

第23回 日本乳癌学会東北地方会 教育セミナー（治療編）

## 術前化学療法後の標準的薬物治療アップデート

(NAC ; neoadjuvant chemotherapy)

岩手県立江刺病院 外科

松井 雄介



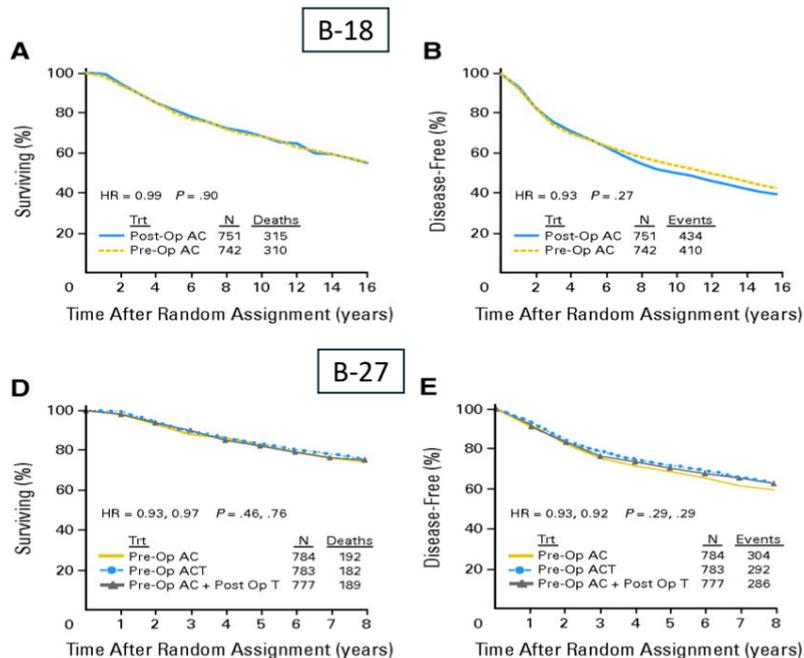
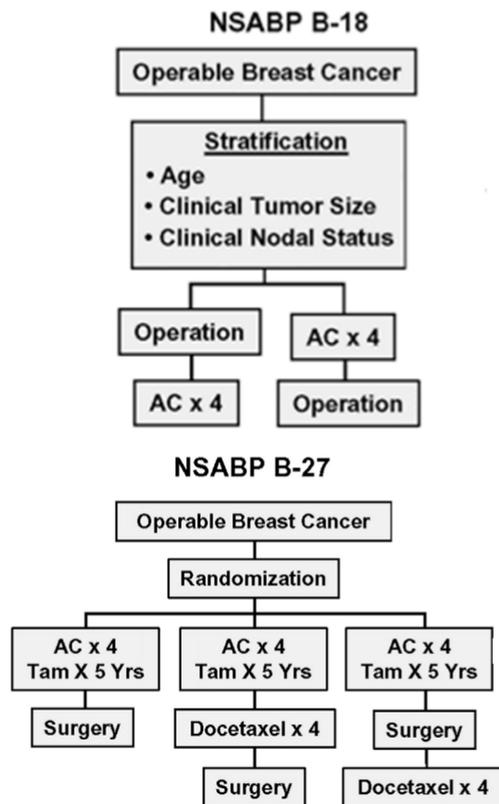
**The Japanese Breast Cancer Society**  
since 1992



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

# 術前・術後化学療法の比較



- OS、DFSに差はない。
- pCR症例は予後が良い。

# 術前化学療法の目的



## Downstaging

手術可能性の向上、  
あるいは乳房温存率の向上



## 薬剤感受性の 確認



## pCRの達成

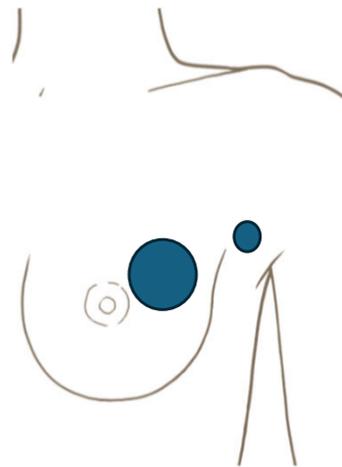
pCRは良好な長期予  
後と相関する

➤ NACの結果で術後の治療方針を個別化していくことが可能。

トリプルネガティブ乳癌

# 症例1 TNBC

- 55歳女性、閉経後
- 腫瘍径35mm、リンパ節転移2個
- cT2N1M0、cStage IIB
- IDC, ER(0), PgR(0), HER2(0), Ki67 50%
- gBRCA1陽性
- ECOG PS0

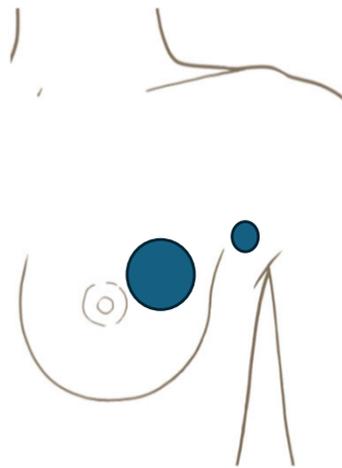


質問

①NACで推奨されるレジメンは？

# 症例1 TNBC

- 55歳女性、閉経後
- 腫瘍径35mm、リンパ節転移2個
- cT2N1M0、cStage IIB
- IDC, ER(0), PgR(0), HER2(0), Ki67 50%
- *gBRCA1*陽性
- ECOG PS0
- Bt+Axを実施：pCRの結果だった



