

NCI キャンサーブレティン2010年6月29日号 (Volume 7 / Number 13) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for June 29, 2010 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/062910>

■特集記事

「前立腺癌の複雑さを解明するゲノム研究開始」

■癌研究ハイライト

- ・ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異を有する進行肺癌の無増悪生存期間を改善する
- ・医師が子宮頸癌検診ガイドラインを十分に遵守していないことが調査で明らかに
- ・小児の再発髄芽腫に対する分子標的薬が臨床試験中
- ・血中ビタミン D 濃度はまれな癌のリスクには関連しない
- ・癌サバイバーは、経済的理由により医療を受けない傾向がある（訳省略）

■スポットライト

「癌サバイバーに対する運動推奨ガイドライン」

■クローズアップ

「臨床的な意味がある 4 つの乳癌臨床試験」

■FDA 最新情報

- 「白血病治療薬米国での販売中止」
- 「ドセタキセル抵抗性進行前立腺癌の新治療薬承認」
- 「まれなタイプの慢性骨髄性白血病治療薬にニロチニブ承認」

■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

がん研究ハイライト「癌サバイバーは、経済的理由により医療を受けない傾向がある」

ゲストディレクター報告

注目の臨床試験

保健福祉省 (HHS) 情報

NCI ウェブサイト情報

その他の情報

特集記事

■前立腺癌の複雑さを解明するゲノム研究開始

スローンケタリング記念がんセンター(MSKCC)の研究者らは前立腺腫瘍の過去最大規模のゲノム解析を終了した。218人の患者から収集した臨床情報とゲノム情報に基づくと、その結果はこの疾患で多くみられる遺伝子変化の概要を示し、悪性度の高い腫瘍を命にかかわらない腫瘍から区別できる方法など、研究の新しい方向性を指し示している。

研究者らは公開のウェブサイトを通じてデータを公表、結果の要約は先週のCancer Cell誌電子版に発表された。

「私たちは現在、前立腺癌で共通の遺伝子変化についてかなり明確なイメージを描いています」と主任研究者であるDr. Charles Sawyers氏は述べ、「より多くの試料を分析する必要がありますが、この結果はこの疾患の今後の臨床試験を立案するためのロードマップを提示するでしょう。分子標的抗癌剤を開発して臨床試験を実施する時には、患者をクラス分けできなくてはならず、何が変化しているかわからなければ理にかなった試験ができません」と続けた。

ゲノム研究により、膠芽細胞腫および肺癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌に関する洞察が得られているが、前立腺癌は難題であった。前立腺の腫瘍は比較的小さく、腫瘍組織の適切な試料を採取するためには、専門の病理医が必要であった。大規模な前立腺癌プログラムと熟練した病理医の参加により、MSKCCはこれらの困難を克服することができた。

「Sawyers氏らは前立腺癌研究の領域で極めて重要な貢献をしました」とNCI副所長のDr. Anna Barker氏は述べ、さらに「特定の腫瘍は採取と分析が困難な場合もありますが、この研究では高品質の試料と多次元のデータを用い、疾患を理解する新たな機会を与えてくれました」と続けた。

研究者らは、前立腺癌およびその他の癌に関連することが知られている157の遺伝子の配列を決定した。これらの遺伝子の変異はまれであったが、研究者らはDNAのコピー数の変化(DNAの獲得や欠失)などの追加情報を含めることにより、PI3K経路など、ほぼすべての転移性腫瘍と多くの原発腫瘍で変化しているいくつかの遺伝的経路を特定した。

「脳腫瘍で認められたのと同じように、これらのさまざま

な情報源すべてを統合すると、疾患で変化している経路に一貫性が認められます」と、共著者でMSKCCの外科部門長のDr. Peter Scardino氏は述べた。「われわれは、限局性前立腺癌に予想外の多くの異常を見つけました」。

研究者らは、前立腺腫瘍の約11%で重要な役割を担うと考えられるNCOA2と呼ばれる遺伝子も特定した。この遺伝子がコードするタンパク質はアンドロゲン受容体経路からの信号を増幅させることにより前立腺癌を成長させていると考えられ、この経路は早期および後期の前立腺癌で重要な役割を果たしている。

潜在的バイオマーカー

解析によりDNAコピー数の変化と手術後の再発リスクとの間に顕著な関連性があることも明らかになったが、この関連性はグリーンスコアでは十分説明できなかった。Scardino氏は、「これはこの研究の最も興味深い知見のひとつで、前立腺癌の悪性度を特徴づけるのに使用できるバイオマーカーになり得ます。これはわれわれが大いに必要としているものです」と述べた。

“This would change how doctors talk to patients about the disease and the need for adjuvant therapy or not, which is why this finding is so exciting.

