**題名：「Genomics to select treatment for patients with metastatic breast cancer」**

Fabrice Andre, Thomas Filleron, Maud Kamal（equal contribution）, et al, Nature. Vol610. 13 Oct. 2022

**目的：癌の進展には遺伝子変異が関与しており、シークエンス技術も発達してきた。その結果をいかに臨床応用すべきか課題もあるため、遺伝子変異に基づいた標的治療がどれほど有効か、前方視的に調べる。**

**方法：SAFIR02-BREAST試験で遺伝子診断を行った1,462例中、標的治療の候補を有した646例のうち238例を2:1にランダム化した(標的治療：メンテナンス化学療法)。対象はHER2発現のない転移性乳癌で、HR陽性の場合はホルモン療法不応例、最大１ラインの化学療法既治療例。生検組織や血液(ctDNA)を用いて遺伝子診断を行い、そのエビデンスレベルをESCAT(ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Target)で６段階に分類した（LevelⅠ: effective, LevelⅡ: preliminary evidence of efficacy）。**

**結果：ESCATⅠ/Ⅱの遺伝子変異を有する115例では、標的治療群のPFSが有意に長かった（median: 9.1 vs. 2.8 months, HR=0.41[90% CI: 0.27-0.61]）。これらの多くは*BRCA1/2*変異(n=57)であり、他の変異は*PALB2*(n=3), *PIK3CA*(n=31), *AKT1*(n=16), *PTEN*(n=5), *ERBB2*(n=3)であった。標的治療の効果はESCATⅠとⅡに大差なく、ただし*BRCA1/2*変異群にはolaparibが高い効果を示した（BRCA1: HR=0.36, BRCA2:HR=0.37）。全238例では標的治療群のPFSに有意差が見られず（HR=0.77）、ESCATⅠ/Ⅱ以外に限定すると標的治療の効果は無かった（HR=1.15）。**

**結論**：**技術的進歩は多くの可能性を示しているが、遺伝子情報を臨床的有効性に繋げるためには、適切な解釈手法が重要である。ESCATⅠ/Ⅱに位置づけされる遺伝子変異があれば標的治療に進むべきだが、今回の結果には*BRCA1/2*が大きく寄与しており、コンパニオン診断キット以上の生物学的標的はまだ発見できなかった。ただ、サブグループ解析では、*BRCA1/2*変異を除外しても、標的治療によるリスク低減効果が見られている（HR=0.64[90% CI: 0.39-1.06]）。遺伝子異常を報告する際には、それに対応する標的治療の有効性についての枠組みも、考慮しておくべきである。**

**コメント**：乳癌において遺伝子診断がどれほど有力なのか、考えさせられます。技術を手にした我々の、情報の扱い方が大事というメッセージだと感じました。

**文責　　施設名：松山市民病院　病理診断科　　氏名：　飛田　陽**