2008年11月5日（水曜日）

第1回 相良病院-浜松オンコロジーセンター

NPO法人がん情報局主催 / 多地点WEB CONFERENCE

乳癌薬物療法
- こんな時どう考える？ -

渡辺 亨
twatanab@oncoloplan.com
浜松オンコロジーセンター
http://www.oncoloplan.com

Case 1

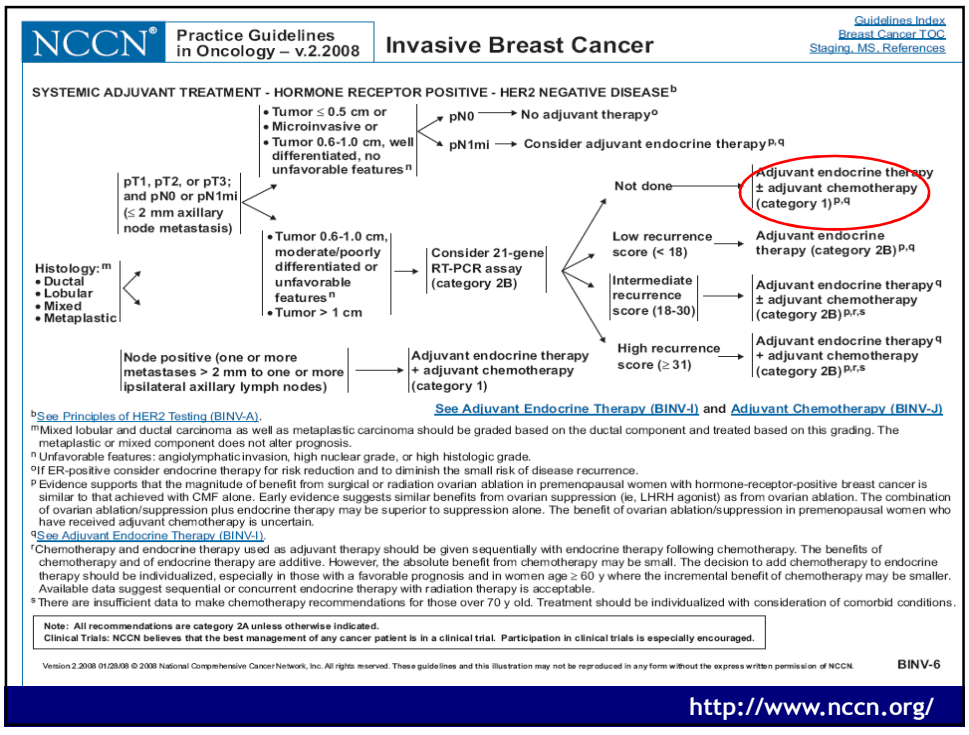
- 32歳女性 閉経前
- 浸潤性乳管癌
- ER(+) PgR(+) HER2(-)
- 病理学的腫瘍径:1.5cm
- grade:1
- n:negative
- PS: 0

St.Gallen 2007 病型分類

HER2		HER2 陰性					HER2陽性				
内分泌		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
閉経		pre	post	pre	post	Pre and post	pre	post	pre	post	Pre and post
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	C + 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	C + 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 + Tr

E=ホルモン療法　C=化学療法　Tr=トラスツズマブ

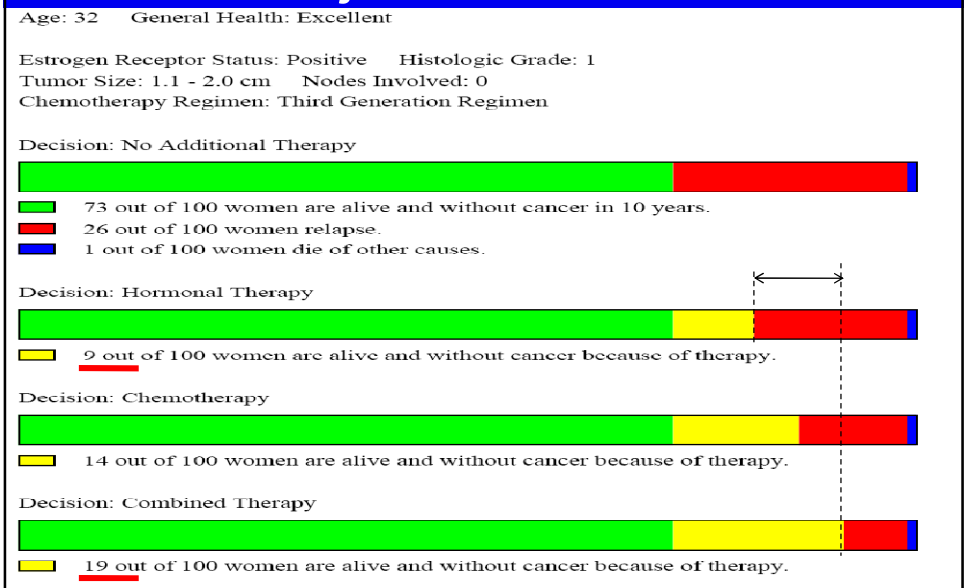
Annals of Oncology 18:1133-1144,2007



Discussion Point
Case 1

- St.Gallen Consensus 2007のリスク分類
  - Intermediate risk （年齢以外ではLow risk)
    - ホルモン療法単独
    - 化学療法→ホルモン療法
- NCCN Guideline2008
    - Adjuvant endocrine therapy
      ±Adjuvant Chemotherapy
- ホルモン剤単独か、化学療法か？
- 化学療法の場合はタキサンを使うか？

Adjuvant! Online



http://www.adjuvantonline.com/

Adjuvant Therapy for Very Young Women With Breast Cancer: Need for Tailored Treatments

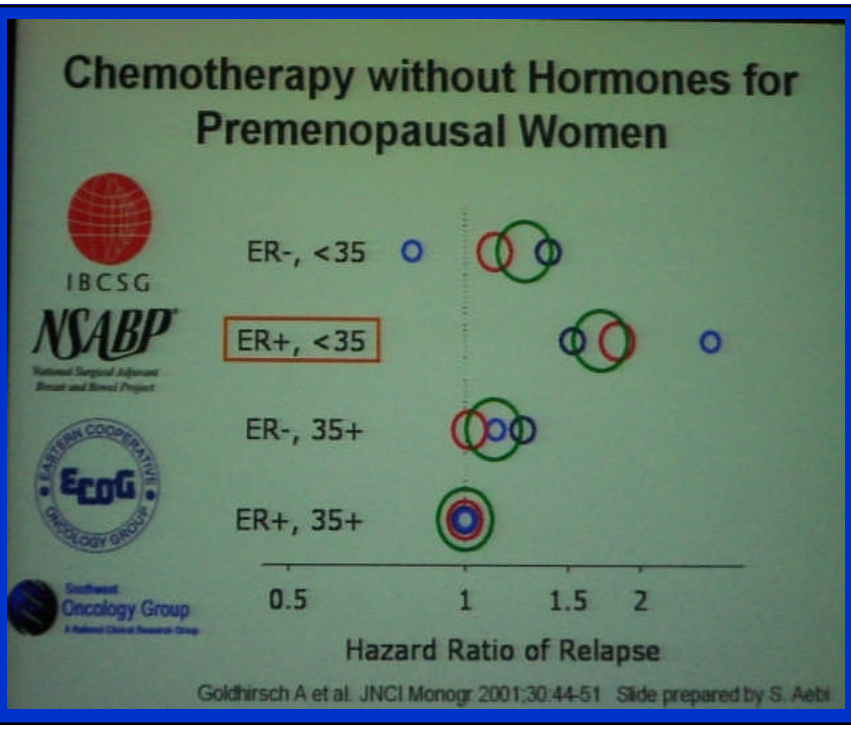
Aron Goldhirsch, Richard D. Gelber, Greg Yothers, Robert J. Gray, Stephanie Green, John Bryant, Shari Gelber, Monica Castiglione-Gertsch, Alan S. Coates

