
症例報告

9次治療として施行した Eribulin, Trastuzumab, Pertuzumab の併用療法が奏効している骨・腹腔リンパ節転移を有する多剤耐性 HER2 陽性再発乳癌の1例

水 田 成 彦*

水田乳腺クリニック

A Case of Multi-drug Resistant HER2-positive Breast Cancer with Multiple Bone and Celiac Lymph Nodes Metastases Responding to Combination Therapy of Eribulin, Trastuzumab and Pertuzumab as The 9th Treatment

Naruhiko Mizuta

Mizuta Breast Clinic

抄 録

術後多剤耐性の HER2 陽性再発乳癌に対してエリブリン, trastuzumab, pertuzumab の併用投与により, 多発骨転移および腹腔リンパ節転移が著明に改善した症例を経験したので報告する. 症例は 69 歳, 女性. 2005 年に京都府立医科大学附属病院で右胸筋温存乳房切除術が施行され, 病理検査結果では, ER(-), PgR(-), HER2(3+) と診断された. 前治療としてアンスラサイクリン系抗癌剤, trastuzumab とタキサン系抗癌剤との併用治療, lapatinib とカベシタピンの併用療法を行ったが, 病勢が進行してきたためエリブリン, trastuzumab, pertuzumab の併用療法に変更した. 4クール終了時には, 骨転移巣も腹腔リンパ節転移巣も著明に改善していた. エリブリン, trastuzumab, pertuzumab の併用療法は多剤耐性となった再発 HER2 陽性乳癌に対し有効な治療法となり得ると考えられた.

キーワード: Pertuzumab, エリブリン, Trastuzumab, 再発乳癌.

Abstract

I experienced a case of multi-drug resistant HER2-positive breast cancer with multiple bone and celiac lymph nodes metastases achieving a significant improvement by eribulin, trastuzumab and pertuzumab. A 69-year-old woman underwent a right radical mastectomy preserving chest muscles in Kyoto Prefectural University of Medicine Hospital in 2005. Immunohistochemical analysis of her tumor

平成26年 6月27日受付 平成26年 7月23日受理

*連絡先 水田成彦 〒610-0121 京都府城陽市寺田樋尻48-16
nmizuta97@koto.kpu-m.ac.jp

showed ER(-), PgR(-), HER2(3+). Sixteen months after the operation, multiple bone metastases were detected by bone scintigraphy. The prior treatments including anthracycline, combination of taxane and trastuzumab, or lapatinib and capecitabine were changed in the regimen to eribulin, trastuzumab and pertuzumab because of the progressive disease. After 4 cycles of the treatment, the tumor sizes of bone and celiac lymph nodes metastases became reduced. In conclusion, the combination treatment of eribulin, trastuzumab and pertuzumab is thought to be effective for multi-drug resistant recurrent breast cancer.

Key Words: Pertuzumab, Eribulin, Trastuzumab, Breast cancer, Bone metastases.

はじめに

HER2 タンパクの過剰発現を伴う乳癌は細胞生物学的に悪性度が高く、早期に転移、再発を来しやすく、予後不良とされてきた¹⁾。しかしこの10年程の間にHER2タンパクを標的とした抗HER2薬が次々に開発され、現在 trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, T-DM1 の4種類の薬剤が本邦では承認され、HER2陽性乳癌に対する治療の幅は広がっている。しかし、治療が長期化し、耐性を獲得した乳癌の治療に関しては、難渋することが多い。

今回、術後、多剤を用いて8次治療まで行い、耐性となった再発乳癌の多発骨転移と腹腔リンパ節転移に対してエリブリン、trastuzumab, pertuzumabの併用療法が奏効し、安全に外来化学療法を行うことができた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳、閉経後女性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2005年4月、右乳癌に対して乳房切除術を施行。

乳頭腺癌、T2, N1, M0, Stage IIB, Iy+, v0, ER(-), PgR(-), HER2(3+)であった。術後補助化学療法としてCE療法(cyclophosphamide 600mg/m², epirubicin 75mg/m²)を4クール施行した。

