

最新乳癌治療 －標準化から個別化へ－

広島市立広島市民病院 乳腺外科
大谷彰一郎

標準化から個別化へ ??

ガイドラインの普及などで乳癌治療における標準治療は
広まったが、患者さんの癌の組織でさらに
個別化治療 (オーダーメイド治療) が行われつつある。

乳癌診療は癌治療の中で一番、エビデンスが豊富である。



ガイドラインが5冊もある癌は乳癌以外ない！！
エビデンスに基づいた標準的治療が行われやすい！！

患者さん用のガイドラインも充実している



● ザンクトガレンコンセンサス会議

世界の乳がんの術後治療を決定する会議です。

スイスのザンクトガレンで世界中の乳腺の専門家が
2年に一度集まって標準治療法を決定する

Convent of St Gall



special article

Annals of Oncology
doi:10.1093/annonc/mdp322

Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009

A. Goldhirsch^{1,2*}, J. N. Ingle³, R. D. Gelber⁴, A. S. Coates⁵, B. Thürlimann⁶, H.-J. Senn⁷
& Panel members[†]

¹International Breast Cancer Study Group, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; ²European Institute of Oncology, Milan, Italy; ³Breast Cancer Research Program, Mayo Clinic Cancer Center, Rochester, MN, USA; ⁴Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ⁵International Breast Cancer Study Group, School of Public Health, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; ⁶Breast Center, Kantonsspital, St Gallen, Switzerland and ⁷Tumor and Breast Center ZeTUP, St Gallen, Switzerland

Received 12 May 2009; accepted 12 May 2009

The 11th St Gallen (Switzerland) expert consensus meeting on the primary treatment of early breast cancer in March 2009 maintained an emphasis on targeting adjuvant systemic therapies according to subgroups defined by predictive markers. Any positive level of estrogen receptor (ER) expression is considered sufficient to justify the use of endocrine adjuvant therapy in almost all patients. Overexpression or amplification of HER2 by standard criteria is an indication for anti-HER2 therapy for all but the very lowest risk invasive tumours. The corollary is that ER and HER2 must be reliably and accurately measured. Indications for cytotoxic adjuvant therapy were refined, acknowledging the role of risk factors with the caveat that risk *per se* is not a target. Proliferation markers, including those identified in multigene array analyses, were recognised as important in this regard. The **threshold for indication** of each systemic treatment modality thus depends on different criteria which have been separately listed to clarify the therapeutic decision-making algorithm.

Key words: early breast cancer, St Gallen Consensus, therapies



National
Comprehensive
Cancer
Network

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

乳 癌

2010 年 第 1 版

つづく

www.nccn.org

日本語訳: NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

目次

[NCCN 乳癌委員会委員](#)[ガイドライン更新事項の要約](#)

非浸潤性乳癌

- [非浸潤性小葉癌 \(LCIS-1\)](#)
- [非浸潤性乳管癌 \(DCIS-1\)](#)

浸潤性乳癌

- [臨床病期、精密検査 \(BINV-1\)](#)
- [臨床病期 I、IIA、もしくは IIB 疾患または T3、N1、M0 の局所療法 \(BINV-2\)](#)
- [全身性アジュバント療法 \(BINV-4\)](#)
- [術前化学療法ガイドライン](#)
 - [臨床病期 IIA、IIB、精密検査 \(BINV-10\)](#)
 - [一次治療、アジュバント療法 \(BINV-11\)](#)
 - [臨床病期 IIIA、IIIB、IIIC、病期 IV、精密検査 \(BINV-13\)](#)
 - [術前化学療法、局所療法、アジュバント療法 \(BINV-14\)](#)
- [調査/追跡、再発の精密検査または病期 IV 疾患の初期精密検査 \(BINV-15\)](#)
- [再発/病期 IV 疾患の治療 \(BINV-16\)](#)
- [HER2 検査の原則 \(BINV-A\)](#)
- [乳房 MRI 検査の原則 \(BINV-B\)](#)

浸潤性乳癌 (つづき)

- [外科的腋窩病期診断—病期 I、IIA、IIB \(BINV-C\)](#)
- [腋窩リンパ節病期診断 \(BINV-D\)](#)
- [浸潤癌の断端診断 \(BINV-E\)](#)
- [乳房温存治療における放射線治療適応の考慮点 \(BINV-F\)](#)
- [乳房切除術後の乳房再建の原則 \(BINV-G\)](#)
- [放射線療法原則 \(BINV-H\)](#)
- [アジュバント内分泌療法 \(BINV-I\)](#)
- [アジュバント化学療法 \(BINV-J\)](#)
- [閉経の定義 \(BINV-K\)](#)
- [後続内分泌療法 \(BINV-L\)](#)
- [再発または転移性乳癌に推奨される化学療法 \(BINV-M\)](#)

その他の特別な考慮点

- [葉状腫瘍 \(PHYLL-1\)](#)
- [パジェット病 \(PAGET-1\)](#)
- [妊娠中の乳癌 \(PREG-1\)](#)
- [炎症性乳癌 \(IBC-1\)](#)

[この文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)[ガイドライン索引](#)

乳癌ガイドラインを印刷する

[病期診断](#)[解説](#)[参考文献](#)

この解説は、アルゴリズムが改訂される度に、更新される。

臨床試験: NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。NCCN 加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[ここをクリック](#)：
nccn.org/clinical_trials/physician.html

