

乳癌における 抗HER2薬の使い分け

司会

中村 清吾 先生
昭和大学医学部
乳腺外科



演者

高野 利実 先生
虎の門病院
臨床腫瘍科



抗HER2薬のエビデンス

セカンドライン以降も 抗HER2薬の継続投与が有効

従来、HER2陽性転移性乳癌は予後不良とされてきたが、抗HER2薬の登場により、その治療成績は大きく改善した。抗HER2薬におけるエビデンスとして、海外第Ⅲ相臨床試験が幾つか実施されている。トラスツズマブはHER2陽性転移性乳癌に対するファーストライン治療を対象に、パクリタキセルおよびアントラサイクリンへの上乗せ効果を検証したH0648g試験で全生存期間(OS)の有意な延長を示した。またトラスツズマブの継続投与の有用性も示されており、GBG-26試験では、トラスツズマブを含む治療で病勢進行(PD)したHER2陽性転移性乳癌のセカンドライン治療を対象に、トラスツズマブ+カペシタピン併用療法とカペシタピン単独療法が比較され、プライマリーエンドポイントの無増悪期間(TTP)はトラスツズマブ+カペシタピン併用群で有意に優れていた。

一方、ラパチニブのエビデンスとしては、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+カペシタピン併用療法とカペシタピン単独療法を比較したEGF100151試験(海外データ)がある。この試験では、GBG-26試験よりも治療ラインが後ろの患者も含まれていた。結果は、ラパチニブ+カペシタピン併用群においてプライマリーエンドポイントのTTPを有意に延長させた(図1)。また探索的なサブグループ解析の結果から、ラパチニブ+カペシタピン併用療法におけるTTPのベネフィットは、転移性乳癌に対してトラスツズマブベースの前治療を1レジメンだけ受けた患者の方が、2レジメン以上受けた患者よりも大きいことが示唆されている(図2、3)。

最近アップデートされたOSの最終報告において、本試験の登録が中止となった時点でカペシタピンの単独投与を

受けていて、クロスオーバーでラパチニブが投与された36例を除外して解析すると、ラパチニブ+カペシタピン併用群でOSが有意に延長することが示唆されている。さらにラパチニブ+カペシタピン併用療法は、国内でも第I/II相試験EGF109749が実施されており、中間解析(2009年12月31日カットオフデータ)の結果ではTTP中央値7.1ヵ月、奏効率40.9%と、EGF 100151試験と同等以上の成績が得られている。これらの結果からHER2

図1 無増悪期間(EGF100151試験)

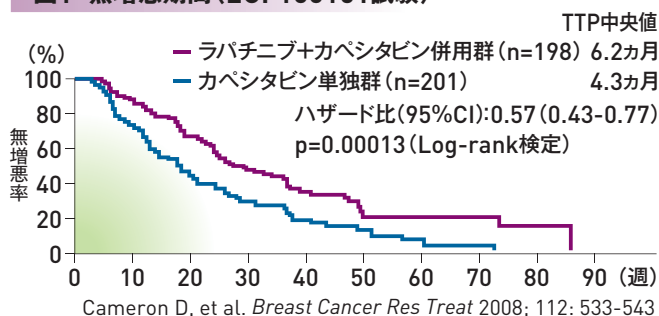


図2 転移性乳癌に対トラスツズマブベースの前治療を1レジメンだけ受けた患者のTTP(EGF100151試験)

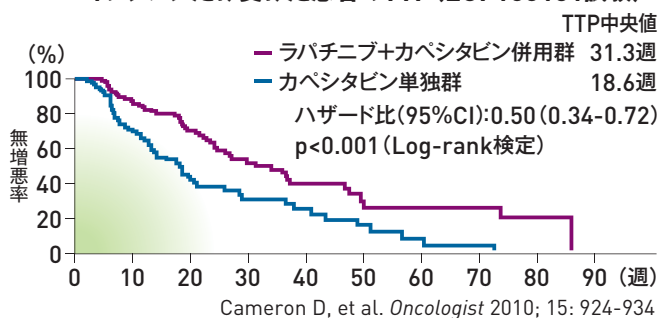
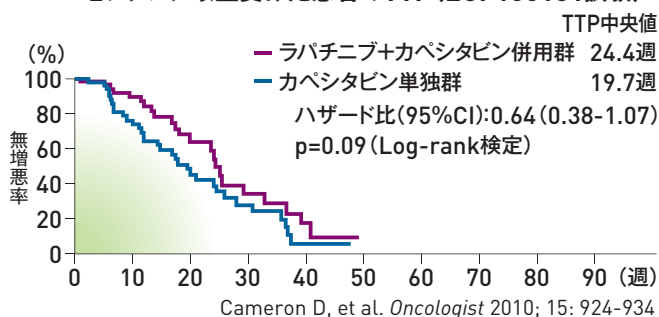


