

特集：分子標的治療の進歩と現状

乳癌における分子標的治療 医師の立場から

Molecular Targeting Therapy for HER2/neu Overexpressing Breast Cancer

佐藤 信昭 神林 智寿子 金子 耕司

Nobuaki SATO, Chizuko KANBAYASHI and Koji KANEKO

要 旨

HER2過剰発現は乳癌の18~20%にみられる。HER2陽性乳癌は陰性乳癌に比べて悪性度が高く、予後不良である。HER2過剰発現は免疫染色法によるHER2蛋白測定で3+、あるいはin situ hybridization法によるHER2遺伝子の過剰発現により判定され、抗HER2治療薬の対象として選定される。

HER2陽性の転移性乳癌の治療ではTrastuzumabが第一選択である。HER2陽性転移性乳癌でTrastuzumab治療中に病勢が増悪した場合、capecitabine単剤に比べてTrastuzumab + capecitabine併用療法が臨床的有用性に優れていた。再発リスクが中~高度のHER2陽性乳癌の術後補助療法ではTrastuzumab投与が推奨される。

Trastuzumab療法中には定期的な心機能のモニタリングが必要である。多くの抗HER2治療薬が開発中であり、さらに個別化治療のための標的となるバイオマーカーに関する研究が精力的に進められている。

はじめに

現在、乳癌に対する治療法は、ホルモン受容体とHER2過剰発現状況などの治療効果予測因子や予後予測因子に基づいて決定され、さらに、腫瘍の生物学的特性が分子レベルで測定されるようになった(表1)。これらのバイオアッセイは、乳癌再発のリスクを明確にする際に従来の病期判定を補完する役割を果たし、治療決定因子として必須となりつつある。小さくても「再発高リスク」の特徴を有する腫瘍に対しては積極的にアジュバント療法を行うべき

であり、一方、病期が進行していても生物学的特徴から予後良好な腫瘍にはアジュバント療法を施行しなくてもよい可能性がある。

分子標的治療はがん細胞増殖に関わる物質を阻害・抑制することによりがん細胞を抑える治療である。分子標的治療薬はがんのある受容体などの特徴的な標的を抑制して作用するが、このことは標的分子の有無により、治療前にその効果予測が可能であることを意味する。分子標的薬はがん細胞に選択的に作用するため、殺細胞性薬のような有害事象は少ない。

本稿では、HER2陽性乳癌に対する分子標的治療についてその進歩を解説し、当院の現状についても述べる。

I HER2とHER2 family

Human epidermal growth factor receptor familyはHER1, HER2, HER3, HER4の4つの膜型の受容体で構成される。これらは細胞膜に存在し、細胞外のリガンド結合ドメインと膜貫通型ドメインからなる。HER1, HER3, HER4にはtransforming growth factor- α (TGF α), epidermal growth factor (EGF), heregulinな

表1 早期乳癌での予後、治療効果予測因子

1. 腫瘍径
2. リンパ節転移状況
3. 悪性度
4. ER/PR発現レベル
5. HER2発現
6. リンパ管侵襲
7. 増殖活性マーカー(Ki 67 labeling indexなど)
8. マルチパラメータ遺伝子発現アッセイ (Oncotype DX, MammaPrintなど)

どの複数のリガンドが発見されているが、HER2のリガンドは発見されていない。HER3を除くHERは細胞内チロシンキナーゼドメインを有し、シグナル伝達カスケードが細胞の分化、成長、血管新生、融合、アポトーシスを誘導する。HER2陽性乳癌は乳癌全体の18～20%である。HER2陽性乳癌はHER2陰性乳癌よりもより悪性度が高く、予後不良であることが報告されている¹⁾。

HER2発現や受容体の機能の変異が乳癌の進展に関与することが明らかとなつて以来、この受容体を標的として、リガンド結合や二量体形成を阻害し、抗体依存性細胞障害などによる抗体療法や、キナーゼを直接抑制し分子活性化機構とその下流のシグナル伝達を阻害するなどの抗癌治療が開発中である²⁾。(図1)

II HER2陽性の判定法

HER2発現状況の正確な判定は、HER2陽性患者が抗HER2治療薬Trastuzumab, lapatinibから受ける利益を考えると、臨床的、経済的に重要である。

米国臨床腫瘍学会と米国病理学会の推奨では、浸潤性乳癌患者はすべてHER2状況の判定を受ける

べきであり、その際、HER2発現状況はpositive, equivocal, negativeの3段階とである。HER2陽性は免疫組織染色法で3+ (30%以上の染色)、またはfluorescent in situ hybridization (FISH) による遺伝子増幅の基準を>2.2倍としている³⁾。

