

2019年10月19日 @ACU札幌 (ACU-A)

第17回日本乳癌学会
北海道地方会
教育セミナー/治療部門



北海道がんセンター 乳腺外科

渡邊 健一



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992

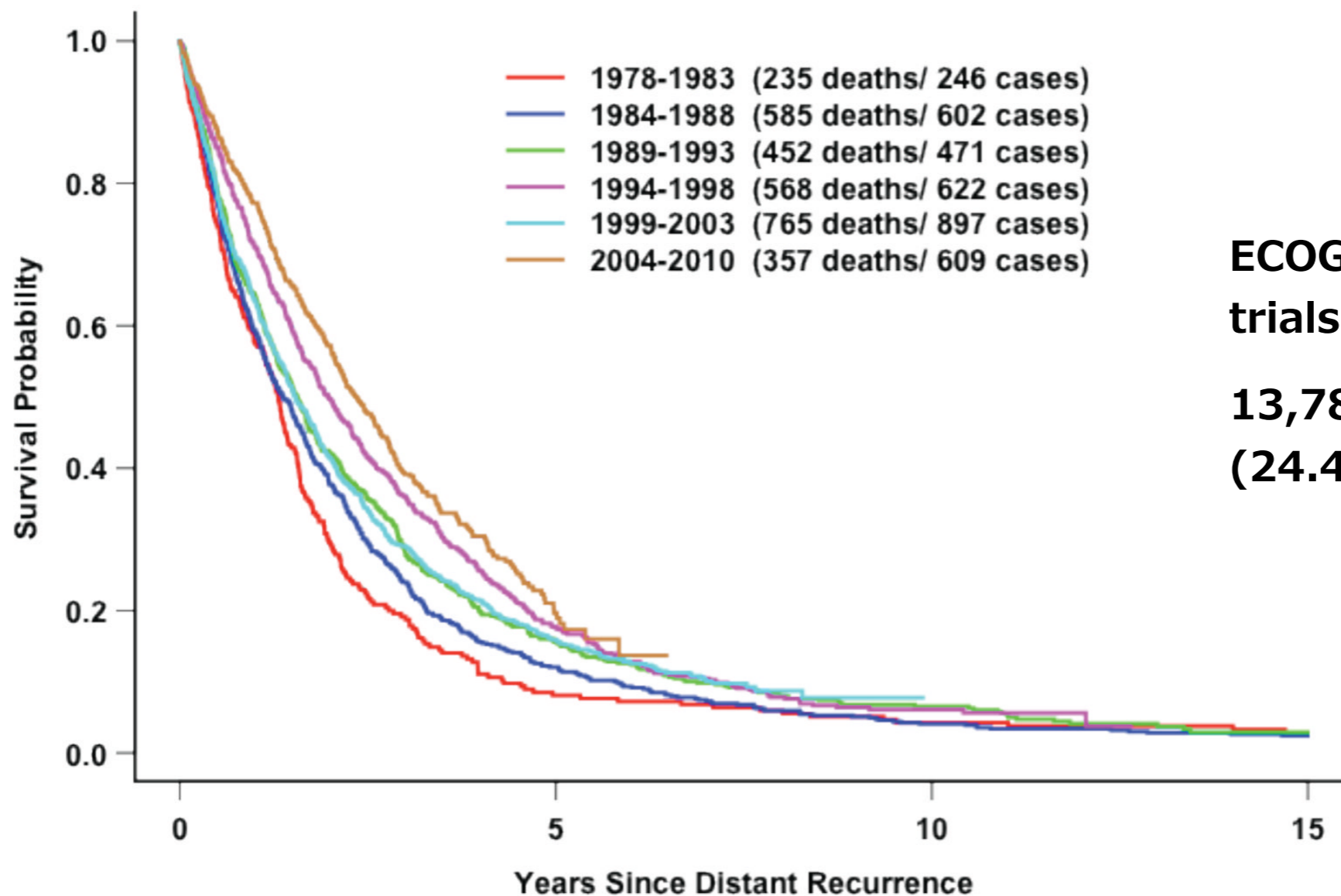


筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

多様化・複雑化した
転移・再発乳癌の治療を考える

Survival in Metastatic Recurrent Breast Cancer after Adjuvant Chemotherapy: Little Evidence for Improvement Over the Past Three Decades



ECOG Adjuvant chemotherapy trials between 1978–2002
13,785 pts from 11 trials, 3447 (24.4%) distant recurrence

治療の目的は

生存期間の延長と
生活の質(QOL)の維持・改善である。

生存期間の
延長

生活の質
(QOL)の
維持・改善

推奨の決定要因 (GRADE/Minds)

- ✓ 重要なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ (確実性)
 - ✓ 益と害のバランス
 - ✓ 患者の価値観や意向・希望
 - ✓ コストや資源の利用 (費用対効果)
- ▶ 推奨決定に専門医以外の視点も重視 (学際的パネル)

- 症例1：ER陽性、HER2陰性（閉経前）
- 症例2：Triple negative
- 症例3：HER2陽性

症例 1 : 46歳女性

2012年(40歳) 右乳房腫瘍を自覚

針生検 : IDC ER(+,50%) PgR(+,5%) HER2(1+)

術前診断 : 右乳癌 T2N1M0 StegeIIB

手術 : Bt+Ax (II)

術後病理 : IDC sci NG2 22mm ly(-) n(4/19)

ER(+,50%) PgR(+,5%) HER2(1+) Ki-67:50%

術後治療：FEC 4サイクル → DTX 4サイクル
PMRT 50Gy/20Fr
TAM + LHRHa (LHRHaは5年で終了)

2018年(46歳)

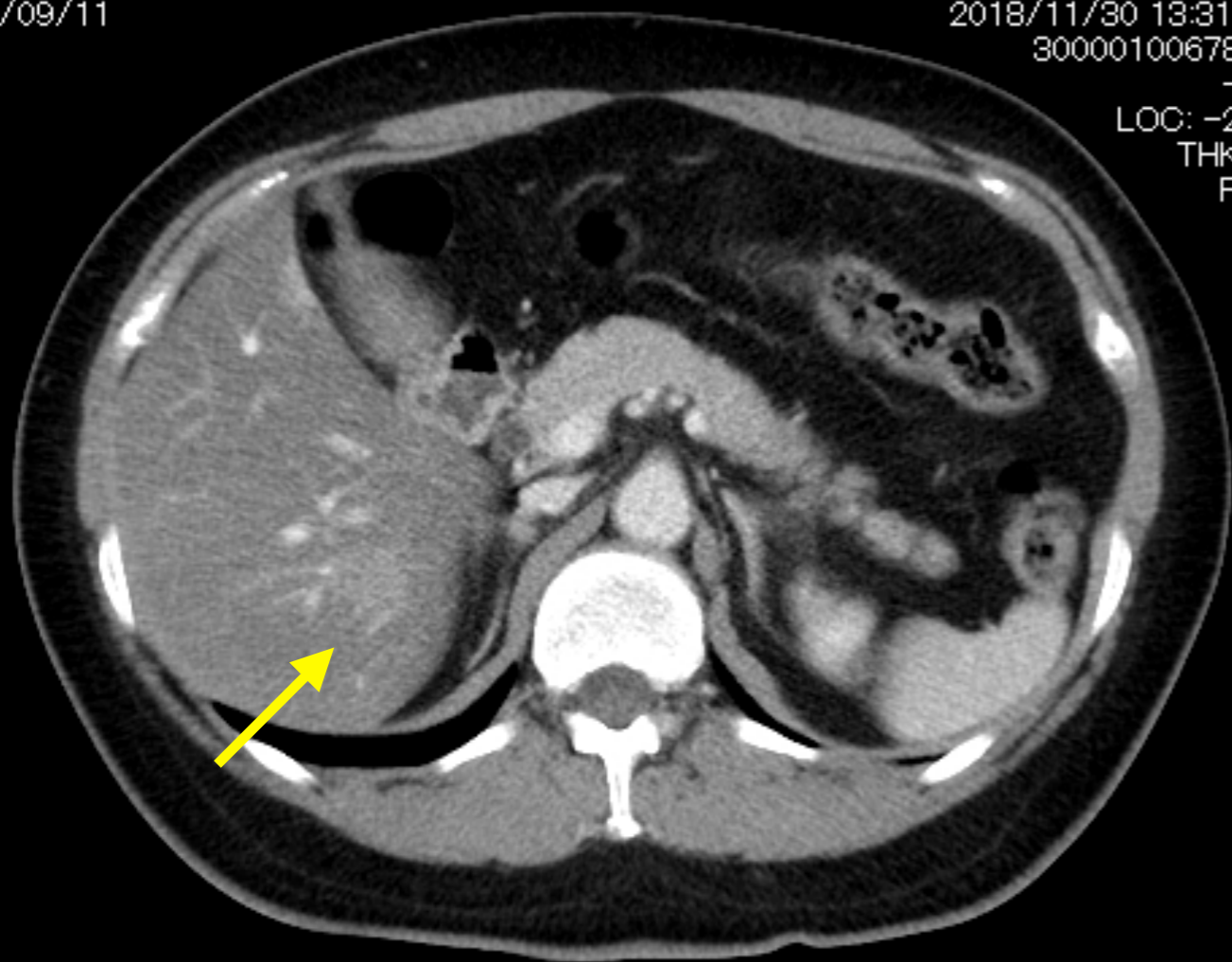
TAM継続中 (Extend)

軽度肝機能障害あり (AST/ALT=47/76)

→肝USにて脂肪肝、および2個の低エコー腫瘍

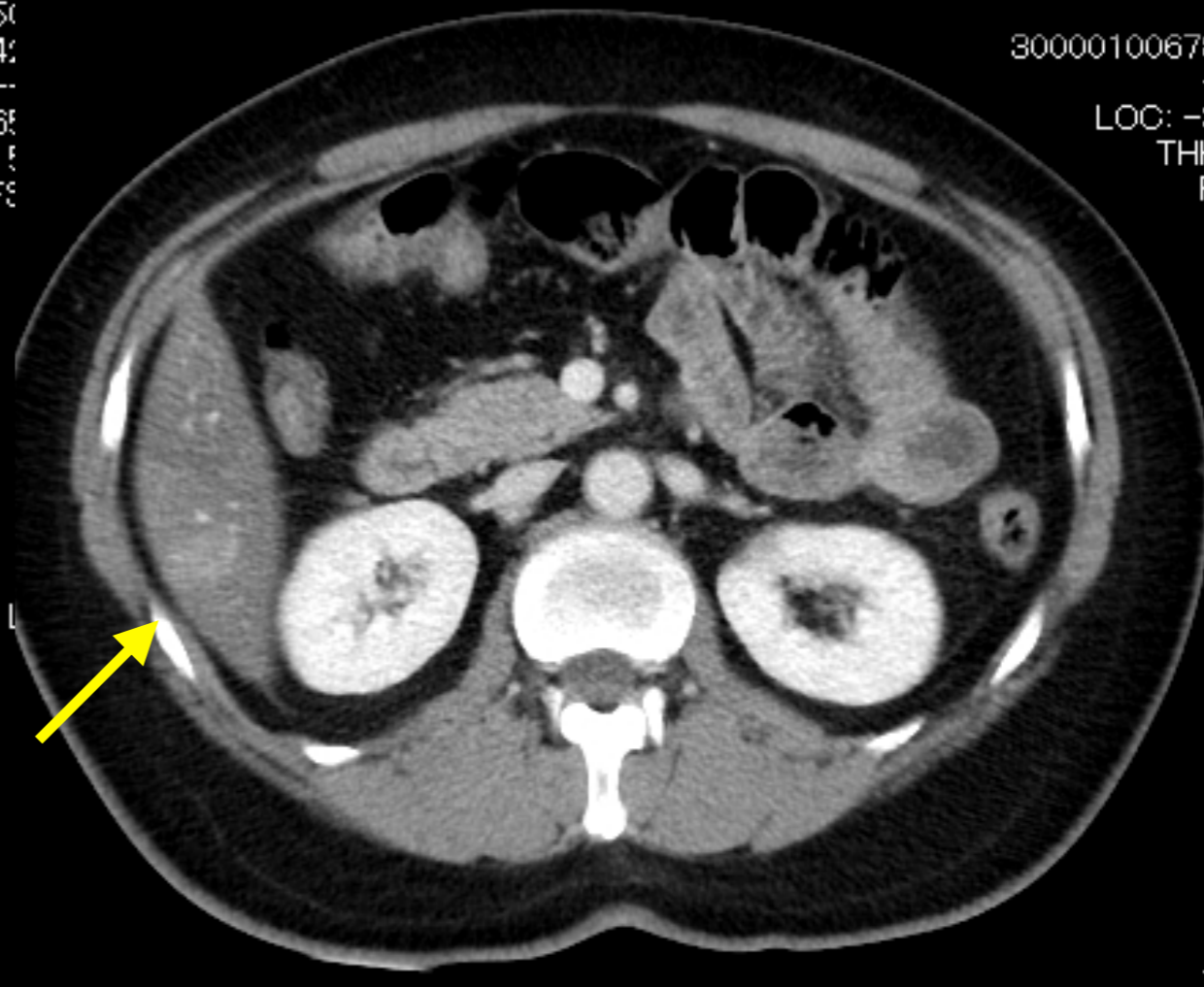
病例 1 CT

J435 /
2/09/11



2018/11/30 13:31:50
300001006784:

LOC: -265
THK: 5
FFS

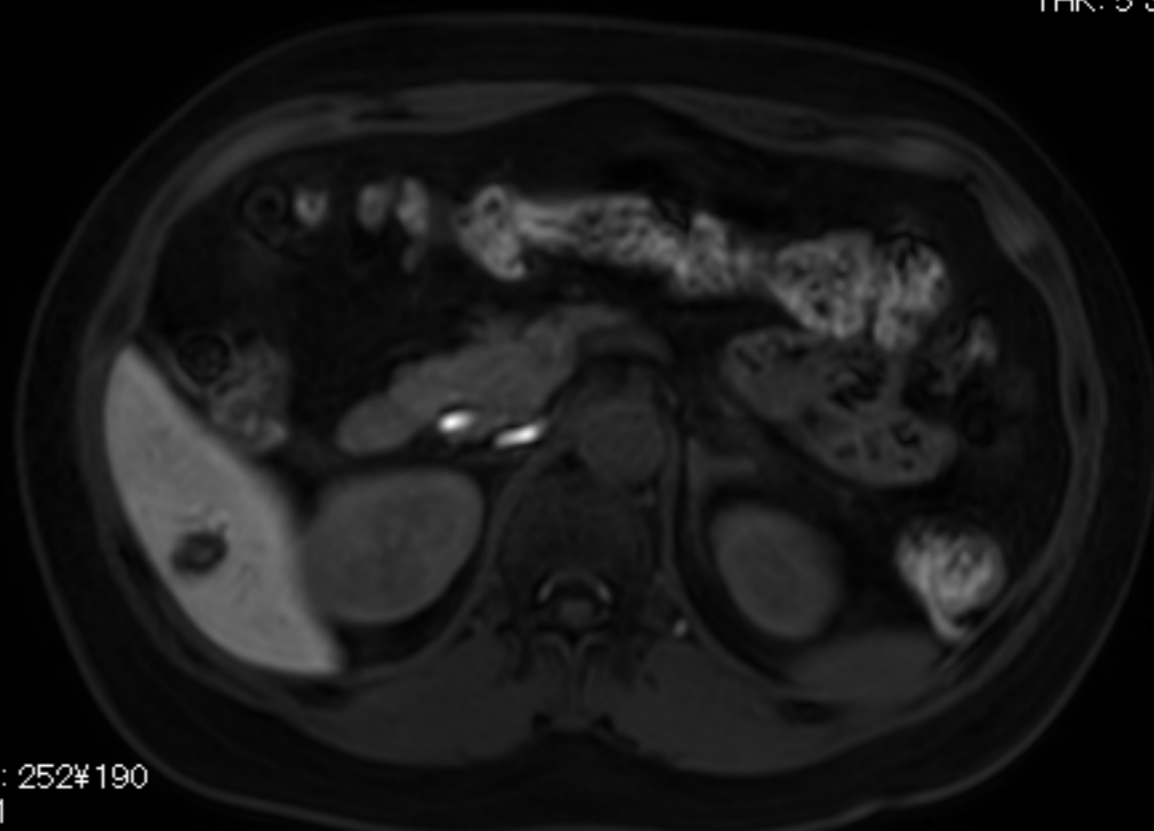
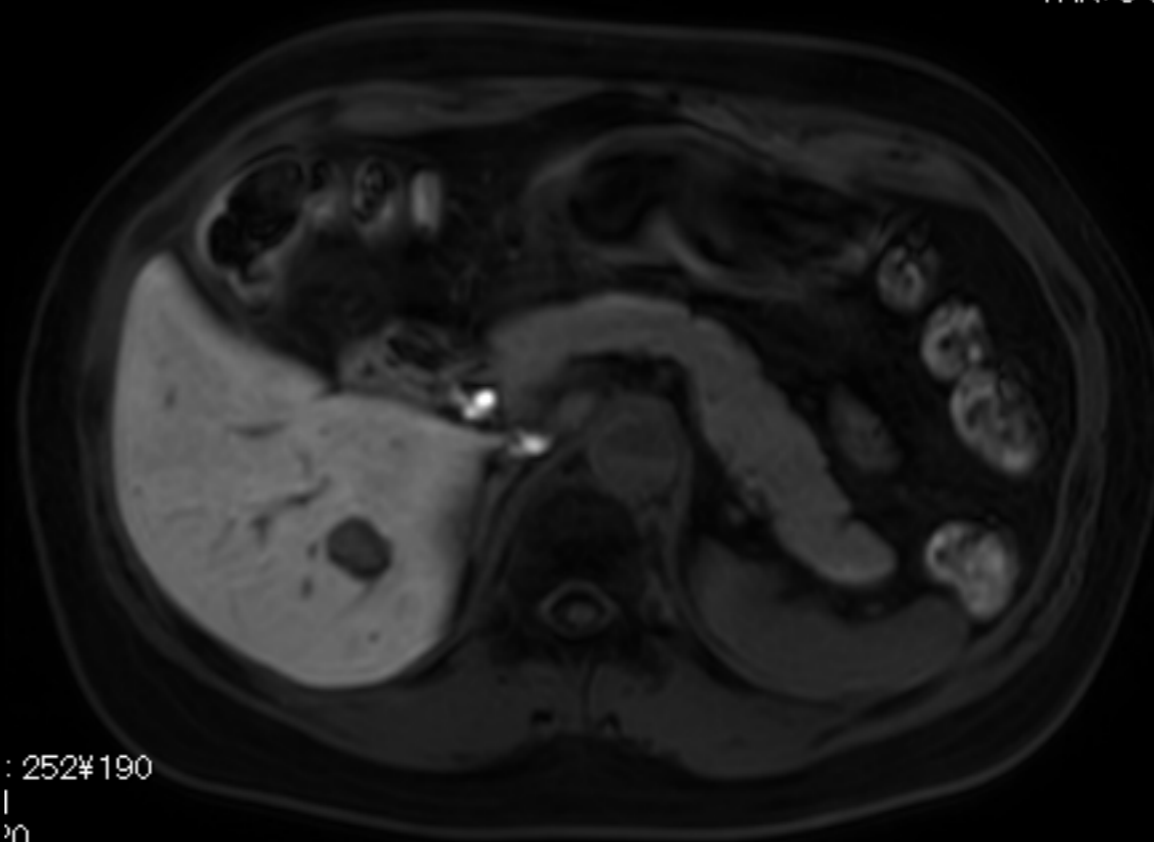


Z: 1

Z: 1
C: 50

病例 1 肝MRI (EOB)

LOC: -
THK: 5 SF



肝生検

Adenocarcinoma、乳癌の肝転移で矛盾せず

ER(+,100%) PgR(+,2%) HER2(1+) Ki-67: 30%

- ❖ 既往歴： なし
- ❖ 家族歴： 母：乳癌（42歳）
- ❖ 月経： 手術時閉経前, LHRHa後無月経
- ❖ その他： 既婚、2妊2産、長男15歳、長女12歳
パートの仕事を開始 がん保険未加入
不安が強い

症例1：46歳女性（閉経前）

診断：右乳癌再発(HEP)

ER陽性HER2陰性

FEC4→DTX4

PMRT50Gy/20Fr

TAM6Y（継続中）+LH-RHa5Y

DFI 6年

ECOG PS 0

治療方針を考えましょう

薬物療法の選択

1. 内分泌療法

2. 化学療法

内分泌療法を選択

1. LH-RHアゴニスト+ アロマターゼ阻害薬
2. LH-RHアゴニスト+ フルベストラント
3. LH-RHアゴニスト+ アロマターゼ阻害薬+ CDK4/6阻害薬
4. LH-RHアゴニスト+ フルベストラント+ CDK4/6阻害薬
5. その他の内分泌療法
6. 利用可能な臨床試験

化学療法を選択

1. アンスラサイクリン
2. タキサン
3. S-1
4. エリブリン
5. ベバシズマブ + パクリタキセル
6. その他の化学療法
7. 利用可能な臨床試験

**BQ
6** ER陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次治療として、内分泌療法と化学療法のどちらを行うべきか？

ステートメント

- ER陽性HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次治療は、基本的に内分泌療法を行う。
- 急速な病状進行や高度の全身転移など命を脅かす状況、また内分泌療法耐性と考えられる症例では化学療法を行う。



転移・再発乳癌に対する治療原則（Hortobagyiのアルゴリズム）

2018年版

日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン ①治療編

転移・再発乳癌に対する 「一次・二次内分泌療法の定義」の変更

一次内分泌療法：

- ①Stage IV乳癌および周術期に内分泌療法未使用の乳癌
- ②術後内分泌療法終了後、時間が経過している（12カ月以上）経過した再発乳癌に対する初回の内分泌療法

