

### ■特集記事

「乳房切除術を選択する女性が増加しているとメイヨークリニックから報告」

### ■癌研究ハイライト

- ・小児癌生存者における乳癌リスクを定量化
- ・サリドマイドは小細胞肺癌には役立たない
- ・腫瘍抑制タンパク質の新たな役割の発見
- ・臨床試験に関する注意:学会抄録は最終発表と結論が異なる場合がある

### ■特別レポート

「肺癌治療の新アプローチによせる期待と論議」

### ■FDA 最新情報

「2つの癌標的治療薬の使用を制限すると添付文書を改訂」

## 特集記事

### ■乳房切除術を選択する女性が増加しているとメイヨークリニックから報告

1997～2006年の間にメイヨークリニックで実施した外科手術を分析した結果、2004年以降、その前6年間と比べて、早期乳癌の治療として、より多くの女性が乳房切除術を受けていることがわかった。この明らかな変化の理由は不明であるが、乳房切除術の割合が上昇するという変化がもたらされていた。乳房を切除する侵襲度の高い手術は、これまで、米国で、そしてメイヨークリニックにおいても減少傾向にあったものであった。

多くの専門家が乳癌における乳房切除術の役割に疑問を抱いているこのときに、この発表が *Journal of Clinical Oncology* 誌 7月27日号電子版に掲載された。

「少なくともメイヨークリニックでは、診療における変化を目の当たりにしています」と、腫瘍内科医であり本研究の主導者である Dr. Matthew P. Goetz 氏は述べた。「癌に携わる施設として、私たちは、なぜこのことが起きているのかを理解する必要があります。そして、果たしてこれは患者にとって本当によいことであるか

を振り返り、自問する必要があります。」

この研究期間中に生じた乳癌診療における変化の1つは MRI の導入であった。研究者らは、MRI の使用と乳房切除術の関連性を示すエビデンスを調べた。しかしその因果関係を示すことはできなかった。

「MRI 検査が乳癌に対する治療に変化を与えているという多くの施設からのエビデンスがあります。そして私たちは、MRI 検査をすることが患者の生存を長期的に改善するかどうかを確認しようと努めていますが、現在のところ、そのようなデータはありません」と、Goetz 氏は述べた。

この研究では、乳房 MRI 検査を行った女性患者は、同検査を行っていない患者より 10～15% 多く乳房切除術を受けていた。しかし乳房切除術率が一番増加したのは、乳房 MRI 検査を受けていない患者群であった。このことは、もし MRI 検査が一役を担っているとしても、それが確かな唯一の要因ではないことを示唆していると、研究者は述べた。

「本研究結果から、女性患者はMRI検査によって乳房切除術の選択をしたとは言えません」とGoetz氏は述べた。「患者が決断を下すのにどの要因が影響を及ぼしているのか、本当にわかりません。」

早期乳癌治療に低侵襲な方法が取り入れられたのは、多くの早期乳癌患者に対して米国国立衛生研究所(NIH)が乳房温存術(手術による腫瘍摘出とその後の放射線治療)を奨励した1990年初頭であった。このガイドラインでは、乳房切除術と乳房温存術の生存期間は同じであったとのエビデンスが引用された。

医師が患者にこの内容を伝えたため、乳房切除率は1990年代には全米中で減少した。メイヨークリニックにおける乳房切除率も、1997年の45%から2003年の31%へと徐々に低下した。しかし、2004～2006年においては乳房切除率は37%から43%に増加している。

「乳癌に携わる医師はみな、乳房切除術を行った早期乳癌患者はもっと多いと感じていました。そして、メイヨークリニックの研究者らは、これを上手く研究で著しました。」とスローン・ケタリング記念がんセンターの乳腺科のチーフであるDr. Monica Morrow氏は述べた。

Morrow氏とダナ・ファーバー癌研究所のDr. Jay R. Harris氏は付随論文で、新たに癌の診断を受けてストレスに直面している女性に、複雑な治療選択肢をいかに効果的に伝えるかについてさらに調査が必要であると強調した。