—Dr. Jonathan Simons”

これにより、疾患や補助療法の必要性の有無について、医師から患者への話し方が変化すると考えられるが、この知見はそれほど刺激的である。

現在医師にとって、積極的な治療を要する前立腺癌と治療をしなくても有害ではない前立腺癌とを区別する方法がない。そのため、多くの男性は**無用に治療を受けている**。ゲノム検査により、例えば乳癌では予後情報を得られるが、前立腺癌ではまだそのようなものはない。

「新しい知見が確認されれば、前立腺癌の予後検査のようなものを開発する基本型となるでしょう」と、前立腺癌財団の CEO かつ会長である Dr. Jonathan Simons 氏は述べ、「これにより、疾患や補助療法の必要性の有無について、医師から患者への話し方が変わるでしょう。それほどこの知見は刺激的です」と付け加えた。

Scardino 氏は MSKCC で前立腺癌の **SPORE 研究** (Specialized Program of Research Excellence: 優れた研究の特別プログラム) を実施しており、そのグループは追跡試験を開始した。今回の研究は前立腺摘除術で採取された凍結腫瘍試料を用いて行われた。研究者らは今度はパラフィン包埋組織を用いた場合に、コピー数の変化が有用であるかどうかを検討する。うまくいくようであれば、針生検で得た細胞を検査する予定である。

ゲノム解析により、TMPRSS2 遺伝子と ERG 遺伝子の融合がある腫瘍を有す一部の患者では 3 番染色体の一部が欠損していることも明らかになった。この融合遺伝子は全前立腺癌の約半分で認められ、研究者らはその場合は他の遺伝子も関与しているのではないかと考えていた。

「3 番染色体の欠失とこの融合とは、極めて強く関連しているようです」と Sawyers 氏は述べ、「次の段階は、欠失領域内のどの遺伝子が疾患に関与しているかを調べることです。われわれははっきりとした今後の道筋を持っています」と続けた。

TMPRSS2-ERG 融合は 2005 年に NCI の早期発見研究ネットワーク (Early Detection Research Network) の支援を受けたミシガン大学の研究者らにより**発見された**。当時は、融合は血液の癌に限られると考えられていたが、現在ではこれらの変化が一般的な癌でも同様に**存在する**ことが知られている。前立腺癌では 20 数個の融合が特定されている。

新しいクラスの遺伝子融合

今月初めに、Dr. Arul Chinnaiyan 氏が率いるミシガン大学のグループは、RAF 経路由来の前立腺癌の新規遺伝子融合を**報告した**。これらの融合の 1 つにはメラノーマに関与する BRAF 遺伝子が含まれる。**BRAF** を標

的とする薬剤が臨床試験中であり、研究者らの報告によると、細胞を用いた実験に基づきこれらの薬剤は最大 2% の前立腺癌患者で効果があると考えられる。

Chinnaiyan 氏は、「この発見の臨床的展望は、RAF 遺伝子融合を有する患者がこれらの変化を標的とする薬剤の候補になるということです。他の一部の癌と同様に、特に新しい阻害剤のいくつかは、この分子分類をもつ前立腺癌の治療に有用かもしれません」と述べた。

乳癌を有する女性が **HER2** タンパク質の過剰発現を検査して**トラスツズマブ** (ハーセプチン) の投与を受けるかどうかを判定するのと同様に、将来、前立腺癌生検を受ける全患者で遺伝子融合を調べるために DNA 配列の解読を行うようになるだろうと、Simons 氏は予測した。「進行前立腺癌患者を治すために、われわれは少なくとも 24 の方策を必要とします」と続け、「直面していることがわかったので、私たちは研究計画を立て仕事を進めることができます」。

さらに、「2 つの前立腺癌のゲノム配列が学会で発表されており、年内には公表されると思われます。複雑な疾患ですが、疾患の重要な特性は真つ暗闇の中の状態から完全な解明に向かって進んでいます。素晴らしいことです」と述べた。

米国国立ヒトゲノム研究所の研究者と共にがんゲノムアトラス (The Cancer Genome Atlas: TCGA) 計画を設立した Barker 氏にとって、MSKCC の研究は刺激的かつ喜ばしいものである。Sawyers 氏らは、基本的に TCGA のアプローチを踏襲して、高品質の腫瘍試料を分析し、臨床情報と多様なゲノム情報を統合して解析した。TCGA と同様に結果を公表し、この分野の研究者らが新しい洞察の手がかりになる情報を掘り当てることができるようにした。

「TCGA 開始時からの希望は、この分野で癌ゲノム研究を行っている研究者らにこのアプローチが採用されることでした」と Barker 氏は述べた。この研究が完成したため、TCGA の研究者らは今後前立腺癌のより大規模な研究を開始する際に、データを利用するであろう。

Barker 氏は「この研究によって、前立腺癌に対してこれまでより格段により出発点を与えられました。癌研究にとって素晴らしい日であり、患者にとってはさらに素晴らしい日です」と述べた。

---Edward R. Winstead

癌研究ハイライト

◆ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異を有する進行肺癌の無増悪生存期間を改善する

新たに(転移を有する)進行非小細胞肺癌(NSCLC)と診断され、**ゲフィチニブ**(イレッサ)を投与された患者は、**カルボプラチン+パクリタキセル**を投与された患者に比べ、有意に奏効率が高く、**無増悪生存期間**も長かった(73.7%対30.7%、10.8カ月対5.4カ月)ことが、日本で行われた**第3相試験**の結果で示された。この**結果**は、6月24日付 New England Journal of Medicine 誌に発表された。

この臨床試験に登録された全患者は、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)であるゲフィチニブに対して感受性がある上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異を有していた。登録患者は耐性EGFR遺伝子変異であるT790Mはなく、化学療法の前治療歴もなかった。