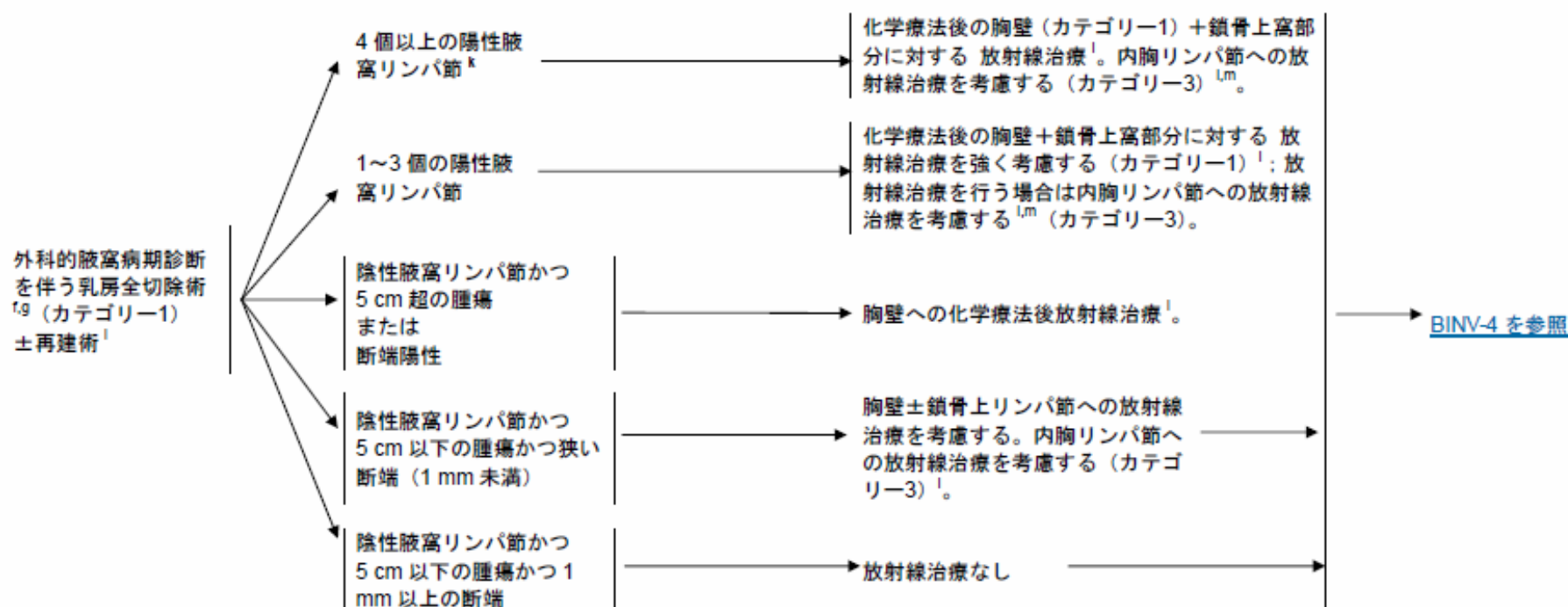
NCCN エビデンスカテゴリおよびコンセンサスカテゴリ

特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ 2A である。

[「NCCN エビデンスカテゴリおよびコンセンサスカテゴリ」を参照](#)

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照しようとしている臨床医には、個別の臨床状況に応じて医学的判断を下した上で、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用、または適用についていかなる表明も保証も行わない。その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は NCCN にある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2009

臨床病期 I、IIA、もしくは IIB 疾患または T3、N1、M0 の局所療法

^f 外科的腋窩病期診断 (BINV-C) を参照。^g 腋窩リンパ節病期診断 (BINV-D) および浸潤癌の断端状態 (BINV-E) を参照。^j 乳房切除術後の乳房再建の原則 (BINV-G) を参照。^k 骨シンチ、腹部 CT/超音波/MRI、胸部 CT などの付加的病期診断法を考慮できる (カテゴリー2B)。^l 放射線療法の原則 (BINV-H) を参照。^m 内胸リンパ節が臨床的または病理学的に陽性であれば放射線治療を実施する。そうでなければ、内胸リンパ節への治療は担当の腫瘍放射線科医の裁量となる。内胸リンパ節に放射線治療を行う場合は必ず CT 治療計画を利用する。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

このようなガイドラインの普及で

- ①最新乳がん治療がすごいスピードで更新
（その背景にはすごい数の臨床試験が施行）
- ②標準治療法が医療者だけでなく患者さんも
簡単に手に入れることが可能となった。

