

# JCCNB Seminar in Japan 2016

## 開 催 報 告

### **Opening Dr. Seigo Nakamura**

今回は2014年に台湾で開催されたのにつづき ABCC 2016 the 2<sup>nd</sup> Asian Breast Cancer Conference として JCCNB seminar を開催する運びとなった。アジアおよび世界において共通の話題のディスカッション、若手医療者の教育的な意義を考慮しプログラムを検討している。本日は米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center から著名な3名の先生、さらにアジア各国、オーストラリアからオピニオンリーダーの先生方をお迎えしている。特に Hudis 先生は今年 ASCO の CEO に就任されている。ASCO の目指すところといったことも拝聴できることを期待している。

### **Key Note Lecture Dr. Clifford Hudis**

#### **“The Trend of Precision Medicine in Breast Cancer”**

はじめのトピックは”cancer control”という概念の進歩についてであった。癌を制御するにはスクリーニングと治療が両輪であると一般的には考えられてきた。しかしながら例えばアジアにおいては冷蔵庫等による食品保存の改善が胃がんの減少をもたらしたように、医療以外の要素も癌の制御には必要である。米国では喫煙の減少が癌死の減少にも影響していると考えられる。Cancer care は治療のみならず、公衆衛生、予防、スクリーニング・検診、診断、地域性などを含めた広い概念でとらえるべきであろう。

近年重要視されていることの一つに、患者一人一人に対する個別の癌制御オプションの検討がある。腫瘍の特性、患者の生物的特性、患者の嗜好や価値観に基づきオプションを考慮するというものである。乳がんの治療で考えるとエストロゲン受容体やHER2発現などに基づき治療方針の決定ということが既に始められている。更なる試みとして”Precision Medicine”という表現があり、これまでの”Personalized Medicine”よりもさらに先を見ている。NIHによると Precision medicine は “An emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person.” と記されている。個人の遺伝

的多様性のみならず環境の多様性、ライフスタイルの多様性に言及している点  
が特徴であり、この概念を実現しうる研究が今後の課題である。

乳がん治療に関していえば、予後予測因子と治療効果予測因子が第 1 歩であるが、とりわけより詳細な治療効果予測因子が求められる。HER2 陽性、というだけでは不十分であり、Trastuzumab の、あるいは Lapatinib の治療効果が個別に予測できるような研究が求められる。多遺伝子発現やマイクロアレイの解析は革新的と考えられたが、最初に研究結果が報告されてから既に 15 年が経過しており、その進歩は従来の免疫染色の検討などを遥かに超越しているといえるだろうか。オンコタイプなどの遺伝子解析プラットフォームの意義 (performance) はある程度似ており、予後予測因子としての意義はそれなりに確認されている。バイオマーカーとしては予後と治療効果予測がともに可能なものが望ましい。オンコタイプ Dx は治療効果予測因子としての意義は報告されているが、約 4000US\$ のコストは見合っているといえるだろうか、という視点が重要である。最近 TAILORx 試験の Recurrence Score が 11 未満だった症例の予後が報告された。1626 例中、初再発として遠隔転移を来した症例は 10 例のみであり、5 年の無遠隔転移生存率は 99.3% と非常に良好であった。これらの症例には化学療法の毒性を考慮すると意義のある検査といえるであろう。しかし検査の費用が高いことは、患者個人の負担としても、社会保障の観点からも課題である。MammaPrint に関しては MINDACT 試験が報告されている。対象には ER 陰性症例もふくまれていることが OncotypeDx との相違点であるが、この試験では 5 年無再発率が 92% であれば有意義であると仮定しているところに疑問を感じる。どの程度の再発率であれば化学療法なしを許容できるのか、という本質的な問題がある。いずれにせよ、Personalized Medicine は少しずつではあるが実現化されてきつつある。

