

第7回中部乳癌会議



# LUMINAL A/B型乳癌における 生物学的差異について

熊本大学大学院生命科学研究部  
乳腺・内分泌外科学分野  
山本豊



あいち健康プラザ「健康科学館」2階会議室5 2011.3.5.

**みずほ(のぞみ級)** 3時間47分(○の駅に停車)  
**さくら(ひかり級)** 約4時間(みずほより多くの駅に停車)



つばめ  
約1時間20分  
(すべて停車)

山陽新幹線

九州新幹線

博多 小倉 熊本 新八代 鹿兒島中央

広島 岡山 新神戸 新大阪



全線開業まであと  
7日08時間41分08秒

時間是最短所要時間(予定)

## 本日の内容

- Luminal A/B 型乳癌
  - 生物学的な違いについて
  - 薬物反応性、予後について
- 術前内分泌療法
  - 目的、可能性
  - ER陽性HER2陰性乳癌の治療戦略

## Luminal Bって何？

- ER+/HER2+
- ER+/HER2-/Ki67 high
- ER low or PR low/HER2-
- ER+/Grade 3
  
- 予後の悪いER陽性乳癌
- 内分泌療法の効果が低いER陽性乳癌
- 化学療法の効果が高いER陽性乳癌

## ER陽性HER2陰性原発乳癌で知りたいこと

- どのような患者に  
内分泌療法に加えて化学療法が必要か
  - 内分泌療法単独
  - 内分泌療法＋化学療法

## 薬物療法の判断基準

- 内分泌療法単独で十分
  - 予後良好
    - 内分泌療法の効果にかかわらず
    - 内分泌療法の効果が得られた結果として
  - 予後中等度
    - 内分泌療法の効果が十分あり、化学療法の上乗せ効果なし
- 化学療法が必要
  - 予後不良
    - 内分泌療法および化学療法の効果にかかわらず
  - 予後中等度、
    - 内分泌療法の効果にかかわらず、化学療法の上乗せ効果あり

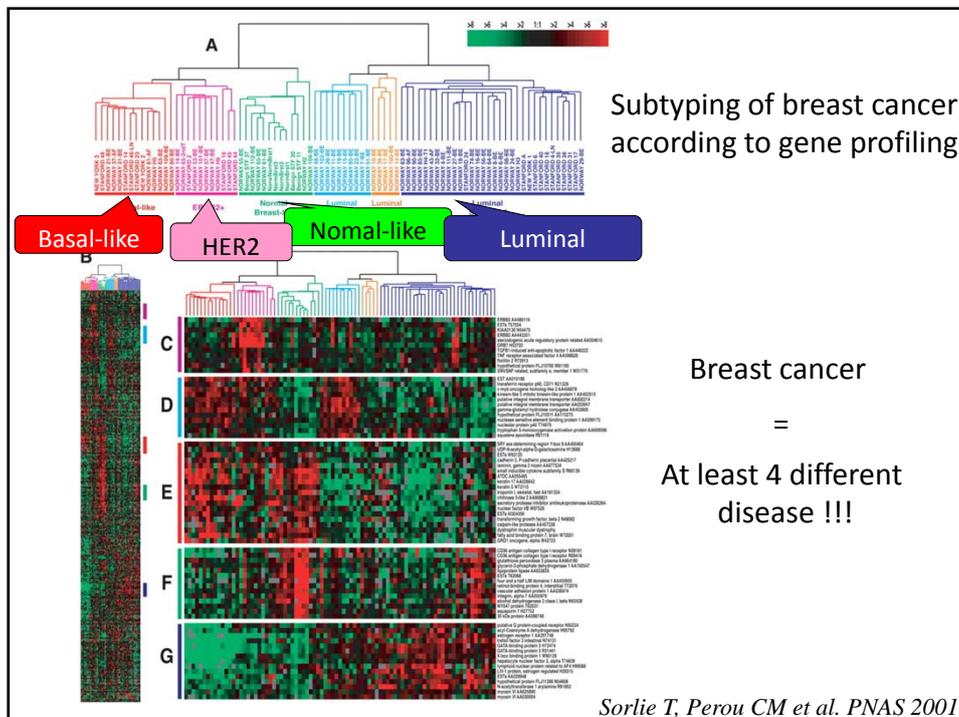
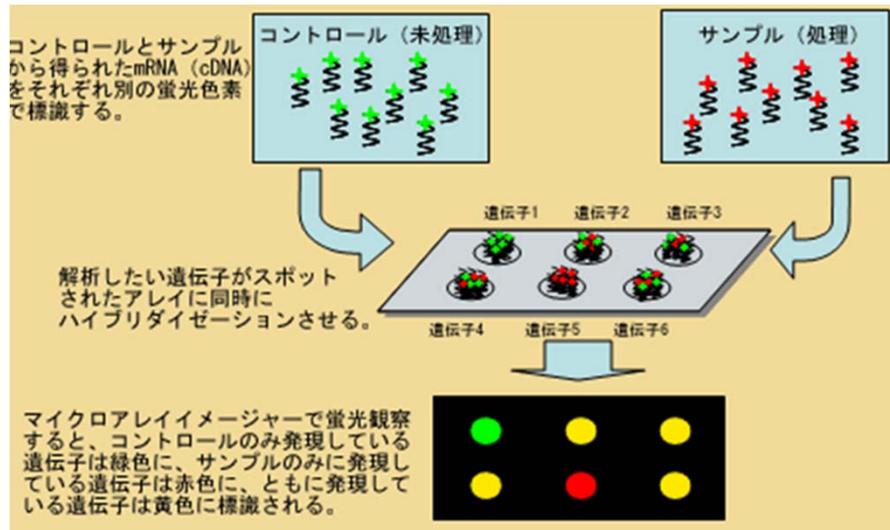
## ER+HER2-乳癌に対する化学療法の適応

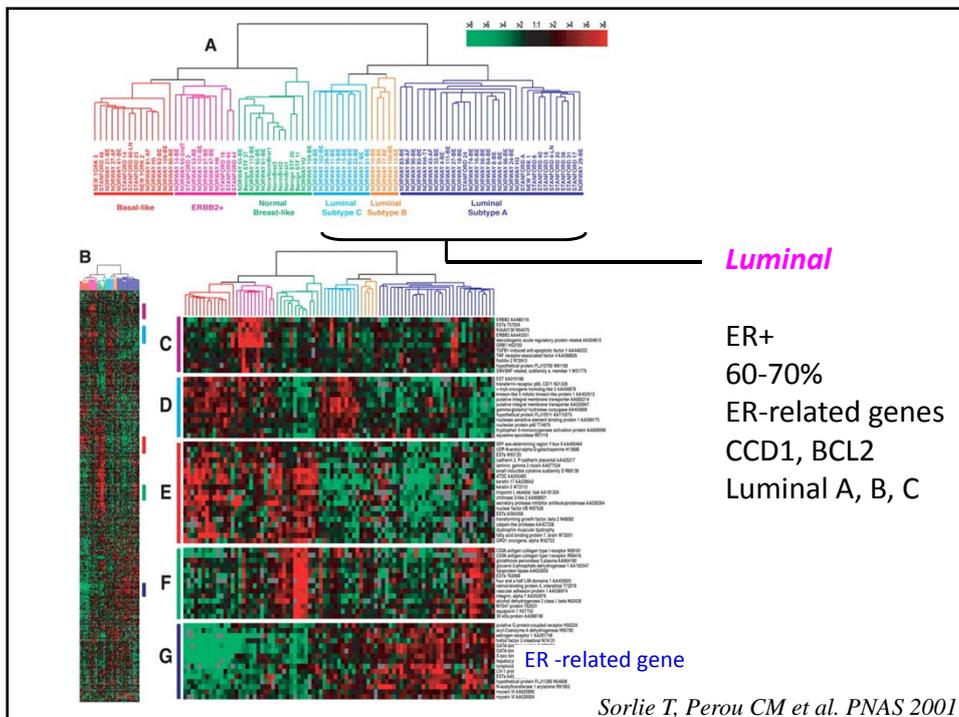
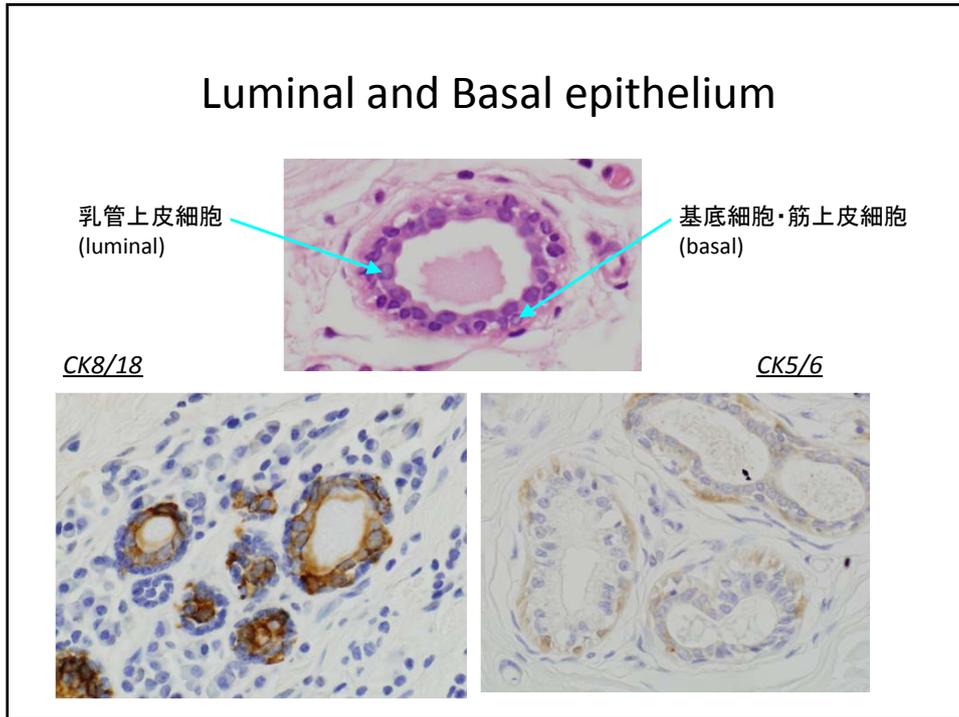
	化学療法の 相対的適応	化学療法の適応決 定上有用でない情報	内分泌療法単独の 相対的適応
ER & PgR	低い ER & PR レベル		高い ER & PR レベル
組織グレード	Grade 3	Grade 2	Grade 1
増殖活性 (ki67)	高い (> 30%)	中間 (16-30%)	低い (≤ 15%)
リンパ節転移	陽性 (≥ 4個)	陽性 (1-3個)	陰性
広範な脈管侵襲	あり		なし
浸潤腫瘍径	> 5cm	2.1 – 5 cm	≤ 2cm
患者プレファレンス	全ての治療法の受け 入れあり		化学療法による副作用 を避けたい
遺伝子プロファイル	高スコア	中間スコア	低スコア

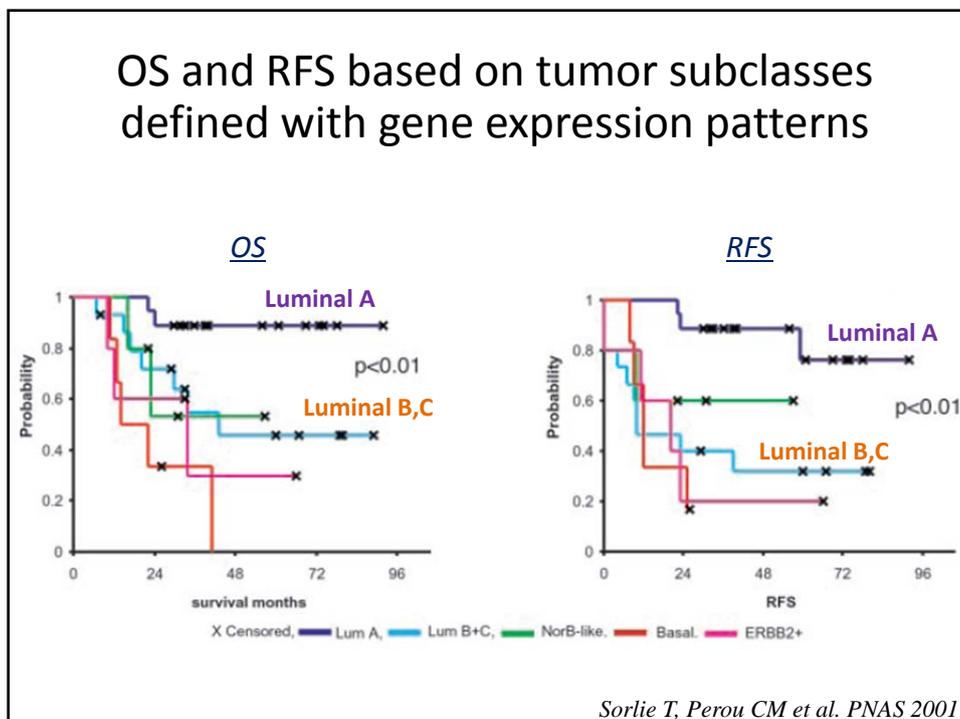
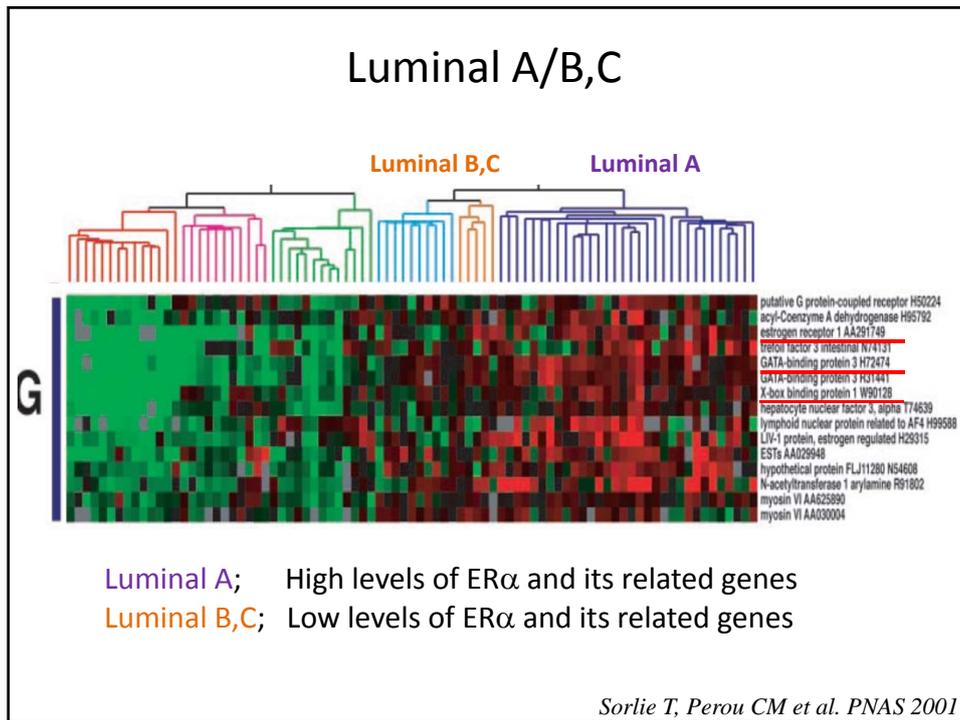
*Goldhirsh A et al, Ann Oncol. 20:1319-29,2009.*

