

論文内容の要旨

論文提出者氏名 中務 克彦

論文題目

Docetaxel, cyclophosphamide, and trastuzumab as neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive primary breast cancer

論文内容の要旨

HER2 陽性乳癌は全乳癌の約 20~25%を占める、増殖能力の高い乳癌として知られている。術前化学療法の目的の一つは、病理学的完全奏功(pCR)を獲得することであり、HER2 陽性乳癌は pCR と予後が強く関連するため、より高い pCR を獲得できるレジメンの開発が待ち望まれている。HER2 陽性乳癌に対する術前化学療法のレジメンとしては、アンスラサイクリンとタキサン+トラスツズマブの逐次療法の有用性が報告されているが、施行期間が約 6 ヶ月と長期に渡ること、アンスラサイクリンの副作用としての心毒性が問題点となっている。そこで我々は、アンスラサイクリンを使用せずに、約 3 ヶ月で終了するレジメンとしてドセタキセル+シクロフオスファミド+トラスツズマブ(HER-TC)併用療法の忍容性と有効性を検証する第Ⅱ相臨床試験を実施し、その結果を **Breast Cancer** 誌に報告した。本研究は当院倫理審査委員会の承認の下、医師主導型多施設共同試験として施行した。

本研究の適格基準は、20~70 歳の女性、stage I, II, III(腫瘍径 1-7cm, N0 or N1, M0)、performance status 0 or 1、術前針生検にて浸潤癌と診断され、免疫染色にて HER2 3+ (又は HER2 2+の場合は FISH 法 2.2 以上)とした。治療計画は、ドセタキセル(75 mg/m²)、シクロフオスファミド(600 mg/m²)、トラスツズマブ(初回は 8mg/kg、2 回目以降は 6mg/kg)を day1 に静脈内投与し、3 週毎に計 4 サイクル施行し、その後 3~6 週で手術を施行した。前サイクルにて、発熱性好中球減少、grade 3 以上の非血液毒性を認めた場合には次サイクルにて減量投与(ドセタキセル 60mg/m²、シクロフオスファミド 500mg/m²)とし、減量した場合はその量で継続投与とした。なお、発熱性好中球減少に対する G-CSF 製剤の投与や抗生物質の予防内服については主治医判断とした。Primary endpoint は pCR であり、Secondary endpoint は奏効率、乳房温存療法を施行した割合、全生存期間、無病生存期間、完遂率、有害事象とした。本試験の期待 pCR 率を 50%、閾値 pCR 率を 25%とし、 α エラー=0.05、 β エラー=

0.20 とした場合、Simon's Minimax Design を用いて計算すると、症例数は 32 例となる。脱落例を考慮して目標症例数を 40 例に設定した。

42 人が登録され、1 人は day1 にドセタキセルによるアレルギー症状が出現したために治療中止となった。41 人が 4 サイクルの治療を施行され、全体の pCR が 43.9% (18/41)であり、サブタイプ別にみると luminal HER2 (ER 陽性, HER2 陽性)で 40.0% (8/20)、HER2-enriched (ER 陰性, HER2 陽性)で 47.6% (10/21)であった。全奏効率は 87.8% (36/41)であり、乳房温存療法割合は 41.4% (12/29)であった。有害事象として、発熱性好中球減少は認めず、Grade 1 or 2 の皮疹を 40.5% (17/42)に認めた。Grade 3 以上の有害事象は好中球減少が 69.0% (29/42)、アレルギー反応が 1.0% (1/42)であった。心臓超音波検査にて Ejection Fraction を測定したところ、化学療法前が 66.1%、化学療法後が 64.8%であり 10%以上の有意な低下は 0% (0/42)であった。

一般的にはアンスラサイクリンとタキサン+トラスツズマブの逐次療法を使用した場合、luminal HER2 の pCR は約 30%、HER2 enriched の pCR が約 50%である。我々の検討では、アンスラサイクリンを使用しないレジメンである HER-TC 療法において、luminal HER2 の pCR が 40%と高く、HER2 enriched においても 47.6%とアンスラサイクリンを使用した場合と同等の効果が得られることを確認した。特に luminal HER2 においては pCR が得られやすいことが知られており、HER-TC 療法が luminal HER2 において有望な選択肢となる可能性が示唆された。有害事象として発熱性好中球減少を認めなかった理由は、day8 の採血を規定していなかったこと、約半数の症例で抗生剤の予防投与がなされていたことに起因すると考える。Grade 1 or 2 の皮疹を約 40%に認めており、皮疹に対する適切な支持療法の確立が待ち望まれる。HER2 陽性乳癌においては、HER2 enriched は pCR と予後が強く関連することが知られているが、luminal HER2 においては pCR と予後の相関が弱いことも知られており、本研究で pCR を獲得した患者の予後については今後注意深く観察していく必要がある。

本研究は、small sample size の非ランダム化第Ⅱ相試験であり、HER2 陽性乳癌に対してアンスラサイクリンを省略できるかどうかについては言及できない。しかし、アンスラサイクリンを省略した HER-TC 療法を術前化学療法として使用し、その結果を前向きに臨床試験として遂行し論文報告されたのは本研究が世界で初めてである。又、画像評価と病理診断を大学で中央判定しているため、その信頼性は高いと考える。本研究によって、我々は 4 サイクルの術前 HER-TC 療法は、既存の治療と比較して治療期間が半分と短く、忍容性と有効性において期待できるレジメンであることを証明した。