



The Japanese Breast Cancer Society  
since 1992



第20回 The 20<sup>th</sup> Annual Meeting of The Japanese Breast Cancer Society,  
Chubu Branch.  
日本乳癌学会中部地方会

# 教育講演 治療編

---

山梨大学  
乳腺・内分泌外科（外科学講座第1教室）  
中山 裕子



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals



**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



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals



# テーマ： 「HER2陰性乳癌に対する周術期薬物療法」

---

1. HR陽性HER2陰性乳癌
2. HR陰性HER2陰性乳癌





# テーマ： 「HER2陰性乳癌に対する周術期薬物療法」

---

1. HR陽性HER2陰性乳癌
2. HR陰性HER2陰性乳癌



# 症 例（52歳女性）

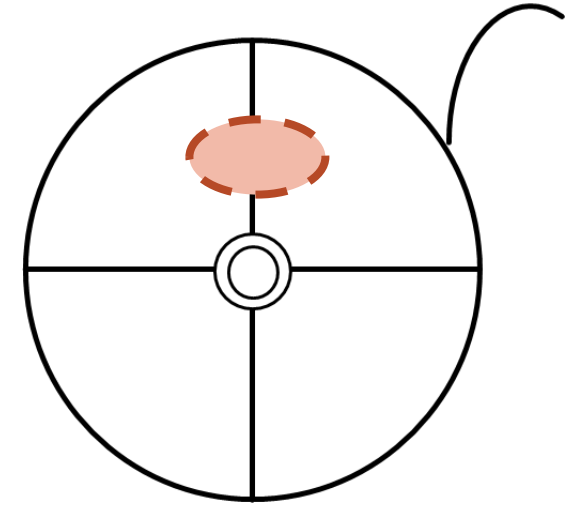
**主訴** : 左乳房の腫瘍

**現病歴** : 上記主訴を自覚し当院受診。

**既往歴** : 特記事項なし

**乳癌の家族歴** : なし

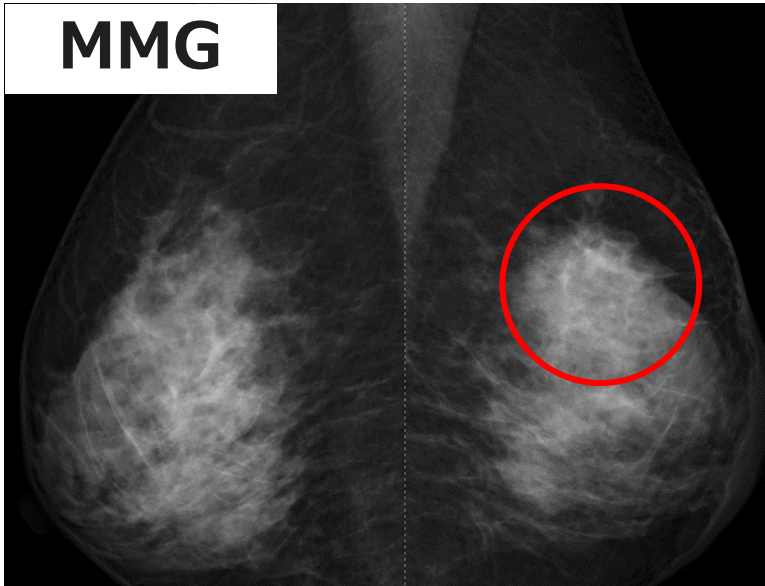
**患者背景** : 閉経 後、 2経妊2経産





# 画像診断

MMG



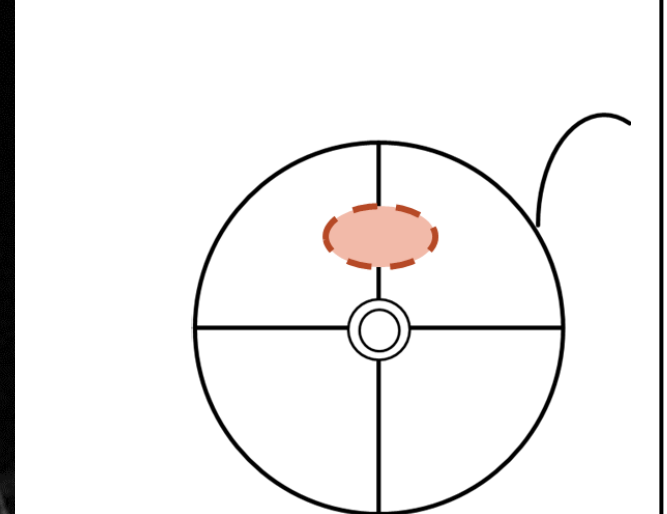
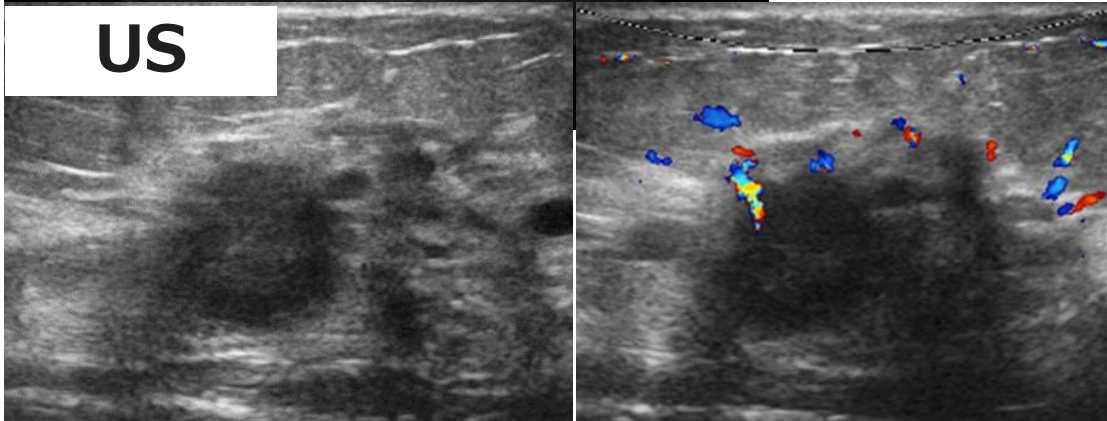
CT



MRI



US



# 術前診断

Lt. cT2 (22mm) N0M0 cStage IIA

ER : 60%、PgR : 90%、HER2 : 1+、Ki-67 : 15%

**Q: 治療方針はどうしますか？**

1. 手術先行

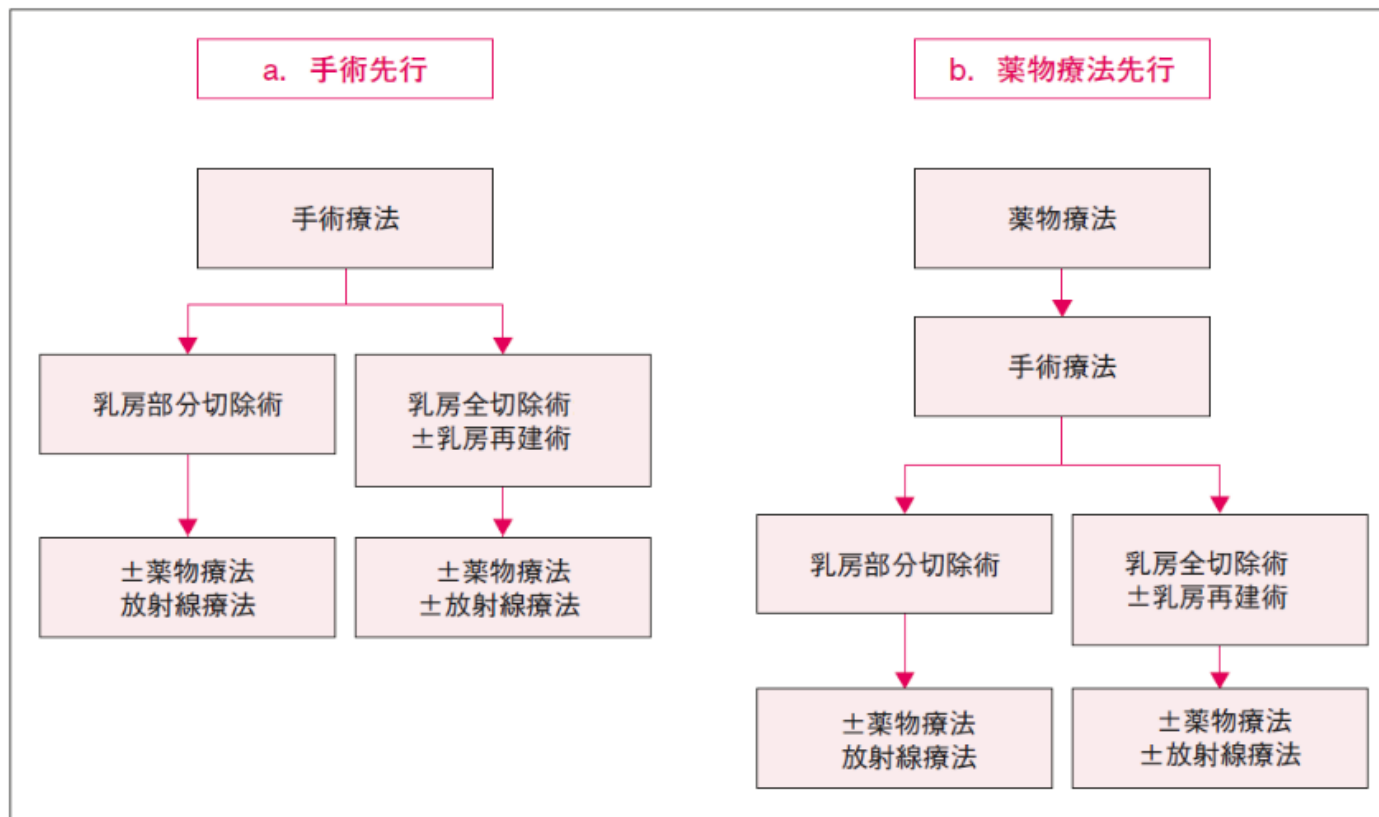
2. 術前化学療法



## 総説

### 1. 病期 I ～ⅢAの早期乳癌に対する治療

【病期 I ～ⅢAの早期乳癌に対する治療シエーマ】



※乳癌診療ガイドライン  
2022年版より引用



# 早期乳癌に対する術前化学療法の意味

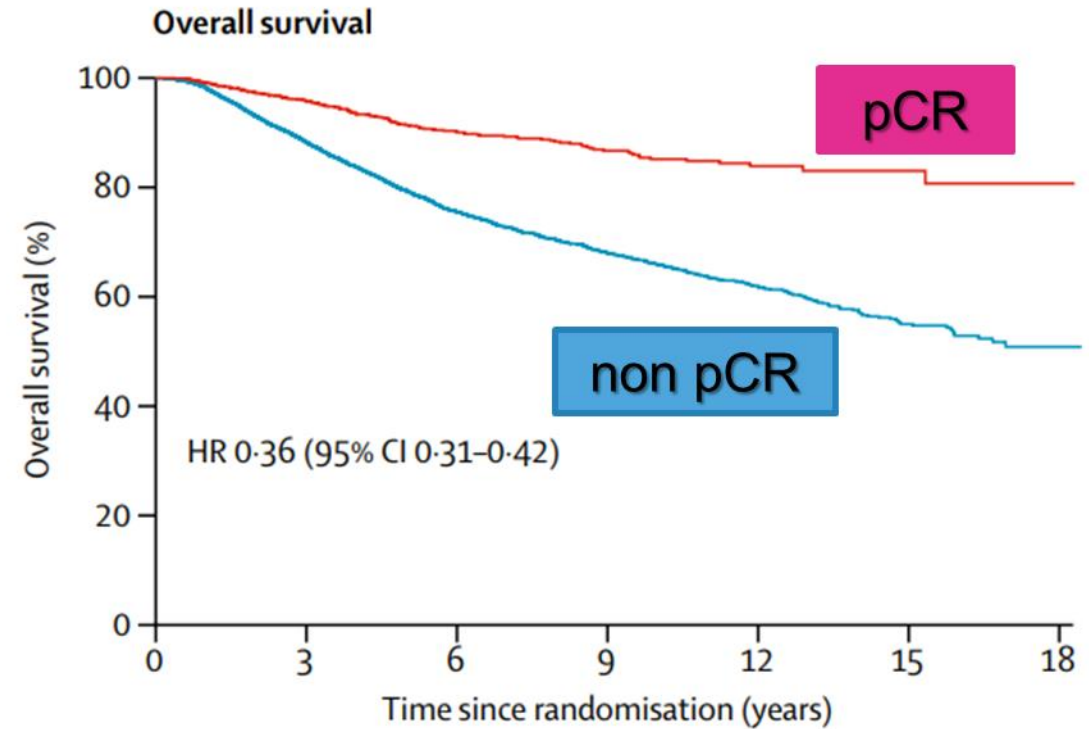
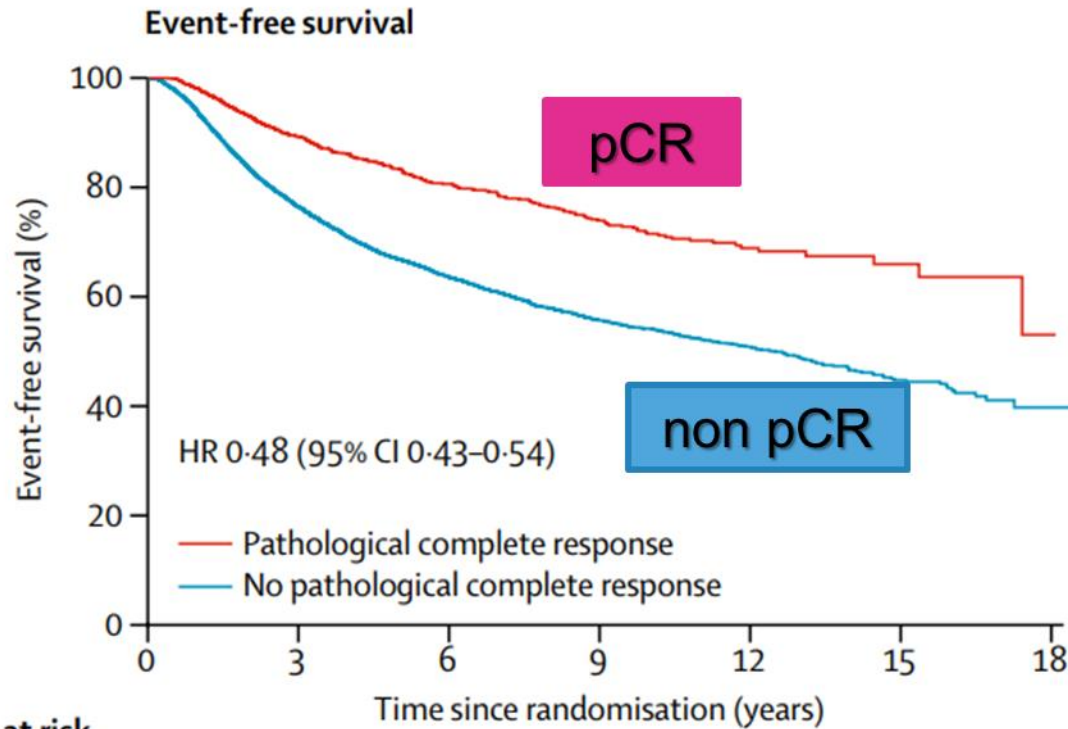
目的：

- ① 乳房温存率の向上
- ② 病理学的完全奏功（pCR）の評価
- ③ 残存病変に基づく術後の治療選択

※ OSとDFSにおいて術前療法と術後療法で有意差は認めない

※ pCRの定義・・・原発巣の浸潤癌の消失とリンパ節転移の消失

# 病理学的完全奏功 (pCR) と予後

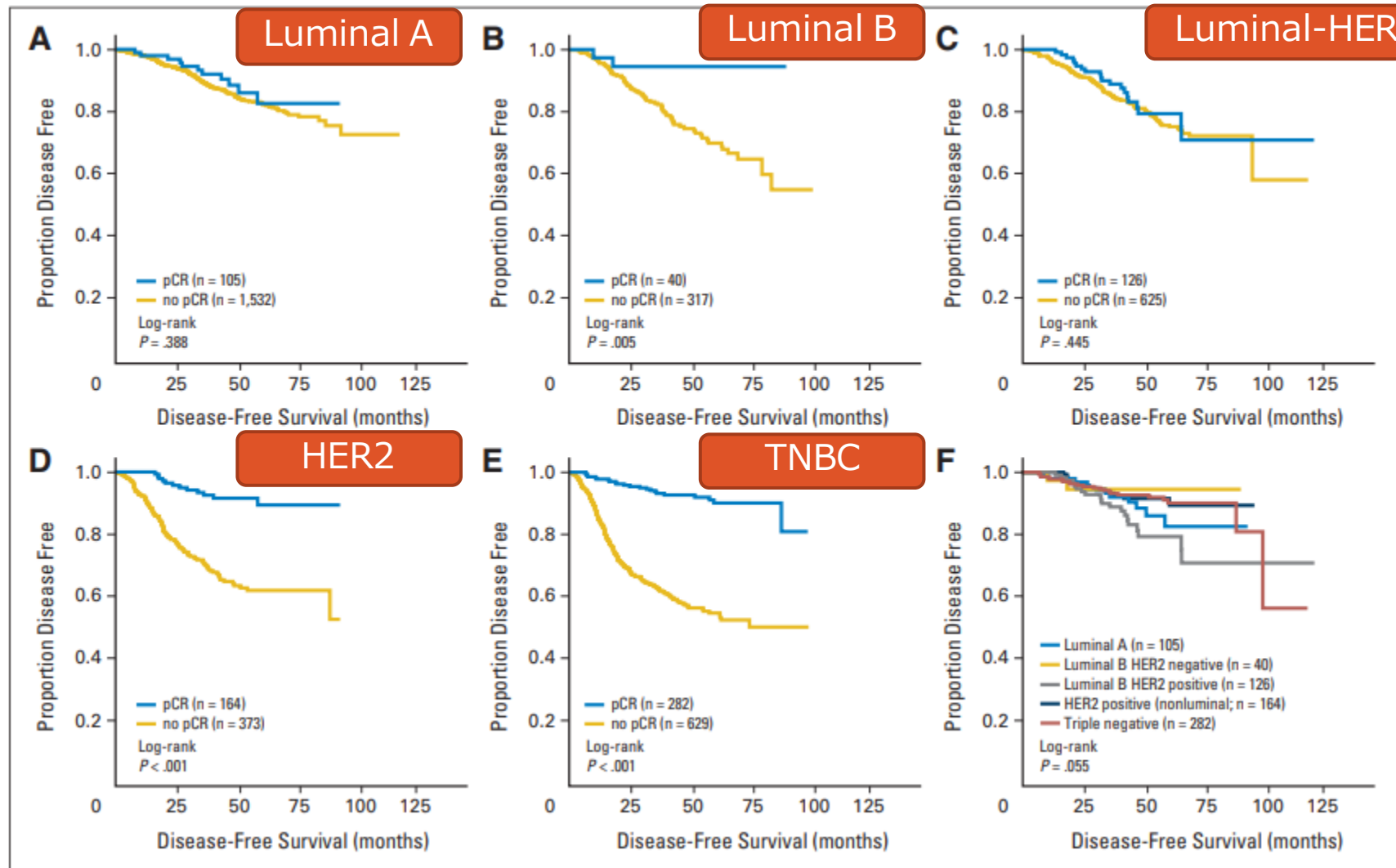


Number at risk	0	3	6	9	12	15	18
Pathological complete response	2131	1513	583	337	124	35	2
No pathological complete response	9824	6169	2674	1523	525	165	1

Number at risk	0	3	6	9	12	15	18
Pathological complete response	2131	1618	640	383	145	43	3
No pathological complete response	9824	7119	3173	1859	659	209	3

Cortazar P, et al. Lancet. 2014; 384: 164-172.

