



2013年11月7日(木)～9日(土)開催

Advanced Breast Cancer First Consensus Conference (ABC2)

取材報告

原発乳がんについては、隔年にザンクトガレンで開催のコンセンサス会議のボーティング結果が、各国の乳がん診療ガイドラインに反映され、標準治療が行われている。しかし、進行／再発乳がんについては、これまでに国際的なコンセンサス会議はなく、2011年に第1回の会議(Advanced Breast Cancer First Consensus Conference, 通称ABC1)がリスボンで持たれたのが世界初である。この会議は、世界各国で無理なく、安全に、かつEBMに基づいた有効な治療を、患者さん本位に行うための世界標準のコンセンサスを決めることを目的として開催された。その目的を反映して、ボーティングメンバーには、医師以外に、患者、がん関連雑誌編集者、心理士、看護師が含まれており、会議初日のopening remarksに続いて、患者さんの講演(ボーティングメンバーでもある)があった。ボーティングがスキップされたstatementは後日議論され、その結果がThe Breast誌(1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1), F. Cardoso, et al., The Breast, 21, 242-252 (2012))に掲載された。ABC1の報告をJCCNBのHPで公開している(http://www.jccnb.net/report/images/20111103_miwa.pdf)。

ABC1のclosing remarksでは、LABC(locally-advanced breast cancer)についてはABC2で討議とボーティングを行うとのアナウンスがあった。ABCは、隔年にリスボンで開催されることになり、2013年11月7日～9日に第2回のABCが行われた。以下に、2回目と比較しながら報告する。

文：三輪教子 Dr. Noriko Miwa 西脇市立西脇病院／昭和大学病院 乳腺外科

目次

I 概要

<概略>

<Breast cancer Patient Advocacy について>

II 第1日目 11月7日(木)

<乳がん患者の体験発表>

<Major advances since ABC1

(chair: E.P.Winer, US) >

1. Advances in HER-positive advanced breast cancer (I.E.Krop, US)
2. TNBC (G.W. Sledge)
3. Advance in ET and ET-resistance (M.J. Piccart-Gebbart)
4. Advances in cytotoxic and other targeted therapy (J. Gligorov)
5. 転移部位は予測/予防可能か。(LJ van't Veer)

<第1回 ABC award presentation>

III 第2日目 11月8日(金)

<局所進行乳がん=locally-advanced cancer (LABC)>

1. LABC の生物学 炎症性乳がんも含めて。(F. Penault-Llorca)
2. LABC epidemiology and geographic differences (E Senkus)
3. Inoperable LABC:systemic therapy
- optimal therapies and strategies -
(N Harbeck)
4. Radiotherapy: best timing and techniques (C. Vrieling)
5. 手術不能乳がんに対する外科的治療

<SPECIFIC POPULATIONS>

6. Metastatic Male Breast Cancer (S Giordano)
7. BRCA 関連 ABC (P Francis)
8. Multidisciplinary approach to liver metastasis (CH Barrios and A Fay)
9. Update on Brain metastasis management (N U Lin)
10. 胸水のコントロール (B Kaufman)
11. Chest wall recurrences and cutaneous metastases (KL Blackwell)
12. 最善の疼痛管理 (L Biganzoli)
13. 嘔気・嘔吐の最善の管理 (L Tibell & J Bergh)
14. MBC 管理のための心のサポート: WHEN & HOW (L Fallowfield)
15. PATIENT PERSPECTIVES:CONTROL OF SYMPTOMS AND SIDE EFFECTS OF METASTATIC BREAST CANCER (M Mayer)
16. サポートティブ/緩和ケアへのアクセスへの国や疾患グループによる差異 (N S El Saghir)

IV 第3日目 11月9日(土)

<ボーディング内容>

<patient advocacy の発表>

REPORT FROM ABC2 PATIENT ADVOCATE COMMITTEE
(CJ Corneliusen-James)

<付表>

I 概要

<概略>

ABC chairs は、1回目と同様下記の 4 人であり、地元ポルトガルの Dr. Cardoso が中心となっていた。

Fatima Cardoso Breast Cancer Unit, Champalimaud Cancer Center, PT

Alberto Costa Scientific Director, European School of Oncology, IT and CH

Larry Norton Breast Cancer Programs, Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, US

Eric P. Winer Breast Oncology Center, Dana-Farber Cancer Institute, US

ABC1 では、ザンクトガレンのコンセンサス会議と同様、初日に基礎研究、2 日目に、診断、治療について review がなされていた。今回は、基礎研究については、review は2つのみと、ABC award 受賞者の J. Massague の脳転移の分子機構についての講演があった。診断・臨床については、初日に Major advances since ABC1 と題して、HER2 陽性型、TNBC、内分泌療法耐性に対する内分泌療法等（詳細は後述）が各 30 分で提示された。2 日目には、ABC1 で予告されていたように inoperable LABC が取り上げられ、その生物学的特性、疫学、薬物療法、放射線療法、および外科的治療について講演と議論が持たれた。さらに、Specific populations (male MBC と BRCA-related ABC)、および Specific metastatic sites (liver, brain, pleural effusions, chest wall) が取り上げられていた。

最終日の 3 日目には、Consensus session (32 の statements に対する議論とポーティング) が行われた。前回と比べて、ポーティングメンバーが増え、前回にも増して女性割合が増えた (約 60%)。

ポーティングメンバーは下記+ABC chairs の 4 人で、前回と比べて 9 人増え、合計で 42 人となった。また、メンバーの入れ替えもあり、David A. Cameron (UK)、Angelo Di Leo (IT)、Patricia Ganz (US)、Aron Goldhirsch (IT)、Alan Rodger (UK)、Virgilio Sacchini (US)、Giuseppe Viale (IT) の 7 人は今回メンバーからはずれた。ただし、A. Cameron は、ESO Advanced Breast Cancer Task Force のメンバーである。

前回から引き続きのメンバーは、

Matti Aapro (CH), Jonas Bergh (SE), Tanja Cufer (SL), Nangi El Saghir (LB), Lesley Fallowfield (UK), Prudence Francis (AU), Karen Gelmon (CA), Joseph Gligorov (FR), Nadia Harbeck (DE), Clifford A. Hudis (US), Bella Kaufman (IL), Ian E. Krop (US), Stella Kyriakides (CY), Maria Leadbeater (UK), Nancy U. Lin (US), Musa Mayer (US), Olivia Pagani (CH), Hope S. Rugo (US), Elzbieta Senkus-Konefka (PL), George W. Sledge (US), Christoph Thomssen (DE), Laura van't Veer (US) の 22 人。

今回新たに加わったのは、

Fabrice Andre (FR), Carlos H. Barrios (BR), Laura Biganzoli (IT), Kimberley L. Blackwell (US), Maria J. Cardoso (PT), Doris Fenech (MT), Sharon H. Giordano (US), Nehmat Houssami (AU), Sofia D. Merjaver (US), Anwar R. Padhani (UK), Ann H. Partridge (US), Frederique Penault-Llorca (FR), Martine J. Piccart (BE), Daniel A. Vorobiof (ZA), Conny Vrieling (CH), Nicola West (UK), Binghe Xu (CN) の 17 人。

前回到引き続き日本人のメンバーはいない(ザンクトガレンの方は日本人のパネリストが2人含まれている)。

ポスター発表もあり、Clinical research、Patient Advocacy の2つの分野の約80(前回とほぼ同数。おそらく会場のキャパシティで数を制限しているように思われた)が採択され、うち日本からは18(前回10)が発表された。2分野より Best poster が合計3選ばれていた。

