

# SABCS 2006

29<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium

サンアントニオ乳癌シンポジウム  
ハイライトニュース

※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。

## Poster Session2 / #2075

### トラスツズマブの術後療法:E2198の長期成績

George W. Sledge, Jr., MD

Eastern Cooperative Oncology Group; Indiana School of Medicine, Indiana University, Indiana, USA

2006年12月15日

トラスツズマブは乳癌症例における術後療法の大規模臨床試験(NSABP B-31, N9831, HERA, BCIRG 006)により、少なくとも1年間の投与で有効性が証明されている。また、トラスツズマブを化学療法との併用で9週間投与した比較的小規模のFinHer試験でも、同様の成績が報告されている。したがって、術後療法としてのトラスツズマブの臨床効果は、比較的短期間の投与で達成されると考えられるが、それを証明するデータは今のところ得られていない。

今回、George W. Sledge氏は、ECOG E2198試験におけるトラスツズマブの短期治療の効果について報告した。ECOG E2198試験はもともと、心毒性の観点からトラスツズマブと化学療法の併用が安全に施行可能かどうかを調べる目的で行われたもので、全生存率(OS)や無病生存率(DFS)を調べるためにデザインされたものではない。

同試験の適格基準はHER2陽性(2~3+)、リンパ節転移陽性の乳癌で、うっ血性心不全(CHF)や最近の心筋梗塞(MI)の既往がなく、安静時の左心室駆出分画(LVEF)が>50%、腎機能、肝機能および骨髄機能が正常であることであった。

全症例にトラスツズマブ(初回投与量4 mg/kg→2 mg/kg 計10週間)+ パクリタキセル(175 mg/m<sup>2</sup>を3週ごとに4コース)に続いて、ドキシソルビシン(60 mg/m<sup>2</sup>) + シクロホスファミド

(600 mg/m<sup>2</sup>)を3週ごとに4コース投与した後、経過観察のみ行うB群(115例)とトラスツズマブ(2 mg/kg 計52週間)を投与するC群(112例)にランダムに割り付けた(図1)。主要評価項目はB群およびC群における症状を有するCHFの発生率、副次的評価項目はLVEFのベースラインからの10%以上の低下であり、DFSおよびOSは当初、評価項目に含まれていなかった。

患者背景はB群とC群に偏りはなかった(表1)。今回、追跡期間中央値64カ月の時点でCHFは7例に発症し、B群で3例、C群で4例であった。発症時期は治療開始後2、4、9、10、14、20および36ヵ月目であったが、いずれの群でもCHFによる死亡は認めなかった。

表1 患者背景 (227例)

投与群	例数(%)*		
	B群	C群	合計
	115	112	227
年齢			
中央値	49	48	49
リンパ節転移陽性例			
中央値	3	3	3
リンパ節転移の数			
1~3個	58(51)	64(57)	122(54)
4~9個	35(30)	32(29)	67(29)
10個以上	22(19)	16(14)	38(17)
PS(ECOG)			
(0)完全に活動的	100(87)	99(88)	199(88)
(1)歩行可能	14(12)	12(11)	26(11)
(2)セルフケアができるが歩行不能	1(1)	1(1)	2(1)
ER/PgR			
ER- PgR-	45(39)	41(37)	86(38)
ER- PgR+	6(5)	5(14)	11(5)
ER+ PgR-	9(9)	16(4)	25(11)
ER+ PgR+	54(47)	50(45)	104(46)
欠測	1	0	1
最も広範囲の手術			
LTM	32(28)	41(36)	73(32)
非定型的乳房切除術	70(61)	59(53)	129(57)
全乳房切除術	13(11)	12(11)	25(11)

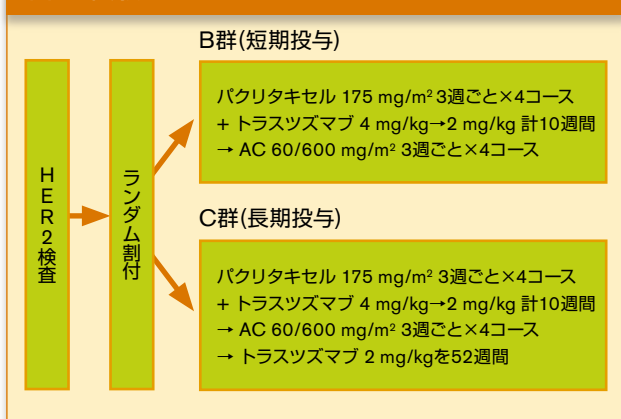
\*年齢、切除したリンパ節数、陽性リンパ節数を除く

HercepTest対FISHによる遺伝子増幅により測定したIHCの中央検査

FISHデータ (Ventana)と比較:  
HercepTest  
2+: 23%増幅、48例  
3+: 86%増幅、157例

(NB: 22例の腫瘍についてFISHのデータを欠測)

