

本発表スライドは、国内未承認・適応外の情報を含みますが、適応外使用を推奨するものではありません。  
各薬剤の「効能・効果」、「用法・用量」につきましては、最新の添付文書をご確認ください。

# 術前化学療法を行った患者の術後 (もしくは局所療法後) 標準的薬物療法アップデート

## 解答編

国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科  
下井 辰徳



**The Japanese Breast Cancer Society**  
since 1992



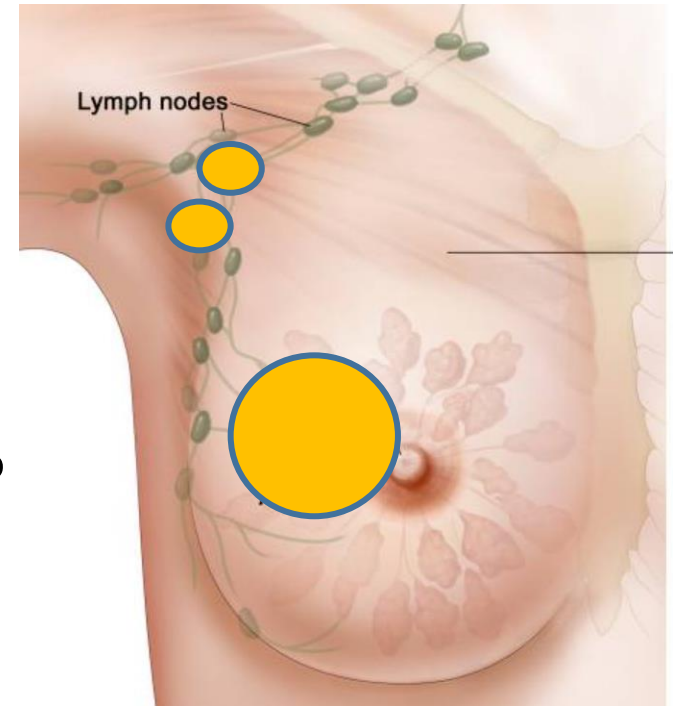
筆頭演者の利益相反状態の開示  
すべての項目に該当なし

# 症例①-1 ルミナル乳癌

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, NG3, Ki67=30%
- ECOG PS0

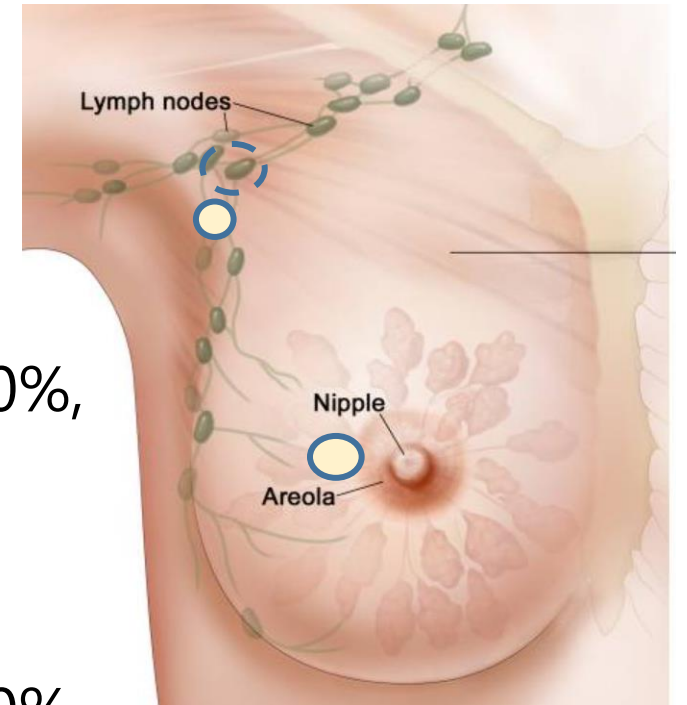
## 問題

- 本症例に対して、術前抗がん剤治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の、術前抗がん剤治療の利点と欠点は？



# 症例①-2 ルミナル乳癌

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, NG3, Ki67=30%,
- ECOG PS0
- 術前抗がん剤治療としてddEC→ddPTXを実施
- cPRでBt + Axを実施：ypT1cN1(1/12) StageIIA
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, NG3, Ki67=20%
- 放射線治療、術後レトロゾール投与を予定している。



## 問題

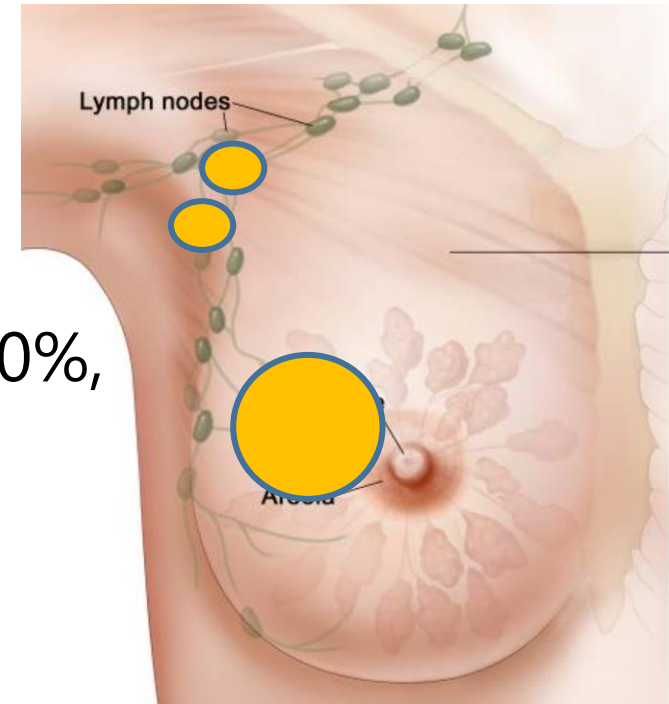
- 本症例に対して、上記に加えてほかの薬物療法の併用は推奨しますか？
- 推奨する場合の追加術後薬物療法の内容は？

# 症例②-1 HER2陽性乳癌

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC3+, HGⅢ, NG3, Ki67=50%,
- ECOG PS0

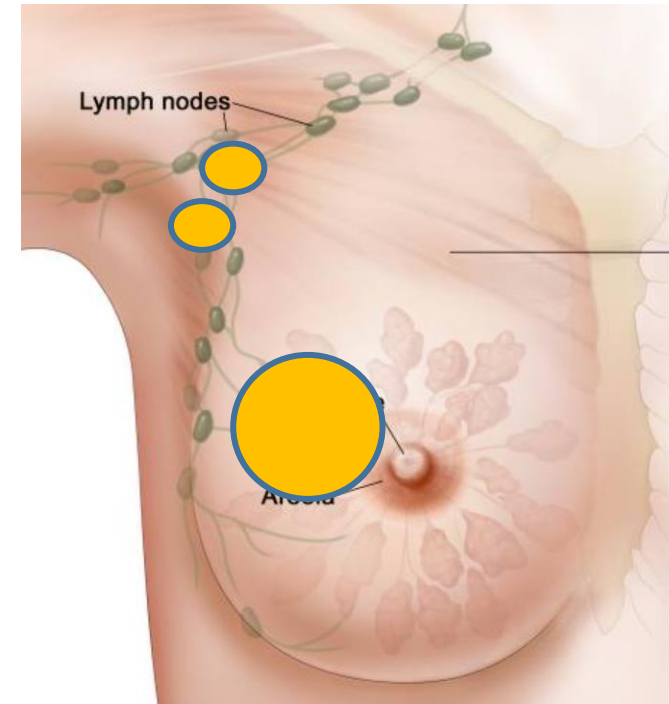
## 問題

- 本症例に対して、術前抗がん剤治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の、術前抗がん剤治療のレジメンは？



# 症例②-2 HER2陽性乳癌

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC3+, HGⅢ, NG3, Ki67=50%,
- ECOG PS0
- TcbHP（ドセタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブ、ペリツズマブ）を実施した。
- cPRでBt+Axを実施： ypT1aN0(0/8) non-pCRであった。
- 放射線治療を予定している。

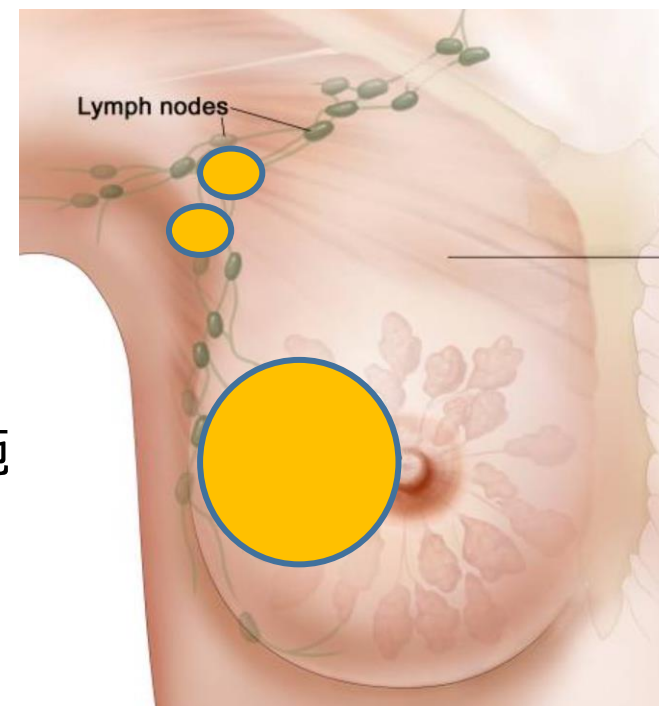


## 問題

- 本症例に対して、術後薬物療法は何を推奨しますか？
- もしpCRだった場合は、術後薬物療法は何を推奨しますか？

# 症例③ トリプルネガティブ乳癌

- 38歳女性、閉経前
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC1+, HGⅢ, Ki67=50%,
- ECOG PS0, *gBRCA*陽性
- ペムブロリズマブ併用抗がん剤（Keynote-522レジメン）を実施
- cPRでBt + Axを実施： ypT1cN0(0/9) non-pCRであった。
- 放射線治療を予定している。



## 問題

- 本症例に対して、術後抗がん剤治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の、術後抗がん剤治療のレジメンは？

# 本日の内容

---

1. ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌（ルミナル乳癌）
2. HER2陽性乳癌
3. トリプルネガティブ乳癌



# 乳癌の治療と目標



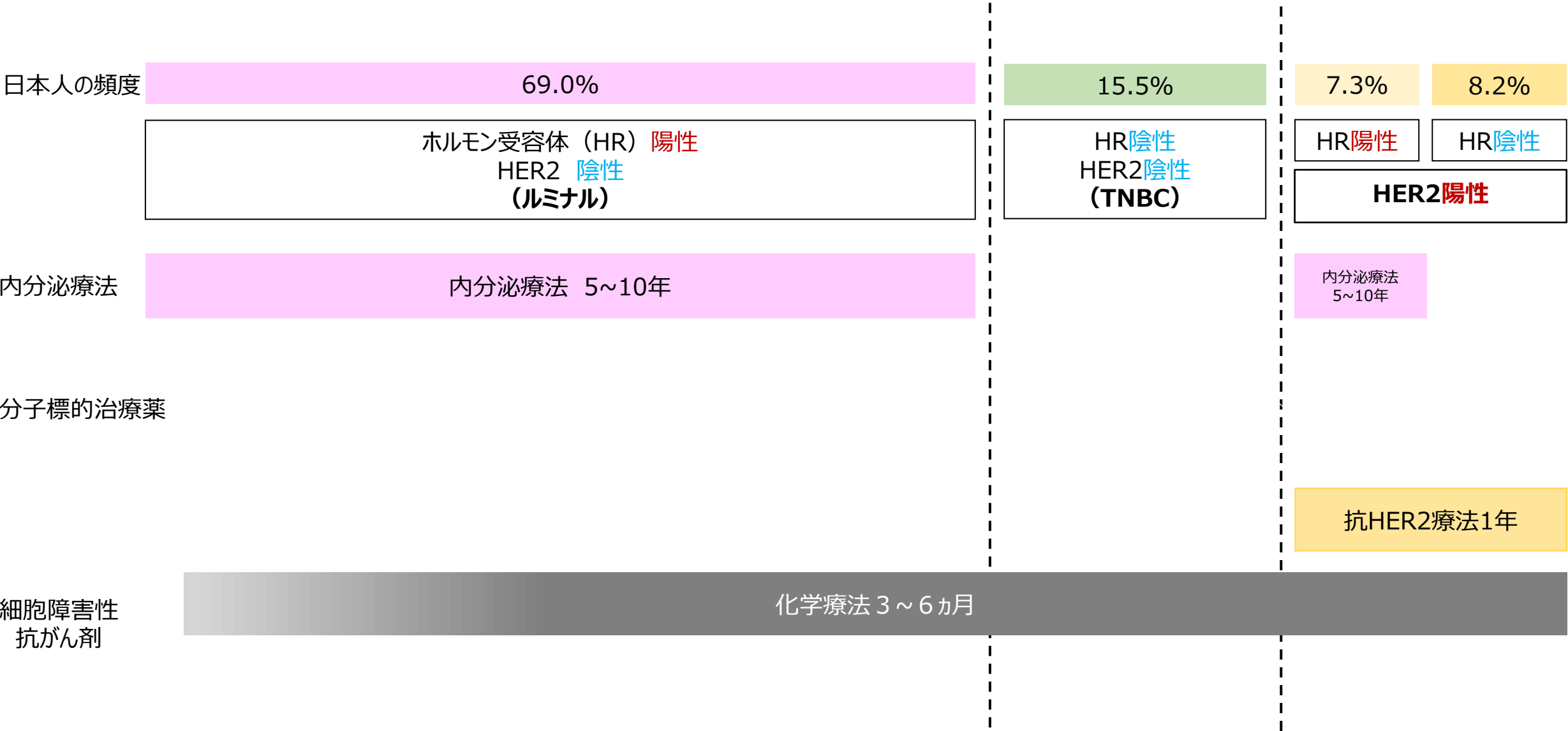
早期乳癌の治療目標 = 「**治癒**」

- ✓ 微小転移の根絶
- ✓ 有害事象はある程度許容

転移乳癌の治療目標 = 「**共存**」

- ✓ QOL（生活の質）の維持と延命
- ✓ 患者さんの価値観が重要

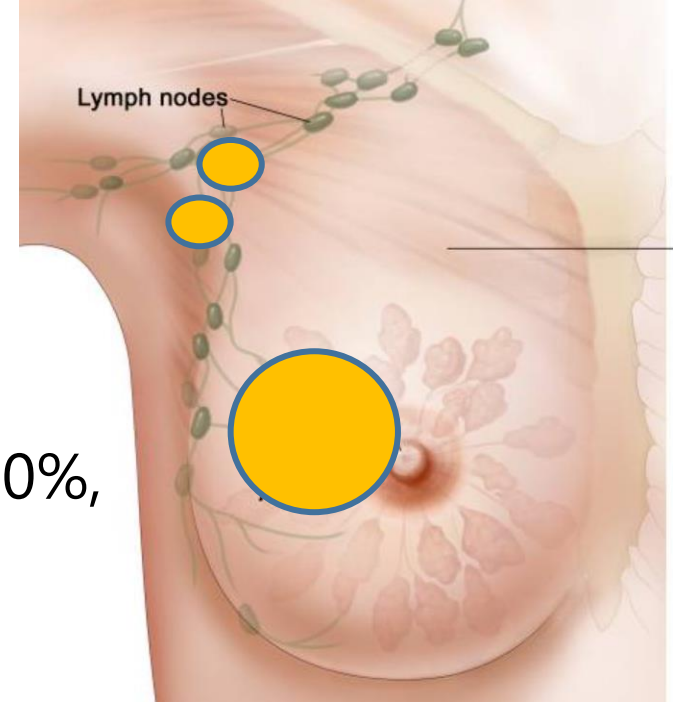
# 乳がんの周術期薬物療法（基本的な治療薬）



各サブタイプの頻度の出典 : Breast Cancer. 2010; 17: 118-124. Breast Cancer. 2015; 22: 235-44.

# 症例①-1 問題

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, NG3, Ki67=30%,
- ECOG PS0
- 乳房温存の希望あり（現状では温存難しい）

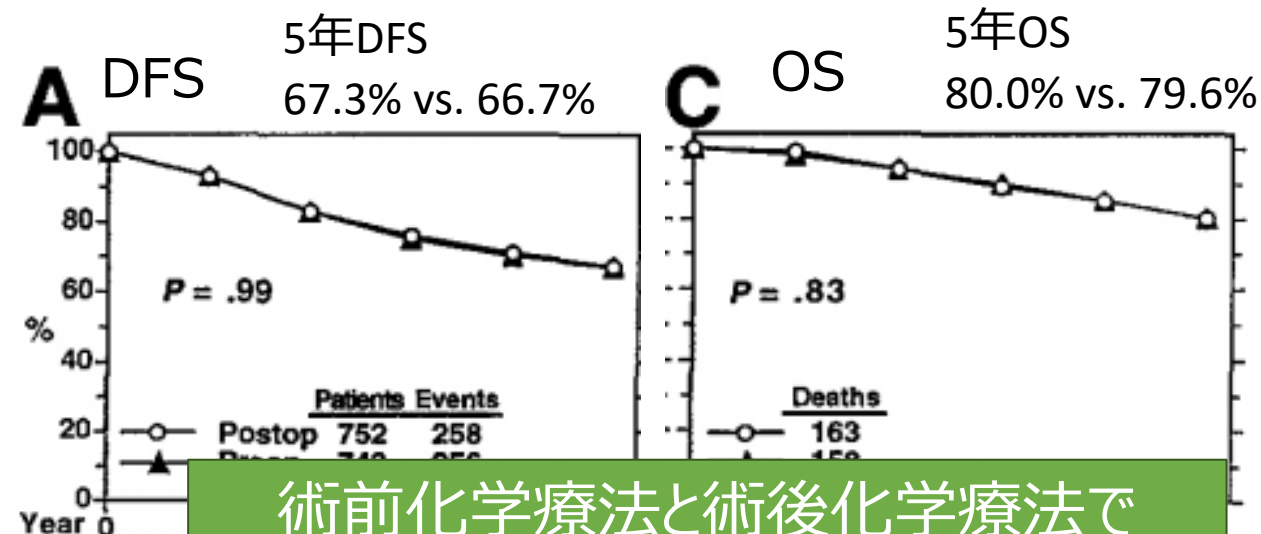
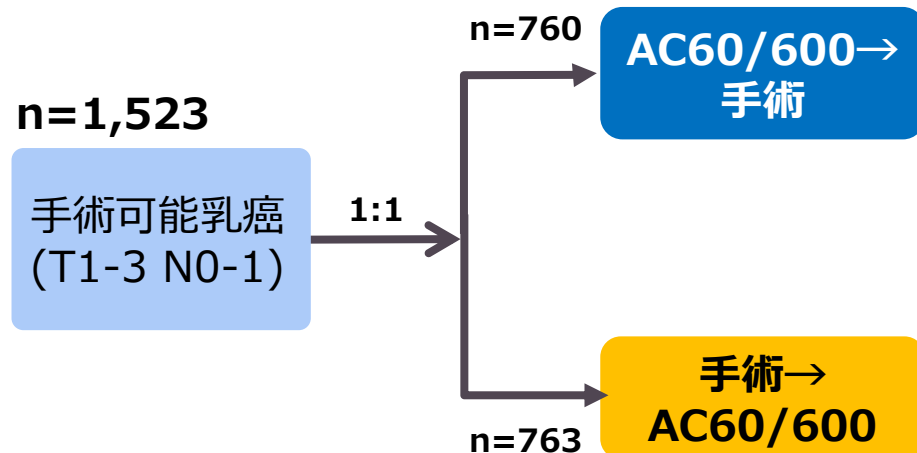


## 問題

- 本症例に対して、術前抗がん剤治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の、術前抗がん剤治療の利点と欠点は？

