

NCI キャンサーブレティン2009年11月17日号 (Volume 6 / Number 22) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for November 17, 2009 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/111709>

### ■特集記事

「米国予防医療専門委員会(USPSTF)が乳癌検診に関する勧告を更新」

### ■癌研究ハイライト

- ・癌細胞の「標的とならない」とされるターゲットを阻害する新薬
- ・膵臓癌治療では、腫瘍内微小環境が標的となる可能性
- ・乳癌手術後数年は通常痛みを伴うことが調査により明らかになる
- ・ホルモン補助療法の使用が「良性の乳房状態」に関与
- ・進行した白血病の高齢患者に標的治療が有効
- ・びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫治療に有望な治療戦略

### ■クローズアップ

「女性が乳房切除術を選択する理由」

### ■FDA 最新情報

「稀な皮膚癌に対する新たな治療を FDA が承認」

## 特集記事

### ■米国予防医療専門委員会(USPSTF)が乳癌検診に関する勧告を更新

米国予防医療専門委員会(United States Preventive Services Task Force: USPSTF)は昨日、乳癌検診に関する勧告を更新し、平均的な乳癌罹患リスクを有する50~74歳の女性は2年ごとに定期的なマンモグラフィ検診を受けるべきであることを示した。この勧告は Annals of Internal Medicine 誌 11月17日号に掲載された。

本勧告を発行した USPSTF の副議長である Dr. Diana Petitti 氏は、「毎年ではなく1年おきに検診を受けることで、偽陽性結果を原因とする損害が大幅に減少する。乳癌死亡率の低下度は依然として高く、年次検診での結果の70~99%である」と説明する。偽陽性結果は不必要な生検や精神的苦痛などの害の原因となりうる。



USPSTF は、米国内の独立したプライマリーケア医からなる委員会であり、検診、治療およびカウンセリングなどの予防的医療サービスに関するエビデンスを定期的に審査している。乳癌検診に関して本委員会が行った前回の勧告(2002年更新)では、40歳以上の女性を対象として1~2年ごとのマンモグラフィ検診(視触診の有無を問わず)を推奨した。

新勧告では、平均的リスクの40～49歳の女性には定期的なマンモグラフィ検診を推奨していない。代わって、サンフランシスコVA医療センターのDr. Karla Kerlikowske氏は付随論評にて、「50歳未満で検診を考慮している女性には、具体的な利益や不利益に基づいて各自で判断することを推奨する」と記している。

また2009年度の最新勧告では、乳房自己検診(breast self-exam:BSE)の推奨を支持していない。2002年度の勧告では、乳房自己検診の推奨について支持も不支持も記していなかったが、自己検診の普及によって乳癌死亡率が低下することを示す臨床試験がこれまでになかったことから、本委員会は乳房自己検診の組織的な推奨を支持しないこととした。

しかし、NCI癌制御・人口学部門のApplied Research Program(ARP)における特別研究員のDr. Stephen Taplin氏によると、「定期的な乳房自己検診の推奨を支持しないという勧告は、女性自身がしこりや瘤(こぶ)または乳房の異常を発見した場合に対処しなくてもよいという意味ではない。女性は懸念を抱いた場合、医療機関に行くべきである。」

本委員会は、委託した2件のエビデンス報告に一部基づいて勧告を更新した。この報告は、7年前のUSPSTFの最新版以降蓄積してきたデータを併合したものである。これらのうちの1件はオレゴン健康科学大学のOregon Evidence-based Practice Center(EPC:オレゴン・エビデンスに基づく診療センター)によって作成され、その目的は、乳癌検診の最適化に関する問題点を解決するうえで役立つ質の高いかつ適切な試験を発見して要約することであった。

本目的のためにEPCは、新しい試験や2002年に本委員会が審査したマンモグラフィ検診に関する公表済み試験からのデータを審査した。これには、40歳代の女性を対象としてマンモグラフィ検診の有効性を検証した唯一の試験である英国のAge試験も含まれた。本委員会はこの一連のデータによって、同年齢群にマンモグラフィ検診を行った場合の乳癌死亡率の低下度をより正確に推定することができた。

EPCはまた、乳癌サーベイランス・コンソーシアムが収集した40歳以上の女性60万人以上のデータを分析した。これらのデータから、マンモグラフィ検診における偽陽性結果は40～49歳の女性で最もよく認められると示された。

