

乳癌周術期化学療法

関西医科大学附属病院乳腺外科

木川 雄一郎

Case 1a

46歳、閉経前、右乳癌、
Bp + SN施行。

IDC, ER 90%, PgR 70%, HER2 1+, Ki67 30%, Grade2

pT1c(17mm)N0M0

既婚、子供二人（15歳と10歳）

職業 フルタイムの事務職

術後全身療法は？

Case 1b

46歳、閉経前、右乳癌、
Bp + SN施行。

IDC, ER 90%, PgR 70%, HER2 1+, Ki67 30%, Grade2, **OncotypeDx RS 19**

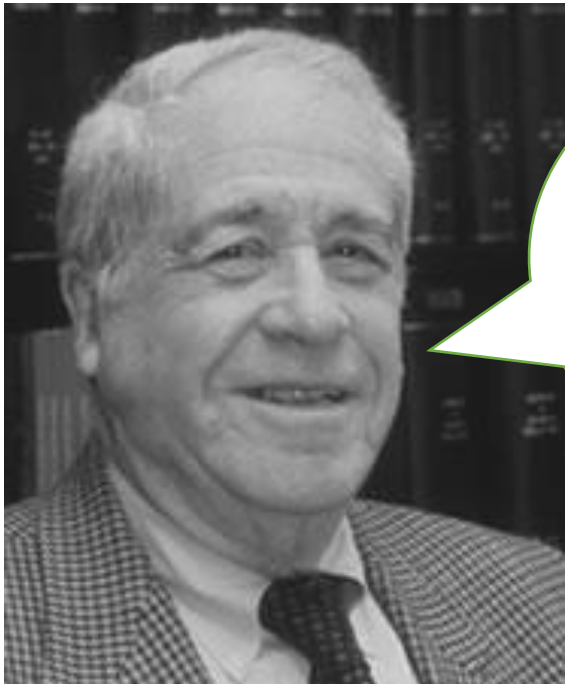
pT1c(17mm)N0M0

既婚、子供二人（15歳と10歳）

職業 フルタイムの事務職

術後全身療法は？

周術期薬物療法の意義

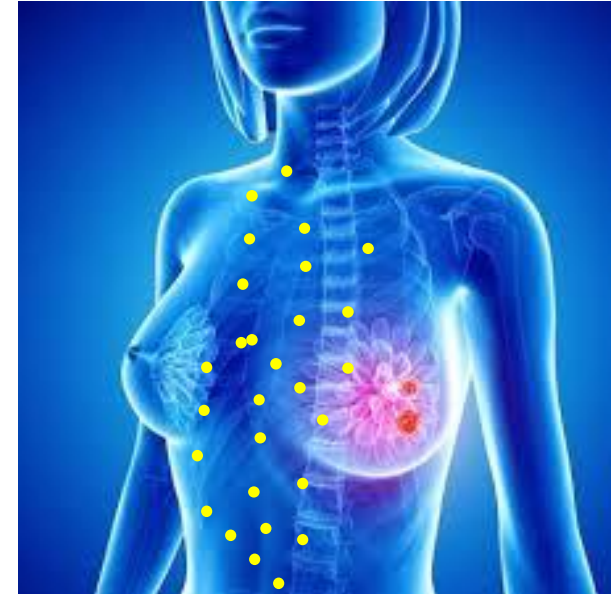


乳癌は**全身病**
である

乳癌の微小転移



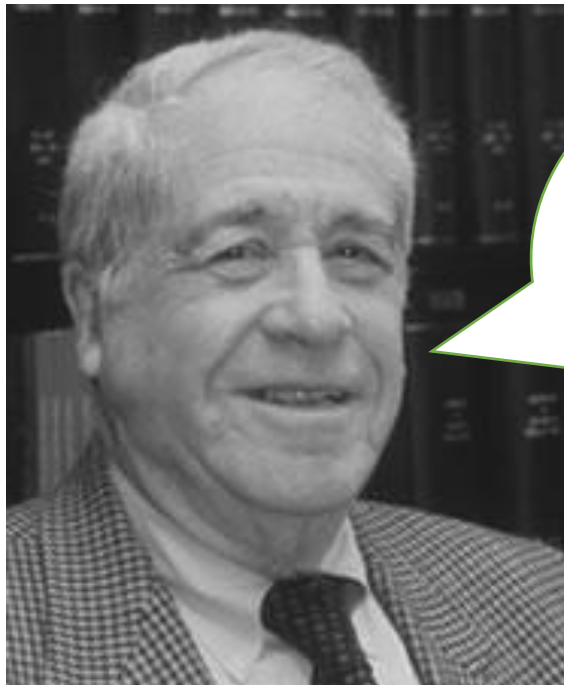
局所疾患



全身疾患

ピッツバーグ大学：バーナード・フィッシャー先生（1918-2019）

周術期薬物療法の意義



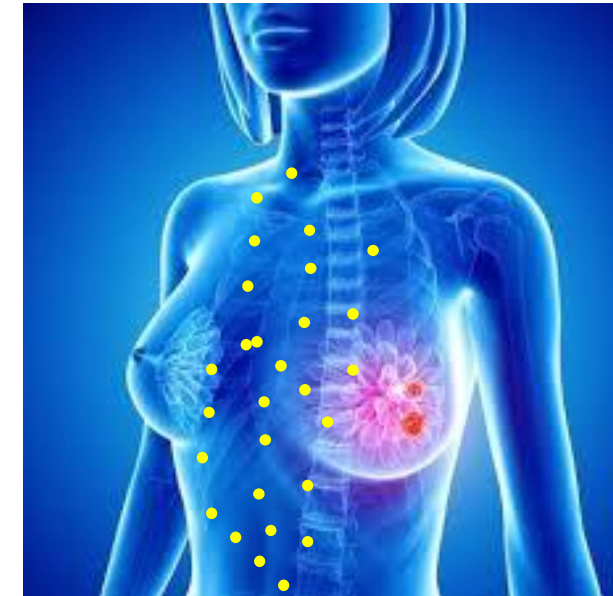
乳癌は**全身病**
である

ピッツバーグ大学：バーナード・フィッシャー先生（1918-2019）

乳癌の微小転移



局所疾患



全身疾患



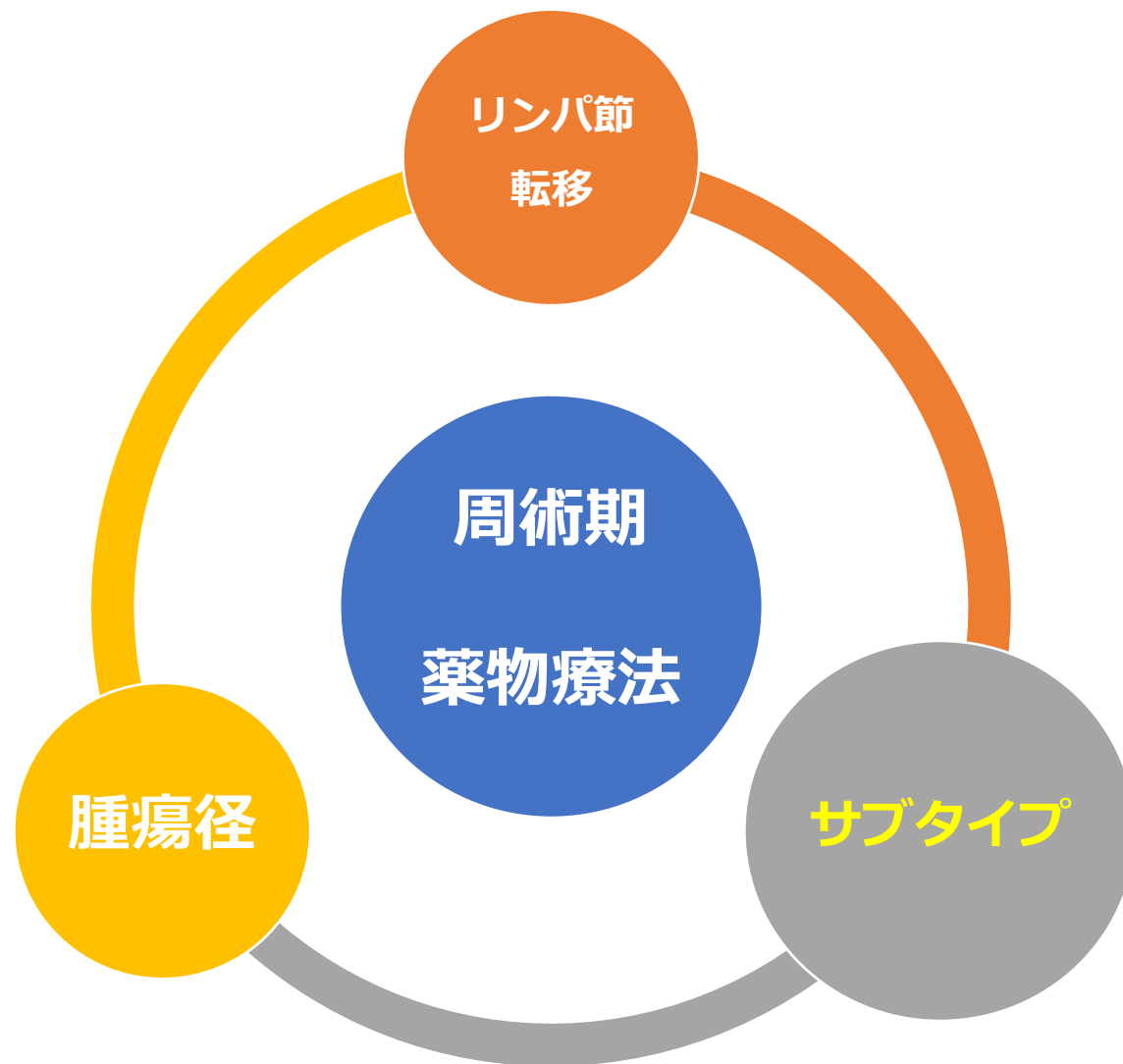
局所か全身かの判断ができれば薬物療法の省略も可能となり、**究極の個別化治療**ができる。
ctDNA?、**人工知能?**

必要な人だけに、必要な治療を

One size fits all...



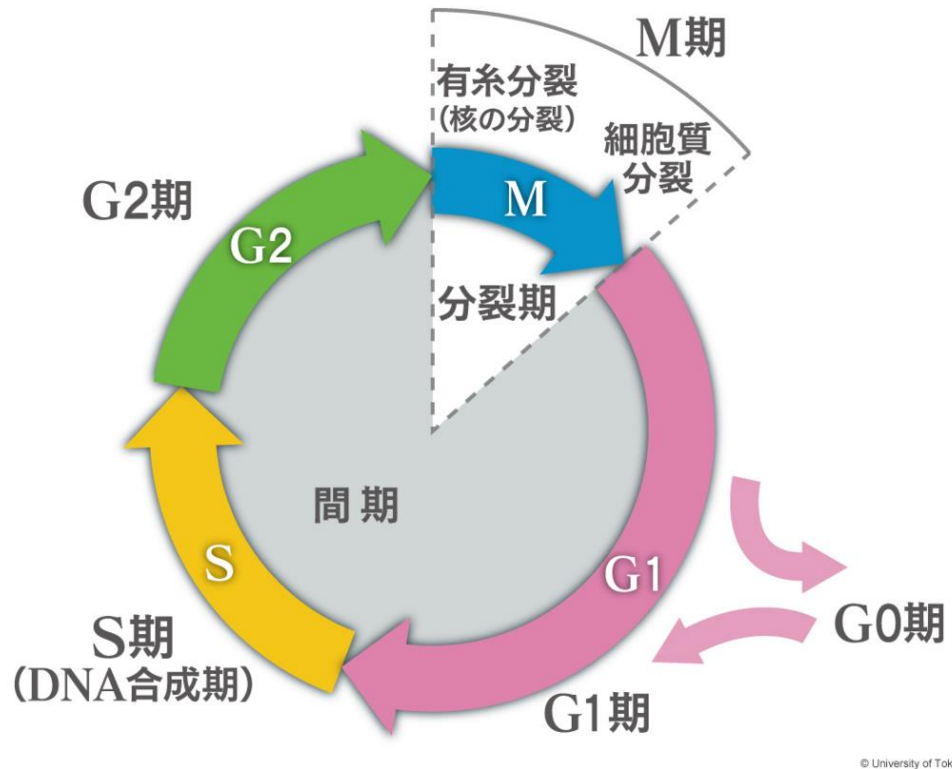
One size fits all... → Personalized



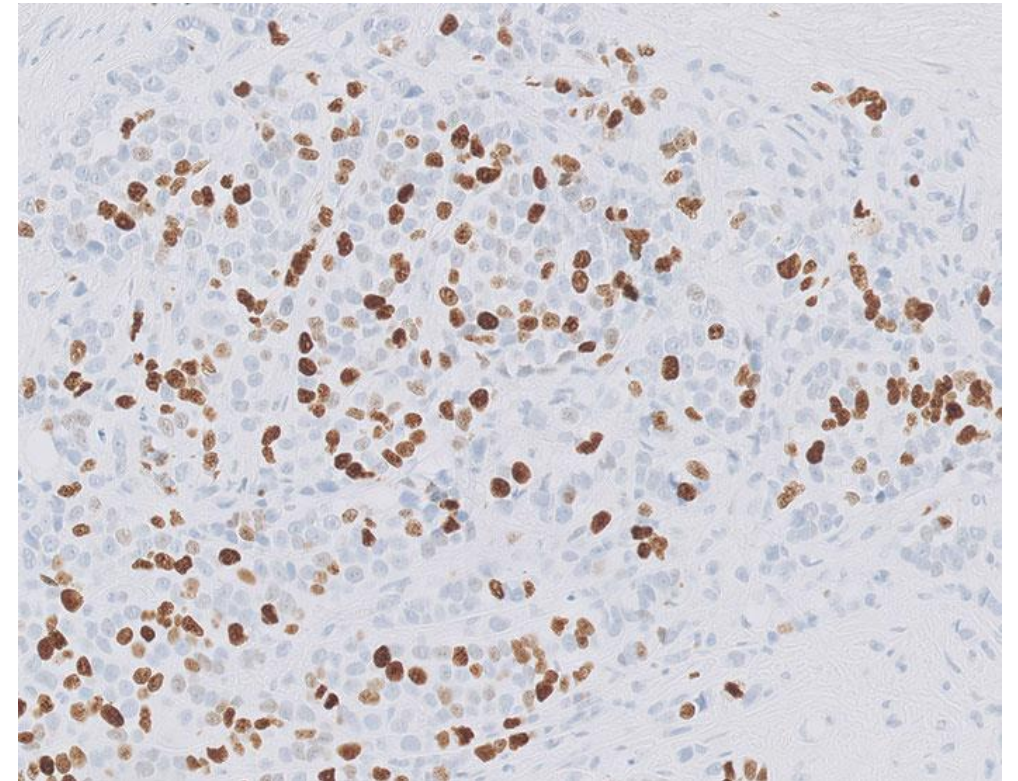
乳癌の'代替'サブタイプ分類

	ホルモン受容体陽性		ホルモン受容体陰性
増殖能力 (Ki67)	low	high	TNBC
HER2陰性	ルミナルA	ルミナルB	
HER2陽性	ルミナルHER2		HRE2

Ki67による増殖能の判定



Ki67は細胞周期のすべての活性化Phase (G1, S, G2, M期)に存在しているが、静止状態の細胞 (G0期)には存在しない。



Ki67 の免疫染色

CQ
12

**ホルモン受容体陽性・HER2陰性乳癌に対する術後化学療法
法の適応を検討する因子としてKi67は推奨されるか？**

推奨

- **ホルモン受容体陽性・HER2陰性乳癌に対する術後化学療法
法の適応を検討する因子の一つとして、Ki67を考慮することを弱く推奨する。**

〔推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：弱，合意率：100%（12／12）〕

Surrogate definitions of intrinsic subtypes of breast cancer

Luminal A and Luminal B

*Ki-67 scores should be interpreted in light of local laboratory values: as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low.

†Suggested cut-off value is 20%; quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.

Adapted from the 2013 St Gallen Consensus Conference

Intrinsic subtype	Clinicopathological surrogate definition
Luminal A	Luminal A-like: <ul style="list-style-type: none"> • ER-positive • HER2-negative • Ki67 low* • PgR high† • Low-risk molecular signature (if available)
Luminal B	Luminal B-like (HER2-negative): <ul style="list-style-type: none"> • ER-positive • HER2-negative and either <ul style="list-style-type: none"> • Ki67 high or <ul style="list-style-type: none"> • PgR low or <ul style="list-style-type: none"> • High-risk molecular signature (if available) Luminal B-like (HER2-positive): <ul style="list-style-type: none"> • ER-positive • HER2-positive • Any Ki67 • Any PgR

Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group

Torsten O. Nielsen , MD, PhD, FRCPC,^{1,*} Samuel C. Y. Leung , MSc,¹ David L. Rimm , MD, PhD,² Andrew Dodson , MPhil, FIBMS, CSci,³ Balazs Acs , MD, PhD,^{4,5} Sunil Badve , MBBS, MD, FRCPath,⁶ Carsten Denkert , MD,⁷ Matthew J. Ellis , MB, BChir, BSc, PhD, FRCPath,⁸ Susan Fineberg , MD,⁹ Margaret Flowers, PhD,¹⁰ Hans H. Kreipe , MD,¹¹ Anne-Vibeke Laenkholm, MD,¹² Hongchao Pan , PhD,¹³ Frédérique M. Penault-Llorca , MD, PhD,¹⁴ Mei-Yin Polley , PhD,¹⁵ Roberto Salgado, MD, PhD,^{16,17} Ian E. Smith, MD, FRCPath, FRCPE,¹⁸ Tomoharu Sugie , MD, PhD,¹⁹ John M. S. Bartlett , BSc, PhD, FRCPath,^{20,21} Lisa M. McShane , PhD,²² Mitch Dowsett , BSc, PhD,²³ Daniel F. Hayes , MD²⁴.