乳がんに関する色々な標準化が進んできた

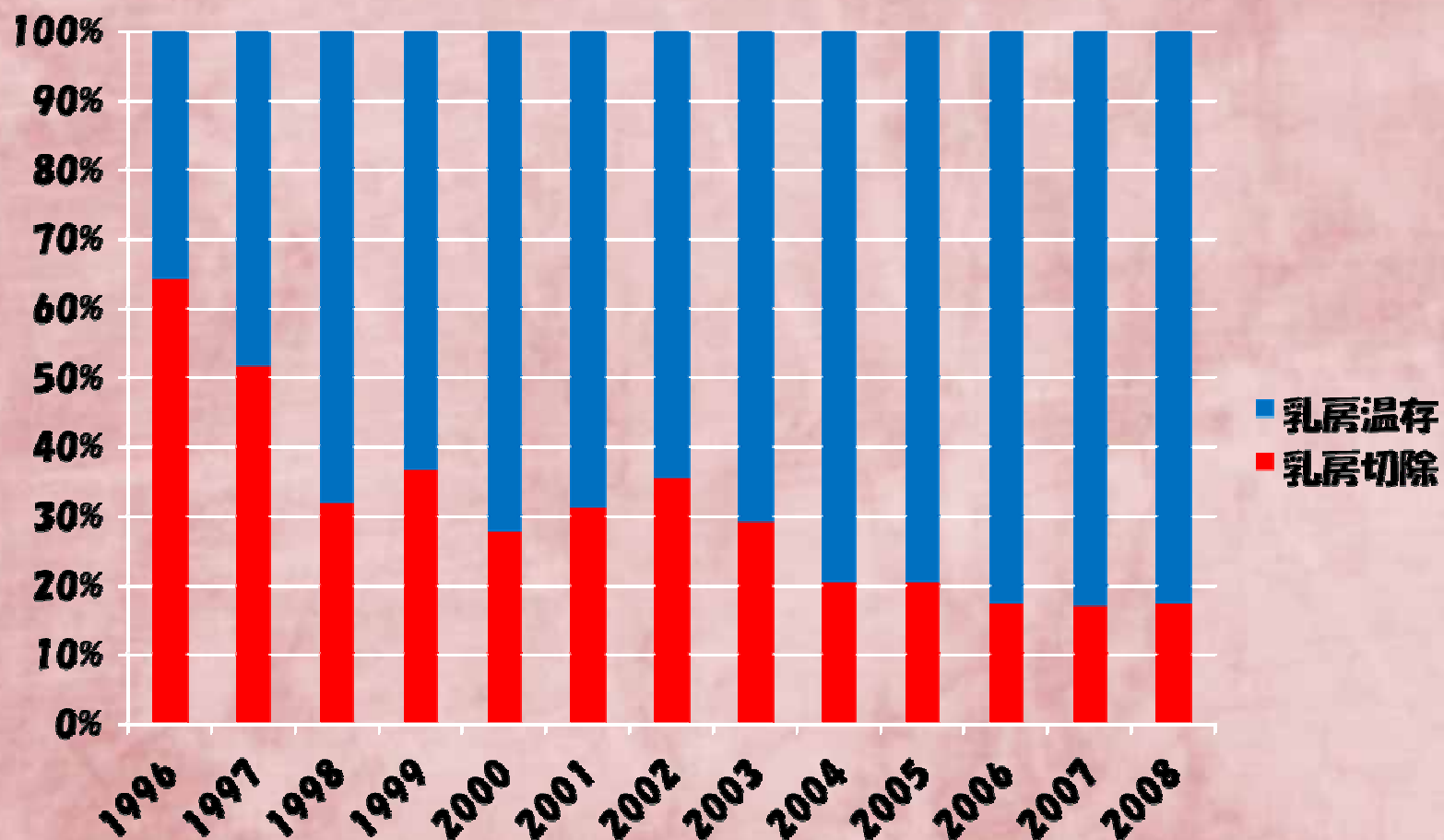
術前検査が終了し手術法について
話している広島〇子さんと主治医 大谷との会話

乳房温存手術って？
センチネルリンパ節生検？
どんな手術ですか？

術前診断としてはstage I の
早期乳癌です。画像上は腋窩
リンパ節転移もなく、乳癌の大きさも
2cm弱です。予定手術としては
乳房温存手術＋センチネルリンパ
節生検です。

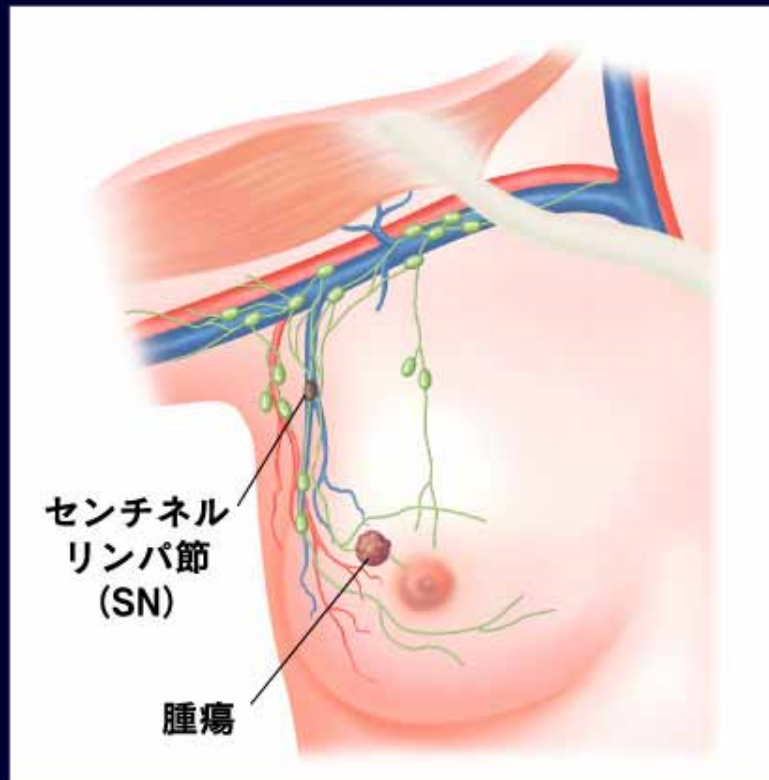


当院における 乳房切除術と乳房温存手術の割合の推移



センチネルリンパ節生検 (SNB)

