

化学療法開始時には必ず、
HBs抗体、HBc抗体を調べること

↓

抗体陽性の場合
HB-DNAを毎月測定

↓

DNA陽性化したらエンテカビル投
与

どういうときに抗癌剤を投与してよいか

- 3週毎投与のときは好中球 $1,500/\mu\text{L}$ 以上
- 毎週投与のときは好中球 $1,000/\mu\text{L}$ 以上
- 血液の回復のときは単球が増える
- GOT/GPTは200未満
- 有熱の感染がないこと
- PS 0-2

G-CSF使用のときの基本

- 抗癌剤と同日に投与するのは禁忌
- 白血球が増えすぎると
- 腰痛をうったえることがある
- 間質性肺炎を助長することがある

おさえるべきポイント

- 下痢+発熱性好中球減少は要注意
- 治療関連死につながる
- 感染源の間診が重要
- 肺感染症、腎盂炎、胆嚢炎、う歯、痔
- 発熱すると血小板は消費される

乳腺化学療法科 看護師電話対応

※発熱があるときの対応

出診患者は一律して、各担当リサーチアースへ電話をまわす
(乳腺化学療法科の担当医師へ電話をまわす)

【ポイント】

※38℃未満でも感染症状が疑われる場合は、内服するよう説明する。

※抗生剤（パナソ等）は内服し始めたら、解熱しても続けて3日間以内服するよう説明する。

家族より電話が来たら、正確な状態を把握するために本人に代わってもらおう。

3日以上の発熱が3日以上続いている場合は、当院もしくはかかりつけの医師に相談する。
(本人が寝られないくらい辛い場合は救急車を呼んでもらうよう説明する。)



◆いつから発熱があるのか

電話日より発熱がある場合は、抗生剤を3日間内服するよう説明。3日間内服して発熱がみられない場合は午前中に連絡をするよう説明する。

◆抗生剤は内服しているのか

内服していない場合は内服するよう説明。抗生剤（パナソ等）は内服し始めたら、解熱しても続けて3日間は内服するよう説明。

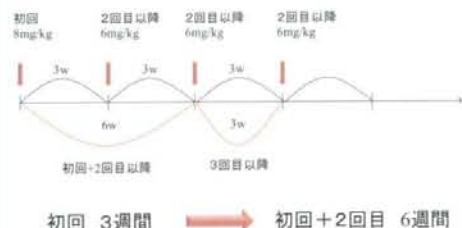
内服してもなおかつ38℃以上発熱が3日以上続く場合は、当院もしくはかかりつけの医師に相談するよう説明する。

◆痛み止め（鎮痛薬）の併用

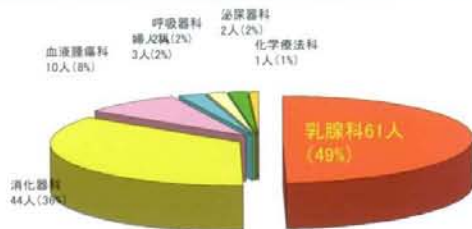
ボルタレン、ロキソニンなどの鎮痛解熱剤は熱をただ下げるだけなので抗生剤を併用するよう説明する。

※症状が改善しても3日間後に電話連絡するように説明する。
(内容はすべて電子カルテに残す)

レジメンの変更



外来化学療法での診療科別患者の割合



外来化学療法センター 外来化学療法における薬剤師の役割 田中佳子

対策は

- ・ チーム診療
- ・ 患者を4つに分類
- ・ レジデントによる外来予習

効率化、チームプレイ、教育



2008年 1/22

A screenshot of a medical information system interface. The main window displays a list of patients with columns for name, age, sex, and diagnosis. A green callout box is overlaid on the right side of the list, containing the following text:

