



2014年6月21日（土）開催

NCCN/JCCNB Seminar in Japan Triple Negative Breast Cancer のすべて

東京では梅雨の晴れ間、青空の広がる中、今年も NCCN/JCCNB セミナーが開催された。今年のテーマは“トリプルネガティブ乳がん(TNBC)のすべて”である。この数年、いくつかの抗HER2 薬や乳がんに対するホルモン治療薬は新たに日本で承認されてきた。一方トリプルネガティブ乳がんに関しては治療法にはめざましい変化を迎えるには至っていないが、そのサブタイプに関する基礎的あるいはトランスレーショナル研究が確実に進んできている。現在の TNBC に関する最新の知見、今後の治療への展望について学ぶべく、会場は朝からほぼ満席での開始となった。

今年も米国および日本からすばらしい先生方よりレクチャーおよびオーディエンスとともに有意義なディスカッションが交わされた。本報告書では各先生のレクチャーや検討のエッセンスを紹介する。

文：坂東 裕子 Dr. Hiroko Bando 筑波大学 准教授



Speakers

<米国>

Robert W. Carlson, MD (NCCN 最高経営責任者)

William J. Gradishar, MD, FACP (ノースウェスタン大学ファインバーグ医科大学 教授)

Melinda L. Telli, M.D (スタンフォード大学医科大学院 内科学 准教授)

<日本>

中村 清吾 (JCCNB 代表理事、昭和大学医学部 乳腺外科 教授)

藤原 康弘 (国立がん研究センター 執行役員企画戦略局長)

太田 智彦 (聖マリアンナ医科大学大学院 応用分子腫瘍学 教授)

高野 利実 (虎の門病院 臨床腫瘍科 部長)

Commentators

秋山 太 (公益財団法人がん研究会がん研究所 病理部臨床病理担当部長)

黒井 克昌 (がん・感染症センター都立駒込病院 副院長)

大野 真司 (独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 臨床腫瘍研究部長)

武井 寛幸 (日本医科大学付属病院 乳腺科 教授)

Debaters

有賀 智之 (がん・感染症センター都立駒込病院 外科(乳腺)医長)

中山 貴寛 (大阪府立成人病センター 乳腺・内分泌外科副部長)

桑山 隆志 (昭和大学 乳腺外科助教)

坂東 裕子 (筑波大学医学医療系 乳腺内分泌外科 准教授)

小坂 泰二郎 (順天堂大学医学部附属練馬病院)

藤澤 知巳 (群馬県立がんセンター 乳腺科)

三階 貴史 (千葉大学大学院医学研究院 臓器制御外科学)

吉田 敦 (聖路加国際病院 乳腺外科)

Session 1: Robert Carlson 先生

「NCCN ガイドライン 2014 改訂のポイントと今後の展開」

2005 年に JCCNB は創立されたが、その当時 Carlson 先生は米国 NCCN の乳がん領域の chair であった。そして現在は NCCN 全体の統括をされている。

- NCCN ガイドラインの今後と将来について
NCCN の目的は Quality Health Care の改善である。1990 に clinical practice ガイドライン(GL)を作成した。なぜ GL が必要かという世の中には多くの論文、臨床試験があるが、GL はベストプラクティスのための道しるべとなる。ガイドラインの目的にはたくさんあるが、良いガイドラインの作成のためにはその作成過程が明確であることと、随時アップデートされることが重要である。また臨床での実用のためには EBM の間を expert consensus で埋めていく作業も重要。
- NCCN のガイドラインはハイレベルエビデンスによるもの (Level of Evidence (LOE) 1 相当) は 6% にすぎない。LOE3 は 1% であり、基本的には多くのエビデンスはパネルメンバーの検討を要する。乳がんに関する GL では引用文献は 457 あり、GL の中でも第 2 位である。LOE2 B というのは妥当だけど、自分はしないというパネルメンバーがいるということであり、LOE が低いという訳ではない。
- 膨大な時間を費やして作成しているが、費用はフリーであり、インターネットで入手可能としている。タブレット版も現在はあり、さらに 7 カ国語に翻訳もされている。作成費用は企業に依存していない。Update process を重要視しており、また compendium, chemotherapy order template もつくっている。日本の利用者も多い。
- ガイドラインを作成するパネルメンバーは 25-30 人おり、地理的なバイアスを減らすためにも全米中から選んでいる。企業の関係者はいない。メンバーは施設内レビュー、ミーティング参加などに責任を持っており、COI 開示が義務づけられている。COI の金額上限を理由にパネルを外れることも稀ではない。パネルメンバーは意見の決定に関して各自公平な 1 票を有しており、voting 結果なども確認可能としている。任期は 5 年間。
- 医療およびヘルスケアシステムの違いにより、費用に関しては米国向けの GL は必ずしも諸国にとって有用とはいえない。そこで NCCN は医療資源の限られた地域に向けて breast health global initiative として economical feasible GL の作成を行っている。

