

SABCS 2006

29th 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。

General Session 7/#53

リンパ節転移陽性あるいはハイリスクのリンパ節転移陰性乳癌症例を対象としたCEF、dose-dense EC-T、AC-T療法の3群間無作為化比較試験: NCIC CTG MA.21の中間成績

2006年12月17日



Margot Burnell, MD
Atlantic Health Sciences
Corporation, St. John, New
Brunswick, Canada

1970年代にCancer Institute of Milanの研究で、シクロホスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシルによる乳癌の術後化学療法が手術単独と比較し、有意な生存ベネフィットを示すことが証明されて以来、乳癌に対する化学療法は著しい進歩を遂げている。現在、ハイリスク乳癌症例の術後化学療法として、米国

ではドキソルビシンとシクロホスファミドの投与後にパクリタキセルを投与するAC-T療法(それぞれ4コース)が標準的の化学療法となっている。一方、カナダではシクロホスファミド、エピルビシン、フルオロウラシルを併用投与するCEF療法(Canadian CEF; 6コース)が一般的である。

最近では、標準的な投与方法よりも投与間隔を短くしたり、高用量を投与するdose-denseおよびdose-intense化学療法

に関心が集まっており、The National Cancer of Canada's Clinical Trial Groupでもハイリスクの乳癌症例を対象として、CEF療法、dose-dense(dd)EC-T療法(エピルビシンとシクロホスファミド投与後にパクリタキセルを投与)、通常のAC-T療法を比較する第Ⅲ相試験、MA.21を実施している。今回、同試験の中間成績をMargot Burnell氏が報告した。

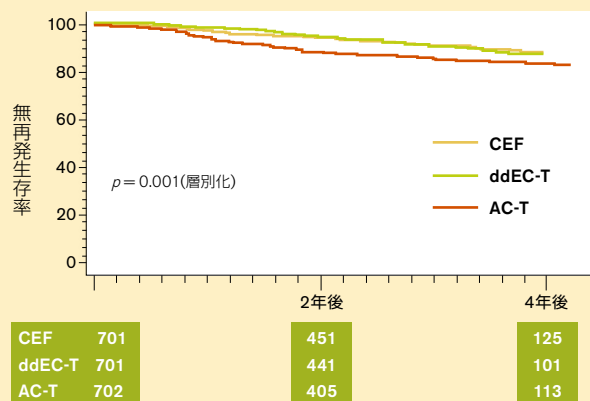
対象は60歳以下のハイリスク乳癌女性(リンパ節転移陽性あるいはリンパ節転移陰性で腫瘍サイズ1 cm以上、病理学的グレード3、ホルモン受容体陰性あるいはリンパ管浸潤を有する症例)である。2000年12月~2005年4月の期間に2,104例が登録され、術後12週間以内にCEF群(701例)、ddEC-T群(701例)、AC-T群(702例)のいずれかに無作為に割り付けられた。

CEF群はシクロホスファミド(75 mg/m², day1~14内服)、エピルビシン(60 mg/m², day1,8)、フルオロウラシル(500 mg/m², day1,8)を4週間ごとに6コース投与し、抗生物質(コトリモキサゾールまたはシプロフロキサシン)の予防投与を行った。ddEC-T群にはエピルビシン(120 mg/m²)およびシクロホスファミド(830 mg/m²)を2週間ごとに6コース投与した後、パクリタキセル(175 mg/m²)を3週間ごとに4コース投与し、

表1 患者背景

	CEF群 (701例)	ddEC-T群 (701例)	AC-T群 (702例)
年齢			
< 50 歳	60%	61%	62%
≥ 50 歳	40%	39%	38%
手術			
乳房部分切除術	51%	50%	50%
乳房全切除術	49%	50%	50%
ER-	40%	41%	41%
ER+	60%	59%	59%
閉経前	69%	68%	67%
閉経後	31%	32%	33%

