

第19回日本乳癌学会関東地方会

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

がん研究会有明病院
乳腺センター乳腺内科
原文堅

日時：2023年12月2日（土） 9:30-11:00



筆頭演者の利益相反状態の開示

	該当の状況	企業名等
(1) 役員・顧問職	あり ・ なし	
(2) 株	あり ・ なし	
(3) 特許使用料	あり ・ なし	
(4) 講演料など	あり ・ なし	協和キリン、ファイザー、大鵬薬品 日本イーライリリー、中外製薬
(5) 原稿料など	あり ・ なし	
(6) 研究費	あり ・ なし	
(7) 寄附金	あり ・ なし	
(8) 訴訟等の顧問料など	あり ・ なし	
(9) 研究員の受け入れ	あり ・ なし	
(10) 寄付講座	あり ・ なし 職名：(専任・兼任)	寄付講座名：
(11) その他報酬	あり ・ なし	

症例（1）

- 75歳女性、閉経後、ECOG-PS：1
- 既往歴：高血圧、慢性腎臓病（Ccr 55 ml/min）
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I

- 左乳房切除術＋センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節（2/4, いずれも1.5mm陽性）

- 術後病理診断：浸潤性乳管癌、硬癌、25 x 18mm、pN1(2/4), HGⅢ, NG3, ly1, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 2+, DISH -, Ki-67 25%
- Oncotype DX：RS16

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

症例 (1)

予後、高齢者機能評価

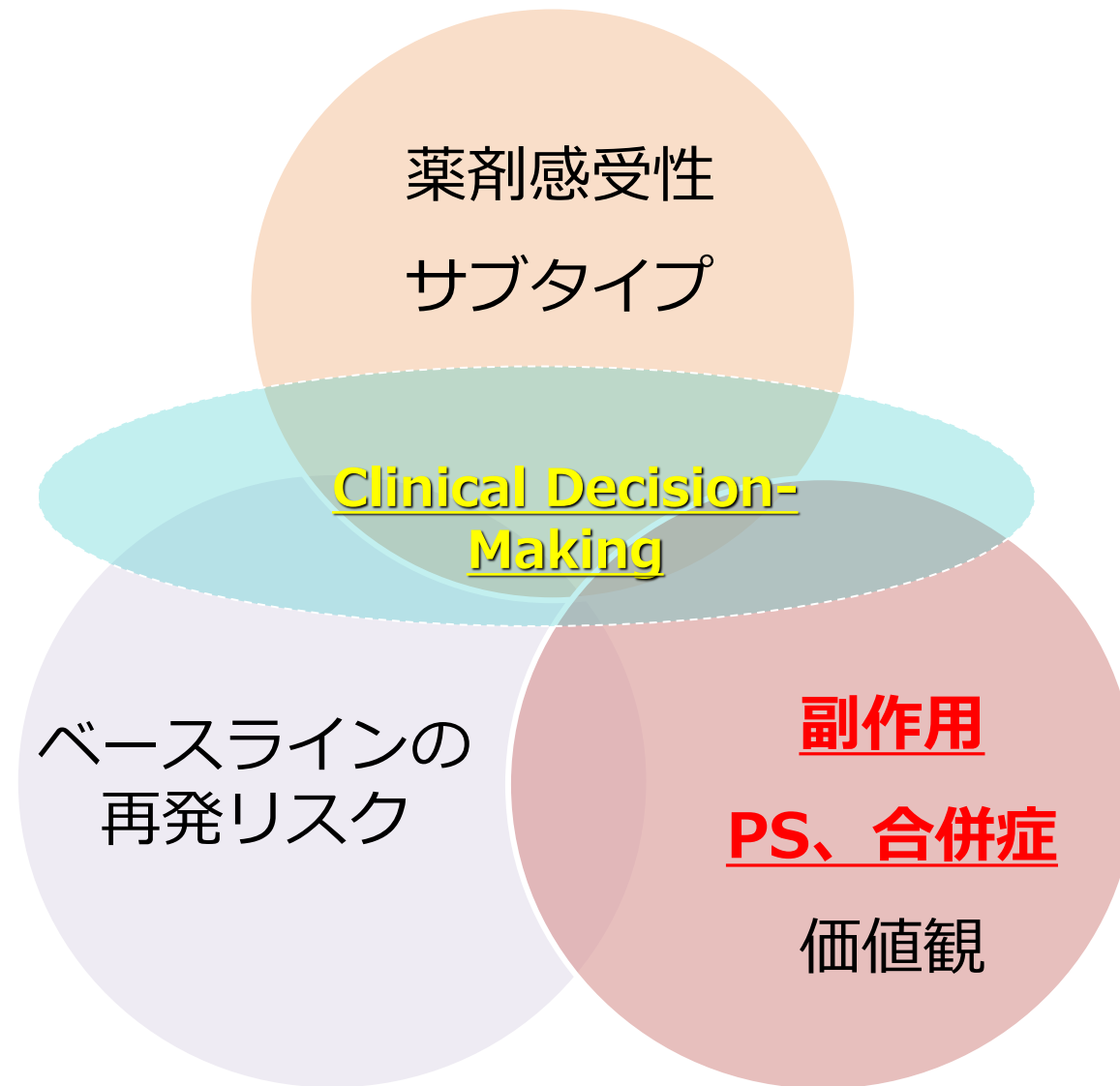
- 75歳女性、閉経後、ECOG-PS : 1
- 既往歴：高血圧、慢性腎臓病 (Ccr 55 ml/min)
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I
- 左乳房切除術＋センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 (2/4, いずれも1.5mm陽性)
- 術後病理診断：浸潤性乳管癌、硬癌、25 x 18mm、pN1(2/4), HGⅢ, NG3, ly1, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 2+, DISH -, Ki-67 25%
- Oncotype DX : RS16

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

乳癌の治療選択で必要な3つの要素



DCIS or LCIS only?



Yes No

Age at diagnosis



- 75 +

Age must be between 25 and 85

Post Menopausal?



Yes No Unknown

ER status



Positive Negative

HER2/ERRB2 status



Positive Negative Unknown

Ki-67 status



Positive Negative Unknown

Positive means more than 10%

Invasive tumour size (mm)



- 25 +

If there was more than one tumour, enter the size of the largest tumour. If neo-adjuvant therapy was undertaken, enter the size before neo-adjuvant therapy.

Tumour grade



1 2 3

Detected by



Screening Symptoms Unknown

Positive nodes



- 2 +

Micrometastases only



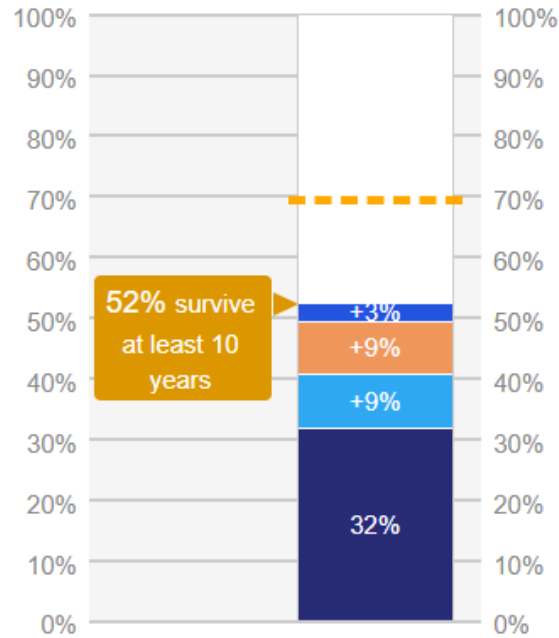
Yes No Unknown

Enabled when positive nodes is 1.

Select number of years since surgery you wish to consider:

5 10 15

This chart shows the percentage of women who survive at least 10 years after surgery.



10 years after surgery

Survival rate excluding deaths from breast cancer.



- All of the below plus bisphosphonates brings survival to 52% at 10 years.
- All of the below plus chemotherapy brings survival to 49% at 10 years.
- Hormone therapy brings survival to 41% at 10 years.
- Surgery only survival is 32% at 10 years.

Press and hold for another decimal place to see how the numbers add up.

術後10年生存率

+ビスフォスフォネート	52%	+3%
+第3世代化学療法	49%	+8%
+ホルモン治療10年	41%	+9%
無治療	32%	

乳癌診療ガイドライン治療編2022年版

FRQ
7

早期高齢者乳癌患者に対して周術期薬物療法は勧められるか？

FRQ7a

内分泌療法の場合

ステートメント

- ホルモン受容体陽性の高齢者乳がんに対する術後内分泌療法として、アロマターゼ阻害薬もしくはタモキシフェンを投与することが妥当である。

FRQ7b

化学療法の場合

ステートメント

- 高齢者乳癌に対する周術期の化学療法としては、標準的化学療法を行うことが妥当と考えられる。

FRQ7c

HER2陽性乳癌の場合

ステートメント

- HER2陽性の高齢者乳癌に対して術後化学療法を行うとき、化学療法と抗HER2療法を併用することが妥当と考えられる。

高齢がん患者の「概念的」な分類

1. “fit patients”

元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることができる患者

2. “unfit patients”

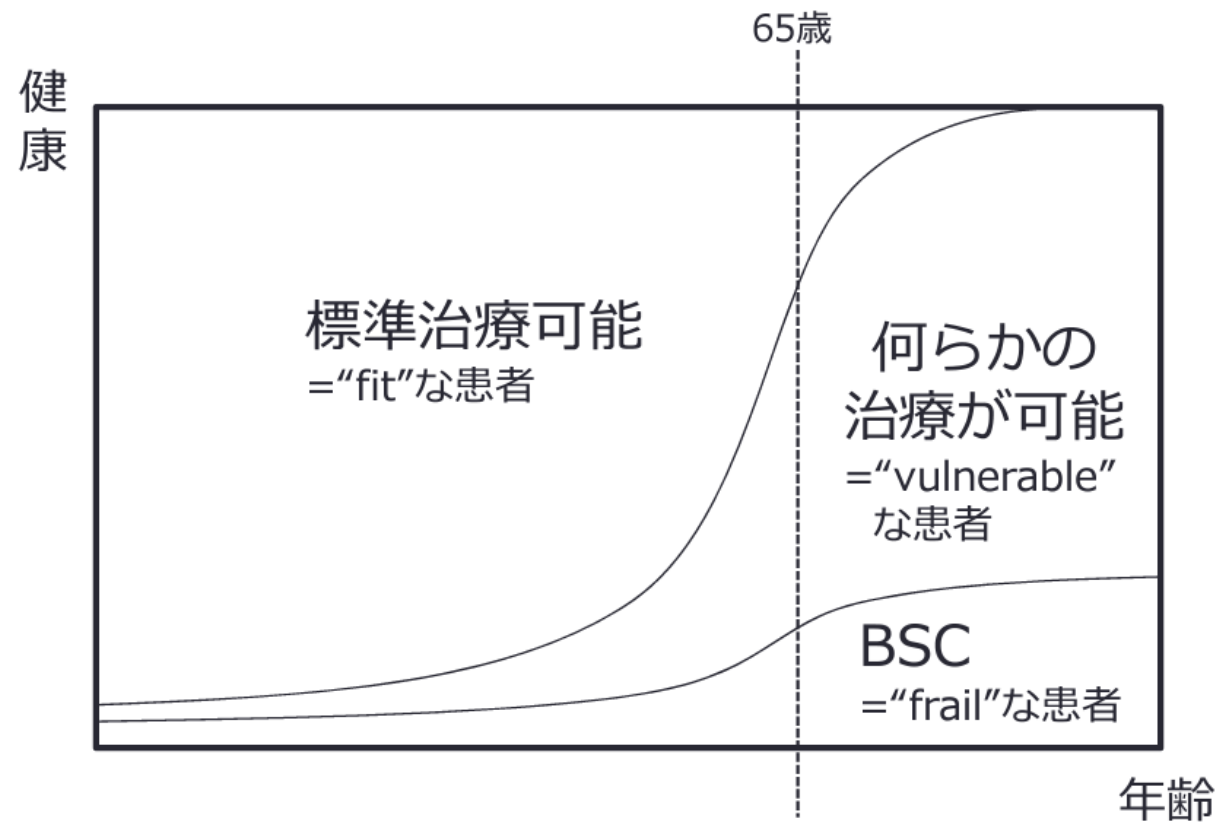
元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることができない患者

① “vulnerable patients”

元気な非高齢者と同じ標準治療は受けることはできないが、何らかの治療を受けることはできる患者

② “frail patients”

積極的な治療の適応にならないと思われる患者（BSCや緩和医療のみの治療の対象）



高齢者機能評価（GA：Geriatric Assessment）

- 患者が有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価する手法を総称して高齢者機能評価と呼ぶ

GAの例

ドメイン	代表的なGAツール
身体機能	ADLs, IADLs, PS
合併症	Charlson Comorbidity Index (CCI)
薬剤	Medication Appropriateness Index (MAI)
栄養	BMI, Mini nutritional assessment (MNA)
認知機能	Mini-mental state examination (MMSE)
気分	Geriatric Depression Scale (GDS)
社会支援	MOS Social Support Survey
老年症候群	Confusion Assessment Method (せん妄)

G8 (スクリーニングツール)

1. 過去3か月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか	0: 著しい食事量の減少 1: 中等度の食事量の減少 2: 食事量の減少なし
2. 過去3か月間で体重の減少はありましたか	0: 3kg以上の減少 1: わからない 2: 1~3kgの減少 3: 体重減少なし
3. 自力で歩けますか	0: 寝たきりまたは車椅子を常時使用 1: ベッドや車いすを離れられるが、歩いて外出できない 2: 自由に歩いて外出できる
4. 神経・精神的問題の有無	0: 高度の認知症または鬱状態 1: 中程度の認知障害 2: 精神的問題なし
5. BMI値	0: 19未満 1: 19以上21未満 2: 21以上23未満 3: 23以上
6. 1日に4種類以上の処方薬を飲んでますか	0: はい 1: いいえ
7. 同年齢の人と比べて、自分の健康状態をどう思いますか	0: 良くない 0.5: わからない 1: 同じ 2: 良い
8. 年齢	0: 86歳以上 1: 80歳~85歳 2: 80歳未満

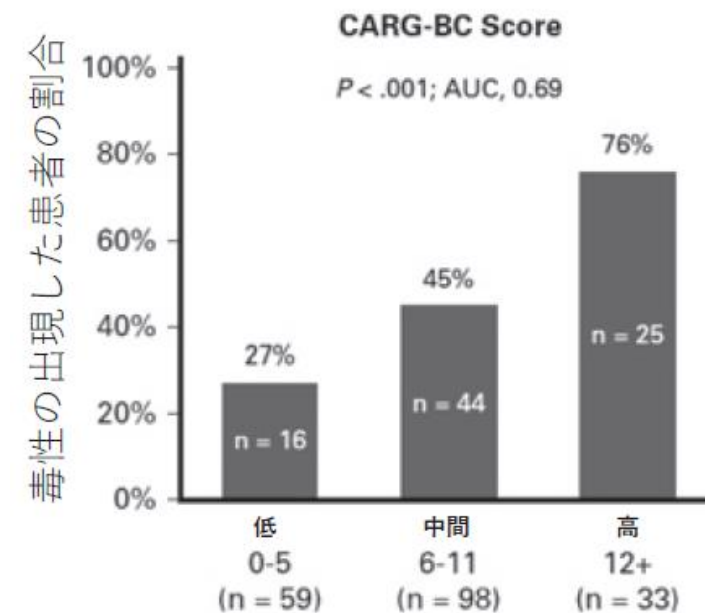
簡便で国際的に用いられる代表的なスクリーニングツールとして、Geriatric-8 (G8) が知られている。

身体機能、薬剤、栄養、気分のドメインを含み、医療者が**3分程度で評価**することが可能である。

70歳以上のがん患者を対象にした前向きコホート研究では治療の前にG8を実施し、**17点満点で14点以下の場合、予後が不良であった。**

CARG-BCスコア（乳癌標準化学療法有害事象予想）

リスク因子		スコア
乳がんの Stage	II or III	3
	I	0
アンストラサイクリン	使用	1
	不使用	0
治療期間	>3 カ月 (12 週)	4
	≤ 3 カ月 (12 週)	0
ヘモグロビン	≤12 g/dL (女性)	3
	≤13 g/dL (男性)	3
	>12 g/dL (女性)	0
	>13 g/dL (男性)	0
		0
肝機能	正常範囲外	3
	正常範囲	0
過去 6 カ月間に何回転倒しましたか.	1 回以上	4
	なし	0
1 マイル (約 1.6 km) 以上歩行可能ですか.	いささか限界である	3
	全く問題なし	0
何かあった時にどなたか来てくれる方はいますか.	ほとんど来れない	3
	いつでも可	0
合計スコア		low : 0 ~ 5 medium : 6 ~ 11 high : 12 ~ 24



CARG-BCスコア分類によるリスクと化学療法によるGrade3-5の毒性が出現した患者の割合

Magnuson A, et al.
JCO. 2021; 39: 608-618.

症例 (1)

- 75歳女性、閉経後、ECOG-PS : 1
- 既往歴：高血圧、慢性腎臓病 (Ccr 55 ml/min)
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I

- 左乳房切除術+センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 (2/4, いずれも1.5mm陽性)

- 術後病理診断：浸潤性乳管癌、硬癌、25 x 18mm、**pN1(2/4)**, HGⅢ, NG3, ly1, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 2+, DISH -, Ki-67 25%
- **Oncotype DX : RS16**

再発リスク評価、
治療選択 (効果/毒性)
化学療法・内分泌療法
分子標的薬

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

CQ
11

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

- **Oncotype DXのRSが25以下の場合には、リンパ節転移陰性であれば術後化学療法を省略する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：90%（43/48）

推奨におけるポイント

- Oncotype DXを用いたTAILORx試験では、RS25以下の場合には全体集団において化学療法を行わないことによるIDFS（浸潤癌の無病生存期間）の非劣性が証明されているが、探索的解析において、50歳以下かつRS16～25の女性は化学療法群で遠隔転移再発率の低下が示されており、化学療法を行うことを検討してもよい。リンパ節転移陽性例においてはRxPONDER試験の結果が報告されており、閉経状況に応じた治療選択が今後の課題である。
- Mammaprintや他の多遺伝子アッセイは、本CQに対して推奨を行うための根拠となる前向きランダム化比較試験が乏しいため推奨に関わる評価は行わなかった。

GENE EXPRESSION ASSAYS FOR CONSIDERATION OF ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{a,b}

Assay	Predictive	Prognostic	NCCN Category of Preference	NCCN Category of Evidence and Consensus	Recurrence Risk and Treatment Implications
21-gene (Oncotype Dx) (for pN0)	Yes	Yes	Preferred	1	BINV-N (2)
21-gene (Oncotype Dx) for pN1 (1–3 positive nodes) ^c	Yes	Yes	Postmenopausal: Preferred	1	BINV-N (2)
			Premenopausal: Other	2A	
70-gene (MammaPrint) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes)	Not determined	Yes	Other	1	BINV-N (3)
50-gene (Prosigna) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes)	Not determined	Yes	Other	2A	BINV-N (3)
12-gene (EndoPredict) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes)	Not determined	Yes	Other	2A	BINV-N (3)
Breast Cancer Index (BCI)	Predictive of benefit of extended adjuvant endocrine therapy	Yes	Other	2A	BINV-N (4)

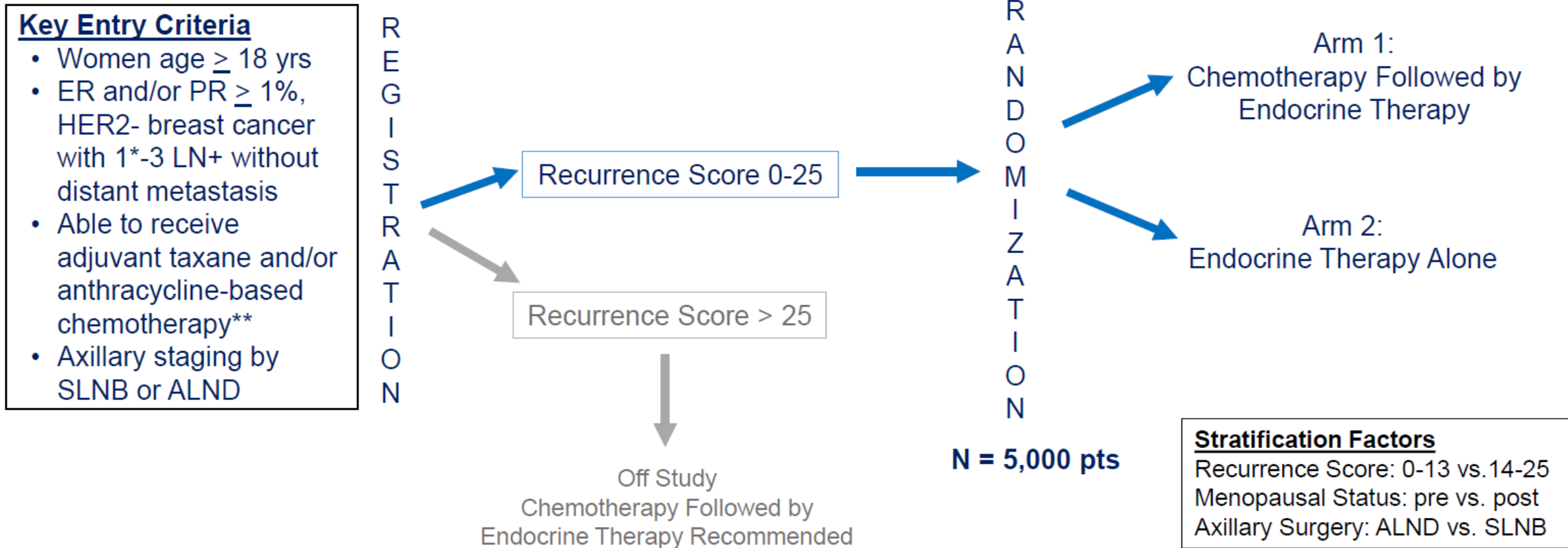
GENE EXPRESSION ASSAYS FOR CONSIDERATION OF ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{a,b}

Assay	Recurrence Risk	Treatment Implications
21-gene (Oncotype Dx) (for postmenopausal patients with pN0 and pN1 [1–3 positive nodes])^c	<26	Patients with T1b/c–2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors, with risk scores (RS) between 0–10 have a risk of distant recurrence of <4% and those with RS 11–25 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹ Postmenopausal patients with pT1–3, pN1, HR-positive, HER2-negative, with RS <26 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective RxPONDER study. ²
	≥26	In postmenopausal patients with pT1–3, HR-positive, HER2-negative, and pN0 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ^{1,2}
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients: pN0)	≤15	Premenopausal patients with T1b/c –2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors with RS <16 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹
	16–25	In premenopausal patients with RS between 16–25, a small benefit from the addition of chemotherapy could not be ruled out, but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effect promoted by chemotherapy in premenopausal patients. ^{1,2} For this group, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI.
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, and pN0 tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ¹
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients with 1–3 positive nodes)^c	<26	In premenopausal patients with pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS <26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy was associated with a lower rate of distant recurrence compared with endocrine monotherapy ² but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effects promoted by chemotherapy. For this group of patients, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI. ²
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ²

1 Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121.

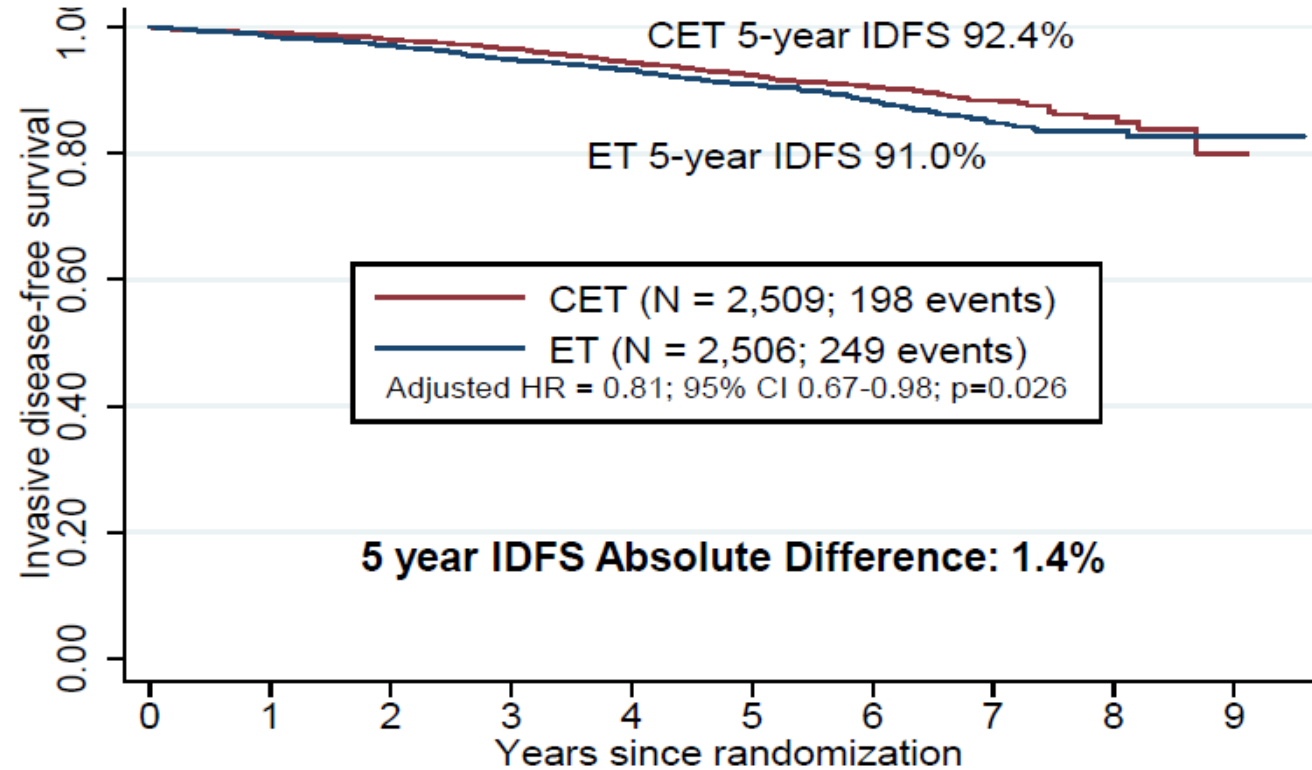
2 Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *SABCS 2021*;81(4): Abstract GS3-00.

Oncotype DX in LN(+) : RxPONDER



* After randomization of 2,493 pts, the protocol was amended to exclude enrollment of pts with pN1mic as only nodal disease.
 ** Approved chemotherapy regimens included TC, FAC (or FEC), AC/T (or EC/T), FAC/T (or FEC/T). AC alone or CMF not allowed.
 ALND = Axillary Lymph Node Dissection, SLNB = Sentinel Lymph Node Biopsy

IDFS in Overall Population by Treatment Arm



Number at risk

CET	2509	2277	2104	1893	1648	1397	857	403	122	4
ET	2506	2327	2161	1910	1696	1404	846	397	135	11

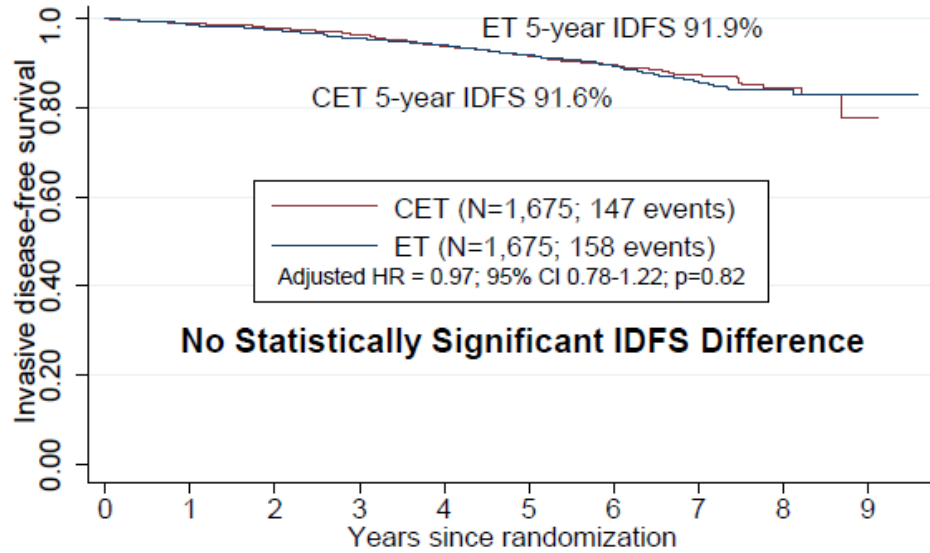
CET = Chemotherapy + Endocrine Therapy; ET = Endocrine Therapy Alone

447 observed IDFS events (54% of expected at final analysis) at a median follow-up of 5.1 years

Kalinsky K, et al. N Engl J Med. 2021;385(25):2336-2347.