# サブタイプ別のpCRと予後との関係



von Minckwitz G, et al. J Clin Oncol. 2012; 30: 1796-804.

## 総説

## CQ11 ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対して、多遺伝子アッセイの結果によって、術後化学療法を省略することは推奨されるか？

## 1.初期治療

## 推奨

●Oncotype DXのRSが25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。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：90%（43／48）

## 推奨におけるポイント

■Oncotype DXを用いたTAILORx試験では、RS25以下の場合には全体集団において化学療法を行わないことによるIDFS（浸潤癌の無病生存期間）の非劣性が証明されているが、探索的解析において、50歳以下かつRS16～25の女性は化学療法群で遠隔転移再発率の低下が示されており、化学療法を行うことを検討してもよい。リンパ節転移陽性例においてはRxPONDER試験の結果が報告されており、閉経状況に応じた治療選択が今後の課題である。

■Mammaprintや他の多遺伝子アッセイは、本CQに対して推奨を行うための根拠となる前向きランダム化比較試験が乏しいため推奨に関わる評価は行わなかった。

※乳癌診療ガイドライン  
2022年版より引用

# 術前診断

Lt. cT2 (22mm) N0M0 cStage IIA

ER : 60%、PgR : 90%、HER2 : 1+、Ki-67 : 15%

**Q: 治療方針はどうしますか？**

**→手術先行とした。**

**手術 : 左Bt+SN (3/3)→Ax (II)**



# 最終病理診断

Lt. pT2 (30mm) N2a (4/31) M0 pStage IIIA  
浸潤性乳管癌、硬性型、核Grade 1、組織学的Grade II  
ER : 90%、PgR : 95%、HER2 : 0、Ki-67 : 10%

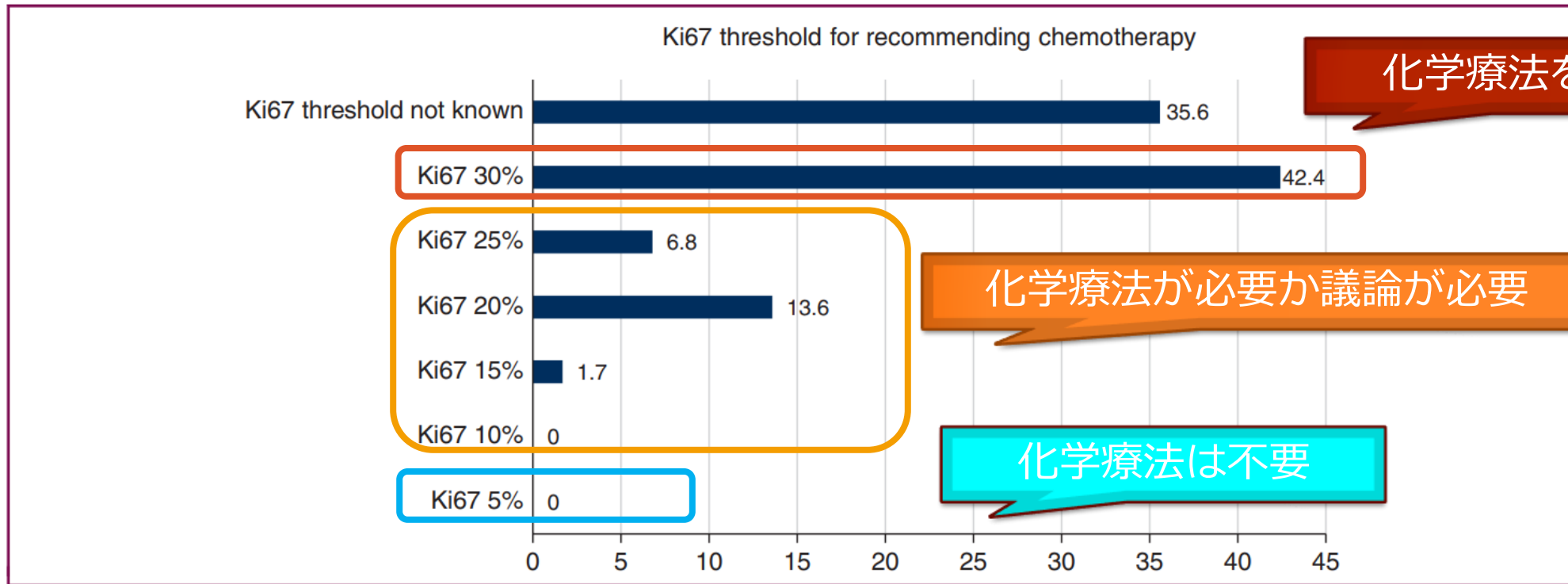
*BRCA*遺伝子検査：病的バリエーションなし

**Q: 術後療法に化学療法をすすめますか？**

1. 化学療法をすすめる。
2. 化学療法をすすめない。







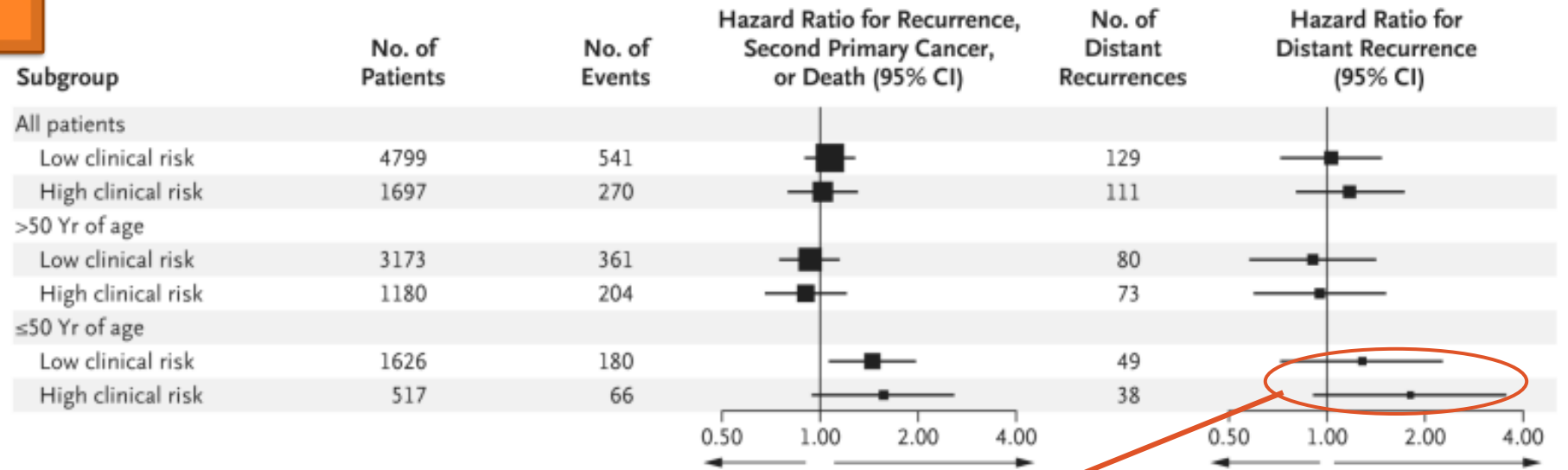
**Figure 1. Defining threshold for Ki67 to recommend adjuvant chemotherapy in ER-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer.**

Numbers are percentage of panelists endorsing a Ki67 level.  
HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

# TAILORx試験

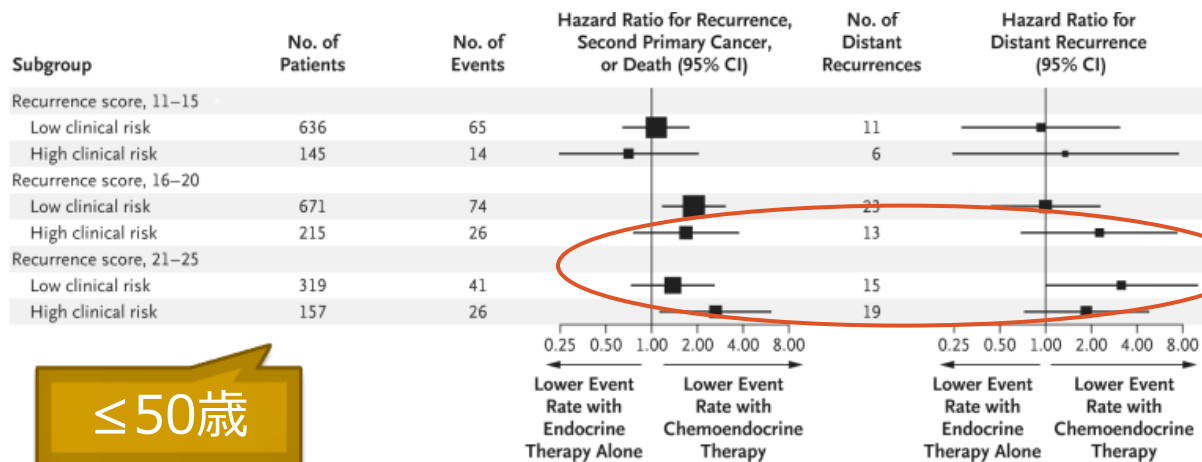
## リンパ節転移陰性例に対して化学療法の効果予測を検討した前向き試験

RS 11-25



Low clinical risk定義：

- ①腫瘍径≤3 cm かつ 組織学的Grade 1
- ②腫瘍径≤2 cm かつ 組織学的Grade 2
- ③腫瘍径≤1 cm かつ 組織学的Grade 3



≤50歳

Sparano JA, et al. N Engl J Med. 2019; 380: 2395-2405.

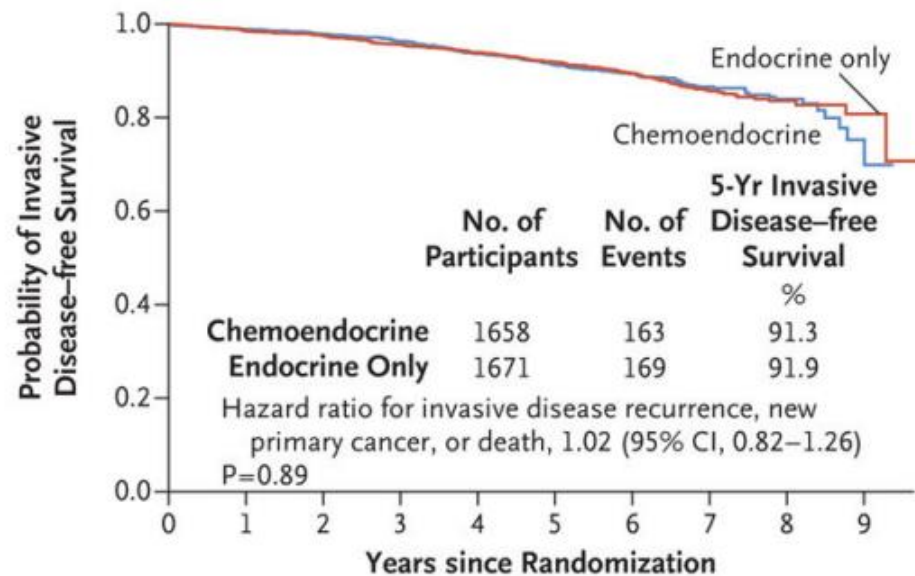


UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# RxPONDER試験

リンパ節転移陽性(1-3個) かつ RS $\leq$ 25 症例に対して  
化学療法の効果予測を検討した前向き試験

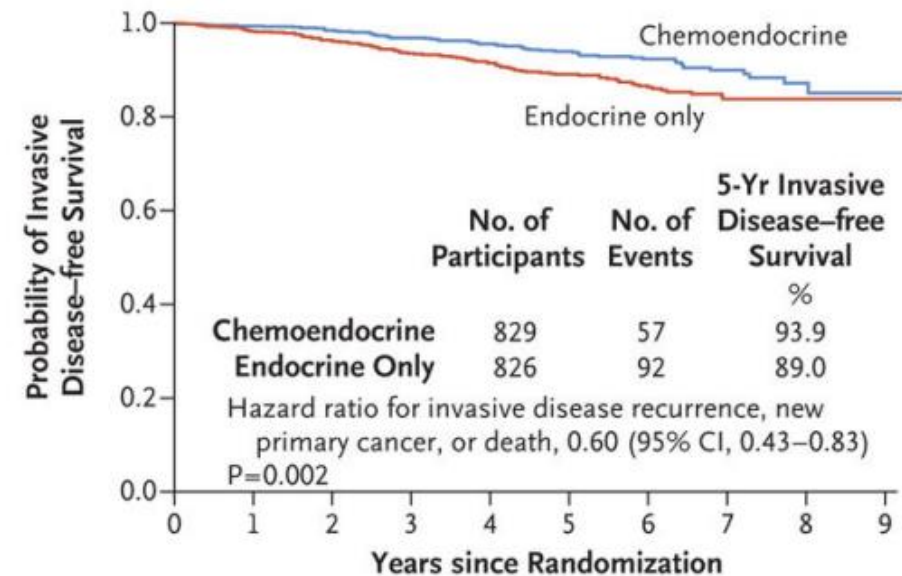
## Postmenopausal



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chemoendocrine group	1658	1515	1413	1298	1145	993	659	358	129	14
Endocrine-only group	1671	1568	1474	1343	1196	1030	679	364	137	21

## Premenopausal



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Chemoendocrine group	829	764	710	642	546	484	312	153	46	5
Endocrine-only group	826	760	703	622	542	463	290	138	44	2



# Oncotype DX乳がん再発スコア検査による治療指針の提供

		RS 0-25	RS 26-100	
閉経後 (50歳以上)	NO	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法併用を推奨	
	N1 (1-3個)	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法併用を推奨	
閉経前 (50歳以下)	NO	RS 21		
	Low clinical risk	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法併用を検討	化学療法併用を推奨
	High clinical risk	RS 16		
	N1 (1-3個)	化学療法の上乗せ効果なし	化学療法併用を検討	化学療法併用を推奨
		化学療法併用を推奨		

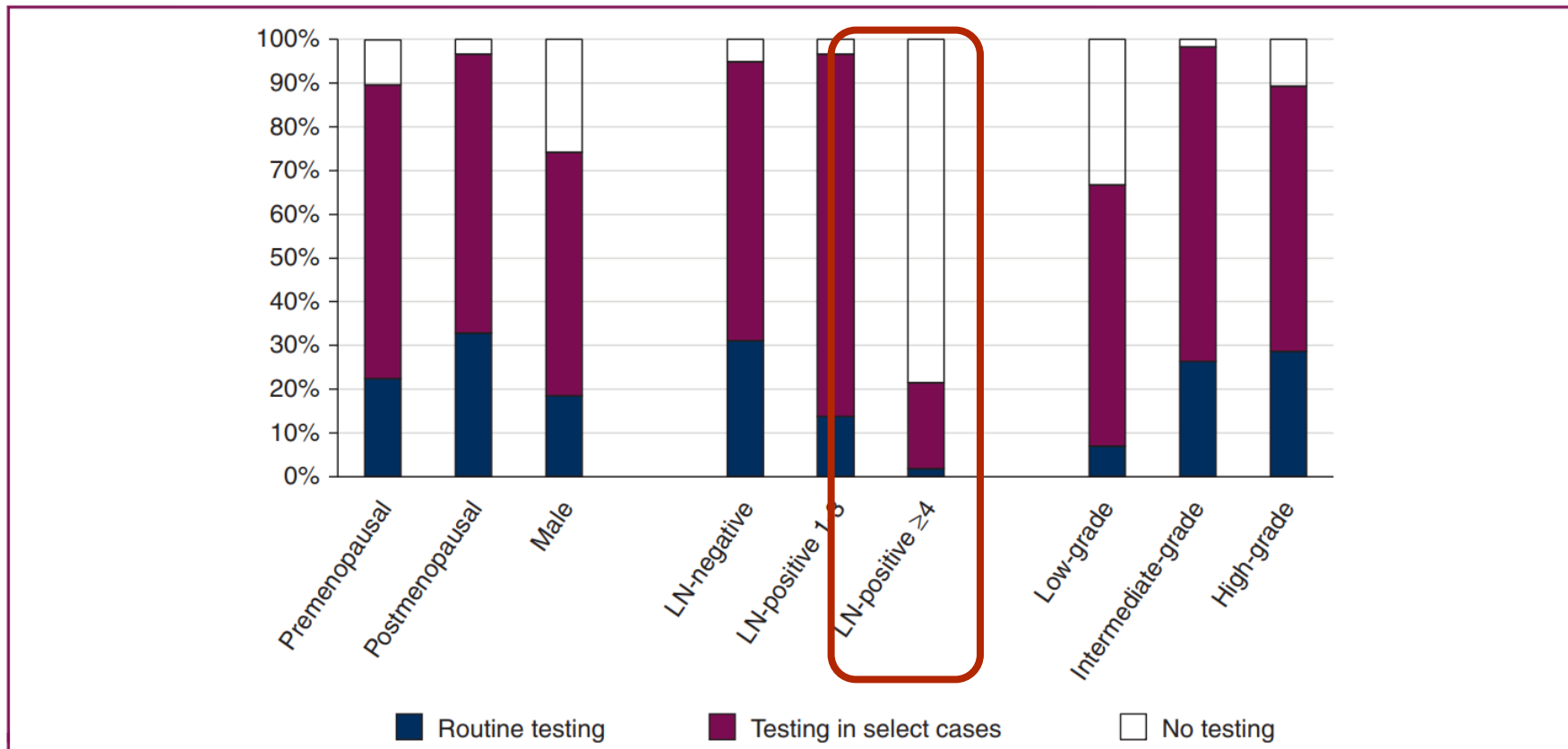
Low clinical risk定義：

- ①腫瘍径≤3 cm かつ 組織学的Grade 1
- ②腫瘍径≤2 cm かつ 組織学的Grade 2
- ③腫瘍径≤1 cm かつ 組織学的Grade 3

EXACT SCIENCES HPより抜粋・一部改変



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals



**Figure 2. Panel recommendations for genomic signature testing in ER positive, HER2 negative early stage breast cancer.** Numbers denote percentage of panelists favoring routine testing, testing in select cases or no testing zones.

**Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021**

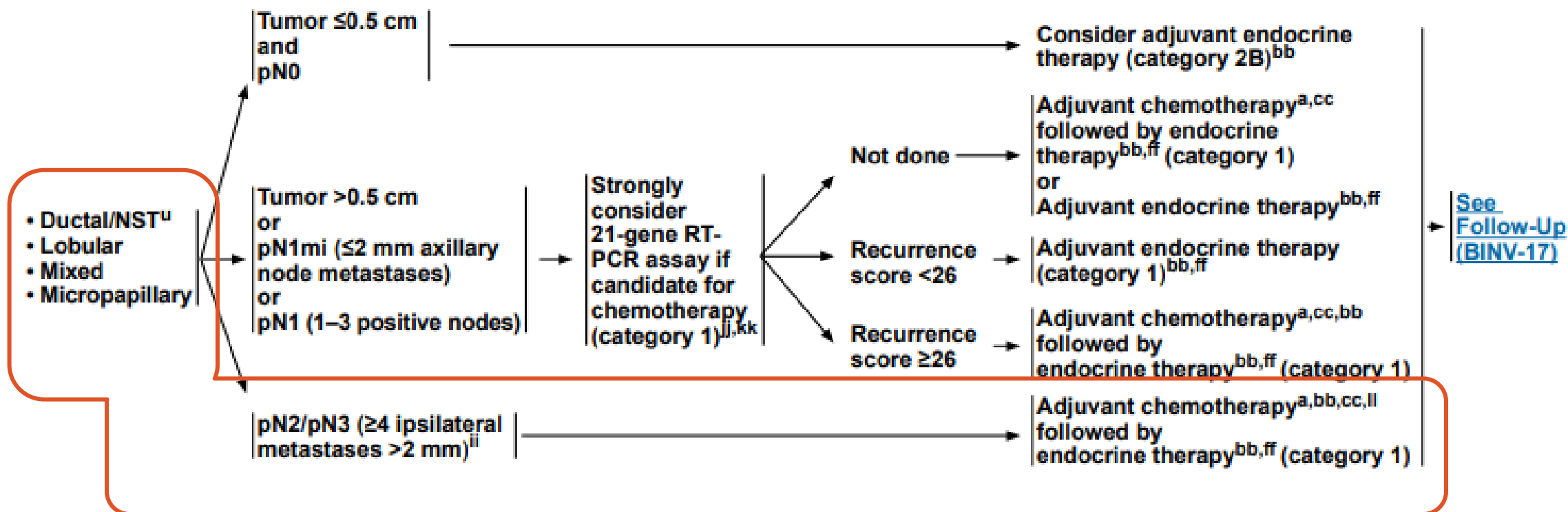
H. J. Burstein<sup>1†</sup>, G. Curigliano<sup>2†</sup>, B. Thürlimann<sup>3</sup>, W. P. Weber<sup>4</sup>, P. Poortmans<sup>5</sup>, M. M. Regan<sup>6</sup>, H. J. Senn<sup>6</sup>, E. P. Winer<sup>1</sup> & M. Gnant<sup>7</sup>, Panelists of the St Gallen Consensus Conference<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>2</sup>European Institute of Oncology, University of Milan, Milan, Italy; <sup>3</sup>Cantonal Hospital, St. Gallen; <sup>4</sup>University of Basel, Basel, Switzerland; <sup>5</sup>University of Antwerp, Antwerp, Belgium; <sup>6</sup>St. Gallen Oncology Conferences (Foundation SONK), St. Gallen, Switzerland; <sup>7</sup>Medical University of Vienna, Vienna, Austria



# NCCNガイドライン

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT: HR-POSITIVE - HER2-NEGATIVE DISEASE<sup>d,r,z</sup>  
POSTMENOPAUSAL<sup>aa</sup> PATIENTS with pT1-3 AND pN0 or pN+ TUMORS





# 最終病理診断

Lt. pT2 (30mm) N2a (4/31) M0 pStage IIIA  
浸潤性乳管癌、硬性型、核Grade 1、組織学的Grade II  
ER : 90%、PgR : 95%、HER2 : 0、Ki-67 : 10%

*BRCA*遺伝子検査：病的バリエーションなし

**Q: 術後療法に化学療法をすすめますか？**

**→化学療法をすすめる。**



## 総説

### 推奨

- 再発リスクが高い場合は、アンストラサイクリンとタキサンの順次投与を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：92%（45/49）

### 推奨におけるポイント

- リンパ節転移陽性などの再発リスクが高い場合に推奨される。
- 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）。

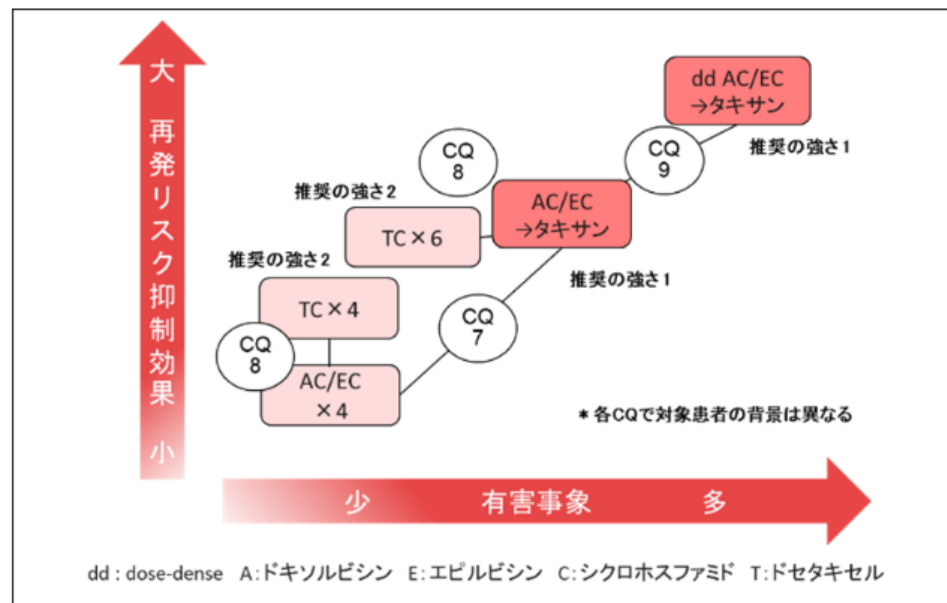


図1 各レジメンの再発リスク抑制効果および有害事象の関係と該当するCQ

※乳癌診療ガイドライン  
2022年版より引用

# 最終病理診断

Lt. pT2 (30mm) N2a (4/31) M0 pStage IIIA  
浸潤性乳管癌、硬性型、核Grade 1、組織学的Grade II  
ER : 90%、PgR : 95%、HER2 : 0、Ki-67 : 10%  
BRCA遺伝子検査 : 病的バリエーションなし  
術後療法 : 化学療法 (AC→タキサン) →放射線療法

**Q: 内分泌療法の併用レジメンは何をすすめますか？**

1. アベマシクリブ

2. S-1



# POTENT試験とmonarchE試験の比較

	POTENT 試験	monarchE 試験*
症例数	1,930(S-1 併用 957 vs 内分泌療法単 独 973)	5,637(アベマシクリブ併用 2,808 vs 内分泌療法単独 2,829)
相対的な再発リスク**	Moderate-high risk	High risk
介入治療期間	S-1 を 1 年間	アベマシクリブを 2 年間
介入治療中断	198(21%)	982(17%)
フォローアップ期間	52.2 カ月	27.1 カ月
腋窩リンパ節転移陽性	1,228(64%)	5,622(99%)
N1-3 症例	657(34%)***	2260(40%)
N4 個以上	189(10%)***	3362(60%)
術前化学療法	392(20%)	2,056(36%)
術前または術後化学療法	1,076(56%)	5,376(95%)
IDFS	HR 0.63(95%CI 0.49-0.81)	HR 0.70(95%CI 0.59-0.82)
DDFS/DRFS	101(11%) vs 155(16%) DDFS の HR は報告されていない。	191(6.8%) vs 278(10%) HR 0.69(95%CI 0.57-0.83)
IDFS リンパ節転移陽性	HR 0.70(95%CI 0.52-0.93)	HR 0.70(95%CI 0.59-0.82)****

※乳癌診療ガイドライン 2022年版より抜粋



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# POTENT試験の適格基準

表1 POTENT試験の適格基準：以下の条件を満たすStageI-III Bの症例

腋窩リンパ節転移	組織学的グレード	浸潤径		
		2 cm未満	2 cm以上3 cm未満	3 cm以上
なし	1	一部適格①	一部適格②	適格
	2	一部適格②	適格	
	3	適格		
1~3個	1~3	適格		
4~9個	1~3	適格		

① 明らかな脈管侵襲を伴う場合。

② Ki67 $\geq$ 30%、Ki67 $\geq$ 14%かつOncotype DX RS $\geq$ 18、明らかな脈管侵襲、のいずれかを満たす場合。

注1) 術前化学療法前にリンパ節転移を認めず、手術でpCR (ypT0/isN0) であった症例は不適格。

注2) 術前内分泌療法症例は、手術検体での評価を用いる。ただしリンパ節に関しては、術前内分泌療法前に病理学的に転移が確認された場合も適格。



# monarchE試験の適格基準

表 1 monarchE 試験の適格基準

腋窩リンパ節 転移	組織学的 グレード	腫瘍径	
		5 cm 未満	5 cm 以上
なし	1~3	不適格	
1~3 個	1~2	コホート 2* (Ki67 $\geq$ 20%のみ適格)	コホート 1
	3	コホート 1	
4 個以上	1~3	コホート 1	

\*コホート 2 は本邦適応外

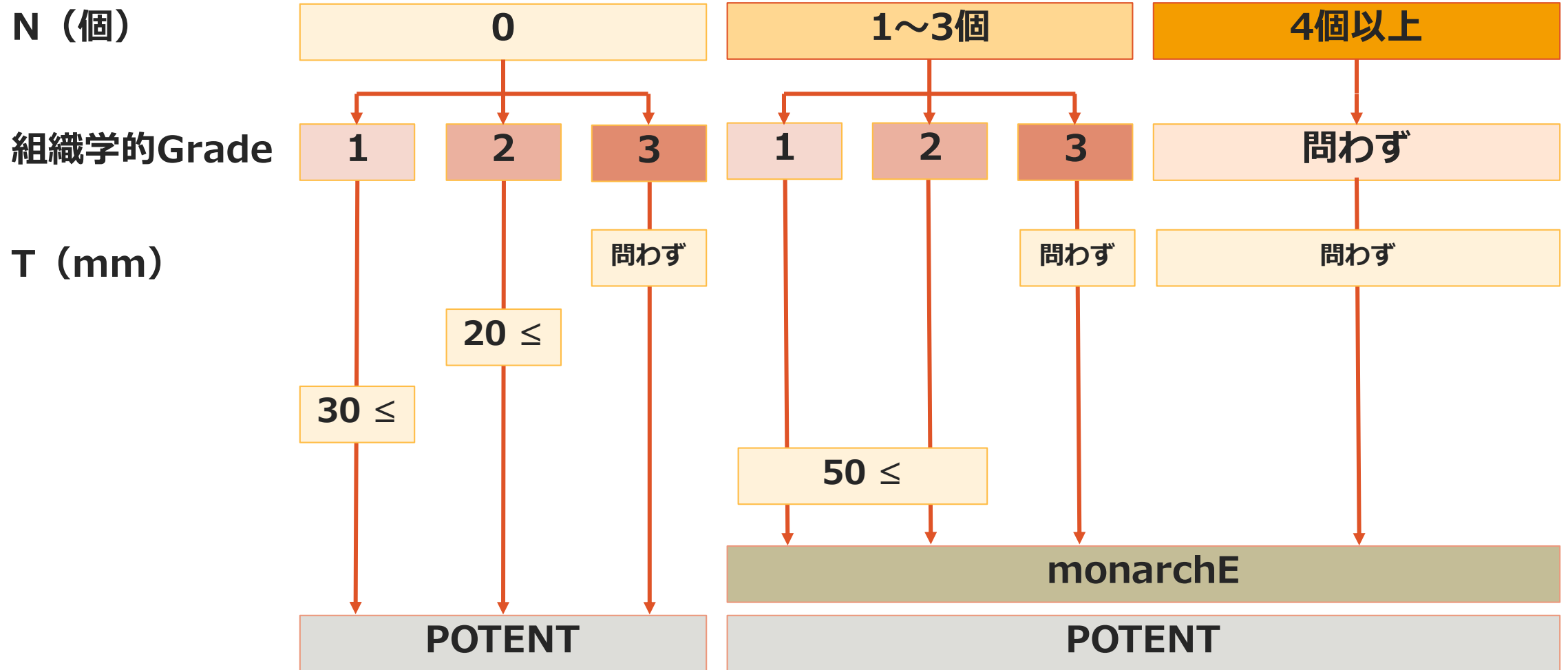
※乳癌診療ガイドライン 2022年版より抜粋



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals



# POTENT試験とmonarchE試験の対象患者の比較

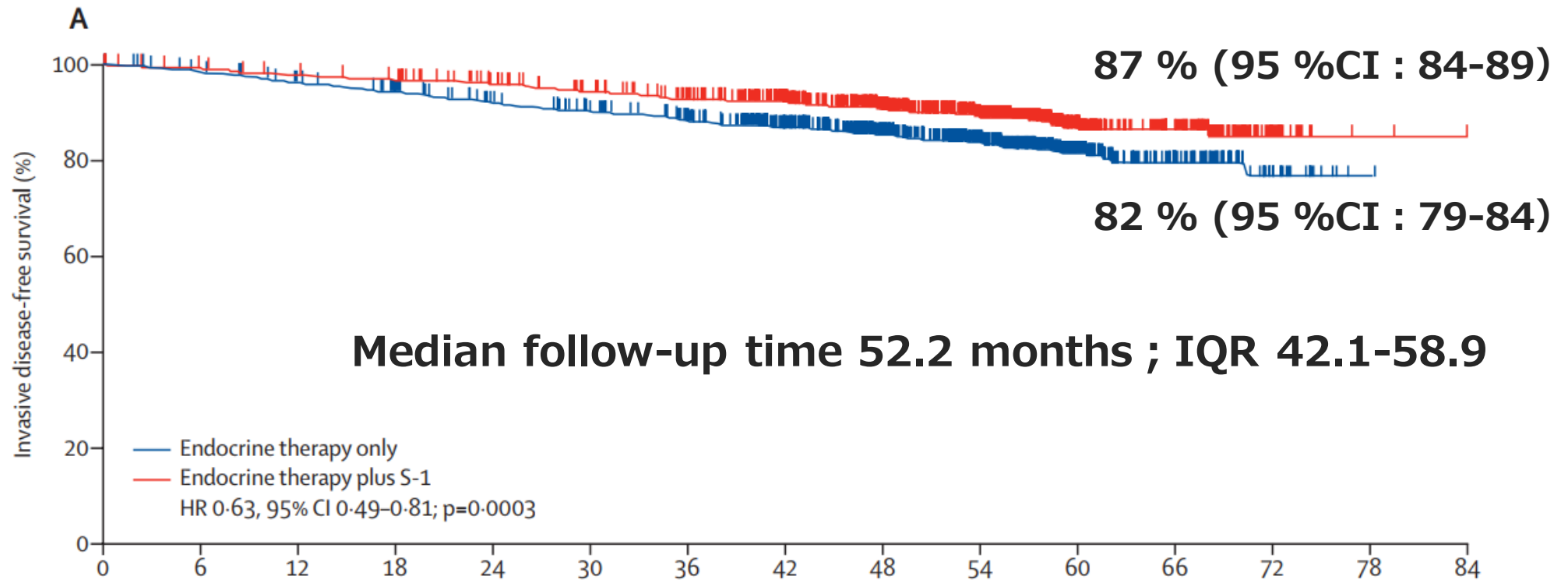


※演者作成



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# POTENT試験 (Invasive disease-free survival : iDFS)



