

# HER2(erb-B2)陽性進行乳癌における治療選択のコツ

**座長** 光山 昌珠 先生(北九州市立医療センター 院長)  
**演者** 佐伯 俊昭 先生(埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科 教授)



## 乳癌治療の標的分子と分子標的薬

乳癌治療の標的分子には細胞膜貫通型の受容体蛋白であるHER(ErbB)ファミリー、IGF-1受容体、血管新生因子(VEGF、PDGF)受容体等がある(図1)。HER2(ErbB2)には細胞外ドメインがあり、そこにトラスツズマブ、開発中のPertuzumabやTDM-1などが作用する。一方、これらの受容体蛋白の細胞内ドメインにはチロシンキナーゼ(TK)があり、HER1(ErbB1)/HER2のTKを特異的に阻害するのがラパチニブである。

HER2は、ホモダイマー、ヘテロダイマーなどを形成して細胞内にシグナルを伝達し、細胞の増殖や生存を調整しているが、そのシグナルはIGF-1受容体やVEGF受容体からのシグナルによる影響も受ける。また、このシグナル伝達系の下流にあるmTORなどを標的とした分子標的薬が癌種を超えて開発されている。

## HERファミリーとエストロゲン受容体におけるシグナル伝達のクロストーク

HERには4種類あるが、これらは相互に作用しあうとともに、エストロゲン受容体(ER)とも影響を与えあっていると考えられる。例えばHER2、HER3(ErbB3)の発現頻度はER陽性の乳癌組

織では低い、ER陰性の乳癌組織では高いことがわかっている。またER陽性MCF-7細胞がホルモン耐性を獲得するとHER1のアップレギュレーションが起こることや、マイアミ大学からはERαを抑制した細胞株にEGFR(HER1)のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)であるゲフィチニブを添加するとERαの発現が回復し、同様にHER2を阻害するトラスツズマブを添加してもERαは回復するといった*in vitro*の報告がなされている(図2)。このようにHER1、HER2、さらにIGF-1受容体のシグナルが複雑に絡み合っってERE(エストロゲン・レスポンス・エレメント)に影響を与えることがわかっている(図3)。

また最近ではIGF-1受容体、HER2、HER3の3つ受容体が結合してヘテロトリマライゼーションが生じるということが言われており、トラスツズマブ耐性に関わるという仮説も提示されている。この*in vitro*の報告ではトラスツズマブ耐性を獲得しても、IGF-1受容体やHER3をノックダウンするとトラスツズマブ感受性が回復することが示されており、これらを阻害する薬剤の開発に期待が持てる。

図1 乳癌の標的分子と分子標的薬

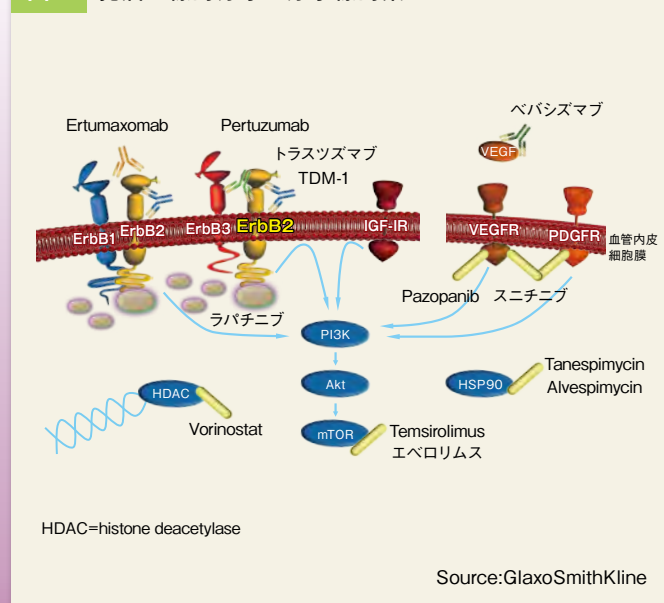
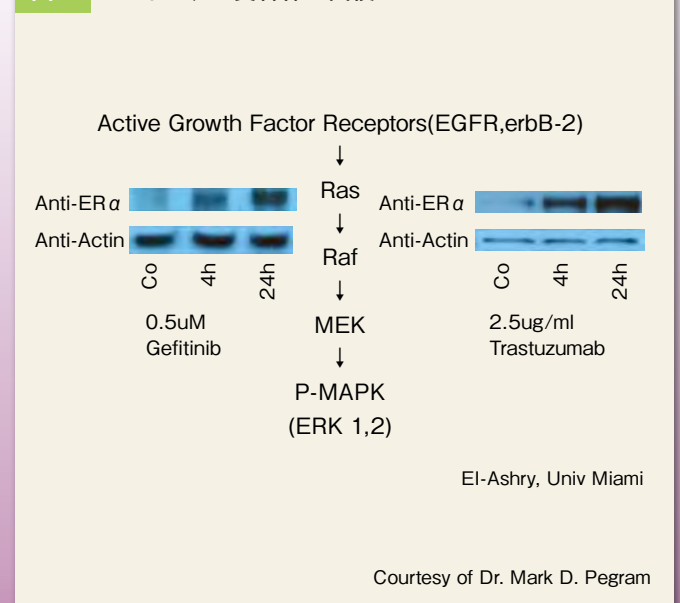