進行再発令の治療はより問題がある。いわゆる標準治療のエビデンスは乏しいが、遺伝子プロファイルの解析は可能となっている。そこで治療候補として考えられる遺伝子変異を確認できたとしても、臨床的な治療効果のエビデンスがなく、保険会社や社会保障が許容しない場合にはどうするか? ASCO では NIH の Genetic Test Registry との連携のもと、” Targeted Agent and Profiling Utilization Registry: TAPUR” という試みを 2016 年 3 月から始めている。より個別化医療を目指して、実臨床において遺伝子変異解析に基づく分子標的治療の意義を検討するものである。たとえば一般的には適応承認外であるが、

HER2 陽性肺がんにたいする抗 HER2 治療の適応などがあげられる。資金源としては多くの製薬企業の協力を得ている。遺伝子変異などの情報は Registration し、治療内容や効果も登録していくが、よけいなコストや手間をかけないように、組織の中央判定はしていない。2016年9月の時点で80症例以上がこの試みに基づき治療を開始している。

環境やライフスタイルも重要な因子である。一例として肥満は癌に関与する重要なライフスタイル因子であるが、米国では特に南部に多く（人口の25%以上）、この20-30年で急激な増加をみている。これはモラルの問題ではなく、農業政策や経済基盤の影響も大きいと考えられる。今後、世界的な問題にもなり得るであろう。

今後のもう一つの課題として、“情報共有”があげられる。各施設では電子カルテの使用が広まったが、施設間での情報共有はほとんどといっていいほど行われていない。例えば飛行業界では飛行機の安全運行のために、各飛行場夜会者とネットワークを介した情報共有は行われているが、医療業界では診療情報は外部に出されない。情報共有の不備やタイムラグは深刻な問題になることもある。一例としてCOX2阻害剤はがん予防も含め、一時多くの臨床試験で用いられた。結果、心血管系への有害事象があることがわかったために、臨床試験での使用は急速に減少したが、その情報がオープンとなるまでの間、臨床試験外での日常の使用が急激に増加した。医療情報の級友がないことによるミスを減らすために2012年から“Cancer LinQ; CLQ”（qはqualityの意味）という試みを行っている。癌に関する医学情報の登録制度であり、米国の10%の腫瘍内科医が参加し、これまでに100万以上の診療情報が登録されている。これらの情報共有により実社会でのがん医療のデータがもたらされることが期待されているが、手間がかからないこと、汎用性、気密性・匿名性の担保、システム構築のコスト、解析などは課題でもある。

最後に。Precision Medicineは遺伝子解析のみならず、個別の情報、環境要因や生活様式など新たなデータ、解析技法の進歩と、様々な協力体制の構築が不可欠である。

### **Special Lecture 1 Dr. Sarat Chandarlapaty**

**“The current status and the future perspectives of Liquid Biopsy for breast cancer”**

乳癌の治療は進歩している。しかしながら例えば転移再発トリプルネガティブ乳癌の予後は未だ良好でなく、ホルモン受容体陽性乳癌の治療において様々な分指標的治療の適応の決定のためにも、バイオマーカーの開発は急務である。遺伝子解析はバイオマーカーとして期待されているが、現在のところ PIK3CA 変異と mTOR1、CCND1 と palbociclib の解析ではこれらの有用性は証明されていない。一方、ESR1 変異はホルモン治療抵抗性の指標になりうることが報告されている。原発性乳癌においては ESR1 変異率は 2% 程度であるのに対し、転移部位では 19% に認められている。また転移部位により変異のサブクローナリティが個体内でも存在するといわれている。ESR1 変異はバイオマーカーとして期待されるが、課題がある。よいバイオマーカーの条件として容易に検出されることは要件の一つであると考えられる。転移部位により異なる ESR1 変異があるとすると、それぞれに生検を行うことは臨床では困難であり、liquid biopsy への期待が高まる。Cell free DNA (cfDNA) は血液をサンプルとして用いるため検査の侵襲性が低い手法であり、近年微量の DNA を検出する NGS やデジタル PCR (ddPCR) の技術革新により解析が近年行われるようになった。1カ所からの腫瘍組織では検出できない ESR1 変異を血液中の cfDNA より検出できるという報告もあり、こうした Liquid biopsy は従来の生検で問題となっていた変異の部位特異性や heterogeneity を克服できる可能性がある。BOLERO 2 試験で cfDNA を用いて ESR1 変異に関するトランスレーショナルリサーチが行われた。(Chandarlapaty et al. JAMA Onc 2016) 解析した 541 症例中、ESR1 の変異は 28.8% に認められ、D538G と Y537S とともに変異を認めた症例は 5.5% であった。ESR1 変異症例では予後が不良であることが認められている。腫瘍組織とともに解析できた症例 236 例の検討では、腫瘍組織での ESR1 変異検出は 1.3% であるのに対し、cfDNA の解析では 28.4% で変異を認めている。腫瘍組織と血液サンプルの比較では、他の研究でも血液サンプルでより多くの ESR1 変異が検出されており、またたとえばアロマターゼ阻害剤の治療前後の比較では治療後の方が ESR1 変異率は高くなるため、いつサンプルをとるかということも重要となる。(Spoerke et al. Nat Comm 2016) ESR1 変異症例ではタモキシフェンやアロマターゼ阻害剤よりも ER アンタゴニスト治療の有用性が期待されるため、AZD9496 や GDC0810 などの開発が進んでいる。小規模の検討ではあるが SOFEA 試験の解析では ESR1 変異症例ではエキサメスタンに比較してフルベストラントの有用性が示唆されている。(Turner et al. ASCO 2016) 現時点で全員に cfDNA

