

# 日本乳癌学会中四国地方会教育セミナー 治療編

愛媛大学医学部附属病院乳腺センター  
村上 朱里





## 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	なし	
(2) 株	なし	
(3) 特許使用料	なし	
(4) 講演料など	なし	
(5) 原稿料など	なし	
(6) 研究費	なし	
(7) その他報酬	なし	

# テーマ：術前化学療法後の標準的薬物治療アップデート

- HER2陽性乳癌 術前化学療法後の薬物療法
- Triple negative乳癌 術前化学療法後の薬物療法

# テーマ：術前化学療法後の標準的薬物治療アップデート

- **HER2陽性乳癌 術前化学療法後の薬物療法**

- Triple negative乳癌 術前化学療法後の薬物療法

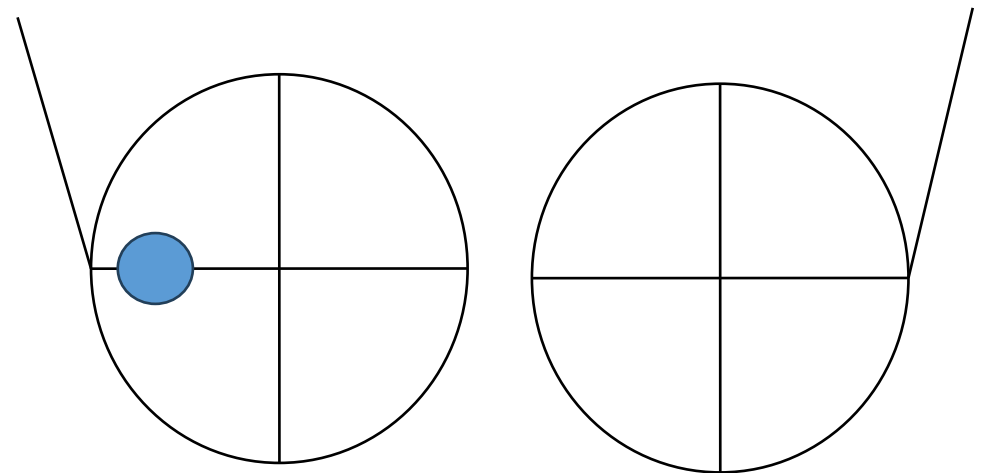
# 症例1

60歳代女性 （閉経後）

- ・ 既往歴：高血圧 家族歴：特記事項無し

## <現病歴>

右乳房腫瘍を自覚し前医を受診。  
乳癌が疑われ当科紹介。



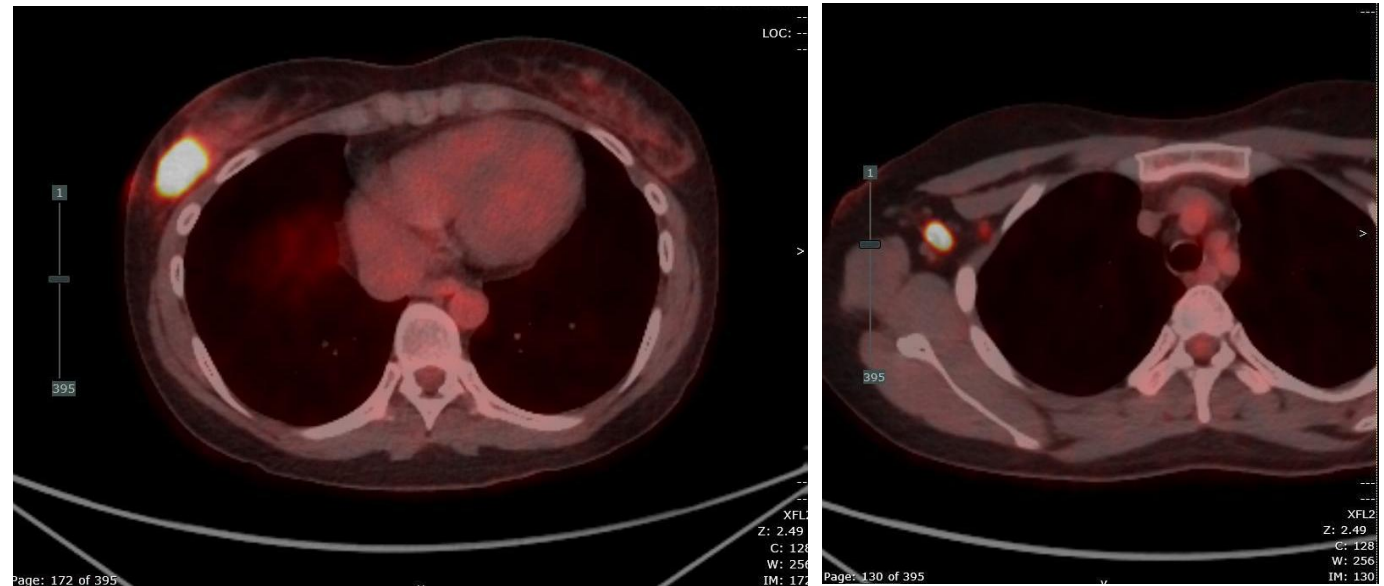
# 症例1

60歳代女性 (閉経後)

- cT2N1M0 Stage II B  
浸潤性乳管癌

ER0%,PgR0%,HER2:3+ Ki67 70% HER2 type

→術前化学療法の方針



## 症例1

60歳代女性 (閉経後)

・ cT2N1M0 Stage II B

浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:3+ Ki67 70% HER2 type

→術前化学療法の方針

ディスカッション：

NACレジメンはなにを使用しますか？

# 症例1

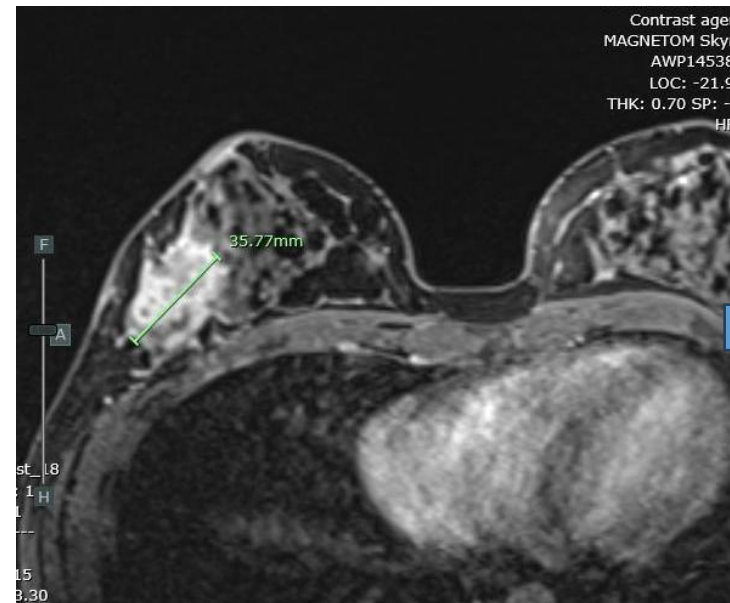
60歳代女性 (閉経後)

• cT2N1M0 Stage II B

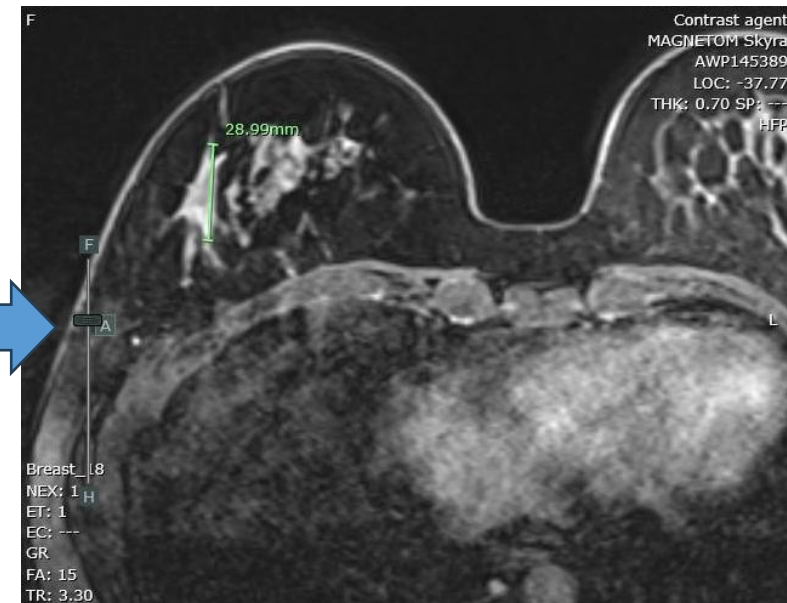
浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:3+ Ki67 70% HER2 type

NAC後 画像上PR

NAC前



NAC後



## 症例1

60歳代女性 （閉経後）

- cT2N1M0 Stage II B

浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:3+ Ki67 70% HER2 type

NAC後 画像上PR

病理結果：non-pCR 10mm 浸潤癌残存有り

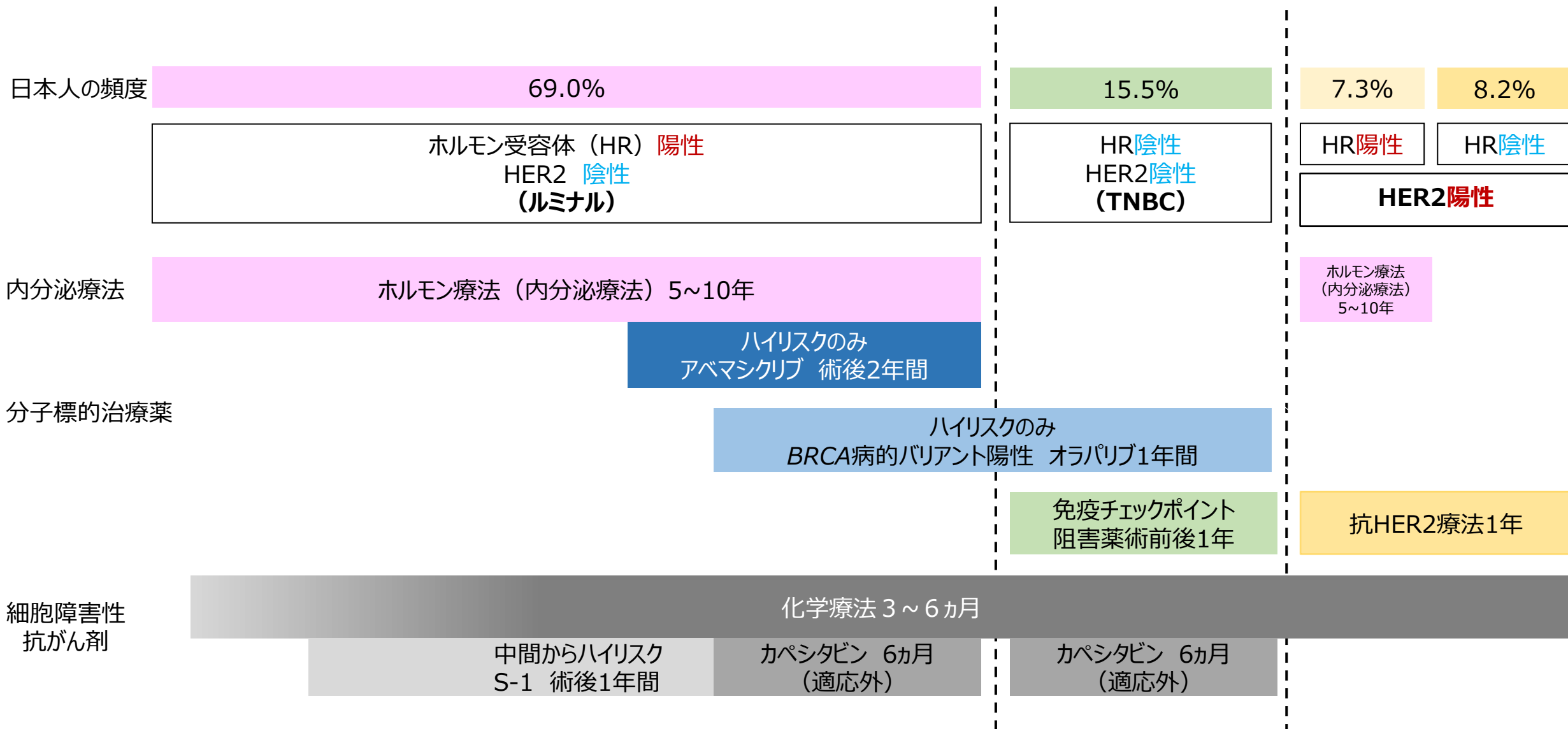
術後薬物治療はなにを使用しますか？

# 解説：症例 1

# ポイント

- 術前化学療法の意味
- KATHERINE試験
- Residual disease-guided approach

# 乳がんの周術期薬物療法



# 術前薬物療法の意義とその適応

## ▶ 適応とその意義

- ・ 局所進行乳癌（Stage III B, III C）：ダウンスレージング目的に術前化学療法行う。
- ・ 早期乳癌（Stage I - III A）：乳房部分切除術を行うことを目的に、あるいは、残存病変に基づく治療選択（residual disease-guided approach）を目的として術前化学療法を行うことがある。

▶ 予後：OSとDFSにおいて術前化学療法と術後化学療法で有意差は認めない。

## ▶ 残存病変に基づく治療選択（residual disease-guided approach）

術前化学療法，または術前化学療法＋抗HER2療法の効果に応じて，より適切な術後薬物療法を選択することができるため，「残存病変に基づく治療選択」を行うことが妥当と判断された症例は，術前化学療法または術前化学療法＋抗HER2療法の適応となる。

