

知っておくべき乳がん治療

乳がんの薬物療法

～ホルモン療法から
最新の免疫チェックポイント阻害剤まで～

広島市立広島市民病院

乳腺外科 伊藤充矢

乳がん治療

- 局所治療（手術・放射線治療）

- 全身治療（薬物療法）

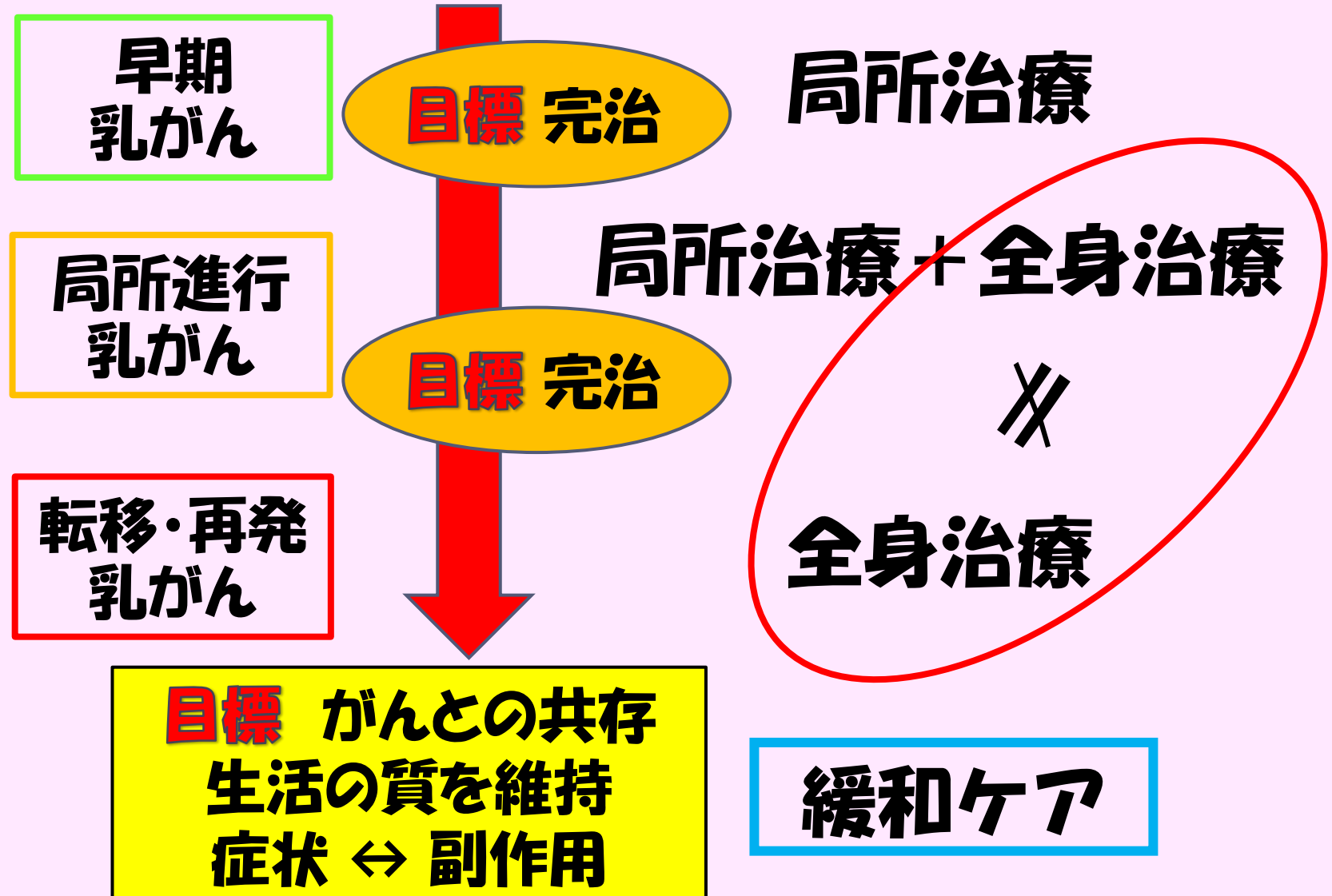
ホルモン療法

化学療法

分子標的療法

乳がんの進行度・性質に応じて
治療方針決定

乳がん治療



薬物療法の種類

ホルモン療法

ノルバテックス
フェアストン

ゾラテックス
リュープリン

フェソロテックス

アリミテックス
フェマーラ
アロマシン

ヒスロン

アフィニトール

アバスチン

抗HER2
ハーセプチン
タイケルブ
パージェタ
カドサイラ

化学療法

エピルビン
アドリアシン

内服薬
TS-1
ゼローダ
UFT

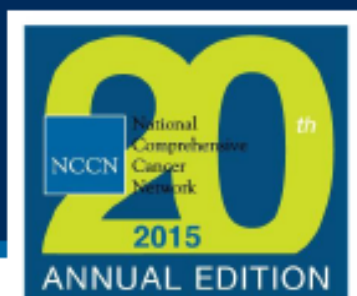
タキソール
タキソテール
アフラキサン
ナベルビン
ジェムザール
ハラヴェン

分子標的療法

治療薬の選択

病理検査：乳がん悪性度・薬剤感受性
<核異型度・癌増殖能・ホルモン療法・抗HER2療法>

	ホルモン受容体陽性		ホルモン受容体陰性
増殖能力	低い	高い	
HER2 陰性	ホルモン受容体陽性 HER2 陰性タイプ		トリプルネガティブ
	Luminal A	Luminal B HER2陰性	
HER2 陽性	Luminal B HER2陽性		HER2陽性



