

2021年3月7日

第2回GRACE Seminar

がん研の最新版 乳癌周術期薬物療法

がん研有明病院 乳腺内科
高野 利実



サブタイプ別薬物療法

Ki67
多遺伝子
発現検査

ホルモン療法

ホルモン
受容体 (+)

ホルモン
受容体 (-)

化学療法

HER2 (-)

Luminal A

Triple
Negative

Luminal B

抗HER2薬

Luminal B
HER2

HER2 (+)

HER2 +

ホルモン療法のCQ

Ki67
多遺伝子
発現検査

T1aNOにホルモン
療法は不要？

期間は
5年 or 10年？

閉経の定義は？

閉経期TAM⇒AI切り替えは？

閉経前でLHRHa併用は？

術前ホルモン療法の意義は？

TS-1の併用は？

CDKiの併用は？

オラパリブの併用は？

ホルモン
受容体(-)

化学療法

Triple
Negative

HER2(-)

抗HER2薬

HER2(+)

HER2+

化学療法のCQ

Ki67
多遺伝子
発現検査

ホルモン療法

ホルモン
受容体 (+)

ホルモン
受容体 (-)

HER2

抗HER2薬

HER2(+)

化学療法要不要の線引きは？

術前か術後か？

アントラサイクリン省略は？

最適なA+Tレジメンは？

さらなる化学療法の追加は？

レスポンスガイド？

分子標的薬・ICI併用は？

抗HER2療法のCQ

Ki67
多遺伝子
発現検査

ホルモン療法

ホルモン
受容体 (+)

ホルモン
受容体 (-)

化学療法

HER2 (-)

Luminal A

Triple
Negative

最適な抗HER2療法は？
Dual Blockade?

適切な併用化学療法・
ホルモン療法は？

別の分子標的薬・ICI併用は？
レスポンスガイド？

De-escalationで
化学療法不要の時代へ？

がん研レジメンの見直し

- **エビデンスに基づいて**
 - 最先端のエビデンスを批判的吟味
 - 「今までこうだったから」や世の通説にはとらわれない
 - 当院データベースの検討も重視
- **徹底議論**
 - 火曜・金曜カンファで継続的に議論
 - 持ち回りで基調プレゼン、全員参加の議論
- **枠を超えてオープンに**
 - 「がん研レジメン」を公開し、院外でも議論
 - GRACEセミナー、出版も
 - 適応拡大に向けた働きかけも



「決定版！」ではない

- **一律に決めきれない事項も多数**
 - 意見が分かれ、継続審議となっているものも
 - 個別の判断(カンファの議論・患者の価値観)も重要
- **日々アップデート**
 - 最新のエビデンスにもタイムリーに対応
 - 重要な発表・論文があれば抄読会・メールディスカッション
 - よりよき医療を目指して常に議論
 - 自らエビデンスを創り、世界に発信も
- **忌憚のないご意見を！**
 - ご批判、ご質問大歓迎です



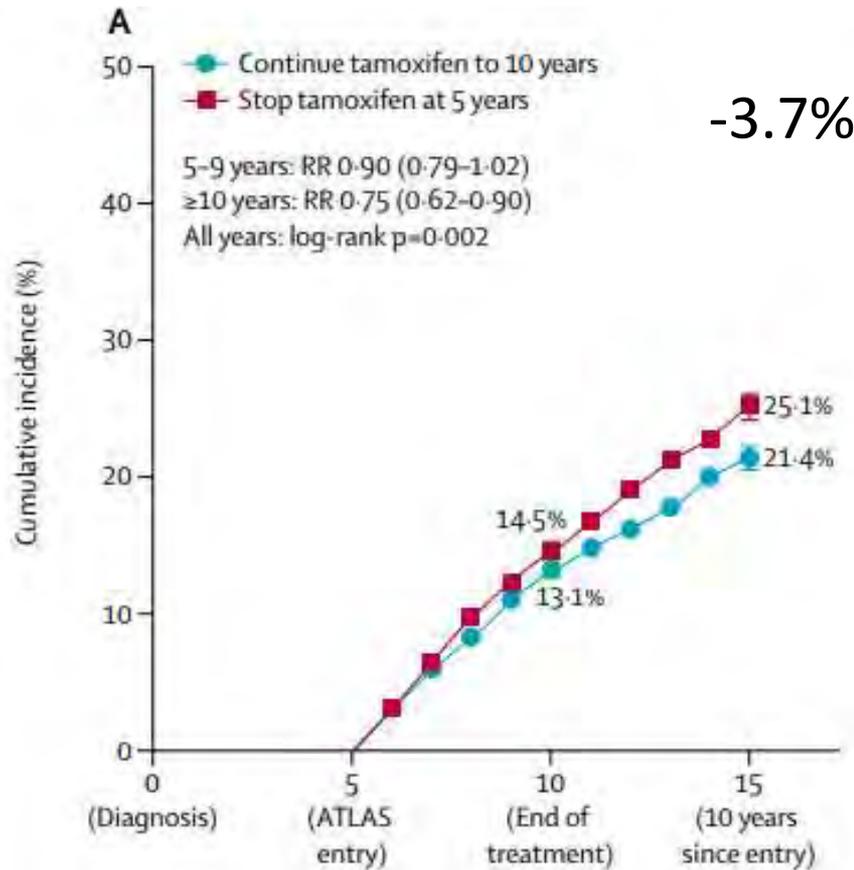
ホルモン療法

ATLAS

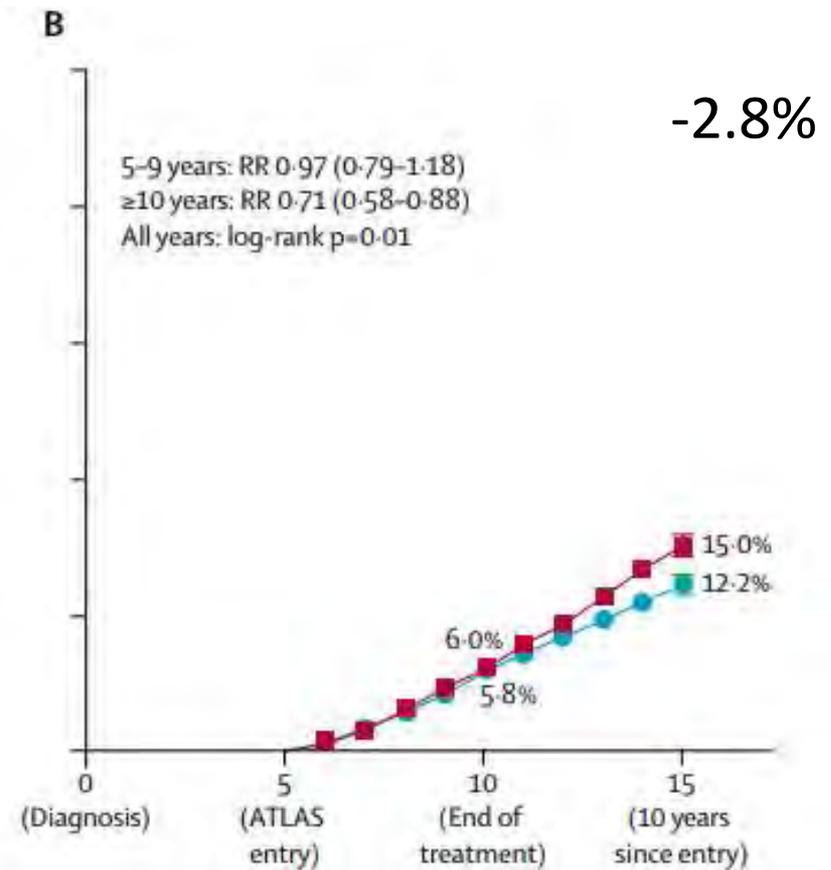
ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法において、**TAM10年** > **TAM5年**で**再発率**および**死亡率**を改善

n=6846

再発率



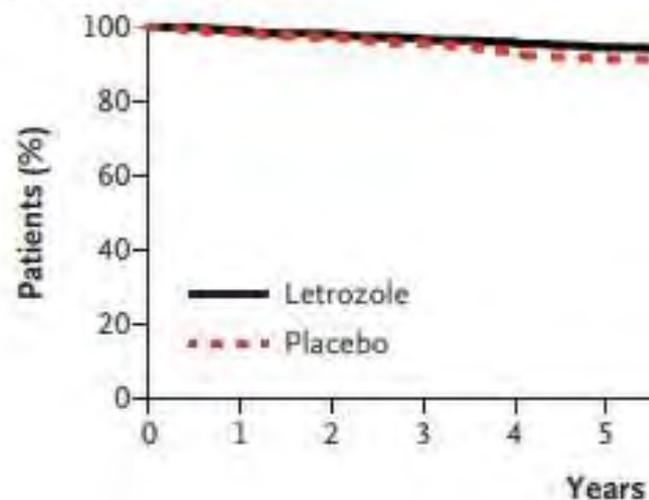
死亡率



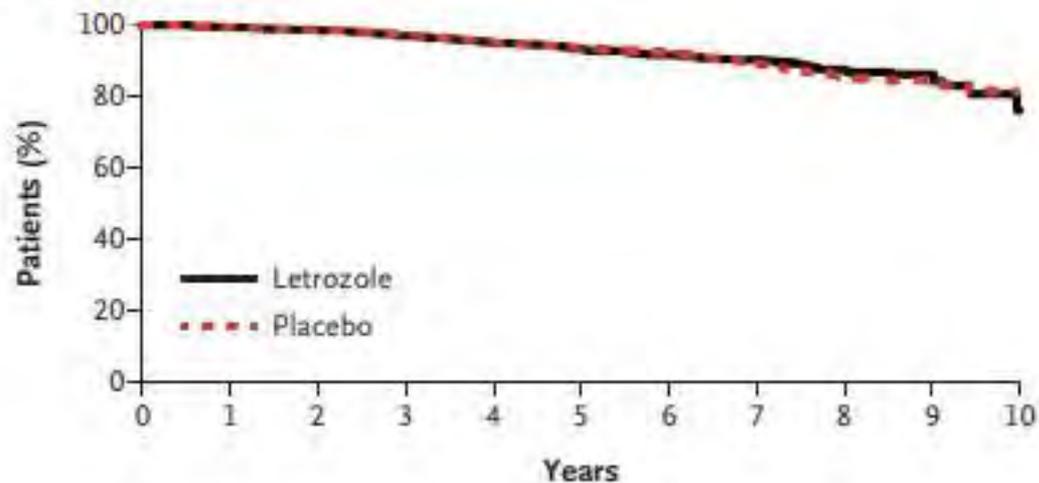
MA.17R
n=1918

The extension of adjuvant AI to 10 years resulted in significantly higher rates of the 5-year DFS (95% vs 91%, $P=0.01$) compared those with placebo, but not OS (93% vs 94%).