III 抗HER2治療薬

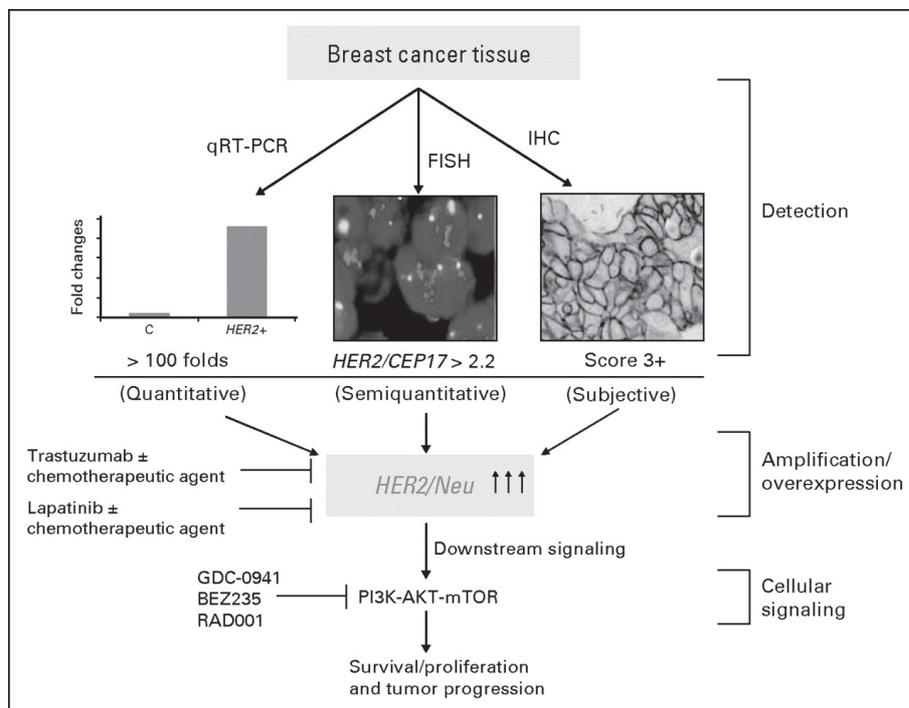
HER2陽性転移乳癌に対する治療の結果から術前・術後補助療法などのより早い段階からの抗HER2治療薬の使用が増加している。

抗HER2治療薬耐性の機序の解明と新しい抗HER2治療薬の開発がHER2陽性乳癌の治療成績を向上させることが期待される。

1 Trastuzumab

Trastuzumabは乳癌患者において最初に認可された抗HER2治療薬である。Trastuzumabはヒト化モノクローナル抗体でHER2受容体の細胞外ドメインに結合する。最初にSlamonらによりHER2陽性転移性乳癌における有用性が証明された⁴⁾。

大規模多施設共同臨床試験によりHER2陽性早期乳癌に対する術後1年間の補助療法の有用性が示された^{6,7,8)}。



De P et al. JCO 2010;28:4289-4292

図1 Schematic representation of evaluation of HER2/neu amplification/overexpression and rationally designed, targeted therapeutic options.

2 Lapatinib

LapatinibはHER1とHER2を標的とする経口のdual tyrosine kinase阻害剤で、これらの受容体からの下流のシグナル伝達機構をブロックする薬剤である。

Lapatinib + capecitabineはアンストラサイクリンとタキサンとTrastuzumab既治療のHER2陽性転移性乳癌に対して、capecitabine単剤に比較して有意に病勢増悪までの期間を延長することが第III相試験で示された⁹⁾。また、LapatinibはTrastuzumab前治療歴のある脳転移患者において腫瘍縮小をみたことが小規模臨床試験で報告されている¹⁰⁾。

転移性乳癌における有効性と低い心毒性から、lapatinibが術後補助療法の有力な候補となることが期待され、臨床試験が進行中である。

3 Pertuzumab

PertuzumabはHER2のドメインIIに対するモノクローナル抗体で、HER2とHER3の二量体化を阻害する。PertuzumabはHER2/1、HER2/3のヘテロダイマーからのシグナルを抑制すると考えられる。PertuzumabはTrastuzumabとは別のHER2の細胞外ドメインの別のエピトープに結合すると考えられている¹¹⁾。有害事象としては下痢、疲労感、悪心、嘔吐、皮疹が報告されているが、多くは軽症から中等度である。HER2陽性転移性乳癌に対するTrastuzumabとPertuzumabと化学療法の併用による一次治療の試験がClinical Evaluation Of Pertuzumab and Trastuzumab (CLEOPATRA) trial として現在、進行中である¹²⁾。

