

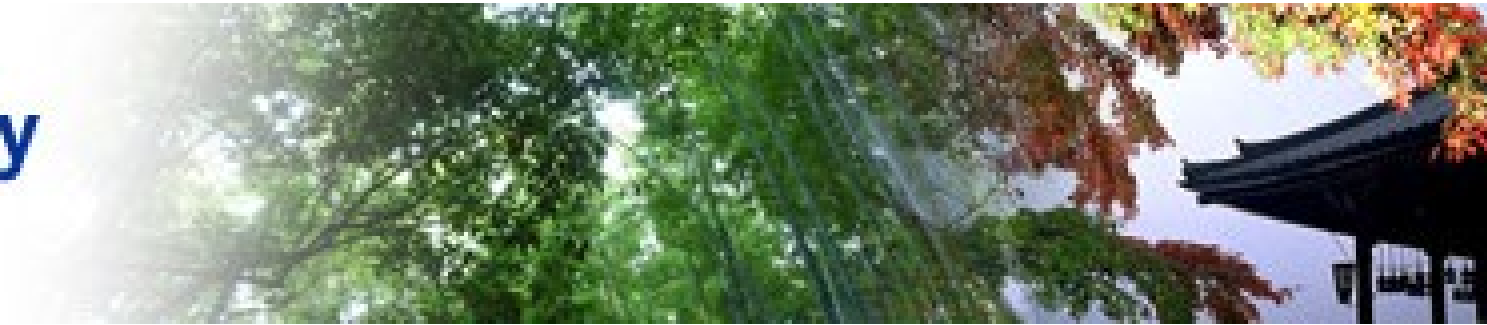
2022.03.06

第19回 日本乳癌学会 東北地方会 教育セミナー 治療編

福島県立医科大学腫瘍内科 徳田恵美
emian@fmu.ac.jp



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



本発表における利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

治療編のテーマ

周術期化学療法最適化～適応とレジメン

ER陽性HER2陰性乳癌における周術期化学療法の
治療選択について

症例 1：42歳女性（閉経前）

【主訴】 右乳房腫瘍精査

【現病歴】 職場検診のマノモグラフィーにて右乳房腫瘍を指摘、精査目的に当院受診

→ 右 C 区域に腫瘍径30mmの腫瘍を認め、腋窩リンパ節の腫大なし

→ 腫瘍に対し針生検を施行

IDC、scirrhous type、ER 100%, PgR 20%, HER2 0, HG 1, Ki67 16%

右乳癌 (cT2N0M0 stage II A) と診断

【既往歴、家族歴】 特記すべき事項なし

【職業】 エステティックサロン勤務（エステティシャン）

症例 1

【手術】 右乳房部分切除術 + センチネルリンパ節生検施行

【病理組織学的検査】 IDC、scirrhou type、浸潤径 30mm (pT2)、HG 1、
n=0/1 (pN0)、Ly1、v1
ER 100%、PgR 20%、HER2 0、Ki67 20%
Surgical margin : negative

質問 1

1, 術後補助療法は、どれをすすめますか？

その治療選択の決め手となった因子も教えてください

- 1 : 化学療法（アンスラサイクリン系→タキサン系薬剤）→RT + 内分泌療法
- 2 : 化学療法（アンスラサイクリン系）→RT + 内分泌療法
- 3 : 化学療法（TC療法）→RT + 内分泌療法
- 4 : RT + 内分泌療法
- 5 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその結果も参考に決定する
- 6 : その他

早期乳癌に対する初期治療の目的

総説 初期治療

早期乳癌に対して周術期に行う薬物療法の目的は、潜在的な微小転移を制御することにより、病気を治癒し生存期間を延長させることである。薬物療法には、内分泌療法、化学療法および抗HER2療法があり、それぞれ特性は違うがいずれも無病生存期間(DFS)と全生存期間(OS)を改善することを目的とする。

治療効果予測因子の有無により、内分泌療法および抗HER2療法の適応を検討する。

化学療法は、腋窩リンパ節転移の有無や腫瘍径などの病理学的因子（予後因子）により再発リスクを推定し、もしくは多遺伝子アッセイの結果を参考にするなどして、施行するかどうかを決める。



質問1-1 術後補助療法は、どれをすすめますか？

- 1：化学療法（アンスラサイクリン系→タキサン系薬剤）→RT＋内分泌療法
- 2：化学療法（アンスラサイクリン系）→RT＋内分泌療法
- 3：化学療法（TC療法）→RT＋内分泌療法
- 4：RT＋内分泌療法
- 5：病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその結果も参考に決定する
- 6：その他

→ a. 術後治療に化学療法をいれたほうがよいのか？

b. 化学療法を入れるのであれば、レジメンはなにがよいか？

治療選択を考える際に必要な因子

治療効果予測因子 ... 治療感受性を反映

ER/PgR発現、HER2蛋白発現、

OncotypeDXなどの多遺伝子アッセイ など

予後予測因子 ... 再発リスク群の選別

病理学的浸潤径、腋窩リンパ節転移の有無、

脈管侵襲の有無、ER/PgR発現、組織学的グレード、Ki67、

OncotypeDXなどの多遺伝子アッセイ など

治療選択を考える際に必要な因子

治療効果予測因子 ... 治療感受性を反映

ER/PgR発現、HER2蛋白発現、

OncotypeDXなどの多遺伝子アッセイ など

予後予測因子 ... 再発リスク群の選別

病理学的浸潤径、腋窩リンパ節転移の有無、

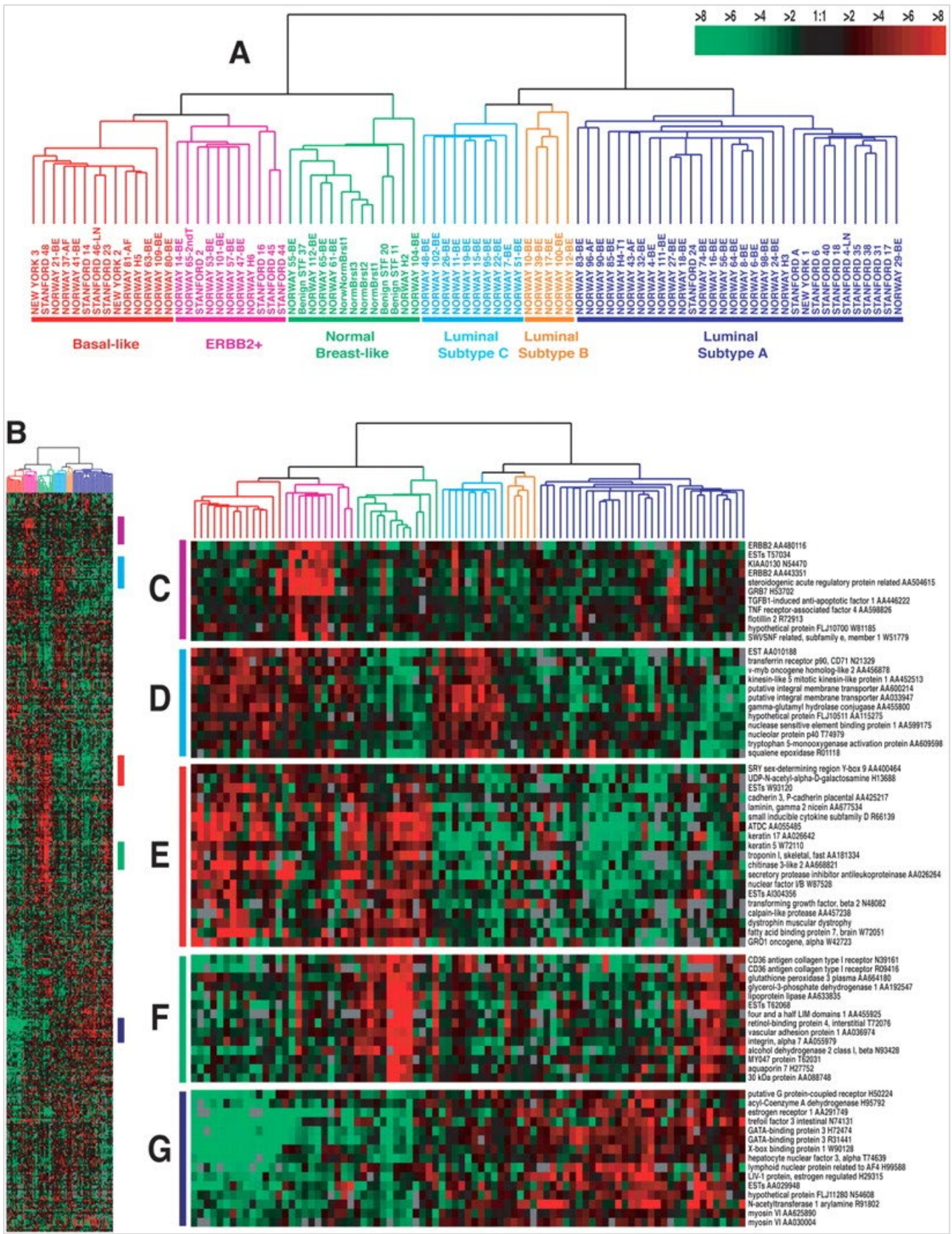
脈管侵襲の有無、ER/PgR発現、組織学的グレード、Ki67、

OncotypeDXなどの多遺伝子アッセイ など

乳癌のサブタイプ分類

cDNAマイクロアレイを用いた乳癌遺伝子発現プロファイリング(GEP)に基づくintrinsic subtype分類が発表され、薬物療法選択の指標となりうることを期待された

→GEPを全例に行うことは難しく、免疫組織化学法を主体としたER/PgR/HER2/Ki67発現状況に基づくintrinsic subtypeの代替定義が提示され、現在も用いられている



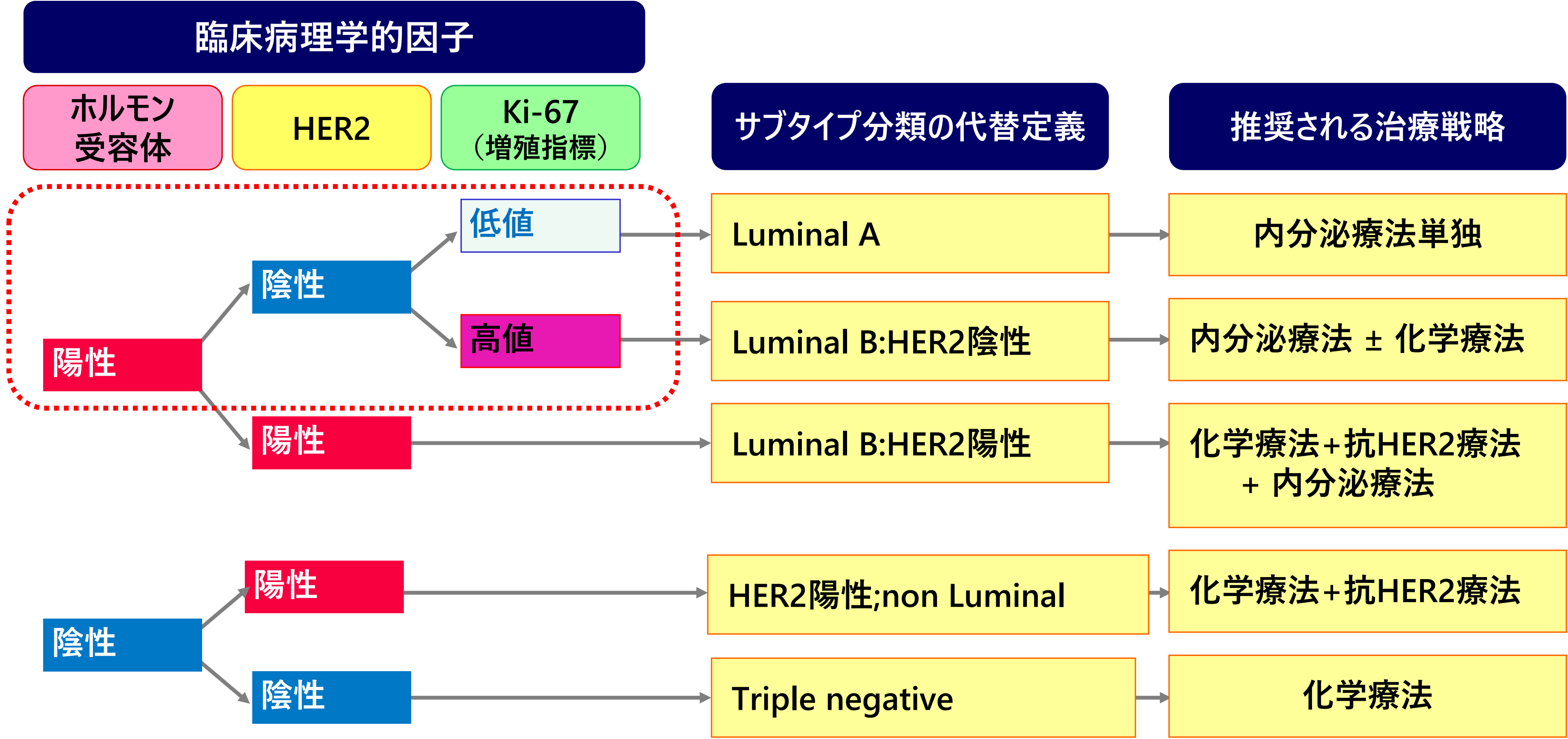
Breast Cancer
An ESMO guide for patients

SUBTYPE	SURROGATE DEFINITION	FEATURES
Luminal A-like	Luminal A-like	- ER positive - HER2 negative - Ki67 low - PgR high - Low-risk molecular signature (if available)
Luminal B-like	Luminal B-like (HER2 negative)	- ER positive - HER2 negative - Either Ki67 high or PgR low - High-risk molecular signature (if available)
	Luminal B-like (HER2 positive)	- ER positive - HER2 positive - Any Ki67 - Any PgR
HER 2 overexpressing	HER2 positive (non-luminal)	- HER2 positive - ER and PgR absent
Basal-like	Triple-negative (ductal)	- HER2 negative - ER and PgR negative

Sorlie T, et al : Proc Natl Acad Sci USA, 98(19), 10869-74, 2001.

代替サブタイプ分類と治療方針

代替サブタイプをもとに、治療戦略の大枠は決定されていた



Ki67は術後化学療法の治療効果予測因子になりうるか

乳癌診療ガイドライン2018 薬物療法

CQ
12

ホルモン受容体陽性・HER2 陰性乳癌に対する術後化学療法の適応を検討する因子として Ki67 は推奨されるか？

乳癌診療ガイドライン2018 病理診断

FQ
1

浸潤性乳癌における Ki67 評価はどのような症例に勧められるか？ 評価方法はどのようにしたらよいのか？

- Ki67高値が予後不良因子であることは、多くのメタアナリシスから結果が得られている

- Ki67と化学療法感受性の相関は、RCTの後解析の結果が報告されているが

Ki67の測定法やカットオフ値や測定法が研究によって異なっていることなどもあり

一定の結論が得られてはいない (CQ12)

- Ki67の結果単独で治療方針を決定すべきではない (FQ1 ステートメント)

→ **術後化学療法の適応を検討する因子の一つとして、Ki67を考慮する**

ことを弱く推奨するとされている(CQ12)

NCCNガイドラインではどのような治療を推奨しているか？

(Ver 2.2022)

NCCN guidelines Index



National
Comprehensive
Cancer
Network®

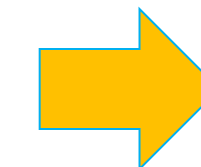
NCCN Guidelines Version 2.2022 Breast Cancer

[NCCN Breast Cancer Panel Members](#)
[Summary of Guidelines Updates](#)
[Recommendations for Lobular Carcinoma In Situ were removed from the NCCN Guidelines for Breast Cancer. See NCCN Guidelines for Breast Screening and Diagnosis](#)
Noninvasive Breast Cancer:
[Ductal Carcinoma In Situ \(DCIS\) Workup and Primary Treatment \(DCIS-1\)](#)
[DCIS Postsurgical Treatment and Surveillance/Follow-up \(DCIS-2\)](#)
Invasive Breast Cancer:
[Clinical Stage, Workup \(BINV-1\)](#)
[Locoregional Treatment of cT1–3, cN0 or N+, M0 Disease](#)
• [BCS followed by RT \(BINV-2\)](#)
• [Mastectomy followed by RT \(BINV-3\)](#)
Systemic Adjuvant Treatment
• [HR-Positive HER2-Positive Disease \(BINV-5\)](#)
• [HR-Positive HER2-Negative Disease:](#)
 ▶ [Postmenopausal Patients \(BINV-6\)](#)
 ▶ [Premenopausal Patients with pT1–3, pN0 \(BINV-7\)](#)
 ▶ [Premenopausal Patients with pT1–3, pN+ \(BINV-8\)](#)
• [HR-Negative HER2-Positive Disease \(BINV-9\)](#)
• [HR-Negative HER2-Negative Disease \(BINV-10\)](#)
• [Favorable Histologies \(BINV-11\)](#)
[Workup Prior to Preoperative Systemic Therapy \(BINV-12\)](#)
[Adjuvant Systemic Therapy After Preoperative Systemic Therapy \(BINV-16\)](#)
[Surveillance/Follow-Up \(BINV-17\)](#)
[Recurrent/Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-18\)](#)
[Treatment of Local and Regional Recurrence \(BINV-19\)](#)
[Systemic Treatment of Recurrent Unresectable \(Local or Regional\) or Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-20\)](#)
[Principles of Biomarker Testing \(BINV-A\)](#)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

