

2009年7月3日(金曜日)
日本乳癌学会ランチョンセミナー

乳癌の初期治療の 基本的な組み立て方

浜松オンコロジーセンター
腫瘍内科 渡辺 亨
twatanab@oncoloplan.com

<http://www.oncoloplan.com>

CASE PRESENTATION

57才 閉経後女性

- 左乳癌 T1c (1.8cm) N0 M0 stage I
- 乳房温存術＋センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌(充実腺管癌), ly (-), v (-), SLN 陰性
 - t: 20×15 mm
 - grade 3
 - ER: 染色陽性細胞割合 70%
 - PgR: 染色陽性細胞割合 10%
 - HER2: IHC 2+ FISH negative

具体的な組み立て方

CASE PRESENTATION

57才 閉経後女性

- 左乳癌 T1c (1.8cm) NO MO stage I
- 乳房温存術+センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌(充実腺管癌), ly (-), v (-), SLN 陰性
 - t: 20×15 mm
 - grade 3
 - ER: 染色陽性細胞割合 70%
 - PgR: 染色陽性細胞割合 10%
 - HER2: IHC 2+ FISH negative

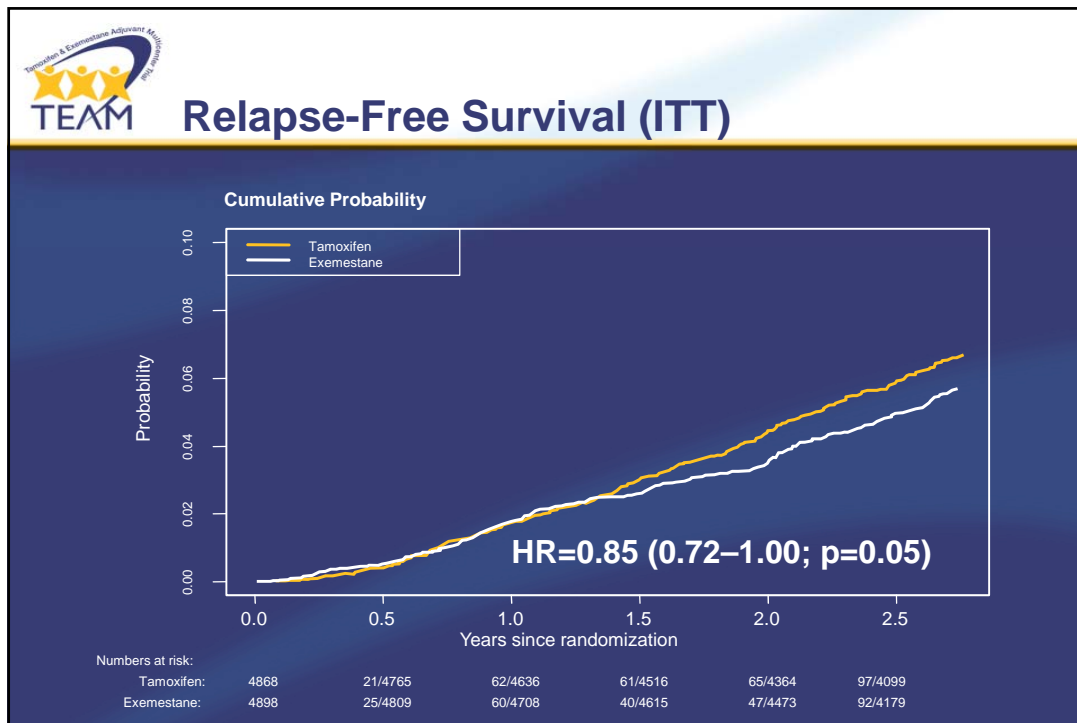
1. ER陽性なので内分泌療法は実施しよう。
2. 閉経後のホルモン剤、St.Gallen 2009ではAIからの使用ということでよいとなっている。
3. いずれのAIかの選択は、AI間で大きな効果の差はなさそうなので、今日のところはアロマシンとしておこう。

Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer



S.E. Jones¹, C. Seynaeve², A. Hasenburg³, D. Rea⁴, JM. Vannetzel⁵, R. Paridaens⁶, C. Markopoulos⁷, **Y. Hozumi**⁸, H. Putter⁹, E. Hille⁹, D. Kieback¹⁰, L. Asmar¹, J. Smeets¹¹, R. Urbanski¹¹, J.M.S. Bartlett¹², C.J.H. van de Velde⁹

¹US Oncology Research, Houston, TX, USA; ²Erasmus MC Daniel Den Hoed, Rotterdam, the Netherlands; ³University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany; ⁴The University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; ⁵Institut du Sein Henri Hartmann (ISHH), Neuilly sur Seine, France; ⁶U. Z. Gasthuisberg, Leuven, Belgium; ⁷Athens University Medical School, Greece; ⁸Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan; ⁹Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ¹⁰Helios Medical Center Aue, Germany; ¹¹Pfizer, New York, USA; ¹²Endocrine Cancer Group, Edinburgh University, Scotland



具体的な組み立て方

CASE STUDY

57才 閉経後女性

- 左乳癌 T1c (1.8cm) NO M0 stage I
- 乳房温存術+センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌(充実腺管癌), ly (-), v (-), SLN 陰性
 - t: 20×15 mm
 - grade 3
 - ER: 染色陽性細胞割合 70%
 - PgR: 染色陽性細胞割合 10%
 - HER2: IHC 2+ FISH negative