IDFS Stratified by Menopausal Status

Postmenopausal



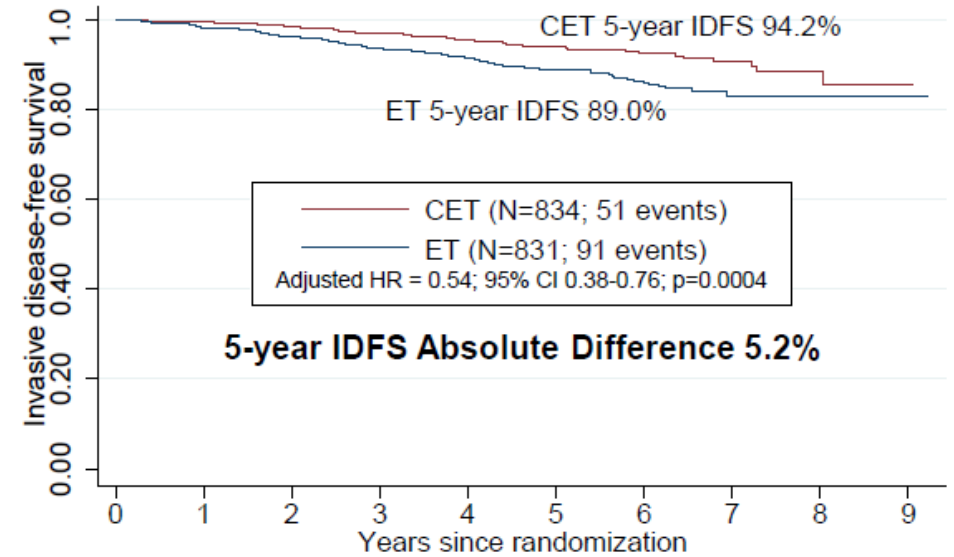
Number at risk

CET	1675	1514	1400	1268	1113	943	585	287	88	3
ET	1675	1567	1462	1308	1167	975	601	298	104	9

IDFS Event	CET	ET	Total (%)
Distant	39	44	83 (27%)
Local-Regional	10	14	24 (8%)
Contralateral	10	9	19 (6%)
Non-Breast Primary	44	47	91 (30%)
Recurrence Not Classified	9	7	16 (5%)
Death not due to Recurrence or Second Primary	35	37	72 (24%)

Absolute Difference in Distant Recurrence as 1st site: 0.3% (2.3% CET vs. 2.6% ET)

Premenopausal



Number at risk

CET	834	763	704	625	535	454	272	116	34	1
ET	831	760	699	602	529	429	245	99	31	2

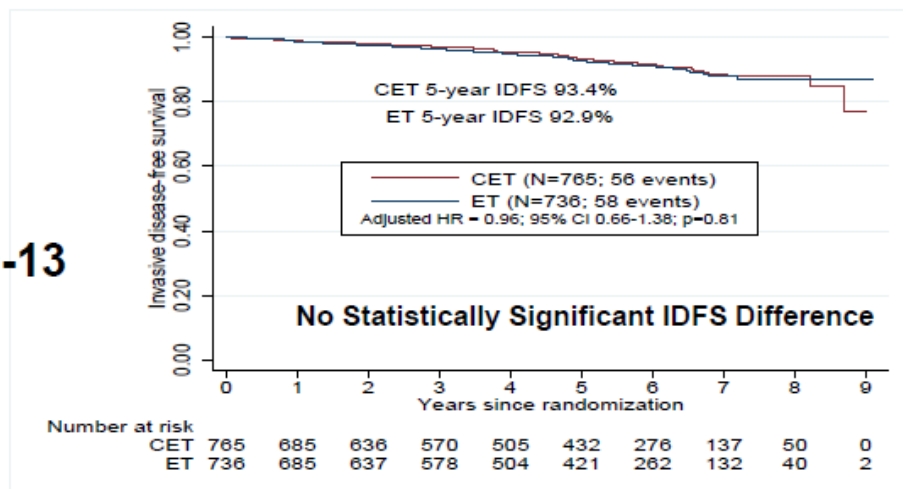
IDFS Event	CET	ET	Total (%)
Distant	26	50	76 (54%)
Local-Regional	8	17	25 (18%)
Contralateral	4	8	12 (8%)
Non-Breast Primary	10	10	20 (14%)
Recurrence Not Classified	1	1	2 (1%)
Death not due to Recurrence or Second Primary	2	5	7 (5%)

Absolute Difference in Distant Recurrence as 1st site: 2.9% (3.1% CET vs. 6.0% ET)

IDFS Stratified by Recurrence Score and Menopausal Status

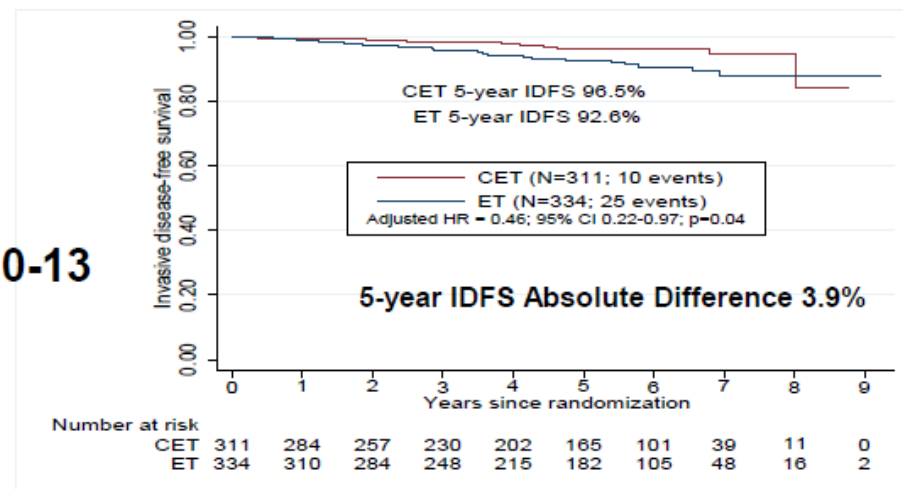
Postmenopausal

RS 0-13

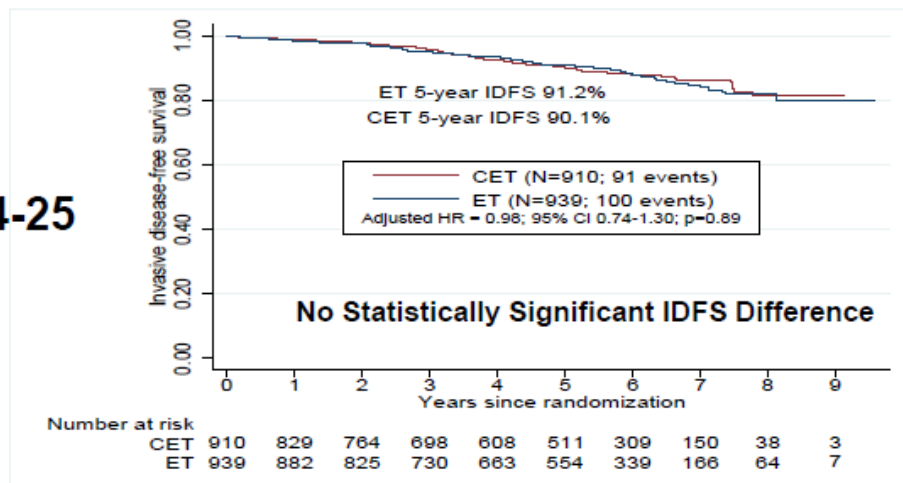


Premenopausal

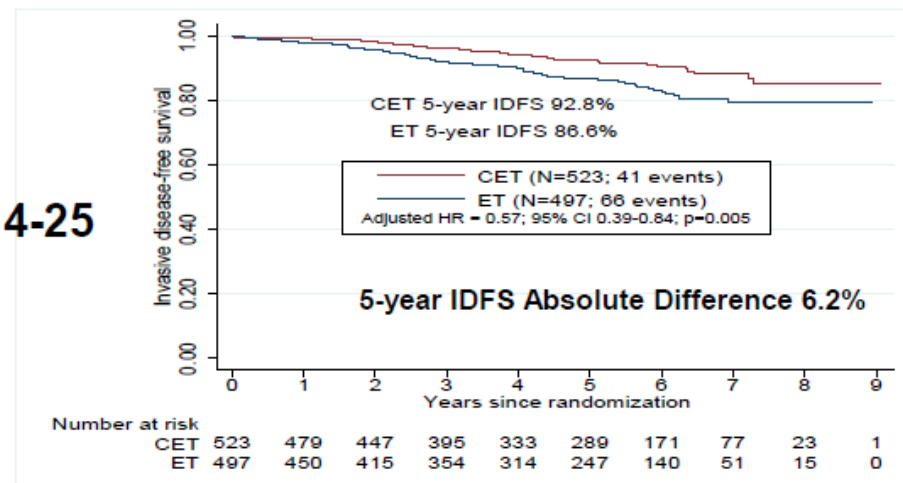
RS 0-13



RS 14-25



RS 14-25



症例 (1)

- 75歳女性、閉経後、ECOG-PS : 1
- 既往歴：高血圧、慢性腎臓病 (Ccr 55 ml/min)
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I

- 左乳房切除術+センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 (2/4, いずれも1.5mm陽性)

- 術後病理診断：浸潤性乳管癌、硬癌、25 x 18mm、pN1(2/4), HGⅢ, NG3, ly1, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 2+, DISH -, Ki-67 25%
- Oncotype DX : RS16

再発リスク評価、
治療選択 (効果/毒性)
化学療法・内分泌療法
分子標的薬

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

CQ
6

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？

推奨

- **再発リスクが高い場合、内分泌療法にアベマシクリブを2年間併用することを強く推奨する。**

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中*，合意率：75%（27/36）

推奨におけるポイント

- 再発リスクに基づく患者選択は、解説文中のmonarchE試験の適格規準、またわが国の保険適用（monarchE試験のコホート1のみ）を参考に決定すること。
- 薬物CQ5の投与患者対象と重複する場合、治療の選択に際しては、両治療法の益と害のバランス、患者の希望を考慮して決めること（治療編 総説：Ⅲ.4.b.7)(1)①の「POTENT試験（S-1）とmonarchE試験（アベマシクリブ）の組み入れ対象患者の違い」参照）。
- 推奨決定会議では、2回目の投票で強い推奨75%、弱い推奨25%となり、強い推奨に決定した。

* 推奨決定会議時はエビデンスの強さを「弱」としたが、monarchE試験についての事前に計画された中間解析と追加フォローアップ解析が報告され、それらの一貫性を確認したため、本ガイドライン出版時にはエビデンスの強さを「中」に変更した。

CQ
5

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？

推奨

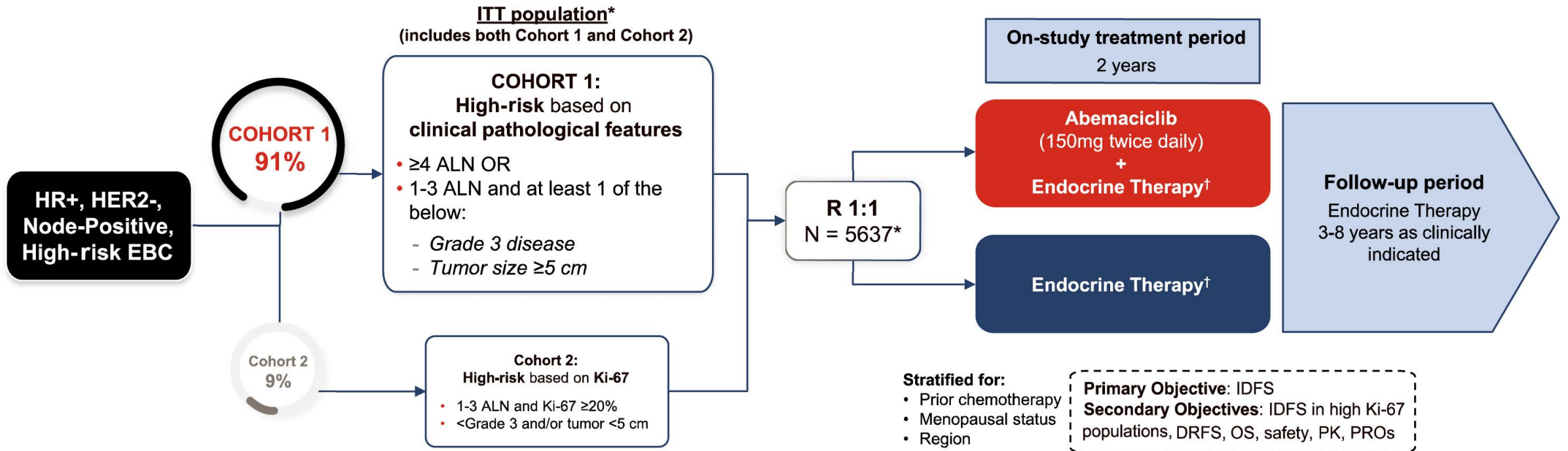
- 再発リスクが高い場合、内分泌療法にS-1を1年間併用することを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：72%（31/43）

推奨におけるポイント

- 再発リスクに基づく患者選択は、解説文中のPOTENT試験の適格規準および除外規準を参考に決定すること。
- 薬物CQ6の投与患者対象と重複する場合は、治療の選択に際しては、両治療法の益と害のバランス、患者の希望を考慮して決めること（治療編 総説：Ⅲ.4.b.7)(1)①の「POTENT試験（S-1）とmonarchE試験（アベマシグリブ）の組み入れ対象患者の違い」参照）。
- 2022年5月末時点の添付文書上で、S-1は早期乳癌に対して保険適用外である。（2022年11月24日承認）

monarchE Study Design (NCT03155997)



*Recruitment from July 2017 to August 2019.

†Endocrine therapy of physician's choice [e.g., aromatase inhibitors, tamoxifen, GnRH agonist].

Median follow-up time is 4.5 years (54 months)

More than 80% of patients have been followed for at least 2 years since completing abemaciclib

Baseline Characteristics in ITT

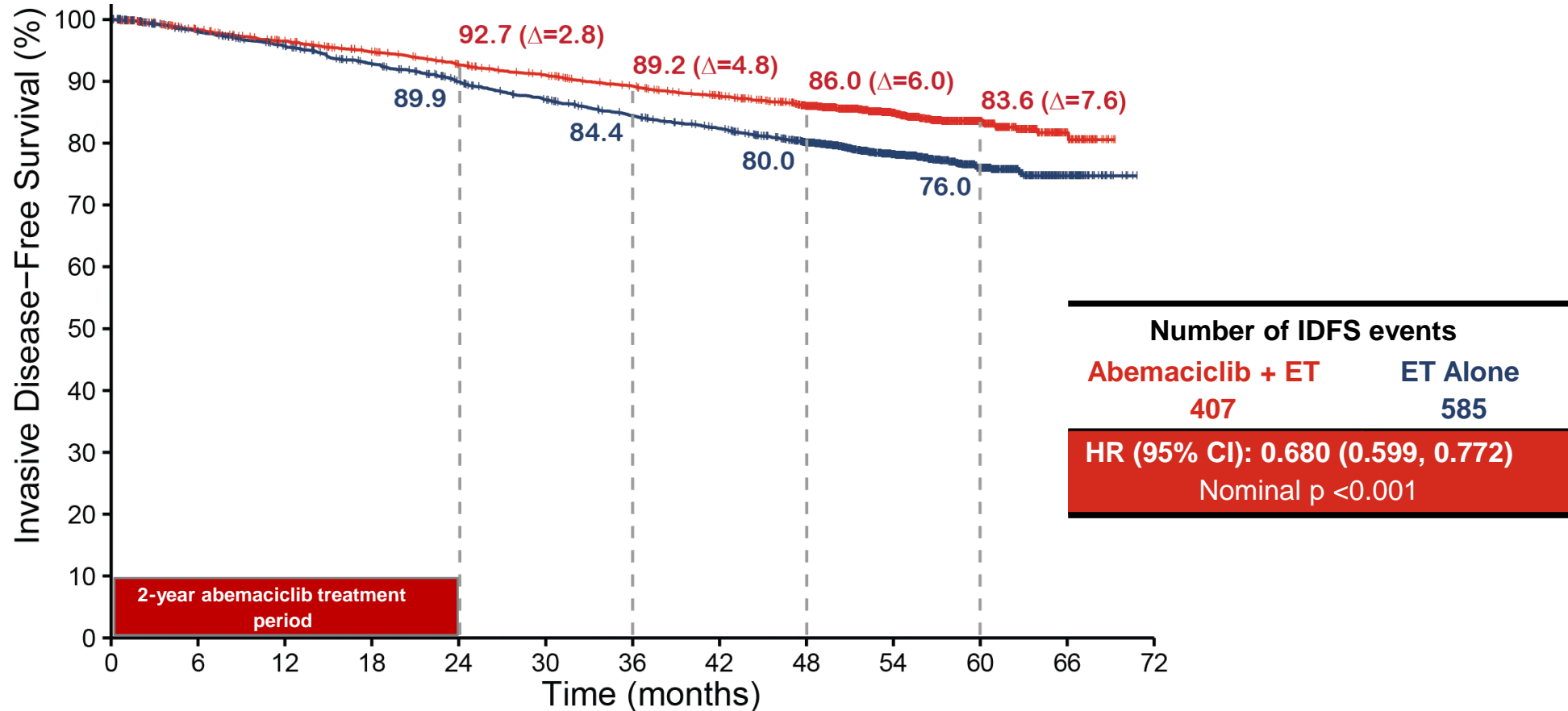
Parameter	Abemaciclib + ET (n=2808) ^a	ET alone (n=2829) ^a
Age, years		
Median (range)	51 (44-60)	51 (44-60)
Menopausal status, n (%)^{b,c}		
Premenopausal	1221 (43)	1232 (44)
Postmenopausal	1587 (57)	1597 (56)
Tumor, node, metastasis stages, n (%)^d		
IIA	324 (12)	353 (12)
IIB	392 (14)	387 (14)
IIIA	1029 (37)	1026 (36)
IIIC	950 (34)	963 (34)
Positive axillary lymph nodes, n (%)		
1-3	1118 (40)	1142 (40)
4-9	1107 (39)	1126 (40)
≥10	575 (20)	554 (20)
Pathological tumor size (cm), n (%)		
<2	781 (28)	767 (27)
2-5	1372 (49)	1419 (50)
≥5	607 (22)	610 (22)
Prior (neo) adjuvant chemotherapies, n (%)		
Yes	2656 (95)	2664 (94)
No	152 (5)	165 (6)
Prior adjuvant ET, n (%)		
Yes	1764 (63)	1795 (63)
No	1044 (37)	1034 (37)

≐ 60%

≐ 95%

^aWhere values do not add up to 100%, remaining data are missing, unavailable, or could not be assessed; ^bPer interactive web response system; ^cMenopausal status is at the time of diagnosis and all male patients are considered postmenopausal; ^dDerived based on the pathological tumor size and number of positive lymph nodes following primary surgery.

Sustained IDFS Benefit in ITT

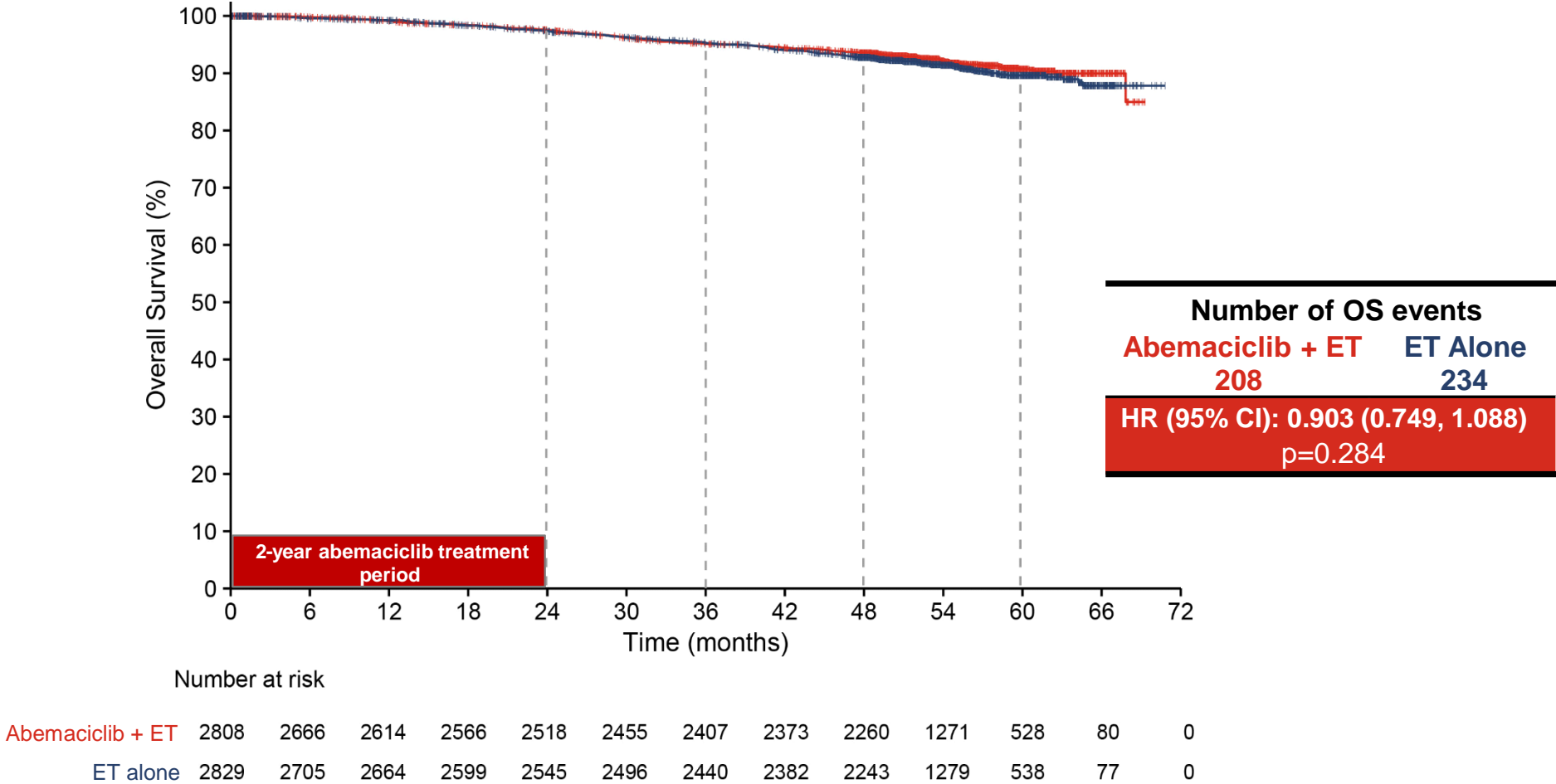


Number at risk

Abemaciclib + ET	2808	2621	2549	2479	2408	2347	2284	2220	2095	1175	490	74	0
ET alone	2829	2653	2573	2474	2374	2281	2195	2125	1974	1124	473	67	0

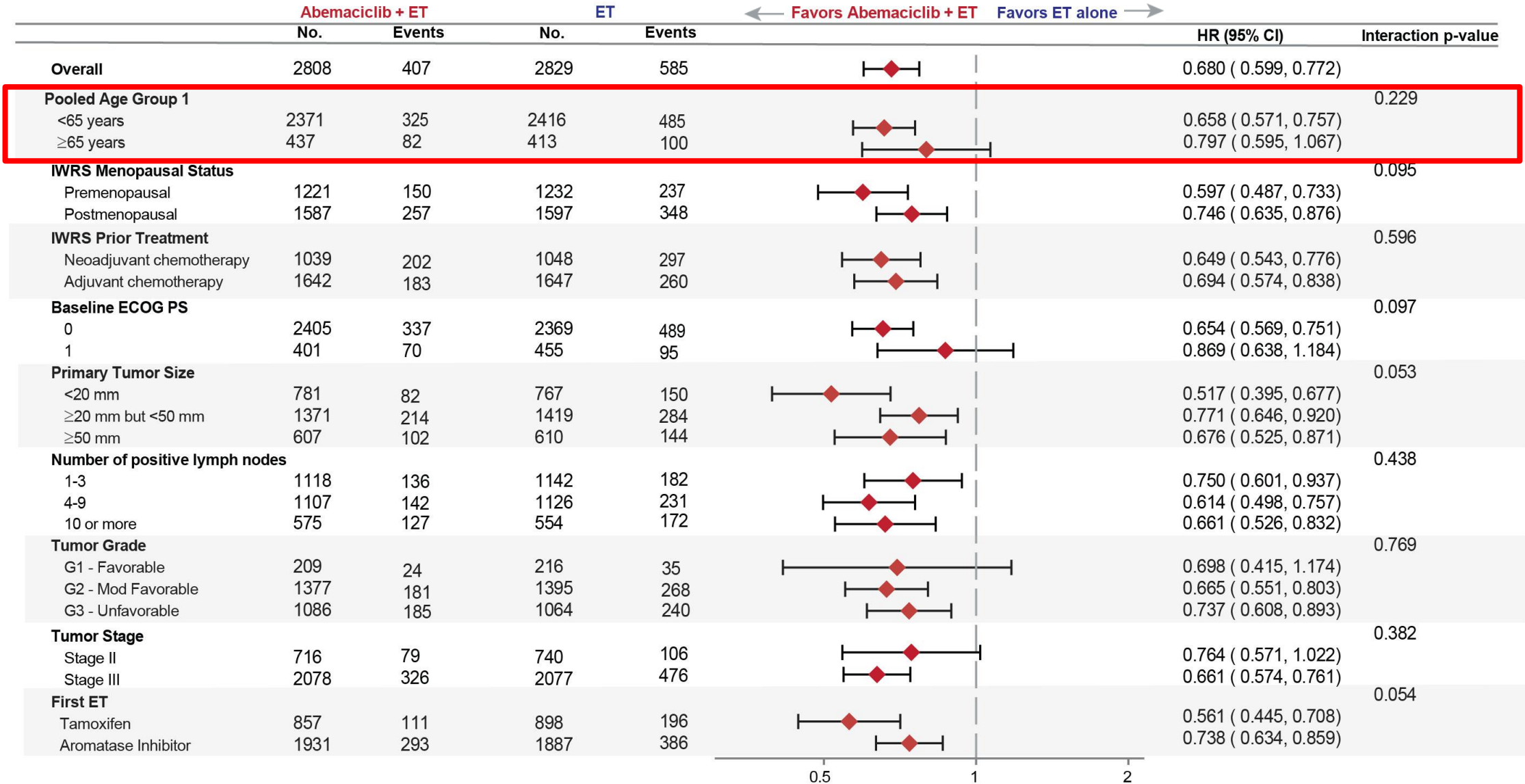
32% reduction in the risk of developing an IDFS event.
The KM curves continue to separate and the absolute difference in IDFS rates between arms was 7.6% at 5 years