SNB : Sentinel lymph node biopsy



●SNとは

癌からのリンパ管流が最初に流れ着くリンパ節。
癌が最初に転移するリンパ節と考えられる。

●SNBの方法

色素法、RI法

SNBの結果と治療方針

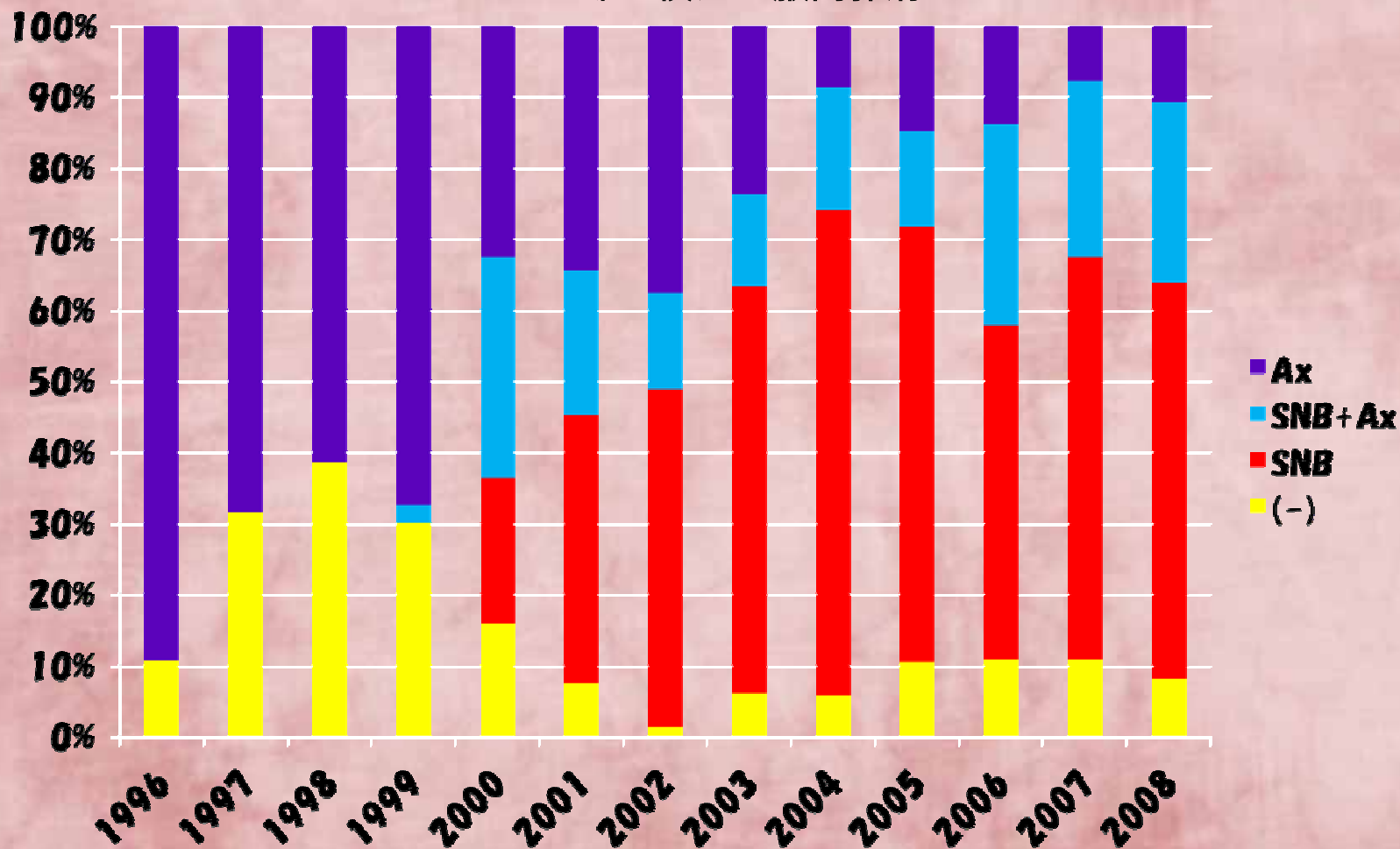


SNB適応の目安：

腫瘍の大きさが3cm以下で、触診や画像診断を含みリンパ節転移陰性と考えられる症例

当院における腋窩手術の推移

SNB:センチネルリンパ節生検、Ax:腋窩郭清



広島市民病院 乳腺外科

乳がんの手術も無事終了し術後病理結果と今後の治療法について 話し合っている広島〇子さんと主治医 大谷との会話

ホルモン感受性のある
stage I の早期乳がんでしたが
核異型度が3で癌の顔つきが
悪かったため術後抗がん剤と
ホルモン療法とハーセプチンが
必要です。

えっ！！
どうして頑張って手術も終
わったのに
なんで抗がん剤やホルモ
ン療法が必要なの？？？

しかも早期乳がんなのに？？
どうして髪の毛が全部抜ける
抗がん剤なんか必要なの？？
ホルモン療法は最低でも
5年間も？？
しかもハーセプチンって？？



術後薬物療法

(抗がん剤、ホルモン療法、ハーセプチンなど)
の目的は？

微小転移の撲滅

肉眼所見、画像所見、血液検査などではわからないほどの
小さな細胞の塊を完全に体から排除すること

微小転移とは？



(かがくのとも傑作集より引用)

微小転移とはたとえばたんぽぽの種が飛んで行き、違う土地で生着しその種が時間がたって芽が出て花(転移)になるようなもの。

つまり花が咲いて画像上、転移と分かるまでは転移と診断できないもの。



術後抗癌剤、ホルモン療法、ハーセプチンはこのたんぽぽの種を完全に体から排除するあるいは育たないようにすること。

では広島〇子さんの病理結果を
詳しく説明しましょう。

抗がん剤やホルモン療法を
受けなければならないのは
目に見えないような乳癌をやっつける
わけですね。何となくわかりました。
でも
ところでなぜ早期乳がんの私が
受ける必要があるのですか？



広島〇子さんの病理結果

年齢：41歳 閉経前
子供；3人 挙児希望なし
手術：乳房温存手術（乳房円状切除術）＋センチネルリンパ節生検

- ・ 病理学的腫瘍径：1.9cm
- ・ 腋窩リンパ節転移：なし（センチネルリンパ節：0/2）
- ・ （他臓器への転移：なし）



Stage I の早期乳がん

- ・ 核異型度（癌の顔つき）：3
- ・ リンパ管侵襲(-)、静脈侵襲(-)

