

論 文 内 容 要 旨

題目 Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy

(HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌を対象とした Docetaxel/Cisplatin/S-1/Trastuzumab 併用化学療法の忍容性試験)

著者 Yasuhiro Mitsui, Yasushi Sato, Hiroshi Miyamoto, Yasuteru Fujino, Toshi Takaoka, Jinsei Miyoshi, Miwako Kagawa, Hiroyuki Ohnuma, Masahiro Hirakawa, Tomohiro Kubo, Takahiro Osuga, Tamotsu Sagawa, Yasuhiro Sato, Yasuo Takahashi, Shinich Katsuki, Toshinori Okuda, Rishu Takimoto, Masayoshi Kobune, Takayuki Nobuoka, Koichi Hirata, Junji Kato, Tetsuji Takayama

平成 27 年 8 月発行

Cancer Chemotherapy and Pharmacology

第 76 巻第 2 号 375 ページから 382 ページに発表済

内容要旨

切除不能進行再発胃癌の生命予後を改善する唯一の治療法は全身化学療法である。従来、切除不能進行再発胃癌を対象に fluorouracil (5-FU)+cisplatin (CDDP) 併用療法が広く行われてきたが必ずしも十分な成績は得られなかった。その後、経口フッ化ピリミジンである S-1 が開発され、CDDP+S-1 (CS) 療法の高い有効性が示され、本邦における標準治療として広く行われている。われわれはこれまで、CDDP/S-1 にタキサン系抗癌剤の一種である docetaxel (DTX) を加えた DTX/CDDP/S-1 (DCS) 療法の第 1 相試験及び 2 相試験を行い、その安全性と高い有効性を報告した (Br J Cancer, 2006, Cancer Chemother Pharmacol, 2009)。

一方、最近胃癌の約 20% に HER2 が過剰発現することが報告され、HER2 陽性進行胃癌において 5-FU または capecitabine+CDDP に対する抗 HER2 モノクローナル抗体 Trastuzumab (Tmab) の上乘せ効果が報告された。そこで本研究では、HER2 陽性切除不能進行胃癌を対象に DCS 療法に Tmab を加えた DCS-T 療法の安全性と有用性を調べる臨床試験を行った。

様式 (8)

本研究は5施設を含む多施設共同非盲検試験であり (UMIN000005603), 主要評価項目として忍容性を, 副次的評価項目として奏効率 (RR), 無増悪生存期間 (PFS), 全生存期間 (OS) を検討した. 対象は前治療歴のない切除不能進行再発 HER2陽性胃癌とした. 治療レジメンはS-1 (80mg/m²) を第1日目より14日間連続投与とし, 第8日目にTmab (初回のみ8mg/kg, 2コース目以降は6mg/kg), DTX (50mg/m²), CDDP (60mg/m²) 投与とした.

2011年9月から2013年7月までに16症例を登録した. 本治療の3コース完遂率は87.5% (14/16), 平均コースは6 (3-10) 回, 薬剤の減量は23コース (24.5%) で行われた. Grade3以上の血液毒性は好中球減少が12例 (75.0%), 白血球減少が8例 (50.0%) に認めたが, 発熱性好中球減少は2例 (12.5%) にとどまった. Grade3以上の非血液毒性は食欲不振が1例 (6.3%), 下痢が3例 (12.5%), 口内炎が2例 (12.5%) に認めたがいずれも制御可能であった. 治療関連死は認められなかった. 全奏効率は93.8% (15/16) であり, 評価可能症例においては100% (15/15) であった. 奏功までの平均治療回数は1 (1-3) コースであり, 11例 (73.3%) において50%以上の縮小を認めた. 16中9例 (56.3%) において, down stagingによるconversion surgeryが可能であった. 切除標本の病理学的奏効率は88.9%であった. 平均18.3か月の追跡期間において, progression free survivalおよびoverall survivalは50%に達していない.