## 質問

- ②術後の薬物治療は何を行いますか？
- ③non-pCRだった場合はどのような薬物治療を行いますか？

# 乳癌診療ガイドライン 2022年版

## CQ16 周術期トリプルネガティブ乳癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？

### 推奨

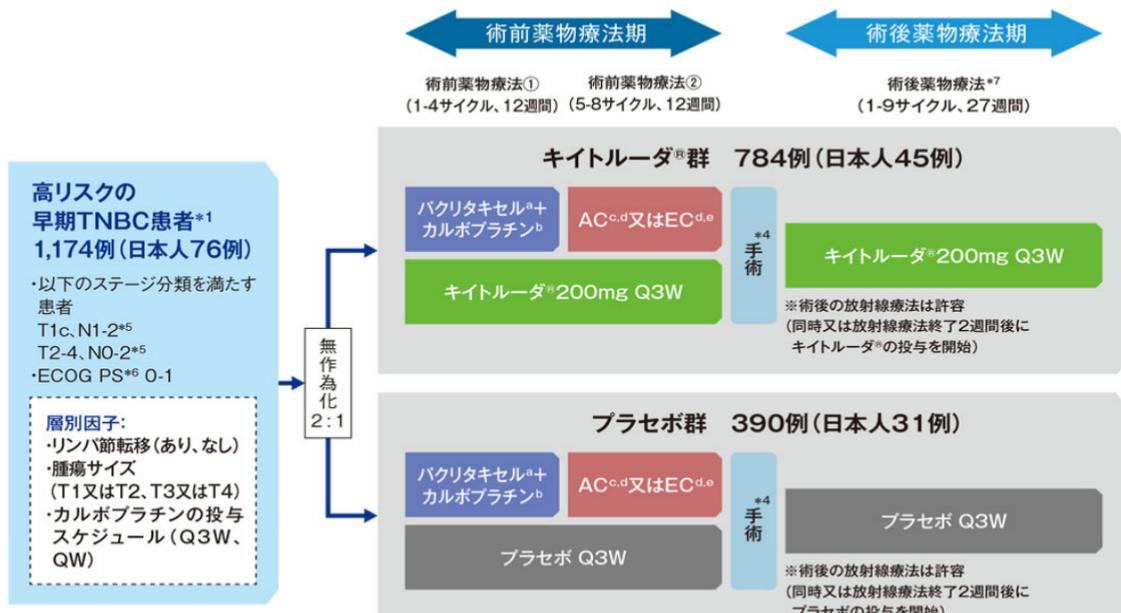
- ペムプロリズマブ（抗PD-1抗体）の投与を弱く推奨する。

推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：中，合意率：80%（32/40）

### 推奨におけるポイント

- 対象患者の選定，併用薬剤，用法・用量は，解説文にある当該臨床試験（KEYNOTE-522試験）の適格基準や投与レジメンを参考に決定すること。

# KEYNOTE-522試験



## 【評価項目】

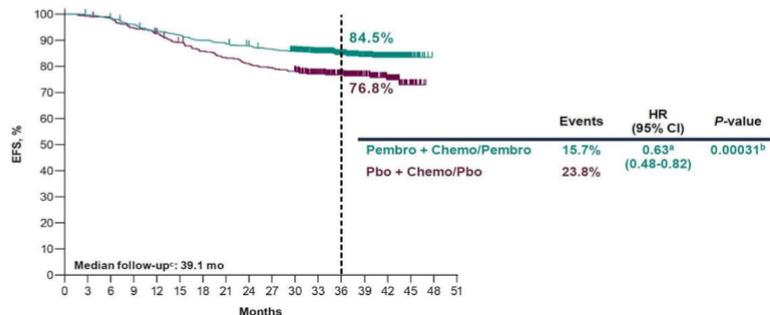
主要評価項目：ITT (intention-to-treat) 集団\*8における病理学的完全奏効 (pathological complete response : pCR) 率 (ypT0/Tis ypN0\*1) \*2、無イベント生存期間 (event-free survival : EFS) \*9、\*2

副次評価項目：ITT集団におけるpCR率 (ypT0 ypN0\*1)、pCR率 (ypT0/Tis\*1)、全生存期間 (overall survival : OS) \*2、安全性解析対象集団\*10における安全性及び忍容性 等

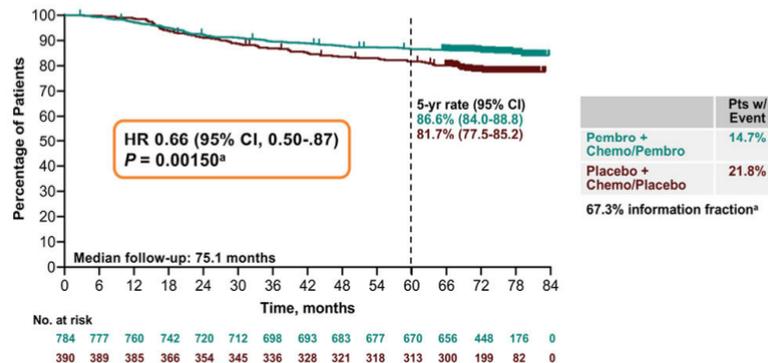
探索的評価項目：FAS (full analysis set) 集団\*11における無遠隔再発生存期間 (distant recurrence-free survival : DRFS) \*12、ITT集団におけるpCR (ypT0/Tis ypN0) 達成別のEFS、根治手術時の乳房温存手術の割合、残存腫瘍量\*13 等

# KEYNOTE-522試験

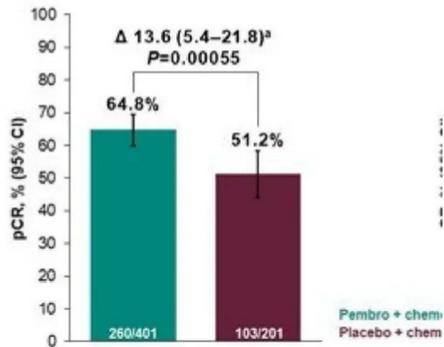
## Statistically Significant and Clinically Meaningful EFS at IA4



