

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09386

研究課題名(和文) 唾液腺導管癌に対する個別化薬物治療に向けた治療効果予測因子についての探索的研究

研究課題名(英文) An exploratory biomarker analyses on predictive factors of efficacy for personalized therapy for salivary duct carcinoma

研究代表者

多田 雄一郎 (TADA, Yuichiro)

国際医療福祉大学・医学部・准教授

研究者番号：70292430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：再発転移唾液腺導管癌(SDC)に対し、NCCNガイドライン最新版では、抗アンドロゲン療法(抗AR療法)と抗HER2療法の2つの薬物治療が推奨されているが、その選択方法は未だ確立されていない。本研究では、抗AR療法が施行された134例、および抗HER2治療が施行された111例を対象に種々の臨床病学的因子と、無増悪生存期間、全生存期間との関連を後ろ向きに検討した。抗AR療法では、PS、性、炎症性マーカー、Ki-67、PTEN、adipophilinが予後と有意な相関を認めた。抗HER2治療では、PTEN、CRP値、mGPSが予後と有意な相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SDCは遠隔転移が死因の最多を占める高悪性度癌である。我々は世界に先駆けてアンドロゲン受容体(AR)陽性例に対するリュープリン・ピカルタミド併用療法と、HER2陽性例に対するトラスツマブ・ドセタキセル併用療法の2つの前向き試験を開始し、本研究期間中に、結果を論文発表した。この結果、アンドロゲン遮断療法は非常に安全な治療である一方、奏効率は抗HER2療法が優れていることが判明していた。2つの治療法をどのように選択していくべきか、結論は得られなかったが、予後と有意な相関を認めた治療効果予測因子に、それぞれの治療の特徴を加味して2つの治療法を選択していくことが有用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The latest edition of the NCCN Guidelines recommends two drug therapies, anti-androgen therapy or anti-HER2 therapy, for recurrent and metastatic Salivary duct carcinoma (SDC), but the method of selection has not yet been established. In this study, we investigated 134 patients treated with anti-androgen therapy and 111 patients treated with anti-HER2 therapy. In patients treated with CAB, PS, sex, inflammatory markers, Ki-67, PTEN, and adipophilin were significantly correlated with prognosis. In patients treated with anti-HER2 therapy, PTEN, CRP level, and mGPS were significantly correlated with prognosis.

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：唾液腺導管癌 HER2 アンドロゲン受容体 トラスツマブ アンドロゲン遮断療法 ピカルタミド
リュープロレリン 治療効果予測因子

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 唾液腺導管癌の薬物療法開発の必要性

唾液腺導管癌(SDC)の標準治療は外科的切除で、最近術後放射線治療が追加されることが多くなったが、それでも、20年以上前と比べて生存率が改善していないことが全米癌登録データ解析より報告されている。我々は、既に2012年から「SDC多施設共同研究」(全国7施設)を発足させている。根治手術が施行された141例を検討したところ、cN2以上の症例では3年無再発生存率がわずか11%と有意に予後が不良であることが判明した。しかも、その死因は遠隔転移が最多(78例中55例71%)であり、予後が改善しない最大の要因は遠隔転移症例に対する薬物療法の開発の遅れであることが判明した。

2) SDCの個別化治療

乳癌では遺伝子の発現パターンによるサブタイプ分類が、予後予測や薬剤による治療効果予測に有用であることが広く認知されている。この分類は、免疫組織化学染色により代替可能で、臨床の場で利用されている。我々は、ホルモン受容体を、乳癌のエストロゲンあるいはプロゲステロン受容体からアンドロゲン受容体(AR)へ置き換え、新しいSDCのサブタイプ分類を試みた。予後解析を行ったところ、サブタイプ分類は無病生存期間と有意に関連していることが判明した。さらに我々は、これらの分類をもとに、AR陽性例に対しアンドロゲン遮断療法を、HER2陽性例に対し抗HER2療法を、いずれも陰性の症例に対しその他の化学療法を選択する個別化治療による臨床試験を施行した。

しかし、SDCではHER2とARが重複して陽性の症例も多く、治療効果予測因子が存在しないため、科学的な根拠を基にして治療薬剤の選択を行うことができないことが大きな課題であった。

2. 研究の目的

抗HER2療法は約70%と高い奏効率であった一方、アンドロゲン遮断療法は約40%の奏効率ながら、有害事象が極めて少ない非常に安全な治療であることが判明した。SDCでは、HER2とARの両方を発現している症例と、いずれか一方のみ発現している症例、あるいは両方ともほとんど発現していない症例が混在しているため、抗HER2療法、ホルモン治療、従来の化学療法を適切に選択する必要があり、治療効果を予測できるバイオマーカーが必要であるが、未だその報告はなされていない。本研究では、新規治療を施行したSDC症例を対象に、臨床病理学的検討、免疫組織化学的検索、および遺伝子解析を行い、2つの新しい薬物療法における治療効果予測因子を探索する。

