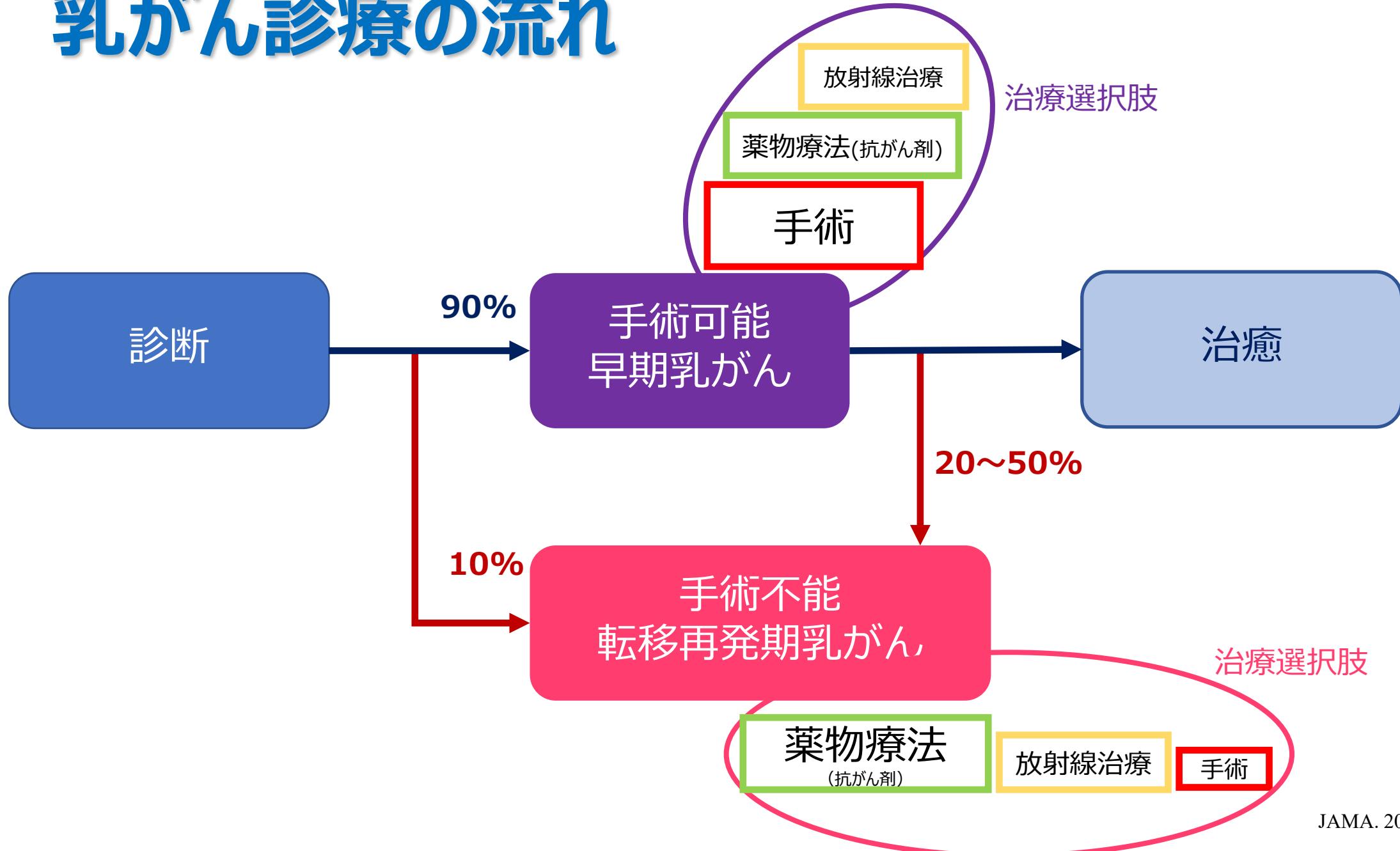


## 教育セミナー

# 術前化学療法後の 標準的薬物治療アップデート

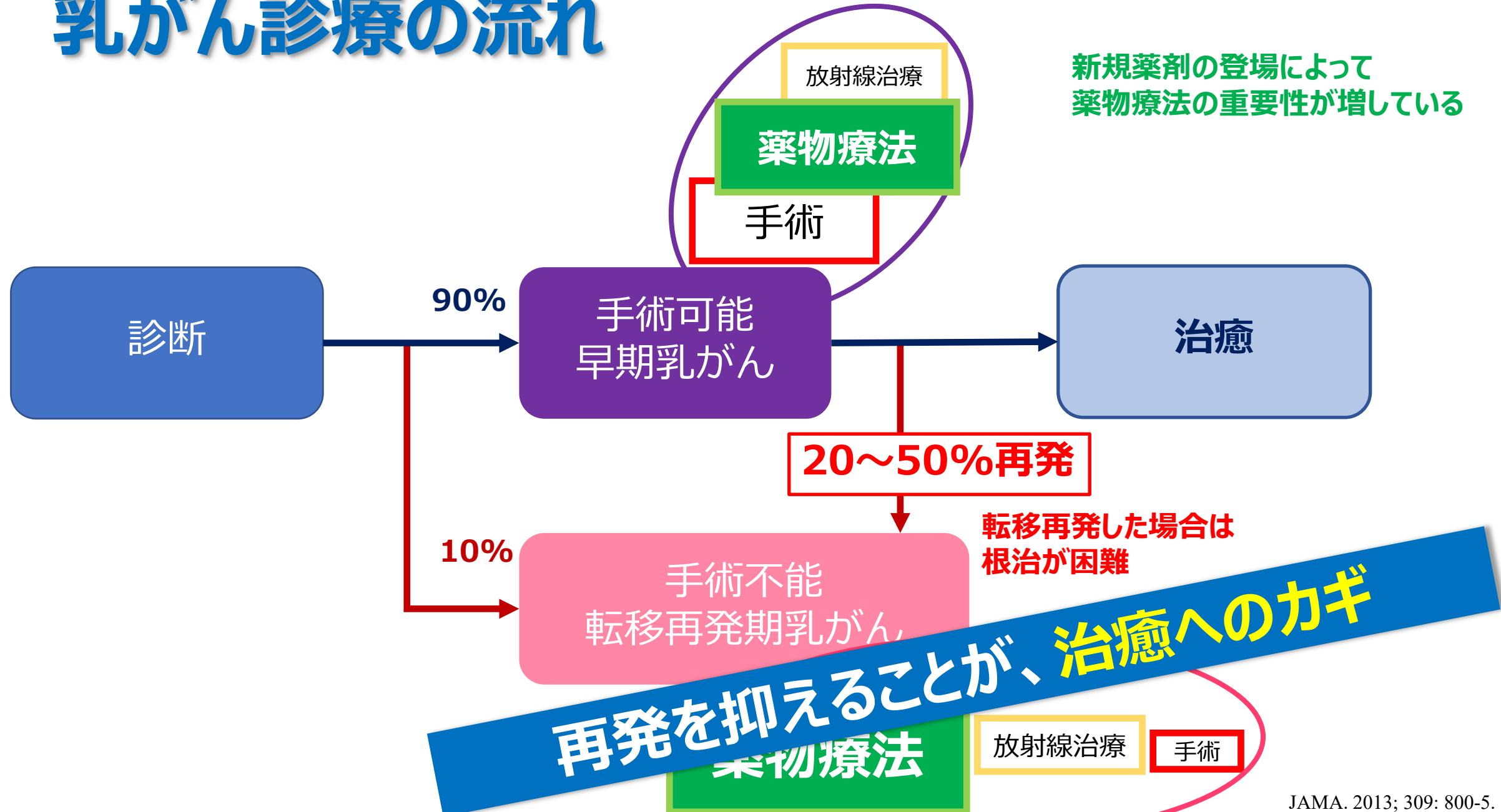
名古屋市立大学 臨床研究戦略部  
能澤 一樹

# 乳がん診療の流れ



# 乳がん診療の流れ

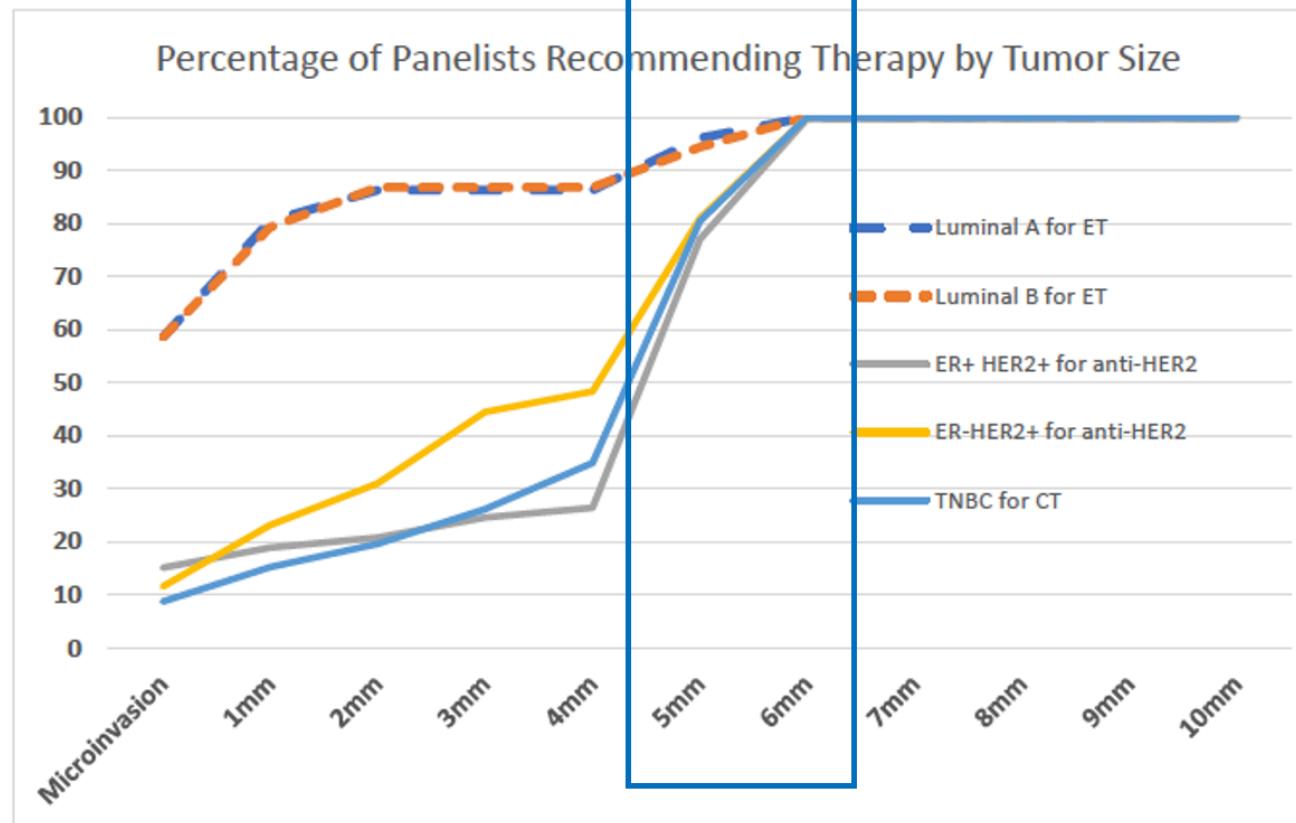
## 新規薬剤の登場によって 薬物療法の重要性が増している



# どのように薬剤を選択するのか？

免疫組織化学染色によるER、PgR、HER2、  
Ki-67に基づく分類、  
腫瘍径やリンパ節転移の有無、  
臨床学的・病理学的所見を総合的に判断して  
治療方針が決められている。

Figure 5. Size Threshold for Initiating Systemic Therapy by Tumor Type and Treatment



腫瘍径に関する治療介入のコンセンサス

# 現在の乳癌周術期診療

## 手術先行パターン

Stage I  
Stage II  
Stage IIIa



## 化学療法先行パターン

Stage IIIa,b,c  
Stage II  
Stage I

薬物療法 = NAC  
(Neoadjuvant chemotherapy)

