

手術不能・再発HER2陽性乳癌に対する ラパチニブ投与の忍容性及び有効性の検討

濱内 諭 先生(静岡県立がんセンター 女性内科)



背景および目的

HER2およびEGFR阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害薬ラパチニブが登場し、トラスツズマブ耐性HER2陽性転移性乳癌に対する新たな治療薬として承認されている。

そこで、当院で経験したHER2陽性転移性乳癌に対するラパチニブ投与症例について忍容性及び有効性を検討した。

対象および方法

HER2陽性転移性乳癌患者を対象に、ラパチニブ(1250mg/日、連日投与)+カペシタピン(1000mg/m² 1日2回、2週投与+1週休薬)併用療法が施行された23例と、当院で臨床試験として施行したラパチニブ単独療法5例について評価した。

年齢中央値は54歳(34-72歳)、PS 0/1の症例が27例、ホルモン受容体陽性が18例を占めた。前治療としてアントラサイクリン系薬剤が19例(68%)、タキサン系薬剤が27例(96%)、フッ化ピリミジン系薬剤が20例(71%)、ビノレルビンが17例(61%)に投与されており、前治療レジメン数の中央値は4(1-13)であった。

本邦においてラパチニブ単独療法は適応外の用法・用量です。

結果

有害事象は血液毒性としてGrade 3のAST上昇、ALT上昇がそれぞれ2例(7%)、非血液毒性としてGrade 3の皮疹、手足の皮膚反応がそれぞれ1例(4%)、下痢が2例(7%)で発現したが、Grade 4の有害事象および治療関連死は認められなかった(図1)。

ラパチニブ+カペシタピン併用療法ではGrade 2の爪囲炎、食思不振、手足症候群、Grade 3のAST/ALT上昇により4例が減量し、Grade 3の下痢、ALT値上昇、Grade 2の総ビリルビン値上昇により3例が中止した。またラパチニブ単独療法ではGrade 2の総ビリルビン値上昇、倦怠感により2例が減量、Grade 2の総ビリルビン値上昇により1例が中止した。

最良の抗腫瘍効果は完全奏効(CR)1例、部分奏効(PR) 1例、安定(SD)15例、病勢進行(PD)8例、評価不能(NE)3例で、奏効率は8%、CR+PR+SD症例は68%であった(図2)。また、ラパチニブ+カペシタピン併用療法(n=23)における無増悪生存期間(PFS)中央値は175日であり(図3)、全生存期間(OS)中央値は観察期間220日(中央値)までに到達せず、1年生存率は60.4%であった。なお、PFSはフッ化ピリミジン系薬剤投与歴の有無による影響を受け

図1 有害事象(非血液毒性)

CTCAE v3.0 n=28					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3以上(%)
疲労	11	7	0	0	0%
皮疹	12	7	1	0	4%
爪の変化	5	6	0	0	0%
手足の皮膚反応	13	6	1	0	4%
下痢	12	3	2	0	7%
悪心	5	1	0	0	0%
食欲不振	3	2	0	0	0%
口内炎	7	0	0	0	0%

30日以内死亡:0例

図2 抗腫瘍効果

CR	PR	SD	PD	RR	CR+PR+SD
1	1	15	8	8%	68%

*ラパチニブ単独(5症例)ではSD3例、PD2例

n=28
RECIST ver1.1

CR 症例



治療前



治療後



なかったが(図4)、前治療レジメン数が少ないほど延長する傾向が認められた(図5)。

ラパチニブ+カペシタビン併用療法にてPDとなった12例の後治療について検討したところ、7例にトラスツズマブを含む治療が実施されPRが1例、SDが2例、PDが4例であった(図6)。

まとめ

以上の検討から、ラパチニブ+カペシタビン併用療法は比較的 safely 投与可能であり、薬物療法抵抗性のHER2陽性転移性乳癌患者に対しても治療効果が期待できることが示された。