## Key Secondary Endpoint: Overall Survival



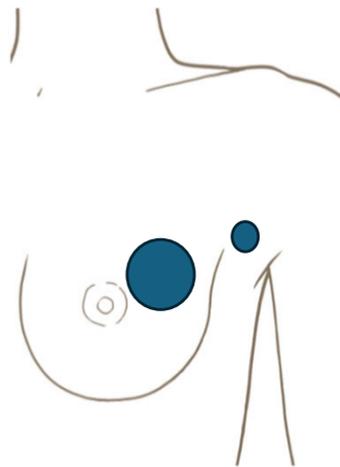
## Primary Endpoint: ypT0/Tis ypN0



- pCR率 64.8% VS. 51.2%
- EFS、OSもペムブロリズマブ併用で良好
- PD-L1の発現の有無に関わらない
- 有害事象にirAEが追加

# 症例1 TNBC

- 55歳女性、閉経後
- 腫瘍径35mm、リンパ節転移2個
- cT2N1M0、cStage IIB
- IDC, ER(0), PgR(0), HER2(0), Ki67 50%
- gBRCA1陽性
- ECOG PS0



質問

①NACで推奨されるレジメンは？

➤ KEYNOTE-522試験に準じたレジメンを提案する。

# 乳癌診療ガイドライン 2022年版

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。

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

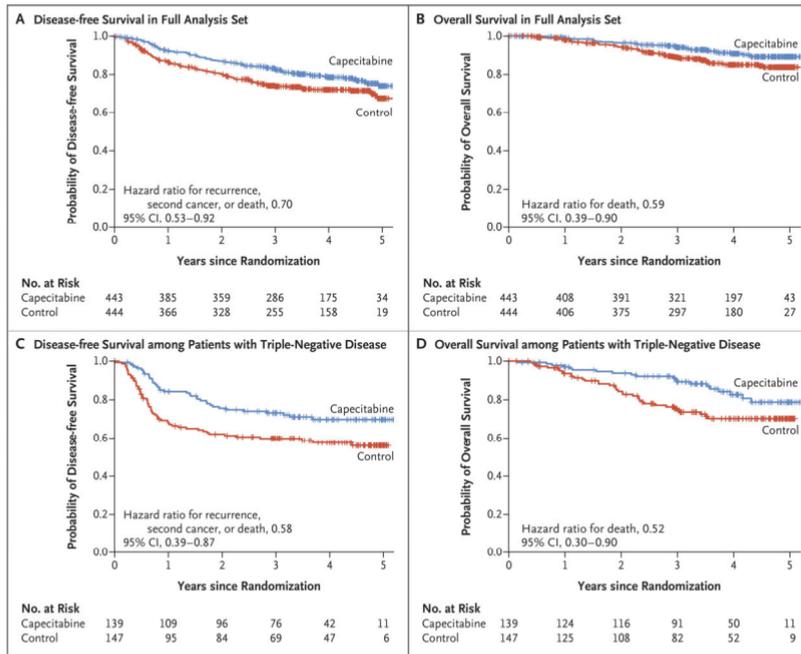
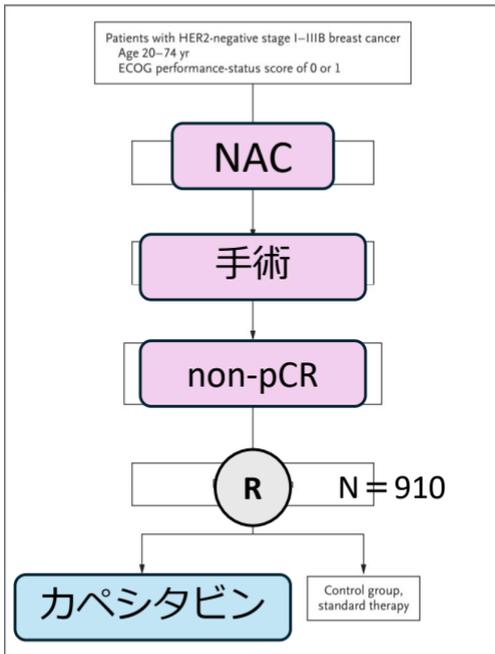
- HER2陰性早期乳癌に対して，再発リスクが高い場合，周術期化学療法後にオラパリブを1年間投与することを強く推奨する。

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。

# CREATE-X試験



5年DFS **74.1% VS. 67.7%**  
(p=0.01, HR=0.70, 95% CI:0.53-0.93)

5年OS **89.2% VS. 83.6%**  
(p=0.01,HR=0.59, 95% CI: 0.39-0.90)

**HR+**

5年DFS **76.4% VS. 73.4%**  
(HR=0.81、95% CI: 0.55-1.17)

5年OS **93.4% VS. 90.0%**  
(HR=0.73、95% CI: 0.38-1.40)

**TNBC**

5年DFS **69.8% VS. 56.1%**  
(HR=0.58,95% CI: 0.39-0.87)

5年OS **78.8% VS. 70.3%**  
(HR=0.52,95% CI: 0.30-0.90)

➤ NAC後のnon-pCR症例に対して術後カペシタビンを追加するとDFS、OSが延長する。

➤ TNBCでより有効性が高かった。

# OlympiA試験

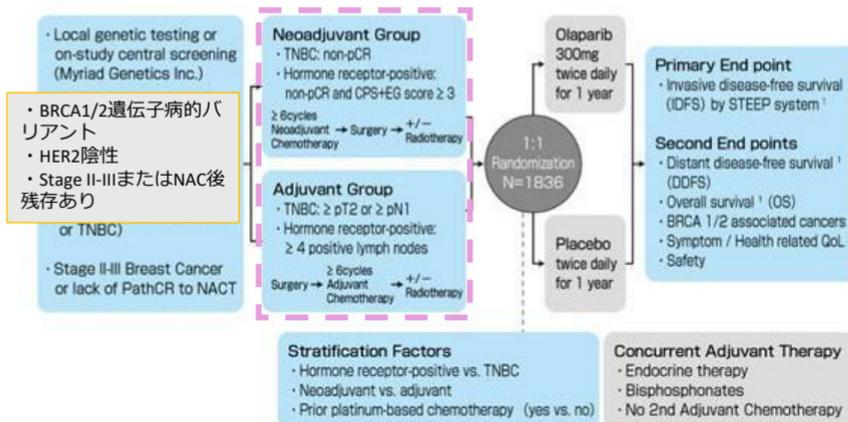


表1 OlympiA試験における再発高リスク患者の判断基準

	術前化学療法後	術後化学療法施行後
HR陽性 HER2陰性	<ul style="list-style-type: none"> <li>non-pCR<sup>1</sup> かつ</li> <li>clinical and pathological stage and estrogen-receptor status and histologic grade (CPS &amp; EG) スコア<sup>2</sup>が3以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>病理的に腋窩リンパ節転移4個以上</li> </ul>
TNBC	<ul style="list-style-type: none"> <li>non-pCR<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pT2以上あるいはpN1以上</li> </ul>

