



NPO法人
日本乳がん情報ネットワーク
Japan Comprehensive Cancer Network, Breast (JCCNB)

2010年11月20日(土)開催

NCCN/JCCNB Seminar in Japan 治療効果予測と予後予測～乳がんのターゲット治療の模索～

今回のセミナーのテーマは“乳癌における予後および治療効果：予測検査法に関する欧・米・東アジアセミナー”であった。

近年、乳がんは生物学的視点から見たサブタイプ分類という概念が重要と考えられている。乳がんはサブタイプ別に全く性質の違うがんとしてとらえ、予後および治療戦略を考慮するうえでは、全く違う戦略をもって臨むことが提唱されている。しかし、種々の病理学的分類や遺伝子解析による分類法のうち、いずれの分類方法を最も有用であるのか、分類にもとづく治療方針決定のプロセスは人種を超えてユニバーサルな基準であるのか、また医療経済の視点からの評価など、検討すべき課題が多くあげられる。

文：坂東 裕子 Dr.Hiroko Bando 筑波大学 講師



<米国>

Joan S. McClure (NCCN 副総裁)
Robert W. Carlson (スタンフォード大学 腫瘍内科 教授)
Stephen B. Edge (ロズウェルパークがん研究所 外科 教授)
Benjamin O. Anderson (ワシントン大学 外科 教授)

<欧州>

Emiel J. T. Rutgers (オランダ癌研究所 外科 教授)
Laura J. van' t Veer (オランダ癌研究所 腫瘍診断学部長 UCSL)

<東アジア>

中国：邵志敏 (复旦大学附属肿瘤医院 胸部外科 教授)
韓国：ユン・スク・リー (高麗大学校安岩病院 外科 胸部・内分泌部門)
台湾：黄俊升 (国立台湾大学医学院附設医院 外科 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)
野口 眞三郎 (大阪大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科 教授)
藤原 康弘 (国立がんセンター副院長 乳腺科・腫瘍内科長)
佐谷 秀行 (慶応義塾大学 先端医科学研究所 教授)
井伊 雅子 (一橋大学 国際・公共政策大学院 教授)(当日欠席)
山重 慎二 (一橋大学 公共政策大学院 准教授)
武井 寛幸 (埼玉県立がんセンター 乳腺外科長兼部長)
中山 貴寛 (大阪大学医学部附属病院乳腺内分泌外科)
坂東 裕子 (筑波大学付属病院 乳腺・甲状腺・内分泌外科)

マクルーア先生：NCCNガイドラインの新しい情報、今後の動向

アメリカでは医療の制度改革があり、保険がきかない方が近年ほとんどいなくなった一方、各保険会社は医療コストのコントロールにこれまで以上に関心を払っている。NCCN のメンバーであるようなアカデミックセンターでは、一般の病院に比較し、医療コストが2-3倍高いとされており、そのコストに見合うベネフィットの実証が求められている。正しい診断、正しい環境により正しいアウトカムが効率よく導かれるべきであり、そのためには、診断から治療、緩和ケアに至るまで連続的、適切なケアによる集学的かつ統合的なチーム医療が重要である。

アウトカムの評価には各施設における治療成績の評価が必要である。NCCN のメンバー病院における Opportunity improvement という試みを紹介された。この評価では実際の臨床におけるガイドライン(レベル1)の遵守あるいは乖離を解析し、遵守率 85%を一つの目標としたうえで、各医療施設あるいは医療者においてどのように改善の余地があるかを検討するというものである。各施設においても施設内における診療の質を向上するため、quality improvement review などを継続的に行うことが求められます。調査により、ガイドラインとの乖離があればその理由を解析し、フィードバックすることが重要である。

各治療法においてはリスク対ベネフィット評価による治療効果を数値化しランキングする方法などが試みられている。NCCN のガイドラインの有用性については NCCN のメンバー病院のみならず、一般の病院の医師及び看護師などにアンケートを行い評価している。