図3 転移性乳癌に対トラスツズマブベースの前治療を2レジメン以上受けた患者のTTP(EGF100151試験)



陽性転移性乳癌に対するセカンドライン以降の治療は、PD後もトラスツズマブを継続投与する以外に、ラパチニブ+カペシタピン併用療法に切り替えるという選択肢が加わった。

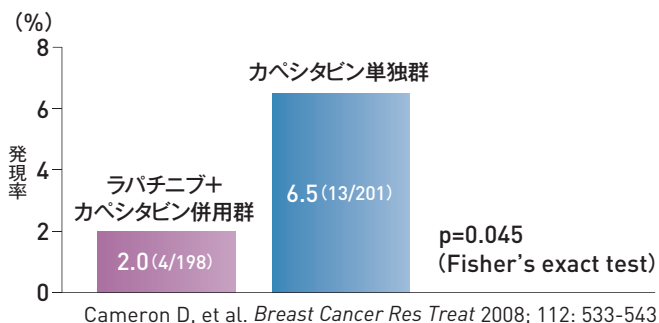
に対してラパチニブ+カペシタピン併用療法を施行したところ、脳転移病変に対する奏効率(50%以上の腫瘍体積減少)が20%に、20%以上の腫瘍体積減少が40%に認められたとの報告もある(Lin NU, et al. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452-1459)。

抗HER2薬の使い分け

脳転移症例に対するラパチニブ+カペシタピン併用療法の効果

これまでは、HER2陽性転移性乳癌に対してトラスツズマブを中心に治療方針が組み立てられてきたが、ラパチニブとどちらが優れているかについては直接比較がされていないためわかっていない。今後はラパチニブをどのように治療に組み入れていくかを議論していく必要がある。トラスツズマブとラパチニブは、ともにHER2を標的としているが、ラパチニブは低分子のチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)で経口投与、トラスツズマブはモノクローナル抗体で点滴静注される。また毒性プロファイルも異なり、ラパチニブでは皮膚症状や下痢が多く認められることからマネジメントが重要となり、トラスツズマブでは心毒性に注意が必要である。HER2陽性乳癌は、脳転移をきたしやすいことが知られているが、抗体薬は分子量が大きいため血液脳関門を通過しにくいと言われている。低分子のラパチニブは、脳転移に対しても有効であることが報告されており、EGF100151試験において初増悪部位が脳転移であった症例の割合は、カペシタピン単独群の6.5%に対し、ラパチニブ+カペシタピン併用群では2.0%と有意に少なく、後解析のデータではあるもののラパチニブが脳転移を抑制する可能性が示唆されている(図4)。

図4 初増悪部位が脳転移であった割合(EGF100151試験)

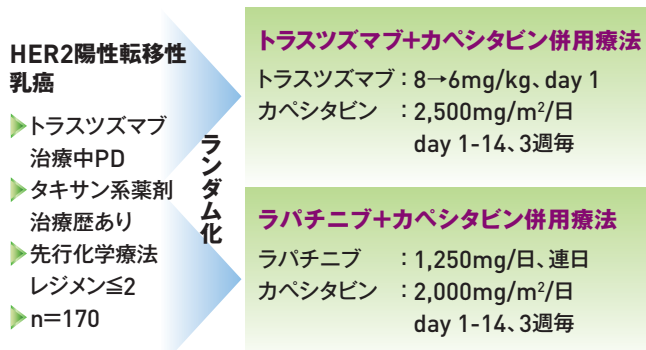


またEGF105084試験のエクステンションアーム(海外データ)では、トラスツズマブ治療歴および脳転移に対する放射線治療歴のある、HER2陽性転移性乳癌脳転移症例

ラパチニブとトラスツズマブを比較する第II相試験

ラパチニブとトラスツズマブを適切に使い分けていくためには、両剤の治療効果の比較のみならず、それぞれの効果予測因子を明らかにしていくことも重要である。そこで、われわれはWJOG(西日本がん研究機構)で、タキサン系薬剤の治療歴を有し、トラスツズマブ治療中にPDが確認されたHER2陽性転移性乳癌のセカンドラインまたはサードライン治療を対象に、ラパチニブ+カペシタピン併用療法とトラスツズマブ+カペシタピン併用療法を比較するランダム化第II相試験を開始した(WJOG 6110B/ELTOP試験、図5)。本試験のプライマリーエンドポイントは無増悪生存期間(PFS)である。

図5 WJOG 6110B (ELTOP) 試験



- ランダム化第II相試験(研究実施責任者: 高野 利実)
- プライマリーエンドポイント: 無増悪生存期間(PFS)
- セカンダリーエンドポイント: 奏効率、生存期間、初増悪部位が脳転移である症例の割合、安全性
- 大規模・網羅的バイオマーカー解析も実施(WJOG 6110BTR)