2件目のエビデンス報告はCancer Intervention and Surveillance Modeling Network(CISNET)のNCI支援メンバーによって作成された。マンモグラフィ検診に関するこの新しい試験では6つのモデリング研究チームが、検診の開始年齢や終了年齢、受診間隔の年数が異なるなどの20通りのマンモグラフィ検診計画について仮説的結果を審査した。

これらの研究チームが作成したモデルから、隔年検診では年次検診と比較して死亡率が平均81%低下するが偽陽性結果は50%低下することが明らかとなった。50～69歳の女性に隔年検診を実施すると、検診未実施の場合と比較して乳癌死亡率が中央値で16.5%低下する。50～69歳の女性に隔年検診を実施した場合と比較して、40歳から隔年検診を開始すると、死亡率はさらに若干低下するが、偽陽性結果は50%以上に増加する。

Petitti氏は、「乳癌検診に関するすべてのことが、これまで有益と考えられていたものについて年齢の枠内で相殺される。これらのあらゆるエビデンスから、40～49歳の女性では乳癌死亡率がわずかに改善するが、偽陽性結果に関する多大な損害を被ることが示された」と述べる。

Taplin氏は、「これらの結果は米国の一般大衆から抽出した女性を分析したものであることを念頭に置く必要がある。厳密な意味では、対象とした女性では、乳癌リスクのあらゆる特徴が考慮されておらず、乳癌リスクがきわめて高い女性は該当しない」と付け加えている。

—Sharon Reynolds

## NCIと乳癌検診研究

乳癌検診に関して多くの問題点が依然として残っている。例えば：

- 75歳以上の女性にとってマンモグラフィ検診の相対的な利益と不利益は何か。
- 中間期乳癌(interval breast cancer:計画された検診と検診の間で発見される腫瘍)ではより悪性度が高くなり致命的となる場合が多いのはなぜか。
- 急速に進行する乳癌がある一方、そうではないものもあり、また治療をしなくとも縮小する腫瘍があるのはなぜか。

- 遺伝子や腫瘍のタンパク質発現パターンで悪性度を予測できるか。

NCI は現在、これらの問題点に取り組む下記の多くの大規模研究プロジェクトを支援している。

- 乳癌サーベイランス・コンソーシアム (Breast Cancer Surveillance Consortium)
- 前癌性乳癌プログラム (Breast Cancer Premalignancy Program)
- 乳癌／婦人科癌研究グループ (Breast and Gynecologic Cancer Research Group)
- 癌ゲノム・アトラス (Cancer Genome Atlas)
- 乳癌検診に関する進行中の NCI 支援臨床試験

## 癌研究ハイライト

### ◆癌細胞の「標的とならない」とされるターゲットを阻害する新薬

研究者らは、従来の薬剤では直接作用できないと考えられていた「指令」タンパク質を阻害する新しい種類の薬を開発した。ハーバード大学のチームはこの薬を用いて、いくつかの癌において異常に活性化している成長促進経路である Notch シグナル経路からのシグナルを抑制した。この経路が阻害されると Notch シグナリングに依存する癌細胞は死ぬと Drs. Gregory L. Verdine 氏や James Bradner 氏らは Nature 誌 11 月 12 日号に報告した。

この薬の第一標的は、細胞の成長と生存に関わる遺伝子を調節する転写因子、Notch1 タンパクである。転写因子は様々な癌において変異しているが、これらのタンパク質は構造的な問題で直接標的化することが難しいことがわかっている。

この問題を解決するために、大学院生の Raymond Moellering 氏が統率するハーバード大学のチームは、細胞内に入り Notch 経路による細胞成長シグナルの伝達に不可欠なタンパク質同士の相互作用を妨げる薬物分子 (SAHM1) を設計した。

T 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) に罹患し

た患者の細胞やマウスモデルを用いてこの薬を試験した。Notch1 遺伝子は T-ALL 患者の半数で変異しており、異常に活性化した Notch1 タンパクを産生していた。Notch シグナリングの活性化は肺癌、卵巣癌、膵臓癌、悪性黒色腫などの他のいくつかの癌でも確認されている。

「私たちは、標的にはならないと言われていたターゲットに対する薬を開発した。この研究により、新しい種類の分子、すなわち構造固定ペプチドを選択することによって転写因子を標的にすることができるという考えが正しいことが確認された」と Verdine 氏は述べた。この治療戦略は、他の転写因子でも Notch1 のものと分子論が似ているので通用する可能性があるかと彼は付け加えた。