\*1: 乳房および/あるいは腋窩リンパ節に浸潤癌が残存。

\*2: 表2参照。

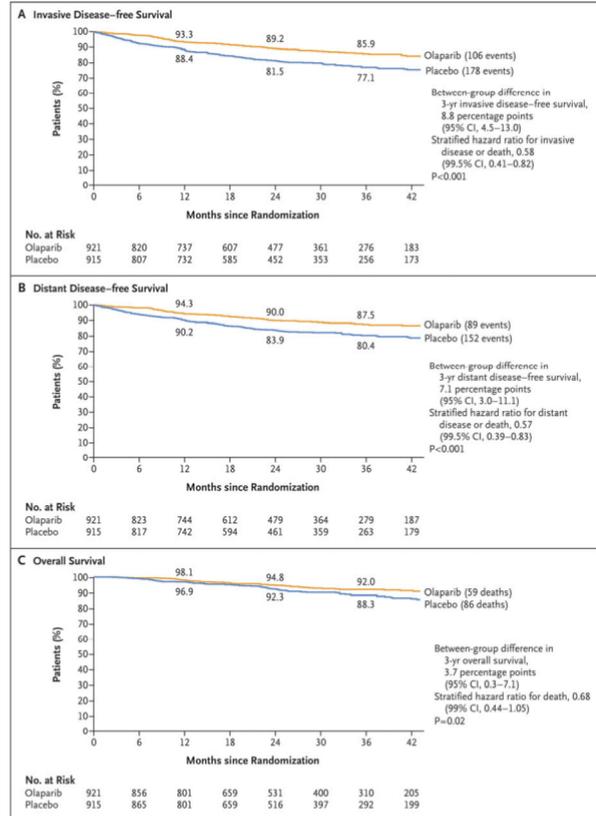
表2 CPS&EGスコア

臨床病期、病理病期、ER発現、核グレードの点数の合計(0~6点)で判断する。

	0点	1点	2点
臨床病期	0-II A	II B-III A	III B-III C
病理病期	0-I	II A-III B	III C
ER発現 <sup>*3</sup>	1%以上	1%未満	
核グレード <sup>*3,4</sup>	1-2	3	

\*3: ER発現や核グレードは診断時(術前化学療法開始前)の生検結果を用いる<sup>4B</sup>。

\*4: 核グレードが決まらない場合、通常の組織学的グレード分類を使用する。Nottinghamグレードのみ報告されている場合には、Nottingham分類のスコアが9点であればCPS&EGスコア1点を採点する。



