

Theme ● 遺伝子解析に基づく新しい分子標的治療

遺伝子解析に基づくがん治療 甲状腺がん

Cancer treatments based on genetic analyses : thyroid cancer

清田 尚臣

Naomi Kiyota

神戸大学医学部附属病院腫瘍・血液内科助教

KEY WORDS

◆分化型甲状腺がん

differentiated thyroid cancer

◆放射性ヨウ素治療

radioactive iodine treatment

◆ソラフェニブ

sorafenib

◆レンバチニブ

lenvatinib

◆遺伝子異常

genetic alteration

SUMMARY

これまで、放射性ヨウ素治療(RAI)に不応な転移・再発分化型甲状腺がん(DTC)に対する薬物療法はドキソルビシンが治療選択肢の1つであったが、その有効性は不十分なものであった。しかし、2014年に multi-targeted tyrosine kinase inhibitor (m-TKI) であるソラフェニブ(SOR)の有効性が証明され、新たな治療オプションとして日本でも使用できるようになった。さらに、レンバチニブ(LEN)も第Ⅲ相臨床

試験において明らかな有効性が示され、RAI 不応転移・再発DTCの治療オプションがさらに充実することとなった。これらの薬剤は主に血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)を阻害することで効果を発揮するが、甲状腺がんには多くの特徴的な遺伝子異常が知られており、治療標的になりうると考えられている。本稿では、DTCにおける分子標的薬の現状と腫瘍の発生や増殖に関わると考えられている特徴的な遺伝子異常について解説する。

There have been no effective treatments for RAI-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) to date. However, treatment with sorafenib (SOR) and lenvatinib (LEN), which are multi-targeted tyrosine kinase inhibitors (m-TKIs), have resulted in significant improvements in progression free survival in randomized phase III trials. SOR and LEN have shown efficacy mainly through VEGFR inhibition. On the other hand, several targetable genetic alterations have been found in DTC. Thus, this article will focus on the proper use of m-TKIs and these targetable genetic alterations in DTC.

はじめに

これまで、放射性ヨウ素治療(radioactive iodine treatment ; RAI)に不応な転移・再発分化型甲状腺がん(differentiated thyroid cancer ; DTC)に対する薬物療法はドキソルビシンが治療選択肢の1つであったが、その有効性は不十分なものであった¹⁾。しかし、2014年に multi-targeted tyrosine kinase inhibitor (m-TKI) であるソラフェニブ(SOR)の有効性が証明され、新たな治療オプションとして日本でも使用できるようになった²⁾。さらに、レンバチニブ(LEN)も第Ⅲ相臨床試験において明らかな有効性が示され³⁾⁴⁾、RAI 不応転移・再発DTCの治療オプションがさらに充実することとなった。

これらの薬剤は主に血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)を阻害することで効果を発揮するが、甲状腺がんには多くの特徴的な遺伝子異常が知られており、治療標的になりうると考えられている。

本稿では、DTCにおける分子標的薬の現状と腫瘍の発生や増殖に関わると考えられている特徴的な遺伝子異常について解説する。

DTC に対する分子標的薬

一般的にDTCの予後は良好であり、外科的治療と再発リスクに応じたRAIが治療の主役である。しかし、RAI不応DTCの10年生存割合は10%とRAI感受性DTCの56%と比較して予後不良であり⁵⁾、有効な薬

物療法も永らく存在しなかった。そのような状況のなか、m-TKIであるSORおよびLENのRAI不応DTCに対する有効性が相次いで無作為化第Ⅲ相臨床試験において示された²⁾³⁾。SORはVEGFR-1~3, RET, RAF, 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)- β を阻害することでその効果を発揮する薬剤であり、肝細胞がんや腎細胞がんにおいても有効性が示されている⁶⁾⁷⁾。LENはVEGFR-1~3, 線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)-1~4, RET, KIT, PDGFR- α を阻害することでその効果を発揮する³⁾⁸⁾⁹⁾。このようなm-TKIがDTCに有効である理由としては、DTCにおいてVEGFの発現と予後が相関するという報告¹⁰⁾と、後述するような甲状腺乳頭がん(papillary thyroid cancer ; PTC)の