

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer
著者名	Singh K, Saggio G, Amiconi G, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	British J of Cancer 2007; 96: 1808-1816
目的	乳癌術後化学療法を受けている患者の卵巣機能を評価する
研究デザイン	
エビデンスレベル	IV
対象患者（疾患/病態）	術後化学療法を行う閉経前乳癌患者
サンプルサイズ	22
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	化学療法前後での比較において、治療後には FSH は上昇、AMH, inhibin B は低下するという有意な変化がみられた。AFC の個数も治療後には有意に低下した。
結論	AMH, FSH, inhibin B, E2, AFC は乳癌患者の卵巣機能を評価する有用なマーカーとなり得る。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	前嶋 愛子

## CQ14 文献リスト

- ①Azim HA, Kroman Niels, Paesmans Marianne, et al.  
Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study.  
J Clin Oncol 2013; 31(1):73-79.
- ②LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al.  
Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer : a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials.  
Lancet 2007; 369(9574): 1711-23.
- ③Christina Davies, Hongchao Pan, et al.  
Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial  
Lancet 2013; 381: 805-16
- ④Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N.  
Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis.  
J Clin Oncol 1999; 17(8):2365-70.
- ⑤L. Barthelmes, C.A. Gateley.  
Tamoxifen and pregnancy.  
The Breast 2004; 13:446-451.
- ⑥Olivia Pagani, Ann Partridge, Larissa Korde et al.  
Pregnancy after breast cancer : if you wish, ma' am.  
Breast Cancer Res Treat 2011; 129: 309-317.
- ⑦Azim HA, Santoro L, Pavlidis N, et al.  
Safety of pregnancy after breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies.  
European J Cancer 2011; 47: 74-83.
- ⑧Singh K, Saggio G, Amiconi G, et al.  
Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer.  
Br J Cancer 2007; 96: 1808-1816.

CQ15. HER2 陽性のすべての乳癌患者にトラスツズマブの投与は勧められるか？

【推奨グレード】(A)

リンパ節転移陽性、もしくはリンパ節転移陰性かつ腫瘍径（浸潤径）1 cm以上の患者に術前後を問わず合計1年間のトラスツズマブの投与が勧められる。

【背景・目的】

HER2 陽性乳癌は HER2 陰性乳癌に比べて相対的に予後不良であるとされるが、抗 HER2 マウス・ヒト化モノクローナル抗体 trastuzumab の導入によりその予後は飛躍的に改善した。そこで、trastuzumab を含む術前・術後薬物療法レジメンとその効果について検討した。

【解説】

術後療法としてのトラスツズマブ

本邦も参加した HERA 試験[1]は HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌において、標準化学療法終了後にトラスツズマブを1年あるいは2年追加する効果を検討した。トラスツズマブ1年投与群は、4年無病生存率が78.6%であり、観察群の4年無病生存率72.2%と比較し有意差を持って改善した (HR:0.76)。全生存率でも、トラスツズマブ1年投与群は4年で89.3%であり、観察群の87.7%と比較し有意差を持って改善した (HR:0.85)。また35歳未満および35-49歳のサブグループ解析ではHRがそれぞれ0.57、0.54であり、若年者においてもトラスツズマブを追加することで、無病生存率が改善することが示された[2]。

BCIRG 006 試験[3]では、HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌患者を、AC療法→ドセタキセル順次投与 (ACT)、AC療法後ドセタキセル開始時からトラスツズマブ1年併用投与 (ACTH)、非アンスラサイクリンレジメであるドセタキセル+カルボプラチン併用療法開始時からトラスツズマブ1年併用投与 (TCH) の3群に割り付けた。追跡期間中央値65カ月の時点で、トラスツズマブが投与された2つの群は非投与群に対し、無病生存 (HR: ACTH群で0.64, TCH群で0.75)、全生存 (HR: ACTH群で0.63, TCH群で0.77) いずれも有意に良好であった。また有害事象においてTCH群は、ACT群とACTH群より心関連有害事象や白血病の発症が少なかった。

