

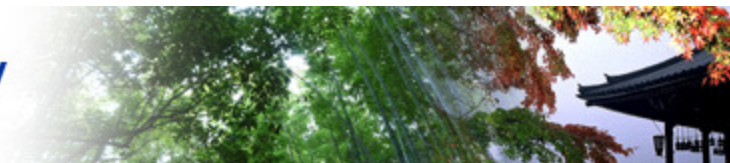
**第19回 日本乳癌学会  
北海道地方会  
教育セミナー（治療編）**

手稻溪仁会病院 腫瘍内科  
石黒 敦

2021年10月9日



**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

# 今回のテーマ

---

## 周術期化学療法最適化

1. 高齢者乳癌
2. HER2陽性乳癌

# 症例

【症例】 **75歳**、女性

【診断】 左乳癌

左乳房腫瘍：2.1cm、リンパ節転移：陽性

CNB: IDC, ER -, PgR -, HER2 3+, Ki67 90%

cT2N1M0 Stage II B

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## ■ 周術期治療についてどのような方針を考えますか？

- 手術をどうするか？
- 薬物療法をどうするか？
- 放射線治療をどうするか？
- 術前化学療法→手術 / 手術→術後化学療法の順番をどうするか？
- 手術に耐えうる健康状態なのか？
- 治療目的は生存期間の延長で良いか？

# 症例

**【症例】** 75歳、女性

**【診断】** 左乳癌

左乳房腫瘍：2.1cm、リンパ節転移：陽性

CNB: IDC, ER -, PgR -, HER2 3+, Ki67 90%

cT2N1M0 Stage II B

**上記の情報だけで治療方針を検討することはできるでしょうか？  
どのような診療情報の追記を考えますか？**

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## 質問

1. 日常診療においてどのような診療情報の追記を考えますか？
2. 高齢者総合機能評価をふまえた治療方針決定を行っていますか？

**コメントをお願い致します。**

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## 解説

1. 日常診療においてどのような診療情報の追記を考えますか？
2. 高齢者総合機能評価をふまえた治療方針決定を行っていますか？



# 今回のテーマ

---

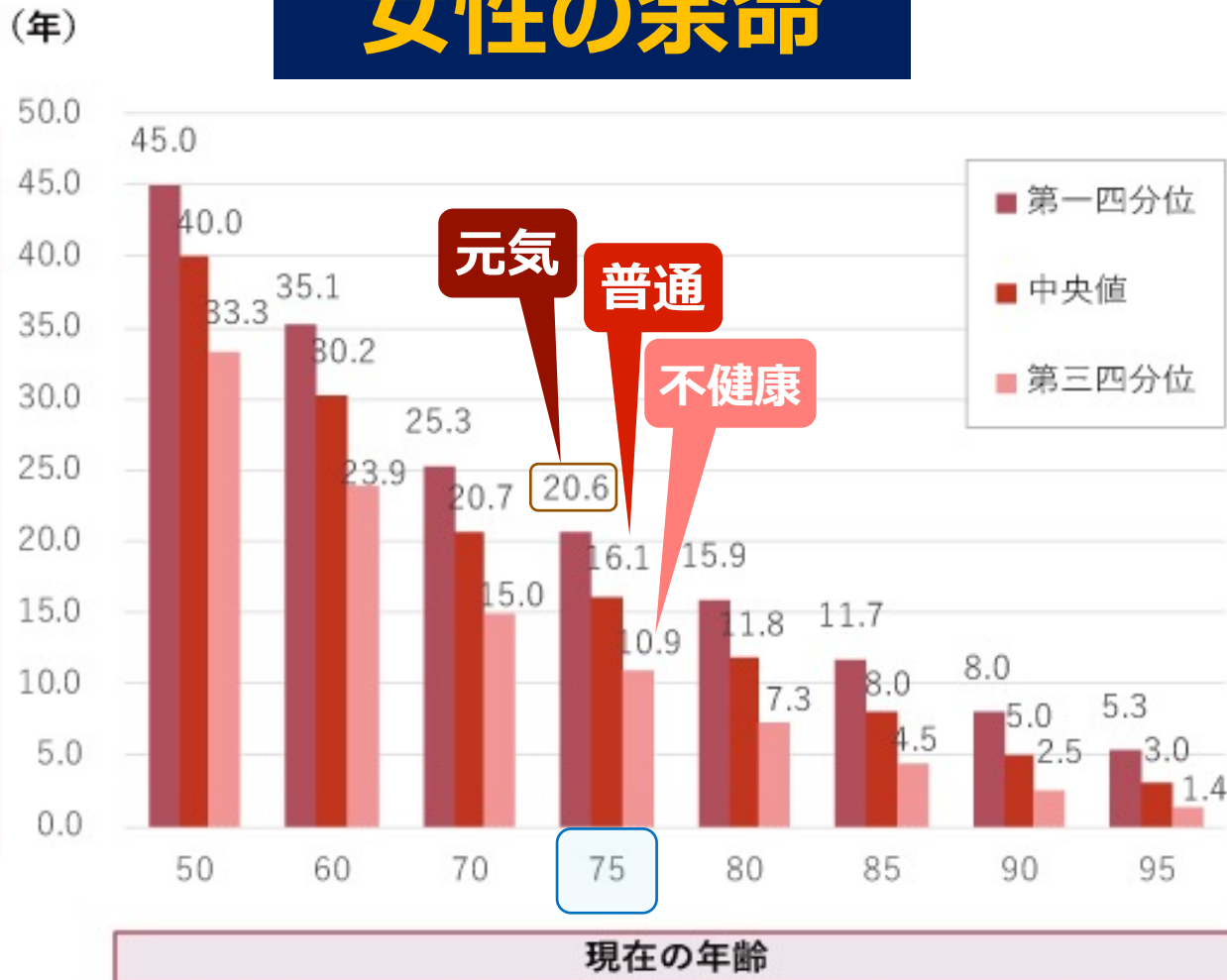
## 周術期化学療法最適化

1. 高齢者乳癌

2. HER2陽性乳癌

# 高齢者の定義と余命：健康状態により余命が異なる

## 女性の余命



- 日本では
  - 65～74歳は前期高齢者
  - 75歳以上を後期高齢者と定義
- 75歳の女性において
  - 比較的元気な方  
：余命は20.6年
  - 年の割に状態が悪い方  
：余命は10.9年

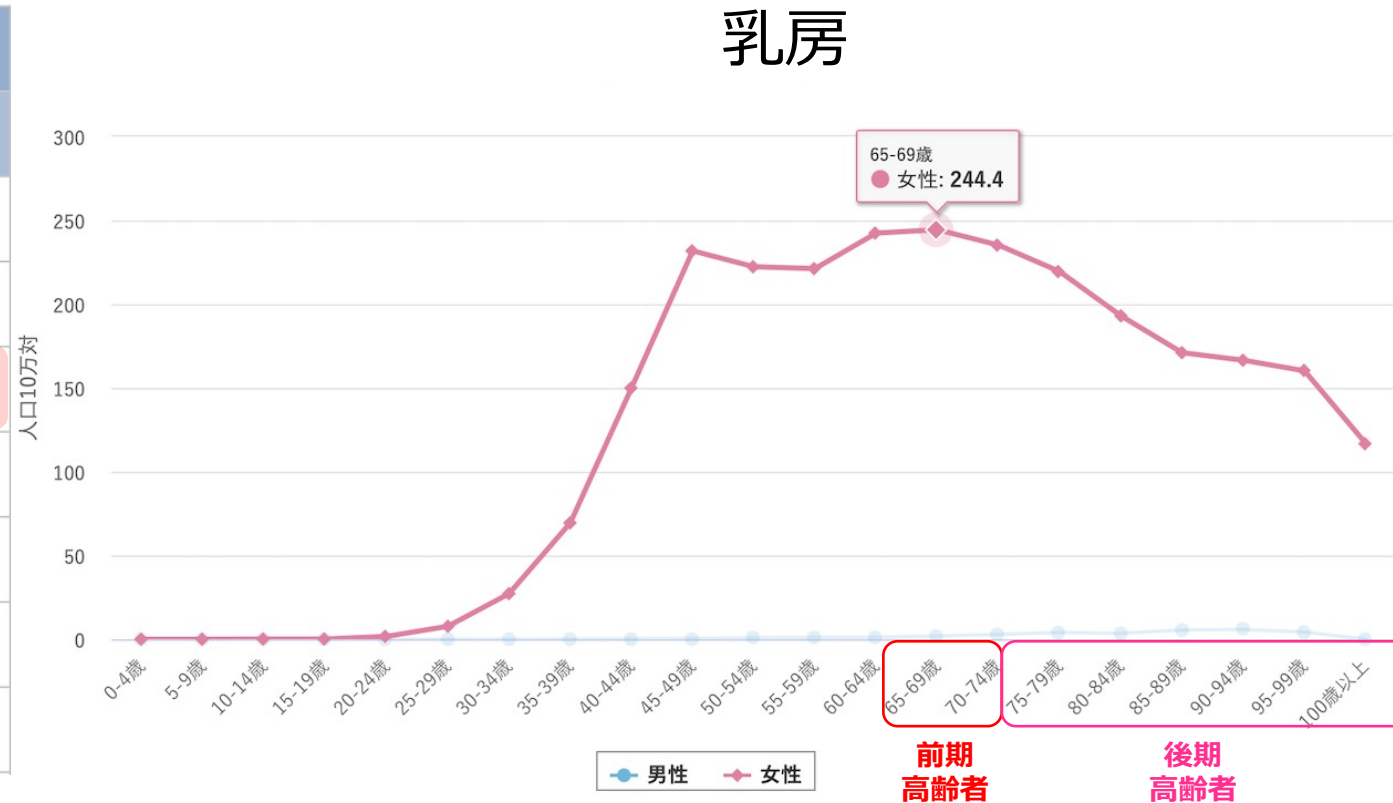
日本における高齢者の生命表（2015年）を基に、寿命が長かった高齢者の順に上位25パーセンタイル（第一四分位）、50パーセンタイル（中央値・第二四分位）、75パーセンタイル（第三四分位）であった方の余命をグラフ化したもの

# 高齢者乳がんの疫学

## がん罹患数予測 2020年<sup>1)</sup>

男女計		女性	
部位	罹患数	部位	罹患数
全がん	1,012,000	全がん	429,900
大腸	158,500	乳房	92,300
胃	135,100	大腸	68,600
肺	130,000	肺	43,100
前立腺	95,600	胃	41,800
乳房	92,900	子宮	28,200

## 年齢階級別罹患率 2017年<sup>1)</sup>



- 日本乳癌学会による全国乳がん患者登録調査報告 (2015年確定版)  
70歳以上の高齢者が全体の26.5% (22,973人) を占めている<sup>2)</sup>

1) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス

2) 乳腺腫瘍学 第3版

# 高齢者がん診療の問題点 ～乳癌ではどうか？～

- がん診療は臨床試験によるEBM（Evidence Based Medicine）により標準治療が確立されるが、多くの研究では高齢者が含まれていない、あるいは少数であり、**標準とされた治療を外挿して良いか**、加齢による生理的変化の個人差が大きいこともあり、治療選択基準は不明確となる<sup>1)</sup>。
- 高齢者乳癌の特徴として、若年者と比してホルモン受容体陽性が多く、HER2陽性が少ない、生物学的に良好な予後について報告されている<sup>2) 3)</sup>。
- 発見契機が検診ではなく腫瘍触知であることが多く、初診時病期が進行している<sup>4)</sup>。
- 腫瘍径が大きい症例や腋窩リンパ節転移陽性などでは若年者と同様に予後不良である<sup>5)</sup>。
- 乳癌専門施設での後方視的研究において65歳以上では、65歳未満と比して低用量の術後補助化学療法が行われていた<sup>6)</sup>。また、高齢者乳癌では十分な方針説明、手術や術後補助化学療法が行われていなかったことも指摘されている<sup>7) 8)</sup>。

1) 乳腺腫瘍学 第3版. 2) Br J Cancer. 2013; 108: 1042-51. 3) Breast Cancer Res. 2012; 14: R55.

4) Lancet Oncol. 2007; 8: 1101-1115. 5) J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 550-6.

6) J Clin Oncol 2003; 21: 4524-4531. 7) JAMA. 2001; 285: 885-92. 8) J Clin Oncol 2003; 21: 3580-3587.

# 高齢者がん診療の入口と出口

## 【入口】

### 周術期化学療法適応可否の判断

- “**fit**” 元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることができる状態（の患者）
- “unfit” 元気な非高齢者と同じ標準治療を受けられない状態（の患者）
  - “**vulnerable**” 元気な非高齢者と同じ標準治療は受けることはできないが、何らかの治療を受けることはできる状態（の患者）
  - “**frail**” 積極的な治療の適応にならないと思われる状態（の患者）  
（ベストサポータティブケアや緩和医療のみの治療の対象）

JCOG高齢者研究ポリシー

## 【出口】

### 若年者と同じ治療目的で良いのか

- 高齢がん患者の治療目的は、単に延命を図るのではなく、生活の質を維持しながら生存期間の延長をねらうことも考慮され、手術、放射線、薬物療法などの有害事象と生活の質とのバランスをふまえ予後延長につながる可能性がある治療にどれだけの意義を見いだしていくかは個人差が大きい。

# 高齢者総合機能評価 による有害事象の軽減について

【対象】 **70歳以上**のステージIV 非小細胞肺癌患者

CGA : Comprehensive Geriatric Assessment  
: 高齢者総合機能評価

■ **CGA 群** : 高齢者総合機能評価 に基づく治療 carboplatin-based doublet for **fit** patients, docetaxel for **vulnerable** patients, and **best supportive care** (BSC) for **frail** patients

■ **標準治療群**: PSや年齢に基づくレジメン決定

carboplatin-based doublet if PS ≤ 1 and age ≤ 75 years; docetaxel if PS = 2 or age > 75 years

Geriatric Parameters	Fit: All Criteria	Vulnerable: One of the Bold Criteria	Frail: One of the Bold Criteria
PS	0 or 1	<b>2</b>	0-2
ADL (0-6) : Activities of daily living 日常生活動作	6	6	<b>≤ 5</b>
IADL (0-4) : Instrumental Activities of Daily Living 手段的日常生活動作	0	<b>1</b>	<b>≥ 2</b>
Schultz-Larsen MMSE (0-11) 認知	≥ 9		
Folstein MMSE (0-30) : Mini-Mental State Examination 認知		> 23	<b>≤ 23</b>
Geriatric syndrome 老年症候群 (転倒、せん妄、失禁、骨粗鬆症など)	No	No	<b>Yes</b>
Charlson comorbidity index 併存症	0-1	<b>2-3</b>	<b>≥ 4 (≥ 3 if &gt; 80 years)</b>
GDS5 (0-5) : Geriatric Depression Scale 気分	0-1	<b>2-3</b>	<b>4-5</b>

NOTE. Patients were considered fit if they met all the following criteria that constitute an abbreviated geriatric assessment: PS of 0-1, ADL score of 6, IADL score of 0, Schultz-Larsen MMSE ≥ 9, no geriatric syndrome (confirmed dementia, repeated falls, or urinary or fecal incontinence), Charlson comorbidity index ≤ 1, GDS5 score of 0 to 1. If patients were not fit, the Folstein MMSE was also considered. Patients were considered vulnerable if they met one or more of the following criteria: PS of 2, IADL score of 1, Charlson comorbidity index of 2 to 3, or GDS5 score of 2 to 3. Patients were considered frail if they met one or more of the following criteria: ADL score ≤ 5, IADL score ≥ 2, Folstein MMSE ≤ 23, presence of geriatric syndrome (confirmed dementia, repeated falls, or urinary or fecal incontinence), Charlson comorbidity index ≥ 4 (or ≥ 3 if > 80 years), or GDS5 of 4 to 5.

