

# 「HER2陰性乳癌に対する 周術期薬物療法」

2023/09/16

日本乳癌学会北海道大会 教育セミナー

砂川市立病院

馬場 基

COI

該当項目なし

# HER2陰性乳癌

- ER陰性 HER2陰性 Triple Negative Breast Cancer ; TNBC
- ER陽性 HER2陰性 Luminal (A/)B-like ; Lum. (A/)B

# 検討すべきこと

- 家族歴の再度聴取
- BRCA検査
- 挙児希望の有無（卵子凍結保存施設の確認、上限年齢の確認）
- 術前化学療法 益と害（温存率, pCR率, response guided method )
- 副作用の種類（一時的、永続的）
- 術後化学療法（Oncotype DX検査）
- 術後治療（S-1/Abemaciclib, extended hormonal therapy）

# 乳癌と関連遺伝子変化

- BRCA1/2

他

1. EGFR : 肺癌, 結腸癌, 脳膠芽腫, 頭頸部癌, 膵癌, 乳癌

Wee,P. and Wang,Z.: Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. Cancers(Basel). 9(5): 52, 2017.

2. HER2(増幅) : 乳癌, 胃癌, 胆管癌, 肺癌, 卵巣癌, 膵癌, 唾液腺癌, 膵癌, 子宮癌, 膀胱癌, 大腸癌

高橋健太、池田貞勝: HER2がんの特徴と治療戦略.医学のあゆみ.vol.269: No.3: 199-202, 2019.

3. ARK(融合) : 未分化大細胞リンパ腫, 炎症性筋繊維芽細胞性腫瘍, 肺癌, 乳癌, 大腸癌

Lin, E. et al.: Exon array profiling detects EML4-ALK fusion in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers. Mol. Cancer Res. 7: 1466-1476, 2009.

4. NTRK(融合): 大腸癌, 肺癌, 稀少癌(唾液腺, 乳腺), 小児癌(乳児型線維肉腫, 中胚葉性腎腫)

Vaishnavi, A. et al.: TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov. 5(1): 25-34, 2015.

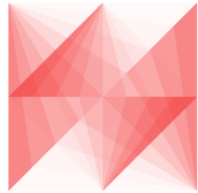
5. MSI-High: 子宮内膜癌, 胃癌, 小腸癌, 卵巣癌, 腎盂/尿管癌, 前立腺癌, 乳癌 ※リンチ症候群

日本癌治療学会/日本臨床腫瘍学会: 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン 第3版 2022年2月.

6. TP53: 乳癌, 骨肉腫, 脳腫瘍, 軟部肉腫, 副腎皮質癌, 白血病, 肺癌, 他 ※リーフラウメニ症候群

# BRCA検査

Myriad  
genetics



M-SODAS

[ミリアドアカウントをお持ちでない方はこちら](#)

Copyright ©2023 ミリアド・ジェネティクス合同会社. All Rights Reserved. [Terms](#) | [Privacy](#)

## システム サインイン

検査依頼情報管理システム「エムソダス・クラウド」へようこそ。E-mailとパスワードを入力してSIGN INしてください。

E-mail address

Password

[Forgot password?](#)

**検査選択**

検査依頼項目 2690-5 BRCA1/2遺伝子検査 (乳癌)  同意確認 下記の注意喚起文書に担当医師が同意する。

**Myriadアカウント登録情報**

ミリアド アカウント選択 科名 選択中アカウント詳細

キーワードを検索...

依頼日 2023年7月19日 検体採取日 2023/07/19 患者氏名 カルテ No

匿名符号入力  マニュアル入力  自動発行

匿名符号 性別 --なし-- 検体数 1

検体ご提出に関する注意事項

- 以下に該当する方は、この検査を依頼することができません
  - 乳癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌以外
  - 未発症、血縁者の診断には使用できません
  - 同種移植の骨髄移植歴がある場合
  - 造血器腫瘍(CLL, MDS, 骨髄増殖性疾患)を発症したことがある場合
  - 造血器腫瘍(ALL, AML, CML)が寛解していない場合

