合には、定期的なモニタリングを行って早期発見に努めます。

表15 早期診断のための心機能モニタリング

- 胸部X線 → 心拡大、肺うっ血に注意
- 心電図 → QRSの低電位化、QTcの延長、ST-T変化に注意
- ホルター心電図 → ST-T変化に注意
- 心エコー → 左室駆出率(EF)の10%以上の低下または50%以下に低下した場合は、投与中止を検討
- Rianキオグラフィ
 - ・心プールシンチ、MIBG心筋シンチ
- バイオマーカー
 - ・BNP、トロポニンなど



Infusion reaction: リツキサン-1

投与に関連して投与中から開始後24時間以内に多く発現する副作用

※主な症状: 発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等

これらの症状は通常軽微～中等度
国内臨床第Ⅱ相試験で、初回投与時約90%の症例に発現

※重篤な症状: アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等
死亡例が報告されている
【低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、急性呼吸器肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺炎、吸促進症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等】

Infusion reaction: リツキサン-2

※注意を要する患者
- 血液中に大量の腫瘍細胞がある(25,000/ μ l以上)など腫瘍量の多い患者
- 痙攣を伴う患者
- 心機能、肺機能障害を有する患者

※観察項目
- 投与中はバイタルサインのモニタリングや自覚症状の観察を行う。
- 投与後も患者の状態を十分観察する。

※対処方法
<軽微～中等度の場合>
- 患者の状態を十分に観察し、必要に応じて対症療法を行う。
(解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)
- 注入速度を緩めるか、投与を中断することも考慮する。
<重篤な場合>
- 直ちに投与を中止し適切な処置を行う。
(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等)

腫瘍崩壊症候群: リツキサン

治療などにより腫瘍細胞の急速な崩壊が起こる結果、大量の核酸、リン酸、カリウムが細胞内より血中に放出され、致命的な電解質異常および尿酸やリン酸カルシウムの析出による重篤な腎不全が生じること。

※症状
- 腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高AI-P血症等
※注意を要する患者
- 血液中に大量の腫瘍細胞がある患者、脱水・腎機能障害のある患者
※発現時期
- 初回投与後12～24時間以内に多くあらわれる。
※予防
- 高尿酸血症治療剤(アロプリノール等)の投与
- 補液による尿量の確保
※対処方法
- 点滴中にあらわれた場合は直ちに投与を中止する。
- 適切な処置を行う。(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)
- 症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する。

リツキサン使用成績調査より



リツキサン使用成績調査 :副作用発現状況-1

◇ 副作用発現症例数および副作用分類別の発現症例数

副作用種類	発現症例数 (重篤)	発現頻度 (重篤例頻度)
全副作用	583 (186)	51.3% (18.4%)
血液毒性 (薬剤治療: 146例)	24 (5)	16.4% (3.4%)
血液毒性 (化学療法併用: 991例)	299 (133)	30.2% (13.4%)
臨床検査値異常	119 (2)	10.5% (0.2%)
非血液毒性	446 (63)	39.2% (5.5%)

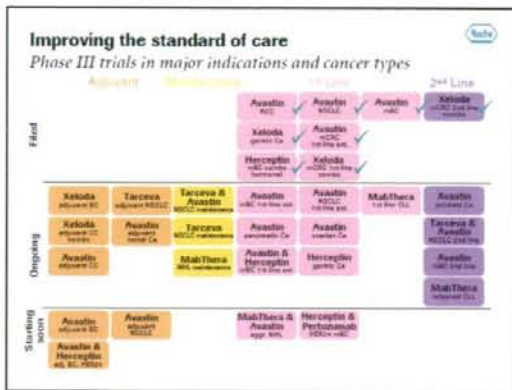
■ 重篤 ■ 非重篤

Bevacizumab/ Avastin



遺伝子組換えヒト抗VEGFモノクローナル抗体
(マウス抗ヒトVEGF抗体A4.6.1由来)

- 一般名: ベバシズマブ(遺伝子組換え)
- 分子量: 約149,000 Da
- 由来: 93% ヒトIgG1由来、7% マウス由来
- 構造: Fc領域214個の糖鎖2分子とA₂B₂糖鎖453個の重鎖2分子からなる糖タンパク質
- 標的: ヒトVEGF (VEGF-A) の全アイソフォームに結合し、VEGFの生物活性を中和
- 親和性: マウスA4.6.1抗体と同等のVEGF親和性
- 種特異性: 本抗VEGF抗体の結合は、ヒト、霊長類、ウサギのVEGFに限定される



アバステン: 標的VEGFIについて

- 脈管形成および血管新生において重要な役割を担っている有力な因子のひとつ

腫瘍における血管新生

- 胚形成や出生後早期の発育、骨格の成長、黄体形成の成熟・子宮の血管形成、創傷治癒に関わっている因子

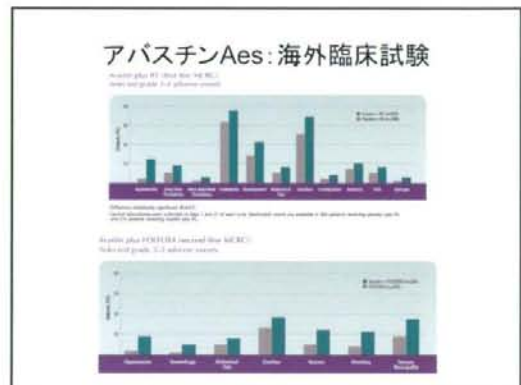
腫瘍特異的な血管新生阻害ではない

アバステン: 主な有害事象

海外調査研究(1,914例、41カ国)での結果

	Any AE or SAE N(%) (n=1,914)	CTC grade 3-5 or SAE N(%) (n=1,914)
高血圧	508(26.5)	88(4.6)*
たん白尿	168(8.8)†	13(0.7)*
出血	557(29.1)	50(2.6)
創傷治癒	67(3.5)	20(1.0)*
動脈血栓塞栓症	23(1.2)	22(1.1)
消化管穿孔	33(1.7)‡	33(1.7)

