



NCI キャンサーブレティン2012年1月10日号 (Volume 9 / Number 1) -米国国立癌研究所発行

NCI Cancer Bulletin for January 10, 2012 - National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011012>

## ■特集記事

「ベバシズマブは一部の卵巣癌患者に有効な可能性」

## ■癌研究ハイライト

- ・前立腺摘除術におけるロボット使用は合併症を減少させない可能性
- ・化学療法に関連する脳の微小変化
- ・治療困難な慢性リンパ性白血病に対する有望な薬剤

## ■特別レポート

「前立腺癌検診に生存のベネフィットはないと長期観察で示される」

## ■クローズアップ

「部分乳房照射への問題提起」

## ■～その他の記事タイトルと要約（原文）～

注目の臨床試験

各界のトピック

米国政府議会情報

その他の情報

# 特集記事

## ■ベバシズマブは一部の卵巣癌患者に有効な可能性

分子標的薬のベバシズマブ(アバステン)が、進行卵巣癌患者の無増悪生存期間を延長することが、2つの第3相臨床試験の結果でわかった。この試験結果は、12月29日付の *New England Journal of Medicine* 誌で発表された。

両方の臨床試験において、患者は一次治療でベバシズマブと標準的な化学療法を併用し、その後、一定期間にわたりベバシズマブの単剤投与を受けた。いずれの臨床試験においても、この方法が生存期間の延長(全生存期間の改善)につながるかどうかを判断するのに十分な時間が経過していないものの、両試験とも若干の生存延長の可能性を示唆した。

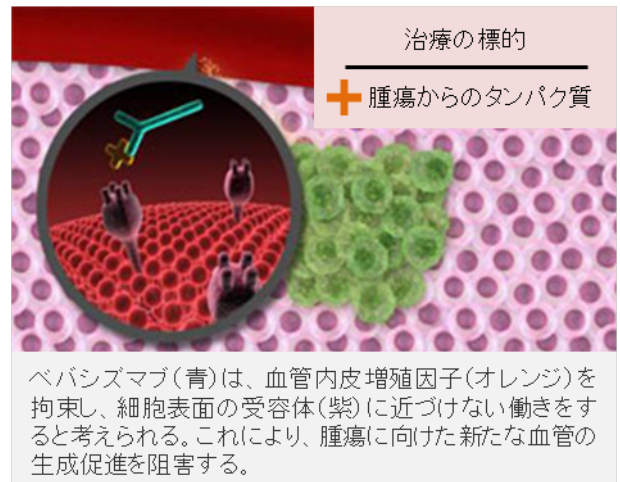
ベバシズマブには、腫瘍に栄養を送り込む血管の形成(血管新生)を妨げる作用があると考えられている。重度の高血圧といった一般的な副作用が、ベバシズマブ投与を受ける患者にしばしば起こるが、通常、薬で対処できると臨床試験研究者は報告している。消化管穿孔などのより重篤な副作用も、ベバシズマブの投与を受けた患者により頻繁に見られるが、こうした合併症は比較的稀であった。治療に起因すると思われる死亡も稀ではあるが、ベバシズマブ投与を受けた患者で起こる頻度が高い。

進行した卵巣癌患者に有効な一次治療を開発する取組みでは、この20年間における成果は限られている。これらの臨床試験は、少なくとも一部の患者に対しては、ベバシズマブがこうした状況を変える可能性を示唆していると、アラバマ大学バーミンガム校の婦人腫瘍科部長の Dr. Ronald Alvarez 氏は説明した。

「これら2つの臨床試験は、ベバシズマブが(卵巣癌患者に対して)有効性をもつ可能性を示したと考えます」と、Alvarez 氏は話した。ベバシズマブがより有効なのが一次治療か、再発後の治療なのかはまだ不明だが、「ベバシズマブは卵巣癌に効果があることは明白です」。

### 同様の試験、重要な相違

1つは主に米国で、もう1つは欧州で実施されたこれら2つの臨床試験は、類似しているものの、登録基準やベバシズマブ投与量などで重大な違いがある。



規模が大きい方の臨床試験は、NCI とアバステンの製造元である Genetech 社の資金提供で米国婦人科腫瘍グループ(GOG)が実施したもので、無治療の進行卵巣癌の診断を受けた1900人近い患者を登録した。この臨床研究は、1つの対照群と2つの試験群の3群で実施された。対照群には、標準的な化学療法(カルボプラチンとパクリタキセル)による一次治療に続き、プラセボが投与された。一方の試験群では、化学療法およびベバシズマブによる一次治療に続き、プラセボが投与された。他方の試験群では、同様の化学療法およびベバシズマブによる一次治療に続き、長期にわたりベバシズマブ単剤による治療が行われた。

