

イマチニブ耐性の原因 その 6 2016.11.7 by Sunny NC

(GIST 二次変異も一般がん細胞倍増率に合う)

シリーズ 1 で、腫瘍 1g に約 1 億 (10^8) から 10 億(10^9)個の腫瘍細胞が或るとの基本的な情報をもとに、変異した細胞が 27 回から 30 回ほどの細胞分裂で 1g になることを報告しました。

シリーズ 2 では、「イマチニブ耐性の分子的メカニズム」と 2007 年の総括的なりポートを紹介しました。9 年前の情報です。

シリーズ 3 では、「イマチニブ耐性は既存の二次変異が原因」と生物学的リポートの基礎数式を紹介しました。これによると、GIST 腫瘍が 1cm になるとイマチニブ耐性の原因になる二次変異発生の可能性が 2% になり、2cm を超えると 12%、5.5cm になると 92%、それ以上はほとんど 100% の可能性で二次変異が発生しているとの想定です。そして、従来のサンガーパーク法では（非常に少数な）二次変異は、通常検出できないとの事です。

シリーズ 4 では、「GIST 診断時の二次変異はどうして PCR 検出ができないのか」を追及しました。GIST 診断時点の二次変異は極少量で、不均質性が顕著です。腫瘍の極一部の微量の検体を PCR 法で解析しても、二次変異が検体内に含まれている物理的 possibility は非常に少なく、検出できる possibility はゼロに近く、信頼性が低いと結論付けました。この結論は先月 OHSU の Dr. M. Heinrich 氏に個人的に「その通りだ」と確認を得ています。

シリーズ 5 では、「もしも私の GIST に二次変異が起きていたら」で私の取り残し食道 GIST 細胞が 7 年後に摘出前と同じほどに増大したとして、その後のグリベック効果経過をグラフ化しました。再発まで 30 回ほど細胞分裂したと算出しました。グリベック服用と同時に二次変異が発生し、同じ増殖度で大きくなつたと仮定しての腫瘍径をグラフに示しました。もしも二次変異が発生していれば、私のグリベック耐性はグリベック服用 6 年後ほどで起つていたはずです。

シリーズ 5 では、「私の GIST は細胞分裂が確認できなかつたので増殖度は低いと思っている」と書きました。算出した私の GIST 腫瘍細胞の倍増周期

は 86 日です。それで統計的にグリベック服用後 2 年に耐性ができるほどひどい増殖度はどれほどだろうかと文献を探し、信頼できるサイトを見つけました。2007 年以後の専門書のようです。

