

# 乳癌領域における ゲノム医療

国立がん研究センター東病院

乳腺・腫瘍内科

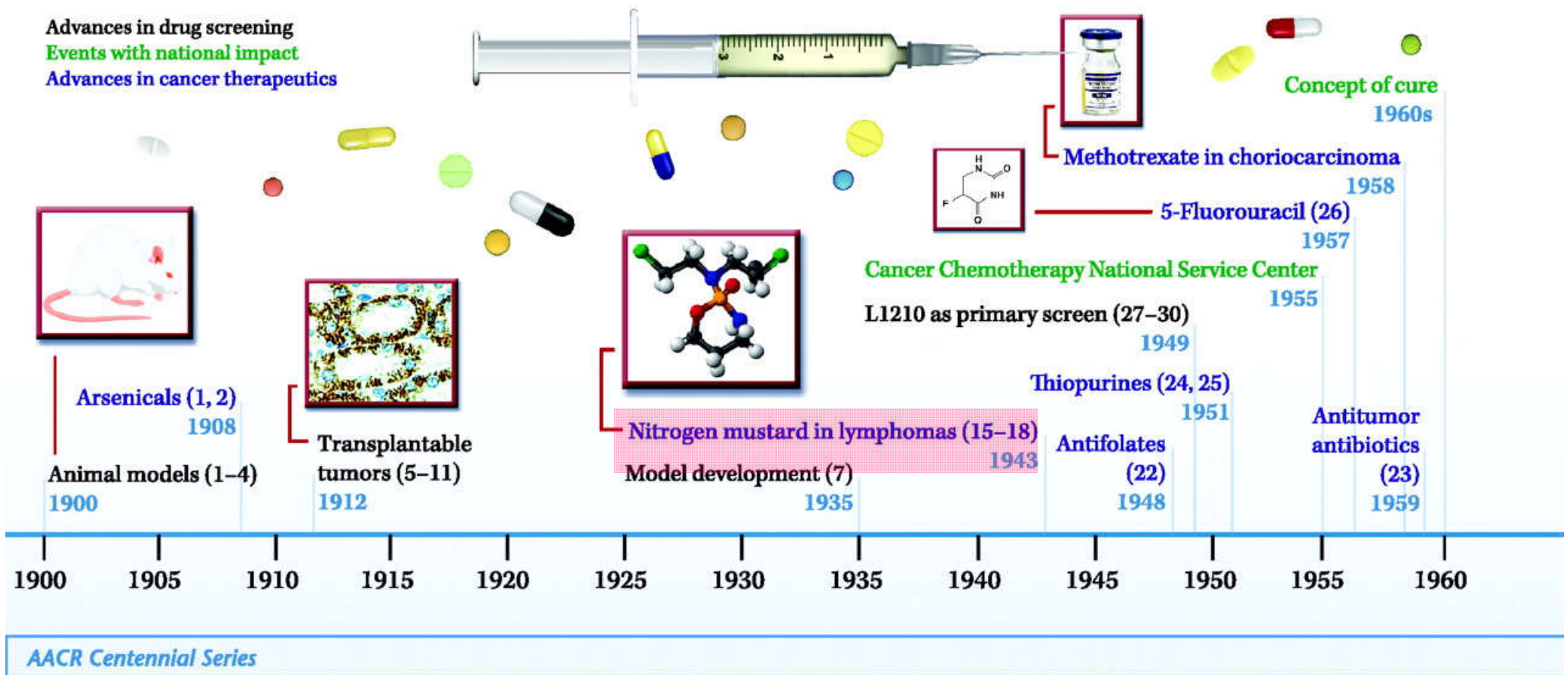
むこうはら とおる

向原 徹

[tmukohar@east.ncc.go.jp](mailto:tmukohar@east.ncc.go.jp)

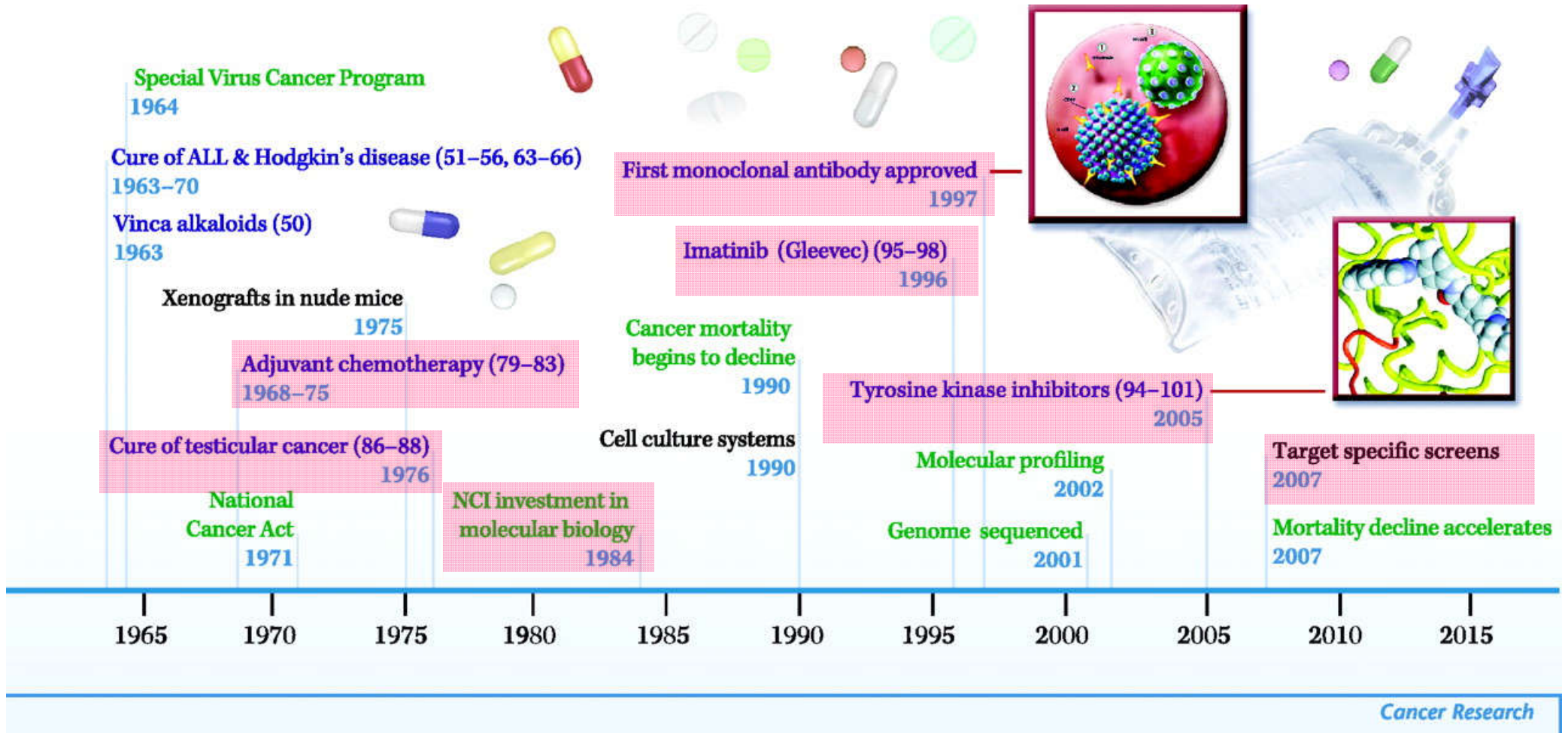


**Figure 1. Key advances in the history of cancer chemotherapy**



DeVita V T , Chu E Cancer Res 2008;68:8643-8653

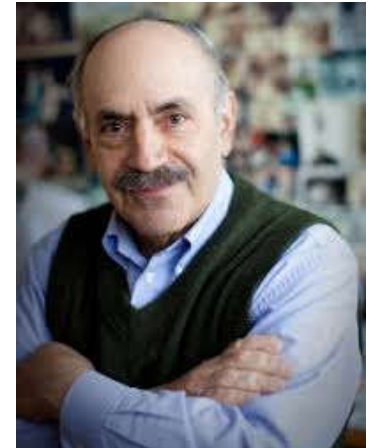
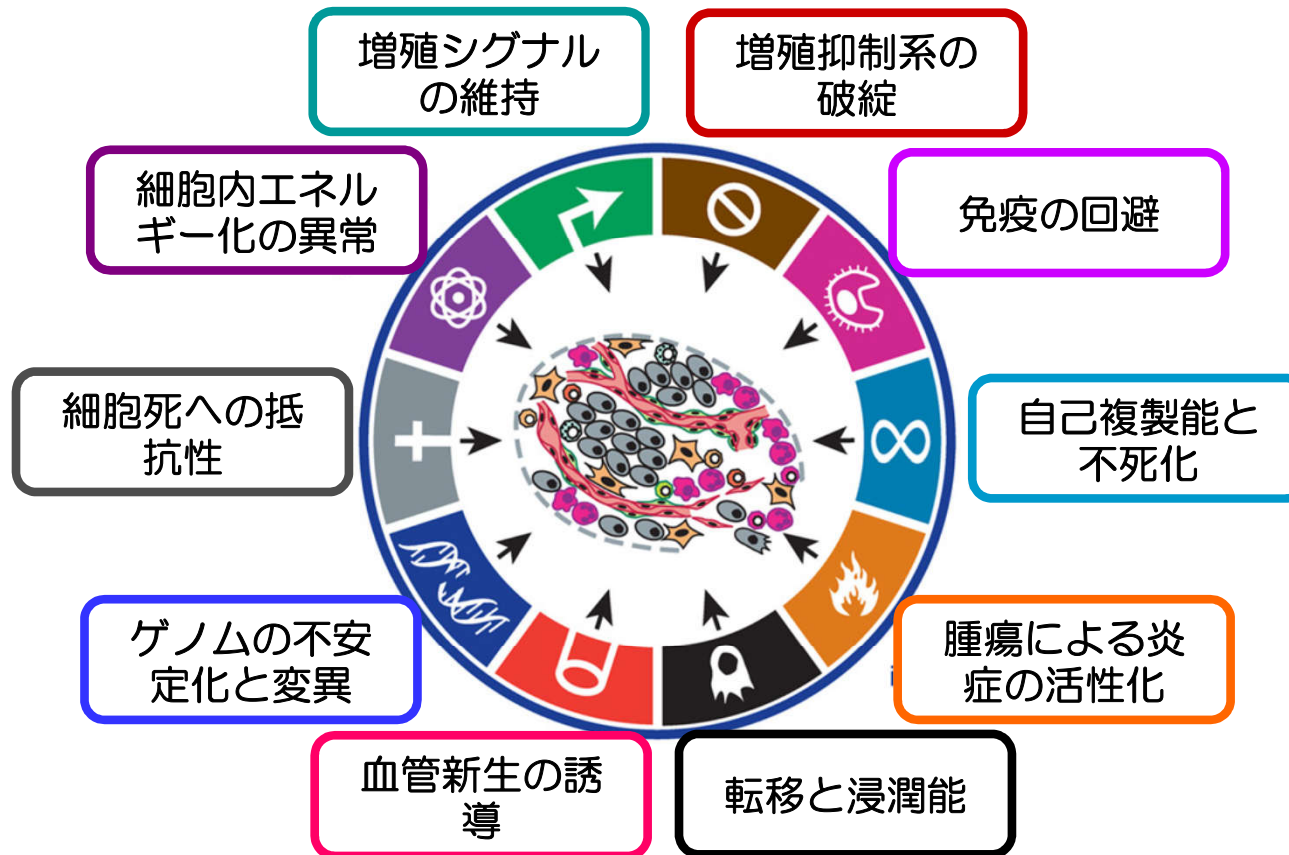
# Key advances in the history of cancer chemotherapy.



DeVita V T , Chu E Cancer Res 2008;68:8643-8653

# がんの分子学的理解

## Hallmarks of Cancer



# がんの分子学的理解

## Hallmarks of Cancer



キナーゼ  
阻害薬

増殖シグナル  
の維持

増殖抑制系の  
破綻

CDK阻  
害薬



細胞内エネル  
ギー化の異常

免疫の回避

免疫CP  
阻害薬

細胞死への抵  
抗性

自己複製能と  
不死化



未承認



PARP  
阻害薬

ゲノムの不安  
定化と変異

腫瘍による炎  
症の活性化

血管新生の誘  
導

転移と浸潤能

血管新生  
阻害薬

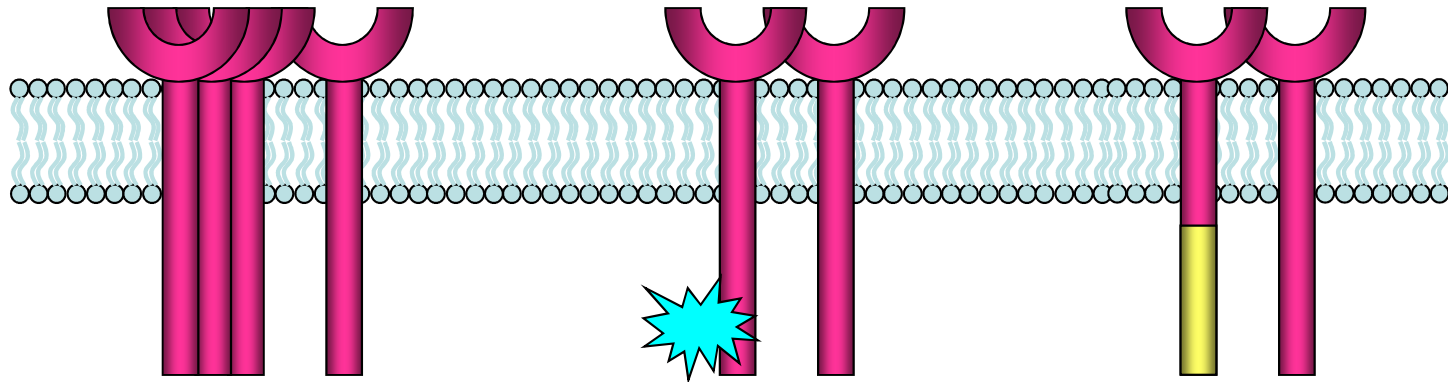


遺伝子増幅

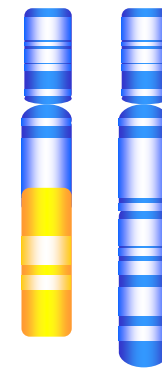
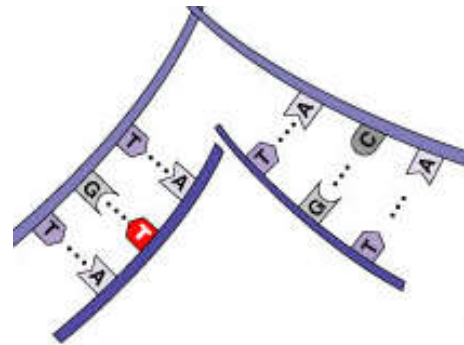
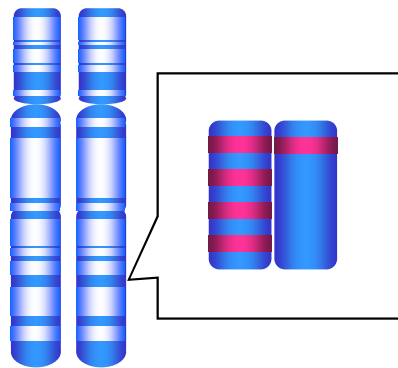
点突然変異

