

第23回日本乳癌学会近畿地方会 教育セミナー 治療編

術前化学療法後の薬物療法

日本赤十字社和歌山医療センター 乳腺外科部

松本純明



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

症例

【症例】 50歳台女性 右EAB区域 炎症性乳癌

【cStage】 cT4dN1M0 cStageⅢB (N1は細胞診で確定)

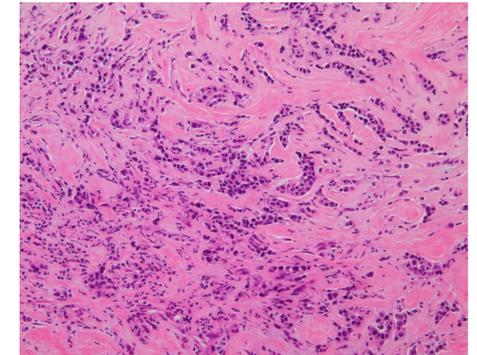
【VAB】 Invasive carcinoma, NST, Histological grade 1 (3-1-1),
ER(-), PgR(-), HER2(- score0), Ki-67(54%), E-cadherin(+)

【遺伝学的検査歴】 BRCA1 病的バリエーション(c505 C>T)

【既往歴】 高血圧・高脂血症

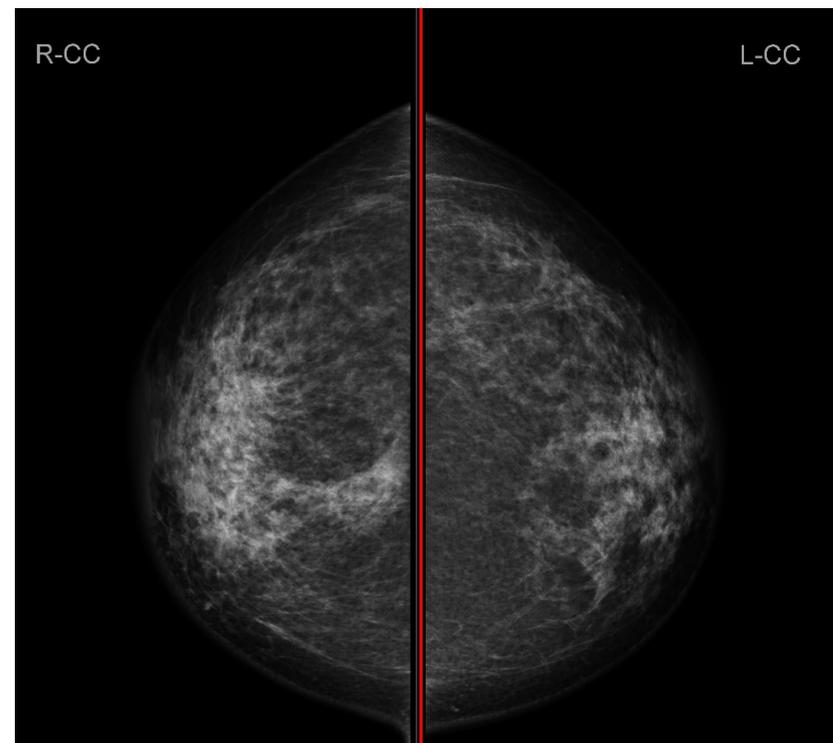
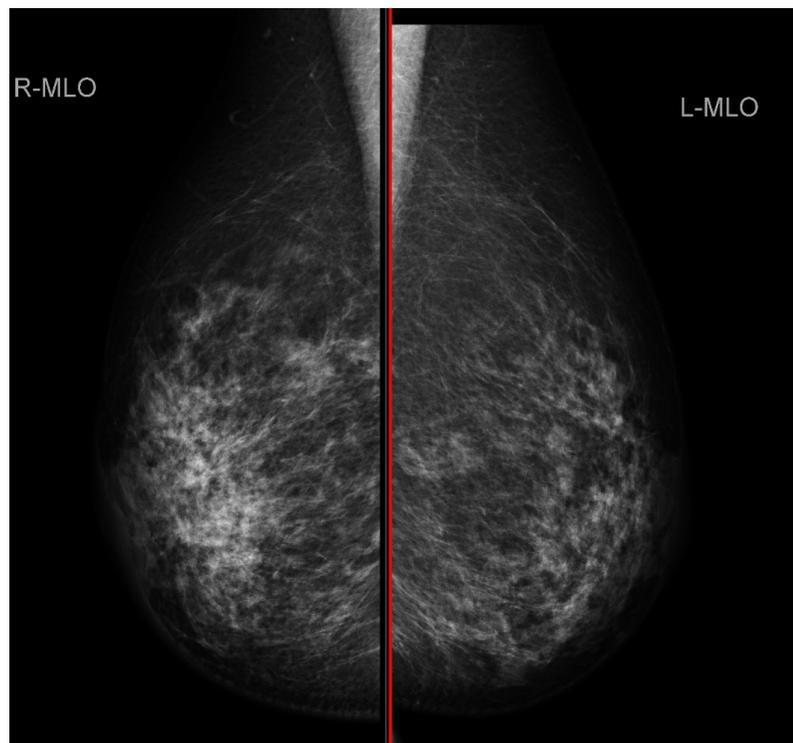
【家族歴】 母：71歳時 乳癌 (TNBC/BRCA1病的バリエーション) 父：76歳時 膀胱癌