手術

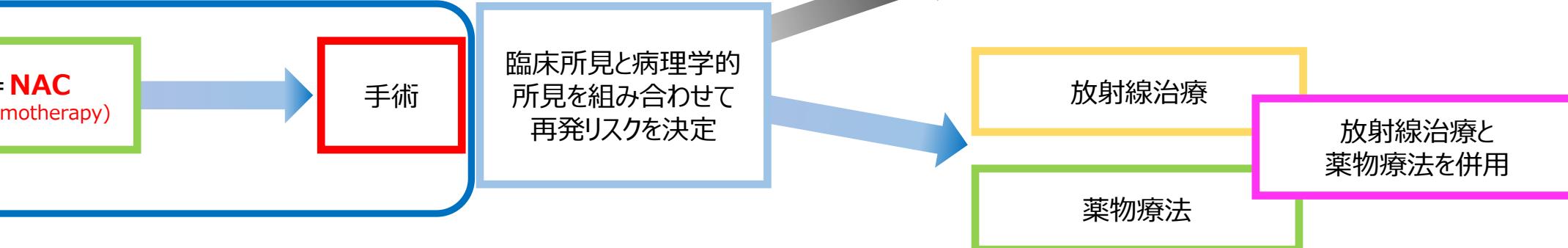
臨床所見と病理学的所見を組み合わせて再発リスクを決定

経過観察

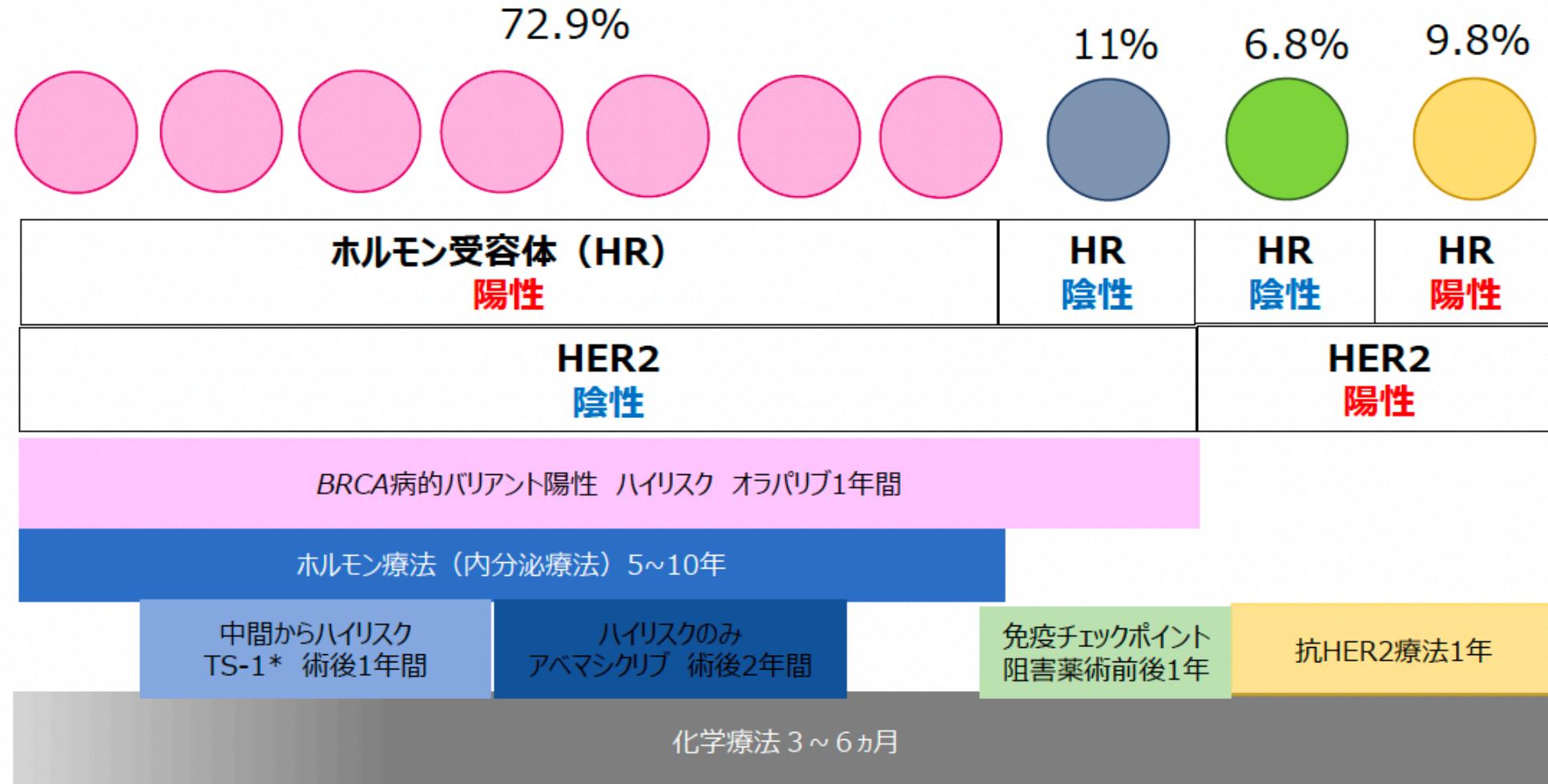
放射線治療

薬物療法

放射線治療と薬物療法を併用



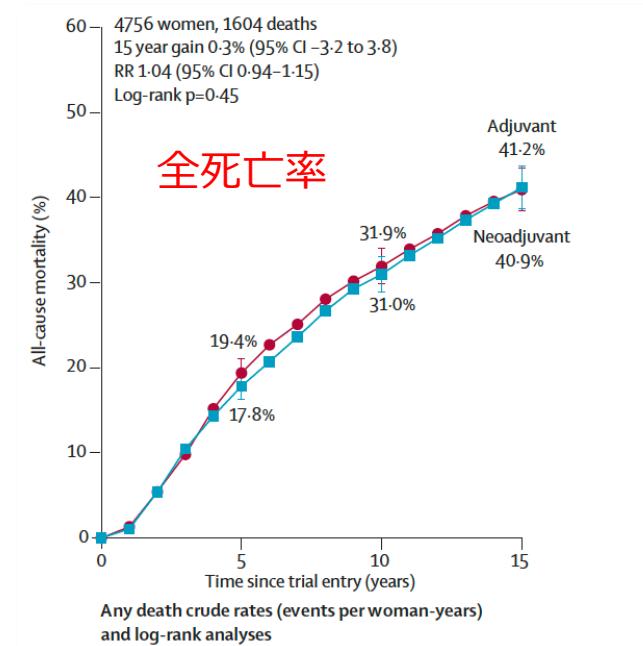
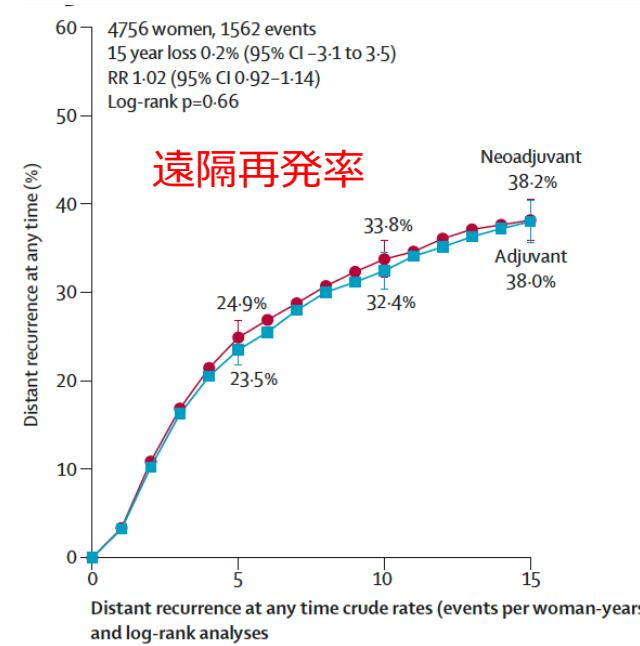
# 乳癌のサブタイプと周術期治療





# 周術期乳癌に対するNACの発展

- ✓ 当初、NACは切除不能乳癌に対して腫瘍縮小によって切除可能とする目的で始まった。
- ✓ サブタイプによらず、NACでは約90%の症例で腫瘍縮小を認める。 J Clin Oncol. 2010; 28: 1821-8.
- ✓ その後、NACは術後化学療法と比べて**遠隔再発率・全死亡率に差がない**ことが報告された。



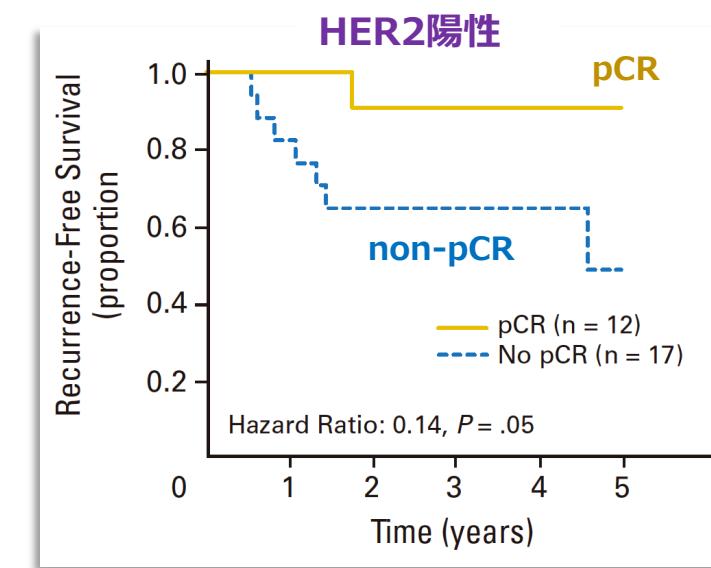
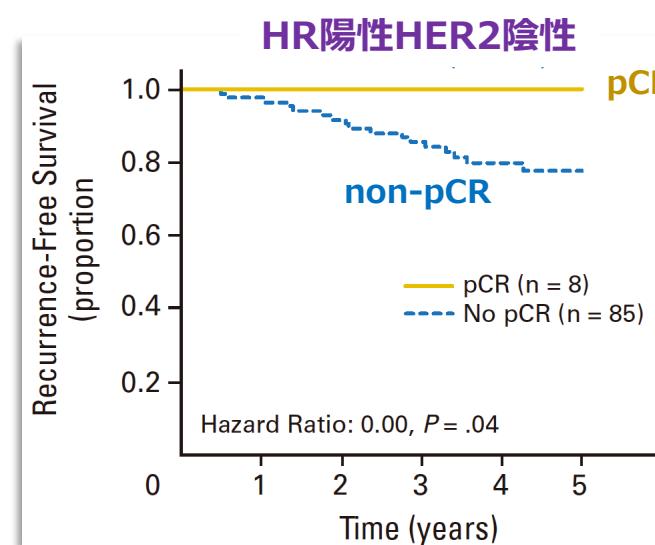
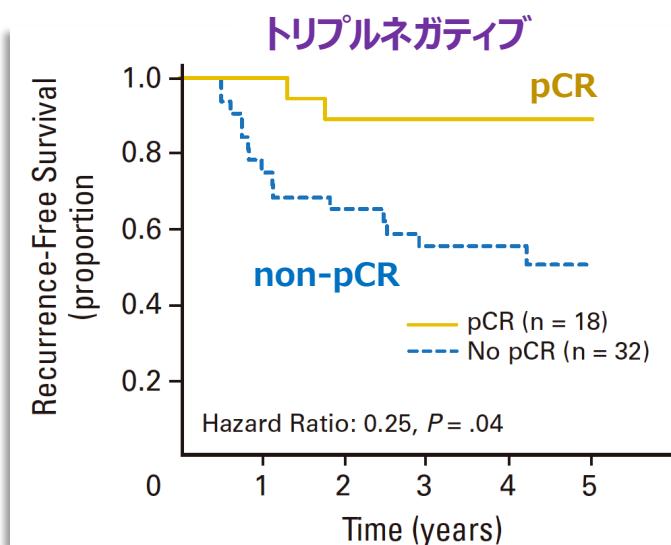
Lancet Oncol 2018; 19: 27–39

化学療法が適応となる症例では、術前・後で効果は同等



# pCRという指標の確立

- ✓ 従来の周術期の治療は臨床病期と病理学的悪性度を総合して判断されており、  
その他に確立された指標は認めなかった。
- ✓ NAC後にpCR (pathological complete response) を認めた症例は  
non-pCR症例と比較し予後良好である。



J Clin Oncol. 2012; 30: 3242-9.

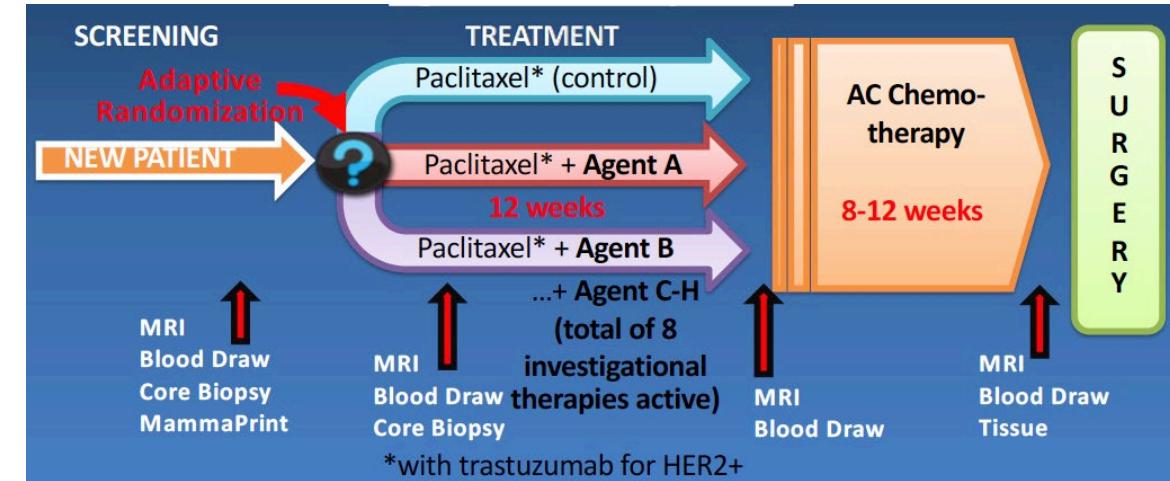
サブタイプによらず、pCRは予後因子である

# pCRをエンドポイントとする試験

Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Oncology Center of Excellence  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

July 2020  
Clinical/Medical  
Revision 1



- ✓ 早期乳癌に対するNACとpCRに関するFDAガイダンスでは、「再発高リスク乳癌ではpCRと予後は良く相関することが想定されるため、標準治療との比較のもとで試験を行う」ことが推奨されている。

- ✓ 2010～2020年の間に15の薬剤を評価
- ✓ そのうち、7の薬剤で有効性を報告  
→ 複数の第Ⅲ相試験が開始

## Case 1

42歳女性、閉経前

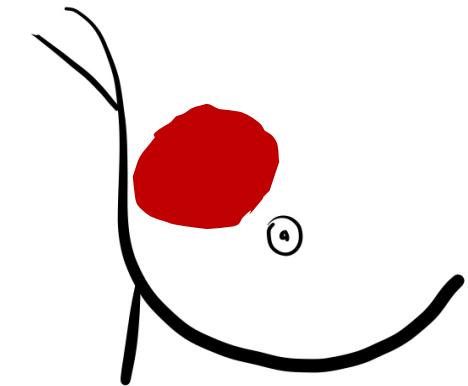
腫瘍径 56mm, リンパ節転移2個

cT3N1M0, 浸潤性乳管癌

IHC: ER(8), PgR(8), HER2(0)

HG3, Ki67=30%, ECOG PS0

乳房温存希望あり (現時点で温存不可)



この症例に、術前化学療法しますか？  
その際の注意点を挙げてください。

## Case 1

# 解答

- 再発抑制と腫瘍縮小目的で術前化学療法を実施する。

## 注意点

- 多遺伝子アッセイによって化学療法省略可能な対象を把握しておくこと
- 術後に適応になる可能性がある薬剤を想定しておくこと  
(アベマシクリブ、S-1、オラパリブ、など)

# TAILORx

## ER陽性、HER2陰性、リンパ節転移陰性乳がん 再発スコア結果と化学療法の上乗せ効果

N0 TAILORx (Level 1A evidence)

### 再発スコア™結果

	RS 0–10 <sup>2,3</sup>	RS 11–15 <sup>1</sup>	RS 16–20 <sup>1</sup>	RS 21–25 <sup>1</sup>	RS 26–100 <sup>2,3</sup>
50歳超	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法の上乗せ効果なし	実質的な化学療法の上乗せ効果
50歳以下	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法の上乗せ効果約1.6%	化学療法の上乗せ効果約6.5%	

TAILORx探索的解析

TAILORx 試験では、再発スコア結果 11–25 の患者は内分泌療法単独群または化学内分泌療法群にランダム化されました。

TAILORx 試験では、再発スコア結果 0–10 の患者は内分泌療法単独群、26–100 の患者は化学内分泌療法群に割り付けされました。これらの群における化学療法の上乗せ効果は、NSABP B-20ランダム化試験により評価されています<sup>2,3</sup>。

化学療法の上乗せ効果なしとは、化学療法による絶対ペネフィットが1%未満であることを示します。

<sup>34</sup>

1. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018. 2. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006. 3. Sparano and Paik. *J Clin Oncol*. 2008.

