

抗HER2療法にて1年以上の完全奏功を持続した HER2陽性転移・再発乳癌6例の検討

長嶺 信治

沖縄赤十字病院 乳腺甲状腺科

要旨

進行再発乳癌の治療目標は全生存期間の延長と生活の質(QOL)の維持改善にある。ただし近年の薬物療法の進歩により臨床的完全奏功(CR)を認める症例も散見する。HER2陽性転移・再発乳癌に対する抗HER2療法を施行し、1年以上CRを持続した6症例に対して臨床病理学的特徴に関して検討した。6症例の年齢の中央値は57.6歳、Stage IV、再発例は各々3例と3例で、全症例HER2陽性で、6例中4例はホルモン受容体が陰性であった。転移部位は肝転移が2例、他に肺転移、頸部・鎖骨下リンパ節転移、胸膜転移、脳転移、皮膚再発を認めた。治療は5例にトラスツズマブ(Trastuzumab)とペルツズマブ(Pertuzumab)が投与されており、脳転移症例にラパチニブ(Lapatinib)が投与されていた。また心機能低下から心停止に至り薬剤を中止された後に皮膚再発を認めた1症例もあった。CR後のHER2療法の投与期間や中止時期に関してはいまだ不明であり、今後の症例集積が必要とされる。

Keywords: 進行再発乳癌, HER2陽性乳癌, 抗HER2療法, CR: 完全奏功

1. 対象および方法

2014年4月から2019年6月までの5年2か月間に当院で抗HER2療法を行った転移・再発乳癌のうち、1年以上画像上に病変を認めずCRを持続している症例を対象とした。CRの判定はRECIST(version1.1)を基準

として、測定可能病変がない症例は対象外とした。またリンパ節転移に関しても同様にRECISTに準じて行った。長期CR症例の臨床病理学的特徴、抗HER2療法の種類、投与期間などを検討した。

(表1 6症例の臨床病理学的特徴)

症例	1	2	3	4	5	6
初発時年齢	40	68	60	68	65	45
TNM分類	T2N2M1	T2N2M1	T3N2M0	T3N2M0	T3N2M1	T2N2M0
病期	StageIV	StageIV	StageIIIA	StageIIB	StageIV	StageIIIA
ER/PgR	-/-	-/-	-/-	+/-	+/-	-/-
核グレード	3	3	3	3	1	3
DFS	-	-	24	21	-	17
転移部位	肝	頸部・縦隔L/N	脳	肝	胸膜・皮膚	肺・骨
OS	45	33	44	36	26	60
転帰	無再発生存	無再発生存	無再発生存	無再発生存	皮膚再発	無再発生存
抗HER2薬	HP	HP	Lapatinib	HP	HP	HP
抗HER2投与期間	45	33	26	23	13	26
併用薬剤	-	-	Capecitabin	-	-	Docetaxel(中止)
抗HER2薬剤転帰	継続	継続	継続	継続	中止	継続

DFS:無病生存期間 OS:全生存期間 HP:Trastuzumab(Herceptin)+Pertuzumab

(令和元年11月22日受理)

著者連絡先:長嶺 信治

(〒902-8588)沖縄県那覇市与儀1-3-1

沖縄赤十字病院 乳腺甲状腺科

2. 結果

2015年1月から2019年6月までの4年5か月間に抗HER2療法を施行した症例は36例、転移・再発症例は15例であった。そのうち1年以上CRを継続した症例は6例(40%)であった。

6例は全例女性であり、年齢の中央値は57.6歳(40～68歳)、stage IVは3例(50%)、再発例は3例(50%)であった。ホルモン受容体陽性例は2例、陰性例は4例であった。HER2はIHC法による判定で6例全例が3+であった。

原発巣の病理組織学的分類は、全例浸潤性乳管癌であり、乳頭腺管癌が2例、充実腺管癌が1例、硬癌が2例、扁平上皮癌が1例であった。

転移・再発部位は重複を含めて肝転移が2例、リンパ節転移が2例、脳転移、胸膜転移、骨転移、肺転移、皮膚転移がそれぞれ1例であった。

抗HER2療法の内訳は trasutuzumab+pertuzumab が4例、lapatinib+capecitabini が脳転移例に trasutuzumab+pertuzumab+docetaxel が1例に投与された。(表1)