Number at risk  
(number censored)

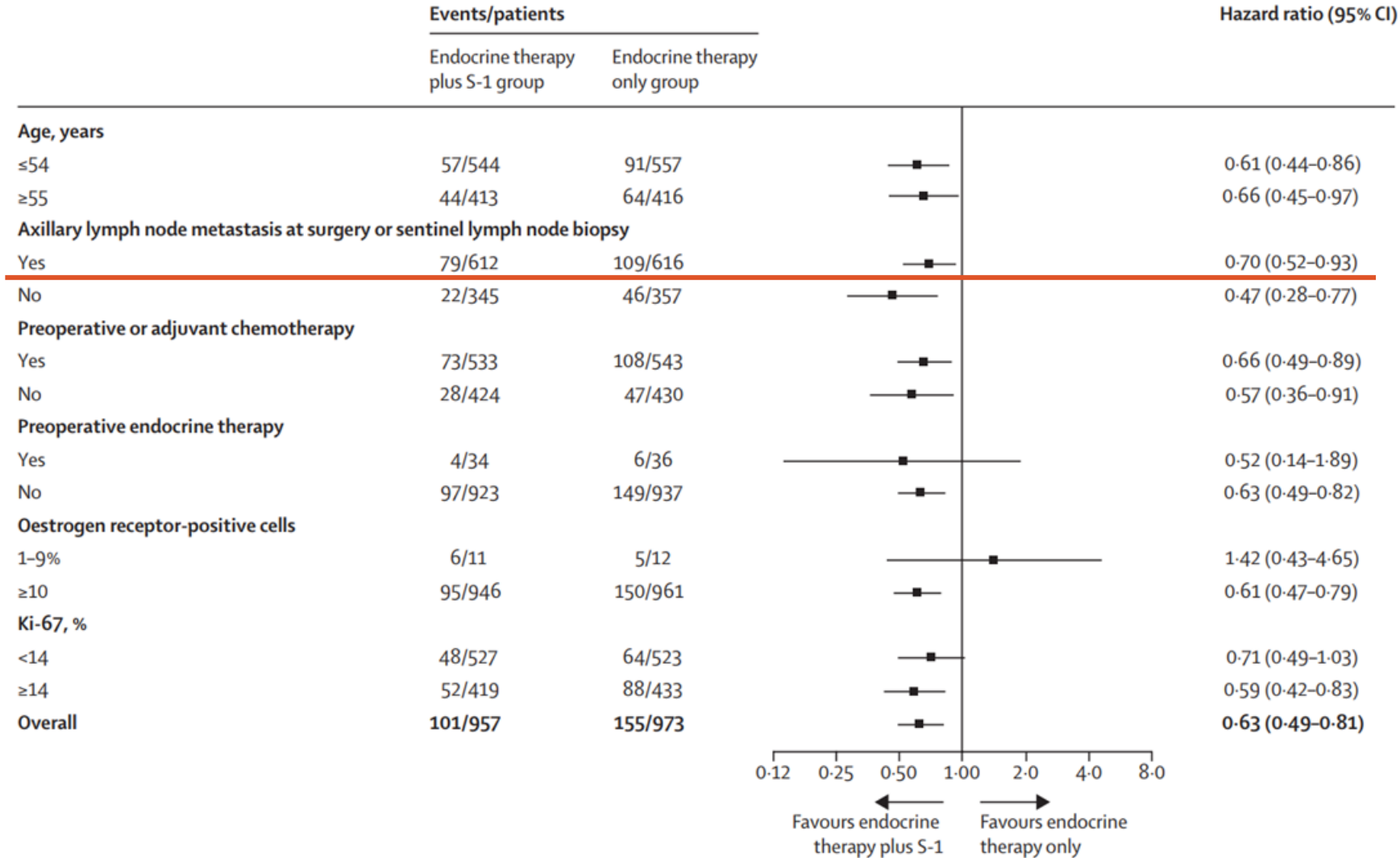
Endocrine therapy only	973	948	920	894	857	826	792	708	558	406	159	72	19	1	0
	(0)	(10)	(17)	(26)	(41)	(55)	(72)	(142)	(285)	(425)	(663)	(747)	(799)	(817)	(818)
Endocrine therapy plus S-1	957	942	925	913	888	857	822	744	603	434	199	95	18	2	1
	(0)	(8)	(11)	(14)	(32)	(48)	(70)	(142)	(272)	(432)	(659)	(762)	(838)	(854)	(855)

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



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# POTENT試験 (iDFS : subgroup解析)

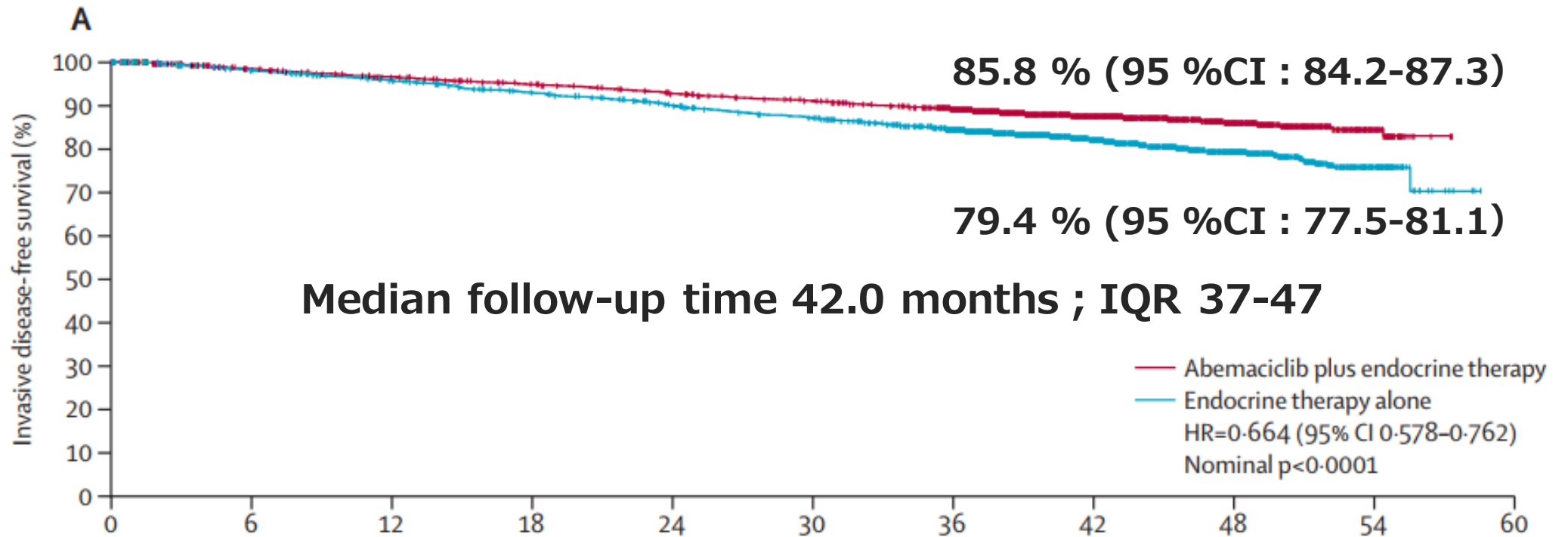


Toi M, et al. Lancet Oncol. 2021; 22: 74-84.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# monarchE試験 (iDFS)



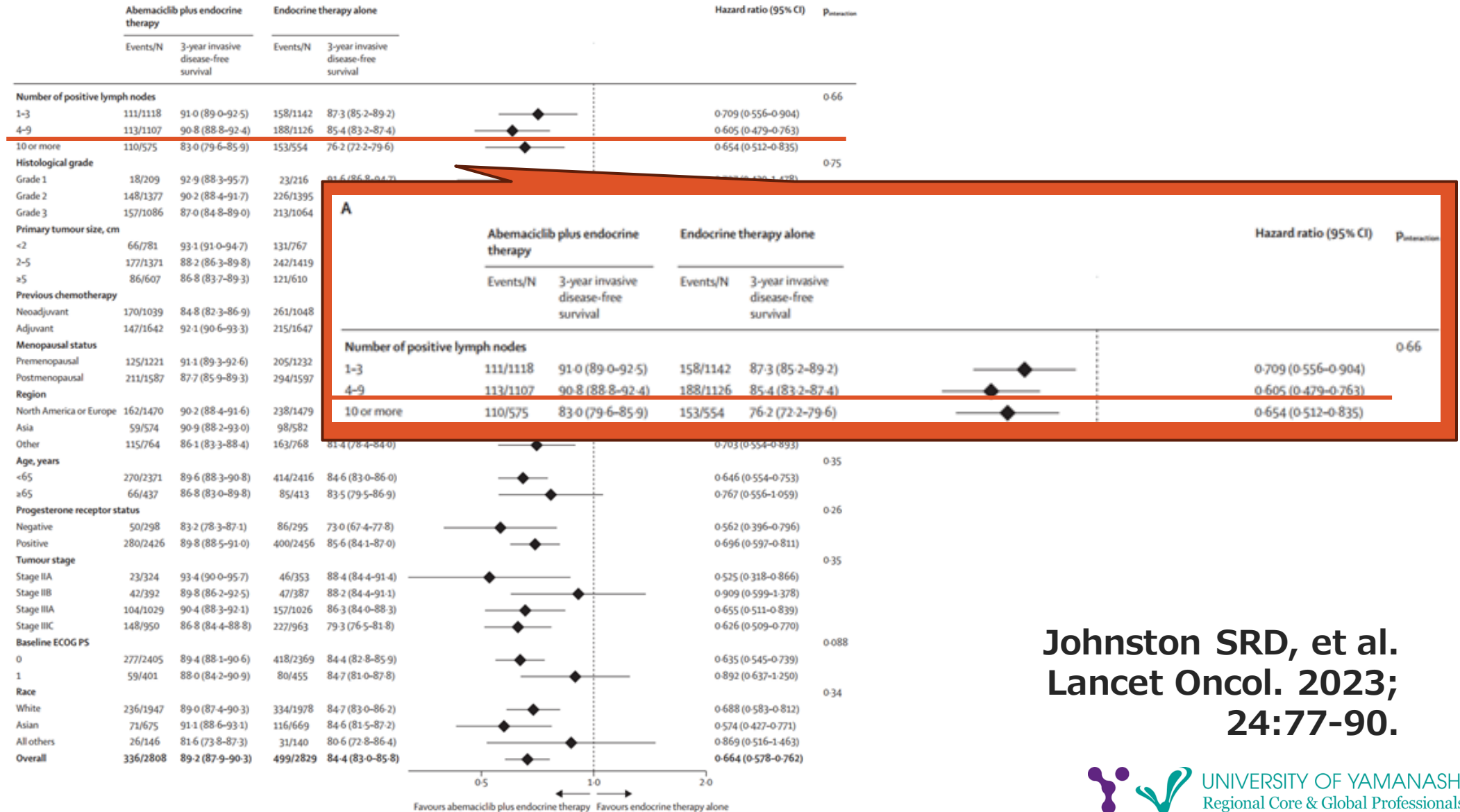
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
<b>Number at risk</b>											
<b>(number censored)</b>											
Abemaciclib plus endocrine therapy	2808 (0)	2620 (144)	2548 (169)	2478 (190)	2407 (208)	2345 (226)	2214 (312)	1229 (1263)	521 (1959)	79 (2394)	0 (2472)
Endocrine therapy alone	2829 (0)	2652 (124)	2572 (142)	2474 (164)	2374 (186)	2281 (203)	2103 (320)	1201 (1171)	512 (1834)	82 (2249)	0 (2330)

Johnston SRD, et al. Lancet Oncol. 2023; 24:77-90.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# monarchE試験 (iDFS : subgroup解析)



Johnston SRD, et al.  
Lancet Oncol. 2023;  
24:77-90.

# 最終病理診断

Lt. pT2 (30mm) N2a (4/31) M0 pStage IIIA  
浸潤性乳管癌、硬性型、核Grade 1、組織学的Grade II  
ER : 90%、PgR : 95%、HER2 : 0、Ki-67 : 10%  
BRCA遺伝子検査 : 病的バリエーションなし  
術後療法 : 化学療法 (AC→タキサン) →放射線療法

