

レジメン研修会

乳癌薬物療法と副作用対策

2024-5-24

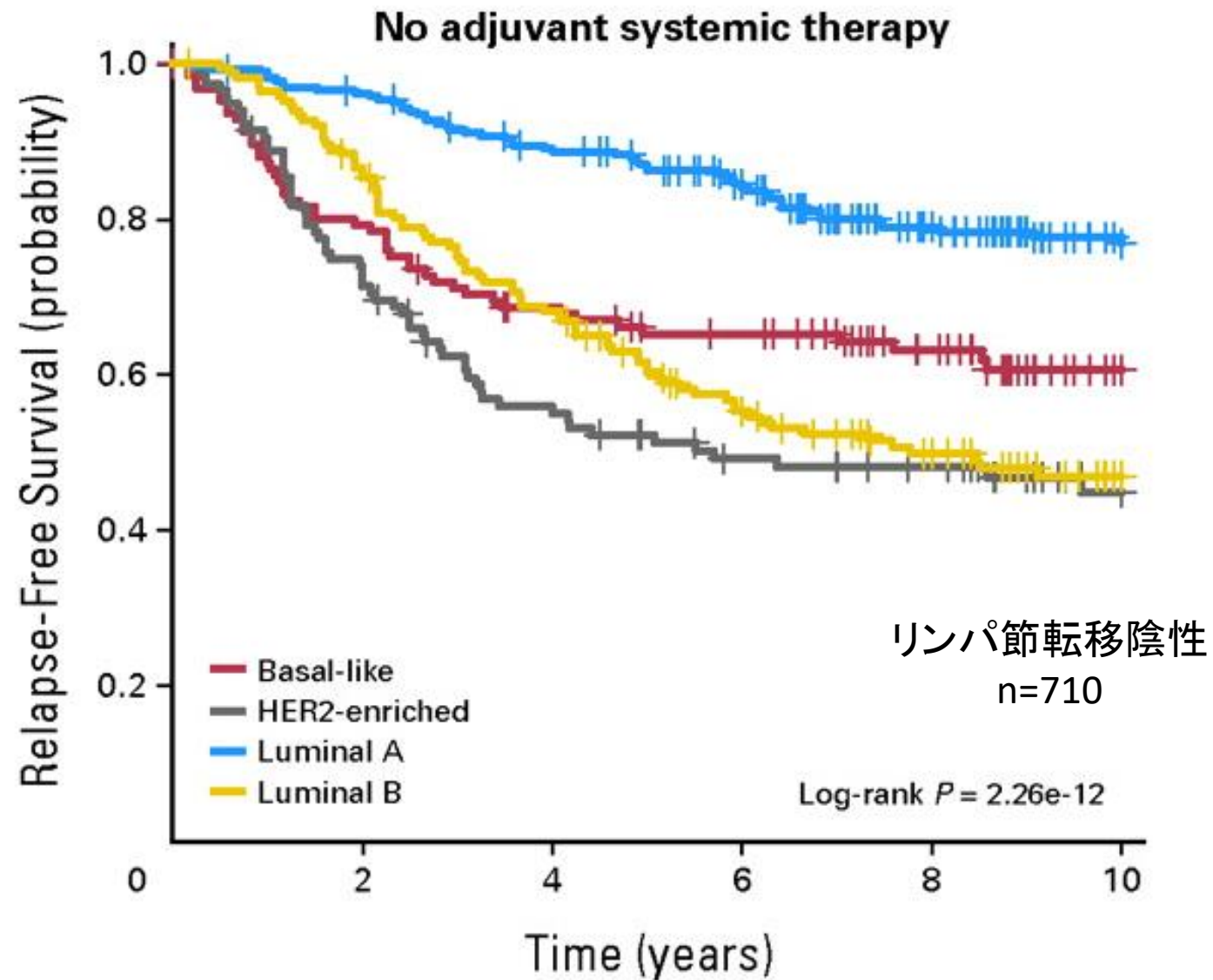
さいたま赤十字病院 腫瘍内科

小林心

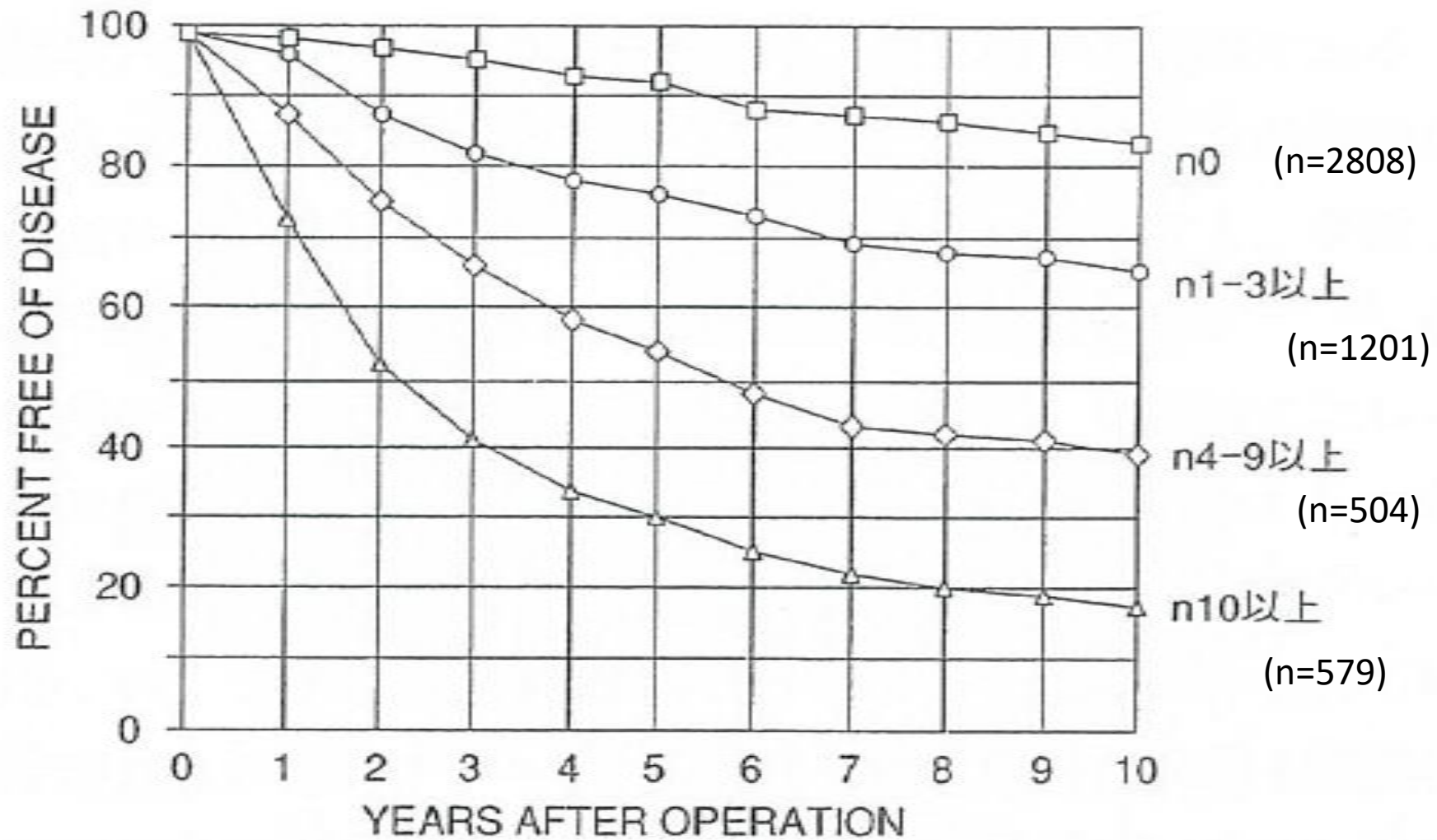


		ER /(PgR)	ki67	HER2	治療
Luminal	A like	+	Low	—	 
	B like	+	high	—	 
Luminal-HER2		+		+	  
HER2- enriched		—		+	 
Triple negative		—		—	 

サブタイプ別の無再発生存期間



乳がんの腋窩リンパ節転移個数別の術後無病生存期間



国立がんセンター中央病院(1962-1991):n=5092
(「臨床腫瘍学(日本臨床腫瘍研究会編)」より抜粋)

術後抗がん剤を考慮する病理結果

Luminal:

閉経前:リンパ節転移(N)陽性

閉経後:N4個以上

閉経前のN0と、閉経後のN3個まではリスクによりOncotype DX検討

トリプルネガティブ:腫瘍径1cm超

HER2陽性:腫瘍径0.6cm以上(NCCNのガイドラインでは1cm以上)

