

※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。

General Session 7/#41

CALGB 9741 Intergroup Trialの5年間の追跡調査: dose-dense化学療法は安全かつ有効

2005年12月11日



C. Hudis, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer Center,
New York, NY, USA

Dose-dense療法の理論的根拠は、有効用量を変えずに投与間隔だけ短くすると、腫瘍を増殖させる猶予を減らし、縮小した腫瘍を引き続き治療できるため、腫瘍細胞全体を死滅させることができるという仮説に基づいている。多くの用量試験では、投与量、回数、頻度に幅があり、アウトカムを左右するものが何であるかが不明確である。Dose-dense療法がアウトカムにどれだけ効果があるかを明らかにするためには、用量、サイクル数を一定にし、投与頻度だけを変えて試験を実施する必要がある。Hudis氏は、この目標を達成するためにデザインされたCALGB 9741 Intergroup Trialの結果を発表した。

本試験では、2×2 factorial designを用いて、投与間隔を短くしたdose-dense化学療法の効果を通常間隔の化学療法と比べて検討した(図1)。全例に、ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセルを2週間隔(Q2)または3週間隔(Q3)

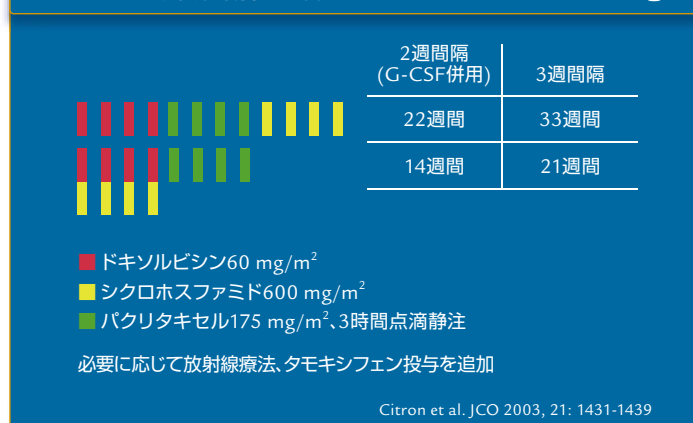
で4回投与した。さらに本試験では、ドキソルビシンとシクロホスファミドのconcurrent療法とsequential療法のベネフィットを検討した。Q2群では全例、Q3群では約15%が、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を併用した。患者は各施設のガイドラインに基づいて、化学療法後に放射線療法およびタモキシフェン投与を受けた。

Factorial designにより、2つの変数(concurrent vs sequential、Q2 vs Q3)を、90%の検出力(無病生存期間(DFS)または全生存期間(OS)のハザード比における33%の差を検出できる)で分離できた。DFSは、試験登録から、局所再発、遠隔転移、あるいは無再発での死亡までの期間と定義し、OSは、試験登録から、死因に関係なく死亡までの期間と定義した。安全性は、4群間における毒性の比較を目的とした。

本試験は1997年9月に開始し、1999年3月31日に終了した。被験者は2,005例登録した。そのうち、1,972例(98%)が評価可能であった。試験終了後3年間の追跡で2003年、本試験の中間解析結果を発表した(Citron, JCO)。2005年11月30日まで、さらに患者を追跡し(6.5年間)、本発表のためにデータをまとめた。

全例がリンパ節転移陽性乳癌であったが、陽性リンパ節の中央値は3個であった。患者の年齢中央値は50歳、65%の

図1 CALGB 9741 Intergroup Trial:
リンパ節転移陽性乳癌における2×2 factorial design



患者がエストロゲン受容体(ER)陽性で、70%にタモキシフェンが投与された。DFSイベントの合計数は、追跡期間3年間で315(16%)、6.5年間で508(26%)であった。OSイベントは、3年間で182、6.5年間で370であった。

6.5年間の追跡期間で、DFSイベントはconcurrent群(996例)が252、sequential群(976例)が256であった($p=0.65$)。本解析では、この2群間では差がみられなかったが、Q2群とQ3群の間のDFSイベントには統計的有意差が認められた(ハザード比1.25、95%信頼区間1.05~1.49、 $p=0.012$)。Q2群(988例)のDFSイベントは230で、Q3群(984例)では278であった(図2)。

OSに関しては、sequential群とconcurrent群では同様であった。Q2群はQ3群と比較して、統計的に有意に優れたOSが認められた($p=0.049$) (図3)。OS曲線も重ね合わせると、Q2群同士、Q3群同士の曲線がそれぞれ重なり合った。