「文献からは、乳房温存術と乳房切除術の生存期間に差がないことは明白です」とMorrow氏は述べた。「そのため、さらに多くの女性がより侵襲度の高い手術を選択しているようであることに多少の懸念を感じ

ています。」

Morrow氏は、片側乳房のみに癌があると診断された患者のあいだで、予防手段としての両側乳房切除が増加していることを示す**最新研究**を含め、乳房切除術に対する患者の考え方に変化が生じているのではないかというさらなる根拠を指摘した。

「その報告は、乳癌患者が再発あるいは対側乳癌をいかに積極的に予防したいかについて、一般の意見は大きく揺れ動くということを示すもう1つの証拠です」と、メイヨークリニックの乳腺腫瘍外科医であり進行中のメイヨークリニック研究の共同主筆者であるDr. Amy Degnim氏は述べた。

Degnim氏は、最近のこの変化の理由は、MRIの使用増加以外にも複数あると考えている。例えば、患者は、治療選択肢や副作用に関してより詳しくなっているかもしれない。また、放射線治療のリスクに対する意識の変化や、乳房再建術の認識がより高くなっているのかもしれない。一部では、医師のあいだで考え方に変化があったとも考えられる。

この点に関して、Degnim氏は単に患者自身がどう考えているかがほとんどわからないことから、乳房切除術のこの明らかな増加がよいことであるか、あるいは悪いことであるかを判断することは難しいと記している。

「結局、乳房切除術を選択した患者が同等の生存期間を得て、自身が選択した治療方法に満足であるなら、この変化は必ずしも悪いものではありません」とDegnim氏は述べた。

- Edward R. Winstead

## 乳房切除術という選択、なぜなのか？

乳癌と診断されたアジア系米国人女性の大多数(特に、ベトナム系、フィリピン系、中国系)が、乳房温存術よりも乳房切除術を選択することにカリフォルニアの研究者らはなぜだろうと疑問に思った。サンフランシスコ湾岸地域の医師を対象とした調査および患者へのインタビューで、患者の治療法を決める際には臨床学的因子が有用であるが、文化的信条や規範も影響していることを、この研究者らは明らかにした。

例えば、BMC Public Health誌7月17日号での**報告**によると、アジア系米国人女性の一部では、癌の診断が下ったのにも関わらず乳房を温存するのはあまり重要なことではないという考え方があり、この集団での治療パターンに影響を及ぼしているという。さらに、特に最近の移民を中心とした一部の患者は、医師の意見に対して質問することを不適切だとして躊躇する場合もあるという。

北カリフォルニアがんセンターのDr. Scarlett Gomez氏が指揮をとった、NCI主導のパイロット研究では、この高い乳房切除率の背景にある複雑な意思決定の過程をさらに理解しようとしている。医師にとってこの研究の結果は、同じような文化的信条を持つ患者らとのやり取りを円滑にし、最適な治療を施す助けとなるであろう。

# 癌研究ハイライト

## ◆小児癌生存者における乳癌リスクを定量化

NCI 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Peter Inskip 氏が主導する研究者らは、小児癌生存者研究 (CCSS) の女性 6,647 人について、小児癌治療中に受けた放射線量と成人後の乳癌リスクの関係を推定する、この類の中では最大の研究を行った。結果は Journal of Clinical Oncology 誌 7 月 20 日号に発表された。

一次癌に対して放射線治療を受けた女性は、全体として乳癌を発症する割合が 2.7 倍高かった。乳房内で腫瘍が発生した部位への放射線量が増加するにつれて、リスクは直線的に増加し、最大照射量 (40 グレイ) 群におけるリスクは、非照射群に比べて 11 倍であった。

女性らは 1970 年から 1986 年にかけて、子供の頃に初発の癌の診断を受けた。2001 年末までに 120 人が乳癌を発症し、自身の医療記録の再調査に同意した。研究者らは、120 人の女性を 1 人ずつ、乳癌を発症していない CCSS のコントロール群の女性 4 人とマッチさせた。医学物理士は乳房と卵巣への放射線量