# RxPONDER まとめ

- リンパ節転移陽性 (1-3個) HR陽性HER2陰性早期乳癌に対する  
Oncotype Dxは、RS $\leq$ 25の低リスク群において、化学療法の有無とRSで  
iDFSに関する相関を認めなかった。
- 化学療法の有無によるiDFSのbenefitは、閉経状態によって異なる。

閉経後

化学療法施行でiDFSは延長しない

Oncotype Dxの意義あり

閉経前

化学療法を施行することでiDFS延長

Oncotype Dxの意義は？

# ESMOガイドライン

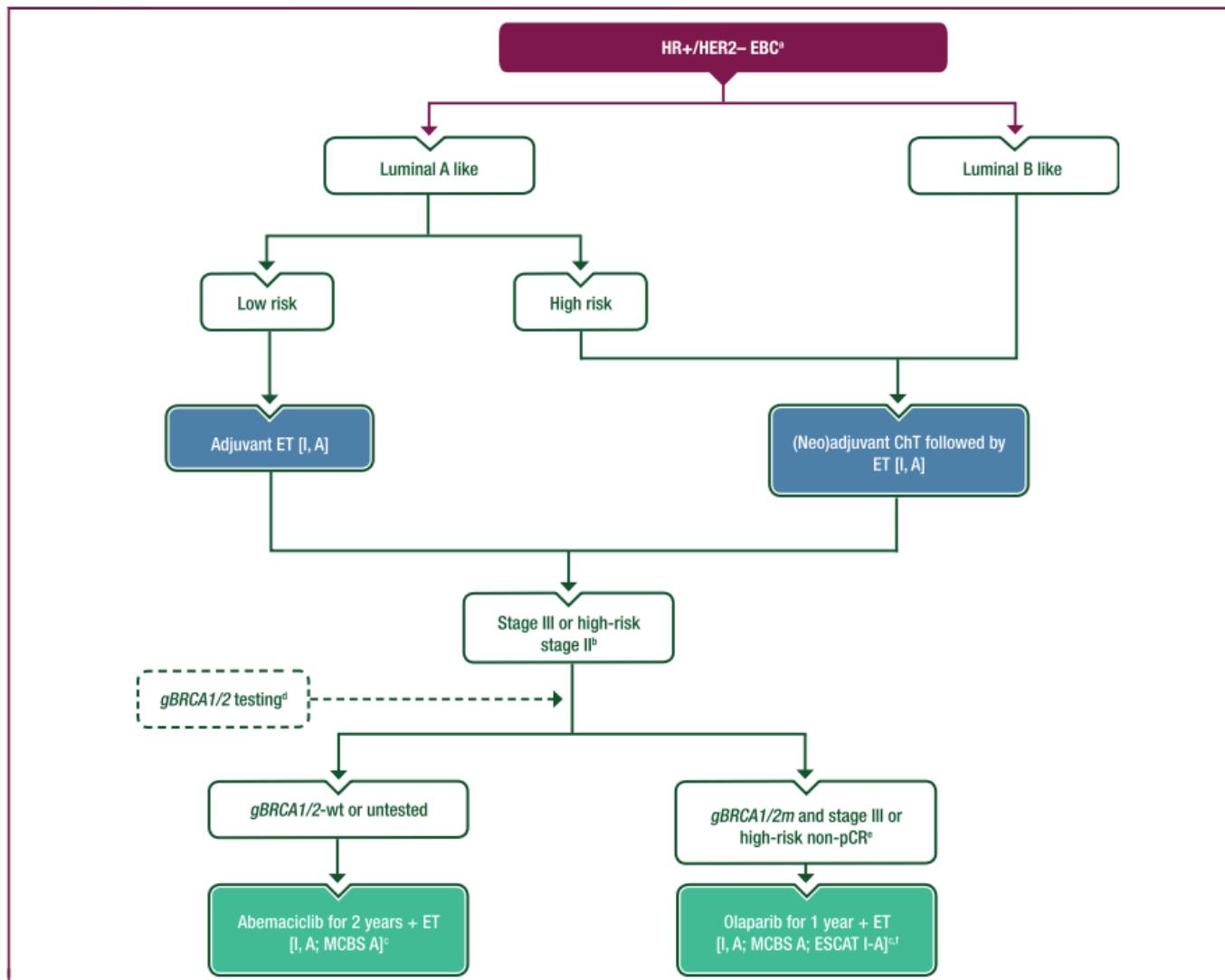


Figure 5. Systemic treatment of HR-positive, HER2-negative EBC.

# アベマシクリブ、S-1の適応（NACあり）

腋窩リンパ節 転移 cN or pN	組織学 的 Grade	腫瘍径			
		2cm未満	2cm以上 3cm未満	3cm以上 5cm未満	5cm以上
なし	1	S (non-pCR)	S (non-pCR)	S (non-pCR)	S (non-pCR)
	2	S (non-pCR)	S (non-pCR)	S (non-pCR)	S (non-pCR)
	3	S (non-pCR)	S (non-pCR)	S (non-pCR)	S (non-pCR)
1-3個	1-2	S	S	S	S、A
	3	S、A	S、A	S、A	S、A
4-9個	1-3	S、A	S、A	S、A	S、A
10個以上	1-3	A	A	A	A

S : S-1、 A: アベマシクリブ、 O : Olaparib(gBRCA+のみ)

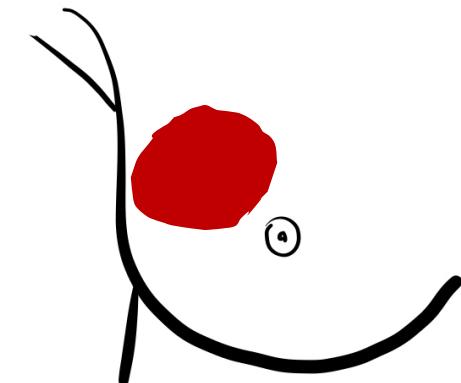
O: non-PCR  
かつ  
**CPS+EG $\geq$ 3**

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

## Case 1の続き

42歳女性、閉経前  
cT3N1M0, 浸潤性乳管癌  
ER(8), PgR(8), HER2(0)  
HG3, Ki67=30%, ECOG PS0  
乳房温存希望あり。

術前化学療法として、AC→DTX  
乳房部分切除術 + 腋窩リンパ節郭清術の施行  
ypT1N1M0  
ER(8), PgR(8), HER2(0)  
gBRCA negative