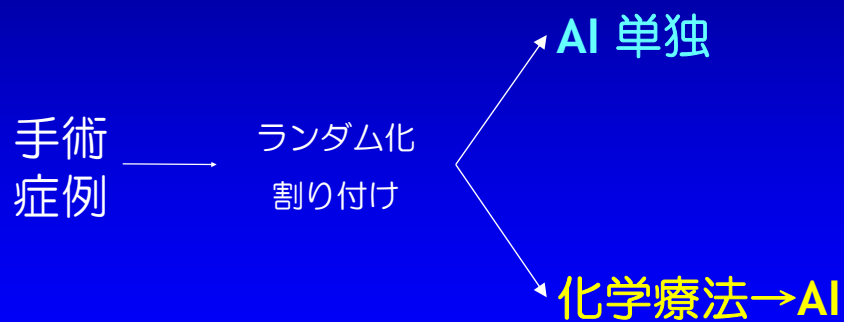
1. AIは使用するとして問題は、その前に化学療法をするかどうかだ。
2. 患者本人は「効果があるのならお願いしたい」と言っている。
3. 化学療法はどうしよう。するとしたら何を使えばよいのだろうか。

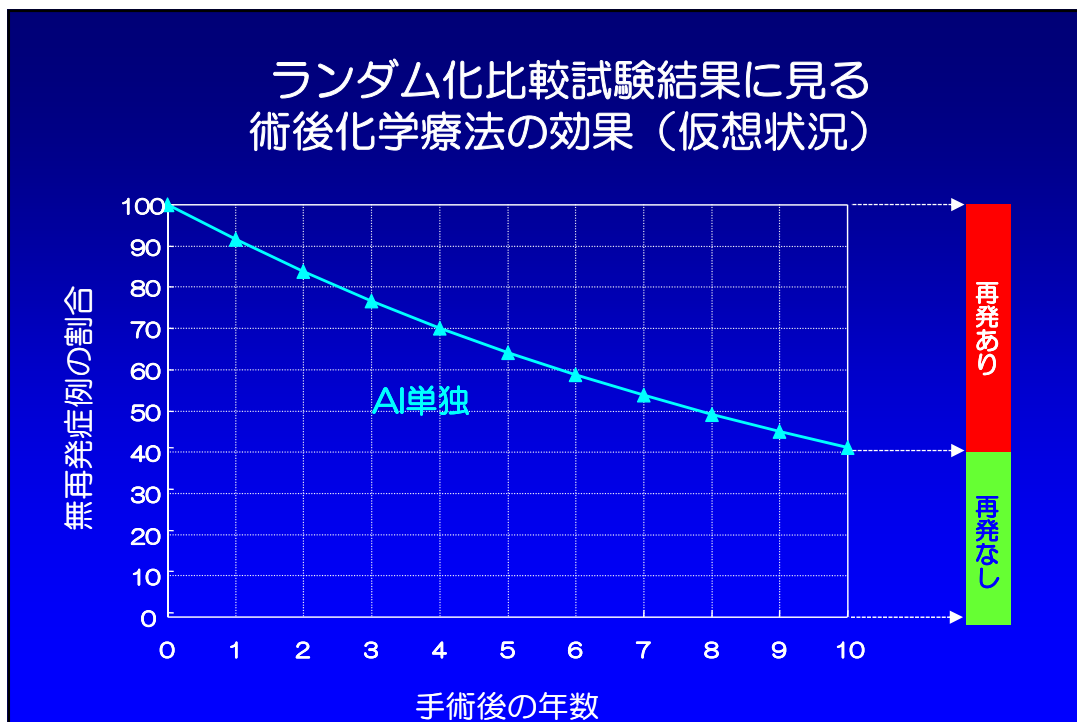
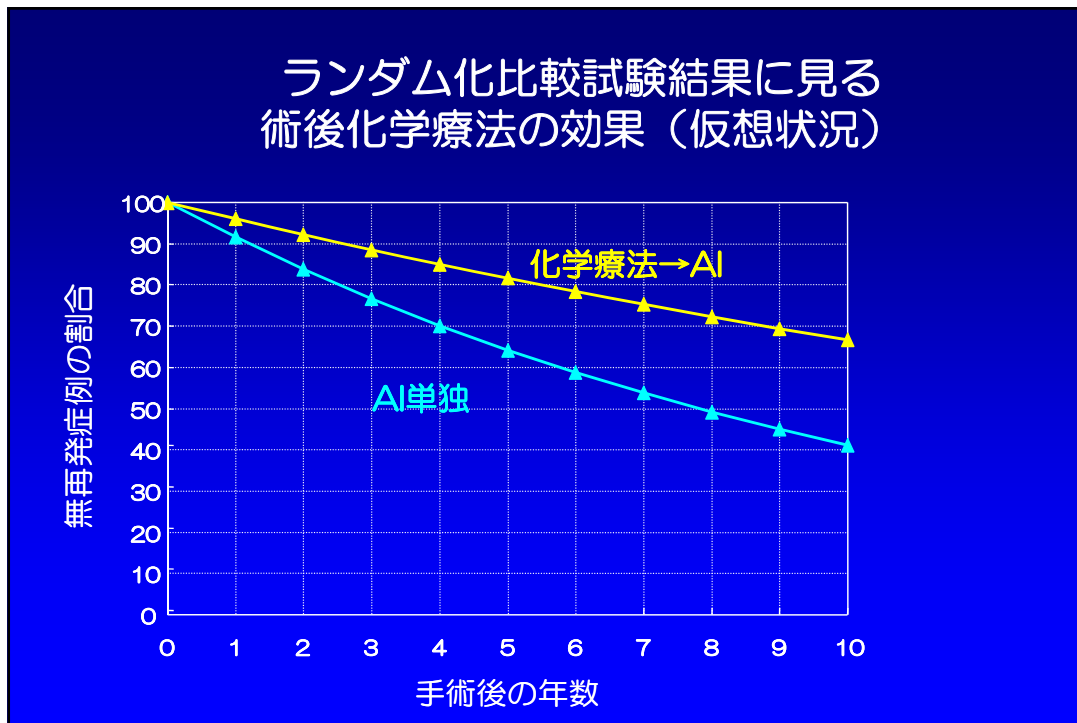
具体的な組み立て方