参加数は、前回は64ヶ国から約800人、今回は71ヶ国から1000人以上。アジアからの参加が増えた。参加者のバックグラウンドは、腫瘍内科医が大半を占めていたが、日本は筆者以外はほぼすべてが乳腺外科医であったと思う。乳腺治療方針の組み立てとその施行については、近年の薬物療法の進歩とサブタイプについての理解の深まりから、特に進行/再発乳がんについては、さらに薬物療法の重要性が増してきている。こうした背景から、日本からも腫瘍内科医の参加が増えるといいと思った。



ポスターセッション風景 写真

前回同様、過密スケジュールで全プログラムは進行した。最終日のポーティングが重要であるので、基礎的な内容を思い切ってスキップし、臨床主体、かつ前回で取り上げなかったテーマを取り上げる、というのは限られた時間の有効利用、という観点ではよかったと思う。反面、サブタイプの分類や治療抵抗性の分子的メカニズム等の講演やポスターがもっとあるとよかったと思う。

今回の大きな変化のいみひとつは、Patient Advocacyの企画が連日組まれていたことであると思う。2日目晩には、Meet the expertsと題して、ポーティングメンバーのうちFatima Cardoso, Maria Joao Cardoso, Nagi S. El Saghir, Musa Mayer, Martine J. Piccart, Conny Vrieling, Larry Nortonが参加し、一般の参加は約100名であった。おそらくこの晩がPatient Advocacy企画としてもっとも参加が多かったと思われるので、全体の参加者の約10%は医療

者サイドではなく、患者サイドからの参加であったと思われる(ABC1は、patient advocacyの参加は2.7%であった)。

<Breast cancer Patient Advocacy>

Patient Advocacy CommitteeのCoordinatorsは、ABC2全体のchairであるCardosoと、Cancer World Magazineの編集者のRedmond、ボートイングのメンバーでもあるMusa Mayor、ヨーロッパで乳がんの啓蒙活動をしているEuropa DonnaからKnoxら、ABC survivor対象の啓蒙活動を行っている団体からのMertsらで、USA、オーストラリア、イタリア、地元ポルトガルからの参加であった。

Breast cancer patient advocacy sessionsは、下記のとおりであった。

11月7日

Introductions and greatest challenges in meeting the needs of patients with advanced breast cancer
Challenges and guidelines in advanced breast cancer
How can the ABC guidelines address global challenges?

11月8日

Breast cancer patient advocacy - Meet the expert session Where will we be in the coming years?

11月9日

Report from ABC Patient Advocacy Committee

であり、これらに加えて、2日目の午後にSC/PCセッションでPatient Advocacyからの報告があった。

II 第1日目 11月7日(木)

opening remarks で chair の代表の Cardoso は、ABC の重点項目が、下記 5 項目であること、そして第 1 回の ABC award について説明した。

- Inoperable LABC inflammatory and non-IBC
- Specific populations: male, BRCA-related
- Specific sites: liver, pleural, skin, brain
- Survivorship in ABC
- Supportive and palliative care
- ABC award The molecular mechanism of brain metastasis J Massegue

<乳がん患者の体験発表>

Opening remarks に引き続き、ABC1と同様、乳がん患者の体験発表があった。今回は、ボーディングメンバーでもある作家の Musa Mayer であった。今回は、D. Fenech が“A personal journal through advanced breast cancer”と題して話された。2008年49歳時、博士号取得時に乳がん治療を受け、2010年には緩解、しかし、2011年に肺転移で再発、抗がん剤治療のために耐え難い全身倦怠感と易疲労感があった。

2013年4月から3rd lineの化学療法を受けている。彼女は、再発がん患者となり、良い点として、人生を見直すきっかけになったこと、性格に深みが出たこと、世界のいろんな場所に行き、いろんなひとと出会えたこと、家族や知人からのサポートを受けられたこと、葬式等将来のプランを立てられたことなどを挙げ、悪い点として、がん性疼痛、長期計画が立てられなくなったこと、長く生きられないこと等を挙げた。そして、孤立感、それまでとは異なる肉体的、感情的ニーズがあり、情報を渴望しているが、これらのことが他人には分かってもらいにくいと訴えた。そして、彼女はここでとてもはっきりと、“Authorities are reluctant to spend money”と言い、しかし患者の立場としては、たとえ半年でも余命がのびるなら、薬物治療を受けたい。半年という時間は、私(患者)にとってはとても重要なことです、半年あれば家族の大事なイベントに間に合うと訴えた。再発患者は、常に抗がん剤の副作用や持続性の倦怠感を持ちながら、頻りに通院するという生活を送っており、日々、depression, uncertainty, guilt, angerに苛まれることを“MBC causes a roller-coaster of emotions”と表現した。MBCは、精神的のみならず、肉体的にも疼痛をはじめとする苦痛を与える。彼女は、MBCのために、転居、失職、経済的問題等を余儀なくされたが、サポートや共感やいたわりを受けられ、そして仕事を続けていられるので、幸運であると話した。再発がん患者は、“The forgotten heroes”であり、彼らは、“Make history in the lives of those living with MBC”であると締めくくった。ABC chairのCardosoも論文の中でABC患者をforgotten heroesと記載している(*The Breast*, 18, 271-272 (2009))。

ABCの中心であるF. Cardosoは、上述のとおり、Breast cancer patient advocacy programmeのcommitteeの一員であり、すべてのpatient advocacy sessionに参加していた。ABC1のときから、患者本位の、患者の声を反映した治療とケアを提唱していたが、今回、それはpatient advocacy programmeという形となり、加えて今回ボーディングメンバーの過半数を女性とする、ということにも反映されていたと思う。

ABC2 の公式 HP の welcome message にも”ABC2 had a specific additional program for breast cancer advocates coordinated by some of the major breast cancer advocacy groups worldwide.”と記されている。

最終日の朝、ボーディングメンバーのひとりの Musa Mayer に話を聞いた。彼女はニューヨーク在住の作家であり、meet the experts 企画に参加した患者が積極的に発言(自分の腫瘍検体を研究に役立ててほしい、というような内容)していたことが印象的であったと話すと、国民性の違いもあると思う、とのことであった。そして、ヨーロッパの乳がん患者に乳がん治療や治験についての患者向け小冊子を作っている患者団体 EuropaDonna の代表者の Knox に紹介してくれた。Knox は、Europa Donna のブースで、活動の紹介冊子を説明してくれた。乳がんの治療全般や診療ガイドライン、臨床試験への参加、等々についての冊子を 37 ヶ国語で作成しているとのことであった。

ABC2 では、主催者の意向が、ABC1の時よりも強く出ており、

- 1) より患者本位に。患者を中心とした多職種チーム医療(MDT)が強調されていた。
- 2) より臨床に。しかし治療の進歩に結び付く基礎研究も大事にしており、それは第1回 ABC award のテーマ(脳転移の分子メカニズムの解明)に現れている。

この2つが大きな特徴であったと思う。今後もこの方針は継続され、強化されていく、という印象を強く受けた。

こののち、Major advances since ABC1と題する5つの講演と、ABC award、それに best poster presentation があつた。

<Major advances since ABC1 (chair: E.P.Winer, US)>

1. Advances in HER-positive advanced breast cancer (I.E.Krop, US)

HER2 陽性 ABC の治療について、下記の3つのテーマで話された。

- 1) Continuation of HER2-directed therapy after progression
- 2) Use of combined HER2 blockade
- 3) Next generation HER2-directed agents demonstrate efficacy

HER2+MBC の治療では、これまでに明らかとなったのは、

- 1) Her+chemo>>chemo alone
- 2) Her の acceptable なケモの相手は多数。
- 3) chemo doublet+Her=chemo+Her(ケモ併用はケモ単剤と同等)
- 4) Her 未使用の場合、Her+chemo>laptcap
- 5) HER2=double blockade は、beyond Her でも有効