Session 2: William J. Gradishar 先生

「ASCO 2014 ハイライト/Theme of “Value” at ASCO」

Gradishar 先生は NCCN の乳がん GL のパネルメンバーであり、これまでも本セミナーにお越しいただいている。今回は 2 週間前に行われた ASCO2014 の話題を TNBC/BRCA 以外についてコンパクトにまとめる。

ASCO2014 では“Value”という言葉が一つのキーワードであった。

“Value = (Quality + Service) / Cost”とされることもあるが、コストの問題だけではない。誰がどのような治療を受けるべきか、という問題に答えは出てきたかが ASCO では注目された。

● HER2 Lessons Learned : 術前と術後治療について

転移や術前の結果を術後治療に適応できるかという命題が長らくある。術後治療で無再発率や全生存を評価する臨床試験では観察期間が長期にわたる、かつ症例数が膨大になるため、近年そのサロゲートマーカーとして術前治療で pCR 率の向上が示されれば、乳がんの無再発生存率や生存率の向上につながる治療法が開発できるのではないかと期待されてきた。NSABP27 以来のコンセプトであるが、すべてのサブタイプで pCR が同等ではなく、また pCR 率と生存率の改善の相関が認められるわけではないであろうと考えられている。

しかし HER2 陽性乳癌に対する分子標的治療の追加効果で pCR の改善が著明であるため期待されてきた。たとえば NOAH 試験 (Gianni 2010 Lancet) は術前治療で Trastuzumab 治療の追加により pCR 率の向上および生存率の改善が確認されている。

Lapatinib に関しては ASCO2014 のデータでは NEO-ALTTO 試験において Trastuzumab+Lapatinib+化学療法併用の pCR 率からすると良好であった。しかし、今回の術後治療の ALTTO 試験の報告では DFS/ホルモン受容体別の DFS/同時あるいは逐次併用/OS すべてにおいて Lapatinib の追加効果は確認できなかった。一方、有害事象は下痢、皮疹が Lapatinib 群で多く、医療コストも Lapatinib 使用で高くなる。

Pertuzumab に関しては Cleopatra 研究により転移再発乳がんにおいて PFS/OS の改善が認められ、さらに術前治療として使用した NEOSPHERE 試験で Trastuzumab+Pertuzumab の pCR 率が良好であった。近年、FDA は pCR 率を生存の指標とすることを了承し、Revolutional Approach として Pertuzumab の術前治療への適応拡大を承認したが、本当に pCR 率が予後の指標となるかは術後治療における Aphyinity 試験の結果を確認してみる必要があるだろう。

pCR 率と予後の相関について今一度考えてみる必要があるだろう。

● Anti Angiogenesis : Bevacizumab

40 年以上も腫瘍と血管新生は注目をされてきた。転移再発治療では RIBBON2, LEA, CALGB40503, E1105, AVEREL などが行われ、いずれも奏効率、や PFS は良好だが、OS の改善

は認めなかった。また術前治療では NSABP B40, Geparquinto, CALGB40603 など、術後治療では BEATRICE (TNBC)、BETH (HER2 陽性) 試験など大規模な試験がいくつも行われてきた。

ASCO2014 では E5103 という HER2 陰性乳がんに対する術後治療の第 3 相試験の結果が報告され、アンスラサイクリンとタキサンに Bevacizumab 追加の意義は見られなかった。また AROBASE 試験において進行再発乳がんにおける Bevacizumab+Taxane 後の Bevacizumab+Exemestane の維持療法の検討が報告された。

米国では Bevacizumab の使用頻度は、近年劇的に減少しているようである。Gradisher 先生は Bevacizumab に関して”diminish of embrace”という表現を用いられた。Bevacizumab の立場は非常に限定的になりつつあり、今後 Bevacizumab を使用するとすれば今まで以上にバイオマーカー、対象の選択、サブタイプ、CEC, circulating VEGFA の検討など、さらに適切な症例を選択するべく検討を要するであろう。

