

2014年4月度カンサーボード 教育講演トピックス

①血液腫瘍内科学 豊崎 誠子 先生より

Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia

急性前骨髄球性白血病は化学療法なしでも治癒可能

標準療法に対して ATRA と三酸化ヒ素併用の非劣性を確認

N Engl J Med 2013; 369:111-121 July 11, 2013

三酸化ヒ素と ATRA はいずれも、APL 治療に対して有効であることが知られており、併用した場合の相乗効果が期待されていた。新規診断 APL 患者を対象とした予備的な研究から、ATRA 併用もしくは非併用の三酸化ヒ素の有効性が高く、血液毒性が低いことが示されていたが、質的に十分な試験で得られた結果ではなかった。

この試験は低～中リスクの APL 患者を対象に、ATRA と化学療法併用と、ATRA と三酸化ヒ素併用の有効性と安全性を比較するオープンラベルの多施設無作為化フェーズ 3 を非劣性試験の設計で実施された。患者登録は 07 年 10 月から 10 年 9 月に実施。条件を満たした 18～71 歳の新規診断患者を無作為に ATRA と三酸化ヒ素の併用を用いた寛解導入と地固め療法群（三酸化ヒ素群）、または、ATRA と化学療法を併用した標準治療（標準的な ATRA とイダルビシン併用による寛解導入と ATRA と化学療法を併用した 3 サイクルの地固め療法、それに続く ATRA と低用量化学療法を併用した維持療法）を行う群（化学療法群）に割り付けた。非劣性試験の主要転帰評価指標は、診断から 2 年時点の無イベント生存率に設定した。

156 人（三酸化ヒ素群 77 人、化学療法群 79 人）が intention-to-treat 分析の対象として条件を満たした。追跡期間の中央値は 34.4 カ月だった。寛解導入によって血液学的完全寛解を達成したのは、三酸化ヒ素群 100%と化学療法群 95%だった（ $P=0.12$ ）。寛解達成までに要した時間は、それぞれ 32 日と、35 日だった（ $P=0.61$ ）。中等症から重症のレチノイン酸症候群は、三酸化ヒ素群 19%と化学療法群 16%に発生した（ $P=0.62$ ）。重症患者はどちらも 5 人だった（ $P=0.99$ ）。導入療法中の白血球増加は、三酸化ヒ素群の 47%、化学療法群の 24%に見られた。

146 人の患者が地固め療法を受け、その間に 4 人が死亡した。三酸化ヒ素群の死亡は 1 人であった。3 回目の地固め療法後の分子遺伝学的完全寛解は、評価可能だった患者全員で認められた。化学療法群 70 人中 67 人が続けて維持療法を受けた。追跡期間中に再発したのは 7 人だった。三酸化ヒ素群は 2 人で、それぞれ診断から 22 カ月と 27 カ月の時点だった。化学療法群の 5 人は診断から 8 カ月、14 カ月、16 カ月、21 カ月、35 カ月の時点の再発だった。2 年間の無イベント生存率は、三酸化ヒ素群が 97%、化学療法群は 86%だった。三酸化ヒ素の非劣性が示された（非劣性の $P<0.001$ ）。さらには三酸化ヒ素の優越性が示された（ $P=0.02$ ）。2 年全生存率は、三酸化ヒ素群 99%、化学療法群 91%と、三酸化ヒ素群の方が良好だった（ $P=0.02$ ）。2 年無病生存率は有意差は認めなかった（ $P=0.11$ ）。好中球減少症と血小板減少症は、化学療法群に比べ三酸化ヒ素群の方が有意に少なかった。三酸化ヒ素群では感染も有意に少なかった。肝毒性は、三酸化ヒ素群が有意に多かった（ $P<0.001$ ）が、三酸化ヒ素、または ATRA もしくは両方の投与を一時的に中止することにより改善した。QT 延長は三酸化ヒ素群の 12 人にのみ認められた（ $P<0.001$ ）。低～中リスクの APL 患者に対する ATRA と三酸化ヒ素併用レジメンは、ATRA と化学療法併用レジメンに比べて、少なくとも非劣性であることが示された。これらの結果から、APL は化学療法なしでも治癒が可能であることが示唆された。

②乳腺内分泌外科学 寺尾 まやこ 先生より

Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial

閉経女性へのアナストロゾール投与で乳癌が半減

乳癌罹患リスクが高い人々を対象とした二重盲検 RCT の結果

The Lancet, Volume 383, Issue 9922, Pages 1041 - 1048, 22 March 2014

乳癌の多くはエストロゲンにより増殖を刺激される。閉経後には、卵巣からのエストロゲン供給はなくなるが、副腎皮質から分泌される男性ホルモンがアロマターゼにより変換されてエストロゲンになり、これが乳癌の増殖を促進する。アロマターゼ阻害薬を投与すれば、アンドロゲンからのエストロゲンの産生を抑制できる。アロマターゼ阻害薬は、タモキシフェンよりも閉経女性における乳癌再発予防効果が高く、対側乳房における新規乳癌発生の予防においても有効であることが示されている。そこで著者らは、乳癌歴のない閉経女性に対するアロマターゼ阻害薬投与が乳癌罹患リスクを低減するのではないかと考え、IBIS-II 試験を行った。03 年 2 月から 12 年 1 月に、18 カ国の 153 施設で、40～70 歳の閉経女性で、乳癌の家族歴や出産経験などを指標に予測した乳癌リスクが高い人々を登録した。乳癌リスクは、一般集団と比較した相対リスクが、40～44 歳で 4 倍以上、45～60 歳では 2 倍以上、60～70 歳では 1.5 倍以上となる場合を高いと判断した。

条件を満たした 3864 人をランダムに、アナストロゾール 1mg を投与する介入群（1920 人）またはプラセボを投与する対照群（1944 人）に割り付け 5 年間服用させた。主要転帰評価指標は組織学的に確認された乳癌とした。2 次評価指標は、ER 陽性乳癌、乳癌死亡、有害事象などに設定し、intention-to-treat 分析した。13 年 5 月まで、中央値 5.0 年、1 万 9399 人年の追跡を行った。5 年間の治療を完了したのは介入群の 51%と対照群の 50%で、5 年間の服薬遵守率はそれぞれ 68%と 72%だった（ $P=0.0047$ ）。追跡期間中に介入群の 2%と対照群の 4%が浸潤性乳癌または DCIS と診断された。対照群に対する介入群のハザード比は 0.47（ $P<0.0001$ ）だった。浸潤性乳癌に限定すると 0.50（ $P=0.001$ ）、ER 陽性の浸潤性乳癌では 0.42（ $P=0.001$ ）、ER 陰性の浸潤性乳癌では 0.78（ $P=0.538$ ）、DCIS では 0.30（ $P=0.009$ ）だった。

アナストロゾールは、病理学的悪性度（グレード）が高い浸潤性乳癌のリスクを低減していた。対照群に対する介入群のハザード比は、低グレードの乳癌で 0.86、中グレードでは 0.55、高グレードでは 0.35 であった。死亡は、介入群 18 人、対照群 17 人で、死因別死亡率に差はなかった（ $P=0.836$ ）。様々な有害事象が報告されていた。筋骨格の有害事象は介入群で多かった（ $P=0.0001$ ）。骨盤性器脱は介入群で有意に少なかった（リスク比 0.42）。乳癌リスクの高い閉経女性に対するアナストロゾール投与により、乳癌罹患リスクが減ることが示された。