

# 2019年1月度キャンサーボード特別講演トピックス

特別講演 乳腺・内分泌外科学 寺尾 まやこ 先生

これからのがんゲノム医療に向けて

～東海大学医学部付属病院における乳腺・内分泌外科での取り組み

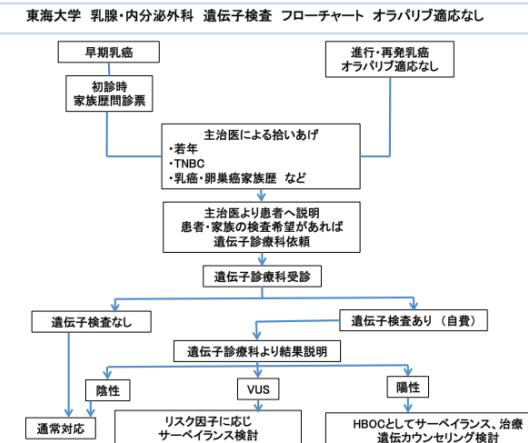
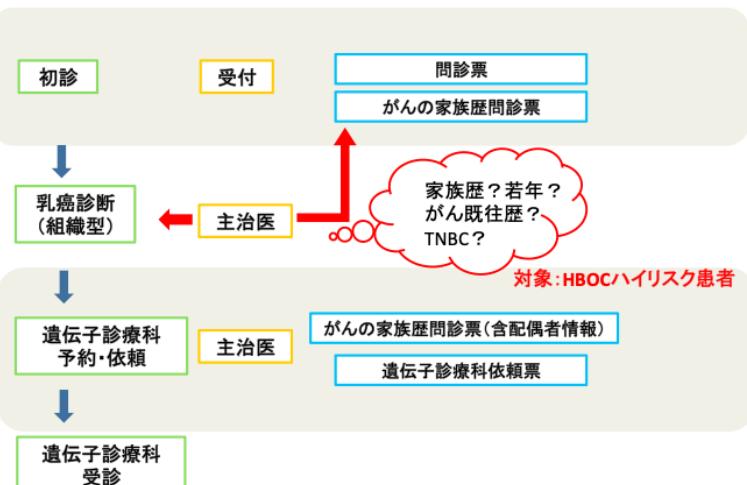
(BRCA1/2 遺伝子検査、MSI 検査) ~

遺伝医療は様々な変遷を遂げてきたが、現在では次世代シーケンサーの誕生により複数の遺伝子を同時に網羅的に解析することが可能になってきている。

## BRCA1/2 遺伝子変異

遺伝性乳がん卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer: HBOC) では、BRCA1, BRCA2 の遺伝子変異があり、各癌腫の生涯発症率が一般と比べ著明に上昇する。その中でも白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法およびがん化学療法歴のある、BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌に対しては PARP 阻害薬の Olaparib が適応となる。

Olaparib 登場前の乳腺外科での遺伝子診療科案内までの流れは以下の通りであった。



## 遺伝子検査を利用するメリット

**陽性**：治療選択、管理、予防策が具体的になる。

**陰性**：検査を受けた遺伝子が原因となり癌を発症するリスクを考えなくてよくなる。心配や不安が解消され、定期的な検査から解放される。

遺伝子検査を利用する上の注意

検査を受けた遺伝子以外の遺伝子変異等の可能性は残る。陽性であったときにショックを受けたり、不安が強くなる可能性がある。子どもに対し罪悪感が生じ、いつどのように伝えるか迷う可能性がある。家族や親族に結果を伝えるべきか迷う可能性がある。親族の中に遺伝を理解してくれない人がいる場合、悩む可能性がある。生命保険の加入、就職や昇進、結婚に支障がでる可能性がある。

## MSI (microsatellite instability) 検査とは

DNA 修復機能が低下しているがん細胞には、特徴的にゲノム中の数塩基を単位とする反復配列（マイクロサテライト）の複製に異常をきたすものがある。リンチ症候群の約 90%、孤発例の大腸がんの約 10% で認められる。パラフィン包埋病理標本から薄切した切片でも検査可能である（ホルマリン固定した手術椰体も可）。臨床的にリンチ症候群を疑う症例のスクリーニングとして用いられてきた。海外の報告では、一般的な子宮体がんで約 17%、胃がん（腺癌）や大腸がんで約 10%、その他の固形がんの約 0.5~3% で MSI-High であったとされている。これからは Pembrolizumab 適応確認のため、コンパニオン検査を行う。