Fewer deaths in the Abemaciclib Arm in ITT



At OS IA3 statistical significance was not reached for OS

Consistent IDFS Benefit Observed in Selected Subgroups*



*Region of enrollment and Progesterone status data not shown

AE Rates were Similar Between Age Groups

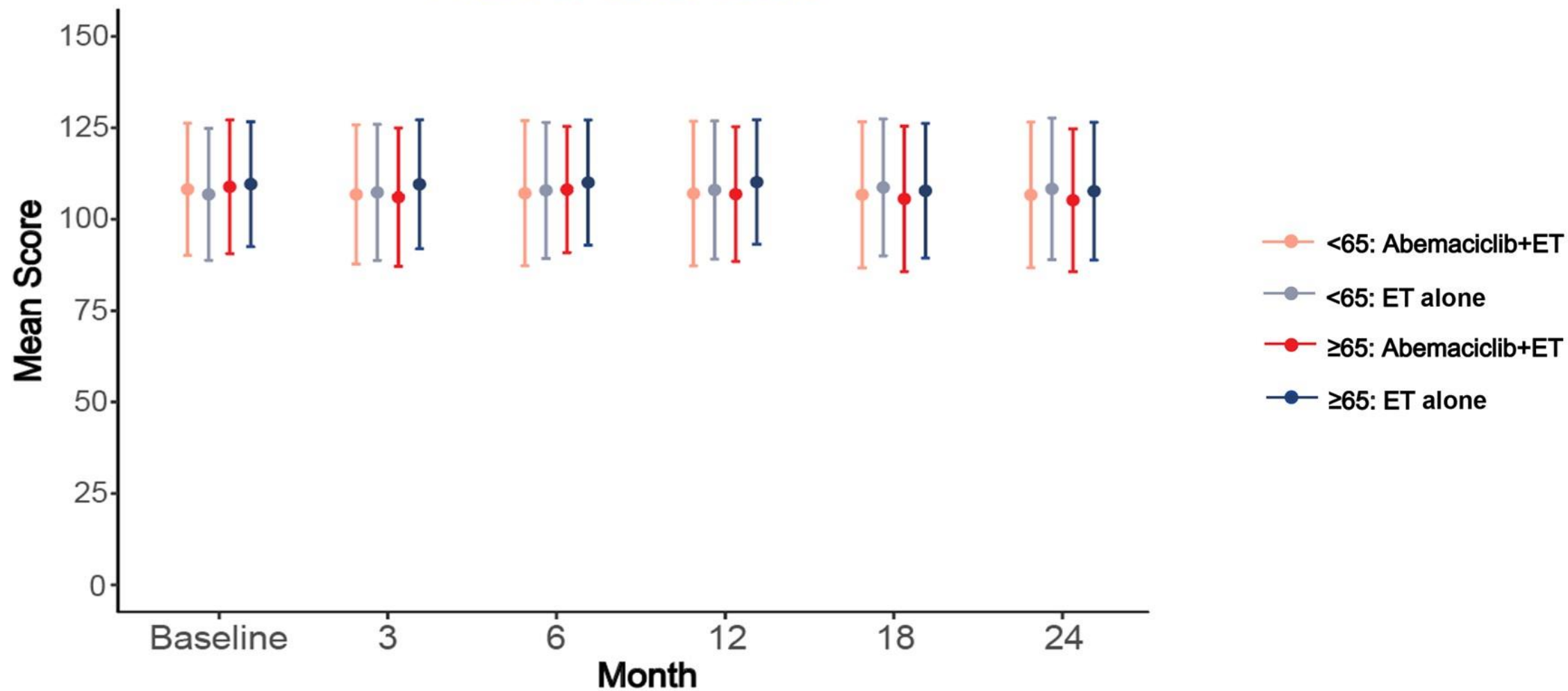
		Abemaciclib + ET		
		Overall n=2791	<65 n=2361	≥65* n=430
Any AE, %	Any grade	98	98	99
	Grade ≥3	50	49	54
Clinically relevant AEs, %				
Diarrhea	Grade 1	45	46	37
	Grade 2	31	31	30
	Grade 3	8	7	12
Fatigue	Grade 1	23	23	21
	Grade 2	15	14	20
	Grade 3	3	2	6
Neutropenia	Grade 1/2	26	27	22
	Grade ≥3	20	20	19
ALT increase	Grade 1/2	10	10	7
	Grade ≥3	3	3	3
VTE	Any grade	3	2	3
	Grade ≥3	1	1	1
ILD	Any grade	3	3	3
	Grade ≥3	<1	<1	<1

* Patients ≥75 years have higher rates of grade 3 diarrhea and grade 2-3 fatigue

65歳以上ではGrade3の下痢、倦怠感の割合が65歳未満と比べて高い

QoL was Similar Between Arms and Across Age Subgroups

FACT-B Total Score



Dose Adjustments Were More Common in Older Patients

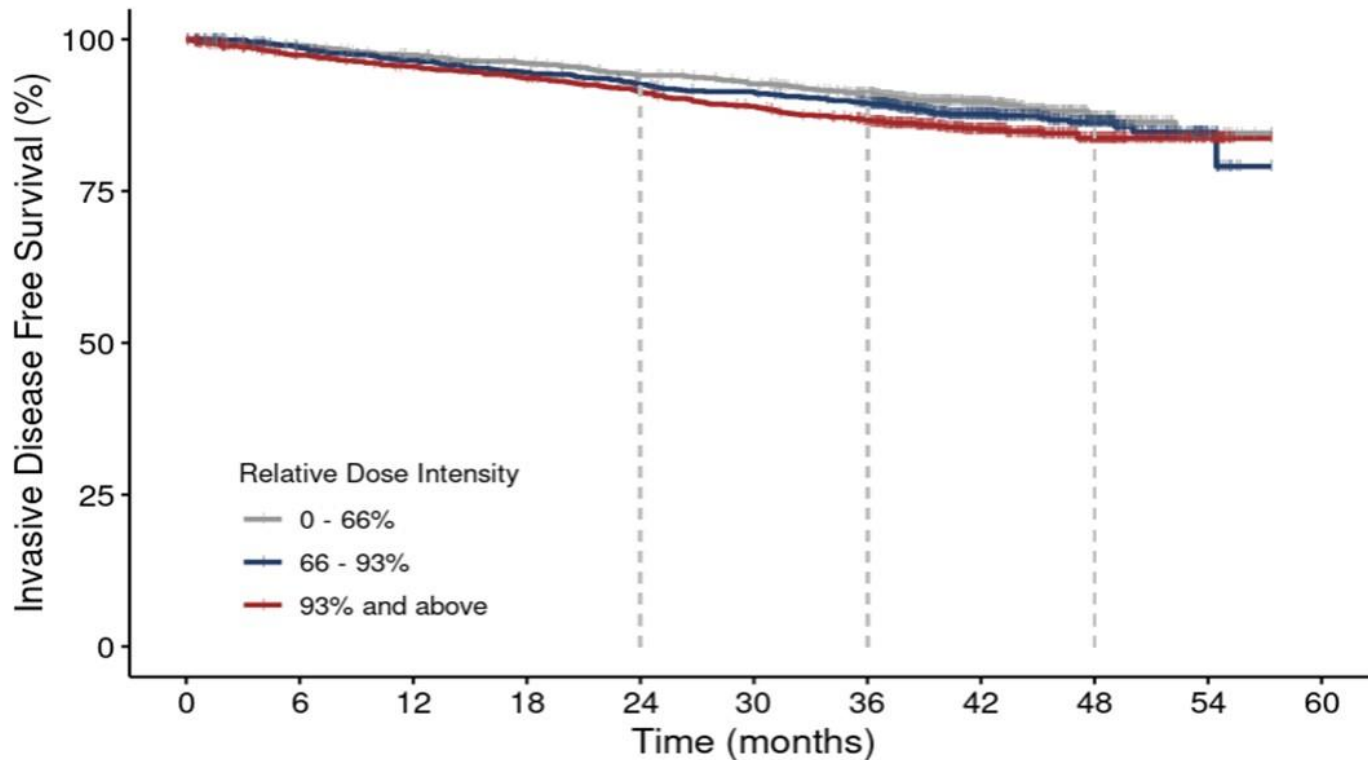
Abemaciclib dose adjustments due to AEs, %	Abemaciclib + ET		
	Overall n=2791	<65 n=2361	≥65* n=430
Interruptions	62	60	68
Reductions	44	41	55
Discontinuations	18	15	38
Discontinuations without prior dose reductions	10	8	19

*Patients ≥75 years have higher rates of abemaciclib dose adjustments and discontinuations due to AEs

65歳以上では65歳未満と比べて、中断、減量、中止の割合が高い

Abemaciclib Benefit is Maintained when Dose Modifications are Undertaken to Manage AEs

IDFS according to RDI in abemaciclib treated patients (all ages included)



Number at risk

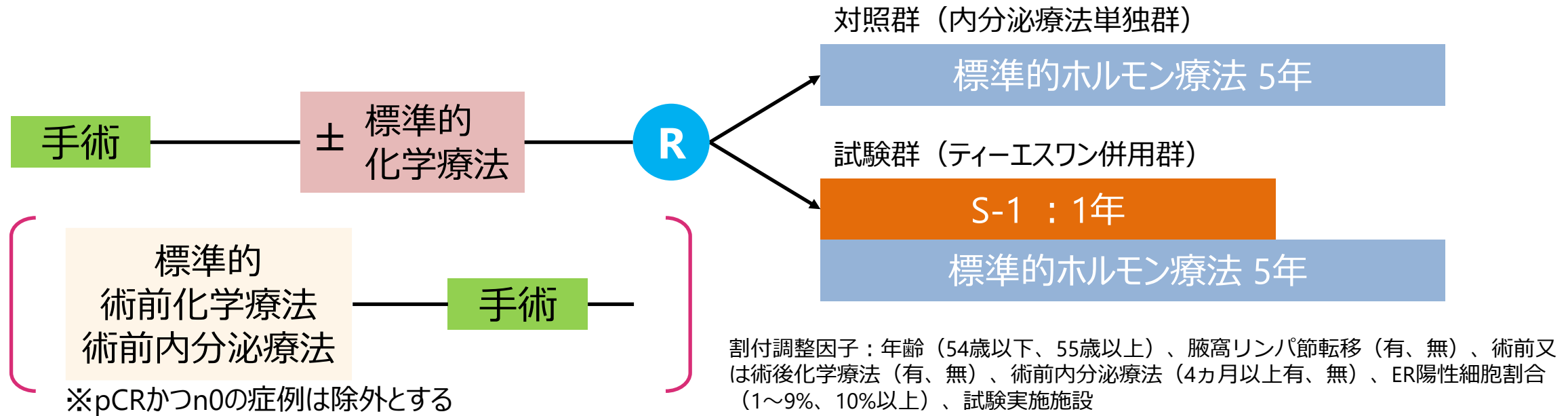
—	928	879	856	835	809	789	731	388	158	24	0
—	928	894	868	841	817	801	769	428	181	21	0
—	927	843	820	798	777	751	710	411	182	34	0

- Dose adjustments result in lower relative dose intensity (RDI*). To explore the impact of dose adjustments on abemaciclib efficacy:
 - Patients treated with abemaciclib were classified into 3 equal sized subgroups according to their RDI
 - IDFS rates were estimated within each subgroup
- 4-year IDFS rates were generally consistent (87.1% vs 86.4% vs 83.7% from the lowest RDI group to the highest)
 - Similar findings were observed in Cohort 1 patients treated with abemaciclib

RDIを3群 (66%以下, 66-93%, 93%以上)に分けた場合、予後は同様であった。
 毒性などにより適切に減量、休薬された場合には効果は減弱しない可能性を示唆

POTENT試験デザイン

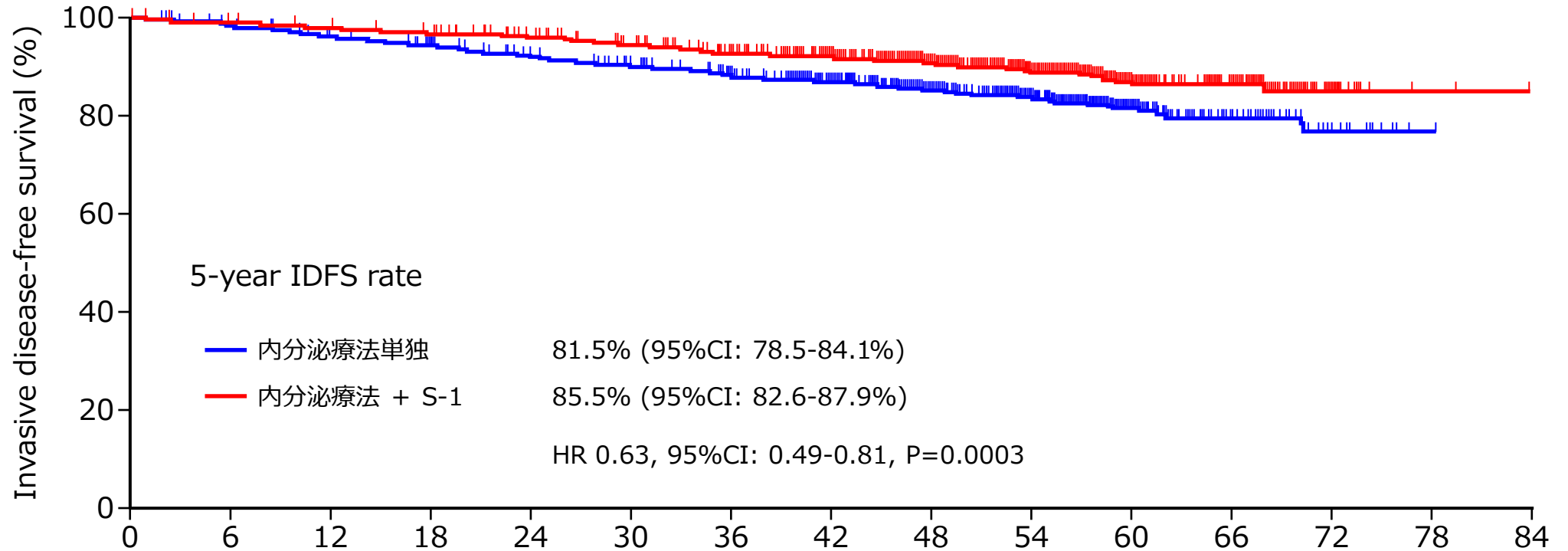
- 対象：ER陽性HER2陰性乳癌で根治手術が施行された20～75歳の女性患者



- 主要評価項目：iDFS
- 副次評価項目：OS、dDFS、DFS、有害事象の発現頻度と程度 など
- 有効性解析対象集団（FAS）：1,930例（S-1併用群954例、内分泌療法単独群973例）
- 安全性解析対象集団：1,924例（S-1併用群954例、内分泌療法単独群970例）

POTENT試験:IDFS(主要評価項目)

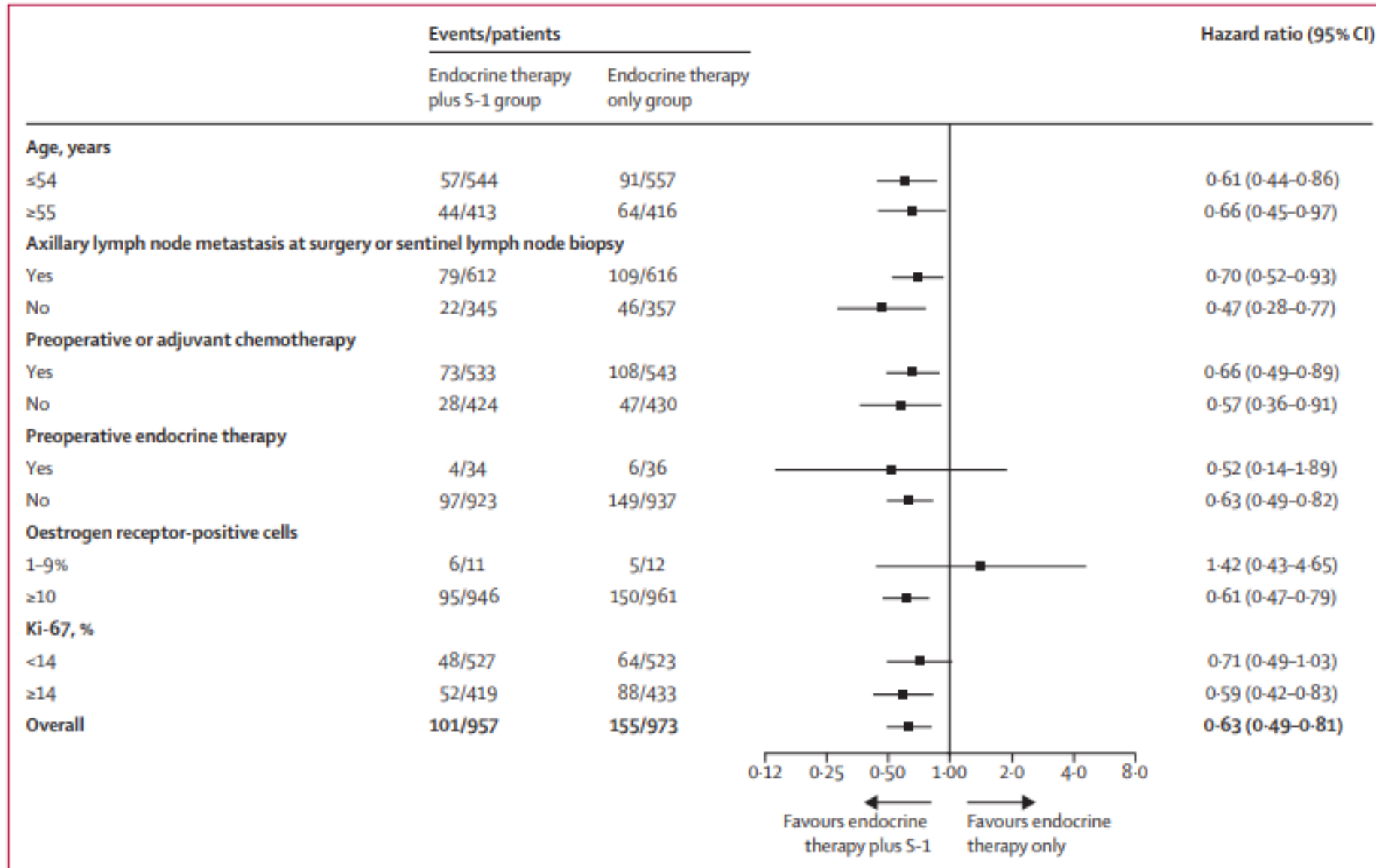
観察期間中央値52.2か月



Number at risk
(number censored)


	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
内分泌療法単独	973 (0)	948 (10)	920 (17)	894 (26)	857 (41)	826 (48)	792 (72)	708 (142)	558 (285)	406 (425)	159 (663)	72 (747)	19 (799)	1 (817)	0 (818)
内分泌療法 + S-1	957 (0)	942 (8)	925 (11)	913 (14)	888 (32)	857 (55)	822 (70)	744 (142)	608 (272)	434 (432)	199 (659)	95 (762)	18 (838)	2 (854)	1 (855)

POTENT試験: IDFS (subgroup analysis)





A risk-based subgroup analysis of the effect of adjuvant S-1 in estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer

Masahiro Takada¹  · Shigeru Imoto² · Takanori Ishida³ · Yoshinori Ito⁴ · Hiroji Iwata⁵ · Norikazu Masuda⁶ · Hirofumi Mukai⁷ · Shigehira Saji⁸ · Takafumi Ikeda¹ · Hironori Haga⁹ · Toshiaki Saeki¹⁰ · Kenjiro Aogi¹¹ · Tomoharu Sugie¹² · Takayuki Ueno⁴ · Shinji Ohno⁴ · Hiroshi Ishiguro¹⁰ · Chizuko Kanbayashi¹³ · Takeshi Miyamoto¹⁴ · Yasuhiro Hagiwara¹⁵ · Masakazu Toi^{1,16}

Received: 6 July 2023 / Accepted: 17 August 2023
© The Author(s) 2023

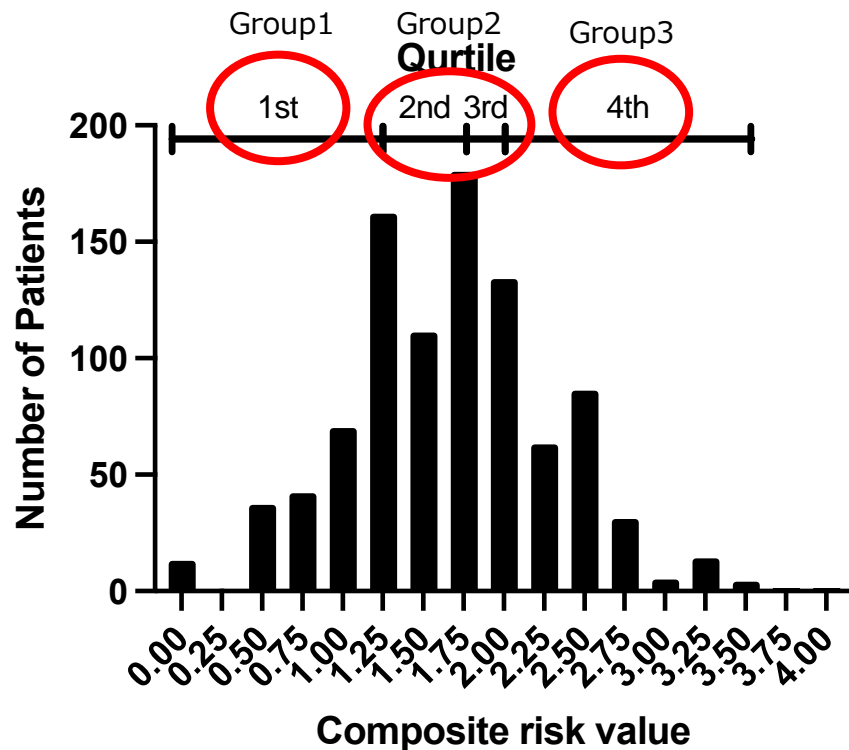
Abstract

Purpose The Phase III POTENT trial demonstrated the efficacy of adding S-1 to adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. We investigated the efficacy of S-1 across different recurrence risk subgroups.

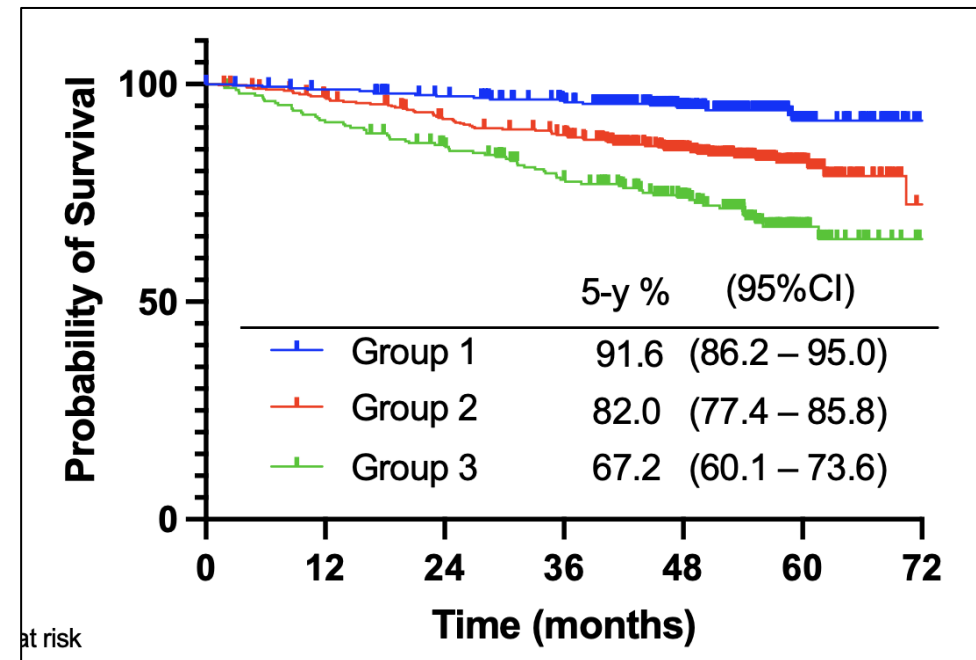
Methods This was a post-hoc exploratory analysis of the POTENT trial. Patients in the endocrine-therapy-only arm were divided into three groups based on composite risk values calculated from multiple prognostic factors. The effects of S-1 were estimated using the Cox model in each risk group. The treatment effects of S-1 in patients meeting the eligibility criteria of the monarchE trial were also estimated.

POTENT試験 risk-based subgroup analysis

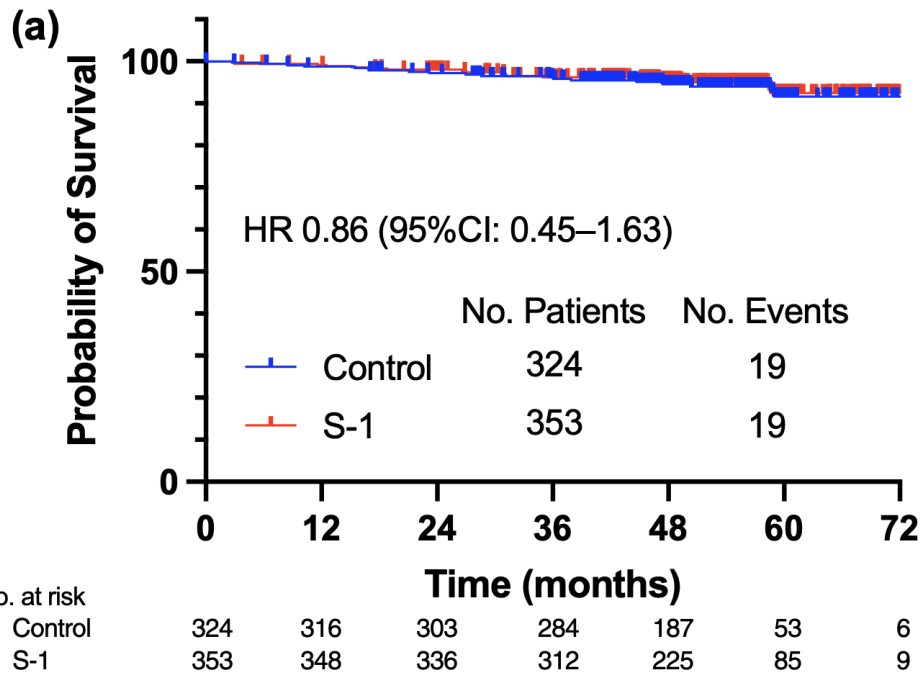
- 因子：T因子、N因子、組織学的Grade、ER陽性割合、Ki-67
- これらの複合的な因子(Composite risk)から再発リスクを算出しグループ分け。探索的事後解析



内分泌療法単独群 各Groupの5y iDFS

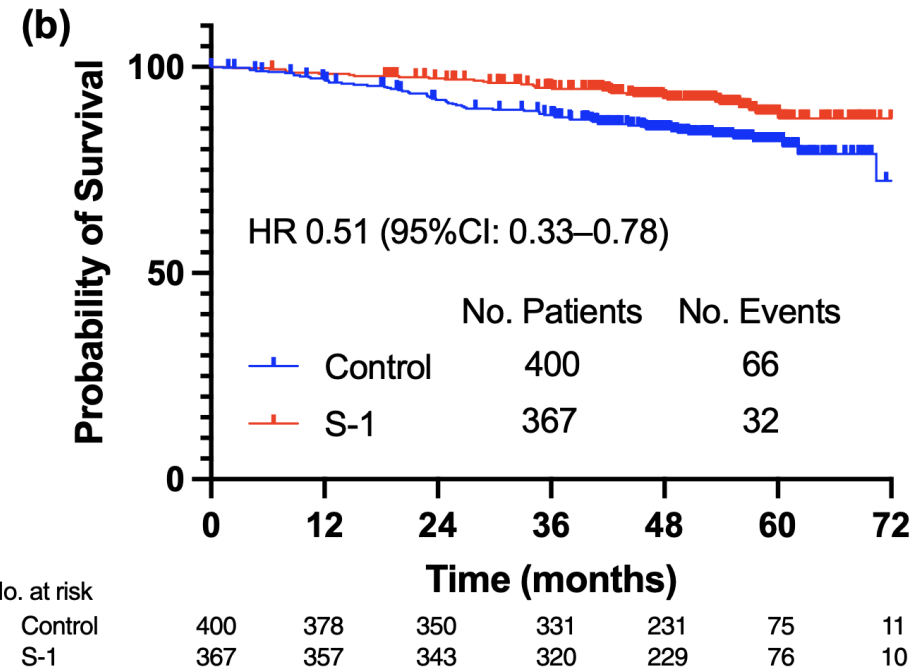


グループ毎のS-1上乗せ効果



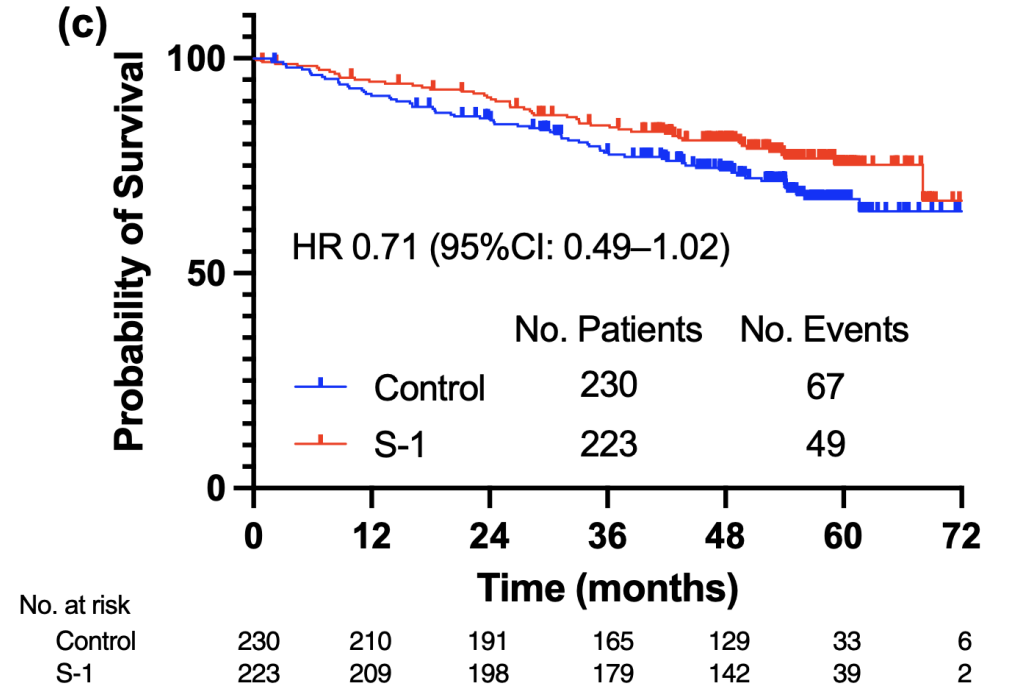
Group 1(N=677)