を推定した。

興味深いことに、乳房に放射線照射を受けるとともに卵巣への放射線滅菌照射を受けた女性 (卵巣ホルモンの産生が停止する) は放射線性乳癌リスクが著しく低かった。「乳房への放射線照射は、将来的に癌に発達しうる損傷を引き起こすが、癌になるかどうかは卵巣からのホルモン刺激の影響を受ける」と、Inskip 氏は説明している。

ほとんどのタイプの小児癌において、1970 年から 1986 年にかけて用いられたプロトコルに比較して、最近の放射線治療における放射線量はかなり低くなっていることに著者らは言及している。さらに、Inskip 氏は「われわれはここでは治療の合併症を強調しているが、小児癌の治療に著しい進歩がみられたことを念頭に置くべきです。癌で死亡したかもしれない多くの子供たちが、治療の進歩のおかげで生存している」と続けた。

## ◆サリドマイドは小細胞肺癌には役立たない

化学療法にサリドマイドを加えても、小細胞肺癌 (SCLC) 患者の延命には寄与せず、体内深部の静脈に血栓の発生リスクは増大する、と英国の研究者らは Journal of the National Cancer Institute 誌 7 月 16 日号で報告した。サリドマイドは腫瘍の血管新生、すなわち血管の成長を阻害する効果があるので、この疾患での評価が行われていた。肺癌の約 20% を占める SCLC において、血管新生は重要な役割を担うと考えられている。

この薬剤は他の癌において患者の生存率を改善したが、SCLC において血管新生阻害剤としての最初の第 3 相ランダム化臨床試験では全く効果は得られなかった。ロンドンのユニバーシティー・カレッジ病院の Dr. Siow Ming Lee 氏らは、724 人を対象とした研究で、サリドマイド群と化学療法単独群のいずれにおいても生存期間は実質的に同等 (約 10 カ月) であることを見

出した。ただし、サリドマイド群では深部静脈血栓症や肺塞栓症などの血栓発症リスクが高かった。

さらに、進行性 SCLC の場合には、サリドマイド群は化学療法単独群よりもよくない結果となった。多発性骨髄腫や大腸癌と同じように、SCLC でも血管新生を標的にできないのは、おそらく関与している血管新生の経路の違いによるものであろう、と研究者らは結論づけている。

サリドマイドが患者において抗血管新生作用をもつという概念は再考の余地があろう、と付随の論説で指摘している。しかし SCLC の生物学は依然として十分に解明されておらず、今は基礎研究に集中して新たな知見を導き、有望な治療標的を特定することが重要と考えられる、と著者らは示唆している。

## ◆腫瘍抑制タンパク質の新たな役割の発見

体内で腫瘍を抑制する働きがある p53 タンパクのこれまで知られていなかった機能を、日本人研究者らが特定した。東京大学のチームは、p53 が、遺伝子を調節する遺伝物質である **microRNAs** を制御する働きがあることを明らかにした。P53 タンパクの欠損は、抗癌作用をもついくつかの microRNAs の制御に影響を与える可能性があるとして、このチームは 7 月 23 日号の Nature 誌に報告した。

P53 タンパクの遺伝子はすべての癌のうち半数で変異しており、p53 経路はほとんどの腫瘍において不活化している。このタンパクは、DNA 損傷を受けた細胞を腫瘍化させることなく、細胞自殺(アポトーシス)を起こさせたり成長を止める遺伝子を活性化することによって、癌を防いでいると考えられている。P53 遺伝子に変異があると、細胞自殺の誘発や異常細胞増殖を抑制する microRNAs の制御などのいくつかの腫瘍抑制機能を同時に破綻させ得ることが、これまでの研

究と合わせて、今回の新しい結果により示唆された。

同号掲載の論説によると、これらの結果は、単に DNA 損傷や癌に対する細胞の反応だけでなくそれ以上の意味を持っているかもしれない。なぜなら p53 遺伝子の変異は microRNA の制御以外の RNA 代謝の他の面にも変化を起こさせ得るからである。P53 タンパクがどの microRNA を調節しているのかを正確に決定し、背後にある関係するメカニズムを説明することが、将来的に必要な研究である。

