

乳がんにおける術前薬物療法での新規薬剤の開発へ向けて ～「I-SPY 1」から「I-SPY 2」へ～

Development of new drugs in the neoadjuvant chemotherapy for breast cancer ~ from I-SPY 1 to I-SPY 2 ~

新倉 直樹

Naoki Niikura

東海大学医学部外科学系乳腺・内分泌外科講師

乳がんにおける術前薬物療法の意義

乳がんにおける術前化学療法(neoadjuvant chemotherapy; NAC)は乳房温存手術を可能にする症例を増やすために普及したが、近年では薬剤効果の判定や病理学的完全奏効(pathological CR; pCR)率の予後に対する影響などが報告され、標準治療の1つとして広く日常臨床に普及している。乳がんでは4つのサブタイプに分けて治療法を選択し、それぞれ予後が異なることは周知の事実である。I-SPY 1試験(Investigation of Serial Studies to Predict Your Therapeutic Response With Imaging and Molecular Analysis)¹⁾²⁾でも示されているとおり、NACにおけるpCR率は、luminal type(ホルモン受容体(HR)陽性/ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陰性)乳がんでは低く、トリプルネガティブ乳がん(triple negative breast cancer; TNBC)、HER2陽性乳がんでは高い。またHER2陽性乳がんではトラスツマブの追加によりpCR率が向上する。この点については、日本での乳がん登録を用いた2万例以上のNACの解析結果³⁾でも同様な傾向が認められており、広く臨床に普及している。

pCR率と無再発生存期間(RFS)、全生存期間(OS)の関連についてはI-SPY 1試験以外にも多くのNACの研究が発表され、メタアナリシス(CTNeoBC⁴⁾)も発表された。メタアナリシスでは、200例以上の症例を対象としたNACの臨床試験で3年以上のフォローアップが行われている12の試験から11,955例の症例を解析した。TNBCとHER2陽性/HR陰性乳がんなどの悪性度の高いと考えられる乳がんではpCR率は無イベント生存期間(EFS)、OSとの関連性を強く認めたが、luminal type乳がん、HER2陽性/HR陽性乳がんなどの悪性度の低いと考えられる乳がんでは関連性が低いことが報告されている。

I-SPY 1試験の概要と結果

本研究¹⁾²⁾は、多施設共同で行われた、乳がんを対象にしたNACの研究である。本研究の主目的は、NACにおけるpCR率の予測因子としての開発のために、分子学的情報やイメージングのデータを評価することである。乳がんにおけるNACのpCR率はRFS、OSの予測因子と考えられている。2次的な目的としては、臨床的、分子学的、遺伝子学的、そしてイメージングの情報を総合して評価し、予測因子を将来の臨床試験に向けて開発することである。

本研究は全体のpCR率とRFS率、OS率との相関をサブタイプ別に検討し、2012年に発表された初回の報告である。

pCRはNAC後、浸潤性腫瘍が原発腫瘍、リンパ節で消失したものと定義され、3cm以上の原発性乳がん、遠隔転移の確認されていない、アンストラサイクリン系レジメンを使用できる患者が対象である。研究デザインを図1に示す。4サイクルのアンストラサイクリン系レジメンの後、手術もしくは術前にタキサン系レジメンを追加し、術後に主治医の判断で放射線療法、化学療法、ホルモン療法を施行する。生検とイメージングをNAC中4ポイントで行う

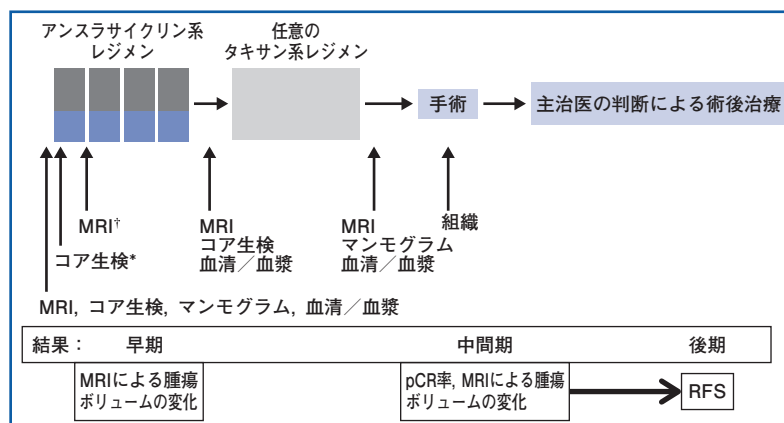


図1 I-SPY 1試験の研究デザイン

* : アンストラサイクリン系レジメン開始24~96時間後

† : アンストラサイクリン系レジメン開始2週間後

(文献2)より引用)