臨床研究セミナー
乳がん

国立がん研究センター中央病院

腫瘍内科

齋藤　亜由美

agenda

① 基礎知識

② 手術療法＋放射線療法

③ 周術期薬物療法

- 化学療法
- 内分泌療法
- 抗HER2療法

④ 進行再発乳がんに対する薬物療法

- 内分泌療法
- 化学療法
- 抗HER2療法
- 免疫チェックポイント阻害剤
- PARP阻害剤

agenda

① 基礎知識

② 手術療法＋放射線療法

③ 周術期薬物療法

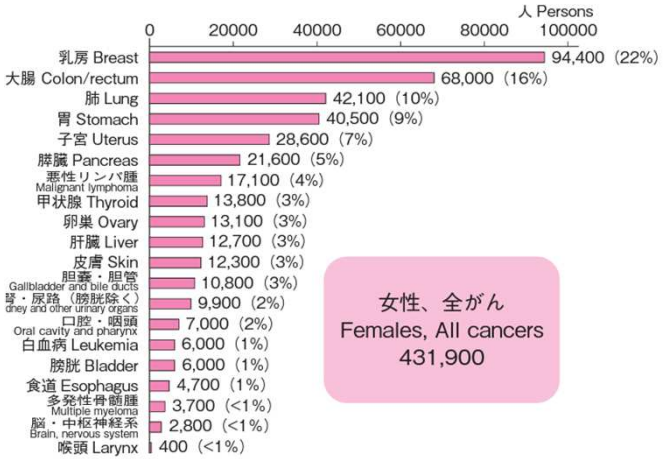
- 化学療法
- 内分泌療法
- 抗HER2療法

④ 進行再発乳がんに対する薬物療法

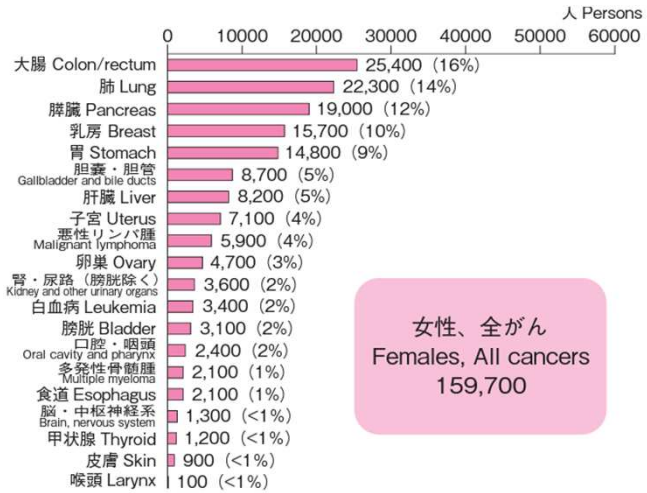
- 内分泌療法
- 化学療法
- 抗HER2療法
- 免疫チェックポイント阻害剤
- PARP阻害剤

Epidemiology

罹患数



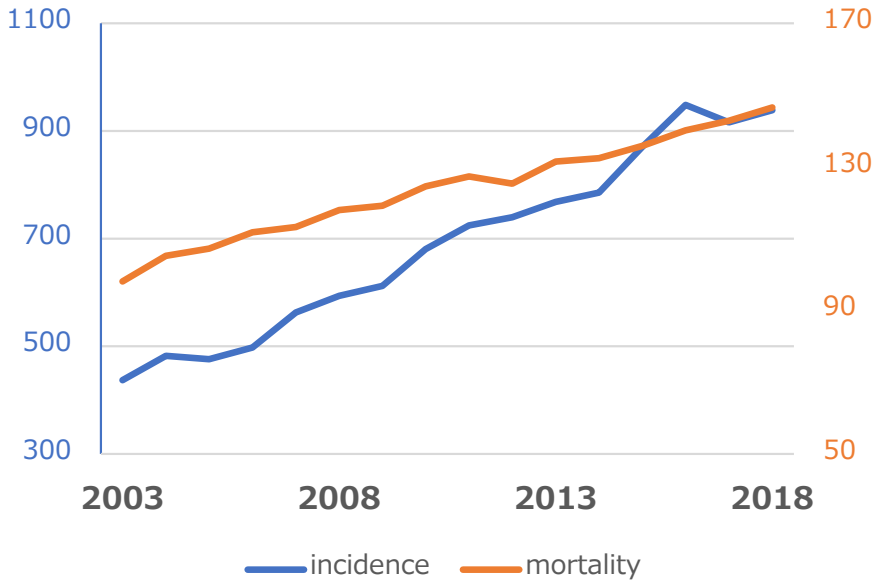
死亡数



- 罹患数1位　94,400人/年

=9人にひとりが罹患

- 死亡数4位　15,700人/年

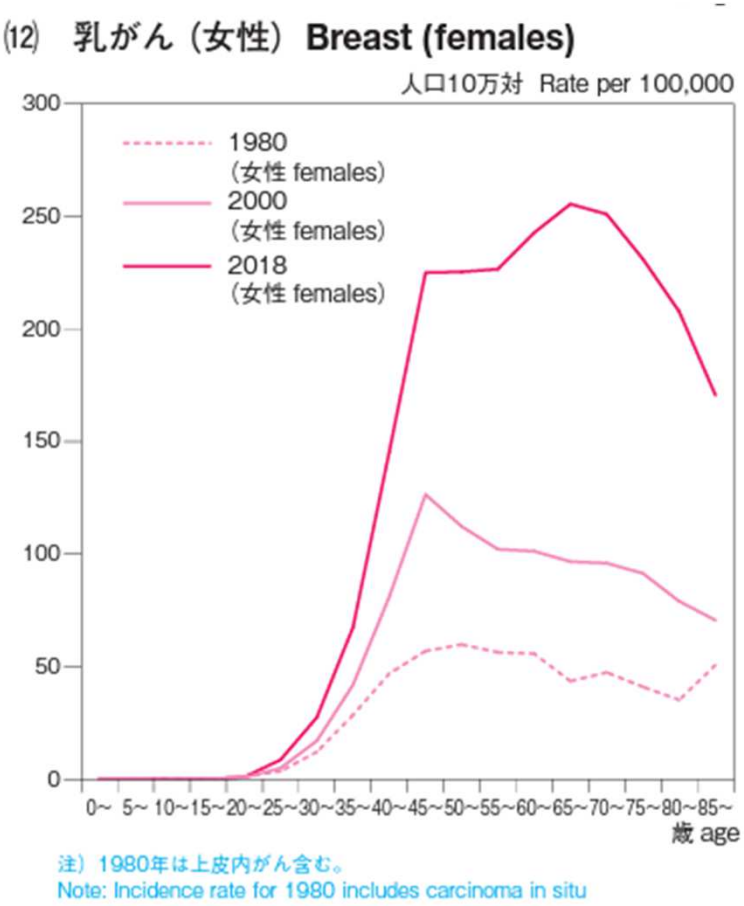


Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan,
がんの統計.2022

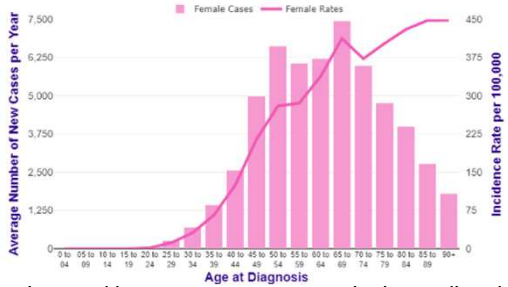
Age groups

- 40代と60代にピーク

Japan

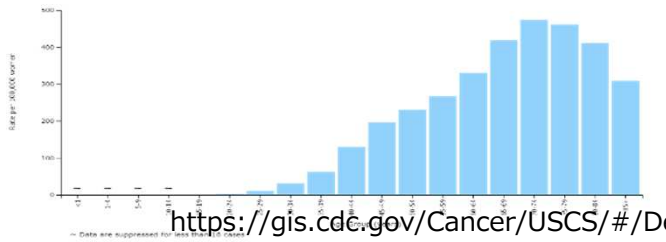


UK



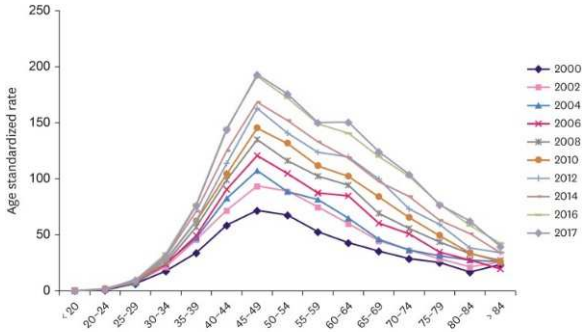
https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/

US



https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/Demographics/

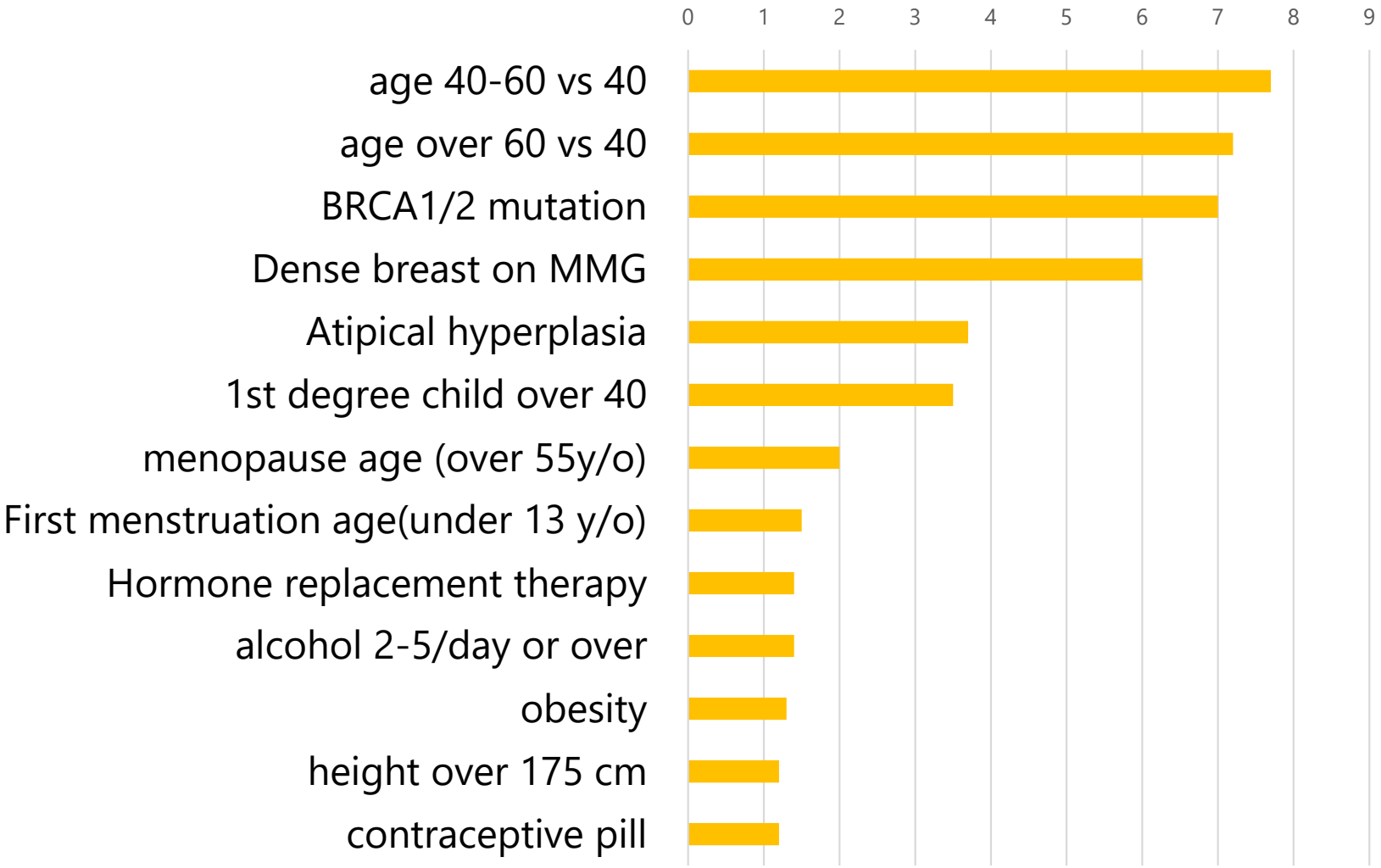
Korea



J Breast Cancer. 2020 Apr 7;23(2):115-128.

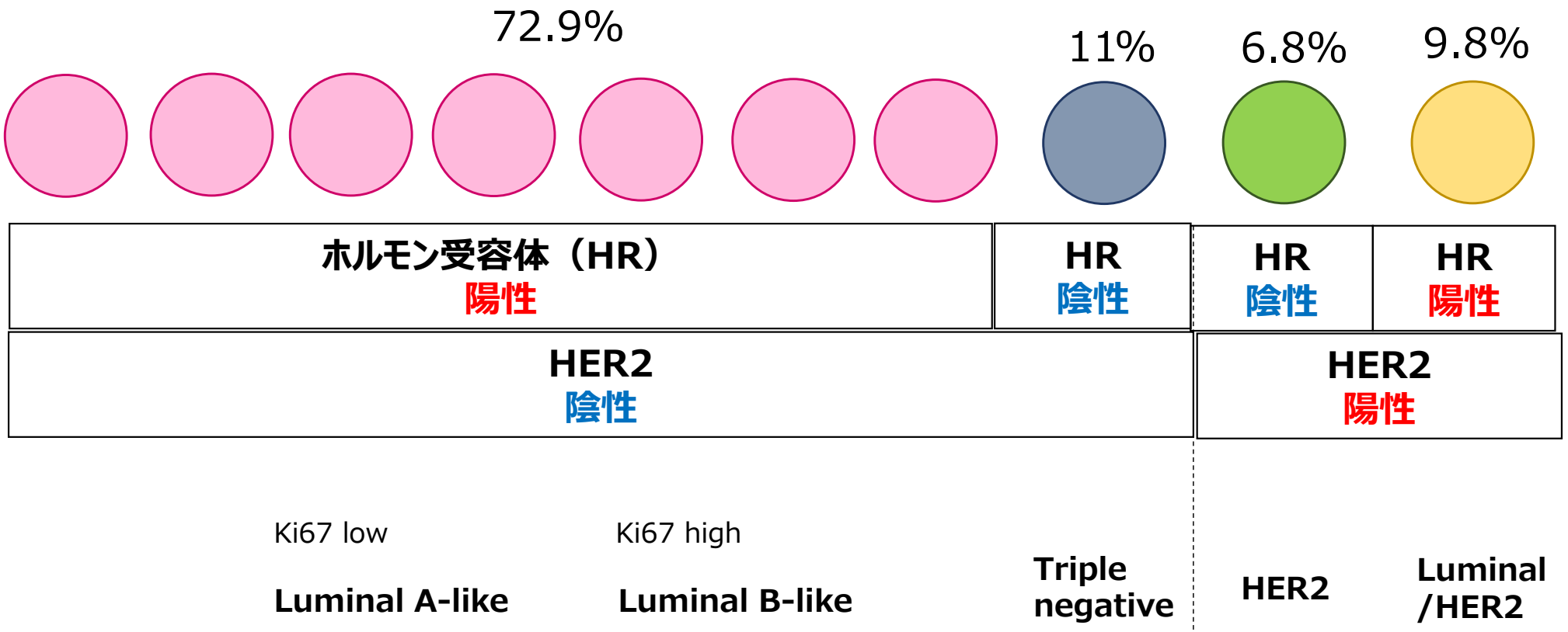
がんの統計.2022

Risk factors



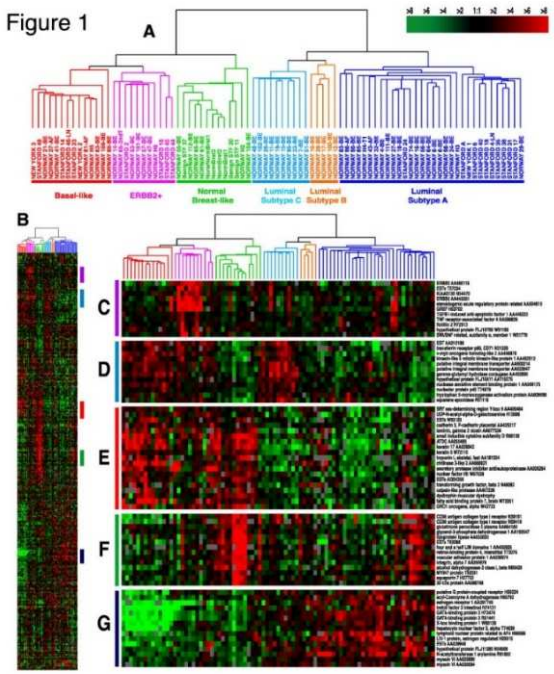
N Engl J Med. 2001; 344(4):276–85.
Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. 2014.
Lancet 2001; 358(9291):1389–99.
Am J Epidemiol. 2000. 15;152(6):514-27.

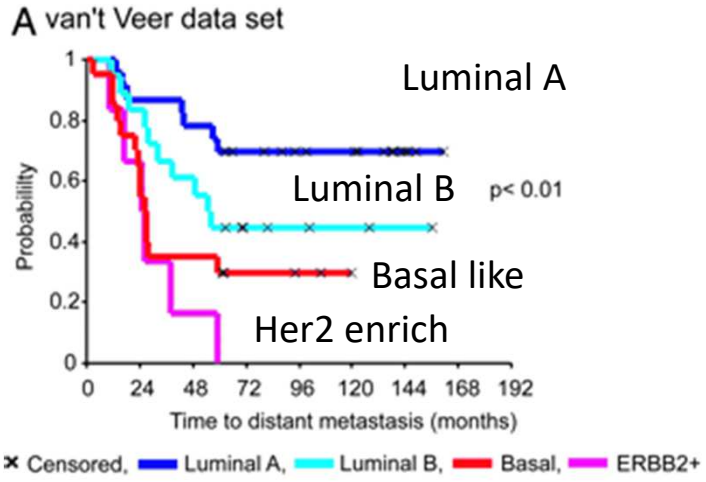
乳癌のサブタイプと頻度



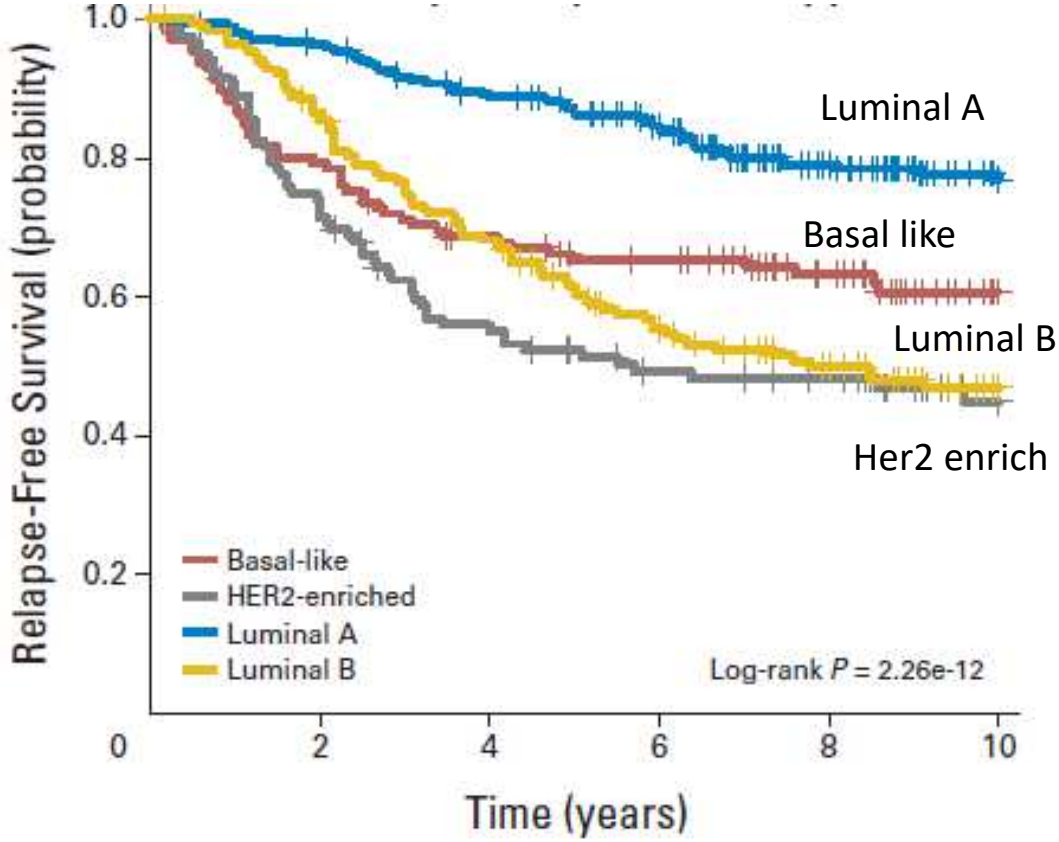
Breast Cancer Res Treat. 2020;184(2):585-596.

Breast cancer and gene signature



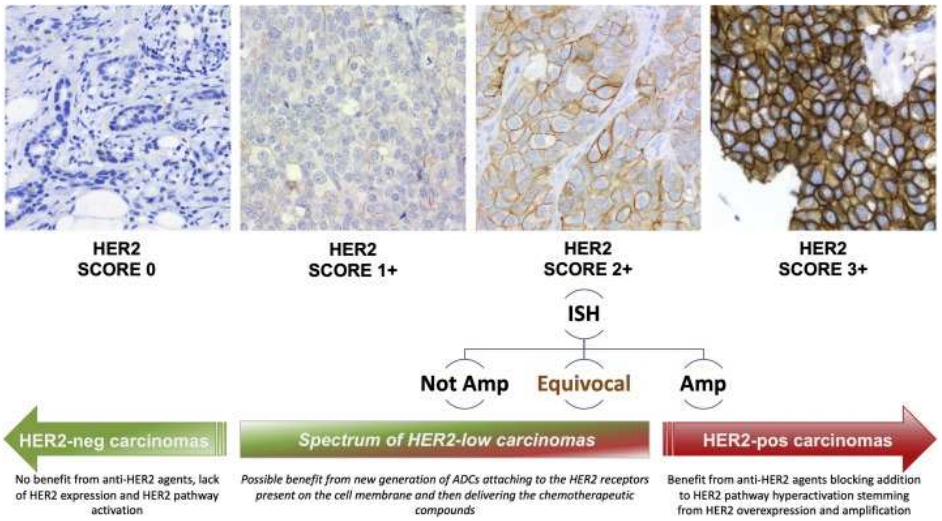


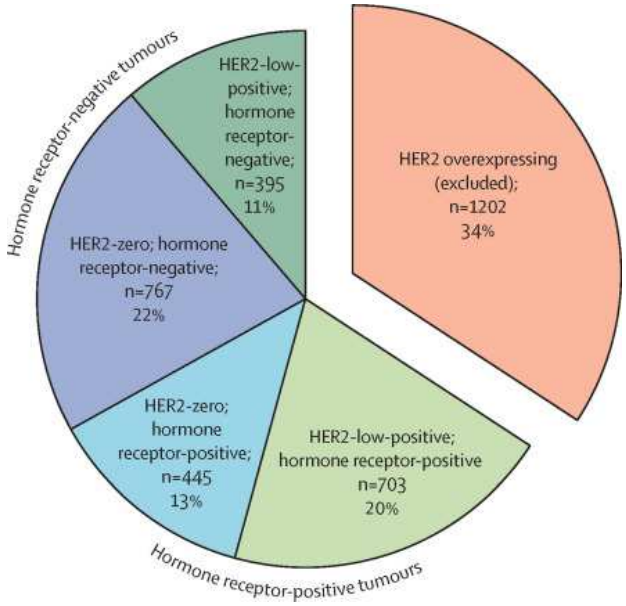
遺伝子発現プロファイリング(GEP)に基づく
Intrinsic subtype



Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 20869-74.
J Clin Oncol. 2009; 27: 1160-7.

