

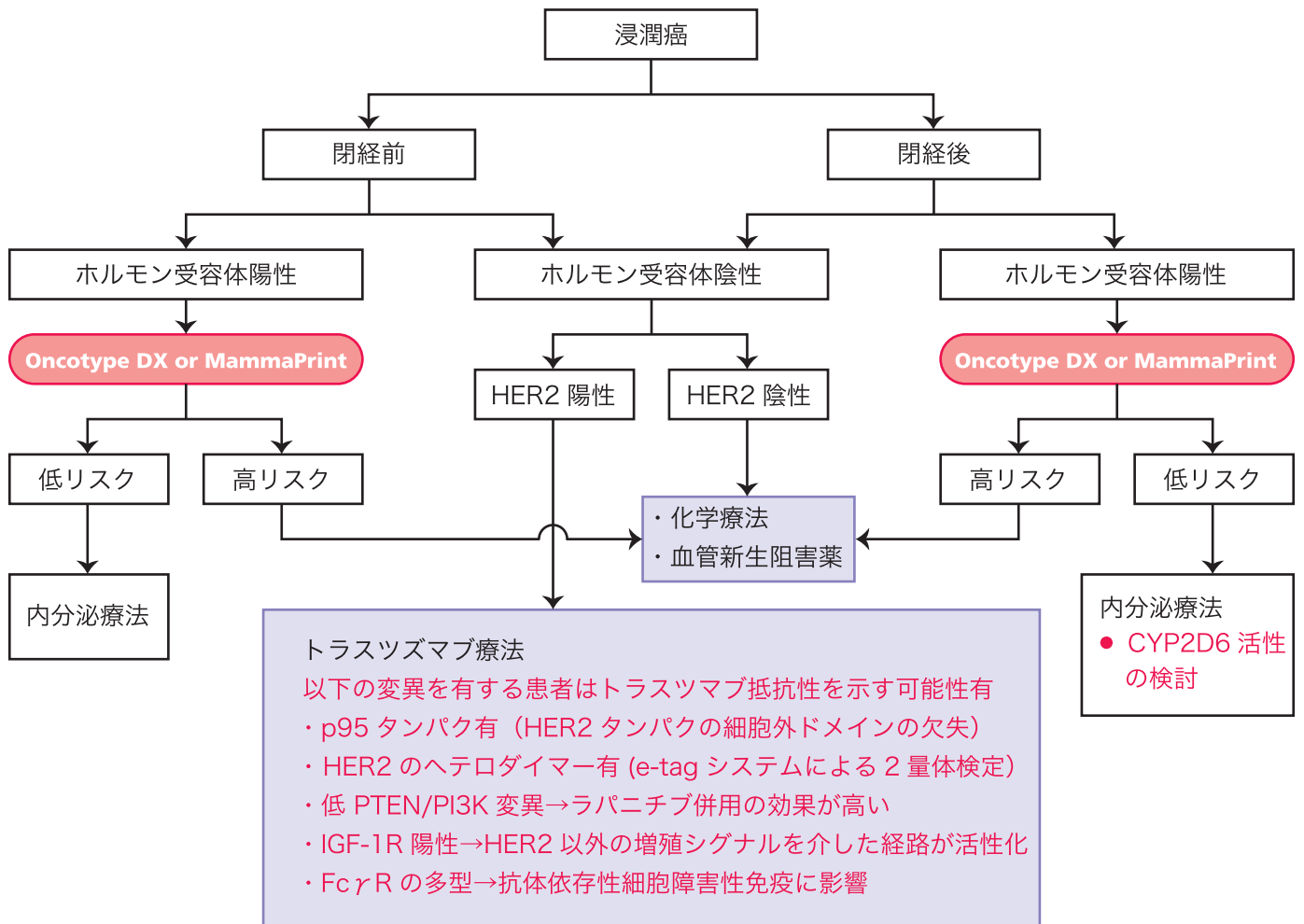


患者がまとめた乳がん治療効果予測レポート

はじめに

本レポートは「乳癌テーラーメイド治療の理論と実践 (稲治英生編)」をもとに編集したものです。「広い対象に平均して効果をもたらす治療は、結果論とはいえ多くの患者層に過剰治療を強いてきたことも事実である。」稲治先生の冒頭の言葉です。Oncotype DXとMammaPrintは、乳がんの遺伝子のプロファイリングにより100人100様と言われる乳がんを、100通りに分類できるシステムであり、テーラーメイド治療の足がかりになるものです。テーラーメイド治療を実現するために、さまざまなバイオマーカーが研究されています。それらを臨床の現場で応用することが、治療適応を選択することができ、患者の治療によるリスクを減らし、QOLの向上につながるものと期待します。

伊藤咲良 Sakura Ito, Ph.D.