# CQ13 術前薬物療法で病理学的完全奏効（pCR）が得られなかったHER2陽性早期乳癌に対する術後薬物療法として、トラスツズマブ エムタンシンは勧められるか？

1.初期治療

## 推奨

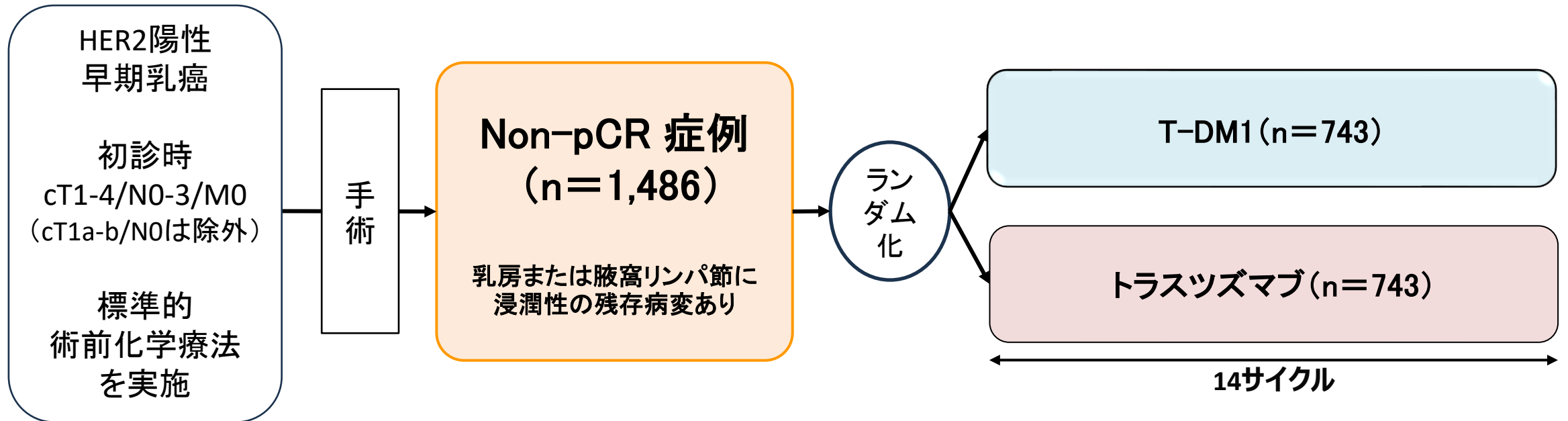
- トラスツズマブ エムタンシン14サイクルの投与を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：87%（33／38）

### 推奨におけるポイント

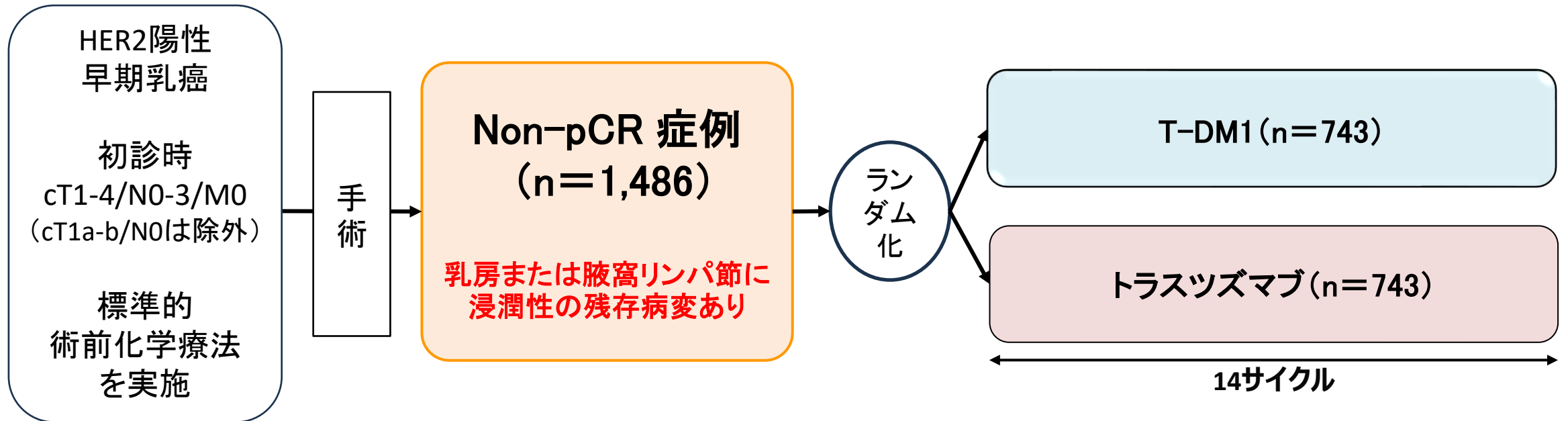
- 行われた術前化学療法が，本CQの根拠になったKATHERINE試験の規定に合致するかを確認すること（「解説」赤字を参照）。
- 乳房およびリンパ節での浸潤癌の消失，または乳管内成分のみ遺残する場合をpCRと定義している。

# KATHERINE試験：residual disease-guided approach



- 放射線療法および内分泌療法の併用は可能
- 有害事象によりT-DM1を中止した場合、トラスツズマブへの変更を許容。

# KATHERINE試験：residual disease-guided approach



## 術前化学療法の規定

「少なくとも6サイクル実施(最低9週間のタキサン系薬剤を含む)」  
+「最低9週間のトラスツズマブ投与」

- 放射線療法および内分泌療法の併用は可能
- 有害事象によりT-DM1を中止した場合、トラスツズマブへの変更を許容。

# KATHERINE試験：患者背景

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.\***

Characteristic	Trastuzumab Group (N=743)	T-DM1 Group (N=743)
Median age (range) — yr	49 (23–80)	49 (24–79)
Race or ethnic group — no. of patients (%)†		
White	531 (71.5)	551 (74.2)
Asian	64 (8.6)	65 (8.7)
Black	19 (2.6)	21 (2.8)
American Indian or Alaska Native‡	50 (6.7)	36 (4.8)
Multiple or unknown	79 (10.6)	70 (9.4)
Clinical stage at presentation — no. of patients (%)		
Inoperable breast cancer§	190 (25.6)	185 (24.9)
Operable breast cancer¶	553 (74.4)	558 (75.1)
Hormone-receptor status — no. of patients (%)		
Estrogen-receptor–negative and progesterone-receptor–negative or status unknown	203 (27.3)	209 (28.1)
Estrogen-receptor–positive, progesterone-receptor–positive, or both	540 (72.7)	534 (71.9)
Previous use of anthracycline — no. of patients (%)	564 (75.9)	579 (77.9)
Neoadjuvant HER2-targeted therapy — no. of patients (%)		
Trastuzumab alone	596 (80.2)	600 (80.8)
Trastuzumab plus pertuzumab	139 (18.7)	133 (17.9)
Trastuzumab plus other HER2-targeted therapy	8 (1.1)	10 (1.3)