宮城県立がんセンターの前門戸任医師を筆頭とした研究者たちは、この研究によって感受性EGFR変異を有するNSCLC患者に対する一次治療としての、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の臨床上的有効性が確立されたと考えている。「ゲフィチニブが二次治療や三次治療として投与される場合、患者は治療を受ける機会を逸することになるかもしれない。なぜなら、一次治療の期間中または治療後に疾患が急速に進行するためである」。

この臨床試験は、予定されていた200人登録時点での中間解析で、疾患増悪または死亡がゲフィチニブ群で

70%減少したことが明らかにされたのち、2009年に早期中止された。最終的に日本国内の43施設から230人の患者が登録され、解析の対象となった。1年の時点で、ゲフィチニブ群の42.1%が無増悪だったのに対し、化学療法群は3.2%、2年後には化学療法群全員の疾患が増悪していたのに対し、ゲフィチニブ群は8.4%が依然、無増悪であった。女性の無増悪生存期間は、男性よりも有意に長かった。

一次治療を終了後または化学療法実施中に疾患が増悪した患者は、他群の治療を受けることが可能であり、112人のうち106人がゲフィチニブの投与を受けた。これらの患者の59%にゲフィチニブを用いた二次治療が奏効した。研究者らは、両群間の全生存率の差が統計的に有意でなかったのは、このクロスオーバーが影響した可能性がある」と著している。

米国でのゲフィチニブは、**2005年の臨床試験**で、患者を選択しない場合にはほとんど利益をもたらさないことが示されて以来新規には使用されておらず、現在の米国ではこの薬剤は非常に限定的な適応となっているが、一方**エルロチニブ**(タルセバ)は二次治療におけるEGFR TKI薬として承認されている。ゲフィチニブとエルロチニブの作用機序は類似しており、感受性EGFR遺伝子変異を有する患者は、エルロチニブ治療に対しても非常に反応がよい。

◆医師が子宮頸癌検診ガイドラインを十分に遵守していないことが調査で明らかに

1,200人以上のプライマリ医(※日本の一般開業医に類似)に対する調査では、その多くが臨床治療ガイドラインで推奨している子宮頸癌の検診間隔に従っていない可能性を示している。これは、新しい検査である**ヒトパピローマウイルス(HPV)DNA検査**についてだけでなく、従来の**パップテスト**(子宮頸部細胞診検査)についても同様である。米国食品医薬品局(FDA)は、HPVのDNA検査をパップテストと併用するco-testing(併用検査の意)の検査手法を30歳以上の女性に適用することを承認した。

この調査が実施された当時、アメリカ癌協会(ACS)**ガイドライン**および米国産科婦人科学会**ガイドライン**では、30歳以上で3回連続してパップテストが正常、あるいは1回の併用検査で正常であった(パップテストが正常かつHPV DNA検査が陰性)低リスクの女性については、検診の間隔を3年に延ばすように勧告していた。米国予防医療作業部会発行の**ガイドライン**も検診の間隔を延ばすことで一致している。

この調査では、パップテストを過去に3回受診し正常な結果であった35歳の低リスク女性という仮想上の

臨床例をもとにしたものであるが、ガイドラインの推奨を遵守するだろうと報告したのは回答医師の32%のみであった。6月14日付け Archives of Internal Medicine 誌において、米国疾病対策センター(CDC)およびNCIの研究者らが**発表した**。その女性が単回受診で、併用試験で正常な結果であった場合に、ガイドラインを遵守するとして回答者は、さらに少数の19%であった。調査対象となったおよそ60%の一般内科医、家庭医、および産婦人科医が、いまだなおパップ検診を毎年受けるよう女性に勧めると回答した。

パップテストはもっとも頻繁に用いられる子宮頸癌検診の検査方法である。しかし、この癌症例の大多数の原因であるヒトパピローマウイルスに対するDNA検査の方が、高度異形成の前癌状態病変部を検出する感度がパップテストより高いと多くの試験で**示されている**。これにより米国では子宮頸癌検診の至適方法についての**議論に拍車がかかっている**。

しかしこの新しい調査から、検診の間隔を延ばすというガイドラインの推奨は、現在の臨床医療に反映され

ていないと考えられると、CDCの癌予防・管理部門のDr. Mona Saraiya氏とその同僚は記している。「HPV検査の選択を示された場合、多くの医師がパップテストに用いたのと同様のパターンに従う」と彼らは記した。すなわち、両方の検査を毎年行なうか、HPV検査については推奨しないかである。

「この医療の進め方は子宮頸癌の転帰に大きな改善をもたらさないとされる。それどころか不必要な再検査や、コルポスコピー(陰鏡診)に伴う合併症リスクの増加、また患者への心理的負担を強いる結果となる恐れがある」と、試験の共著者で、NCI癌制御・人口科学部門のDr. Robin Yabroff氏は述べた。

「新規のHPV感染症は大変多くみられるが、圧倒的に良性である。殆ど場合はウイルスが自然にいなくなる」とNCI癌疫学・遺伝学部門のDr. Mark Schiffman氏は述べた。「持続的な感染のみが癌のリスクファクターとなる」。もしHPV検診を過度に行えば、持続性の感染よりも、新規感染を見つけることになり、過剰治療のリスクをもたらすであろう。

