



ABCプロジェクト/ミニセミナー⑩
みんなで学ぼう SABCS2020報告会 Zoomセミナー

- =====
• 日時：2021年2月14日（日） 13時30分～14時30分
• 場所：Zoom WEB会議システム
• 講師：小野 麻紀子先生（がん研究会有明病院 総合腫瘍科 副医長）
=====

<本セミナーのテーマ・目的>

サンアントニオで毎年開催される米国乳がん学会（SABCS）から、転移性乳がん治療にかかわる重要トピックをトリプルネガティブ、ルミナル、HER2のサブタイプごとにご紹介いたします。

<主な内容>

- はじめに
- サンアントニオとSABCS
- サブタイプ別トピック
- 新たな適応と今後の展望

- はじめに

■ 転移性乳がんの治療の現状について

2021年、初となるミニセミナーが開催されたのは、バレンタインデーの昼下がり。講師にお迎えした小野麻紀子先生は、内科医から腫瘍内科を専攻され、国立がん研究センター研究所の研究者や米国留学などの経験もお持ちです。小野先生も参加されているSABCS（サンアントニオ・プレスト・キャンサー・シンポジウム）について、昨年シンポジウムでの内容をお話ししました。

まず、小野先生は導入として、乳がんの基本的な薬物治療を示しながら、これまでの治療の進歩や奏効率の高い治療について解説。現時点での治療目標にも言及されました。転移性乳がんの治療では、病巣を縮小させることで「病状出現の遅延」したり、「病状の緩和」「QOLの向上」を図ったりするほか、「延命」があげられ、ごく一部を除いて「治癒」は難しいとされています。ただ、がん治療は日進月歩。スクリーニングや術前後の薬物療法なども進歩し、これまでのホルモン療法・抗HER2療法だけでなく、遺伝子変異に対する「Germline BRCA」（HER2陰性に使用）「PD-L1」（トリプルネガティブに使用）の効果も報告されています。新しい薬では適応が限られていますが、小野先生から「HER2陽性の方でも効果を得られるのではないか」との見解も語られました。

実際、1986～1992年と比べて2004～2008年のデータでは再発率が格段に下がっています(図1)。また、新しい薬が開発されることで奏効率が上がっていることから、“慢性疾患としてつきあえる”“治癒を目指せる”可能性が示されました(図2)。また、がんと上手につきあっていくためのポイントとして“治療効果と副作用のバランスを勘案してする”必要性が語られました。

図1

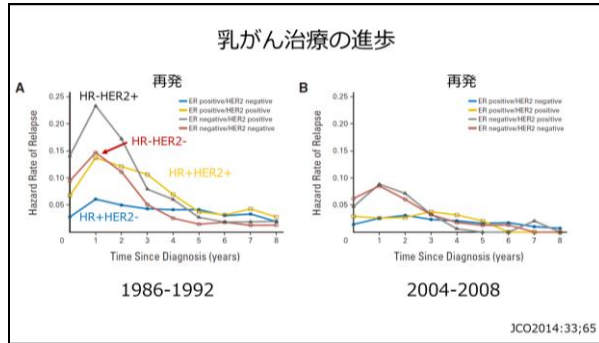
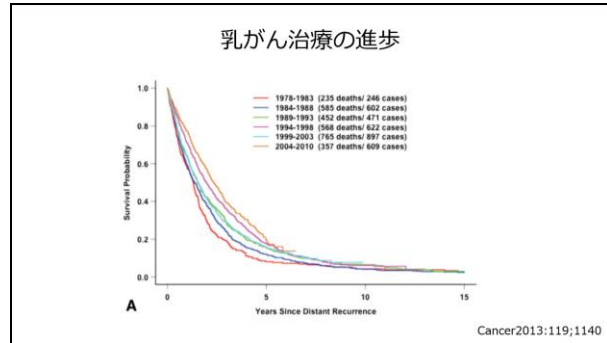


図2



・サンアントニオとSABCS

■日本でも注目の歴史ある米国乳がん学会

次に、SABCSでの注目トピックを紹介する前に、小野先生はサンアントニオの街とSABCSについて説明して下さいました。サンアントニオは、日本ではあまり知られていないと思いますが、米国の南部・テキサス州でも有数の大都市です。さまざまな工業が発展しているほか、空軍基地を有する軍ごと都市の一面を持つ一方、年間1,000万人以上が訪れる全米屈指の観光都市でもあります。日本からの直行便はなく、テキサス最大の世界都市・ヒューストンから飛行機で1時間ほどの距離にあります。