5y iDFS
 Control: 91.6%
 S-1: 92.5%
Δ+0.9%



Group 2(N=767)

5y iDFS
 Control: 82.0%
 S-1: 88.7%
Δ+6.7%



Group 3 (N=453)

5y iDFS
 Control: 67.2%
 S-1: 75.3%
Δ+8.1%

POTENT試験 リスクスコア計算ツール

KU:IP 京都大学医学部附属病院 乳腺外科 [トップ紹介](#) [受診を希望される方へ](#) [乳腺外科教室の紹介](#) [治療紹介](#) [POTENT 試験 リスクスコア 計算ツール](#) [お問い合わせ](#)

POTENT 試験 リスクスコア 計算ツール



<https://t.co/EMQRlg8IF7>

POTENT 試験 リスクスコア 計算ツール

[ア 計算ツール](#)

以下、全ての項目にチェックを入れた後に、【結果表示】をクリックしてください。

Tumor stage

T1

T2

T3-T4

Nodal metastasis

positive

negative

ER-positivity

1-9%

$\geq 10\%$

Histological grade

Grade1

Grade2

Grade3

Ki-67 LI

<14%

$\geq 14\%$, <30%

$\geq 30\%$

結果表示

内容クリア

腎機能障害のある患者への投与量

重篤な腎障害のある患者（禁忌）に投与しないでください

1. クレアチンクリアランス (Ccr) : 30mL/min 未満の患者には投与しないでください
2. 透析患者には投与しないでください（本剤の除去率等の十分な情報がないため）

- ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法の場合：
クレアチンクリアランスが 50mL/min 以上 80mL/min 未満の場合には、次の投与量で開始してください。

クレアチン クリアランス	体表面積	1 回投与量 (テガフル相当量)
50mL/min 以上 80mL/min 未満	1. 25m ² 未満	朝 20mg/回 夕 40mg/回
	1. 25m ² 以上 1. 5m ² 未満	40mg/回
	1. 5m ² 以上	50mg/回

標準初回投与量

40mg/回

50mg/回

60mg/回

クレアチンクリアランスが 50mL/min 未満の患者における有効性及び安全性は確立していません。

ギメラシル (CDHP) *1は腎排泄型であり、腎障害のある患者ではCDHPのクリアランスが低下するため、血中フルオロウラシル (5-FU) 濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがあるため調整が必要。

*1ギメラシル (CDHP) : 主として肝に多く分布する5-FUの異化代謝酵素のジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) を選択的に阻害 (可逆的) することによって、テガフルより変換される5-FU濃度を上昇させる

monarchE、POTENT各試験の対象

monarchE

コホート1
(n=5,120)

腋窩リンパ節 転移	組織学的 グレード	浸潤径			
		2cm未満	2-3cm	3-5cm	5cm以上
なし	1				
	2			×	
	3				
1-3個	1	コホート2 (本邦適応外) (Ki67 ≥ 20%のみ適格)			○
	2	コホート2 (本邦適応外) (Ki67 ≥ 20%のみ適格)			○
	3	コホート2 (本邦適応外) (Ki67 ≥ 20%のみ適格)			○
4個以上	1-3	コホート2 (本邦適応外) (Ki67 ≥ 20%のみ適格)			○

POTENT

(n=1,930)

腋窩リンパ節 転移	組織学的 グレード	浸潤径			
		2cm未満	2-3cm	3-5cm	5cm以上
なし	1	一部適格*	一部適格**		○
	2	一部適格**			○
	3				
1-3個	1				
	2			○	
	3				
4個以上	1-3				

* 明らかな脈管侵襲を伴う場合

** 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

	POTENT試験	monarchE試験
症例数	1,930 (S-1 957 vs ET alone 973)	5,637 (アベマシクリブ 2,808 vs ET alone 2,829)
相対的な再発リスク**	Moderate-high risk	High risk
介入治療期間	S-1を1年間	アベマシクリブを2年間
介入治療中断症例	198 (21%)	982 (17%)
フォローアップ期間	52.2カ月	27.1カ月
リンパ節転移陽性	1,228 (63%)	5,623 (99%)
N1-3症例	657 (34%)	2260 (40%)
N4個以上症例	189 (10%)	3362 (60%)
術前化学療法症例	392 (20%)	2,056 (36%)
術前または術後化学療法	1,076 (56%)	5,376 (95%)
iDFS	HR 0.63 (95%CI, 0.49-0.81)	HR 0.70 (95%CI, 0.59-0.82)
dDFS/dRFS	101 (11%) vs 155 (16%) dDFSのHRは報告されていない。	191 (6.8%) vs 278 (10%) HR 0.69 (95%CI, 0.57-0.83)
iDFS リンパ節転移陽性	HR 0.70 (95%CI, 0.52-0.93)	HR 0.70 (95%CI, 0.59-0.80)

症例 (1)

- 75歳女性、閉経後、ECOG-PS : 1
- 既往歴：高血圧、慢性腎臓病 (Ccr 55 ml/min)
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I

- 左乳房切除術+センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 (2/4, いずれも1.5mm陽性)

- 術後病理診断：浸潤性乳管癌、硬癌、25 x 18mm、pN1(2/4), HGⅢ, NG3, ly1, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 2+, DISH -, Ki-67 25%
- Oncotype DX : RS16

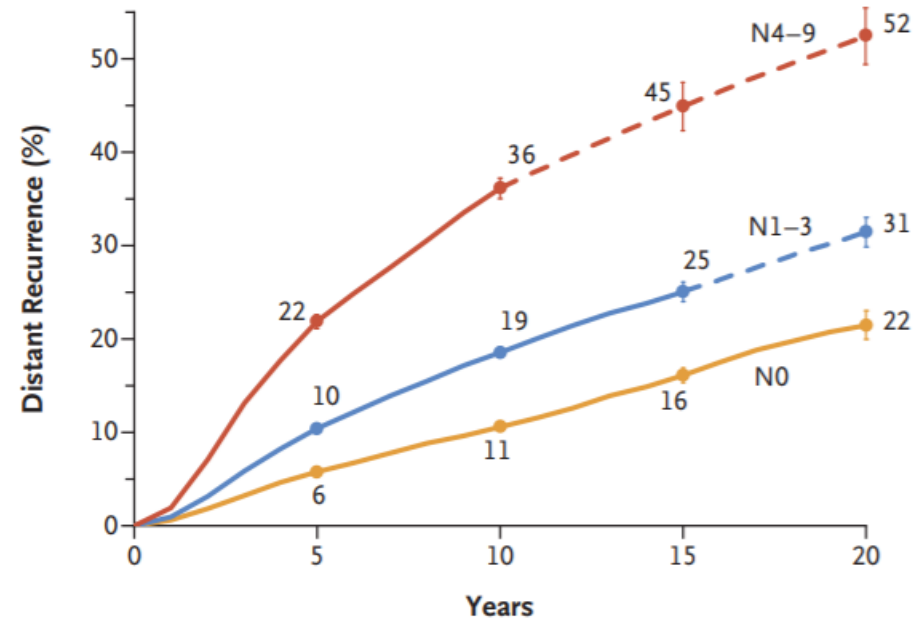
再発リスク評価、
治療選択 (効果/毒性)
化学療法・内分泌療法
分子標的薬

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years



No. at Risk

N4-9	12,333	8,116	2165	259	52
N1-3	31,936	23,576	7250	949	183
N0	29,925	24,081	8571	1982	414

No. of Events — annual rate (%)

N4-9	2568 (4.8)	969 (4.0)	121 (3.1)	13 (2.2)
N1-3	3126 (2.2)	1421 (1.9)	241 (1.7)	39 (1.8)
N0	1646 (1.2)	835 (1.1)	272 (1.3)	68 (1.4)

乳癌診療ガイドライン治療編2022年版

CQ
4

浸潤性乳癌に対して、術後5年間の内分泌療法後に内分泌療法の追加投与は勧められるか？

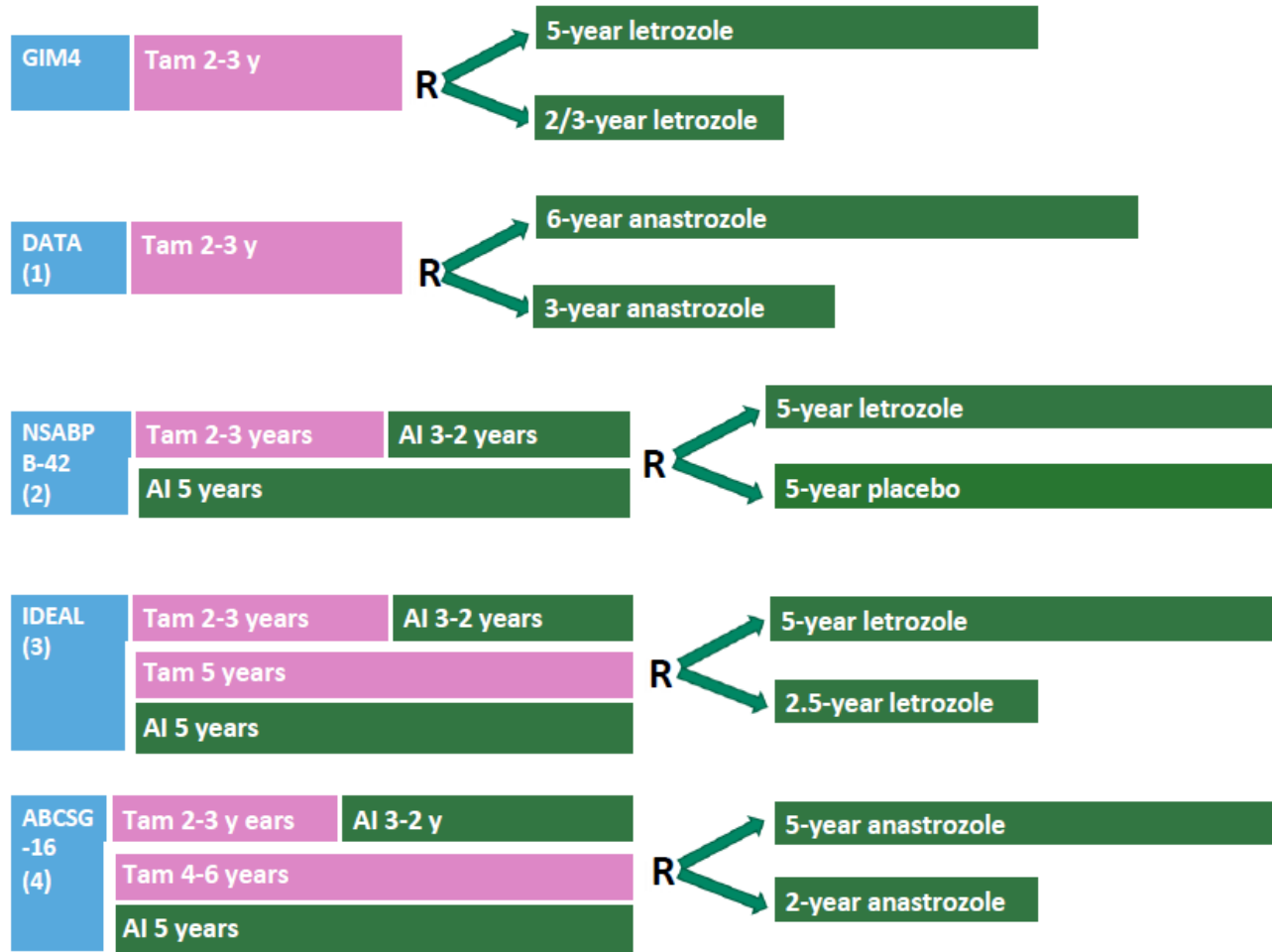
推奨

- **タモキシフェン5年投与後にタモキシフェン5年追加投与を行うことを推奨する。**
推奨の強さ：1～2（合意に至らず），エビデンスの強さ：中，
合意率：強い推奨43%（20/47），弱い推奨57%（27/47）
- **内分泌療法5年投与終了後にアロマターゼ阻害薬2～5年追加投与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：強，合意率：98%（46/47）

推奨におけるポイント

- タモキシフェン5年投与後にタモキシフェン5年追加投与を行うことについて、行うこと自体は推奨されたものの、3回投票を行ったが推奨の強さを決定するに至らなかった。
- 閉経後にはアロマターゼ阻害薬の追加投与が弱く推奨されるが、投与期間については2～5年のいずれが最適かの検証はされていない（本文参照）

ホルモン治療延長 5Y vs 7-8Y vs 10Y



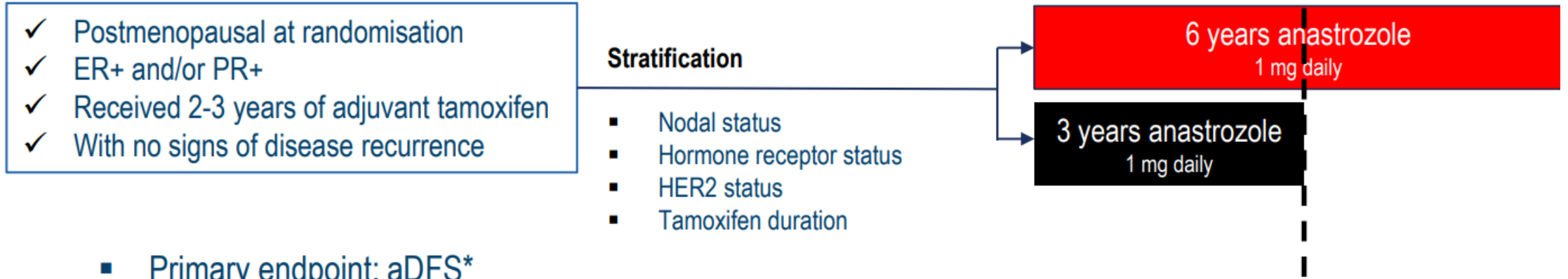
DFS Hazard ratio	Comparison
0.78 (0.65-0.93)	7-8年 > 5年
0.79 (0.62-1.02)	10年 > 5年
0.84 (0.74-0.96)	
1.007 (0.87-1.16)	10年 = 7-8年
0.92 (0.74-1.16)	

1. Tjan-Heijnen VCG, Lancet oncol 2017; 18: 1502-11.
2. Mamounas EP, SABCS; Dec 10-14, 2019 (Abst GS4-01)

3. Blok EJ, J Natl Cancer Inst 2018; 110: 40-48
4. Gnant M, N Engl J Med 2021; 385: 395-405

DATA試験 (TAM→AI: 合計5Y vs 8Y) Study schema

DATA study design



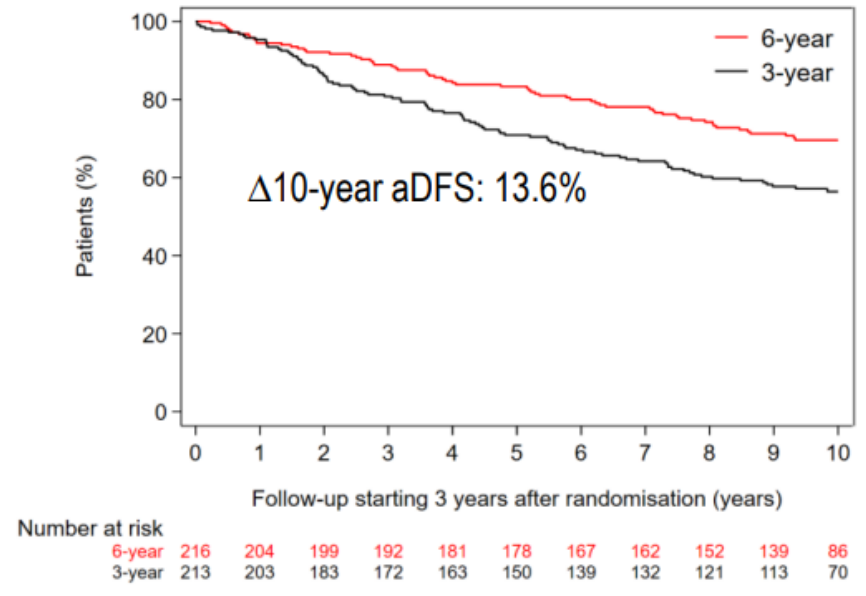
- Primary endpoint: aDFS*
- Secondary endpoint: aOS

- We aimed to detect an increase in 3-year adapted disease-free survival (aDFS) from 90% to 94%, i.e. a hazard ratio (HR) of 0.60 and a significance level of 0.05, power of >80%
- Median adapted follow-up of 10.1 years ($P_5 = 8.6$, $P_{95} = 11.5$ years)

DATA (TAM→AI: 合計5Y vs 8Y) aDFS@ f/u 10 years

aDFS in subgroups of patients

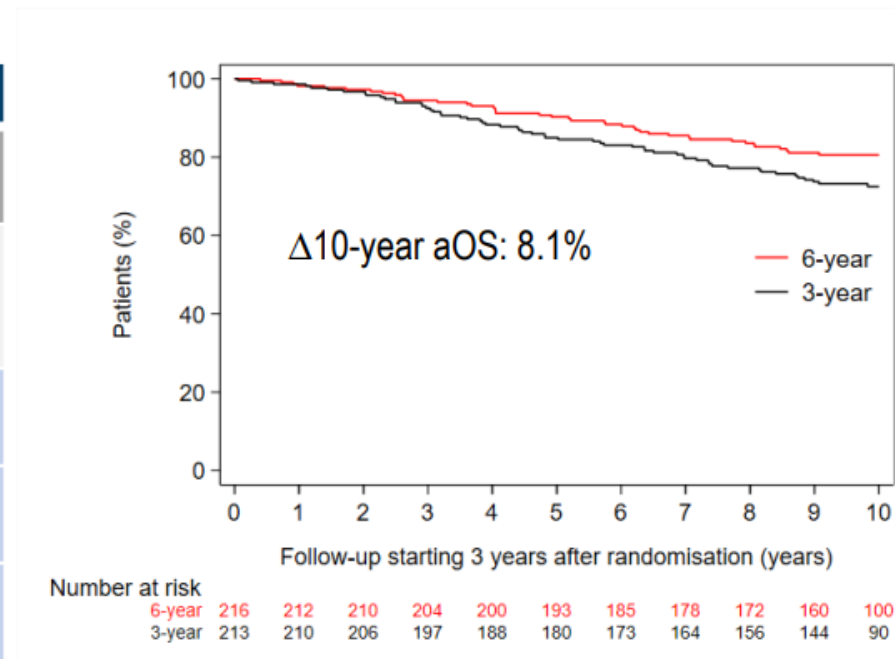
	N = 1660	10-yr aDFS		Δ	HR (95% CI)	P
		6-year	3-year			
	% of patients					
All patients	100%	69.1%	66.0%	3.1%	0.86 (0.72-1.01)	0.073
ER+ and PR+	76%	70.8%	64.4%	6.4%	0.77 (0.63-0.93)	0.008
ER+ and PR+, pN+	51%	68.7%	60.7%	8.0%	0.74 (0.59-0.93)	0.011
ER+ and PR+, pN+, ≥2 cm	26%	70.0%	56.4%	13.6%	0.64 (0.47-0.88)	0.005



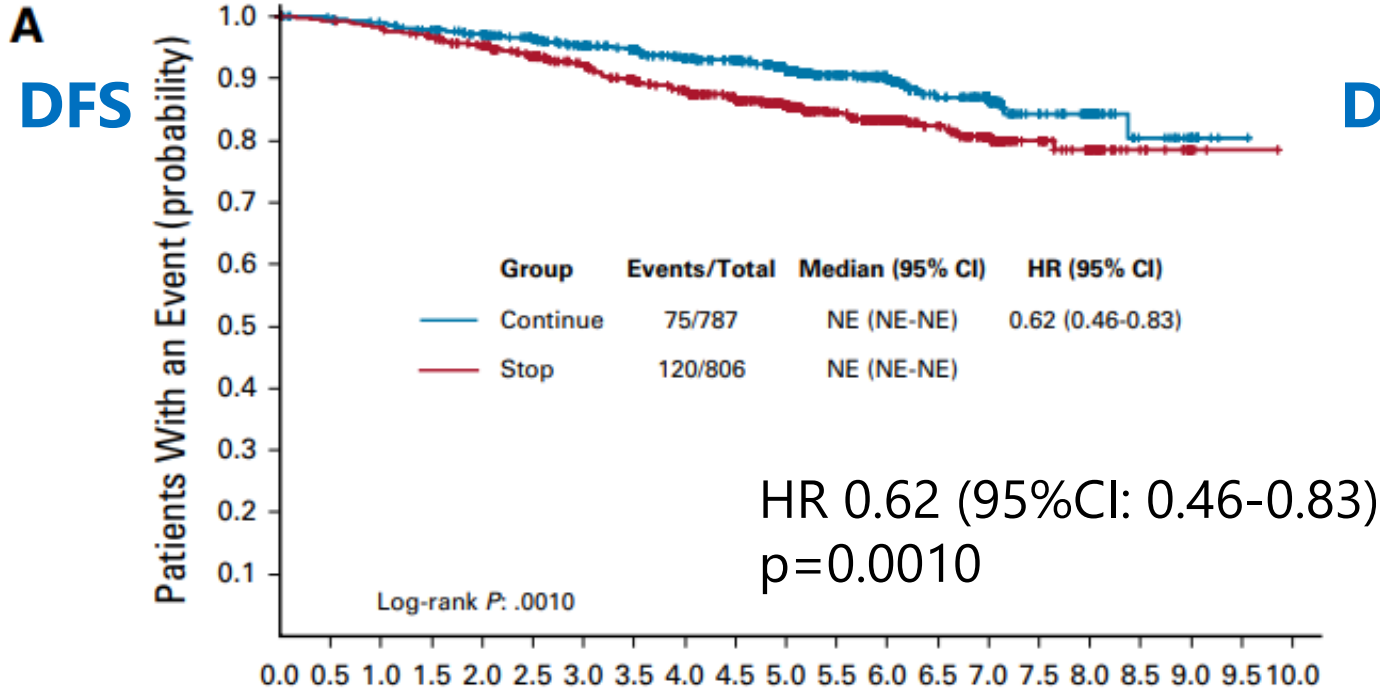
DATA (TAM → AI: 合計5Y vs 8Y) aDFS@ f/u 10 years

aOS in subgroups of patients

	N = 1660	aOS				P
		10-yr aOS		Δ	HR (95% CI)	
		6-year	3-year			
% of patients						
All patients	100%	80.9%	79.2%	1.7%	0.93 (0.75-1.16)	0.53
ER+ and PR+	76%	82.7%	78.7%	4.0%	0.83 (0.65-1.07)	0.14
ER+ and PR+, pN+	51%	81.4%	76.7%	4.7%	0.84 (0.62-1.12)	0.23
ER+ and PR+, pN+, ≥2 cm	26%	80.6%	72.5%	8.1%	0.71 (0.48-1.05)	0.084

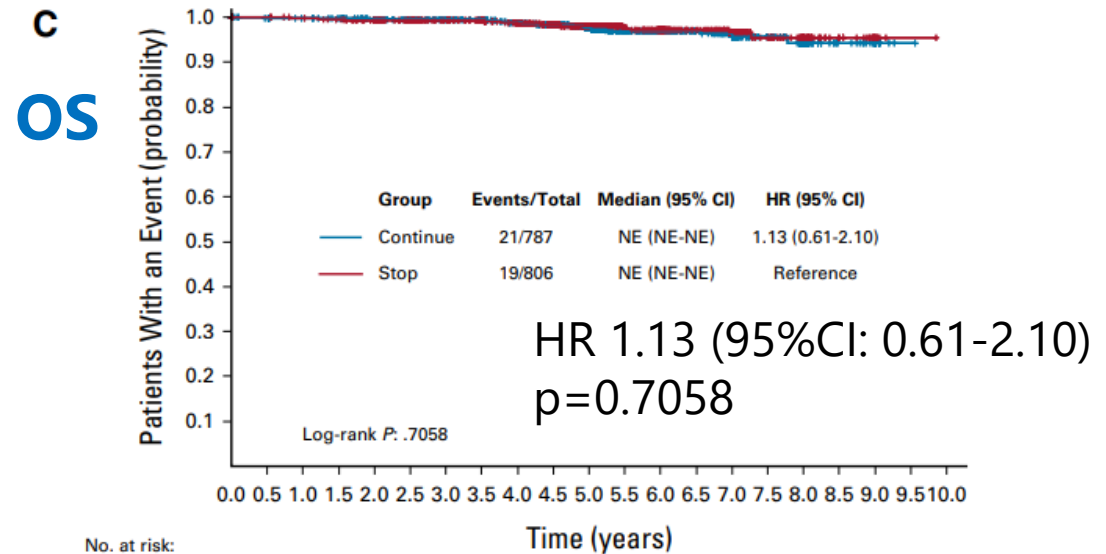
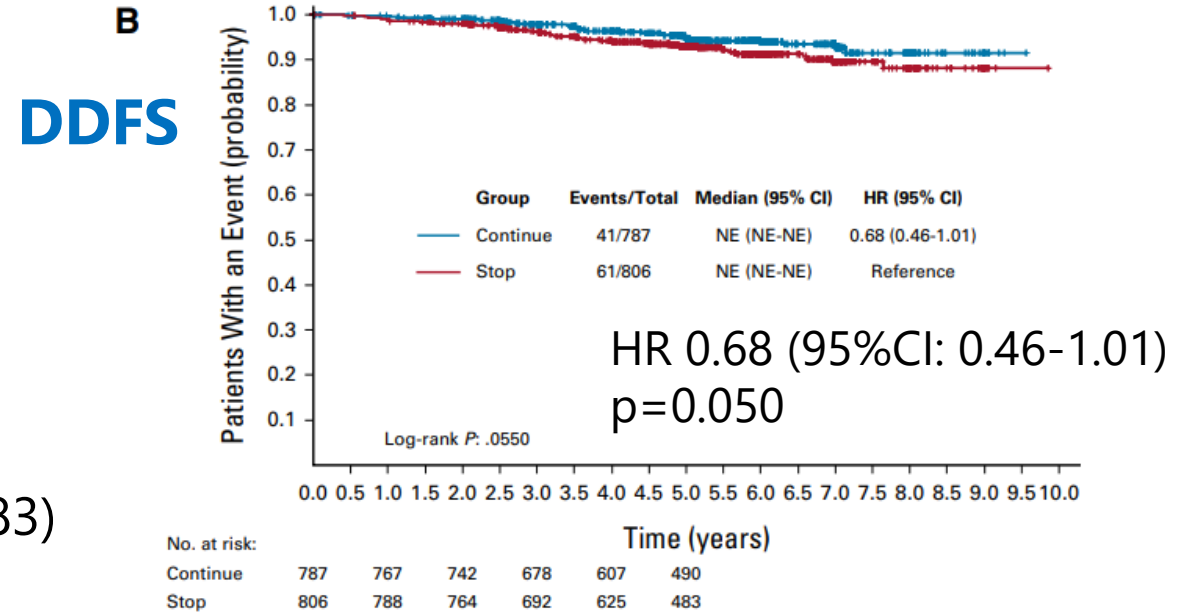