[Principles of Dedicated Breast MRI Testing \(BINV-B\)](#)
[Fertility and Birth Control \(BINV-C\)](#)
[Considerations for Surgical Axillary Staging \(BINV-D\)](#)
[Axillary Lymph Node Staging \(BINV-E\)](#)
[Margin Status Recommendations After BCS for Invasive Cancers and DCIS \(BINV-F\)](#)
[Special Considerations to Breast Conservation Therapy Requiring RT \(BINV-G\)](#)
[Principles of Breast Reconstruction Following Surgery \(BINV-H\)](#)
[Principles of Radiation Therapy \(BINV-I\)](#)
[Special Considerations for Breast Cancer in Males \(Sex Assigned at Birth\) \(BINV-J\)](#)
[Adjuvant Endocrine Therapy \(BINV-K\)](#)
[Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(BINV-L\)](#)
[Principles of Preoperative Systemic Therapy \(BINV-M\)](#)
[Gene Expression Assays for Consideration of Adjuvant Systemic Therapy \(BINV-N\)](#)
[Definition of Menopause \(BINV-O\)](#)
[Systemic Therapy for ER- and/or PR-Positive Recurrent Unresectable \(local or regional\) or Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-P\)](#)
[Systemic Therapy Regimens for Recurrent Unresectable \(local or regional\) or Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-Q\)](#)
[Additional Targeted Therapies and Associated Biomarker Testing for Recurrent Unresectable \(local or regional\) or Stage IV \(M1\) Disease \(BINV-R\)](#)
[Principles of Monitoring Metastatic Disease \(BINV-S\)](#)
Special Considerations:
[Phyllodes Tumor \(PHYLL-1\)](#)
[Paget Disease \(PAGET-1\)](#)
[Breast Cancer During Pregnancy \(PREG-1\)](#)
[Inflammatory Breast Cancer \(IBC-1\)](#)

Clinical Trials: NCCN believes that the best management for any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.
Find an NCCN Member Institution: <https://www.nccn.org/home/member-institutions>.
NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
See [NCCN Categories of Evidence and Consensus](#).
NCCN Categories of Preference: All recommendations are considered appropriate. See [NCCN Categories of Preference](#).
[Staging \(ST-1\)](#)



Systemic Adjuvant Treatment

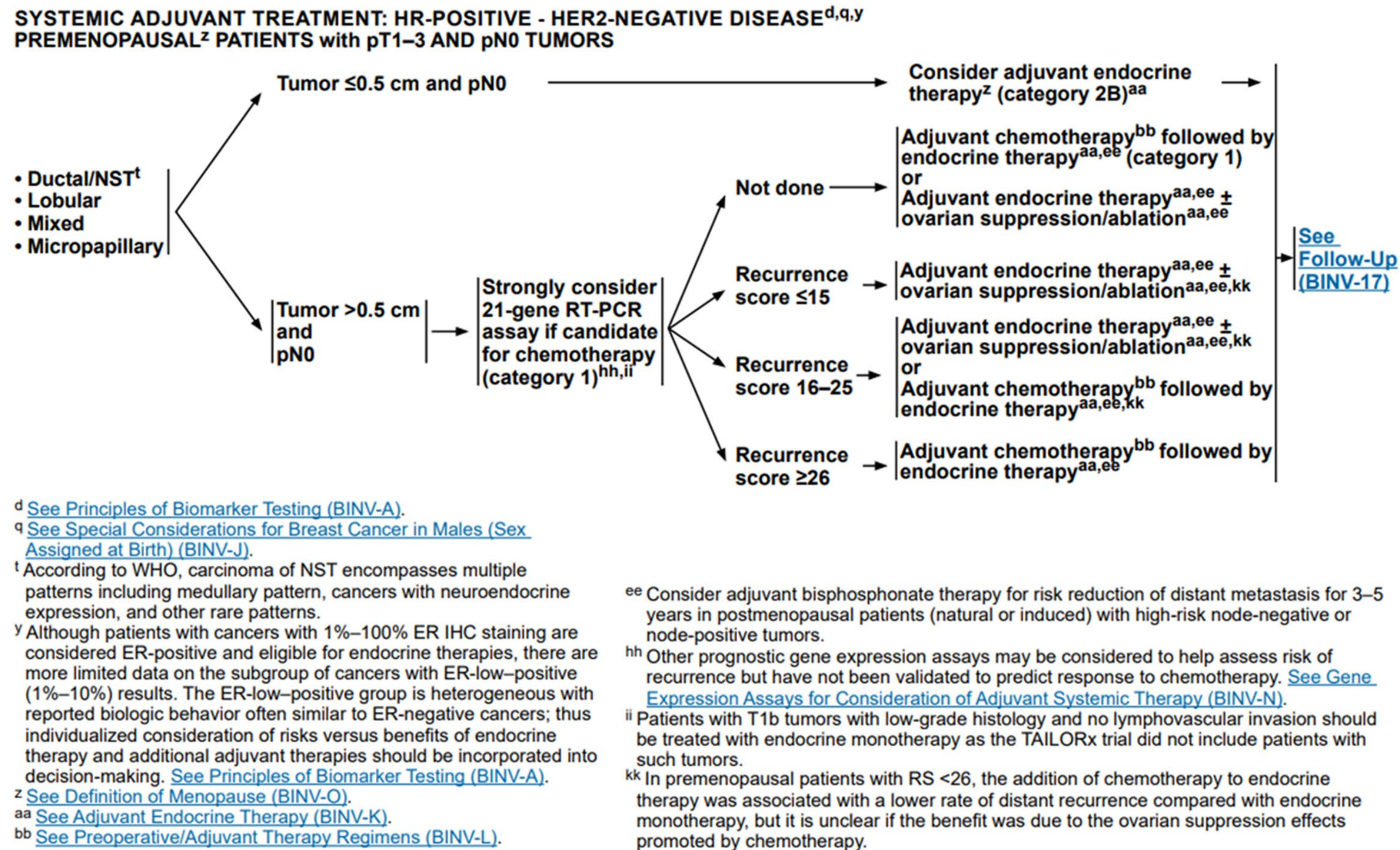
- [HR-Positive HER2-Positive Disease \(BINV-5\)](#)
- [HR-Positive HER2-Negative Disease:](#)
 - ▶ [Postmenopausal Patients \(BINV-6\)](#)
 - ▶ [Premenopausal Patients with pT1–3, pN0 \(BINV-7\)](#)
 - ▶ [Premenopausal Patients with pT1–3, pN+ \(BINV-8\)](#)
- [HR-Negative HER2-Positive Disease \(BINV-9\)](#)
- [HR-Negative HER2-Negative Disease \(BINV-10\)](#)
- [Favorable Histologies \(BINV-11\)](#)

2020年第5版ではHR陽性HER2陰性はリンパ節転移の有無のみで分類されていた（日本語版）

術後薬物療法

- [ホルモン受容体陽性HER2陽性 \(BINV-5\)](#)
- [リンパ節転移陰性ホルモン受容体陽性HER2陰性 \(BINV-6\)](#)
- [リンパ節転移陽性ホルモン受容体陽性HER2陰性 \(BINV-7\)](#)
- [ホルモン受容体陰性HER2陽性 \(BINV-8\)](#)
- [ホルモン受容体陰性HER2陰性 \(BINV-9\)](#)
- [予後良好な組織型 \(BINV-10\)](#)

HR陽性HER2陰性 リンパ節転移陰性 閉経前乳癌



今回の症例は

pT : 30mm

pN : 0

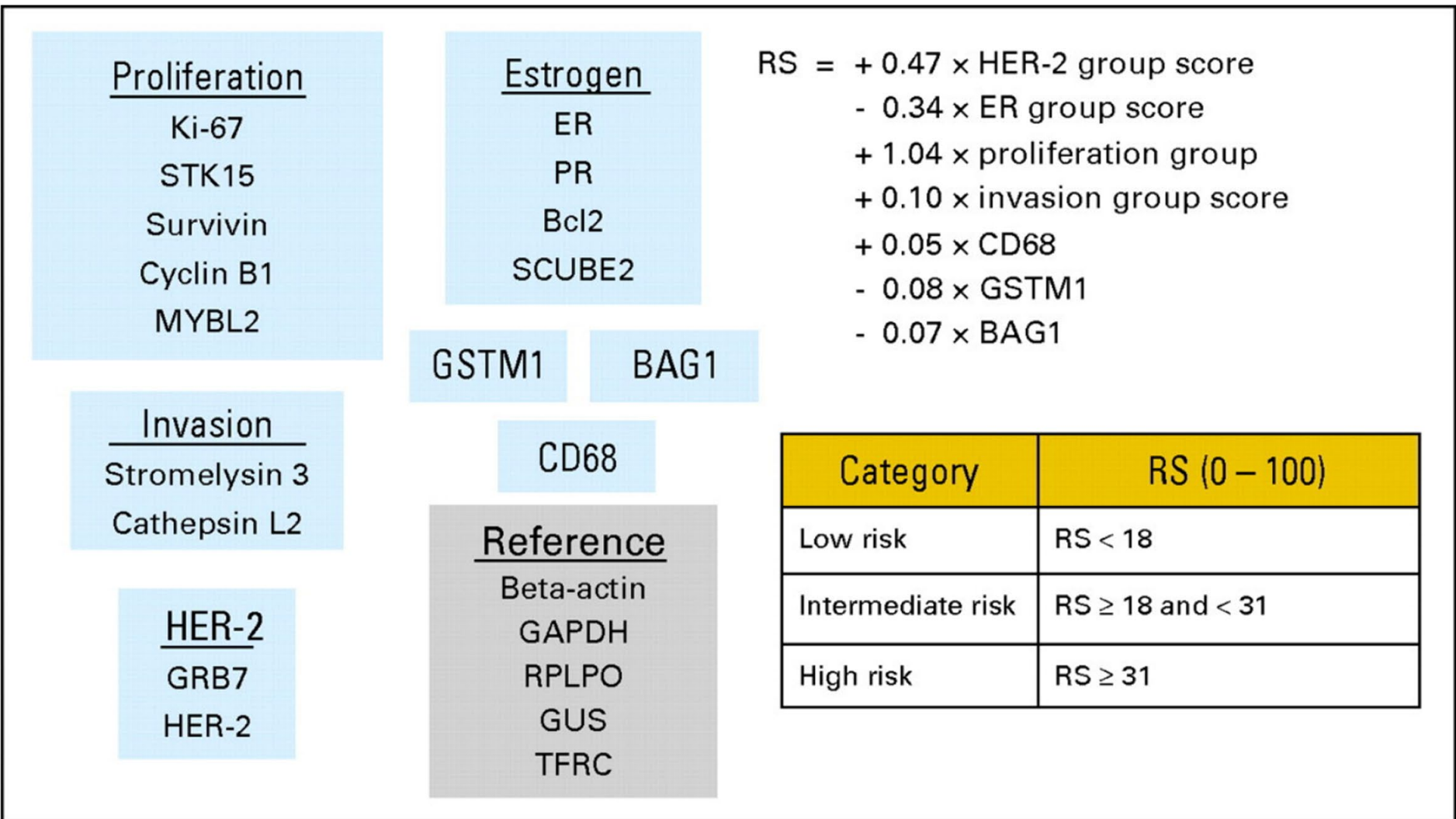
→ Oncotype DXの結果
によって治療の推奨が
異なる

kk：RSが26未満の閉経前乳癌患者において、内分泌療法に化学療法を追加した場合、内分泌療法単独と比較して遠隔再発率が低くなっていた。しかし、この効果が、化学療法により誘導される卵巣抑制効果によるものかどうかは不明である。

Oncotype DX

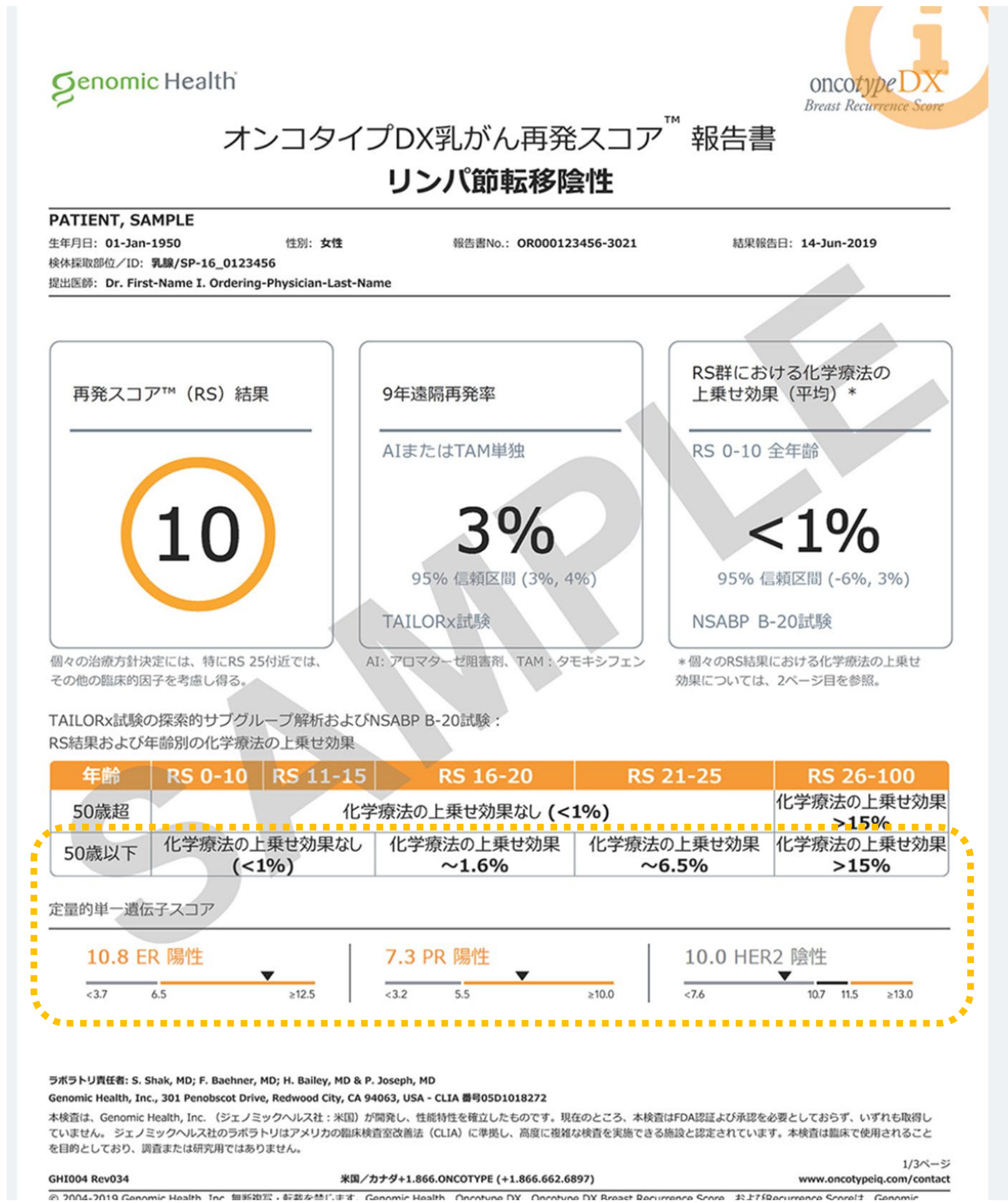
周術期化学療法により乳癌の予後は改善してきたが、
化学療法が必要でない症例に対し、過剰な治療が
行われている可能性がある

→ER陽性HER2陰性乳癌に対し、乳癌の再発リスクと
化学療法の上乗せ効果を腫瘍組織を用いて評価する
ツールの1つ



Sparano A. et al. JCO 26 721-726 2008

21遺伝子をRT-PCRで
解析し、1-100にスコア
化し再発リスク分類する



RS: Recurrence Score (再発スコア)

症例 1 にOncotype DXを行ってみた

【手術】 右乳房部分切除術＋センチネルリンパ節生検施行

【病理組織学的検査】 IDC、scirrhous type、浸潤径 30mm (pT2)、HG 1、
n=0/1 (pN0)、Ly1、v0
ER 100%、PgR 40%、HER2 0、Ki67 20%
Surgical margin : negative

【Oncotype DX】 **Recurrence Score (RS) : 24**

(再度) 質問 1

1, 術後補助療法は、どれをすすめますか？

その治療選択の決め手となった因子も教えてください

- 1 : 化学療法 (アンスラサイクリン系→タキサン系薬剤) →RT + 内分泌療法
- 2 : 化学療法 (アンスラサイクリン系) →RT + 内分泌療法
- 3 : 化学療法 (TC療法) →RT + 内分泌療法
- 4 : RT + 内分泌療法
- ~~5 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその結果も参考に決定する~~
- 6 : その他

Oncotype Dxの結果を治療にどう反映させるか

CQ29. ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対して、多遺伝子アッセイの結果によって、術後化学療法を省略することは推奨されるか？

推 奨

・ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌で、リンパ節転移陰性であれば、OncotypeDXのRSが25以下の場合には術後化学療法を省略することは強く勧められる。

〔推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：強, 合意率：100%（19／19）〕

・ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌で、MammaPrintのゲノム低リスクの場合には術後化学療法を省略することは弱く勧められる。