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

乳癌

2015 年 第 3 版

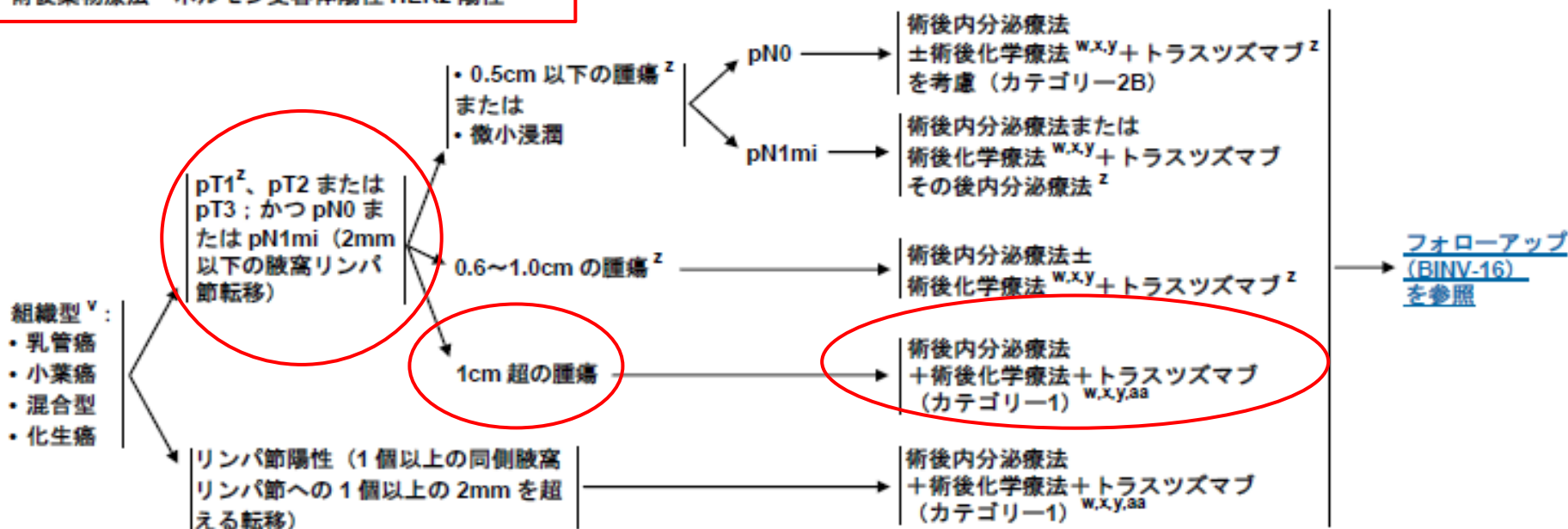
NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® は www.nccn.org/patients にてご利用になれます。



監訳：日本乳癌学会
制作：臨床研究情報センター

術後薬物療法—ホルモン受容体陽性 HER2 陽性^b



術後内分泌療法 (BINV-J) および術前/術後化学療法 (BINV-K) を参照

進行度 + 性質 治療方針決定！！

² HER2 が増幅または過剰発現している場合は、リンパ節転移陽性の T1a および T1b 腫瘍患者の予後は不明である。この集団は、これまでのランダム化試験において検討されていない乳癌患者集団である。この患者集団にトラスツズマブ治療を使用するか否かは、トラスツズマブの既知毒性、例えば心毒性などとトラスツズマブ投与によって得られると考えられる不確実ではあるが絶対的な利益をはかりにかけて決断しなければならない。

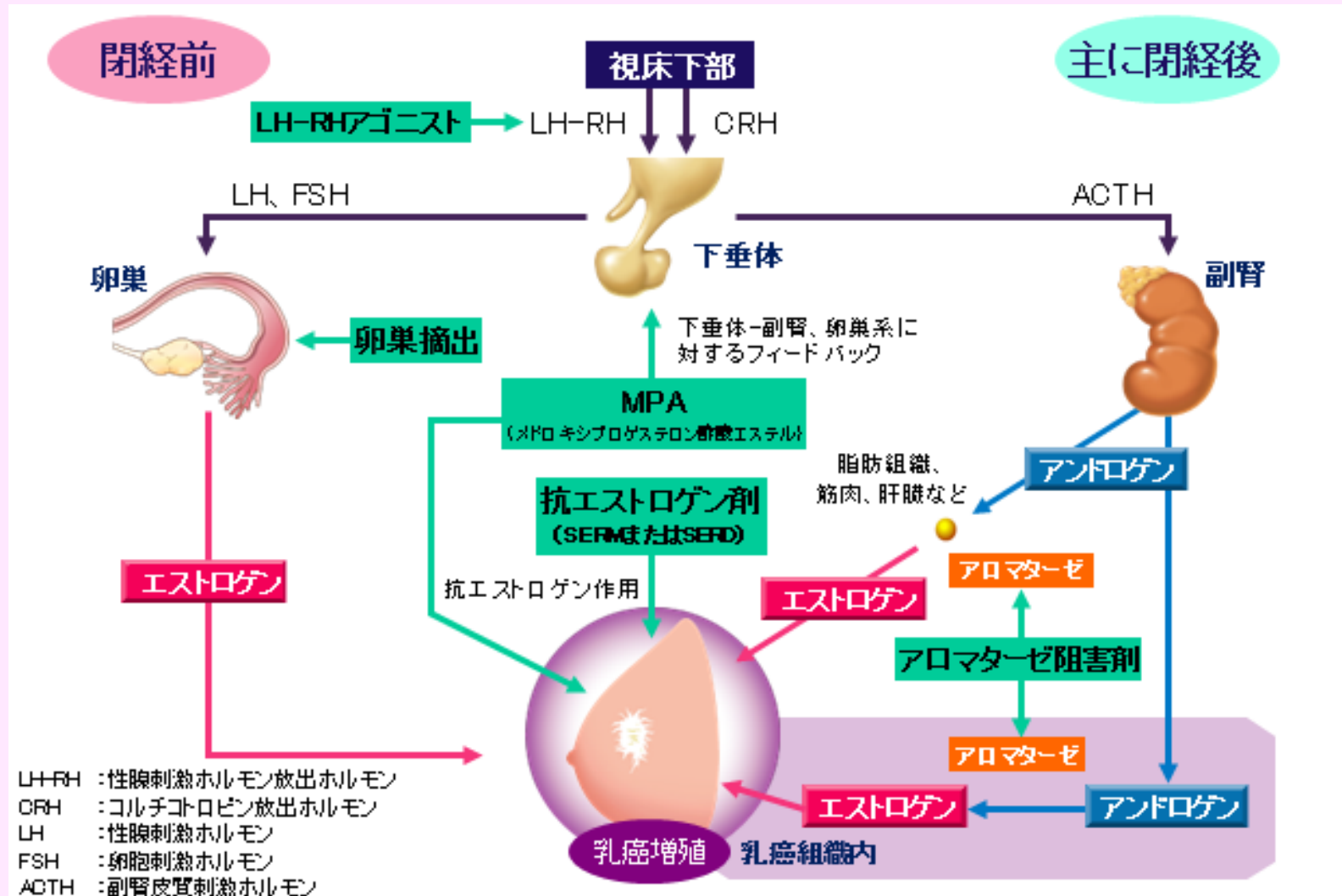
^{aa} T2 以上または N1 以上の HER2 陽性早期乳癌患者には、ペルツズマブを含むレジメンを使用できる。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