術前術後の化学療法

①アンスラサイクリン系

AC/EC 3週間に1回 × 4回

②タキサン系

ドセタキセル 3週間に1回 × 4回

または

パクリタキセル 週1回 × 12回

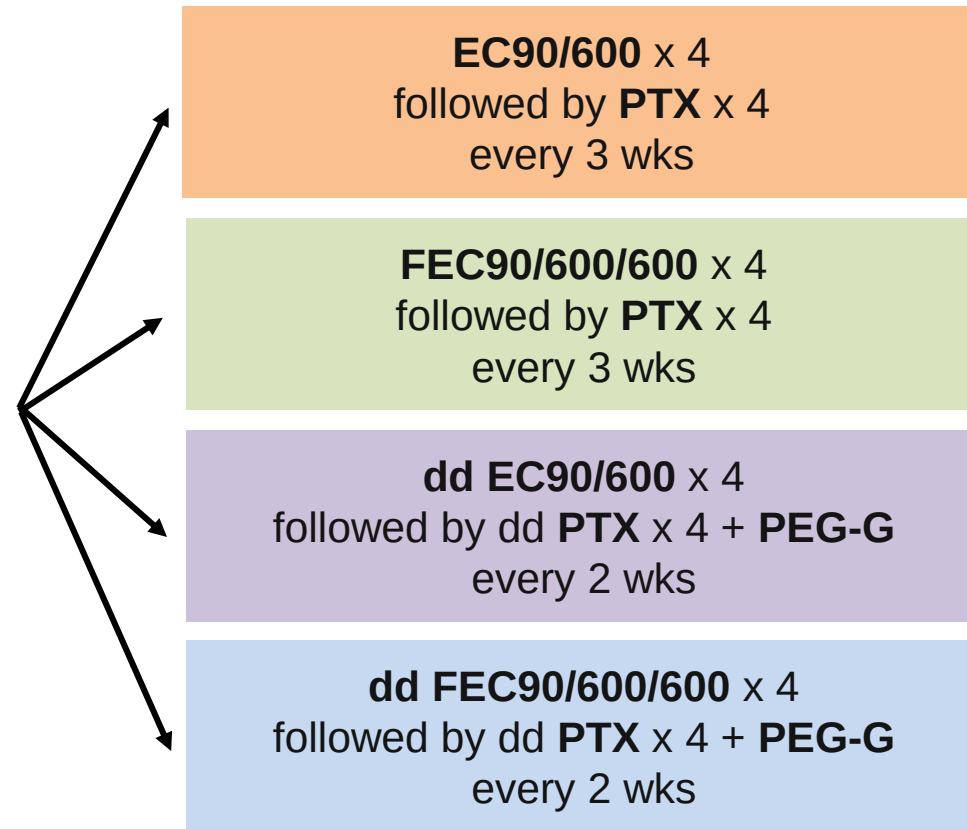
Phase III GIM-2: study design

2015 May 9;385(9980):1863-72

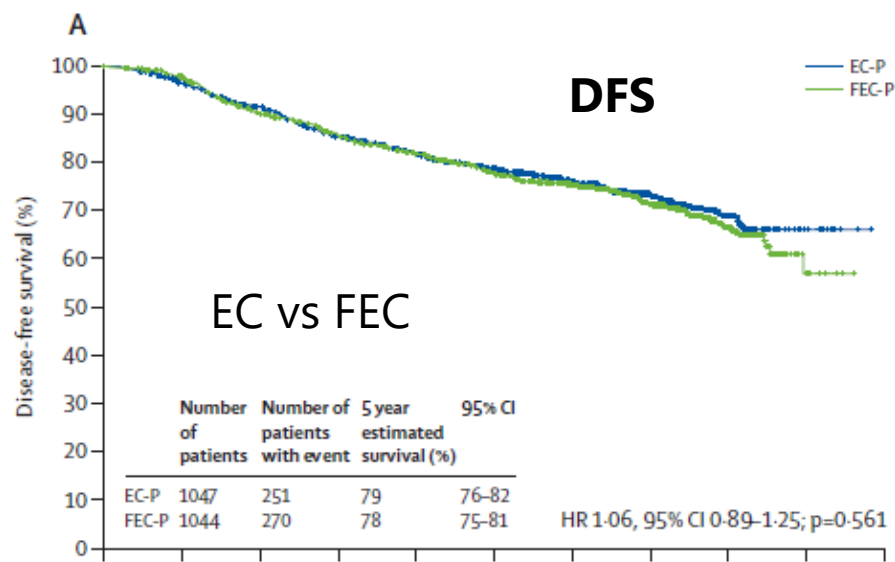
Patients 18-70
LN $\geq$ 1

N = 2091
Accrual 4/2003-7/2006

Median f/u
7 yrs

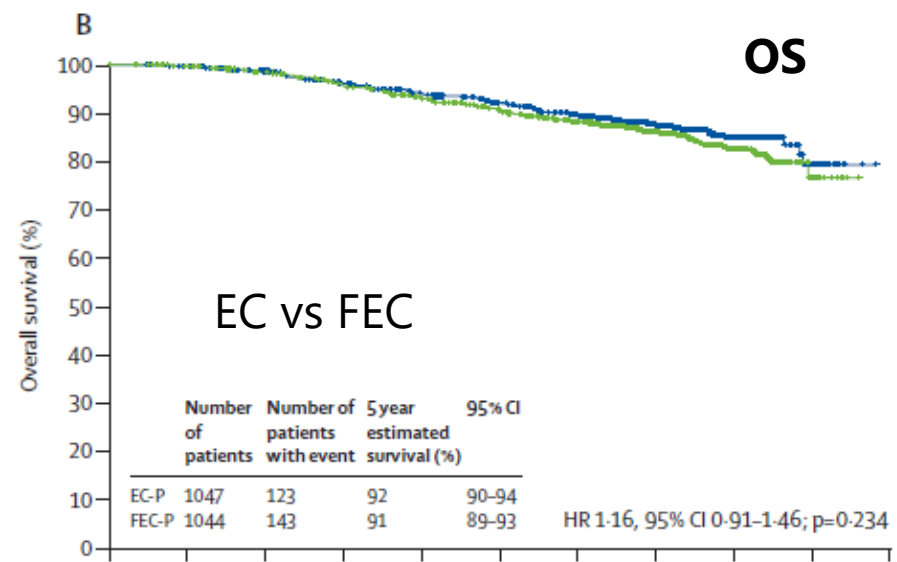


EC vs FEC (Fが必要か?) & 3週毎 vs 2週毎

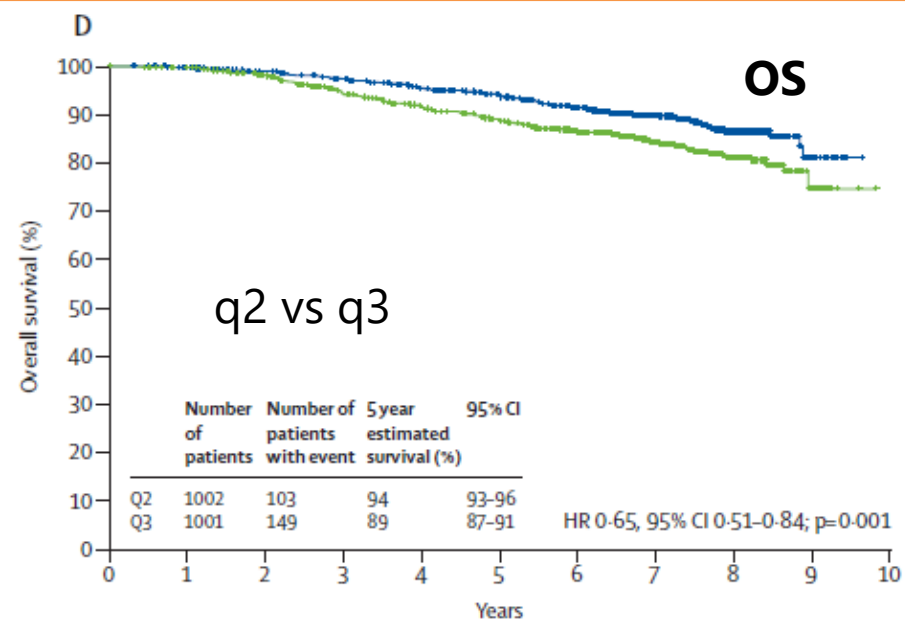
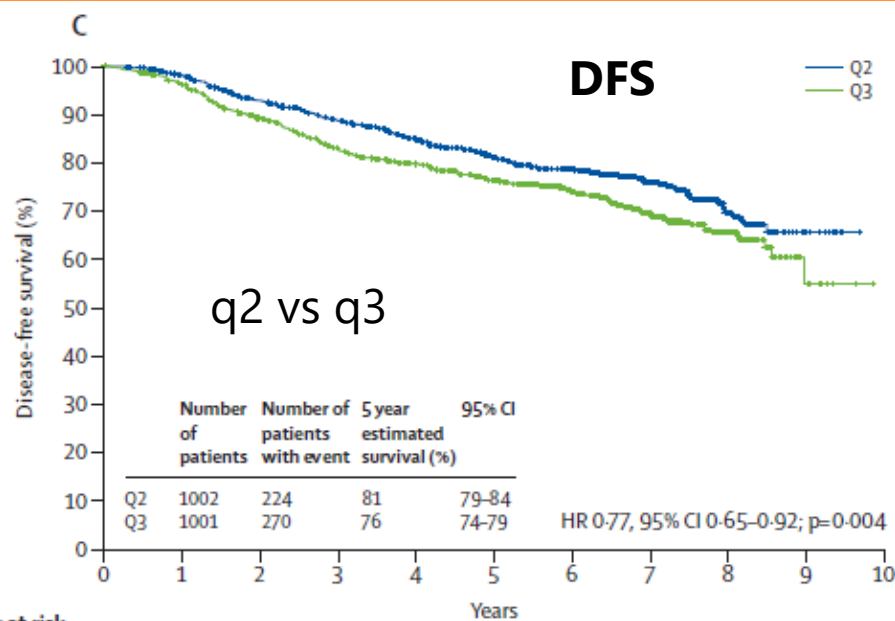


Number at risk

EC-P	1047	953	875	793	720	642	533	293	93	13	0
FEC-P	1044	970	865	794	723	647	553	322	111	12	0



1047	1004	959	914	866	810	735	461	178	28	0
1044	1004	963	912	861	812	728	481	190	20	0

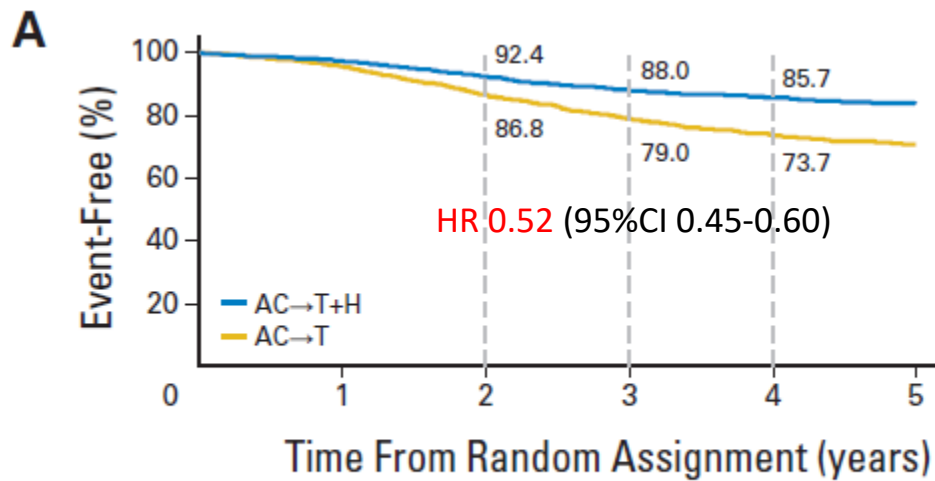


HER2陽性乳癌

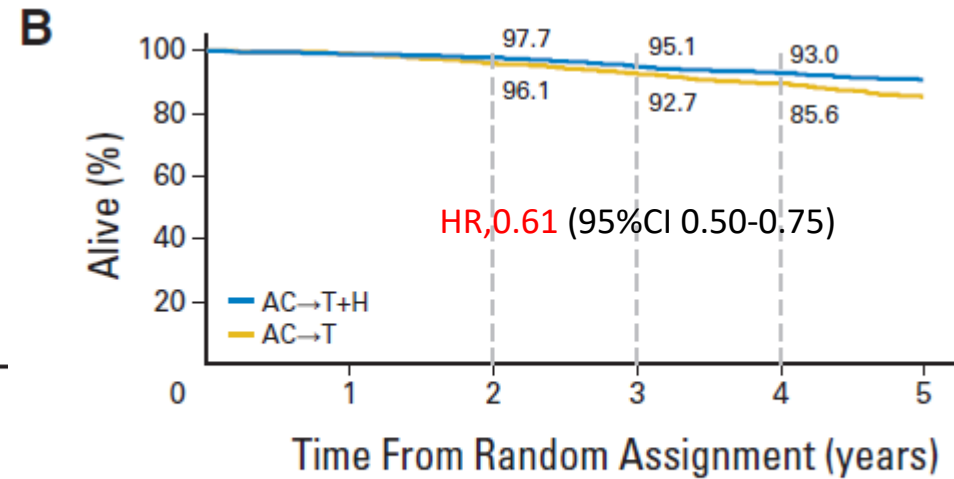
1年間のハーセプチン±パージェタ治療

ハーセプチンの上乗せ効果

(Combined analysis of N9831 and B-31)



No. at risk					
AC→T+H	1,952	1,756	1,300	891	495
AC→T	1,881	1,652	1,132	702	395



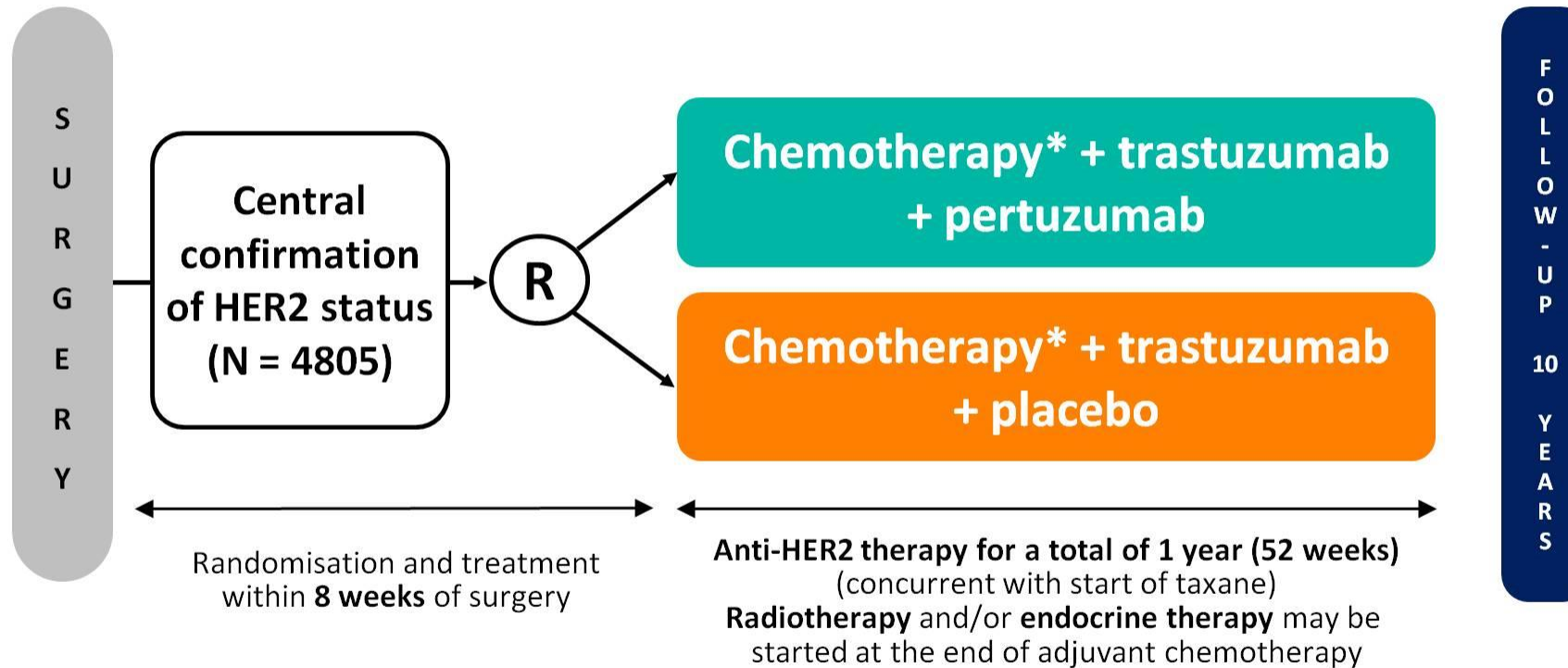
No. at risk					
AC→T+H	1,991	1,875	1,420	976	554
AC→T	1,960	1,816	1,375	886	503

[N Engl J Med.](#) 2005 Oct 20;353(16):1673-84.