最新の毒性に関する結果は、長期の追跡により、急性骨髄性白血病/骨髄異形成症候群(AML/MDS)と心毒性に焦点を当てた。6.5年間の追跡期間後、AMLまたはMDSが14例

(0.7%)に認められ、診断までの中央値は31ヵ月であった。14例のうち7例はQ2群で、7例はQ3群であった。Concurrent群とsequential群との間にも発生頻度の差は認められなかった。

Q3群の1例がうっ血性心不全(CHF)を発症し、ドキシソルビシンの単剤投与を受けている間に死亡した。グレード3~5の心イベントが36件みられ、このうち24件がQ2群、12件がQ3群であった。心毒性のリスク増大と投与スケジュールまたは投与方法との間に相関はみられなかった。

47例(2%)が対側に原発性乳癌を発症したことが判明している。このうち、12例がQ2群、35例がQ3群であった。

Hudis氏は、「dose-dense療法は標準療法よりも優れている」と結論づけた。さらに、ドキシソルビシンとシクロホスファミドは、sequentialでもconcurrentでも可能であることが判明した。毒性に関しては、Q2療法は忍容性が高く、遅発性にリスクが高まるわけではないことも判明した。さらに、サブ解析から、ER陰性患者でより大きな明確なベネフィットがあることが示唆されている。

図2 Dose density別(2週間隔vs 3週間隔)の無病生存期間(2005年11月30日時点)

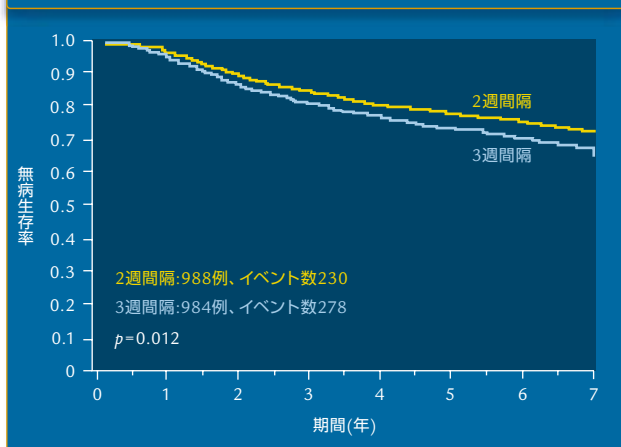
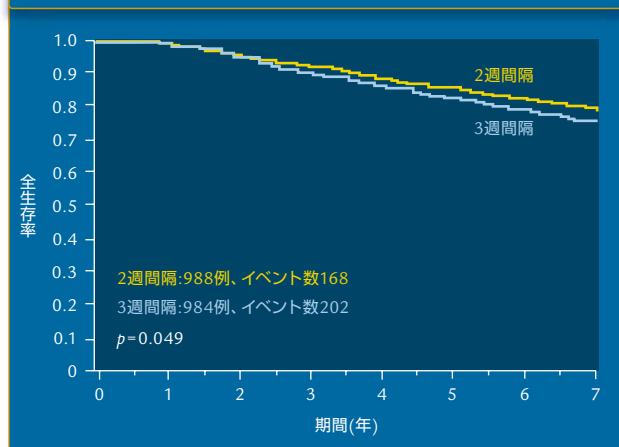


図3 Dose density別(2週間隔vs 3週間隔)の全生存期間(2005年11月30日時点)



コメント

監修: 向井博文先生 (国立がんセンター東病院化学療法科)

「Dose dense化学療法が通常間隔の化学療法と比べて有効か否か」を検証するためには、1回投与量、投与回数、投与間隔を対照群と試験群で厳密に揃えないと、結局どの因子が結果に影響を及ぼしたのかわからなくなり解釈できない。その意味では上記のリサーチクエスチョンに正確に答えを出せるのは、世界中でも本試験だけである。中間解析結果は既に公表されているが(JCO 2003,21:1431-1439)、今回の長期追跡データは中間解析のそれとほとんど変わっていない。すなわち、「同じ投与量なら投与間隔を短くすることにより治療効果はより高まる」というNorton-Simonの仮説が臨床の場でついに証明されたことになる。但し、この仮説はどの薬剤でも一様に成り立つのか、薬剤ごとで変わるのかは今後の検討を待つ必要がある。Dose dense化学療法を本邦で実施する際には、「G-CSFの患者による自己注射」が一番の障壁となるだろう。