GOG-0218 と呼ばれるこの臨床試験に登録した患者のうち、ベバシズマブ投与を長期間(最長10カ月)受けた患者の無増悪生存期間が最も長く、中央値は約14カ月であった。これは化学療法のみを受けた患者の無増悪生存期間中央値より4カ月近く、またベバシズマブを短期間投与された患者の中央値よりも3カ月近く長かった(表1参照)。生活の質に関する点数は、3群とも同程度であった。

表1 GOG-0218 臨床試験による知見

治療	無増悪生存期間
化学療法及びプラセボ その後、プラセボ投与	10.3カ月
化学療法及びベバシズマブ(15mg/kg)、 その後、プラセボ投与	11.2カ月
化学療法及びベバシズマブ(15mg/kg)、 その後、ベバシズマブ投与	14.1カ月

Genentech 社の親会社である Roche 社が資金提供した ICON7 と呼ばれる別の臨床試験では、少ない用量のペバシズマブが用いられた。この臨床試験に登録した 1500 人以上の患者は、標準的な化学療法を行う群と、化学療法およびペバシズマブを併用した後に、ペバシズマブ単剤の治療を最長 7 カ月行う群とに、ランダムに割り付けられた。ICON7 に登録したほとんどの患者は進行卵巣癌で、それ以外の約 30% は早期ステージだが、いくつかの要因をもとに手術後の再発リスクが高いと考えられる患者であった。

ICON7 の登録患者の中で、ペバシズマブ治療に関わる無増悪生存期間延長の中央値は 2 カ月未満であった。しかし病勢進行ハイリスクと考えられる一部集団では、無増悪生存期間および全生存期間においてより顕著な違いが見られた(表 2 参照)。しかしながら、これは計画外のサブセット解析で、こうした分析は試験開始前に規定されている分析と比較して信頼度が低いと考えられる。

表2 ICON7臨床試験による知見

治療	無増悪生存期間
化学療法及びプラセボ、その後、プラセボ投与	17.3カ月
化学療法及びペバシズマブ (7.5mg/kg)、その後、ペバシズマブ投与	19カ月
* 化学療法及びプラセボ、その後、プラセボ投与(ハイリスク患者)	10.5カ月 (28.8カ月) (全生存期間)
* 化学療法及びペバシズマブ (7.5mg/kg)、その後、ペバシズマブ投与(ハイリスク患者)	15.9カ月 (36.6カ月) (全生存期間)

\* 計画外のサブセット解析

## 実地臨床へのインパクト

卵巣癌治療にペバシズマブを使用するにあたり、重要な不明点が多く残っていると研究者らは指摘する。その中でも最も重要なのは、どの患者がペバシズマブの恩恵を最大限に受け、どの患者で重篤な有害事象リスクが高いかを知るための、臨床的あるいは生物学的なマーカーがないことだと、ジョンズホプキンス大学のシドニー・キンメル総合がんセンターの Dr. Deborah Armstrong 氏は話した。

最も恩恵を受ける患者を特定するマーカーがない状態では、「全員を治療対象にするので、恩恵を受ける集団が希薄になります」。

ペバシズマブは現在のところ、単剤で悪性膠芽腫と腎臓癌の治療、また化学療法との併用で大腸癌および肺癌治療に、FDA(食品医薬品局)の承認を得ている。また昨秋、FDA は転移性乳癌の治療における複数の臨床試験で、ペバシズマブが患者の生存期間延長に寄与せず、重篤な副作用の可能性を示したことから、同薬の迅速承認を取り消した。

Genentech 社は以前、GOG-0218 と ICON7 の結果をもとに卵巣癌治療でペバシズマブの FDA 承認を求める可能性は低いと表明した。しかし、同社の広報担当によれば、全生存期間を含む臨床試験データの完全な評価を行った後で、最終決定するという。

ほとんどの医療保険会社は、FDA の適応承認がない薬剤を保険適用としないため、医療機関が新たに卵巣癌の診断を受けた患者に対してどの程度ペバシズマブを使用するかは FDA 承認が大きな影響を与えると、Alvarez 氏は言う。年間、最高で 10 万ドルにも達する治療では、自費で支払える患者はほとんどいない。(欧州では最近、ペバシズマブが進行卵巣癌の一次治療薬として承認された)

それでもペバシズマブは、臨床試験以外でも、手術および化学療法後に再発した卵巣癌患者のあいだで長年使用されてきたと、GOG-0218 臨床試験の主任研究者であり、カリフォルニア大学アーバイン校の Dr. Robert Burger 氏は語った。