3. 研究の方法

抗HER2治療、あるいはアンドロゲン遮断療法を施行したSDC症例の未染色プレパラートを用いて、乳癌や前立腺癌において、治療効果予測因子として、あるいは、治療耐性化の機序として関与が示唆されている以下の項目を中心に探索する。

- ・抗HER2治療症例のみ対象：血清HER2値、p95-HER2、MUC4、insulin-like growth factor 1 receptor
- ・アンドロゲン遮断療法症例のみ対象：AR-V7発現、FOXA1/HSD3B1各遺伝子変異
- ・炎症・栄養血液学的指標項目(血清アルブミン値、血清CRP値、好中球数、リンパ球数、血小板数、modified Glasgow Prognostic Score [mGPS]、好中球リンパ球比、血小板リンパ球比)(研究業績論文 Ref. 3)
- ・病理組織学的所見(核多形性、核分裂像、核グレード分類、組織学的グレード分類、多形腺腫成分、リンパ節転移節外浸潤)(研究業績講演 Ref. 25)
- ・各種バイオマーカー(AR、ER、EGFR、HER2、HER3、MUC1、PLAG1、p53、CK5/6、Ki-67、PI3K、p-Akt、p-mTOR、PTEN、免疫組織化学的サブタイプ分類、TP53/PIK3CA/PTEN/AKT1/K-/N-/H-RAS/BRAF各遺伝子変異、HER2遺伝子増幅)

以上の解析で得られた結果は、奏効率との関連をロジスティック回帰分析で、mPFS、mOSとの関連をコックス比例ハザードモデルで各々検定する。

4. 研究成果

研究代表者が主催しているSDC多施設共同研究会における過去の再発転移例の予後と、当科で単施設臨床試験として施行した2つの薬物療法(CAB、抗HER2治療)施行例の予後を比較したところ、新しい薬物治療は従来の治療方法と比べ、生存期間の延長が期待される結果を得た。この解析結果は、2018年米国癌学会(ASCO)にてポスター演題として採択され発表した。

また、我々が行っているAR陽性唾液腺癌に対するアンドロゲン遮断療法(リュープリン・ピカルタミド併用療法)と、HER2陽性唾液腺癌に対する抗HER2療法(トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法)の2つの臨床第II相試験の最終結果が判明し、論文化した。

アンドロゲン遮断療法では、36例が登録され、奏効率：41.7%(95%CI, 25.5-59.2)、臨床的有用率75.0%(95%CI, 57.8-87.9)、無増悪生存期間中央値8.8カ月(95%CI, 6.3-12.3)、全生存期間中央値30.5カ月(95%CI, 16.8-not reached)と報告した。有害事象としては、grade 3肝機能障害、腎機能障害をそれぞれ2例認めた。有害事象によりピカルタミド、またはリュープリンを中止した症例をそれぞれ1例認めたが、全治療が中止となった症例はなかった。

トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法では、57例が登録され、奏効率:70.2% (95% CI, 56.6-81.6)、臨床的有用率 84.2% (95% CI, 72.1-92.5)、無増悪生存期間中央値 8.9 カ月 (95% CI, 7.8-9.9)、全生存期間中央値 39.7 カ月 (95% CI, not reached)と報告した。頻度の高い有害事象は、貧血(91%)、白血球減少(89%)、好中球減少(88%)であり、さらに grade 4 の好中球減少が 60%、grade 3 発熱性好中球減少症が 14%に認められたことも報告した。No grade 2 以上の心機能障害は発生しなかった。

また、これまで報告が少なかった従来の化学療法の治療効果も論文化した。本邦で保険承認を得ているカルボプラチン・ドセタキセル併用療法では、奏効率 42%、無増悪生存期間中央値 8.4 カ月、全生存期間中央値 26.4 カ月であった。CAB にて増悪した 6 症例でも、2 例で奏効が得られ、さらに 2 例で長期の病状安定が得られた。Grade 3/4 の好中球減少・貧血がそれぞれ 20~30%認めたことも報告した。

切除不能再発転移唾液腺癌症例に対する全身薬物療法として NCCN ガイドラインでは、2018 年版より、AR 陽性例に対する抗 AR 治療がカテゴリ-2A として、そして HER2 陽性例に対する抗 HER2 治療(トラスツズマブ)はカテゴリ-2B として推奨されるようになった。抗 AR 治療の参考論文に当科での抗 AR 治療試験の論文が引用されていた。さらに NCCN ガイドライン 2020 年版より、当科での抗 HER2 治療の論文が引用されるようになり、さらに NCCN ガイドライン 2021 年版からは抗 HER2 治療は、カテゴリ-2A として推奨されるようになり、米国では医療保険加入者に対しては、両治療は保険償還の対象となった。