を用いた ESR1 変異解析を行うべきであろうかという疑問があがるが、前述のように ESR1 変異は治療により変化すること、アジア人では変異率が少ないなど人種差が存在しうることなど検討すべき課題がある。(Schiavon et al. Sci Transl Med. 2015, Chandarlapaty et al. JAMA Onc 2016)

またホルモン治療が有用ではないというバイオマーカーはあるだろうか？ホルモン受容体陽性転移再発乳癌では AKT1 のアクチベーションが起きている症例がある。AKT1 阻害剤である AZD5363 の P1/2 試験では AKT1 変異を認める症例で有用性が報告されている。(Hyman et al. AACR Molecular Targets 2016) この試験では cfDNA のサンプリングを治療開始前、各治療サイクルごとに行い、AKT1 阻害剤の治療効果モニタリングが可能かなどを検討したところ、治療経過中の AKT1 早期減少は PFS の予測因子であること、AKT1 の発現レベルは治療効果と相関することを示した。また ddPCR と NGS の比較では感度は同等であった。AKT 阻害剤治療中にも AKT 変異我新たに出現する場合もあり、今後も更なる解析が望まれる。cfDNA をもちいた NGS の解析は ddPCR と同等の感度を有し、より多くの gene panel を解析できるという利点が示された。腫瘍のヘテロジェナイエティーをより詳細に解析、創薬開発に寄与するためのツールとして今後の発展が期待される。

▶質疑応答の中では、こうした技術革新は再発治療よりも周術期に用いて治癒する人をより増やす戦略がよいのではないかと、再発症例に用いる意義としてできれば治癒は困難でも効果が期待できる症例を選択することにより QOL 向上に寄与するのではないかと、臨床現場で用いるには費用の問題もあるため現在は研究がターゲットであること、膨大な情報量をどのように解釈し臨床に生かすかについてなどのコメントがあった。

## **Special Lecture 2 Dr. Elizabeth Morris**

### **“The role of MRI for diagnosis and treatment of breast cancer”**

腫瘍内のヘテロジェナイエティー解析が遺伝子解析などですすむ中、画像診断の意義はどこにあるのであろうか？画像診断の役割は早期診断、病期診断、治療効果判定、バイオマーカー探索、などがある。