二次内分泌療法：

- ①一次内分泌療法中および治療後の増悪
- ②周術期に内分泌療法投与中、あるいは終了後12カ月以内に再発した最初の内分泌療法

👉 「周術期（術前または術後）の内分泌療法に対する抵抗性」を考慮

再発時期にかかわらず、以下のように定義

一次内分泌療法： 転移・再発後「最初に行う内分泌療法」

二次内分泌療法： 次の内分泌療法

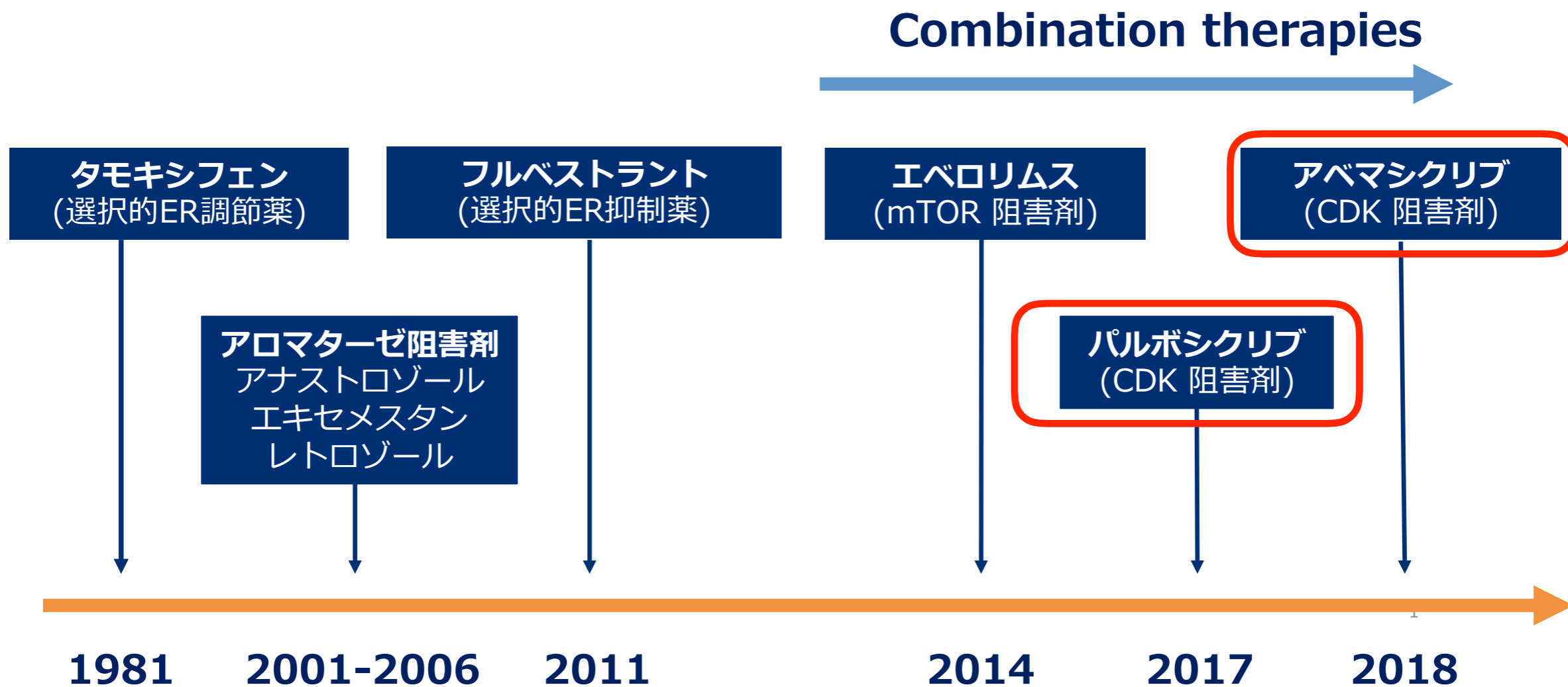
👉 ASCOガイドライン2016の定義に統一

転移・再発乳癌に対する「一次・二次内分泌療法の定義」

2018年改訂版では、転移・再発後に「最初に行う内分泌療法」は、その再発時期にかかわらず、すべて「一次内分泌療法」と定義し、その次の内分泌療法を「二次内分泌療法」と定義されています。



HR陽性HER2陰性 進行・再発乳がんに対する治療薬の変遷



ノルバデックス 添付文書
アリミデックス 添付文書
アロマシン 添付文書
フェマーラ 添付文書

フェソロデックス 添付文書
イブランス 添付文書
ベージニオ 添付文書

CQ
13

閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する
一次内分泌療法として、何が推奨されるか？

推奨

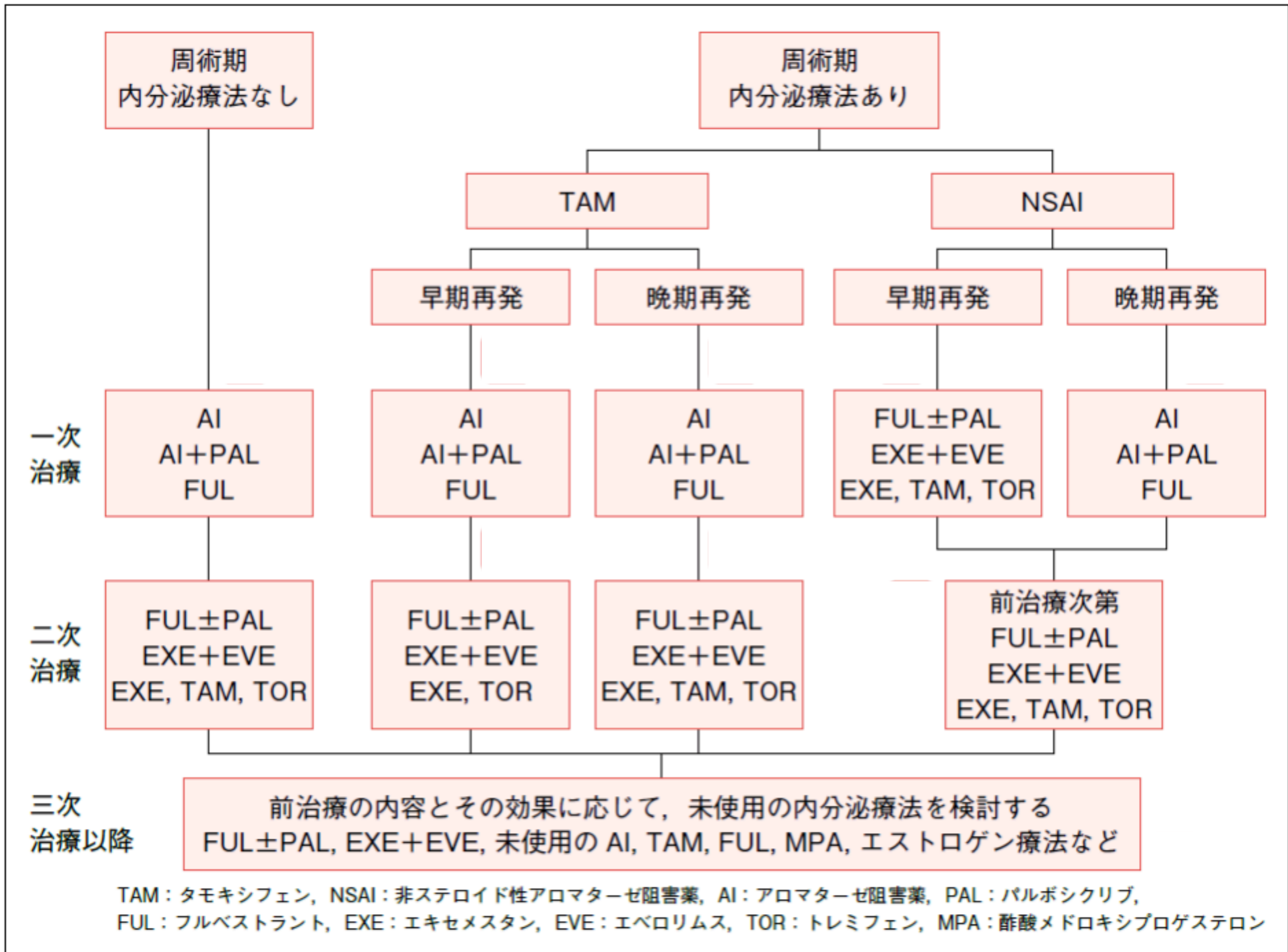
- 卵巣機能抑制（LH-RHアゴニスト、両側卵巣摘出術）とタモキシフェンの併用療法を行うことを強く推奨する。
〔推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：強、合意率：100%(12/12)〕
- 卵巣機能抑制（LH-RHアゴニスト、両側卵巣摘出術）を行い、閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌の一次治療と同様の治療を行うことを弱く推奨する。
〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：弱、合意率：83%(10/12)〕

CQ
15

閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する
一次内分泌療法として、何が推奨されるか？

推奨

- アロマターゼ阻害剤単剤の投与を強く推奨する。
〔推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：強、合意率：100%(11/11)〕
- アロマターゼ阻害剤とサイクリン依存性キナーゼ4/6阻害薬の併用を行うことを強く推奨する。
〔推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：強、合意率：73%(8/11)〕
- フルベストラント500mg単剤の投与を強く推奨する。
〔推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：強、合意率：73%(8/11)〕



閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌の内分泌療法フローチャート(ASCO型)

CQ
14

閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する
二次内分泌療法として、何が推奨されるか？

推奨

- LH-RHアゴニスト＋フルベストラント＋パルボシクリブの併用療法を行うことを弱く推奨する。

〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：中、合意率：91%(10/11)〕

- 卵巣機能抑制（LH-RHアゴニスト、両側卵巣摘出術）を行い、アロマターゼ阻害薬などの閉経後に用いる内分泌療法薬との併用療法を行うことを弱く推奨する。

〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：弱、合意率：83%(10/12)〕

国際共同第Ⅲ相臨床試験 JPBL試験/MONARCH 2試験

適格基準

- HR+/HER2-手術不能又は再発乳癌（閉経状態*1を問わない）
- 内分泌療法抵抗性：
 - 術前・術後内分泌療法中進行又は術後内分泌療法終了後1年以内の再発
 - 一次内分泌療法中の病勢進行
- 転移性乳癌に対する化学療法歴なし
- 転移性乳癌に対する内分泌療法歴が1レジメン以下
- ECOG PS ≤ 1

n=669

無作為化
(2:1)

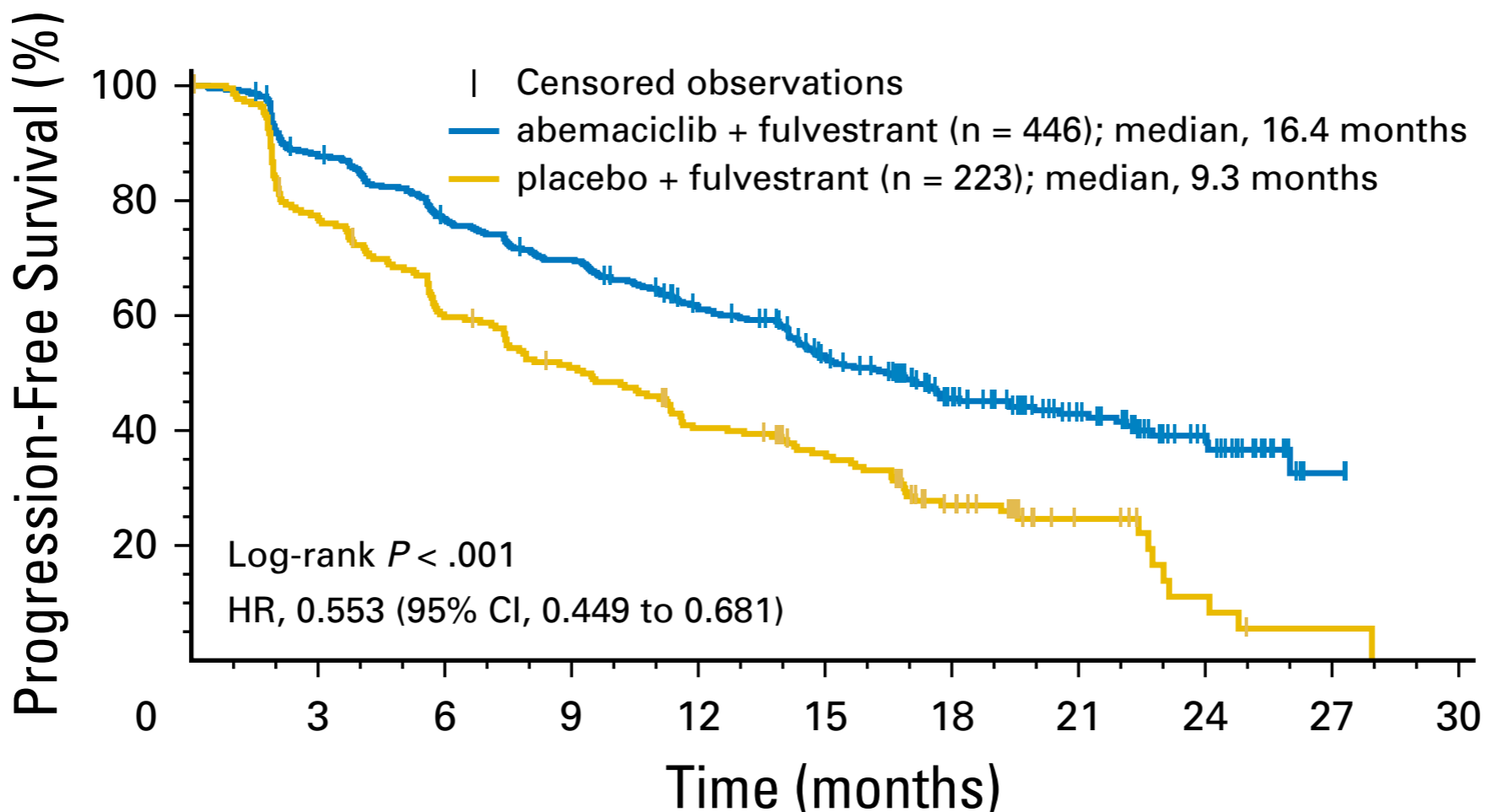
アベマシクリブ
150mg *21日2回
(連日投与)
+
フルベストラント
500mg

プラセボ1日2回
(連日投与)
+
フルベストラント
500mg

主要評価項目	治験担当医師の評価による無増悪生存期間（PFS）
副次評価項目	全生存期間（OS）、奏効率（ORR）、臨床的有用率（CBR）、安全性 等

MONARCH 2

Progression-free survival (Investigator-assessed)



No. at risk

abemaciclib + fulvestrant

446 367 314 281 234 171 101 65 32 2 0

placebo + fulvestrant

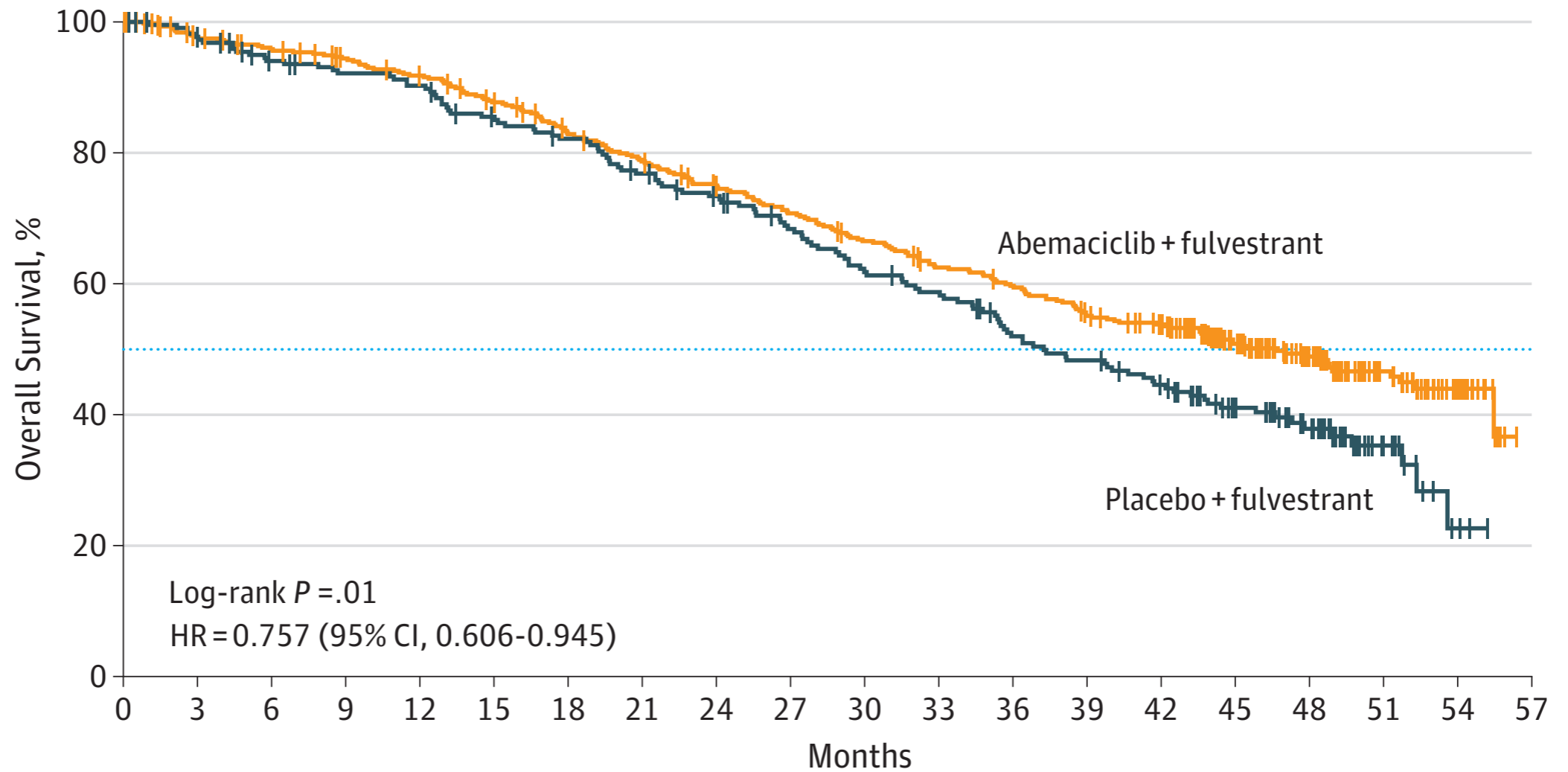
223 165 123 103 80 61 32 13 4 1 0

The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2

A Randomized Clinical Trial

Published online September 29, 2019

Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in the Intent-to-Treat Population



No. at risk

Abemaciclib + fulvestrant	446	422	410	397	384	364	339	321	302	284	265	246	234	214	202	157	101	58	23	0
Placebo + fulvestrant	223	214	201	195	191	178	170	158	148	135	122	115	99	92	82	62	42	15	3	0

薬物療法の選択

1. 内分泌療法

2. 化学療法

内分泌療法の選択

1. LH-RHアゴニスト+ アロマターゼ阻害薬
2. LH-RHアゴニスト+ フルベストラント
3. LH-RHアゴニスト+ アロマターゼ阻害薬+ CDK4/6阻害薬
4. LH-RHアゴニスト+ フルベストラント+ CDK4/6阻害薬
5. その他の内分泌療法
6. 利用可能な臨床試験

BRCA1/2遺伝学的検査を
行いますか？

<家系にがんの既往者がいる>

KOHCaI(KOHBRA)

本人		血縁者			
初発年齢	左右	TN	卵巣がん	乳がん1人	乳がん2人以上
<36歳	両側	TNBC	なし	81.1%	92.1%
			1人	90.0%	96.1%
		TNBCなし	なし	55.1%	76.9%
			1人	72.1%	87.5%
	片側	TNBC	なし	45.5%	69.3%
			1人	63.7%	82.6%
		TNBCなし	なし	19.3%	39.2%
			1人	33.4%	57.6%
36~45歳	両側	TNBC	なし	74.4%	88.7%
			1人	86.0%	94.3%
		TNBCなし	なし	45.4%	69.3%
			1人	63.7%	82.6%
	片側	TNBC	なし	36.1%	60.5%
			1人	54.4%	76.3%
		TNBCなし	なし	13.9%	30.4%
			1人	25.4%	48.0%
45歳<	両側	TNBC	なし	60.9%	80.8%
			1人	76.6%	89.9%
		TNBCなし	なし	30.8%	54.6%
			1人	48.4%	71.7%
	片側	TNBC	なし	23.2%	45.0%
			1人	38.9%	63.3%
		TNBCなし	なし	8.0%	19.0%
			1人	15.4%	33.0%

BRCA1/2遺伝学的検査実施



BRCA2: S2835X(8732C>A)

Deleterious

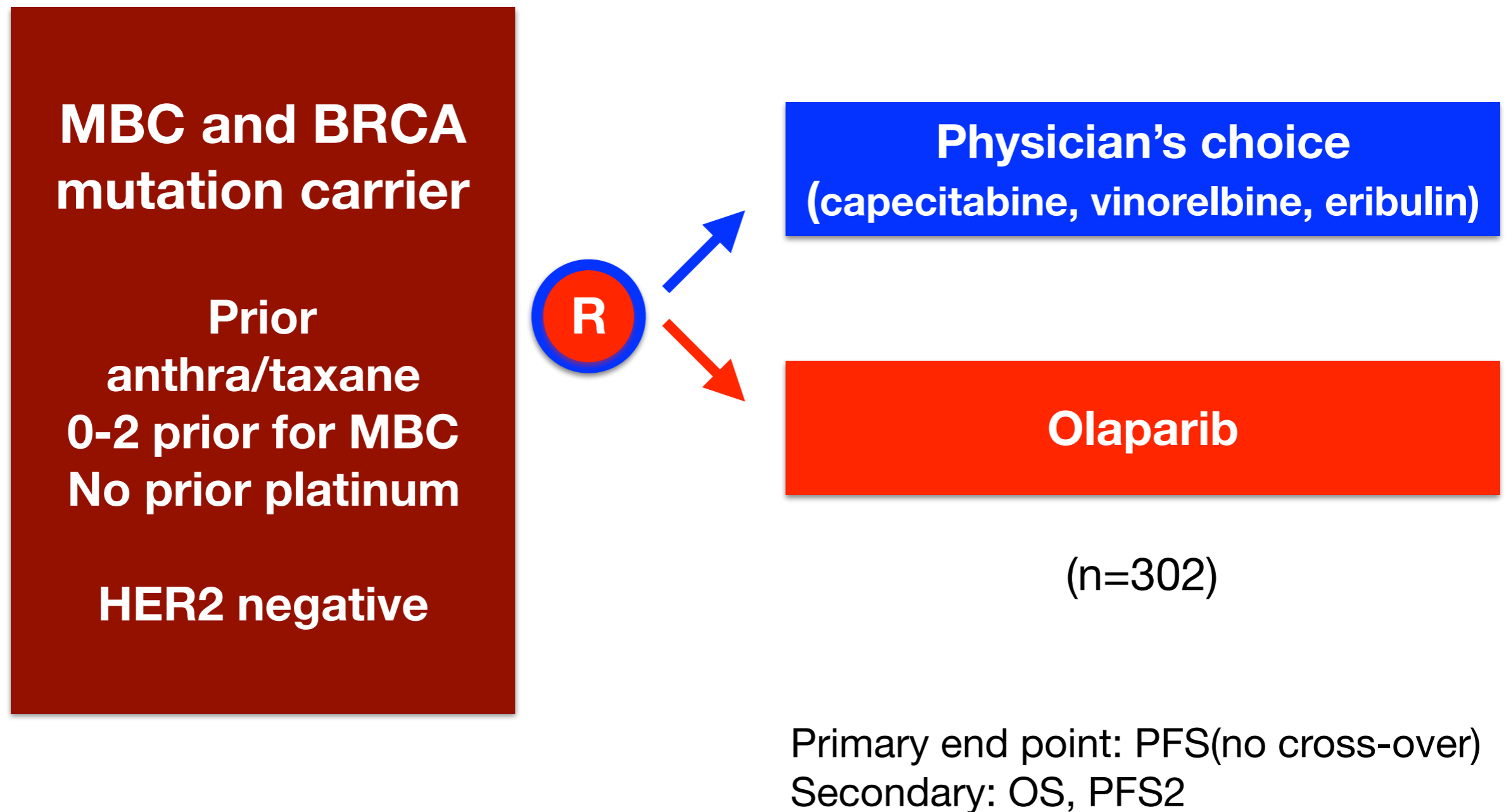
オラパリブをいつ使いますか

ORIGINAL ARTICLE

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D.,
Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D.,
Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung, M.D.,
Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D.,
Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte, M.D.