- ・ ER(エストロゲン受容体)：3+5=8(allred score)
- ・ PgR(プロゲステロン受容体)：1+0=1(allred score)
- ・ Hercep Test(HER2蛋白の発現)：3

ホルモン治療法に効果がありますよ

ハーセプチンに効果がありますよ

これらの3要素で術後治療法が決定します。



^b [HER2 検査の原則 \(BINV-A\) を参照。](#)

^o 髄様および微小乳頭サブタイプを含む。

注意：特に指定のない限り推奨事項はすべてカテゴリ—2A である。
臨床試験：NCCN は、すべての患者に対する最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

標準治療では私の場合、早期乳がんでも
抗がん剤やホルモン療法が必要なことも
何となく？！理解できました。
でも抗がん剤やホルモン療法をすることで
どれくらい再発の可能性が下がるのか
もっと分かり易く具体的にイメージ
出来るように教えてください！！

分かりました。
アジュバントオンラインといって
広島〇子さんの病理結果を入力していくと
再発の可能性がどれくらい？
抗がん剤、ホルモン療法をうけると
どれくらい再発を防げるか？に関する
大まかなデータが分かる
ソフトがあります。



アジュバントオンライン

www.adjuvantonline.com

広島〇子さんの病理結果

病理学的腫瘍径：1.9cm
腋窩リンパ節転移：なし
核異型度（グレード）：3
リンパ管侵襲(-)、
静脈侵襲(-)
ER:8
PgR:2
HER2蛋白発現：あり

Patient Information

Age: 41

Comorbidity: Perfect Health

ER Status: Positive

Tumor Grade: Grade 3

Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm

Positive Nodes: 0

Calculate For: Relapse

10 Year Risk: 32 Prognostic

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Ov. Abl. + Tam (or other horm)

Chemo: 2nd Generation Regimens

Hormonal Therapy: 40

Chemotherapy: 50

Combined Therapy: 70

No additional therapy:



67.0 alive and without cancer in 10 years.
31.8 relapse.
1.2 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 11.3 without relapse.



With chemotherapy: Benefit = 14.4 without relapse.



With combined therapy: Benefit = 20.8 without relapse.



[Print Results PDF](#) [Access Help and Clinical Evidence](#)
[Images for Consultations](#)

広島〇子さんの場合は術後治療の効果は？

Options For Adjuvant Therapy

Decision:
No Additional
Therapy

無治療の場合

ベースライン



58 out of 100 men are alive and without relapse in 10 years

41 out of 100 men relapse

1 out of 100 men die of other causes

10年で
100人のうち41人が再発

Decision:
Hormonal Therapy

ホルモン療法のみ



14 out of 100 men are alive and without relapse because of therapy

再発する41人のうち14人の再発を防げる

Decision:
Chemotherapy

抗がん剤のみ



18 out of 100 men are alive and without relapse because of therapy

再発する41人のうち18人の再発を防げる

Decision:
Combined Therapy

ホルモン療法と抗がん剤



26 out of 100 men are alive and without relapse because of therapy

再発する41人のうち26人の再発を防げる

術後抗がん剤とホルモン療法の
必要性和自分が受けることのメリットが
なんとなくわかりました。
でももっと正確に抗がん剤を受ける
ほうが良いとわかる方法は？
だって無駄には脱毛したくないもの、