SABCSは、1978年にスタートした歴史ある乳がん学会で、昨年で43回目となりました。昨年は初のバーチャル開催となりましたが、2019年の参加者は約9,000人。特徴的なのは、乳がんだけに特化し、臨床・基礎からトランスレーショナルリサーチ(橋渡し研究=新たに見出された成果を治療法につなげる研究)まで、すべてを網羅している点です。患者さんでも気軽に質問ができるようなアットホームな雰囲気もありますが、日本からも多くの乳がん臨床医が参加し、専門外の知識も含め、新しい治験など乳がんについて総合的に学べる場となっています。

テキサス州には乳がんでは有名な病院も多く、SABCSは毎年、サンアントニオの同じ場所で開催されています。1965年からの歴史がある米国の臨床腫瘍学会(ASCO)が、毎年、開催場所を変えていることと比べ、その点も特色と言えます。

・サブタイプ別トピック

■知っておきたい転移性乳がんの最新事情

続けて小野先生は、SABCSでの研究報告から、転移性乳がんに関するトピック3つをピックアップし、解説して下さいました。

ートリプルネガティブ~KEYNOTE(キーノート)-355

[概要] トリプルネガティブの第1次治療の試験(355試験と呼ばれる)。2020年にASCOで報告さ

れた研究（①PD-L1が高く発現している人に効果がより顕著である、②効く人に関しては奏効が長期間であった、③別の試験で早期の乳がんの術前化学療法と『ペンブロリズマブ』を合わせた成績が良い）の追加アップデート。

【内容】 対象はトリプルネガティブの患者さんで、再発治療を何もしていない（第1次治療である）方のみ。術前後の治療から6か月以上経過していることが条件。抗がん剤と併せて『ペンブロリズマブ』を使用した場合の効果を『プラセボ（有効成分の入っていない偽薬で、見た目には違いが分からない）』を用いて比較。『ペンブロリズマブ』と『プラセボ』の割合は2：1。抗がん剤は『ナブパクリタキセル』『パクリタキセル』『ゲムシタビン・カルボプラチン』の中から主治医が、対象者の状況に合わせて選ぶ。

【結果】 全体としては、進行するまでの期間を比べると『ペンブロリズマブ』が7.5か月、『プラセボ』は5.6か月で、統計学的にも優位な結果ではない。PD-L1のCPSスコアが10以上の場合、『ペンブロリズマブ』が入っていると9.7か月となり、統計学的にも優位な結果となった。一緒に使った抗がん剤を比較すると、CPSの数値に関わらず『パクリタキセル』の効果が高かった。

奏効率では、PD-L1の発現が高いほど、腫瘍縮小が得られる（長径の30%以上縮小が基準）結果となっている。抗がん剤別では、やはり『パクリタキセル』の奏効率が高く、アレルギー予防で前投与するステロイドが免疫療法を弱めることが懸念されていたが、そのような悪影響は認められなかった。

乳がんの免疫療法で臨床試験されているのが、上記で紹介した『ペンブロリズマブ』のほか、実際に使われている『アテゾリズマブ』というPD-L1抗体薬があります。日本でも承認されているのがImpasshion130試験のもので『ナノパクリタキセル』との組み合わせでPD-L1陽性の方に承認されています。

ちなみに、Impasshion131は他の学会で発表され、『パクリタキセル』との組み合わせで効果が出ないという非常に残念な結果でした。その原因は検討されたものの、はっきりした答えは出ていない状況です。『ペンブロリズマブ』と違って『アテゾリズマブ』ではステロイドが悪影響した可能性も考えられます。

現在、日本では『アテゾリズマブ』のみ使用可能ですが、今後は『ペンブロリズマブ』が承認される見込みです。PD-L1がCPS10以上の方に承認された場合、“『アテゾリズマブ』+『ナノパクリタキセル』” “『アテゾリズマブ』+化学療法”が選択できるようになります。

一ホルモン陽性HER2陰性～CONTESSA(コンテッサ)