2006年8月に実施した骨シンチグラフィ検査で第4胸椎、右腸骨に集積がみられ(図1)、乳癌骨転移と診断されたため、パクリタキセルとtrastuzumabの併用療法(paclitaxel 80mg/m²,

trastuzumab 2mg/kg 初回のみ4mg/kg)にゾレドロン酸(4mg/body, 3週毎)を加えて治療を開始した。しかし、2010年10月難治性の顎骨壊死を発症したため、2011年2月以降は、ゾレドロン酸の投与を中止して、抗HER2療法を中心とした化学療法を継続している。

血液検査所見：エリブリン、trastuzumab, pertuzumabによる併用療法開始前の血液検査データはWBC 3.4×10³/mm³, RBC 4.13×10⁶/mm³, Plt 22.7×10⁴/mm³, Hb 10.8g/dl, Hct 32.5%, 腫瘍マーカーはCEA 2.3ng/ml(正常値5.0ng/ml以下), NCC-ST-439 2.8U/ml(正常値7.0U/ml以下), CA15-3は17U/ml(正常値30U/ml以下)ですべて正常値であった。

治療経過：再発後の化学療法の概略を示す(表1)。1次、2次治療は、比較的長期間効果がみられたが、3次、4次治療では、無増悪期間(TTP)が短縮し、最大効果もSDおよびPDであった。5次治療では、trastuzumabの耐性解除も考慮してカペシタビンとlapatinibの併用療法を開始した。2010年5月の骨シンチグラフィでは、骨転移巣は著明に改善していた。その後も同治療を継続していたが、手足症候群による副作用のため治療継続が困難となり、レジメンを変更した。カペシタビンとlapatinibの併用療法後の治療は、6次治療以降であったにもかかわらず、奏効していて、TTPが良好であった。2013年10月の骨シンチグラフィ検査で骨転移巣が増悪し、11月に実施したFDG-PET/CT検査では新病変である腹腔リンパ節転移が出現したため、エリブリン(1.2mg/m², 2週毎), trastuzumab(6mg/kg, 3週毎), pertuzumab(420mg, 初回のみ840mg, 3週毎)の併用療法に変更した。



図1 再発時の骨シンチグラフィ所見（2006年8月）
第4胸椎，右腸骨に hot spot が認められる（太矢印）。

表1 本症例における化学療法レジメンと効果の概要

T:trastuzumab, L:lapaninib, P:pertuzumab, TTP:無増悪期間

再発後治療	化学療法レジメン	最大効果	TTP
1次治療	パクリタキセル+T	PR	15ヶ月
2次治療	TS-1+T	PR	16ヶ月
3次治療	ドセタキセル+T	SD	3ヶ月
4次治療	ビノレルビン+T	PD	4ヶ月
5次治療	カペシタビン+L	PR	8ヶ月
6次治療	ゲムシタビン+T	PR	8ヶ月
7次治療	エリブリン+T	PR	16ヶ月
8次治療	nab-パクリタキセル+T	SD	15ヶ月
9次治療	エリブリン+T+P	PR	継続中