- A 術後化療
- N 術前化療
- M 初診時遠隔転移あり

カルテに簡単に記載

【通病開始日】2007年03月15日
【ケース数】008

診療7案【70ケースノド】2007/03/23 19:27 乳腺科 西村三雄 医師

予習
M 右乳癌 肝 骨 N9-Cmeta05 2/3
ゾメタナベルピンと合わせて 適応に因する。
3月1日 N6S1#T00 ソメタキ6

診療7案【70ケースノド】2007/03/23 19:26 乳腺科 西村三雄 医師

M1症例で右局所、肝、骨に病変があり、ナベルピンとゾメタ点滴を施行している。
3月1日にナベルピンとゾメタ予定。

電子カルテは
チーム医療に極めて有用な
道具だ！

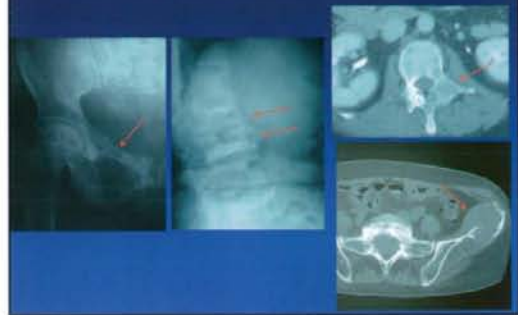
即座に確実な情報を共有できる

乳癌骨転移治療の最新知見



癌研有明病院 化学療法科
高橋 俊二

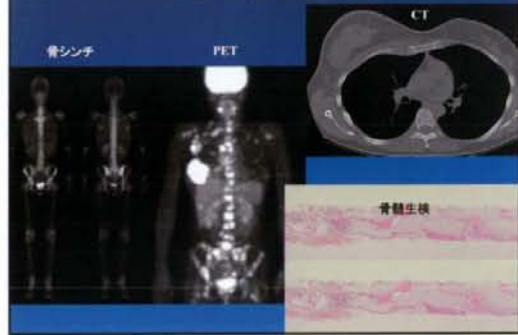
乳癌の溶骨性骨転移



乳癌の造骨性骨転移



乳癌の骨梁間転移



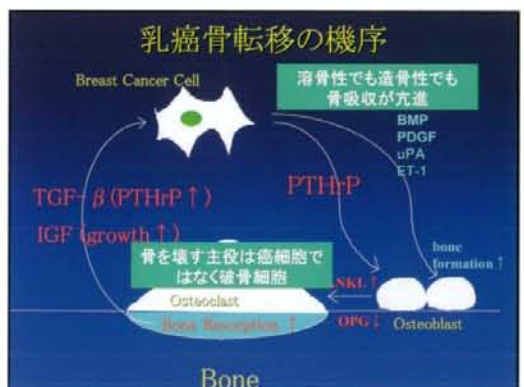
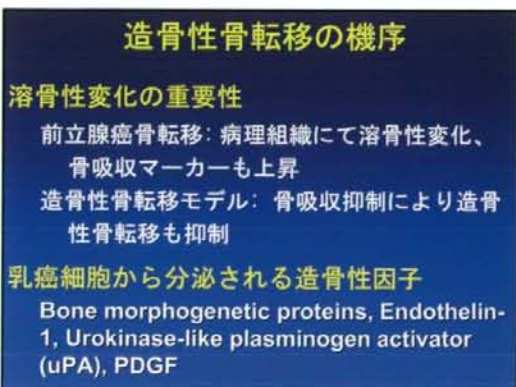
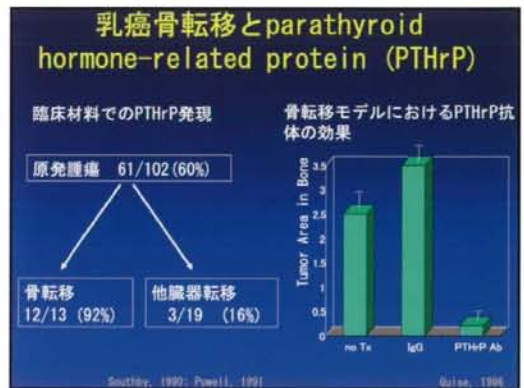
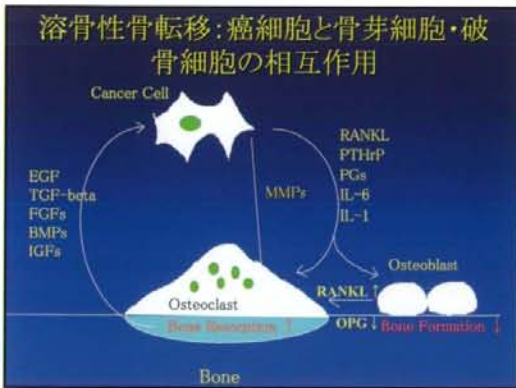
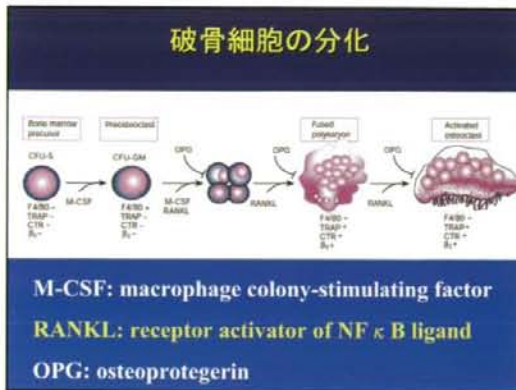
本日の内容

- 乳癌骨転移の機序
- 乳癌骨転移の治療:ビスフォスフォネートを中心に
- 乳癌治療に伴う骨密度減少とその治療

骨は作り変えられています

皮膚と同じように、骨も新陳代謝を繰り返しています。

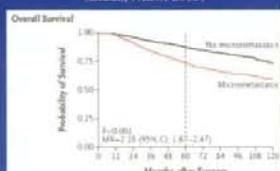




骨髄微小転移 (disseminated tumor cells, DTC)

- 早期癌でも高頻度に骨髄微小転移が存在
Breast 20-40%, prostate 20-30%, lung 40-60%, gastric 35-60%,
esophagus 30-40%, colorectal 20-30%, head and neck 20-30%
- Meta-analysis of 4703 breast ca pts: DTCは独立した予後不良因子
(Braun, NEJM 2005)

どのような状況でDTCが骨転移を形成するかは不明



骨髄微小転移 (disseminated tumor cells, DTC)

DTC はcancer stem cell の性格を持つ

(Balic, Clin Cancer Res 2006)

- CK19+, CD24-/44+, epiCAM+, MUC1-
- Response and secretion of FGF-2
- Correlation of DTC and relapse rate, long term persistence
- Low sensitivity for systemic chemotherapy

Adjuvant chemotherapy did not decrease DTC in BM
(Braun, JCO 2000)

→ molecular target therapy?

- Endocrine therapy?
- Trastuzumab?
- Bisphosphonate? (Diel, NEJM 1998)

乳癌骨転移の合併症

(徳研 N=256, FOLLOW-UP 1184 days)

骨痛	77.5%	
骨折	39.2%	骨合併症 (骨関連事象) (SRE)
神経麻痺	9.8%	
(高カルシウム血症)	40.9%	1-2/人・年
骨へのX線照射	60.6%	
骨の手術	1.2%	

→ 骨合併症をどうやってコントロールするか?

骨転移の治療

- 化学療法
- 内分泌療法
- 放射線療法
- 外科療法
- 骨特異的治療
- Bisphosphonates**
- RANKL Ab
- PTHrP Ab
- Radioisotope (⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm-EHDP)

骨転移の治療:放射線照射による疼痛管理

70-80%で疼痛改善

疼痛改善は癌種、照射dose、照射スケジュールとあまり相関しない

——腫瘍細胞抑制によるのではない?

- 破骨細胞の抑制?
- 骨芽細胞機能の抑制?
- 疼痛受容体の抑制?

骨転移の治療:放射線照射

単回照射 8 Gy vs 分割照射 24Gy (Netherlands)
same OS and same QOL-adjusted OS
cost: \$2438 vs \$3311

van der Haaf, JNCI 2003

単回照射 8 Gy vs 分割照射30Gy (RTOG)
grade 2-4 acute toxicity: 10% vs 17%
CR, PR: 15%, 50% vs 18%, 48%
Subsequent fracture: 5% vs 4%

Hartsel, JNCI 2005

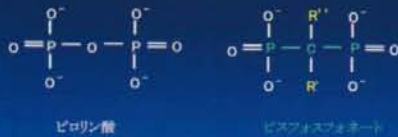
骨転移に対する手術:目的

- QOL (Quality of Life)の改善
 - 疼痛改善、支持性、運動機能の維持
 - 四肢:骨折または骨折リスク大(Mirels scoring system, etc.)
 - 椎体:脊髄圧迫、保存的治療無効時
- 局所の腫瘍を制御→QOL維持, 生存期間延長に貢献?