抗HER2療法の併用薬は症例3の脳転移症例に対する capecitabini、症例6に対する Docetaxel であった。ただし副作用にて症例6の Docetaxel は2回目以降からは中止し、trasutuzumab+pertuzumab の分子標的薬のみを継続している。症例5においては抗HER療法にて癌性胸膜炎、腋窩リンパ節転移、胸壁浸潤の改善後に手術を施行した。その後も抗HER2療法を継続していたが、心不全から心停止に至った。蘇生後、次第に心機能の改善を認めたが、抗HER2療法は中止しホルモン療法施行中に皮膚再発を認め放射線加療を行った。症例5を除いて現在まで全例、無再発生存している。

3. 症例提示

症例1 40歳、女性、授乳中。

現病歴：定期的健康診断で多発の肝腫瘍を指摘された。

上下部内視鏡検査を行うも異常所見なく、乳腺外科に紹介となった。

現症：両側乳房は授乳中のために肥大し緊満状態であったが、右乳房のC領域に一部硬結を触知した。

画像診断：腹部超音波検査で肝臓の全領域に5～50mmの多発した充実性腫瘍を認めた(図1)。

造影CT検査では肝両様に多発する腫瘍を認め、造影パターンからも転移が疑われた(図2)。

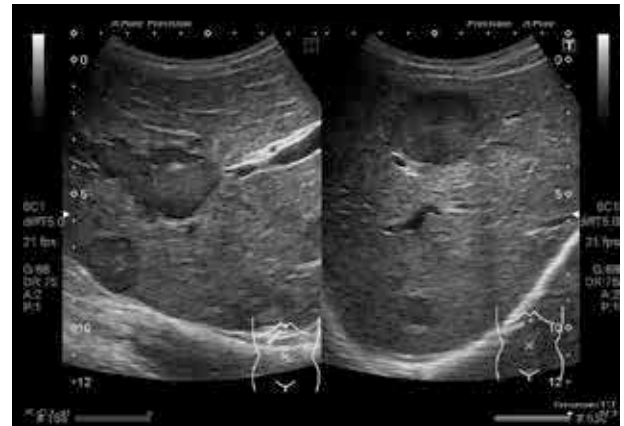


図1 肝両葉に最大55mm大の多発転移巣を認める

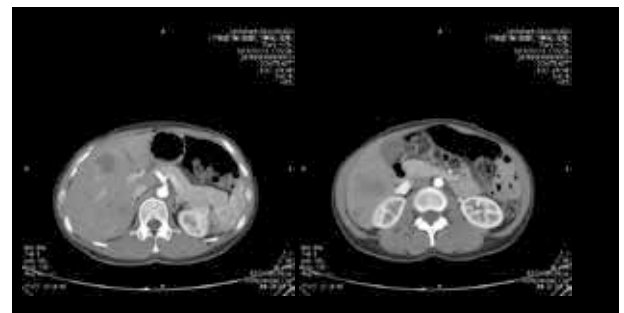


図2 造影CT：肝両葉に多発転移巣を認める

表在超音波検査では両側乳房は肥厚し、右C領域に40×31mm大の境界不明瞭で内部に微細石灰化を伴う低エコー領域を認め、腋窩リンパ節は円形に変化、内部も低エコー化し転移を思わせるリンパ節が多発し認めた(図3)。針生検にて浸潤性乳管癌(ER陰性、PgR陰性、HER2 3+、Ki67 30%)との病理診断であった(図

