

2007年6月30日 (土曜日)

第15回日本乳癌学会教育セミナー

Primary Breast Cancer の治療 - 薬物療法 -

渡辺 亨

twatanab@oncoloplan.com

浜松 オンコロジーセンター長

<http://www.oncoloplan.com>

乳癌集学的治療の開始の前に

治療目標

- すべての患者で乳房温存術の達成

具体的対応

- 温存手術の安全性、有用性を説明
 - 適切なインフォームドコンセント
 - 「乳房切除の方が安全」ではない！
- 患者の希望を重視し温存術を検討
- 整容性を考慮し必要なら術前化学療法を実施

乳癌薬物療法

初期治療（術前、術後療法）

- Curative Chemotherapy → 「治癒率向上」
- 検証された投与量を厳密に守る必要がある

再発後治療

- **P**alliate symptoms, **P**revent symptoms
Prolong survival
- 症状コントロールと副作用マネージメント
- QOLを保つためには投与量を減量することも許容



乳癌初期治療フローチャート



術前化学療法

目標

- ☺ 乳房温存術の達成
- ☺ 質の高い(整容性、美容性に優れた)温存術の実施
- ☺ 全身に散布された微小転移の撲滅

概要

- ☺ アンソラサイクリンレジメン→タキサン(24-30週間)
- ☺ 奏効率 80-90%
- ☺ 病理学的完全奏効率(pCR) 15-30%

注意点

- ☹ 「手術が遅れる」事は全く心配要らない
- ☹ 手術までの待ち期間に中途半端な薬物療法はしない

症例 1

48才 閉経前乳癌

右C領域 腫瘍径5.5cm

浸潤性乳管癌、grade 3

ER (-) PgR (-) HER2 (-)

術前化学療法

レジメン例 (1)

FEC100

5-Fluorouracil	500 mg/m ²	iv	day 1
Epirubicin	100 mg/m ²	iv	day 1
Cyclophosphamide	500 mg/m ²	iv	day 1

(repeat cycle every 21 days, for 6cycles)