〔推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：中, 合意率：95%（18／19）〕

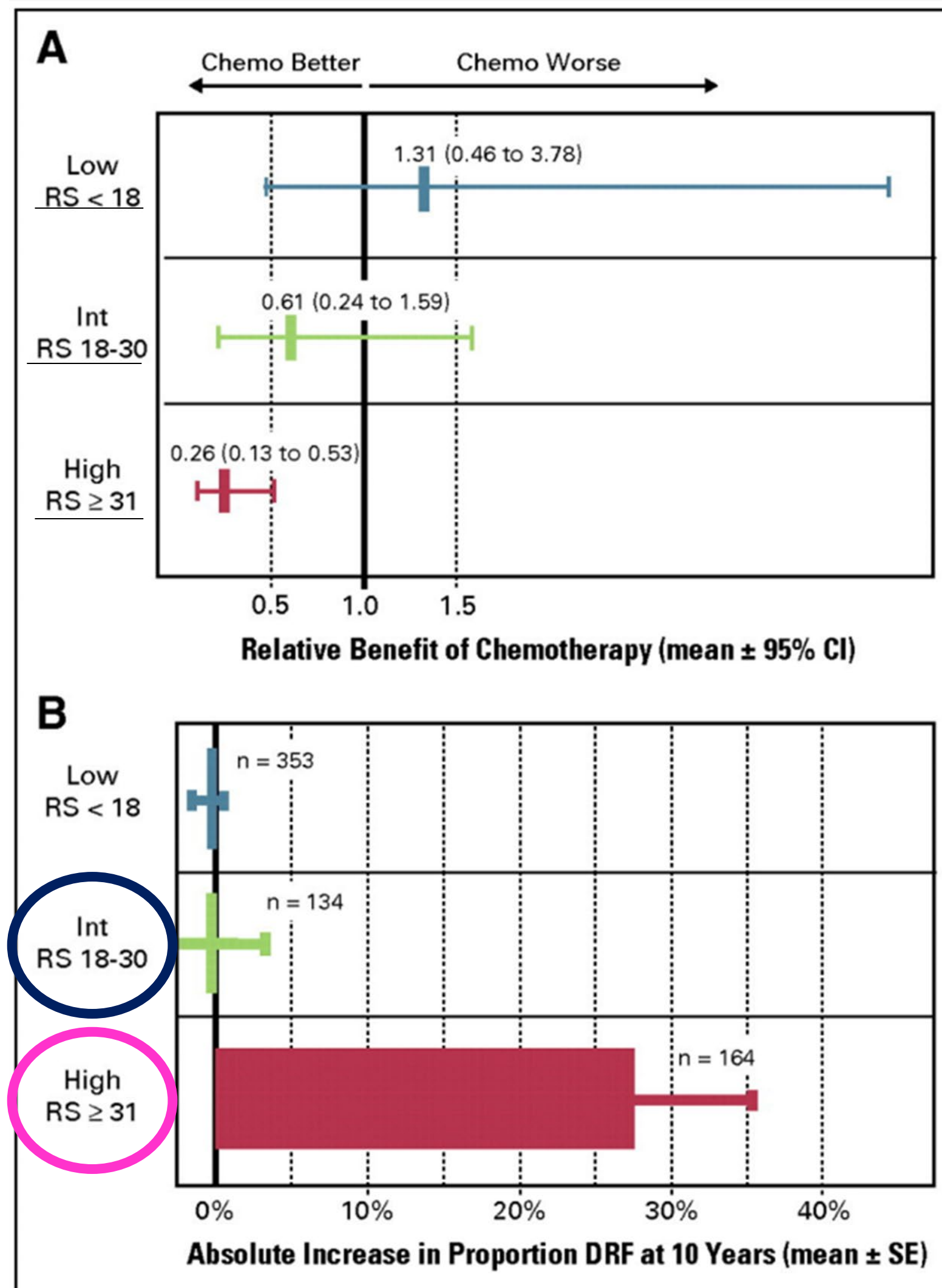
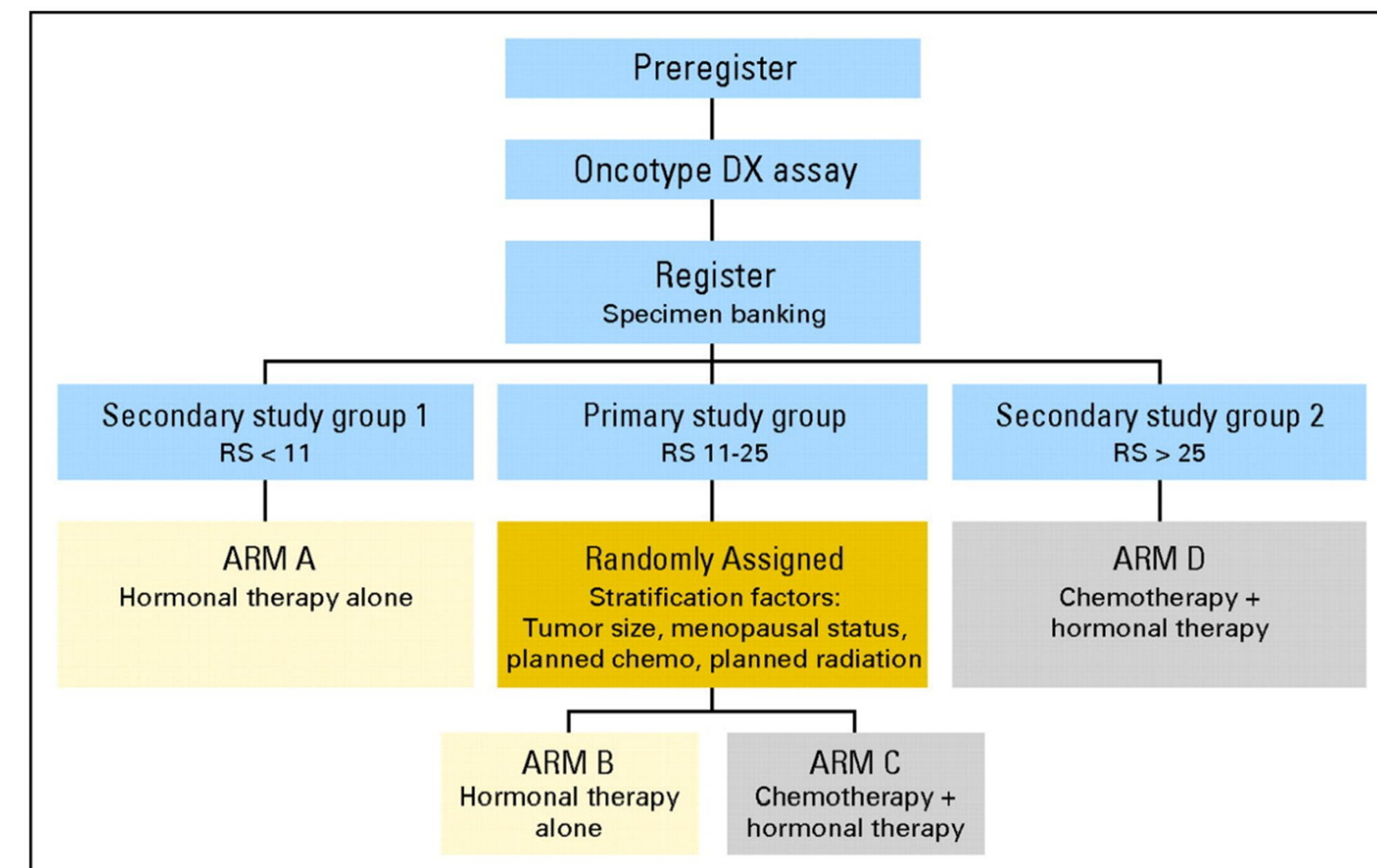
Oncotype DXでは、RS25以下であれば化学療法を省略してもiDFS、OSの低下を認めないことが示されており、エビデンスの程度， 益と害のバランス， 患者の希望などを勘案し上記の推奨となった

リンパ節転移陰性乳癌における 再発リスクと化学療法の上乗せ効果

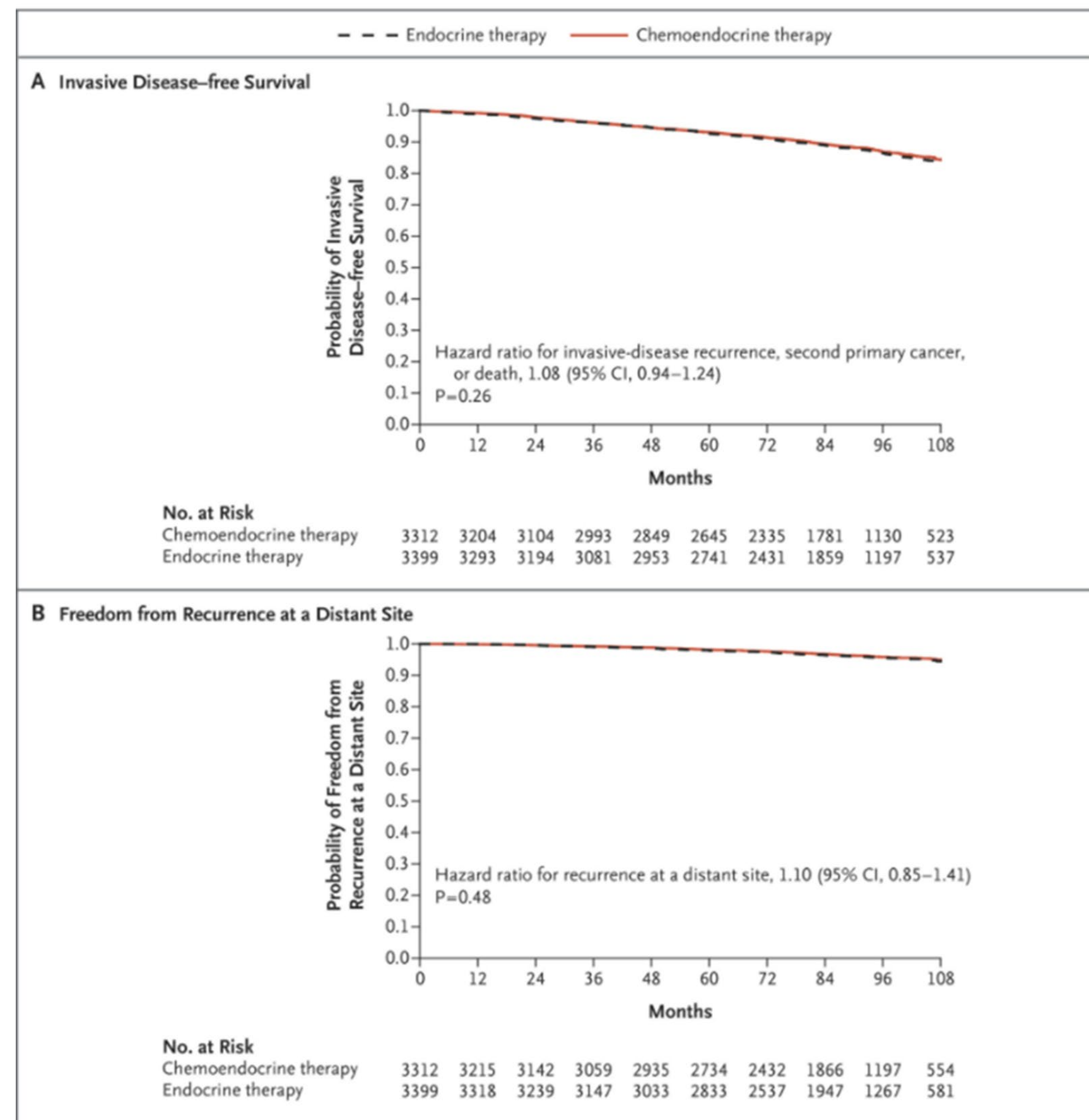
再発スコアで分類した3つのリスクカテゴリーにおける
化学療法の有益性の相対リスク、絶対リスク

- ➡再発リスク(RS)が高い症例には明らかな化学療法の上乗せ効果がみられた
- では中間リスクでは？
- ER陽性HER2陰性、リンパ節転移陰性乳癌10273人を対象に行った試験：TAILORx試験

TAILORx試験のデザイン



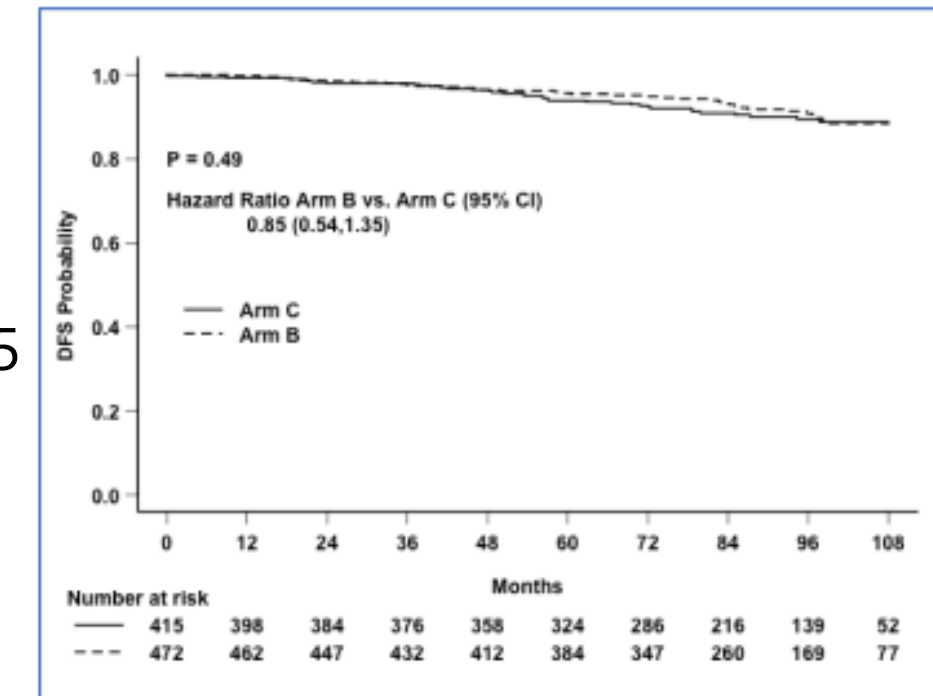
TAILORx試験の結果



RSが11-25の症例において、術後内分泌療法単独は術後化学療法+内分泌療法と比較し9年の無浸潤性再発生存、遠隔無再発期間ともに非劣勢が示された

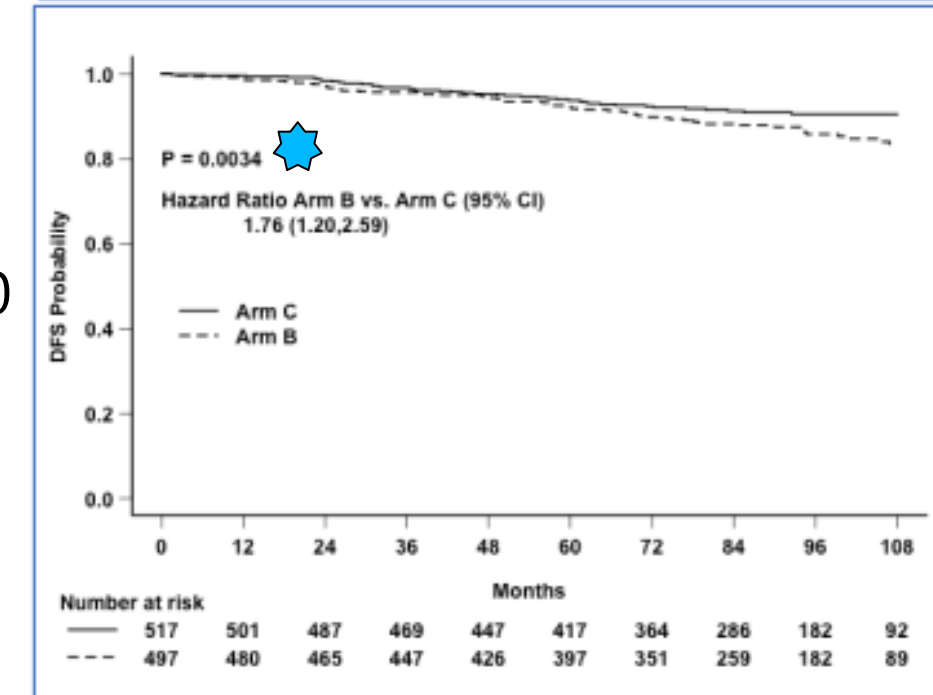
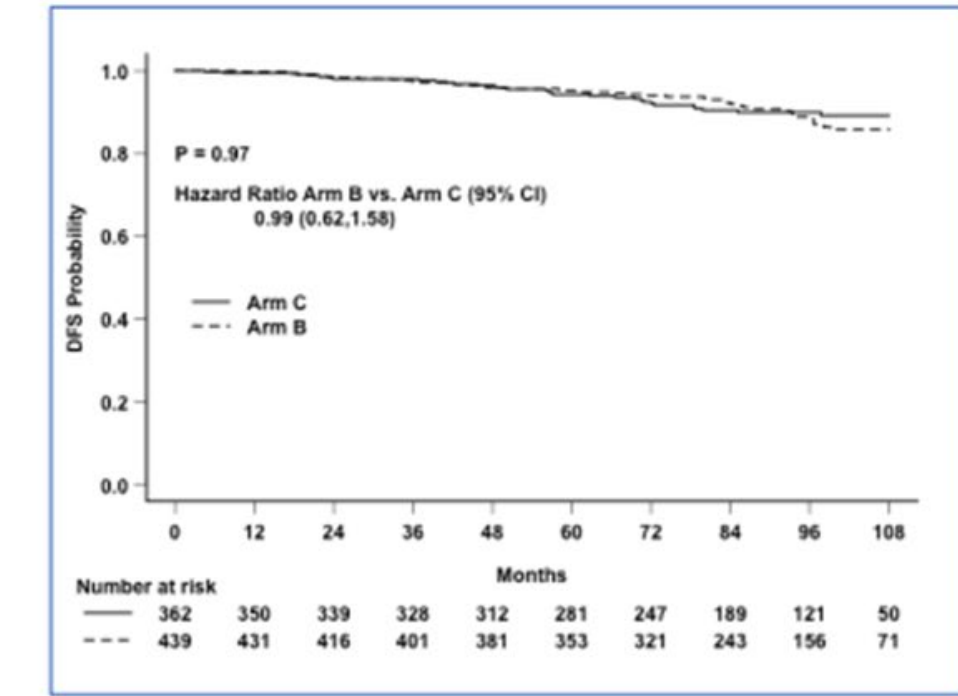
Sparano A. et al: N Engl J Med 2018; 379:111-121

