

HER2 タンパクが過剰発現している乳がん (HER2 陽性乳がん)

HER2 は細胞膜を貫通するように細胞の表面に存在します。HER2 の細胞内の部分にはチロシンキナーゼという酵素があり、これを介して細胞増殖シグナルが遺伝子に伝えられます。

HER2 と乳がん

約 15 ~ 25% の患者さんでは乳がん細胞の膜に正常の 1,000 ~ 10,000 倍の量の HER2 タンパクがみられます。このような乳がんを“HER2 タンパク過剰発現を伴った乳がん”とよびます。また、HER2 タンパクの量が増加している場合はタンパクを作るための遺伝子の数も増えており、この状態を“HER2 遺伝子の増幅がある”といいます。HER2 タンパクの過剰発現がある、もしくは HER2 遺伝子の増幅がある乳がんを“HER2 陽性乳がん”といい、タンパクの過剰発現および遺伝子増幅のどちらも認められない場合、“HER2 陰性乳がん”とよびます。

HER2 陽性乳がんは HER2 陰性乳がんと比較して、がん細胞の増殖が速く、再発の危険性が高いこと、予後不良であるといったことがわかっていました。HER2 陽性乳がんはアントラサイクリン系化学療法の感受性が高い、CMF 化学療法やタモキシフェンなどの内分泌治療に抵抗性を示すことなどが報告され、予後因子、治療効果予測因子の観点からも注目されています。

現在、国際会議や日本の乳がん診療ガイドラインでは、乳がんの治療を考慮するうえでホルモン受容体と同様に HER2 が陽性か陰性かを調べることは、乳がんの予後を考え、治療方針を組み立てるうえで、必須の検査項目とされています。そして手術前・手術後および再発時の治療ではホルモン受容体発現および HER2 発現状況に応じて抗がん薬、抗 HER2 療法、ホルモン療法などを適切に選択します。近年は抗 HER2 治療の導入により、HER2 陽性乳がんの予後は大きく改善しています。

I. 原発性乳がん

ルミナルA	ルミナルB	ルミナルHER2	HER2	トリプル ネガティブ
<ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン受容体陽性 ・HER2陰性 ・低増殖能 	<ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン受容体陽性 ・HER2陰性 ・高増殖能 	<ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン受容体陽性 ・HER2陽性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン受容体陰性 ・HER2陽性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン受容体陰性 ・HER2陰性
ホルモン治療+/- 抗がん薬治療	ホルモン治療+ 抗がん薬治療	ホルモン治療+ 抗がん薬治療+ 抗HER2治療 (トラスツズマブ)	抗がん薬治療+ 抗HER2治療 (トラスツズマブ)	抗がん薬治療

原発性乳がんにおけるサブタイプ分類と治療適応

ホルモン受容体と HER2 発現からみた乳がんに対する薬物療法の適応 (再発乳がん)

	ホルモン受容体	
	陽性	陰性
HER2 陰性	内分泌療法 化学療法	化学療法
HER2 陽性	内分泌療法 抗 HER2 治療 化学療法	抗 HER2 治療 化学療法

HER2 陽性乳がんか HER2 陰性乳がんかを判定する

HER2 陽性乳がんの確認にはがん組織を採取し，“HER2 タンパクの過剰発現”あるいは“HER2 遺伝子の増幅”の有無を直接調べます。検査は生検（針生検，摘出生検など），もしくは手術で採取された乳がんの組織を用いて調べます。手術を以前に受けたことのある場合は，病院で保存されている組織でも検査が可能です。

HER2 タンパクの増加は，免疫組織化学染色法（IHC [immunohistochemistry] 法）という方法を用いて検査します。IHC 法では，乳がん細胞における HER2 タンパクの量をスコア化して，ほとんどない人（0），あまりない人（1+），ある程度ある人（2+），たくさんある人（3+）の4段階で判定します。

HER2 検査の判定

	検査の内容	判定の基準
IHC 法	HER2 タンパクの量を調べます	0～3+の4段階で判定 <ul style="list-style-type: none"> ・HER2 タンパクがほとんどない人(0) ・HER2 タンパクがあまりない人(1+) ・HER2 タンパクがある程度ある人(2+) ・HER2 タンパクがたくさんある人(3+)
FISH 法 DISH 法	HER2 タンパクを作るもととなる遺伝子の量を調べます	3段階で判定 <ul style="list-style-type: none"> ・HER2 遺伝子の増加が明らか ・HER2 遺伝子の増加があるか判断に迷う ・HER2 遺伝子の増加がない

IHC : immunohistochemistry

FISH : fluorescence *in situ* hybridizationDISH : dual color *in situ* hybridization

HER2 遺伝子の増幅は FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法、もしくは DISH (dual color *in situ* hybridization) 法という方法を用います。正常の遺伝子の数と比較して HER2 遺伝子が増加している (HER2 陽性)、もしくは増加していない (HER2 陰性)、判定困難に評価されます。

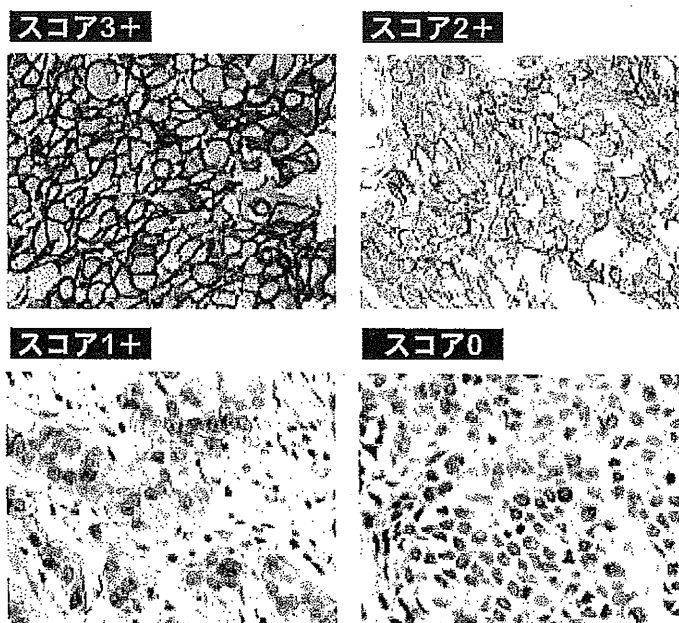
HER2 タンパクがたくさんある人 (HER2 タンパク 3+)、もしくは HER2 遺伝子が通常と比較して 2.2 倍以上に増加している場合、“HER2 陽性乳がん”と判定します。