*No fatal events. †At baseline. ‡0.8% reported CTC grade 1/2 and 0.1% grade 3/4 proteinuria.
†One patient hospitalized for microperforation.
E. Van Cutsem, et al., ASCO-GI 2007, abstr 346, First BEAT Trial



- ### 動脈血栓塞栓症
- Angina: 狭心症
 - Myocardial infarction: 心筋梗塞
 - Transient ischemic attack: 過性虚血発作
 - Cerebral infarction: 脳梗塞
 - Peripheral embolus: 末梢塞栓

- ### 消化管穿孔GI perforation
- 全頻度Overall incidence in CRC 1.7%
 - 初発切除例Primary resected 1.6%
 - 初発Primary intact 2.6%
 - In MBC 0.4%
 - In NSCLC 0.8%
 - Time to perforation: 2.1 months
 - Unrelated to: PUD, ASA, NSAID, diverticulosis
 - Possibly related to: RT, p. carcinomatosis, abscess, GI obstruction or acute diverticulitis

出血: 頻度 grade 3-4

大腸がん 0.6% to 2.1%

NSCLC 3% to 15%

転移性乳癌 0.4% to 1.5%

アバスチン治療前にmajor surgeryを行ったmCRCでのWound healing/ bleeding

	IFL + placebo	IFL + bevacizumab
Major surgery 28-60 days prior to therapy	1/155	3/150

Scappattoni F, et al. J Surg Oncol 2005;91:173-80

Bevacizumab safety summary

	CRC	NSCLC	BC
1. HTN, proteinuria and epistaxis	X	X	X
2. GI perforation and wound healing	X		
3. ATE	X		
4. Bleeding	X	X	

腫瘍増殖過程から見たアバスチンの投与とその根拠

腫瘍の増殖・進展・転移

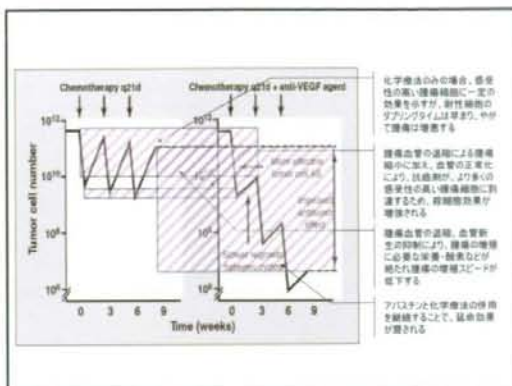
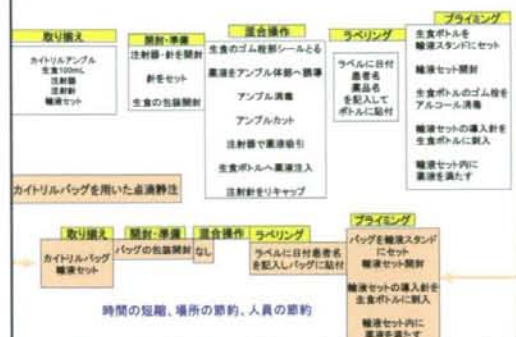
アバスチンの効能・効果: 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌



アバスチン投与時の原発巣の状態



点滴静脈注射剤の調整工程の比較



マイロターゲット：
肝SOSのマネージメント

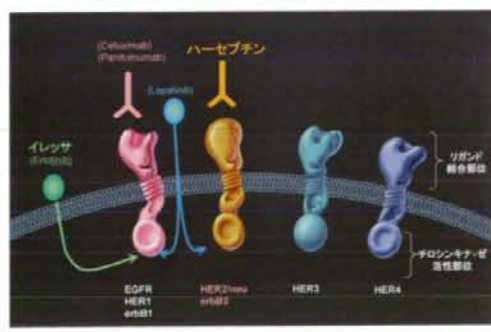
- Determining the cause of liver dysfunction
- Identifying the cause of jaundice
- Evaluation of painful hepatomegaly
- Evaluation of ascites
- Evaluation of elevations of serum GOT/GPT
- Evaluation of nonhepatic conditions that contribute to jaundice
- Liver biopsy and measurement of sinusoidal pressure

Medical care of patients with
SOS

- Maintain liver blood flow
- Minimize extravascular fluid accumulation
- Avoidance of further hepatic injury
- Prevention of bacterial translocation
- Prevention of viral and fungal infection

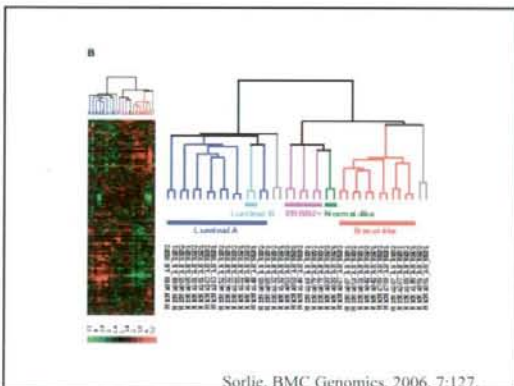
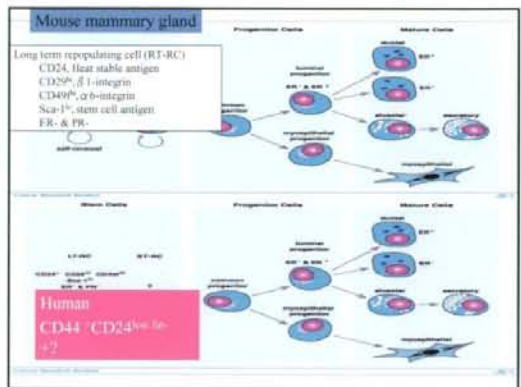
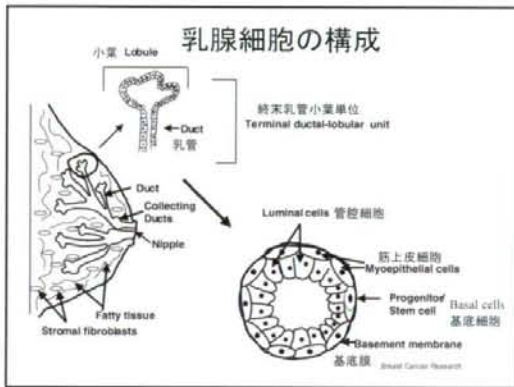
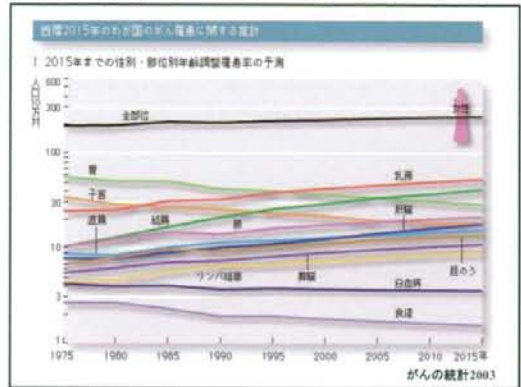
McDonald GB, Clinical Lymphoma 2(suppl1)S35-39, 2002