【概要】 新しい薬『タセタキセル』の試験。『パクリタキセル』と同じ“タキサン系”の治療だが、内服で3週間に1回だけの服用。これを『カペシタビン』と比較（米国では『カペシタビン』は2週間服用して1週間休み。日本では3週間服用して1週間休み）。

【内容】 対象はホルモン陽性HER2陰性の患者さん。『カペシタビン』の量を減らして『タセタキセル』を併せ、『カペシタビン』単剤の場合との効果を比較。『タセタキセル』併用と『カペシタビン』単剤の割合は1：1。

【結果】 進行するまでの期間を比べると『タセタキセル』使用は9.8か月、『カペシタビン』単剤で

は6.9か月。約3か月延びて、統計学的にも優位な結果となった。効果に差があるかの詳細でも、例えば“CDK4/6阻害剤が入ったか入っていないか”など、どちらも差はなく、良好な結果がみられる。

奏効率も57%と半数くらいの方に効いており、小さくならなくても24週間大きくならずにいる方が67%(少なくとも大きくならないことは意義がある)。

副作用については、発熱性好中球減少が10.4%と少し高いものの、通常では抗がん剤を控える末梢神経障害が5.3%と低い。アレルギー反応もなく、脱毛の頻度も低いという結果となった。

タキサン系の治療薬は手足の痺れが強くなるものでしたが、同じタキサン系でも『タセタキセル』は末梢神経障害や脱毛も少ない非常にユニークな薬と言えます。米国で開発されていて、日本での販売は、まだ決まっていません。米国の試験ではありますが、日本でもこの形で承認されると考えられます。国内での開発は未定ですが、『タセタキセル』が使えるようになれば再発乳がん治療の武器が増えます。初回の治療に限らず、サードライン、フォースラインでも効く可能性も期待できます。

さらに、小野先生は「ホルモン陽性乳がんの今後の見通し」をまとめ、今後の治療の方向性を示して下さいました。これまでは長い間、ホルモン剤での治療を主軸としており、その後で抗がん剤を使用する流れでした。現在、さまざまな分子標的薬が開発・使用されるようになって、今後は『ホルモン剤＋分子標的治療薬』の組み合わせが中心になると考えられます。使っている薬が効きにくくなった場合、その時の状況を見ながら、両方を変えたり、組み合わせを変えていくのが近い将来の大きな流れになるでしょう。化学療法までの期間（Time of chemotherapy）をより長くし、それによってQOLを向上していくことも、大きな指標の1つとなります。

また、新しい医師主導試験「JCPG1919E」も紹介されました。現在、免疫チェックポイント阻害剤を使えるのはトリプルネガティブでPD-L1陽性の方のみですが、ホルモン陽性乳がんの方でも使える時代が来てほしいとの意図から開始されたものです。ホルモン陽性HER2陰性の乳がんの方を対象に『パクリタキセル』に『ベバシズマブ』『アテゾリズマブ』を加える試験で、標準治療の『パクリタキセル＋ベバシズマブ』と、これに『アテゾリズマブ』を加えた場合を比較します。キックオフしたばかりで、患者さんを募集しています。ホルモン陽性HER2陰性の乳がんの方でも、“転移性乳がんの治療で抗がん剤を未使用の方”などの条件があり、誰でもすぐに受けられる訳ではありませんが、興味のある方は一度、主治医の先生に相談してみてください。JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）参加の35施設のうち、全国24施設で実施されます。

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ) 試験一覧

<http://www.jcog.jp/basic/clinicaltrial/index.html>

—HER2陽性～DESTINY(デスティニー)01 update

【概要】 『トラスツズマムデルクステカン(DS-8201 a)』という薬の第二層試験の報告。この薬は、最近、数多く開発されている“抗体薬に抗がん剤をつけた薬”の1つで、HER2陽性の方を対象に承認されているもの。HER2に対する抗体に抗がん剤8個(かなり多い量)がついていて、血液中では離れずにHER2陽性の細胞の中で壊れ、がん細胞の中だけで抗がん剤が効くのが特徴。

【内容】 HER2陽性の乳がん患者さん(3次治療以上の方)を対象に投与。試験は2回に分けて行われ、合計で184例となる。この結果は情報の1つとして、かなり有用と考えられる。