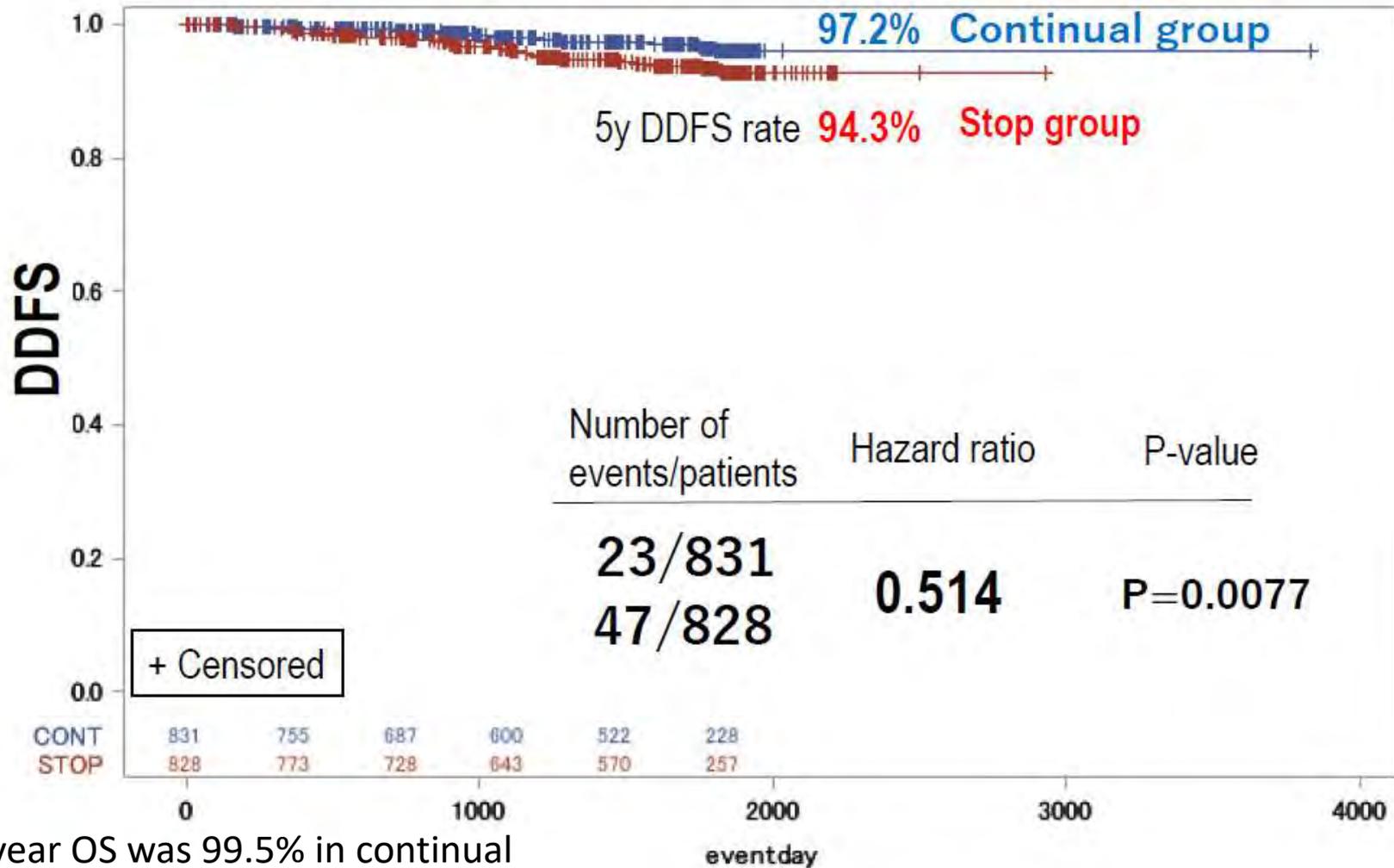
Disease-free Survival



Overall Survival



NSAS BC05 (AERAS): Distant DFS

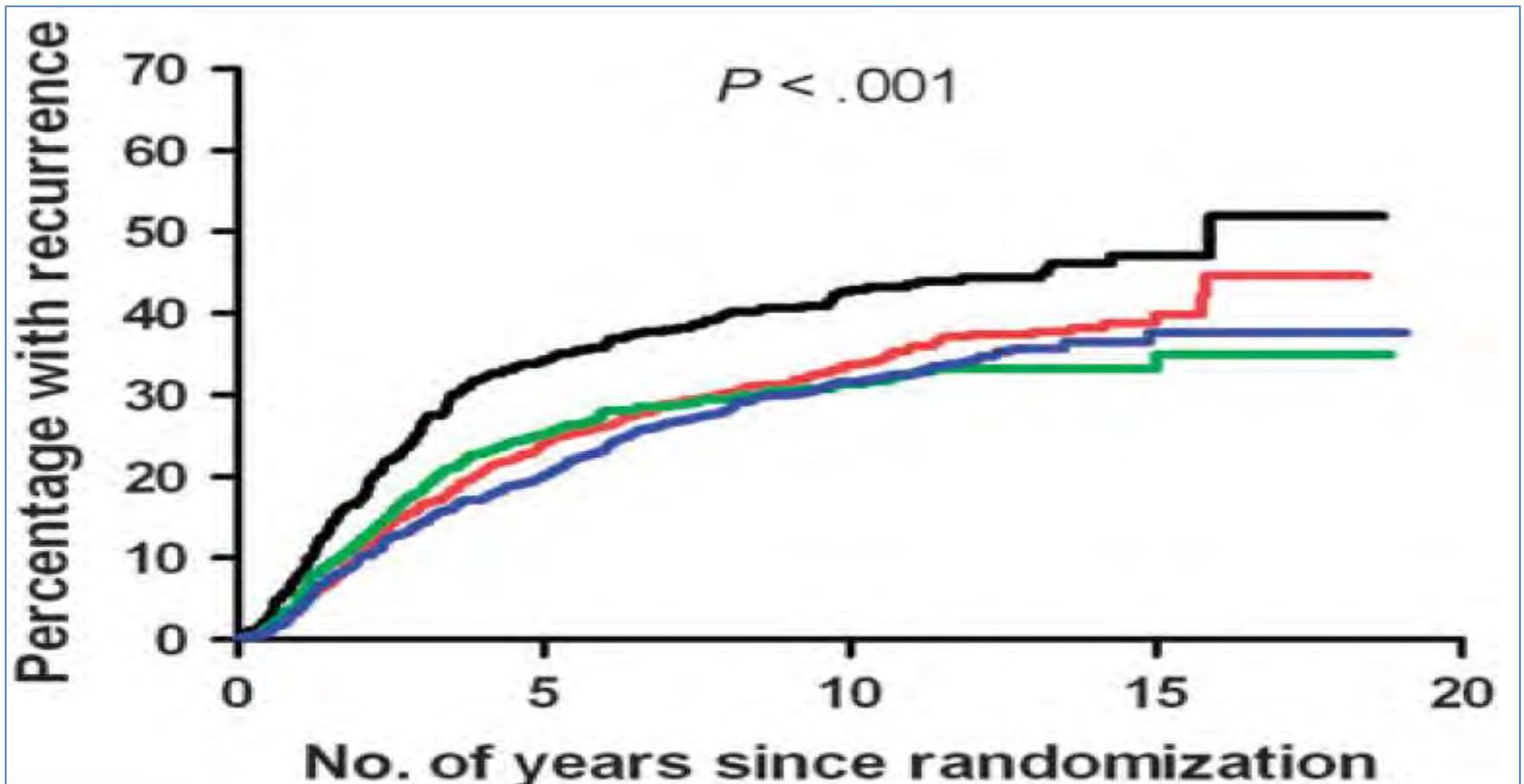


5-year OS was 99.5% in continual group and 99.6% in stop group. (HR 1.389 P=0.665).