NSAS BC05 (AERAS): Survival analyses

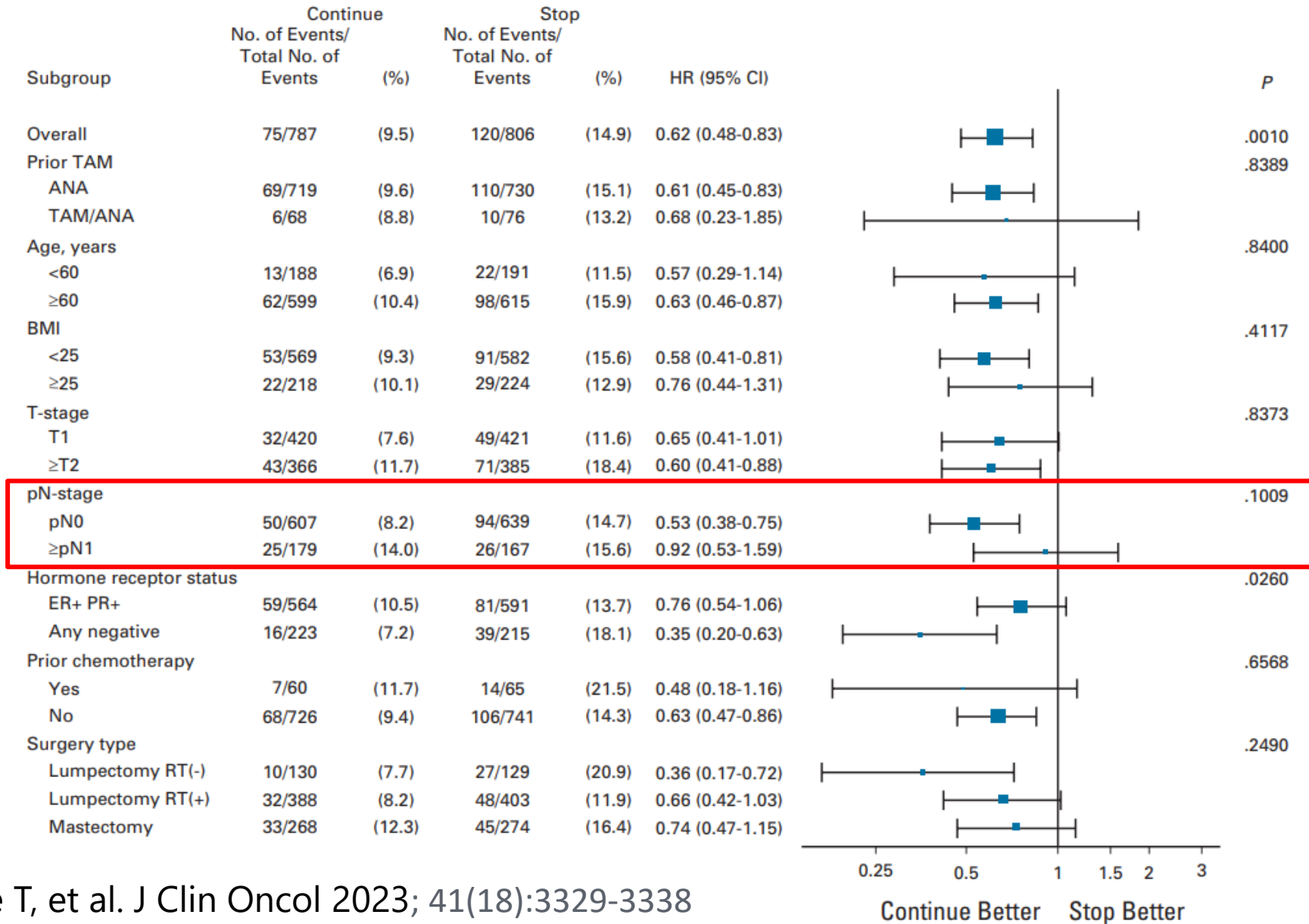


Reference

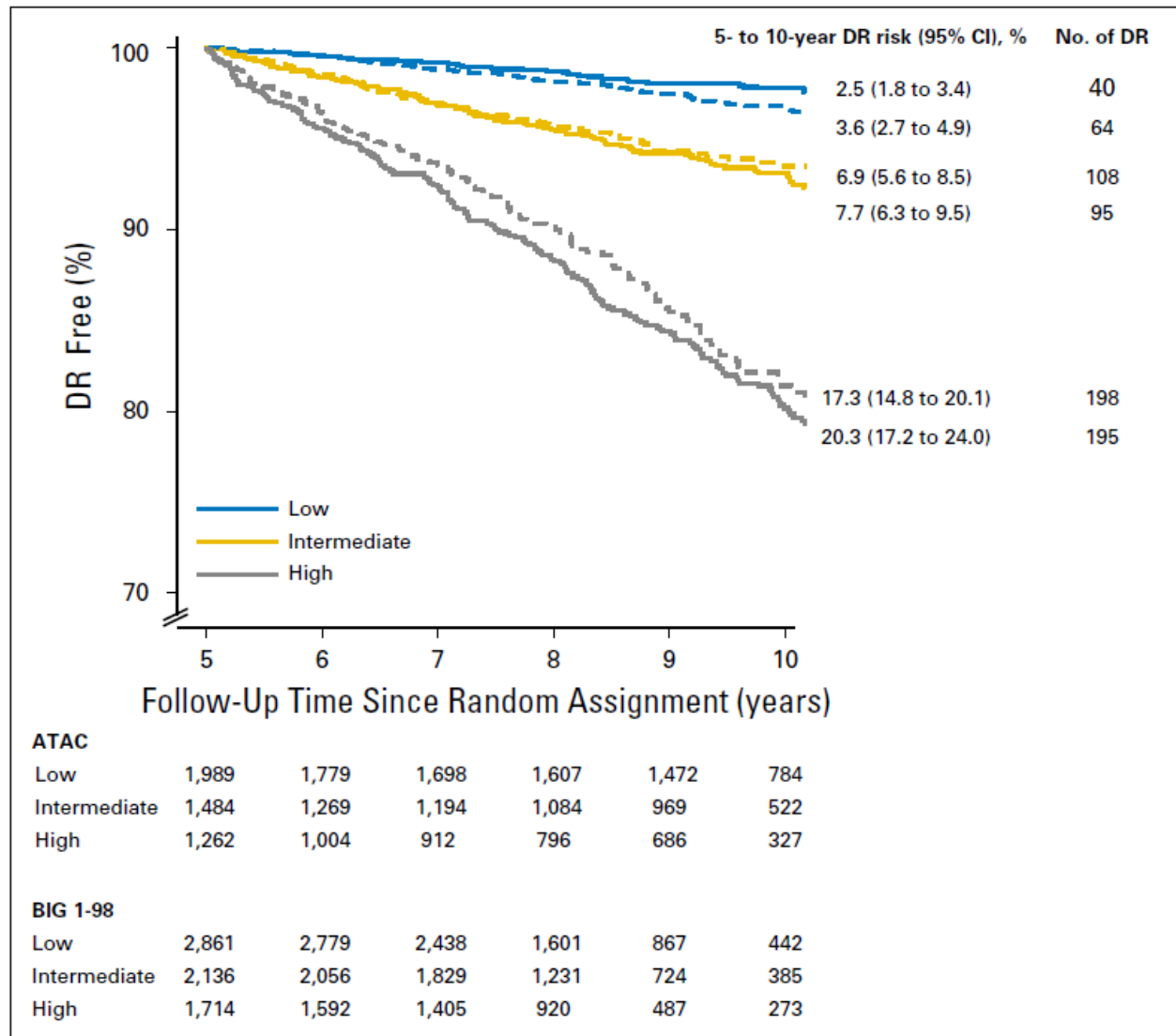
No. at risk:	Time (years)					
	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
Continue	787	762	727	662	587	476
Stop	806	782	742	662	587	451



NSAS BC05 (AERAS): subgroup analysis



Late Recurrence予測スコア (CTS5)



実線: ATAC (n=4,715)
破線: BIG1-98 (n=6,711)

Fig 2. Kaplan-Meier curves and 5- to 10-year distant recurrence (DR) rates since random assignment for the overall population according to trial (solid lines, ATAC [Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination]; dashed lines, BIG [Breast International Group] 1-98).

Late Recurrence予測スコア (CTS5): WEB計算

CTS ⑤ CALCULATOR

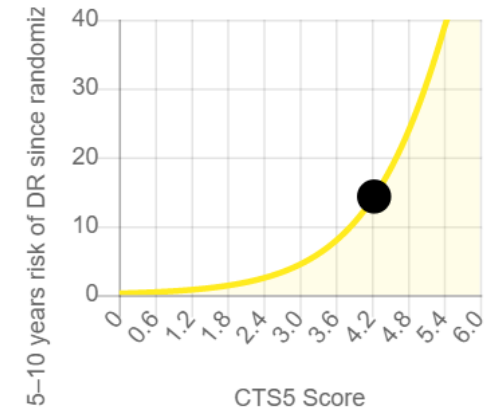
Tumour size (mm)

Tumour Grade

Patient age (years)

Number of nodes involved

UPDATE RESULT ⇨



CTS5 SCORE

5-10 YEAR RISK

CTS5 RISK GROUP

4.24

14.3%

High

症例（1）まとめ

- ◆ 高齢者では身体機能や社会環境に個人の幅があるため、高齢者機能評価（GA）を行い、多角的評価を行った上で治療選択をする必要がある。
- ◆ 閉経後乳癌リンパ節転移3個以下ではOncotype DXによりRSが25以下の場合、化学療法を省略することができる。
- ◆ 再発リスクが高い場合に内分泌療法にアベマシクリブを2年、s-1を1年併用するが強く推奨されている。適応が重なる対象においては効果/毒性のバランスを考慮して選択する。
- ◆ 高齢者に対してアベマシクリブでは下痢、倦怠感の頻度、程度が高く注意を要する。s-1では腎機能障害を有する場合に減量が必要なことに留意する。
- ◆ 内分泌療法5年終了後にアロマターゼ阻害薬2-5年追加投与を行うことが弱く推奨されている。症例選択については主に再発高リスクに延長が考慮される。CTS5などのWEBツールがある。

症例 (2)

- 34歳女性、閉経前、ECOG-PS : 0
- 既往歴 : なし
- 既婚、無職、夫、男児3歳、拳児希望あり
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I

- 左乳温存術 + センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 陰性

- 術後病理診断 : 浸潤性乳管癌、硬癌、15 x 12mm、pN0, HG2, NG2, ly0, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 1+, Ki-67 35%
- Oncotype DX: RS 21

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

症例 (2)

- 34歳女性、閉経前、 ECOG-PS : 0
- 既往歴 : なし
- 既婚、無職、夫、男児3歳、拳児希望あり
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I

若年性乳癌
価値観・拳児希望など

- 左乳温存術 + センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 陰性
- 術後病理診断 : 浸潤性乳管癌、硬癌、15 x 12mm、pN0, HG II, NG2, ly0, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 1+, Ki-67 35%
- Oncotype DX: RS 21

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

BRCA遺伝学的検査の適応

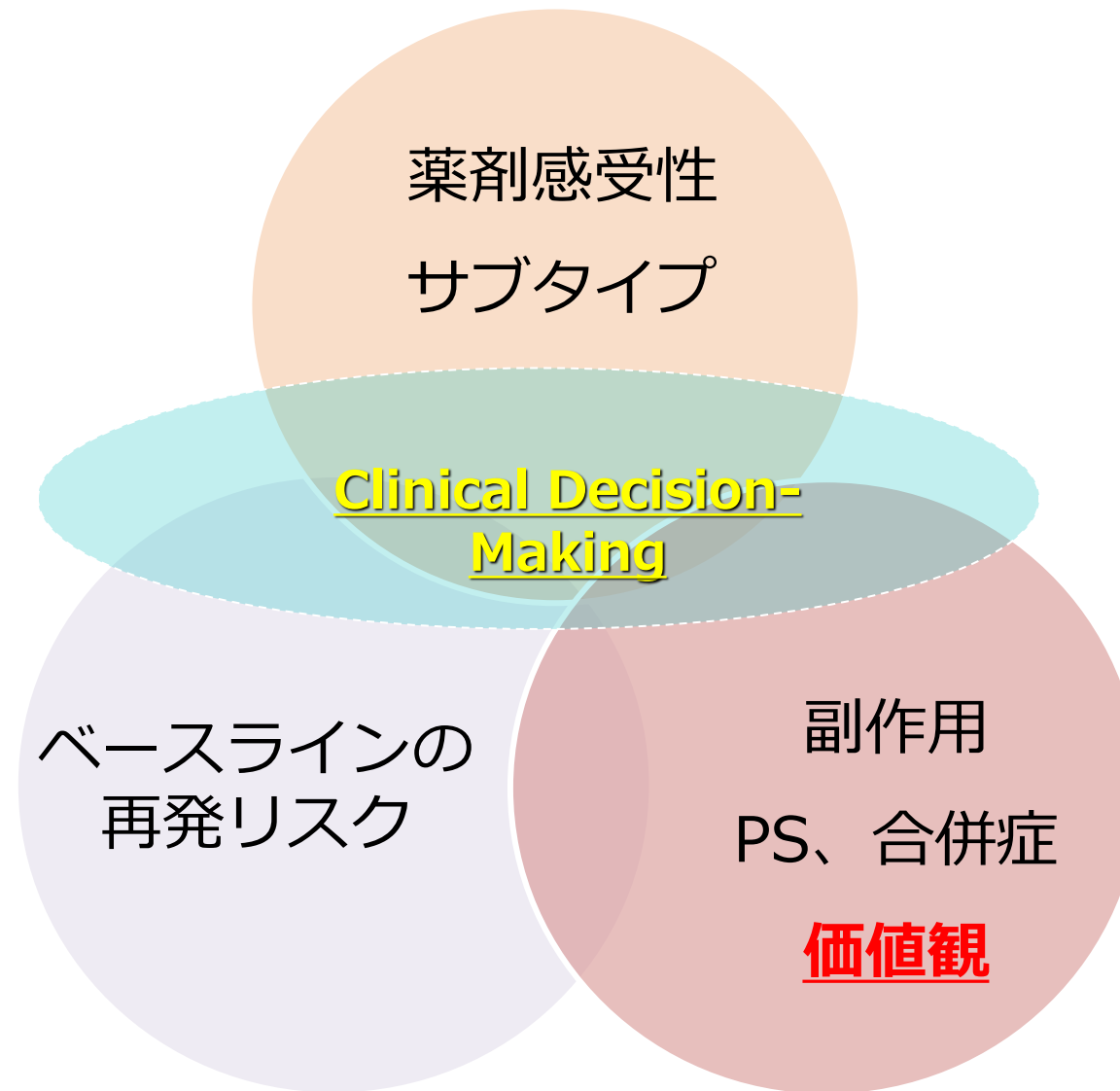
<乳がんの診断時>

- **45歳以下**の乳癌
- 60歳以下でサブタイプが**トリプルネガティブ**の乳癌
- 両側または片側に**2個以上の原発性乳癌**
- **男性**の乳癌
- 血縁者（第三度近親者以内）に**乳癌**または**卵巣癌、膵癌患者**がいる

<その他>

- 血縁者がすでに**BRCA1/2**に病的バリエーションをもっていることがわかっている（本人の乳癌の罹患状況を問わない）
- **オラパリブ**の投与が検討されている
- **がんゲノムプロファイリング検査**の結果、**BRCA1/2**の病的バリエーションを生まれつきもっている可能性がある

乳癌の治療選択で必要な3つの要素





FERTILITY AND BIRTH CONTROL

[See NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#)

- All premenopausal patients should be informed about the potential impact of chemotherapy on fertility and asked about their desire for potential future pregnancies. Patients who may desire future pregnancies should be referred to fertility specialists before chemotherapy and/or endocrine therapy to discuss the options based on patient specifics, disease stage, and biology (which determine the urgency, type, and sequence of treatment). Timing and duration allowed for fertility preservation, options inclusive of oocyte and embryo cryopreservation as well as evolving technologies, and the probability of successful pregnancies subsequent to completion of breast cancer therapy are also to be discussed.
- Although amenorrhea frequently occurs during or after chemotherapy, it appears that the majority of patients <35 years resume menses within 2 years of finishing adjuvant chemotherapy.
- Menses and fertility are not necessarily linked. Absence of regular menses, particularly if the patient is taking tamoxifen, does not necessarily imply infertility. Conversely, the presence of menses does not guarantee fertility. There are limited data regarding continued fertility after chemotherapy.
- Patients should not become pregnant during treatment with RT, chemotherapy, endocrine therapy, or during or within 6 months of completing trastuzumab or pertuzumab.
- Although data are limited, hormone-based birth control is discouraged regardless of the HR status of the patient's cancer.
- Alternative methods of birth control include intrauterine devices (IUDs), barrier methods, or, for patients with no intent of future pregnancies, tubal ligation or vasectomy for the partner.
- Randomized trials have shown that ovarian suppression with GnRH agonist therapy administered during adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with breast tumors (regardless of HR status) may preserve ovarian function and diminish the likelihood of chemotherapy-induced amenorrhea.
- Smaller historical experiences in patients with ER-positive disease have reported conflicting results with regard to the protective effect of GnRH agonist therapy on fertility.
- Breastfeeding following breast-conservation cancer treatment is not contraindicated. However, the quantity and quality of breast milk produced by the conserved breast may not be sufficient or may be lacking some of the nutrients needed. Breastfeeding is not recommended during active treatment with chemotherapy and endocrine therapy or within 6 months of completing trastuzumab or pertuzumab.

FERTILITY AND BIRTH CONTROL

[See NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#)

- 閉経前の患者はすべて、化学療法が妊孕性に及ぼしうる影響について説明を受け、将来の妊娠の希望について尋ねられるべきである。将来の妊娠を望む可能性のある患者は、化学療法および/または内分泌療法の前に不妊治療の専門家に紹介され、患者の特殊性、病期、生物学（治療の緊急性、種類、順序を決定する）に基づいた選択肢について話し合うべきである。妊孕性温存に許容される時期と期間、卵子および胚の凍結保存や進化した技術を含む選択肢、乳がん治療終了後に妊娠が成功する確率についても話し合う。
- 無月経は化学療法中または化学療法後にしばしば起こるが、35歳未満の患者の大部分は補助化学療法終了後2年以内に月経が再開するようである。
- 月経と妊孕性は必ずしも関連していない。特に患者がタモキシフェンを服用している場合、月経が定期的でないことが必ずしも不妊を意味するわけではない。逆に、月経があっても妊孕性が保証されるわけではない。化学療法後の妊孕性の継続に関するデータは限られている。
- 患者は、RT、化学療法、内分泌療法による治療中、またはトラスツズマブもしくはペルツズマブの投与中もしくは投与終了後6カ月以内に妊娠してはならない。
- データは限られているが、患者のがんのHR状態にかかわらず、ホルモンベースの避妊は推奨されない。
- 避妊の代替法としては、子宮内避妊具（IUD）、バリア法、または将来の妊娠の意志がない患者には、パートナーの卵管結紮術またはパイプカット術がある。
- ランダム化試験により、閉経前乳がん患者（HRの状態に関係なく）において術後化学療法中にGnRHアゴニスト療法による卵巣抑制を行うと、卵巣機能が維持され、化学療法による無月経の可能性が低下することが示されている。
- ER陽性の患者における小規模の歴史的経験では、GnRHアゴニスト療法の妊孕性への保護効果に関して相反する結果が報告されている。
- 乳房温存治療後の授乳は禁忌ではない。しかし、温存乳房から分泌される母乳の量と質は十分でないか、必要な栄養素の一部が不足している可能性がある。授乳は、化学療法および内分泌療法による積極的な治療中、またはトラスツズマブもしくはペルツズマブ投与終了後6カ月以内には推奨されない。ペルツズマブ投与終了後6カ月以内には推奨されない。

乳癌周術期標準レジメンと化学療法誘発性閉経の割合

Table 3. Rates of 1-year treatment-related amenorrhea following common adjuvant chemotherapy regimens and overall by age.

Regimen	Age at diagnosis (years)			Overall
	≤30	31–35	36–40	
AC (+/–H, +/–P)	2/3 (66.7%)	2/15 (13.3%)	6/22 (27.3%)	10/40 (25.0%)
AC-T(+/-H, +/-P)	11/59 (18.6%)	43/105 (41.0%)	103/192 (53.6%)	157/356 (44.1%)
TC (+/–H, +/–P)	5/18 (27.8%)	7/16 (43.8%)	16/33 (48.5%)	28/67 (41.8%)
TH	0/5 (0%)	0/2 (0%)	3/20 (15.0%)	3/27 (11.1%)
TCH (+/–P)	1/2 (50.0%)	6/15 (40.0%)	13/19 (68.4%)	20/36 (55.6%)
All regimens	21/93 (22.6%)	68/190 (35.8%)	169/329 (51.4%)	258/592 (43.6%)

AC (doxorubicin, cyclophosphamide); H (trastuzumab); P (pertuzumab); AC-T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel); TC (docetaxel, cyclophosphamide); TH (weekly paclitaxel and trastuzumab); TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab).

Table 4. Rates of 2-year treatment-related amenorrhea following common adjuvant chemotherapy regimens and overall by age.

Regimen	Age at diagnosis (years)			Overall
	≤30	31–35	36–40	
AC (+/–H, +/–P)	1/4 (25.0%)	1/14 (7.1%)	3/120 (2.5%)	5/138 (3.6%)
AC-T(+/-H, +/-P)	5/60 (8.3%)	19/97 (19.6%)	43/172 (25%)	67/329 (20.4%)
TC (+/–H, +/–P)	2/17 (11.8%)	2/17 (11.8%)	5/24 (20.8%)	9/58 (15.5%)
TH	0/5 (0%)	1/3 (33.3%)	2/19 (10.5%)	3/27 (11.1%)
TCH (+/–P)	0/1 (0%)	1/14 (7.1%)	3/17 (17.6%)	4/32 (12.5%)
All regimens	10/93 (10.8%)	27/160 (16.9%)	65/286 (22.7%)	102/539 (18.9%)

AC (doxorubicin, cyclophosphamide); H (trastuzumab); P (pertuzumab); AC-T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel); TC (docetaxel, cyclophosphamide); TH (weekly paclitaxel and trastuzumab); TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab).

St. gallenコンセンサス会議2023

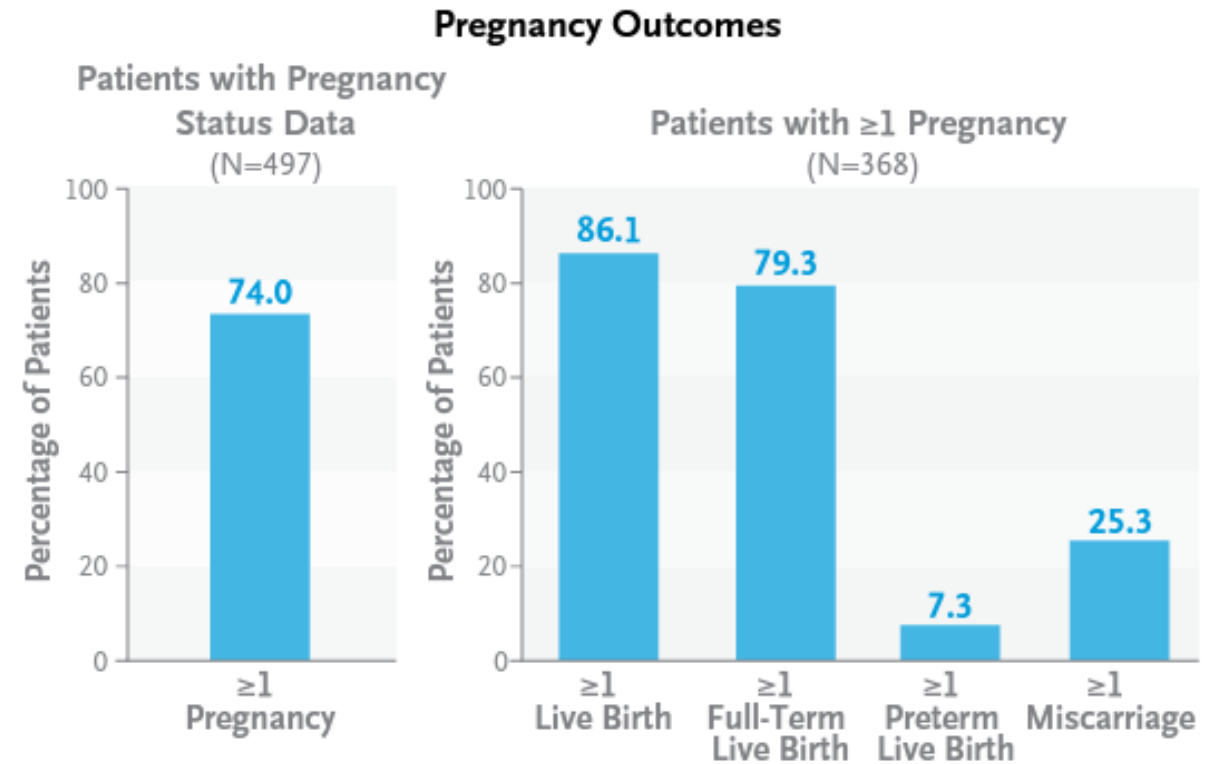
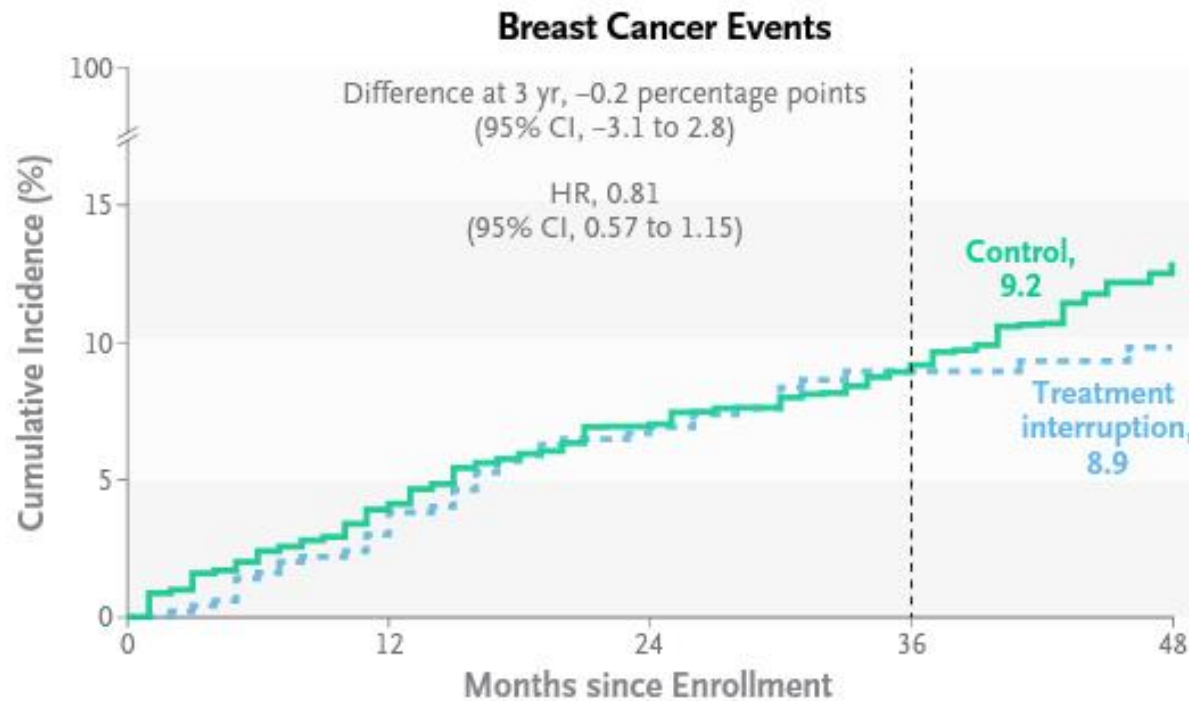
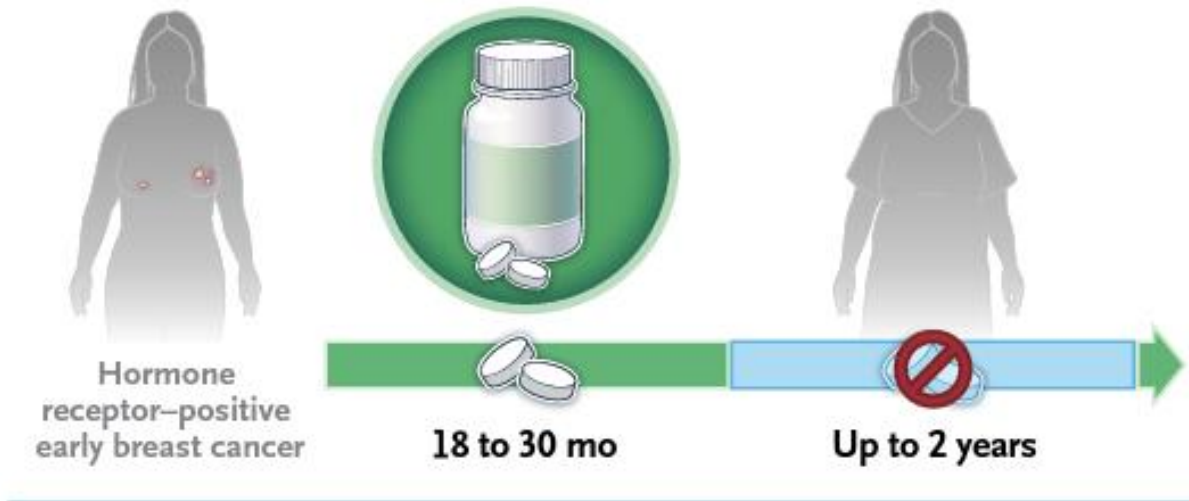
PREGNANCY AFTER CANCER

Based on the results of the POSITIVE study,⁶⁸ the panelists supported the temporary interruption of ET in younger patients with ER-positive breast cancer in order to attempt pregnancy. In that trial, the interruption of adjuvant ET did not confer a greater short-term risk of breast cancer recurrence compared to historical controls.