しかし、SDC 症例の中には、AR、HER2 とともに陽性となる症例がある。こうした症例に再発転移病変を認めた場合、使い分けに関する研究、解析はいまだになされていなかった。

トラスツズマブ+ドセタキセル療法を施行した HER2 陽性 91 例、ビカルタミド+リュープリン療法を施行したアンドロゲン受容体 (AR) 陽性 99 例について、各種臨床病理学的因子と予後との関連を解析し、その中間結果を 2019 年欧州臨床腫瘍学会議 (European Society for Medical Oncology ; ESMO Congress 2019、バルセロナ)にて報告した(抄録番号 5753、5845)。

解析因子は、年齢、性、パフォーマンスステータス(PS)、前治療歴、内臓転移、mGPS、CRP、好中球リンパ球比 (NLR)、リンパ球単球比、血小板リンパ球比、免疫組織化学染色 (HER2、AR、Ki-67、CK5/6、p53、HER3、p-Akt、PI3K、FOXA1、adipophilin、mTOR、PTEN)、遺伝子変異 (BRAF、PIK3CA、HRAS、AKT1、TP53) で、さらに HER2 療法では HER2/CEP17 比、HER2 遺伝子コピー数、AR 療法ではテストステロン値も加えた。これらと、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) との関連を解析した。

この結果、抗 HER2 治療では、治療奏功(PR、CR)、PTEN(1+~3+)は有意に PFS、OS 良好であった。高 CRP は有意に PFS、OS 不良であった。前治療あり、mTOR(1+~3+)は有意に PFS 良好であった。PS(1、2)、内臓転移あり、mGPS(1 以上)は有意に OS 不良であった。抗 AR 治療では、女性、mGPS (1、2)、高 NLR、高 PLR、高 Ki-67 が有意に PFS、OS 不良であった。PTEN (3+)、高 adipophilin (5%以上) は有意に PFS、OS 良好であった。1 つの項目で治療効果を有効に判定する方法は同定できなかった。現時点では、今回の解析で予後と有意な関連を認めた臨床病理学的項目に、治療の効果と有害事象、患者の希望を加味して治療を選択していくことが妥当と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Okada T, Saotome T, Nagao T, Masubuchi T, Fuchimi C, Matsuki T, Takahashi H, Miura K, Tsukahara K, Tada Y	4. 巻 33
2. 論文標題 Carboplatin and Docetaxel in Patients With Salivary Gland Carcinoma: A Retrospective Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 843 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.11549	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakaguro M, Sato Y, Tada Y, Kawakita D, Hirai H, Urano M, Shimura T, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Fushimi C, Shimizu A, Takase S, Okada T, Sato H, Imanishi Y, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Saigusa N, Takahashi Hi, Ando M, Hanazawa T, Nagao T	4. 巻 44
2. 論文標題 Prognostic Implication of Histopathologic Indicators in Salivary Duct Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 526 ~ 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PAS.0000000000001413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirai H, Tada Y, Nakaguro M, Kawakita D, Sato Y, Shimura T, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Fushimi C, Shimizu A, Okamoto I, Takase S, Okada T, Sato H, Imanishi Y, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Saigusa N, Takahashi H, Ando M, Urano M, Hanazawa T, Nagao T	4. 巻 X
2. 論文標題 The clinicopathological significance of the adipophilin and fatty acid synthase expression in salivary duct carcinoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Virchows Arch	6. 最初と最後の頁 X ~ X
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02777-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 多田 雄一郎	4. 巻 60
2. 論文標題 唾液腺癌に対する薬物療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本唾液腺学会誌	6. 最初と最後の頁 31 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi H, Tada Y, Saotome T, Akazawa K, Ojiri H, Fushimi C, Masubuchi T, Matsuki T, Tani K, Osamura RY., Hirai H, Yamada S, Kawakita D, Miura K, Kamata S, Nagao T	4. 巻 37
2. 論文標題 Phase II Trial of Trastuzumab and Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2?Positive Salivary Duct Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 125 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/JCO.18.00545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Urano M, Hirai H, Tada Y, Kawakita D, Shimura T, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Fushimi C, Shimizu A, Imanishi Y, Sato Y, Saigusa N, Nakaguro M, Hanazawa T, Nagao T	4. 巻 73
2. 論文標題 The high expression of FOXA1 is correlated with a favourable prognosis in salivary duct carcinomas: a study of 142 cases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 943 ~ 952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.13706	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fushimi C, Tada Y, Takahashi H, Nagao T, Ojiri H, Masubuchi T, Matsuki T, Miura K, Kawakita D, Hirai H, Hoshino E, Kamata S, Saotome T	4. 巻 29
2. 論文標題 A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Oncology	6. 最初と最後の頁 979 ~ 984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/annonc/mdx771	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 多田 雄一郎	4. 巻 92
2. 論文標題 特集 唾液腺腫瘍の診療最前線 《治療》 薬物療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 730 ~ 738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1411202485	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Niwa K, Kawakita D, Tada Y, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 Multicentre, retrospective study of the efficacy and safety of nivolumab for recurrent and metastatic salivary gland carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73965-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Fushimi C, Kawakita D, Takahashi H, Nagao T, Hirai H, Saigusa N, Masubuchi T, Matsuki T, Okada T, Baba D, Miura K, Saotome T, Tada Y
2. 発表標題 Combined androgen blockade in patients with advanced androgen receptor positive salivary gland carcinoma: Exploratory biomarker analyses
3. 学会等名 ESMO Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi H, Kawakita D, Fushimi C, Nagao T, Hirai H, Saigusa N, Masubuchi T, Matsuki T, Okada T, Baba D, Miura K, Saotome T, Tada Y
2. 発表標題 Trastuzumab plus docetaxel in patients with advanced HER2 positive salivary duct carcinoma: Exploratory biomarker analyses
3. 学会等名 ESMO Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 多田 雄一郎
2. 発表標題 唾液腺導管癌の新たな治療戦略、テーラーメイド医療の現状
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	平井 秀明、多田 雄一郎、中黒 匡人、川北 大介、佐藤 由紀子、志村 智隆、塚原 清彰、加納 里志、小澤 宏之、大上 研二、佐藤 雄一郎、伏見 千宙、清水 顕、高瀬 総一郎、岡田 拓朗、佐藤 宏樹、今西 順久、渡部 佳弘、酒井 昭博、富樫 孝文、三枝 奈津季、高橋 秀聡、安藤 瑞生、浦野 誠、花澤 豊行、長尾 俊孝ら
2. 発表標題	唾液腺導管癌における脂質関連蛋白発現の臨床病理学的意義
3. 学会等名	第64回日本唾液腺学会学術集会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	伏見 千宙、増淵 達夫、岡田 拓朗、馬場 大輔、三浦 弘規、五月女 隆、長尾 俊孝、多田 雄一郎
2. 発表標題	唾液腺導管癌の頭頸部領域病変に対するトラスツズマブ・ドセタキセル併用化学療法後の放射線療法の検討
3. 学会等名	臨床腫瘍学会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Kawakita D, Tada Y, Fushimi C, Takahashi H, Masubuchi T, Miura K, Kano S, Tsukahara K, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Shimizu A, Imanishi Y, Hanazawa T, Ando M, Hirai H, Nagao T
2. 発表標題	Novel approach for unresectable salivary duct carcinoma: Targeting HER2 and androgen receptor.
3. 学会等名	American Society of Clinical Oncology Annual meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	多田 雄一郎
2. 発表標題	耳下腺癌に対する新たな化学療法
3. 学会等名	第63回日本唾液腺学会 (招待講演)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 志村 智隆、多田 雄一郎
2. 発表標題 唾液腺導管癌における重要な治療標的分子の遺伝子変異と蛋白発現 その予後・組織発生との関連
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 青笹 克之、長尾 俊孝、高田 隆	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 400
3. 書名 唾液腺/口腔・歯原性腫瘍	