総合すると

1st line は、taxane+Her+Per

2nd line は、T-DM1

それ以降は、Her-base レジメン or lap+cap

HER2-directed therapy に対する耐性の問題は、依然として残るが、これに対しては、開発中の治療薬あり(HER2-targeted TKI, HER2-targeted liposome, trifunctional Ab, HER2 vaccine, PI3K inhibitor, HSP90 inhibitors など)。

Krop の最後のスライドは、

But, HER2+MBC is still largely incurable, and relapses can occur despite adjuvant Rx

---- Strategies to overcome resistance

---- Biomarkers to tailor/personalize therapy で締めくくられていた。

2. TNBC (G.W. Sledge)

まずは、TNBC の生物学的性質、PI3K の遺伝子変異が多いこと、さらに TNBC の治療薬の感受性には TNBC のサブタイプによって差があることを示し、TNBC に対する治療薬開発の最近の動向が紹介された。

- TNBC に対する Bevacizumab の抗がん剤への上乗せは、PFS は延長するが OS には差がない。
- eribulin は、capecitabine よりも OS を延長。
- BRCA 変異細胞に対し、PARP 阻害剤は非常に有効。実際に BRCA 変異腫瘍にも PARP 阻害剤は有効。
- TNBC で変異の多いことが知られている p53 や Myc は新たな治療標的となる可能性がある。
- 最近のトピックスとして、TNBC のうち、AR+ の場合、抗アンドロゲン療法が有効として、bicaltamide の試験が紹介された。
- cisplatin に EGFR inhibitor 併用すると、PFS 延長。OS では有意差はなし。
- locoregional recurrence に対し、切除にケモ追加は、DFS も OS も改善。ER- では著明に改善も、ER+ では改善なし (CALOR 試験)

3. Advance in ET and ET-resistance (M.J. Piccart-Gebbart)

1) 内分泌治療薬の選択についての新たな知見

現在の ER+乳がんの MBC の標準治療は、内分泌療法で 3rd line くらいまでひっぱって(この間数ヶ月から数年間!)、その後ケモ。そもそも ER+乳がんでは、Adjuvant として5年以上内分泌療法を受けている。

- 内分泌療法の選択の仕方は Cardoso, F, Aapro M et al., Cancer Treat Rev が指標になる。
- 閉経後の ER+MBC に対する 1st line ET としては、どの AI も TAM に勝っている。
- このほか、CONFIRM 試験、FACT 試験、SWOG 試験が紹介された。

2) ET 耐性の定義

ET が全く効かない=primary resistance

いったん効いてから効かなくなる=secondary resistance

3) ET 耐性のメカニズムとその対策について

- ER α loss:DNA メチル化、ヒストン修飾。例えば HDAC 阻害剤によるヒストンの脱アセチル化は ER α の発現上げる？ entinostat は増殖因子シグナル系を阻害し、ER α 発現を正常化。ENCORE301phase II EXE entinostat で有意に OS 延長。
- ER α mutations:変異の hot spot がある。これらの部位の変異で転写が up regulate される。
別のシグナル伝達経路の up regulation:integrin pathways, EGFR/HER3 path, FGFR path, IGFR path, MET path など。FGFR および IGFR 標的治療、CDK4 のブロック、PI3K/AKT pathway を抑制は、ET 耐性を解除できる。また、BOLERO-2 試験 mTOR 阻害剤の AI の追加効果も紹介された。
- ET への感受性と耐性のバイオマーカーが必要である。
- Can we predict who benefits from mTOR inhibitors in the clinic? ---- PIK3CA 変異は指標とならない。ER+ 腫瘍細胞が”normal”であるほど ET の benefit が高い。mTOR 経路の活性化は ET への感受性予測になりえる (Belgian PEARL PET 試験)。

4) 結論

- 内分泌療法 (ET) の基本
ET の逐次施行。アジュバントで使った内分泌療法薬の種類とその後の DFI で何を使うか決める。
- ET のオプション
ET 未使用症例には、AI+フルベストラントを 1st line で。
AI 既使用症例には、EXE+everolimus を 2nd or 3rd line で。
- ET 耐性に対する臨床試験が多数走っている
もっとも有望なのは CDK4-6 inhibitors, HDAC inhibitors である。
副作用のためのバイオマーカーも必要である、PI3K inhibitors などに。

4. Advances in cytotoxic and other targeted therapy (J. Gligorov)

1) “classical chemotherapy

カペシタピンは ET 適応でなく、かつアグレッシブでない症例にはよい選択肢。しかし、標的治療適応外の症例に対する維持療法としてのカペシタピン療法の是非は、重要なクリニカルクエストである。その他、optimal strategy のための臨床試験が走っている。

2) 血管新生を標的とした治療薬

TURANDOT 試験 : Bevacizumab+PTX VS Bevacizumab+capecitabine。現在進行中。

RIBBON-2 試験 : Bevacizumab の併用相手は、taxane と capecitabine がよい。GEM と VNB は併用によるベネフィットなし(特に VNB)。

ATHENA 試験 : 70歳以上でも安全に Bevacizumab 投与できた。高血圧も管理可能であった。

AVADO phase III : Bevacizumab の効果予測因子として plasma VEGF-A と VEGFR-2 が有望。VEGF-A については、MERIDIAN 試験で前向き研究で評価進行中。

sorafenib+cap は PFS 延長も副作用のために drop out 多く、dose を下げて再検中。

sunifenib+DTX は、OS も PFS も延長しないうえに、副作用が強く、ABC Pt には勧められない。
afibercept は MBC 治療薬としては、期待できる結果は出なかった (VEGF trap)。毒性も強かった。

3) 骨を標的とした治療薬

denosumab はゾメタよりも骨関連事象も減少、QOL も維持できて、治療も継続できた。

denosumab はゾメタより疼痛予防もできた。

ZOOM 試験:ゾメタの12週毎は3週毎と有意差なしか。

まとめ : symptom control のためには、ゾメタは12週毎に減らせる可能性があるが、12週ごとに減らした場合の病勢コントロールについては不明である。

4) “new-target drugs

標的を明確にすることが重要である。

- SAFIR-01 試験では、転移巣のゲノム変化を調べたところ PIK3CA 変異が最多であった。
- BRCA 変異に対する PARP 阻害剤 (niraparib) は、BRCA 変異症例の大半に奏効したが、野生型には無効であった。
- Src/Abl TKI の bosutinib は PFS 延長。別の Src/Abl TKI の dasatinib と異なり、well-tolerated であった。
EpCAM Ab の adecatumumab+DTX は、安全に投与でき、heavily-treated ABC にも有効であった。

5. 転移部位は予測/予防可能か。 (LJ van't Veer)

Foekens ら 344 人のうち 118 人が遠隔転移。うち 81 人は 1ヶ所の転移のみ、37 人は複数の転移 (30 人は 2ヶ所)。
liver に転移しやすいのは HER2+, 骨転移しやすいのは luminal A と B。肺転移しやすいのは、luminal B と basal。脳転移しやすいのは basal。

骨転移しにくいのは basal、肺転移しにくいのは luminal A。

ABC award 受賞の Massague らの論文を引用していた。

遺伝子プロファイルから再発リスクの予測についてはひと段落、それで、次には転移先予測に手を伸ばした、という印象である。戦略は、遺伝子変異。転移先特異的な変異があると仮定しているように思われた。

<第1回 ABC award presentation>

J Massague の Origins of metastatic traits と題する講演で、乳がんの脳転移のメカニズムを分子レベルで解明したものである。

転移はがんの死因の90%であり、原発巣→播種→micrometastasis→macrometastasis (転移巣)→micro-metastasis→macrometastasis (新たな転移巣)のいずれかのステップが抑制できれば、転移は成立しない。ヒト転移巣の腫瘍を動物に移植 (様々な転移巣を混ぜて接種。つまり動物自体を “cell sorter” として用いている) して