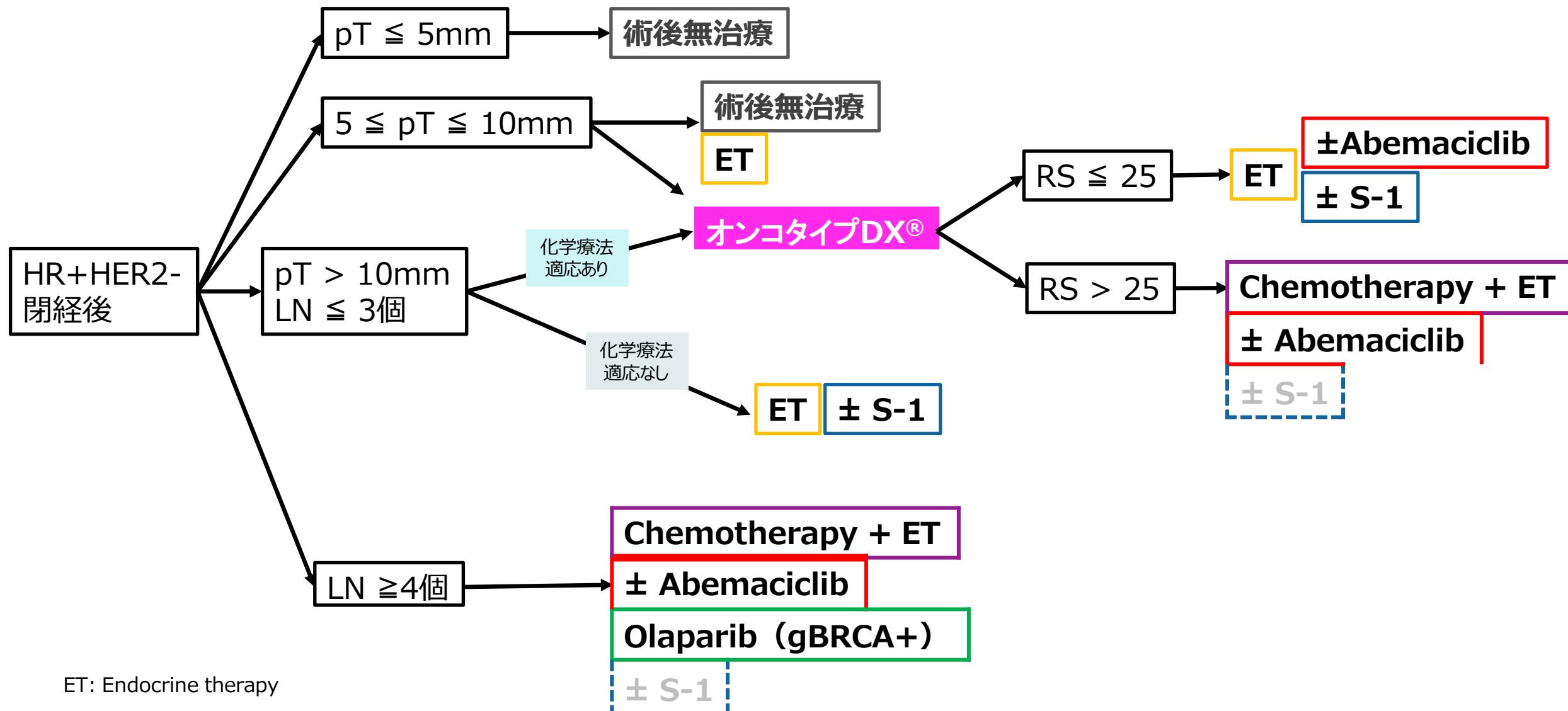
術後の薬物治療は？

Case 1の続き

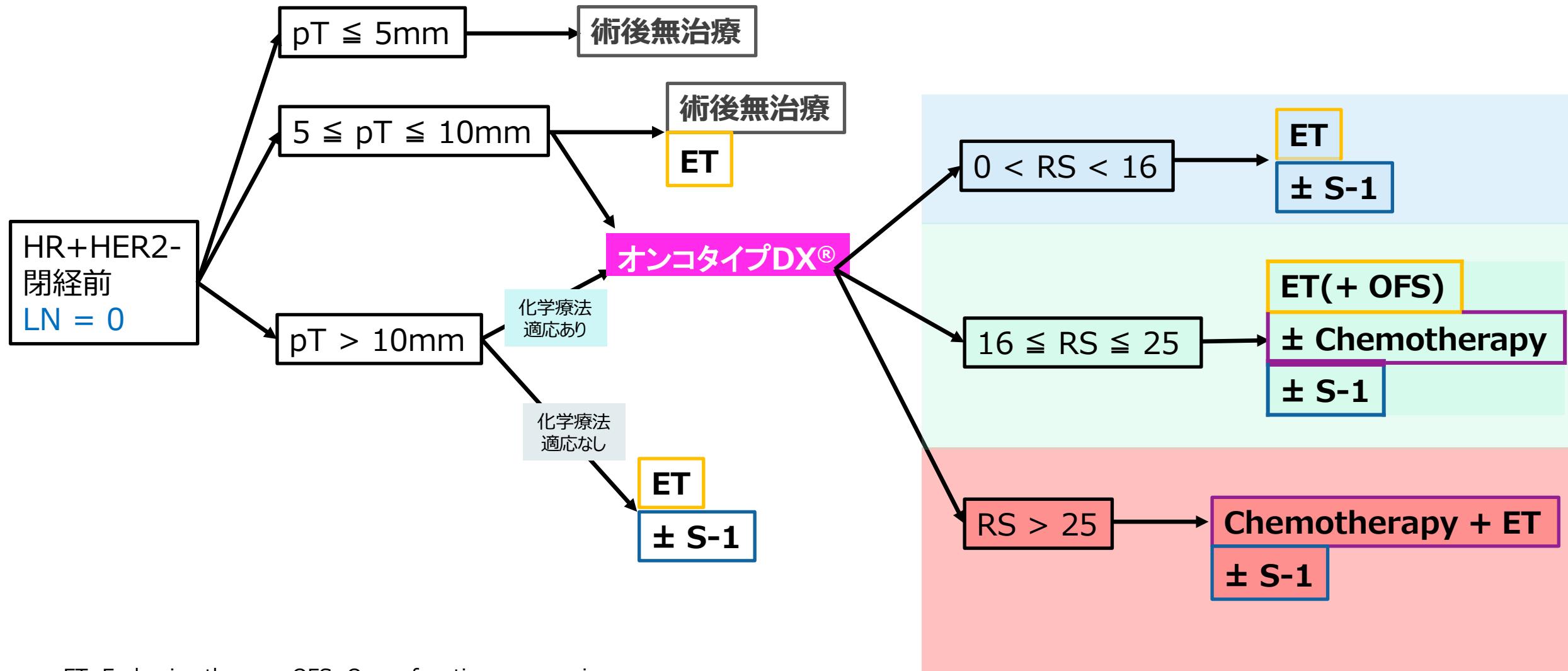
## 解答例

- アベマシクリブ+内分泌療法を実施する。  
※S-1は選択肢の一つであるが積極的には推奨しない。

# ホルモン受容体陽性 HER2陰性 閉経後

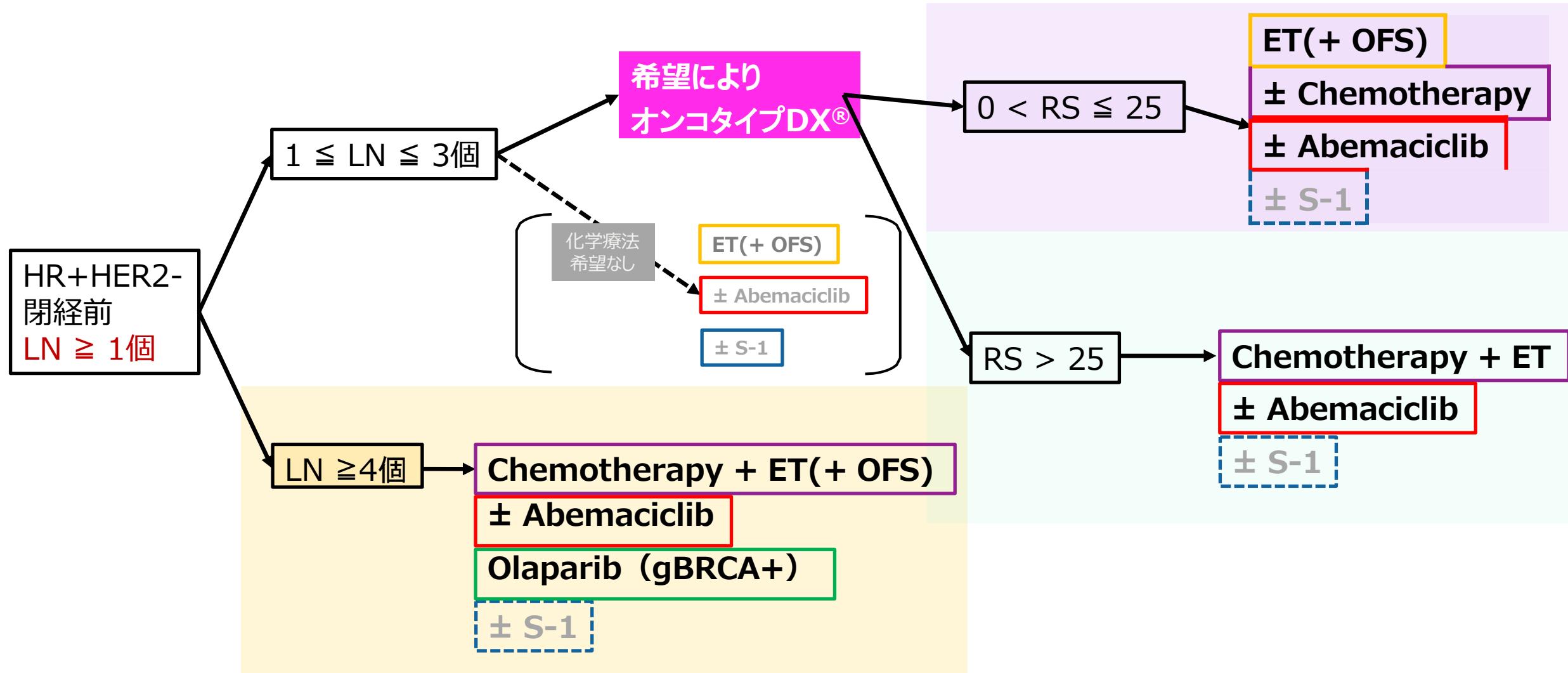


# ホルモン受容体陽性 HER2陰性 閉経前 LN=0



ET: Endocrine therapy, OFS: Ovary function suppression

# ホルモン受容体陽性 HER2陰性 閉経前 LN $\geq$ 1



ET: Endocrine therapy, OFS: Ovary function suppression

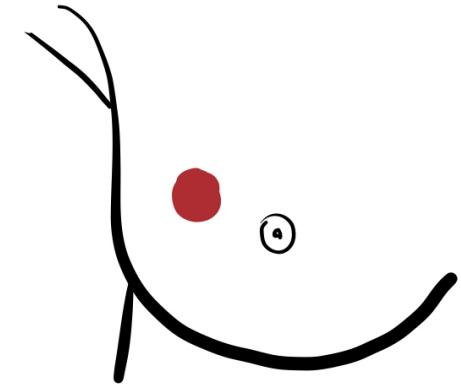
## Case2

56歳女性、閉経後

cT2N1M0, 浸潤性乳管癌

HG3, ER(0), PgR(0), HER2(0)

ECOG PS0



この症例の治療方針は？

## Case 2

# 解答

➤ KEYNOTE-522試験に準じた治療レジメンを実施する。

カルボプラチン + パクリタキセル + ペムブロリズマブ

→ EC(AC) + ペムブロリズマブ

# KEYNOTE-522試験

KEYNOTE-522

国際共同第Ⅲ相試験

<試験デザイン>



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

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

探索的評価項目：FAS (full analysis set) 集団における無遠隔再発生存期間 (distant recurrence-free survival : DRFS) 、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 等

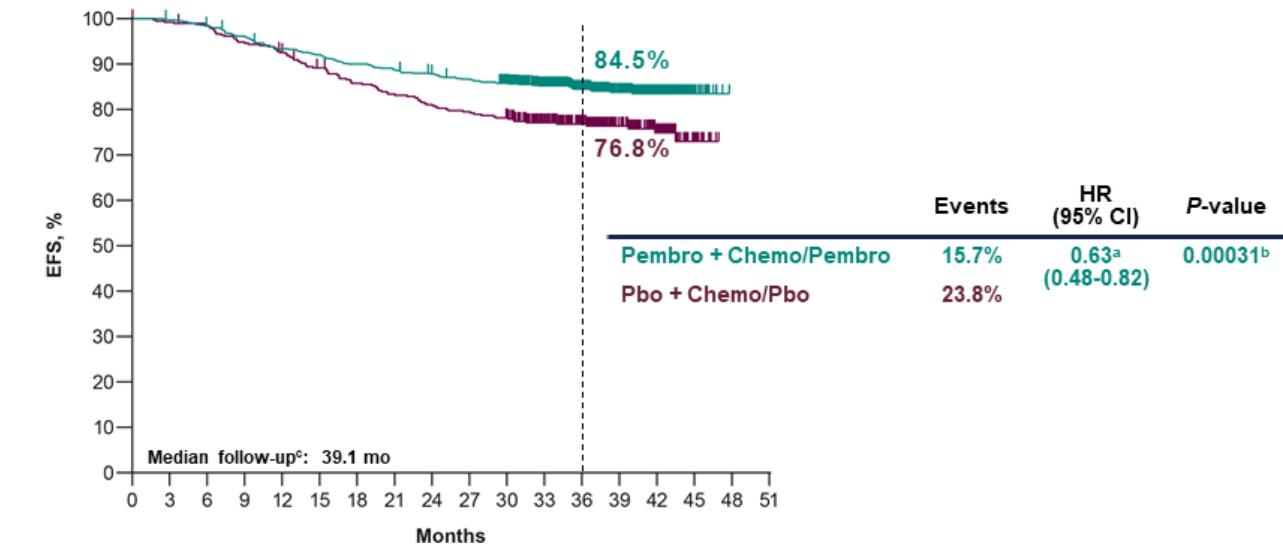
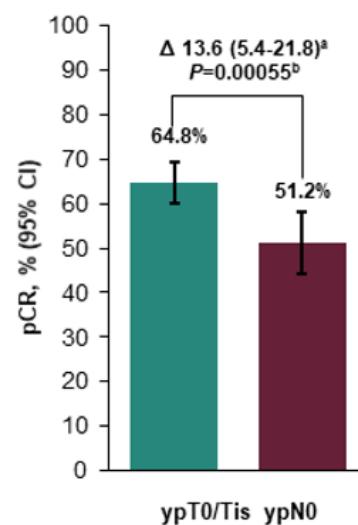
# Statistically Significant and Clinically Meaningful EFS at IA4

## ICI 早期乳癌へ適応拡大

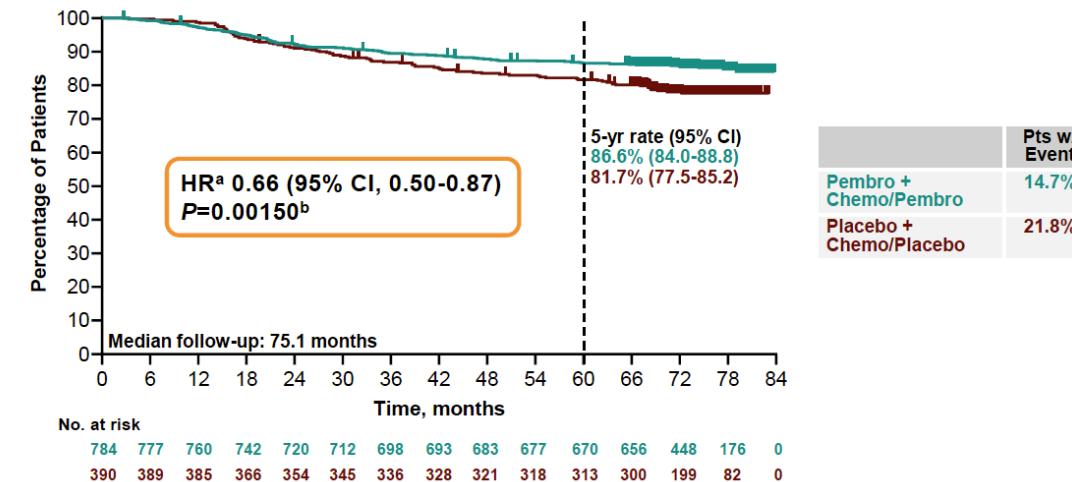
- ✓ PD-L1の発現に関わらず、EFSの延長
- ✓ ICIとCBDCAも併用

### Primary pCR Endpoint at IA1<sup>1</sup>

Pembro + Chemo (N = 401)  
Pbo + Chemo (N = 201)



### Key Secondary Endpoint: Overall Survival



Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022; 386(6): 556-567.

# ESMOガイドライン

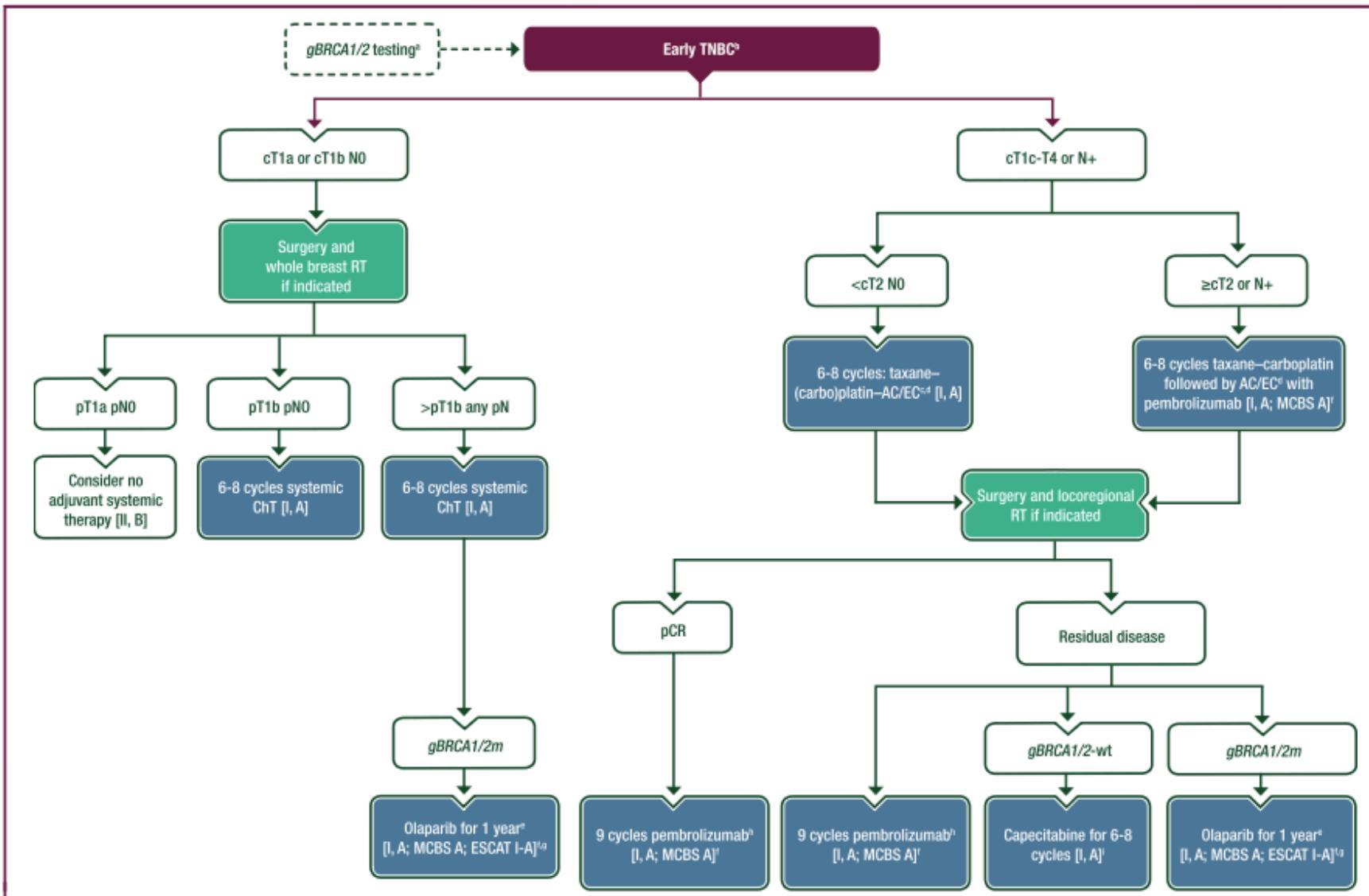


Figure 7. Management of early TNBC.

## Case2の続き

56歳女性、閉経後

cT2N1M0, 浸潤性乳管癌

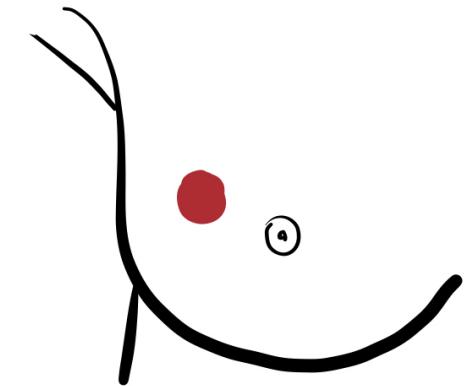
HG3, ER(0), PgR(0), HER2(0)

術前化学療法として、CBDCA+PTX+ペムブロリズマブ → EC+ペムブロリズマブを実施

cPRの判定

乳房全切除術+腋窩リンパ節郭清術

pCR（病理学的完全奏効）を認めた



この症例の治療方針は？  
Non pCRであった場合は？

## Case 2 の続き

# 解答

- KEYNOTE-522試験に準じて、ペムブロリズマブを実施する。

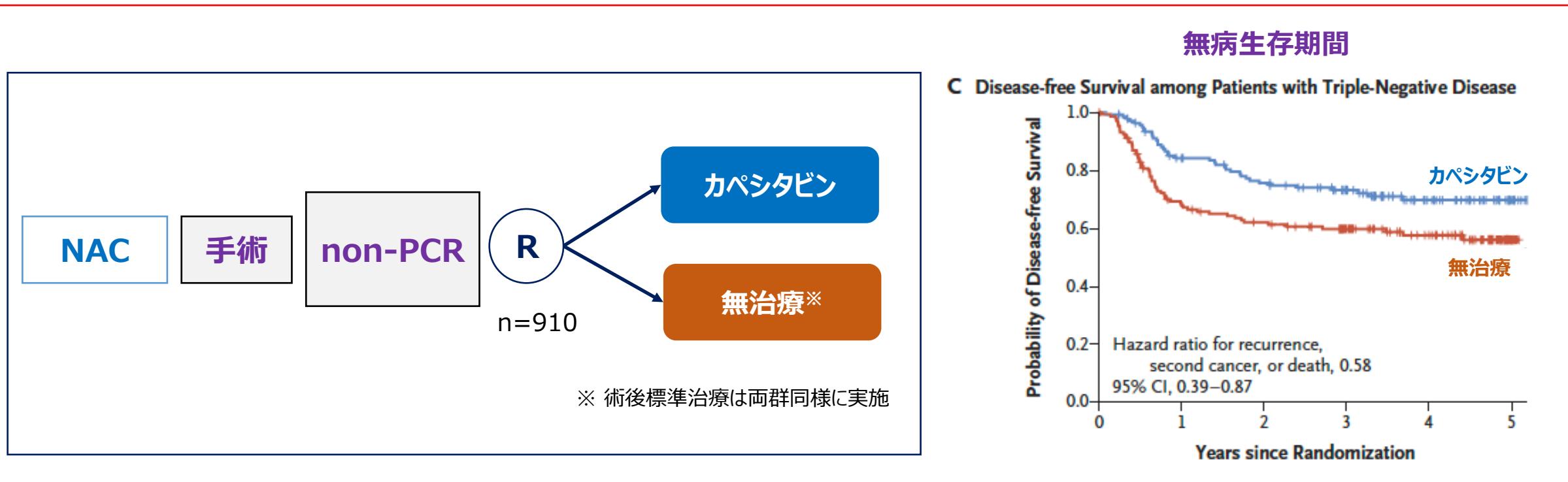
(non pCRの場合)  
ペムブロリズマブの他に、カペシタбин、オラパリブの適応を検討する。

※ ただし、ペムブロリズマブ、カペシタбин、オラパリブは保険診療上の観点から併用（同時投与）は行えない。

# CREATE-X試験

- ✓ NAC後non pCR症例に対して術後の追加治療によって無病生存期間の延長を認めた。

N Engl J Med. 2017; 376: 2147-2159.



