St. Gallen risk category に基づく治療選択

Saitama Medical University Internatinal Medical Center
Version 2023.5

Clinical grouping			HR+[2] HER2-				HR+[2] HER2+		HR- HER2+	Triple negative
Intrinsic subtype			Luminal A/B HER2 negative				Luminal B HER2 positive		HER2 positive (non luminal)	Basal
閉経状況				前		後	前	後	前および後	前および後
Risk category	*Low risk*[1]			TAM		AI (ANA or LET) TAM (→AI)	TAM	AI (ANA or LET)	None	None
	Intermediate risk	pN0	OncotypeDX[4]				レジメンは右記参照		T1b, T1c のとき wPTX(80) + *Tr* TCbH	T1b のとき TC(75/600) or none T1c 以上のとき T〔wPTX(80) or q3wDTX(75)〕⇆ EC or (dd)AC
			RS ≦15	None		None				
			RS 16-25	*16-20*	low risk: None high risk: TC(75/600) or LHRHa					
				21-25	TC(75/600)（or LHRHa）				T2 以上（術前化学療法*）のとき EC or AC → T〔q3wDTX(75) or wPTX(80)〕+ *Tr (+Pr*)* TCbH(P*)	T2以上のとき wPTX(80) ⇆ EC or (dd)AC → Olaparib[7] <u>術前化学療法</u> PCb + Pmbr → EC or AC + Pmbr pCR→ 術後 Pmbr non-pCR→ 術後 Pmbr (or Olaparib[7])
			RS ≧26	TC(75/600)		TC(75/600)				
			Not Done	従来のLuminal A/B定義[3]に従って化学療法追加を検討					*Residual disease-guided approach pCR→ 術後 Tr+Pr 14 cycles non-pCR→ 術後 T-DM1 14 cycles （HR陽性のとき、内分泌療法併用可）	
				TAM ± S-1 (±LHRHa[5])		AI (ANA or LET) ± S-1	TAM (±LHRHa[5])	AI (LET or ANA)		
		pN1 (1-3個)	OncotypeDX[4]				レジメンは右記参照		EC or AC → T〔q3wDTX(75) or wPTX(80)〕+ *Tr+Pr* TCbHP	<u>術前化学療法</u> PCb + Pmbr → EC or AC + Pmbr pCR→ 術後 Pmbr non-pCR→ 術後 Pmbr (or Olaparib[7])
			RS ≦25	TC(75/600)（or LHRHa）		None				
			RS ≧26	TC(75/600)		TC(75/600)				
			Not Done	従来のLuminal A/B定義[3]に従って化学療法追加を検討						
				TAM[6] + Abem (±LHRHa[5]) T3/4 or Grade3	TAM[6] ± S-1 (±LHRHa[5]) T1/2 & Grade1/2	AI (LET or ANA)[6] ±Abem T3/4 or Grade3	AI (LET or ANA)[6] ± S-1 T1/2 & Grade1/2	TAM[6] (±LHRHa[5]) AI (LET or ANA)[6]		
	High risk	pN2, 3 (4個以上)		EC or AC → T〔q3wDTX(75) or wPTX(80)〕 TAC(75/50/500)			レジメンは右記参照		*Residual disease-guided approach pCR→ 術後 Tr+Pr 14 cycles non-pCR→ 術後 T-DM1 14 cycles （HR陽性のとき、内分泌療法併用可）	wPTX(80) ⇆ (dd)AC → Olaparib[7]
				TAM[6] (±LHRHa[5]) + Olaparib[7] or Abem		AI (LET or ANA)[6] + Olaparib[7] or Abem	TAM[6] (±LHRHa[5])	AI (LET or ANA)[6]		

TAM; Tamoxifen, AI; Aromatase inhibitor, LHRHa; LHRH analog, Abem; Abemaciclib, Tr; Trastuzumab, Pr; Pertuzumab, TCbH(P); DTX, CBDCA (AUC6), Tr, (Pr), TAC; DTX, Doxrubicin, CPA, CMF；CPA, MTX, 5-FU, PCb; wPTX(80), CBDCA (q3w: AUC5)，Pmbr; Pembrolizumab

1) Low risk 定義; pT1a≦0.5cm.