EGFR/HERファミリーと分子標的治療薬



乳癌の標準薬物療法

癌研究会有明病院
化学療法科・乳腺科・伊藤良則



Molecular classification

- Luminal subtype A, better prognosis
- ER(+), PgR(+), HER2(-), GATA3
- Luminal subtype B
- ER(+), PgR(+), HER2(+)
- HER2 positive, poor prognosis
- ER(-), PgR(-), HER2(+)
- Basal-like, poor prognosis
- ER(-), PgR(-), HER2(-), c-KIT(+), CK5/6(+), HER1(+), BRCA1(+), p53 mutation,

乳がんの治療

- 局所治療
 - 手術
 - 放射線
- 全身治療
 - 化学療法
 - ・抗がん剤
 - ・分子標的薬剤
 - ホルモン療法

乳癌に有効な薬剤

化学療法(抗癌剤)

- アンスラサイクリン
 - ・ ドキサルビシン(アドリアシン)
 - ・ エピドキシソン(ファルモキシソン)
- シクロホスファミド(エンドキサン)
- フルオロウラシル(5FU)
- タキサン
 - ・ パクリタキセル(タキソール)
 - ・ ドセタキセル(タキソテール)
- カベシタピン(ゼローダ)
- S-1 (TS-1)
- ビノレルビン(ナベルピン)
- イリノテカン(カンプト)
- マイトマイシン

分子標的治療

- トラスツズマブ(ハーセプチン)
- ラパチニブ(タイカブ)

ホルモン療法

- タモキシフェン(ゾルパデックス)
- アナストロゾール(アリミデックス)
- エキメスタン(アロマシン)
- レトロゾール(フェマール)
- IHHH アゴニスト
 - ・ ゴセレリン(ゾラデックス)
 - ・ リュープロレリン(リュエブリン)
- MDロキシアセチート(プログステロンAセチート、MPA(ヒスロンH))

骨転移治療

- バシドロン酸(アレディア)
- ソレドロン酸(ゾメタ)

化学療法によって期待される利益

術後化学療法	治癒率が向上する
術前化学療法	乳房温存率が向上する 抗癌剤感受性を知る
再発・転移乳癌	延命、症状緩和 QOLが向上する

術後AC→タキサン治療におけるトレードオフ

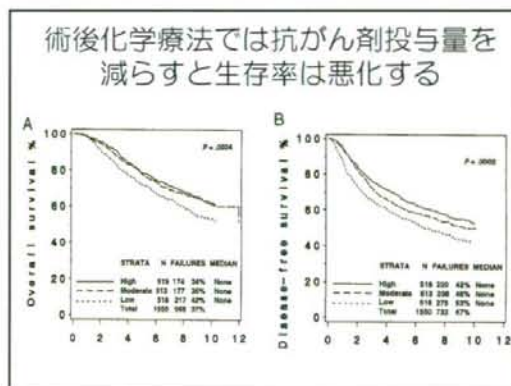
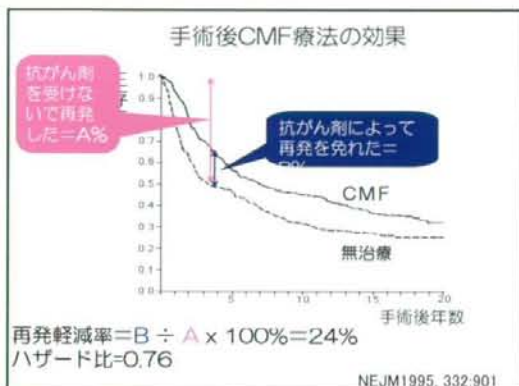
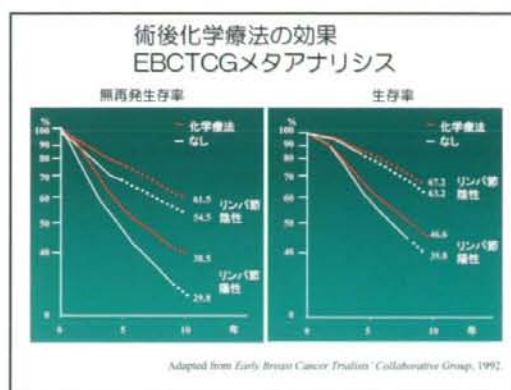


説明の基本

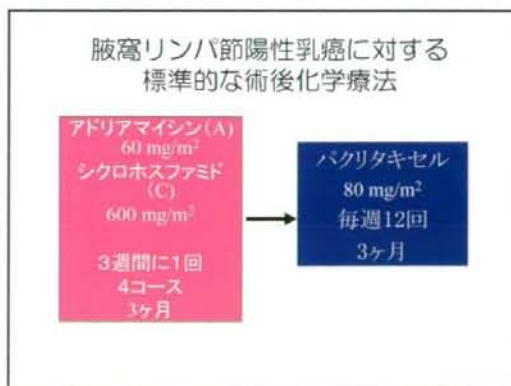
- 科学的にできるだけ根拠のある治療方法を **順位をつけて推奨**する
- 期待できる効果の **程度**を説明する
- 不利益な点(毒性、**治療時間**、**費用**など)も説明する