閉経前のiDFS

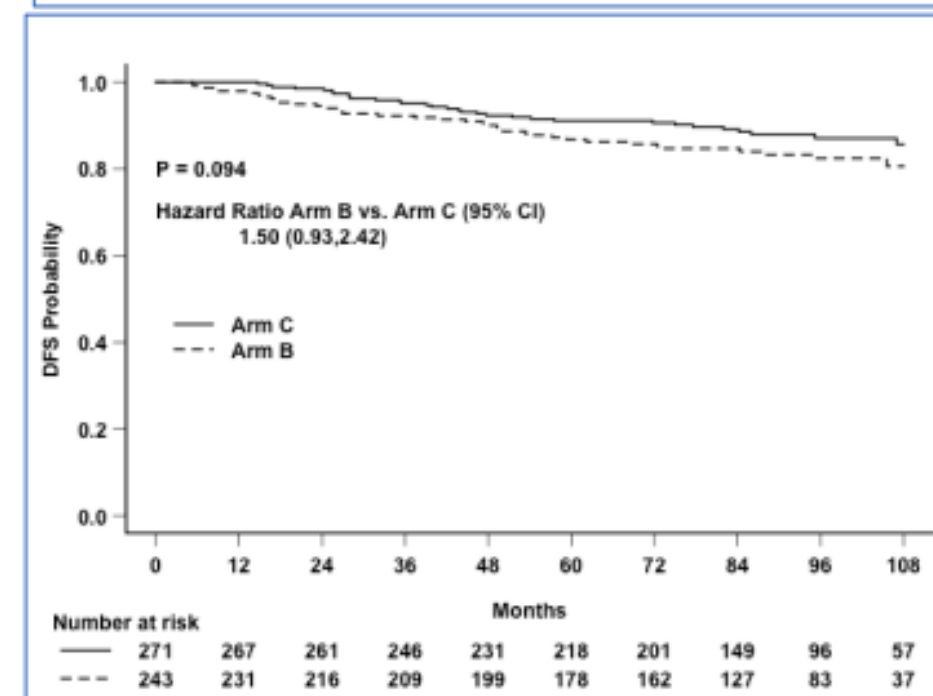
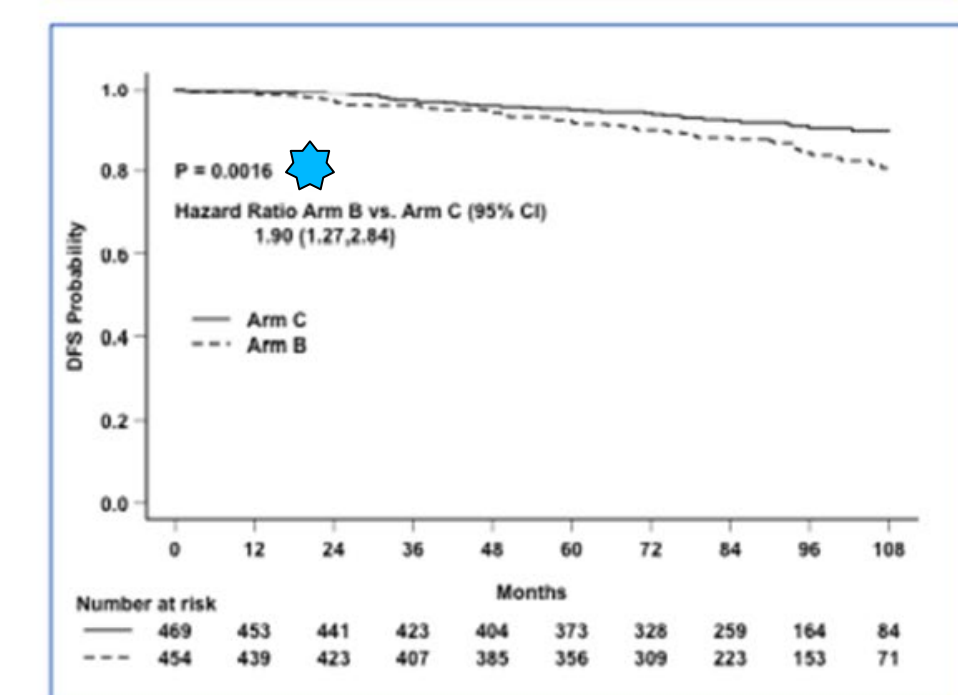


RS 11-15

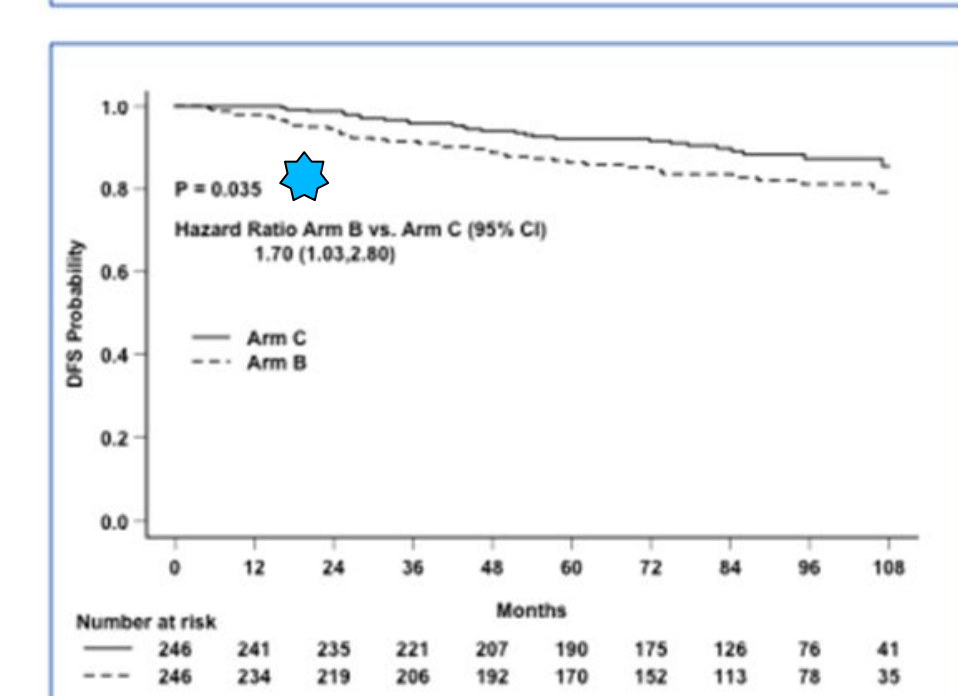
50歳以下のiDFS



RS 16-20



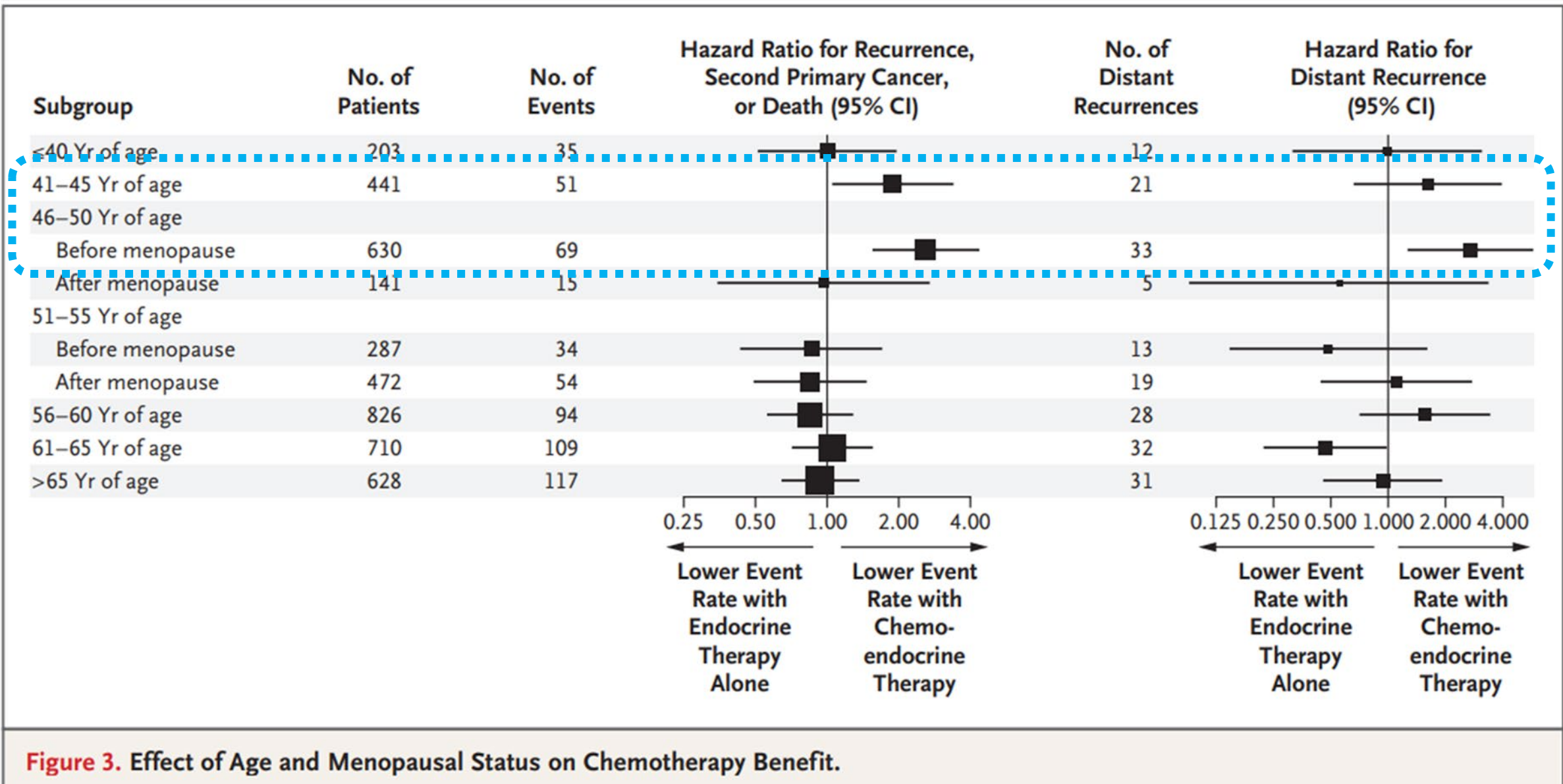
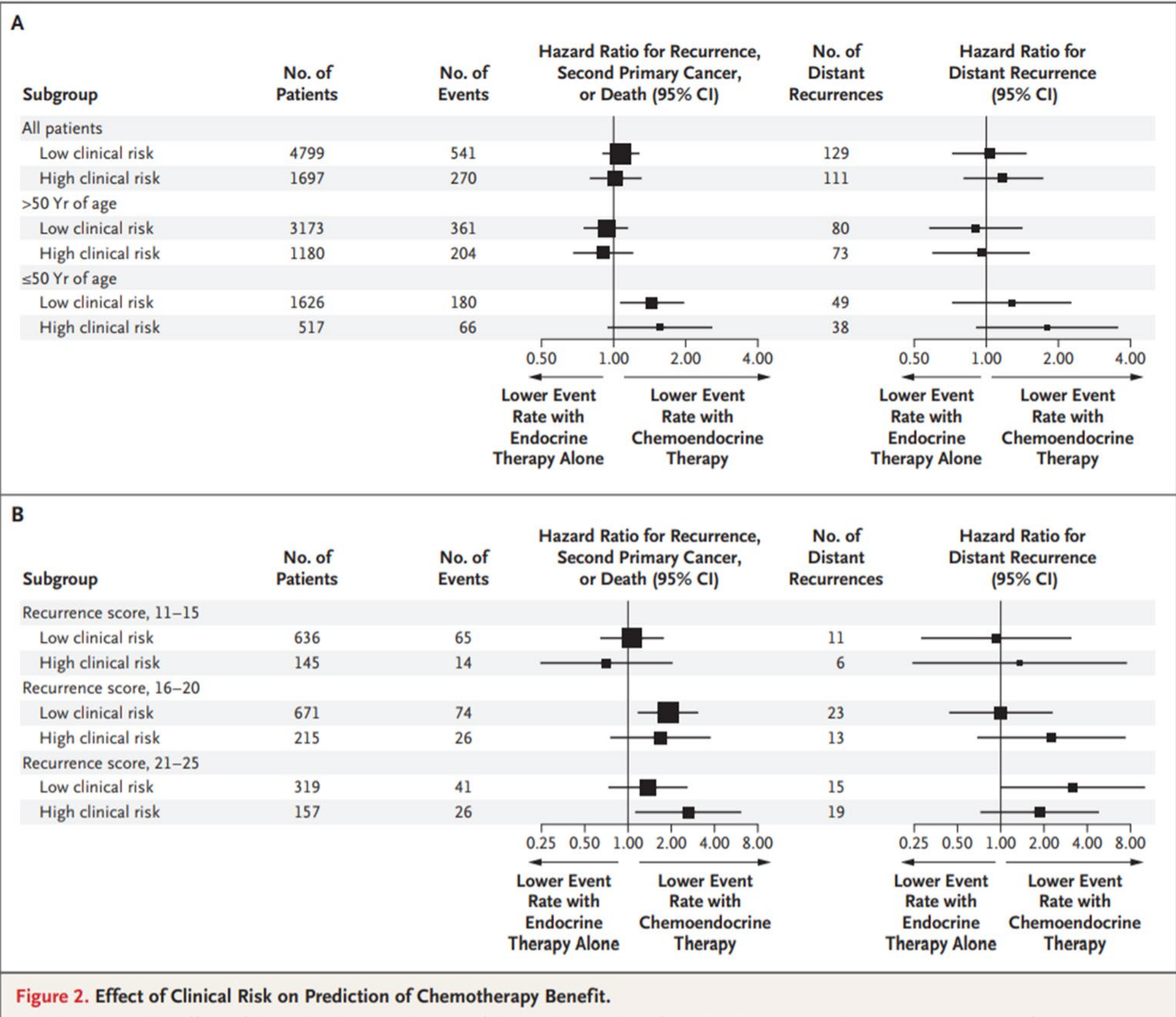
RS 21-25



RSが16-25の症例において、術後化学療法を術後内分泌療法に上乗せすることで、無浸潤性再発生存を延長させる傾向にあった

Oncotype DX (TAILORx試験結果)

RS11-25において化学療法がBenefitがあるグループとは



Sparano A. et al. N Engl J Med 2019;380:2395-405

年齢	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
50歳超	化学療法の上乗せ効果なし (<1%)				化学療法の上乗せ効果 >15%
50歳以下	化学療法の上乗せ効果なし (<1%)	化学療法の上乗せ効果 ~1.6%	化学療法の上乗せ効果 ~6.5%	化学療法の上乗せ効果 >15%	

RS16-25、50歳以下、閉経前乳癌において術後化学療法のBenefitを認める傾向が示唆された

質問1-1 術後補助療法は、どれをすすめますか？

- 1：化学療法（アンスラサイクリン系→タキサン系薬剤）→RT＋内分泌療法
- 2：化学療法（アンスラサイクリン系）→RT＋内分泌療法
- 3：化学療法（TC療法）→RT＋内分泌療法
- 4：RT＋内分泌療法
- 5：病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその結果も参考に決定する
- 6：その他

→ a. 術後治療に化学療法をいれたほうがよいのか？

いれたほうが再発リスクがさげられるのではないか

b. 化学療法を入れるのであれば、レジメンはなにがよいか？

化学療法のレジメン

$$\boxed{\text{CMF} \times 6} \cong \boxed{\text{AC} \times 4}$$

Fisher B et al. J Clin Oncol. 9(4):931-42 2001,

$$\boxed{\text{AC} \times 4} < \boxed{\text{TC} \times 4}$$

Jones S et al, J Clin Oncol 10;27(8):1177-83.2009

$$\boxed{\text{Anthra.}} < \boxed{\text{Taxane+Anthra.}}$$

EBCTCG group, Lancet 4;379(9814):432-44. 2012

$$\boxed{\text{AC} \times 4 \rightarrow 3\text{wDTX} \times 4} = \boxed{\text{TAC} \times 6}$$