2) ホルモン (HR) 陽性の定義；ER/PgR J-score 2以上，Allred score 3以上（Proportion score 2以上）

3) Luminal B-like 定義；Gene expression signatureに基づくが，Grade3 and/or Ki67 20%以上等を参考にする．但し化学療法追加の指標として，Ki67 30%以上を支持する意見もある．

4) HR+HER2-で，Ki67 10%以上，ER/PgR J-score 2以下 and/or 腫瘍周囲の広範な脈管浸襲あり(Ly1/V1)の **<u>pN0症例，または閉経後 pN1症例（any T but T4d）のとき，OncotypeDX</u>**にて化学療法推奨を検討．

5) 化学療法施行により無月経が誘導されないまたは月経が再開した場合，特に40歳以下のとき LHRH analog の5年間追加を考慮．

6) 内分泌療法の投与期間は原則5年間とするが、N+の場合は10年間を考慮．

7) BRACAnalysis(Olaparib CDx) ;(likely) pathogenic と判定されたとき，HER2陰性症例（上記以外の術前化学療法 non-pCR症例も含む）において，Olaparib (300mg) を1日2回 52週間経口投与．

特記事項

a) 75歳以上またはフレイルを有する高齢者及び合併症を有する症例は、De-escalation（省略 or レベル調整)を考慮。

b) 予防的G-CSF投与について、TAC療法，TC療法，dose dense (dd) 療法，または65歳以上の抗がん剤投与時に考慮される。

c) 心疾患を有するアントラサイクリン系抗がん剤の使用が困難な症例は、TC or TCbH(P) 療法を考慮。

d) 術前化学療法は術後化学療法に準ずる。術前化学療法が奏効しなかった (grade 0, 1a or 1b) Triple negative症例（特に ypN+)は、術後にCapecitabine (1250 mg/m2, twice a day, on days 1-14) every 3 weeks for (6 or) 8 cycles 追加考慮（保険適応外）

閉経後HR陽性HER2陰性MBC治療アルゴリズム
（*non-life-threatening disease*）

1次治療

① AI（LET or ANA）±CDK4/6i（ABE[1] or PAL[2]）

② FUL ±CDK4/6i（ABE[1] or PAL[2]）

2次治療

・FUL or AI±CDK4/6i*

・EXE＋EVE[3], SERM（TAM or TOR）

3次治療以降

・SERM, EXE＋EVE*

・その他の未使用内分泌療法（AI, MPA等）, or Olaparib[a]

BRACAnalysis[a]（/MSI[b]）**

[a]BRACAnalysis; Olaparib CDx
(アンスラ・タキサン既治療)

[b]MSI-H; Pembrolizumab CDx

① StageⅣ or 術後内分泌療法終了後12ヶ月以上で再発，② 術後内分泌療法中 or 術後内分泌療法終了後12ヶ月未満で再発

*投与歴ない場合に使用を考慮．**分子標的薬投与中にBRACAnalysis (アンスラ・タキサン既治療)等を提案.

以下の分子標的薬に特徴的な副作用あり，患者の全身状態，副作用プロファイルを考慮して選択

[1]ABE（Abemaciclib）；下痢，[2]PAL（Palbocilib）；好中球減少，[3]EVE（Evelorimus）；口内炎・間質性肺炎等，[4]Olaparib; 貧血・悪心等

標準治療終了が見込まれる場合は、Foundation One (Liquid)，NCCオンコパネルを提案

閉経前HR陽性HER2陰性MBC治療アルゴリズム

（*non-life-threatening disease*）

1次治療

① 卵巣機能抑制[a]（LHRHa）+ TAM

② LHRHa + FUL + CDK4/6i (ABE[1] or PAL[2])

③ LHRHa + AI (LET or ANA) + CDK4/6i

2次治療

・LHRHa + FUL + CDK4/6i*

・LHRHa + AI (LET or ANA)

・Olaparib[b]

3次治療以降

・LHRHa + AI (LET, ANA, or EXE) *

・その他の内分泌療法 (MPA等) or olaparib[b]

[a]卵巣機能検査；E2, FSH

[b]BRACAnalysis ; Olaparib CDx **

(アンスラ･タキサン既治療)

MSI-H; Pembrolizumab CDx **

① StageⅣ or 術後内分泌療法終了後12ヶ月以上で再発，② 術後内分泌療法中 or 術後内分泌療法終了後12ヶ月未満で再発

③ ABE, PAL の添付文書上は保険適応外；ribociclibのデータを元に本邦ガイドラインで推奨されている.