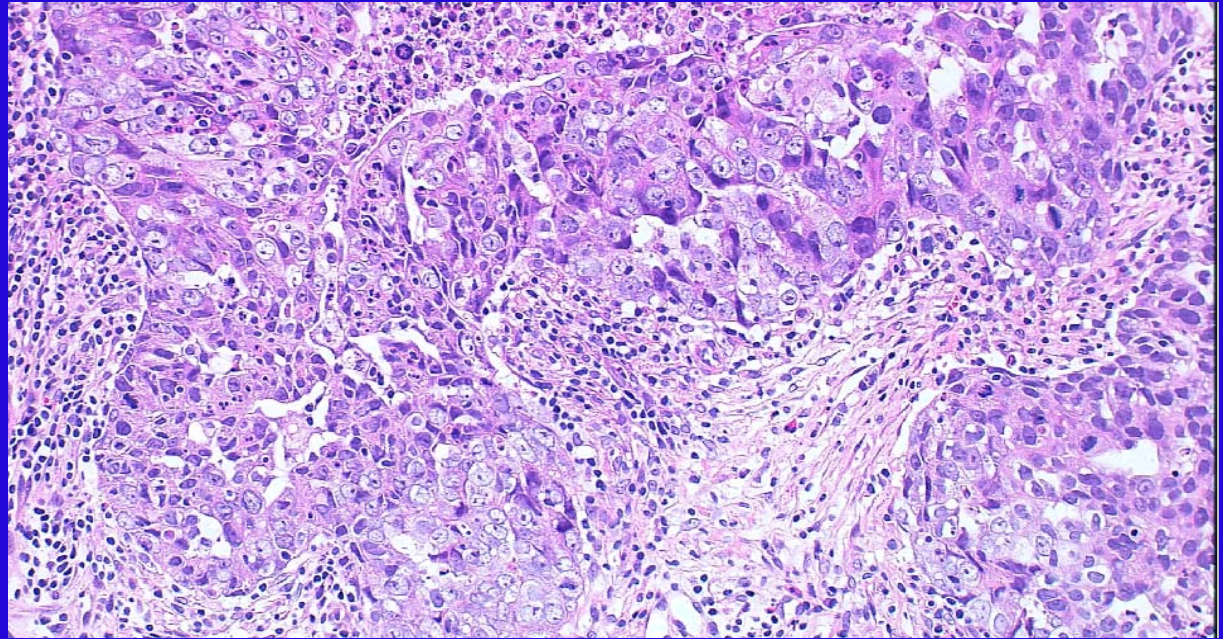
Paclitaxel

Paclitaxel	80 mg/m ²	iv	day 1
------------	----------------------	----	-------

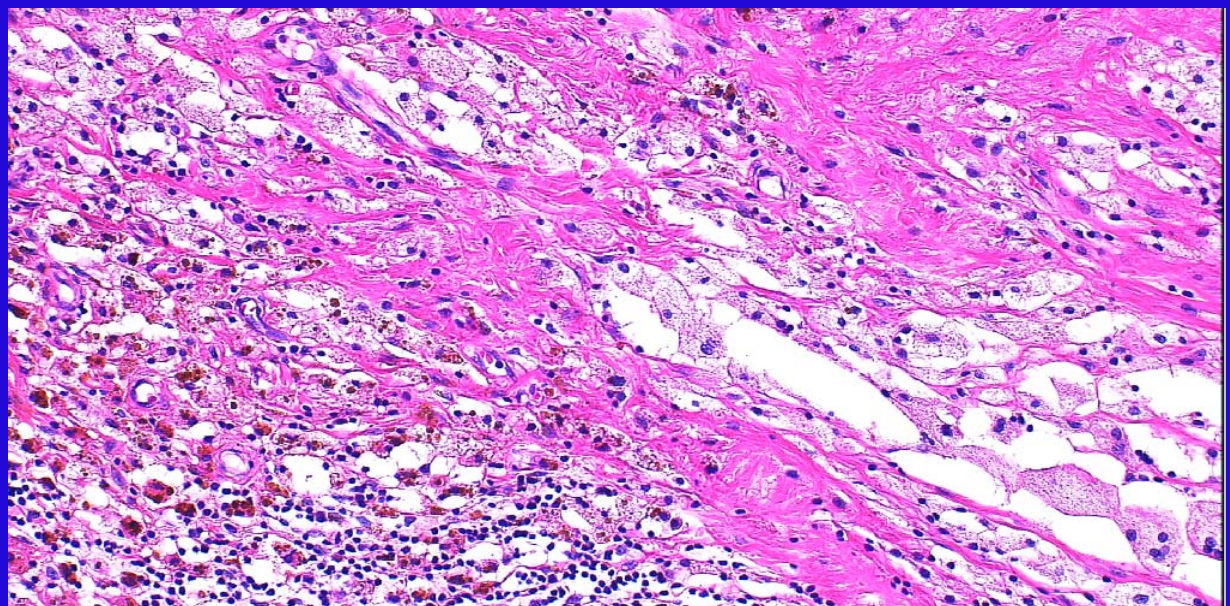
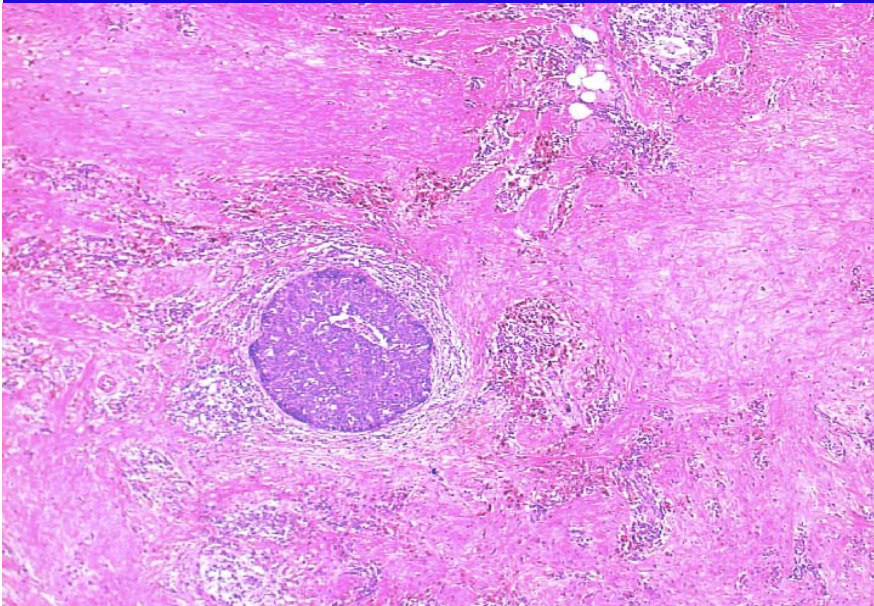
(repeat cycle every 7 days, for 12 cycles)