骨転移治療のフローチャート(手術を中心に)

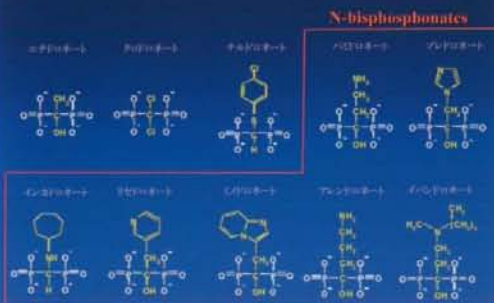


Bisphosphonates

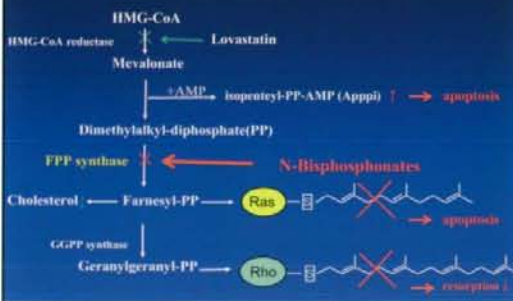


P-C-P: Bone Hook, binding to hydroxyapatite
 R'' : determines potency
 細胞膜を通過しにくい→経口吸収少ない、細胞内に入りにくい
 骨へ特異的に吸着(260%)→骨吸収により破骨細胞内へ

ビスフォスフォネートの構造



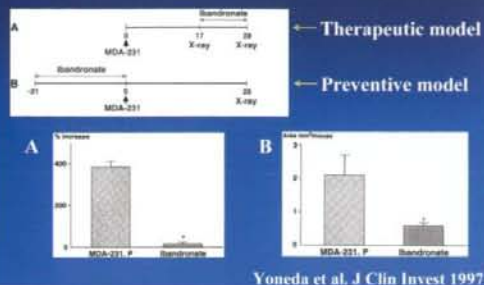
N-bisphosphonatesの分子作用機序 (Mevalonate pathway)



骨転移におけるビスフォスフォネートの作用機序



ビスフォスフォネートによる治療： マウスでの骨転移抑制



ビスフォスフォネートによる治療： 腫瘍細胞への直接効果？

In vitro:

増殖抑制 (cytostatic)

In vivo(骨以外)で有効かは不明

他の抗腫瘍剤の効果促進 (cytotoxics, antiestrogens, molecular targeted drugs)

接着・浸潤抑制 (anti-metastatic)

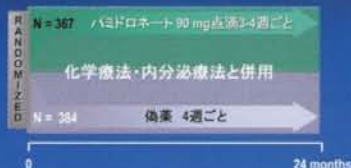
血管新生抑制 (anti-angiogenic)

免疫機能促進 (γ δ T cell stimulation)

乳癌骨転移患者における パミドロネートと偽薬の比較

対象: 溶骨性骨病変(≥ 1 cm)のある乳癌患者

PS 0-3, sCr ≤ 2.5 mg/dl, cCa ≤ 12.0 mg/dl



乳癌骨転移患者でのパミドロネートの治療

APD study (Aredia breast cancer study group)

ホルモン併用 (#18)372例, 化学療法併用 (#19)382例

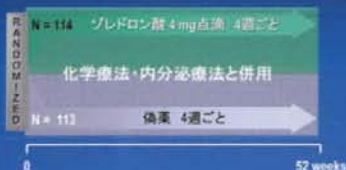
	Control	APD 90mg/4w
骨合併症を起こした症例(24M):	65%	46%**
骨合併症頻度(24M):	3.7	2.4**
Time to first SRE:	7M	12.7M**
24M pain score changes:	1.14	-0.07*
Overall survival:	17.8M	19.8 M
50歳以下のOS:	15.7M	24.6M*

Lipton, Cancer 2000

乳癌骨転移患者における ゾレドロン酸と偽薬の比較

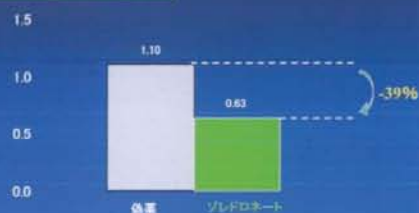
対象: 溶骨性骨病変のある乳癌患者

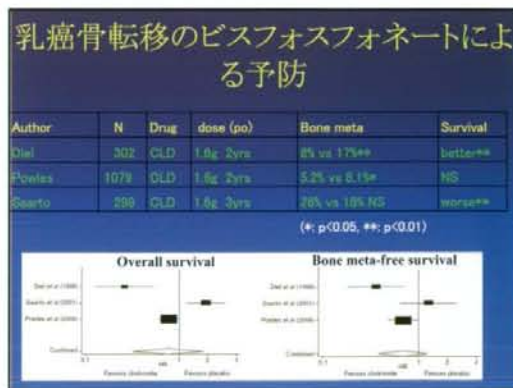
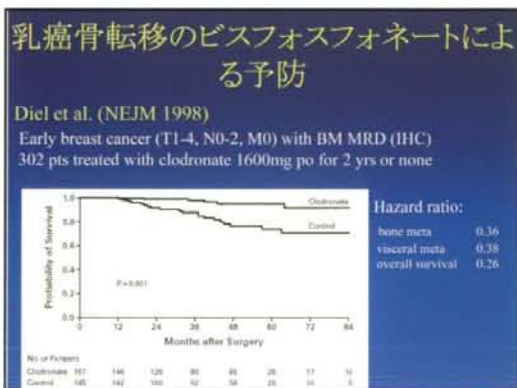
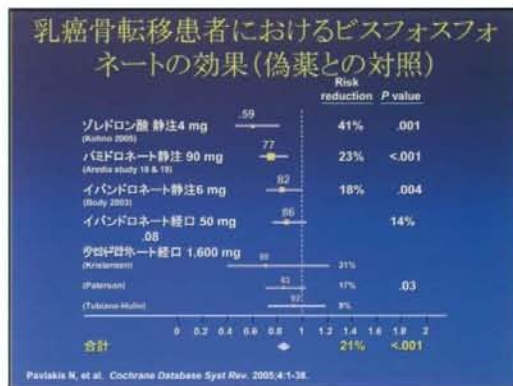
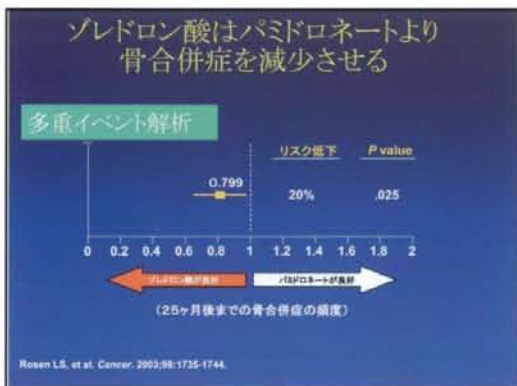
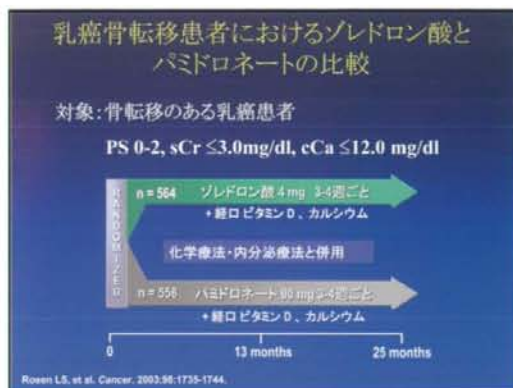
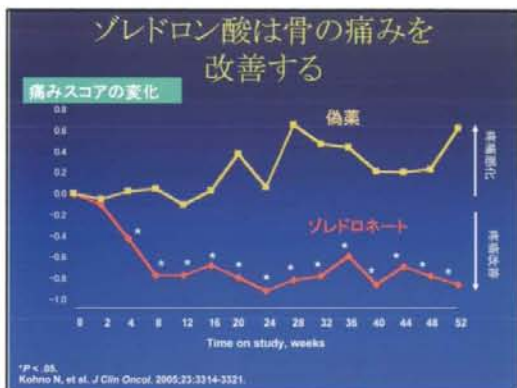
PS 0-2, sCr ≤ 2.0 mg/dl, cCa $\geq 8.0, \leq 11.5$ mg/dl