# 2019年1月度キャンサーサーボード教育講演トピックス

## がん遺伝子パネル検査

診断や治療のための情報を得るために一度に複数の遺伝子変化を調べる検査方法である。がん組織から抽出したDNAと血液の正常細胞(白血球)から抽出したDNAを比較することで、がん細胞に特異的な遺伝子変異を見つけ、より適した治療を探してゆく。しかし必ずしも適した治療が見つかるわけではない。(現段階での報告では約10~20%)。保険外適応の治療薬である可能性がある。

二次的に生殖細胞系列の遺伝子変異、遺伝性腫瘍性疾患であることが偶発的にわかることがあることに留意が必要である。

## 最後に

近年の技術の進歩により、臓器の垣根を超えて、革新的な検査方法、治療薬の開発が急速に進められている。患者への適切なタイミングにおける最新かつ正確な情報の提供が求められており、各診療科、部門で情報共有が必要である。

## 論文紹介 乳腺・内分泌外科学 津田万里 先生

生殖細胞系BRCA変異陽性の転移性乳癌患者に対するオラパリブ(OlympiAD試験)  
Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.  
N Engl J Med, 2017.

OlympiAD試験は無作為化オープンラベルフェーズ3試験で、生殖細胞系BRCA1またはBRCA2遺伝子変異を有するHER2陰性転移性乳癌患者を対象に行われた。転移癌に対する化学療法歴数が2以下の患者が、オラパリブ群(1日2回300mgを経口投与)と医師選択化学療法群(カペシタビン、ビノレルビンもしくはエリブリンのいずれか1つ)に2対1で割りつけられた。投薬は病勢が進行するか忍容不能な副作用が発現するまで行われた。主要評価項目は、PFSであった。

302人が登録され、オラパリブ群は205人、医師選択化学療法群は91人が投薬を受けた。患者は化学療法歴の有無、白金系抗癌剤投与歴の有無、ホルモン受容体の状態で層別化されていた。

OSの最終解析時に302人中192人が死亡していた。観察期間中央値はオラパリブ群が18.9ヶ月、医師選択化学療法群が15.5ヶ月だった。OS中央値は、オラパリブ群が19.3ヶ月、医師選択化学療法群が17.1ヶ月。ハザード比0.90(95%信頼区間:0.66-1.23)、p=0.513で有意ではなかった。6ヶ月OS率は、オラパリブ群が93.1%、医師選択化学療法群が85.8%、18ヶ月OS率は、オラパリブ群が54.1%、医師選択化学療法群が48.0%であった。

サブグループ解析の結果、化学療法歴のない患者でオラパリブ群のOS延長効果が高かった。OS中央値は、オラパリブ群が22.6ヶ月、医師選択化学療法群が14.7ヶ月。ハザード比0.51(95%信頼区間:0.29-0.90)、p=0.02を示した。

化学療法歴のある患者において、オラパリブ群の医師選択化学療法群に対するOSのハザード比は1.13(95%信頼区間:0.79-1.64)、p=0.52であった。

ホルモン受容体陽性患者において、オラパリブ群の医師選択化学療法群に対するOSのハザード比は0.86(95%信頼区間:0.55-1.36)、p=NS、トリプルネガティブ患者において、オラパリブ群の化学療法群に対するOSのハザード比は0.93(95%信頼区間:0.62-1.43)、p=NSだった。

白金系抗癌剤の治療歴がある患者において、オラパリブ群の医師選択化学療法群に対するOSのハザード比は0.83(95%信頼区間:0.49-1.45)、p=NS、治療歴がない患者においてオラパリブ群の化学療法群に対するOSのハザード比は0.91(95%信頼区間:0.64-1.33)、p=NSであった。

オラパリブ群と比べて、医師選択化学療法群は次治療(PARP阻害薬、細胞傷害性抗癌剤、白金系抗癌剤、ホルモン療法)を多く受けている。

なお、OlympiAD試験はOSの差を検出できる設計にはなっていなかった。

安全性に関する延長解析の結果、グレード3以上の副作用が報告されたのは、オラパリブ群で38.0%、医師選択化学療法群で49.5%で、PFSの主解析の時とほとんど同じだった。安全性プロファイルは主解析の時と一致しており、長く投与されることと蓄積毒性に関係はなかった。