➤ IDFS、DDFS、OSを改善



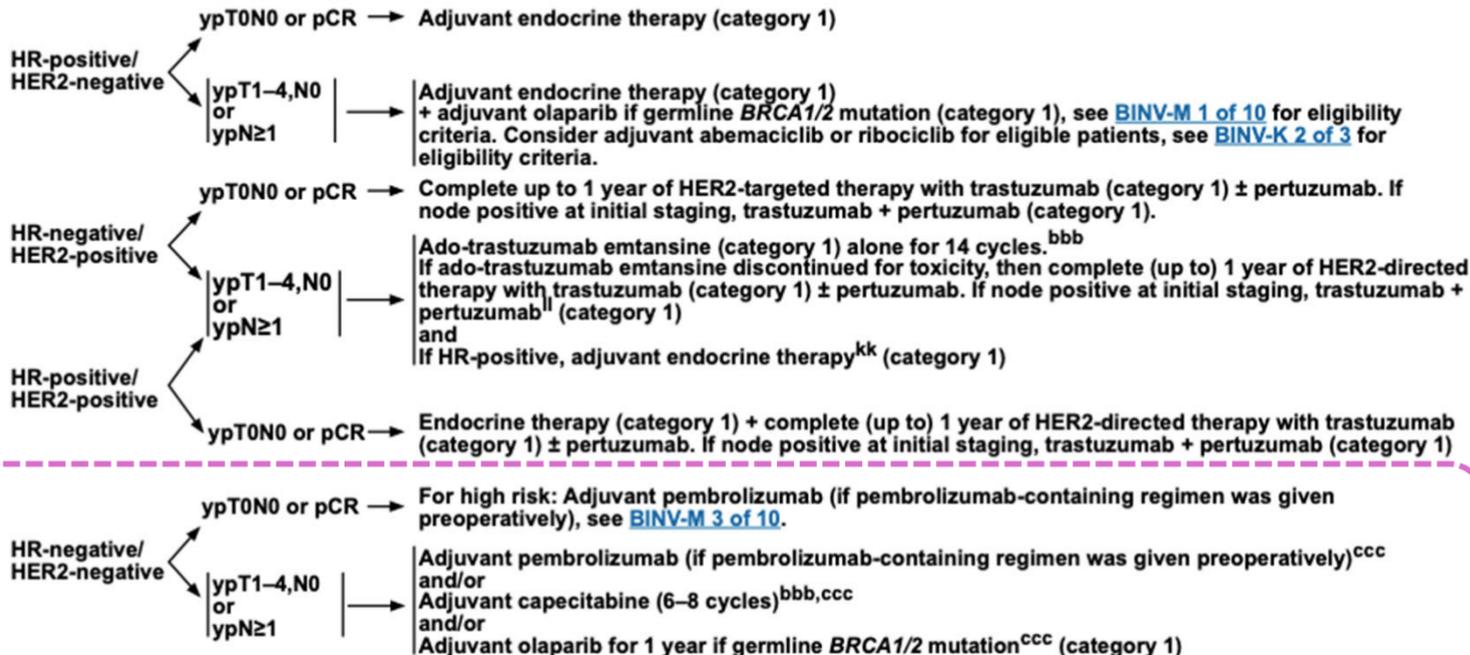
# NCCN Guidelines Version 5.2025

## Invasive Breast Cancer

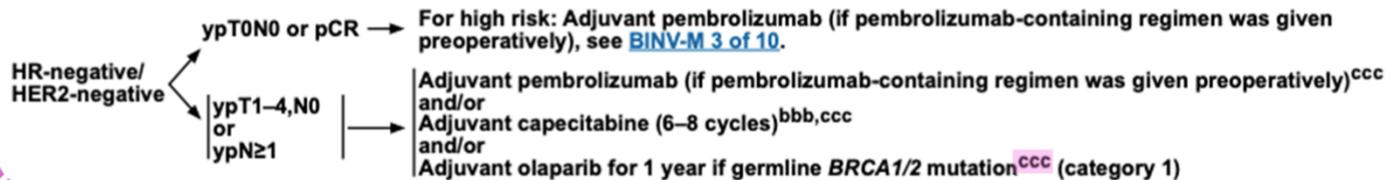
### ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY<sup>jj</sup>

RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE  
AFTER PREOPERATIVE THERAPY

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY<sup>t,ff,gg,jj</sup>



→ [Follow-Up \(BINV-17\)](#)



<sup>t</sup> [Special Considerations for Breast Cancer in Males \(Sex Assigned at Birth\) \(BINV-J\)](#).

<sup>ff</sup> [Adjuvant Endocrine ± CDK/4/6 Inhibitor Therapy and Principles of Adjuvant Endocrine Therapy \(BINV-K\)](#).

<sup>99</sup> [Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(BINV-M\)](#).

<sup>jj</sup> Consider adjuvant bisphosphonate therapy for risk reduction of distant metastasis for 3–5 years in postmenopausal patients (natural or induced) with high-risk node-negative or node-positive tumors.

<sup>kk</sup> Consider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab or ado-trastuzumab emtansine is unknown.

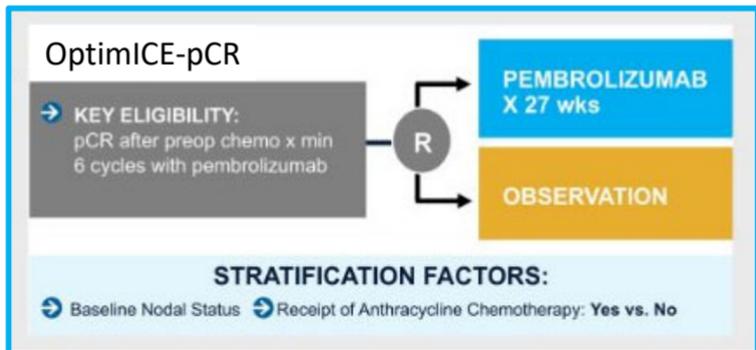
<sup>ll</sup> Updated results from the adjuvant APHINITY trial in HER2-positive early breast cancer, with a median follow-up of 8.4 years, have confirmed the benefit of adding pertuzumab to trastuzumab plus chemotherapy in preventing recurrences.

<sup>bbb</sup> Recommendations do not apply to residual DCIS (ypTis).

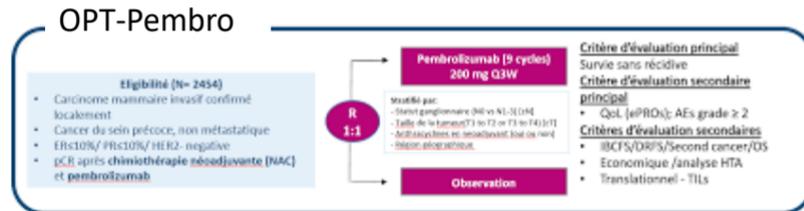
<sup>ccc</sup> There are no data on sequencing or combining adjuvant pembrolizumab with capecitabine or olaparib in patients who meet criteria for treatment with one or more of these agents. However, their sequential/combined use may be considered given high risk of recurrence in patients with residual disease.

これらの薬剤が適応となる患者において、術後補助療法としてのペムブロリズマブと、カペシタビンまたはオラパリブとの投与順序や併用に関するデータは存在しない。しかしながら、残存病変を有する患者における再発リスクの高さを考慮すると、これらの薬剤の順次投与または併用を検討しても良い。

# 今後の展望

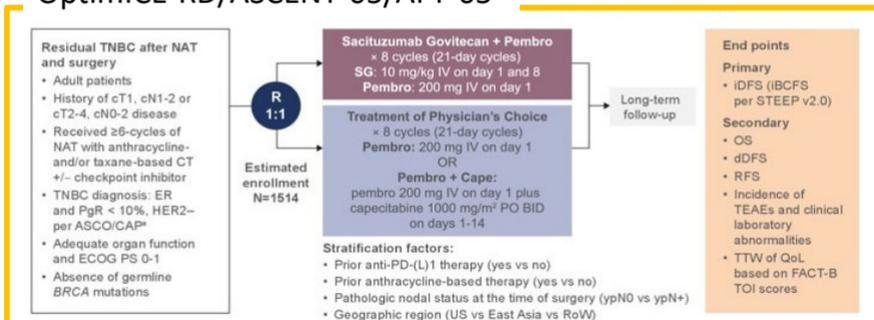


SABCS2023 Poster P04-15-05



- Chemo+Pembro後のpCR症例
- Pembro単独 VS. 経過観察
- RFS、EFSの非劣性を検証

## OptimICE-RD/ASCENT-05/AFT-65

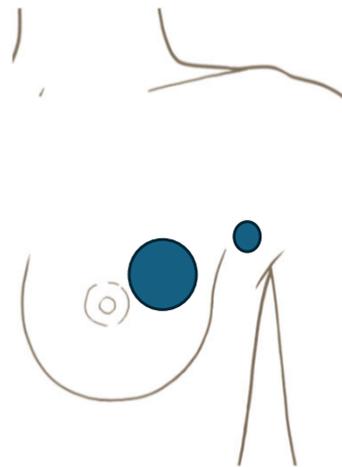


Future Oncology 2024;20:2343-2455

- non-pCR症例
- SG+Pembro VS. Pembro単独/Pembro+CAPE
- IDFSの検証

# 症例1 TNBC

- 55歳女性、閉経後
- 腫瘍径35mm、リンパ節転移2個
- cT2N1M0、cStage IIB
- IDC, ER(0), PgR(0), HER2(0), Ki67 50%
- *gBRCA1*陽性
- ECOG PS0
- Bt+Axを実施：pCRの結果だった