HER2 タンパクがほとんどないかあまりない人 (HER2 タンパク 0 もしくは 1+)、もしくは HER2 遺伝子の増加していない人は“HER2 陰性乳がん”と判定します。

抗 HER2 治療の対象となる人

抗HER2 治療はHER2 タンパクを標的として作用するので、HER2 陽性乳がん(タンパク発現が 3+もしくは遺伝子増加) の場合に治療対象となります。IHC 法で 2+ の場合は HER2 タンパクの量が確実に増加していると判断できないため、さらに HER2 遺伝子の増加を確認することがすすめられます。

I. 原発性乳がん



IHC 法による HER2 タンパクの評価

スコア 3 + (HER2 タンパクがたくさんある) では細胞の表面にある HER2 タンパクが濃い茶色に染まっているのがわかります。

IHC : immunohistochemistry

(HER2 検査ガイド第 3 版〔トラスツズマブ病理部会作成〕より引用)

判定結果	IHC法	FISH法, DISH法	
HER2陽性	3+	HER2遺伝子の増加がある	抗HER2治療の適応あり
境界域	2+	HER2遺伝子の増加があるか迷う	★再検討
HER2陰性	0もしくは1+	HER2遺伝子の増加がない	抗HER2治療の適応なし

この判定が重要!!

HER2 検査の判定結果と抗 HER2 治療の適応決定

通常はタンパク質検査 (IHC 法) もしくは遺伝子検査 (FISH 法, DISH 法) のどちらかで判定を行います。

★ IHC 法で 2 + でありの場合は FISH 法を追加して判定します。FISH 法で境界域の場合は、検討する細胞数を増やして、再度判定します。

DISH : dual color *in situ* hybridization

FISH : fluorescence *in situ* hybridization

IHC : immunohistochemistry

(HER2 検査ガイド第 3 版〔トラスツズマブ病理部会作成〕より引用)

抗 HER2 治療の種類

日本では現在、2001年より使用可能なトラスツズマブと、2009年より使用可能となったラパチニブという2つの薬剤が抗 HER2 治療の薬剤として承認されています。トラスツズマブやラパチニブの有効性は数々の臨床試験により証明され、現在では世界中で広く用いられています。

HER2分子を標的としているトラスツズマブやラパチニブのように、特定のタンパク質や分子などを標的にする治療は、分子標的治療とよばれます。分子標的治療はそれぞれ標的とした分子の機能を阻害することにより、従来の抗がん薬とは違った機序による治療効果が期待されます。

また、がん細胞に特異的な治療であり、がんではない細胞は作用を受けにくいいため、副作用は通常の抗がん薬治療と大きく異なります。抗がん薬に比較して一般的に脱毛や吐き気が少なく“副作用が軽度”といわれることもありますが、間質性肺炎や心毒性のように、予想外に重篤な副作用を生じる可能性もあり、日常診療での使用においては十分な配慮を要します。

トラスツズマブの作用

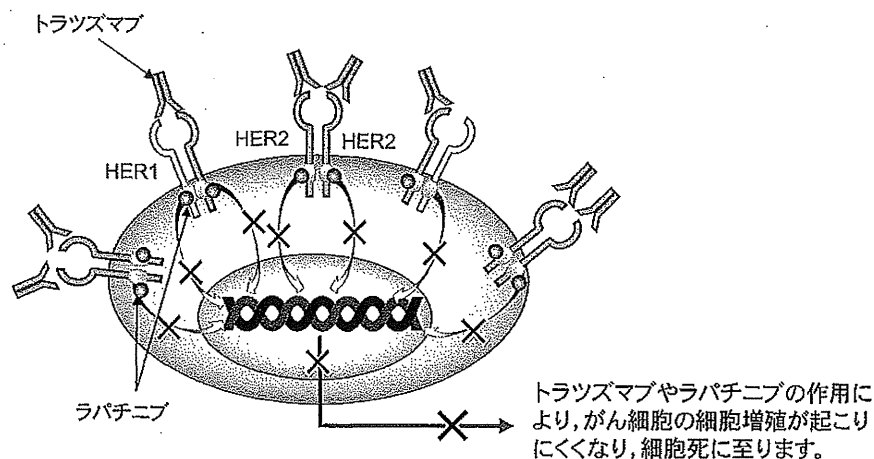
HER2タンパクの作用を阻害することにより、がん細胞に対する治療効果を期待する薬剤としてトラスツズマブが開発されました。トラスツズマブはHER2タンパクの細胞外領域の一部に対して作られた抗体（ヒト化抗体）であり、注射薬です。トラスツズマブはHER2タンパクに結合し、HER2タンパクのはたらきをブロックしてがん細胞の増殖をおさえたり、アポトーシス（細胞死）や血管新生を抑制することによって治療効果を発揮します。また、生体内の通常の抗体と同様に、抗体として免疫反応を介してがん細胞の細胞死を誘導すると考えられています。

トラスツズマブは現在、手術前、手術後および再発時に使用可能です。

ラパチニブの作用

ラパチニブはHER2およびHER1受容体の細胞内の領域に結合し、チロシンキナーゼという酵素を阻害することにより、がん細胞の生存・増殖シグナルを抑制する飲み薬です。トラスツズマブと作用機序が異なるため、トラスツズマブ治療に耐性となったHER2陽性乳がんに対しても、ラパチニブは効果が期待できます。

I. 原発性乳がん



抗 HER2 治療のメカニズム

トラスツマブが HER2 の細胞外領域に結合すると、細胞増殖シグナルが遮断されます。また、免疫細胞による抗腫瘍効果も期待されます。

ラパチニブが HER2 および HER1 の細胞内にあるチロシンキナーゼを阻害すると、細胞増殖シグナルが抑制されます。

また、通常の薬剤は血液脳関門という脳の周囲のバリアを通過できないため、脳転移の薬物療法は一般的に困難とされていますが、ラパチニブは非常に小さい分子の薬剤であるため、このバリアを通過することが可能であるとされています。HER2 陽性乳がんの脳転移症例に対しても治療効果が認められる場合があります。

現在、ラパチニブはアントラサイクリン、タキサン系抗がん薬およびトラスツマブ治療後もしくは治療中に病状が増悪した進行再発乳がんに対し、経口抗がん薬であるカペシタピンとの併用治療において保険適応となっていますが、数々の臨床試験において他のホルモン療法や抗がん薬との併用、また、トラスツマブとの併用療法などにおいても有用性が報告されているため、将来的には適応拡大が期待されます。

抗 HER2 治療の実際

乳がんの薬物療法はその時期により ① 早期の乳がんに対治療を行い、再発を予防する治療(術後治療, 1. 術後治療および 2. 術前治療), ② 転移のある進行した場合や手術後に再発した場合に行う治療(転移, 再発の治療)の 2 つに分類されます。

