

第20回 日本乳癌学会中国四国地方会 教育セミナー—治療編

HER2陰性乳癌に対する周術期薬物療法 (症例1)

鳥取大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科

細谷恵子



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

症例：66歳 女性

【主訴】 左乳房腫瘤

【現病歴】 左乳房に腫瘤を自覚し前医を受診。
左乳房C区域に腫瘤を触知し、
乳房超音波検査で悪性を疑われ当科紹介となる。

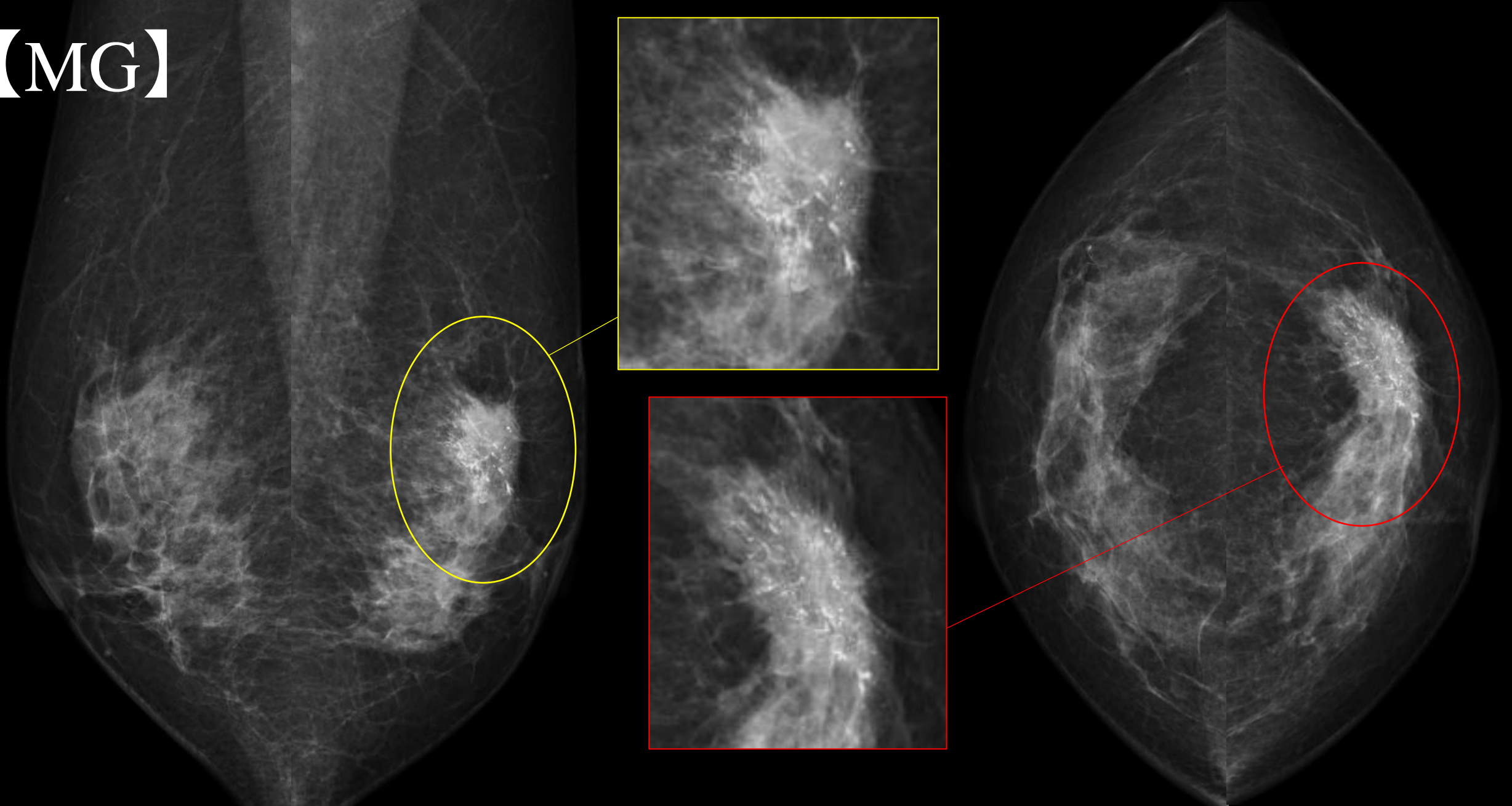
【既往歴】 高脂血症、過活動膀胱、不眠症、坐骨神経痛

【常用薬】 ロスバスタチン、トルテロジン酒石酸塩、アルプラゾラム
トラマドール塩酸塩、セレコキシブ、ミロガバリンベシル塩酸塩