わかりました。
もっと**個別化した治療**は？と
いうことですね



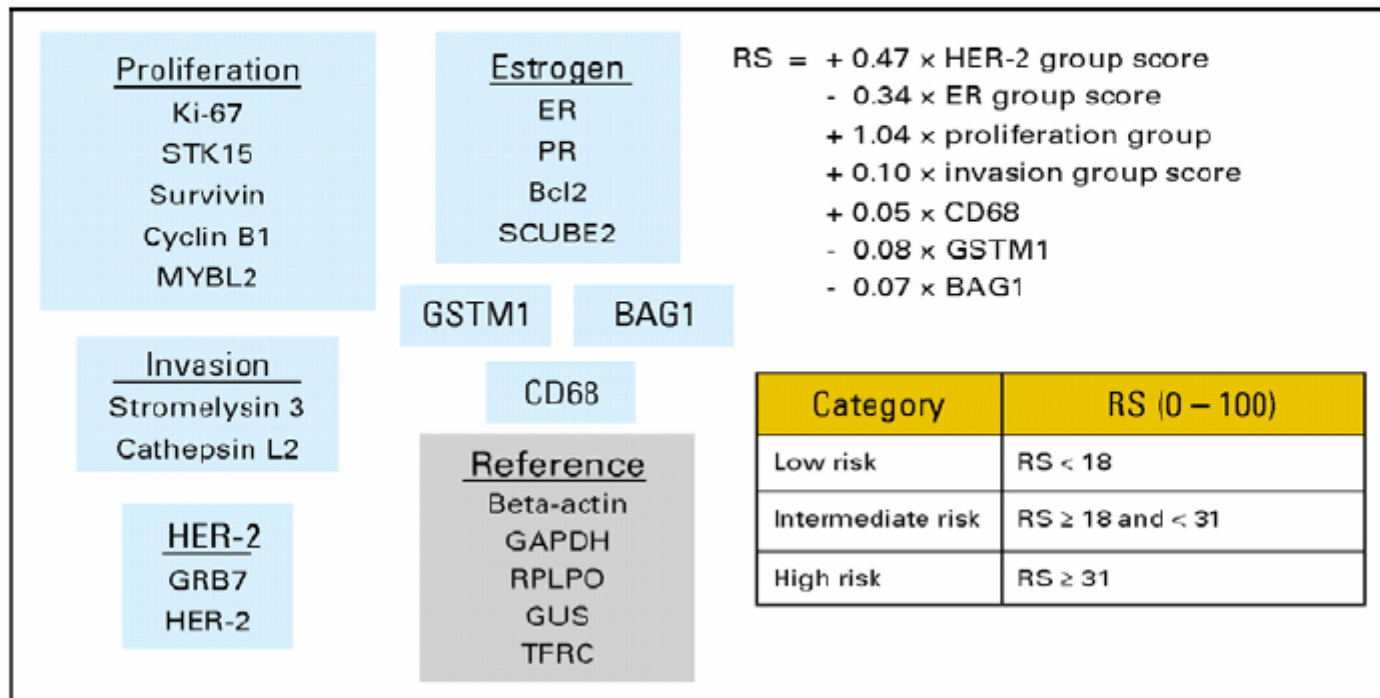
標準化から個別化へ

-多遺伝子解析-

再発の可能性と治療方針決定

Oncotype Dx検査

Fig 1. Oncotype Dx (Genomic Health, Redwood City, CA) recurrence score (RS): genes and algorithm