**pathological
Complete
Response**

pre treatment



post treatment

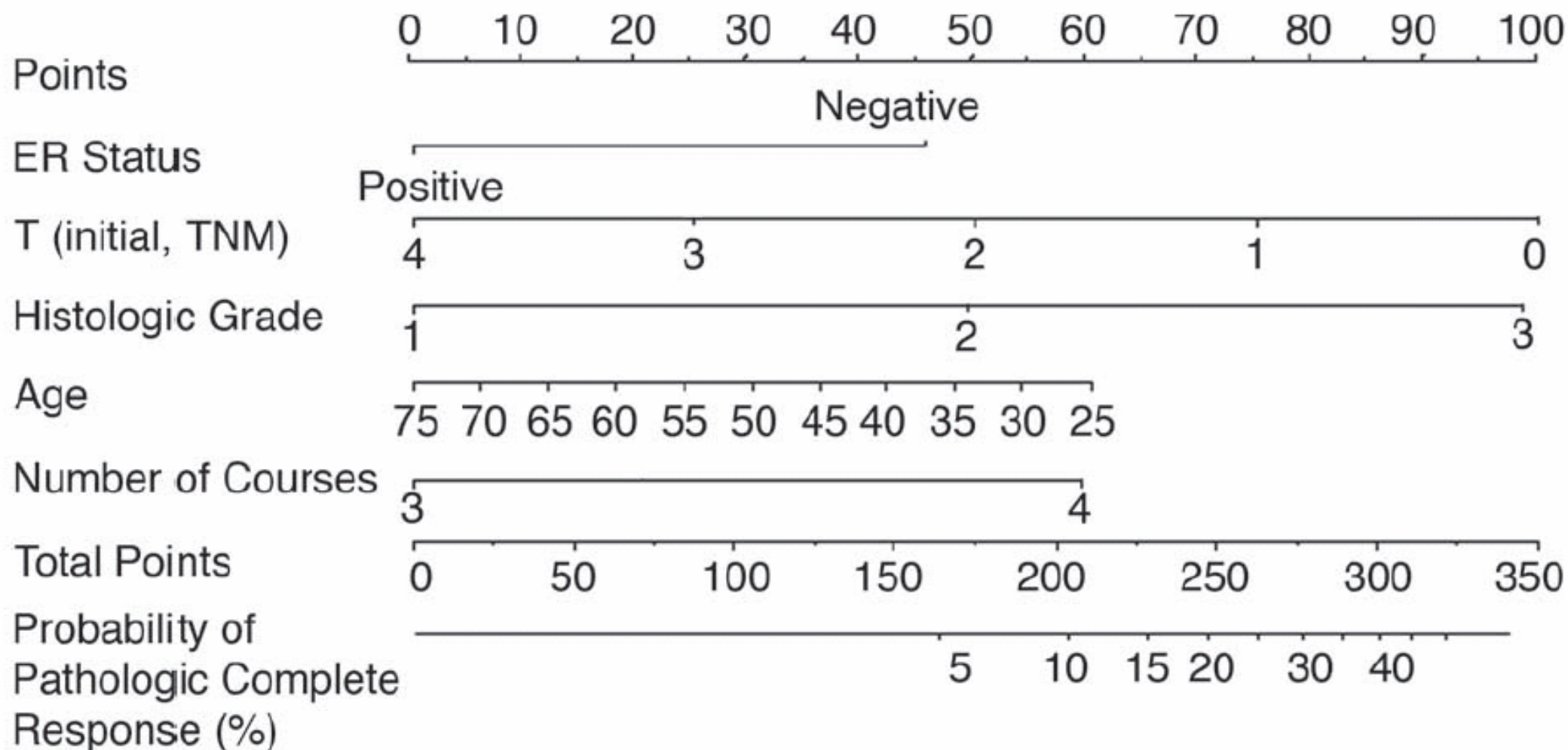


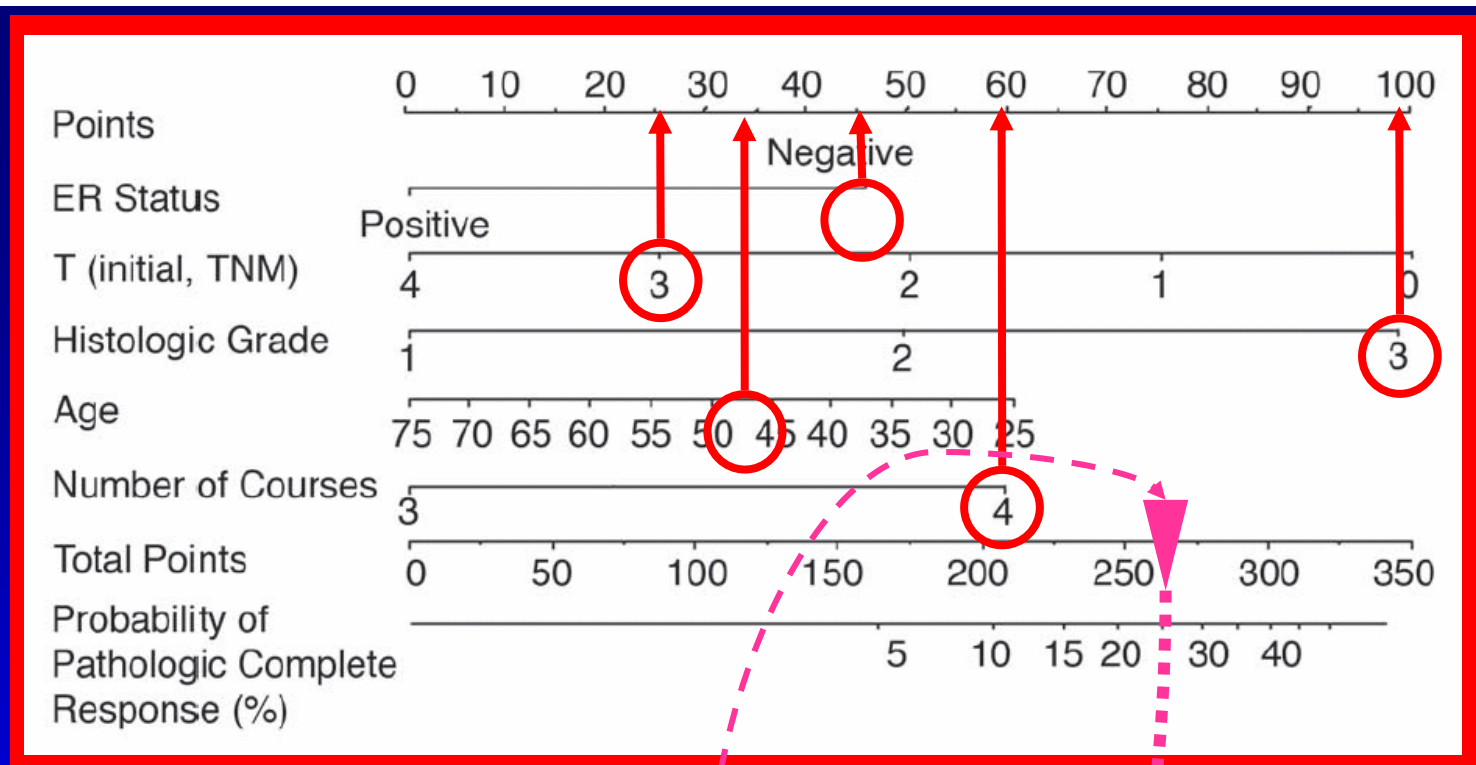
Nomograms to Predict Pathologic Complete Response and Metastasis-Free Survival After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer

Roman Rouzier, Lajos Pusztai, Suzette Delaloge, Ana M. Gonzalez-Angulo, Fabrice Andre, Kenneth R. Hess, Aman U. Buzdar, Jean-Remi Garbay, Marc Spielmann, Marie-Christine Mathieu, W. Fraser Symmans, Peter Wagner, David Atallah, Vicente Valero, Donald A. Berry, and Gabriel N. Hortobagyi

J Clin Oncol 23:8331-8339.2005

MDACC(USA), IGR(Fr)で術前化療をうけた1147症例のデータから
年齢、ER、腫瘍径、グレード、抗癌剤サイクル数を変量として多変
量解析を行い、pCR達成への貢献度を重み付けしたノムグラムを作
成したという報告

