

乳癌

LBA 516

転移・再発乳癌のファーストライン療法において トラスツズマブ+ドセタキセル併用療法にカルボプラチン追加 の有無を比較したランダム化第III相試験、 BCIRG 007 試験の Time to progression 解析



BCIRG 007 study: A multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer containing the Her2neu alteration.

John. F. Forbes (University of Newcastle, Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group, Newcastle Mater Hospital, Newcastle NSW Australia; On behalf of the BCIRG 007 Investigators)

転移・再発乳癌に対するカルボプラチンの追加効果

実験的研究では、ドセタキセルとプラチナ系抗癌剤は、トラスツズマブと併用した際に最も高い相乗効果を有する化学療法であることが示されている。Breast Cancer International Research Group (BCIRG) による本試験は、とくにカルボプラチンの追加効果を調べるために行われた。3剤併用群の忍容性はすでにBCIRG 101および102の第II相試験によって確かめられている。また、早期乳癌における同様の試験はBCIRG 006にて行われている。

本試験のもう1つの特徴は、HER2発現の有無をFISHで調べたことである。HER2発現が認められる転移・再発乳癌患者を、ドセタキセル 100 mg/m²+トラスツズマブ併用療法(ドセタキセルとの併用期間は毎週投与、その後は3週毎投与)を3週間毎8サイクル行う群(TH群)と、

ドセタキセル 75 mg/m²+カルボプラチン AUC 6 +トラスツズマブ併用療法を3週間毎に8サイクル行う群(TCH群)とにランダム化した。両群とも8サイクル後はトラスツズマブによる維持療法を行い、病勢が進行するまで治療を継続した(図1)。対象症例は、化学療法またはトラスツズマブ治療の未治療例としたが、ある程度の期間が経過していれば前治療として術後または術前に内分泌療法またはタキサン系抗癌剤、トラスツズマブやアントラサイクリン系抗癌剤などによる治療を受けた症例も許容された。

追跡期間中央値 27 ヶ月で TTP 中央値、奏効率ともに両群で有意な差は認められず

263例の対象症例において、両群の患者背景に大きな偏りはなかったが、TH群でややホルモン受容体陽性患者の割合が高かった(72.5% vs 65.2%)。TH群のTime to progression (TTP) 中央値を約7ヶ月とし、TCH群のTTP

図1 試験デザイン

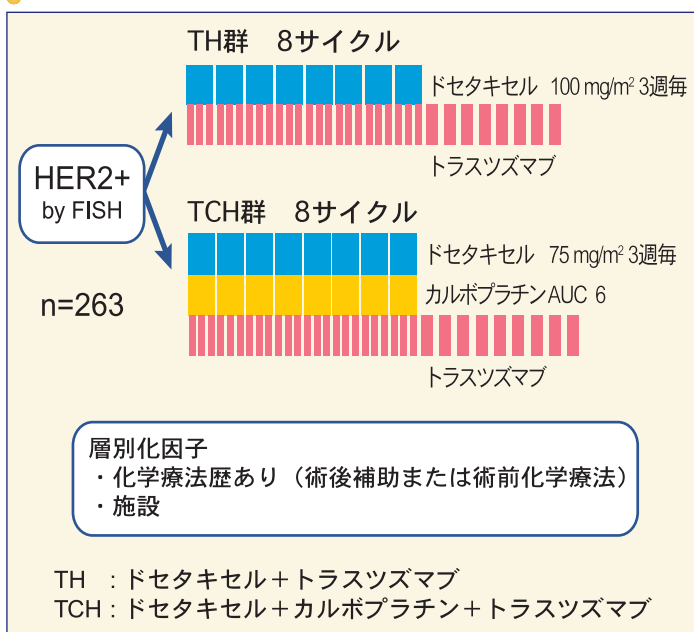
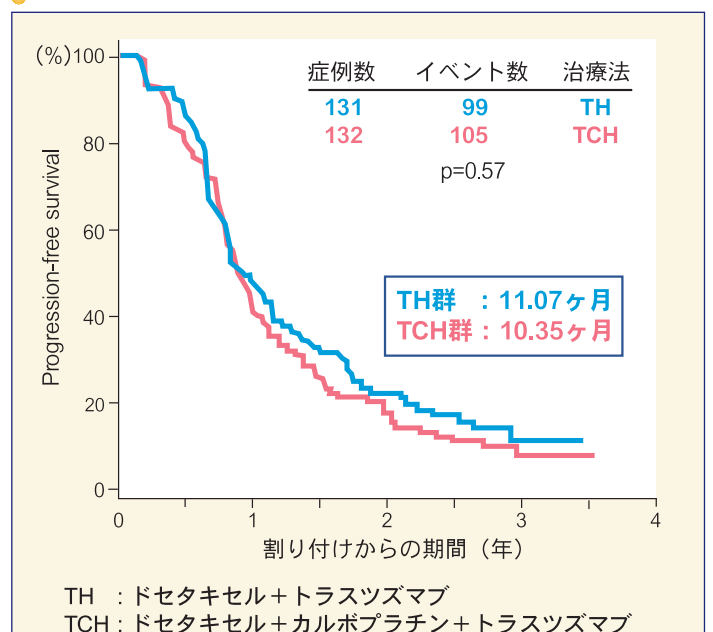