Sparano, J. A. et al. J Clin Oncol; 26:721-728 2008

1、何を調べる検査ですか？

手術標本を調べることで再発のしやすさを調べる検査です。また、再発を防ぐために行う手術後の治療法を選ぶ助けになる可能性があります。

2、どんな患者さんが対象ですか？

1、stage I、II、III

2、エストロゲンレセプター：陽性

3、リンパ節転移陽性の場合は閉経後

3、検査はどのように行うのですか？

手術時に取り出した組織を使い、その材料から遺伝子を抽出して調べます。
血液も必要ありません。

4、この検査で何がわかるのですか？

最初の診断から10年以内に、がんが再発する可能性がわかります。

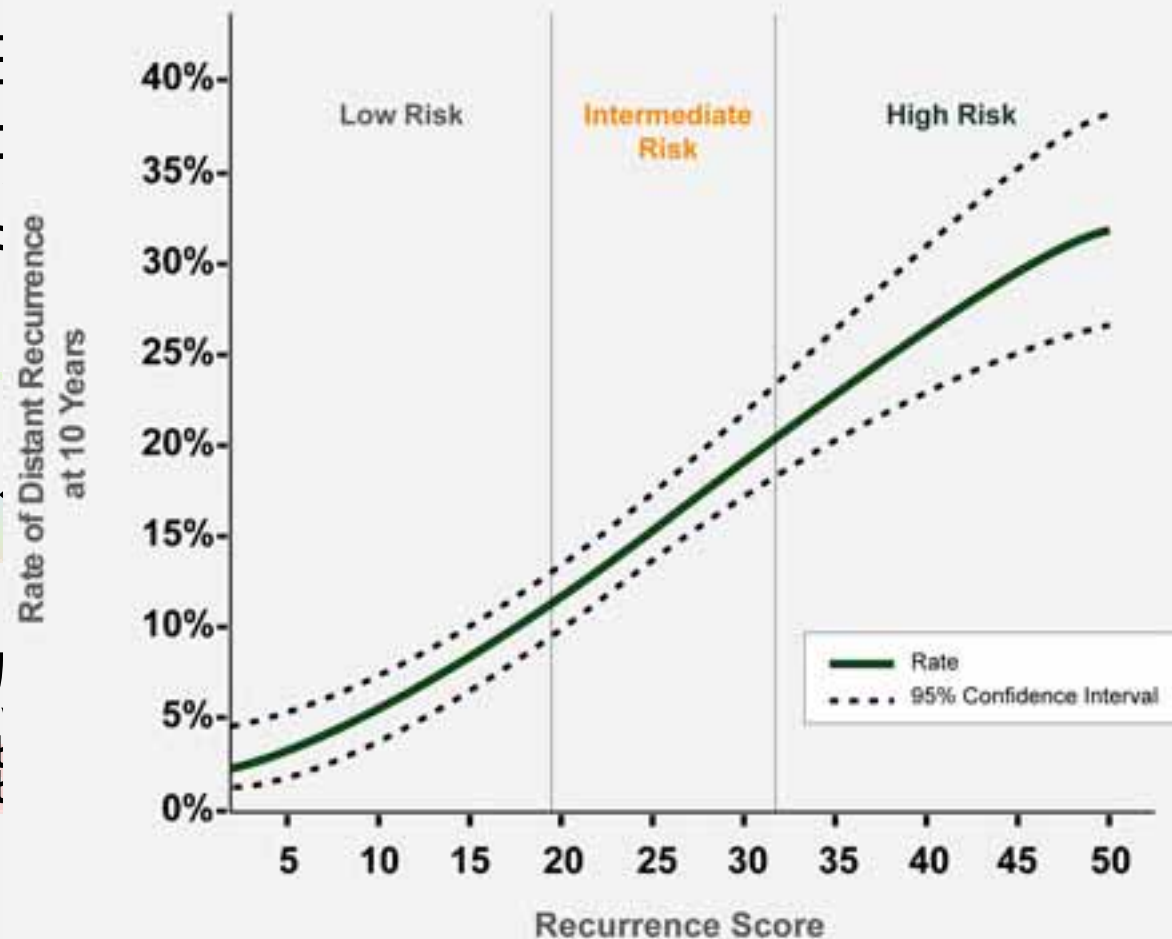
3、検査はどのくらい行うのですか？

Recurrence Score as Continuous Predictor

手術
遺伝
血液

4

最初
可能



から

か？

する

5、この検査で、何か変わることがありますか？

ホルモン療法とそれに加えて化学療法を行ったほうが良いか？どうか？が主治医がその後の治療法を選ぶための参考となります。



化学療法を省略できるか？

6、費用は？

約45万円

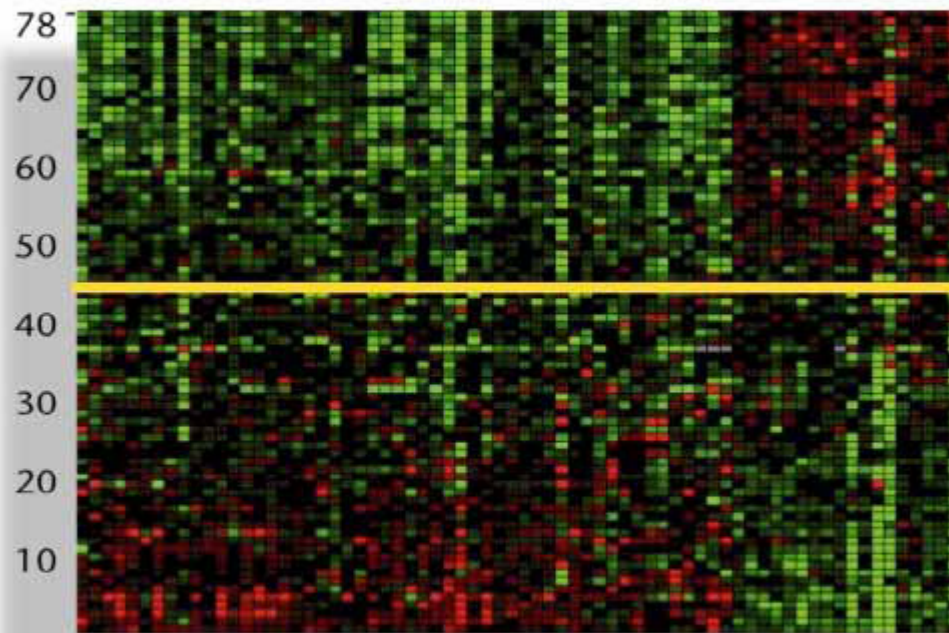
MammaPrintというものもあります



MammaPrintというものもあります

MammaPrint prognosis Profile *“the 70 gene profile”*

70 significant prognosis genes



Metastases: white = +

van't Veer et al., Nature 415, p. 530-536, 2002

threshold set at 10% false negatives
91 % sensitivity, 73% specificity

**Good
signature**

threshold

**Poor
signature**

標準化から個別化へ

乳癌組織のみから再発の可能性、抗がん剤を用いる利点などが分かる時代が既に来ている。

45万円ですか。。。。。
私はそのお金で抗がん剤を受けますわ。