1. 著者名 樋口 佳代子、浦野 誠	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 155
3. 書名 唾液腺細胞診ミラノシステム	

1. 著者名 山岨 達也	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 216
3. 書名 医学のあゆみBOOKS耳鼻咽喉科診療の進歩40のエッセンス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

唾液腺導管癌に対する新しい個別化薬物治療に関する後方視観察研究
<http://mita.iuhw.ac.jp/clinic/toukeibu/pdf/kenkyu01.pdf>
 日本人論文詳細(HER2陽性唾液腺導管癌に対するトラスツズマブ+ドセタキセル療法の第II相試験)
<https://www.usaco.co.jp/article/detail.html?itemId=718&dispMid=610>
 高悪性度唾液腺癌に対する新規個別化薬物療法の開発
<http://mita.iuhw.ac.jp/pdf/topics/2018/20181226.pdf>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長尾 俊孝 (NAGAO Toshitaka) (90276709)	東京医科大学・医学部・主任教授 (32645)	
研究分担者	赤澤 宏平 (AKAZAWA Kohei) (10175771)	新潟大学・歯学部総合病院・教授 (13101)	
研究分担者	伏見 千宙 (FUSHIMI Chihiro) (20623531)	国際医療福祉大学・大学病院・講師 (32206)	
研究分担者	平井 秀明 (HIRAI Hideaki) (00770744)	東京医科大学・医学部・助教 (32645)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

オランダ	Radboud University Nijmegen			
------	-----------------------------	--	--	--