Mathematical Models for Cancer Growth

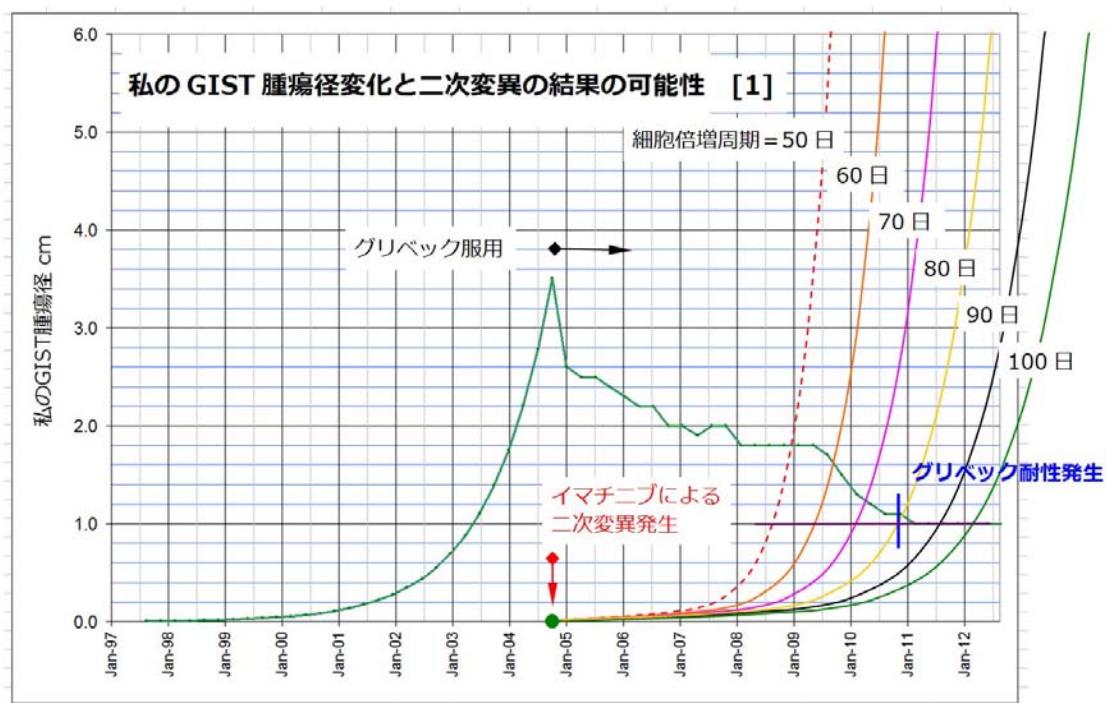
<http://chemoth.com/tumorgrowth>

Growth Rates for Common Cancers

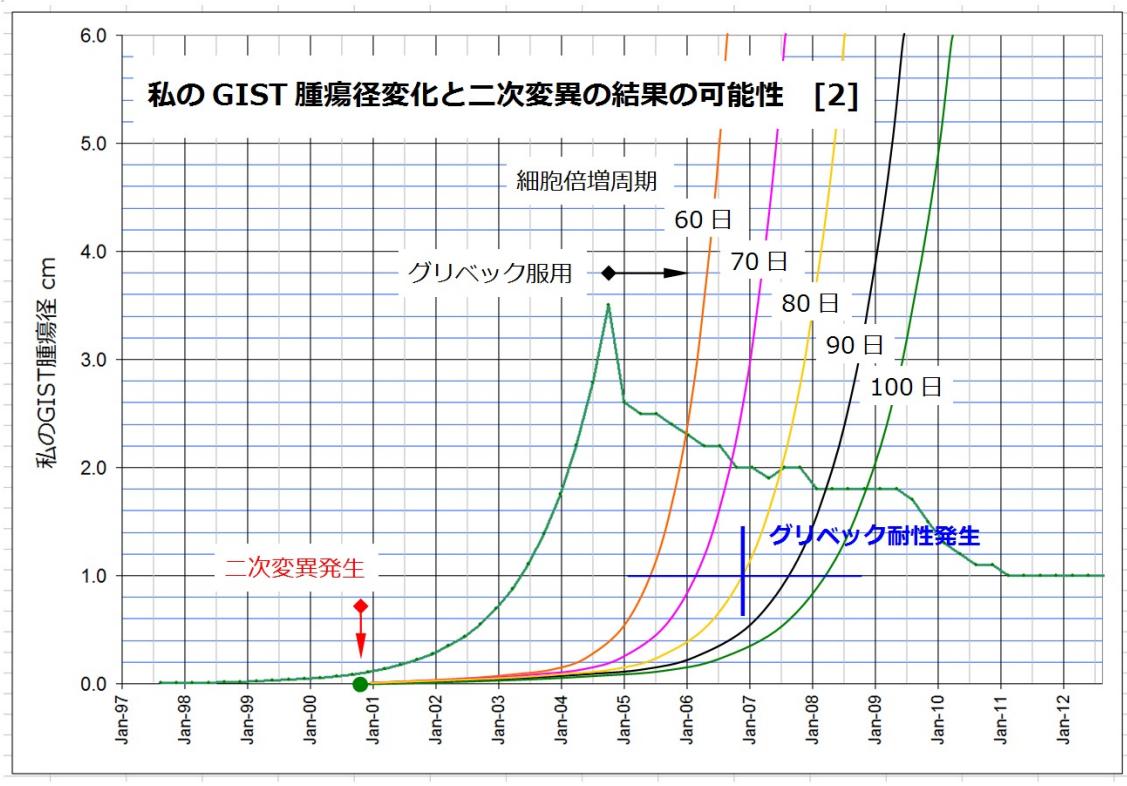
" Typical doubling times for a tumor is expected to be between 60 days for very aggressive tumors and 100 days for non-aggressive tumors."