[J Clin Oncol.](#) 2011 Sep 1;29(25):3366-73.

パージェタ
の追加効果

APHINITY: Trial Design

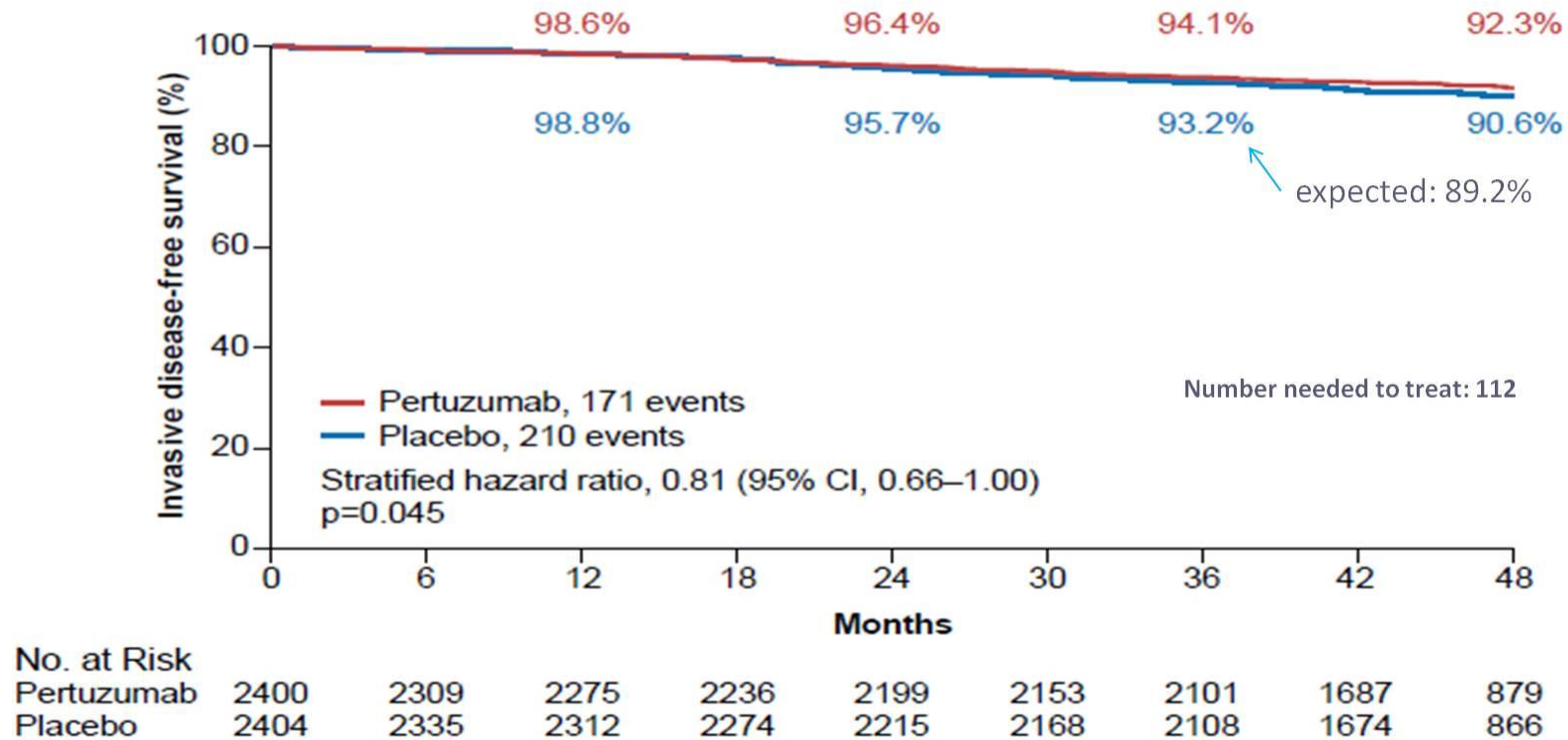


*A number of standard anthracycline-taxane-sequences or a non-anthracycline (TCH) regimen were allowed

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17
The slides are the property of BIG. Permission required for reuse

 **BIG**
Breast International Group

APHINITY: Intent-to-Treat Primary Endpoint Analysis Invasive Disease-free Survival

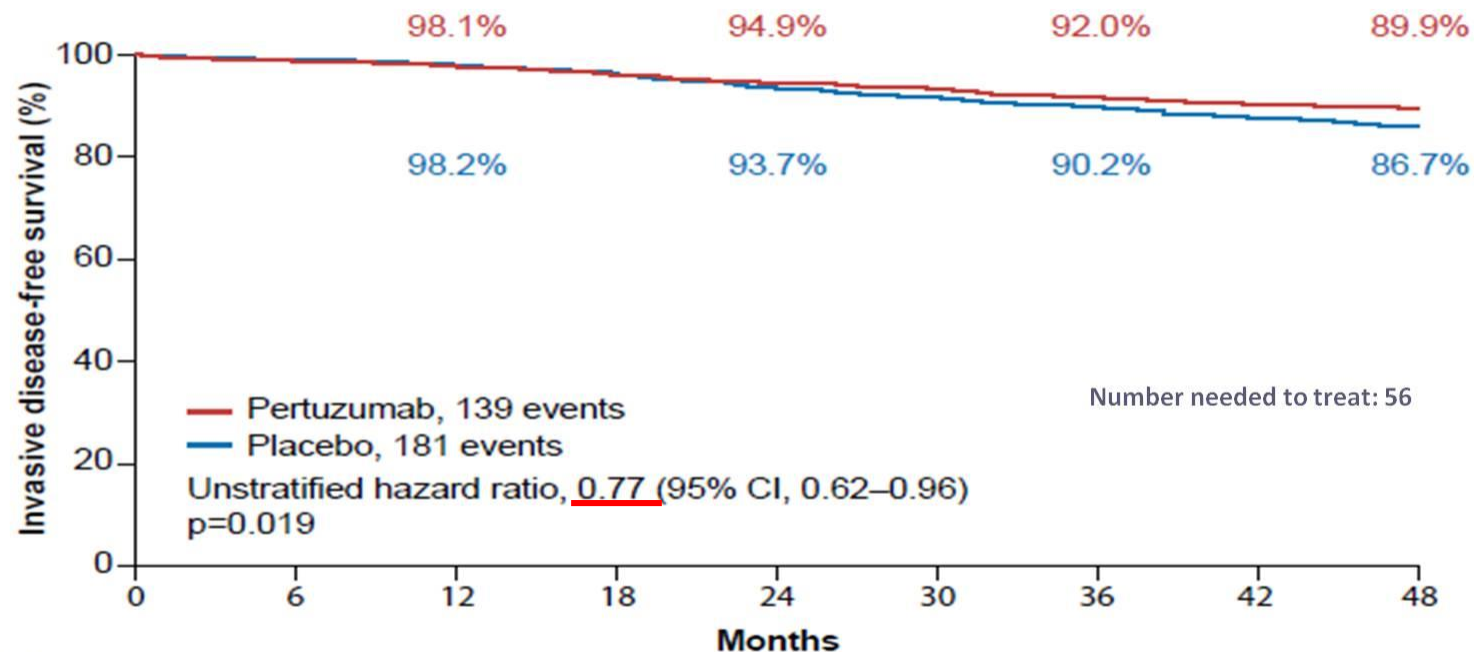


PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

The slides are the property of BIG. Permission required for reuse



APHINITY: Node-positive Subgroup



No. at Risk									
Pertuzumab	1503	1444	1419	1387	1358	1327	1283	912	423
Placebo	1502	1453	1439	1408	1359	1319	1264	882	405

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

The slides are the property of BIG. Permission required for reuse

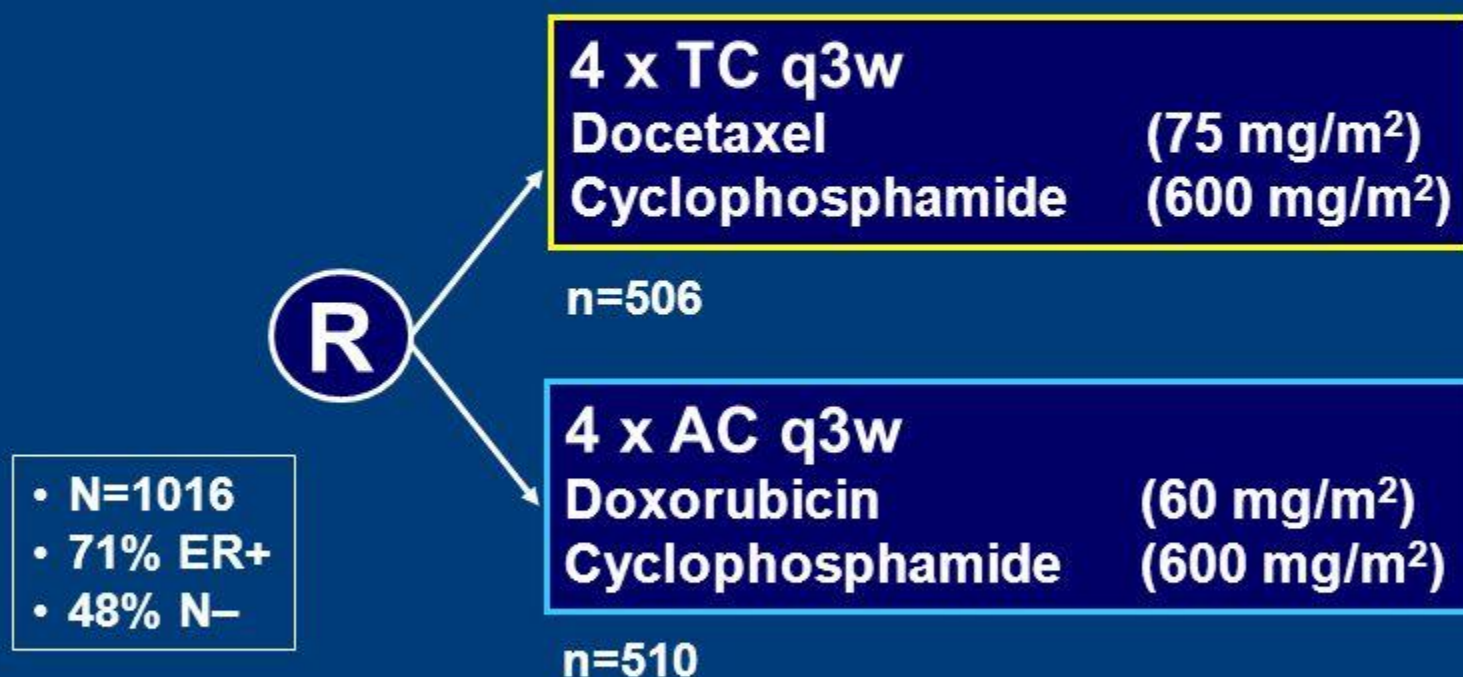


Non アンスラサイクリンレジメン

- ①TC:ドセタキセル+シクロホスファミド（HER2陰性）
- ②パクリタキセル+トラスツズマブ（HER2陽性）
- ③ドセタキセ+カルボプラチン+トラスツズマブ+ペルツズマブ（HER2陽性）

