

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：
(日本語) 乳癌に対する術前薬物療法における治療戦略研究
(英語) Strategical research of preoperative systemic therapy for early breast cancer

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科
医長 向井 博文

所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center Hospital East, Department of Breast and
Medical Oncology, Head, Hirofumi Mukai

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 乳癌の術前薬物療法下における適正な外科治療の研究
開発課題名： (英語) Surgical study of preoperative systemic therapy for early breast cancer

研究開発分担者 (日本語) 筑波大学 教授 穂積 康夫
所属 役職 氏名： (英語) Faculty of Medicine, University of Tsukuba Hospital,
Professor, Yasuo Hozumi

分担研究 (日本語) ハーセプチン耐性機構の分子生物学的解明
開発課題名： (英語) Molecular biological analysis of mechanisms of resistance
to anti-HER2 therapies

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理分野
ユニット長 藤井 誠志
所属 役職 氏名： (英語) National Cancer Center, Exploratory Oncology Research & Clinical
Trial Center, Division of Pathology, Head, Satoshi Fujii.

分担研究 (日本語) 遺伝子 XX の乳癌細胞における役割、働きの解明
開発課題名 : (英 語) Analysis of function of xx gene in breast cancer cells

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター・分子生物学 (研究所エピゲノム解析分野)
ユニット長 山下 聡
所属 役職 氏名 : (英 語) National Cancer Center Research Institute, Division of Epigenomics,
section head, Satoshi Yamashita

分担研究 (日本語) 乳癌術前薬物療法の臨床的研究
開発課題名 : (英 語) Research for preoperative chemotherapy in early breast cancer

研究開発分担者 (日本語) 武蔵野赤十字病院 腫瘍内科医師 山口 雄
所属 役職 氏名 : (英 語) Japanese Red Cross Musashino Hospital, Department of Oncology,
Takeshi Yamaguchi

分担研究 (日本語) 統計学的データ解析、データマネジメント
開発課題名 : (英 語) data analysis, data management

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 生物統計学 助教 上村 夕香理
所属 役職 氏名 : (英 語) Tokyo University Hospital, Clinical Research Support Center
Biostatistics Division , Assistant Professor, Yukari Uemura

分担研究 (日本語) 乳癌の術前薬物療法下における適正な外科治療の研究
開発課題名 : (英 語) Surgical study of preoperative systemic therapy for early breast cancer

研究開発分担者 (日本語) 自治医科大学 講師 藤田 崇史
所属 役職 氏名 : (英 語) Jichi Medical University, Department of Breast Oncology.
Associate professor. Takashi Fujita.

II. 成果の概要（総括研究報告）

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。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、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にはほぼ決められている。しかし言うまでもなく癌は多様性に富み、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な臨床試験で検討することとした。

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のものであった。

アンスト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ト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。

HER2 positive breast cancer accounts for about 15-20 % of the entire breast cancer, and HER2 is an independent prognostic factor. Trastuzumab is a humanized monoclonal antibody targeting HER2 receptor, and it has been reported that the prognosis of HER2 positive breast cancer was greatly improved by introducing trastuzumab. Currently trastuzumab is widely used as a standard therapy for HER2 positive breast cancer. It is know that a high pCR rate can be obtained by incorporating trastuzumab in preoperative chemotherapy; however, new therapeutic strategy is required for

further improvement of the pCR rate. To date, drugs to be used and the administration period for preoperative and postoperative drug therapies are almost predetermined based on a number of evidences and expert's consensus⁶. Needless to say, however, cancer is rich in diversity, and there are major differences in the effect obtained by the same drug by patients. The results of traditional strategy that conducts treatment in accordance with predetermined drugs and administration period are nothing but the "most sound effects when the entire results are averaged", and it does not enter into consideration of differences in reaction of individual cancer patients against drugs.

We implemented cancer biopsy in midstream of treatment and examined whether a therapeutic strategy that changes drugs based on biological reaction (but not clinical response) of tumor against drug is more effective than the traditional strategy in prospective clinical study.

Between December 2011 and September 2015, 237 patients from 12 participating sites in Japan were randomly assigned. An interim analysis, which was specified in the protocol, was conducted in 200 patients of them in August 2015.

The pCR rate in the Ki-67 early non-responders in the Ki-67 arm was obviously inferior to that in the control arm. Therefore, this study stopped new registration. The results were still the same even after changing the patients defined to the groups of Ki-67 early non-responders and responders by changing the cut off values of the decrease rate of Ki-67.

Anthracyclines have no cross resistance with taxane, have the effects equivalent to or better than taxane, and are commonly used as preoperative and postoperative chemotherapy. Although the results of this study was negative, it is unclear whether the results was caused by EC used for Ki-67 early the non-responders, or the strategy *per se* that switches the drugs base on the biological response of tumor against drugs has no effect. If the former is the cause, the results may be different from ones of this study if effective novel anticancer drugs appear in the future and are used for the Ki-67 early non-responders.

The correlation between the clinical respond rate and the decrease of Ki-67 was low; therefore, a clinical significance to examine the changes in Ki-67 in the middle of treatment remains a matter of research

This study explores predictive markers for the therapeutic effect from tissue specimens using a variety of molecular and cellular biological analytical techniques. The efficacy of the assay to examine changes in Ki-67 in the middle of treatment may be demonstrated by selecting the patients based on the results of the exploration of predictive markers.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 3 件)

1. Hozumi Y, Takahashi M, Yoneyama K, Fujisawa T, Osumi S, Akabane H, Nishimura R, Takashima T, Sagara Y, Imoto S, Toyama.T, Mieno M, Mukai H. Impact of neoadjuvant therapy on breast conservation rates in patients with HER2-positive breast cancer:

Preliminary results of Ki-67 index guided selection trial of preoperative chemotherapy. Eueorean Journal of Cancer 57(2) .S64-S64

2. Fujii S, Yamashita S, Yamaguchi T, Takahashi M, Hozumi Y, Ushijima T, Mukai H. Pathological complete response of HER2-positive breast cancer to trastuzumab and chemotherapy can be predicted by HSD17B4 methylation. Oncotarget. 2017;8:19039-19048.
3. Ohzawa H, Miki A, Teratani T, Shiba S, Sakuma Y, Nishimura W, Noda Y, Fukushima N, Fujii H, Hozumi Y, Mukai H, Yasuda Y. Usefulness of miRNA profiles for predicting pathological responses to neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Oncology Letter, 2017, 13(3):1731-1740

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A randomized phase II study of Ki-67 response-guided preoperative chemotherapy for HER2-positive breast cancer, ポスター,
Takahashi M, Nishiyama Y, Hara F, Naito Y, Baba M, Sasaki M, Sato M, Watanabe K, Uemura Y, Yamaguchi T and Mukai H. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2016/12/09, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
無

(4) 特許出願