腫瘍内のヘテロジェナイエティーは治療抵抗性と関連があるとされているが、このヘテロジェナイエティー・クローン増殖を生じる前に癌が検出できれば治

癒率はより高くのではないか？現在のMRIでも、Luminal type と TNBC では携帯が異なること、あるいは腫瘍の増殖能がある程度予測できることが示されている。MRI では Hyperpolarized MRIS (超偏極化 MRI スペクトロスコピー) という技術進歩がある。腫瘍内の代謝状態のヘテロジェナイエティを反映する手法として期待されている。腫瘍のクローン増殖 (clonal expansion) はいつおきるかについては、どの段階で腫瘍を検出するべきかという観点からは非常に重要である。早期に生じる場合には、非常に小さな病巣の検出が求められることになる。マンモグラフィは有用な早期診断法であるが、すべての女性にとって有用とはいえない。いわゆる dense breast 症例では中間期癌が多くなること、dense breast で乳癌を認める場合には腫瘍径が大きく、リンパ節転移の陽性率が高いことも知られている。J-START では超音波検査は中間期がんの発症率が少なくなる可能性が示されたが、十分とはいえないであろう。一方、分子生物学的名検出、たとえば ctDNA による検出は over diagnosis・過剰診断の可能性を孕んでいるかもしれない。Sam Hellman の提唱では腫瘍の増殖ダイナミクスは一様ではないことがあげられている。MRI は現時点で最も癌検出の感度の高い手法である。MRI ガイド下生検を行うことにより例えば 3mm の浸潤癌を摘出しうるが、この時点での検出が必要充分であったかどうかをどのように確認できるであろうか。Sung J らの報告では MRI はマンモグラフィで検出困難な high grade 浸潤がんの検出力に優れており、生物学的に意義のある検出手法である可能性を示している。(Radiology 2016) またハイリスク症例のスクリーニングではマンモグラフィに MRI を追加することにより生存率の向上を示している。(Evans D. Gareth et al. BCRT 2014) アメリカがん協会の推奨では BRCA 変異陽性などハイリスク症例ではマンモグラフィに MRI 併用スクリーニングが推奨されている。しかしながら実臨床においてはハイリスク症例の 1.5%しか実際には MRI によるスクリーニングを受けていない。費用、検査の不快感、時間、偽陽性率、アクセス不良などが障害としてあげられる。従来の検査手法では 30-40 分間必要であったが、最新の、また費用を抑えた検査手法として 10 分以下のプロトコールによる検査 (Abbreviated Breast MRI) が開発されている。(Kuhl CK et al., JCO 2014) 具体的には、単純と造影早期相を 3 分で撮像し、Subtractin および MIP 画像を見て診断をするものである。マンモグラフィでも診断に時間がかかる dense breast 症例でも、読影時間は 1 分以内であり、従来の MRI 診断と遜色のない癌検出率であるという。現在 ECOG-ACRIN において dense breast 症例を対

象に Abbreviated breast MRI と乳房トモシンセシスマンモグラフィの比較試験が行われている。(EA1141) また造影マンモグラフィも安価で施設を問わずに実施可能な検査手法であり、まだスクリーニングに関するエビデンスは乏しいものの今後期待される。

以上、スクリーニングを考えるとマンモグラフィは乳癌師を予防する有用な手法であるが、十分とはいえない。超音波やトモシンセシスは有用性を高めるであろうが、これも必要充分ではないであろう。現時点では血管依存性の検査が最も早期に癌を検出できる手法であると考えられる。その中でも費用面とアクセスの課題を克服しうる abbreviated breast MRI と造影デジタルマンモグラフィが期待される。

一方、liquid biopsy により癌が検出される時代には、画像診断の役割は病変の広がり診断ということになる。乳癌が明らかな症例全例に乳房 MRI は必要であろうか。MSKCC では乳癌全例に MRI を実施している訳ではなく、マンモグラフィで描出が困難な dense breast 症例、小葉癌症例、HER2 陽性症例、トリプルネガティブ乳癌など再発高リスク症例を対象に実施している。MRI の実施により 16%の症例で他発癌など新たな病変が認められるが、実際の乳房イベント発症率が年に 0.5-1.0%であることを考えると、MRI により検出され病変すべてが生物学的に治療の意義があるとは必ずしもいえないであろう。