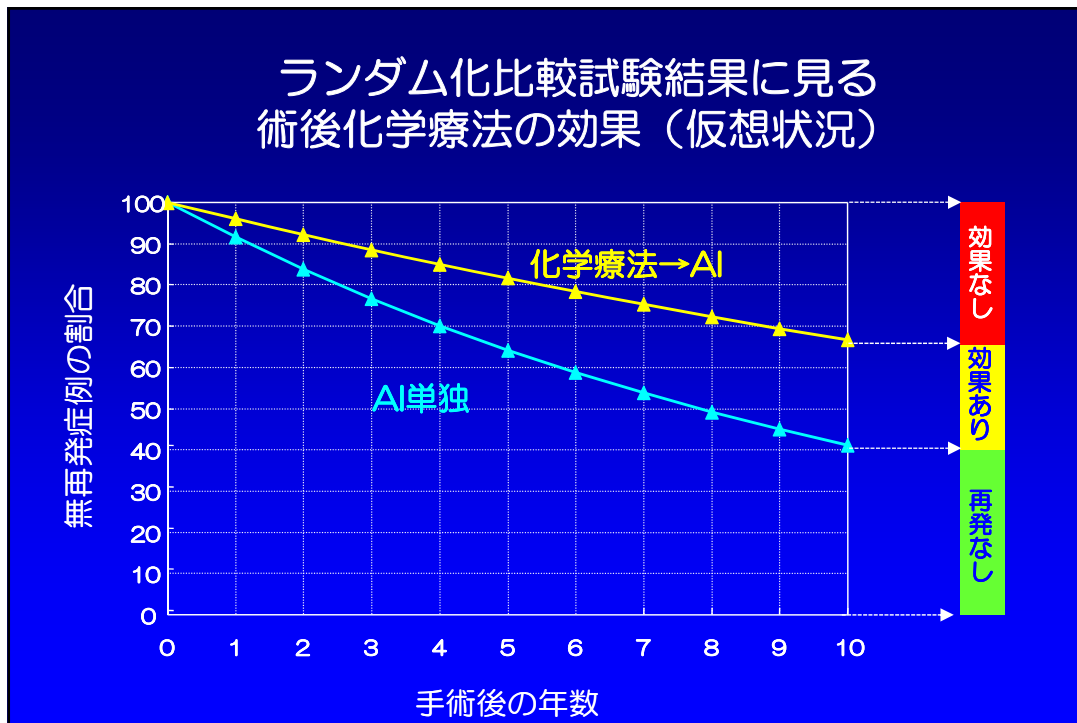
経験論的推察

「ケモが効いた症例を持っている」
は正しいか？

ランダム化比較試験による 術後化学療法の評価







具体的な組み立て方

経験論的推察

「ケモが効いた症例を持っている」
は正しいか？

→ 話にならない。

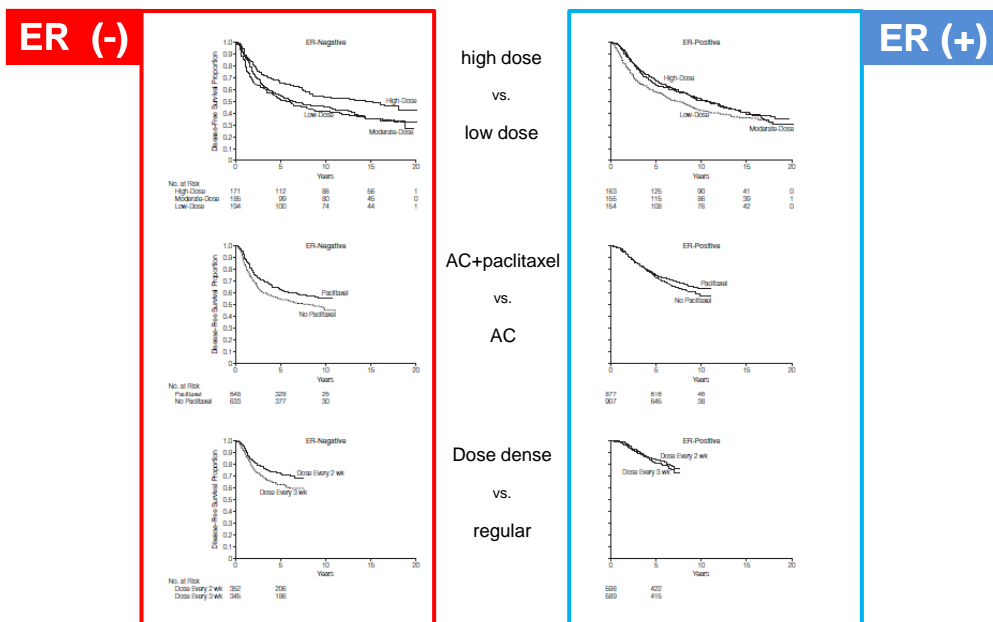
具体的な組み立て方

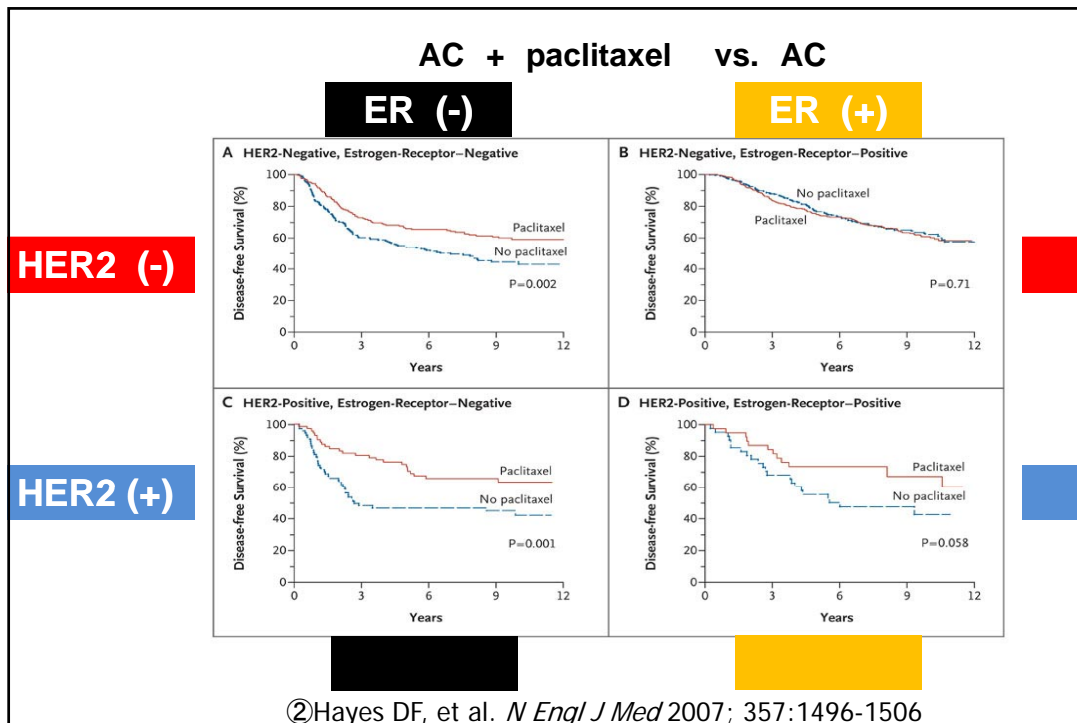
Retrospective analyses による
ERおよびHER2状況と
化学療法追加効果の検討