以上より, HER2 陽性切除不能進行再発胃癌に対する DCS-T 療法は十分な忍容性を有することが明らかとなった. また, 本臨床試験は症例数の限られた忍容性試験ではあるが, きわめて高い奏効率と縮小率を有することから, 今後 conversion surgery や neoadjuvant therapy などへの応用を含め更なる臨床試験の実施が期待される.

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1271 号	氏名	三井 康裕
審査委員	主査 丹黒 章 副査 島田 光生 副査 石澤 啓介		

題目 Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy
(HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌を対象とした Docetaxel/Cisplatin/S-1/Trastuzumab 併用化学療法の忍容性試験)

著者 Yasuhiro Mitsui, Yasushi Sato, Hiroshi Miyamoto, Yasuteru Fujino, Toshi Takaoka, Jinsei Miyoshi, Miwako Kagawa, Hiroyuki Ohnuma, Masahiro Hirakawa, Tomohiro Kubo, Takahiro Osuga, Tamotsu Sagawa, Yasuhiro Sato, Yasuo Takahashi, Shinich Katsuki, Toshinori Okuda, Rishu Takimoto, Masayoshi Kobune, Takayuki Nobuoka, Koichi Hirata, Junji Kato, Tetsuji Takayama

平成27年8月発行 Cancer Chemotherapy and Pharmacology
第76巻第2号 375ページから382ページに発表済
(主任教授 高山 哲治)

要旨 切除不能進行再発胃癌に対する化学療法として、fluorouracil (5-FU) + cisplatin (CDDP) 併用療法が広く行われてきたが必ずしも十分な成績は得られていない。経口フッ化ピリミジンS-1が開発され、CDDP+S-1 (CS) 療法の高い有効性が示され、標準治療として広く行われている。申請者らはCDDP/S-1にタキサン系抗癌剤であるdocetaxel (DTX) を加えたDTX/CDDP/S-1 (DCS) 療法の第1相及び2相試験を行い、その安全性と有効性を報告した。一方、胃癌の約20%にHER2が過剰発現することが報告され、HER2陽性進行胃癌に対して5-FU/capecitabine+CDDPへの抗HER2モノクローナル抗体 Trastuzumab (Tmab) の上乘せ効果が報告された。

本研究は、HER2陽性切除不能進行胃癌を対象にDCS+Tmab (DCS-T) 療法の安全性と有用性を調べる全国5施設の多施設共同非盲検試

験である。主要評価項目として忍容性を、副次的評価として奏効率(RR)、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)を検討した。治療レジメンはS-1(80mg/m²)を第1日目より2週投与、1週休薬し、3週ごとの第8日目にTmab(初回のみ8mg/kg、2コース目以降は6mg/kg)、DTX(50mg/m²)、CDDP(60mg/m²)を投与した。

2011年9月から2013年7月までに16症例を登録した。3コース完遂率は87.5%(14/16)、平均コース数は6(3-10)回、薬剤減量は24.5%で行われた。Grade3以上の血液毒性は好中球減少を12例(75.0%)、白血球減少を8例(50.0%)に認め、発熱性好中球減少は2例(12.5%)であった。Grade3以上の非血液毒性は食欲不振を1例(6.3%)、下痢を3例(12.5%)、口内炎を2例(12.5%)に認めたが制御可能であった。全奏効率は93.8%(15/16)であり、評価可能症例では100%(15/15)であった。奏功までの平均治療回数は1(1-3)コースで、11例(73.3%)に50%以上の縮小を認めた。16中9例(56.3%)にdown stagingによる切除術(conversion surgery)が行われ、病理学的奏効率は88.9%であった。平均18.3か月の追跡期間で、PFSおよびOSは50%に達していない。

HER2陽性切除不能進行再発胃癌に対するDCS-T療法は十分な忍容性があり、きわめて高い奏効率を有することから、conversion surgeryや術前治療への応用が期待される。

本研究は今後のHER2陽性胃癌治療の発展に大きく寄与したものであり、学位授与に値すると判定した。