

胃癌の化学療法

胃癌肝転移縮小

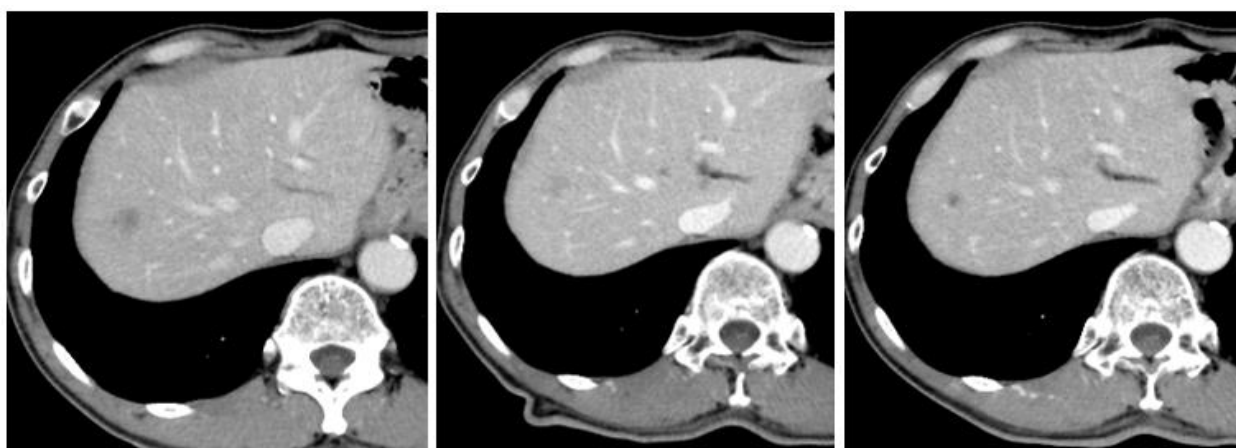
60代 男性

10月11日 / 12月15日

5月2日 / 5月26日

11月20日 / 12月25日

4月1日 / 7月1日



A 12月25日

B 4月1日

C 7月1日

胃癌手術後化学療法の継続で、転移性病変の縮小が得られている。

胃癌の化学療法

5-フルオロウラシル (5-FU) ,
 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (S-1) ,
 レボホリナートカルシウム, カペシタビン, シスプラチン,
 オキサリプラチン, イリノテカン, ドセタキセル, パクリタキセル,
 ナブパクリタキセル, トリフルリジン・チピラシル (FTD/TPI) ,
 トラスツズマブ, ラムシルマブ, ニボルマブ, ペムブロリズマブ,
 トラスツズマブ デルクステカン

S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム,
 CDDP：シスプラチン,
 Cape：カペシタビン,
 SOX：S-1+オキサリプラチン併用療法,
 CapeOX：カペシタビン+オキサリプラチン併用療法,
 FOLFOX：5-フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン併用療法
 T-mab：トラスツズマブ,
 weekly PTX：パクリタキセル毎週投与方法
 RAM：ラムシルマブ
 FTD/TPI：トリフルリジン・チピラシル
 IRI：塩酸イリノテカン
 T-DXd：トラスツズマブ デルクステカン
(pembrolizumab

一次化学療法	二次化学療法	三次化学療法	四次化学療法以降
HER2(-)の場合 S-1+CDDP Cape+CDDP SOX CapeOX FOLFOX HER2(+)の場合 Cape+CDDP+T-mab S-1+CDDP+T-mab CapeOX+T-mab SOX+T-mab	MSI-High の場合 pembrolizumab* weekly PTX+RAM MSI-High 以外の場合 weekly PTX+RAM	HER2(-)の場合 nivolumab FTD/TPI IRI HER2(+)の場合 T-DXd	三次化学療法までの候補薬のうち、使用しなかった薬剤を適切なタイミングで治療を切り替えて使っていく治療戦略を考慮する。

日本胃癌学会ガイドライン作成委員会の7名の腫瘍内科医によってコンセンサス (70%以上の一致) が得られた化学療法レジメン

- トラスツズマブ 作用：がん細胞の表面にある HER2 (ハーツー) 受容体への刺激をブロックしてがん細胞の増殖を抑制

HER2 : human epithelial receptor

- 細胞膜外に存在する受容型チロシンキナーゼの一つ（ATPからのリン酸化することで活性化し細胞膜を通過、細胞内へ情報伝達）
- 受容型チロシンキナーゼ約90存在。HER2は上皮成長因子受容体（EGFR）ファミリーの一つ
- HER2にはリガンドが存在せず
- 上皮細胞の増殖、分化の調節に関与
- 腫瘍細胞ではHER2遺伝子(がん遺伝子)が増殖、変異が生じ、細胞内の伝達系が活発化、上皮細胞増殖が盛んとなり、制御不能。