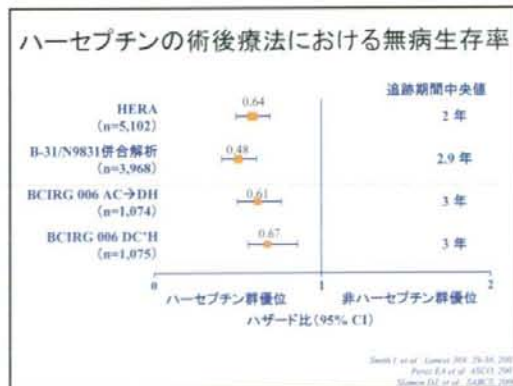
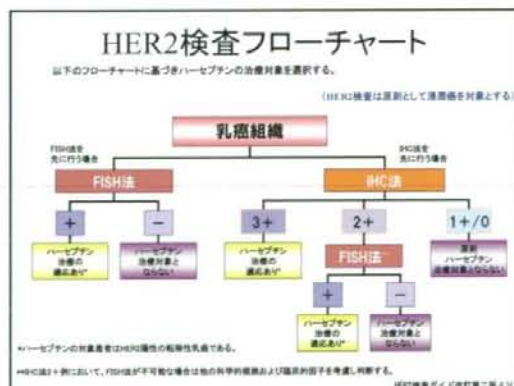
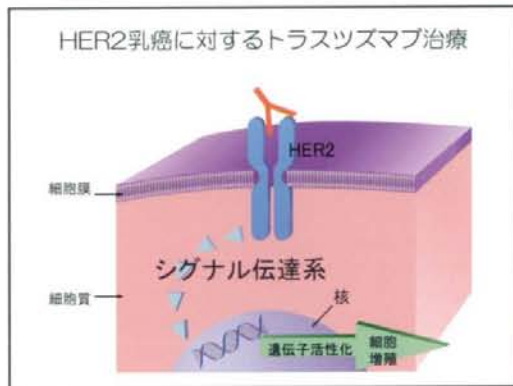
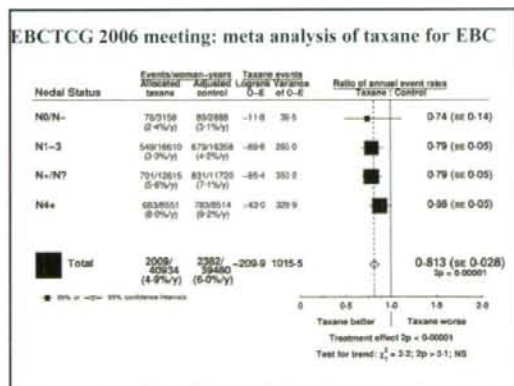
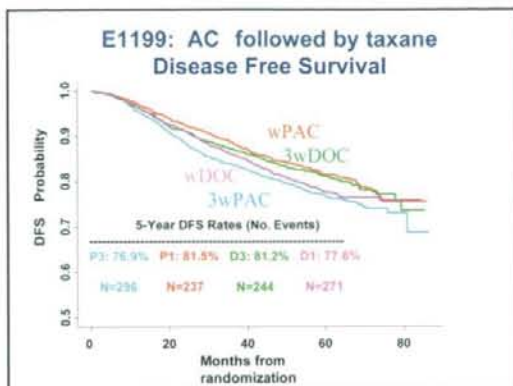
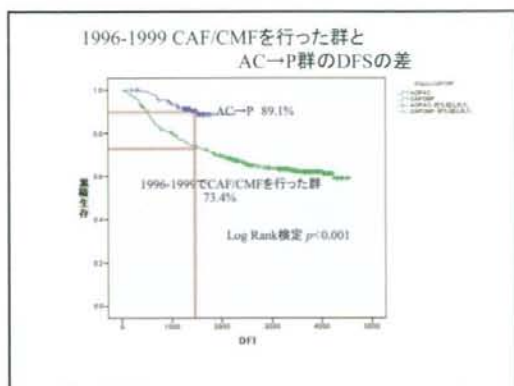


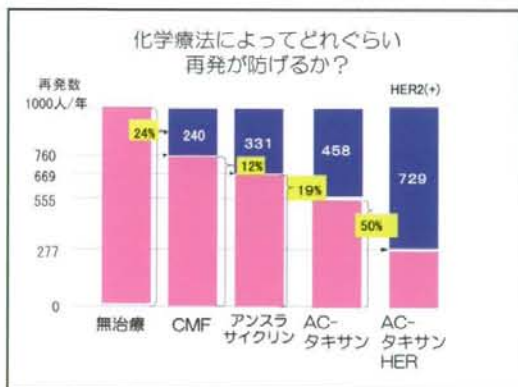
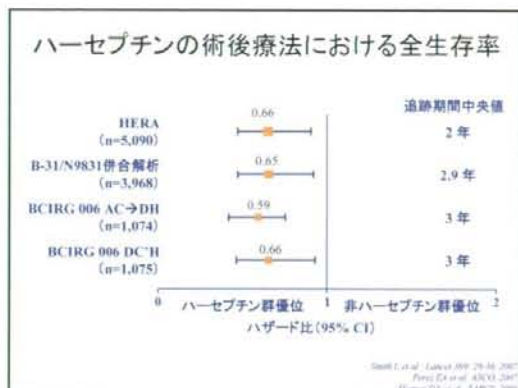
- 一般の方、患者さん、家族の皆様へ
- 平成20年3月10日改訂版



- ### 標準レジメン
- FAC/CAF
 - FEC/CEF
 - AC± → PAC
 - EC
 - TAC(DOC)+GCSF
 - A → CMF
 - E → CMF
 - AC × 4 → PAC × 4 2週毎+GSCF
 - A → PAC → C 2週毎+GSCF
 - FEC → DOC
 - DOC+CPM(TC)