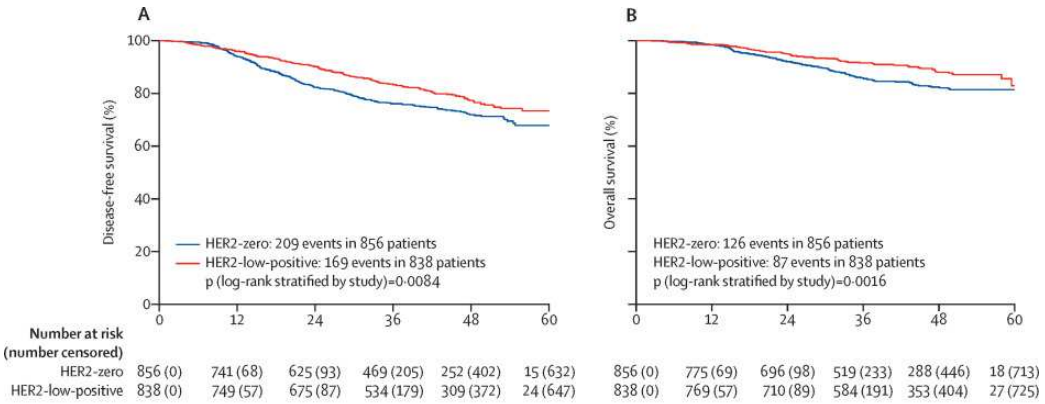
HER2 low (IHC 1+, 2+/FISH-)





HER2-lowは
全体の30%を
占める

From GeparSepto, GeparOcto, GeparX, Gain-2



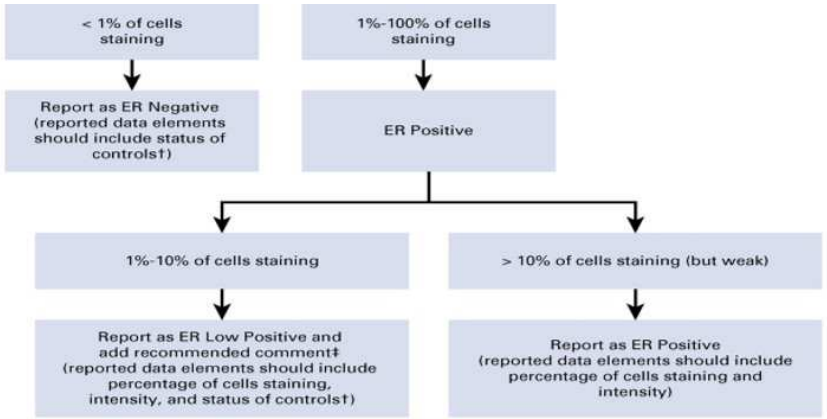
HER2-zeroと予後の違い
HER2-zeroと治療内容の違い

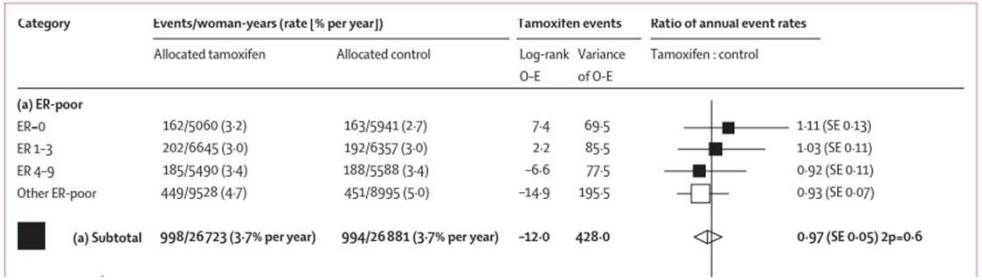
新たなentity？

Semin Cancer Biol. 2021;72:123-135.
Lancet Oncol 2021;22(8):1151-1161.

ER low positive; 1-9%

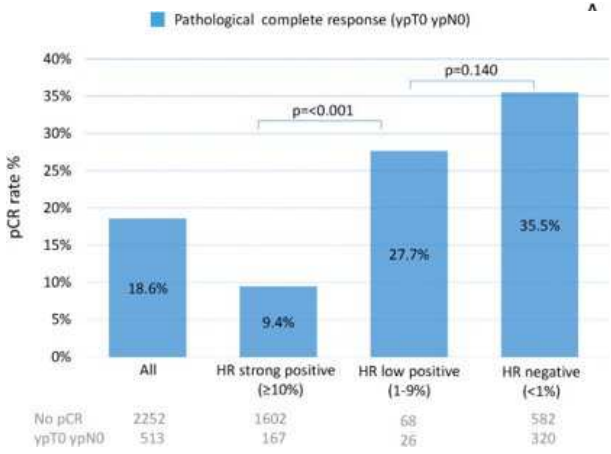
ASCO CAP 2020

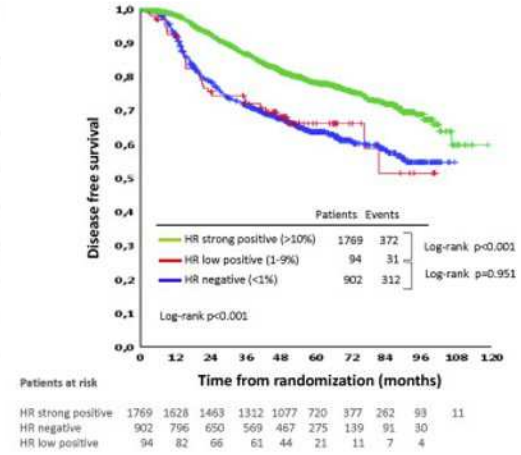




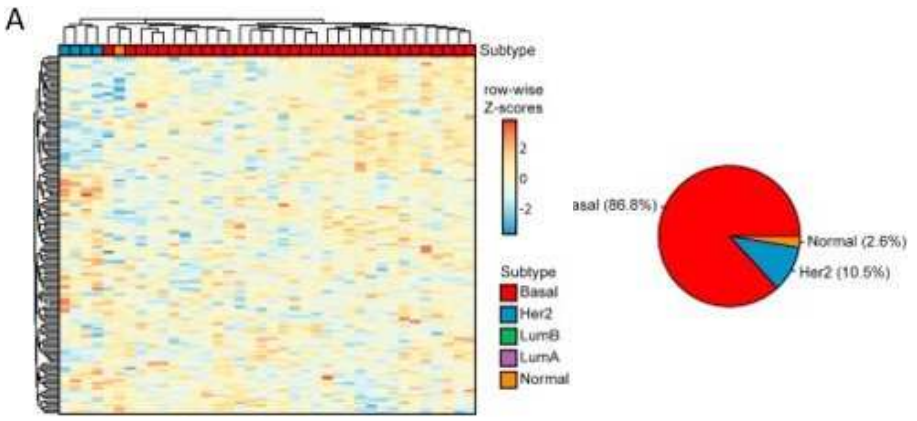
Category	Events/woman-years (rate [% per year])		Tamoxifen events		Ratio of annual event rates
	Allocated tamoxifen	Allocated control	Log-rank O-E	Variance of O-E	Tamoxifen : control
(a) ER-poor					
ER–0	162/5060 (3·2)	163/5941 (2·7)	7·4	69·5	1·11 (SE 0·13)
ER 1–3	202/6645 (3·0)	192/6357 (3·0)	2·2	85·5	1·03 (SE 0·11)
ER 4–9	185/5490 (3·4)	188/5588 (3·4)	−6·6	77·5	0·92 (SE 0·11)
Other ER-poor	449/9528 (4·7)	451/8995 (5·0)	−14·9	195·5	0·93 (SE 0·07)
(a) Subtotal	998/26723 (3·7% per year)	994/26881 (3·7% per year)	−12·0	428·0	0·97 (SE 0·05) 2p=0·6

術後ホルモン療法の有効性が乏しい可能性





NACへのレスポンスや予後はTNBCに近い



Intrinsic subtypeは85%がbasal type

J Clin Oncol. 2020;38(12):1346-1366. Eur J Cancer. 2021;148:159-170

agenda

① 基礎知識

② 手術療法＋放射線療法

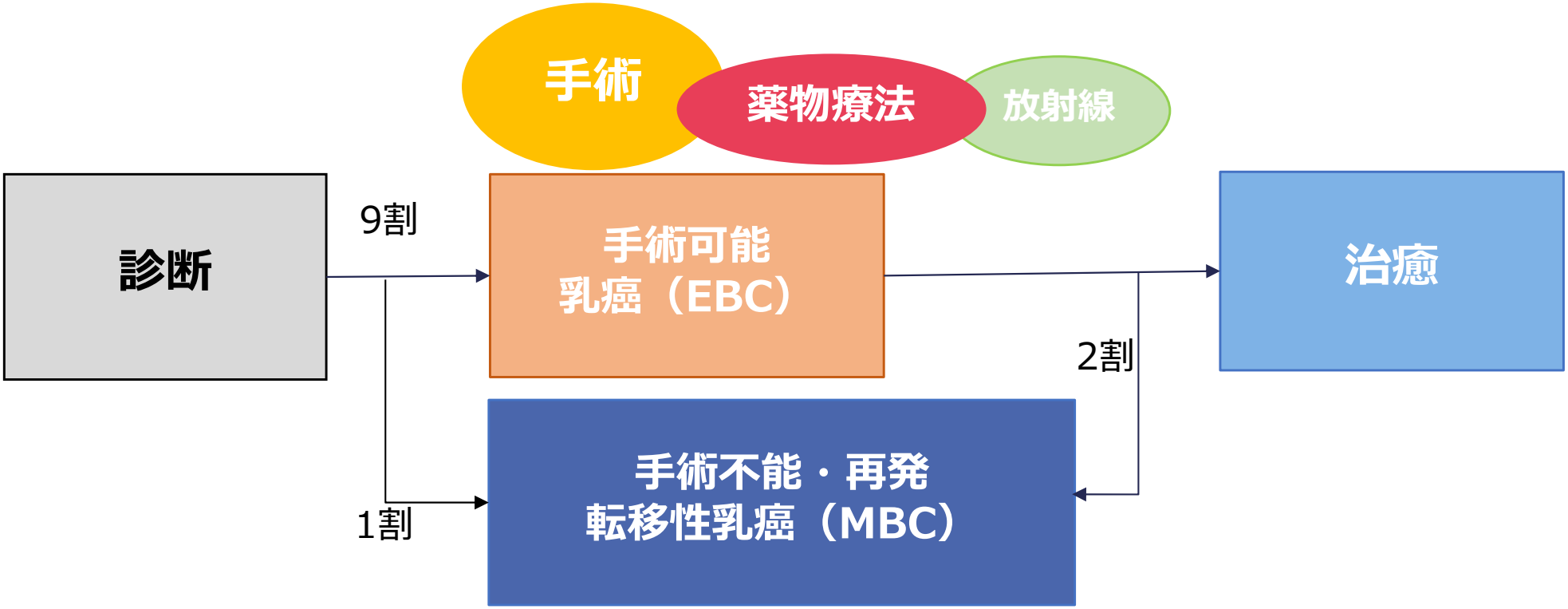
③ 周術期薬物療法

- 化学療法
- 内分泌療法
- 抗HER2療法

④ 進行再発乳がんに対する薬物療法

- 内分泌療法
- 化学療法
- 抗HER2療法
- 免疫チェックポイント阻害剤
- PARP阻害剤

乳がんの治療と目標



早期乳癌の治療目標＝**「治癒」**
✓ 微小転移の根絶
✓ 有害事象はある程度許容

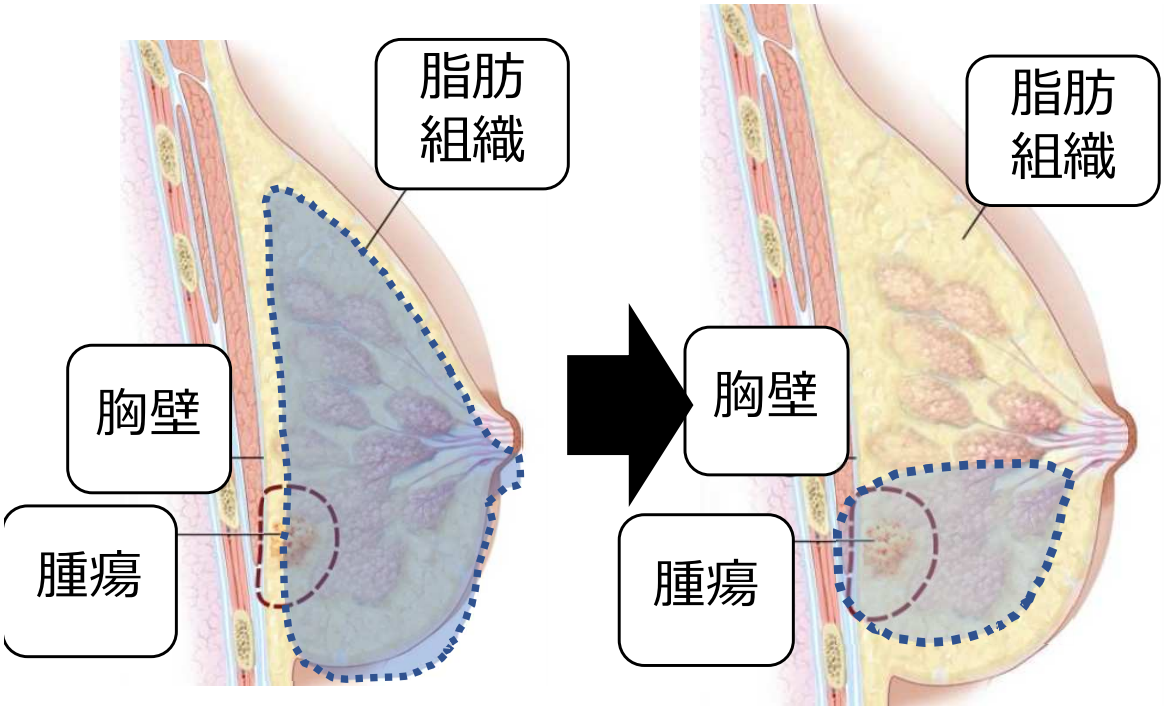
転移性乳癌の治療目標＝**「共存」**
✓ QOL（生活の質）の維持と延命
✓ 患者さんの価値観が重要

JAMA. 2013;309:800-5.

手術

乳房切除術
（全摘）

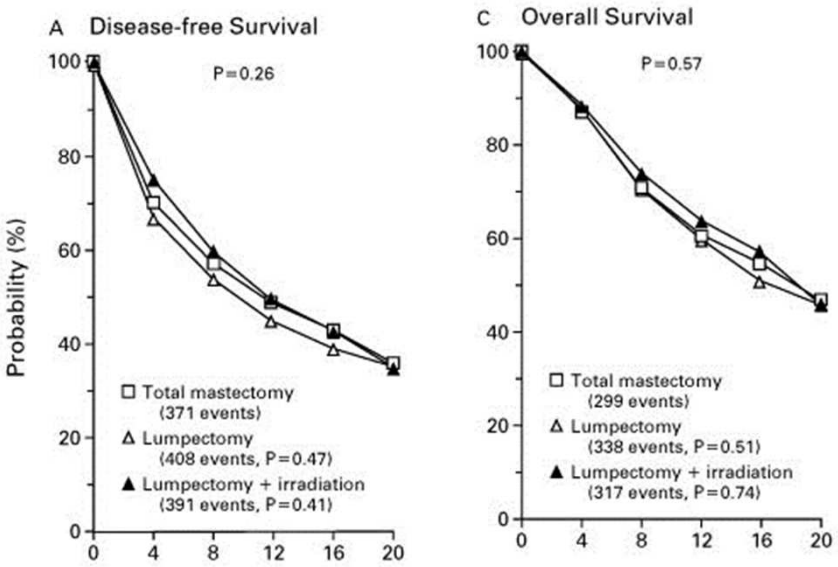
乳房部分切除術
（乳房温存療法）



NSABP B-04 (n=1,851)

1976～1984年

20年フォローアップのデータ



温存＋放射線照射＝全摘

PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ®)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/
N Engl J Med. 2002;347:1233-41.

非切除療法

- JCOG1505 (LORETTA)
  - 低リスク非浸潤性乳管癌 (DCIS) に対する非切除＋内分泌療法

UMIN000028298

- JCOG1806 (AMATERAS-BC)
  - 術前化学療法で臨床的完全奏効（cCR）となったHR陰性HER2陽性乳癌に対する非切除療法（放射線療法）

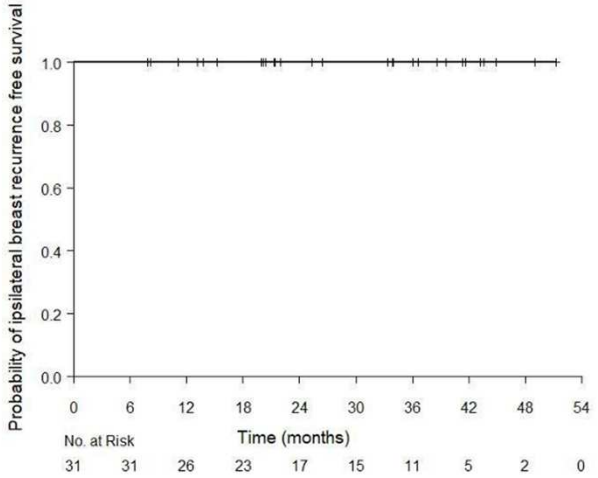
jRCTs031190129

海外でも同様の試験が実施中

Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial

*Henry M Kuerer, Benjamin D Smith, Savitri Krishnamurthy, Wei T Yang, Vicente Valero, Yu Shen, Heather Lin, Anthony Lucci, Judy C Boughey, Richard L White, Emilia J Diego, Gaiane M Rauch, on behalf of the Exceptional Responders Clinical Trials Group**

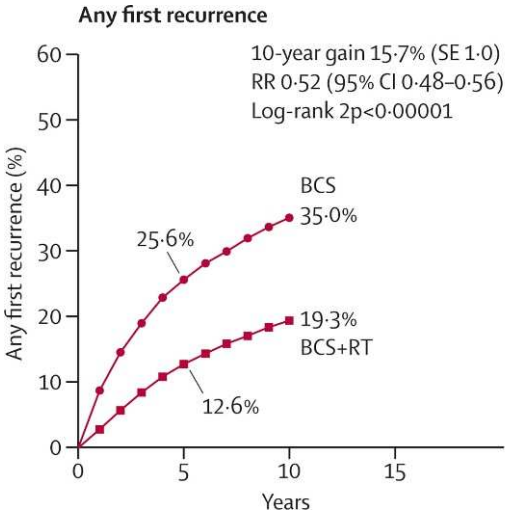
- 術前化学療法でpCRが得られたHER2陽性・TNBCに対する非切除療法の検討
- Median f/uが26.4か月
- 50人中31人がpCR、乳房内再発は0

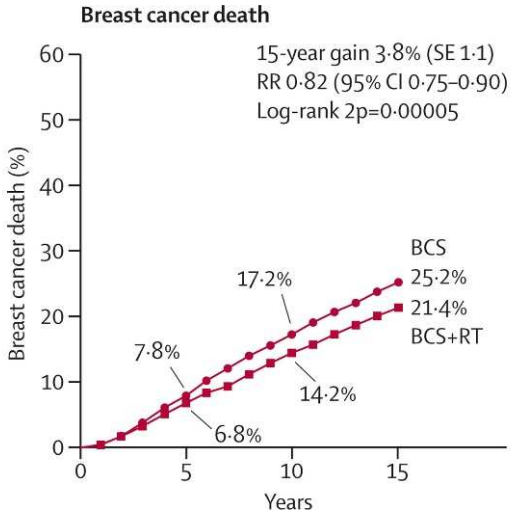


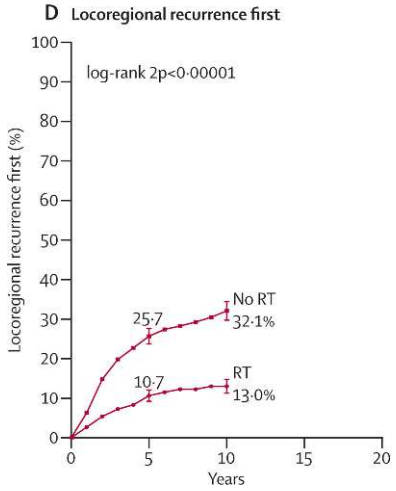
Lancet Oncol 2022; 23: 1517–24

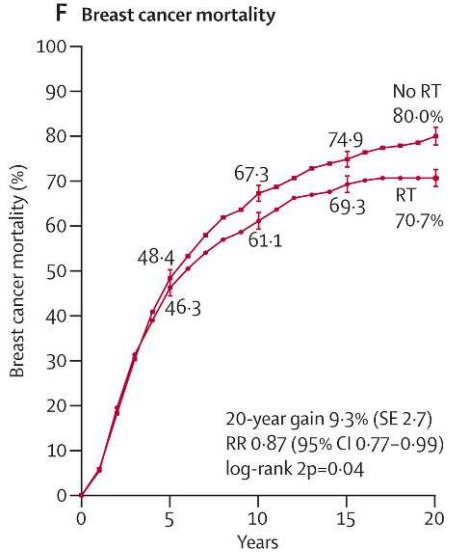
放射線照射

- 温存 (n=10,801, 61%がn0)
- 全摘、リンパ節転移4個以上 (n=1,772)









<u>再発</u>
10年時点で16%の絶対リスク減少

<u>乳癌死亡</u>
10年時点で4%の絶対リスク減少

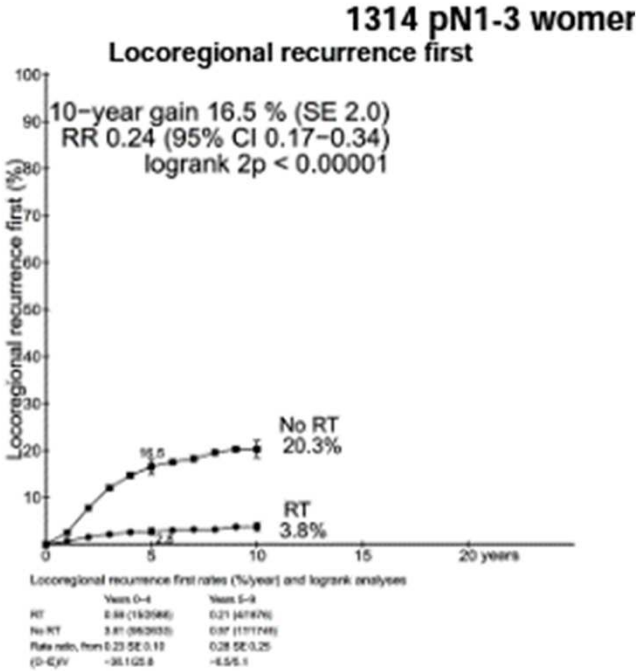
<u>局所再発</u>
10年時点で19%の絶対リスク減少

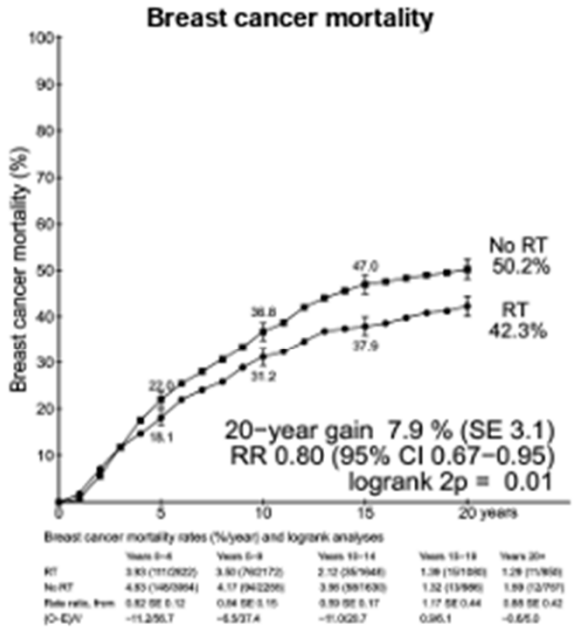
<u>乳癌死亡</u>
10年時点で10%の絶対リスク減少

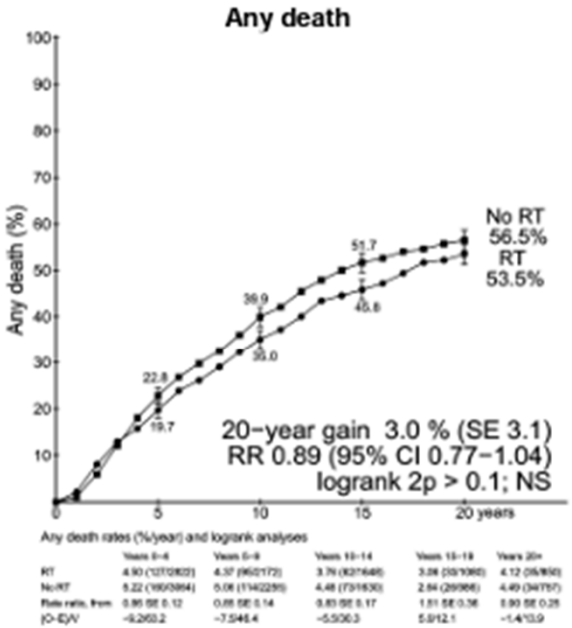
Lancet. 2014;378:1707–16. / Lancet. 2014;383:2127–35.