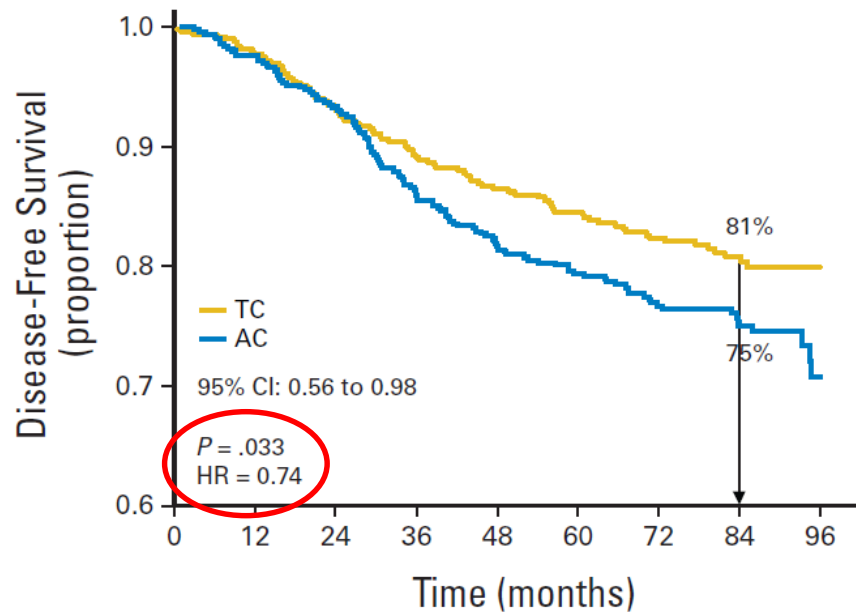
1

US Oncology 9735: Study Design



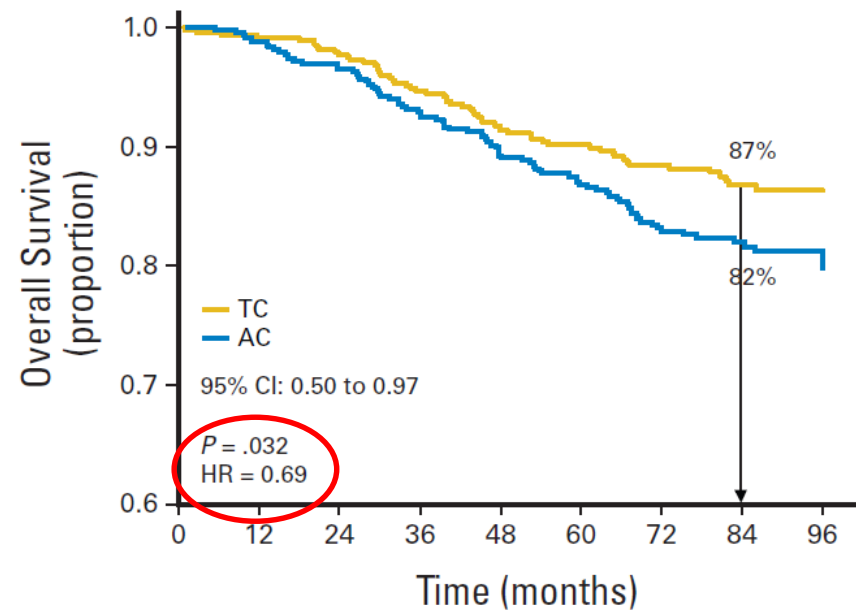
Eligibility: Stage I, II, or III disease
Tamoxifen was given to all ER+ patients
Median follow up: 5.5 years