- **Adjuvant Endocrine for young women**

EBCTCG2011 キャリーオーバー効果をともなってホルモン治療5年の有用性が示されており、EBCTCG2006 では 50 歳未満の乳がんの any death は卵巣摘出が20年の経過で予後良好である。

ASCO2014 では当然化学療法は以前と異なっているが、Cuzick らによる LHRHa 製剤のメタアナリシス解析や、Gnant M らによりホルモン治療と肥満度に関する検討が示された。

Plenary session では SOFT/TEXT のアロマターゼ阻害剤 (AI)+卵巣機能抑制 (OFS) vs タモキシフェン (TAM) に関する統合解析が示されており、DFS (HR0.72), BCFI 0.66, DDFI (0.78) で OFS+AI が良好であったが全生存率では優越性は示されなかった。予定していたよりもイベント数は少なく、観察期間中央値 5 年での OS の良好は非常に両群とも良好であった。フォレストプロットでは全体の傾向として OFS+AI が良好であった。有害事象は OFS+AI で骨筋肉系、性欲の減退や陰乾燥感もやや多くなる。

この試験は 10 年以上も前に計画されたものであること、TAM10年が標準となりつつある現状における意義、センチネルリンパ節生検/抗 HER2 治療/オンコタイプ/BMA などの使用が現状と異なる点や医療費および ABCSG12 との比較が議論になるが、少なくとも OFS+AI は閉経前ホルモン受容体陽性女性にとって意義のあるオプションであるといえよう。

NeoALTTO 試験においても、SOFT/TEXT 試験においても予想されていたよりもイベント数が少なかったことが解析の限界となり得たと思われる。All comer 試験からサブタイプ限定試験へ時代は変遷したが、今後はさらに再発リスクも考慮した上でのきめ細やかな治療選択を意識した試験デザインに基づいたエビデンスが望まれるが、すでにジェネリックとなっているこうした薬剤の大規模臨床試験の実施は今後、事実上困難であろう。さらに医療経済的な視点も”Value”には含まれるべきであろう。NCCN はいち早くこの点も GL 作成に取り組んでいるとのことである。

● TNBC の特徴について

2014 現時点での標準治療であるコンビネーション化学療法、いわゆるアンスラサイクリン・タキサンを用いる治療というのはこの10年以上も変わっておらず、TNBC だからといって特別な化学療法の選択はされてこなかったが、近年プラチナ製剤の評価が行われている。またこれまでの臨床試験では BRCA1/2 について必ずしも患者や治療の選択に触れてこなかった。

TNBC の頻度はカリフォルニアの約13%、白人、日本人、中国人では約13%、黒人の約26%、ヒスパニックの約17%と人種差があり、再発は3年以内に請じることが多く(Foulkes WD NEJM 2010)、脳、肺転移が多いことが知られている。多遺伝子発現解析では Basal type に分類されことが多いが、近年 TNBC にもいくつかのサブタイプに再分類される可能性が報告されており、治療への応用を考えると TNBC の理解はもう少し遺伝子的解析も必要だろう。

● BRCA1/2 変異の治療

遺伝子修復遺伝子である BRCA1/2、中でも BRCA1 と TNBC との interaction が知られており、TNBC の19.3%は BRCA 遺伝子変異があるとされる。

BRCA1 のクローニングから20年がたっているが、現時点では治療の選択に役立っていない。現在 FDA の承認はまだないが、オラパリブやイニパリブなど PARP 阻害薬は期待されており、他にも複数の薬剤が化学療法などとの併用治療で開発段階にある。BRCA1/2 変異は化学療法薬に関してはプラチナ製剤、アンスラサイクリン、ゲムシタピンの効果が高く、タキサンの効果は限定的であるという報告もあり、今後治療選択のバイオマーカーとするべきであろう。

● BRCA 変異陽性/sporadic TNBC に対するプラチナ

シスプラチンは FDA の承認を1978年に受けている歴史ある薬剤である。プラチナ製剤は DNA に直接結合し、このような DNA 障害性の薬剤が BRCA/TNBC には有効なのではと考えられている。3つの第2相試験があり(GEICAM2006-03、GEPAR Sixto、CALGB 40603)いずれも術前治療などで pCR を指標とし、従来の化学療法に対するプラチナ製剤の有用性が報告されている。長期生存に対する有用性の評価は現状まだない。