既存のデータを踏まえれば、標準的な手術を受け、ステージ 3 で腫瘍が完全に切除できなかった患者や、ステージ 4 の卵巣癌患者の一次治療薬の選択肢として同薬は有望だと Burger 氏は言った。しかし、再発卵巣癌患者を対象とした OCEANS 臨床試験の最新データを踏まえれば、ペバシズマブは「効果がみられ、許容範囲を超える副作用がない患者では、少なくとも病勢進行まで続けてみるべきものでしょう」と語った。

臨床試験以外では、Armstrong 氏はふつう再発卵巣癌患者に対してのみ、化学療法との併用ではなく、ペバシズマブを単剤で使用していると話した。一次治療として使うには、まだ未知なことが多すぎると考えている。

「(ペバシズマブは)生存期間を改善しません。その場合に、標準治療として受け入れられるべきでしょうか」と、同氏は疑問を投げかける。薬剤の費用や潜在する重篤な副作用などを含む要因についても、熟慮が求められる。「そうした事を検討しなければなりません」と、同氏は語った。

卵巣癌治療のために、ペバシズマブを使った異なる療法、異なるスケジュールの臨床試験が多数実施されている。また AMG386、BIBF1120、pazopanib、cediranib を含むペバシズマブとは違う方法で血管新

## 癌研究ハイライト

### ◆ 前立腺摘除術におけるロボット使用は合併症を減少させない可能性

前立腺摘除術をうけた高齢男性は、手術でロボット技術が使用されたかどうかに関わらず、1 年以内に失禁や性機能障害を発症するリスクが高いことが、新しい調査により判明した。この結果は *Journal of Clinical Oncology* 誌 1 月 3 日号電子版で発表された。

前立腺摘除を腹腔鏡下で行う場合、80%以上の割合でロボット技術が用いられる。しかし、ロボット手術は、従来の手術に比べて患者に明らかな利益があることを示すエビデンスがないままに技術が普及したと主張する研究者もいる。

この疑問について調べるためにマサチューセッツ総合病院の Dr. Michael Barry 氏らは、Medicare claims files のデータベースから、前立腺癌に対して前立腺全摘術を受けた男性患者の中からランダムに 800 人を選んで調査票を送った。685 人から回答があり、回答者のうちロボット支援手術を受けた人は従来の開腹による前立腺摘除術を受けた人の約 2 倍であった。

両群の患者ともに、失禁や性機能障害が高率で認められ、ロボット技術はこれらの合併症を減少させないことが示唆された。

「前立腺全摘術に対するロボット手術の急速な普及は、この技術が正確であるので合併症が少なくなるだろう

という仮定に基づいているようだ」と Barry 氏は述べた。しかし今回の新しい結果は、先行する試験と同じように、その仮定が疑わしいことを示している。実際、今回の研究では失禁に関しては、ロボット手術を受けた男性の方が有意ではないがわずかに多かった。

今回の研究で不十分な点は、前立腺摘除術前の失禁と性機能に関する患者情報を確認していないことである。今後、もう少し若い男性で前向き試験を行い、従来の手術と比較した前立腺癌に対するロボット手術のリスクとベネフィット、費用効果を調べる必要があると著者らは述べた。

本研究には不十分な点があるが、両方の手術において合併症が高率であったことを考慮すると、今回の結果は「的外れではない」と付随論説の著者らは結論している。またどのような術式でも、その結果は「用いられる技術だけでなく、術者の技量や経験、病院のシステム」に基づく述べられている。

Barry 氏も同様の意見であり、「術式と同等以上に術者のその術式に対する経験が重要であり、ロボット手術であるということだけで他の術式よりも安全で素晴らしいということではない」と述べた。

### ◆ 化学療法に関連する脳の微小変化

癌や癌治療に関連する認知機能の変化には、集中力、記憶力、複数作業の同時処理能力、計画力などの低下があり、「ケモブレイン（化学療法による脳機能障害）」と称される。この一群の症状の根底に、脳の微小な器質的変化があることが示唆されつつあるが、新しい研究で新たな証拠が示された。

欧州の研究者らは先端的な画像技術を用いて、化学療法を受けた乳癌女性の認知機能の変化が、脳内の神経細胞をつなぐ線維の器質的変化と関連する証拠を発見した。この研究は *Journal of Clinical Oncology* 誌 12 月 19 日付電子版で発表された。

研究者らは、拡散テンソル MRI (DT-MRI) という核磁気共鳴画像法 (MRI) の技術を用いて、脳内の異なっ

た領域の情報伝達を調節する脳白質の変化を調べた。これまでの研究により、白質の損傷は認知機能の変化の原因となることが示されていた。

閉経前の年齢中央値 43 歳の女性で、初期乳癌で化学療法を予定されている 34 人の女性群、初期乳癌で化学療法を予定されていない 16 人の女性群、健康で癌がない 19 人の女性対照群の 3 群が試験に参加した。

