

General Session 7-42

2サイクルの術前化学療法の効果 – “Early Response” によりその後の治療を個別化するストラテジーの検証： German Breast GroupによるGEPAR-TRIO試験の最終結果報告

Individualized Treatment Strategies According to *in vivo*-Chemosensitivity Assessed by Response After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy. Final Results of the Gepartrio Study of German Breast Group.



Gunter von Minckwitz (German Breast Group, Neu-Isenburg, Germany)

“Early Response” は pCR を予測する指標

2サイクルのTAC療法〔ドセタキセル (T) 75mg/m²、ドキソルビシン (A) 50mg/m²、シクロホスファミド (C) 500mg/m²〕による術前化学療法でみられる腫瘍縮小効果 (Early Response) は、病理学的完全奏効 (pCR) を予測する信憑性のある指標になりうると、Dr. von Minckwitzらは推察している。この推察に基づいて、術前化学療法を2サイクル施行後に腫瘍縮小効果を認める患者には同じレジメンをそのまま継続し、腫瘍縮小効果を認めない患者には3サイクル目以降の治療を、交差耐性のない別のレジメン、すなわちビンレルビン (N) とカペシタピン (X) に切り替えて、より高いpCRを目指すという、GEPAR-TRIO 試験の最終結果がDr. von Minckwitzにより報告された。

2サイクルのTAC療法に対する反応性によりその後の治療を個別化

試験デザイン (図1) は、腫瘍径が2cm以上の手術可能な乳癌および局所進行乳癌患者を対象とし、まず2サイクルのTAC療法を施行した。2サイクル終了後に、超音波検査により腫瘍縮小効果を評価し、縮小が50%未満にとどまったNon-Responder群と、50%以上縮小したResponder群の2群に分けた。

Non-Responder群はさらにTAC療法を4サイクル継続する群 (TAC×6サイクル群) と、NX療法 (N : 25mg/m², day 1, 8 と X : 2,000mg/m², day 1-14 の3週間毎内服) 4サイクルに切り替える群 (TAC-NX群) にランダム化割り付

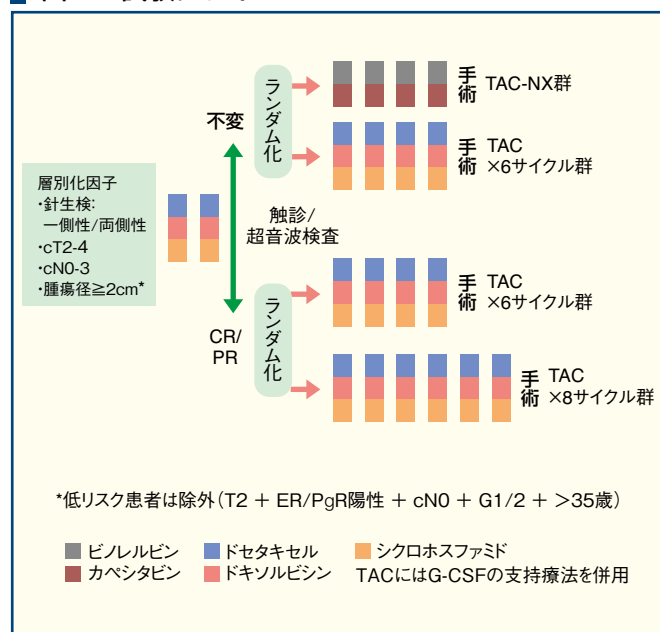
けされた。

一方、Responder群はTAC療法を2サイクル施行後、さらにTAC療法を4サイクル追加する群 (TAC×6サイクル群) と、TAC療法を6サイクル追加する群 (TAC×8サイクル群) にランダム化割り付けされた。

Responder群ではdose intensityを高めたTAC療法の優越性を、Non-Responder群ではNX療法の非劣性を検証

一次エンドポイントは、Responder群ではpCR率であり、Non-Responder群では術前の超音波評価による奏効率とした。Responder群はpCR率を比較して、TAC療法4サイ