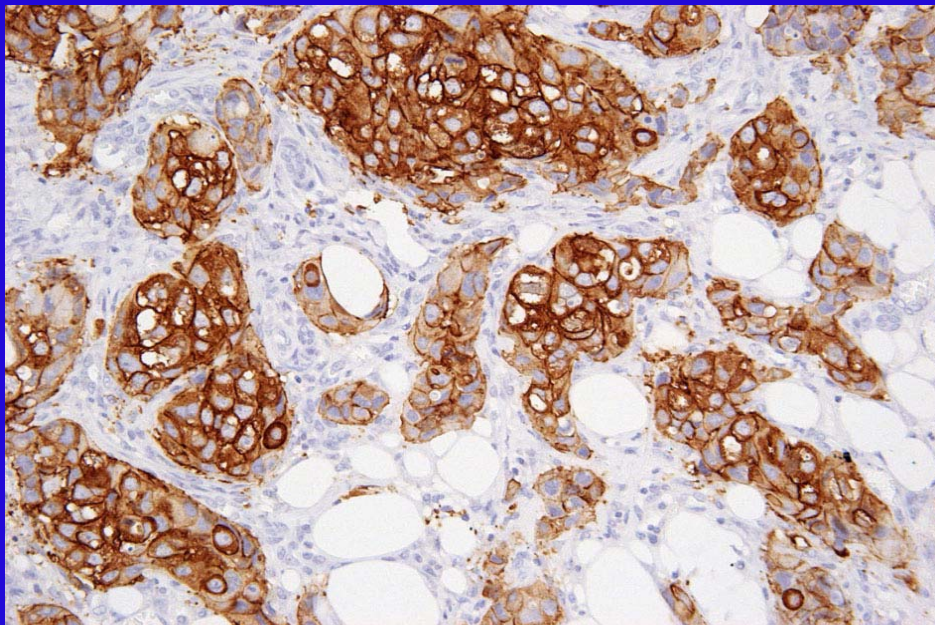
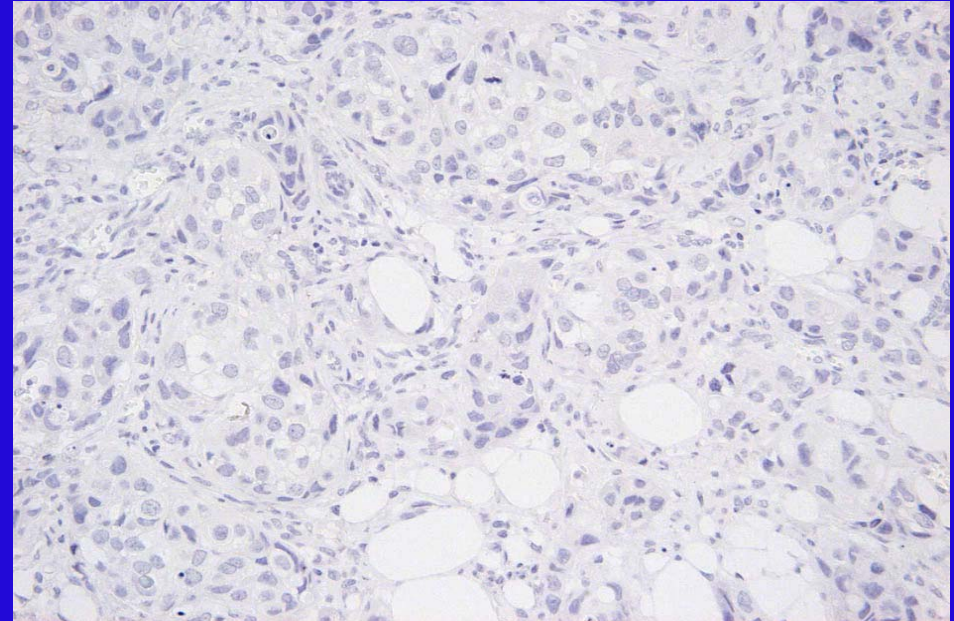
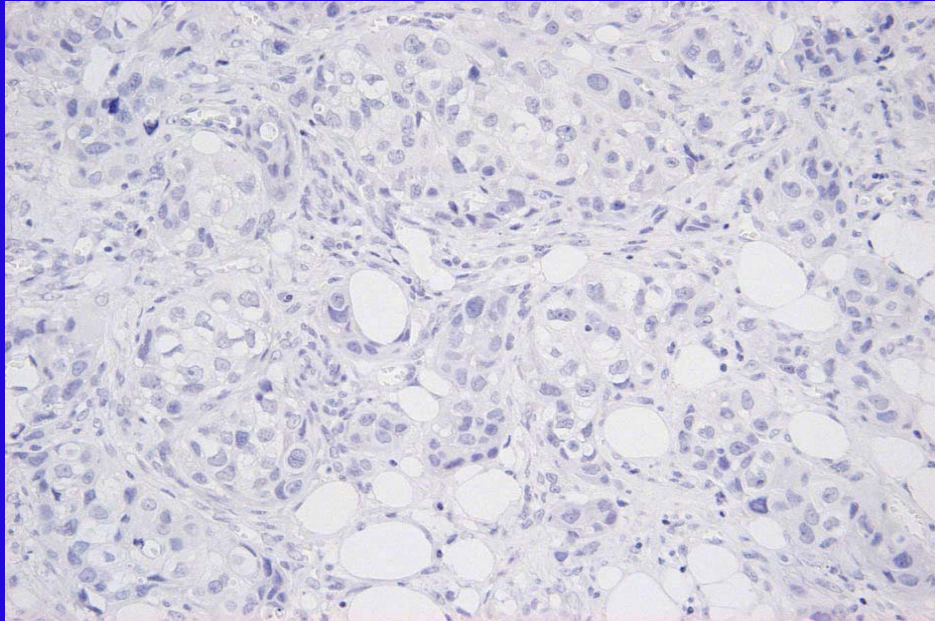




年齢	48	33
腫瘍径(T)	5.5 cm	25
ER	陰性	45
Grade	3	100
抗癌剤コース	18	60
Total points		263

pCR率は25%

ER(-), PgR(-), HER2(+) 例



左上: ER(Allred score 0+0=0)

右上: PgR(Allred score 0+0=0)

左下: HER2 (score 3+)