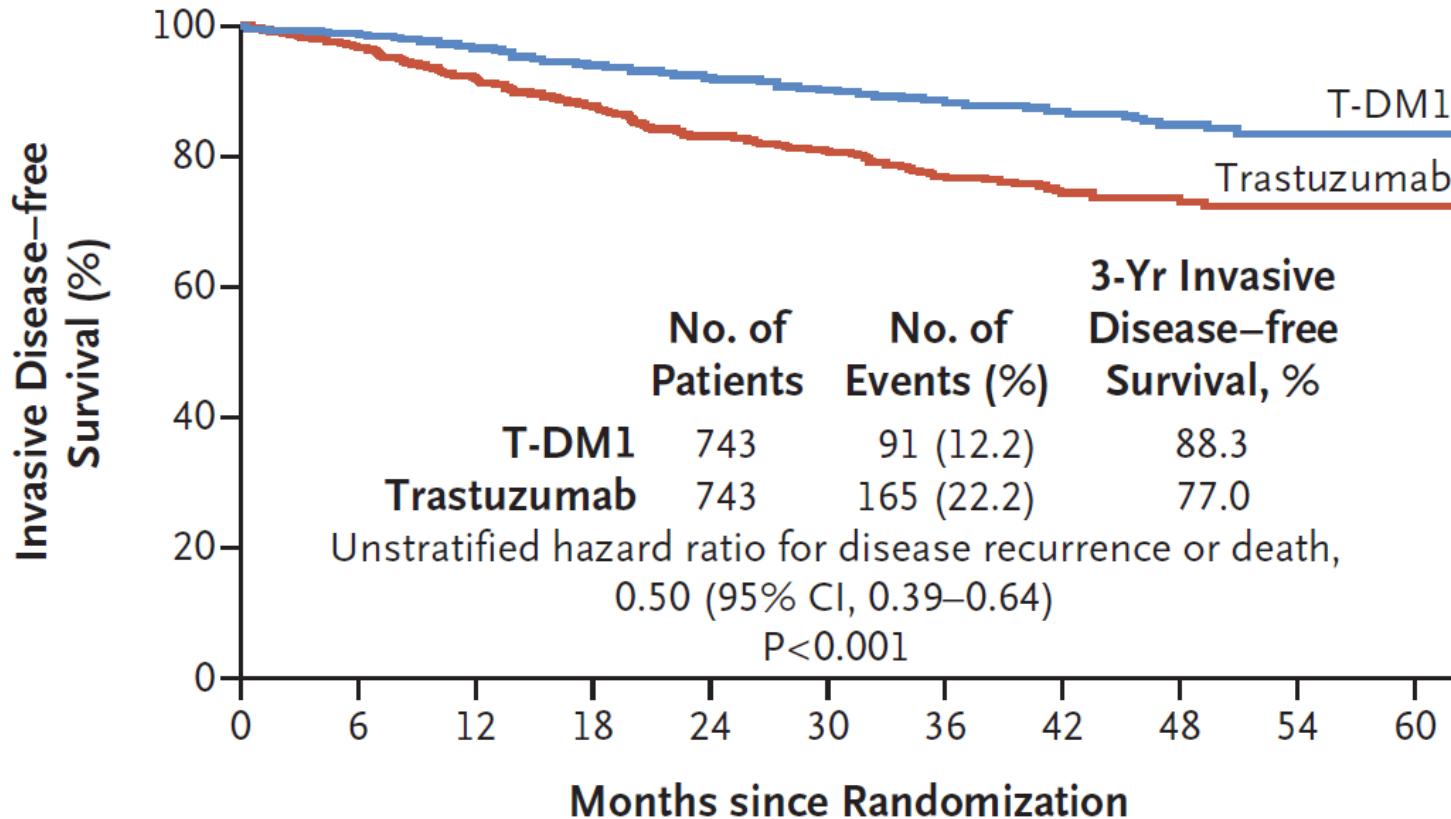
70%がER陽性

アンストラサイクリン治療は75%

20%でペルツズマブ併用

# KATHERINE試験：主要評価項目IDFS

A

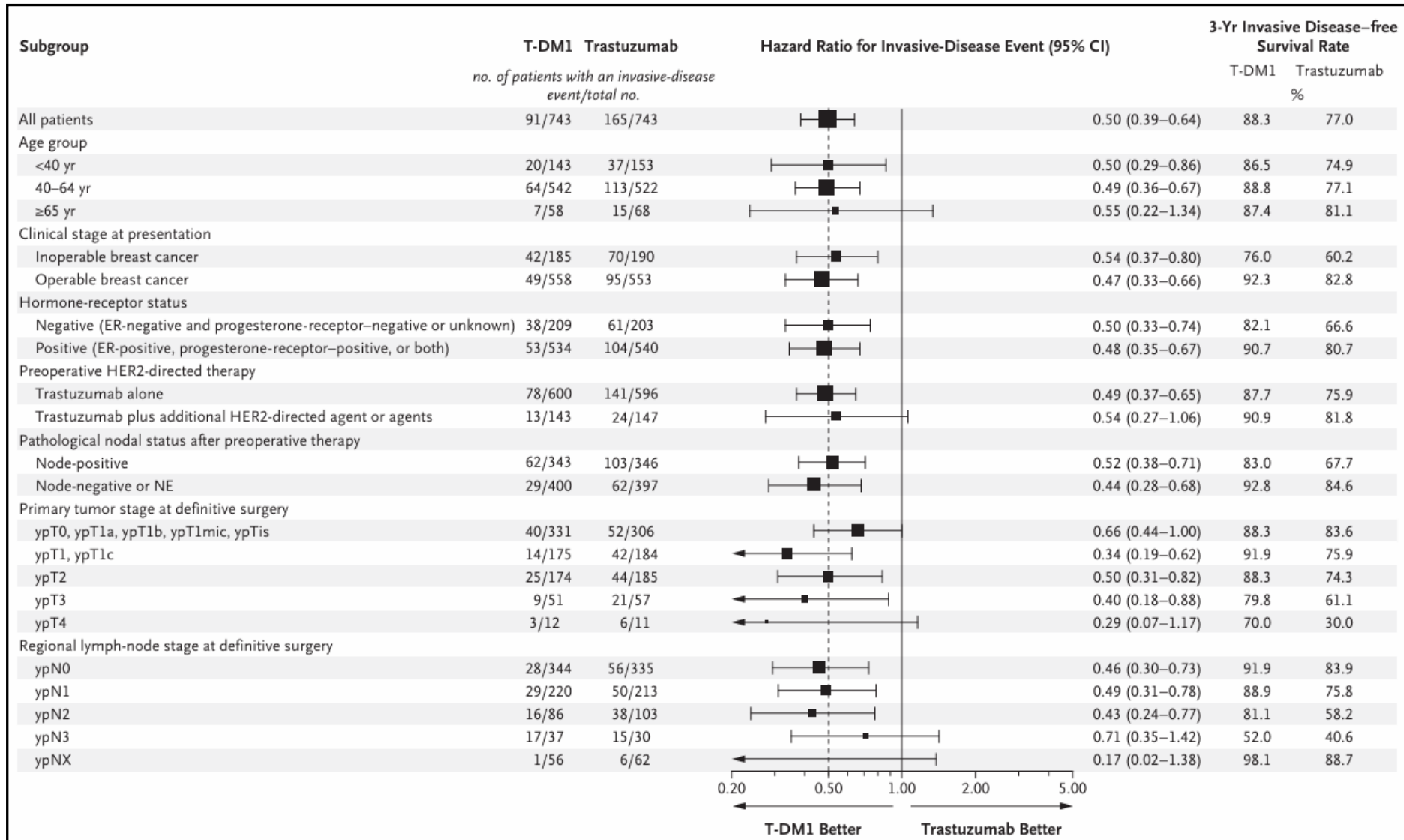


**HR 0.50**  
 浸潤性疾患による  
 再発のリスクを半減させる

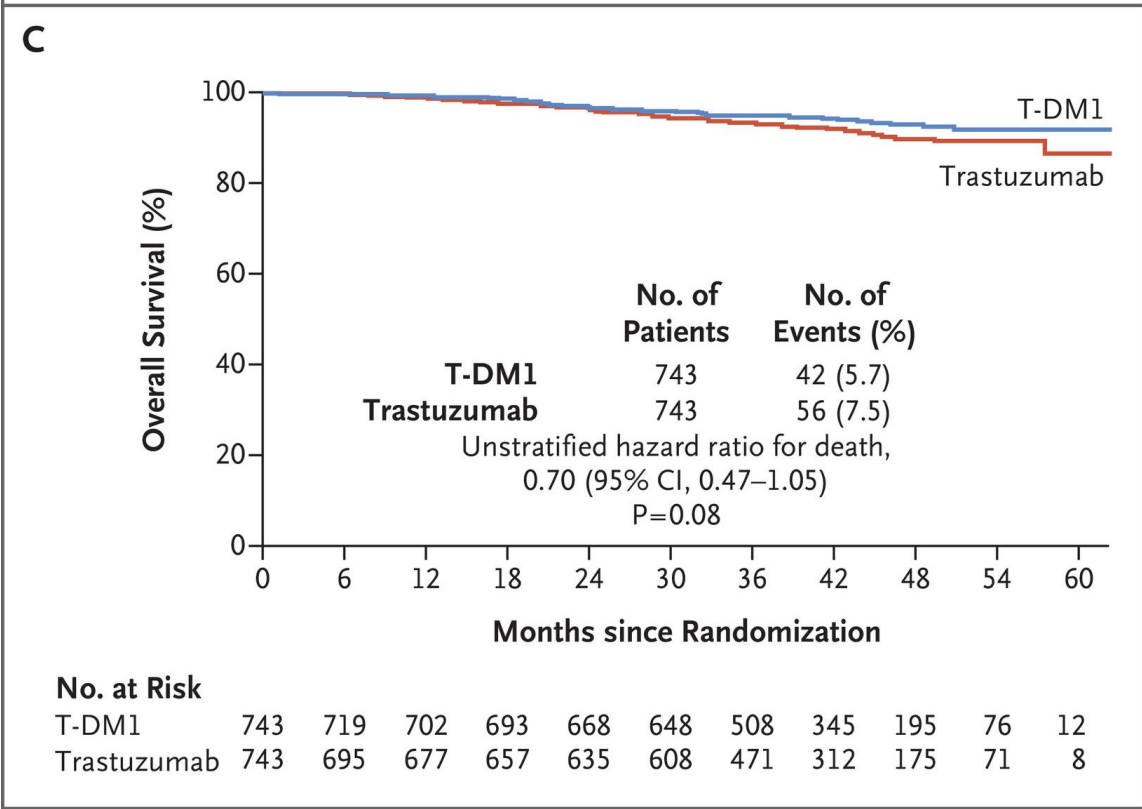
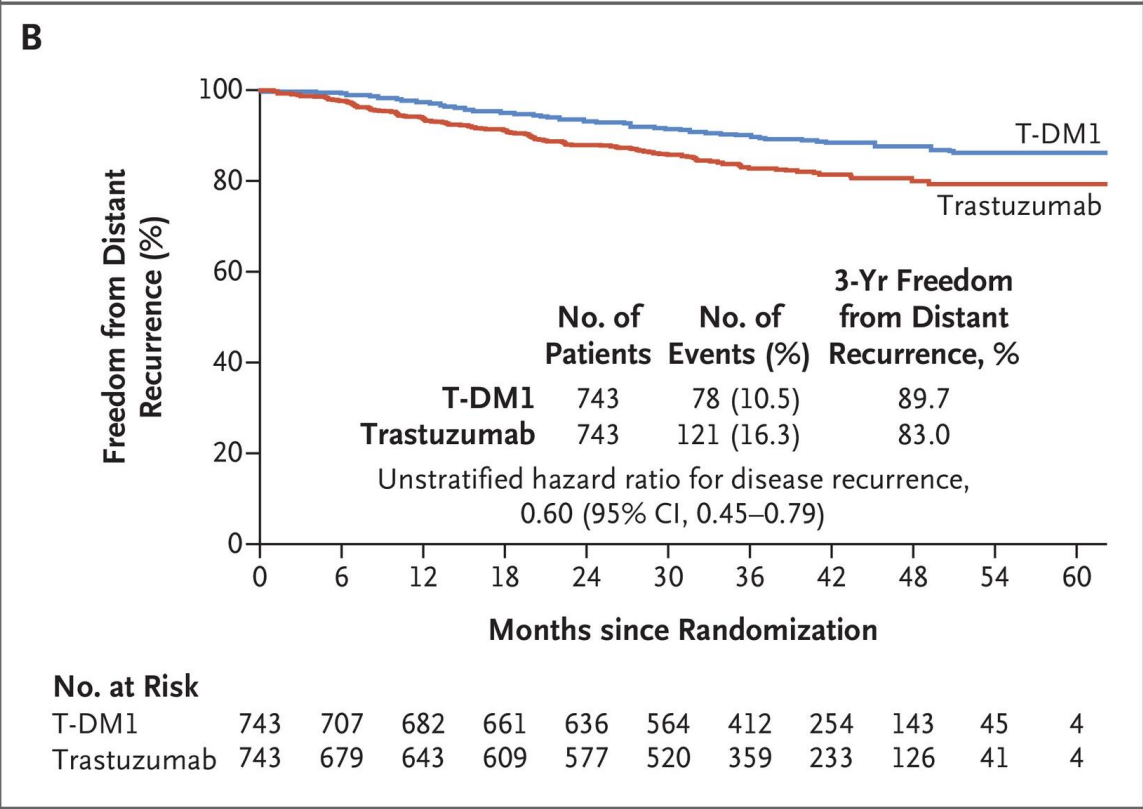
## No. at Risk

T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

# KATHERINE試驗：主要評價項目IDFS



# KATHERINE試験 : DDFS/OS

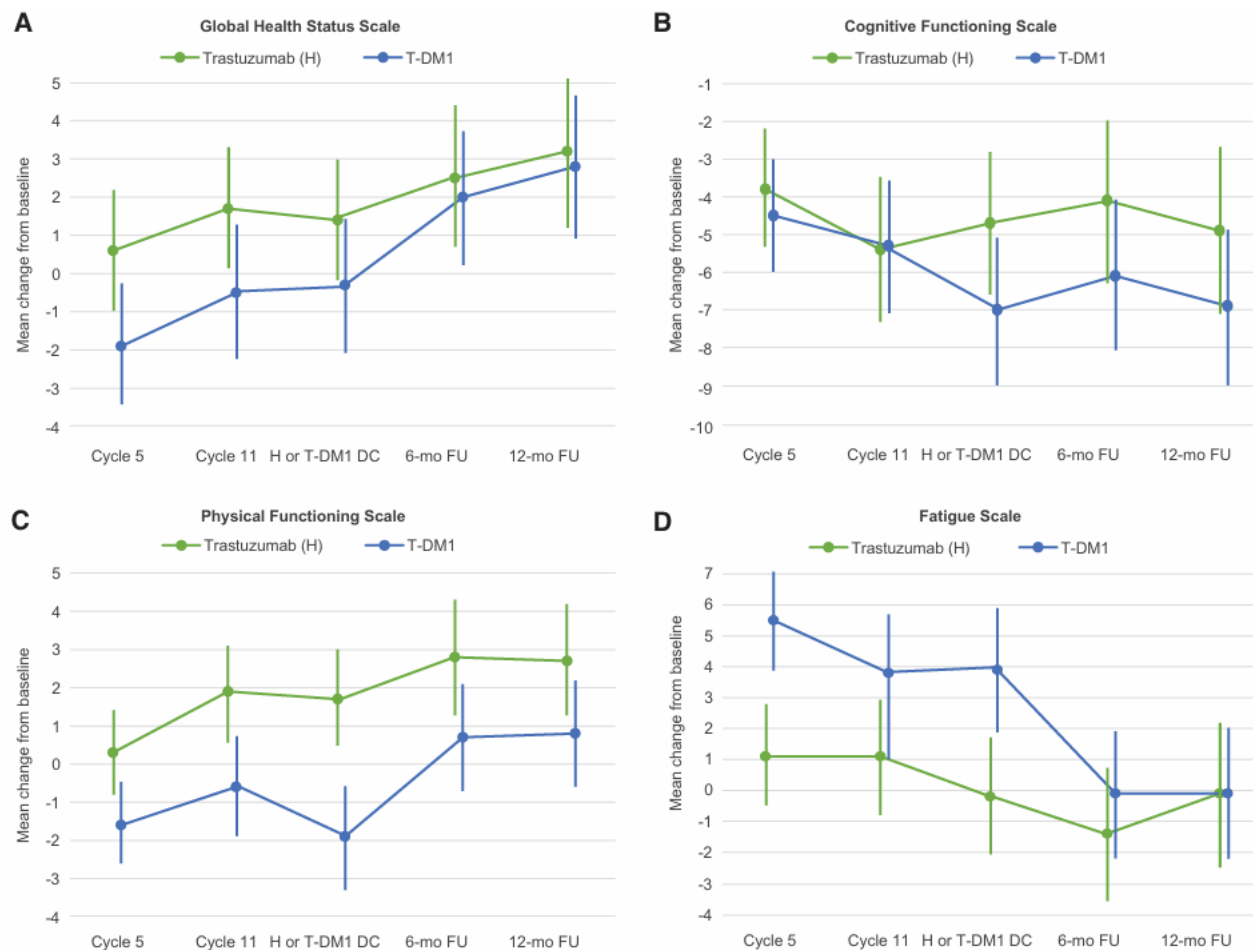


# KATHERINE試験：有害事象・QOL

Table 2. Summary of Adverse Events in the Safety Population.\*

Event	Trastuzumab Group (N=720)	T-DM1 Group (N=740)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	672 (93.3)	731 (98.8)
Grade $\geq 3$ adverse event	111 (15.4)	190 (25.7)
Adverse event leading to death†	0	1 (0.1)
Serious adverse event	58 (8.1)	94 (12.7)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug‡	15 (2.1)	133 (18.0)
Grade $\geq 3$ adverse event that occurred in $\geq 1\%$ of patients in either group		
Decreased platelet count	2 (0.3)	42 (5.7)
Hypertension	9 (1.2)	15 (2.0)
Radiation-related skin injury	7 (1.0)	10 (1.4)
Peripheral sensory neuropathy	0	10 (1.4)
Decreased neutrophil count	5 (0.7)	9 (1.2)
Hypokalemia	1 (0.1)	9 (1.2)
Fatigue	1 (0.1)	8 (1.1)
Anemia	1 (0.1)	8 (1.1)

統計学に有意なQOLの低下は認めなかった



# 乳癌診療ガイドライン2022年版

## 推奨におけるポイント

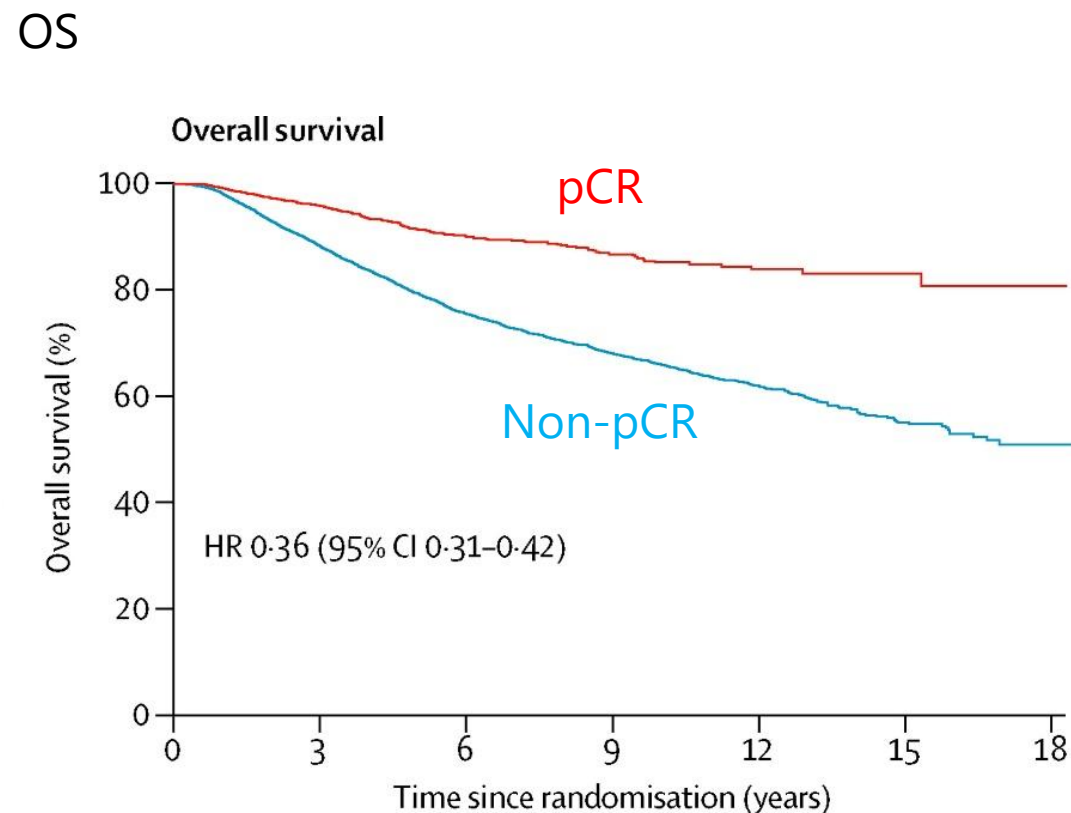
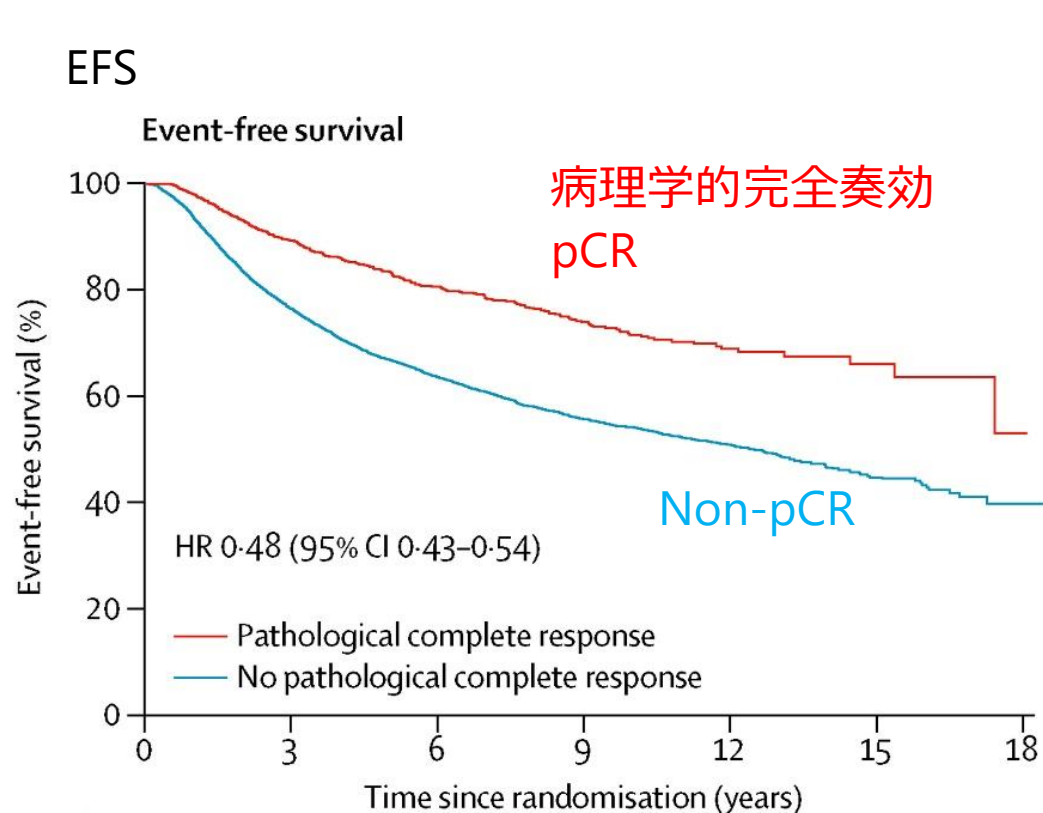
- 行われた術前化学療法が、本CQの根拠になったKATHERINE試験の規定に合致するかを確認すること(「解説」赤字を参照)。
- 乳房及びリンパ節での浸潤癌の消失、または乳管内成分のみ遺残する場合をpCRと定義している。

