

# ASCO 2006

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

※記載されている薬剤の効能・効果および用法・用量は、国内の承認内容と異なっている場合もありますのでご注意ください。

Abstract No: 581 (Poster Number: 21) Poster Discussion

## NSABP B-31の心毒性に関する最新の解析結果：ドキソルビシン/シクロホスファミド (AC) →パクリタキセル (T) とAC→T+トラスツズマブ (H) の比較

2006年6月4日

トラスツズマブ (H) は、HER2陽性のリンパ節転移陽性乳癌患者に対し、ドキソルビシン+シクロホスファミド (AC) 療法を行った後に、パクリタキセル (T) と併用することで、3年無病生存期間 (DFS) と全生存期間 (OS) が改善することが報告されている。しかし、AC→T療法にトラスツズマブを追加した場合には、心機能障害が懸念される。

標準的な術後化学療法であるAC→T療法と、それにトラスツズマブを追加するAC→TH療法を比較したNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31試験の安全性に関するフォローアップ3年の時点での予備解析が2005年に報告された。それによるとAC→T群における心合併症 (心不全の重症度分類Ⅲ～Ⅳ度または心臓死) の3年累積発生率は0.8%にすぎなかったのに対し、AC→TH群では4.1%にのぼることが示されている。

今回、Geyer Jr.氏は同試験のフォローアップ4年の時点での心毒性に関する解析結果を報告した。手術可能なHER2陽性のリンパ節転移陽性乳癌患者を2群にランダムに割り付け、各群ともに3週ごとのAC×4サイクル投与に続いて、AC→T群にはパクリタキセル (3週ごと×4サイクル、または毎週投与×12サイクル) を単独で投与、AC→TH群にはパクリタキセル

(3週ごと×4サイクル、または毎週投与×12サイクル) +トラスツズマブ (毎週投与×52サイクル) を投与した (図1)。その際のパクリタキセルの投与スケジュールとホルモン療法の選択は医師に委ねられた。

治療開始前および治療中 (3、6、9、18ヵ月) に、multigated acquisition scan (MUGA: 心

臓スキャンマルチゲート収集法) により心機能を評価し、治療前の左室駆出率 (LVEF) が正常であり、心筋梗塞、うっ血性心不全 (CHF)、狭心症、不整脈などの心疾患の罹患あるいは既往がない患者を適格例とした。また、トラスツズマブの投与は、AC療法を行っている間に心臓関連の症状がなく、ACの終了後にLVEFが正常値下限 (LLN) 以上であり、治療開始前の測定値より15%以上低下していない患者のみを対象に開始した。3年の予備解析の時点で、この判定基準に抵触した患者はトラスツズマブ群で6.8% (66/974)、対照群で8.5% (82/962)、併用群で7.6% (148/1,936)であった。

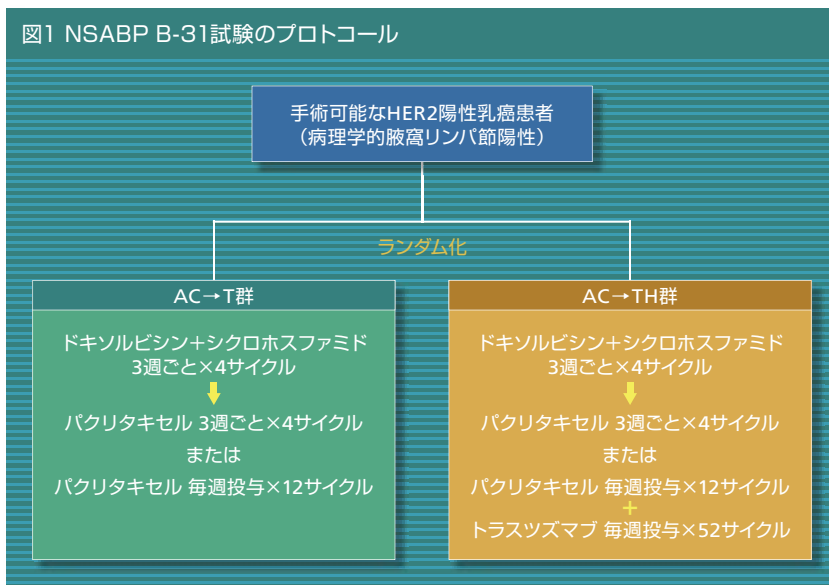
4年間の観察期間中に、症候性あるいは無症候性の心機能異常によってトラスツズマブの投与を中止した患者の割合は、1年目が1.8%、2年目が6.4%、3年目が5.9%、4年目が2.8%であった。評価可能な患者における4年後の累積心イベント発生率は3年後の成績と変わらず、AC→T群で0.8% (CHF 5例、心臓死1例)、AC→TH群でも3.9% (CHF 34例)であった (図2)。