無治療 < TAM = TAM+GnRHa

閉経前

- ZIPP試験: TAM (N=879) と TAM+ゴセレリン2y (N=882) でRFSに有意差なし



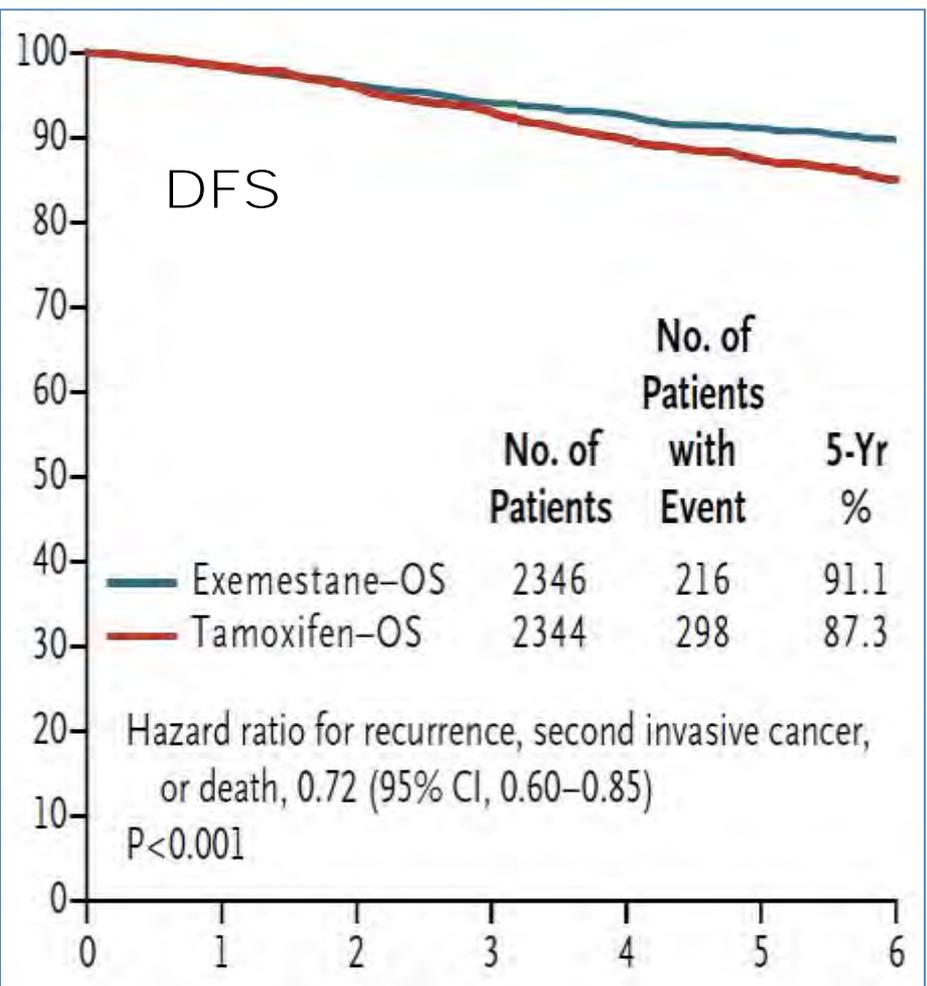
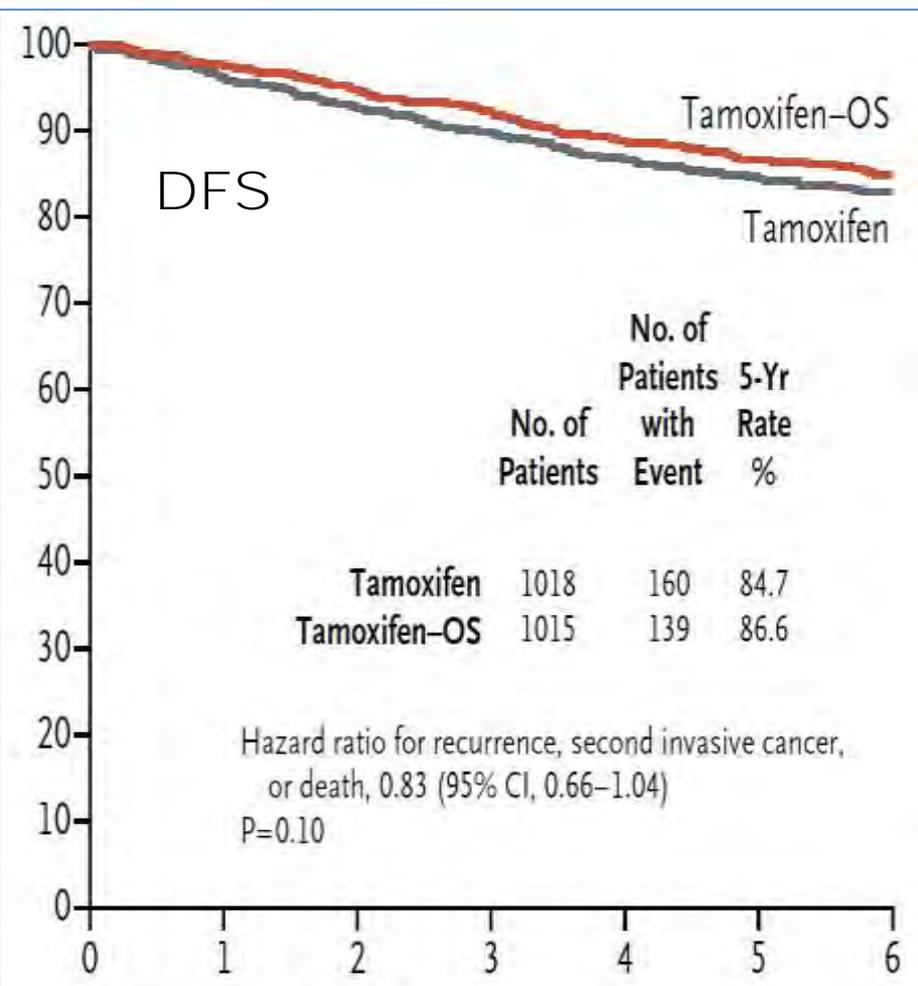
SOFT/TEXT試験

OS : 卵巣機能抑制
(GnRHa 5yなど)
EXE : エキセメスタン

閉経前

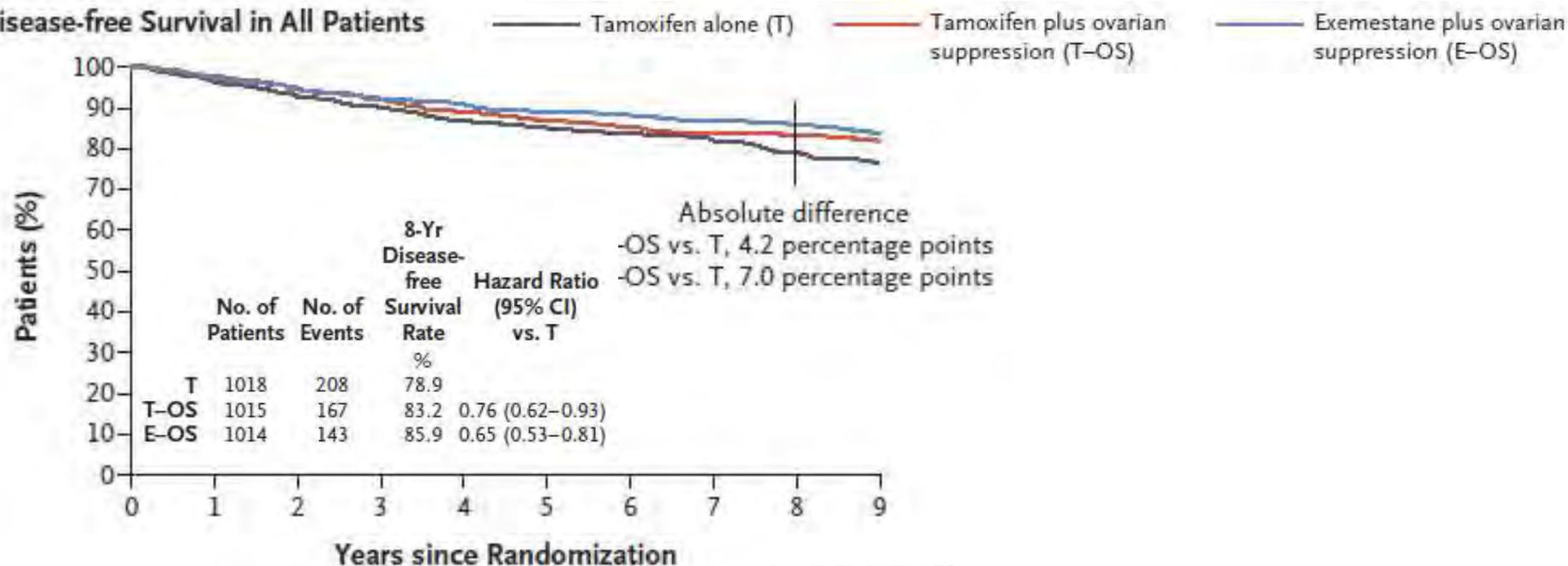
● SOFT: TAMとTAM+OSで有意差なし

○ SOFT/TEXT: TAM+OS < EXE+OS



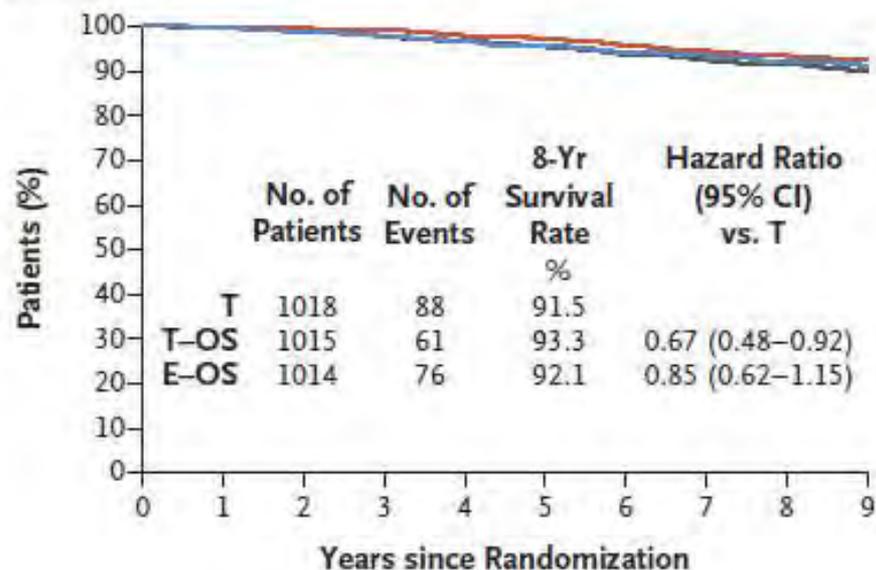
SOFT

Disease-free Survival in All Patients



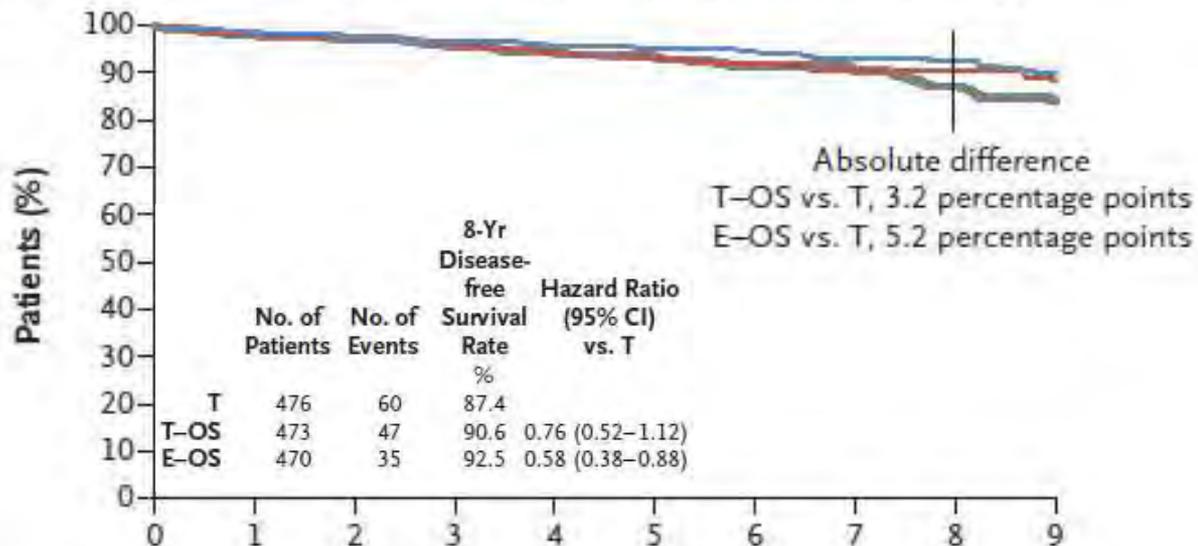
Addition of OFS to TAM resulted in significantly higher **8-year** rates of both disease-free (78.9% vs 83.2%, $p=0.009$) and overall survival (91.5% vs 93.3%, $p=0.01$) than TAM alone.

