

「高悪性度唾液腺癌に対する新規個別化薬物療法の開発」

— 唾液腺希少がんの延命効果に期待 —

このたび、国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター、東京医科大学人体病理学分野、松戸市立総合医療センター化学療法内科、新潟大学医歯学総合病院医療情報部、東京慈恵会医科大学放射線医学講座、名古屋市立大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科教室の共同研究（代表：国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センター 多田雄一郎准教授）により臨床第 II 相試験として施行された「再発転移唾液腺導管癌に対する抗 HER2 療法（トラスツズマブ・ドセタキセル併用療法）」と「再発転移唾液腺癌に対するアンドロゲン遮断療法」の治療成績に基づく研究成果が、欧米のがん治療分野で強い影響力をもつ国際的学術誌（それぞれ、米国臨床腫瘍学会の正式機関誌である Journal of Clinical Oncology [IF: 26.303]と欧州臨床腫瘍学会の正式機関誌である Annals of Oncology [IF:13.926]）に原著論文として掲載されました（下記）。

【研究概要】

唾液腺導管癌は、高率に遠隔転移をきたし、5 年生存率が約 40%ときわめて予後不良な高悪性度唾液腺癌です。しかし、本腫瘍は 1 年間の発症率が 10 万人あたり 0.3 人以下とされる希少がんに相当し、これまで当該患者に対する有効な薬物療法の開発が困難でした。病理学的に、本腫瘍は約 40%の症例で HER2 が強発現を示し、またアンドロゲン受容体がほぼ全例に陽性となります。この特徴を活かし、国際医療福祉大学三田病院頭頸部腫瘍センターの多田、伏見、高橋医師らは、2012 年に本プロジェクトを立ち上げて、2 つの新規治療法を開始しました。その結果、この高悪性度唾液腺癌に対する抗 HER2 療法（分子標的治療）の奏効率（癌が 30%以上縮小する割合）が 70%と、従来の抗がん剤のみの成績と比べて大きな改善が得られました（下記論文 1）。一方、アンドロゲン遮断療法（ホルモン療法）を行ったところ、奏効率 42%と従来の抗がん剤治療と同等以上の効果を認めました（下記論文 2）。この新規治療法は副作用が非常に少ないのが大きな利点となっています。

唾液腺癌に対する米国の癌診療ガイドライン（NCCN ガイドライン）では、2018 年から新たにこれら 2 つの治療法が推奨されるようになりました。ただし、残念ながら本邦ではこれらの治療法は保険診療の対象外になっているため、今後の保険収載や更なる個別化薬物療法の開発が期待されます。

【本共同研究論文】

1. 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 SE, Nagao T. Phase II trial of trastuzumab and docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive salivary duct carcinoma. *J Clin Oncol*, in press.
DOI: 10.1200/JCO.18.00545.
<http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.18.00545>
2. 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. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 29(4):979-984, 2018.
DOI: 10.1093/annonc/mdx771.
<https://academic.oup.com/annonc/article/29/4/979/4683452>

本プロジェクト関連文献：

1. Nagao T, Licitra L, Loening T, Vielh P, Williams MD. Salivary duct carcinoma. In: El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. *WHO Classification of Head and Neck Tumors*. 4th Edition, Lyon: IARC Press, pp173-174, 2017. ISBN: 978-92-832-2438-9.
2. Masubuchi T, Tada Y, Maruya S, Osamura Y, Kamata SE, Miura K, Fushimi C, Takahashi H, Kawakita D, Kishimoto S, Nagao T. Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma. *Int J Clin Oncol* 20(1):35-44, 2015.
DOI: 10.1007/s10147-014-0674-6.
3. Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, Kawakita D, Kano S, Tsukahara K, Shimizu A, Ozawa H, Okami K, Sakai A, Sato Y, Ueki Y, Sato Y, Hanazawa T, Chazono H, Ogawa K, Nagao T. Clinical outcomes and prognostic factors for salivary duct carcinoma: a multi-institutional analysis of 141 patients. *Ann Surg Oncol* 23(6):2038-45, 2016.
DOI: 10.1245/s10434-015-5082-2.

4. Kawakita D, Tada Y, Imanishi Y, Beppu S, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Shimizu A, Sato Y, Fushimi C, Takase S, Okada T, Sato H, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Shimura T, Hanazawa T, Murakami S, Nagao T. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan. *Oncotarget* 8(1):1083-1091, 2017.
DOI: 10.18632/oncotarget.13565.
5. Takase S, Kano S, Tada Y, Kawakita D, Shimura T, Hirai H, Tsukahara K, Shimizu A, Imanishi Y, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Sato Y, Fushimi C, Okada T, Sato H, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Hanazawa T, Chazono H, Osamura RY, Nagao T. Biomarker immunoprofile in salivary duct carcinomas: clinicopathological and prognostic implications with evaluation of the revised classification. *Oncotarget* 8(35):59023-59035, 2017.
DOI: 10.18632/oncotarget.19812.
6. Shimura T, Tada Y, Hirai H, Kawakita D, Kano S, Tsukahara K, Shimizu A, Takase S, Imanishi Y, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Sato Y, Fushimi C, Takahashi H, Okada T, Sato H, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Ando M, Kohsaka S, Hanazawa T, Chazono H, Kadokura Y, Kobayashi H, Nagao T. Prognostic and histogenetic roles of gene alteration and the expression of key potentially actionable targets in salivary duct carcinomas. *Oncotarget* 9(2):1852-1867, 2017.
DOI: 10.18632/oncotarget.22927.
7. Urano M, Hirai H, Tada Y, Kawakita D, 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, Sato Y, Saigusa N, Nakaguro M, Hanazawa T, Nagao T. The high expression of FOXA1 is correlated with a favourable prognosis in salivary duct carcinomas: a study of 142 cases. *Histopathology* 73(6):943-952, 2018.
DOI: 10.1111/his.13706.
8. Ueki Y, Tada Y, Togashi T, Kawakita D, Nagao T, Sato Y. Pathological response of salivary duct carcinoma to trastuzumab and docetaxel therapy. *Int Canc Conf J* 5:150, 2016.

DOI: 10.1007/s13691-016-0247-9.

9. Fushimi C, Tada Y, Inomata T, Kanno T, Kurosaka M, Hirai E, Yamamoto K. A case of very elderly patient with multiple cervical metastases of salivary duct carcinoma successfully treated by anti-androgen and proton beam therapies. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 29(1):56-60, 2017.

DOI: 10.1016/j.ajoms.2016.08.003.