ゾレドロン酸は骨合併症の頻度を約4割減らす

骨合併症の頻度(人・年)





ABC SG-12 Trial Design

- Accrual 1999-2006
- 1,803 premenopausal breast cancer patients
- Endocrine-responsive (ER and/or PR positive)
- Stage I&II, <10 positive nodes
- No chemotherapy except neoadjuvant
- Treatment duration: 3 years

Grant M. ASCO 2008 # LBA4

Primary End Point : Disease-Free Survival Zoledronic Acid Significantly Improves DFS

Group	No. of events / n at risk	Hazard ratio (95% CI)	P value
ZOL	54 / 899	0.643 (0.46, 0.91)	0.01
No ZOL	83 / 904		

Median follow-up: 70 months
 DFS = Disease-free survival; CI = Confidence interval; ZOL = Zoledronic acid
 Grant M. ASCO 2008 # LBA4

First DFS Events (ITT Population)

No ZOL vs ZOL

Event Type	No ZOL (n=904)	ZOL (n=904)
Death without prior recurrence	~10	~10
Secondary malignancy	~10	~10
Contralateral breast cancer	~10	~10
Distant recurrence	~45	~35
Locoregional recurrence	~20	~15

Grant M. ASCO 2008 # LBA4

乳癌骨髄微小転移の ビスフォスフォネートによる抑制

Rack et al. (SABCS 07)
 BM MRD (IHC)
 →31 pts were treated with zometa 4mg/m x6, 141 pts none

Lin et al. (SABCS 07)
 BM MRD (FCM)
 →32 pts were treated with zometa 4mg/m x12

zometa control

25.4 cells/ml 8.0 cells/ml

乳癌骨転移のビスフォスフォネートによる予防:Ongoing trials

- NSABP B34 4200 pts with stage I, II breast cancer (with or without chemo/endocrine)
 Clodronate 1600mg/day po 3yr vs. placebo
- AZURE 3300 pts with early breast cancer
 Zoledronic acid 4mg div per 3-4w for 6M, per 3M for 2 yrs, per 6M for 2 yrs vs. Placebo
- SWOG S0307 6000 pts with stage I-III breast cancer
 Zoledronic acid vs Clodronate po vs Ibandronate po

ASCO Guideline on the Use of Bisphosphonates in Breast Cancer

対象患者: 骨X-Pにて溶骨性変化、または CT or MRI での骨破壊のある患者

薬剤: pamidronate 90mg 2-4h/3-4w または zoledronic acid 4mg 15min/3-4wの点滴、標準治療との併用

いつまで: 患者の全身状態が悪化するまで

骨転移予防: 使用は推奨されない

J Clin Oncol 2000, 2003

静注ビスフォスフォネートの副作用

急性期反応: 数%, 1,2日目のみ (特に 第1回点滴で)

微熱、頭痛、食欲低下、脱力、骨痛の一時的悪化

低カルシウム血症: 臨床的に問題になることは少ない

前立腺癌では時に著明低下→ビタミンD、カルシウム併用

腎障害: 偽薬との比較で増加なし

用量・速度による

顎骨壊死(Osteonecrosis of Jaw, ONJ): 長期使用で問題

ビスフォスフォネートの副作用: 顎骨壊死 (osteonecrosis of jaw, ONJ)



- ・歯肉の痛み、腫脹、感染、膿漏→上顎・下顎骨の露出
- ・多くは以前の抜歯部位に出現

Working diagnosis of ONJ:

- ・適切な評価、治療後6週以上治癒しない
- ・顎骨転移、放射線骨壊死がない

ONJ: 頻度

STUDY	Study type	Pls treated w BP, n	Pls w Suspect or Proven ONJ, n	Frequency (%)
Hoff et al MDACC ASCO 2006	Chart review	4,019	34	.8%
Durie et al	Web-based survey	1,203	152	12.6%
Pozzi et al Italian Multicenter study	Chart review	888	16	1.8%
Badros et al	Chart review/observational	340	11	3.2%
Tosi et al Analysis of Bologna 2002 trial	Retrospective review of trial database	250	6	2.7%
Dimopoulos et al	Chart review	202	15	7.4%
Cafo et al	Chart review	118	14	11.9%

ONJ: 頻度、危険因子

MD Andersonがんセンター retrospective survey

1996-2004 4025例カルテ→31例除外, 3994 pts
頻度: 確定29, 疑い7 (0.8%)

乳癌16/1338 (1.2%), 骨髄腫 2.4%

ビスフォスフォネート暴露期間、量:

5.8yrs, pamidronate 1800mg, zoledronate 60mg

リスク因子: ER(+) 15.5, 抜歯 156.4, pamidronate to zoledronate 17.26, Z only 5.58

経過: 1例で治癒, 他は顎骨露出不変 (症状はコントロールされる)

ASCO 2006

ONJ: 対策

予防:

歯科、口腔外科との緊密な連携

口腔衛生、BP治療前に歯科治療を

BP治療中は観血的歯科治療を避ける

治療:

さらなる骨損傷を避ける

抗生物質は有効なことあり

BP中止による改善は認められていない

ASCO Expert Panel Recommendations, 2004

Bisphosphonates in Breast Cancer: Further Questions

・造骨性骨転移には有効か?

・治療の適応、タイミング

・特にBisphosphonates使用のメリットがある患者を予測できるか?

・腫瘍量が少ない症例の適応は?

・Bisphosphonates使用中にSkeletal eventsが起きたときには継続すべきか?

・骨転移のコントロールが良好な場合継続すべきか?

・New drugs other than Bisphosphonates?

ビスフォスフォネートは造骨性骨転移にも有効か？→ 前立腺癌骨転移患者においてゾレドロン酸が有効

骨合併症のない患者の比率



Seal F, et al. J Natl Cancer Inst. 2004;96:879-882.