Clinical utility?		
化学療法適応に関する予後因子	ER陰性	エビデンス不十分
	ER陽性	<ul style="list-style-type: none"> エビデンスはあるが、評価の妥当性に関する問題は残る。 Ki67 index 5%以下で化学療法不要、30%以上で化学療法適応あり、は許容できる。 Ki67 5~30%は多遺伝子アッセイを推奨。
化学療法に対する効果予測	エビデンス不十分であり、本目的での適応はない。	

乳癌の'代替'サブタイプ分類別の周術期全身薬物療法

	ホルモン受容体陽性		ホルモン受容体陰性
増殖能力 (Ki67)	low	high	TNBC
HER2陰性	ルミナルA ホルモン療法単独	ルミナルB ホルモン療法 + 化学療法	化学療法
HER2陽性	ルミナルHER2 ホルモン療法 + 化学療法 + 抗HER2薬		HRE2 化学療法 + 抗HER2薬

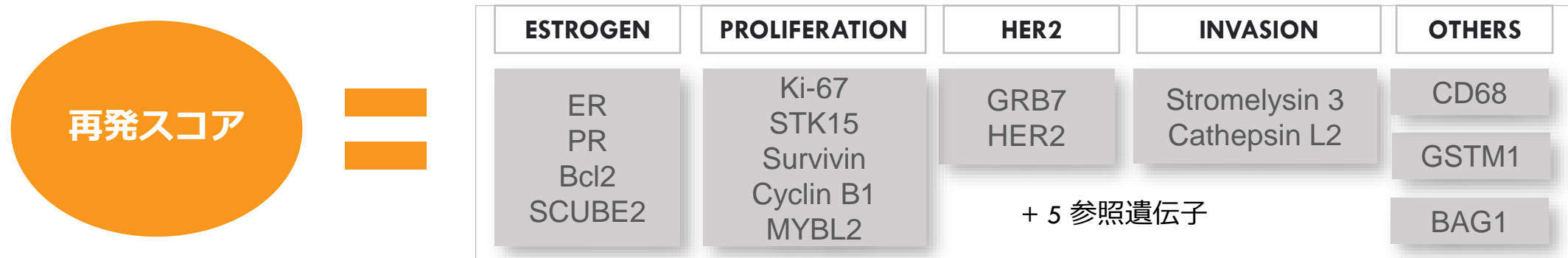
乳癌の'代替'サブタイプ分類別の周術期全身薬物療法

	ホルモン受容体陽性		ホルモン受容体陰性
増殖能力 (Ki67)	low	high	TNBC
HER2陰性	ルミナルA ホルモン療法単独	ルミナルB ホルモン療法 + 化学療法	化学療法
HER2陽性	ルミナルHER2 ホルモン療法 + 化学療法 + 抗HER2薬		HRE2 化学療法 + 抗HER2薬

Oncotype Dx

乳がん組織に含まれる21個の遺伝子（16個のがん関連遺伝子と5個の参照遺伝子）発現を、定量的RT-PCRにより測定する多遺伝子アッセイ¹⁻⁴

- 化学療法の上乗せ効果を精密に見きわめることができる⁵⁻⁷
- 複数のランダム化比較試験において、再発スコア結果、化学療法および転帰において統計学的に有意な交互作用が確認されている^{5,6,8}



1. Paik et al. SABCS 2003; 2. Esteban et al. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 3. Cobleigh et al. *Clin Cancer Res.* 2005; 4. Paik et al. *N Engl J Med.* 2004; 5. Paik et al. *J Clin Oncol.* 2006. 6. Geyer et al. *npj Breast Cancer* 2018. 7. Sparano et al. *N Engl J Med.* 2018; 8. Albain et al. *Lancet Oncol.* 2010

TAILORx試験デザイン

2006年4月—2010年10月

HR陽性、HER2陰性 リンパ節転移陰性乳がん
オンコタイプDX™検査
(N = 10,273)

Arm A: RS 0-10
ET
(N = 1629)

RS 11-25
ランダム化
(N = 6711)

Arm D: RS 26-100
ET + Chemo
(N = 1389)

Arm B: 実験治療群
ET 単独
(N = 3399)

Arm C: 標準治療群
ET + Chemo
(N = 3312)

層別化因子:

- 閉経状態
- 予定化学療法
- 予定放射線療法
- RS 11-15, 16-20, 21-25

HR: ホルモン受容体
RS: 再発スコア™結果
ET: 内分泌療法
Chemo: 化学療法

TAILORx試験デザイン

2006年4月—2010年10月

HR陽性、HER2陰性 リンパ節転移陰性乳がん
オンコタイプDX™検査
(N = 10,273)

Arm A: RS 0-10
ET
(N = 1629)

RS 11-25
ランダム化
(N = 6711)

Arm D: RS 26-100
ET + Chemo
(N = 1389)

Arm B: 実験治療群
ET 単独
(N = 3399)

Arm C: 標準治療群
ET + Chemo
(N = 3312)

層別化因子:

- 閉経状態
- 予定化学療法
- 予定放射線療法
- RS 11-15, 16-20, 21-25

HR: ホルモン受容体
RS: 再発スコア™結果
ET: 内分泌療法
Chemo: 化学療法

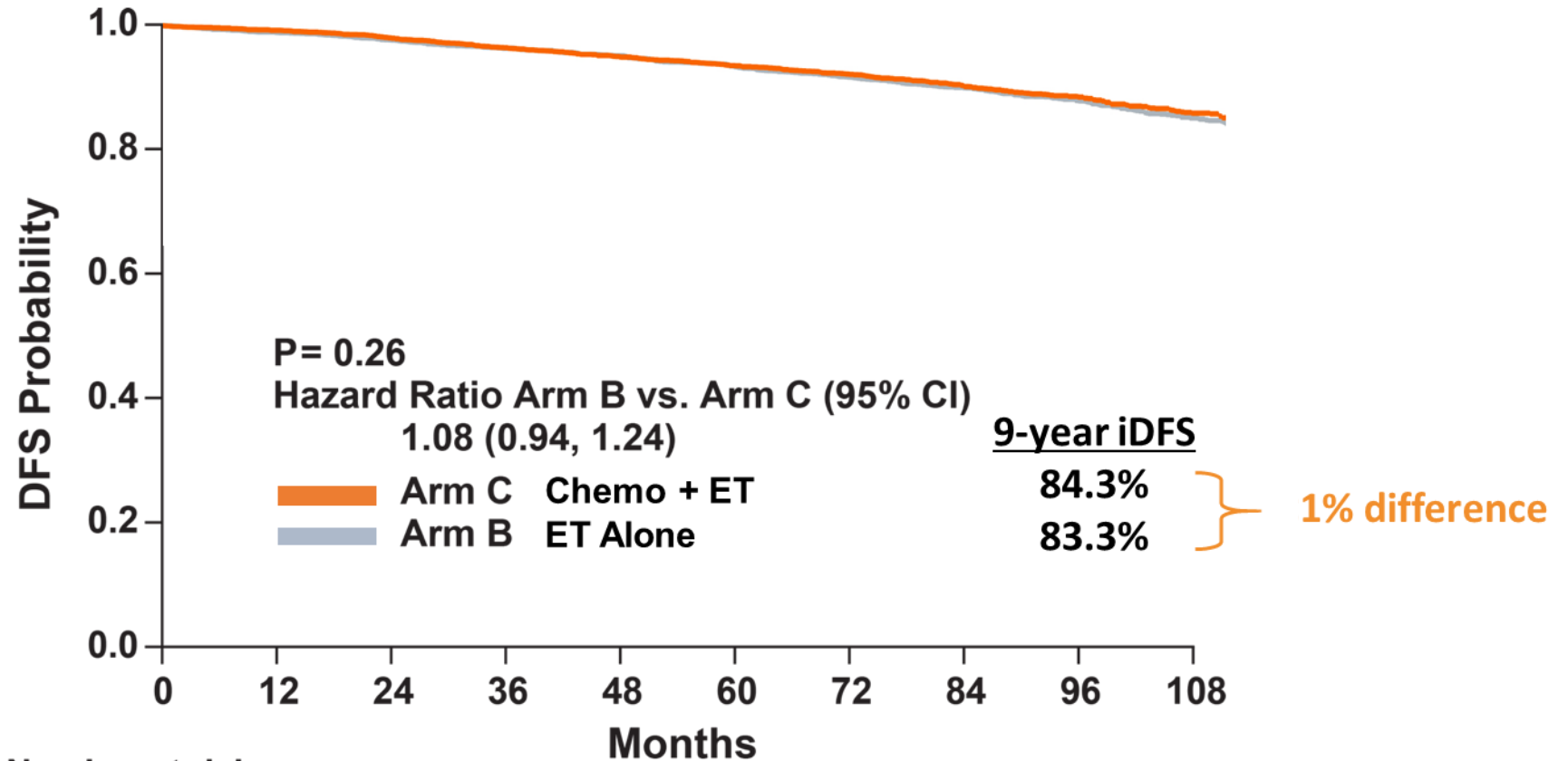
TAILORx試験 主要解析結果

再発スコア™結果11-25：内分泌療法単独は化学内分泌療法に非劣勢

主要評価項目：9年無疾患再発生存 (iDFS) – ITT 解析

観察期間中央値 7.5年

836 iDFS イベント



n=6,711

Number at risk

Arm C	3312	3204	3104	2993	2849	2645	2335	1781	1130	523
Arm B	3399	3293	3194	3081	2953	2741	2431	1859	1197	537

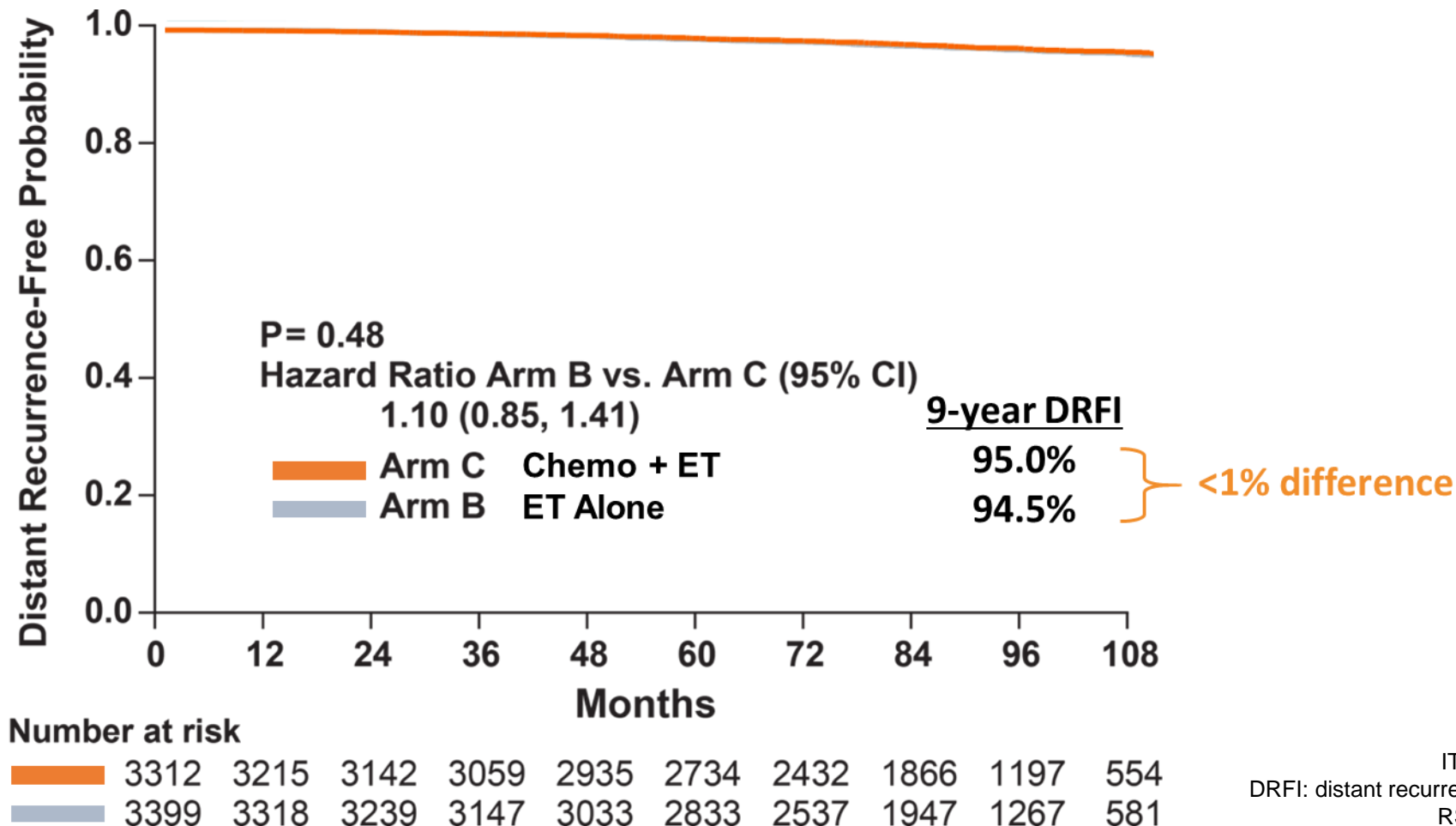
ITT: intent-to-treat
iDFS: invasive disease-free survival
RS: 再発スコア結果
ET: 内分泌療法

TAILORx 副次的解析結果

再発スコア™結果11-25：内分泌療法単独は化学内分泌療法に非劣勢

副次評価項目：9年遠隔無再発期間 - ITT 解析

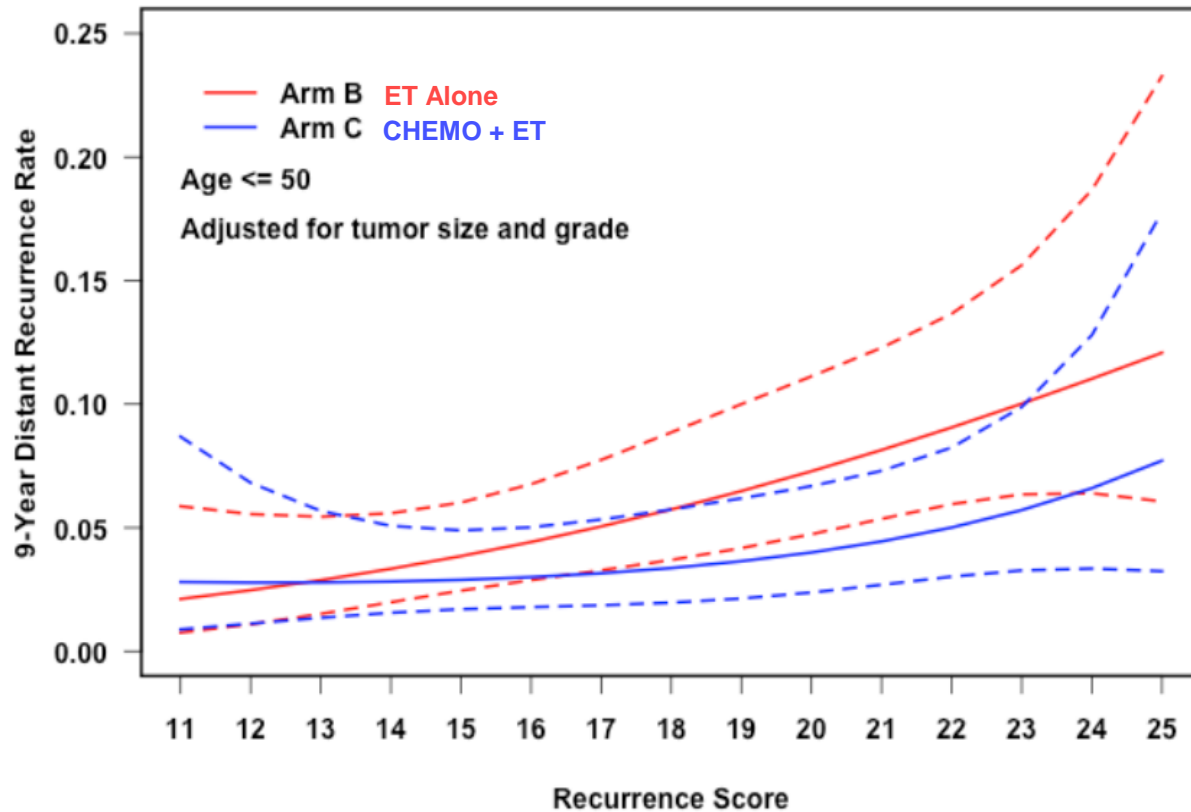
836 イベント中
199 イベント(23.8%)
が遠隔再発



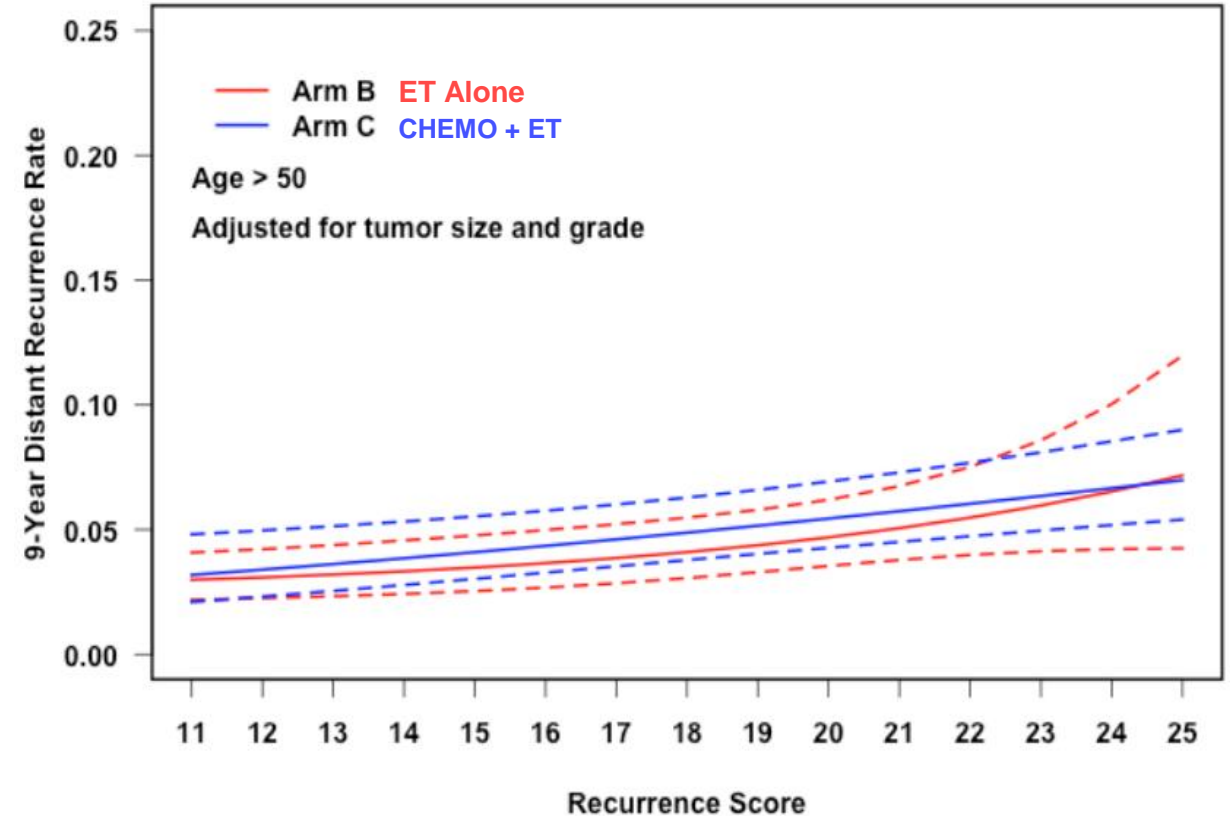
ITT: intent-to-treat
 DRFI: distant recurrence-free interval
 RS: 再発スコア結果
 ET: 内分泌療法