Abbreviations: ADL, activities of daily living; CGA, comprehensive geriatric assessment; GDS5, Geriatric Depression Scale 5; IADL, instrumental activities of daily living; MMSE, Mini-Mental State Examination; PS, performance status.

項目	採点	男性	女性
<b>A 電話を使用する能力</b>			
1. 自分から電話をかける(電話帳を調べたり、ダイヤル番号を回すなど)	1	1	
2. 2,3のよく知っている番号をかける	1	1	
3. 電話に出るが自分からかけることはない	1	1	
4. 全く電話を使用しない	0	0	
<b>B 買い物</b>			
1. 全ての買い物は自分で行う	1	1	
2. 小額の買い物は自分で行える	0	0	
3. 買い物に行くときはいつも付き添いが必要	0	0	
4. 全く買い物はできない	0	0	
<b>C 食事の準備</b>			
1. 適切な食事を自分で計画し準備し給仕する			1
2. 材料が供与されれば適切な食事を準備する			0
3. 準備された食事を温めて給仕する、あるいは食事を準備するが適切な食事内容を維持しない			0
4. 食事の準備と給仕をしてもらう必要がある			0
<b>D 家事</b>			
1. 家事を一人でこなす、あるいは時に手助けを要する(例: 重労働など)			1
2. 皿洗いやベッドの支度などの日常的仕事はできる			1
3. 簡単な日常的仕事はできるが、妥当な清潔さの基準を保てない			1
4. 全ての家事に手助けを必要とする			1
5. 全ての家事にかかわらない			0
<b>E 洗濯</b>			
1. 自分の洗濯は完全に行う			1
2. ソックス、靴下のゆすぎなど簡単な洗濯をする			1
3. 全て他人にしてもらわなければならない			0
<b>F 移送の形式</b>			
1. 自分で公的機関を利用して旅行したり自家用車を運転する	1	1	
2. タクシーを利用して旅行するが、その他の公的輸送機関は利用しない	1	1	
3. 付き添いがいたり皆と一緒に公的輸送機関で旅行する	1	1	
4. 付き添いか皆と一緒に、タクシーか自家用車に限り旅行する	0	0	
5. まったく旅行しない	0	0	
<b>G 自分の服薬管理</b>			
1. 正しいときに正しい量の薬を飲むことに責任が持てる	1	1	
2. あらかじめ薬が分けて準備されていれば飲むことができる	0	0	
3. 自分の薬を管理できない	0	0	
<b>H 財産取り扱い能力</b>			
1. 経済的問題を自分で管理して(予算、小切手書き、掛金支払い、銀行へ行く)一連の収入を得て、維持する	1	1	
2. 日々の小銭は管理するが、預金や大金などでは手助けを必要とする	1	1	
3. 金銭の取り扱いができない	0	0	

# 手段的日常生活活動 (IADL) 尺度

- 採点法は各項目ごとに該当する右端の数値を合計  
(男性 0 ~ 5、女性 0 ~ 8 点)

【社会歴 や 居住状況】

		なし	あり
1	心筋梗塞	0	1
2	うっ血性心不全(労作時呼吸困難、夜間呼吸苦、薬物療法に反応した例)	0	1
3	末梢血管疾患(間欠性跛行、バイパス術後、壊疽、未治療の胸腹部大動脈瘤(6 cm以上)を含む)	0	1
4	脳血管障害(後遺症のほぼない脳血管障害既往、一過性脳虚血発作)	0	1
5	認知症	0	1
6	慢性肺疾患(軽労作で呼吸困難を生じるもの)	0	1
7	膠原病(全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、混合性結合組織病、リウマチ性多発筋痛症、中等度以上の関節リウマチ)	0	1
8	消化性潰瘍	0	1
9	軽度肝疾患(門脈圧亢進を伴わない軽度の肝硬変、慢性肝炎)	0	1
10	糖尿病(3大合併症なし、食事療法のみは除く)	0	1
11	片麻痺(対麻痺も含む。脳血管障害に起因していなくても可)	0	2
12	中等度－高度腎機能障害(Cre $\geq$ 3 mg/d $\ell$ 、透析中、腎移植後、尿毒症)	0	2
13	糖尿病(3大合併症のいずれかあり、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡での入院歴)	0	2
14	固形癌(過去5年間に明らかに転移なし)	0	2
15	白血病(急性白血病、慢性白血病、真性赤血球増加症)	0	2
16	リンパ腫(リンパ肉腫、マクログロブリン血症、骨髄腫含む)	0	2
17	中等度－高度肝機能障害(門脈圧亢進を伴う肝硬変)	0	3
18	転移性固形腫瘍	0	6
19	AIDS(Acquired immunodeficiency syndrome)	0	6

合計

/37

## チャールソン併存疾患指数

■ 入院時の併存疾患から予測死亡を算出するために作成されたスコアであり、既往を表すのではなく、併存疾患であることに注意

■ 1年後の死亡率を予測するスコア

0 : 12%

1-2 : 26%

3-4 : 52%

5以上 : 85%

**【既往歴/併存疾患】**



# 高齢者総合機能評価 による有害事象の軽減について

## 【対象】

**70歳以上のステージIV 非小細胞肺癌患者**

■ **CGA 群** : 高齢者総合機能評価 に基づく治療

carboplatin-based doublet for **fit** patients, docetaxel for **vulnerable** patients, and **best supportive care** (BSC) for **frail** patients

■ **標準治療群**: PSや年齢に基づくレジメン決定

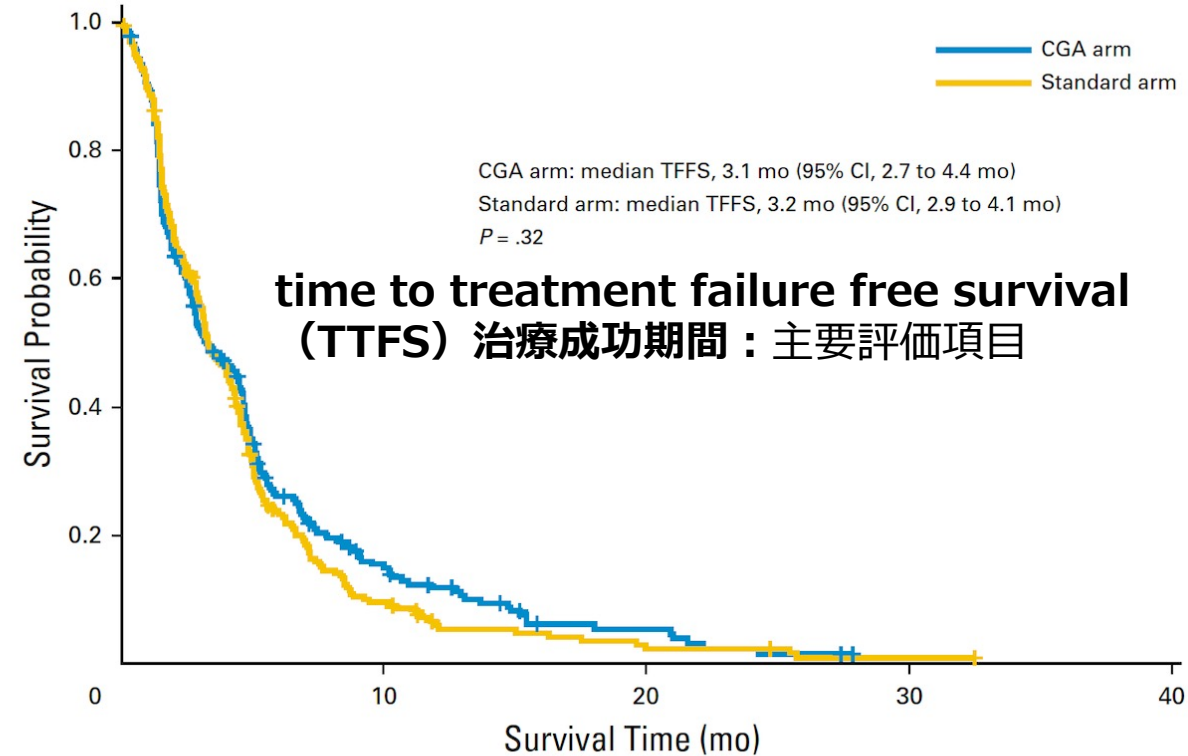
carboplatin-based doublet if PS $\leq$ 1 and age $\leq$ 75 years;  
docetaxel if PS = 2 or age>75 years

## 【結果】

■ 両群間で治療成功期間に差は認められなかった。

■ 有害事象頻度は **CGA 群** で有意な低下が認められ、BSCが選択された患者は高齢者評価に基づく治療選択により無益な化学療法を回避できた可能性が示唆された。

CGA : Comprehensive Geriatric Assessment  
: 高齢者総合機能評価



CGA arm	243	29	7	0	
Standard arm	251	21	5	1	0

G8 Screening tool			
	質問項目	該当回答項目	点数
A	過去3か月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか <b>食事量</b>	0: 著しい食事量の減少 1: 中等度の食事量の減少 2: 食事量の減少なし	
B	過去3か月間で体重の減少はありましたか <b>体重</b>	0: 3kg以上の減少 1: わからない 2: 1~3kgの減少 3: 体重減少なし	
C	自力で歩けますか <b>歩行状態</b>	0: 寝たきりまたは車椅子を常時使用 1: ベッドや車いすを離れられるが、歩いて外出できない 2: 自由に歩いて外出できる	
E	神経・精神的問題の有無 <b>認知機能</b>	0: 高度の認知症または鬱状態 1: 中程度の認知障害 2: 精神的問題なし	
F	BMI値 <b>BMI</b>	0: 19未満 1: 19以上21未満 2: 21以上23未満 3: 23以上	
H	1日に4種類以上の処方薬を飲んでいませんか <b>内服</b>	0: はい 1: いいえ	
P	同年齢の人と比べて、自分の健康状態をどう思いますか <b>年齢相応?</b>	0: 良くない 0.5: わからない 1: 同じ 2: 良い	
	年齢 <b>年齢</b>	0: 86歳以上 1: 80歳~85歳 2: 80歳未満	
		合計点数(0~17)	

# G8

- **がんを有する高齢者の脆弱性評価スクリーニングツールとして開発された**
- **栄養状態を評価する簡便性の高いツール**
- **14点以下を脆弱性の閾値（栄養状態に問題あり）として設定された（合計点数 17点）**
- **感度 87%、特異度 59%**
- **JCOG高齢者研究ポリシーでは、高齢者研究で原則として用いるツールとして G8 を用いることを必須としている**

# Cancer and Aging Research Group (CARG) リスクスコア

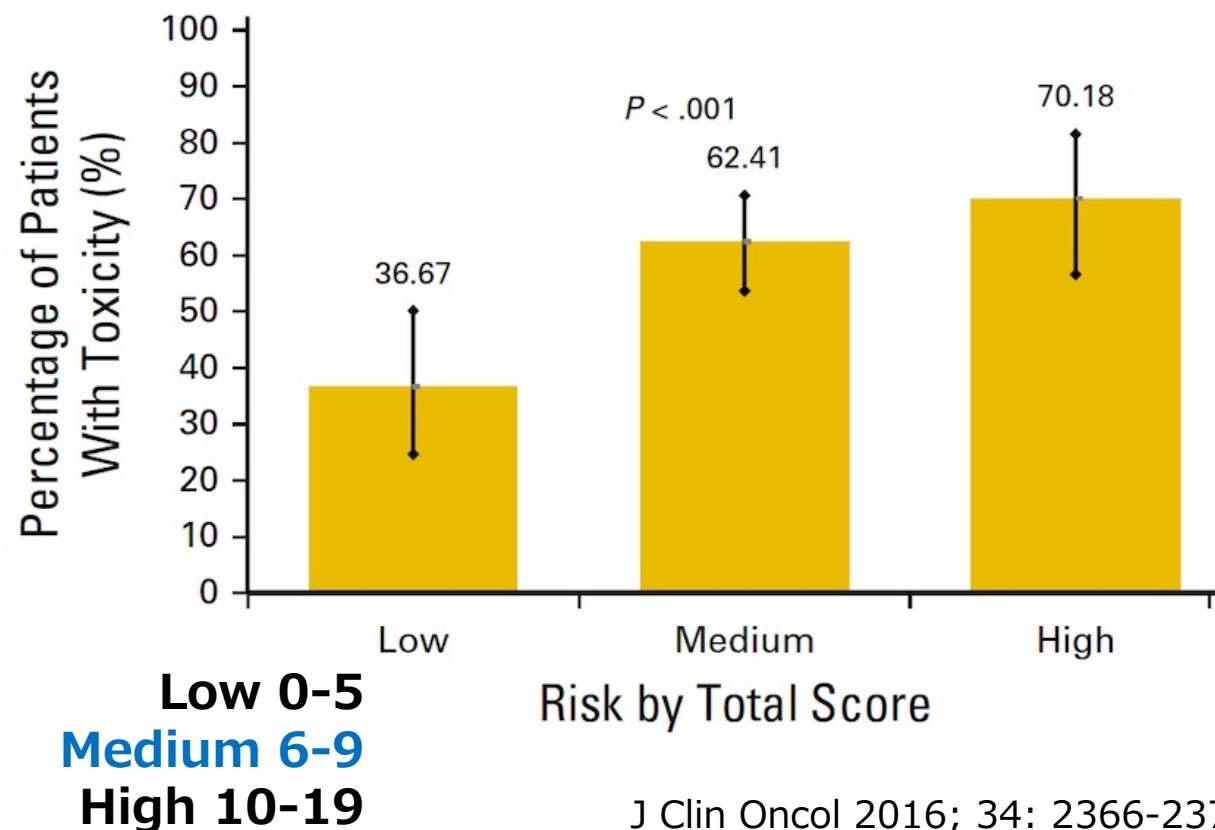
Variable	Value/Response	Score
Age of patient <b>年齢</b>	≥ 72 years	2
	< 72 years	0
Cancer type <b>癌腫</b>	GI or GU cancer	2
	Other cancer types	0
Planned chemotherapy dose <b>化学療法の用量</b>	Standard dose	2
	Dose reduced upfront	0
Planned No. of chemotherapy drugs <b>多剤併用 vs 単剤</b>	Polychemotherapy	2
	Monochemotherapy	0
Hemoglobin <b>貧血</b>	< 11 g/dL (male), < 10 g/dL (female)	3
	≥ 11 g/dL (male), ≥ 10 g/dL (female)	0
Creatinine clearance (Jelliffe, ideal weight) <b>腎</b>	< 34 mL/min	3
	≥ 34 mL/min	0
How is your hearing (with a hearing aid, if needed)? <b>聴力</b>	Fair, poor, or totally deaf	2
	Excellent or good	0
No. of falls in the past 6 months <b>転倒</b>	≥ 1	3
	None	0
Can you take your own medicine? <b>内服</b>	With some help/unable	1
	Without help	0
Does your health limit you in walking one block? <b>歩行状態</b>	Somewhat limited/limited a lot	2
	Not limited at all	0
During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc)? <b>体力や精神的な余裕</b>	Limited some of the time, most of the time, or all of the time	1
	Limited none of the time or a little of the time	0

