

乳癌

Oral 537

早期乳癌におけるエストロゲン受容体の発現と ドセタキセルの効果： 2つのランダム化試験による3,490例の統合解析

Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel in early breast cancer: A pooled analysis of 3,490 patients included in two randomized trials.



Fabrice Andre (Instut de cancerologia Gustave Roussy, France)

「ER陽性では術後化学療法が効きにくい」は ドセタキセルでも同じなのか

過去のいくつかの臨床試験において、エストロゲン受容体(ER)陽性症例では、ER陰性症例と比べて術後化学療法の有効性が低いことが示唆されている。ドキソルビシン+シクロホスファミド併用(AC)療法後にパクリタキセルの3週毎投与を追加する意義を示したCALGB 9344試験の結果(Henderson, et al., *J Clin Oncol*, 2003)からも、ER陽性例におけるパクリタキセル追加投与によるベネフィットは低いことが示唆されている。

そこで、Dr. Andreらは、ER発現の有無、およびER発現細胞の割合によって、ドセタキセルを用いた術後化学療法の効果に違いがあるかどうかを評価するために、腋窩リンパ節転移陽性乳癌に対する術後化学療法におけるドセタキセルの意義を評価した2つの大規模臨床試験(BCIRG 001試験とPACS 01試験)をレトロスペクティブに統合解析を行った結果を発表した。

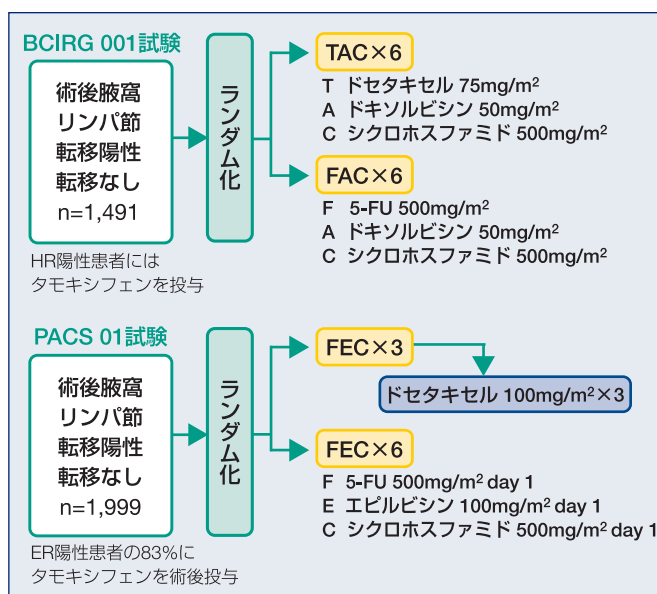
BCIRG 001試験(Martin, *NEJEM*, 2005)には1,491例が登録され、TAC療法(ドセタキセル+ドキソルビシン+シクロホスファミド)6サイクルとFAC療法(5-FU+ドキソルビシン+シクロホスファミド)6サイクルの比較が行われた(図)。また、PACS 01試験(Roché, *J Clin Oncol*, 2006)には1,999例が登録され、FEC followed by ドセタキセル(FEC3サイクル後ドセタキセル3サイクル)とFEC療法(5-FU+エピルビシン+シクロホスファミド)6サイクルが比較された(図)。今回の統合解析では、Coxモデルを用いて臨床因子(年齢、腫瘍径、腋窩リンパ節転移数)で補正したハザード比を算出し、ドセタキセルの効果とER発現の交互作用を評価した。

ER陽性症例でもドセタキセルによるサバイバル ベネフィットが認められた

2つの臨床試験において、3,329例(95%)でER発現の有無がケースレポートフォームに記載されており、この対象症例群における死亡ハザード比は0.69(95%CI:0.51-0.92、 $p=0.01$)と、ドセタキセルによる有意な死亡リスクの軽減効果が認められた。対象症例の年齢中央値は50歳(範囲:23～70歳)であり、39%が閉経後で、そのうち2,493例(75%)がER陽性であった。ER陽性例における死亡ハザード比は0.70(95%CI:0.54-0.91)、ER陰性例における死亡ハザード比は0.69(95%CI:0.52-0.94)であり、ドセタキセルの死亡リスク軽減効果とER発現の有無には有意な交互作用を認めなかった($p=0.86$ 、表1)。