骨髄移植歴

移植歴なし  自家移植

造血器腫瘍罹患歴 造血器腫瘍タイプ

罹患していない  罹患したが寛解している  罹患している

**インフォームドコンセント**

インフォームドコンセント確認

患者のインフォームドコンセントは、関連ガイドライン、指針等に基づいて得られています。個人情報の一部は、本検査の測定・解析機関であるMyriad Genetics Laboratories, Inc.(米国)によりBRCA1/2遺伝子検査の品質を向上するために用いられることがあります。当該検査は、オラパリブの乳癌、卵巣癌、肺癌および前立腺癌患者への適応を判定するための補助、およびBRCA関連遺伝性乳癌・卵巣癌(HBOC)症候群のリスクが高い患者を特定し、医学的管理を決定するための補助に用います。

IC確認・実施済  上記の点を担当医師が確認し、実施しました。

Informed Consent Confirmation

The patient's informed consent is obtained based upon related guidelines. Parts of personal information may be shared with and used by Myriad Genetics Laboratories to improve the quality of BRCA1/2 genetics test. This BRCAAnalysis Diagnostic System test shall be used to determine the indication of Olaparib for breast, ovarian, pancreatic and prostate cancer patients, or to identify high risk HBOC patients and determine medical management.

<https://securemsg.myriad.com/enduser/def/ja/login.html?v=5638>

# 妊孕性



HOME > 保健福祉部 > 健康安全局地域保健課 > 小児・AYA世代のがん患者等の妊よう性温存療法について

## 小児・AYA世代のがん患者等の妊よう性温存療法について

### ページ内目次

- 制度の概要
- 1 妊よう性温存療法
  - 助成の対象となる方
  - 助成対象となる費用
  - 指定医療機関（妊よう性温存療法実施医療機関）について
  - 妊よう性温存療法の相談について
  - 助成対象治療及び助成上限額
- 2 温存後生殖補助医療について
  - 申請に必要な書類
  - 申請期限
  - 申請先（申請書の提出先）
  - 妊よう性温存療法の実施までの流れ
  - 事業の実施要綱など
  - 妊よう性温存療法に関する参考情報

### カテゴリー

> 健康づくり

### 健康安全局地域保健課メニュー

#### 注目情報

- 保健所・熱中症・アレルギー・シ
- ックハウス・脳脊髄液減少病・IH EAT関係

## 1 妊よう性温存療法

### ■ 助成の対象となる方

◎ 以下の要件を全て満たす方が対象になります。

- (1)申請時に北海道内に住所を有している方
- (2)対象となる治療の凍結保存時に43歳未満の方
- (3)北海道が指定する医療機関において助成対象となる治療を受けた方
- (4)原疾患（がん・難病）の治療内容が以下のいずれかの方

### ■ 指定医療機関（妊よう性温存療法実施医療機関）について

◎ 北海道が指定する医療機関は以下のとおりです。

助成の対象となる妊よう性温存療法が実施できる医療機関の一覧となります。【随時更新してまいります】

指定医療機関名	診療科	所在地	実施可能な治療
札幌医科大学附属病院	産科周産期科	札幌市中央区南1条西16丁目29番地	①②③
医療法人湊仁会 手稲湊仁会病院	婦人科	札幌市手稲区前田1条12丁目1-40	①②③④
JA北海道厚生連 札幌厚生病院	産婦人科	札幌市中央区北3条東8丁目5番地	①②③（④は要相談）
国家公務員共済組合連合会 斗南病院	婦人科・生殖内分泌科	札幌市中央区北4条西7丁目3-8	①②③④⑤
医療法人社団 神谷レディースクリニック	婦人科	札幌市中央区北3条西2丁目2-1 日通札幌ビル2F	①②④⑤
旭川医科大学病院	産婦人科	旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号	①②④⑤
北海道大学病院	婦人科	札幌市北区北14条西5丁目	①②④