付随論説において Drs. Paramjit Arora 氏と Aseem Ansari 氏は、このグループの「注目に値する結果は、タンパク質の二次構造を模倣した分子には、通常なら強固で作用できないタンパク質同士の相互作用を標的にできる可能性があることを明らかにしたことであり」と述べた。

### ◆膵臓癌治療では腫瘍内微小環境が標的となる可能性

研究者らは、なぜアルブミン結合パクリタキセル (アブラキサン) とゲムシタビンの併用療法が、現在の標準治療であるゲムシタビン単剤療法より進行性膵臓癌

の治療に有効であるか、その理由を示唆する手掛かりをつかんだ。

今春発表された本併用療法の初期相臨床試験の最新結果で、SPARC(酸性でシステインに富んだ分泌タンパク質)として知られるタンパク質を豊富に産生する腫瘍を有する患者において、特に期待できる反応があることが示された。ボストンで行われた米国癌学会、米国立癌研究所、欧州癌研究治療機関の共同開催による分子標的・癌治療学会議で今日発表されたマウスモデル研究の結果は、アルブミン結合パクリタキセルをゲムシタビンに追加することで、腫瘍の周囲の支持組織や間質が変化してゲムシタビンが腫瘍細胞に到達しやすくなり、治療に対する反応が部分的に向上する可能性があることを示している。

この試験結果は「有効な治療には手の込んだ新しい分子治療は必ずしも必要ではなく、すでに入手可能な薬剤を巧みに併用するだけでいいということを示しています」とこの試験の責任医師である、ジョンズホプキンス大学医学部の Dr. Anirban Maitra 氏は述べている。ゲムシタビンは膵臓癌の標準的の一次治療薬である。また、タンパク質アルブミンに結合して送達しやすくするパクリタキセル(タキソール)の別型の製剤であるアルブミン結合パクリタキセルは、転移性乳癌治療に承認されている。

この試験の実施にあたり、研究チームは、ジョンズホプキンス大学で作成された膵臓癌のマウスモデルで併用療法を試験した。併用療法を受けたマウスは、ゲムシタビンの単剤療法を受けたマウスより治療に反応する傾向が2倍高く、完全寛解率(少なくともいくつかの腫瘍の縮小)は57%であった。また、併用療法を受けたマウスは、「多くの線維性の間質」がみられることが有意に少なかった。この線維性の間質は、膵臓腫瘍の周囲に通常みられ、ゲムシタビンの単剤療法を受けたマウス、または治療をまったく受けていないマウスで多くみられた。併用療法を受けたマウスの腫瘍では、ゲムシタビンの単剤療法を受けたマウスより3.7倍も多くゲムシタビンが集積していた。

アルブミン結合パクリタキセルは最近FDAにより、膵臓癌患者および進行性黒色腫患者の希少疾病用薬として位置づけられた(特に、迅速なFDAの評価を受け、特許権保護期間が延長される資格が与えられた)。膵臓癌でゲムシタビンとアルブミン結合パクリタキセルの併用療法とゲムシタビンの単剤療法を比較する第3相試験は、現在参加者を**募集中**である。

## ◆乳癌手術後数年は通常痛みを伴うことが調査により明らかになる

乳癌手術歴のある女性を対象としたデンマークの全国的な調査で、参加者の47%が乳癌治療後2、3年、慢性痛を訴えていることが明らかになった。このうち13%は重度、39%は中等度、48%は軽度の痛みを訴えていた。また、参加者の58%は感覚障害や不快感を経験していた。

この**研究結果**は Journal of the American Medical Association 誌 11月11日号に掲載され、慢性痛のリスクの高い患者を医師が特定するのに役立つ、慢性痛の予防や治療の進歩につながるかもしれないと研究者らは述べている。

慢性痛と感覚障害の両方のリスクが最も高いのは、乳房温存手術を受けた18歳~39歳の女性であることがわかった。術後補助化学療法では関連性はなかったが、術後放射線治療と慢性痛との間にも関連がみられた。腋窩リンパ節郭清術はセンチネルリンパ節生検と比較して、より痛みを伴う可能性が高かった。