乳がんのホルモン療法とは？

約70%の乳癌は女性ホルモン(エストロゲン)で増殖



閉経前と閉経後ではホルモン療法は違うのですか？

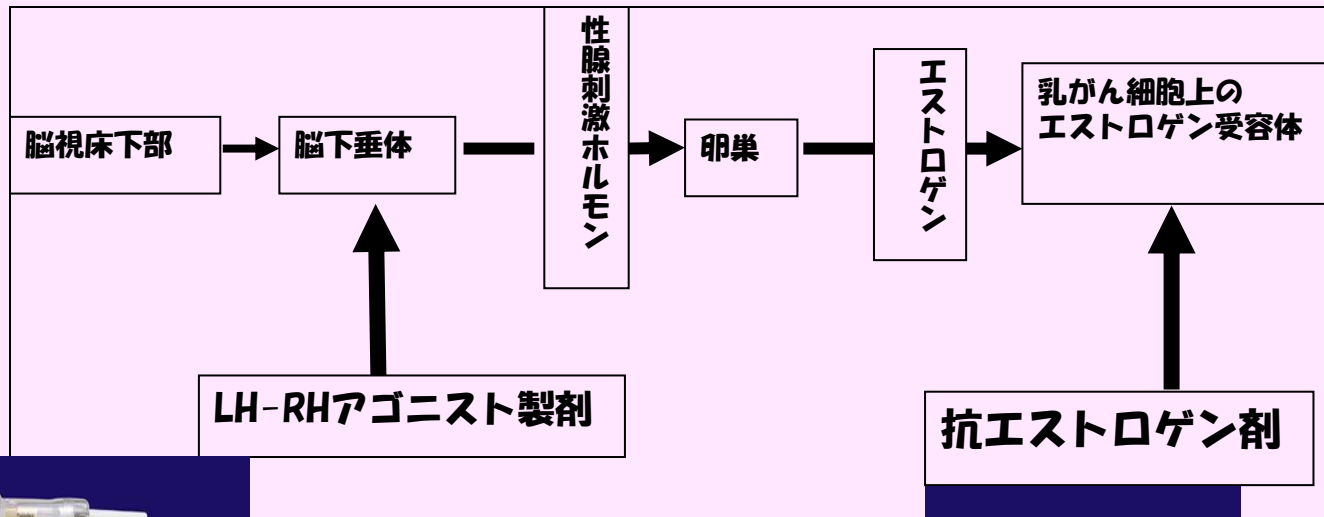
違います！！



生理の有無で、体内での女性ホルモンの量と分布が全く違うからです。

閉経前：まず何といても

生理を止めてなんとか女性ホルモンを低下ささなければならない

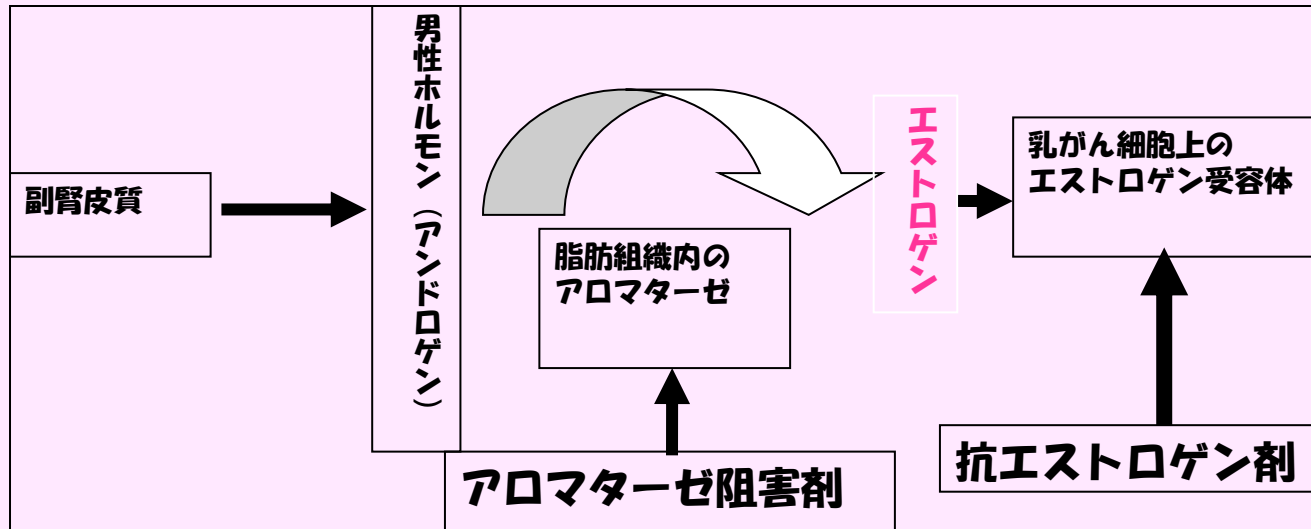


月に一度、または3-6か月に一度
注射して可逆的に生理を止める
(ゾラデックス、リュープリン)



毎日に錠内服
(ノルバデックス)

閉経後：生理はとまっているが、 男性ホルモンが女性ホルモンになる！？



毎日一錠内服

- ・アリミテックス
- ・フェマーラ
- ・アロマシン

アロマターゼ3兄弟

アロマターゼ阻害剤か抗エストロゲン剤の
どちらかを内服します。
効果はアロマターゼ阻害剤の
ほうが少し良いです。



毎日一錠内服

- ・ノルバデックス
- ・フェアストーン



実際の術後治療としてのホルモン療法と期間は？

閉経前

生理を止める注射(最低でも2-3年)と内服1錠を5-10年間

1:ノルバテックス(5-10年間内服)

2:ソラテックス、リュープリン(2-3年間注射)+ノルバテックス(5-10年間内服)

閉経後

内服1錠を5年間から10年間

1:アロマターゼ阻害剤(アリミテックス、フェマール、アロマシンの5年間内服)

2:抗エストロゲン剤(ノルバテックスの2~3年間内服後)→アロマターゼ阻害剤
(アリミテックス、フェマール、アロマシンの3~2年内服で合計5年間内服)