◆小児の再発髄芽腫に対する分子標的薬が臨床試験中

ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する**研究段階の薬剤を試みる**小規模第1相臨床試験で、悪性の小児脳腫瘍の中で発生頻度が高い髄芽腫の再発小児患者において、この薬剤が安全とみられることがわかった。加えて、腫瘍においてヘッジホッグ経路の活性化を示した2人の患者が、分子標的薬GDC-0449の延長投与をうけ、同剤から効果を得られた可能性が研究者らに示された。米国臨床腫瘍学会(ASCO)の年次総会で発表されたこの結果を受けて、小児脳腫瘍コンソーシアム(PBTC)では、髄芽腫を有する小児における本剤の有効性を検証するため第2相臨床試験を計画している。

ヘッジホッグシグナル伝達経路は胎生早期の発達と成人組織の維持にとって重要であるが、経路の異常な活性化は癌に寄与するかもしれない。髄芽腫のおよそ20%に異常なヘッジホッグシグナルが関与していると考えられている。

試験では、13人中12人の再発あるいは薬剤抵抗性髄芽腫の子供が薬に対して忍容性を示し、前臨床試験でマウスに観察された骨や歯での問題は生じなかった。試験に参加し、腫瘍のヘッジホッグ経路活性化

が確認された2人の患者のうち、治療開始から6カ月後に1人の患者が増悪し、もう1人の患者については試験の期間、少なくとも391日は病勢進行がなかったと、試験を実施したPBTCを代表して試験責任医師のDr. Amar Gajjar氏は述べた。

患者は全員が4歳から21歳の間で、本薬剤を2種類の投与方法のうち1つを用い、最短で28日間、疾患が増悪しない限り継続して服用した。この研究段階の薬剤の小児への安全性と適切な投与量を決定することに加え、研究者らは、ヘッジホッグ経路の活性化を引き起こす腫瘍を正確に特定するために病理学やゲノム的手法についての研究を行なった。

髄芽腫と診断された4人中3人の小児は長期生存が可能となったが、腫瘍が再発した小児において、治療はまれである。米国で毎年およそ500人もの小児がこの癌に罹患しており、毒性の低い、新しい治療法が必要であるとNCIの癌治療評価プログラムのDr. Malcolm Smith氏は指摘した。髄芽腫患者、特にヘッジホッグ経路活性を呈する腫瘍を有する患者に対するGDC-0449の評価を進めることは、優先度が高い、とSmith氏は付け加えた。

◆血中ビタミン D 濃度はまれな癌のリスクには関連しない

循環血液中のビタミン D 値は、子宮内膜、食道、胃、卵巣、膵臓、腎臓、非ホジキンリンパ腫の、7つのまれな癌種のその後の発生リスクに関連しないことが大規模前向き試験でわかった。個々にはまれな癌であるが、合計すると米国における癌死のほぼ 4 分の 1 の割合を占める。一連の研究の中での結果は、6 月 18 日の American Journal of Epidemiology 誌電子版に掲載された。

「これらの癌部位を選んだのは、基礎研究や生物学的エビデンスで、ビタミン D がこの癌種のリスクを変える役割を担っているかもしれないと示されてきたにもかかわらず、これまでの疫学調査が不足していたからである」と、米国国立癌研究所 (NCI) 癌疫学・遺伝学部門の Dr. Demetrius Albanes 氏は述べた。「これらの癌は比較的まれであるため、単発の試験ではリスクを特定できません。10 の試験からのデータを蓄積することで、これらの癌の転帰におけるビタミン D 仮説を厳密に検証できたのです」。

研究者らは、まれな癌の Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project (共同コホート研究ビタミン D データ蓄積プロジェクト) の一環で、25-OH ビタミン D の血中濃度を測定した。これはビタミン D の、循環血液中における主要な代謝型である。これらの癌について、ビタミン D の血中濃度が正常値にある人と比較しても、血中濃度が高い人に癌リスクの低下はみとめられなかった。逆の角度から見ても、血中ビタミン D

濃度が低い参加者に高い癌リスクがみられたわけではなかった。しかしながら、血中ビタミン D 濃度が非常に高い (100 nmol/L 以上) 少数の患者 (2.3%) での膵臓癌リスクの増加を研究者らは観察した。「この知見はさらに追加研究が必要である」と、Albanes 氏は述べた。

ボルチモアにあるマーシー医療センター予防・研究センターの医師で、このプロジェクトの運営委員会の議長を務める Dr. Kathy J. Helzlsouer 氏は概論中に、ビタミン D の至適濃度、特に骨の健康にとっての重要性について書いている。同氏が示したこの試験からの教訓は「何事も中庸が肝腎である。ビタミン D 値は低すぎてもいけないが、過剰に高くする必要もない」ということであった。

「これらの試験は、循環ビタミン D 値がこれらの癌に関連するという仮説に対抗する説得力のあるエビデンスを提供している」と、オーロラにあるコロラド大学がんセンターの Dr. Tim Byers 氏は付随論説に記している。この新しい情報は重要だと同氏は続けた。なぜならば WHO による国際癌研究機関 (IARC: International Agency for Research on Cancer) によるレビューでは、この 7 種の癌部位について結論を出すためにはエビデンスがこれまで不十分であったと判断していたからである。