NSABP B-31 試験と NCCTG N9831 試験の統合解析[4]では HER2 陽性、リンパ節転移陽性乳癌に対する AC→パクリタキセル順次投与に、パクリタキセル開始時からトラスツズマブを1年間投与する上乗せ効果を検討した。追跡期間中央値2年の時点では、トラスツズマブ併用群で有意な無再発生存率 (HR: 0.48) と生存率の (HR: 0.67) の改善を認めた。また、NCCTG N9831 試験でトラスツズマブと化学療法とを併用する同時併用群と化

学療法終了後に投与される逐次投与群での比較において、同時併用群の無病生存率が良好な傾向にあった[5]。

以上より、HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスク（浸潤腫瘍径が 1 cm 以上）のリンパ節転移陰性乳癌では、アンストラサイクリン系薬剤を用いた術後補助療法後、もしくはアンストラサイクリン系薬剤投与後タキサンとの同時併用において、トラスツズマブの使用が有効である。さらに非アンストラサイクリン系薬剤としてドセタキセルとカルボプラチン併用療法開始時からトラスツズマブ 1 年併用投与も有効である。有害事象としては心機能の低下があり、心機能のモニタリングが必要である。

また、HER2 陽性乳癌では腫瘍径が 1cm 以下でリンパ節転移陰性でも再発リスクが高いとの報告[6]があるが、後ろ向きのデータベースを用いた検討であり、トラスツズマブを追加する事の有益性は不明である。トラスツズマブ投与による心機能の低下等のリスクを十分に考慮し検討される必要がある。

#### 術前治療でのトラスツズマブ

NOAH 試験[7]では術前化学療法としてドキソルビシンとパクリタキセルの同時投与を 3 サイクル施行したのちパクリタキセルもしくは CMF を 3 サイクル施行した。トラスツズマブの有無で比較検討され、トラスツズマブ群では術前に化学療法と併用で 3 週毎に 10 回投与され、術後に合計で 1 年間投与された。トラスツズマブ群の 3 年の Event-Free survival (EFS) は 71%、対照群は 56% でありトラスツズマブは有意差を持って EFS を改善させた (HR : 0.59)。また病理学的完全奏効率については、トラスツズマブ群が 43%、対照群では 22% であり、有意差を認めた。

M. D. アンダーソンがんセンターで HER2 陽性患者に対し、パクリタキセル 4 サイクル後に FEC 4 サイクルを投与し、トラスツズマブを併用する群と併用しない群について検討された[8]。中間解析で、トラスツズマブ併用群で有意に病理学的完全奏効率が高かったため (65.2% vs 26.3%,  $p=0.016$ )、試験は中止になった。ただし、現在アンストラサイクリン系薬剤にトラスツズマブを加えることで病理学的完全奏効率が上昇するかどうか、もしくは長期的な心機能の安全性については証明されていない。

以上より、若年者に限った解析がなされているわけではないが、術前療法の適応があるすべての HER2 陽性乳癌患者においてトラスツズマブを化学療法と併用する事は有用である。

#### 術後治療としてのトラスツズマブの至適投与期間

FinHer 試験[9]はリンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌に対して、HER2 陽性乳癌 (n=232) ではドセタキセルあるいはビンORELルビンとトラスツズマブ毎週投与を9回併用する群としない群に分け、その後FEC療法を3サイクル行った。無再発生存率がトラスツズマブ投与群で有意に良好であったと報告され、短期間であってもトラスツズマブ投与が有効である可能性を示唆した。しかしその後の追跡期間中央値62ヶ月での再解析では生存率の改善を示すことはできなかった[10]。

PHARE 試験[11]ではHER2 陽性乳癌で(術前)術後に4サイクル以上の化学療法を受けた患者に対し、化学療法後に12ヶ月のトラスツズマブの投与を行う標準治療群と6ヶ月のトラスツズマブの投与を行う介入群に分けられた。無病生存率の非劣勢マージンとしていたHR1.15に対し、6ヶ月投与群は12ヶ月投与群と比較しHR:1.28 (95%CI: 1.05-1.56)であり、6ヶ月投与群は12ヶ月投与群と比較して非劣勢を証明できなかった。