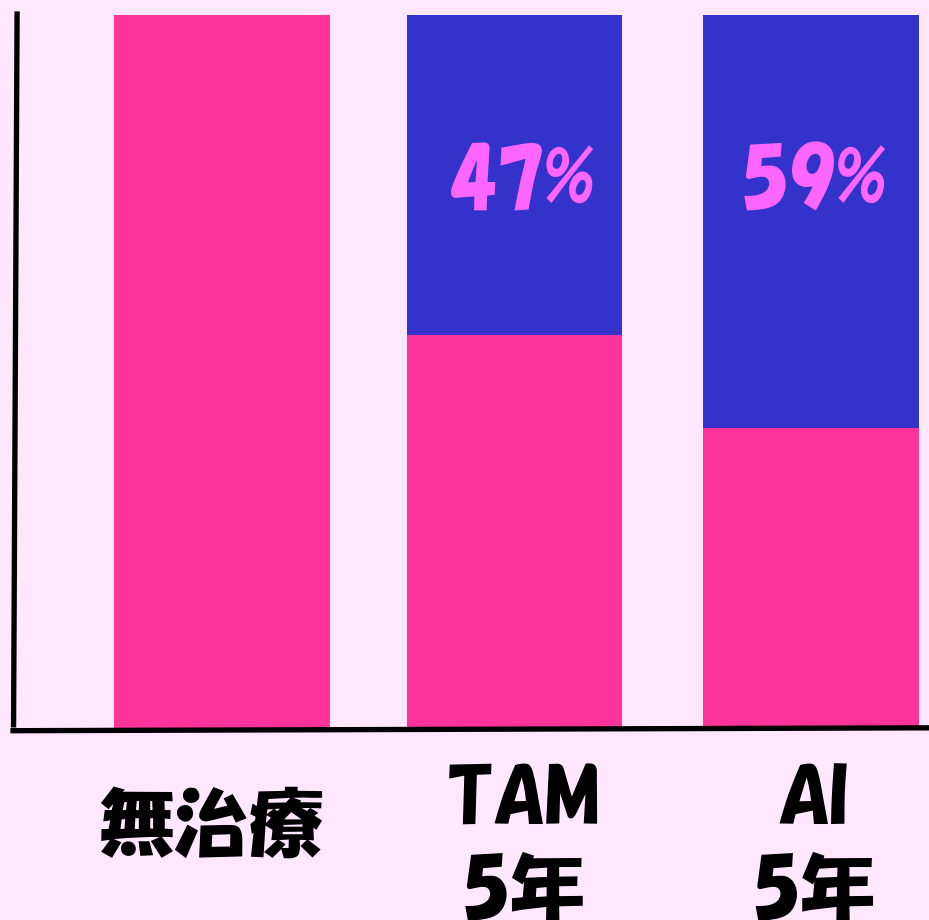
3:ノルバテックス(5年間内服後)→フェマール、アロマシン(5年間内服)
またはアリミテックス(3年間内服)

4:ノルバテックス、フェアストン(5年間内服)

5:ノルバテックス(10年間)

術後ホルモン療法による再発の減少

乳がん術後再発率



乳がんホルモン療法の歴史

外科的内分泌療法

卵巣摘出術(Beatson) **1896**

1939 男性ホルモン(Ulrich, Loeser)

1944 女性ホルモン(Haddow)

副腎摘出術(Huggins & Bergenstal) **1951** 黄体ホルモン(Tayler & Morris, Escher)

下垂体摘出術(Luft & Olivecrona) **1952**

1960 **ERの発見**(Jensen & Jacobson)

1967 アロマターゼ阻害剤/Aminoglutethimide^{注1)}(Cashら)

1971 非ステロイド性抗エストロゲン剤:SERM^{※1)}/タモキシフェン(Coleら)

1972 MPA大量投与(Pannutiら)

1973 ステロイド性抗エストロゲン剤/メピチオスタン

1981 **タモキシフェン(日本承認)**、LH-RHアゴニスト(Harvey)

1987 MPA(日本承認)

1994 **LH-RHアゴニスト/ゴセレリン(日本承認)**

1995 アロマターゼ阻害剤/フルドゾール(日本承認)^{注2)}

1996 LH-RHアゴニスト/リュープロレリン(日本承認)

2000 アロマターゼ阻害剤/アナストロゾール(日本承認)

2002 アロマターゼ阻害剤/エキセメスタン(日本承認)

2006 アロマターゼ阻害剤/レトロゾール(日本承認)

2011 **抗エストロゲン剤:SERD^{※2)}/フルベスタント(日本承認)**

内科的内分泌療法

乳がんホルモン療法の副作用

ホルモン療法の副作用は？

抗がん剤の副作用に比べれば明らかに軽度ですが、
基本的には女性ホルモンを低下するための副作用。
つまり**更年期症状**（顔面のほてり、冷や汗、骨粗鬆症）を強制的に作り出す。

薬剤	副作用
ゾラテックス、リュープリン （LH-RHアゴニスト製剤） 	顔面のほてり、冷や汗など
ノルバテックス、フェアストン （抗エストロゲン剤） 	むかつき（投与開始時） 子宮体がん、血栓症など
アリミテックス、フェマール、アロマシン （アロマターゼ阻害剤） 	骨粗鬆症、朝の手のこわばり、 関節痛など

抗HER2療法とは？

約20%の乳がんにはHER2蛋白が過剰発現

HER2への選択的な作用で劇的な効果

ハーセプチンの特徴

- **化学療法（抗がん剤）と併用**
- **乳がん治療の常識を覆す治療効果**
- **少ない副作用
（初回投与時の発熱、心機能障害）**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 12, 2012

VOL. 366 NO. 2

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Roberto Hegg, M.D., Young-Hyuck Im, M.D., Laslo Roman, M.D., José Luiz Pedrini, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Adam Knott, Ph.D., Emma Clark, M.Sc., Mark C. Benyunes, M.D., Graham Ross, F.F.P.M., and Sandra M. Swain, M.D., for the CLEOPATRA Study Group*



**HER2陽性再発乳がん治療は
パージェタ＋ハーセフチン！！**

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 8, 2012

VOL. 367 NO. 19

Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer

Sunil Verma, M.D., David Miles, M.D., Luca Gianni, M.D., Ian E. Krop, M.D., Ph.D., Manfred Welslau, M.D.,
José Baselga, M.D., Ph.D., Mark Pegram, M.D., Do-Youn Oh, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D.,
Ellie Guardino, M.D., Ph.D., Liang Fang, Ph.D., Michael W. Lu, Pharm.D., Steven Olsen, M.D., Ph.D.,
and Kim Blackwell, M.D., for the EMILIA Study Group

HER2陽性再発乳がんの2次治療

パージェタ＋ハーセフチンの次は→カドサイラ！！

抗がん剤との併用不要

脱毛無し！！ 副作用少ない！！

抗HER2療法の進歩

ハーセプチン＋化学療法の時代から



カドサイラ・パージェタの時代に



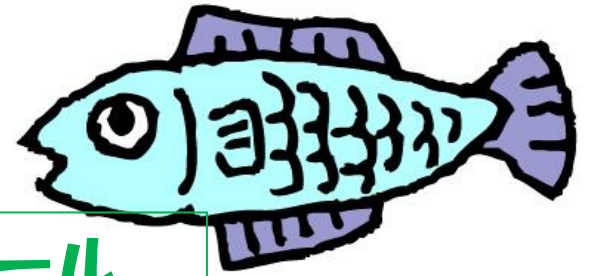
**HER2陽性乳がんは分子標的治療のみで
完治する時代がすぐそこまで！！**

乳がんの化学療法



アンストラサイクリン系 (E, A系)