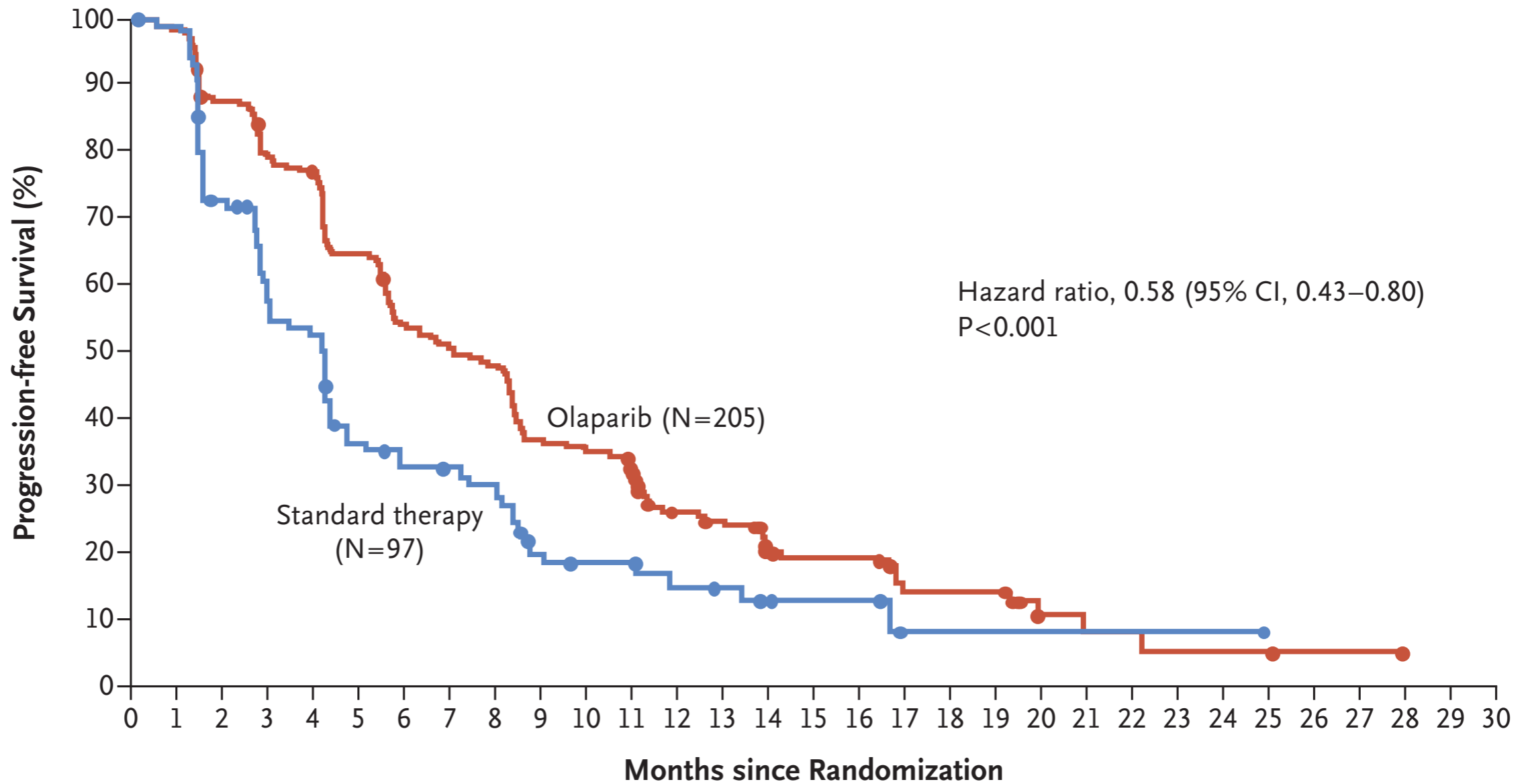
OlympiAD試験: Olaparib in MBC



OlympiAD

Progression-free survival

Progression-free Survival

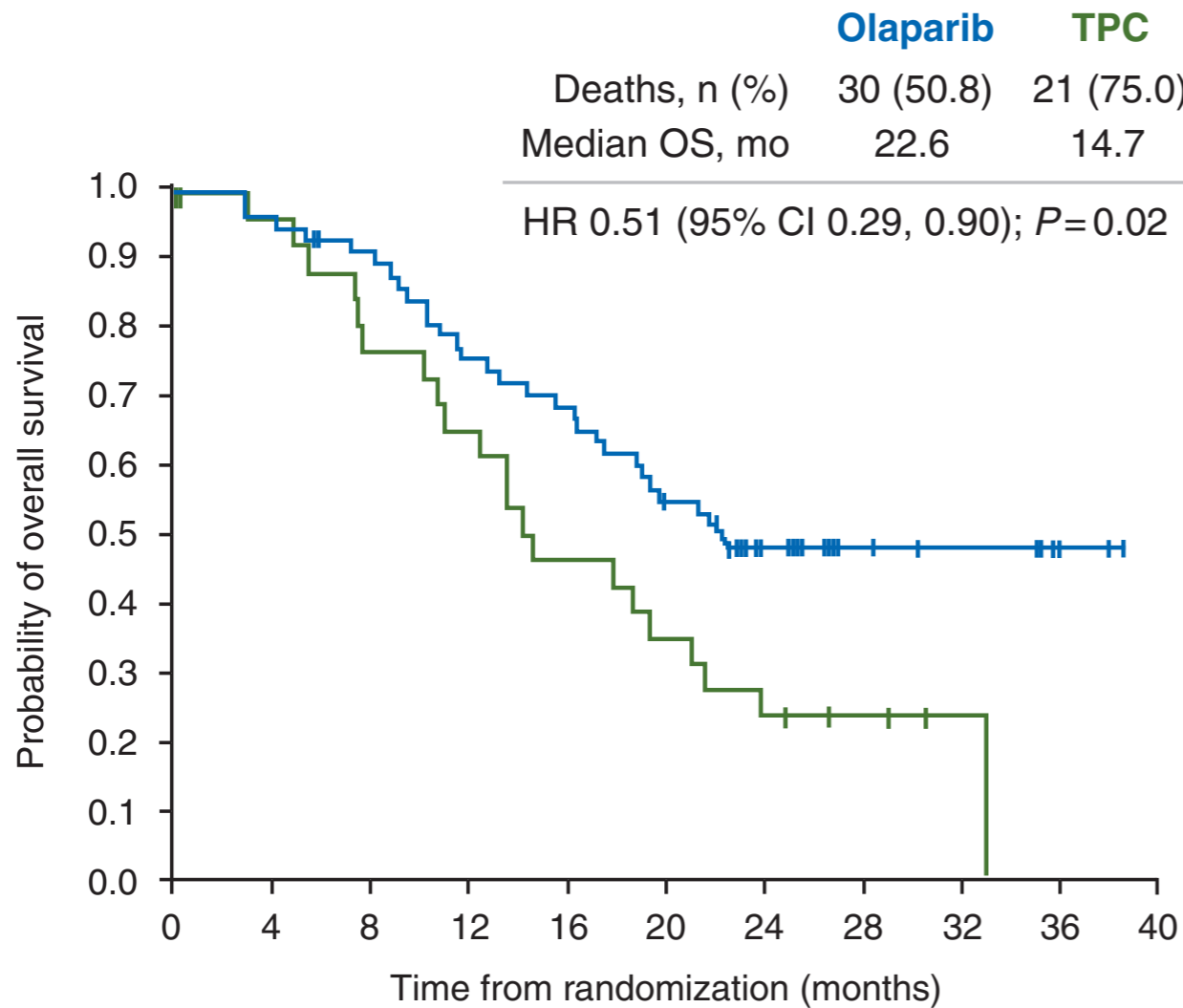


No. at Risk

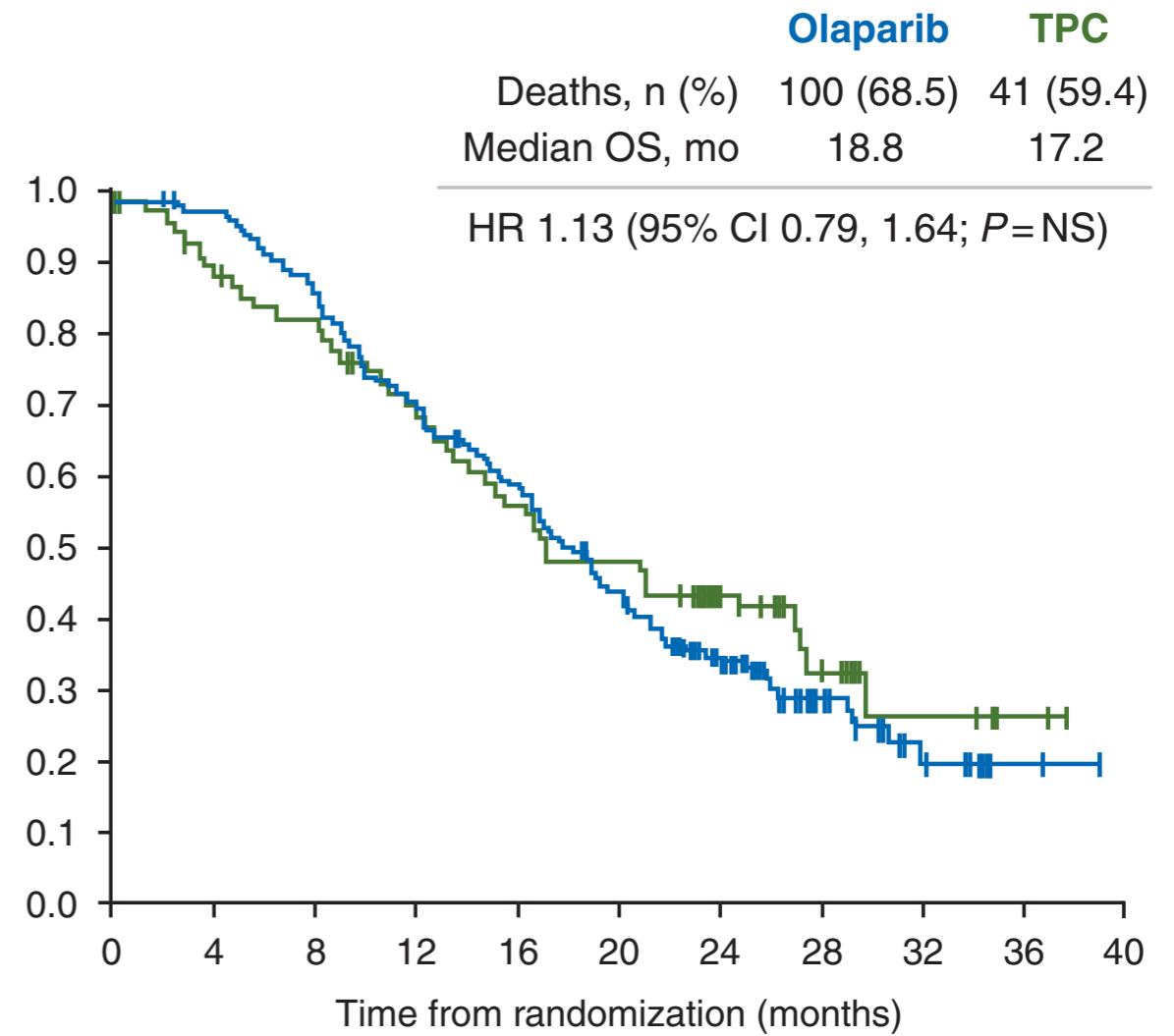
Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	

OlympiAD: 化学療法歴とOverall survival

No prior chemotherapy for mBC (1L)



Prior chemotherapy for mBC (2/3L)



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Olaparib	59	57	53	44	40	32	17	7	5	4	0
TPC	28	25	20	17	12	9	7	4	1	0	0

No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Olaparib	146	142	125	102	84	60	38	16	6	2	0
TPC	69	60	54	45	36	31	23	11	4	2	0

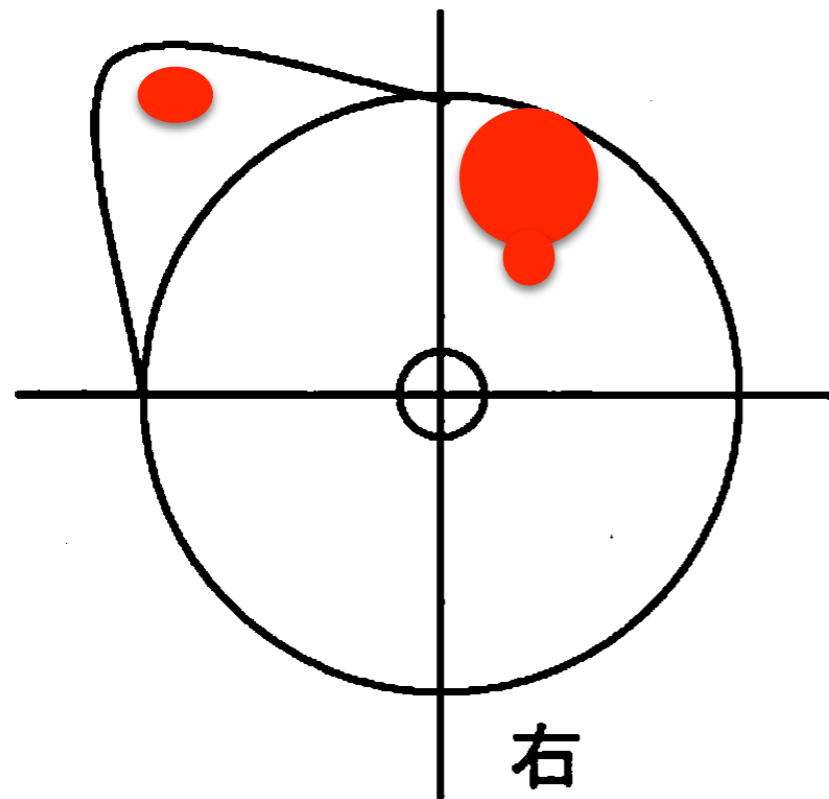
症例 2 : 51歳女性

- 現病歴 : 2012年(48歳) より右乳房腫瘍を自覚するも放置
2015年(51歳) 左肩痛で近医 (整形外科) 受診
頸椎MRIで骨病変みとめ、当科紹介
- 既往歴 : なし
- 家族歴 : 父 : 胃癌
- 月経 : 49歳 自然閉経
- その他 : 既婚、1妊1産、長男成人 パート がん保険未加入