## ■ 有害事象発生リスク予測ツール

**【対象】 65歳以上の固形癌患者**

**【結果】 化学療法による有害事象（Grade3-5）の頻度  
リスクスコアに基づいたカテゴリー別の結果**

### Grade 3-5の有害事象頻度



# 症例（高齢者として情報追加）

【症例】 75歳、女性、**PS : 0**、**G8 : 17点**、**MMSE : 30点**

【診断】 左乳癌 2.1cm、**リンパ節転移 : 陽性**

CNB: IDC, ER -, PgR -, HER2 3+, Ki67 90% **cT2N1M0 Stage IIB**

【既往歴/併存疾患】 特記事項なし 【趣味】 パークゴルフ、草むしり

【検査】 肝・腎・心・肺・骨髄機能 : 特記所見なし

【社会歴や居住状況】 家族関係 : 夫 74歳、車を運転できる、二人暮らし

近所に長女、本人の妹夫婦が住んでおり関係性は良好、スマホで買い物できる

【治療意思の確認】 夫を見届けるまで死にたくない、可能な限りの治療を希望

猫の世話があるので入院は避けたい

# 症例（高齢者として情報追加）

【症例】 75歳、女性、PS : 0、G8 : 17点

食事量

体重

年齢

【診断】 左乳癌 2.1cm、リンパ節転移：陽性

CNB: IDC, ER -, PgR -, HER2 3+, Ki67 90% **cT2N1M0 Stage IIB**

内服

認知機能

【既往歴/併存疾患】 特記事項なし 【趣味】 パークゴルフ、草むしり

歩行状態

年齢相応？

腎

貧血

聴力

転倒

【検査】 肝・腎・心・肺・骨髓機能：特記所見なし

BMI

内服

体力や精神的な余裕

【社会歴や居住状況】 家族関係：夫 74歳、車を運転できる、二人暮らし

近所に長女、本人の妹夫婦が住んでおり関係性は良好、スマホで買い物できる

化学療法の用量

多剤併用 vs 単剤

## “fit” と判断

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## まとめ

### ■ 周術期治療についてどのような方針を考えますか？

#### ・ 治療目的は生存期間の延長で良いか？

治療意思 と 支援体制の確認：延命 あるいは 生活の質の維持

認知機能を含めた臓器機能の評価

高齢者総合機能評価などのスクリーニングツールの活用

“fit” “vulnerable” “frail” の概念を用いた健康状態の評価

高齢者がんへのアプローチを考える～高齢者総合機能評価を含めて～

# 今回のテーマ

---

## 周術期化学療法最適化

1. 高齢者乳癌
2. HER2陽性乳癌

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## 質問

### ■ 周術期治療についてどのような方針を考えますか？

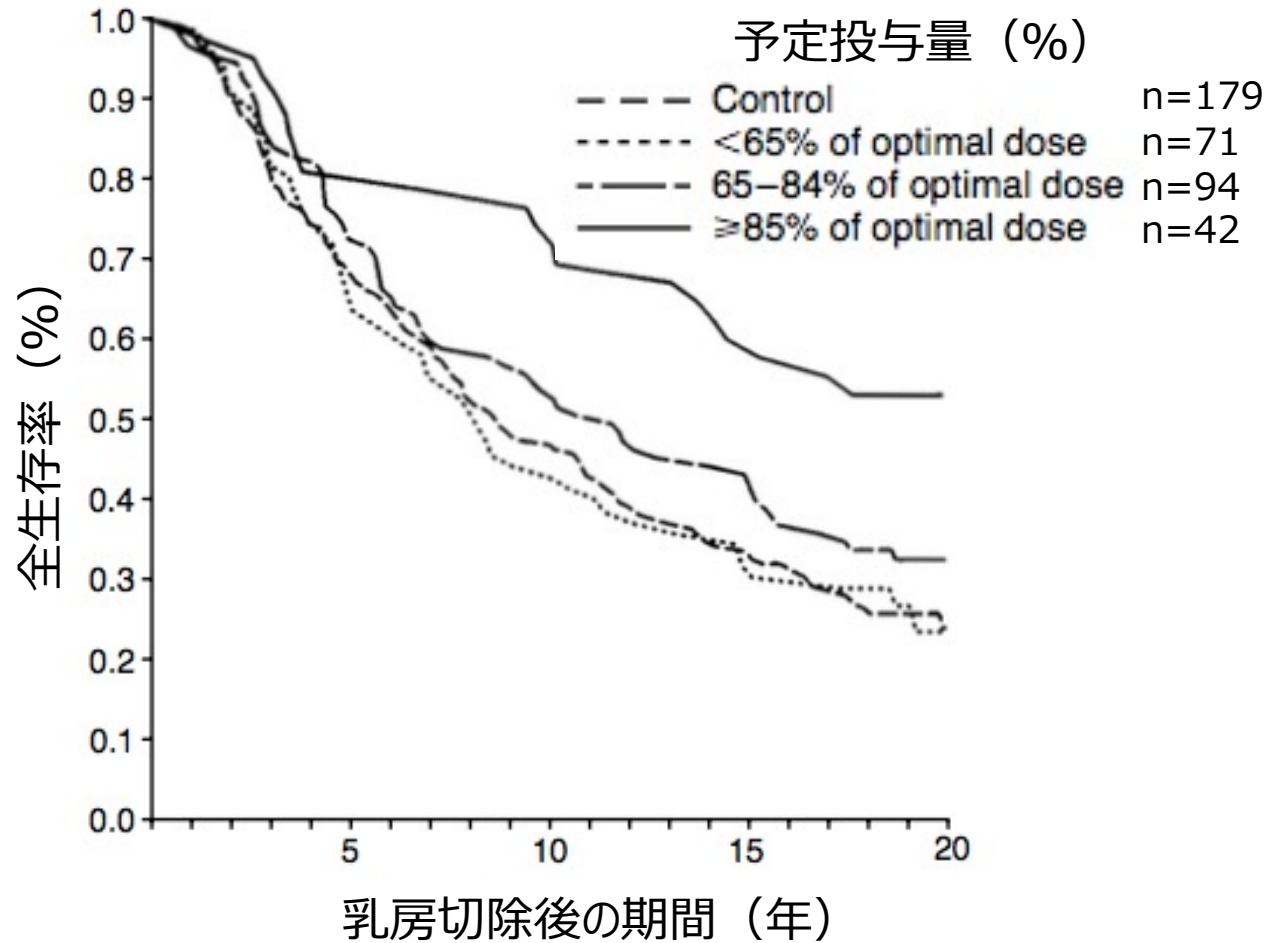
#### “fit” と判断

- 手術をどうするか？
- 薬物療法をどうするか？
- 放射線治療をどうするか？
- 術前化学療法→手術 / 手術→術後化学療法の順番をどうするか？

• 治療目的は生存期間の延長  
**コメントをお願い致します。**



# 術後化学療法（CMF）のRDI と生命予後との関連



Relative Dose Intensity (RDI) が  
**85%未満の症例では予後不良**

# 化学療法は術前か？ / 術後か？

- ・ 術前化学療法と術後化学療法の比較について、Cochrane Libraryよりシステマティック・レビューが報告されている。
- ・ 同じ薬剤を術前または術後に投与した14のランダム化比較試験（RCT）（n = 5,500）で解析された。
- ・ OSとDFSはそれぞれ10のRCTからメタアナリシスが行われており、**術前と術後の化学療法の間には有意な差は認めなかった**

(OS : HR 0.98, 95%CI 0.87-1.09,  
DFS : HR 0.97, 95%CI 0.89-1.07) 。

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## 解説

### ■ 周術期治療についてどのような方針を考えますか？

- 手術をどうするか？
- 薬物療法をどうするか？
- 放射線治療をどうするか？
- 術前化学療法→手術 / 手術→術後化学療法の順番をどうするか？
- 治療目的は生存期間の延長で良いか？

**術後補助化学療法の場合**

# HER2陽性乳癌に対する術後化学療法の位置づけ（ガイドライン）

CQ10. HER2陽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、トラスツズ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、トラスツズマブとペルツズ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）〕

**術後補助化学療法の場合**

# 高齢者乳癌に対する術後補助化学療法的位置づけ（ガイドライン）

## || CQ26. 高齢者乳癌に対する術後薬物療法として何が勧められるか？

### CQ26b 術後化学療法の場合

- ・年齢・臓器機能・依存症などの脆弱性と、再発リスクを勘案して、化学療法の適応を決める必要がある。
- ・化学療法のレジメンに関しては、脆弱性や患者希望を考慮した場合でも、経口化学療法薬などの低毒性レジメンは効果が不十分と考えられるため、標準的化学療法レジメンを考慮すべきであるとする。

#### 推奨 65歳以上

- ・高齢者乳癌に対する術後化学療法として、標準的化学療法を行うことが推奨される。
- （推奨の強さ：1～2，エビデンスの強さ：強，合意率：合意に至らず）

### CQ26c 術後化学療法に抗HER2療法を併用する場合

高齢者では心血管イベントは増加する傾向がある。

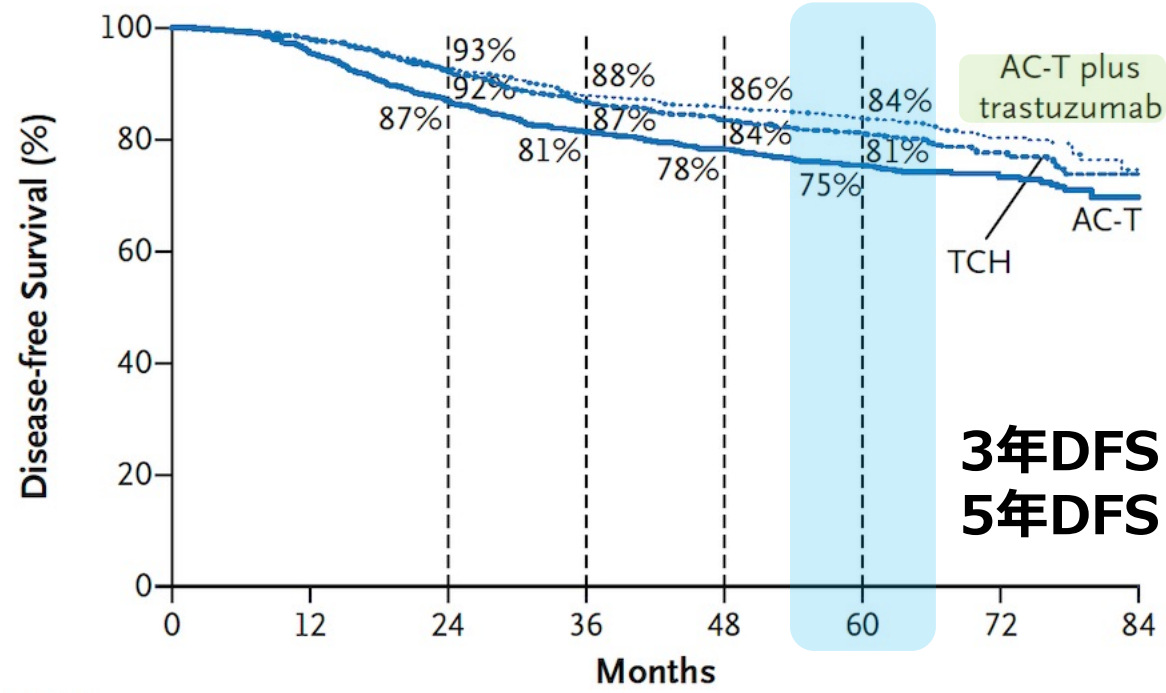
#### 推奨 60歳以上

- ・HER2陽性の高齢者乳癌に対して術後化学療法を行うとき、抗HER2療法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：弱，合意率：91%（10/11））

# HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法 (トラスツズマブの上乗せとアンストラサイクリンの有無)

## BCIRG-006 試験：術後補助化学療法

主要評価項目：無増悪生存率 (DFS)



【対象】 18歳以上～70歳まで  
リンパ節転移陽性 または ハイリスクリンパ節転移陰性

【結果】 トラスツズマブ 1年併用がDFS・OSともにAC-Tに比して有意な延長を示した。トラスツズマブを併用したAC-TとTCHはDFS・OSの差はなく、アンストラサイクリンを含まないTCHでは有意に心毒性が軽度だった