【結果】 進行するまでの期間が19.4か月と非常に長い。実際、フォローアップ期間が28か月経過しても効いている方もいた。これはHER2陽性乳がんの1次治療に匹敵する数字。

生存期間をみると24.6か月になった。これは『トラスツズマムデルクステカン』を始めてからの期間で、3次治療以上の方が対象のため再発からの期間はもっと長い。

生存期間のうち、19.4か月は薬を使っていた期間のため、投薬が終わってからの治療が効きづらい可能性が考えられます。今後『トラスツズマムデルクステカン』後の治療には、『ツカチニブ』などの新薬に期待したいところです。それでも『トラスツズマムデルクステカン』の効果から、早く日本で承認されることが待たれます。1次・2次治療での効果も期待できますし、まだ第一層試験の段階ですが、『トラスツズマムデルクステカン+免疫療法』の相乗効果も期待され、開発が進行中です。

・新たな適応と今後の展望

■ゲノム検査による上乗せ効果について

最後に小野先生は、今後の展望として「オンコタイプDx」の新たな適応について説明して下さいました。「オンコタイプDx」は、ホルモン陽性の乳がん患者さんに対して、術後の抗がん剤を使用するかどうかを調べる遺伝子検査です。具体的には、摘出した乳がん組織を専門機関で調べ、遺伝子の発現スコアが一定以上であれば“抗がん剤が必要”であり、それ以下だったら“ホルモン療法だけで良い”と判断します。

これまでは、リンパ節転移が陰性の方の前向き試験でしか検査していなかったのですが、リンパ節転移が陽性の方でも「オンコタイプDx」が使えるのではないかと、という研究報告がありました。Rx-PONDER(ポンダー)試験は、ホルモン受容体陽性・HER2陰性・リンパ節転移陽性の患者さんを対象とし、スコア0~25でリンパ節転移が1~3個の方5,000人を抗がん剤の使用の有無でグループ分けして比較しています。

その結果、全体としては、抗がん剤の上乗せ効果は1.4%。抗がん剤をしても再発率に変化がなく、リンパ節転移1~3個の方でスコアが25以下であれば、抗がん剤は要らないとの結論になりました。しかし、抗がん剤の有無による再発の割合を閉経前後で比較すると、閉経後の方では差がなかったものの、閉経前の方には差がありました。スコア13点までの方で3.9%の差があり、さらに14~25点の方は差が開いて6.2%。閉経後だと上乗せ効果はみられませんが、閉経前の患者さんは、リンパ節転移があれば化学療法（抗がん剤）を併用した方が良いと言えます。

ちなみに、リンパ節転移の個数で比較すると、閉経後の方に差はみられませんでした。閉経前の方には、抗がん剤の有無によって効果が得られますが、1コの方で5.2%、2~3個の方は5.1%と、転移個数での差はありません。また、閉経前では『ゾラデックス』を打つ方が多く、その場合は“閉経後のデータが参考になるのでは？”という疑問も寄せられますが、米国の治療では『ゾラデックス』が使用されないため、報告データから読み解くことはできません。その点では『ゾラデックス』による影響を検証する必要がありますし、生存期間も今のところ差がみられませんが、今後もう少し経過をみていくことも大切です。

結論として、閉経後の方に関しては「オンコタイプDx」の有用性が認められ、閉経後であればリンパ節転移があっても化学療法を回避することが可能になったと言えます。日本での承認は、はっきりと決まっていませんが、2021年の終わりか2022年には保険適用になる見込みで、今後は検討材

料の1つになると考えられます。術後の薬物療法は、各人のリスクに合わせて“抗がん剤なし”でいくか、さらに“抗がん剤＋分子標的薬”など上乘せするか、細分化されてきています。それぞれの個性に合わせた、効果的な治療法が明確になりつつあるのです。

最後に、小野先生から“乳がんの治療は日々進歩しています。新たな知識を共有して、最善の選択ができるよう、一緒に歩いていきましょう！”との心強いメッセージが送られました。

ライター：さかい ようこ

31歳で初発の診断を受け、術後9年6か月の検診で転移が見つかる。以後、さまざまな投薬をつなぎながら、今年の夏でABC歴も丸10年。仕ことでは、寄る年波か…全盛期を過ぎた感は否めないものの、まだまだ現役！ 月1の診察も、なんとか「安定」継続中。