# 術前化学療法導入 益と害

- 益

Response guided method : non pCR cases 追加治療による生存率向上

- 害

過剰治療

特異的な永続的な2次疾患

後遺症

過小評価（温存手術と局所再発）



# 臨床試験のまとめ

臨床試験	サブタイプ	条件	薬剤	方法	Primary End Point①		Primary End Point②	
KEYNOTE-522(ref.1)	TNBC	IIA - IIIB	ペンブロリズマブ (& Cb)	術前化学療法 <b>併用</b> ±術後 <b>単剤</b> (non pCR)	pCR(ypT0/ Tis ypN0)	65% vs 51%	EFS(優 越性)	85% vs 77% /3 yrs
CREATE-X (ref.2)	TNBC & Luminal	I - IIIB	カペシタビ ン(5FU)	(術前化学療法後) ± <b>術後併用</b> (non pCR ±N+)	DFS	74% vs 68% /5 yrs		
POTENT (ref.3)	Luminal	I - IIIB NAC) N+ / non pCR Adj) N+ / N0適格症例	S-1(5FU)	<b>術後併用</b>	IDFS(有効 中止)	87% vs 82% /5 yrs		
MONARCH-E (ref.4)	Luminal	pN 4- / pN1-3 ^ (NG3 or T3)	アベマシク リブ	<b>術後併用</b>	IDFS	87% vs 82% /4 yrs		
OlympiA (ref.5)	TNBC & Luminal	TN : IIA- / non pCR Lum. : pN2- / non pCR ^ CPS + EG ≥3	オラパリブ	術前後の標準化学療法後 & BRCA陽性 ± <b>術後治療</b>	IDFS	86% vs 77% /3 yrs		

ref.1) P. Schmid, J et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer N Engl J Med 2022;386:556-67.

ref.2) N. Masuda et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy N Engl J Med 2017;376:2147-59.

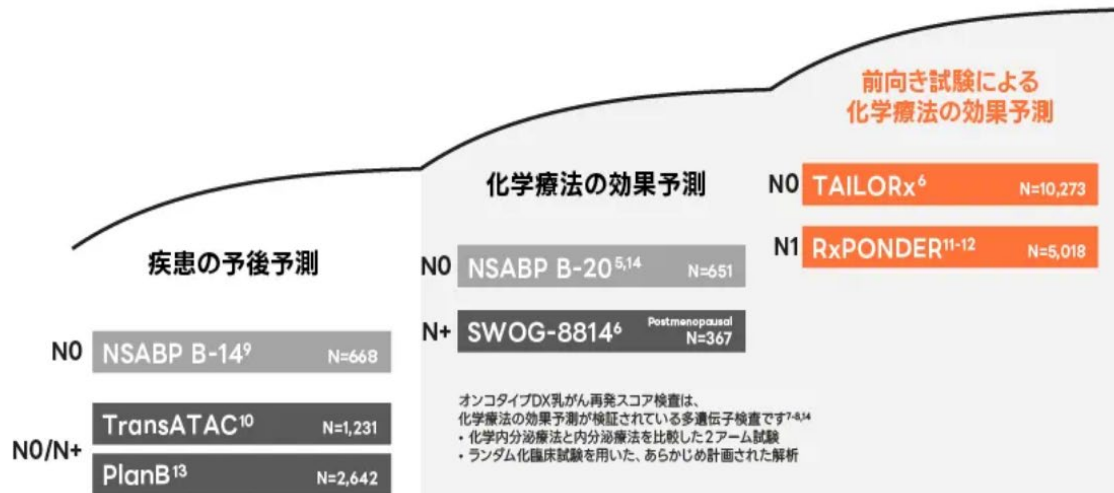
ref.3) Toi M. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer Lancet Oncol. 2021 ; 22 (1) : 74-84.

ref.4) Johnston SRD et al. monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE) . J Clin Oncol. 2020 ; 38 (34) : 3987-98.

ref.5) Geyer CE, Jr. et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol 2022;33(12):1250-68.