EBCTCG group, Lancet 4;379(9814):432-44. 2012

$$\boxed{\text{TAC} \times 6} = \boxed{\text{ddAC} \times 4 \rightarrow \text{ddPTX} \times 4}$$

Swain S et al, J Clin Oncol, 0;31(26):3197-204. 2013

$$\boxed{\text{Anthra.+Taxane}} < \boxed{\text{ddAnthra.} \rightarrow \text{Taxane}}$$

Lemos Duarte I, group, Breast ;21(3):343-9. 2012
EBCTCG group, Lancet 393(10179):1440-1452. 2019

2021年San Antonio乳癌会議
の発表において
TC6=Anthra.→Taxaneの結果
が発表された

ddAC→Taxaneは再発高リスク患者に適応

TC療法は、高リスクではないが化学療法が必要orアンスラサイクリン薬剤が使用できない時に適応か

TAILORx試験で用いられていた化学療法

Chemotherapy regimens:

Regimen Name	Regimen Dose/Schedule	Regimen Schedule	No. of Cycles
Oral CMF	C 100 mg/m2/day PO x 14 days M 40 mg/m2 IV days 1, 8 F 600 mg/m2 IV days 1, 8	Every 4 weeks	6
IV CMF	C 600 mg/m2 IV M 40 mg/m2 IV F 600 mg/m2 IV	Every 3 weeks	6-8
Standard AC	A 60 mg/m2 IV C 600 mg/m2 IV	Every 3 weeks	4
Dose dense AC	A 60 mg/m2 IV C 600 mg/m2 IV Plus G-CSF	Every 2 weeks	4
Standard AC - T	A 60 mg/m2 and C 600 mg/m2 IV every 3 weeks x 4 cycles ⇒ T 175 mg/m2 every 3 weeks x 4 cycles	Every 3 weeks	8
Dose dense AC - T	A 60 mg/m2 and C 600 mg/m2 IV plus G-CSF every 2 weeks x 4 cycles ⇒ T 175 mg/m2 plus G-CSF every 2 weeks x 4 cycles	Every 2 weeks	8
FEC	F – 500 mg/m2 IV E – 50-100 mg/m2 IV C – 500 mg/m2 IV	Every 3 weeks	6
TAC	T - 75 mg/m2 A - 50 mg/m2 C - 500 mg/m2 NOTE: TAC should be used only in women ≤ 70 years of age	Every 3 weeks	4-6
TC	T - 75 mg/m2 C - 600 mg/m2	Every 3 weeks	4
Other protocol-specified regimens	Participating in other CTSU trials including chemotherapy	As specified in protocol	As specified in protocol

	Recurrence Score 0-10	Recurrence Score 11-25		Recurrence Score 26 or Higher
	Arm A Endocrine Therapy	Arm B Endocrine Therapy	Arm C Chemoendocrine	Arm D Chemoendocrine
Total Number	1619	3319	3312	1389
Adjuvant Chemotherapy	(n=8)	(n=185)	(n=2704)	(n=1300)
CMF	1 (12%)	12 (6%)	183 (7%)	52 (4%)
Anthracycline w/o Taxane	0 (0%)	52 (28%)	774 (29%)	334 (26%)
Anthracycline and Taxane	2 (25%)	17 (9%)	181 (7%)	244 (19%)
Taxane & Cyclophosphamide	3 (38%)	95 (51%)	1515 (56%)	589 (45%)
Other or Type Not Specified	2 (25%)	9 (5%)	51 (2%)	81 (6%)
None	1611	3214	608	89

RS 11-25群にもっとも用いられていた化学療法
Taxane & cyclophosphamide 4サイクル

化学療法のレジメン AC vs TC

US Oncology Research Trial 9735

AC×4サイクル vs TC×4サイクル
を比較した試験

7年のDFS、OSにおいてAC療法と比べ
TC療法の優越性が示された

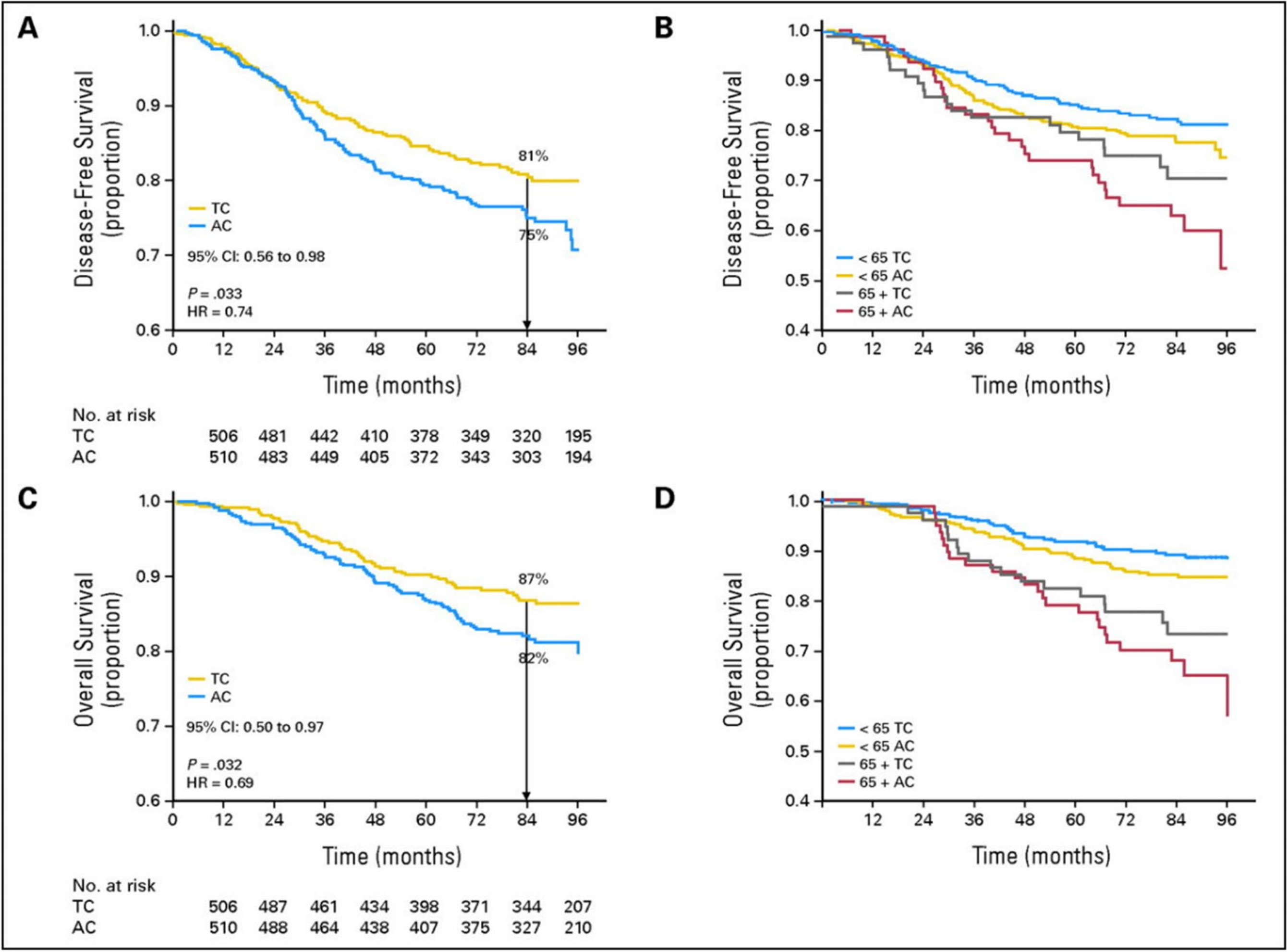


Table 1. Baseline Demographics by Age Group										
Demographic	Age by Arm (years)								All Patients	
	< 65				≥ 65					
	TC		AC		TC		AC		TC	AC
No. of patients	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
No. of patients	428		428		78		82		506	510
ER+ and/or PR+	312	73	291	68	56	72	60	73	368	351
PR+/PR-	115	27	136	32	22	28	21	26	137	157
Unknown	1		1		1		0		2	1
Node										
0	212	50	217	51	28	36	31	38	240	248
1 to 3	174	41	174	41	35	45	38	46	209	212
4+	42	10	37	9	15	19	13	16	57	50
Median age, years	50		49		69		68		52	51
Range	27-64		27-64		65-77		65-77		27-77	27-77

Abbreviations: TC, docetaxel/cyclophosphamide; AC, doxorubicin/cyclophosphamide; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor.

TCの際に注意すべき有害事象

TC×4

Table 3. Grade 3-4 Toxicities by Age Group				
Toxicity	% by Age Group			
	< 65		≥ 65	
	TC (n = 428)	AC (n = 428)	TC (n = 78)	AC (n = 82)
Hematologic				
Anemia	< 1	1	< 1	5
Neutropenia	60	54	52	59
Thrombocytopenia	< 1	1	0	< 1
Febrile neutropenia	4	2	8	4
Nonhematologic				
Asthenia	3	4	6	9
Edema	1	< 1	0	< 1
Fever	4	3	6	4
Infection	7	10	6	2
Myalgia	2	1	0	< 1
Arthralgia	1	1	< 1	< 1
Stomatitis	1	2	0	< 1
Diarrhea	2	1	5	1
Nausea	2	7	3	5
Vomiting	1	6	0	0
Phlebitis	< 1	< 1	< 1	0

Abbreviations: TC, docetaxel/cyclophosphamide; AC, doxorubicin/cyclophosphamide.

Jones S et al. J Clin Oncol . 2009 10;27(8):1177-83.

TC×6

	Total (N= 193)		FEC-TC (N=65)		TC-FEC (N=63)		TC (N= 65)	
	All grades	Grades 3/4	All grades	Grades 3/4	All grades	Grades 3/4	All grades	Grades 3/4
Subjective and objective symptoms								
Allergic reaction, hypersensitivity	16 (8.3)	2 (1.0)	3 (4.6)	0 (0.0)	10 (15.9)	1 (1.6)	3 (4.7)	1 (1.6)
Febrile neutropenia	35 (18.2)	35 (18.2)	12 (18.5)	12 (18.5)	14 (22.2)	14 (22.2)	9 (13.8)	9 (13.8)
Infection accompanied by grade 3/4 neutropenia	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0
Fatigue (asthenia/inactivity/malaise)	106 (55.2)	1 (0.5)	38 (58.5)	0	34 (54.0)	1 (1.6)	34 (53.1)	0
Skin eruption, desquamation	96 (50.0)	2 (1.0)	20 (30.8)	0	36 (57.1)	0	40 (62.5)	2 (3.1)
Anorexia	86 (43.0)	1 (0.5)	31 (47.7)	1 (1.5)	28 (44.4)	0	27 (42.2)	0
Nausea	94 (49.0)	1 (0.5)	33 (50.8)	1 (1.5)	40 (63.5)	0	21 (32.8)	0
Stomatitis	84 (43.8)	2 (1.0)	30 (46.2)	0	29 (46.0)	1 (1.6)	25 (39.1)	1 (1.6)
Edema in the trunk or genitals	33 (17.5)	26 (13.8)	3 (4.7)	1 (1.6)	13 (21.0)	13 (21.0)	17 (26.9)	12 (19.4)
Stomatitis	84 (43.8)	2 (1.0)	30 (46.2)	0	29 (46.0)	1 (1.6)	25 (39.1)	1 (1.6)
Hematological tests								
White blood cell count	145 (75.5)	90 (46.9)	42 (64.6)	12 (18.5)	59 (93.7)	43 (68.3)	44 (68.8)	35 (54.7)
Neutrophil count	111 (58.4)	91 (47.9)	22 (33.8)	14 (21.5)	51 (82.3)	41 (66.1)	38 (60.3)	36 (57.1)
Hemoglobin	121 (63.0)	1 (0.5)	45 (69.2)	0	46 (73.0)	1 (1.6)	30 (46.9)	0 (0.0)
Platelet count	27 (14.1)	1 (0.5)	11 (16.9)	0 (0.0)	10 (15.9)	0 (0.0)	6 (9.4)	1 (1.6)
ALT	71 (37.0)	3 (1.6)	23 (35.4)	0 (0.0)	23 (36.5)	2 (3.2)	25 (39.1)	1 (1.6)

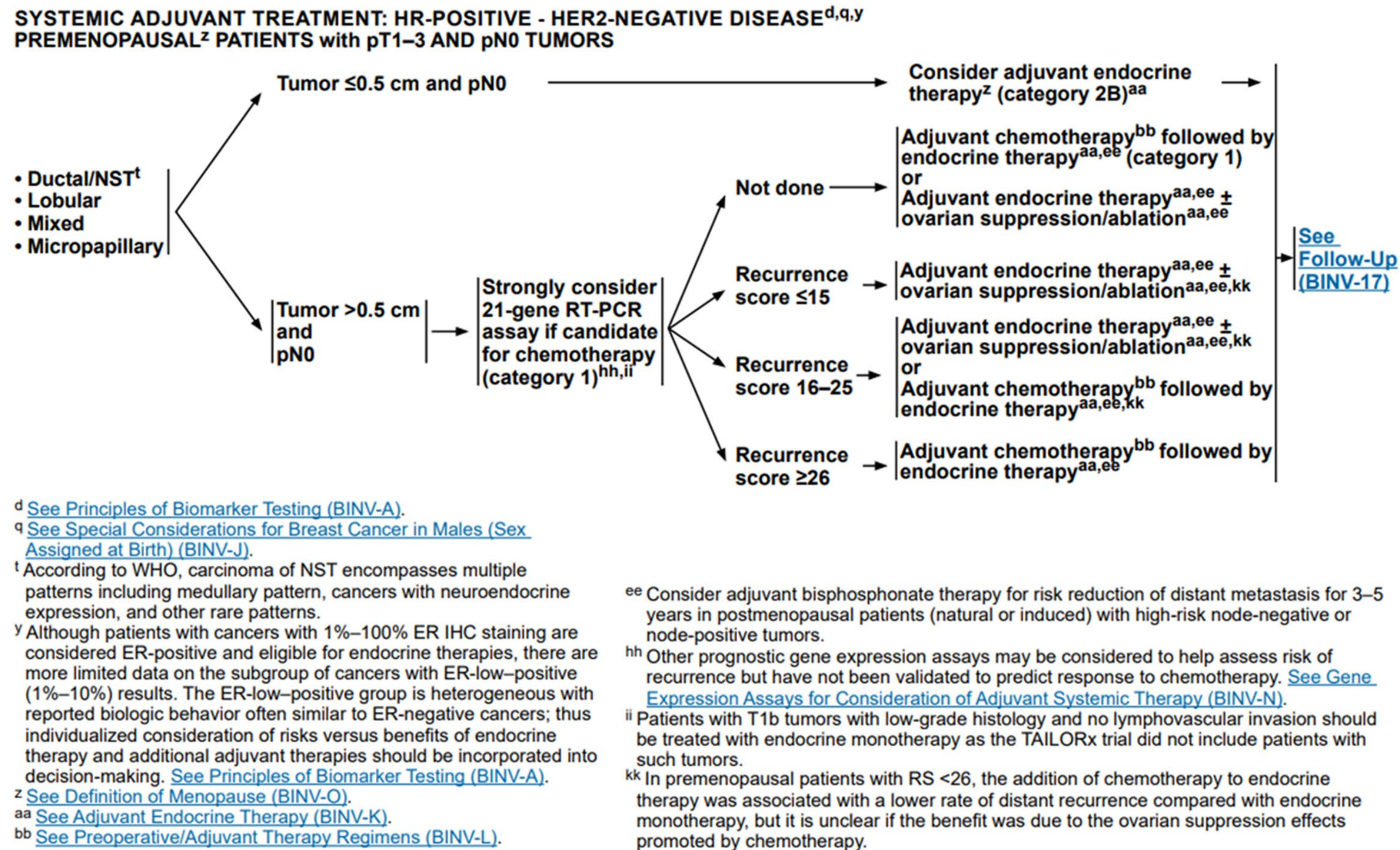
Data are reported as n (%)

TC docetaxel/cyclophosphamide, FEC 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, ALT alanine transaminase