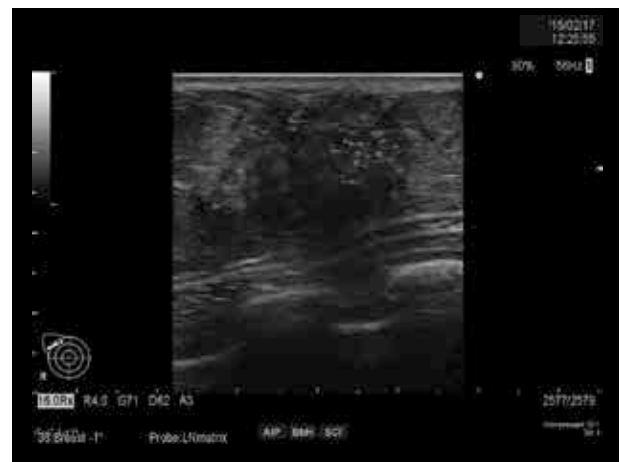


図3 右乳房C領域に30×21mmの境界不明瞭な微細石灰化を伴う低エコー域を認める

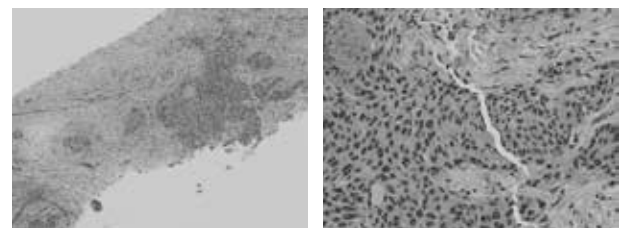


図4 乳腺の針生検組織で、癌細胞が不規則な胞巣や策状の集を形成しながら、浸潤性に増殖している

4).

病期は T2N1M1Stage IV で術前化学療法を施行することとなった。

治療経過：化学療法は FEC 療法 (epirubicin 100mg/m². cyclophosphamide 500mg/m². fluorouracil 500mg/m²) を 4 サイクル施行後、腫瘍の縮小を認めたため、さらに 4 サイクルを追加した。その後 paclitaxel (80mg/m²) を開始したが、副作用で中止となった。化学療法は希望せず、その後 HP (trastuzumab+pertuzumab) 療法を開始した。

HP 療法 8 クール終了の CT 検査では腫瘍は消失し、腹部エコー検査でも腫瘍の存在は確認出来なかった (図 5.6)。

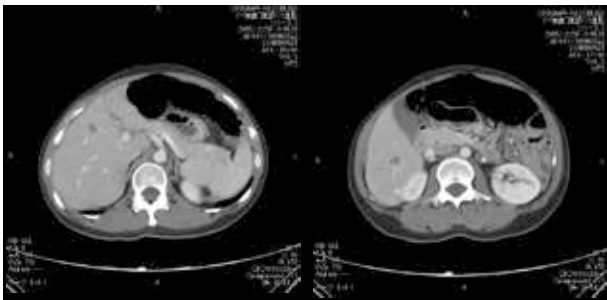


図 5：肝転移は縮小，嚢胞化して vascularity は認めない



図 6 多発転移巣は消失

表在超音波検査では低エコー領域は著名に縮小し、内部の微小石灰化陰影も消失していた (図 7)。画像診断から完全緩解と判断し手術を行った。手術は乳房温存術 (化学療法前に認めた低エコー域の切除) とセンチネルリンパ節生検を行った。術後の病理組織学検査の結果は pCR であった。術後の PET 検査でも転移は認めず (図 8)，HP 療法を 45 か月継続しているが無再発、生存にて経過している。