から、転移巣の再現し、それぞれの転移巣から細胞(BrM, LM, BoM 等)を単離して脳転移に関連の深い分子として、neuroserpin を見出した。Masague らの研究は、neuroserpin を key molecule として、脳転移のメカニズムを解析した。

脳転移は転移のうちでも最も予後不良であり、この研究は大変価値が高く、記念すべき第1回の ABC award の対象に値する素晴らしい研究であった。

脳に移行した腫瘍細胞の大半は死滅するが、生存したものが転移巣を形成する。生存/死滅は、どうやって決まっているのか? key molecule は、neuroserpin であった。

neuroserpin は、plasminogen activators(PA)を阻害し、neuron に特異的に発現して、neuron を PA の毒性から守っている。特に、serpins は、TNBC および HER2+乳がんの脳転移に密接に関係しており(この2つのサブタイプは脳転移が比較的多いことでも知られる)、HR+ では別の因子の関与があるのかもしれない。単純に検体の由来のばらつきなのかもしれないが。

興味深いことに、neuroserpin の発現を抑制してやると脳転移の進展が明らかに抑制された。乳がん由来の脳転移のみではなく、他の癌腫由来の脳転移の進展も抑制された。しかし、脳転移そのものはブロックできていないところが面白く、つまり、脳転移という従来は極めて予後不良な病態が慢性疾患となり、living with cancer となりえる可能性を示している。

まとめ：脳内に侵入して毛細血管に接着した腫瘍細胞のうち、neuroserpin を過剰発現して、plasminogen の活性化を抑制できたものは、FasL 経路の apoptosis が回避できるとともに、plasmin のもうひとつの標的である L1 CAM も温存され、L1CAM によって、腫瘍細胞は毛細血管に安定して接着することが可能となる。

Masague らの標的は、脳、肺、骨。肝は対象としていない。



ボーディング風景

III 第2日目 11月8日(金)

ABC1で予告されていたように、まず局所進行乳がん=locally-advanced cancer (LABC)が取り上げられていた。今回は LABC のなかでも、手術不能かつ遠隔転移のないもの(炎症性乳がん=IBC を含む)が議論の対象であった。

<局所進行乳がん=locally-advanced cancer (LABC)>

1. LABC の生物学 炎症性乳がんも含めて。(F. Penault-Llorca)

1) LABC の定義

LABC は、胸壁への進展(T4a)、潰瘍形成や皮膚のびまん性発赤、浮腫、硬結(T4b)、あるいは両方(T4c)。T4d が IBC。IBC は、LABC のうち、まれな、アグレッシブな一病型である。

2) IBC

乳がんの約5%。5年生存率が約40%と進行が早くて予後不良。皮膚の色調、潰瘍形成や壊死を伴う。皮膚症状は他の乳房疾患でも出るので鑑別診断が必要。primary IBC と secondary IBC がある。

診断：MMG(vanishing of subcutaneous transparency, skin thickness, breast hyper density など)、皮膚生検で腫瘍塞栓の証明(25%のIBCでは認められない=occult IBC, more aggressive?)。

通常 DCIS を伴わず、60-80%でN+である。

Biology：IBC と non-IBC を比較すると、IBC は96.5%が ductal で micropapillary が5.5%(non-IBC と違って lobular, tubular, medullary, その他の特殊型は、ない)。IBC の50%以上でN+。IBC の97%はSBR>2。ER や PgR は陽性率が non IBC の6割くらいと少なめ。IBC のHER2 陽性は50%前後と、non IBC より高め。E-cadherin や Ki67 も高い。intrinsic subtype は、LABC というくくりでは not specific だが、IBC の主要な population は basal-like である。

gene expression profiling：IBC と non IBC では明らかに遺伝子の発現パターンが異なり、IBC では、TGFβシグナリングが低下、Rho C (90%)、HER2、VGFR は upregulate されている。IBC like genesignature だと、遠隔転移しやすい。IBC と non IBC の発現プロファイルの鑑別遺伝子は、cell motility, adhesion, angiogenesis など。

ALK：EML4-ALK 以上は、乳がんにはまれだが、IBC に限ると少なくない。特に basal-like タイプのIBCで。

2. LABC epidemiology and geographic differences (E Senkus)

- LABC の明確な定義はない。
- locally advanced は inoperable をほぼ意味する。
- Haagensen の inoperability の基準：skin ulceration, edema of the skin, tumor Fixation to chest wall, axillary lymph nodes > 2.5cm, fixation of axillary nodes to the skin or deep structures of the axilla Haagensen の基準に従うと、LABC は、TNM では stage III となるが、世界標準の定義設定はむつかしい。TNM 分類自体も変わってきた(例えば2002年以前は、鎖骨上LN+はM1であったが、以降N3となった)。

- 乳がんの罹患率が低いのに死亡率の高い地域がある。→南アフリカ、北アフリカから中近東にかけて、東南アジア、中央アジア？つまり早期発見ができていない、と思われる。逆にオーストラリアや北欧は罹患率が高いが死亡率は低い。
- stage III の割合は、20-30代で多い。そして、どの年代を通じても黒人やヒスパニックで多い。
- LABC の存在は、早期診断／早期治療の遅れによるが、その原因としては、インドでは医者に行かない、乳がんについての知識がない、経済的な問題が関与。マレーシアでは代替医療をする人が 60%のほか、経済的な問題や羞恥心、手術が恐ろしい等々の理由で医者に行かない。ナイジェリアでは生検を拒否 28%、乳房切除拒否が約 50%、LABC と診断されても治療中途放棄が 70%以上。
- 先進国の場合。たとえばデンマークでは、70 歳以上の高齢に LABC が多く、精神的な問題を抱えており、精神科薬の内服や独居と関連がある。LABC で乳がんと診断されることの原因は、socioeconomic factors が大きい。
- 40 歳未満の乳がん患者は、先進国では 5%、後進国では 16%。
- sub-Saharan Africa では、TNBC は 20-50%前後。診断時の stage が III / IV は、50-90%。North Africa では、TNBC は 10-30%。central/south America は、ブラジルで TNBC が 64%、stage III が 45%。
- non T4 症例と比べて、LABC や IBC は予後不良である。5 年生存率のひとつのデータは、それぞれ、90%、60%、40%である。

3. Inoperable LABC: systemic therapy - optimal therapies and strategies - (N Harbeck)

- 遠隔転移はなく、LABC というだけなら potentially still operable である。
- IBC や手術不能乳がんには術前薬物療法 (NAC) を推奨。
- IBC や inoperable BC のみのデータは少ないので、operable で systemic therapy 必要な BC について種々のデータを用いて言及。

結論：治療前にバイオマーカーを調べてサブタイプを決めることと、staging をやること。

multi-disciplinary tumor board が必要、cM0 is still a potentially curable situation and requires standard therapy! NAC indicated.