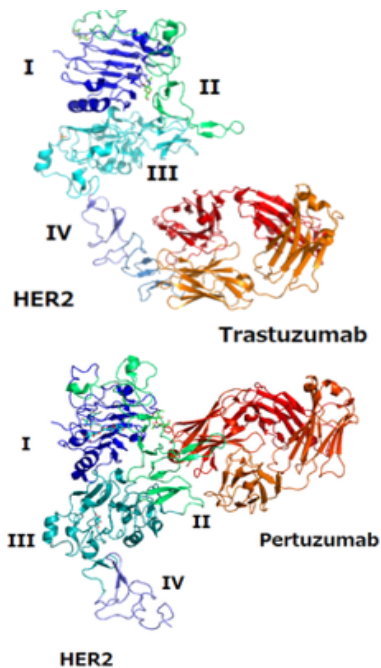
(HER2は心臓や神経の発達や維持に関与し、その他の細胞でも細胞増殖、分化などの調節HER2欠損マウスでは拡張心筋症、Hirschsprung病が生じる)

唾液腺腺癌、胃癌、乳癌、卵巣癌等 多くのがんでHER2の遺伝子増幅

HER2を標的にした治療
トラスツズマブ(ハーセプチン®)

ペルツズマブ

トラスツズマブは、がん細胞の表面に存在する『HER2タンパク』に特異的に結合する抗体。
この『HER2タンパク』は、がん細胞の増殖に関係があることが示されている。



一次化学療法	二次化学療法	三次化学療法	四次化学療法以降
<p>HER2(-)の場合 S-1+CDDP Cape+CDDP SOX CapeOX FOLFOX</p> <p>HER2(+)の場合 Cape+CDDP+T-mab S-1+CDDP+T-mab CapeOX+T-mab SOX+T-mab</p>	<p>MSI-Highの場合 pembrolizumab* weekly PTX+RAM</p> <p>MSI-High 以外の場合 weekly PTX+RAM</p>	<p>HER2(-)の場合 nivolumab FTD/TPI IRI</p> <p>HER2(+)の場合 T-DXd</p>	<p>三次化学療法までの候補薬のうち、使用しなかった薬剤を適切なタイミングで治療を切り替えて使っていく治療戦略を考慮する</p>

日本胃癌学会ガイドライン作成委員会の7名の腫瘍内科医によってコンセンサス（70%以上の一致）が得られた化学療法レジメン

マイクロサテライト（MS）

1～6個の塩基が10～数十回繰り返した配列のこと。
ヒトゲノム中には1000万個以上のMSが存在すると考えられている。
MSはMicrosatellite

マイクロサテライト不安定性（MSI）

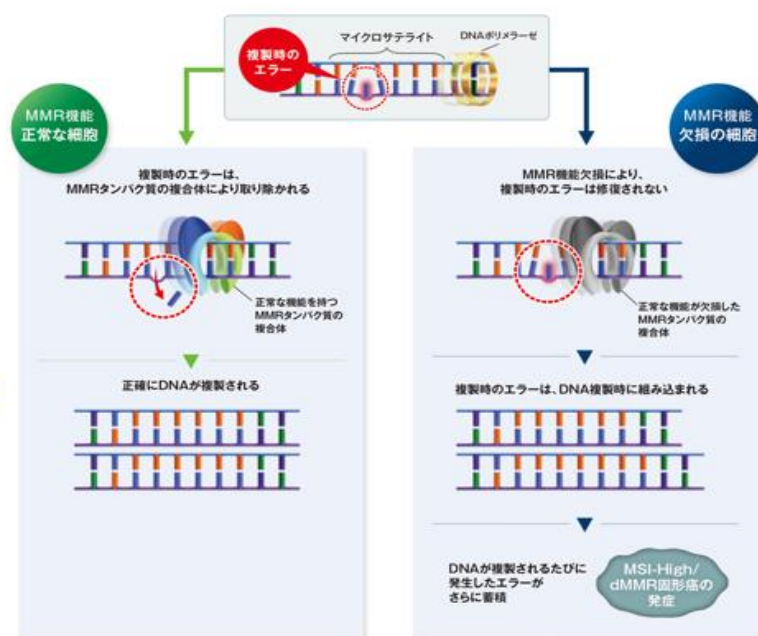
細胞が分裂する際や環境曝露によって起こる、DNAの配列ミス(マイクロサテライトで生じやすい)を修復する機能が低下している状態。