US Oncology 9735試験: TC vs AC



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

DFS: $HR = 0.74$, $p = 0.032$



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

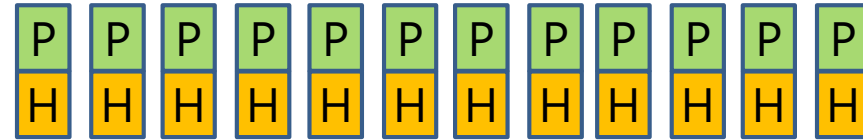
OS: $HR = 0.69$, $p = 0.032$

② APT trial: PTX+Trastuzumab

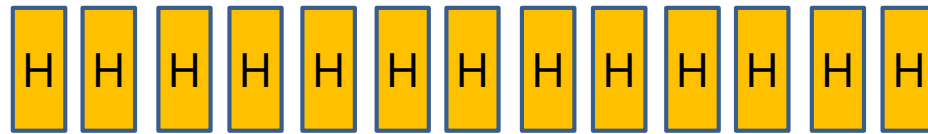
HER2+
ER+ or ER -
LN 転移 (-)
≤ 3 cm

N=410

Null: 3Y-Relapse 9.2%
Alternative: 3Y-Relapse 5%



PTX 80mgm2 + Trastuzumab (2mg/kg) x12



Q3w trastuzumab (6mg/kg) x13

1cm 未満 50%

T1: 92% (T1a: 19%, T1b: 31%, T1c: 42%), T2: 9%

ER positive: 67%

7年無再発生存 93%

術前化学療法

NACを考慮するとき

➤ 術後に抗癌剤が必須と思われる時

→特にTN・HER2+で術前N+がわかっているとき。

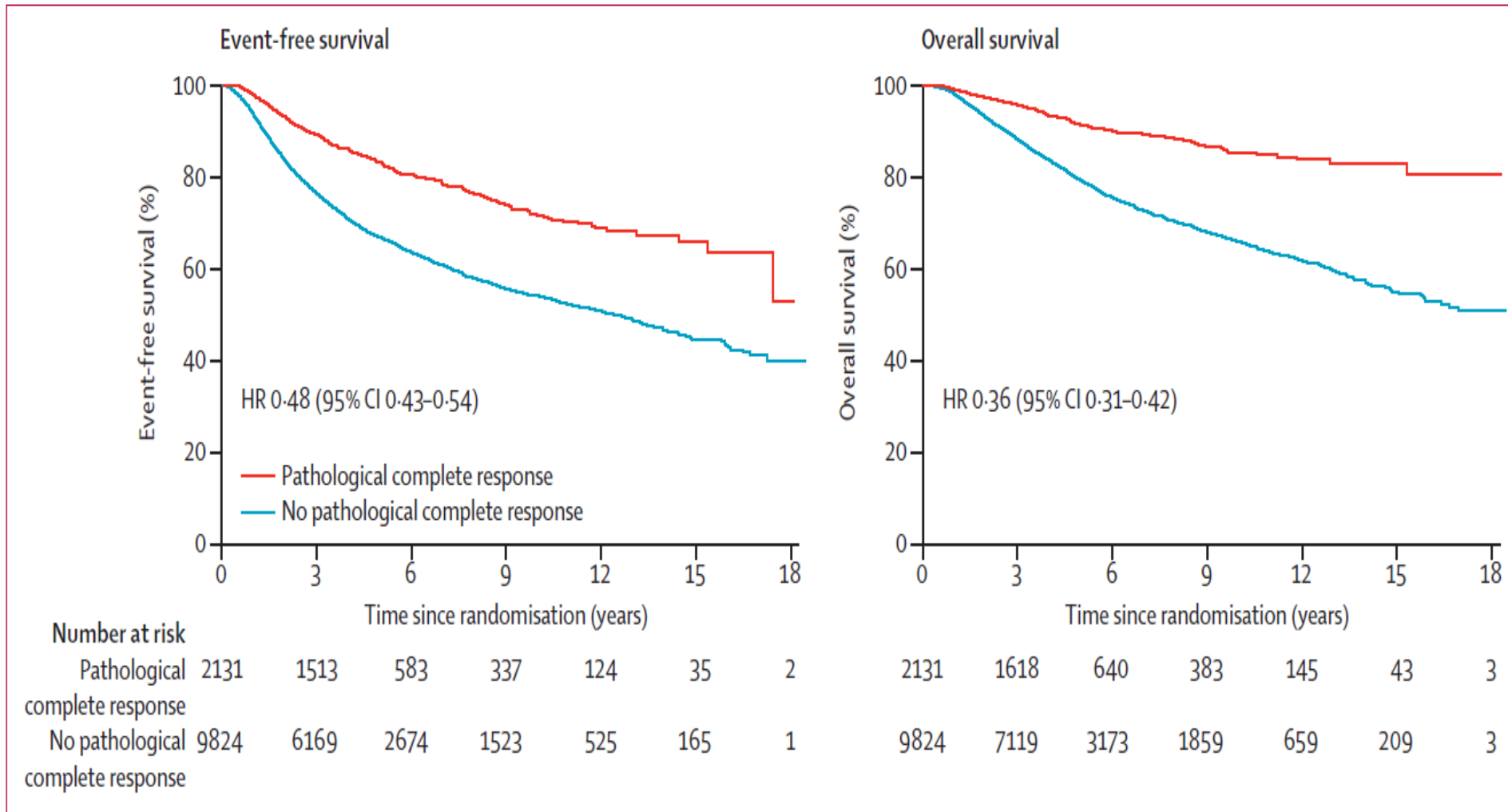
Luminalは、閉経前：N+、閉経後：N4個以上などはNACを考慮。

➤ 強い温存希望がある時

★術前と術後での効果は同等

★超高齢、合併症がありNACにより手術不能になる危険性がある場合は、手術先行する。

the CTNeoBC pooled analysis

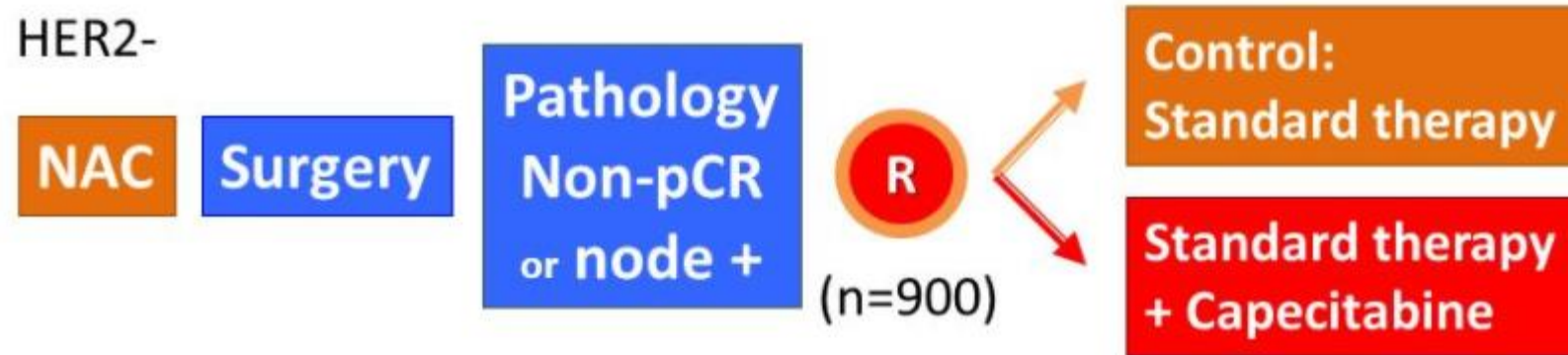


pCR（病理学的完全奏功）を得られた群は予後良好

*Cortazar p, et al Lancet
Oncol. 2014*

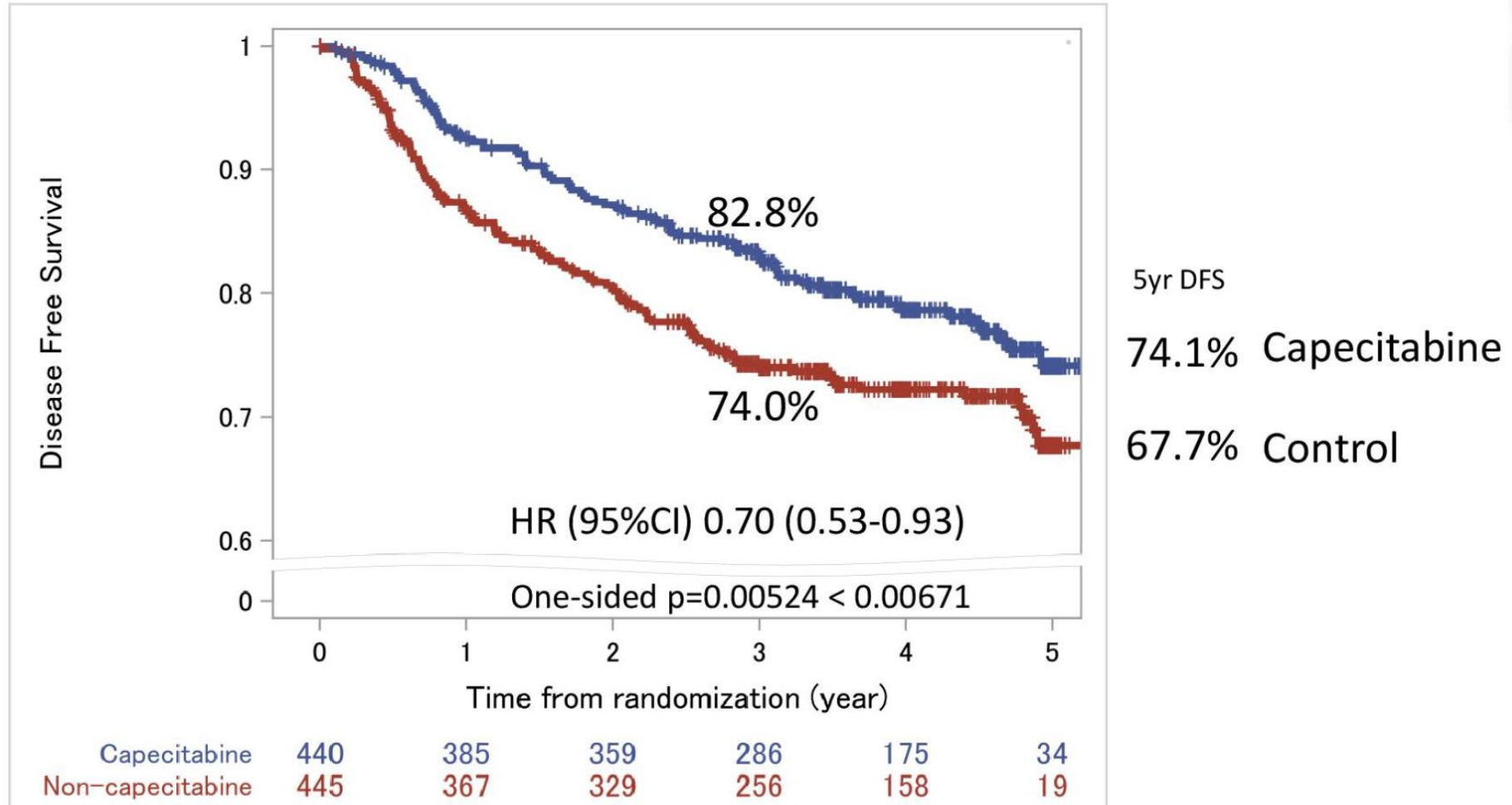
再発高リスク群＝non-pCR への追加治療

CREATE-X: Trial Design

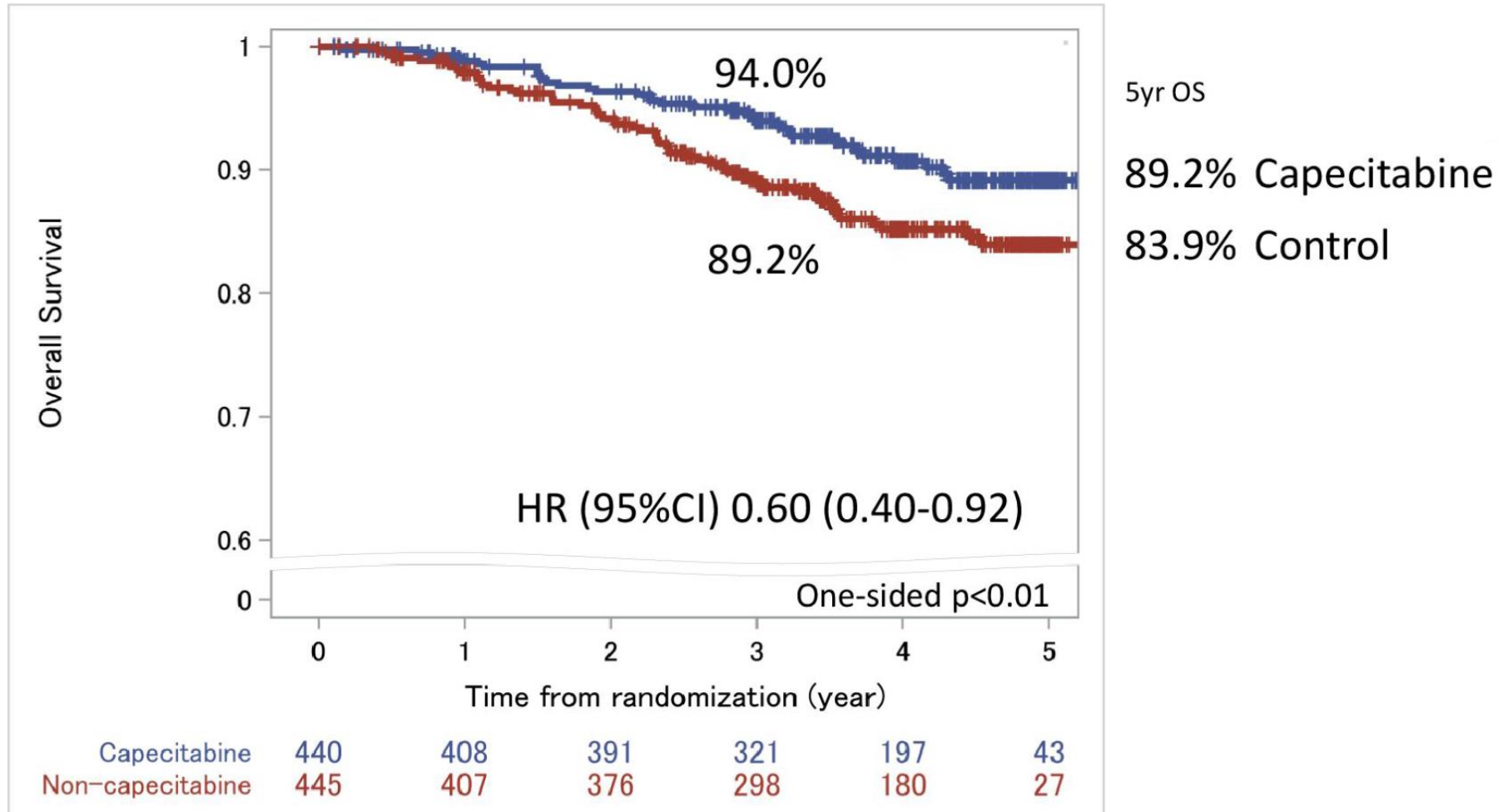


Capecitabine (X): 2,500 mg/m²/day, po, day 1-14
Repeat every 3 weeks for 8 cycles

Disease free survival



Overall survival

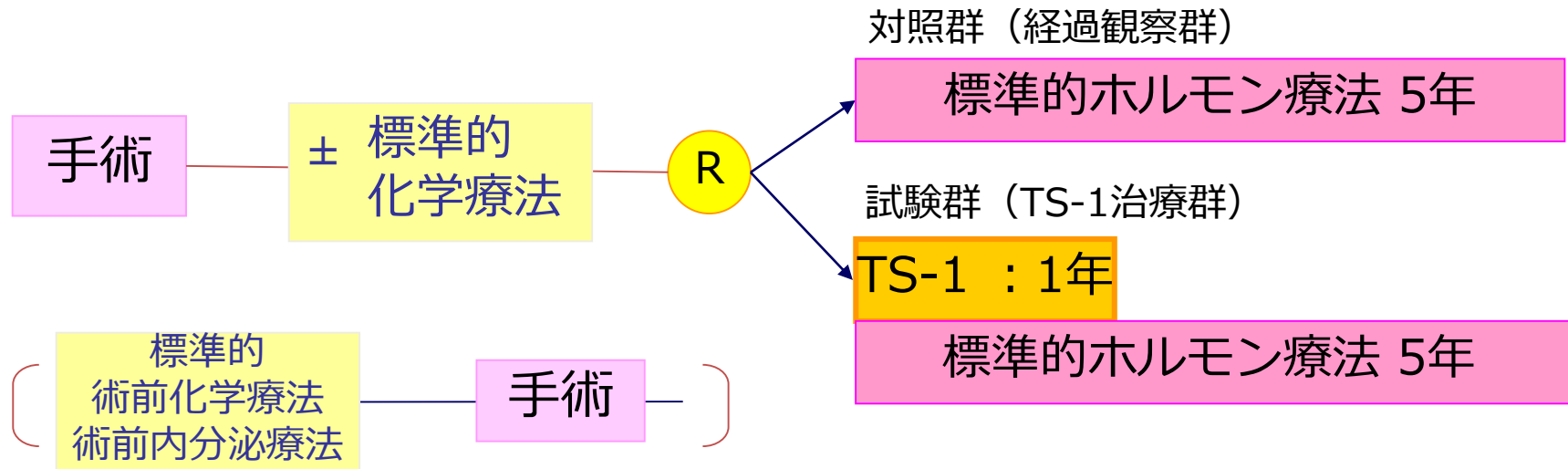


Luminalへは2つの薬剤

- ① POTENT試験 (S-1)
- ② monarchE (アベマシクリブ)