化学療法前と、治療終了後 3~5 カ月後に、化学療法で治療された患者は脳全体の DT-MRI 検査と、集中力、記憶力、計画力などの能力を測定する一連の神経心理学的検査、認知機能検査を受けた。化学療法を受けなかった患者群と健康な対照群は、同様の検

査を同じ間隔で受けた。3 群間には治療前に差は認められなかった。

しかし、追跡検査では化学療法を受けた患者群では、両対照群に比べて神経心理学検査の結果が悪く、認知機能障害も多く認められた。この悪い結果は、化学療法を受けた女性の脳白質の微小変化を示す DT-MRI 画像検査での所見と関連していた。

「これらの結果は、化学療法を受けた患者の『白質』の微小構造の変化が、認知機能障害の根底にあることを示唆する」と、ベルギーのルーヴェン大学病院の Dr. Stefan Sunaert 氏が指導する本研究著者らは述べた。

「癌治療を終えた後に持続的な認知障害を訴える患者を無視してはいけない」とカリフォルニア大学ロサンゼルス校の Dr. Patricia Ganz 氏は付随論説で述べ

た。しかし「認知機能障害を発症することを恐れて、有効な可能性がある化学療法を思いとどまるべきではない」と同氏は注意を与える。

Ganz 氏は「われわれはもはや癌治療のこの長期的な影響の存在を否定できないので、この副作用を最小限にするように治療法を改善する必要がある」と付け加えた。

関連記事:「[ケモブレインのメカニズムについて考察する](#)」「[脳スキャンが化学療法の構造的影響を示す](#)」

## ◆ 治療困難な慢性リンパ性白血病に対する有望な薬剤

細胞の生存を促進するタンパク質を阻害する現在開発中の薬剤 navitoclax について、治療困難な慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者を対象とした第 1 相試験で有望な結果が得られた。本剤の標的は BCL2 ファミリーに属する関連タンパク質である。これらのタンパク質は多くの種類の腫瘍細胞に存在し、異常細胞はプログラムされた細胞死 (アポトーシス) に至るという本来の流れを阻害する。

*Journal of Clinical Oncology* 誌に 12 月 19 日付で掲載された国際研究チームの報告によると、CLL の再発後または他の治療の効果が認められなくなった後に navitoclax 投与を受けた患者 26 人のうち、9 人は部分寛解となり、6 人は 6 カ月以上にわたって病勢が安定していた。また、本試験の開始時にリンパ球増加症 (血中のリンパ球数が増加する) の見られた患者 21 人のうち 19 人で、リンパ球数が 50% 以上減少した。主要な用量制限毒性は血小板減少症であった。

著者であるロイヤルメルボルン病院 (オーストラリア) の Dr. Andrew W. Roberts 氏らは、「本試験では、BCL2 が CLL の有用な治療標的となることを臨床で初めて証明できた」と述べる。

付随論評でコメントを記載した St. James's Institute of Oncology (英国) の Dr. Peter Hillmen 氏は、過去

に複数の治療を受けていた患者に対して本剤を単独投与したことを考慮すると、navitoclax の効果は素晴らしい成果である、と述べている。

同氏の話は続く。アポトーシス作用を持つ BCL2 ファミリーを阻害する戦略は、CLL の治療革命の先駆けとなるであろう。Navitoclax は、CLL 細胞の様々な表面分子を標的とする現在臨床開発中の薬剤の 1 つである。次の段階は、これらの新規薬剤を最も有効に併用する方法を検討することである。これらの薬剤を論理的に併用することで CLL の治療が劇的に変化し、最終的にはより有効性が高く、かつより毒性の少ない治療法となるであろう。

CLL における navitoclax の生物学的作用機序を付随記事として掲載したダナファーバー癌研究所の Dr. Loren D. Walensky 氏によると、以前に行われた第 1 相試験では、治療困難なリンパ腫および小細胞肺癌患者において navitoclax の安全性および暫定的ではあるが一定の有効性が認められた。同氏はまた、本剤は、単独投与、および癌の化学療法耐性を克服するために併用投与での第 2 相試験に進んでいる」と述べている。

# 特別レポート

## ■前立腺癌検診に生存のベネフィットはないと長期観察で示される

Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO: 前立腺癌、肺癌、大腸癌、卵巣癌)ランダム化比較試験から得られた新たなデータでは、13年間の追跡の結果、前立腺癌特異的抗原(PSA)検査および直腸診(DRE)を受けた男性では、対照群に比べて前立腺癌の発見率は12%高かったが、同疾患による死亡率に差はなかった。年齢別、疾患別、または検査前のPSA値別のいずれのサブグループにおいても死亡率改善の根拠が示されなかった。この結果は、*Journal of the National Cancer Institute* 誌1月6日号で発表された。