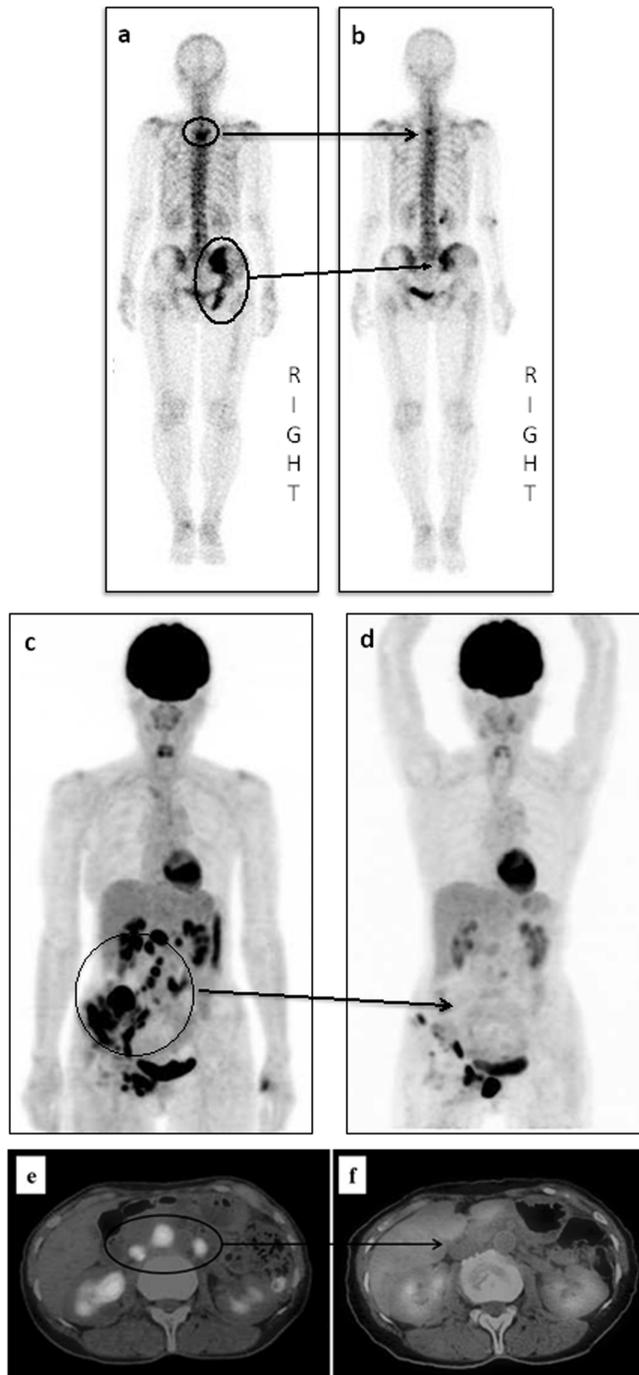


図2 骨シンチグラフィとFDG-PET/CT検査による治療前後の変化
 骨病巣の改善と腹腔リンパ節転移巣の縮小が認められる(矢印).
 a:2013年10月の骨シンチグラフィ
 b:2014年5月(4クール終了時)の骨シンチグラフィ
 c, e:2013年11月のFDG-PET/CT検査所見
 d, f:2014年6月(4クール終了時)のFDG-PET/CT検査所見

2014年5月、4クール終了後に骨シンチグラフィ検査を実施したところ、骨転移巣の改善が認められ(図2a, b)、6月に実施したFDG-PET/CT検査による画像所見においても腹腔リンパ節への異常集積は淡くなり、個数も著明に減少し、新病変の出現も認められなかった(図2c, d, e, f)。8年間にわたりtrastuzumabの投与を継続してきたが、心毒性は出現しておらず、エリブリン、trastuzumab、pertuzumabの併用療法においても、下痢症状はなく、grade 1の白血球減少を認めた以外は重篤な副作用は認められなかった。

考 察

乳癌においてHER2タンパクの過剰発現が20~30%に認められる¹⁾。HER2陽性乳癌ではリンパ節転移陰性例の場合も含めて予後不良の傾向が強いが¹⁾²⁾、抗HER2薬として開発されたtrastuzumabによりその治療効果が向上した⁴⁾。しかし、長期間治療を継続している再発症例では、trastuzumabに対する薬剤耐性を示す乳癌が増加してきている。こうしたtrastuzumab耐性化には、細胞外リガンド結合ドメインが欠失したp95HER2の発現、PTEN機能の消失によるPI3K/Akt経路の活性化、p27の欠失や発現低下などが関与していると報告されている⁵⁾⁷⁾。また、trastuzumabは分子量が大きいため、脳転移症例には無効であること⁸⁾、最も強い細胞増殖シグナルであるHER2-HER3ヘテロダイマーによるシグナルを阻害できないことが明らかになってきた⁹⁾。本症例に関しては、3次、4次治療でTTPが短縮し、抗腫瘍効果も低下したため、trastuzumabに対する薬剤耐性を考慮して第二の抗HER2薬であるlapatinibを選択した。その結果、5次治療以降でも良好な効果を得ることができた。