ビスフォスフォネートが有効な患者を予測できないか？ — 骨合併症のリスク因子

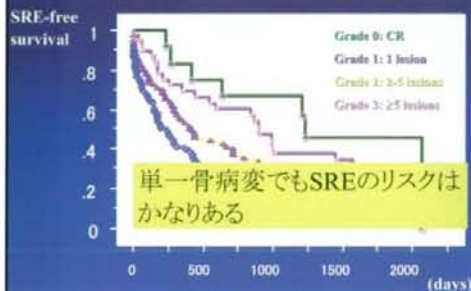
骨のみの転移患者: risk factor of RT for pain / cord compression

Plunket, Eur J Cancer 2000

骨転移の進行度(骨シンチ)

骨代謝マーカー

乳癌骨転移患者における骨シンチ進行度と骨合併症の発生



骨代謝マーカー

骨吸収マーカー: 殆どtype I collagen 分解産物

urine free/total deoxypyridinoline (DPD), pyridinoline (PD)

urine/serum C-telopeptides of type I collagen (CTX)

N-telopeptides of type I collagen (NTx)

serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP)

tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)

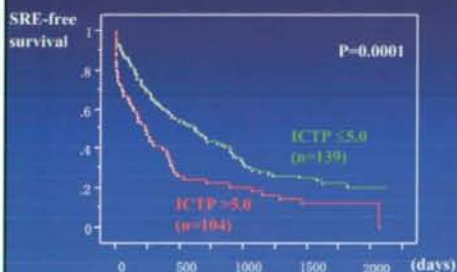
骨形成マーカー: 骨芽細胞の分化に伴う分泌物

serum procollagen type I C-terminal propeptide (PICP)

bone-specific alkaline phosphatase (BAP)

osteocalcin (OC)

乳癌骨転移患者におけるbase-line ICTP値と骨合併症の発生

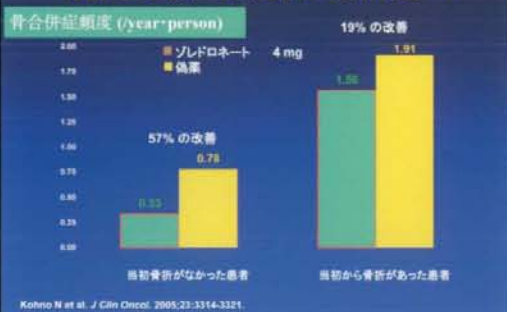


骨腫瘍量が少ないときのビスフォスフォネートの適応は？

•骨転移のstaging別のビスフォスフォネート効果のデータはない

•症状が無いときにビスフォスフォネートを開始した方が効果は高い

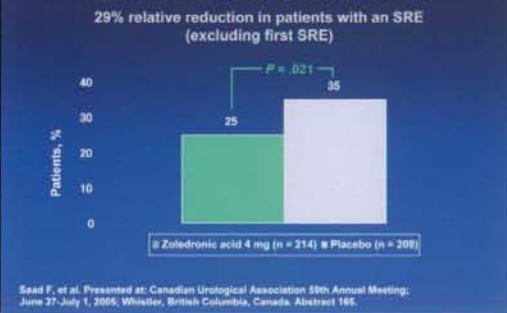
乳癌骨転移に対するゾレドロン酸の効果は骨合併症のなかった症例の方が大きい



ビスフォスフォネート使用中に骨合併症が起きたときには継続すべきか？

- ビスフォスフォネート使用中にeventが起きた後、継続投与の有効性prospectiveに検討したstudyはない
- すでにskeletal eventsを起こしている患者へのビスフォスフォネート投与は有効

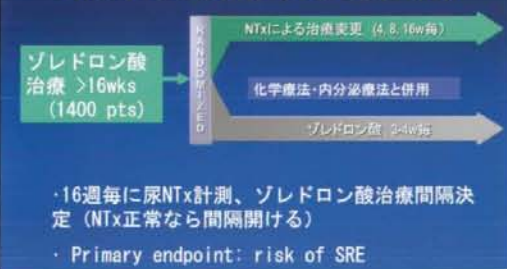
前立腺癌骨転移患者においてゾレドロン酸はSecond SREを有意に減少させる



骨転移がコントロールされているときにビスフォスフォネート治療は継続すべきか？

- 骨がPR・コントロールされている時に治療を継続vs休止の比較試験のデータはない
- 化学療法 of 継続vs休止については継続した方が生存期間が伸びる
- 骨代謝マーカーが低下しているときは骨合併症のリスクは低くなる

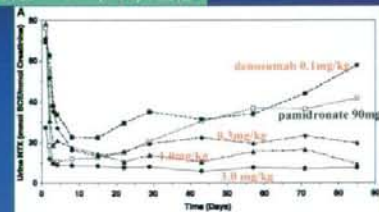
骨代謝マーカーによるビスフォスフォネート治療の変更: BISMARCK study (PI: Coleman)



乳癌骨転移に対する denosumab/AMG162 (RANKL Ab)

- Humanized monoclonal Ab to RANKL, IgG2
- Phase I, single dose, 3M follow-up

骨吸収マーカー(NTx)の変化



Randomized phase II study of Denosumab vs BP in pts previously not treated with BPs



Bisphosphonatesより有効?

→ Global phase III study is ongoing

- Denosumab 100mg Q1W	43	5	12%
- Denosumab 100mg Q1W	42	3	7%
- Denosumab 100mg Q1W	43	3	7%
Total Denosumab	212	20	9%

ASCO 2006, #512

RANKL/RANKはリンパ系分化に重要

RANKL/RANK knockout mouse:

骨大理石症(破骨細胞欠除)

リンパ節欠除、脾臓でのB細胞減少

胸腺、バリエル板は正常



mesenteric LN in wild(a) and RANKL KO (b) mice

Kang, Nature 1999; Dongil, Genes & Development 1999

→ Adultでは?

ビスフォスフォネート以外の骨特異的薬物治療の可能性:動物実験レベル

- PTHrP 発現阻害剤
- TGF- β receptor阻害剤
- COX2阻害剤
- Src 阻害剤
- Cathepsin K阻害剤
- Integrin阻害剤(αV , $\beta 3$, others)

SRC阻害剤



SRC

→ 高浸潤能・運動能 (EMT)

VEGF高発現

破骨細胞機能に必須

開発中のSRC阻害剤:

dasatinib

AZD-0530

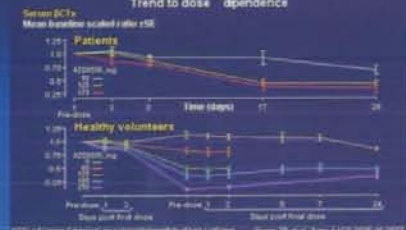
SKI-606

In vitro: SRC阻害剤はbasal cell type breast cancerに有効

Src 阻害剤による骨吸収抑制

AZD0530 caused a significant decrease in markers of osteoclastic bone resorption

Trend to dose dependence



Taberner, ASCO 2007

Strontium-89による骨痛の治療

^{89}Sr : 生体内でカルシウムと同じ動態→骨基質に沈着

50%が骨に集中、尿排泄

半減期 50.5d、 β energy 1.46MeV, max range 7mm

鎮痛効果

CR 32%, RR 76%

鎮痛期間: start 4-28d, duration ~15m

鎮痛剤の減量: 71-81%

血液毒性

白血球減少 12-80%, 血小板減少 29-80%

Finlay, Lancet Oncol, 2005

ゾレドロン酸とStrontium-89併用による骨痛の治療

Retrospective study

⁸⁹Sr+Zometa:25pts, ⁸⁹Sr:13pts, Zometa:11pts

Pain relief

	very good	noticeable	none
Sr+Z	17	7	1
Z	2	9	2
Sr	1	7	3

Storto, Bone 2006

Strontium-89による前立腺癌骨転移の治療

内分泌療法耐性の前立腺癌骨転移患者

→ induction chemotherapy, >50% decrease of PSA

→ randomized to ADR with or without Sr-89

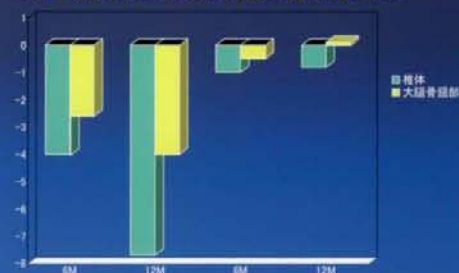
	Median TTP(m)	Median OS(m)
ADR alone (n=36)	7.0	13.9
ADR + Sr-89 (n=36)	16.8	27.7

(Tu, Lancet 2001)

本日の内容

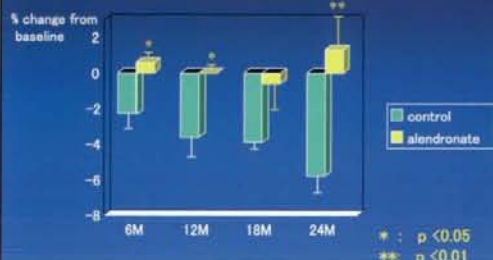
- 乳癌骨転移の機序
- 乳癌骨転移の治療:ビスフォスフォネートを中心に
- 乳癌治療に伴う骨密度減少 (cancer treatment-induced bone loss)とその治療

化学療法による閉経と骨密度低下

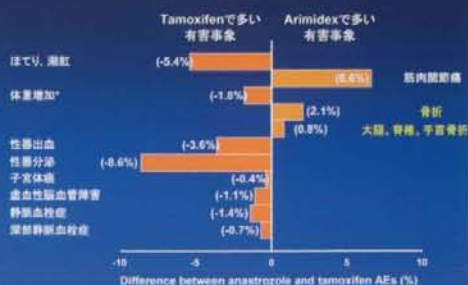


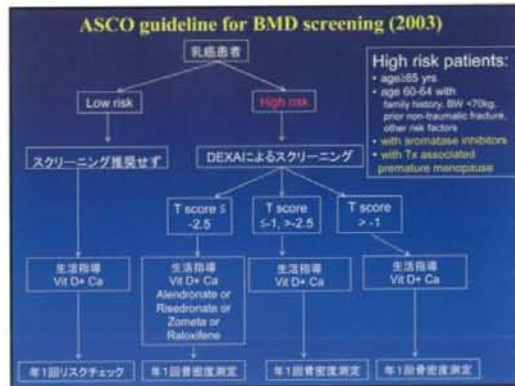
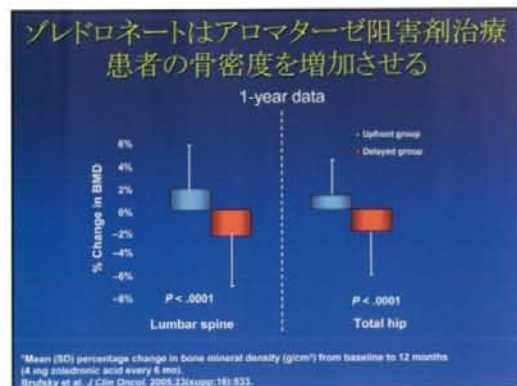
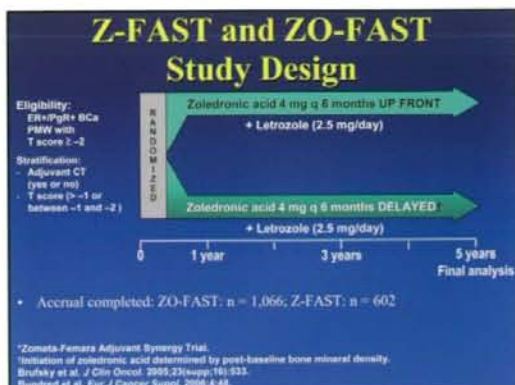
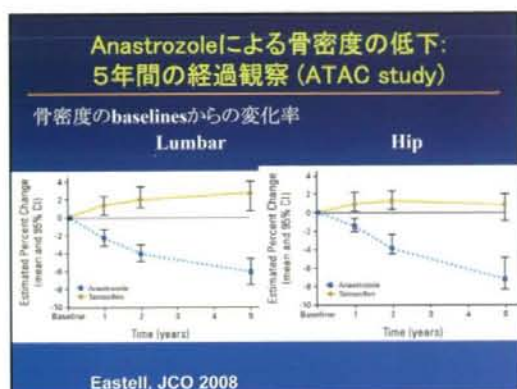
Shapiro, JCO 2001

経口alendronateによる早期閉経に伴う骨密度低下の予防(腰椎)



ATAC Study (Arimidex vs Tamoxifen): 有害事象の違い



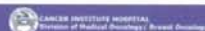


- ### まとめ
- 乳癌骨転移の機序
破骨細胞、骨芽細胞、癌細胞の相互作用が重要
 - 乳癌骨転移の薬物治療
ビスフォスフォネートを超える治療は現在はない、**new drugs in development**
 - 乳癌治療に伴う骨密度減少とその治療
骨密度経過観察必要、BP(oral, iv)が有効

42 転移・再発乳癌に対する vinorelbine 単剤と vinorelbine/trastuzumab 併用療法

転移・再発乳癌に対する vinorelbine 単剤と vinorelbine/trastuzumab 併用療法

癌研有明病院化学療法科
徳留なほみ



ナベルピン(vinorelbine)について

1979年にフランスでマダガスカル島産ニチニチソウの茎、葉、根から抽出した成分から半合成されたビンカルカロイド誘導体 (ex:ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン)。

有糸分裂微小管の構成蛋白チユブリンに選択的に作用し、その重合を阻害することにより抗腫瘍効果を示す。神経毒性は軸索微小管に比べ、有糸分裂微小管の重合をより強く阻害することによって少なくなったと考えられている。

2005年5月31日 乳癌が追加承認



転移性乳癌に対するナベルピン単剤投与の成績

1st line

報告者	症例数	投与方法 mg/m ² /週	奏効率 (%)	CR率 (%)	生存期間中央値 (月)
Fumoleau	145	36	41	7	18
Homets	44	30	41	7	-
Bruno	63	30	44	8	11.7
Twelves	24	25	50	8	10
García-Conde	50	30	50	2	18
Conobbio	26	30	46	19	-
Vogel	56	30	38	4	-
Weber	60	30	35	15	15.7