Journal of National Cancer Institute Monogram 2001; 30:44-51

超若年(35才未満)女性には乳癌はめったに発症しない。閉経前女性に対しては化学療法は十分な効果を発揮すると考えられているが、この年代層の患者に関する報告をみると概して予後が悪いといわれている。

2233症例を対象とした最近の報告によるとホルモン感受性陽性乳癌では35才未満では35才以上比べて予後が悪いが、ホルモン感受性陰性症例では年齢別の比較では予後の差はない。抗がん剤の効果を検討した米国の3つの比較試験に登録された7631症例のレトロスペクティブ結果から、年齢(35才未満vs.35才以上)とホルモン感受性の間に相互作用があることがわかった。

超若年者にはよりよい治療が必要であり、内分泌感受性症例に対しては他のホルモン療法に加えて卵巣機能抑制をしっかりと行うこと、内分泌非感受性症例に対しては最適な抗がん剤治療を開発するために、薬剤種別、薬剤強度、期間、時期などについてのより緻密な検討が必要である。乳癌に罹患した超若年女性は、個人的にも、家族的にも、社会的にも、QOLの観点からも、治療選択の決定において、さまざまな難問題に直面する。そのため、より効果的な治療の開発が必要であり、高齢女性で得られた情報だけを根拠に治療を決定してはいけない。

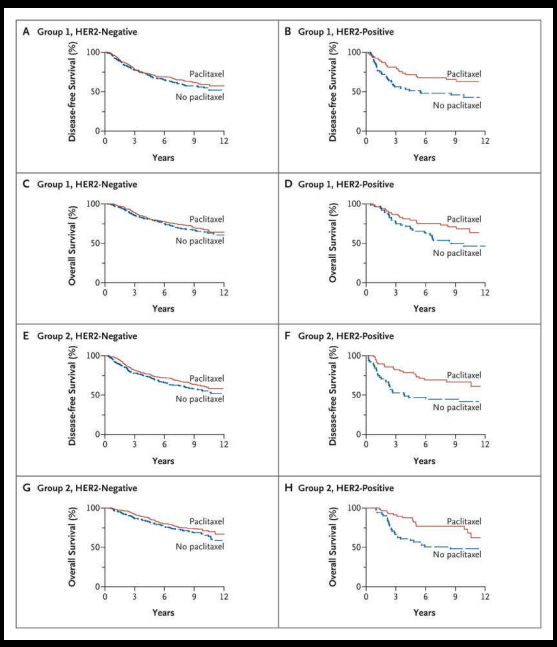


CMF後の無月経

Table 2. Endocrine effects of chemotherapy in premenopausal patients—percentage of patients with amenorrhea for at least 3 months in International Breast Cancer Study Group Trial VI according to age *(15)*

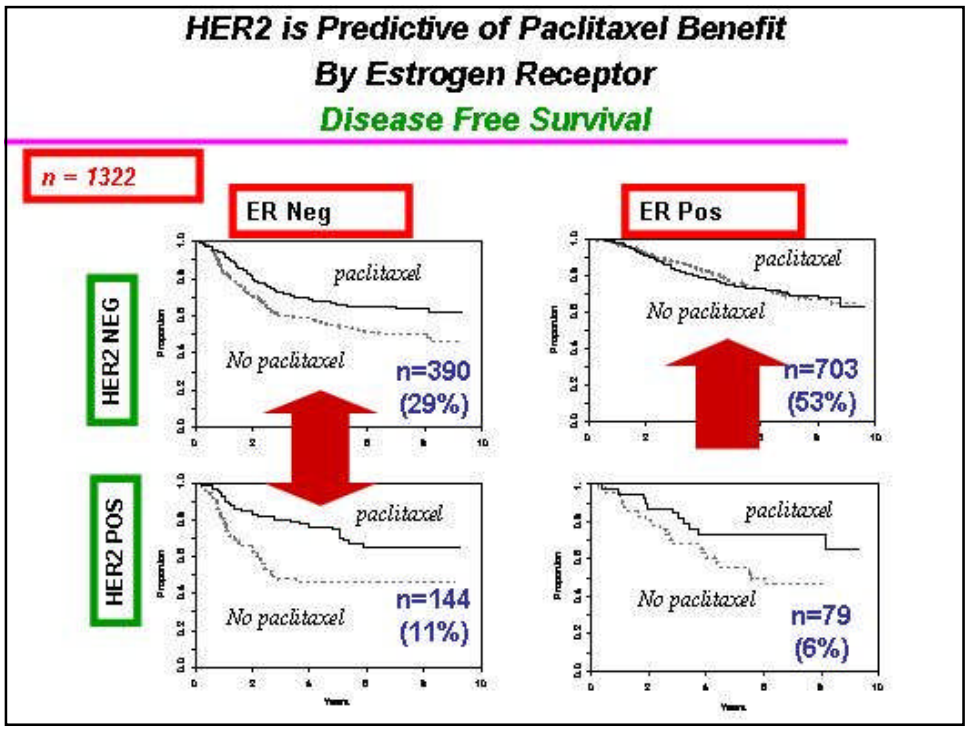
Age group, y	No. of patients (%)	No amenorrhea, %	Amenorrhea followed by resumption of menses, %	Permanent amenorrhea, %
<35	90 (8.5)	88	4	8
≥35	964 (91.5)	34	7	59

Clinical Outcomes in Patients Treated with or without Paclitaxel, According to HER2 Status



Hayes D et al. N Engl J Med 2007;357:1496-1506

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



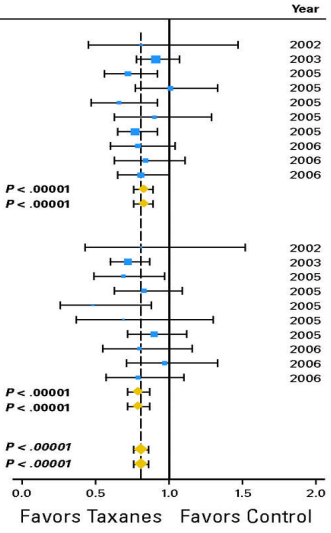
ASCO Member Alert: The Role of HER2 Status in the Use of Paclitaxel for Breast Cancer Treatment

ASCO Member Alert: The Role of HER2 Status in the Use of Paclitaxel for Breast Cancer Treatment

- According to Eric Winer, MD, Director, Breast Oncology Center at the Dana-Farber Cancer Institute, Associate Professor of Medicine at Harvard Medical School in Boston, and an author of this study, a retrospective analysis can help develop the important questions to direct the research, but the results should not lead to a change in practice at this time, especially since other trials have reached conflicting conclusions about the benefit of taxanes with respect to HER2 and ER.
- "Women with ER-positive, HER2-negative breast cancer represent about 50% to 60% of all breast cancers. Many of these patients may not benefit from chemotherapy of any type," said Julie Gralow, MD, Chair, ASCO Cancer Communications Committee and Associate Professor of Medicine/Oncology at the University of Washington School of Medicine and Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle.
- "This is an interesting, provocative study, but it is premature to change the way we are treating our patients," said Gabriel Hortobagyi, MD, FACP, ASCO's Immediate Past President and Chair of the Department of Breast Medical Oncology at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center in Houston.