癌罹患者の多くは 18 歳以下の子供がいる親である

6 月 28 日 Cancer 誌電子版に掲載された分析によれば、米国では推定 158 万人の癌サバイバーが 1 人ないし 2 人の 18 歳以下の子供と暮らしている。この評価は 2000 年から 2007 年までに米国国民健康調査 (NHIS) に参加した癌既往歴を有する 13,385 人の成人から得られたデータにもとづいている。以前に米国国立癌研究所 (NCI) の癌生存者局に所属していた Dr. Kathryn Weaver 氏らは、最近 (過去 2 年内) 診断された癌サバイバーの 18.3%、またサバイバー全体では 14% の人々が、18 歳以下の子供と生活していると指摘した。大半の癌サバイバーは女性 (78.9%) で、既婚 (69.8%)、年齢は 50 歳以下 (85.8%) である。

著者らは、この対象となる多くの世帯のために、患者家族のニーズや医療福祉資源の紹介サービスについて評価する調査を進めるよう要請した。「癌に苦しむ多くの家庭について記述することで、潜在しているリスクグループが認識されるように、これまで以上に心が払われるよう望んでいる」と、著者らは記している。

スポットライト

■癌サバイバーに対する運動推奨ガイドライン

癌、フィットネス、肥満および運動の専門家 13 人からなる委員会は、癌患者や癌経験者に対する最も重要なメッセージの 1 つとして「運動不足の回避」であると発表している。

同委員会は、積極的な癌治療を受けている患者および治療を終了した後の患者を対象とした運動や身体活動に関するガイドラインを作成するため、米国スポーツ医学会 (ACSM) により昨年招集された。

ペンシルベニア大学アブラムソンがんセンターの Dr. Kathryn Schmitz 氏によると、同委員会は、このような患者集団に対して運動や身体活動を推奨することに加え、ガイドライン作成というもう 1 つの目標があった。Schmitz 氏は、「治療中や治療直後の患者を対象とした運動プログラム (心臓リハビリテーションと同レベルの癌リハビリテーションプログラム) を作成することの必要性について、より多くの議論がなされることを期待します」と述べた。

Schmitz 氏によると、運動の有益性は多くの癌症例で証明されており、例えば生活の質に直接影響する倦怠感や身体機能の分野で認められている。生存が最終的な評価項目である一方、米国では推定 1200 万人の癌サバイバーがいてその数も増加しているなか、生活の質の改善の重要性が急速に増している。

NCI 癌制御・人口科学部門の Dr. Rachel Ballard-Barbash 氏は、積極的な治療を受けている患者や治療を完了した患者における身体活動と QOL 改善を結びつけるエビデンスは「非常に強い」と述べた。

最も頑強なエビデンスは、積極的な癌治療を終了した患者にて認められている。こう述べるのは、癌患者を対象とした身体活動に関する多くの臨床試験を主導しているアルバータ大学の Dr. Kerry Courneya 氏である。しかし、同氏によると、試験デザインの相違やその他の要因のため、積極的な治療を受けている患者に関する所見と治療を完了した患者に関する所見を比較することは困難である。

最近の ASCO 年次総会における運動と癌に関する教育セッション中、Courneya 氏は「患者は化学療法や放射線療法を受けているときでさえ、われわれの元来の想定を超えた多くのことを行うことができると判明しました」と述べた。

Ballard-Barbash 氏は、「これは重要なことで、短いウォーキングなど、適度な運動でさえ有益です。何もしなければ利益は得られません」と強調した。

ガイドラインの作成

Medicine & Science in Sports & Exercise 誌 2010 年 7 月号に公表された本ガイドラインは、2008 年に発行された HHS の **Physical Activity Guidelines for Americans** (米国人の身体活動ガイドライン) に続くものである。ただし、頻度の高い副作用などの因子をもつ種々の癌を有する患者に運動を適応すると骨折や心臓に関する副作用などが増加すると、同委員会は示唆した (補足記事を参照のこと)。

しかし、運動に関する特別な推奨事項 (運動訓練を実施する対象と目標など) や禁忌事項は、乳癌、前立腺癌、大腸癌、婦人科癌および血液腫瘍を有する患者のみしか対象としていない。というのは、それらの癌については推奨事項の十分なエビデンスが認められていると、委員会が判断しているからである。

運動に関する主要目標のうちガイドラインで強調されている 2 項目は、身体イメージの改善と身体組成の改善である。前者については、癌患者の多くは広範囲の手術や治療を受けるため、外見が変化し、性的魅力などに関する印象が根本的に変化する可能性がある。Schmitz 氏は、「身体活動によって身体イメージが改善され、またそれは運動によって QOL が改善されるメカニズムの 1 つかもしれないという良いエビデンスが文献のなかにあります」と述べた。

身体組成の変化は多くの癌患者でよくみられるが、その理由は癌の発症部位によって異なる。消化管癌や頭頸部癌などでは、一般的に身体衰弱 (体重や筋肉の減少) を伴うことから、椅子から立ち上がることが困難になる患者もいる。このような患者集団では、細くなった筋肉を強化する運動が重要である。