この研究は、2005年~2006年に片側性の原発性乳癌の手術を受けたデンマーク人女性3,253人を対

象とした。サンプルサイズ(対象者数)が大きかったことと、国家的なプロトコルに必要とされる標準的な治療法を用いたことにより、この研究は今までに類を見ないものとなった。

「われわれの研究結果は非常に明確な全国的な治療における大規模調査に基づいており、乳癌手術後の慢性痛の最も重要なリスク因子は何かを理解する助けになるとみられる」と上級著者であるコペンハーゲン大学の Dr. Henrik Kehlet 氏は述べる。

付随論説の共著者である南フロリダ大学 H・リー・モーフィットがんセンターの Dr. Loretta Loftus 氏は同意を示しており、この研究結果は「より早期(手術前にも)に慢性痛のリスクの高い患者を特定し、患者が長期間にわたって苦しまずにすむような集学的治療を開発できるように、痛みを伴う患者が多いことについて、われわれに注意を喚起するものである。」

## ◆ホルモン補充療法の使用が' 良性の乳房状態' に関与

異型乳管過形成 (ADH) と診断された女性は乳癌発症のリスクが 3~5 倍高い。ニューヨークにあるエルムハースト病院センターの Dr. Tehillah S. Menes 氏率いる研究チームは、閉経後 **ホルモン補充療法** (HRT) と ADH リスクの増加との間に、HRT と乳癌リスクとの間にみられるような関連性があることを発見した。この **研究結果** は Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 誌の 11 月 9 日号に発表された。

研究者らは、1996 年~2005 年に 40 歳以上の女性に実施した 2 百万件を超える検診マンモグラムのデータを調査した。このデータは、NCI が資金提供をしている乳癌サーベイランス・コンソーシアムが収集したものである。この期間中、1,064 人の女性が ADH 単独と診断されており、833 人の女性が ADH を伴う乳癌 (同じ生検組織で発見) と診断されている。

ADH 単独と ADH を伴う乳癌の割合はどちらも、診断時に HRT を用いていた女性で有意に高かった。ADH 単独の割合は 1999 年が最も高く、その後調査期間

にわたって減少しており、2002 年に著しい減少が始まっていた。ADH を伴う乳癌の割合は 2002 年が最も高く、その後調査期間にわたってやや減少している。

2002 年以降の米国人女性の閉経後 HRT の使用は、**女性の健康イニシアチブ (国立衛生研究所による閉経後女性の健康に関する研究プログラム) の研究結果** で HRT の使用と乳癌との関連が示されてから減少している。検診を受けたこの集団における ADH 単独と ADH を伴う乳癌の割合も 2002 年以降低下しており、「この研究結果の一部は、閉経後ホルモン療法の使用率が低下していることで説明がつかかもしれない」と著者は結論している。

ADH を伴う癌は、同時期に発見された ADH を伴わない癌より、乳管内癌 (DCIS: 非浸潤性) または悪性度の低い浸潤癌 (進行癌と比較して予後が良い) のどちらかである可能性が高かった。低悪性度と高悪性度の乳癌が別の経路で進行するという理論がこれによって裏づけられると Dr. Menes 氏は報道発表で説明している。

## ◆進行した白血病の高齢患者に標的治療が有効

いくつかのタイプの白血病治療中における合併症リスクは、高齢者ではより高い。このため、55 歳以上の患者はしばしば低用量レジメンで治療されるが、結果として病気の再発リスクは依然高い。この度、フレッドハッチンソン癌研究センターの研究者らは、放射性ヨード ( $I^{131}$ ) を結合させた抗体を用いることで、高齢者において健常部位を避けて病変部に放射線を集中させることが可能であることを示した。これにより、副作用は予後の良い若年患者でみられるのと同様でありながら、治療効率が向上した。この **報告** は Blood 誌 11 月 5 日号に掲載された。

従来どの治療でも治癒しなかった進行した急性骨髄性白血病 (AML) やハイリスク骨髄異形成症候群 (MDS) の高齢患者を対象として、低用量の化学療法、全身照射、造血幹細胞移植との併用で、放射性抗体の最大耐量を決定する第 1 相試験が計画された。50~74 歳の 58 人の患者が参加した。