Meta-Analysis of DFS With Taxanes According to ER Status

Study or subcategory	Taxanes N	Control N	Weight %	HR	95% CI	Year
01 ER+						
MD ANDERSON	165	143	1.02	0.81	0.45 to 1.47	2002
CALG B 9344	1,065	1,042	14.59	0.91	0.78 to 1.07	2003
BCIRG 001	567	565	5.91	0.72	0.56 to 0.92	2005
ECOG E 2197	1,031	1,042	4.88	1.01	0.77 to 1.33	2005
GEICAM 9906	503	500	3.23	0.66	0.47 to 0.92	2005
HeCOG	225	225	2.78	0.90	0.63 to 1.29	2005
NSABP B28	1,098	1,109	12.07	0.77	0.65 to 0.92	2005
BIG 2-98	721	361	4.94	0.79	0.60 to 1.04	2006
NSABP B27	367	199	4.54	0.84	0.63 to 1.11	2006
PACS 01	802	760	7.86	0.81	0.65 to 1.00	2006
Subtotal (fixed effect)	**6,544**	**5,946**	**61.82**	**0.83**	**0.76 to 0.89**	***P* < .00001**
Subtotal (random effect)				**0.83**	**0.76 to 0.89**	***P* < .00001**
Test for heterogeneity: $\chi^2_9 = 7.41$ ($P = .59$), $I^2 = 0\%$						
02 ER-						
MD ANDERSON	87	105	0.91	0.81	0.43 to 1.52	2002
CALG B 9344	525	538	10.26	0.72	0.60 to 0.87	2003
BCIRG 001	178	181	3.12	0.69	0.49 to 0.97	2005
ECOG E 2197	464	468	4.85	0.83	0.63 to 1.09	2005
GEICAM 9906	101	102	0.97	0.48	0.26 to 0.88	2005
HeCOG	68	71	0.90	0.69	0.37 to 1.30	2005
NSABP B28	433	419	7.46	0.90	0.72 to 1.12	2005
BIG 2-98	239	120	2.68	0.80	0.55 to 1.16	2006
NSABP B27	225	106	3.74	0.97	0.71 to 1.33	2006
PACS 01	192	222	3.28	0.79	0.57 to 1.10	2006
Subtotal (fixed effect)	**2,502**	**2,332**	**38.18**	**0.79**	**0.72 to 0.87**	***P* < .00001**
Subtotal (random effect)				**0.79**	**0.72 to 0.87**	***P* < .00001**
Test for heterogeneity: $\chi^2_9 = 7.41$ ($P = .59$), $I^2 = 0\%$						
Total (fixed effect)	**9,046**	**8,278**	**100.00**	**0.81**	**0.76 to 0.86**	***P* < .00001**
Total (random effect)				**0.81**	**0.76 to 0.86**	***P* < .00001**
Test for heterogeneity: $\chi^2_{19} = 15.26$ ($P = .71$), $I^2 = 0\%$						



De Laurentiis et al. *J Clin Oncol.* 2008; 26:44-53

My Opinion
Case 1

- LHRH agonist + TAMを基本とし
- 患者が抗がん剤を拒否しないならAC、CEFなどエンドキサンを含むレジメンを使用、その主たる目的は「卵巣機能抑制」
- 長期間続く痺れが懸念されるのでタキサンは使用しない。

Case 2

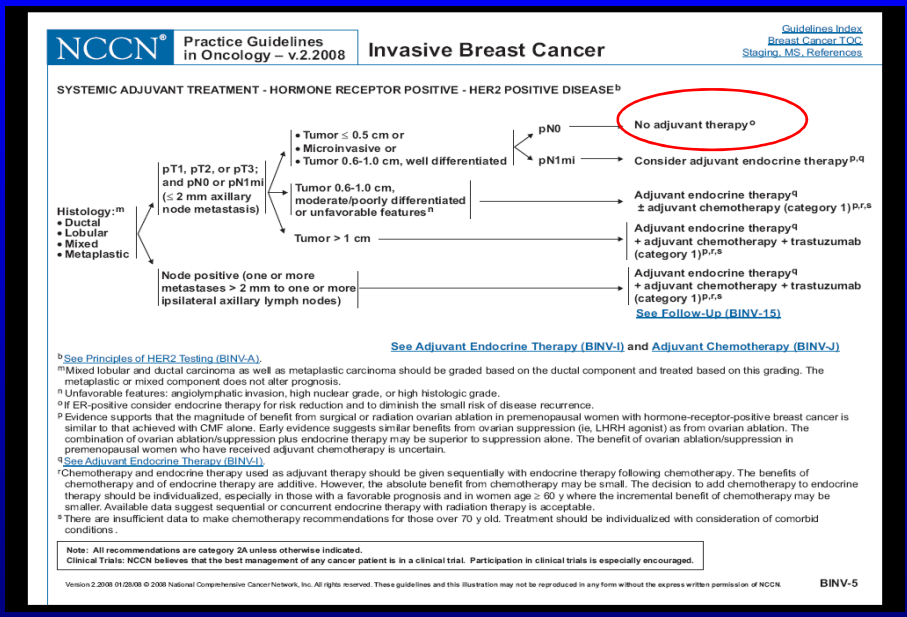
- 64歳女性
- 浸潤性乳管癌
- ER(+)　PgR(+)　HER2(3+)
- 腫瘍径：0.5 cm
- Grade: 2
- n：negative
- PS：0

St.Gallen 2007 病型分類

HER2		HER2 陰性					HER2陽性				
内分泌		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
閉経		pre	post	pre	post	Pre and post	pre	post	pre	post	Pre and post
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	C + 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	C + 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 + Tr

E=ホルモン療法　C=化学療法　Tr=トラスツズマブ

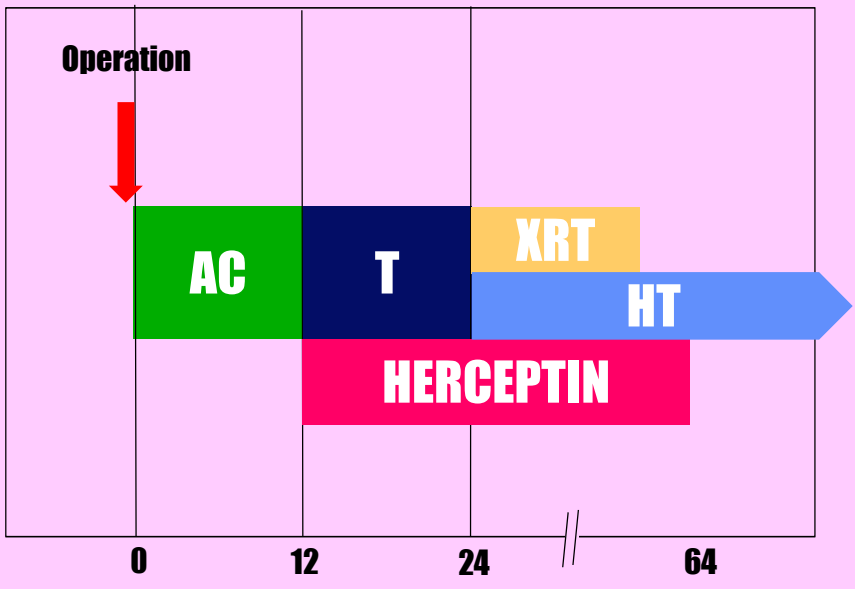
Annals of Oncology 18:1133-1144,2007



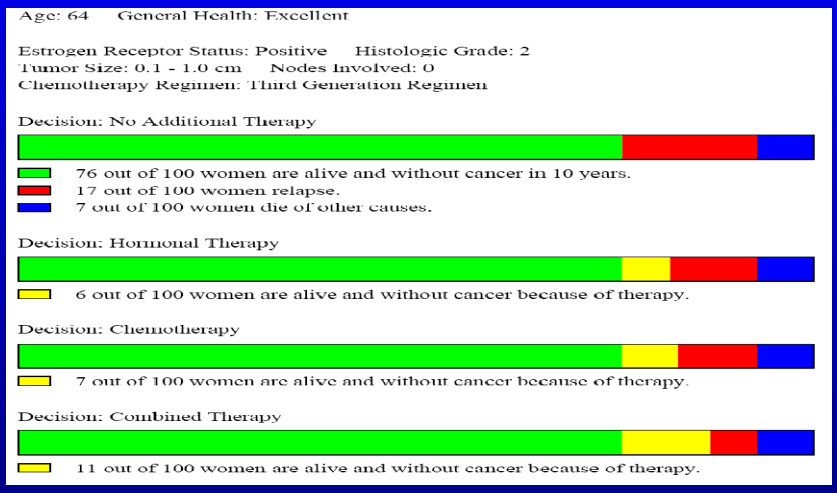
Discussion Point
Case 2

- St.Gallen Consensus 2007のリスク分類
  - Intermediate risk
    - 化学療法→(ホルモン療法＋トラスツズマブ)
- NCCN Guideline2008
    - No Adjuvant therapy
- フルコースか？　　晩飯ぬきか?