ASCO2014 では Minckwitz らにより GEPAR Sixto 試験において、BRCA 生殖細胞変異を有する症例、乳がん卵巣がんの家族歴を有する症例で pCR 率が良好であると報告されている。

TNBC のランドスケープに関して様々な検討が行われているが(Kurian AW JCO 2014) 今後は BRCA のみならずより数多くの遺伝子変異のパネルを用いた解析などが有用になる可能性がある(JCO 2013 Domcheck SM) Telli 先生らは HRD (Homologous Recombination Deficiency) assay に注目し、術前治療の残存腫瘍量と BRCA1/2 mutant と HRD スコアの相関を報告している

(SABCS 2012)。こうしたバイオマーカー研究を含めたデザインのランダム化臨床試験をプラチナ製剤、他の化学療法、PARP 阻害剤において実践するべきであろう。実際に英国で TNT(Triple Negative breast cancer Trial)という臨床試験がおこなわれている。

- 免疫治療

コンセプトとして腫瘍免疫は腫瘍細胞の持つ抗原性はそれぞれがユニークのものであり、そのユニーク性を引き起こす原因は各腫瘍細胞の遺伝子変異であるという可能性がある。Tumor specific mutation が免疫で認識させられれば、免疫治療の対象となりうる。ヒトの腫瘍細胞では100-1000も遺伝子異常が存在するというが、実際には抗原認識されるのは10-100であろう。特に BRCA1/2 変異関連腫瘍は遺伝子変異の数が多く、こうした変異に基づく抗原性 neo-antigen が治療応用の観点から注目されている。

ASCO2014 では Vinayak S らが(abstract1000)tumor infiltrating lymphocytes(TILs)と TNBC のプラチナ製剤による術前治療(PreECOG 010)の効果(残存腫瘍量)との相関を報告している。

programmed cell death1 (PD-1)は T 細胞に発現し、腫瘍細胞は腫瘍の微小環境に発現している programmed cell death ligand 1 (PD-L1)と結合すると、T 細胞の免疫作用を抑制する。(Ribas A NEJM 2012)この PD-1 と PD-L1 はメラノーマ、腎細胞癌、肺癌などに発現が更新しており治療戦略の一つとして注目されている。ASCO2014 では Pockaj B らにより乳がんでは通常の TNBC では PD-L1 の発現率は 20%以下あったが、少数例の検討だが BRCA1 変異乳がんでは全例で PD-L1 の発現が認められたと報告している。

Telli 先生は以下のように締めくくられた。

TNBC におけるプラチナ製剤については期待されるが、現時点では原発乳がんの治療をかえるほどのエビデンスではなく、転移再発乳がんにおけるランダム化臨床試験が喫緊の課題である。BRCA1/2 変異状況により化学療法の治療効果は異なることを臨床試験でも踏まえる必要がある。また BRCA1/2 以外にも治療の感受性などを示す生殖細胞変異についても検討を要する。HRD のような genomic instability に関するバイオマーカーの開発により DNA 障害性の治療ターゲットの選別が可能になることを期待する。さらに免疫治療が TNBC あるいは BRCA1/2 変異乳がんに対する意義も期待される。このようなコンセプト及びバイオマーカーの一つ一つが臨床試験で注意深く評価されることが必要である。

症例検討 Case Discussion

■ 1 例目：田村先生

39歳女性 左乳がん。乳がん家族歴なし。

針生検では浸潤性乳管癌、2.5cm, HG3 TNBC

術前治療で FEC を 4 サイクル行い PR であったが、その後 weekly Paclitxel を開始したところ 2 サイクルで PD となった。

VOTING 1 この後の治療は？

結果：手術 80% 化学療法 18% ほかの選択肢 2%

- 若年であり、BRCA1/2 の遺伝カウンセリングをまずは推奨し、もし BRCA1/2 変異が確認されればプラチナ製剤の適応はどうか？
- 手術までに時間がかかったり、さらに化学療法を追加しても治療効果が認められない場合には部分切除や手術が困難に可能性もあるので、現時点の手術は妥当か。
- シスプラチンとカルボプラチンで治療効果は異なるのか？米国では利尿が不要などの利便性からカルボプラチンがよく利用されている。
- (Telli 先生)手術をこの時点ではすると思うが、こうした症例においては BRCA に関してはできるだけ早く知りたい。BRCA 陽性の場合転移症例においてはタキサン抵抗性の可能性があることが知られている。(御施設では)cancer genetic clinic で遺伝子検査を受けるかどうか相談し、BRCA の変異の有無により臨床試験対象の患者を選択することを考える。
- 日本では BRCA 変異の検査は保険適応ではなく、施設も限定され、まだ一般的とはいえない。詳細な検討には時間がややかかる。