抗 HER2 療法の使用法には、① 抗 HER2 治療薬単独投与、② 抗 HER2 治療薬と抗がん薬の併用、③ ホルモン療法と抗 HER2 治療薬の併用、④ 抗 HER2 治療薬同士もしくは他の分子標的治療薬との併用などが考えられます。

これまで抗HER2治療薬単独投与よりも他の薬剤との併用療法のほうが高い治療効果が報告されています。

トラスツズマブと併用される代表的な抗がん薬としてドセタキセル、パクリタキセル、カペシタビン、ビンレルビンなどがあります。ラパチニブはカペシタビンと併用で使用されます。アントラサイクリン系抗がん薬（AC療法[ドキソルビシン、シクロホスファミド]、FEC療法[5-FU、エピルビシン、シクロホスファミド]など）は抗HER2治療薬と併用すると心臓への副作用が強くなるため、同時投与の適応は慎重に考慮する必要があります（p116を参照）。

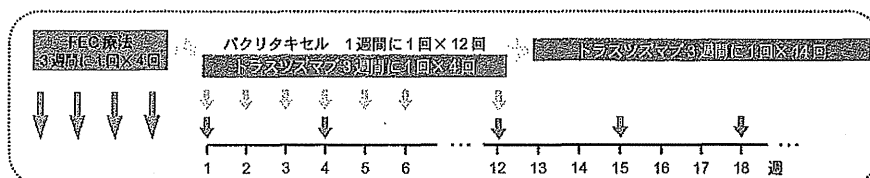
抗HER2治療薬の投与量や治療の間隔、組み合わせる薬剤など、治療法は行う目的や個々の患者さんの状況に応じて異なります。

1. 手術後治療（ステージ1～3症例に対し再発をおさえる治療）： トラスツズマブ

以前はHER2陽性乳がんは予後不良な乳がんと考えられていましたが、HER2陽性乳がん症例に対して手術後にトラスツズマブ治療を従来の抗がん薬治療に加えて行った場合、乳がんの再発が約半分におさえられることがわかりました。

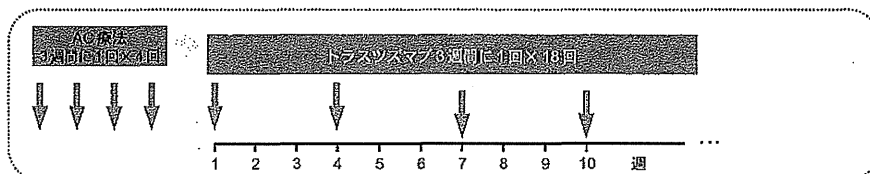
治療例①

FEC治療後にパクリタキセル（週に1度の投与）とトラスツズマブを同時に開始し、その後トラスツズマブのみを続ける場合



治療例②

AC治療後にトラスツズマブ（3週間に1度）を開始する場合



術後療法の場合：トラスツズマブ治療の例

手術後の再発をおさえる治療の場合、トラスツズマブは抗がん薬治療に加え、単独もしくは抗がん薬との併用で投与します。治療は点滴で行います。

※アントラサイクリン系抗がん薬は、トラスツズマブと併用すると心臓への影響が強くなるため、一般的には同時に併用されません。

AC：アドリマイシン＋シクロホスファミド

FEC：フルオロウラシル＋エピルビシン＋シクロホスファミド

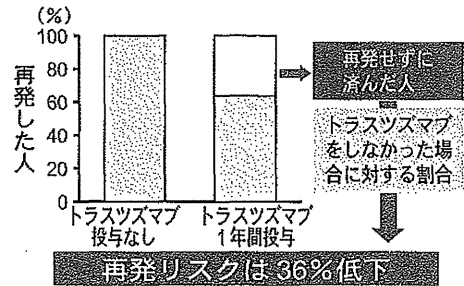
I. 原発性乳がん

標準的な化学療法終了後、トラスツズマブ単剤を1年間投与した人と、投与せずに経過を観察した人の比較

《再発のリスクについて》

	トラスツズマブ 投与なし (n = 1,698)	トラスツズマブ 1年間投与 (n = 1,703)
再発した人	321人	218人
3年無病生存率	74.3%	80.6%

6.3%改善

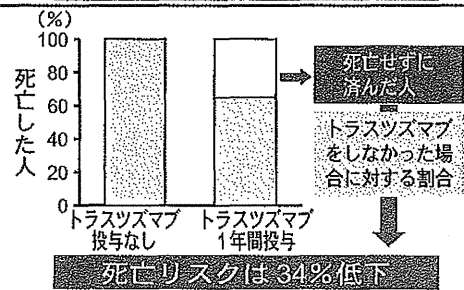


《死亡のリスクについて》

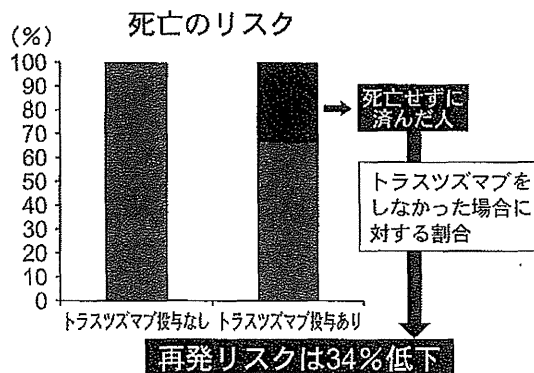
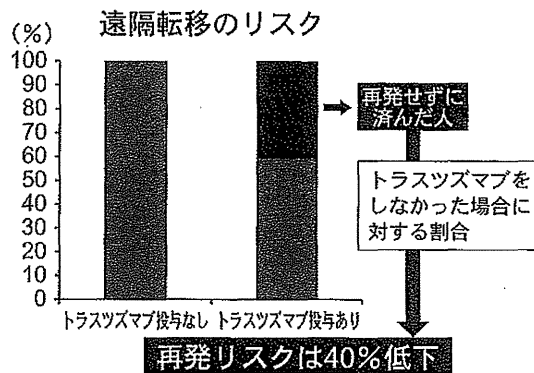
	トラスツズマブ 投与なし (n = 1,698)	トラスツズマブ 1年間投与 (n = 1,703)
死亡した人	90人	59人
3年生存率	89.7%	92.4%

*追跡期間中央値2年

2.7%改善



トラスツズマブによる術後療法（3週間1回投与方法での治療成績）



トラスツズマブによる術後療法

いくつかの大規模臨床試験の結果をまとめると、術後にトラスツズマブを標準化学療法に追加して行った場合、遠隔転移リスクが40%減少し、死亡リスクが34%低下しました。