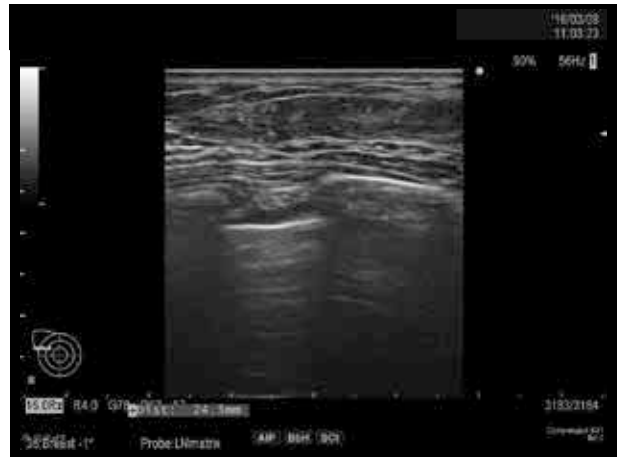


図 7 右 C 領域に認めた低エコー領域は縮小し、微細石灰化も消失した



図 8 術後の PET 検査でも転移巣は消失し無再発、生存を継続

4. 考察

HER2 陽性転移・再発乳癌の治療に対しては、抗 HER2 療法と化学療法の併用が標準となっている。2018 年度版乳癌診療ガイドラインでは HER2 陽性転移・再発乳癌の一次治療は CLEOPATRA 試験の結果から、trastuzumab+pertuzumab+docetaxel の併用を行うことが強く推奨されるとされている。また trastuzumab+ 化学療法、trastuzumab-emtansine が弱く推奨されるとされている^{1~4)}。また CLEOPATRA 試験のプロトコールでは化学療法の併用は 6 サイクルまでは必須とされ、抗 HER2 療法は病勢悪化まで継続とされた。化学療法併用後の奏功例では、抗 HER2 単独療法を施行することも多い。実臨床においては抗 HER2 療法にて CR を認める症例もしばしば認められる。Gullo ら⁵⁾ は、HER2 陽性ホルモン受容体陰性の転移・再発乳癌に対する CR 率は 16%、2 年以上も CR 持続率は 6~11% であったと報告している。抗 HER2 療法のみで予後を改善する明らかなエビデンス

はないが、藤本ら⁶⁾は、trastuzumab+pertuzumabの抗HER2療法のみで3年間CRを持続しているHER陽性乳癌肝転移の1例を報告している。進行・転移再発乳癌に対する治療の目的は、全生存期間の延長と生活の質(QOL)の持続、改善にある⁷⁾。

また、2018年度版乳癌治療ガイドラインには2015年度版のような推奨グレードA, B, C, Dの代わりに推奨文が採用された。推奨決定会議の委員の中に乳癌経験者2人が加わっており、推奨文の説明内容に患者の価値観が反映されている。

今回、我々の症例も術後の化学療法の経験から再度の化学療法は希望しない症例や、抗HER2療法に化学療法併用による副作用にて化学療法を中止した症例があり、十分な説明の後、患者の希望を反映した。さらに脳転移症例に対しては血液脳関門を通過して、効果が期待される抗HER2薬のlapatinib+capecitabineと定位放射線治療：ガンマナイフの併用にて治療を行い1年以上のCRを持続している。

転移・再発乳癌に対して抗HER2療法でCRとなった症例に対する抗HER2療法の中止時期に関してはいまだ明確な指針はない。我々の症例にも局所進行乳癌に対して抗HER2療法にて切除可能となり、手術後もCRが継続していたが、抗HER2療法の副作用と思われる心不全から心停止まで来たした症例を経験した。蘇生にて回復、その後はホルモン療法で治療を継続していたが、7か月後に広範な皮膚再発を来した。皮膚再発に対して放射線治療を施行したが、抗HER2療法の再開に関して検討中である。

一度中止した抗HER2療法を再再発症例に投与し、再度CRとなった症例も報告されている⁸⁾が、我々が経験した心肺停止まで至った症例に対する再開は他に治療法がなく、十分な心機能の回復と患者の希望がなければ再開することは困難と思われる。

心機能低下などの重篤な合併症もなくCRが持続できている症例に対しては抗HER2療法をいつまで継続するかは医療経済、患者負担の観点からも今後十分な論議が必要となる。

今後、症例の集積は必要であるが、当院で経験したようなHER2陽性乳癌に対するtrastuzumab+pertuzumabの抗HER2療法のみでも十分な効果が期待され、CR症例の報告も増加するものと思われる。

参考文献

- 1) 日本乳癌学会：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版 第4版。金原出版 東京
- 2) Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al: CLEOPATRA Study Group. pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 366(2):109-119, 2012
- 3) Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 14(6):461-471 2013
- 4) Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: CLEOPATRA Study Group, Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in HER2 positive metastatic breast cancer, *N Eng J Med* 372(8): 724-734, 2015
- 5) G Gullo, M. Zuradelli, F. Scalfani, et al: Durable complete response following Chemotherapy and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer. *Annals of Oncology* 23(8) : 2204-2208, 2012
- 6) 藤本 優里, 山口和盛, 上野彩子, 他: *Jpn J Cancer Chemother* 45(3) 459-461, 2018
- 7) Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 339(14):974-984, 1998
- 8) 三好 哲太郎, 山本 尚人, 長嶋 健, 他: Trastuzumab/Taxanes 併用療法にて緩解後, Trastuzumab 単独維持療法を施行したHER2陽性再発乳癌 11例の検討, *乳癌の臨床* 25(1): 112 - 113, 2014