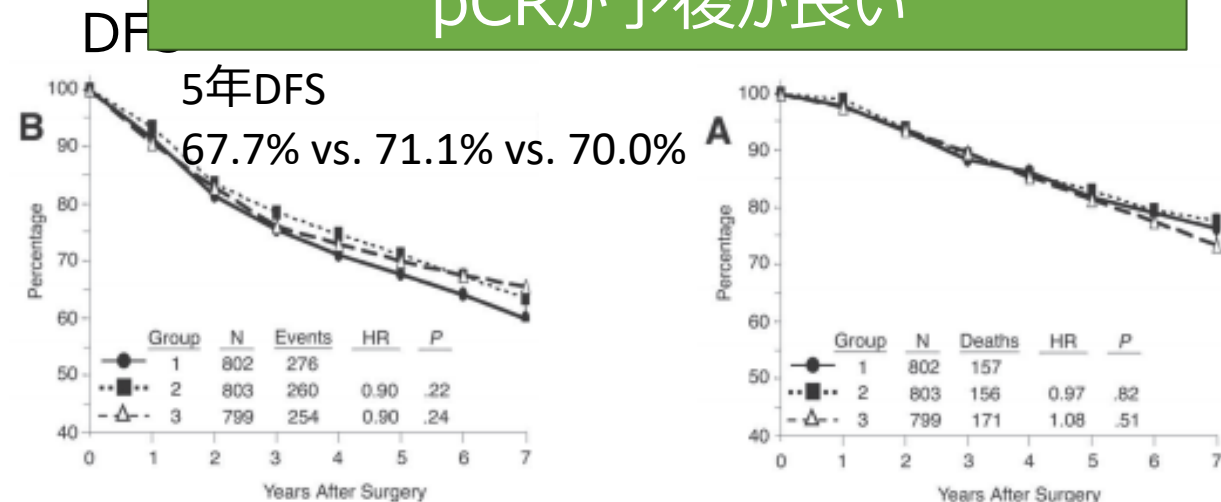
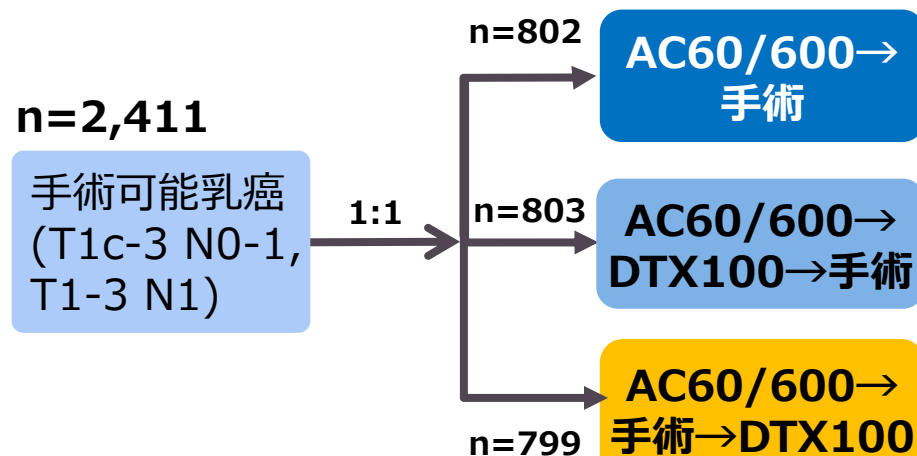
# 術前化学療法と術後化学療法の比較試験（術前＝術後）

## NSABP B-18



術前化学療法と術後化学療法で  
DFS, OSに差はない  
pCRが予後が良い

## NSABP B-27



# 術後治療に対する術前化学療法の特長・欠点

## 特長（利点）

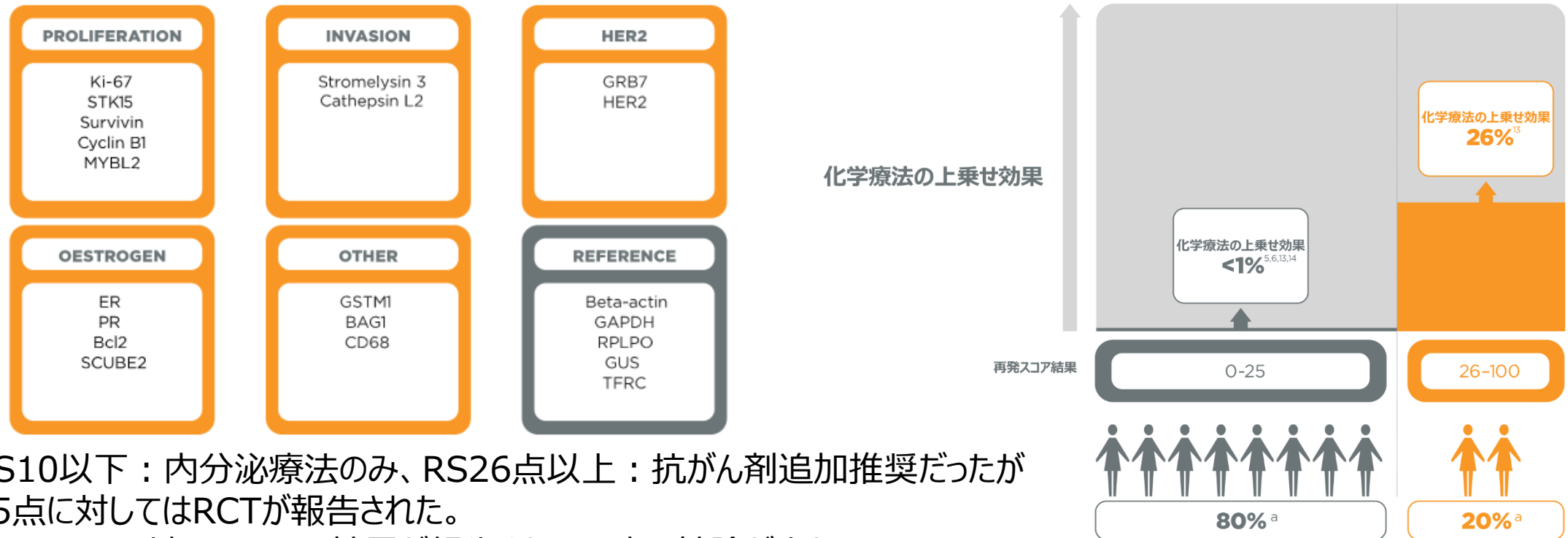
- 局所進行乳癌（StageⅢB, ⅢC）
  - ✓ ダウンステージングと手術可能性の向上
- 早期乳癌（StageⅠ - ⅢA）
  - ✓ 腫瘍を縮小
  - ✓ 乳房温存手術の可能性をあげること
- ステージに依らず
  - ✓ 元気なうちから治療を開始できる
  - ✓ 抗がん剤の効果が実感できる
  - ✓ （効いていないこともわかる）
  - ✓ 予後因子(pCRまたはnon-pCRの確認)
  - ✓ 効果に応じた治療方針の検討が可能

## 欠点（デメリット）

- ✓ 早期乳癌では過剰治療の可能性
- ✓ 治療前病期が不確実
- ✓ サブタイプなどが不確実
- ✓ 有害事象により、手術に進めない  
または時期の遅延の可能性
- ✓ 局所再発が増える可能性

# 術後治療での多遺伝子アッセイ検査

- ・ オンコタイプDX乳がん再発スコア™検査は、21遺伝子発現（RT-PCR）からスコアを算出する。
- ・ ホルモン受容体陽性、HER2陰性の早期乳がんの抗がん剤の追加の必要性がスコアで判断できる。

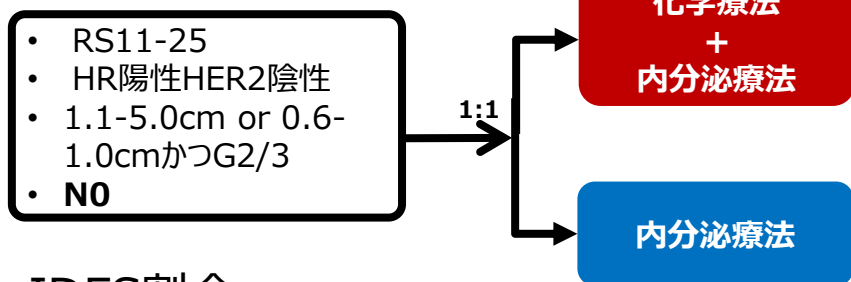


- ・ N0ではRS10以下：内分泌療法のみ、RS26点以上：抗がん剤追加推奨だったが
- ・ RS11-25点に対してはRCTが報告された。
- ・ N1でも、RS0-25に対してRCTの結果が報告され、一応の結論が出た。

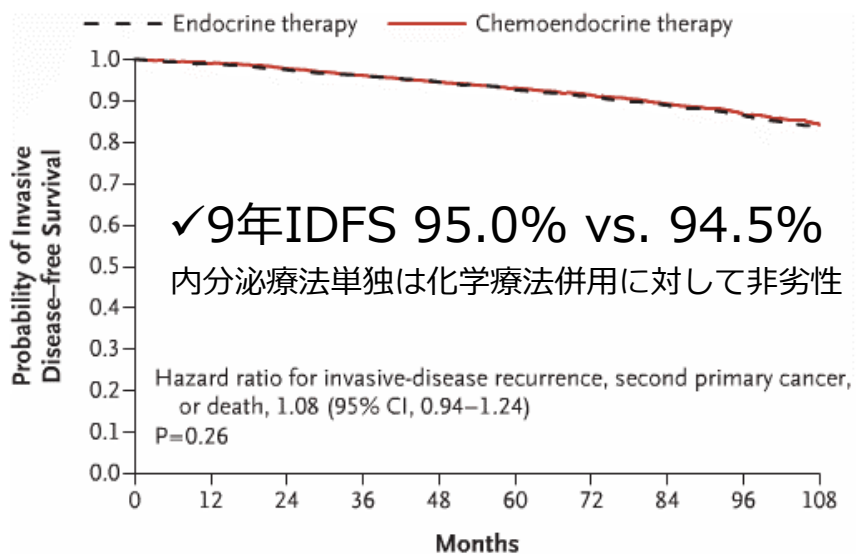
- RSが25点以下の場合には、リンパ節転移陰性であれば術後化学療法を省略することを強く推奨する。

# HR+HER2- 術後乳癌 TAILORx試験 とRxPONDER試験

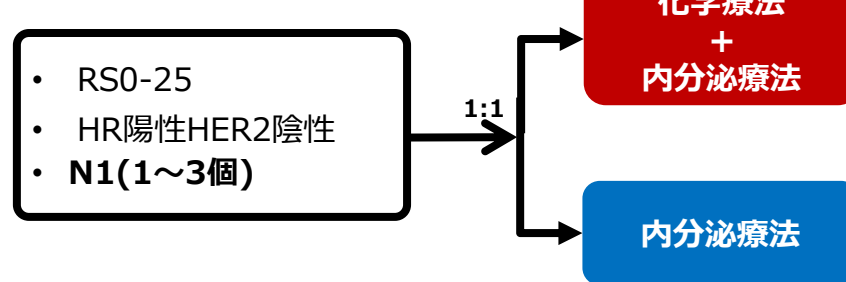
## TAILORx試験



## IDFS割合

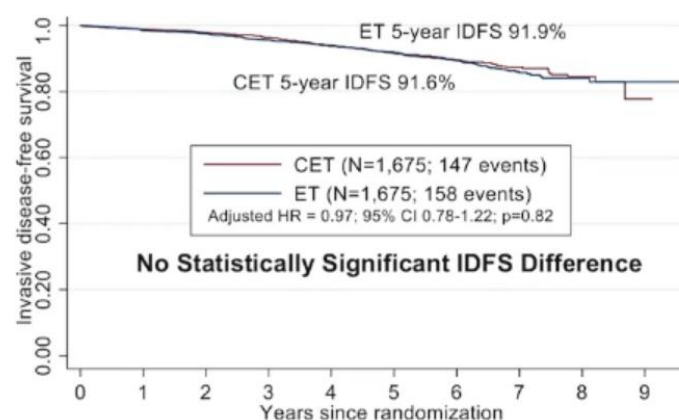


## RxPONDER試験

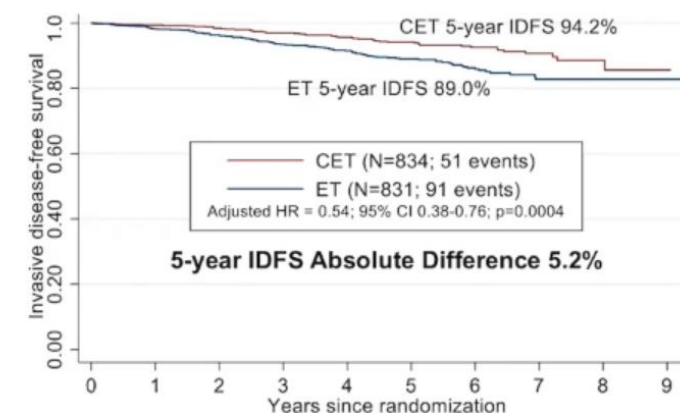


## IDFS割合

### 閉経後の方の場合

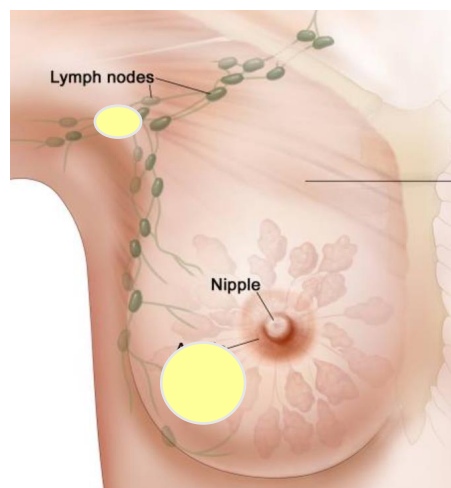


### 閉経前の方の場合

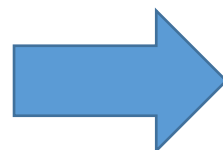
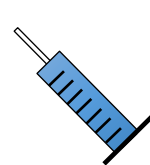


- 50歳より大きいN0や、閉経後N1（1-3個）では術後化学療法を省略可能
- 50歳以下のN0は臨床リスクに応じて省略可能、閉経前のN1（1-3個）では化学療法推奨

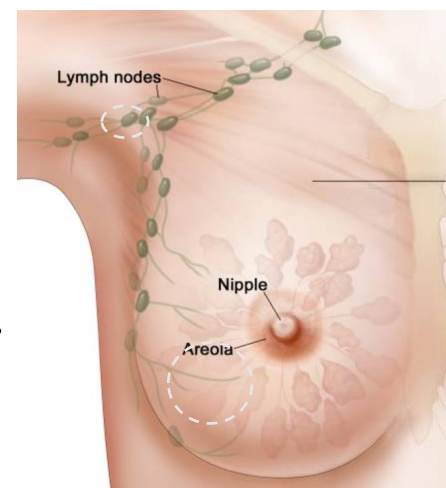
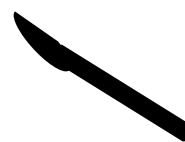
# 術前化学療法が一つの検査になる



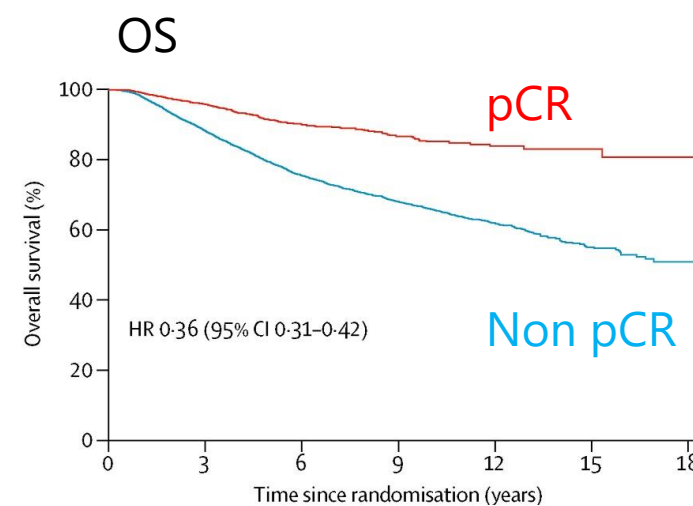
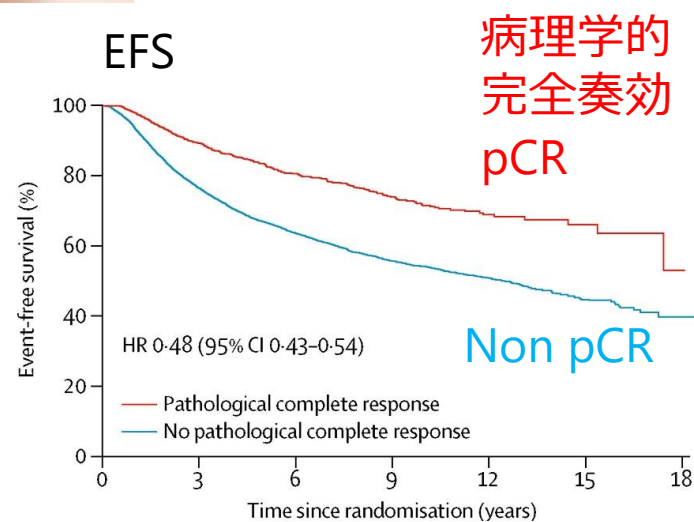
術前化学療法