【生活歴】 初経12歳 妊娠1回 出産0回 閉経前 喫煙歴20本/日(18-38歳) 飲酒歴なし



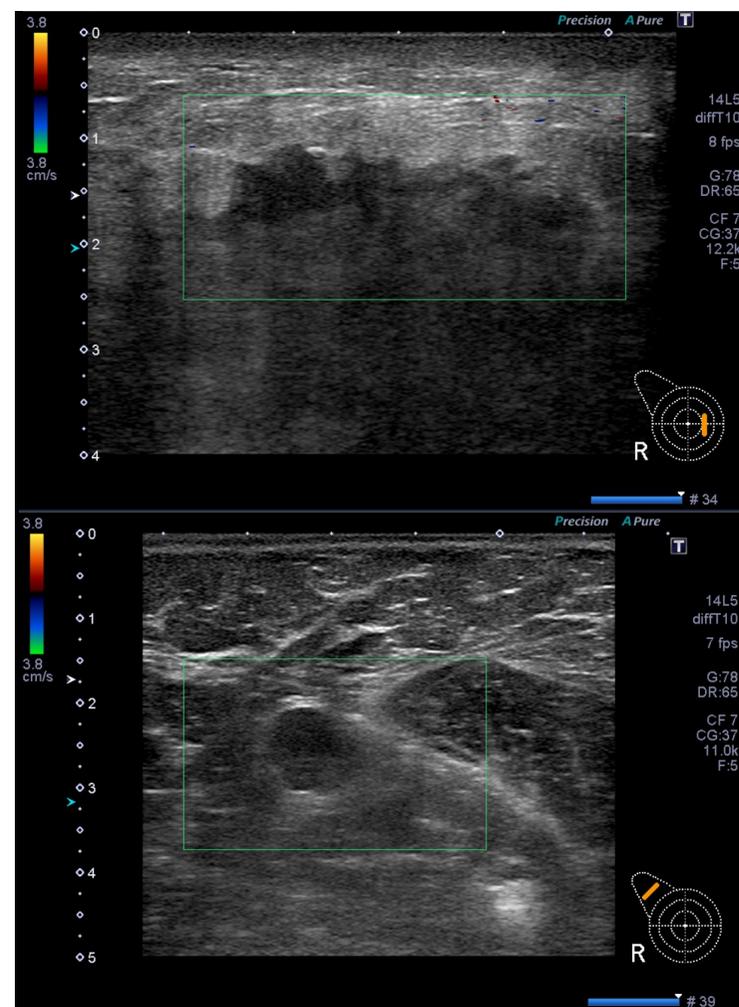
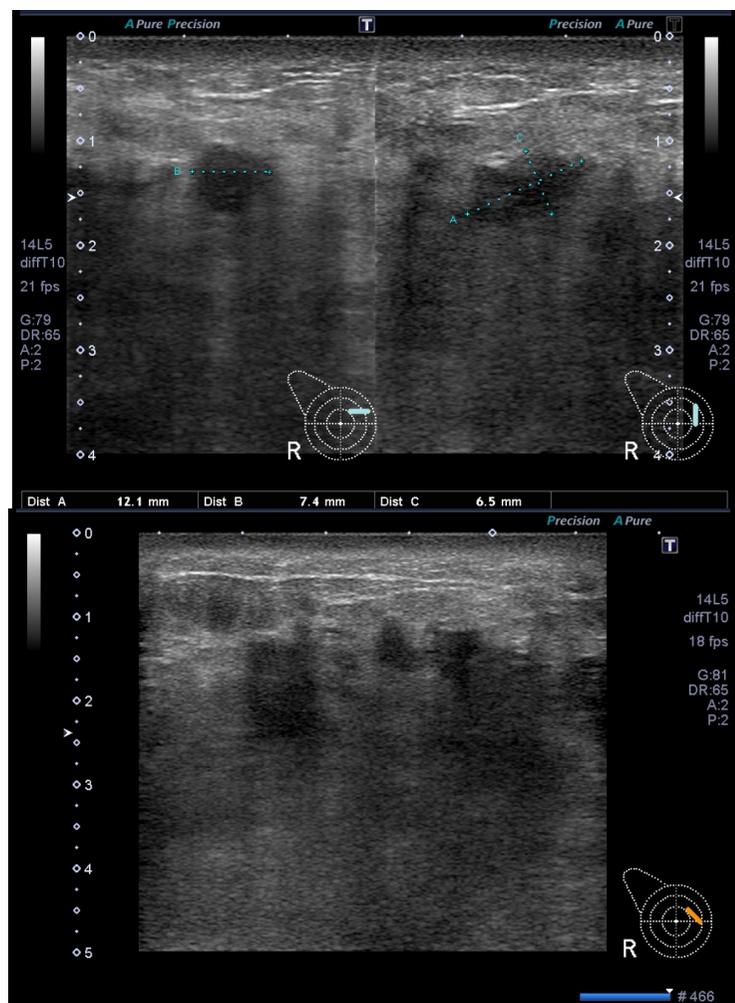
症例

MMG



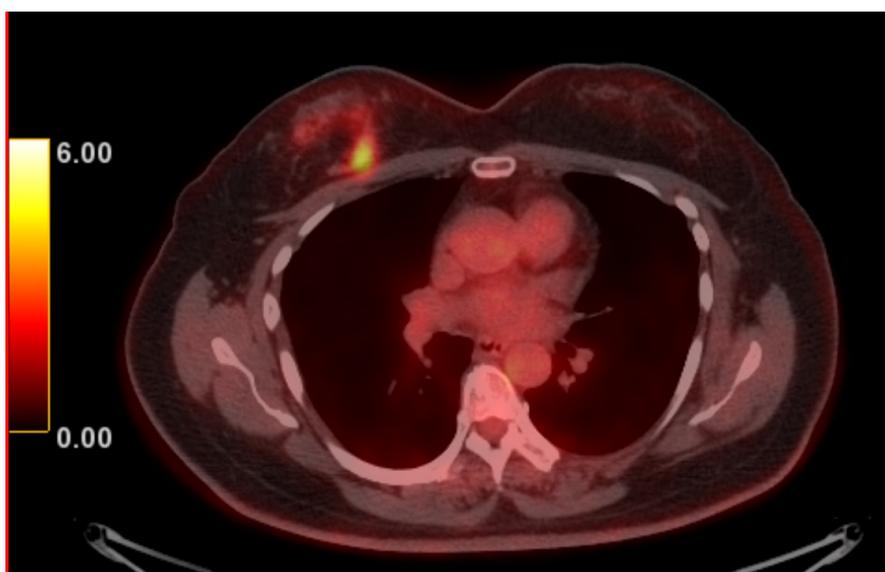
症例

US

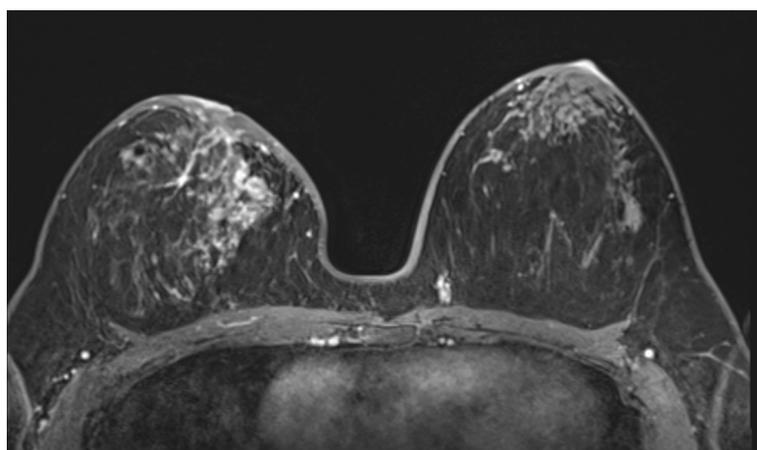
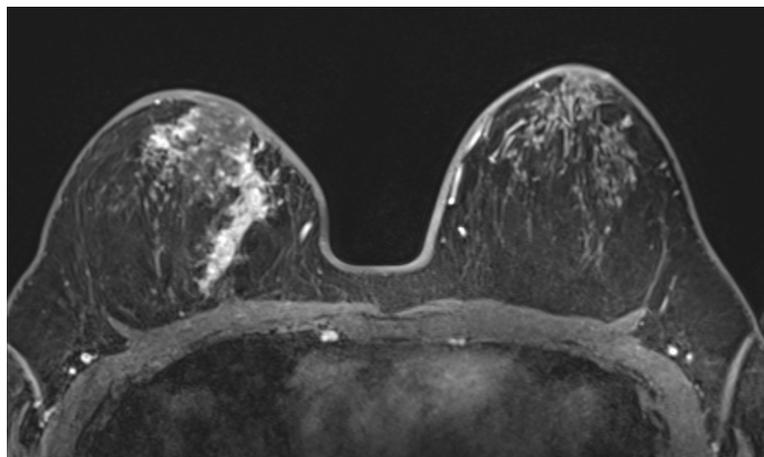