Overall Survival



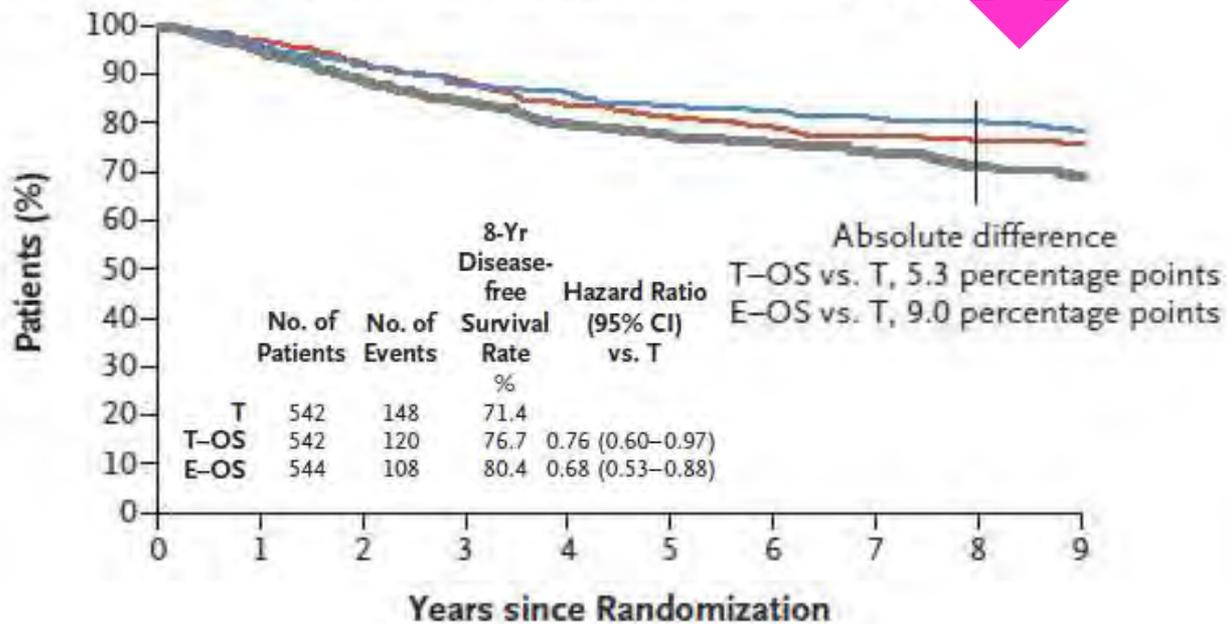
SOFT

Disease-free Survival in Patients Who Did **Not** Receive Chemotherapy



Absolute benefitはchemo群で高い (3.2% vs 5.3%)

Disease-free Survival in Patients with Previous Chemotherapy

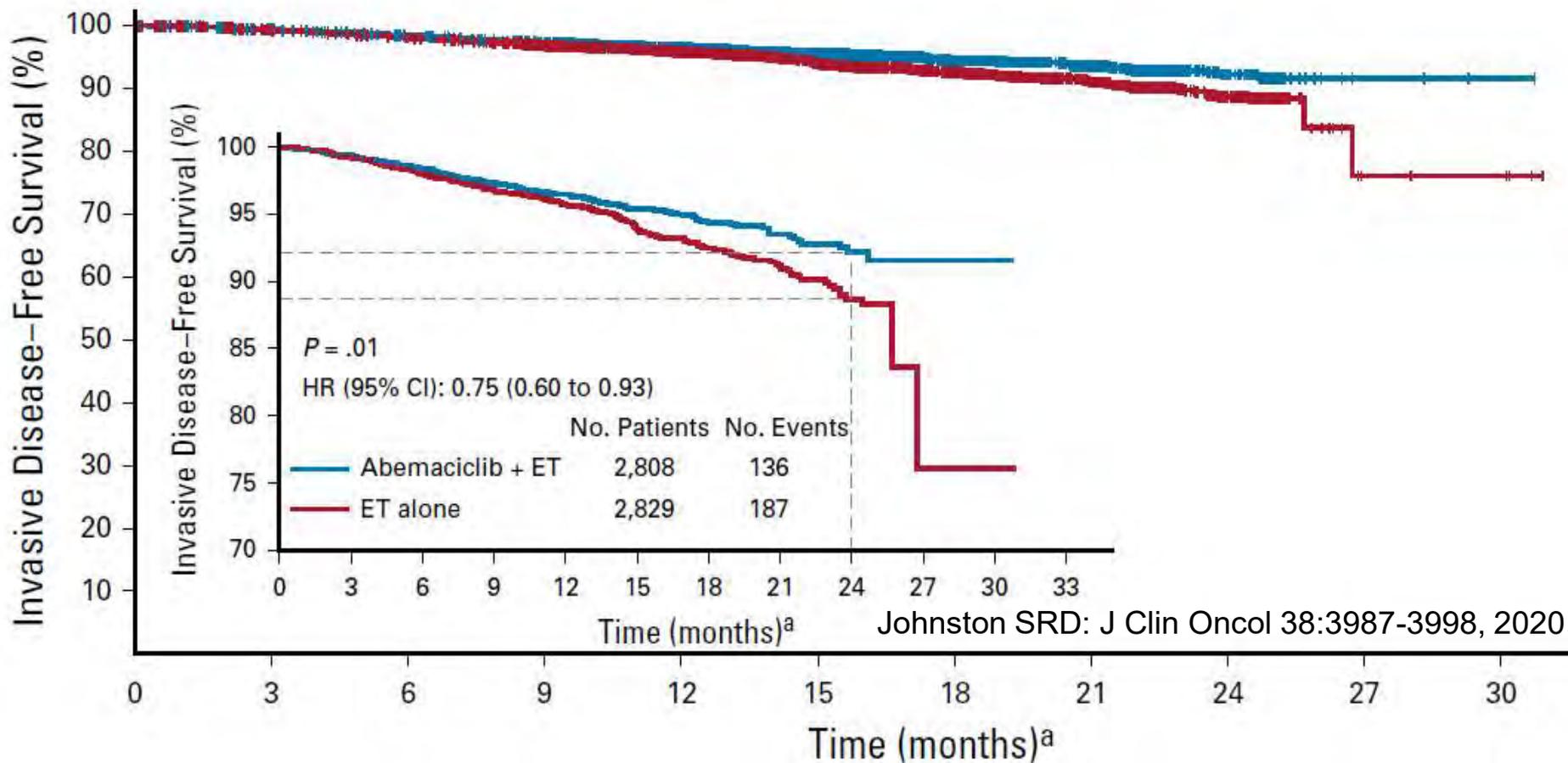


「がん研のホルモン療法」(現在議論中)

		閉経前		閉経後
		39歳以下	40歳以上 *閉経後はTAM→AIスイッチ *LH-RH期間は年齢に応じて	
Stage1		TAM 5年 (LHRHなし)		AI 5年
Stage2 *T3N0はn≥4 に準ずる	n=0	LHRH5年 + TAM10年>5年	LHRH + TAM10年>5年	AI 10年>5年
	n=1-3	LHRH5年 + TAM10年	LHRH + TAM10年	AI 10年>5年
	n≥4			AI 10年
Stage3		LHRH5年 + TAM10年		AI 10年

MonarchE:術後ET±Abema 2y

- N+ **かつ**(N \geq 4個, T \geq 5cm, HG3, Ki67 \geq 20% **のいずれか**) N=5,637



No. at risk:

—	2,808	2,676	2,613	2,543	1,996	1,371	918	566	245	3	1
—	2,829	2,699	2,649	2,562	2,013	1,405	932	586	262	7	6

術後ホルモン療法：議論のポイント

- TAM 5年 vs 10年？ AI 5年 vs 10年？
 - ホルモン療法開始時に投与期間も決めておくべき？
 - 5年経った時点で(毒性、最新エビデンスを考慮して)検討？
 - フォローアップ外来の負担に？
- LH-RHa併用は？ 2年、3年、5年？
- LH-RHa + EXEは？
- 化学閉経の評価は？ TAM⇒AIの切り替えは？
 - 月経の有無、E2/FSHのモニタリング
- TS-1、アベマシクリブ、オラパリブの併用は？
- ホルモン療法の副作用は過小評価されがち
 - リスク-ベネフィットバランスが重要



化学療法

2020がん研の实地診療 HER2(-)

	HR (+)		HR (-) TNBC
	閉経前	閉経後	
低リスク	(GnRHa+) TAM	AI	
中リスク	TC or CEF →TAM	TC or CEF →AI	TC or CEF
高リスク	AC or CEF →T →TAM	AC or CEF →T →AI	AC or CEF →T

