



NCI キャンサーブレティン2011年2月22日号 (Volume 8 / Number 4) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for February 22, 2011 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022211>

■特集記事

「一部の乳癌女性では広範なリンパ節郭清を必要としない」

■癌研究ハイライト

- ・Dutasteride(デュタステリド)は早期前立腺癌の増殖を緩慢にするかもしれない
- ・ビスフォスフォネート投与が大腸癌リスクを低下させる可能性
- ・脳腫瘍において頻度の高い遺伝子欠損が見つかった
- ・前立腺癌にはより多くの DNA 再配列が見られる
- ・患者を臨床試験に紹介する取り組み方は医師によって異なる

■特別レポート

「稀な膵臓癌に標的治療が効果」

■癌研究者プロフィール

「研究者は語る／ロビン・ヤブロフ氏(疫学者)」

■FDA 最新情報

「FDA が初の 3 次元(3D)マンモグラフィを承認」

■～その他の記事タイトルと要約 (原文)～

注目の臨床試験

HHS(米保健福祉省)報告

NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報

その他の情報

特集記事

■ 一部の乳癌女性では広範なリンパ節郭清を必要としない

リンパ節陰性の早期乳癌患者の場合、疾患の再発や全生存に影響することなく、摘出する組織がより少なくなすむことは、これまでの臨床試験で示されている。今回、その知見をさらに裏づけたのは、カリフォルニア州サンタモニカにあるジョン・ウェイン癌研究所の Dr. Armando Giuliano 氏をリーダーとする研究である。彼らの研究によると、癌細胞が隣接リンパ節中に認められたとしても、一部の早期乳癌患者では、腋窩リンパ節廓清術 (ALND) と呼ばれる手術を必要としないことが明らかになった。この研究は 2 月 9 日に JAMA 誌に発表された。

ACOSOG Z0011 と呼ばれるこの第 3 相ランダム化試験では、センチネルリンパ節生検 (SLNB) (癌細胞の有無を検査するために腋の下のリンパ節を 1 個か 2 個摘出) を受け、癌細胞が検出された (陽性) 早期乳癌患者の生存率は、センチネルリンパ節生検後に腋窩リンパ節郭清 (腋の下から多数のリンパ節を摘出する) を受けた患者の生存率と同じであった。試験に参加した患者のほとんどは、乳房全体への放射線治療に加えて、全身治療 (ホルモン療法、化学療法、またはその両方) も受けていた。

「これらの結果は、陽性センチネルリンパ節が 1~2 個である患者のなかにはセンチネルリンパ節生検のみを行えばよいとの裏づけとなり、何千人もの女性が完全な腋窩リンパ節廓清術を行う場合の副作用を免れるかもしれない」とコメントしたのは、米国国立癌研究所 (NCI) 癌治療・診断部門の乳癌治療学の長である Dr. Jo Anne Zujewski 氏である。

ハーバード大学医学部の Dr. Eric Winer 氏は研究に参加しなかったが、「このデータは特定の患者集団に限られたものです」と注意する。「医師...は、この結果を、この臨床試験の適格性を満たさないとと思われる患者に適用するには、非常に用心深くあらねばなりません」と Winer 氏は言う。不適格の患者とは、触診で触れる腋窩リンパ節のある患者、直径 5cm を超える乳房の腫瘍のある患者、手術前に化学療法またはホルモン療法を受けた患者、乳房温存手術 + 放射線ではなく乳房切除術 (全摘) を受けた患者が含まれる。

1880 年代に始まった根治的 (定型的) 乳房切除術は、乳癌の初めての手術療法であったが、QOL の大きな犠牲のうえに行われた。この外観を損なう手術では、乳房、

その下の胸筋、腋の下のリンパ節全部など、大量の組織が摘出され、女性たちには痛みやリンパ浮腫など生涯続く広範囲な副作用が残った。

現在、ほとんどの早期乳癌患者は乳房切除術ではなく乳房温存手術とその後の放射線療法を受けるが、より進行した疾患であれば非定型的 (胸筋温存) 乳房切除術を受ける。

「患者は侵襲的手術を避けたいと強く思っています」と述べるのは Giuliano 氏である。「より小さい手術がどれほど効果的かを、乳腺腫瘍摘出術 (患部のみを摘出) ですでに見ているのです」。