エピルビン
アドリアシン



タキソール
タキソテール
アブラキサン

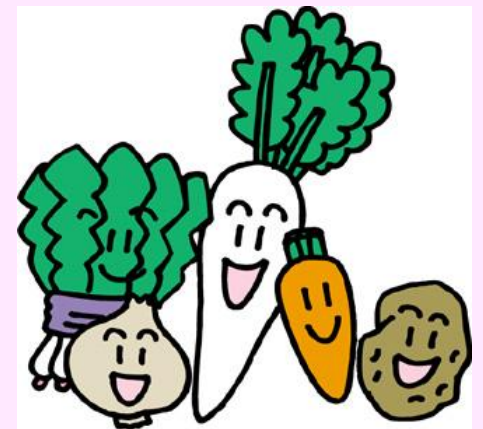
タキサン系 (T系)

乳がん化学療法で利用できる**素材**（抗がん剤）

TS-1
ゼローダ
UFT



ハラヴェン
ナベルビン
ジェムザール
カンフトポデシン
メトトレキセート
エンドキサン
5-FU





CMF

(Milan)

メソトレキセート系

FEC 100 (FACSG 05)

CEF (MA 05)

CAF (S8855)

AC, EC

(B-15)



アンスラサイクリン系

乳がん化学療法で利用できるメニュー (レジメ)

タキサン系

TC

(US oncology 9735)

アンスラサイクリン系 + タキサン系



AC→PTX (C9844 B28)

FEC→DTX

FEC→PTX (PACS 01)

Dose-dense

AC→PTX (C9741)

TAC (BCIRG01)



乳がん化学療法の大雑把な分類

1、迷ったら、最強の

アンスラサイクリン系 + **タキサン系**



2、とりあえずするなら**アンスラサイクリン系**



3、短期間で最近頻用されている **TC**



4、化学療法したいけど脱毛は嫌なら**CMF**
(意外と楽ではないよ)



通院治療センター



代表的な乳癌の術後化学療法のリジメは？
ならびに投与方法ならび投与期間は？



TC

3週間に1回 TC点滴 合計4回



合計4クール
で3か月



FEC100

3週間に一度FECを点滴



合計6クール
で4か月半



AC/EC→T

3週間に一度AC, ECを点滴

3週間に一度Taxanを点滴



合計8クール
で6か月

術後治療として多く使用されるレジメン

1, TC (タキソテール+エンドキサン)



3週間に1回を合計4クール

2, タキソテール (3週毎) → FEC100 タキソール (毎週) (3週毎)

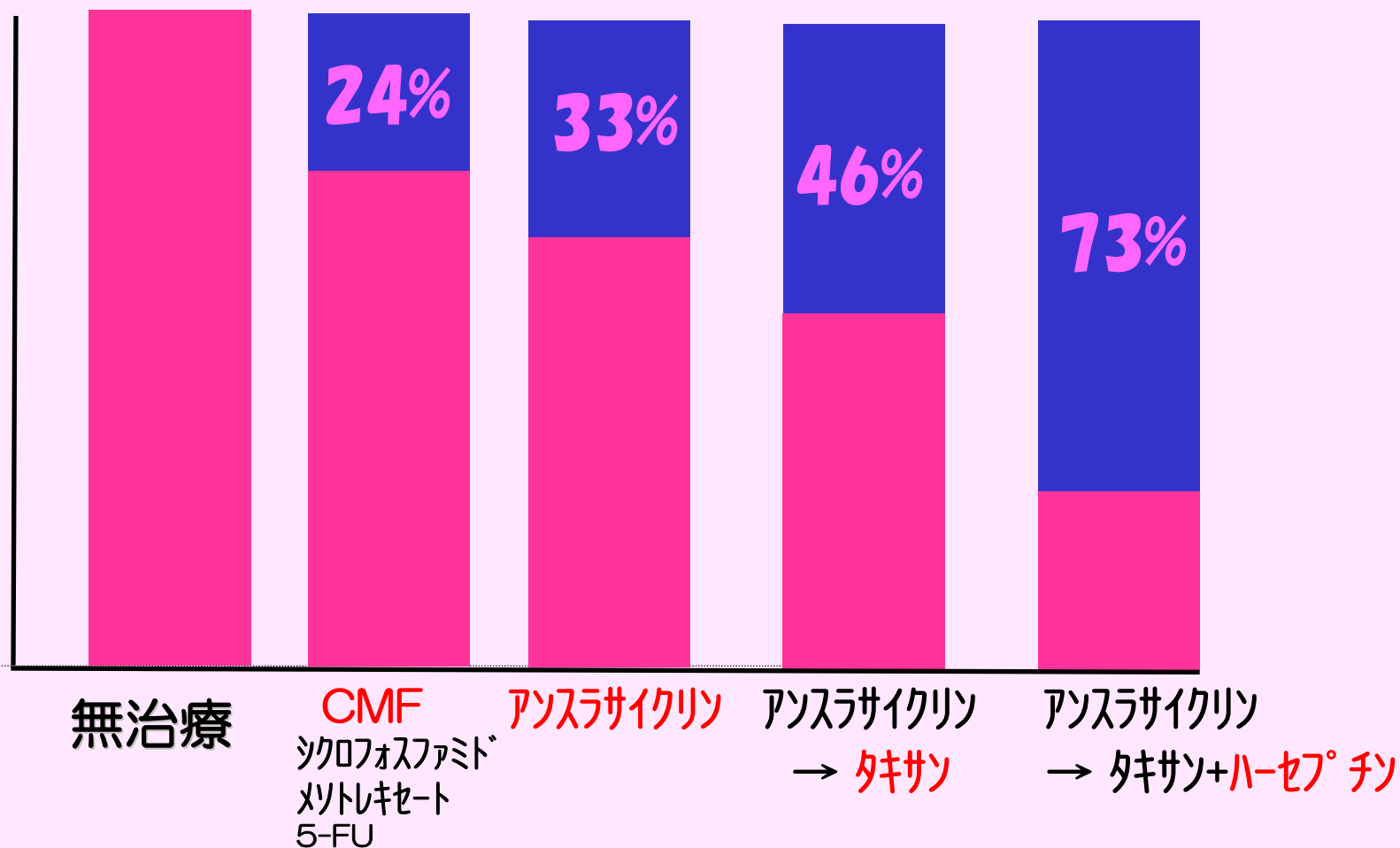


4クールずつで合計8クール

術後化学療法による再発の減少

乳がん術後再発率

HER2(+)