Ishiguro H et al. Breast Cancer Res Treat.180(3)715-724:2020

特にTC6において、好中球減少、皮疹、白血球減少が高頻度に見られる有害事象であった

HR陽性HER2陰性 リンパ節転移陰性 閉経前乳癌



今回の症例は

pT : 25mm

pN : 0

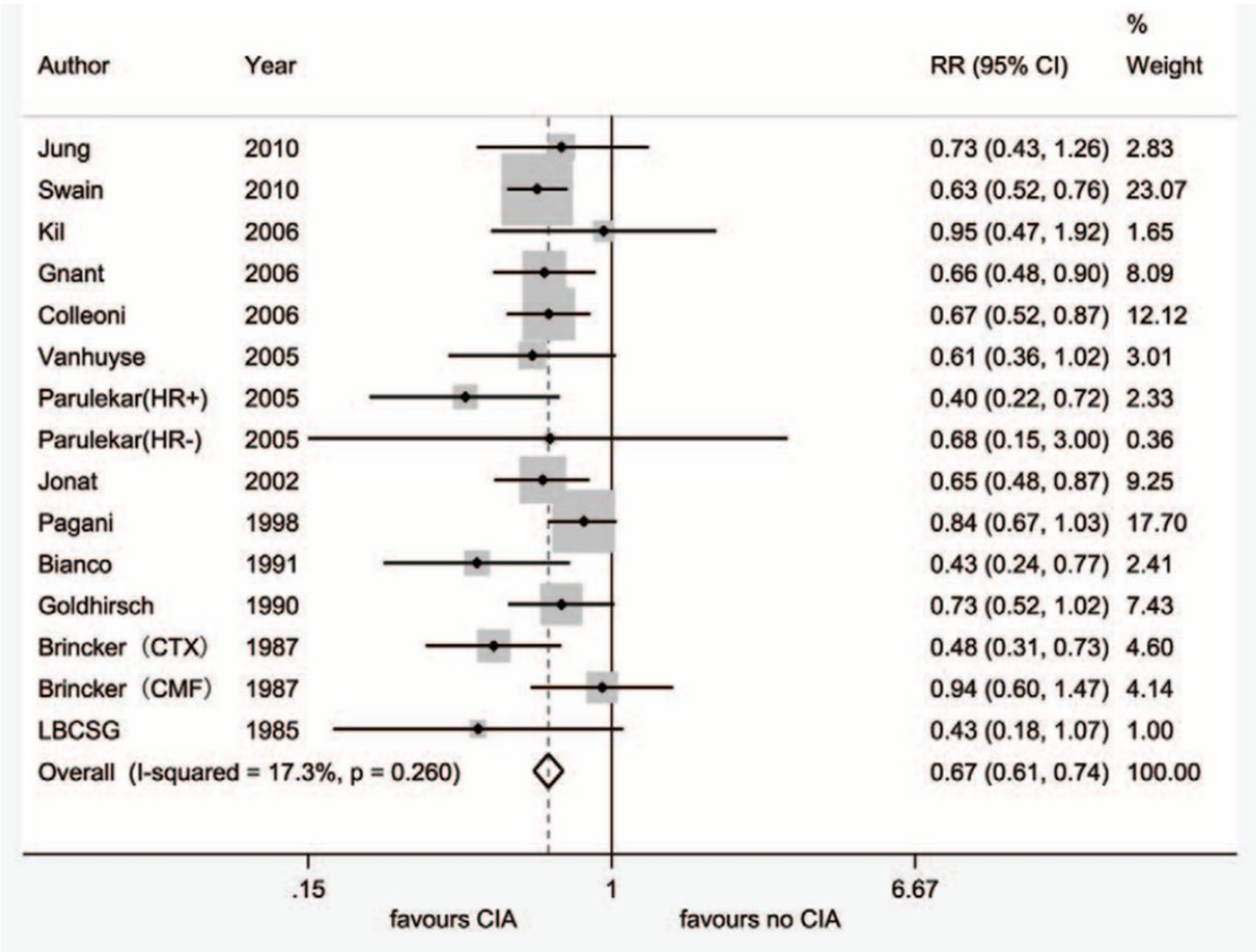
→Oncotype DXの結果
によって治療の推奨が
異なる

kk：RSが26未満の閉経前乳癌患者において、内分泌療法に化学療法を追加した場合、内分泌療法単独と比較して遠隔再発率が低くなっていた。しかし、この効果が、化学療法により誘導される卵巣抑制効果によるものかどうかは不明である。

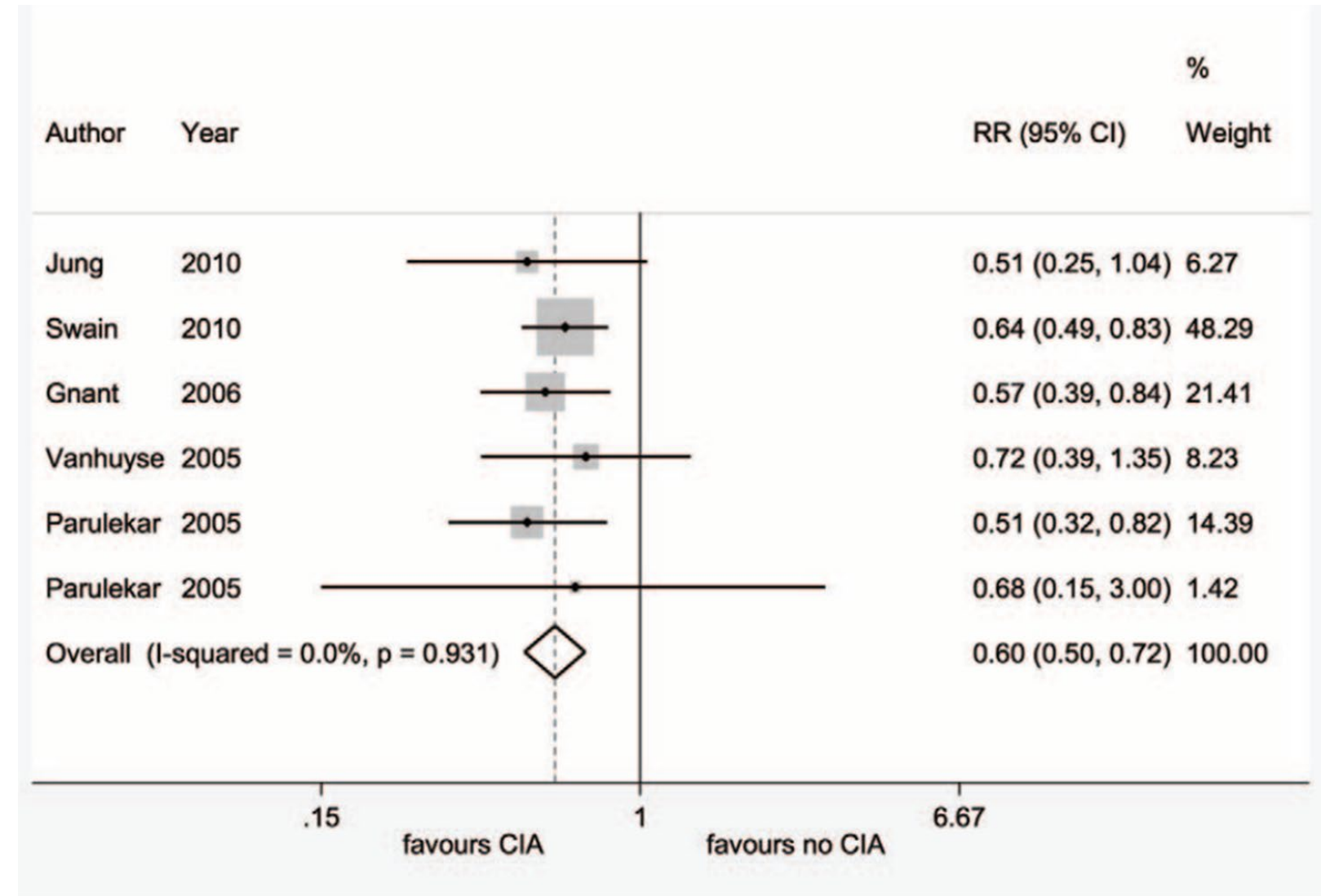
化学療法誘発性無月経(CIA)と予後

CIA : Chemotherapy-induced amenorrhea

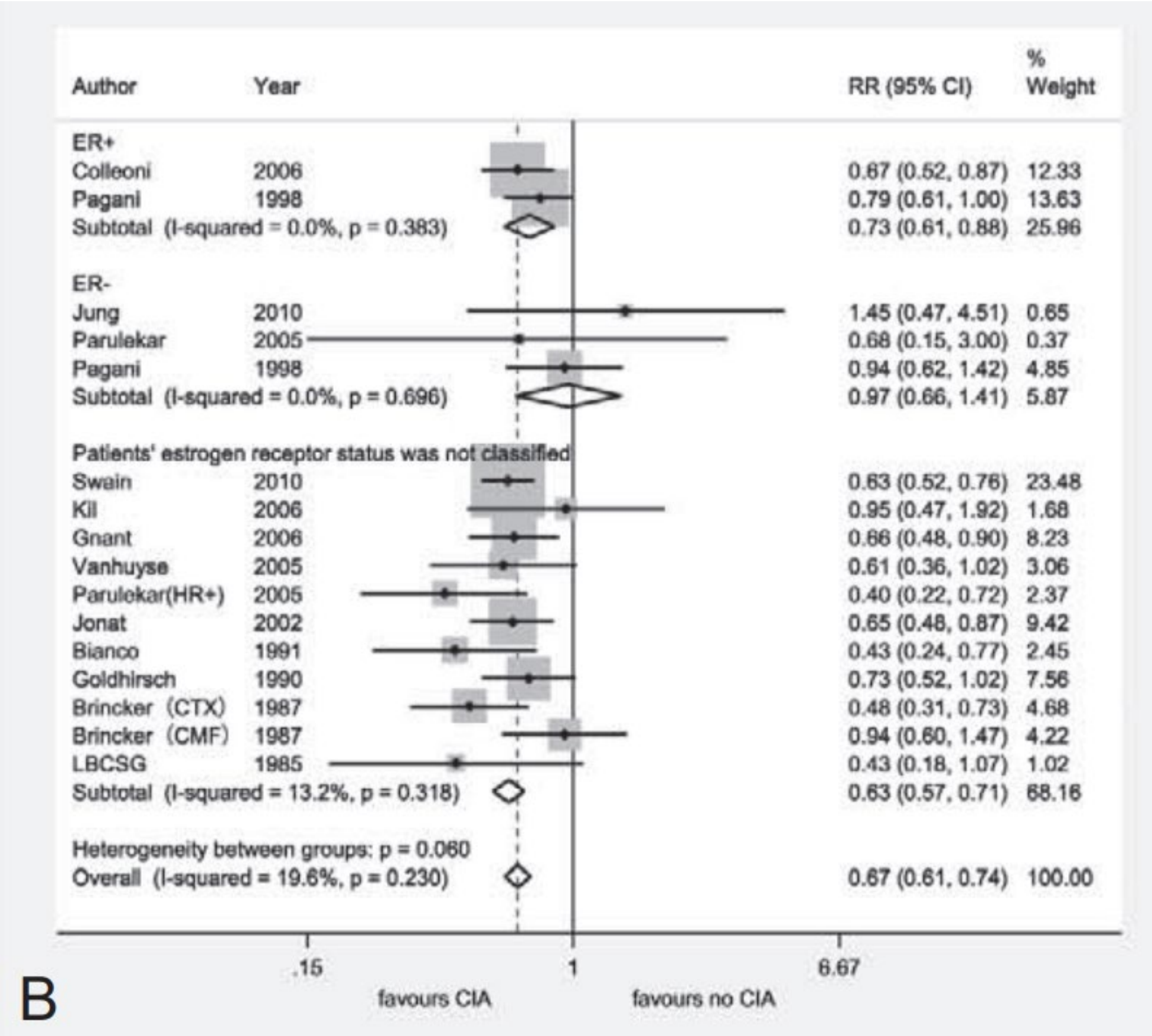
CIAとDFSの
相対リスク



CIAとOSの
相対リスク



ER発現別CIAとDFSの相対リスク



CIAにより、特にER陽性症例において予後が改善される可能性が示唆された

質問1-1 術後補助療法は、どれをすすめますか？

- 1：化学療法（アンスラサイクリン系→タキサン系薬剤）→RT＋内分泌療法
- 2：化学療法（アンスラサイクリン系）→RT＋内分泌療法
- 3：化学療法（TC療法）→RT＋内分泌療法
- 4：RT＋内分泌療法
- 5：病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその結果も参考に決定する
- 6：その他

→ a. 術後治療に化学療法をいれたほうがよいのか？

b. 化学療法を入れるのであれば、レジメンはなにがよいか？

高リスクではないけれども化学療法をしたい→TC療法を選択

本症例における選択

1, 術後補助療法は、どれをすすめますか？

- 1 : 化学療法（アンスラサイクリン系→タキサン系薬剤）→RT＋内分泌療法
- 2 : 化学療法（アンスラサイクリン系）→RT＋内分泌療法
- 3 : 化学療法（TC療法）→RT＋内分泌療法
- 4 : RT＋内分泌療法
- 5 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 6 : その他

症例 2：42歳女性（閉経前）

【主訴】 右乳房腫瘍精査

【現病歴】 2週間前右乳房腫瘍を自覚し、精査目的に当院受診

右 C 区域に腫瘍径 30mmの腫瘍、腋窩に2つの腫大リンパ節あり

→腫瘍に対し針生検を施行

IDC、scirrhous type、ER 100%, PgR 40%, HER2 0, HG 3, Ki67 50%

腋窩リンパ節への細胞診：悪性

右乳癌 (cT2N1M0 Stage II B) と診断

【既往歴】 34歳 右乳癌（B区域）右乳房部分切除術＋センチネルリンパ節生検

TNBC、Stage II A、術後EC(100)×4→3wDTX×4、RT後

症例 2：42歳女性（閉経前）

【既往歴、家族歴】 父方 特記すべき事項なし

母方 母 乳癌(40代)・胃癌(60代)、 母の姉 乳癌(50代)

母の弟 膵臓癌

【職業】 エステティックサロン経営

【ご本人の希望】

1度治療して、乳癌は治ったと思ったのに、またがんができたのがつらい。

乳房温存にはこだわらないので、しっかり手術治療をしたい気持ちはある。

エステの仕事を始めたばかり。治療のことで仕事を休みたくないし、つよいはきけや

手のしびれなど仕事に支障がでるような薬物治療はやりたくない。

質問 2

2, 周術期治療はどれをすすめますか？

その治療選択の決め手となった因子も教えてください

- 1 : 術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法
- 2 : 手術 → 術後化学療法 → 術後補助療法
- 3 : 化学療法は行わず手術 → 術後補助療法
- 4 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 5 : その他

質問 2

2, 周術期治療はどれをすすめますか？

- 1 : 術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法
- 2 : 手術 → 術後化学療法 → 術後補助療法
- 3 : 化学療法は行わず手術 → 術後補助療法
- 4 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 5 : その他

- a. 術前化学療法を行うかどうか
- b. 34歳乳がん術後、追加検査は必要か
- c. 適切な化学療法のレジメンは何か

さらに...

d. 適切な術後
補助療法は何か

ER陽性HER2陰性乳癌における 術前化学療法に適応 (NCCN ガイドライン)

PRINCIPLES OF PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY

Known Benefits of Preoperative Systemic Therapy

- Facilitates breast conservation
- Can render inoperable tumors operable
- Treatment response provides important prognostic information at an individual patient level, particularly in patients with TNBC or HER2-positive breast cancer
- Identifies patients with residual disease at higher risk for relapse to allow for the addition of supplemental adjuvant regimens, particularly in patients with TNBC or HER2-positive breast cancer.
- Allows time for genetic testing
- Allows time to plan breast reconstruction in patients electing mastectomy
- Allows time for delayed decision-making for definitive surgery

Opportunities

- May allow SLNB alone if initial cN+ becomes cN0 after preoperative therapy
- May provide an opportunity to modify systemic treatment if no preoperative therapy response or progression of disease
- May allow for more limited radiation fields in patients with cN+ who become cN0/pN0 after preoperative therapy
- Provides excellent research platform to test novel therapies and predictive biomarkers

Cautions

- Possible overtreatment with systemic therapy if clinical stage is overestimated
- Possible undertreatment locoregionally with radiotherapy if clinical stage is underestimated
- Possibility of disease progression during preoperative systemic therapy

Candidates for Preoperative Systemic Therapy

- Patients with inoperable breast cancer:
 - ▶ IBC
 - ▶ Bulky or matted cN2 axillary nodes
 - ▶ cN3 nodal disease
 - ▶ cT4 tumors
- In select patients with operable breast cancer
 - ▶ Preoperative systemic therapy is preferred for:
 - ◇ HER2-positive disease and TNBC, if cT ≥ 2 or cN ≥ 1
 - ◇ Large primary tumor relative to breast size in a patient who desires breast conservation
 - ◇ cN+ disease likely to become cN0 with preoperative systemic therapy
 - ▶ Preoperative systemic therapy can be considered for cT1,N0 HER2-positive disease and TNBC
- Patients in whom definitive surgery may be delayed.