TAILORx探索的解析 連続変数としての再発スコア™結果と9年遠隔再発率

50歳以下 (n=2216)



50歳超 (n=4495)

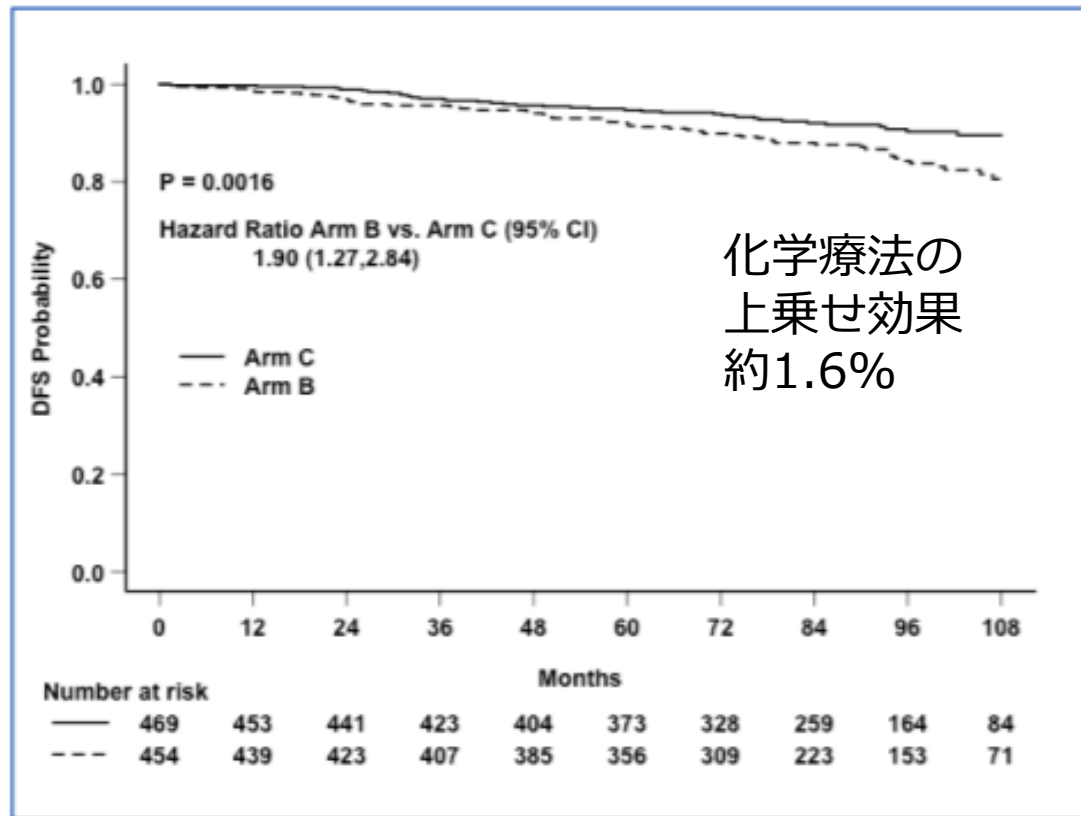


遠隔再発において化学療法の上乗せ効果は再発スコア結果とともに増大する傾向あり
ただし、統計学的有意差はなし

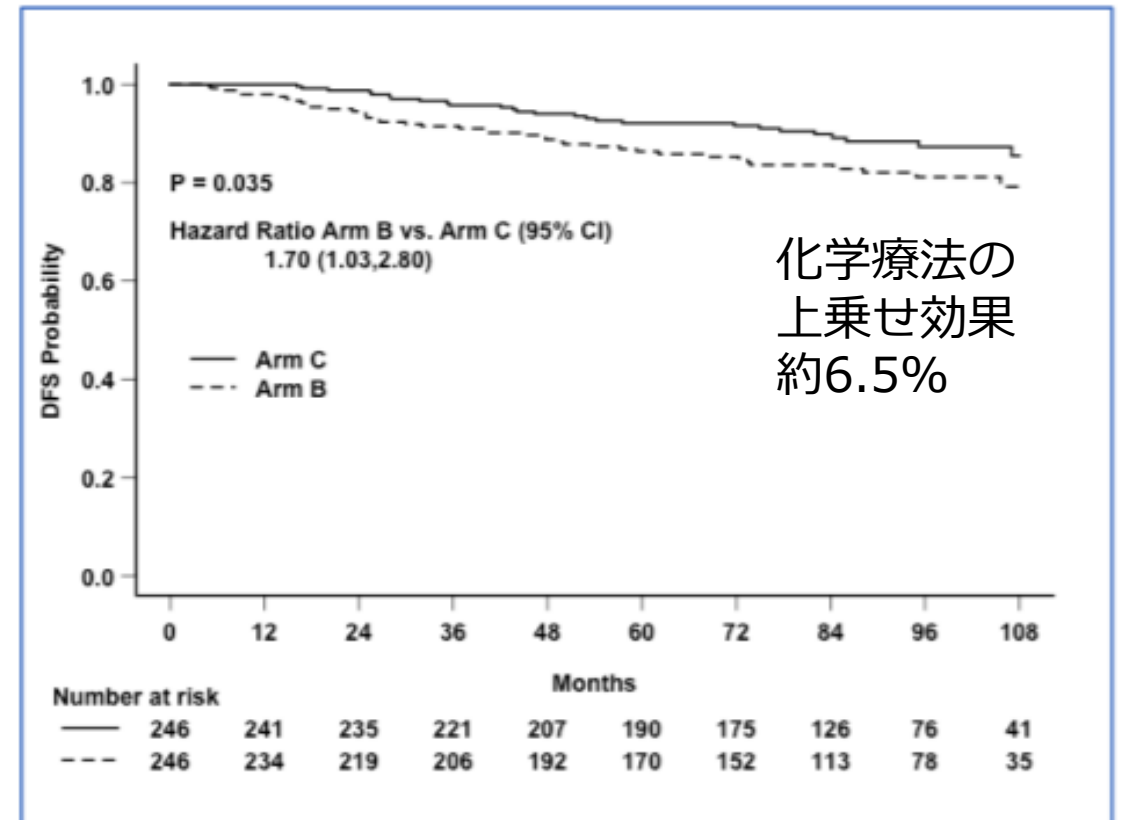
ET: endocrine therapy

Invasive disease-free survival for women ≤ 50 years by assigned treatment (intention-to-treat analysis)

RS 16-20



RS 21-25



Chemotherapy benefit in patients under 50 years of age

TAILORx exploratory analysis

NO TAILORx exploratory

	≤ 50 years	Chemotherapy benefit	
		RS 16–20	RS 21–25
TAILORx exploratory analysis by age ¹	Regardless of clinical risk (n=1362)	~1.6%	~6.5%
TAILORx exploratory analysis by age and clinical risk ²		RS 16–20	RS 21–25
	Low clinical risk (n=990)	-0.2% \pm 2.1 7% of all cases	6.4% \pm 4.9 3% of all cases
	High clinical risk (n=372)	6.5% \pm 4.9 2% of all cases	8.7% \pm 6.2 2% of all cases

low clinical risk:
Grade1, T \leq 3 cm
Grade2, T \leq 2 cm
Grade3, T \leq 1 cm

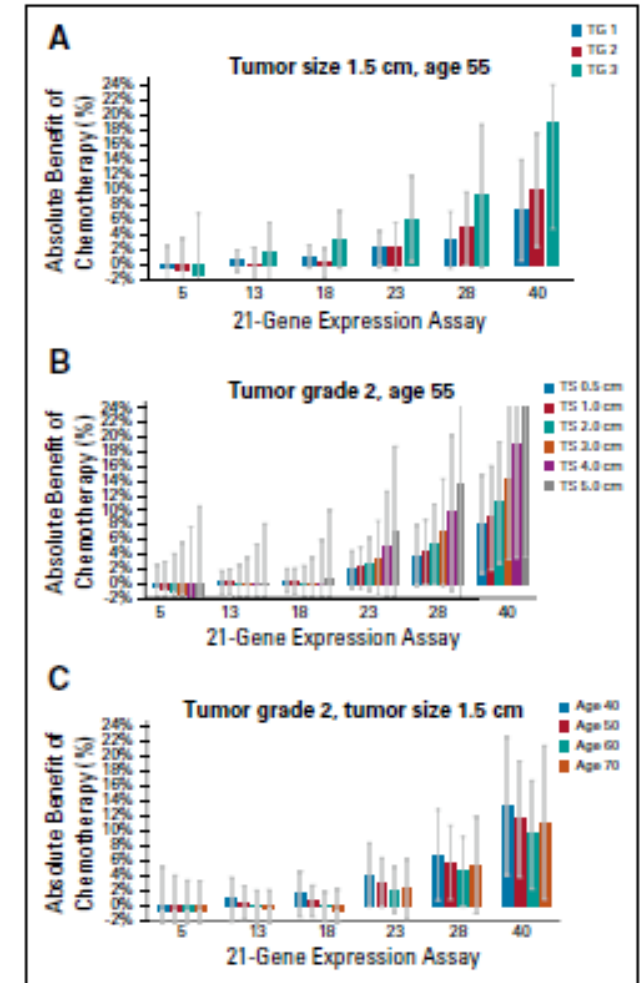
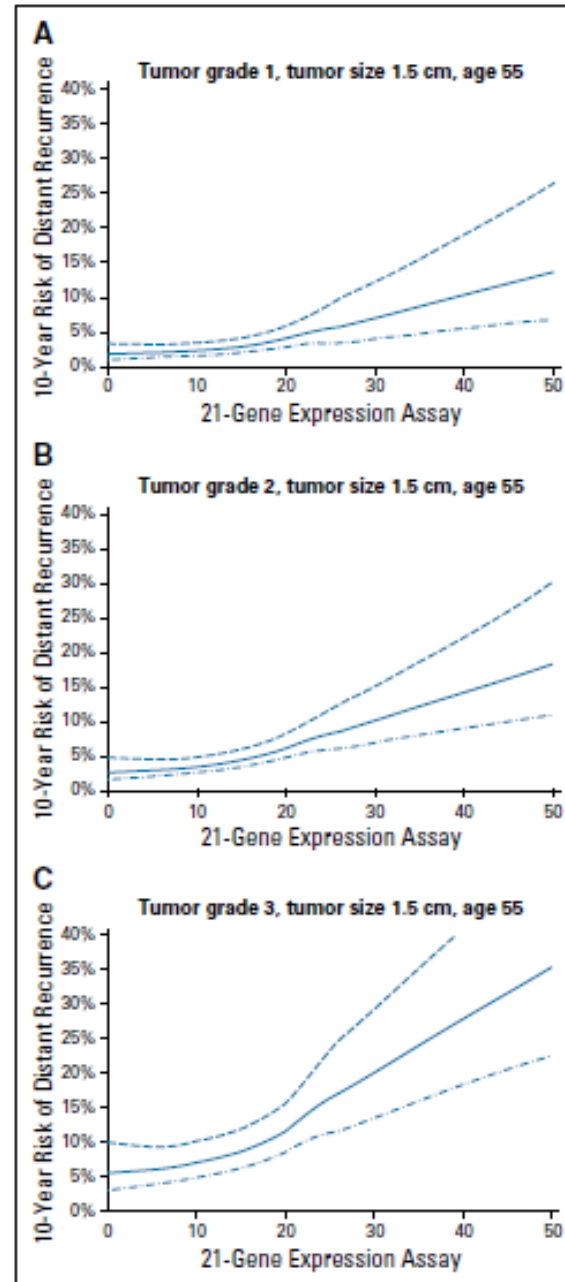
high clinical risk:
T \geq 4cm
Grade2,3, T > 2cm, \leq 3 cm
Grade3, T > 1cm, \leq 2 cm

Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer



Joseph A. Sparano, MD¹ ; Michael R. Crager, PhD²; Gong Tang, PhD³; Robert J. Gray, PhD⁴; Salomon M. Stemmer, MD⁵; and Steven Shak, MD²

- RSCLin™ provides more prognostic information for distant recurrence than recurrence score or clinical-pathological factors alone.
- RSCLin™ provides individualized estimates of chemotherapy benefit.



RxPONDER試験デザイン

HR陽性、HER2陰性 リンパ節転移陽性(1-3個)乳がん
オンコタイプDX™検査
(N = 10,273)

RS 0-25
ランダム化
(N = 5083)

RS >25
ET + Chemo
Off study

Arm 1:
ET+Chemo
(N = 2536)

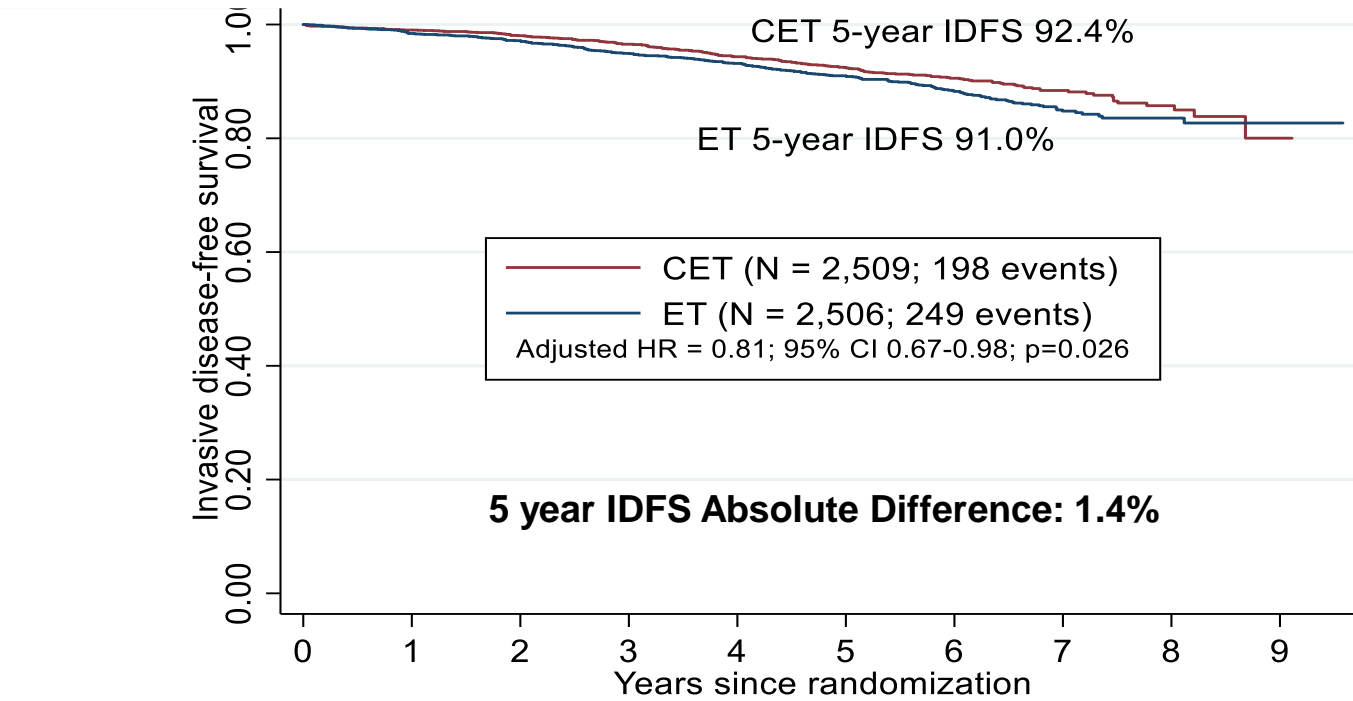
Arm 2:
ET 単独
(N = 2547)

層別化因子:

- 閉経状態
- Ax vs SNL
- RS 0-13 vs 14-25

HR: ホルモン受容体
RS: 再発スコア™結果
ET: 内分泌療法
Chemo: 化学療法

IDFS in Overall Population by Treatment Arm



Number at risk

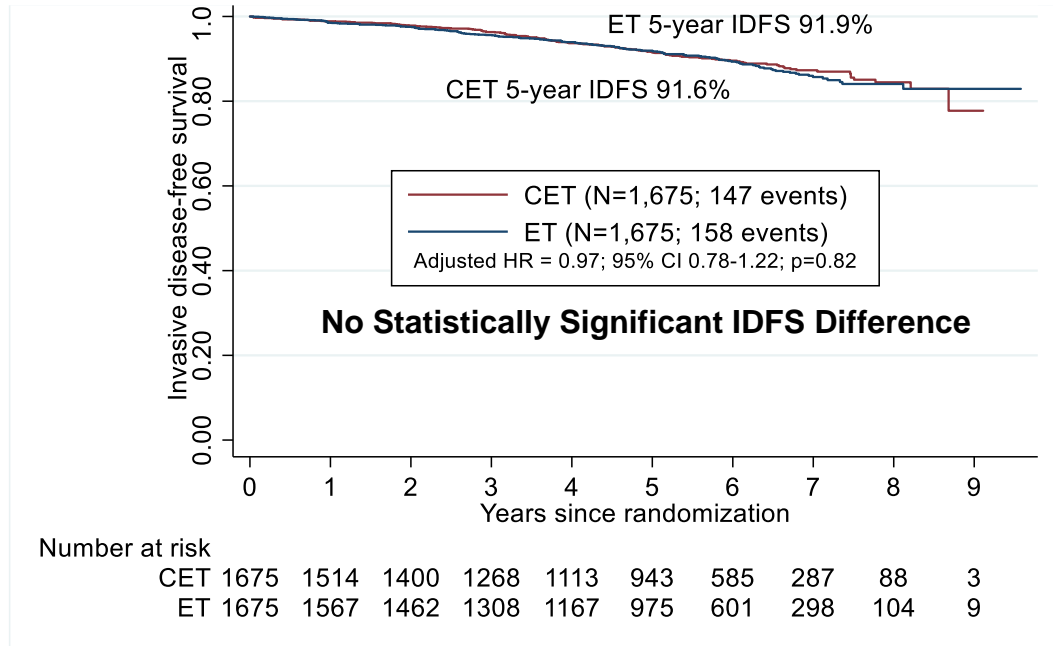
CET	2509	2277	2104	1893	1648	1397	857	403	122	4
ET	2506	2327	2161	1910	1696	1404	846	397	135	11