この試験に登録した患者は、半数はセンチネルリンパ節生検とその後のリンパ節郭清を受ける群 (ALND 群) に、残りの半数はセンチネルリンパ節生検のみを受ける群にランダムに割り付けられた。摘出した腋窩リンパ節数の中央値は、リンパ節郭清群で 17 個、センチネルリンパ節生検のみの群で 2 個であった。全患者が乳房温存術を受け、その後、乳房全体の放射線療法を受けた。術後補助化学療法とホルモン療法の使用は患者ごとに個別に決められた。

6 年超 (中央値) の後に、5 年全生存率は、リンパ節郭清群で 91.8%、センチネルリンパ節生検のみの群で 92.5% であった。疾患再発率は両群でほぼ同等であった。

「手術 + 放射線療法 (局所療法) で得られるのは癌の局所コントロールです」と Giuliano 氏は説明する。局所コントロールとは、癌が乳房や近傍組織に再発するのを防ぐことをいう。「局所コントロールができない場合、生存率に影響することもあります、(この試験では両群で) 非常に高いコントロール率を得ているので、時を経て生存率に差がでることはないと思います」。

重要なのは、両群のほとんどの患者が何らかの全身療法を受けたことである。「ほぼ全患者が何らかの全身療法を受ける時代ですから、センチネルリンパ節生検後に、さらにリンパ節を摘出しても利益が増すことにはならないと、この試験は示唆しているのでしょうか」と Winer 氏は述べた。また、全身療法は、リンパ節を含む身体中の癌細胞を死滅させるため、「全身療法を行わない場合にもこの結果が得られたのかどうかは言えませんが、差は

ありえたというのは妥当な仮説だと思います」と彼は説明した。

手術の負の副作用の発現率はリンパ節郭清群の方が高く、70%に創傷感染、治癒の遅れ、疼痛が認められたのに対し、センチネルリンパ節生検のみの群では25%であった。リンパ浮腫も前者で多く報告された(試験中に認められた副作用の完全なデータは、以前の論文中で報告された)。

ACOSOG Z0011 試験の結果は、1970年代以来、乳癌治療において達成された全般的な向上の「証し」であると、エモリー大学、ウインシップ癌研究所の Dr. Grant Walter 氏と Dr. William Wood 氏は JAMA 誌の付随論説で記している。1970年代は、より侵襲性の低い乳癌治療を検証する最初の大規模臨床試験が始まった時期であった。診断後5年生存できた患者は、その試験当時は60%にすぎなかったのに対し、今回の試験では90%を超えていた。

全米115の病院から募集された患者で試験に適切であったのは、大きさが5cm以下の乳房の腫瘍があり、明らかに腫脹したリンパ節がなく、センチネルリンパ節生検で癌細胞が検出されたリンパ節は2個以下であった。

この試験には当初1,900人の患者登録が計画されていた。しかし、試験の両群で生存率が非常に高いので、20年たっても両群間の全生存率の差を見出だせるだ

けの死亡は発生しないとみられることから、データおよび安全性モニタリング独立委員会は、891人が参加した時点で登録を終了するよう勧めた。

全生存率が優れていたため、この試験計画時の患者登録目標数に達しなかったことから、Winer氏はこの結果を最終的なものとするに慎重な姿勢を促している。「しかし、これより良いデータは得られないと思います。この結果と、この結果から一部の外科医や患者は腋窩リンパ節郭清術を行うのを避けるであろうことを考えれば、同じ患者集団においてももう一つのランダム化試験を実施するのはほぼ不可能になるでしょう」。

「ただ、いくぶん異なる患者集団での臨床試験の余地はあると思っています」と言葉を続けた。「この試験は温存手術と放射線治療を受けた患者だけを対象にしたものですから」。

毎年、乳癌と診断され、その疾患がこの試験の適格基準を満たす何千人もの女性にとっては、リンパ節郭清はさしあたって過去のものとなるかもしれない。「乳癌患者は、自分の選択肢について主治医と話し合うべきです。かつて考えていたほど徹底的な手術を必要としない可能性があります」とGiuliano氏は述べた。