図1 無再発生存率(RFS): 全患者



SABCS 2006 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium

支持療法としてG-CSFおよびエポエチン- α を投与した。一方、AC-T群はドキシルピシン(60 mg/m²)とシクロホスファミド(600 mg/m²)を3週間ごとに4コース投与した後、パクリタキセル(175 mg/m²)を3週間ごとに4コース投与した。後治療として、ホルモン受容体陽性症例にはタモキシフェン(2005年6月以降は閉経後症例にはアロマターゼ阻害剤)を投与し、術後放射線治療や、さらに2005年6月以降は治療開始後から6カ月以内に終了するのであればトラスツズマブ投与も可とした。

主要評価項目は無再発生存率(RFS)であり、副次的評価項目として全生存率(OS)や毒性、QOLについても評価した。中間解析は再発イベントの予測値の約半分が起こった時点(261イベント、2006年10月)で実施した。追跡期間の中央値は30.4カ月であった。

患者背景を表1に示す。解析の結果、CEF群、ddEC-T群のRFSはAC-T群より有意に高いことがわかった(図1)。3年RFSはAC-T群で85%であったが、CEF群およびddEC-T群ではそ

れぞれ約90%であった。3群間でペアワイズ比較を行ったところ、AC-T群では再発リスクがCEF群に比べて49%、ddEC-T群に比べて68%高かった(表2)。

各群の毒性プロファイルを表3に示す。CEF群およびddEC-T群では発熱性好中球減少症の頻度が高かった。また、血栓塞栓イベントもCEF群とddEC-T群で多かったが、これは化学療法のための中心静脈ラインに由来した。

以上の中間成績に基づいて、Burnell氏は「汎用されているAC-Tレジメンは、ハイリスク乳癌症例に対する効果が他のレジメンより劣る」と警告し、Canadian CEFレジメンが有効であったことから、「タキサンを含んだ術後化学療法は必ずしも全例に必要ではないかもしれない」と述べた。また、この試験の結果により、今後ハイリスク乳癌の治療法が変わる可能性があるが、医師は個々の患者で最適な治療を見つけることが重要であり、「患者によっては、健康状態や化学療法剤に対する忍容性などからAC-Tレジメンが適切な場合もある」と付け加えた。

表2 再発リスクのペアワイズ比較

化学療法レジメン比較	ハザード比 (95% 信頼区間)	p 値
ddEC-T群 vs CEF群	0.89 (0.64~1.22)	0.46
AC-T群 vs CEF群	1.49 (1.12~1.99)	0.005
AC-T群 vs ddEC-T群	1.68 (1.25~2.27)	0.0006

表3 毒性プロファイル

	CEF群	ddEC-T群	AC-T群
発熱性好中球減少症	22.9%	16.7%	4.8%
心毒性(遅発型)			
グレード1~2	34.9%	28.0%	21.5%
グレード3~4	2.0%	0.7%	0.4%
急性血栓塞栓	7.7%	7.8%	2.0%
白血病/骨髄異形成症候群	4 例	4 例	0 例
知覚性神経障害			
グレード1~2	25.7%	65.8%	64.1%
グレード3~4	0.6%	5.9%	5.8%
運動性神経障害			
グレード1~2	3.9%	7.5%	6.3%
グレード3~4	0.4%	1.4%	0.4%

コメント

監修: 徳留なほみ先生(癌研有明病院 化学療法科)

リンパ節転移陽性乳癌に対する現在の標準的な術後薬物療法は、アンスラサイクリンとタキサンの併用である。本試験ではdose-denseかつdose-intenseであるEC-T群とCEF群とで有意に無再発生存率がすぐれたが、CEF群でEC-T群と同程度の有効性が得られたという結果を大きく取り上げ、現在の術後薬物療法のタキサンが不要である可能性についても論じている。しかし、これらはあくまでも平均観察期間がわずか30.4カ月の時点での中間解析の結果であり、最終的な解析結果を待つ必要がある。有害事象として、タキサンの入らないCEF群の神経毒性は軽度だが、予防的な抗生剤投与を行っていても発熱性好中球減少症の多さが目立つ。また、アンスラサイクリンによる遅発性心毒性の高さが懸念されている。