

術前抗HER2療法

Preoperative anti-HER2 therapy for breast cancer

永井 成勲

Shigenori Nagai

埼玉県立がんセンター乳腺腫瘍内科副部長

はじめに

トラスツズマブの登場により、ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陽性の転移・再発および早期乳がんの予後が著しく改善した。現在、複数の抗HER2薬が転移・再発乳がんでは標準治療薬として用いられている。今日では乳がんのサブタイプ分類が広く認識され、術前治療の効果もサブタイプごとに異なることが知られている。HER2陽性乳がんは術前治療の効果が高く、病理学的完全奏効(pathological CR；pCR)率を主要評価項目とした術前抗HER2療法の臨床試験が盛んに行われるようになった。本稿では、主な術前抗HER2療法の臨床試験を取り上げ、利点と課題について記述する。

術前化学療法の効果とサブタイプ分類

術前化学療法は当初、手術不能の局所進行乳がんに対して切除可能とすることを目的に開始された。1988年には、手術可能な乳がんを対象に全生存期間(OS)と無病生存期間(DFS)を主要評価項目として、術前と術後でドキシルビン+シクロホスファミド(AC)療法4サイクルの効果を比較したNSABP B-18試験が開始された。その結果、両群で予後に差はなく、術前治療により乳房温存率が向上することが示された¹⁾。1990年代以降に施行された複数の同様な術前・術後化学療法の比較試験のメタアナリシス²⁾³⁾でも、同様の結果が報告された。その後、術前化学療法によってpCRを得られた症例では、non-pCR症例と比較して予後が良好であることが報告された⁴⁾。2000年代に入り、乳がんは遺伝子発現プロファイルにより生物学的に異なる5つのintrinsic subtype⁵⁾に分類されることが報告され、現在のところ免疫組織化学染色(エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PgR)、HER2、Ki67)によるサブタイプ分類が実地臨床で広く用いられている。これ以降、術前化学療法の臨床試験では、ホルモン受容体やHER2の発現別にサブセット解析が行われるようになった。ドイツで施行された術前化学療法の臨床試験について統合解析がなされ、HER2陽性およびホルモン受容体陰性乳がんではpCR率が高いことが報告された⁶⁾。また、日本の統合解析の結果では、HER2陽性およびトリプルネガティブ乳がんではpCR

率が高いことが報告された⁷⁾。

HER2シグナルと分子標的薬

HER2は1型の膜貫通性蛋白質で、受容体型チロシンキナーゼErbBファミリー(上皮成長因子受容体(EGFR)、HER2、HER3、HER4)に属する。細胞外領域にリガンドが結合することにより受容体が活性化して二量体を形成し、細胞内領域にあるチロシンキナーゼドメインがリン酸化され下流へのシグナル伝達が始まる。乳がん患者の25~30%でHER2遺伝子の増幅が認められる。現在、下記の4種類の抗HER2薬が臨床で用いられているが、早期乳がんでは予後の改善効果が証明されているのはトラスツズマブのみである。

1. トラスツズマブ

HER2の細胞外領域に結合するヒト化モノクローナル抗体で、抗腫瘍効果の機序としてHER2シグナル伝達の抑制に加えて、抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity；ADCC)活性の誘導が報告されている。

2. ラパチニブ

小分子化合物で、細胞膜を通過しEGFRおよびHER2のチロシンキナーゼドメインに結合してリン酸化を阻害することで、下流へのシグナル伝達を抑制する。トラスツズマブによる治療後に増悪したHER2陽性転移・再発乳がん患者において有意に無増悪生存期間(PFS)を延長することが示されている⁸⁾。

3. ペルツズマブ

HER2に対するヒト化モノクローナル抗体であるが、トラスツズマブとは異なるドメインに結合してHER2とほかのErbBファミリーの二量体形成を阻害する。HER2陽性転移・再発乳がんの1次治療において、ドセタキセル+トラスツズマブに加えてペルツズマブを投与することでOSが約16ヵ月改善する⁹⁾。

4. トラスツズマブエムタンシン(T-DM1)

トラスツズマブに、チューブリン重合阻害作用を有するメイタンシン誘導体1(derivative of maytansine 1；DM1)