

たちてんウェブカン

第2回

相良病院 乳腺科
相良 安昭

症例

64歳女性

2008年5月右乳房CD領域にしこりを自覚し、当院クリニック受診。画像上悪性が疑われCNB施行となった。

CNB: ER5, PgR0, HER2陰性, grade2,
画像検査: T2 (CT: 2.9cm)NOMO Stage II A

まず臨床試験 (NEOS) への参加を提示したが、希望されなかった。今年いっぱい仕事は休みたくないとの希望にて、ホルモン治療から行なうこととなった。

2008年6月 レトロゾール (フェマラ) 開始
約5ヶ月後触診上にて腫瘍はほとんど触知されなくなった。

11月 乳房温存手術・センチネルリンパ節生検施行

術後病理



Breast (rt.): invasive ductal carcinoma (status after neoadjuvant therapy), f, pT1c, ly -, v -, pn -, wide excision.

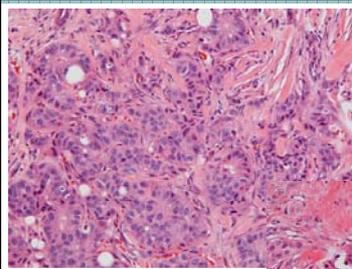
Lymph node: no evidence of metastasis, 0/2, pN0, sentinel with axillary dissection, sentinel; 0/1 level I; 0/1

ER: スコア 5 (陽性/陽性細胞90%以上) PgR: スコア 0 (陰性/陽性細胞0%)
Hercep test: スコア 1+

組織亜型 scirrhous carcinoma >
核異型度 grade 2 占拠部位 C
組織学的異型度 grade II (2 + 2 + 2 = 6)
組織学的腫瘍の広がり 13x13x18 (mm) 浸潤径 13x13x18 (mm)

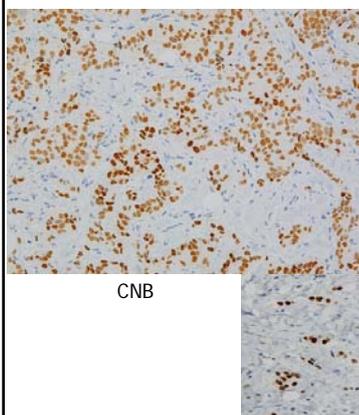
断端	側方 -	皮膚側 -	胸筋側 -
石灰化	腫瘍内 -	comedo -	非腫瘍部 -
リンパ節転移	最大径 mm		<neoadjuvant case>

治療効果 Grade Ib



Ope後標本
治療効果判定 Ib (約50%消失)

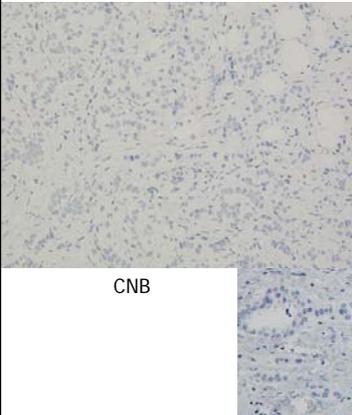
CNB



ER

Ope後標本

CNB

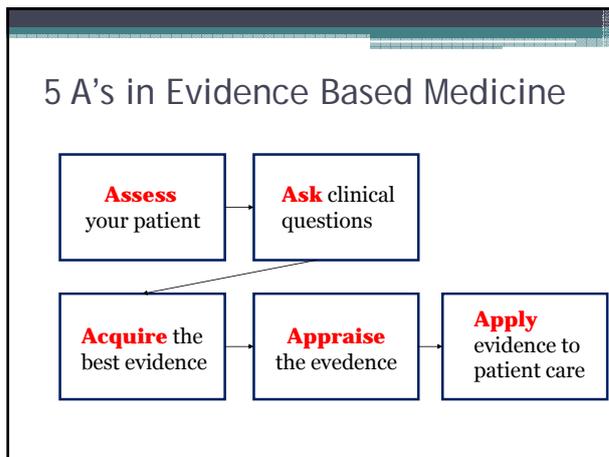


PgR

Ope後標本

CNB

術後治療は？



疑問の明確化

PECO

- Patient
 - 閉経後, ER陽性, PgR陰性, HER2陰性, grade2, 腫瘍径29mm
 - 術前ホルモン療法による治療効果判定 1a (1/2消失)
- Exposure
 - Letrozole 継続
- Comparison
 - Chemotherapy追加
- Outcome
 - 生存率・QOL