【生活歴】 飲酒なし、喫煙なし 妊娠3回、出産2回

【家族歴】 従妹：乳癌

【MG】

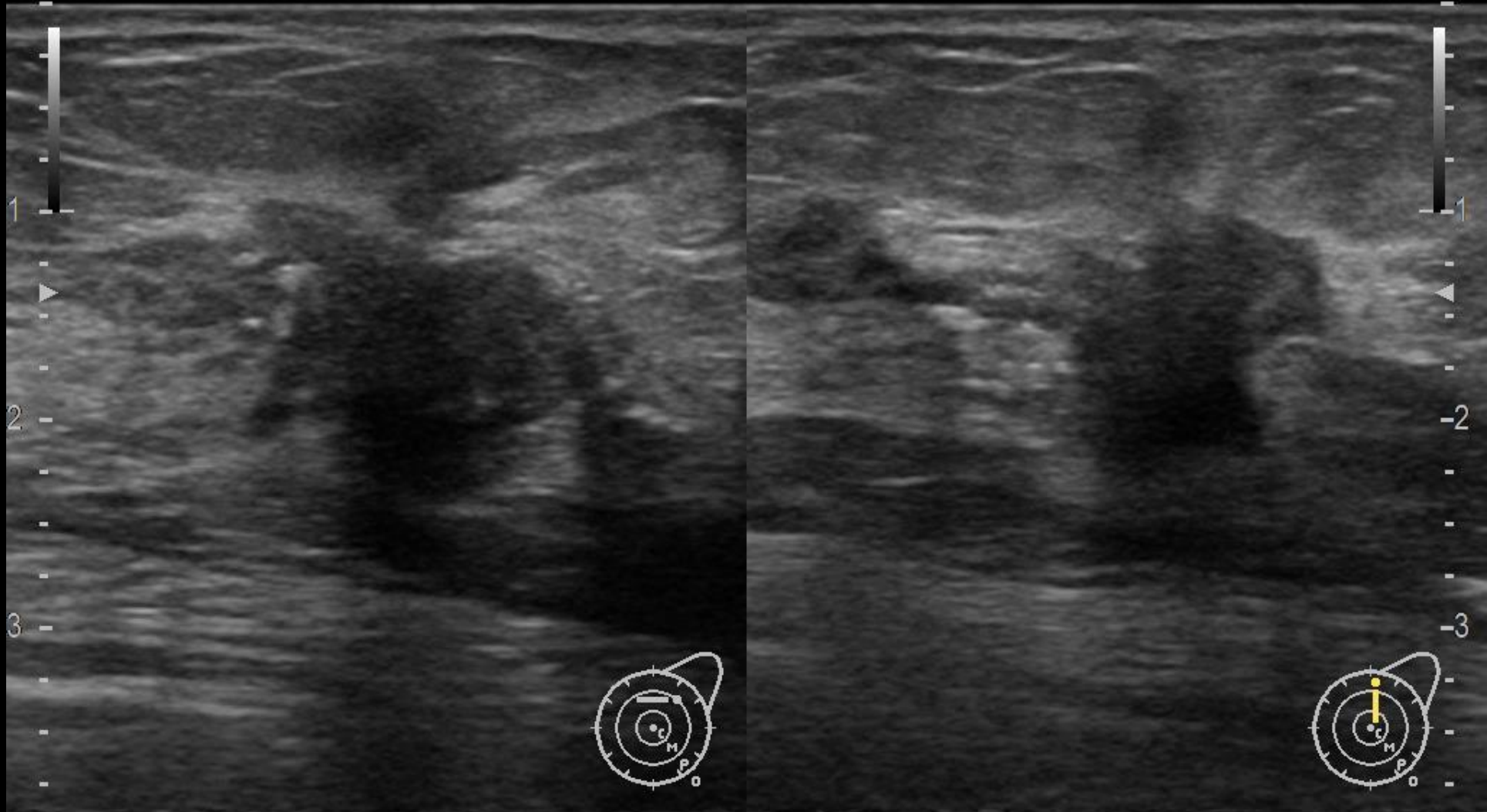


左MO領域 Spiculaを伴う不整形高濃度腫瘤＋微細線状・分枝状石灰化 カテゴリー5

【US】

AP:100% 24 FPS 1 F

AP:100% 24 FPS 2 F



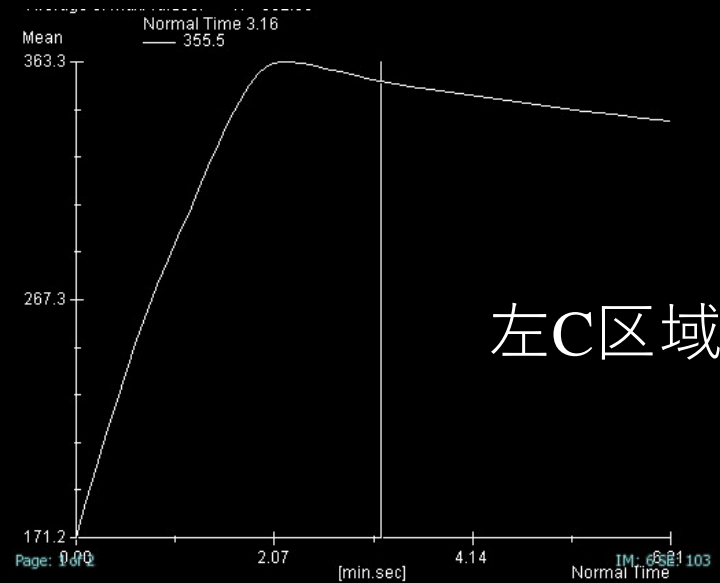
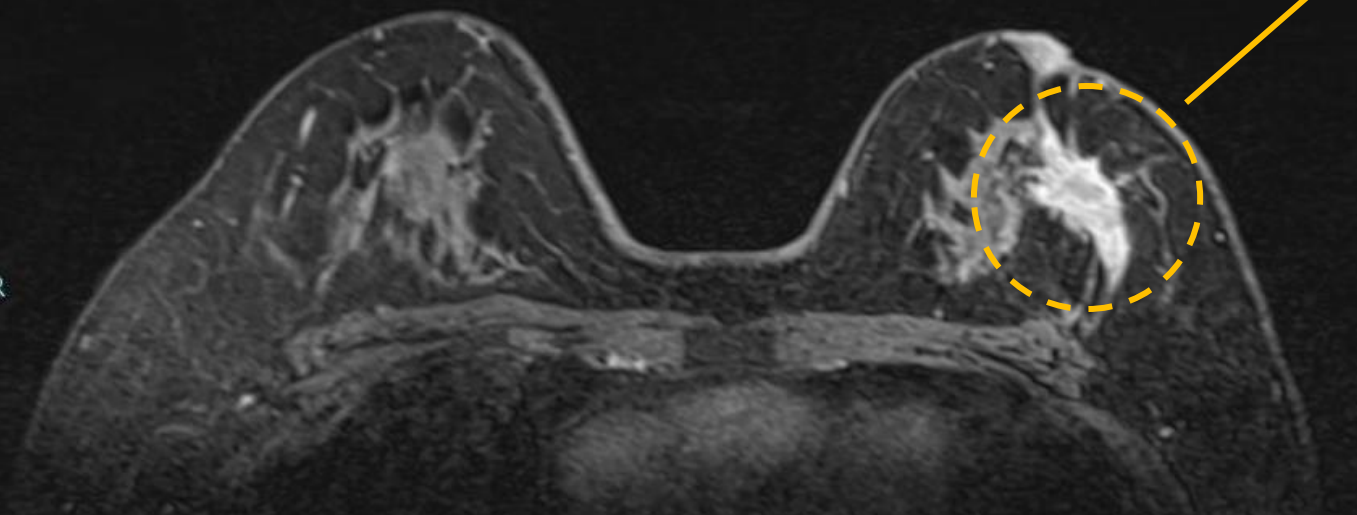
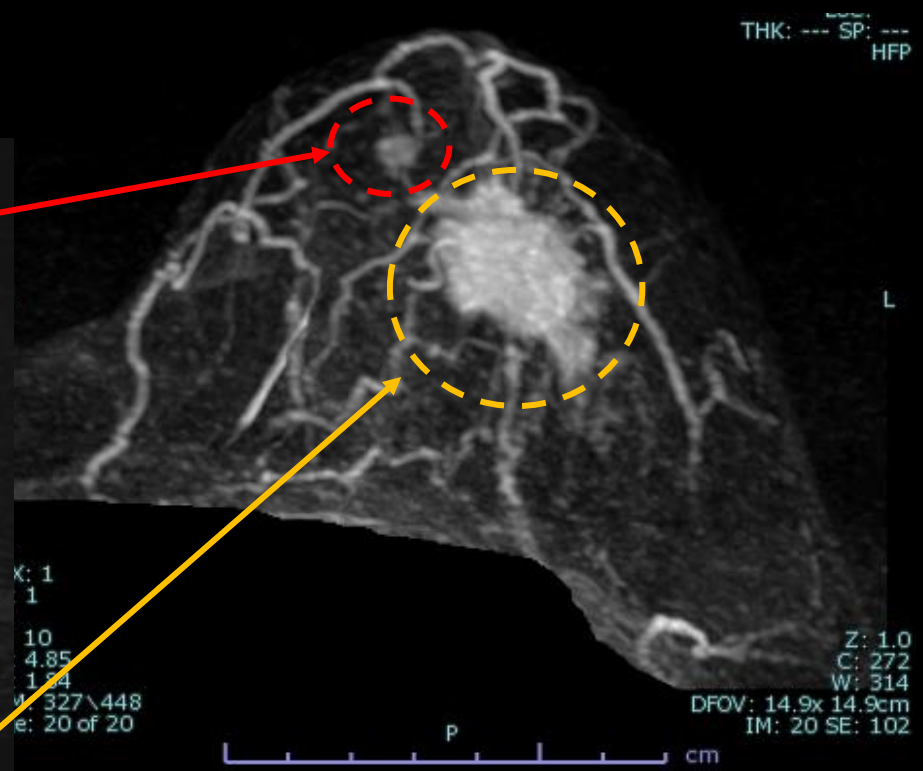
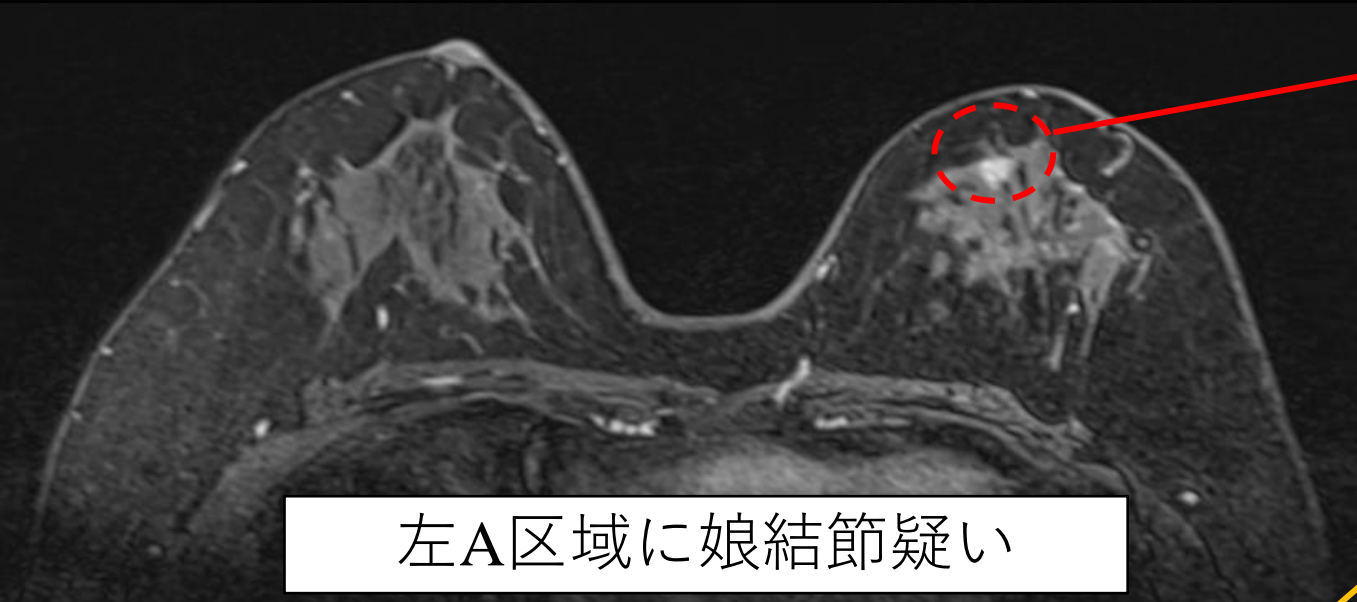
Wide
HdT-7.5R R:4.00 BG:60 BD:80
Page 3 of 13