PLCO試験の研究者らが2009年に最初の前立腺癌検診試験の結果を発表した際にも、毎年、前立腺癌検診による前立腺癌死亡率および全死亡率へのベネフィットはないことを明らかにした。しかし一方で、前立腺癌の死亡率の差を検出するには追跡期間が短すぎたという批判が起こった。

検診の有効性を決定する際、「前立腺癌の予後は経過が非常に長く、通常われわれは10~15年の追跡期間を設定します」と、代表著者で、ワシントン大学医学部およびセントルイスにあるバーンズユダヤ人病院のサイトマンがんセンター泌尿器外科部長であるDr. Gerald Andriole氏は説明した。

この試験の介入群で前立腺癌発症率が依然として上昇している事実は、定期的な検診が過剰診断につながる可能性を示している。つまり、検診は、いかなる症状も死亡も決して引き起こすことのない腫瘍を検出してしまうのである。「たとえ、前立腺癌検診が死亡率に及ぼす利益がわずかであったとしても、人を傷つけないのであればそれほど罪はないでしょう。しかし、ほとんどの場合、小さな癌の多くは過剰治療されるため、それを早期発見することによって必ず人を傷つけるのです」と、Andriole氏は説明した。

PLCO試験は、1993年に始まり、2001年半ばまで3万8,000人以上の男性が6年間毎年検診(最初の4年間直腸診、6年間毎年PSA検査)群に、同数の男性が通常ケアに無作為に割り付けられた。

前立腺癌検診はきわめて一般的な検査であるため、対照群の参加者の半数以上が試験外で前立腺癌検診を1回以上受けていた。これにより毎年、前立腺癌検診による死亡率への影響を判断することがより困難になった。しかし、「介入群の検診の内容は、試験期間を通じて対照群と比べてかなり入念である」と著者は書いている。

「介入群に対して検診を行う度にわれわれは過剰診断例を増加させてしまいます」とNCI主任研究者のDr. Philip Prorok氏は述べた。「対照群の参加者が一度も検診を受けていなかったとしたら死亡率にどのような影響があったかについては誰も確定的に述べることはできません」。

もう1つの最近の大規模試験、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer(欧州前立腺癌検診ランダム化比較試験)では実際、前立腺癌検診の死亡率における利益があったと報告された。その試験では、対照群での非遵守率は少なかったが、検診群および対照群で治療法が異なるなど、試験結果を歪める可能性のある他の弱点が存在していた。

PLCO試験のNCI研究者でCISNETプロジェクトのコンサルタントでもあるDr. Paul Pinsky氏によると、これら2つの試験(前立腺癌検診を扱ったこれまでで最大規模)からの相反する結果を調整するための取り組みが進行中である。NCI支援のCancer Intervention and Surveillance Modeling Network(CISNET:癌介入・観察モデリング・ネットワーク)研究を通じて、試験デザインと対象集団の違いがどのように相反する試験結果へ導くかを、数理モデルを用いて解明しようという試みである。

1つの試験では統計学的有意に前立腺癌死亡率低下が認められたが、もう一方の試験では認められなかった。たとえこのように結果が矛盾した場合でも、その原因が試験のデザイン方法やプロセスにあることも考えられる。昨年開始されたCISNET研究はそれら2試験のデータを精査するものである。

もし利益があるとすれば、どの男性が前立腺癌の定期検診によって利益を受けられるのかを医師や政策決定者が究明しようとしているように、男性と医療従事者もより明確な答えが必要という点で同じである。2011年10月、米国予防医療作業部会(USPSTF)は、パブリックコメントに向けた前立腺癌検診の新ガイドライン案を発表した。PLCO調査結果の一部に基づいた新ガイドライン案では、前立腺癌の症状のない男性では定期的なPSA検査を推奨していない。

新たな勧告について、個々の男性への説明に基づく決定を十分配慮せず行き過ぎであると考えられる医師もいる。前立腺癌が低悪性度のものからそうでないものまでの連続体であるとするならば、過剰診断や過剰治療は主に低悪性疾患に限られるものであり、従って、

リスクがあるからといって完全に検診の潜在的利益を排除するよりも、なぜ低リスク患者の管理の仕方を変えないのか？」と、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Robert Volk 氏とバージニア大学医学部の Andrew Wolf 氏は先月 JAMA 誌に掲載された論評の中で問うている。

診療では、進行するリスクが低いと考えられる前立腺癌男性に対しては、即時治療するのではなく**積極的な経過観察に大きく重点を置く**という方向に進んでいるようである。PSA 値の高い男性が果たして高悪性度の癌を発症しやすいのか、または低悪性度の癌を発症しやすいのかが生検前にも予測することができれば大きな前進となるだろうと Andriole 氏は説明した。