- ① Berry DA et al. *JAMA* 2006; 295:1658-1667
- ② Hayes DF, et al. *N Engl J Med* 2007; 357:1496-1506

13

① Berry DA et al. *JAMA* 2006; 295:1658-1667



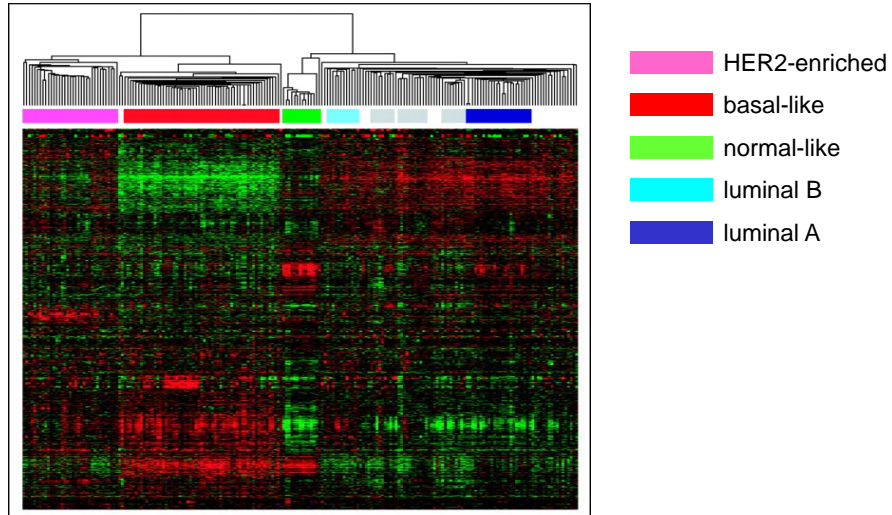


具体的な組み立て方

トランスレーショナルアプローチ

乳癌の性格をさらに追及し病型分類を図る

臨床医がどこまで理解しなくてはいけないか難しいところだが
1809遺伝子のmicroarray dataによる乳癌(189検体)のintrinsic subtypes