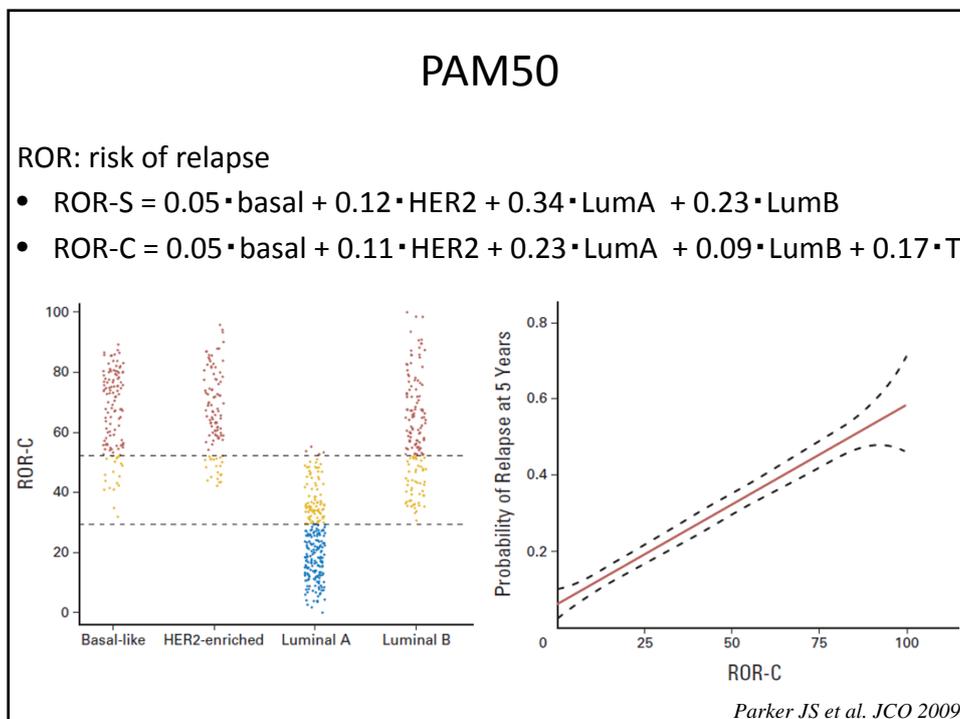
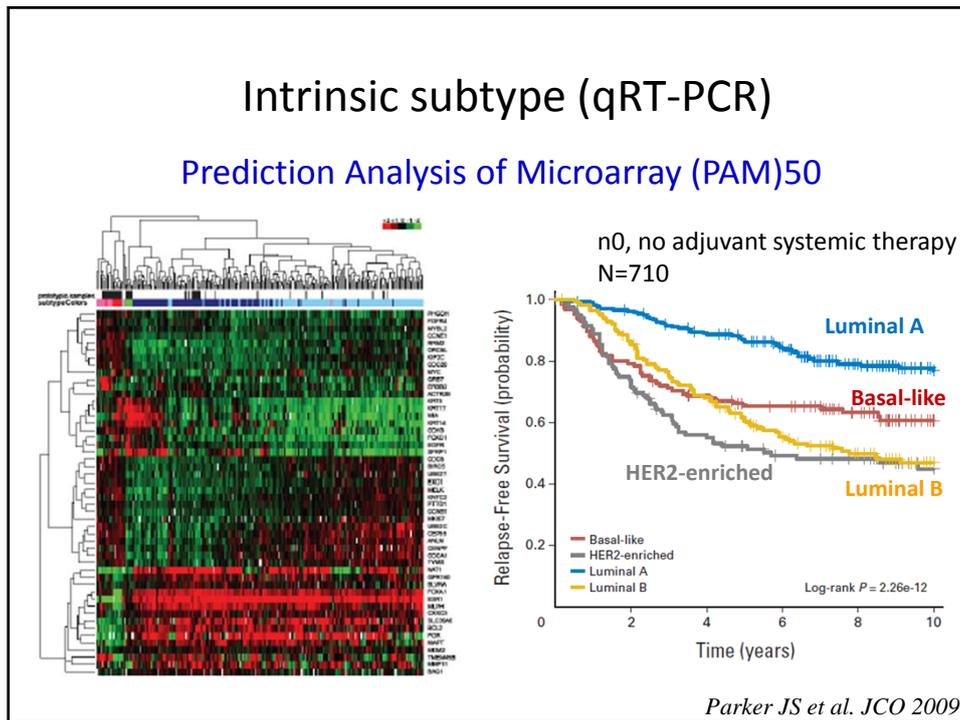
## Luminal A/B型乳癌の生物学的差異

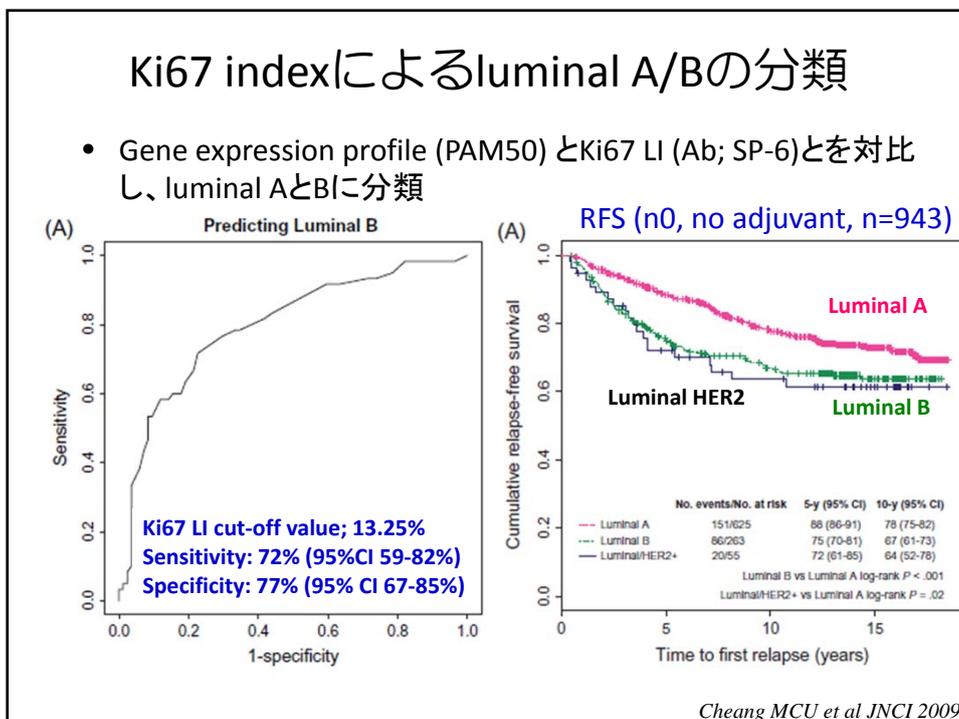
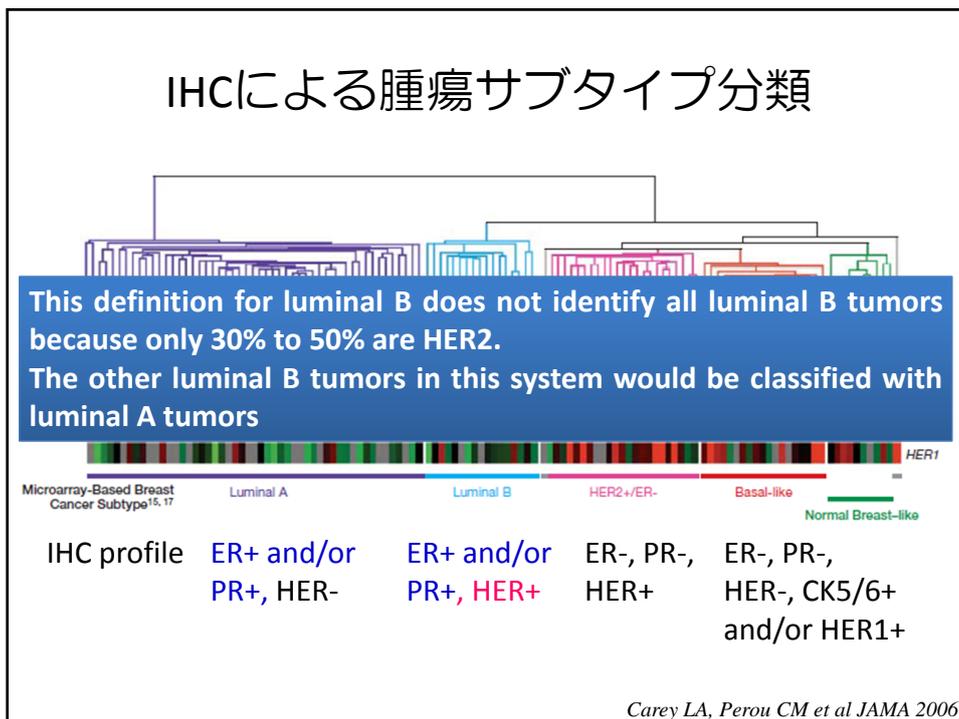
## 遺伝子発現解析に基づく乳癌分類 (cDNA microarray)











### IHC法によるLuminal A/B 分類

Luminal A	Luminal B	Luminal HER2	Author
ER+/HER2-	ER+/HER2+		JAMA 2006 Carey LA et al
ER+/HER2-/ Ki67 low	ER+/HER2-/ ki67 high	ER+/HER2+	JNCI 2009 Cheang MC et al
HR high/HER2-	HR low/HER2-	HR+/HER2+	Cancer 2010 Bhargava R et al BMC Cancer 2010 Al Tamimi et al
HR+/HER2- /Grade1,2	HR+/HER2+ HR+/Grade3		BCRT 2010 Dawood S et al
HR high/HER2- /Grade1,2/Ki67 low	HR low or HER2+ or Grade 3 or Ki67 high		

### 遺伝子発現プロファイルとIHC法 による腫瘍サブタイプ分類の一致率

1) 解析法別のサブタイプの頻度

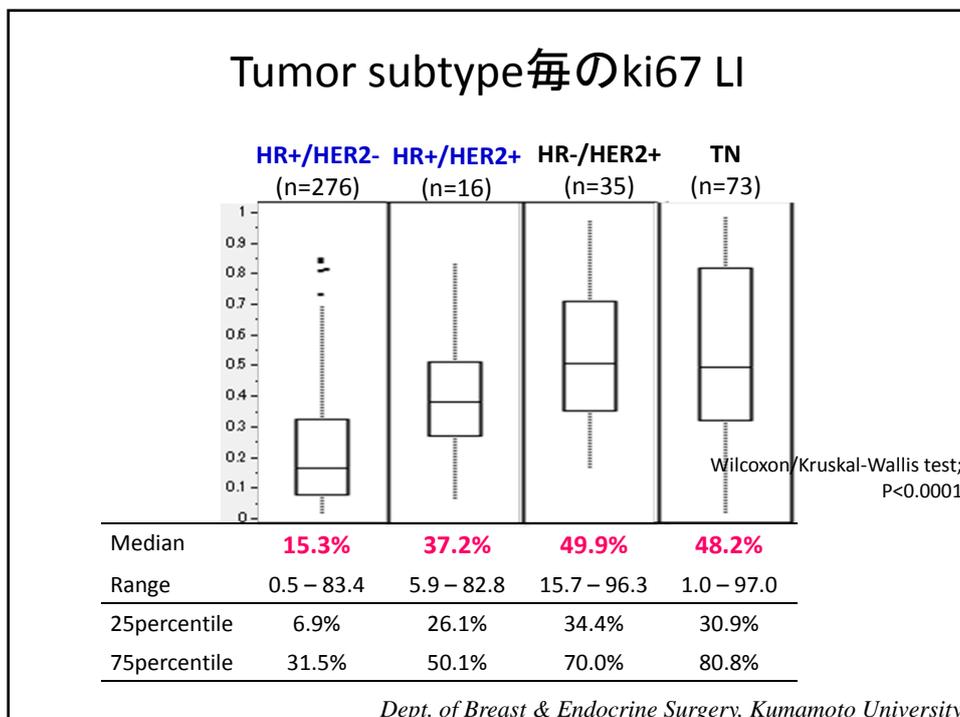
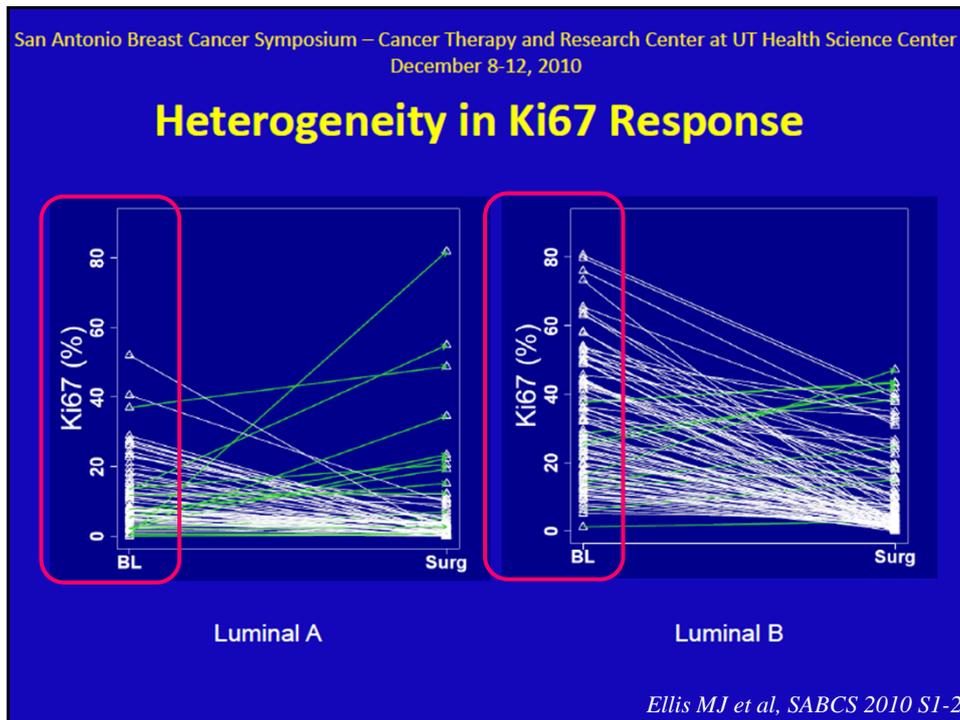
2) 解析法の違いによる  
サブタイプ診断の一致数

サブタイプ	IHC	PAM 50
Luminal A	39%	35%
Luminal B	20% (ki67) 11% (HER2)	18%
HER2 enriched	7%	21%
Basal-like	17%	21%
Non core basal	5%	
Normal-like		5%

IHC	Lum A	Lum B	HER2	Basal
PAM50				
Lum A	105	30	0	1
Lum B	23	43	0	0
HER2	9	43	23	3
Basal	1	2	2	69

両解析法が可能であった354例で解析  
K = 0.6, p < 10E-75

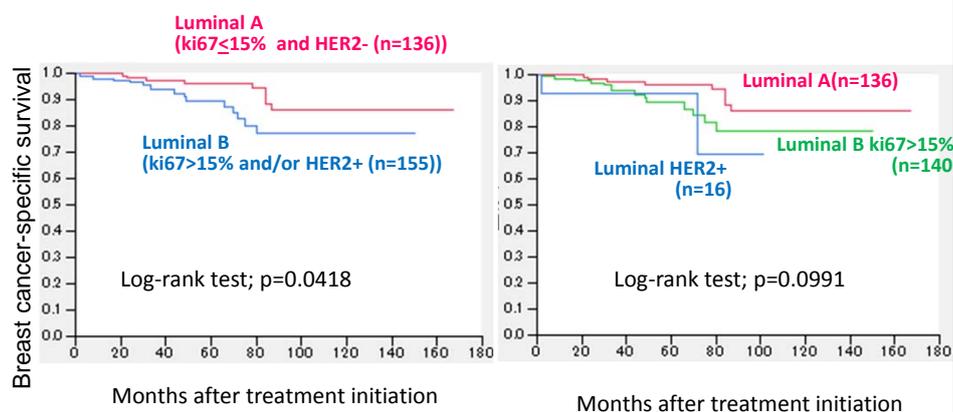
Chia SKL et al J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 508) より一部改変引用



