

2018年6月度キャンサーボード講演トピックス

特別講演 耳鼻咽喉科 大上 研二先生

「甲状腺がんの治療戦略」

甲状腺癌は女性に多い疾患で、日本で最も頻度が高いのが**乳頭癌**(92.5%)、ついで**滤胞癌**(4.8%)、**髓様癌**(1.3%)、**未分化癌**(1.3%)と続く。

甲状腺癌の治療は頭頸部癌診療ガイドラインに指針が示されている。

2018年版の変更点は、他の頭頸部がんの項と統一性を持たせてTNM分類「AJCC/UICC 第8版」を基本に治療アルゴリズムが作成されていて、ATAガイドラインのリスク分類を参考にしたこと、2013年版になかった分子標的薬治療などの新規標準治療について記載されている点である。

甲状腺癌は以下のようにTNM分類が変更された。

TNM分類

(AJCC/UICC 8th edition)

T1 甲状腺に限局し 最大径≤2cm

 T1a 最大径≤1cm

 T1b 1cm<最大径≤2cm

T2 甲状腺に限局し 2cm<最大径≤4cm

T3 最大径≥4cmもしくは臨床的被膜外進展する腫瘍

 T3a 甲状腺に限局し 最大径≥4cm

 T3b 臨床的被膜外進展する腫瘍（前頸筋）

T4 大きさを問わず甲状腺被膜外進展する腫瘍

 T4a 下記進展を伴わないもの

 T4b 椎前筋膜・縦隔の大血管・頸動脈進展

AJCC Cancer Staging Manual 8th edition Springer 2016 訳

7th editionでは

T3 甲状腺に限局し 最大径≥4cm

もしくは大きさを問わず**甲状腺被膜外に微小進展する腫瘍**
(胸骨甲状腺筋・甲状腺周囲脂肪組織)(EX1に相当)



未分化癌以外のステージ分類は、予後反映を重視するように変更になった。

具体的な変更点は、

①ステージ分類の適用変更の区分変更が45歳から55歳へ、

②T1, T2N0はI期に統一

③T3がサイズと被膜外進展で再分類されていたものはいずれもステージIIへ

④N1a, N1bはいずれもII期に

⑤縦隔リンパ節はN1aへなどの点である。

・ 甲状腺乳頭癌 (PTC: papillary thyroid carcinoma)

予後良好なものがほとんどでリンパ節転移を伴うものが多い。好発年齢は4～50歳代で、女性に多い。

特徴的な検査所見は細胞診の「スリガラス状核・核内細胞質封入体・核溝」である。

治療は肺転移がなければ手術（全摘 or 温存 / リンパ節郭清の有無）が第一選択となり、肺転移を有する際には甲状腺乳頭癌高危険度群と診断し、手術+ヨード治療の適応となる。

遠隔転移例に対しても抗がん剤は効果がなく、放射性ヨウ素内用療法(Radio Active Iodine; RAI)が行われる。

RAI不応性の癌に対してはLenvatinibとSorafenib(分子標的薬)が適応となった。レンバチニブは血管新生や腫瘍増殖に関わるVEGFR, FGFR, RET, KIT, PDGFRなどに対する選択的阻害活性(特に甲状腺癌の増殖)、腫瘍血管新生に関与するVEGFR, FGFRおよびRETを同時に阻害する。

現在適応となっている分子標的薬の標的分子および適応症は以下の通りである。

表2 標的分子

薬品	標的分子					
	VEGFR	PDGFR	FGFR	KIT	RET	その他
sorafenib	●	●		●	●	BRAF
lenvatinib	●	●	●	●	●	
vandetanib	●				●	EGFR

表1 甲状腺癌に対する分子標的薬と適応症

一般名	商品名	Trial	承認	分化癌	髓様癌	未分化癌
sorafenib	ネクサバール	DECISION	2014/6	◎	◎	×
lenvatinib	レンビマ	SELECT	2015/5	◎	◎	◎
vandetanib	カプレルサ	ZETA	2015/9	×	◎	×

・ 甲状腺未分化癌

甲状腺未分化癌は悪性度が高く、無条件で Stage IV となる。局所限局型の IV A 期でも 5 年生存率は 20% 以下である。

レンバチニブを用いた国内第二相試験では、11 例の未分化癌が登録され優れた腫瘍縮小効果が確認された。5 例では病勢は抑えられており継続可能で、90% 以上縮小した症例も認められている。2015 年 5 月に根治切除不能な甲状腺癌に対してレンバチニブが保険収載された。

ダブラフェニブとトラメチニブの併用の有用性に関する論文を右に紹介する。

教育講演 耳鼻咽喉科 大上 研二先生

Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer.
J Clin Oncol. 2018 Jan 1;36(1):7-13.

BRAF-V600 遺伝子変異のある局所進行または転移性甲状腺未分化がん患者を含む胆道がん、GIST(消化管間質腫瘍)などの希少がん患者に対して 1 日 2 回 Dabrafenib150mg + 1 日 1 回 Trametinib2mg 併用療法を病勢進行または許容できない毒性発現まで継続投与した。

主要評価項目として治験医師の判断に基づいた全奏効率(ORR)、副次評価項目として奏効持続期間(DOR)、全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、そして安全性を検証した多施設共同オープンラベル第 II 相のバスケット試験である。

転移性甲状腺未分化がん患者(N=16 人)で年齢中央値 72 歳、女性 63%、アジア人 63% であった。また、前治療としては手術 88%、外照射 38%、そして化学療法 38% の治療歴のある患者であった。

本試験のフォローアップ期間中央値 47 週時点における結果、主要評価項目である治験医師の判断に基づいた ORR は 69%(N=11 人, 95% 信頼区間:41-89%) で、現在も 7 人の患者が奏効継続中である。

有害事象は 94%(N=15 人) で確認された。頻度の高かったものは疲労 44%、発熱 31%、吐き気 31% で、グレード 3/4 の副作用は 50% で認められ、貧血は 13% で認められた。

以上より、BRAF-V600 遺伝子変異のある局所進行または転移性甲状腺未分化がんに対する治療レジメンとしてタフィンラー+メキニスト併用療法は初めて臨床的に有用であることを証明した。

また、他にも BRAF 変異を有する患者に対して dabrafenib と trametinib の併用療法の方が lenvatinib よりも有用な可能性を示唆する研究もされている。

以上より、甲状腺未分化癌には新たな分子標的薬が導入されて来ている。BRAF V600E に変異をもつ未分化癌に高い有効性が示されている。