

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

荻野 美里 印

(学位論文のタイトル)

Phase II study of nab-paclitaxel plus cyclophosphamide plus trastuzumab neoadjuvant chemotherapy in early HER-2-positive breast cancer

(HER2 陽性乳がんに対するアルブミン懸濁型パクリタキセルとシクロフォスファミドとトラスツズマブ併用による術前化学療法の第II相臨床試験)

Anticancer Research 41:3899-3904(2021)

MISATO OGINO, TAKAAKI FUJII, YUKIO KOIBUCHI, YUKO NAKAZAWA,  
HIROKI ODAWARA, DAISUKE TAKATA, KEN SHIRABE

(学位論文の要旨)

### 1)背景と目的

乳癌における術前化学療法の有用性は生物学的あるいは臨床的背景から、①微小転移を制御し、根治を目指すことに加え、②ダウンスレージングが得られることから縮小手術（乳房温存療法）が可能となる。③薬剤の効果を *in vivo* にて評価できる。④治療効果を病理学的に判定することで予後予測因子となる利点がある。⑤治療効果により術後の薬物療法を選択できることなどが挙げられる。特に HER2 陽性乳癌では化学療法による奏効率が高いため、術前化学療法を行うことが推奨されている。

乳癌治療の key drug としては、Taxane 系と Anthracycline 系薬剤がある。Anthracycline 系薬剤は心毒性の問題があるため、現在は Taxane 系薬剤の使用が増えてきている。Taxane 系薬剤には、Paclitaxel, Docetaxel, Nab-paclitaxel がある。従来から使用されている Paclitaxel, Docetaxel は薬剤溶解のために無水エタノールを要し、アルコール摂取やアレルギーの問題や、ステロイドの事前投与が必要となるなど課題がある。Nab-paclitaxel はアルブミンで溶解することによりこれらの問題を解決した薬剤である。また、薬物の細胞移行が良くなり、Nab-paclitaxel は従来の Taxane 系薬剤と比較し、奏効率が高くなることが示されている。このことから Paclitaxel, Docetaxel に代わり、Nab-paclitaxel を術前化学療法に用いることで、病理学的完全奏効率 (pCR 率) が上昇するのではないかと仮説を立て、本研究の先行研究として、Nab-paclitaxel (260 mg/m<sup>2</sup>) と Trastuzumab を併用した術前化学療法 (Abr-H 療法) を行った。主要評価項目である pCR 率は 35.2%であり、有効性を確認できたが、有害事象として Grade3 以上の末梢神経障害、肝機能障害が 3 割程度と多く認められた。そのため、有効性の維持と安全性の確保のため、Nab-paclitaxel を 1 段階減量 (220 mg/m<sup>2</sup>) し、Cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) を加えた HER2 陽性乳癌に対する

Trastuzumab 併用による術前化学療法 (AbrC-H) の第Ⅱ相臨床試験を実施した。

## 2)研究方法

2016年1月から2018年3月の期間、国立病院機構高崎総合医療センター乳腺・内分泌外科にて術前化学療法及び手術が施行された HER2 陽性乳癌 59 例を対象とした。主要評価項目は pCR 率 (期待奏効率 30%, 閾値奏効率 15%) とし、副次評価項目として臨床的抗腫瘍効果、有害事象の発現頻度と程度、無病生存期間、生存期間を検討した。

## 3)結果

年齢中央値は 58 歳 (32~74 歳) であり、治療開始時の全身状態は全例 PS 0 であった。TNM 分類は、T1 18 例 (30.5%), T2 39 例 (66.1%), T3 2 例 (3.4%), N0 42 例 (71.2%), N1 14 例 (23.7%), N2 3 例 (5.1%) であった。Stage は、I 期 16 例 (27.1%), II 期 38 例 (64.4%), III 期 5 例 (8.5%) であった。ホルモン受容体については、ER 陽性 25 例 (42.4%), ER 陰性 34 例 (57.6%), PgR 陽性 16 例 (27.1%), PgR 陰性 43 例 (72.9%) であった。HER2 の発現状況は、免疫組織染色法 (IHC 法) 2+/ISH 陽性が 10 例 (16.9%), 3+が 49 例 (83.0%) であった。Ki-67 値 (hot spot での評価) は <20% 2 例 (3.4%), ≥ 20% 47 例 (79.7%) であった。サブタイプは Luminal-HER2 25 例 (42.4%), HER2-enrich 34 例 (57.6%) であった。

病理組織学的効果は pCR が 29 例 (49.1%) であった。サブタイプ別による pCR は、Luminal-HER2 で 6 例 (24.0%), HER2-enrich で 23 例 (67.6%) であった。リンパ節転移の有無による pCR は陰性例で 21 例 (50.0%), 陽性例で 8 例 (47.1%) であった。臨床的抗腫瘍効果は 88% であり、再発例は 2 例 (3.4%) であった。

Grade3 以上の有害事象として、白血球減少を 1 例 (1.7%), 好中球減少を 5 例 (8.5%), 発熱性好中球減少を 1 例 (1.7%), AST 上昇を 2 例 (3.4%), ALT 上昇を 6 例 (10.2%),  $\gamma$  GTP 上昇を 6 例 (10.2%), 末梢神経障害を 5 例 (8.5%) に認めたが、投与中止した症例は 1 例のみであった。RDI は 98% と良好な結果であった。

## 4)考察

HER2 陽性乳癌に対し、AbrC-H 療法は主要評価項目である pCR 率は 49.1% と期待値を上回った。サブタイプ別においても pCR 率は、Luminal-HER2 で 21%, HER2-enrich では 69% であった。この結果から、Nab-paclitaxel を 220 mg/m<sup>2</sup> に減量し、Cyclophosphamide を投与しても有効性が維持されることが確認できた。

Grade3 以上の有害事象として、AST, ALT,  $\gamma$  GTP 上昇は、先行研究と比較しても少ない結果であり、末梢神経障害も少なく、治療中止例は少なく安全性も担保され、RDI で示される高い治療完遂率に繋がったと考えられ、再発抑制につながる可能性がある。

## 5)結語

AbrC-H による術前化学療法の pCR 率は期待値を上回り、Grade3 以上の有害事象は少なかった。以上より AbrC-H 療法による術前化学療法は有用であり、今後最適な HER2 陽性乳癌に対する術前化学療法を検討する上で AbrC-H は有用な選択肢となる可能性がある。