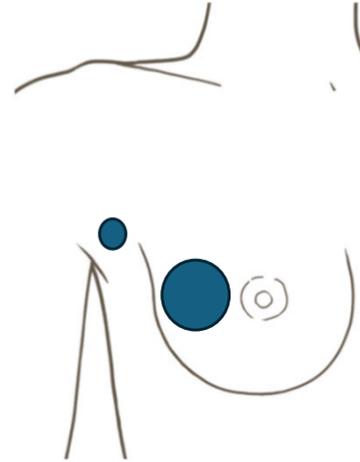
## 質問

- ②術後の薬物治療は何を行いますか？ ▶ **ペムブロリズマブを提案する。**
- ③non-pCRだった場合はどのような薬物治療を行いますか？  
▶ **ペムブロリズマブの他、カペシタビン、オラパリブの適応を検討する。**

HER2陽性乳癌

## 症例2 HER2陽性

- 53歳女性、閉経後
- 腫瘍径40mm、リンパ節転移2個
- cT2N1M0、cStage IIB
- IDC, ER(0), PgR(0), HER2(3+), Ki67 40%
- ECOG PS0
- NAC (EC 4コース→Per/Her/DTX 4コース)
- Bt+Axを実施：ypT1aN0M0 ypStage I
- non-pCRの診断



### 質問

- ① 術後の薬物治療は何を行いますか？
- ② pCRだった場合はどのような薬物治療を行いますか？

# 乳癌診療ガイドライン

2022年版

**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。

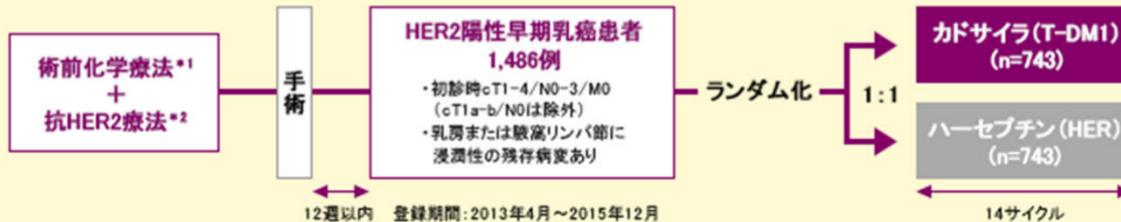
推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：87%（33/38）

### 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

## 第Ⅲ相、多施設共同、オープンラベル、ランダム化比較試験(海外28カ国、268施設)



### 層別因子:

- ・初診時の臨床病期:手術不能(cT4またはcN2-3) vs. 手術可能(cT1-3, N0-1)
- ・ホルモン受容体発現状況:ER陽性 and/or PgR陽性 vs. ER陰性 and PgR陰性/不明
- ・術前療法:ハーセプチン vs. ハーセプチン+他の抗HER2療法の併用
- ・術後病理診断におけるリンパ節転移状況:陽性 vs. 陰性/未実施

- ・放射線療法および内分泌療法はプロトコルおよび各国のガイドラインに従って投与可能とした。
- ・有害事象によりカドサイラの投与を中止した場合、ハーセプチンへの変更を許容した。

カドサイラ : 3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注、14サイクル

ハーセプチン\*3 : 6mg/kgを3週間間隔で点滴静注、14サイクル

\*1: 術前化学療法として少なくとも6サイクル実施(最低9週間のタキサン系薬剤を含む)。各国のガイドラインに従い、アントラサイクリン系薬剤およびアルキル化薬の投与は許容。

\*2: 最低9週間のハーセプチン投与。他の抗HER2療法の併用も許容。

\*3: 術前療法としてハーセプチンを投与してから6週間以上経過した患者では、初回用量は8mg/kgとした。

ER: エストロゲン受容体、PgR: プロゲステロン受容体

【主要評価項目】 浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS)

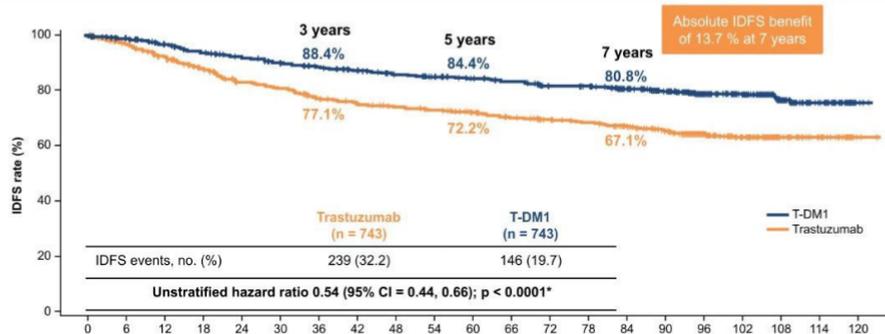
【副次的評価項目】 安全性 など

承認時評価資料: 海外第Ⅲ相臨床試験 (KATHERINE試験)

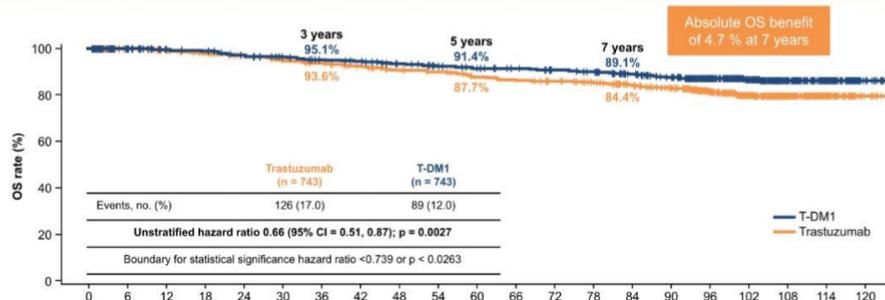
von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med.* 2019; 380: 617-628. 本試験は、F.ホフマン・ラ・ロシュ社/Genentech社の支援によって行われた。文献にはF.ホフマン・ラ・ロシュ社/Genentech社の社員、F.ホフマン・ラ・ロシュ社/Genentech社から資金提供を受けた著者が含まれる。