	TCH	AC-T+トラスツズマブ	AC-T
3年DFS	87%	88%	81%
5年DFS	81%	84%	75%

No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84
AC-T	1073	977	861	774	695	555	202	29
AC-T plus trastuzumab	1074	1028	951	861	774	620	226	37
TCH	1075	1021	939	848	770	606	208	33

【試験治療】 トラスツズマブを含まない

AC-T: AC (ADM+CPA) q3w x4 → DTX q3w x4  
AC → DTX (AC-T) + トラスツズマブ 1年  
TCH: DTX + CBDCA + トラスツズマブ 1年

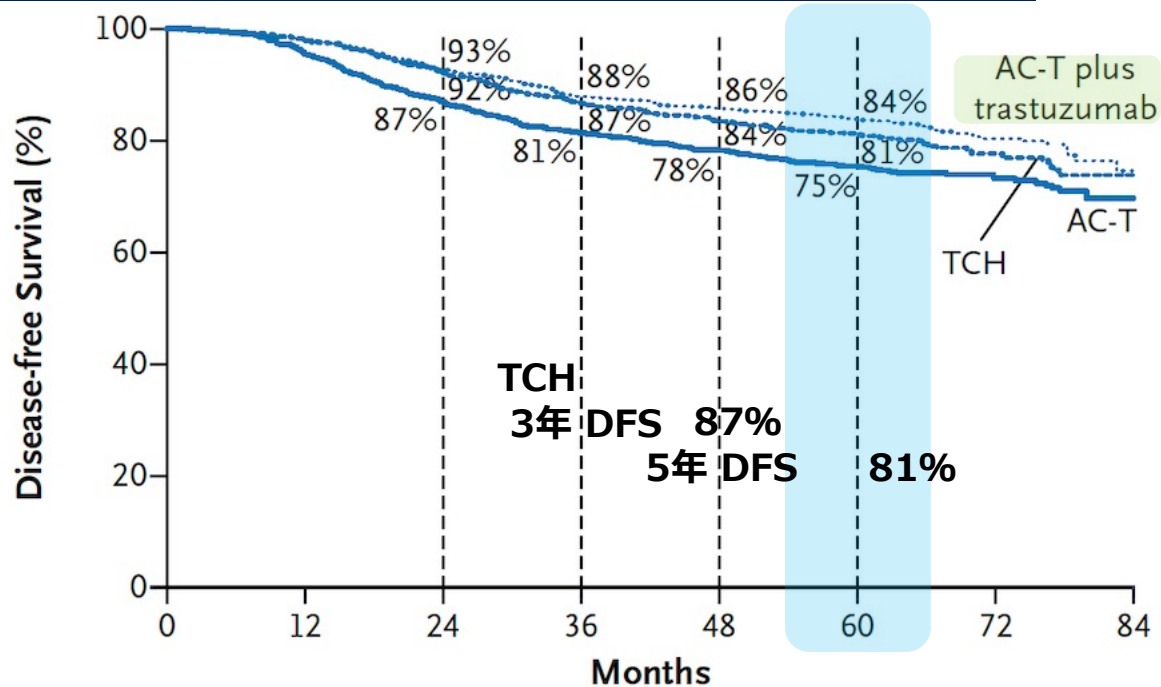
アンストラサイクリンを含まない

q3w x6 N Engl J Med 2011; 365: 1273-1283.

# HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法 (トラスツズマブの上乗せとアンストラサイクリンの有無)

## BCIRG-006 試験：術後補助化学療法

主要評価項目：無増悪生存率 (DFS)



No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84
AC-T	1073	977	861	774	695	555	202	29
AC-T plus trastuzumab	1074	1028	951	861	774	620	226	37
TCH	1075	1021	939	848	770	606	208	33

アンストラサイクリンを含まない

【対象】 18歳以上～70歳まで

リンパ節転移陽性 または ハイリスクリンパ節転移陰性

【結果】 トラスツズマブ 1年併用がDFS・OSともにAC-Tに比して有意な延長を示した。トラスツズマブを併用したAC-TとTCHはDFS・OSの差はなく、アンストラサイクリンを含まないTCHでは有意に心毒性が軽度だった

【高齢者への提案】 アンストラサイクリン省略による心毒性を考慮した治療選択

### 心機能関連有害事象

Events	AC-T (N=1073)	AC-T plus Trastuzumab (N=1074)	TCH (N=1075)
Cardiac-related death	0	0	0
Congestive heart failure‡	7 (0.7)	21 (2.0)	4 (0.4)§
>10% relative reduction in left ventricular ejection fraction¶	114 (11.2)	194 (18.6)	97 (9.4)**

### 【試験治療】

AC-T: AC (ADM + CPA) q3w x4 → DTX q3w x4

AC → DTX (AC-T) + トラスツズマブ 1年

TCH: DTX + CBDCA + トラスツズマブ 1年

q3w x6

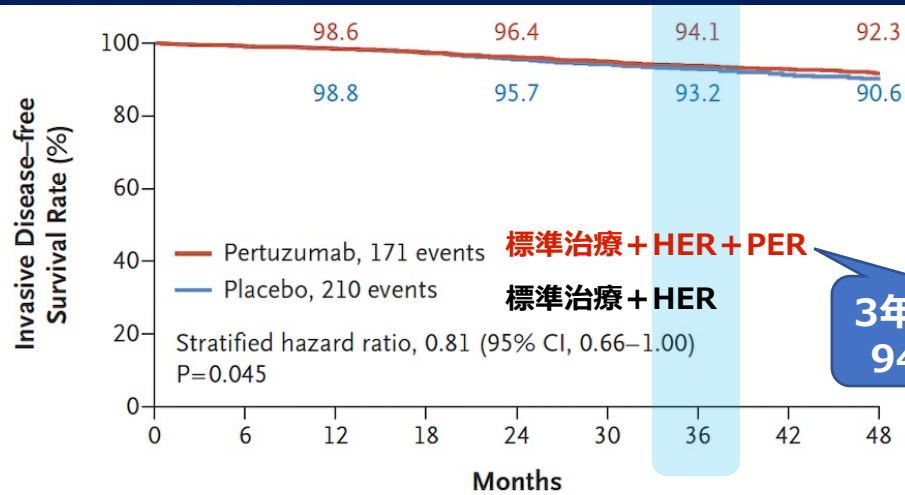
N Engl J Med 2011; 365: 1273-1283.

# HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法（ペルツズマブの上乗せ）

## APHINITY 試験：術後補助化学療法

主要評価項目：IDFS（浸潤癌の無病生存期間）

IDFS：invasive disease-free survival



【対象】リンパ節転移陽性、腫瘍径 1cm以上のリンパ節転移陰性、0.5~1.0cmのハイリスクリンパ節転移陰性

【試験治療】トラスツズマブ（標準治療）へのペルツズマブの上乗せ

- ・アンストラサイクリン系薬剤→タキサン系+トラスツズマブ
- ・TCH（DTX+CBDCA+トラスツズマブ）
- ・抗HER2療法は1年間 52週、3週ごとに18サイクル

【結果】IDFSはHR 0.81 とペルツズマブ群で有意に改善

- ・リンパ節転移陰性では、両群間での差は認められなかった
- ・リンパ節転移陽性では、ペルツズマブ群で有意な改善あり

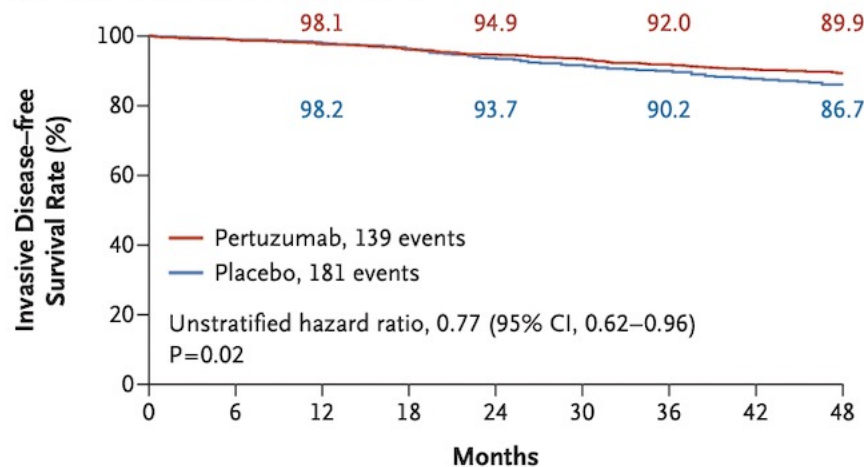
■ 1年の治療完遂率：

ペルツズマブ併用群 84.5% vs トラスツズマブ群 87.4%

■ 有害事象による治療中止割合：

ペルツズマブ併用群 7.3% vs トラスツズマブ群 6.2%

リンパ節転移陽性での解析



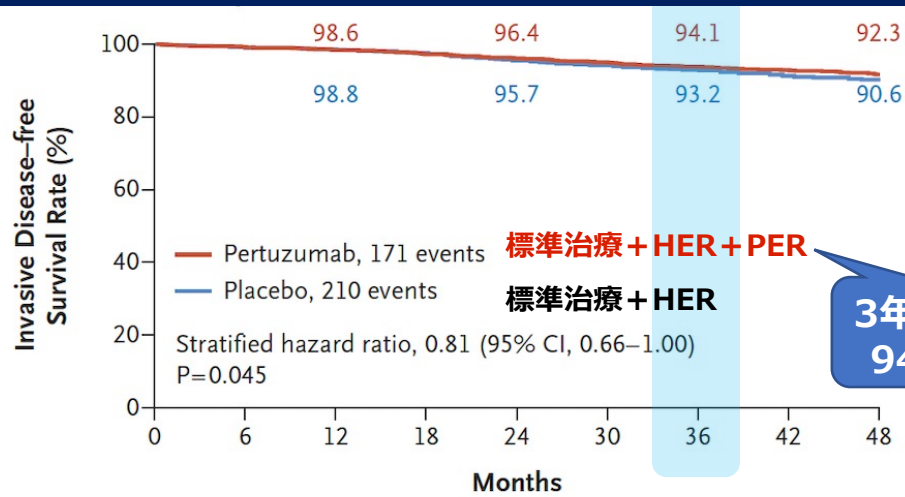
# HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法（ペルツズマブの上乗せ）

高齢者への提案

## APHINITY 試験：術後補助化学療法

主要評価項目：IDFS（浸潤癌の無病生存期間）

IDFS：invasive disease-free survival



【対象】リンパ節転移陽性、腫瘍径 1cm以上のリンパ節転移陰性、0.5～1.0cmのハイリスクリンパ節転移陰性

【試験治療】トラスツズマブ（標準治療）へのペルツズマブの上乗せ

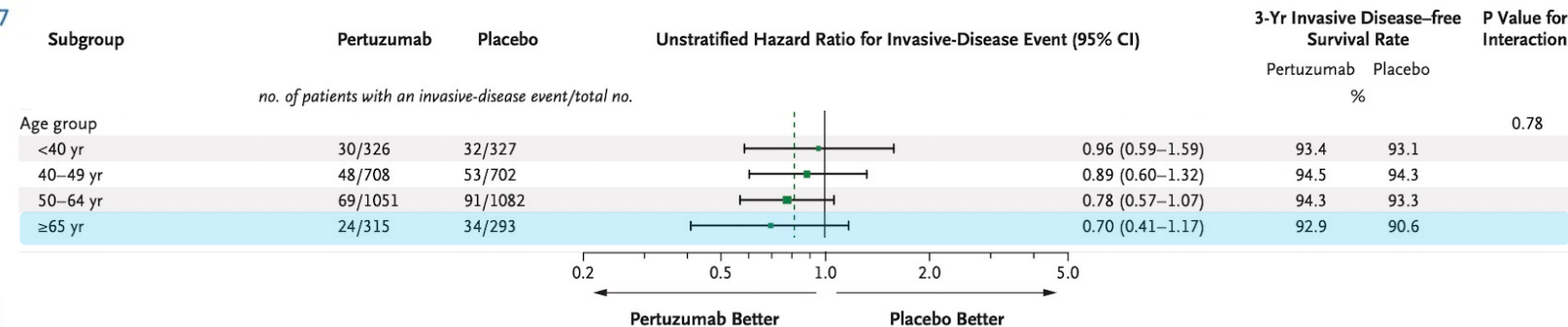
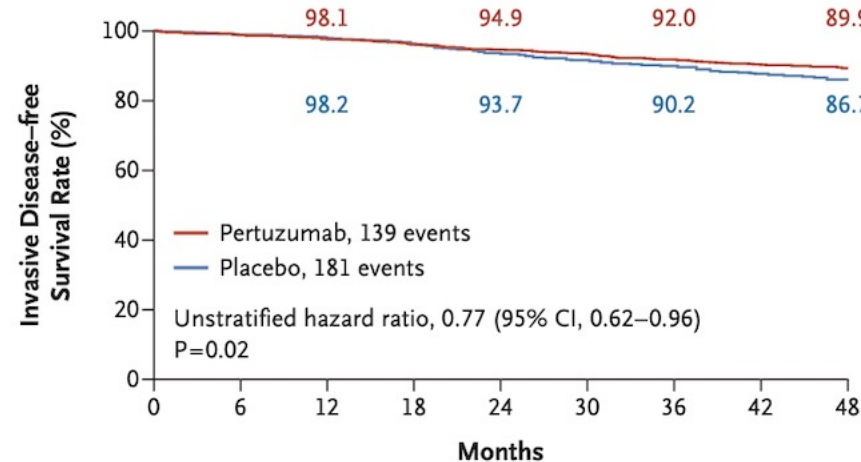
- ・アンストラサイクリン系薬剤→タキサン系+トラスツズマブ
- ・TCH（DTX+CBDCA+トラスツズマブ）