CET = Chemotherapy + Endocrine Therapy; ET = Endocrine Therapy Alone

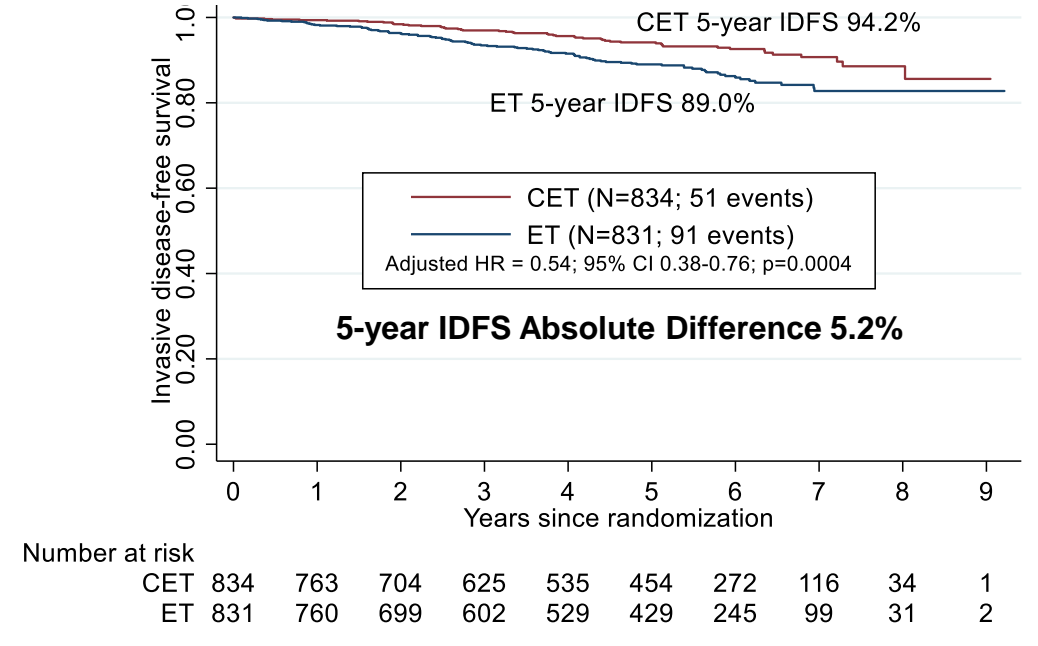
447 observed IDFS events (54% of expected at final analysis) at a median follow-up of 5.1 years

IDFS Stratified by Menopausal Status

閉経後



閉経前

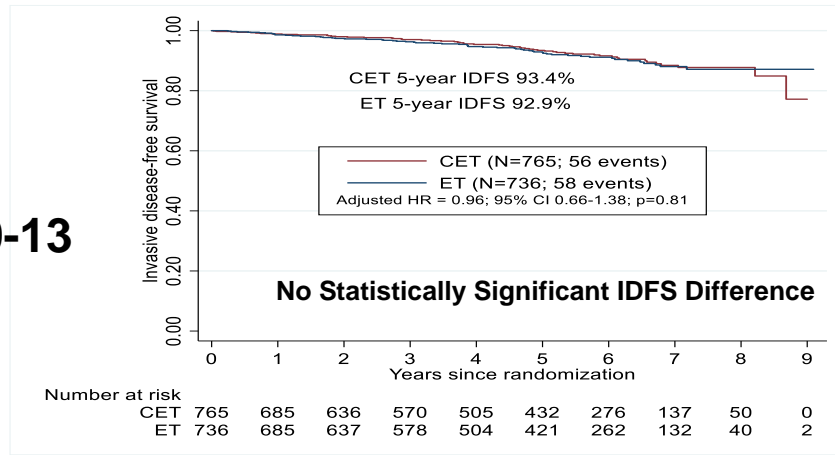


IDFS Stratified by Recurrence Score and Menopausal Status

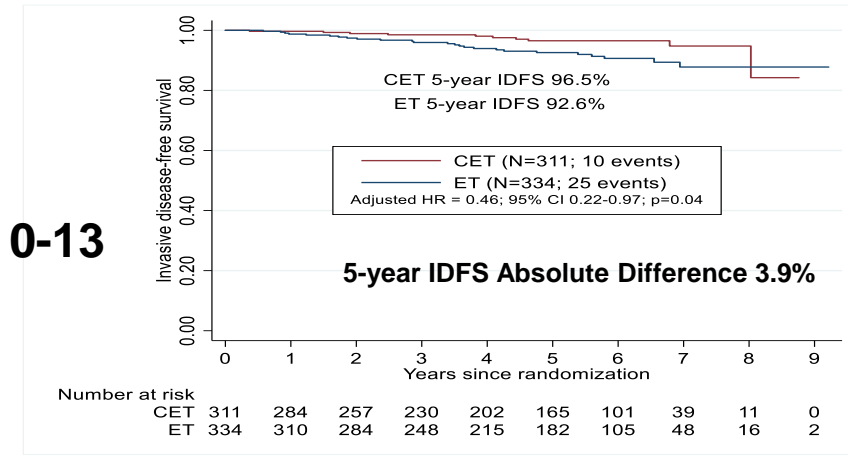
閉経後

閉経前

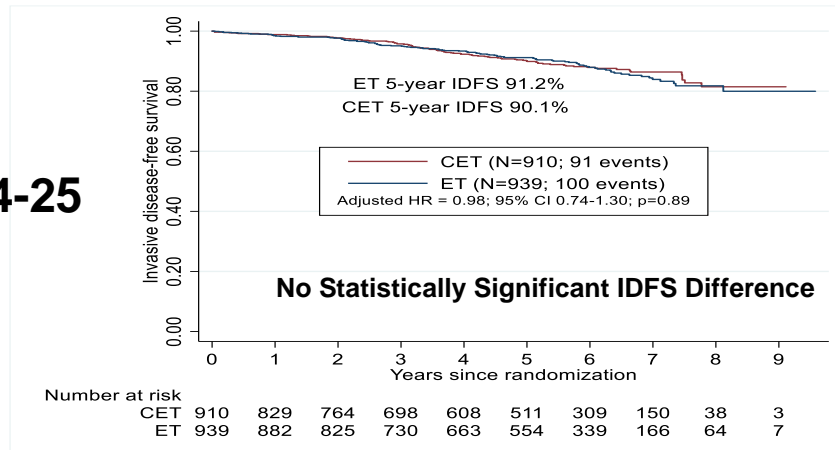
RS 0-13



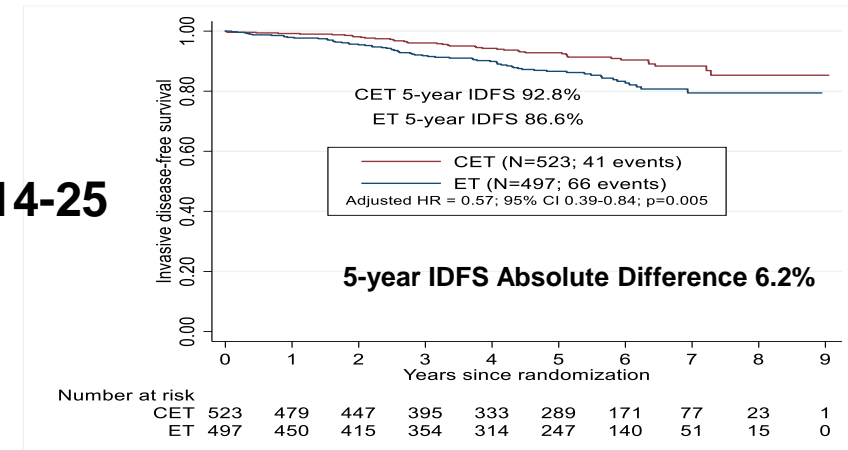
RS 0-13



RS 14-25



RS 14-25

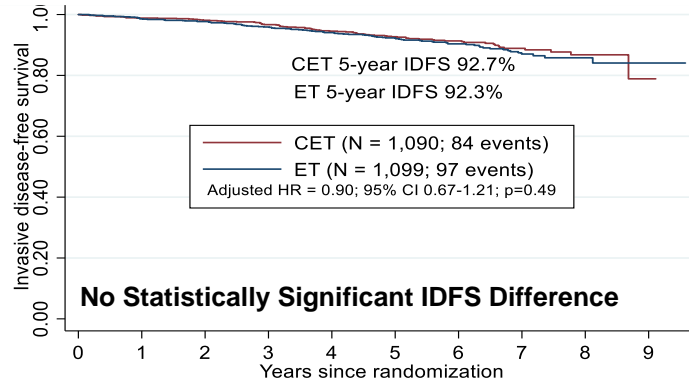


IDFS Stratified by Number of Nodes and Menopausal Status

閉経後

閉経前

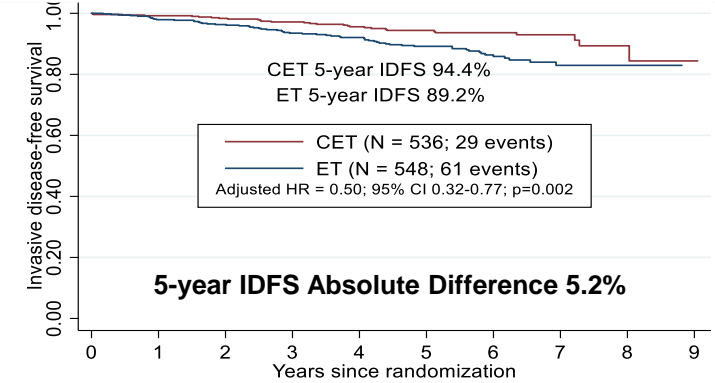
1 Node



Number at risk

CET	1090	995	929	851	753	644	406	195	60	2
ET	1099	1028	962	861	785	668	428	213	71	8

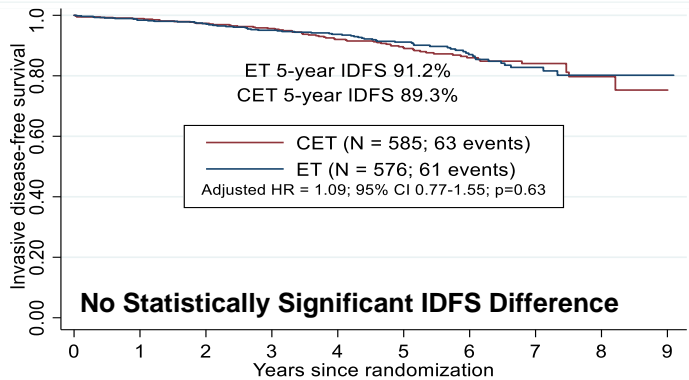
1 Node



Number at risk

CET	536	483	440	390	336	286	180	73	20	1
ET	548	506	469	408	360	290	175	68	18	0

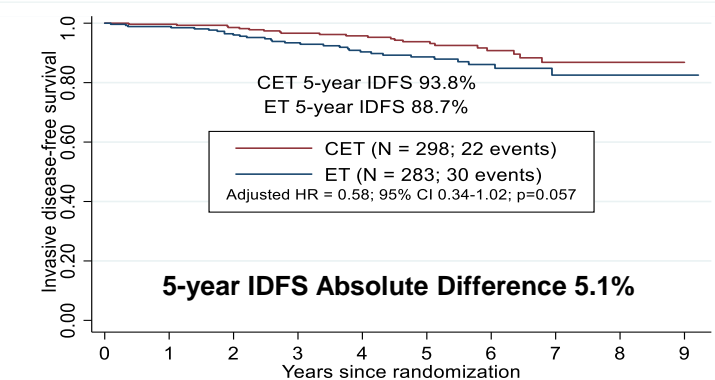
2-3 Nodes



Number at risk

CET	585	519	471	417	360	299	179	92	28	1
ET	576	539	500	447	382	307	173	85	33	1

2-3 Nodes



Number at risk

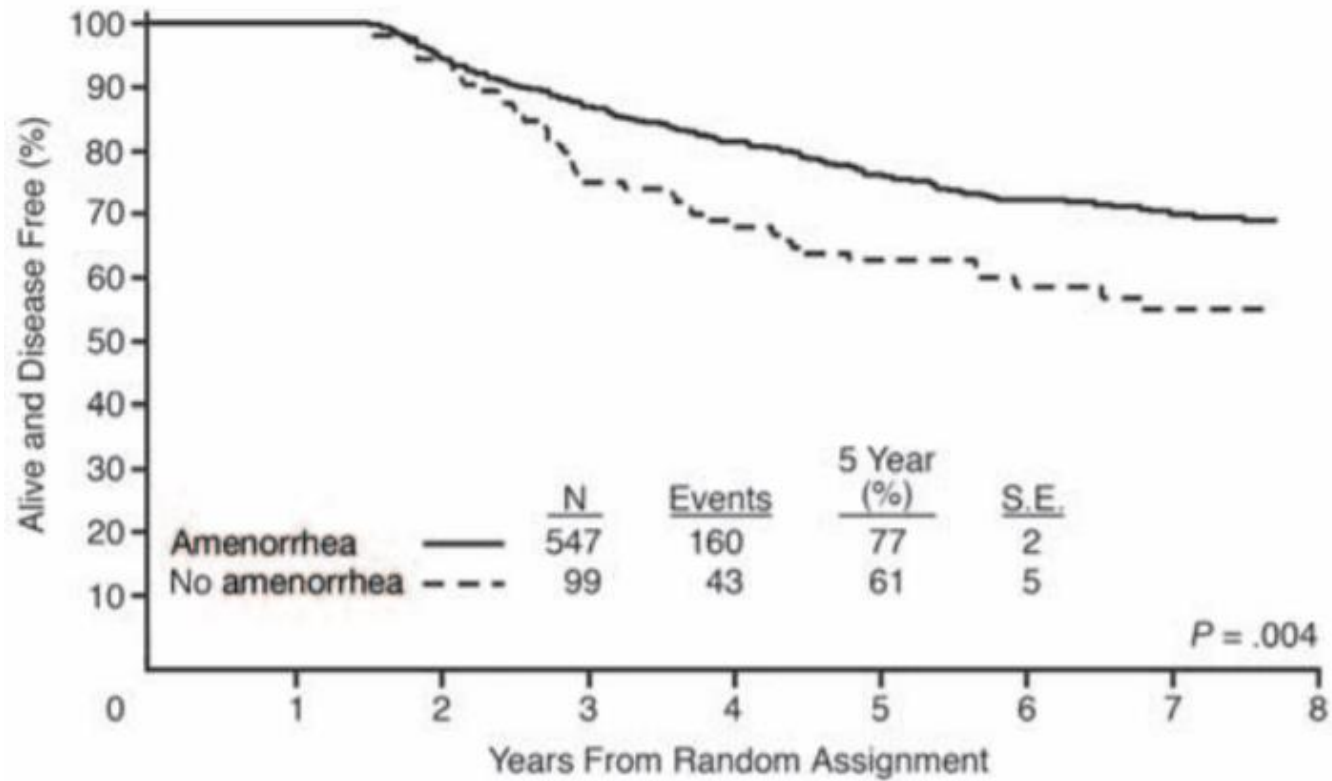
CET	298	280	264	235	199	168	92	43	14	0
ET	283	254	230	194	169	139	70	31	13	2

TAILORx試験
OFS : 11~15%

**Is the benefit of Chemotherapy derived from
 Chemotherapy induced Amenorrhea (CIA)?**

	Recurrence Score 0-10	Recurrence Score 11-25		Recurrence Score 26 or Higher
	Arm A Endocrine Therapy	Arm B Endocrine Therapy	Arm C Chemoendocrine	Arm D Chemoendocrine
Endocrine Therapy (Premenopausal)	(n=478)	(n=1212)	(n=1203)	(n=407)
AI	32 (7%)	53 (4%)	110 (9%)	41 (10%)
OFS	17 (4%)	62 (5%)	33 (3%)	21 (5%)
OFS and AI	32 (7%)	124 (10%)	94 (8%)	31 (8%)
Tam	238 (50%)	558 (46%)	461 (38%)	177 (43%)
Tam and AI	146 (31%)	394 (33%)	482 (40%)	117 (29%)
Other	1 (0%)	5 (0%)	2 (0%)	1 (0%)
None Reported	12 (3%)	16 (1%)	21 (2%)	19 (5%)

化学閉経の影響



Tamoxifen After Adjuvant Chemotherapy for Premenopausal Women With Lymph Node-Positive Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93: J Clin Oncol 24:1332-1341. 2006

CQ
29

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？

推奨

- ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌で、リンパ節転移陰性であれば、OncotypeDxのRSが25以下の場合には術後化学療法を省略することは強く勧められる。