図2 エストロゲン受容体の回復



## 効果予測因子としての p95HER2測定への期待

HERファミリーが細胞内のTKを介して細胞内にシグナルを伝達する主な経路にはMAPキナーゼ経路とPI3K/Akt経路があり、HER1/HER2のTKIであるラパチニブは両経路を阻害することができる。またHERファミリーは細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメインの3つのパートから構成されており、HER2では185kDa(キロダルトン)の分子量があるとされている。一方、HER2の細胞外ドメインに結合するトラスツズマブは、細胞外ドメインが欠失した分子量95kDaのHER2分子(p95HER2)には結合できないと考えられており、最近、p95HER2を染色できる抗体が開発されたことから、この抗体を用いてp95HER2の発現を測定することにより、トラスツズマブとラパチニブを選択する際の指標になると期待されている。

## 乳癌診療ガイドラインにおけるラパチニブ+カペシタビン併用療法の位置づけ

現在わが国の臨床で使用できる抗HER2薬はトラスツズマブとラパチニブである。2010年に改訂された乳癌診療ガイドライン-薬物療法では、CQ-16.「HER2陽性転移・再発乳癌に対する1次治療として抗HER2療法は勧められるか」において、トラスツズマブと化学療法の併用を最も高い推奨グレードAとして記載しており、実際タキサン系薬剤と併用されているケースが多い。2nd-lineでは、今までトラスツズマブ治療に病勢進行(PD)後もトラスツズマブを継続した方が有効だとされ、トラスツズマブに別のタキサン系薬剤、ビンレルビン、カペシタビンのいずれかが併用されてい

たが、新しくラパチニブ+カペシタビン併用療法が選択肢となり、乳癌診療ガイドラインCQ-17.「トラスツズマブ投与中もしくは投与後に病勢進行となったHER2陽性転移・再発乳癌に対して、抗HER2療法を継続することは勧められるか」において、どちらの抗HER2療法も推奨グレードBとして記載されている。

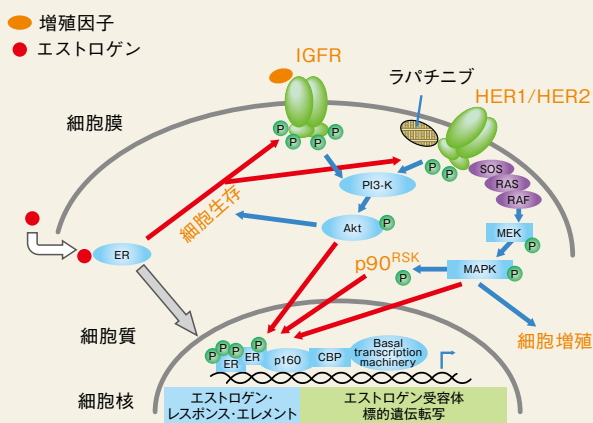
こうした乳癌診療ガイドライン改訂の基盤となったエビデンスの1つにEGF100151試験がある。本試験では、HER2陽性転移性乳癌患者で、前治療としてアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブが投与された症例を、ラパチニブ+カペシタビン併用群あるいはカペシタビン単独群に無作為に割り付けた。結果として病勢進行までの期間(TTP)中央値はラパチニブ+カペシタビン併用群6.2ヵ月、カペシタビン単独群4.3ヵ月と前者で有意に延長した。全生存(OS)には両群に有意差を認めなかったが、TTPは有意に延長し、ラパチニブ+カペシタビン併用療法が承認された。