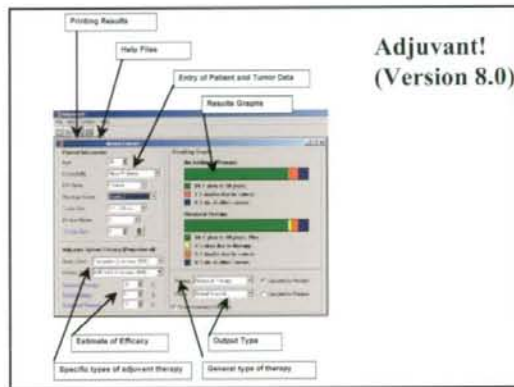
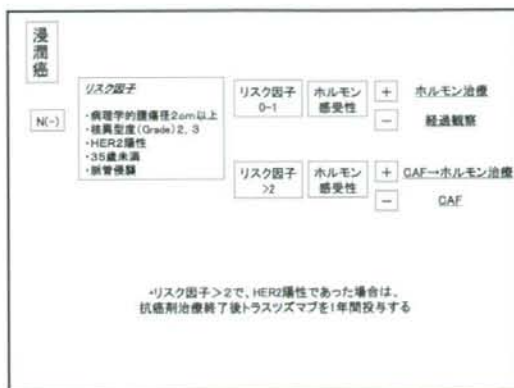
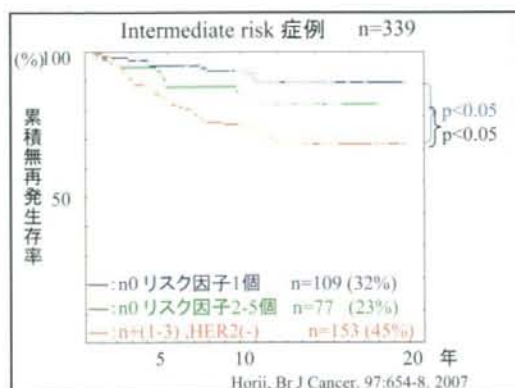


St Gallen 2007 リスク分類

低リスク
リンパ節陰性 かつ以下のすべてを満たす 浸潤腫瘍径(pT) 2cm以下、Grade 1、広汎な脈管浸潤なし、HER2陰性、ER and/or PgR発現あり、年齢 ≥ 35才
中間リスク
リンパ節陰性 かつ以下のすくなくともひとつを満たす 浸潤腫瘍径(pT) > 2cm、Grade 2-3、広汎な脈管浸潤あり、HER2陽性、ER、PgRともに発現なし、年齢 < 35才 リンパ節陽性(1-3個)かつER and/or PgR発現ありかつHER2陰性
高リスク
リンパ節陽性(1-3個)かつ以下のすくなくともひとつを満たす ER and/or PgR発現なし、HER2陽性 リンパ節陽性(4個)以上

治療方法の選択St Gallen 2007

	高度 内分泌反応性	不完全 内分泌反応	内分泌 非反応性
HER陰性	内分泌療法 高リスクには 化療追加を 考慮する	内分泌療法 中間、高リスクには 化療追加を考慮する	化学療法
HER陽性	内分泌療法 +トラスツズマブ +化学療法	内分泌療法 +トラスツズマブ +化学療法	トラスツズマブ +化学療法



Case Adjuvant! (Version 8.0)

・ 45才、Bt+SNB、n=0/3、pT=2.4cm、a2、NG 2、ER(+)、PgR(+)、HER2 1+、ly (-)

	10年無病生存	10年全生存
無治療	71.6%	81.4%
TAM+LH-RHa	+9.7%	+5.0%
CAF or FEC100	+12.3%	+7.0%
化療+内分泌	+17.7%	+10.0%

抗癌剤でどれくらいよくなるか？

- ・ あなたの乳癌は10年後までに30%の再発の危険性があります。
- ・ AC-タキシンの治療でその危険性が半分近く減ります。
- ・ 再発が15%くらいに減ります

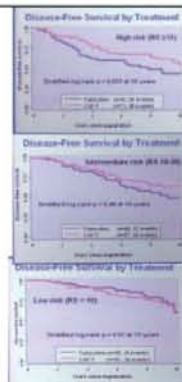
抗癌剤は治す目的

- 乳癌が一度再発すると治すのは困難です
- 抗癌剤治療によって再発しなくなった人は治っていきます。
- 抗癌剤をすることによって治る率が高くなります
- 吐き気、脱毛があっても一時的ですので、長い目でみれば抗癌剤治療をお勧めします

Oncotype DX assay Twenty-one gene panel



High Risk
RS>30



CAF+TAM
TAM

Int. Risk
RS 18-30

SWOG8814
SABCS 2007

Low Risk
RS<18

化学療法によって期待される利益

- | | |
|---------|---------------------------------------|
| 術後化学療法 | 治癒率が向上する |
| 術前化学療法 | 乳房温存率が向上する
抗癌剤感受性を知る
+ 治癒率が向上する |
| 再発・転移乳癌 | 延命、症状緩和
QOLが向上する |

術前化学療法

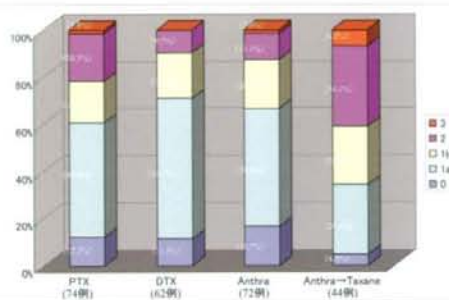
1. 術後化学療法に比較して生存率は劣らない
2. 術前化学療法によるprogression(PD)の率は5%以下である
3. T>2cm(T2以上、stage III以上)では術前化学療法を考慮してもよい
4. 乳房温存率は向上する
5. pCR症例は有意に生存が優れる
6. アンスラサイクリン、タキサン、(トラスツスマブ)を含む治療が主流となりつつある