【結果】IDFSはHR 0.81とペルツズマブ群で有意に改善

- ・リンパ節転移陰性では、両群間での差は認められなかった
- ・リンパ節転移陽性では、ペルツズマブ群で有意な改善あり

【高齢者への提案】若年者と同様にペルツズマブが考慮される

リンパ節転移陽性での解析





# アンストラサイクリン系抗がん薬の位置づけ（ガイドライン）

|| FQ2. 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ンは勧められるか？

## ステートメント

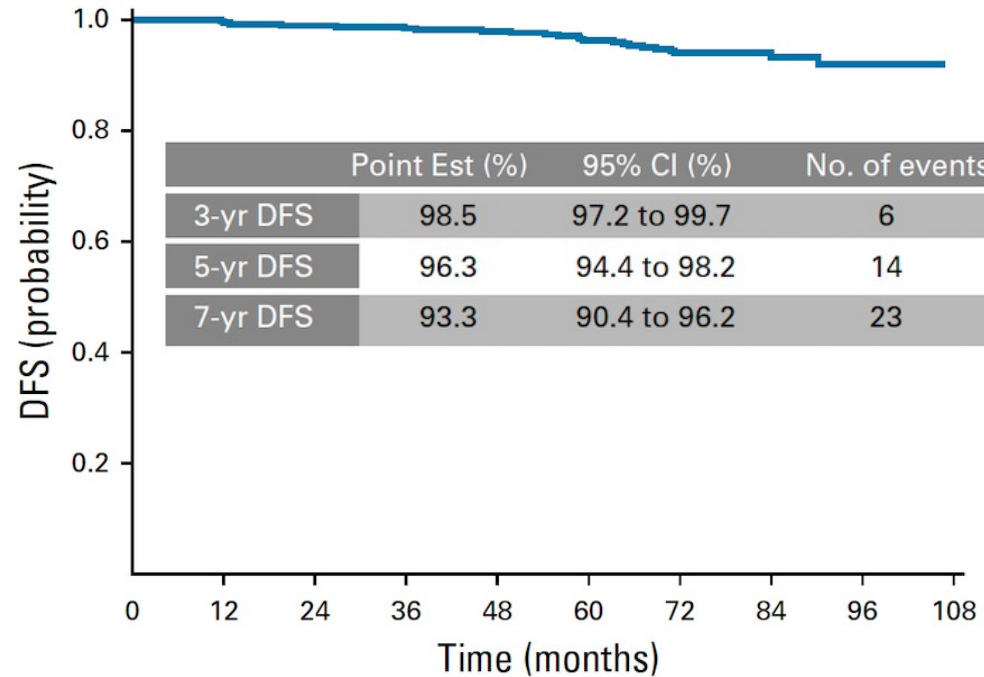
・再発低リスクや心疾患の既往があり、HER2陽性などの場合には、アンストラサイクリンを含まない術後治療の有用性が検討されている。

**術後補助化学療法の場合**

# HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法（リンパ節転移陰性）

## APT 試験（第Ⅱ相試験）：術後補助化学療法

Characteristic	Patients (N = 406)	
	no.	(%)
Age group		
<50 yr	132	(32.5)
50–59 yr	137	(33.7)
60–69 yr	96	(23.6)
≥70 yr	41	(10.1)
Primary tumor		
Size	<b>2cm以下は90%以上</b>	
T1mic: ≤0.1 cm	9	(2.2)
T1a: >0.1 to ≤0.5 cm	68	(16.7)
T1b: >0.5 to ≤1.0 cm	124	(30.5)
T1c: >1.0 to ≤2.0 cm	169	(41.6)
T2: >2.0 to ≤3.0 cm	36	(8.9)
Nodal status		
N0	400	(98.5)
N1mic	6	(1.5)
Hormone-receptor status		
Positive	272	(67.0)
Negative	134	(33.0)



### 【結果】

治療完遂率 87.7%  
 7年DFS 93.3%  
 7年OS 95.0%

### 【結論】

HER2陽性 Stage I 乳癌  
 への治療選択の1つとなる

### 【対象】

腫瘍径：3cm以下 **リンパ節転移陰性**

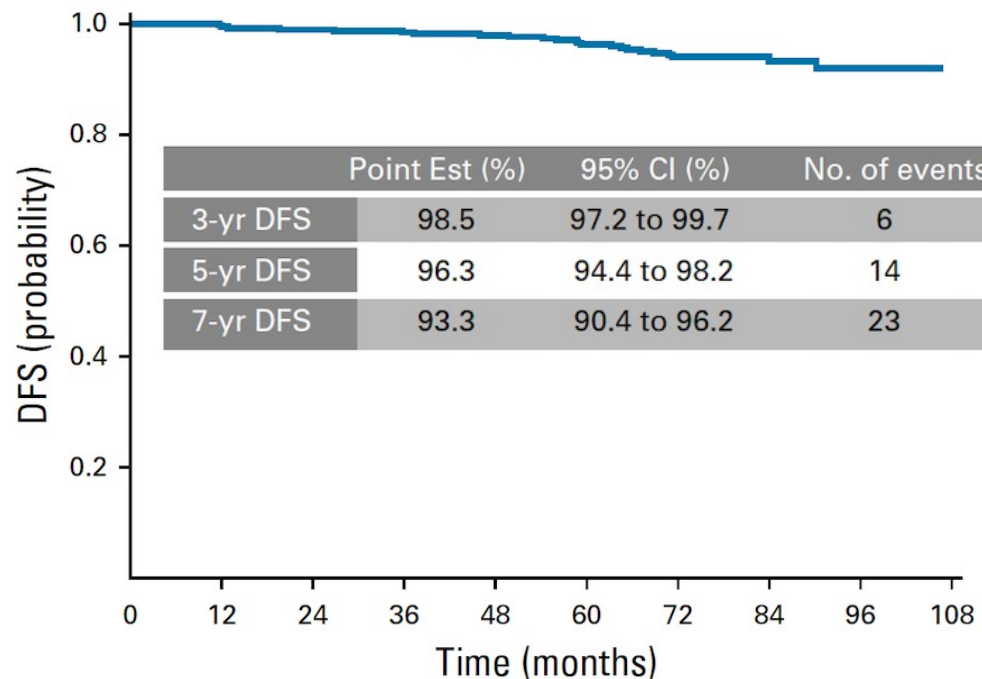
【試験治療】毎週PTX 12回 + トラスツズマブ 1年

【主要評価項目】無増悪生存率（DFS）

# HER2陽性乳癌に対する術後補助化学療法（リンパ節転移陰性）

## APT 試験（第Ⅱ相試験）：術後補助化学療法

Characteristic	Patients (N = 406)
	no. (%)
<b>70歳以上は10.1%</b>	
<b>年齢中央値は55歳</b>	
Age group	
<50 yr	132 (32.5)
50-59 yr	137 (33.7)
60-69 yr	96 (23.6)
≥70 yr	41 (10.1)
Primary tumor	
Size	<b>2cm以下は90%以上</b>
T1mic: ≤0.1 cm	9 (2.2)
T1a: >0.1 to ≤0.5 cm	68 (16.7)
T1b: >0.5 to ≤1.0 cm	124 (30.5)
T1c: >1.0 to ≤2.0 cm	169 (41.6)
T2: >2.0 to ≤3.0 cm	36 (8.9)
Nodal status	
N0	400 (98.5)
N1mic	6 (1.5)
Hormone-receptor status	
Positive	272 (67.0)
Negative	134 (33.0)



### 【結果】

治療完遂率 87.7%  
 7年DFS 93.3%  
 7年OS 95.0%

### 【結論】

HER2陽性 Stage I 乳癌への治療選択の1つとなる

### 【高齢者への提案】

検討される

### 【対象】

腫瘍径：3cm以下 **リンパ節転移陰性**

【試験治療】毎週PTX 12回 + トラスツズマブ 1年

【主要評価項目】無増悪生存率（DFS）

# HER2陽性高齢者乳癌に対する術後補助化学療法

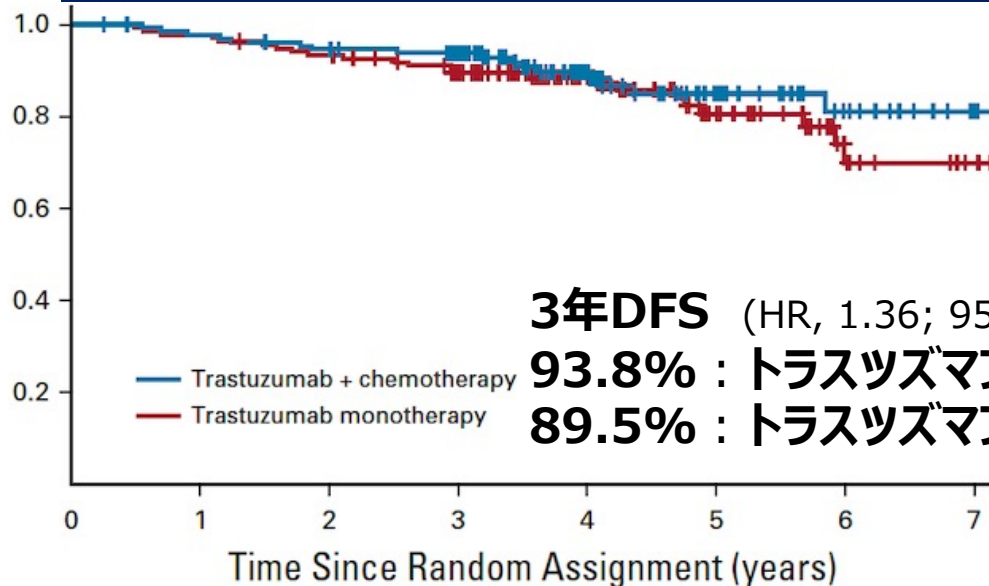
年齢中央値は73.9歳

## RESPECT 試験：術後補助化学療法



Characteristic	Trastuzumab Monotherapy (n = 135)	Trastuzumab + Chemotherapy (n = 131)	P
Mean age, years (SD)	73.9 (2.8)	73.9 (3.0)	.79
Performance status			.76
0	126 (93.3)	121 (92.4)	
1	9 (6.7)	10 (7.6)	
Pathologic tumor size			.57
T1b	10 (7.4)	11 (8.4)	
T1c	55 (40.7)	54 (41.2)	
T2	64 (47.4)	64 (48.9)	
T3	6 (4.4)	2 (1.5)	
Lymph node metastasis			.39
Negative	111 (82.2)	103 (78.6)	
Positive	23 (17.0)	24 (18.4)	
Unknown	1 (0.7)	4 (3.1)	
Stage			.8
I	58 (43.0)	58 (44.3)	
IIA	56 (41.5)	55 (42.0)	
IIB	20 (14.8)	16 (12.2)	
IIIA	1 (0.7)	2 (1.5)	
Surgery			.2
Mastectomy	97 (71.9)	87 (66.4)	
Partial mastectomy	36 (26.7)	44 (33.6)	
Others	2 (1.5)	0 (0.0)	
Hormone receptor status			.55
ER+ and/or PgR+	62 (45.9)	65 (49.6)	
ER- and PgR-	73 (54.1)	66 (50.4)	

### 主要評価項目：無増悪生存率 (DFS)



3年DFS (HR, 1.36; 95% CI, 0.72 to 2.58; P = .51)

93.8% : トラスツズマブ + 化学療法 (RDI : 81.8%)

89.5% : トラスツズマブ 単剤 (RDI : 84.4%)

【対象】 70歳以上～80歳以下

腫瘍径 6mm以上 Stage I ~ IIIA

【結論】 トラスツズマブ単剤は、トラスツズマブ+化学療法に対する非劣性を証明できなかった (ネガティブ試験)

【高齢者への提案】 トラスツズマブ単剤は化学療法が困難な高齢者に考慮すべき治療選択肢

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## 解説

### ■ 周術期治療についてどのような方針を考えますか？

- 手術をどうするか？
- 薬物療法をどうするか？
- 放射線治療をどうするか？
- 術前化学療法→手術 / 手術→術後化学療法の順番をどうするか？
- 治療目的は生存期間の延長で良いか？

**術前補助化学療法の場合**

## 術前薬物療法の原則

## 術前薬物療法で知られている有益性

- 乳房温存が容易となる
- 手術不能腫瘍が手術可能になる
- 治療への反応に基づき個々の患者レベルで重要な予後情報が得られ、特にHER2陽性およびトリプルネガティブ乳癌(TNBC)患者で重要である
- HER2陽性およびTNBCの残存例では術後療法レジメンの変更または追加が可能となる
- 遺伝子検査が時間的に可能となる
- 乳房全切除術を選択した患者でも、乳房再建が計画できる時間が得られる

pCR

レスポンスガイド治療

## 機会

- 腋窩リンパ節転移陽性が治療により陰性になれば、SLNB単独が可能になる
- 術前療法に対する反応がみられない場合や進行した場合に薬物療法を変更する機会が得られる
- 腋窩リンパ節の病変が消失すれば、放射線療法部分を小さくしたり、放射線療法を少なくしたりできる
- 新規治療法および予測バイオマーカーを検証する優れた研究基盤となる

## 注意

- 臨床病期が過大評価された場合、薬物療法により過剰治療となる可能性がある
- 臨床病期が過小評価された場合、放射線療法により局所的に過小治療となる可能性がある
- 術前薬物療法中に病勢進行となる可能性がある

## 術前薬物療法の適応がある患者

- 手術不能乳癌の患者：
  - ▶ IBC
  - ▶ 巨大または癒合した腋窩リンパ節のN2
  - ▶ N3
  - ▶ T4
- 手術可能乳癌の場合、以下の患者には術前薬物療法が望ましい：
  - ◇ HER2陽性乳癌またはTNBCで、T2以上またはN1以上の場合
  - ◇ 乳房温存を希望する患者で、乳房の大きさと比較して原発腫瘍が大きい
  - ◇ リンパ節転移陽性病変があるが、術前薬物療法によりリンパ節転移陰性となる可能性が高い
  - ◇ 手術方法を決定する時間が必要な場合

## 術前薬物療法の候補とならない患者

- 広範な非浸潤性癌で、浸潤癌範囲の確定が不十分な患者
- 腫瘍範囲の境界が曖昧な患者
- 腫瘍が触診不能または臨床的に評価できない患者

# CQ 7 手術可能なHER2陽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陽性浸潤性乳癌に術前化学療法を施行する場合，トラスツズ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陽性浸潤性乳癌に術前化学療法を施行する場合，トラスツズ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））

術前化学療法にトラスツズマブを併用することで心毒性の増悪を伴わず、**pCR率の向上**が期待できる。生存に関しては小規模な2つの試験での検討があるのみで、十分な評価がされていない。しかし、**HER2陽性乳癌においてはpCRと予後が相関する**ことが知られており<sup>1)</sup>、予後改善の可能性が十分に示唆される。

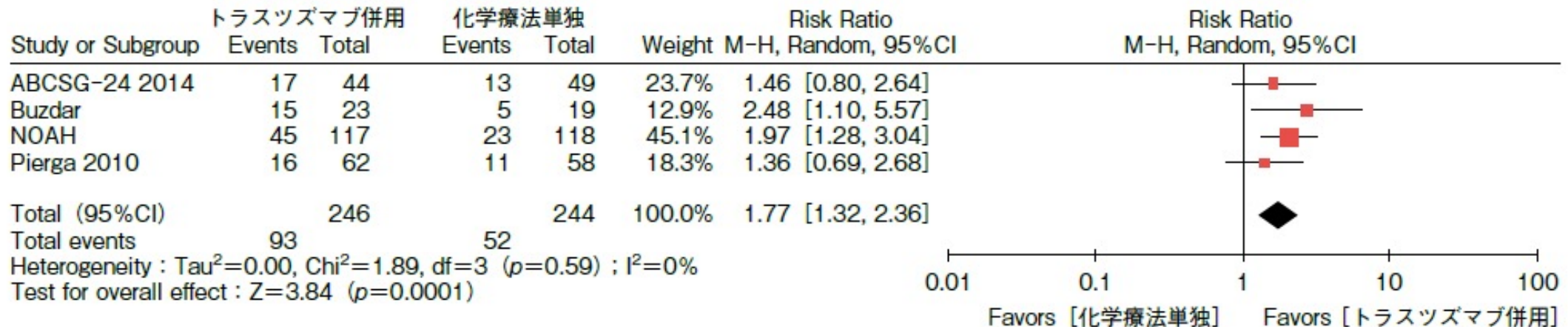


図1 メタアナリシス：化学療法単独 vs トラスツズマブ併用，pCR率

1) Lancet 2014; 384: 164-172.