ER, PgRは陽性細胞率10%未満
(陽性細胞なし)であり陰性となる。

術前化学療法

レジメン例(2)

Navelbine + trastuzumab

Navelbine	25 mg/m ²	iv	day 1,8
Trastuzumab	2 mg/kg	iv	day 1,8,15

(repeat cycle every 21 days, for 4 cycles)



Paclitaxel + trastuzumab

Paclitaxel	80 mg/m ²	iv	day 1
Trastuzumab	2 mg/kg	iv	day 1

(repeat cycle every 7 days, for 12 cycles)

乳癌初期治療フローチャート



内分泌反応性の分類

高度内分泌反応性 (highly endocrine responsive)

- 2005年版では「内分泌反応性」 -

腫瘍細胞の過半数で、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体が高度の発現している腫瘍

不完全内分泌反応性 (incompletely endocrine responsive)

- 2005年版では「内分泌反応性不確実」 -

エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体の発現がひくい、または、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体のどちらか一方しか発現していない腫瘍

内分泌非反応性 (endocrine non responsive)

エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体ともに全く発現していない腫瘍。極めて多様な腫瘍がこの分類には含まれることが知られている（例：髄様癌、アポクリン癌）

HER2の分類

HER2 陽性

免疫組織化学検査法（IHC）

30%以上の細胞で(3+)の染色が得られた場合

FISH法 (fluorescence in situ hybridization)

HER2遺伝子と17番染色体の中心体の比率が2.2倍以上

CISH法 (chromogenic in situ hybridization)

細胞あたりのHER2 シグナルが6個以上を有する場合

HER2 陰性

上記のいずれも満たさない場合

10th International Conference on Primary Therapy of Breast Cancer - 2007 -Risk Category

低リスク

- 腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてを満たす症例

病理学的腫瘍径2cm以下
グレード 1
腫瘍周囲の**広域な**脈管浸潤がない
HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない
ER and/or PgR 発現あり
年齢 35才以上

中間リスク

- 腋窩リンパ節転移陰性で以下の一つ以上を満たす症例

病理学的腫瘍径2cmを超える
グレード 2,3
腫瘍周囲の**広域な**脈管浸潤がある
HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある
ER and PgR 発現なし
年齢 35才未満

高リスク

- 腋窩リンパ節転移1-3個陽性
ER and/or PgR 発現あり かつ HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がない

- 腋窩リンパ節転移1-3個陽性
ER and PgR 発現なし、または HER2タンパク過剰発現/遺伝子増幅がある

- 腋窩リンパ節転移4個以上

St.Gallen 2007

治療方法選択の基本的考え方

	高度内分泌感受性	不完全内分泌感受性	内分泌非感受性
HER2 陰性	内分泌療法 (再発リスクに応じて 化学療法追加も考慮)	内分泌療法 (再発リスクに応じて 化学療法追加も考慮)	化学療法
HER2 陽性	内分泌療法 + トラスツズマブ + 化学療法	内分泌療法 + トラスツズマブ + 化学療法	トラスツズマブ + 化学療法

Treatment Allocation by therapeutic target and risk categories

HER2/neu gene overexpression and/or amplified			HER2 negative					HER 2 positive				
Endocrine responsiveness			highly responsive		incompletely responsive		non-responsive	highly responsive		incompletely responsive		non-responsive
Menopausal status			pre	post	pre	post	pre and post	pre	post	pre	post	pre and post
Risk category	Low	Node negative and <u>all</u> of the following features: pT ≤ 2 cm, Grade I no vascular invasion, HER2(-) ER a/o PgR expressed Age ≥ 35 yrs	E	E	E	E						
	Intermediate	Node negative and <u>one</u> of the following features: pT > 2 cm, Grade 2-3 vascular invasion, HER2(+)ER and PgR absent Age < 35 yrs	E C ⇨ E	E C ⇨ E	C ⇨ E E	C ⇨ E E	C	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C + Tr
		1-3 nodes positive AND ER a/o PgR expressed and HER2(-)	E C ⇨ E	E C ⇨ E	C ⇨ E E	C ⇨ E E						
	High	1-3 nodes positive <u>AND</u> ER and PgR absent <u>OR</u> HER2(+)					C	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C + Tr
		> 4 nodes positive	C ⇨ E	C ⇨ E	C ⇨ E	C ⇨ E	C	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C ⇨ E + Tr	C + Tr

症例 2

55 才閉経後乳癌

腫瘍径2.3cm グレード3

n = 1/8 ER (-) PgR (-) HER2 (-)

Table 4
Treatment Allocation
by therapeutic target and risk categories

HER2/neu gene overexpression and/or amplified			HER2 negative					HER 2 positive				
Endocrine responsiveness			highly responsive		incompletely responsive		non-responsive	highly responsive		incompletely responsive		non-responsive
Menopausal status			pre	post	pre	post	pre and post	pre	post	pre	post	pre and post
Risk category	Low	Node negative and <u>all</u> of the following features: pT ≤ 2 cm, Grade 1 no vascular invasion, HER2(-) ER a/o PgR expressed Age ≥ 35 yrs	E	E	E	E						
	Intermediate	Node negative and <u>one</u> of the following features: pT > 2 cm, Grade 2-3 vascular invasion, HER2(+)ER and PgR absent Age < 35 yrs	E C ⇒ E	E C ⇒ E	C ⇒ E E	C ⇒ E E	C	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C + Tr
		1-3 nodes positive AND ER a/o PgR expressed and HER2(-)	E C ⇒ E	E C ⇒ E	C ⇒ E E	C ⇒ E E	2005					
	High	1-3 nodes positive <u>AND</u> ER and PgR absent <u>OR</u> HER2(+)					2007	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C + Tr
		> 4 nodes positive	C ⇒ E	C ⇒ E	C ⇒ E	C ⇒ E	C	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C + Tr