P53 タンパクが機能しなくなった細胞において、p53 遺伝子を再活性化する **方法を探求している**研究者らもいるが、これまでのところまだ成功していない。P53 遺伝子を再活性化することにより、これまで認識されていなかった抗癌機能が修復されるということも、本研究は示唆している。

## ◆臨床試験に関する注意:学会抄録は最終発表と結論が異なる場合がある

癌治療に対するランダム化臨床試験の結果は、主要な学術学会において抄録という形でたびたび中間結果が報告される。しかし、最新の研究によれば、これらの抄録の結論は、査読がある雑誌で臨床試験研究者らによって発表される最終分析とは一致しないことがある。抄録と最終報告を比較すると、分析した臨床試験のうち約 10%において、治療効果についての研究者らの結論は変更されていた。

最終ではない結果は、誤った方向に導き得るし、時には臨床試験の続きをどうするかにさえ影響する可能性を考えると、臨床医、研究者そして会議の主催者は、ランダム化臨床試験の結果を解釈するときには注意すべきであると、カナダ国立癌研究所臨床試験グループのカナダ人研究者らは先週の Journal of Clinical Oncology 誌電子版で報告した。

研究者らは 2000 年～2004 年までに発表された、4 つの主要な癌(リンパ腫、乳癌、大腸癌、非小細胞肺癌)における 138 のランダム化臨床試験を評価した。各臨床試験について、1990 年～2004 年の間に開催された 7 つの主要な癌学会で発表されたそれぞれ

の抄録を特定して分析した。すべての抄録に治療効果が報告されていた。

「臨床試験の多くは、抄録の提示から最終発表までの間に、結論に大きな変化がみられるものだ。このことは、臨床医はランダム化臨床試験の中間結果にもとづいて診療を変更する際には慎重になる必要があることを意味している」と、クイーンズ大学癌研究所の主任研究者である Dr. Christopher Booth 氏は述べている。

同様に重要なことは、抄録の著者は、結果が最終ではないということを明確にする責任があることだと、南フロリダ大学と H.リー・モーフィット・がんセンターおよび研究所に所属し、臨床試験について研究している Dr. Benjamin Djulbegovic 氏はコメントしている。「要するに、これらの抄録内容を利用する人が、その結果はまだ予備的なものであることがわかるようになる必要がある。」



# 特別レポート

## ■肺癌治療の新アプローチに対する期待と論議

進行した非小細胞肺癌(NSCLC)患者に対し、初回治療の期間を延長して生存期間を改善させようとする臨床試験が数多く実施され、失敗に終わっている。このアプローチの基礎となっているのはいわゆる維持療法と呼ばれるもので、シンプルな考え方である。つまり、初回治療後に腫瘍が退縮した患者に対して、次の治療を実施するまでの間に癌が復活してくるのを待たず、むしろ今のうちに癌にもう一撃を加えようというものである。

過去の臨床試験は失敗に終わったが、最近の薬剤を用いたいくつかの第3相臨床試験において維持療法により一定の成果が報告された。現在のところ、1件の臨床試験で全生存期間の改善が報告されており、これとは別のSATURN臨床試験で全生存期間が改善されたことが来週開催される肺癌に関する国際会議で報告される予定である。他にいくつかの臨床試験で無増悪生存期間の改善が示されている。生存期間が数カ月から1~2年という進行した患者にとっては、どのような小さな改善でも朗報である。

### NSCLC患者に維持療法を支持する臨床試験

第3相臨床試験	結果
ペトレキセドによる維持療法対最善の支持療法(BSC) (患者 663 人)	全生存期間(OS)の改善(15.5 カ月対 10.3 カ月、非扁平上皮癌に限る)および無増悪生存期間(PFS)の改善
一次治療終了直後のドセタキセル投与対再進行後のドセタキセル投与(患者 309 人)	PFS の改善(5.7 カ月対 2.7 カ月)、統計学的に有意ではないものの OS も改善傾向
SATURN 試験 - エルロチニブによる維持療法対 BSC (患者 889 人)	PFS がわずかに改善(12.3 週対 11.1 週)。OS のデータは 8 月 1 日発表予定
ATLAS 試験 - エルロチニブ+ベバシズマブによる維持療法対ベバシズマブ単独の維持療法(患者 768 人)	PFS が約 1 カ月改善