感想として、一般論ではなく、IBC や、潰瘍や皮膚浸潤が重篤でそのままでは手術不能症例全身治療についてまとめてほしかったと思う。たとえば、NAC による局所コントロールへの効果やどれくらい手術可能となるのかなどについて。

4. Radiotherapy: best timing and techniques (C. Vrieling)

放射線治療 (RT) による局所コントロールと生存への寄与、RT のタイミング、温熱療法、術前薬物療法 (NAC) と乳房切除術後の RT についての紹介。

手術不能乳がんに対しては、全身療法が最初の治療になるべきで、続いてオペと RT が標準治療となってきた、とまず前置きがあった。そのうえで、RT のベネフィットは局所コントロールと生存率向上にある。

オペ前の化学放射線療法、温熱療法について紹介された。温熱療法については、LABC の例が少ないが、化学療法や RT と組み合わせることで pCR 率を増やせる可能性がある。NAC 後に手術可能となったときに、すべての症例に RT をさらにやるべきか？ については、R により局所再発が半減するという知見がある。

乳房切除後の一番よくある再発部位は胸壁(50-70%)。4 個以上の N+であった場合には、鎖骨周囲に再発しやすい(20-40%)。腋窩リンパ節廓清が適切に行われていれば腋窩の再発は少ない(5%)。internal mammary region の再発はまれ。

誰に RT を追加すべきか？ については、LABC で NAC 後に乳房切除を行った症例や 4 個以上の N+症例、1-3 個の N+の場合には RT を考慮。

再建と RT についても解説があった。

5. 手術不能乳がんに対する外科的治療

乳がんの局所のステージや幅広い腫瘍生物学的性格に対応することになる。

LABC はステージングをとっても不均一である。たとえば、>5cm, N+>4 in axilla, IM, IC/SC, extending to the chest wall or skin (T4), IBC (T4d)など。

手術不能の LABC に対する外科的アプローチは、手術不能を手術可能にする、および可能な最上の QOL を目指した局所コントロールの実現という利点がある。

そして、LABC の治療開始前(全身療法前)に、まず、その時点での腫瘍の評価が必須である。治療効果の大半が、初期評価に依存すると強調されていた。

→これまでの病歴、腫瘍の大きさ、皮膚変化(これが大事。erythema, edema, ulceration, and dimpling)、画像によるリンパ節の評価、治療前の画像を写真等、CNB、適切な画像診断(MMG は IBC のとき特に有効、US、MRI は BCT を考慮するときに重要、clip/tattooing(腫瘍の範囲の治療前のマーキング)、staging のための画像や採血など、IBC のときは皮膚生検も必要(偽陰性が多い)。

特に強調されていたのは、診断をつけるのに FNAB では不十分であるということ！ grade, invasion(LV), ER, PgR, HER2, Ki67 を評価が必要であるから。

さらに治療方針は、必ず MDT(多職種チーム医療)で決定されるべきで、頻回に評価がなされるべきであると強調されていた。

LABC の診療ガイドライン(Update on LABC, Giordano, 2003)が紹介され、LABC の NAC 後の乳房温存術および乳房切除術の適応基準について説明があった。

LABC で乳房切除術施行の場合は、インプラントを用いた再建は避ける。局所コントロール不良で腫瘍量軽減目的の切除術の場合、広範な皮膚欠損を伴う場合は同時再建が必要となる。

LABC の SNB は偽陰性となることがあるので、原則として施行すべきでない。LABC の場合、IBC も含めて乳房切除術+腋窩リンパ節廓清をするべき。

結論：

- Treatment of inoperable LABC should always be an MDT decision であり、MDT メンバーのみんなが評価に関わる事が QOL の改善につながる。
- BCT は、highly-selected Pts への option である。
- 迅速な再建が考慮される場合、その術式とタイミングの決定前に、RT のことを考える事。遅れての再建の場合には、タイミングと RT 施行について検討が必要。
- IBC は、乳房切除+腋窩リンパ節廓清するべきである。SNB はするべきではない。

<SPECIFIC POPULATIONS>

6. Metastatic Male Breast Cancer (S Giordano)

TAM で DFS も OS も改善するが、AI では改善されず (AI で clinical benefit を認めたという報告あり)。

ER+MBC に有効であったのは、TAM、エストロゲン、抗アンドロゲン薬、プロゲステロン。

AI に GNRH analogue を加えても PFS や OS には差がない。

LET+GNRH analogue では clinical benefit が 84%であった。

fulvestrant が male MBC にも有効である。

7. BRCA 関連 ABC (P Francis)

乳がんの 5%は、BRCA の germ-line での変異がある。

BRCA 変異乳がんは、肺や CNS に転移しやすく、骨には転移しにくい。

BRCA 乳がんで腹腔内再発の場合、卵巢原発腫瘍の可能性あり(転移と鑑別必要)。

BRCA 遺伝子検査について紹介があった。

BRCA 変異 MBC の、野生型 MBC との比較では、grade3 が多い(BRCA1>BRCA2)、TNBC が多い(BRCA1>BRCA2)、初発再発部位が内臓転移のみのことが多い(BRCA1 変異で。BRCA2 変異では、逆に BRCA 野生型 MBC よりも内臓転移が少ない)、OS が短い(BRCA1 で。BRCA2 では野生型と同程度の OS である)。

BRCA 変異腫瘍の薬物感受性の特徴として、DNA 障害性薬に感受性が高く(プラチナ剤、アンスラサイクリン系、エトポシド、イリノテカン、シクロフォスファミド、テモゾロミド、マイトマイシン C など)紡錘体への薬剤は感受性が低下している(パクリタキセルなど)。

BRCA 関連腫瘍に対する NAC では、アンスラサイクリンベースの場合、46%で cCR (野生型 BRCA では、17%)、BRCA 1 関連腫瘍で最高の pCR 率はシスプラチンベースのレジメンで 83%であった。

BRCA 変異乳がんの局所再発は、術後にケモを加えるべき。温存部位に DCIS なしでいきなり浸潤がんが生じる可能性がある。

BRCA 関連腫瘍への標的治療については、抗がん剤(通常レジメンやプラチナレジメン)、PARP 阻害剤(現在 phase III 試験中)が有効。sporadic MBC と比べて、BRCA 変異 MBC にはケモがよく効き、PFS も OS もよい(BRCA1<BRCA2)。BRCA 変異のある転移 TNBC に対し、プラチナレジメンは有効。野生型の倍以上の RR だが、PFS は変わらない。

8. Multidisciplinary approach to liver metastasis (CH Barrios and A Fay)

MBC の生存率は向上(1970 年代には 15 ヶ月→1990 年代には 51 ヶ月)してきた。再発時からの OS は、1974-1979 年では 50%が1年間であったが、1996-2000 年には 50%が 5 年(MDACC)と、化学療法や内分泌療法の進歩により改善されてきた。全身療法が MBC 治療の基本であり、転移部位への局所治療は、緩和目的もしくは局所コントロール目的である。oligo-metastatic 乳がんの局所治療としての外科的治療についての知見は現時点では限られている。

1950 年代と 1970 年代の MBC を比較すると、閉経後の患者が増えた。DFI が 6.5 ヶ月から 18 ヶ月に延長。最初に乳がんと診断時に肝転移があった割合が 38%から 15%に減少した。肝生検は 3%から 26%に。肝転移のみと、肝骨転移の割合が増え、肝+3 ヶ所以上の転移の割合は半減した。

このセッションでは、curable disease としての oligo-metastatic な肝転移への切除や薬物療法以外の非外科的治療について考察された。肝切除は増えている。乳がんの肝転移の予後因子として、初期治療から肝転移までの期間が長いほど予後がよく、R0 切除は R1/2 切除よりも予後が良い(5 年生存率 60%と 0%)。肝転移の腫瘍径、薬物療法の奏効いかによっても予後は変わる。Walsum によれば、乳がんの肝転移の切除後の予後に関する因子は、ER+, 原発から肝転移までの時間、肝転移の個数、肝切前のケモの奏効、切除範囲(R0 は予後がよい)、resection margin であった。

oligo-metastatic hepatic disease の非外科的療法としては、RFA, laser-induced thermotherapy, microwave ablation, trans-arterial chemoembolization, radioembolization が紹介されていた。

