

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2478 号

A maintained absolute lymphocyte count predicts the overall survival benefit from eribulin therapy, including eribulin re-administration, in HER2-negative advanced breast cancer patients: a single-institutional experience

末梢血リンパ球数の維持は HER2 陰性進行再発乳癌患者に対するエリブリン療法（再投与も含む）の全生存期間に対する効果予測因子である：単施設による観察研究

渡邊 純一郎（わたなべ じゅんいちろう）

博士（医学）

#### 論文内容の要旨

微小管重合阻害剤であるエリブリンメシル酸（以下、エリブリン）は、主治医選択治療を対照群とした第 3 相臨床試験において HER2 陰性進行乳癌（HER2-negative advanced breast cancer; HER2-ABC）患者の全生存期間（overall survival; OS）を有意に延長したが、無増悪生存期間の有意な延長を伴わず、OS 延長の機序は不明であった。エリブリンの基礎的研究において、腫瘍微小環境の改善による抗腫瘍免疫活性の改善が示されており、OS 延長との関連が示唆されている。一方、臨床ではエリブリン療法開始時の末梢血免疫関連マーカー（好中球／リンパ球数比や絶対リンパ球数[absolute lymphocyte count: ALC]等）が、HER2-ABC 患者における効果予測因子として提唱されているが、OS の延長に関する報告はされていない。このような背景から、我々はエリブリン投与を受けた HER2-ABC 患者の末梢血免疫関連マーカーを後方視的に検討し、OS に対する効果予測因子としての価値を検証した。加えて、エリブリンの多岐に渡る抗腫瘍活性を背景に、OS 延長を企図したエリブリン再投与の有用性を後方視的に検討した。

対象は 2011 年 11 月から 2018 年 12 月の間に静岡がんセンターでエリブリン療法を受けた HER2-ABC 患者 144 名（うち、エストロゲン受容体[estrogen receptor; ER]陽性 108 名、ER 陰性 36 名）であり、うち 32 名（ER 陽性 28 名、ER 陰性 4 名）がエリブリンの再投与を受けていた。ER 陽性群における多変量解析の結果、 $ALC \geq 1000/\mu L$  および再投与がエリブリン投与開始後の OS 延長と有意な相関を示した。（ハザード比[hazard ratio; HR] 0.503;  $P = 0.034$  および HR 0.366;  $P < 0.0001$ ）また、ER 陽性群の再投与例に対する多変量解析の結果、エリブリン再投与開始時の  $ALC \geq 1000/\mu L$  が唯一の効果予測因子として同定された（HR 0.329;  $P = 0.033$ ）。以上から、HER2 陰性 ER 陽性の ABC 患者において、エリブリン療法開始時における ALC は効果予測因子であり、また、ALC が維持された状態でのエリブリンの再投与は OS の延長に対する有効な治療選択肢と考えられた。