## 背景・目的

HER2陽性乳癌において術前化学療法によってpCRが得られなかった(non pCR)場合はpCRが得られた場合に比べ予後不良であることが示されている。本CQではnon pCR症例の予後を改善するため、術前化学療法でnon pCRかどうかを指標に術後療法を検討する治療、いわゆるResidual disease-guided approach(残存病変に基づく治療)としてのトラスツズマブ エムタンシン(T-DM1)の意義を検討した。

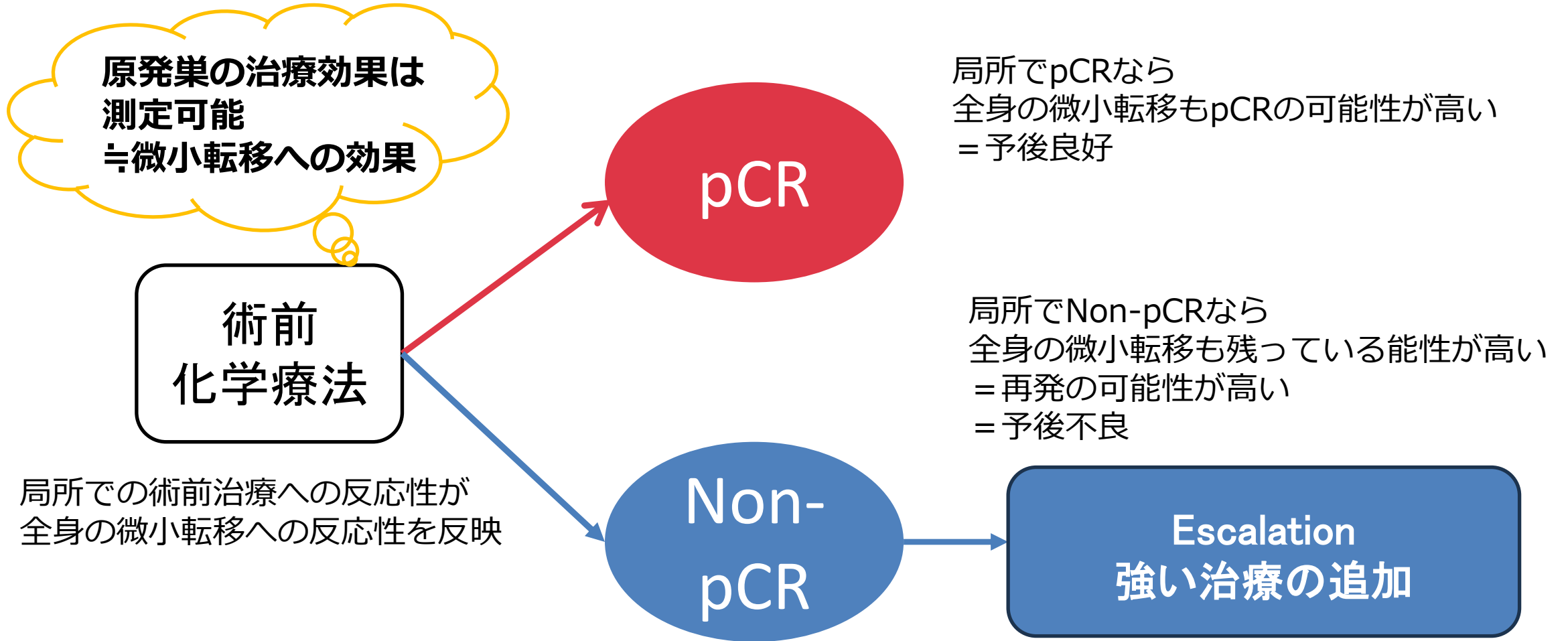
益と害のバランスについては、血小板減少のリスクの大幅な増加があり、Grade 3以上の有害事象の増加もあるが明らかなQOL低下はなく、益の臨床的意義は非常に大きいため、益が害を上回ると判断した。本研究は大規模な第Ⅲ相RCTであり、IDFSの改善は臨床的な意義が大きいと判断されるが中間解析の結果であることと、本CQに該当するRCTは1つのみであることから、エビデンスの強さは「中」とした。患者希望は、予後改善の絶対値が大きいことから、概ね一貫してT-DM1を行う方向に向かうと判断した。

# 術前化学療法の効果に基づくアプローチ：pCRとnon-pCR



**pCRとなった患者は予後が良い**

# Residual disease-guided approachの考え方



ちなみに・・・

症例1がもし

70歳 女性

- ・ cT2N1M0 Stage II B  
浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:3+ Ki67 70% HER2 type

という設定であればどのような治療を考えますか？

# テーマ：術前化学療法後の標準的薬物治療アップデート

・ HER2陽性乳癌 術前化学療法後の薬物療法

・ **Triple negative乳癌 術前化学療法後の薬物療法**

## 症例2

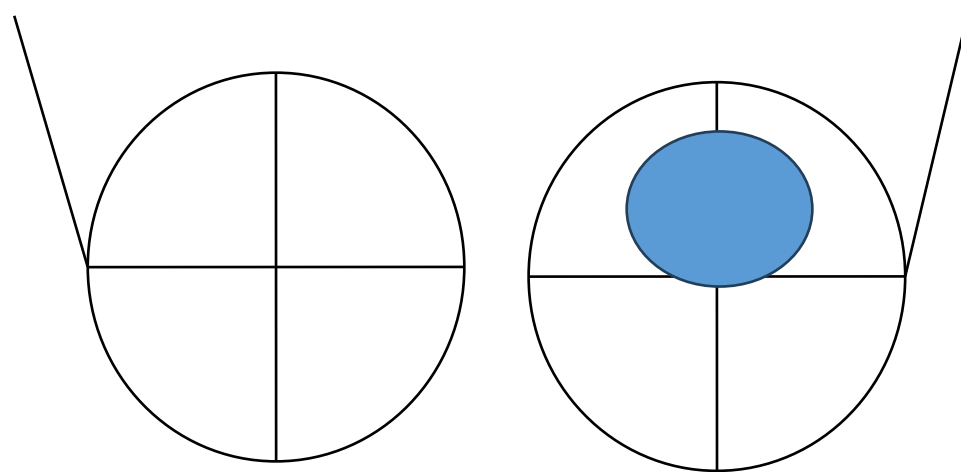
40歳代女性 （閉経前）

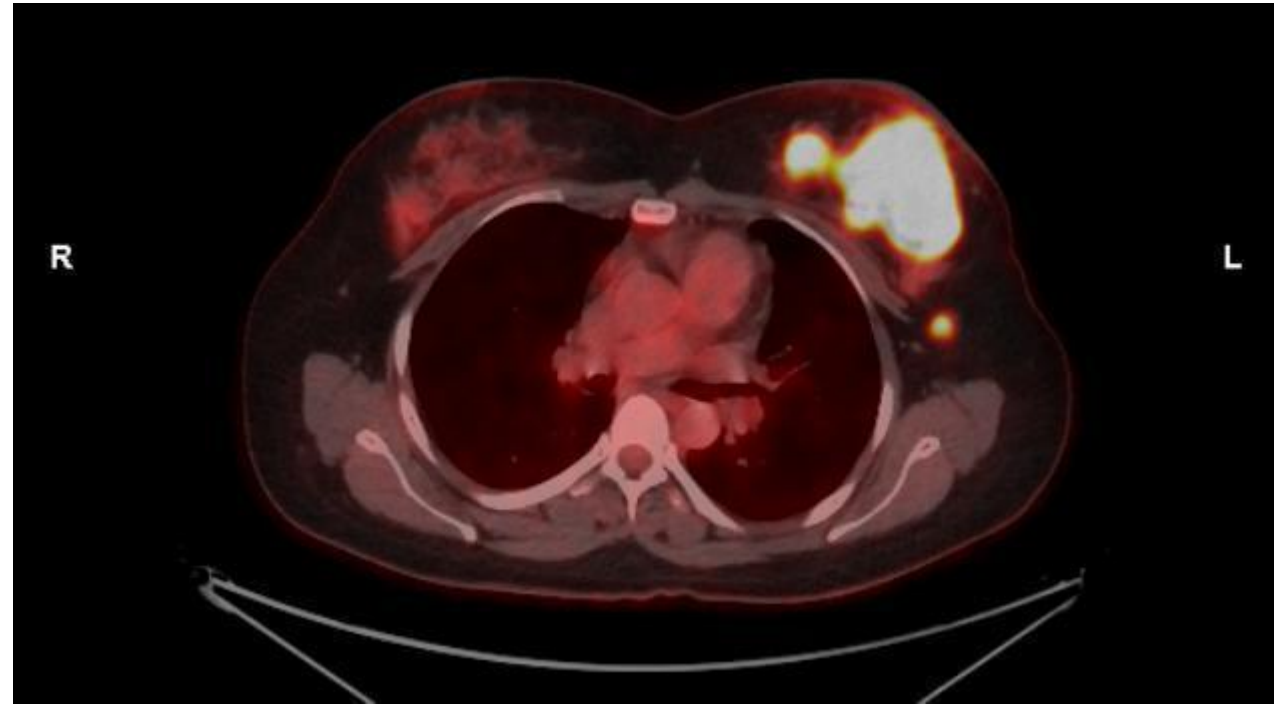
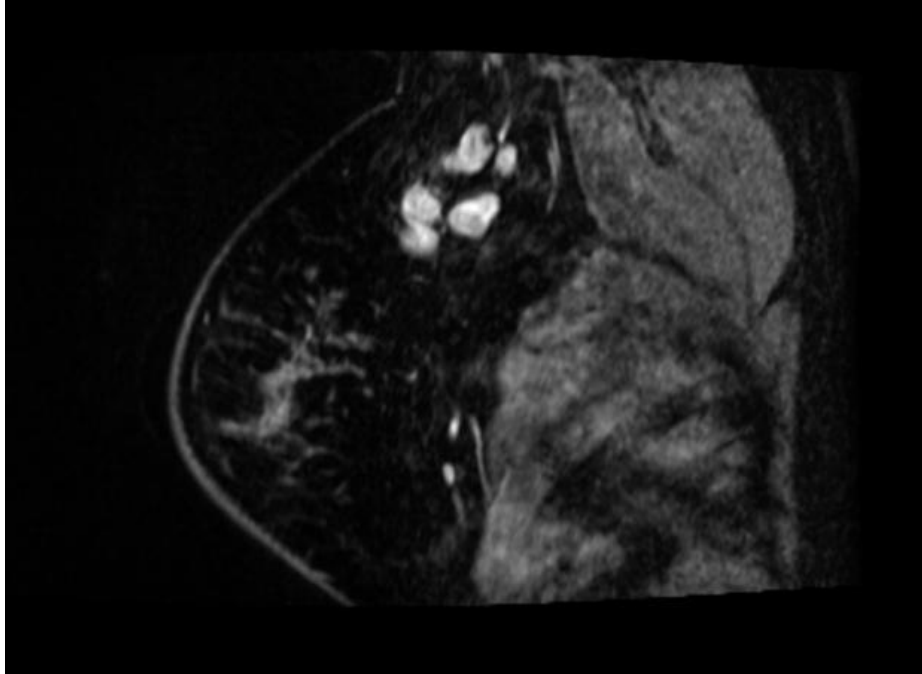
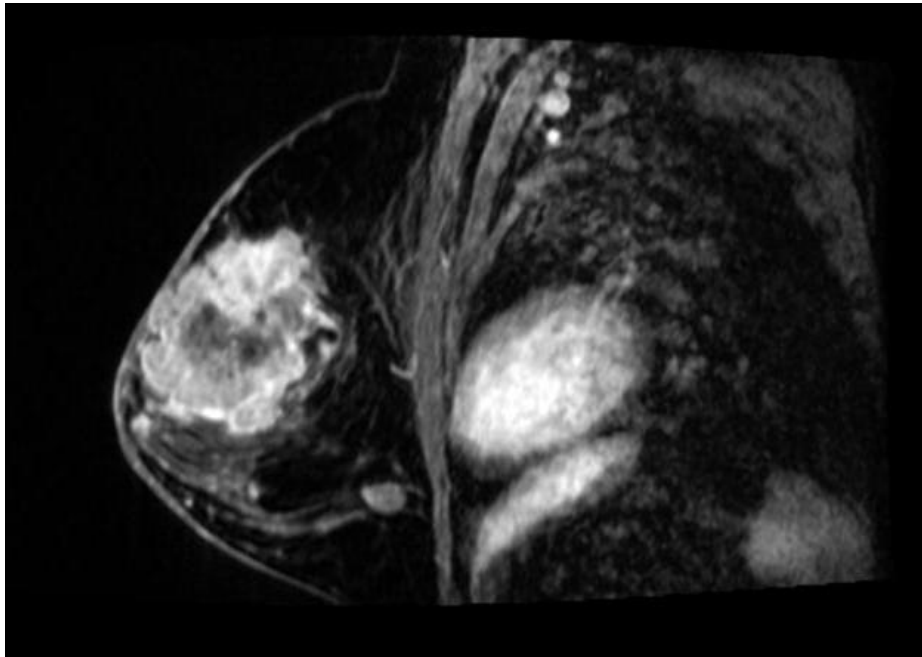
- ・ 既往歴・家族歴：特記事項無し