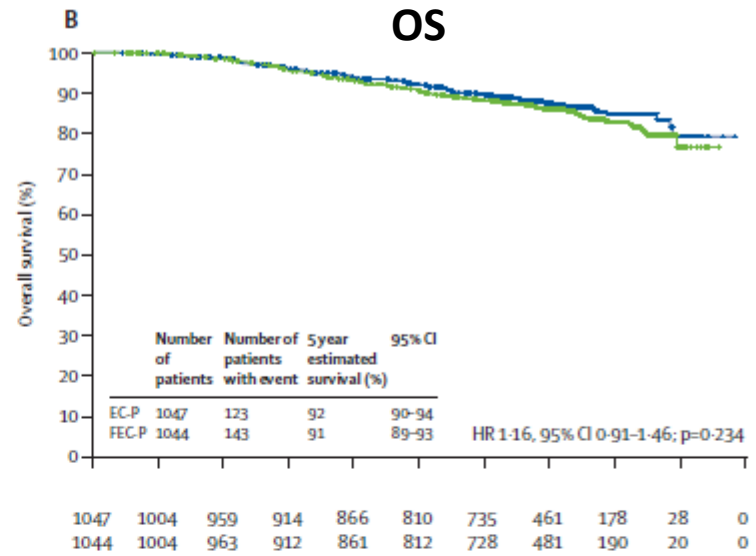
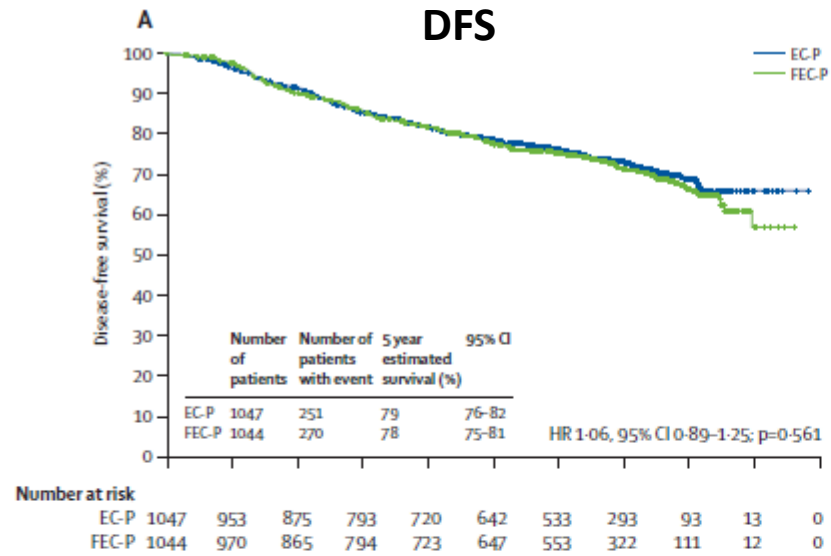
〔推奨の強さ：1, エビデンスの強さ：強, 合意率：100%（19／19）〕

周術期化学療法レジメンの変遷

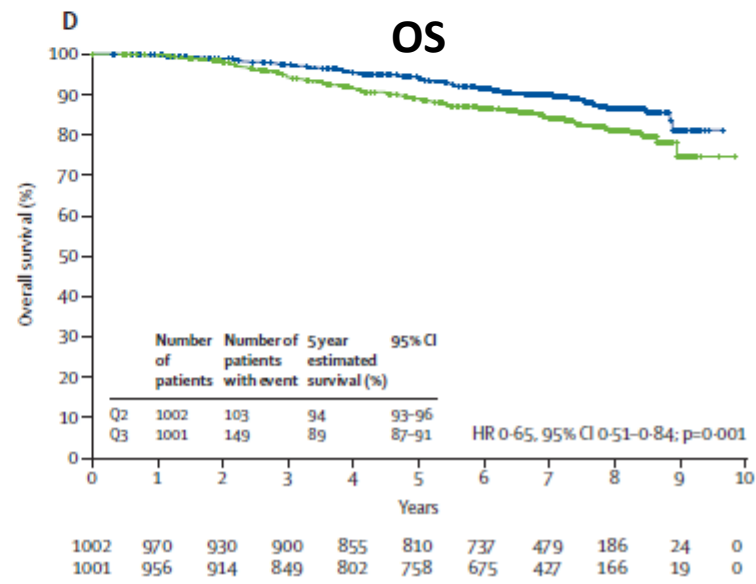
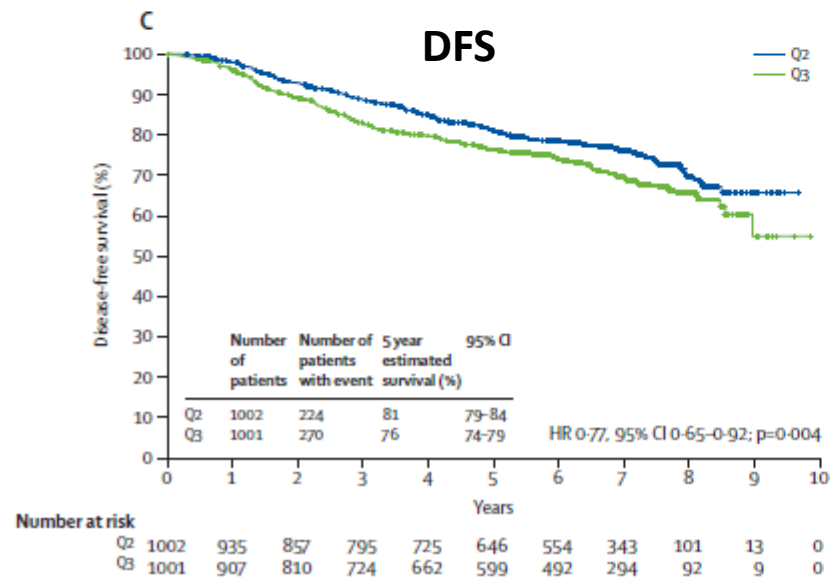


- 1) Bonadonna G et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med. 1976
- 2) Polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet. 1998
- 3) Fisher B et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node—negative, estrogen receptor—negative breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B—23. J Clin Oncol. 2001
- 4) Peto R et al ; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) . Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta—analyses of long—term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012
- 5) Jones S et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide : 7—year follow—up of US Oncology research trial 9735. J Clin Oncol. 2009
- 6) Lemos Duarte I et al. Dose—dense chemotherapy versus conventional chemotherapy for early breast cancer : a systematic review with meta—analysis. Breast. 2012

GIM2 trial : q2 weeks vs q3 weeks or EC vs FEC 2×2 factorial design



→ FECとECで変わりなし



→Dose-dense (q2wks)が良好

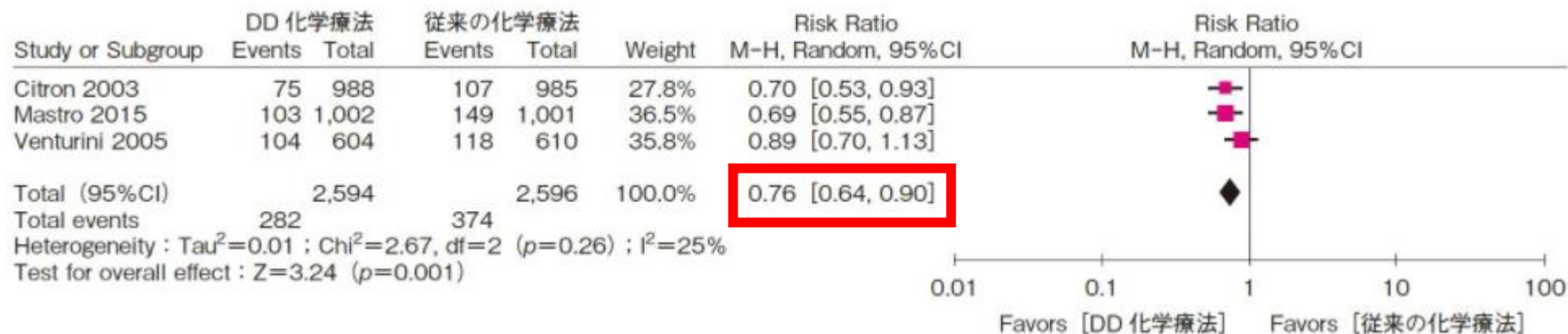
CQ
11

再発リスクが高くかつ十分な骨髄機能を有する症例には、
原発乳癌に対してdose-dense化学療法は推奨されるか？

推奨

- 再発リスクが高くかつ十分な骨髄機能を有する症例には、原発乳癌術後化学療法としてG-CCF併用のdose-dense化学療法を行うことを強く推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：92%（11/12）〕



ガイドライン作成委員で行ったosのメタアナリシス

FQ
2

術後化学療法でアンストラサイクリンを回避したレジメは勧められるか？

ステートメント

- 再発低リスクや心疾患の既往があり、HER2陽性などの場合には、アンストラサイクリンを含まない術後治療の有用性が検討されている。

術後補助化学療法における心毒性のイベント

イベント	AC-T	AC-T + Tmab	TCH
心臓関連死	0	0	0
うっ血性心不全	7 (0.7%)	21 (2.0%)	4 (0.4%)
> 10%以上のLVEFの低下	114 (11.2%)	194 (18.6%)	97 (9.4%)

ドキソルビシンとトラスツズマブの心毒性の機序の違い

	タイプⅠ（心筋障害）	タイプⅡ（心機能不全）
薬剤	ドキソルビシン	トラスツズマブ
経過	不可逆的、持続的	可逆的、2-4か月の休薬で回復することが多い
用量依存性	あり	なし
機序	フリーラジカル、DNA障害	ErB2/HER2シグナル阻害
病理学的所見	心筋線維の配列異常、脱落、壊死	特記すべき所見なし
再投与	不可	可能

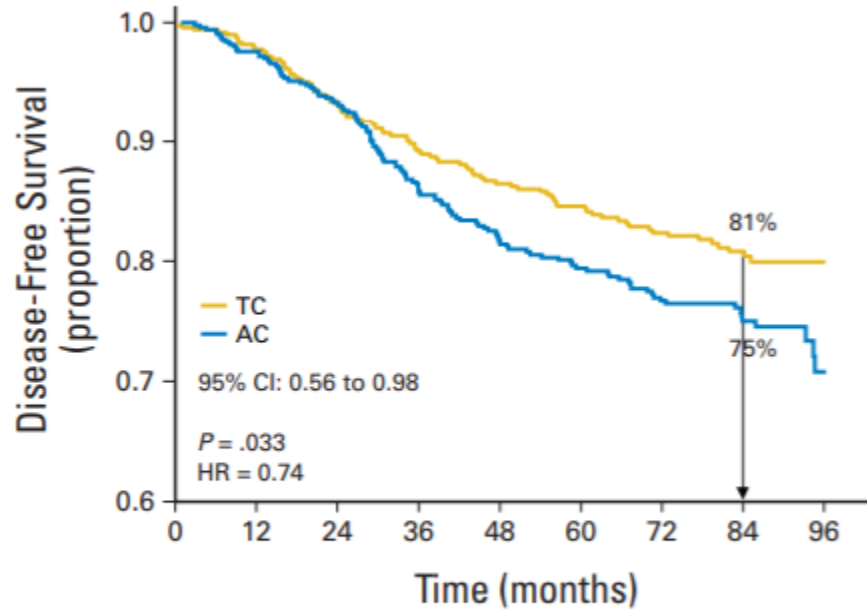
Ewer MS and Lippman SM : Type II chemotherapy related cardiac dysfunction : time to recognize a new entity. J Clin Oncol 23 (13) : 2900-2902, 2005

TC (n=510) vs AC (n=506)

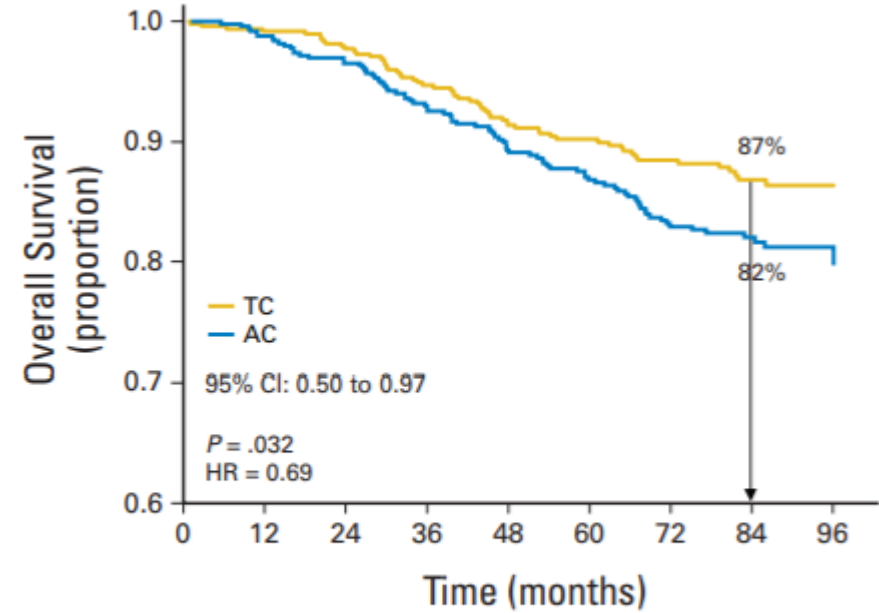
US Oncology Research Trial 9735

ER陽性：70.8%

リンパ節転移陰性：48%



No. at risk								
TC	506	481	442	410	378	349	320	195
AC	510	483	449	405	372	343	303	194

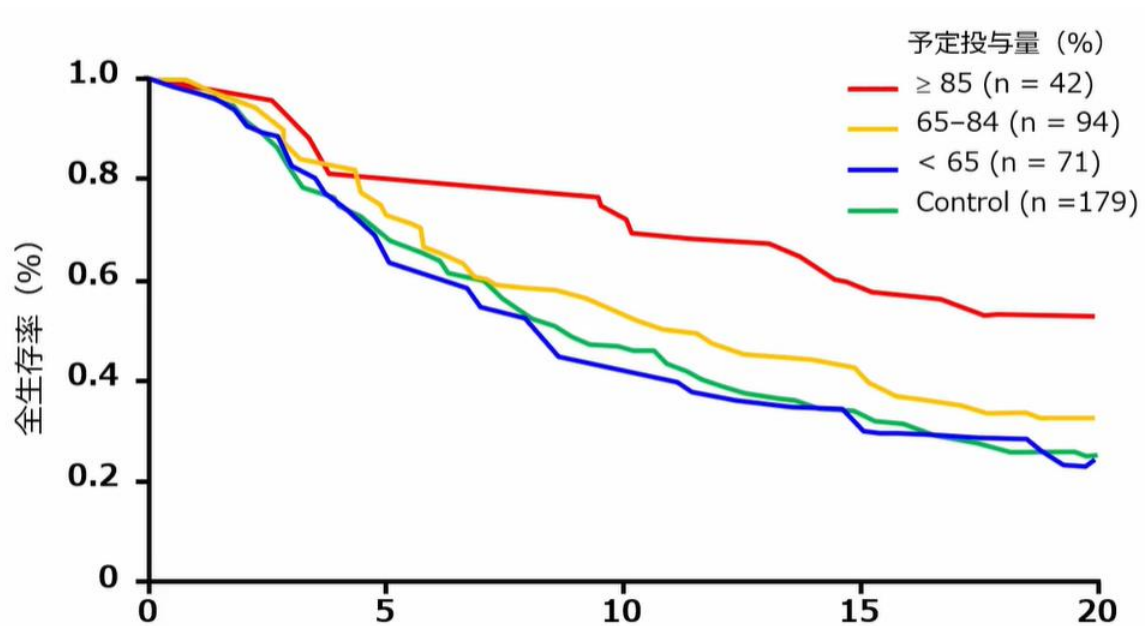


No. at risk								
TC	506	487	461	434	398	371	344	207
AC	510	488	464	438	407	375	327	210

Jones S et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide : 7-year follow-up of US Oncology research trial 9735. J Clin Oncol. 2009 ; 27 (8)

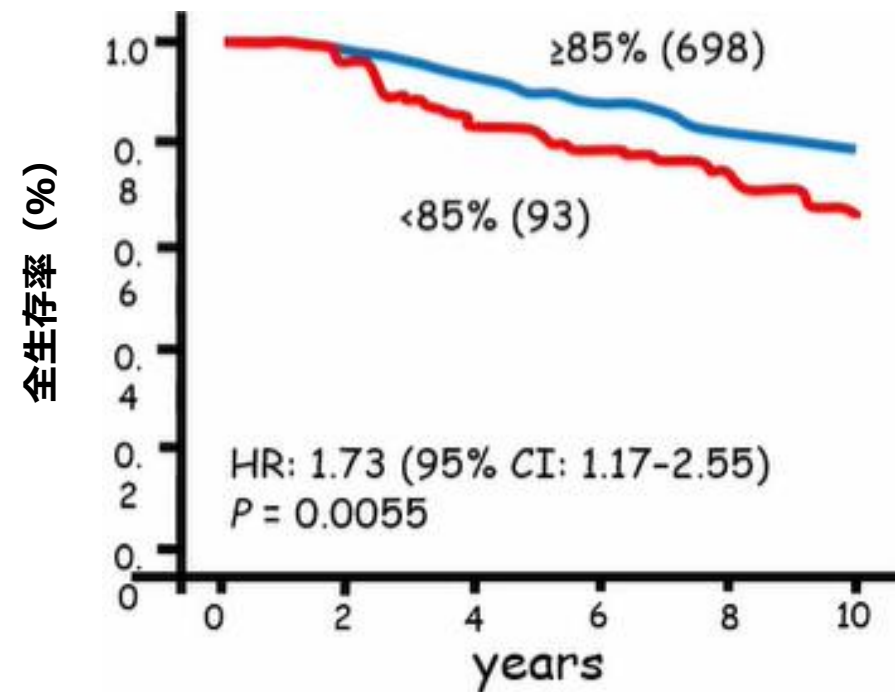
術後補助化学療法のRelative dose intensity (RDI) と予後

CMF



Bonadonna G et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med. 1995 Apr 6;332(14):901-6

アンスラサイクリン



Chirivella I et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2009 Apr;114(3):479-84.