# KATHERINE試験

## 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)



Non-pCR症例において  
 術後T-DM1はトラスツズマ  
 ブと比較して・・・

- ✓ IDFSを有意に延長。
- ✓ OSの延長傾向も。

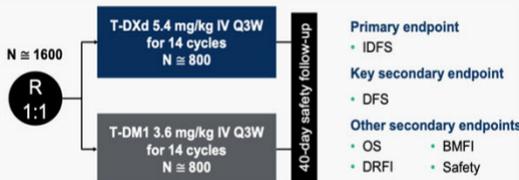
# 今後の展望 ~DESTINY-Breast05~

## Key Eligibility Criteria

- Residual invasive disease in the breast and/or axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy with HER2-directed therapy (NAT)<sup>a</sup>
- High-risk defined as presentation prior to NAT with:
  - Inoperable eBC (cT4,N0-3,M0 or cT1-3,N2-3,M0) OR
  - Operable eBC (cT1-3,N0-1,M0) with axillary node-positive disease (ypN1-3) after NAT
- Centrally confirmed HER2+ (IHC 3+ or ISH+) eBC
- ECOG PS 0 or 1

## Stratification factors

- Extent of disease at presentation (inoperable, operable)
- HER2-targeted NAT (single, dual)
- Hormone receptor status (positive, negative)
- Post-NAT pathologic nodal status (positive, negative)



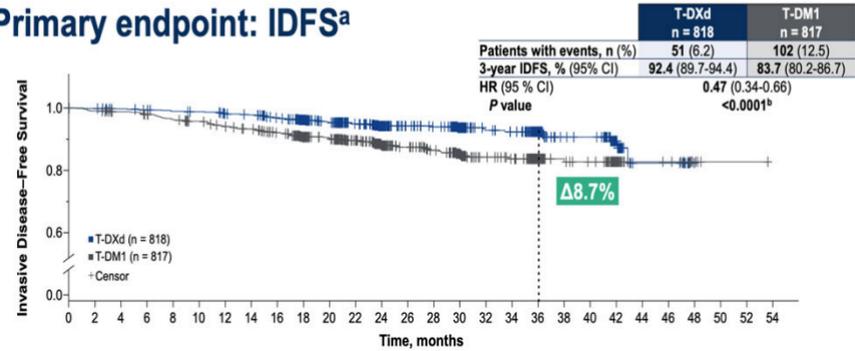
- Concomitant adjuvant ET was allowed per local practices
- If administered, RT could be initiated concurrent with study therapy or completed prior to initiation of study therapy (sequential) per investigator
- ILD monitoring program for patients treated with RT
  - All patients had baseline non-contrast, low dose (LD) chest CT during screening
  - All RT patients (concurrent and sequential) had LD chest CT 6 weeks after start of study therapy, then every 12 weeks while on therapy, and at 40-day follow-up
  - Sequential RT patients had additional LD chest CT after completion of RT prior to start of study therapy

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

Adjuvant radiotherapy timing (sequential or concurrent) showed no differences in adjudicated drug-related ILD. Similar distributions of any grade adjudicated drug-related ILD events were observed with sequential and concurrent radiotherapy in both treatment arms (T-DXd: 10.7% and 9.6% vs T-DM1: 2.6% and 1.0%, respectively).

n (%)	LV dysfunction					
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
T-DXd (n = 806) <sup>a</sup>	23 (2.9)	1 (0.1)	20 (2.5)	2 (0.2)	0	0
T-DM1 (n = 801) <sup>a</sup>	14 (1.7)	0	11 (1.4)	3 (0.4)	0	0

## Primary endpoint: IDFS<sup>a</sup>



	T-DXd n = 818	T-DM1 n = 817
<b>BMFI</b>		
Patients with recurrence in CNS, n (%)	17 (2.1)	26 (3.2)
3-year BMFI rate, % (95% CI)	97.6 (96.2-98.5)	95.8 (93.6-97.2)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.64 (0.35-1.17)	

HER2陽性、non-pCR、**ハイリスク症例**において術後T-DXdはT-DM1と比較して

- ✓ IDFSを有意に延長。
- ✓ 脳転移に対する効果も期待。
- ✓ 間質性肺炎には注意が必要。

# 乳癌診療ガイドライン 2022年版

**CQ14 術後薬物療法を行うHER2陽性早期乳癌に対して、トラスツズマブにペルツズマブを加えることは勧められるか？**

1. 初期治療

## 推奨

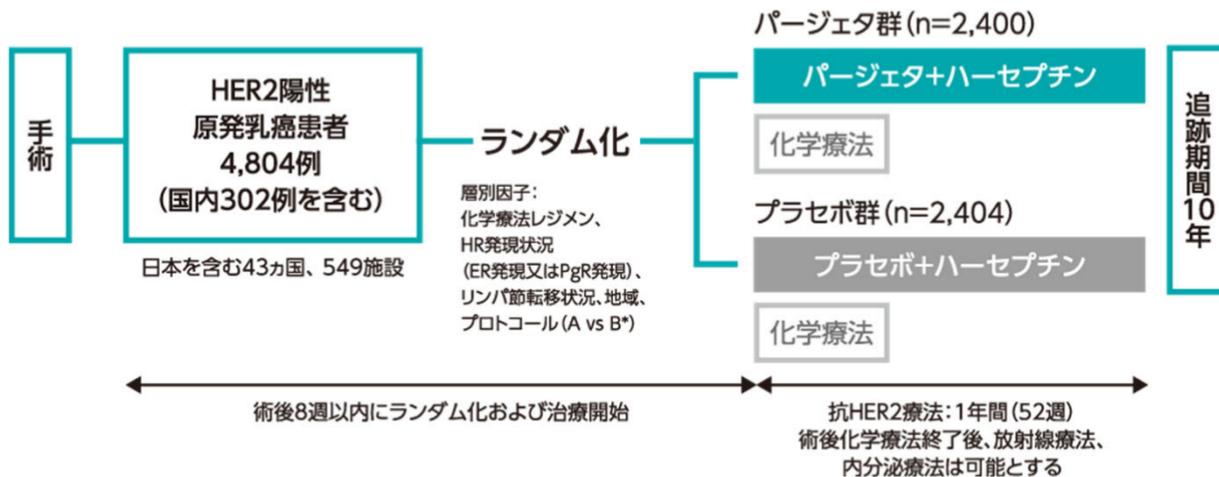
- 再発リスクが高い場合には、トラスツズマブにペルツズマブを加えることを強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：89% (34/38)