### <現病歴>

3ヶ月前に左乳房腫瘍を自覚。

様子を見ていたが急速に増大してきたため受診。





左乳癌 cT2N1M0 Stage II B

浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2: 0 Ki67 70%

Triple negative

→術前化学療法の方針

## 症例2 40歳代女性 (閉経前)

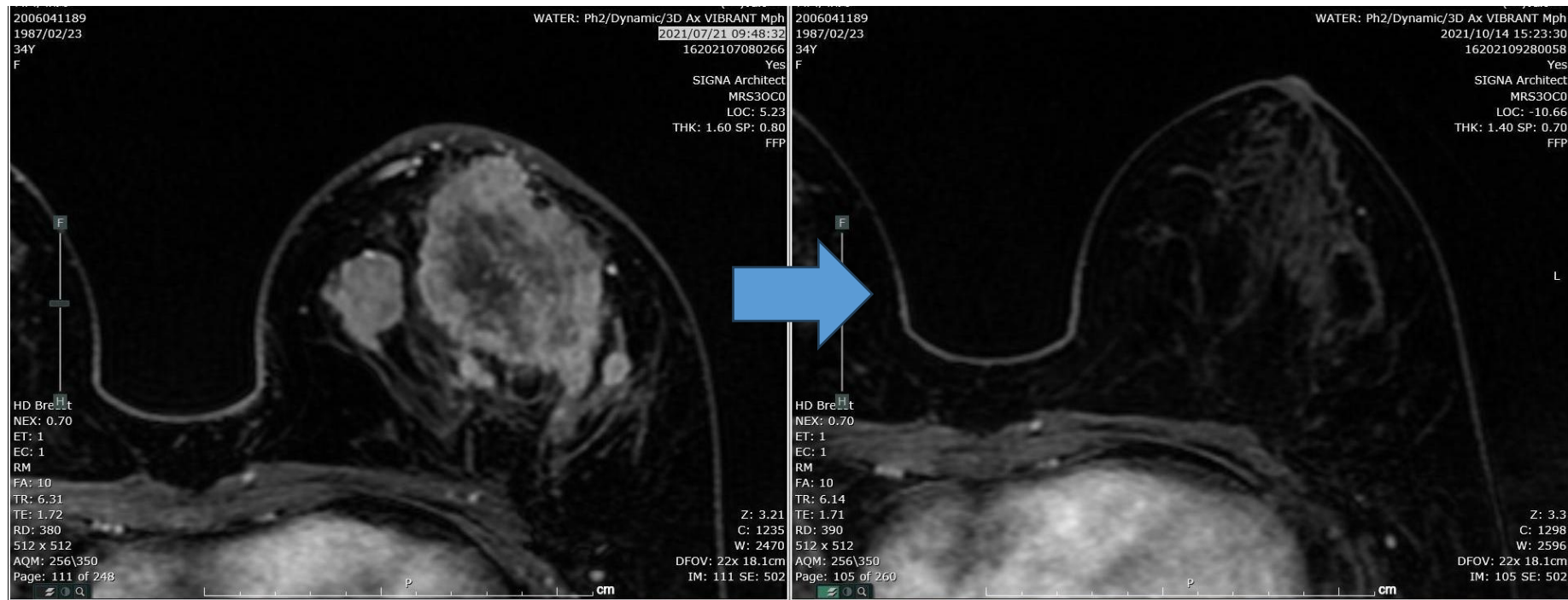
- cT2N1M0 Stage II B  
浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2: 0 Ki67 70% Triple negative  
→術前化学療法の方針

ディスカッション：NACレジメンはなにを使用しますか？

- AC→DTX or PTX
- ddAC→ddタキサン
- Pembro + CBDCA+PTX→Pembro+AC

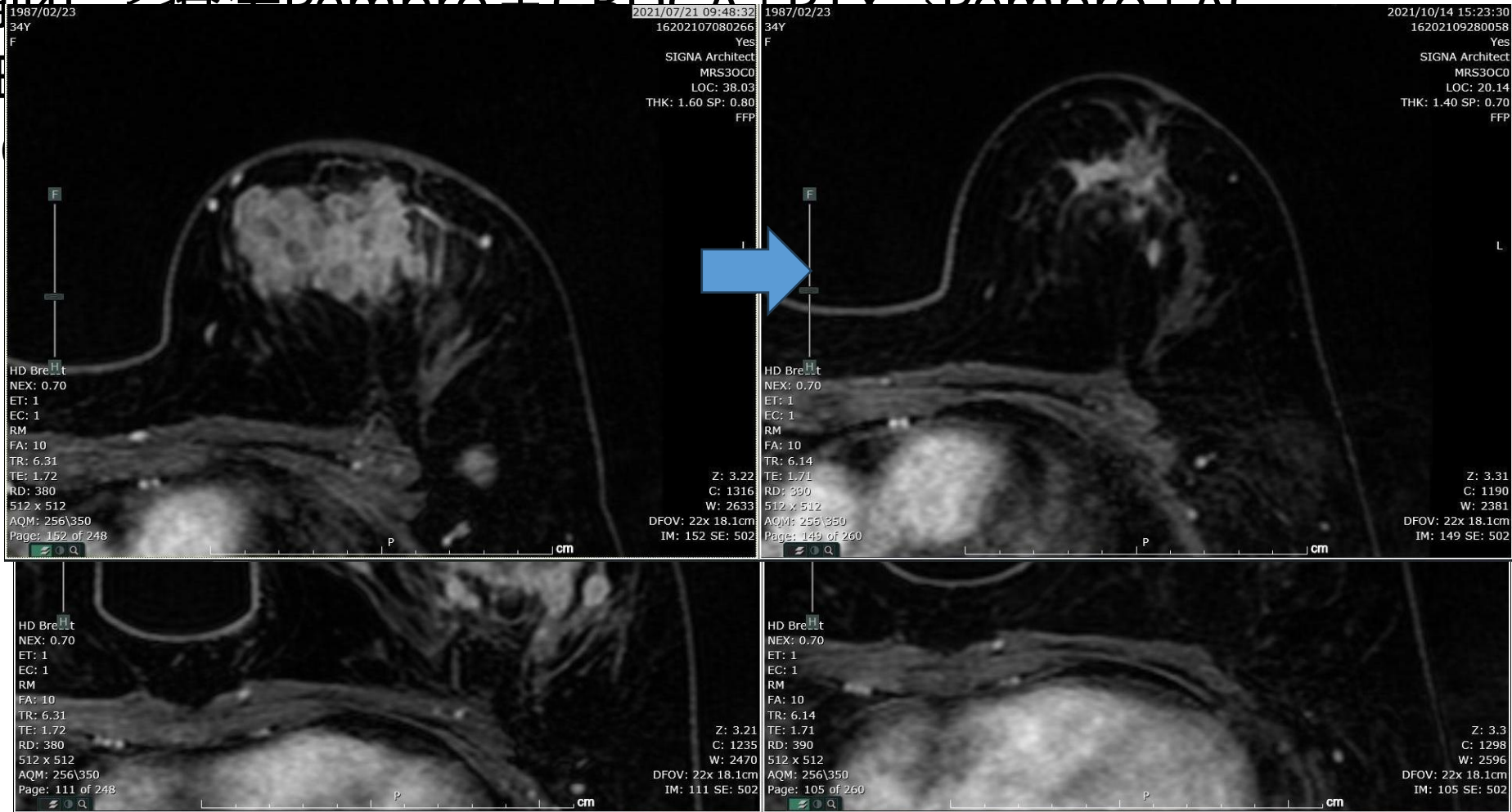
**症例2** 40歳代女性 cT2N1M0 Stage II B  
浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:0 Ki67 70%