However, the panel urged caution when extrapolating these results to patients with stage III cancers, as such patients still showed high risks of near-term recurrence, and noted that follow-up remains limited, and that among very young patients, who are likely to retain fertility despite several years of adjuvant ET, delaying attempts at pregnancy should be considered so as to conclude standard courses of ET.

- POSITIVE試験の結果に基づき、パネリストはER陽性若年乳癌患者におけるET(ホルモン治療)の一時中断を支持した。同試験において、ETの中断は、過去の対照と比較して、短期的な乳癌再発リスクを増加させなかった。
- しかしながら、これらの結果をステージIIIの乳癌患者に外挿する際には注意を促した。そのような患者は依然として早期再発のリスクが高いからである。
- また、数年にわたるETにもかかわらず妊孕性を維持する可能性が高い若年患者では、標準的なETを終了するために妊娠の試みを遅らせることを考慮すべきであることを指摘した。

Positive Study: research-summary



CONCLUSIONS

Among women with hormone receptor-positive early breast cancer who wished to attempt pregnancy, interruption of adjuvant endocrine therapy for up to 2 years appeared to be safe with respect to breast cancer recurrence during a median of 3.4 years of follow-up.

症例 (2)

- 34歳女性、閉経前、ECOG-PS : 0
- 既往歴 : なし
- 既婚、無職、夫、男児3歳、拳児希望あり
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I
- 左乳温存術+センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 陰性

- 術後病理診断 : 浸潤性乳管癌、硬癌、15 x 12mm、pN0, HG II, NG2, ly0, v0, ER (5+3), PgR (2+2), HER2 1+, Ki-67 35%
- Oncotype DX: RS 21

再発リスク評価、
治療選択 (効果/毒性)
化学療法・内分泌療法
分子標的薬

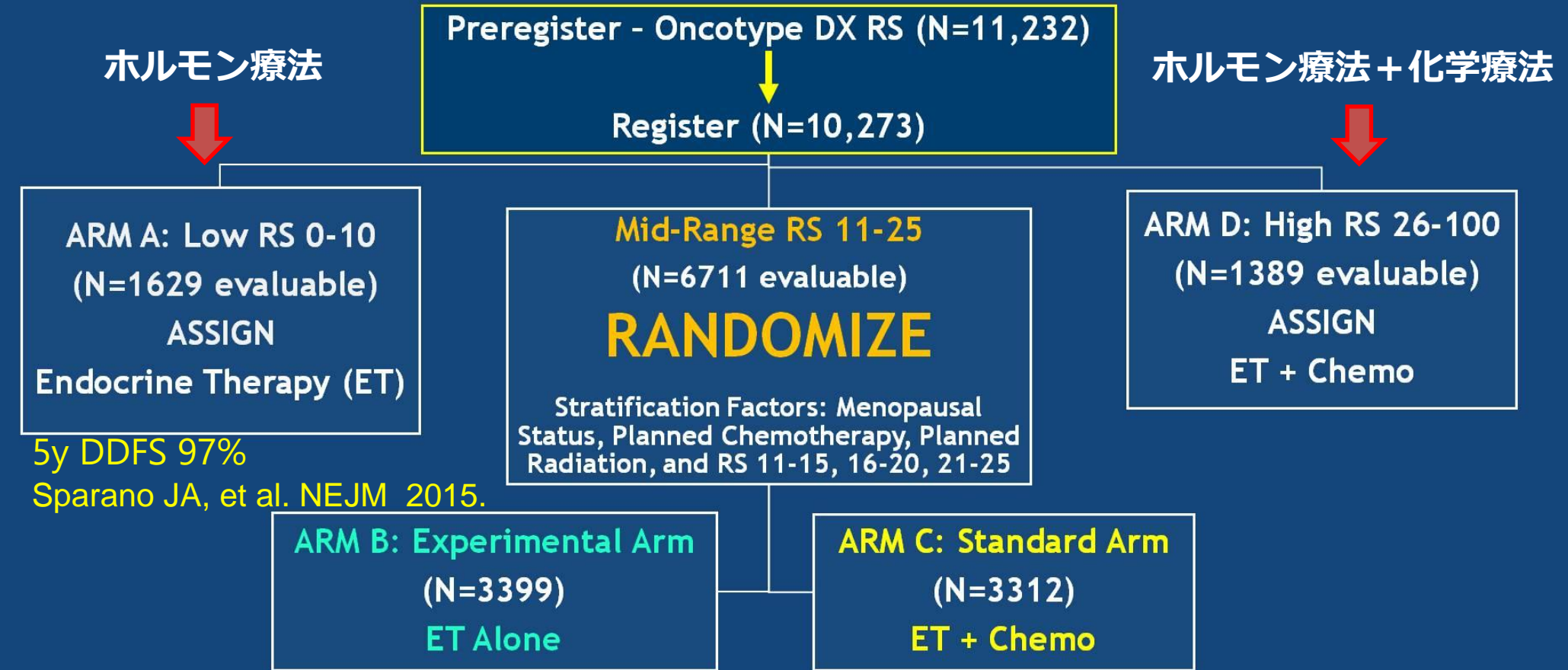
- Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？
- Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

Oncotype DX in LN(-) : TAILORx

TAILORx Methods: Treatment Assignment & Randomization

Accrued between April 2006 – October 2010

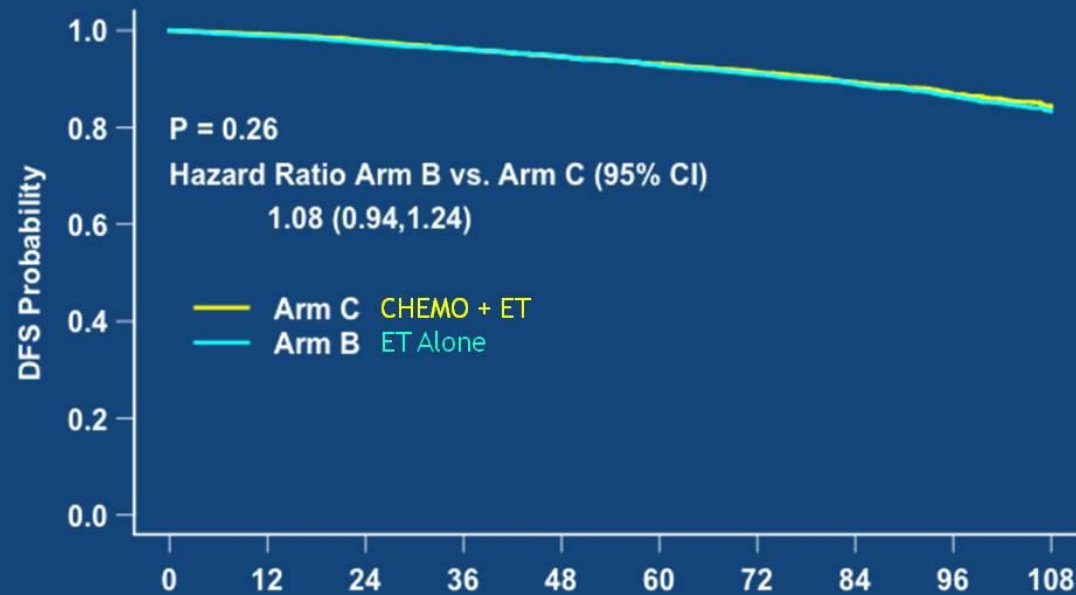


Oncotype DX in LN(-) : TAILORx

TAILORx Results - ITT Population: RS 11-25 (Arms B & C)

836 IDFS events (after median of 7.5 years), including 338 (40.3%) with recurrence as first event, of which 199 (23.8%) were distant

Primary Endpoint Invasive Disease-Free Survival



Number at risk		Months									
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
—	Arm C CHEMO + ET	3312	3204	3104	2993	2849	2645	2335	1781	1130	523
—	Arm B ET Alone	3399	3293	3194	3081	2953	2741	2431	1859	1197	537

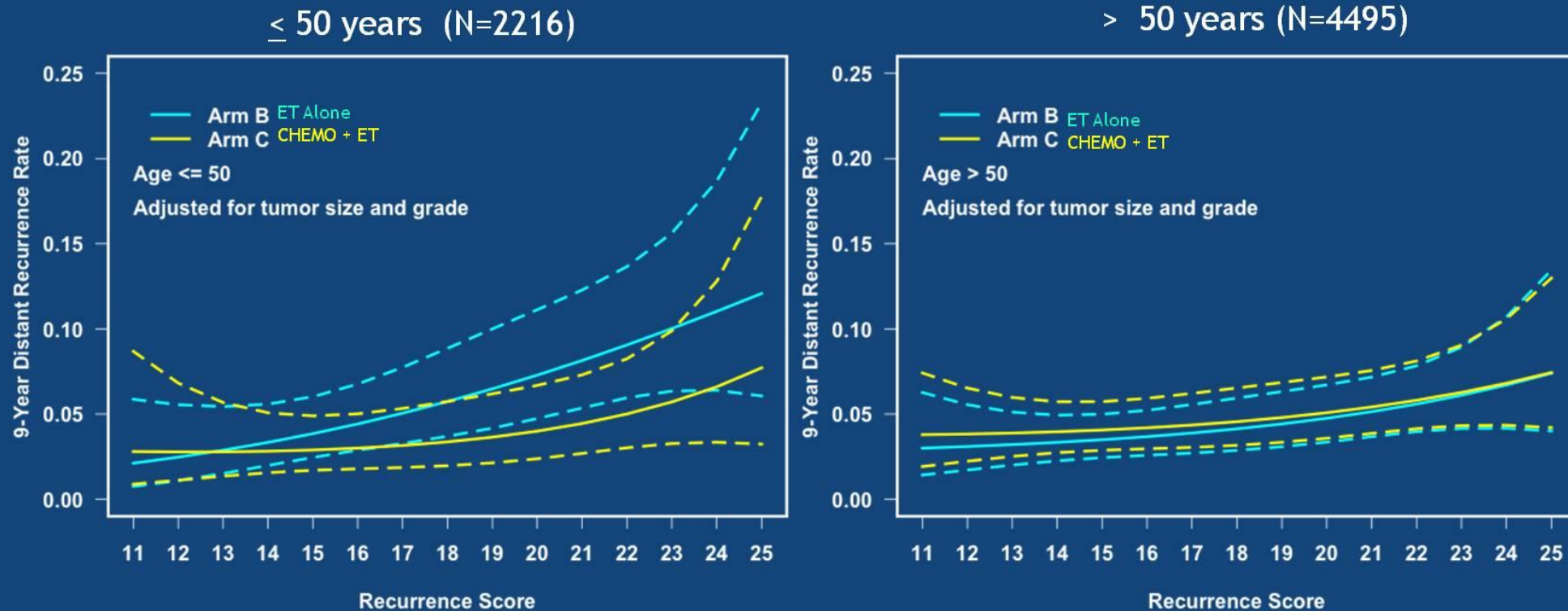
Secondary Endpoint Distant Relapse-Free Interval



Number at risk		Months									
		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
—	Arm C CHEMO + ET	3312	3215	3142	3059	2935	2734	2432	1866	1197	554
—	Arm B ET Alone	3399	3318	3239	3147	3033	2833	2537	1947	1267	581

Oncotype DX in LN(-) : TAILORx

TAILORx Results: Association between Continuous RS 11-25 and 9-Year Distant Recurrence Rate by Treatment Arms Stratified by Age (≤ 50 vs. >50 Years)



RS modeled with a natural spline with 2 degrees of freedom, adjusted for tumor size and grade

症例 (2)

- 34歳女性、閉経前、ECOG-PS : 0
- 既往歴 : なし
- 既婚、無職、夫、男児3歳、拳児希望あり
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I
- 左乳温存術 + センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 陰性

- 術後病理診断 : 浸潤性乳管癌、硬癌、15 x 12mm、pN0, HG II, NG2, ly0, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 1+, Ki-67 35%
- **Oncotype DX: RS 21**

再発リスク評価、
治療選択 (効果 / 毒性)
化学療法・内分泌療法
分子標的薬

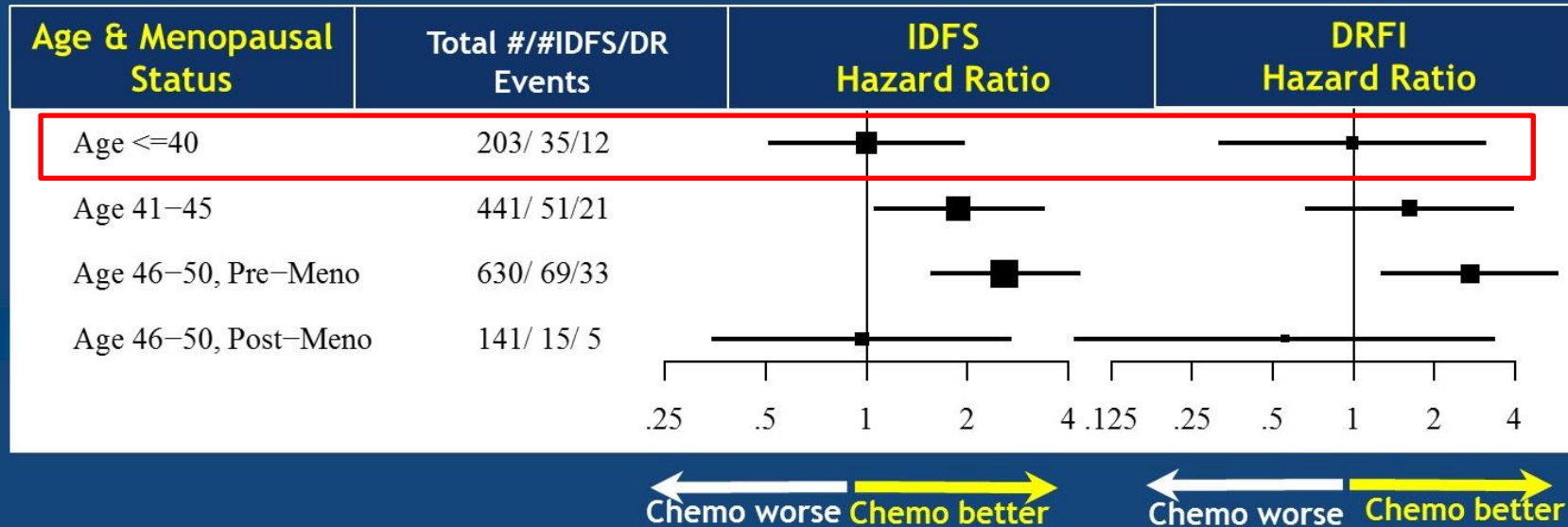
Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

Oncotype DX in LN(-) : TAILORx

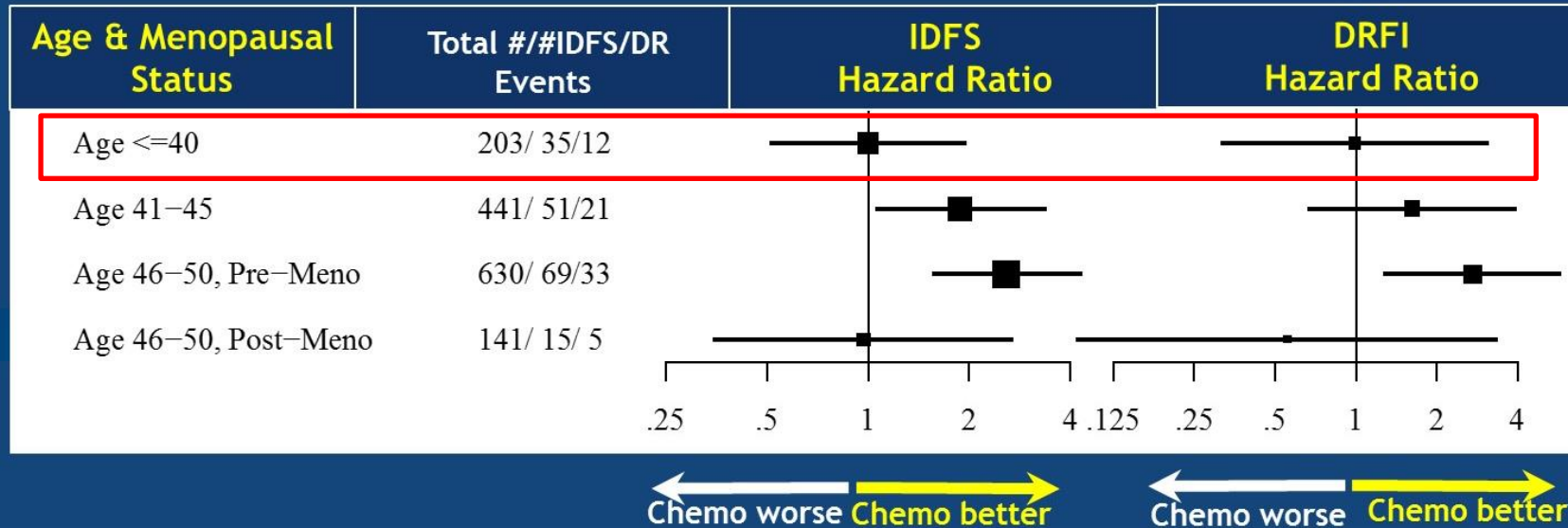
Results - Exploratory Analysis: Impact of Age and Menopausal Status on Chemotherapy Benefit for RS 16-25



化学療法で閉経となる年齢の方が効果が高い
 = 化学療法の効果は卵巣機能抑制？

Oncotype DX in LN(-) : TAILORx

Results - Exploratory Analysis: Impact of Age and Menopausal Status on Chemotherapy Benefit for RS 16-25



化学療法で閉経とならない40歳未満では、化学療法の効果なし。
追加すべきは化学療法ではなく、LHRHアナログ?

Effect of age, Recurrence Score result and clinical risk on chemotherapy benefit

12-Year DRFI rates in age ≤ 50 years and RS[®] 16–25

	Estimated absolute chemotherapy benefit <u>not stratified</u> by clinical risk	Clinical risk	No.	Estimated absolute chemotherapy benefit <u>stratified</u> by clinical risk	Recommended Treatment
RS [®] 16–20 (N=886)	$\Delta +0.6\%$ (+SE 2.1%)	Low	671 (76%)	$\Delta -0.5\%$ (+SE 2.2%)	Endocrine alone
		High	215 (24%)	$\Delta +3.1\%$ (+SE 5.4%)	Chemo+Endocrine
RS [®] 21–25 (N=476)	$\Delta +7.8\%$ (+SE 3.4%)	Low	319 (67%)	$\Delta +5.9\%$ (+SE 3.4%)	Chemo+Endocrine
		High	157 (33%)	$\Delta +11.7\%$ (+SE 7.2%)	Chemo+Endocrine

High clinical risk: Grade1 & T \geq 3cm,
Grade2 & T \geq 2cm,
Grade3 & T \geq 1cm

GENE EXPRESSION ASSAYS FOR CONSIDERATION OF ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{a,b}

Assay	Recurrence Risk	Treatment Implications
21-gene (Oncotype Dx) (for postmenopausal patients with pN0 and pN1 [1–3 positive nodes])^c	<26	Patients with T1b/c–2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors, with risk scores (RS) between 0–10 have a risk of distant recurrence of <4% and those with RS 11–25 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹ Postmenopausal patients with pT1–3, pN1, HR-positive, HER2-negative, with RS <26 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective RxPONDER study. ²
	≥26	In postmenopausal patients with pT1–3, HR-positive, HER2-negative, and pN0 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ^{1,2}
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients: pN0)	≤15	Premenopausal patients with T1b/c –2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors with RS <16 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹
	16–25	In premenopausal patients with RS between 16–25, a small benefit from the addition of chemotherapy could not be ruled out, but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effect promoted by chemotherapy in premenopausal patients. ^{1,2} For this group, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI.
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, and pN0 tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ¹
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients with 1–3 positive nodes)^c	<26	In premenopausal patients with pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS <26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy was associated with a lower rate of distant recurrence compared with endocrine monotherapy ² but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effects promoted by chemotherapy. For this group of patients, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI. ²
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ²

1 Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121.

2 Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *SABCS 2021*;81(4): Abstract GS3-00.

St gallen 2023 consensus panel voting

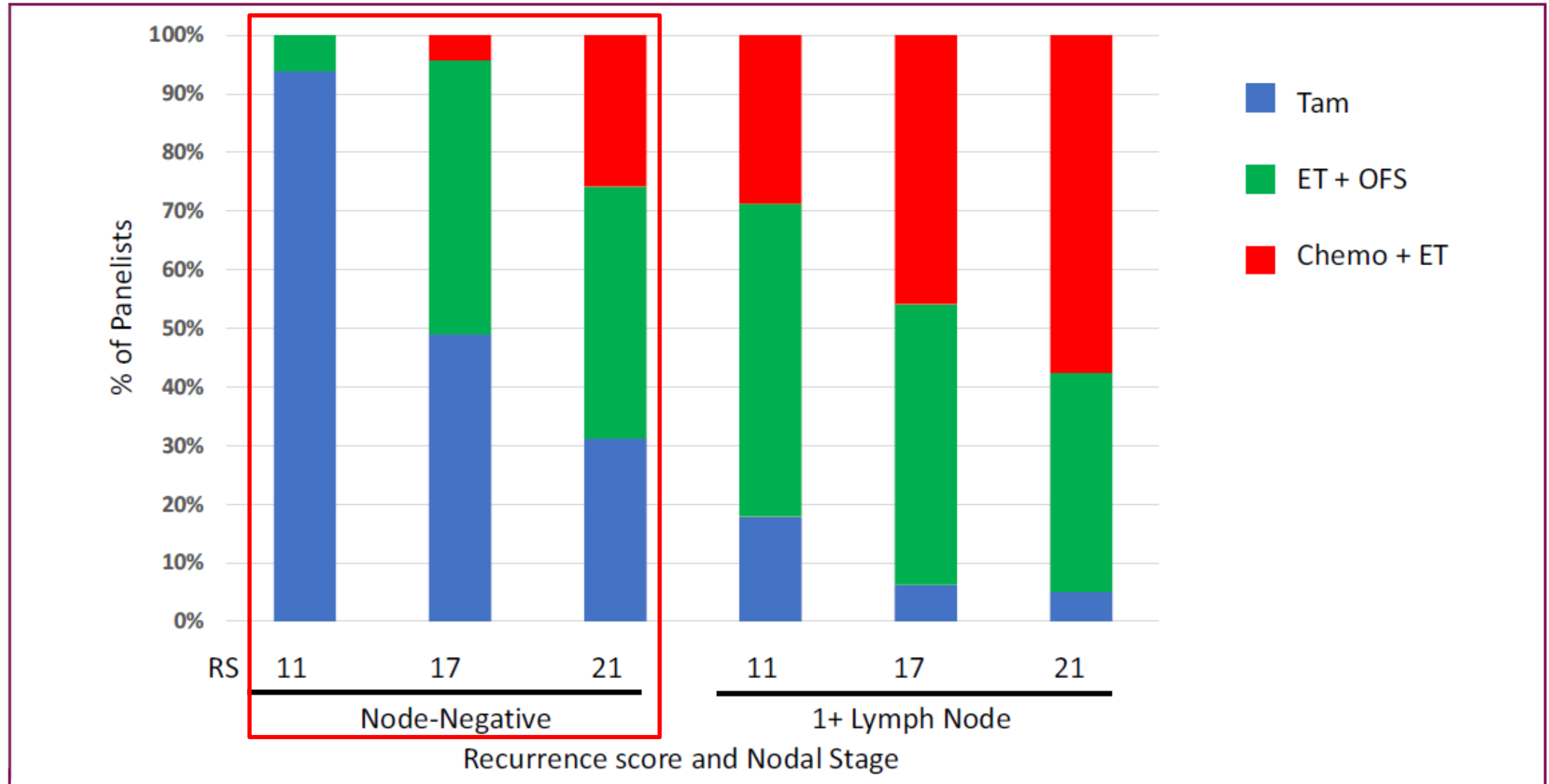


Figure 4. Adjuvant recommendations for a premenopausal 47-year-old woman with a 1.6-cm, grade 2 breast according to recurrence score and nodal status.