Wide
994/994 HdT-7.5R R:4.00 BG:60 BD:80

Breast L55
178/1793
ART 1A K5

左C区域 19.6 × 13.7 × 16.5mm大 不整形低エコー腫瘍 halo(+) カテゴリーー5

【乳房dynamic MRI】

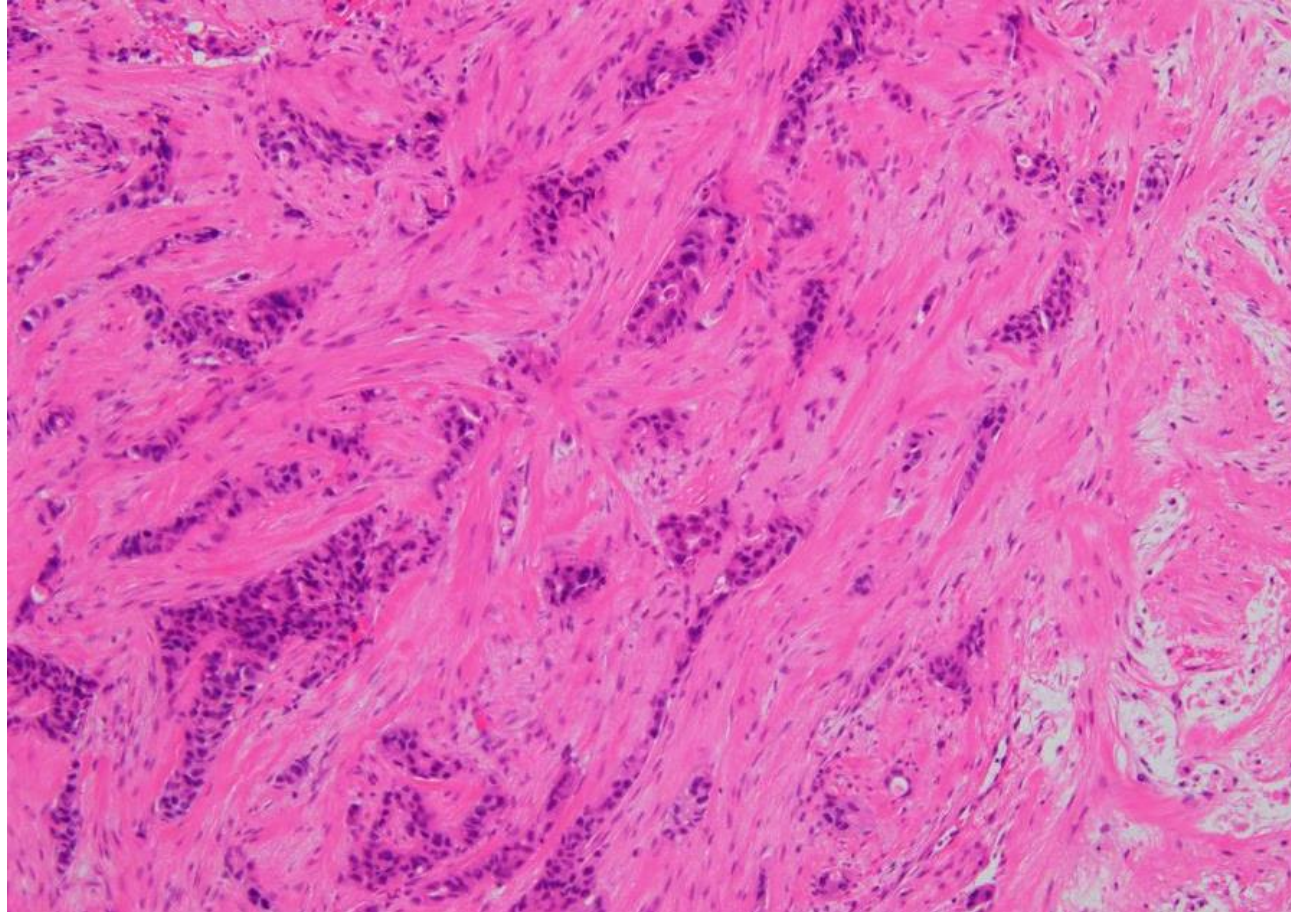


左C区域腫瘍

【針生検】

Invasive ductal carcinoma, scirrhus type

- NG3 (3+3=6), HG III (3+3+3=9)
- Ki-67 LI \geq 80%
- ER = 40%, PgR= 0%, HER2=score 2+, HER2-FISH:陰性



