

特別講演

主催 埼玉医科大学 国際医療センター 乳腺腫瘍科, 後援 埼玉医科大学 卒後教育委員会  
 平成20年9月22日 於 埼玉医科大学 国際医療センター C棟2階会議室

## Evaluation of Predictive Markers on Circulating Tumor Cells (CTC)

Dr. Angelo Di Leo

(Translational Research Unit, Dept. of Oncology, Hospital of Prato,  
 Istituto Toscano Tumori – Italy)

講演の背景：免疫染色，遺伝子解析から，骨髄中の腫瘍細胞の検出が可能になった。再発の原因となるであろう deseminated tumoe cells(DTC)も少数でも骨髄にあれば判定できる。また，抹消循環に存在する circulating tumor cellも，測定法の標準化と共に臨床応用が開始されている。乳がんではRT-PCRによるCEA,CK19などが測定され，12-50%の原発性乳がんを検出可能で，転移性乳がんでは80%にまで増加すると報告されている。骨髄のDTCは，骨転移のみならず他の臓器転移の危険因子と考えられ，またCTCと薬剤感受性についての検討も報告されている。術前化学療法施行症例でCTCを治療中にモニタリングを行うと，CTCが10倍以上に減少した症例，及び治療中に殆ど変化しない症例では再発がなく，治療中にCTCが増加した症例には再発が多く認められている。またFECのように5-FUを含むレジメンとECなどでは5-FUを含むレジメンに再発が少ないことも興味深い。この報告では，先天的薬剤耐性，後天的薬剤耐性についても観察可能としている。また，初回治療におけるCTCの変化はDNA修復阻害剤の感受性をよく反映している結果も報告されている。アンスラサイクリンに追加したタキサンを含むレジメンでは，治療変更時にCTCの増加が認められた症例もあるからである。アンスラサイクリンはDNAを，タキサンはチューブリンを標的とする薬剤であり，タキサンではRPN2遺伝子の発現が耐性に関与しており，P-glycoproteinによる薬剤の細胞外排出機構に起因する耐性が感受性に重要な役割を果たしている。5-FUの感受性はTS, DPDなどの感受性因子の報告があるが，補助化学療法では単剤で使用されることが少なく，アンスラサイクリンあるいはタキサンと併用される。しかし，併用化学療法レジメンに不可欠か同化の評価は確立されていない。

講演の内容：Circulating tumor cells (CTC) は乳がん患者の末梢血から採取される。以前までの研究では進

行乳がん患者のCTCの個数は予後に相関し，治療反応性の予測になると考えられている。(Cristofanilli M et al, New Engl J Med 2004). CTCの生物学的特徴の解析は，治療選択に重要である。乳癌の術前化学療法におけるCTCのモニタリングは，治療効果と予後に相関する。図1のように，化学療法レジメンによってもCTCの変化パターンは異なり，グループAは，治療回数ごとにCTCが減少し，予後は良好である。グループBは，治療によりCTCにほとんど変化がない。グループCは，治療により一時的にCTCは減少するが，その後再び増加した。グループB, Cの予後は不良であった。

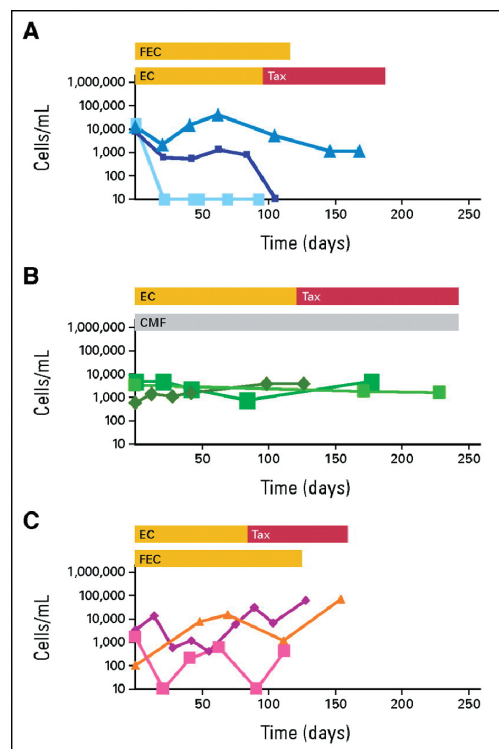


図 1.

再発乳癌の化学療法におけるCTCのモニタリングにもこの結果は参考になる。すなわち、治療中にCTCがモニタリング出来れば、治療効果のある程度予測可能である。特に再発がんでは再発部位の生検などは侵襲が強く現実的ではない。しかし、CTCは末梢血から採取可能で非侵襲性であることも臨床現場に即している。治療の選択、治療戦略の変更に際し、がんの生物学的 heterogeneity にも対応可能な最新のCTC研究に

ついてHospital of Pratoで行っている具体的な研究成果についても紹介されていた。特に、半自動的な磁性体を用いた免疫染色法による測定では、前向き試験を計画し、DNA障害性のあるプラチナを含むレジメンのBRCA1を層別因子にした転移性乳がんでの臨床試験の妥当性についての解説も興味深かった。

(文責 佐伯俊昭)