その後、さまざまなサブ解析が行われ、前治療歴が3レジメン以上より1~2レジメンと少ない症例においてラパチニブ+カペシタビン併用群の有意性が強まることが示された。また、カペシタビン単独群でPD判定後にラパチニブが投与されたクロスオーバーの症例を除外してOSを検討したところ、カペシタビン単独群に比べてラパチニブ+カペシタビン併用群でOSは有意に延長した(図4)。

## 2nd-lineでラパチニブ療法を選択する目安

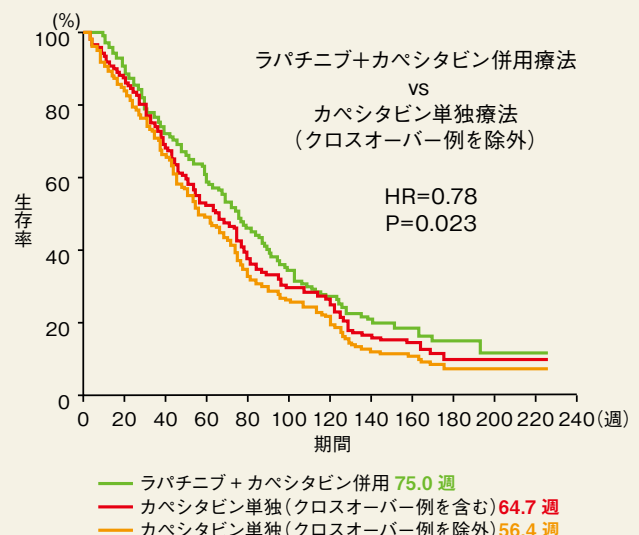
診療ガイドラインでは2nd-lineとしてラパチニブ+カペシタビン併用療法、トラスツズマブ+化学療法併用療法を併記しているが、どちらを選択したらよいのだろうか。Metroら<sup>1)</sup>は、2nd-lineトラスツズマブベース治療の有効性を、1st-lineトラスツズマブベース治療

図3 HERファミリーとエストロゲン受容体におけるシグナル伝達のクロストーク



Johnston S. Clin Cancer Res. 2005; 11: 889s-9s より改変

図4 OS最終解析結果(EGF100151試験)



Cameron D, et al. Oncologist. 2010;15:924-34

で得られたTTPで層別して検討した。その結果、1st-lineでTTPが8ヵ月以上継続した群では8ヵ月未満であった群に比べて、2nd-lineでのトラスツズマブベース治療の有効性が期待でき、TTP、OSはともに有意に長いことが示された。

トラスツズマブベース治療をBeyond PDで使用した場合の2nd-lineにおけるTTPは、これまでの臨床試験をまとめた報告では平均5.7ヵ月である。EGF100151試験ではラパチニブ+カペシタビン併用群のTTPは6.2ヵ月である。1st-lineトラスツズマブベース治療でTTPが短かった患者に対して、これらの結果は治療を選択する上で参考となる。

2nd-lineでどちらを選択するかのもう一つの論点は脳転移である。トラスツズマブが投与されたHER2陽性転移性乳癌症例では25~50%の頻度で脳転移が生じることが報告されており、その発現のピークは投与後1年とされている。さらに閉経前、50歳以下、ER陰性、再発時に内臓転移のある患者では、そうではない患者に比べて脳転移のリスクは有意に高いことも分かっている。そこで2nd-line開始時に脳転移があるかどうか、トラスツズマブの投与を開始してから通算どれだけ経過したのか、脳転移リスクを高める要因を保有している患者なのかなどを考慮して、2nd-lineのレジメンを選択する必要がある。

少数例を対象とした検討ではあるが、HER2陽性乳癌脳転移症例(22例)にラパチニブ+カペシタビン併用療法を行ったところ、奏効率は31.8%であること、奏効が得られれば長期生存が得られる可能性も示唆されている(図5)。

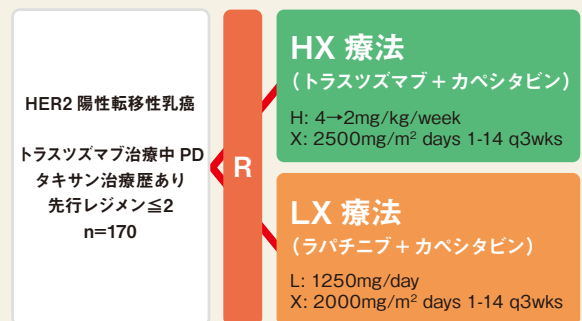
しかし、どのように使い分けるかについては、前向き臨床試験を行って検証する必要がある。そこでELTOP Study(WJOG 6110B)では、トラスツズマブおよびタキサン系薬剤の治療歴を有するHER2陽性転移性乳癌患者を対象に、ラパチニブ+カペシ