---Sharon Reynolds

原文画像訳

乳房のセンチネルリンパ節生検では、放射性物質と青色の色素の両方またはいずれか一方を腫瘍近傍部に注射する(左図)。注射された物質は、目視と放射線検出プローブの両方またはいずれか一方によって検出される(中図)。センチネルリンパ節(注射した物質を最初に取り入れるリンパ節)を摘出し、癌細胞の有無を検査する(右図)。(Terese Winslow 提供及び一部は米国政府著作権) [画像原文参照]

癌研究ハイライト

◆ Dutasteride(デュタステリド)は早期前立腺癌の増殖を緩慢にするかもしれない

監視療法(Active Surveillance:※日本では「PSA 監視療法」)を受けている早期前立腺癌男性に対して、dutasteride デュタステリド (Avodart[アヴォダート])は前立腺癌を制御し、さらに強力な治療が必要となるのを防ぐのに役立つとみられる。ランダム化プラセボ対照比較試験の結果は、フロリダ州オーランドにおいて2月17~19日に開催された2011年 Genitourinary Cancers Symposium(泌尿生殖器癌シンポジウム)において発表された。FDA(米国食品医薬品局)はすでに、デュタステリドを肥大した前立腺すなわち前立腺肥大症の治療に認可している。(※サイト注:日本においても Avolve[アボルブ]として前立腺肥大症に対して承認済み)

かつては「待機療法」と呼ばれていた監視療法は、定期検査と診察による慎重な観察が望ましいと診断された前立腺癌患者に対し、即時治療の実施を先送りする方法のことである。REDEEM(Reduction by Dutasteride of Clinical Progression Events in Expectant Management—デュタステリドを用いた監視療法による臨床的疾患進行の減少)試験では監視療法を実施している男性302人が、3年間、5アルファ還元酵素阻害薬として知られる治療薬デュタステリド群がプラセボ群に無作為に割り付けられた。18カ月後と36カ月後、そして疾患が進行しているという根拠に基づき、適宜、生検組織が採取された。

デュタステリド男性群で、何らかの前立腺癌の進行を経験したのは38%だったが、プラセボ男性群では49%であった。この相違はデュタステリド男性群において癌の進行に対する相対リスクが38.9%低下したと解釈され

た。さらに、デュタステリドの投与によって被験者の最終生検で癌が認められない割合が上昇した。デュタステリド男性群36%とプラセボ男性群23%で、最終生検時に癌が検出されなかった。

監視療法が選択される「超低リスク」の前立腺癌患者に5アルファ還元酵素阻害薬を投与することは「きわめて合理的」であると当臨床試験責任医師でトロントのユニバーシティ・ヘルス・ネットワークのDr. Neil Fleshner氏は記者会見で語った。しかし同氏は、これはデュタステリドの適応外使用と考えられると注意を促した。

12月にFDAの抗腫瘍薬諮問委員会は前立腺癌予防のための使用としてデュタステリドの承認を求めたグラクソ スミスクラインの申請を却下しているため、当社がデュタステリドの追加申請をする可能性は低いとFleshner氏は述べた。

「REDEEMの結果はデュタステリドに腫瘍量の少ない低リスク前立腺癌に対する抗腫瘍効果があることを示唆している」と当研究には参加していないNCI癌予防部門のDr. Howard Parnes氏は述べた。「私の考えでは、このクラスの薬物[5アルファ還元酵素阻害薬]はPSA監視療法を実施している男性を対象にさらに研究する価値があります」。

泌尿生殖器癌シンポジウムは米国臨床腫瘍学会(ASCO)、米国腫瘍放射線学会(American Society for Radiation Oncology)、米国泌尿器腫瘍学会(Society of Urologic Oncology)により共同開催された。

◆ ビスフォスフォネート投与が大腸癌リスクを低下させる可能性

Journal of Clinical Oncology 誌2月14日号電子版に発表された研究によれば、1年以上ビスフォスフォネート(主にアレンドロネート)を投与した閉経後の女性は大腸癌のリスクが59%低かった。この研究結果はイスラエル北部で実施された大腸癌の一般住民ベースの症例対照研究に基づいている。

ビスフォスフォネート剤は通常骨粗鬆症の治療または予防のために処方され、乳癌患者の骨転移の治療にも用いられる。基礎研究データでは、これらの薬が癌細胞の増殖と転移に関わる段階を阻害できることが示されているため、ヒトにおける抗癌活性をもつ可能性がある。実際、ビスフォスフォネートを投与された女性には乳癌が少ないことが示されている。しかし、これ