染色体転座

タンパク



遺伝子

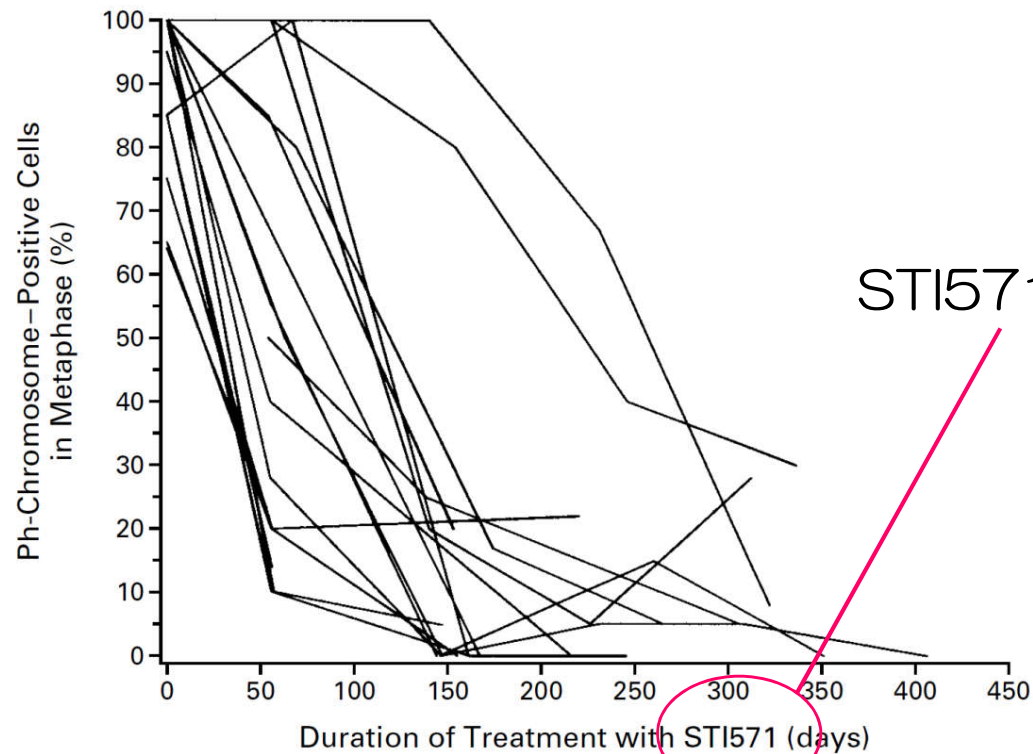
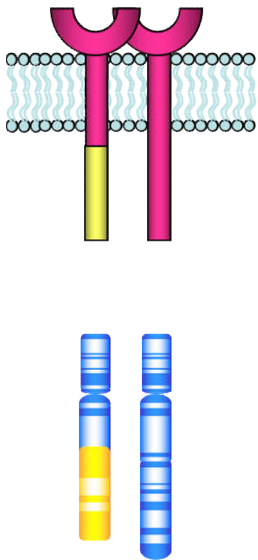


# 2000年ASCO in NO



## EFFICACY AND SAFETY OF A SPECIFIC INHIBITOR OF THE BCR-ABL TYROSINE KINASE IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

染色体転座

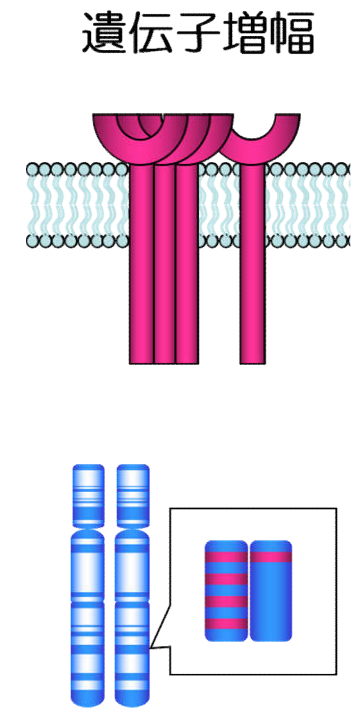
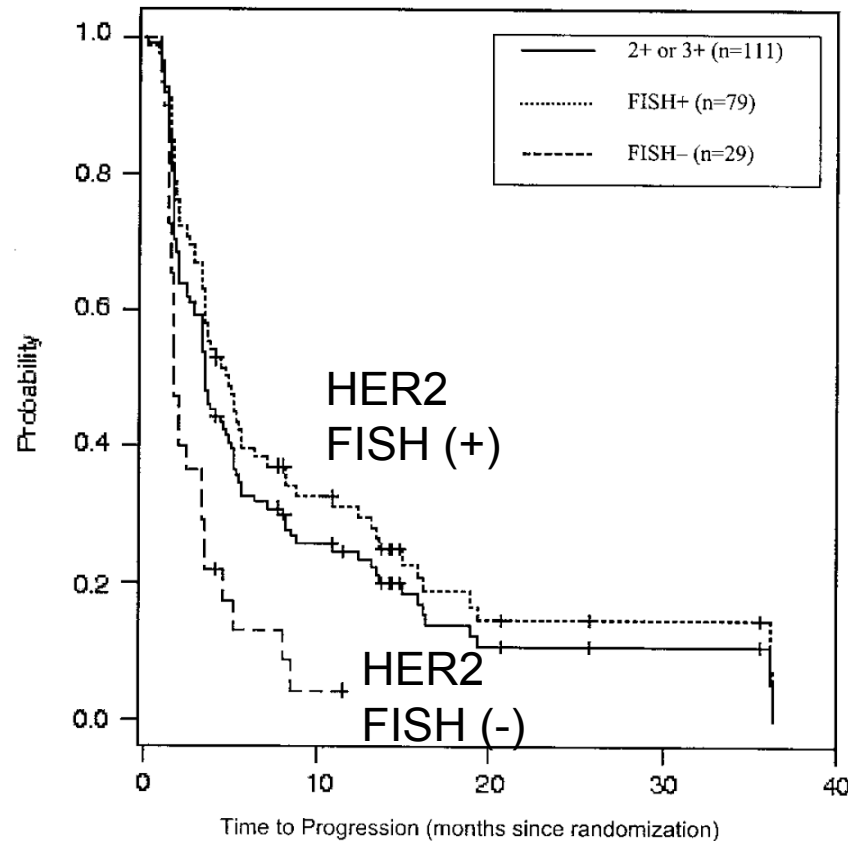


STI571 = imatinib



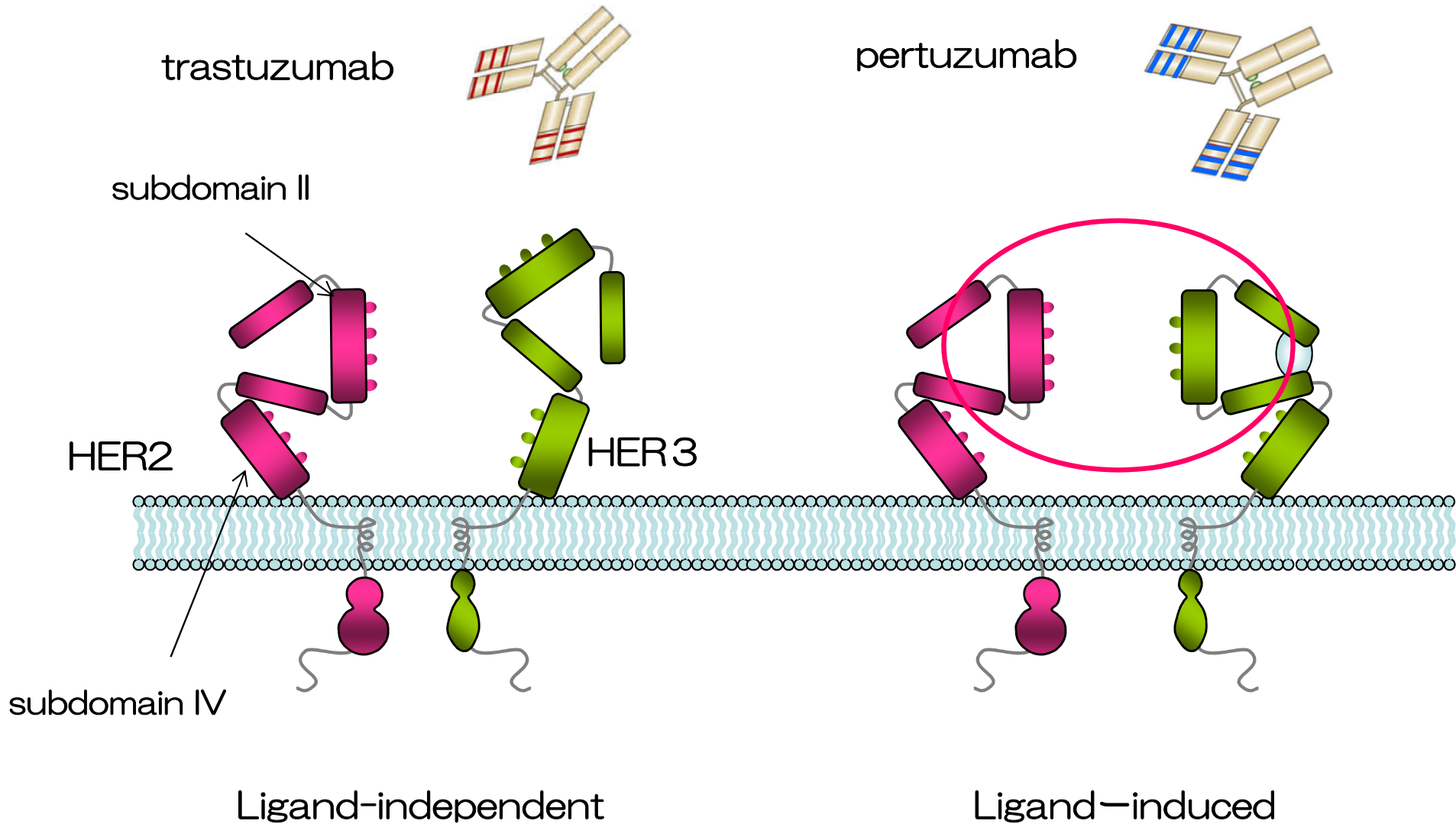
# 2000年ASCO in NO

## Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of *HER2*-Overexpressing Metastatic Breast Cancer

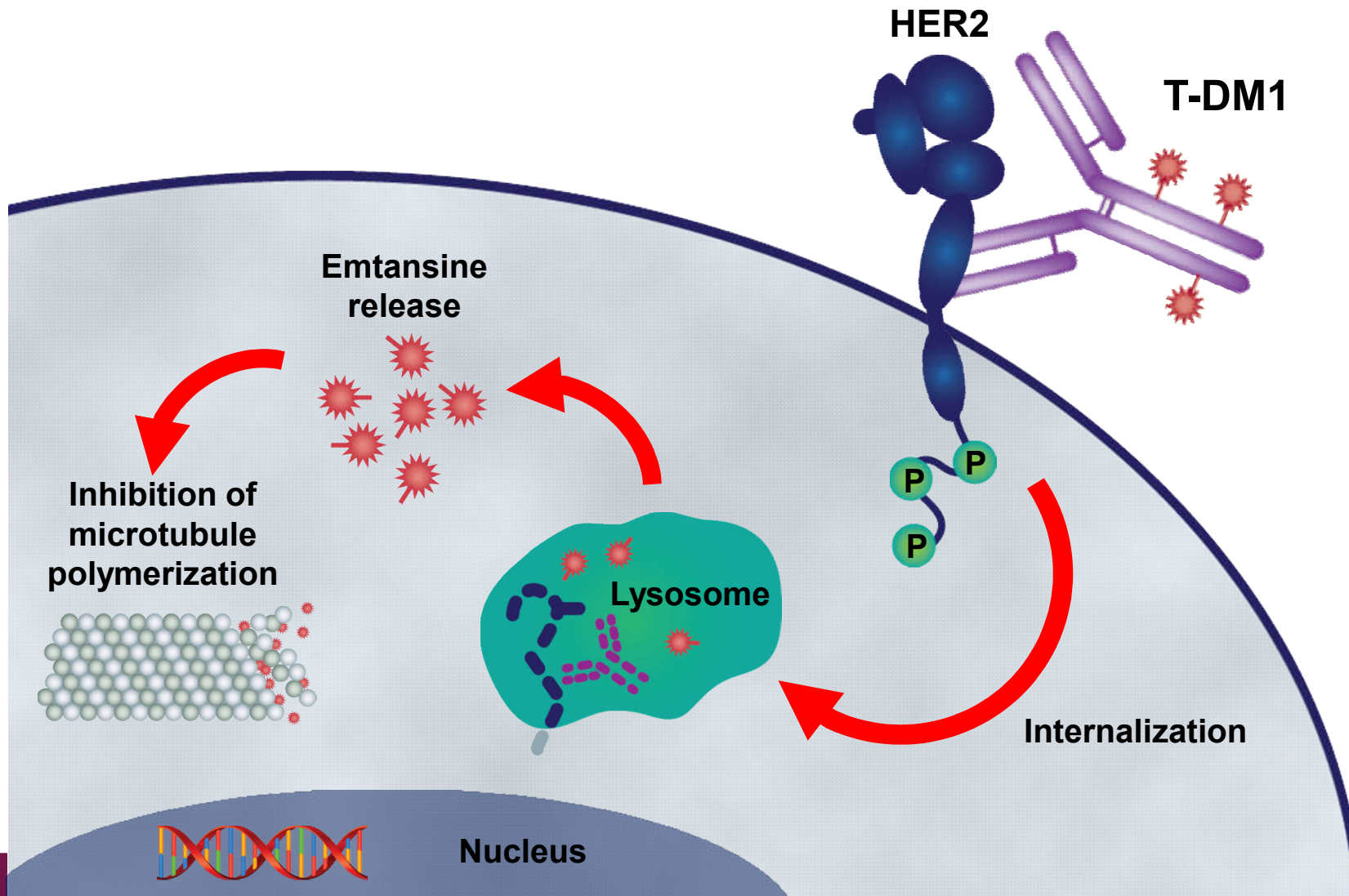




# Ligand-Independent HER2/HER3/PI3K Complex Is Disrupted by Trastuzumab and Is Effectively Inhibited by the PI3K Inhibitor GDC-0941