タビン併用療法とトラスツズマブ+カペシタビン併用療法を前向きに比較するランダム化第II相試験が実施される予定である(図6)。

### ラパチニブ+カペシタビン併用療法後の3rd-lineはトラスツズマブ療法

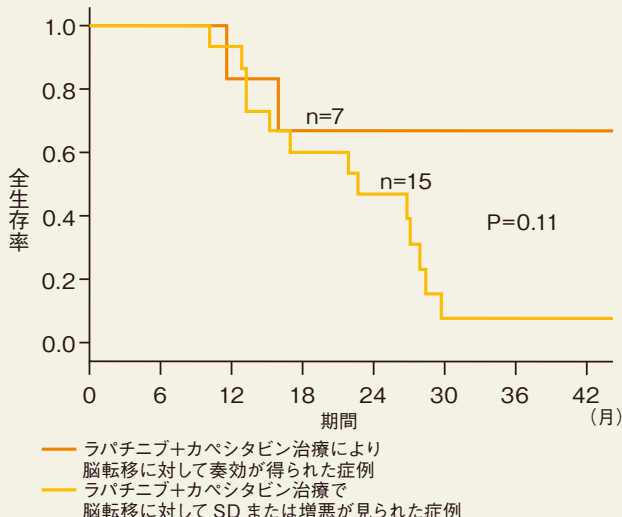
3rd-lineにおける論点は、ラパチニブ+カペシタビン併用療法の後にトラスツズマブ療法は有効かどうかである。EGF100151試験の後解析では、PD判定後の後治療の詳細と転帰が検討された。ラパチニブ+カペシタビン群207例中フォローアップが可能であった症例で、後治療を受け、かつ生存していた150例のうち80例が抗HER2治療を受け、70例が抗HER2薬を含まない治療を受けた。カペシタビン単独群201例でも後治療として、102例が抗HER2治療を受け、57例が抗HER2薬を含まない治療を受けた。その結果、前治療の内容にかかわらず、後治療として抗HER2治療を受けた方が生存期間は長いことが明らかになった(図7)。こ

図6 ELTOP Study(WJOG 6110B)



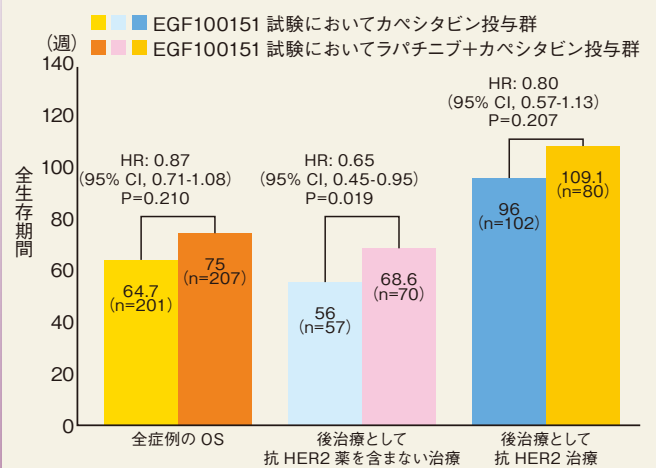
- オープンラベルランダム化第II相試験 PI: Takano T
- プライマリーエンドポイントはPFS (6週間ごと follow)
- セカンダリーエンドポイントは、奏効率、OS、毒性、脳転移評価
- 大規模なバイオマーカー解析(WJOG 6110BTR)

図5 脳転移症例に対するラパチニブ+カペシタビン併用療法における脳転移発現後のOS(n=22)



G. Metro, et al; J Clin Oncol 28:15s, 2010 152s

図7 後治療と全生存期間(EGF100151試験)



J. Crown, et al. Ann Oncol. 2010; 21 (Suppl. 8): viiii101

これらの結果から、ラパチニブ+カペシタビン併用療法の後治療としてはトラスツマブ療法が有効だと考えられる。

## ラパチニブ+カペシタビン投与時の有害事象対処のコツ

チロンシンキナーゼ阻害薬は乳癌領域だけでなく他の癌種でも用いられており、共通した有害事象の対処が課題である。

EGF100151試験ではラパチニブ+カペシタビン併用群において下痢や発疹の発現率は上昇したが、悪心や手足症候群の発現率は上昇しなかった(図8)。発疹と手足症候群はいずれも皮膚症状なので両者を分けて考えることがポイントである。発疹であればラパチニブに起因する可能性があり、手足症候群はカペシタビンに起因すると考えられる。手足症候群で治療継続が困難になった場合にはカペシタビンの減量や中止が選択肢となり、患者の状況によってはカペシタビンを中止してラパチニブ単独投与になることも治療を継続する上では1つのオプションとして考慮される。