放射線照射

全摘、リンパ節1－3個(n=1314)







局所再発
10年時点で16.5%の
絶対リスク減少

乳がん死
20年時点で7.9%の
絶対リスク減少

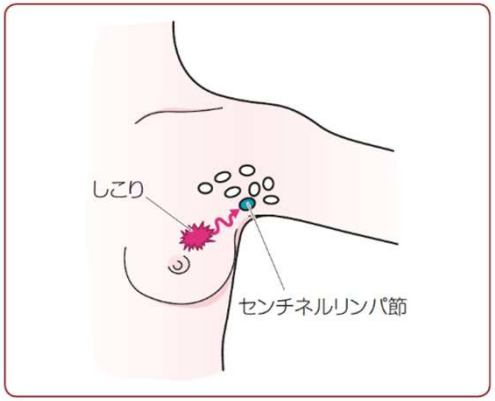
全死亡
20年時点で3%の
絶対リスク減少
有意差なし

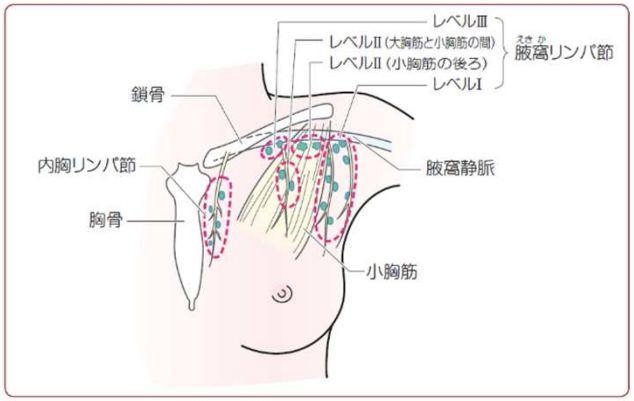
リンパ節転移1－3個については一部の症例は省略も可

腋窩リンパ節廓清の省略

cN0, SN-

NSABP B-32





日本乳癌学会　患者さんのための乳がん診療ガイドライン

Lancet Oncol. 2010;11(10):927-933.

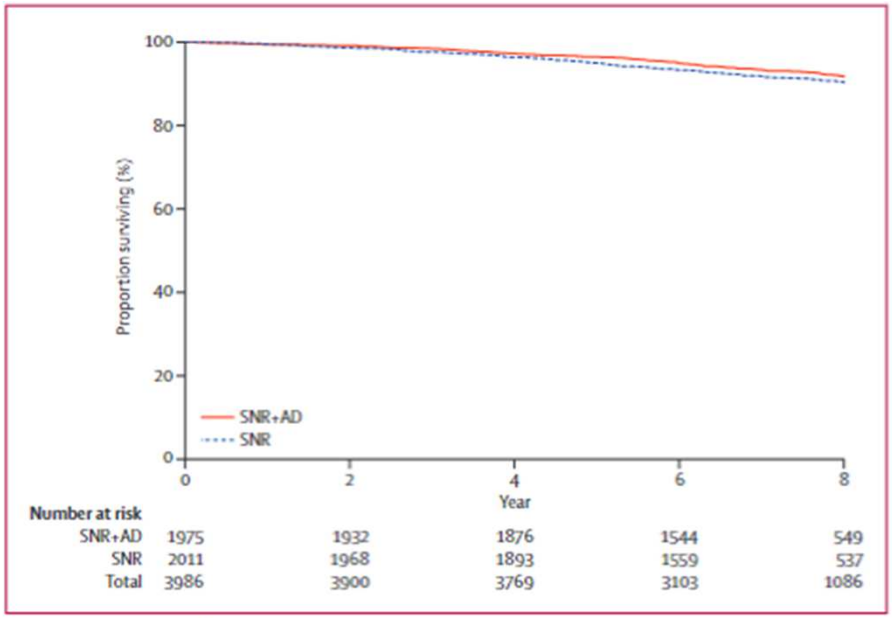


Figure 2: **Overall survival for sentinel-node (SLN)-negative patients**
Data as of Dec 31, 2009. For sentinal node resection (SNR) plus axillary dissection (AD), N=1975, 140 deaths. For SNR, N=2011, 169 deaths. Hazard ratio 1·20, 95% CI 0·96–1·50; p=0·12.

腋窩郭清省略ok

cN0, SN+は？

腋窩リンパ節廓清の省略

- ミクロ転移の場合

	IBCSG 23-01 (n=933)	**AATRM (n=233)**
腋窩のマネジメント	SNB vs. ALND	SNB vs. ALND
術式	温存、全摘(9%)	温存、全摘 (12%)
全身薬物療法	97%	92%
10年腋窩リンパ節再発率	1% / 0.2%	1.7%/1%
ΔDFS	No	No
△OS	No	NA

腋窩郭清省略ok

J Clin Oncol. 2020;38(20):2273-2280.

Lancet Oncol 2018; 19: 1385–93

Ann Surg Oncol. 2013;20(1):120-127

腋窩リンパ節廓清の省略

- マクロ転移の場合

	ACOSOG Z0011 (n=856)	AMAROS (n=1,425)	OTOASOR (n=474)
腋窩のマネジメント	SNB vs. ALND	SNB+RT vs. ALND	SNB+RT vs. ALND
T因子	T1-2	T1-2	<3cm
センチネルリンパ節転移の個数	n=1 or 2	問わない	問わない
ミクロ転移の割合	40%	40%	25%がITC
術式	温存	温存、全摘 (17%)	温存、全摘(16%)
全身薬物療法	98%	91%	
10年腋窩リンパ節再発率	1.1% / 0.5%	1.8% / 0.93%	1.7%/2%
ΔDFS, OS	No	No	No

条件に合致するひとは腋窩郭清省略okもよいかも？

Eur J Surg Oncol. 2017;43(4):672-679. JAMA. 2017;318(10):918-926. Lancet Oncol. 2014;15(12):1303-1310.

agenda

① 基礎知識

② 手術療法＋放射線療法

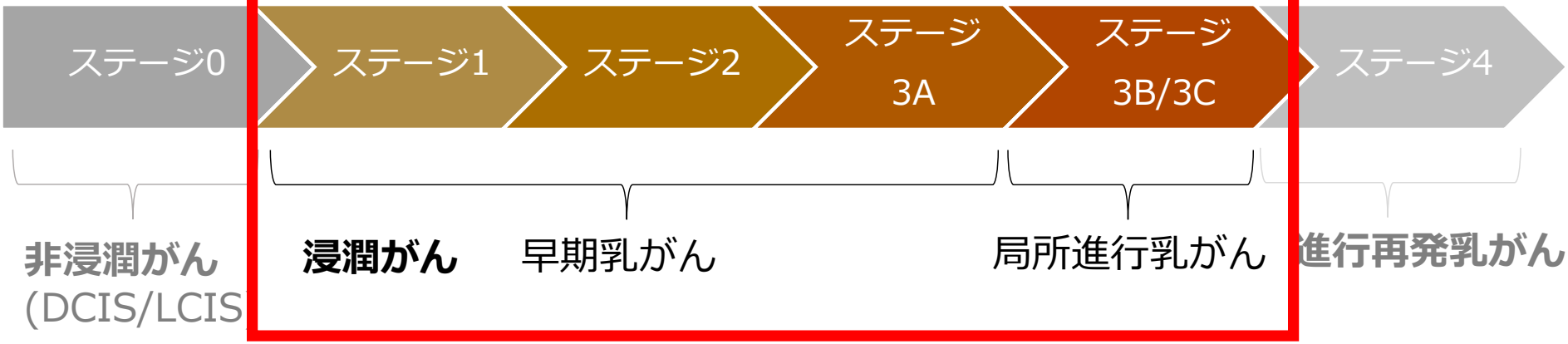
③ 周術期薬物療法

- 化学療法
- 抗HER2療法
- 内分泌療法

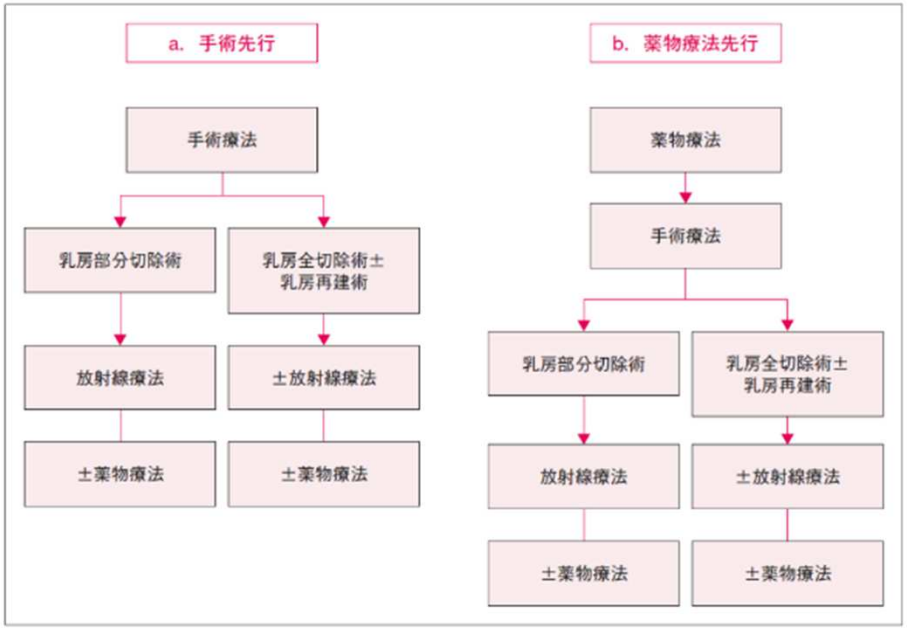
④ 進行再発乳がんに対する薬物療法

- 内分泌療法
- 化学療法
- 抗HER2療法
- 免疫チェックポイント阻害剤
- PARP阻害剤

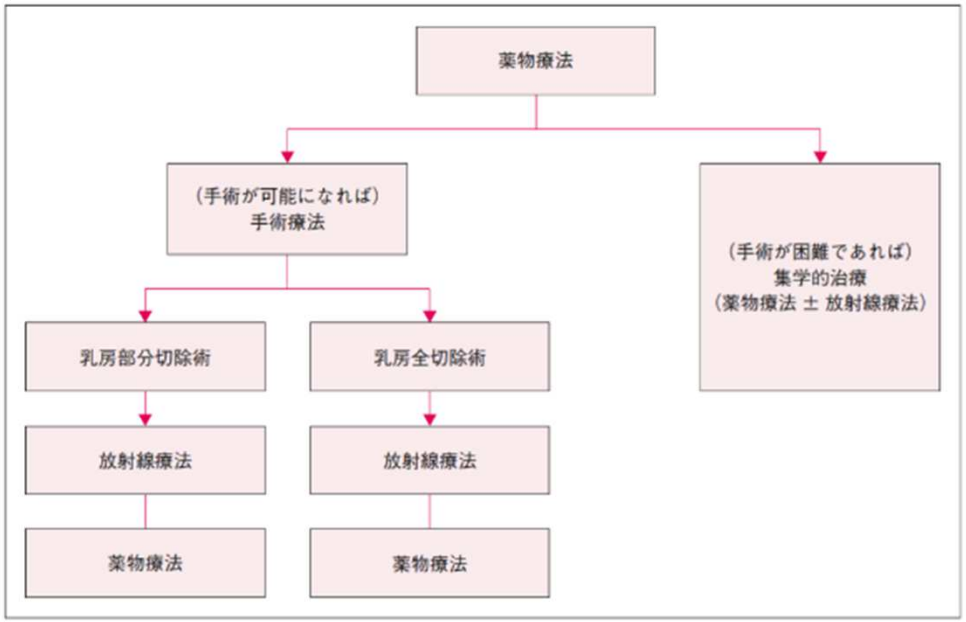
周術期治療



stageI-IIIA 早期乳がん



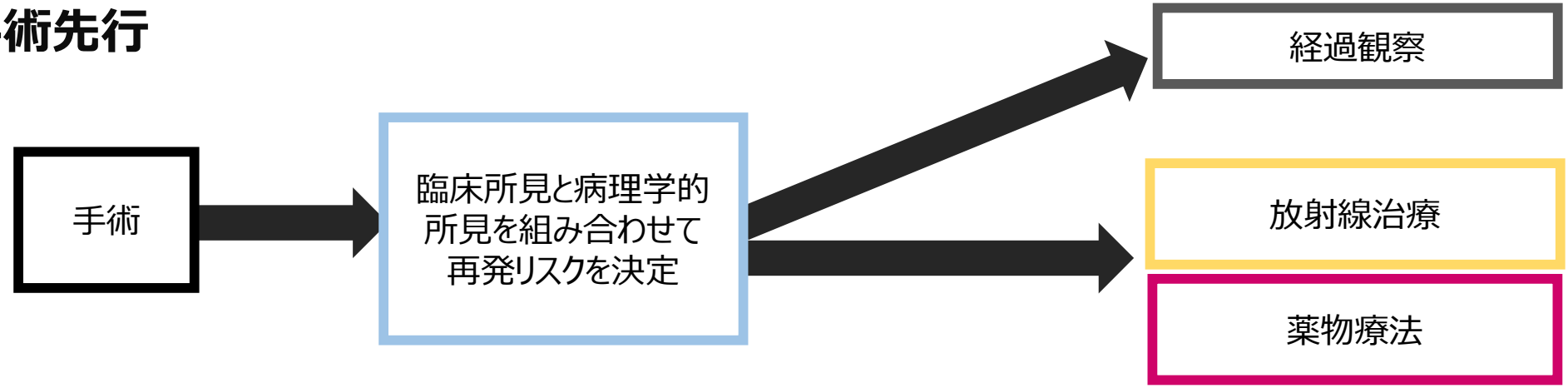
stageIIIB-IIIC 局所進行乳がん



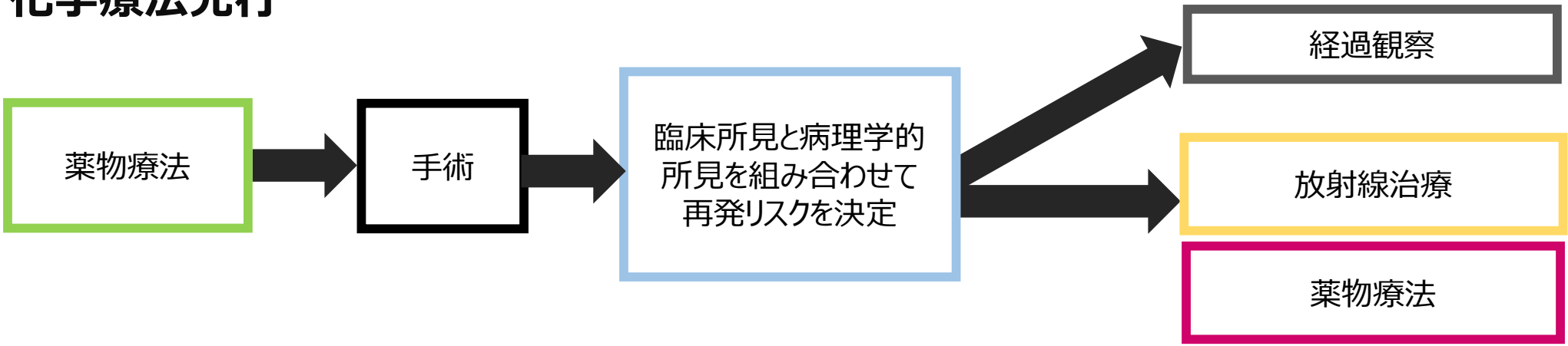
乳がんガイドライン2022, 乳腺腫瘍学第4版より改変

周術期治療

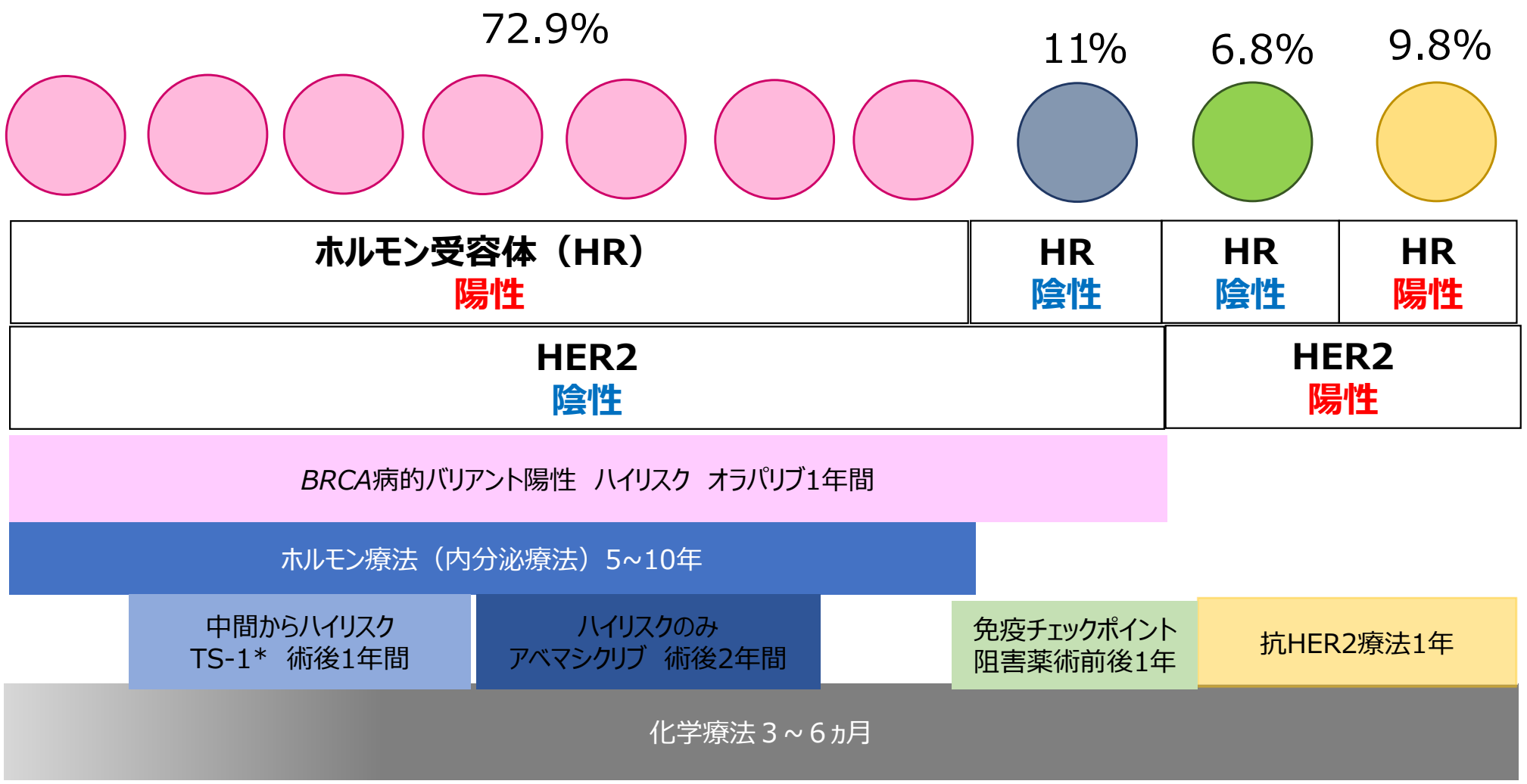
手術先行



化学療法先行



乳癌のサブタイプと周術期治療



Breast Cancer Res Treat. 2020;184(2):585-596.

周術期治療の臨床試験の方向性

- **予後良好症例/予後不良例のselection**
  - 術前化学療法のレスポンス
  - 臨床病理学的因子、多遺伝子アッセイ　　など

予後良好例

De-escalation

Chemotherapy省略

Anthracyclineの省略

予後不良例

Escalation

Responseに応じた

抗腫瘍薬の追加

再発リスクの見積

- 年齢 <35歳
- 浸潤腫瘍径
- リンパ節転移個数
- 脈管侵襲
- 臨床病期
- 病理学的異型度 (Grade)
- ER, PgR
- HER2
- Ki-67
- 多遺伝子アッセイ （OncotypeDX, Mammaprintなど)

HR+HER2-

Table 4. Systemic therapy for ER+ HER2− breast cancer

Anatomic stage	TN	Type and duration of endocrine therapy[a]	Ovarian suppression	Chemotherapy[d] Premenopausal	Postmenopausal
Stage I	T1ab N0 T1c N0	AI or Tam, 5 years AI or Tam, 5 years	No OFS Consider OFS and AI/tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high-grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)	No Consider for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS[c] Yes for less favorable biology tumors	No No for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors
Stage II	N0 (node negative)	Consider extended therapy[b], especially after initial 5 years of tamoxifen	OFS and AI/tam for higher risk, particularly those warranting chemotherapy, age <40 years, high-grade, or intermediate genomic scores (e.g. recurrence score 16-25)	Consider for favorable biology tumors especially if not pursuing OFS[c] Yes for less favorable biology tumors	No for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors
	N1 (1-3+ LN)	Extended therapy[b]	OFS and AI/Tam	Consider for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors	No for favorable biology tumors[c] Yes for less favorable biology tumors
Stage III		Extended therapy[b]	OFS and AI/Tam	Yes	Yes

- 内分泌療法　5年がマスト、ハイリスク症例はそれ以上やOFSの併用
- T1a/T1bN0は化学療法不要
- T1cN0～stageII(T2N1/T3N0)は**再発リスクで考慮**
- stageIII(T3N1以上)は化学療法マスト

Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1216-1235

HER2+、TNBC

Table 3. Systemic therapy for HER2-positive or triple-negative breast cancers			
Anatomic stage		**Tumor subtype** HER2+	TNBC
Stage I Typically as adjuvant therapy	T1a T1b T1c	TH—case by case TH TH	Chemotherapy—case by case TC chemotherapy AC/T chemotherapy
Stage II Neoadjuvant therapy preferred		AC/TH or TCH, with addition of P if neoadjuvant and/or node-positive	AC/T chemotherapy[b]
Stage III Neoadjuvant therapy preferred		AC/THP or TCHP[a]	AC/T chemotherapy[b]
Residual invasive cancer after neoadjuvant therapy		Trastuzumab emtansine	Capecitabine

- HER2 typeは抗HER2薬＋chemotherapy
- T1b以上はchemotherapy推奨
- stageII以上はNACを推奨＝**response-guided therapy**
  - NAC後残存腫瘍がある場合は後治療

Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1216-1235

周術期化学療法

アンスラサイクリン

AC：ドキソルビシン (アドリアマイシン)＋シクロホスファミド
CAF： 5-FU+ドキソルビシン (アドリアマイシン)+シクロホスファミド
EC：エピルビシン+シクロホスファミド
FEC：5-FU+エピルビシン+シクロホスファミド

脱毛： 9割
悪心：高度 (HEC) 3割
口内炎： 2割
発熱性好中球減少症：1割
倦怠感
心毒性　400mg/m^{2}は超えない！

タキサン系

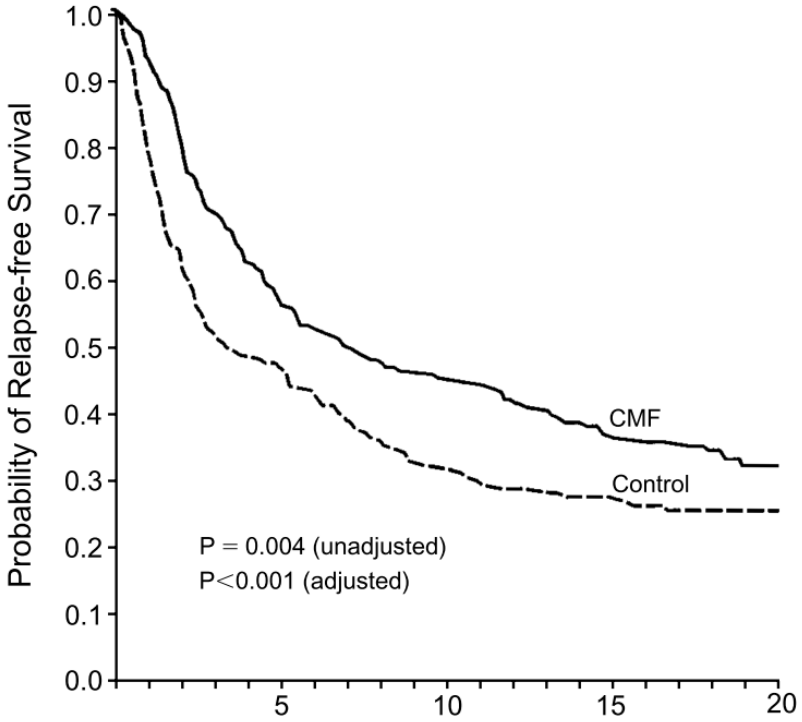
PTX：パクリタキセル（毎週12回または3週間ごと4回）
DTX：ドセタキセル

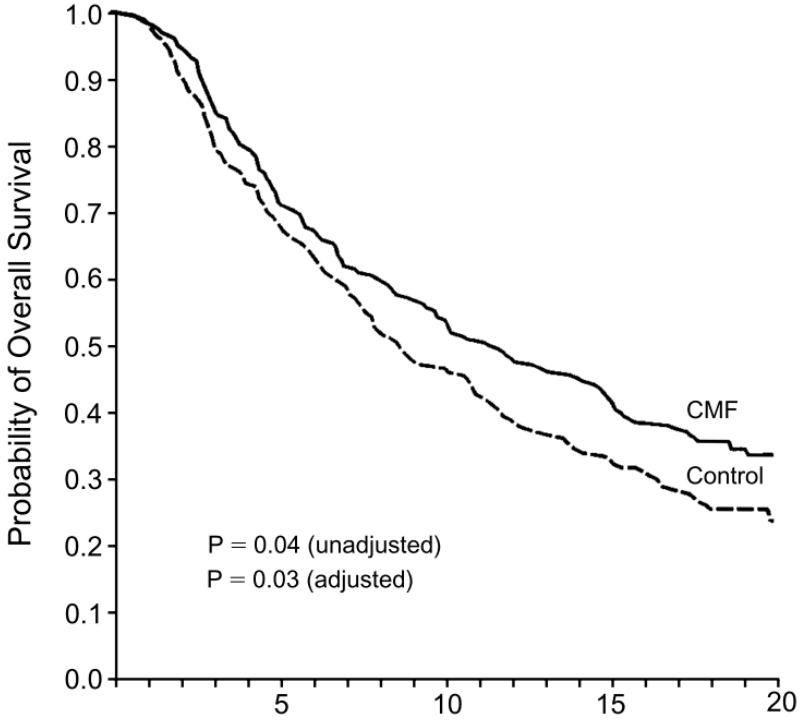
脱毛： 9割
悪心： 軽度
末梢神経障害：PTX 6割
浮腫： DTX 2割
下痢： DTX 3割
筋肉痛・関節痛