Adjuvant online

ChemotherapyにおけるNNT(治療効果発現必要係数)：約40人
 不完全内分泌反応性 (ER/PgR強度)・HER2因子は考慮されていない

内分泌反応性のカテゴリー分類

内分泌反応性のカテゴリーを以下のように3つに定義する。

1. 高度内分泌反応性
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。
2. 不完全内分泌反応性
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。
3. 内分泌非反応性
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。

HER2	HER2陰性					HER2陽性				
	反応性		不完全反応性		非反応性	反応性		不完全反応性		非反応性
内分泌	pre	post	pre	post	Pre and post	pre	post	pre	post	Pre and post
閉経										
低リスク	E	E	E	E						
中間リスク	n=0	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
	n=1-3	E C→E	E C→E	C→E E	C→E E					
高リスク	n=1-3					C	C→E + Tr	C→E + Tr	C→E + Tr	C→E + Tr
	n≥4	C→E	C→E	C→E	C→E	C	C→E + Tr	C→E + Tr	C→E + Tr	C→E + Tr

C: chemotherapy, E: endocrine therapy, Tr: Trastuzumab

Ask clinical questions

1. ER陽性・PgR陰性・HER2陰性乳癌はホルモン不完全反応性か？
2. 閉経後女性、ER陽性・PgR陰性・リンパ節転移陰性に対する化学療法のメリットは？
3. ホルモン術前治療の効果によって、化学療法施行有無を決定することは可能か？

Acquire the best evidence

- 一次資料
 - PubMedによる文献検索
 - 教科書
 - Cancer, Principales and practice of oncology, 8th ed
 - Disease of the breast, 3rd ed
- 二次資料
 - UpToDate

clinical question 1.

ER陽性・PgR陰性・HER2陰性
乳癌はホルモン不完全反応性か？

ホルモン不完全
反応性？

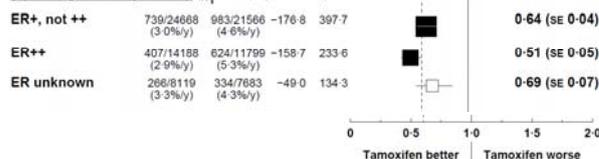
ホルモン
反応性？



ER別にみたホルモン治療効果 EBCTCG2000 Metaanalysis

www.ctsu.ox.ac.uk/

(h) Strength of ER positivity ($\chi^2 = 8.1$; $2p = 0.004$)

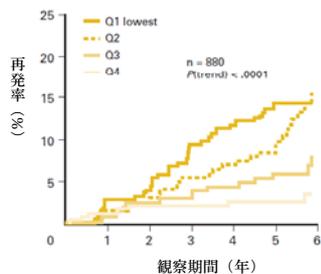


Appraise the evidence

- Evidence level 1a にて最も信頼性の高いデータ
- 試験登録が1985年～のためER, PgR等の正確性が疑問視されることがある

PgRの発現強度別にみた乳癌再発率 Trans-ATAC

術後補助療法としてアリミデックス内服した閉経後
ホルモン受容体陽性乳癌患者 880名



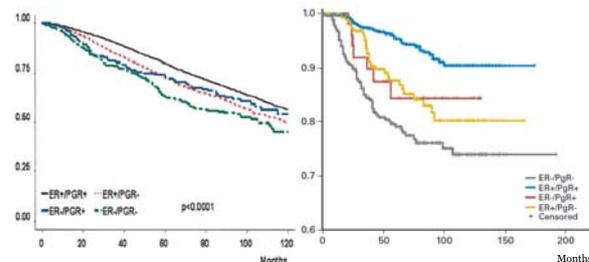
PgRの発現が弱いほど
再発率が高い

J Clin Oncol 2008 26:1059-1065.

PgRは重要な再発予測因子

再発率

生存率



J Clin Oncol 2003 21:1973-1979.

J Clin Oncol 2007 25:4772-4778.

PgR発現強度別にみた転移・進行乳癌に対する Tamoxifenの効果 (SWOG 8228, from 1982 to 87.)