症例

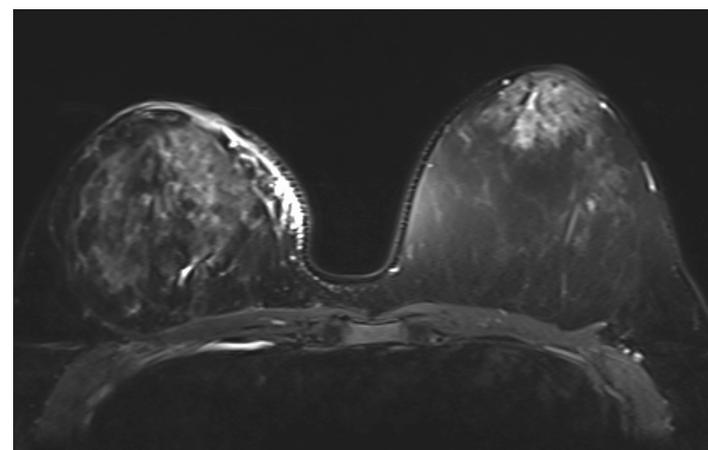
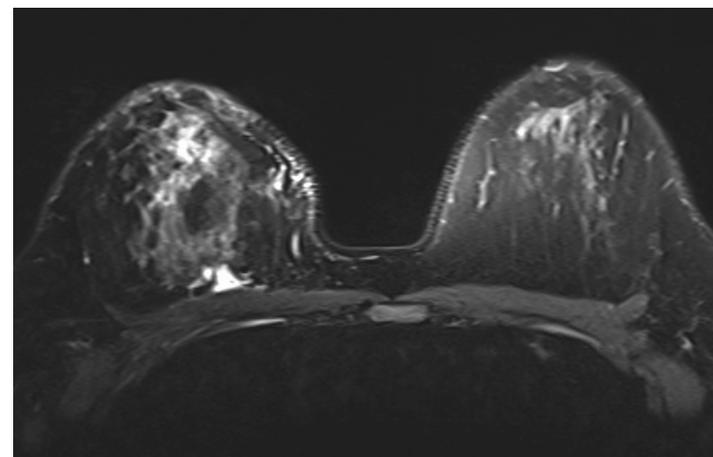
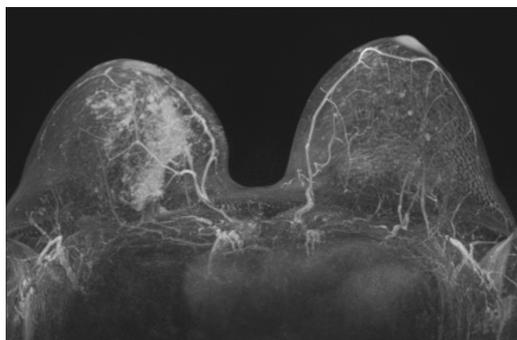
FDG-PET/CT



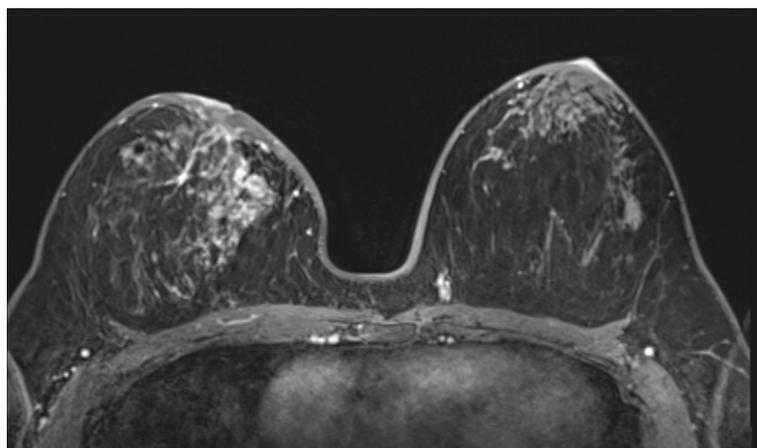
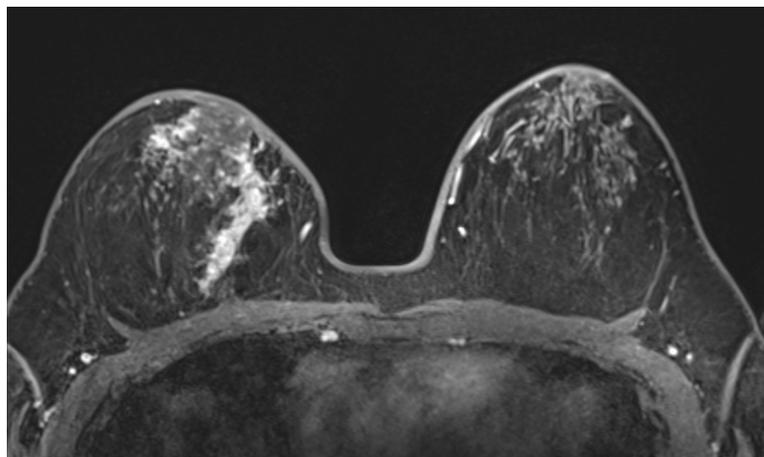
症例