HER2陽性 内分泌感受性陽性乳がん



Adjuvant! Online



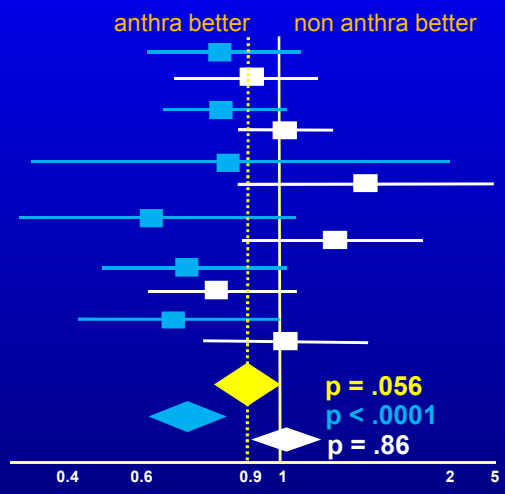
http://www.adjuvantonline.com/

Pooled Analysis of HER2 and Adjuvant Anthracyclines: OS

HER2 positive
HER2 negative

Study	HR	95% CI
NSABP B11	0.66 0.90	0.47 - 0.92 0.69 - 1.18
NSABP B15	0.82 1.07	0.63 - 1.06 0.88 - 1.30
GUN 3	0.85 1.64	0.27 - 2.69 0.85 - 3.15
Milan	0.61 1.26	0.32 - 1.16 0.89 - 1.79
DBCG-89-D	0.73 0.82	0.50 - 1.05 0.59 - 1.13
NCIC MA.5	0.65 1.06	0.42 - 1.01 0.80 - 1.40
Total	0.91	0.83 - 1.00
Overall	0.73 1.03	0.62 - 0.85 0.92 - 1.16

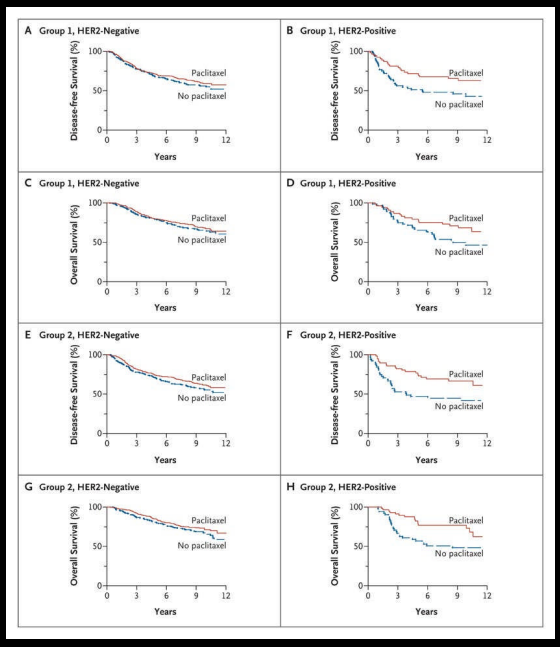
heterogeneity c25 = 5.2, p = .39
heterogeneity c25 = 5.5, p = .36



Test for interaction $chi^2 = 12.0$, $p < .001$

Gennari et.al. *JNCI.* 2008;100:14-20.

Clinical Outcomes in Patients Treated with or without Paclitaxel, According to HER2 Status

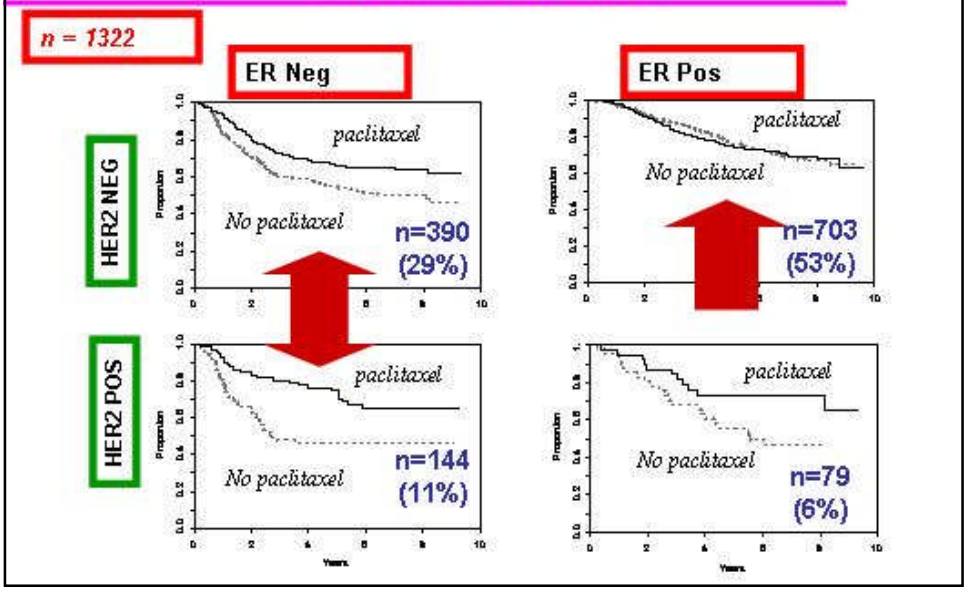


Hayes D et al. N Engl J Med 2007;357:1496-1506

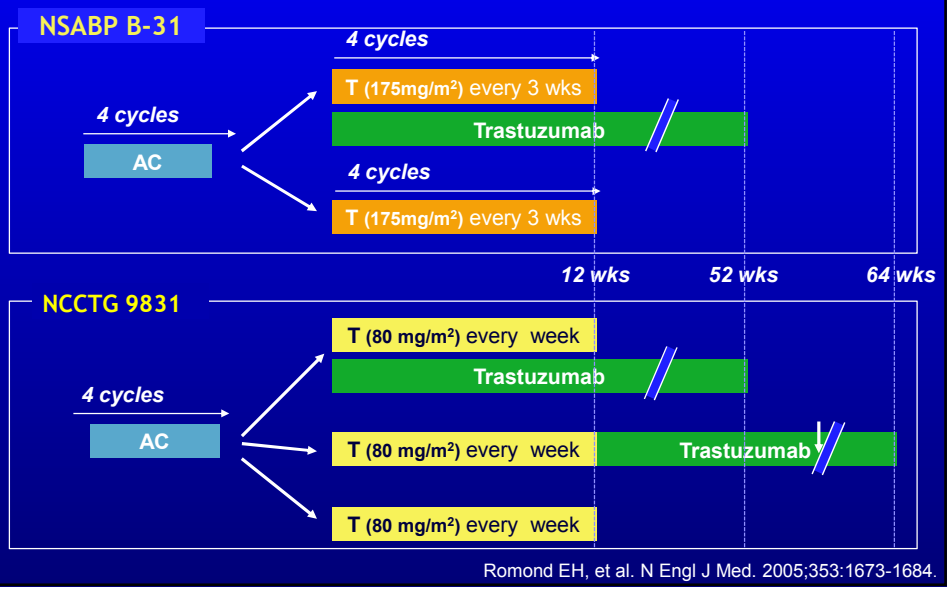
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