TC療法4コース施行時のRDI (%)

	4コース合計での延期週数				
	延期なし	1週延期	2週延期	3週延期	4週延期
減量なし	100%	91.7%	83.3%	75.0%	66.7%
5%減量	95.0%	87.1%	79.1%	71.3%	63.4%
10%減量	90.0%	82.5%	75.0%	67.5%	60.0%
15%減量	85.0%	77.9%	70.8%	63.8%	56.7%
20%減量	80.0%	73.4%	66.6%	60.0%	53.4%
25%減量	75.0%	68.8%	62.5%	56.3%	50.0%
30%減量	70.0%	64.2%	58.3%	52.5%	46.7%

TC療法4コース施行時のRDI (%)

	4コース合計での延期週数				
	延期なし	1週延期	2週延期	3週延期	4週延期
減量なし	100%	91.7%	83.3%	75.0%	66.7%
5%減量	95.0%	87.1%	79.1%	71.3%	63.4%
10%減量	90.0%	82.5%	75.0%	67.5%	60.0%
15%減量	85.0%	77.9%	70.8%	63.8%	56.7%
20%減量	80.0%	73.4%	66.6%	60.0%	53.4%
25%減量	75.0%	68.8%	62.5%	56.3%	50.0%
30%減量	70.0%	64.2%	58.3%	52.5%	46.7%

日本人リアルワールドデータにおけるFN発症割合

	N	Proportion	95% CI
FEC	338	22.5%	18.1-27.3
E (A) C	335	27.5%	22.8-32.6
TC	307	33.9%	28.6-39.5

FNリスク因子に対する多変量解析

	Parameter	Odds比	95% CI	p-value
レジメン	TC	2.67	1.36-5.26	0.005
	E (A) C	0.66	0.38-1.14	0.137
	FEC		Ref	
年齢	65歳以上	2.24	1.34-3.35	0.002
好中球数 (continuous)	/1000 μ L	0.8	0.67-0.95	0.012
Peg-GSCF 一次予防	あり	0.04	0.01-0.34	0.003

dose-dense AC療法の制吐療法

催吐性リスク分類	制吐薬
高度 (AC療法以外)	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
高度 (AC療法)	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
カルボプラチン	5-HT ₃ + DEX + NK ₁
中等度 (カルボプラチン以外)	5-HT ₃ + DEX
軽度	5-HT ₃ 又は DEX 又は DOP
最小度	ルーチンの予防的対処なし

5-HT₃ =セロトニン₃受容体拮抗薬

DEX =デキサメタゾン

NK₁ =ニューロキニン₁受容体拮抗薬。アプレピタント、ホスアプレピタント、ROLAPITANT、NEPA (netupitantとパロノセトロン₁の配合剤)など。

DOP =ドパミン受容体拮抗薬

注記: AC療法 (アンスラサイクリンとシクロホスファミドの併用) に対してNK₁受容体拮抗薬を利用できない場合、5-HT₃受容体拮抗薬はパロノセトロンが望ましい。

Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Supportive Care Makes Excellent Cancer Care Possible



- AC療法は高度催吐リスクレジメンであり、薬物療法誘発悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) 予防としてNK₁受容体拮抗薬および5-HT₃受容体拮抗薬およびデキサメタゾンの併用が推奨されている。

ステロイドによる副作用

●ニューモシスチス肺炎 (PCP)発生率

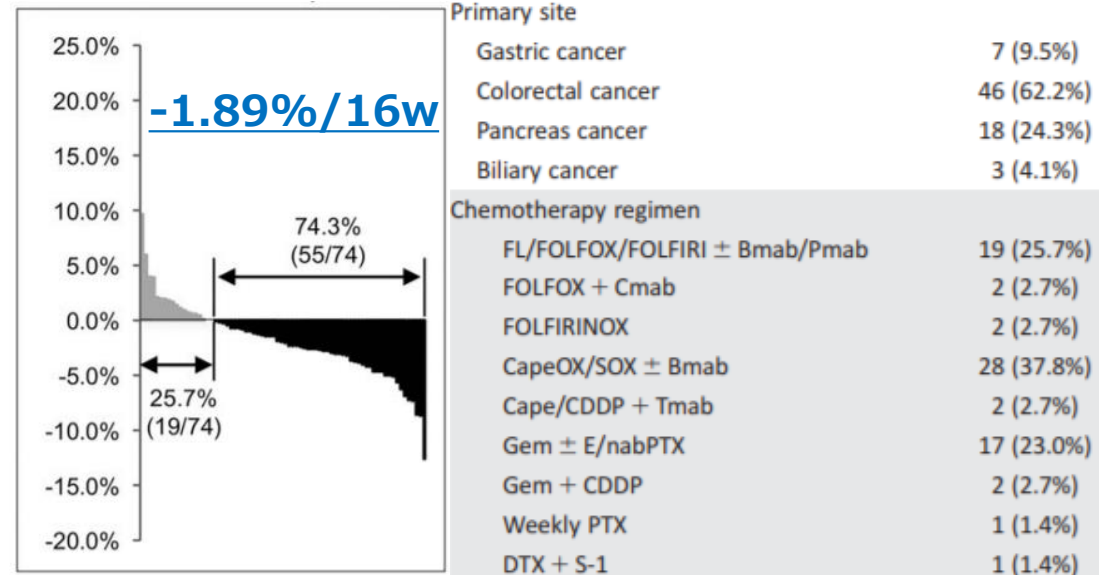
	PCP発生頻度	DEX投与量
dd-AC	0.6 % (95 %CI 0.3-1.0 %)	16.4mg /day* (95%CI : 14.3-27.3 mg /day)
AC	0 %	10.7mg/day*

* Prednisolone換算 : DEX 0.75 mg = PSL 5 mg

ステロイド投与の副作用によるdose-dense AC療法中のPCP発症率は0.6%
非HIV患者のPCP感染による致死率は30~60%と高く、さらに、悪性リンパ腫において
通常の投与間隔と比べてdose dense投与の方がPCP発症頻度は高いとの報告もある。

ステロイドによる副作用

- 骨密度低下



- CINV予防を目的とした短期ステロイド投与による骨塩量の低下は消化器癌を対象とした試験(ESPRESSO-01 study)にて16週間で-1.89%と報告され、これはアロマターゼ阻害薬投与1年間での報告-1.81%を上回る値である。

steroid-sparingに関する先行研究

① スウェーデン Phase III (n=300)

対象：HECレジメン(乳癌に対するtri-weekly AC療法を含む)

5HT3+DEX vs 5HT3 day2,3 sparing

Delay phase CR率：62.3 vs 65.8 p=0.250

Aapro M et al. Ann Oncol. 2010.

② 聖マリアンナ Phase III (n=396)

対象：HECレジメン(乳癌に対するtri-weekly AC療法を含む)

5HT₃+NK₁+DEX vs 5HT₃+NK₁ day2,3 sparing

Delay phase CR率：51.5 vs 56.6 p=0.02

Yuka I et al. J Clin Oncol. 2018

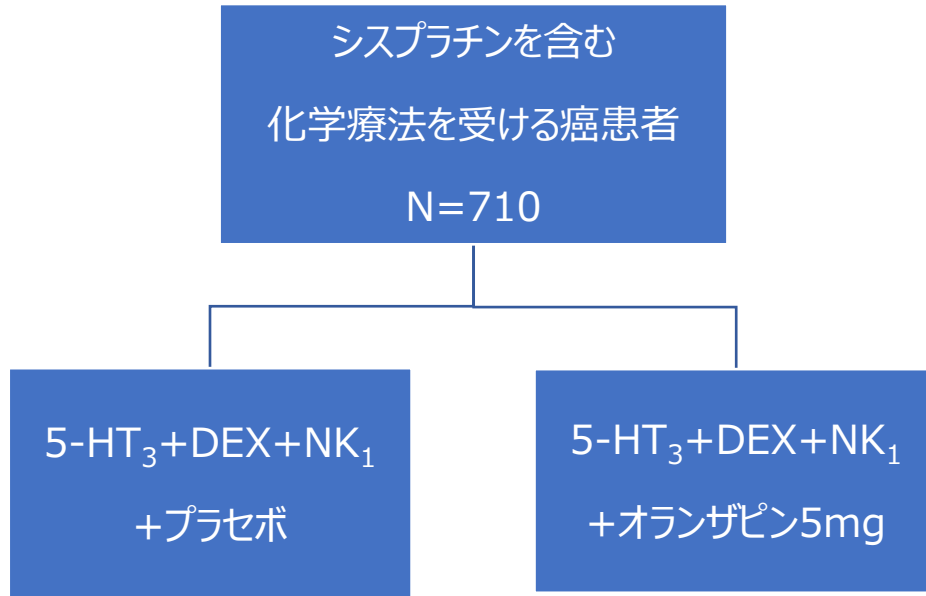
**ともにAC療法を含むHECレジメンにおける全期間および遅発期CR率*
に対してsteroid sparingの非劣性が示された**

*嘔吐完全抑制割合 (Complete Response rate : CR率) (嘔吐・空嘔吐なし、救済治療なし)

J-FORCE STUDY

J-SUPPORT and the Fourth agent “Olanzapine” Resist Cisplatin Emetogenesis

研究デザイン



**オランザピン5mgの上乗せにより、有意に十分な制吐作用が得られた。
79% vs 66% (p<0.0001)**

乳癌周術期dose-dense AC療法施行時におけるオランザピン併用下でのsteroid sparing時の遅発期嘔吐完全抑制割合を明らかにすることを目的に臨床研究を計画

	1日目	2日目	3日目	4日目
デキサメタゾン	9.9mg div	×	×	
アプレピタント	125mg po	80mg po	80mg po	
パロノセトロン	0.75mg div			
オランザピン	5mg po	5mg po	5mg po	5mg po

- 嘔吐の評価
 - ・ 24時間ごとに嘔吐性事象（嘔吐又は空嘔吐）の回数を0回、1回、2回、3回以上の4段階
- 悪心の評価
 - ・ 24時間ごとに急性期の悪心の程度を「なし0」、「軽度1」、「中等度2」、「高度3」の4段階
- 制吐剤の追加使用回数の評価
- 日中の眠気評価
 - ・ 24時間ごとに眠気の程度を「なし0」、「軽度1」、「中等度2」、「高度3」の4段階
- 骨密度測定
 - ・ 投与開始時前1週間以内と最終投与終了後16週間以降にDXA法による測定
- その他有害事象評価
 - ・ 投与時にPRO-CTCAEに基づいて評価（CTCAE v4.0-JCOG）

ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌の周術期化学療法の適応を考えるにあたって

- ベースラインリスク評価
 - 腫瘍径、リンパ節転移個数、グレード、代替サブタイプ (ER, PgR, HER2, Ki67)
 - OncotypeDx
- Absolute risk reduction評価

- 安全性や患者嗜好の評価
 - 年齢、合併症
 - 家族構成、サポート体制
 - 職業、Preference、通院距離



Shared decision making

Case 2

46歳、閉経前、右乳癌、cT1c(17mm)N0M0

IDC, ER 70%, PgR 50%, HER2 3+, Ki67 30%, Grade2

既婚、子供二人（15歳と10歳）

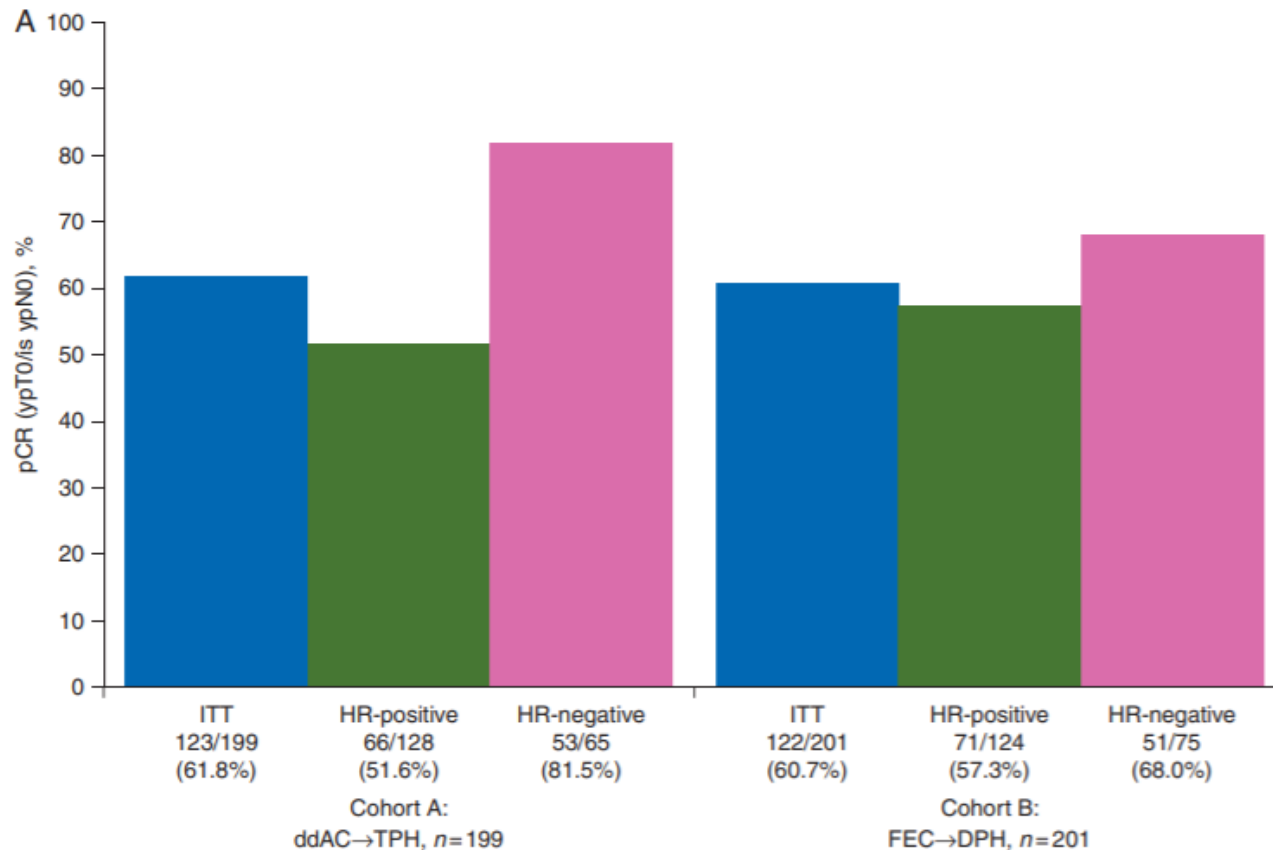
職業 フルタイムの事務職

初期治療の方針は？

**術前化学療法？
手術先行？**

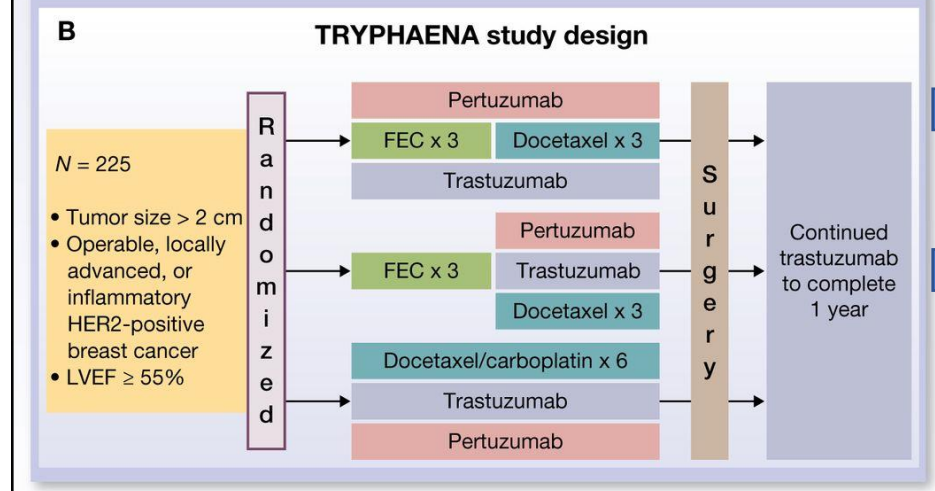
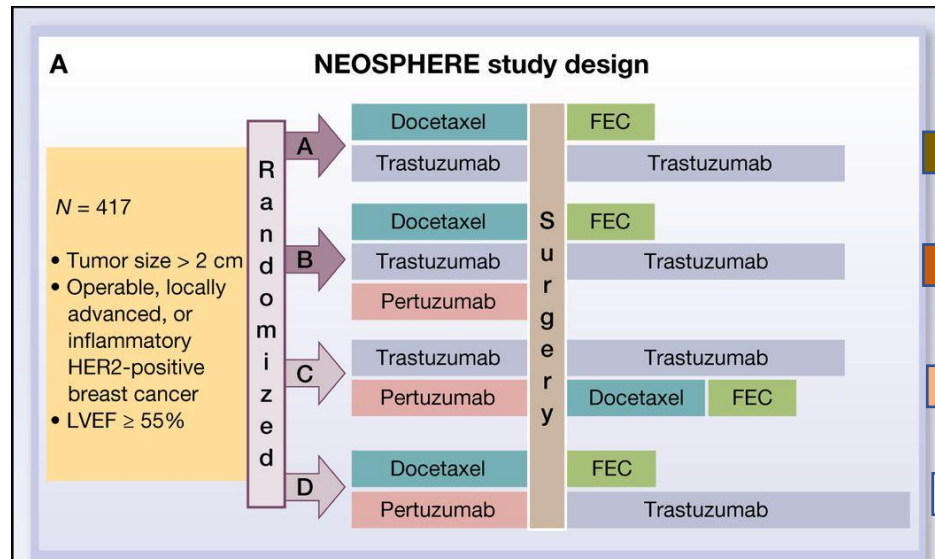
HER2陽性術前化学療法のエビデンス

- **BERENICE study (>2cm, or >5mm + N+)**
 - ddAC q2wks×4 → wPTX+Pmab+Tmab (Cohort A)
 - FEC100 q3wks ×4 → DTX75 q3wks +Pmab+Tmab (Cohort B)



