

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 中 務 克 彦

主論文 1 編

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

Breast Cancer: Epub ahead of print, 2016 Feb 13

審 査 結 果 の 要 旨

HER2 陽性乳癌は全乳癌の約 20～25%を占める悪性度の高い乳癌として知られているが、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブの出現により急速に治療法が進歩してきた。乳癌における術前化学療法の高い目的の一つは、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単独とタキサン+トラスツズマブの併用を逐次投与する療法の有用性が標準的に認められている。しかし、施行期間が約 6 ヶ月で手術までに長期間を要すること、アンスラサイクリンの副作用として心筋障害があり、この毒性のためアンスラサイクリンは心筋にも作用するトラスツズマブとの併用が好ましくないといった問題があり、アンスラサイクリン治療の部分が省略可能かどうか議論になっている。

申請者は、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+シクロフォスファミド+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、医師主導型施設共同試験として施行した。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、Grade1 or 2 の皮疹を 40.5%(17/42)に認めた。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 は約 50%である。申請者の検討では、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%であり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 を獲得しにくいことが報告されており、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。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、前向き臨床試験として遂行し論文報告されたのは世界で初めてである。さらに画像評価と病理診断を京都府立医科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。

以上が本論文の要旨であるが、この臨床研究は日本人 HER2 陽性乳癌においてアンスラサイクリンを使用しない HER-TC 療法の有用性と安全性を初めて証明した点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 28 年 5 月 19 日

審査委員 教授 井 上 匡 美 ㊞

審査委員 教授 橋 本 直 哉 ㊞

審査委員 教授 田 尻 達 郎 ㊞