HER2 is Predictive of Paclitaxel Benefit By Estrogen Receptor

Disease Free Survival

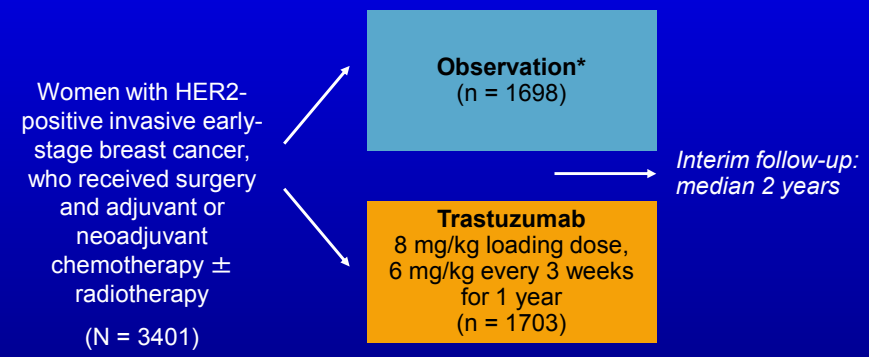


North American Trastuzumab Adjuvant Trials in Breast Cancer



Romond EH, et al. N Engl J Med. 2005;353:1673-1684.

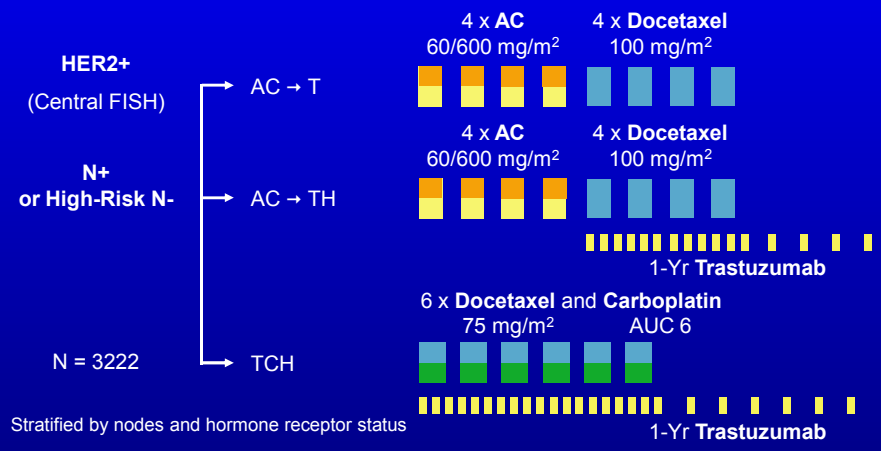
HERA: Trastuzumab in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer



*All patients given the option to switch to trastuzumab May 2005 after positive interim data review.

Piccart-Gebhart MJ, et al. N Engl J Med. 2005 ;353:1659-1672.

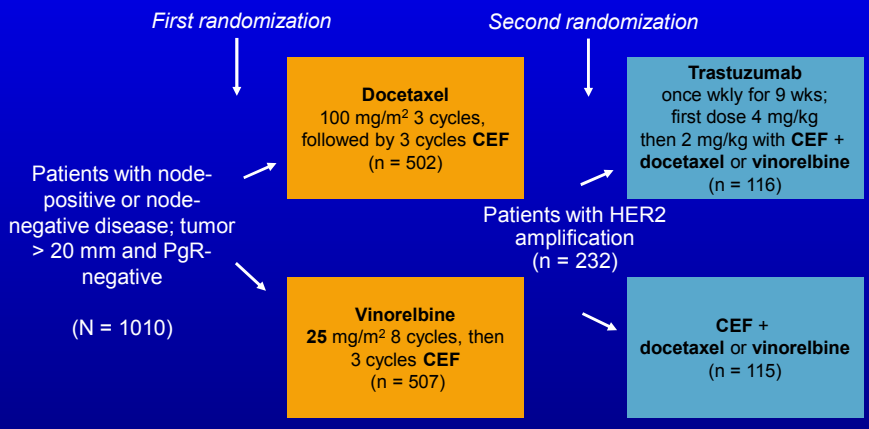
BCIRG 006



Stratified by nodes and hormone receptor status

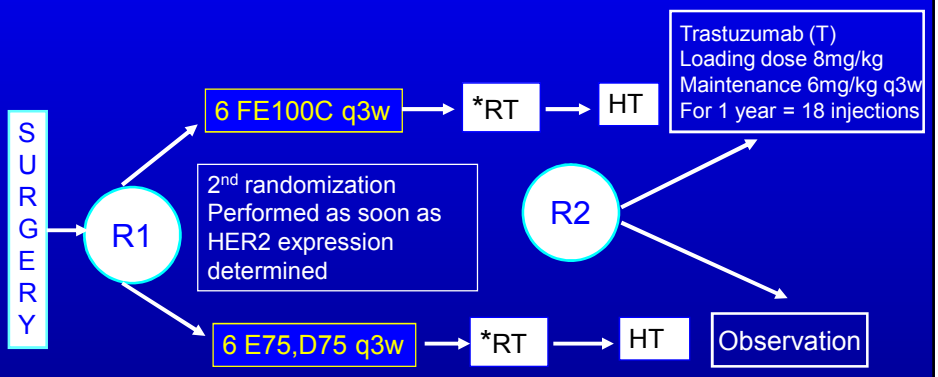
Slamon D. SABCS 2005. General Session 1.

FinHer Trial



Joensuu H. SABCS 2006. Abstract 2.

PACS 04

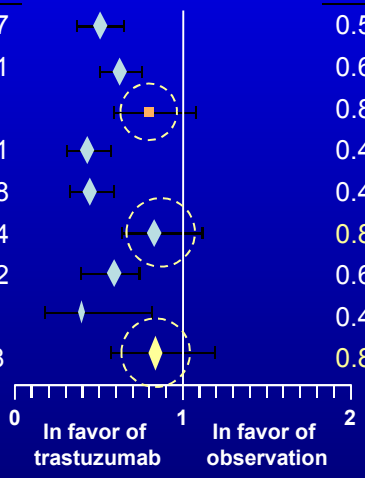


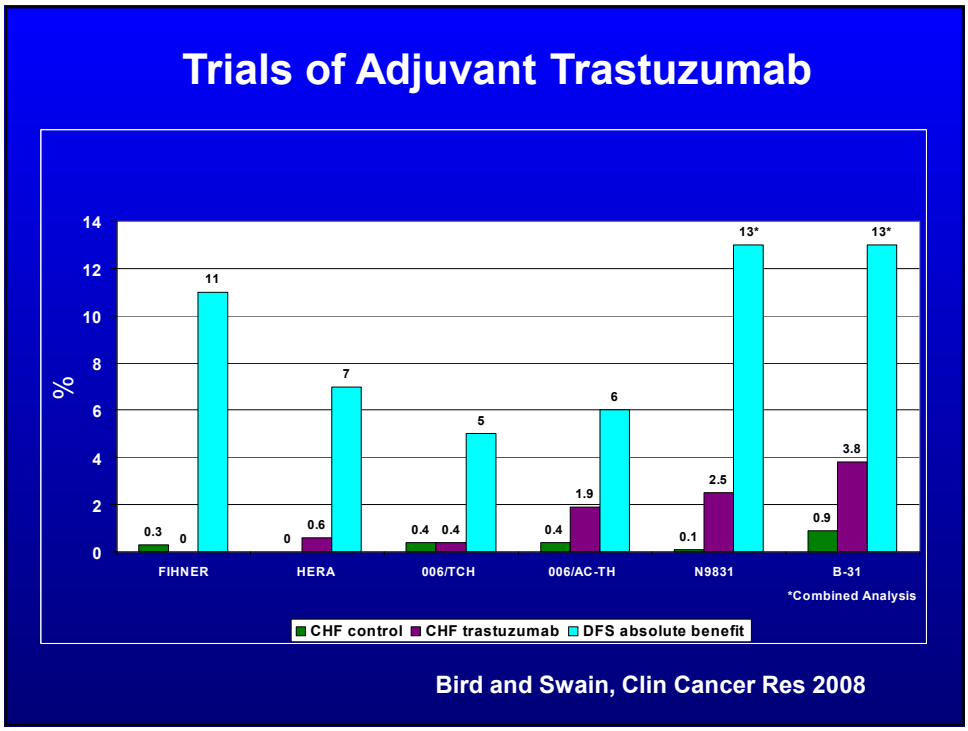
Stratified on:
Center
N(<4 vs >4)