TN non-CRに対する術後カペシタビンは世界の標準治療の一つ

# ガイドライン

## CQ10 術前化学療法で病理学的完全奏効（pCR） が得られなかつた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

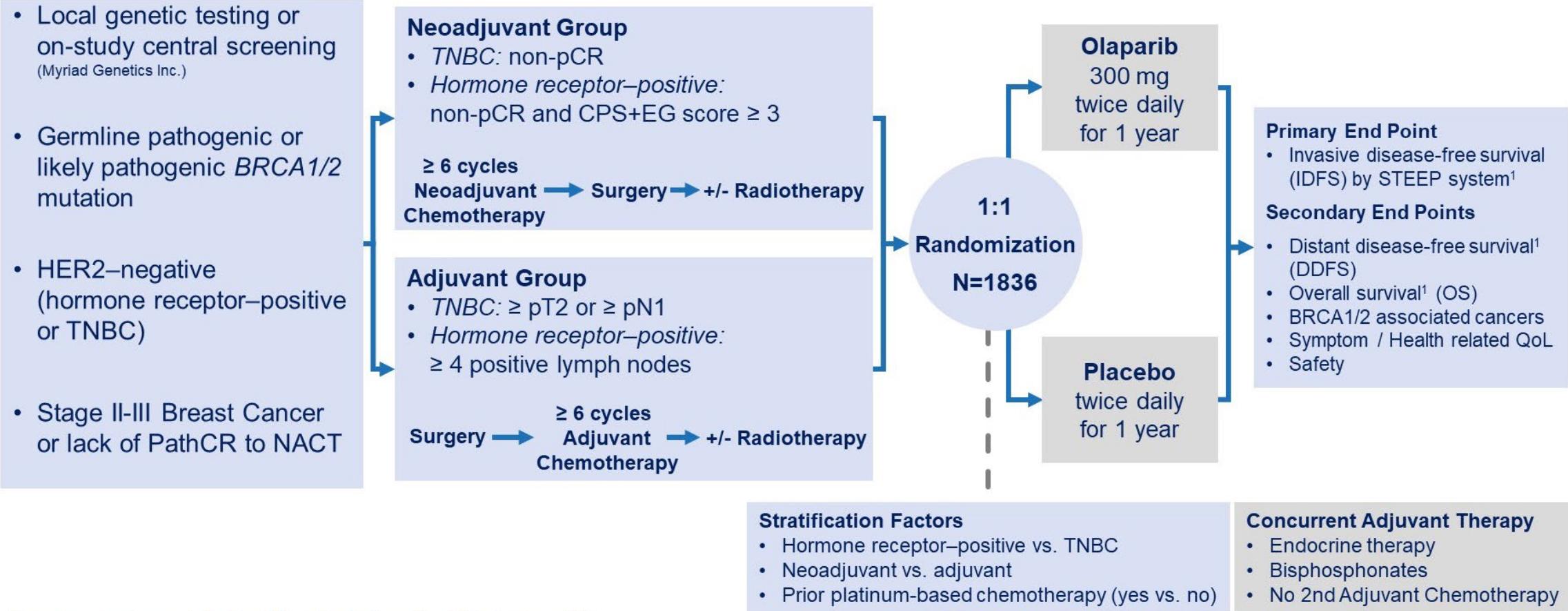
●カペシタビン6～8サイクルの投与を強く推奨する。

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

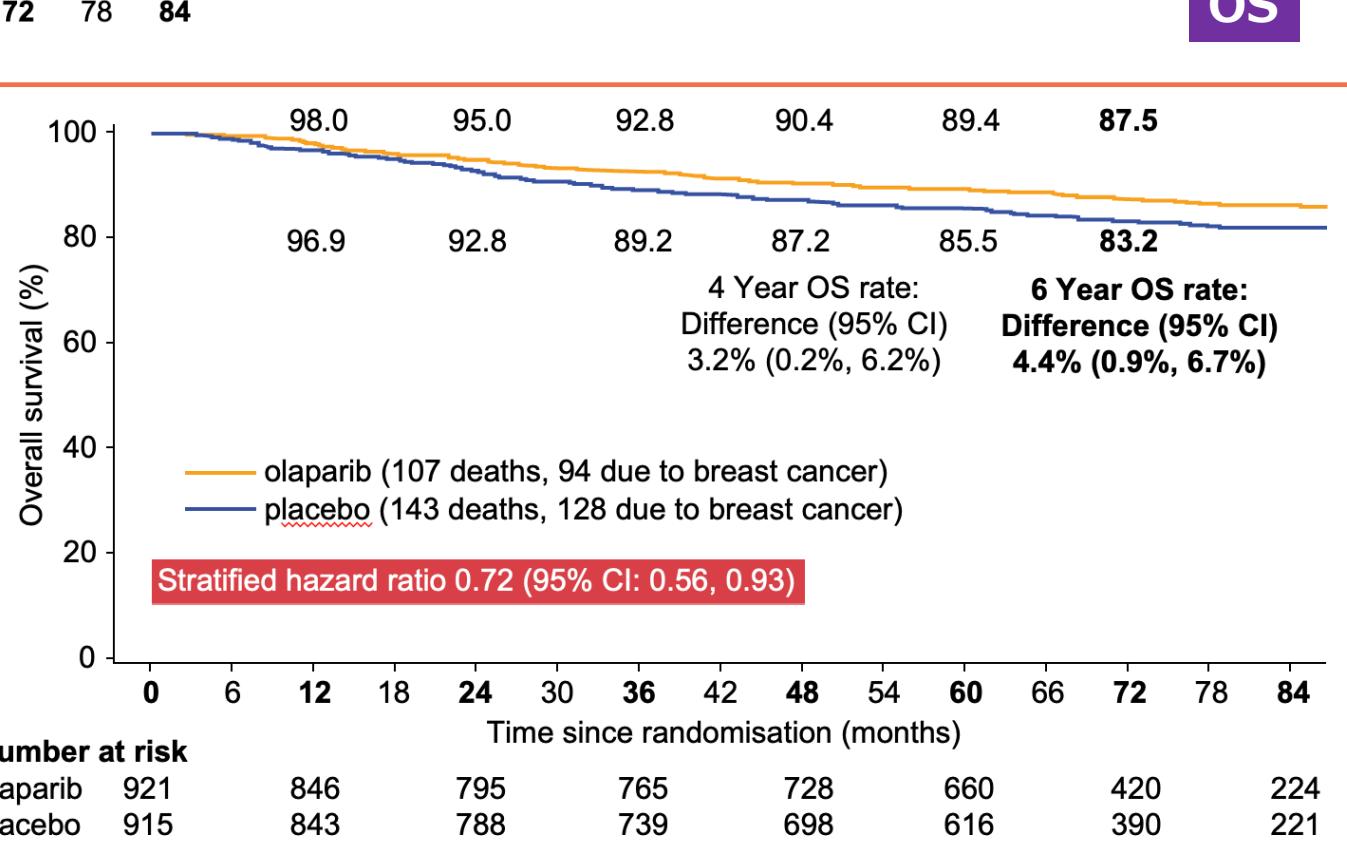
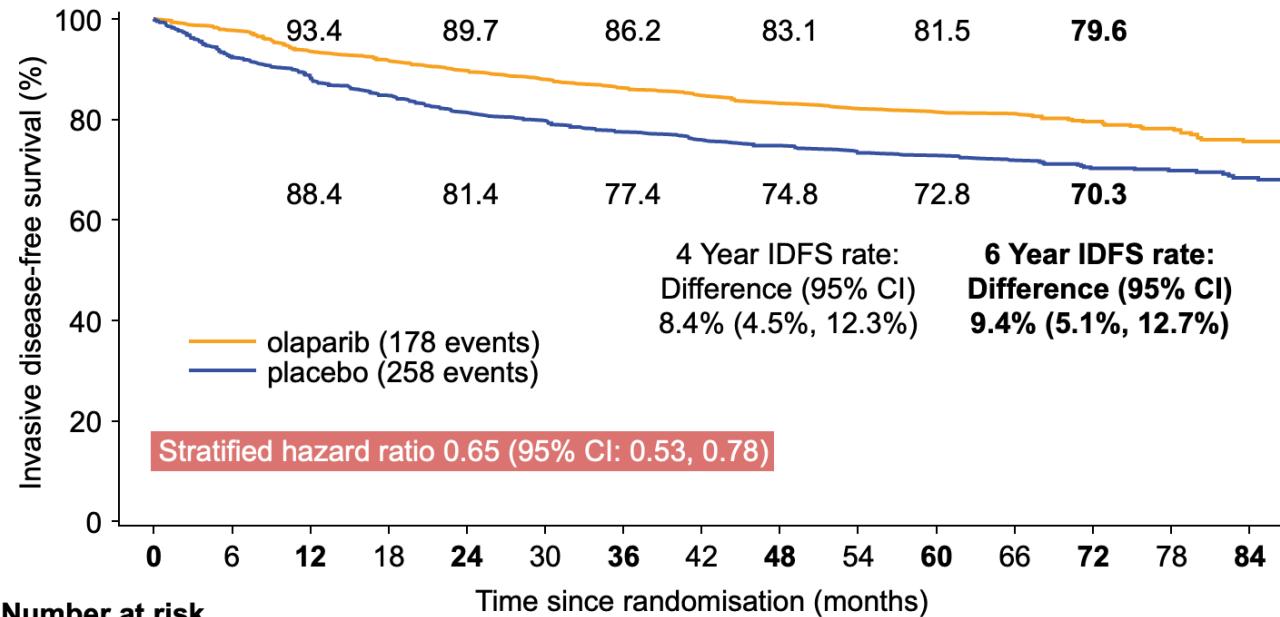
- 乳房およびリンパ節での浸潤癌の消失、または乳管内成分のみ遺残する場合をpCRと定義している。
- 層別解析においては、トリプルネガティブ乳癌でDFS、OSの改善が認められた。

# OlympiA試験



Hormone receptor +ve defined as ER and/or PgR positive (IHC staining  $\geq 1\%$ )

# OlympiA試験



# BRCA検査を忘れない

## 総説3 BRCA遺伝学的検査とサーベイランスについて

### 2. サーベイランス

現在研究が進み変化し続いている領域であるため、本診療ガイドライン出版時のBRCA遺伝学的検査とサーベイランス状況について簡単に解説する。

#### 1) 保険適用

2020年4月より、以下のいずれかの条件を満たす乳癌患者に対しては、BRCA遺伝学的検査が保険適用となっている。

- 45歳以下発症乳癌
- 60歳以下発症乳癌で、かつサブタイプがトリプルネガティブ
- 両側または片側に2個以上の原発乳癌を有する
- 男性乳癌
- 乳癌診断時に、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌のいずれかを合併している
- 血縁者（第3度近親者内）に乳癌・卵巣癌・膵癌患者の家族歴を有する