**Q: 内分泌療法の併用レジメンは何をすすめますか？**

**→アベマシクリブを選択した。**





# 小括

- ✓ N2症例に対しては、術後療法に化学療法が推奨される。
- ✓ 再発高リスク症例に対し、内分泌療法にアベマシクリブかS-1のどちらを併用するか決定する。





# テーマ： 「HER2陰性乳癌に対する周術期薬物療法」

---

1. HR陽性HER2陰性乳癌
2. HR陰性HER2陰性乳癌



# 症 例（49歳女性）

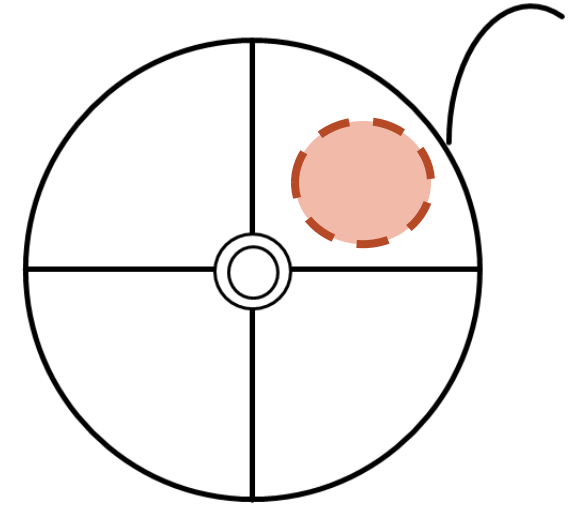
**主訴** : 左乳房の腫瘍

**現病歴** : 上記主訴を自覚し当院受診。

**既往歴** : 特記事項なし

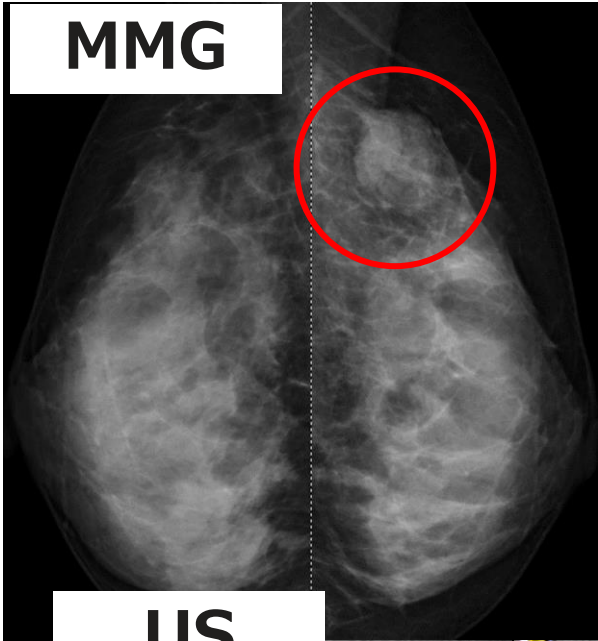
**乳癌の家族歴** : なし

**患者背景** : 閉経前、2経妊2経産

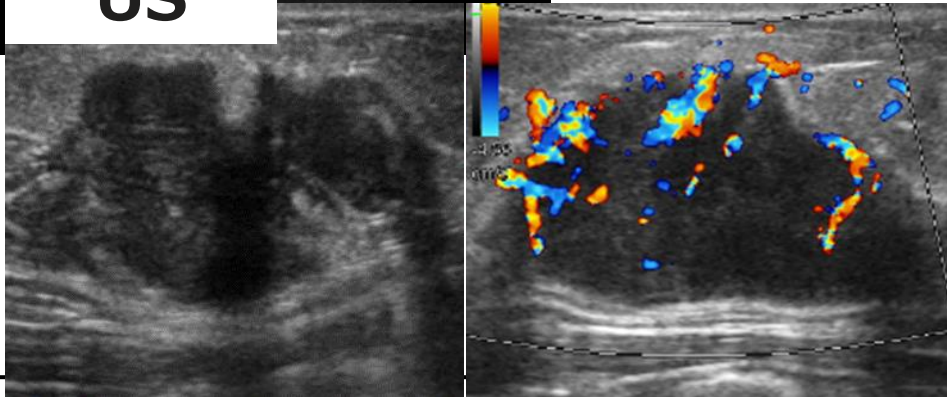


# 画像診断

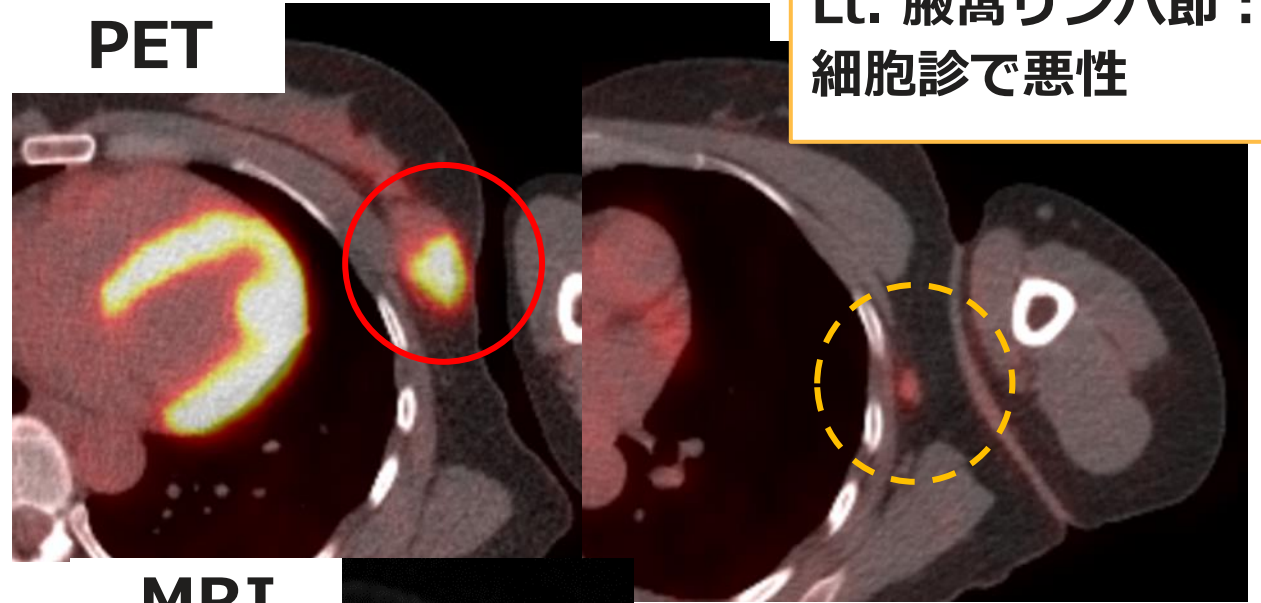
MMG



US

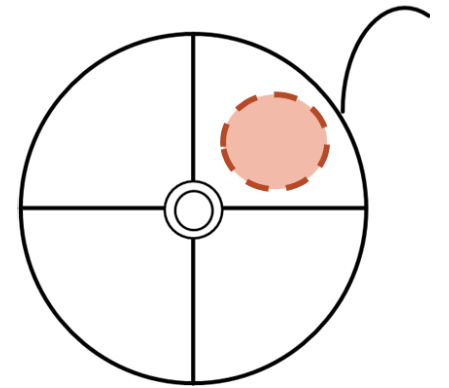
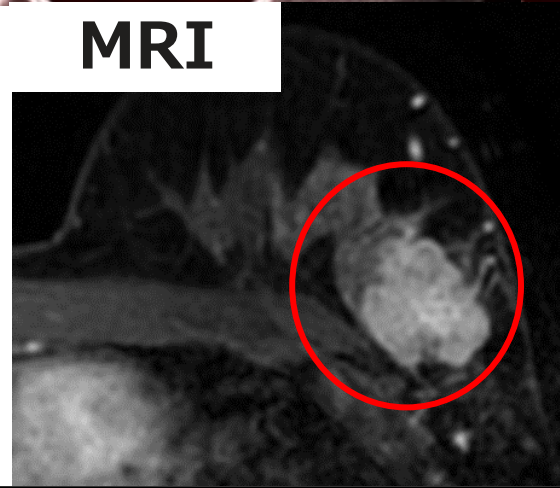


PET



Lt. 腋窩リンパ節：  
細胞診で悪性

MRI



# 術前診断

Lt. cT2 (33mm) N1M0 cStage IIB

ER : 0%、PgR : 0%、HER2 : 0、Ki-67 : 60%

**Q: 治療方針はどうしますか？**

1. 手術先行
2. 術前療法



## 総説

# 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

- ペムブロリズマブ（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。

※乳癌診療ガイドライン  
2022年版より引用



# NCCNガイドライン



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 4.2023 Invasive Breast Cancer

<sup>e</sup> Patients in the OlympiA trial did not receive capecitabine; thus, there are no data on sequencing or to guide selection of one agent over the other.

<sup>f</sup> High-risk criteria include stage II–III TNBC. The use of adjuvant pembrolizumab (category 2A) may be individualized.

<sup>g</sup> The inclusion of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy for TNBC remains controversial. Several studies have shown improved pCR rates with incorporation of platinum. However, long-term outcomes remain unknown. The routine use of platinum agents as part of neoadjuvant therapy for TNBC is not recommended for most patients (including *BRCA* mutation carriers), but it may be considered in select patients (such as those for whom achieving better local control is necessary). The use of platinum agents in the adjuvant setting is not recommended. If platinum agents are included in an anthracycline-based regimen, the optimal sequence of chemotherapy and choice of taxane agent is not established. Carboplatin may be used as part of the pembrolizumab regimen.

### PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS<sup>a</sup>

#### HER2-Negative<sup>b</sup>

##### Preferred Regimens:

- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by paclitaxel every 2 weeks<sup>c</sup>
- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by weekly paclitaxel<sup>c</sup>
- TC (docetaxel and cyclophosphamide)
- Olaparib, if germline *BRCA1/2* mutations<sup>d,e</sup>
- High-risk<sup>f</sup> TNBC: Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab
- TNBC and residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy:<sup>e</sup> Capecitabine

##### Useful in Certain Circumstances:

- Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B)
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)
- AC followed by weekly paclitaxel<sup>c</sup>
- Capecitabine (maintenance therapy for TNBC after adjuvant chemotherapy)

##### Other Recommended Regimens:

- AC followed by docetaxel every 3 weeks<sup>c</sup>
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)
- Select patients with TNBC:<sup>g,1</sup>
  - ▶ Paclitaxel + carboplatin (various schedules)
  - ▶ Docetaxel + carboplatin<sup>g,1</sup> (preoperative setting only)



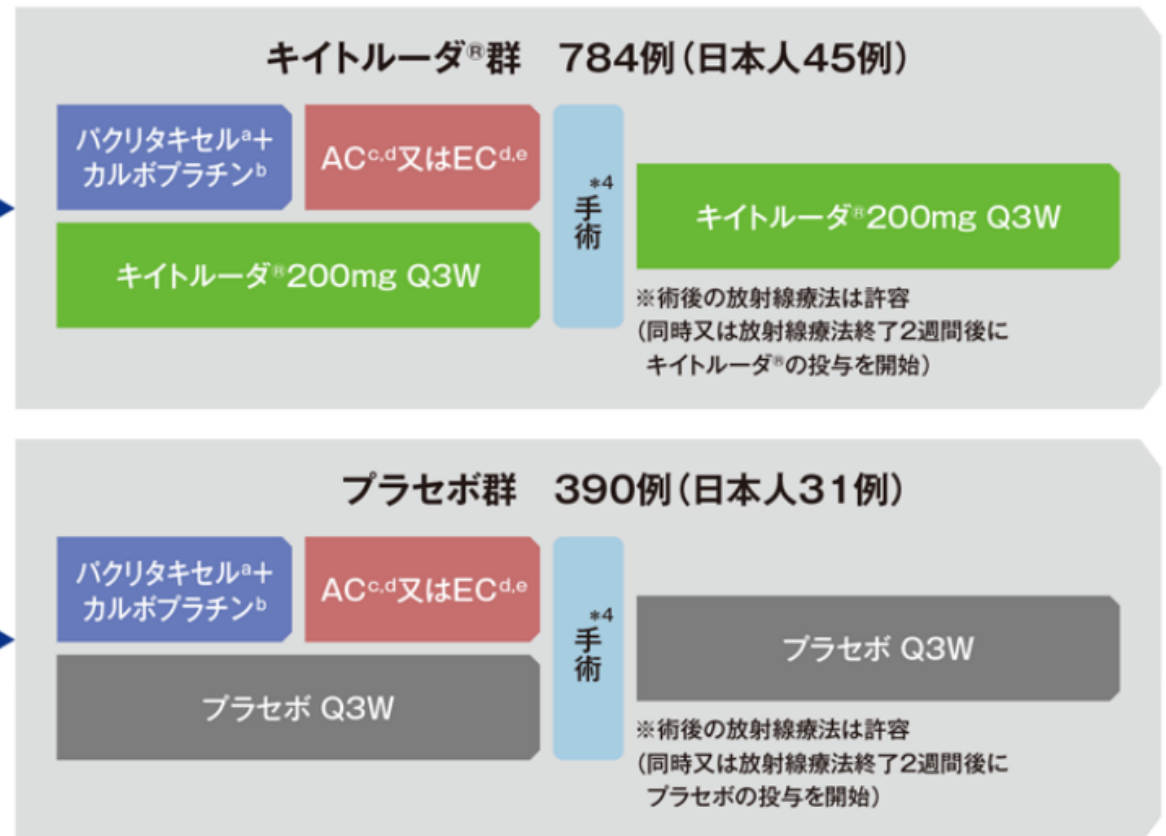
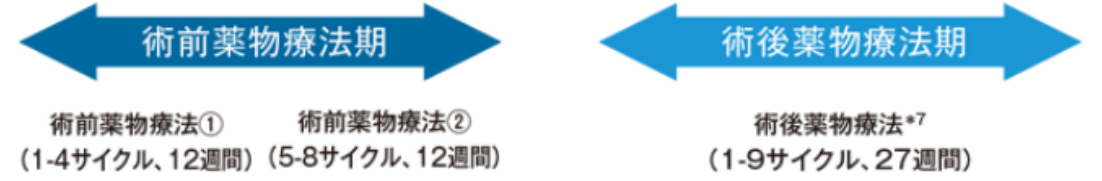
# KEYNOTE-522試験の対象

下記を満たす早期TNBC  
 ①T1c かつ N1-2  
 ②T2-4 かつ N0-2

高リスクの早期TNBC患者\*1  
 1,174例(日本人76例)  
 ・以下のステージ分類を満たす患者  
 T1c、N1-2\*5  
 T2-4、N0-2\*5  
 ・ECOG PS\*6 0-1

層別因子:  
 ・リンパ節転移(あり、なし)  
 ・腫瘍サイズ(T1又はT2、T3又はT4)  
 ・カルボプラチンの投与スケジュール(Q3W、QW)

無作為化  
 2:1



※MSD HPより抜粋

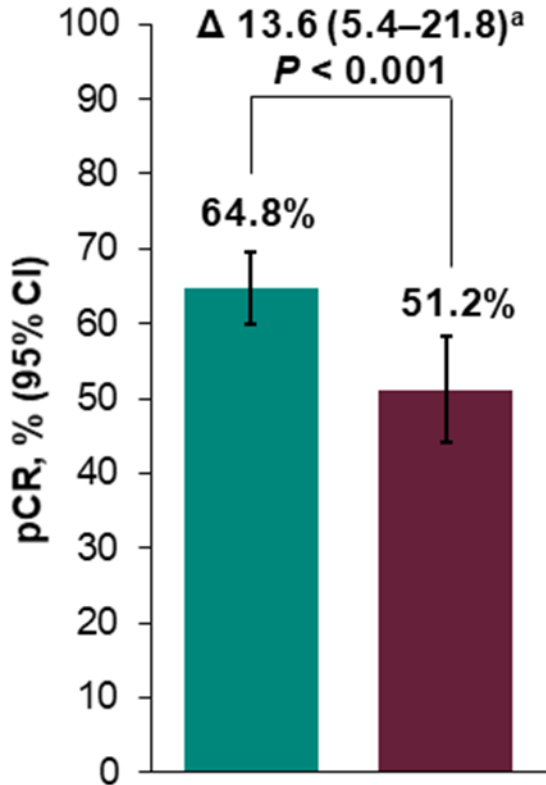
# KEYNOTE-522試験 (pCR)

## Global Population

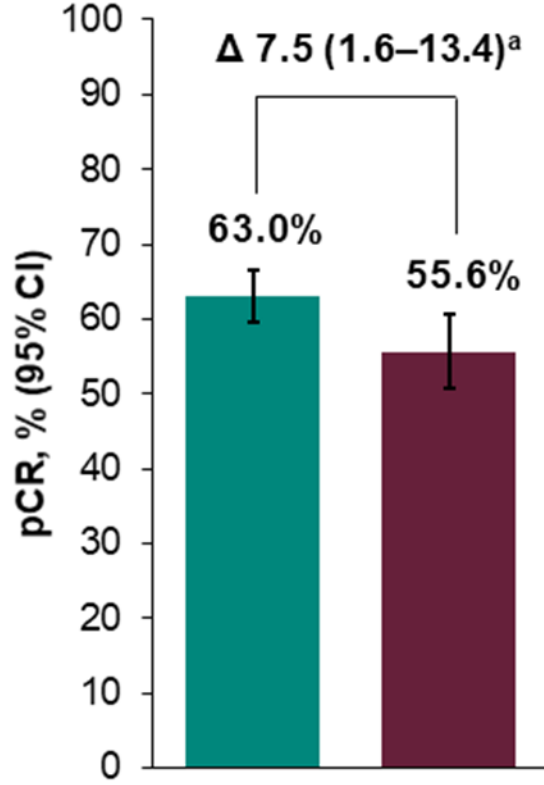
Pembro + Chemo/Pembro  
Pbo + Chemo/Pbo

## Japan Subgroup

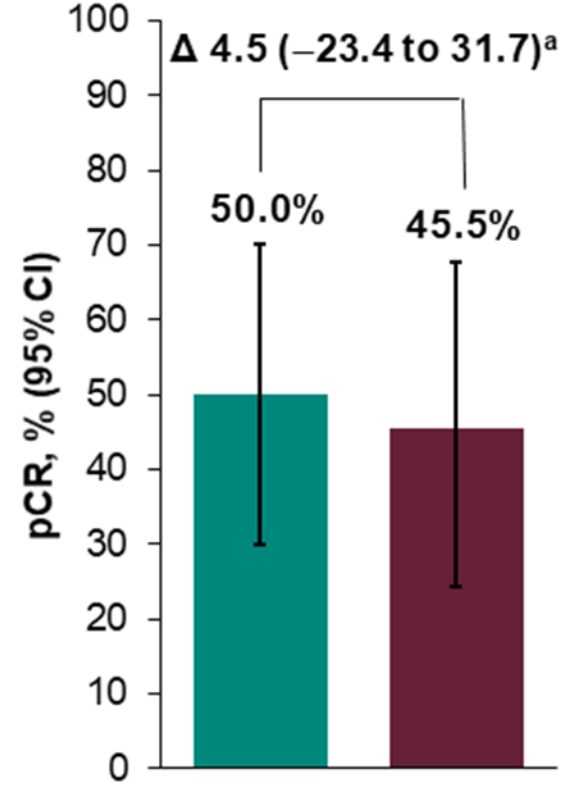
### IA1 (Primary Endpoint)<sup>1</sup>



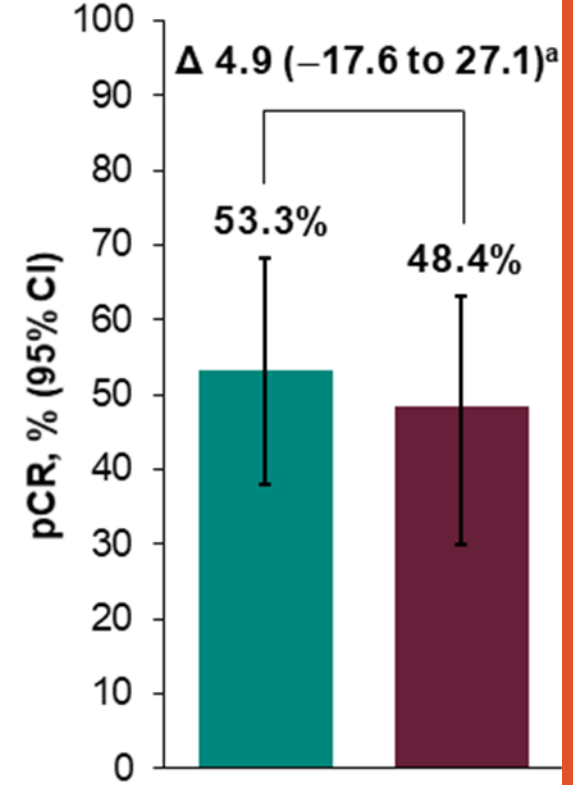
### IA4<sup>2</sup>



### IA1



### IA4

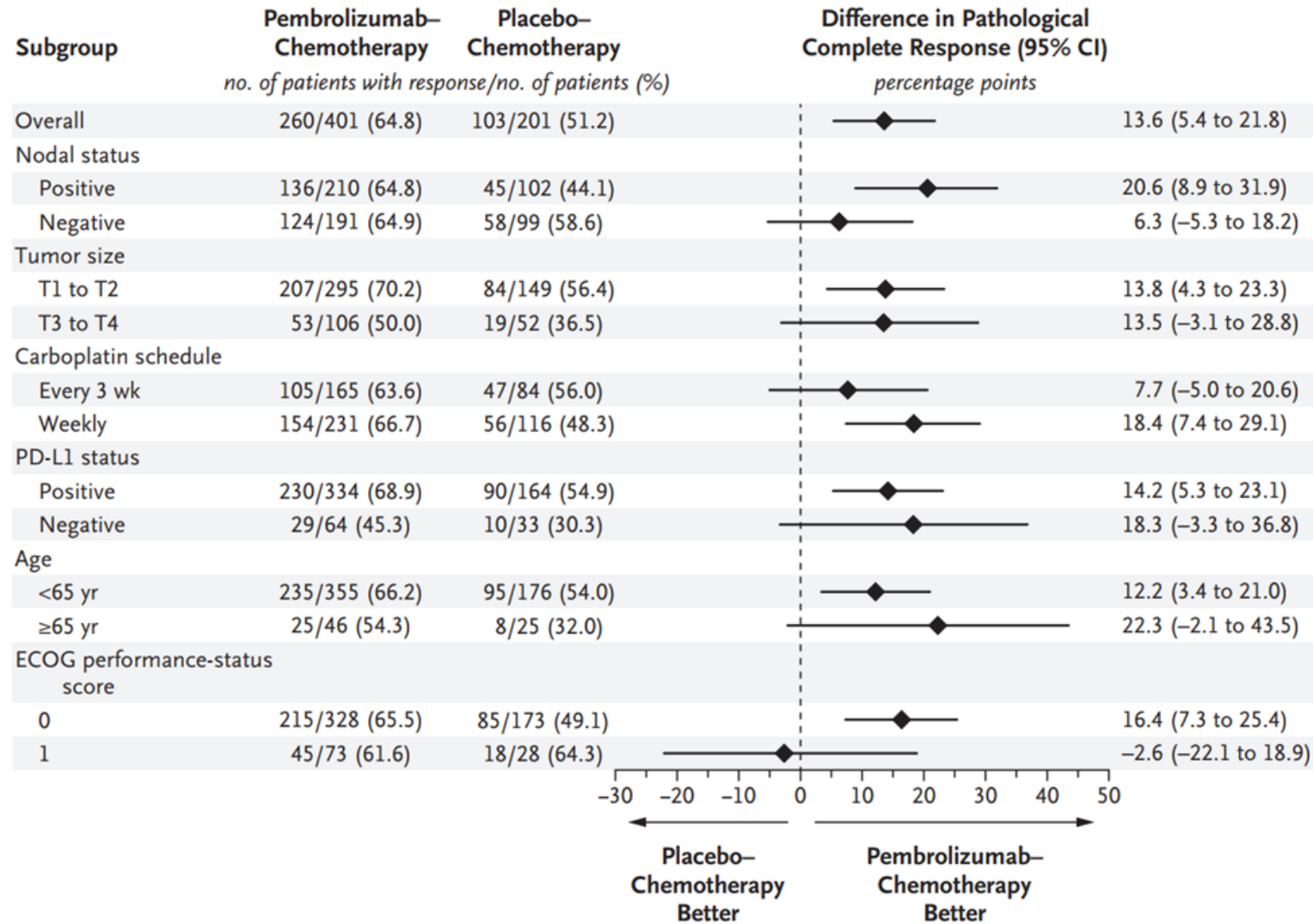


Schmid P, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821.  
Schmid P, et al. N Engl J Med. 2022; 386: 556-567.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# KEYNOTE-522試験 (pCR)