下痢は投与開始後早期に発現することが多い。患者が下痢を訴えた場合には、事前に渡した患者日誌を参照し、どのタイミングで、どの程度の下痢があったのかを把握しておく必要がある。われわれは治験を含め長期にわたり多くの症例を診たが、その経験ではラパチニブに起因する下痢は、そのほとんどが整腸剤と止瀉薬でコントロール可能であった(表1)。

皮膚症状としてラパチニブに特徴的なのは皮疹と爪周囲炎である。皮膚症状は予防が重要であり、爪の手入れ、過度に切りすぎないなどの指導を行うとともに、皮膚は乾燥させないように保湿に留意し、紫外線を避けさせることが大切である(表2)。

また、頻度は低いが注意を要する有害事象に肝機能障害がある。定期的に血液検査を行い、肝機能障害が認められたら、その程度に応じて休薬・中止を検討する。肝機能障害は急激に状態が悪化することがあるので注意を怠ってはならない。その他には、間質性肺炎や左室駆出率低下、QT延長などにも注意を要する。

治療のコツとして最も重要なポイントは、ラパチニブの抗腫瘍効果がみられている患者において、いかに有害事象をマネジメントするかである。有害事象のために投薬を中止するような事態は患者のためにできる限り回避したい。そのためには医師、薬剤師、看護師がチームとして患者をフォローしていくことが大切である。

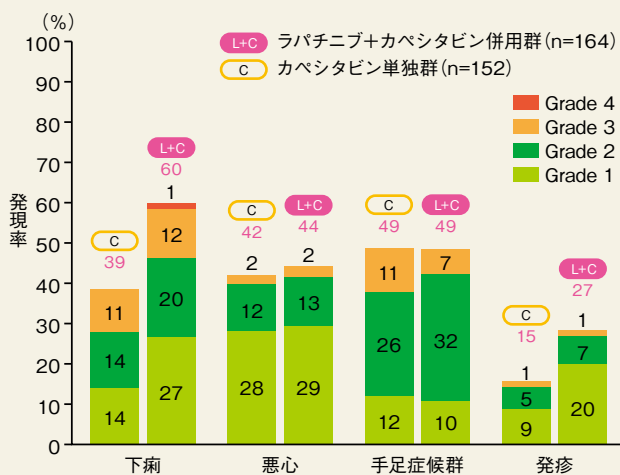
表1 下痢:推奨されるマネジメント

ラパチニブ服用中	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 排便パターンの変化に注意し、ラパチニブによる下痢症状が出たら止瀉剤を服用</li> <li>● 患者日誌*に下痢の発現時期、止瀉剤服用時期などを記録 *患者日誌「タイケルブ®(ラパチニブ)を服用される方へ」を利用してください。</li> </ul>
止瀉剤を服用しても症状が軽減しない	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grade 2以上の症状(1日4回以上の排便回数増加)の場合:             <ul style="list-style-type: none"> <li>・できるだけ早く来院するよう指示</li> <li>・十分な水分補給</li> </ul> </li> </ul>

GradeはNCI CTCAE ver.3.0に基づき判断する。

タイケルブ適正使用ガイド

図8 頻度の高い有害事象(全グレード)(EGF100151試験)



Geyer CE, et al. N Engl J Med.2006; 355: 2733-43

表2 皮膚障害:推奨されるマネジメント(発疹関連事象)

乾燥に対する保湿	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 保湿剤の塗布             <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販品でも良いが、アルコールを含まない低刺激のものが望ましい(例:ワセリン、馬油、保湿クリーム等)</li> </ul> </li> <li>● 皮膚の乾燥部には厚めに塗布</li> </ul>
紫外線を避ける	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日焼け止めを顔、手足等に塗布</li> <li>● SPF30以上の紫外線散乱剤(酸化亜鉛や二酸化チタン)によるタイプ [紫外線吸収剤を含まないものが望ましい]</li> <li>● 日光を浴びる1~2時間前には塗布し、長時間日光を浴びる時には繰り返し塗布</li> <li>● 長時間日光にあたることはできるだけ避ける</li> </ul>

タイケルブ適正使用ガイド