

2014年1月度キヤンサーボード 教育講演トピックス

①消化器外科学 古川 大輔 先生より

膵癌切除後のゲムシタビン術後化学療法による長期転帰：無作為化 第 III 相試験 (CONKO-001) - ゲムシタビンの術後化学療法は OS、無病生存期間を有意に延長

Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial.

JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1473-81.

1998 年 7 月～2004 年 12 月にかけて、ドイツ・オーストリアの 88 カ所の医療機関にて、膵癌完全切除患者 354 例を対象にオープンラベル無作為化試験が行われた。追跡は 2012 年 9 月まで行われた。被験者は補助ゲムシタビン(GEM)療法 (GEM1g/m² を第 1 日、8 日、15 日に投与、4 週間を 1 サイクル) を 6 カ月間行う群、経過観察のみの群と 2 群に分けられた。主要評価項目は無病生存期間、副次的評価項目は治療の安全性および無作為化からの全生存期間だった。無病生存期間の中央値は GEM 群が 13.4 カ月、経過観察群は 6.7 カ月であった。2012 年 9 月までに再発が認められたのは 308 例、死亡は 316 例であった。追跡期間の中央値は、136 カ月であった。主要評価項目の無病生存期間の中央値は、経過観察群が 6.7 カ月であったのに対し、GEM 群は 13.4 カ月と、有意な延長が認められた ($p<0.001$)。また全生存期間の中央値についても、経過観察群の 20.2 カ月に対し、GEM 群は 22.8 カ月と有意に延長した ($p=0.01$)。5 年生存率は、経過観察群が 10.4%に対し GEM 群は 20.7%、10 年生存率はそれぞれ 7.7%と 12.2%であった。

現在の日本の膵癌治療

2013 年の ASCO GI において日本の研究グループより膵癌切除例を対象に GEM 単剤と S-1 単剤を比較した第 III 相臨床試験では標準治療薬の GEM 単剤に対して S-1 単剤の全生存期間における優越性が証明されたと報告された。そのため我が国では 2013 年度の膵癌治療ガイドラインにおいては膵癌術後補助化学療法を行うことはグレード A と強く推奨されており、レジメンは S-1 単独療法がグレード A で、S-1 に対する忍容性が低い症例などでは GEM 単独療法がグレード B で勧められている。

②乳腺・内分泌外科学 新倉 直樹 先生より

甲状腺髄様癌に対する cabozantinib: 二重盲検第 III 相試験 - cabozantinib は PFS を改善し、毒性も管理可能

Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer.

J Clin Oncol. 2013 Oct 10;31(29):3639-46.

甲状腺髄様癌は、カルシトニンと呼ばれるホルモンを分泌する甲状腺の傍濾胞細胞から発生する。このタイプの癌は遺伝に関係なく発生する場合と、甲状腺などの内分泌系に 1 つ以上の癌を引き起こす遺伝子変異を有する家族に発生する家族性の場合がある。甲状腺癌全体における甲状腺髄様癌の発生は米国では 4%とまれである。 cabozantinib は FDA の 6 カ月間の優先審査指定を受けており、この度 FDA は審査を終了した。同剤は FDA によるオーファンドラッグ指定も受けている。cabozantinib は髄様癌細胞の発生と増殖に関与する異常なキナーゼプロテインをブロックする作用を持つ。内服前の 2 時間と内服後の 1 時間は禁食が必要である。第 3 相試験では、主要評価項目の無増悪生存期間 (PFS) 中央値は、プラセボ群の 4.2 カ月に対し、cabozantinib 群では 11.2 カ月と有意に延長した (ハザード比 0.28、 $p<0.0001$)。cabozantinib 群の奏効率は 27%、奏効期間は平均で約 15 カ月だったが、プラセボ群では奏効は認められなかった。ただし、cabozantinib による生存の延長は得られていない。安全性も同試験で確立されているが、添付文書の黒枠警告では、患者と医療従事者に対し、大腸に重度および致命的な出血と穿孔・瘻孔が発生する場合があると警告している。その他に多く観察された副作用は、下痢、口内炎、手足症候群、体重減少、食欲低下、悪心、疲労感、白髪化または脱毛、味覚異常、新規の高血圧症の発症または既往の高血圧症の悪化、腹痛、便秘だった。検査値の異常で多かったのは、肝機能異常、カルシウムおよびリンの低値、白血球と血小板の減少などだった。また、放射線ヨード療法に抵抗性の局所進行または転移を有する甲状腺分化がんを対象とした無作為化プラセボ対照国際フェーズ 3 試験、DECISION 試験でソラフェニブの有効性が確認された。DECISION 試験は放射性ヨード療法に抵抗性で化学療法やチロシンキナーゼ阻害薬、抗 VEGF 抗体、抗 VEGF 受容体抗体、ほかの分子標的薬の投与を受けたことのない局所進行または転移を有する甲状腺分化癌患者 417 人を対照に行われ、主要評価項目の無増悪生存期間中央値がソラフェニブ群が 10.8 ヶ月、プラセボ群が 5.8 ヶ月で有意にソラフェニブ群で延長を認めた。副作用では手足皮膚反応のグレード 3/4 の副作用が約 20%に出現した。