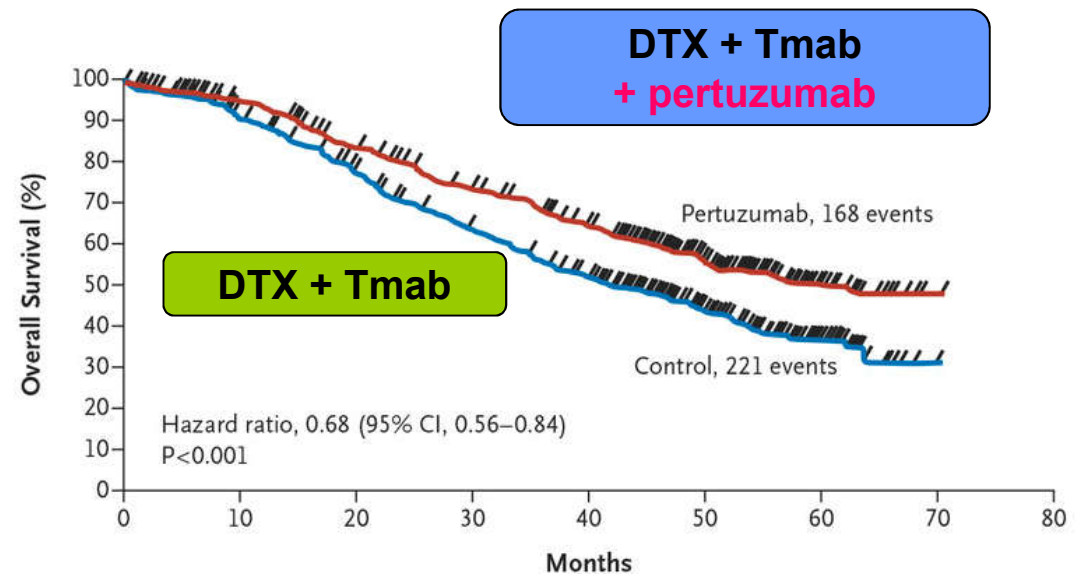
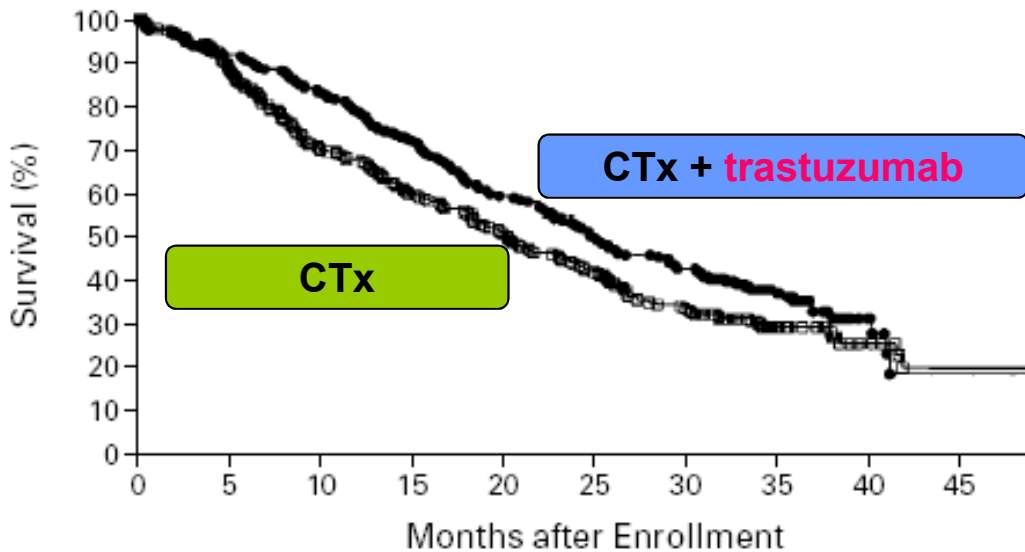


# T-DM1: Mechanism of Action

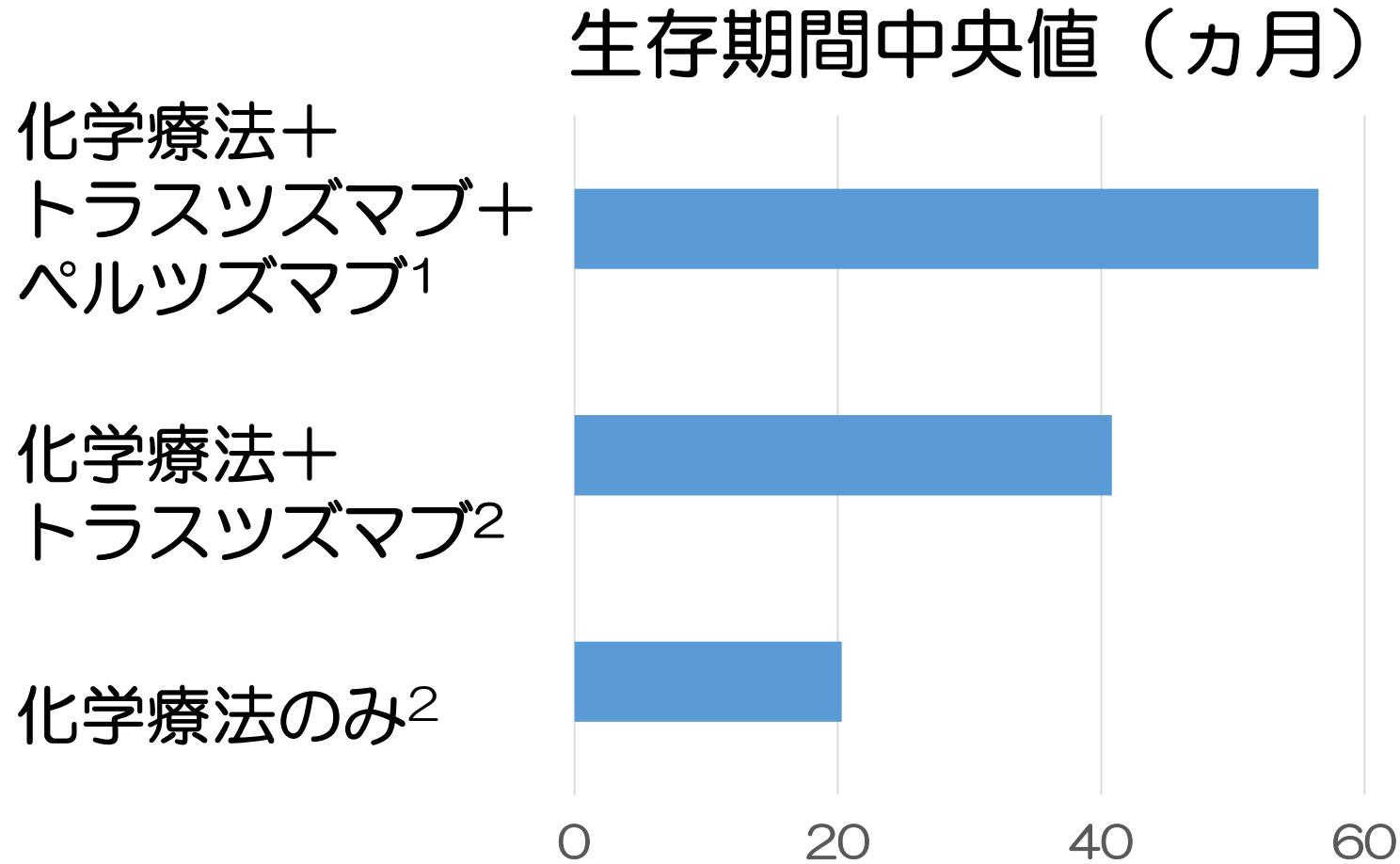


# 抗HER2療法の進歩

## 全生存期間 (OS)

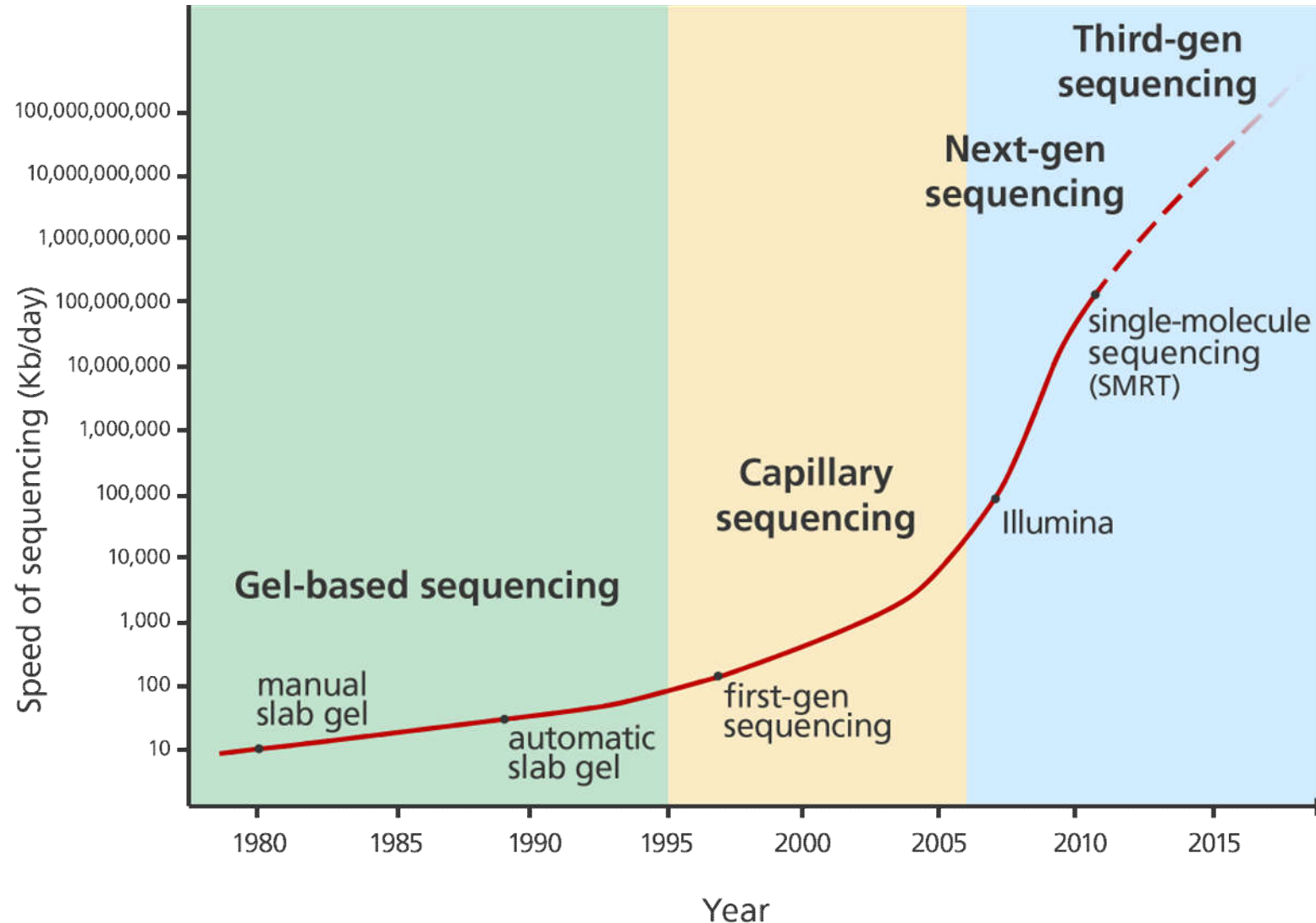


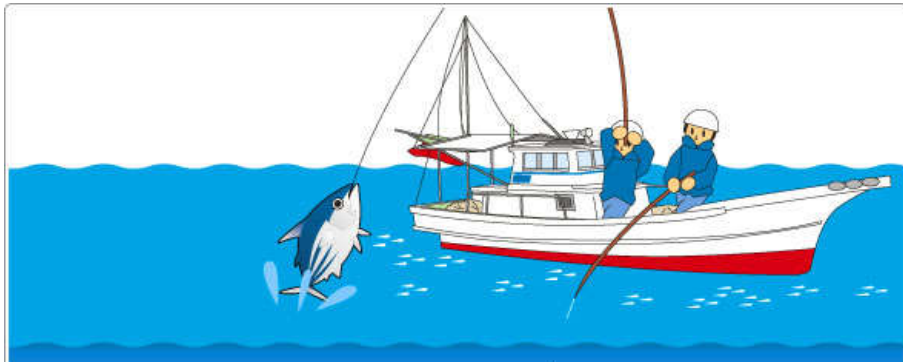
# 抗HER2療法の進歩



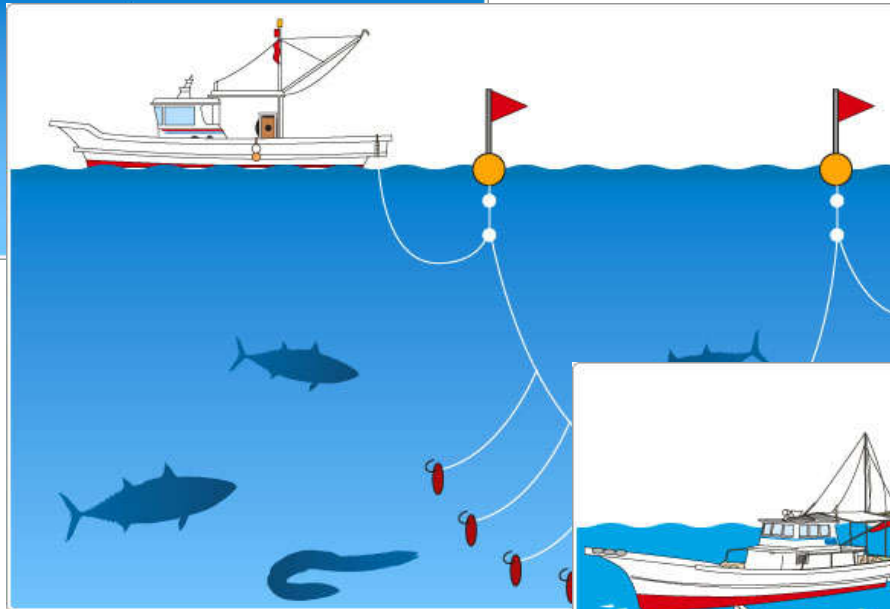
<sup>1</sup>Baselga et al, NEJM 2012; <sup>2</sup>Slamon D, NEJM 2001