【造影CT】



腋窩リンパ節腫大なし



遠隔転移所見なし

【骨シンチグラフィー】 遠隔転移所見なし



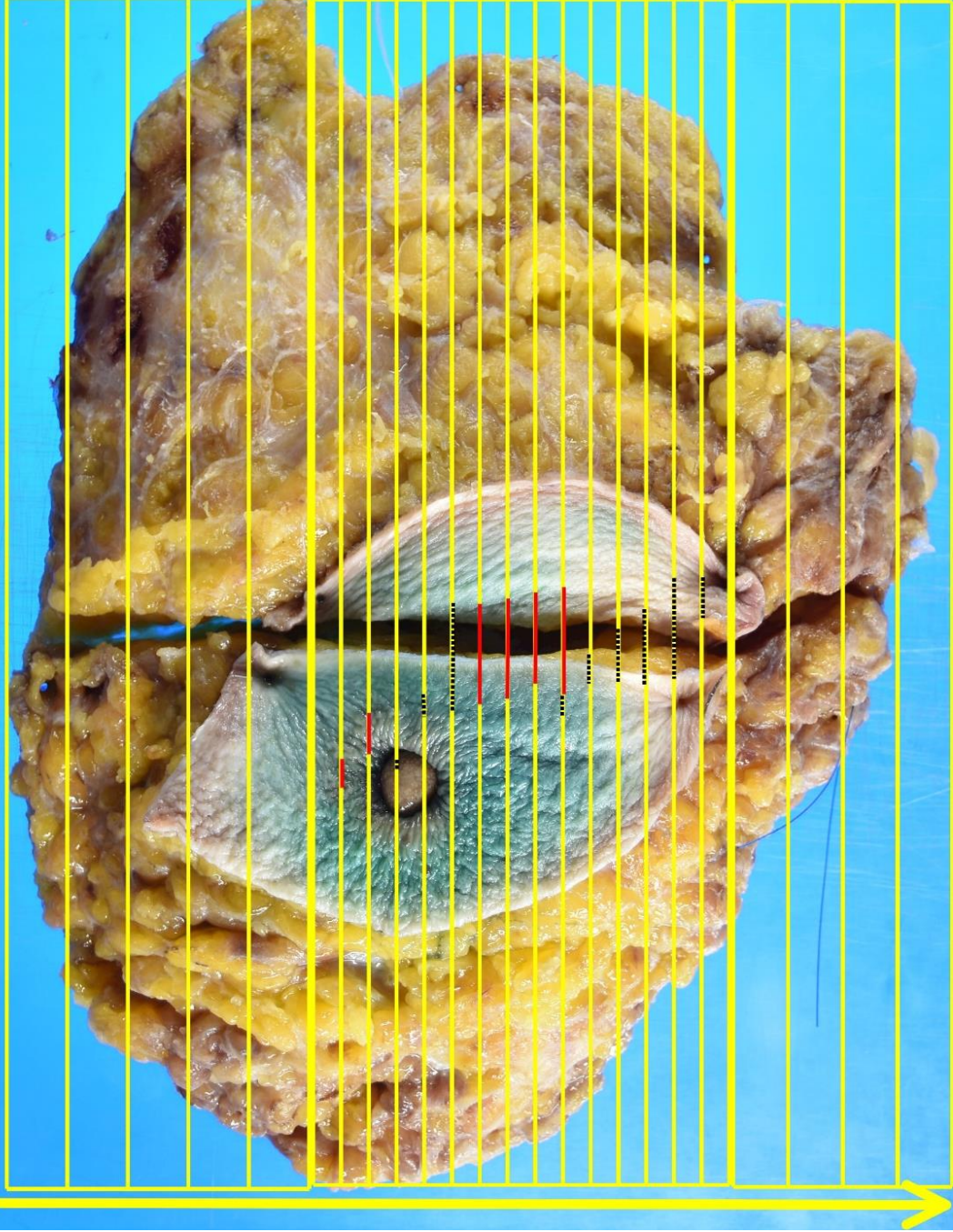
左乳癌(C) T2N0M0 StageIIA, ホルモン受容体陽性, HER2陰性

