

氏 名	水 谷 麻 紀 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 6 5 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 4 年 9 月 1 2 日
学 位 論 文 題 目	HER2 陽 性 乳 癌 に 対 す る 術 前 化 学 療 法 の 臨 床 的 検 討
審 査 委 員	主 査 教 授 醍 醐 弥 太 郎 副 査 教 授 杉 原 洋 行 副 査 教 授 清 水 猛 史

## 論文内容要旨

*整理番号	670	(ふりがな) 氏名	永谷麻紀子
学位論文題目	HER2 陽性乳癌に対する術前化学療法 of 臨床的検討		
目的	<p>HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab を含む術前化学療法 of 臨床的意義をホルモン受容体別に検討し、今後の HER2 陽性乳癌に対する治療方法 of 課題を検討することとした。</p>		
方法	<p>2005 年 5 月から 2010 年 8 月までに大阪医療センターで術前化学療法および手術が施行された HER2 陽性 of 原発性浸潤性乳癌 104 例を対象とした。術前化学療法施行前 of 針生検材料を用いて腫瘍 of ホルモン受容体 of 状況などを検討した。治療レジメンはアンスラサイクリン系 (FEC: fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 100mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup>) とタキサン系 (docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>: 3 週間に 1 回、もしくは paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>: 毎週投与) of 逐次投与とし、trastuzumab はタキサン系と併用した。臨床的効果判定は RECISTv1.1、病理学的効果判定は乳癌取扱い規約第 16 版、組織学的奏効は黒井ら of 分類に従った。</p>		
結果	<p>年齢中央値は 51 歳。症例 of 内訳はホルモン受容体陰性で trastuzumab 投与群 31 例、ホルモン受容体陰性で trastuzumab 非投与群 15 例、ホルモン受容体陽性で trastuzumab 投与群 28 例、ホルモン受容体陰性で trastuzumab 非投与群 30 例であった。レジメンを完遂できたのは 100 例 (96%) であった。</p> <p>臨床的効果は全体で CR 59 例、PR 37 例、SD 7 例、PD 1 例であり奏効率は 92% であった。ホルモン受容体別では、陰性群で CR 70%、陽性群で CR 46% でありホルモン受容体陰性群で CR of 割合は有意に高かった (p&lt;0.05)。</p> <p>さらに trastuzumab of 投与別にみると、trastuzumab 投与した場合は CR がホルモン受容体陰性群で 81%、ホルモン受容体陽性群で 64%、非投与では CR がホルモン受容体陰性群で 47%、ホルモン受容体陽性群で 30% であり、trastuzumab を投与することでホルモン受容体 of 発現の有無にかかわらず CR of 割合は有意 (p&lt;0.05) に上昇した。</p>		

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究 of 目的・方法・結果・考察・結論 of 順に記載し、2 千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印 of 欄には記入しないこと。

組織学的効果は comprehensive pCR (CpCR: 組織学的に癌を認めない、もしくは非浸潤癌のみを認める) がホルモン受容体陰性で 58%、ホルモン受容体陽性で 22% でホルモン受容体陰性群が有意に良好 ( $p < 0.05$ ) であった。Trastuzumab の投与別では、ホルモン受容体陽性では投与群が 21% に対して非投与群が 23%、ホルモン受容体陰性では投与群が 65% に対して非投与群が 47% であり、ホルモン受容体陰性において trastuzumab の追加効果が大きい傾向であった。

再発状況をみると、観察期間の中央値 1114 日において、104 例のうち 14 例が遠隔転移を発症しそのうち脳転移は 7 例 (ホルモン陰性 5 例、ホルモン陽性 2 例) であった。7 例中 5 例 (ホルモン陰性 4 例、陽性は 1 例) が術前薬物治療で組織学的完全奏効を得られなかった症例であった。また 7 例中 4 例は術後に trastuzumab を投与していた。

組織学的効果と予後の関係においては 104 例全体でみると CpCR を得た症例は DDFS (distant disease free survival) が有意 ( $p < 0.05$ ) に延長したが、OS (overall survival) には寄与しなかった。

ホルモン受容体別ではホルモン陰性において DDFS の有意 ( $p < 0.05$ ) な延長が認められた。

#### 考察

HER2 陽性乳癌はこれまでの報告にあるように化学療法への感受性が高いサブグループであり、われわれの検討でも諸家の報告と同じように CpCR 率は全体で 38% と良好であった。一方で、ホルモン受容体別にみると、陽性群は 22% に対して陰性群は 58% であった。

また HER2 陽性乳癌は trastuzumab を追加することで pCR 率は上昇するといわれているが、今回の検討ではホルモン受容体陰性群ではその傾向はみられたが、陽性群ではみられなかった。

このように HER2 陽性乳癌において、ホルモン受容体陽性タイプと陰性タイプでは術前薬物療法への反応性が異なることから、ホルモン受容体の発現状況によって治療方法を選択する必要があると考えられる。

また、組織学的完全奏効を得られなかった症例は術後の補助療法として trastuzumab を投与しても脳転移を発症する危険性が高いと考えられる。

#### 結論

HER2 陽性乳癌ではホルモン受容体別に治療方法の選択をする必要があり、また脳転移の危険因子を同定する必要があると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	670	氏名	水谷 麻紀子
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本論文は、HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab を含む術前化学療法 of 臨床的意義をホルモン受容体(HR)別に明らかにすることを目的として、術前化学療法および手術を完遂した HER2 陽性乳癌 104 例 (5FU+epirubisin+cyclophosphamide 療法にタキサン±trastuzumab の逐次治療を実施し、一部は術後に trastuzumab を投与。)を、HR 陰性 trastuzumab 投与例、HR 陰性 trastuzumab 非投与例、HR 陽性 trastuzumab 投与例、HR 陽性 trastuzumab 非投与例に分類して組織学的効果 (CpCR (comprehensive pCR) の検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) HER2 陽性乳癌に対する trastuzumab を含む術前化学療法は HR 陽性と陰性とで反応性が異なる。</li> <li>2) HR 陰性群では CpCR が distant disease free survival 延長の有意な因子である。</li> <li>3) HR に関係なく pINV の症例は脳転移のハイリスク群であり、trastuzumab の補助療法のみでは発症抑制は困難である。</li> </ol> <p>本論文は、乳腺専門医コースにおける研究として、HER2 陽性乳癌に対する術前化学療法の効果に関わる臨床因子の知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(総字数 598字)			
(平成24年9月3日)			