「現在、そうした研究への取り組みが前立腺癌だけでなく他の癌種においても行われています」と Prorok 氏は述べる。「症状のある人を診断したり、検査で何か

を見つけた場合、実際にどの人の癌が悪性度の高い癌で積極的な治療を必要とするか、反対にどの人の癌が積極的治療もしくは一切の治療を必要としないのかを決定する方法を、われわれは最終的に見つけることができるようになるのでしょうか？」

研究者らは癌の悪性度を知る手がかりとなりうる遺伝子やタンパク質などの分子マーカーを求めている。「選択的に悪性度の高い癌の男性のみが生検を受けるといように生検の条件を改めることができれば、われわれは、実質的にスクリーニングの全体的なリスク／ベネフィット比をシフトさせることができるかもしれません」と Andriole 氏は言った。

—Sharon Reynolds

## クローズアップ

### ■部分乳房照射への問題提起

過去 30 年にわたる早期乳癌手術の流れは「縮小」の一語に集約できる。乳房温存手術 (BCS) に放射線治療を併用する治療法は、乳房全摘 (乳房切除術) に代わる標準治療となった。近年では、腫瘍の浸潤を判定して補助療法の方針を決める方法として、侵襲性の高い腋窩リンパ節郭清に代わって、センチネルリンパ節生検が広く普及している。

ここ 10 年、研究者は「縮小」を放射線治療にも適用できるかどうか注目し始めた。BCS 後の放射線治療の有効性は、複数の研究で一貫して示されている。しかし、従来の乳房全体への放射線治療は有効ではあるが治療に週 5 日、最長 7 週間を要する。このスケジュールでは、治療施設から遠く離れた場所に住んでいる患者や、治療中も仕事を続けている女性患者、確実な交通手段がない患者にとって、治療を完遂することは不可能に近い。

放射線治療にかかる時間が短縮されれば、多くの女性患者に恩恵をもたらすだろう。**最近のランダム化試験**で、一部の女性患者に対して全乳房照射を 3 週間で行った場合 (少分割照射) の安全性と有効性は、6 ~ 7 週間で行う場合は同等であることが示された。別のアプローチとして研究されているのは加速部分乳房照射 (APBI) であり、これは乳房全体ではなく、腫瘍のあった部位を含む周辺領域だけに対して短期間 (1 週間以内) で照射する。少分割照射と APBI はいずれも、

1 回の治療 (分割) で従来の全乳房照射よりも高い線量を照射する。



患者の大部分は現在も全乳房照射を受けていますが、この領域で入選部分照射が広がりつつあることに疑問の余地はありません。

—Dr. Thomas Julian



「患者の大部分は現在も全乳房照射を受けていますが、この領域で乳腺部分照射が広がりつつあることに疑問の余地はありません」と NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) の医務部門副部長である Dr. Thomas Julian 氏は述べている。

どの治療もそうであるように、APBI にも利点と欠点がある。APBI の利点は、患者が 1 週間以内に放射線治療を完遂できることに加えて、肺や心臓など、乳房に近い他臓器への照射を低減することである。しかし

欠点は、APBI の安全性と有効性に関する長期間のデータが、現在進行中の大規模ランダム化からまだ得られていないことがある。

### 普及は時期尚早だったか

最近、APBI の一種である乳房小線源治療が、治療法の安全性と有効性に関する有効なエビデンスを先行して利用されているのではないかという問題が提起された。乳房の小線源治療では、手術でできた腔内に放射線を出す小さなシードを一時的に埋め込み、数日間にわたって限局的に照射する。

2002 年に米国食品医薬品局 (FDA) が乳房小線源治療用のマンモサイト (MammoSite®) バルーンカテーテルと呼ばれる装置を認可した後、乳房の小線源治療の施行が増加し始めた。FDA の承認が必須である抗癌剤とは異なり、治療を容易にするための装置は、基本的な安全性要件を満たさなければならないものの、標準治療と比較した有効性を証明しなくても認可される。メディケアが 2004 年にマンモサイトによる治療の支払いを承認した後、乳房小線源治療の施行がいっそう増加した。

複数の新しい研究によると、乳房小線源治療の施行率は上昇している。2011 年 1 月に発表された研究では、メディケアの補足保険に加入している受給者約 7,000 人のデータを分析した結果、乳房小線源治療の施行率は 2001 年では患者の 1%未満であったが 2006 年には 10%に増加したと報告されている。

昨年 8 月に発表された別の研究では、SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) データベースの 120,000 件以上のデータを分析した結果、乳房小線源治療の施行率は 2000 年の 1%未満から 2007 年の 6.8%に増加したことを明らかにしている。