CQ33 生殖細胞系列BRCA病的バリア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？

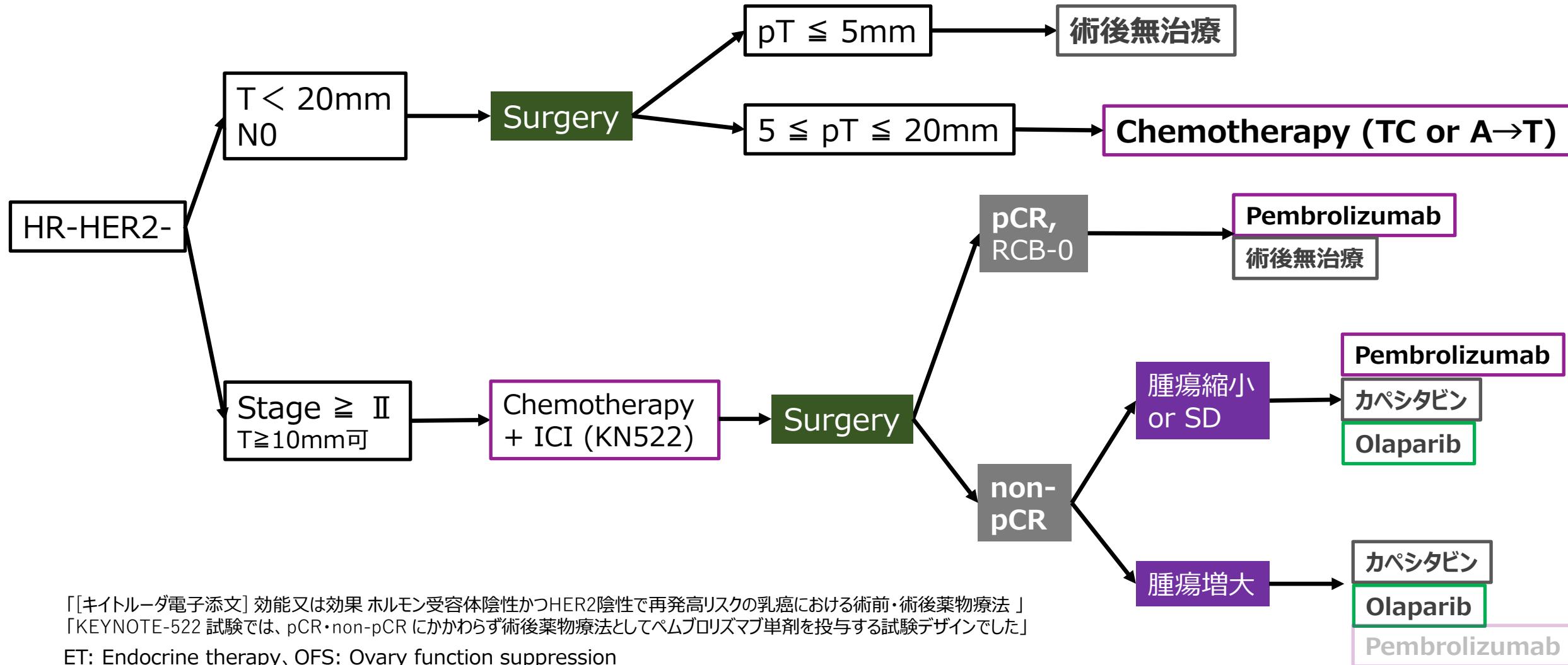
1. 初期治療

#### 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。

# トリプルネガティブ乳癌の治療ストラテジー



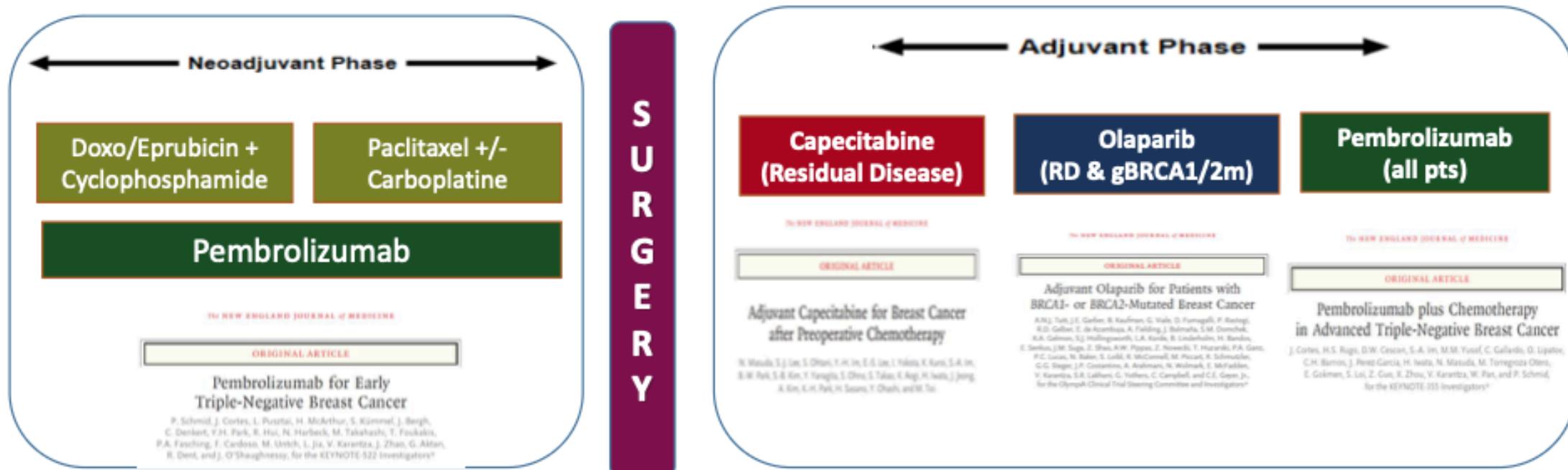
# Overview of TNBC treatment evolution

Post KN522 Era

pCR @ surgery emerges as an endpoint allowing patients' stratification and selection

**1. Neoadjuvant setting:** Test activity of new combinations in a short time frame

**2. Adjuvant setting:** Deployment of a risk-adjusted adjuvant strategy (escalation)



Results of KEYNOTE-522, CREATE-X and OlympiA have established distinct postneoadjuvant standard-of-care options

## Case3

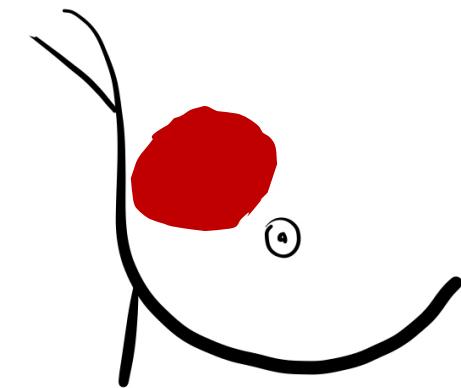
56歳女性: cT3N0M0, 浸潤性乳管癌

HG3, ER(0), PgR(0), HER2(3+)

NACとしてAC→ドセタキセル+トラスツズマブ+ペルレツズマブを施行

病理結果では、残存病変ありypT1N0M0

non-pCRの診断



術後薬物療法は何を提案しますか？

また、pCRであった場合の薬物療法は？

## Case 3

# 解答

- KATHERINE試験に準じて、T-DM1を提案する。

(pCRの場合)

抗HER2抗体を継続する。

※ペルツズマブ（もしくはフェスゴ）の追加は要検討

# ESMOガイドライン

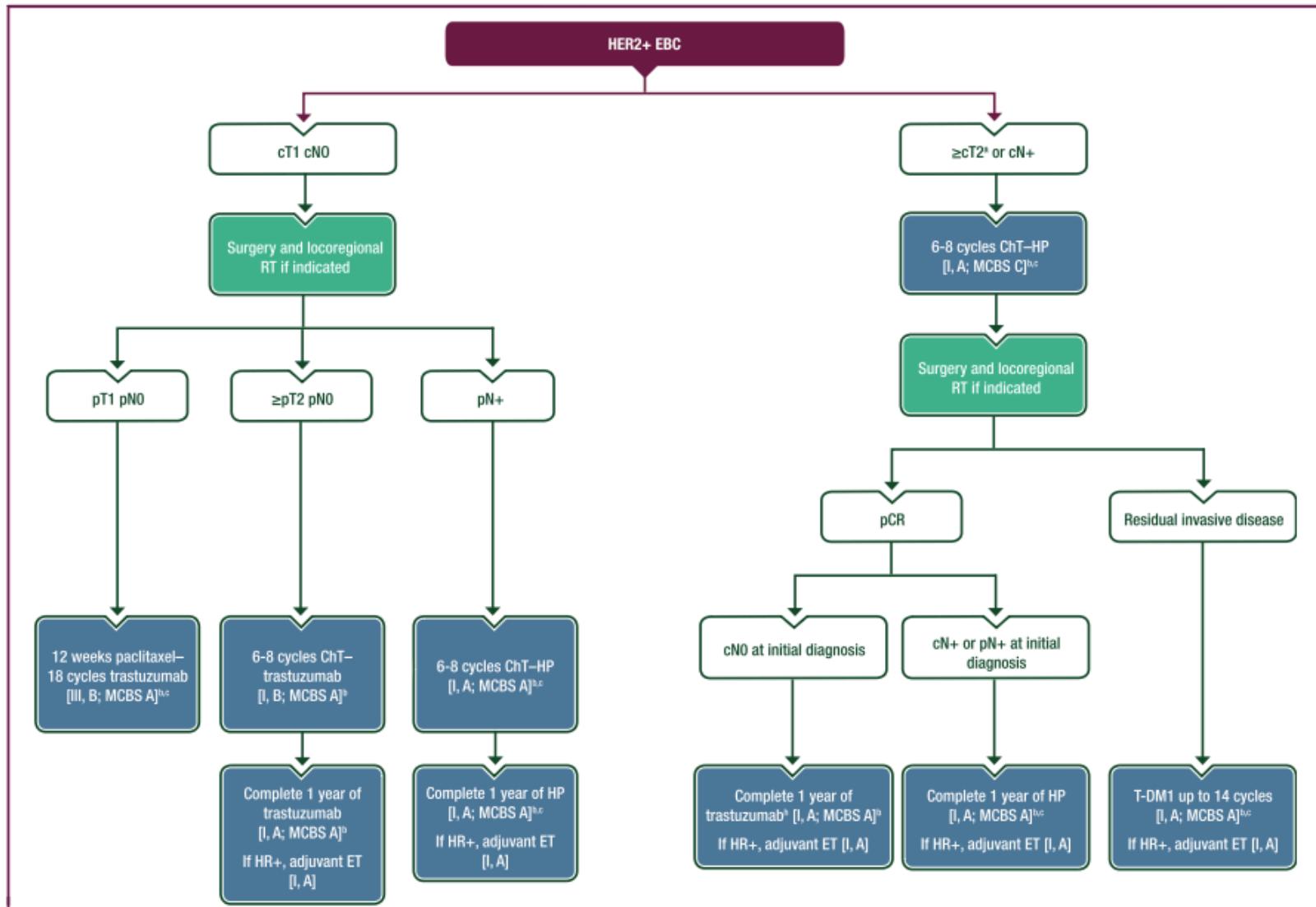
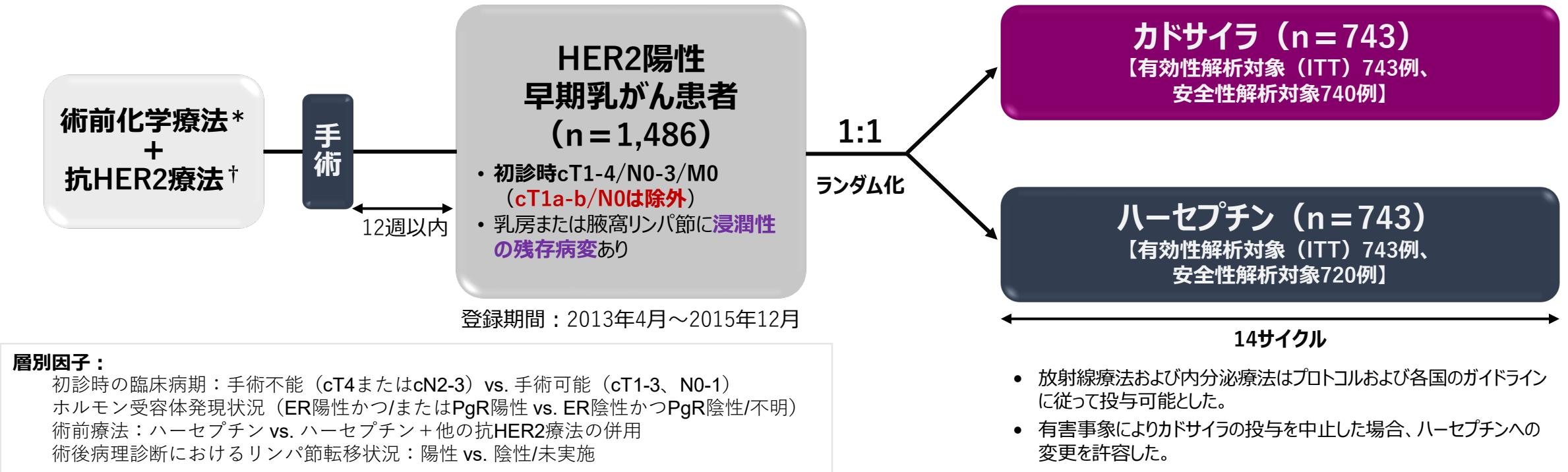


Figure 6. Management of HER2-positive EBC.

# KATHERINE試験

- 試験デザイン：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）



- 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：STEEP定義によるIDFS、無病生存期間（非浸潤性乳がんを含む）（DFS）、全生存期間（OS）、安全性など

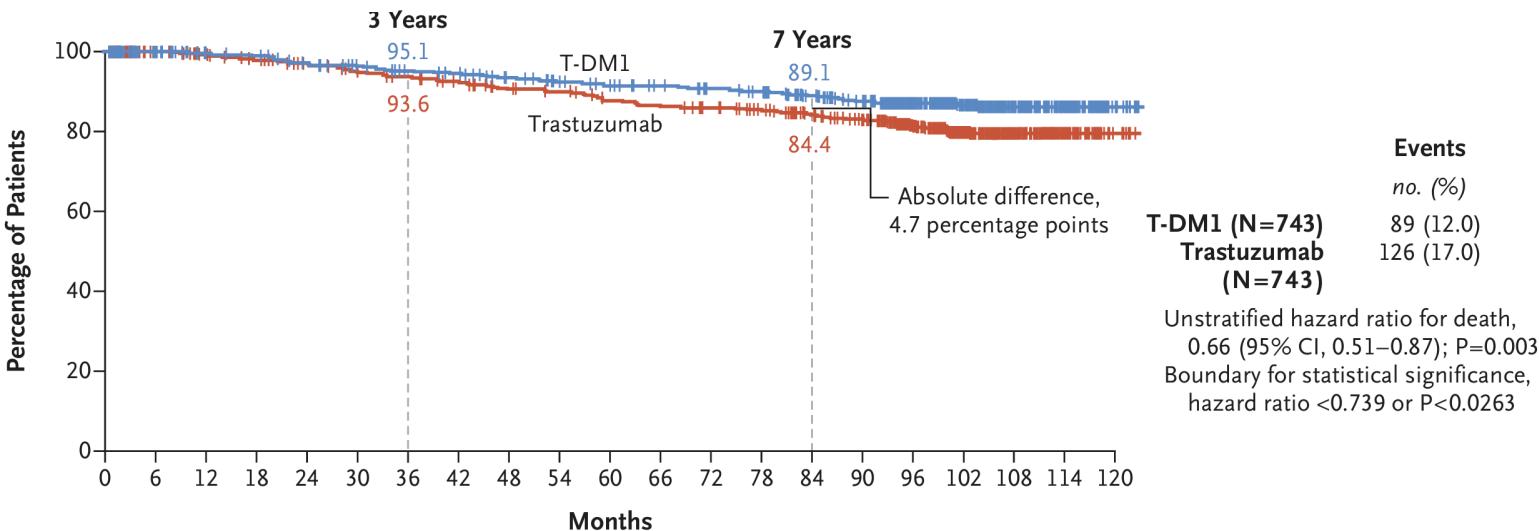
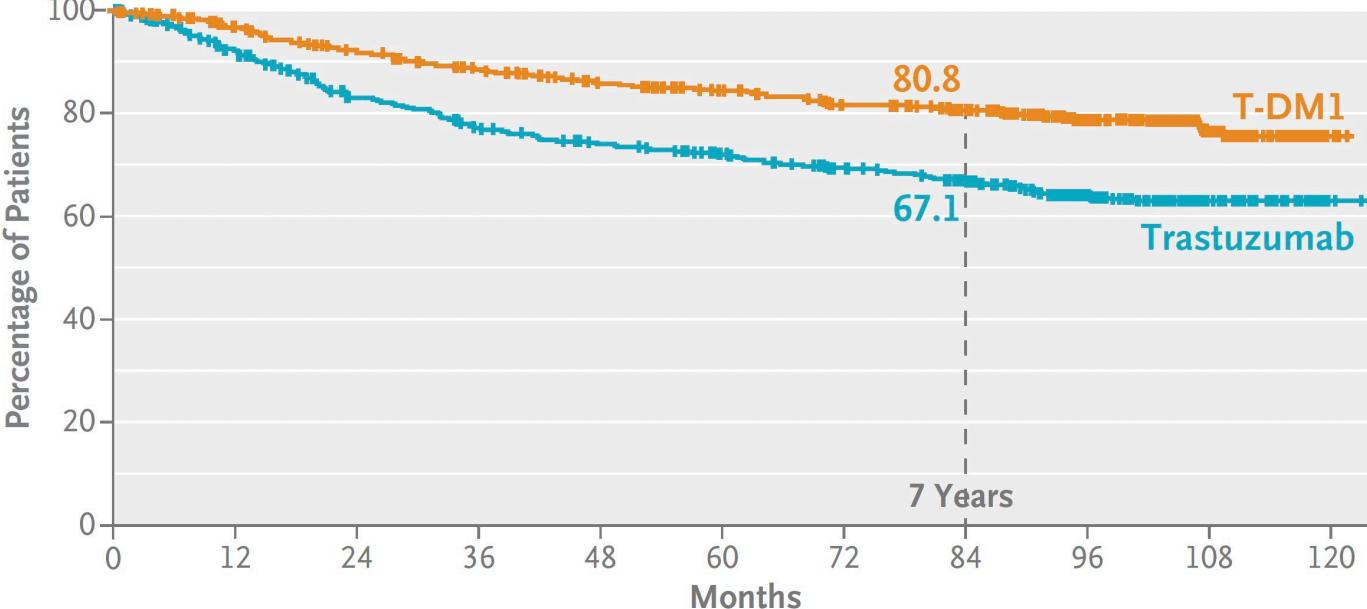
\* 術前化学療法として少なくとも6サイクル実施（**最低9週間のタキサン系薬剤を含む**）。各国のガイドラインに従い、アントラサイクリン系薬剤およびアルキル化薬の投与は許容。

† 最低9週間のハーセプチニン投与。他の抗HER2療法の併用も許容。

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

## Invasive Disease-free Survival

Unstratified hazard ratio for invasive disease or death, 0.54 (95% CI, 0.44–0.66)



### No. at Risk

T-DM1	743	719	702	695	675	662	649	642	626	614	604	597	585	576	554	530	394	312	158	93	14
Trastuzumab	743	696	677	661	643	625	616	600	586	576	558	549	543	532	511	490	374	280	146	72	9

Figure 2. Overall Survival in the Intention-to-Treat Population.