CHFのリスクを高める危険因子を解



C. E. Geyer Jr.  
NSABP Operations and Biostatistical Centers, Pittsburgh, PA

図1 NSABP B-31試験のプロトコール



析したところ、年齢 (50歳以上)、高血圧治療、治療開始前のLVEF (50~54)、およびAC療法実施後のLVEF (50~54)が有意な因子として同定された (表1)。

臨床的に重篤なLVEFの低下 (CHFの可能性が高い) を認めた3つのコホート (症状発現から6ヵ月以上経過観察した患者、最近6ヵ月間に症状を有した患者、最近6ヵ月間にCHFの薬物治療を続けていた患者)のすべてでLVEFの回復が認められた。また、CHFの症状を有した患者のほとんどは症状が回復していたが、その大部分は左室機能不全に対する薬物治療の継続を必要とした。AC→T療法にトラスツズマブを追加することで、6ヵ月後と9ヵ月後の平均LVEFが大幅に低下したが、18ヵ月後には平均LVEFへの影響は少なくなった (図3)。

以上の結果から、Geyer氏は「AC→T療法にトラスツズマブを追加する術後化学療法の優れた効果と最新の心毒性に関するデータを考えると、現時点でもこのレジメンが心疾患を合併していない手術可能なHER2陽性のリンパ節転移陽性乳癌患者に対する適切な治療であることに変わりはない」と結論した。

ただし、この発表についてのディスカッションでは、「CHFの症状が回復した患者でも、3分の2は薬物治療が必要であったことから、いったん心機能障害が起きると、完全には回復しないことを示唆している」との指摘があった。

表1 うっ血性心不全 (CHF) の潜在的危険因子

危険因子	患者数	CHF数 (%)	P値	相対リスク (95%信頼区間)	
年齢	<50	489	10 (2.0%)	0.03	Ref.group
	50~59	314	16 (5.1%)		2.6 (1.2~5.6)
	60+	148	8 (5.4%)		2.7 (1.1~6.8)
喫煙歴	No	557	18 (3.2%)	0.38	1.4 (0.71~2.7)
	Yes	365	16 (4.4%)		
左側の腫瘍および放射線療法	No	589	22 (3.7%)	0.86	0.93 (0.46~1.9)
	Yes	351	12 (3.4%)		
心疾患の家族歴	No	851	31 (3.6%)	0.73	1.3 (0.39~4.2)
	Yes	66	3 (4.6%)		
高血圧の薬物療法	No	735	22 (3.0%)	0.03	2.2 (1.1~4.4)
	Yes	188	12 (6.4%)		
糖尿病の薬物療法	No	889	34 (3.8%)	0.40	0
	Yes	34	0 (0.0%)		
高脂血症の薬物療法	No	848	33 (3.9%)	0.38	0.37 (0.05~2.8)
	Yes	68	1 (1.5%)		
治療開始前のLVEF	50~54	73	9 (12.3%)	0.0002	Ref.group
	55~64	451	16 (3.6%)		0.25 (0.11~0.58)
	65+	427	9 (2.1%)		0.15 (0.06~0.39)
AC療法後のLVEF	50~54	108	13 (12.0%)	<0.0001	Ref.group
	55~64	473	17 (3.6%)		0.29 (0.14~0.59)
	65+	352	4 (1.1%)		0.09 (0.03~0.27)

図2 評価可能な患者における累積心イベント発症率の推移

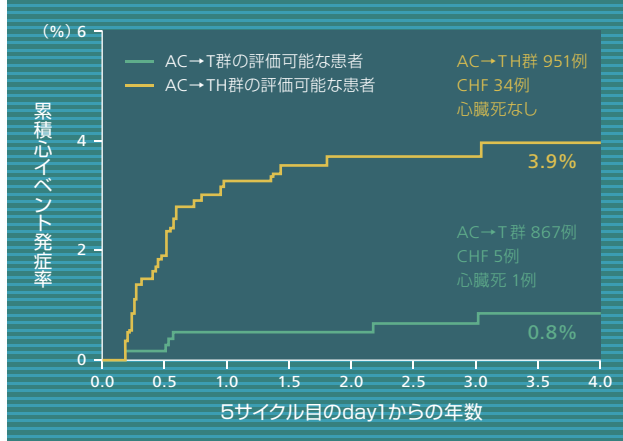


図3 評価可能な患者におけるLVEF平均値の推移

