

Dose-Dense 療法

乳がんのみならず固形癌での腫瘍増殖速度は一定ではなく、腫瘍径が小さいものほど速く、腫瘍径が大きいものほど遅い傾向があります(Gompertzian model)。化学療法は細胞増殖が活発なものほど感受性が増すので、腫瘍径が小さく増殖の速い時期には、化学療法が良く効くということになります。すなわち、1 回の化学療法によって腫瘍量が減少すると、腫瘍増殖速度が増すが、化学療法への感受性も増すことになり、次回の化学療法で更なる腫瘍量減少が望めるということになるのです。

一方、抗癌剤の抗腫瘍効果は単位時間当たりの抗癌剤の投与量(dose-intensity)に依存しています。dose-intensity を高めるには、1 回の投与量を増加させる方法(dose-escalation)と、投与間隔を狭める方法(dose-dense)があります。これまでの試験において、dose-escalation による dose-intensity の増加では、予後の改善が得られないということがわかってきております。したがって、dose-dense による抗腫瘍効果の改善が期待され、臨床試験が行われてきました。また、dose-dense の考え方は、投与期間を狭めることで、腫瘍の再増殖の期間を短縮するのみならず、抗癌剤への感受性の高い時期に次回の投与が可能となり、前述の理論によるとより効果的であることがわかります。

CALGB 9741 は、リンパ節転移陽性の乳がん患者を対象とした試験で、ドキソルビシン・シクロホスファミド・パクリタキセルを順次投与する群と、ドキソルビシン・シクロホスファミドを同時投与した後パクリタキセルを順次投与する群とに分けて検討しています(ACT vs AC→T)。さらに、各群で、3 週ごと投与する通常投与群と、2 週ごと投与する dose-dense 群を設定し、比較検討を行っております。各薬剤の投与量はいずれの群でも同じであり、投与方法・投与間隔のみを変化させて検討を行っているのが特徴です。その結果、dose-dense 群は通常投与群と比較して、再発リスクで 26%($p=0.010$)、死亡リスクで 31%($p=0.013$)の改善を認めました。

その他、dose-dense の設定で検討した臨床試験は散見されますが、いずれも CALGB 9741 とは異なるレジメンで、投与量についても CALGB 9741 のように同量で比較したものはみられておりません。少なくとも AC→PAC に関しては、dose-dense による投与が有用であることが示されております。他の薬剤・レジメンにても同様の結果が期待できるかどうかについては定かではありませんが、CALGB 9741 の示したインパクトは非常に大きいと考えられます。