GENE EXPRESSION ASSAYS FOR CONSIDERATION OF ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{a,b}

Assay	Predictive	Prognostic	NCCN Category of Preference	NCCN Category of Evidence and Consensus	Recurrence Risk and Treatment Implications
21-gene (Oncotype Dx) (for pN0)	Yes	Yes	Preferred	1	BINV-N (2)
21-gene (Oncotype Dx) for pN1 (1–3 positive nodes) ^c	Yes	Yes	Postmenopausal: Preferred	1	BINV-N (2)
			Premenopausal: Other	2A	
70-gene (MammaPrint) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes)	Not determined	Yes	Other	1	BINV-N (3)
50-gene (Prosigna) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes)	Not determined	Yes	Other	2A	BINV-N (3)
12-gene (EndoPredict) for pN0 and pN1 (1–3 positive nodes)	Not determined	Yes	Other	2A	BINV-N (3)
Breast Cancer Index (BCI)	Predictive of benefit of extended adjuvant endocrine therapy	Yes	Other	2A	BINV-N (4)

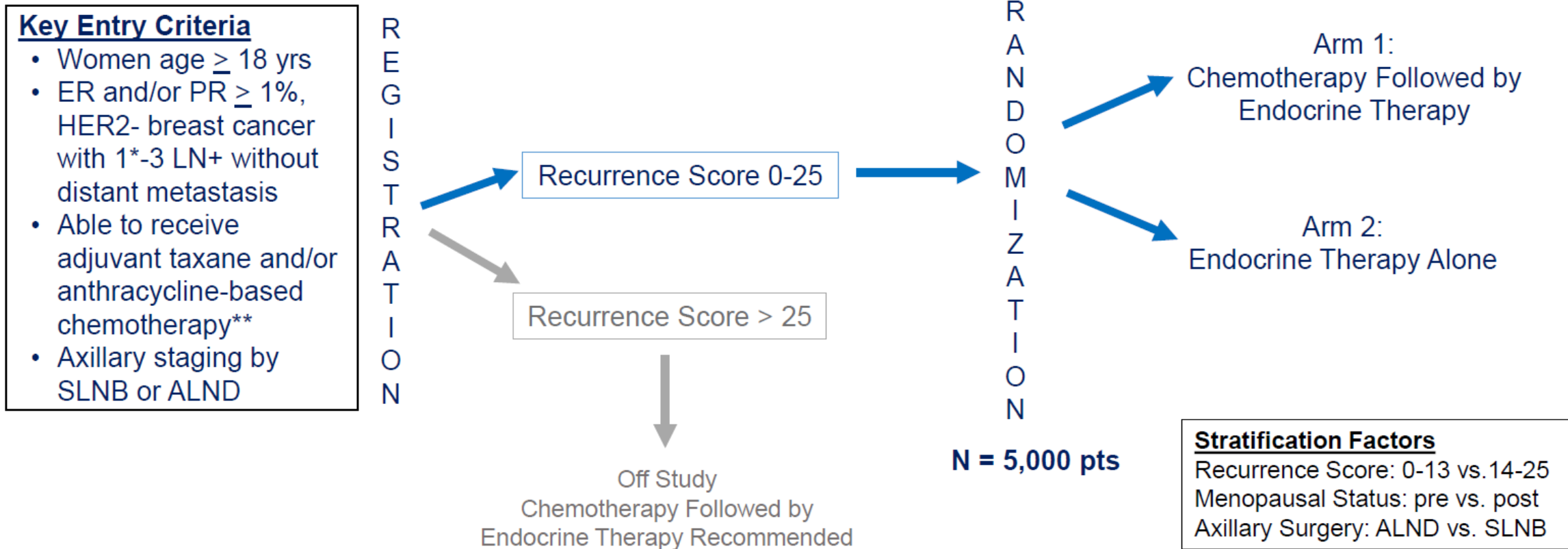
GENE EXPRESSION ASSAYS FOR CONSIDERATION OF ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{a,b}

Assay	Recurrence Risk	Treatment Implications
21-gene (Oncotype Dx) (for postmenopausal patients with pN0 and pN1 [1–3 positive nodes])^c	<26	Patients with T1b/c–2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors, with risk scores (RS) between 0–10 have a risk of distant recurrence of <4% and those with RS 11–25 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹ Postmenopausal patients with pT1–3, pN1, HR-positive, HER2-negative, with RS <26 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective RxPONDER study. ²
	≥26	In postmenopausal patients with pT1–3, HR-positive, HER2-negative, and pN0 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ^{1,2}
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients: pN0)	≤15	Premenopausal patients with T1b/c –2, pN0, HR-positive, HER2-negative tumors with RS <16 derived no benefit from the addition of chemotherapy to endocrine therapy in the prospective TAILORx study. ¹
	16–25	In premenopausal patients with RS between 16–25, a small benefit from the addition of chemotherapy could not be ruled out, but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effect promoted by chemotherapy in premenopausal patients. ^{1,2} For this group, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI.
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, and pN0 tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ¹
21-gene (Oncotype Dx) (for premenopausal patients with 1–3 positive nodes)^c	<26	In premenopausal patients with pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS <26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy was associated with a lower rate of distant recurrence compared with endocrine monotherapy ² but it is unclear if the benefit was due to the ovarian suppression effects promoted by chemotherapy. For this group of patients, consider chemotherapy followed by endocrine therapy or alternatively, ovarian function suppression combined with either tamoxifen or an AI. ²
	≥26	In premenopausal patients with HR-positive, HER2-negative, pT1–3 and pN1 (1–3 positive nodes) tumors and an RS ≥26, the addition of chemotherapy to endocrine therapy is recommended. ²

1 Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121.

2 Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *SABCS 2021*;81(4): Abstract GS3-00.

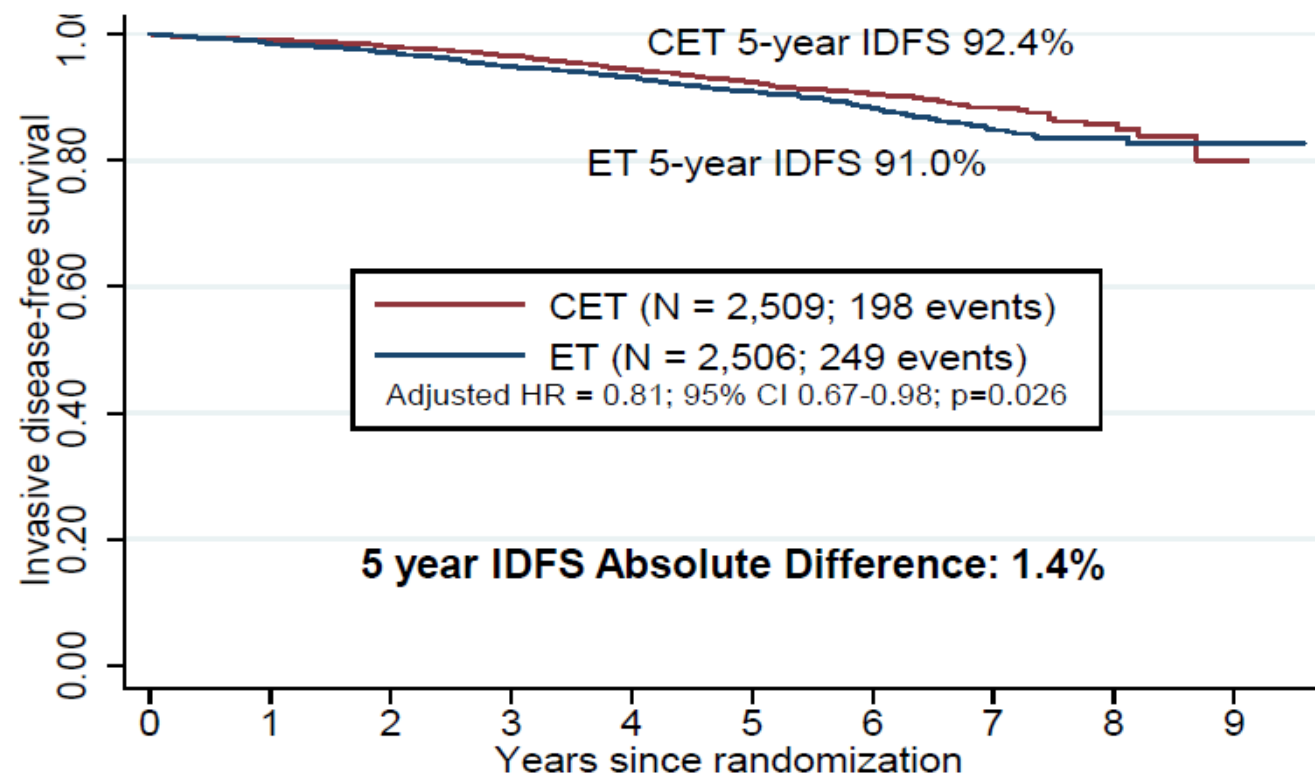
Oncotype DX in LN(+) : RxPONDER



* After randomization of 2,493 pts, the protocol was amended to exclude enrollment of pts with pN1mic as only nodal disease.

** Approved chemotherapy regimens included TC, FAC (or FEC), AC/T (or EC/T), FAC/T (or FEC/T). AC alone or CMF not allowed.
ALND = Axillary Lymph Node Dissection, SLNB = Sentinel Lymph Node Biopsy

IDFS in Overall Population by Treatment Arm



Number at risk

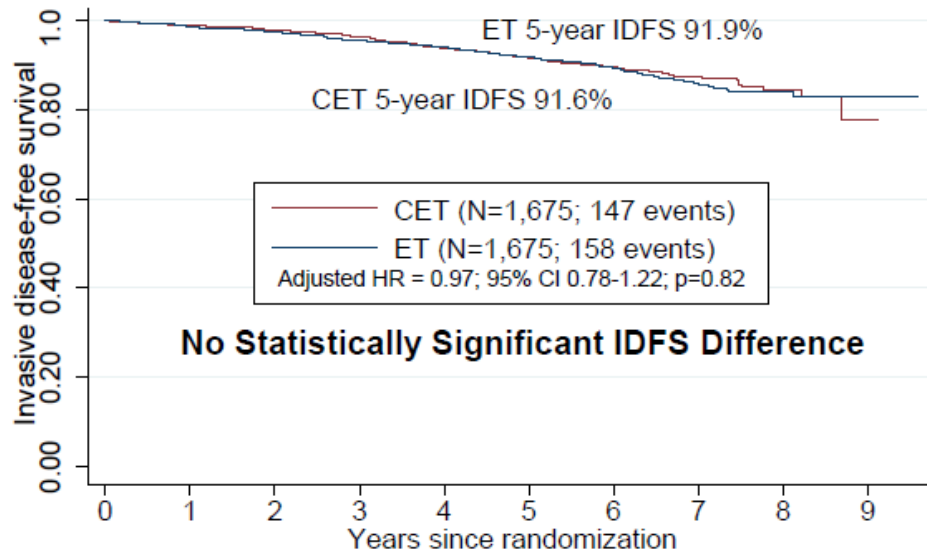
CET	2509	2277	2104	1893	1648	1397	857	403	122	4
ET	2506	2327	2161	1910	1696	1404	846	397	135	11

CET = Chemotherapy + Endocrine Therapy; ET = Endocrine Therapy Alone

447 observed IDFS events (54% of expected at final analysis) at a median follow-up of 5.1 years

IDFS Stratified by Menopausal Status

Postmenopausal



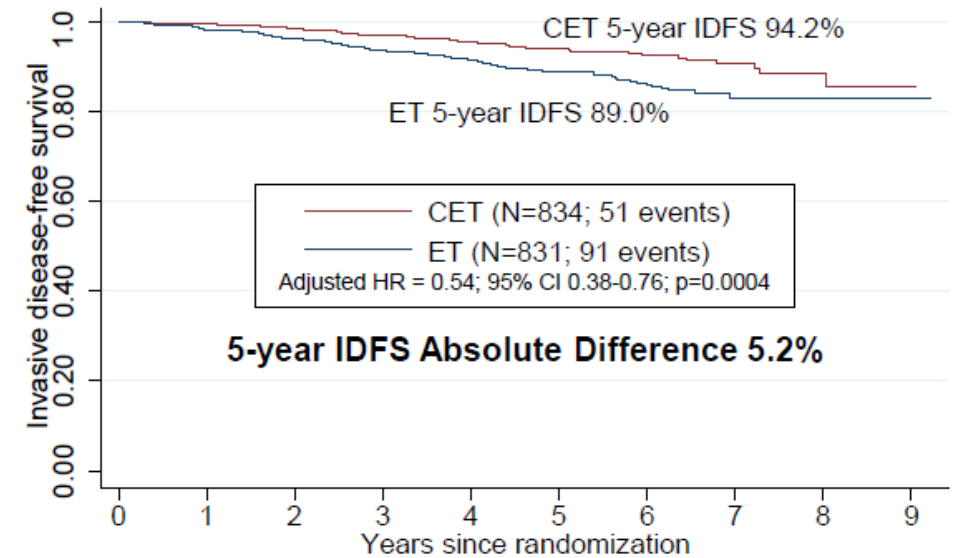
Number at risk

CET	1675	1514	1400	1268	1113	943	585	287	88	3
ET	1675	1567	1462	1308	1167	975	601	298	104	9

IDFS Event	CET	ET	Total (%)
Distant	39	44	83 (27%)
Local-Regional	10	14	24 (8%)
Contralateral	10	9	19 (6%)
Non-Breast Primary	44	47	91 (30%)
Recurrence Not Classified	9	7	16 (5%)
Death not due to Recurrence or Second Primary	35	37	72 (24%)

Absolute Difference in Distant Recurrence as 1st site: 0.3% (2.3% CET vs. 2.6% ET)

Premenopausal



Number at risk

CET	834	763	704	625	535	454	272	116	34	1
ET	831	760	699	602	529	429	245	99	31	2

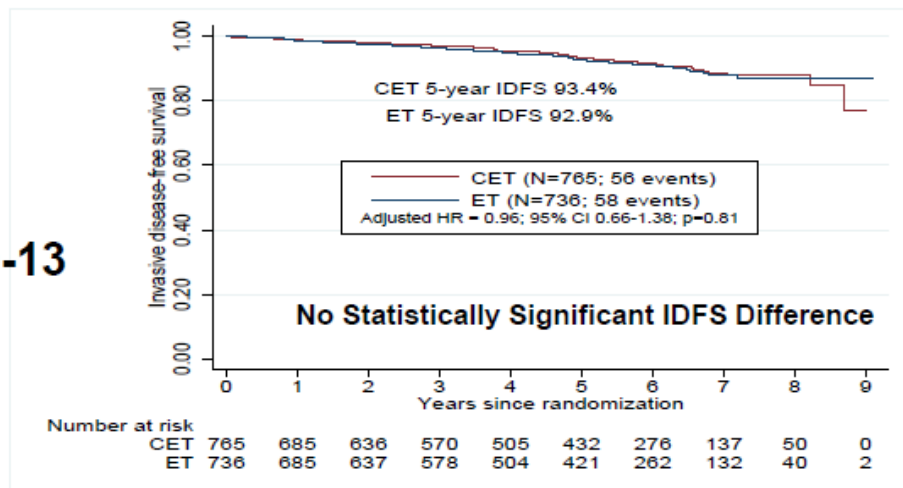
IDFS Event	CET	ET	Total (%)
Distant	26	50	76 (54%)
Local-Regional	8	17	25 (18%)
Contralateral	4	8	12 (8%)
Non-Breast Primary	10	10	20 (14%)
Recurrence Not Classified	1	1	2 (1%)
Death not due to Recurrence or Second Primary	2	5	7 (5%)

Absolute Difference in Distant Recurrence as 1st site: 2.9% (3.1% CET vs. 6.0% ET)

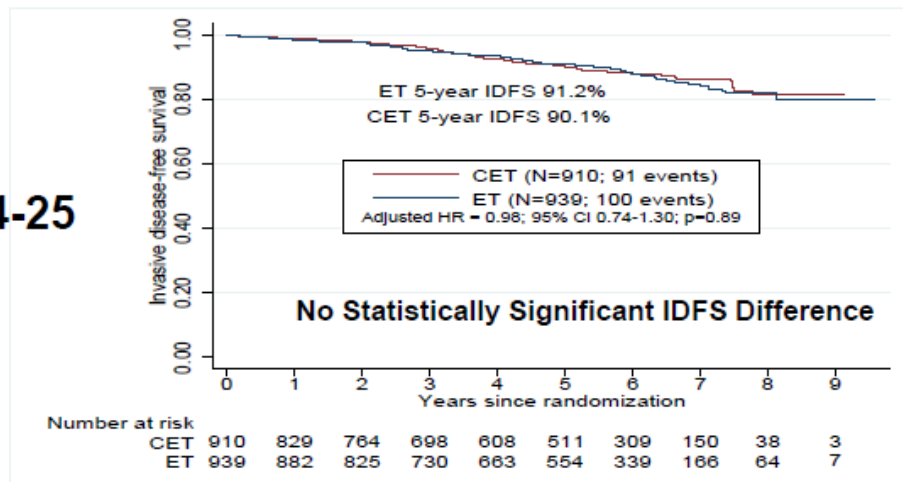
IDFS Stratified by Recurrence Score and Menopausal Status

Postmenopausal

RS 0-13

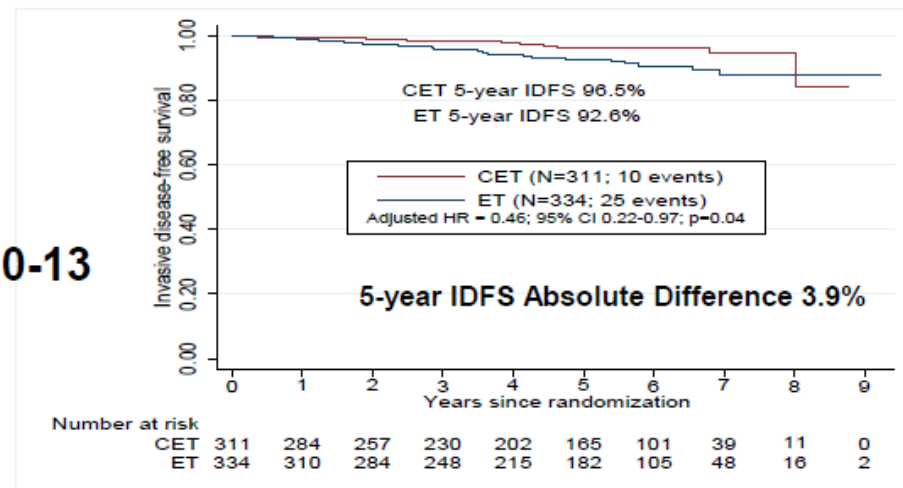


RS 14-25

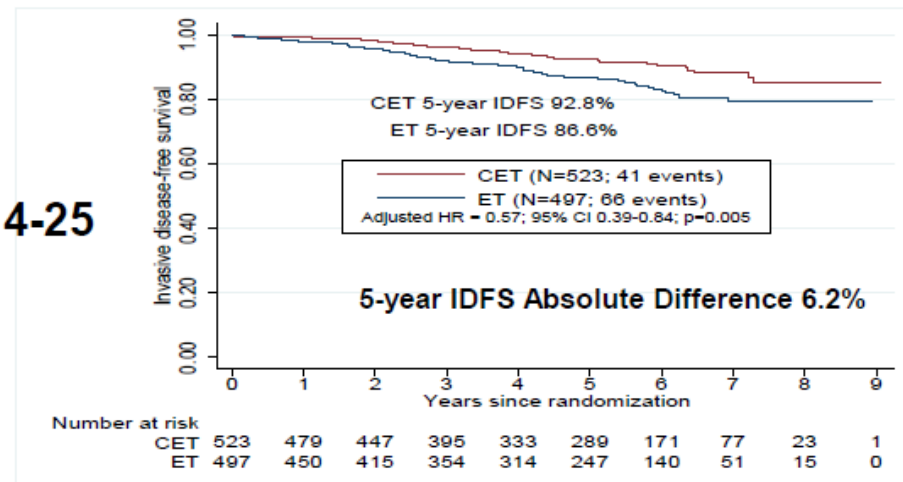


Premenopausal

RS 0-13



RS 14-25



50歳以下・閉経前のRSと予後 (TAILORx / RxPONDER)

Recurrence Score			5-year (%)		9-year (%)		
			IDFS	Distant	IDFS	Distant	
T1b-T2 N0	11-15	ET	95.1	98.8	85.7	97.2	Clinical risk-Low 化学療法省略
		ET+CT	94.3	98.5	89.2	98.0	
	16-20	ET	92.0	98.1	80.6	93.6	
		ET+CT	94.7	98.9	89.6	95.2	
	21-25	ET	86.3	93.2	79.2	86.9	
		ET+CT	92.1	96.4	85.5	93.4	
T1-3 N+1-3	0-10	ET	92.4				
		ET+CT	96.6	Δ4.2%			
	11-15	ET	93.3				
		ET+CT	95.5	Δ2.2%			
	16-20	ET	83.8				
ET+CT		91.5	Δ7.7%				
21-25	ET	85.2					
	ET+CT	92.4	Δ7.2%				

St gallen 2023 consensus panel voting

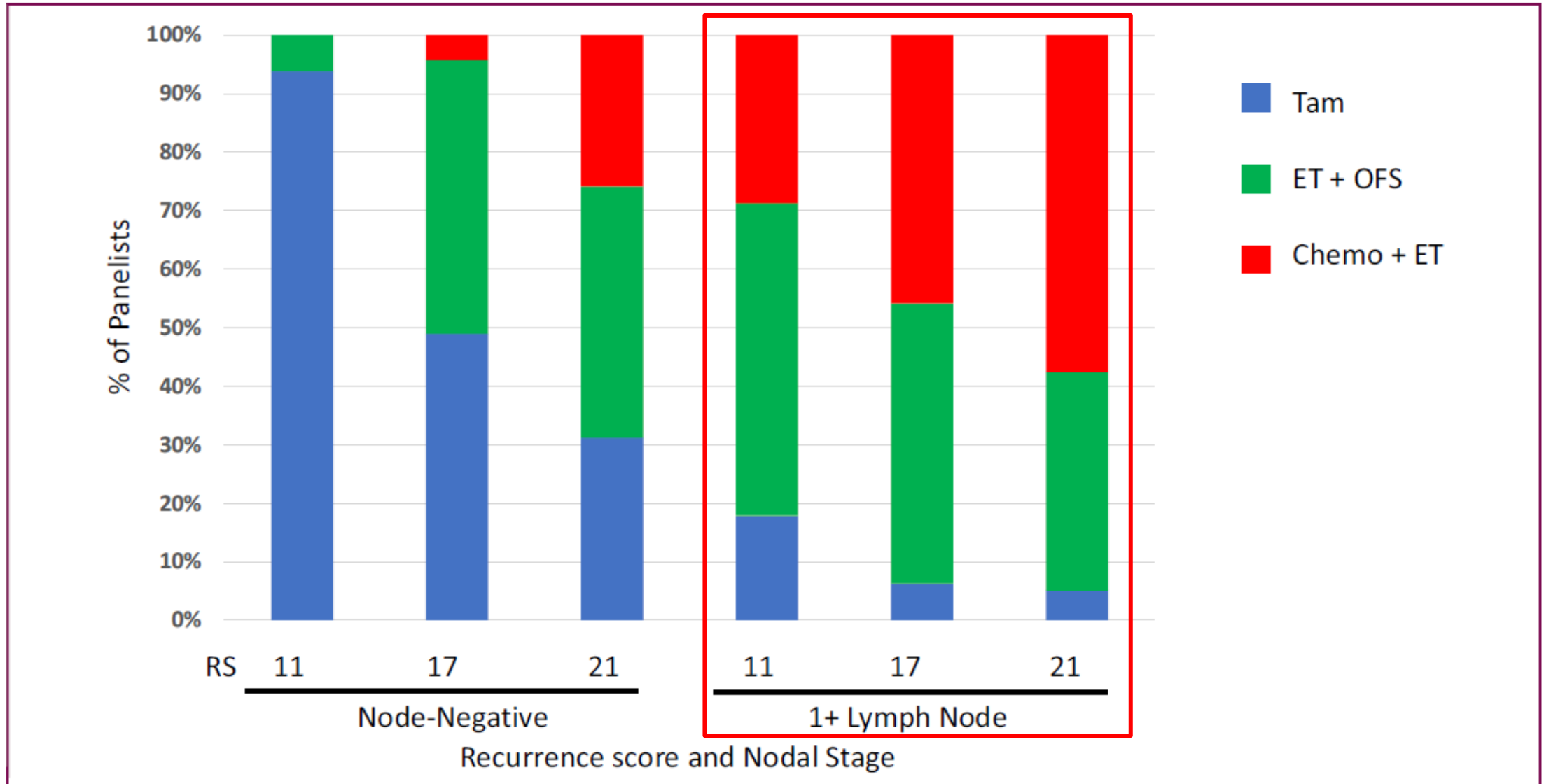


Figure 4. Adjuvant recommendations for a premenopausal 47-year-old woman with a 1.6-cm, grade 2 breast according to recurrence score and nodal status.

OFSET Chemo (NRG-BR009): 試験デザイン

試験デザイン

- 閉経前
- 18歳以上
- ECOG PS 0,1
- T1~3、N0~1、M0乳がん切除
- ER 及び/又は PgR陽性、かつHER2陰性
- pN0再発スコア®結果16~20+高臨床リスク* 又は21~25
- pN1で再発スコア結果0~25

層別化
リンパ節転移 (pN0 vs pN1)
再発スコア結果 (0~15 vs 16~25)
40歳超 vs 40歳以下

N=3,960

OFS+AI[†] x 5年

化学療法+
OFS+AI[†] x 5年

目的

- 乳がん再発スコア検査を使用し、閉経前患者における化学療法効果のメカニズムを特定する

主要評価項目

- IBCFS

副次評価項目

- OS、DRFI、BCFI、PRO/QoL、内分泌療法への適合性、関連研究

優越性試験

† AIに忍容性がなかった場合はタモキシフェンを使用することができる

AI: アロマターゼ阻害剤、BCFI: 乳がん無発症期間、DRFI: 無遠隔再発期間、ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance status、ER: エストロゲン受容体、HER2: ヒト上皮成長因子受容体2、IBCFS: 無浸潤性乳がん生存率、OFS: 卵巣機能抑制、OS: 全生存期間、PgR: プロゲステロン受容体、PRO/QoL: 患者報告アウトカム/生活の質

症例 (2)

- 34歳女性、閉経前、ECOG-PS : 0
- 既往歴：なし
- 既婚、無職、無職、夫、男児3歳、拳児希望あり
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I
- 左乳温存術＋センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 陰性

- 術後病理診断：浸潤性乳管癌、硬癌、15 x 12mm、pN0, HG II, NG2, ly0, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 1+, Ki-67 35%
- Oncotype DX: RS 21

再発リスク評価、
治療選択（効果／毒性）
化学療法・内分泌療法
分子標的薬

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

CQ
2

閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法として
何が推奨されるか？

推奨

- 再発リスクが低い場合は、タモキシフェン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%（46/46）

- LH-RHアゴニストとタモキシフェンの併用を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：98%（39/40）

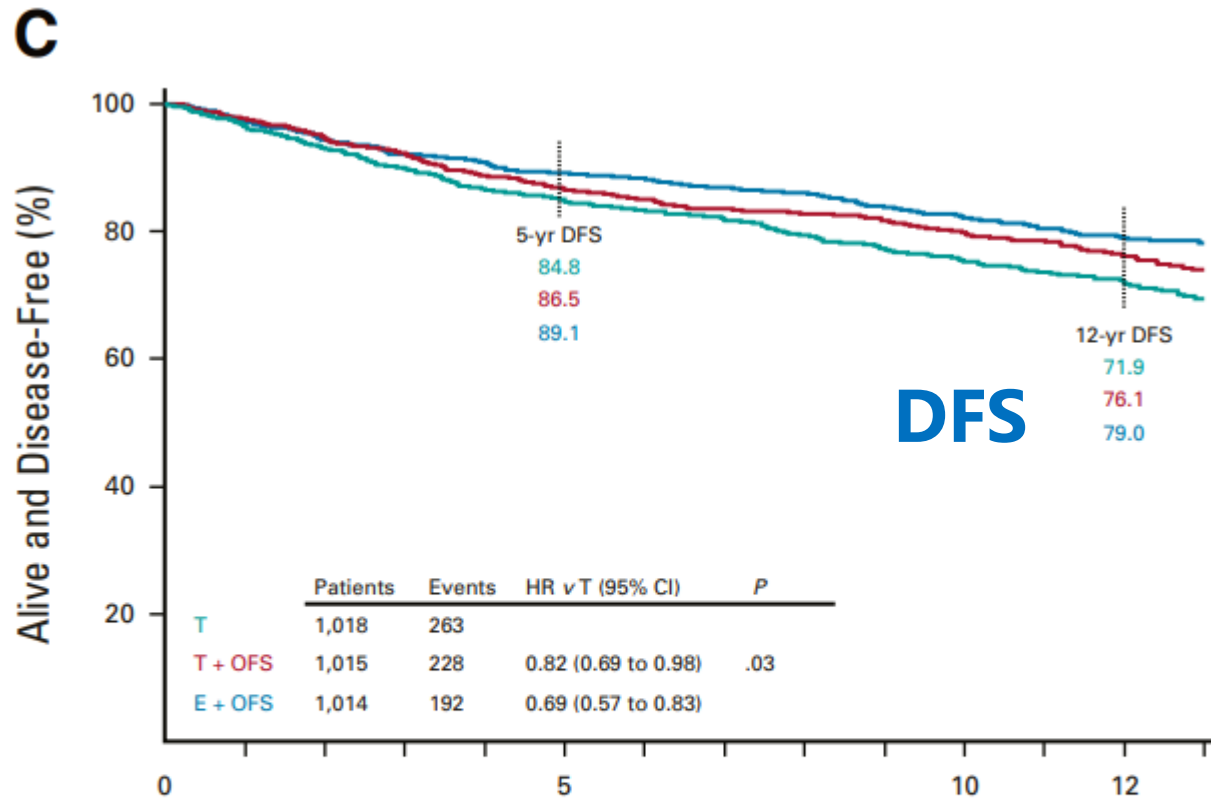
- LH-RHアゴニストとアロマターゼ阻害薬の併用を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：85%（34/40）