POTENT試験（TS-1乳癌補助療法試験）

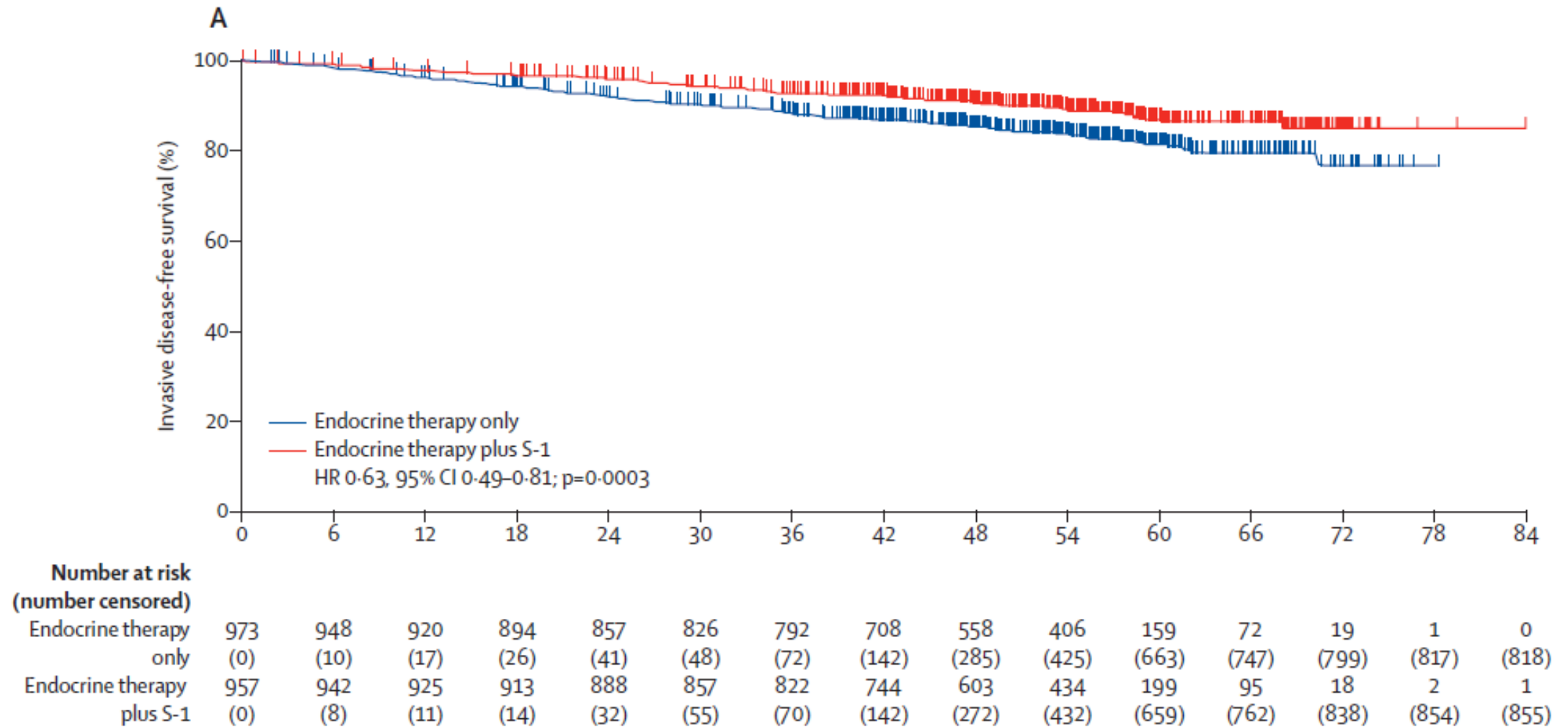
- ◆対象：ER陽性かつHER2陰性の原発性乳癌
再発リスク中間以上の症例対象



※pCRかつn0の症例は除外とする

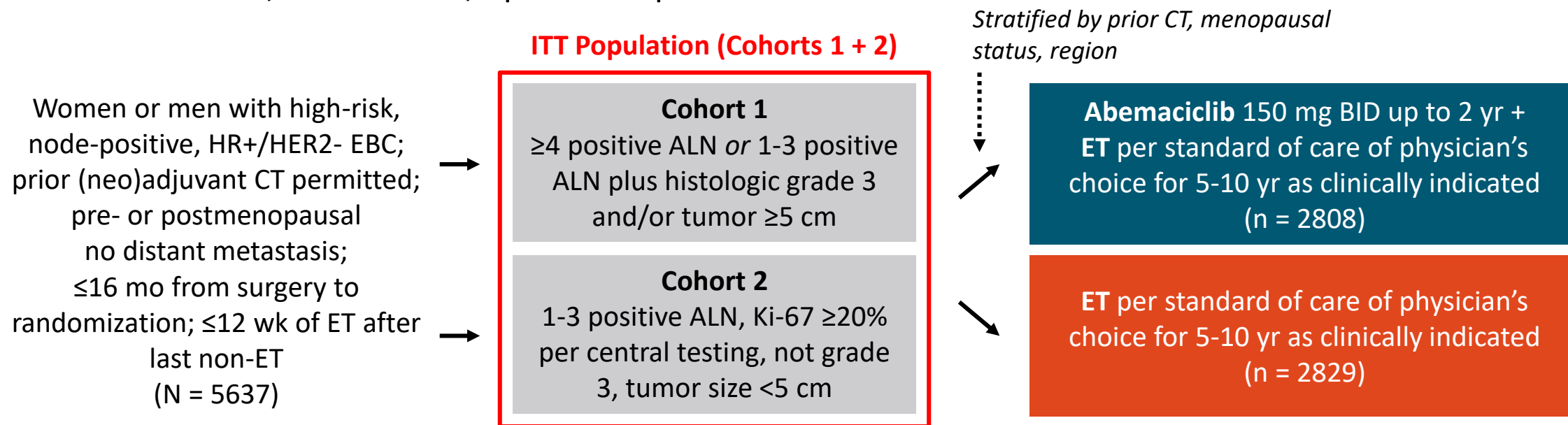
- ◆主要評価項目：Invasive Disease Free Survival
- ◆副次的評価項目：全生存期間（OS）、遠隔無病生存期間（D-DFS）、有害事象
- ◆症例数：1400例

POTENT: invasive disease-free survival



monarchE: Adjuvant Abemaciclib + ET in High-Risk, Node-Positive, HR+/HER2- EBC

- International, randomized, open-label phase III trial



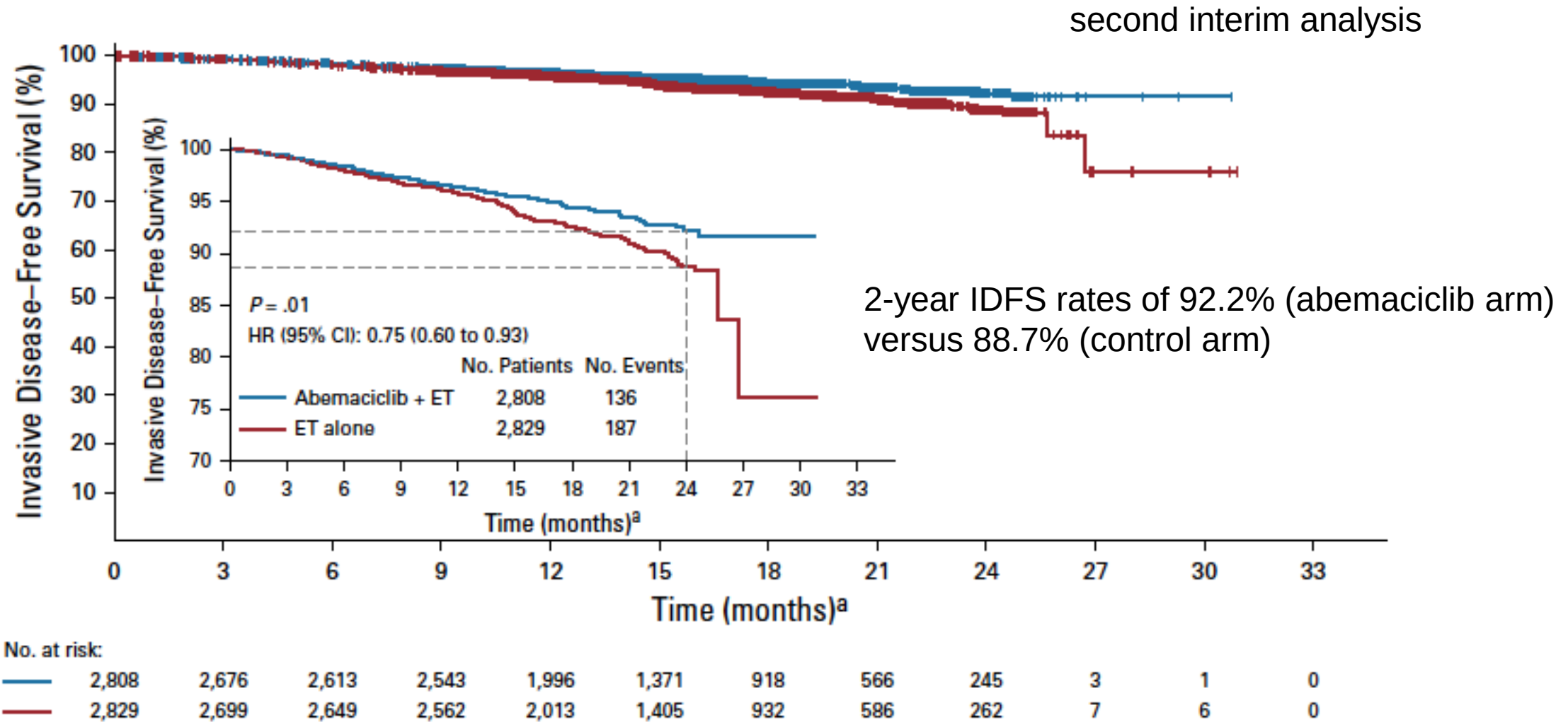
- Primary endpoint: iDFS

- Planned for after ~390 iDFS events (~85% power, assumed iDFS hazard ratio of 0.73, cumulative 2-sided $\alpha = 0.05$)
- Current primary outcome efficacy analysis occurred after 395 iDFS events in ITT population

- Key secondary endpoints: iDFS in Ki-67 high (≥20%) population, distant RFS, OS, safety, PRO, PK

monarchE IDFS

A



HER2陽性乳癌

KATHERINE試験 (T-DM1)

KATHERINE: T-DM1 vs T-mab in non pCR HER2

術後カドサイラ

- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- Neoadjuvant therapy must have consisted of
 - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
 - Minimum of 9 weeks of taxane
 - Anthracyclines and alkylating agents allowed
 - All chemotherapy prior to surgery
 - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
 - Second HER2-targeted agent allowed
- Residual invasive tumor in breast or axillary nodes
- Randomization within 12 weeks of surgery

R
1:1

N=1486

T-DM1
3.6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

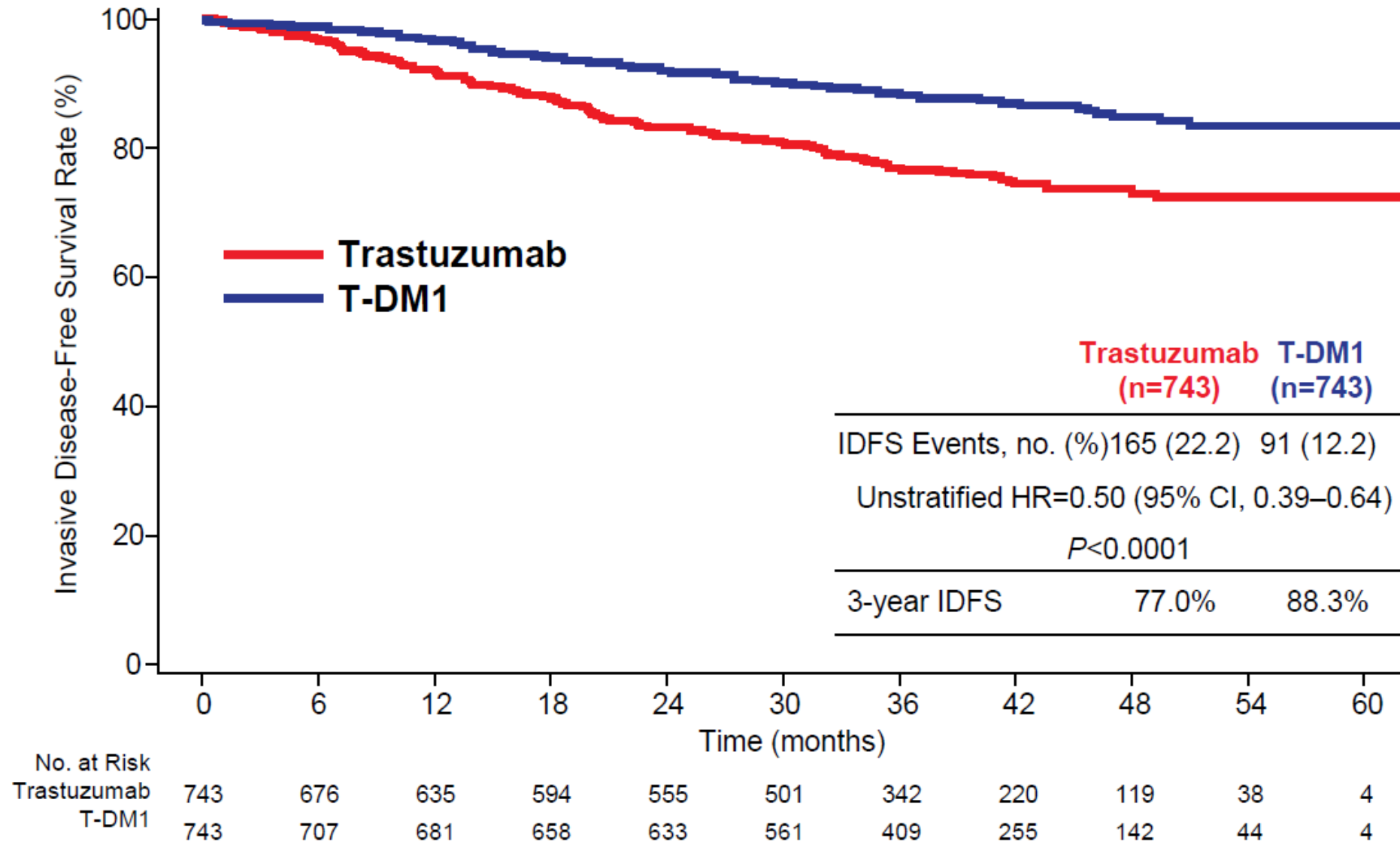
Trastuzumab
6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

Radiation and endocrine therapy
per protocol and local guidelines

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

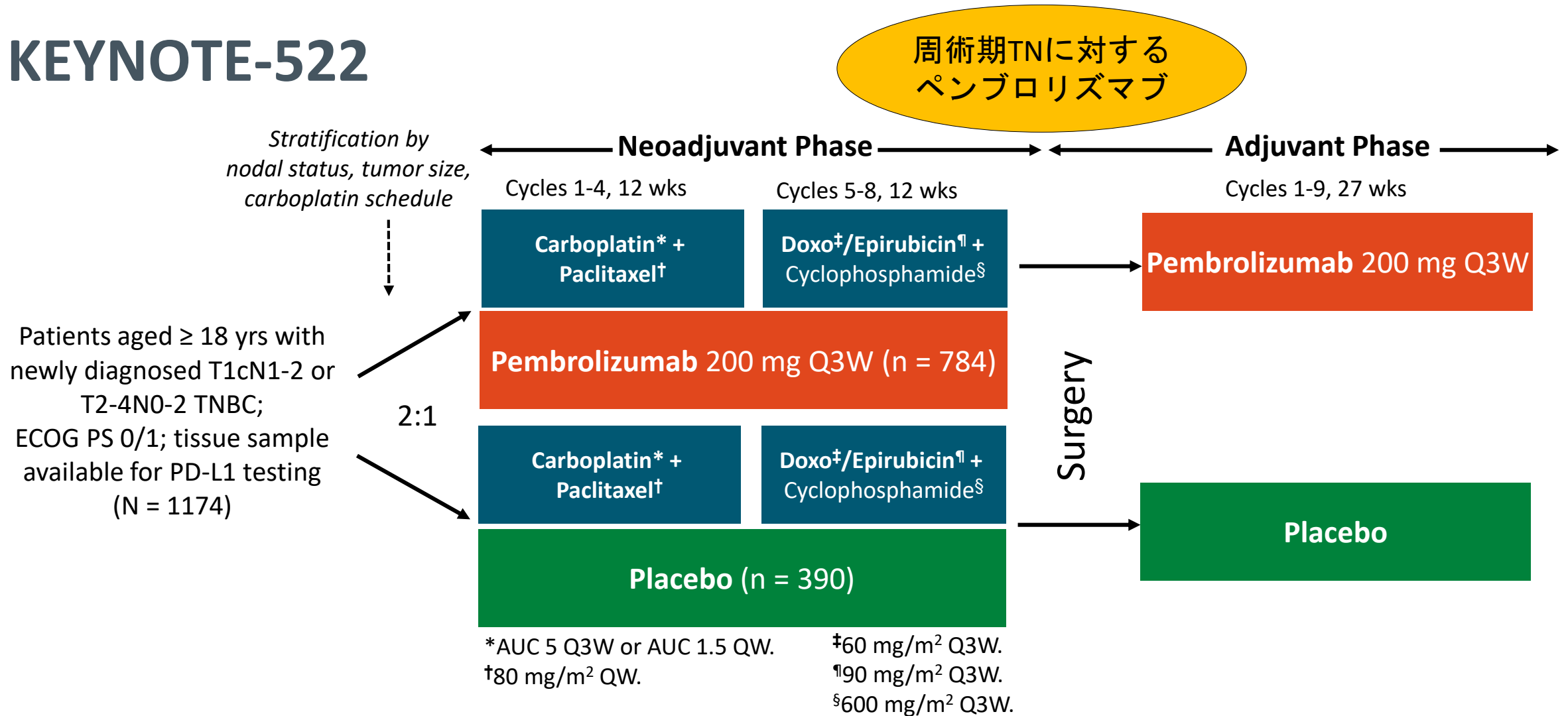
KATHERINE: T-DM1 vs T-mab in non pCR HER2