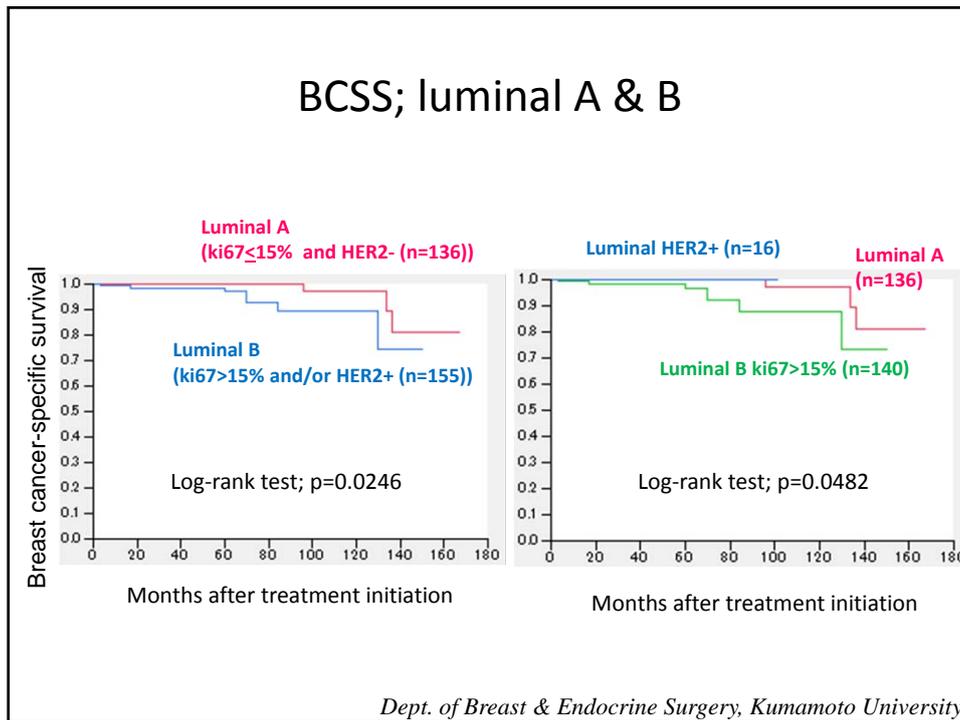
## Ki67で分類したLuminal A/B型乳癌 の臨床病理学的、生物学的差異の検討

- Luminal A
  - HR+/HER2-, Ki67 ≤ 15%
- Luminal B
  - HR+/HER2-, Ki67 > 15%
  - HR+/HER2+ (Luminal HER2)
- HR+; ER ≥ 1% and/or PR ≥ 1%
- HER2-; HER2IHC 0 & 1+ or HER2 FISH-
- n=292 (1993-2007)

### RFS; luminal A & B



Dept. of Breast & Endocrine Surgery, Kumamoto University



### Clinicopathological factors (1)

	Luminal A (n=136)	Luminal B (n=156)	P value	Luminal A (n=136)	Luminal B /HER2- (n=140)	Luminal B /HER2+ (n=16)	P value
年齢	60 ± 13	57 ± 13	n.s.	59 ± 13	57 ± 12	56 ± 13	n.s.
閉経							
前後	49	58	n.s.	49	51	7	n.s.
後	87	98		87	89	9	
腫瘍径	2.3 ± 2.0	2.4 ± 1.4	.0286	2.3 ± 2.0	2.3 ± 1.1	3.5 ± 3.0	.0155
n							
-	106	98	.0041	106	90	8	.0091
+	30 (23%)	58 (37%)		30 (23%)	50 (36%)	8 (50%)	
Stage							
I	60 (44%)	54 (35%)	n.s.	60 (44%)	51 (36%)	3 (19%)	n.s.
II	70	94		70	83	11	
III	6 (4%)	8 (5%)		6 (4%)	6 (4%)	2 (13%)	

*Dept. of Breast & Endocrine Surgery, Kumamoto University*

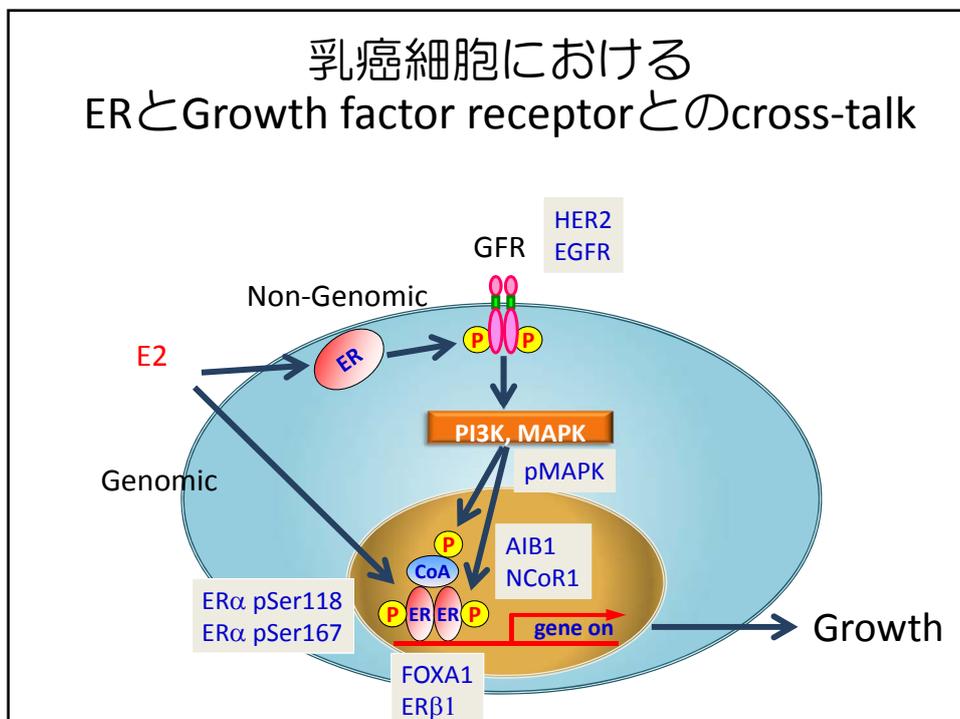
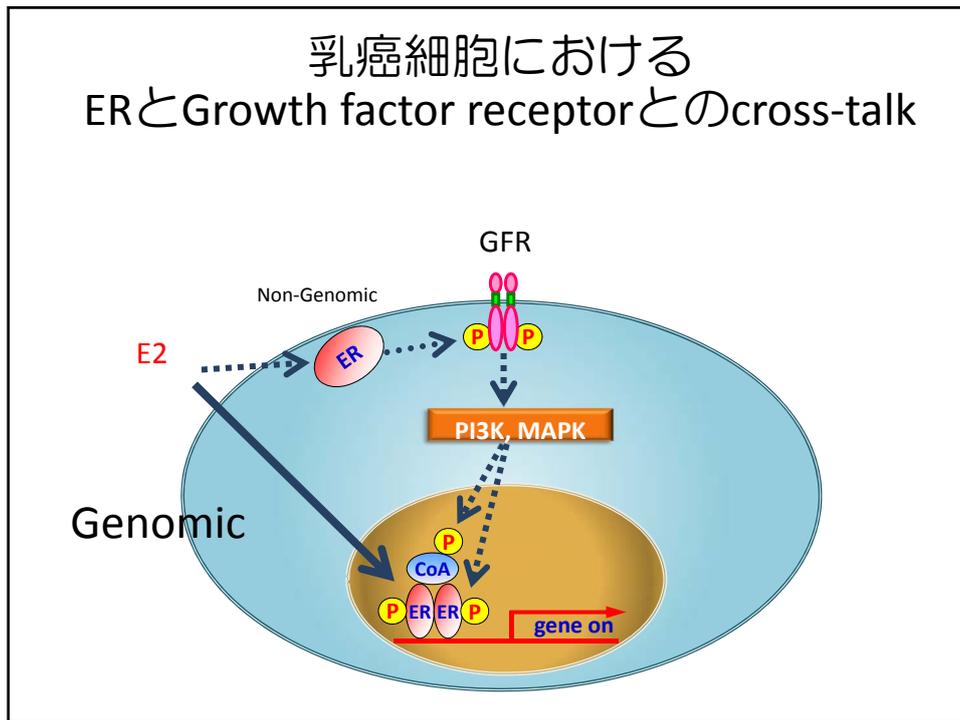
## Clinicopathological factors (2)

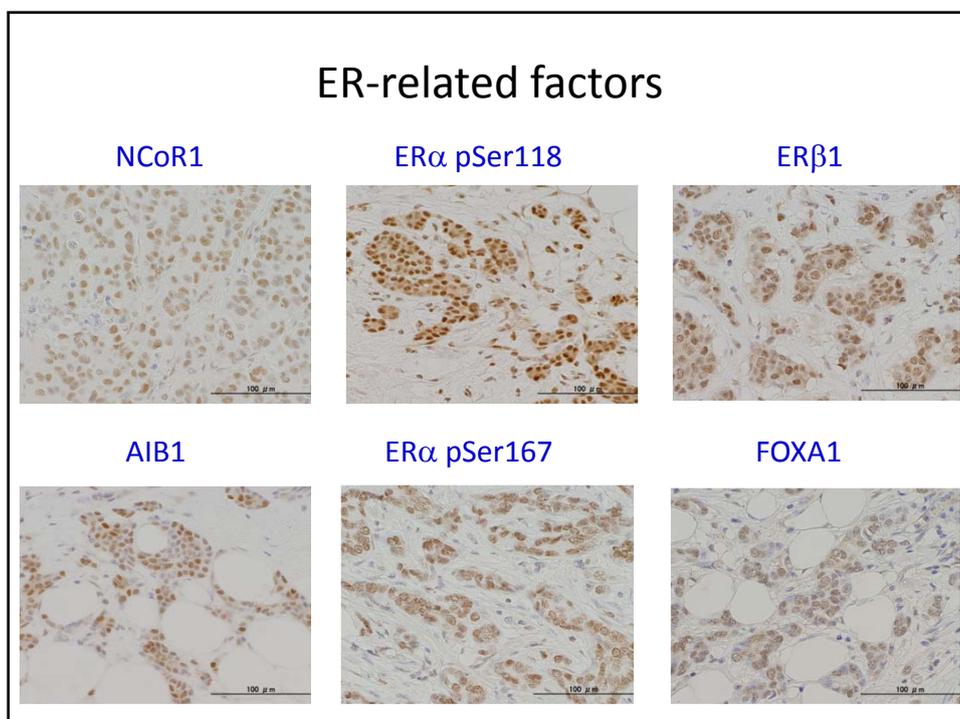
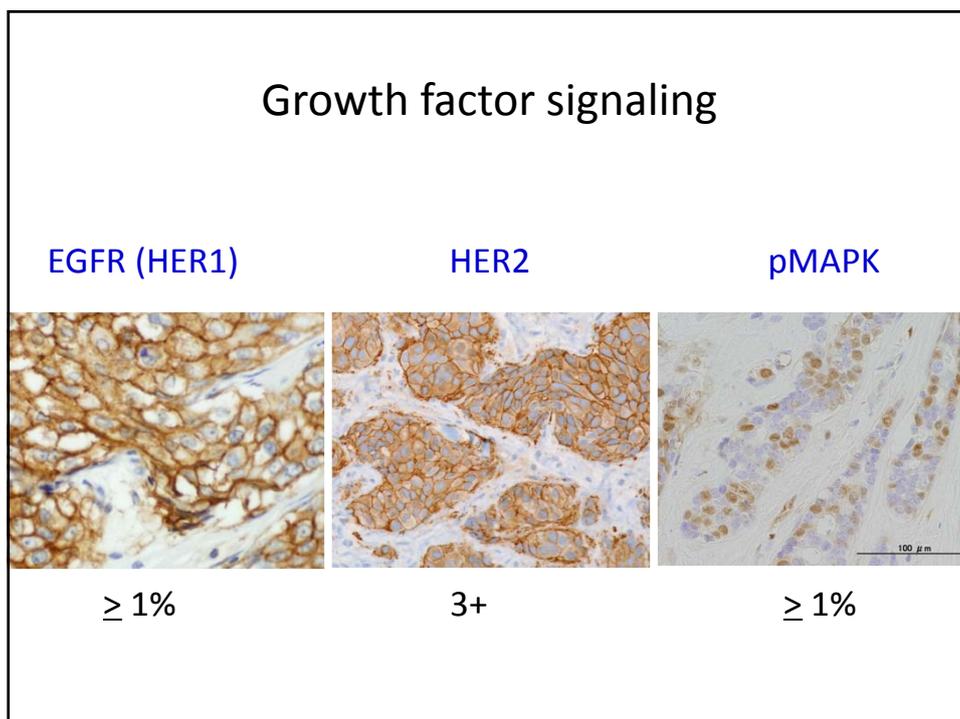
		Luminal A (n=136)	Luminal B (n=156)	P value	Lum. A (n=136)	Lum. B /HER2- (n=140)	Lum. B /HER2+ (n=16)	P value
組織型	Pap	46 (34%)	77 (50%)	.0008	46 (34%)	68 (49%)	9 (56%)	.0045
	Sol	13 (9%)	28 (17%)		13 (9%)	23 (16%)	5 (31%)	
	Sci	53 (39%)	42 (27%)		53 (39%)	40 (29%)	2 (13%)	
	ILC	7 (5%)	2 (1%)		7 (5%)	2 (1%)	0 (0%)	
	Muc	13 (9%)	4 (3%)		13 (9%)	4 (3%)	0 (0%)	
	Others	4 (3%)	3 (2%)		4 (3%)	3 (2%)	0 (0%)	
NG	1	95 (71%)	67 (44%)	<.0001	95 (71%)	61 (44%)	6 (38%)	<.0001
	2	39	61		39	57	4	
	3	2 (2%)	28 (18%)		2 (2%)	22 (16%)	6 (38%)	