まず患者に、白血病細胞表面の CD45 タンパクを標的とする微量の放射線抗体を投与した。その後 3 日

間、研究者らは特別なカメラを用いて患者の体中の抗体集積部位と濃度を測定した。肝臓、肺、腎臓に比べて骨髄、リンパ節、脾臓に対して何倍もの放射線が抗体により運ばれることがこれらの研究により示された。

8~14 日後、患者は治療量の放射性抗体を投与され、その後の 3 日間 **フルダラビン** による化学療法、全身照射そして造血幹細胞の移植を受けた。21 人に投与された放射性抗体の最大耐量は、肝臓に対して 24Gy であった。

全ての患者は治療後すぐに寛解し、また提供された幹細胞は移植後 28 日目までに生着した。この試験での 1 年生存率の推定値は 41% (最大耐量で治療された患者では 46%) であった。再発率は 40% であり、著者らはまだ高率であると指摘するが、若年の患者群と同程度であった。

彼らの研究は、有効性を試験するには計画されてはいないものの、この治療法は低用量レジメンで治療される必要がある AML や MDS の高齢患者の治療率

向上のために使用可能であると、著者らは楽観視している。彼らはまた、他の放射性化合物やこの病気にお

ける他のターゲットに対する抗体も研究されるべきだと述べた。

## ◆びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫治療に有望な治療戦略

大人において最も頻度が高いリンパ腫である、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) のある型に対して有望な治療戦略を、別々に活動している 2 つの研究チームが発見した。各グループは、MALT1 と呼ばれるタンパク質を阻害することで、活性型 B 細胞 (ABC) 型の患者から採取した細胞が死ぬという結果を得た。これらの患者は予後不良であり、この発見は新しい治療戦略につながる可能性があるという研究者らは述べた。

MALT1 は細胞内においてタンパク質を分解する酵素 (プロテアーゼ) である。これまでの研究により、この酵素は核内因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 経路と呼ばれる ABC 型 DLBCL の細胞成長を促進するシグナリング経路を活性化する働きがあることがわかっている。この新しい発見は、MALT1 を阻害することによりこの経路が不活化し、結果として ABC 型 DLBCL 細胞が死ぬことを示唆している。

「この発見は、腫瘍における NF- $\kappa$ B 経路を阻害することを狙った新しい研究の始まりです」とスイスのローザンヌ大学の Dr. Margot Thome 氏と共にこの研究を指揮する NCI 癌研究センターの Dr. Louis Staudt 氏は述べた。彼らの研究結果は全米科学アカデミー会報誌電子版 11 月 6 日号で発表された。

先月号の Journal of Experimental Medicine 誌で発表されたもうひとつの研究は、ミュンヘン工科大学の Dr. Jürgen Ruland 氏が指揮をとる。両グループは同じ種類の細胞と阻害剤を用いて似た実験を行った。これらの阻害剤は臨床では用いられる可能性は少ないが、両グループが同じ結果を得たという事実は、MALT1 がこのリンパ腫の将来の治療戦略において役割を果たす可能性があることを強く示唆すると Staudt 氏は述べた。

## クローズアップ

### ■女性が乳房切除術を選択する理由

1980 年代以降、手術手技、放射線療法、およびホルモンと化学療法の併用療法における進歩により、新たに早期乳癌と診断された女性の意志決定の状況は変化した。乳房温存手術は、乳房組織を温存すると同時に乳癌の再発および乳癌による死亡が減少する点において、胸筋温存乳房切除術と同程度の効果があることが研究で明らかにされたことにより、乳房温存手術後に放射線を照射する療法が多くの女性に望ましい治療過程となった。

その当時、乳房切除術の割合は「ほぼ 100% から急落し」約 30% まで低下し、その前後で安定していたようであるとアナーバー市にあるミシガン大学ヘルスシステムの Dr. Steven J. Katz 氏は述べている。しか

し、最新のデータでは、乳房切除術が**現在増加している可能性がある**ことが示唆されている。乳房温存手術の適応になると判断される患者が乳房温存手術ではなく乳房切除術を選択する場合、医療従事者はその理由を知りたいと考える。

「ほとんどの外科医は低侵襲の乳房温存手術を支持しています」と Katz 氏は述べ、また、医療従事者の中には、乳房切除術の割合が高くなることは「過剰治療、場合によっては治療ミスの表れである」と主張する者もいる。新たに診断された乳癌患者がどのように決断を下すのかという点が議論となる。