先月開催された 2011 年度サンアントニオ乳癌シンポジウム (SABCS) では、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンターの Dr. Benjamin Smith 氏らによる研究から、小線源治療の増加には無視できない問題点があることが示唆された。

この研究では、2000~2007 年に浸潤性乳癌と診断された 66 歳以上の女性のメディケアへの請求を精査した。この研究で分析対象とした 130,535 人の女性全員が、BCS の後に APBI または全乳房照射のいずれかを受けていた。APBI を受けた女性は、2000 年に 1%未満であったのに対し、2007 年には 13%に上った。

研究者らは、放射線治療後に乳房切除術が施行された場合に乳癌が再発したものとみなし、これを再発の代替指標とした。追跡した 5 年以内に、APBI を受けた女性では 4%が再発後乳房切除手術を受けたが、

全乳房照射を受けた女性では 2%であった。APBI を受けた女性は、術後合併症、感染症、肋骨骨折、乳房痛など、治療による早期および晩期副作用のリスクもいずれも高かった。

「われわれの研究結果は、小線源治療を受けた患者で乳房切除のリスクが高いことを示唆しています。これに対する最も直観的に理解しやすい説明は、小線源治療を受けた一部の患者には、小線源治療の標的体積外に残存腫瘍細胞があった、ということです」と SABCS の記者会見で Smith 氏は述べている。



われわれの研究結果は、小線源治療を受けた患者で乳房切除のリスクが高いことを示唆しています。これに対する最も直観的に理解しやすい説明は、小線源治療を受けた一部の患者には、小線源治療の標的体積外に残存腫瘍細胞があった、ということです

—Dr. Benjamin Smith



記者会見の中で、Smith 氏はこの研究の限界をいくつか挙げた。Smith 氏が強調したのは、この研究が観察研究であることに加えて、追跡期間が限られており、化学療法の施行は考慮に入れているが、ホルモン療法の施行は考慮に入っていないことである。また、データは外部照射や術中照射を含む「すべての部分乳房照射法に当てはまるわけではない」ことも指摘している。

しかし、Smith 氏が重視しているのは、その後の談話で述べたように、「このデータによって、小線源治療による APBI は有効性が低い上に副作用プロファイルも不良であることが示された—この[併用]は治療についての考え方に変化をもたらす」ということである。

「乳房切除の比率が 2 倍になるのは、レトロスペクティブなデータだとしても重大なことだと考えます」と NCI の癌治療・診断部門で、放射線研究プログラムの臨床放射線腫瘍学科の長をつとめる Dr. Bhadransain Vikram 氏はいう。「再発を防ぐためにどの患者に放射線治療が必要なのか医師が予見できると仮定して、該当の患者でその後乳房切除手術が行われた比率を予測すると、おそらくその差は 2%より大きくなるでしょう」(実際には、再発を防ぐためにどの患者に放射線治療が必要か予見できないため、すべての患者で BCS 後の標準治療となっている)。



## エビデンスが待たれる

一部の女性に乳房小線源治療を安全に施行できるかどうかの指針となるランダム化試験のエビデンスがないと、医師は自分自身の経験や小規模な単一機関での研究結果に頼るしかない。2009年に、米国放射線腫瘍学会 (ASTRO) の Smith 氏と他のメンバーは、ランダム化臨床試験外で APBI (小線源治療を含むがそれに限定されない) 治療を安全に施行できる女性の特定を試みる、意見に基づく**合意声明**を発表した。

この声明では、2つの患者群についても定義している。「要注意」群は臨床試験外で APBI を検討する際に注意と配慮が必要であり、「不適合」群は臨床試験外での APBI は是認できない。

これらのガイドラインが乳房小線源治療の施行に影響を与えるかどうかは、現時点では不明である。2012年1月4日号 *Journal of the National Cancer Institute* 誌に発表された論文では、ボストンのブリガム&ウィメンズ病院の研究者らが SEER データベースのデータを分析し、2000~2007年に乳房小線源治療を受けた患者の3分の2が ASTRO ガイドラインで定義された「要注意」群と「不適合」群に分類されることを明らかにしている。

「臨床試験に基づく[部分乳房照射の]確固たる転帰データが必要であることには疑問の余地がありません」と Julian 氏はいう。NCI が後援する大規模ランダム化試験 **NSABP B-39/RTOG-0414** では、早期乳癌女性で全乳房照射と加速乳腺部分照射を比較するものであり、そのようなデータが得られるはずである。

この試験は、乳房の小線源治療だけを対象とするものではない。試験参加医師は、APBI の施行に2種類の小線源治療のいずれか、または外部照射法である3次元原体照射 (3D CRT) を選択できる。興味深いのは、Julian 氏の報告によると、患者が増加して試験が終わりに近づいているが、小線源治療を受けている患者は今までのところ APBI 群の4分の1にすぎないことである。大部分は外部照射装置による APBI を受けている。