本症例の治療方針について

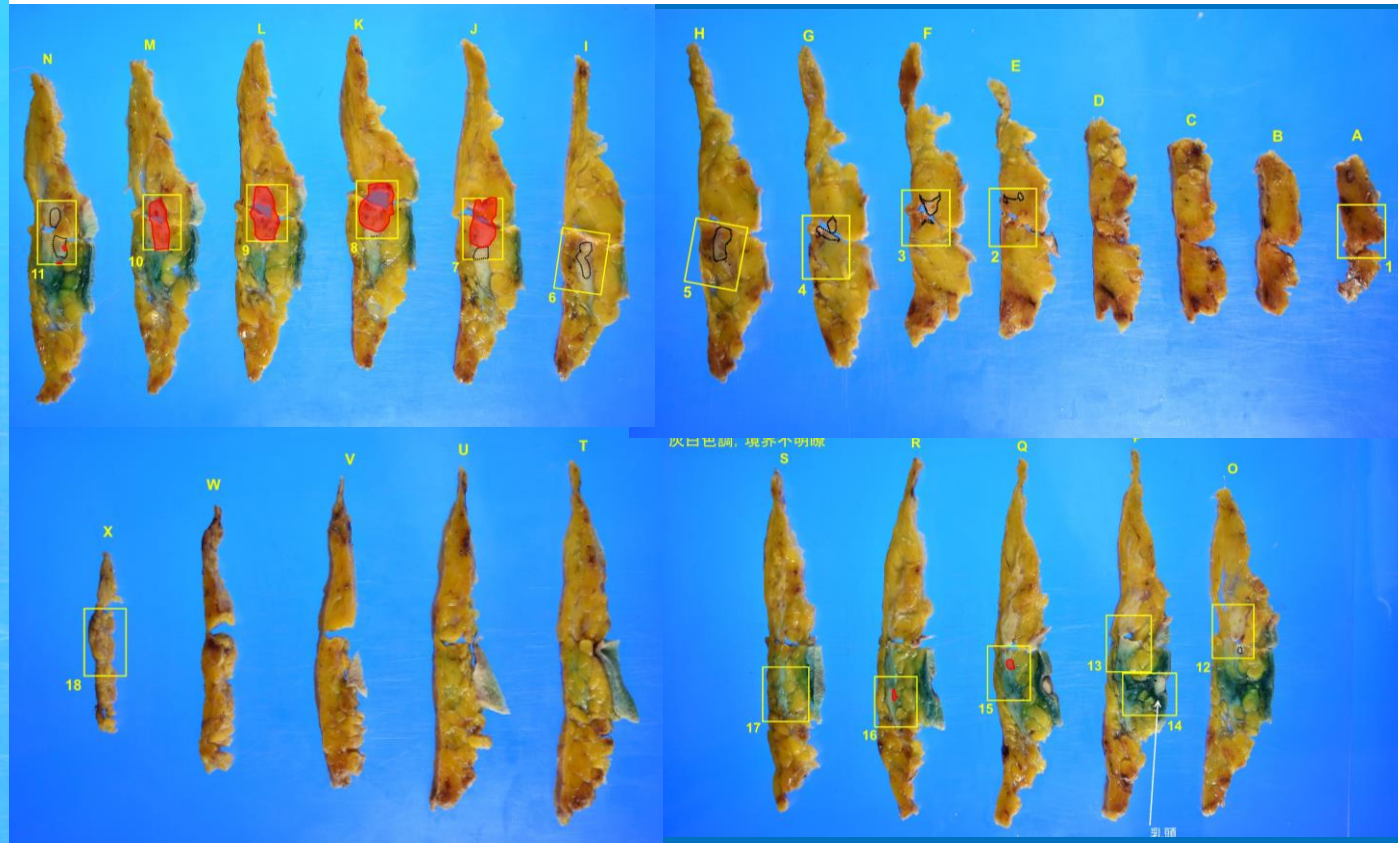
質問 1. 術前化学療法 or 手術先行？

質問 2. 追加で行う検査は？