乳癌の治療パラダイムはハルステッド→フィッシャー→生物学的特性に基づく医療へと変化してきた。分子標的治療などにより、手術範囲の縮小、そして非手術治療はのぞめるだろうか？手術前の MRI 有用性に関する研究はいくつかあるが、見解は定まっていない。非ランダム化試験ではあるが、最近の MIPA study などでは MRI の実施により乳房切除率の増加は少なく、乳房の部分切除範囲は拡大した症例が 14.2%、縮小した症例は 12.7%、断端陽性/追加切除率は MRI 群で 8.3% vs MRI 無し群で 13.4%であった。

術前化学療法の治療効果評価として pCR 予測の精度は万もグラフ、触診、超音波に比較し MRI は良好である。また MRI による腫瘍残存のパターン評価が術式選択の一助になる。

“Radiomics” というキーワードがある。Radiomics とは診断画像は単なる画像ではなく、形態評価や機能評価も可能であり、画像/放射線医学に含まれる網羅的な情報を包括的に解析する研究である。また腫瘍の genomics とあわせ解析をする “radiogenomics” という概念も提唱されている。(Robert J Gillies et

al. Radiology, 2015)たとえば MRI の形態評価でサブタイプや予後予測との相関が示されている。形態評価によるスコアがオンコタイプ Dx の RS と相関することも示されている。(Sutton EJ et al. JMRI 2015) この方法が実用化されれば、オンコタイプ Dx に比較し、非侵襲的、安価で個別化リスク評価に使用できる可能性がある。

▶質疑応答では、MRI の value について、また短縮乳房 MRI プロトコールについての質問があがった。Multi-parametric MRI など、従来の MRI 以外の意義を有する検査手法の解析、また意義の少ない sequence の除外による検査法の改善などが課題である。本邦では保険適応外であるが、MRI が日常臨床に用いられる現在は MRI ガイド下生検の実施が不可欠であることが指摘された。