右乳房A領域 2.7×2.7cm 硬い腫瘤

皮膚衛星結節あり

腋窩リンパ節触知



左頸部

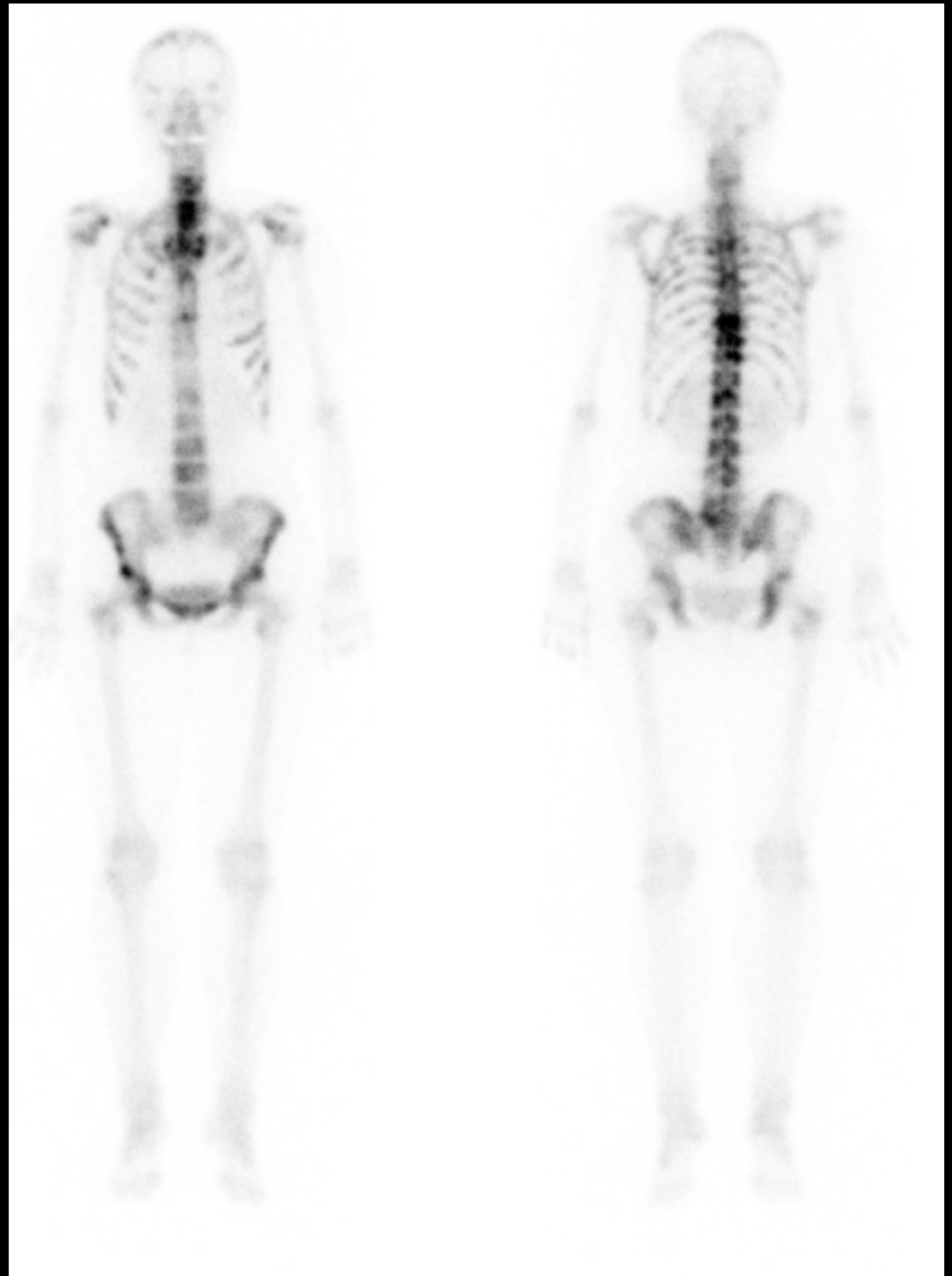
1.0×1.0cm 硬い皮膚結節あり



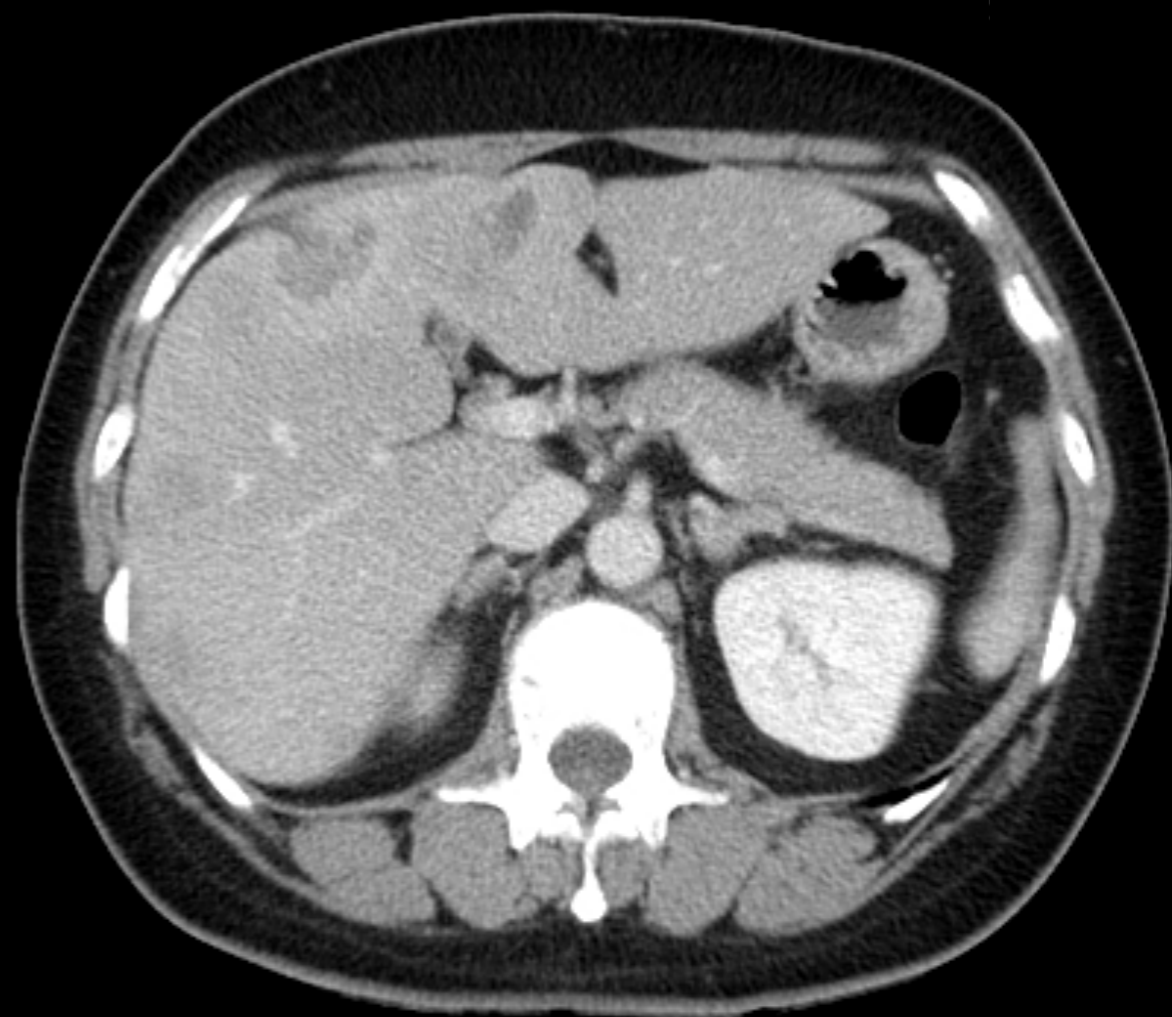
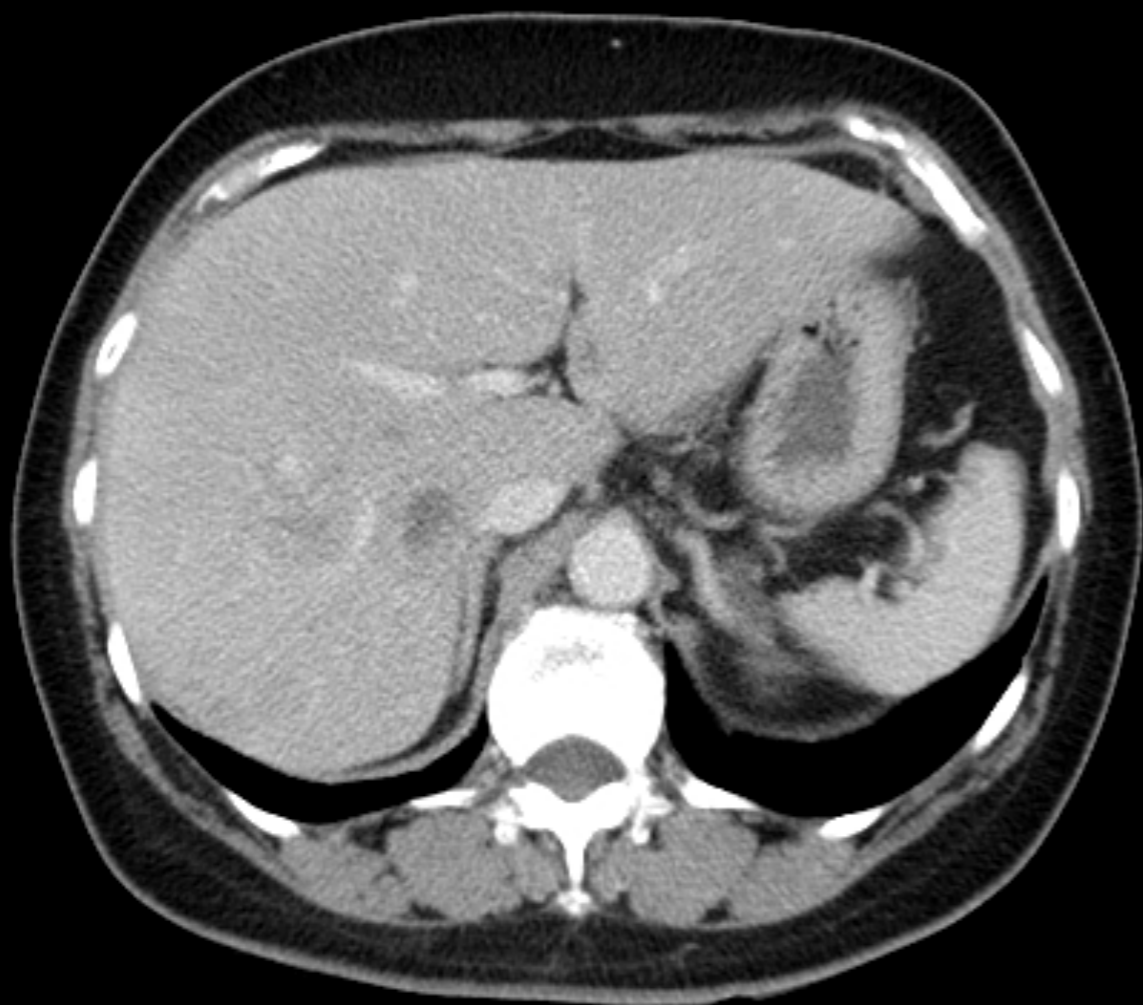
CNB : Invasive ductal carcinoma

ER(-) PgR(-) HER2(1+)

初診時 頸椎MRI・骨シンチ



初診時CT



血液検査所見

WBC	8000	T.Bil	0.37	BUN	9.7
RBC	397	ALP	1478	Cr	0.52
Hb	11.8	γ-GT	1132	CK	57
Ht	35.1	Na	138	CRP	4.38
plt	48.8	K	4.4		
T.P	7.9	Cl	98	CEA	38.0
Alb	3.7	Ca	9.7	CA15-3	28.6
AST	288			NCC-ST439	236.2
ALT	293				

症例2：51歳女性（閉経後）

診断：右乳癌T4bN1M1 StageIV

(HEP, OSS, SKI)

TNBC

ECOG PS 0

肝機能障害あり

治療方針を考えましょう

化学療法を選択

1. アンスラサイクリン
2. タキサン
3. S-1
4. エリブリン
5. ベバシズマブ + パクリタキセル
6. その他の化学療法
7. 利用可能な臨床試験

肝障害時の化学療法
用量調製は必要か？

Special population

- 肝機能が低下した患者
- 腎機能が低下した患者
- 高齢者 など

用量・用法を決定する臨床試験において対象から除外



臨床データは不足

具体的な減量指針はほとんどない

用量調製に関する情報

エピルビシン（米国添付文書）

	指標		用量 (通常用量を100%とした場合)
肝機能低下	血清ビリルビン (mg/dL)	1.2~3.0	50%
		>3.0	25%
	AST (IU/L)	基準値上限の2~4倍	50%
		> 基準値上限の4倍	25%

ドセタキセル（米国添付文書）

	指標	対応
肝機能低下	血清ビリルビン > 基準値上限	投与しない
	AST, ALT > 基準値上限の1.5倍 かつALP > 基準値上限の2.5倍	投与しない

CQ
18

周術期化学療法においてアンストラサイクリンまたはタキサン系薬剤が未使用のとき、HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次化学療法として何が推奨されるか？

推奨

- アンストラサイクリン、タキサンの投与を強く推奨する。
〔推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：中、合意率：83%(10/12)〕
- S-1の投与を弱く推奨する。
〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：中、合意率：73%(8/11)〕
- カペシタビンの投与を行わないことを弱く推奨する。
〔推奨の強さ：3、エビデンスの強さ：中、合意率：75%(9/12)〕
- ゲムシタビンの投与を行わないことを弱く推奨する。
〔推奨の強さ：3、エビデンスの強さ：中、合意率：75%(9/12)〕
- ビノレルビンの投与を行わないことを弱く推奨する。
〔推奨の強さ：3、エビデンスの強さ：中、合意率：83%(10/12)〕
- エリブリンの投与を行わないことを弱く推奨する。
〔推奨の強さ：3、エビデンスの強さ：中、合意率：83%(10/12)〕

CQ
20

HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次・二次治療化学療法としてベバシズマブを併用することは推奨されるか？

推奨

- **HER2陰性転移・再発乳癌に対する一次・二次治療化学療法として、化学療法にベバシズマブを併用することを弱く推奨する。**

〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：中、合意率：100%(12/12)〕

ORIGINAL ARTICLE

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D., Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D., David Cella, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D.

MBC not previously treated with chemotherapy (n = 685)

Stratification

- Disease-free interval
- Adjuvant therapy
- ER⁺, ER⁻, unknown
- Number of metastatic sites

R
a
n
d
o
m
i
z
e

Paclitaxel: 90 mg/m² IV infusion over 1 hour every week for 3 weeks followed by 1 week of rest
Bevacizumab: 10 mg/kg following paclitaxel treatment on weeks 1 and 3 of every cycle

Paclitaxel: 90 mg/m² IV infusion over 1 hour every week for 3 weeks followed by 1 week of rest

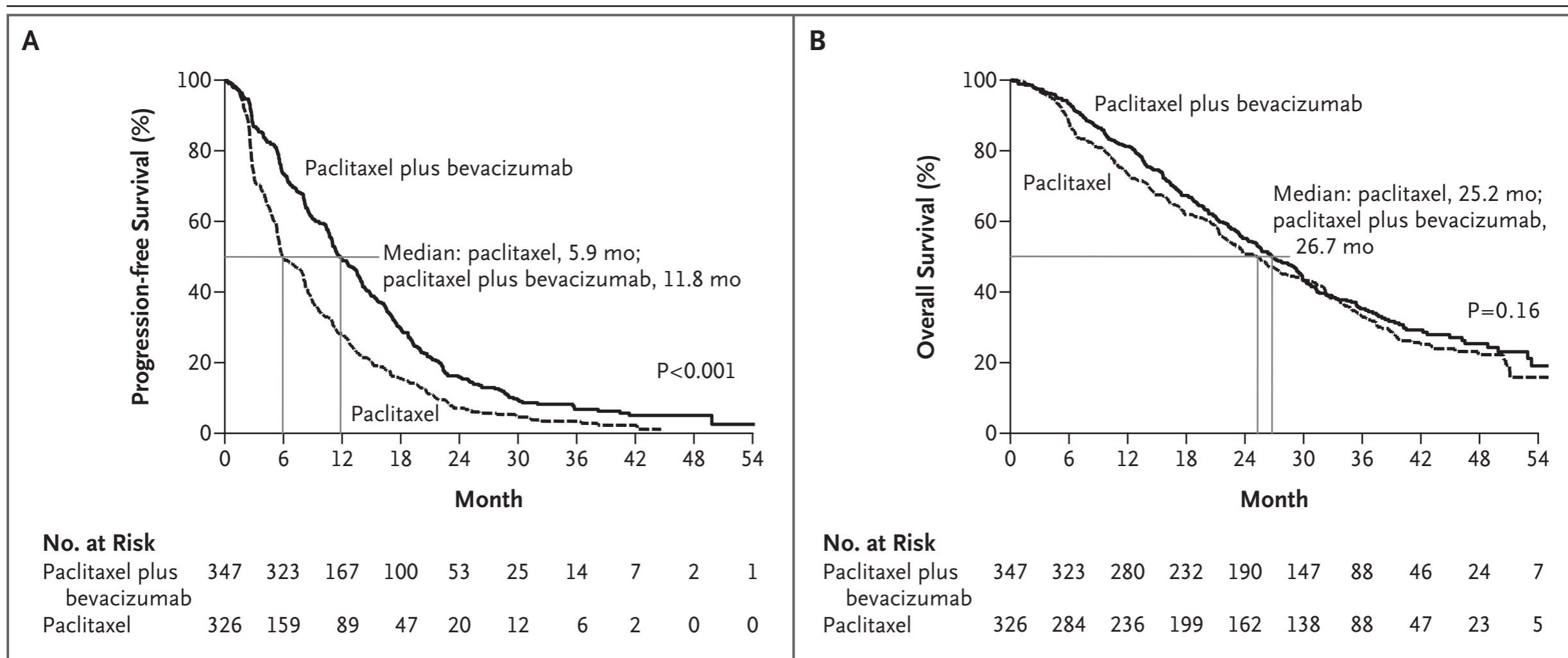


Figure 2. Survival Analyses.

Progression-free survival (Panel A) and overall survival (Panel B) in all eligible patients were analyzed with the use of the Kaplan–Meier method. Analyses including all patients assigned to treatment yielded similar results (data not shown).

考慮すべき検査

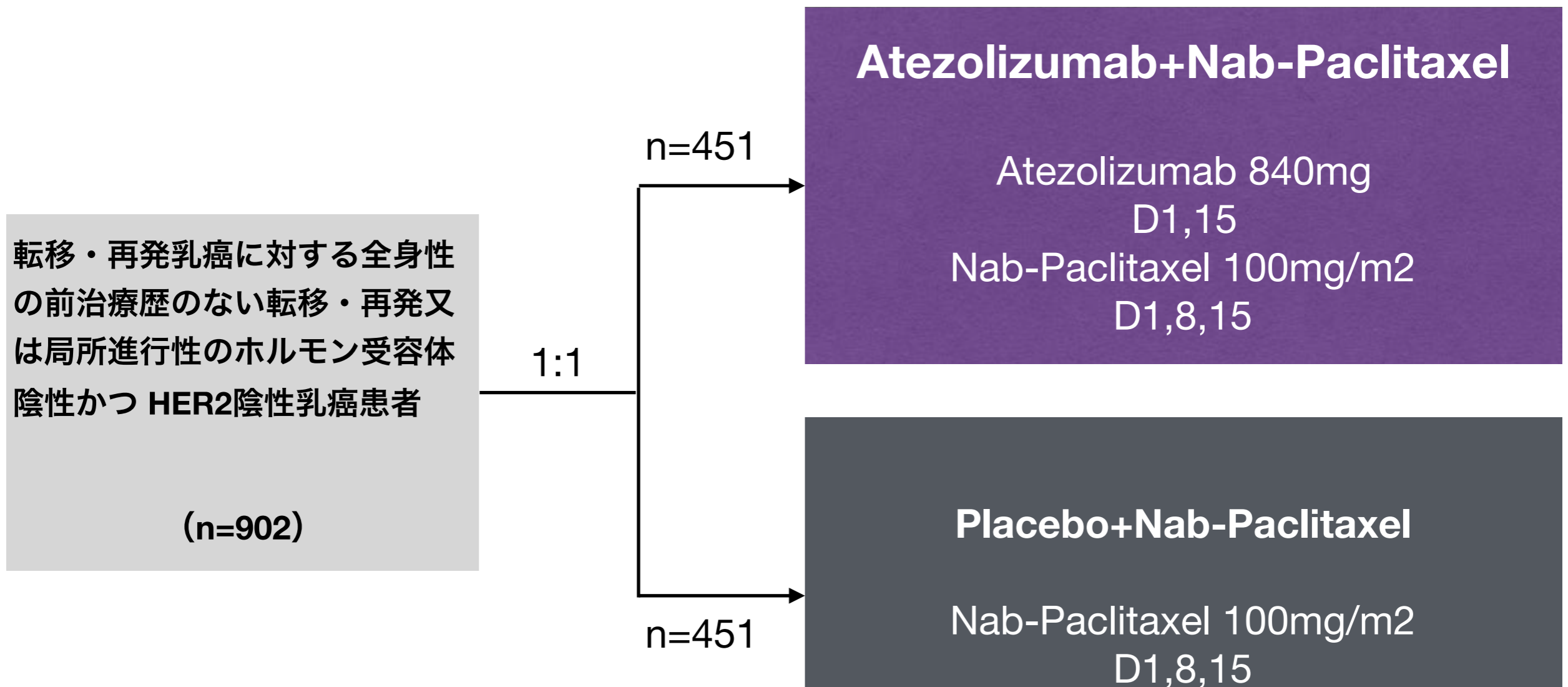
- BRCA1/2検査
- MSI検査
- PD-L1検査

ORIGINAL ARTICLE

Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer

P. Schmid, S. Adams, H.S. Rugo, A. Schneeweiss, C.H. Barrios, H. Iwata, V. Diéras, R. Hegg, S.-A. Im, G. Shaw Wright, V. Henschel, L. Molinero, S.Y. Chui, R. Funke, A. Husain, E.P. Winer, S. Loi, and L.A. Emens, for the IMpassion130 Trial Investigators*

IMpassion130試験

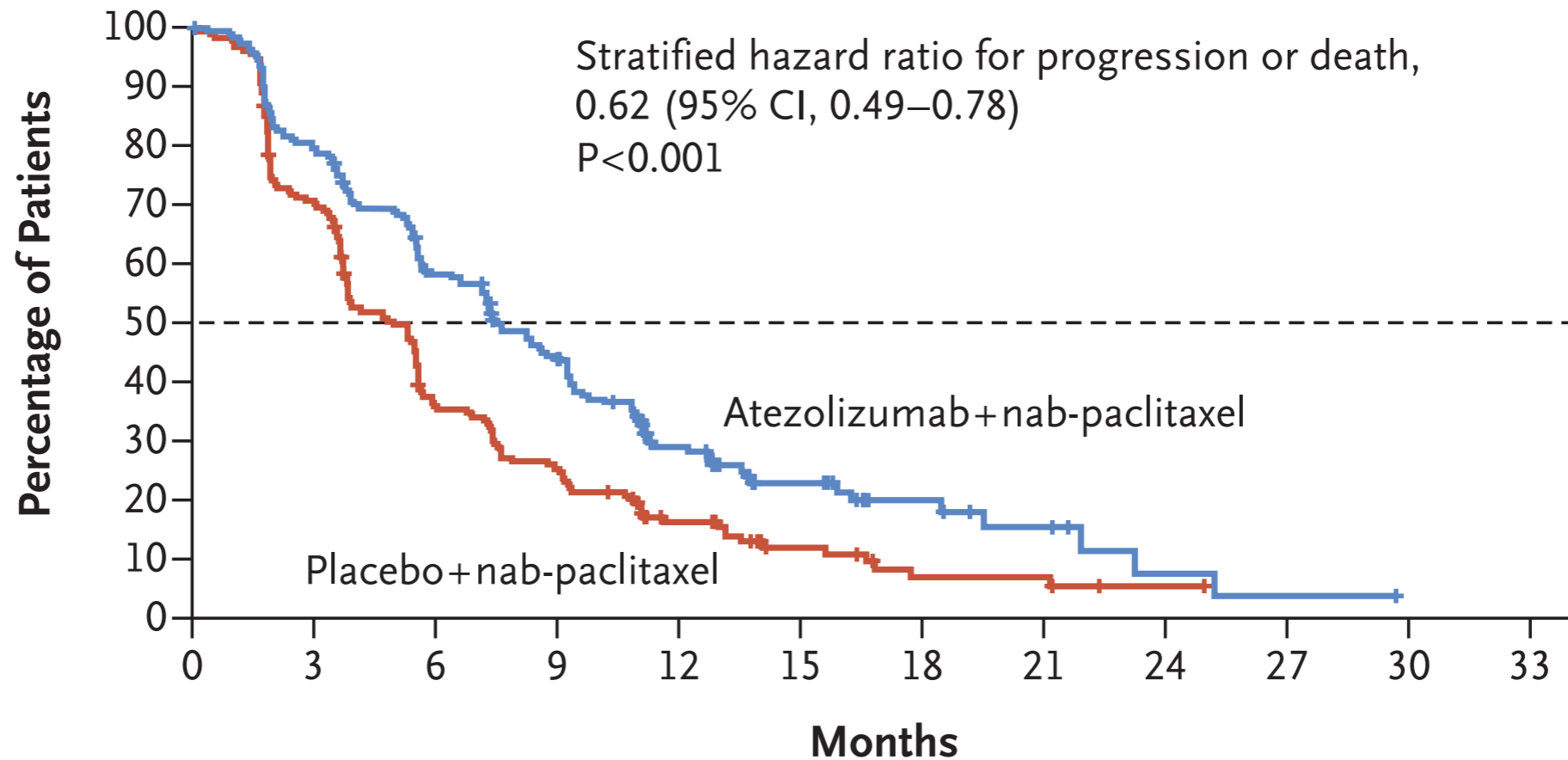


- 割付因子
- ・ 肝転移の有無
 - ・ タキサン系薬剤による前治療歴 (あり、なし)
 - ・ PD-L1発現状況 (IC0またはIC1/2/3)

IMpassion130

Progression-free Survival in the PD-L1-Positive Subgroup

	No. of Events/ No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) <i>mo</i>	1-Yr Rate of Progression-free Survival (95% CI) %
Atezolizumab+ Nab-Paclitaxel	138/185	7.5 (6.7–9.2)	29.1 (22.2–36.1)
Placebo+ Nab-Paclitaxel	157/184	5.0 (3.8–5.6)	16.4 (10.8–22.0)