# ガイドライン

CQ13 術前薬物療法で病理学的完全奏効（pCR）  
が得られなかつた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

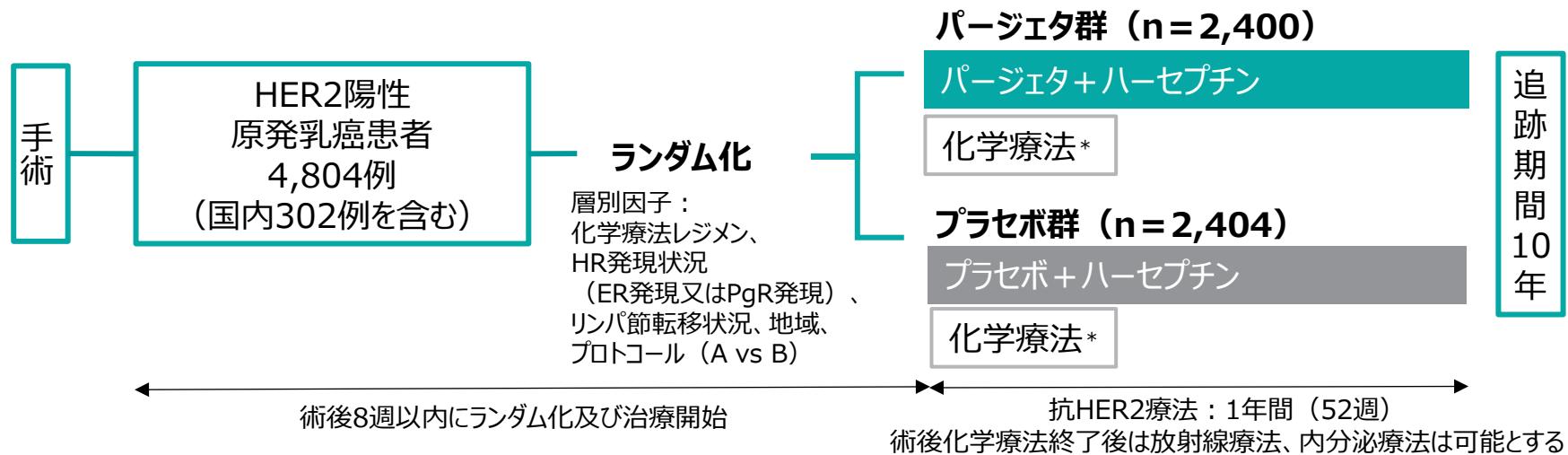
- トラスツズマブ エムタンシン14サイクルの投与を強く推奨する。

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。

# APHINITY試験



- パージェタ投与レジメン  
初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で、1年間（最大18サイクル）投与。  
ハーセプチンと同時併用投与とし、タキサン系薬剤を含む化学療法の1サイクル目から投与。

【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、全般的な安全性

\* 標準的アントラサイクリン系薬剤又はアントラサイクリン系薬剤以外（TCH）による標準的レジメン

HR：ホルモン受容体、ER：エストロゲン受容体、PgR：プログステロン受容体

IHC法：免疫組織化学染色法、FISH法：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法、

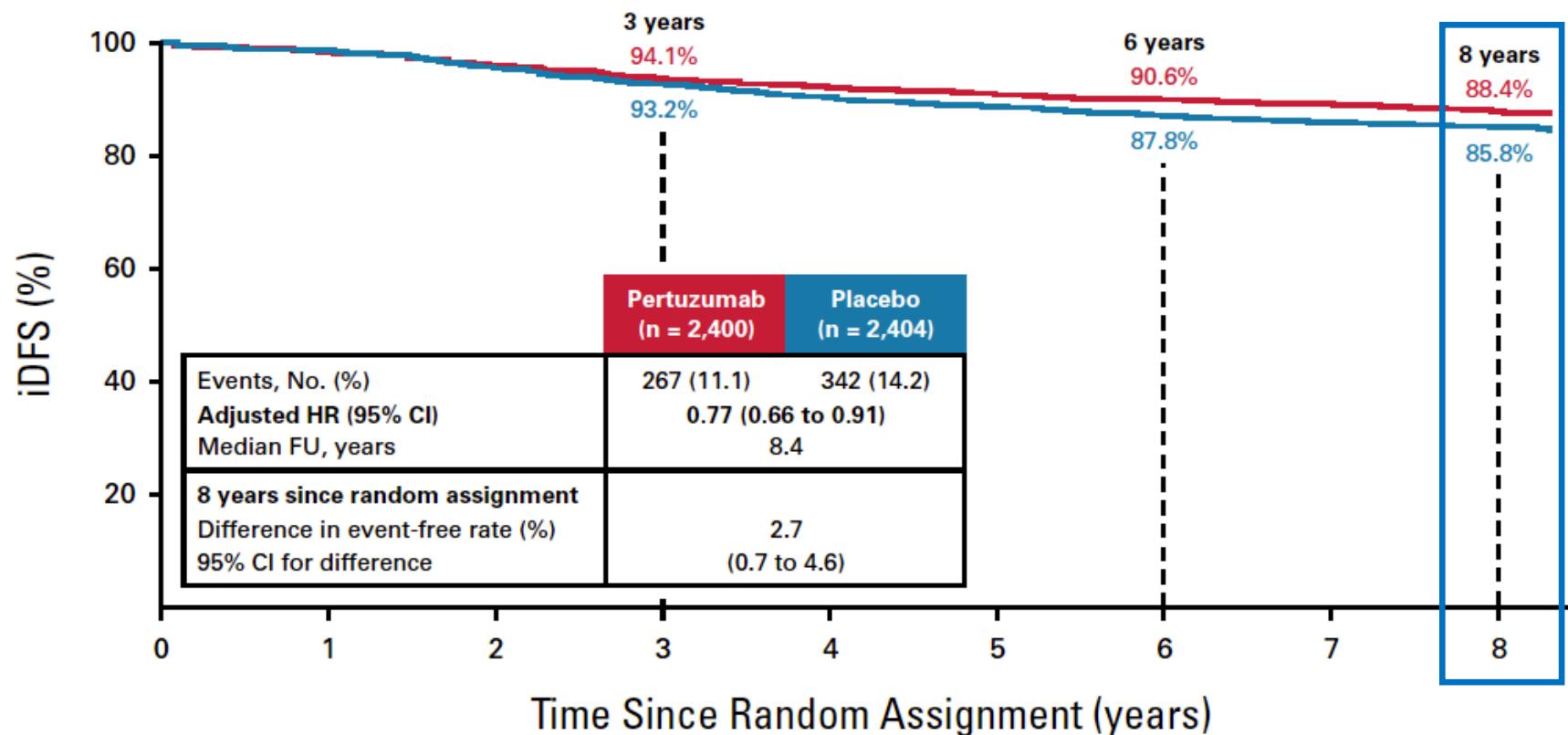
CISH法：化学発色 *in situ* ハイブリダイゼーション法

承認時評価資料：臨床成績<APHINITY試験>  
von Minckwitz G et al. N Engl J Med. 2017; 377(2): 122-131.  
本試験はRoche社/Genentech社の支援により実施された。

# iDFS アップデート (1)

A

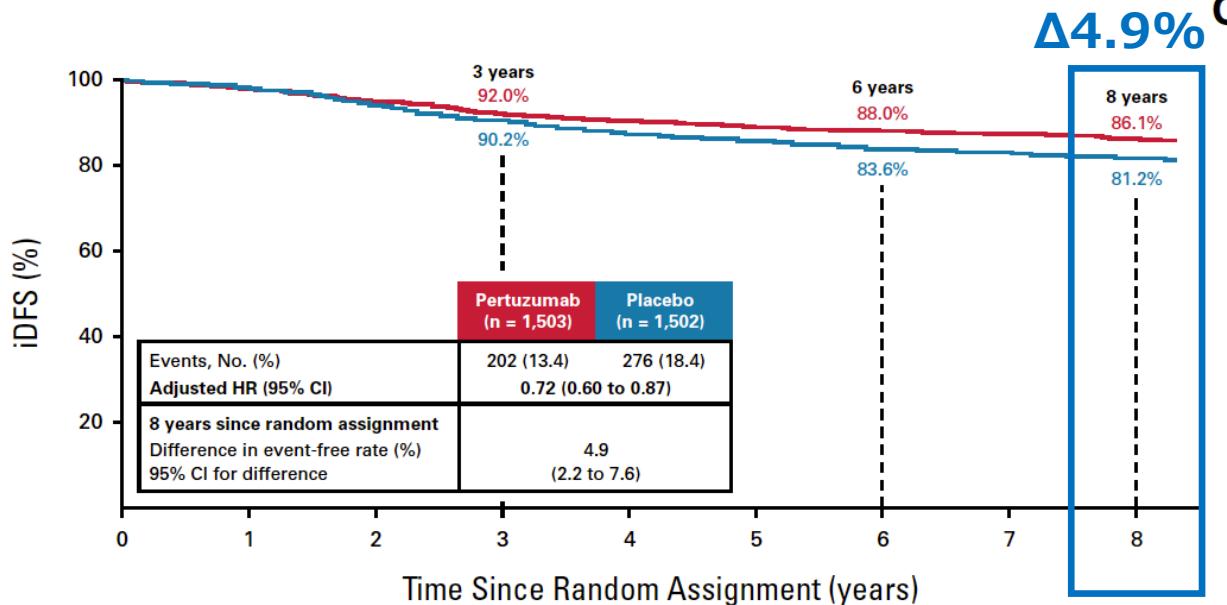
Δ2.6%



# iDFS アップデート (2)

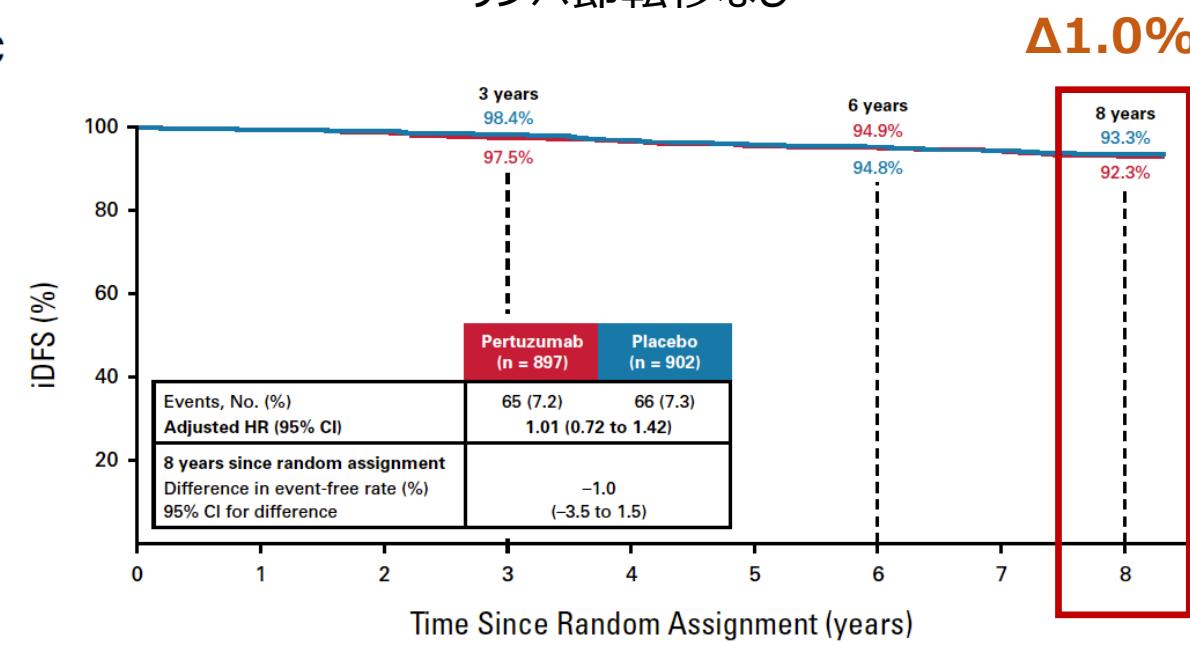
リンパ節転移あり

B



リンパ節転移なし

C



No. of patients at risk

Pertuzumab	1,503	1,420	1,357	1,301	1,257	1,218	1,190	1,142	1,003
Placebo	1,502	1,439	1,358	1,288	1,226	1,190	1,126	1,076	953

No. of patients at risk

Pertuzumab	897	857	841	821	798	777	764	734	674
Placebo	902	873	856	846	817	794	772	741	698

# ガイドライン

## 術前

CQ12 術前薬物療法を行う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

- 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：82%（31／38）

#### 推奨におけるポイント

- HER2陽性早期乳癌に対して術前薬物療法からペルツズマブを加えることにより、pCR率が向上する。pCRになった症例は良好な予後が期待できる。
- 術前薬物療法の意義とその適応については、治療編総説.III.4.b.8)の術前薬物療法を参照のこと。