らの研究では、乳癌のリスク低下は骨密度が低くビスフォスフォネート投与の可能性が高い女性によくみられる低いエストロゲン値によるものかどうかを除外していなかった(大腸癌がエストロゲンによって増殖するかどうかは不明)。

Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer study(大腸癌の分子疫学研究)によるデータを解析して、イスラエルハイファのテクニオン-イスラエル工科大学 Dr. Gad Rennert 氏らは大腸癌と診断された女性 933 人と大腸癌ではない女性 933 人を比較した。両群の女性は年齢、民族、居住地で一致させた。研究者らは 野菜摂取量、運動量、大腸癌の家族歴、体格

指数、低用量アスピリンの使用、スタチン薬の使用、ビタミン D の使用、閉経後のホルモンの使用など既知の大腸癌の危険因子についても調整を行った。

「このエビデンスは大腸癌予防にビスフォスフォネート剤を投与する根拠となるものではない。**まれに生じる顎骨壊死**や食道炎、食道びらん、長期使用後に生じるかもしれない骨折リスクの可能性など毒性副作用によりこれらの薬の適応は制限されている」と NCI 癌予防部門の Dr. Asad Umar 氏は警告した。ビスフォスフォネート剤投与と大腸癌リスクの関連を確認する比較対照臨床試験が必要であると氏は結論した。

◆ 脳腫瘍において頻度の高い遺伝子欠損が見つかった

研究者らは、脳腫瘍の中で最も頻度の高い神経膠芽腫の患者の約 4 人に 1 人の割合で、ある遺伝子が欠損していることを特定した。また NFKBIA と呼ばれる遺伝子コピーが欠損した腫瘍患者の転帰は望ましくない傾向にあることもわかった。この試験の**結果**は New England Journal of Medicine 誌のウェブサイトにて 12 月、本誌には 2 月 17 日に掲載された。

NFKBIA における異常はホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫といった他の癌にも関連しているが、今回の研究は、神経膠芽腫における遺伝子欠損を示唆する初めてのものである。NFKBIA は癌抑制遺伝子とみられており、通常は癌に関連する 2 つのシグナル伝達経路 (NF-kappa B 経路および上皮増殖因子受容体 (EGFR) 経路) からの増殖促進メッセージを遮断するのに助けるタンパク質を産生する。

神経膠芽腫の約 3 分の 1 がこの EGFR 遺伝子に変異を有しており、細胞を増殖させて癌を生じる可能性がある。神経膠芽腫におけるさらなる遺伝子変化を特定するため研究者らは、ほぼ 800 人の神経膠芽腫患者の腫

瘍から得た EGFR および NFKBIA 遺伝子を解析した。

結果の分析と追加実験に基づき、NFKBIA の欠損は、神経膠芽腫細胞で活性化する可能性がある NF-kappa B や EGFR の経路とは異なる別の経路であると研究者らは結論づけた。この結果は、神経膠芽腫患者の大多数が EGFR あるいは NFKBIA のどちらか一方に変異を有しており、両方の遺伝子に変異を起こしている腫瘍はほとんどないということも示している。

「われわれは癌において役割を果たしていると考えられる遺伝子を特定しており、NF-kappa B 経路を標的とする研究に多くの力を注いでいる。つまりこの変異が標的となる見込みは大きい」と本試験の筆頭著者でノースウエスタン大学ファインバーグ医学部の Dr. Markus Bredel 氏は述べた。

現在、研究者らは、患者の遺伝子欠損を検出し、将来的に治療法を選択するマーカーとなる可能性のある臨床検査を開発中である。

◆ 前立腺癌にはより多くの DNA 再配列が見られる

複数の前立腺癌のゲノム配列を比較する最初の研究で、疾患発生の一因となる可能性がある DNA の繰り返し配列が判明した。患者 7 人の腫瘍サンプルを用いて、研究者らはこれまでに同定されていた前立腺癌に

伴う遺伝子変化の存在を確認し、前立腺癌の新たな治療につながる可能性がある他の変化を発見した。

ダナファーマー癌研究所の Dr. Levi Garraway 氏と

ワイルコーネル医科大学の Dr. Mark Rubin 氏らは Nature 誌 2 月 10 日号でこの結果を発表した。この研究は NCI 早期発見研究ネットワークにより一部資金援助を受けた。