HERA 試験[12]ではトラスツズマブ1年投与群に対し2年投与群の効果が検討されたが、トラスツズマブ2年投与群は1年投与群に対して無病生存率(HR: 0.99, 95%CI; 0.86 – 1.14)、全生存率(HR: 1.05, 95%CI; 0.86 – 1.28)ともに有意な改善を示せなかった。心機能評価では2年投与群(7.17%)と1年投与群(4.10%)と、有意に2年投与群においてイベントが多い事が示された。

以上の結果より、現時点では術後トラスツズマブの至適投与期間は1年である。

#### 化学療法を行わない術後トラスツズマブ単独療法

術前、術後に化学療法を行わずにトラスツズマブ治療を単独で行うことに関しては根拠が存在しない。したがって、現時点では術後トラスツズマブ単独治療は臨床試験でのみ行われるべきである。

#### 【検索式・参考にした2次資料】

Pubmedでの検索語: Trastuzumab, Adjuvant, Neoadjuvant, Breast Cancer, HER2

#### 参考文献

1. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236-244.
2. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
3. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283.
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy

for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.

5. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4491-4497.

6. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700-5706.

7. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-384.

8. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228-233.

9. Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685-5692.

10. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820.

11. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741-748.

12. Goldhirsch A, Piccart M, Procter E et al. HERA TRIAL: 2 YEARS VERSUS 1 YEAR OF TRASTUZUMAB AFTER ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER AT 8 YEARS OF MEDIAN FOLLOW UP. *Annals of Oncology* 2012; 23: issue suppl 9 LBA6\_PR.

CQ 15 アブストラクト・フォーム

文献 1

文献タイトル	Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial
著者名	Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch, C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulos G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R,
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet Oncol 2011;12:236-44
目的	HERA 試験（トラスツズマブ 1 年投与）における観察期間中央値 4 年の時点での生存率への効果を検証する。
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	HER2 陽性早期乳癌患者で、局所治療ならびに 4 サイクル以上の標準的な術前化学療法あるいは術後化学療法を終了した患者
サンプルサイズ	5,102
介入	患者を以下の 3 群にランダムに割り付けた。 トラスツズマブ 2 年投与群（初回用量 8mg/kg, 維持量 6mg/kg, 3 週間毎）1,701 例 トラスツズマブ 1 年投与群（初回用量 8mg/kg, 維持量 6mg/kg, 3 週間毎）1,703 例 観察群 1,698 例
主要評価項目（エンドポイント）	無病生存期間率（DFS）全生存率（OS）
結果	トラスツズマブ 1 年投与群は観察期間中央値 4 年の時点で DFS 78.6%、観察群の 72.2%と比較し有意に良好であった（HR:0.76）。 また OS でも、トラスツズマブ 1 年投与群は 89.3%、観察群 87.7%であり、有意差を認めた（HR:0.85）。 なお、観察群 1698 例のうち 885 例がクロスオーバーでトラ

	スツズマブが投与されていた。
結論	周術期化学療法終了後のトラスツズマブ 1 年投与は DFS、OS ともに有意に改善させた。
コメント	他のトラスツズマブの術後補助療法試験同様にトラスツズマブを 1 年間投与することで有意に再発・死亡のリスクは低下した。なお、HERA 試験は化学療法完了後の単剤投与である。
アブストラクト・フォーム作成者	新倉 直樹