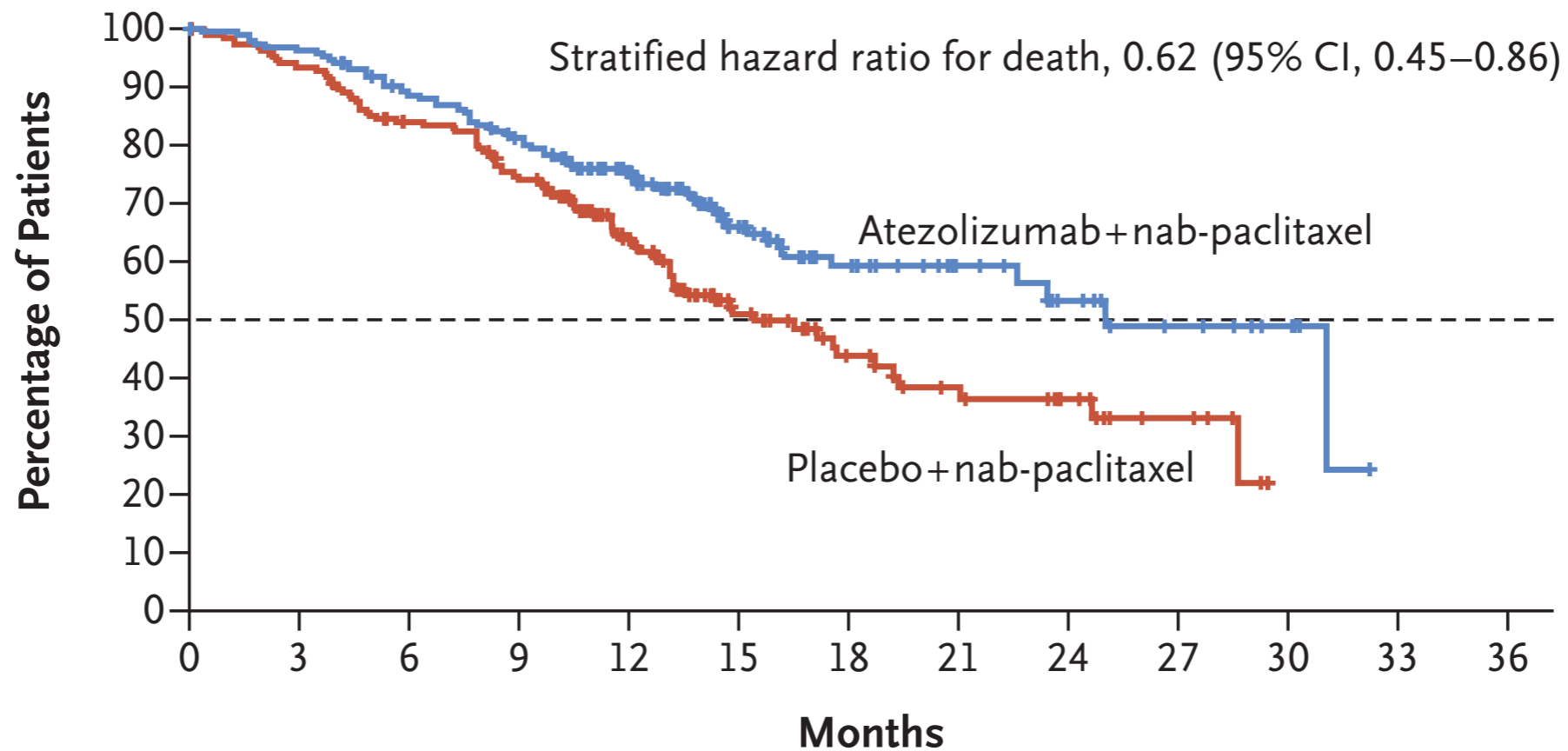


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	185	146	104	75	38	19	10	6	2	1	NE	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	184	127	62	44	22	11	5	5	1	NE	NE	NE

IMpassion130

Overall Survival in the PD-L1-Positive Subgroup

	No. of Events/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) <i>mo</i>	2-Yr Rate of Overall Survival (95% CI) %
Atezolizumab+ Nab-Paclitaxel	64/185	25.0 (22.6–NE)	53.5 (42.3–64.6)
Placebo+ Nab-Paclitaxel	88/184	15.5 (13.1–19.4)	36.6 (26.4–46.7)



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Atezolizumab+ nab-paclitaxel	185	177	160	142	113	61	36	22	15	9	5	NE	NE
Placebo+ nab-paclitaxel	184	170	147	129	89	44	27	19	13	6	NE	NE	NE

適応患者選択のために必要な検査

■ PD-L1発現のIHCスコアリングの基準

ICにおけるPD-L1発現		
	ICスコア	PD-L1発現細胞の割合 ^{注)}
陽性	IC3	10%以上
	IC2	5%以上10%未満
	IC1	1%以上5%未満
陰性	IC0	1%未満

注) PD-L1発現強度は、SP142抗体 (Ventana) を用いた免疫組織化学染色 (IHC) 法により、PD-L1を発現している腫瘍浸潤免疫細胞 (IC) の割合を算出し、その割合によってスコア化した。

IC (Tumor-infiltrating immune cell): 腫瘍浸潤免疫細胞 (腫瘍組織内及び腫瘍組織の辺縁部に局在する免疫細胞)

IMpassion130では約40%が陽性

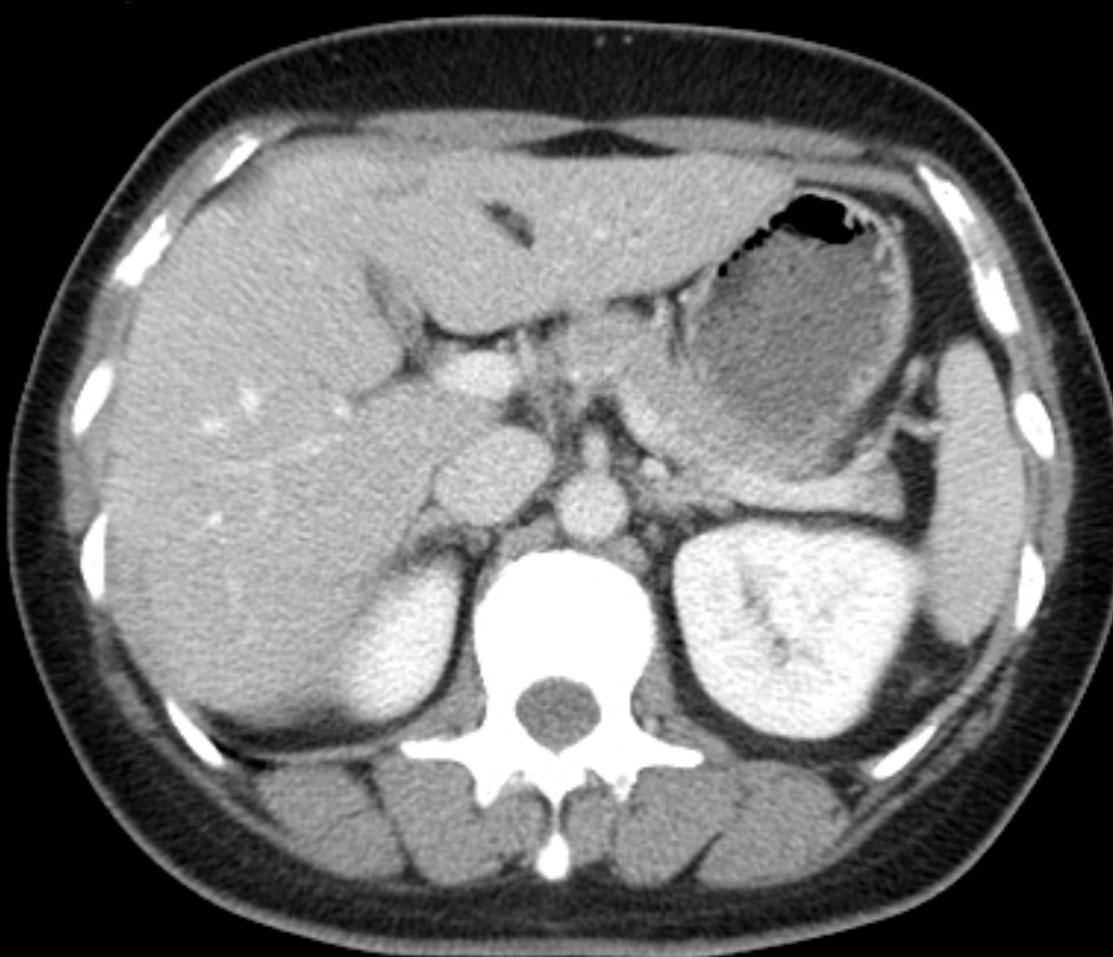
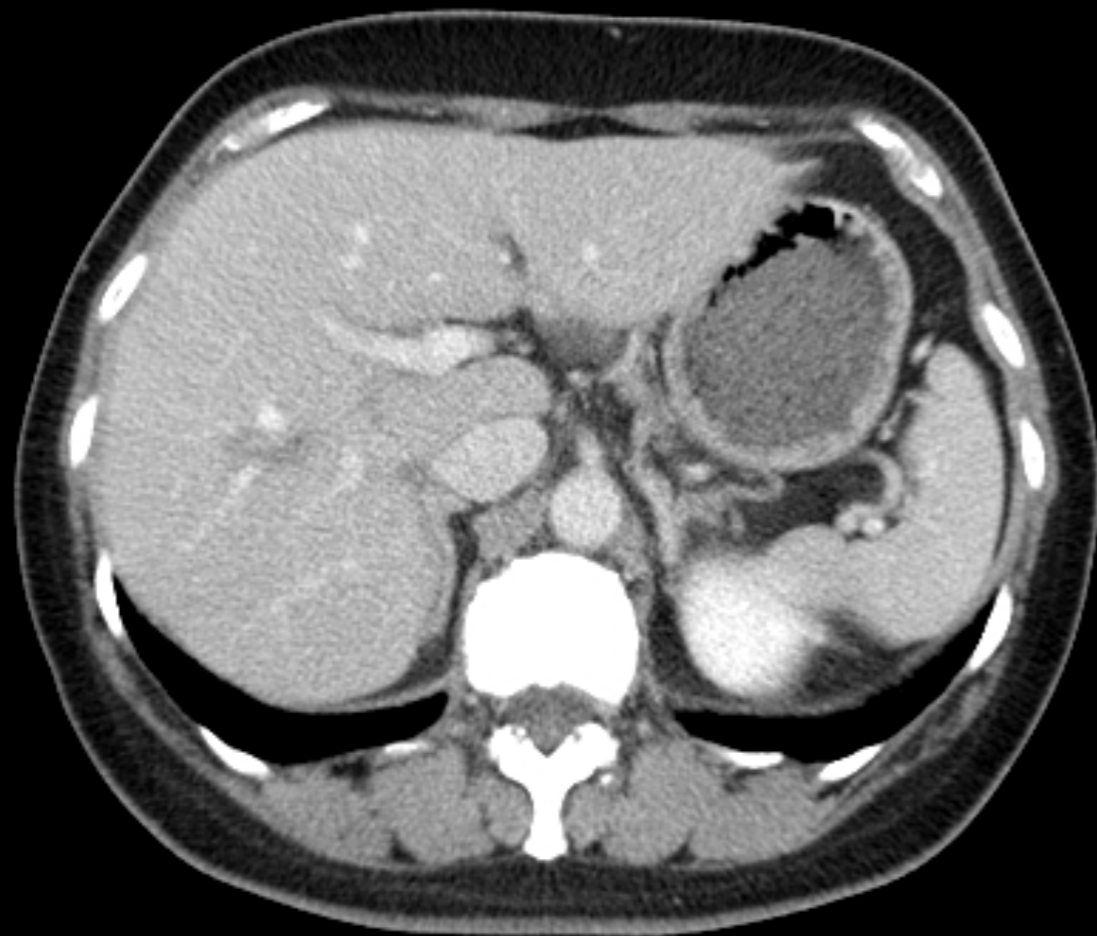
注意を要する副作用とその対策（1）

注意を要する副作用		主な症状
間質性肺疾患		咳(特に乾性)、息切れ・呼吸困難、発熱 等
肝機能障害、肝炎		倦怠感、発熱、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、黄疸、発疹、そう痒感 等
大腸炎、重度の下痢		頻回の下痢、重度の腹痛、泥状便、粘液便、血便、脱水による口渇、倦怠感 等
膵炎		上腹部痛、悪心、嘔吐、背部痛 等
1型糖尿病		口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感 等 糖尿病性ケトアシドーシスでは、激しい上記の症状に加え、消化器症状(悪心、嘔吐、腹痛)、意識障害 等
甲状腺機能障害	甲状腺機能低下症	倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加 等
	甲状腺機能亢進症	甲状腺炎によって引き起こされる一過性の甲状腺中毒症が主病態であり、Grade 2以上では、びまん性甲状腺腫大に加えて、動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感などの症状を呈する。一方、Grade 1(軽症例)では、無症状で検査値の異常だけを呈する。全Gradeにおいて、亜急性甲状腺炎の際にみられる頸部痛はない。
副腎機能障害		易疲労感、食欲不振、無気力、体重減少、消化器症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛)、低ナトリウム血症、低血糖、好酸球上昇、低血圧 等
下垂体機能障害		ACTH分泌低下のための続発性副腎皮質機能低下症による倦怠感・食欲不振や、好酸球増多、電解質異常、低血糖 等 頭痛、視野障害、乳汁分泌、疲労感、無月経、頻尿、多飲、口渇 等
脳炎、髄膜炎		発熱、頭痛、悪心、嘔吐、意識障害 等

注意を要する副作用とその対策（2）

注意を要する副作用		主な症状
神経障害	末梢性ニューロパチー	感覚障害、運動障害、運動麻痺、自律神経障害 等
	ギラン・バレー症候群	筋力低下、運動障害、感覚障害、自律神経障害 等
重症筋無力症		眼瞼下垂、複視、四肢筋力低下、嚥下困難、呼吸困難 等
重度の皮膚障害	中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)	高熱、全身倦怠感、口唇・口腔、眼、外陰部等を含む全身における紅斑や水疱、びらん、表皮剥離等の表皮の壊死性障害 等
	皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)	発熱、眼粘膜、口唇、外陰部等の皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹、紅斑、水疱、びらん等の表皮の壊死性障害 等
	多形紅斑	四肢伸側の関節部(手背、足背、肘、膝等)に対称性に生じる環状浮腫性紅斑
腎機能障害	急性腎障害	尿量減少、浮腫 等
	腎不全	尿量増加、浮腫、易疲労感、食欲不振、息切れ、そう痒感 等
	尿細管間質性腎炎	発熱、発疹、関節痛、悪心、嘔吐、下痢、体重減少(脱水が原因)、側腹部痛等の非特異的アレルギー症状の後、尿量減少、浮腫、体重増加(尿量減少による体液量増加が原因)、呼吸困難 等
筋炎、横紋筋融解症	筋炎	発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少、筋力低下 等
	横紋筋融解症	筋力低下、疲労感、筋痛、呼吸困難 等
心筋炎		動悸、息切れ、胸部圧迫感などの一般的な胸部症状に加え、脈拍異常(頻脈、徐脈、不整)、末梢循環不全ならびに心不全症状として全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧 等
Infusion reaction		悪心、嘔吐、熱感・疼痛、そう痒感、血圧低下、呼吸困難、意識低下、発疹 等

一次治療9M後
CT



CQ
19

周術期化学療法においてアンスラサイクリンまたはタキサン系薬剤が未使用のとき、HER2陰性転移・再発乳癌に対する二次以降の化学療法として何が推奨されるか？

推奨

- 一次化学療法として使用されなかったアンスラサイクリン、タキサン、S-1に加え、カペシタビン、エリブリンのいずれかの投与を強く推奨する。
〔推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：中、合意率：100%(12/12)〕
- ゲムシタビン、ビンレルビンの投与を弱く推奨する。
〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：中、合意率：100%(12/12)〕

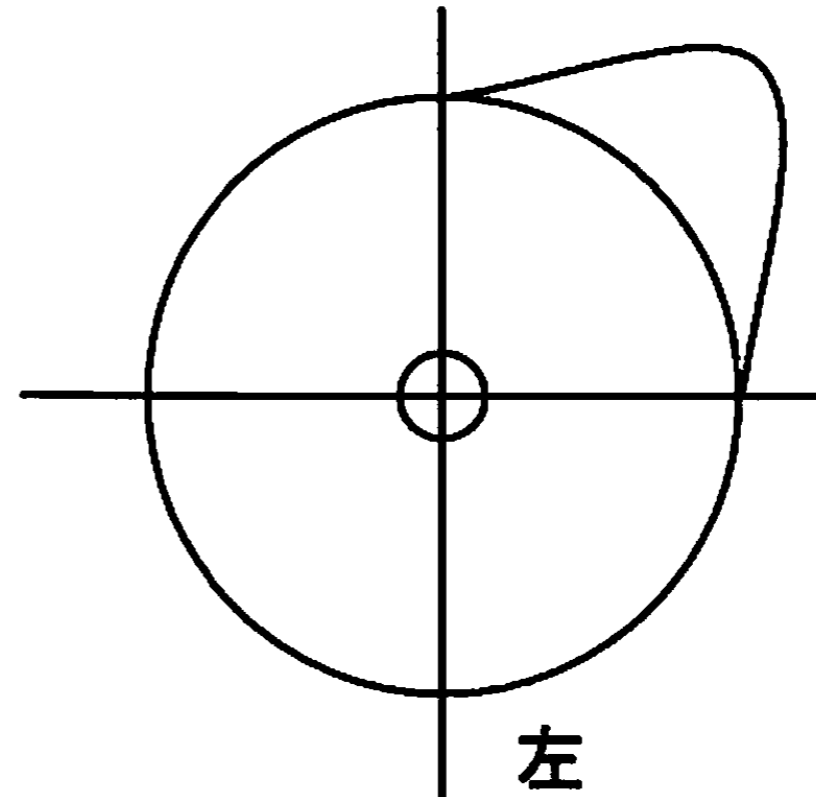
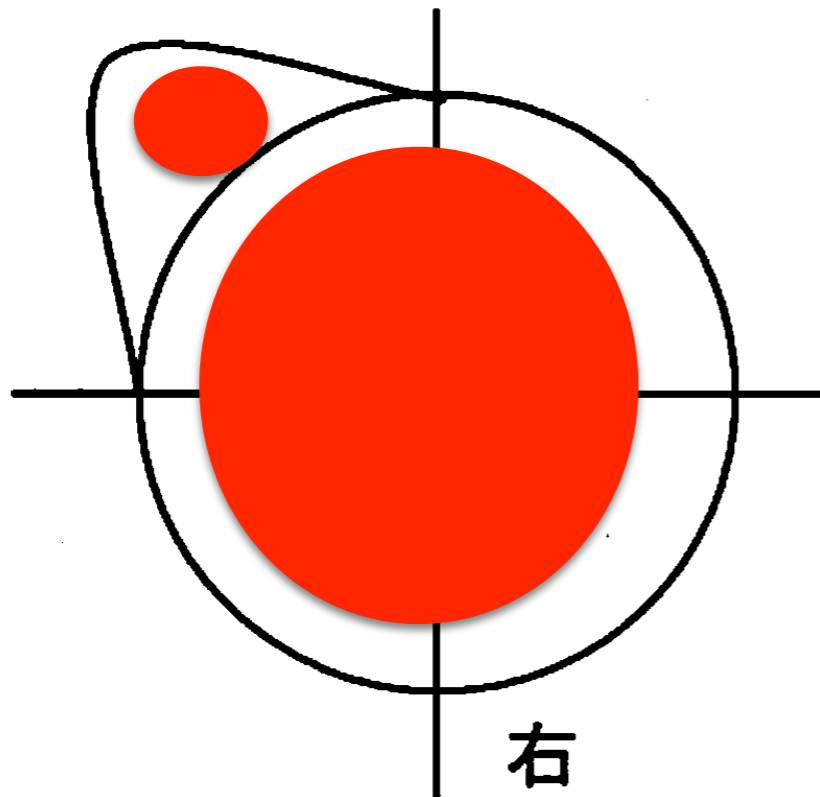
症例3：68歳女性

- 現病歴：2015年(68歳) 右乳房腫瘤を自覚し初診
- 既往歴：高血圧
- 家族歴：母：胃癌
- 月経：51歳 自然閉経
- その他：既婚、3妊3産 無職 がん保険未加入