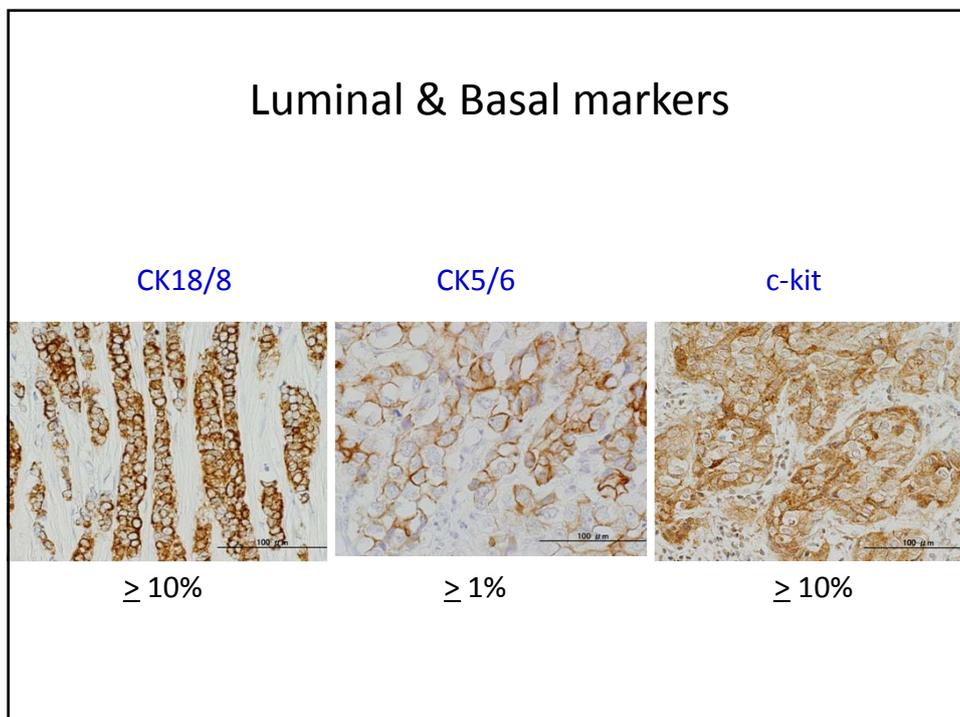
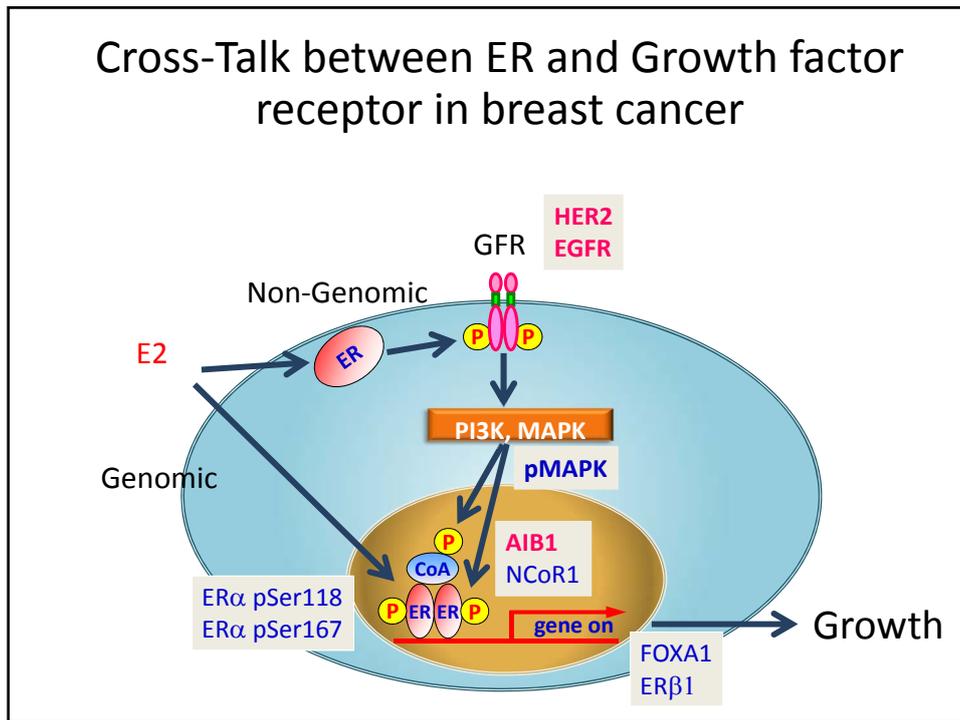
*Dept. of Breast & Endocrine Surgery, Kumamoto University*

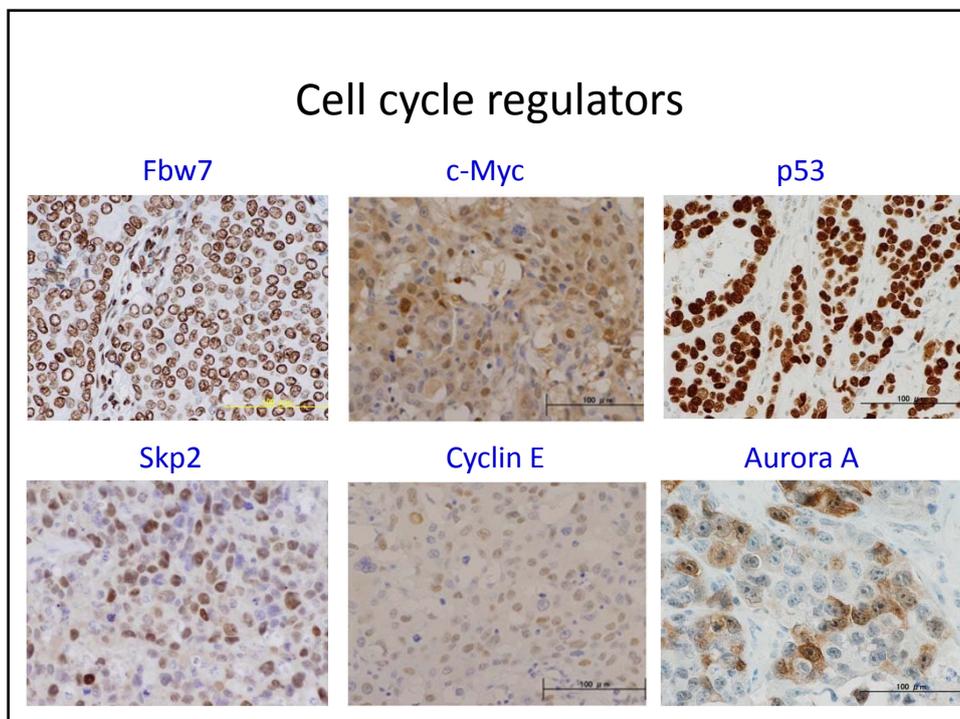
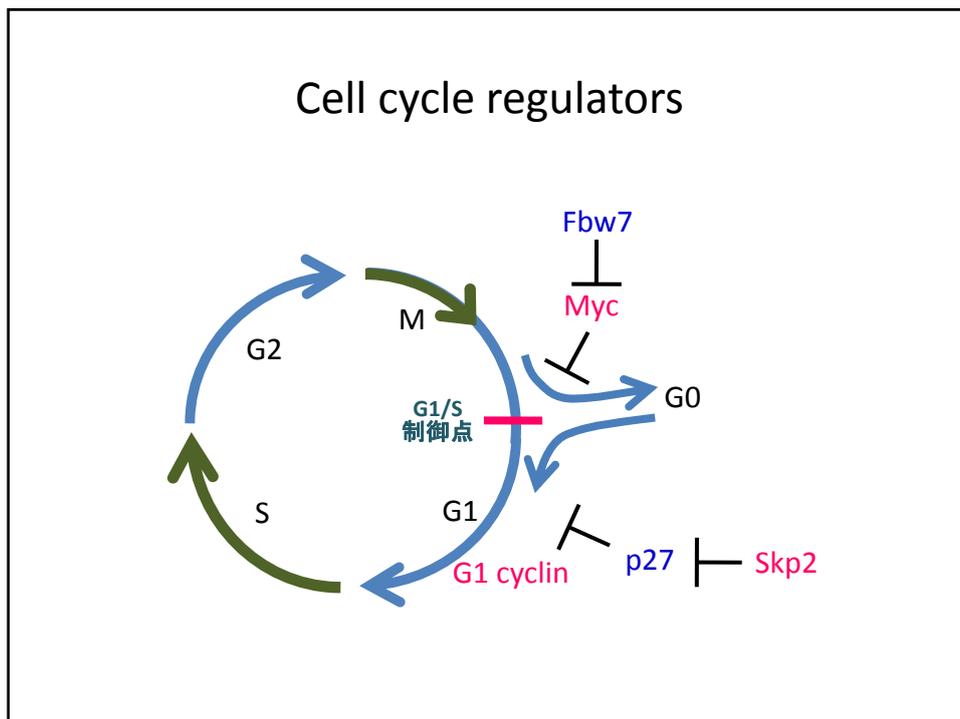
## Luminal A/B型とBiological markersとの関連

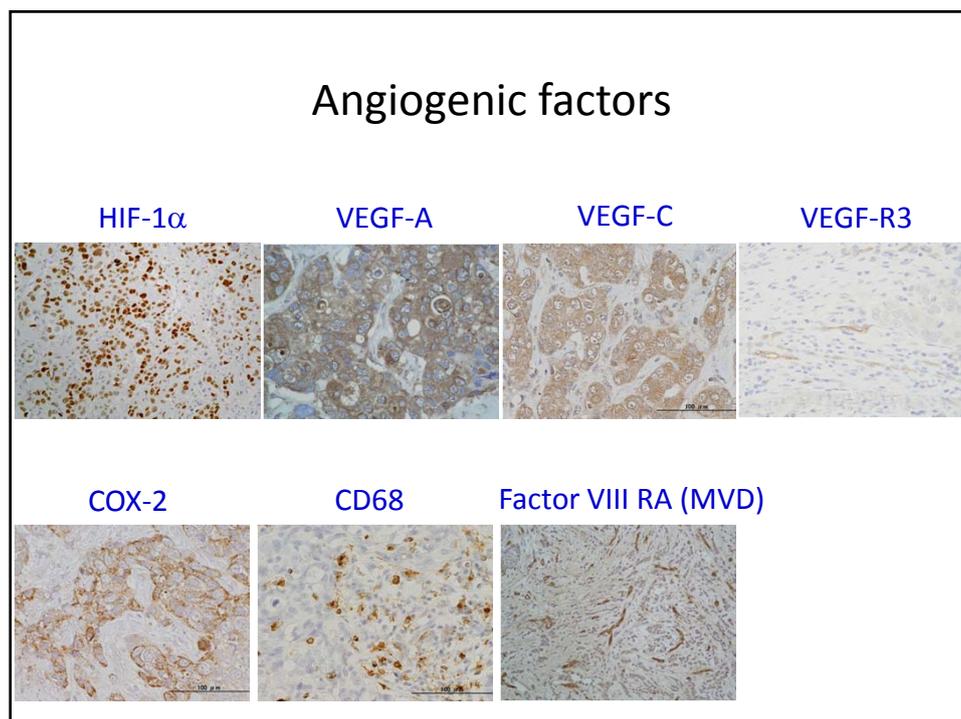
- ER-related factors
  - ER, PgR
  - Growth factor receptor signaling
  - Other ER-related factors
- Cell cycle-related factors
- Luminal & Basal markers
- Angiogenic factors











### Summary

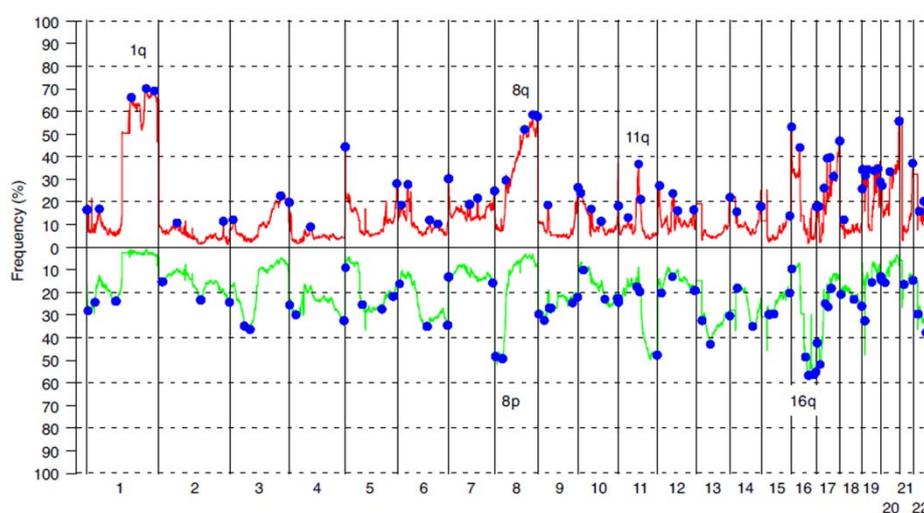
Ki67で分類したLuminal BはAと比較し

- RFS, BCSSが短い
- 腫瘍径が大きく、リンパ節転移陽性が多く、NGが高い
- ER発現量に差はないが、PgR発現が少なく、HER2発現が高い
- ERとgrowth factor receptorとのcross-talkに關与する因子の発現が高い
- 血管新生因子 (HIF-1 $\alpha$ , VEGF-R3, COX-2, CD68) や細胞周期関連因子 (Skp2, cyclin E, p53, Aurora A) の発現が高い
- Luminal B (HER2-/ki67 high) とLuminal-HER2とは大きく異なる

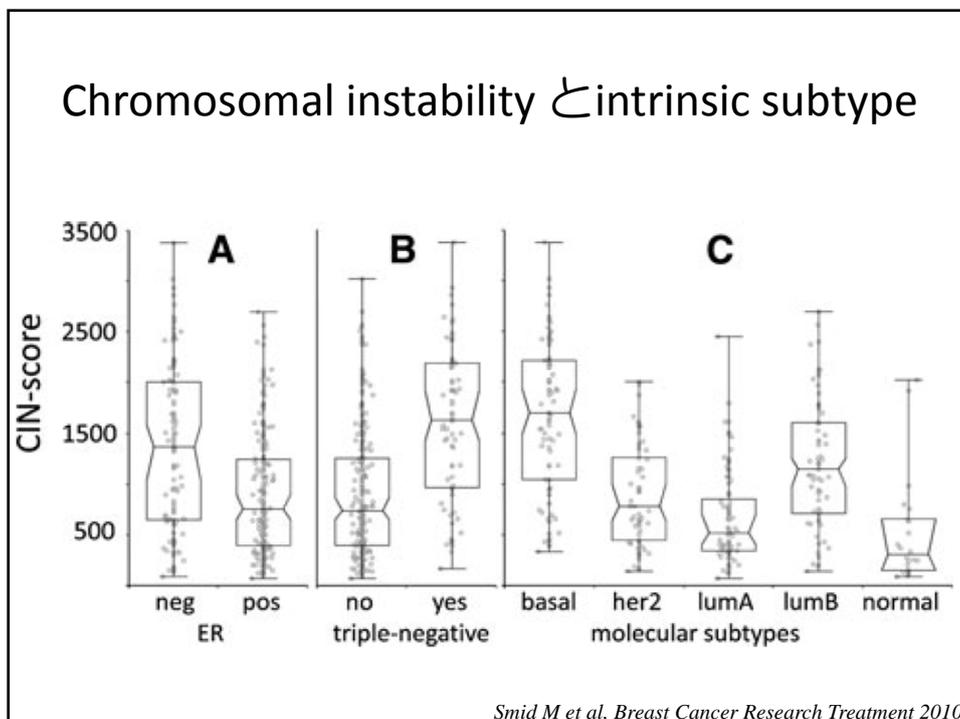
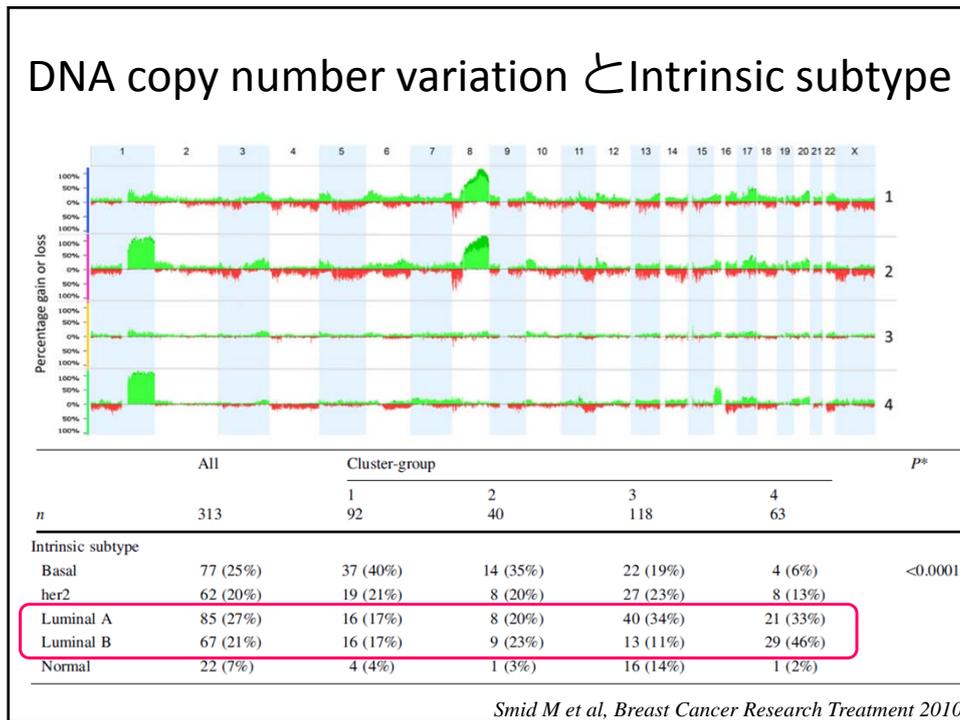
## 遺伝子発現プロファイルで分類した Luminal A/B型乳癌の生物学的差異

