

～ 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 報告 ～

■特集記事

「卵巣癌再発予防目的の早期化学療法で生存期間の延長はみられず」

■癌研究ハイライト

- ・肺癌検診では偽陽性と判定される割合が高い
- ・併用療法により胆道癌患者の生存期間が延長
- ・乳癌治療薬が胃癌患者を救う
- ・HPV の状態から中咽頭癌の予後が予測可能
- ・ベバシズマブは大腸癌の再発予防にならない
- ・DNA 修復阻害剤に、進行乳癌を治療できる可能性

■特別レポート

「癌治療ワクチンが臨床試験で良好な結果」

■スポットライト

「癌の個別化治療を日常医療に」

特集記事

■卵巣癌再発予防目的の早期化学療法で生存期間の延長はみられず

治療により寛解が得られた卵巣癌女性のうち、血中タンパク質 CA125 値に基づき再発予防のための化学療法を開始した患者では、再発の症状が発現後に化学療法を開始した患者と比べ、生存期間の延長はみられなかったことが大規模試験で明らかにされた。

婦人科癌の専門医らは、今回の結果は臨床現場に波紋を投げかけるものであり、臨床医が再発を見つけるため患者をどのように観察し、追加の治療(救済療法)にどう着手すべきかを再検討させられるであろうと述べた。

女性 500 人以上を対象とした国際多施設共同ランダム化臨床試験において、CA125 値に基づき再発予防のための治療を開始した患者と、再発がわかってから

治療を開始した患者とを比較したところ、生存期間は同等であった。CA125 とは、癌再発の早期指標となり得るマーカーである。

成果は、米国オーランドで開催された 2009 年米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 年次総会で 5 月 31 日発表された。

試験責任医師である英国マウントバーノンがんセンターの Dr. Gordon Rustin 氏は、進行卵巣癌と診断された大半の患者は初回治療後に再発が認められると語った。したがって、この患者の多くには初回治療後、CA125 値の測定のために定期的な血液検査が行われることになる。同氏は、女性の多くが CA125 検診の“依存症”になり、それが大きな不安をもたらしている

述べた。

Rustin 氏は、今回の試験結果で「化学療法を、再発の徴候や症状がみられるまで延期しても差しつかえない」ことが示されていると強調した。

試験に参加した女性は、進行卵巣癌の初回治療後に完全寛解が認められていた。半数は、CA125 値が正常値の上限の 2 倍を超えた場合に治療を行う群 (CA125 群) に、もう半数は CA125 値を知らせずに再発の臨床症状が認められたとき再発治療を行う群 (再発群) に無作為に割り付けられた。

進行癌患者には、多発性再発がみられ、何度も化学療法が行われる傾向がある。今回の試験でも、実際に CA125 群では、再発群より化学療法のコース数が平均 12 コース多く、CA125 群 30 コースに対し症状群 18 コースであった。CA125 群の患者では、再発群よりも**二次化学療法**の開始が 4.8 カ月早く、**三次化学療法**の開始は 4.6 カ月早かった。

CA125 値のモニタリングが進行卵巣癌の治療法としてあまりにも根強いいため、「今回の試験は遂行自体が非常に困難な研究と言えます」と記者発表で話すのはダナファーバー癌研究所・婦人腫瘍科部長 Dr. Eric Winer 氏で、この試験結果から患者の生活の質 (QOL) を改善できる可能性があるとも述べた。

寛解が得られた女性のうち、CA125 値の倍増が認められる場合、それが正常範囲内で生じたとしても最長 24 カ月で癌再発の臨床症状が発現するという前触れ

を示すものであったと、サミュエル・オースチン総合癌研究所の婦人科腫瘍学部門の責任者の Dr. Beth Karlan 氏は 2009 年 ASCO のプレナリーセッション (全体会議) の試験結果発表後に話した。

「それが事実でも、化学療法を併用した早期介入が全生存期間を改善せず、それどころか、実際は患者の生活の質を損なっている可能性があるならば、なぜ私たちはそれを行っているのでしょうか」と同氏は話す。

CA125 のモニタリングによって、より多くの化学療法が導入されることになるため蓄積毒性の悪化が考えられるとともに、化学療法抵抗性をもたらすのが早まることから、今後の救済治療に対する反応が損なわれることもあり得ると Karlan 氏は述べた。