Annals of Oncology 29: 646–653, 2018

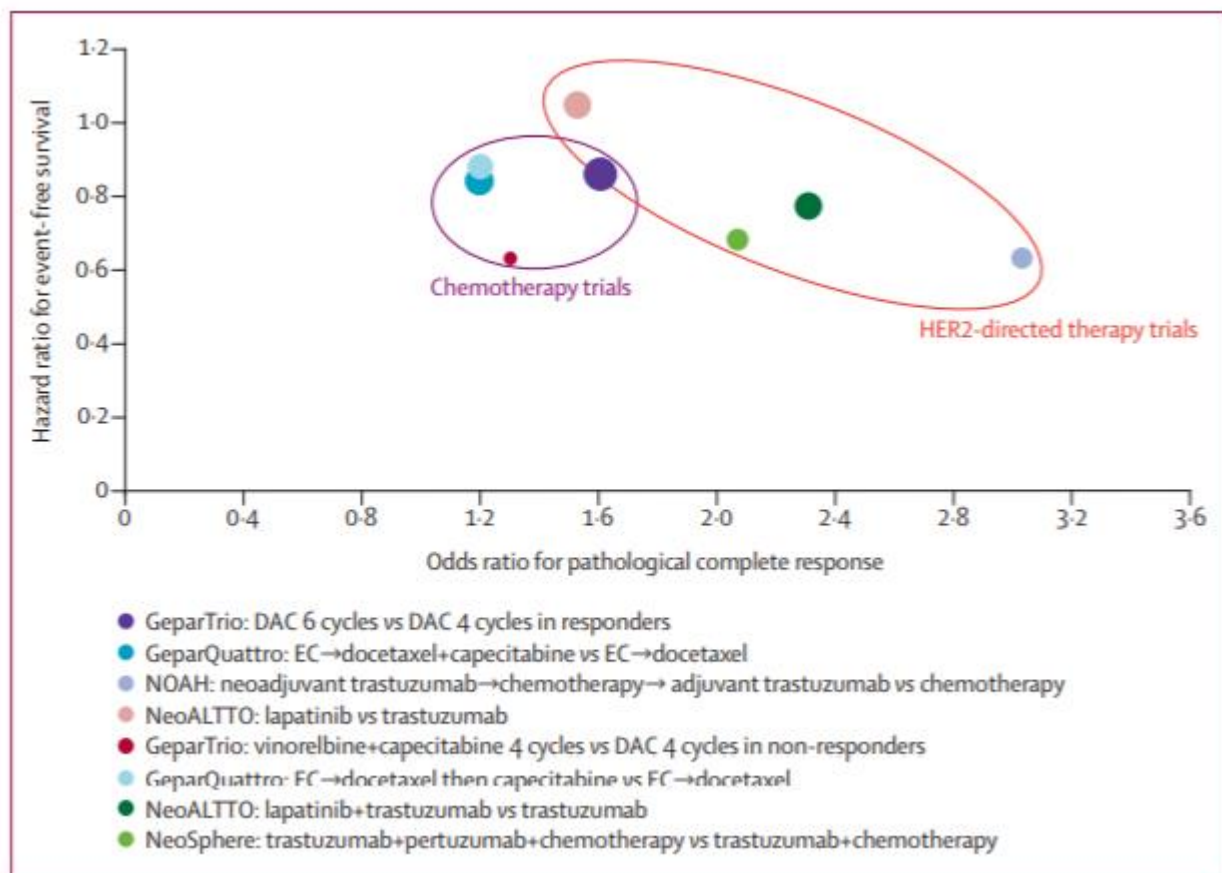
HER2陽性術前化学療法のエビデンス



N	pCR rate (ypT0/is ypN0)	95%CI
107	21.5%	14.1-30.5%
107	39.3%	30.0-49.2%
107	11.2%	5.9-18.8%
96	17.7%	10.7-26.8%
73	56.1%	nd
75	54.7%	nd
77	63.6%	nd

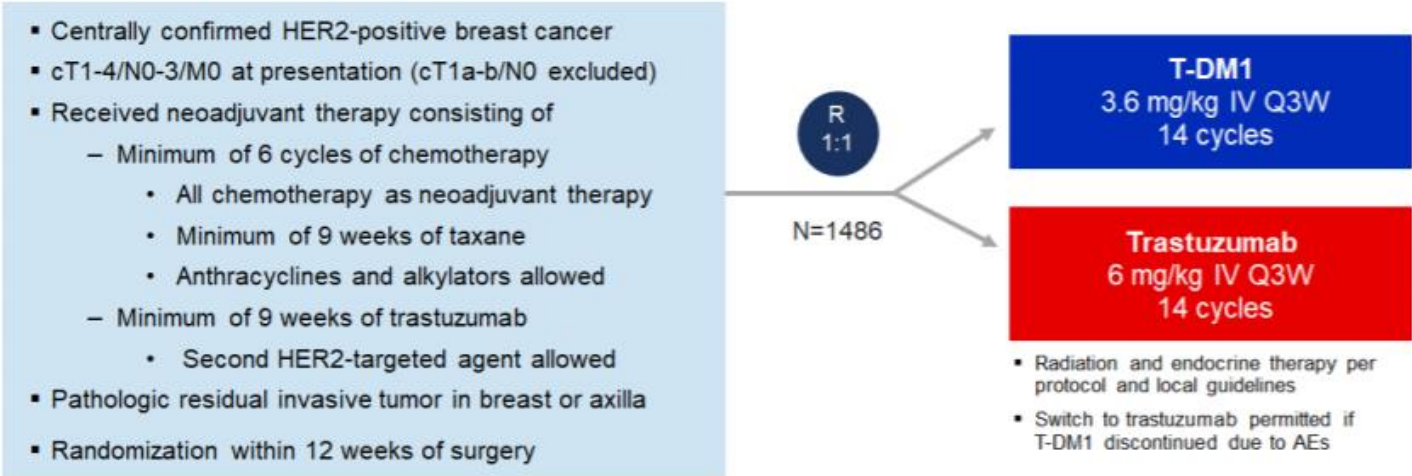
© 2014 American Association for Cancer Research

Association between the effect of chemotherapy and chemotherapy plus HER2-directed therapies on pathological complete response and event-free survival



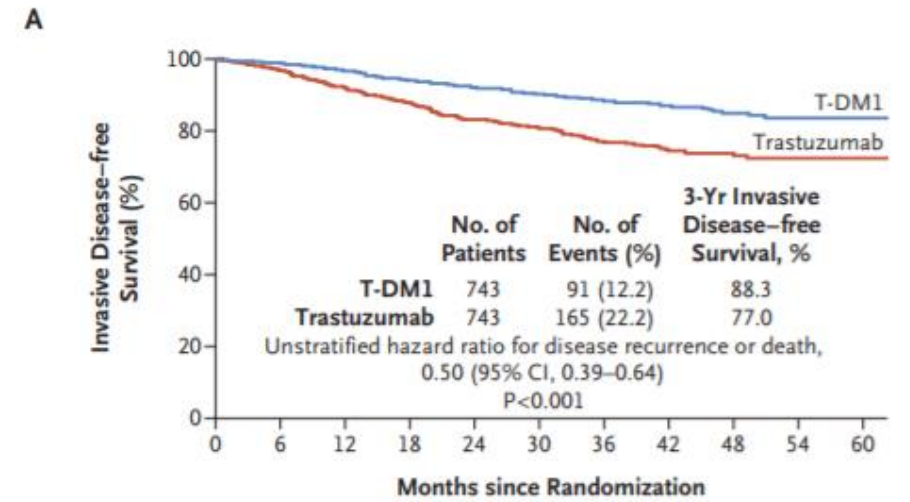
→pCRのオッズ比とHRの相関

KATHERINE Study Schema



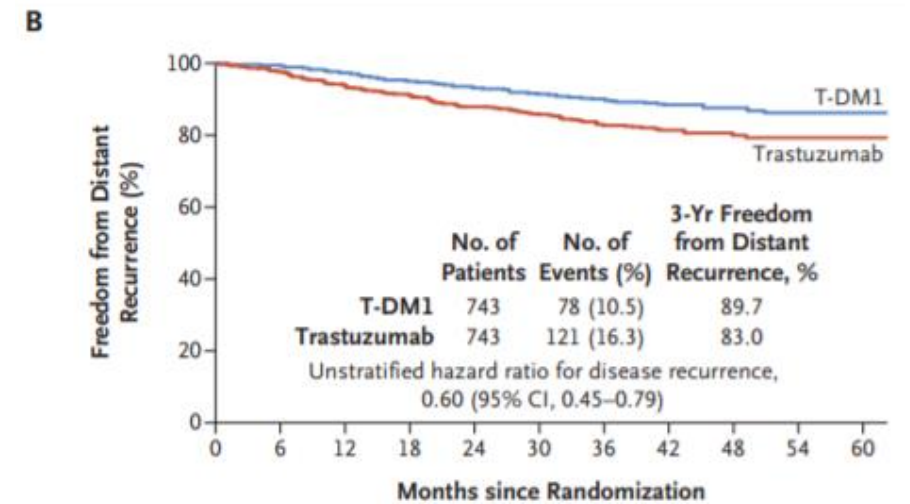
Stratification factors:

- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4 or cN2-3) vs operable (stages cT1-3N0-1)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab plus other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
T-DM1	743	707	682	661	636	564	412	254	143	45	4
Trastuzumab	743	679	643	609	577	520	359	233	126	41	4

HER2陽性術前化学療法のエビデンス

- Pertuzumab併用でpCR率上昇
- 非アンストラサイクリンレジメン（DTX + CBDCA + Tmab + Pmab）も有用
- 殺細胞性抗癌剤使わずとも、pCRが得られるpopulationがある
- pCRの方がnon-pCRより予後良好
 - non-pCR例に化学療法の恩恵がなかったというわけではない。
 - non-pCR例に術後T-DM1の投与が有効

CQ

7

手術可能なHER2陽性浸潤性浸潤性乳癌に対して術前化学療法に抗HER2療法を併用することは推奨されるか？

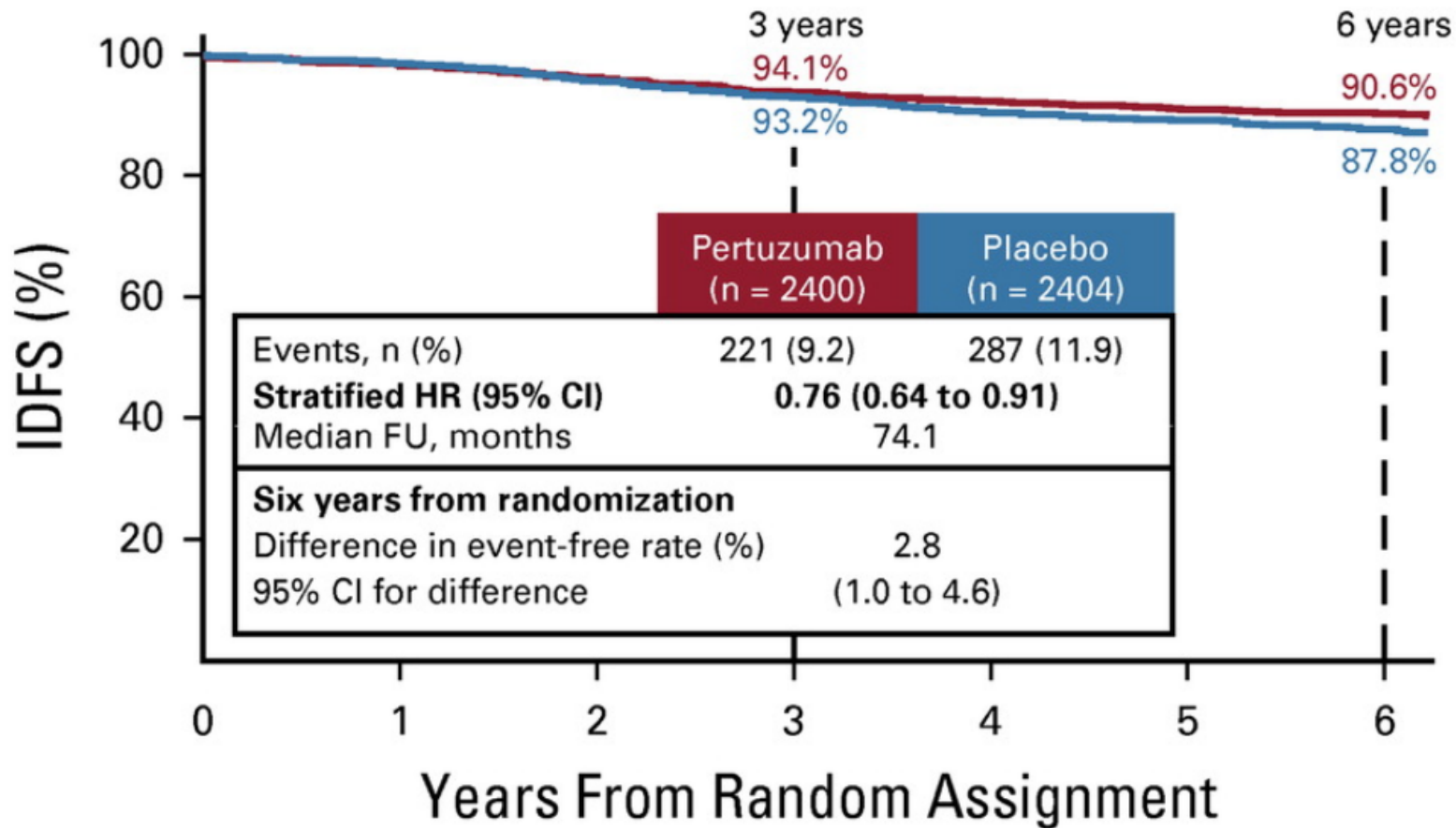
推奨

- 手術可能なHER2陽性浸潤性乳癌に対して術前化学療法を施行する場合、トラスツツマブを併用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：100%（12/12）〕
- 手術可能なHER2陽性浸潤性乳癌に対して術前化学療法を施行する場合、トラスツツマブとペルツズマブを併用することを弱く推奨する。
〔推奨の強さ：2, エビデンスの強さ：弱, 合意率：71%（10/14）〕

ペルツスマブは必要？

アンストラサイクリンは必要？

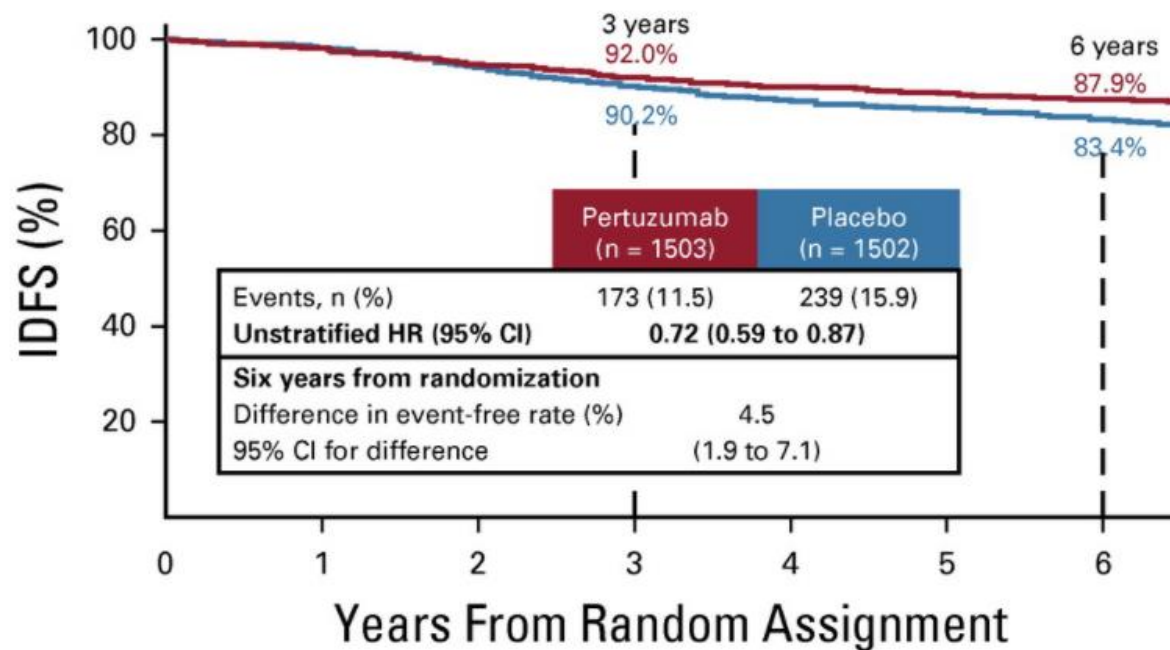
APHINITY試験 6年のフォローアップ



No. of patients at risk

2,400	2,277	2,198	2,122	2,055	1,978	1,482
2,404	2,312	2,215	2,134	2,039	1,967	1,421