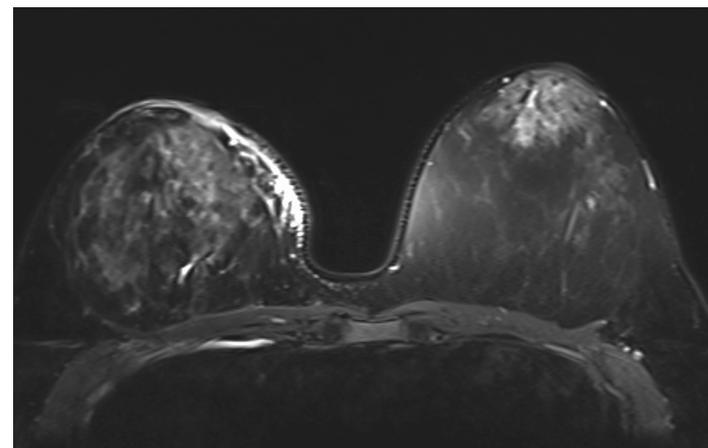
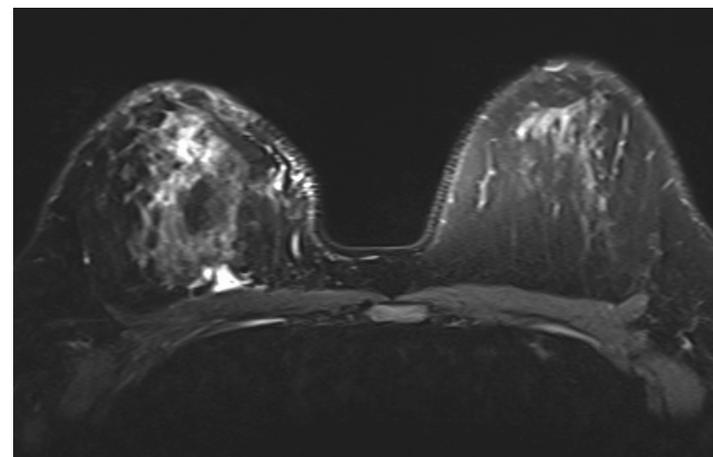
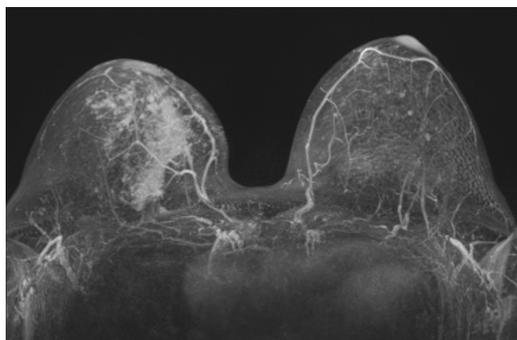
MRI



症例



MRI



右EAB区域に区域性に広がる浸潤癌。MRIでは主にNMEとして認識される病変。皮膚の浮腫性変化など、画像的にも炎症性乳癌を考える所見。

症例

質問1：術前化学療法を選択しました。どんなレジメンを推奨しますか？

切除可能TNBCに対する周術期化学療法～本症例で考慮したい臨床試験の概要～

	CREATE-X	OlympiA	KEYNOTE-522
対象	HER2陰性乳癌I期～III期 アンストラサイクリン系かつ/または タキサン系の抗癌剤を受け、病理学的 完全奏効（pCR）が得られなかった、 かつ/またはリンパ節転移陽性の患者 *DCISはpCRと判定	HER2陰性再発高リスク乳癌 ①TNBC乳癌： 腋窩リンパ節転移陽性もしくは 原発巣が2cm以上 術前化学療法後non-pCR ②ホルモン受容体陽性 HER2陰性乳癌： リンパ節転移4個以上 術前化学療法後non-pCRかつCPS（clinical and pathological stage）+EG（estrogen receptor status and histologic grade）スコア ≥3	高リスク早期TNBC患者 T1c N1-2またはT2-4 NO-2
主要評価項目	無増悪生存期間： Disease free survival	浸潤性無再発生存期間： Invasive Disease Free Survival (IDFS)	pCR率およびEFS
結果	5年DFS率： Cape群74.1% コントロール群67.7% (p=0.01, HR=0.70, 95% CI:0.53-0.93)	4年IDFS： オラパリブ群82.7% プラセボ群75.4% IDFSハザード比0.63 (95% CI 0.50 - 0.78) 4年OS： オラパリブ群89.8% プラセボ群86.4% OSハザード比0.68 (98.5% CI 0.47 - 0.97, P=0.009)	pCR率： ペムプロリズマブ群64.8% プラセボ群51.2% (p=0.00055) EFSは、HR0.63 (95% CI 0.48-0.82) 5年OS率： ペムプロリズマブ+化学療法群86.6% プラセボ+化学療法群81.7% HR 0.66 (95%CI 0.50-0.87, p=0.0015) ペムプロリズマブ+化学療法群でOSの有意な延長 (p=0.002、層別log-rank検定、有意水準 $\alpha=0.00503$)
その他	サブグループ解析： トリプルネガティブ乳癌では、 Cape群69.8%、コントロール群56.1% (HR=0.58,95% CI: 0.39-0.87)	至適投与期間の検討、長期予後（血液疾患の発症率 等）についてはさらなる観察も必要	免疫関連有害事象 に関し、ペムプロリズマブ併用群で甲 状腺機能低下症15.1%（プラセボ群5.7%）、副腎機能 障害2.6%（プラセボ群0%）と報告。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
gBRCAm		病的バリエーションが確認されている	

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。

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より

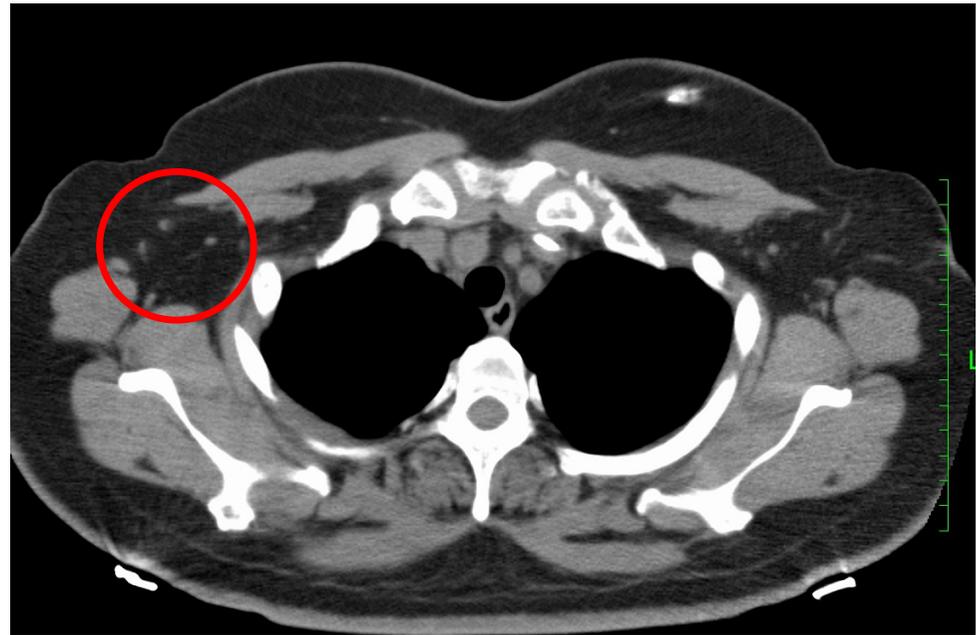
免疫関連有害事象に関し，KEYNOTE-522試験ではペムブロリズマブ併用群で甲状腺機能低下症が15.1%（プラセボ群5.7%），副腎機能障害が2.6%（プラセボ群0%）と報告されており，不可逆的な有害事象となる可能性もあるため，特に周術期の治療として益と害のバランスには留意が必要。