また、ER陽性例における再発ハザード比は0.79

■ 図 試験デザイン



(95%CI : 0.66-0.93)、ER 陰性例における再発ハザード比は 0.69 (95%CI : 0.54-0.87)であり、ドセタキセルの再発抑制効果と ER 発現の有無には有意な交互作用を認めなかった($p=0.30$ 、表 2)。ER 発現(免疫染色陽性)細胞の割合は 2,475 例でセントラルレビューがされており、ER 陰性(0%)が 26%、弱陽性(0~20%)が 4%、中等度陽性(20~80%)が 23%、強陽性(80%以上)が 47%であった。ER 発現細胞の割合によるドセタキセル効果の違いは認められず、ER 陰性でも ER

強陽性でも有意な延命効果が示された(表 3)。

今回の解析によって、ドセタキセルを用いた術後化学療法は ER 陰性症例のみならず、ER 陽性症例においてもベネフィットがあることが示唆された。ただし、これはレトロスペクティブ解析であり、交互作用を検出するのに十分な症例数もなく、両試験でリスク軽減の傾向に違いもあるため、今後さらに検証していく必要があると思われる。

■ 表 1 ドセタキセルによる延命効果と ER 発現

	死亡ハザード比 (95%CI)		5年後の効果	
	ER +	ER -	ER +	ER -
2試験全体	0.70 (0.54-0.91)	0.69 (0.52-0.94)	4%	7%
BCIRG 001試験	0.66 (0.45-0.97)	0.64 (0.42-0.98)	6%	9%
PACS 01試験	0.73 (0.51-1.05)	0.78 (0.52-1.18)	3%	6%

ドセタキセルと ER の交互作用 = 1.04 (0.70-1.54) ; $p=0.86$

■ 表 2 再発抑制効果と ER 発現

	再発ハザード比 (95%CI)		5年後の効果	
	ER +	ER -	ER +	ER -
2試験全体	0.79 (0.66-0.93)	0.69 (0.54-0.87)	5%	11%
BCIRG 001試験	0.69 (0.53-0.89)	0.68 (0.48-0.98)	7%	8%
PACS 01試験	0.88 (0.70-1.11)	0.72 (0.52-0.98)	3%	13%

ドセタキセルと ER の交互作用 = 1.17 (0.87-1.56) ; $p=0.30$

■ 表 3 延命効果と ER 発現細胞割合

	死亡ハザード比 (95%CI)			
	ER=0%	0% < ER < 20%	20% < ER < 80%	ER > 80%
2試験全体	0.58 (0.41-0.89)	1.3 (0.4-4.4)	0.71 (0.44-1.13)	0.57 (0.37-0.88)
BCIRG 001試験	0.64 (0.42-0.98)	2.1 (0.48-9.4)	0.61 (0.32-1.16)	0.60 (0.36-1.03)
PACS 01試験	0.51 (0.30-0.87)	0.45 (0.02-9.3)	0.91 (0.45-1.86)	0.54 (0.25-1.17)

異質性検定(2試験全体)、 $p=0.56$

Comment

国立がんセンター東病院化学療法科 向井 博文

ER 陽性症例は化学療法が効きにくい、というのは昔から言われてきた話であるが、それが本当なのかどうかを 3,000 例を超える症例を対象に、セントラルレビューで ER の発現程度を 4 段階に分けて化学療法の効果を調べたかなり精緻な研究である。今回の結果からは、少なくともドセタキセルを用いた場合は、ER の発現程度に関係なく化学療法の効果が認められるということになるが、いくつか解釈上注意すべき点もある。Follow up 期間の中央値が 5 年に満たない症例群を対象にしていること、数あるドセタキセルを用いた術後化学療法の比較試験の中から BCIRG 001 試験と PACS 01 試験の 2 つが対象に選ばれていること(これは実際にデータが得られたのが

この 2 試験の症例であったからとのことであったが)、そして何よりもあくまでレトロスペクティブな研究であること。ASCO2006 で Dr. Hayes らが約 1,300 例の症例を ER と HER2 の発現状況で 2 × 2 の 4 つに分けて、それぞれにおけるパクリタキセルの効果の違いを発表していたが、おそらく真実は ER と HER2 の発現は互いに逆相関しているため ER 陽性症例には HER2 陰性が多く、ER 陽性は化学療法が効きにくいように見えていたのだと思われる。現時点においては、ER の発現だけでなく HER2 の発現状況も考慮に入れて化学療法の効果を予測する必要があるだろう。将来的には gene profile などを用いてより正確な効果予測へと研究が進んでいくと思われる。

(1) Legal Notice

TTMed-Oncology 日本語版における、第43回国臨床腫瘍学会年次学術集会 (43rd 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の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意しません。
3. 本速報は、独立した独自のものであり、第43回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©2007, 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。

43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting ("2007 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 2007 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©2007, 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.