しかし、乳癌については身体活動に関する多くの試験が実施されているが、患者が受けることの多い全身的治療によって過剰に体重が増加する場合がある。Schmitz 氏によると、このような患者では、「体重を管理して脂肪を落とし、正常な BMI 値に戻すうえで有用な」運動が重要である。

また本ガイドラインでは、乳癌や大腸癌を対象として治療後の定期的な運動で無増悪生存期間や全生存期間が延長することを示す**補足的エビデンス**(確かなエビデンスではない)を記載している。Schmitz氏は、この分野でデータが示され続ければ、運動の実施は「治療に補助的なもの」となるであろうと述べた。

しかし、Courneya氏によると、現時点で結論は出しておらず、データは「興味深い」が「まだ試験的段階」である。

運動の実践

身体運動を治療やサバイバーシップ計画に積極的に取り入れる前に対処すべき多くの問題がある。例えば、運動に関する保険適応、運動の有益性に関する癌専門医、他の医師および患者への教育、癌患者や癌経験者の直面する問題や必要性を理解するフィットネス専門家の派遣などがあげられる。

アイダホ州ボイス在住のトレーナーMarilyn McAllister氏は、自身のスタジオや現地の医療機関で乳癌患者に指導しているが、同氏の見解によると、運動や癌を取り巻く環境は改善しているが、さらに進歩が必要である。同氏のこれまでの経験では、医師は日常の患者対応で「非常に忙しく」、運動について研究したり患者と話し合ったりすることができない場合が多い。同氏は「患者は治療開始当初、情報に困惑してしまうため、ヨガやストレッチ運動の情報を用紙で手渡してもほとんど無意味なのです」と述べた。

癌専門のトレーニングを受けたフィットネス専門家の派遣を拡大しているいくつかの先駆的活動もある。ACSM や米国癌協会(ACS)では、癌患者や癌経験者の指導を望むトレーナーを対象とした**承認プログラム**を設けており、Schmitz氏は、ACSMによる新規の6セッション癌運動トレーナー認証「**Webinar**」の開設を援助している。さらに、ランス・アームストロング財団はYMCAと提携し、癌サバイバーのニーズを満たした指導を行うため、国内のYMCAにてフィットネススタッフの研修を援助している。

ACSM/ACS 認証癌トレーナーである McAllister 氏

によると、誰に対してもフィットネスの手助けすることは喜ばしいことであるが、癌患者や癌経験者への指導にはさらに他にはないメリットがあるという。「すべての人は運動から利益を得ますが、癌患者の場合それは非常に劇的です。患者の生活に大きな変化をもたらすうえで多くのトレーニングは必要ないのです」と同氏は述べた。

---Carmen Phillips

状況に合わせて適用

癌の種類によって、受ける治療も様々である。そこで、ACSM ガイドラインでは、癌患者/経験者および患者らを指導するフィットネス専門家が考慮すべき事項を指摘している。

例えば、前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法を受けている男性では、トレーナーは骨折のリスクを認識し、運動を適宜調整する必要がある。また McAllister氏によると、乳癌女性では手術を受けている場合が多く、肩関節が弱くなりうることから、ガイドラインでは、肩関節周囲筋を安定化および強化するための運動を推奨している。

Schmitz氏は、運動の有益性は明らかであるが、特に積極的治療の最中は「状態が悪すぎて運動が不可能な場合がある」と述べる。Ballard-Barbash氏も同意見。「患者にとって運動に耐えるのが困難な場合、しばらくの間は運動量を減らすかまたは数日間休んでから運動を再開する必要がある」と述べた。

クローズアップ

■臨床的な意味がある4つの乳癌臨床試験



読者リクエスト記事

先日シカゴで開催された全米臨床腫瘍学会(ASCO)年次総会で、エモリー大学の Dr. William Wood 氏は、臨床的に重要な結果が出された NCI 支援の4つの乳癌臨床試験について論じた。Wood 氏は、これほど「明らかに臨床に影響を及ぼす結論が」4つ連続して ASCO に報告された記憶はない、とも述べた。

最初の試験は、乳癌患者のセンチネルリンパ節中や骨髄中にまれに存在する細胞を確認するために広く行われている検査は、患者と医師に有意義な情報を提供しないとみられることを明らかにした。免疫組織化学(IHC)と呼ばれる細胞染色法の検査は、病理医による組織標本のスライドの検査では通常は見つからないであろう少数の細胞や微小転移を発見することができる。

研究者らは、IHC 法は、再発の恐れがある患者を特定し、どの患者が全身化学療法を必要とするか判断する手助けとなると仮定したが、結果はそうではなかった。「免疫組織化学によって微小転移が見つかることは予後が悪い前兆であると考えられていましたが、私たちはそれを見つけられませんでした」と、共同研究者であるテキサス大学サウスウエスタン医療センター(ダラス)の Dr.A.Marilyn Leitch 氏は述べた。

この前向き多施設試験には、腫瘍摘出術を受けた早期で、臨床的にリンパ節陰性(脇の下のリンパ節に触知可能な転移がない)の乳癌患者の女性 5,000 人以上が含まれた。この女性達は、微小転移の存在を確定するためにセンチネルリンパ節生検と骨髄穿刺も受けていた。