# 遺伝子解析技術の進歩

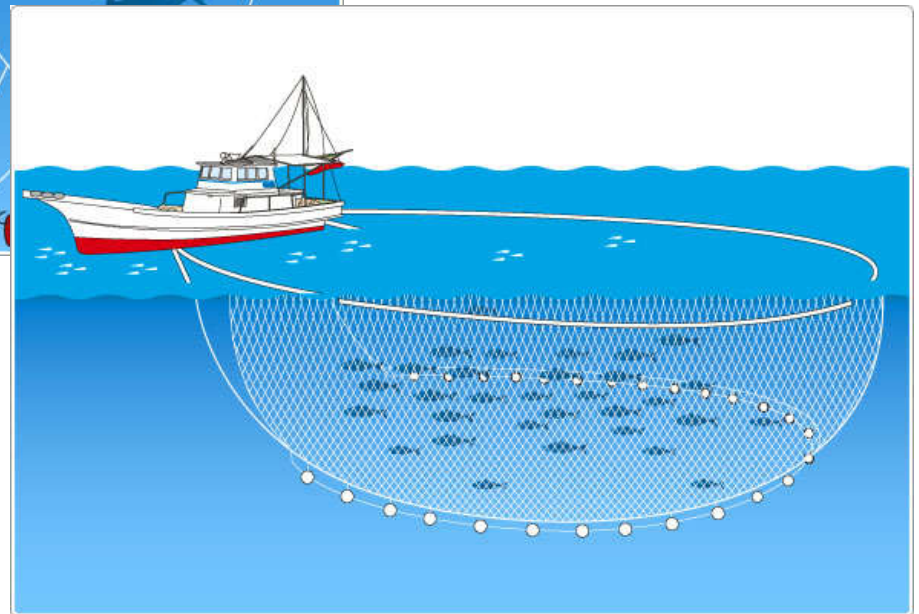




**1990s~2005**

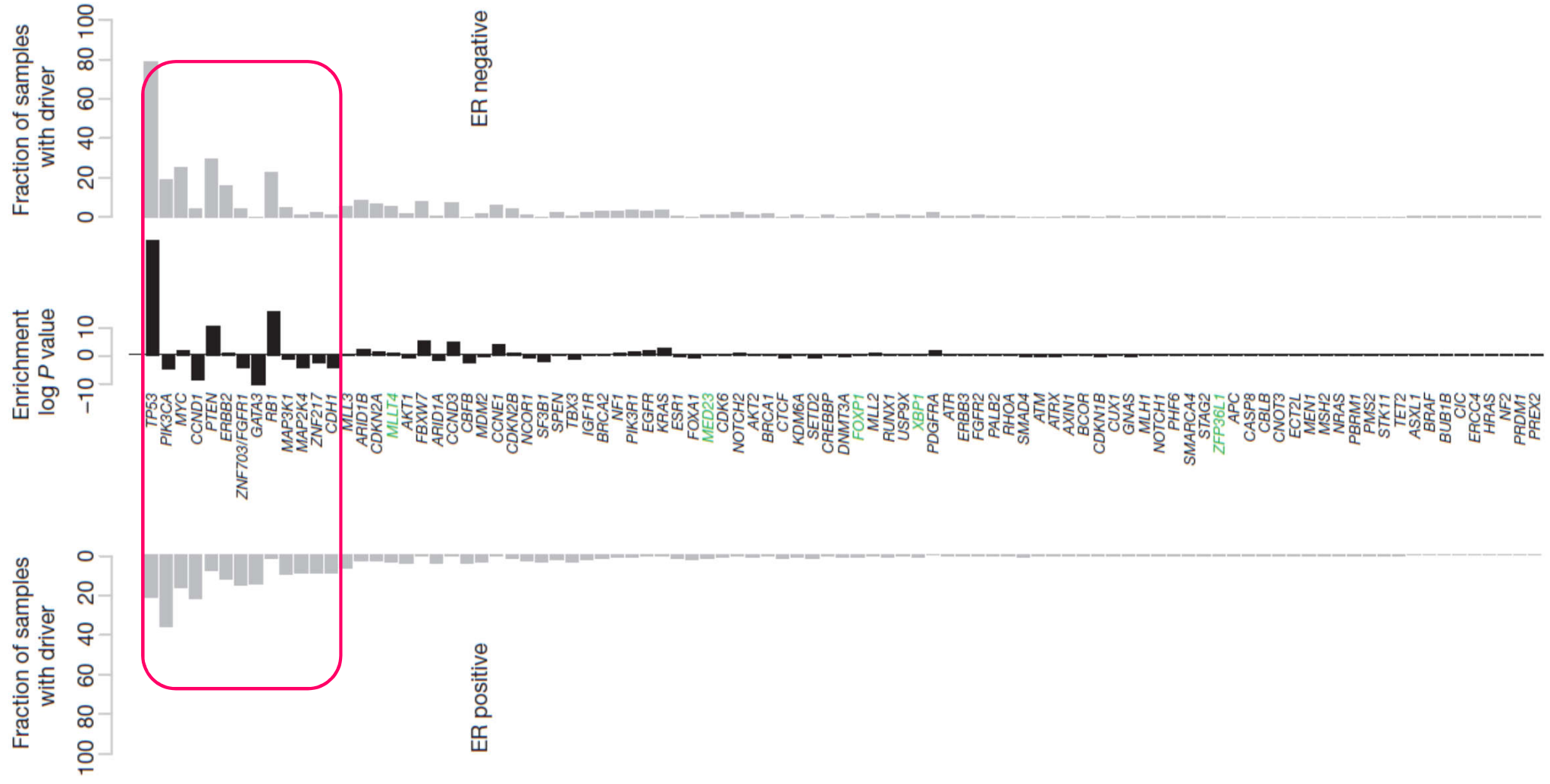


**~2010**

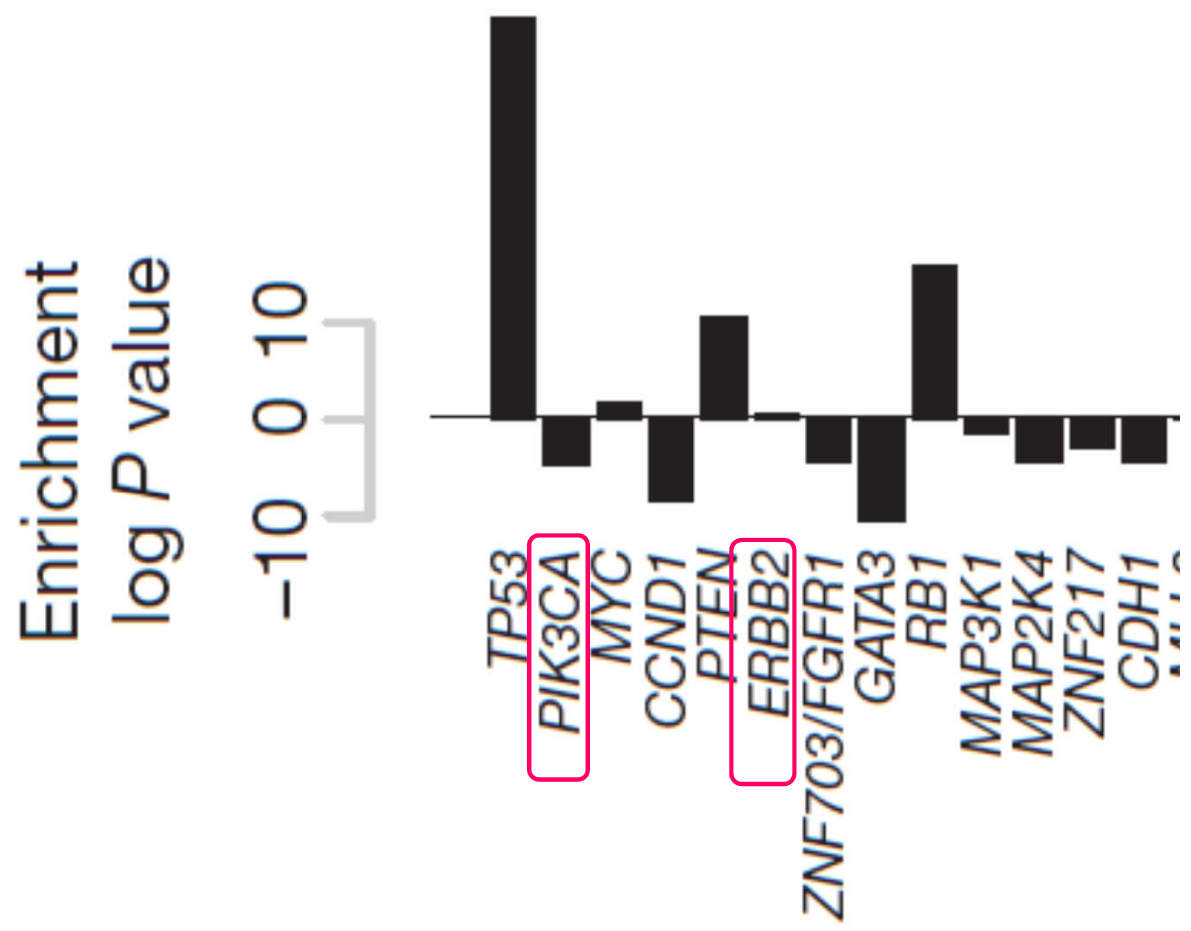


**2010~**

# 乳癌のゲノム



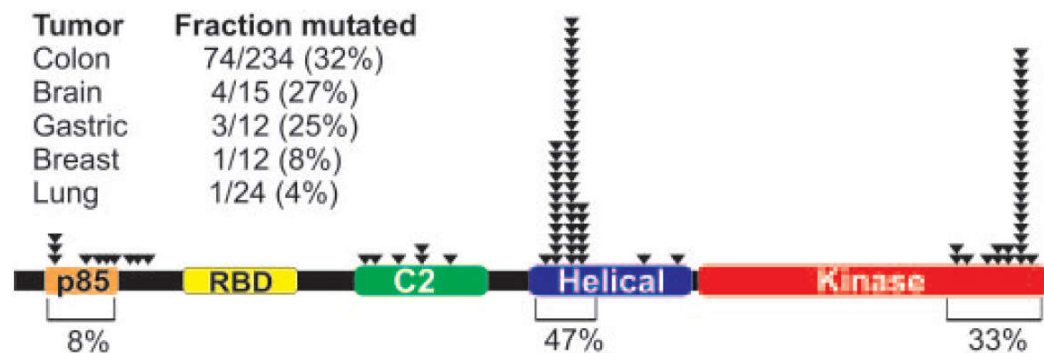
# 乳癌のゲノム



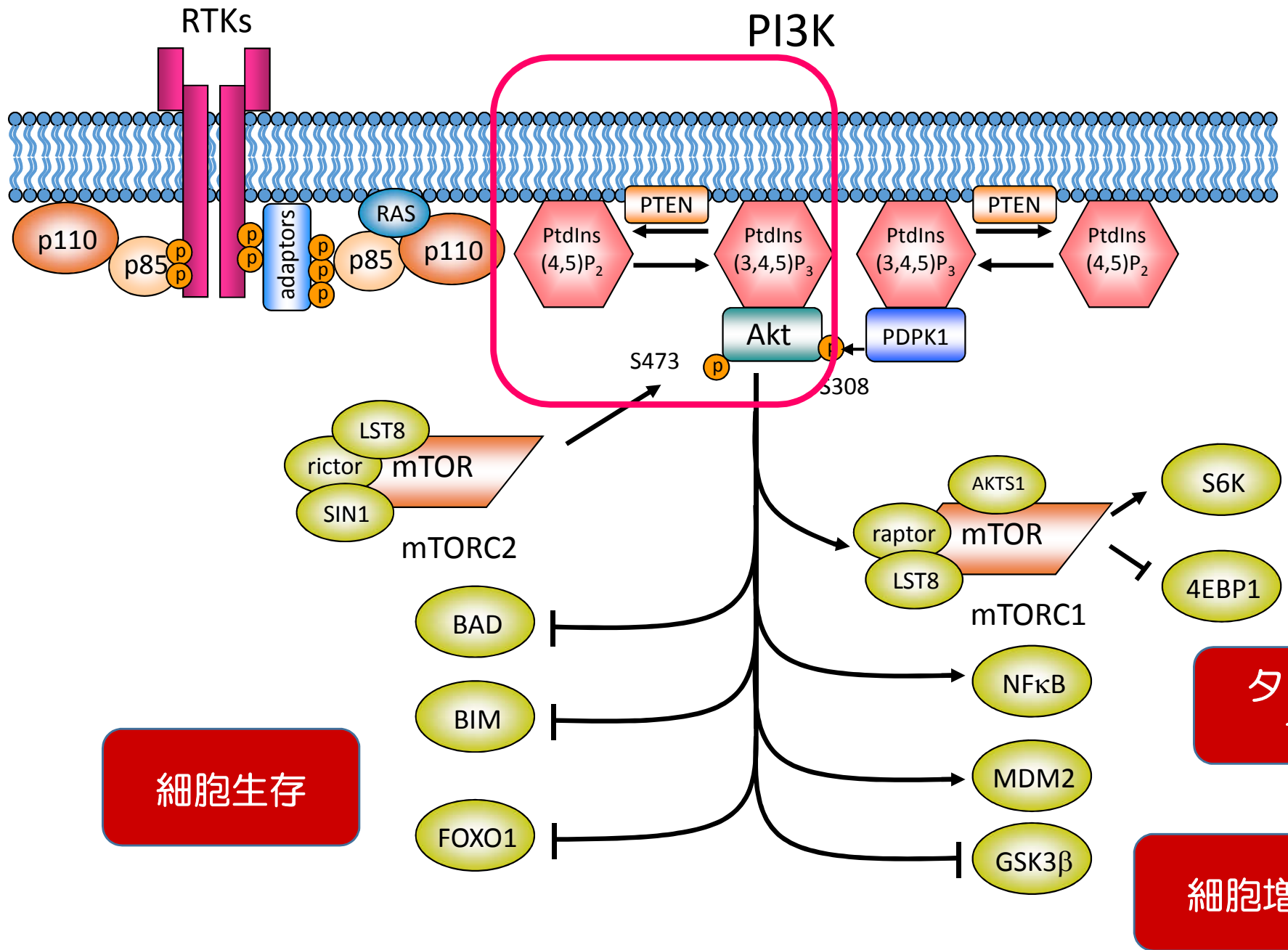


**Science**

# High Frequency of Mutations of the *PIK3CA* Gene in Human Cancers



Samuels et al, Science 2004

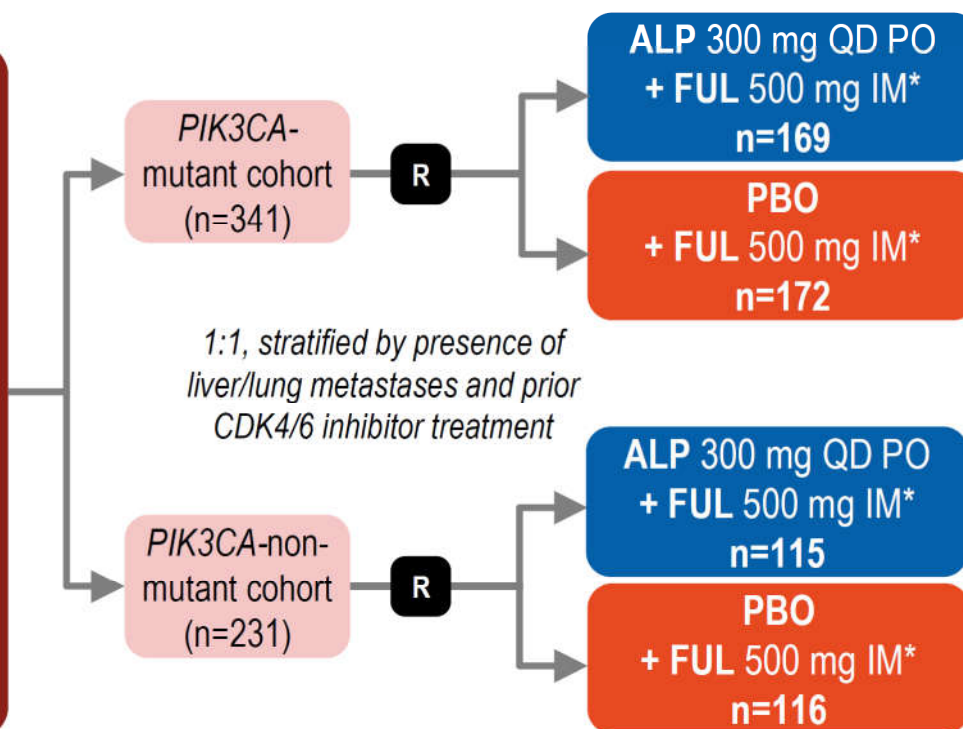


# PI3K阻害薬

## SOLAR-1: A Phase III randomized, controlled trial (NCT02437318)

**Men or postmenopausal women, with HR+, HER2- ABC**

- Recurrence/progression on/after prior AI
- Identified *PIK3CA* status (in archival or fresh tumor tissue)
- Measurable disease or  $\geq 1$  predominantly lytic bone lesion
- ECOG performance status  $\leq 1$  (N=572)