症例

KEYNOTE-522試験レジメンを選択しました。

Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel

→ Pembrolizumab + Epirubicin/Cyclophosphamide 完遂
術前評価画像は以下の通り。

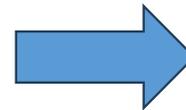
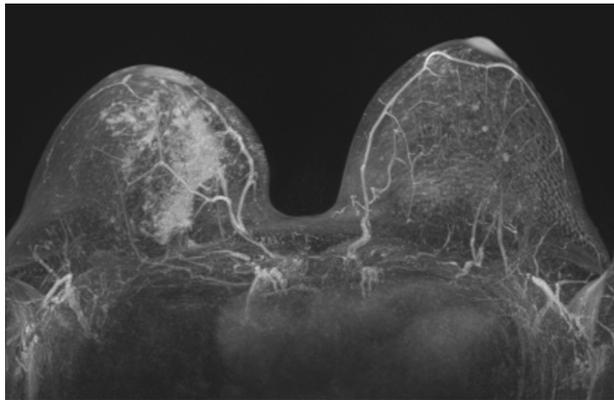


症例

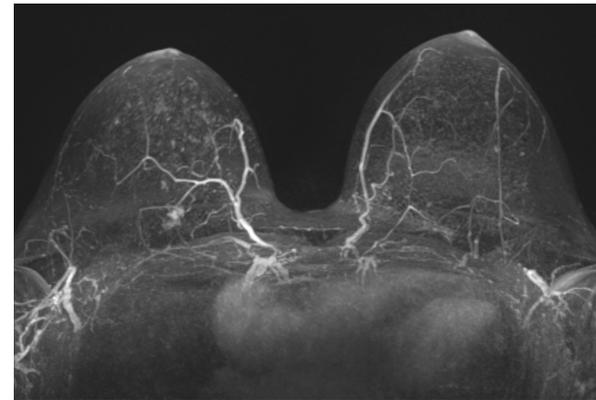
KEYNOTE-522試験レジメンを選択しました。

Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel

→ Pembrolizumab + Epirubicin/Cyclophosphamide 完遂
術前評価画像は以下の通り。



6ヶ月後

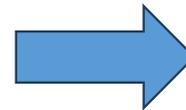
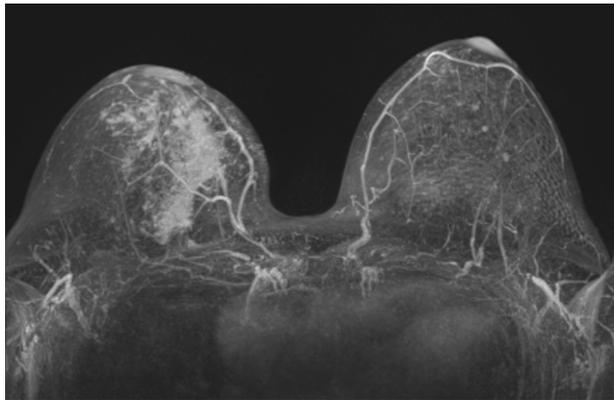


症例

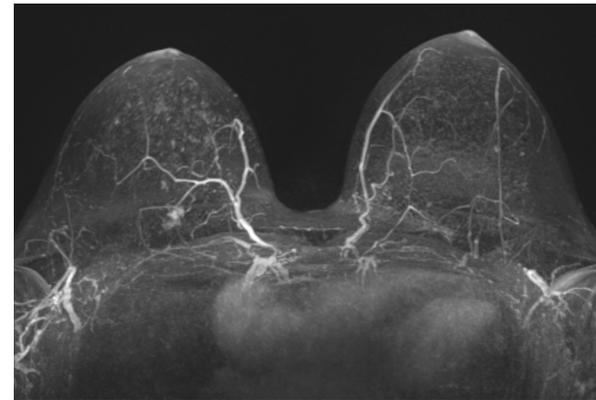
KEYNOTE-522試験レジメンを選択しました。

Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel

→ Pembrolizumab + Epirubicin/Cyclophosphamide 完遂
術前評価画像は以下の通り。



6ヶ月後



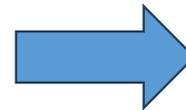
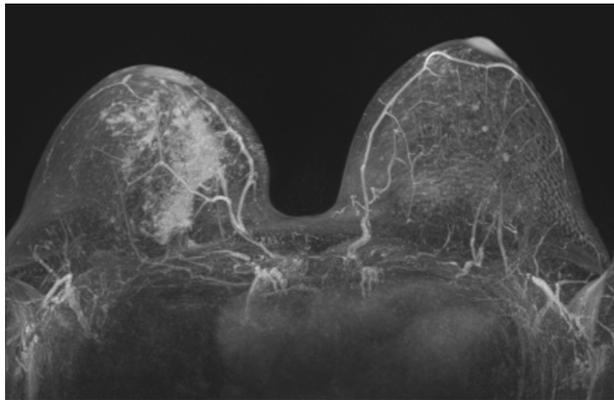
→ 術前評価、手術などどうしますか？