NCCN では品質改善プログラムとしてアウトカムに関するデータベースの評価が試みられている。アメリカと他の国々での比較を現在肺がん(NSCLC)において始めていくとのことであった。

多遺伝子発現解析：

カールソン先生

NCCN のガイドラインでは乳がんのアジュバント治療方針の検討に関して ER、PgR、HER2 などの生物学的因子、腫瘍系やリンパ節転移状況などの解剖学的因子、遺伝子発現解析による因子の3つが用いられている。遺伝子発現解析の手法として MammaPrint アッセイと OncotypeDx アッセイのデータを示された。OncotypeDx はパラフィン包埋乳癌組織から分離した RNA に対する RT-PCR 法による多遺伝子アッセイである。ホルモン受容体陽性、腋窩リンパ節陰性の浸潤性乳癌の女性で実施された2つの試験の後向き分析によると、この OncotypeDx システムは連続変数（再発スコア）として再発リスクを定量化することができた。

こうした多遺伝子発現解析によるリスク評価及び治療効果予測の真の価値は現在行われている前向き試験の結果により明らかになるものであり、現時点でのエビデンスレベルとしては OncotypeDx はレベル 2。MammaPrint に関しては解析された症例数が約 1700 であり、臨床試験が第3相ではなく、リンパ節転移状況もさまざまであった点、経過観察期間が比較的短かった点などからレベル 3 に相当する。他の手法もレベル 3 相当である。NCCN のガイドラインでは現在は OncotypeDx を Grade2/3 かつ 0.6 ~ 1 cm、もしくは 1 cm 超の、リンパ節陰性、ホルモン受容体陽性、ならびに HER2 陰性の特徴を持つ原発腫瘍（カテゴリー 2B）を評価する際のひとつの選択肢とみなしている。

ラトガース先生

オランダで開発された MammaPrint アッセイは、凍結乳癌組織から 70 個の遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイにより分析している。MammaPrint の第一の特徴は予後予測が 2 段階で非常にクリアに評価される点である。2 段階というのは予後因子として、化学療法への適応を決定する閾値として、中間がないことは非常に意義がある。たとえば HER2 陽性ホルモン受容体陽性の症例でも非常に予後のいい症例があり、化学療法が不要な症例がある可能性を示した。ラトガース先生は MammaPrint の基礎データおよびこれまでの臨床データを報告し、その予後予測因子としての重要性はすでにほぼコンセンサスを得られており、欧州ではその使用が広まりつつあることを強調された。また、治療効果予測因子としての意義を前向きに検証する目的で前向きランダム化臨床試験（MINDACT）が実施されている。すでに 4700 症例がこの試験において MammaPrint アッセイを受け、10%ぐらい化学療法を受ける方が減っている。

ケーススタディ：

シナリオとして ①58 歳女性、pT2N1M0、グレード 1、ホルモン受容体陽性、リンパ節転移陽性の原発性乳がんに対する予後予測や治療法の検討、②40 歳閉経前、cT2(4.1cm)NOMO、グレード 1、ホルモン受容体陽性、HER2 陰性の術前治療に関して各国の先生方から熱い討議が行われた。こうした症例は実際には臨床で比較的多く遭遇するが、治療方針は悩ましく、日本の学会や研究会でもよく検討される症例である。日本の医師からは LuminalA と LuminalB の分類に Ki67 測定を実臨床で導入しているという意見が多くみられたが、Ki67 の測定法や評価法の問題も浮き彫りとなった。①の症例に対し台湾の黄先生は CAF、TAC、FEC + DOC などをアジュバントオンラインを用いて患者さんと相談するとのことであった。韓国のガイドラインでは CAF / FEC あるいは AC-weekly Paclitaxel / 3weekly Docetaxel を提示するとのことであった。中国のガイドラインではグレード 1 であってもアジュバント化学療法を推奨すると邵先生は話された。カールソン先生はアメリカの現状として CMF+ ホルモン治療あるいは化学療法へのベネフィットが限定的であると考えられることから OncotypeDx による検討を選択肢として挙げた。また化学療法を行う場合のレジメンに関してはガイドライン上はランク付けしておらずランク付けしておらずコストを基準にレジメンを考えるわけでもないことを示された。TC は毒性が比較的高いレジメンであるため、本症例には行わないとのことであった。また、野口先生からはこうした低増殖性の腫瘍に対し、UFT によるアジュバント治療を紹介された。