### Primary endpoint

- PFS in *PIK3CA*-mutant cohort (locally assessed)

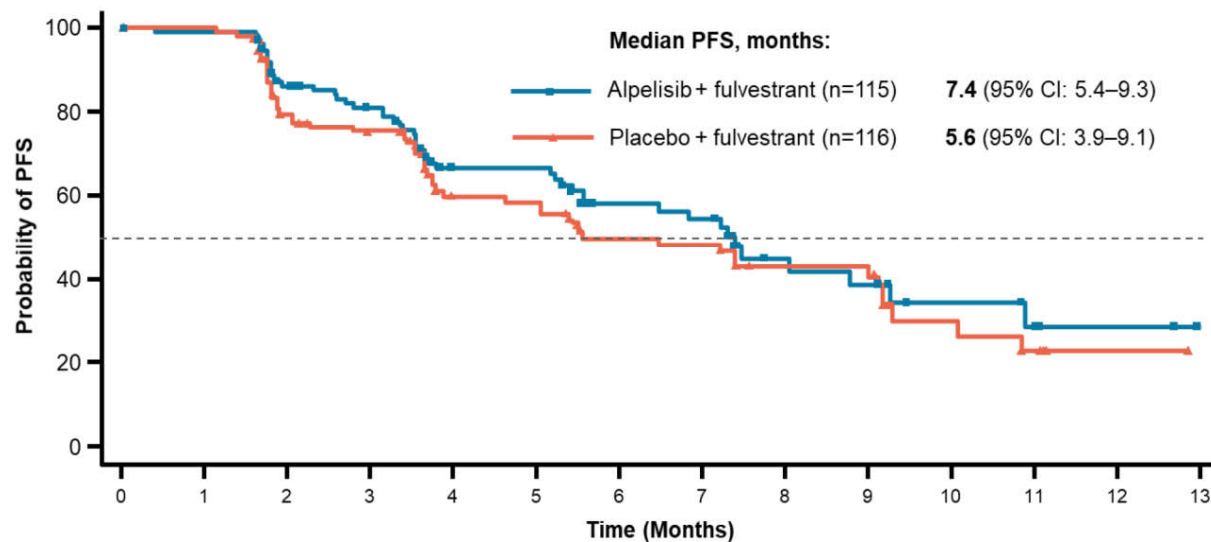
### Secondary endpoints include:

- OS (*PIK3CA*-mutant cohort)
- PFS (*PIK3CA*-non-mutant cohort)
- PFS (*PIK3CA* mutation in ctDNA)
- OS (*PIK3CA*-non-mutant cohort)
- ORR/CBR
- Safety

# PI3K阻害薬

## Proof of Concept: PFS in the *PIK3CA*-non-mutant cohort

*Proof of concept criteria were not met in the *PIK3CA*-non-mutant cohort*



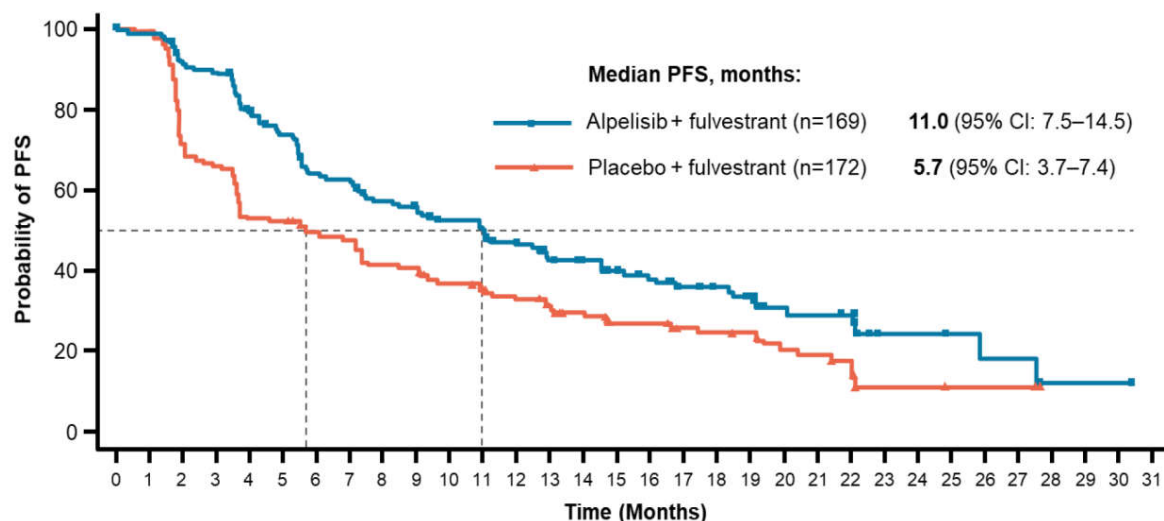
Data cut-off: Dec 23, 2016	Alpelisib + fulvestrant (N=115)	Placebo + fulvestrant (N=116)
Number of PFS events, n (%)	49 (42.6)	57 (49.1)
Progression	47 (40.9)	57 (49.1)
Death	2 (1.7)	0
Censored	66 (57.4)	59 (50.9)
Median PFS (95% CI)	7.4 (5.4–9.3)	5.6 (3.9–9.1)
HR (95% CI)	0.85 (0.58–1.25)	
Posterior probability HR<1, %	79.4	

Number of subjects still at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Alpelisib + Fulv	115	110	86	76	48	48	31	29	14	12	7	5	3	0
Placebo + Fulv	116	110	79	72	43	42	31	30	20	20	8	5	1	0

# PI3K阻害薬

**Primary endpoint:  
Locally assessed PFS in the *PIK3CA*-mutant cohort**



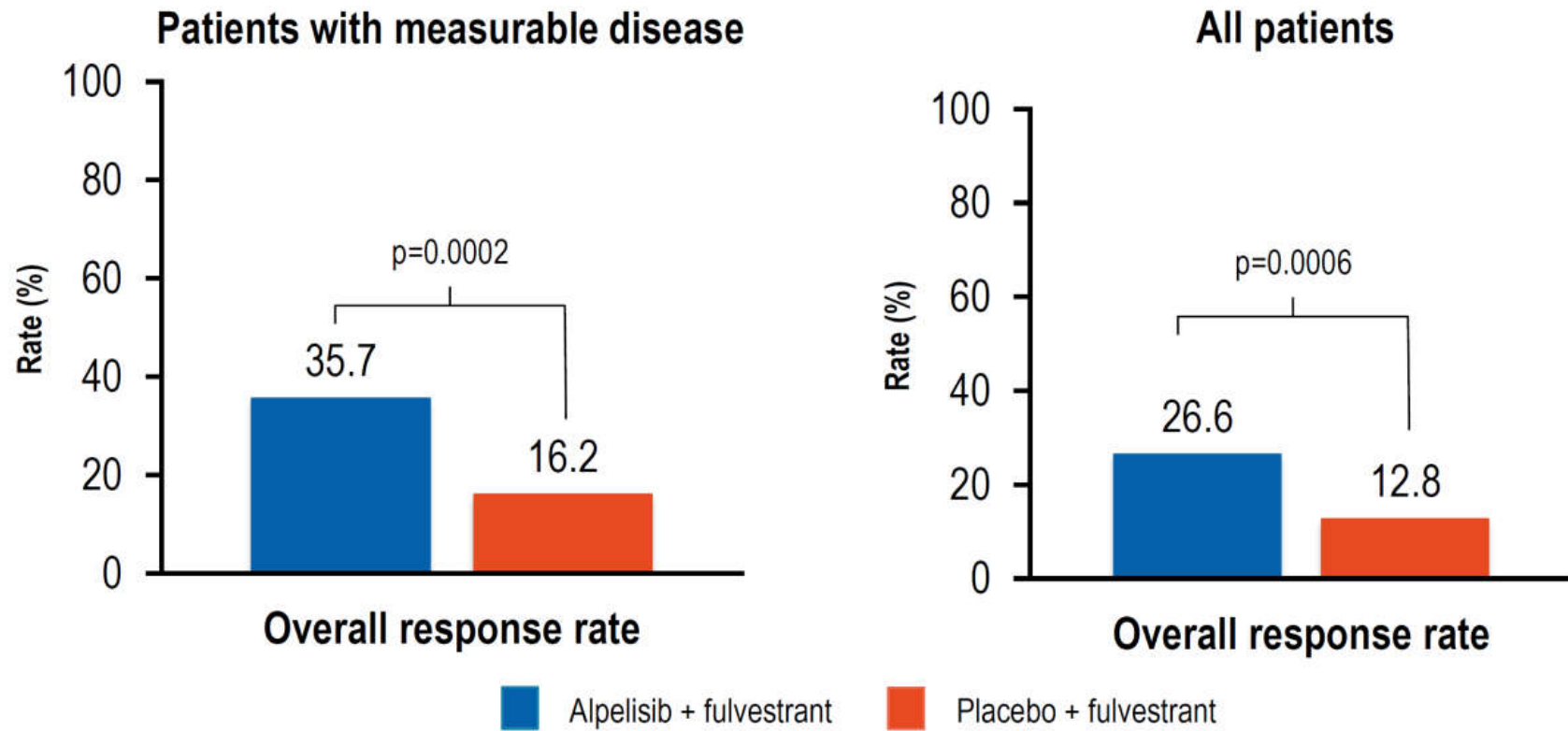
Number of subjects still at risk

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Alpelisib + Fulv	169	158	145	141	123	113	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
Placebo + Fulv	172	167	120	111	89	88	80	77	67	66	58	54	48	41	37	29	29	21	20	19	14	13	9	3	3	2	2	2	0	0	0	0

Data cut-off: Jun 12, 2018	Alpelisib + fulvestrant (N=169)	Placebo + fulvestrant (N=172)
Number of PFS events, n (%)	103 (60.9)	129 (75.0)
Progression	99 (58.6)	120 (69.8)
Death	4 (2.4)	9 (5.2)
Censored	66 (39.1)	43 (25.0)
Median PFS (95% CI)	11.0 (7.5–14.5)	5.7 (3.7–7.4)
HR (95% CI)	0.65 (0.50–0.85)	
p-value	0.00065	

