

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：乳癌に対する術前薬物療法における治療戦略研究
2. 研究開発代表者：向井博文（国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院）
3. 研究開発の成果

HER2 陽性乳癌は乳癌全体の約 15～25%程度を占め、HER2 は独立した予後因子である(J Clin Oncol 1992;10:1049-56)。トラスツズマブは HER2 受容体を標的としたヒト化モノクローナル抗体であり、トラスツズマブの導入により HER2 陽性乳癌の予後が大きく改善する事が報告され(N Engl J Med 2005;353:1673-84, Lancet 2007;369:29-36)、現在標準治療として広く用いられるようになっている。トラスツズマブを術前化学療法に組み入れる事で高い pCR 率が得られる事が知られている(Lancet 2010;375:377-384, Cancer 2011;116:2856-2867)が、更なる pCR 向上のためには新たな治療戦略が必要である。

これまでの多数のエビデンスから乳癌に対する術前、術後の薬物療法は、使用する薬剤やその投与期間はほぼ決められている。しかし癌は多様性に富み、同じ薬剤を使用しても得られる効果には患者ごとに大きな違いがある。使用する薬剤も投与期間も決まった通りに行う「従来型の戦略」によりもたらされる結果は“全体を平均した場合最も妥当な効果”に過ぎず、薬剤の個々の癌患者に対する反応の違いを考慮しているわけではない。

我々は、治療途中で癌の生検を行い、薬剤に対する腫瘍の生物学的反応(臨床的奏効ではなく)に基づいて薬剤の変更を行う治療戦略が従来型の戦略(使用する薬剤も投与期間も決まった通りに行う戦略)よりも有効であるかどうかを前向き臨床試験で検討することとした(試験デザインは Jpn J Clin Oncol 2012;42,1211-1214 に掲載済)。

2011年12月から2015年9月まで12施設より237例が登録された。そのうちの200例を対象に2015年8月にプロトコールに規定された中間解析が実施された。中間解析で non-responder の pCR 率は ki67 based arm の方が control arm よりも明らかに劣っていた。この結果はプロトコールに規定した中止基準に相当した。以上の結果を受け、無効中止として新規登録を中止した。

Ki67 低下率の cut off 値をそれぞれ変えることでそれぞれ non-responder, responder に該当する対象を変更してみたが、結果は同様であった。また、「絶対値が 10%以上」かつ「30%未満の減少」の患者を non-responder と定義して解析しても結果は同様であった。有害事象はこれまで報告されている範囲の想定内であった。

アンスラサイクリン系薬剤はタキサンとは交叉耐性がなく、タキサンと同等以上の効果を持ち術前、術後の化学療法として一般的に使用されている。

本研究の結果は negative results であったが、それは non-responder に対して使用したアンスラサイクリン系薬剤含有レジメン(EC療法)が原因であるのか、薬剤に対する腫瘍の生物学的反応に基づいて薬剤の変更を行うという戦略そのものが無効であるのか、あるいは生物学的反応を示す指標として使用した Ki-67 が不適當であったのか、は不明である。前者が原因であれば、効果的な新規抗がん剤が将来登場し、non-responder に対して使用すれば、結果は今回とは違うものになる可能性がある。

当研究班では組織検体からさまざまな分子細胞生物学的解析手法を用いて治療効果予測マーカーを探索している。その結果により今後対象をより選定することで、Ki67 の変化を治療途中で調べることの有用性が明らかになるかもしれない。