転移性乳癌に対するナベルピン単剤投与の成績

2nd line以降

報告者	症例数	投与方法 mg/m ² /週	併用療法(アンスラサイクリン イタリシチン併用療法)		奏効率 (%)	CR率 (%)	生存期間中央値 (月)
			(%)	(%)			
Weber	47	30	0	32	6	14.5	
Gasparini	67	20/25	45	26	4.5	13.5	
Livingston	49	30/35	100	25	5	8	
Dugarlin	100	30	100	16	1	18.3	
James	115	30	100	16	5	8.1	
Udom	20	25 biweekly	95	35	0	-	
Zolek	40	30	81(9キヤン+100%)	25	0	6	
Tomitaga	65	15/25	94(詳細不明)	20	0	-	
Tomitaga	80	20	55	30	4	-	
Saeki	80	25(day1,8)	100(9キヤン+100%)	20	0	-	



トラスツズマブと併用するのに最も適した抗癌剤は？

In vitro study

相加的 : アンスラサイクリン, バクリタキセル, メトレキセート

相乗的 : ドセタキセル, フラチナ製剤, ナベルピン,
チオタニ, エトポシド

In human study

PAC+H :	RR 40%	TTP 7M
DOC+H :	RR 60%	TTP 9M
VLB+H :	RR 70-80%	TTP 6M
taxane+platinum+H :	RR 50-80%	TTP >12M



ナベルピンとトラスツズマブ併用療法の成績

報告者	症例数	投与方法	HER2	奏効率 (%)	CR率 (%)
Hurstein 1st-3rd line	40	T(4mg/kg→2mg/kg/週) +VNR(25mg/m ² /週)	All	75	8
			IHC2+	60	
			IHC3+	80	
Jahanzeb 1st line	40	T(4mg/kg→2mg/kg/週) +VNR(30mg/m ² /週)	All IHC2+	78 58	11
Hurstein 1st line	54	T(4mg/kg→2mg/kg/週) +VNR(25mg/m ² /週)	All	68	7
			IHC3+	68	
			FISH+	70	
Suzuki 2nd-3rd line	24	T(4mg/kg→2mg/kg/週) +VNR(25mg/m ² /週)	All	42	8



癌研有明病院におけるvinorelbineの治療成績

投与方法

vinorelbine

21日を1コースとし、25mg/m²をDay1,8に投与。

trastuzumab

初回投与量を4mg/kgとし、次回以降は2mg/kgを毎週投与(但し、V投与前に既にTが投与されていた症例で2mg/kg毎週投与を継続)。

患者背景

	V単剤群	V+T併用群
症例数	80	50
年齢	中央値 54.5 (29-79)	54.2 (29-73)
	< 60 56 (70.0%)	32 (64.0%)
	≥ 60 24 (30.0%)	18 (36.0%)
臨床診断名	進行乳癌 8 (10.0%)	11 (22.0%)
	再発乳癌 72 (90.0%)	39 (78.0%)
症例型	軟部組織転移症例 37 (46.3%)	28 (56.0%)
	骨転移症例 49 (61.8%)	28 (56.0%)
	内臓転移症例 69 (86.3%)	38 (76.0%)
病巣部位 (臓器)		
	1 11 (13.8%)	7 (14.0%)
	2 17 (21.3%)	12 (24.0%)
	3 18 (22.5%)	12 (24.0%)
	4 18 (22.5%)	11 (22.0%)
	≥ 5 16 (20.0%)	8 (16.0%)

患者背景

	V単剤群	V+T併用群
再発に対する 化療レジメン数	0 4 (5%)	9 (18.0%)
	1 8 (10.0%)	7 (14.0%)
	2 12 (15.0%)	11 (22.0%)
	3 28 (35.0%)	6 (12.0%)
	4 13 (16.3%)	7 (14.0%)
	≥ 5 15 (18.8%)	10 (20.0%)
再発に対する anthracycline 治療型	あり 41 (51.3%)	14 (28.0%)
	なし 39 (48.8%)	36 (72.0%)
再発に対する taxane治療型	あり 64 (80.0%)	35 (70.0%)
	paclitaxelのみ 13 (16.3%)	22(44.0%)
	docetaxelのみ 36 (45.0%)	5 (10.0%)
	両剤使用 15 (18.8%)	8 (16.0%)
	なし 16 (20.0%)	15 (30.0%)
再発に対する capecitabine 治療型	あり 66 (82.5%)	24 (48.0%)
	なし 14 (17.5%)	26 (52.0%)

腫瘍効果 V単剤群 (n=80)

	CR	PR	Long SD	SD	PD	NE	奏効率
総合効果判定	0	0	18	36	25	3	7.5%
	1 0	0	1	3	4	0	0.0%
	2 0	0	3	8	2	2	0.0%
	3 0	2	8	13	13	0	7.1%
	4 0	3	1	5	4	1	23.0%
	≥ 5 0	0	5	7	8	0	0.0%
anthracycline 治療型	あり 0	4	12	25	22	0	9.8%
	なし 0	2	6	11	13	3	5.1%
taxane治療型	あり 0	5	16	31	25	3	7.8%
	paclitaxelのみ 0	1	3	5	6	1	7.7%
	docetaxelのみ 0	3	10	18	13	2	8.3%
	両剤使用 0	1	5	8	6	0	6.7%
	なし 0	1	2	5	10	0	6.3%
capecitabine 治療型	あり 0	6	17	33	25	3	9.1%
	なし 0	0	1	4	10	0	0.0%