トリプルネガティブに対する術前免疫チェックポイント阻害薬

KEYNOTE-522 (Pembrolizumab)

KEYNOTE-522

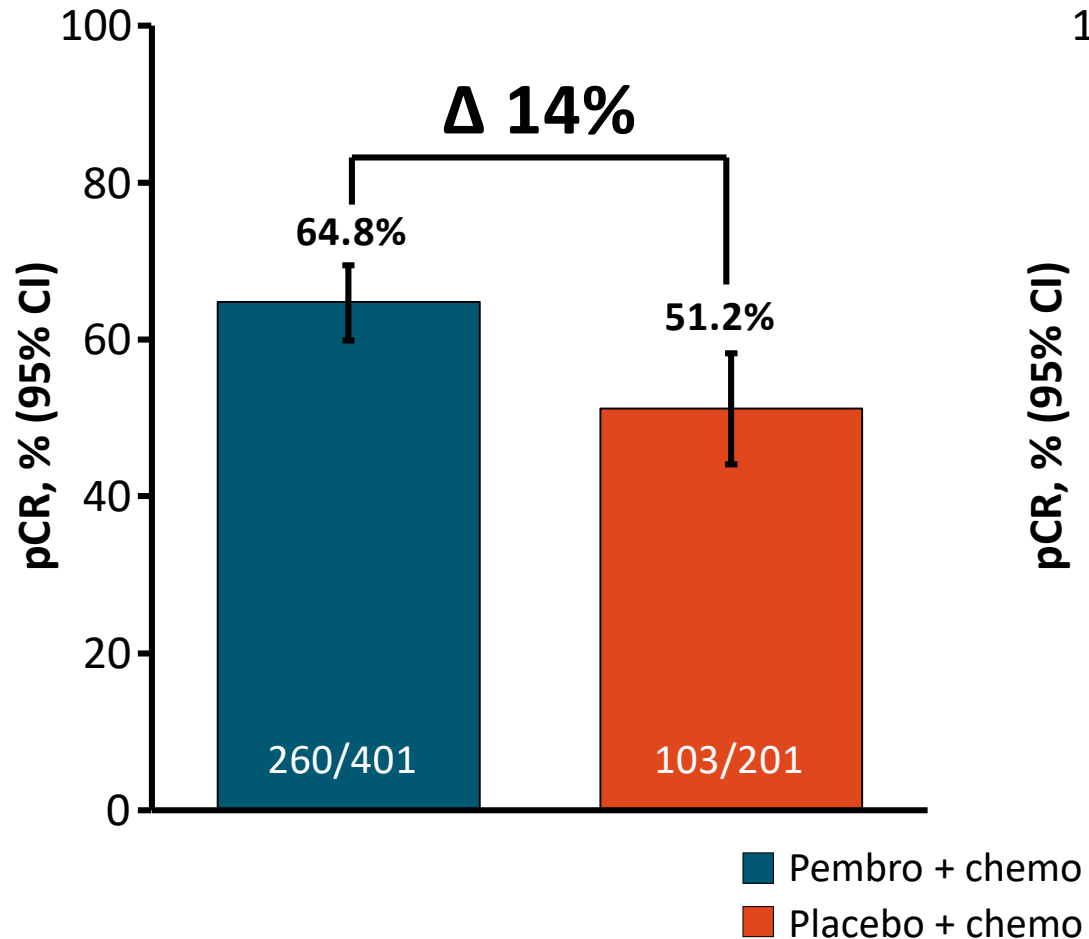


- Primary endpoints: pCR (ypT0/Tis ypN0) by local review, EFS by local review
- Secondary endpoints: pCR (ypT0 ypN0 and ypT0/Tis), OS, EFS, AE
- Exploratory endpoints: RCB, pCR by subgroups, EFS by pCR

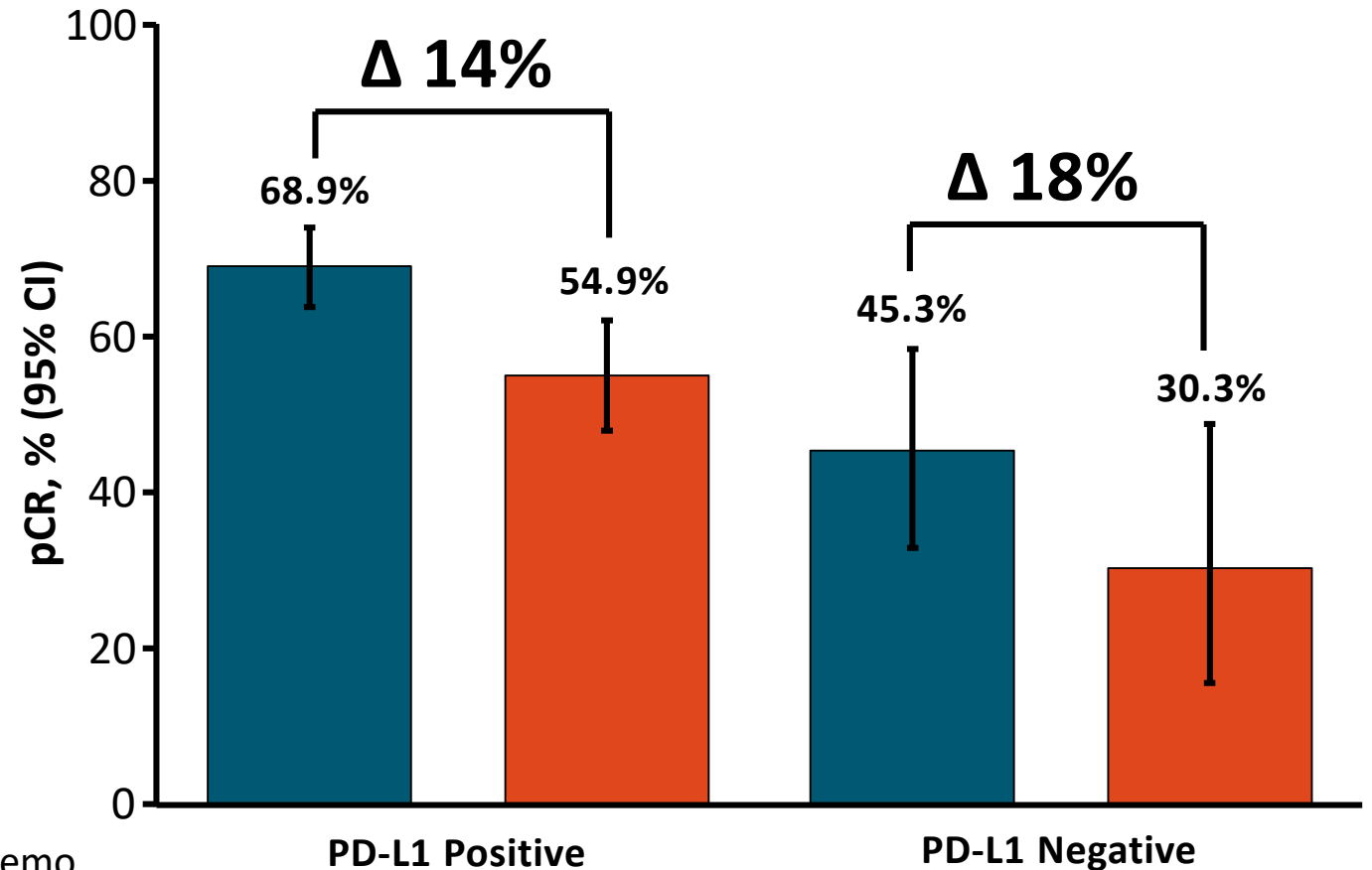
KEYNOTE-522: pCR at IA1

PD-L1の陽性・陰性にかかわらず効果あり

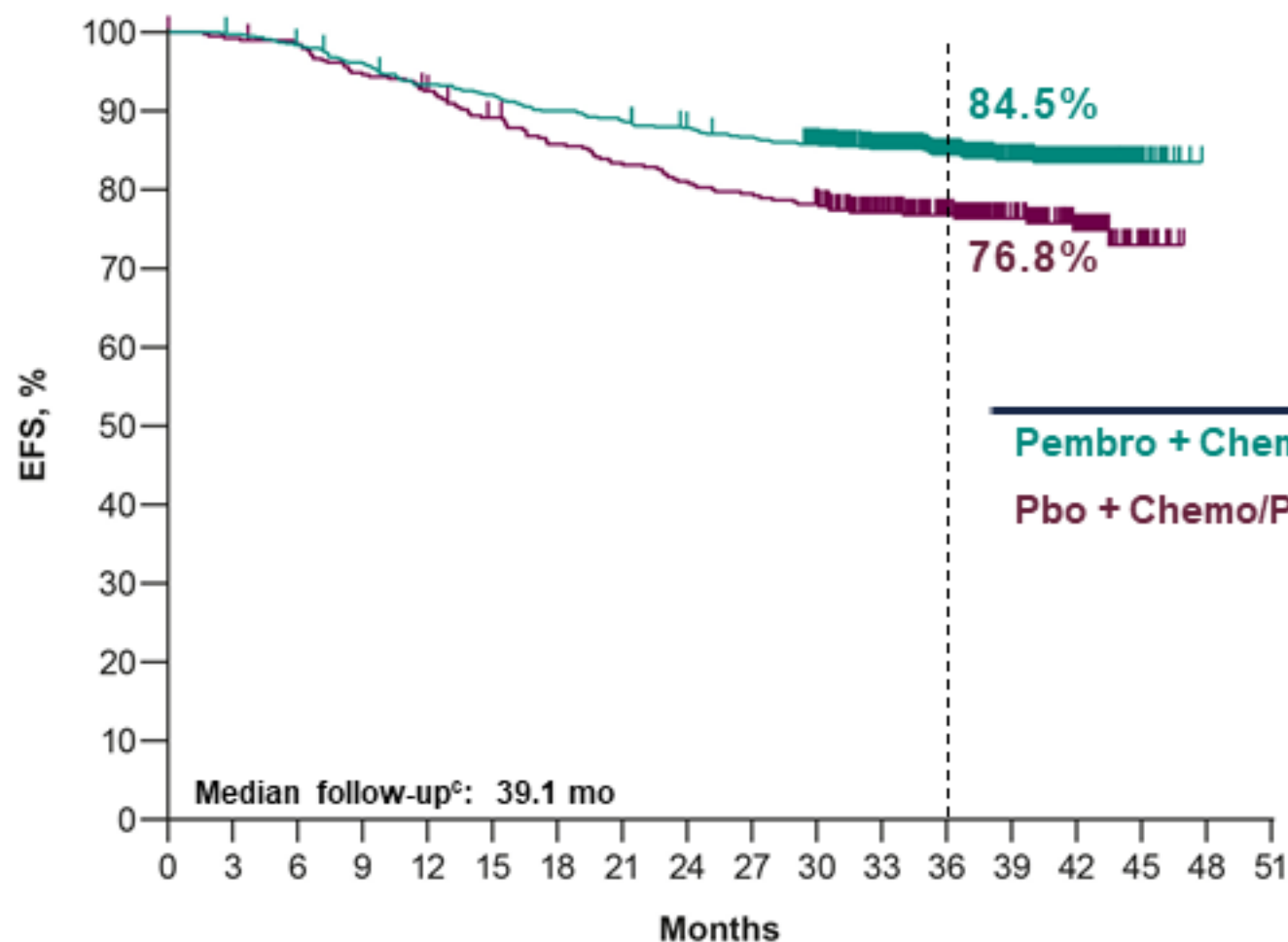
Primary Endpoint: ypT0/Tis ypN0



By PD-L1 Status: ypT0/Tis ypN0



Statistically Significant and Clinically Meaningful EFS at IA4



	Events	HR (95% CI)	P-value
Pembro + Chemo/Pembro	15.7%	0.63 ^a (0.48-0.82)	0.00031 ^b
Pbo + Chemo/Pbo	23.8%		