右乳房 13cm 大の硬い腫瘤

皮膚発赤、浮腫あり

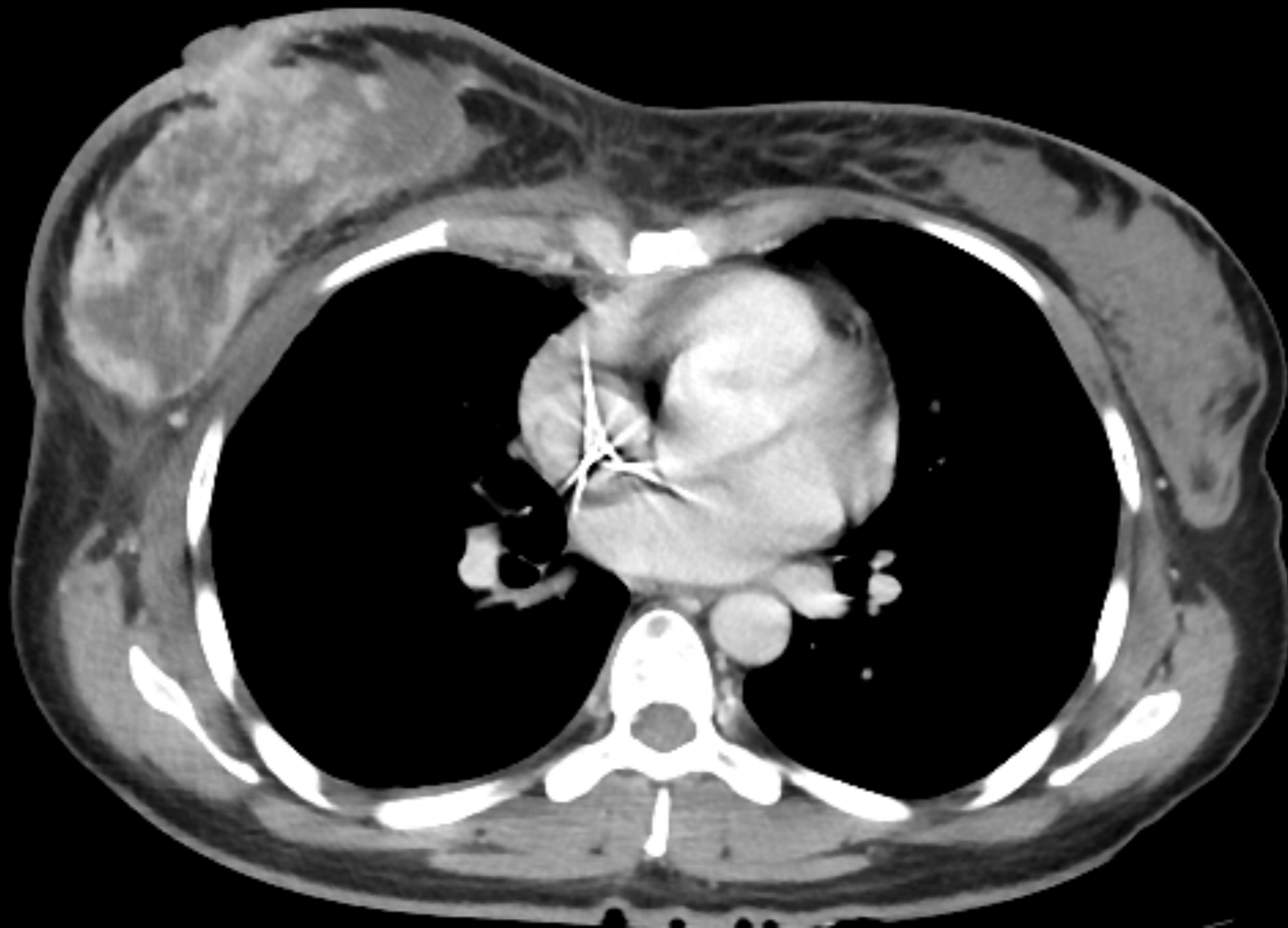
腋窩リンパ節触知



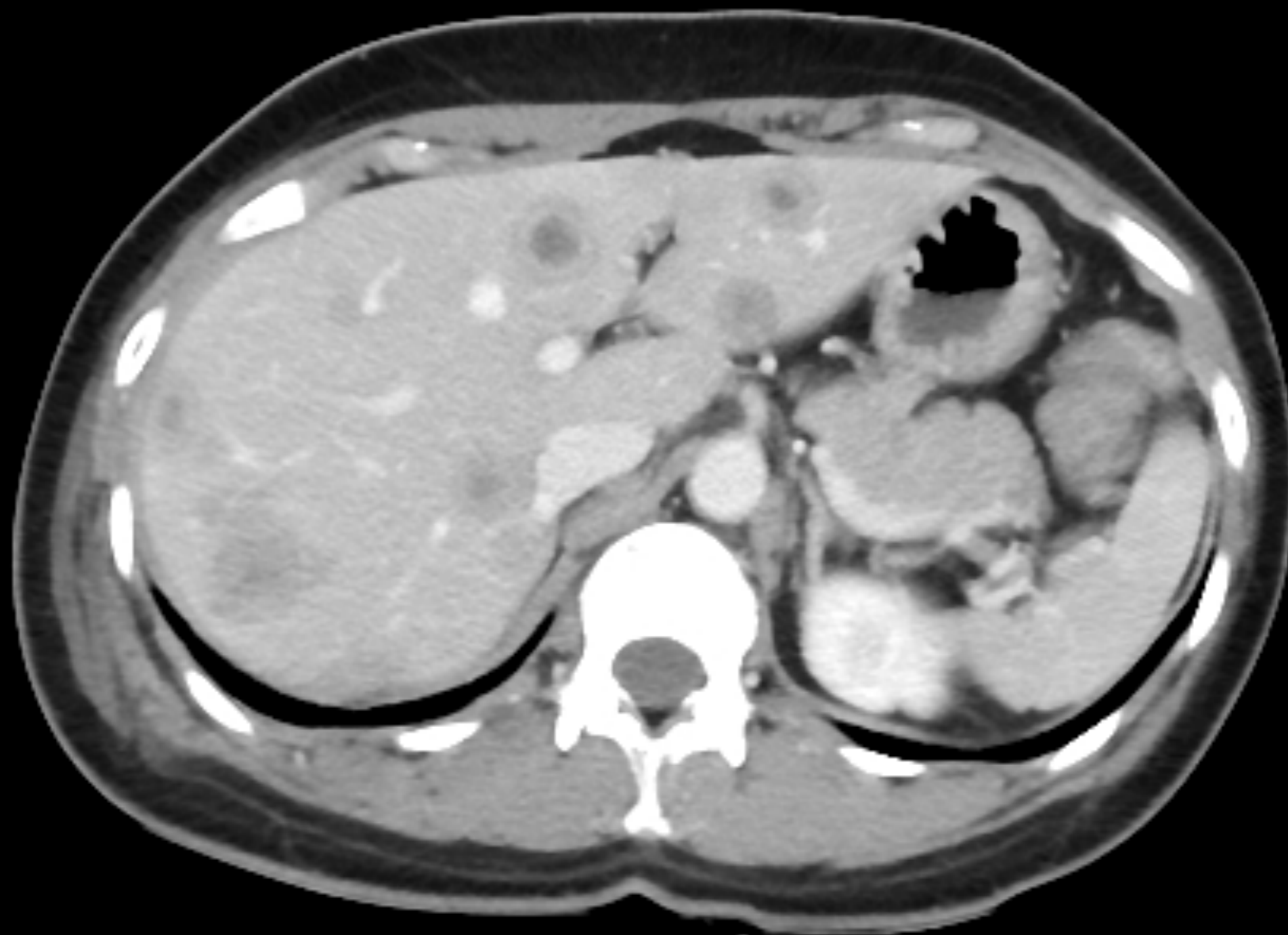
CNB : Invasive ductal carcinoma

ER(+, 20%) PgR(-) HER2(3+) Ki-67:30%

初診時CT①



初診時CT②



症例3：68歳女性

診断：右乳癌T4bN1M1 StageIV(HEP)

ER陽性HER2陽性

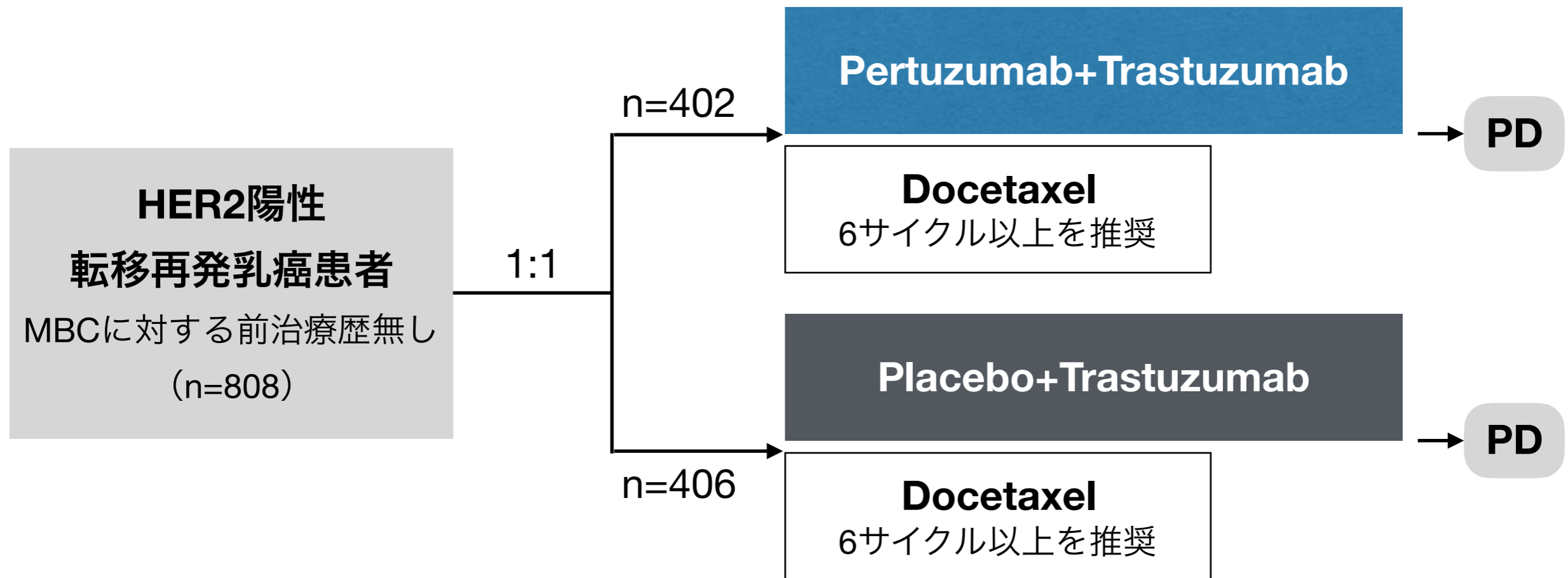
ECOG PS 0

治療方針を考えましょう

抗HER2療法の選択

1. ペルツズマブ + トラスツズマブ + ドセタキセル
2. トラスツズマブ + タキサン
3. トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)
4. ラパチニブ + カペシタビン
5. トラスツズマブ + 内分泌療法
6. その他の治療
7. 利用可能な臨床試験

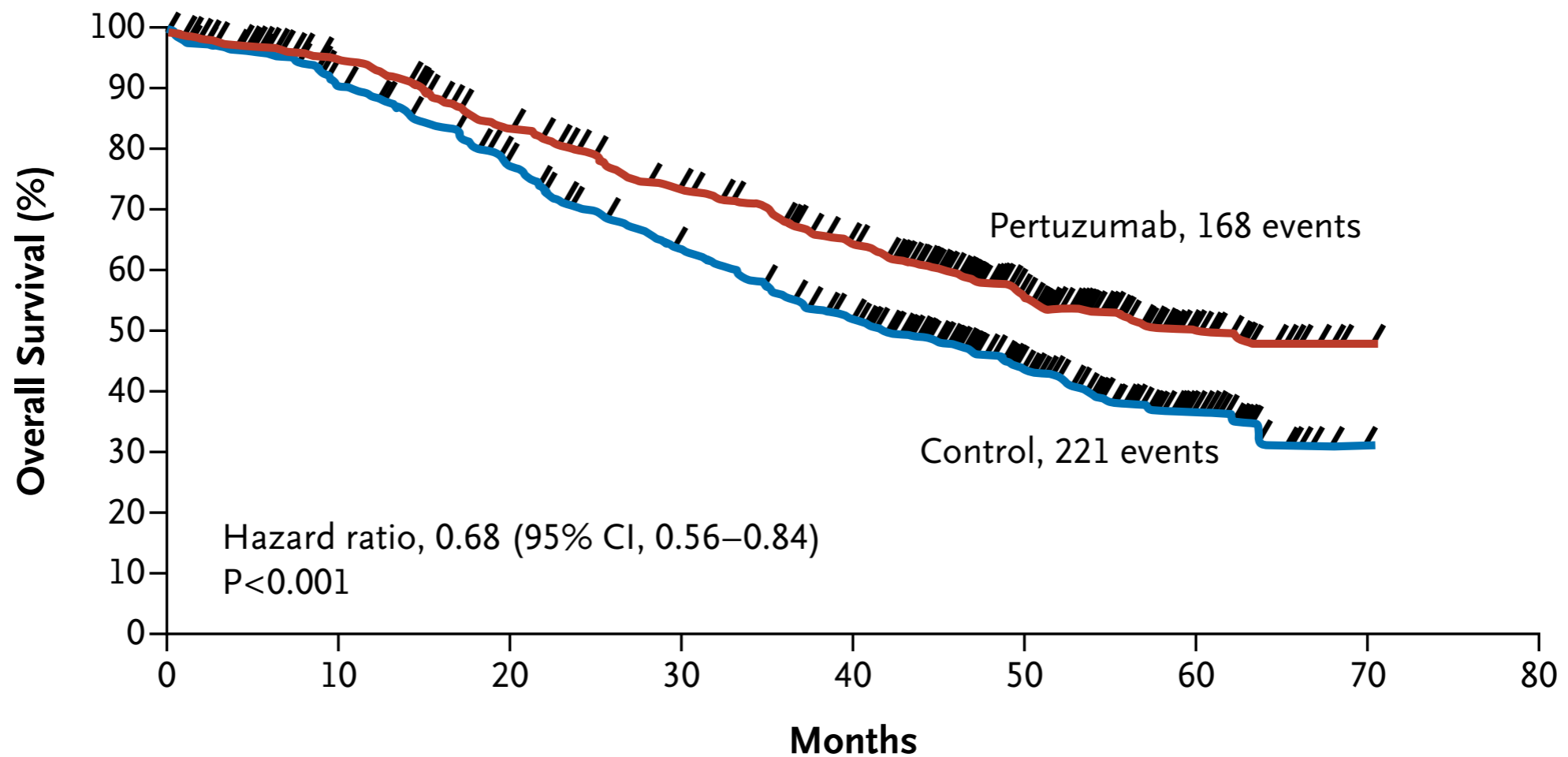
CLEOPATRA試験



- 無作為化は地域と前治療歴（術前／術後化学療法の有無）で層別化
- 試験の用法・用量 3週間1回投与:
 - Pertuzumab/placebo: 初回投与840mg、2回目以降の投与420mg
 - Trastuzumab: 初回投与8mg/kg、2回目以降の投与6mg/kg
 - Docetaxel: 75mg/m²、忍容可能であれば100mg/m²に増量が可能

CLEOPATRA試験

Overall survival (Final)



No. at Risk

Pertuzumab	402	371	318	268	226	104	28	1	0
Control	406	350	289	230	179	91	23	0	0

CQ
22

HER2陽性転移・再発乳癌に対する一次治療で推奨される治療は何か？

推奨

- **トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセルの併用療法を行うことを強く推奨する。**
〔推奨の強さ：1、エビデンスの強さ：強、合意率：100%(12/12)〕
- **トラスツズマブ+化学療法の併用療法を行うことを弱く推奨する。**
〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：中、合意率：92%(11/12)〕
- **トラスツズマブ エムタンシンの投与を弱く推奨する。**
〔推奨の強さ：2、エビデンスの強さ：中、合意率：92%(11/12)〕



NCCN Guidelines Version 3.2019

Invasive Breast Cancer

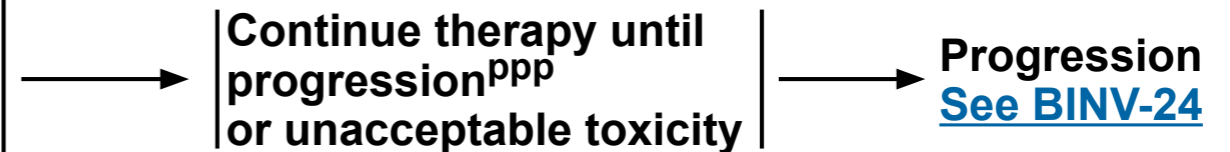
SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE: ER and/or PR POSITIVE; HER2 POSITIVE^d

Chemotherapy + HER2-targeted therapy with:

- ▶ Pertuzumab + trastuzumab + taxane (preferred)^{nnn,sss}
- or
- ▶ Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)ⁿⁿⁿ
- or
- ▶ Trastuzumab + chemotherapy^{nnn,ttt}

or
Endocrine therapy^{uuu} ± HER2-targeted therapy (if premenopausal, ^{kkk} consider ovarian ablation or suppression)^{lll,vvv}

or
Other HER2-targeted therapies^{nnn,ttt}





Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
乳がんグループ

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

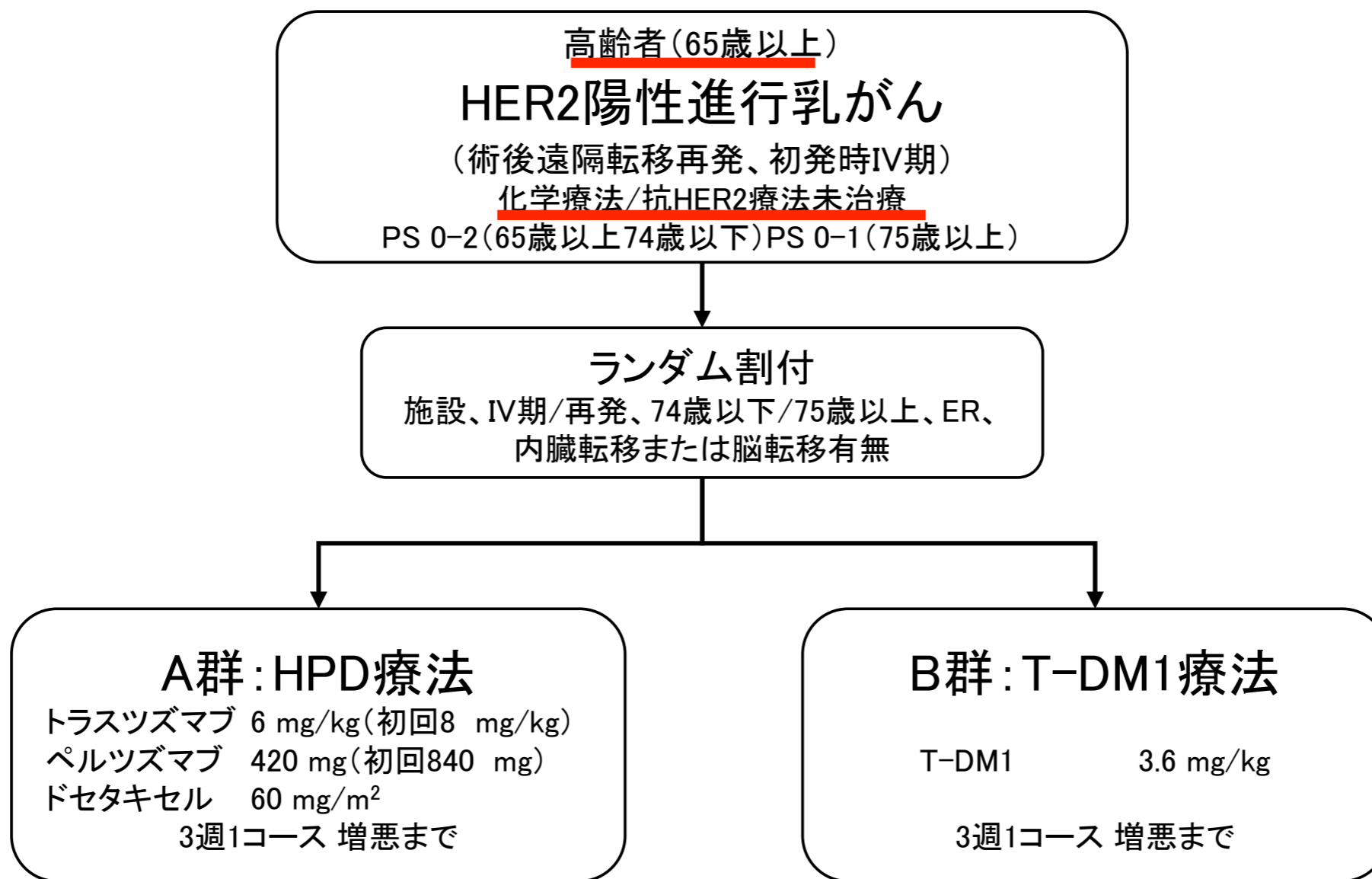
JCOG1607

高齢者 HER2 陽性進行乳癌に対する T-DM1 療法とペルツズマブ+トラスツズマブ
+ドセタキセル療法のランダム化比較第 III 相試験実施計画書 ver. 1.1

A phase III study comparing T-DM1 with pertuzumab, trastuzumab and docetaxel
in elderly patients with advanced stage HER2 positive breast cancer.