TC: DTX75+CPA600

T: DTX75 q3w or PTX80 q1w

AC: ADR 60+CPA600

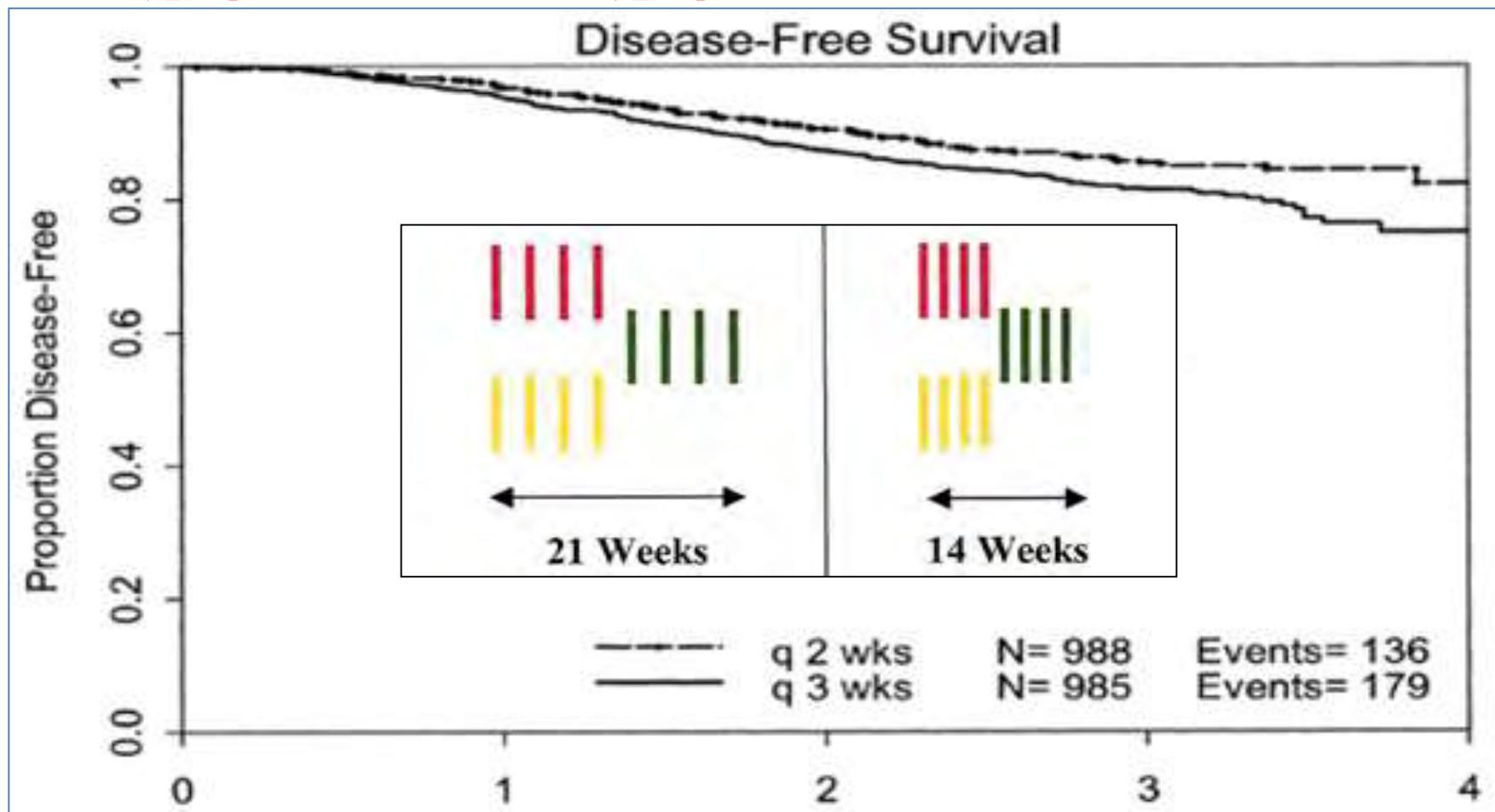
CEF: CPA500+EPI 100+5FU500

術前ならCEF
術後ならAC

ddAC-ddPTX

dd: dose-dense
(同量を2週毎投与)

- CALGB C9741: AC→PTX (or A→T→C)
- 2週毎 + G-CSF > 3週毎



GIM2: FEC/EC-PTXでもdose-dense

San Antonio Breast Cancer Symposium -December 10-14, 2013



*Operable breast cancer
Histologically positive nodes*

2091 Patients randomized

EC q3 wks*
n=545

FEC q3 wks*
n=544

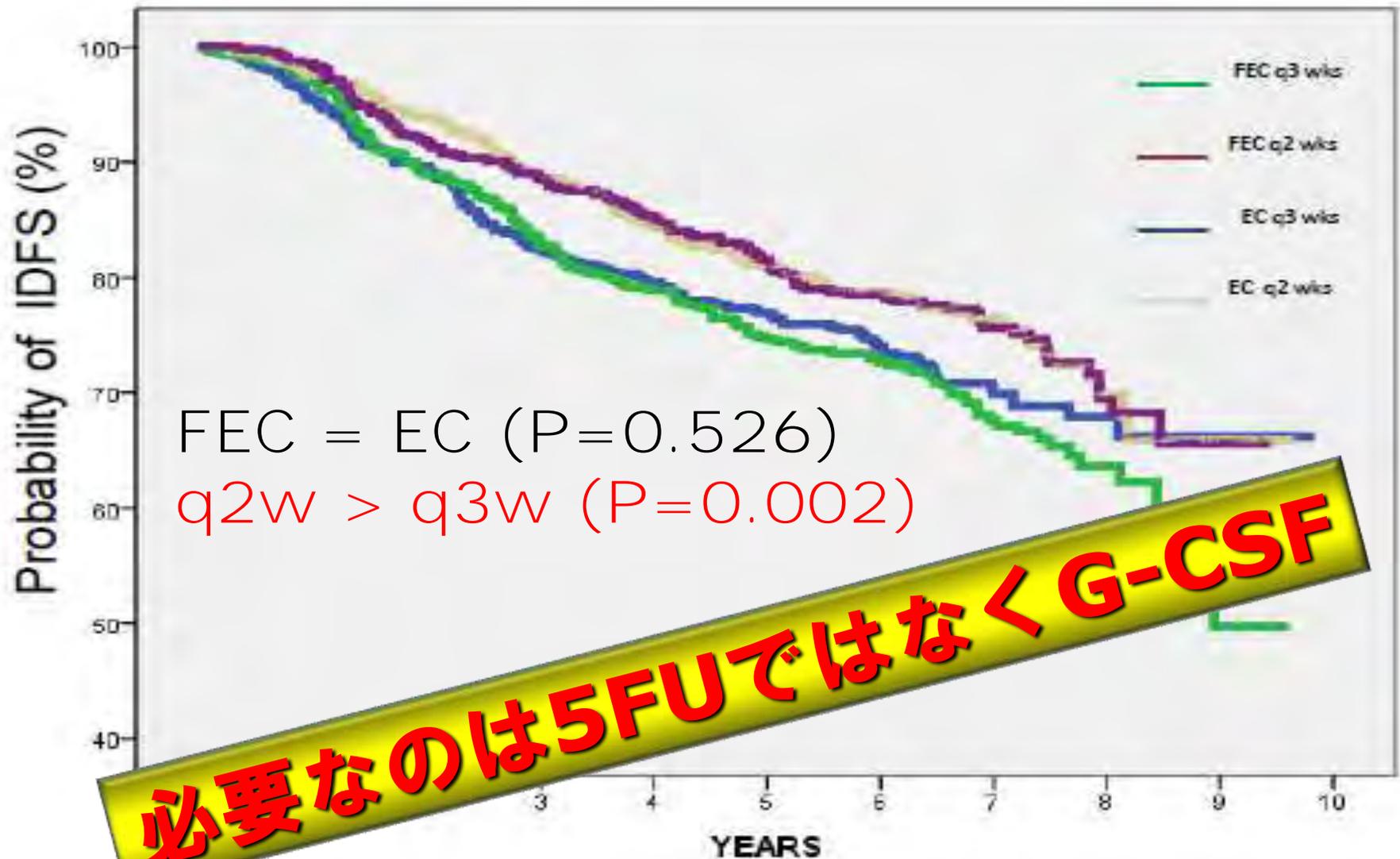
EC q2 wks
n=502

FEC q2 wks
n=500

- FEC (600/90/600) × 4 vs EC (90/600) × 4
- **全例でPTX(175) × 4追加**
- q2w + **ペグフィルグラスチム** vs q3w

Del Mastro L: Lancet 385:1863-1872, 2015

GIM2: IDFS



がん研でも、ドースデンスが基本に

- A→Tレジメンは、原則としてddEC→ddPTX
 - 術前でも術後でも同じ
 - ddACも検討されたが、心毒性等を考慮してddECに
 - 高齢者等で、q3wECの選択はあり
 - 高齢者、患者の好み等で3wDTXやwPTXの選択はあり
 - ジーラスタはDay3 (Days 2-4)。Day5は避ける。
 - ニューモシスチス肺炎(PCP)のリスクに注意
 - Days2-3のデカドロン内服は省略
 - Days2-3のデカドロンを使用する際にはバクタ予防内服
 - 制吐剤としてはオランザピンを積極的に使用

A→T以外のレジメン

- AまたはTのどちらかであれば、**TC療法×4**
- **ddEC-ddPTX**と**TC療法**の使い分けは？
 - Luminal NO等でOncotype DX検査を検討するような症例で化学療法を行う場合は**TC療法**
 - T1aNOのTNBCでは**無治療**
 - T1b-cNOのTNBCでは**TC療法**を検討
 - ある程度リスクが高ければ**ddEC-ddPTX**

2021 がん研の 実地診療 HER2(-)

	HR (+)		HR (-) TNBC
	閉経前	閉経後	
低リスク (Luminal A)	(GnRHa+) TAM	AI	
中リスク	TC →TAM	TC →AI	TC
高リスク	ddEC → ddPTX → TAM	ddEC → ddPTX → AI	ddEC → ddPTX