## **Simulated Case Conference at MSKCC**

### **Case 1**

39 歳女性、既婚、未経妊未経産

左乳癌 4.5cm、cT2N1M0 stage 2B

CNB: 浸潤性乳管癌、grade 3, Triple negative breast cancer, Ki67 80%

家族歴 父方 ; おば 卵巣がん 72 歳

**質問 1** 遺伝性乳癌を考慮するクライテリアについて

**(答)** NCCN ガイドライン、各国のガイドラインなどがある。

遺伝子検査の実施に際しては医学的というよりも金銭的判断が大きい。

変異が病的かどうかで悩ましい場合の対応について。

アジアにおいては韓国以外は遺伝子検査は保険適応がない。

アジアにおいては HBOC の浸透率もはっきりとはしていない。

遺伝子検査のコスト、サーベイランスや予防手術のコストの問題。

米国では卵巣がんの領域では全例遺伝子検査を開始しつつある。

遺伝診療医のリソース不足。

**質問 2** 遺伝子検査は BRCA1/2 検査を行うか、遺伝子パネルを行うか？

**(答)** 米国は遺伝カウンセリング次第。パネルも保険でカバーされる。

韓国は BRCA1/2 検査は保険適応。結果が陰性ならパネルを考慮

シンガポールはどちらも保険が利かず最近パネルにシフトしつつ



ある。

**質問3** BRCA1 変異あり。術前化学療法 of 適応とレジメンは？

**(答)** 韓国、米国では BRCA の結果次第で治療レジメンに変更無し。

BRCA 変異陽性症例は NAC で奏功しても部分切除の適応があるか？  
米国では両側 BT が HBOC 以外でも増加している。

**質問4** 手術：対側乳房予防切除、卵管卵巣予防切除は？

**(答)** 基本的には本人の希望次第。

韓国では RRSO は保険適応、RRM は保険適応外。

シンガポールは米国同様加入保険会社次第でカバーされるか決まる。  
オーストラリアは保険適応。

**質問5** NAC で non-pCR。今後の治療は？

**(答)** CREATE-X に準じて Capecitabine 投与。

Olympia-A 試験 (PARP 阻害剤) に参加など。

**質問6** 術後4年、43歳で RRSO 実施。更年期障害に HRT の適応は？

**(答)** TNBC 術後4年であればこのがんの再発リスクへの影響は少ないかもしれないが、100%安全とも言い切れない。一般的にはしないが症状がどうしても強い場合には低容量で、短期間は許容可能か。

**質問7** 35歳の妹も BRCA1 キャリアであった。サーベイランスは？

**(答)** 放射線科医の意見としては BRCA1 キャリアで若年は MMG も dense breast である可能性も高く、MMG の有用性が相対的に低くなる。MRI (6-12 ヶ月) +/-MMG (12 ヶ月) などが基本であり、超音波は有用性のエビデンスは低い。BRCA2 キャリアの場合には石灰化を伴う乳癌も多いので MMG は必須。費用面で問題であれば造影 MMG がオプションとなる。韓国や中国では超音波の実施も実臨床で行っているとのことであった

**質問8** gene panel において incidental findings の取り扱いは？

**(答)** 大きな問題であり、だからこそ事前のカウンセリングが重要。

## Case 2

37歳女性、既婚、未妊未産

左乳癌 3cm、cT2N0M0 stage 2A

CNB：浸潤性乳管癌、ER+ >50%, PgR+ >50%, HER2 陰性, grade 1

手術： LtBtSNB, Ax

病理： IDC、 grade 3, n2/15, ly-, v-, ER+(AS8), PgR+(AS8), HER2-, Ki67 17%  
化学療法希望あり。将来の挙児希望あり。

**質問 1** OncotypeDx などの遺伝子発現によるリスク評価をするか？

(答) オーストラリア、米国、韓国などは遺伝子検査を実施。

閉経前の n+はデータは少ないが検討可能。

香港は提示する。

中国は Ki67 のカットオフは 20%。N+でもあるので化学療法推奨。

オンコタイプは保険適応無し。

MSKCC とシンガポールは Ki67 の測定はしない(useless)

**質問 2** オンコタイプは金銭的に希望無し。化学療法は推奨する？

(答) おおむね一致して推奨する。

**質問 3** ホルモン治療の内容は？

(答) MSKCC, オーストラリア、シンガポールからの意見:LHRHa+AI

挙児希望も考慮し、短期間で最大効果を期待

**質問 4** 化学療法前に受精卵保存予定。手術→化学療法間での期間はどれくらいあけてもよいか？

(答) 卵子採取の時間をしっかりとりつつ、最短で。

POEMS 試験の結果などを考慮し、化学療法中に LHRHa を行うのもよいのでは？

**質問 5** tamoxifene 5 年の完遂は必須か？早期終了は在処？

(答) 5 年前にやめていいというエビデンスはないので 5 年を推奨

ただし emotional な問題もある。米国では受精卵が保存されているのであれば surrogate mother も考慮。

POSITIVE trial は早期 TAM 終了を保証するものではないが、こうした症例が対象。

**質問 6** 47 歳 術後 10 年で肺に多発小結節。生検をするか？

(答) 全身状態で生検できないリスクがなければ、推奨

**質問 7** 閉経後女性。Liquid biopsy をきっかけにレトロゾール治療中肺に無症状の小転移巣。今後の治療は？

(答) MSKCC ではフルベストラントもしくは Falcon 試験で PFS が良好であったのでフルベストラント+AI。

エキサメスタンでは、治療効果は期待しにくい。

臓器転移なので化学療法という意見も出たが、無症状なのに化学療法は望ましくないのではという意見もある。いつからあったか不明な病変であれば経過観察も考慮可能か？

### **Evening Seminar Dr. Bruce Mann**

#### **“Prospective Evidence for Genomic Assays in Early Breast Cancer”**

ホルモン受容体陽性、HER2陰性乳がん症例に対し、化学療法の追加が必要な症例の選択は臨床現場のジレンマである。2002年にMammaPrintが、2004年にOncotypeDxが医学誌に予後予測や化学療法の効果予測の有用性がはじめに報告されて以来、多遺伝子発現解析開発が盛んになっている。他のプラットフォームとしては8遺伝子と腫瘍径・リンパ節転移状況で予測するEndopredictやPAM50と腫瘍径・リンパ節転移状況で予測するProsignaなどがある。これらの解析結果は臨床現場でどのような治療変更をもたらすのであろうか？解析プラットフォームの違いで予後予測が大きく異なることはないようである。オンコタイプDxの実施により化学療法の適応は24-40%で変更されることが報告されているが、この変更が患者さんにとって有意義変更といえるのかは前向きデータで証明される必要がある。近年、これらの解析について前向き研究結果が報告されつつある。