臨床で MammaPrint や OncotypeDx を日常的に使用している欧米の医師の意見は、遺伝子解析の有益性を具体的に紹介しており、説得力があった。一方、中国、台湾、韓国からは、それぞれの医療事情が紹介されたが、こうした非常にコストの高い多遺伝子解析ツールの導入は東アジア各国では日常的には行われてはいない。医療のシステム、保険収載などへの対応が国家間でも違うことが明らかとなった。MammaPrint、OncotypeDx をはじめ、Genomic Grade Index(MaoQuantDx) など、他にもいくつかの遺伝子発現モデルを用いた解析でも、同様の臨床アウトカム予測が可能とされている。DNA マイクロアレイ解析の多くが患者を予後および/または予測サブセットに層別化することができるが、遺伝子サブセットは試験ごとに異なるようであり、これらの方法の利用価値を検証した前向き臨床試験もまだ報告されていない。しかしすでに多くの乳がん患者が検査を受け、以前の指標では必要とされていた方の一部は化学療法を回避しているという。医療者および患者の期待とコンセンサスのもと、欧米では急速な広まりが見られることが印象的である。

②の症例に関しては術前治療の適応、内容が話題となった。韓国では術前内分泌治療は一般的ではない化学療法を考慮するとのことであった。パネルからは術前化学療法の適応ではあるが、LuminalA であり、化学療法の奏功は期待しにくいこと、その場合には Oncoplastic Surgery を考慮するべきであるとの指摘もあった。多くの先生はネオアジュバント治療の適応に MammaPrint や OncotypeDx を用いるという考えは本症例に対しては積極的ではなく、またこうした解析のみで治療法を決めるのではないことが確認された。カールソン先生は本症例で重要なのは患者さんが何を治療のゴール・目標とするかであり、ある程度腫瘍径があり、若年でもあるためやはり化学療法はおこなうことになると思うし、その場合は術前化学療法の適応である。しかし、pCR が治療の目的ではないことを患者さんと確認をしておく必要があると話された。武井先生からは術前ホルモン治療の可能性をコメントされた。

エッジ先生：センチネルリンパ節生検の話題

センチネルリンパ節生検で転移陽性の症例に対し、NCCN ガイドラインではリンパ節の追加郭清を推奨している。アメリカの SEER のデータでは 1998 年から 2004 年の実地臨床では macroscopic の転移陽性症例の 10%、microscopic 転移陽性症例の 35%は追加郭清を行っていないとのことである。また、小規模のデータとしては MAYO クリニック、MD アンダーソン、スローンケタリングのデータなどからもセンチネルリンパ節転移陽性の症例においても腋窩リンパ節再発率は想定されるよりも少なく、郭清省略の可能性を示された。

ACOSOG Z11 試験では乳房部分切除の症例（残存乳房には放射線治療を行う）においてセンチネルリンパ節転移陽性の場合、郭清を行うか行わないかを検討された。約 40%は microscopic な転移陽性であった。追加郭清群の 27% は非センチネルのリンパ節転移陽性であった。観察期間中央値 6.3 年のデータでは追加郭清の有無で局所再発率、生存率ともに有意差は認めていない。しかし症例のリクルートが困難であり、目標症例数の 40% (891 例) の解析で試験は終了しているために、十分な検討とは言えない可能性がある。また、放射線照射野の設定が報告されていないこと、リンパ節転移の転移状況別の解析がされていないことより、不完全な臨床試験であり、日常臨床における解釈には注意を要する。