手術



- ✓ 抗がん剤治療後に手術
- ✓ 顕微鏡で見たらがんが消失  
= 病理学的完全奏効; pCR



上にいるほど  
長生きの人が多い

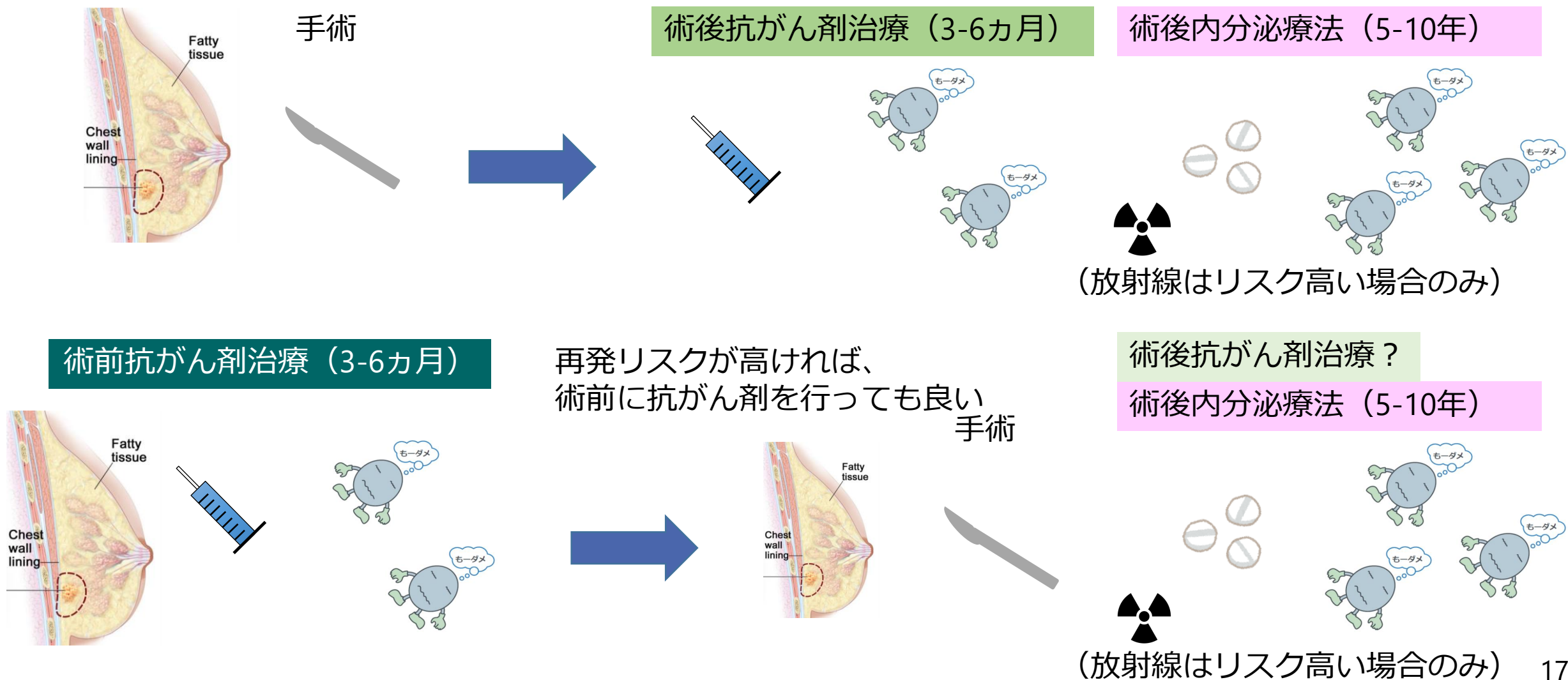


pCRとなった患者はその後の無再発や生存率がとても良好

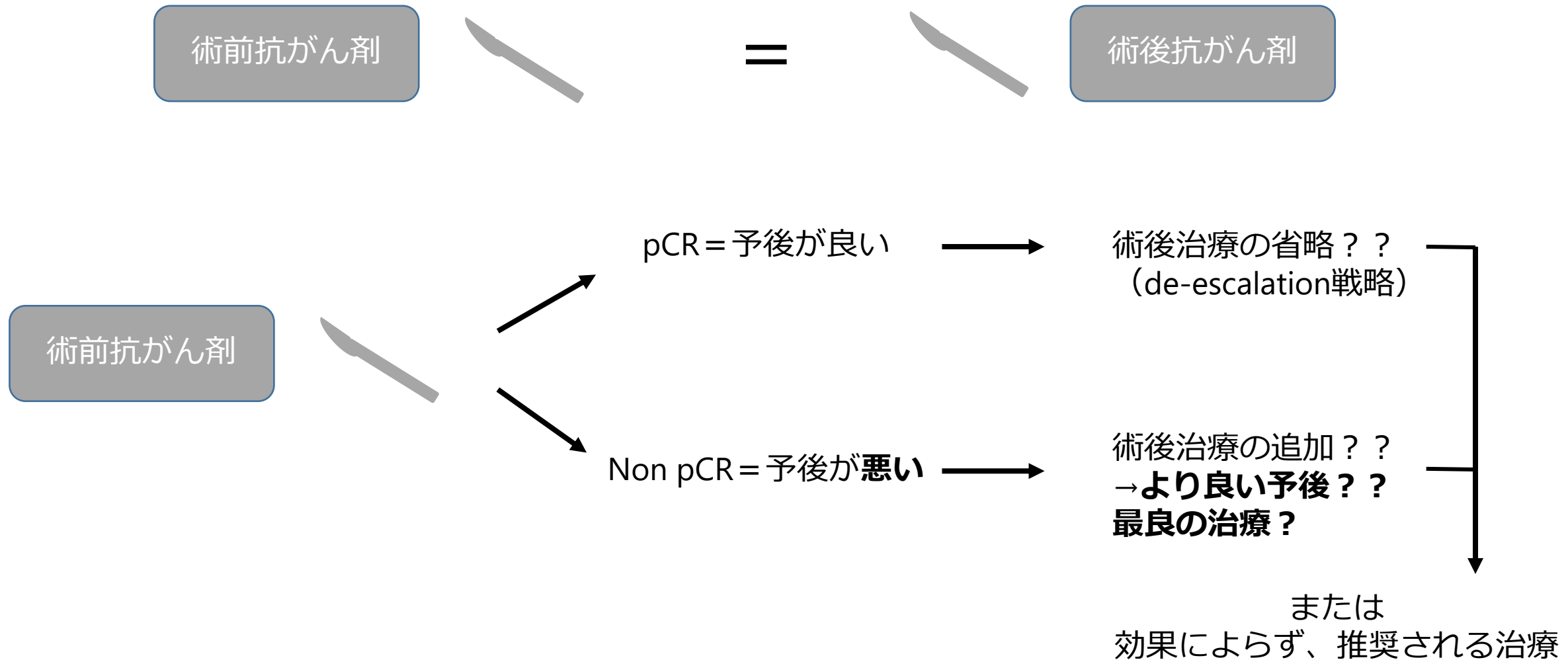


# 術前術後治療の一般的な流れ（ルミナルタイプ）

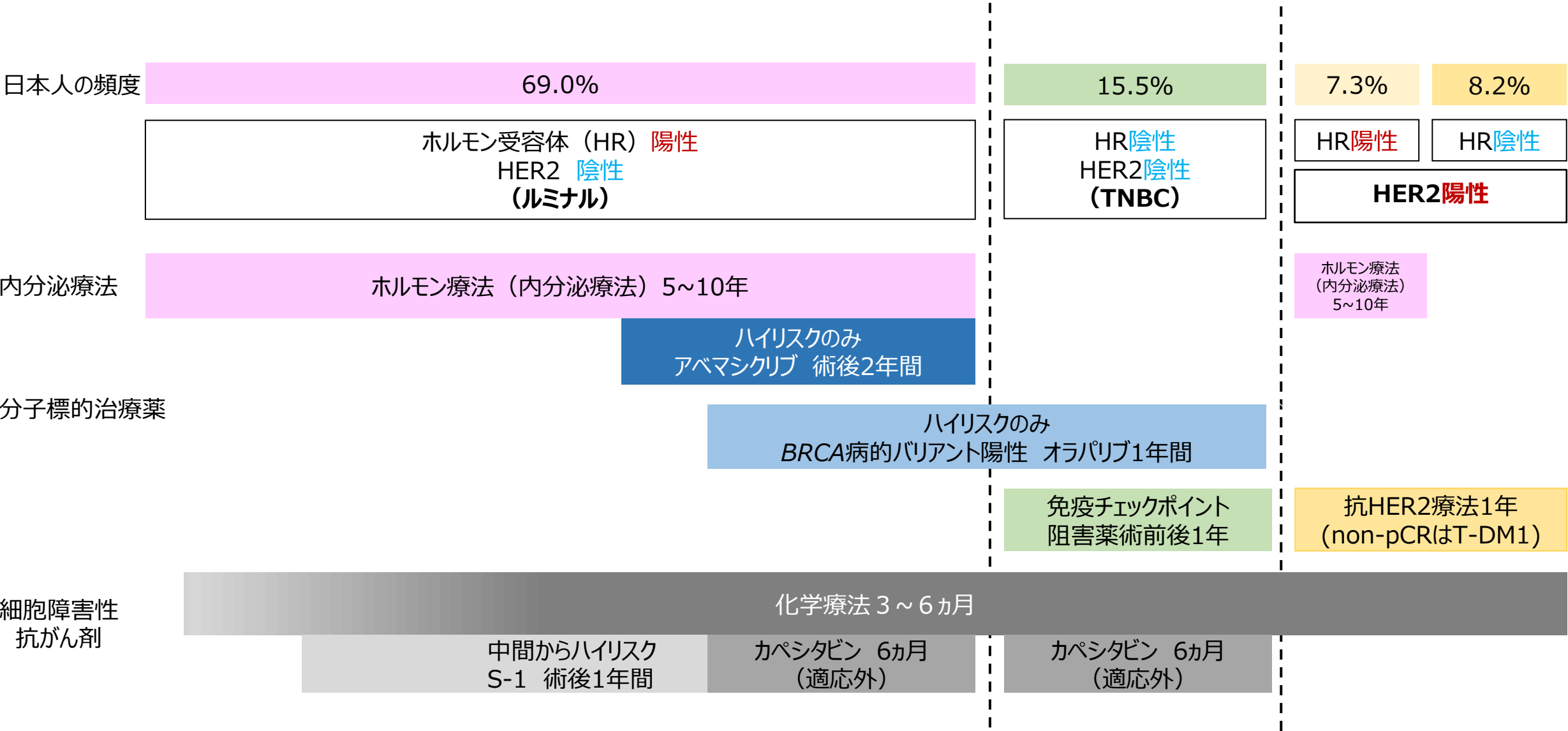
## ホルモン受容体陽性HER2陰性（ルミナルタイプ）



# 術前治療の効果の一つの検査とした考え方



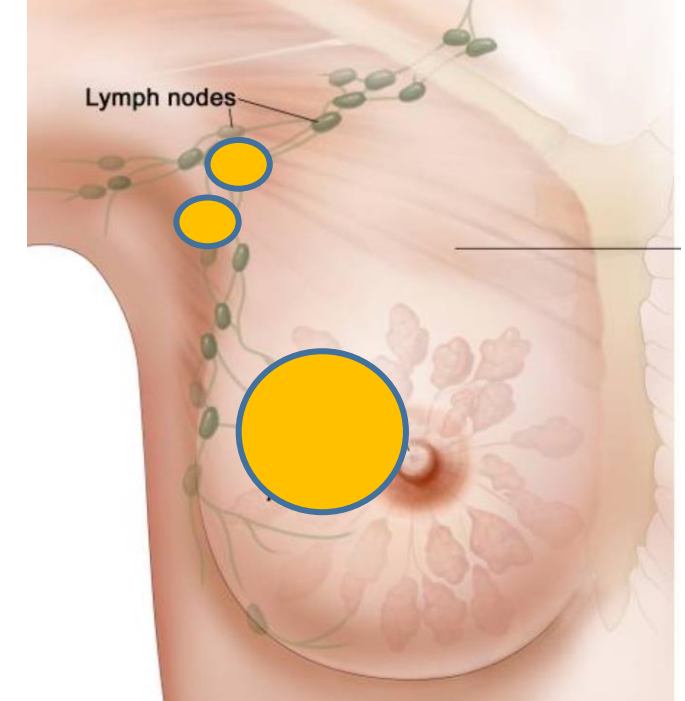
# 乳がんの周術期薬物療法



各サブタイプの頻度の出典 : Breast Cancer. 2010; 17: 118-124. Breast Cancer. 2015; 22: 235-44.

# 症例①-1 解答

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, NG3, Ki67=30%,
- ECOG PS0
- 乳房温存の希望あり（現状では温存難しい）

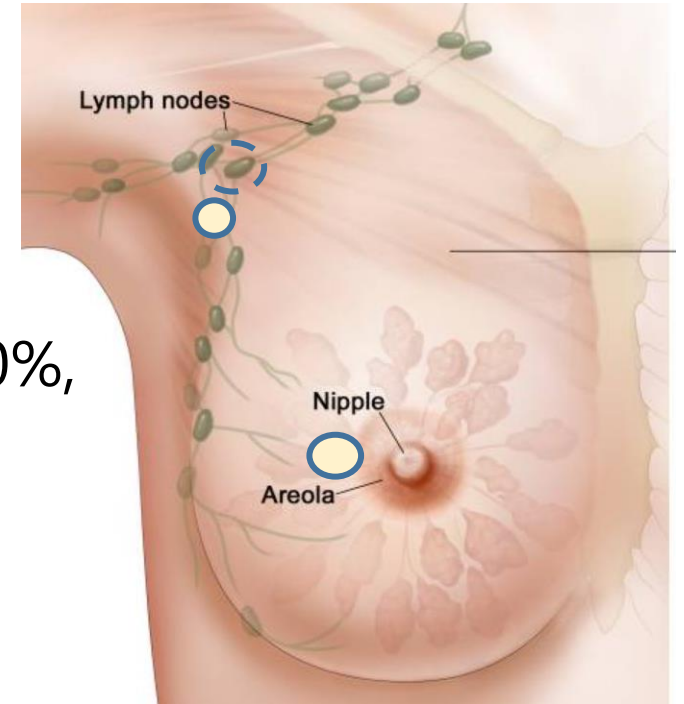


## 問題

- 本症例に対して、術後抗がん剤治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の、術後抗がん剤治療のレジメンは？
- ✓ 本症例に対して、温存可能性の追求を考えると、術前治療が推奨。
- ✓ 術前抗がん剤治療の利点は温存可能性を上げること、pCRでは一部術後治療省略の可能性が期待される。
- ✓ ただし、HR+/HER2-はpCRが得られる割合が低く、まばらに残ることが多いため、ほかのサブタイプよりは温存可能性の向上は期待が低い点に注意が必要。
- ✓ オンコタイプDXを用いた術後抗がん剤治療の省略は基本的には手術検体で評価された根拠にとどまる。

# 症例①-2 問題

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, NG3, Ki67=30%,
- ECOG PS0, gBRCA陰性
- 術前抗がん剤治療としてddEC→ddPTXを実施
- cPRでBt + Axを実施：ypT1cN1 StageIIA
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, Ki67=20%
- 放射線治療、術後内分泌療法を予定している。



## 問題

- 本症例に対して、ほかの術後治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の内容は？

# 術後内分泌療法の標準は5年

## 閉経前

5年

10年

タモキシフェン



日本乳癌学会  
乳癌診療ガイドライン

LH-RHアゴニスト

タモキシフェン

LH-RHアゴニスト

エキセメスタン\* \*本邦適応外

閉経前

- 再発リスクが低い場合、タモキシフェン単剤の投与を強く推奨する。
- 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。
- 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。

## 閉経後

AI\*\*

タモキシフェン

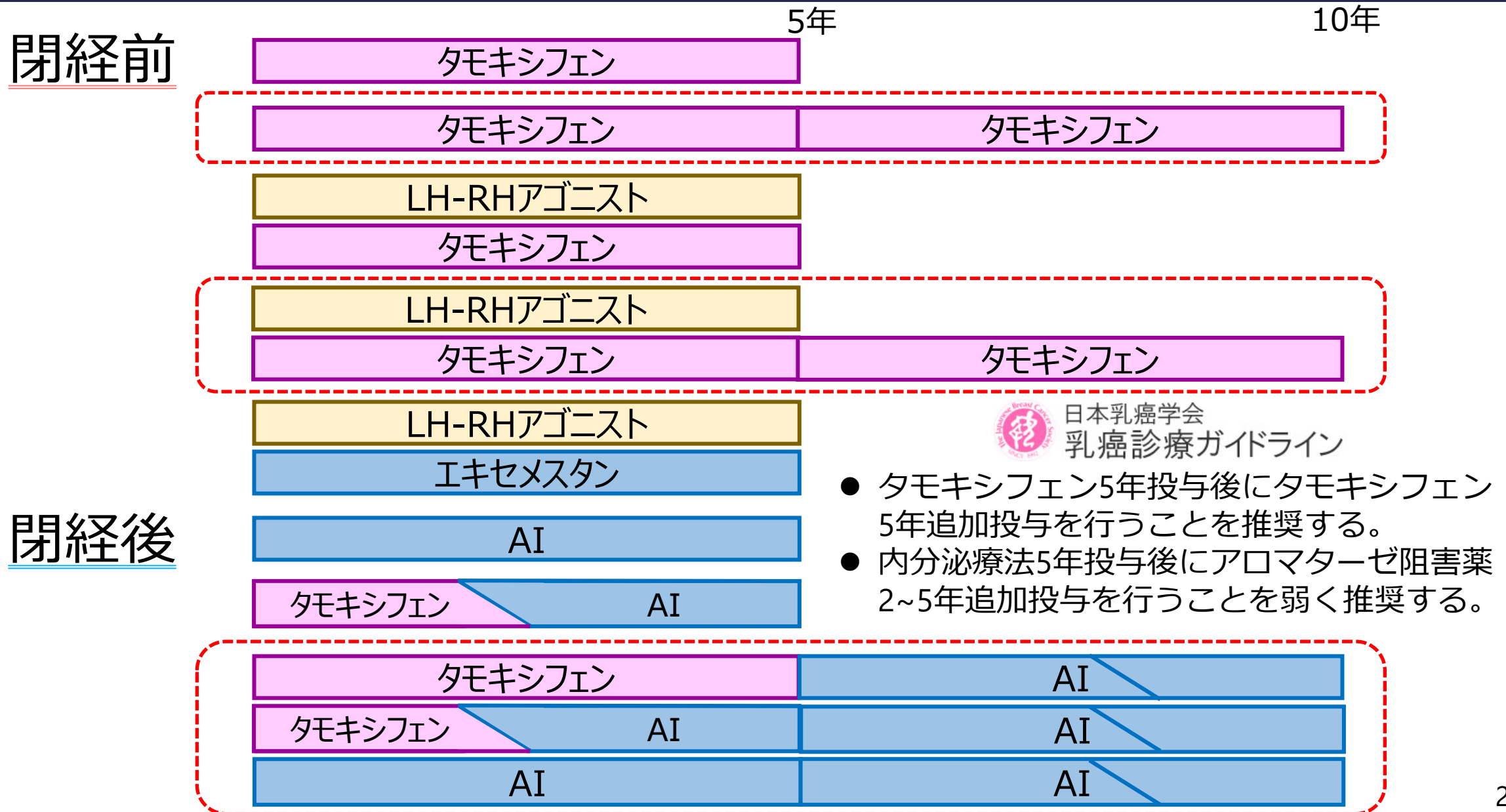
AI\*\*

閉経後

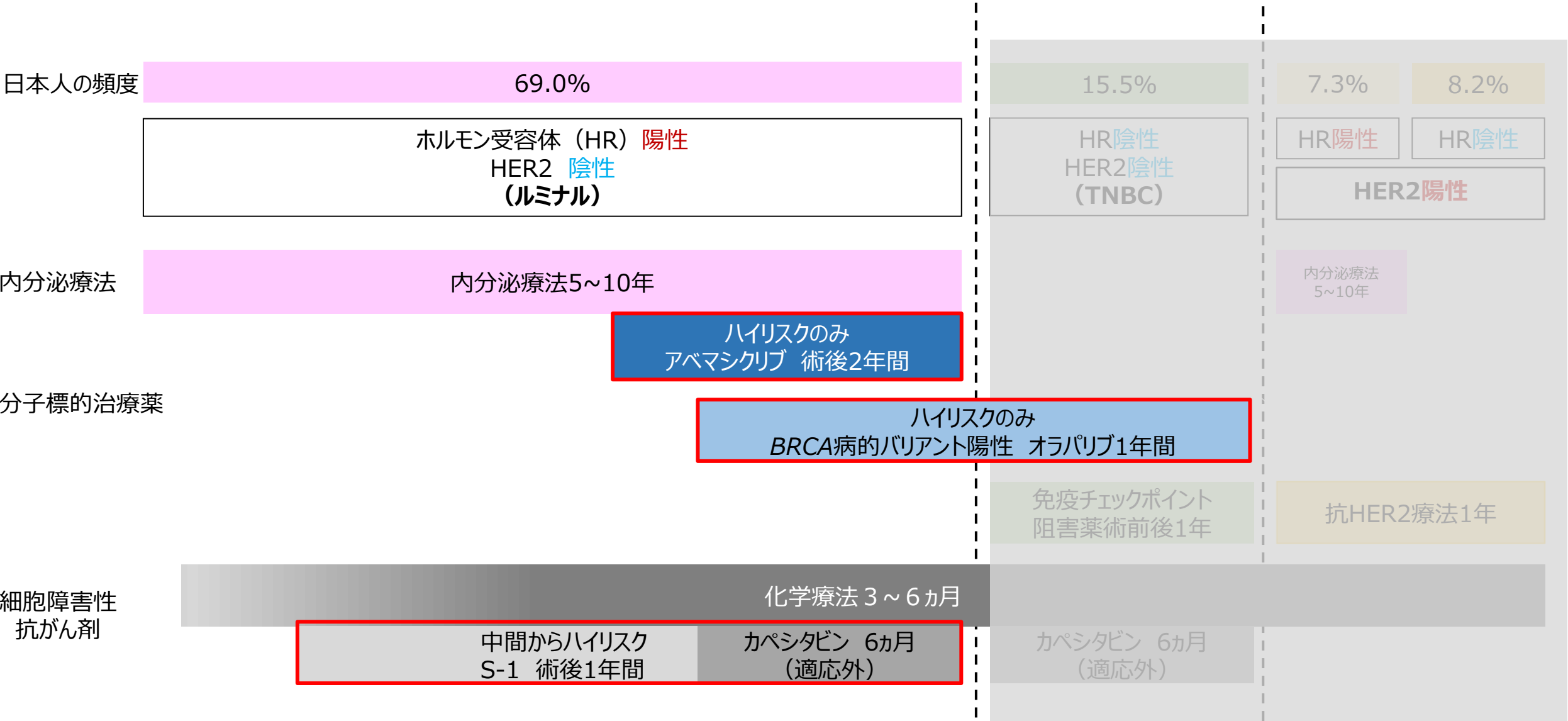
- アロマターゼ阻害薬の投与を強く推奨する。
- タモキシフェンの投与を弱く推奨する。

\*\*AI; アロマターゼ阻害薬

# 術後内分泌療法の5年以上内服のデータが出てきている



# 乳がんの周術期薬物療法



各サブタイプの頻度の出典 : Breast Cancer. 2010; 17: 118-124. Breast Cancer. 2015; 22: 235-44.