Non-candidates for Preoperative Systemic Therapy

- Patients with extensive in situ disease when extent of invasive carcinoma is not well-defined
- Patients with a poorly delineated extent of tumor
- Patients whose tumors are not palpable or clinically assessable

術前化学療法のメリット：主に乳房温存率をあげる、

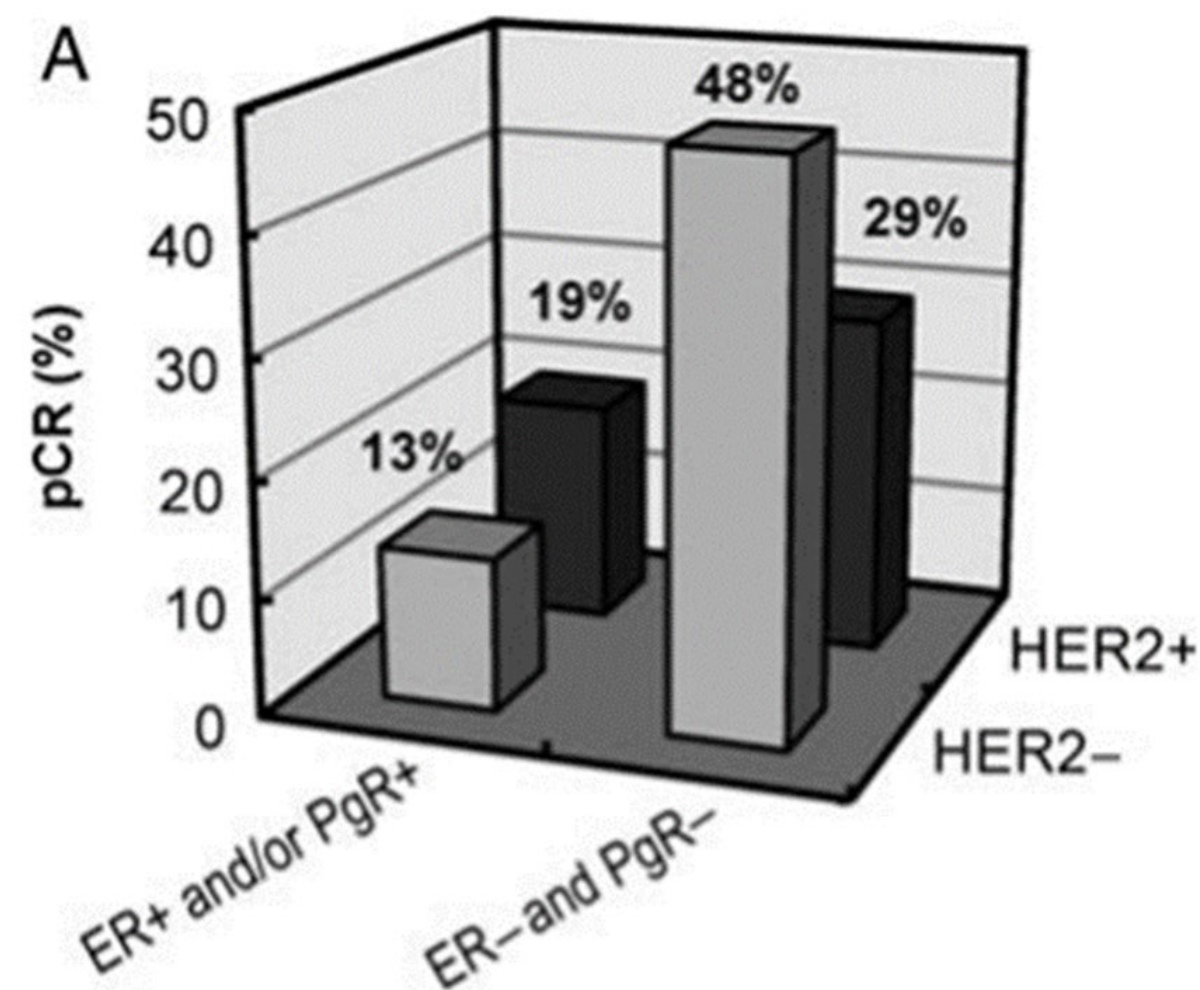
予後予測因子(pCR)を確認することができる

ER陽性HER2陰性乳癌における 術前化学療法の適応 (乳癌診療ガイドライン)

FQ3. 病理学的完全奏効 (pCR) は無再発生存期間や全生存期間の代替エンドポイントとなるか？

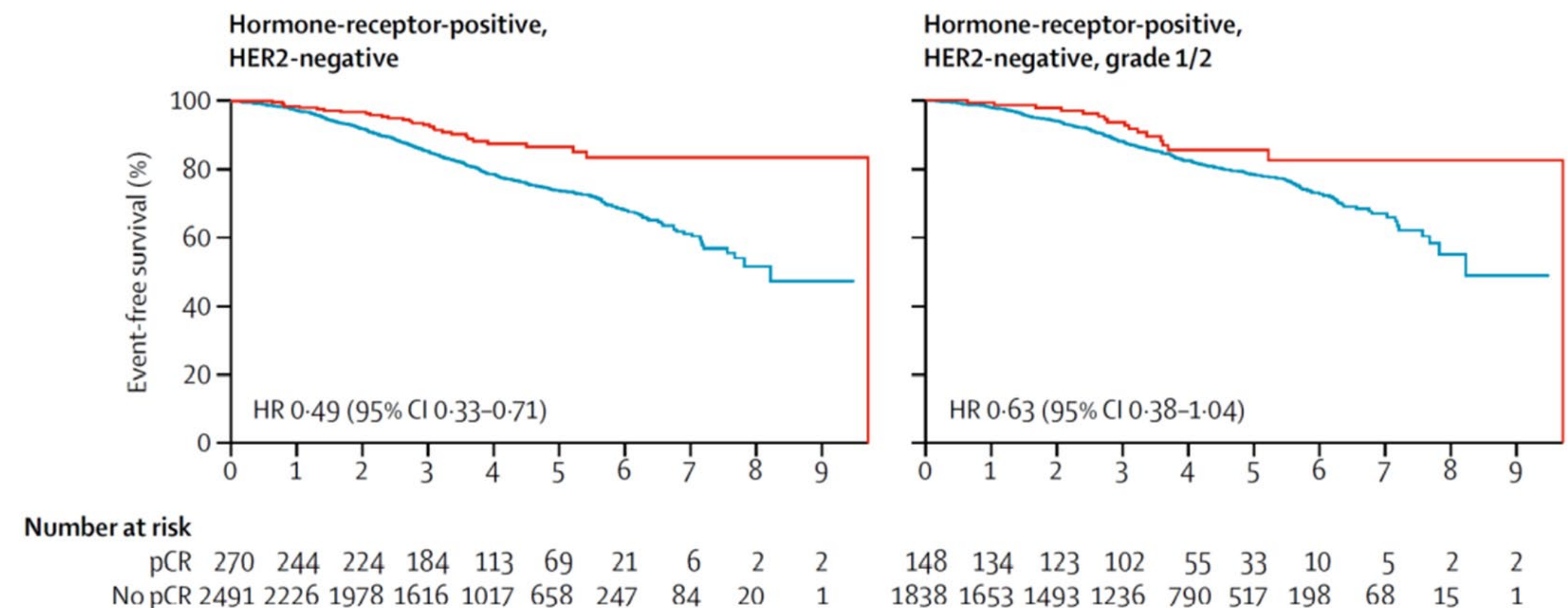
ステートメント

・一部のサブタイプを除いて病理学的完全奏効 (pCR) は、良好な予後予測因子である。しかし薬剤の効果を評価するうえでpCRは無再発生存期間や全生存期間の代替エンドポイントとして確立していない。



HR陽性HER2陰性乳癌のpCR率はほかのサブタイプと比較すると最も低い

Iwata H et al, Jpn J Clin Oncol, 41(7) 867-875 2011



HR陽性HER2陰性乳癌において、組織学的グレードが1/2の症例ではpCRの有無で予後に有意差を認めなかった

Cortazar P et al, Lancet 384(9938):164-72. 2014

質問 2

2, 周術期治療はどれをすすめますか？

- 1 : 術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法
- 2 : 手術 → 術後化学療法 → 術後補助療法
- 3 : 化学療法は行わず手術 → 術後補助療法
- 4 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 5 : その他

a. 術前化学療法を行うかどうか

術式、術前化学療法で得るメリットを考慮し、手術先行となった

b. 34歳乳がん術後、追加検査は必要か

c. 適切な化学療法のレジメンは何か

質問 2

2, 周術期治療はどれをすすめますか？

- 1 : 術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法
- 2 : 手術 → 術後化学療法 → 術後補助療法
- 3 : 化学療法は行わず手術 → 術後補助療法
- 4 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 5 : その他

a. 術前化学療法を行うかどうか

b. 34歳乳がん術後、追加検査は必要か→BRCA遺伝学的検査施行

c. 適切な化学療法のレジメンは何か

症例 2 手術・BRCA遺伝学的検査施行

【手術】 右乳房全切除術＋腋窩郭清術施行

【病理組織学的検査】 IDC、scirrhous type、浸潤径 25mm (pT2)、HG 3、
n=2/14 (pN1)、Ly1、v1
ER 100%、PgR 40%、HER2 0、Ki67 40%

【BRCAanalysis】 BRCA2 病的バリエーションあり

質問 2

2, 周術期治療はどれをすすめますか？

- 1 : 術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法
- 2 : 手術 → 術後化学療法 → 術後補助療法
- 3 : 化学療法は行わず手術 → 術後補助療法
- 4 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 5 : その他

a. 術前化学療法を行うかどうか

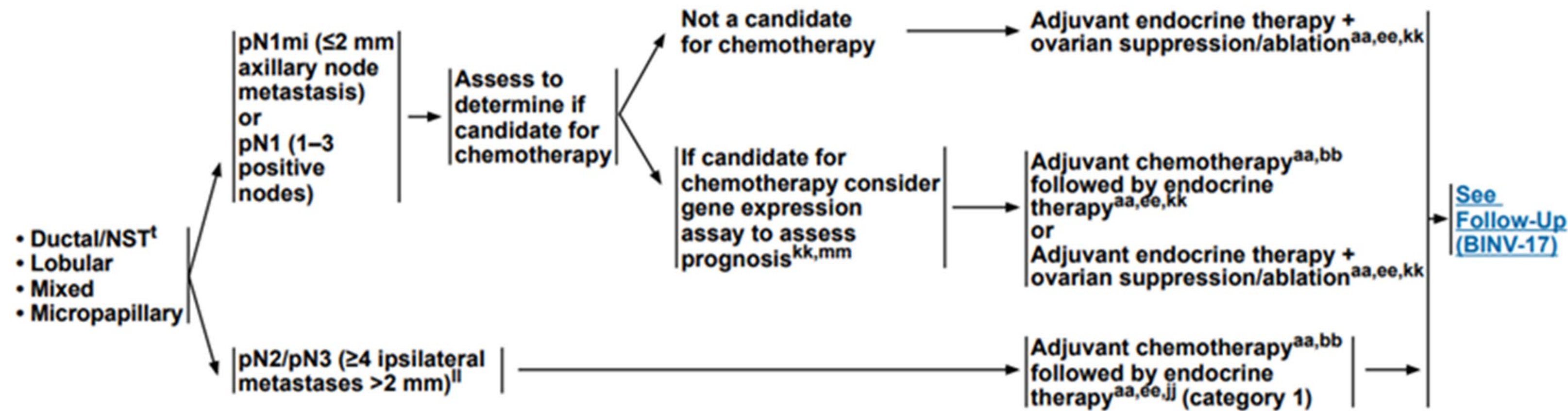
b. 34歳乳がん術後、追加検査は必要か→BRCA遺伝学的検査施行

c. 適切な化学療法のレジメンは何か

NCCN guidelines 術後治療選択

HR陽性HER2陰性 リンパ節転移陽性 閉経前乳癌

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE^{d,q,y}
PREMENOPAUSAL^z PATIENTS with pT1–3 AND pN+ TUMORS



^d See Principles of Biomarker Testing (BINV-A).

^q See Special Considerations for Breast Cancer in Males (Sex Assigned at Birth) (BINV-J).

^t According to WHO, carcinoma of NST encompasses multiple patterns including medullary pattern, cancers with neuroendocrine expression, and other rare patterns.

^y Although patients with cancers with 1%–100% ER IHC staining are considered ER-positive and eligible for endocrine therapies, there are more limited data on the subgroup of cancers with ER-low-positive (1%–10%) results. The ER-low-positive group is heterogeneous with reported biologic behavior often similar to ER-negative cancers; thus individualized consideration of risks versus benefits of endocrine therapy and additional adjuvant therapies should be incorporated into decision-making. See Principles of Biomarker Testing (BINV-A).

^z See Definition of Menopause (BINV-O).

^{aa} See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-K).

^{bb} See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-L).

^{ee} Consider adjuvant bisphosphonate therapy for risk reduction of distant metastasis for 3–5 years in postmenopausal patients (natural or induced) with high-risk node-negative or node-positive tumors.

^{jj} Addition of 1 year of adjuvant olaparib is an option for select patients with germline *BRCA1/2* mutation after completion of adjuvant chemotherapy. See BINV-L (1 of 8).

^{kk} In premenopausal patients with RS <26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy was associated with a lower rate of distant recurrence compared with endocrine monotherapy, but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effects promoted by chemotherapy.

ⁱⁱ There are few data regarding the role of gene expression assays in those with ≥4 ipsilateral axillary lymph nodes. Decisions to administer adjuvant chemotherapy for this group should be based on clinical factors.

^{mm} See Gene Expression Assays for Consideration of Adjuvant Systemic Therapy (BINV-N).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BINV-2

本症例は

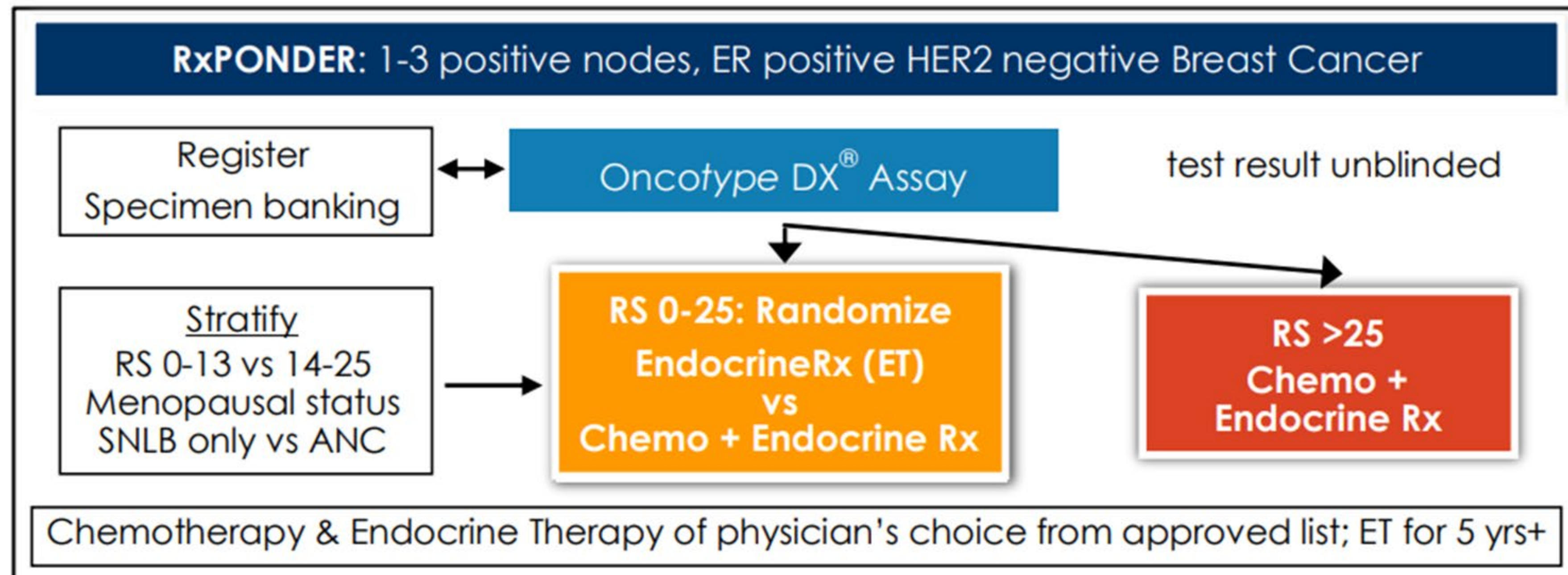
pT2

pN1 (転移2個)



化学療法+内分泌療法

リンパ節転移陽性乳癌における 再発リスクと化学療法の上乗せ効果



RxPONDER試験：リンパ節転移が1～3個で再発スコアが25以下の患者を対象とした試験

閉経前女性において、化学内分泌療法を受けた者は内分泌療法のみを受けた者よりも浸潤無病生存期間と遠隔無再発生存期間が長かった

→症例は、閉経前乳癌、2つのリンパ節に転移がみられたことから、術後化学療法を行うことは推奨される

アンスラサイクリン系薬剤の心毒性と総投与量

アンスラサイクリン系抗癌剤の心毒性

急性心毒性

主に心電図異常であり、投与量には相関せず、投与後数時間以内に発生するが、一過性であることが多い

慢性心毒性

心筋症やうっ血性心不全などがある、投与数週間～数カ月以上、場合によっては10～20年経過して発生することもある。不可逆的な心筋障害であるため、注意が必要で、累積投与量に依存しているため、累積投与量を確認することが重要である。

一般名（商品名）	累積投与量の上限値
ドキソルビン (アドリアシン、ドキシル)	500mg/m ²
エピルビン (ファルモルビン)	900mg/m ²

本症例では、初回乳癌治療でエピルビン：400mg/m²の投与が行われている

EC療法・・・100mg/m²を4回投与するとかなり上限にちかづいてしまう

(再度) 化学療法のレジメン

$$\boxed{\text{CMF} \times 6} \cong \boxed{\text{AC} \times 4}$$

Fisher B et al. J Clin Oncol. 9(4):931-42 2001,

$$\boxed{\text{AC} \times 4} < \boxed{\text{TC} \times 4}$$

Jones S et al, J Clin Oncol 10;27(8):1177-83.2009

$$\boxed{\text{Anthra.}} < \boxed{\text{Taxane+Anthra.}}$$

EBCTCG group, Lancet 4;379(9814):432-44. 2012

$$\boxed{\text{AC} \times 4 \rightarrow 3\text{wDTX} \times 4} = \boxed{\text{TAC} \times 6}$$