「過剰治療に対する不安を軽減する直接的な方法は、

乳房切除術のリスクとメリットに関する正確な知識に基づいて女性が自分で決断することです」とミシガン大学内科特任教授の Dr. Sarah T. Hawley 氏は述べた。

乳房切除術のような侵襲の大きい手術では、回復までかなりの時間を要し、出血もしくは感染症などの合併症が起こる可能性も乳房温存手術の場合より高くなる。多くの女性は乳房再建を受けることを選択しその結果に満足するが、「乳房切除術の場合、元に戻すことができませんし、ボディイメージの変化および正常な乳房機能の喪失などの心理的な影響が出ることもあります」と Hawley 氏は述べた。

今年発表された研究の中には、女性の選択に影響を及ぼす可能性がある要因を検討しているものがいくつかある。

### 外科医がその決断に影響を及ぼしているか？

乳房切除術の割合は全米で大きく異なっており、「手術件数がより多い外科医もしくはがんセンターや大病院に勤務する外科医の患者は乳房切除術を受ける割合が低い」ことが研究で明らかにされている、と Katz 氏は述べた。

乳房温存手術は望ましい治療法であるという考えがほとんどの外科医に広く受け入れられているにもかかわらず、10月14日号 Journal of the American Medical Association (JAMA) 誌に掲載された Dr. Monica Morrow 氏らの研究では、乳房切除術を検討している患者に対する一部の外科医の影響が浮き彫りにされている。この研究はまた、乳房切除術が過剰に実施されているかどうかの検討にも役立つ。Morrow 氏はスローンケタリング記念がんセンターの乳腺科主任である。

調査は、デトロイトとロサンゼルス の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースに含まれる、早期乳癌(非浸潤性乳管癌を含む)と診断された女性 1,984 人を対象に実施された。人種/民族による違いをよりよく理解するために、研究者らはラテン系アメリカ人女性(502 人)とアフリカ系アメリカ人女性(529 人)を多く調査した。

調査対象女性の約 2/3 が乳房温存手術にとどめており、1/3 が乳房切除術を受けていた。乳房切除術を受けた女性のうち、13%は主治医の勧めに基づいて決断し、ほぼ 9%は担当の外科医からいずれかの手技を勧められることがなかったため患者本人の判断で乳房切除術を選択し、残りの 9%は第一選択の乳房温存手術が不成功に終わった後で乳房切除術を勧め

められた。

そうすると、乳房切除術を受けることに対する明確な臨床上的理由がない場合、外科医は女性の意志決定に影響を及ぼしているのだろうか？「今回の研究では影響を及ぼしていません」と、研究チームの一員であった Katz 氏は述べた。「両方の手術に適応となった際に担当の外科医から乳房切除術を勧められた、と報告したのはわずか 6.2%でした。」さらに、セカンドオピニオンを求めた患者が異なる手技を勧められることはほとんどなかった。「乳房温存手術を受けることができない医学的な理由がなかった場合、患者にとって外科医が乳房切除術の主な原因ではなかったことは明白です」と Morrow 氏は述べた。

「最終的には、外科医の勧める手技が適切でした」と Morrow 氏は続けた。同氏は、MRI などの検査手法を用いるより詳細な術前画像診断は、外科医が乳房温存手術を勧める際もしくは勧めない際に役立つとは考えていない。実際、2008 年米国臨床腫瘍学会年次総会で発表され 9 月 1 日号 Journal of Clinical Oncology 誌に掲載された研究では、術前 MRI は、過剰診断および過剰治療の一因となることから効果よりも害をもたらす可能性があり、結果的に乳房切除術の割合がより高くなる可能性があることが示唆された。

### 治療法決定を理解する

乳房温存手術が乳房切除術よりも施行しやすく、同等の効果を生み、そして最終的に推奨できる治療法とされた時期は、実際に女性はどのように意思決定をしているのかについて経験に基づく研究はほとんど行われなかった、と Katz 氏は述べた。そのような研究は実施し難いものであるだろうと同氏は説明しているが、最近十年間でより多くの研究が行われてきた。このアプローチは、治療法の決定および治療の質を研究することに専念した、Cancer Surveillance and Outcomes Research Team (CanSORT) と呼ばれる、NCI に支援された新しい研究チームによって主導されてきた。