(Dahabreh I J, et al : The Oncologist 13 : 620-630, 2008 より引用改変)

また、再発の抑制は生存期間の延長につながります。HER2 陽性乳がんでは、ステージ1 など比較的小さな腫瘍やリンパ節転移が陰性であっても、抗 HER2 治療であるトラスツズマブを再発予防のため使用することは、予後改善のために非常に重要です。

トラスツズマブは抗がん薬との併用もしくは抗がん薬治療後に単独で使用します。これまで行われた臨床試験では投与期間は9週間、1年間、2年間とさまざまな方法が検討され、いずれにおいても有効性が認められていますが、長期的な解析は現在進行中であり、トラスツズマブの至適投与期間やどの抗がん薬との組み合わせが良いのかなど、まだ明らかではない点もあります。

標準的な投与法は3週に1度の治療、あるいは週に1度の点滴治療であり、トラスツズマブの投与期間は計1年間です。

ホルモン治療を行う場合は抗がん薬治療が終了後、トラスツズマブと併用で用いるのが一般的です。また、乳房温存療法やリンパ節転移陽性のため残存、乳房や胸壁、リンパ節の領域に術後放射線治療を行う場合は、放射線治療終了後にトラスツズマブ治療を開始する場合と放射線治療とトラスツズマブ治療を同時に併用する場合があります。

2. 手術前治療(ステージ1～3症例に対し腫瘍の縮小をめざし再発をおさえる治療)：トラスツズマブ

HER2 陽性乳がんでは手術前に抗がん薬治療とともにトラスツズマブ治療を併用すると臨床試験の成績では10人中4～6人程度の方では乳房のがん組織が病理学的にも確認できなくなるほどの抗腫瘍効果(病理学的完全寛解：pCR)を示し、非常に有用と考えられます。

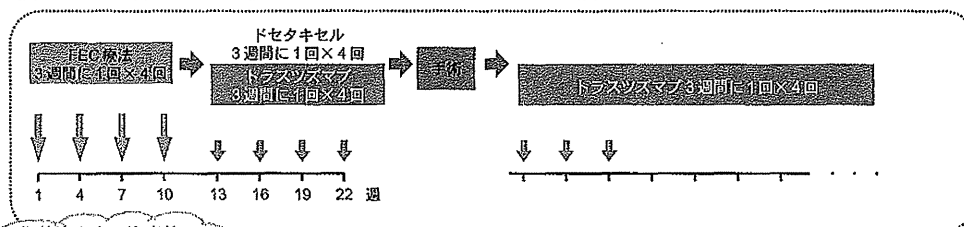
抗がん薬単独に比較して抗がん薬+トラスツズマブの併用治療では治療効果は高まり、比較的腫瘍が大きい場合であっても、高い抗腫瘍効果により、部分切除術が可能になる場合もあります。アントラサイクリン系薬剤との併用は標準ではありません。

タキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)などとの併用が主体となりますが、その場合のトラスツズマブの使用期間は、手術前にタキサンとトラスツズマブ治療を3カ月程度、手術後にトラスツズマブ単独の治療を約9カ月程度、最終的な治療期間は計約1年間となります。

I. 原発性乳がん

治療例①

FEC治療後にドセタキセル（3週に1度の投与）とトラスツズマブを同時に治療を行った後、手術を行う。その後トラスツズマブのみを続ける場合

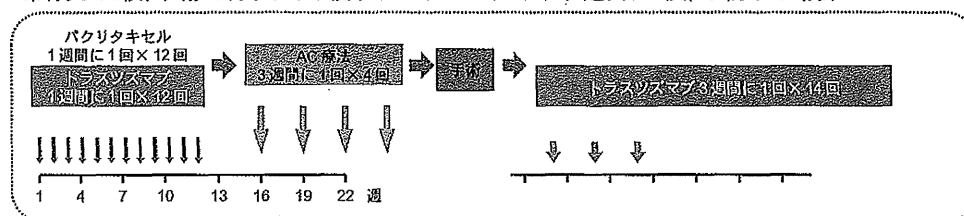


術前治療中、治療効果は適宜触診や画像検査で確認します

術後内分泌治療はトラスツズマブと併用が可能です。術後放射線治療終了後に放射線治療を開始する場合、放射線治療と並行して行う場合があります。

治療例②

パクリタキセルとトラスツズマブ併用治療（ともに週に1回の投与、12回）治療後にAC療法を4回行った後、手術を行う。その後トラスツズマブのみ（3週間に1度）を続ける場合



術前療法の場合：トラスツズマブ治療の例

手術前治療の場合、トラスツズマブはタキサン系抗がん薬治療と併用して投与します。治療は点滴で行います。

AC：アドリアマイシン＋シクロホスファミド

FEC：フルオロウラシル＋エピルピシン＋シクロホスファミド

HER2 陽性転移性乳がん（ステージ4）もしくは再発乳がん

(1) ホルモン受容体陽性かつ骨や軟部組織（リンパ節、皮膚など）のみの転移や症状のない臓器転移の場合

骨、リンパ節、皮膚、あるいは肺や肝臓などに臓器転移があっても症状がなく予後に時間的余裕がある場合には、毒性（副作用）の少ない、もしくは使用しやすい治療から開始するのが一般的です。ホルモン受容体陽性かつHER2陽性乳がんではホルモン療法とトラスツズマブを再発治療の当初から併用すべきか、あるいはホルモン療法のみで治療を開始し、効果が乏しければトラスツズマブ併用とするべきか、臨床試験で検討されています。

腫瘍に対する抗腫瘍効果はホルモン治療とトラスツズマブの併用のほうが高いのですが、トラスツズマブを後から追加しても、同等の生存期間となるため、どちらが有用かは一概にはいえません。個人の病状に応じて決定することが大切です。