過去の研究によると、多くの前立腺癌では融合遺伝子、つまりゲノムの異なる部分に含まれる DNA 配列が不適切に結びついた時に起こる変化が存在することが示されている。今回の研究では、患者 7 人のうち 3 人が融合遺伝子 TMPRSS2-ERG を有しており、この遺伝子は全前立腺癌の約半数に生じ、2008 年の研究によると、前立腺癌の一因となっているかもしれない。

さらに研究者らは、そのすべてが前立腺癌に関連するものではないが、各腫瘍について約 90 の遺伝子再配列を検出した。(乳癌のゲノム研究でも同程度の再配列が報告されたが、この再配列が生じる機序はこの 2

つの癌では異なるかもしれないと研究者らは述べた。)

染色体再配列の解析により、「これまで固形腫瘍で観察されたことのなかったバランスのとれた切断と再結合の特有のパターンが明らかになった」と当研究の著者らは記している。再配列の一部は複数の遺伝子を並行して破壊すると考えられ、これらの変化が癌と関連する遺伝子の調節に影響を与える可能性がある」と著者らは示唆した。

「この研究は、癌領域における全遺伝子配列の体系的解析の重要性を強調している。これらの再配列の一部は、ゲノム全体ではなくそゲノムの一部分に焦点を合わせた標的配列決定法では検出されなかったと思われる」とブロード研究所でこの研究を行った筆頭著者の Dr. Michael Berger 氏は語った。

◆ 患者を臨床試験に紹介する取り組み方は医師によって異なる

肺癌または大腸癌の治療に携わる 1500 人以上の医師に対する調査ベースの研究によると、患者を臨床試験に紹介または登録する傾向がもっとも高いのは腫瘍内科医で、もっともないのは外科医であった。

Journal of the National Cancer Institute 誌 2 月 11 日号電子版に掲載されたこの研究では、患者を臨床試験に紹介する専門医の特徴、患者が参加する試験のタイプ、および臨床試験に関与することの多い医師に関連する要因を評価した。

調査に参加した腫瘍内科医の 88% が、前年に 1 人以上の患者を試験に紹介または登録していた。これに対して、腫瘍放射線医は 66%、外科医は 35% であった。調査回答者のほぼ半数が NCI の Community Clinical Oncology Program (CCOP: 地域臨床癌研究計画) または複数の NCI 指定がんセンターに所属していたが、これらの医師の 3 人に 1 人は前年に登録も紹介もしていなかった。

「臨床試験の患者募集において、医師の役割はきわめて重要である」と、Cancer Care Outcomes Research and Surveillance Consortium (CanCORS: 癌医療アウトカムリサーチ・サーベイランス・コンソーシアム) の一環となるこの研究でチームを主導した NCI の疫学者 Dr. Carrie Klabunde 氏は書いている。このような傾向は、臨床試験の参加募集を改善するよい機会であることを示している。

外科医は患者の紹介や登録の割合がもっとも低かったが、調査対象グループの中の半数以上は外科医であった。腫瘍外科医や専門性の高い外科医(例えば胸部外科など)は、一般外科医よりも患者を紹介または登録する機会が多かった。女性の外科医および 60 歳以上の外科医による患者の紹介または登録も多くみられた。

腫瘍内科医または腫瘍放射線医が金銭的なインセンティブを受け取った場合、紹介または登録する患者が 20% 増加し、医学生やレジデントに教える立場の医師、もしくは CCOP または NCI 指定のがんセンターに所属する医師も、患者を紹介または登録する件数が多かった。これらのグループの中で、毎月 19 人以上の患者を診察する医師、または毎週、腫瘍カンファレンスに出席する医師においても、患者の紹介または登録件数が多かった。

「21 世紀、臨床研究がもつ可能性を最大限に実現するには、米国の癌医療における複雑な構成要素を改善する努力が必要となるであろう。現場の医師の取り組み方をもっと理解し、臨床試験への医師の参加熱意を高めるか否かに影響を与える現行の診療インフラの特徴を明らかにするため、さらに研究が必要であろう」と筆者らは述べている。