しかしながら、CA125 モニタリングは廃止すべきではなく、臨床医と患者が今回の試験結果の知識を身につけることが必要だと指摘している。また、症状を伴わない患者に対する CA125 モニタリングの回数を減らすことと、臨床医は臨床症状を伴う再発まで姑息的化学療法を延ばすよう考慮することを勧めている。

— Carmen Phillips

癌研究ハイライト

◆肺癌検診では偽陽性と判定される割合が高い

コンピューター断層撮影 (CT) を使用した肺癌検診では**偽陽性**の判定となる割合が高く、しばしば追跡検査や侵襲的な検査まで行うことになると、ASCO 年次総会で報告された。CT を用いた肺癌検診のリスクと利点は**これまでも取り上げられていた**が、今回の報告は偽陽性の結果が出されるリスクを定量化した初めての研究である。

米国立衛生研究所 (NIH) の Office of Medical Applications of Research (医学応用研究オフィス)

の Dr. Jennifer M. Croswell 氏らは肺癌検診研究 (LSS) のデータを解析した。これは 55 才から 74 才の現在喫煙している人および喫煙経験者 3000 人以上を対象として CT および胸部エックス線という二つの検査を比較したものである。LSS は、NCI 主導で実施中の**全米肺癌検診試験 (NLST)** の予備的試験であり、CT 検査群で偽陽性が有意に多かった。

CT 群の参加者は、偽陽性のリスクが 1 回のスキャンで 21%、2 回で 33% であった。それに対して、X 線検

査群では1回検査で9%、2回検査で15%であった。LSSは2回の検査のみであることから、ここで得られた知見は、CTを用いた通常の肺癌検診に対して控えめな見積もりしかしていないと、Croswell氏は述べた。

偽陽性の結果となった被験者のうち、60%が1回以上の追加画像検査を、2%弱が手術を受けた。これらの手術の合併症率は低いものの、数人の患者では虚脱肺または肺出血がみられたため入院が必要であった。

た(1%未満)。また、他の1%の被験者は感染症で治療を受けたと研究者は述べている。追加の画像検査および侵襲的治療は、胸部X線検査が偽陽性の場合とも関連していた。

検査を含むすべての医学介入は利点と同じように危険性も持っている可能性がある」と研究者らは述べている。偽陽性は心理的ストレスを生み、医療制度に負荷を与える可能性がある。

◆併用療法により胆道癌患者の生存期間が延長

シスプラチン(プラチノール)とゲムシタビン(ジェムザール)の併用療法は、ゲムシタビン単独投与に比べて、進行・手術不能の胆道(胆嚢、胆管)癌患者の生存期間を数カ月延長させる(8.2カ月対11.7カ月)との知見がASCO年次総会で発表された。この併用療法は、この稀で難治性の癌患者にとっての新たな標準治療になる可能性がある」と研究者らは予測した。

「シスプラチンとゲムシタビンの併用は、今や進行胆道癌患者に対する世界標準治療であり、今後の研究の中心になると考えます」と、主任研究者であるマンチェスター大学(英国)のDr. Juan Valle氏は会議に先立つ記者会見で述べた。ASCO会長のDr. Richard Schilsky氏は、同会見で、この研究を「決定的なもの」と評し、「これらの患者を治療する医師の1人として、患者に提示出来る明らかな標準治療があることは非

常に励みとなります」と付け加えた。

最終段階にあるABC-02試験は、進行した胆管癌、胆嚢癌、あるいは乳頭部癌の患者410人を対象とした。全生存率の改善に加えて、併用療法により病状の進行が2カ月遅くなった(8.5カ月対6.5カ月)。併用群には好中球減少患者をわずかに多く認めたが両群の副作用は同程度であったと、研究者らは述べた。

次の段階は、より新しい標的薬のいくつかをこの併用療法に加えることと、どの患者がこれらの治療により最も恩恵を得るかを特定することであるとValle氏は記した。彼は、他の化学療法剤を加えることは、患者に対して利益をもたらすことなく毒性を増す可能性がある」と警告した。

◆乳癌治療薬が胃癌患者を救う

乳癌治療薬であるトラスツズマブ(ハーセプチン)により、進行胃癌患者の生存期間が延長したことが示された。標準的化学療法にトラスツズマブを加えた治療を受けた患者は、化学療法だけの患者と比較してより長期間生存するとの知見が、研究者らによりASCO年次総会で発表された。

第3相ToGA試験は、トラスツズマブの標的であるHER2タンパクが過剰発現している594人に対して2つの治療法を比較するものであった。化学療法にトラスツズマブを加えた群の患者は13.8カ月生存したのに対して、化学療法単独群の患者の生存期間は11.1カ月であったと、主任研究者であるガストゥイ スベルク大学附属病院(ベルギー ルーベン)のDr.