トラスツズマブ治療後に腫瘍の増大が認められる場合は、ラパチニブ＋カペシタビン治療も考慮します。

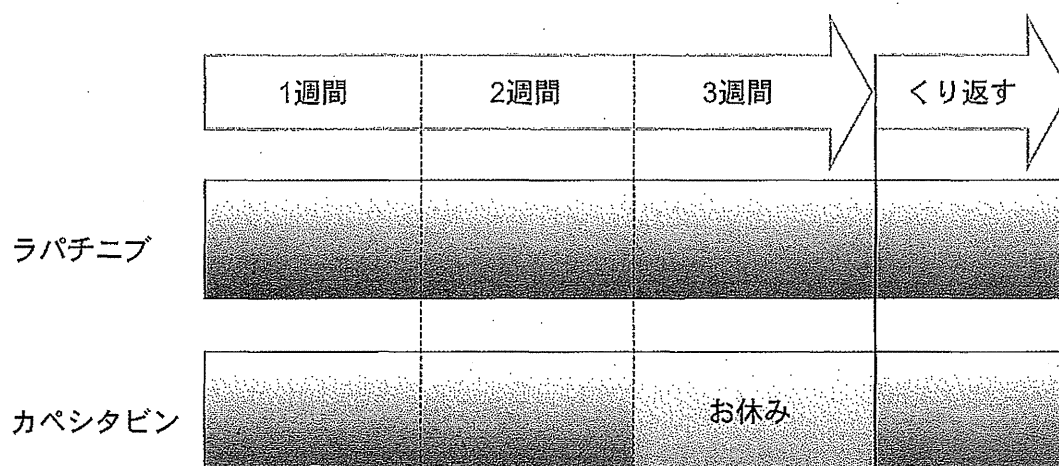
(2) 症状のある臓器転移の場合、ホルモン受容体陰性の場合

肺や肝臓に複数個の転移がある場合、あるいは症状のある臓器転移例では、比較的早期に高い確率で治療効果を期待したいという観点からホルモン受容体が陽性であっても抗HER2療法を軸とした治療を優先します。

また、ホルモン受容体陰性の腫瘍では抗HER2治療と抗がん薬の組み合わせが主体となります。この場合、トラスツズマブと抗がん薬の併用治療もしくはラパチニブとカペシタビンの併用治療の選択肢があります。

再発乳がんにおいてトラスツズマブ単剤治療では約20～30%、抗がん薬であるタキサンやピノレルビンとの併用療法では約50～60%の方にがんが明らかに小さくなる効果がみられました。アントラサイクリン、タキサン系抗がん薬およびトラスツズマブ治療をすでに行っている方に対し、ラパチニブとカペシタビンの併用治療を行うと、約20%の方ではがんの縮小がみられます。

また、化学療法とトラスツズマブやラパチニブ+カペシタビン治療が無効となった場合には、トラスツズマブと他の抗がん薬などを組み合わせ、抗HER2治療を軸とした併用療法を継続していきます。



再発治療：ラパチニブ+カペシタビン治療の例

ラパチニブは1日1回5錠、毎日内服します。食事の前後1時間は避けるようにします。
カペシタビンは1日2回（朝、夕）内服します。2週間継続して服用し、1週間お休みのスケジュールをくり返します。

治療はどちらの薬も飲み薬による治療です。

再発治療で使用可能な抗 HER2 治療

トラスツズマブと併用可能な薬剤 内分泌治療薬 タモキシフェン, アナストロゾール, レトロゾール, エキセメスタンなど 化学療法薬 タキサン系薬剤 (パクリタキセル, ドセタキセルなど) ビノレルビン 5-FU 系薬剤 (カペシタビン, TS-1 など) カルボプラチン ラパチニブ+カペシタビン
--

進行・再発乳がんにおいても抗 HER2 治療により病気の進行がおさえられる, 病気の進行による症状がやわらぐ可能性があり, また, 生存期間の延長が期待されます。再発・転移性乳がんの治療では病状, 全身状態, それまでに行った治療の内容や, 再発までの期間, 体調や予想される副作用などにより慎重に治療を組み立てることが必要です。

使用法の実際

トラスツズマブ (点滴治療)	
★毎週点滴治療	
初回	トラスツズマブ 4 mg/Kg + 生理食塩水 250 mL (90 分で投与)
2 回目以降	トラスツズマブ 2 mg/Kg + 生理食塩水 250 mL (30 ~ 90 分で投与)
週に 1 度くり返します	
★3 週に 1 度点滴治療	
初回	トラスツズマブ 8 mg/Kg + 生理食塩水 250 mL (90 分で投与)
2 回目以降	トラスツズマブ 6 mg/Kg + 生理食塩水 250 mL (30 ~ 90 分で投与)
3 週に 1 度くり返します	
ラパチニブ (内服治療)	
1,250 mg (5 錠) を 1 日 1 回, 毎日服用します。	

食事とともにラパチニブを服用すると, 血中濃度が上昇し, 副作用が強くなる可能性があるため, 食事中および食事の前後 1 時間は避けて内服します。

カペシタビンと併用して治療します。カペシタビンは身長, 体重に応じて投与量が決まり, 2 週間内服して 1 週間休薬となります。

※ラパチニブ内服中にグレープフルーツ類の果肉や皮を食べたり、ジュースを飲んだりすると、ラパチニブの副作用が増す可能性があるため、摂取しないように注意が必要です。また、セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ、ハーブの1種）を含むサプリメントなどを摂取すると、ラパチニブの効果が落ちる可能性があります。その他、一緒に飲むとラパチニブの効果が落ちたり、反対に副作用が増したりする可能性のある薬があります。他に服用している薬剤とラパチニブを同時に使用してよいかどうかについては、医師や薬剤師との確認が必要です。



抗HER2治療の副作用について

トラスツズマブやラパチニブは、従来の抗がん薬やホルモン治療とは全く違うメカニズムで作用します。したがって、副作用も従来の治療によるものとは異なります。抗がん薬にみられる脱毛や、骨髄抑制はほとんどみられません。しかし、抗がん薬やホルモン治療と併用して使われることも多く、その場合は併用する薬剤の副作用が現れます。いずれの薬剤も、妊娠中の使用の安全性は確立されていないため、治療期間中は妊娠しないように気をつける必要があります。

トラスツズマブ治療による主な副作用として以下のようなものがあります。

インフュージョンリアクションという、トラスツズマブ投与開始後から数時間のあいだにみられる発熱や寒気などの症状が30～40%程度の方にみられます。初回投与時にこの症状が出現しても、多くは2回目以降認められないか、軽減されます。発熱に対しては解熱剤などで対処が可能です。そのほか、吐き気や頭痛、倦怠感、高血圧などもみられる場合があります。

ラパチニブ治療によって生じる副作用には以下のようなものがあります。下痢、口内炎、食欲不振、嘔吐、皮疹（皮膚乾燥、脂ろう性皮膚炎、湿疹など）、爪の障害（変色、周囲の炎症など）、疲労、肝機能障害、心電図異常（QT延長）、間質性肺炎などがあります。下痢や皮疹はHER1という受容体を阻害することで生じ、日常生活に影響を及ぼす可能性があります。その状況に応じて下痢止めや塗り薬、飲み薬で対応します。薬の減量や休薬が必要な場合もあります。

頻度はまれ(0.5%未満)ですが、重篤な副作用として間質性肺炎があります。息切れや呼吸困難、咳、発熱などの症状が発現したり、持続・悪化する場合には、採血やレントゲン、CTなどで検査を行います。