図2 Time to progression



中央値が50%延長すると仮定するとTCH群では10.5ヶ月のTTP中央値が期待され、80%の検出力でエラーが5%とすると、204のイベント発生後に最終解析を行う予定となった。その最終解析時点で、追跡期間中央値はTH群で27.5ヶ月、TCH群で27.8ヶ月であった。

主要評価項目であるTTP中央値は、TH群およびTCH群でそれぞれ11.07ヶ月と10.35ヶ月(p=0.57)であり、両群に有意差は認められなかった(図2)。また、抗腫瘍効果は、TH群とTCH群でそれぞれCRが24例(18%)と23例(17%)、PRが71例(54%)と73例(55%)で、二次評価項目の奏効率はそれぞれ72.5%と72.7%であった。CRまたはPRか、SDのうち24週間以上の持続と定義されたクリニカルベネフィットは、両群ともに88例(67%)であり(PRと判定された患者のうち、その状態が24週間続かない者がいるため、クリニカルベネフィットは奏効率よりも低くなっている)、奏効持続期間は10.74ヶ月および9.43ヶ月と同程度であった。生存期間にも両群に差は認められなかった(TCH群:41.7ヶ月、TH群:データ明らかにされず)。

毒性プロファイルに両群で差はあるが、 忍容性は良好

有害事象は、TH群において末梢神経障害や筋肉痛が多い傾向が認められたが、すべてGrade 2以下の軽度なものであった。血液毒性でGrade 3/4の毒性を観察した項目は、TH群およびTCH群でそれぞれ血小板減少が3例(2.3%)および20例(15.3%)となっていた。Grade 3/4以上の非

血液毒性では、感染症がそれぞれ38例(29%)および30例(22.9%)、嘔気がそれぞれ0例(0%)および5例(3.8%)とTCH群で高い傾向があった(表)。心毒性についてはTH群でGrade 3が1例(1.6%)で認められたこと以外は、両群ともに重篤な毒性は認めなかった。

転移・再発乳癌の治療においては生存期間の 延長やQOLを重視する必要がある

今回の試験はまた、転移・再発乳癌の治療としてトラスツズマブに加えて化学療法単剤の治療と多剤併用療法のいずれが優れているかを検討した試験とも捉えることができる。ディスカッサントのDr. Ingrid A. Mayer (Vanderbilt University Medical Center)は、転移・再発乳癌においては全生存期間を重視すべきであり、奏効率やTTPなどで結論づけることはできないことを指摘した。例えば、2剤の同時併用でも逐次併用でも全生存期間は同等であることはよく観察される。この場合に、奏効率は同時併用療法で高値を示すことが多いものの、症状を有する他臓器転移がある場合以外は、毒性が増加することが多く、QOLの改善にはつながらず、根治が困難な転移・再発乳癌の治療においては意義の低いものである可能性がある。いずれにしても、生存期間の延長が示されない限り、現時点では、単剤の化学療法が転移・再発乳癌のファーストライン治療として位置づけられるとDr. Mayerは述べた。

