

論文の要約

報告番号	① 乙	医 第 1271号	氏名	三井 康裕
学位論文題目	Trastuzumab in combination with docetaxel/cisplatin/S-1 (DCS) for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer: feasibility and preliminary efficacy			
<p>【背景と目的】胃癌は癌関連死第2位の原因とされ、早期に外科的切除を行うことで予後の改善を期待しうることが示されている。しかし、切除不能の状態で見られることが多く、そのような症例では全身化学療法が生命予後を改善し得る唯一の治療となる。これまで様々な抗腫瘍薬が開発され、その有用性が検討されてきた。その中でもfluorouracil (5-FU)の有用性が全世界で報告された。しかし、奏効率7-51%、平均生存期間6-12ヶ月とその治療効果は依然として十分とは言えなかった。そこで新規薬剤の開発が盛んとなり、5-FUのプロドラッグであるtegafurを含むS-1の有効性が報告され、本邦における胃癌治療の中心薬剤となった。生存期間のさらなる延長を目的にS-1を用いた2剤併用療法の有用性が検討され、SPIRITS試験においてS-1にCisplatin (CDDP)を併用したCS療法が本邦の標準治療としての地位を確立した。一方、Docetaxel (DTX)は切除不能進行胃癌に対して一定の治療効果を有することが示されている。そこで、我々はこれまでにCS療法にDocetaxel (DTX)を併用したDCS療法の有効性と安全性を報告してきた。近年では分子標的因子の検討が進み、HER2陽性胃癌に対する抗HER2モノクローナル抗体であるTrastuzumab (Tmab)を用いた全身化学療法の有用性がToGA試験で示された。そこで、更なる治療効果を追求すべく、HER2陽性胃癌に対しDCS療法にTmabを併用したDCS-T療法の安全性と有用性について検討する。</p> <p>【方法】本試験は多施設共同非盲検とした(UMIN000005603)。主要評価項目は忍容性とし、副次的評価項目として奏効率(response rate; RR)、無増悪生存期間(progression free survival; PFS)、全生存期間(overall survival; OS)とした。対象は前治療のない病理学的にHER2陽性胃癌で、HER2免疫染色で3+または2+かつFISH陽性(HER2/CEP17比が2以上)である症例とした。また、非切除因子を有し、Performance status (the Eastern Cooperative Oncology Group scale)が0または1で肝機能、腎機能、心機能といった主要臓器機能が良好である症例とした。なお、原則として文書でインフォームドコンセントが得られていることを条件とした。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。制吐剤として5-HT₃拮抗剤、ステロイド製剤、aprepitantを投与した。また、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤は好中球減少Grade4またはGrade3以上の発熱性好中球減少に対して認容した。有害事象についてはNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE ver3.0)に基づいて評価した。治療効果としてPFSは初回治療から病勢増悪判定までとし、OSはあらゆる原因による死亡までとした。また、すべての遠隔転移巣が4週以上にわたって消失している場合にdownstageと判定し、CTやMRIに加え審査腹腔鏡を経てConversion surgeryを行った。</p> <p>【結果】2011年9月から2013年7月までに登録された16症例を対象とした。男女比は11:5、平均年齢は60歳(34-76)であった。標的病変を有する症例は15例(93.8%)、分化型11例(68.8%)、未分化型5例(31.2%)であった。また、HER2過剰発現はIHC 3+が13例(81.3%)、IHC 2+かつFISH陽性が3例(18.7%)であった。治療においては3コース完遂率が87.5%(14/16)、平均コース数は6(3-10)、投与量の減量は23コース(24.5%)で認められた。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%)に認められたが、発熱性好中球減少は2例(12.5%)にとどまった。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%)に認められたがいずれもGrade3までであり、適切な支持療法にて制御可能であった。腫瘍制御効果についてはRR 93.8%(15/16)であり、complete responseが1</p>				

例, partial responseが14例, not evaluableが1例であった. 奏功までの平均投与回数は1(1-3)であり, 50%以上の縮小を来した症例は11例(73.3%)であった. 非切除因子は9例で消失したため外科的切除を行い, すべての症例でR0切除を達成した. 原発巣における病理学的奏功はgrade 1aが1例(11.1%), 1bが1例(11.1%), grade 2が4例(44.4%), grade 3が3例(33.3%)であり, 病理学的奏効率は88.9%であった. 生存期間については18.3か月の平均追跡期間においてPFSおよびOSは未到達である.

【考察】DCS-T療法における有害事象としてGrade 3以上の血液毒性が認められたが, いずれも適切な支持療法を行うことで制御可能であった. 治療関連死は認めず, 患者あたり平均6コース施行していることから本治療は忍容性を有すると考えられる. さらに, 9例においては術後に重篤な偶発症を生じることなくConversion surgeryを行うことができ, 本治療の安全性を裏付けるものと考えられる. 加えて少数例の検討であるがすべての症例で奏功が得られており, 平均1コースで治療効果を認めていることから本治療の高い治療強度が期待し得る. 特にconversion surgeryへの移行率が極めて高く, 生存期間の延長にも十分に寄与していると考えられる. しかし, 本試験は小規模であり, 忍容性を主要評価項目としていることから本治療の有効性評価を目的とした第2相試験の施行が求められる.

【結論】DCS-T療法は十分な忍容性を有しており, conversion surgeryを含む治療戦略の策定を目的とした更なる試験の実施が求められる.