No. at Risk

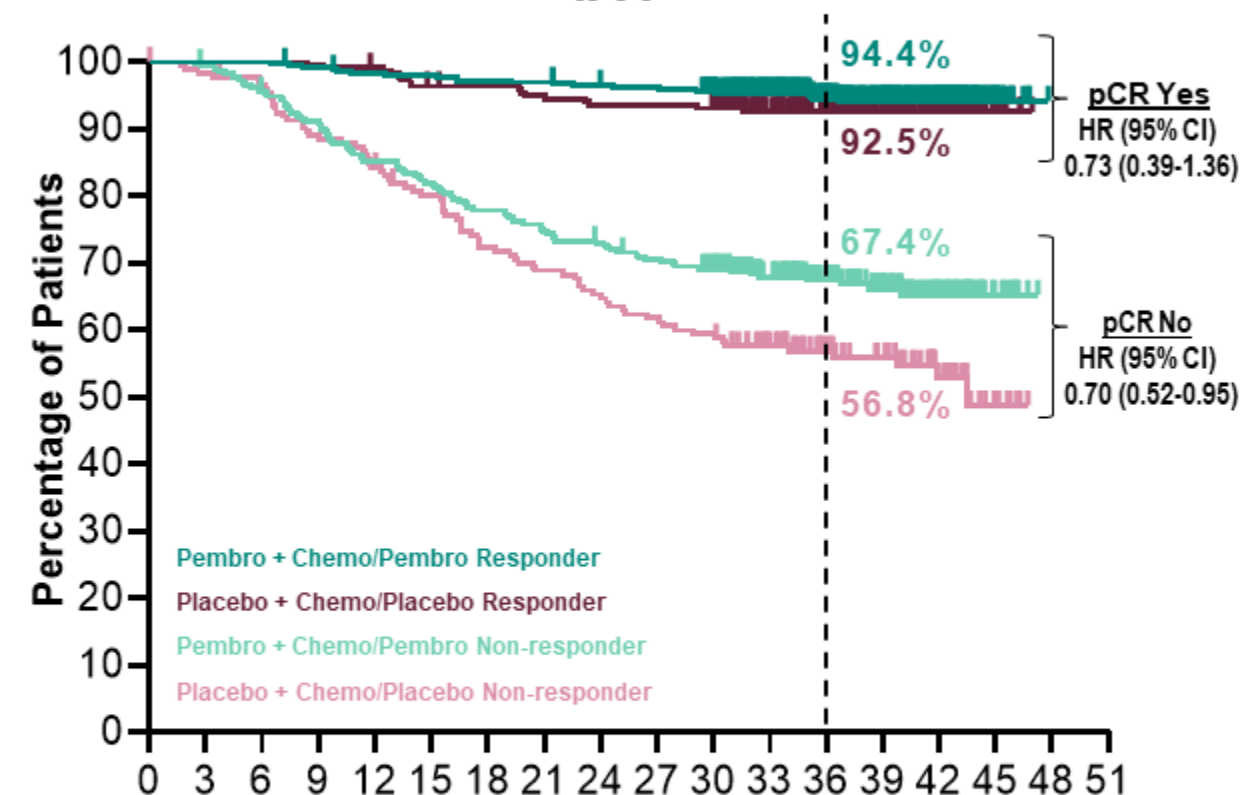
Pembro + Chemo/Pembro	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Pbo + Chemo/Pbo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

^aHazard ratio (CI) analyzed based on a Cox regression model with treatment as a covariate stratified by the randomization stratification factors. ^bPrespecified P-value boundary of 0.00517 reached at this analysis.

^cDefined as the time from randomization to the data cutoff date of March 23, 2021.

EFS by pCR (ypT0/Tis ypN0)

IA4



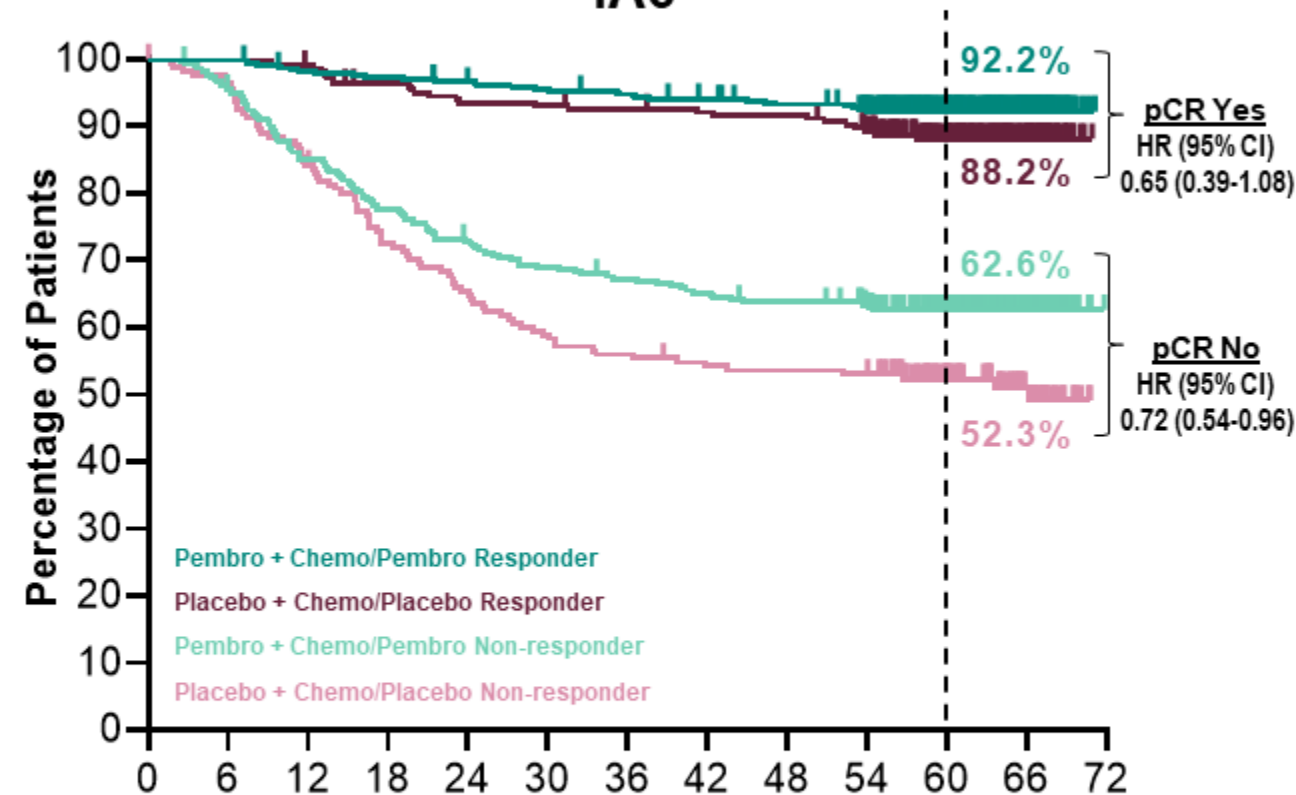
Time, months

No. at risk

494	494	494	489	483	482	478	477	472	470	460	387	307	220	122	18	0	0
217	217	217	216	214	207	206	203	200	200	197	165	130	87	56	9	0	0
290	287	275	262	245	236	224	215	209	201	192	164	126	83	43	10	0	0
173	169	165	152	144	135	122	116	110	104	100	85	65	53	27	8	0	0

Data cutoff date: March 23, 2021.

IA6



Time, months

No. at risk

495	495	484	479	473	468	463	458	451	439	295	120	0
217	217	214	206	200	199	197	195	194	185	130	53	0
289	274	244	223	208	197	191	185	180	173	116	42	0
173	165	144	123	111	100	95	91	90	89	59	26	0

Data cutoff date: March 23, 2023.

サブタイプごとの治療まとめ

NAC(術前化学療法) ＝術後に抗癌剤治療がほぼ必須なくらい 明らかに再発リスクが高い人

★HER2陽性★

HPD (フェスゴ+ドセタキセル) × 4 → EC × 4 → 手術 → (放射線治療)
→ カドサイラ (癌が残ったとき) / または HP (フェスゴ) (癌が全部消えたとき) × 14

★ルミナル★

ddEC × 4 → ddPTX × 4 → 手術 → (放射線治療) → ホルモン療法

★トリプルネガティブ★

PEM × 4 + (CBDCA+PTX) × 12 → (PEM+EC) × 4 → 手術 → PEM × 9

PEMを入れないときは、ddEC × 4 → ddPTX × 4 → 手術 → 癌の遺残があればゼローダ半年 もあり得る

**NACにならず、Adjuvant(術後治療)になった人
＝抗癌剤なしでよいかもと思ったがやっぱり必要だった**

または

NACでPSが落ちると手術できなくなるかもしれない高齢者

PS : performance status

ルミナール(Adjuvant)

- ・再発高リスク（リンパ節転移4個以上など）

ddEC×4→ddPTX×4→術後放射線治療→ホルモン療法

高齢者：EC×4→DOC×4/wPTX×12

- ・中～高リスク（リンパ節転移1-3個までなど）

TC×4 または ddEC×4→ddPTX×4 →（術後放射線治療）→ホルモン療法

- ・低～中リスク（リンパ節転移なしでその他の因子でリスクありと判断された人）

TC×4→ホルモン療法

- ・低リスク

ホルモン療法のみ

ホルモン療法

ホルモン剤（5-10年）±TS-1（1年）またはベージニオ（2年）±リムパーザ（1年）

ホルモン療法の期間：

再発リスクが高くない人（リンパ節転移陰性）：5年

再発高リスク（リンパ節転移陽性）：10年飲むことが増えてきている

内容：

閉経前：タモキシフェン（TAM）±リュープリン/ゾラデックス

閉経後：AI：アナストロゾール（ANA）、フェマーラ（LET）＞アロマシン（EXE）

併用：

再発中リスク：ティーエスワン 1年

再発高リスク（monarchEの適格となる人）：ベージニオ 2年

再発高リスク、かつBRCA陽性：リムパーザ 1年→終了後ベージニオ 2年

HER2陽性(Adjuvant)

- ・再発高リスク（リンパ節転移4個以上など）～中リスク（リンパ節転移0かつ腫瘍径2cm以上）

HPD×4→EC×4→（放射線治療）+HP×14（HPは計1年）

高齢者：前半HPDの代わりに、HP×4+wPTX×12（後半のEC×4は同じ）

ECが使えないなど特別な事情があるとき：TCbHP×6→HP×12

- ・再発リスクがそれほど高くない人（リンパ節転移なし、かつ腫瘍径0.6cm～2cmまで）

wPTX×12+3wHER×18（HERは1年）

★NACになることが多い★

トリプルネガティブ(Adjuvant)

- ・ 再発高リスク（リンパ節転移4個以上など）～中リスクまで（リンパ節転移0かつ腫瘍径2cm以上）

ddEC×4 → ddPTX×4 →（放射線治療）

- ・ 再発リスクがそれほど高くない人（リンパ節転移なし、かつ腫瘍径1cm～2cmまで）

TC×4

またはEC×4 → DOC×4 / wPTX×12

★NACになることが多い★

早期乳癌の治療まとめ

- アンスラサイクリン・タキサンは依然としてKey drug
- Dose dense療法が台頭→HER2陰性なら4か月で治療が終わる
- 再発ハイリスク症例を選別して、追加治療を濃厚に、という流れ→現時点でのハイリスクの定義は、NAC後non pCR
- 早期乳癌でも免疫チェックポイント阻害薬が使われるようになってきた→irAEの管理がより重要に