

イマチニブ耐性の原因 その3 2016.10.18 by Sunny NC

(イマチニブ耐性は既存の二次変異が原因)

下は M. Symcox 博士に先月個人的メールで紹介されたサイトです。

” Why tyrosine kinase inhibitor resistance is common in advanced GIST”

「どうしてチロシンキナーゼ阻害剤耐は進行した GIST において一般的に起こるのなのだろうか」

<https://f1000research.com/articles/2-152/v1>

この 2013 年の文献は、GIST の二次変異発生可能性の生物学的な基礎数式が GIST 臨床結果とよく合致すると書かれています。Tomasetti 氏は生物統計学者。第二著者、Dr. G. Demetri は Harvard 大学、Dana Farber 癌研究所病院の GIST 治療貢献に顕著なサーコマ医です。

このレポートの部分的な翻訳と注目すべき、または顕著な文章を箇条書きにしました。

方法、結果：臨床と実験観察を組み合わせた数式を用い、進行した GIST の遺伝子変化は疾患診断時点で既存する（二次）変異が（イマチニブ）耐性に関わる原因であると推定できる。

結論：この結果は、併用療法（カクテル治療薬）に関連する臨床的な意義がある。

1. 少数の遺伝子変異が原因の GIST は、キナーゼ主導型固形腫瘍のパラダイムの代表であり、がんに関する基本的な研究課題に光を当てるベストなモデルとなり、よりゲノム的に複雑な固形腫瘍の重要な理解を提供しています。
（コメント：GIST は比較的単純だから、希少だが治療研究が先行的に発展されている主な理由でしょう。）

2. イマチニブは外科的に治らない GIST の第一線治療薬です。しかしイマチニブは進行した GIST は治せない。イマチニブ治療を受けた患者の大多数は一次耐性（治療 6 カ月以内の疾患の進行）の兆候を示さないが、イマチニブの二次耐性は、治療の 2 年後に少なくとも半分の患者に現れ、7 年後に 80%の患者に現れる。

3. イマチニブは CML 患者の劇的な改善につながっている。CML 患者の 6 年目のイベント無しの生存率は 83% で、93% が進行から逃れている。重要なのは、CML の二次耐性が非常に少ない事です。

このレポートは二つの基本的かつ臨床的に関連する未回答の課題、「なぜ進行した GIST はしばしば再発するのか、そして、はたして二次耐性は治療前に、または TKI 治療中に起こるか？」に答えます。

$$P_R = 1 - e^{-uM \left(\frac{1-a/2-b}{1-a-b} \right) \frac{l(1-a-b)}{d+lb} \ln \left(\frac{l(1-a-b)}{l(1-a-2b)-d} \right)}$$

P_R: (腫瘍が) 耐性変異を有する確率

M: 腫瘍サイズ (細胞の数)

u: 各細胞分裂の際、娘細胞が薬剤耐性をおこす変異する確率。体細胞点突然変異率 u は、細胞分裂ごとに 10^{-9} と 10^{-8} との間であると推定されている。

l と **d**: 細胞の出生率と死亡率パラメータ (数値が示されていない。)

a と **b**: 細胞分裂モードの確率。(数値が示されていない。)

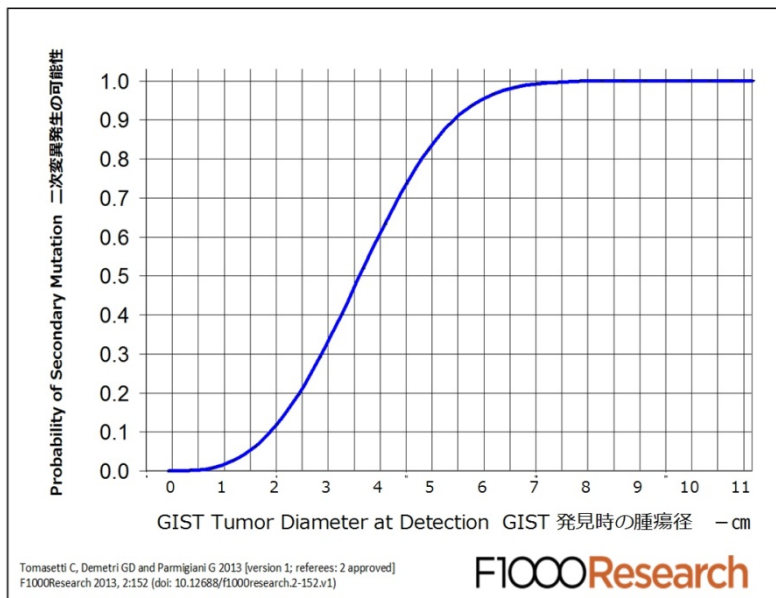


図 1: 腫瘍径の関数として、イマチニブ耐性の突然変異体細胞が既に処理時点の GIST に存在する下限推定の確立を示す。

この文献の基本は 腫瘍サイズ (細胞の数) を変数として(腫瘍が) 耐性変異

を有する確率を算出する数式です。係数などを日本語で説明しこの数式を添付しました。一見複雑と見える数式はレポートの **Figure 1** で見られるように、ゆるく斜めになった **S** 字に見える比較的簡単なカーブです。このグラフ形を **Excel** で再生し読み易くして、縦線、横線を入れ、日本語のタイトルも入れた画像を添付しました。ただ、このグラフの変数は数式に使われている細胞数ではなく細胞径、**cm** です。