X W V U T SRQPONMLKJI HGFE D C B A

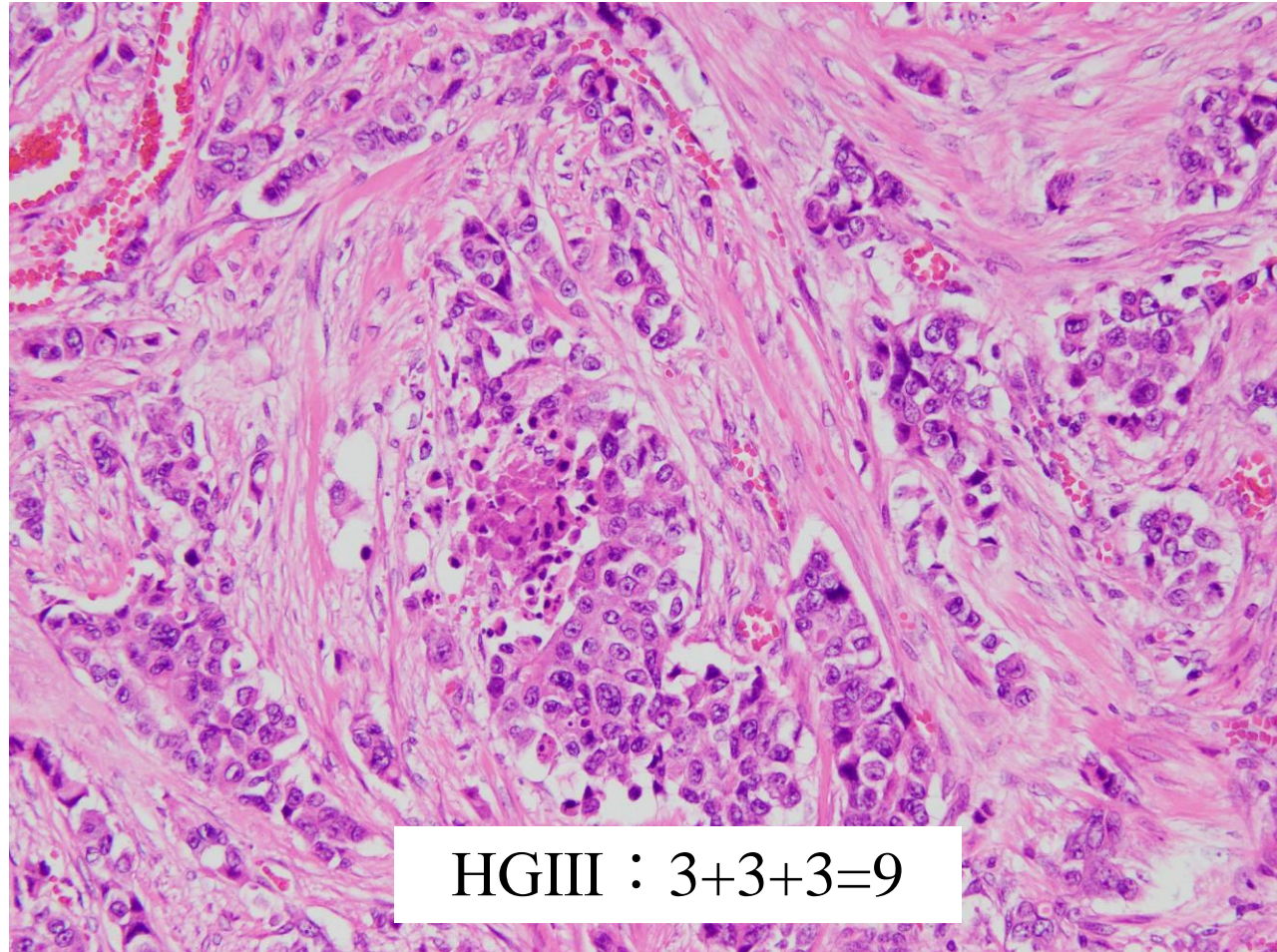
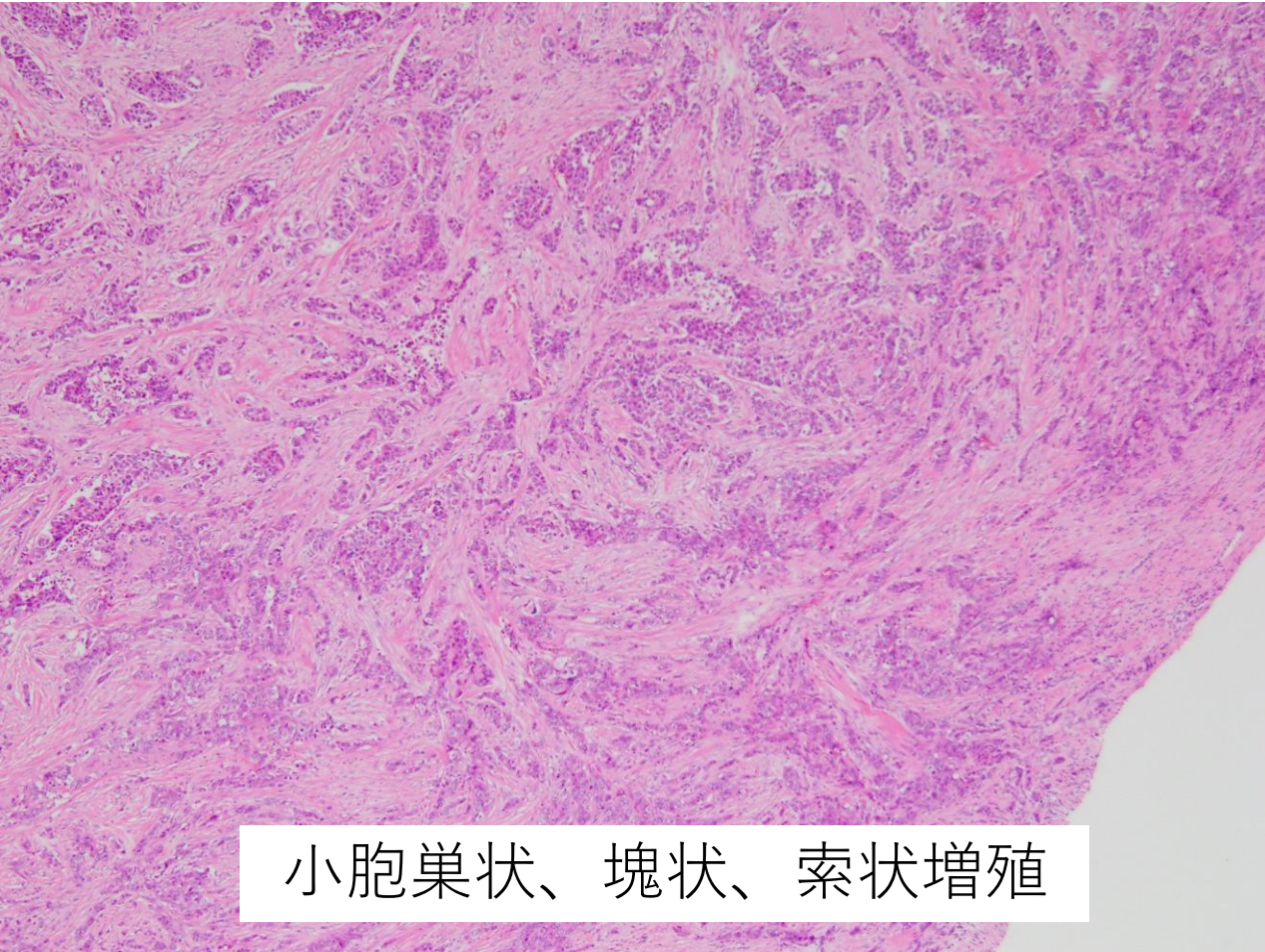