Progesterone Receptor Level, (IHC)	N	奏効率	Time to Progression (TTP)
Negative	69	46%	5 mo
Intermediate	78	55%	7 mo
High	57	70%	10 mo
Total	204		

Appraise the evidence

ER陽性乳癌におけるPgR別にみた奏効率
 ER+/PgR+ : **62%** (81/131)
 ER+/PgR- : **55%** (29/53) } 有意差無し

Disease of the breast, 3rd ed: p 609
 Int J Cancer 2000; 89:111-117

PgR別にみたホルモン治療効果
 EBCTCG2000 Metaanalysis
 www.ctsu.ox.ac.uk/

(i) PR status (in ER+) ($\chi^2 = 0.0$; $2p > 0.1$; NS)

PR-poor, ER+	292/9198 (3.2%/y)	420/8026 (5.2%/y)	-84.4	162.4	0.59 (SE 0.06)
PR+, ER+	734/26432 (2.8%/y)	1039/23129 (4.5%/y)	-211.4	416.6	0.60 (SE 0.04)
PR or ER unknown	386/11352 (3.4%/y)	482/9887 (4.9%/y)	-84.7	191.2	0.64 (SE 0.06)

Appraise the evidence

- ER陽性の場合、PgRによってホルモン治療の効果は変わらない
- 1985年以降のデータであるため、PgR偽陰性の可能性もある

HER2受容体とホルモン治療効果との関係
 ER陽性転移性乳癌

Study	標本	方法	患者数	HER2陰性 (奏効率%)	HER2陽性 (奏効率%)
Wright, 1992	Paraffin	IHC	72	37	7
Berns, 1995	Extract	PCR	359	56	17
Archer, 1995	Paraffin	IHC	92	80	19
Newby, 1997	Paraffin	IHC	155	56	0
Elledge, 1998	Paraffin	IHC	205	57	54
Houston, 1999	Paraffin	IHC	241	56	38

Diseases of the Breast, 2nd ed. p. 766.

各種レセプターとホルモン治療効果との関係

- ER受容体
 強陽性の方が弱陽性よりもホルモン療法の効果は大きい (エビデンスレベル1a)
- PgR受容体
 弱陽性は予後不良因子となる。ER陽性の場合、PgRによってホルモン療法の効果は変わらない? (エビデンスレベル1a)
- HER2受容体
 陽性の場合にはホルモン療法の効果が少ない可能性が高い (エビデンスレベル3a)

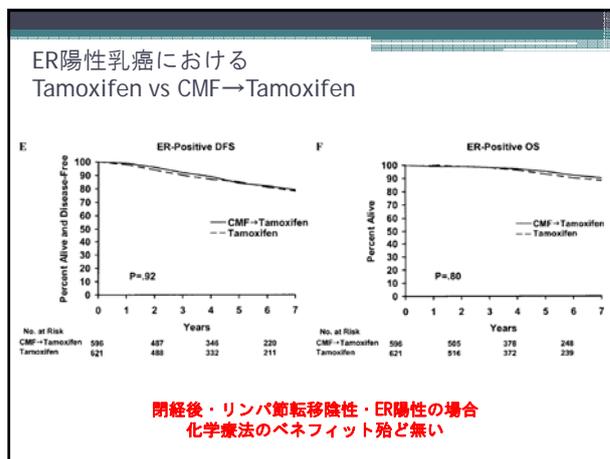
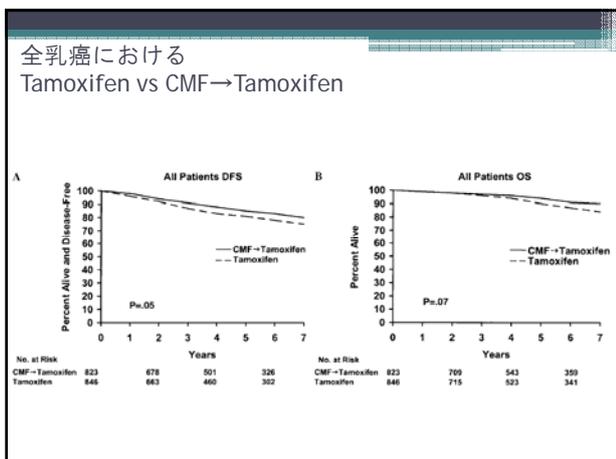
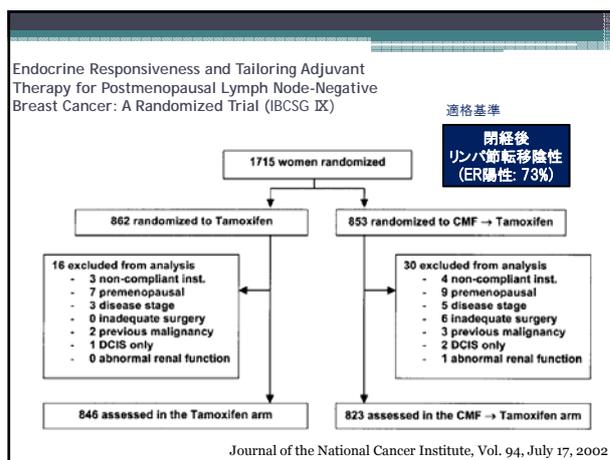
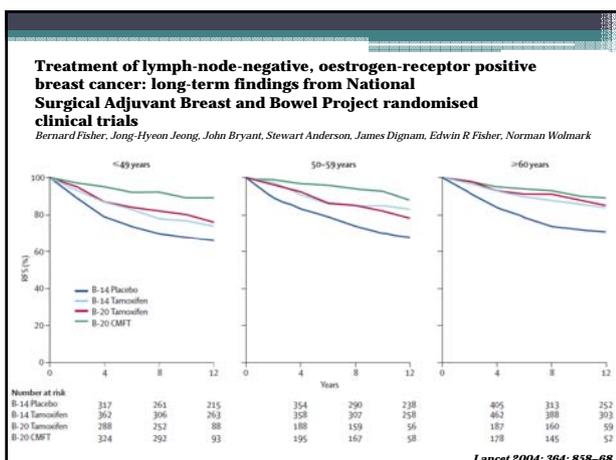
clinical question 2.