またセカンダリーエンドポイントとして、初増悪部位が脳転移である患者の割合も検討する。一方、脳転移に対する治療効果を確認するために、脳転移がない患者の他に脳転移があっても無症状の患者を適格症例としている。登録予定症例数は170例とHER2陽性転移性乳癌を対象とした国内最大規模のランダム化比較試験であり、バイオマーカー解析も併せて実施される。大規模・網羅的なバイオマーカー解析によって画期的な知見が得られる可能性もあり、現在、全国から参加施設を募集している。

効果予測および耐性化に 関連するバイオマーカーの同定

HER2蛋白総発現量による 抗HER2薬の効果予測

HER2陽性乳癌であっても、全例で抗HER2薬が奏効するわけではなく、効果持続期間もさまざまであるため、効果予測や耐性化に関連する因子を探索する意義は大きい。抗HER2薬の最も重要で揺るぎない効果予測因子は、いうまでもなくHER2であるが、抗HER2薬の適応となる「HER2陽性」の定義については、今なお議論が続いている。ASCO/CAPガイドラインでは、IHC法3+（浸潤癌細胞の30%以上で細胞膜が一様に強く染色される）またはFISH法陽性（HER2/OEP17比>2.2）を「HER2陽性」としている。一般に効果予測の精度、再現性は、IHC法よりもFISH法の方が高いとされている。しかし、本来、抗HER2薬の標的はHER2蛋白であり、HER2蛋白の発現、機能をより高精度に検出できれば、FISH法よりも有用な可能性がある。近年、HER2蛋白を定量的に検出可能なVeraTag assayが開発され、臨床応用が期待されている。本法はホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織を用い、HER受容体に結合する2種の抗体を使用して、片方の抗体には蛍光色素（VeraTag）をリンカーでつなぎ、片方の抗体には赤色光を当てると一重項酸素（SingletO₂）を発生する化学物質を標識している。一重項酸素（SingletO₂）を発生させることによりリンカーを切断し、遊離する蛍光色素（VeraTag）を測定することで受容体を定量する。その他にHER蛋白の総量や二量体、p95HER2などを定量することができる（図6）。

図6 VeraTag assay



- FFPE検体を用いて解析
- 2つの抗体を使用
 - ①赤色光で一重項酸素(singletO₂)放出
 - ②VeraTagレポーター遊離
- 蛋白を定量的に検出可能
- 高い感度・特異度
- HER familyの定量、リン酸化、二量体、p95HER2など検出が可能

本法を用いて測定されたHER2蛋白総発現量（H2T）とトラスツズマブの治療効果との関連が検証されており、Liptonらは、VeraTag assayで測定したH2Tとトラスツズマブ治療例のTTPが相関し、H2T高値の症例でTTPが

長く、FISH法よりも効果予測精度が高かったと報告している（Lipton A, et al. *Cancer* 2010; 116: 5168-5178）。将来的には抗HER2薬の適応をより正確に決定するためのツールとなり得る可能性がある。

p95HER2測定法の確立が必要

通常のHER2は分子量185kDa（キロダルトン）のp185HER2として存在するが、細胞外ドメインが欠失したp95HER2もキナーゼ活性を維持したまま存在する。理論上p95HER2はトラスツズマブ結合部位を欠失しているため、耐性化の一因と考えられている。p95HER2発現の測定には幾つかの方法があり、スペインのBaselga等のグループが報告した蛍光抗体法やVeraTag assayが用いられ、現在まで一貫した結果が得られている。しかし、611-CTF抗体を用いたIHC法でp95HER2発現を評価した研究では、今までと異なる結果も報告されており、測定法の確立とバリデーションが急務とされる。

このほか、HER2/HER3ヘテロダイマーの形成、loss of PTEN、PIK3CA遺伝子変異によるPI3K/Akt経路の活性化などが抗HER2薬の耐性機序として挙げられているが、これらのうちいくつかはラパチニブであれば克服可能と考えられ、耐性化の原因を特定することが今後ますます重要と思われる。

ラパチニブの効果予測因子への期待

ラパチニブの効果予測因子はまだ明確になっていないが、炎症性乳癌で有効性が高いことが示唆されており、バイオマーカーを解析した報告もある。

またラパチニブ+カペシタピン併用療法の奏効率は、海外第Ⅲ相試験（EGF100151試験）では23.7%、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749中間解析:2009年12月31日カットオフデータ）では40.9%であり、日本人でより効果が高い可能性が示唆される。アジア人の肺腺癌にEGFR遺伝子変異（ゲフィチニブなどEGFR-TKIの効果予測因子）が高頻度で見られるように、ラパチニブの効果予測に有用なバイオマーカーが日本人で高頻度に見られる可能性も考えられる。この点についても、進行中のWJOG 6110B/ELTOP試験に付随して行われるバイオマーカー解析（WJOG 6110 BTR）において探索する予定であり、抗HER2薬をとりまく臨床ルックエスチョンに重要な回答が得られるものと期待している。