Eric Van Cutsem氏は述べた。この結果は、死亡リスクが26%低下することを意味する。

トラスツズマブは、第3相試験において胃癌患者の全生存率を改善した初めての分子標的薬であるとVan Cutsem氏は述べた。そして、延命効果は少ないが、この知見は胃癌治療における稀なる進歩であると付け加えた。

この併用療法は認容性があり、トラスツズマブ群の患者には予期せぬ副作用は起きなかったとVan Cutsem氏は述べた。トラスツズマブ投与試験で通常モニターされているうつ血性心不全の発生率は両群とも同じであった。駆出率(心臓のポンプ機能の目安)低

下の発生率は、化学療法単独群が 1.1%であったのに対し、トラスツマブ併用群は 5.9%であった。心機能に対する影響が少ない理由は、乳癌患者にトラスツ

ズマブを投与する際にしばしば併用されるアントラサイクリン系の化学療法剤と併用しなかったためかもしれないと彼は述べた。

◆HPV の状態から中咽頭癌の予後が予測可能

喉頭上部域に進行性腫瘍のある患者は、腫瘍が**ヒトパピロマウイルス** (HPV)陽性の場合、良好な治療結果が得られている。これは、ASCO 年次総会で発表された第 3 相臨床試験の新たな結果によるものである。**中咽頭癌**患者の HPV の状態と治療結果の関連性は他の試験でも示唆されているが、今回得られた新たな結果はもっとも明確なエビデンスの提示となると、試験責任者であるオハイオ州立大学の Dr.Maura Gillison 氏は記者会見で述べた。

中咽頭癌は、長期間の喫煙や飲酒に関連するものおよび HPV に関連するものに現在では分類できると氏は述べている。さらに、HPV の状態を決定することはいまや通常の治療行為の一部となる可能性があり、これはこれらの患者でその予後を予想できるためであると続けた。

このような知見は放射線治療腫瘍学グループ (RTOG) 実施の **0129 臨床試験**における相関性研究から得られたものである。これは第 3 相臨床試験であ

り、ステージ 3 または 4 の中咽頭癌患者が放射線治療、化学療法剤**シスプラチン**の複数のレジメンに無作為に割り付けられた。ほぼ 2/3 の腫瘍検体が HPV 陽性という結果であったと Gillison 氏は述べた。治療 2 年後の現在も生存しているのは、HPV 陽性患者 88%、HPV 陰性患者は 66%であった。生存率の絶対的差は経時的に増加していた。

さらに分析したところ、年齢、PS、治療法などの因子の影響を除外しても HPV 陽性腫瘍患者の予後は良好であることがわかった。

治療成績の顕著な差により、この時点以降、RTOG と ECOG 臨床試験グループは実施中の全ての臨床試験を HPV の状態によって層別化し、HPV 陽性または陰性患者に対して特異的に臨床試験をデザインすることになると、Gillison 氏は述べた。

◆ベバシズマブは大腸癌の再発予防にならない

早期大腸癌治療で術後標準治療に分子標的薬である**ベバシズマブ**(アバスタチン)を 1 年間追加投与した群と標準療法群とを 3 年間追跡調査したところ、ベバシズマブ追加投与群の無病生存期間(再発が生じない期間)を改善することはできなかったとの結果が ASCO 年次総会で発表された。

NCI がサポートし、米国乳癌・消化器癌術後補助療法プロジェクト(NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)が実施した C-08 試験は、早期癌に対する**術後補助化学療法**に血管新生阻害剤を用いた結果を報告する初の第 3 相試験であった。腫瘍への血流を阻害するベバシズマブは、進行した大腸癌、乳癌、肺癌の治療にはすでに使用が認可されている。

腫瘍を外科的に切除したステージ 2 とステージ 3 の大腸癌患者 2,700 人以上を、6 カ月間の標準術後補助化学療法群か、ベバシズマブ併用化学療法とその後 6 カ月間ベバシズマブ単独投与群に無作為に割り付けた。3 年後の無病生存率は 75.5%対 77.4%であり、両群に有意差は認められなかった。