投与期間
通常治療：3週間ごと4回=12週間 → アンスラサイクリン＋タキサンで6カ月
Dose Dense療法：2週間ごと4回=8週間 → アンスラサイクリン＋タキサンで4カ月

CMF vs 経過観察

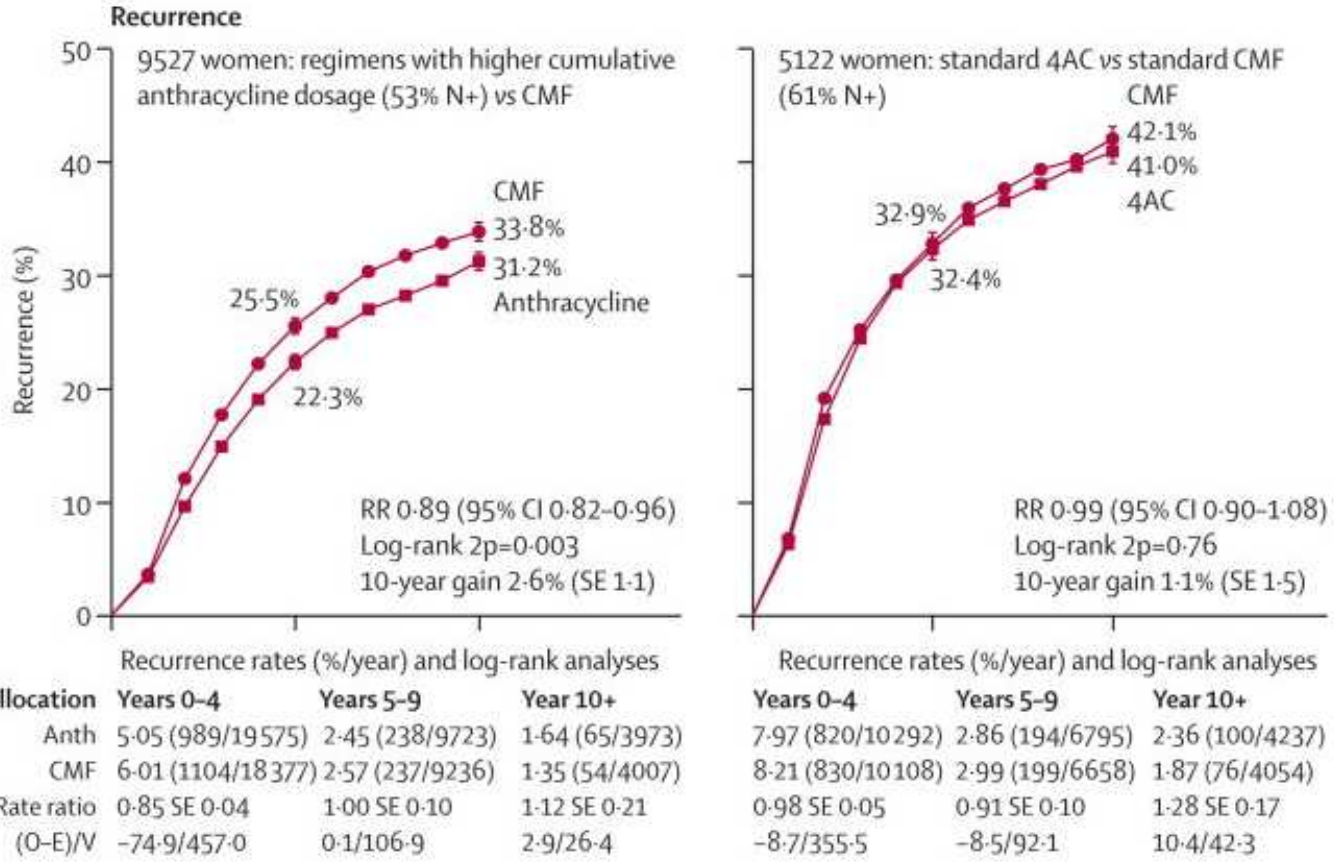
- 術後CMF ＞ 経過観察
- 術後化学療法の意義を初めて証明（1976年）





N Engl J Med. 1995;332:901-906.

アンスラサイクリン> = CMF



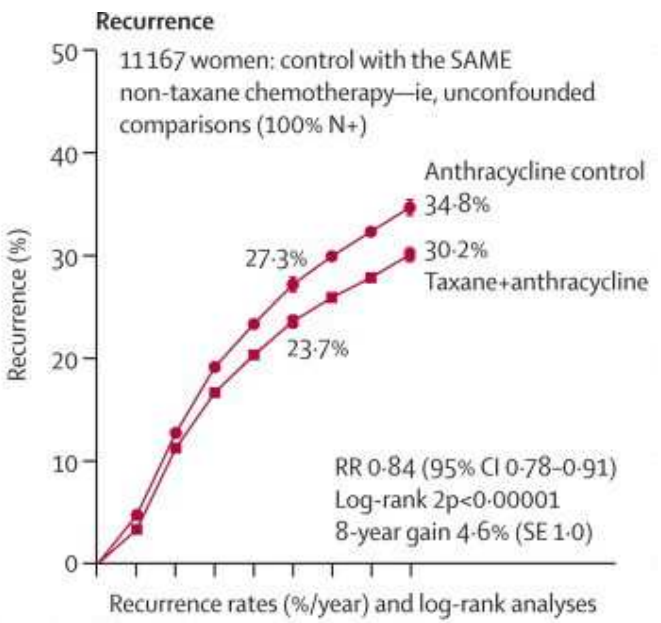
Allocation	Years 0–4	Years 5–9	Year 10+
Anth	5·05 (989/19575)	2·45 (238/9723)	1·64 (65/3973)
CMF	6·01 (1104/18377)	2·57 (237/9236)	1·35 (54/4007)
Rate ratio	0·85 SE 0·04	1·00 SE 0·10	1·12 SE 0·21
(O–E)/V	−74·9/457·0	0·1/106·9	2·9/26·4

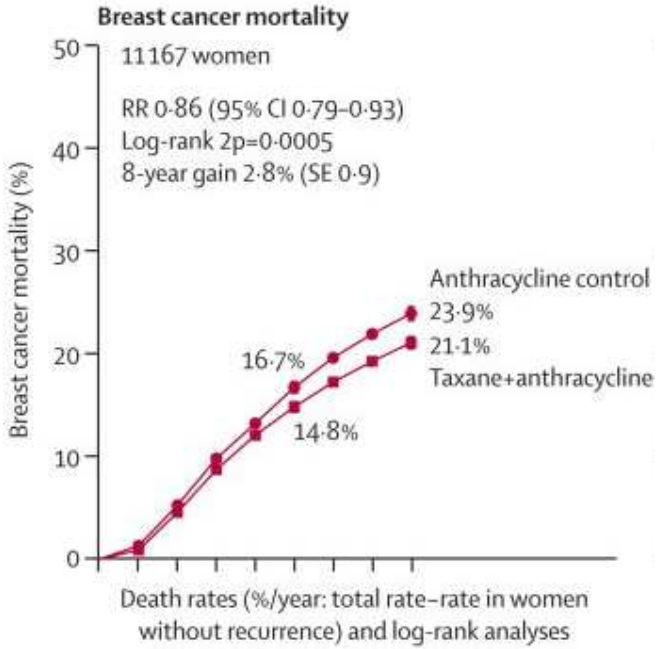
	Years 0–4	Years 5–9	Year 10+
	7·97 (820/10292)	2·86 (194/6795)	2·36 (100/4237)
	8·21 (830/10108)	2·99 (199/6658)	1·87 (76/4054)
	0·98 SE 0·05	0·91 SE 0·10	1·28 SE 0·17
	−8·7/355·5	−8·5/92·1	10·4/42·3

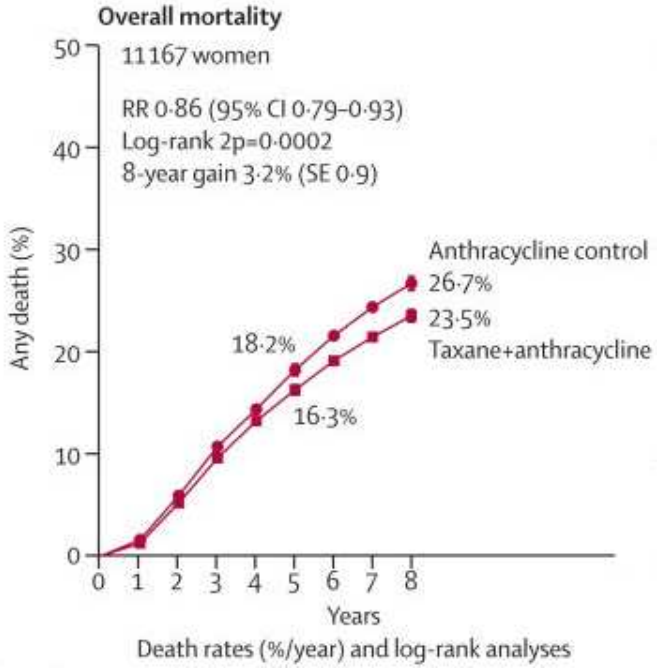
- Recurrence 40% (RR 0.99)
- Breast cancer mortality 30% (RR 0.98)
- Overall mortality 30% (RR 0.97)

EBCTCG. Lancet 2012;379(9814):432-44.

アンスラ→タキサン





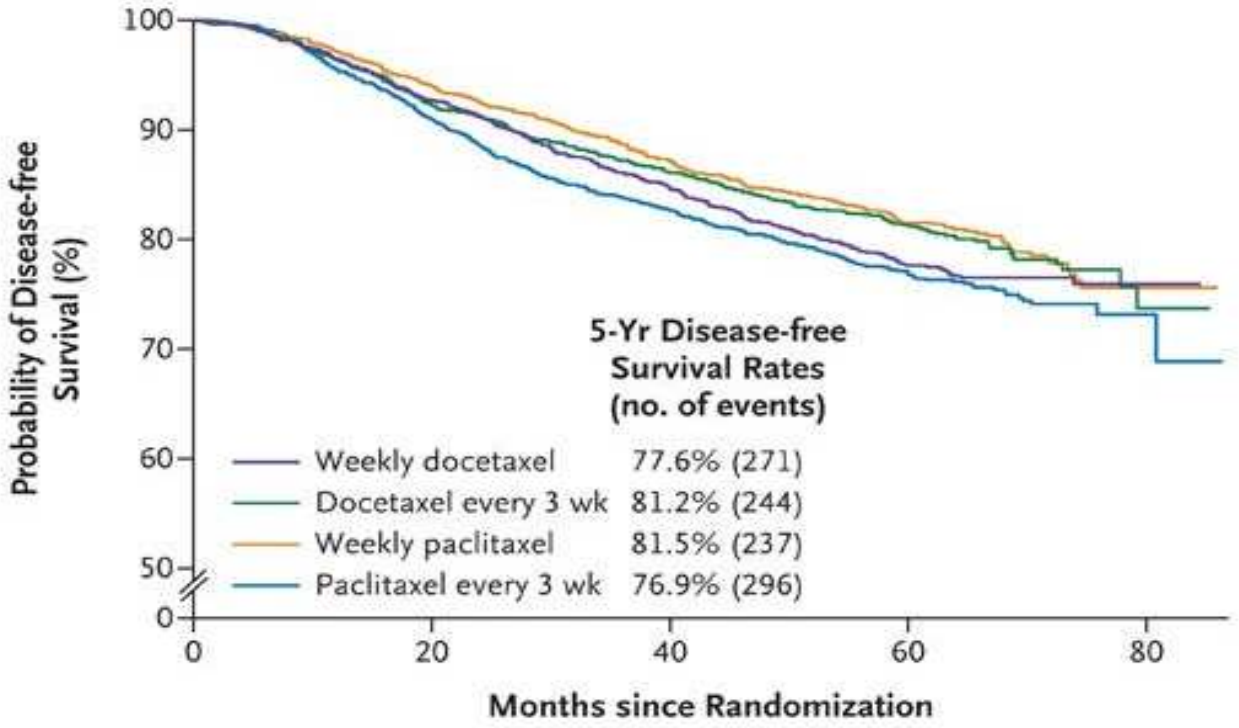


- Recurrence -4.6%(RR 0.84)
- Breast cancer mortality -2.8%(RR 0.86)
- Overall mortality -3.2% (RR 0.86)

EBCTCG. Lancet 2012;379(9814):432-44.

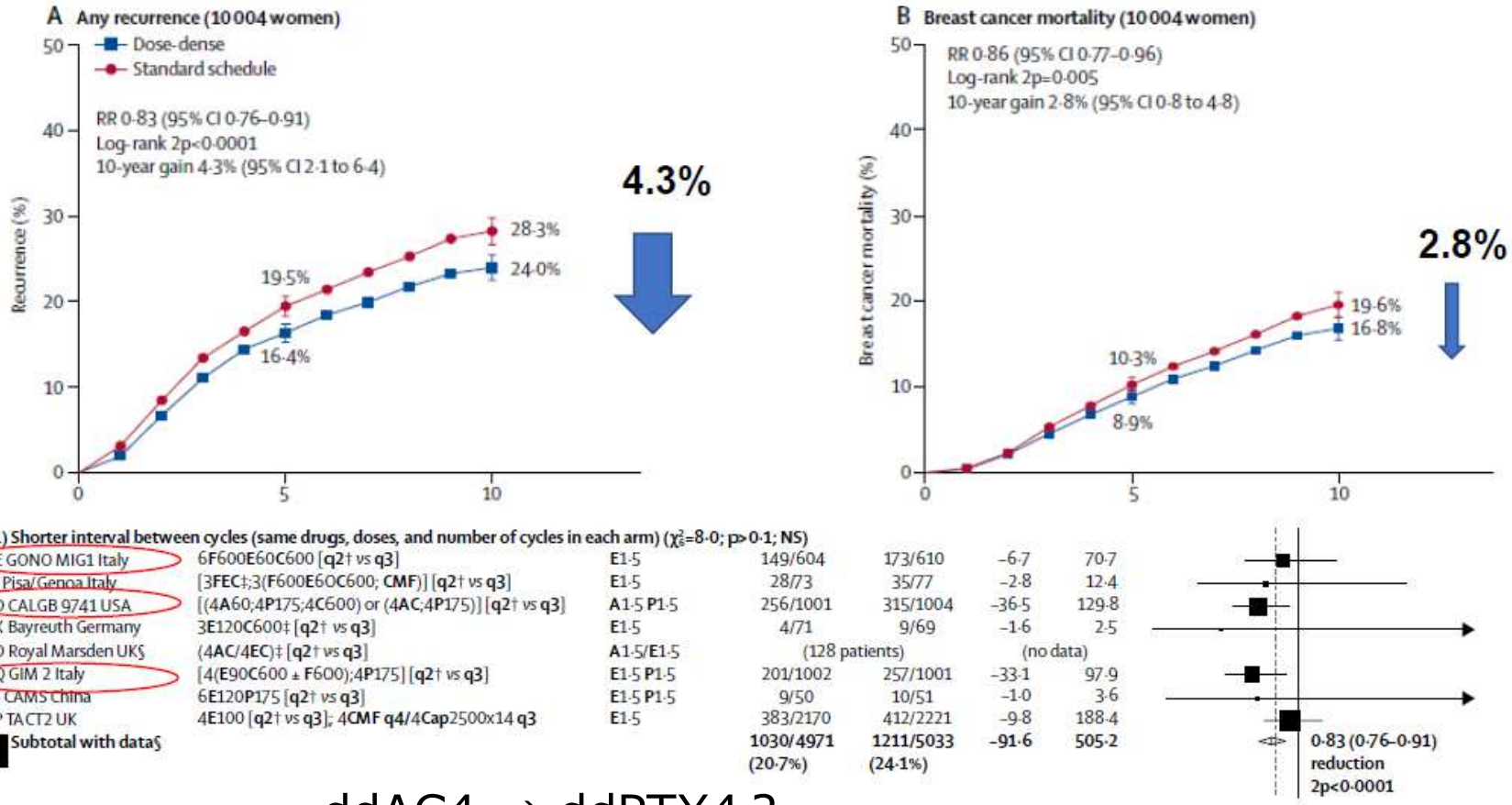
タキサンのスケジュール

- E1199 (n=4,950)
- PTX毎週＞PTX3週毎，DTX3週毎＞PTX3週毎



N Engl J Med. 2008;358:1663-71.

Dose dence



- ddAC4 → ddPTX4 ?
- ddAC4 →wPTX12 ?
- AC4→wPTX12 ?

Lancet. 2019;393:1440-1452.

TC(ドセタキセル+シクロホスファミド)

- アンスラサイクリンの心毒性や二次発がんを回避したい
- ADR心筋症のリスクファクター
  - older age (age >65 years, age <4 years old)
  - Preexisting cardiovascular disorders
  - Hypertension, smoking, hyperlipidemia, obesity, diabetes,
  - high cumulative anthracycline exposure

Incidence of LV dysfunction with chemotherapy drugs

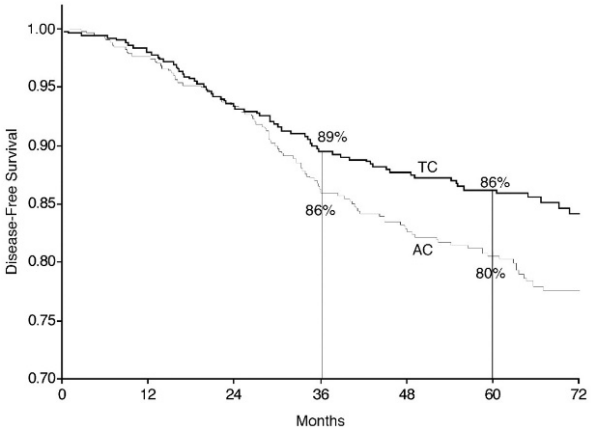
Chemotherapy agents	Incidence of heart failure (%)	Incidence of decline in LVEF (%)
Anthracyclines (cumulative dose)		
Doxorubicin (Adriamycin)		
100	0	0.5
150 mg/m^2	0.2	7
300 mg/m^2	0.6	16
400 mg/m^2	3 to 5	32
550 mg/m^2	7 to 26	65
700 mg/m^2	18 to 48	86
Idarubicin (>90 mg/m^2)	5 to 18	
Epirubicin (>900 mg/m^2)	0.9 to 11.4	
Mitoxantrone (>120 mg/m^2)	2.6	
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m^2)	2	

TC(ドセタキセル+シクロホスファミド)

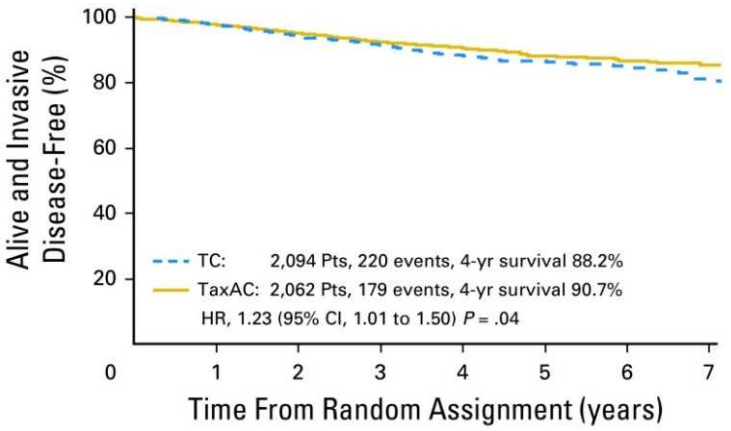
TC4 > AC4
(US Oncology 9735)

TaxAC6 > TC6
(ABC joint analysis)

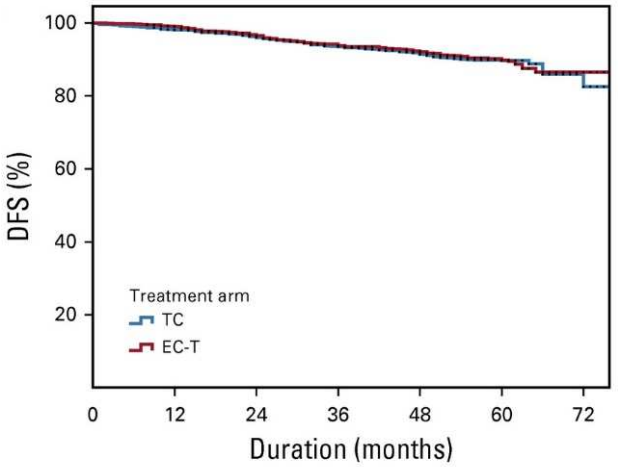
TC6 = AC-T
(WGS)



Arm	N	Relapse	Months	12	24	36	48	60	72	P
TC	506	71	% DFS	98	93	89	88	86	84	.015
AC	510	103	% DFS	98	93	86	83	80	78	



No. at risk:								
TC	2,094	2,005	1,599	1,014	856	591	358	136
TaxAC	2,062	1,965	1,575	1,007	847	565	316	132



No. at risk							
TC	1,153	1,126	1,065	1,004	953	736	25
EC-T	1,128	1,105	1,051	993	937	729	32

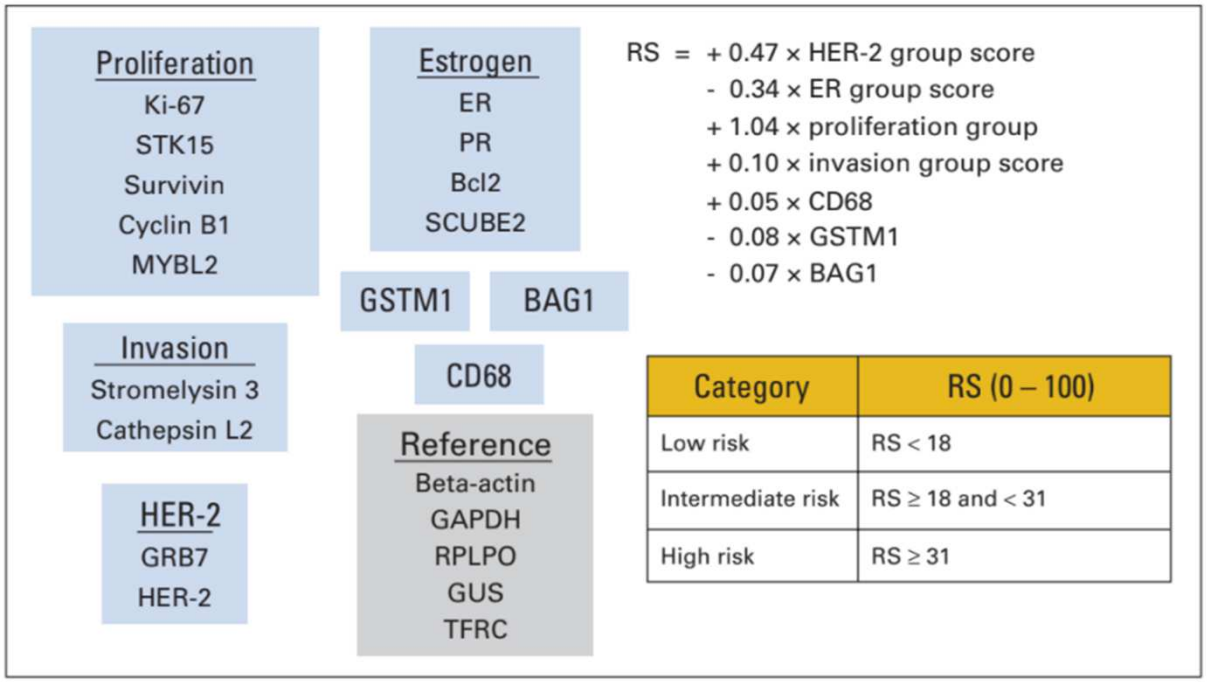
アンスラサイクリンの省略

J Clin Oncol. 2006;24(34):5381-7. / J Clin Oncol. 2017;35(23):2647-2655. / J Clin Oncol. 2019;37(10):799-808.