# オンコタイプDX 検査

オンコタイプDX乳がん再発スコア検査が持つ、前向き臨床試験に基づいた化学療法効果予測能



リンパ節転移陰性とリンパ節転移陽性の両方に対する包括的な臨床エビデンスにより、オンコタイプDX乳がん再発スコア検査は信頼性を持って化学療法治療を決定するのに役立ちます。

	再発スコア(RS)結果 0-25	再発スコア結果 26-100	
<b>閉経後 / 50歳超</b>			
リンパ節転移陰性 (NO) <sup>5,6,14</sup>	化学療法の上乗せ効果なし	実質的な化学療法の上乗せ効果	9年アウトカム
リンパ節転移陽性 (N1) <sup>8,11-12</sup>	化学療法の上乗せ効果1%未満 <sup>*,***</sup>	実質的な化学療法の上乗せ効果	5年アウトカム
<b>閉経前 / 50歳以下</b>			
リンパ節転移陰性 (NO) <sup>a,5,6,14</sup>	化学療法の上乗せ効果なし	RS結果 16-20 化学療法の上乗せ効果約1.6% RS結果 21-25 化学療法の上乗せ効果約6.5%	実質的な化学療法の上乗せ効果 9年アウトカム
リンパ節転移陽性 (N1) <sup>a,b,8,11-12</sup>	化学療法の上乗せ効果 2.4% <sup>*,***</sup>		データなし <sup>****</sup> 5年アウトカム

# 副作用

- 一時的：ex. 消化器症状, 血液毒性, 疲労感, 皮膚症状, 脱毛
- 永続的：ex. 末梢性ニューロパチー, 脱毛

(ICI) 甲状腺機能(低下・亢進), 副腎機能低下,  
下垂体炎, 大腸炎, 免疫性肝炎, 膵炎, 尿細管間質性腎炎

★事象を確認にした際、個別事象への検査項目、検査後依頼先、依頼診療科のDrとの事前調整・相談を可能な限り構築すること

# 症例1 TNBC

- 30歳

閉経前

既往歴：妊娠期甲状腺機能低下症(チラージン内服中)

家族歴：母†(乳癌,卵巣癌)

既婚 2児(5歳, 2歳)

ひだり乳癌 cT2cN1(複数)M0, cStage IIB

組織診：Invasive Ductal Carcinoma, NG3 / HGIII,

ER 0%, PgR 0%, HER2:0, Ki-67LI:65%

腋窩リンパ節FNA:悪性

**何を（追加で）聴取する？**

**何を考える？**

**治療戦略は？**

# 症例1 TNBC

• 30歳

閉経前 既往歴：妊娠期甲状腺機能低下症

家族歴：母（乳癌,卵巣癌）

→遺伝カウンセリング/BRCA検査説明施行（本人保留）

既婚 2児(5歳, 2歳)

ひだり乳癌 cT3cN1(複数)M0 ,cStage IIIA

組織診：IDC, NG3/HGIII, ER 0%, PgR 0%, HER2:0, Ki-67LI:65%

**wPTX + wCb + PEMB\*4 → EC + PEMB\*4**

→cPR

→手術移行 Bt + ALND(LvII)

手術病理：Grade2b (ypT1ypN1)

# 術後治療 TNBC

- pCR(65%) → 経過観察
- Non pCR(35%) → Pembrolizumab術後投与<sup>ref1)</sup>
  1. (gBRCAm+) Olaparib(OlympiA trial)の追加必要性  
安全性・奏効性の直接的検討したDataなし
  2. Capecitabine(CREATE-X trial)の追加必要性  
安全性・奏効性の直接的検討したDataなし

## 症例2 Luminal

- 40歳

閉経前 既往歴なし 家族歴；妹(乳癌), 叔父(骨肉腫)

既婚・1児 (5歳)

みぎ乳癌 cT2cN1(複数)M0 ,cStage IIB

組織診：IDC, NG2/HGII,

ER 70%, PgR 10%, HER2:1, Ki-67LI:45%

腋窩リンパ節FNA：悪性

**何を（追加で）聴取する？**

**何を考える？**

**治療戦略は？**

# 症例2 Luminal

- 40歳

閉経前 既往歴なし

家族歴: 妹(乳癌), 叔父(骨肉腫)

既婚・1児 (5歳)