センチネルリンパ節転移がたとえば microscopic でわずかに陽性であった時、追加郭清をするかどうかに関しては、放射線治療や、全身治療、患者さんの病態や考え方などさまざまな因子を複合的に考えることが真の個別化医療になるのではないか。

未来には本当に手術治療が必要なのかを考えさせる内容であった。

エッジ先生のご発表を受けて、中村先生からは日本ではデータの集積がされつつあり、日本の医療におけるノモグラムを描けることを期待している点、韓国のリー先生からは韓国の現状としては術中診断でセンチネルリンパ節転移陽性であれば追加郭清が標準であることが述べられた。また、参加者からは OSNA 法によるリンパ節転移評価についてコメントがあった。

アジア各国の状況：

台湾 黄先生

台湾の乳癌診療ガイドラインについて紹介された。台湾には癌治療病院として 41 病院が認定されており、それぞれ集学的なチームでガイドラインを作成している。NCCN ガイドラインあるいは他の国際的ガイドラインや独自のエビデンスベースのガイドラインも認められている。黄先生はアジュバントオンラインを参考に患者さんと治療方針を相談している。

診療の品質保証プログラムとして、がん登録、温存療法後の放射線治療の割合などを国に登録するところにより better pay, better care が各施設で維持されている。保険制度はほぼ皆保険であり、患者負担は少ない。Paclitaxel や、ハーセプチンのアジュバント治療はリンパ節転移陽性症例のみなどの制限がある。OncotypeDx や MammaPrint は保険適応外である。OncotypeDx は推奨されているものの、自己負担をして行いたい患者は少ない。MammaPrint は台湾には導入されていない。

台湾においても乳がん発症率が近年増加しており、また、約半数は閉経前症例である。若年症例では米国に比較して LuminalA が多く、Basal type は少ない。45 歳以上が検診の対象であり、閉経前に対しても超音波を導入したスクリーニングを積極的に行っている。

韓国 李先生

2002 年に韓国乳癌学会によりガイドライン (KBCS ガイドライン) がザンクトガレンコンセンサス会議および NCCN ガイドラインを基に、韓国の保険制度を踏まえて作成された。オンラインおよびオフラインで使用ができる。現在 1 – 2 年ごとに更新している。おもに外科医が使用しているようである。韓国ではほとんどの化学療法は外科医が行っているが、昨今では腫瘍内科が関わるようになってきている。保険の適応がないため、リンパ節転移陰性症例にはタキサンは使用できない。OncotypeDx や MammaPrint は保険適応外である。韓国では保険制度により化学療法に関しては患者負担が非常に少ない。それに比較し、OncotypeDx や MammaPrint を自己負担というのは非常に高価である。韓国独自のエビデンスが少ないこと、保険でカバーされる分野に限界があることが問題としてあげられる。

中国 邵先生

中国においても乳がんは増加傾向にあり、特に大都市上海では発症率が急速に増加している。中国では多くの医師はザンクトガレンを参考にしている。NCCN ガイドラインはこの 4 – 5 年使用されるようになってきており、カールソン先生を毎年お招きして講演していただいている。中国のガイドラインは中国版 NCCN “CNCCN” がある。単に NCCN の翻訳ではなく、中国のデータおよび中国の専門家の意見も取り入れている。多遺伝子発現解析に関しては中国では使用できないこと、コスト面からも中国版 NCCN では推奨に入っていない。今後、市場への参入が予想されるが、コスト効果は重要な問題である。中国でも独自の 24 遺伝子を用いた遺伝子発現解析法の検討を行っている。