進行/再発乳がんへの薬物療法

ホルモン療法

ノルバテックス
フェアストン

ゾラテックス
リュープリン

フェソロテックス

アリミテックス
フェマーラ
アロマシン

ヒスロン

アフィニトール

化学療法薬

エピルビン
アドリアシン

タキソール
タキソテール
アフラキサン
ナベルビン
ジェムザール
ハラヴェン

TS-1
ゼローダ
UFT

アバスチン

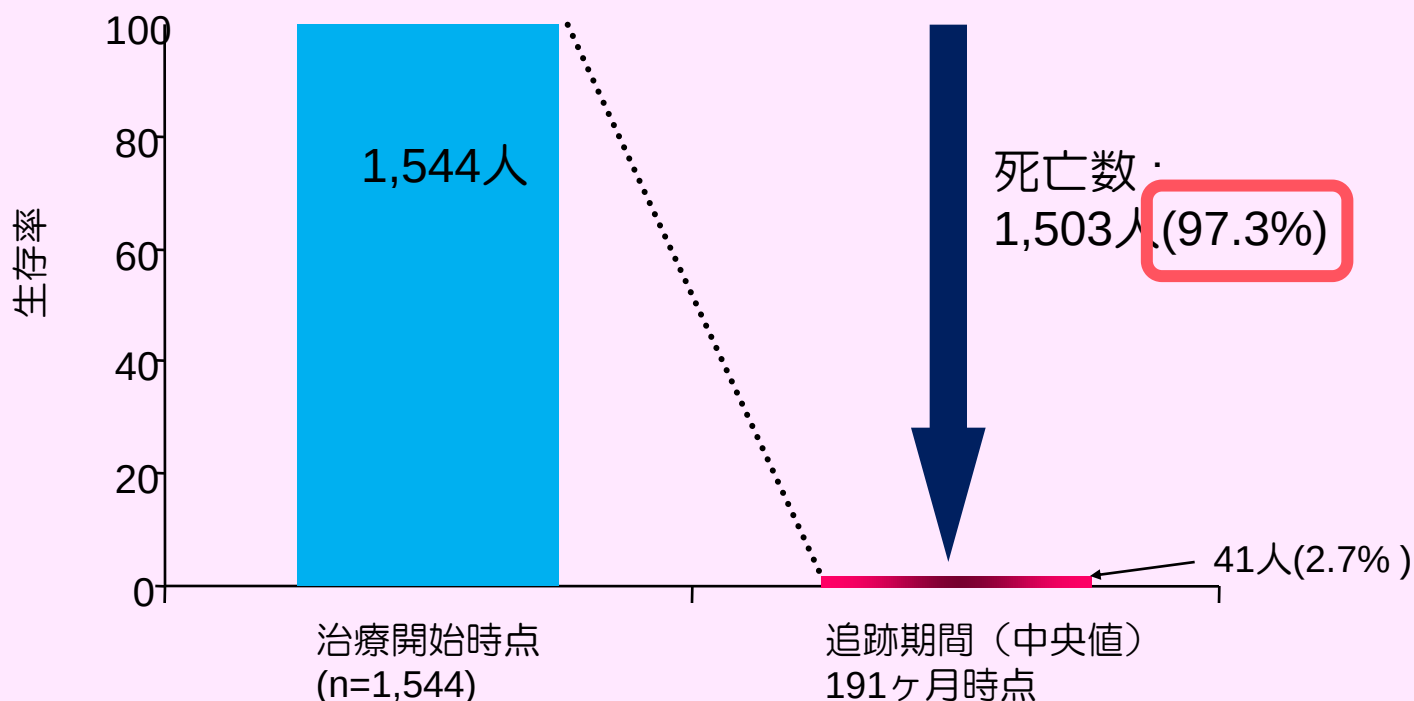
抗HER2

ハーセプチン
タイケルブ
パージェタ
カドサイラ

分子標的薬剤

進行・再発乳がんの予後(長期)