HR陽性HER2陰性乳がんにおける
周術期治療における
de-escalationとescalation

Oncotype Dxとは

- 腫瘍組織中の遺伝子を調べてひとりひとりの検体ごとに再発スコアを算出する

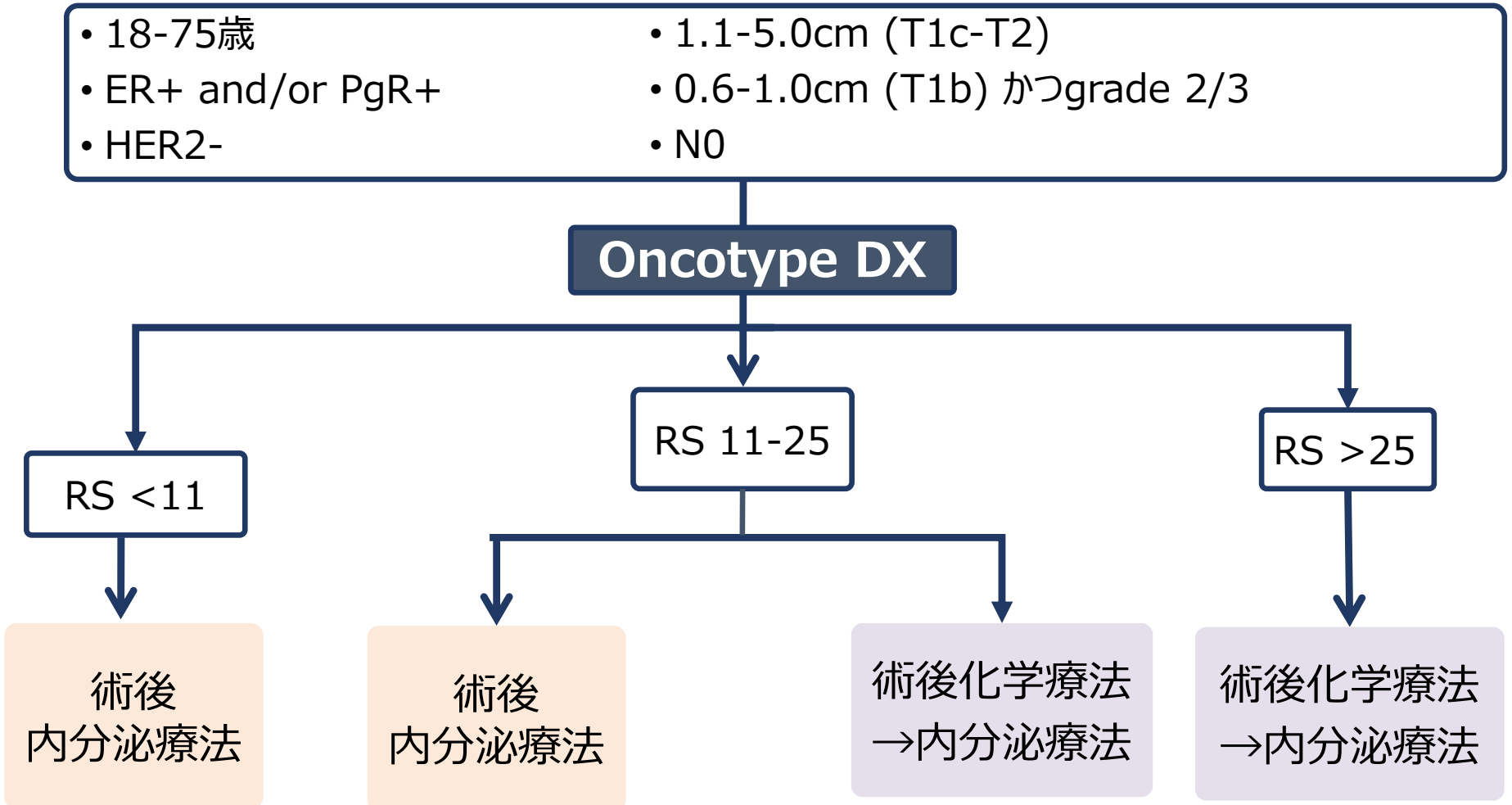


Category	RS (0 – 100)
Low risk	RS < 18
Intermediate risk	RS ≥ 18 and < 31
High risk	RS ≥ 31

化学療法省略可能な症例をセレクションする

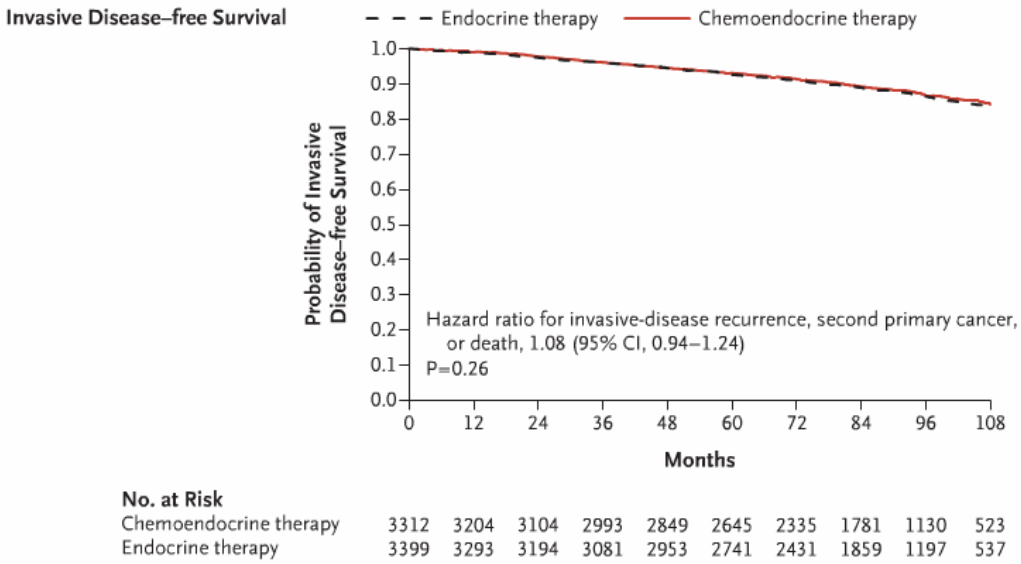
Sparano JA, Paik S. J Clin Oncol. 2008 Feb 10;26(5):721-8

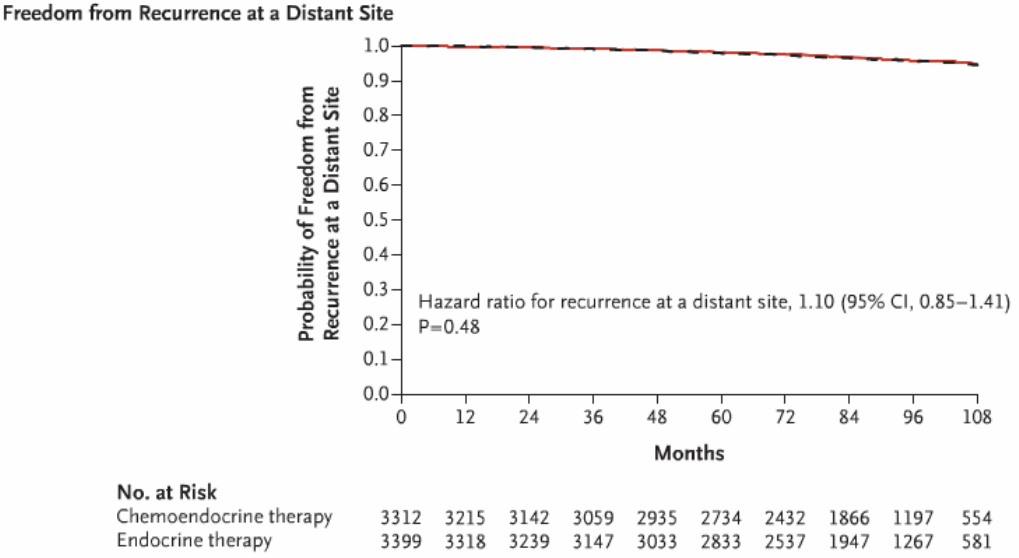
TAILORx



N Engl J Med 2018;379:111-21

TAILORx : HR+ N0 RS 11-25





適格患者10,253例中、RS 11-25は6,711例（69%）

- ✓ 9年IDFS率 95.0% vs. 94.5%
- ✓ 9年OS率　93.8% vs. 93.9%

N Engl J Med 2018;379:111-21

RS 11-25では術後化学療法を省略可能

TAILORx : HR+ N0 RS 11-25

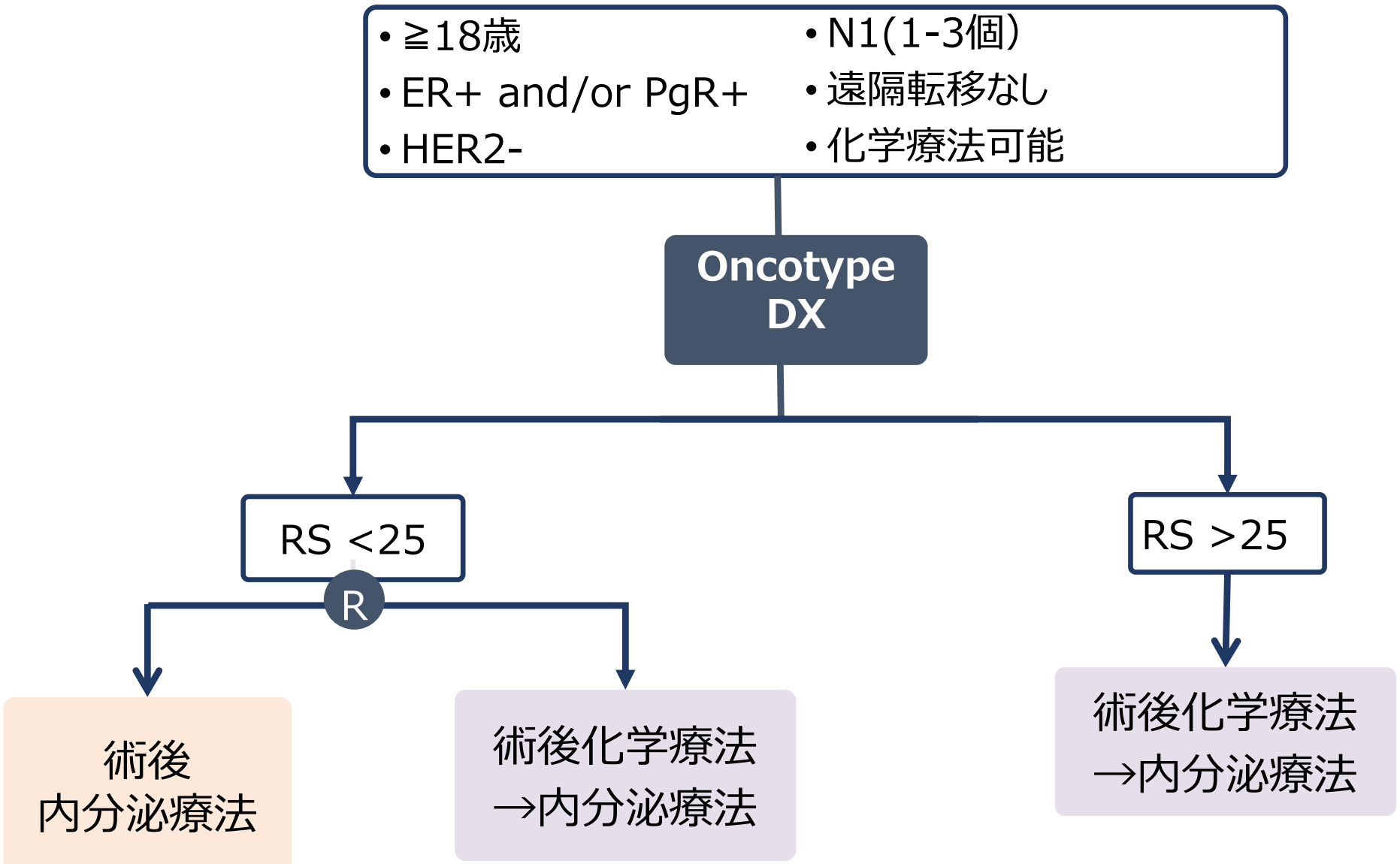
Total patients N=9719	**RS 0-10** N=1619	**RS 11-15** N=2373	**RS 16-20** N=2712	**RS21-25** N=1626	**RS 26-** N=1389
Age >50 years N=6665 (69%)	No CT Benefit N=1190 (12%)	No CT Benefit N=1572 (16%)	No CT Benefit N=1789(18%)	No CT Benefit N=1134 (12%)	Substantial CT Benefit N=980 (10%)
Age ≤50 years N=3035 (31%)	No CT Benefit N=429 (4%)	No CT Benefit N=801 (8%)	1.6% CT Benefit N=923 (9%)	6.5% CT Benefit N=492 (5%)	Substantial CT Benefit N=409 (4%)

Low clinical risk	No CT Benefit N=671 (7%)	~6.4% CT Benefit N=319 (3%)
High clinical risk • Grade 1 & T >3 cm • Grade 2 & T >2 cm • Grade 3 & T >1 cm	~6.5% CT Benefit N=215 (2%)	~8.7% CT Benefit N=157 (2%)

<50yの患者ではリスク因子に応じて検討

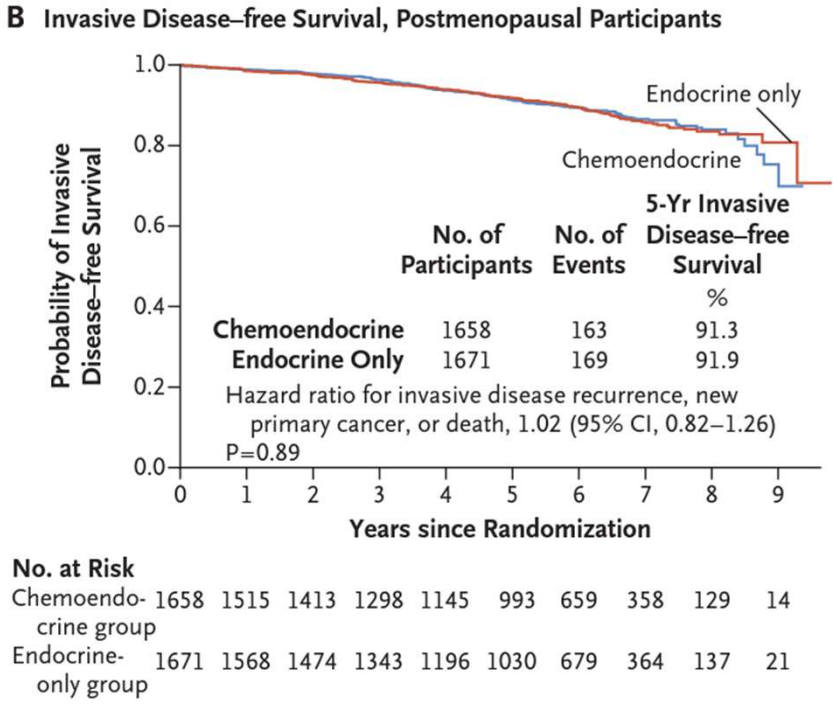
N Engl J Med 2019; 380: 2395-2405

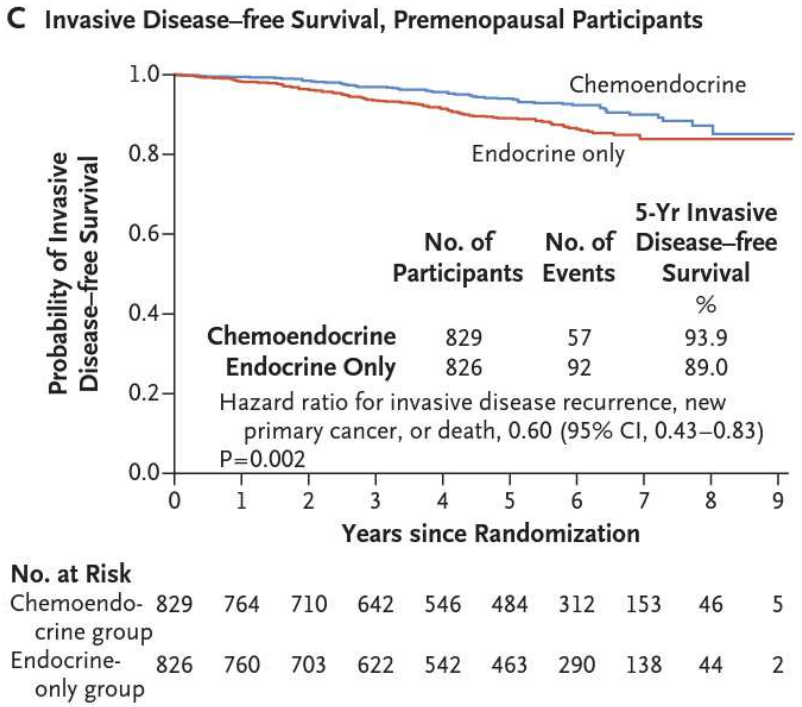
RxPONDER : HR+N1, RS 0-25



N Engl J Med. 2021;385(25):2336-2347

RxPONDER : HR+N1, RS 0-25





適格患者9383例中、RS 0-25は5083例（54.1%）

- ✓ postmenoposal, 5y IDFS 91.3% vs. 91.9%
- ✓ premenoposal, 5yIDFS 93.9% vs. 89.0% (HR 0.60, 95% CI, 0.43-0.83, p=0.002)

閉経後はRS 0-25では術後化学療法を省略可能
閉経前はRSに関わらず、化学療法のメリットあり

N Engl J Med. 2021;385(25):2336-2347.

POTENT: 術後S-1

n=1959

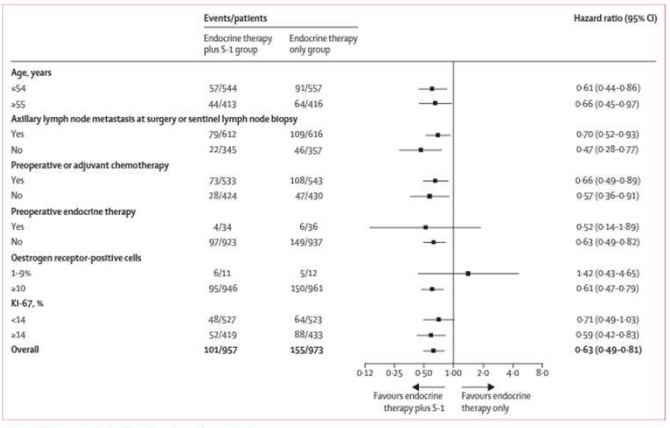
- ER+/HER2-
- Stage I-IIIB
- 早期乳癌に対する標準的治療
- N+またはN-かつ再発中間リスク、高リスク

n=979 → **S-1　1年間 ＋ 内分泌療法**

n=980 → **内分泌療法**

- S-1＋内分泌療法がIDFSを有意に延長

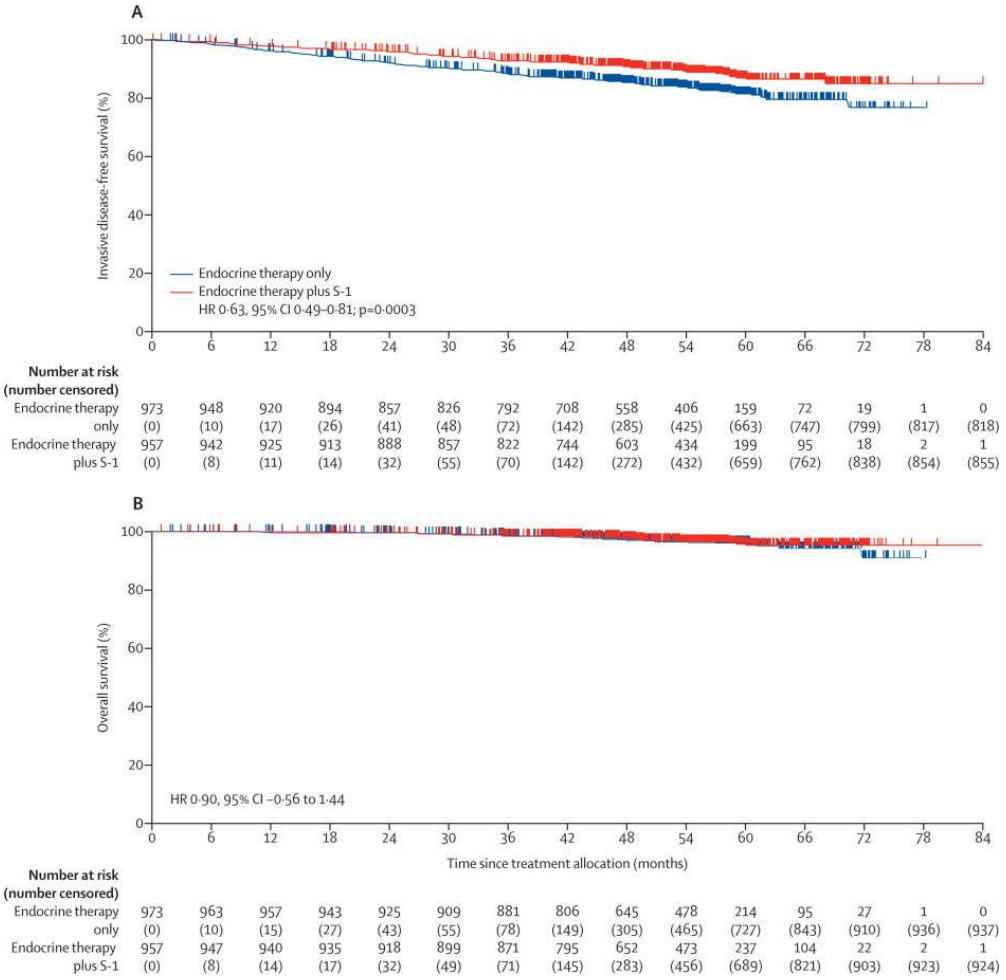
（HR 0.63, 95% CI 0.49-0.81）



	Events/patients: Endocrine therapy plus S-1 group	Events/patients: Endocrine therapy only group	Hazard ratio (95% CI)
Age, years			
<54	57/544	91/557	0·61 (0·44–0·86)
≥55	44/413	64/416	0·66 (0·45–0·97)
Axillary lymph node metastasis at surgery or sentinel lymph node biopsy			
Yes	79/612	109/616	0·70 (0·52–0·93)
No	22/345	46/357	0·47 (0·28–0·77)
Preoperative or adjuvant chemotherapy			
Yes	73/533	108/543	0·66 (0·49–0·89)
No	28/424	47/430	0·57 (0·36–0·91)
Preoperative endocrine therapy			
Yes	4/34	6/36	0·52 (0·14–1·89)
No	97/923	149/937	0·63 (0·49–0·82)
Oestrogen receptor-positive cells			
1–9%	6/11	5/12	1·42 (0·43–4·65)
≥10	95/946	150/961	0·61 (0·47–0·79)
Ki-67, %			
<14	48/527	64/523	0·71 (0·49–1·03)
≥14	52/419	88/433	0·59 (0·42–0·83)
Overall	**101/957**	**155/973**	**0·63 (0·49–0·81)**