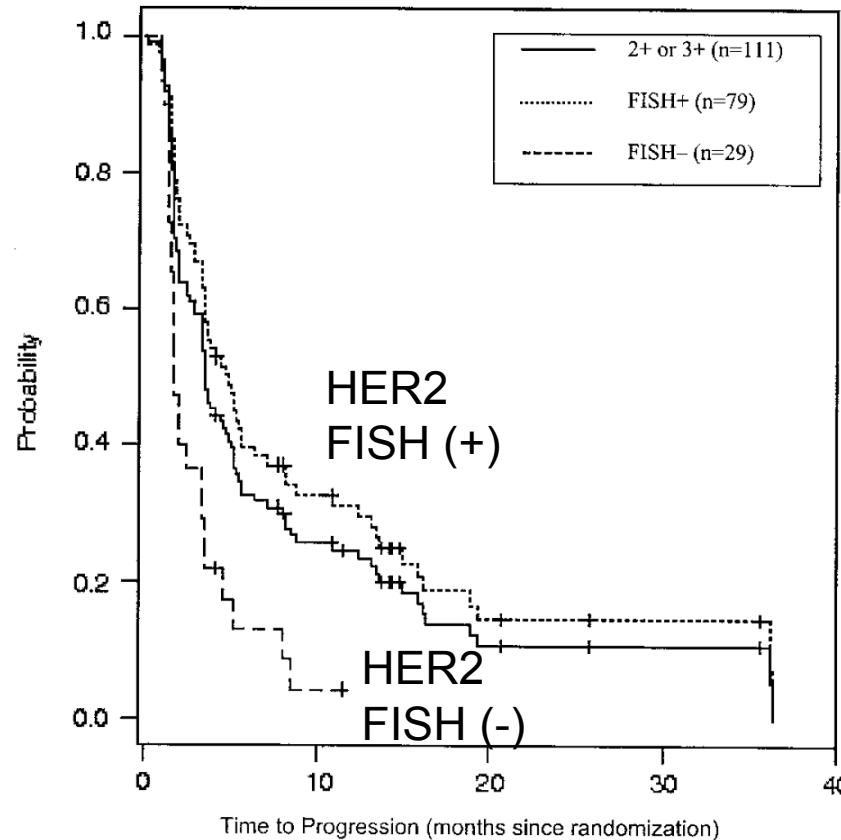
# PI3K阻害薬

## Overall response rate in the *PIK3CA*-mutant cohort



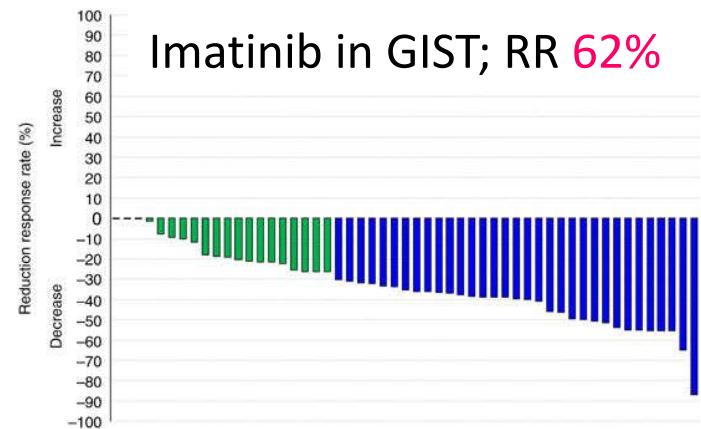
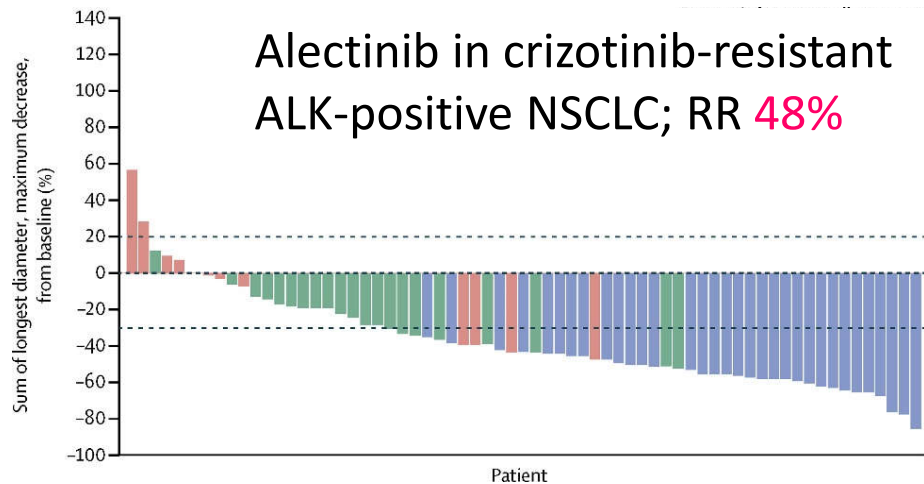
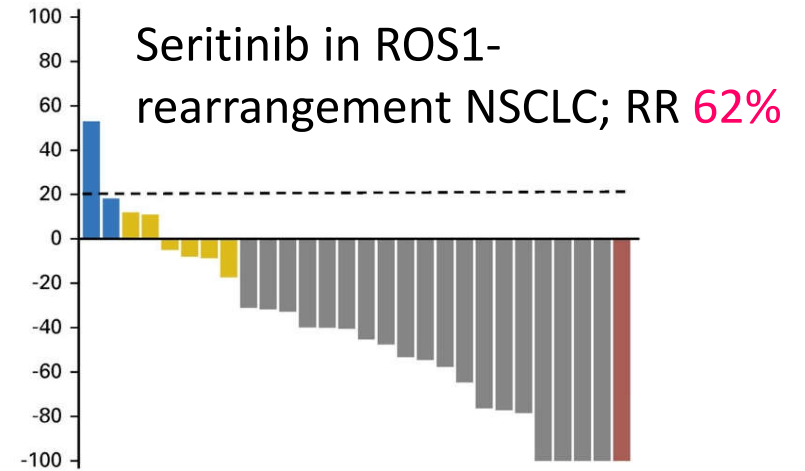
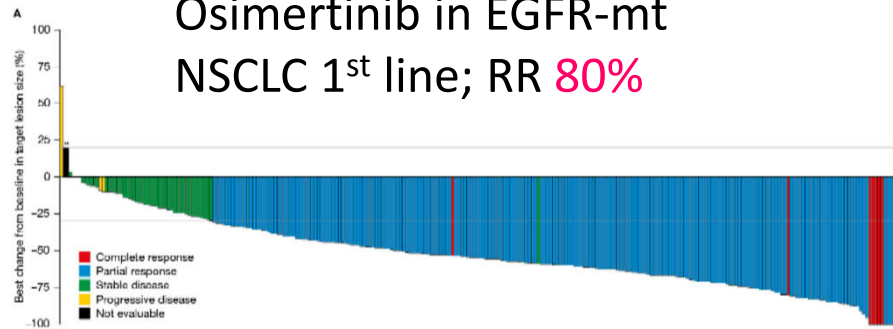
# 2000年ASCO in NO

## Efficacy and Safety of Trastuzumab as a Single Agent in First-Line Treatment of *HER2*-Overexpressing Metastatic Breast Cancer



奏効割合  
HER2 FISH (+) vs. (-),  
34% vs. 7%

# 真のドライバー？





# Driver or Passenger?

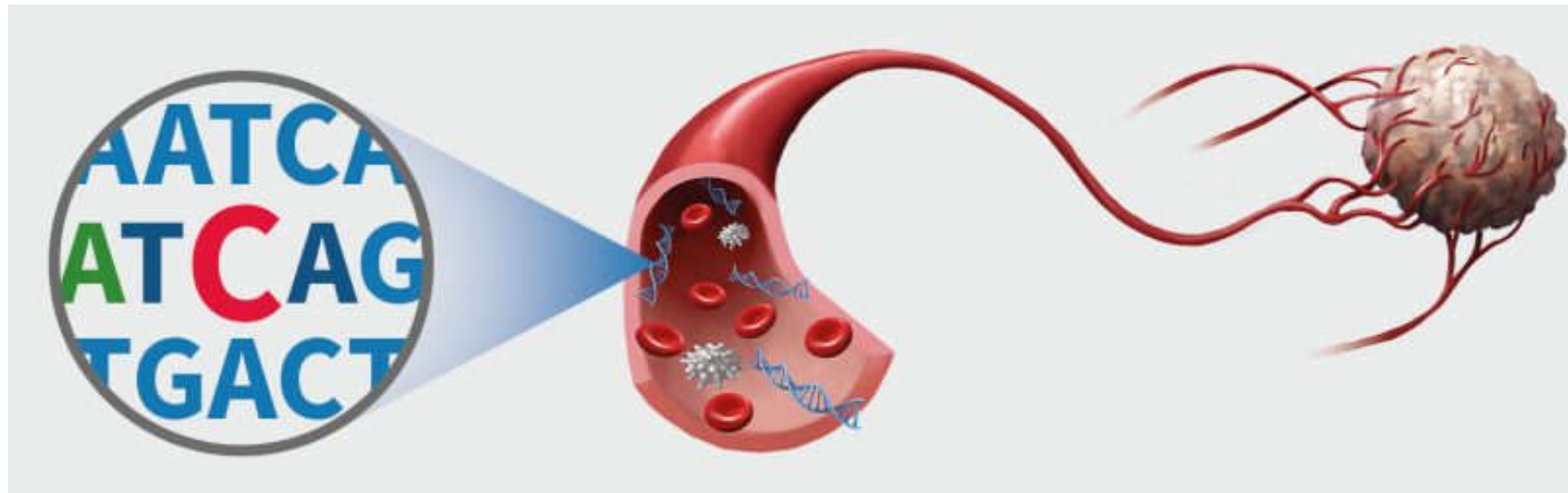
---

乳癌領域ではその標的薬が奏効割合>50%を生み出す  
ような“真のドライバー”はみつかっていない

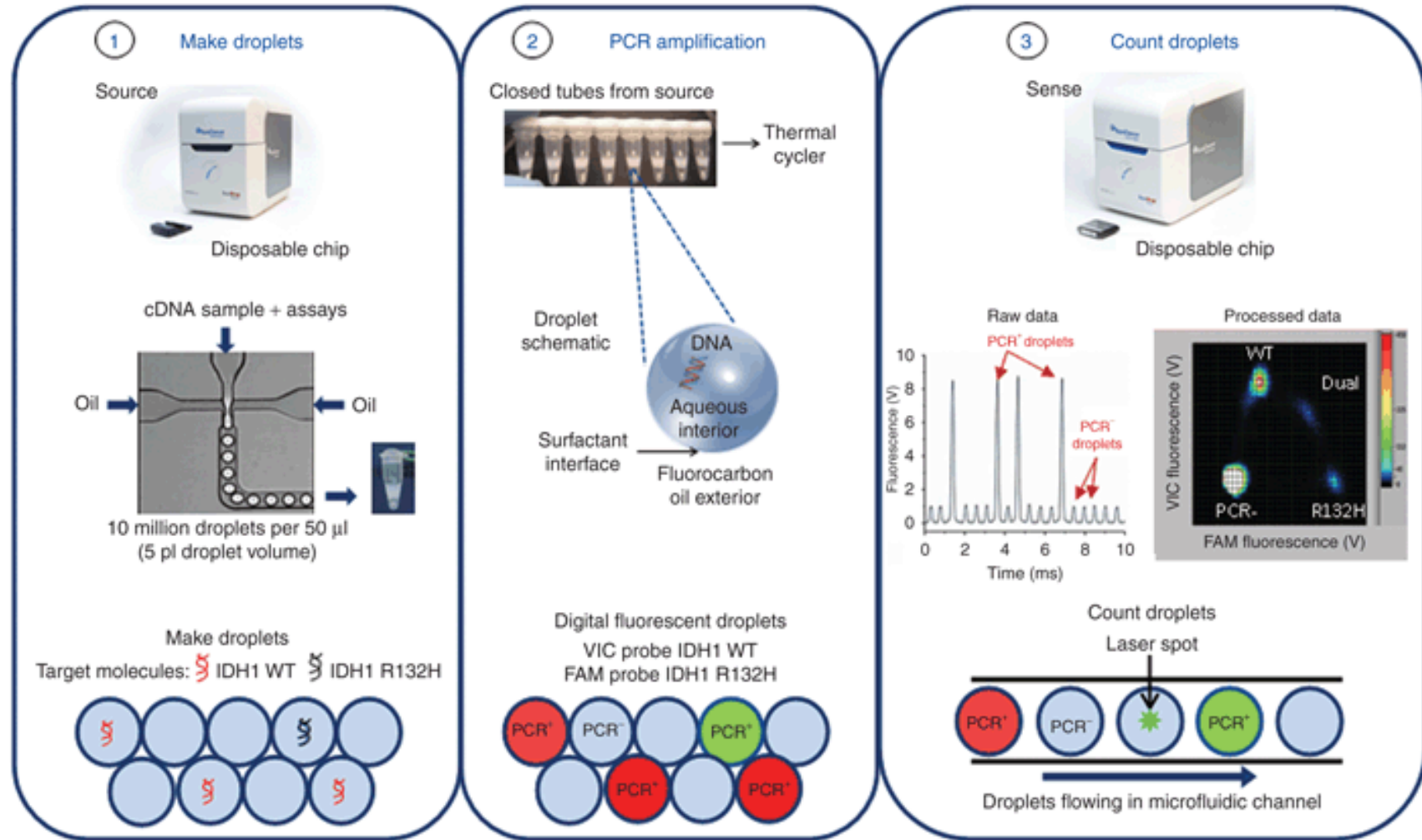


# 乳癌におけるLiquid Bx.

---



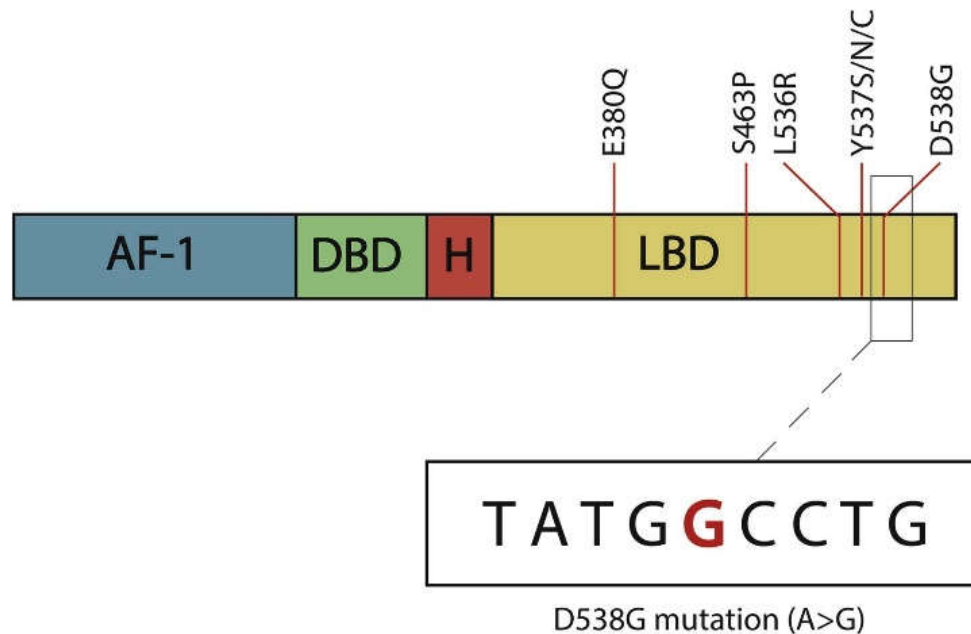
# デジタルPCR



検出限界値 100万分の1 (0.0001%)

# ESR1変異

- エストロゲン受容体 (ER) をリガンド (Estrogen) 非依存性に機能させる遺伝子変異
- Estrogenを抑制するアロマトラーゼ阻害薬 (AI) 治療後血漿の約30%に捉えられる
- 非臨床でAI耐性、ER抑制薬 (fulvestrant) に感受性



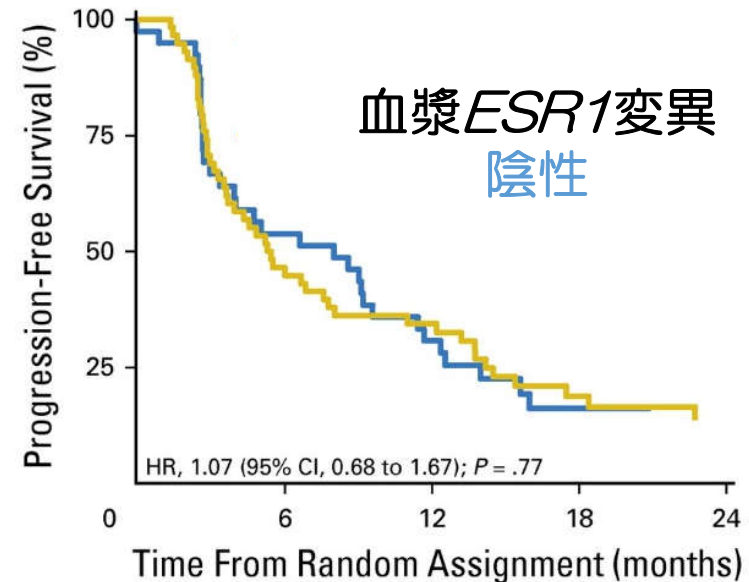
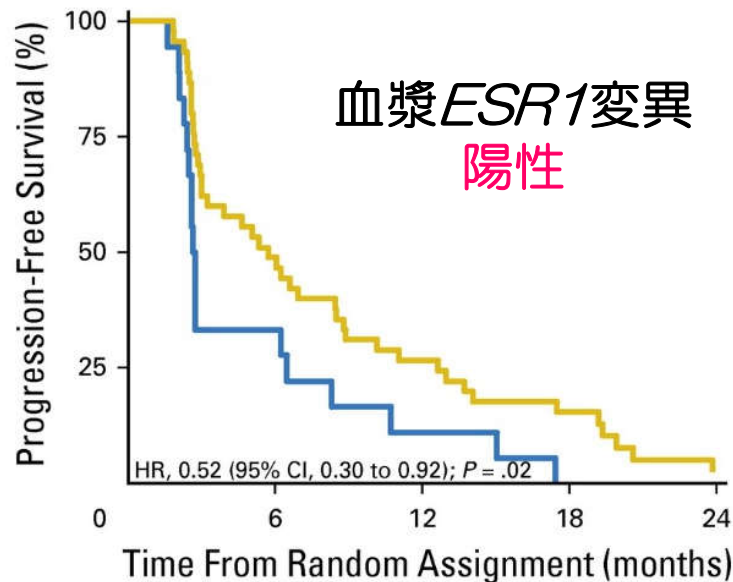
# 乳癌におけるLiquid Bx.