表 有害事象 (Grade 3/4)

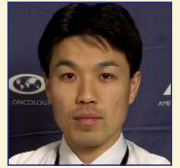
	TH群 (n=131)	TCH群 (n=131)
神経障害		
感覚性	4 (3.0%)	1 (0.8%)
運動性	1 (0.8%)	-
筋肉痛	3 (2.3%)	-
関節痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)
爪の変化	-	-
嘔気	-	5 (3.8%)
嘔吐	2 (1.5%)	4 (3.0%)
発熱性好中球減少	16 (12.2%)	17 (13.0%)
感染症	38 (29.0%)	30 (22.9%)
好中球減少に伴う感染症	22 (16.8%)	12 (9.2%)
貧血	7 (5.3%)	14 (10.7%)
血小板減少	3 (2.3%)	20 (15.3%)

TH : ドセタキセル+トラスツズマブ

TCH : ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ

Comment

国立がんセンター東病院化学療法科 向井 博文



プラチナ系薬剤とトラスツズマブの相乗効果は pre-clinical に示されており、実際の臨床試験でも本試験とほとんど同様の試験デザインで、パクリタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブがパクリタキセル+トラスツズマブに TTP で優る (Robert N et al., ASCO2004) とのデータが報告されていた (ただし、全生存期間については差なし)。試験開始前の計画で研究者たちがカルボプラチンを含む群が含まぬ群に対して 50% の TTP 延長という強気の算定をしていた背景にはそれなりの根拠があったのである。結果は速報に書いた通りであり、プラチ

ナ系薬剤とトラスツズマブの臨床での相乗効果説については再考が求められよう。

しかし、両群間で有意な差は見られなかったとはいうものの、FISH 陽性という予後の悪い population に対して奏効率 70% 以上、TTP10 ヶ月以上、全生存期間 40 ヶ月以上という成績はかなり良好であり、トラスツズマブとこの力を増強する化学療法併用の併用使用が推奨されることには変わりがない (術後化学療法の比較試験である BCIRG 006 でも TCH 群があるが、本試験とは目的、意味づけが違うので注意されたし)。

Legal Notice (1)

TTMed-Oncology 日本語版における、第42回米国臨床腫瘍学会年次学術集会 (42nd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 学会速報 (以下、速報) は、下記の条項のもと運営されています。