4 Neratinib

経口の低分子化合物で不可逆的にHER1、2、4を抑制する。第1相試験で最も頻度の高い毒性は下痢であった。抗腫瘍効果はTrastuzumabとアンストラサイクリン、タキサンの前治療歴を有する患者でみられた。現在、HER2陽性の転移性乳癌、ならびに術後補助療法としての第3相試験が進行中である^{13, 14)}。

5 Trastuzumab-DM1 (T-DM1)

Trastuzumab-DM1 (T-DM1) はHER2陽性乳癌細胞に抗微小管抗癌剤のDM-1を特異的に到達させるためにTrastuzumabを利用した抗体と抗がん剤の複合体である。これまでHER2陽性進行乳癌患者に使用され、安全性と薬物動態と抗腫瘍効果が評価されている。HER2陽性転移性乳癌で、4レジメン以上の治療歴のある患者さんで第1相試験が行われ、有害事象として血小板減少症、トランスアミナーゼ値の上昇、疲労、嘔気、貧血を認めたが重篤なものはなく、さらに現在臨床試験が行われている¹⁵⁾。

IV Trastuzumabとlapatinibの有害事象

Trastuzumabの有害事象としては40%の患者でみられるinfusion reaction、熱発があるが、通常は初回投与時にみられるのみである。Trastuzumabの心毒

性の頻度は、メタナリシスによれば、重篤な心毒性は4.5%である。無症候性の左室駆出率の低下は3～14%の報告がある^{16, 17)}。Trastuzumab投与中にみられるうっ血性心不全は治療前の左室駆出率が55%以上の患者に比較して50～54%の患者で有意に多かった¹⁸⁾。Trastuzumab治療中には心機能の定期的な経過観察が必要である。いったん、心機能の低下が起こった場合でもTrastuzumabの中止と標準的な心不全の治療で通常は回復する。

Lapatinibの有害事象としては下痢(36%)、皮疹(27%)、嘔気(10%)があるが、ほとんどが中等度までである。Lapatinibによる心機能障害は1.7%で左室駆出率の低下が報告され、このうち、1.4%が無症候性、0.2%が症候性であった。一般的にlapatinibの有害事象はTrastuzumabに比較して軽微である¹⁹⁾。

V HER2陽性転移性乳癌治療

1 Trastuzumab

HER2陽性転移性乳癌では、Trastuzumabと化学療法が治療の第一選択として推奨される。Trastuzumabと化学療法の併用療法とTrastuzumab単剤で治療を開始して、病勢増悪後に化学療法を追加するか否かについては、NCCNガイドライン(2011年1版)でも両者が推奨されている。

しかし、日本からのHER2陽性転移性乳癌に対する一次治療としてのTrastuzumab + Docetaxel併用治療群とTrastuzumab単剤から病勢増悪後のDocetaxel追加治療群の比較では併用治療群が病勢増悪までの期間はもちろん、生存期間overall survival: OSで明らかな延長が示されている²⁰⁾。さらにHER2陽性局所進行・転移性乳癌の一次治療として、Trastuzumab + Docetaxel + capecitabineがTrastuzumab + Docetaxel群よりも奏効率が高いと報告されている。しかし、Trastuzumab + Docetaxel + capecitabine群は発熱性好中球減少症、Hand Foot Syndrome、下痢が多く、ステロイドの長期内服が不要でPSの良好な患者での投与がすすめられている²¹⁾。

2 Lapatinib

Lapatinibはcapecitabineとの併用で、日本と米国ではHER2陽性転移性乳癌で、Trastuzumabとアンストラサイクリン、タキサンの治療歴後に承認されている⁹⁾。しかし、HER2陽性転移性乳癌に対する一次治療としての成績は不明である。

3 Trastuzumab投与中の病勢増悪後の治療方針

Trastuzumab投与中に病勢増悪をきたした症例に対する治療はcontroversialである。Trastuzumab投与中病勢増悪後に、Trastuzumab(継続) + capecitabineとcapecitabine単剤治療を比較した第III相試験では、Trastuzumab継続 + capecitabine群が優れていた²²⁾。Trastuzumab治療中の病勢増悪に対してPertuzumab +