【手術】 左Bt + SN → Ax(II)



— 浸潤部
- - - 非浸潤部

【病理】



- センチネルリンパ節 : 転移陽性(2個 : 6mm大, 1mm大) → 腋窩郭清を施行

【病理診断】

Invasive ductal carcinoma, scirrhus type

pT2 (浸潤径: 30 × 25 mm, 浸潤径 + 乳管内進展巣: 30 × 55 mm),

NG3 (3+3=6), HGIII (3+3+3=9), Ly1, V0,

pN1a (3/32) ; #sentinel (2/2), #Level I(1/24), #Level II(0/6)

- 異型細胞が小胞巣状、塊状ないし索状を主体として増殖
- リンパ節転移： sentinel 2個 (6mm, 1mm) Level I 1個 (5mm, 節外浸潤あり)
- ER ≥90%, PgR =10～50%, HER2: スコア 0
- Ki-67 LI: 75.9% (607/800)

最終診断: 左乳癌(C) pT2N1aM0, StageIIB, Luminal type

本症例の治療方針について

質問 1. 追加で行う検査は？

質問 2. 術後治療は何を行うか？

解説

本症例の治療

- EC → DTX → PMRT → AI + Abemaciclib (n=3, HG=III)
- *BRCA*遺伝学的検査：病的バリエーションを検出せず

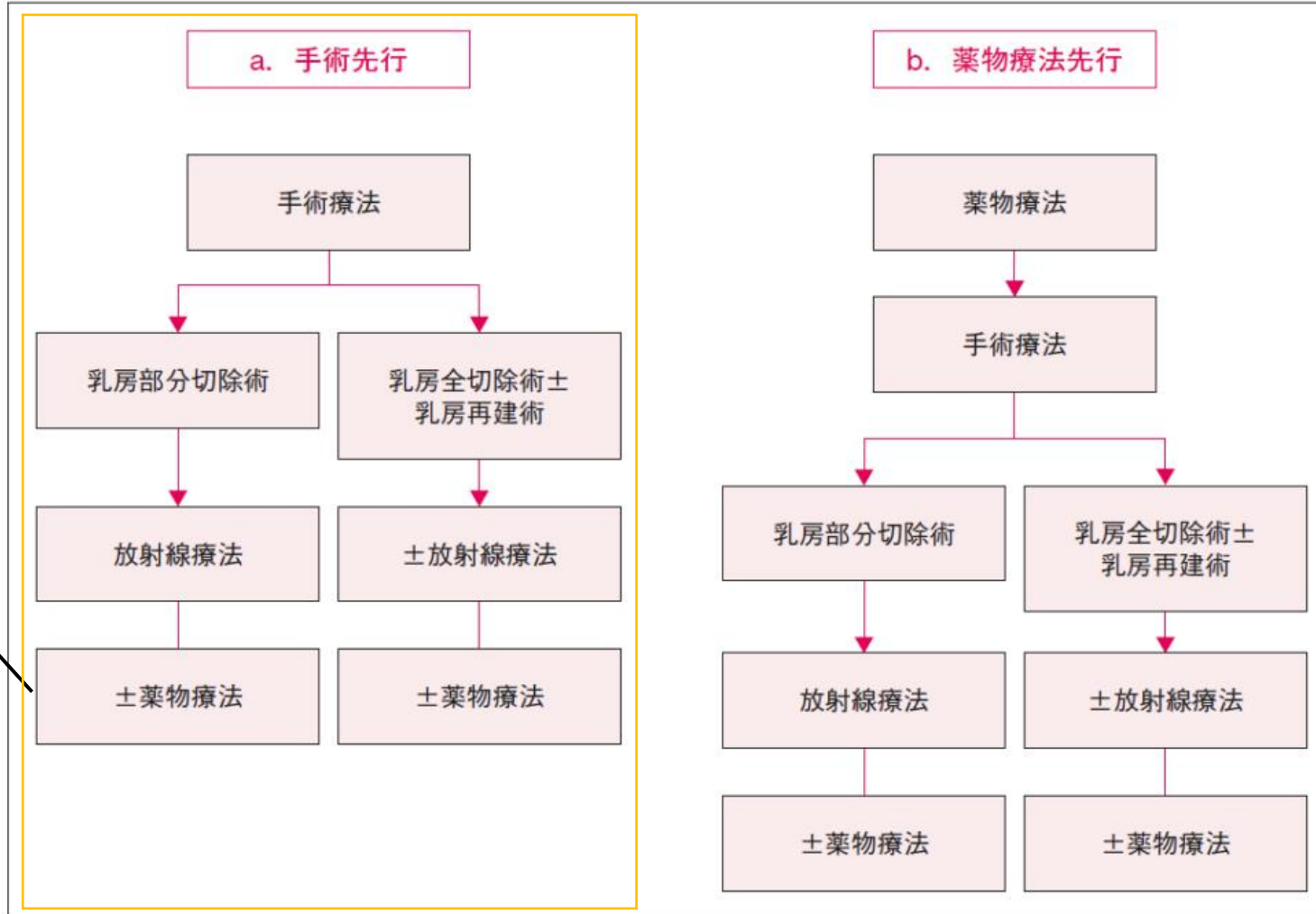
早期乳癌の治療の流れ

【Stage I - III A の早期乳癌に対する治療の流れ】

HR陽性・HER2陰性

薬物療法

- ・化学療法 (点滴)
- ・抗HER2薬
- ・内分泌療法
- ・+ α
- 分子標的薬
- 経口化学療法



化学療法（点滴）

The St Gallen International Consensus Guidelines 2021

Table 4. Systemic therapy for ER+ HER2– breast cancer

Anatomic stage	TN	Type and duration of endocrine therapy ^a	Ovarian suppression	Chemotherapy ^d	
				Premenopausal	Postmenopausal
Stage I	T1ab N0 T1c N0	AI or Tam, 5 years AI or Tam, 5 years	No OFS Consider OFS and AI/tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high-grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)	No Consider for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS ^c Yes for less favorable biology tumors	No No for favorable biology tumors ^c Yes for less favorable biology tumors
Stage II	N0 (node negative)	Consider extended therapy ^b , especially after initial 5 years of tamoxifen	OFS and AI/tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high-grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)	Consider for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS ^c Yes for less favorable biology tumors	No for favorable biology tumors ^c Yes for less favorable biology tumors
	N1 (1-3+ LN)	Extended therapy ^b	OFS and AI/Tam	Consider for favorable biology tumors ^c Yes for less favorable biology tumors	No for favorable biology tumors ^c Yes for less favorable biology tumors
Stage III		Extended therapy ^b	OFS and AI/Tam	Yes	Yes

- ・遺伝子アッセイ
- ・病期
- ・ホルモン受容体 (ER) 発現
- ・グレード
- ・増殖能 (Ki-67 LI)
- ・術前内分泌療法の反応性 (Ki-67 LIの低下)

腫瘍のBiology評価は上記を考慮して決定

リスク因子 / 分類

	Risk			
	Low	Intermediate	High	
T size	T1 (≤ 20 mm)	T2 (21 – 50 mm)	T3 (≥ 50 mm)	T4
N status	N0	N = 1	N ≥ 2	N ≥ 4
Grade	HG I	HG II	HG III	
LVI	Ly0	Ly1 (few)	Ly1 (many) / sly+ / V1	
ER	≥ 50 %	10 – 50 %	1 – 10 %	< 1%
PgR	≥ 10 %	1 – 10 %	< 1 %	
Ki-67 LI	< 15 %	15 – 30 %	≥ 30 %	
Oncotype DX	RS: low	RS: intermediate	RS: high	

Oncotype DX

- pN0 → TAILORx trial
- pN1 → RxPONDER trial

リスク因子 / 分類

	Risk			
	Low	Intermediate	High	
T size	T1 (≤ 20 mm)	T2 (21 – 50 mm)	T3 (≥ 50 mm)	T4
N status	N0	N = 1	N ≥ 2	N ≥ 4
Grade	HG I	HG II	HG III	
LVI	Ly0	Ly1 (few)	Ly1 (many) / sly+ / V1	
ER	≥ 50 %	10 – 50 %	1 – 10 %	< 1%
PgR	≥ 10 %	1 – 10 %	< 1 %	
Ki-67 LI	< 15 %	15 – 30 %	≥ 30 %	
Oncotype DX	RS: low	RS: intermediate	RS: high	

Oncotype DX

- pN0 → TAILORx trial
- pN1 → RxPONDER trial

分子標的藥
經口化學療法藥

再発リスクが高い場合の術後治療

HR陽性・HER2陰性早期乳癌への術後治療のescalation

術後内分泌療法への追加治療のエビデンス

- POTENT trial: S-1 1年間
- monarchE trial: Abemaciclib 2年間
- OlympiA trial: Orapalib 1年間

HR陽性・HER2陰性乳癌の術後治療

術後S-1の適応 (POTENT)

- ・腋窩リンパ節転移 ≥ 1 個
 - ・Grade 3
 - ・血管侵襲あり
 - ・T ≥ 3 cm
 - ・Grade 2 & T = 2-3 cm
 - ・Grade 2 or T = 2-3 cm & High proliferation marker values (Ki-67 LI 高値 など)
- \geq Stage IIB + Moderate riskのStage IIA + High riskのStage I が適応

術後Abemaciclibの適応 (monarchE)

- ・腋窩リンパ節転移 ≥ 4 個
 - ・腋窩リンパ節転移 1~3 個 + 腫瘍径 ≥ 5 cm or Grade 3
- \geq Stage III + High riskのStage II が適応

術後Olaparibの適応 (OlympiA)

- ・腋窩リンパ節転移 ≥ 4 個 or 術前化学療法でnon-pCR & 再発高リスク

S-1 or Abemaciclib ??

低リスク症例を除外した対象

高リスク症例を対象

表1 POTENT試験の適格基準：以下の条件を満たすStageI-III Bの症例

表1 monarchE 試験の適格基準

腋窩リンパ節転移	組織学的グレード	浸潤径		
		2 cm未満	2 cm以上3 cm未満	3 cm以上
なし	1	一部適格①	一部適格②	適格
	2	一部適格②	適格	
	3	適格		
1~3個	1~3	適格		
4~9個	1~3	適格		

腋窩リンパ節転移	組織学的グレード	腫瘍径	
		5 cm 未満	5 cm 以上
なし	1~3	不適格	
1~3 個	1~2	コホート 2* (Ki67≥20%のみ適格)	コホート 1
	3	コホート 1	
4 個以上	1~3	コホート 1	

*コホート 2 は本邦適応外

- ① 明らかな脈管侵襲を伴う場合。
- ② Ki67≥30%， Ki67≥14%かつOncotype DX RS≥18， 明らかな脈管侵襲， のいずれかを満たす場合。