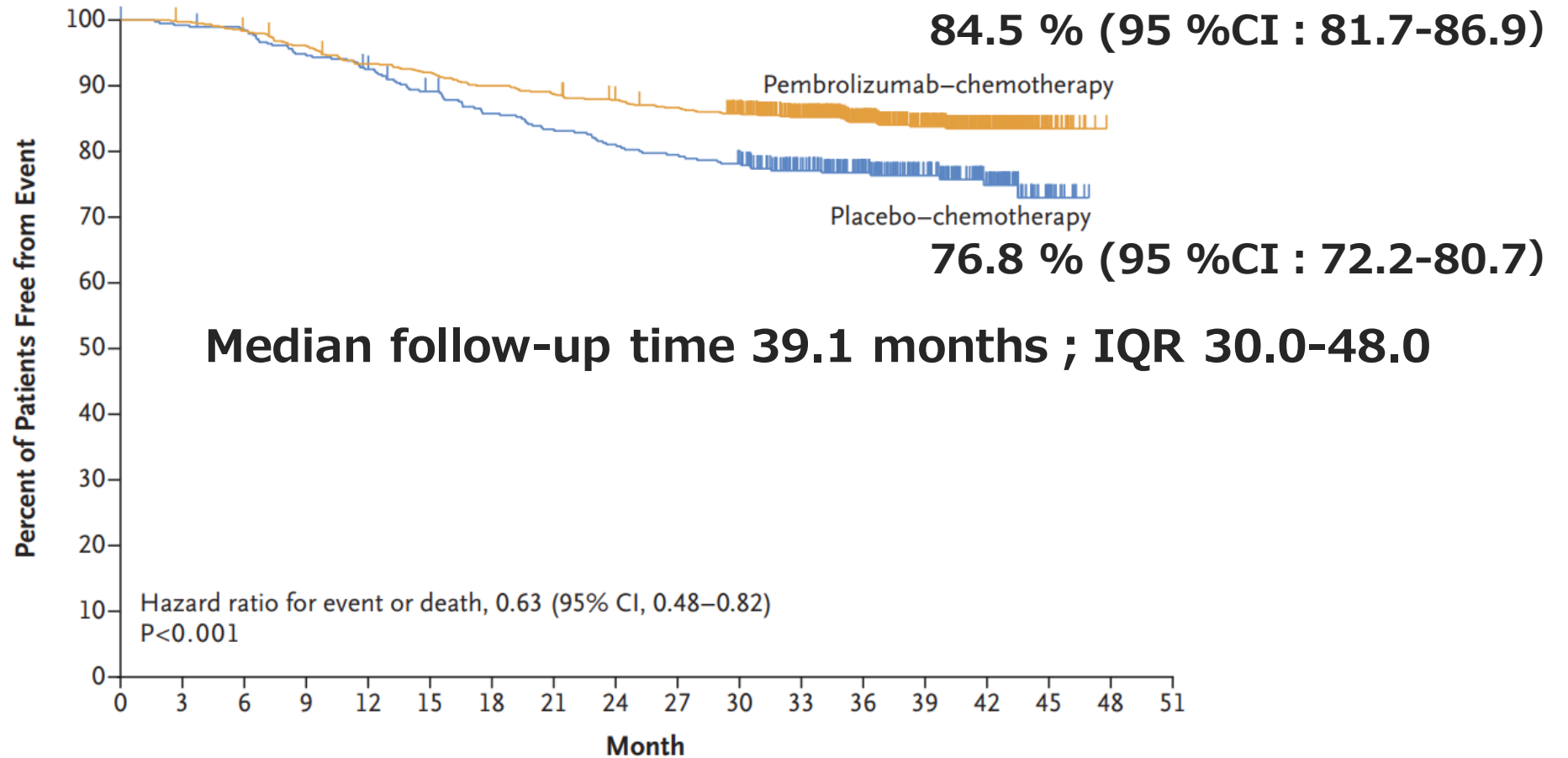


Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2020; 382: 810-821.  
 Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386: 556-567.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
 Regional Core & Global Professionals

# KEYNOTE-522試験 (EFS)



## No. at Risk

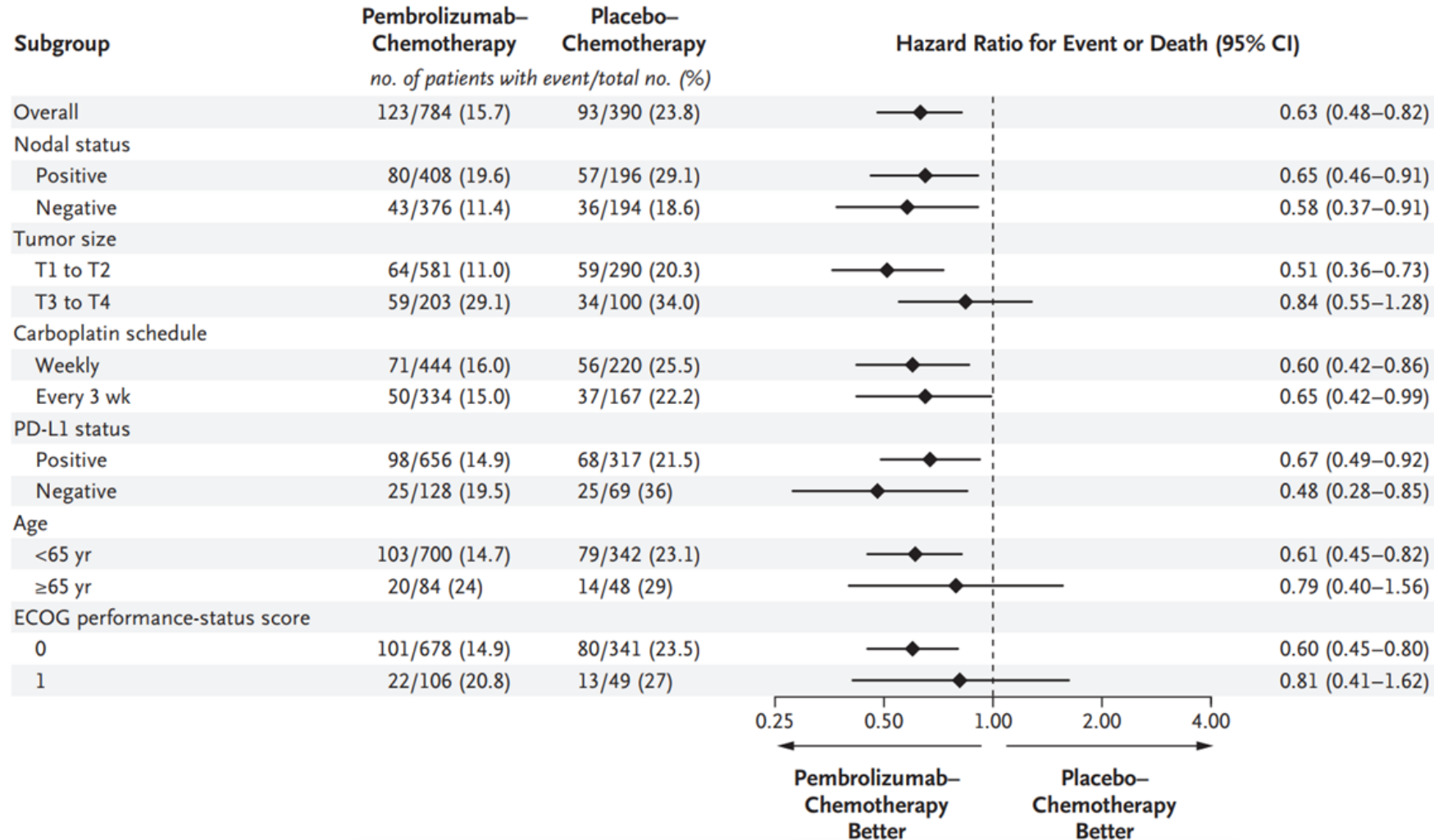
Pembrolizumab-chemotherapy	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo-chemotherapy	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2020; 382: 810-821.  
Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386: 556-567.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# KEYNOTE-522試験 (EFS : subgroup解析)



Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2020; 382: 810-821.  
 Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386: 556-567.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
 Regional Core & Global Professionals

## 総説

## 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

Grade 3以上の有害事象が多く、免疫関連有害事象の増加が認められた<sup>1)</sup>。免疫関連有害事象に関し、KEYNOTE-522試験ではペムブロリズマブ併用群で甲状腺機能低下症が15.1%（プラセボ群5.7%）、副腎機能障害が2.6%（プラセボ群0%）と報告されており<sup>2)</sup>、不可逆的な有害事象となる可能性もあるため、特に周術期の治療として益と害のバランスには留意が必要と考えた。治療コストのデータは不足していた。

- ペムブロリズマブ（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）

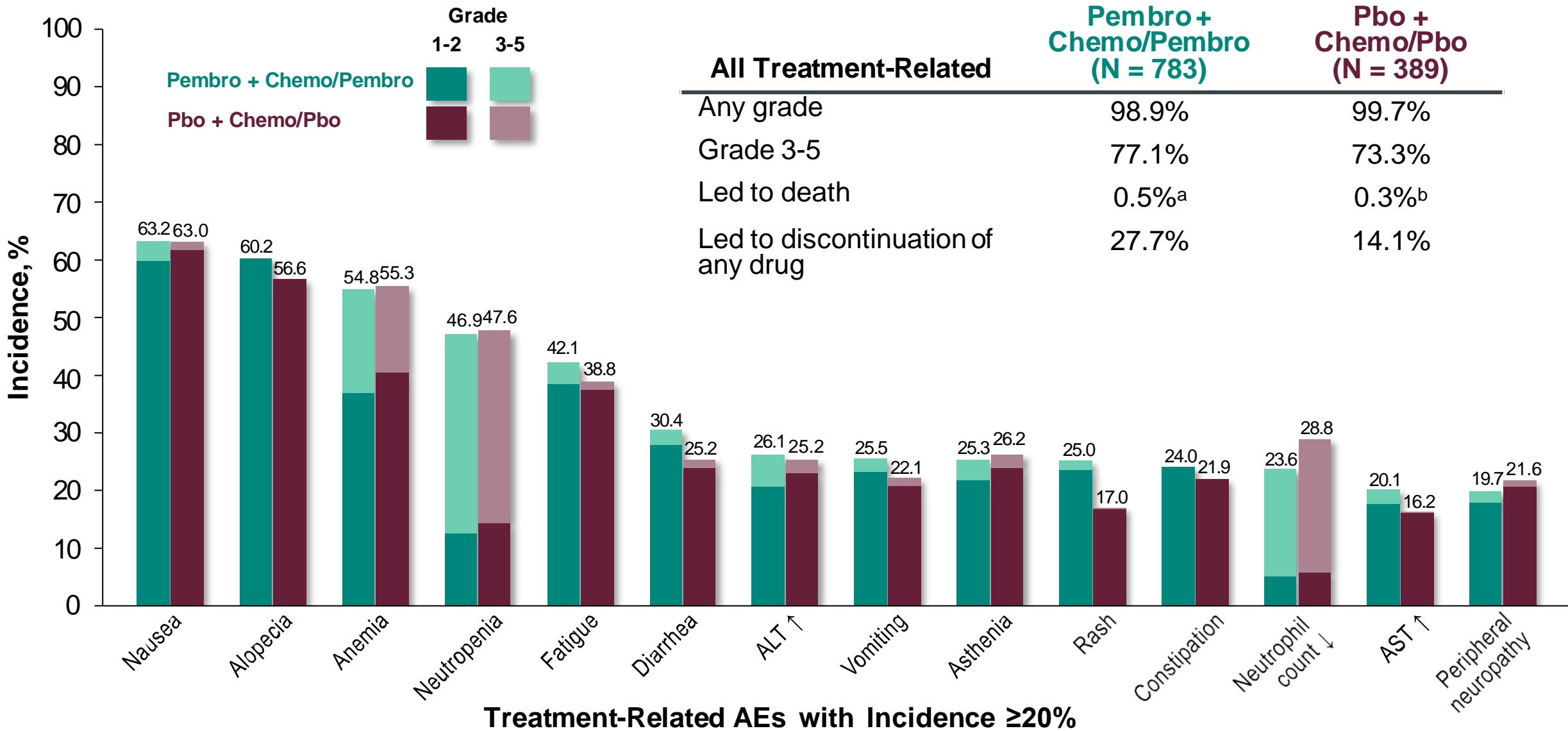
### 推奨におけるポイント

- 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。

※乳癌診療ガイドライン  
2022年版より引用



# KEYNOTE-522試験（有害事象；術前療法）

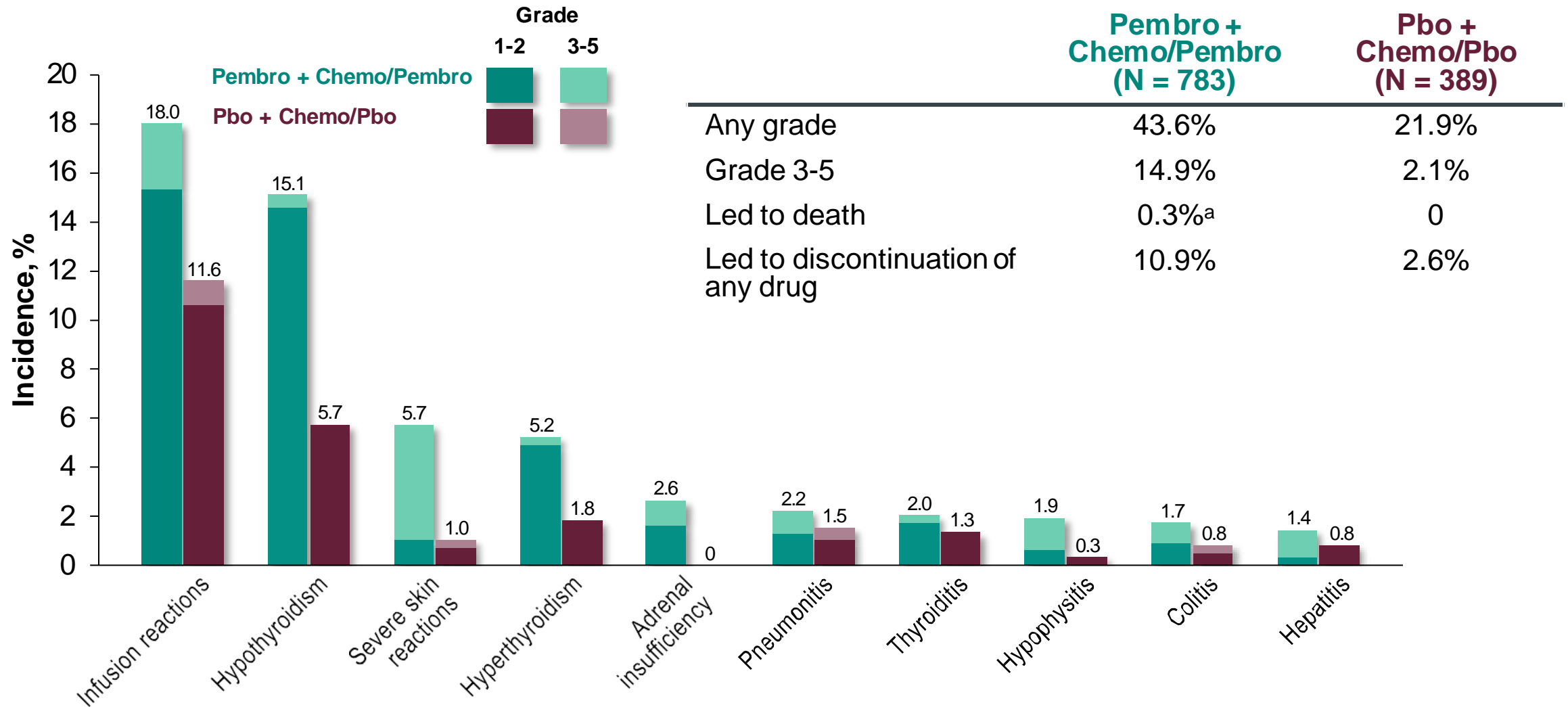


Schmid P, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821.