MINDACT試験(Cardoso et al. NEJM 2016)は再発リスクが臨床的に高く・遺伝子解析で低いと評価された群において化学療法なしで無遠隔転移生存率(DFMS)が92%を超えることが目標設定された。結果は上記群で5y DFMSは95%であり、目標設定をクリアしている。また再発リスクが臨床的に高く・遺伝子解析で低い群と、臨床的に低く・遺伝子解析で高い群ともに統計学的に有意な化学療法の上乗せ効果は認められなかった。臨床的に高リスクとされた症例の46%は化学療法を回避できる可能性を示している。

OncotypeDxについてはLevel 1AエビデンスとなるTAILORx試験、WSG-Plan B Trial、また実臨床を評価するUS SEER RegistryとイスラエルのClalit Registryが報告されている。TAILORx試験ではRS(recurrence Score)が11未満とされたいわゆる遺伝解析的に低リスク症例の予後が報告されている。

(Sparano JA et al. *N Engl J Med* 2015;373:2005-2014) これらの症例は全症例の15.9%であり、うちGrade 3腫瘍は7%含まれていた。5年の無遠隔転移生存率(DRFI rate)は99.3%と非常に良好であった。年齢や異型度は再発と関連

を認めていない。WSG-Plan B Trial ではリンパ節転移 3 個以下であっても RS が 11 以下であれば内分泌治療のみが推奨されているデザインであり、この群では 5 年無再発生存は 94%であった。US SEER Registry の検討では RS が 18 未満であれば 5 年乳がん特異的死亡率は 0.4%と非常に低値であった。(Petkov et al. *npj Breast Cancer* 2016) Clalit Registry の検討では RS が 18 未満であれば 5 年遠隔転移リスクは 0.8%と低かった (98%は化学療法なし)。また RS18-30 の症例では 75%は化学療法を受けていない状況で 5 年遠隔転移リスクは 3.2%であった。いずれの報告においても OncotypeDx により化学療法の回避な症例の選択が実臨床においても可能であること、低 RS では開発段階のデータよりも実際にはさらに予後良好である可能性、Grade 3 の症例でも RS が低い症例は一定数認められることが報告されている。TAILORx 試験の中間リスク群の化学療法ランダム化の報告が待たれるが、イスラエルの報告からすると予後はある程度よいことが期待される。

従来 of 臨床病理学的評価では再発リスクや化学療法の適応を過剰もしくは過小評価している可能性がある。各遺伝子解析プラットフォームでは厳密には検査の意義、再発低リスクとしていても実際に期待される/報告されている再発率は異なることに注意を要する。

▶ 質疑応答では患者さんが化学療法をしなくていいと自分自身で評価できる点がこうした遺伝子解析のメリットであるという意見、遺伝子解析で再発リスクが低いと判断された人の再発の特徴 (肥満など) があるかについて、PAM50 や OncotypeDx の晩期再発予測について、EPclin の術前化学療法の感受性検査としての意義などについて討議された。現時点では OncotypeDx が最もエビデンスレベルが高く予後、化学療法の効果予測をともに評価しうる検査ではないかとまとめられた。

## おわりに

一日をとおして演者、discussant、フロアからの活発な質疑応答もまじえて充実したセミナーであった。諸国の医療事情、保険体制の違いは異なれども、患者さんにとって真のよい治療: Precision medicine を考えるため貴重な機会となったことと感じる。

(坂東裕子 筑波大学大学院 准教授)