本症例はこの時点で手術が行われた。LtBpAx 3.8cm, n7/20, TNBC, 断端陰性。術後治療として放射線(PMRT, RNI 60Gy)が行われた。

VOTING 2 この後、化学療法を追加するか否か？

結果：Yes 54% No 44% Others 2%

- 再発の高リスクであるので何らかの治療を行っていくところではあるがエビデンスがない。臨床試験があれば参加するが、なければプラチナ製剤を行うか悩む。

- 化学療法を追加しても良くなるというエビデンスがない。PARPi や抗血管新生等も検討されたが、十分なものはない。
- 日本ではそもそも TNBC に対するプラチナ製剤の保険適応がない。無治療もしくは行うとすれば経口 FU 薬、あるいはアンスラサイクリンの追加も選択肢か。

経過: 8ヶ月後、局所再発を認めた。局所の生検で TNBC、遺伝子検査で BRCA1 の uncertain variant であった。

VOTING 3

今後の治療に関して(日本の保険診療の範囲内で)

結果: タキサン 1% タキサン+アバスタチン 15% 経口 FU 12%
 プラチナ(単剤もしくは併用) 36%
 ほか(ビノレルビン、エリブリン、ジェムシタピン等) 32%
 化学療法以外 4%

- 厳密には保険適応ではないが、症状詳記などで対応可能であればプラチナ製剤を使用したい。
- BRCA は uncertain variant であるが、病的な可能性が高ければタキサンの効果は期待できないかと思う。
- 術前でアンスラサイクリンの効果があったようなのでリチャレンジも検討したい。
- (Telli 先生) uncertain variant に関してはこれまでの報告の有無、頻度などによる。変異があってもすべて病的な意義を持つとは限らない。本症例に対しては変異があってもなくても私はプラチナ製剤を選択するだろう。
- プラチナ製剤が使用できず、タキサン抵抗性があるとすればジェムシタピンを考慮する。

経過: カペシタピンを使用したのが2ヶ月で PD。その後エリブリンを開始したが5ヶ月後 PD。ドセタキセル+カルボプラチンを行ったが2ヶ月で PD となり BSC となった。術後1.5年で永眠。

- TNBC では化学療法が非常に効く場合もあるが、何をしても効かない方も少なくない。その見極めは BRCA 変異の有無だけか、あるいはほかにも要因があるのか? 因子があるのでしょうか?
- BSC は常に選択肢である。
- 本症例の病理では TIL を認め、CK5/6 が部分的に陽性、AR 陰性であり病理学的には basal type のようであった。

■ 2例目：清水先生

- A) 34歳女性。家族歴は母43歳で乳がん、母の姉妹も乳がん。cT1cN3M0 stage IIIB 浸潤性乳管癌, TNBC。
術前治療として FEC100x4 followed by wPacx12 を行い cCR となった。
手術では BpAx を行い病理では DCIS のみ残存、n0/5 であった。
術後に放射線治療を行った。
妊孕性温存の希望があり、化学療法開始前に受精卵保存を行っており、治療後ご出産された。
- B) 35歳女性。cT2N1M0 stage IIB、浸潤性乳管癌、Grade3、TNBC
術前治療 FEC100x4 followed by wPacx12 で cPR となった。BRCA は検査を行っていない。
手術では BpAx を行い、病理では IDC 2.3cm の残存、n3/13 であった。
術後に放射線治療を行った。
手術後ほぼ1年で同側乳房、鎖骨上リンパ節再発を認め、切除不能であった。
再発後の治療として Eribulin/Olaparib 治験を行ったが PD、TOPICS/TOP-GEAR trial で Carboplatin/S1 phase2 試験を行い6ヶ月間 SD、その後 Gemcitabine を行うが治療効果無し。