術前化学療法の適応

- 腫瘍径3cm以上
- 腋窩リンパ節転移例
- 上記を含め術後化学療法の適応となる症例

乳房温存療法のガイドライン
厚生労働科学研究費 露斑 2005年3月

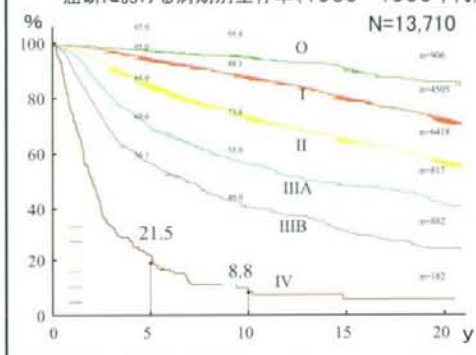
癌研の術前レジメンと組織学的効果



化学療法によって期待される利益

- 術後化学療法 治癒率が向上する
- 術前化学療法 乳房温存率が向上する
抗腫瘍感受性を知る
+治癒率が向上する
- 再発・転移乳癌 延命、症状緩和
QOLが向上する

癌研における病期別生存率(1960~1990年代)



再発・転移が見つかった方へ

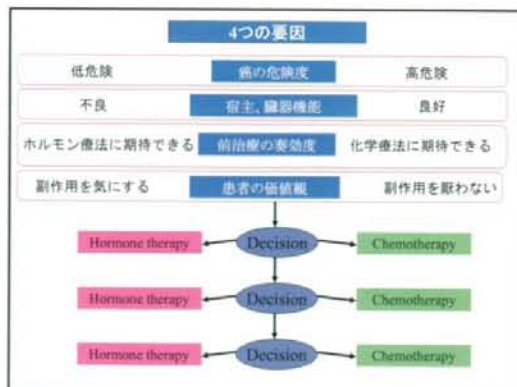
乳がんが肺や肝臓や骨など乳房から離れた場所へ転移・再発した場合には、残念ながら**完全に治すことは難しくなります。**
再発・転移をした場合は**薬物治療**などによって、**がんの進行を遅らせることが目標**となります。



Active agents as 3rd line in Japan
Anthracycline and taxane resistant MBC

薬剤	%RR
• Vinorelbine	20
• Capecitabine	20
• S-1	20
• Mitomycin+MTX	20
• Irinotecan	<5
• Gemcitabine	10-20

Hormone therapy	考慮すべき要因	Chemotherapy
ER陽性かつPR陽性 ホルモン感受性	ホルモンレセプター	ER陽性かつPR陰性 ホルモン抵抗性
陰性	HER2	陽性
リンパ節、皮膚、骨転移など	癌の部位	肝、肺転移など
少数、小さい 生命に危険がない	癌の程度	多数、大きい 生命に危険が迫っている
2年以上	予後(再発までの期間)	2年未満
高齢または体力がない	身体状況(PS, 臓器機能)	体力がある
ホルモン療法に期待できる	前治療の奏効度	化学療法に期待できる
副作用を気にする	患者の価値観	副作用を取らない



第2回転移乳癌コンセンサス会議 2008ベルリン EBCC6 Proposal

- 単剤順次投与が好ましい
- Should be preferred choice
(乳癌学会ガイドラインではグレードCだが推奨に近い)
- ただし、以下を除く
 - 急速な癌の進行
 - life threateningな臓器転移
 - 早急に癌・症状のコントロールが必要

HER2陽性転移乳癌に対する化学療法

- 第1選択 アンスラサイクリンを含む併用療法
(CAF, FAC, AG, FEC, GEF, EC)
または
パクリタキセル(タキソール)とトラスツズマブ(ハーセプチン)併用
ドセタキセル(タキソテール)とトラスツズマブ(ハーセプチン)併用
ビンレルビン(ナベルピン)・トラスツズマブ(ハーセプチン)併用
- 第2選択 マイトマイシン併用療法(MMG+MTX)^a
カペシタビン(ゼローダ)^a
S-1(TS-1)^a
イリノテカン(カンプト)^a

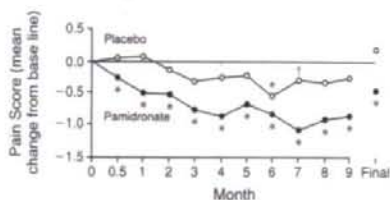
トラスツズマブ(ハーセプチン)併用を考慮しても良い

HER2陰性転移乳癌に対する化学療法

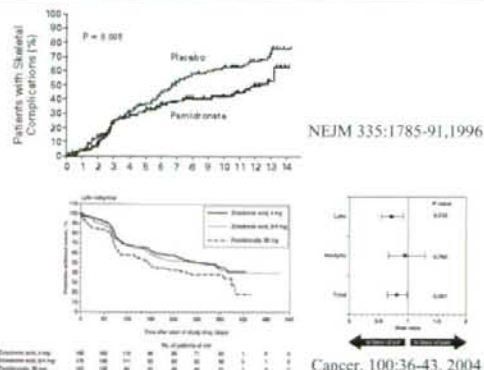
- 第1選択 アンスラサイクリンを含む併用療法
CAF, FAG, AC, FEC, CEF, EC
- 第2選択 パクリタキセル(タキソール)または
ドセタキセル(タキソテール)
- 第3選択 ビンレルビン(ナベルピン)
マイトマイシン併用療法(MMG+MTX)
カペシタビン(ゼローダ)
S-1(TS-1)
イリノテカン(カンプト)