# アンストラサイクリン系とタキサン系薬剤による術前化学療法を施行した7つの臨床試験の統合解析 (n = 6,337) におけるpCRと予後について

Baseline Characteristic	No. of Patients	No. of Patients With Event	DFS			No. of Patients Who Died	OS		
			HR†	95% CI	P†		HR†	95% CI	P†
Age, years									
< 35	404	98	2.91	1.56 to 5.46	.001	49	1.88	0.84 to 4.18	.124
35-39	640	168	1.59	1.00 to 2.51	.048	83	2.76	1.20 to 6.35	.016
40-49	2,109	460	2.15	1.54 to 3.00	< .001	228	2.38	1.43 to 3.95	.001
50-59	1,901	424	2.52	1.68 to 3.78	< .001	217	2.11	1.23 to 3.63	.007
≥ 60	1,323	317	2.60	1.60 to 4.25	< .001	198	3.84	1.80 to 8.16	< .001
Subtype									
Luminal A	1,637	240	1.305	0.71 to 2.39	.39	100	1.16	0.47 to 2.85	.75
Luminal B/HER2 negative	357	79	5.950	1.46 to 24.25	.013	38	5.13	0.70 to 37.43	.11
Luminal B/HER2 positive without trastuzumab	395	80	1.180	0.59 to 2.36	.64	38	0.94	0.37 to 2.41	.90
Luminal B/HER2 positive with trastuzumab	356	62	1.227	0.63 to 2.37	.54	11	29.72	0.63 to > 1,000	.28
HER2 positive (nonluminal) without trastuzumab	239	68	3.953	1.89 to 8.28	< .001	43	4.91	1.75 to 13.77	.002
HER2 positive (nonluminal) with trastuzumab	298	60	8.738	3.17 to 24.12	< .001	25	13.80	1.87 to 102	.01
Triple negative	911	253	6.020	3.92 to 9.25	< .001	161	12.41	5.82 to 26.49	< .001

■ **ypT0 ypN0** をpCRと定義した場合、non pCR群との比較で最も予後が反映されるとしている。この定義のもとで、サブタイプ別に予後を比較した結果、**Luminal B/HER2陰性、HER2陽性 (nonluminal)、トリプルネガティブ** ではpCR群がnon pCR群に比較し予後良好であった。

■ **統合解析での年齢別検討において、60歳以上のpCRでは、良好な予後との関連性あり**



# HER2陽性乳癌におけるpCRの位置づけ

## ■ HER2陽性乳癌を対象にpCRとの関連についてのメタアナリシス

Analysis	HR, Median (95% Probability Interval)
Overall survival, all HER2 positive	0.34 (0.26-0.42)
Event-free survival, all HER2 positive	0.37 (0.32-0.43)
<b>Hormone receptor status    ホルモン受容体の状態</b>	
Negative <b>陰性</b>	0.29 (0.24-0.36)
Positive	0.52 (0.40-0.66)
<b>Neoadjuvant anti-HER2 therapy</b>	
No	0.45 (0.35-0.57)
Yes	0.35 (0.30-0.40)
<b>Study type</b>	
Randomized clinical trials	0.40 (0.33-0.49)
Cohort studies	0.33 (0.27-0.41)

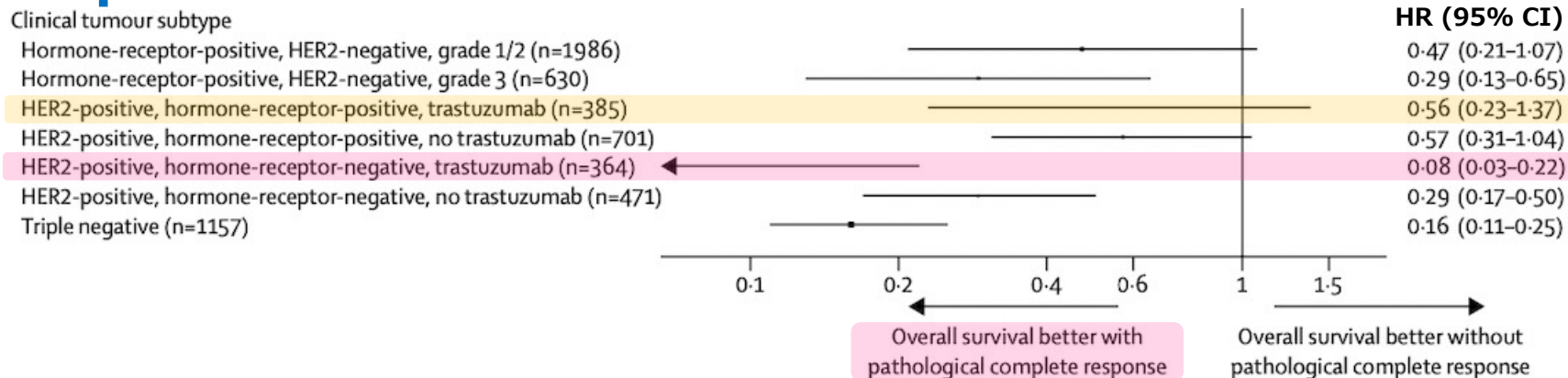
■ HER2陽性乳癌を対象にpCRと予後の関連について、36試験 (n = 5,768) を含むメタアナリシスの報告

■ pCR群ではnon pCR群に比べて**全生存期間** (OS) のHR 0.34 (95%CI 0.26-0.42)、**無再発生存期間** (EFS) のHR 0.37 (95%CI 0.32-0.43) が良好だった

■ この差は**ホルモン受容体陰性**の場合により顕著であった

JAMA Oncol. 2016; 2: 751-760.

## ■ pCRと予後 (全生存期間) についてCTNeoBCプール解析 (12試験, n = 11,955)



■ トラスツズマブ治療が行われたHER2陽性乳癌かつ**ホルモン陰性**の場合、良好な全生存期間の延長が認められた

Lancet. 2014; 384: 164-72.

# HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法（pCR割合の向上）

## NeoSphere 試験（ランダム化第Ⅱ相試験）：**術前**補助化学療法

### pCR割合

	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C; n=107)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=96)
<b>全体</b>				
Pathological complete response in ITT population	31 (29.0%, 20.6–38.5)	49 (45.8%, 36.1–55.7)*	18 (16.8%, 10.3–25.3)†	23 (24.0%, 15.8–33.7)‡
Pathological complete response in ER positive or PR positive, or both, women	10/50 (20.0%, 10.0–33.7)	13/50 (26.0%, 14.6–40.3)	3/51 (5.9%, 1.2–16.2)	8/46 (17.4%, 7.8–31.4)
<b>HR陰性</b>				
Pathological complete response in ER negative and PR negative women	21/57 (36.8%, 24.4–50.7)	36/57 (63.2%, 49.3–75.6)	15/55 (27.3%, 16.1–41.0)	15/50 (30.0%, 17.9–44.6)
		<b>TH群</b>	<b>THP群</b>	
<b>奏効割合</b>				
Clinical response in primary breast tumour				
Complete or partial response	79/99 (79.8%, 70.5–87.2)	89/101 (88.1%, 80.2–93.7)	69/102 (67.6%, 57.7–76.6)	65/91 (71.4%, 61.0–80.4)
Non-responders (including unknown)	20/99 (20.2%, 12.8–29.5)	12/101 (11.9%, 6.3–19.8)	33/102 (32.4%, 23.4–42.3)	26/91 (28.6%, 19.6–39.0)

【対象】腫瘍径 2cm以上 もしくは 炎症性乳癌

【試験治療】トラスツズマブへのペルツズマブの上乗せ、ドセタキセルの有無

【主要評価項目】

pCR割合（原発巣での浸潤癌の消失）

【結果】pCR割合

THP群（ドセタキセル＋トラスツズマブ＋ペルツズマブ）	<b>45.8%</b>	ホルモン受容体陰性の場合	63.2%
TH群（ドセタキセル＋トラスツズマブ）	29.0%		36.8%

→ THP群（ペルツズマブ併用）でpCR割合は有意に上昇（p=0.0141）  
 この差はホルモン受容体**陰性**の場合により顕著であった

# HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法（pCR割合の向上）

## NeoSphere 試験（ランダム化第Ⅱ相試験）：**術前**補助化学療法

### pCR割合

	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C; n=107)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=96)
Pathological complete response in ITT population	31 (29.0%, 20.6–38.5)	49 (45.8%, 36.1–55.7)*	18 (16.8%, 10.3–25.3)†	23 (24.0%, 15.8–33.7)‡
Pathological complete response in ER positive or PR positive, or both, women	10/50 (20.0%, 10.0–33.7)	13/50 (26.0%, 14.6–40.3)	3/51 (5.9%, 1.2–16.2)	8/46 (17.4%, 7.8–31.4)
Pathological complete response in ER negative and PR negative women	21/57 (36.8%, 24.4–50.7)	36/57 (63.2%, 49.3–75.6)	15/55 (27.3%, 16.1–41.0)	15/50 (30.0%, 17.9–44.6)

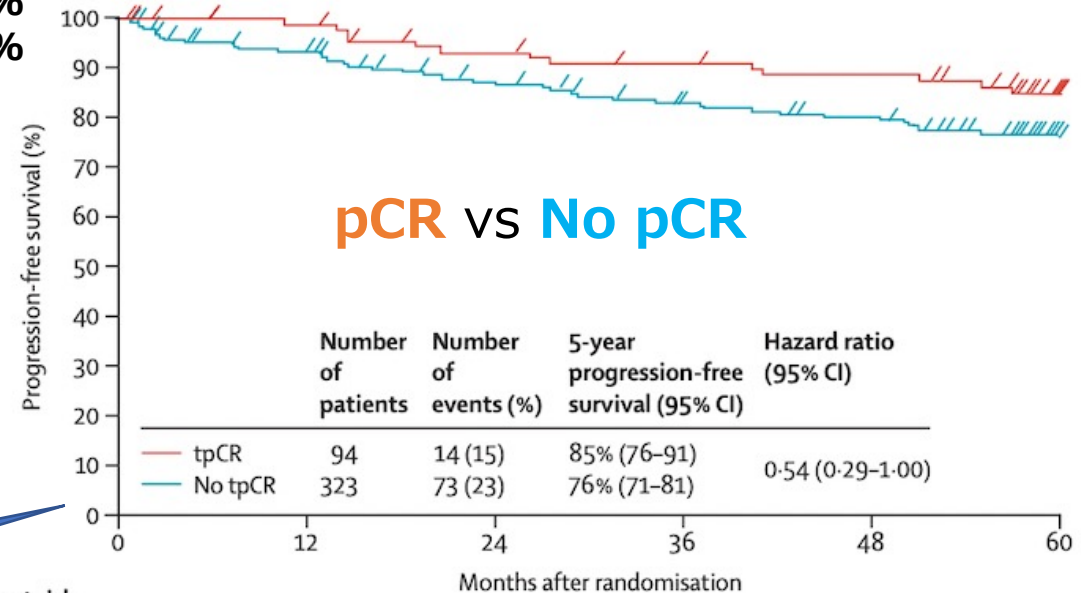
全体

HR陰性

### 生存期間

5年PFS 81%  
5年DFS 81%

86%  
84%



Lancet Oncol. 2012; 13: 25–32.  
Lancet Oncol. 2016; 17: 791–800.