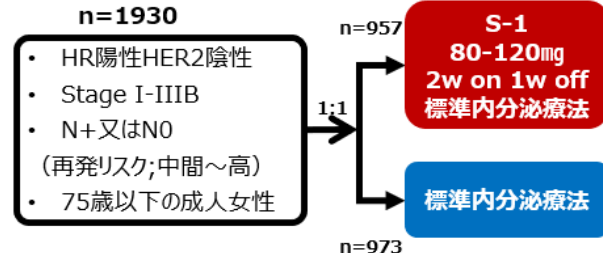
# 術後ハイリスク症例に対する追加治療（抗がん剤は術前後問わず）

HR+

## POTENT試験

日本乳癌学会  
乳癌診療ガイドライン

- 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。

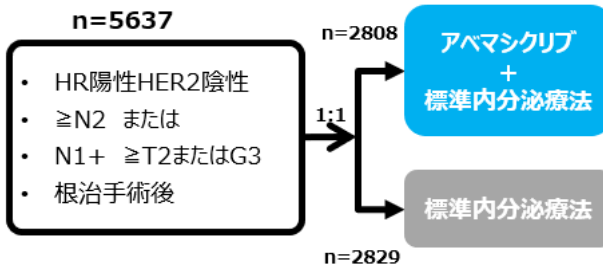


HR+

## monarchE試験

日本乳癌学会  
乳癌診療ガイドライン

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

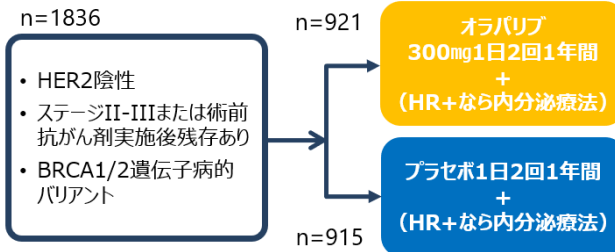


HR+又はTNBC

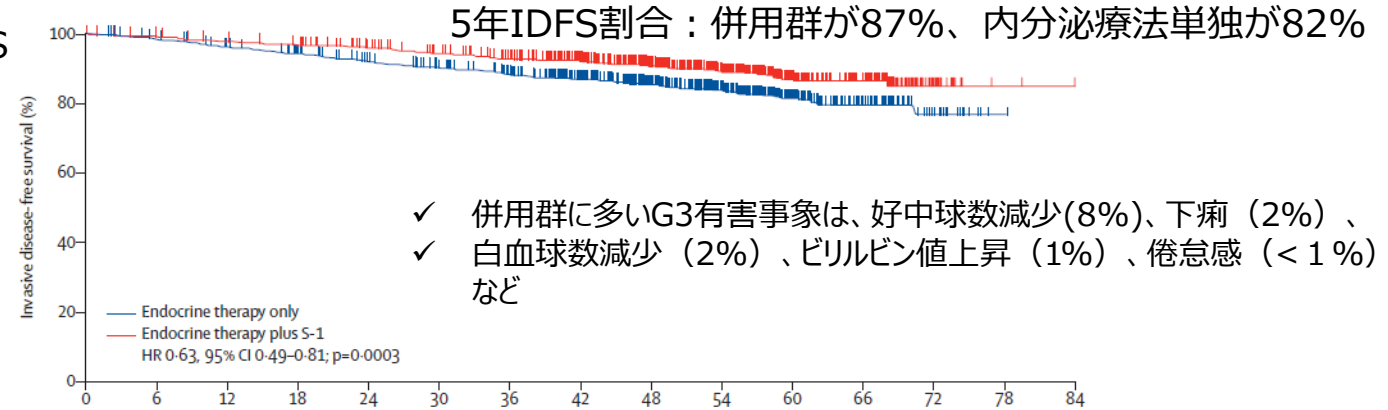
## OlympiA試験

日本乳癌学会  
乳癌診療ガイドライン

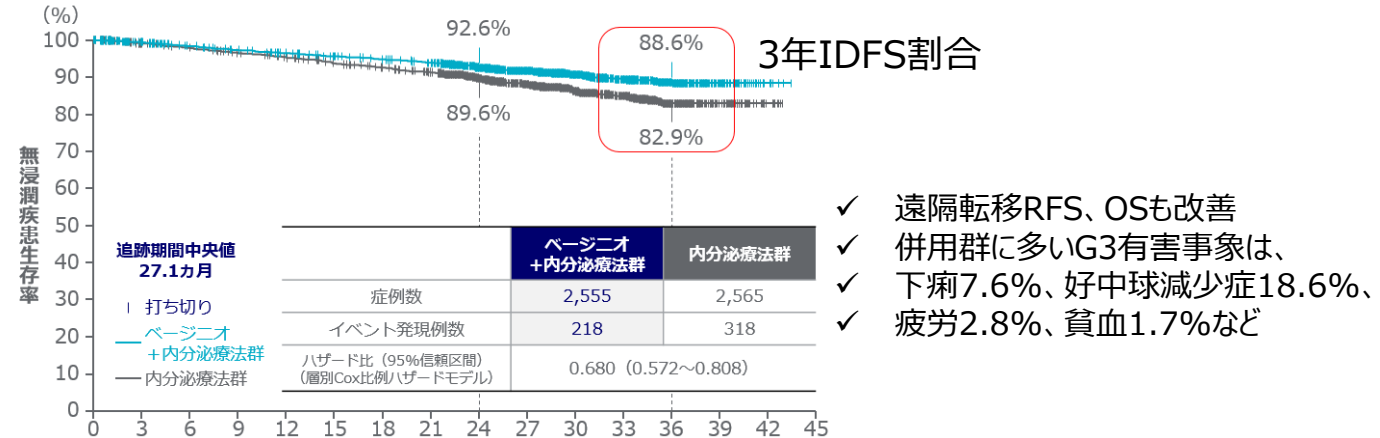
- BRCA病的バリエーションを有する再発高リスク乳癌に対して、PARP阻害薬であるオラパリブの有用性が示された。



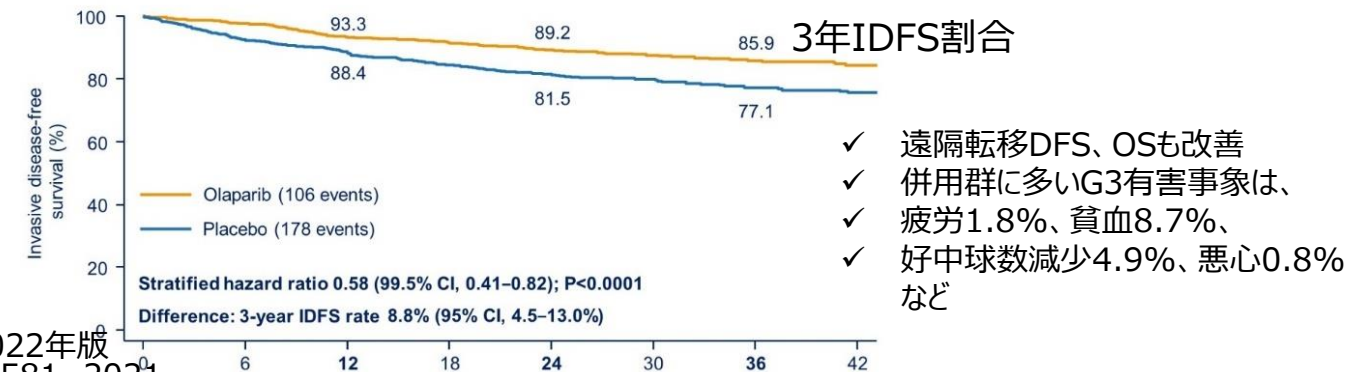
IDFS



IDFS



IDFS



# OlympiA試験 HR+またはTNBCでの術後オラパリブ併用試験

術後治療 患者数1836名（日本人患者140例を含む）

- 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
- *BRCA*1/2遺伝子病的バリエーション

オラパリブ  
300mg1日2回1年間  
+  
(HR+なら内分泌療法)

プラセボ1日2回1年間  
+  
(HR+なら内分泌療法)

## 〈主な選択基準〉

- ステージⅡ～Ⅲ HER2陰性（HR+ or TNBC）
  - g*BRCA*1/2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

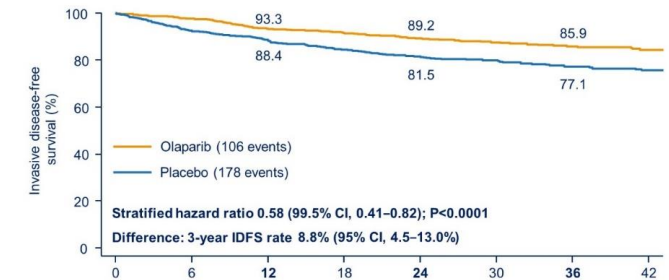
- ✓ iDFS, DDFS, OSを改善
- ✓ 悪心57%、疲労40%、貧血24%、嘔吐23%
- ✓ 6.1年フォローで卵巣卵管癌1%未満でプラセボ1.5%より若干少ない。  
MDS/AMLは0.4%でプラセボ0.7%と比較しても増えていない。

## Staging Systems

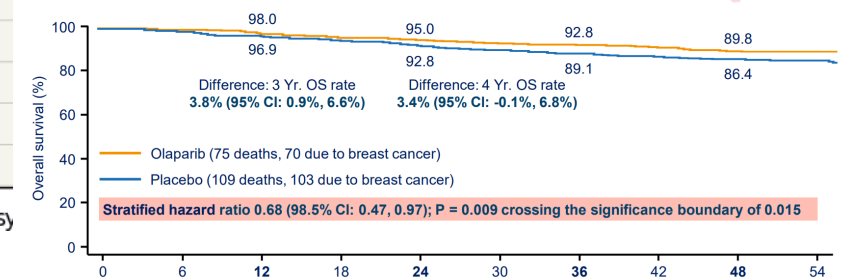
Cancer Stage	CPS+EG Points
Clinical stage	
I	0
IIA	0
IIB	1
IIIA	1
IIIB	2
IIIC	2
Pathologic stage	
0	0
I	0
IIA	1
IIB	1
IIIA	1
IIIB	1
IIIC	2
Tumor marker	
ER negative	1
Grade 3	1
ERBB2 negative	

Abbreviations: CPS+EG, clinical-pathologic staging system

## 浸潤がん無再発生存



## 全生存期間



BRCA病的バリエーション陽性のHR+HER2-乳癌またはTNBCに対して、術後オラパリブ治療は根治率を上げ、全生存期間の改善

# POTENT試験 ホルモン療法に対する術後S-1併用療法

## 先進医療B 術後

n=1959

- HR陽性HER2陰性
- Stage I-IIIB
- N+又はN0  
(再発リスク;中間~高)
- 75歳以下の成人女性

n=957

**S-1  
80-120mg  
2w on 1w off  
標準内分泌療法**

1:1

**標準内分泌療法**

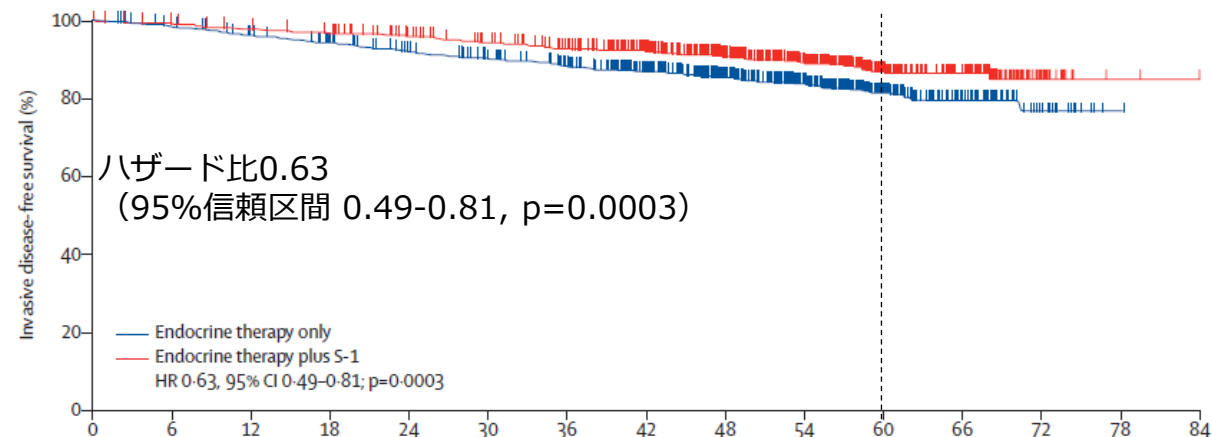
n=973

フォローアップ中央値52.2カ月

- ✓ HR陽性HER2陰性乳癌（I-IIIB期）に対して、術後S-1はIDFSを有意に延長
- ✓ 先進医療Bで行われた臨床試験
- ✓ 併用群に多いG3有害事象は、好中球数減少(8%)、下痢（2%）、白血球数減少（2%）、ビリルビン値上昇（1%）、倦怠感（<1%）

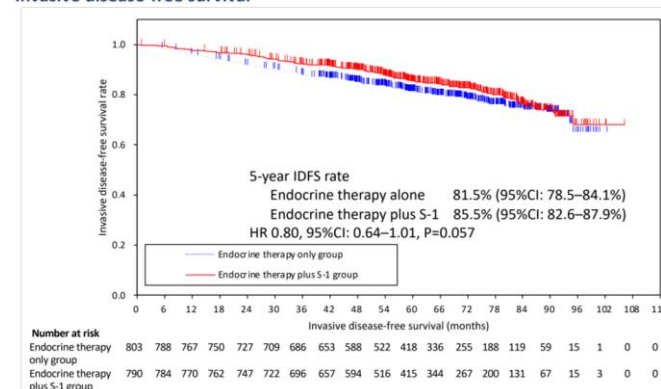
IDFS

5年IDFS割合  
併用群が87%、内分泌療法単独が82%

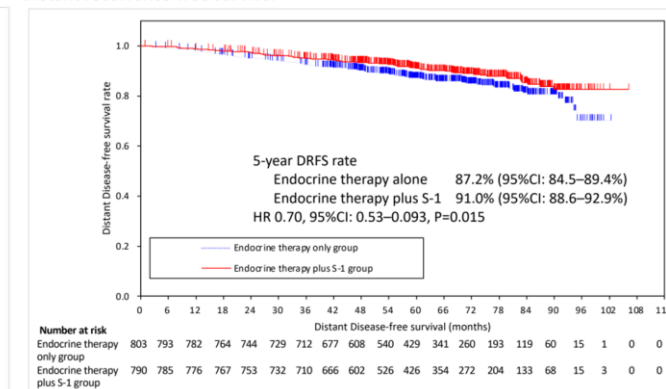


✓ POTENT試験で複合リスクで低リスクを抜いた後方視的研究の結果も報告されている

Invasive disease-free survival



Distant recurrence-free survival



出典 : M Toi, et al. Lancet Oncol 2021; 22: 74-84

Takada, et al. Breast Cancer Res Treat. 2023 Dec;202(3):485-496.

# ルミナルタイプでの適格規準から考える術後追加治療

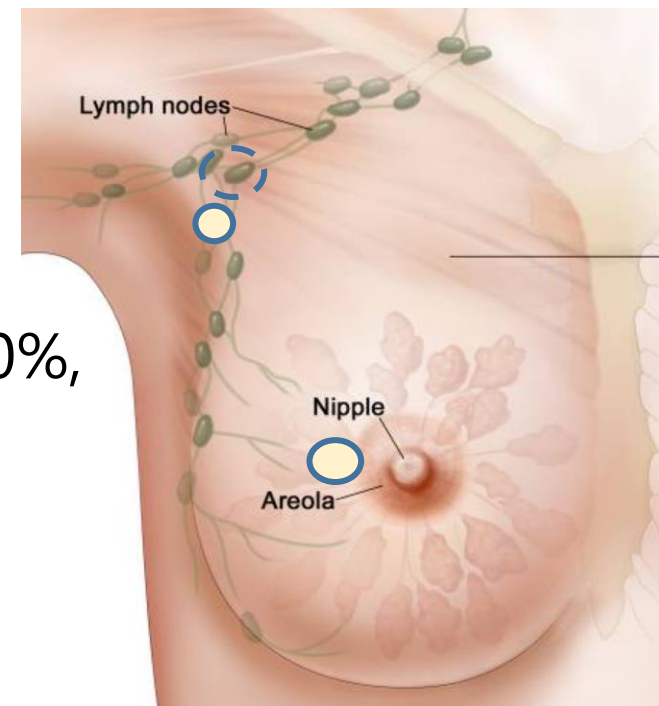
対象患者	リンパ節	グレード	浸潤径			
			<2cm	2-3cm	3-5cm	5cm以上
アベマシクリブ	なし	1	一部	一部		
		2	一部			
		3				
	1-3個	1				
		2				
		3				
オラパリブ (BRCA陽性のみ) NAC例がCPS-EG≥3	4個以上					

すでに公表されているエンドポイントの結果（○は有意差あり）

	薬剤	対象	IDFS	DDFS/DRFS	OS
POTENT	S-1	中～ハイリスク	○	—	—
monarchE	アベマシクリブ	ハイリスク	○	○	○
OlympiA	オラパリブ	ハイリスク	○	○	○

# 症例①-2 解答

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, NG3, Ki67=30%,
- ECOG PS0, gBRCA陰性
- 術前抗がん剤治療としてddEC→ddPTXを実施
- cPRでBt + Axを実施：ypT1cN1 StageIIA
- IHC: ER(90%), PgR(90%), HER2 IHC0, HGⅢ, Ki67=20%
- 放射線治療、術後内分泌療法を予定している。



## 解答

- 本症例に対して、術後治療を推奨します。
- 術後アベマシクリブ2年間を推奨します。（S-1も対象にはなりません）

# 本日の内容

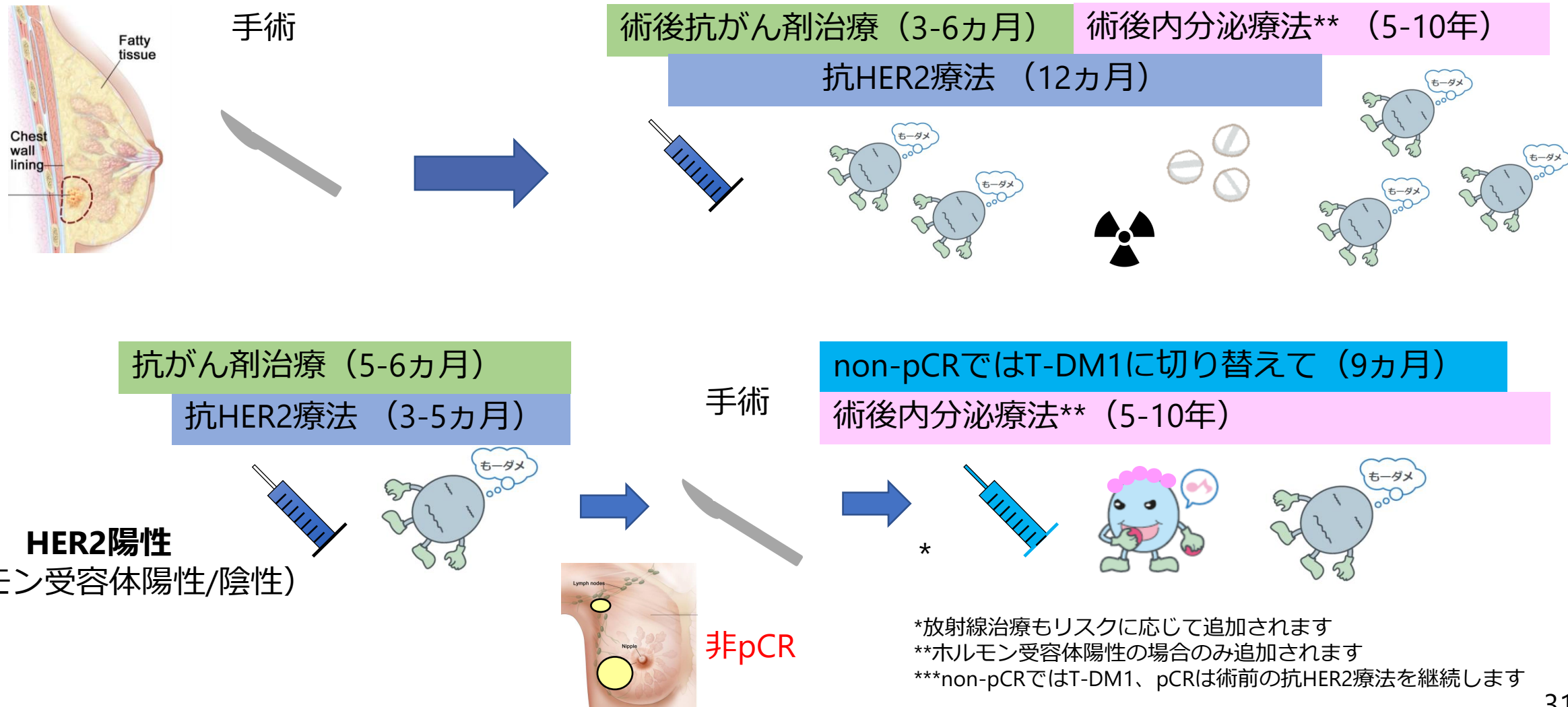
---

1. ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌（ルミナル乳癌）
2. HER2陽性乳癌
3. トリプルネガティブ乳癌