また 2006 年には中国乳癌学会により中国独自のガイドライン (1 – 2 年ごとに更新) も作られたため、現在ガイドラインは 2 つある。

アンダーソン先生：術前治療について

術前治療を行う症例に関して、治療開始前の病変の画像評価およびリンパ節転移状況の評価が重要である。MRI に関しては現在賛否両論あるが、多中心性の病変の有無や病変の広がり診断には有用、さらに pCR のみならず病変のボリュームの変化が予後因子となる可能性があることを示された。センチネルリンパ節生検に関してはガイドラインでは術前治療前の実施を推奨してきている。術前治療後には False negative (偽陰性) 率が高くなる懸念があり、術前治療で死滅しなかったがん細胞を残してくることへの生物学的危険度から慎重に対応するべきである。しかし将来は手術侵襲はより少なくなる方向性に向かいたい。乳房の病変が pCR 症例ではリンパ節転移陰性になる確率も 85%程度にある。Z1017 試験ではリンパ節転移陽性の患者さんに対する術前治療後のセンチネルリンパ節生検に関する臨床試験が行われている。術前全身治療というのは乳房の温存率を高めるだけでなく、治療効果を検証する最高の in vivo テストである、外科医としては適切な切除に関して慎重なる画像診断の上で検討を積み重ねていくべきである。

野口先生：治療効果予測・セルサイクル（細胞周期）プロファイリング

細胞周期に関連したタンパク質の活性・発現を解析する細胞周期プロファイリング (C2P アッセイ) の予後因子としての有用性が紹介された。C2P アッセイでは細胞周期にかかわる CDK1、CDK2、CDK4-6、シクロキナーゼ、サイクリン、p21、p16、p27 など複数の因子のタンパクレベル、酵素活性を検討する。本アッセイでは Ki67 などと比較し、評価法が客観的であり、再現性がある。CDK2、CDK1 の特異活性の比を評価する (C2P マップ) ことによりリスクを数値化し、再発リスクを評価することが可能となった。リンパ節転移陰性の症例においても再発高リスク群を抽出でき、また従来のリスク因子との多変量解析においても独立した予後因子であった。腫瘍の増殖というのは細胞周期を行っている細胞の数と、細胞の増殖のスピードの 2 つの因子に依存しており、Ki67 は細胞周期にある細胞数を、C2P マップによるリスクスコアは腫瘍の増殖スピードを反映している可能性がある。リスクスコアは Ki67 との相関はあるが強くない。また、C2P アッセイは化学療法に対する治療効果を予測可能であることを示された。

藤原先生：SNP解析による治療効果予測と医療経済

Fcr γ レセプター type2A の解析では SNP の特定のサブタイプにより pCR 率が良好、別のサブタイプでは pCR を認めないなどの結果が得られている。たとえばハーセプチンと PTEN や PI3K の発現などにも言えることだが、こうした予後予測、治療効果あるいは pCR 予測のツールは研究者がそれぞれ検討している。しかし遺伝子の変異やその解析にはライセンスが関わってくる場合がある。たとえば BRCA の検討は日本では 40 万円程度かかる。保険システムでカバーすることが困難である場合、すべて患者負担となり、個人の負担が大きい。日常臨床でいかに有用な研究成果であってもこうした社会的問題が今後の懸案事項である。

ファントフィア先生：I-SPY2 試験

ネオアジュバントの臨床試験におけるバイオマーカーの検討についての講演であった。I-SPY2 にはさまざまな傘下組織があるが、いずれも NCI や FDA の制限はなく、製薬会社がスポンサーとなっている。ある治療薬を術前治療で用いて、MRI をはじめとした画像診断および治療前、途中の針生検や手術検体の病理学的検査により直接的な治療効果を評価し、同時に腫瘍検体や血液サンプルのバイオマーカーの検討を行うことで一番治療効果の高い症例を抽出することが期待される。従来の転移症例に対する治療やアジュバント治療での検討よりも治療結果が出るまでの時間の短縮、患者数が格段に減少し、開発コストも低下する。I-SPY1 試験を経てインフラの整備が行われ、現在 I-SPY2 試験が行われている。I-SPY1 試験では早期の治療反応により、再発のリスクが予測できることが明らかになった。

もともと予後良好なプロファイルを示す腫瘍ではかならずしも pCR が達成されていなくても、予後は比較的良好であった。一方、もともと予後不良プロファイルを有する腫瘍では pCR もしくは残存腫瘍のボリュームは予後因子として有用であった。