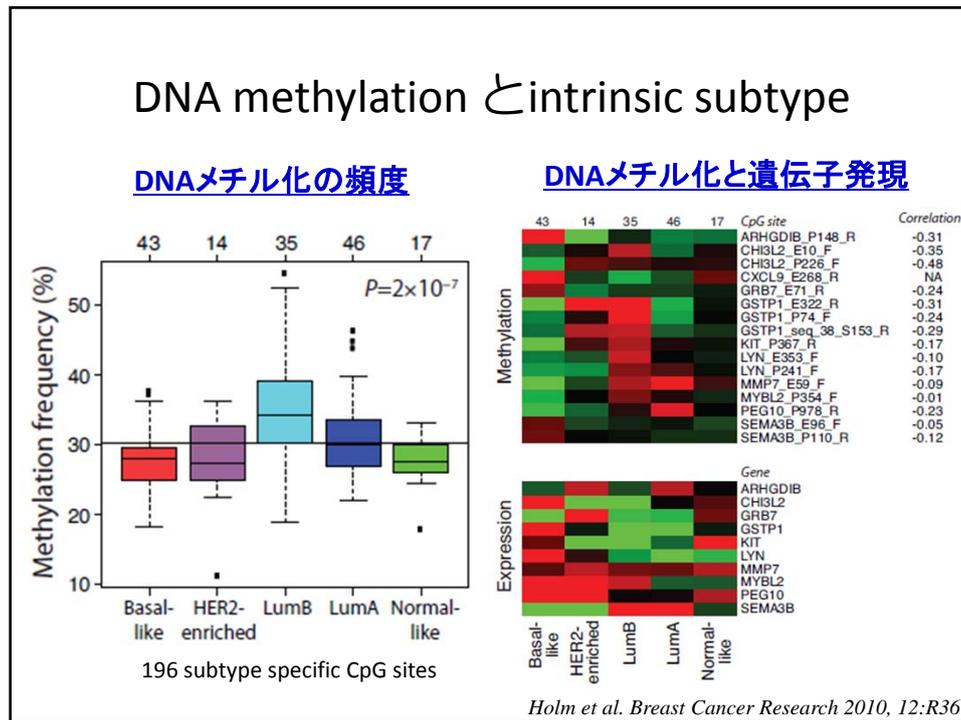
	Luminal A	Luminal B	Ref.
ER関連因子	高い	低い	Sorlie T, PNAS2001
増殖関連因子	低い	高い	Hu Z, BMC Cancer 2006
抗アポトーシス因子	低い	高い	Oh DS, JCO 2006
EGFR関連因子	低い	高い	Hoadley KA, BMC Genomics 2007
PI3Kシグナル関連因子	低い	高い	Creighton CJ, BCR 2010
ERとNFκBのクロストーク	低い	高い	Frasor J, CR 2009
RB LOH	低い	高い	Hershkowitz JI, BCR 2008

## DNA copy number variation in breast cancer



*Jonsson et al. Breast Cancer Research 2010, 12:R42*





## Luminal A/B型乳癌の生物学的差異

Luminal BはAと比較し

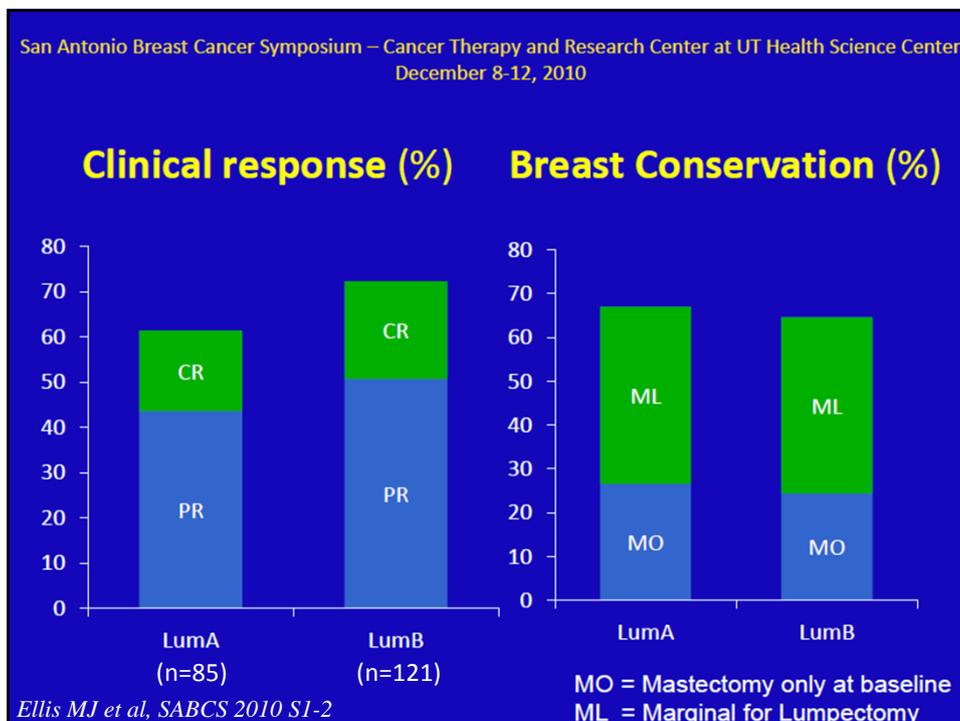
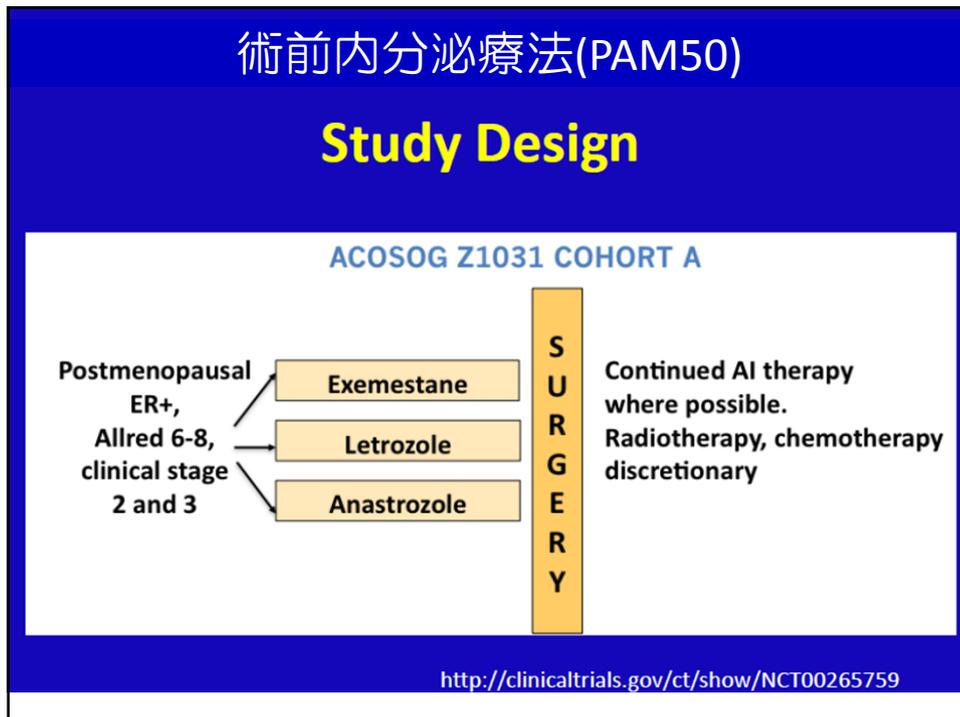
- 染色体不安定性が高い
  - DNA copy number variation 多い
  - DNAメチル化 多い
- ER関連因子の発現が低く、増殖因子受容体の発現が高い。
  - ERと増殖因子受容体シグナルとのクロストークがある
- 結果として増殖活性が高い

## Luminal A/B 分類と薬物療法の効果

- 内分泌療法
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant
- 化学療法
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant

## Luminal A/B 分類と薬物療法の効果

- 内分泌療法
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant
- 化学療法
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant



### 術前内分泌療法の効果(Ki67-based)

N=22, postmenopausal, AIs (LET,ANA,EXE) for at least 6 months  
 Luminal A: ER+/HER2-/ki67≤15%, Luminal B: ER+/HER2-/ki67>15%

#### 臨床効果

	Luminal A (n=14)	Luminal B (n=8)
CR, PR	5 (36%)	5 (63%)
SD, PD	9 (64%)	3 (37%)

Fisher's exact test; n.s.

#### 病理学的効果

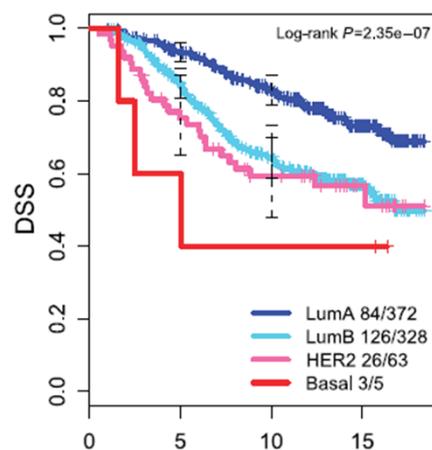
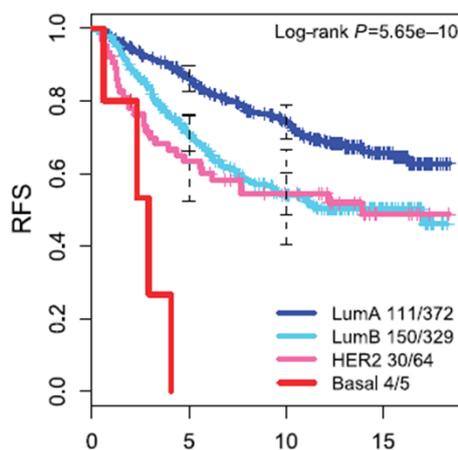
	Luminal A (n=14)	Luminal B (n=8)
G0	3 (22%)	2 (25%)
G1	10 (71%)	5 (63%)
G2	1 (7%)	1 (12%)

Fisher's exact test; n.s.

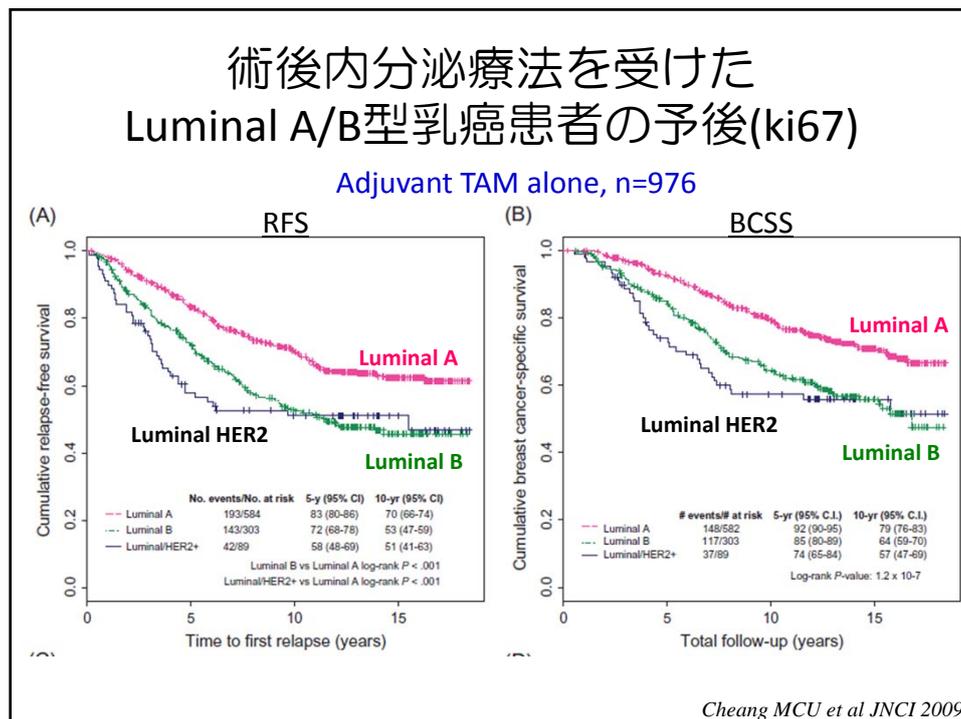
Dept. of Breast & Endocrine Surgery,  
 Kumamoto Univ.