このセッションからの問題提起としては、まず、RCT からの definitive evidence がないこと、そして、厳選された population のみが aggressive local approaches を受けられる(すべての MBC のうち 1-3%)であろうということが挙げられていた。

highly heterogeneous MBC の生物学的特性がわかれば、aggressive local approach の恩恵を受ける患者が特定できるようになるだろう。いずれにしても、局所的治療に加えて全身療法が治癒目的治療に加えられるべきである。そして、ここでも、MDT の重要性が強調されていた。

9. Update on Brain metastasis management (N U Lin)

5 つの Clinical Questions について話された。

1) 無症状の患者に対し、脳転移のスクリーニングすべきか？

CNS のスクリーニングが OS に対するものであれば、それは無効であるため、この問いの答えは NO か。

2) 脳転移の個数が limited に対して、何が appropriate up-front therapy か？

脳転移切除後に全農照射では OS の改善はないが、局所再発は減少した。

サブタイプで脳転移の予後が異なり、予後不良順に TNBC < luminal B < HER2 < luminal A との知見あり。

SRS alone, surgery+RT, WBRT alone, SRS+WBRT, BSC をケースによって使い分ける。

3) CNS に対する local treatment setting として、systemic therapy は何ができるか？

CNS PD となったあとにレジメン変更すべきかは RCT データはない。また、HER2+ の CNS PD の場合の最適のレジメンについても RCT データはない。現在のところ、CNS 以外の病勢コントロールできなくなったら変更(しかし変更方針は決まっていない)。

4) active な CNS 転移に対して、いつ、どんな全身療法が適切か？

Lapatinib+capecitabine は HER2+CNS 転移に有効である。脳転移の予後が改善される surgery, WBRT, 全身療法をどうやって組み合わせていくか、脳転移に対して早い時期の全身療法にはどんなエビデンスが必要か、脳転移進行をいかにコントロールしていくか、等が今後の課題となる。

5) 脳転移の予防のために全身療法の役割はあるのか？

CNS 転移のない HER2+MBC をランダム化して、trastuzumab+capecitabine VS Lapatinib+capecitabine では、PFS も OS も前者が良い傾向。しかし、trial design に問題があった。

まとめ

- CNS 転移は、HER2+ BC および TNBC で多い。
- brain MRI によるサーベイランスについての役割は不明。今後の研究が待たれる。
- 治療は個々の患者で個別化されるべき。病状やゴールによって。
- よりよい全身療法が有症状の脳転移(特に HER2+ BC。そしてその他のサブタイプでも)の生存を延長できるように！
- 現時点では脳転移予防の有効策はない。

10. 胸水のコントロール (B Kaufman)

悪性胸水 (malignant pleural effusion, MPE) は再発がんの半数に認められ、女性なら 40% が乳がん由来。

胸膜にがん細胞が胸膜に進展すると、そこでサイトカイン放出を刺激して血管や胸膜の浸透性を高め、MPE を生じる。

治療

- 無症候性なら胸水は observation で経過を見る。

- 胸腔穿刺は、特に繰り返す穿孔の場合、症例を選ぶ。ゆっくり胸水貯留、治療に反応する、1-3ヶ月の予後、他の治療に耐えられないなど。ほぼ100%の患者で、30日以内に胸水再貯留と症状再燃みられるため。
- 持続ドレナージ
- 胸膜癒着 癒着にはタルクが最強だが、ARDSとなることもある。
- 緩和目的での胸水コントロールには胸膜癒着がいいのか胸腔穿刺がいいのかは不明。
- 薬物療法のみ VS 胸膜癒着後に薬物療法、では、OSには差がなかったが、PFSは4.1ヶ月と8.5ヶ月。

11. Chest wall recurrences and cutaneous metastases (KL Blackwell)

1) 皮膚転移

- stage IVの23.9%に皮膚転移あり。
- 腹部に最も多く、次いで胸壁
- photodynamic therapy, hyperthermia+RT, hyperthermia+liposomal chemotherapy, total hemi-body electron beam radiation, 抗がん剤の皮膚への注入

2) 局所/胸壁再発 RTの役割、全身療法の役割

- 5年生存率は35-75%。
- 長期の局所コントロール率は45-75%。
- LRRのリスク因子:最初の腫瘍径、最初のリンパ節転移状況、残存腫瘍。
- LRRのアルゴリズム:切除できるものは切除し、その後RTできるのであればRT、バイオマーカーに応じて全身療法。切除不能の場合、RT後全身療法を。

12. 最善の疼痛管理 (L Biganzoli)

がん性疼痛に関するABC1のガイドラインは、

-Expert palliative care, including effective control of pain and other symptoms, should be a priority (1A)

-Access to effective pain treatment (including morphine, which is inexpensive) is necessary for all patients in need of pain relief (1A)

これは実現できているか?との問いかけで話が始まった。70%のがん患者が疼痛を経験しているが、そのうち85-90%は鎮痛薬により鎮痛可能であるが実際には50%のみしか鎮痛できていない。つまり、20年前と比べてがん性疼痛のコントロールはほとんど改善されていない。患者の20%はsevere painにも関わらず鎮痛剤が投与されていなかった。

理由として、知識の不足、痛みの評価が不適切、痛みについての誤解、鎮痛剤が入手しにくい国もあることが挙げられていた。

患者側の理由:鎮痛剤の副作用や中毒についての誤解、文化的背景、痛みについてのコミュニケーション不足、痛みについての誤解、運命論、等々。

医師側の理由:痛みの評価の不適切さ、疼痛管理への不適切な知識、など。

Survey results によると、疼痛管理の障壁となっているのは、痛みの評価の不適切さ、患者が麻薬を拒否、患者の痛みの訴えの拒否、など。系統的に麻薬が処方/入手しにくい。

転移がん患者の場合、標準のがんケアと緩和ケアが早い段階で併用されるべきである。

まとめ

- 疼痛について尋ねる、患者に疼痛とその管理についての関心を持たせる、早期に緩和ケアと協力。
- いかにして疼痛コントロールを改善するか？
疼痛評価を正しく、そのために患者教育をしっかり、そして医師教育も、その結果として、適切な鎮痛薬の処方と鎮痛薬を使いやすく。

13. 嘔気・嘔吐の最善の管理 (L Tibell & J Bergh)

- 初回ケモで吐き気、ケモを繰り返すと、状況だけで吐き気誘発。こうなると手強い。
- 吐き気の予期因子 女性、50(60)歳未満、吐き気の経験、心理学的要因など。
- 吐き気の抑制因子 アルコール多飲。
- ケモによる吐き気は、予防、が原則。
- 2002年からケモ患者の副作用で気になることのトップが吐き気、嘔吐でなくなった。
ここで、コストはヘルスケアで取り上げられるべきか？と問いかけていた。

まとめ

- 国際的なガイドラインに従い、エビデンスに基づかない個人的な処方をできるだけ避け、ベストの選択を。

14. MBC 管理のための心のサポート: WHEN & HOW (L Fallowfield)

-the psychological problems and how many patients affected

-the aetiology

-interventions that might help

-who, when, and how

の順に話され、

- 原発乳癌に比べて、MBC は research evidence に乏しい。
- MBC と診断されることは、最初の診断よりも受容しにくい。

15. PATIENT PERSPECTIVES:CONTROL OF SYMPTOMS AND SIDE EFFECTS OF METASTATIC

BREAST CANCER (M Mayer)

Control of symptoms and side effects a new metastatic breast cancer survey の結果からの発表であった。

この survey は、585 人の MBC 対象 (91%が survey を完遂)。平均年齢 55 歳、既婚、オンラインでの回答、MBC と診断されてから平均 3.7 年 (0-21 年)。36%が働き続けている。MBC の副作用のうち、疲労感が 90%と断トツに多い。次いで不眠、下痢/便秘、疼痛等。