注1) 術前化学療法前にリンパ節転移を認めず，手術でpCR (ypT0/isN0) であった症例は不適格。

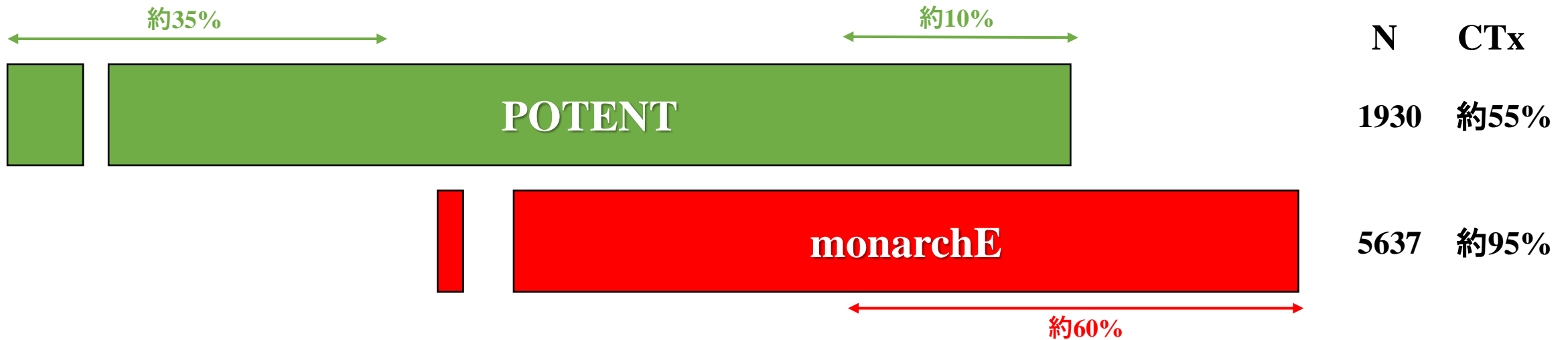
注2) 術前内分泌療法症例は，手術検体での評価を用いる。ただしリンパ節に関しては，術前内分泌療法前に病理学的に転移が確認された場合も適格。

POTENT試験とmonarchE試験の対象患者の分布

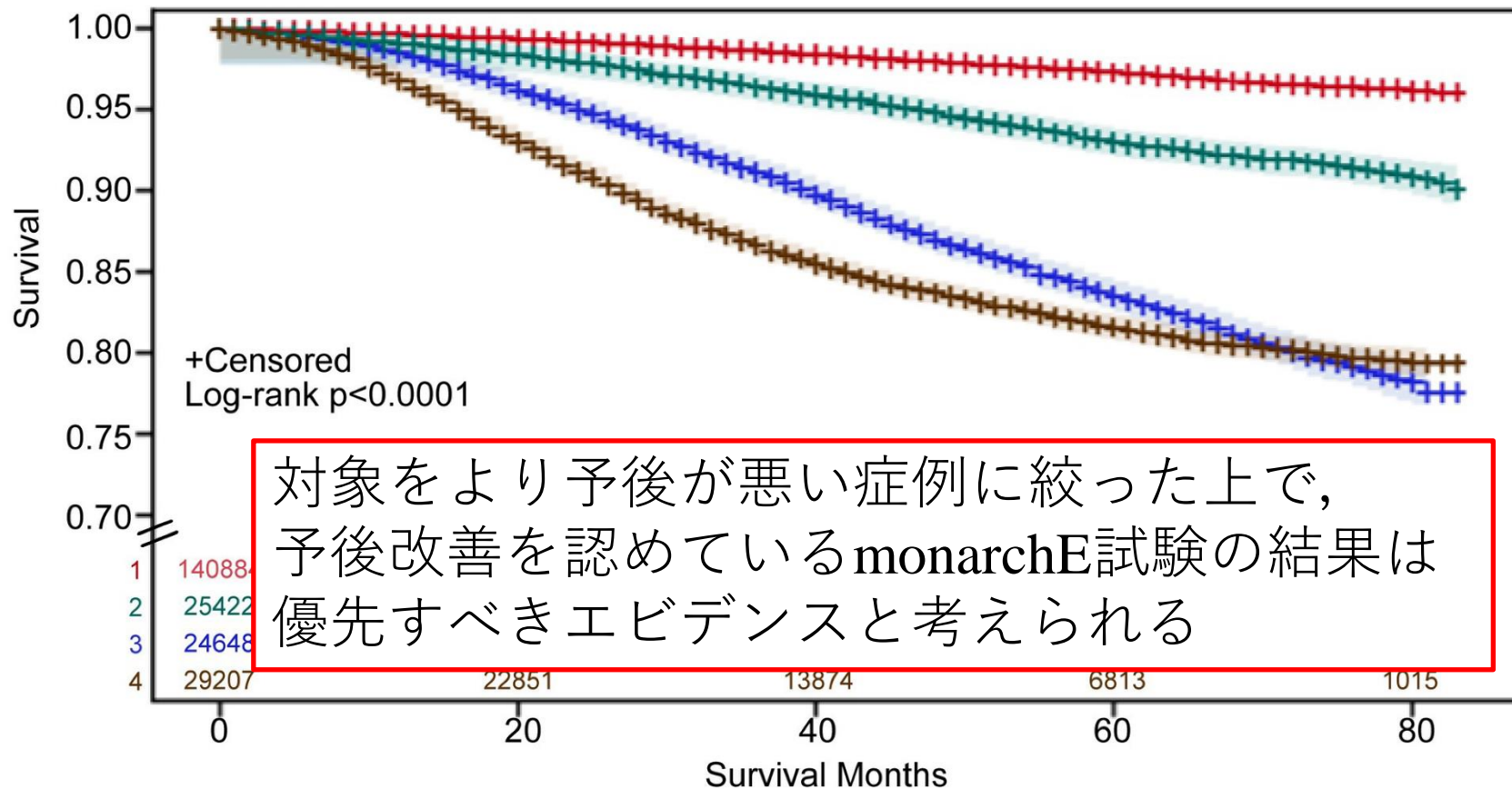
* *			* *			* *						
G 1	G 2	G 3	G 1	G 2	G 3	G 1	G 2	G 3		Grade		
T < 2cm			T 2-3cm			T < 5cm			T ≥ 5cm		Tumor size	
N0						N1 (1-3個)			N2 (4-9個)		N3 (≥ 10個)	LN metastasis

* Ki-67 ≥20%

** Ki-67 ≥30% or Ki-67 14-29% & Oncotype DX: RS ≥18 or Vascular invasion



I ~ III期乳癌の予後



対象をより予後が悪い症例に絞った上で、
予後改善を認めているmonarchE試験の結果は
優先すべきエビデンスと考えられる

腋窩リンパ節転移
≥ 4 個
(Stage ≥ IIIA)

腋窩リンパ節転移
1~3 個
+
腫瘍径 ≥ 5cm
or
Grade 3
(Stage IIIA, IIB, IIA)

- 1: HR+, HER2- EBC and did not meet monarchE (Stage I and/or node negative)
- 2: HR+, HER2- EBC and did not meet monarchE (Stage II-III and node positive)
- 3: HR+, HER- EBC and did meet monarchE (Stage II-III and node positive)
- 4: TNBC

Luminal type 早期乳癌の術後治療

- 標準的化学療法への適応については、従来通りのリスク因子/分類や、Oncotype DX結果に基づいて決定する。
- 再発リスクのある症例に対しては、術後内分泌療法に追加でS-1, Abemaciclib, Olaparibが適応となるが、標準的化学療法とは別で考慮することが原則である。
- BRCA1/2 variant (+) であれば、Olaparibを優先する。
- S-1 or Abemaciclibについては、適応が重なる症例については、より再発高リスクを対象としているAbemaciclibの適応を優先する。