St.Gallen 2005から2007への変更点

腋窩リンパ節転移1-3個陽性
triple negative乳癌

中間リスクから高リスクへ格上げとなる。



AC→taxanなどの抗癌剤治療が必要

治療選択問題 3

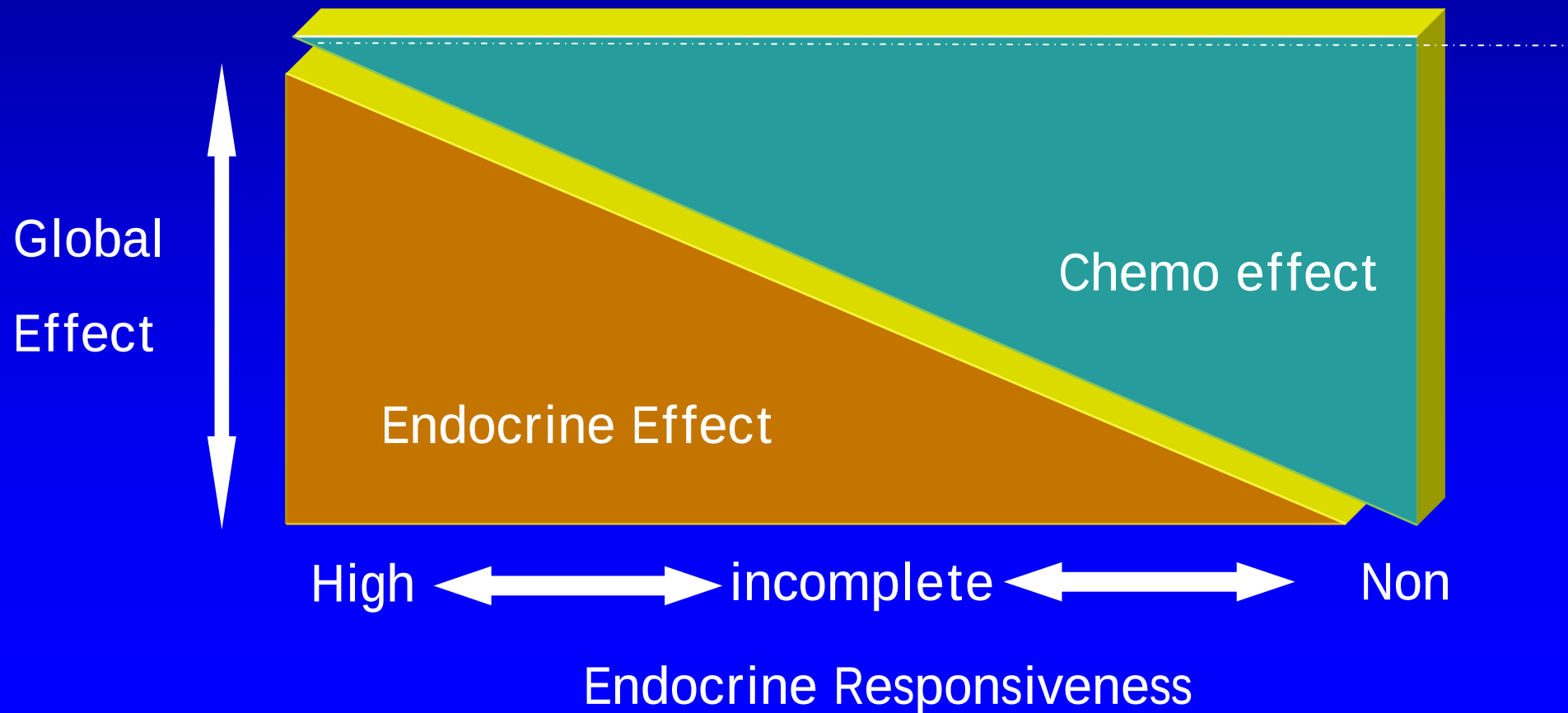
60才閉経後乳癌

n = 3/19 ER (+) PgR (-) HER2 (-)

Treatment Allocation by therapeutic target and risk categories

HER2/neu gene overexpression and/or amplified			HER2 negative					HER 2 positive				
Endocrine responsiveness			highly responsive		incompletely responsive		non-responsive	highly responsive		incompletely responsive		non-responsive
Menopausal status			pre	post	pre	post	pre and post	pre	post	pre	post	pre and post
Risk category	Low	Node negative and <u>all</u> of the following features: pT ≤ 2 cm, Grade 1 no vascular invasion, HER2(-) ER a/o PgR expressed Age ≥ 35 yrs	E	E	E	E						
	Intermediate	Node negative and <u>one</u> of the following features: pT > 2 cm, Grade 2-3 vascular invasion, HER2(+)ER and PgR absent Age < 35 yrs	E C ⇒ E	E C ⇒ E	C ⇒ E E	C ⇒ E E	C	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C + Tr
		1-3 nodes positive AND ER a/o PgR expressed and HER2(-)	E C ⇒ E	E C ⇒ E	C ⇒ E E	C ⇒ E E						
	High	1-3 nodes positive <u>AND</u> ER and PgR absent <u>OR</u> HER2(+)					C	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C + Tr
		> 4 nodes positive	C ⇒ E	C ⇒ E	C ⇒ E	C ⇒ E	C	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C ⇒ E + Tr	C + Tr