症例

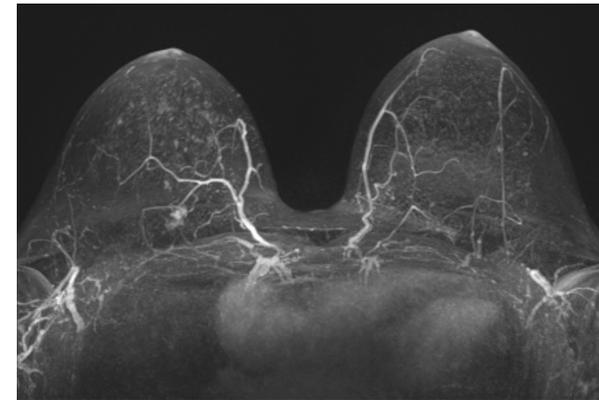
KEYNOTE-522試験レジメンを選択しました。

Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel

→ Pembrolizumab + Epirubicin/Cyclophosphamide 完遂
術前評価画像は以下の通り。



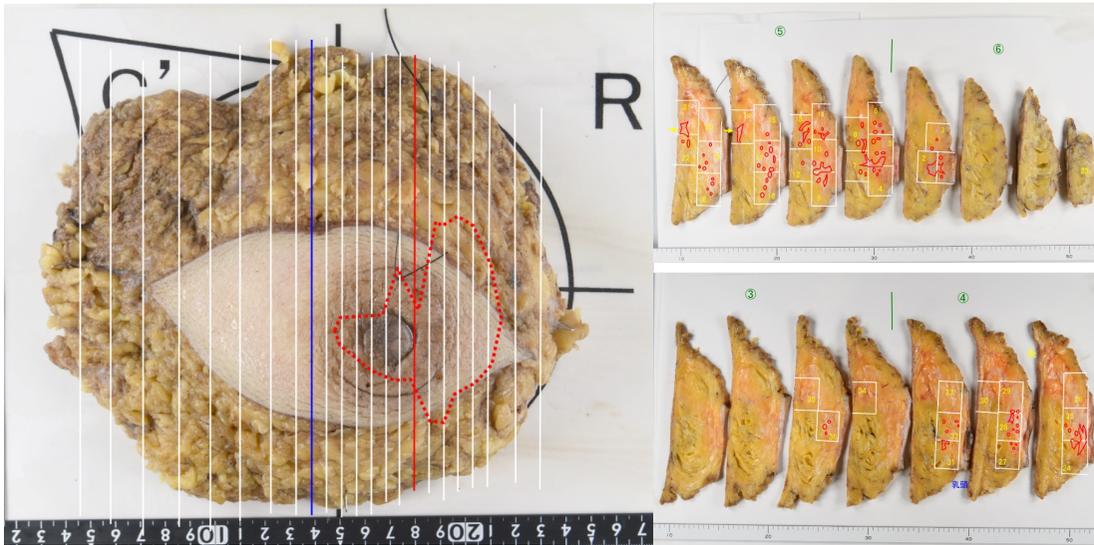
6ヶ月後



→ 右 Bt+Ax 左 RRM 婦人科にてRRSO施行
+PMRT施行

症例

術後病理結果



Breast, right, resection, status post chemotherapy:
Invasive carcinoma, NST, **residual**,
Histological grade 2(3-2-1),
f, ly0, v0, **ypT3, ypNO(0/16)**
Therapeutic grade 2a

症例

質問2：術後化学療法は何を行いますか？

症例

質問2：術後化学療法は何を行いますか？

Pembrolizumab ×9 回を行いました。

症例

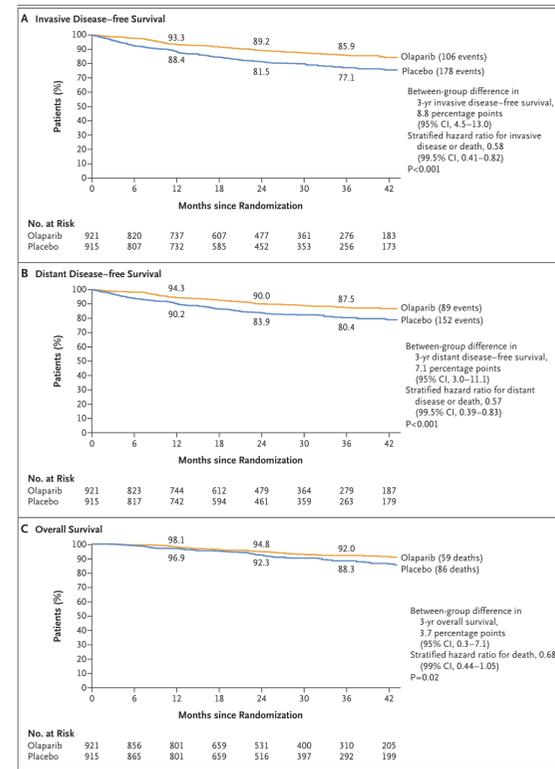
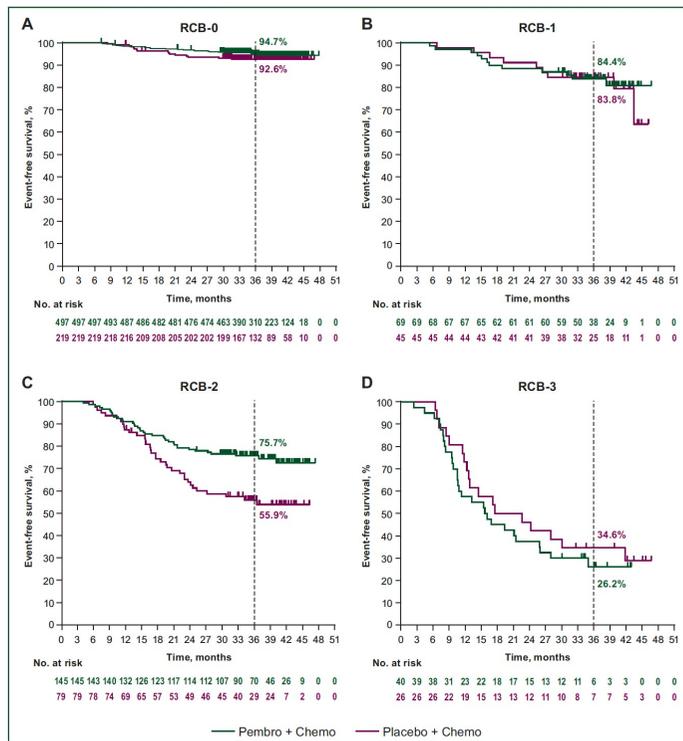
質問3：本症例で、 Pembrolizumab 9回の後にOlaparib内服1年を行いますか？

症例

質問3：本症例で、 Pembrolizumab 9回の後にOlaparib内服1年を行いますか？

L. Pusztai et al.

Annals of Oncology



<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002>
 Volume 35 - Issue 5 - 2024