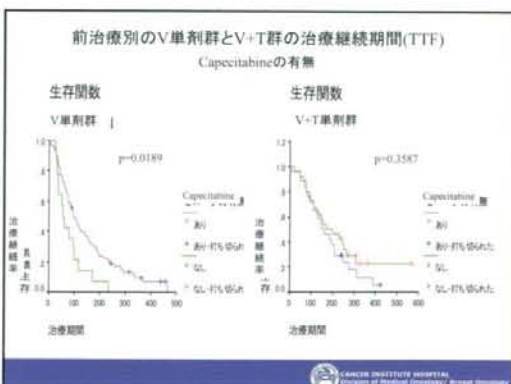
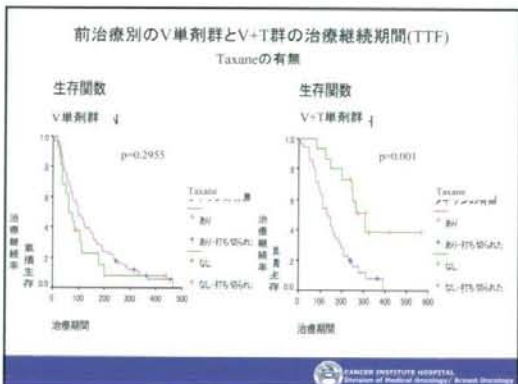
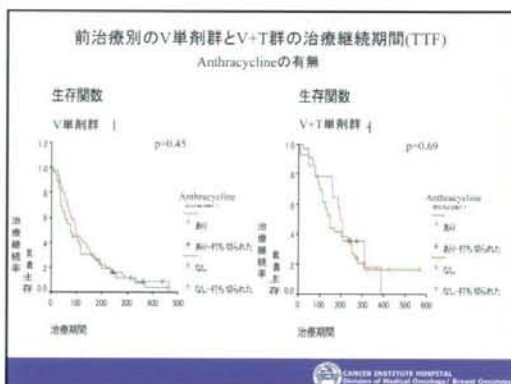
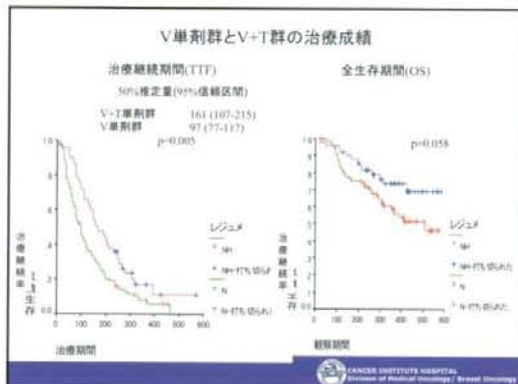
腫瘍効果 V+T併用群 (n=50)

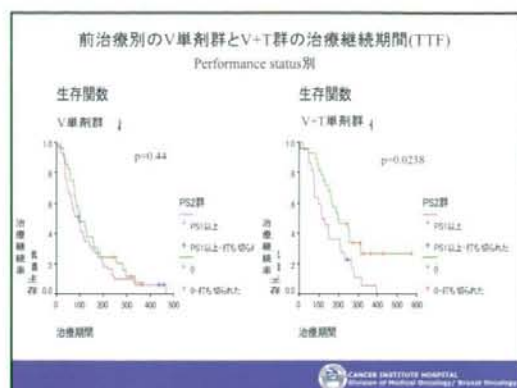
	CR	PR	Long SD	SD	PD	NE	奏効率
総合効果判定	0	1	16	27	14	2	14.0%
	1 0	2	3	6	4	0	33.3%
	2 0	1	2	4	1	1	14.3%
	3 0	2	1	3	6	0	18.2%
	4 0	0	2	3	3	0	0.0%
	5 0	0	3	4	2	1	0.0%
	≥ 5 0	1	5	7	2	0	10.0%
anthracycline 治療型	あり 0	1	8	9	3	1	7.1%
	なし 1	5	8	18	11	1	16.7%
taxane治療型	あり 0	2	10	17	14	2	5.7%
	paclitaxelのみ 0	1	7	13	8	0	4.5%
	docetaxelのみ 0	0	0	0	3	2	0.0%
	両剤使用 0	1	3	4	3	0	12.5%
	なし 1	4	6	10	0	0	33.3%
capecitabine 治療型	あり 0	2	1	15	6	1	8.3%
	なし 1	4	7	12	8	1	19.2%

44 転移・再発乳癌に対する vinorelbine 単剤と vinorelbine/trastuzumab 併用療法

副作用	Grade				発現率(%)	G3以上の率(%)
	1	2	3	4		
血色素量低下	18	14	2	0	40.0	2.5
白血球数減少	17	35	6	0	72.5	7.5
好中球数減少	14	18	20	5	71.3	31.3
発熱性好中球減少症	0	0	3	0	3.4	3.4
血小板減少	3	0	0	0	3.4	0.0
GOT上昇	28	5	1	0	42.5	1.3
GPT上昇	22	5	0	0	33.8	0.0
疲労	24	6	0	1	38.8	1.3
悪心	21	7	2	0	37.5	2.5
嘔吐	5	0	1	0	7.5	1.3
末梢性静脈炎	0	52	0	0	65.0	0.0
加覚性神経障害	17	7	1	0	31.3	1.3
脱毛	2	0	0	0	2.5	0.0
発熱	15	1	0	0	21.3	0.0

副作用	Grade				発現率(%)	G3以上の率(%)
	1	2	3	4		
血色素量低下	11	4	1	0	32.0	2.0
白血球数減少	17	16	7	0	80.0	14.0
好中球数減少	5	10	17	2	68.0	38.0
発熱性好中球減少症	0	0	2	0	4.0	4.0
血小板減少	1	0	0	0	2.0	0.0
GOT上昇	13	2	2	0	34.0	4.0
GPT上昇	16	0	2	0	36.0	4.0
疲労	10	11	0	0	42.0	0.0
悪心	14	5	0	0	38.0	0.0
嘔吐	4	0	0	0	8.0	0.0
末梢性静脈炎	0	26	0	0	52.0	0.0
加覚性神経障害	14	5	1	0	40.0	2.0
脱毛	0	0	0	0	0.0	0.0
発熱	11	1	0	0	22.0	0.0





- ### 結果
- 1) 進行・再発乳癌患者に対して、V単剤群で7.5%、V+T併用群で14.0%の奏効率を示した。
 - 2) Long SDを含むclinical benefit率はV単剤群で30.0%、V+T併用群で46.0%であった。
 - 3) V+T併用群では、V単剤群に比較して良好なTTFとOSが得られる。
 - 4) V+T併用群では前治療歴が少ない症例が多く、特にcapecitabine+Tに先行してV+Tを先行している症例が多い。逆にV単剤群ではVに先行してcapecitabineが投与されていることが多い。
 - 5) V+T併用群ではtaxaneの前治療歴がない群とPSが良好な群で、またV単剤群ではcapecitabineの前治療歴がある群で有意に良好なTTFが得られた。
 - 6) 治療成績別には、V単剤群では160才未満とcapecitabine投与歴が良好なclinical benefit率を得る因子であったが、V+T群ではそのような因子は見られなかった。
 - 7) 副作用の発現はV単剤群、V+T群で同等であった。
- CANCER INSTITUTE HOSPITAL
Division of Medical Oncology / Breast Oncology

- ### まとめ
- ・ V投与に当たっては、前治療歴が濃厚な症例でも一定の効果が得られ、さらにtrastuzumab併用による治療効果の改善が期待される。
 - ・ 特にtaxane未治療例ではtrastuzumabを併用することによるsynergisticな効果が顕著である。また良好な治療効果を得るためには、PSが良好な症例に再入すべきである。
- CANCER INSTITUTE HOSPITAL
Division of Medical Oncology / Breast Oncology

癌研有明病院での投与の実際

CANCER INSTITUTE HOSPITAL
Division of Medical Oncology / Breast Oncology