特に、52%は、症状が moderately+very much+severely impacted と感じているにも関わらず、5 人に 2 人の割合でしかメンタルヘルスの専門家等に訴えていない点を強調されていた。

Lessons learned :

- 症状と副作用のルーチンの評価を活用
- 患者に「あなたは文句を言ってるのではなくてレポートしているのです、あなたからのレポートはあなたのケアの改善に役立ちます」ということを知らせる。
- スタッフに、セクシャリティや関係性、情緒的な問題について、患者と客観的にしっかり話をするように求める
- 症状の重さは情緒的なストレスにつながるため、必要であればメンタルヘルスケアの専門家にコンサルトする。
- 患者にピアサポートについての資料の載ったハンドアウトを提案してみる。

16. サポート型/緩和ケアへのアクセスへの国や疾患グループによる差異

(N S El Saghir)

乳がんは、罹患率、管理のこと、死亡率等から考えて、global burden of disease であるが、世界の地域による差異、同じ国でも疾患グループにより差異がある。

2002 年には、全世界で 115 万人余が乳がん罹患、41 万人余が死亡。mortality/incidence rate が高いのは、アフリカの 0.7 がワースト。次いで東欧/ロシア、および中近東/インドがいずれも 0.5、東南アジアの 0.46 がこれに次ぐ。低いのは、北アメリカの 0.21 が最も低く、次いでオーストラリア 0.25、中国/韓国/日本/台湾 0.29 と、これだけ大きなばらつきがある。

低所得の国の多くでは、発症時の年齢が若い(半数が 50 歳未満)、発症時の LABC や MBC の割合がとても高い (60-80%。啓蒙活動により減少しつつある)。乳房切除率が高い (60-88%。多くの地域で減少傾向)。リンパ浮腫の割合が高い。乳がん死亡率、ケアへのアクセス、サポート型/緩和ケアへのアクセスへの差もあり、これらは、予後に影響する。また、同じ国でも人種や社会経済学的にないがしろにされているグループとの差異もある。

サポート型ケア(SC)と緩和ケア(PC)の定義:

- SC は抗腫瘍治療を受けている患者対象。survivorship, 2ndary prevention, end-of-life care を包括する。
- PC は通常抗腫瘍治療終了後の患者が対象のことが多い。

SC/PC のばらつきを是正するために、SC/PC の構成要素を同定しカテゴライズすること(治療方針や転移部位特異的な SC、end-of-life 関連の PC)、種々のレベルの資源について、介入などの基準の確立等を挙げている。

最も強調されていたのは、MBC の治療方針を立てるなかで、SC について議論を！多職種よりなるカンサーボードで SC/PC について議論を！ということであった。



ポーティング中の風景

IV 第3日目 11月9日(土)

この日は、2つのセッションに分かれてボーティングが行われ、セッションの間に patient advocacy の発表があった。

<ボーティング内容>

1st section : 新規項目に対する新たな statements 18

- inoperable locally advanced breast cancer (LABC) 診断と治療 : 9 statements
- specific populations : 12 statements
BRCA-associated MBC, liver metastasis, malignant pleural effusions, chest wall and regional (nodal) recurrences, visceral crisis, endocrine resistance

2nd section : ABC1 statements to update + some new related statement 14

- SC/PC や MDT : 4 statements
- evelorims : 1 statement
- HER-2+MBC : 5 statements
- HER-2-MBC : 3 statements
- Male metastatic MB : 1 statement

概要を付表に示している。今回は、個々の statement に、文章が複数あり、比較的長文であることが多かった。簡略化は誤解を招くと考え、できるだけ忠実に訳した。参考になれば幸いである。

ABC1のときと同様に、コンセンサス会議およびボーティング結果は、2014年にThe Breast誌で公表予定、今回開催の patient advocacy session についても、公表予定とのことである。

<patient advocacy>

REPORT FROM ABC2 PATIENT ADVOCATE COMMITTEE (CJ Corneliussen-James)

Patient Advocate Sessions には、25ヶ国、49施設から、68人の参加があった。

Session の Task は、下記の3つであった。

- 患者の最大の要求を同定すること
- 患者の要求をガイドラインに反映させるにはどうしたらいいか解答を得ること
- ガイドラインが患者の要求をどのように扱っているか解答を得ること

実際に patient advocacy session に参加し、committee member と話したところ、非常に真摯に上記の task について努力されていた。また、特にボーティングメンバーの Mayer は、医療者ではないが、最近の主な RCT についてよく学んでおり、コンセンサス会議でも活発にしかも適切なコメントを発言していた。かれらは決して圧力団体では

なく、医療者に歩み寄り、よりよいガイドラインの作成に勤めていた。それがとても印象的であるとともに、日本からも発言していくことができれば、と思った。

ABC は、今後も隔年の 11 月にリスボンで開催予定、ABC3 は 2015 年 11 月 5-7 日に開催される。

<付表>

1st section : 新規項目に対する新たな statements		LoE	投票数	YES (%)	NO (%)	ABSTEIN (%)	
LABC について (statements の LABC は、手術不能の遠隔転移のないものを指す。)	1	治療開始前に、バイオプシーで ER、PgR、HER2、腫瘍増殖に関するインデックスを調べることは、方針決定に必須である(1B)。	1B	37	97.2	0	2.7
	2	LABC は転移のリスクが高いので、全身療法開始前に、画像診断やラボデータを含めた病期診断のための検査が必須である(1B)。可能であれば PET-CT も考慮する(2B)。	1B、2B	37	100	0	0
	3	全身療法が最初の治療となるべきである。全身時療法後にも手術不能である場合には、QOL の改善が期待できるときのみ外科的治療を行うべきである。「緩和的」乳房切除術は行うべきではない。	E0	40	100	0	0
	4	全身療法、手術、RT による集学的治療が大半の場合に推奨される。	1A	39	100	0	0
	5	TNBC の場合、アンストラサイクリンベースおよびタキサンベースのレジメンが最初の治療として推奨される。	1A	41	85.3	4.8	9.7
	6	HER2+ の場合、pCR 率を高めるのでタキサンと抗 HER2 薬併用療法が推奨され、アンストラサイクリンはこれに逐次施行が奨励される(1A)。アンストラサイクリンと抗 HER2 療法の併用も考慮してよいが心毒性が上昇する恐れがある上に pCR 率改善しない(1B)。	1A、1B	39	94.8	0	5.1
	7	レジメンのオプションとしては、アンストラサイクリンあるいはタキサンベースの化学療法(CT)、および内分泌療法(ET)が含まれる(1A)。CT を選ぶか ET を選ぶかは患者要件(希望、PS、共存疾患)、腫瘍要件(グレード、バイオマーカー発現)による。	1A	41	85.3	4.8	9.7
	8	有効な全身療法±RT 後、多くの患者は手術が可能となる。全身療法への反応が良好であっても、術式は、乳房切除術+腋窩郭清が原則として勧められるが、乳房温存術が可能となる場合もある。	2B	40	97.5	2.5	0
	9	炎症性 LABC に対しては、非炎症性 LABC と同様の治療を推奨する(1B)。一次全身療法がよく奏効しても、ほぼ全例に対して乳房切除術+腋窩郭清が推奨される(1B)。同時再建は一般的に推奨されない(E0)。乳房切除後の胸壁およびリンパ節の RT が強く勧められる(1B)。	1B、1B、	41	92.6	2.4	4.8