# 術前術後治療の一般的な流れ（HER2陽性タイプ）

HER2陽性（ホルモン受容体陽性・陰性）

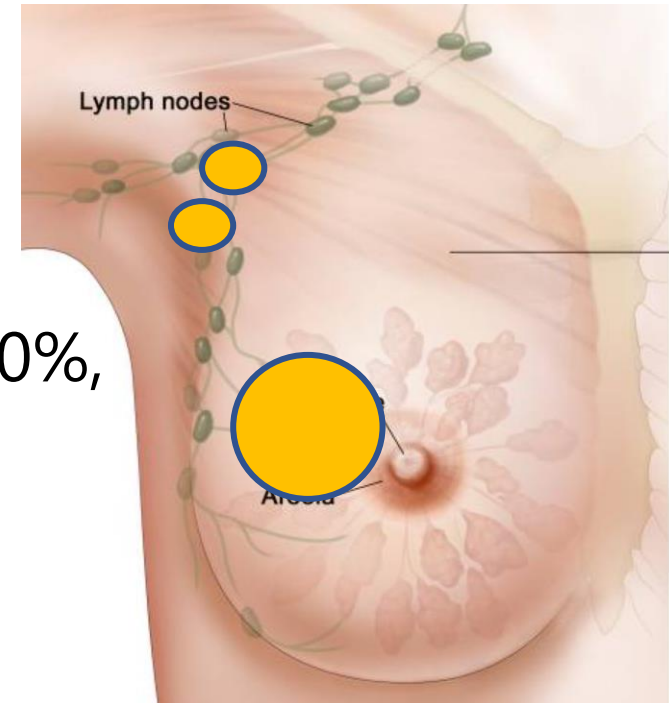


# 症例②-1 問題

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC3+, HGⅢ, NG3, Ki67=50%,
- ECOG PS0

## 問題

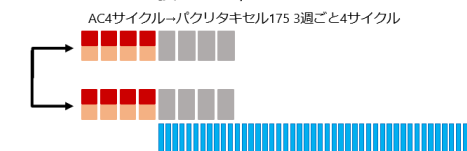
- 本症例に対して、術前抗がん剤治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の、術前抗がん剤治療のレジメンは？



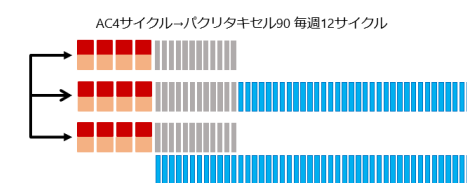


# HER2陽性乳癌は、周術期トラスツズマブ+ペルツズマブ併用が推奨

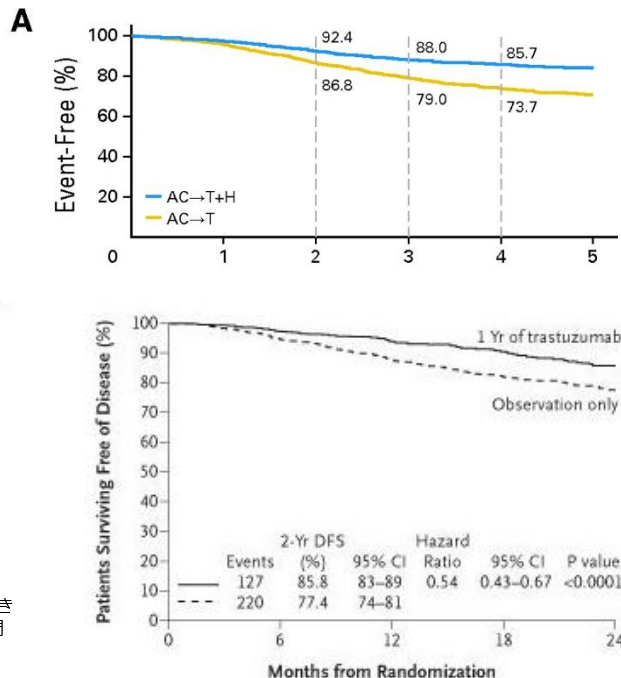
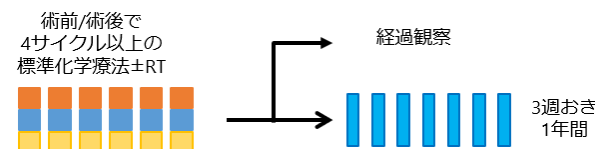
NSABP B-31試験 (n=2,006 US)



NCCTG N9831試験 (n=3,505 US)



HERA試験 (n=5,102 US以外)

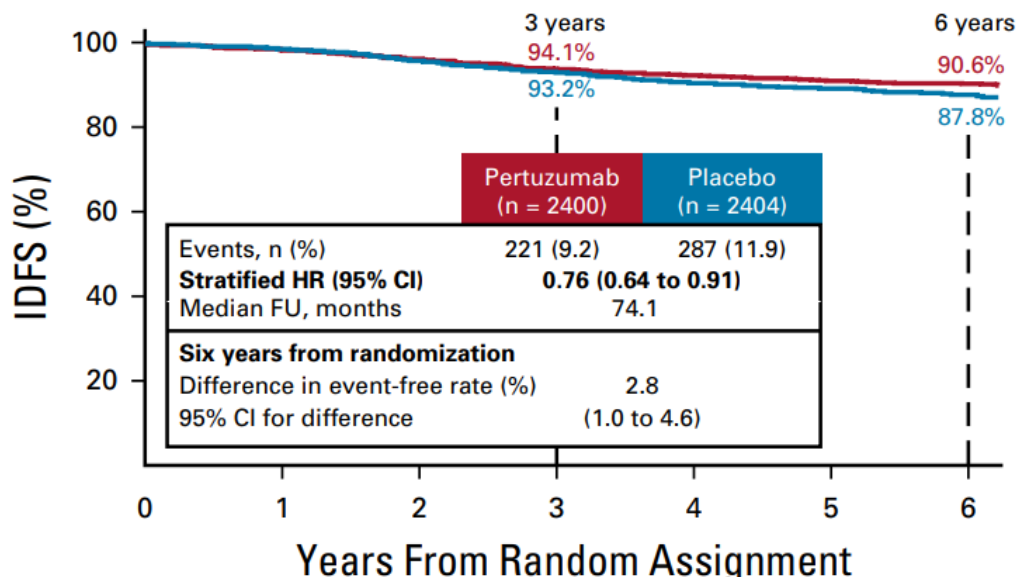
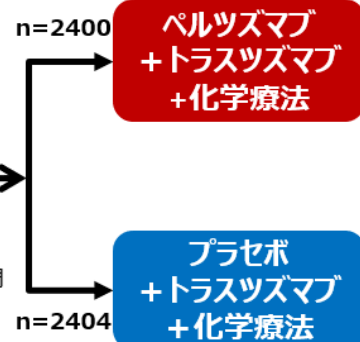


APHINITY試験

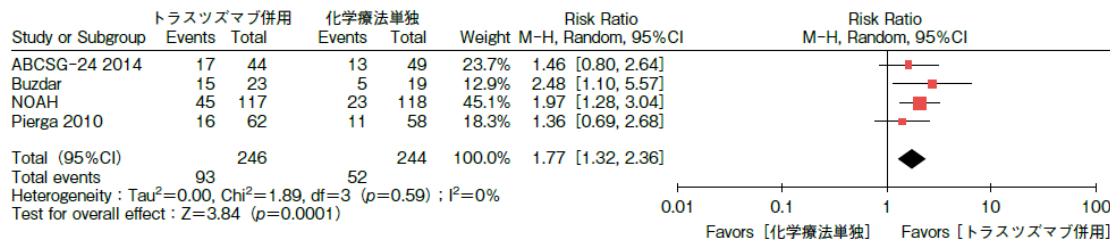
n=4804

- HER2陽性早期乳癌
- (HER2中央判定)
- 手術後8週間以内

抗HER2療法はタキサンから開始、52週間  
化学療法はアンスラ含有またはTCH  
内分泌療法は化学療法後から開始



HER2陽性乳癌に対する術前化学療法へのトラスツズマブの追加により、pCR割合が向上



日本乳癌学会  
乳癌診療ガイドライン

- 術前薬物療法では、トラスツズマブにペルツズマブを加えることを強く推奨する。
- 術後症例は、再発リスクが高い場合は、トラスツズマブにペルツズマブを加えることを強く推奨する。

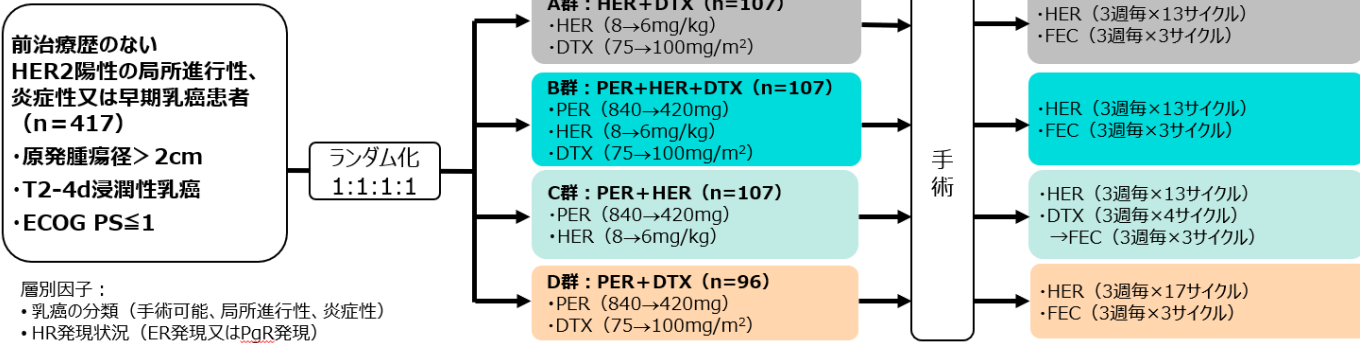
出典：乳癌診療ガイドライン2018年版 <http://jbcs.gr.jp/guideline/2018/index/yakubutu/y1-cq-7/>

乳癌診療ガイドライン2022年版、N Engl J Med 2017;377:122-31. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1448-1457.

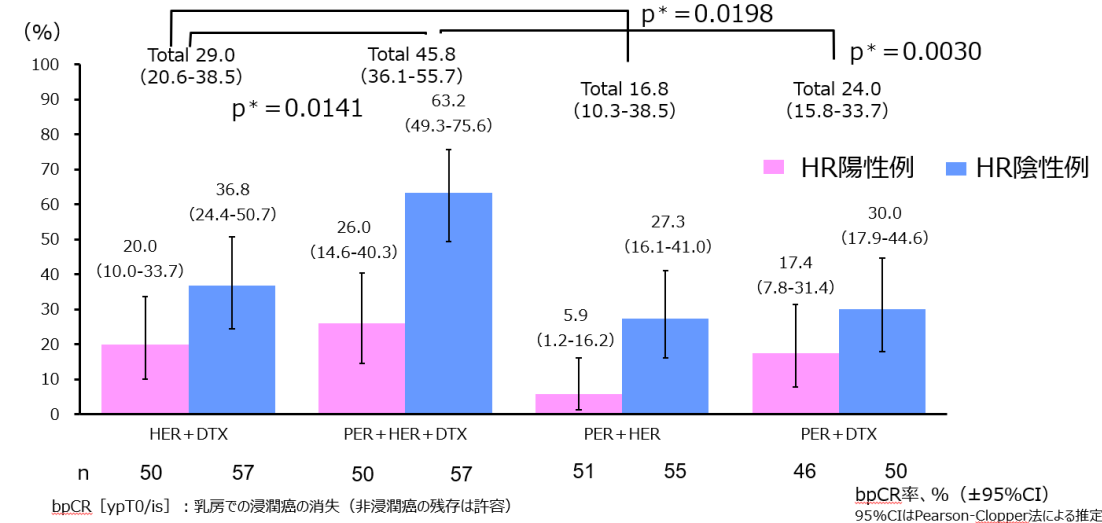
# 術前ペルツズマブ：術前ペルツズマブ+トラスツズマブ

N=417

## Neosphere試験 Phase2 trial

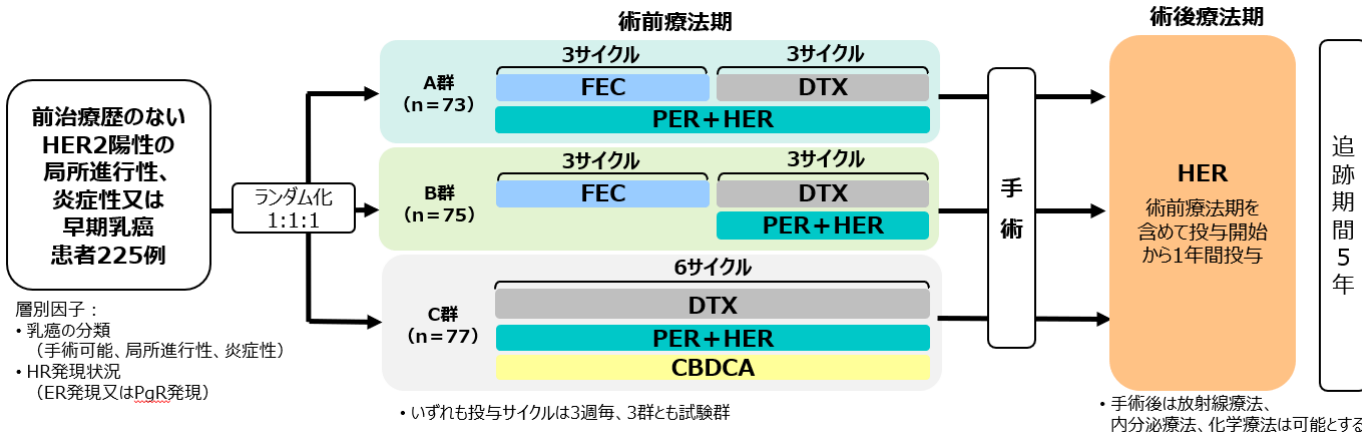


乳房内病理学的完全奏効率

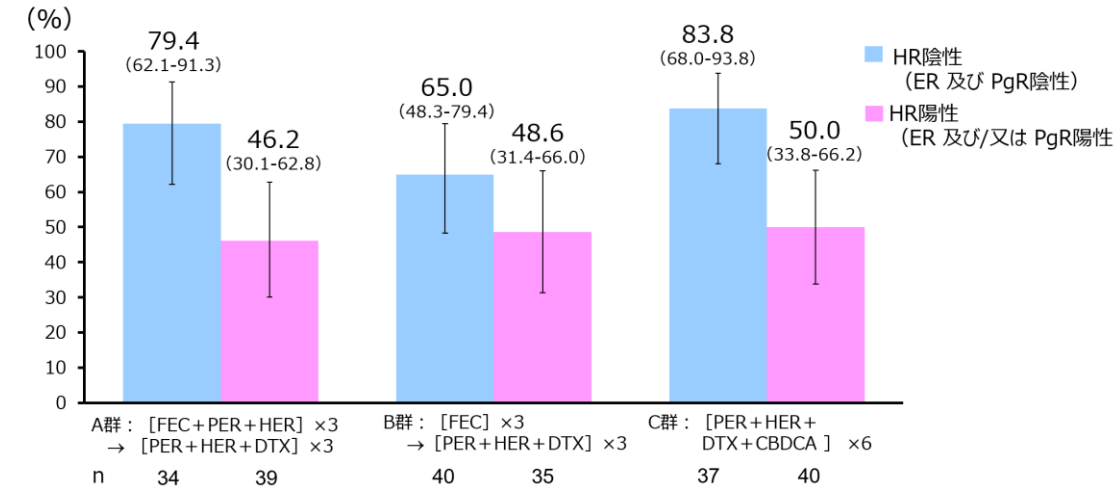


N=215

## TRYPHAENA試験 Phase2 trial

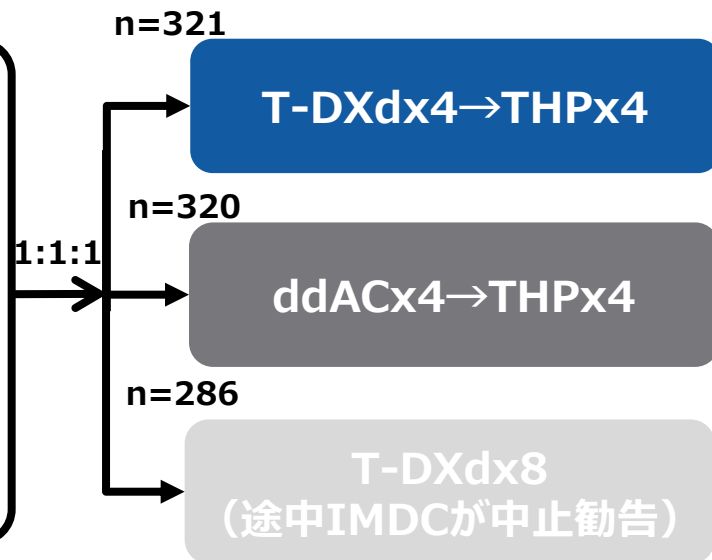


乳房内病理学的完全奏効率



n=927

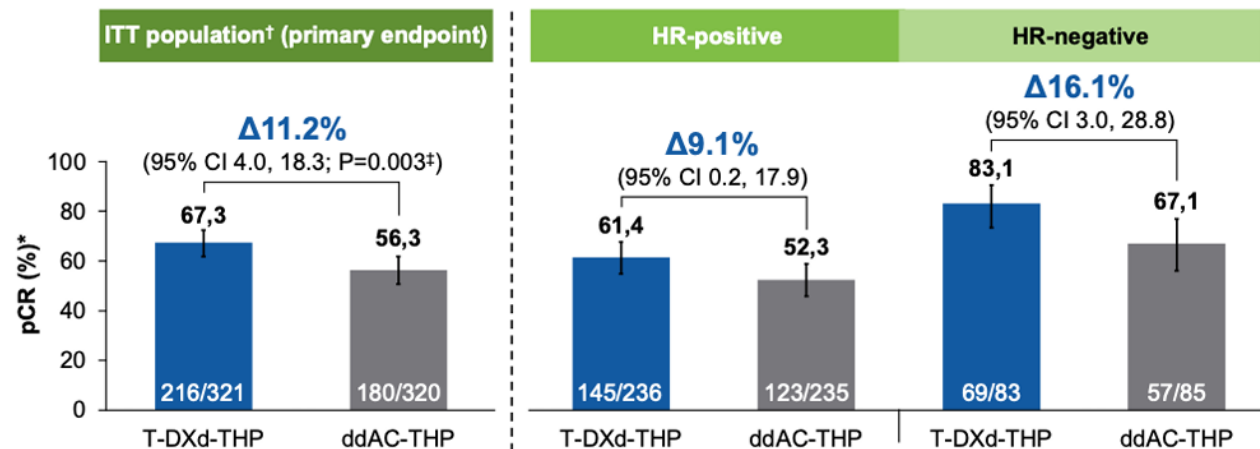
- HER2陽性早期乳がん
- HR陽性/陰性
- 高リスク
- ✓ cT3以上かつN0-3
- ✓ cT0-4かつN1-3
- ✓ 炎症性乳がん