特別レポート

■ 稀な膵臓癌に標的治療が効果

稀なタイプの進行膵臓癌の患者にとって、今回新たに有効な治療オプションが見つかったかもしれない。2つの第3相臨床試験の結果によると、**スニチニブ**（スーテント）と**エベロリムス**（アフィニートル）による標的治療で、膵神経内分泌腫瘍（panNET）を増悪させることなく患者の生存期間を延長することができた。さらにスニチニブの試験では、投薬された患者の全生存期間も改善されていた。これらの結果は2011年2月9日付 New England Journal of Medicine（NEJM）誌で公表された。

膵神経内分泌腫瘍は膵臓癌症例の2%以下を占める。過去20年にわたり、この種の癌に有効な治療法はなかったが、今回の試験結果は、もうそのような状況ではなくなったとの「明るい見通しが示された」と、Dr. Robert Jensen氏とDr. Gianfranco Delle Fave氏はNEJM誌の付随論説で述べている。

膵癌および他の消化管癌に焦点を絞って臨床と研究を行っているジョンズホプキンス大学キンメルがんセンターのDr. Luis Diaz氏は、上記の試験結果を「非常にめざましいものだ」と述べた。「もしFDAがこれらの薬剤を、進行性膵神経内分泌腫瘍の治療目的で承認すれば、これらの薬剤は標準治療となるはずです」。

171人の患者にスニチニブを連日投与した**試験**（製造元であるファイザー社による試験）は、スニチニブを投与された患者において、**無増悪生存期間**の改善と、プラセボ群での死亡および重篤な有害事象リスクの上昇が中間解析で明らかとなった時点で、独立データ安全性モニタリング委員会の勧告により早期に中止となった。無増悪生存期間の中央値はスニチニブ群で11.4カ月、プラセボ群で5.5カ月だった。解析時、スニチニブ群は60%近い全生存期間の改善も示した。

製造元のノバルティス社から一部資金提供を受けたRADIANT-3と呼ばれる**エベロリムス試験**は410人の患者が登録された。この試験では、エベロリムスを連日投与された患者の無増悪生存期間の中央値は11カ月で、プラセボ群の患者は4.6カ月であった。全生存期間が改善されたかどうかについては、エベロリムス試験のフォローアップ期間が十分な長さではなかったため検証できていないが、プラセボ群患者の73%が、クロスオーバー（両方の試験デザインで許容

されていた）してエベロリムスの投与を受けている。したがって、エベロリムスによる全生存期間の改善効果は今後も示すことはできないのではないかと、筆頭著者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. James C. Yao 氏らは述べた。

膵臓腺癌は膵臓癌の大半をしめており、膵管を覆う上皮細胞から腫瘍が発生する。しかし膵神経内分泌腫瘍は、島細胞と呼ばれる膵臓のホルモン放出細胞から生じる。

通常、膵神経内分泌腫瘍患者は膵臓腺癌患者より予後は良い。進行した膵神経内分泌腫瘍患者であっても、無治療で数年間病状が安定していることもあると Diaz 氏は説明する。しかし、一度膵神経内分泌腫瘍が進行すると、化学療法や膵神経内分泌腫瘍の治療目的でFDAが承認した唯一の薬剤レプトゾシンなどの一律の治療では限られた有効性しかなく、また非常に毒性が高い場合もあると氏は言う。

スニチニブとエベロリムスには独自の毒性がある。両試験では、これらの薬剤は貧血や好中球減少などの重篤な有害事象のリスク上昇と関連しており、多くの患者において薬剤の減量や治療の一時中断を招いた。しかしこれらの有害事象は管理可能なもので、他の癌治療でこれらの薬剤に見られた結果と一致していると研究者らは報告した。

スニチニブとエベロリムスは、過去の研究で膵神経内分泌腫瘍の増悪と有効な治療への耐性を誘導しうると報告された細胞内シグナル伝達経路のタンパク質を標的としている。一例として、先月 Science 誌に**掲載された** Diaz 氏を含むジョンズ・ホプキンス大学の研究者による試験では、検査された膵神経内分泌腫瘍サンプルの14%において、mTORシグナル伝達経路の遺伝子（エベロリムスの標的分子）における変異を発見した。また Yao 氏らは、mTOR 伝達経路が重要な役割を果たすとして知られるいくつかの遺伝性癌症候群（結節性硬化症やフォン・ヒッペル・リンドウ病など）の患者は、膵神経内分泌腫瘍を発現することが多いと説明する。

