

SABCS 2006

29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium

サンアントニオ乳癌シンポジウム
ハイライトニュース

※記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内の承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。

General Session 1/#1

炎症性乳癌(IBC)における術前薬物療法としてのラパチニブとパクリタキセル併用療法の第II相試験

2006年12月14日



Massimo Cristofanilli, MD
MD Anderson Cancer Center,
Houston, Texas, USA

炎症性乳癌(IBC)は、乳癌の中でも最も悪性度が高い。IBC症例の30%が、診断時にすでに転移を有しており、5年生存率は40%程度と通常の乳癌に比べて予後が悪い。Massimo Cristofanilli氏は、IBC症例を対象に、術前薬物療法としてのラパチニブ・パクリタキセル併用療法の有効性を検討した国際的な多施設臨床第II相試験の成績を報告した。

IBCは、腫瘍サイズの急速な増大、乳房の3分の2以上にわたる発赤、橙皮状皮膚、硬結および圧痛、皮膚のリンパ管浸潤などが特徴である。これまでの研究では、IBCの30~58%でHER2(ErbB2)の過剰発現がみられ、Rho-C、E-カドヘリンおよびp53も高頻度に発現していることが報告されている。IGF-1Rの発現および予後に関連するとされるWSP3(IGFBP-rP)の欠損も多い。

IBCに対する術前薬物療法は、手術単独と比べて無増悪生

存率(PFS)および全生存率(OS)が良好であり、なかでもアントラサイクリン系とタキサン系の併用が最も多く行われている。術前薬物療法後の病理学的CR(pCR)は、これらの症例の強い予後因子である。

一方、分子標的薬のラパチニブは上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ(ErbB1)、およびHER2(ErbB2)の両方の阻害薬であり、IBCに対する臨床効果が認められている。そこでCristofanilli氏は、化学療法にラパチニブを併用することでIBC症例のpCR率および予後改善を期待し、未治療のIBC症例35例を対象に術前薬物療法としてラパチニブ+パクリタキセルの併用療法を行った。主要評価項目はpCR率、副次的評価項目は奏効率およびラパチニブ単剤投与後の奏効率に關与するバイオマーカーの特定である。

対象をHER2陽性のA群(30例)とEGFR(ErbB1)陽性かつHER2陰性のB群(5例)に分け、生検を行った後、両群にラパチニブ 1,500 mg/日を14日間投与、14日目に再び生検を行い、さらにラパチニブ(1,500 mg/日、毎日)+パクリタキセル(80mg/m²、週1回)を12週間継続した(図1)。投与終了時に奏効率(CRまたはPR)、画像評価を行った。患者背景は表1のとおりである。

図1 EGF102580:試験デザイン

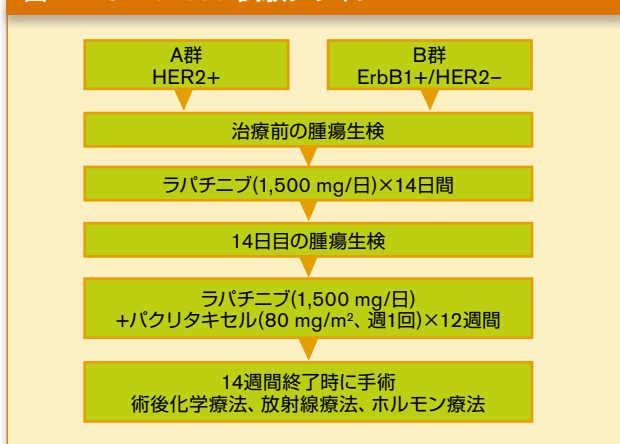


表1 患者背景(全症例)

患者数	35
年齢中央値(範囲)	53(31~75)
疾患のStage	
Stage III B	40%
Stage III C	34%
Stage IV	26%
皮膚のリンパ管浸潤の所見	74%
人種	
白人 - アラブ/北アフリカ系	57%
白人 - ヨーロッパ系	37%
アフリカ系アメリカ人/アフリカ系	3%
その他	3%
ER/PRの状態	
ER-かつPR-	77%
ER+および/またはPR+	23%