*投与歴ない場合に使用を考慮． **分子標的薬投与中に BRACAnalysis (アンスラ･タキサン既治療)等を提案.

以下の分子標的薬に特徴的な副作用あり，患者の全身状態，副作用プロファイルを考慮して選択

[1]ABE（Abemaciclib）；下痢，[2]PAL（Palbocilib）；好中球減少等，，[3]Olaparib; 貧血･悪心等

標準治療終了が見込まれる場合は、Foundation One (Liquid)，NCCオンコパネルを提案

HER2陽性MBC治療アルゴリズム

2023.6

1次治療

・Trastuzumab（Tr）＋Pertuzumab（Pr）＋Taxan系薬剤（DTX or wPTX）

*HR陽性のとき，抗HER2療法[1] (Tr ± Pr or Lapatinib (Lapa)[2]) ＋ 内分泌療法(AI)

2次治療

・Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)[3]

3次治療以降

・Tr ± Pr + 抗がん剤**

・Trastuzumab emtansine（T-DM1）

・Others; Lapa[2]＋Capecitabine（Cape) or アンスラサイクリン系薬剤 (EC or AC)[1]

[1]心毒性（アンスラサイクリン系薬剤は用量依存性あり），[2]下痢，[3]間質性肺炎に注意

*患者の年齢・全身状態・副作用（脱毛等）を考慮して、選択される場合あり

**抗がん薬（Eribulin, Cape, S-1, GEM，VNB等）の選択は異なる機序または副作用プロファイルを考慮する

標準治療終了が見込まれる場合は、NCCオンコパネル，Foundation One (Liquid) を提案

Triple negative MBC治療アルゴリズム

Triple negative
転移・再発治療

BRACAnalysis[a]（/MSI[b]）
PD-L1検査[c]
HER2 Low (1+, 2+ ISH-)[d]

[a]BRACAnalysis; Olaparib CDx (アンスラ・タキサン既治療)
[b]MSI-H; Pembrolizumab (Pmbr) CDx,
[c]PD-L1検査 (IHC); Atz (SP142) or Pmbr (22C3) CDx
[d]T-DXd CDx (2nd line以降)

PD-L1＋ *BRCA1/2 ＋*
- PTX , Nab-PTX, or Gem/Cb + Pmbr
- Nab-PTX + Atz
- Olaparib
- Others

PD-L1＋ *BRCA1/2 －*
- PTX, Nab-PTX, or Gem/Cb + Pmbr
- Nab-PTX + Atz
- Others*

PD-L1－ *BRCA1/2 ＋*
1. Olaparib
2. Others*

PD-L1－ *BRCA1/2 －*
- Others*

Atezolizumab（Atz） and Pembrolizumab（Pmbr）; Immune checkpoint inhibitor (ICI) の特徴的な副作用（irAE; immune-related adverse event）あり。
投与前に、irAE 対策チームと連携（薬剤師外来等）して使用.
*Others；Clinical trials または、その他の抗がん剤（wPTX+Bev, Eribulin, Cape, S-1等）を、患者の全身状態，副作用プロファイルを考慮して選択。

標準治療終了が見込まれる場合は、Foundation One (Liquid)，NCCオンコパネルを提案

閉経前/後HR陽性HER2陰性MBC治療アルゴリズム
(*at the time of introduction of chemotherapy or life-threatening disease*)

2023.6

1次治療*

⓪ アンスラサイクリン系薬剤(AC or EC)

① Taxan 系薬剤; wPTX±Bev[1] or DTX

② Eribulin or 5-FU系(Capecitabine, S-1)

2次治療

・Low HER2 (HER2 (1+, 2+ ISH-))[b] のとき, T-DXd[2]

・HER2(0)のとき, 1次治療で投与されていない上記薬剤**

3次治療以降

① 1, 2次治療で投与されていない上記薬剤**

② Others; GEM, VNB, NabPTX, etc.

[a]MSI-H; Pembrolizumab CDx,

[b]T-DXd CDx (2nd. line以降)

[1] 高血圧・蛋白尿に注意, [2]間質性肺炎に注意

*患者の全身状態, 副作用プロファイル(脱毛, 末梢神経障害等)を考慮して、抗がん薬を選択

**抗がん薬の選択は異なる機序または副作用プロファイルを考慮する

標準治療終了が見込まれる場合は、Foundation One (Liquid), NCCオンコパネルを提案