「外部照射は、装置がすでにそこにあるため、放射線腫瘍医にとって最も簡単に利用できる方法なのです」と Julian 氏は説明している。試験に参加するような大学病院では、小線源治療カテーテルを導入する経済的な動機も乏しいと付け加えた。

しかし Julian 氏は、試験への参加を予定した患者数の多さから、小線源治療による APBI と外部照射による APBI の「安全性と有効性についての結論を導き出すことができる」と期待している、と結論づけている。

「もちろん、広範に普及させるには臨床試験データを待つのが望ましいと考えているが、低リスクの女性で、全乳房照射を受けた場合と比較して、再発の転帰が良好であることが示されるまでには10年以上の部分乳房照射の実績が必要である。しかし、高リスクの女性にはそのデータは利用できない」と同氏は結んでいる。

もっと深刻に受け止め、現時点でのエビデンスでは臨床試験外で実績のない治療法を施行するリスクに対応できないと考える医師もいる。Vikram 氏は「確固たるエビデンスを期待するならば、今のところ乳房小線源治療は慎重に検討すべきです」という見解を述べる。「特に、ランダム化試験では、少分割照射および手術中に放射線治療を行う術中乳腺部分照射の良好な早期結果がすでに示されているからです」。7週間の全乳房照射を避けたい患者にとって、これらのほうが安全な選択肢となるという。

小線源治療の長期データが出るまでには長く待つことになりそうである。NSABP B-39/RTOG-0414 の治療段階が間もなく終了し、カナダと欧州で進行中の複数の大規模 APBI 試験も終わりに近づいているが、十分信頼に足る結果が得られるには10年はかかるだろう。

ホルモン療法と化学療法の進歩は乳癌再発までの平均期間を著しく延長したため、「2~3年の追跡期間で報告したのでは、とても十分とはいえません」と Julian 氏はいう。「その先の5年後、10年後時点でのイベント発生率を見ないと、実際に何が起るかはわからないのです」。

— Sharon Reynolds

## その他の記事タイトルと要約(原文)

### ◆ 注目の臨床試験【原文】

#### 「乳癌に対する癌予防薬についての意思決定」

乳癌リスクの高い女性において化学予防剤に関する意思決定に影響を及ぼす要因の研究。  
(NSABP-DMP-1)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011012/page5>

### ◆ 各界のトピック【原文】

#### 「癌患者と専門家に信頼のおける情報を提供する PDQ」

初めて癌と診断された患者や家族がその癌の詳細や治療法を調べようとしたとき、情報の多さとなじみのない言葉に圧倒されるばかりである。Physician Data Query (PDQ®)は、30年に渡って包括的でエビデンスに基づく公式な癌情報を患者や医療関係者に提供している。また、治療法や予後だけでなく、緩和ケア、検診、予防、遺伝学、補完代替医療に関する情報も提供している。この度、PubMed Healthにも掲載。(日本語版 PDQ は「がん情報サイト」)

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011012/page6>

### ◆ 米政府議会情報【原文】

#### 「ほとんどの州で癌臨床試験の保険適用に関する要件を満たさず」

臨床試験は、癌の治療、早期発見、予防を推進するための有効な手段であるが、臨床試験に参加しているのは成人患者のわずか3%である。参加率が低い理由としてさまざまな要因が指摘されているが、臨床試験が保険適用にならないことが一部の患者にとっては障害となっている。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011012/page7>

### ◆ その他の情報【原文】

#### 「糖質科学から見た疾病、臨床に関するシンポジウムが開催(1月24日)」

#### 「患者中心の癌医療の提供に関するサイバーセミナー」

#### 「医学の中のゲノミクスシリーズで癌に関する2つの講義」

米国立ヒトゲノム研究所(NHGRI)などがゲノミクスと医学の接点の理解を深めるための講義シリーズを開始。NHGRIのYouTubeチャンネル(<http://www.youtube.com/user/GenomeTV>)でアーカイブを公開予定。

<http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/011012/page8>

『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 2012 年 1 月 10 日号

監修者名(記事順): 勝俣 範之(腫瘍内科、乳腺・婦人科癌/日本医科大学武蔵小杉病院)

原 文 堅 (乳癌/四国がんセンター)

東 光 久 (血液癌・腫瘍内科領域担当/天理よろづ相談所病院・総合内科)

大 淵 俊 朗 (呼吸器外科/福岡大学医学部)

中 村 光 宏 (医学放射線/京都大学大学院医学研究科)

顧問 : 久 保 田 馨 (呼吸器内科/日本医科大学付属病院)

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