■ 心臓への副作用

抗HER2治療によってまれに生じる重い副作用として、心臓機能の低下が認められることがあります。心臓は、酸素や栄養を含んだ血液を全身に循環させるポンプとしての機能をもっています。心臓の機能が低下すると酸素が全身にいきわたりづらくなるため、胸がドキドキする、息苦しい、胸が痛い/苦しいなどの症状、疲れやすさ、だるさなどがあらわれることがあります。



トラスツズマブと化学療法を併用した場合の心機能障害の機序は詳細には解明されていません。トラスツズマブによる重篤な心機能低下について、開発開始当初の報告では、トラスツズマブ単剤治療で3~7%、パクリタキセルとの併用で13%、AC療法との併用で27%と報告されており、アントラサイクリン系薬剤との併用でよりリスクが高い可能性が報告されました。

トラスツズマブとアントラサイクリン系薬剤の同時併用治療による長期的な心機能の安全性についても証明されていません。

抗HER2治療を予定する場合には、心電図に加え心エコーあるいはMUGAスキャンによる心機能評価を治療開始前に行い、心機能が十分であることを確認します。もともと心機能が低下している方や、コントロール不良な高血圧を有する方は、抗HER2治療によるベネフィットとリスクを考慮して、治療は慎重に行う必要があります。

現在の診療では、抗HER2治療による重篤な心機能障害の頻度は2～4%であり、心機能が低下しても多くの場合、抗HER2治療の中止により心機能は改善が認められていますが、重篤な心不全が持続する場合、あるいは心不全による死亡症例も非常に少数ですが報告されていますので、注意が必要です。

また、特別な症状がなくても心臓の機能が徐々に低下していることがありますので、治療中も心臓の検査を定期的に行うことが大切です。

■ おわりに

HER2陽性乳がん治療における抗HER2治療の導入は、分子生物学的腫瘍学の進歩が治療成績の改善に結びついた大きな成功といえます。抗HER2治療ではHER2陽性乳がんを正確に選択することが何より重要です。

一方、投与スケジュール・期間の検討、併用する薬剤の選択や他の分子標的治療薬との併用の可能性、トラスツズマブやラパチニブに耐性となったHER2陽性乳がんへの対応など、まだ解決されていない課題もあります。

トラスツズマブ、ラパチニブのほかにも現在、数種類の有望な抗HER2治療薬が研究開発されており、今後さらなる根治性の向上が期待されます。

(坂東 裕子)

IX 乳癌の治療戦略

内分泌療法

閉経前内分泌補助療法

Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer

坂東裕子

Key words : 閉経前乳癌, アジュバント療法, 内分泌治療, CRA, LHRHa

はじめに

近年の乳癌学会の登録データによると閉経前の乳癌発症は約35%である。閉経前女性のホルモン環境は個体差が大きく、患者の年齢や加齢に伴うホルモン環境の経時的変動、内分泌治療および化学療法によっても大きな影響を受ける。現在、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌のアジュバント療法としてはSERMおよびLHRHアゴニスト(LHRHa)が標準的に用いられている。一般的にはホルモン受容体陽性乳癌は比較的良好な予後が期待できるが、術後5年以降の再発リスクが持続することもあり、治療戦略には長期的な視点が求められる。

1 乳癌の分類と内分泌治療の適応

遺伝子の網羅的発現解析により、乳癌は遺伝子レベルで多様性に富んだ疾患であることが明らかになった。マイクロアレイではluminal A, luminal B, basal, HER2-enriched, unclassified/normalなどの‘intrinsic subtype’に分類され、この分類は予後や治療効果予測と密接な関係にあることが示唆されている¹⁾。現在、内分泌治療の適応を決定するためのER/PgRのカットオフ値は病理学的評価において腫瘍細胞の

1%以上の染色性を有することとされるが、ERおよびPgRの染色性の高さはホルモン治療の高感受性と相関すると考えられる。

luminal AではER高発現であり、腫瘍の増殖シグナルがエストロゲンに高く依存している。臨床的には予後が比較的良好であり、内分泌治療の感受性が高く、化学療法の感受性は低いと考えられる。luminal BではER関連遺伝子の発現が低く、増殖関連遺伝子の発現が高い。細胞増殖がエストロゲンと同時に細胞膜受容体を介する種々の成長因子にも依存していると考えられる。luminal B(HER2陰性)群は、病理学的には異型度が高度、あるいはKi67標識率が高いことをもってluminal Aと層別化され、臨床的には増殖能が相対的に高く、内分泌治療の感受性が不十分であり、化学療法の感受性が相対的に高いと考えられる²⁾。luminal B(HER2陽性)症例は、内分泌治療と増殖シグナル抑制剤との併用により治療効果の改善が確認されている。

閉経前ホルモン受容体陽性乳癌についてもサブタイプ分類、あるいは生物学的特性を念頭に治療を計画することが重要である。

IX

乳癌の治療戦略

Hiroko Bando: Department of Breast and Endocrine Surgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba 筑波大学医学医療系 乳腺甲状腺内分泌外科

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

2 閉経前乳癌に対する内分泌治療

1) SERM

a. クエン酸タモキシフェン(TAM)

TAMは乳腺および乳癌組織に対してはアンタゴニストとしての抗エストロゲン作用を有するが、骨、心血管系、脳神経系には部分的に、また子宮内膜、肝臓、膣に対しては主としてアゴニスト作用を示す。5年間投与が標準治療として用いられている。2000年にはEBCTCGの解析でER陽性乳癌に対するTAMの術後約5年間投与は40歳未満で39%、40-49歳で24%の死亡率減少をもたらし、年代を問わず閉経前女性に対するTAMの効果が確認された⁵⁾。IBCSG13-93 trialでは1,246例のリンパ節転移陽性閉経前症例を対象にACx4-CMFx3の化学療法後にTAM 5年投与の有無を検討した結果、ER陽性症例では化学療法にTAMを追加することにより無再発生存率(DFS)の改善を認めた⁶⁾。

TAMはその有効性と長期にわたる治療実績に基づく副作用の詳細なプロファイル、世界的な安定供給により、最も汎用されている内分泌治療薬剤である。特に閉経前乳癌ではゴールドスタンダードとして用いられている。一般的にTAMと化学療法の同時併用は推奨されておらず、化学療法後の逐次投与が行われる。TAMによる合併症には子宮内膜の肥厚や子宮体癌、血栓症といった有害事象も少数ながら認められており注意を要する。また、閉経前症例では骨密度減少も報告されている⁹⁾。

b. トレミフェン

TAMの側鎖の一部がHからClに置換された化合物であり、TAMとほぼ同様の治療効果を示す。有害事象においては脂質異常症や子宮体癌の程度が少ないとする報告もある。40mg/日の通常投与および進行再発症例に対する120mg/日高用量投与が認められており、アロマターゼ阻害薬抵抗性乳癌に対する有効性も報告されている。

