

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増殖率に合う)

シリーズ1で、腫瘍1gに約1億(10⁸)から10億(10⁹)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年の総括的なレ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」と生物学的レ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PCR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可能性は非常に少なく、検出できる可能性はゼロに近く、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っ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年後ほどで起こっていたはずで

シリーズ5では、「私のGISTは細胞分裂が確認できなかっ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腫瘍細胞の増殖周期

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に。

Mathematical Models for Cancer Growth

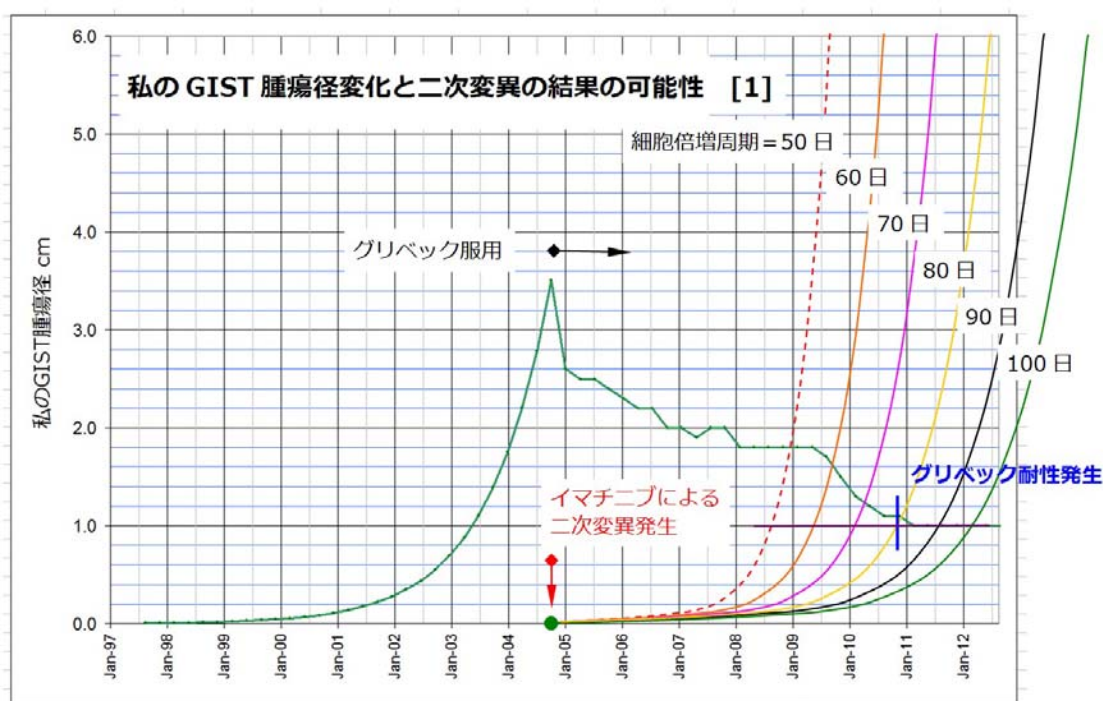
<http://chemoth.com/tumorgrowth>

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."