みぎ乳癌 cT2cN1(複数)M0 ,cStage IIB

組織診: IDC, NG2/HGII,

ER 70%, PgR 10%, HER2:1, Ki-67LI:45%

**手術先行: Bt + ALND(LvII)**

手術病理: IDC, 35 mm, NG3/HGIII, pN2(4/18), Ly1, V0, f

ER 75%, PgR 10%, HER2:1, Ki-67LI:40%



# 術後治療 Luminal

- 標準化学療法 EC/AC\*4 – wPTX\*12/DTX\*4  
Q? dose-dense regimen or q3w regimen
- CDK4/6i.追加 (MONARCH-E trial) 検討 ★術前薬物療法の場合も検討
- (mBRCA+) Olaparib(OlympiA trial) 検討 ★術前薬物療法の場合も検討
- S-1(POTNET trial)の追加必要性
- (術前化学療法施行の場合→Capecitabine CREATE-X trial 検討)

# 再発リスク 中高群の周術期治療 (≒ Luminal B-like) 乳がん診療ガイドライン

**CQ5 ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する術後療法として、内分泌療法にS-1を併用することは勧められるか？**

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

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		

① 明らかな脈管侵襲を伴う場合。

② Ki67 $\geq$ 30%、Ki67 $\geq$ 14%かつOncotype DX RS $\geq$ 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。

**CQ6 ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する術後療法として、内分泌療法にアベマシクリブを併用することは勧められるか？**

表1 monarchE 試験の適格基準

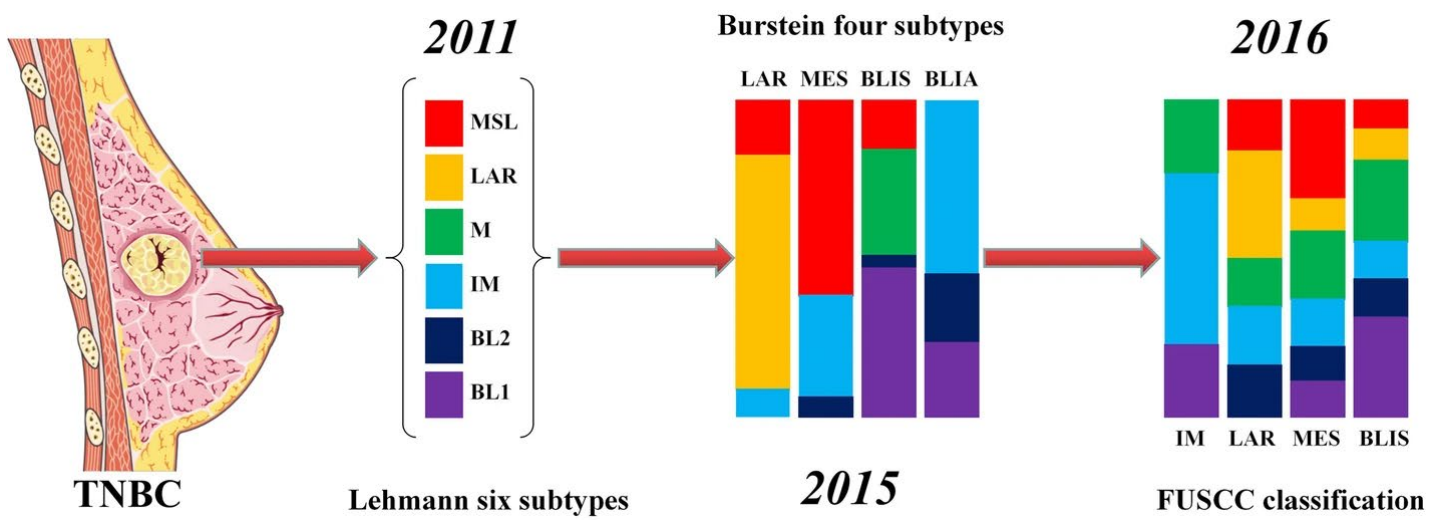
腋窩リンパ節転移	組織学的グレード	腫瘍径	
		5 cm 未満	5 cm 以上
なし	1~3	不適格	
1~3個	1~2	コホート 2* (Ki67 $\geq$ 20%のみ適格)	コホート 1
	3	コホート 1	
4個以上	1~3	コホート 1	

\*コホート 2 は本邦適応外

S-1のみ適応



# TNBC and subtype



*FUSCC classification*  
 6つのサブタイプが、新たな4つのGroupに集約された。

*IM* immunomodulatory  
*LAR* luminal androgen receptor  
*MES* mesenchymal-like  
*BLIS* basal-like and immune suppressed