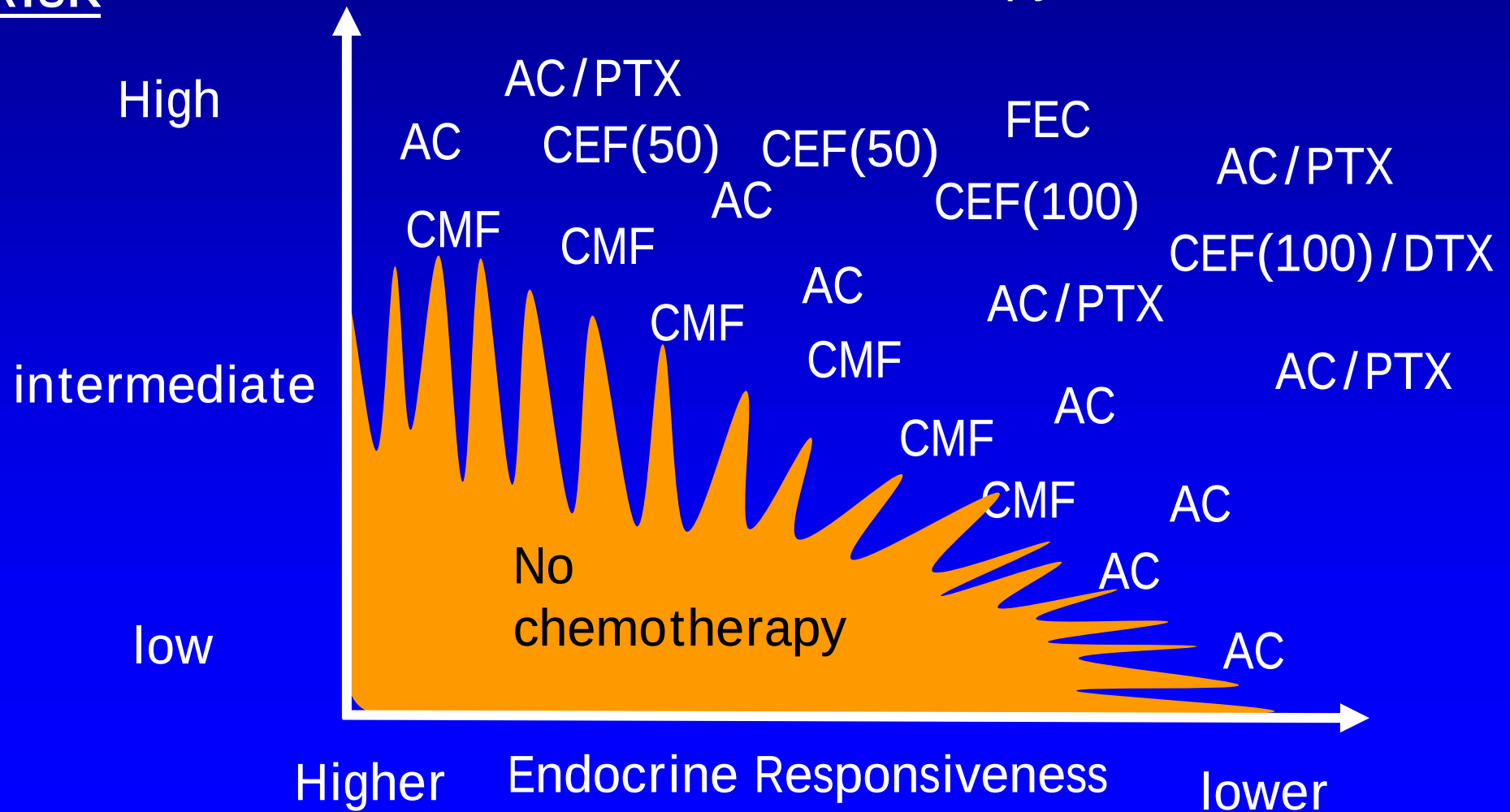
Incompletely Endocrine Responsive



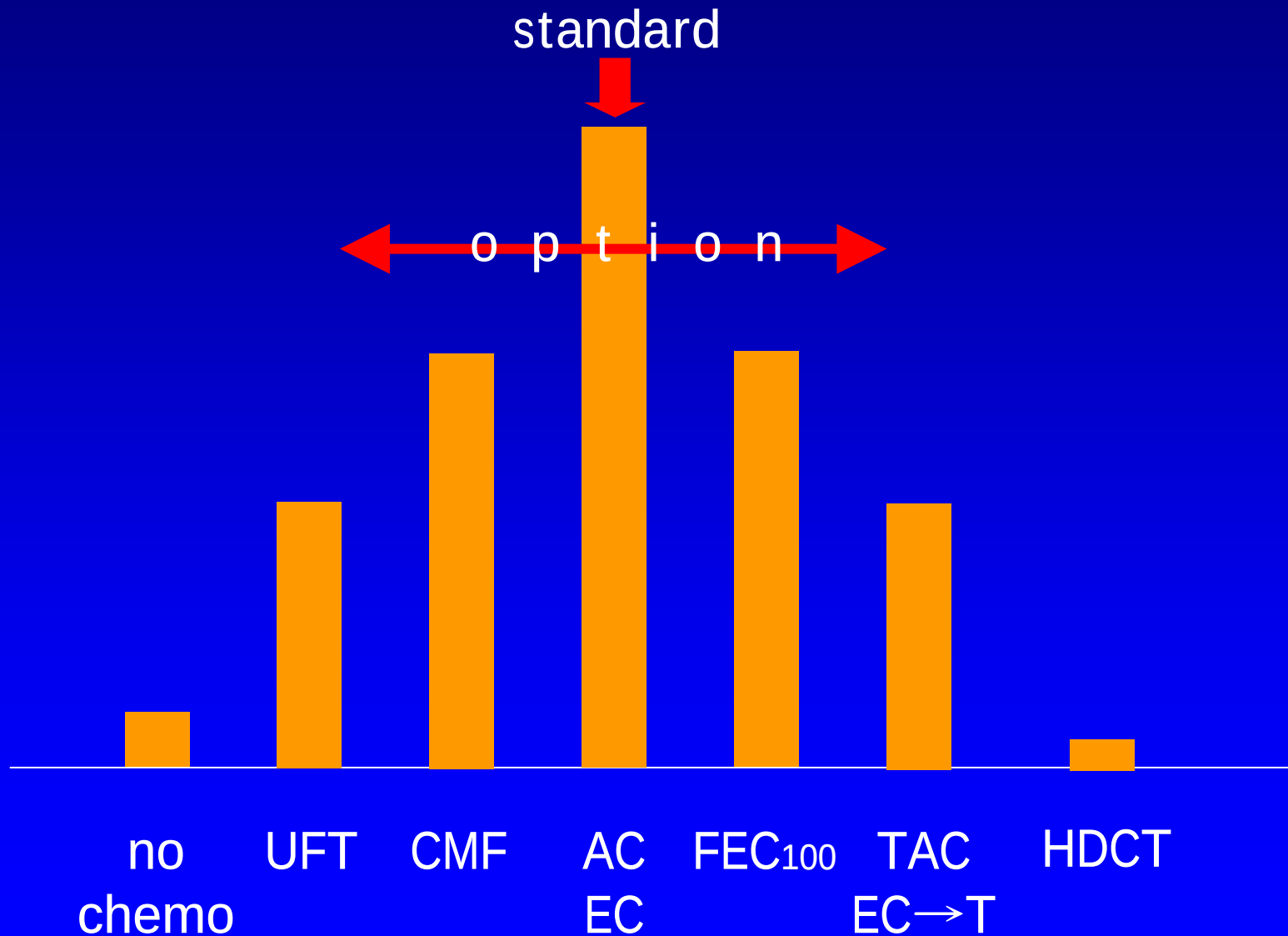
Incompletely Endocrine Responsive Post menopausal

