論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	永　山　愛　子

論文審査担当者　　主　査　外科学　北　川　雄　光
衛生学公衆衛生学　武　林　　亨　　病理学　岡　田　保　典
先端医科学　佐　谷　秀　行
学力確認担当者：　　審査委員長：武林　　亨
試問日：平成２６年１０月　７日

（論文審査の要旨）

論文題名：Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: A Network Meta-Analysis
（ネットワークメタアナリシスを用いたHER2陽性乳癌術前療法の比較検討）

本研究では、HER2陽性乳癌に対する術前治療の前向きランダム化比較試験を対象とし、 Bayesian network meta-analysisの手法を用いて、化学療法とtrastuzumab（tzmb）、lapatinib（lpnb）、pertuzumab（pzmb）の組み合わせを用いた治療レジメン7種類の有用性・安全性を比較検討した。解析の結果、化学療法（CT）と抗HER2薬2種類を併用した、”Dual targeting therapy”が最も有効性に優れ、中でもCT + tzmb + pzmbの治療レジメンが安全性に優れた治療レジメンであると考えられた。

審査ではまず、有効性の指標として用いられた病理学的完全奏効（pathological complete response; pCR）の定義が問われた。各論文では乳房およびリンパ節の浸潤癌の消失を認め、乳管内成分の遺残は許容すると定義された場合が最も多かったが、定義が明確にされていない論文もあった旨が回答された。また、対象となる研究の検索および取捨選択の手順について、特に各臨床試験間で症例数のばらつきが大きい点について問われた。本研究での検索においては、症例数による制約は設けておらず、比較的小規模な試験も対象となったと回答された。次に、lpnbの臨床的有用性について質疑がなされた。本研究の結果からは、乳癌の術前治療としてはlpnbを含む治療は完遂率、毒性に関して劣るという結果が得られたが、転移・再発乳癌において、特にtzmb耐性となった場合にはlpnbの有用性が認められる可能性があると回答された。次に今回のnetwork meta-analysisという統計学的手法における問題点について質疑がなされた。これに対し、本研究では臨床試験数が少ないという点が挙げられ、特にpzmbの治療レジメンを評価する際に、これを用いた臨床研究はNEOSPHERE試験のみである点で、pzmbを含む治療レジメンに対する評価の正確性が十分でない可能性があると回答された。しかし、NEOSPHERE試験のデザインや内容は信頼度の高いランダム化試験であると考えられたため、解析結果を大きく歪める可能性は低いと述べられた。最後に、surface under the cumulative ranking curveの解析で得られた心毒性の結果で、CT + tzmb + pzmbが最も低いrankとなった点の確からしさについての考察が問われた。各臨床試験において、心毒性の発生率そのものが低く、全ての治療レジメン間で有意差がない中での相対的な順位付けであるため、順位としては低い結果となったが、実臨床において、高い順位の治療レジメンとの差は認められないと回答された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているものの、HER2陽性乳癌の術前治療において混在するエビデンスへの理解の一助となる可能性を示唆したことによって有意義であると評価された。