2) アロマターゼ阻害薬(aromatase inhibitor: AI)

閉経後女性や卵巣機能が低下している場合、

エストロゲンは副腎由来のアンドロゲンがアロマターゼによりエストロゲンに変換され供給される。AIはこのアロマターゼ活性を阻害することによりエストロゲン合成を阻害しエストロゲン濃度を低下させる。SERMが主としてジェノミック作用を阻害するのに対し、AIはエストロゲンのノンジェノミック作用を抑制させる可能性が期待できる。現在、ステロイド系のエキセメスタン(EXE)、非ステロイド系のアナストロゾール(ANA)およびレトゾール(LET)の3種類の第3世代アロマターゼ阻害薬が閉経後乳癌の補助療法として標準的に用いられている。

閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術前治療として24週間のLHRHaとTAMもしくはANAのランダム化比較試験(STAGE trial)が我が国より報告され、LHRHa+ANA治療群で奏効率有意に良好であった(70.4%対50.5%)⁸⁾。

術後補助療法としてLHRHaとTAMもしくはAIの併用療法を比較検討したABC SG12試験の結果が報告されている⁷⁾。ABC SG12試験は閉経前のホルモン受容体陽性乳癌1,803人に対するOFS+TAM+/-ゾメタ(4mg, 6カ月ごと)とOFS+AI(ANA) +/-ゾメタの4群を比較する研究である。本試験ではリンパ節転移陰性が約68%、化学療法を受けた症例は6%、40歳以下の症例は約23%であった。フォローアップ中央値62カ月での報告がなされており、ANAまたはTAMの比較で無病生存期間は同等であった。しかし、全生存期間(OS)ではTAM群がわずかながら有意差をもって良好であった。同試験ではBMIの解析によりANA群ではBMI 25以上で予後不良であったと報告されている。一方、内分泌療法単独群(88%)に比較しゾメタ併用群(92.0%)で無病生存期間の延長が示されたが、報告時点においてはOSでは有意差は得られていない。ゾメタの併用によるDFSの延長はリンパ節転移の状況にはよらないが、41歳以上でのみ認められている。また、ゾメタ併用による骨密度低下の抑制などの骨関連事象に関しても報告されている。本試験におけるホルモン治療の期間が3年間であることは日常臨床と比較し相違があり、また多くの症例は化学療

法を受けていないなど背景に注意を要する。報告時点で96%の症例で生存が確認されており、予後は概して良好と考えられるが、ホルモン感受性乳癌の再発は5年以降も持続することからも、更に長期的な予後情報が待たれる。

閉経後乳癌を対象として設定された臨床試験ではあるが、TAM 5年投与群を対照とし、術後TAM 2-3年投与後、AIに変更して2-3年投与する計5年のホルモン療法の有用性を検討した試験(switching)においては、TAM投与後にAIに変更した群の方が対照群より無再発生存率が有意に優れていると報告された⁹⁾。また、術後TAM 5年投与後にAIを追加投与することの有用性を検討した試験(extended)が報告されている。MA17試験ではリンパ節転移の有無にかかわらず無再発生存率で、リンパ節転移陽性例において無遠隔転移再発率あるいは全生存率で、LET投与群に優位性が認められた。

以上のエビデンスから、AIはswitching, extended治療ともにTAMの5年投与に比較し再発抑制あるいは遠隔転移抑制の上乗せ効果があると考えられる。ER陽性乳癌の術後5年以降での初再発頻度はER陰性乳癌に比べて高いこともあり、術後治療開始時に閉経前や、いわゆるperimenopausal(周閉経期)でありTAMで治療を開始後、化学療法の影響などにより真の閉経となった場合、あるいは治療期間中に閉経をきたしたと考えられる症例においては、再発リスクや、腫瘍のホルモン感受性、個体のホルモン環境など状況に応じてswitchingやextended治療によりAIの導入あるいは長期間治療が考慮される。

3) 卵巣機能抑制(ovarian ablation/obarian function suppression)

2000年のEBCTCGのメタアナリシスにおいて、50歳以下の女性における卵巣機能抑制による乳癌の術後補助療法としての治療効果が認められた⁹⁾。卵巣機能抑制の方法が様々であること、化学療法やTAM治療の影響を含まないこと、何よりホルモン受容体陽性症例のみの検討ではないことが問題であるが、少なくとも約31%の再発抑制と28%の死亡率改善効果が報

告されている。

a. Ovarian ablation

(1) 卵巣摘出術: Beatsonは1895年に進行再発乳癌症例に対する卵巣摘出術の有効性を報告した。その後EBCTCGの解析において術後補助療法としての卵巣摘出術による生存率の改善が認められている。BRCA遺伝子変異を伴う乳癌症例では卵巣摘出術は卵巣癌の予防的治療の意味合いを兼ねる。近年は腹腔鏡手術などにより更に低侵襲手術も可能となっているが、現在の日本では薬剤による卵巣機能抑制が標準とされている。理由として侵襲度は低いとはいえ外科的侵襲を伴うこと、および卵巣機能の不可逆性にある。

(2) 放射線治療: 卵巣機能抑制を目的とした卵巣に対する放射線照射の報告もみられる。照射レジメンとして4.5Gy/1回照射や10-20Gy/5-6回分割照射などがある。比較的安全かつ外来診療で行えるメリットがあるが、卵巣機能抑制効果が不完全あるいは不十分である可能性もあり、我が国では一般的ではない¹⁰⁾。

b. Ovarian function suppression(OFS):

LHRHa(luteinizing hormone releasing hormone agonist)/GnRHa(gonadotropin-releasing hormone agonist)

LHRHは視床下部より分泌され、下垂体のLHRHレセプターと結合しLHやFSHなどの性腺刺激ホルモンの分泌を促す。LHRHaはLHRHのアミノ酸を一部変換して合成された薬剤である。LHRHaは持続性をもちレセプターに結合する結果、一過性の性腺刺激ホルモンおよびエストロゲンの上昇の後、LHRHレセプターの減少および脱感作が起こり、LHやFSHの分泌が抑制され、血液中のエストロゲンレベルは閉経状態にまで低下する。閉経前乳癌症例に対し、日本ではゴセレリン(goserelin: GOS)とleuprorelinの徐放性デポ剤が使用可能であり、ともに4週間ごとに1回の皮下注製剤、およびleuprorelinには12週間に1回の皮下注製剤がある。LHRHaのOFS効果は卵巣切除と同等であるとされるが、手術と違いその効果は可逆性である。2-5年間の使用に対する安全性と有効性が確認