術前化学療法Pembro + CBDCA+PTX→Pembro+AC  
irAEなし  
NAC後 画像上PR



# 症例2 40歳代女性 cT2N1M0 Stage II B 浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:0 Ki67 70%

術前化学療法Dombro + CPDCA + DTY + Dombro + AC  
irAP  
NA



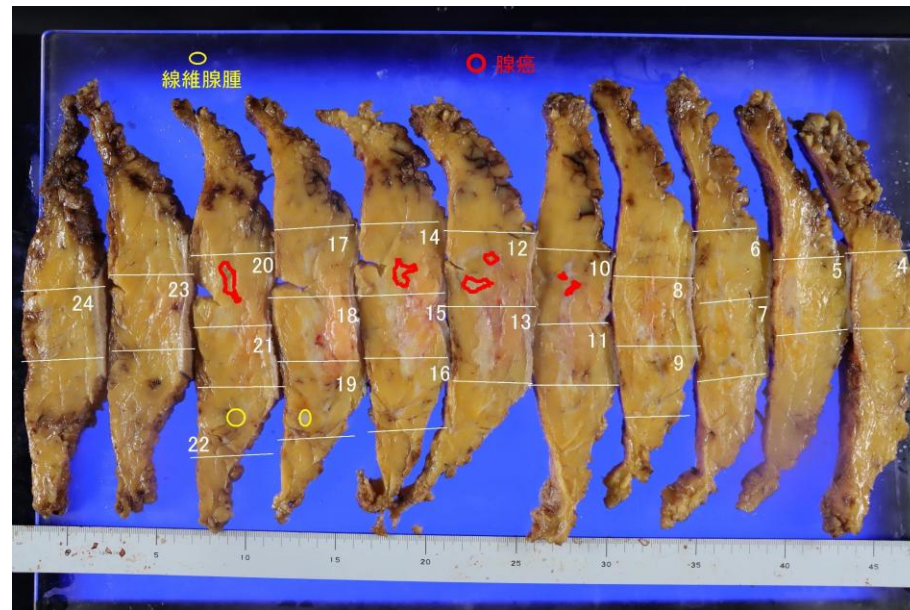
PR：遺残  
を疑う

**症例2** 40歳代女性 cT2N1M0 Stage II B  
浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:0 Ki67 70%

術前化学療法Pembro + CBDCA+PTX→Pembro+AC  
irAEなし

NAC後 画像上PR→Bt +Ax施行

PR : 10mm  
浸潤癌残存



**症例2** 40歳代女性 cT2N1M0 Stage II B  
浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:0 Ki67 70%

術前化学療法Pembro + CBDCA+PTX→Pembro+AC

irAEなし

NAC後 画像上PR

病理結果：non-pCR 10mm 浸潤癌残存有り

術後薬物治療は何を使用しますか？

- ・なし
- ・Pembro
- ・カペシタビン
- ・オラパリブ

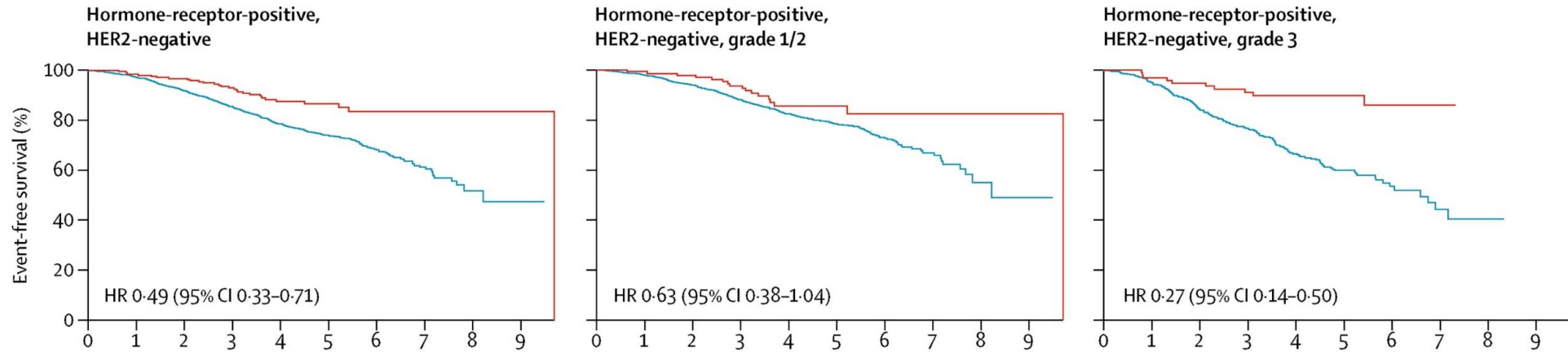
# 解説：症例2

# ポイント

- トリプルネガティブ乳癌におけるpCRの意義
- トリプルネガティブ乳癌のNACレジメン
- NAC後の術後薬物療法

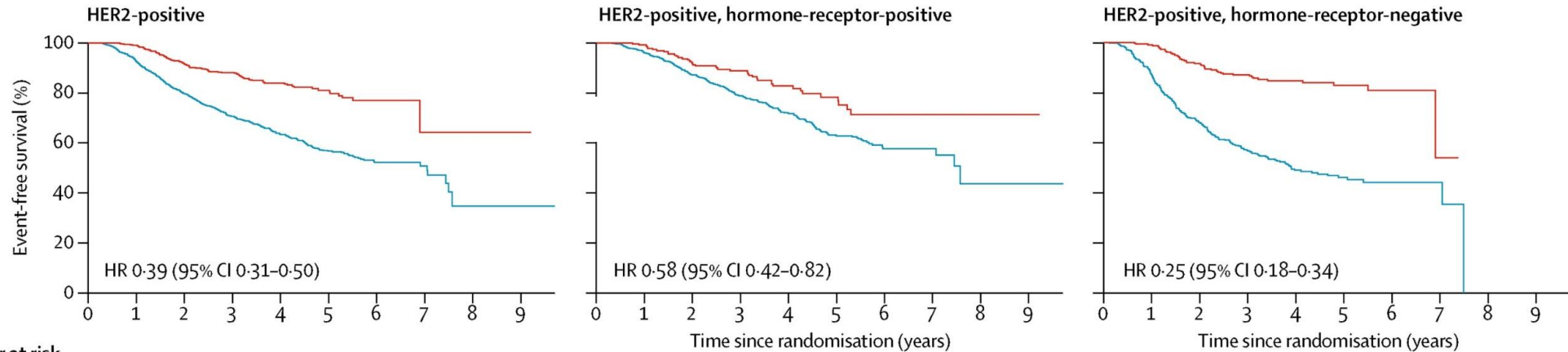
# サブタイプ別のpCRとnon-pCRの予後

## Luminal HER2陰性



Number at risk

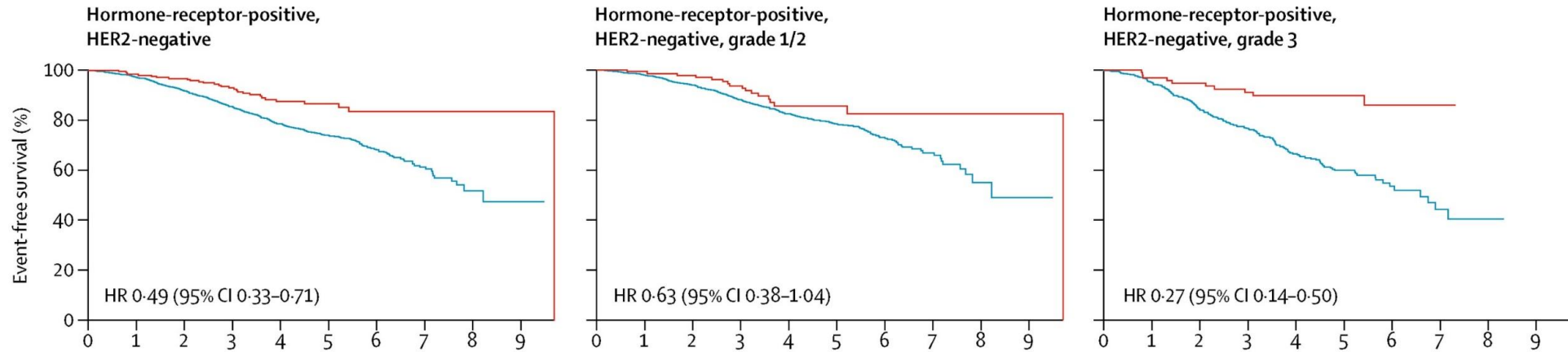
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pCR	270	244	224	184	113	69	21	6	2	2	148	134	123	102	55	33	10	5	2	2	102	92	83	71	49	30	9	1	0			
No pCR	2491	2226	1978	1616	1017	658	247	84	20	1	1838	1653	1493	1236	790	517	198	68	15	1	528	458	376	290	173	111	38	14	5			



Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pCR	586	527	454	371	212	120	37	4	2	1	247	224	194	157	91	50	17	2	2	1	325	293	250	205	115	65	19	2				
No pCR	1403	1157	918	713	436	269	106	33	3	1	839	723	617	484	306	198	79	24	3	1	510	392	269	200	111	59	22	6				

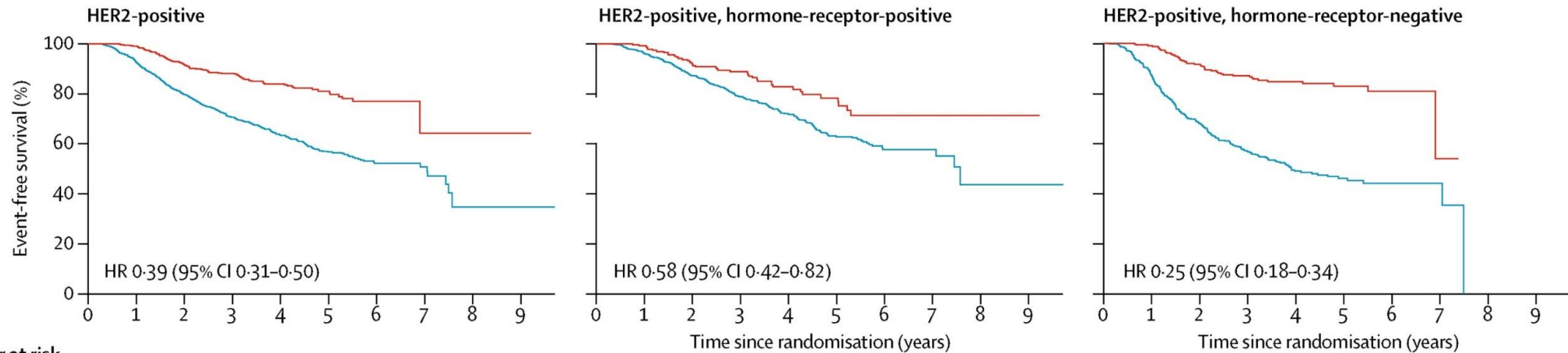
# サブタイプ別のpCRとnon-pCRの予後



Number at risk

	pCR	270	244	224	184	113	69	21	6	2	2	148	134	123	102	55	33	10	5	2	2	102	92	83	71	49	30	9	1	0
	No pCR	2491	2226	1978	1616	1017	658	247	84	20	1	1838	1653	1493	1236	790	517	198	68	15	1	528	458	376	290	173	111	38	14	5

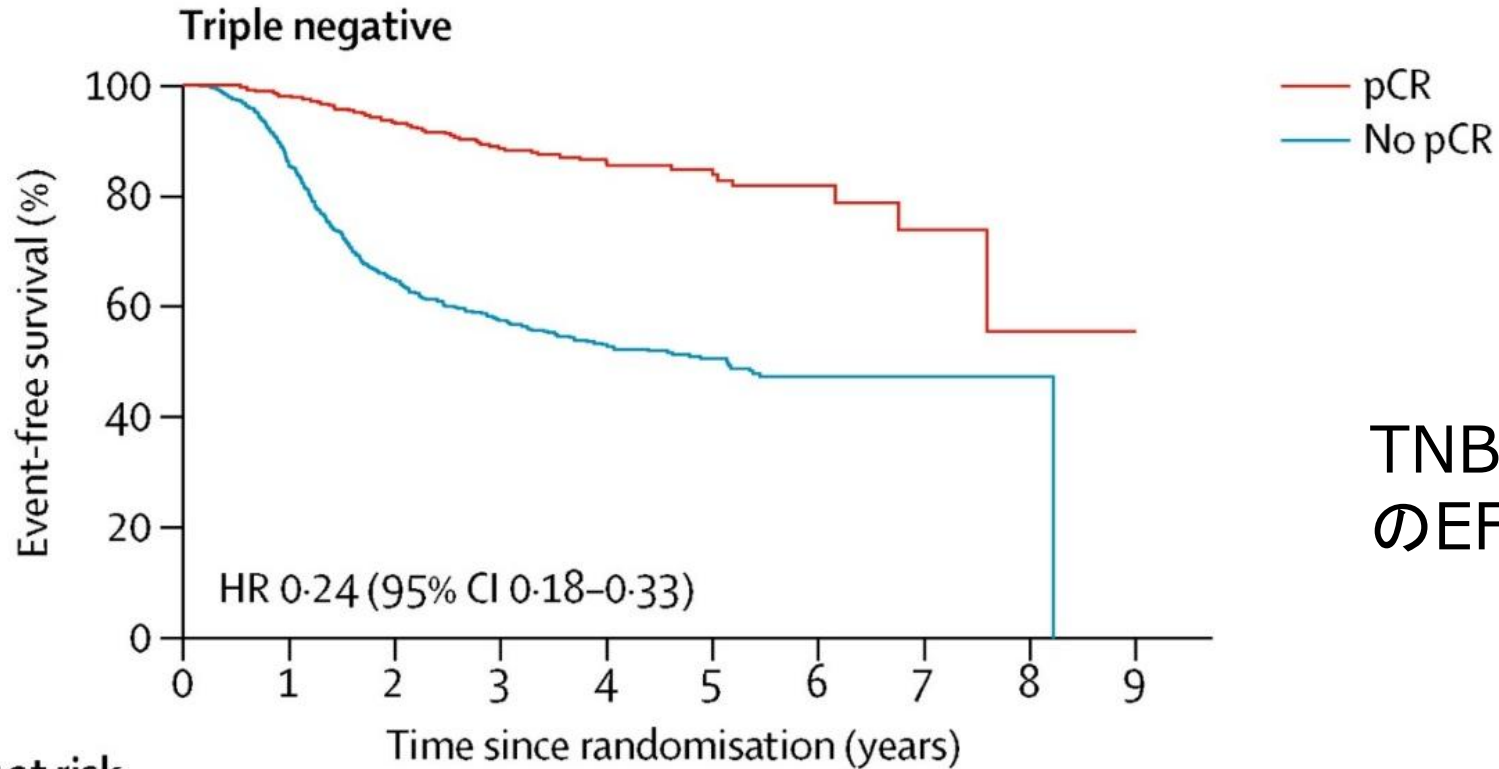
HER2陽性



Number at risk

	pCR	586	527	454	371	212	120	37	4	2	1	247	224	194	157	91	50	17	2	2	1	325	293	250	205	115	65	19	2
	No pCR	1403	1157	918	713	436	269	106	33	3	1	839	723	617	484	306	198	79	24	3	1	510	392	269	200	111	59	22	6

# サブタイプ別のpCRとnon-pCRの予後(TN)



TNBCではpCRとnon-pCR  
のEFSの差が大きい

## Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pCR	389	349	310	250	166	88	29	11	1	
No pCR	768	604	429	317	198	125	50	13	1	

# CQ9 化学療法を行う早期乳癌に対して、dose-dense化学療法は勧められるか？

## 1.初期治療

### 推奨

●再発リスクが高い場合は、dose-dense化学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：86%（66/77）

### 推奨におけるポイント

- リンパ節転移陽性やホルモン受容体陰性など、より再発リスクが高い場合に勧められる。
- 薬物CQ7～9の対象は重複する部分があり、再発リスク抑制効果と有害事象を考慮してレジメンを決定することが勧められる（図1）。

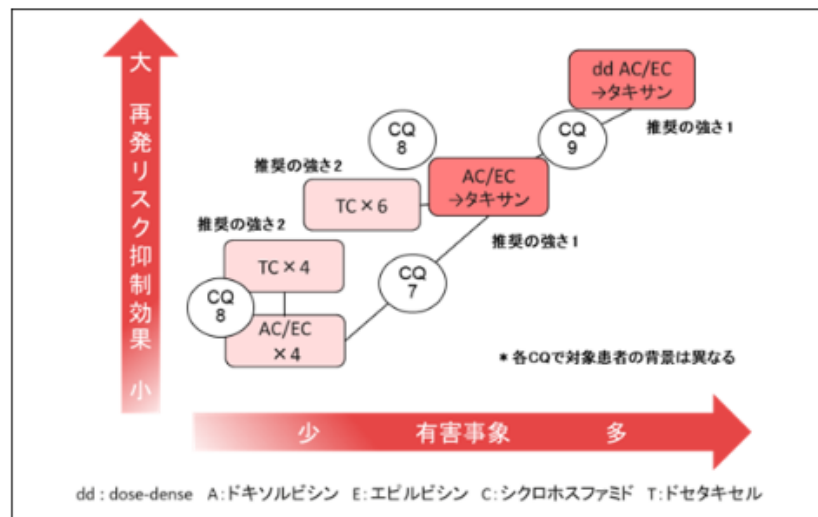


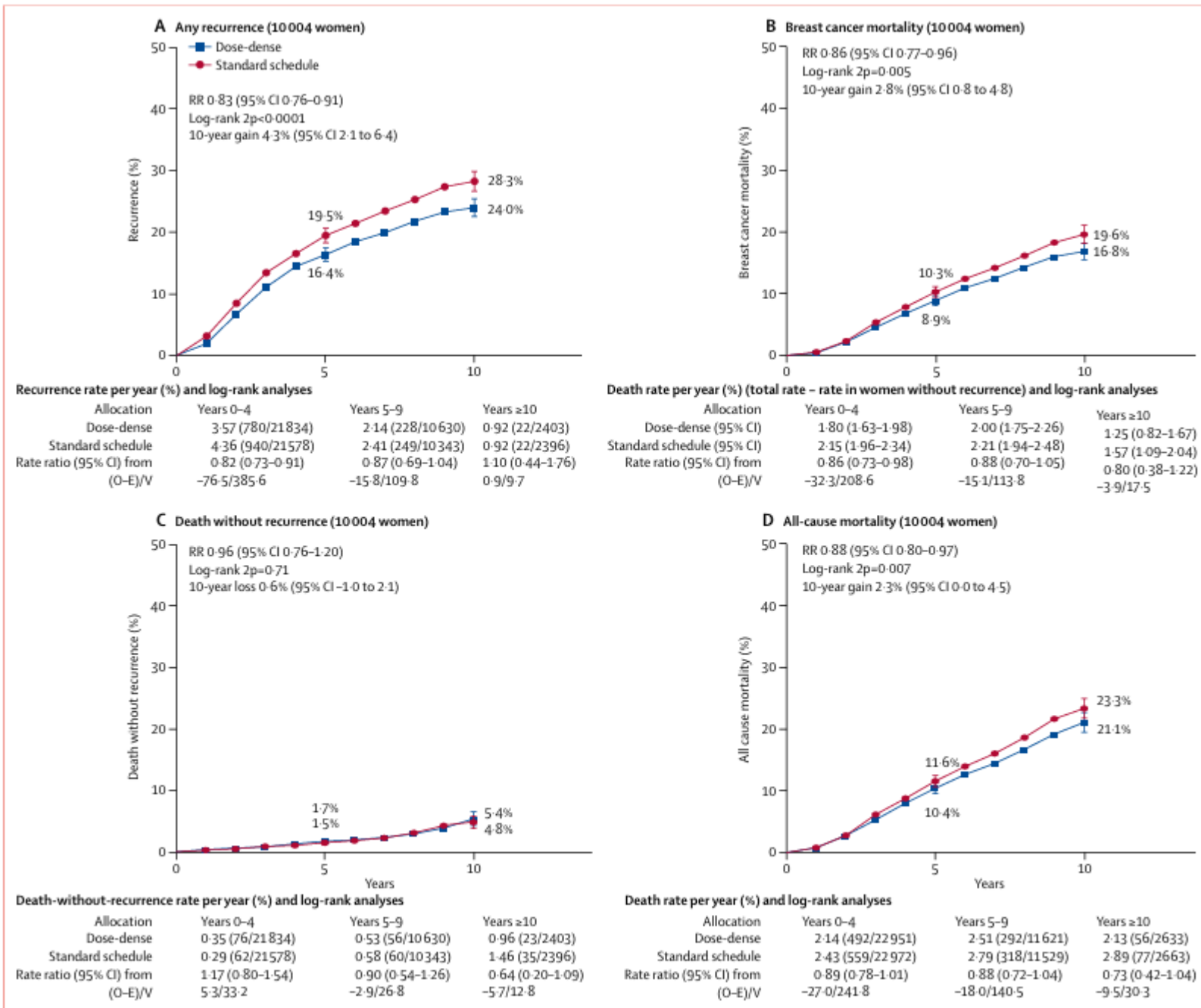
図1 各レジメンの再発リスク抑制効果および有害事象の関係と該当するCQ

Norton-Simon仮説:

腫瘍量が多いときには化学療法の感受性が低く、腫瘍が小さいときには化学療法の効果が高いというものであり、dose-dense療法の理論的根拠

化学療法の効果は、単位時間あたりに投与される薬剤の量（dose intensity ; DI）に影響を受ける。

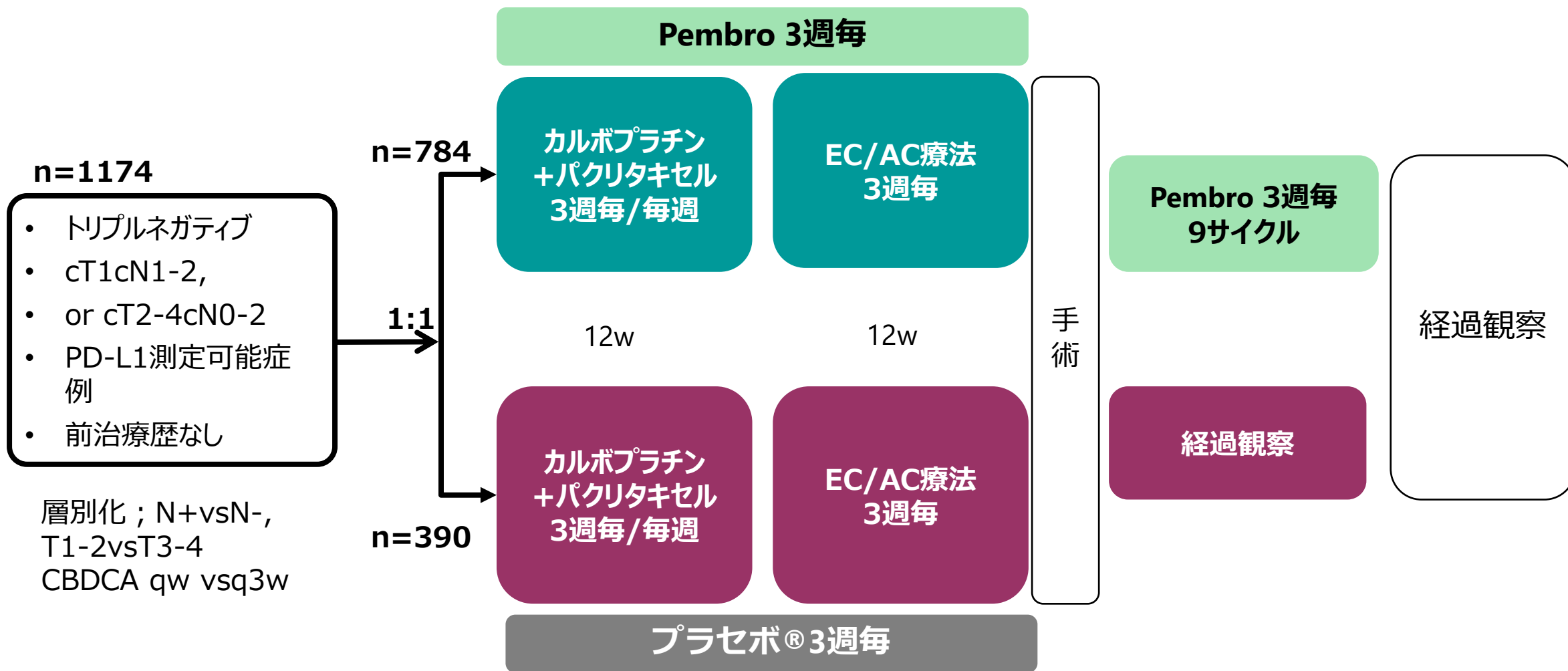
- ▶一回あたりの投与量を高めるdose escalation
- ▶投与間隔を縮めて投与するdose-dense



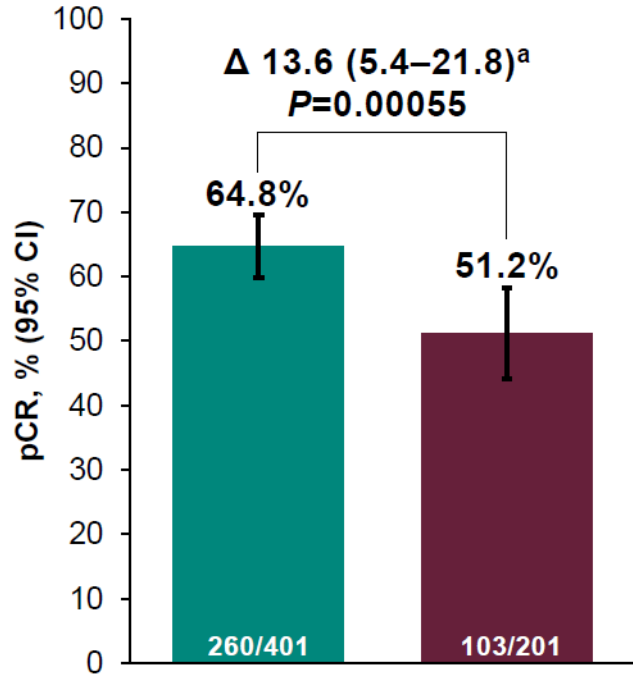
3週毎と比較してDose-dense(2週毎)の投与で再発リスク・死亡リスク減

Figure 2: Dose-dense (2-weekly) chemotherapy versus the same chemotherapy given 3-weekly. 10-year cumulative risk of any recurrence (A), breast cancer mortality (B), death without recurrence (C), and all-cause mortality (D). Of the 10 004 women, 71% are N+. RR=rate ratio.

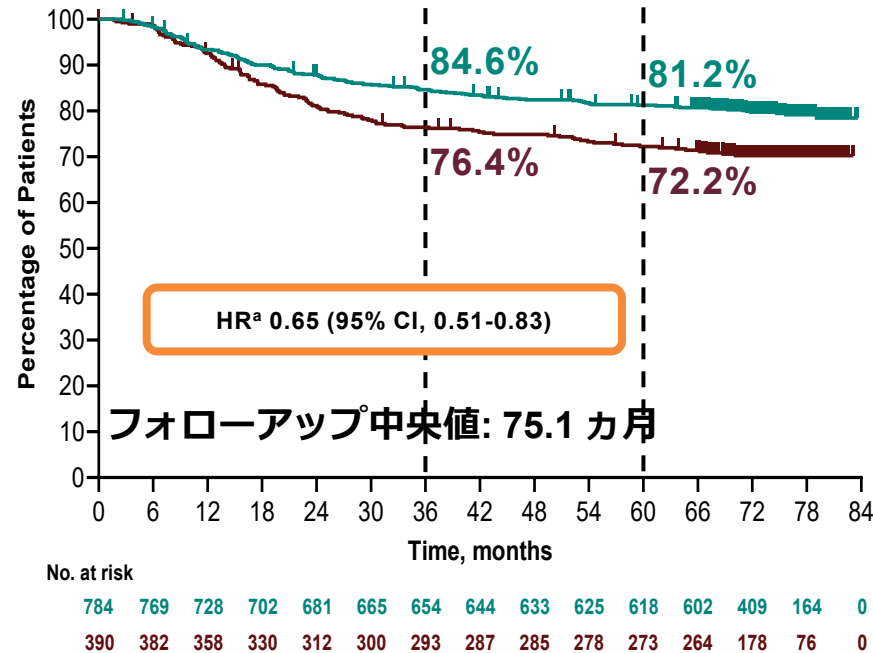
# トリプルネガティブ術前術後免疫療法：KEYNOTE-522



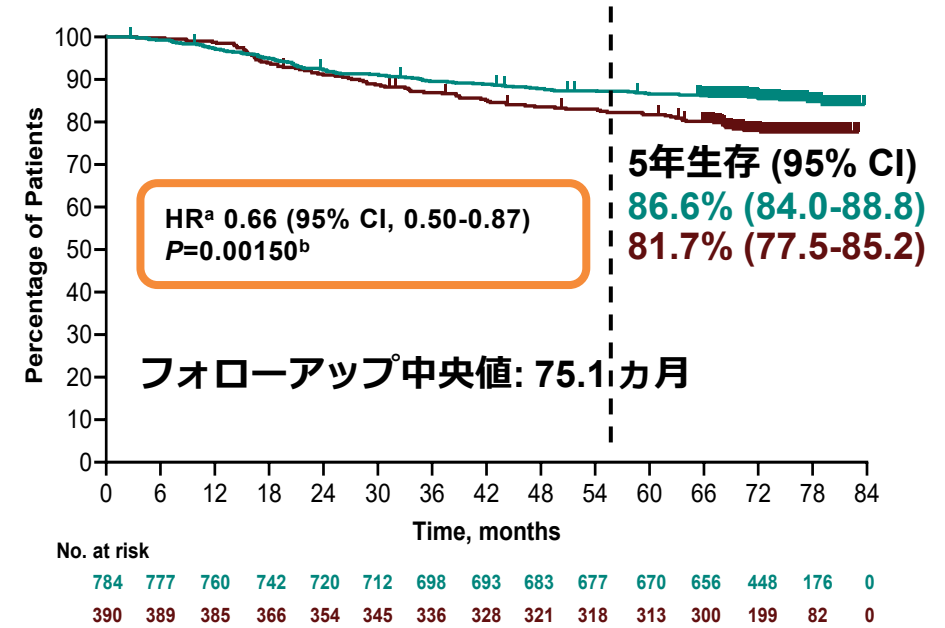
# トリプルネガティブ術前術後免疫療法：KEYNOTE-522



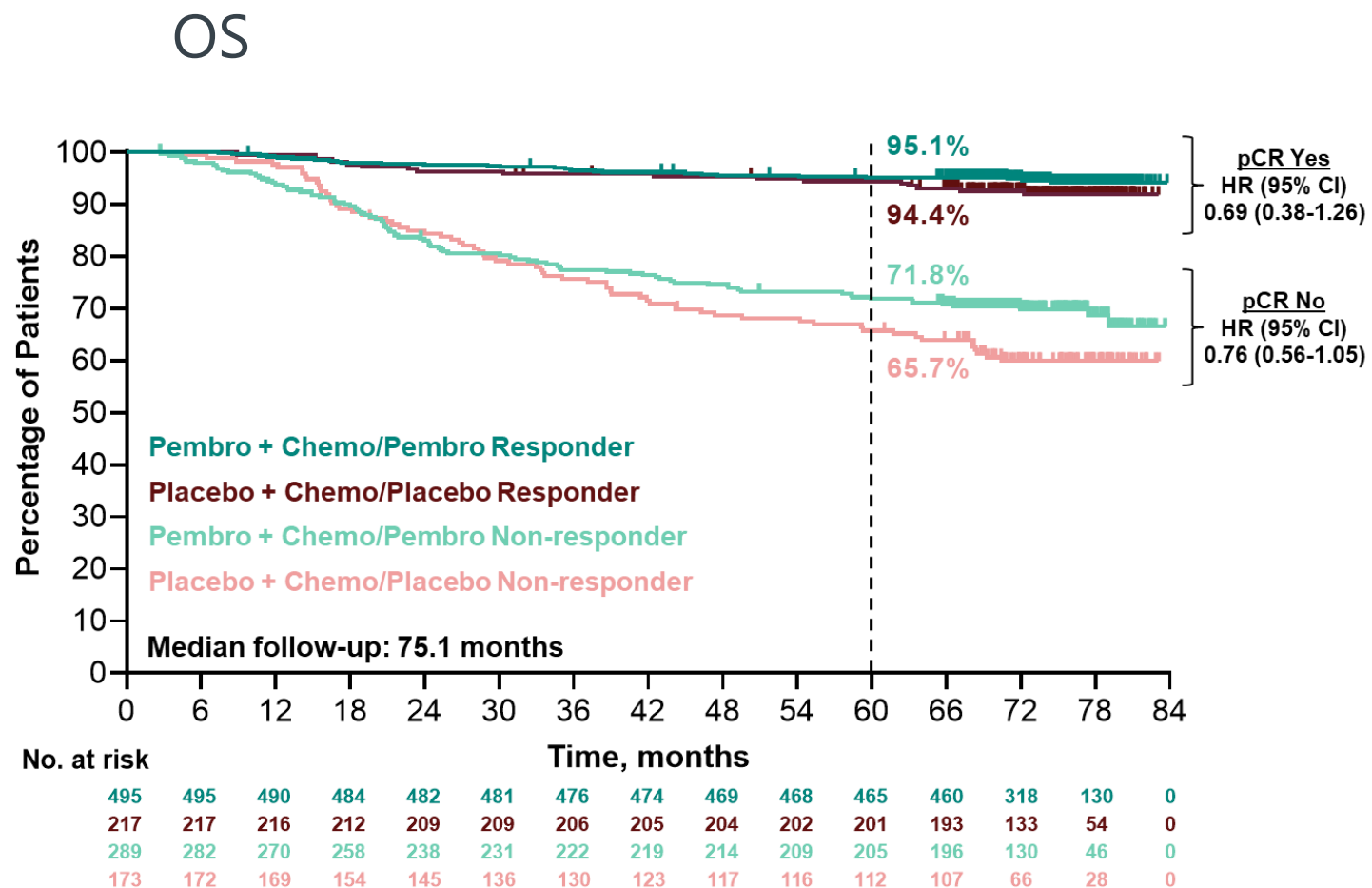
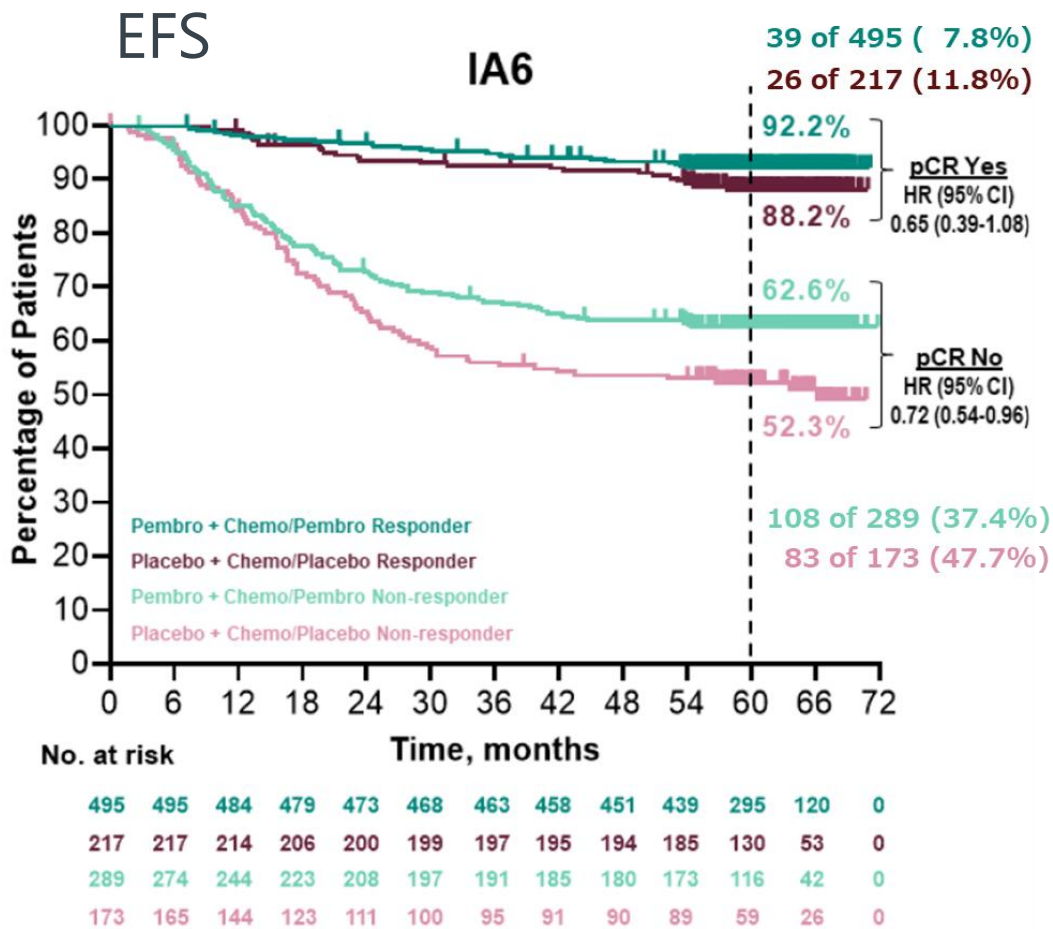
Pembro群でpCR率上昇