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



# KEYNOTE-522試験（免疫関連有害事象；術前療法）

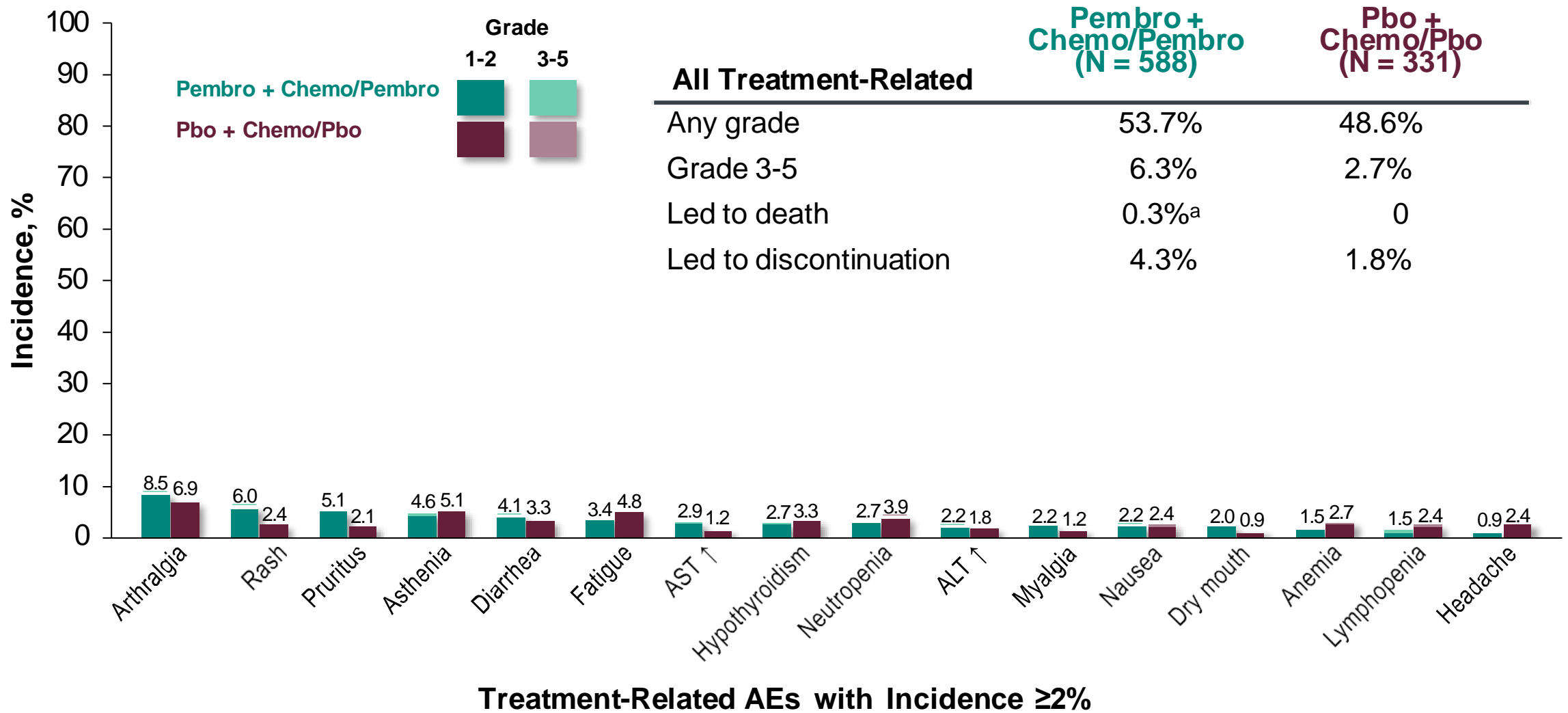


Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions with Incidence  $\geq 10$  Patients

Schmid P, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821.

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

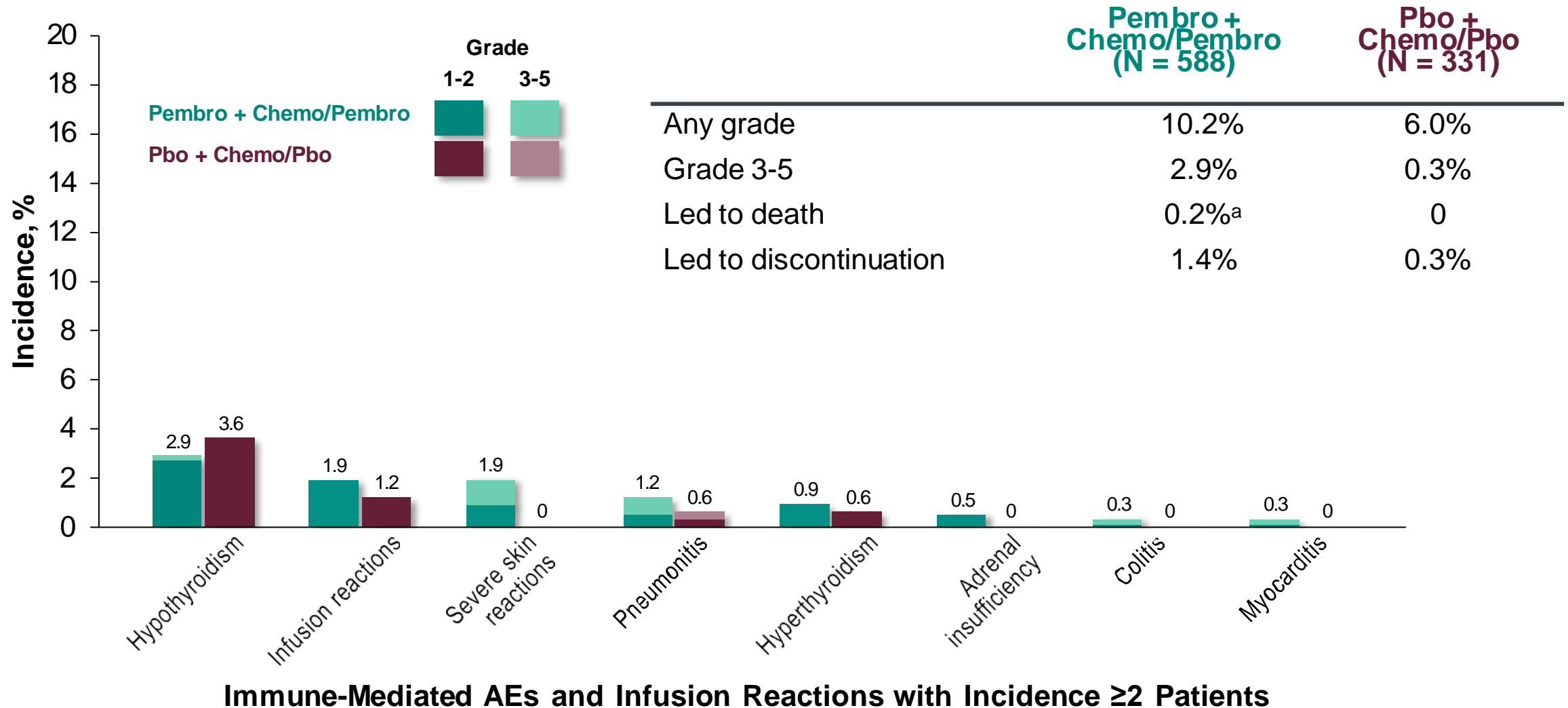
# KEYNOTE-522試験（有害事象；術後療法）



Schmid P, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821.

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

# KEYNOTE-522試験（免疫関連有害事象；術後療法）



Schmid P, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821.

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

# 術前診断

Lt. cT2 (33mm) N1M0 cStage IIB

ER : 0%、PgR : 0%、HER2 : 0、Ki-67 : 60%

**Q: 治療方針はどうしますか？**

→術前療法方針とした。

**免疫チェックポイント阻害薬+化学療法**



# 最終病理診断

原発巣・腋窩リンパ節ともに浸潤癌は消失

→pCR

BRCA遺伝子検査：病的バリエーションあり

Q: 術後療法は？

1. ペムブロリズマブ

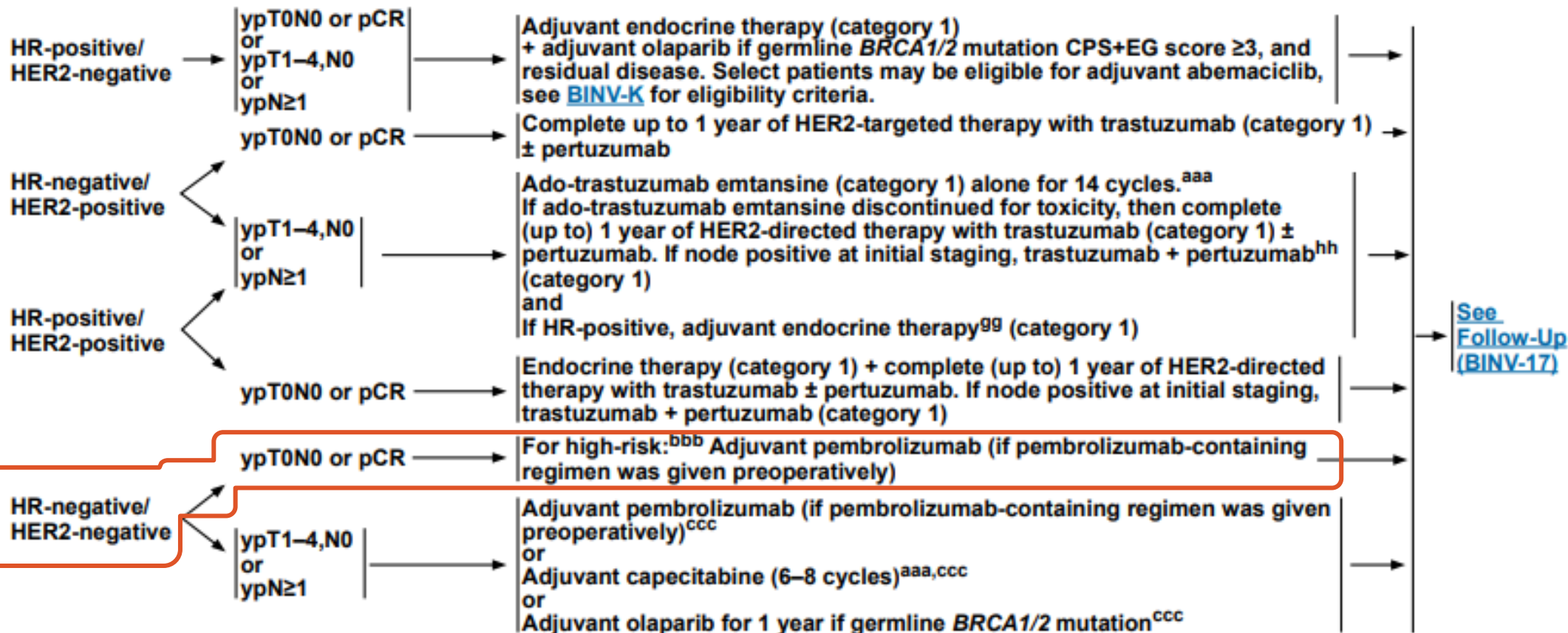
2. オラパリブ



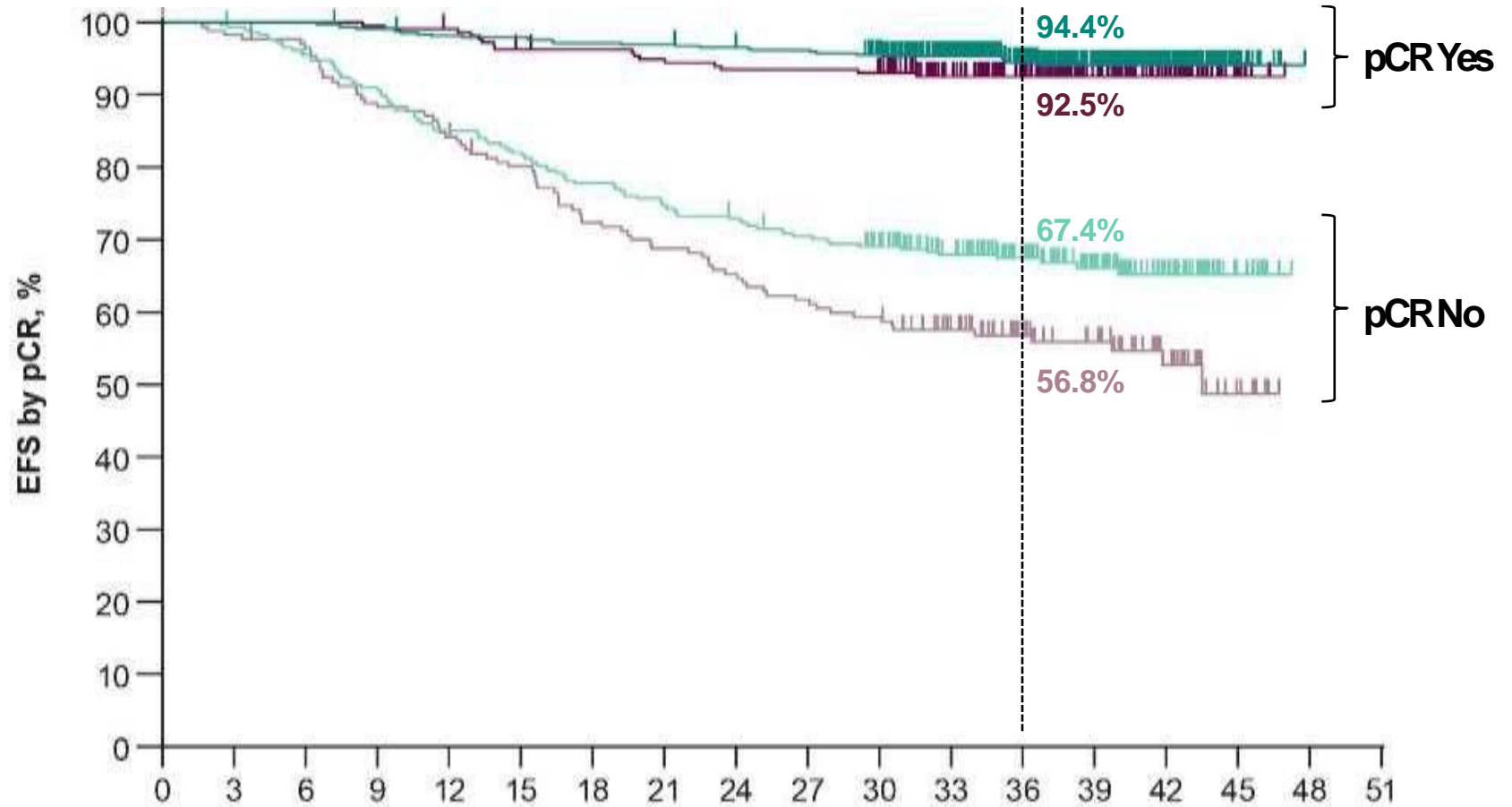
# NCCNガイドライン

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

RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE AFTER PREOPERATIVE THERAPY      ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY<sup>bb,cc,ff,gg</sup>



# KEYNOTE-522試験 (pCR別のEFS)



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + Chemo/Pembro Responder	494	494	494	489	483	482	478	477	472	470	460	387	307	220	122	18	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Responder	217	217	217	216	214	207	206	203	200	200	197	165	130	87	56	9	0	0
Pembro + Chemo/Pembro Non-Responder	290	287	275	262	245	236	224	215	209	201	192	164	126	83	43	10	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Non-Responder	173	169	165	152	144	135	122	116	110	104	100	85	65	53	27	8	0	0

Schmid P, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 810-821.