Risk

- Selection of Chemotherapy -

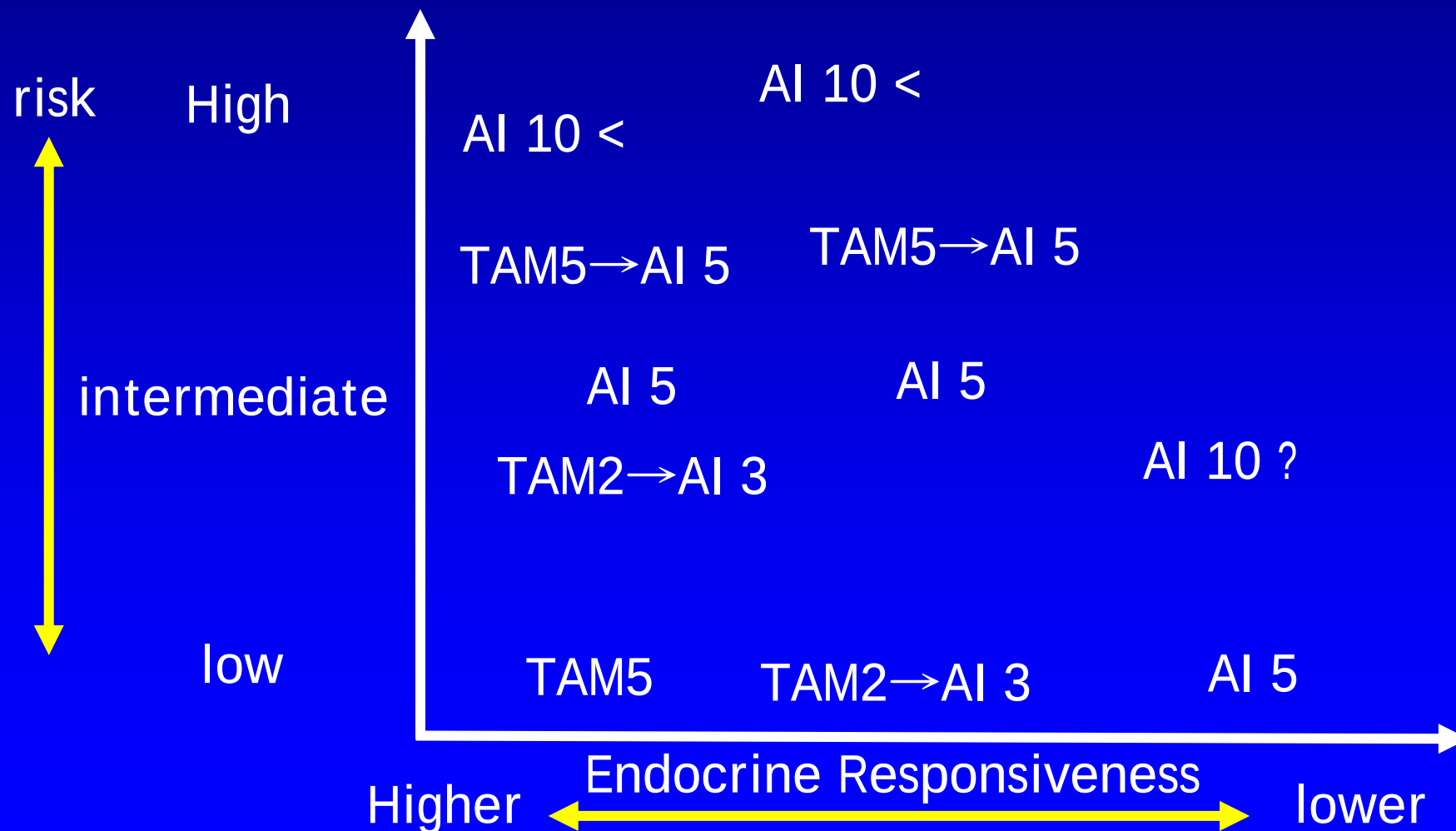


Selection of Chemotherapy



Incompletely Endocrine Responsive Post menopausal

- Selection of Hormone therapy -



術後薬物療法

目標

- ☺ 全身に散布された微小転移撲滅

概要

- ☺ まず、ターゲットを評価、標的薬を計画し不足分を化学療法で補うという考え方に基づく
- ☺ 治療効果は個々の患者では評価できない
- ☺ 副作用マネージメントを充分に行う

注意点

- ☹ 「手術で取り切れた」という意識は捨てる
- ☹ 評価された薬剤、レジメン、投与量を厳守する

乳癌初期治療フローチャート