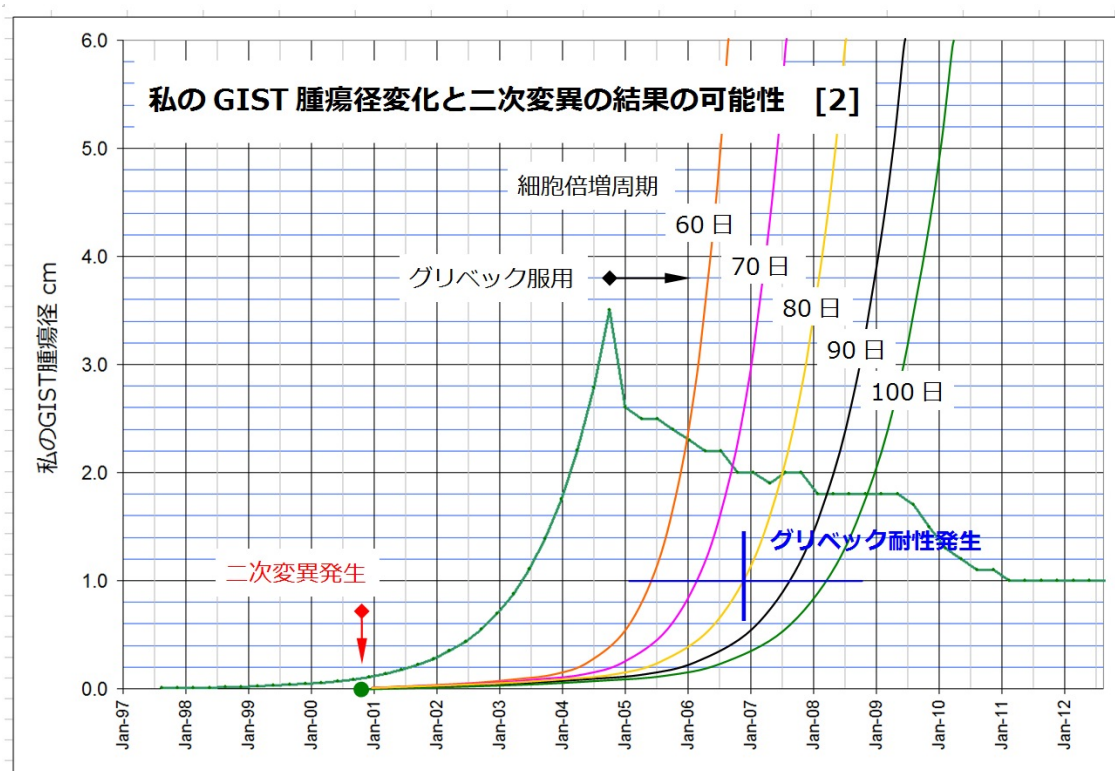
「腫瘍の典型的な倍增時間は非常にアグレッシブな腫瘍で 60 日、アグレッシブでない腫瘍は 100 日との間であることが予測される」と書かれています。

私の GIST 倍增周期、86 日はこの数値範囲に入っています。これらの腫瘍倍增周期を 10 日おきパラメー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 日倍增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 と仮定の倍增周期 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。



— 図 1 —

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(10⁸)から10億(10⁹)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日の変異細胞倍增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かなくては辻褃がありません。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」の腫瘍倍增時間が 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」は二次変異の倍增時間が 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 年もかからない事です。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の腫瘍がん細胞数 =		1.00E+08	
				細胞分裂周期 =		70 日	
1gの腫瘍に含まれるがん細胞数 =		1.00E+08	1.00E+09 個	腫瘍直径	腫瘍の体積	がん増殖期間	
1gに増殖に必要ながん細胞の分裂回数 =		26.6	29.9 回	1	cm	0.52 cc	4.91 年
がん細胞が1gに増殖にかかる期間				1.24	cm	1.00 cc	5.09 年
細胞分裂周期が =		50 days, ultra aggressive	3.64	2	cm	4.19 cc	5.49 年
		60 days, very aggressive *	4.37	3	cm	14.14 cc	5.83 年
		70 days *	5.09	4	cm	33.51 cc	6.06 年
		80 days *	5.82	5	cm	65.45 cc	6.25 年
		90 days *	6.55	6	cm	113.10 cc	6.40 年
		100 days, non-aggressive *	7.28	7	cm	179.59 cc	6.53 年
				8	cm	268.08 cc	6.64 年
				9	cm	381.70 cc	6.74 年
Mathematical Model for Cancer Growth				10	cm	523.60 cc	6.82 年
http://chemoth.com/tumorgrowth				11	cm	696.91 cc	6.90 年
* Growth Rates for Common Cancers				12	cm	904.78 cc	6.98 年
Typical doubling times for a tumor is expected to be between 60 days for very aggressive tumors and 100 days for non-aggressive tumors.				13	cm	1150.34 cc	7.04 年
				14	cm	1436.75 cc	7.10 年
				15	cm	1767.14 cc	7.16 年