推奨におけるポイント

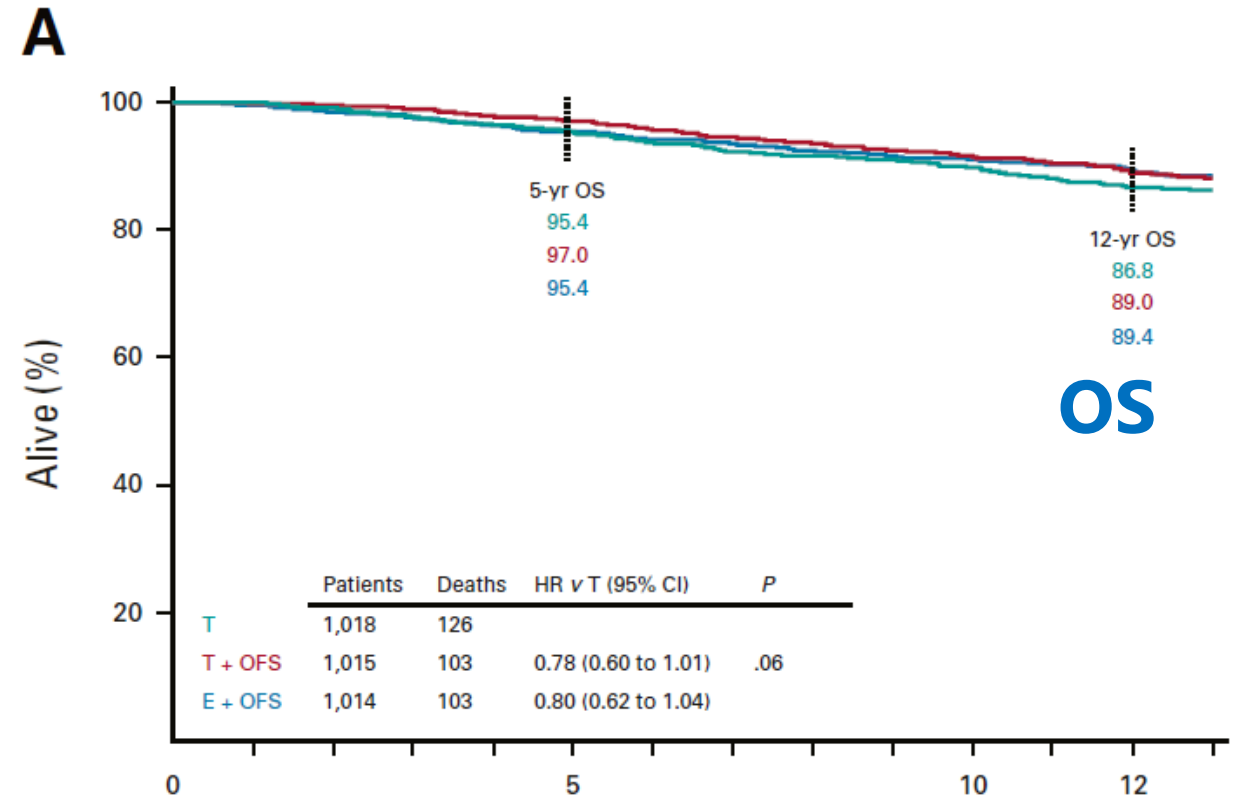
- タモキシフェン内服によりDFS、OSが改善する。LH-RHアゴニストを併用することでさらにDFS、OSが改善するが、再発リスクが低い場合、その効果は小さい。
- 再発リスクの評価方法として複合リスクが報告されている（本文を参照）。

SOFT試験@12 years follow up



Time Since Random Assignment (years)

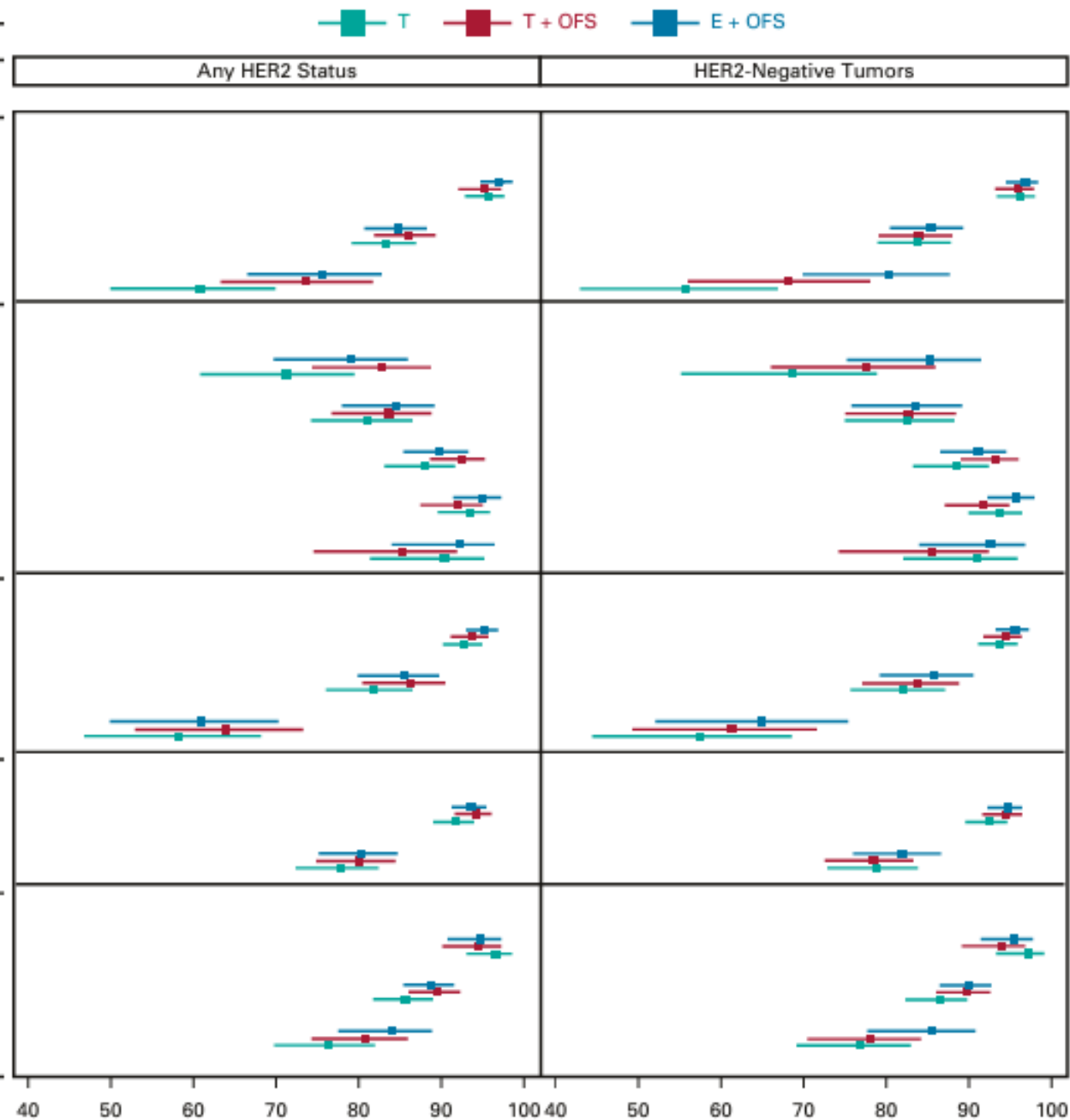
	No. at risk:	0-5 yr (events/pyfu) HR (95%CI)	No. at risk:	≥ 5 yr (events/pyfu) HR (95%CI)	No. at risk:
T	1,018	(147 / 4,430)	778	(116 / 4,758)	308
T + OFS	1,015	(131 / 4,536) HR, 0.86 (0.68 to 1.09)	804	(97 / 5,178) HR, 0.76 (0.58 to 1.00)	352
E + OFS	1,414	(105 / 4,518) HR, 0.69 (0.54 to 0.89)	819	(87 / 5,211) HR, 0.68 (0.51 to 0.89)	347



Time Since Random Assignment (years)

	No. at risk:	0-5 yr (deaths/pyfu) HR (95% CI)	No. at risk:	≥ 5 yr (deaths/pyfu) HR (95% CI)	No. at risk:
T	1,018	(45 / 4,832)	908	(81 / 6,001)	427
T + OFS	1,015	(29 / 4,875) HR, 0.63 (0.40 to 1.01)	928	(74 / 6,263) HR, 0.86 (0.63 to 1.18)	455
E + OFS	1,014	(45 / 4,817) HR, 1.00 (0.66 to 1.51)	909	(58 / 6,119) HR, 0.70 (0.50 to 0.98)	439

Subgroup	Any HER2 Status			HER2-Negative Tumors				
	D/ Pts	T	T+ OFS	E+ OFS	D/ Pts	T	T+ OFS	E+ OFS
Chemotherapy								
None	52/ 1,419	95.8	95.2	97.1	45/ 1,329	96.3	96.1	96.9
Adj	186/ 1,295	83.5	86.0	84.9	150/ 1,014	83.9	84.1	85.4
Neoadj	94/ 333	60.9	73.8	75.7	72/ 243	55.8	68.4	80.5
Age, years								
< 35	71/ 350	71.3	82.8	79.1	49/ 241	68.7	77.8	85.2
35-39	93/ 583	81.2	83.7	84.5	77/ 470	82.6	82.8	83.6
40-44	84/ 907	88.1	92.6	90.0	67/ 770	88.5	93.3	91.2
45-59	57/ 910	93.4	92.0	95.0	50/ 825	93.9	91.8	95.8
50+	27/ 297	90.4	85.4	92.2	24/ 280	91.2	85.7	92.7
Lymph nodes								
pN0	115/ 1,995	92.9	93.7	95.2	90/ 1,738	93.9	94.5	95.6
pN+ 1-3	109/ 754	81.9	86.2	85.6	93/ 617	82.2	83.9	85.8
pN+ 4+	108/ 298	58.4	64.1	61.0	84/ 231	57.5	61.4	65.1
Tumor size, cm								
≤ 2	128/ 2,013	91.8	94.2	93.8	104/ 1,761	92.4	94.5	94.7
> 2	185/ 964	77.9	80.1	80.4	146/ 768	79.0	78.5	82.0
Tumor grade								
1	33/ 789	96.7	94.6	94.9	29/ 724	97.3	94.1	95.5
2	174/ 1,555	85.7	89.5	88.8	141/ 1,339	86.6	89.8	90.0
3	121/ 642	76.4	80.8	84.0	93/ 474	76.9	78.2	85.5



症例 (2)

- 34歳女性、閉経前、ECOG-PS : 0
- 既往歴 : なし
- 既婚、無職、無職、夫、男児3歳、拳児希望あり
- 左乳癌の診断 cT1cN0M0 cStage I
- 左乳温存術 + センチネルリンパ節生検施行
- 術中センチネルリンパ節 陰性

- 術後病理診断 : 浸潤性乳管癌、硬癌、15 x 12mm、pN0, HG II, NG2, ly0, v0, ER TS8=PS5+IS3, PgR TS4=PS2+IS2, HER2 1+, Ki-67 35%
- Oncotype DX: RS 21

再発リスク評価、
治療選択 (効果/毒性)
化学療法・内分泌療法
分子標的薬

Q1 治療法選択のためにどのようなことを考慮する必要があるか？

Q2 最適な術後薬物療法は何か？

それぞれ、その思考過程も示すこと

POTENT 試験: IDFS (subgroup analysis)

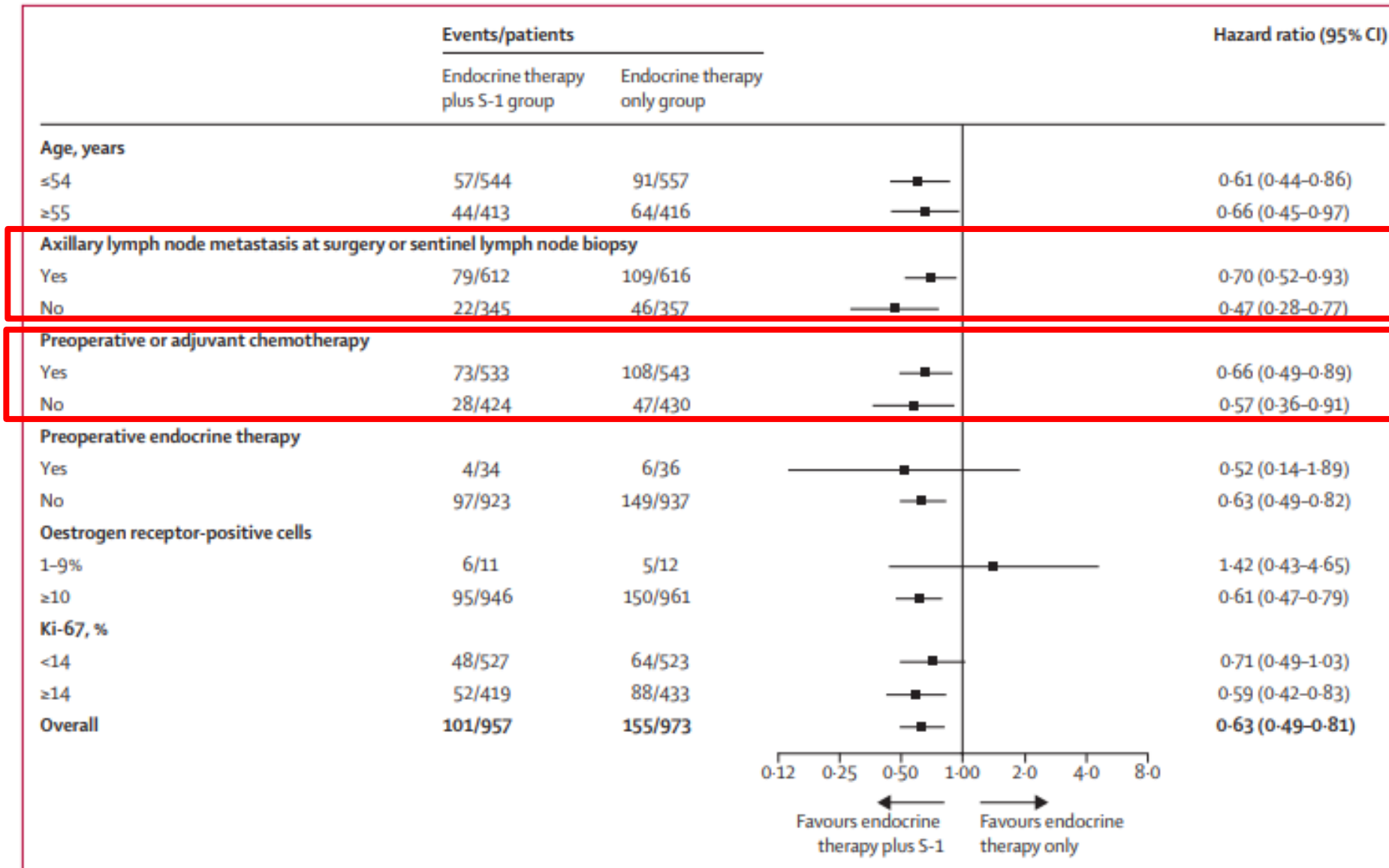
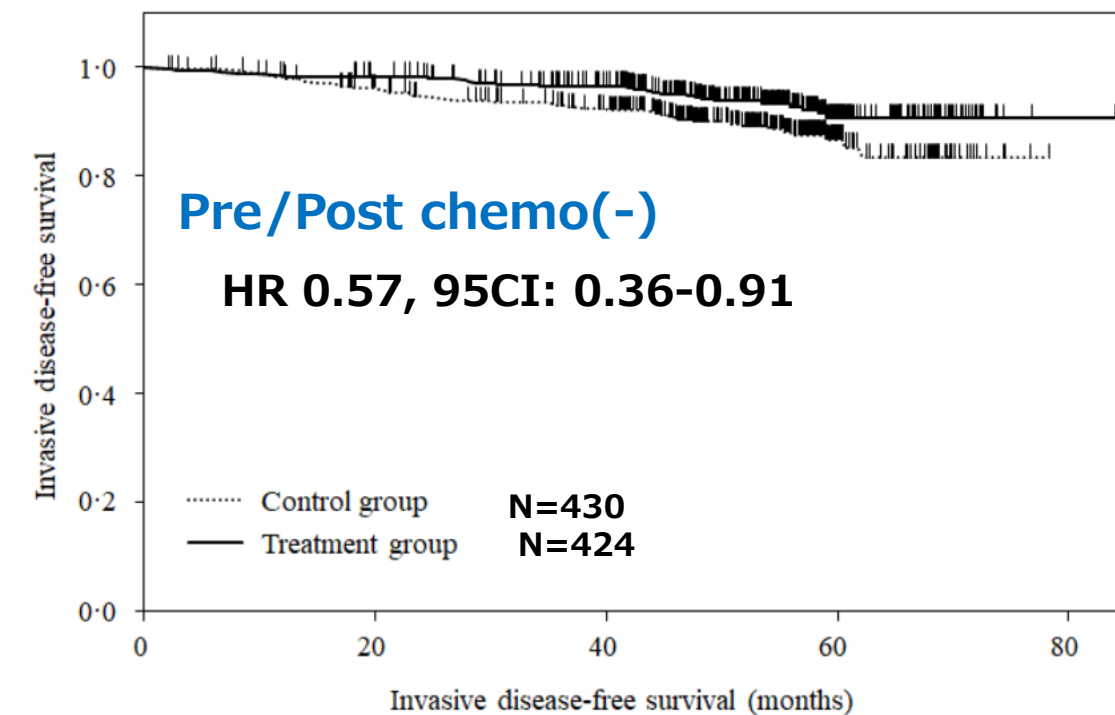
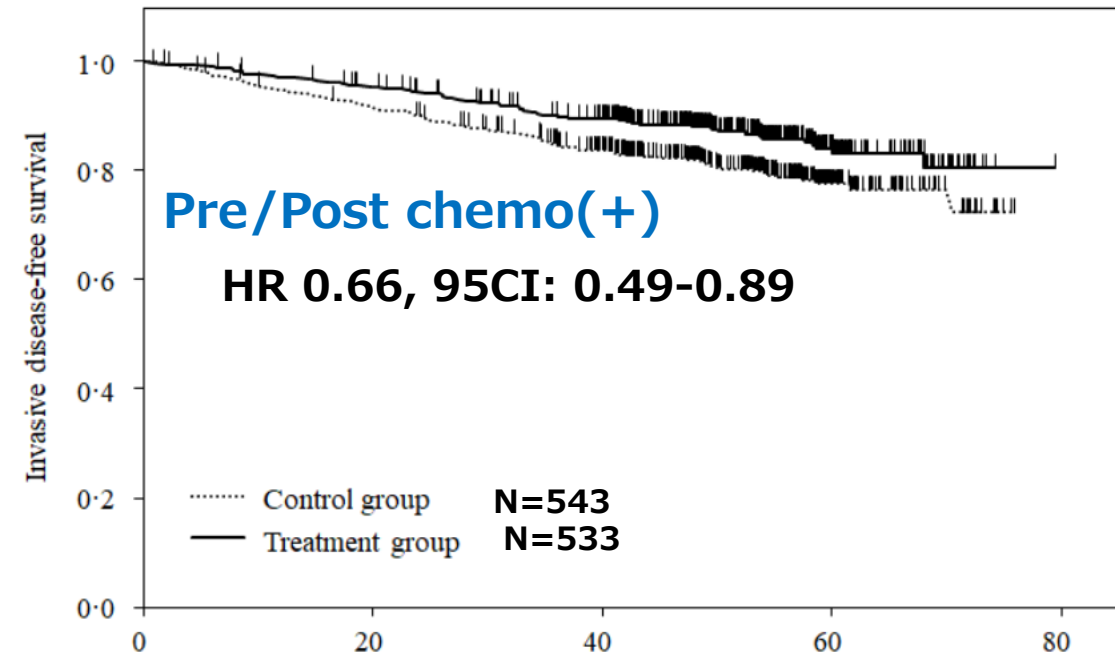
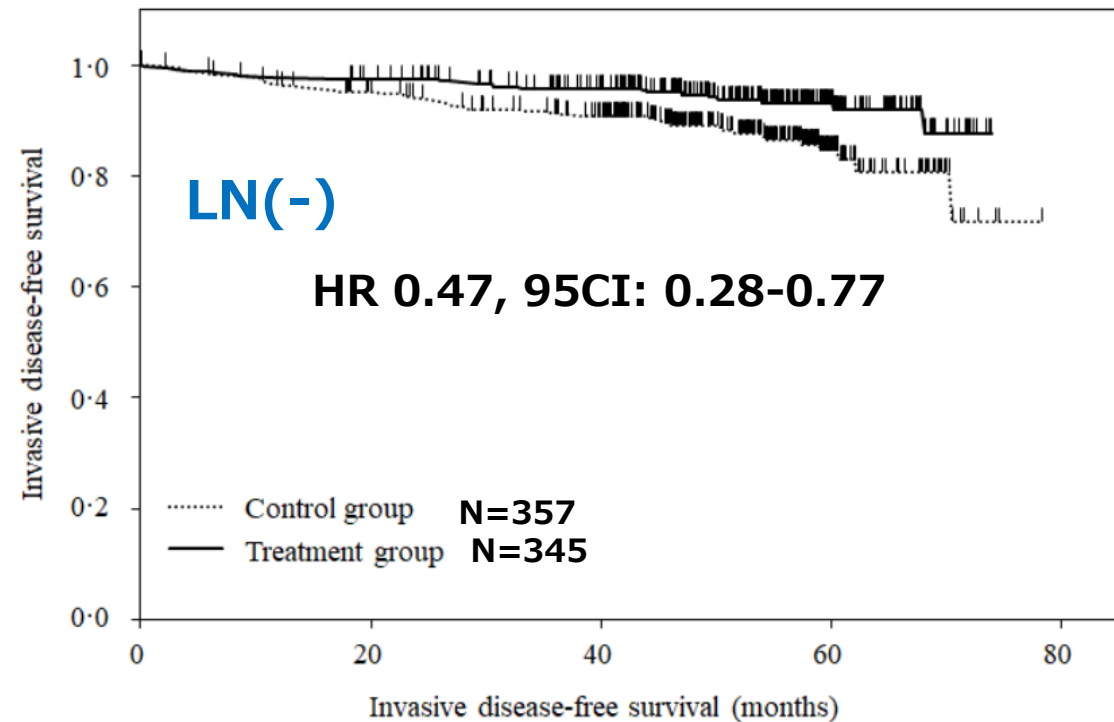
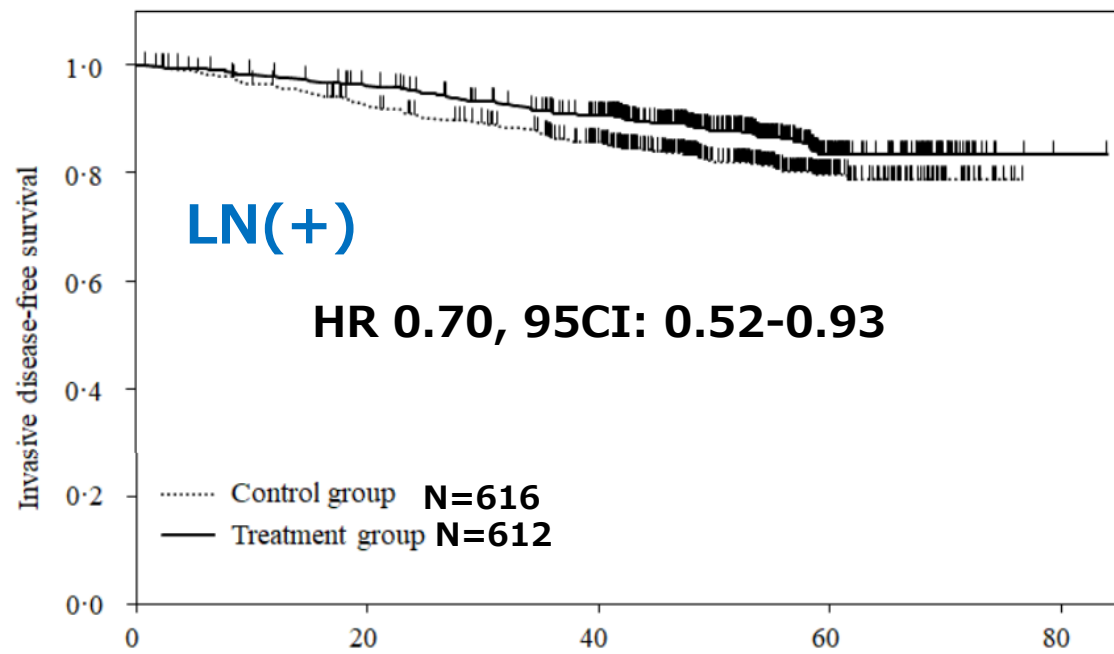


Figure 3: Subgroup analysis of invasive disease-free survival

As Oncotype DX breast recurrence score could only be evaluated in 20 patients, this subgroup analysis is not presented.



POTENT試験:IDFS (composite risk分類)

Tumor stage

T1 T2 T3-T4

Nodal metastasis

positive negative

ER-positivity

1-9% ≥10%

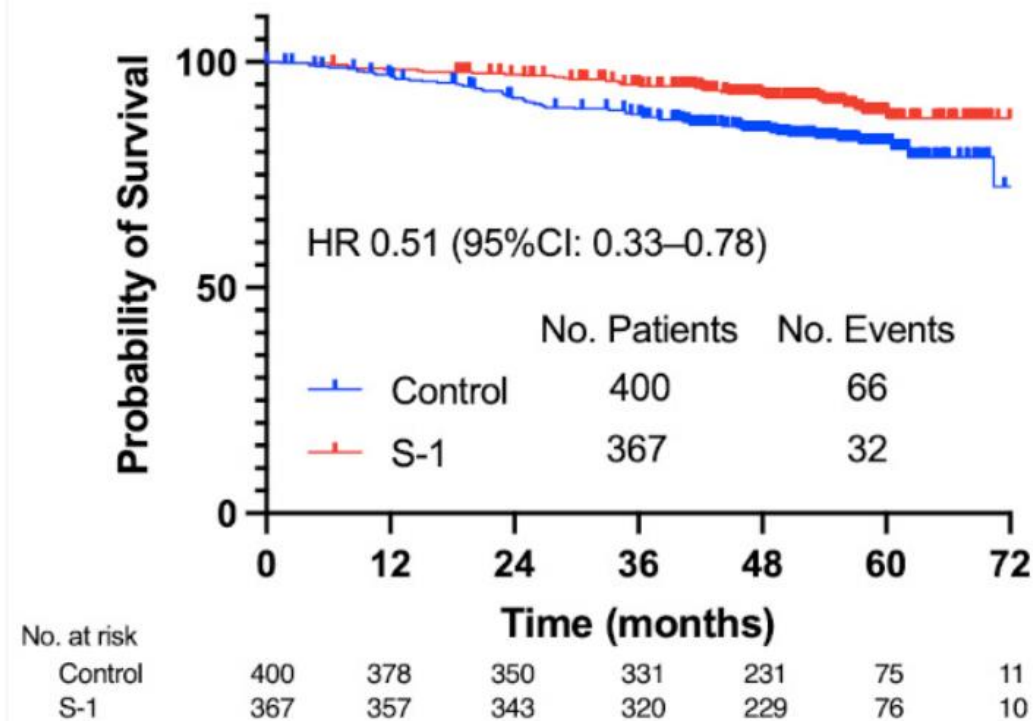
Histological grade

Grade1 Grade2 Grade3

Ki-67 LI

<14% ≥14%, <30% ≥30%

Group2に分類されます



5-y iDFS rate:
82.0% vs 88.7% (Control vs S-1)

症例（2）まとめ

- ◆ 若年乳癌では、様々な生活環境、価値観があり治療選択の際には、多職種連携により話し合いをする必要がある。特に拳児、妊孕性温存希望の有無については薬物療法選択に重要である。
- ◆ 化学療法誘発性無月経については年齢、レジメンにより様々である。化学療法が必要となる場合には生殖医療専門医へ相談することを考慮する。
- ◆ 妊娠のため内分泌療法の一時的中断はPOSITIVE試験でその安全性が示されたが、まだフォローアップ期間が短いことには注意する。
- ◆ 閉経前乳癌リンパ節転移陰性ではOncotype DXの結果RS15以下で化学療法を省略可能である。RS16-25またはリンパ節転移1-3個の場合には化学療法の追加効果が示されているが、卵巣機能抑制+ホルモン治療で代用可能とする考えもある。現在前向き比較試験が行われている（NRG-BR009）。
- ◆ 術後ホルモン治療については再発リスク（年齢 \leq 35、リンパ節転移など）に応じてTAM、TAM+LH-RHアゴニスト、AI+LH-RHアゴニストが強く推奨されている。