### Intrinsic subtype (PAM50)と術後TAMの予後

N=786, PAM50



Nelsen TO et al, Clin Cancer Res 16; 5222-32; 2010



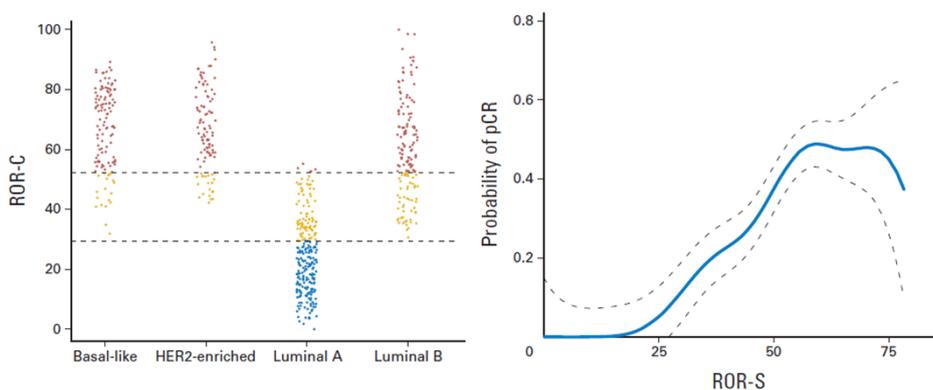
- ### Luminal A/Bと内分泌療法
- 術前内分泌療法
    - Luminal A/B分類 (GEP, Ki67)は奏効度の予測因子ではない
  - 術後内分泌療法
    - Luminal A/B分類 (GEP, Ki67)は内分泌療法中の患者の予後因子

## Luminal A/B 分類と薬物療法の効果

- 内分泌療法
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant
- 化学療法
  - Neoadjuvant
  - Adjuvant

## 術前化学療法の効果予測(PAM50)

- $ROR-S = 0.05 \cdot \text{basal} + 0.12 \cdot \text{HER2} - 0.34 \cdot \text{LumA} + 0.23 \cdot \text{LumB}$
- $ROR-C = 0.05 \cdot \text{basal} + 0.11 \cdot \text{HER2} - 0.23 \cdot \text{LumA} + 0.09 \cdot \text{LumB} + 0.17 \cdot T$



Parker JS et al. JCO 2009

### Ki67と術前化学療法の効果(pCR)

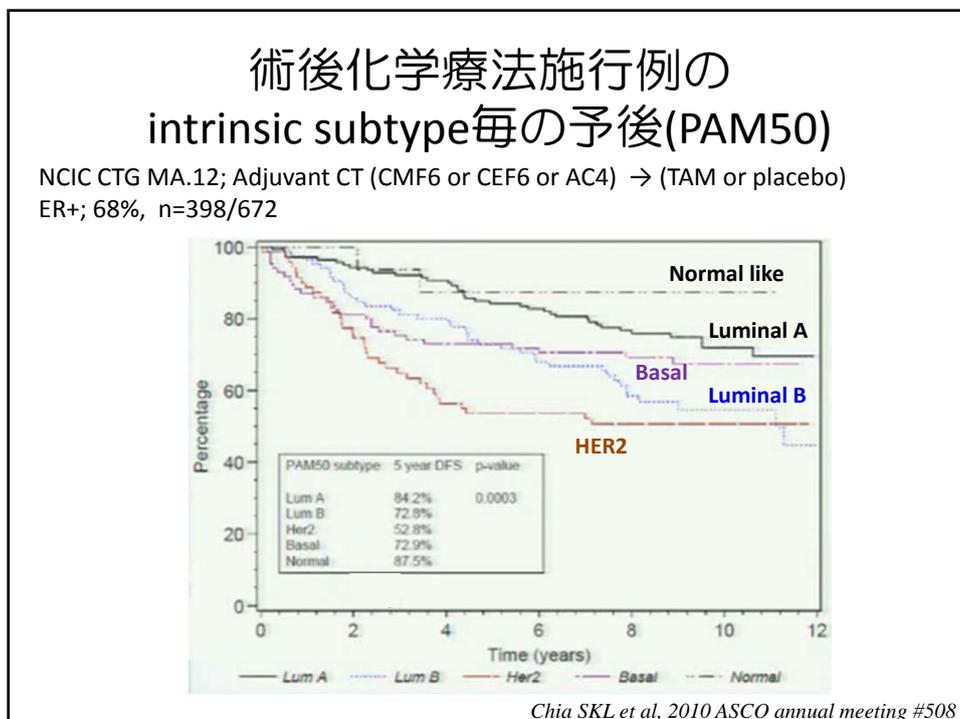
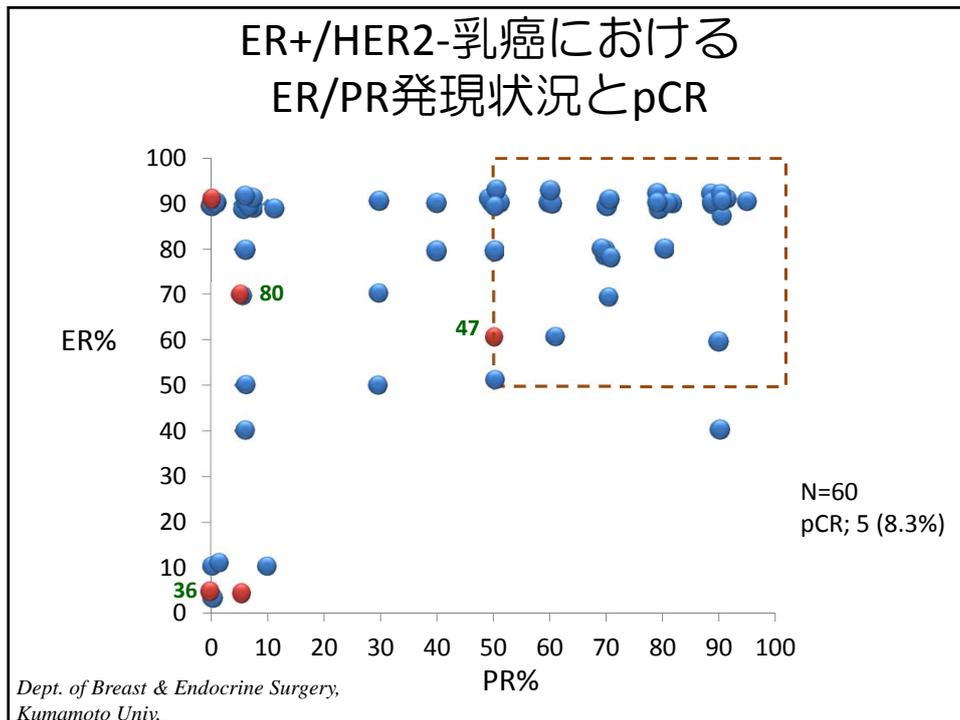
Author	Pts	Ki67 cut-off value	High ki67(%)	Low Ki67(%)	p
Arriola E EJC 2006	232	25%	>>		0.005
Petit T EJC 2004	99	20%	23	4	0.01
Colleoni M BCRT 2009	485	20%	11	1.4	0.005
Nishimura R BC 2009	148	25%	> 14	0	0.002
Jones RL BCRT 2010	175	Per 2.7-fold increase	>>		0.04

### 術前化学療法の効果予測(ki67)

ER+, FEC100x6 cycles, n=177

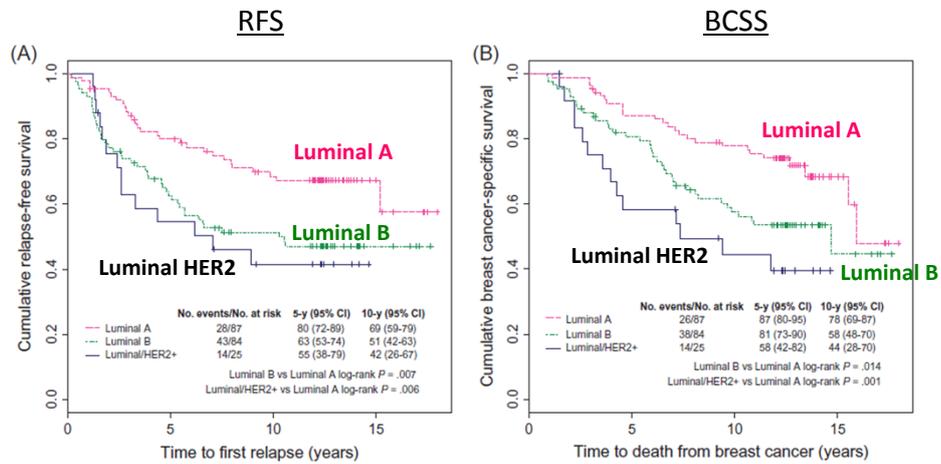
*Petit T et al, BCRT 124:387-391, 2010*

Biologic parameters		pCR (%)	Univariate Analysis (p value)	Multivariate analysis (p value)
Grade	1 2 3	2 5 19	0.02	0.20
<b>Ki67</b>	Low < 20% Medium 20-29% High ≥ 30%	1 8 14	0.01	0.02
HER2	0, 1+ 2+ 3+	4 7 22	0.02	0.66
<b>ER</b>	Low 3-5 Medium 6-7 High 8-9	28 9 3	< 0.001	0.0002
PR	0 Low 3-5 Medium 6-7 High 8-9	8 11 8 4	0.49	



## Luminal A/Bと術後化学療法(Ki67-based)

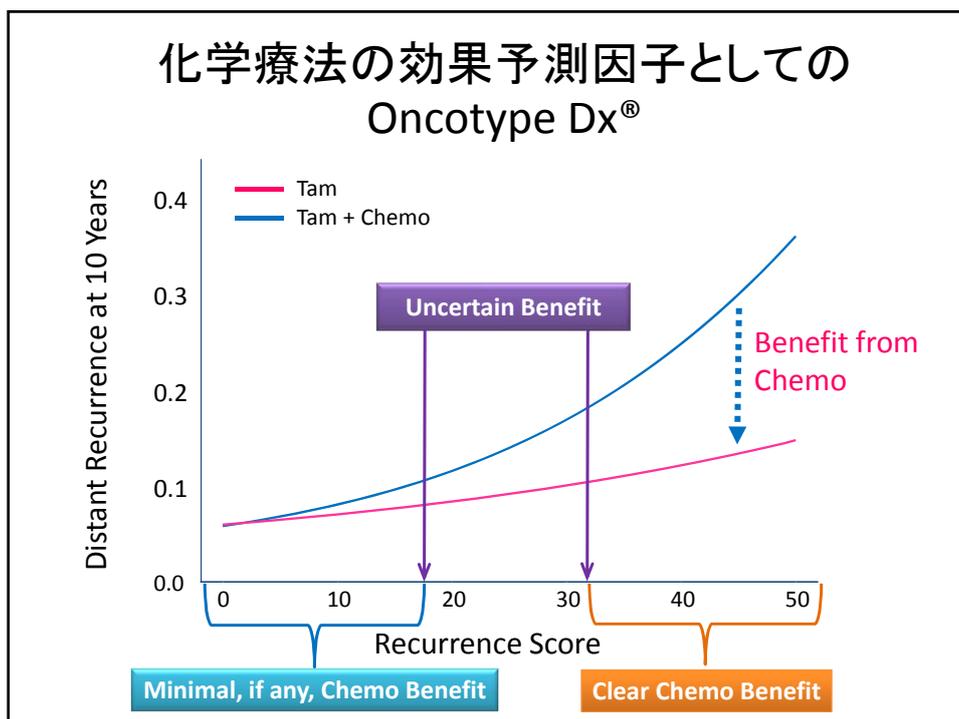
CT+TAM, n=196



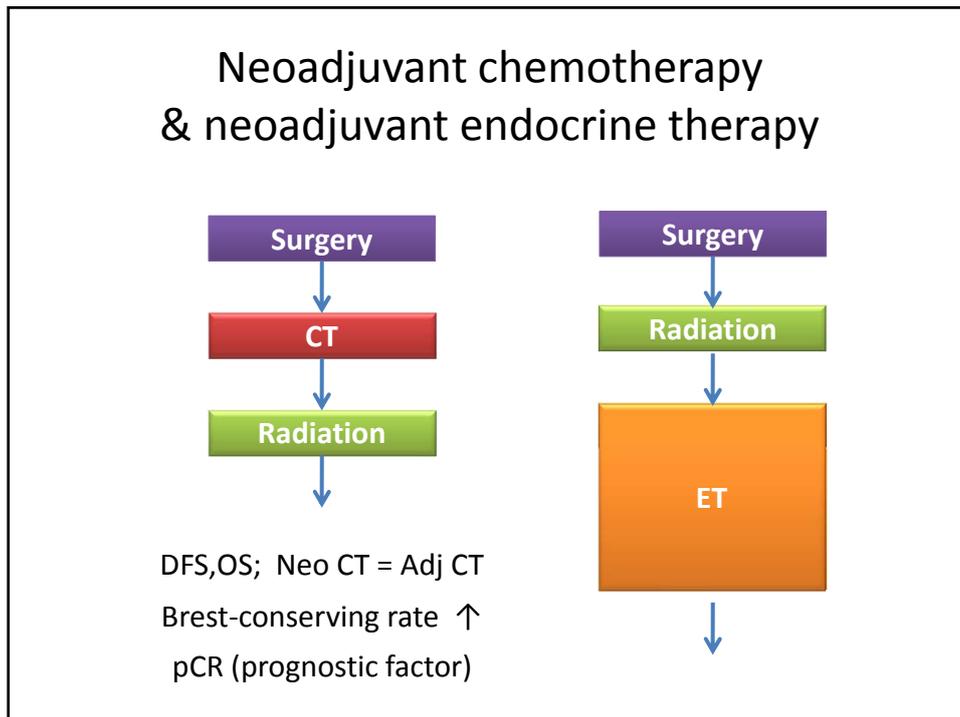
Cheang MCU et al JNCI 2009

## Luminal A/Bと化学療法

- 術前化学療法
  - PAM50 & ki67; pCRの予測因子の可能性あり  
(ただし、高率なpCR率は望めない)
- 化学療法
  - PAM50 & Ki67; 予後因子(Lum A > Lum B)、  
luminal Bで化学療法の効果が高く  
予後を改善するかは不明  
(Oncotype Dx®と同じかどうかは不明)



## 術前内分泌療法の可能性



- ### 術前薬物療法目的
- Down staging
    - 局所進行癌を手術可能なレベルに縮小する
    - 乳房温存率を改善する
  - 治療反応性による予後予測
  - 早期に全身治療を行い、予後を改善する
  - 新規薬剤の早期評価

### 術前化学療法之目的

- Down staging .....○
  - 局所進行癌を手術可能なレベルに縮小する
  - 乳房温存率を改善する
- 治療反応性による予後予測
  - pathological CR .....○
- 早期に全身治療を行い、予後を改善する .....×
- 新規薬剤の早期評価 .....△

### 術前内分泌療法による乳房温存

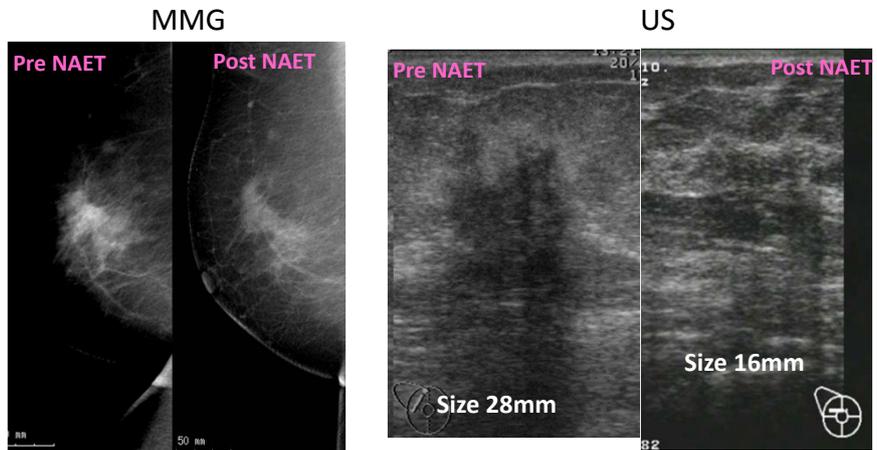
試験名・報告者	治療薬	症例数	治療期間	奏効率	乳房全摘→温存	温存率
IMPACT	TAM	108	12w	36%	22%	31%
	ANA	113		37%	46%	44%
	TAM+ANA	109		39%	26%	24%
ACOSOG Z1031	EXE	116	16w	61%	22%	68%
	LET	120		71%	19%	72%
	ANA	119		67%	22%	90%
Olson	LET	115	16w	52%	88%	92%
JFMC34	EXE	102	24w	51%	68%	77%

NAC vs. NAET (APx4 vs. ANA or EXE for 3M)			
Efficacy end point	NAC n=118	NAET n=121	P value
Clinical response, palpation	63.6%	64.5%	n.s.
Ultrasound response	46%	40%	n.s.
Breast-conserving surgery	24%	33%	0.058
pCR	6%	3%	n.s.
PD	9%	9%	n.s.