この Science 誌に掲載された研究によると、mTOR 伝達経路遺伝子（PTEN、PI3K、および TSC2）に変

異がある患者は、他の一般的な変異があると特定された患者より予後が悪かった。さらにDiaz氏は、他の数種類の癌でTSC2に変異があると患者の腫瘍が選択的にmTOR阻害薬に反応することが研究で分かったと言う。遺伝子変化や遺伝子変異と薬剤への反応とを相互に関連づけるため、さらに研究を続ける必要があるとDiaz氏は警告する。

「しかし、われわれの論文をこれら2つの試験結果とひとまとめにして考えるとすれば、その相乗効果で試験結果をサポートするものになるでしょう」とDiaz氏は述べた。

さらなる生体指標の研究によって、疾患が進行した患者と早期の患者の両方で、治療の選択肢と薬剤の「理にかなった組み合わせ」の選択の幅が広がるだろうとYao氏は言う。このような生体指標に、エベロリムスに対するmTORシグナル伝達経路の遺伝子変異やCT灌流スキャンの結果も含まれる、と彼は続けた。2010年のASCO年次集会で発表された小規模の研究では、CTスキャンで高い透過性を示した腫瘍血流の多い膵神経内分泌腫瘍患者は、腫瘍の透過性が低い患者と比べて、(スニチニブのように血管形成を標的とする)ペバシズマブとエベロリムスでの治療が

有意に奏効したという。

一方、Jensen氏とDelle Fave氏は、進行性膵神経内分泌腫瘍の患者に関してはまだ未解決の重要な課題があると言う。「患者は、これらの薬剤が疾患を治療するというより、主として病状を安定させるからという理由で何年も服用し続けなければいけないのでしょうか」と問いかける。「もし患者がどちらかの薬剤に反応しなくなった場合、もう片方の薬剤で有効に治療できるのか、それとも2剤併用で治療を行うのでしょうか」と。

膵神経内分泌腫瘍患者に関して、エベロリムスと他の標的治療薬との併用を検証したいくつかの臨床試験が進行中である。エベロリムスは、FDAにより(肺および消化管の神経内分泌腫瘍と同様)進行性膵神経内分泌腫瘍の治療目的で優先審査が許可されている。スニチニブは既にヨーロッパで何人かの膵神経内分泌腫瘍患者の治療で承認されており、ファイザー社の広報担当者によると同社は、切除不能な膵神経内分泌腫瘍におけるスニチニブの使用に対する承認を実現するためFDAと連携して取り組んでいるという。

Carmen Phillips

原文画像訳

膵神経内分泌腫瘍(上記スライドで赤く染まっている部分)は、サイズと形が均一な細胞の配列で構成されている。また、膵管を覆う細胞から生じる腫瘍(腺癌)とは異なり、膵神経内分泌腫瘍の周りに間質細胞の過剰な層はない(ジョンズ・ホプキンス大学、Dr. Ralph Hruban氏提供) [画像原文参照]

癌研究者プロフィール

■ 研究者は語る／ロビン・ヤブロフ氏(疫学者)

疫学者

NCI 癌制御・人口学部門

保険事業・経済支部

ロビン・ヤブロフ博士が自身の携わる国家の調査プロジェクトについて熱心に語る。将来の癌予測、患者一時間のコスト計算、さまざまな方法論の比較を行っている彼女の調査は、癌患者およびサバイバーにおける保険加入状況や就労状況などの資料を含めたデータ収集を目的に設計されている。彼女の調査により、癌患者、特に65才未満の患者におけるデータ不足のギャップを埋められることを期待している。



FDA 最新情報

■ FDA が初の 3 次元(3D)マンモグラフィを承認

米国食品医薬品局(FDA)は乳癌の検診および診断用に初の 3 次元(3D)マンモグラフィ装置を承認した。この機器は、セレニア・ディメンションズ・デジタル式乳房断層撮影システムあるいはディメンションズ 3D と呼ばれ、米国マサチューセッツ州ベッドフォードを本拠とするホロジック社が製造している。

FDA のニュースリリースで説明されているように、本承認は、2 つの試験において認定放射線科医がこの 3D システムを使うことにより、従来のマンモグラフィ装置を使った場合と比べ、癌と非癌性の識別能が 7% 向上したという結果を受けたものである。