「この試験の結果、一般的には、これらの特別な染色はおそらく、今後新たに乳癌と診断された女性に行われることはないでしょう」と、記者会見の司会を担ったハーバード大学医学部の Dr.Eric Winer 氏は述べた。IHC は多くの医療施設で日常的に行われているため、この結果は医療に影響を与えるはずであると同氏は指摘した。

骨髄試験に関しては、IHC によって骨髄に腫瘍細胞が見つかった女性の予後はより悪いことが示唆された。しかしこの方法はさらに調査が必要であると Winer 氏は述べた。「新たに乳癌と診断された女性に対して日常検

査の一環として骨髄検査を行うことは、われわれの誰も勧めないと思います」と Winer 氏は付け加えた。

生活の質の向上

このセッションのもう一つの試験は、臨床的にリンパ節陰性の乳癌女性のセンチネルリンパ節生検と腋窩リンパ節郭清を比較した大規模ランダム化第3相試験の NSABP B-32 であった。この試験は、これらの女性は、腋窩リンパ節郭清はセンチネルリンパ節生検単独以上に何のメリットも追加しないと**結論**となった。

「臨床的にリンパ節転移陰性の乳癌患者に対してセンチネルリンパ節生検が陰性であれば、さらなる腋窩郭清をすることなくセンチネルリンパ節生検のみが適切で、安全、効果的な治療です」と、この研究に参加したパーモントがんセンターの Dr. David N. Krag 氏は述べた。「これは、女性の QOL に恩恵を与え、そして医療費節減となる試験に関する明らかな証拠です」。

Wood 氏は外科的な質の管理についてのこの試験のデザインと焦点を称賛し、その証拠が「決定的」であるとしてこの結論に同意した。

関連した**試験**で、研究者らは、センチネルリンパ節に広がっていた限局性疾患の患者の乳癌細胞をさらに探すために追加して腋窩リンパ節を切除することは生存の改善に関与しなかったことを明らかにした。センチネルリンパ節に転移している患者に対して多くの医師は日常的に腋窩リンパ節郭清を選択しているので、これらの結果は重要であると研究者らは述べた。

腋窩リンパ節郭清は、センチネルリンパ節に微小転移(0.2mmより大きく2mm以下)やマクロ転移(2mmを超える)がある患者に対する標準的アプローチであると、筆頭著者であるジョン・ウェイン癌研究所乳癌センター(カリフォルニア州サンタモニカ)所長 Dr. Armando Giuliano 氏は説明した。この試験は症例集積の点で正確に目標を達成できなかったため、結果は最終的なものではないと Winer 氏は指摘した。

しかし**この結果**は、このような場合にはセンチネルリンパ節以上にリンパ節を郭清しても利益はないかもしれないことを示唆しており、そして、多くの女性がより広範囲なリンパ節郭清に関連するさらなる副作用リスクを回避

することができるGiuliano氏は述べた。腋窩リンパ節郭清はいくつかのケースで未だ必要ではあるが、これらの結果は、腋窩リンパ節郭清が必要とみられる女性はずっと少ないことを示唆していると彼は付け加えた。

高齢患者を助ける

第4の試験は、高齢女性の中には乳癌の外科手術の後の放射線治療を実施しなくてもよい場合があることを明らかにした。第3相ランダム化試験の結果によると、70歳以上の早期乳癌女性は、乳房温存術+タモキシフェン治療に放射線治療を追加しても利益が得られない(NCI キャンサーブレティン参照)。

「政府資金のみで実施できたこれらの臨床試験は、生存を低下させることなく、多くの女性に対する不必要な治療の副作用を割愛することになるでしょう」と、NCI 癌治療・診断部門の乳癌治療科のリーダーである Dr. Jo Anne Zujewski 氏は述べた。「これらの試験は、医療財政をも助けることになるでしょう」。

Wood 氏は、4つの研究結果に対する彼の論考を次のように述べて話を結んだ。「これらは日常臨床を変える結果です。そして、単に帰無仮説証明であったとしても、科学的に仮説が実証されたことを知るのには興味深いことです」。

---Edward R. Winstead

FDA 最新情報

■白血病治療薬米国での販売中止

6月21日、ファイザー社は米国食品医薬品局(FDA)からの要請を受けて、gemtuzumab ozogamicin [ゲムツズマブ・オゾガマイシン](Mylotarg[マイロターグ])の米国市場での販売を自主的に中止した。このモノクローナル抗体は、他の化学療法の対象とは考えられない60歳以上の再発急性骨髄性白血病(AML)患者の治療薬として2000年に承認された。2004年に開始された第3相臨床試験の結果、死亡率が標準化学療法を受けた患者よりもゲムツズマブ・オゾガマイシンを投与した患者の方が高くなることがわかった。さらに、この

薬剤は、肝中心小静脈肝静脈閉塞病という肝臓の小静脈が閉塞してしまう致死性の高い副作用をもたらした。

「マイロターグは、破壊的な癌の有望な新治療と考えられていたものを患者に適用させるため迅速承認を受けました。しかし、確認臨床試験や市販承認後数年間の経験から、この薬剤はAML患者には臨床的有益性をもたらすことが示されていません」とFDA医薬品評価研究センター抗腫瘍薬製品局(OPD)長 Dr. Richard Pazdur 氏は述べた。