文献 2

文献タイトル	2 — year follow — up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2—positive breast cancer : a randomised controlled trial.
著者名	Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sanchez Rovira P, Piccart—Gebhart MJ.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet 2007；369（9555）：29—36.
目的	HERA study（トラスツズマブ 1 年投与）における観察期間中央値 2 年の時点での生存率への効果を検証する。
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	HER2 陽性早期乳癌患者で、局所治療ならびに 4 サイクル以上の標準的な術前化学療法あるいは術後化学療法を終了した患者
サンプルサイズ	5102
介入	患者を以下の 3 群にランダムに割り付けた。 トラスツズマブ 2 年投与群（初回用量 8mg/kg, 維持量 6mg/kg, 3 週間毎）1,701 例 トラスツズマブ 1 年投与群（初回用量 8mg/kg, 維持量 6mg/kg, 3 週間毎）1,703 例 観察群 1,698 例
主要評価項目（エンドポイント）	無病生存率（DFS）全生存率（OS）
結果	トラスツズマブ 1 年投与群 59 件、観察群 90 件の死亡が報告され、観察群と比較したトラスツズマブ 1 年投与群の HR は 0.66（ $p = 0.0115$ ）であった。無病生存イベントはトラスツズマブ 1 年投与群 218 件、観察群 321 件が報告され、観察群と比較したトラスツズマブ 1 年投与群の HR は 0.64（ $p < 0.0001$ ）であった。また 35 歳未満、35-49 歳のサブグループ解析では（HR：0.57, 0.54）と、若年者においてもトラスツズマブの追加することで、DFS が改善されることが示された。
結論	周術期化学療法終了後のトラスツズマブ 1 年投与は有意に DFS、OS を改善した。
コメント	HERA の 2 年フォローアップの解析であるが、トラスツズマブは

	OS を改善した。サブグループ解析では若年者でも DFS は改善傾向であった。
アブストラクト・フォーム作成者	新倉 直樹

文献 3

文献タイトル	Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer												
著者名	Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M												
雑誌名、年；巻：ページ	N Engl J Med 2011, 365(14):1273-1283												
目的	HER2 陽性乳癌に対して AC→T に対しトラスツズマブの追加効果と、ノンアンストラサイクリンレジメンである TCH の効果と安全性を検討する												
研究デザイン	RCT												
エビデンスレベル	1b												
対象患者（疾患/病態）	HER2 陽性でリンパ節転移陽性ないしリンパ節転移陰性高リスクの術後乳癌患者。												
サンプルサイズ	3, 222												
介入	AC→T 群：AC×4→ドセタキセル×4 AC→TH 群：AC→T 群の治療にトラスツズマブ併用（T と同時に開始し毎週×12，その後 3 週毎とし計 1 年間） TCH 群：ドセタキセル（75mg/m <sup>2</sup> ）＋カルボプラチン（AUC 6）＋トラスツズマブ（化学療法と同時に開始し毎週×18，その後 3 週毎とし計 1 年間）												
主要評価項目（エンドポイント）	無病生存率（DFS），全生存率（OS），心毒性を含む安全性。												
結果	追跡期間中央値 65 カ月の解析では， <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5 年 DFS</th> <th>5 年 OS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AC→T</td> <td>75%</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>AC→TH</td> <td>84%</td> <td>92%</td> </tr> <tr> <td>TCH</td> <td>81%</td> <td>91%</td> </tr> </tbody> </table> <p>DFS、OS ともにトラスツズマブが含まれている AC→TH 群と TCH 群では有意な差がついてはいないがトラスツズマブの含まれていない AC→T では有意に低かった。</p> <p>有害事象では血液毒性において TCH 群が他の治療群に比べ白血球減少や好中球減少が少ない傾向があった，非血液毒性において末梢神経障害や爪の障害，筋肉痛などが少なかった。心毒性では心不全、LVEF 低下は AC→TH 群で他の治療群よりも有意に多く、二次性の白血病は AC を含む治療群で TCH より多かった。</p>		5 年 DFS	5 年 OS	AC→T	75%	87%	AC→TH	84%	92%	TCH	81%	91%
	5 年 DFS	5 年 OS											
AC→T	75%	87%											
AC→TH	84%	92%											
TCH	81%	91%											
結論	HER2 陽性乳癌に対して，1 年間のトラスツズマブの追加により DFS, OS が改善した。アンストラサイクリンを含まない TCH は AC→												

	TH に対し全生存率の改善効果は同等であり、心毒性を含め有害事象が少ないことが示された。
コメント	アンスラサイクリンを含まない TCH レジメンはアンスラサイクリンを含むレジメンに対して同等の効果があり、有害事象が少ないことが示され、HER2 陽性乳癌の術後補助療法の実施肢の一つとなった。
アブストラクト・フォーラム作成者	新倉 直樹