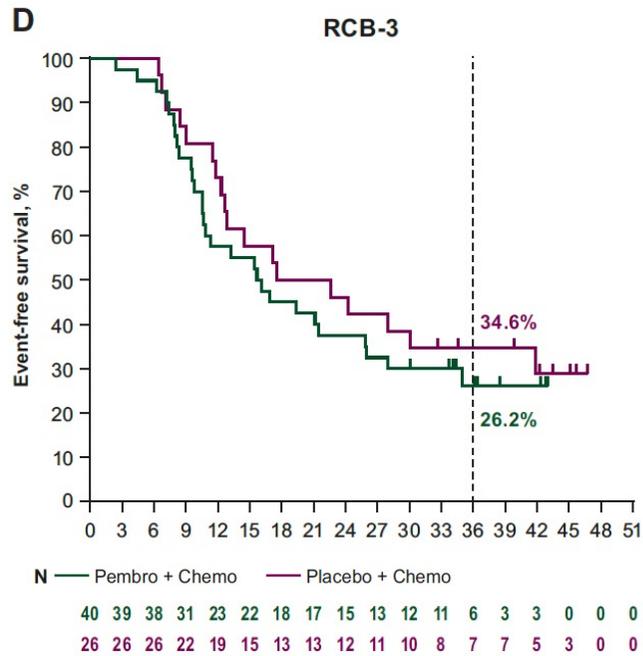
NEJM 384:25 June 24, 2021

症例

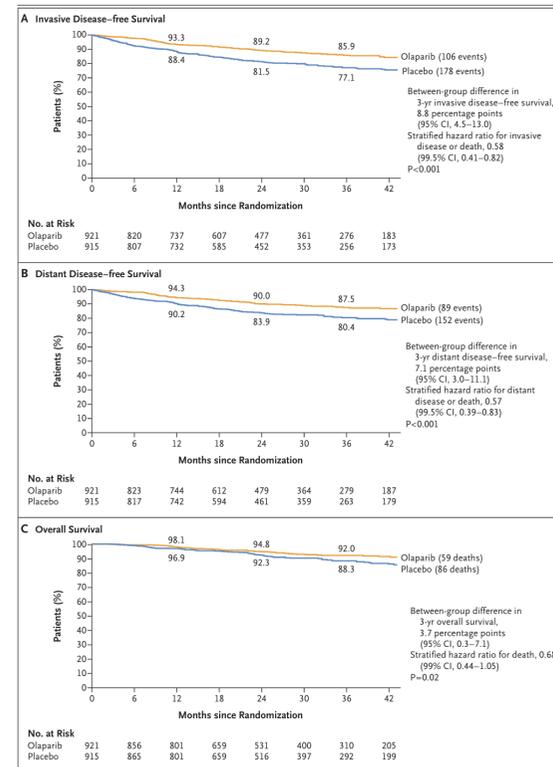
質問4：NACの治療効果がGrade 0（RCB-3相当）であった場合は？

症例

質問4：NACの治療効果がGrade 0（RCB-3相当）であった場合は？



<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.02.002>
 2024 Volume 35 - Issue 5 - 2024



NEJM 384:25 June 24, 2021

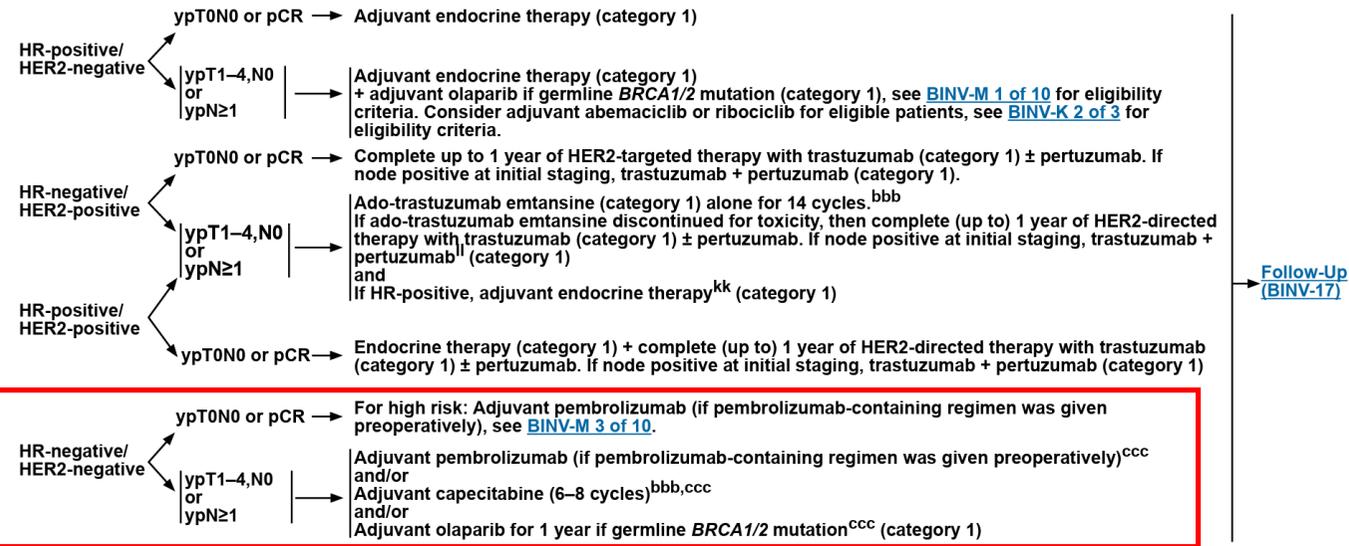
症例

質問4-2：gBRCAm negativeであった場合、どうですか？



ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^{jj}

RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE AFTER PREOPERATIVE THERAPY ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{†,ff,gg,jj}



[†] [Special Considerations for Breast Cancer in Males \(Sex Assigned at Birth\) \(BINV-J\)](#).

^{ff} [Adjuvant Endocrine ± CDK/4/6 Inhibitor Therapy and Principles of Adjuvant Endocrine Therapy \(BINV-K\)](#).

^{gg} [Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens \(BINV-M\)](#).

^{jj} 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.

^{kk} 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.

^{ll} 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.

^{bbb} Recommendations do not apply to residual DCIS (ypTis).

^{ccc} 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.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.



PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY^{a,b}

The regimens listed in the table are all category 1 (except where indicated) when used in the adjuvant setting. See [BINV-M, 1 for Considerations for Those Receiving Preoperative/Adjuvant Systemic Therapy](#).

HR-Negative, HER2-Negative	
<p>Preferred Regimens: Stage 1 Preoperative or adjuvant setting:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by paclitaxel every 2 weeks^{c,e} • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by weekly paclitaxel^{c,e} • TC (docetaxel and cyclophosphamide)^e 	
<p>Stage II–III Preoperative followed by adjuvant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preoperative pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel, followed by preoperative pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin or epirubicin, followed by adjuvant pembrolizumab (category 1) 	
<p>Stages I–III Adjuvant setting only:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If residual disease after preoperative therapy with taxane-, alkylator-, and anthracycline-based chemotherapy^{d,e}: Capecitabine • Germline <i>BRCA1/2</i> mutations^d: Olaparib 	
<p>Useful in Certain Circumstances: Preoperative only:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel/carboplatin/pembrolizumab <p>Preoperative or adjuvant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dose-dense AC (doxorubicin/cyclophosphamide) • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) every 3 weeks (category 2B) • CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) • AC followed by weekly paclitaxel^c • AC (doxorubicin/cyclophosphamide) followed or preceded by carboplatin + taxane (paclitaxel or docetaxel)^c <p>Maintenance therapy after adjuvant chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine 	<p>Other Recommended Regimens: Preoperative or adjuvant setting:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC followed by docetaxel every 3 weeks^c • EC (epirubicin/cyclophosphamide) • TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) • Paclitaxel + carboplatin (various schedules) (category 2A) • Docetaxel + carboplatin^f (category 2A) • Regimens listed as “Preferred” for stage I, may be considered for patients with Stage II–III disease who are not eligible for pembrolizumab.