*Semiglazov VF et al Cancer. 2007,110(2):244-54*

術前内分泌療法の予後因子

### Neoadjuvant aromatase inhibitor for 6 M

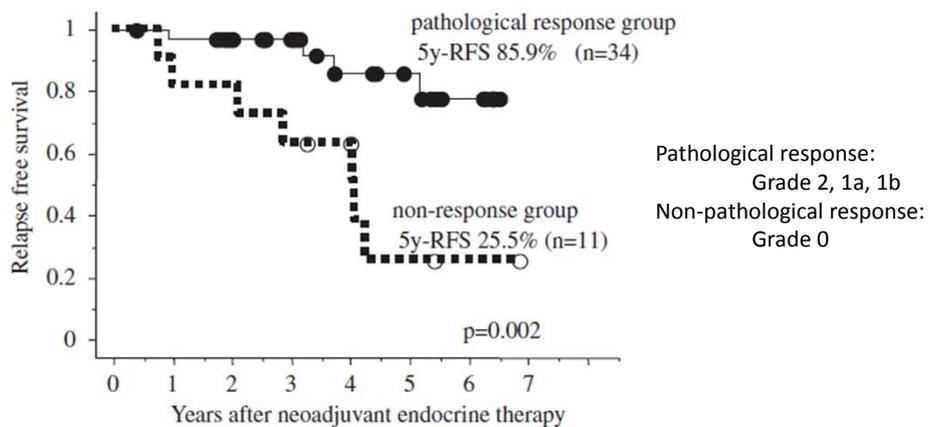


Clinical response; PR (reduction rate:41%)

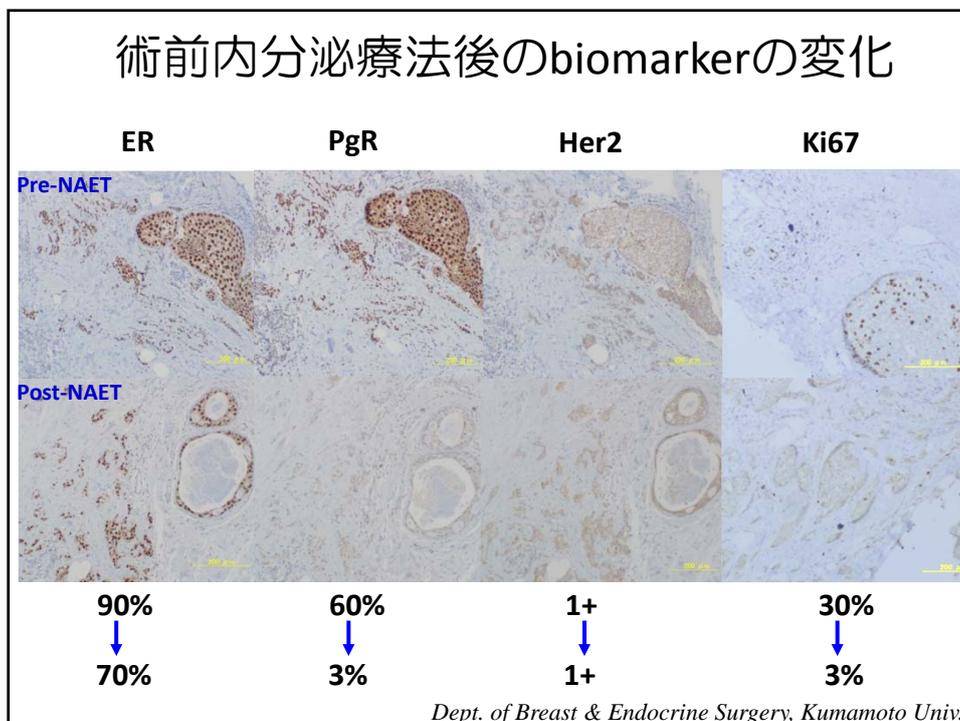
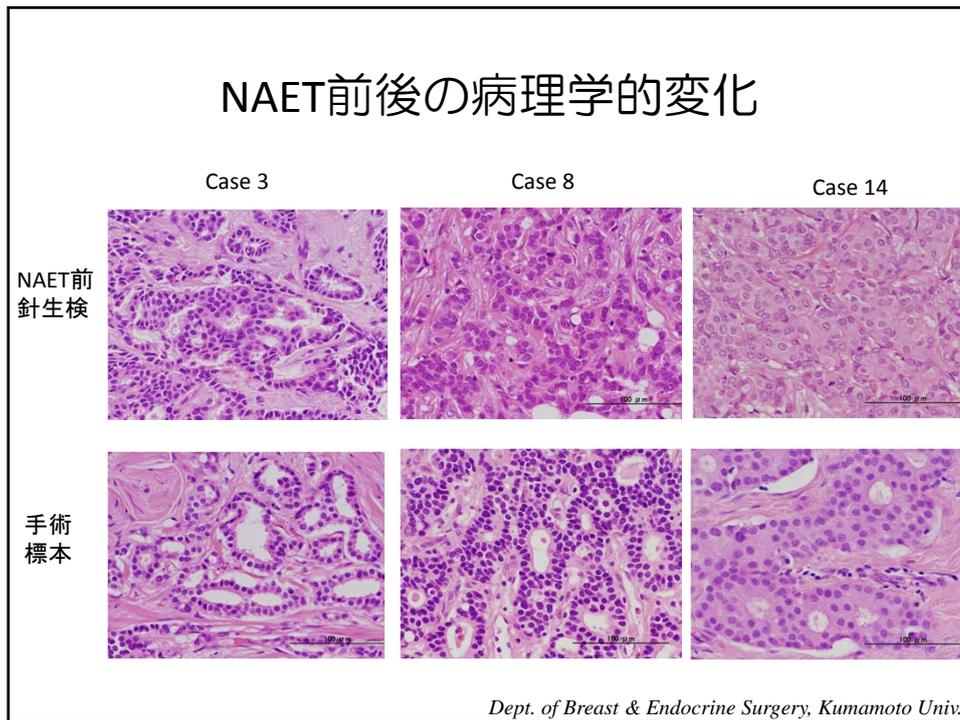
Pathological response; Grade 1a

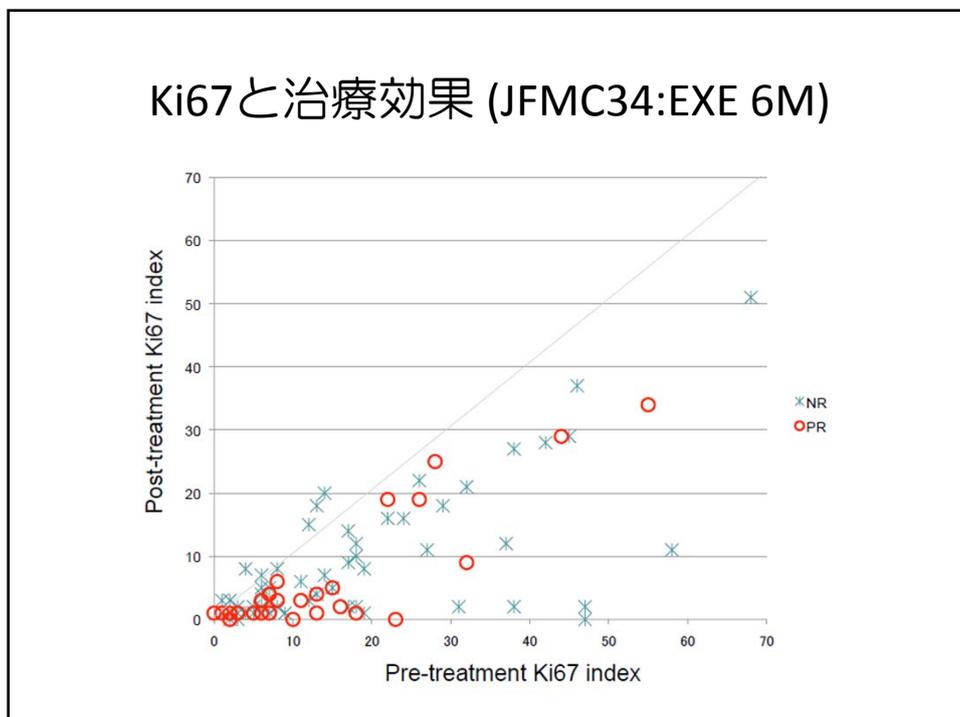
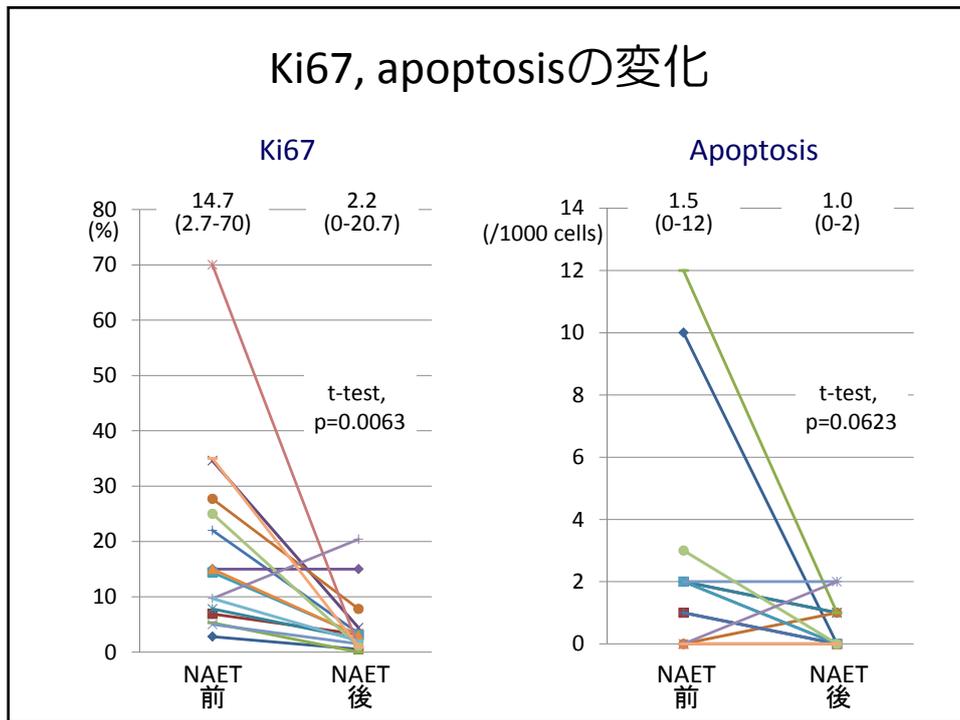
Dept. of Breast & Endocrine Surgery,  
Kumamoto Univ.

### 病理学的効果と術前内分泌療法後の予後



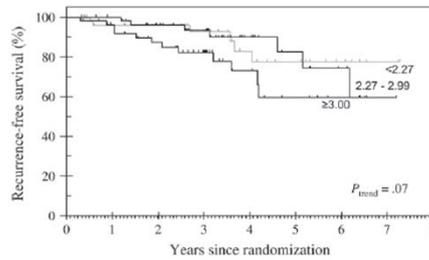
Akashi-Tanaka et al The Breast 16:482-488,2007



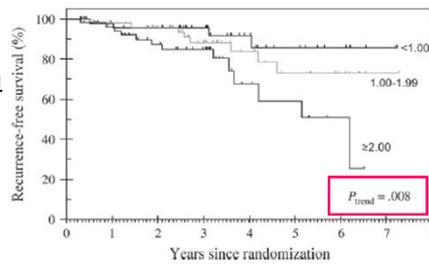


## 術前内分泌療法前、施行中のKi67と予後

Baseline



2 weeks after NAET initiation



*Dowsett M JNCI 2007*

### ARTICLE

## Outcome Prediction for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Based on Postneoadjuvant Endocrine Therapy Tumor Characteristics

Matthew J. Ellis, Yu Tao, Jingqin Luo, Roger A'Hern, Dean B. Evans, Ajay S. Bhatnagar, Hilary A. Chaudri Ross, Alexander von Kameke, William R. Miller, Ian Smith, Wolfgang Eiermann, Mitch Dowsett

J Natl Cancer Inst 2008;100:1380-1388



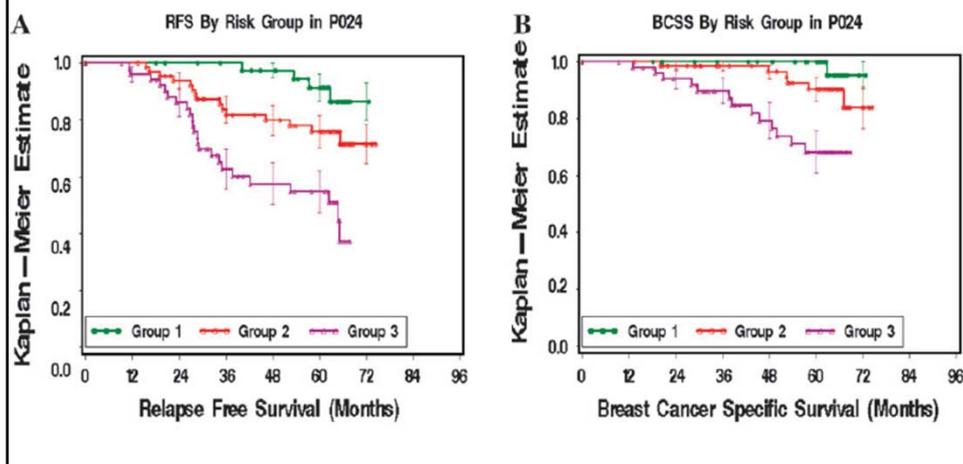
## The preoperative endocrine prognostic index (PEPI)

Pathology, biomarker status	RFS		BCSS	
	HR	Points	HR	Points
<u>Pathological tumor size</u>				
T1/2	—	0	—	0
T3/4	2.8	3	4.4	3
<u>Node status</u>				
Negative	—	0	—	0
Positive	3.2	3	3.9	3
<u>Ki67 level</u>				
0%–2.7% (0–1+)	—	0	—	0
>2.7%–7.3% (1–2+)	1.3	1	1.4	1
>7.3%–19.7% (2–3+)	1.7	1	2.0	2
>19.7%–53.1% (3–4+)	2.2	2	2.7	3
>53.1% (>4+)	2.9	3	3.8	3
<u>ER status, Allred score</u>				
0–2	2.8	3	7.0	3
3–8	—	0	—	0

PEPI score; 0 ~ 16

## PEPI scoreと術前内分泌療法後の予後

Group 1 = PEPI score 0  
 Group 2 = PEPI score 1-3  
 Group 3 = PEPI score 4 or more



## 術前内分泌療法の目的

- Down staging .....○
  - 局所進行癌を手術可能なレベルに縮小する
  - 乳房温存率を改善する
- 治療反応性による予後予測
  - pathological CR .....×
  - Ki67, PEPI score, pathological response .....△
- 早期に全身治療を行い、予後を改善する .....×
- 新規薬剤の早期評価 .....臨床試験レベル

## 術前内分泌療法を用いた ER陽性HER2陰性乳癌 に対する治療戦略

San Antonio Breast Cancer Symposium – Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center  
December 8-12, 2010