TC: DTX 75
ddEC: EPI
ddPTX: PTX

状況によって q3wEC, wPTX, q3wDTX も使用

cN ≥ 10個 or ypN ≥ 4個
術後 TS-1

non-pCR
術後 カペシタビン

術後カペシタビン

● CREATE-X (JBCRG-04)

HER2-

NAC

Surgery

Pathology
Non-pCR
or node +

R
(n=900)

Control:
Standard therapy

Standard therapy
+ Capecitabine

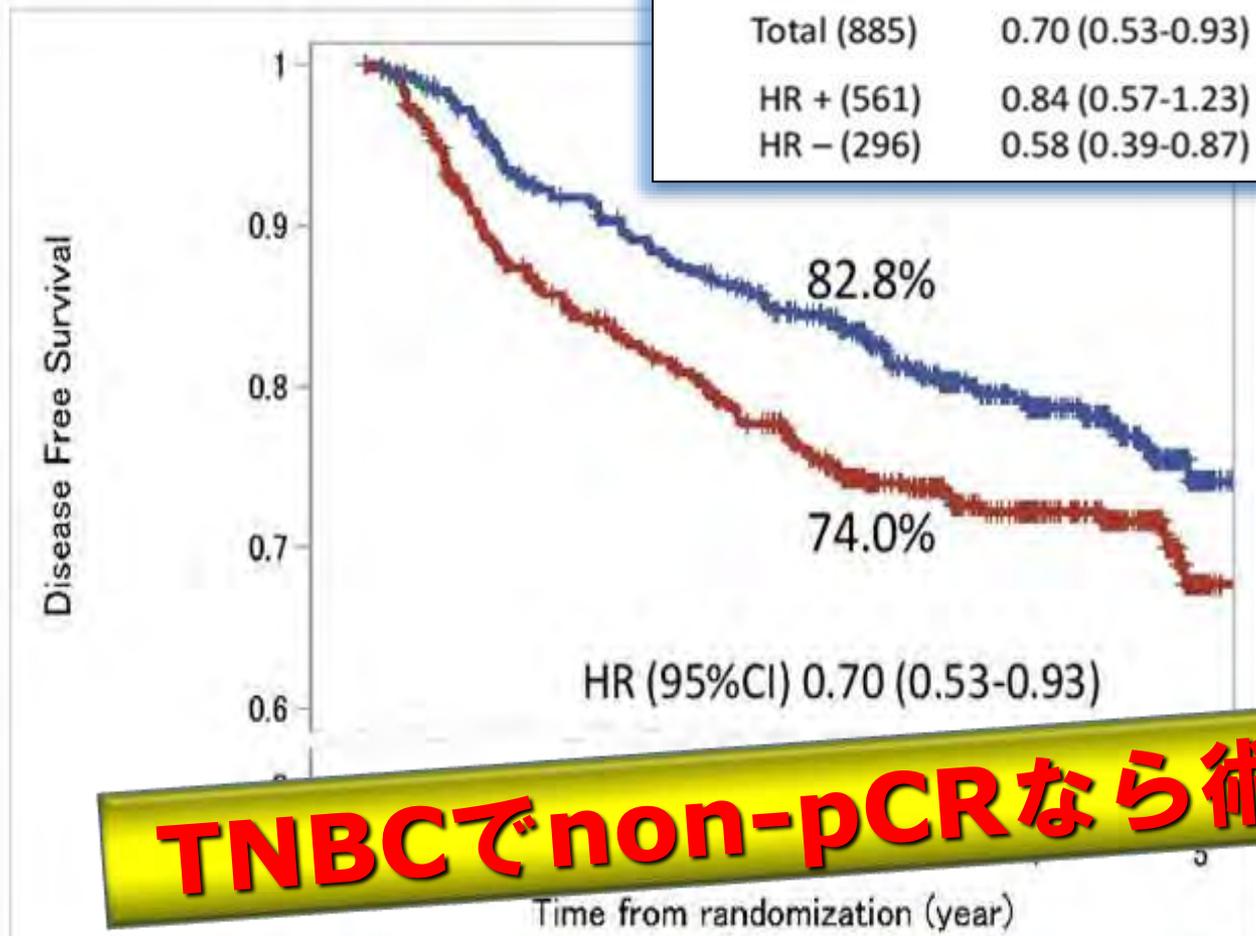
2500mg/m²/day days 1-14 q3w

Stratification factors:
ER, Age, NAC, ypN,
5FU and institution

Standard therapy:
HR+: Hormone therapy
HR-: No further systemic treatment

CREATE-X: DFS

Category (n)	HR (95%CI)
Total (885)	0.70 (0.53-0.93)
HR + (561)	0.84 (0.57-1.23)
HR - (296)	0.58 (0.39-0.87)



5yr DFS
 74.1% Capecitabine
 67.7% Control

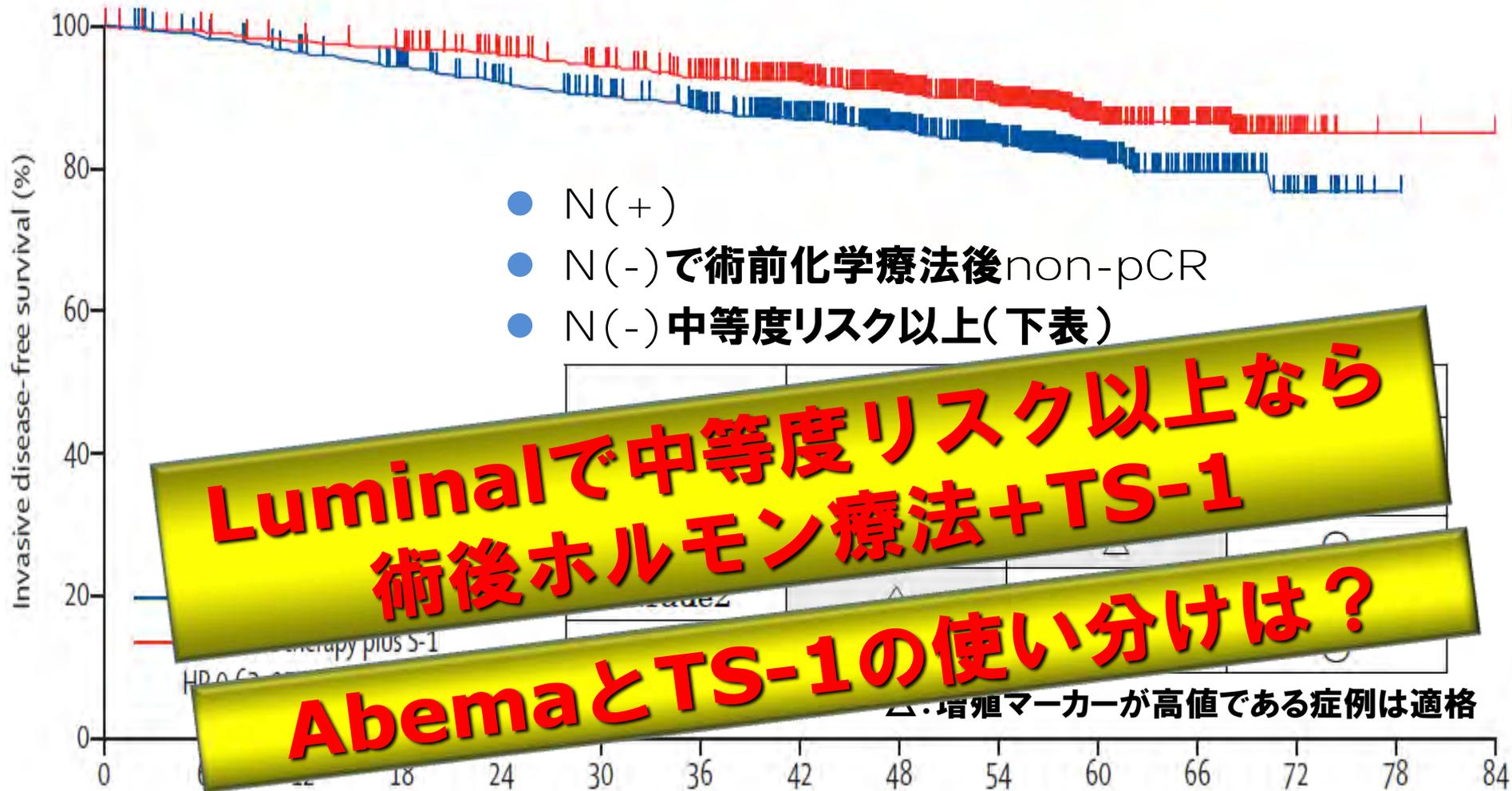
TNBCでnon-pCRなら術後Cape

Gapecitabine	440	385	359	286	175	34
Non-capecitabine	445	367	329	256	158	19

Toi M: SABCS 2015
 Masuda N: NEJM 2017

POTENT:術後TS-1

- Luminal type EBC:ホルモン療法±TS-1 1y (N=1930)



HER2陽性の場合

2020がん研の实地診療 HER2(+)

	HR (+)		HR (-)
	閉経前	閉経後	
低リスク T1NO	PTX+H →TAM +H	PTX+H →AI +H	PTX+H
高リスク T2以上 or N+	AC or CEF →THP →TAM+H	AC or CEF →THP →AI +H	AC or CEF →THP

T: DTX75 q3w > PTX80 q1w
 H: Trastuzumab P: Pertuzumab
 AC: ADR60+CPA600 q3w
 CEF: CPA500+EPI100+5FU500

術前ならCEF
術後ならAC

2021 がん研の实地診療 HER2(+)

	HR (+)		HR (-)
	閉経前	閉経後	
低リスク T1NO	PTX+H →TAM +H	PTX+H →AI +H	PTX+H
高リスク T2以上 or N+	EC →THP →TAM+H	EC →THP →AI +H	EC →THP