Trastuzumab投与する第II相試験の結果では奏効率は24.2%、7.6%で完全奏効もみられ、有害事象も軽微であった²³⁾。

VI HER2陽性早期乳癌に対する術前・術後補助療法

HER2陽性早期(手術可能)乳癌で、再発の中～高危険群ではすべてに補助療法としてのTrastuzumabと化学療法の施行が強く推奨される。

代表的な4つの大規模臨床試験では試験デザインに違いがみられるものの、Trastuzumabの無再発生存率の改善、さらに、全生存率も有意に改善した^{5,6,7,8)}。

HER2陽性乳癌の術前から化学療法とTrastuzumabを併用することの有用性が報告されている²⁴⁾。さらに予後不良とされている炎症性乳癌、局所進行のHER2陽性乳癌の場合においても、Trastuzumabを術前化学療法と併用し、術後も補助療法として1年間投与することで、術前療法での奏効率、術後の無再発生存率から全生存率の改善が認められている²⁵⁾。

VII 当院のHER2陽性乳癌に対する術前薬物療法

術前薬物療法は乳房温存手術が“適応外”の手術可能早期乳癌に対する施行が増加している。微小転

移に対する早期の治療開始できること、術前化学療法により病理学的完全奏効がえられた症例の予後は良好で薬剤の生体内感受性試験の性格を有すること、腫瘍縮小から乳房温存手術が可能になる、リンパ節転移の減少などの利点を有する。

科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1薬物療法 2010年版 日本乳癌学会/編では、術後化学療法と同等の生存率が得られるため、術後化学療法が必要と考えられる患者に対して、術前化学療法は推奨グレードBとして勧められる。

当科では、Stage II, IIIを対象に、術前化学療法・分子標的治療として、アンスラサイクリン(A)→タキサン(T)を、乳房温存療法(BCT)をめざして施行している。2004年6月から2010年6月の268例(24～74歳、平均51歳、ER陽性/陰性133/123例、HER2陽性/陰性57/180例、Ki67 index; 5%以下1, 6-30% 25, 31%以上40例)に対して、A→T;253, T+トラスツマブ(Tras);7, A→T+ Tras;8を施行した。

病理学的完全奏効pCR16.8% (45/268例)で、ER陽性/陰性6%/29.3% (p=0.000)、HER2陽性/陰性31.6%/13.3% (p=0.003)であり(図2)、HER2陽性例のpCRはA→T/ T+ Tras /A→T+ Tras 27.9%/28%/50% (p=0.051)であった(図3)。

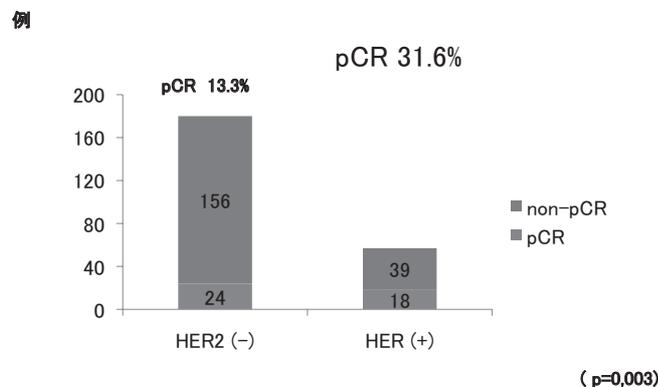


図2 pCRとHER過剰発現

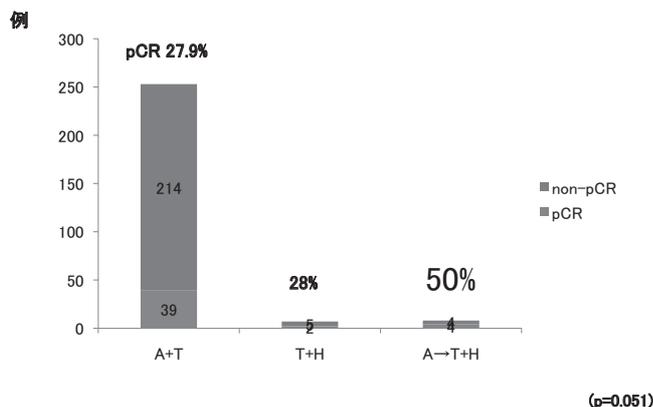


図3 HER2陽性例に対するハーセプチンとpCR

よりBCS率は改善した(表2)。

乳癌の個別化治療のための術前薬物療法の意義を考えると、Trastuzumabによる術前分子標的療法の意義は極めて大きい。すなわち、治療の標的分子であるHER2蛋白測定(Hercep Test)、あるいはFISH法によりHER2過剰発現の評価法がほぼ確立している。そして、Trastuzumabなどの抗HER2治療薬と化学療法による術前薬物療法が行われた後、治療効果としては病理学的完全奏効率(pCR)がえられた症例では、長期生存という治療の目的が達成されることから、予後の予測が可能となる。これらの方式により、治療の個別化が可能となる(表3)。