観察期間 1 年目までの無病生存率は、ベバシズマブ投与群が統計的有意であったと、この試験の指導者であるアレゲニー総合病院(ピッツバーグ)の Dr. Norman Wolmark 氏は強調した。事実、その有意差はこの試験を早期に終了させるに十分な数字であったが、「その効果は、ベバシズマブの投与を止めると消失した」と彼は述べた。

最近行われた複数の動物試験では、特定の状況下で、

血管新生阻害剤が初期に腫瘍を縮小させた後、腫瘍の増殖性および転移の可能性を高めることがあると示された。研究者らはこの点を注意深く検討した結果、「弊害となるリバウンドの兆しはまったく認めなかった」と Wolmark 氏は述べた。

メ イヨークリニックの Dr. Axel Grothey 氏は、ベバシズマブは治療中のみ効果を示すが、再発が遅くなる

だけで再発を防止しているようには思われないうことに同意した。現時点では、彼は、ベバシズマブは臨床試験以外の術後補助療法として使用すべきではないと強調した。

NBABP は、術後補助療法としてベバシズマブを2年間投与する同様の第3相臨床試験が開始されることを望んでいると、Wolmark 氏は述べた。

◆DNA 修復阻害剤に、進行性乳癌を治療できる可能性

ASCO 年次総会で発表された2つの小規模な臨床試験から得られた知見によると、腫瘍細胞が有する、損傷を受けたDNAを修復する能力を阻害する新しいタイプの標的薬が、治療の困難なタイプの乳癌女性で有益である可能性がある。

腫瘍細胞中のPARPとよばれる重要なDNA修復酵素を阻害する複数の薬剤が第2相臨床試験で検証された。2つの試験のうち大規模な試験は、ダラスのベイラー・チャールズ・A・サモンズがんセンターの Dr. Joyce O'Shaughnessy 氏が主導した試験であり、BSI-201 という PARP 阻害剤を用いた。転移性トリプルネガティブ乳癌 (HER2 タンパク、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体が陰性の腫瘍) で、それまでの治療にも関わらず病勢が進行している116人の女性が、ゲムシタビンおよびカルボプラチンによる化学療法に BSI-201 を加える群と加えない群に無作為に割り付けられた。

BSI-201 と化学療法の併用治療を受けた女性は、病勢進行するまでの期間が6.9カ月、化学療法のみを受けた女性は3.3カ月、全生存期間は9.2カ月に対して5.7カ月と、双方ともにBSI-201併用群のほうが有意に長かった。この試験では全生存期間は副次的

評価項目であり、さらに、本薬は非常に認容性が高く、追加毒性が見られることはなかったと、O'Shaughnessy 氏は述べている。

2つめの試験はロンドンのキングスカレッジの Dr. Andrew Tutt 氏らが率いたもので、BRCA1 または BRCA2 遺伝子変異をもち、それまでの治療に抵抗性である進行した乳癌女性に対して、単剤のオラパリブ (olaparib) という経口 PARP 阻害剤の試験が行われた。

登録患者が多かったため、本臨床試験は2つの異なる投与量で試験を行うよう拡大されたと Tutt 氏は述べた。高用量はより有効であり、40%の女性で腫瘍の縮小がみられ、低用量の女性で22%だったのと比べて高かった。本薬剤の副作用はわずかであり、最も多い副作用は軽度の嘔気および倦怠感であった。

BSI-201 を製造する Bipar Science 社は、本薬剤の同様の第3相臨床試験を本年夏に開始する予定である。Tutt 氏は、オラパリブを製造するアストラゼネカ社と、本薬剤を用いてさらに大規模な臨床試験を行うことを検討していると述べた。

特別レポート

■癌治療ワクチンが臨床試験で良好な結果

さまざまなタイプの癌の患者に対して、腫瘍に対する免疫反応を高めるワクチン治療が有用である可能性を明らかにする数件の臨床試験結果が、オランダで

開催された2009年ASCO(米国臨床腫瘍学会)年次総会で発表された。

この分野に関わる多くの人々にとって、これらの研究結果は癌治療ワクチン時代の到来を表している。治療用ワクチンに関しては 20 年以上にわたって熱心に研究されてきたが、FDA に承認されるに足る癌治療薬としてはほとんど実を結ばなかった。しかし、最近の臨床試験結果をみると、こういった状況に変化が起こるかもしれない。