女性が乳房切除術を選ぶ際に影響を与えるとみられる要因をより注意深く観察するために、Hawley 氏は Journal of the National Cancer Institute 誌の 10 月 7 日号に掲載された別の研究において、前述したものと同様の研究アプローチを使用した。もう一度述べると、このアプローチはデトロイトとロサンゼルス の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) データベースに含まれるラテン系アメリカ人女性とアフリカ系アメリカ人女性を 2005 年にオーバーサンプリングしたものである。患者は外科医の影響についてどう考えたのだろうか。患者が自分は

主たる意思決定者だと感じたとき 27%の患者は乳房切除術を選択し、この割合は医師と患者が一緒に意思決定を行うと考えたときには 16.8%まで減少し、患者が主たる意思決定者は医師であると認識したときには 5.3%であった。

乳房切除術の 4 分の 1 は、最初の外科医によって特定のアプローチを奨められることがなかった患者によって選択されたものであるため、再発または放射線治療の影響に関する懸念を含め、患者の優先傾向はおそらく手術を選択する際に重要な役割を担っていると、JAMA 誌上の研究において研究者らは結論づけた。共著者である Hawley 氏は「これらの患者が外科治療の優先傾向をどのように定式化しているのか評価することは特に重要である」と述べた。(下記図表参照)

JNCI 誌上で掲載された上記の研究は、外科の選択の際に患者の家族および友達の役割をおそらく最初に評価したものである。誰かが治療に関する議論に出席しているときには、女性はより多くの場合乳房切除術を受けた。あまり文化変容していないラテン系アメリカ人女性は他者の意見を最も重要視し、極めて多くの女性が意思決定の際、配偶者の意見を考慮した。意思決定の際には配偶者の意見が極めて重要であると話した女性では、配偶者の意見が全く重要ではない、またはほとんど重要ではないとする女性と比較すると、最初に乳房切除術を受けることが少ない傾向にあった。「このことによって、治療について議論する際、また最終的には意思決定の際に他者が果たすと思われ

る重要な役割が強調される」と Hawley 氏は述べた。

## 信条、知覚および証拠

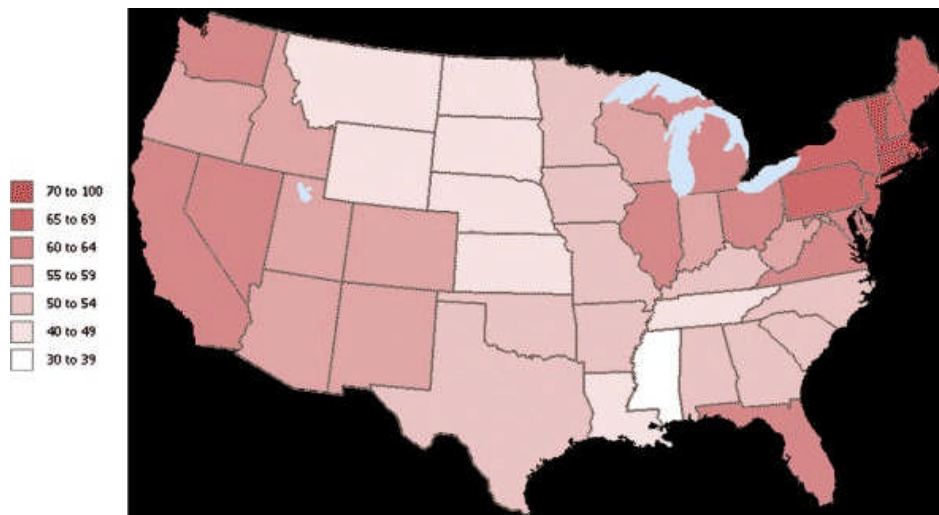
Katz 氏は「文字通りの意味では、患者が乳房切除術を選択することは不合理に見えるかもしれない。しかしこれには多くの問題が関わっている。患者による癌再発の懸念が外科治療の選択に大きな影響を与え、このことが乳房切除術を選択させる可能性があることをわれわれは知っている。政策決定者や医師の中でも、より侵襲性の大きい手術を選択することになった背景にそのような強力な認知的および感情的要因があることを過小評価している可能性がある」と述べた。

「質の高い意思決定は、十分に情報が与えられ、意思決定者の根本的な価値と一致しているものとして定義することができる」と Hawley 氏は説明した。また、このことは実際に決定された意思よりも、意志決定の過程が重要であるかもしれないことを示唆している、と Katz 氏は述べた。