図1 試験デザイン



注:A群は登録してHER2を検査した全症例

SABCS 2006 29<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium

5年生存率はB群で89%、C群で83%と有意差はなく、5年無病生存率もそれぞれ76%、75%と有意差を認めなかった。

FISH法を用いて中央測定期間でのHER2発現の有無を確認した後、HER2陽性の有無別にみたDFSおよびOSを**表2**に示す。5年時点で生存していた症例の割合は、いずれの群においてもHER2陽性症例と陰性症例で差がなかった。また、5年無病生存率はHER2陽性症例ではB群で78%、C群では81%であり、HER2陰性症例ではB群で76%、C群で59%であった。5年生存率はHER2陽性症例ではB群で91%、C群で86%であり、HER2陰性症例ではB群で86%、C群で72%であった。**表3**にはB群、C群の再発部位、再発の総数、死亡数、無再発での死亡、乳腺以外の二次原発癌の発生数を示した。

以上のことから、Sledge氏は「この試験はトラスツズマブの投与期間に関して調査するためにデザインされたものではないが、トラスツズマブの投与期間の延長により有意なベネフィットは得られなかった」と結論した。このことは、症例全体でも、HER2陽性症例でも同様であった。

トラスツズマブの術後療法の至適実施期間については、今後、前向きランダム化比較試験で確認しなければならない。Sledge氏は「長期投与でのCHFの発症率は約3~3.5%で、NSABP-31やN9831で報告された結果と同程度である」と指摘した。心イベントはいずれも治療開始から3年までに発症しており、大部分は最初の年に発症した。

「今回の成績は、トラスツズマブの3ヵ月投与と1年投与を比較した唯一のランダム化比較試験データである。この試験は短期投与の効果で大規模試験で調べることが妥当だろうということ以外、治療期間について何らかの結論を引き出せるほど大きな試験ではない。フランスではトラスツズマブの6ヵ月投与と1年投与を比較する国内試験が行われているが、今回の成績とFinHerのデータに基づいて、今後、トラスツズマブによる3ヵ月投与と1年投与を比較する試験の実施が望まれる」とSledge氏は締めくくった。

表2 HER2発現状況によるDFSおよびOS

	HER2陽性*		HER2陰性	
	B群	C群	B群	C群
総症例数	82	75	30	29
DFSイベント数	18	14	7	12
5年無病生存率	78%	81%	76%	59%
死亡数	11	11	4	8
5年生存率	91%	86%	86%	72%

\*中央検査により、IHC 3+(HercepTest)またはFISHスコア4.5(Ventanaアッセイ)をHER2陽性と定義

表3 結果

	B群(115)	C群(112)	合計
再発部位			
同側乳房	3(3)	1(1)	4(2)
局所/限局	4(3)	7(6)	11(5)
遠隔転移	16(14)	18*(16)	34(15)
対側乳房の二次原発乳癌(侵襲性**)	2(2)	1(1)	3(1)
再発総数	25(22)	27(24)	52(23)
死亡	17(15)	20(18)	37(16)
無再発での死亡	2(2)	1(1)	3(1)
乳腺以外の二次原発癌	1(1)	4(4)	5(2)

\*1例は、再発した後に侵襲性の乳房二次原発癌を発現

\*\*さらにDFS解析により、1例の患者に2番目の乳房二次原発癌が現れたことがわかった

コメント

監修: 徳留なほみ先生(癌研有明病院 化学療法科)

トラスツズマブは、これまでに術後薬物療法として1年間の投与での有効性が証明されているが、9週間の投与でも有効であったというFinHERの報告もあり、至適投与期間は明らかではない。本試験は本来トラスツズマブの投与期間による有効性をエンドポイントにした試験ではないが、10週間の投与と1年の投与で無再発生存率や全生存率に差がみられなかったという結果には注目したい。今後、至適投与期間を決めるための試験の結果が待たれるが、それ以前にトラスツズマブの術後薬物療法としての使用が一日も早く日本で承認されることを祈るばかりである。