■ドセタキセル抵抗性進行前立腺癌の新治療薬承認

FDAは、ドセタキセルの投与中または投与後に増悪したホルモン不応性前立腺癌患者の新薬 cabazitaxel [カバジタキセル](Jevtana[ジェブタナ])を承認した。この薬剤はこの種の癌治療に用いられることが多いステロイド剤プレドニゾンと併用での承認となっている。この薬剤は、FDAの優先審査を経て、6月18日に承認された。優先審査プログラムは、治療を大きく前進させるかもしれない適切な治療が存在しない際の治療薬となりうる薬剤を対象として、審査期間を6カ月に短縮するもの

である。それどころか、本剤の審査は11週間で完了したとFDAのDr. Richard Pazdur氏は述べた。

この承認はホルモン不応性転移性前立腺癌治療の国際的多施設第3相試験(TROPIC)の結果に基づいたもので、この試験結果は今年のASCOの泌尿生殖器癌シンポジウムで発表された。この試験ではカバジタキセルをミトキサントロンと直接比較し(両剤ともプレドニゾンとの併用)、死亡率の約30%減少を認めた。

■まれなタイプの慢性骨髄性白血病治療薬にニロチニブ承認

FDA は、まれな血液癌であるフィラデルフィア染色体陽性慢性期の慢性骨髄性白血病(CML)と新たに診断された患者の治療薬としてニロチニブ(タシグナ)を承認した。ニロチニブは 2007 年に初めて、疾患が進行してしまったりもしくはイマチニブをはじめとする他の療法に耐性がない患者を対象に承認された。

「製薬会社の開発する癌治療薬が、治療抵抗性の癌に対して臨床的有効性が明らかになったなら、その薬剤を初期癌に対する治療薬として開発を継続することは重要です。そうすることによって、さらに多くの患者が有効

な治療を受けられるようになる可能性があります」と FDA の Dr.Richard Pazdur 氏は述べた。

FDA は、迅速承認制度のもと、審査を 6 カ月未満で完了し承認した。この審査では、臨床的有益性を予測する代用評価項目を血流中の CML 癌細胞数にした臨床試験によってニロチニブの安全性と効果を評価した。1 年間の治療後、タシグナを投与された患者の約 44%が「分子学的大寛解」を示したのに対してイマチニブを投与された患者では 22%であった。

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆癌研究ハイライト【原文】

「癌サバイバーは、経済的理由により医療を受けない傾向がある」

米国では現在約 1,200 万人の癌サバイバーがいる。ウェイクフォレスト大学の発表によると、2003 年から 2006 年に National Health Interview Survey (NHIS)に参加した癌サバイバー 6,602 人と癌の罹患歴のない成人 104,364 人を調べたところ、経済的理由により医療を受けなかった経験が 1 回以上ある人の割合は 17.6%対 7.6%であった。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/062910/page3#e>

◆ゲストディレクター報告【原文】

「癌治療後ケア研究会議: 癌治療からの復帰とその後」

NIC 癌生存者局の Dr. Julia H. Rowland 氏が語る。6 月 17 日から 19 日までワシントン D.C.で国内外から多くの関係者が参加し、癌サバイバー研究会が盛大に開催された。ここでは、癌治療から復帰後についての研究課題と、最先端の癌治療後ケアについての研究発表がなされた。中でも注目を集めたテーマは、運動と体重減少が、癌治療後の生活の質、緩和ケアのみならず再発予防や生存率にも影響を与える、というものである。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/062910/page4>

◆注目の臨床試験【原文】

「転移性去勢抵抗性前立腺癌における血管新生阻害」

転移性去勢抵抗性前立腺癌におけるベバシズマブ、レナリドマイド、ドセタキセル、プレドニソン (ART-P)の第 II 相試験 (NCI-09-C-0195)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/062910/page7>

◆米国保健福祉省(HHS)情報

「米国保健福祉省、健康情報サイト運営について指導」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/062910/page9>

◆NCI ウェブサイトCancer. Gov情報【原文】

「NCI 癌生物学部門(DCB)ウェブサイトをリニューアル」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/062910/page10>

◆その他の情報【原文】

「癌サバイバーのための電話ワークショップ(第4回目)を7月13日に開催」

「臨床試験分析の開発と検証を支援するNCIプログラム」

「米国癌諮問委員会で、予算、臨床試験、および育成プログラムが議題に」

「NCIの科学技術者、2010年度連邦研究所連合賞を受賞」

「パレード誌、米国における癌を特集」

「NCIと中国医学アカデミーが、癌生物学情報ネットワーク(caBIG)を開催」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/062910/page11>

『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://www.mag2.com/m/0000232914.html>

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2010年6月29日号

監修者名 榎本 裕 (泌尿器科/東京大学医学部附属病院)
久保田 馨 (呼吸器内科/国立がん研究センター中央病院)
寺島 慶太 (小児科/テキサス小児がんセンター)
九鬼 貴美 (腎臓内科)
原 文堅 (乳腺腫瘍科/四国がんセンター)
林 正樹 (血液・腫瘍内科医/敬愛会中頭病院)

顧問 古瀬 清行 (呼吸器内科/JMTO:日本・多国間臨床試験機構)
久保田 馨 (呼吸器内科/国立がん研究センター中央病院)

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