結果を調査している研究者らは、臨床医が自分の推奨する治療法を強調するためにしばしば使用するデータよりも、患者が直面している要因をどのように理解し、解釈し評価するかによって、患者は治療方法の決定の際により影響を受ける可能性があることを発見した。患者の優先傾向や意思決定の過程に関するそのような知識はリスクコミュニケーションやカウンセリングを向上させる土台となるものである。

どのような過程で患者は意思決定するか  
ミシガン大学の研究者らは、乳房温存手術または乳房切除術を選択する患者をプロスペクティブに観察し、研究結果における興味深い傾向を発見した。39%の女性は乳房切除術を受けたが、4 分の 1 (10%) のみが乳房温存手術の適応者であるにもかかわらず乳房切除術を選んだ。残りの 29%の女性には、外科医が切除断端陰性にできなかった患者(3%)、乳房温存手術に反する明白な臨床上の指摘を受けた患者(15%)、そして外科手術の前に化学療法によって十分に腫瘍を縮小させることができなかった女性が 11%以上含まれている。この結果は The Breast Journal 誌に本年度初頭に掲載された。





州別の乳房温存術施行率。より濃く表示されているニューイングランド、大西洋岸中部諸州、フロリダ、および西海岸では施行頻度がより高い。山岳諸州および南部諸州における使用はより低くなっており、ミシシッピでの使用率は国内最低。アラスカ(55%)およびハワイ(67%)は表示されていない。

## FDA 最新情報

### ■ 稀な皮膚癌に対する新たな治療を FDA が承認

米国食品医薬品局(FDA)は、毎年新たに約 1500 人が診断される稀な癌の 1 つである皮膚 T 細胞性リンパ腫 (CTCL) の治療薬として**ロミデプシン**(Istodax) を承認した。今回の承認は、化学療法実施後に疾患が再発あるいは悪化した患者に対する薬剤ロミデプシンである。

96 人および 71 人の T 細胞性リンパ腫患者がそれぞれ参加した第 2 相臨床試験において、患者の約 35% がロミデプシン治療によりいくらかの腫瘍の縮小を経験し、本試験より大規模試験では中央値で 15 カ月、本試験より小規模試験では同じく 11 カ月効果が持続した。患者の 6% は腫瘍が完全に消失した。

「CTCL は腫瘍の形状が崩れ、大変な痒みや皮膚の感染に多くの患者が苦しむ侵襲性の強い癌であり、進行期になると他の臓器にも病変が生じます」とロミデプシンの製造元グロスター・ファーマシューティカルズ社のプレスリリースにおいてスタンフォードがんセンターの各専門医からなる「皮膚リンパ腫研究グループ」長の Dr. Youn Kim 氏は述べた。また同氏は続けて「現在の全身療法は不十分であることが証明されているため、この治療薬は多くの満たされていないニーズに応えるものでしょう」と述べた。

ロミデプシンは ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として知られる薬の 1 種で FDA に承認された唯一の第 2 薬である。これらの薬は腫瘍の増殖を抑制する遺伝子を活性化することで部分的に働くと考えられる。

ロミデプシンは、最初は他の製薬会社によって同定され合成されたが、多くの前臨床の開発と最初の**ロミデプシンに関するヒト臨床試験**は、米国国立癌研究所 (NCI) の Dr. Susan Bates 氏と Dr. Richard Piekarz 氏によって行われた。

初期の動物モデルによる研究でロミデプシンは著しい心毒性を生ずることが示されたと Dr. John Wright 氏は NCI の癌治療評価プログラムを用いて説明した。「NCI の開発途上治療プログラムによって、心毒性を最小限にし、さらに毒性試験、薬理試験も完了した投与方法および初のヒト臨床試験への道を開いた処方設計を動物において同定しましたが、それらは NCI によってもたらされたものです」と同氏は述べた。

ロミデプシンは末梢 T 細胞性リンパ腫など他の適応に対しても臨床試験が行われている。

『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11月17日号

監修者名 上野 直人(乳腺腫瘍医/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)  
原 文堅 (乳腺腫瘍医/四国がんセンター)  
九鬼 貴美 (腎臓内科)

顧問 古瀬 清行 (JMT0:日本・多国間臨床試験機構顧問)  
久保田 馨 (肺内科/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