されており、特に若年症例ではTAMとの併用で用いられる¹¹⁾。

c. 化学療法による卵巣機能抑制(chemotherapy-related amenorrhea: CRA/chemotherapy-induced amenorrhea: CIA)

近年、多剤併用化学療法が卵巣機能に及ぼす影響が検討されている。閉経前乳癌における化学療法の治療効果は、直接的な抗腫瘍効果および、CRAによる内分泌療法としての抗腫瘍効果が含まれていると考えられる。CRAの発現には年齢、化学療法の種類や投与量、治療期間と密接な関係がある。現在の一般的な周術期化学療法により40歳以下では50%以下ではあるが、40歳以降では更に多くの症例がCRAを呈するとされる。治療法、検討期間や試験デザインなどにより報告は様々である¹²⁾。

4) 卵巣機能抑制(OFS)と抗癌剤治療の比較 (表1)

Zoladex Early Breast Cancer Research Association(ZEBRA) trialは閉経前のリンパ節転移陽性乳癌症例の術後補助療法として2年間のGOS投与と6サイクルの化学療法を比較した大規模臨床試験であり、ER陽性症例ではDFSおよび全生存率は同等であった¹³⁾。CMF治療後の非月経回復症例では回復症例に比較し健存率が有意に良好であり、CMF治療の効果の一部がOFS効果に基づくことが示唆された。

International Breast Cancer Study Group(IBCSCG) VIII trialでは閉経前のリンパ節転移陰性乳癌を対象に2年間のGOS単剤投与と6サイクルの化学療法(CMF)のみを比較したところ、5年生存率は約81%で両群の効果は同等であった¹⁴⁾。TABLE studyではER陽性閉経前のリンパ節転移陽性乳癌においてleuprorelinとCMFの効果が検討されたが、両群に有意差を認めなかった¹⁵⁾。これらの結果から、閉経前ホルモン受容体陽性症例における卵巣機能抑制剤の2年間の治療効果は6サイクルのCMFと同等であるというエビデンスが示されている。

5) OFSと化学療法の併用

IBCSCG VIII trialのサブセット解析では40歳未満の無再発生存率はCMFとGOSの併用群

88%、CMF群62%、GOS群63%で併用療法は有意に良好であった。またこの差は39歳未満で有意であり、40歳以上では併用療法の優位性は認められていない¹⁶⁾。Intergroup(INT)-0101 trialはホルモン受容体陽性、リンパ節転移陽性例1,504例を対象に6サイクルのCAF群(CAF)、CAF後のGOS5年治療群(CAFZ)、CAF後のGOS+TAM群(CAFZT)の3群の比較検討を行った¹⁶⁾。DFSにおいてCAFZT群が最も良好でCAFとCAFZ群は同等であった。追跡期間中央値9.6カ月の時点でOSは3群で有意差を認めていない。更にレトロスペクティブサブセット解析ではあるが、CAF療法後の血中エストロゲンレベルの検討では、40歳以上ではCAF終了時に80%の症例でE2が閉経後のレベルになったが、40歳未満では40%程度であった。CAF療法後エストロゲンが閉経前レベルであった症例にはGOSの投与が有用であり、閉経後の症例にはTAMが有用であった。

Zoladex In Premenopausal Patients(ZIPP) trialは4つの臨床試験(Stockholm, GIVO, CRC, SE Sweden)のメタ解析であり、2,648例の閉経前乳癌症例に対し標準治療(化学療法/放射線治療)後のGOS2年投与もしくはTAM2年投与の併用効果に関する長期予後が報告された¹⁷⁾。42%はリンパ節転移陽性であり、43%の症例は化学療法を行っていた。追跡期間中央値12年で、2年間のGOSの併用はevent free survivalおよび全生存率ともに有意に良好であり、有害事象も許容範囲内であった。サブセット解析では化学療法非実施、TAM併用なしの症例においてGOSの併用効果は顕著であり、TAMを併用した場合のGOSの上乗せ効果は比較的小さいものであった。

6) TAMと卵巣機能抑制(OFS)の併用

INT-0142 trialでは腫瘍径3cm未満、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陰性症例に対しTAM単剤もしくはTAM+OFSの検討を1,684の閉経前乳癌症例に対して行う予定であったが、症例の登録が不十分であった¹⁸⁾。症例集積は途中で終了され345症例の結果が報告されている。DFSおよびOSはそれぞれTAM単剤群で87.8

表1 化学療法と卵巣機能抑制+/-タモキシフェンの比較試験の結果

臨床試験	報告	症例数	ホルモン受容体	患者	治療1	治療2	結果
French	Roche H, 1996	162	陽性	N+	FAC×6	OA<放射線/手術>+TAM 2yrs	同等
GROCTA 02	Boccardo F, 2000	244	陽性	N+	CMF×6	TAM 5yrs+OA<放射線/手術/GOS>	同等
Scottish Cancer Trial	Thomson CS, 2002	332	陽性/陰性	N+	CMF×6-8	OA<放射線/手術>	同等
TABLE	Schmid P, 2002	600	陽性	N+	CMF×6	GOS 2yrs	同等
ABCSG5	Jakesz R, 2002	1,045	陽性	Stage I/II	CMF×6	GOS 3yrs+TAM 5yrs	GOS+TAMでDFS良好
IBCSG VIII	Castiglione-Gertsch M, 2003	707	陽性/陰性	N-	CMF×6	GOS 2yrs	HR陽性では同等, HR陰性ではCMF良好
ZEBRA	Kaufmann M, 2003	1,640	陽性/陰性	N+	CMF×6	GOS 2yrs	HR陽性では同等, HR陰性ではCMF良好
INT 0101 (E5188)	Davidson NE, 2005	1,503	陽性	N+	CAF	CAF+GOS 5yrs+/- TAM 5yrs	CAFとCAF+GOSは同等, CAF+GOS+TAMはDFS良好
Scandinavian	Ejlertsen B, 2006	732	陽性	T3 or N+	CMF×9	OA<放射線>	同等
FASG 06	Roche H, 2006	333	陽性	N+	FEC×6	TRI+TAM 3yrs	同等

N+: リンパ節転移陽性, N-: リンパ節転移陰性, OA: ovarian ablation, TAM: tamoxifen, GOS: goserelin, TRI: triptorelin (LHRHa, 日本未承認), HR: ホルモン受容体, DFS: 無再発生存率.