HERB TEA study

シエーマ



目的

高齢者 HER2 陽性進行乳癌に対する T-DM1 療法の臨床的有用性(全生存期間における非劣性)を標準治療であるトラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル療法(HPD 療法)とのランダム化比較にて検証する。

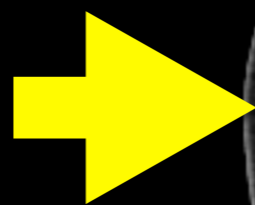
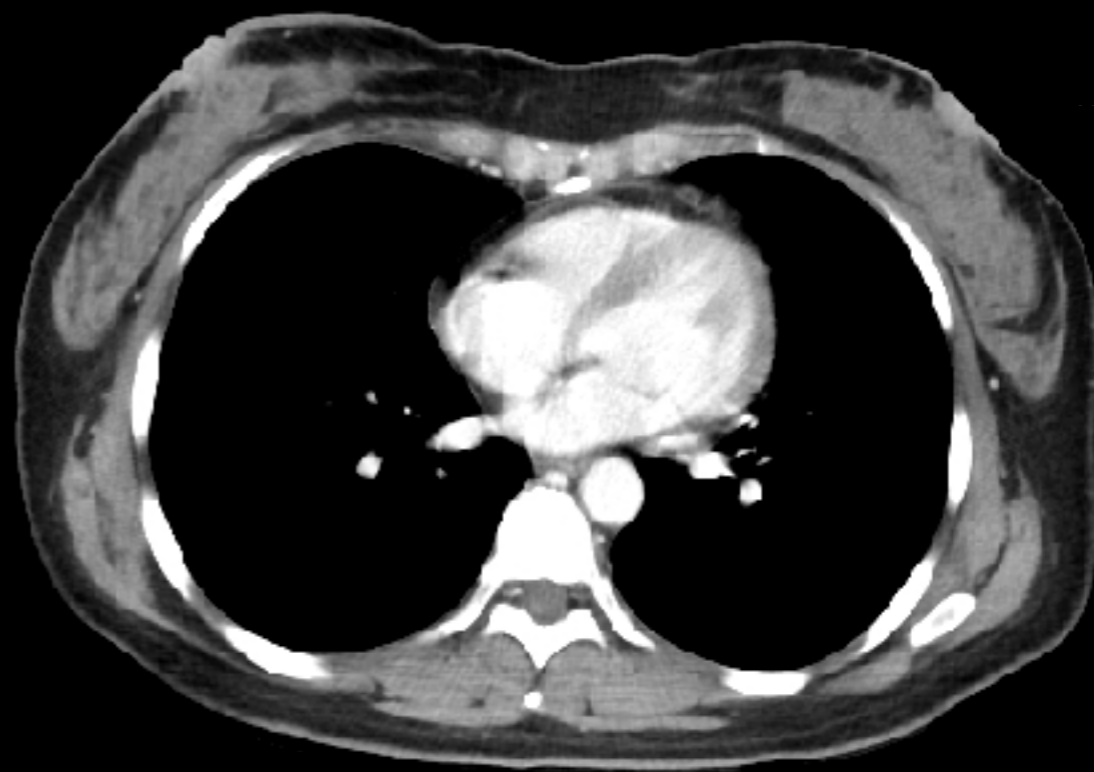
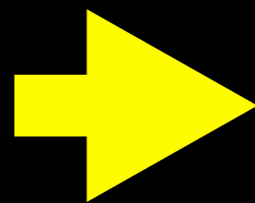
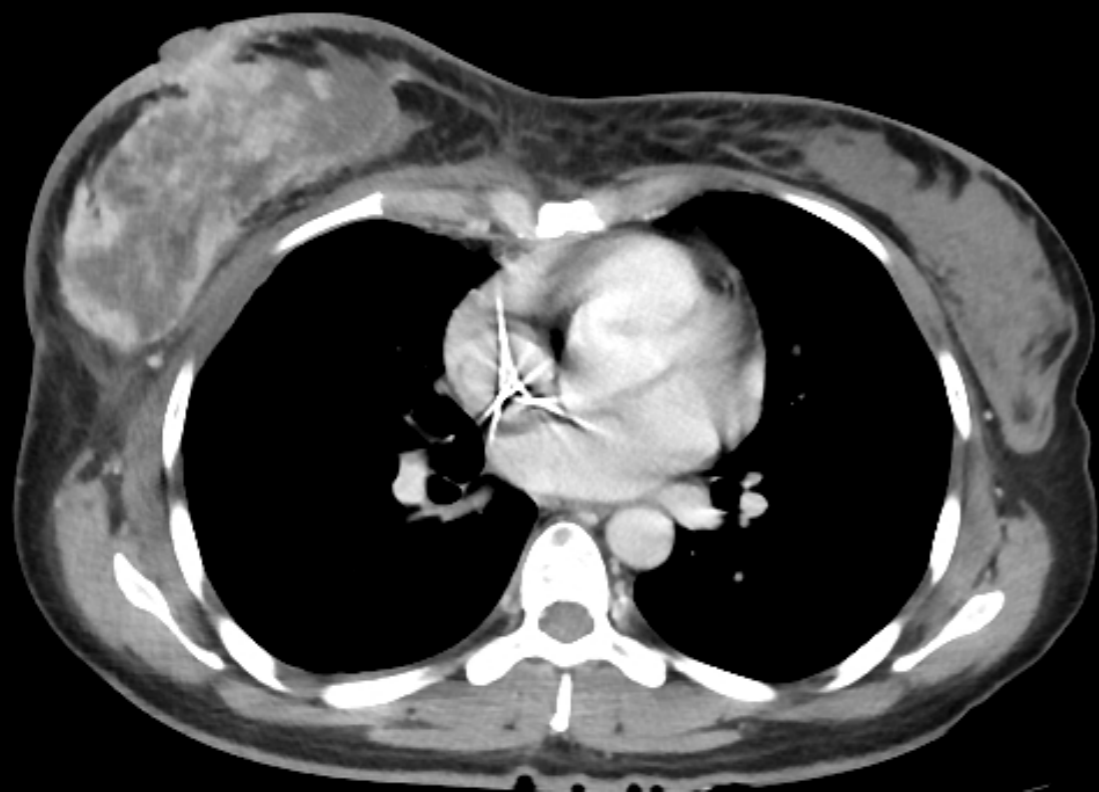
Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、累積乳癌特異的死亡割合、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、IADL 非悪化割合

抗HER2療法の選択

1. ペルツズマブ + トラスツズマブ + ドセタキセル
2. トラスツズマブ + タキサン
3. トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)
4. ラパチニブ + カペシタビン
5. トラスツズマブ + 内分泌療法
6. その他の治療
7. 利用可能な臨床試験

一次治療後3MでPR



一次治療開始後13MまでPR継続
軽度頭痛が続くとの訴えあり

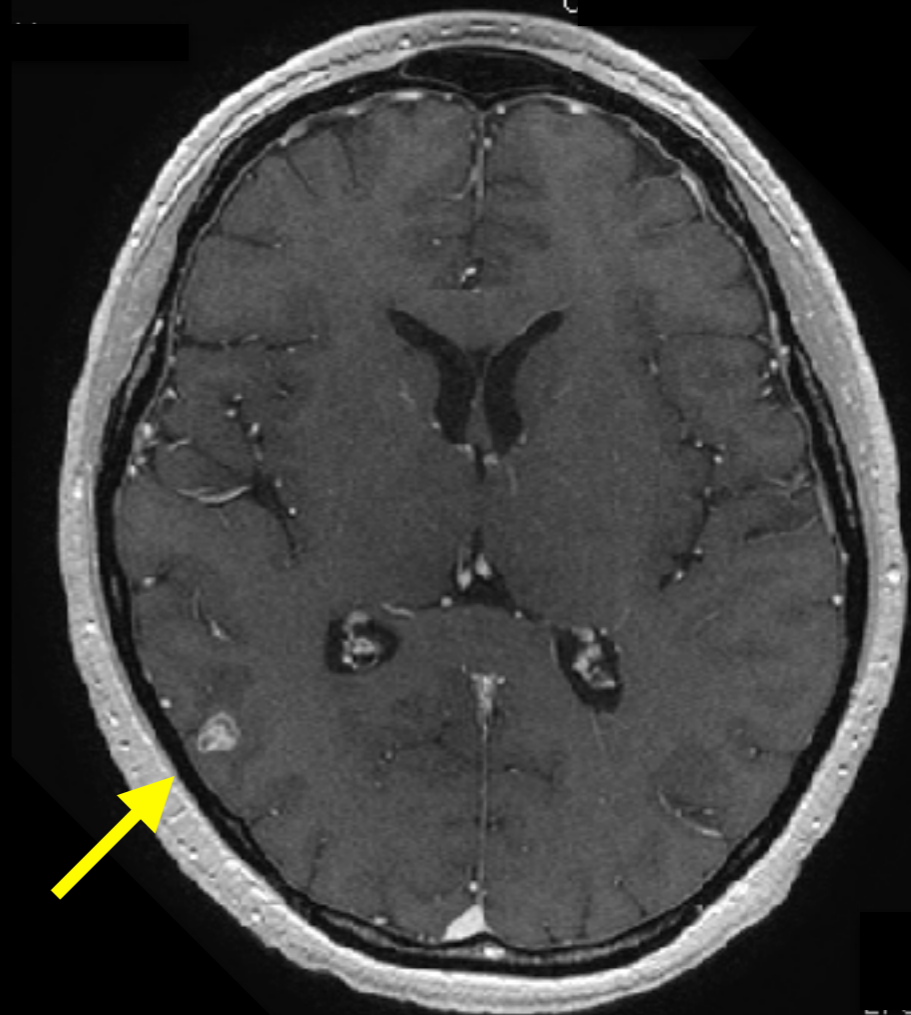
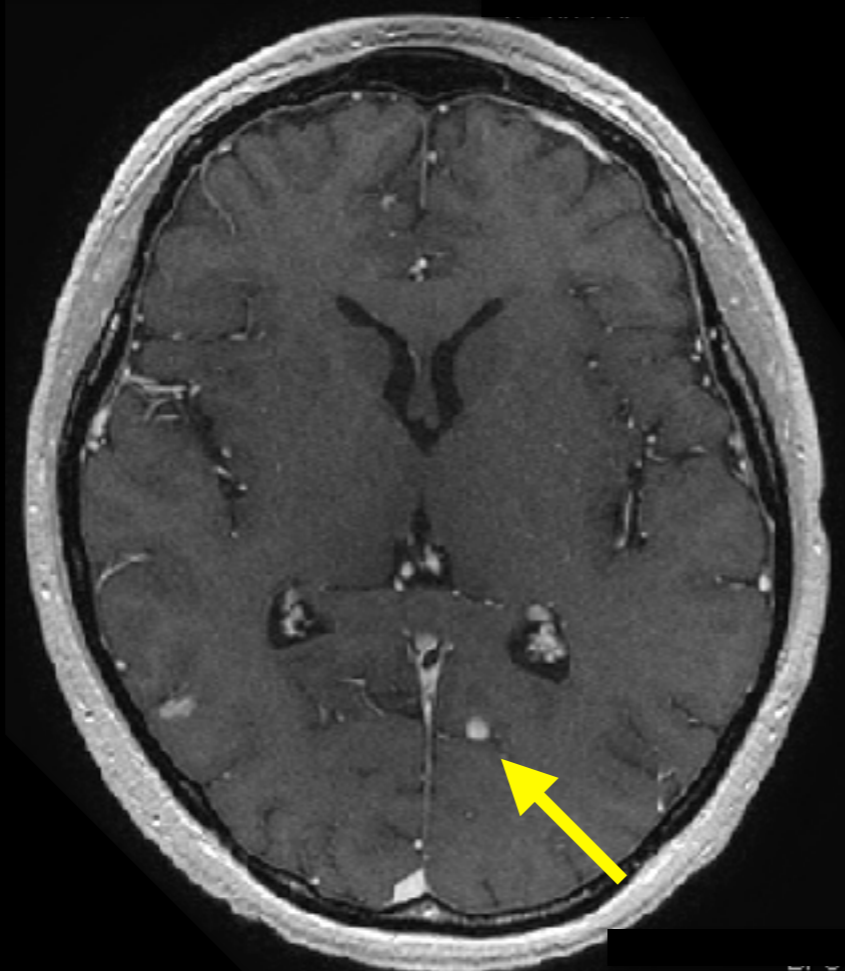
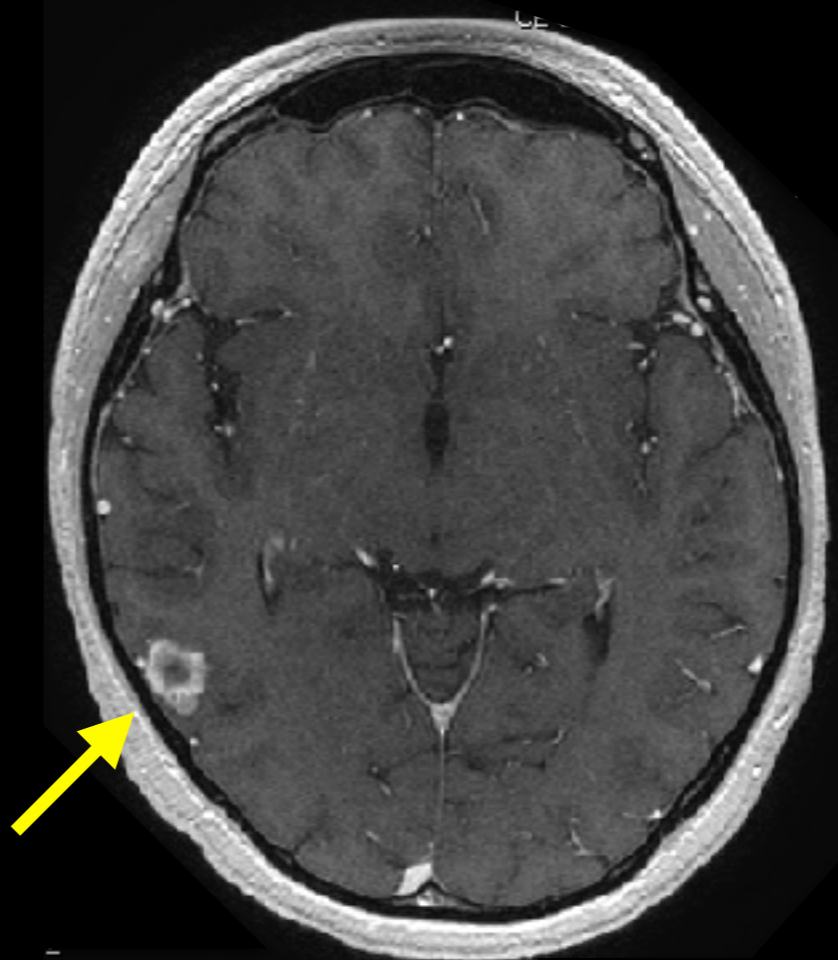


脳MRI施行

13M後
腦MRI



腦轉移
4個出現



脳転移の治療はどうしますか

1. 全脳照射
2. 定位照射 (γナイフを含む)
3. 手術
4. 経過観察 (薬物療法)

BQ
10

乳癌脳転移に対して放射線療法は勧められるか？

ステートメント

- 放射線療法を行うことが標準治療である。

CQ
10

予後良好群で全脳転移病巣の最大径が3 cm未満であり、脳転移個数が1～4個までの乳癌脳転移に対して、初期治療として定位手術的照射（SRS）を行い、全脳照射を省略することは勧められるか？

推奨

- 初期治療として定位手術的照射（SRS）を行い、SRSの適応を超える増悪を認めるまで全脳照射を省略することが弱く推奨される。

〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：中，合意率：83%（10/12）〕

FQ
3

全身状態のよい10個以下の脳転移症例において、一次治療として定位手術的照射（SRS）を行い経過観察することで、全脳照射を回避することが勧められるか？

ステートメント

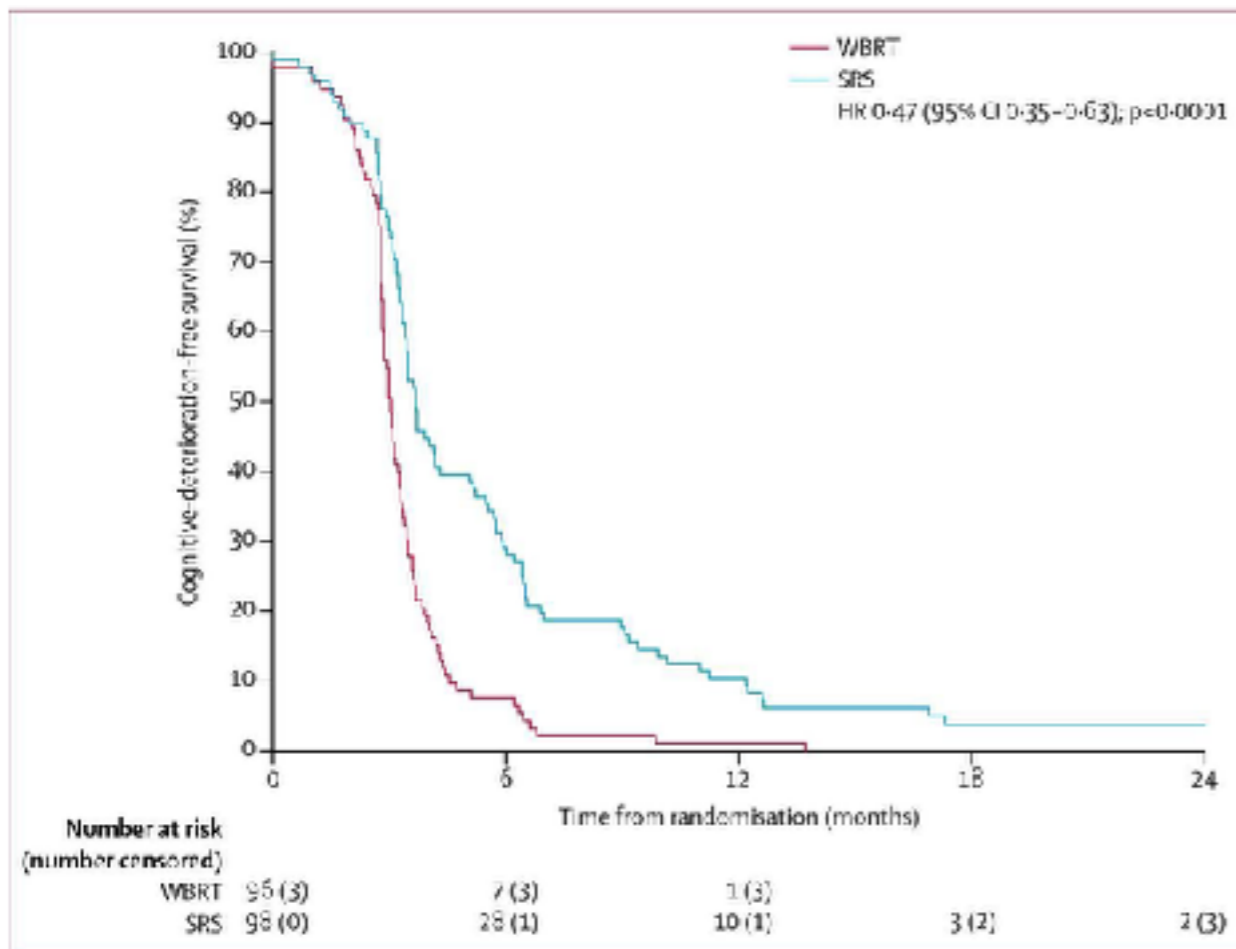
- 全身状態のよい10個以下の脳転移症例において、腫瘍径3 cm未満、脳転移の全腫瘍体積が15 mL以下、髄液播種所見がないなどの条件を満たす場合には、定位手術的照射（SRS）を行い経過観察することで全脳照射を回避できる可能性がある。

Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial

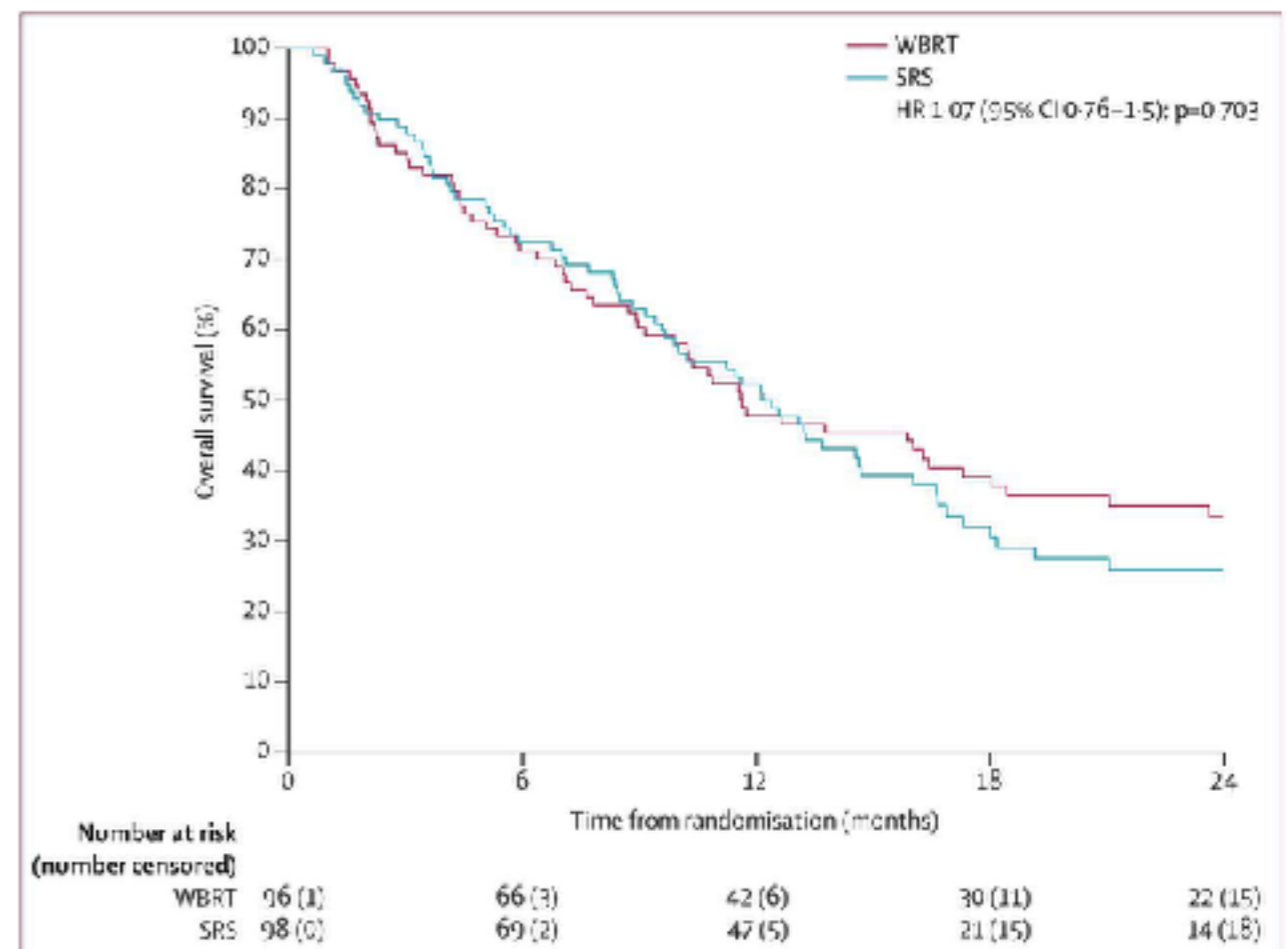
脳転移切除術後の定位放射線照射と全脳照射を比較したランダム化第3相試験

Cognitive-deterioration-free survival

認知機能低下のない生存



Overall survival



生存率に差を認めず認知機能において術後定位放射線照射が優れていた

長期生存が期待できる患者の脳転移に対するRT

- 緩和・姑息的治療にとどまらず、長期の腫瘍制御が必要
- 全脳照射による白質脳症や認知機能低下も無視できない

乳癌特異的GPA (Graded Prognostic Assessment)