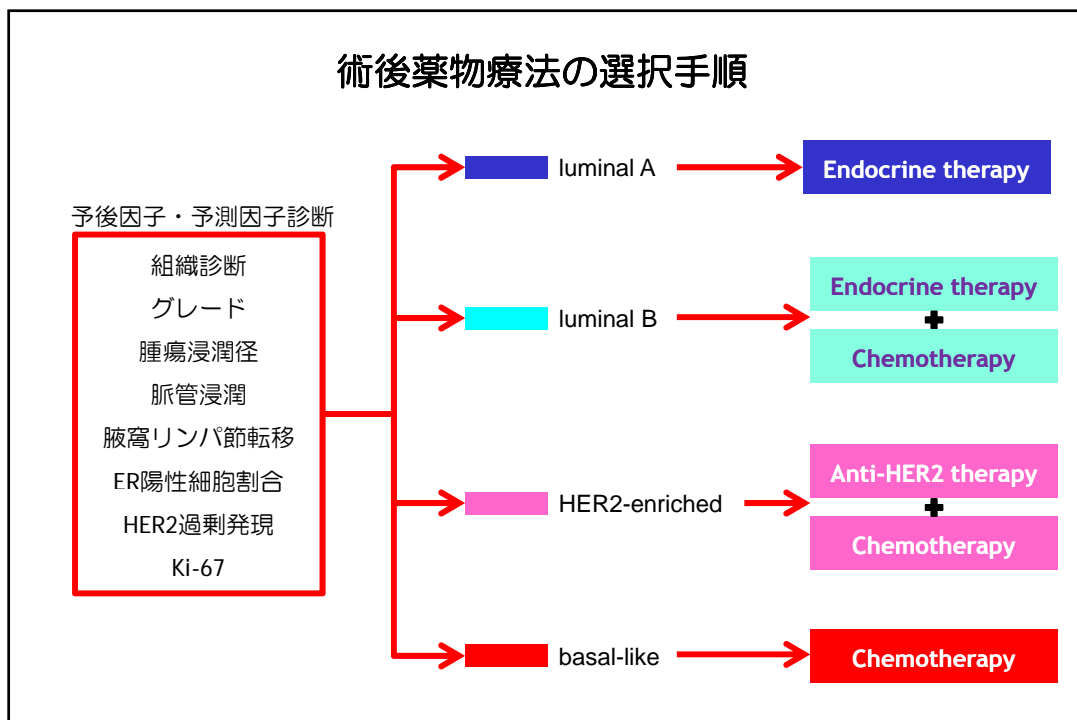
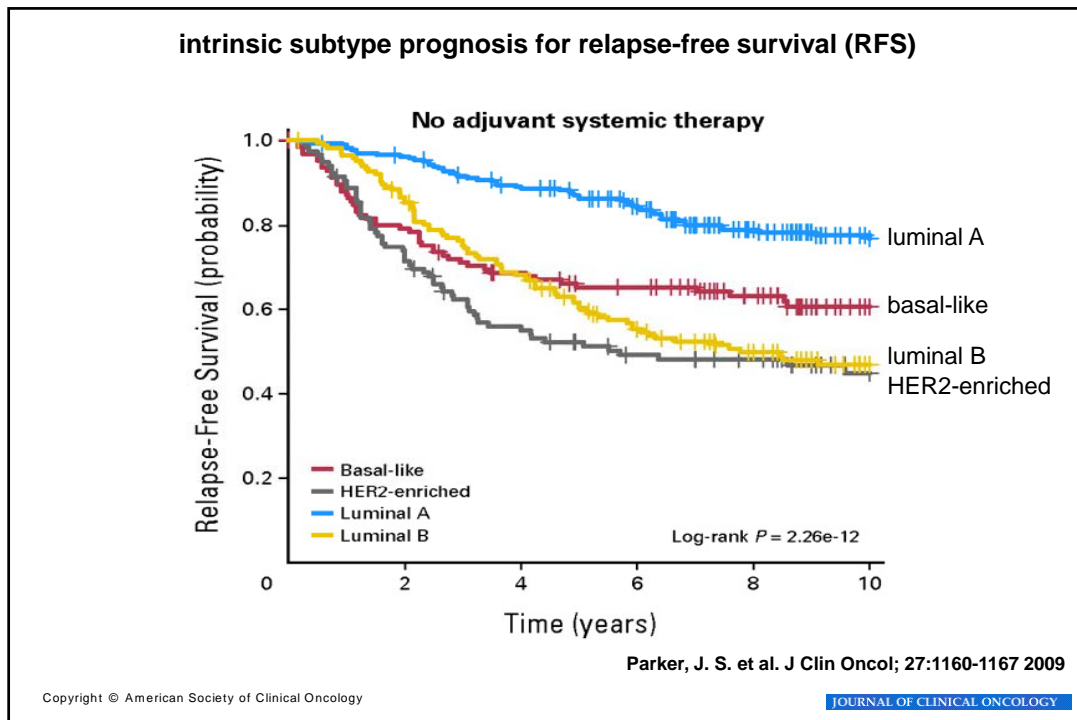
Parker, J. S. et al. J Clin Oncol; 27:1160-1167 2009

Copyright © American Society of Clinical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

遺伝子発現分析に基づくintrinsic subtype別にみた乳がんの性格

 luminal A	ER陽性で分化度が高くおとなしい性格です。ホルモン療法がよく効くので無駄なケモは受けなくてもいいかも・・・
 luminal B	ER陽性で一見、おとなしく見えますが、Ki67などが高値で、ときにHER2陽性のこともあり、意外と悪い性格です。
 HER2-enriched	昔は手のつけられない程の「わる」でした。しかしトラスツズマブの登場でよく言うことをきくようになりました。
 basal-like	ER陰性、HER2陰性でとらえどころのない性格です。どんな治療が効くのか、現在、いろいろな検討が行われています。
 normal-like	あまり注目されない性格です。通常は、luminal A, Bと同様に扱われています。



具体的な組み立て方

ガイドライン的アプローチ

エビデンスとコンセンサスに基づいたガイドライン
を参考に考える

Primary Therapy of Early Breast Cancer

回	開催年	参加者数	文献
1	1978	79	
2	1984	225	JAMA 254: 3461, 1985
3	1988	540	JNCI 80: 471, 1988
4	1992	820	JNCI 84:1479, 1992
5	1995	1250	JNCI 87:1441, 1995
6	1998	1800	JNCI 90:1601, 1998
7	2001	2500	J Clin Oncol 2001;19:3817-3827
8	2003	3100	J Clin Oncol 2003;21:3357-3365
9	2005	4100	Annals of Oncology
10	2007	4700	Annals of Oncology
11	2009	5000<	Annals of Oncology

Primary Therapy of Early Breast Cancer

回	開催年	おもな改訂ポイント
1	1978	ヨーロッパ各国の術後治療に関する意見統一をはかる
2	1984	n(+)症例では術後治療必要
3	1988	n(-)症例でも術後治療が必要な場合がある
4	1992	n(-)症例を「low risk」「high risk」に分類（リスクカテゴリー）
5	1995	n(-)症例を「minimal risk」「low risk」「high risk」に分類
6	1998	n(-)症例を「low risk」「intermediate risk」「high risk」に分類
7	2001	n(-) とn(+)がひとつの表に統合
8	2003	予後因子と予測因子を区別する考え方を導入
9	2005	脈管浸潤を予後因子として追加
10	2007	リスクよりもターゲット(ホルモン受容体、HER2)重視
11	2009	リスクカテゴリーからリスクスレッシュホールドの考え方へ

Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009



Annals of Oncology
June 17, 2009

<http://www.ganjocho.org>
からダウンロードできます。

日本語訳も合わせて
ご利用ください。

St.Gallen 2009からの大きな変更

「Category に分類する」

という考え方から

「Threshold を設定する」

という考え方へ

10th International Conference on Primary Therapy of Breast Cancer (2007)

低リスク

- 腋窩リンパ節転移陰性で以下のすべてを充たす症例
 - 病学的腫瘍径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充たす症例
 - 病学的腫瘍径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



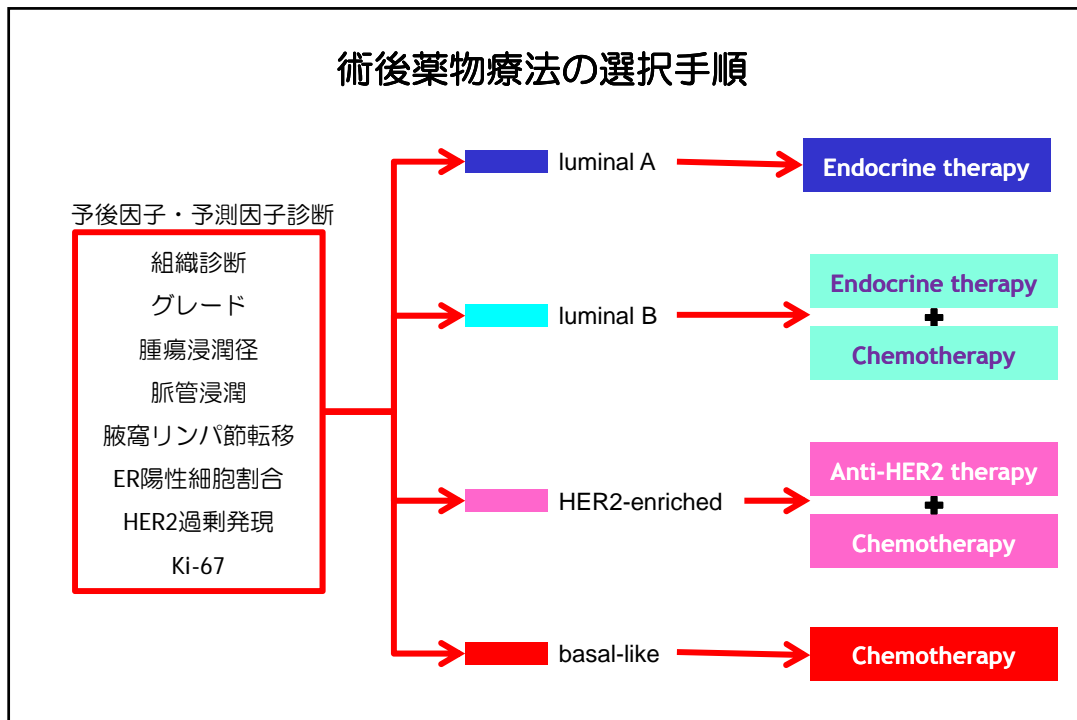
Treatment Threshold

治療種別	適応	コメント
内分泌療法	ER 陽性細胞が1%以上	ER陰性, PgR陽性というのはおそらくアーチファクトである
抗HER2療法	ASCO/CAP ガイドラインに準じ ・ IHC : 強く全周性の染色陽性細胞が30% 以上 ・ FISH 2.2x 以上	臨床試験で使用された陽性の定義を使用してもよい
化学療法		
A. HER2陽性疾患 (+抗HER2療法)	臨床試験エビデンスはトラスツマブ使用は化学療法併用に限定	ER強陽性、HER2陽性で化学療法非併用は理屈はわかるが根拠なし
B. Triple Negative Disease	ほとんどの患者	他に選択肢はない。 リスクに応じた十分な治療
C. ER陽性、HER2陰性疾患 (+内分泌療法)	リスクに応じて決定	☞ リスク分布を考慮

CASE PRESENTATION

57才 閉経後女性

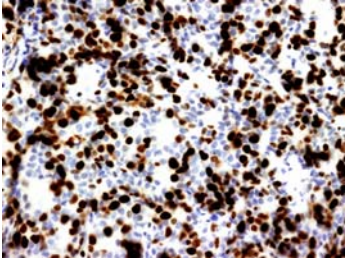
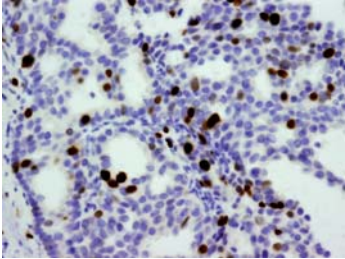
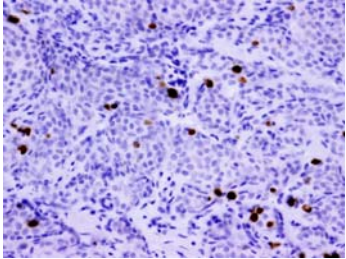
- 左乳癌 T1c (1.8cm) N0 M0 stage I
- 乳房温存術+センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌(充実腺管癌), Iy (-), v (-), SLN 陰性
 - t: 20×15 mm
 - grade 3
 - ER: 染色陽性細胞割合 70%
 - PgR: 染色陽性細胞割合 10%
 - HER2: IHC 2+ FISH negative



ER陽性症例における化学療法追加の閾（しきい）

	化学療法追加		内分泌療法単独
グレード	3	2	1
増殖指標 (Ki67, MI)	高い	中程度	低い
ER、PgR陽性割合	低い		高い
腋窩リンパ節転移	4 個以上	1-3 個	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤	広汎		なし
病学的浸潤径	> 5cm	2.1 - 5.0 cm	≤ 2cm
患者の意向	利用可能な治療希望		化療の副作用は避けたい
遺伝子発現解析	高スコア		低スコア