癌ワクチン分野はより注目されてきており、またこれらの試験結果から免疫療法への関心がさらに高まり、重大な毒性がなく生存期間を延長することの可能な、非常に必要とされる治療選択肢を生み出すことになるのではないかと考えていると、治療ワクチンを使った臨床試験を数多く指揮している NCI (米国立癌研究所) 癌研究センターの Dr. James Gulley 氏は述べた。

癌治療ワクチンが受け入れられるのに苦労した理由の一つはケアパラダイムが異なるという点にあった。「ワクチンが腫瘍に働きかけない唯一の治療法であること、つまり、患者の免疫系に働きかけて腫瘍の増殖を抑制するからである」と NCI の腫瘍免疫学・生物学研究室の Dr. Jeffrey Schlom 氏は述べた。

総会で強い関心もたれた試験結果の中に、濾胞性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫で 2 番目に多い) 患者に対して BiovaxID というワクチンを用いた大規模第 3 相試験があった。イディオタイプワクチンと呼ばれる BiovaxID は腫瘍生検によって得られた腫瘍細胞のたんぱく質からそれぞれの患者に合わせてカスタマイズされる。

BV301 試験では標準的な化学療法で完全奏効が長期間 (6 カ月) 持続した患者を対象に BiovaxID+2 つの免疫刺激薬 (GM-CSF および KLH) 投与群あるいは 2 つの免疫刺激薬のみの投与群に無作為に割り付けた。ワクチンの投与を受けた患者は免疫刺激薬のみの投与を受けた患者と比較して、無増悪生存期間 (腫瘍の増殖がない生存期間) が 47% 改善 (44.2 カ月対 30.6 カ月) したとペンシルバニア大学医学部の試験責任医師である Dr. Stephen J. Schuster 氏は述べた。

以前に濾胞性リンパ腫患者に同様のワクチンを投与した 2 つの第 3 相試験では、ワクチンの有効性を示すことが出来なかった。その理由は完全奏効だけでなく、部分奏効および病勢安定の患者も組み入れたためである可能性がある。スタンフォード大学医学部の Dr. Roland Levy 氏は総会の本会議中に説明した。対照的に、BV301 試験の解析では「最高の中の最高」である完全奏効が持続した患者のみを対象とした。

このワクチン (BiovaxID) が濾胞性リンパ腫の最新の

標準治療のなかでどのような役割を持つかはまだはっきりしていないことを Levy 氏と Schuster 氏は認めている。その標準治療が BV301 試験中に変わってしまい、現在はモノクローナル抗体である **リツキシマブ** (リツキサン) が含まれる。その試験を「条件付の成功」と呼び、濾胞性リンパ腫における最善のワクチン投与方法を確立するためにはさらに臨床試験が必要であると Levy 氏は述べた。

総会で関心が高かったもうひとつの第 3 相試験は、転移性悪性黒色腫 (致死性の皮膚癌で治療法の進歩がほとんどなかった) の治療に以前より研究されてきたペプチドワクチン (ペプチドとはアミノ酸の小さな断片である) を使用したものであった。



患者に投与するためのワクチンを作る研究者

転移性悪性黒色腫の標準治療薬である **IL-2** との併用で、gp100:209~217 (210M) ペプチドワクチンを投与すると、IL-2 単独投与と比較して奏効率が 2 倍になった (22.1% 対 9.7%) と本試験の試験責任医師の一人である、テキサス大学 M.D. アンダーソンがんセンターの Dr. Patrick Hwu 氏が報告した。奏効率は本試験の主要評価項目であった。無増悪生存期間においてもわずかに改善がみられ (2.9 カ月対 1.6 カ月)、予備解析では、全生存期間の延長傾向を示唆した。

ペンシルバニア大学アブラムソンがんセンターの Dr. Lynn Schuchter 氏はその延長を「重要な知見」と呼び、その結果がワクチンに対して楽観視する根拠であると述べた。悪性黒色腫に対して治療ワクチンが 10 年以上にわたって試されてきたが、ほとんど効果はなかった。しかし現在では、有効性を示した第 3 相臨床試験がある。