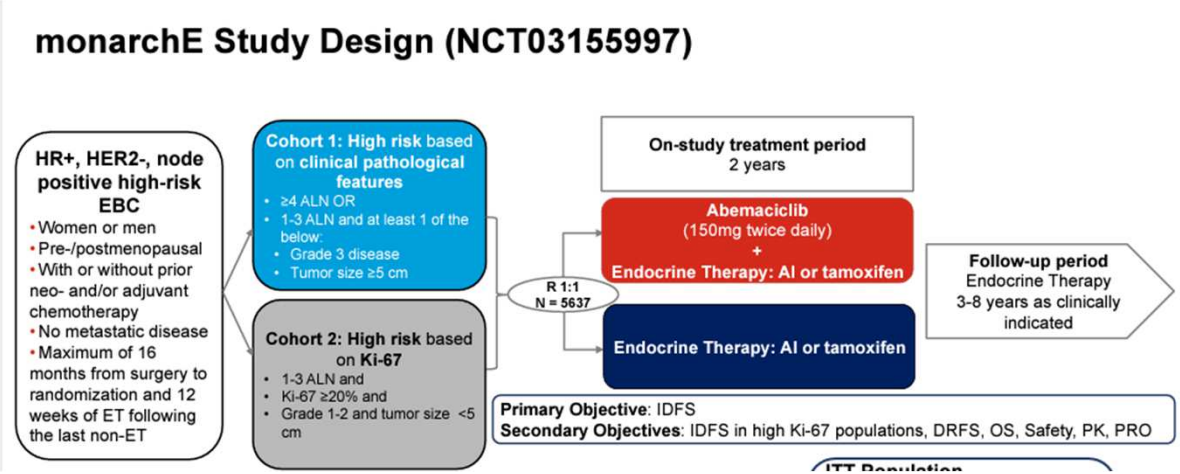
0·12　0·25　0·50　1·00　2·0　4·0　8·0

Favours endocrine therapy plus S-1　Favours endocrine therapy only

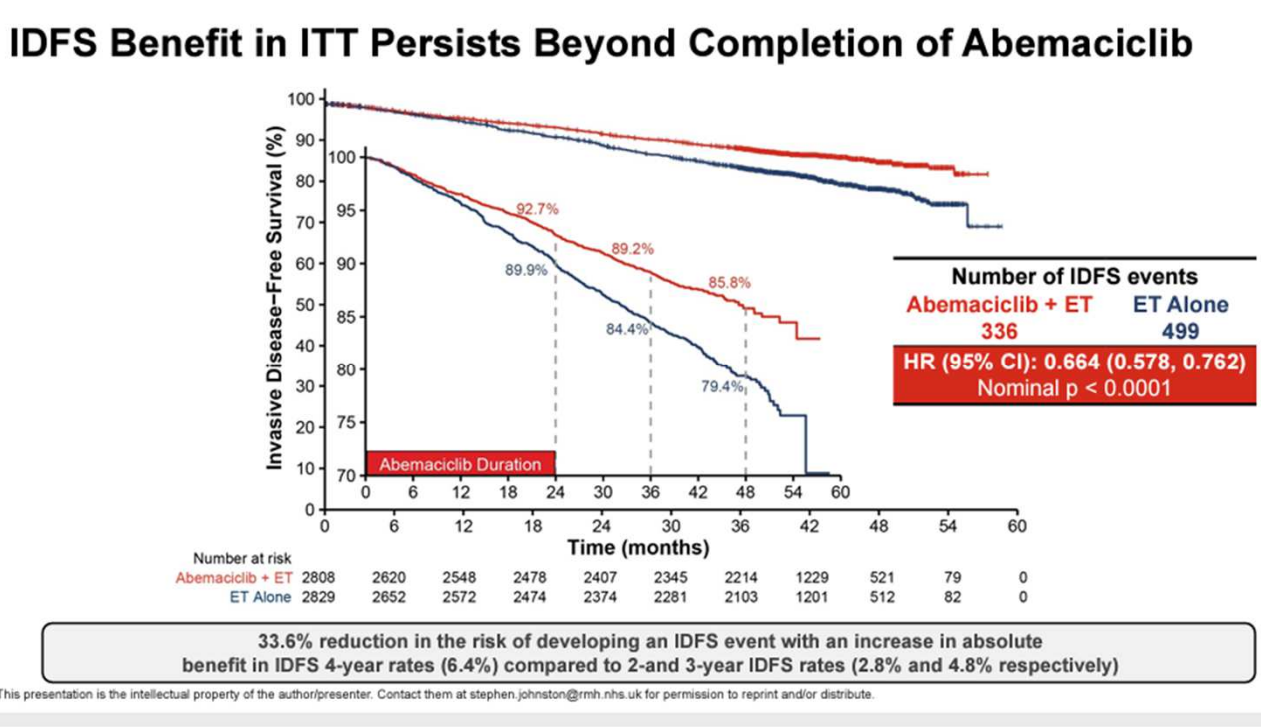


Lancet Oncol. 2021;22(1):74-84.

monarchE



N1+Grade 3 or T3以上
もしくは
N2



4y iDFS 85.8 % vs 79.4%

- HR 0.664(0.578-0.762), P<0.0001

4年iDFSにおいてもIDFSベネフィットが一貫して認められた

SABCS 2022
Ann Oncol. 2021;32(12):1571-1581.

術後化学療法

- ベースラインリスクに基づき以下を選択
  アンスラサイクリン＋タキサンの逐次療法
  もしくはアンスラサイクリンまたはTC（ドセタキセル+シクロホスファミド）
- HR+ではOncotypeDXを用いた術後化学療法省略の方向性
  N0…TAILORx
  N1…RxPONDER
  - 再発中～高リスク症例ではS-1
  - 再発高リスク症例ではabemaciclib
- HER2, TNBCでは術前化学療法へシフト

術前療法 vs 術後療法

- レジメンはアンスラサイクリン→タキサンの逐次療法が一般的
- 同じレジメンでは術前と術後でDFS、OSに差はない
- 化学療法実施が確実な場合には術前化学療法が妥当
  （Stage II以上のTNBC, HER2+など）

術前化学療法

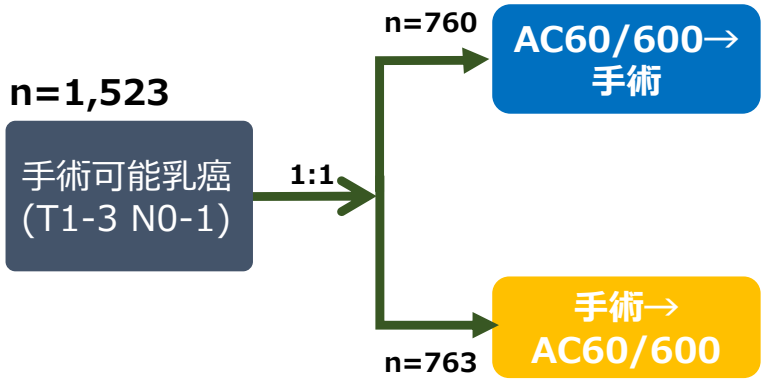
- メリット
  - ✓ 乳房温存可能性の向上
  - ✓ 病理学的効果(pCR, non-pCR)が予後因子となる場合
  - ✓ Response guided therapy の検討
  - ✓ 臨床試験:
    ・pCRをエンドポイントとすれば小規模、短期間
    ・腫瘍サンプルの入手が容易
    “Window of Opportunity”試験
- デメリット
  - ✓ 治療前病期が不確実
  - ✓ バイオマーカーが不確実
  - ✓ Overtreatmentの可能性 特にHR+

術後化学療法

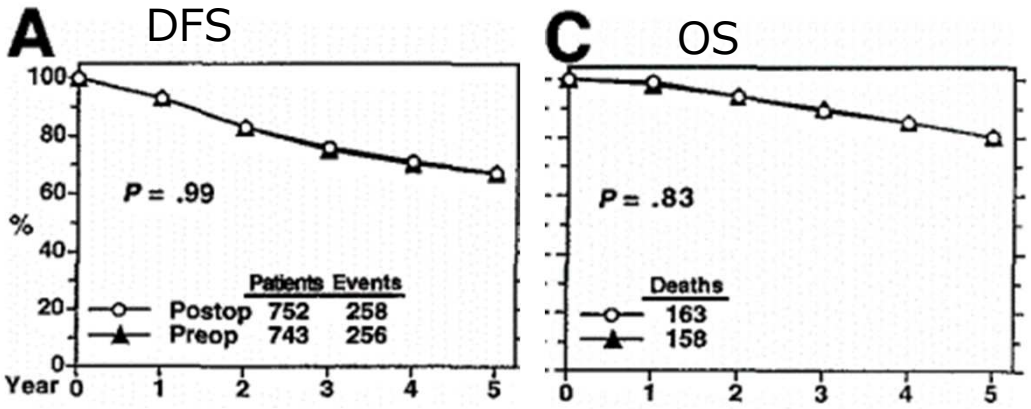
- メリット
  - ✓ 病期が正確
  - ✓ バイオマーカーが正確
- デメリット
  - ✓ 個体のresponseは不明
  - ✓ 乳房温存可能性は上がらない
  - ✓ 臨床試験: 大規模、長期間

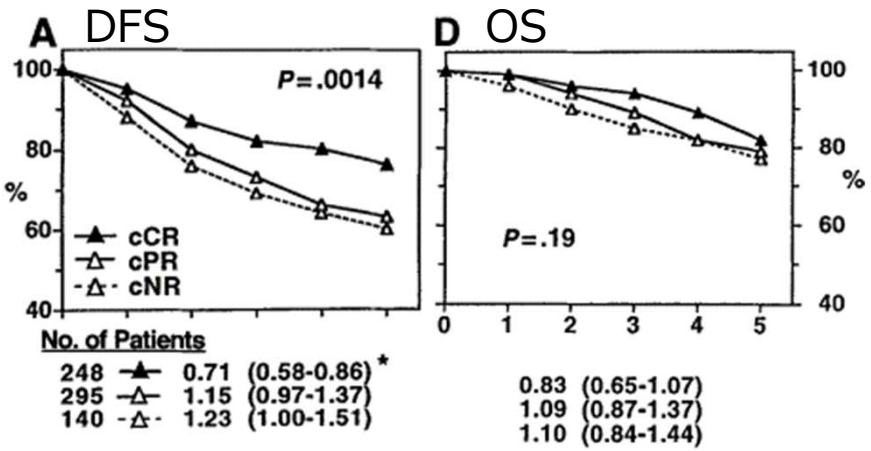
術前療法

- NSABP B-18



- 乳房温存手術
  術前化学療法68% vs. 術後化学療法60%
- 5年無病生存(DFS)割合
  67.3% vs. 66.7%
- 5年全生存(OS)割合
  80.0% vs. 79.6%



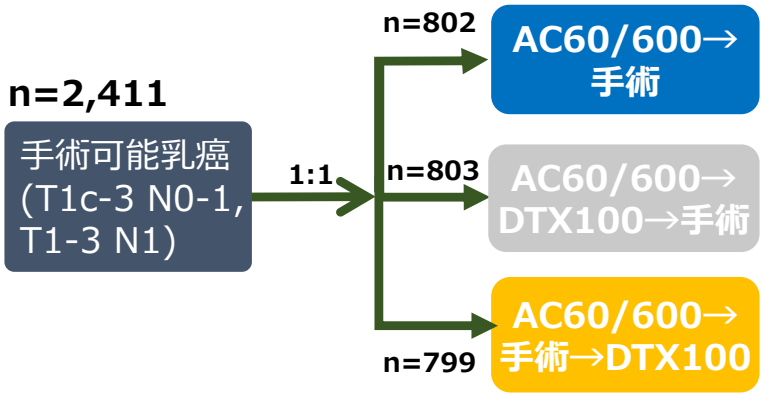


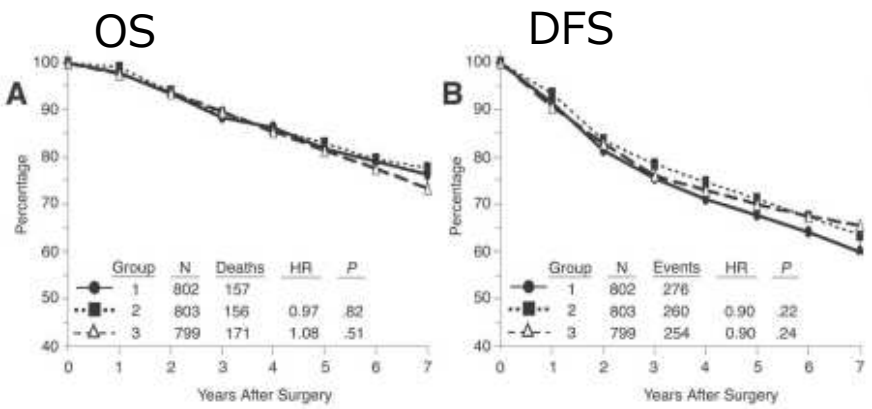
術前化学療法と術後化学療法で
DFS, OSに差はない

J Clin Oncol 1998;16:2672-85

術前療法

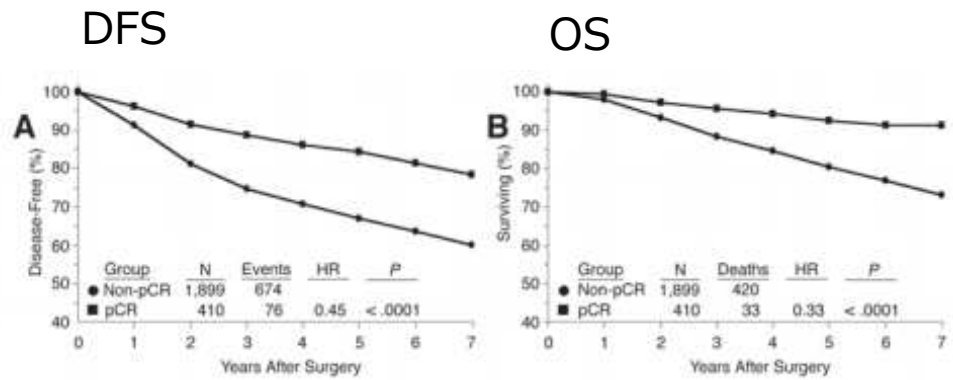
- NSABP B-27





術前化学療法と術後化学療法，
DTX追加の有無でDFS, OSに差はない

- DTXの追加によりpCR割合が向上
  ypT0 9.2% vs. 18.9% vs. 10.1%
  ypT0/Tis 12.9% vs. 26.1% vs. 14.4%
- DTX追加の有無でDFSおよびOSに差はなし
  (DFSは改善する傾向)
- 5年DFS割合
  67.7% vs. 71.1% vs. 70.0%

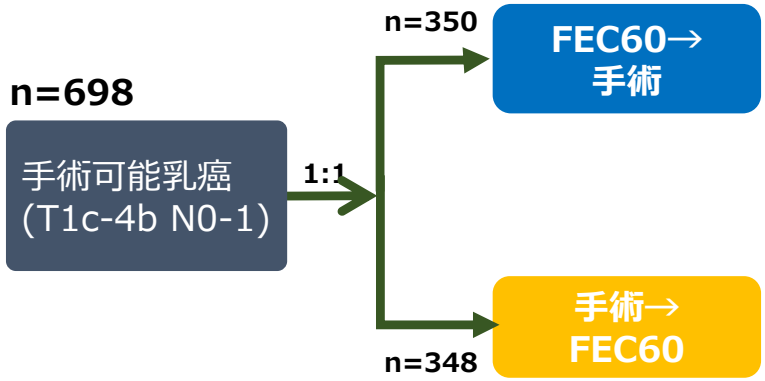


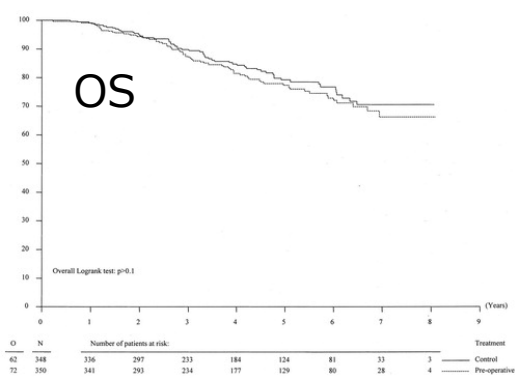
pCRの達成は、DFSおよびOSの
有意な改善と関連

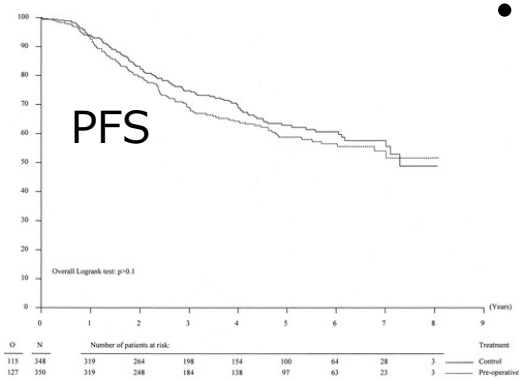
J Clin Oncol. 2006;24(13):2019-2027

術前療法

- EORTC 10902







- 4年OS割合
  82% vs. 術後化学療法84%
- 4年無増悪生存(PFS)割合
  65% vs. 70%
- 術前化学療法群の23%(57例)では、ダウンステージにより乳房温存が可能になった

術前化学療法と術後化学療法で
OS, PFSに差はない

J Clin Oncol 2001;19:4224-37

術前療法

- Cochrane systematic review
  - 術前化学療法と術後化学療法でDFS、OSに有意差なし
    OS HR(95%CI) 0.98(0.87, 1.09)，DFS HR(95%CI) 0.97(0.89, 1.07)

    乳房温存率は術前化学療法で有意に向上
    HR(95%CI) 0.71(0.67, 0.75)

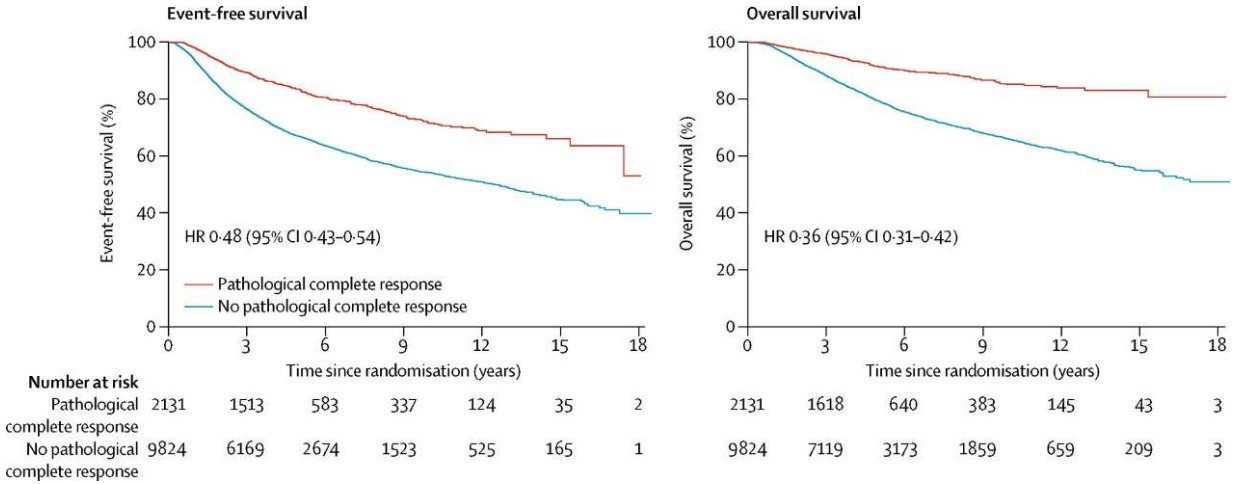
  - 手術省略例を含む3試験を除外した解析では、局所再発率に有意差なし
    HR(95%CI) 1.12(0.92-1.37)

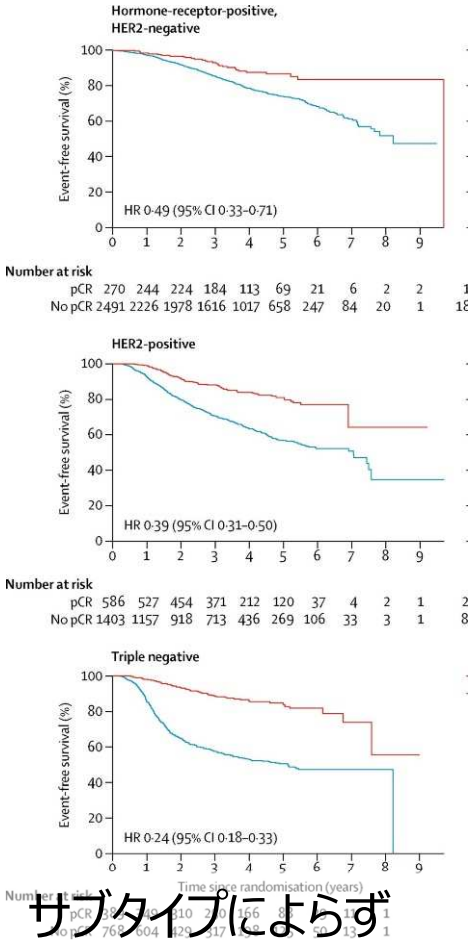
Cochrane Database Syst Rev. 2007; (2): CD005002

Response guided therapy

- 術前化学療法での病理学的完全奏効 (pCR) は予後予測因子

12 の術前化学療法の試験(n=11,955)のプール解析



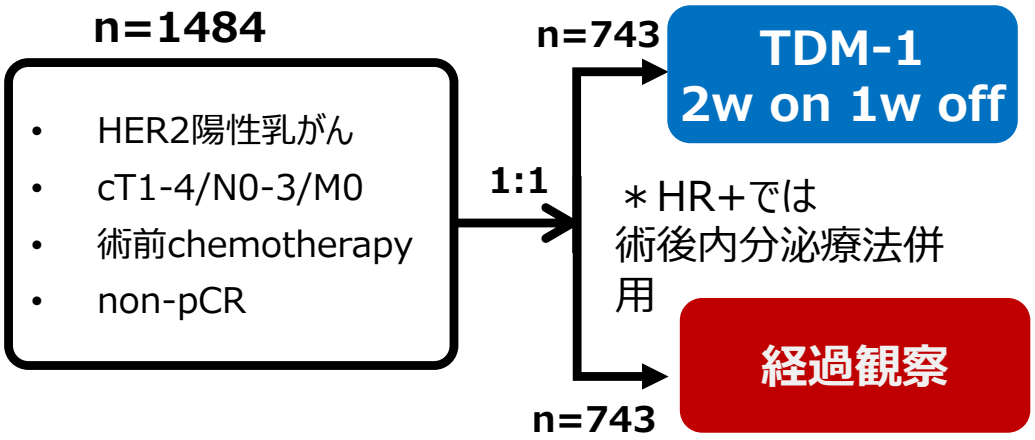


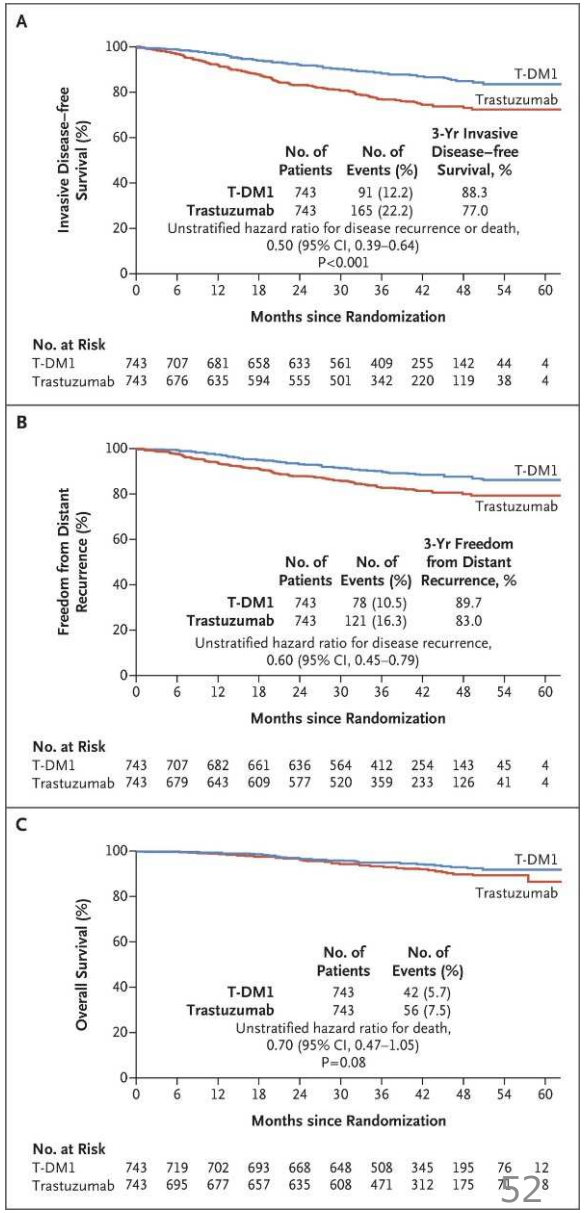
pCRとなった患者はEFSおよびOSが有意に良好

サブタイプによらずpCRはnon-pCRに比べて予後良好

Lancet 2014;384:164-72

KATHERINE
HER2+ non-pCRに対する術後T-DM1



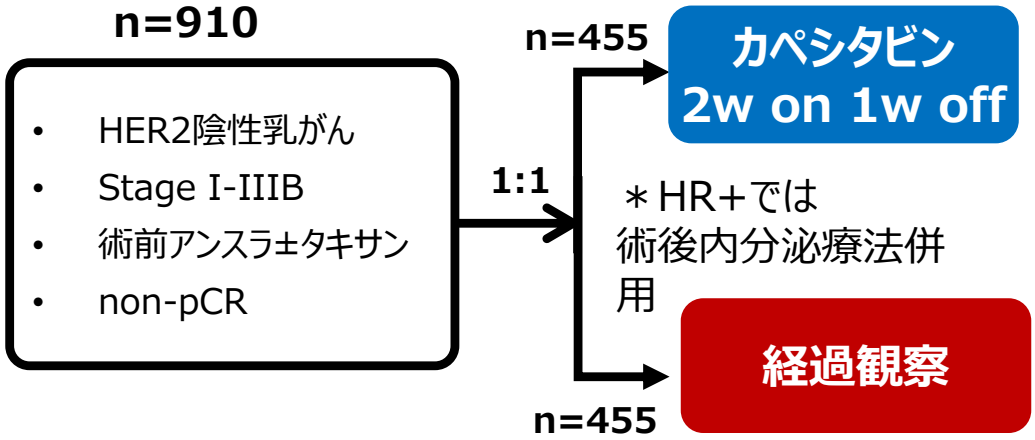


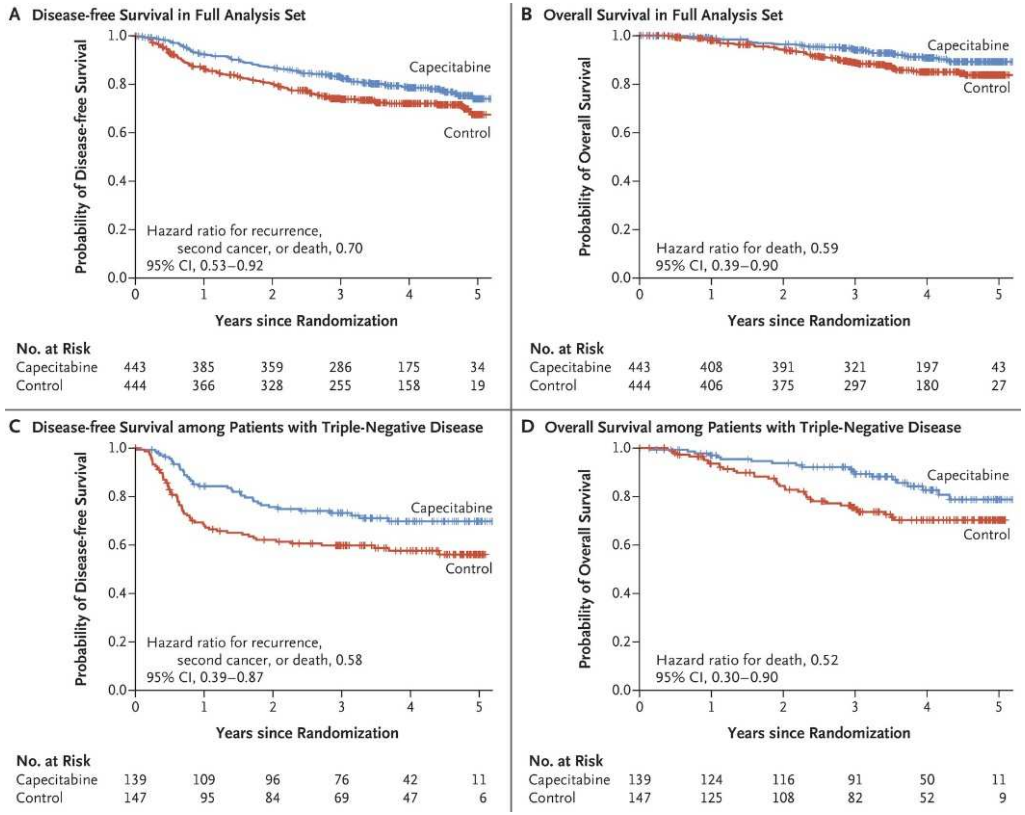
✓ 術前化学療法でnon-pCRであったHER2陽性乳がんに対して、術後TDM-1 14サイクルはiDFSを有意に延長