閉経後女性、ER陽性・PgR陰性・リンパ節転移陰性に対する化学療法のメリットは?

化学療法による再発抑制効果と年齢との関係
 www.ctsu.ox.ac.uk/

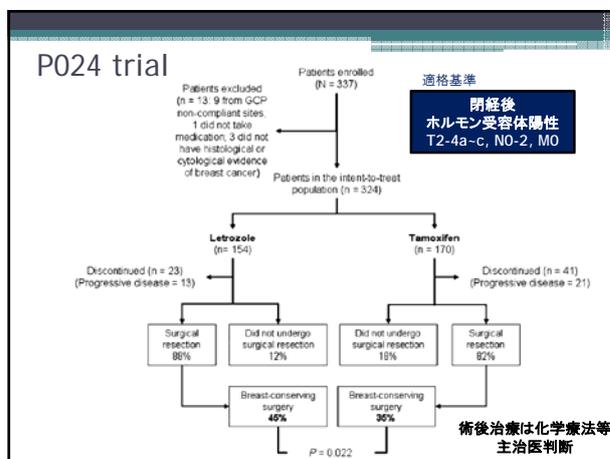
(b) Polychemotherapy (trend $\chi^2 = 34.1$; $2p < 0.00001$)

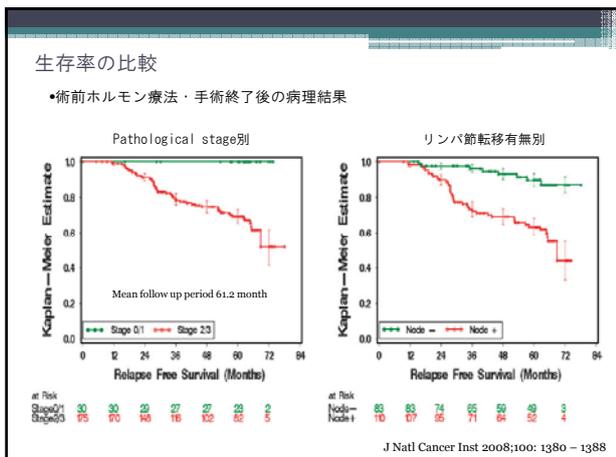
Age	再発率 (HR)
Age < 35	0.68 (SE 0.12)
35 - 39	0.53 (SE 0.07)
40 - 44	0.64 (SE 0.07)
45 - 49	0.63 (SE 0.05)
50 - 54	0.77 (SE 0.05)
55 - 59	0.76 (SE 0.04)
60 - 64	0.84 (SE 0.04)
65 - 69	0.92 (SE 0.05)
70+	0.82 (SE 0.11)



clinical question 3.