肯定的なデータが出ているものの、著名な肺癌の専門家らは、維持療法を進行した NSCLC に対する現在の治療法の中にいかに組み込んでいくか、いくつかの重要な点で疑問を呈している。現在のところ一次治療、二次治療、三次治療には数多くの選択肢があり、その一部は標的治療である。

維持化学療法に関するこの議論は、FDA がペトレキセド(アリムタ)を維持療法の一次治療薬として承認したことから、ここ数週間重要性を帯びている。ただ、この新しい治療アプローチが医療現場にどこまで浸透するかは不明である。バージニア州立大学マッセーがんセンターの Dr. Sherman Baker, Jr.氏によると、今回の承認は限定的であるので、今後使用領域は拡大しそうだという。

「疑問に思うのは、われわれ医師がちゃんとやるのかということですよ」と Baker 氏は述べた。つまり、医師が臨床試験で効用が示されたアプローチに従うか、とい

うことである。Baker 氏はまた、これらの臨床試験で癌専門医の考え方が変わるのかどうか疑問を抱いている。「これらの臨床試験の結果から、進行した NSCLC が常に致死的な病気というのではなく、2年以上生存もより多く見られるような、どちらかと言えば慢性病のひとつとも言い得る病気だとわれわれ医師の見る目も変わるのでしょいか」

### ここに到達するまでの経緯

維持療法が果たす役割については一部に見解の相違があるものの、進行した NSCLC 患者に対する一次化学療法の期間を4~6サイクル(ほとんどの場合4サイクル)とすることや、シスプラチンやカルボプラチンなどのプラチナ系化学療法剤を含む併用療法とすることでは一致している。数多くの臨床試験でプラチナベースの2剤療法に高い効果が示された一方、6サイクルを超えての投与は毒性が蓄積されるだけでこれ以上の臨床上的効用はないことが示されている。

第3相臨床試験において肯定的な結果が得られた維持療法(上記表参照)は、患者の腫瘍が一次治療に反応した場合に開始される。腫瘍が退縮したこれらの患者には速やかに維持療法薬による治療が開始され、病勢再進行の徴候が認められるまで継続される。

ペトレキセドが今回の新適応でFDA承認を得ることとなった国際第3相臨床試験では、進行したNSCLC患者(非扁平上皮型)の全生存期間中央値はペトレキセド維持療法群で15.5カ月だったのに対し、支持療法(BSC)群では10.3カ月であった。無増悪生存期間(PFS)も有意に改善した。扁平上皮癌患者では維持療法レジメンによる効果は得られなかった。

同試験の臨床試験責任医師であるDr. Chandra P. Belani氏は、同試験の結果により非扁平上皮癌タイプのNSCLCに対する新しい標準ケアが確立されると確信している。「維持療法による生存期間に対する効果はこれまでになかったものです」とBelani氏は述べた。ペトレキセドによる副作用は比較的軽度で発生率も低いことを加味すると、生存期間を改善する可能性があるということはこの治療法を利用する正当な理由となる、とBelani氏は述べる。

「新しいものができたときは、使うのをためらう人がいるのは当然のこと」とBelani氏は話す。「しかし、臨床試験をもとに(FDAの)承認を受けた以上、患者に対し使用しませんというわけにはいかないでしょう」

インディアナ大学サイモンがんセンターのDr. Nasser Hanna氏は、進行したNSCLC患者の大部分にとっては維持化学療法に疑念が残るとしている。ペトレキセドの臨床試験でみられた生存期間の延長については、試験で非維持療法群の患者の大半が、癌の再進行後に試験薬または承認薬による二次治療を受けていないことから、その差は見かけほど大きなものではない、とHanna氏は反論している。また、NSCLC患者群ではグレードの低い毒性であろうといえども「ささいなものとは言えない」と付け加えた。