2つのケースの違いは？という観点でディスカッションが進められた。

VOTING 1 TNBC において術前治療の pCR にもとづいた治療戦略の開発はありか？

結果: Yes 73% No 27%

- 米国では Pertuzumab が術前治療に NAC で使用可能になった。日本では Herceptin は術前の治療を FDA に先んじて pCR を指標としたデータに基づき、術前で適応可能となった。
- TNBC は全乳がんの 10-15%、その中で BRCA 変異は 14% くらい。BRCA の生殖細胞変異がなくても機能異常があれば PARP 阻害剤の target となるのではないか？ BRCA の変異だけをたよりに治療を決めてよいのか。
- (藤原先生)がんセンターではエリブリンに関しては TNBC でも有用性があったとのことで、エリブリン+オラパリブという臨床試験をくんだ。治験を行う上でオラパリブの供給を受けるためには、unique な臨床試験であることが重要であると考えた。Global ではエリブリンとオラパリブの併用はまだ誰もおこなっていなかった、基礎データからも有用性があると考えた。Scientific rationale, 資金、drug supplier の思惑がある。
- (Telli 先生)FDA のメタアナリシスではクリアにはならなかったが、今までの臨床試験では各治療の比較において pCR は予後因子となっていた。これからの開発においても、特に新規薬剤の開発においても、pCR は重要と思うが pCR であるかないかだけでなく、residual

cancer burden index であるとか、response の定義であるとか、考え直す必要もあるのだと思う。

VOTING 2 BRCA の生殖細胞変異は全身治療の選択に影響するか？

結果: Yes 69% No 31%

- 日本では BRCA の検査を行うに30万円くらい自費でかかるという前提で患者さんにすすめると、多くは希望されない。
- (Telli 先生)米国では多くの会社が BRCA の検査を行っており、検査費用も安くなってきている。遺伝子パネルとして、ほかの遺伝子も共に測定しているものもある。米国では保険会社ではある一定基準を満たせば、検査は保険でまかなえる場合が多い。
- (中村先生)日本はミリアドとファルコの契約は来年切れるといわれており、来年以降、別の企業も検査に参入する可能性がある。日本では遺伝カウンセラーの数が少ないといわれており、現在、教育機会の増加、遺伝子検査をオーダーできるのか日本医学会で委員会での検討が始まっており、秋には指標が出る。今は企業側が施設を選んでいるが、今後は医師の資格(乳腺専門医、婦人科の専門医、遺伝専門医)や、遺伝診療の専門家と連携できるのであれば検査できるという方向で動いている。
- (清水先生)TNBC といってもヘテロな集団であり、TNBC の subtype によっても pCR 率は異なるとされる。がんセンターでは multiplex gene test/ NCC Oncopanel を作成している。TOPICS1 という研究で複数のがん種の比較を行い、P1 研究につなげたい。

VOTING 3 オンコパネルは TNBC の治療開発において有用と思うか？

結果: Yes 74% No 26%

- 次世代型の検査に基づく治療開発が現実的に行われてきている。
- germ line mutation と sporadic mutation を分けて考える必要があると思う。おもいがけず Li-Fraumeni 症候群が見つかったりすると診療体型が変わってくるのでは？
- (Telli 先生)現時点では NGS(次世代シーケンサー)などがどういう意味を持つのかなど、まだ不明な点が多い。検査はできるが、遺伝子変異がどのように臨床試験に fit するのかなど検討課題も多い。情報量が膨大で、コストも高い。
- (Gradishar 先生)より多くの研究が必要であろう。データの 99%は使用の仕方がわかっていない。興味深いですが、今現時点ではわからないことも多い。

- druggable target があったとしてタンパクなのか、RNA なのか、なにが治療のターゲットなのか難しいのでは？ IHC すらラボにより一致しないことが多く、mRNA では一致率はより低いのではないか。もうすこし簡易な検査でサブタイプをわけられないだろうか？
- (藤原先生)かつて cDNA アレイを使用して研究していた場合には CNB に脂肪の混入があっただけでも難しかった。診療においては practical ではないように感じた。遺伝情報に関しては結果の正確性が問題となる。米国の FDA は posi/nega control の設定を厳しくした。研究で見るものと臨床応用できるかはまた別に考えるべきであり、QC/QA を意識した研究を行っていることが重要だろう。