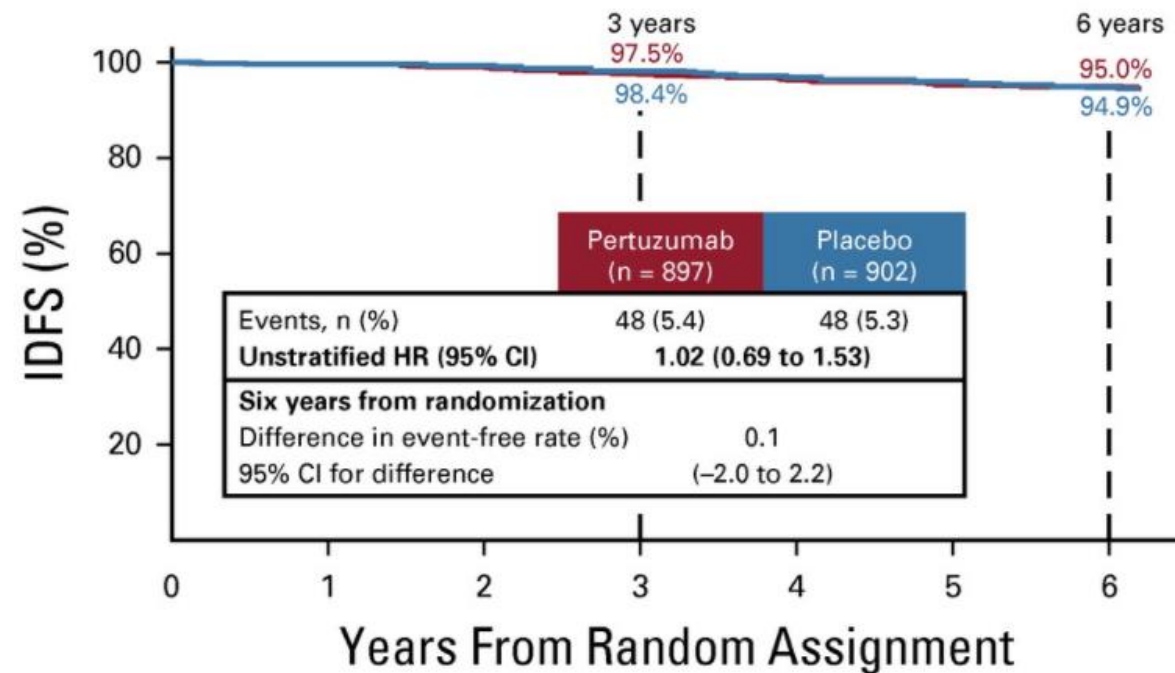
リンパ節転移陽性



No. patients at risk

1,503	1,420	1,357	1,301	1,257	1,205	814
1,502	1,439	1,359	1,288	1,223	1,176	741

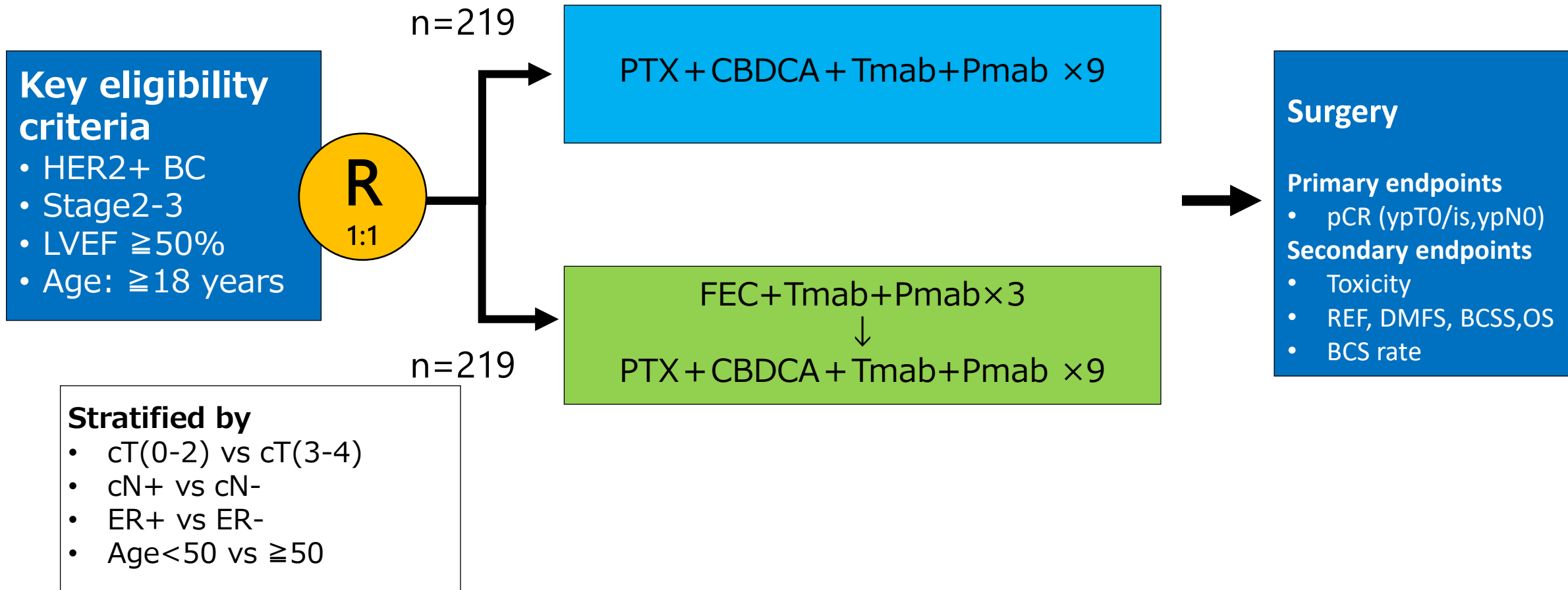
リンパ節転移陰性



No. patients at risk

897	857	841	821	798	773	668
902	873	856	846	816	791	680

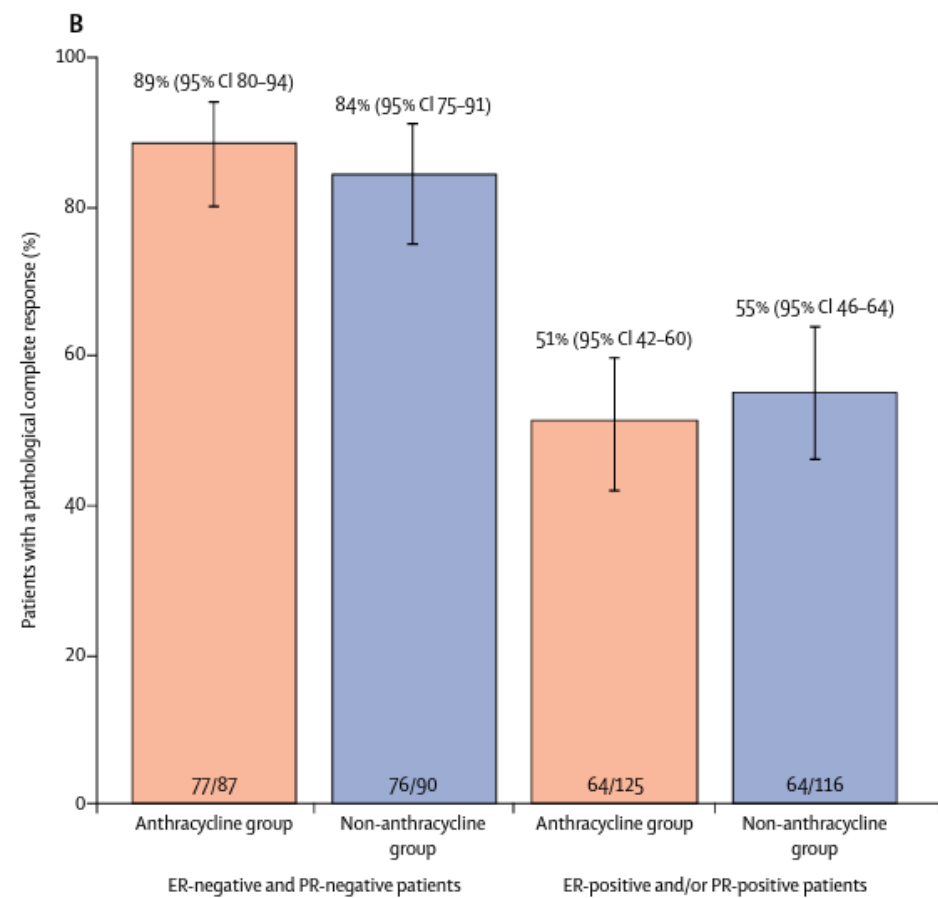
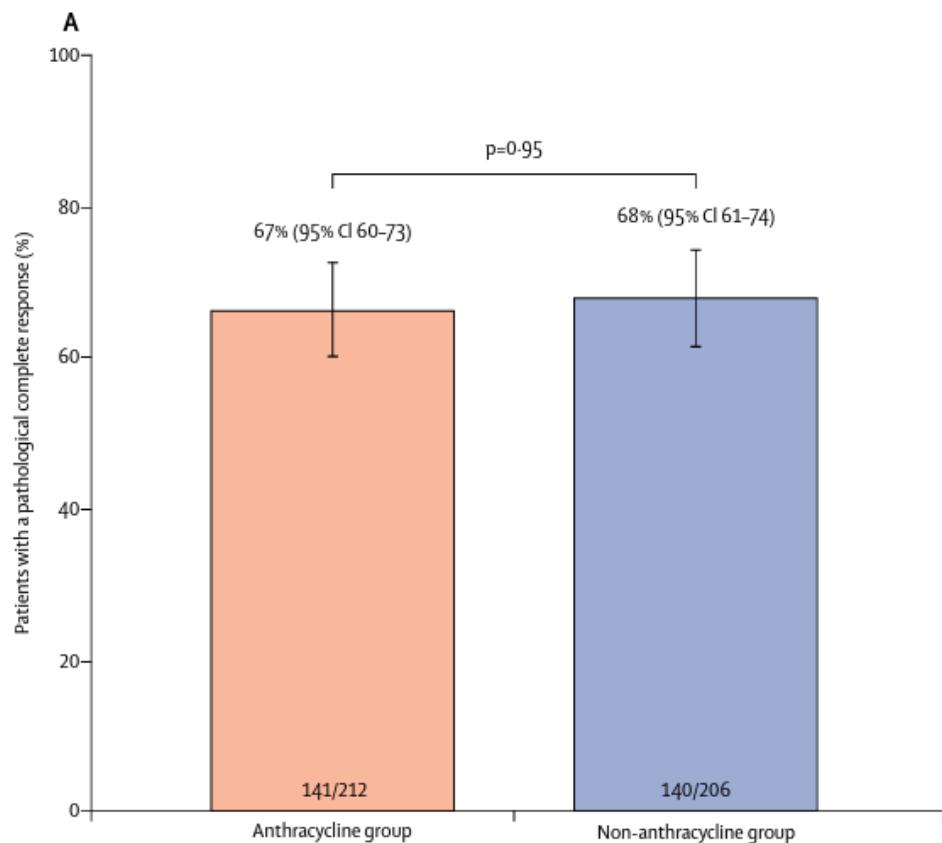
TRAIN-2 Study アンストラサイクリン vs 非アンストラサイクリン



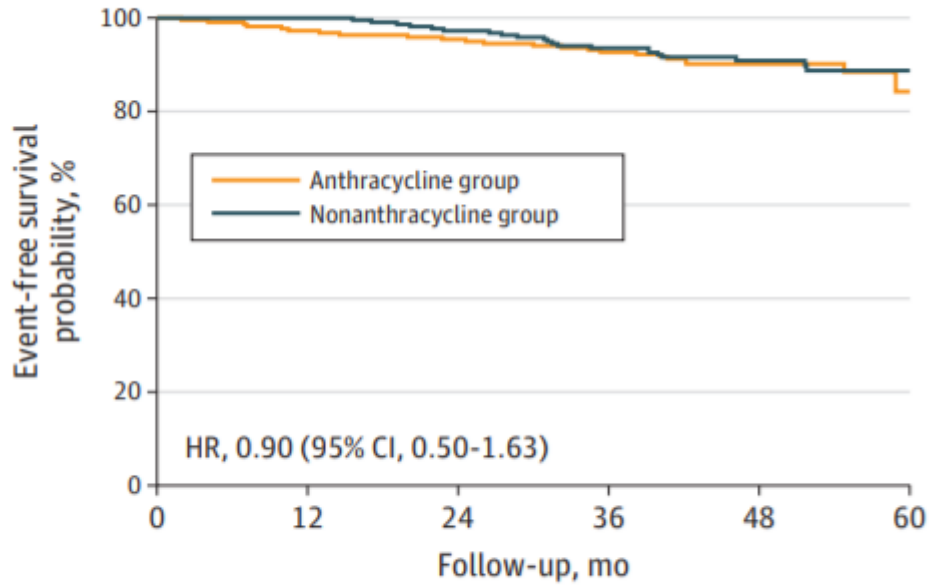
Tmab, trastuzumab; Pmab, pertuzumab

Lancet Oncol 2018; 19: 1630–40

pCR rateに差なし

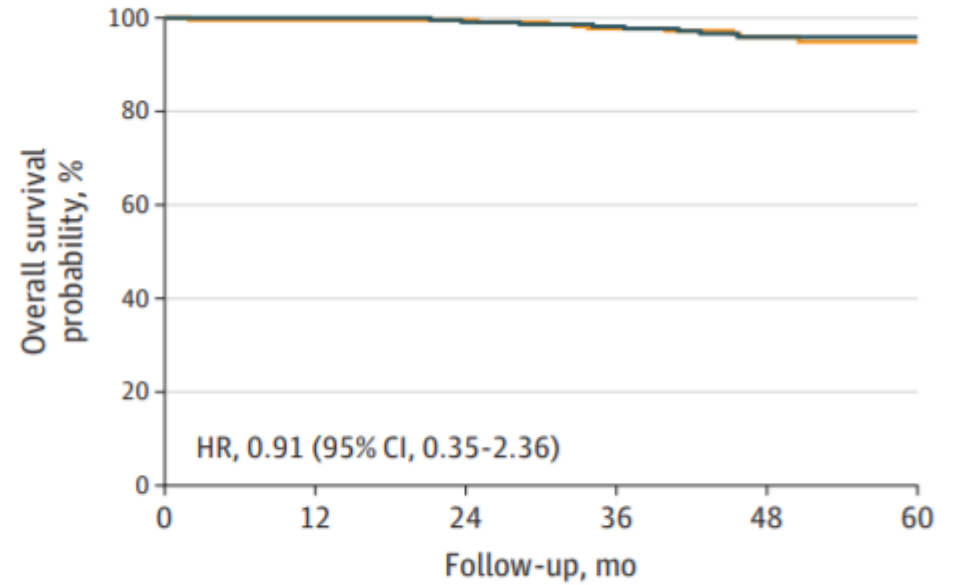


A Event-free survival in the intention-to-treat population



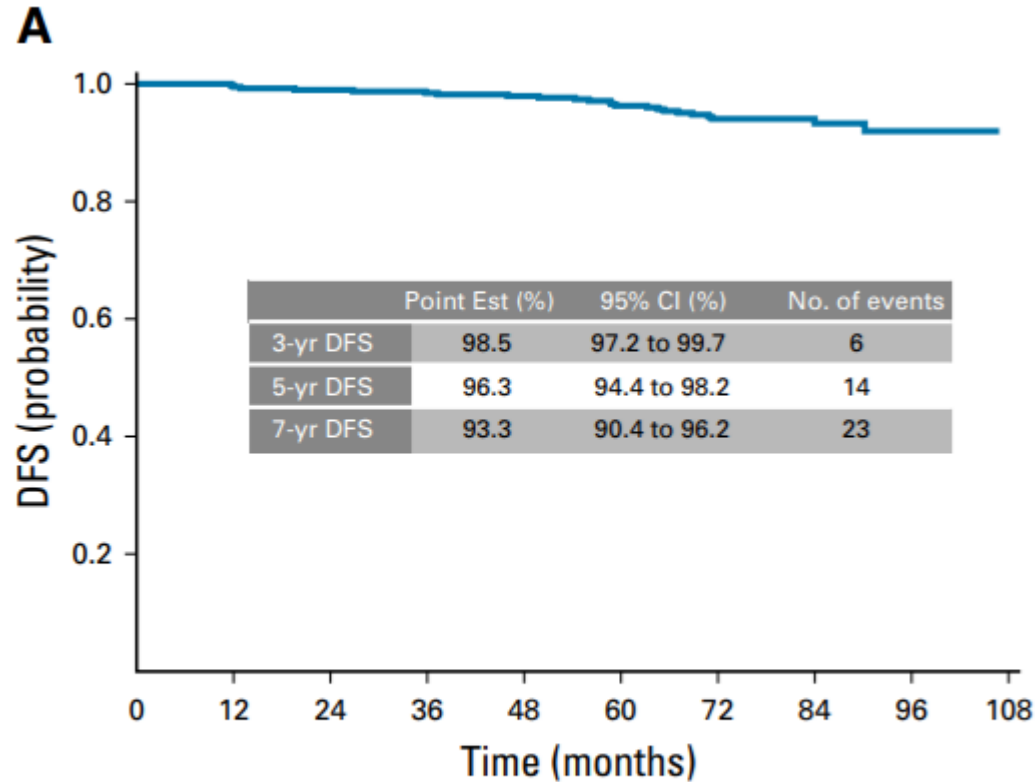
No. at risk	0	12	24	36	48	60
Anthracycline group	219	213	209	200	103	17
Nonanthracycline group	219	219	212	203	106	19

B Overall survival in the intention-to-treat population



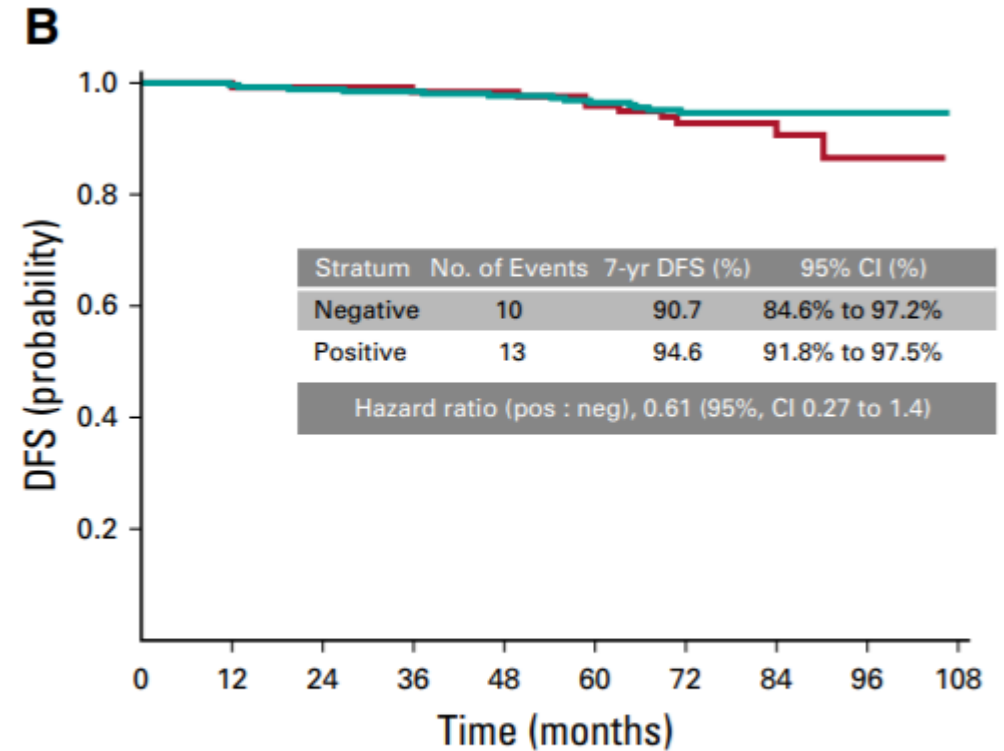
No. at risk	0	12	24	36	48	60
Anthracycline group	219	218	218	211	111	20
Nonanthracycline group	219	219	216	213	110	21

APT trial (weekly PTX + Tmab) 7年のフォローアップ (T = 2cm未満, 91%; N0)



No. at risk:

■	406	388	385	378	362	347	247	120	34	0
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	---



No. at risk:

Neg	■	134	126	126	123	119	111	73	43	10	0
Pos	■	272	262	259	255	243	236	174	77	24	0

CQ
10

HER2陽性浸潤性浸潤性乳癌に対して術後化学療法に抗HER2療法を併用することは推奨されるか？

推奨

- HER2陽性浸潤性乳癌に対して術後化学療法を施行する場合、トラスツツマブを併用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：100%（12/12）〕
- 再発リスクの高いHER2陽性浸潤性乳癌に対して術後化学療法を施行する場合、トラスツツマブとペルツツマブを併用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：93%（13/14）〕

HER2陽性周術期治療の提案