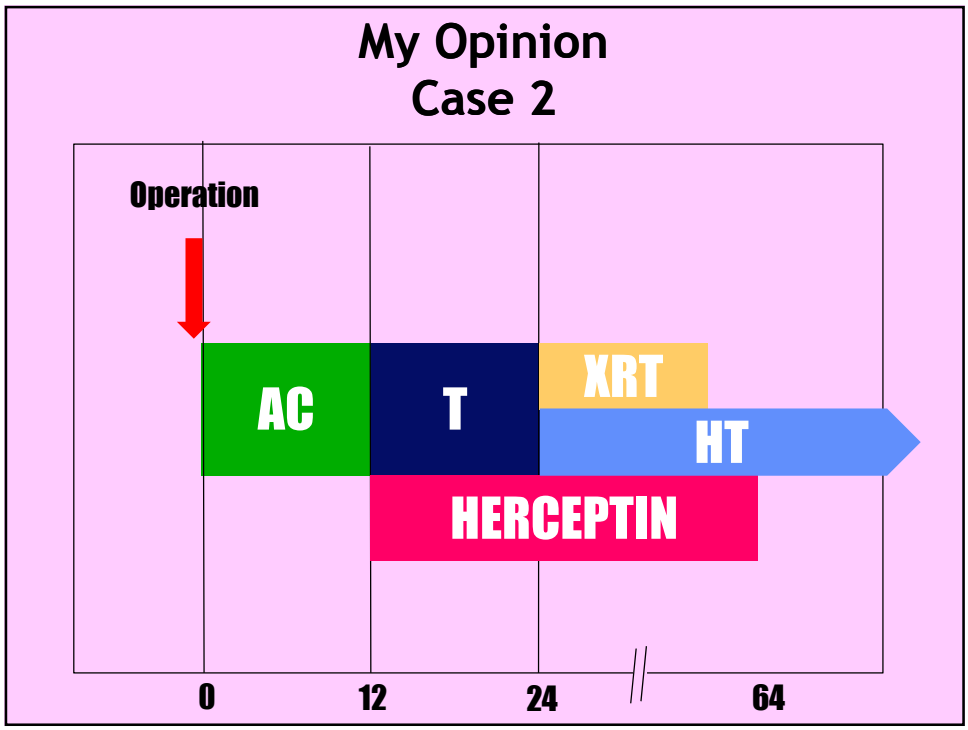
*RT was delivered within 4 weeks after the latest chemotherapy cycle

Summary of Trastuzumab Adjuvant Trials

Study	FU, y	Pts	HR
HERA	1	3387	0.54
	2	3401	0.64
HERA (anthracycline + taxane)			0.80
NSABP B-31	2	3351	0.48
NCCTG N9831	4	3968	0.48
NCCTG N9831 seq	1.5	1964	0.87
BCIRG 006	3	3222	0.61
FinHer	3	231	0.42
PACS-04	4	528	0.86




Trials of Adjuvant Trastuzumab
%
14
12
10
8
6
4
2
0
0.3
0
11
0
0.6
7
0.4
0.4
5
0.4
1.9
6
0.1
2.5
13*
0.9
3.8
13*
FIHNER
HERA
006/TCH
006/AC-TH
N9831
B-31
*Combined Analysis
CHF control
CHF trastuzumab
DFS absolute benefit
Bird and Swain, Clin Cancer Res 2008


My Opinion
Case 2
Operation
AC
T
XRT
HT
HERCEPTIN
0
12
24
64

Case 3

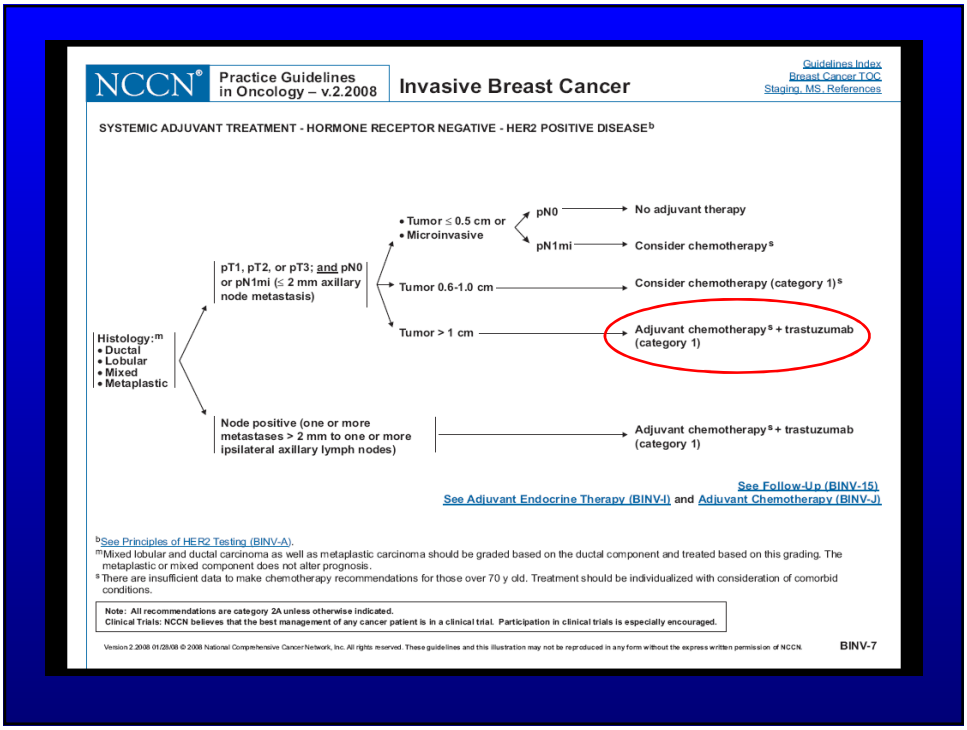
- 70歳女性
- ER(-), PgR(-), HER2(3+)
- 腫瘍径：3cm
- Grade:3
- n: negative
- PS :0

St.Gallen 2007 病型分類

HER2		HER2 陰性					HER2陽性				
内分泌		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
閉経		pre	post	pre	post	Pre and post	pre	post	pre	post	Pre and post
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	C + 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	C + 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 + Tr