清水先生が TNBC の治療戦略のポイントを以下のようにまとめた。

- actionable biomarker/drug development
- neoadjuvant platform/ surrogate endpoint
- patient enrichment by host genotyping
- innovating trial design
- integrative translational research

Lecture: 太田智彦先生

ケースディスカッションの2-1と2-2の違いは興味深い。TNBCにはpCR vs non-pCRというパラドックスがあるが、その原因の一つはDNA修復の能力の差ではないか？

DNA 損傷応答タンパク質である 53BP1 の異常に注目している。DNA 二本鎖切断(DNA double-strand break: DSB)の修復機構としては相同組換え修復(homology-directed repair: HDR)と非相同末端再結合(non-homologous end-joining: NHEJ)の経路があり、S 期および G2期には HDR で、G1期は主に NHEJ で修復される。HDR の開始には MRE11 および CtIP による DNA 一本鎖の削り込みが必要であるが、53BP1/RIF1 はこれを抑制し、NHEJ へと誘導する。一方、BRCA1 は 53BP1/RIF1 を抑制し、CtIP/MRE11 を機能させることによって HDR を促進している。したがって、BRCA1 が機能しないと HDR が抑制されるが、BRCA1 機能不全にさらに 53BP1 の機能不全が重複すると、HDR が回復し、シスプラチンなどの DNA 損傷性薬剤に対する抵抗性を示す。実際に TNBC の半数近くに 53BP1 の発現低下を認め、予後不良であることが報告されている(Bouwman et al. Nat Struct Mol Biol 2010)。53BP1 は TNBC 乳癌の化学療法感受性マーカーとして有用と考えられる

おわりに

大野先生：日本の基礎医学力は一流であり、臨床に関しても dairy practice base では一流だと思うがその橋渡しをいかにするべきか？

太田先生：単一施設では困難な場合もあるだろうが、コミュニティを生かすことが重要だろう。

中村先生：TNBC をとらして遺伝性乳がんに関しても婦人科や臨床遺伝の専門家とのコラボレーションも重要であろう。

Carlson 先生：NCCN のガイドラインでは遺伝のガイドライン、婦人科のガイドラインもあるが、ガイドライン通しの連携は臨床におけるマルチディシプリナリーケアと似ている。ガイドライン間の指摘もあるし、コンピューターでデータベースを生かしながら行っている。

Telli 先生：NCCN のガイドラインでは遺伝カウンセリングを推奨する項目があるが、実際の推奨度合いは community base と academic base の施設により状況は異なるかもしれない。人的資源なども影響する。米国では卵巣がんに対しオラパリブが今年承認されることになるだろうと思うし、これまで以上に連携が必要となるだろう。

Carlson 先生：遺伝医学に関しては日本とは異なりうる。ミリアドは特許を否定されたが、貴重なデータベースを持っている。遺伝子検査に新参の会社はそうした蓄積されたデータベースを持たない。こうしたデータベースは公的に開かれるべきであろう。

遺伝子検査ビジネスにおいては結果の解釈が重要である。すでに uncertain の中でも病的もしくはそうでないかの位置づけが明らかになっているものもあろう。

Gradishar 先生：TNBC の治療に関して手術先行か術前治療を行うか等どのように決定するかは、米国では施設による。自施設ではマルチディシプリナリーケアのシステムを持っている。外科医が手術先行の適応を決めることが多いが、判断はあまり相違ない。

秋山先生：TNBC というくりにすると同じに見えるが、病理学的にはアポクリン癌やメタプラスティック、髄様癌等の special type もある。病理学的にも common の TNBC、それ以外という観点で見ていく必要があるだろう。

Free Discussion

一日の締めくくりとして wine と cheese を片手にさらに free discussion で会場は賑わいました。以上、基礎から臨床、そして今後の展望までまさに“TNBC のすべて”に関する最新の知見を学ぶ濃密なプログラムでした。スピーカーの諸先生および、プログラムをご企画いただいた日本乳がん情報ネットワーク、および中村先生に深謝申し上げます。コメンテーター、討論者および当日会場におこしたいただいた皆様の熱気あふれたディスカッションを通して、各自がそれぞれの立場でいかにサイエンスに貢献するかを考え、そして明日の患者の best practice に向けてのヒントを得ることができた有意義な一日となったのではないのでしょうか。