## 術後

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

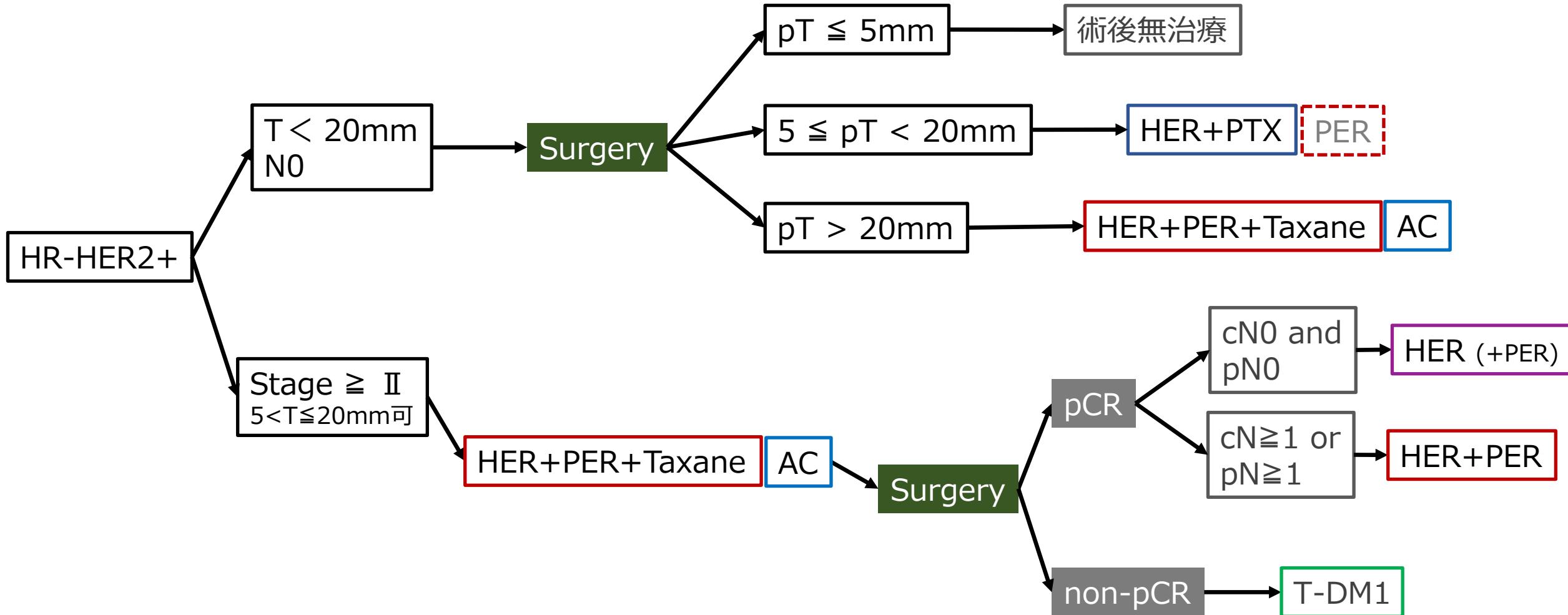
- 再発リスクが高い場合には、トラスツズマブにペルツズマブを加えることを強く推奨する。

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。

# HER2陽性早期乳がんのストラテジー



# ctDNA (Circulating tumor DNA)

Red Blood Cells

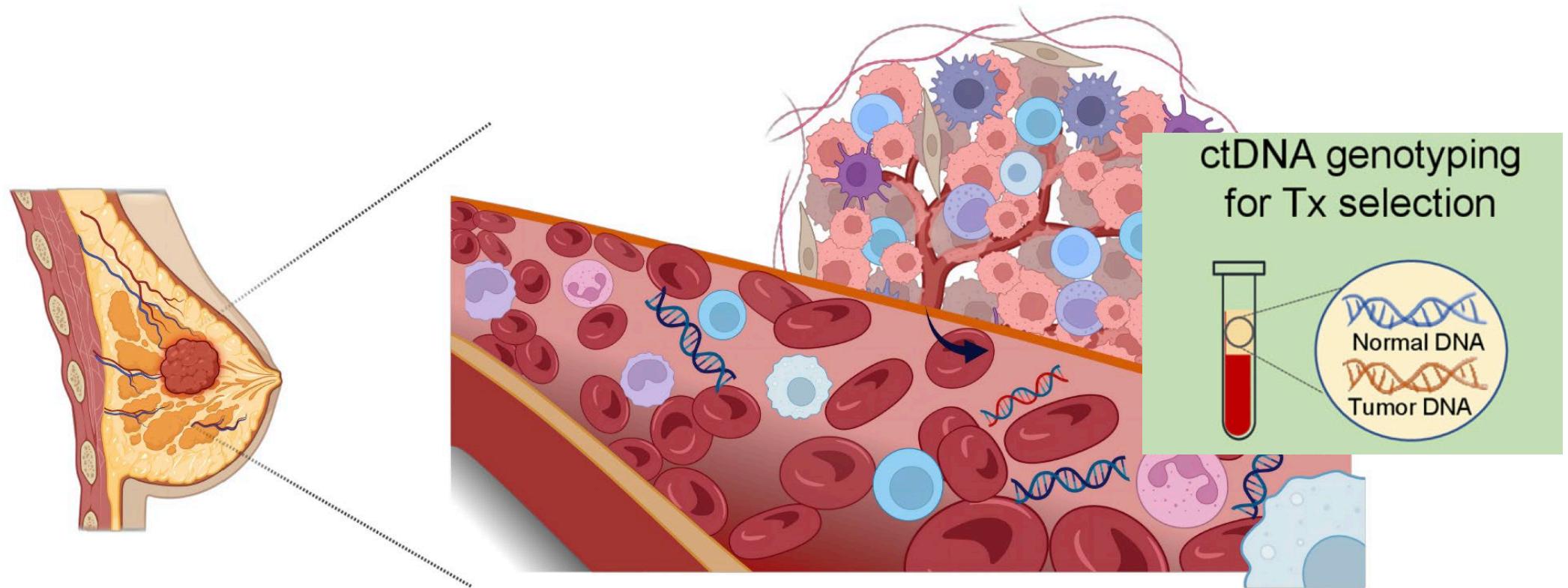
Lymphocytes

Other cells of TME

Cancer Cells

cfDNA

ctDNA



壊れたがん細胞から血液中に流れたがん由来のDNA

# 分子的残存病変（MRD）とは

Molecular residual disease

## MRD（分子的残存病変）の定義

- 「微小残存病変又は測定可能残存病変は、血液腫瘍において光学顕微鏡検査で検出限度以下となりながらもNGSなどによって検出可能な病態」
- 臨床的、生物学的、放射線学的な再発の証拠が現れる前に認められる分子レベルでの再発を指す
- 主にctDNAの解析を用いて評価される

## ctDNAの特性とMRD検査の目的

- MRD検査は、切除可能固形がんの根治的治療後に、目に見えない微小ながんの再発リスクをより正確に予測し、分子的再発を診断することが目的

## ctDNAにおけるCGP検査とMRD検査の違い

- ctDNA解析は、進行・再発がんを対象とする包括的がんゲノムプロファイリング（CGP）検査にも用いられるが、MRD検査とは目的と精度が異なる

Kobayashi S, et al Int J Clin Oncol. 2025; 30(4): 605-654.

### CGP検査

- 多数の遺伝子異常を網羅的に検出
- 薬物療法選択が目的
- 検出限界（LOD）：0.1-1%程度

### MRD検査

- 特定遺伝子・分子マーカーを超高感度で評価
- 再発リスク評価・分子的再発診断が目的
- 検出限界（LOD）：**0.01-0.1%程度**

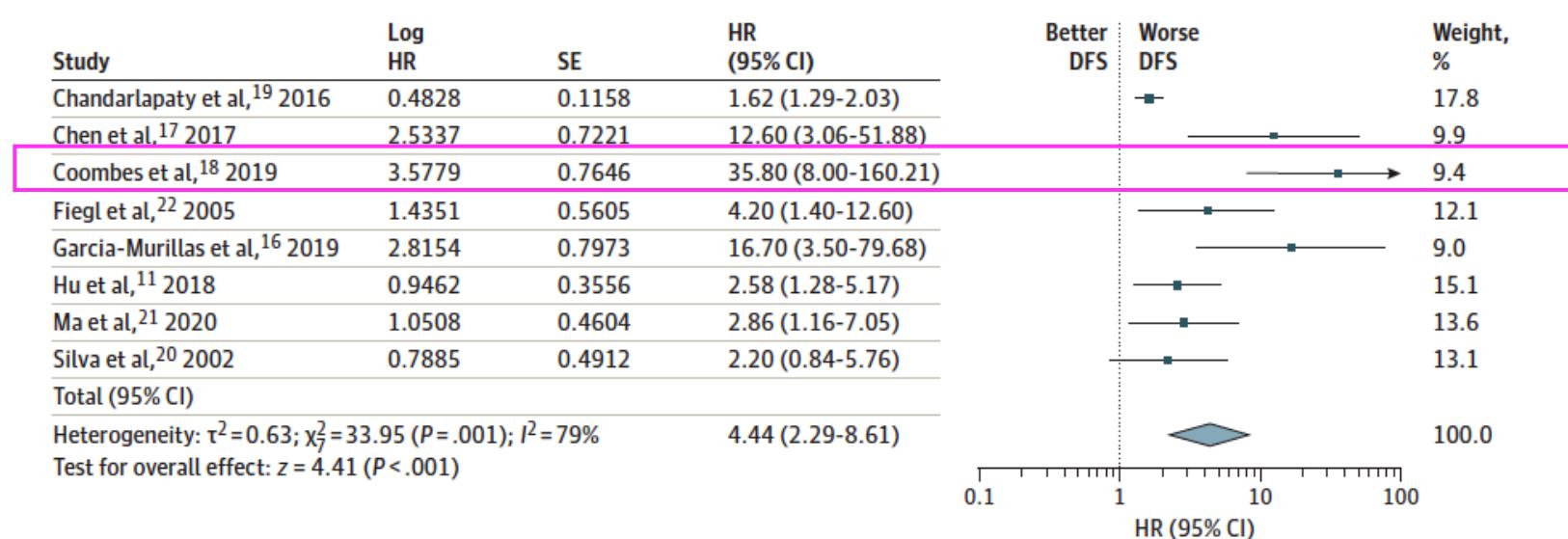


Original Investigation | Surgery

## Association of Circulating Tumor DNA With Disease-Free Survival in Breast Cancer A Systematic Review and Meta-analysis

Carolyn Cullinane, MCh; Christina Fleming, MCh, PhD; Donal Peter O'Leary, PhD; Fara Hassan, MD; Louise Kelly, MCh; Martin J. O'Sullivan, MD; Mark Antony Corrigan, MD; Henry Paul Redmond, PhD

Figure 1. Association Between Elevated Circulating Tumor DNA Levels and Reduced DFS

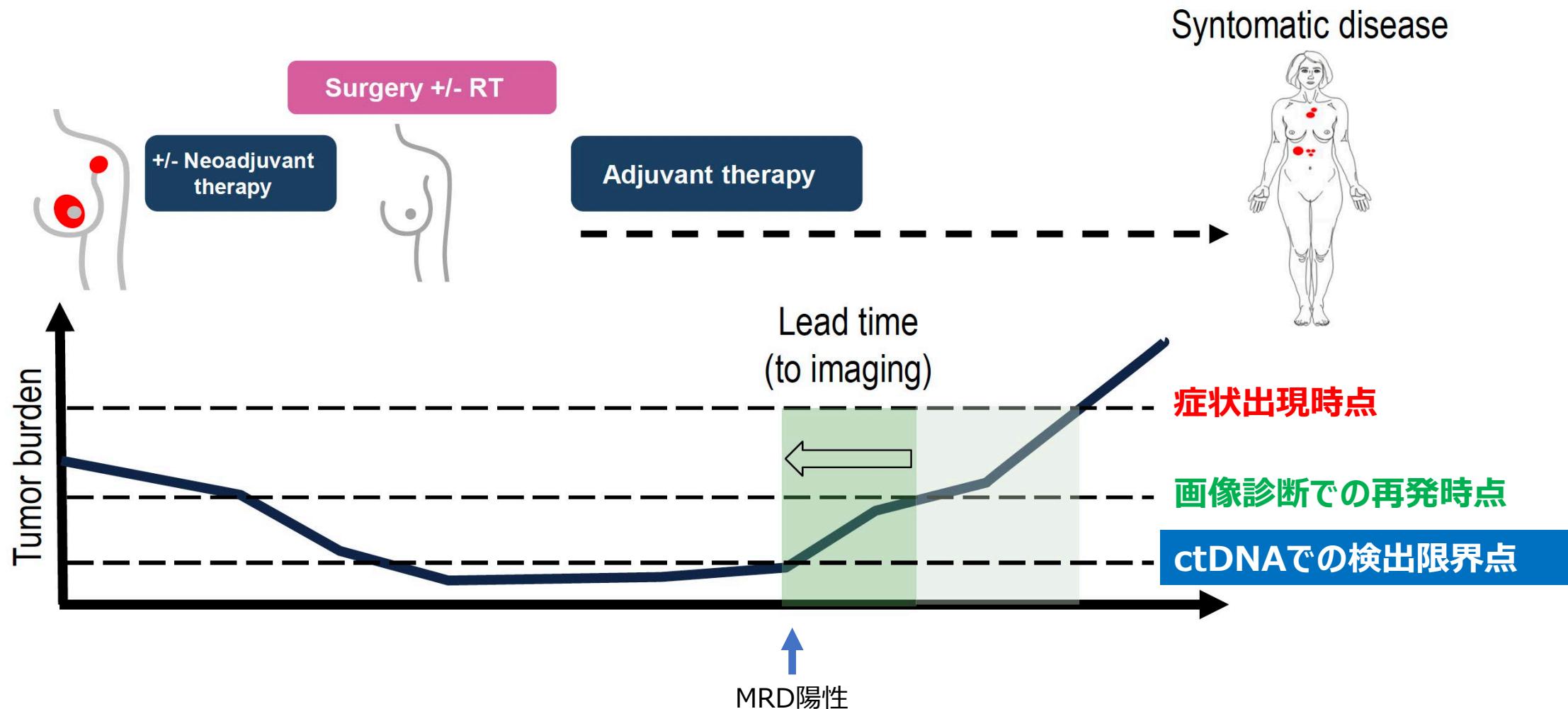


DFS indicates disease-free survival; HR, hazard ratio.

Cullinane C, et al.. JAMA Netw Open. 2020; 3(11): e2026921.

MRD検査によるctDNA level はDFSの短縮と相関

# ctDNA陽性～画像診断～症状出現まで



# Take-home message

- ・術前化学療法の意義は、「腫瘍縮小」と「残存病変に基づく治療」である。
- ・HR陽性HER2陰性乳癌では、化学療法省略の可能性も考慮にいれる必要がある。必要な十分な治療強度を。
- ・Stage II 以上のトリプルネガティブ乳癌では、KEYNOTE-522試験に基づくレジメンが標準治療だが、non-pCRに対する術後治療が課題である。
- ・HER2陽性乳癌では、NAC後にnon-pCRであった場合は、T-DM1が推奨される。現在はDESTINY-Breast05試験で術後T-DXdの有用性を検証した第Ⅲ相試験が進行中である。



# ご清聴ありがとうございました

能澤 一樹

E-mail: kazuki.nozawa7@gmail.com