「腫瘍の典型的な倍増時間は非常にアグレッシブな腫瘍で 60 日、アグレッシブでない腫瘍は 100 日との間であることが予測される」と書かれています。

私の GIST 倍増周期、86 日はこの数値範囲に入っています。これらの腫瘍倍増周期を 10 日おきパラメターでグリベック服用直後に二次変異が発生したと仮定した私の腫瘍径変化を図 1 に載せました。非常にアグレッシブな腫瘍の 60 日よりもっとひどい、Ultra-aggressive と 50 日倍増周期も自分勝手に参考と入れました。このグラフから観察されることは、グリベック耐性は平均服用開始 2 年後に起こると統計的に出ていますが、Ultra-aggressive と仮定の倍増周期 50 日でも二次変異が CT で確認できるほどに増殖するには 4 年近くかかります。



参照した文献によると、ワイルドに増殖するがん細胞も、栄養分確保や生物学的な環境によって抑えられるとの事です。細胞分裂のアグレッシブネスに相当の差はありますが、2年以内で1から1億(10^8)から10億(10^9)個への増殖は不可能と学びました。それで、二次変異の増殖カーブを平均と思われる80日の変異細胞倍増周期が統計的にグリベック服用2年後に合うにはどうしてもグリベック服用前に二次変異が起こっていなくては辯證があいません。その腫瘍径変化を図2で示しました。



—図2—

最後のExcelの表では、「変異による腫瘍が1gに増殖するに必要な期間」の腫瘍倍増時間が50, 60, 70, 80, 90, 100時間で二次変異したGIST細胞が1gに達する年月を示しています。

「変異による腫瘍が増殖する年月」は二次変異の倍増時間が70時間で、1cmまで大きくなるには5年ほどかかるが、それが10cmに増大するにはその後、2年もかかる事です。2乗的に増大するがん細胞の増殖は大きくなると、その絶対的な増殖が驚異的になります。

これらを解析して、イマチニブ服用が二次変異発生に関与するとの説はどうしても納得ができません。何かこの抗癌剤が特別な二次変異を起こすか、急

増殖を起こすとのまだ解っていない機序があるのでしょうか？

1 変異による腫瘍が1gに増殖するに必要な期間			1 変異による腫瘍が増殖する年月			
		がん細胞数想定額				
1g の腫瘍に含まれるがん細胞数 =	1.00E+08	1.00E+09 個	1g の腫瘍がん細胞数 =	1.00E+08		
1g に増殖に必要ながん細胞の分裂回数 =	26.6	29.9 回	細胞分裂周期 =	70 日		
がん細胞が 1 g に増殖にかかる期間			腫瘍直径	腫瘍の体積	がん増殖期間	
細胞分裂周期が =	50 days, ultra aggressive	3.64	4.09 年	1 cm	0.52 cc	4.91 年
	60 days, very aggressive *	4.37	4.91 年	1.24 cm	1.00 cc	5.09 年
	70 days *	5.09	5.73 年	2 cm	4.19 cc	5.49 年
	80 days *	5.82	6.55 年	3 cm	14.14 cc	5.83 年
	90 days *	6.55	7.37 年	4 cm	33.51 cc	6.06 年
	100 days, non-aggressive *	7.28	8.19 年	5 cm	65.45 cc	6.25 年
			6 cm	113.10 cc	6.40 年	
			7 cm	179.59 cc	6.53 年	
			8 cm	268.08 cc	6.64 年	
			9 cm	381.70 cc	6.74 年	
			10 cm	523.60 cc	6.82 年	
			11 cm	696.91 cc	6.90 年	
			12 cm	904.78 cc	6.98 年	
			13 cm	1150.34 cc	7.04 年	
			14 cm	1436.75 cc	7.10 年	
			15 cm	1767.14 cc	7.16 年	

Mathematical Model for Cancer Growth

<http://chemoth.com/tumorgrowth>

* Growth Rates for Common Cancers

Typical doubling times for a tumor is expected to be between 60 days for very aggressive tumors and 100 days for non-aggressive tumors.