## Study Design

**ACOSOG Z1031 COHORT A**

Postmenopausal ER+, Allred 6-8, clinical stage 2 and 3

- Exemestane
- Letrozole
- Anastrozole

**SURGERY**

Continued AI therapy where possible.  
Radiotherapy, chemotherapy discretionary

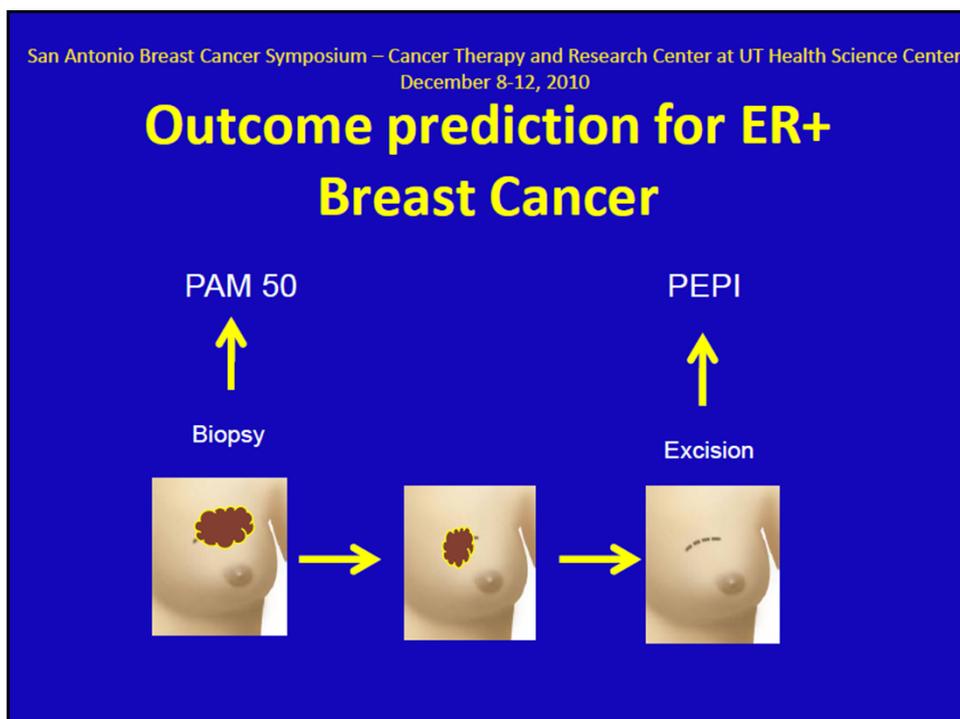
<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00265759>

San Antonio Breast Cancer Symposium – Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center  
December 8-12, 2010

## Outcome prediction for ER+ Breast Cancer

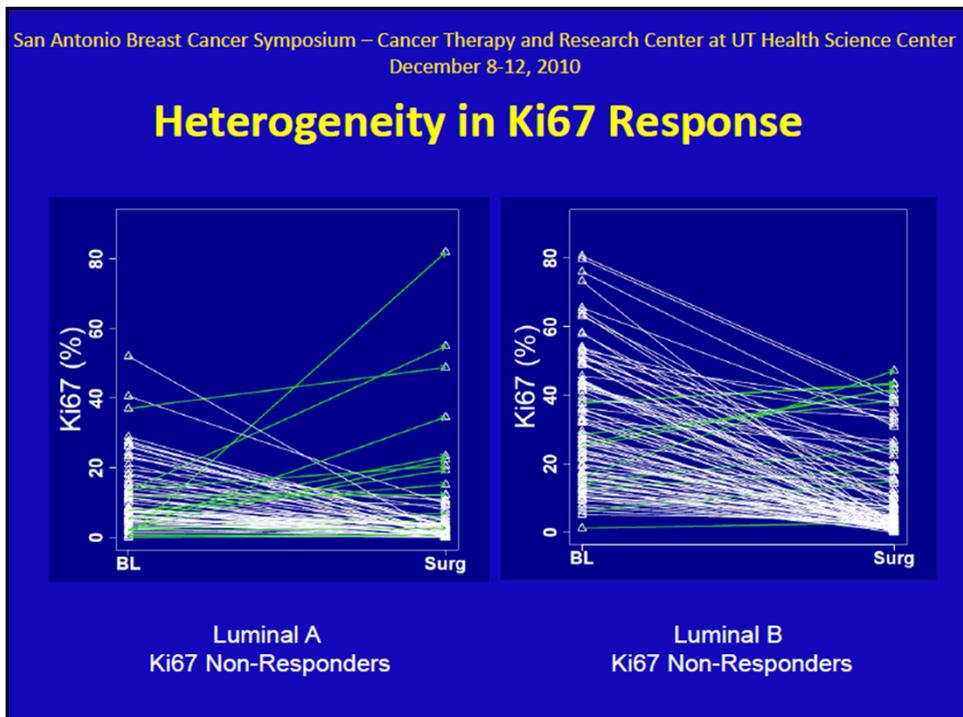
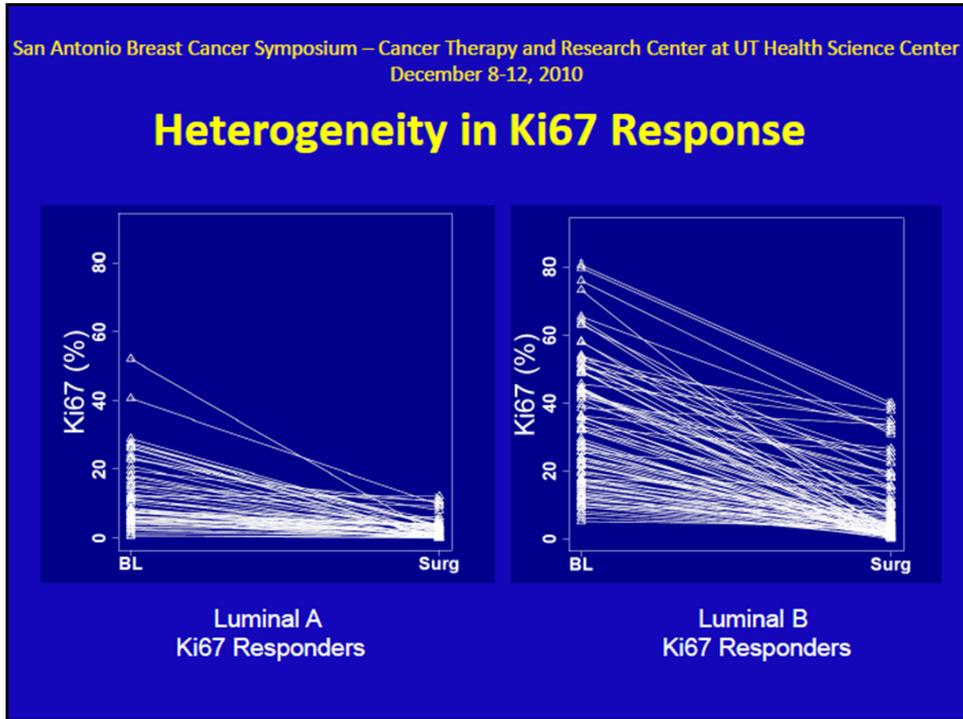
Pre-treatment assay

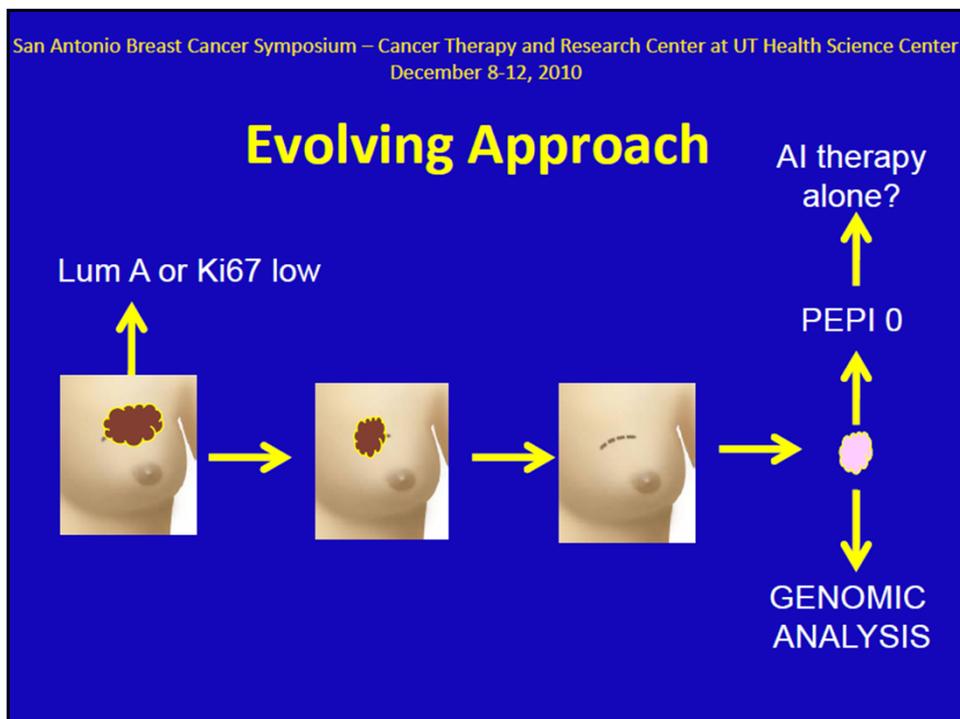
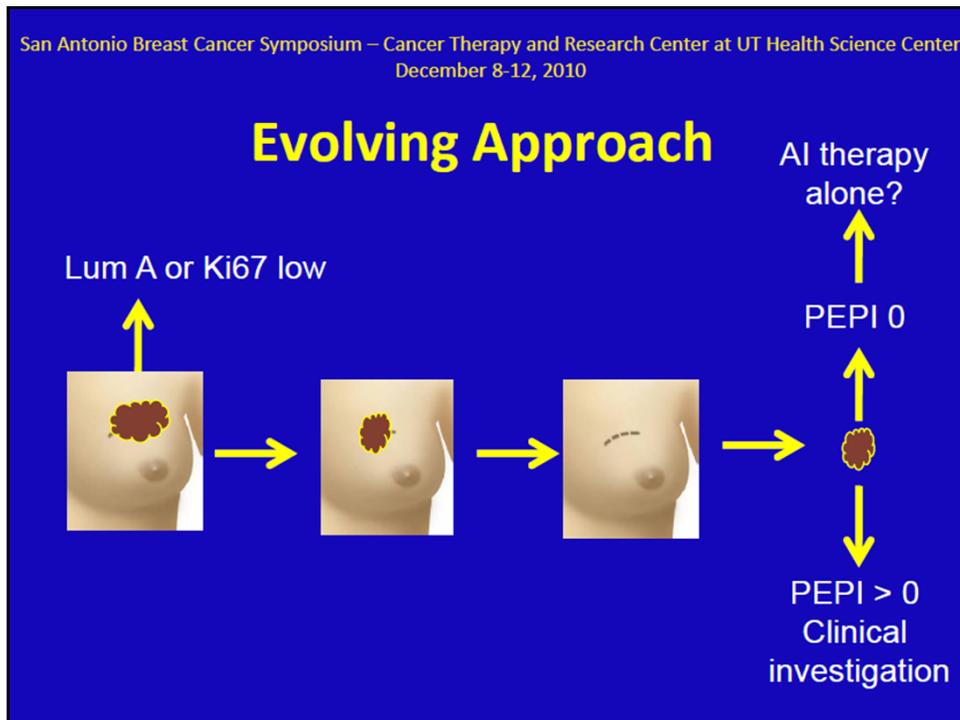
On-treatment assay



San Antonio Breast Cancer Symposium – Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center  
December 8-12, 2010

Factor	N	Percent PEPI 0	Wald p value	Odds Ratio (95% CI)	Multivariate Odds Ratio
<b>Clinical T size</b>					
T2	150	18.7%	0.433	1.41 (0.60-3.30)	
T3/T4a-c	56	14.3%			
<b>Clinical nodal status</b>					
positive	143	20.3%	0.144	1.94 (0.80-4.70)	
negative	63	11.1%			
<b>Baseline HER2 (local testing)</b>					
negative	184	17.4%	0.575	1.54 (0.34-7.05)	
positive	17	11.8%			
<b>Baseline Ki67</b>					
≤ 10%	50	28.0%	0.018	2.61 (1.18-5.78)	
>10%	135	12.6%			
<b>Baseline Histo Grade</b>					
Grade I	35	20.0%	0.732	1.17 (0.47-2.97)	
Grade II/III	170	17.1%			
<b>Baseline ER Score (central testing)</b>					
Allred 6-8	159	16.4%	0.924	1.06 (0.34-3.32)	
Allred ≤ 5	26	15.4%			
<b>Intrinsic subtype</b>					
LumA	85	27.1%	0.004	2.99 (1.42-6.31)	2.99 (1.42-6.31)
LumB	121	10.7%			

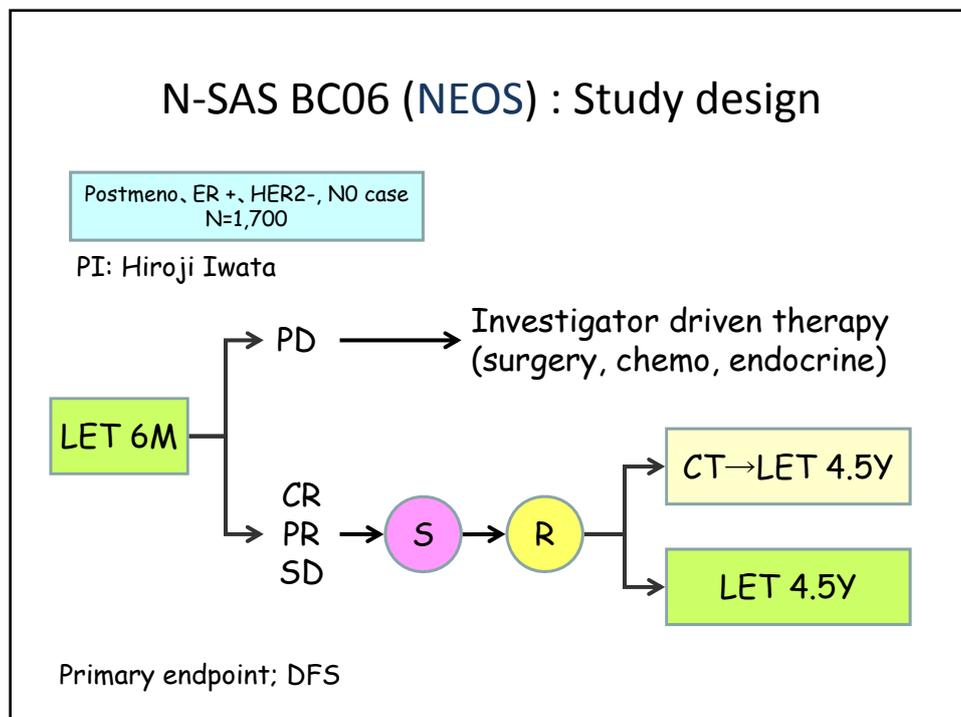




San Antonio Breast Cancer Symposium – Cancer Therapy and Research Center at UT Health Science Center  
December 8-12, 2010

## Conclusions

- Neoadjuvant aromatase inhibitor therapy effectively promotes breast conservation and provides a very rich context for biomarker research
- A neoadjuvant trial should be mandatory preliminary data before embarking on large and expensive adjuvant studies that compare endocrine agents
- Luminal A and Luminal B tumors are both endocrine responsive but Luminal A is enriched for PEPI-0 patients who may do sufficiently well on AI alone.
- Cellular heterogeneity in endocrine responsiveness can be addressed by profiling the tumor after a period of aromatase inhibitor treatment.



**MINDACT & TAILORx vs. NEOS**





		Mammaprint® Oncotype Dx®	NEOS
Mam	評価時期	一点(静的)	数点(動的)
	評価対象	腫瘍	腫瘍と宿主
	費用	非常に高価	安い
	患者との関係	普通	良好

E

ET

ET

ET

## まとめ

- Luminal A/B 型乳癌
  - 生物学的な違いについて
  - 薬物反応性、予後について
- 術前内分泌療法の可能性
  - 術前内分泌療法の目的
  - NEOSの重要性

## 第12回乳癌最新情報カンファレンス



## 第12回乳癌最新情報カンファレンス

- シンポジウム形式＋ポスター
- ポスターには優秀演題表彰あり
- 座長、演者(五十音順)
  - 岩田広治先生
  - 岩瀬拓二先生
  - 大野真司先生
  - 紅林純一先生
  - 佐伯俊昭先生
  - 玉木康博先生
  - 中村清吾先生
  - 野口眞三郎先生
  - 堀口淳先生
  - 三好康雄先生
  - 光山昌珠先生
  - 山下啓子先生
  - 渡辺亨先生
  - .....

