

Pathway analysis of glioblastoma tissue after preoperative treatment with the EGFR tyrosine kinase inhibitor gefitinib—a phase II trial

Hegi ME, Diserens AC, Bady P, Kamoshima Y, Kouwenhoven MC, Delorenzi M, Lambiv WL, Hamou MF, Matter MS, Koch A, Heppner FL, Yonekawa Y, Merlo A, Frei K, Mariani L, Hofer S

Mol Cancer Ther 10 : 1102-1112, 2001 [Epub 2011 Apr 6]

Epidermal growth factor (EGF) 受容体は、増殖シグナルによる刺激により、自身がリン酸化され、さらに AKT, RAS 経路を活性化することで細胞増殖に重要な役割を果たしている。近年 EGF 受容体のリン酸化を抑制し、抗腫瘍効果を発揮するゲフィチニブ（イレッサ）が開発され、EGF 受容体の遺伝子変異を有する肺腺癌に対し有効性が証明された。このことから、EGF 受容体の活性化が高率に認められる膠芽腫でもゲフィチニブの治療効果に期待が集まったが、初発・再発膠芽腫を対象に行った複数の第Ⅱ相臨床試験では、明らかな効果は得られなかった。本検討では摘出術を必要とする再発膠芽腫を対象として、術前と術後にゲフィチニブを連日投与し、その有効性と腫瘍組織

での薬理効果を検証している。対象症例数は 22 例で、ゲフィチニブは術前 5 日前から連日投与し、腫瘍の増悪まで投与を継続した。投与開始から死亡までの生存中央値は 8.8 カ月で、従来の報告からの改善は認められなかった。この不応性の原因を解明するために、ゲフィチニブの体内薬物動態と腫瘍細胞でのシグナル伝達系の変化を検討した。体内動態については、投与開始 5 日後に行った摘出術で得られた腫瘍組織で、血清の約 20 倍の濃度でゲフィチニブが検出された。この腫瘍集積性は肺癌の場合と同等であった。ゲフィチニブの薬理作用である EGF 受容体のリン酸化抑制を検討した結果、投与症例では非投与症例と比較して抑制されていた。しかし、EGF 受容体から下流の ERK 1/2, AKT などのリン酸化の抑制は観察されず、活性を保っていた。以上より、膠芽腫症例ではゲフィチニブは腫瘍内に十分到達し、EGF 受容体の脱リン酸化は誘導しているものの、受容体以降の増殖シグナルが他の経路を介し活性化された状態で維持されているため、治療効果が得られないものと考えられた。

【コメント】本検討ではゲフィチニブ投与後の薬物動態、薬理効果が詳細に検討され、今後の治療開発の方向性を考える上で重要な意義をもつ報告である。ゲフィチニブをはじめとした分子標的薬の需要は今後も拡大していくものと予測されるが、このような臨床試験時の詳細な検証が必要である。

Cerebrospinal fluid M staging for medulloblastoma: reappraisal of Chang's M staging based on the CSF flow

Phi JH, Lee J, Wang KC, Cho BK, Kim IO, Park CK, Kim CY, Ahn HS, Kim IH, Kim SK

Neuro Oncol 13 : 334-344, 2011 [Epub 2010 Dec 5]

髄芽腫における播種病変の存在は、複数の報告で予後因子としての重要性が認められており、1969 年に Chang が報告した M staging が頻用されている。この分類では、「脊髄への肉眼的播種」を最も進行した状態を示す M3 と定義している。しかし、脊髄くも膜下腔は頭蓋内くも膜下腔よりも上流に位置し、頭蓋内播種は脊髄播種よりも播種の拡がり方が進行した状態であると仮説を立てた。これを検証するために、MRI で評価された症例を対象に、播種の拡がりおよび予後との相関を検討した。対象は、頭蓋内・脊髄播種について MRI での術前評価、2 年間以上の経過観察を受けた髄芽腫 86 例とした。年齢は 8 カ月から 36 歳、男女比は 59 : 27、全例で腫瘍摘出術、3 歳以上の症例は全例で全脳・全脊髄および局所照射とプラチナ系化学療法剤

を中心とする多剤化学療法を施行された。これらの症例のうち、髄液（CSF）細胞診または MRI にて播種が確認されたのは 35 例（41%）で、播種病変はテント上頭蓋内 12 例、テント下頭蓋内 16 例、脊髄 32 例に認められた。さらにテント上頭蓋内播種を有する 12 例中、11 例に脊髄播種、10 例にテント下頭蓋内播種を認めた。同様にテント下頭蓋内播種を有する 16 例中、15 例に脊髄播種が認められ、播種病変は脊髄、テント下頭蓋内、テント上頭蓋内の順に起こりやすいと考えられた。今回解析した 86 例を Chang 分類に準じて分類すると、ほとんどの症例が M3 に分類され、3 群間では明確な生存率の差異は認められなかった。そこで著者らは髄液の流れに基づき CSF M staging（M0 : 播種病変なし、M1 : MRI での病変を伴わない髄液細胞診陽性、M2 : MRI での脊髄播種、M3 : MRI での頭蓋内播種）を提唱した。この分類によると M1 から M3 に進行するに従い、全生存・無再発生存期間が短縮し、病変の進行度の評価に対する有用性が認められた。

【コメント】本報告は診断時の播種の拡がり詳細に検討し、Chang 分類を検証している。髄芽腫ではゲノム、RNA 発現などの網羅的解析が進み、分子生物学的所見に基づく層別化の試みが精力的に行われており、臨床情報と分子生物学的な情報のさらなる統合が期待される。

（金森政之 東北大学医学部神経外科）