^a Alternative taxanes (ie, docetaxel, paclitaxel, albumin-bound paclitaxel) may be substituted for select patients due to medical necessity (ie, hypersensitivity reaction). If substituted for weekly paclitaxel or docetaxel, then the weekly dose of albumin-bound paclitaxel should not exceed 125 mg/m².

^b [Principles of Preoperative Systemic Therapy \(BINV-L\)](#).

^c It is acceptable to change the administration sequence to taxane followed by AC.

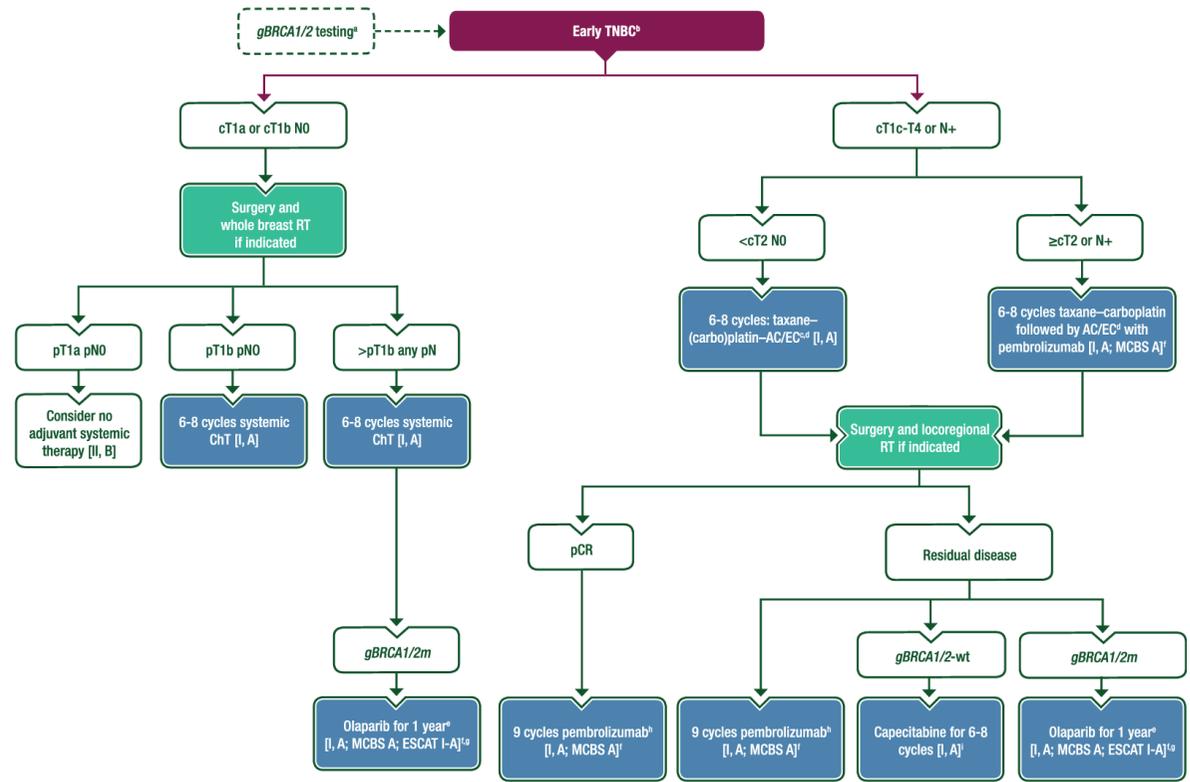
^d Patients in the OlympiA trial did not receive capecitabine; thus, there are no data on sequencing or to guide selection of one agent over the other. In patients eligible for both adjuvant olaparib and abemaciclib, the optimal sequence is not known. See [BINV-K, 2](#).

^e For patients with stage II–III disease who are not eligible for pembrolizumab, the regimens listed as “preferred” for stage 1 could be considered as other recommended options.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

[References on BINV-M 10 of 10](#)

ESMO guideline



TNBC

- HER2-negative tumours with 1%-9% ER and/or PgR expression (ER-/PgR-low) are a heterogeneous group, some of which behave biologically similarly to TNBCs; therapeutic strategies should be adjusted to this specific situation since this might lead to a higher response to ChT and to reduced efficacy of ET compared with classical HR-positive breast cancer [II, B].
- TNBC tumours should be treated with ChT with or without an ICI (pembrolizumab) [I, A], except for some node-negative special histological subtypes such as secretory or adenoid cystic carcinomas or very low clinical risk (pT1a pN0) tumours [II, B].
- ChT should be administered for 12-24 weeks (4-8 cycles) depending on the stage of the disease, type of selected regimen and regardless of whether an ICI is added [I, A].
- The use of dose-dense schedules of ChT, with granulocyte colony-stimulating factor support, should be considered given their documented benefit over non-dose-dense schedules [I, A].
- For cT1c-4 N0, or any N-positive TNBC, neoadjuvant treatment is preferred [I, A].
- cT2-4 N0 or any N-positive (stage II-III) TNBC should be treated with neoadjuvant ChT plus pembrolizumab unless there are risk factors for excessive ICI-associated immune toxicity [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A].
- Pembrolizumab should be administered every 3 weeks throughout the neoadjuvant phase [I, A] and for nine 3-week cycles during the adjuvant phase, regardless of pCR status [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A].
- Patients receiving pembrolizumab should be monitored very closely for the risk of immune-related adverse events throughout treatment and following the ESMO CPG for the management of toxicities from immunotherapy [V, A].¹⁰⁷
- An ICI **should not** be given solely in the adjuvant setting without prior neoadjuvant ICI treatment [V, D].
- In patients with *gBRCA1/2m* and high-risk TNBC (non-pCR or pathological stage II-III), 1 year of adjuvant olaparib should be administered [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: A; ESCAT: I-A].
 - o The combination of ICIs and olaparib may be considered on an individual basis [V, C].
- Patients with residual disease who did not receive ICIs should be offered adjuvant capecitabine for 6-8 cycles [I, A].
 - o The combination of olaparib and capecitabine in patients with *gBRCA1/2m* should not be used [V, C].
 - o The combination of ICI and capecitabine may be considered on an individual basis [V, C].

最後に

- TNBC の周術期化学療法において、予後改善を狙った治療強度の escalation にかかわる症例を検討した。
- 本カテゴリーに関連する臨床試験は複数あり、そのため、複数の臨床試験の criteria に合致する症例を経験する。
- 安全性を第一に考えつつ（合併症、既往歴、薬物相互作用等のチェック）、各症例の再発リスクを考慮して、薬物・レジメンの選択をすることが求められる。