これを踏まえ、I-SPY2 試験では adaptive randomization という手法を用い、既知のバイオマーカーを組み込みつつ、患者さんに適切な治療法が割り付けられるようにしている。再発リスクの高い・生物学的悪性度の高い症例を対象とし標準治療薬 + / - 新しい治療薬を比較していくものである。バイオマーカーには血液、腫瘍組織、MRI に加え、MammaPrint も検討指標の一つとして取り入れている。特定の薬の治療効果を pCR 率で検討し、奏成功率が条件に満たなければ他の治療薬に入れ替えつつ、常に新たな治療薬を検討していく。一つのトライアルで得られた知見が継続的に次の治療法の選択基準や評価に組み込まれて、さらに新しいリサーチが展開される。現在 PARP 阻害剤、IGFR 阻害剤、TK 阻害剤、抗血管新生治療剤などが準備段階にある。

山重先生：経済学者、政策アナリストの立場から

画像診断、病理診断、MammaPrint、OncotypeDx など様々な検査により正確な情報を疾患に関して得るための努力が行われており、非常に重要な役割を担っている。しかし、正確な情報を得るということは、それほど安価にできるわけではなく、適切な費用負担が行わなければ医療の質の改善が期待できない。コスト負担に関してどのように考えるか？情報は個々の患者および個人にとって重要なだけでなく、社会全体にとっても価値がある。情報の価値は個人の患者さんのメリットと社会的なメリットに分けることができる。たとえば適切な治療が提供されれば医療費が低減されるということ、あるいは化学療法を適切に回避できればより高い生産性が経済の中で実現できるということ、これが情報の社会的価値である。この個人の情報の価値および社会の情報の価値の 2 つを足したものがコストを超えていれば社会的に望ましい情報といえる。よって個人の価値および社会全体の価値を分析することが必要である。

また、コストベネフィットの観点をガイドラインに反映させるべきかが重要な問題である。

日本の医療政策においては、日本の政府は新しく、社会的に望ましい医療技術に対してなかなか助成金を提供しないという問題点がある。検査法が非常に優れており、望ましいと考えられていても健康保険、医療保険で適用されないということになる。また、日本政府は新しい医療技術に関して社会的なベネフィットを分析することにあまり関心がみられない点も指摘された。

佐谷先生：基礎研究のトピック

患者さんの予後のために、また有効な治療法の適用のために生物学的な検討は不可欠である。今乳がん領域で最もホットトピックの一つであるがん幹細胞について最新の話題をご講演いただいた。CD44 は細胞接着分子の一つであるが、そのスプライシングバリエーションである CD44v(variant) の発現が癌転移能、化学療法抵抗性あるいは幹細胞の増殖と分化にかかわっている可能性が報告された。

おわりに

今回のセミナーでは基礎から現在の欧米、東アジアの諸国の原発性乳がん診療の現状、医療経済をはじめとしたさまざまな相違や今後の展望が検討された。各国の先生が意見を分かち合い、それぞれにさらなる発展を求めたディスカッションが展開された。会場を含めグローバルな視点で乳がんに向かい合う姿勢が、終始印象的であった。

乳がんの予後は従来、病理学的評価が主体であり、これらの評価は予後予測として有用であった。今後、さらに病理学的評価に加え多遺伝子発現解析などによる生物学的悪性度の評価、細胞周期、幹細胞、そして薬物療法の感受性や抵抗性などを含め、多様な機能解析により、乳がんのバイオロジーがより詳細になること、ひいては治療の最適化を期待する。ガイドラインには今回行われたようなディスカッションの詳細は反映されていない。また詳細な治療選択肢を重みづけなく盛り込めば、ガイドラインとしての体裁が保てなくなる。実際の臨床では個々の症例に対するリスクとベネフィットのバランスが重要であることが改めて感じられた。さらに社会的ベネフィットに貢献できているのかという視点、新たなエビデンスを示すための取り組みを忘れずに臨床にのぞみたい。