さらにHanna氏は、多くの患者においては、「休業日」、すなわち一次治療薬から一時的に解放して患者に回復する時間を与えるという方法や、現在の治療ガイドラインが示すとおり癌が再進行するまで次の治療を開始しないという方法であっても同様の結果を達成できると述べた。

維持療法の効果を支持する別の臨床試験で化学療法薬**ドセタキセル**(タキソテール)を用いたものが2009

年に発表されているが、非維持療法群の相当割合の患者は病勢が再進行してもドセタキセル投与を受けていなかった。しかし、速やかにドセタキセル投与を受けた患者と生存期間は変わらなかった。

「これらの臨床試験は、大部分の患者に維持療法が必要だと示しているものではないと思います」とNasser氏は述べた。「ただ、この試験結果は、転移性癌に対するペトレキセドなどの効果や、患者がペトレキセドなどによる治療機会を失わないことの重要性を明確に示しています」

治療の絶好のチャンスは限られている、だからこそすぐに治療薬を投与することが重要だとBelani氏は反論している。「患者が休業日より利益を得られるかはどうも予測できません」とBelani氏。「休業後、次の治療を受けられない患者が3分の1います。これらの患者は全身状態(PS)が低下するか、癌が進行するか、亡くなってしまいます」

#### これからは「治療は1回で終わり」ではない

維持療法を支持する結果となった最近の臨床試験のキープポイントは、いずれもFDA承認の二次治療薬または三次治療薬が使用されている点であるとノースカロライナ大学ラインバーガー総合がんセンターのDr. Mark Socinski氏は話した。2000年代初頭に比べて大きな変化、とSocinski氏は指摘する。当時はNSCLCに対する効果的な一次治療薬は少なく、ましてや二次治療、三次治療など望むべくもなかった。

「これらの臨床試験から言えることは、こうした薬剤が生存期間を改善するというを患者に知ってもらうことが大切だということです。維持療法もそのひとつの方法です」とSocinski氏は述べた。Socinski氏はまた、これらの試験でどのような治療戦略を採ったにせよ、得られたデータが示しているのは、腫瘍医は次の治療法を慎重に検討し、治療法について患者によく知ってもらう必要があるということであると述べた。

「もし咳や痛みがひどくなったら、次の予約日を待たずに受診するよう患者に伝える必要があります。症状を無視してはなりません。症状を無視したりすると、病状が悪化するおそれがあることを患者に言い聞かせるとともに、有効な薬剤の投与が病状の助けとなることを知らせる必要があります」とSocinski氏は述べている。

- Carmen Phillips

## ■2つの癌標的治療薬の使用を制限すると添付文書を改訂

FDAは、セツキシマブ(アービタックス)およびパニツムマブ(Vectibix:ベクチビックス)について、転移大腸癌で腫瘍が特定の遺伝子変異を起こしている患者には使用しないよう忠告すべく、添付文書改訂を行うことを承認した。この変更は、両薬剤がKRAS遺伝子に特定の変異がある患者に対しては効果がないことを明らかにした数件の臨床試験を調査したレトロスペクティブ研究の結果に基づいている。いずれも上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)を標的とした治療薬である。

1月、米国臨床腫瘍学会(ASCO)は、すべての転移

大腸癌患者にこれらの遺伝子変異についての検査を実施し、変異が認められた患者にはいずれの治療薬も投与すべきではないとする、「暫定的な臨床的見解」を表明した。患者を不要な毒性から守ることができるのに加え、今年既に発表された研究では、KRAS検査の結果に基づいてこれらの薬剤を使用することで年間6億ドル以上を削減できると試算されている。

### 『NCI 広報誌キャンサーブレティン日本語版』

★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キャンサーブレティン2009年7月28日号

監修者名 上野直人(乳癌専門医/M. D. アンダーソンがんセンター准教授)  
林 正樹(血液・腫瘍内科医/敬愛会中頭病院)  
中村光宏(医学物理士/京都大学大学院)  
後藤 悌(呼吸器内科医/東京大学大学院)  
小宮武文(呼吸器内科医/NCI研究員・ハワード大学病院)

顧問 古瀬清行(JMTO:日本・多国間臨床試験機構顧問)  
久保田 馨(肺内科医/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