(コメント：このグラフによるとマイクロ **GIST** の領域 (**>1cm**) を超えるとほとんど直線的に腫瘍径に比例し耐性変異を有する確率が上昇しています。腫瘍径が **6cm** を超えるとほとんど **100%** 近くの確立で耐性変異が起こっていると推測されます。)

結果：この数式は大腸がんの **EGFR** 抵抗性獲得の予想に成功しました。例えば **GIST** が見つかった時点で **2cm** 直径の **GIST** 腫瘍が耐性変異体を保有する確率は **0.12 (12%)**、そして **6cm** になれば **0.97 (97%)** になると推定される。

数学的推定値を **GIST** の実験および臨床データと参照しました。進展した **GIST** 患者の二次耐性は検出時の大きな腫瘍サイズに起因すると解ります。つまり、この数学的な推定値は、二次耐性の原因である二次変異は既に **TKI** (イマチニブ) 治療前に存在していたことを示唆する。大きな腫瘍サイズは進展した **GIST** 患者の高い再発率を説明する重要な要因であることを示している。

ディスカッション： 最近 (**2011** 年)、二次耐性はイマチニブ治療前の変異ではなく、治療による結果だと示唆されています。これはさらに検討する価値があります。従来のサンガー配列決定技術 (**PCR**) を用いた検出では (非常に少数な) 二次変異は、通常発見されません。これらの技術は稀なイベントに対して敏感ではありません。(途中省略) したがって、変異体がほとんど検出発見されていないという事実は、ごく少量の変異が治療の前に起っていたとの可能性と矛盾しません。

この数式を使い、我々は直径 **2cm** の **GIST** に 10^8 個の腫瘍細胞のうちイマチニブ耐性を示す変異がわずか約 **1** 個の率で存在すると推定しています。最も重要なのは、イマチニブ耐性を示す変異が治療中に生じるかもしれないが、ランダムなポイント変異が、イマチニブ治療前に発生する可能性があることを排除するものではありません。治療の開始前に発生した耐性変異体の推定数は、観測された臨床データを説明するのに十分であることを示していま

す。(以下省略)

我々の結果が確認された場合、重要な臨床的意義を持つでしょう。TKIの組み合わせを用いた治療は、薬物の各原因耐性により打撃されたそれらの細胞を選択するであろう。TKI剤組み合わせ療法は大幅にポイント変異によって引き起こされる薬剤耐性の発生を減らすことができるでしょう。

私のコメント： 4年ほど前にGSIの主催のDana Farber病院のGIST治療医Dr. Wagnerのビデオサイトを紹介しました。彼の説得力がある、「グリベック耐性はGIST腫瘍が見つかった時点で既存(pre-exist)する二次変異が発展したものだ」との話はG.netにポストしました。このGSIのビデオは今でも見られます。でも1時間以上と長いです。

<http://www.gistsupport.org/videosGSI2012/Wagner.html>

(開始後60分の時点で、ある患者さんの質問の答えの中に明確に言われています。)

このDr. Wagnerのビデオサイトの件は2015年のGISTの掲示版への投稿、「グリベックの耐性(Sunny北加)」

<http://bbs4.sekkaku.net/bbs/?id=gist&mode=res&log=7267>

としてまだ残っています。

このレポートのまとめは、GIST腫瘍内の二次変異が発生している下限可能性は腫瘍径2cmで12%、6cmになるともう97%まで上がっているとの数式です。この数式の裏は腫瘍径が小さいと二次変異が起こっていない、もしかしたら起こらない可能性が高い事です。大事なことは、イマチニブをしっかりと飲み続けることにより、腫瘍の更なる増殖を抑え、がん化した細胞の不安定なクローニングによる第二、第三の変異を起こさないことだと思います。

私見として、このレポートには二次変異発生の可能性はMitotic rate, 細胞分裂頻度にもおおいに影響される事が書かれていない事です。

このレポートを説得する一番重要な指摘はGIST腫瘍だとの診断時の極少量の二次変異は一般的なPCR法では検出できないことです。

次回はどのようにして極少量の二次変異は一般的なPCR法では検出できないのかと調べた結果を報告したいと思っています。