

Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer

Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N,
Hugh J, Mackey JR

J Clin Oncol 24 : 5658-5663, 2006

乳癌患者の生存率向上に伴い、その脳転移も増加している。そのなかで、腫瘍組織の human epidermal growth factor receptor (HER-2) の高発現が脳転移の危険因子となるかを検討した。1998 年から 2003 年末までの 6 年間の HER-2 陽性乳癌患者 301 例と HER-2 陰性乳癌患者 363 例を対象としてコホート解析で検討した。3.9 年の追跡調査で、HER-2 陽性患者では 27 例 9% に脳転移が認められ、HER-2 陰性患者では 7 例 1.9% であった (hazard ratio 4.23, $p=0.007$)。単変量解析で脳転移を予測する因子は、HER-2 高発現、原発巣が 2 cm 以上、リンパ節転移、高い病勢グレー

ドであった。多変量解析では、HER-2 高発現、原発巣が 2 cm 以上、エストロゲン、プロゲステロンのホルモン受容体が陰性であることが脳転移を予測する因子であり、ホルモン受容体陽性は脳転移を抑制する因子であった。これらのことより、新規乳癌患者では HER-2 発現検査のうえ、陽性例では脳血液関門を通過する低分子の HER-2 抑制剤投与を考慮したり、より厳重な脳検査を繰り返す必要がある。

【コメント】乳癌に脳転移が生じやすい理由として、①脳血液関門が障害されていない乳癌治療初期には化学療法剤は脳内に移行し難い、②新しい治療法が確立され乳癌やその全身転移(脳を除く)で良好な治療成績が得られている、③腫瘍細胞が脳に親和性があり脳転移が生じやすい、が考えられる。最近では HER-2 標的治療薬である trastuzumab の投与により乳癌治療の無増大生存や全生存期間の延長を得ているが、そのぶん、初回再発部位としての脳転移が増加している。しかしながら trastuzumab の脳転移病変への有効性が明らかになっておらず、HER-2 高発現している乳癌患者はより厳重な脳転移の監視が必要と強調される。

Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response

Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q,
Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN

Nature 444 : 687-688, 2006

膠芽腫の治療として放射線照射が有効なことは間違いなが、その効果は一時的であり他の腫瘍に比べて放射線抵抗性といえる。その理由として、この論文ではグリオーマにおける cancer stem cell が放射線照射後 DNA 損傷の修復チェックポイントに働き、その修復能力を増加することに作用していることを明らかにした。すなわち、① neural stem cell や brain cancer stem cell のマーカーである CD133 (Prominin-1) の発現している腫瘍細胞が放射線照射終了後に多くを占めるようになる。②培養細胞あるいは脳内移植した腫瘍細胞で、CD133 の発現するグリオーマ細胞は発現しない細胞に比べて放射線に抵抗して生存する。③ヒトグリオーマ xenograft あるいは臨床標本として採取した

グリオーマで、そこから取り出された CD133 陽性細胞は放射線照射による DNA 損傷のチェックポイントを活性化し、CD133 陰性細胞に比べてより有効に DNA 損傷を修復する。さらに、④ CD133 陽性 glioma stem cell を用いて、チェックポイントキナーゼである Chk1/Chk2 を抑制すると放射線抵抗性も抑制されるという。それらの結果により、CD133 陽性腫瘍細胞の存在が放射線抵抗性であることを示し、放射線照射後の再増大の原因となると考えている。Cancer stem cell の DNA 損傷チェックポイントでの作用を標的とすることが、悪性グリオーマの治療モデルとなると考える。

【コメント】悪性グリオーマが放射線抵抗性となる理由としてこの論文では、幹細胞マーカーである CD133 (Prominin-1) が発現している細胞が放射線照射後の DNA 損傷修復に優れていることを示している。さらにこの細胞が放射線照射により生き残り、増加し、放射線抵抗性に結びつく結論付けている。その過程を標的治療で壊せば放射線治療の効果は増加すると考えられ、将来の治療として期待できる。

(泉本修一 大阪大学医学部脳神経外科)