E=ホルモン療法　C=化学療法　Tr=トラスツズマブ

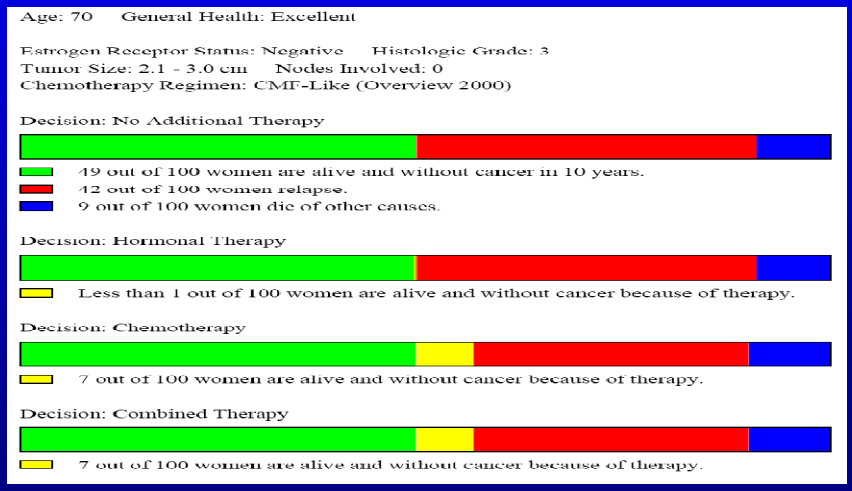
Annals of Oncology 18:1133-1144,2007



Discussion Point
Case 3

- St.Gallen Consensus 2007のリスク分類
  - Intermediate risk
    - 化学療法＋トラスツズマブ
- NCCN Guideline2008
    - Adjuvant chemotherapy + trastuzumab
- 70才以上の高齢者での化学療法は必要か?
- トラスツズマブによる心毒性の懸念

Adjuvant! Online

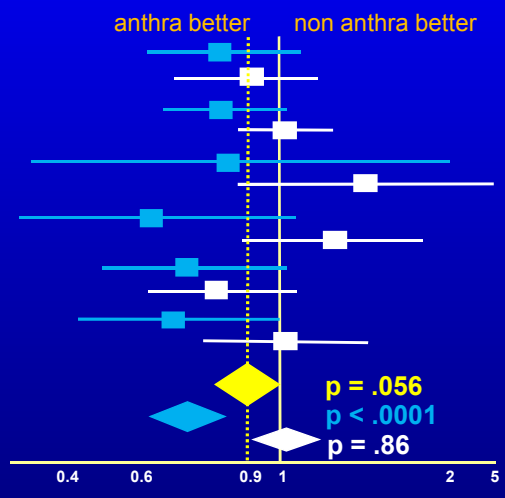


Pooled Analysis of HER2 and Adjuvant Anthracyclines: OS

HER2 positive
HER2 negative

Study	HR	95% CI
NSABP B11	0.66 0.90	0.47 - 0.92 0.69 - 1.18
NSABP B15	0.82 1.07	0.63 - 1.06 0.88 - 1.30
GUN 3	0.85 1.64	0.27 - 2.69 0.85 - 3.15
Milan	0.61 1.26	0.32 - 1.16 0.89 - 1.79
DBCG-89-D	0.73 0.82	0.50 - 1.05 0.59 - 1.13
NCIC MA.5	0.65 1.06	0.42 - 1.01 0.80 - 1.40
Total	0.91	0.83 - 1.00
Overall	0.73 1.03	0.62 - 0.85 0.92 - 1.16

heterogeneity c25 = 5.2, p = .39
heterogeneity c25 = 5.5, p = .36

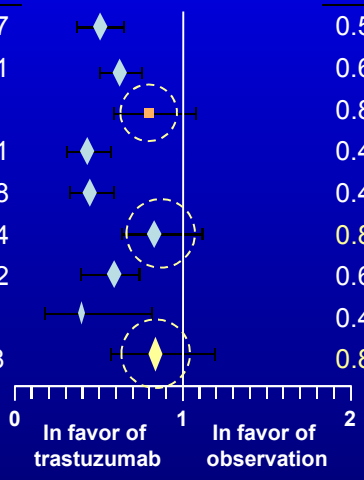


Test for interaction $chi^2 = 12.0$, $p < .001$

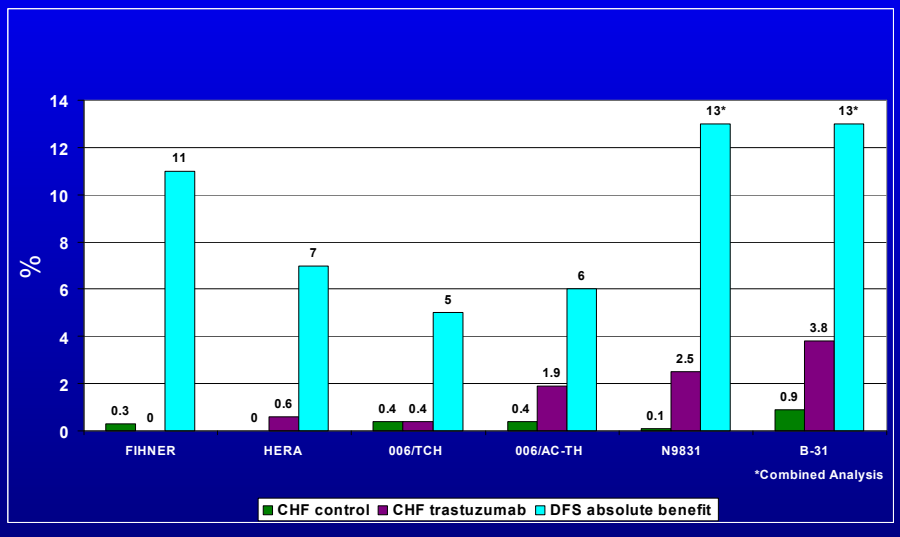
Gennari et.al. *JNCI.* 2008;100:14-20.

Summary of Trastuzumab Adjuvant Trials

Study	FU, y	Pts	HR
HERA	1	3387	0.54
	2	3401	0.64
HERA (anthracycline + taxane)			0.80
NSABP B-31	2	3351	0.48
NCCTG N9831	4	3968	0.48
NCCTG N9831 seq	1.5	1964	0.87
BCIRG 006	3	3222	0.61
FinHer	3	231	0.42
PACS-04	4	528	0.86



Trials of Adjuvant Trastuzumab



Bird and Swain, Clin Cancer Res 2008

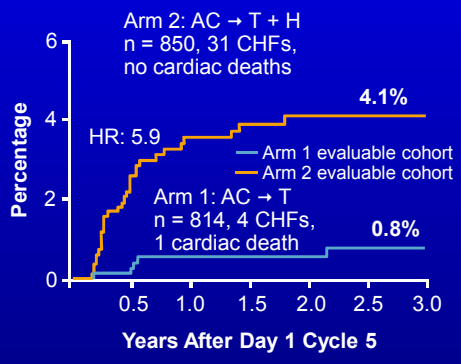
HERA: Cardiac Safety

	Patients, n (%)	
	Observation	1-Yr Trastuzumab
Cardiac death*	1 (0.1)	0 (0)
Severe CHF*	1 (0.1)	10 (0.6)
Symptomatic CHF* (including severe)	3 (0.2)	36 (2.1)
Confirmed significant LVEF decline*	9 (0.5)	51 (3.0)
Any type of cardiac endpoint*	10 (0.6)	61 (3.6)
At least 1 significant LVEF decline†‡	35 (2.3)	118 (7.4)

*Observation, n = 1678; trastuzumab, n = 1708.
†Observation, n = 1545; trastuzumab, n = 1600.
‡Many were single observations, not confirmed at subsequent time points.

Smith IE, on behalf of HERA. ASCO 2006. Clinical Science Symposium.