ホルモン術前治療の効果によって、化学療法施行有無を決定することは可能か？



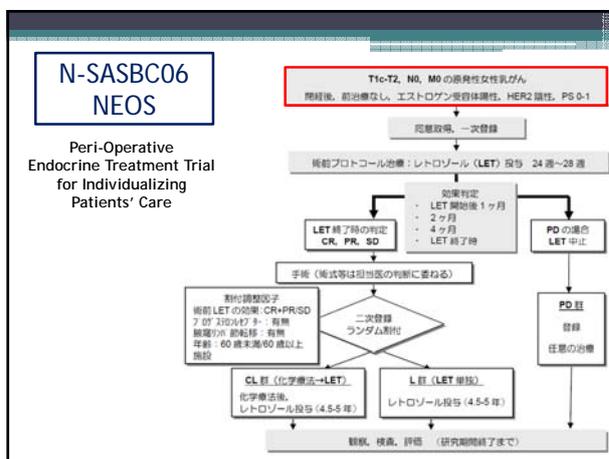
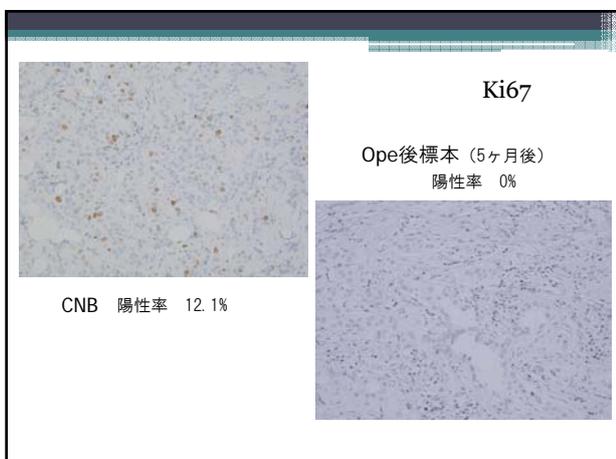
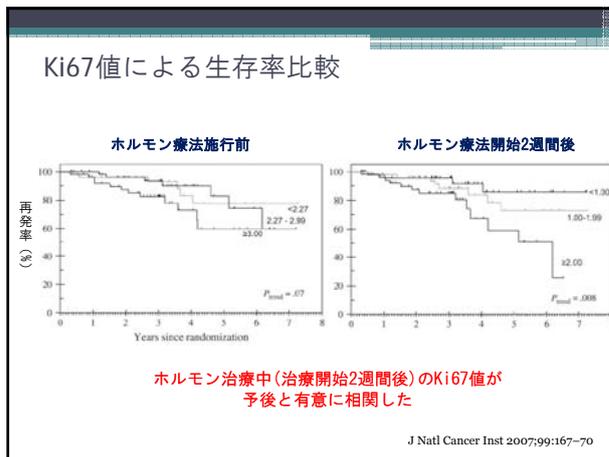
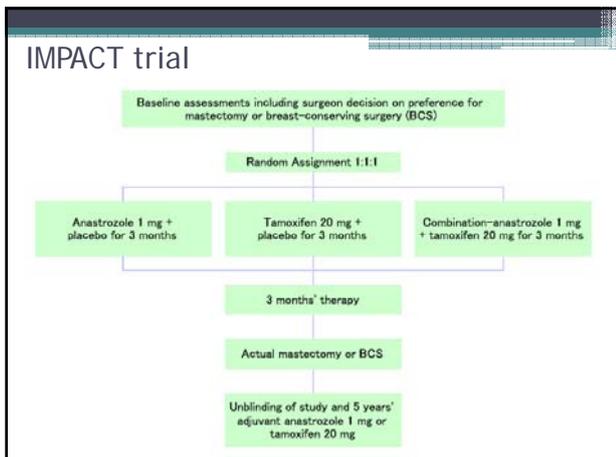


P024

- 術前ホルモン治療を行いpathological stage 0, I となった症例やリンパ節転移陰性となった症例は予後良好である可能性が高く、化学療法のメリットは少ない

Appraise the evidence

- Primary endpoint が治療効果 (CR, PR) であり、生存率の比較には症例数少ない
- 適格症例がStage II ~ IIIc と範囲が広く、予後の差が出やすい
- Down stage 群 (Stage 0/1) の症例数が30例と少ないため、再発が少ない可能性がある



Apply evidence to patient care

この症例は

- 予後良好。化学療法のメリットが小さく、ホルモン療法の効果が期待できる
 - 閉経後・ER陽性・HER2陰性・リンパ節転移陰性
 - 術前ホルモン治療後
 - pathological stage I
 - Ki 67: 0%

→よってレトロゾール5年間継続を推奨

- ただしご本人が積極的な治療を希望された場合は AC療法4サイクルの追加を考慮