Pembro群でEFS, OS改善



# pCRとnon-pCR別の予後



## CQ10 術前化学療法で病理学的完全奏効（pCR）が得られなかったHER2陰性早期乳癌に対する術後化学療法として、カペシタビンは勧められるか？

### 1.初期治療

#### 推奨

- カペシタビン6～8サイクルの投与を強く推奨する。

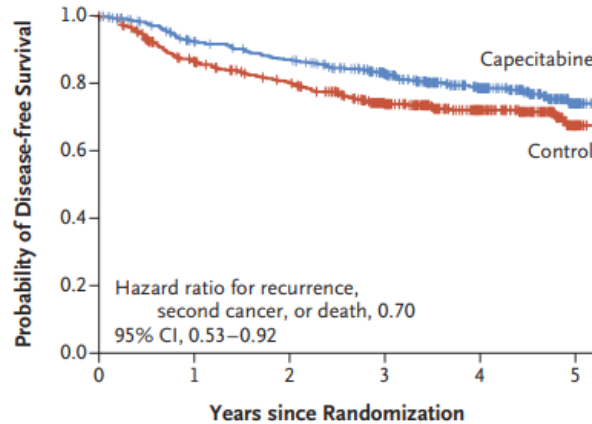
推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：77%（36/47）

#### 推奨におけるポイント

- 乳房およびリンパ節での浸潤癌の消失，または乳管内成分のみ遺残する場合をpCRと定義している。
- 層別解析においては，トリプルネガティブ乳癌でDFS，OSの改善が認められた。

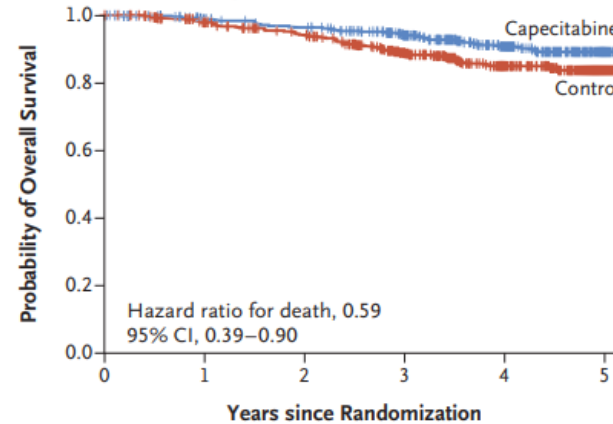
# CREATE-X試験：non-pCR例に対する術後カペシタビン

**A Disease-free Survival in Full Analysis Set**



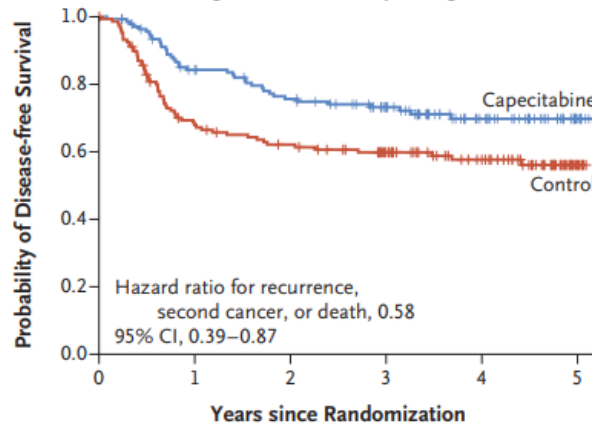
No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Capecitabine	443	385	359	286	175	34	
Control	444	366	328	255	158	19	

**B Overall Survival in Full Analysis Set**



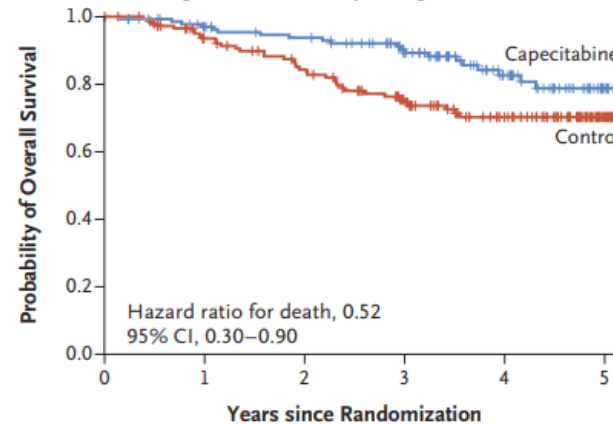
No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Capecitabine	443	408	391	321	197	43	
Control	444	406	375	297	180	27	

**C Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease**



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	109	96	76	42	11	
Control	147	95	84	69	47	6	

**D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease**



No. at Risk		0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	124	116	91	50	11	
Control	147	125	108	82	52	9	

- Stage I - III BのHER2陰性乳癌
- アンスラサイクリンもしくはタキサンを含む術前化学療法施行
- non pCR症例 (n=910)をカペシタビン6-8サイクルを併用群と標準治療群に1対1にランダム化割り付け
- 術後カペシタビン8サイクルはDFS・OSを有意に延長
- TNBCでより有効性が大きかった
  - 5年DFS 69.8% vs. 56.1%
  - 5年OS 78.8% vs. 70.3%

## CQ33 生殖細胞系列BRCA病的バリエントを有する早期乳癌患者の術後療法として、PARP阻害薬は勧められるか？

### 1.初期治療

#### 推奨

- HER2陰性早期乳癌に対して、再発リスクが高い場合、周術期化学療法後にオラパリブを1年間投与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：90% (66/73)

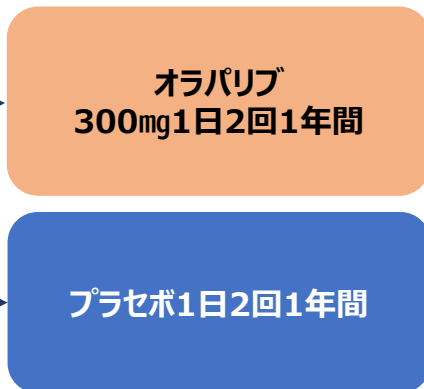
#### 【推奨におけるポイント】

- 再発リスクに基づく患者選択は、解説文中のOlympiA試験の適格規準および除外規準を参考に決定すること。
- 周術期化学療法を行っていない場合及びHER2陽性早期乳癌の場合、PARP阻害薬のエビデンスは乏しい。
- 薬物CQ5またはCQ6の投与患者対象と重複する場合、治療の選択に際しては、各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。

# OlympiA試験 HR+またはTNBCでの術後オラパリブ併用試験

n=1836

- HER2陰性
- ステージII-IIIまたは術前抗がん剤実施後残存あり
- BRCA1/2遺伝子病的バリエーション



## 〈主な選択基準〉

- ステージII～III HER2陰性 (HR+ or TNBC)
- gBRCA1/2遺伝子変異陽性
- 以下いずれかの化学療法を受けた患者

\* ネオアジュバント化学療法

**TNBC : non-pCR**

HR+ : non-pCRかつCPS+EG スコア ≥3  
6サイクル以上のNAC後、手術±放射線療法

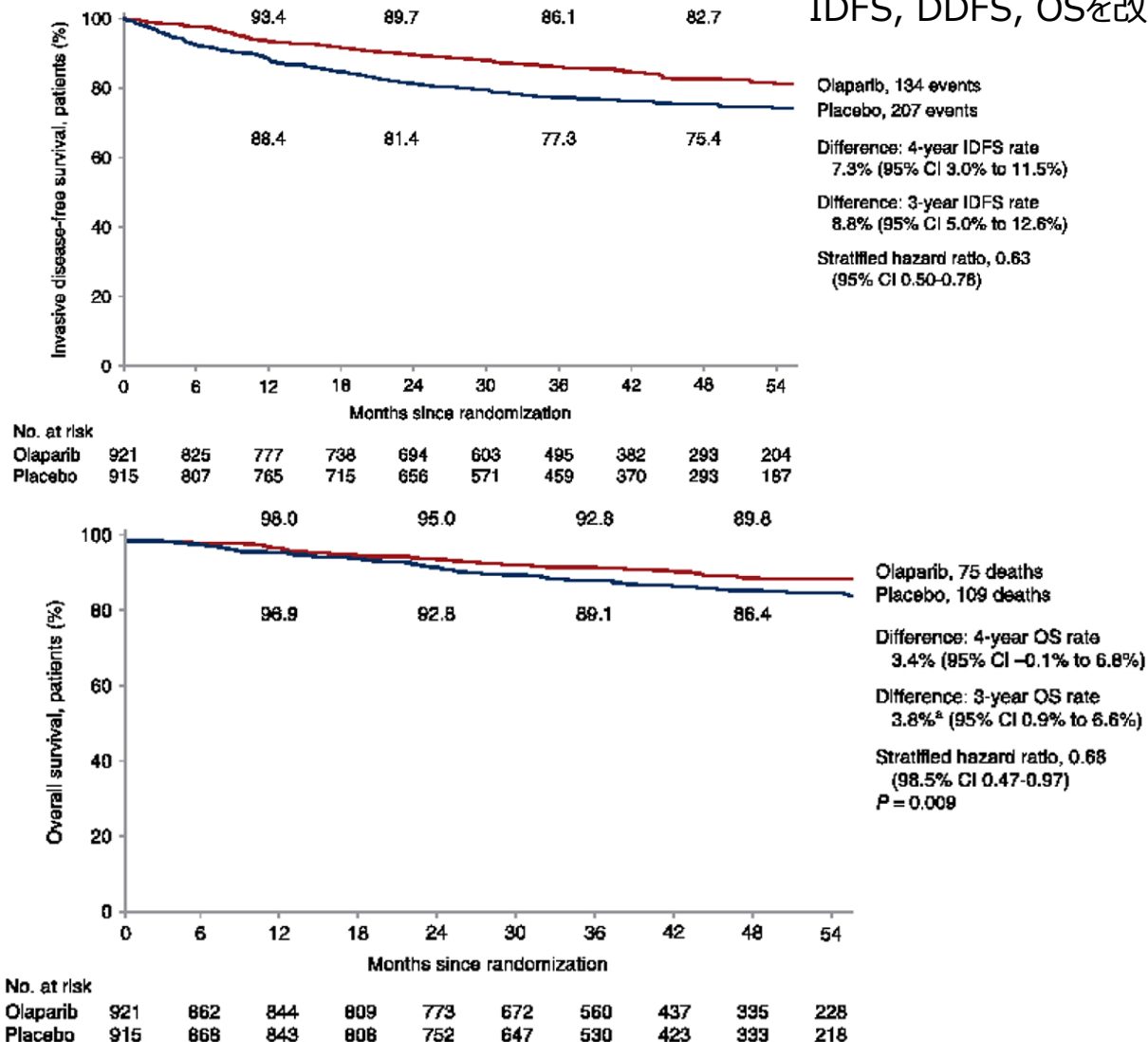
\* アジュバント化学療法

TNBC : pT2以上 もしくは pN1以上

HR+ : N4以上

手術後、6サイクル以上のアジュバント化学療法±放射線療法

IDFS, DDFS, OSを改善



# トリプルネガティブ乳癌のNAC後の術後薬物療法まとめ

NAC:通常はT2N0以上やN+のハイリスク対象

- pCRは強い予後因子
- KN522レジメンにおいてpCRでも現状ではPembroの省略は推奨されない
- Non-pCRの場合

BRCA病的バリエーション陽性ならばオラパリブの追加投与も検討可能

カペシタビンはエビデンスは示されているものの、

残念ながら現状では保険適応外のため術後の使用は不可能

ちなみに・・・

症例2がもし

70歳 女性

cT2N1M0 Stage II B

浸潤性乳管癌 ER0%,PgR0%,HER2:0 Ki67 70%

トリプルネガティブ

という設定であればどのような治療を考えますか？