化学療法の効果予測

タキサン系化学療法の効果予測

・ ER 陽性かつ HER2 陰性群は術前化学療法に対する反応性が悪い。AC にパクリタキセルを追加しても予後の改善は認められておらず、このサブセットにおいてタキサンの追加投与に再発抑制効果があるのか検討が必要。

●タキサンの標的分子は微小管を形成する β -tubulin

- ・ β -tubulin には Class I、II、III、IVa、IVb、VIのアイソタイプがある。
 - ・乳癌細胞では大部分が Class I であり、MCF-7 細胞では I が 96.4%、III が 3.4% と報告されている。
 - ・Class III を含む微小管は不安定で、脱重合が促進され、この反応がパクリタキセルやドセタキセルの抗腫瘍効果に拮抗する可能性がある。
 - ・パクリタキセルによる転移性乳癌の治療で Class III の高発現群では 35% が PD (病態の進行) であるのに対し、低発現群では 7% が PD。
 - ・ドセタキセルによる術前療法では Class I の高発現群では奏効率 30% に対し、低発現群では 68% であった。
- Class I、III の発現量はパクリタキセル、ドセタキセルの感受性に影響する可能性がある。

●微小管関連蛋白 (MAP) は微小管の形成や安定性に関与しており、パクリタキセルの感受性と相関あり。

- ・MAP の一つ tau はパクリタキセルを含むレジメンで術前療法を行った症例の pCR と相関する因子として単離。
- 術前化学療法で pCR が得られた症例の 74% は tau 陰性。Wagner の報告 (2005 年) でも tau 陰性の pCR は 40% で、tau 陽性の pCR は 14%

●分裂期 チェックポイントとタキサンの感受性

- ・分裂期チェックポイントは、全ての染色体が正しく赤道面に並ぶまで細胞分裂開始を止めている。タキサンの抗腫瘍効果は異常な紡錘体形成によって細胞分裂が停止し、それを引き金に細胞死が誘導されることから、分裂期チェックポイントの機能は細胞死の誘導に重要な機能を果たしていることが示唆される。
- Aurora-A の過剰発現はタキサン系薬剤を投与した場合に、分裂期チェックポイントが機能しないため分裂期の停止が不十分であり、薬剤の感受性が低下する可能性がある。
- ・ER 陰性乳癌では Aurora-A の発現量と奏効率に有意な相関あり。
 - ・ER 陽性乳癌では Aurora-A の発現量と奏効率に有意な相関なし。

・Miyoshi (2008 年) の報告では、ドセタキセルによる術前化学療法では核異型度の低い腫瘍で pCR 率が有意に高い。

→スピンドルチェックポイントの破綻により、核異型度が高くなり、ドセタキセル抵抗性を示す可能性がある。

●アポトーシスシグナルとタキサンの感受性

- ・タキサンによる抗腫瘍効果には細胞分裂の停止に加え、アポトーシスの誘導や分裂期崩壊が生じていると考えられるが、詳細は不明。

●BRCA 1 の機能喪失はタキサンの感受性低下につながる。

→家族性乳癌や basal-like 乳癌はタキサンに対して低反応性を示す可能性が示唆。

●薬剤代謝酵素の影響

- ・ CYP3A4 はドセタキセルの代謝酵素で、血中のドセタキセルは肝臓で CYP3A4 に代謝を受けて活性を失うが、乳癌細胞においても CYP3A4 が発現。
→CYP3A4 が高発現した腫瘍ではドセタキセルの治療効果が低い報告がある。
- ・ GSTP1 はグルタチオン還元酵素で、様々の抗癌剤の解毒に関する酵素であり、GSTP1 の発現が高い腫瘍では、パクリタキセル、ドセタキセルに対して奏効率が低い報告がある。
→腫瘍における薬剤代謝酵素の発現が高いと、局所での薬剤代謝が亢進し、治療効果が劣ると推測される。
- その他、チオレドキシンが高発現した腫瘍もドセタキセルに対して抵抗性を示す。チオレドキシンは酸化還元反応に関与しており、酸化ストレスから生体を防御している。このような生体防御機構も化学療法の感受性に影響。

●遺伝子発現プロファイルとタキサンの感受性

- ・ 有望である。ドセタキセルの感受性を予測した場合、88% の正診率、80.7% の正診率を得た遺伝子セットが 2 つある。
- ・ OncotypeDX でも再発スコアの高い腫瘍で抗癌剤に対する感受性が高いことが明らかにされている。
- ・ OncotypeDX は CMF やアンスラサイクリンの感受性とも相関する。