文献 4

文献タイトル	Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer
著者名	Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JM, Wolmark N.
雑誌名、年；巻：ページ	N Engl J Med 353:1673-84, 2005
目的	HER2 陽性乳癌、外科的切除後、術後化学療法とトラスツズマブの追加効果を検討する 2 つの試験の統合解析
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	手術可能な HER2 陽性乳癌
サンプルサイズ	NSABP B-31 : 2043 NCCTG N9831 : 2766
介入	NSABP B-31 : ドキシソルビシン(A)とシクロホスファミド(C)併用後にパクリタキセル(T)を 3 週毎に投与する群(AC-T) ACに加え T の初回投与時にトラスツズマブの 52 週投与を開始する群(AC-T+トラスツズマブ) NCCTG N9831 : AC に T を毎週投与する群(AC-T) AC で T 投与後にトラスツズマブを 52 週投与する群(AC-T-トラスツズマブ) ACに加え T 投与と同時にトラスツズマブの 52 週投与を開始する群(AC-T+トラスツズマブ) 以上をランダムに割り付け比較した
主要評価項目（エンドポイント）	無再発生存率，全生存率，無遠隔再発率
結果	本論文は NSABP B-31 の AC-T 群+NCCTG N9831 の AC-T 群と NSABP B-31 の AC-T+トラスツズマブ群+NCCTG N9831 の AC-T+トラスツズマブ群との比較の中間解析結果の報告。追跡期間の中央値は 2.0 年、非トラスツズマブ投与群と比較したトラスツズマブ投与群の無再発生存率 HR : 0.48 (p<0.0001)、全生存率 : 0.67 (p=0.015)、無遠隔再発率 : 0.47 (p<0.0001)。

	トラスツズマブ投与群におけるクラス III, IV のうっ血性心不全または心臓が原因の死亡の 3 年累積発生率は B—31 試験で 4.1%, N9831 試験で 2.9%であった
結論	トラスツズマブは AC 投与後にパクリタキセルとの併用で投与した場合, HER2 陽性乳癌患者の術後の生存期間を改善させた。
コメント	トラスツズマブとパクリタキセルの併用で全生存率が改善し、安全性も確認された試験である。
アブストラクト・フォー ム作成者	新倉 直樹

文献 5

文献タイトル	Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer
著者名	<u>Perez EA</u> , <u>Suman VJ</u> , <u>Davidson NE</u> , <u>Gralow JR</u> , <u>Kaufman PA</u> , <u>Visscher DW</u> , <u>Chen B</u> , <u>Ingle JN</u> , <u>Dakhil SR</u> , <u>Zujewski J</u> , <u>Moreno-Aspitia A</u> , <u>Pisansky TM</u> , <u>Jenkins RB</u> .
雑誌名、年；巻：ページ	<u>J Clin Oncol</u> . 2011 Dec 1;29(34):4491-7.
目的	NCCTG N9831 の計画された 2 回目の中間解析において、パクリタキセルとトラスツズマブの逐次投与と同時投与について検討した。
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	リンパ節転移陽性 リンパ節転移陰性：ホルモン受容体陽性では腫瘍径 2cm 以上、 ホルモン受容体陰性では腫瘍径 1cm 以上
サンプルサイズ	2766
介入	以下の群にランダムに割り付けた。 AC-T 群：AC 4 サイクル、パクリタキセル 12 サイクル 逐次投与群：AC-パクリタキセル終了後にトラスツズマブ毎週投与 52 回 同時併用群：AC 終了後にパクリタキセル 12 サイクル+トラスツズマブ毎週投与 12 回、さらにドセタキセル終了後にトラスツズマブ単独毎週投与 40 回
主要評価項目（エンドポイント）	無再発生存率（DFS）、全生存率（OS）
結果	AC-T 群と逐次投与群では追跡期間中央値 6 年で 5 年 DFS 71.8% vs 80.1%（HR：0.69）と有意にトラスツズマブ逐次投与群で良好であった トラスツズマブ逐次投与群と同時併用群では追跡期間中央値 6 年で 5 年 DFS 80.1% vs 84.4%（HR：0.77, p=0.02）と同時併用群で良好な傾向がみられたが有意差はなかった。
結論	統計学的な有意差が認められなかったがトラスツズマブとパクリタキセル併用の方が強く勧められる。
コメント	中間解析の結果で予定していた統計学的有意差を示す事はできなかったが、術後トラスツズマブとパクリタキセルを同時併用