Ki 67 Labeling Index

50%<
20%
<5%

33

ER陽性症例における化学療法追加の閾（しきい）

	化学療法追加		内分泌療法単独
グレード	3	2	1
増殖指標 (Ki67, MI)	高い	中程度	低い
ER、PgR陽性割合	低い		高い
腋窩リンパ節転移	4 個以上	1-3 個	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤	広汎		なし
病理学的浸潤径	> 5cm	2.1 - 5.0 cm	≤ 2cm
患者の意向	利用可能な治療希望		化療の副作用は避けたい
遺伝子発現解析	高スコア		低スコア

CASE STUDY

57才 閉経後女性

- 左乳癌 T1c (1.8cm) N0 M0 stage I
- 乳房温存術＋センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌(充実腺管癌), ly (-), v (-), SLN 陰性
 - t: 20×15 mm
 - grade 3
 - ER: 染色陽性細胞割合 70%
 - PgR: 染色陽性細胞割合 10%
 - HER2: IHC 2+ FISH negative

ER陽性症例における化学療法追加の閾（しきい）

	化学療法追加		内分泌療法単独
グレード	3	2	1
増殖指標 (Ki67, MI)	高い	中程度	低い
ER、PgR陽性割合	低い		高い
腋窩リンパ節転移	4 個以上	1-3 個	陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤	広汎		なし
病学的浸潤径	> 5cm	2.1 - 5.0 cm	≤ 2cm
患者の意向	利用可能な治療希望		化療の副作用は避けたい
遺伝子発現解析	高スコア		低スコア

具体的な組み立て方

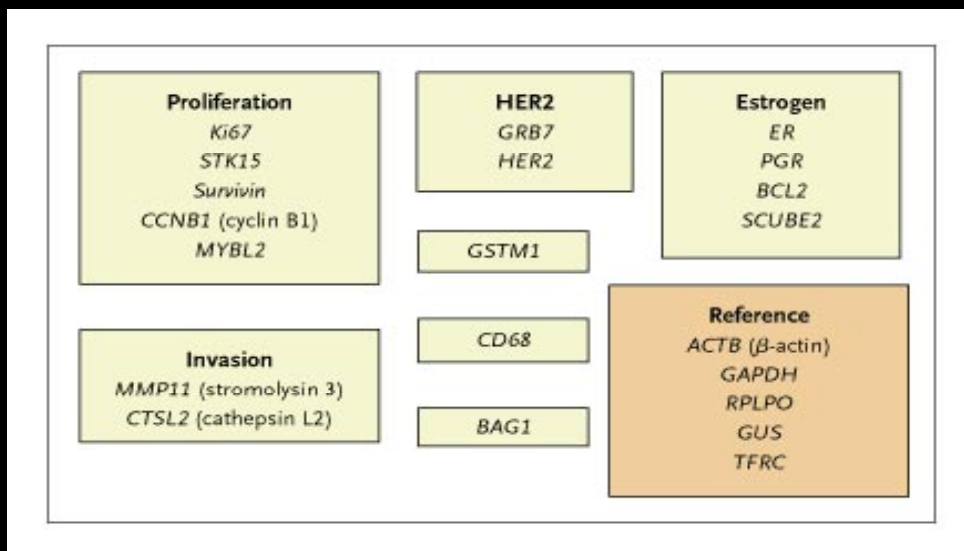
個別判定アプローチ

個別症例の乳癌の特性を「臨床検査」として判定し、その結果に基づいて決定する。

Oncotype Dx®

MammaPrint®

OncotypeDXで評価する 16+5 遺伝子

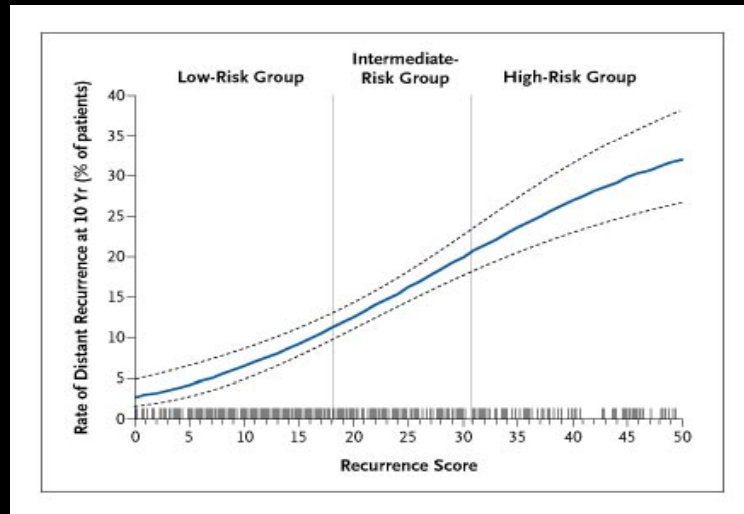


Paik S et al. N Engl J Med 2004;351:2817-2826



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Oncotype DX Recurrence Score