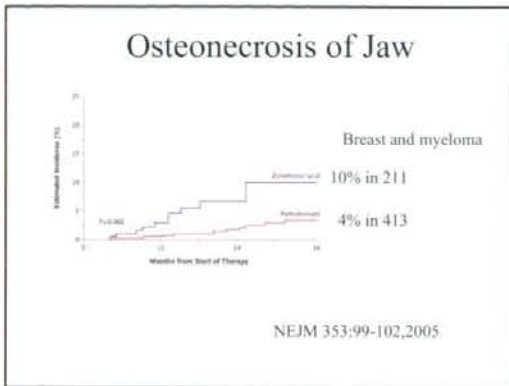
乳癌骨転移のBisphosphonateによる疼痛軽減

• Pamidronate: phase III



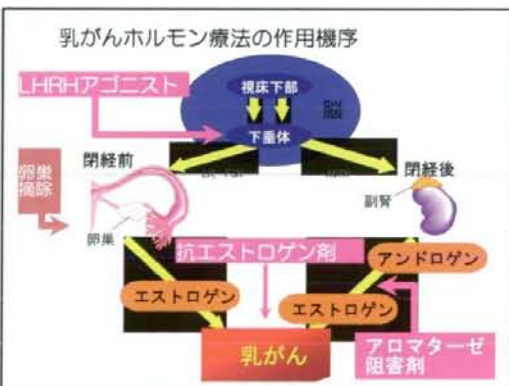
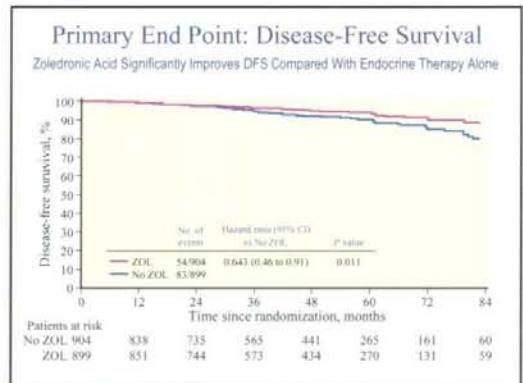
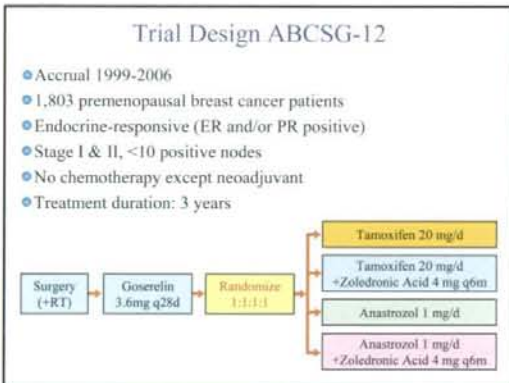
Hortobagyi et al. NEJM 1996





	歯感染または抜歯の既往
骨髄腫での顎骨壊死例	81%
乳癌での顎骨壊死例	69%
顎骨壊死を 起こさなかった例	33%

P<0.001
P=0.01



アロマターゼ阻害剤

	非ステロイド性	ステロイド性
第1世代	Aminoglutethimide	Testolactone
第2世代	Fadrozole	Formestane
第3世代	Anastrozole Letrozole	Exemestane

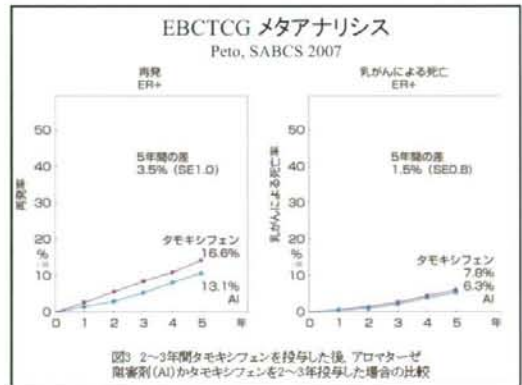
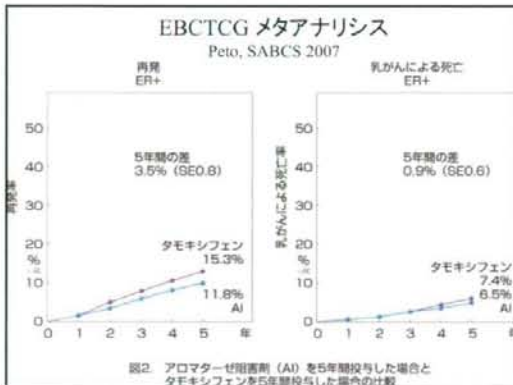
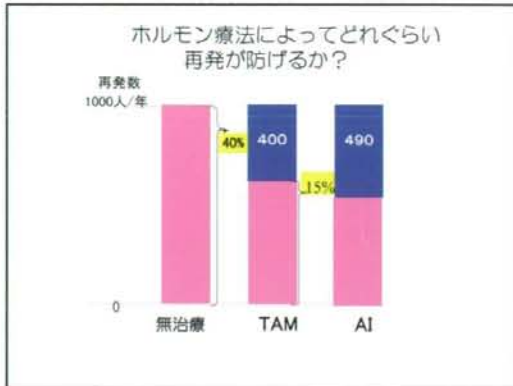


図2 アロマトラーゼ阻害剤 (AI) を5年間投与した場合とタモキシフェンを5年間投与した場合の比較

図3 2~3年間タモキシフェンを投与した後、アロマトラーゼ阻害剤 (AI) からタモキシフェンを2~3年投与した場合の比較

術後閉経後乳癌

- 1) AI upfront ANA, LET
- 2) TAM→AI switching
2-3年後 EXE, ANA
5年後 LET, EXE

術後閉経前乳癌

- 1) TAM+LHRHアナログ

ホルモン療法の副作用

- 更年期症状、ほてり、のぼせ、動悸、頭痛、関節痛、帯下、腔乾燥
- 血栓症、脳血管障害、冠動脈疾患、肺梗塞 (TAM, MPA)
- 子宮内膜癌 (TAM)
- 骨粗鬆症、骨折 (アロマトラーゼ阻害剤)

合併症からの選択

- TAM禁忌→AIを考慮する
血栓症、脳血管障害、子宮体癌、性器出血、膣分泌
- AI禁忌→TAMを考慮する
高度の骨粗鬆症、心血管障害

次の標準治療

転移乳癌に対するベパシズマブの効果： E2100

Miller NEJM. 357:2666, 2007

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

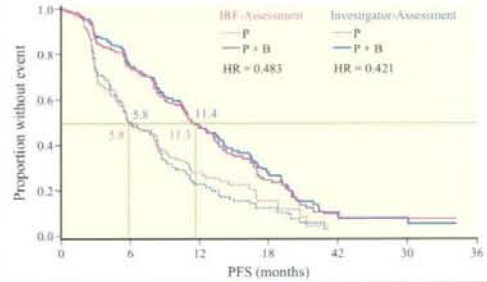
Paclitaxel + Bevacizumab

Paclitaxel

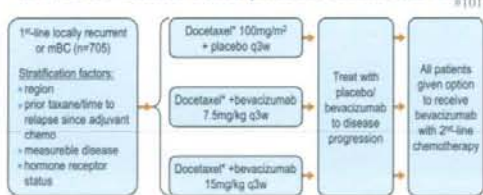
28-day cycle:
Paclitaxel 90 mg/m² D1, 8 and 15
Bevacizumab 10 mg/kg D1 and 15

Independent review of E2100 validates PFS improvement with the addition of bevacizumab to paclitaxel as initial chemotherapy for MBC

Comparison of IRF- and investigator-assessed PFS.