表2 BCT rate

36%(治療前) → 65.3% (NAC後、施行手術)

Estimation (PreTx)	PostTx			total(%)
	Bt	BCS	total(%)	
	Bt	74	97	171(63.8%)
	BCS	19	78	97(36.2%)
	total(%)	93(34.7%)	175(65.3%)	268

Bt; total mastectomy

表3 個別化治療からみた術前薬物療法

	理想の個別化治療	化学療法	分子標的治療	内分泌療法
治療の標的	◎	?	HER2過剰発現、HER2蛋白	ホルモン感受性
標的特定の検査	◎	△	◎ (HercepTest, FISH)	○ (ER, PR)
治療の効果予測	◎	◎ pCR	◎ pCR	Ki-67 labeling index?
予後の予測	◎	◎	◎	△

pCR: 病理学的完全奏効

VIII HER2陽性乳癌治療の今後の展望

現在、実地臨床で使用されているTrastuzumabとLapatinibは高い奏効率と低い有害事象から理想的な抗悪性腫瘍剤のひとつ考えられる。しかし、これらの薬剤は当初は奏効しても、その後、概ね1年以内に抵抗性となり病勢増悪をきたす。PTENやPI3K、HER2受容体の細胞外ドメインの異常、他の受容体を介した細胞増殖シグナルなどがTrastuzumab抵抗性の原因と考えられ、新しい標的治療薬の開発と臨床試験が精力的に行われている。

乳癌治療成績の向上のためには、正確な情報、エビデンスに基づく治療をこころがけるとともに、エビデンス創出のために積極的に臨床試験に参加することが重要と考えられる。

参考文献

- 1) Guesterson BA, Gelber RD, Goldhirsh A, et al. : Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 10: 1049-1056.1992.
- 2) Baselga J.; Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol. Oct; 21 Suppl 7:vii36-vii40. 2010.
- 3) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. : American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.; J Clin Oncol. 25(1):118-45. 2007.
- 4) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. N Engl J Med 344, 783-792.2001.
- 5) Romond EH, Perez FA, Bryant J et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. New Engl J Med 353: 1673-1684. 2005.
- 6) Smith I, Procter M, Gelber RD, et al: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 369:2936. 2007.
- 7) Slamon DJ, Eiermann W, Robert N et al : Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC → T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and rastuzumab (TCH) in HER2-positive 006 study. Breast Cancer Treat 94: 55. 2005.
- 8) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. ; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team.; Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.; N Engl J Med. 353(16):1659-72. 2005.
- 9) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. : Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 355(26):2733-43.2006.
- 10) Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. : Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol. 26(12):1993-9. 2008.
- 11) Agus DB, Gordon MS, Taylor C, et al. : Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. J Clin Oncol. 23(11):2534-43. 2005.
- 12) Baselga J, Swain SM. ; CLEOPATRA: A Phase III Evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 10(6):489-91. 2010.
- 13) Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, et al. ; Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. Cancer Res. 64(11):3958-65.2004.
- 14) Wong KK, Fracasso PM, Bukowski RM, et al. ; A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. Clin Cancer Res. 15(7):2552-8.2009.
- 15) Krop IE, Beeram M, Modi S, et al. ; Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 28(16):2698-704.2010.
- 16) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. ; Cardiac safety

- analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 26(8):1231-8.2008.
- 17) Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. ;Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 23(31):7811-9. 2005.
- 18) Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, et al. .; Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer.* 7:153. 2007.
- 19) Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. .; Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 26(18):2999-3005. 2008.
- 20) Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, et al. .; Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat.* 119(1):127-36. 2010.
- 21) Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al. .; Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer.; *J Clin Oncol.* 28(6):976-83. 2010.
- 22) von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. .: Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 27(12):1999-2006. 2009 .
- 23) Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al.. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol.* 28(7):1138-44. 2010.
- 24) Sato N, Sano M, Tabei T, et al. .; Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase-II study. *Breast Cancer.* 13(2):166-71.2006.
- 25) Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. .; Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 375(9712):377-84. 2010.