	することの妥当性が示唆された。
アブストラクト・フォー ム作成者	新倉 直樹



## 文献 6

文献タイトル	High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2—positive, node—negative tumors 1 cm or smaller.
著者名	Gonzalez—Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric—Bernstam F, Rakkhit R, Cardoso F, Peintinger F, Hanrahan EO, Sahin A, Guray M, Larsimont D, Feoli F, Stranzl H, Buchholz TA, Valero V, Theriault R, Piccart—Gebhart M, Ravdin PM, Berry DA, Hortobagyi GN.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol 2009；27 (34)：5700—6.
目的	T1a, b のリンパ節転移陰性、HER2 陽性乳癌術後患者の予後を検討する。
研究デザイン	ケースシリーズ
エビデンスレベル	4
対象患者（疾患/病態）	T1a, bNOMO の術後患者
サンプルサイズ	965 (MDACC) 350 (ベルギー、オーストリア)
介入	1990～20002年5月までに MD Anderson Cancer Center (MDACC) で診断された術後 T1a, bNOMO の患者のデータを用いてレトロスペクティブに予後を検討し、その結果を他施設（ベルギー、オーストリア）のデータで評価する。
主要評価項目（エンドポイント）	5年無再発生存率（RFS）、5年無遠隔再発生存率（DRFS）
結果	MDACC の 965 例のデータでは HER2 陽性では HER2 陰性と比べ有意に、年齢が若く、T1a の症例が多く、ホルモン受容体陰性が多く、核グレード高かった。追跡期間中央値 74 カ月では、全体、HER2 陽性、HER2 陰性、それぞれの 5年 RFS 92.0%、77.1%、93.7%、5年 DRFS 96.2% 86.4% 97.2% であり、RFS、DRFS いずれも HER2 陽性で有意に不良であった。多変量解析でも HER2 陽性は独立した予後因子であった。他施設の 350 例の検討では 6%が HER2 陽性であり、RFS に関しては MDACC と同様の結果がみられた。
結論	T1a, bNOMO でも HER2 陽性乳癌は陰性よりも有意に再発リスクが高いことが示された。
コメント	この研究の結果から、腫瘍径 1 cm 以下、リンパ節転移陰性の症例であっても HER2 陰性の乳癌の再発リスクの高いことは示されたが、術後のトラスツズマブの投与をすべきかどうかは不明

	である。
アブストラクト・フォー ム作成者	新倉 直樹

## 文献 7

文献タイトル	Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.
著者名	Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent M. A., Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R., Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet 2010, 375(9712):377-384.
目的	HER2陽性乳癌での術前化学療法にトラスツズマブを追加する効果を検証する
研究デザイン	無作為化第Ⅲ相比較試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	HER2陽性局所進行、炎症生乳癌（stage III）
サンプルサイズ	HER2陽性 235、（コントロール群 HER2陰性 99）
介入	術前化学療法として ドキシソルビシンとパクリタキセルを3サイクル後パクリタキセル(175mg/m <sup>2</sup> )を3サイクルもしくは CMF(day1, 8 q4W)を行い、トラスツズマブ群ではトラスツズマブは術前に化学療法と併用で3週毎に10回投与され、術後に合計で1年間投与された。
主要評価項目（エンドポイント）	プライマリーエンドポイント：Event-Free Survival (EFS) セカンダリーエンドポイント：病理学的完全奏効(pCR)率
結果	トラスツズマブ群の3年のEFSは71%、イベント数は36、対照群は56%、イベント数は51でありトラスツズマブは有意差を持ってEFSを改善させた（HR: 0.59） pCR率について、トラスツズマブ群43%、対照群では22%であり、有意差を認めた。
結論	局所進行乳癌において術前化学療法としてのトラスツズマブはEFSを改善し、pCR率を上昇させた。
コメント	術前化学療法としてのトラスツズマブの効果を証明した研究であり、pCRが改善しただけでなく、EFSまで改善する事を示

	した。
アブストラクト・フォー ム作成者	新倉 直樹