Paik S et al. N Engl J Med 2004;351:2817-2826



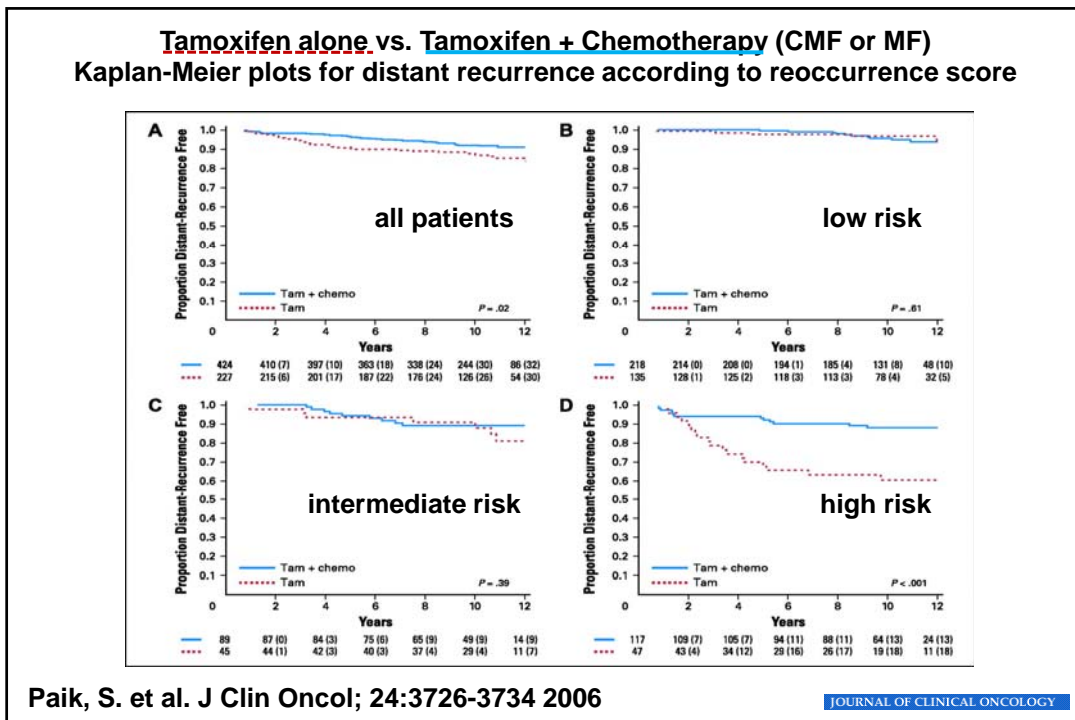
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer



Paik, S et al

Journal of Clinical Oncology
June 17, 2006



具体的な組み立て方

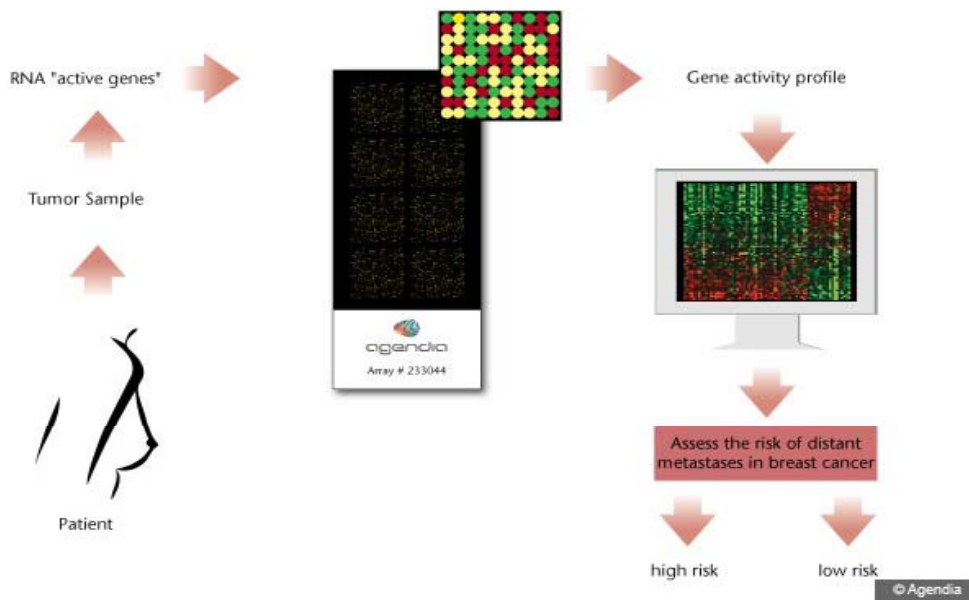
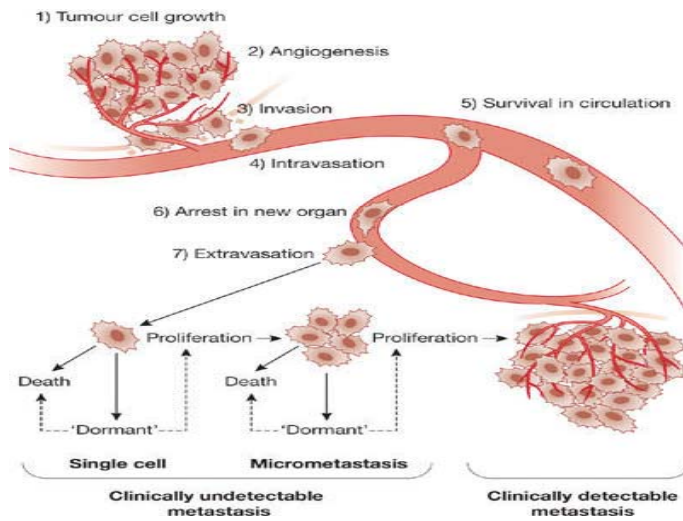
個別判定アプローチ

個別症例の乳癌の特性を「臨床検査」として判定し、その結果に基づいて決定する。

Oncotype Dx[®]

MammaPrint[®]

MammaPrint 70 genes are involved in all aspects of tumor cell biology



乳癌の初期治療の具体的な組み立て方

古来よりさまざまな方法が用いられているが、いつまでも俺の経験だけにたよってはいはだめだ。

最近のトレンドとしては、生物学的特性（ターゲット）に基づいた治療薬剤の選択の流れは、ほぼ完全に定着したといえる。

知恵と経験とエビデンスとヒューマニティをもって、ひとりひとりの患者にとり最善の治療をよりすぐるのが、プロフェッショナルとしての仕事の流儀だ。

今後は、遺伝子発現解析に基づいた個別治療の選択がさらに進歩するだろう。

明日は黄金の茶室伝説に迫る。→