- 3年iDFS 88.3% vs. 77.0%
- (HR0.50, p<0.0001)

N Engl J Med 2019; 380:617-628

★CREATE-X
HER2- non-pCRに対する術後カペシタビン





- ✓ 術前化学療法でnon-pCRであったHER2陰性乳癌（I-IIIB期）に対して、術後カペシタビン8サイクルはDFS・OSを有意に延長

- ✓ TNBCでより有効性が大きい結果
  - 5年DFS 69.8% vs. 56.1%
  - 5年OS　78.8% vs. 70.3%

*本邦適応外

N Engl J Med. 2017;376:2147-59.

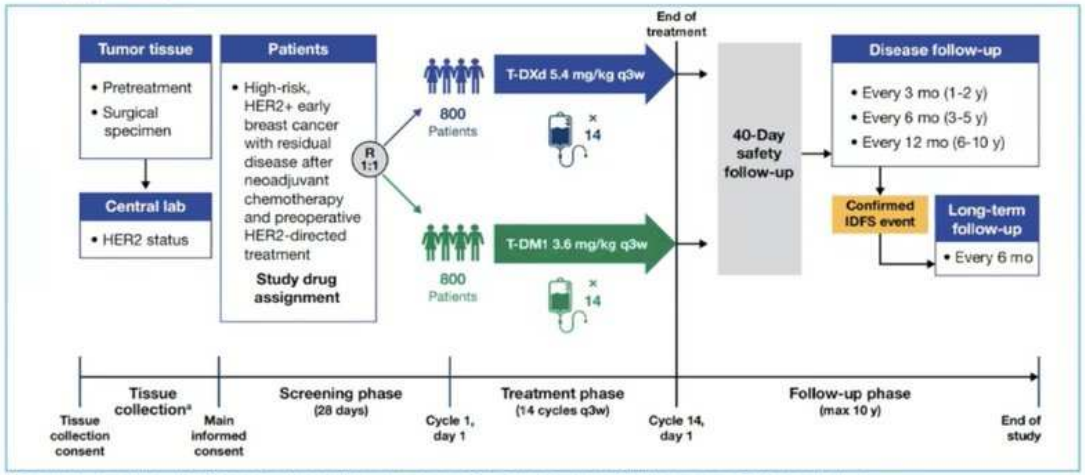
★DESTINY-Breast05：
HER2+ non-pCRに対する術後T-DXd

DVR

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 8-11, 2020

DESTINY-Breast05 phase 3 trial

DESTINY-Breast05: A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase 3 Trial Comparing the Efficacy and Safety of T-DXd vs T-DM1 in High-Risk Patients With HER2-Positive, Residual, Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Therapy (N≈1600)



HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IDFS, invasive disease-free survival; lab, laboratory; max, maximum; q3w, every 3 weeks; R, randomization; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.
[a] Patients may move into the main screening phase before HER2 status results are available from the central laboratory.

– **Inoperable** breast cancer at presentation

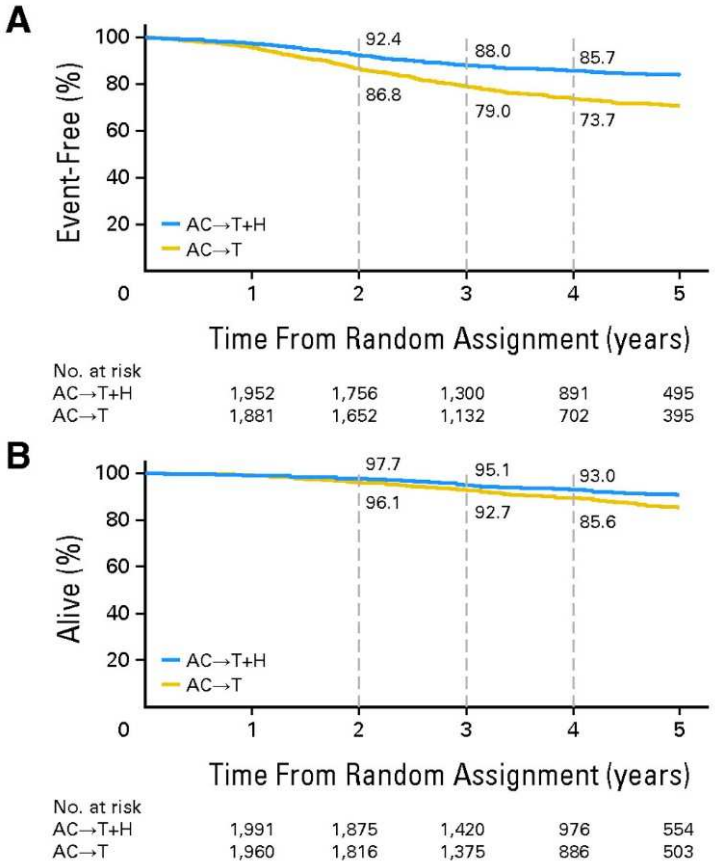
– Operable breast cancer at presentation with **node–positive (ypN1-3) disease** after neoadjuvant therapy

Geyer et al. SABCS 2020 OT-03-01

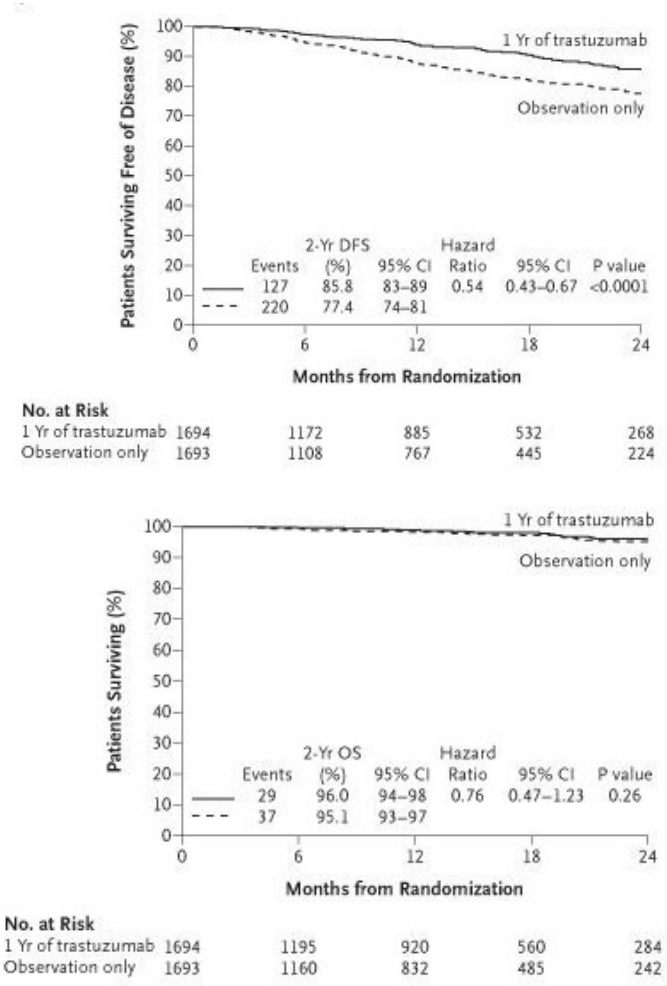
術後抗HER2療法

- NCCTG N9831/NSABP B-31

AC-TH > AC-T



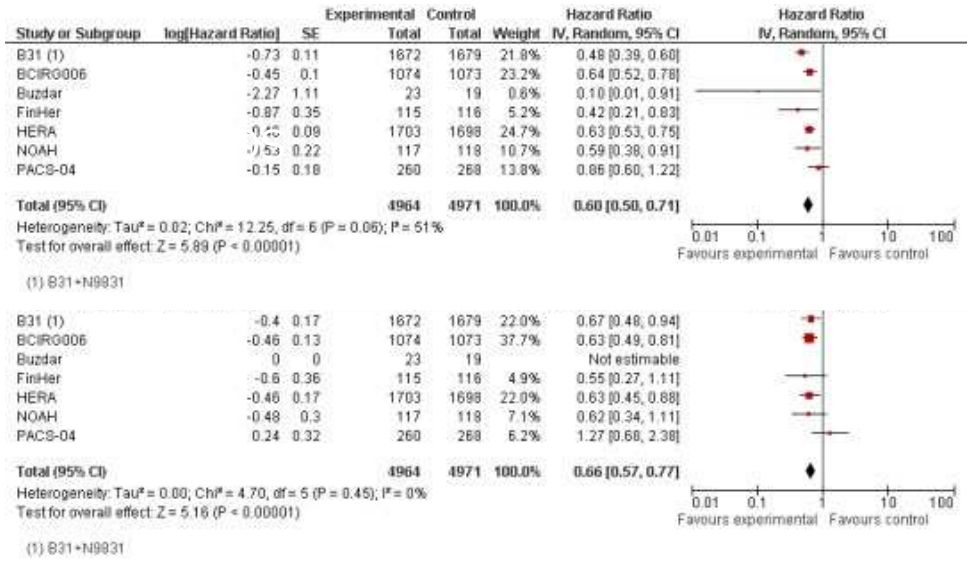
- HERA



J Clin Oncol. 2011;29:3366-73 / N Engl J Med. 2005;353:1659-72.

術後トラスツズマブ　メタアナリシス

- 8試験のメタアナリシス（NSABP B-31, N9831, BCIRG 006 試験, Buzder AU, FinHer, HERA, NOAH, PACS-04）
  - DFS HR 0.60, 95% CI 0.54-0.67
  - OS HR 0.66, 95% CI 0.57-0.77

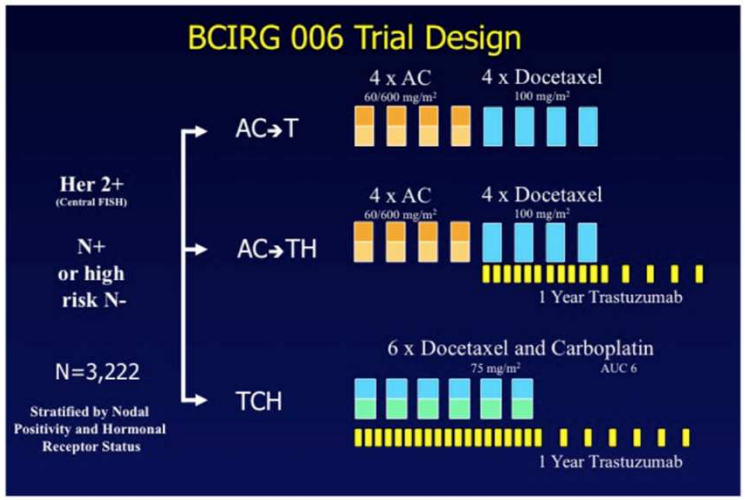


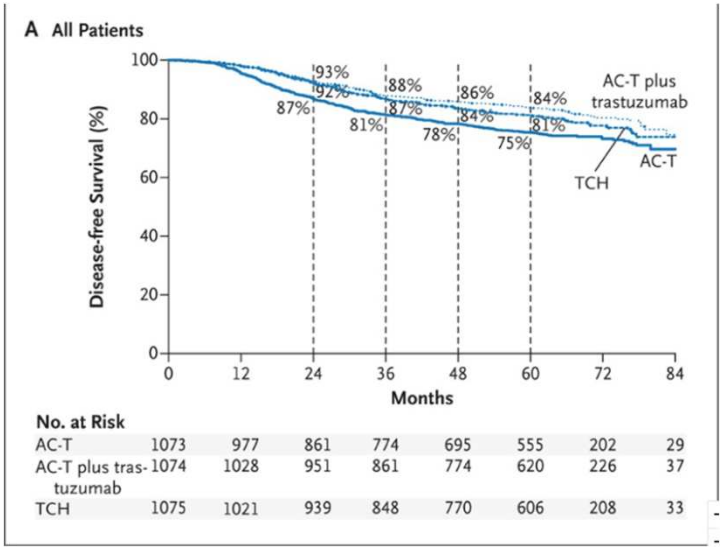
ACTにtrastuzumab１年間上乗せが標準

Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; (4) : CD006243

TCbH

- BCIRG 996 trial





- 5y DFS
  75% vs 84% vs 81%
- 10y DFS
  68% vs 75% vs 73%

→ACTH vs TCHで統計学的な差なし
*ただしACTH vs TCHのcomparisonにおいては検出力が75%

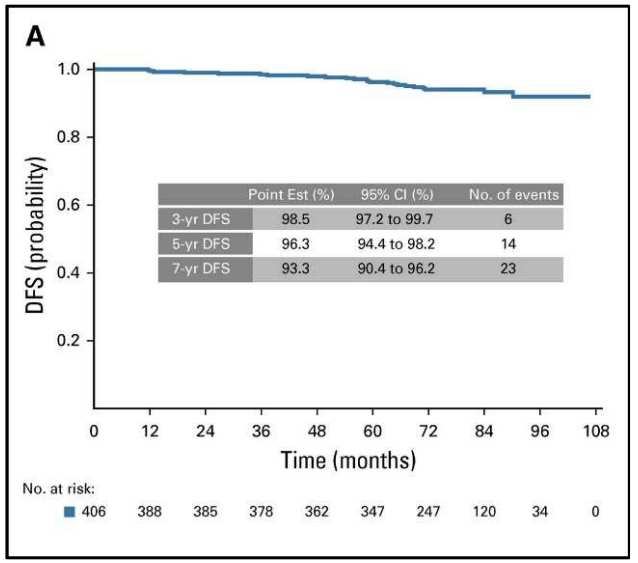
- TCHはHematologic toxicity, CIPN, cardiac eventが少ない

ACTHの方がエビデンスが豊富であり、投与が可能な患者はそちらが優先されるただし毒性の点から投与が難しい患者は考慮して良い

wPTX+Trastuzumab

- APT trial, single-arm, phase II
  - HER2+BC, tumors<3cm, Node(-)
  - wPTX 80mg/m2
    12weeks+trasuzumab 12months

患者の90%がTumor <2.0cm
7yr DFS 93.3%



- ACTH/TCHのtrialsのmatched samplesで比較
  - 5y DFS 92.9 % vs 96.5 %

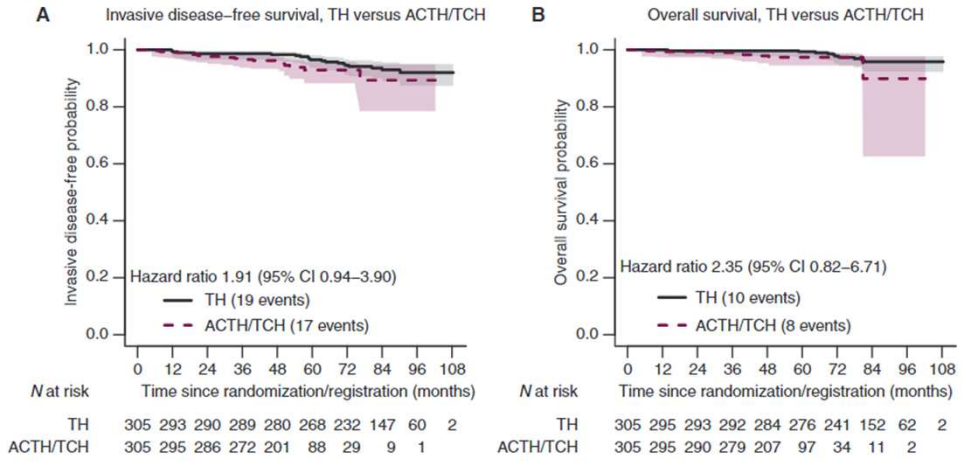


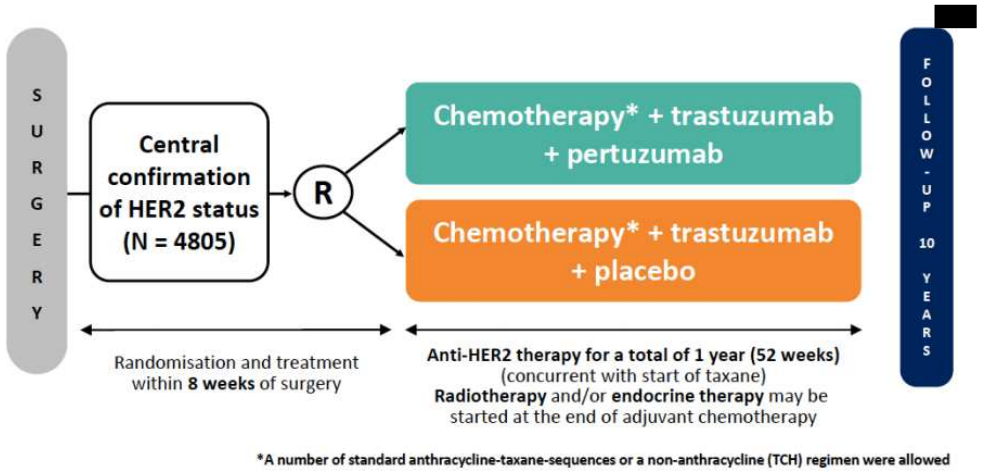
Table 2. iDFS and OS at 3 and 5 years for patients in the matched samples

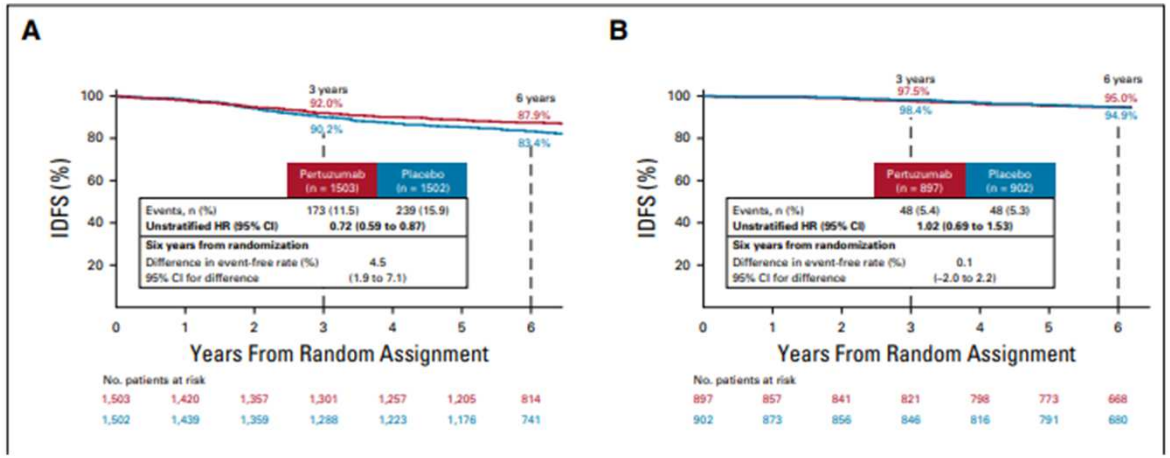
iDFS/OS	TH (*N* = 305)	ACTH/TCH (*N* = 305)
iDFS, % (95% CI)		
3 years	98.6 (96.4-99.5)	96.6 (93.7-98.1)
5 years	96.5 (93.6-98.1)	92.9 (88.2-95.8)
OS, % (95% CI)		
3 years	99.7 (97.6-100.0)	99.0 (96.9-99.7)
5 years	99.3 (97.2-99.8)	97.4 (94.5-98.7)

T<2cmの症例を対象

J Clin Oncol. 2019;37(22):1868-1875.
Ann Oncol. 2020;31(12):1704-1708.