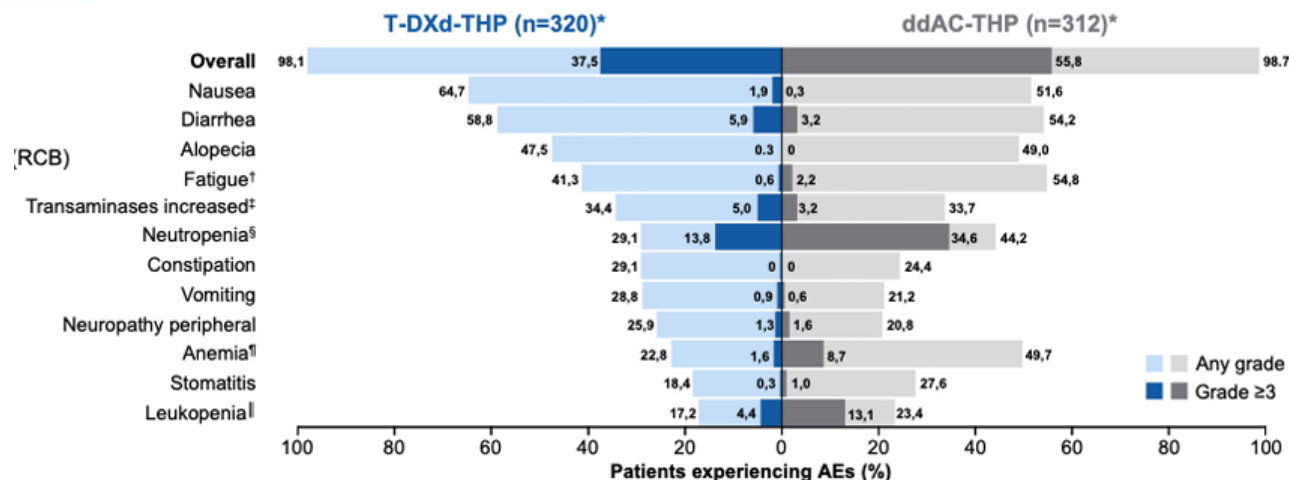
**Key patients' characteristics:**

- ~50% Asia, ~35% US/wEU
- T3-T4 ~45%
- HR+ 73% / HER2 3+ 88%
- N+ 88%

- ✓ 術後T-DXd →THPは、ddAC→THPに比較して、11%のpCR割合向上を認めた
- ✓ ILDは0%だった（6wごとのCTフォロー）



	pCR rate, % (n/N)		ΔpCR, % (95% CI)
	T-DXd-THP (n=321)	ddAC-THP (n=320)	
<b>All patients</b>	67.3 (216/321)	56.3 (180/320)	11.2 (4.0, 18.3)
<b>Nodal status</b>	N0	57.7 (15/26)	0.6 (-24.2, 24.8)
	N+	68.3 (196/287)	11.7 (3.8, 19.5)

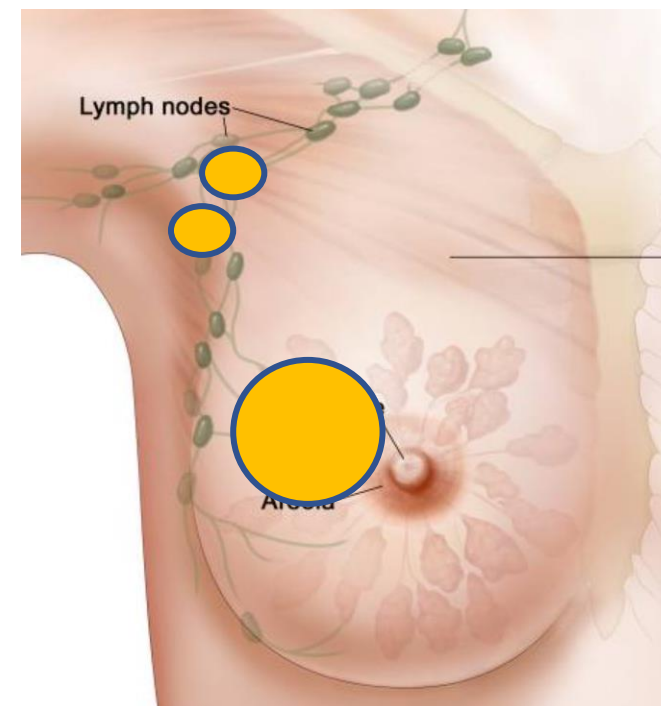


# 症例②-1 解答

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC3+, HGⅢ, NG3, Ki67=50%,
- ECOG PS0

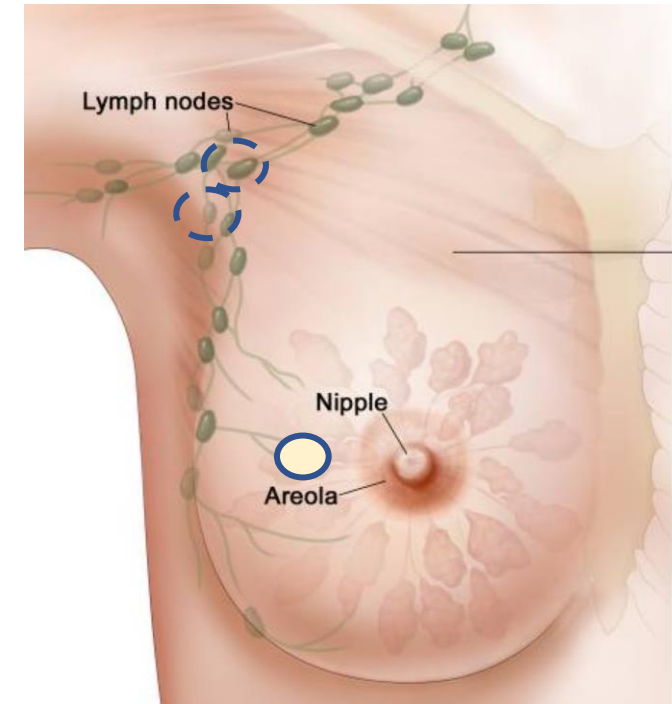
## 解答

- 本症例に対して、術前抗がん剤治療は推奨するか？  
✓ステージⅡ期以上は基本的に術前抗がん剤治療を推奨します。
- 推奨する場合の、術前抗がん剤治療のレジメンは？  
✓アンスラサイクリン系4サイクル→タキサン+トラスツズマブ+ペルツズマブ 4サイクル  
✓または、ドセタキセル+カルボプラチン+トラスツズマブ+ペルツズマブ 6サイクル  
になります



# 症例②-2 問題

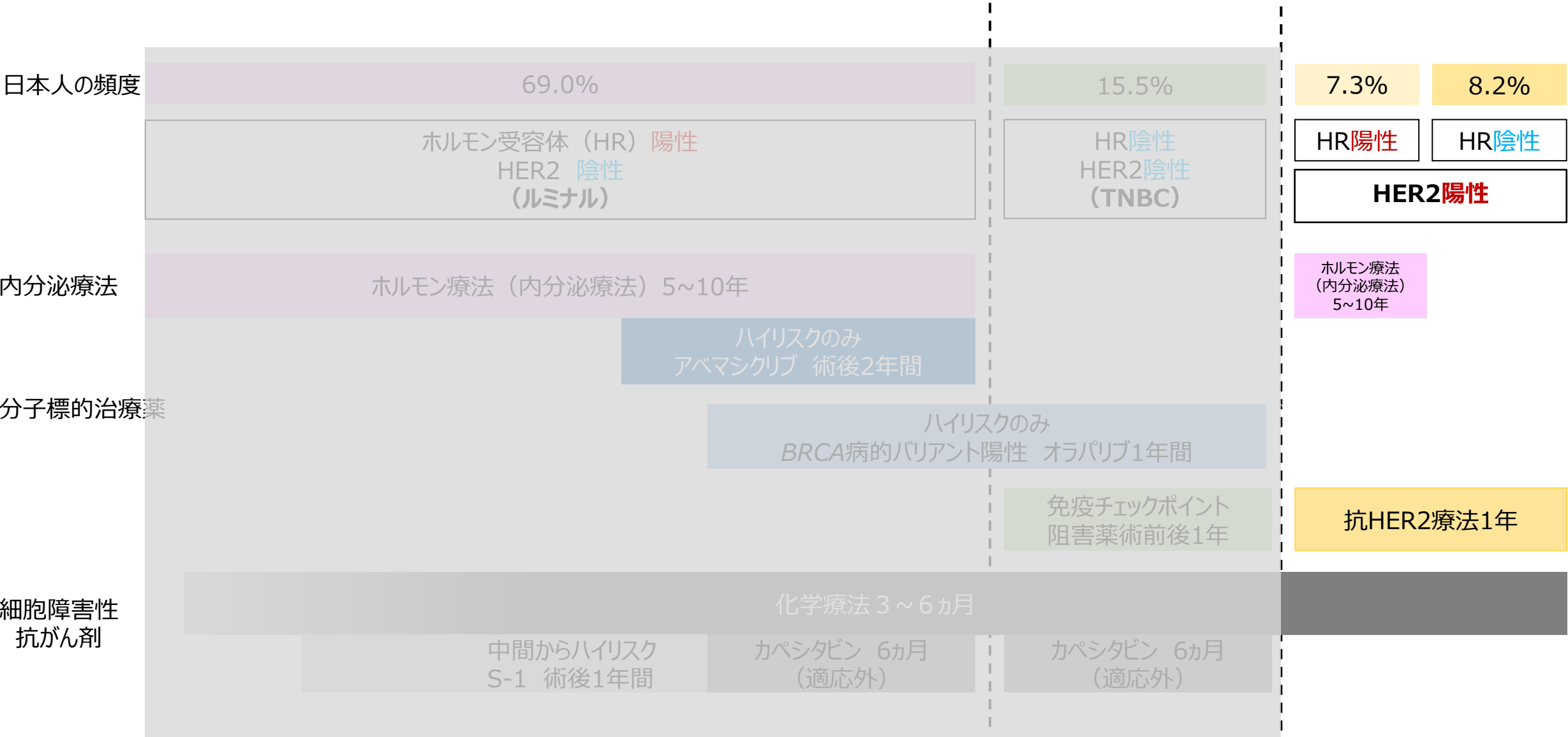
- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC3+, HGⅢ, NG3, Ki67=50%,
- ECOG PS0
- TCbHP（ドセタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブ、ペルツズマブ）を実施した。
- cPRでBt+Axを実施： ypT1aN0 non-pCRであった。
- 放射線治療を予定している。



## 問題

- 本症例に対して、術後抗がん剤治療は何を推奨しますか？
- もしpCRだった場合は、術後抗がん剤治療は何を推奨しますか？

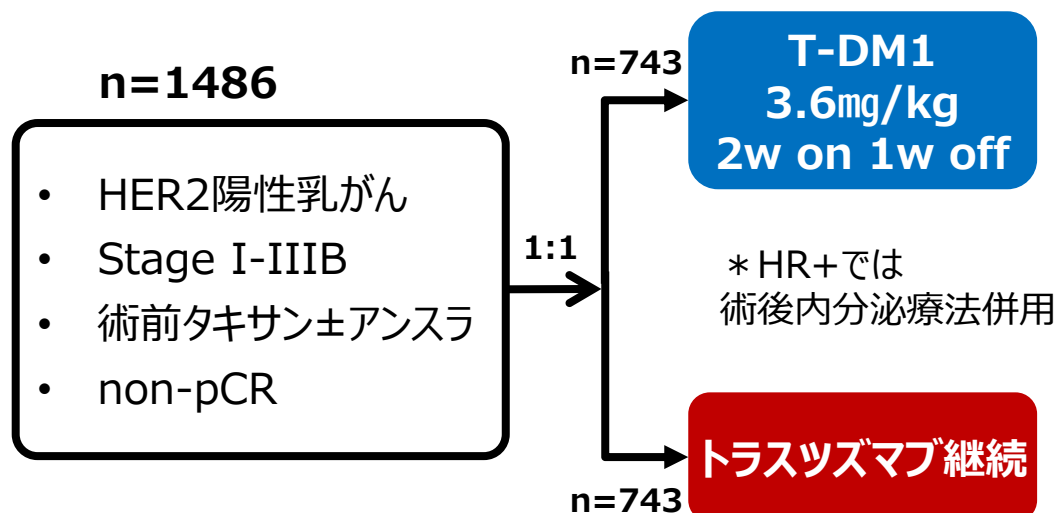
# 乳がんの周術期薬物療法



各サブタイプの頻度の出典 : Breast Cancer. 2010; 17: 118-124. Breast Cancer. 2015; 22: 235-44.



# KATHERINE non-pCR例に対する術後T-DM1



術後T-DM1 14サイクルはトラスツズマブに比べて

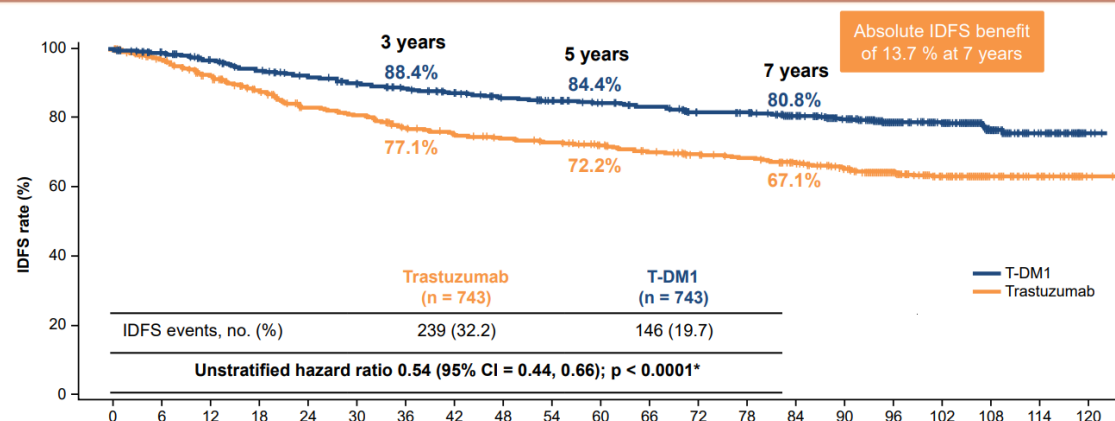
- ✓ iDFSを有意に延長
- ✓ OSも延長効果があることが示された



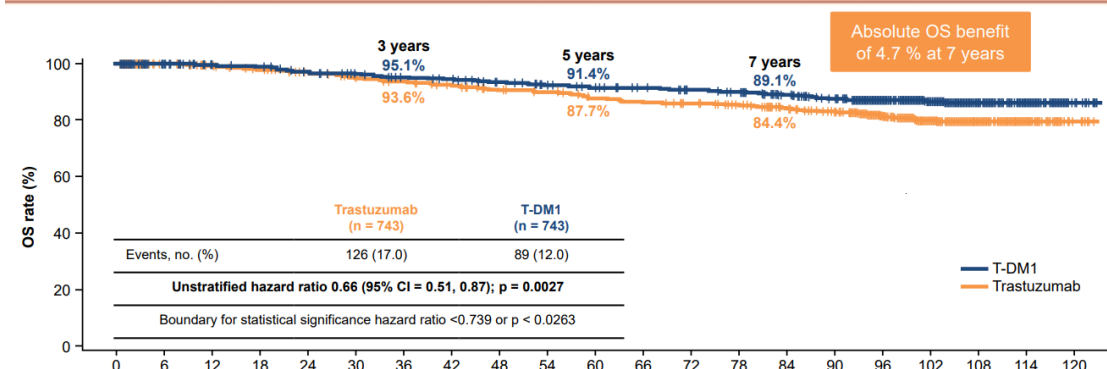
日本乳癌学会  
乳癌診療ガイドライン

- 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14サイクルの投与を強く推奨する。

KATHERINE IDFS final analysis; median follow-up 8.4 years (101 months)



KATHERINE 2nd OS interim analysis; median follow-up 8.4 years (101 months)



## DESTINY-Breast05 non-pCR例に対する術後T-DXd

n=1635

- HER2陽性乳がん
- NACで残存あり
- ハイリスク
- ✓ NAC前に切除不能
- ✓ NAC後に腋窩リンパ節転移残存
- PS-0/1

n=818

**T-DXd**  
5.4mg/kg  
q3w

1:1

\* HR+では  
術後内分泌療法併用

n=817

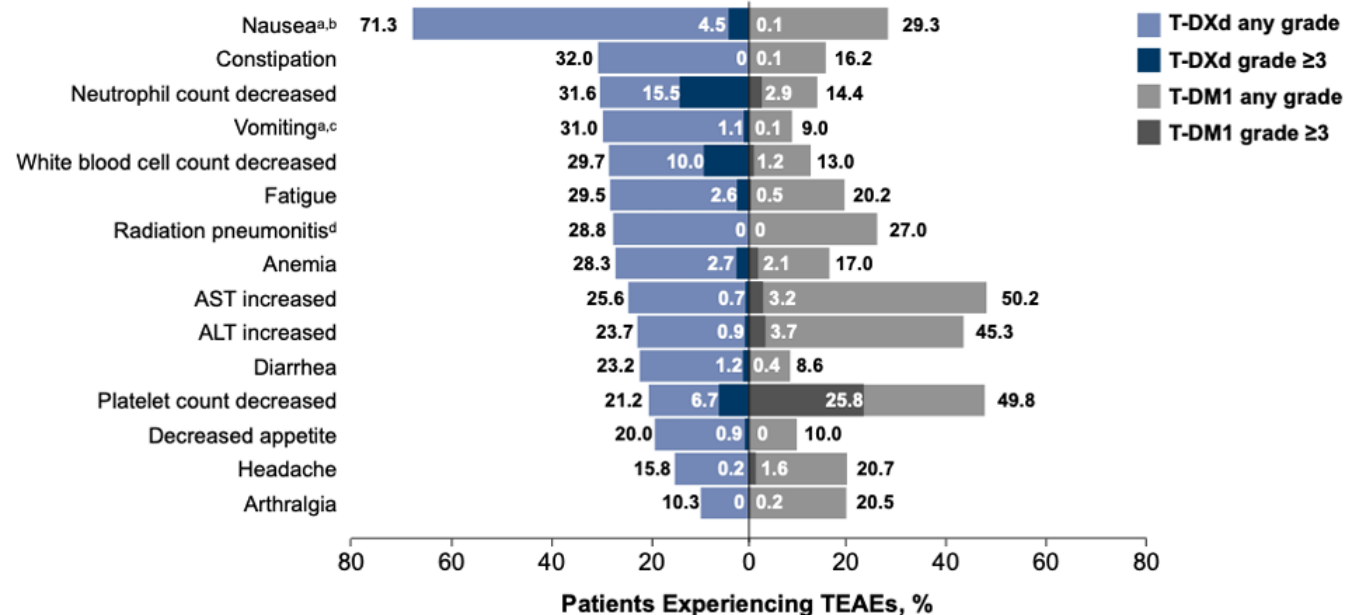
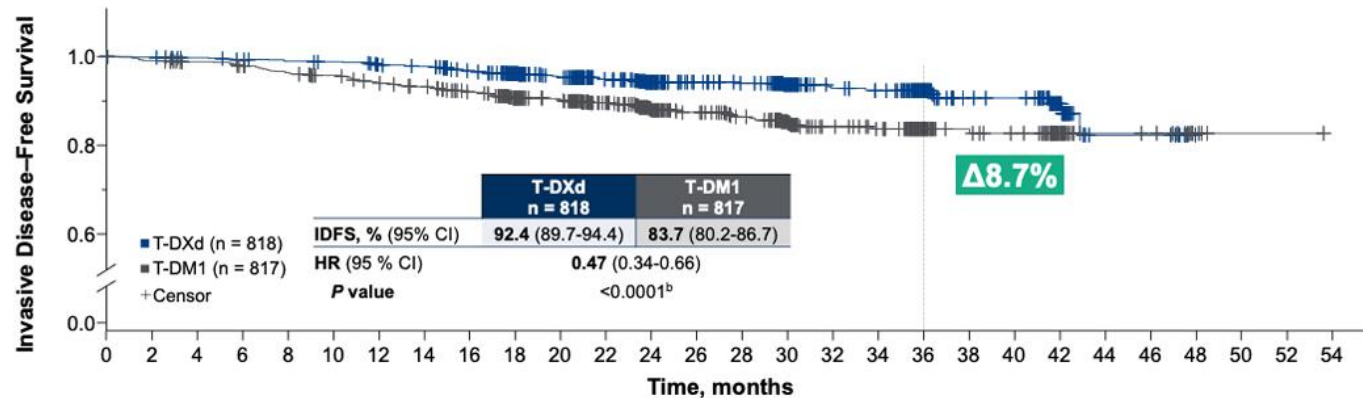
**T-DM1**  
3.6mg/kg  
2w on 1w off

- ✓ 術後T-DXd 14サイクルはT-DM1に比べてiDFSを有意に延長
- ✓ ILDは9.6%、Grade5は0.2%

n (%)	Adjudicated Drug-related ILD <sup>a</sup>					
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
T-DXd (n = 806) <sup>b</sup>	77 (9.6)	16 (2.0)	52 (6.5)	7 (0.9) <sup>c</sup>	0	2 (0.2)
T-DM1 (n = 801) <sup>b</sup>	13 (1.6)	8 (1.0)	5 (0.6)	0	0	0