1. Prous Science S.A. (以下、Prous Science) によって運営されている教育サービスである本速報へのアクセスおよびその使用は、無償であり、医師・医療関係者として正規登録されている方のみ利用に制限されています。本速報へアクセスしそれを使用する方は、本文書に含まれる条項に従う義務を負います。これらの条項は、明確にここで述べられ、また Prous Science のウェブサイト <http://www.prous.com> にて掲載、更新されるその他のガイドライン、規制、免責をも包括しています。
2. 本速報の内容は、特定の医学・医療問題についてはありますが、ここに記述される製品に対する医学的使用の推薦を暗示しているとはみなされません。さらに、記述の製品、商標名、また製造業者に対する、執筆者、編集者、出版社、および速報の支援者および関係者からの推薦や保証を含まない。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第42回米国臨床腫瘍学会年次学術集会において医療報道取材班によって取材された記事に基づいています。速報は米国臨床腫瘍学会より承認、支援、提供を受けているものではありません。
4. 執筆者、編集者、出版社、また速報の支援者および関係者は、完全かつ正確な情報の提供に最大限努めますが、いかなる誤りおよび脱落に対して一切責任を負いません。ここに掲載されるドキュメントおよびグラフィックスには、技術的な不正確性または誤字・脱字の可能性、あるいは提示された内容が日時を経て現状に合わなくなる可能性があります。さらに、速報に提示されている内容、あるいは、速報内で取り上げた製品やプログラムの修正および変更は、いつでも予告なしに行われることがあります。
5. 本速報は、「原状のまま」で提供されるものであり、商品性、特定の目的に対する適合性、もしくは権利を侵害していないことの暗示的な保証をも含めて、またこれに限らず、明示的あるいは暗示的のいずれによっても、いかなる種類の保証をするものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者は、このサイトにおける情報、あるいはこのサイトによって紹介または Prous Science ウェブサイト (<http://www.prous.com>) にリンクされているその他のドキュメントにおける、誤りおよび脱落については、一切の責任を負うものではありません。執筆者、編集者、出版社、また本速報の支援者および関係者のいずれも、いかなる場合においても、速報または速報に提示されている情報の使用または誤用によって生じた金銭的損失、逸失利益、あるいは予想される経済的有利性の逸失を含めて、またこれに限らず、いかなる特定の、偶発的な、あるいは結果としておこる損害に対して、一切の責任を負いません。
6. 速報は、国際法によって著作権が保護されています。Copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. 本速報に含まれる第三者に帰属する著作は、帰属者より転載許可を取得しています。
7. 速報に使用されている名称およびロゴマークは、Prous Science、また各所有者の商標または登録商標です。
8. これらの条項は、スペイン国法に従って、準拠し、解釈され、バルセロナ裁判所が独占的に審判します。

42nd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ('2006 ASCO Annual Meeting') Express Reports in TTMed-Oncology Japanese Edition ('Express Reports') is governed by the following terms and conditions ('Terms and Conditions'):

1. Access and use of the Express Reports, an educational service produced by Prous Science S.A. ('Prous Science'), is made available free of charge and only to registered medical professionals. By accessing or using the Express Reports, you agree to be bound by these terms and conditions. These terms and conditions expressly incorporate by reference and include any other guidelines, rules or disclaimers that may be posted and updated on the Prous Science Site (<http://www.prous.com>).
2. While the content of the Express Reports is about specific medical and healthcare issues, it should not be deemed to imply any recommendation of therapeutic use of the products mentioned. Furthermore, the mention of specific products, proprietary names or manufacturers does not imply any endorsement or recommendation on the part of the authors, editors, publishers or supporters of the Express Reports.
3. The Express Reports is an independent, private initiative based on the medical press coverage of 2006 ASCO Annual Meeting. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the American Society of Clinical Oncology.
4. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports have made a reasonable effort to supply complete and accurate information, but do not assume liability for errors or omissions. The documents and graphics published herein could include technical inaccuracies or typographical errors or may have become out of date. Moreover, improvements and/or changes in the Express Reports and/or the product(s) and/or the programs(s) referred to in the Express Reports may be made at any time.
5. The Express Reports are provided "as is" without warranty of any kind, either expressed or implied, including, but not limited to, the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose or noninfringement. The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports assume no responsibility for errors or omissions in this Site or other documents which are referenced by or linked to the Prous Science Site (<http://www.prous.com>). The authors, editors, publishers and supporters of the Express Reports shall not be liable for any special, incidental or consequential damages, including, without limitation, lost revenues, lost profits or loss of prospective economic advantage, resulting from the use or misuse of the Express Reports or the information contained in them.
6. The Express Reports are protected by copyright under international law. Copyright©2006, Prous Science. All rights reserved. Any copyrighted third party works included in the Express Reports appear with permission of the corresponding owners.
7. Service names and logos that appear in the Express Reports are trademarks or registered trademarks of Prous Science or of their respective owners.
8. These Terms and Conditions shall be construed and interpreted in accordance with Spanish Law and governed by it, and the courts of Barcelona, Spain, shall have exclusive jurisdiction.