従来の 2 次元(2D)マンモグラフィでは乳房組織の重なりのため、悪性の病変部と思われる部分がさえぎられ、良性部分が癌と疑われるといったことが起きる。ディメンションズ 3D システムは、2D と 3D 画像の両方を使い「解像度が高く、薄いスライス映像を積み重ねることで、乳房の構造と周りの乳房組織との空間的な関係をはっきりと表す」画像を作るとホロジック社はニュースリリースで説明している。

FDA の承認は、2010 年 9 月の FDA 医療機器諮問委員会(MDAC)で発表された後ろ向き試験を根拠としている。2D システムによる乳癌スクリーニングと比較して、ディメンションズ 3D システムを使った場合の追加検査率は、51.5%から 12.9%に低下した。この分析では、乳癌画像診断に関する報告およびデータシステム(Breast Imaging Reporting and Data System:BI-RADS)のスコア 0 を追加検査率算出の基準とした。BI-RADS スコア 0 の定義は、マンモグラフィ検査で確定診断が出来ず、マンモグラフィによる再検査あるいは超音波診断などによる追加検査での最終的な評価を必要とすることである。

MDAC は全会一致で承認に賛成した。この機器は 2D と 3D 映像の両方を使用するため、患者が受ける放射線照射量は倍になると FDA は公表した。FDA によれば、放射線照射に関連する発癌リスク評価には「不確か」な面があるが、新システムからの放射線による発癌リスクは、マンモグラフィの被曝関連癌リスクを「無し」と定義した場合の基準リスクより 1.5%高い。また、2D マンモグラフィと比較した場合、被曝関連の発癌リスク増加は 1%未満ということである。

連邦規制の下で、全ての医療従事者は、新しいマンモグラフィの技術を習得するため 8 時間のトレーニングを行なってからでなければ患者に検査を行なってはな

らないと FDA は表明している。

原文画像訳

左端の 2 次元(2D)映像では乳房の乳輪下に病変部らしきものが見られる。右側の各 3D の断層画像から病変部がないことが容易に見てとれる。2D 映像では病変部の可能性があった画像を構成していたが、別々のスライス画像からその特定部分の構造を抽出することができる。(映像提供:ホロジック社) [画像原文参照]

その他の記事タイトルと要約(原文)

◆ 注目の臨床試験【原文】

「多発再発性または難治性ヘアリーセル白血病治療」

リツキシマブにペントスタチンまたはベンダムスチンのいずれかを併用し、多発再発性または難治性ヘアリーセル白血病患者に投与するランダム化第 II 相試験 (NCI-10-C-0025)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022211/page6>

◆ HHS(米保健福祉省)報告【原文】

「NCI の予算わずかに増加」

オバマ政権の 2012 年度連邦予算案では、米国立衛生研究所(NIH)の予算が、約 4%増加の 318 億ドル、NCI 予算も昨年よりもわずかに増加し 51.96 億ドルとなる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022211/page7>

◆ NCI ウェブサイト Cancer.gov 最新情報【原文】

「癌ゲノムアトラス(TCGA)プロジェクトがウェブサイトをリニューアル」

このサイトでは、TCG のしくみやこのプロジェクトから得られた新発見、また TCG のデータが、癌研究にいかに関与しているかなどを知ることができる。また、研究者による癌の遺伝子レベルのビデオ解説やグラフィックによる TCG 解説なども見ることができる。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022211/page9>

◆ その他の情報【原文】

「故 Elaine Ron 氏追悼放射線と癌のシンポジウム開催」

詳しくは、シンポジウムのウェブサイトで。

「小規模ビジネス開発研究(SBIR)補助金申請受付中」

詳しくはホームページで。4月7日まで申し込み受付中。

「大統領府癌諮問委員会、科学技術開発の促進を提言」

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/022211/page10>

『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>

『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 2011年2月22日号

監修者名（記事順）原 文 堅（乳腺科／四国がんセンター）

榎本 裕（泌尿器科／東京大学医学部附属病院）、

大淵 俊朗（呼吸器・乳腺分泌・小児外科／福岡大学医学部）

畑 啓昭（消化器外科／京都医療センター）

小宮 武文（呼吸器内科/NCI Medical Oncology Branch）

平 栄（放射線腫瘍科／武蔵村山病院放射線治療センター）

NCI 顧問 古瀬 清行（日本・多国籍臨床試験機構JMT0）

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