Key patients' characteristics:

- ~50% Asia, ~35% US/wEU
- Inoperable eBC ~50%
- NA dual anti-HER2 ~80%
- HR+ 71% / HER2 3+ 82%
- ypN+ 80%
- Concurrent RT ~55%



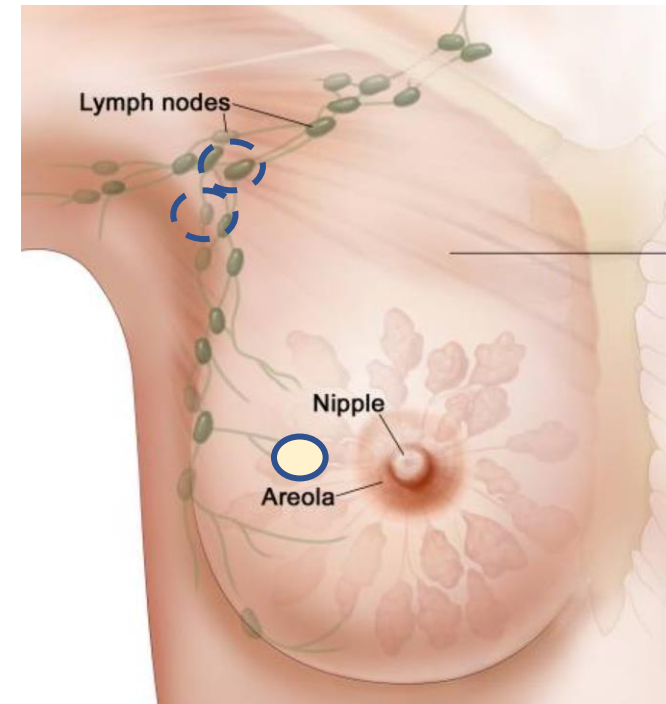


# 症例②-2 解答

- 58歳女性、閉経後
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC3+, HGⅢ, NG3, Ki67=50%,
- ECOG PS0
- TCbHP（ドセタキセル、カルボプラチン、トラスツズマブ、ペルツズマブ）を実施した。
- cPRでBt+Axを実施： ypT1aN0 non-pCRであった。
- 放射線治療を予定している。

## 解答

- 本症例に対して、術後抗がん剤治療は何を推奨しますか？  
✓ T-DM1を14サイクル
- もしpCRだった場合は、術後抗がん剤治療は何を推奨しますか？  
✓ トラスツズマブ+ペルツズマブ併用で14サイクル



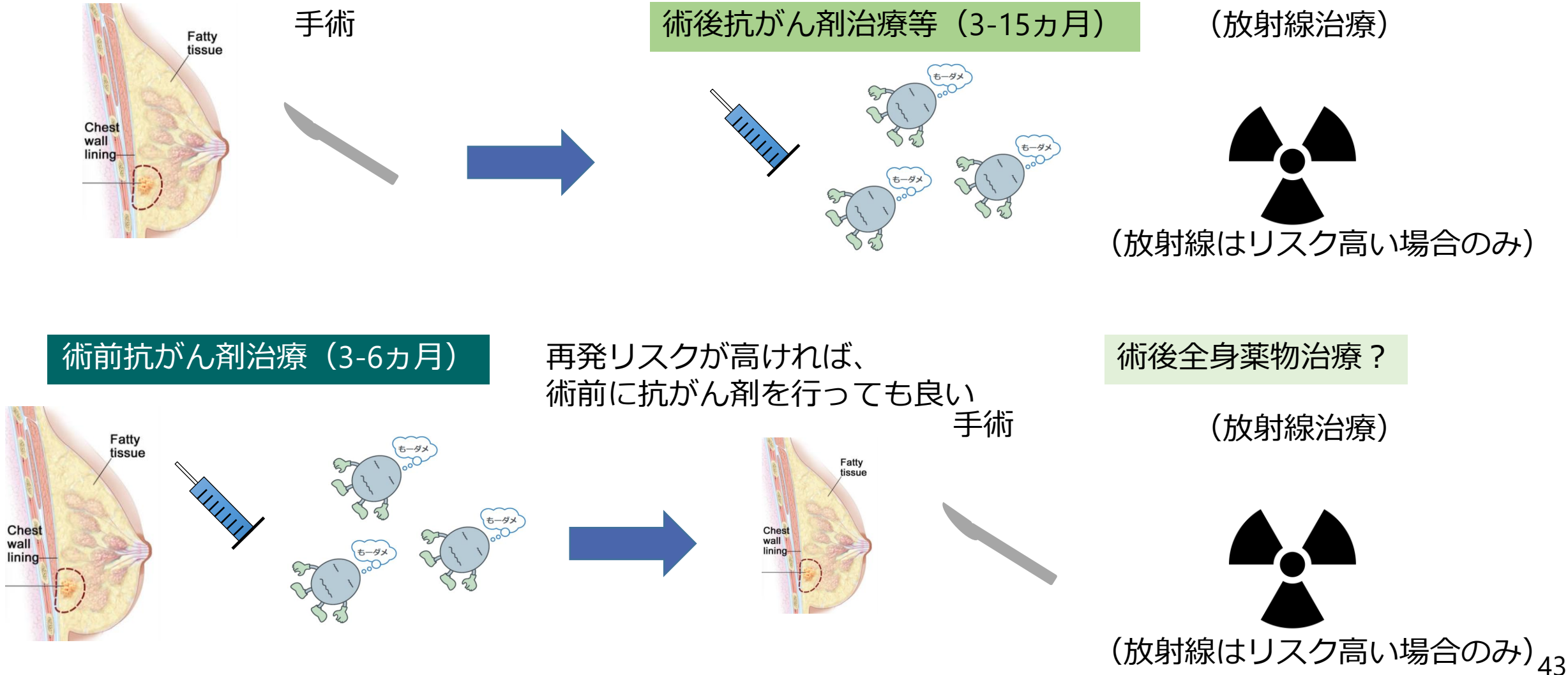
# 本日の内容

---

1. ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌（ルミナル乳癌）
2. HER2陽性乳癌
3. トリプルネガティブ乳癌

# 術前術後治療の一般的な流れ（トリプルネガティブタイプ）

## ホルモン受容体陰性HER2陰性（トリプルネガティブ）



# トリプルネガティブ KEYNOTE-522 術前術後免疫療法

## 術前術後化学療法

n=1174

- トリプルネガティブ
- cT1cN1-2,  
or cT2-4cN0-2
- PD-L1測定可能症例
- 前治療歴なし

層別化 ; N+vsN-, T1-2vsT3-4  
CBDCA qw vsq3w

n=784

ペムブロリズマブ3週毎  
+カルボプラチン+パク  
リタキセル3週毎/毎週

ペムブロリズマブ 3週毎  
+EC/AC療法3週毎

12w

12w

手術

ペムブロリズマブ3週毎  
9サイクル

経過観察

n=390

プラセボ 3週毎  
+カルボプラチン+パク  
リタキセル3週毎/毎週

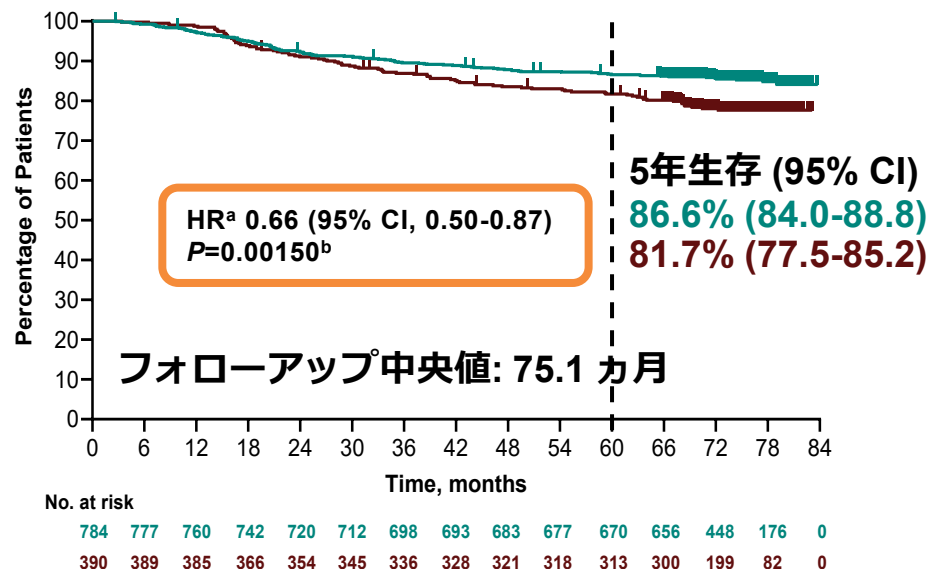
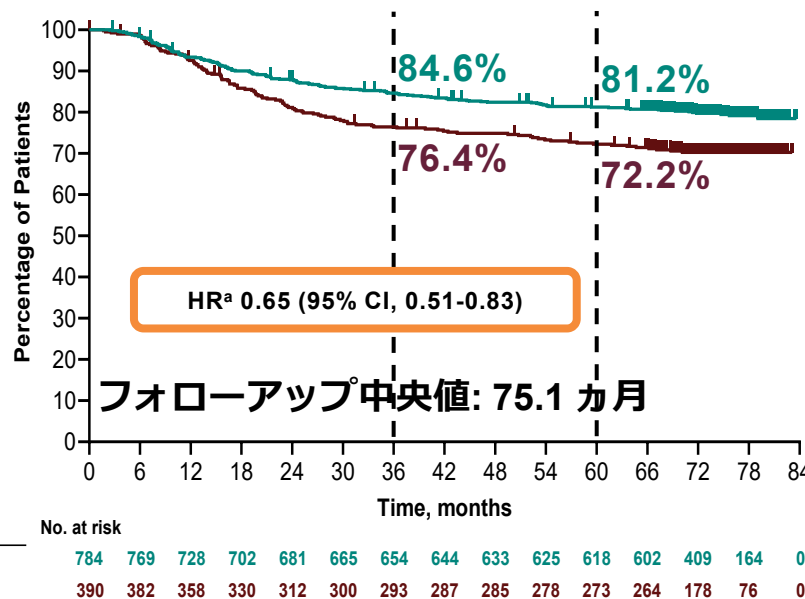
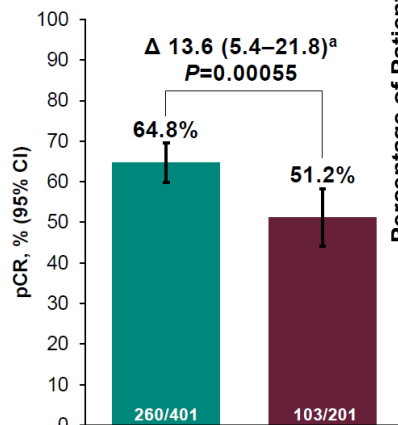
プラセボ 3週毎  
+EC/AC療法3週毎

経過観察

✓ 全体集団でpCR  
割合が高い

✓ 無イベント生存  
率、全生存率が  
ペムブロリズマブ  
併用で良好

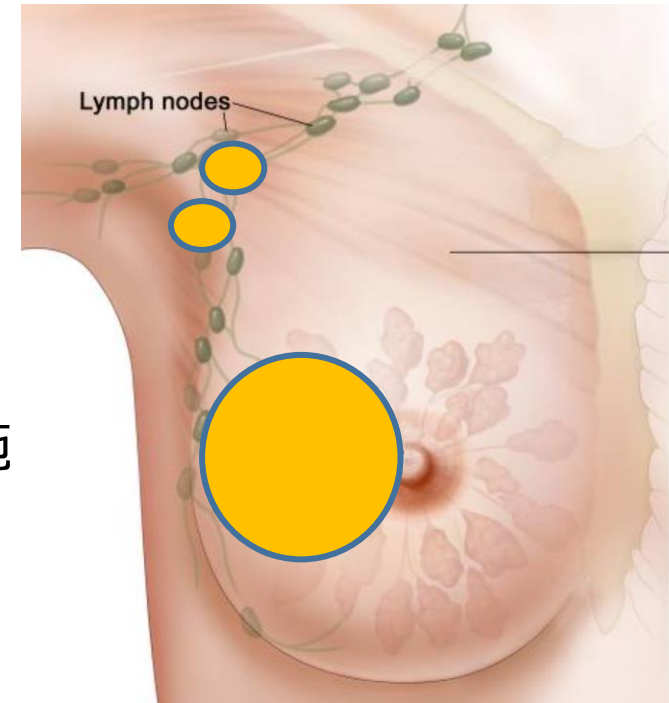
✓ irAEなどの有害  
事象が追加



出典 : N Engl J Med. 2020;382:810-21.

# 症例③ 問題

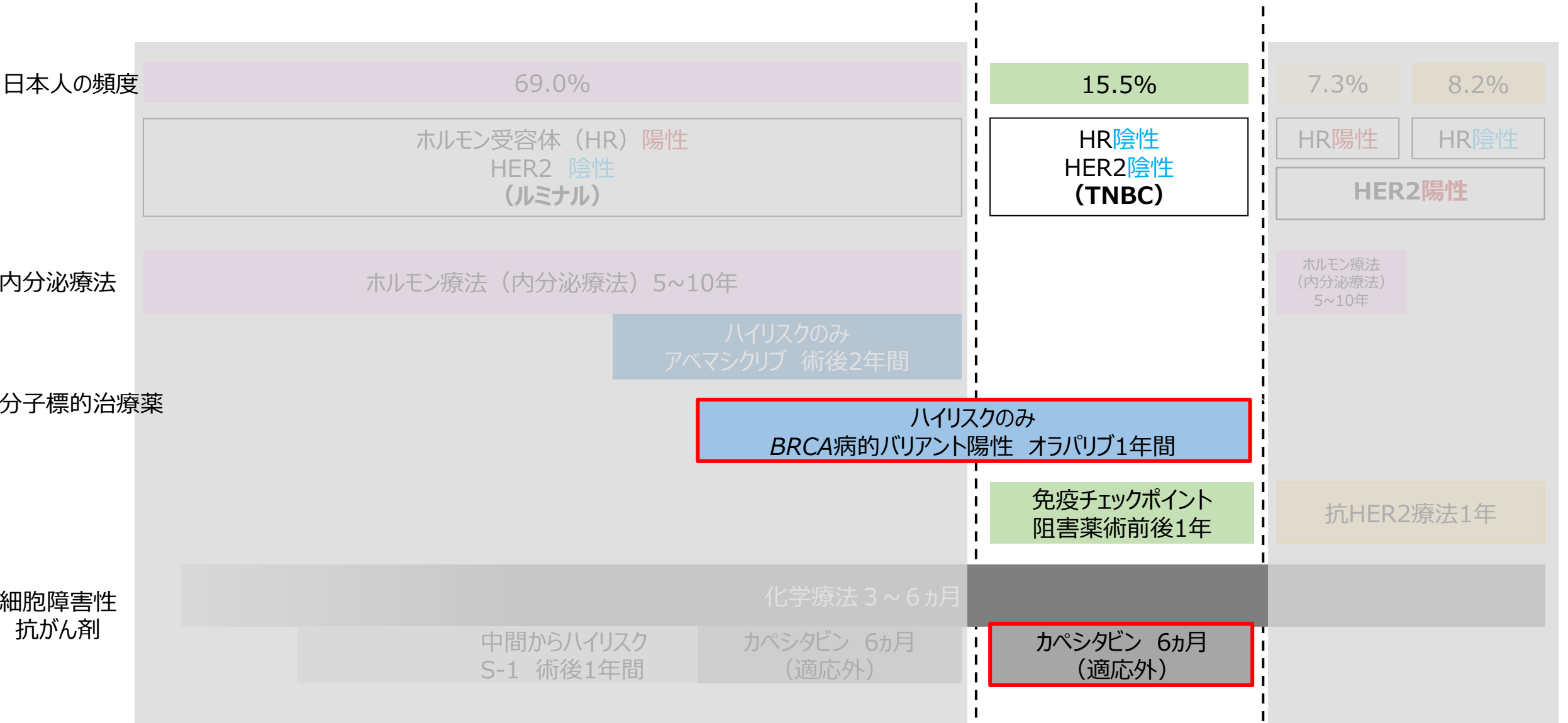
- 38歳女性、閉経前
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0, StageIIIA
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC1+, HGⅢ, Ki67=50%,
- ECOG PS0, *gBRCA*陽性
- ペムブロリズマブ併用抗がん剤（Keynote-522レジメン）を実施
- cPRでBt+Axを実施： ypT1cN0 non-pCRであった。
- 放射線治療を予定している。



## 問題

- 本症例に対して、術後抗がん剤治療は推奨しますか？
- 推奨する場合の、術後抗がん剤治療のレジメンは？

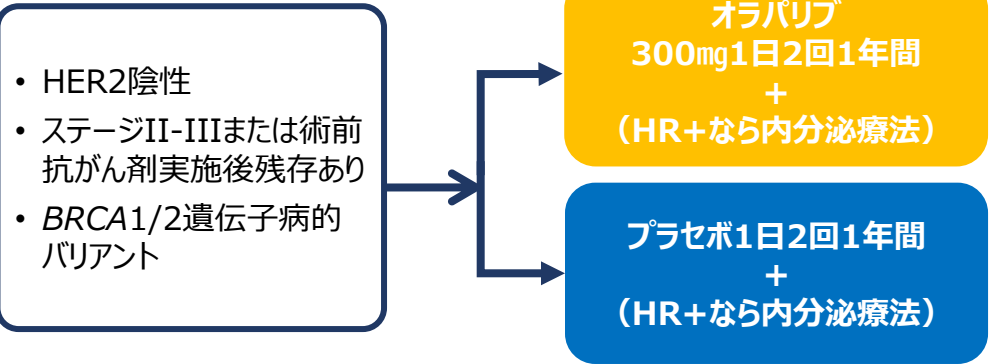
# 乳がんの周術期薬物療法



各サブタイプの頻度の出典 : Breast Cancer. 2010; 17: 118-124. Breast Cancer. 2015; 22: 235-44.