非ステロイド系AI  
に抵抗した転移・  
再発乳癌

ステロイド系AI

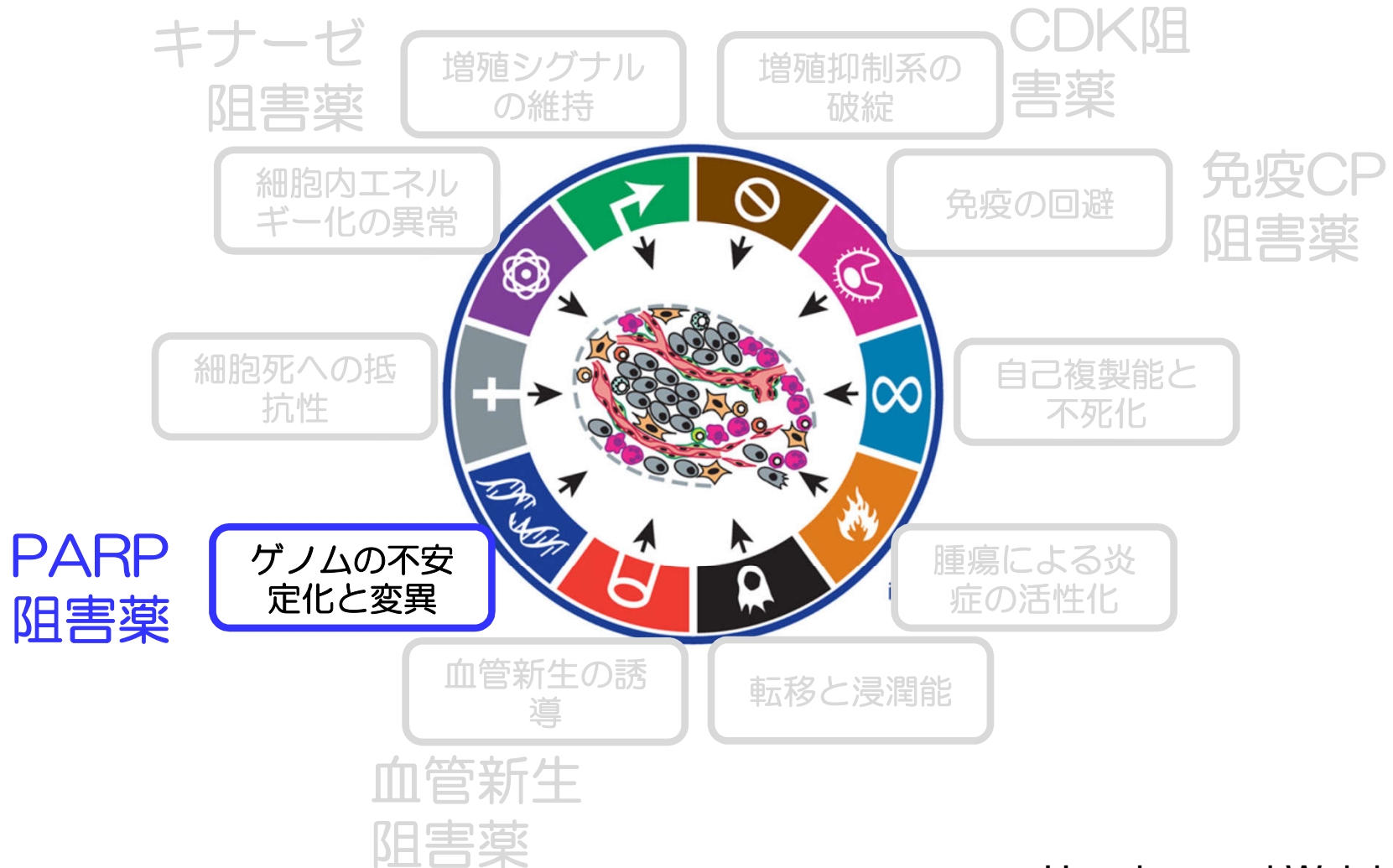
R

Fulvestrant-based  
Tx



# がんの分子学的理解

## Hallmarks of Cancer



# BRCA遺伝子変異

---



Op-Ed Contributor

## My Medical Choice

By **ANGELINA JOLIE**

Published: May 14, 2013



MY MOTHER fought cancer for almost a decade and died at 56. She held out long enough to meet the first of her grandchildren and to hold them in her arms. But my other children will never have the chance to know her and experience how loving and gracious she was.

We often speak of “Mommy’s mommy,” and I find myself trying to explain the illness that took her away from us. They have asked if the same could happen to me. I have always told them not to worry, but the truth is I carry a “faulty” gene, **BRCA1**, which sharply increases my risk of developing breast cancer and ovarian cancer.

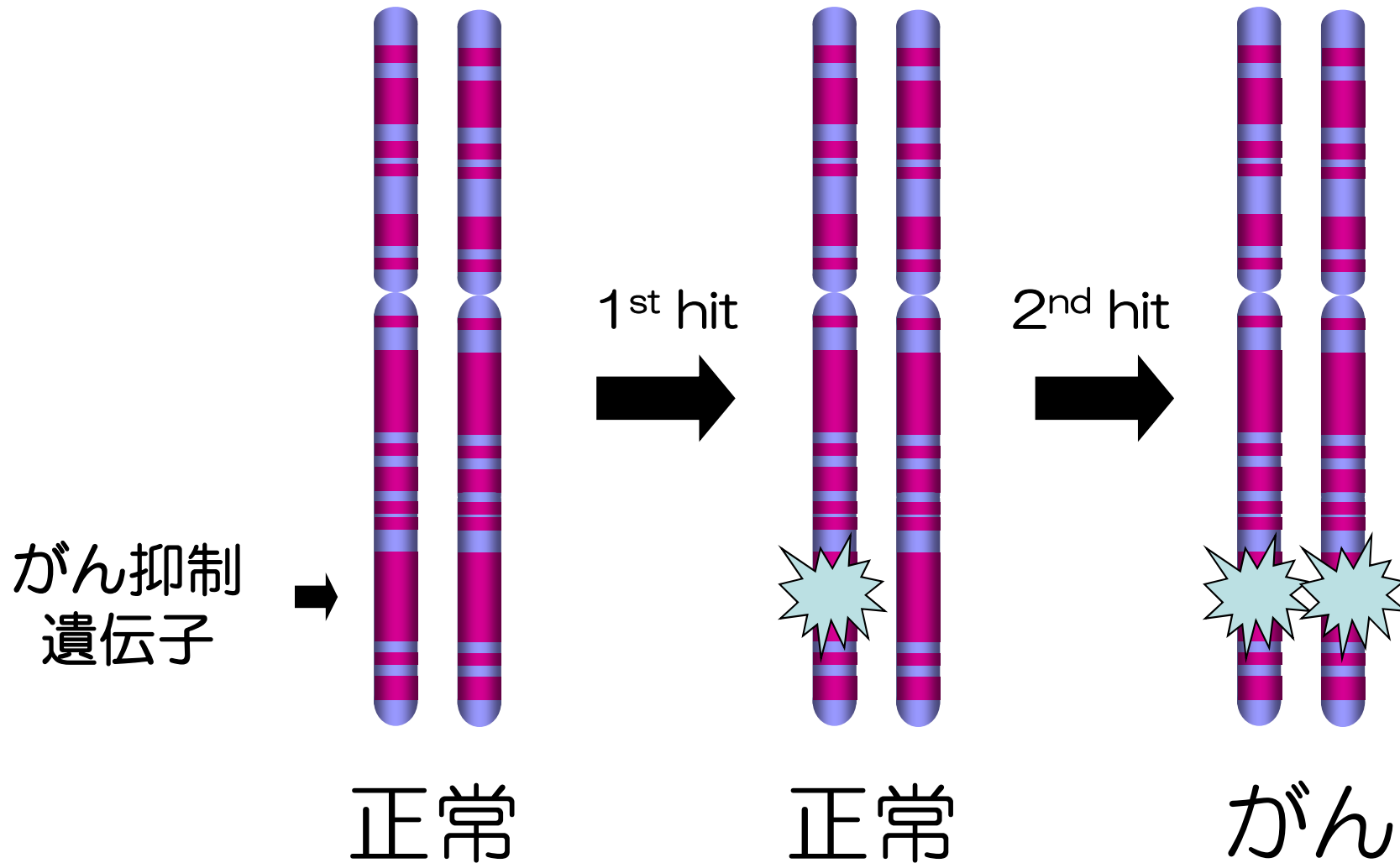
# 主ながん抑制遺伝子

がん抑制遺伝子	関連するがん
<i>RB</i>	網膜芽細胞腫
<i>p53</i>	Li-Fraumeni症候群
<i>APC</i>	家族性大腸腺腫
<i>NF1</i>	神経線維腫症1型
<i>NF2</i>	神経線維腫症2型
<i>WT1</i>	ウィルムズ腫瘍
<i>BRCA-1 &amp; 2</i>	家族性乳がん
<i>CHEK2</i>	家族性乳がん
<i>PTEN</i>	Cowden病
<i>VHL</i>	von Hippel-Lindau病、 腎癌
<i>p16</i>	悪性黒色腫



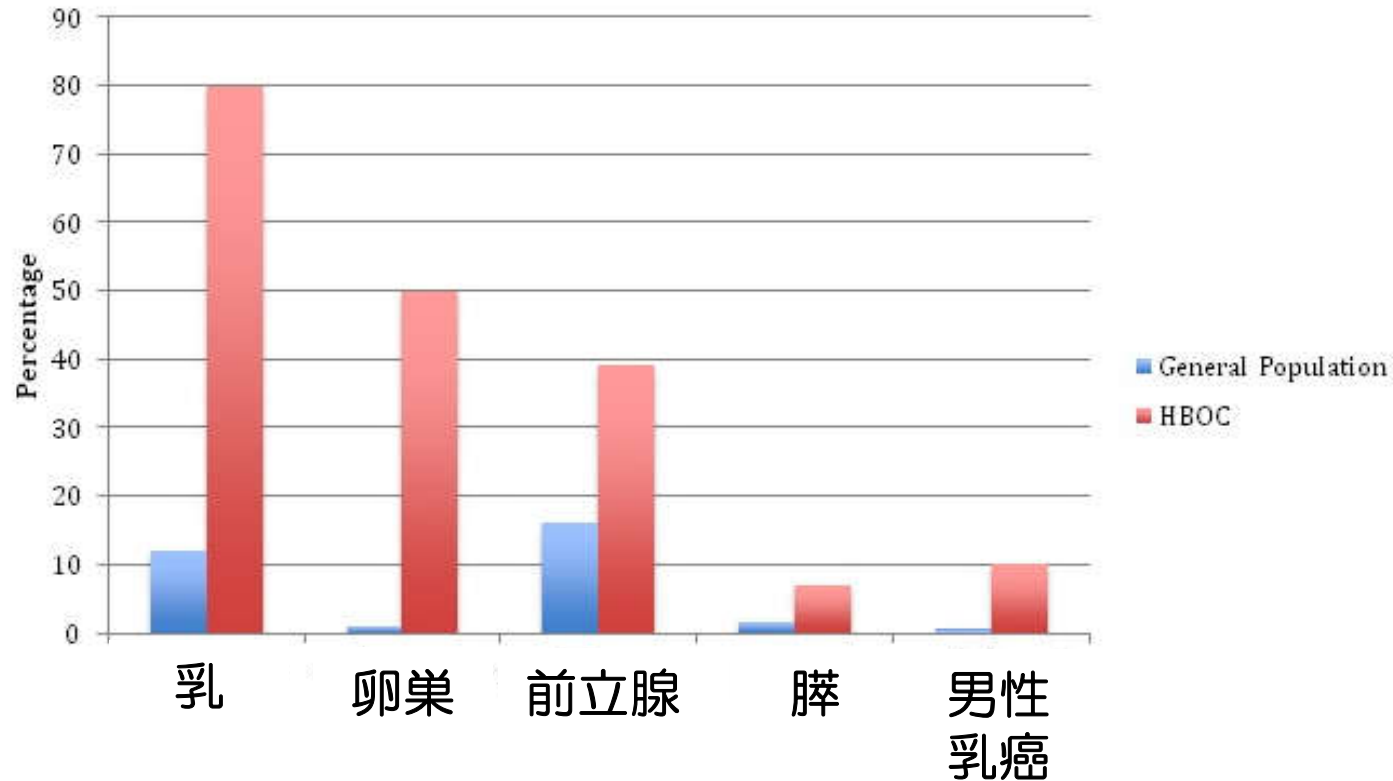
# BRCA遺伝子変異

---

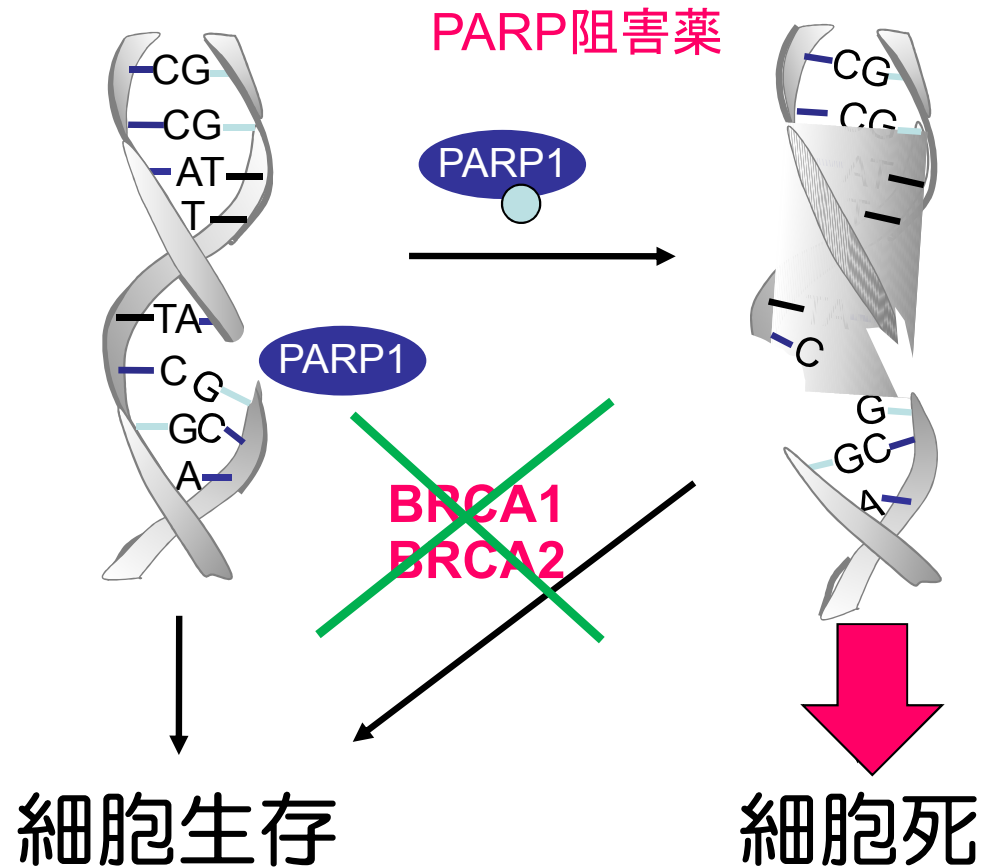


# BRCA遺伝子変異

生涯に各癌にかかるリスク  
(一般人口とBRCA変異陽性者)