【対象】腫瘍径 2cm以上 もしくは 炎症性乳癌

【試験治療】トラスツズマブへのペルツズマブの上乗せ

【主要評価項目】

pCR割合（原発巣での浸潤癌の消失）

【結果】pCR割合はTHP群で45.8%、TH群で29.0%とペルツズマブ併用によりpCR割合は有意に上昇（ $p=0.0141$ ）この差はホルモン受容体陰性の場合により顕著

pCR群ではnon pCR群に比べPFS延長傾向が認められた

# HER2陽性乳癌に対する術前補助化学療法 (pCR割合の向上)

## NeoSphere 試験 (ランダム化第Ⅱ相試験) : **術前**補助化学療法

### pCR割合

全体

	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab <b>DTXなし</b> (group C; n=107)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=96)
Pathological complete response in ITT population	31 (29.0%, 20.6–38.5)	49 (45.8%, 36.1–55.7)*	18 (16.8%, 10.3–25.3)†	23 (24.0%, 15.8–33.7)‡
Pathological complete response in ER positive or PR positive, or both, women	10/50 (20.0%, 10.0–33.7)	13/50 (26.0%, 14.6–40.3)	3/51 (5.9%, 1.2–16.2)	8/46 (17.4%, 7.8–31.4)
<b>HR陰性</b> Pathological complete response in ER negative and PR negative women	21/57 (36.8%, 24.4–50.7)	36/57 (63.2%, 49.3–75.6)	15/55 (27.3%, 16.1–41.0)	15/50 (30.0%, 17.9–44.6)

### 奏効割合

Clinical response in primary breast tumour	TH群	THP群	抗HER2薬併用群	
Complete or partial response	79/99 (79.8%, 70.5–87.2)	89/101 (88.1%, 80.2–93.7)	69/102 (67.6%, 57.7–76.6)	65/91 (71.4%, 61.0–80.4)
Non-responders (including unknown)	20/99 (20.2%, 12.8–29.5)	12/101 (11.9%, 6.3–19.8)	33/102 (32.4%, 23.4–42.3)	26/91 (28.6%, 19.6–39.0)

### 患者背景

	Trastuzumab plus docetaxel (group A; n=107)	Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel (group B; n=107)	Pertuzumab plus trastuzumab (group C; n=107)	Pertuzumab plus docetaxel (group D; n=96)
Median age (years, range)	50 (32–74)	50 (28–77)	49 (22–80)	49 (27–70)
ER positive or PR positive, or both	50 (47%)	50 (47%)	51 (48%)*	46 (48%)
ER negative and PR negative	57 (53%)	57 (53%)	55 (52%)*	50 (52%)

年齢中央値は49～50歳

【対象】腫瘍径 2cm以上 もしくは 炎症性乳癌

【試験治療】トラスツズマブへのペルツズマブの上乗せ

【主要評価項目】

**pCR割合 (原発巣での浸潤癌の消失)**

【結果】 pCR割合はTHP群で**45.8%**、TH群で29.0%とペルツズマブ併用によりpCR割合は有意に上昇 (p=0.0141) この差はホルモン受容体**陰性**の場合により顕著であった

【高齢者への提案】

**pCR割合をふまえ抗HER2薬併用 (ドセタキセルなし) の検討**

# HER2陽性乳癌に対して術前アンスラサイクリンはpCR割合の向上に寄与するか

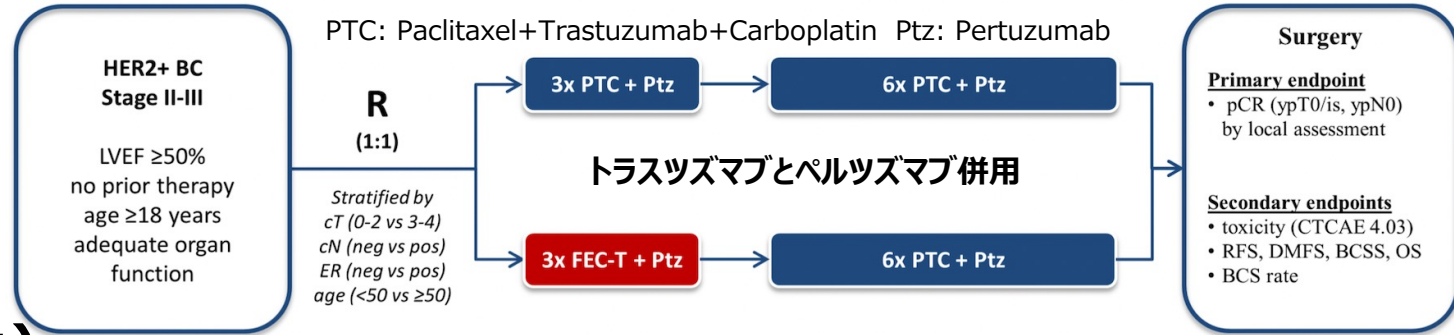
## TRAIN-2 試験：術前補助化学療法

【対象】 Stage II～III

【試験治療】 トラスツズマブとペルツズマブ併用  
 PTX/CBDCA (アンスラサイクリンなし) VS  
 FEC → PTX/CBDCA (アンスラサイクリンあり)

【主要評価項目】 pCR割合  
 (原発巣と腋窩リンパ節で浸潤癌の消失)

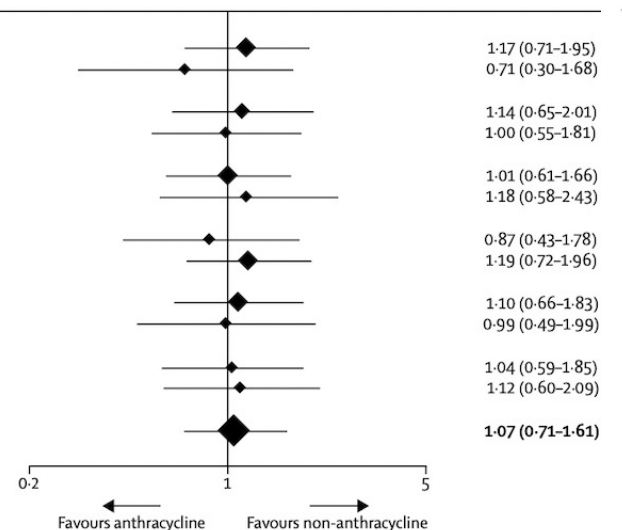
【結果】 pCR割合は同等



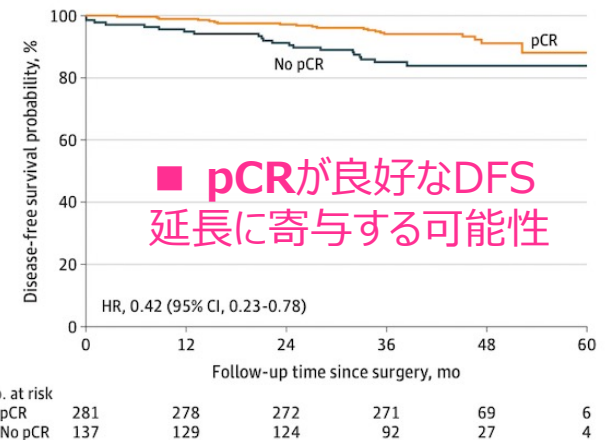
### pCRについてサブグループ解析

アンスラサイクリンあり PTX/CBDCA  
 (n=212) (n=206)

	アンスラサイクリンあり (n=212)	PTX/CBDCA (n=206)
<b>Hormone receptor status</b>		
ER-positive and/or PR-positive	64/125 (51%)	64/116 (55%)
ER-negative and PR-negative	77/87 (89%)	76/90 (84%)
<b>Age</b>		
<50 years	79/116 (68%)	78/110 (71%)
≥50 years	62/96 (65%)	62/96 (65%)
<b>Tumour stage</b>		
0-2	96/141 (68%)	99/145 (68%)
3-4	45/71 (63%)	41/61 (67%)
<b>Node status</b>		
Negative	59/79 (75%)	54/75 (72%)
Positive	82/133 (62%)	86/131 (66%)
<b>Disease stage</b>		
II	89/133 (67%)	98/142 (69%)
III	52/79 (66%)	42/64 (66%)
<b>Tumour grade</b>		
1-2	65/102 (64%)	66/102 (65%)
3	68/98 (69%)	66/72 (72%)
<b>All patients</b>	<b>141/212 (67%)</b>	<b>140/206 (68%)</b>



### Disease free survival pCR vs No pCR



Lancet Oncol 2018; 19: 1630-40.  
 JAMA Oncol. 2021; 7: 978-984.

# HER2陽性乳癌に対して術前アンスラサイクリンはpCR割合の向上に寄与するか

## TRAIN-2 試験：術前補助化学療法

### 有害事象

【対象】 Stage II～III

【試験治療】 トラスツズマブとペルツズマブ併用  
PTX/CBDCA (アンスラサイクリンなし) VS  
FEC → PTX/CBDCA (アンスラサイクリンあり)

FNは  
アンスラサイクリン群  
で高率に発症

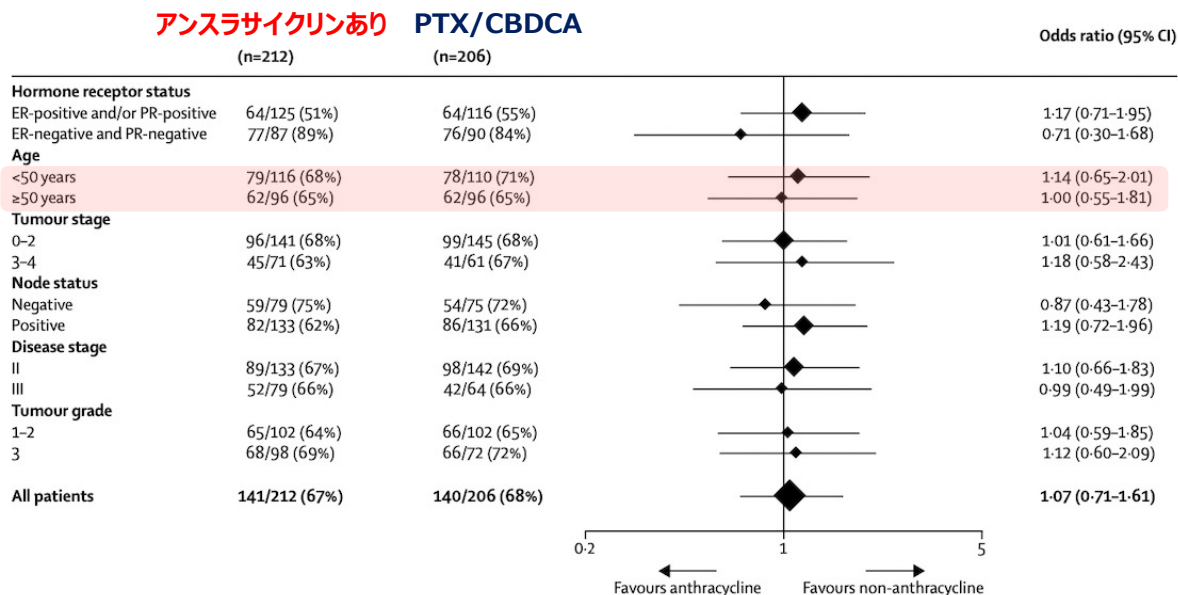
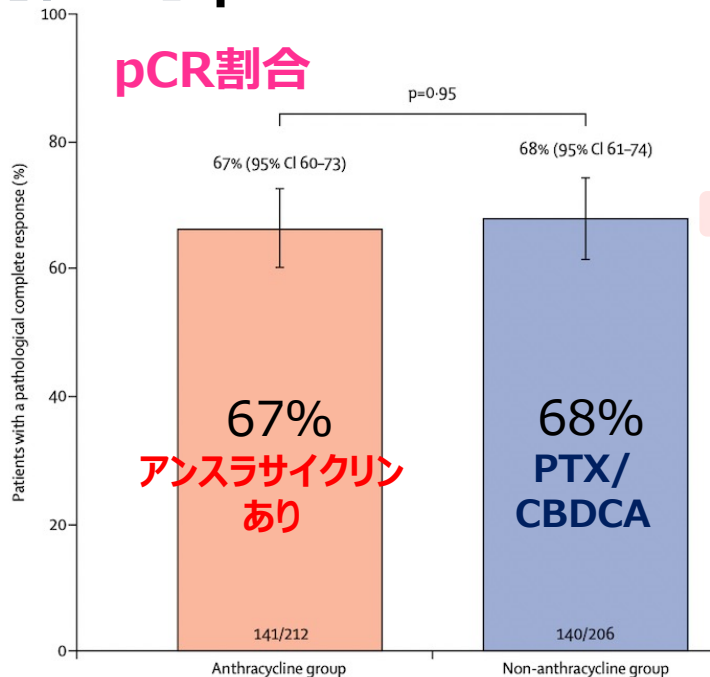
	Anthracycline group (n=220)		Non-anthracycline group (n=218)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	92 (42%)	39 (18%)	104 (48%)	14 (6%)
Anaemia	43 (20%)	1 (<1%)	46 (21%)	0
Thrombocytopenia	31 (14%)	7 (3%)	35 (16%)	7 (3%)
Diarrhoea	26 (12%)	0	36 (17%)	1 (<1%)
Febrile neutropenia*	22 (10%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
Hypokalaemia	18 (8%)	1 (<1%)	8 (4%)	0
Peripheral sensory neuropathy†	12 (5%)	0	15 (7%)	0

【主要評価項目】 pCR割合

(原発巣と腋窩リンパ節で浸潤癌の消失)

【結果】 pCR割合は同等

### pCRについてサブグループ解析



### 【高齢者への提案】

アンスラサイクリンを省いた  
化学療法は検討される

FQ16 術前化学療法で病理的完全奏効（pCR）を得られなかった場合、術後化学療法の変更を考慮すべきか？

### ステートメント

- ・術前化学療法後にpCRが得られない場合、術後療法を追加または変更することで予後が改善する可能性がある。

**術前化学療法によるpCR割合の向上から、  
術後化学療法の強化に移行した**

**レスポンスガイド治療の場合**

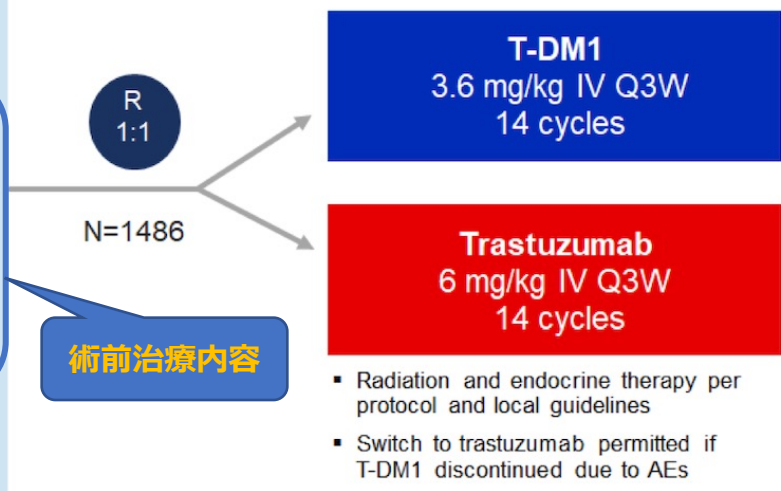
# HER2陽性乳癌に対する薬物療法の位置づけ（pCRをふまえた戦略）

## KATHERINE 試験：レスポンスガイド治療

### 患者背景

Characteristic	Trastuzumab Group (N=743)	T-DM1 Group (N=743)
Median age (range) — yr	49 (23–80)	49 (24–79)
Race or ethnic group — no. of patients (%)†		
White	531 (71.5)	551 (74.2)
Asian	64 (8.6)	65 (8.7)
Black	19 (2.6)	21 (2.8)
American Indian or Alaska Native‡	50 (6.7)	36 (4.8)
Multiple or unknown	79 (10.6)	70 (9.4)
Clinical stage at presentation — no. of patients (%)		
Inoperable breast cancer§	190 (25.6)	185 (24.9)
Operable breast cancer¶	553 (74.4)	558 (75.1)
Hormone-receptor status — no. of patients (%)		
Estrogen-receptor–negative and progesterone-receptor–negative or status unknown	203 (27.3)	209 (28.1)
Estrogen-receptor–positive, progesterone-receptor–positive, or both	540 (72.7)	534 (71.9)
Previous use of anthracycline — no. of patients (%)	564 (75.9)	579 (77.9)
Neoadjuvant HER2-targeted therapy — no. of patients (%)		
Trastuzumab alone	596 (80.2)	600 (80.8)
Trastuzumab plus pertuzumab	139 (18.7)	133 (17.9)
Trastuzumab plus other HER2-targeted therapy	8 (1.1)	10 (1.3)

- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Received neoadjuvant therapy consisting of
  - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
    - All chemotherapy as neoadjuvant therapy
    - Minimum of 9 weeks of taxane
    - Anthracyclines and alkylators allowed
  - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
    - Second HER2-targeted agent allowed
- Pathologic residual invasive tumor in breast or axilla
- Randomization within 12 weeks of surgery



### 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

【対象】術前化学療法後にpCRが得られていない

【試験治療】トラスツズマブ vs T-DM1

【主要評価項目】IDFS（浸潤癌の無病生存期間）

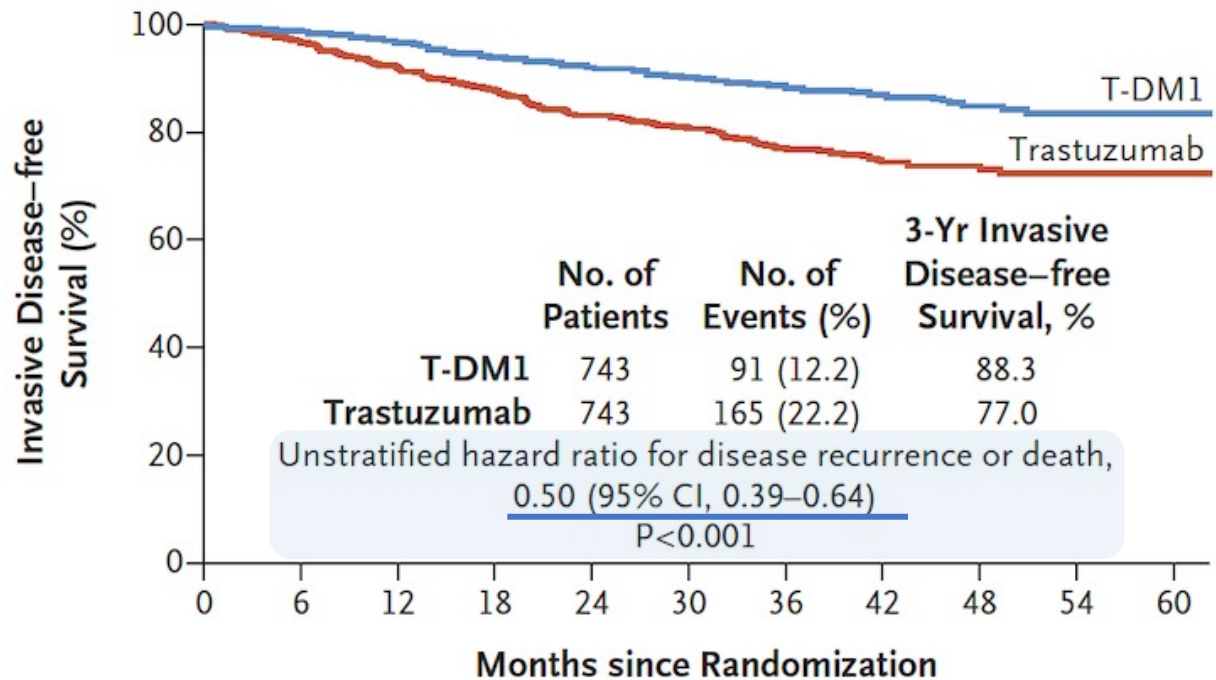
- 71.9% : HR陽性 28.1% : HR陰性
- 77.9% : 術前化学療法としてアンスラサイクリン系薬剤使用歴あり
- 17.9% : トラスツズマブ+ペルツズマブ併用歴あり



## 有害事象のまとめ

Event	Trastuzumab Group (N=720)	T-DM1 Group (N=740)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	672 (93.3)	731 (98.8)
Grade ≥3 adverse event	<b>Grade 3以上</b> 111 (15.4)	190 (25.7)
Adverse event leading to death†	0	1 (0.1)
Serious adverse event	58 (8.1)	94 (12.7)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug‡	15 (2.1)	133 (18.0)
<b>有害事象による治療中止割合</b>		
Grade ≥3 adverse event that occurred in ≥1% of patients in either group		<b>Grade 3以上</b>
Decreased platelet count	<b>血小板減少</b> 2 (0.3)	42 (5.7)
Hypertension	9 (1.2)	15 (2.0)
Radiation-related skin injury	7 (1.0)	10 (1.4)
Peripheral sensory neuropathy	0	10 (1.4)
Decreased neutrophil count	5 (0.7)	9 (1.2)
Hypokalemia	1 (0.1)	9 (1.2)
Fatigue	1 (0.1)	8 (1.1)
Anemia	1 (0.1)	8 (1.1)

## 主要評価項目：IDFS：浸潤癌の無病生存期間



### No. at Risk

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

### 試験治療の完遂割合

	Trastuzumab (n=720)	T-DM1 (n=740)
Cycles of trastuzumab or T-DM1 completed	<i>no. of patients (%)</i>	
14 cycles	583 (81.0)	528 (71.4)

## 【結果】

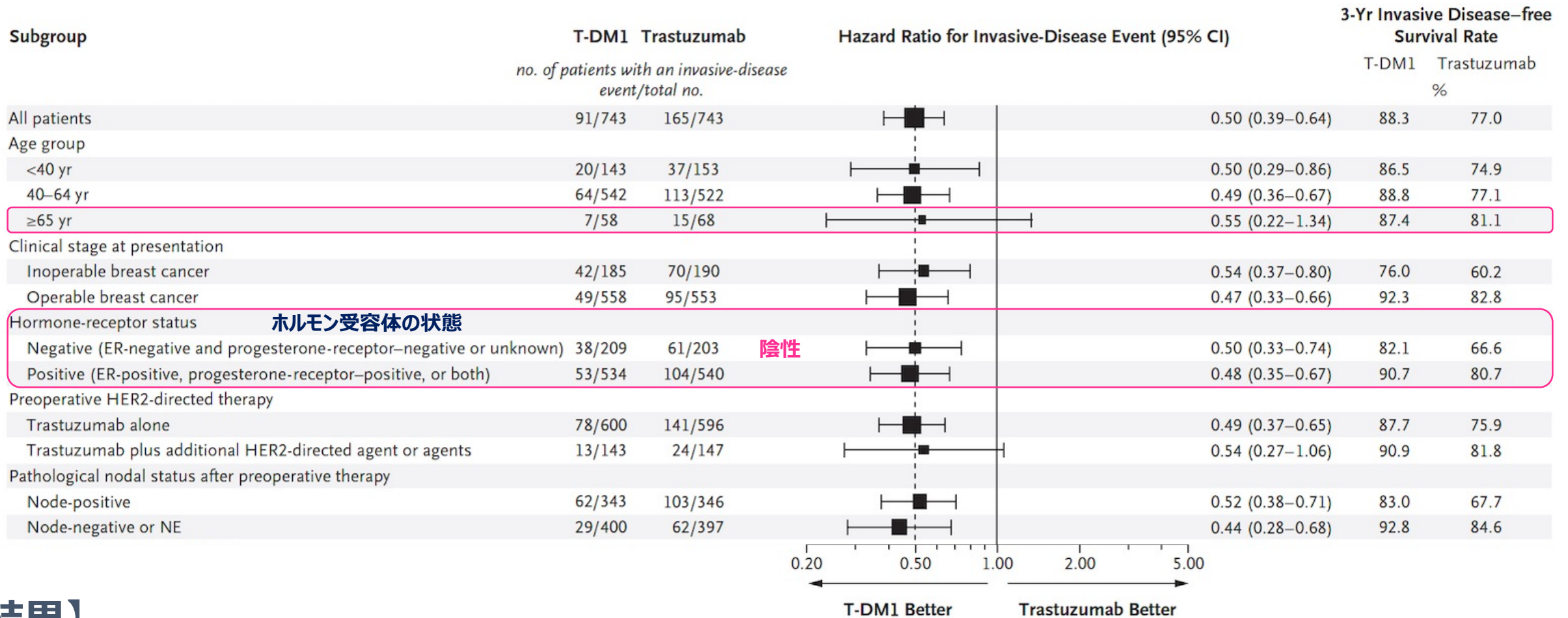
- IDFSは、T-DM1群で有意に良好：**HR 0.50**

\* Listed are adverse events with an onset that occurred from the first dose of any trial treatment through 30 days after the final dose of trial treatment and adverse events with an onset in the follow-up period that were determined by the investigators to be related to the trial drug or trial procedure. Patients may have had more than one adverse event.

† One patient with a platelet count of 55,000 per cubic millimeter fell at home and died of an intracranial hemorrhage.

‡ The most common adverse event leading to discontinuation of the trial drug in the trastuzumab group was a decreased ejection fraction in 10 of 720 patients (1.4%). The most common adverse events leading to discontinuation of the trial drug in the T-DM1 group were a decreased platelet count in 31 of 740 patients (4.2%), an increased blood bilirubin level in 19 patients (2.6%), an increased aspartate aminotransferase level in 12 patients (1.6%), an increased alanine aminotransferase level in 11 patients (1.5%), **peripheral sensory neuropathy in 11 patients (1.5%), and a decreased ejection fraction in 9 patients (1.2%).**

## HER2陽性高年齢者乳癌に対するレスポンスガイド治療は？



## 【結果】

- 主要評価項目であるIDFSが、T-DM1群で有意に良好：HR 0.50 (95%CI 0.39-0.64)
- ホルモン受容体陽性、陰性に関わらず一貫してIDFSは改善された

【高年齢者への提案】術前治療を乗り越えた高年齢者→ T-DM1を検討 N Engl J Med 2019; 380: 617-28.

# HER2陽性タイプ・早期乳癌

## 抗がん薬治療を主体とした治療のまとめ：術後補助化学療法の場合

低リスク

**T1N0**

**PTX + トラスツズマブ**

APT試験

高リスク

**T2以上 or N+**

**アンスラサイクリン系→ タキサン系+トラスツズマブ±ペルツズマブ**

APHINITY試験

(アンスラサイクリン系が懸念される場合)

**DTX + CBDCA + トラスツズマブ±ペルツズマブ**

APHINITY試験  
BCIRG-006試験

**術後補助化学療法の場合**

# HER2陽性タイプ・早期乳癌

## 抗がん薬治療を主体とした治療のまとめ：術後補助化学療法の場合

低リスク

**T1N0**

PTX + トラスツズマブ

APT試験

高リスク

**T2以上 or N+**

アンストラサイクリン系 → タキサン系 + トラスツズマブ ± ペルツズマブ

APHINITY試験

(アンストラサイクリン系が懸念される場合)

**高齢者**

DTX + CBDCA + トラスツズマブ ± ペルツズマブ

APHINITY試験  
BCIRG-006試験

70～80歳

**高齢者**

腫瘍径 6mm以上

Stage I ～ IIIA

トラスツズマブ併用化学療法が困難なときトラスツズマブ単剤

RESPECT試験

**術後補助化学療法の場合**

# HER2陽性タイプ・早期乳癌

抗がん薬治療を主体とした治療のまとめ：術前に選択される化学療法

**cT1-4/N0-3/M0**

(cT1a-b/N0 除外)

アンスラサイクリン系→タキサン系+トラスツズマブ±ペルツズマブ

KATHERINE試験

(アンスラサイクリン系が懸念される場合)

PTX+CBDCA+トラスツズマブ±ペルツズマブ

KATHERINE試験

TRAIN-2試験

**T2以上**

化学療法併用に懸念あり

トラスツズマブ+ペルツズマブ±ドセタキセル

あるいは ホルモン陰性の場合

NeoSphere試験

**レスポンスガイド治療（pCRが得られていない場合、術後にT-DM1を選択）**

# HER2陽性タイプ・早期乳癌

抗がん薬治療を主体とした治療のまとめ：術前に選択される化学療法

アンスラサイクリン系→タキサン系+トラスツズマブ±ペルツズマブ

**cT1-4/N0-3/M0**

KATHERINE試験

(cT1a-b/N0 除外)

(アンスラサイクリン系が懸念される場合)

高齢者

PTX+CBDCA+トラスツズマブ±ペルツズマブ

KATHERINE試験

TRAIN-2試験

**T2以上**

高齢者

化学療法併用に懸念あり

トラスツズマブ+ペルツズマブ±ドセタキセル

あるいは ホルモン陰性の場合

NeoSphere試験

レスポンスガイド治療（pCRが得られていない場合、術後にT-DM1を選択）

## HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## まとめ

## ■ 周術期治療についてどのような方針を考えますか？

- ・ 薬物療法をどうするか？

薬物療法に対する忍容性・継続性について経時的な評価

高齢者

周術期治療ではRDI（Relative Dose Intensity）を維持する

抗HER2薬のみでも治療完遂につなげる

高齢者

HER2陽性では予後規定因子 pCR をねらう術前化学療法

→ レスポンスガイド治療を検討する

ホルモン受容体陰性的高齢者

# HER2陽性タイプ・高齢者の早期乳癌

## Take Home Message

- “fit” と判断した高齢者には元気な非高齢者と同様の周術期化学療法を考慮するが、経時的な評価とあわせ全身状態や有害事象のバランスをふまえた化学療法継続が望ましい
- ホルモン受容体発現に関与しない良好な無病生存期間が得られたレスポンスガイド治療はHER2陽性乳癌に対する周術期治療の選択肢となるため、**初診時から**術前化学療法導入の可否を適切に判断していくことが大切である