Factor	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0
KPS	≤50	60	70-80	90-100	—
Genetic Subtype	Basal	—	Luminal A	HER2	Luminal B
Age	≥60	<60	—	—	—

Group	GPA	MST(m)
1	0.0-1.0	3.4
2	1.5-2.0	7.7
3	2.5-3.0	15.1
4	3.5-4.0	25.3

KPS: Karnofsky performance status

MST : Median survival time

脳転移患者のマネジメント

 放射線治療医、脳神経外科医との連携が重要

HER2陽性の転移・再発乳癌

脳転移のスクリーニング目的で脳MRIを行っていらっしゃいますか

1. 3ヶ月毎程度
2. 6か月毎程度
3. 1年毎程度
4. 行わない

薬物療法は変更しますか

1. 変更する

2. 変更せず継続



変更する場合何を選択しますか

Recommendations on Disease Management for Patients With
Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor
2–Positive Breast Cancer and Brain Metastases: ASCO Clinical
Practice Guideline Update

Naren Ramakrishna, Sarah Temin, Sarat Chandarlapaty, Jennie R. Crews, Nancy E. Davidson, Francisco J. Esteva, Sharon H. Giordano, Jeffrey J. Kirshner, Ian E. Krop, Jennifer Levinson, Shanu Modi, Debra A. Patt, Jane Perlmutter, Eric P. Winer, and Nancy U. Lin

**HER2陽性脳転移患者のマネージメント
ASCOガイドライン アップデート 2018**

The Effect of Early Detection of Occult Brain Metastases in HER2-Positive Breast Cancer Patients on Survival and Cause of Death

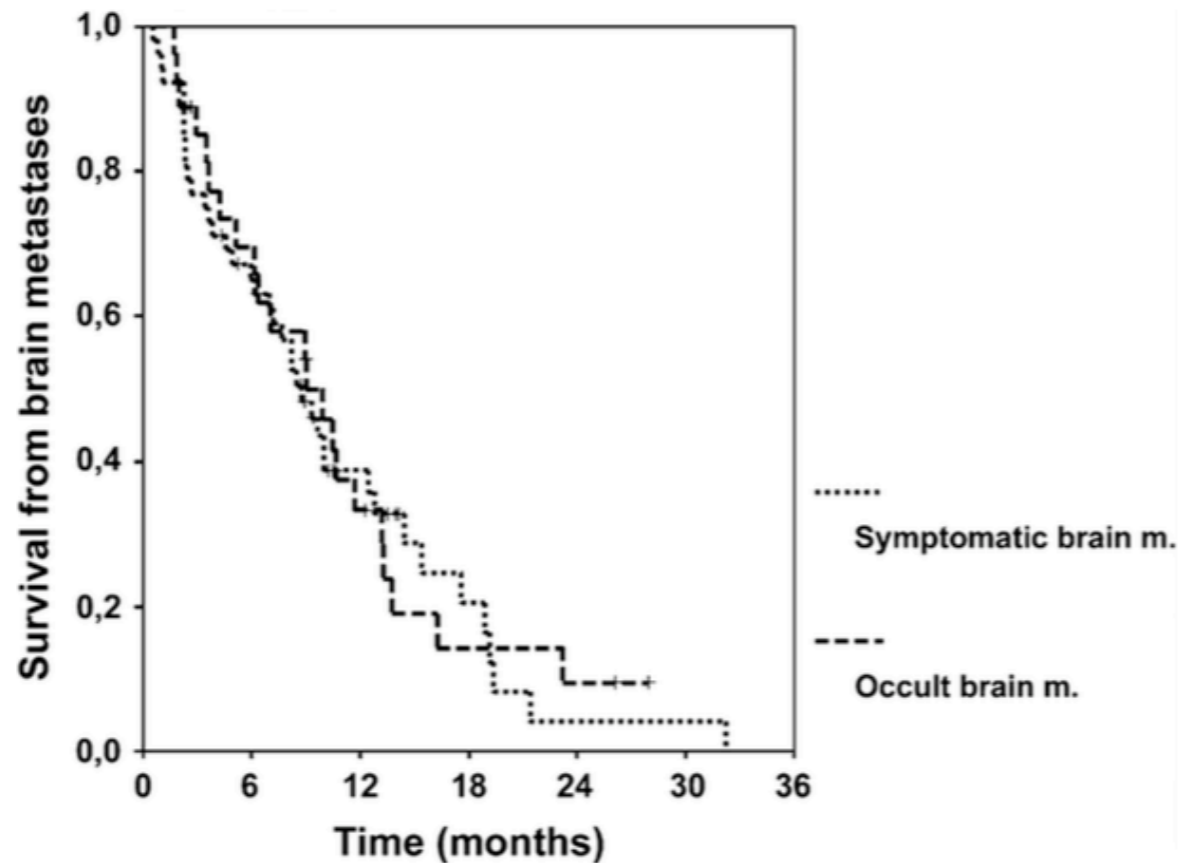


Fig. 1. Survival with occult and symptomatic brain metastases (m) ($p = 0.80$).

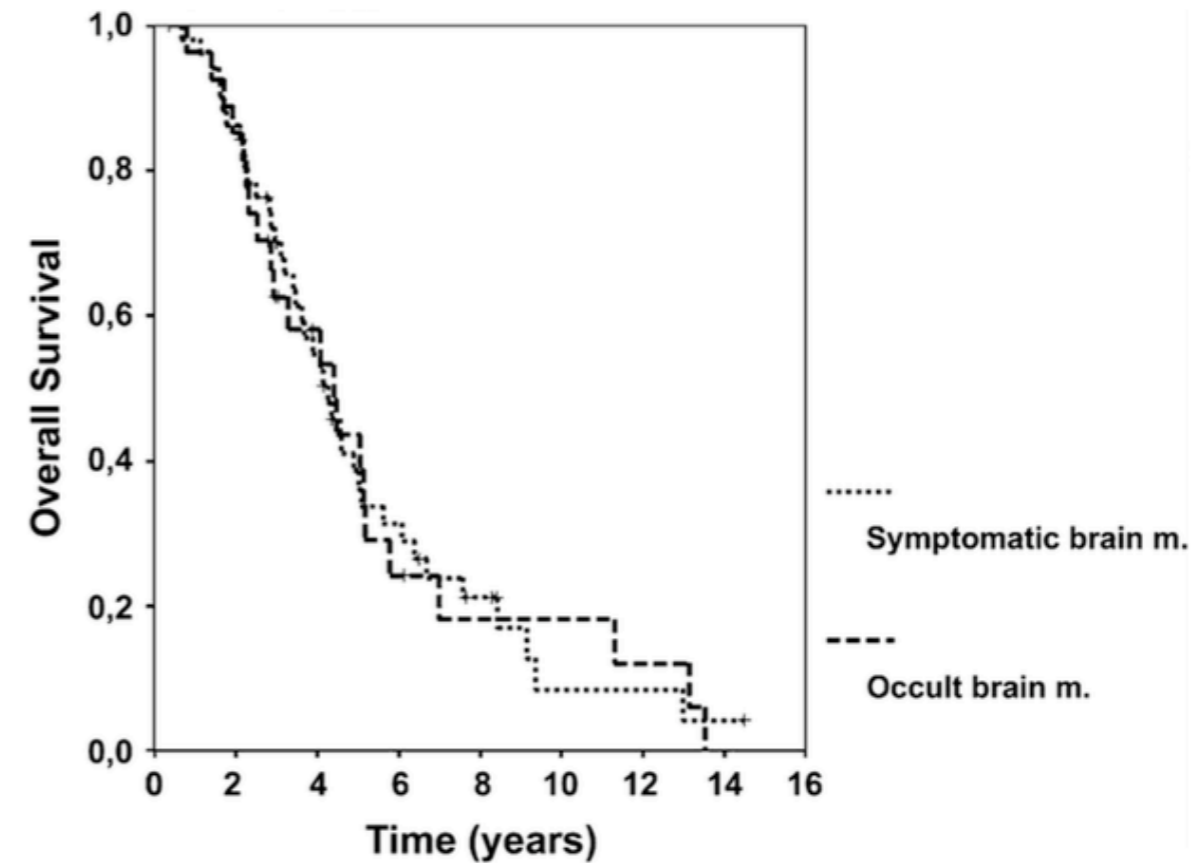


Fig. 2. Overall survival in patients with occult and symptomatic brain metastases (m) ($p = 0.94$).

- 80名のHER2陽性MBCに対し脳MRIサーベイランス
- 52名の症候性脳転移患者（年齢、転移部位、ER/PgRをマッチング）と比較
- 36%に無症候性脳転移を発見
- 脳転移による死亡（46% vs 16%, $p=0.009$ ）
- OSに差はなし

Recommendations

- For patients whose systemic disease is not progressive at the time of brain metastasis diagnosis, systemic therapy should not be switched.

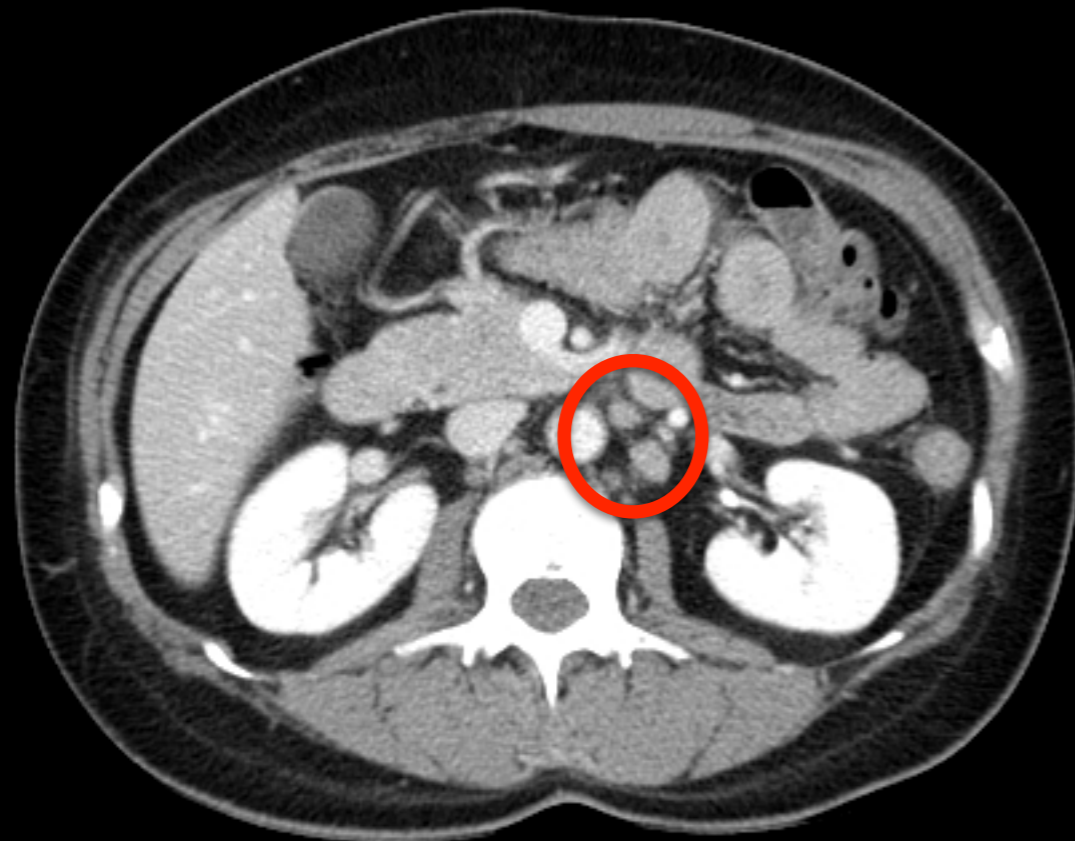
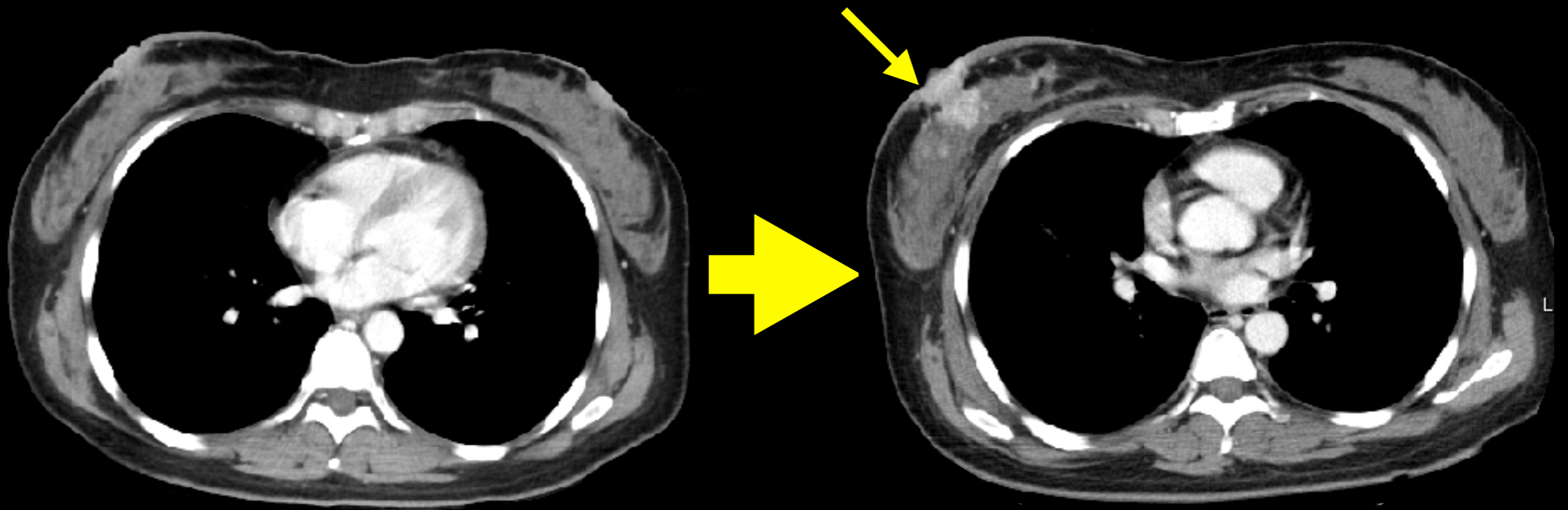
脳転移と診断されたとき、他に病勢進行が無い場合
薬物療法は変更すべきではない。

- If a patient does not have a known history or symptoms of brain metastases, routine surveillance with brain magnetic resonance imaging should not be performed.
- Clinicians should have a low threshold for performing diagnostic brain magnetic resonance imaging testing in the setting of any neurologic symptoms suggestive of brain involvement.

脳転移の既往やその症状が無い場合、ルーチンでの
脳MRIによるサーベイランスは行うべきではない。

脳転移を疑わせる神経学的症状がある場合、診断の
ための脳MRI実施は閾値を低くすべきである。

一次治療後22MでPD

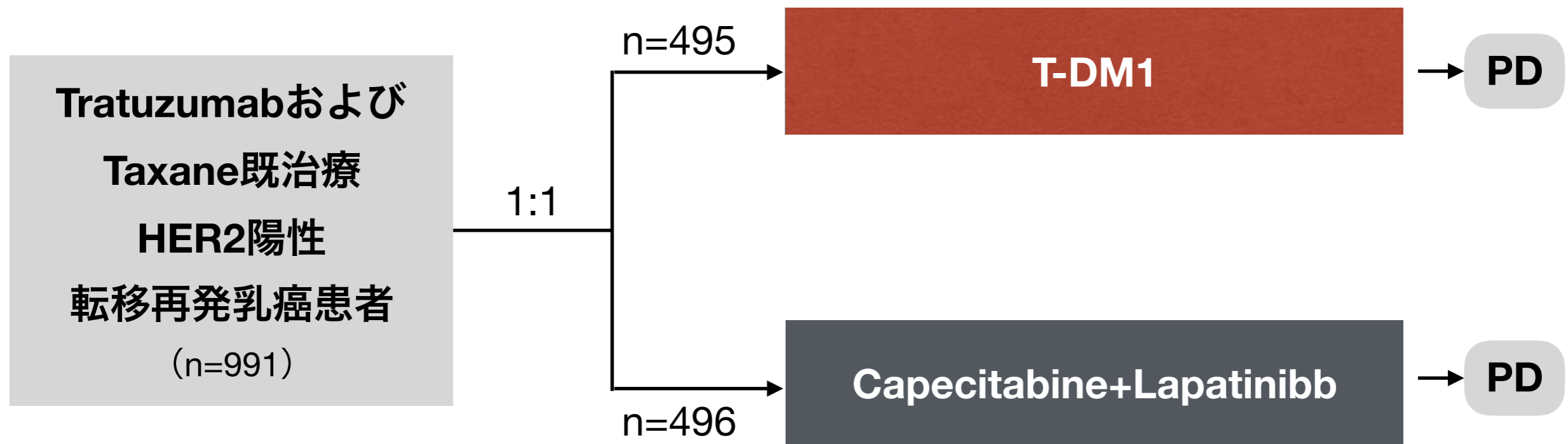


原発巣の再増大
傍大動脈リンパ節転移出現

抗HER2療法の選択

1. ペルツズマブ + トラスツズマブ + ドセタキセル
2. トラスツズマブ + タキサン
3. トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)
4. ラパチニブ + カペシタビン
5. トラスツズマブ + 内分泌療法
6. その他の治療
7. 利用可能な臨床試験

EMILIA試験



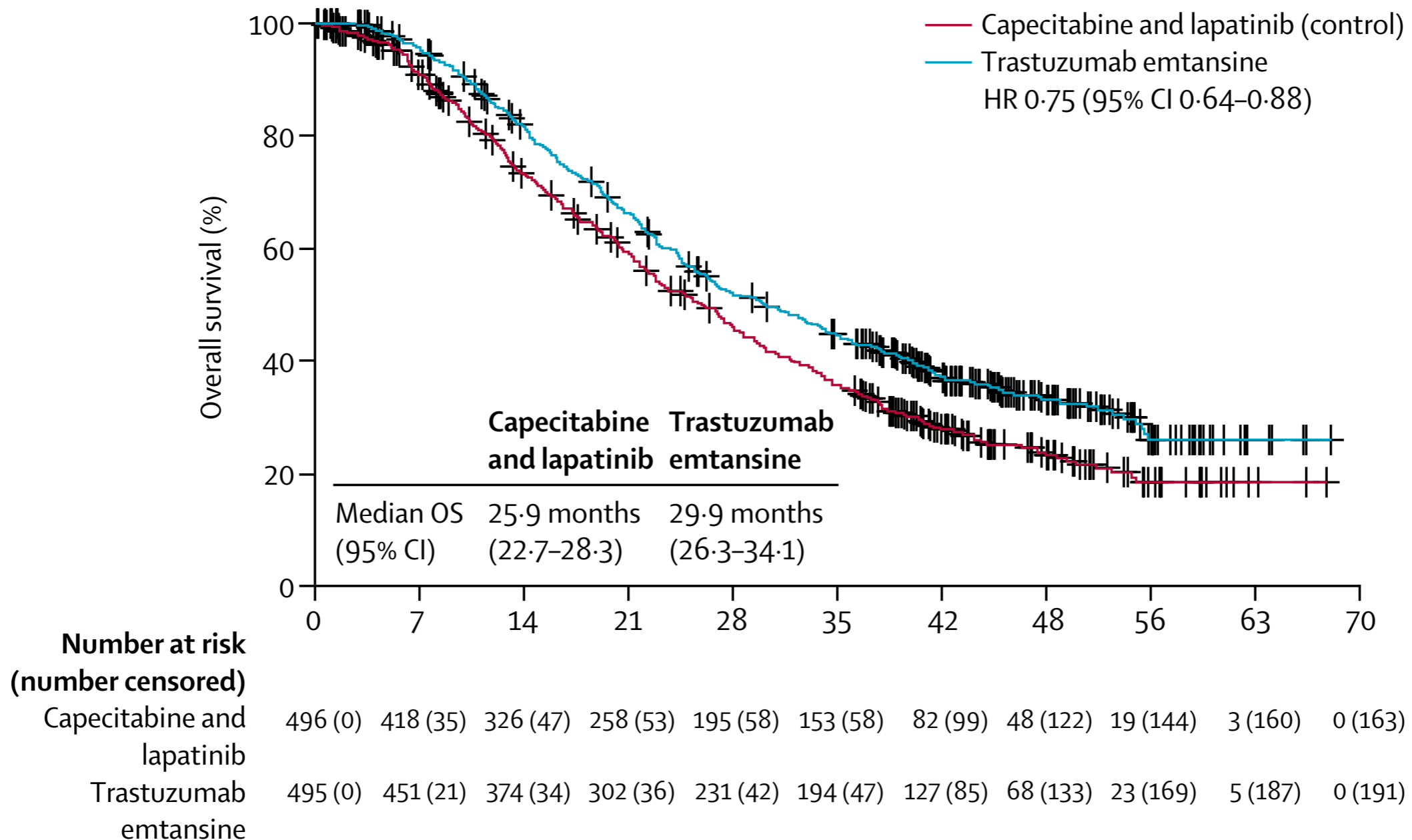
層別因子：地域(米国、西欧州、その他)、進行再発乳癌への治療歴数 (0/1、2以上)
内臓転移の有無 (あり、なし)

T-DM1 3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注

Capecitabine 1,000mg/m²を1日2回2週間投与、1週間休薬

Lapatinib 1,250mgを1日1回経口投与

EMILIA試験



抗HER2療法の選択

1. ペルツズマブ + トラスツズマブ + ドセタキセル
2. トラスツズマブ + タキサン
3. トラスツズマブ エムタンシン (T-DM1)
4. ラパチニブ + カペシタビン
5. トラスツズマブ + 内分泌療法
6. その他の治療
7. 利用可能な臨床試験

ご紹介したガイドライン

- ◆ 日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン ①治療編 2018年版
- ◆ NCCN Guidelines® Breast Cancer 2019
- ◆ ASCO Clinical Practice Guideline