図3 ラパチニブ+カペシタビン併用療法におけるPFS

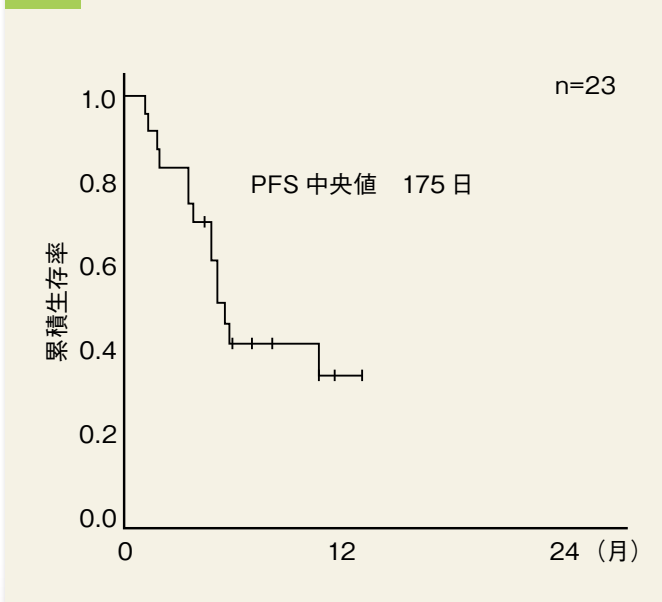


図5 ラパチニブ+カペシタビン併用療法における前治療レジメン数とPFS

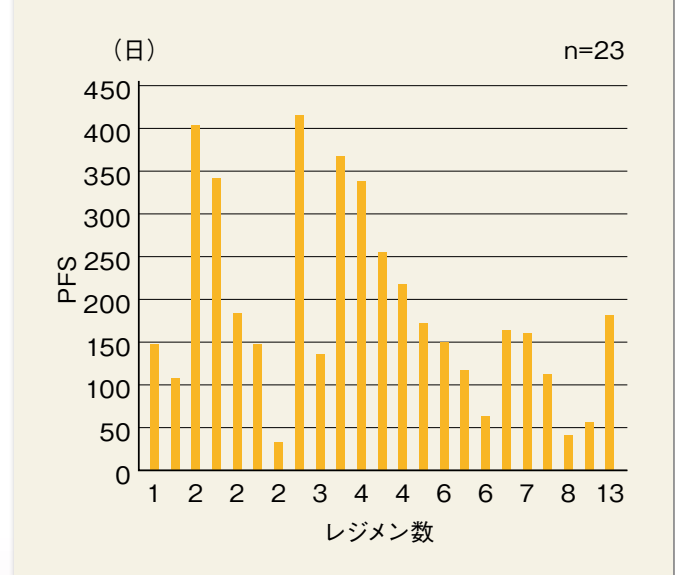


図4 ラパチニブ+カペシタビン併用療法におけるフツ化ピリミジン系薬剤投与歴の有無とPFS

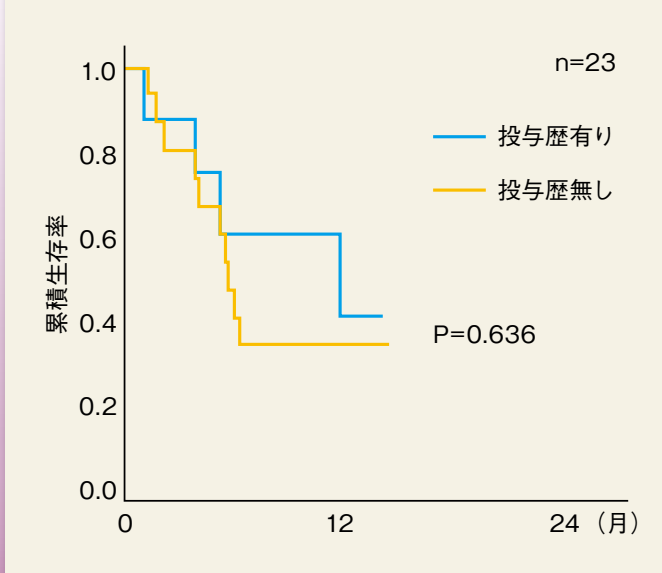


図6 ラパチニブ+カペシタビン併用療法PD後の治療