図1 試験デザイン



クル施行群のpCR率を20%、TAC療法6サイクル施行群のpCR率を26%と仮定し、「優越性」を検証した。一方、Non-Responder群は切り替えたNX療法の毒性が軽度であることを考え、TAC療法4サイクル追加群の超音波評価による奏効率を53%とした場合、NX療法施行群を46%まで許容する「非劣性」を検証した。

二次エンドポイントは乳房温存率、局所進行乳癌に対する効果、効果予測因子とした。また、pCRは原発巣および腋窩リンパ節の双方で腫瘍が完全に消失した場合と定義した。

TAC療法6サイクルと8サイクルではpCR率に差はなかった

2,012例がランダム化割り付けされた(表1)。Responder群は1,390例(69.1%)で、TAC療法4サイクル追加群(TAC×6サイクル群)704例、TAC療法6サイクル追加群(TAC×8サイクル群)686例に割り付けられた。また、Non-Responder群は622例(30.9%)で、TAC療法4サイクル追加群(TAC×6サイクル群)321例、NX群(TAC-NX群)301例に割り付けられた。

両群のpCR率(図2)は、Responder群のTAC×6サイクル群で21.0%、TAC×8サイクル群で23.5%であり、計8サイクルまでdose intensityを高めたことの上乗せ効果は期待を下回った。

一方、Non-Responder群の術前の超音波評価による奏効率は、TAC×6サイクル群で62.5%、TAC-NX群で61.8%と、NX療法は「非劣性」という結果であった。

二次エンドポイントである乳房温存率は、Responder群で有意に高く、局所進行乳癌に対する効果では、T4a-cとT4dの乳房温存率の間に唯一有意差を認めT4a-cで良好であった。

pCR率について患者背景あるいは腫瘍特性の項目毎にサブグループで単変量解析を行ったところ、年齢(40歳未満)、T-Stage(Low Stage)、組織型(乳管癌)、Grade(High Grade)、ホルモン感受性(ER陰性)、TAC療法を2サイクル施行後の腫瘍縮小効果(CR)、ER/PgR/HER2(すべて陰性)という因子が有意であった。しかし、多変量解析では40歳未満、High Grade、乳管癌、ER/PgR陰性、TAC療法を2サイクル施行後のCRの5因子が有意であった(表2)。また、腋窩リンパ節に病理学的に転移を認めた臨床的完全奏効(CR)例にま

図2 治療群毎のpCR率

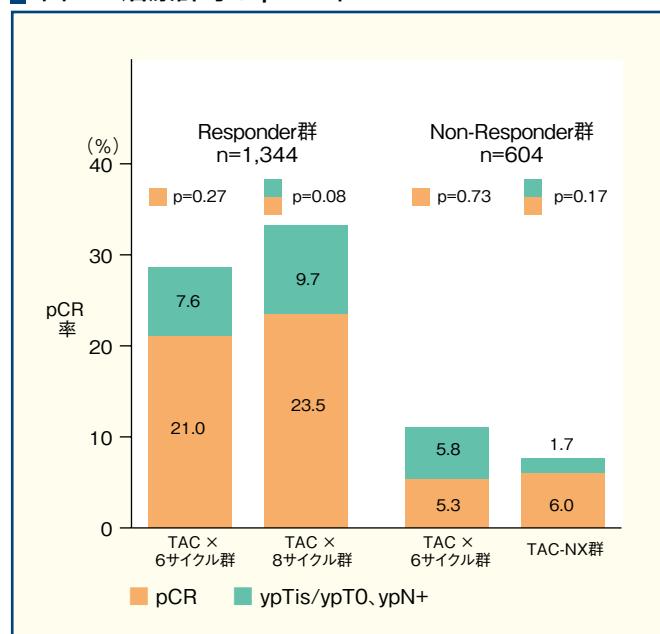


表1 患者背景

登録数/ランダム化数 n	2,090/2,012			
患者別 n (%)	Responder群 1,390 (69.1)		Non-Responder群 622 (30.9)	
	TAC × 6サイクル群	TAC × 8サイクル群	TAC × 6サイクル群	TAC-NX群
割り付け数	704	686	321	301
早期中断	55	215	31	44
患者の意向	18	127	15	20
毒性	17	53	7	14
病勢増悪	2	8	5	2
死亡	1	1	2	—
その他	17	26	2	8
治療完了	649	471	290	257

SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM 学会速報

米国テキサス州サンアントニオ、2006年12月14～17日

Oncology
Japanese Edition

で広げると、Responder群とNon-Responder群それぞれの治療群毎で有意差をもつ因子は、ホルモン感受性（ER/PgR）陽性の場合と、TAC療法2サイクル施行後のPRであった（表3）。

Responder群に対する効果増強が今後の課題

Dr. von Minckwitzは、①Responder群におけるTAC療法×8サイクルはTAC療法×6サイクルに比べ、統計学的有意差をもって良好なpCRに結びつくという結果にはならなかった、②Non-Responder群において、NX療法に切り替えた場合も、TAC療法の継続と比較して遜色のない成績であり、かつ毒性も軽減された、との結果が示され、Non-Responder群では、3サイクル以後の化学療法として交差耐性のないNX療法

へ切り替えることにより、ドセタキセルやシクロホスファミドによるさらなる毒性を避けることが可能になると述べた。また、Responder群に対しては、さらに治療効果の増強を図るためにはどのようなストラテジーが考えられるかについて、今後の課題であるとした。

表2 pCRの予測因子（多変量解析）

パラメータ	オッズ比*		
	全患者 1,210	Responder群 831	Non-Responder群 370
患者別 n			
< 40 歳	2.0	—	6.3
High Grade	2.7	2.2	—
乳管癌	2.2	2.1	—
ER/PgR (-)	3.7	4.3	2.5
2 サイクル後に CR	10.4	2.3	n.a.

*最小 pCR 群のオッズ比

表3 治療群毎の予測因子によるpCR*率

	Responder群		Non-Responder群	
	TAC × 6 サイクル群	TAC × 8 サイクル群	TAC × 6 サイクル群	TAC-NX 群
ER+およびPgR+	11.7	18.3 (p=0.03)	9.5	2.5 (p=0.01)
2 サイクル後に PR	25.5	31.4 (p=0.02)		n.a.

* ypTis/ypT0、ypN+を含む

▶ Dr.von Minckwitzへのインタビューもあわせてご覧ください。

Comment

国立がんセンター東病院 化学療法科
向井 博文

GBG (German Breast Group)が実施したGEPAR-TRIO試験の最終結果である。昨年の本学会において、初回TAC療法2サイクルで効果のなかった“Non-Responder群”の詳細が、今年のASCOでは効果のあった“Responder群”の詳細がそれぞれ報告されたが、今回はいよいよすべてをまとめたfinalの結果が発表された。術前化学療法の最も重要な意義の1つとして考えられている*in vivo* Chemosensitivity testの役割が、2サイクルという早期の段階でも機能するのか、またそうであるならば、その結果に

従い薬剤変更の判断を下すのは妥当なのか、を検証しようとした実にユニークな試験である。そして、両者とも見事に証明されることとなった。このグループが行う試験は、アイデアがいつも斬新で、単なる薬剤同士の比較ではないところが皆の耳目を集めるのも頷ける。結果として、毎年のようにサンアントニオやASCOのOral Sessionでの発表となっている。詳細は筆頭演者であるDr. von Minckwitzへのインタビューの項を参照されたい。

Legal Notice (1)

TTMed-Oncology 日本語版における、第29回サンアントニオ乳癌シンポジウム (29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium) 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・医療問題についてではありませんが、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29回サンアントニオ乳癌シンポジウム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 Cancer Therapy & Research Center (CTRC) 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、「現状のまま」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、またこれらに限らず、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。

29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 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 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. The Express Reports are not provided, supported or otherwise endorsed by the Cancer Therapy & Research Center (CTRC).
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 program(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.