再発患者における併用化学療法施行後の約16年(191ヶ月)の生存率



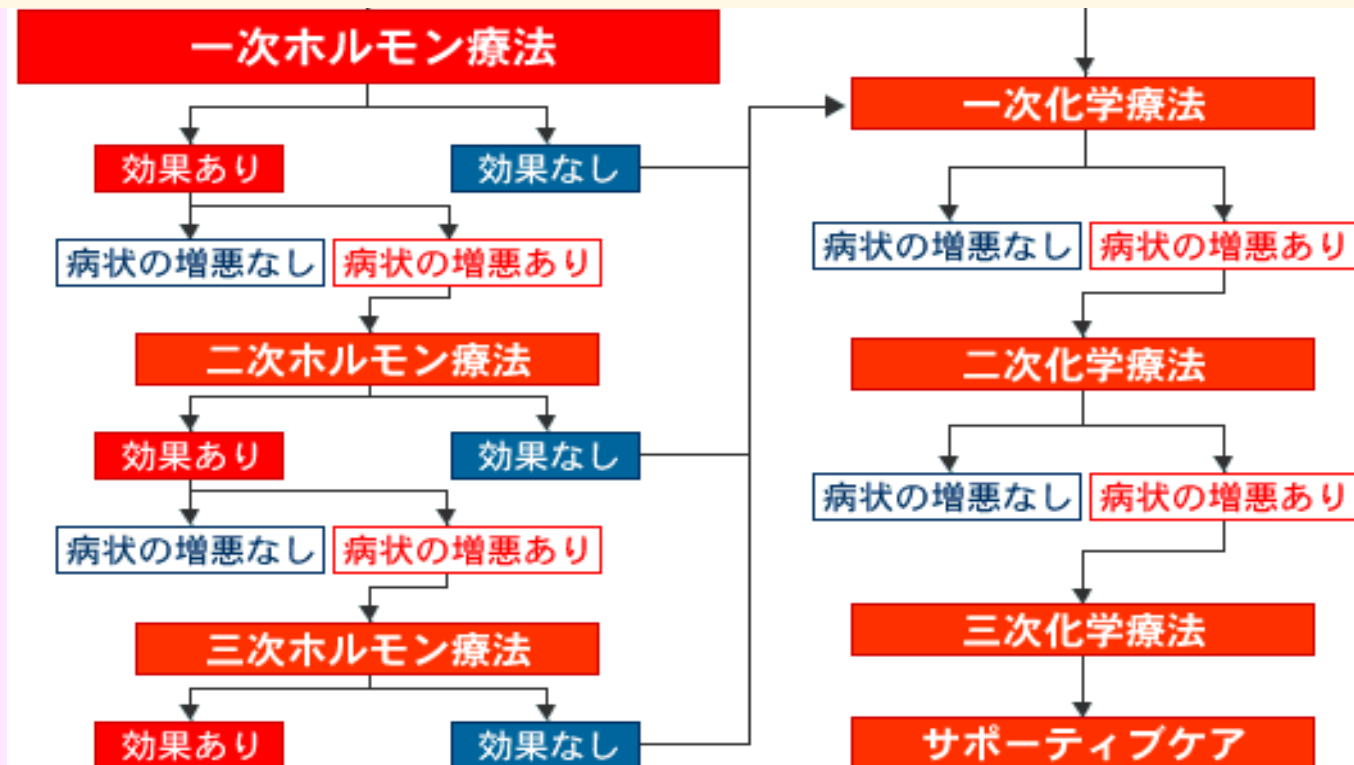
進行再発治療は **Care (生活の質・延命)** を考える

進行・再発乳がんの治療アルゴリズム

－ Hortobagyi のアルゴリズム －

転移性乳癌の診断

基本QOL (生活の質) 重視 ホルモン療法→化学療法？



これからの薬物療法

ホルモン療法

ノルバテックス
フェアストン

ゾラテックス
リュープリン

フェソロテックス

アリミテックス
フェマーラ
アロマシン

ヒスロン

CDK4/6阻害剤

アフィニトール

アバスチン

抗HER2
ハーセプチン
タイケルブ
パージェタ
カドサイラ

PARP阻害剤

分子標的療法

化学療法

エピルビン
アドリアシン

内服薬
TS-1
ゼローダ
UFT

タキソール
タキソテール
アフラキサン
ナベルビン
ジェムザール
エリブリン

免疫療法

免疫チェックポイント阻害剤

乳がんの免疫療法

～免疫チェックポイント阻害剤～

がんの性質
免疫細胞の活動を抑制

がん細胞

PD-L1 ← 結合 → PD-1

免疫細胞

抗PD-1抗体

PD-L1 ← 結合阻害 → PD-1

免疫機能抑制を阻害し、がん細胞を攻撃！！

薬物療法はいつするの？

乳腺外科医の仕事

- 検診
- 検診精査
- 治療前検査

- 初期治療（手術・術前薬物療法）