# OlympiA試験 HR+またはTNBCでの術後オラパリブ併用試験（再掲）

術後治療 患者数1836名（日本人患者140例を含む）



## 〈主な選択基準〉

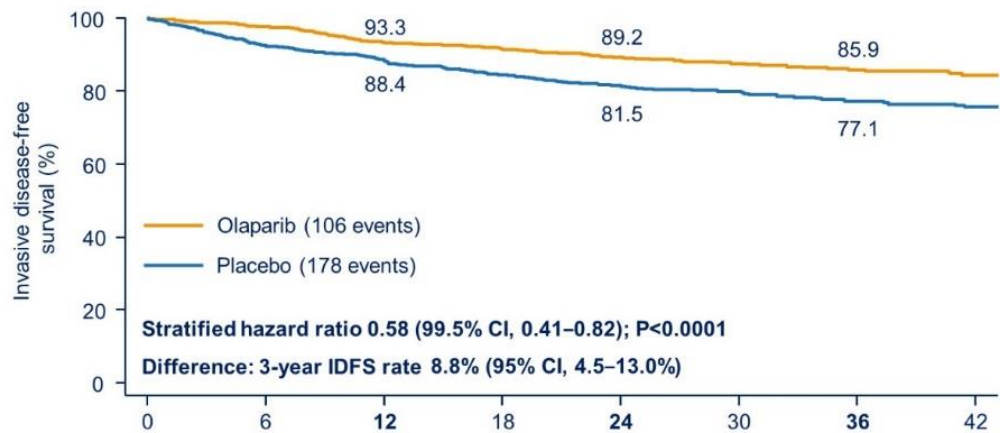
- ステージⅡ～Ⅲ HER2陰性（HR+ or TNBC）
- gBRCA1/2遺伝子変異陽性
- 以下いずれかの化学療法を受けた患者
  - ◆ネオアジュバント化学療法
    - ・TNBC：non-pCR
    - ・HR+：non-pCRかつCPS+EG スコア ≥3
  - 6サイクル以上のNAC後、手術±放射線療法
  - ◆アジュバント化学療法
    - ・TNBC：pT2以上 もしくは pN1以上
    - ・HR+：N4以上
- 手術後、6サイクル以上のアジュバント化学療法±放射線療法

- ✓ iDFS, DDFS, OSを改善
- ✓ 悪心57%、疲労40%、貧血24%、嘔吐23%
- ✓ 6.1年フォローで卵巣卵管癌1%未満でプラセボ1.5%より若干少ない。MDS/AMLは0.4%でプラセボ0.7%と比較しても増えていない。

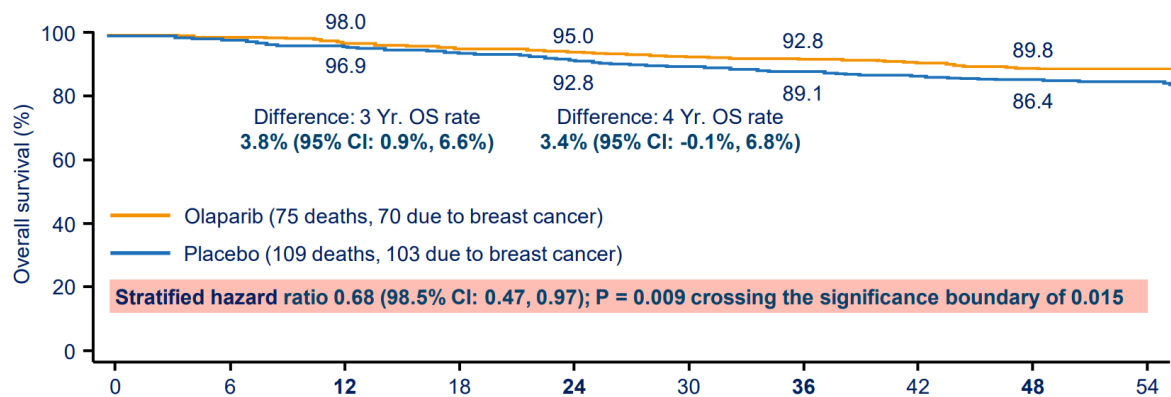
Staging Systems	
Cancer Stage	CPS+EG Points
Clinical stage	
I	0
IIA	0
IIB	1
IIIA	1
IIIB	2
IIIC	2
Pathologic stage	
0	0
I	0
IIA	1
IIB	1
IIIA	1
IIIB	1
IIIC	2
Tumor marker	
ER negative	1
Grade 3	1
ERBB2 negative	

Abbreviations: CPS+EG, clinical-pathologic staging

## 浸潤がん無再発生存



## 全生存期間



BRCA病的バリエーション陽性のHR+HER2-乳癌またはTNBCに対して、術後オラパリブ治療は根治率を上げ、全生存期間の改善



# CREATE-X non-pCR例に対する術後カペシタビン

\*本邦適応外

## JBCRGの臨床試験

n=910

- HER2陰性乳がん
- Stage I-IIIB
- 術前アンスラエタキサン
- non-pCR

1:1

n=455

カペシタビン  
2w on 1w off

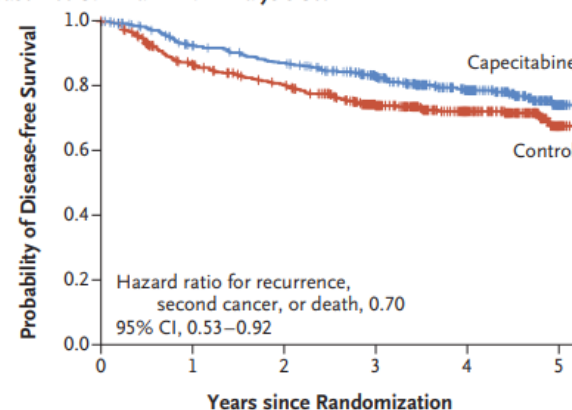
\* HR+では  
術後内分泌療法併用

n=455

経過観察

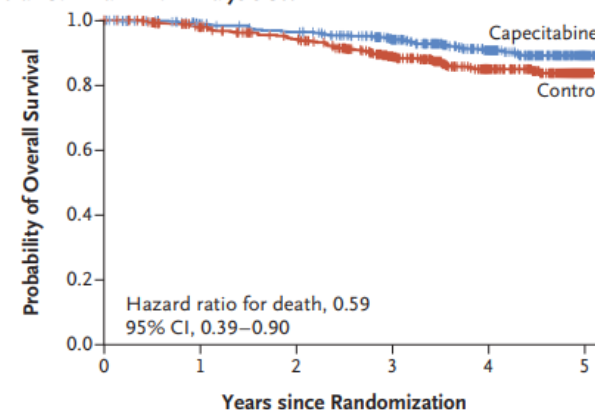
- ✓ 実施された術前化学療法は、アントラサイクリン系薬剤を少なくとも4サイクル含むものでなければならない
- ✓ それ以下の場合にはタキサンを3-4サイクル実施している必要があった（DTXやTC）
- ✓ 術前化学療法でnon-pCRであったHER2陰性乳癌（I-IIIB期）に対して、術後カペシタビン8サイクルはDFS・OSを有意に延長
- ✓ TNBCでより有効性が大きかった
  - 5年DFS 69.8% vs. 56.1%
  - 5年OS 78.8% vs. 70.3%

A Disease-free Survival in Full Analysis Set



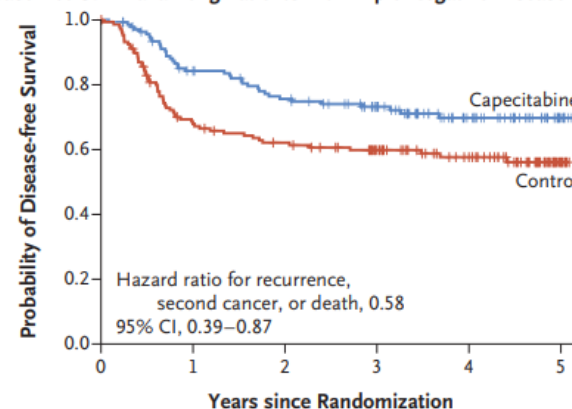
No. at Risk						
Capecitabine	443	385	359	286	175	34
Control	444	366	328	255	158	19

B Overall Survival in Full Analysis Set



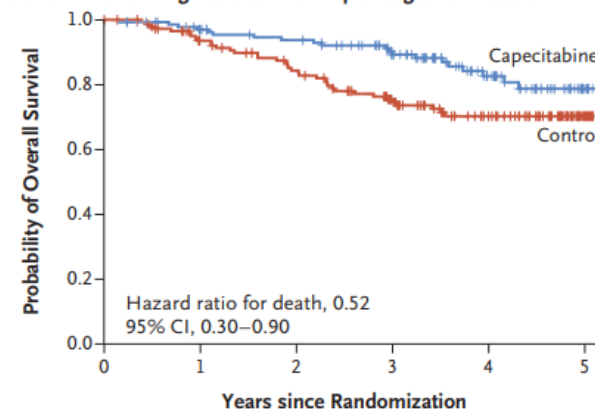
No. at Risk						
Capecitabine	443	408	391	321	197	43
Control	444	406	375	297	180	27

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



No. at Risk						
Capecitabine	139	109	96	76	42	11
Control	147	95	84	69	47	6

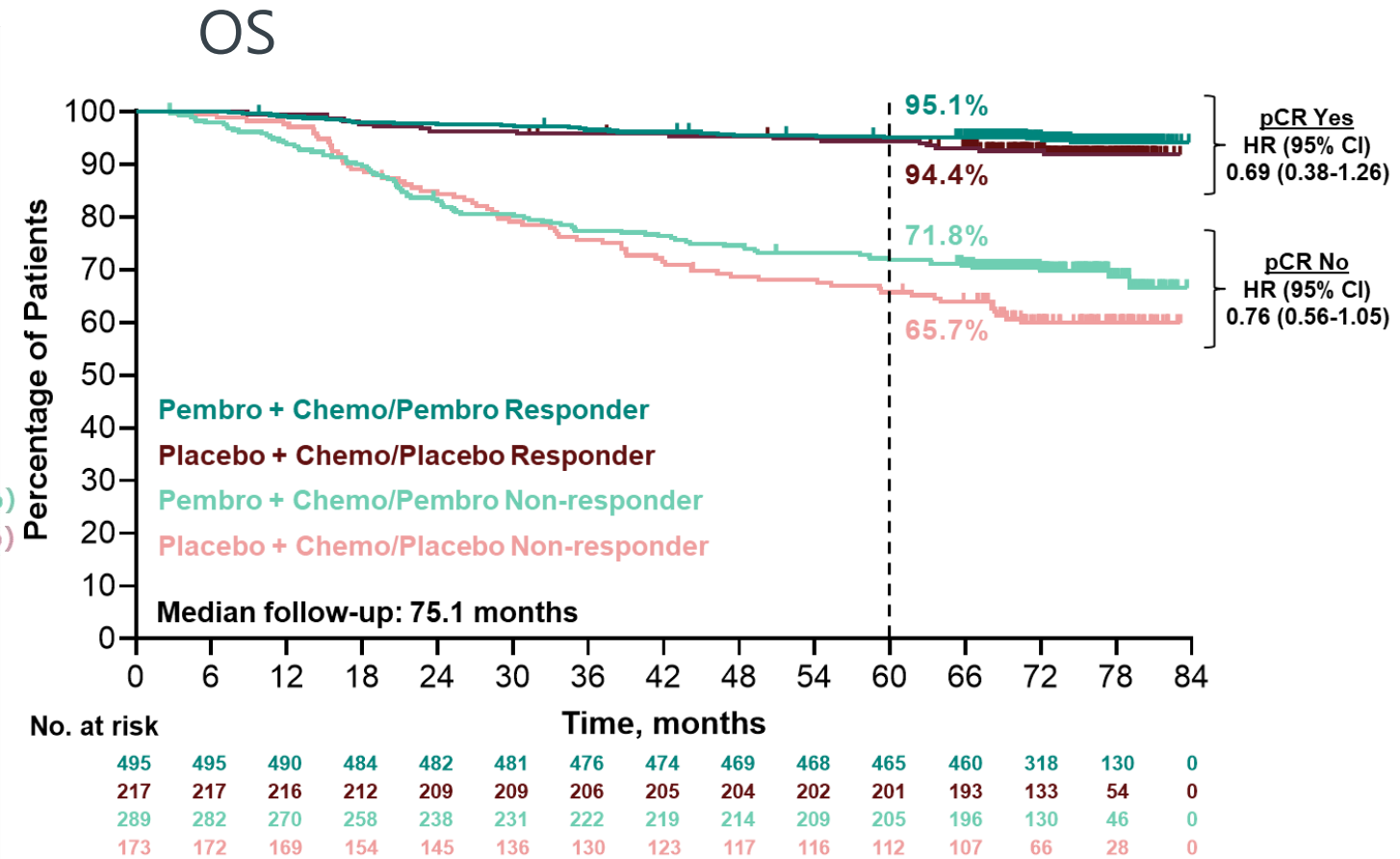
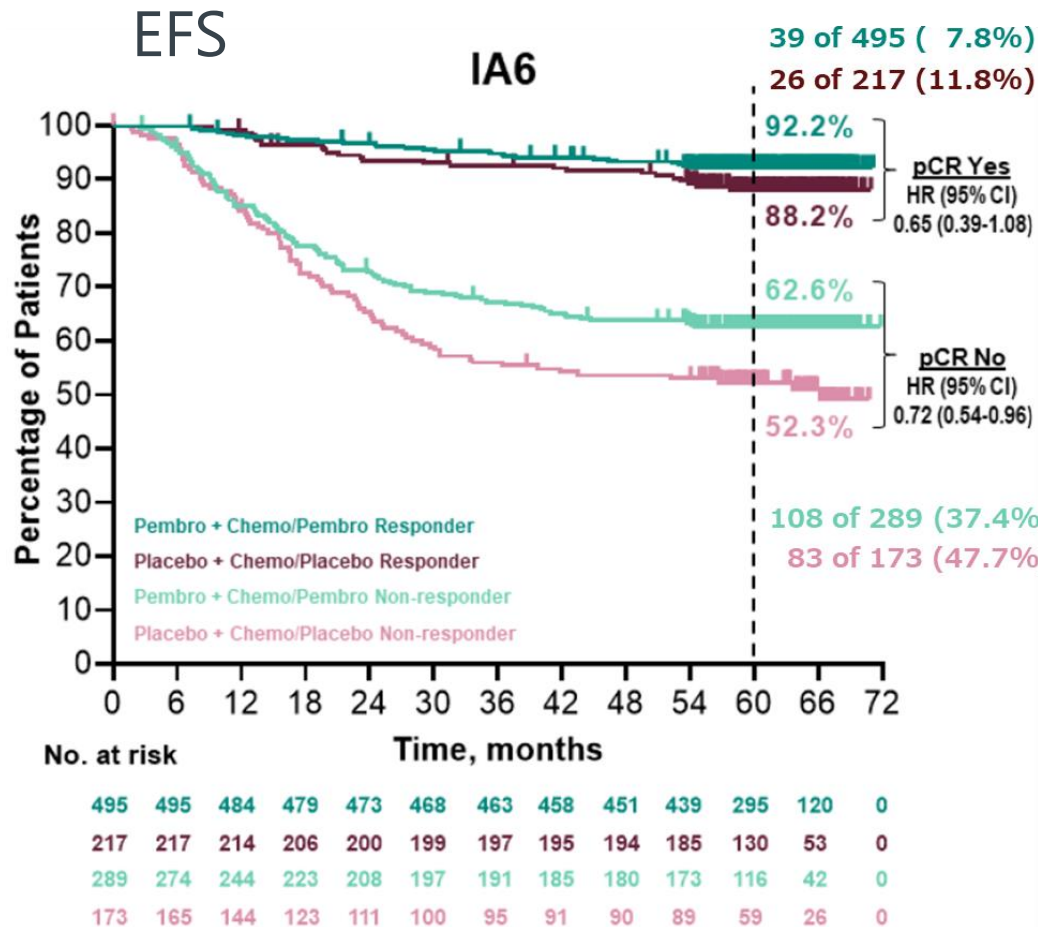
D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk						
Capecitabine	139	124	116	91	50	11
Control	147	125	108	82	52	9



# pCRとnon pCR症例別のEFS、OS



術後ペムブロリズマブ省略は推奨されるか？

“術後のみ”のペムブロリズマブの有効性を検討する目的で実施された試験ではない

pCR例（またnon-pCR例）のペムブロリズマブ群とプラセボ群の患者は無作為化されておらず、患者背景に偏りが出ている可能性がある；省略を考えるのは時期尚早。

# 術後ペムブロリズマブ省略のRCT： OptimICE-pCRとOPT-Pembro試験

## OptimICE-pCR

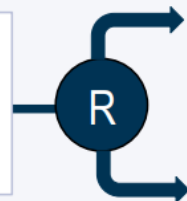
### KEY ELIGIBILITY:

pCR after preop chemo x min 6 cycles  
with pembrolizumab

### STRATIFICATION FACTORS:

- Baseline nodal status
- Receipt of anthracycline chemotherapy: yes vs. no

★ ALLIANCE TRIAL CURRENTLY ENROLLING ★



Pembrolizumab x 27 wks

Observation

## OPT-Pembro



STARTING SOON

## Opt-Pembro

OPTimizing adjuvant prescription of PEMBROLizumab in patients with early-stage triple-negative breast cancer achieving pathologic complete response after standard neoadjuvant chemotherapy and pembrolizumab

- ✓ Chief investigator: Dr. Joana Mourato Ribeiro (Unicancer, France)
- ✓ Belgian Coordinating Center: Prof. Duhoux (UCL St Luc)
- ✓ Start of study: End 2024
- ✓ Budget: 1.5 million €
- ✓ Number of participants: 200 in Belgium (2454 in total)

More information: [KCE Trials > Funded Trials](#)

非劣性は、ペムブロリズマブ群の 94% と比較して、観察群で 91% 以上の推定 3 年 RFS  
合計サンプルサイズは 1,295 人、片側有意水準 0.05 で 80% の検出力、非劣性HR 1.52

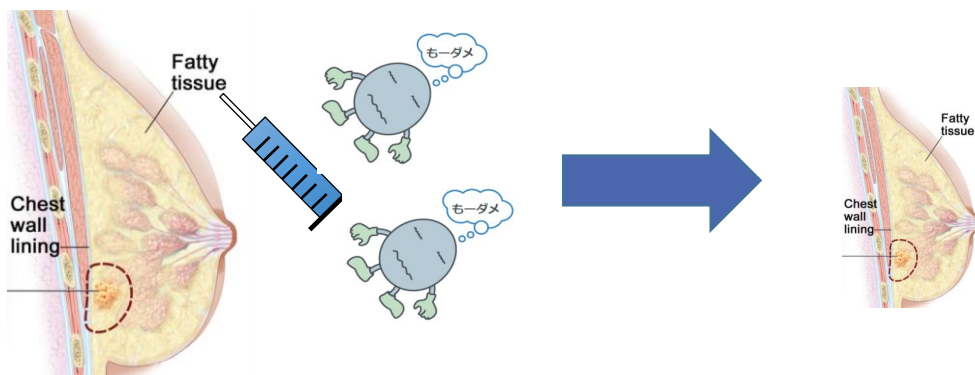
pCR例のペムブロリズマブ省略による、経過観察がペムブロリズマブ群に非劣性かどうかの検証

# 本日解説したトリプルネガティブタイプの術後薬物療法

## ホルモン受容体陰性HER2陰性（トリプルネガティブ）

### 術前抗がん剤治療（3-6カ月）

通常はT2N0以上やN+のハイリスクがNAC対象



KN522レジメンにおいて、pCRの場合でも、現状ではペムブロリズマブの省略は推奨されない

Non-pCRの場合、カペシタビン、BRCA病的バリエーション陽性の場合のオラパリブが考慮される

臨床試験において、pCR判定のためにはNACの最低サイクルの実施規定があった（アンストラサイクリン系4サイクルや全体で6サイクル以上など）

手術

pCR

ペムブロリズマブ併用レジメン  
の場合は術後ペムブロリズマブ

Non pCR

ペムブロリズマブ併用レジメン  
の場合は術後ペムブロリズマブ

カペシタビンや  
BRCA変異陽性ならオラパリブ

\*カペシタビンは本邦適応外

# 症例③ 解答

- 38歳女性、閉経前
- 腫瘍径56mm, リンパ節転移2個 cT3N1M0,
- 浸潤性乳管癌
- IHC: ER(0%), PgR(0%), HER2 IHC1+, HGⅢ, Ki67=50%,
- ECOG PS0, *gBRCA*陽性
- ペムブロリズマブ併用抗がん剤を実施した
- cPRでBt+Axを実施：ypT1cN0 non-pCRであった。
- 放射線治療を予定している。

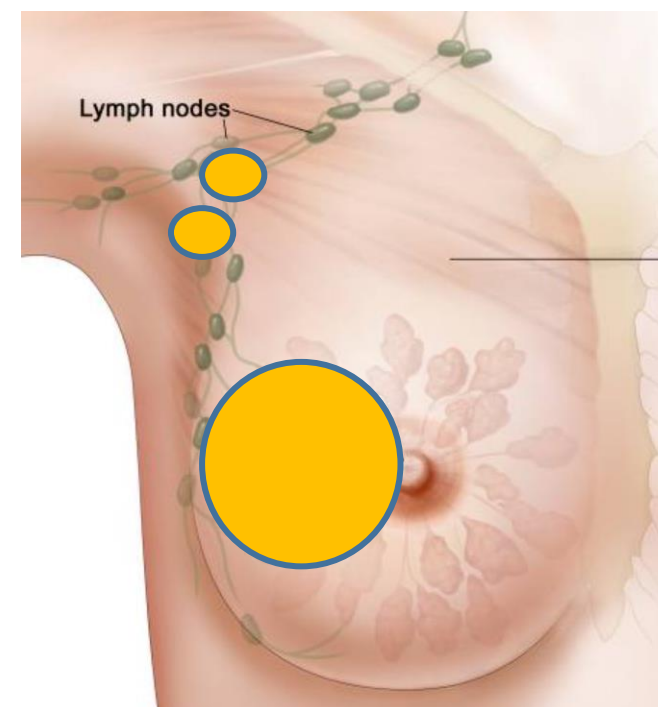
## 問題

- 本症例に対して、術後抗がん剤治療は推奨しますか？

✓ 推奨する

- 推奨する場合の、術後抗がん剤治療のレジメンは？

✓ ペムブロリズマブ3週ごとx9回、カペシタビン6カ月、オラパリブ1年





ご清聴有難うございました



国立がん研究センター  
中央病院

National Cancer Center Hospital

がん専門病院  
日本1位、世界13位



研修や一緒に働いてくださる方募集中  
e-mail; [tshimoi@ncc.go.jp](mailto:tshimoi@ncc.go.jp)