## 推奨におけるポイント

■APHINITY試験の層別解析において、リンパ節転移陽性の場合にはペルツズマブを加えることによる浸潤癌の無病生存期間（IDFS）の改善を認めており、トラスツズマブにペルツズマブを加えることはリンパ節転移陽性などの再発リスクが高い患者に対して推奨される治療である。

# APHINITY試験



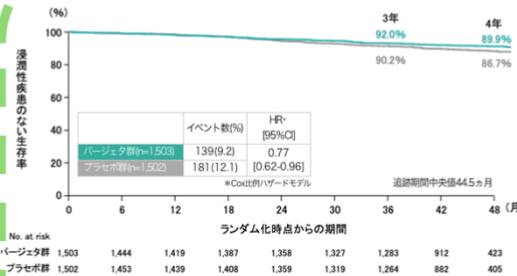
【主要評価項目】 浸潤性疾患のない生存期間 (IDFS)  
【副次的評価項目】 乳癌以外の続発性原発癌をイベントとして含むIDFS、無病生存期間、全生存期間、再発までの期間、遠隔再発までの期間、健康関連QOL、心臓関連の安全性、全般的安全性

# APHINITY試験

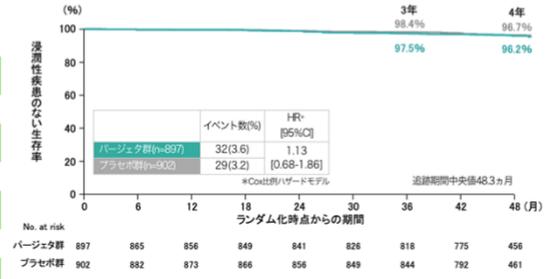
IDFS (ITT集団)



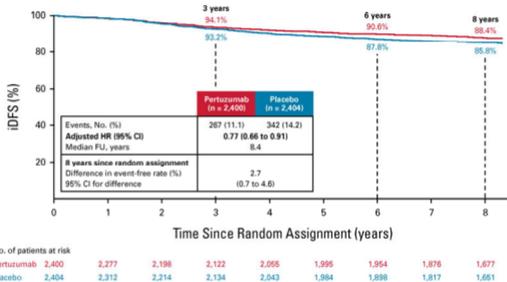
IDFS (リンパ節転移陽性例)



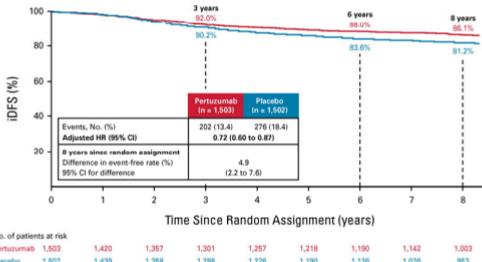
IDFS (リンパ節転移陰性例)



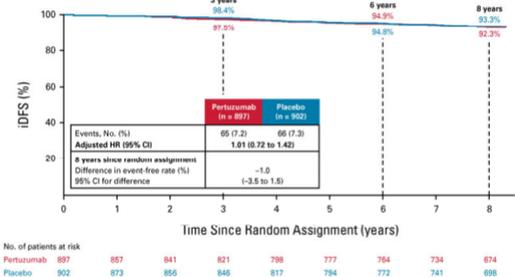
A



B



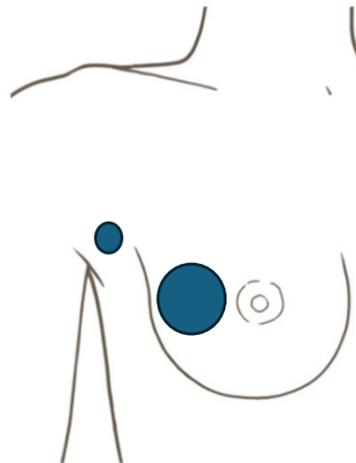
C



承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相臨床試験(APHINITY試験) 参考：von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 377(2): 122-131, 2017より作成  
本文献にはF.ホフマン・ラ・ロシュ社/ジェンテック社から資金提供を受けた著者が含まれる。本試験は、F.ホフマン・ラ・ロシュ社/ジェンテック社の支援によって行われた。

## 症例2 HER2陽性

- 53歳女性、閉経後
- 腫瘍径40mm、リンパ節転移2個
- cT2N1M0、cStage IIB
- IDC, ER(0), PgR(0), HER2(3+), Ki67 40%
- ECOG PS0
- NAC (EC 4コース→Per/Her/DTX 4コース)
- Bt+Axを実施：ypT1aN0M0 ypStage I
- non-pCRの診断



### 質問

- ① 術後の薬物治療は何を行いますか？ ➤ **T-DM1を提案する。**
- ② pCRだった場合はどのような薬物治療を行いますか？

➤ **トラスツズマブ+ペルツズマブを継続する。**

# Take home message

- 術前化学療法は腫瘍縮小と、それに基づいて個別化した治療ができる利点がある。
- Stage II以上のTNBCではKEYNOTE-522レジメンが標準治療となっているが、術後の薬物治療は今後も変化していく可能性がある。
- HER2陽性乳癌はnon-pCRだった場合にT-DM1の投与が推奨されるが、今後はT-DXdが選択肢となる可能性がある。