「おそらく併用療法が有効だろうと思わせる結果です」と彼女は述べた。

「現在、他の多くの免疫刺激薬がペプチドワクチンと併

用できるかどうかを試験中である。次のステップは、これらの知見が再現されるどうか別の大規模臨床試験を行ったり、いろいろな併用療法を検証していくことである」とHwu氏は述べた。

122人を対象とした小規模な第2相試験において、NCIで開発されたProstvacと呼ばれるワクチンを投与して無痛性転移性前立腺癌患者の全生存期間が8カ月以上延長した。これは2つのウイルスベースの「ベクター」から成るProstvacのほぼ同一の有用性を同じ患者集団で示した2つ目の第2相試験である。よ

り大規模な第3相試験は2010年に始まる予定であるとSchlom氏は説明した。

本分野においては、すでにさまざまな治療ワクチンを併用する方向に向かっており、また、疾病のより初期の段階でワクチンを使うという考えもある。そうすることが最も効果的であると信じているとSchlom氏は述べた。

— Carmen Phillips

スポットライト

■癌の個別化治療を日常医療に

昨秋5病院の癌専門医と病理専門医らの小規模のグループが集まり、癌治療の個別化の基本についての議論が行われた。「病院はルーチン(日常的)に腫瘍の遺伝学的分子情報を用いた最も適切な薬剤を価格および時宜に応じて患者にあてがうことができるか？」という1つの大きな問題に関する実際的な課題を検討した。

この問題に対する回答はこの先も得られないかもしれない。しかし、何が有効で何が有効でないかについての教訓はすぐにでも得られる可能性がある。マサチューセッツ総合病院とスローンケタリング記念がんセンター(MSKCC)は、特定の治療が有望か、あるいは避けるべきかを明らかにする可能性のある遺伝子変化について、全ての肺腫瘍を対象にスクリーニングを開始している。

「腫瘍のプロファイリング(特性分析)が将来ますます臨床診療と一体化するとわれわれは信じており、それが予想以上に早く実現することを望みます」と、マサチューセッツ総合病院の癌専門医で腫瘍のプロファイリングを行っている新分子病理研究部門の共同責任者であるDr. Leif Ellisen氏は述べた。「ほとんどの医療機関は、これが対象指向療法の観点で進められている腫瘍学分野であることを認識しています。」

さらに、腫瘍のプロファイリングに対する関心は昨秋会合を開いた病院(他にダナファーバー癌研究所、テキサス大学M.D.アンダーソンがんセンター、バンダービルト大学医療センター)の外まで広がっていると指摘

した。事実、癌治療の個別化は今週オーランドで開催される米国臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会のテーマである。

しかし現段階では実現にはいくつかの重要な制限が



左肺の腫瘍を示すX線写真

ある。まず第一に、癌に存在する分子変化のごく一部しか同定されておらず、それらの変化を標的とするさらに多くの薬剤を必要とすることである。MSKCCの調査では、約半数の肺腫瘍しかその疾患に関連する既知の遺伝子変異を有していない。

肺癌:テストケース

肺癌は基本的に同じと考えられ患者は同じ治療を受けていた10年前に比べ、制限があるとはいえ、現在の肺癌の理解は大きく異なっている。今日一部の腫瘍は細胞内で癌促進シグナルを活性化する遺伝子変異

に由来することが明らかで、一部の症例ではこのシグナルを阻害する薬剤が使用可能である。

「われわれは、患者の肺癌の診断だけでなく腫瘍の分子的分類の判定も必要とされる段階に近づいています」と、マサチューセッツ総合病院がんセンターで肺癌患者の治療にあたる Dr. Lecia Sequist 氏は述べた。

例えば、EGFR 遺伝子に変異があると腫瘍が**ゲフィチニブ**(イレッサ)や**エルロチニブ**(タルセバ)に反応する傾向がある。これらは腫瘍の重要なシグナルを阻害する 1 日 1 回服用の錠剤で、一般に化学療法より副作用が少ない。米国では変異を有する肺癌は 30%未満であるが、このような肺癌では薬剤に反応する可能性が 70%ある。

マサチューセッツ総合病院では、さまざまな癌で変化している EGFR を含む 13 の遺伝子の特性を検査している。病理専門医 Dr. John Iafrate 氏が率いるチームは、標準的な腫瘍検体から DNA を自動抽出し、癌に関連する 120 の変化を検出する方法を開発した。病理研究部門では 1 週間に約 20 の肺腫瘍を検査しているが、全癌患者を対象として徐々に拡大させる計画であり、この数は増加するであろう。