アンスラサイクリン系化学療法の効果予測

●アンスラサイクリン系の直接的な標的はトポイソメラーゼ II α

トポイソメラーゼ II α → 17 番染色体にコードされる 170kDa のタンパク質

→細胞の増殖能や組織異型の高さに関係

→ホルモン受容体陰性、aneuploidy、c-erbB2 の過剰発現と相関

- ・ しかしながら、トポイソメラーゼ II α の過剰発現とアンスラサイクリン系薬剤の効果との関係には否定的な報告も多い。
- ・ TOPO II α の陽性像は細胞増殖能をみるために免疫組織学的に利用される Ki-67 の陽性像と強い相関を示す。Ki67 は治療効果や予後予測の因子として有用であることが再確認されている。Ki-67 の状況が治療効果や予後と相関することは、増殖能が高いから抗癌剤の効果があるというだけでなく、TOPO II α の発現増加によるアンスラサイクリン系薬剤の効果を間接的に見ている可能性がある。
- ・ TOPO II α の免疫組織学的な解析の見解が一致しない背景には、実験手法による技術的な問題が影響していることも考えられ、トラスツマブの適応を決める HercepTest のような HER2 タンパクの染色キットのように、免疫染色の均一化、キット化、評価・判定基準を確立することが必要。

●TOPO II α の FISH 法による遺伝子解析

- ・ HER2 と TOPO II α は近接して存在しており、共増幅例はアンスラサイクリン系薬剤に高感受性
- ・ HER2 遺伝子増幅 = TOPO II α の共増幅あるいは欠損とも言えず、HER2 の増幅の有無のみでアンスラサイクリン系の効果予測はできない。
- ・ 乳がん細胞において、17 番染色体は変異の頻度が高い部位として知られており、TOPO II α と HER2 の 2 点の遺伝子領域には細胞増殖にかかわる重要な遺伝子が存在し、2 点の間の状況 (アンプリコンのサイズや切断点) を調べることは、細胞の振る舞いが明らかになり予後を予測することにつながる可能性がある。
→HER2 と TOPO II α 、CEP17 (セントロメア) の 3 つのプローブを用いたトリプルカラー FISH 法でアンプリコンのサイズを推定する。(アンプリコンを Class1 ~ 4 に分類)

血管新生阻害薬の展望

血管新生の主な経路

リガンド VEGF がレセプター VEGFR(VEGFR-1,2,3) に結合し、細胞内シグナル伝達系が活性化。

VEGFR-1,-2 は血管内皮細胞に発現しており、VEGFR-2 は血管新生の形成過程で重要である。VEGF の状態は血管新生の程度と有意に相関し、血管の安定性にも関与しており、種々の固形癌の予後とも相関、かつ放射線療法や化学療法、ホルモン療法に対する抵抗性を予見することも示されている。薬剤の開発は抗 VEGF 抗体ベバシズマブが筆頭。

乳がんに対してベバシズマブを用いて行った臨床試験

1. ベバシズマブ+パクリタキセル (E2100)
2. ベバシズマブ+ドセタキセル (AVADO)
3. ベバシズマブ+カペシタビン
4. タキサン系またはアンスラサイクリン系化学療法、カペシタビンの 2 群+ベバシズマブ (RIBBON-1)
5. ベバシズマブ+トラスツズマブ+パクリタキセル+カルボプラチン (E1105)→奏効率 54.1%
6. ベバシズマブを用いたメトロノミックセラピー→臨床利益率 65%

血管新生阻害薬の主なターゲットは、VEGF を介する血管新生のプロセスであるが、これを阻害すると血管新生を阻害することに加え、むしろ血管を安定化し、それによって抗がん剤の効果を上げている可能性がある。上記の臨床試験で、ベバシズマブと化学療法の併用療法が奏功するという結果を説明する。

血管新生阻害薬の登場は癌治療における飛躍的進歩といえるが、これらに対する耐性獲得もまた避けられない。血管新生阻害薬の投与により、腫瘍がより悪性度を増す可能性を否定できず、血管新生阻害薬の効果についての研究だけでなく、血管新生がもたらす変化を多角的にとらえる研究が必要である。

おわりに

乳がん治療は後戻りできません。手術で患部をとってしまえば元に戻せませんし、放射線治療をした部位は二度と放射線治療をできません。化学療法の副作用は辛く、重篤なものもあります。それでも治ればよいのです。しかしながら、乳がんは手ごわく、少なからず再発します。治療効果予測は患者にとってみるとある意味で怖いものです。未来が描けずに不安だという時代ではありますが、本当に未来が分かってしまうのは怖いのです。それでも、患者は乳がんから逃げられません。逃げられない以上は、乳がんを上手にコントロールし、より有意義にかつ自然体で生きたいと思う。薬物療法は乳がんと長く付き合うため、さらには治癒をめざすために不可欠なものです。治療効果予測により、適切な時期に適切な治療を受けることは、患者の生きる力に必ずなるはずで

注：著者は 2010 年乳がんの手術を受けました。