Specific Populations	10	BRCA 関連 MBC:原発時あるいは再発後にアンスラサイクリンあるいはタキサンで治療を受けた BRCA 関連 TNBC の、あるいは内分泌療法抵抗性の MBC 症例に対しては、プラチナレジメンを考慮してよい(1C)。臨床試験では、PARP 阻害剤は BRCA 変異腫瘍に有意に有効であった。ほかのすべての推奨は散発 MBC の場合と同様である。	1C	40	82.5	5	12.5
	11	肝転移:乳がん肝転移の局所治療についてのエビデンスは厳選された population からのみ得られるため、前向き臨床試験が早急に望まれる。肝転移のすべての症例は多職種ミーティングで議論されるべきである。臨床試験への登録は、可能であれば常に最善のオプションである。肝転移の局所治療は、限られたケースについて考慮できる。すなわち肝転移巣が限局されており、肝以外の転移がないか良好なコントロールであり、かつ、よい PS であり、さらに適切な全身療法で病勢がコントロールできた症例で考慮できる。現時点では、そのような症例の選択法についての知見はない。	E0	30	83.3	0	16.6
	12	悪性胸水:全身療法±局所管理が必要である。診断のための胸腔穿刺は、偽陰性が多くてもすべきである。中等量から大量の胸水があり、かつ有症状の場合、ドレナージが推奨される。タルクやその他の薬剤(プレオマイシンや biological response modifiers)の胸腔内注入は有効である。	???	37	86.4	2.7	10.8
	13	胸壁およびリンパ節再発:遠隔転移のリスクが高いので、胸部、腹部、骨の評価を含めた病期の再評価が必要である。	E0	38	100	0	0
	14	胸壁およびリンパ節再発:胸壁および局所再発は、(罹患範囲が少なく、可能であれば)外科的切除すべきであり、(RT されていなければ)RT すべきである(1B)。症例を選べば、胸壁(あるいはその一部)への再度の RT も考慮できる(E0)。	E0	38	97.3	0	2.6
	15	胸壁およびリンパ節再発:広範な外科的切除±R に続いて、「Adjuvant」全身療法(CT、ET、±抗 HER2 療法)によって、長期予後が改善されてきた(1B)。治療法の選択は、腫瘍の表現型、過去の治療、DFI の期間による。「Adjuvant」CT が、有効なのは、多くの場合 ER 陰性の場合である。	1B	39	94.8	0	5.1
	16	胸壁およびリンパ節再発:radical な局所治療ではコントロール不能の場合、MBC に適応の原則に沿って緩和的全身療法が選択されるべきである。	E0	38	97.3	0	2.6

	17	内臓の危機的状態 (visceral crisis): 症状と徴候、ラポデータ、で評価される重篤な内臓機能不全であり、かつ急速な病気の進行状態、と定義される。これは、単に内臓転移が存在する、ということではなく、より即効性の治療が必要となる重要な visceral compromise があるということである。	E0	40	95	0	5
	18	1次内分泌療法抵抗性: 定義は、Adjuvant ET の最初の2年以内の再発、MBC に対する 1st line ET 開始後、ET 継続にも関わらず6ヶ月以内の PD である。 2次(後天性)内分泌療法抵抗性: 定義は、Adjuvant ET 施行2年以降の再発、Adjuvant ET 終了後12ヶ月以内の再発、MBC に対する ET 開始後、ET 継続にも関わらず6ヶ月以降の PD である。	E0	33	66.6	12.1	21.3
2nd session : ABC1での statements の update、および関連事項			LoE	投票数	YES (%)	NO (%)	ABSTEIN (%)
	19	すべてのABC患者は、彼らの疾患についての、そして疾患管理についての、包括的、文化的、状況に応じた、最新の、そして容易に理解できる情報を提供されるべきである。	1B	37	97.2	2.7	0
	20	がん専門看護師(できれば乳がん専門看護師)が、ABC患者を管理する多職種チームに加わるべきである。	E0	38	92.1	0	7.8
	21	患者は、日常的なケアの一環として、治療の副作用や疾患の症状を機器を用いてレポートすることがルーチンに求められるべきである。このシステムだったモニタリングによって患者と治療チームのコミュニケーションが促進され、最善のQOLをもたらし、新規の新たに認可された治療、特にPFSのみ、あるいは中程度のOSの改善によって認可された治療薬の毒性のよりよい理解につながる。	1C	38	89.4	5.2	5.2
	22	患者の年齢のみで、有効な治療(高齢患者の場合)を保留してはならないし、過剰治療をしてはならない(若年患者の場合)。年齢のみで、治療の強度を決めてはならない。	1B	38	100	0	0
ER陽性HER2陰性MBC	23	AIにeverolimusを追加することは、有意なPFSの延長(約5ヶ月)を与えるため、有効なオプションとなる患者がいる。しかしながら、OSについては、まだ未確定であり、everolimus追加による毒性の上昇とバランスをとらねばならない。現時点では、everolimus追加による利益を受ける患者を予測するバイオマーカーは存在しない。	1B	40	90	2.5	7.5

HER2 陽性 MBC	24	HER2+ MBC に対しては、trastuzumab による治療歴の有無に関わらず、PFS と OS のいずれでも、CT+trastuzumab は CT+lapatinib に勝る。	1A	39	84.6	5.1	10.2
	25	大半が無治療の HER2+MBC の臨床試験での結果から、1st line の治療で、CT+trastuzumab+pertuzumab は、CT+trastuzumab に勝っており、優れた治療の選択肢である。 この併用療法が、T-DM1 のような他の抗 HER2 療法に匹敵するかどうかは現時点では不明である。 現時点では、この 1st line の併用療法が PD となったのちにも trastuzumab と pertuzumab による dual blockade が有効であることを支持するデータはない。	1A	39	89.7	0	10.2
	26	1st line の trastuzumab ベースの治療後、T-DM1 は、2nd line として他の抗 HER2 療法 (lapatinib+capecitabine) に勝っており、2nd line 以降としても勝っている (主治医選択の治療法)。T-DM1 は、少なくとも 1st line の抗 HER2 療法 PD 後の患者に考慮されるべきである。	1A	39	89.7	0	10.2
	27	Adjuvant の抗 HER2 療法後に再発した HER2+ MBC 患者に対しては、最善の選択肢は不明であるが、すべてのこれらの患者に抗 HER2 療法の継続が考慮されるべきである (1B)。 抗 HER2 療法薬の選択は、それぞれの国での状況や、すでに施行された抗 HER2 療法薬、再発までの期間による。 抗 HER2 療法の最善の使い分けは現時点では不明である。	1B	40	87.5	0	12.5
	28	HER2+ MBC の脳転移:HER2+ MBC で脳転移と診断され、局所療法および抗 HER2 全身療法の両方が施行されると、生存の中央値は年単位 (月単位というよりは) であるので、毒性に留意し、より低毒性の選択肢が選択されるべきである (たとえば stereotactic RT)。	1C	37	89.1	0	10.8
	29	ER+ HER2- MBC:閉経後の患者の 1st line ET は、Adjuvant ET の種類と期間によって、AI あるいは tamoxifen である (1A)。 高容量の fulvestrant も選択肢である (1B)。	1A、1B	36	83.3	0	16.6
	30	アンスラサイクリンとタキサンで既治療の患者で CT 多剤併用療法が必要ではない場合、capecitabine、vinorelbine、あるいは eribulin の単独療法は望ましい選択であるが、それぞれの薬剤の異なる副作用プロファイルを考慮するべきである。	1B	35	77.1	2.8	20

31	HER2- MBC:多数のレジメンで既治療の場合、eribulin により survival benefit がある。	1B	ポーティングされなかった。			
32	男性 MBC の治療:AI による治療が必要な男性 MBC 患者の場合、LHRH アゴニストや去勢術との併用は望ましい選択肢であるが、治療効果の頻回の評価をしながらの AI 単独療法も考慮されるべきである。男性 MBC についての臨床試験が早急に望まれる。	E0	36	86.1	2.7	11.1