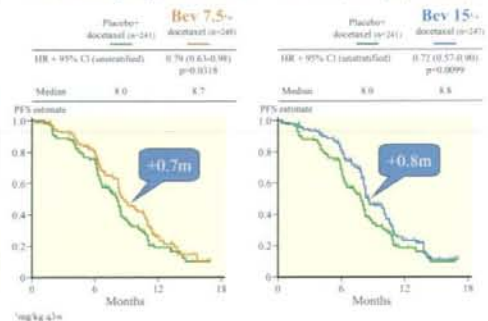
AVADO: double-blind, placebo-controlled trial



- Primary endpoint: progression-free survival
- Secondary endpoints: overall response rate, duration of response, time to treatment failure, overall survival, safety, quality of life

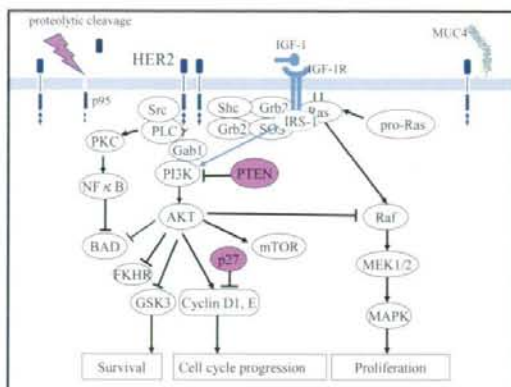
*Docetaxel was administered for a maximum of nine cycles, but earlier discontinuation was permitted

AVADO: progression-free survival (ITT population)

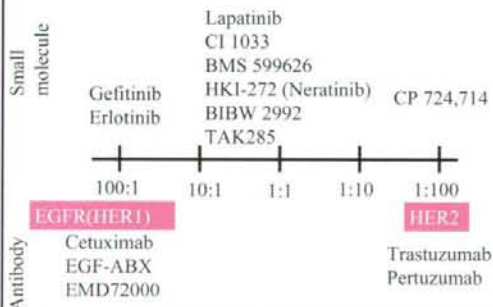


Bevacizumab Adjuvant Therapy in Triple Negative Breast Cancer (Beatrice)

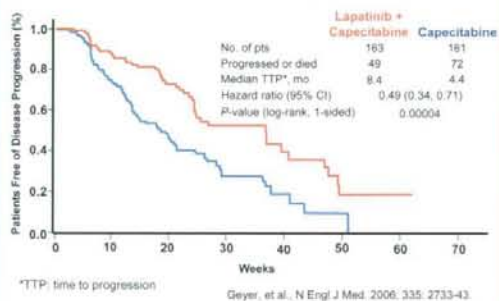
- n=2530 (n=70 in Japan)
- Chemotherapy ± bevacizumab (1Y)
 - Anthracycline containing regimen
 - Taxane



HER Family に対する分子標的治療



ラパチニブはカペシタビンとの併用により無進行期間を延長させる



早期乳癌に対するラパチニブ:ALTTO

Adjuvant lapatinib and/or trastuzumab optimization



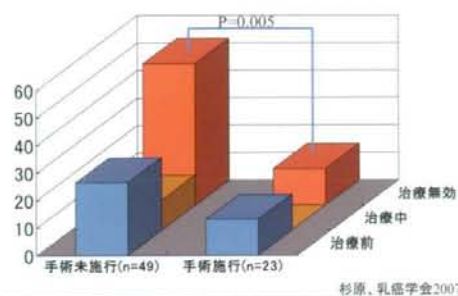
症例



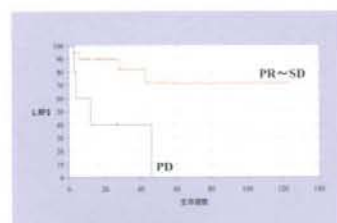
60歳女性、乳癌T4dN3M1bStageIV
 2001年5月1日初診、5月15日より抗癌剤開始
 CAF→wPAC+HER→MMC+MTX→
 Xeloda+HER→3wDOC+HER→XRT+HER
 上記抗癌剤にいずれもPD
 現病変:左乳房、皮膚、胸壁、リンパ節
 左乳房の消毒にて2日に一度来院にて緩和ケア
 病院入院持ち
 2004年11月死亡

手術は施行すべきであったか?

滲出・出血による要包交率

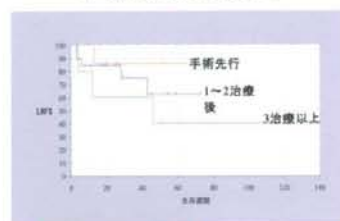


手術直前治療効果とLRFS



	N	S-
PR~SD	19	72.3
PD	5	0

手術時期とLRFS



	N	S-
手術先行	7	84.6
1~2治療後	19	60.5

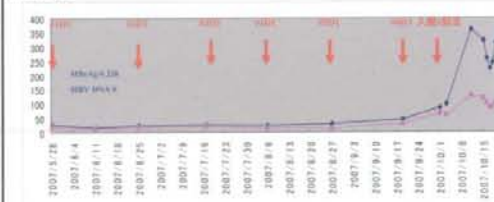
手術先行 vs 3治療以上
P=0.330

化学療法による B型肝炎の再燃、劇症化

68歳 女性
硬癌 (a3>a2) ly+ f+++ NG2
t=2.1×2.1cm n0/1
ER+ PgR+ HER2:2+ FISH陰性

CAF×6サイクル→ANA

HBe Ag陽性



AST -
ALT -