しかし、lapatinibは、本邦ではカペシタピンとの併用療法しか承認されていないため、新たな抗HER2薬の登場が待たれていた。pertuzumabは2013年6月に承認され、trastuzumabとは異なる部位HER2細胞外ドメインIIに特異的に結合する。ドメインIIはHER2がダイマー

を形成する必須の領域であり、pertuzumabが結合することで、直接的にHER2のダイマー形成を阻害する¹⁰⁾¹¹⁾。pertuzumabの作用機序は、強力なシグナル活性を示すHER2-HER3ヘテロダイマーを中心としたダイマー形成阻害することでHER2シグナルを遮断し、抗腫瘍効果を発揮する¹¹⁾¹²⁾。pertuzumabはtrastuzumabと併用することにより相乗効果が発揮される。再発一次治療の第III相試験(CLEOPATRA試験)においても、pertuzumab+trastuzumab+ドセタキセルの併用群でtrastuzumab+ドセタキセルの対照群に比べ、無再発生存期間が有意に延長したことが報告されている¹³⁾。

一方、エリブリンは日本において2011年4月、手術不能又は再発乳がんの適応で承認され、構造的にはクロイソ海綿由来の天然有機化合物であるハリコンドリノBの構造類縁体である¹⁴⁾。エリブリンは微小管重合を阻害し¹⁵⁾¹⁶⁾、細胞分裂をG2-M期で停止させることで癌細胞にアポトーシスを誘導して、抗腫瘍効果を発揮する薬剤である¹⁷⁾¹⁹⁾。本邦で実施された、転移性乳癌に対する第II相試験においても、奏効率21.3%と良好な結果が得られている²⁰⁾。

本症例では、再発後長期間の化学療法継続により、アントラサイクリン系抗癌剤、trastuzumab+タキサン系抗癌剤およびビノレルビンも無効となったため、その後の治療には非常に難渋し、lapatinibとカペシタピンとの併用療法も行った。pertuzumabが承認されたばかりの薬剤であるため、エリブリンとの併用療法に関してまだ報告が無く、治療効果は全く予測不能であったが、7次治療でエリブリンとtrastuzumabの併用療法を実施した際、非常に良好な結果が得られたことからエリブリンの使用を行った。また、その際エリブリンの標準レジメンで治療を開始したが、発熱性好中球減少症を来し、治療が延期となることを経験したため、エリブリンを減量し、投与間隔を延ばして投与を行った。今回の併用療法でもエリブリンを減量して治療を行ったが、4クール終了時点で、画像検査においてその治療効果が確認できた。

本症例では未だデータの少ないエリブリン、

pertuzumab を多剤耐性となった再発乳癌の9次治療として trastuzumab と併用使用することでその有用性を示し得た。現在投与継続中であり、慎重に経過を追ってゆく予定である。今後更にこれらの薬剤の2次治療以降の治療成績のデータを蓄積していく必要があると考える。