T: DTX75 q3w > PTX80 q1w

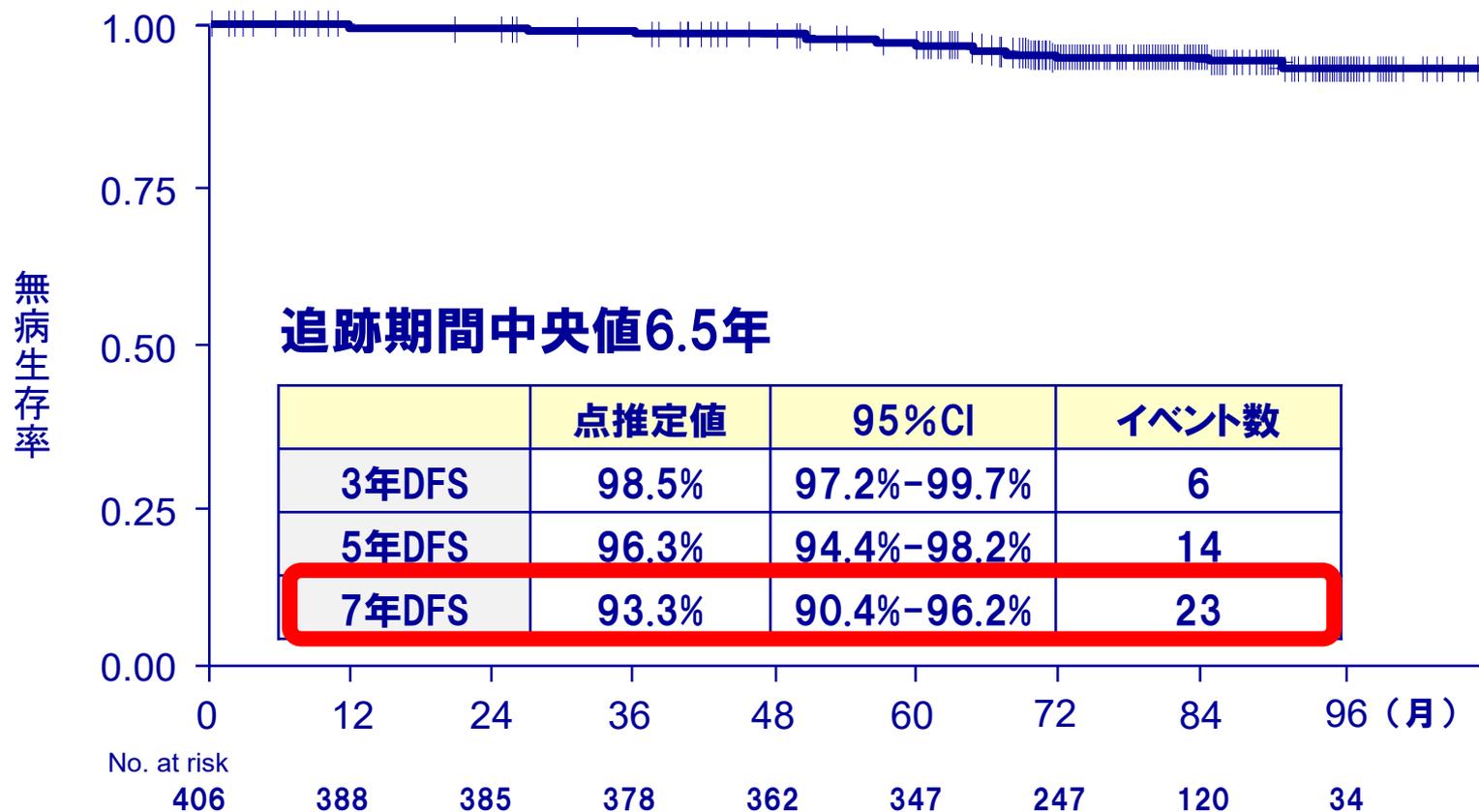
H: Trastuzumab P: Pertuzumab

AC: ADR60+CPA600 q3w

CEF: CPA500+EPI 100+5FU500

APT試験:DFS

- 海外第II相試験 ほとんどがT1NO症例 (N=406)
- 術後HER+PTXのみ



APT試験:DFSイベント

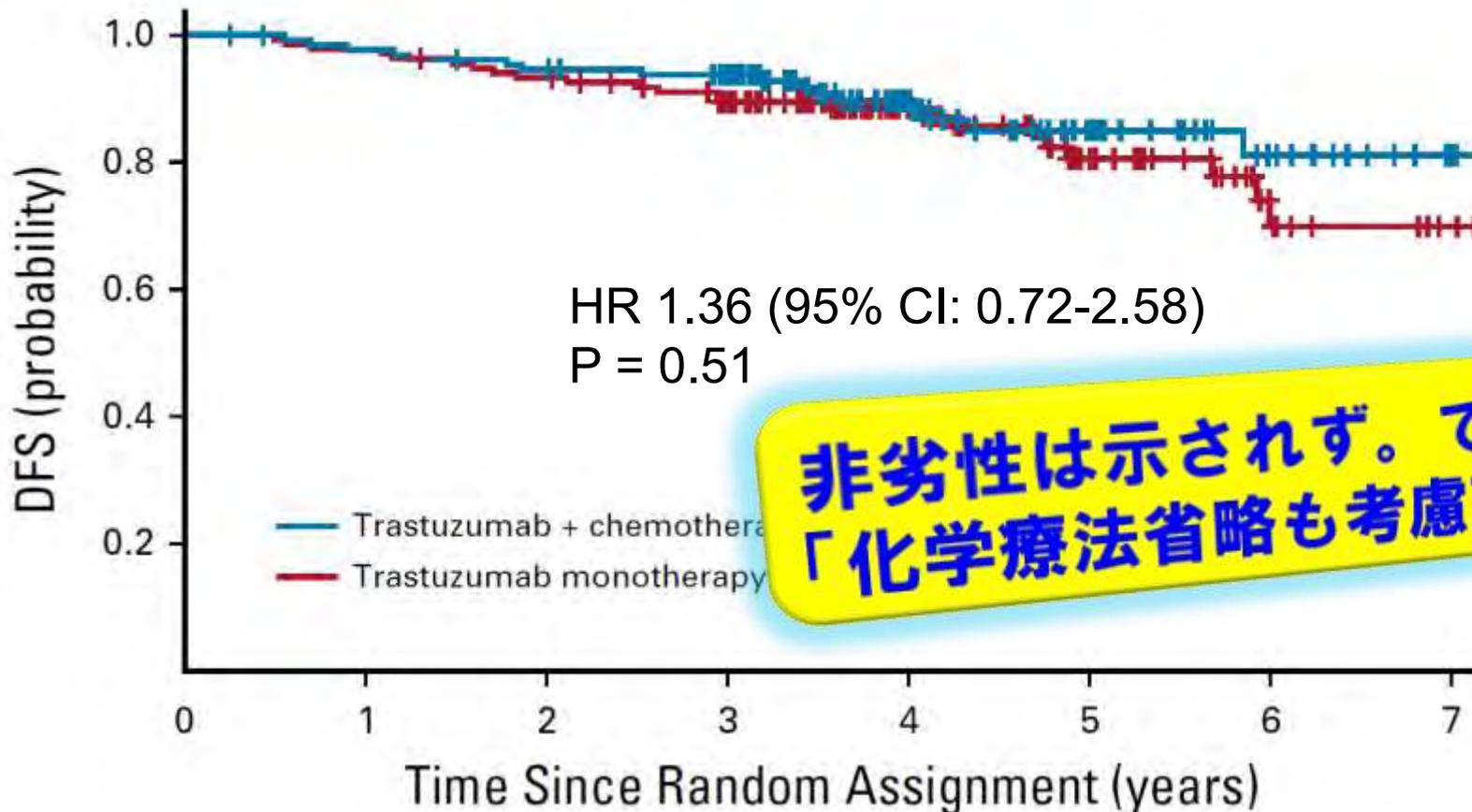
無病生存(DFS)イベント

追跡期間中央値6.5年時点

DFSイベント	n(%)	イベント発生までの時間
再発もしくは死亡	23(5.7)	
局所再発	5(1.2)	
同側腋窩	3	29(12-54)
同側乳房	2	51(37-65)
対側新規原発性乳癌	6(1.5)	
HER2+	1	56
HER2-	3	36(12-59)
不明	2	87(84-90)
遠隔再発	4(1.0)	49(27-63)
死亡		
乳癌とは無関係	8(2.0)	58(13-71)

化学療法省略は？：RESPECT試験

- 高齢者(70-80歳)HER2陽性乳癌(N=275)
- Tmab+化学療法(PTX, AC, CMF, etc.) vs Tmabのみ
- HR陽性ではホルモン療法併用