- 補助療法（薬物療法・放射線療法）

- 術後経過観察

- 再発治療（薬物療法・放射線療法）
- 緩和ケア

術前・術後
初期治療

進行・再発

薬物療法は何のためにするの？

- 初期治療（術前・術後）

完治のための微小転移撲滅！！

再発予防

- 進行・再発

延命のため

生活の質を維持するため

薬物療法の期間は？

- **初期治療（術前・術後）**

エビデンスに準じて決定

ホルモン療法：5～10年間

化学療法：3～6ヶ月

抗HER2療法：ハーセプチン1年間

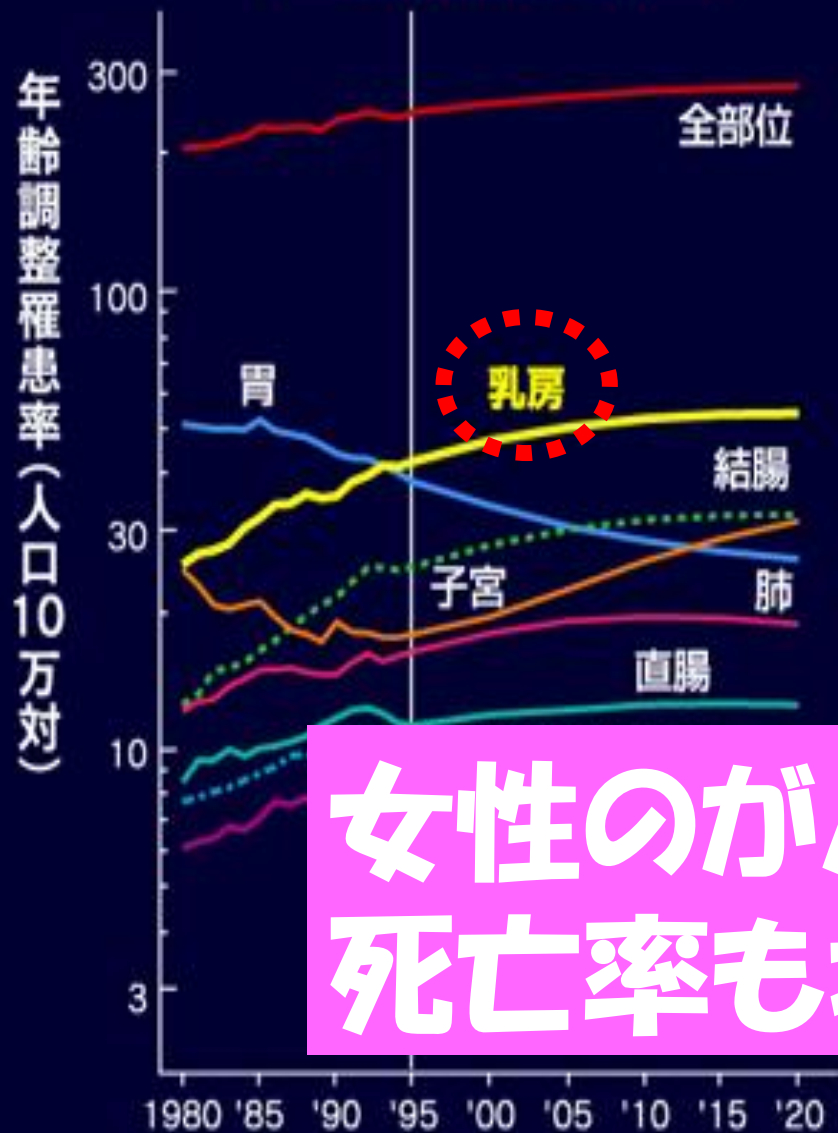
- **進行・再発 治療**

効果が認められる期間

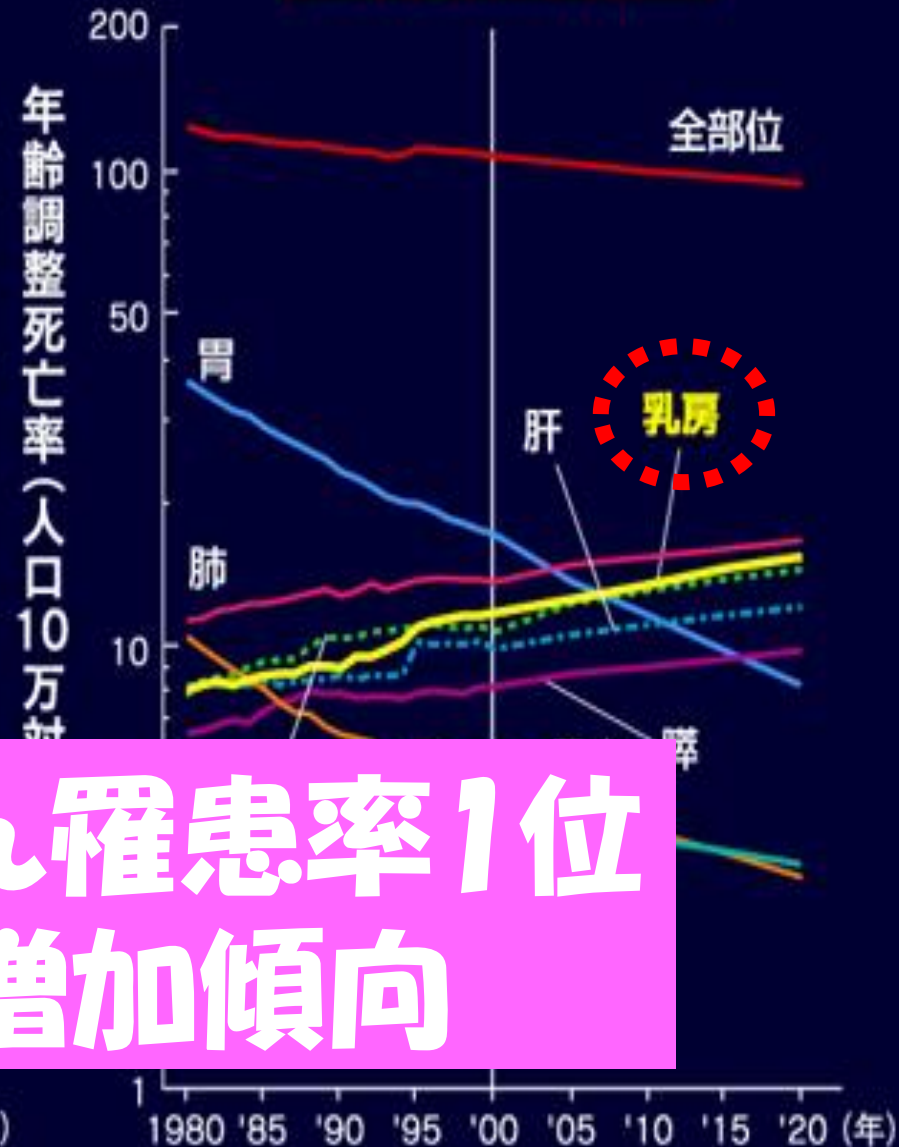
副作用が容認できる期間

緩和ケアへ移行するまで継続

女性の罹患率



女性の死亡率



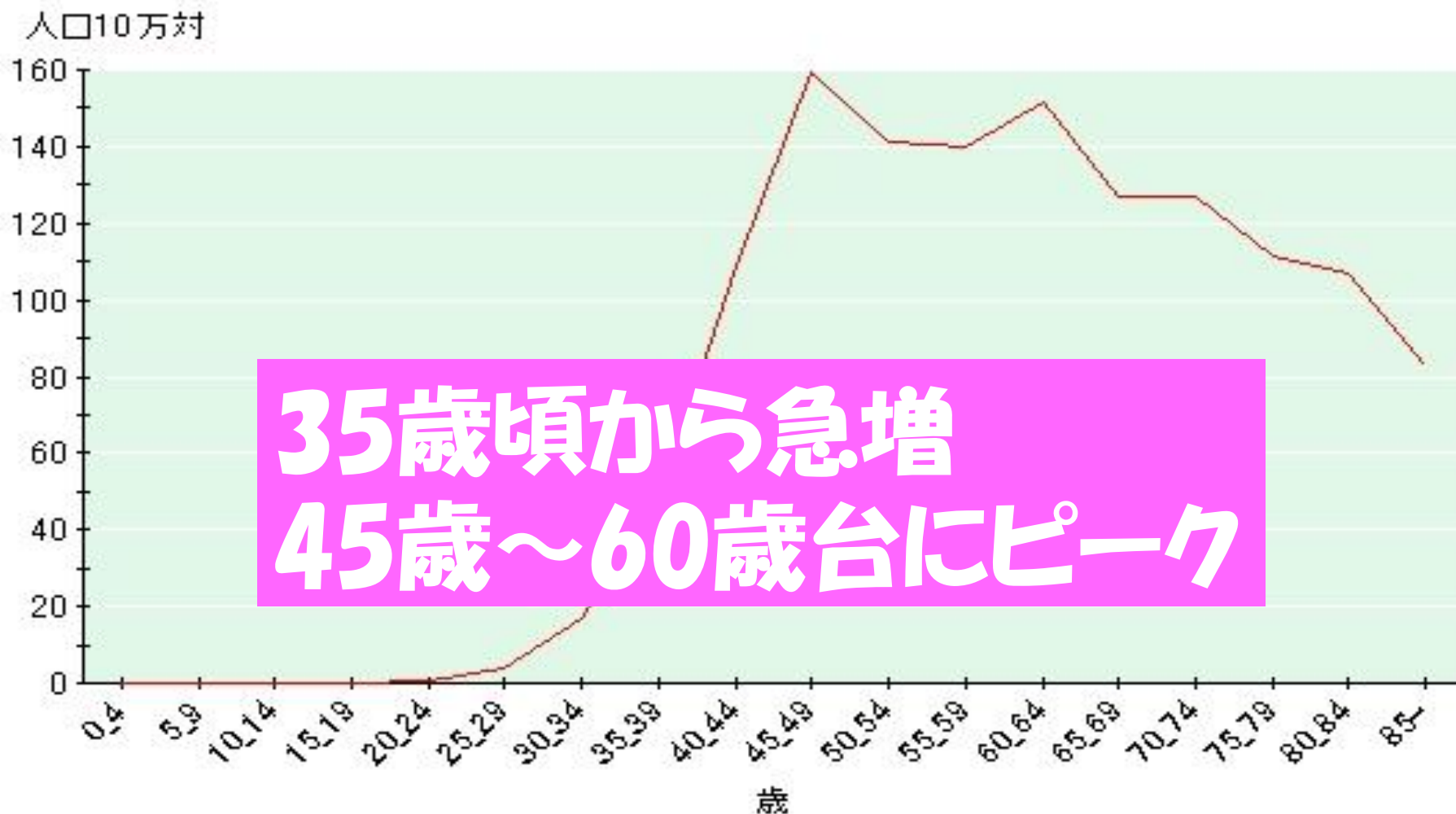
**女性のがん罹患率1位
死亡率も増加傾向**

罹患率:標準人口は世界人口

死亡率:標準人口は1985年の日本のモデル人口

大島明ほか編「がん・統計白書－罹患/死亡/予後－2004」(篠原出版新社), 209, 2004

年齢別乳がん罹患率



乳がん薬物療法～大切な事～

再発・進行リスクを考えた治療



乳がん治療への理解を深める事
より良い治療・人間関係に努める事