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



# 最終病理診断

原発巣・腋窩リンパ節ともに浸潤癌は消失  
→pCR

*BRCA*遺伝子検査：病的バリエーションなし

**Q: 術後療法は？**

→ペムブロリズマブを継続した。



# 最終病理診断

原発巣・腋窩リンパ節ともに浸潤癌は消失  
→non-pCRであれば…？

*BRCA*遺伝子検査：病的バリエーションあり

Q: 術後療法は？

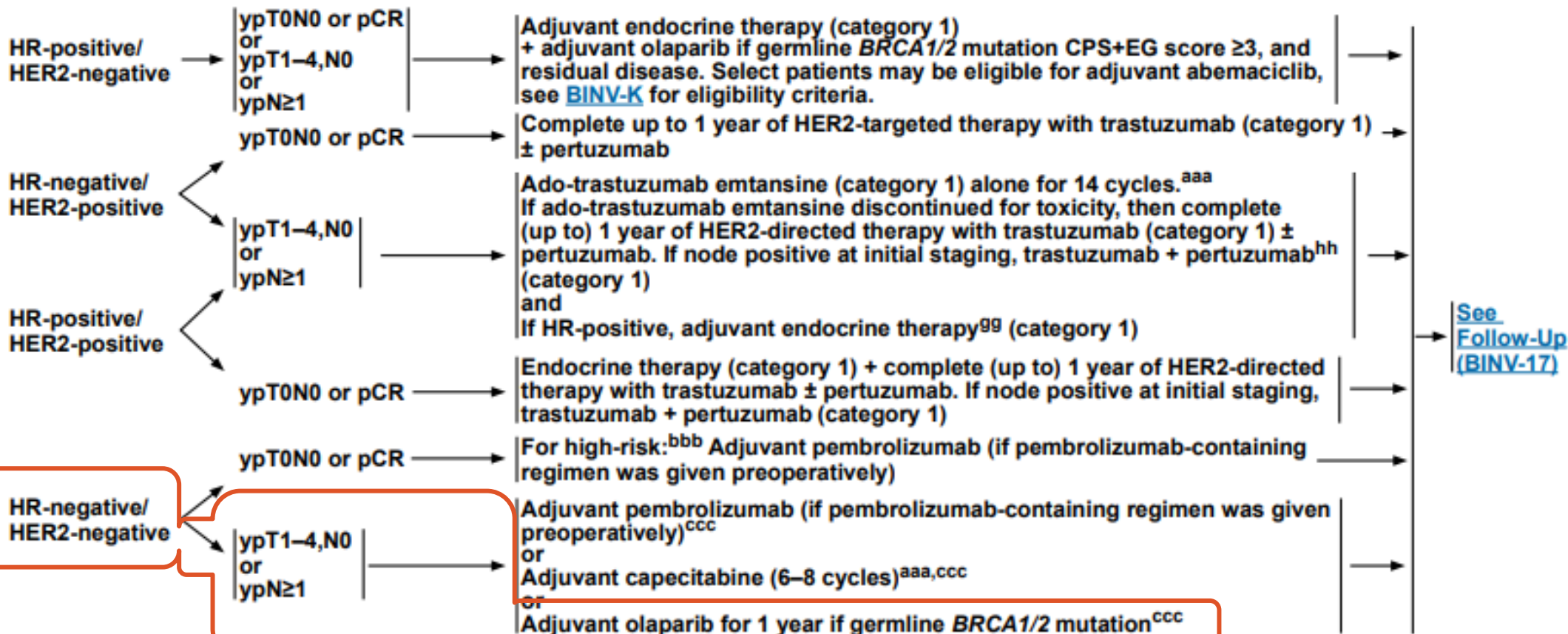
1. ペムブロリズマブ
2. オラパリブ



# NCCNガイドライン

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

RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE AFTER PREOPERATIVE THERAPY      ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY<sup>bb,cc,ff,gg</sup>



## 総説

### 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。

※乳癌診療ガイドライン  
2022年版より引用

# OlympiA試験の適格基準

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>• 病理学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>45)</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。

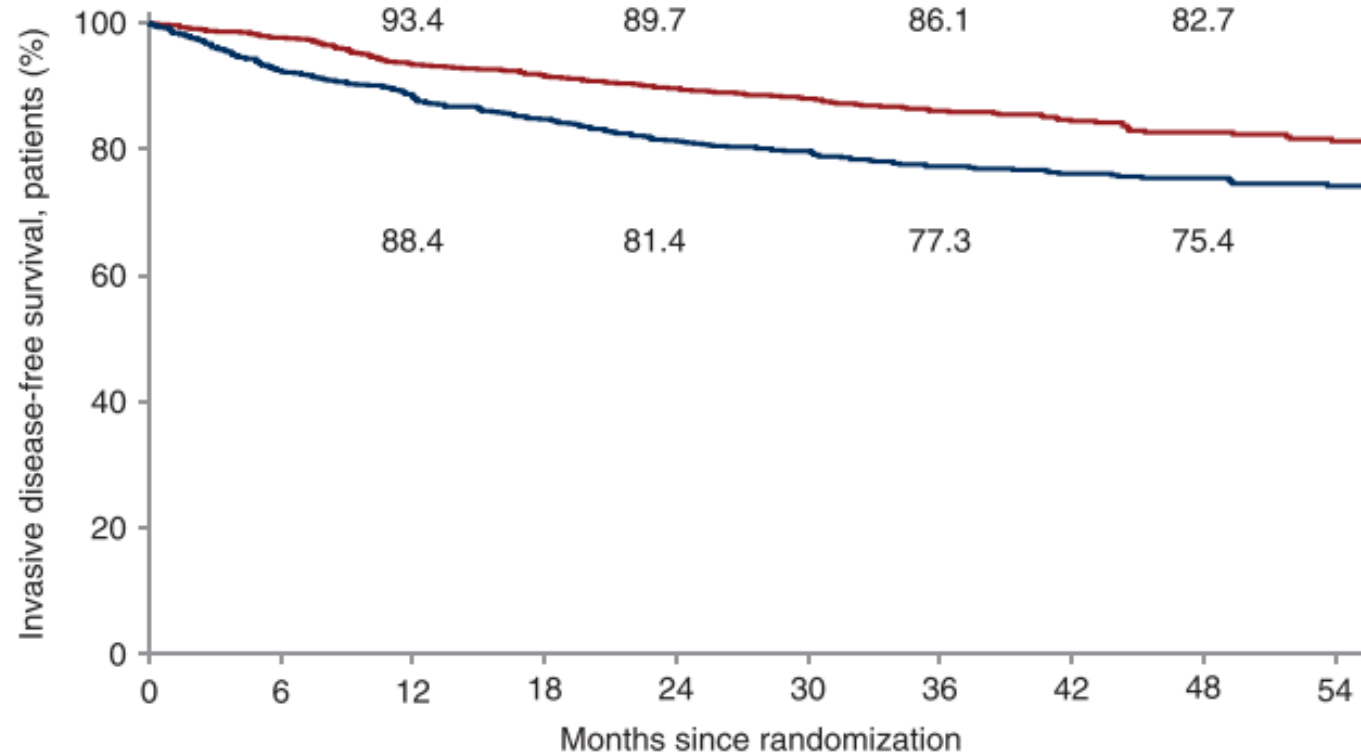
※乳癌診療ガイドライン 2022年版より抜粋



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# OlympiA試験 (iDFS)

**B**



Olaparib, 134 events  
Placebo, 207 events

Difference: 4-year IDFS rate  
7.3% (95% CI 3.0% to 11.5%)

Difference: 3-year IDFS rate  
8.8% (95% CI 5.0% to 12.6%)

Stratified hazard ratio, 0.63  
(95% CI 0.50-0.78)

No. at risk

Olaparib	921	825	777	738	694	603	495	382	293	204
Placebo	915	807	765	715	656	571	459	370	293	187

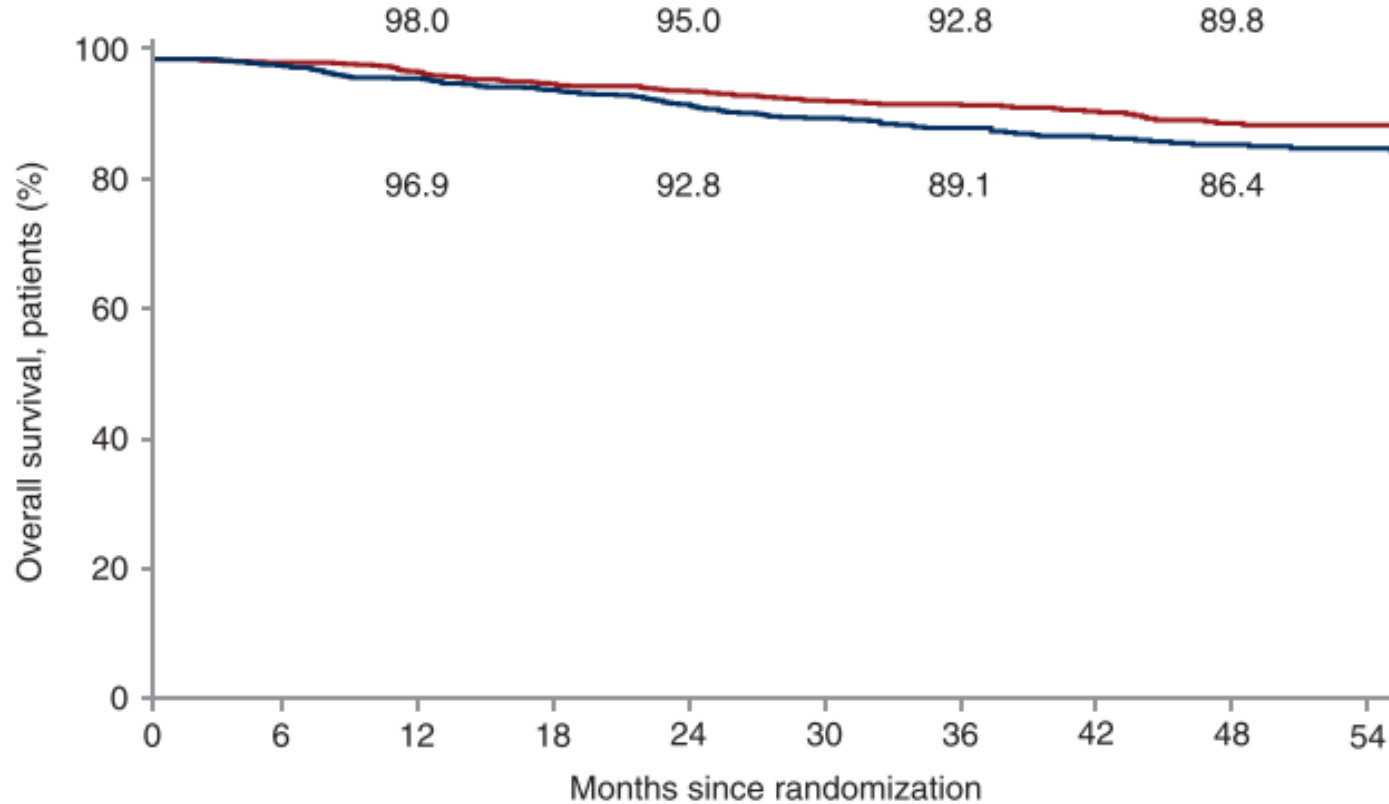
Tutt AN, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2394-2405.  
Geyer CE, Ann Oncol. 2022; 33: 1250-1268.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals

# OlympiA試験 (OS)

A



Olaparib, 75 deaths  
Placebo, 109 deaths

Difference: 4-year OS rate  
3.4% (95% CI -0.1% to 6.8%)

Difference: 3-year OS rate  
3.8%<sup>a</sup> (95% CI 0.9% to 6.6%)

Stratified hazard ratio, 0.68  
(98.5% CI 0.47-0.97)

*P* = 0.009

No. at risk

Olaparib	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218

Tutt AN, et al. *N Engl J Med.* 2021; 384: 2394-2405.  
Geyer CE, *Ann Oncol.* 2022; 33: 1250-1268.

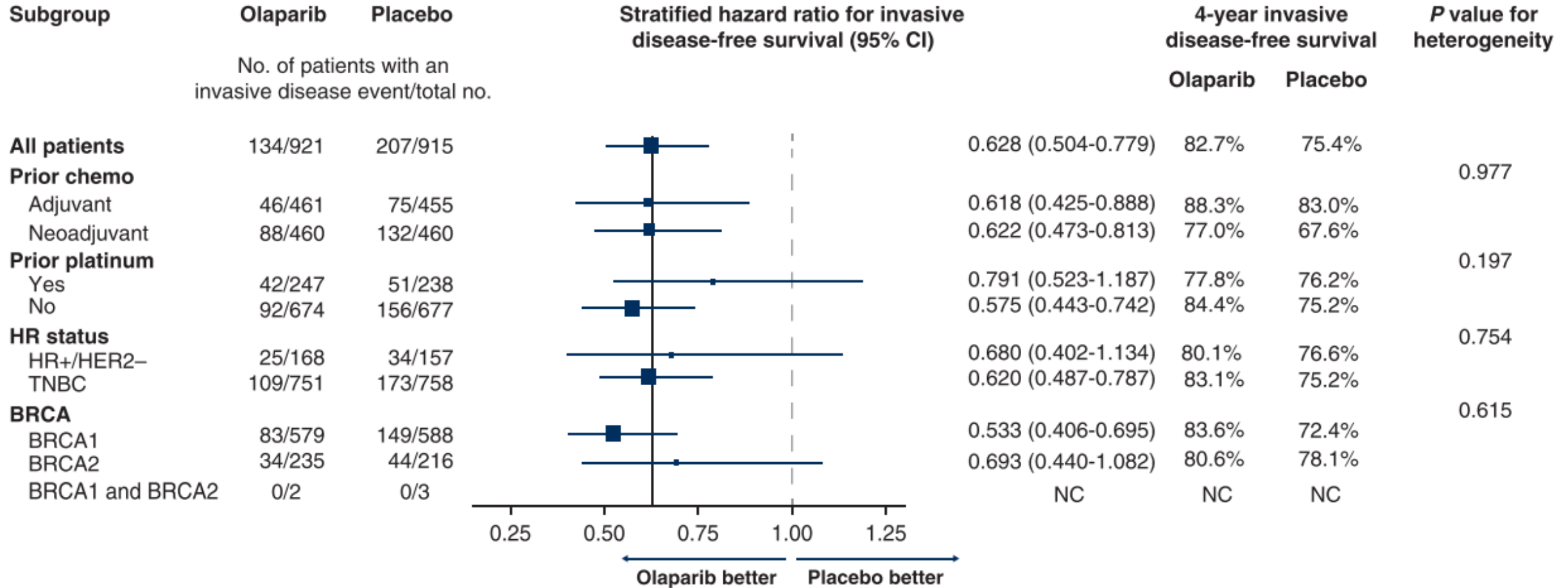


UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals



# OlympiA試験 (iDFS : Subgroup解析)

B

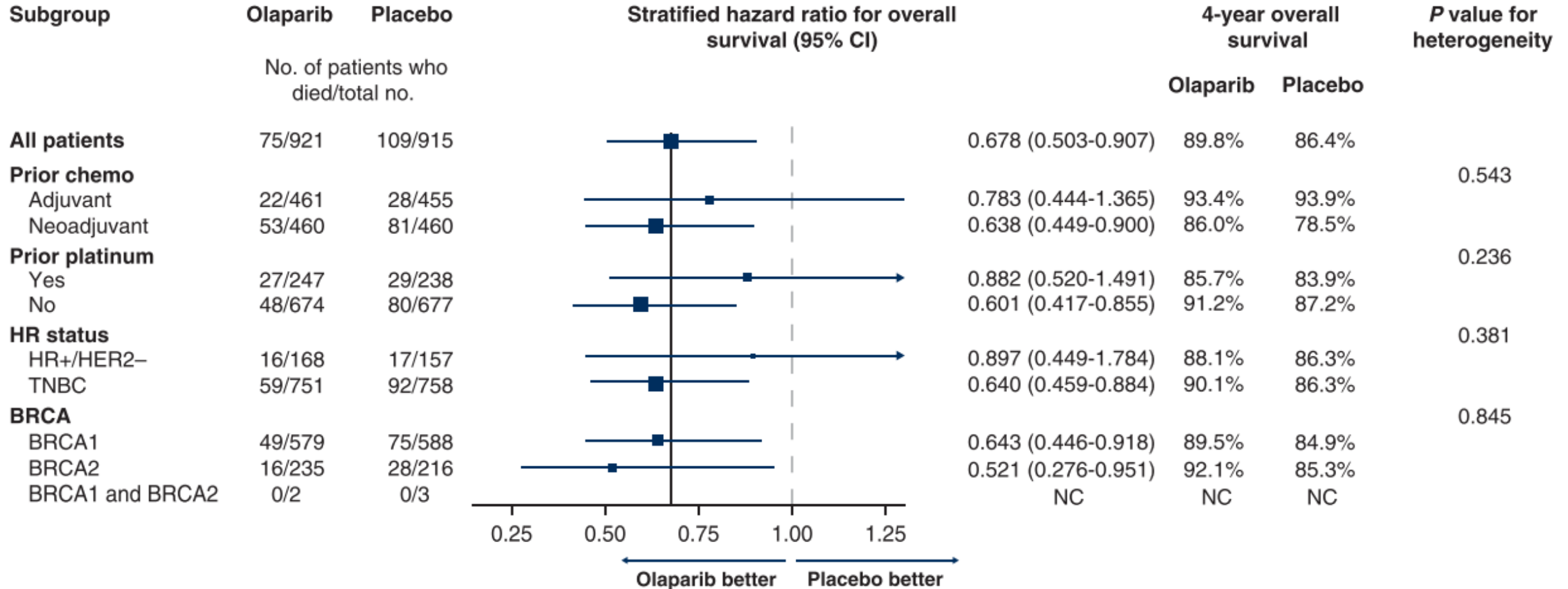


Tutt AN, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2394-2405.  
 Geyer CE, Ann Oncol. 2022; 33: 1250-1268.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
 Regional Core & Global Professionals

# OlympiA試験 (OS : Subgroup解析)



Tutt AN, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2394-2405.  
 Geyer CE, Ann Oncol. 2022; 33: 1250-1268.



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
 Regional Core & Global Professionals

# 最終病理診断

原発巣・腋窩リンパ節ともに浸潤癌は消失  
→non-pCRであれば…？

*BRCA*遺伝子検査：病的バリエーションあり

Q: 術後療法は？

→オラパリブを選択した。



# 小括

- ✓ TNBCに対し、免疫チェックポイント療法と化学療法を併用したレジメンでのNACは高い奏効率を示す。
- ✓ non-pCRに対しては、*BRCA* 1/2病的バリエーションを有する症例では、オラパリブが有効である。



# まとめ

- ✓ サブタイプにより周術期薬物療法の方針が異なる。
- ✓ 複雑化・多様化する治療方針に対し、治療プロトコルの確立・院内での共有・連携が必要と考える。



UNIVERSITY OF YAMANASHI  
Regional Core & Global Professionals