検査を単一の癌に集中させるのではなく拡大することにより、ある種の腫瘍では稀な変異であっても、それに対する治療法が既に存在する変異を検出したいと研究者らは考えている。例えば一部の肺腫瘍は HER2 遺伝子に変化があり、これらの腫瘍は乳癌治療薬の**トラスツズマブ**(ハーセプチン)に反応する可能性がある。

「われわれの考えでは、一般的な変異の検査をただだけでは薬剤は個別化できません」と Ellisen 氏は述べた。

なぜ今？

複数の遺伝子変化を同時に検査できる技術が開発され、患者にとって利益となるとの証拠が増加してきたため、今、個別化治療へのシフトが起きているのかもしれない。例えば、多くの直腸結腸癌患者は、**セツキシマブ**(アービタックス)を開始する前に**遺伝子検査**を受けて、治療対象の候補者であるのか、コストおよび副作用の面から免れるべき患者なのかを判定する。

「この手法こそがまさに患者が望んでいるものです」と MSKCC の胸部腫瘍科部長 Dr. Mark Kris 氏は述べた。「患者は、癌を分析するためにわれわれがあらゆる手立てを尽くしていることを知りたいのです。患者特有の疾患を標的とした治療法を患者に提供することは、

医師が望んでいることでもあるのです。」

肺癌を対象にした IPASS 臨床試験の中間結果が ASCO 会議で報告され、腫瘍検査の必要性が強調された。ランダム化試験で初回療法としてゲフィチニブと化学療法を比較し、EGFR 変異を有する患者はゲフィチニブのほうによく反応することが判明した。他の患者は化学療法のほうが良好であった。

ほぼ全参加者がゲフィチニブまたはエルロチニブからベネフィットを得られる可能性のある患者特性、すなわち、アジア人の非喫煙者または軽度喫煙者であったため、試験は個別化医療に適したものであるが、実際にゲフィチニブの恩恵を受けたのはそのうちの一部(EGFR に変異を有する患者)だけであった。

「このことは、これらの薬剤が最も有益となるのは誰かを予測するためには、単に医師を頼るだけでなく、患者が遺伝子検査を受ける必要があることを示唆しています」と Sequist 氏は指摘した。

「とてつもなく複雑」

患者から組織検体を採取する必要があること、および多くの腫瘍が標的薬剤に対し次第に抵抗性になることが、新分野が直面する多くの困難の一つである。「もう一つの厄介な問題は、遺伝子変異に対する特許が将来的に一部の施設で検査の範囲を狭める可能性があることです」と研究者は述べた。

とはいうものの、現在の医療システムの中で癌の個別化治療をいかに機能させるかを含め、今回の計画から貴重な教訓が得られる可能性がある。臨床試験医師らは互いに経験を共有し、昨秋の会議の要約を年内にも公開する予定である。

「現在の医療システムの中でそれを実施することはきわめて困難なことです。病院が今どうするか、癌治療がどうあるべきかということではありません。現在のシステムの『問題を解決し』、このアプローチの有用性を医学界に示す必要があるのです」と Kris 氏は言う。

さらに、「容易ではありません。しかし、われわれおよび実践している施設はすべて、このアプローチを前進させ、標準治療にするように取り組んでいます」と続けた。

—Edward Winstead

『NCI 広報誌 Cancer Bulletin 日本語版』

★メルマガ登録

<http://merumaga.yahoo.co.jp/Detail/7846/p/1/>

すべての記事タイトル訳が読めます。

『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp>

NCI Cancer Bulletin 2009年6月2日号

監修者名 林 正樹（血液・腫瘍内科医／敬愛会中頭病院）

鶴川 邦夫（消化器・内科医／鶴川病院）、

原文堅（乳腺腫瘍医／四国がんセンター）

榎本 裕（泌尿器科医）

小宮 武文（胸部内科医／NCI 研究員・ハワード大学病院）

顧問 古瀬 清行（胸部内科医：日本・多国間臨床試験機構顧問）

久保田 馨（胸部内科医／国立がんセンター中央病院）

この翻訳に関して細心の注意を払っておりますが、全内容を保証するものではありません。

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