SABCS 2006 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium

最初の14日間のラパチニブ単剤投与後の奏効率はA群で30%であったが、B群では0%であった。全14週間の治療の結果、奏効率はA群で77%、B群では80%であった(表2)。CRはA群で10%、B群では認めなかった。PDはA群で認めず、B群のみ1例であった。pCRはA群の手術を行った18例中3例(17%)、B群3例中0例であった。

予備的な安全性解析で、10%以上の症例にみられた有害事象は表3のとおりである。最も頻度の高い有害事象はグレード3以上の下痢で21例(60%)に発現したが、投与中止に至ったのは1例のみであった。

ベースラインのバイオマーカーの解析では、IBC表現型(E-カドヘリン、p53、RhoC)が高率に認められた。ラパチニブ投与後のバイオマーカーの解析では、A群に高レベルのリン酸化ErbB1およびErB2が認められた。IGF-1R、HRGおよびTGF α の発現はいずれの群でも高かったが、PTENの発現はA群では

低く、B群では皆無であった。

以上の結果からCristofanilli氏は、「ラパチニブはHER2+のIBC症例に対する術前薬物療法として臨床的に有用である」と結論した。ラパチニブ+パクリタキセル併用療法における頻度の高いグレード3以上の有害事象は消化器症状、倦怠感および疲労感などである。

今回の予備的バイオマーカーの解析から本症例群ではIBC関連遺伝子を高度に発現していることが示唆された。また、IGF-1Rの発現またはPTENの欠損があれば、ラパチニブが無効だということではない。「現在、さらに分子解析を進めているところであるが、今後、研究が進めばIBC症例におけるラパチニブの役割がより明確になるとと思われる。今回の中間成績はIBC症例に新たな望みを与えるものである」とCristofanilli氏は述べた。

表2 奏効率(Objective Response Rates)

	A群(HER2+) 30例	B群(HER2-) 5例
臨床的胸壁/皮膚反応		
CR (完全奏効)	3(10%)	0
PR (部分奏効)	20(67%)	4(80%)
SD (安定)	3(10%)	0
PD (進行)	0	1(20%)
不明	4(13%)	0
奏効率(CRまたはPR)	77%	80%
ラパチニブ単剤投与後の奏効率(14日目)	10(30%)	0
病理学的完全奏効率*		
pCR*	3/18(17%)	0/3

*腫瘍浸潤の遺残所見がないことと定義(腋下リンパ節に癌の遺残がない場合を含む)。

表3 予備的安全性データ*

	有害事象	グレード1/2	グレード3以上
消化器系	下痢	12(34%)	21(60%)
	悪心	11(31%)	4(11%)
	嘔吐	12(34%)	4(11%)
筋骨格系	発疹	20(57%)	3(9%)
	痒み	5(14%)	1(3%)
	感覚異常	2(6%)	2(6%)
	疼痛	8(23%)	2(6%)
	爪の変化	3(9%)	2(6%)
全身	食欲不振	3(9%)	4(11%)
	疲労感	2(6%)	7(20%)
	倦怠感	7(20%)	7(20%)
血液系	好中球減少症	3(9%)	1(3%)

*(発現率10%以上)

コメント

監修: 徳留なほみ先生(癌研有明病院 化学療法科)

ラパチニブはErbB1とErbB2の両方のチロシンキナーゼ活性を阻害して作用を発揮する分子標的薬剤であり、低分子であるため内服での治療が可能である。これまでの試験の結果では、HER2を標的とするトラスツズマブの耐性例にも奏効例がみられた。本試験では炎症性乳癌に対する術前化学療法としてラパチニブとパクリタキセルを併用し、良好な奏効率と、さらにHER2陽性群で高いpCR率が得られた。現在の日常の臨床では数々の化学療法をもってしても炎症性乳癌への治療は困難であるが、この結果は特筆すべきものである。もうすぐ米国食品医薬品局(FDA)に認可されるが、日本でも早い段階での承認を期待したい。