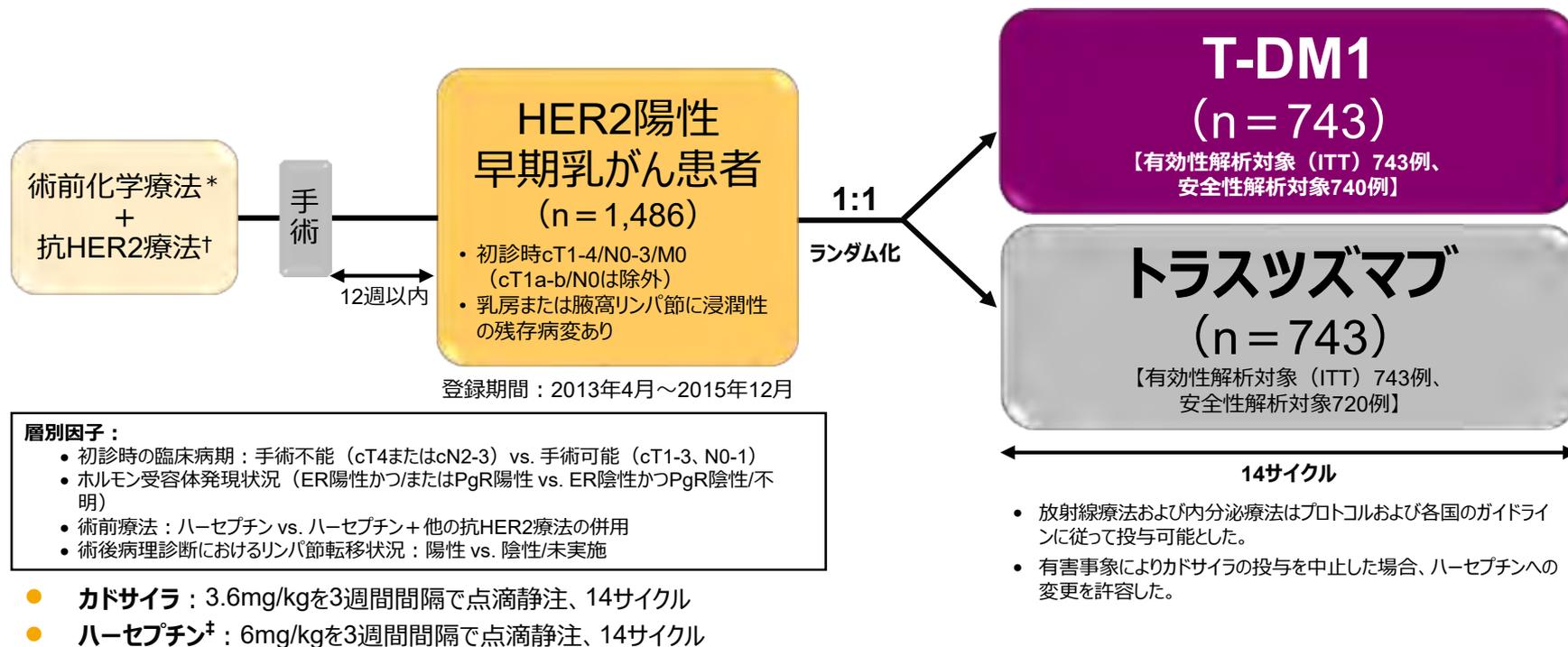
レスポンスガイド

- **術前薬物療法の効果によって術後治療をアレンジ**
 - 効果不十分であれば、術後は異なる治療
 - 効果があれば、術後治療でもそれを選択
 - pCRであれば、術後治療を省略(De-escalation)
- **術前薬物療法をDe-escalation**
 - 効果十分であれば、治療終了(例:アンストラサイクリン省略)
 - 効果不十分であれば、標準的な治療を追加



KATHERINE試験

- 第III相、多施設共同、オープンラベル、ランダム化比較試験(海外28ヵ国、268施設)



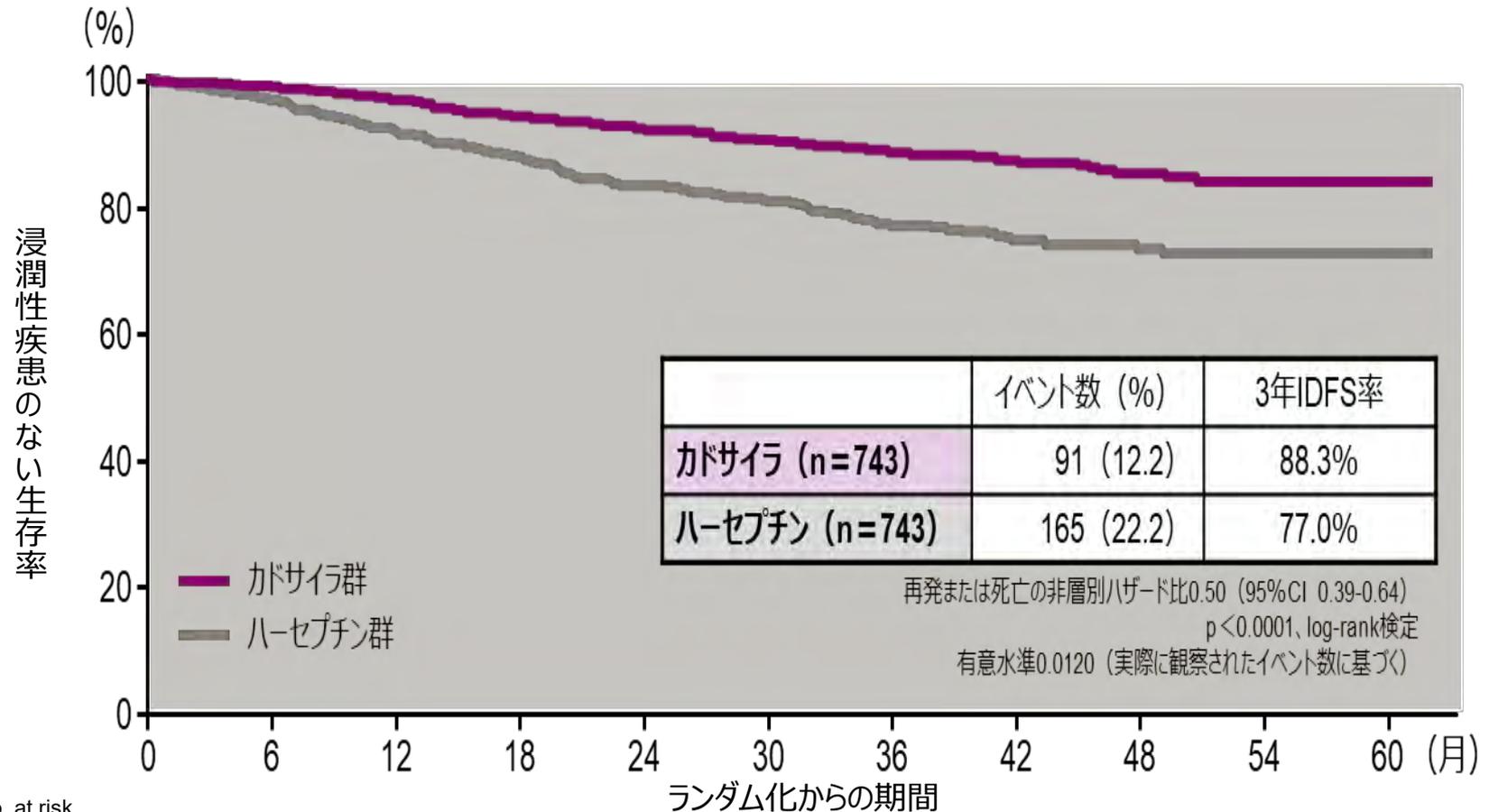
* 術前化学療法として少なくとも6サイクル実施 (最低9週間のタキサン系薬剤を含む)。各国のガイドラインに従い、アントラサイクリン系薬剤およびアルキル化薬の投与は許容。

† 最低9週間のハーセプチン投与。他の抗HER2療法の併用も許容。

‡ 術前療法としてハーセプチンを投与してから6週間以上経過した患者では、初回用量は8mg/kgとした。

von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2019; 380: 617-628より作成
本試験は、F. ホフマン・ラ・ロシュ社/Genentech社の支援によって行われた。

浸潤性疾患のない生存期間(IDFS)【主要評価項目、ITT】



No. at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60 (月)
カドサイラ	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
ハーセプチン	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

追跡期間中央値(範囲)：カドサイラ群41.4ヵ月(0.1-62.7)、ハーセプチン群40.9ヵ月(0.1-62.6)

カットオフ日：2018年7月25日

2021 がん研の実地診療 HER2(+)

JCOG1806 AMATERAS-BC 非切除試験
T1N0ならPTX+HP、T2N0ならEC→THP

	HR (+)		HR (-)
	閉経前	閉経後	
低リスク T1N0	PTX+H →TAM +H	PTX+H →AI +H	PTX+H
高リスク T2以上 or N+	If non-pCR, +adjuvant T-DM1		

原則手術先行だが、将来は
術前・レスポンスガイドも

DESTINY B05

レスポンスガイドの検討課題

- **Non-pCRなら全例T-DM1でよいか？**
 - Near pCRは？ 低リスク例は？
- **pCRでも術後HPは必要か？**
 - 現時点では「術前後合計1年間」が原則
- **「De-escalateした術前薬物療法」の可能性**
 - Stage I に対する術前HER+PTXは？
⇒ non-pCRのときに過剰治療になるおそれ
 - Stage II / III に対する術前HER(+PER)+PTXは？
⇒ pCRならアンスラ省略(HPのみ)？
⇒ non-pCRならアンスラ or T-DM1？
- **臨床試験で検討しましょう！**



周術期抗HER2療法:まとめ

- T1N0であれば術後HER+PTX
 - T1aN0であれば術後無治療
- 高齢者であれば化学療法省略も考慮
- T2以上 or N+であれば術前EC→THP
 - ddECではなくq3wECで
 - THP先行 (THP→EC) が望ましい場合も
 - タキサンは、DTX > wPTX (高齢者ではwPTX)
- HER or HER+PERは術前後あわせて1年間
- 術前治療でnon-pCRの場合は術後T-DM1
- 術前治療でpCRの場合はHP継続



GRACEプロジェクト



“Ganken bReAst Cancer Evolution”

● 情報発信プロジェクト

- HP、Facebook、**動画配信**
- GRACE**セミナー**
- 出版(書籍、「**乳癌の臨床**」での連載)
→**がん研の活動・ビジョンを紹介**



● “開かれたがん研へ”

- 世界中の多彩な人材が集うプラットフォームに
- 自由闊達な意見交換・情報共有

未来医療プロジェクト

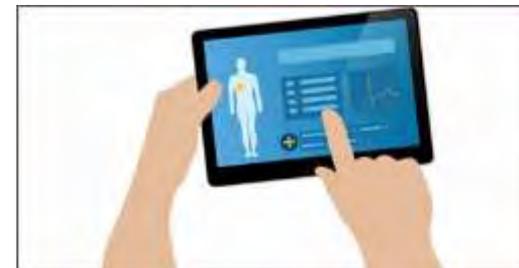
● がん研有明病院乳腺センターの新プロジェクト

- 新技術を用いた「新しい医療」
- 効率化、質の向上、満足度向上



● 具体的に複数の案件が進行中

- ePRO、AI 問診システム、ロボット、遠隔診療、
- ウェアラブルデバイス、バーチャルリアリティ、、、



GREATプロジェクト:2021年始動!

- Ganken REvolution for Advanced Therapeutics Project



- **内科系診療科の連携を深め、山積する課題に取り組む**
- **腫瘍内科のプレゼンスを高め、オンコロジーをリードする**
- **若手腫瘍内科医教育システムを確立します!**

やる気のある方は是非がん研へ!

がん研有明病院乳腺センター



**外科医・内科医 大募集中！
ともに乳癌診療の未来を創りましょう！**

興味ある方はお気軽にご連絡ください

Thank you !



高野利実