結 語

本症例の経験に基づいて考えた場合、HER2陽性多剤耐性乳癌に対して、エリブリン、trastuzumab, pertuzumab による併用療法は、3次治療以降においても有効であり、毒性も少なく、外来で安全に行うことの可能なレジメと考えられた。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 田島知郎, 徳田 裕, 太田正敏・他. 乳癌に対する抗体療法: trastuzumab. 最新医 2001; 56: 2249-2247.
- 2) Masood S, Bui MM. Assessment of Her-2/neu overexpression in primary breast cancers and their metastatic lesions: an immunohistochemical study. 2000; Ann Clin Lab Sci 30: 259-265.
- 3) Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. 1993; Cancer Res 53: 4960-70.
- 4) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 15; 344 :783-792.
- 5) Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, Anido J, Guzman M, Cortes J, Di Cosimo S, Matias-Guiu X, Ramon y Cajal S, Arribas J, Baselga J. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007; Apr 18; 99: 628-638.
- 6) Nahta R, Takahashi T, Ueno NT, Hung MC, Esteva FJ. P27 (kip1) down-regulation is associated with trastuzumab resistance in breast cancer cells. Cancer Res 2004 Jun 1; 64: 3981-3986.
- 7) Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, Klos KS, Li P, Monia BP, Nguyen NT, Hortobagyi GN, Hung MC, Yu D. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. Cancer Cell 2004 Aug; 6: 117-127.
- 8) Gril B, Palmieri D, Bronder JL, Herring JM, Vega-Valle E, Feigenbaum L, Liewehr DJ, Steinberg SM, Merino MJ, Rubin SD, Steeg PS: Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1092-1103.
- 9) Ghosh R, Narasanna A, Wang SE, Liu S, Chakrabarty A, Balko JM, Gonzalez-Angulo AM, Mills GB, Penuel E, Winslow J, Sperinde J, Dua R, Pidaparathi S, Mukherjee A, Leitzel K, Kostler WJ, Lipton A, Bates M, Arteaga CL. Trastuzumab has preferential activity against breast cancers driven by HER2 homodimers. Cancer Res 2011 Mar 1; 71: 1871-1882
- 10) Hyun-Soo Cho, Karen Mason, Kasra X. Ramyar, Ann Marie Stanley, Sandra B. Gabelli, Dan W. Denney, Jr& Daniel J. Leahy. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab Nature 2003; 421, 756-760.
- 11) Matthew C Franklin⁵, Kendall D Carey⁵, Felix F Vajdos⁶, Daniel J Leahy, Abraham M de Vos, Mark X Sliwkowski. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex 2004; 5: 317-328.
- 12) Pinkas-Kramarski R1, Soussan L, Waterman H, Levkowitz G, Alroy I, Klapper L, Lavi S, Seger R, Ratzkin BJ, Sela M, Yarden Y. Diversification of Neu differentiation factor and epidermal growth factor signaling by combinatorial receptor interactions. EMBO J 1996 May 15; 15: 2452-2467.
- 13) Baselga J, J Cortes, et al. "Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer." N Engl J Med 2012; 366: 109-119.
- 14) Towle MJ, Salvato KA, Budrow J, Wels BF, Kuznetsov G, Aalfs KK, Welsh S, Zheng W, Seletsk

- BM, Palme MH, Habgood GJ, Singer LA, Dipietro LV, Wang Y, Chen JJ, Quincy DA, Davis A, Yoshimatsu K, Kishi Y, Yu MJ, Littlefield BA. In vitro and in vivo anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of halichondrin B, *Cancer Res* 2001; 61: 1013-1021.
- 15) Jordan MA, Kamath K, Manna T, Okouneva T, Miller HP, Davis C, Littlefield BA, Wilson L. The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Mol. Cancer Ther* 2005; 4: 1086-1095,
- 16) Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, Littlefield BA, Jordan MA. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase", *Mol. Cancer Ther* 2008; 7: 2003-2011.
- 17) Hirata Y, Uemura D. Halichondrins - antitumor polyether macrolides from a marine sponge, *Pure Appl. Chem* 1986; 58: 701-710.
- 18) Bai RL, Paull KD, Herald CL, Malspeis L, Pettit GR, Hamel E, Halichondrin B and homohalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data, *J. Biol. Chem* 1991; 266: 15882-15889.
- 19) Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H, Kawamura T, TenDyke K, Liu D, Kishi Y, Yu MJ, Littlefield BA. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res* 2004; 64: 5760-5766.
- 20) Aogi K, Iwata H, Masuda N, Mukai H, Yoshida M, Rai Y, Taguchi K, Sasaki Y, Takashima S. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 1441-1448.