# BRC A と PARP 阻害薬



BRC A 変異を原因とした乳癌や卵巣癌では、  
理論上、PARP 阻害薬が効きやすい

# OlympiAD試験

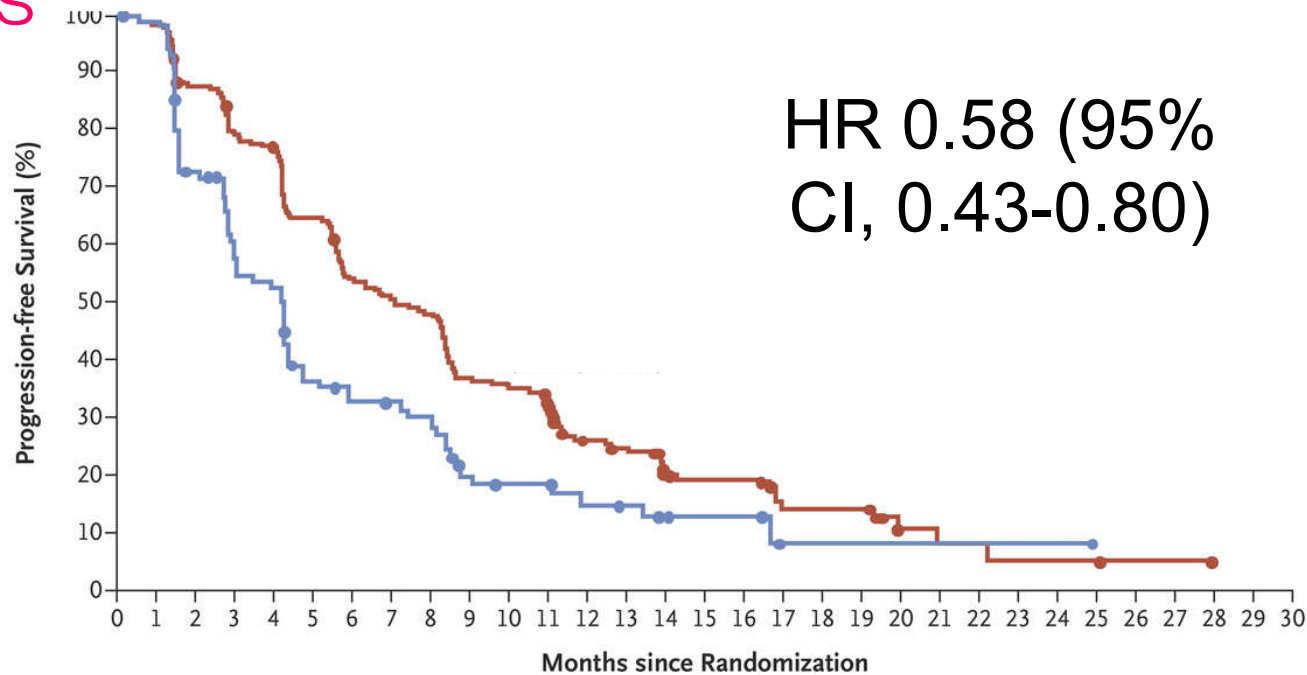
BRCA1 or 2変異陽性転移・再発乳癌

ステロイド系AI

R

オラパリブ  
(PARP阻害薬)

PFS



# BRCA遺伝子変異

部位	年齢	方法	間隔
乳がん	18歳～	自己触診	月1回
	25歳～	医療機関での乳房検診	半～1年に1回
	25～29歳	MRI（できなければマンモグラフィ）	年1回
	30～75歳	MRI + マンモグラフィ	年1回
	75歳～	個別に対応	
リスク低減手術(オプション)について話し合う			
卵巣がん	30～35歳以降	経膈超音波 + 腫瘍マーカー(CA125)	
	35～40歳	リスク低減手術	BRCA2の場合、平均8-10年発症が遅いため、40-45歳での実施も妥当。ただし他家系員の症年齢を考慮すべき

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology  
Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and  
Ovarian, ver2 2019

# BRCA遺伝子変異

---

CQ: BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性にリスク低減乳房切除術は勧められるか？

乳癌既発症者における対側リスク低減乳房切除術（CRRM）の場合

## 推 奨

・乳癌既発症者におけるCRRMは、乳癌発症リスク低減効果のみならず、**全生存率改善効果が認められている**ことから、本人の意思に基づき遺伝カウンセリング体制などの環境が整備されている条件下で実施を強く推奨する。

〔**推奨の強さ**：1，エビデンスレベル：中，合意率：75%（9/12）〕

# BRCA遺伝子変異

---

CQ: BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性にリスク低減乳房切除術は勧められるか？

乳癌未発症者における両側リスク低減乳房切除術（BRRM）の場合.

## 推 奨

・乳癌未発症者におけるBRRMは、生存率の改善効果が有意に示されているわけではないが、その傾向は示されていること、乳癌発症リスクの低減効果は明らかであること、乳癌発症の不安軽減の報告もみられることから、本人の意思に基づき実施することを弱く推奨する。

〔推奨の強さ：2，エビデンスレベル：中，合意率：100%（12/12）〕

# BRCA遺伝子変異

---

CQ: BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ挙児希望のない女性に  
リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) は勧められるか？

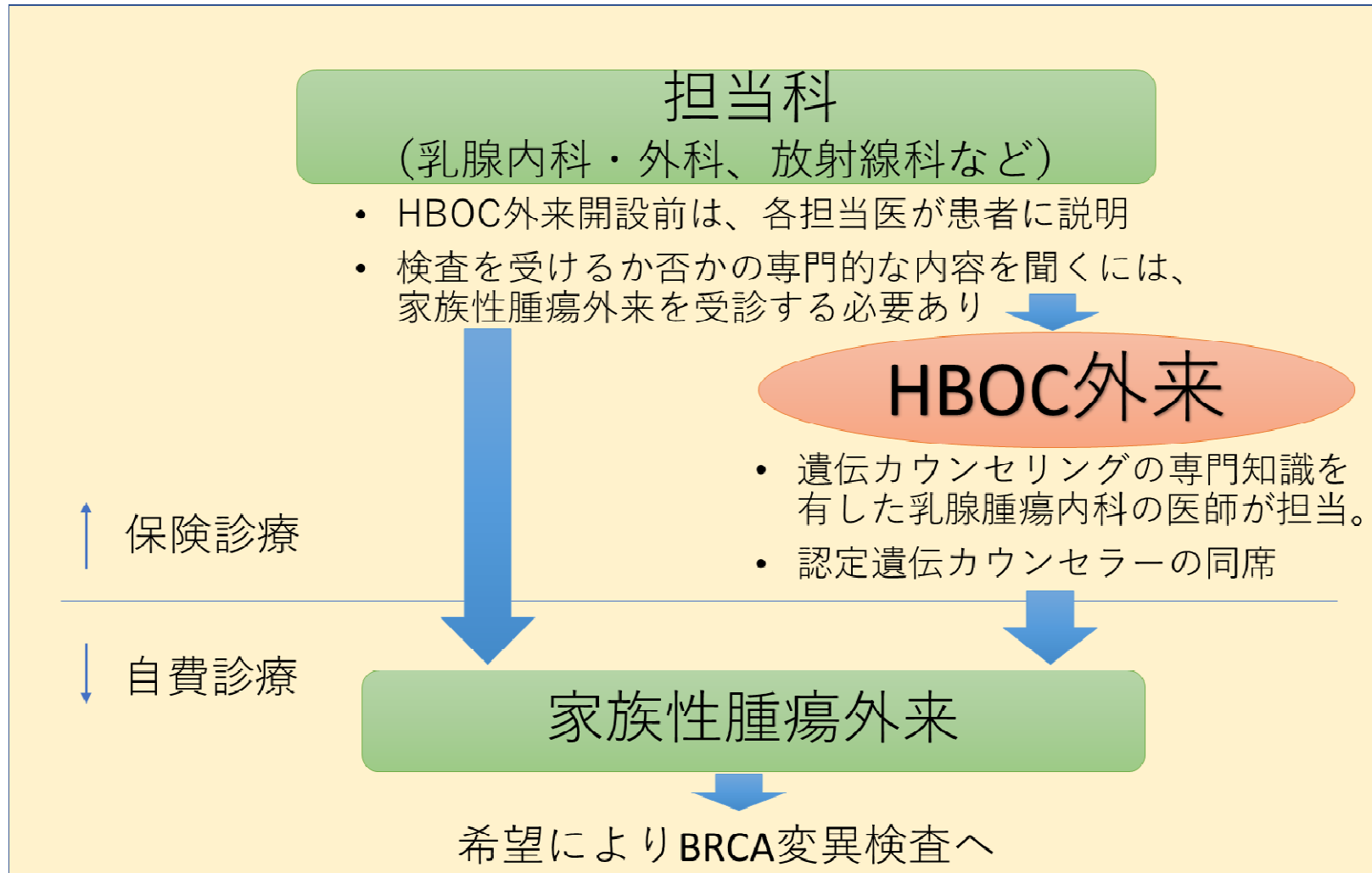
## 推 奨

• BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ挙児希望のない女性に対し  
てRRSOの実施を強く推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスレベル：中，合意率92%（11／12）〕



# 当院におけるHBOC診療



# 当院におけるHBOC診療


**対象：**HBOC外来開設後  
2016年11月～2017年10月  
乳腺腫瘍内科初診となった、  
根治切除可能TNBC患者（n=37）

NCCN guideline (Ver 1.2018)にて  
BRCA1/2検査基準を満たす患者（n=23）

- ・年齢60歳以下（TNBC）
- ・両側乳癌
- ・BRCA変異陽性患者の家族
- ・既往歴（卵巣癌・膵癌・前立腺癌）
- ・家族歴（乳癌・卵巣癌・前立腺癌・膵臓癌）
- ・男性乳癌

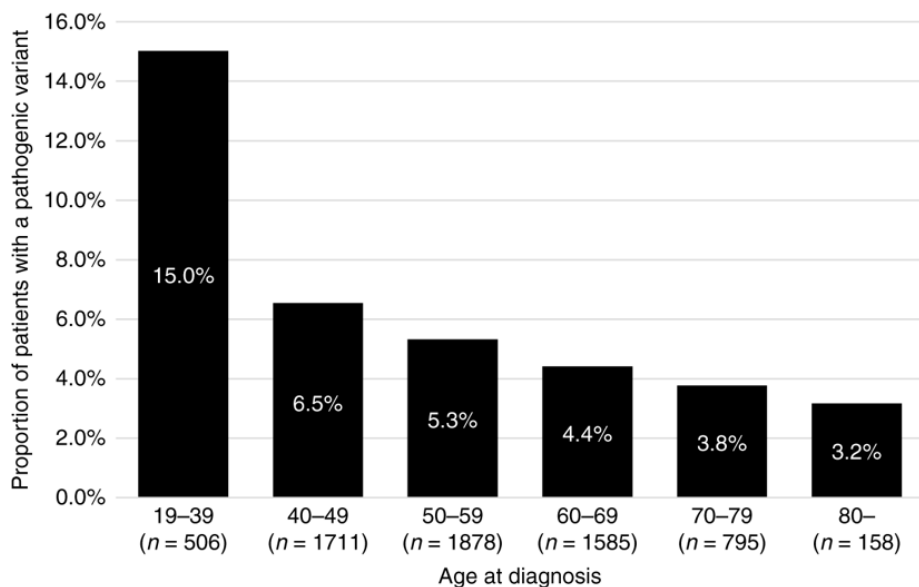
BRCA1/2検査基準を満たす患者（n=23）を抽出し、  
HBOC情報提供有無・BRCA遺伝子変異検査頻度について検討

# 当院におけるHBOC診療

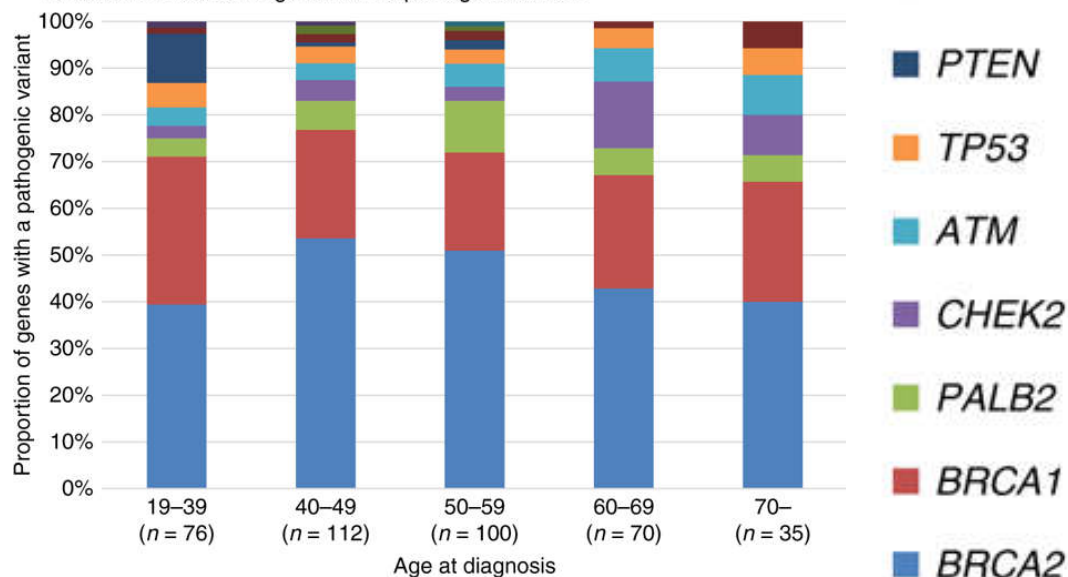
根治切除可能TNBC症例	2013年1月～ 2014年12月	2016年11月～ 2017年10月
BRCA1/2検査基準を満たす患者	35人	23人
HBOCの情報提供された患者 (担当医・HBOC外来)	11人	15人
情報提供の頻度 (%)	<b>31.4%</b>	 <b>65.2%</b>
BRCA変異検査施行 家族性腫瘍外来	1人	7人
BRCA変異陽性	0人	4人 BRCA1: 2人 BRCA2: 2人

# Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls

**a** Proportion of patients with a pathogenic variant



**b** Relative contribution of genes with a pathogenic variant



BRCA単独⇒multi-gene assayの動き

# まとめ

---

- 乳癌において「真のドライバー変異」がみつかる頻度は低い
- Liquid biopsyの応用として、血漿*ESR1*変異有無により治療を選択することが試みられている
- *BRCA*変異乳癌に対してPARP阻害薬が標準治療の一部になっている
- *BRCA*変異患者・未発症者に対する、surveillance、リスク低減手術がガイドラインで推奨されている
- *BRCA*以外の生殖細胞系列変異を調べる方向に加速することが予想される