NSABP B-31: Cardiotoxicity Data



Years After Day 1 Cycle 5	Cum Inc Arm 1, %	Cum Inc Arm 2, %	No. at Risk
0.5	0.3	2.6	1472
1.0	0.5	3.6	1202
1.5	0.5	3.9	983
2.0	0.5	4.1	775
2.5	0.8	4.1	595
3.0	0.8	4.1	405

Tan-Chiu E, et al. J Clin Oncol. 2005;23:7811-7819. Reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology.

My Opinion
Case 3

- AC→weekly paclitaxel+trastuzumab
- 術前化学療法も考慮
  - AC→ weekly paclitaxel+trastuzumab
  - (navelbine→paclitaxel) + trastuzumab
- 心機能評価は定期的に行う

Case 4

- 32歳女性
- ER(-),PgR(-),HER2(3+)
- 術後にFEC6コース施行後、3年で肝転移（単発性）が発現
- 他に転移部位は認めない

Discussion Point

- 乳癌の肝転移とは？
- 薬物療法か？肝切除か？動注化学療法か？
- 今のエビデンスで、肝切除、肝動注が推奨されない理由は？

乳癌の肝転移とは

- 乳癌が転移・再発した場合、平均生存期間は2～3年。5年生存率は、20～30%であり治癒の可能性は低い。
- 再発部位の頻度は、高い順に、局所・リンパ節、骨、肺、胸膜、肝。
- 肝単独の初再発は、5.3%と少なく、多くの症例では、肝転移が出現した際には、肺や骨などの他の臓器に転移をきたしている事が多い。
- 肝転移は、他の転移部位と比べて、予後不良である。肝転移の5年生存率は、約3%である。

薬物療法

- 乳癌の肝転移の場合、他の遠隔転移が存在する可能性が高く、全身病と考えられる。
- 転移性乳癌において、薬物療法は延命効果がある。

肝動注

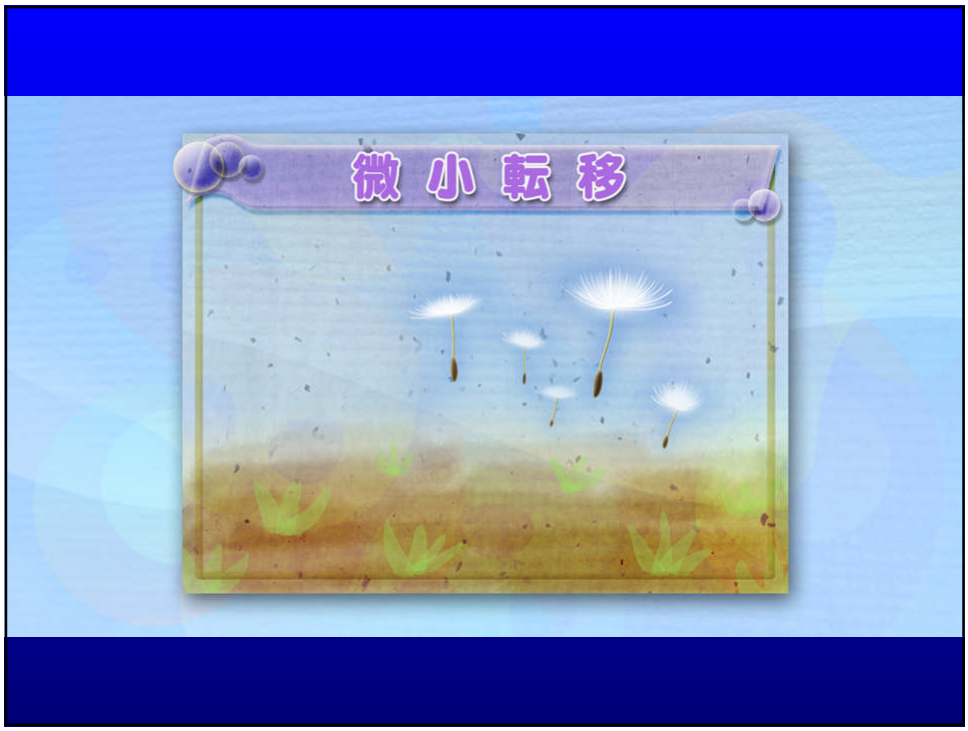
- 大腸癌肝転移の治療においては、メタアナリシスにより、動注化学療法が静注化学療法と比較して、生存期間の延長はみられないものの奏効率が優位に良好であった。
- 乳癌肝転移に対する、肝動注の奏効率は、36-81%である。静注化学療法との比較の第Ⅲ相試験はない。カテーテルトラブルが多く、医療コストが高い。臨床試験の数も少なく、最適レジメンは不明であり静注化学療法と比べて優っているというエビデンスもなく、生存期間に与える影響も不明である。
- 乳癌診療ガイドラインでは、「乳癌化学療法に対して、動注化学療法は行うべきではない」とされている。

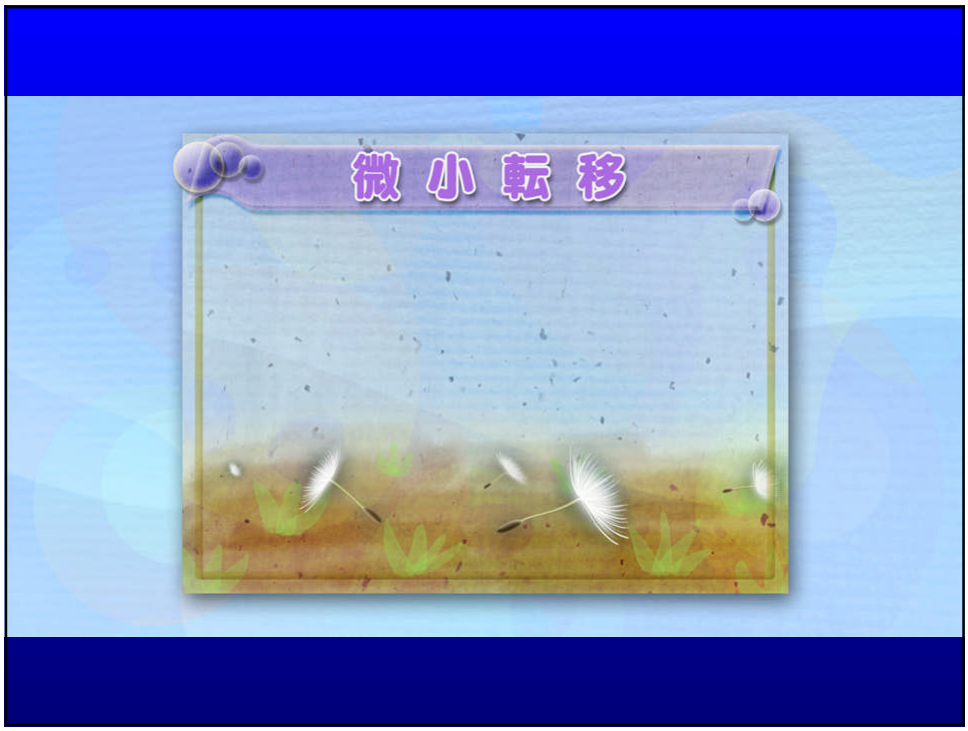
乳癌診療ガイドライン薬物療法1、2007年版

肝切除

- 門脈から直接転移する大腸癌とは異なり、乳癌の肝転移の場合は、他の遠隔転移が存在する可能性が高い。


微小転移


微小転移


微小転移


微小転移

My Opinion
Case 4

- 転移性乳癌は全身病、可能な限り全身的な治療を行う
- 孤発肺、肝転移で乳癌転移と断定できない時には検体採取の目的で切除することは許容する
- 肺転移、肝転移で切除を推奨している論文はいずれもレトロスペクティブ研究であり、報告されている有益性はすべてセレクションバイアスで説明できる
- 技術的に切除できるから切除する、という考えは改めるべきである
- 腕を使った治療から頭を使った治療へのパラダイムシフトを考えるべき時代である