EBCTCG group, Lancet 4;379(9814):432-44. 2012

$$\boxed{\text{TAC} \times 6} = \boxed{\text{ddAC} \times 4 \rightarrow \text{ddPTX} \times 4}$$

Swain S et al, J Clin Oncol, 0;31(26):3197-204. 2013

$$\boxed{\text{Anthra.+Taxane}} < \boxed{\text{ddAnthra.} \rightarrow \text{Taxane}}$$

Lemos Duarte I, group, Breast ;21(3):343-9. 2012
EBCTCG group, Lancet 393(10179):1440-1452. 2019

2021年San Antonio乳癌会議
の発表において
TC6=Anthra.→Taxaneの結果
が発表された

ddAC→Taxaneは再発高リスク患者に適応

TC療法は、高リスクではないが化学療法が必要orアンスラサイクリン薬剤が使用できない時に適応か

質問 2

2, 周術期治療はどれをすすめますか？

- 1 : 術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法
- 2 : 手術 → 術後化学療法 → 術後補助療法
- 3 : 化学療法は行わず手術 → 術後補助療法
- 4 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 5 : その他

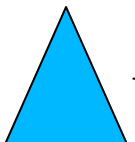
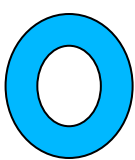
a. 術前化学療法を行うかどうか

b. 34歳乳がん術後、追加検査は必要か→BRCA遺伝学的検査施行

c. 適切な化学療法のレジメンは何か

化学療法のレジメン(NCCN guidelines)

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS^a



HER2-Negative ^b	
Preferred Regimens: • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by paclitaxel every 2 weeks^c • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed by weekly paclitaxel^c • TC (docetaxel and cyclophosphamide) • Olaparib, if germline <i>BRCA1/2</i> mutations^{d,e} • High-risk^f triple-negative breast cancer (TNBC): Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab • TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy:^e Capecitabine	
Useful in Certain Circumstances: • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • AC followed by weekly paclitaxel^c • Capecitabine (maintenance therapy for TNBC after adjuvant chemotherapy)	Other Recommended Regimens: • AC followed by docetaxel every 3 weeks^c • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) • Select patients with TNBC:^g ▶ Paclitaxel + carboplatin^g (various schedules) ▶ Docetaxel + carboplatin^g (preoperative setting only)

本症例では、pN +、NG3、脈管侵襲あり、と再発リスクは高くddAC→PTXを選択したいと考えたが

- ① エピルビシンの総投与量
- ② 来院回数が少なく、副作用が比較的少ないが効果の高い化学療法を希望されTC6サイクルを選択することとなった

質問 2

2, 周術期治療はどれをすすめますか？

- 1 : 術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法
- 2 : 手術 → 術後化学療法 → 術後補助療法
- 3 : 化学療法は行わず手術 → 術後補助療法
- 4 : 病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する
- 5 : その他

- a. 術前化学療法を行うかどうか
- b. 34歳乳がん術後、追加検査は必要か
- c. 適切な化学療法のレジメンは何か

さらに・・・

**d. 適切な術後
補助療法は何か**

症例 2 手術・BRCA遺伝学的検査施行

【手術】 右乳房全切除術＋腋窩郭清術施行

【病理組織学的検査】 IDC、scirrhous type、浸潤径 25mm (pT2)、**HG 3**、
n=2/14 (pN1)、Ly1、v1

ER 100%、PgR 40%、HER2 0、Ki67 40%

→ Abemaciclibの投与 (MonarchE試験)

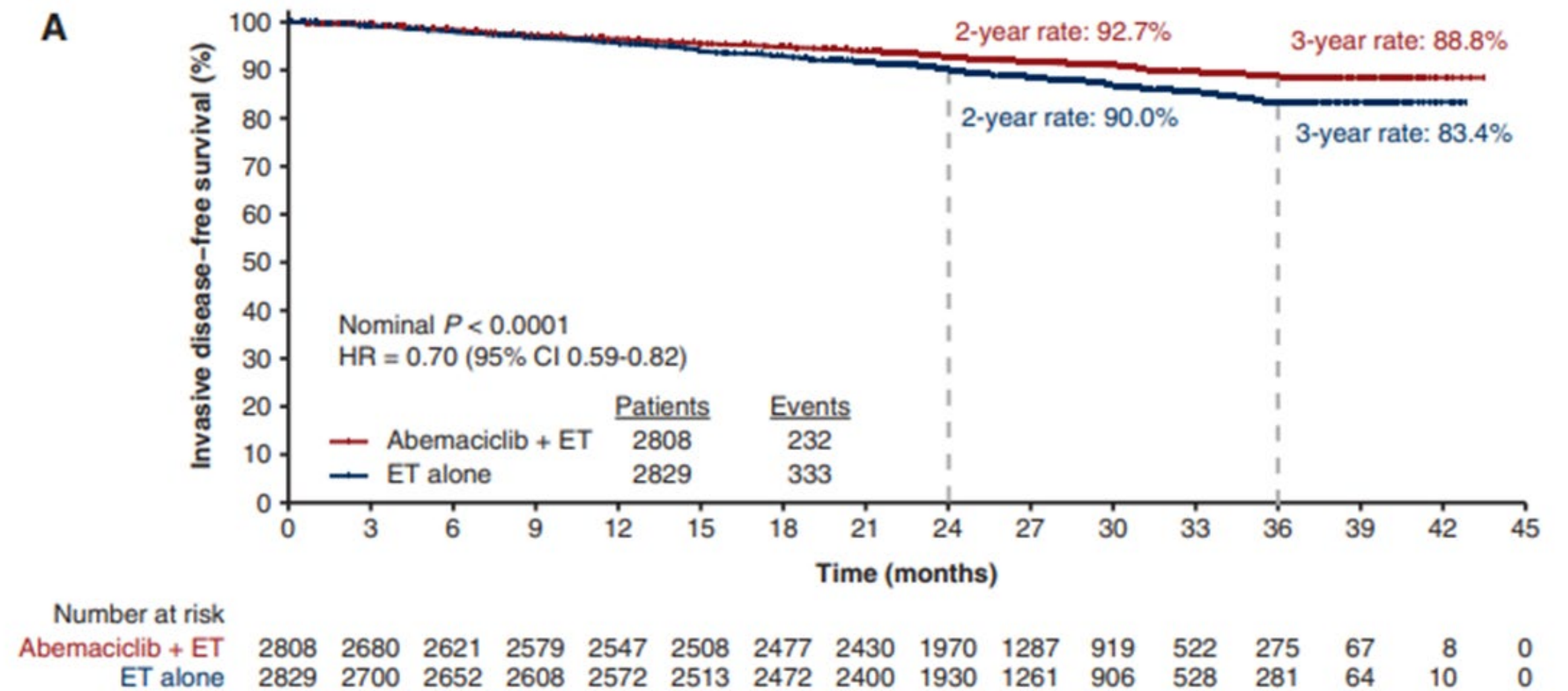
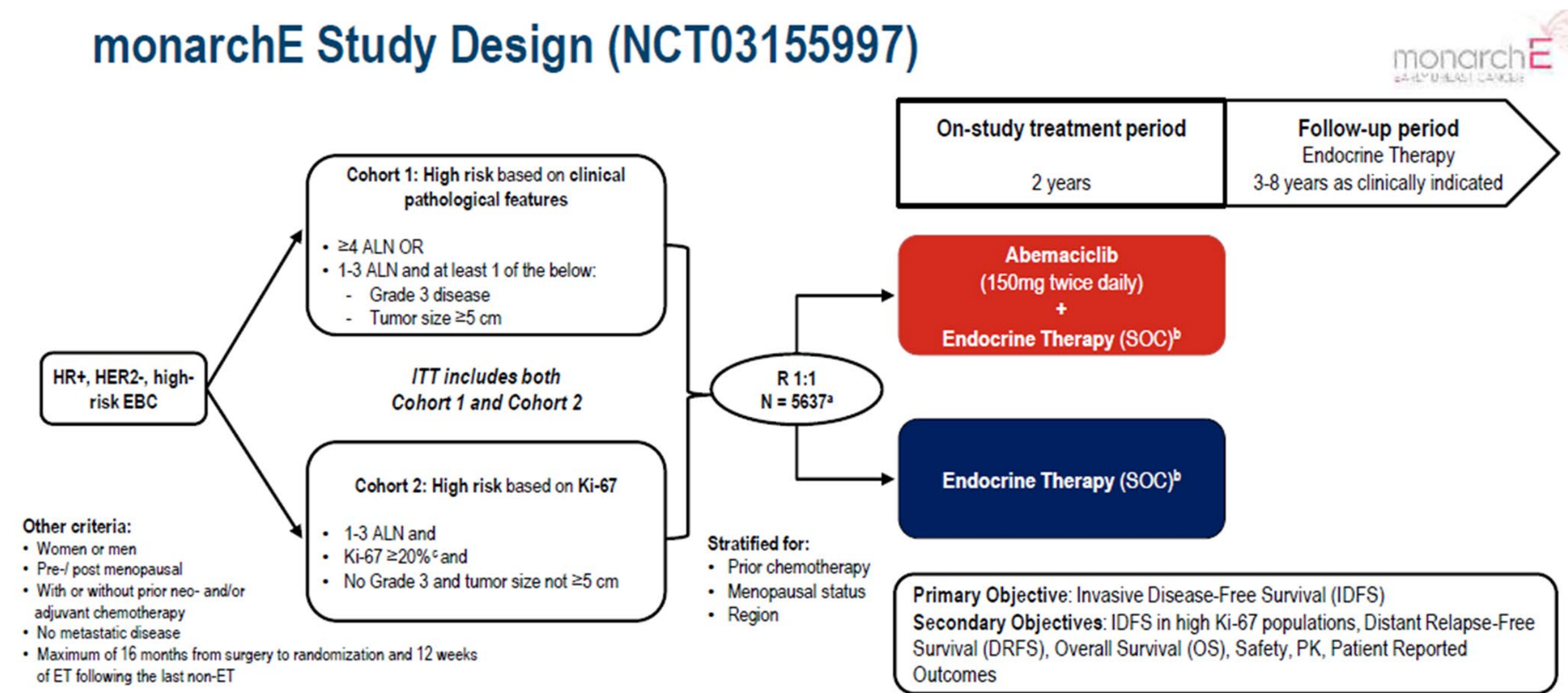
【BRCAAnalysis】 BRCA2 病的バリエーションあり → Olaparibの投与 (OlympiA試験)

再発高リスクHER2陰性乳癌に対し、術前/術後化学療法後の
補助療法としてオラパリブを投与するBRCA1/2mutの患者を
対象とした第3相試験

(現時点では保険適応外)

術後補助療法：Monarch E試験

monarchE Study Design (NCT03155997)



Harbeck N et al, Ann Oncol32(12):1571-1581. 2021

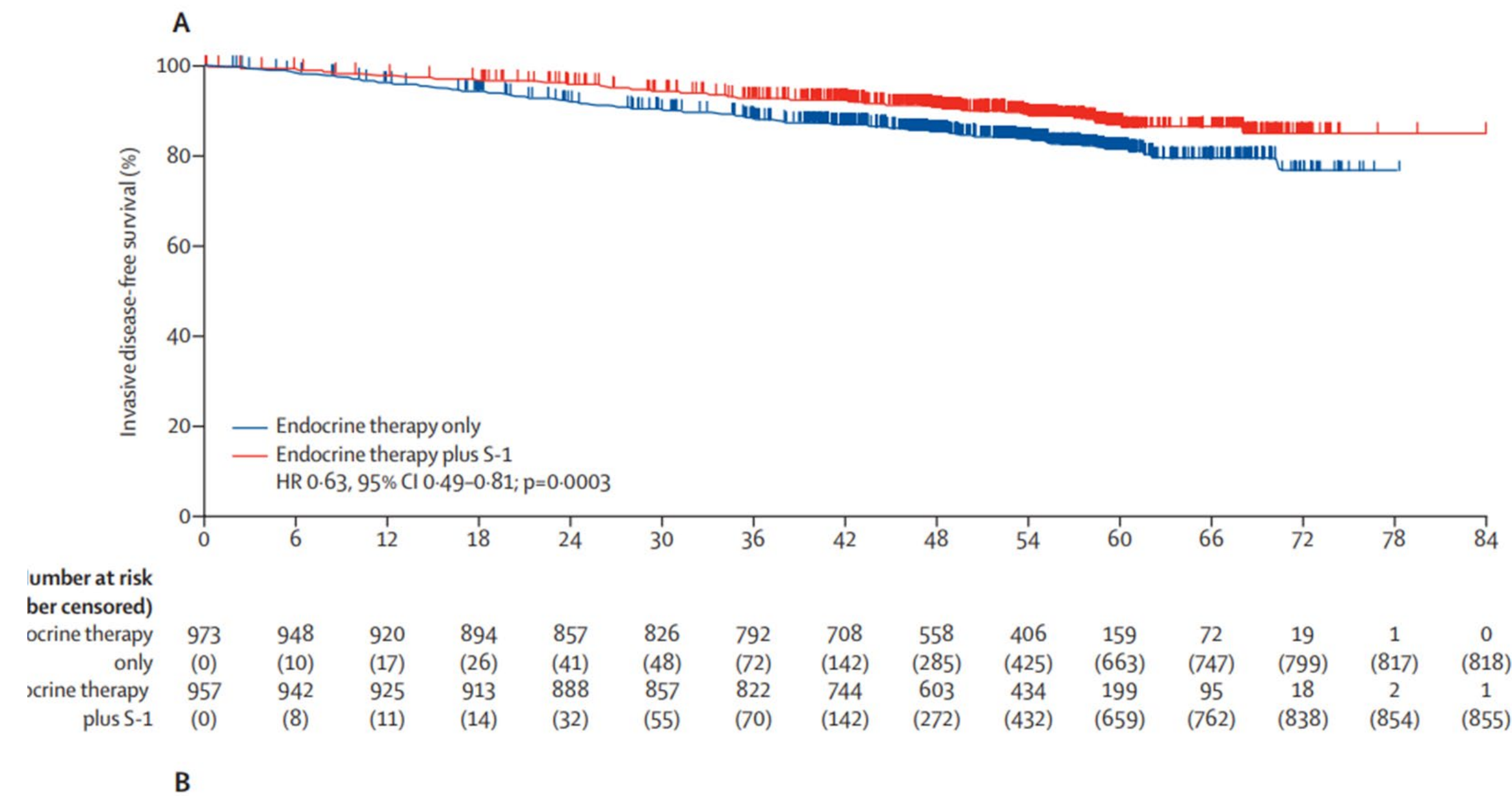
HR陽性、HER2陰性、リンパ節転移陽性のハイリスク早期乳癌患者を対象に標準的な術後内分泌療法にアベマシクリブを追加（2年）することの意味を検討した非盲検多施設ランダム化比較第三相試験で、Abemaciclib投与群においてIDFSを有意に延長することができた

→2021年12月、高リスクER陽性HER2陰性乳癌術後の補助療法として承認を取得

高リスク：腋窩リンパ節転移陽性が4個以上

または転移陽性が1～3個かつ高リスクの特徴（腫瘍径5cm以上、組織学的グレード3）を1つでも有する患者に適応

術後補助療法：POTENT試験



再発リスク高あるいは中程度のER陽性/HER2陰性乳癌に対する術後補助療法として、術後内分泌療法とS-1の併用（1年）が術後内分泌療法単独よりもiDFSを有意に延長できることを示した無作為化比較第三相試験

Toi M et al, Lancet Oncol 22: 74–84 2021

対象：PS0-1、20-75歳、stage I ～ III A, III B

- ・診断時リンパ節転移陽性症例
- ・診断時リンパ節転移陰性で
 - ①術前化学療法後non-pCR症例
 - ②明らかな脈管侵襲を認める術後化学療法症例
 - ③中等度リスク以上の術後化学療法症例（右表）

（現時点で術後補助療法としては保険適応外）

中等度リスク以上に当てはまる症例

	浸潤腫瘍径		
	<2cm	2cm ≤ T < 3cm	3cm ≤
HG1	—	※	○
HG2	※	○	○
HG3	○	○	○

○：中等度リスクとして当てはまる症例

※：上記に加え増殖マーカーが高値である症例

本症例における選択

2、周術期治療はどれをすすめますか？

1：術前化学療法 → 手術 → 術後補助療法

○ 2：手術 → 術後化学療法（TC6サイクル） → 術後補助療法（Abemaciclib+ET）

3：化学療法は行わず手術 → 術後補助療法

4：病理結果のみでは判断できず、検査を追加しその他の因子も参考に決定する

5：その他

化学療法後、術後補助療法としてTAM+OFS+Abemaciclib（2年）を提案

**さらにBRCA陽性であったことから、今後はCRRM、乳房再建、RRSOなども提案していく
必要がある**

まとめ

これからのER陽性乳癌の周術期治療は、治療効果予測因子のみでなく、再発リスクを十分考慮したうえで、内分泌療法・術前/術後化学療法を選択していく必要がある

今後も次々にでてくるであろう新規薬剤の承認、既存薬剤の適応拡大につながる臨床試験の結果を注視しつつ、多くの選択肢の中から周術期治療を組み立てていくことが重要となる