ところでハーセプチンって何ですか？

いっぱい薬があって
わからないですよね。ではまず
ハーセプチンについて、
また分子標的治療薬について
お話ししましょう



乳癌の治療は4つの柱

- 1、手術
- 2、化学療法 (抗がん剤)
- 3、ホルモン療法
- 4、放射線療法
- 5、分子標的薬剤

分子標的薬剤について

標準治療から個別化治療へ

抗がん剤から分子標的薬剤へ

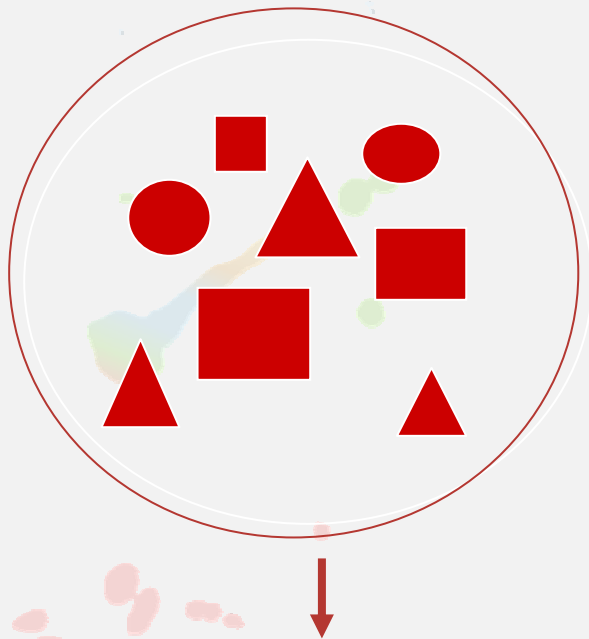


乳癌の特定物質を

狙いうち

抗がん剤から分子標的薬剤へ

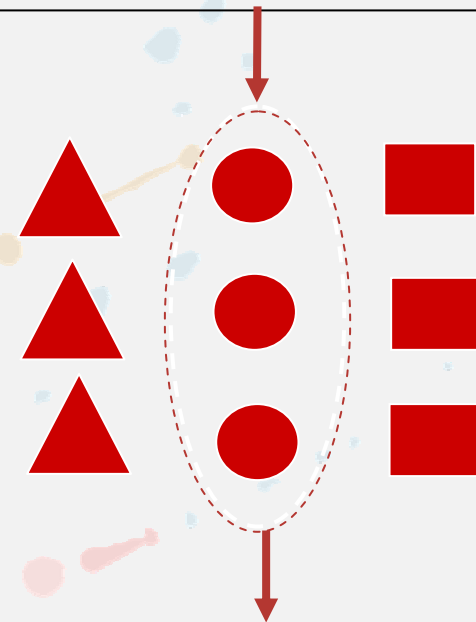
従来の抗がん剤



正常細胞も攻撃することになる。
治療効果の選択性が低い

分子標的薬剤

標的分子の選定

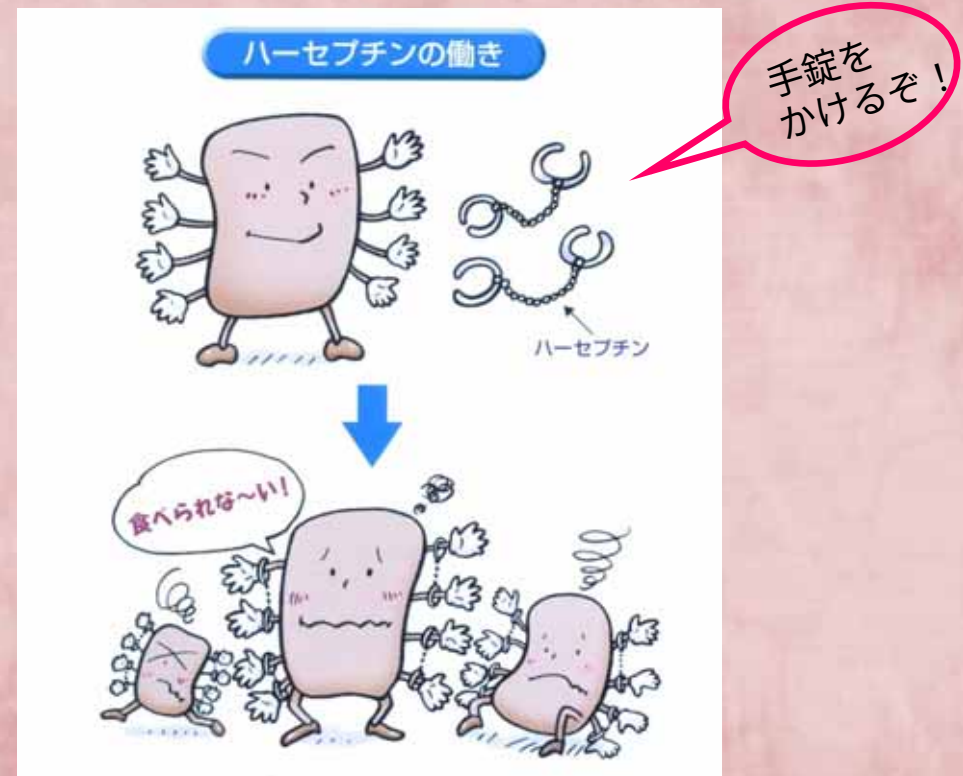
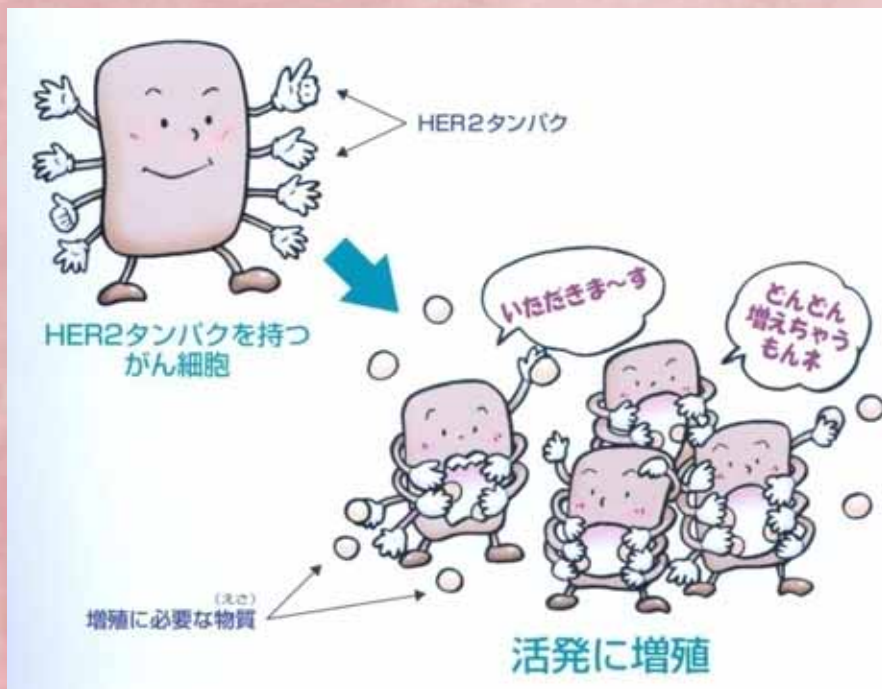


腫瘍縮小効果↑
正常細胞への副作用↓

ハーセプチンについて

がんの増殖はがん遺伝子が活性化しておこることがしばしばですが、HER2もがん遺伝子の一つです。このがん遺伝子HER2が蛋白を産生し、細胞の膜表面に現れます。このHER2蛋白に**選択的に**結合しがんの増殖を抑制するのがハーセプチンです。

ハーセプチンはHER2蛋白を**狙いうち**



海外では**夢の弾丸**と呼ばれています。

患者さんの乳がん細胞にHER2蛋白が強く発現している場合にのみハーセプチンが効果を発揮するわけです。**個別化治療のkey Point**

ハーセプチンの特徴は？

- 1、乳がん治療の常識を覆すほどの効果あり
- 2、しかも副作用がほとんどない。
- 3、はじめは再発・転移性乳癌のみの保険収載であったが2008年3月から術後補助療法でも保険収載された。

乳がん治療に関する 分子標的薬剤

1、ハーセプチン

2、ラパチニブ
(チロシンリン酸化阻害剤)

3、アバスチン
(血管新生阻害剤)

開発中の分子標的治療薬が目白押し

時代は抗がん剤から分子標的薬剤へ

微量の乳癌組織だけから

①乳癌の再発リスク、抗がん剤の必要性

②どの薬剤に効果があるか？

標準化から個別化へ

広島市民病院乳腺外科 3人衆

大谷

桧垣

伊藤