マイクロサテライトの存在：
同じ遺伝子の組み合わせが連続。

マイクロサテライト不安定性（MSI）

細胞が分裂する際や環境曝露によって起こる、DNAの配列ミス(マイクロサテライトで生じやすい)を修復する機能が低下している状態。

MMR：mismatch repair



マイクロサテライト不安定性 (MSI) の多い癌

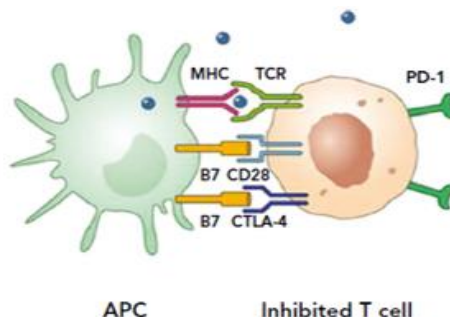
- 遺伝性乳がん卵巣がんや遺伝性大腸がん(リンチ症候群)
- 遺伝子に変異が入ると、アミノ酸が異なるタンパク質が発現
- その一部のペプチド配列が腫瘍細胞の表面に提示
- MSI陽性がんではMSI陰性がんに比べてこのような変異が圧倒的に多い
- 免疫チェックポイント阻害剤の効果が期待
- ペムブロリズマブ(pembrolizumab)は、受容体であるPD-1に結合する抗体医薬品

興奮検問の抑制機構が存在 = 免疫チェックポイント

1. 抗原呈示細胞(樹状細胞) CD80/86— helper T細胞CD28で興奮 (Go-sign)
時間の経過とともにCTLA-4が出現しCD28ととってかわる。興奮が収まる。
2. Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞
時間の経過とともにPD-1が出現 (Stop-sign = check point)
自己細胞や腫瘍細胞はPD-L1を出してその活動を萎えさせる。

腫瘍抗原を得て樹状細胞はT cellに抗原を呈示するだけでなく、CD28でGo-signを出す

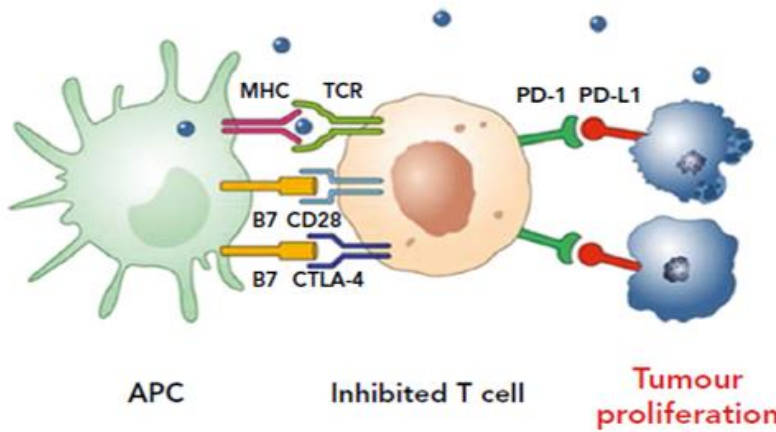
T細胞は正の興奮



時間の経過と共にStop-sign T cell表面にCTLA-4やPD-1が出現

それが信号を受けるとT細胞機能は萎縮

Effector cytotoxic (CD8, Killer) T細胞の攻撃をかわす腫瘍側



腫瘍はPD-L1を通じて
Effector cytotoxic
(CD8, killer) T細胞を
萎えさせるPD-1に信号
を与える。

腫瘍細胞は興奮抑制機
能の免疫チェックポイン
ト(Stop-sign)利用し
て監視機構からの逃避
を獲得。

VEGFは樹状細胞の成熟を抑制
樹状細胞の機能低下

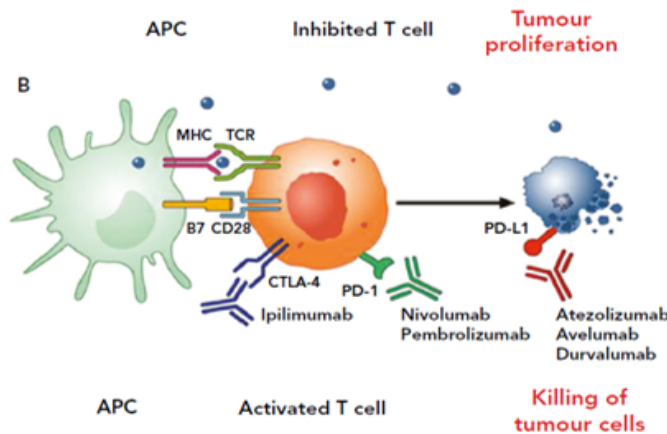
Mechanism of Action of Checkpoint Inhibitors | Radcliffe Cardiology

Effector cytotoxic (CD8, Killer) T細胞の再活性化 治療側：check point inhibitor

時間と共に生じる
T細胞機能抑制の

CTLA-4対する
抗体(トレメマブ)

樹状細胞はVEGF
により成熟化が
遅れ機能低下
VEGF阻害剤



時間と共に生じる
T細胞萎縮させる

PD-1
に対する抗体
(ニボルマブ=オブ
ジーボ)

並びに腫瘍のPD-
L1に対する抗体
(アテゾリズマブ=
アベルマブ、
デュルバルマブ)

ニボルマブ=オブジーボの作用機序

- 免疫チェックポイント阻害剤
- 時間と共に生じるT細胞萎縮させるPD-1に対する抗体
- Effector cytotoxic (CD8, killer) T細胞を再活性化
- 副作用として自己免疫性心筋炎