APHINITY: 術後ペルツズマブ+トラスツズマブ





Node positive

Node negative

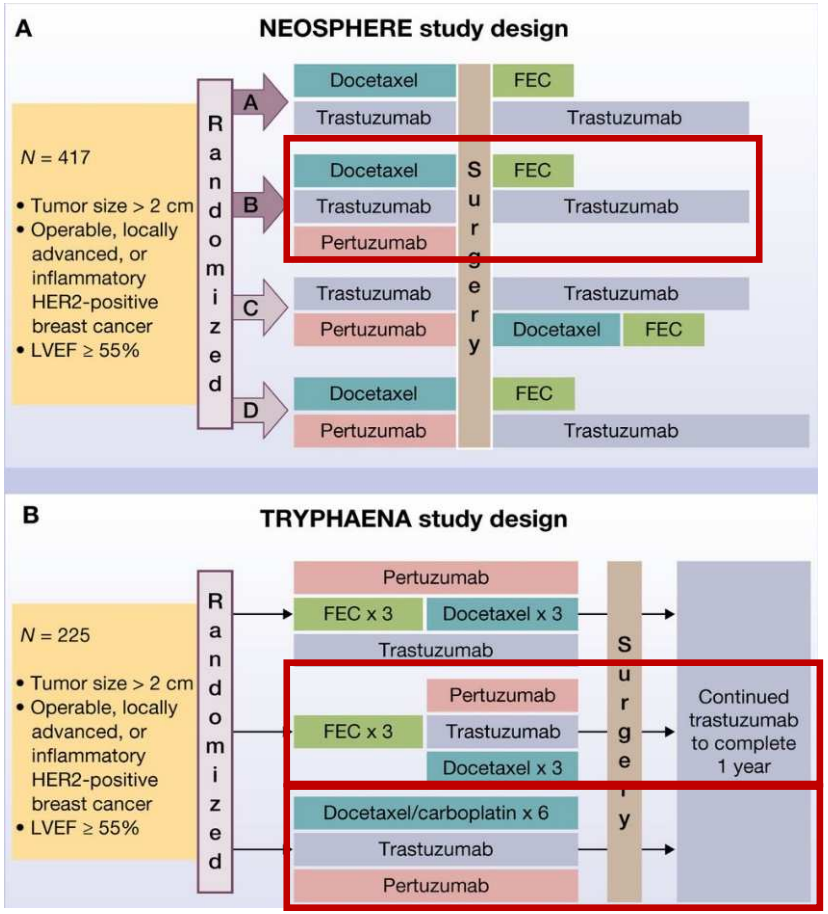
- IDFSの有意な改善が示された。

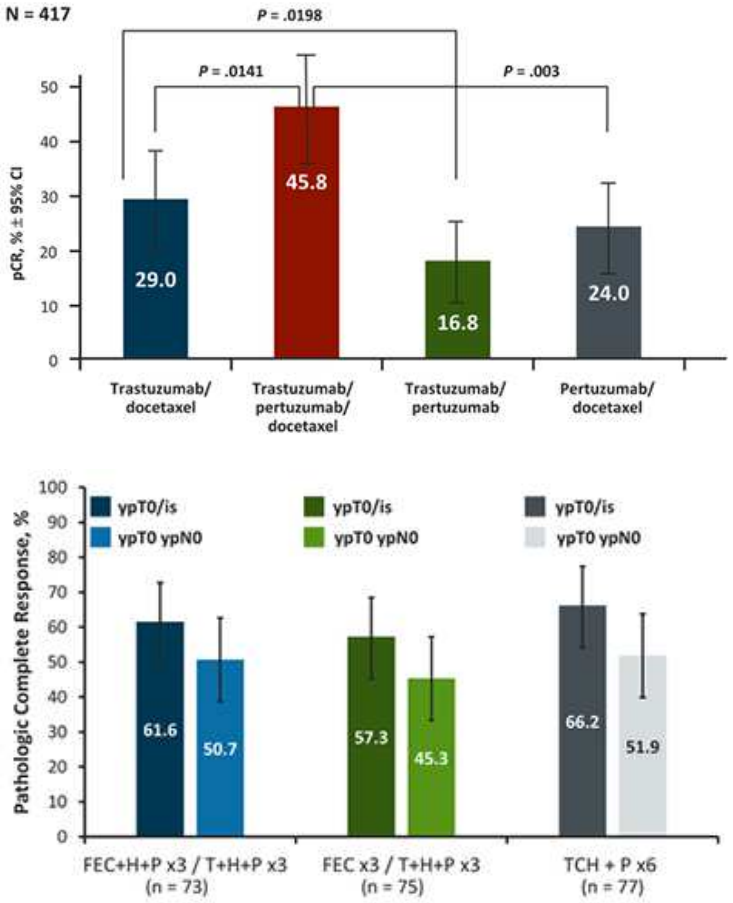
  ⇒ 高リスク患者(リンパ節陽性)に対して推奨

- OSは3回目の中間解析では有意差なし

N Engl J Med 2017;377:122-31
J Clin Oncol. 2021;39(13):1448-1457.
ESMO Breast Virtual Plenary

術前ペルツズマブ



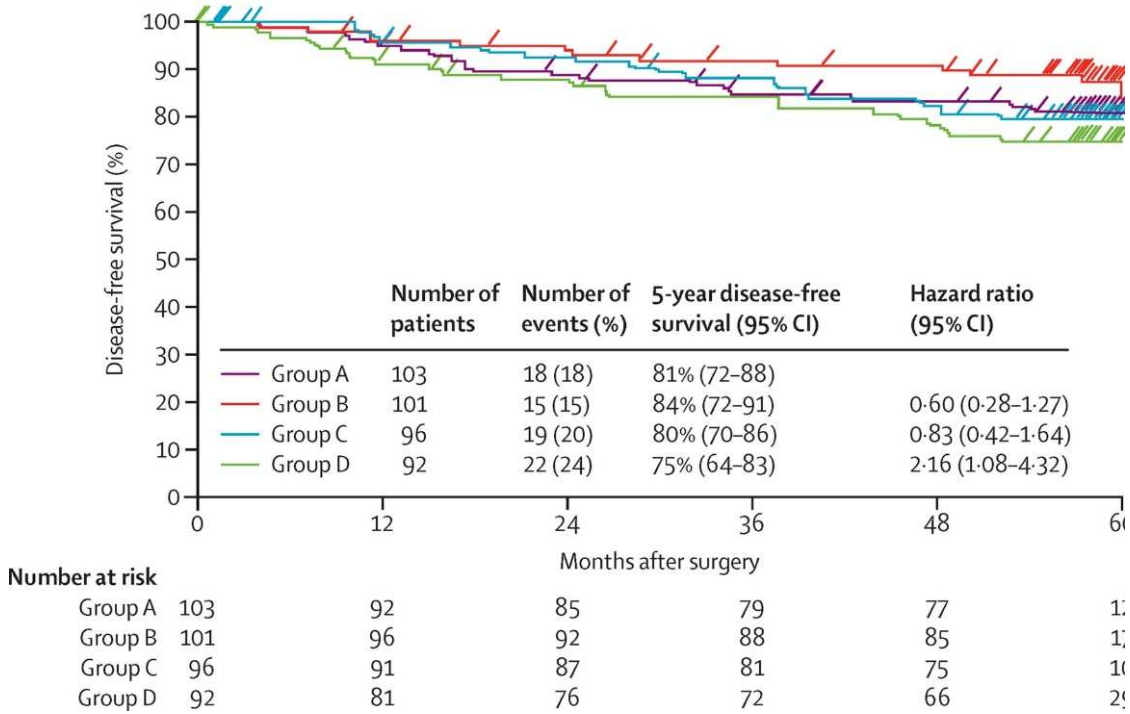


•タキサン＋トラスツズマブに対するペルツズマブの上乗せは pCR率を有意に改善(pCR: 29 vs. 45.8%)
•FEC-THPのpCR率は57.3%、TCHPのpCR率は66.2%

Clin Cancer Res 2014;20:5359-64, Lancet Oncol 2012;13:25-32, Ann Oncol 2013;24:2278-84

術前ペルツズマブ

Neophere trial



- 5年DFS率:
  Tmab+DTX 81%
  PER+Tmab+DTX 84%
- HR(95%CI)= 0.60(0.28, 1.27)

- GroupA(TH)群と比較し、GroupB(THP)群のDFSは良好な傾向
- pCRが得られた症例では予後良好

Lancet Oncol. 2016;17(6):791-800

抗HER2療法まとめ

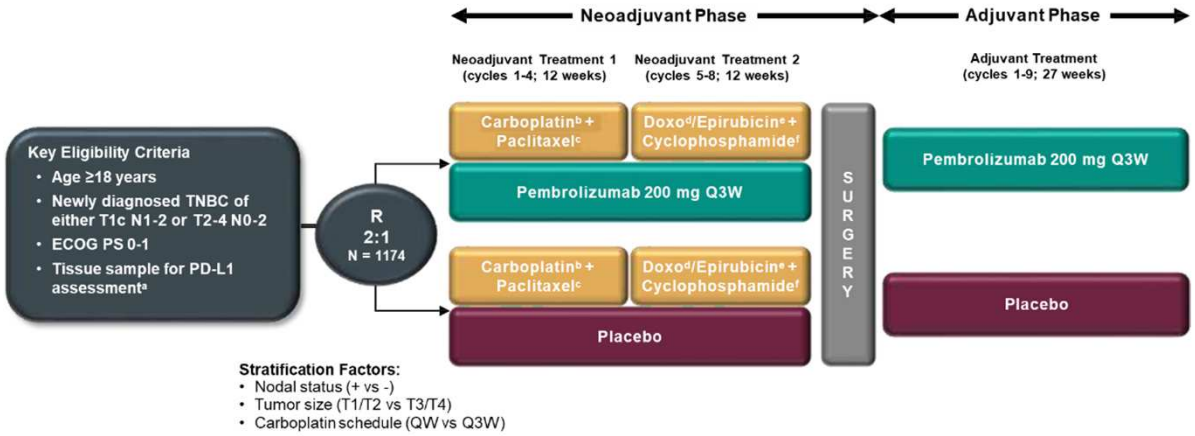
- T1N0:パクリタキセル＋トラスツズマブ（APTレジメン）または
  アンスラサイクリン→トラスツズマブ単独（HERAレジメン）

- T2以上N0: アンスラサイクリン→タキサン＋トラスツズマブの逐次療法

  N+ではアンスラサイクリン→タキサン＋トラスツズマブ＋ペルツズマブ

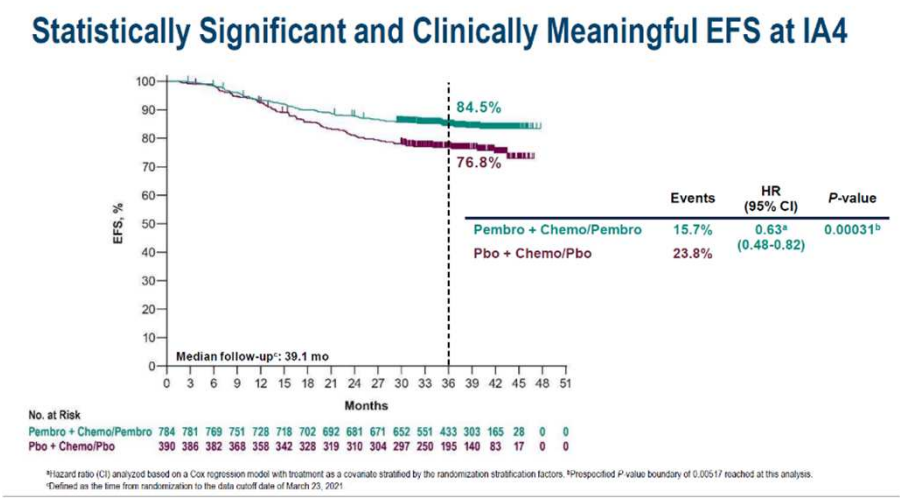
- 抗HER2療法の投与期間は1年間が標準的（3週毎、計18回）
- 術前化学療法→non pCRの場合はT-DM1

KEYNOTE-522　TNBC

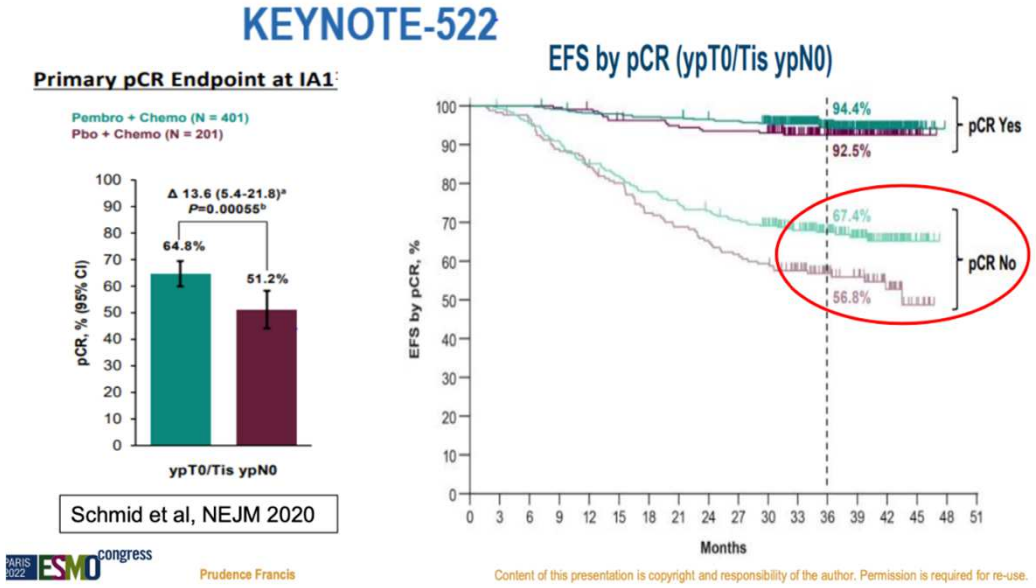


Neoadjuvant phase: starts from the first neoadjuvant treatment and ends after definitive surgery (post treatment included)

Adjuvant phase: starts from the first adjuvant treatment and includes radiation therapy as indicated (post treatment included)

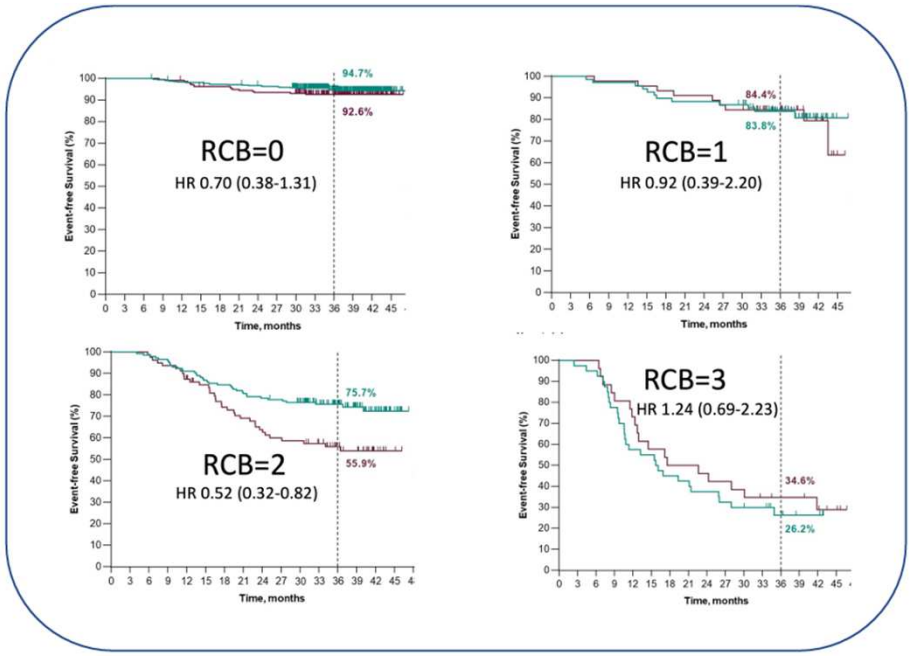


- **pCRrate**
  64.8 % vs 51.2%
- **3y EFS**
  84.5 % vs 76.8%
- 有意な延長を証明した



KEYNOTE-522　TNBC

- RCBカテゴリー別のEFS



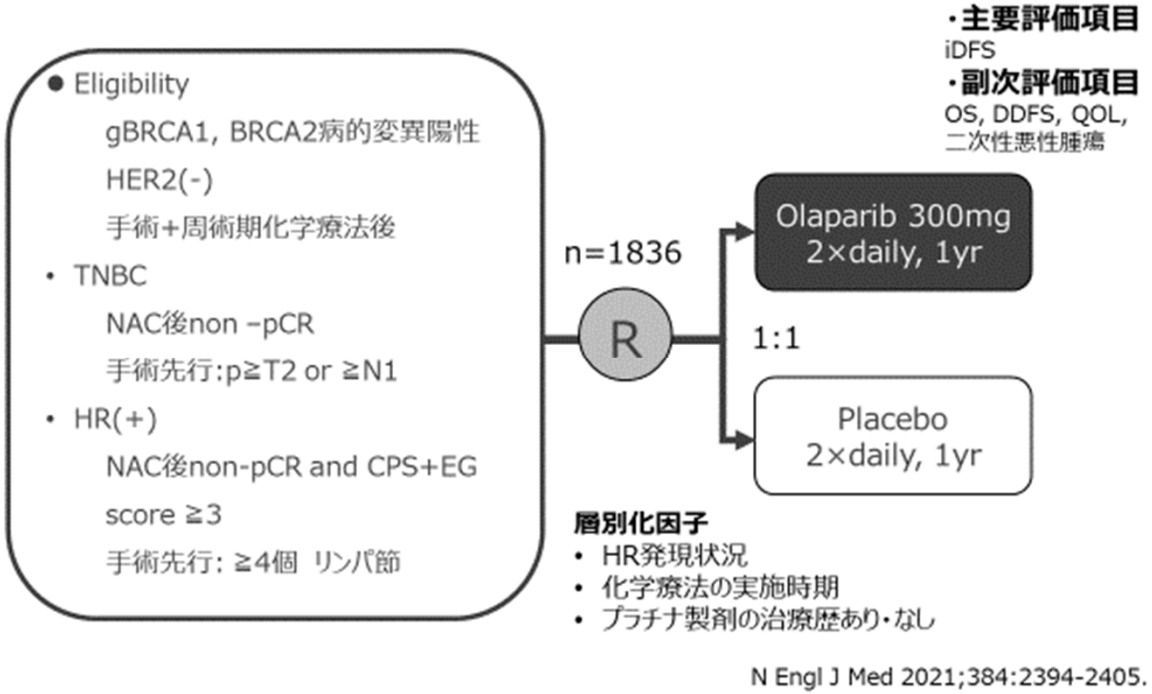
Summary of First EFS Events by RCB Category

Event	RCB-0		RCB-1		RCB-2		RCB-3	
	Pembro N = 497	Pbo N = 219	Pembro N = 69	Pbo N = 45	Pembro N = 145	Pbo N = 79	Pembro N = 40	Pbo N = 26
Any EFS event	5.2%	7.3%	17.4%	20.0%	25.5%	44.3%	72.5%	69.2%
Secondary primary malignancy	0.2%	0	1.4%	2.2%	1.4%	3.8%	2.5%	0
PD precluded definitive surgery	0	0	1.4%	2.2%	1.4%	5.1%	10.0%	7.7%
Local recurrence	0.6%	1.4%	4.3%	6.7%	6.9%	8.9%	25.0%	7.7%
Distant recurrence	3.2%	5.5%	8.7%	8.9%	15.2%	22.8%	35.0%	53.8%
Death	1.2%	0.5%	1.4%	0	0.7%	3.8%	0	0

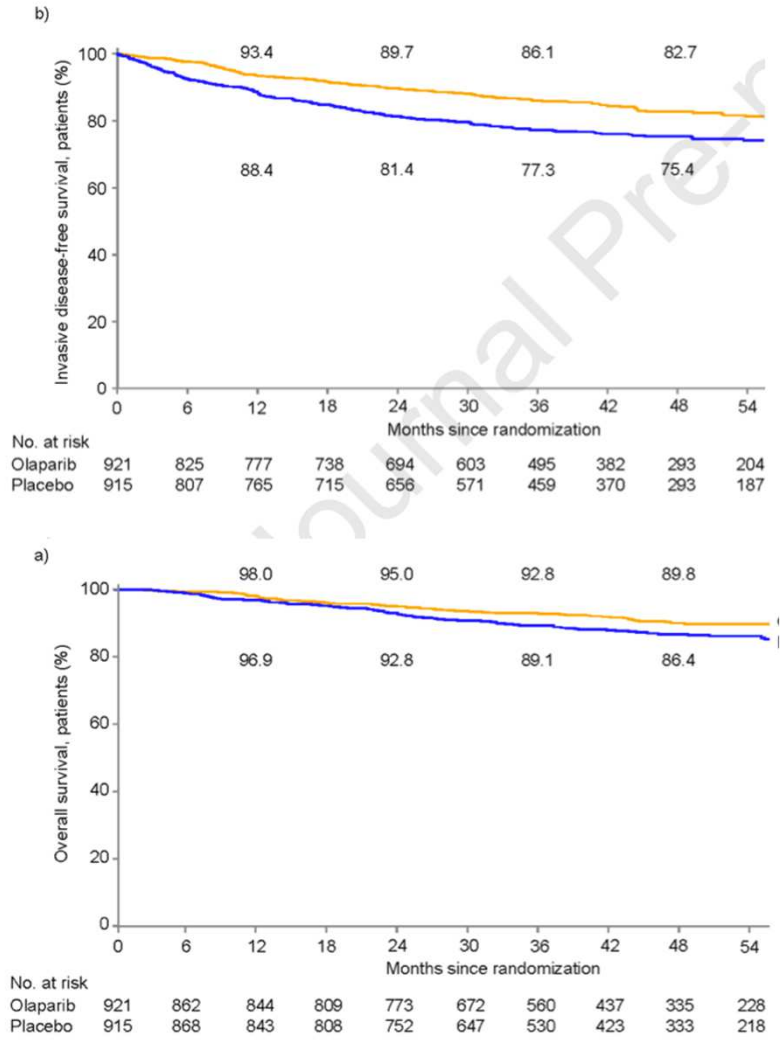
The treatment regimen in each arm included chemo. Among all patients (n=1174), 54 patients (4.6%) had missing RCB categorical data: 33 (4.2%) in the pembro + chemo group and 21 (5.4%) in the pbo + chemo group. Data cutoff date: March 23, 2021.

術後のpembrolizumabの必要性
Escalation therapyの必要性

OlympiA trial



N Engl J Med 2021;384:2394-2405.



・4y iDFS

82.7 % vs 75.4 %

・4y OS

89.8 % vs 86.4 %

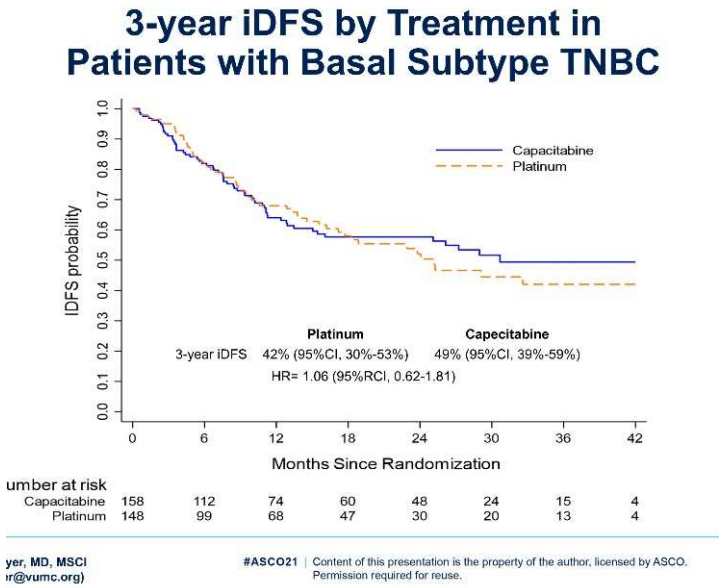
iDFS、OSの有意な延長を認めた

N Engl J Med 2021;384:2394-2405/
Geyer/Tutt, et al: OlympiA OS. *Ann Oncol*.

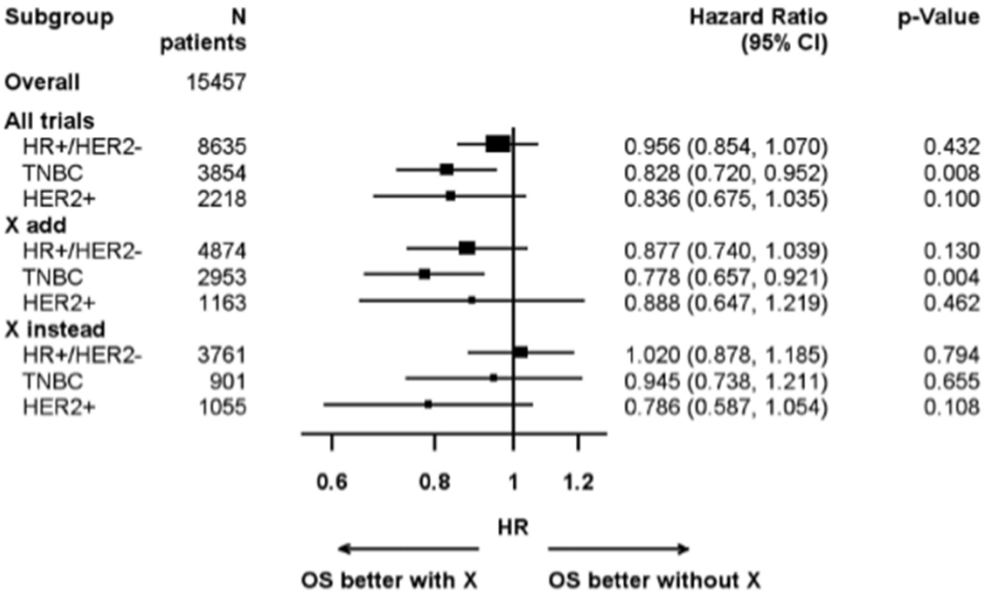
KEYNOTE-522レジメン後

- Non pCR症例でのcapecitabineの必要性

EA1131 trial



Meta-analysis



プラチナ vs CAPE
3y IDFS 42% vs 49%
HR 1.06(0.62-1.87)

TNBCではDFS/OS
のベネフィットあり

ASCO2021, Eur J Cancer. 2022;166:185-201.

周術期化学療法

- TNBC
  - T1N0M0　手術先行も選択肢
  - T2/N1以上　術前化学療法
    - Pembrolizumab+AC→TCb→術後pembrolizumab
  - 術後non pCRの場合capecitabine
  - BRCA PVの場合olaparib　1年間

周術期治療の臨床試験の方向性

- **予後良好症例/予後不良例のselection**
  - 術前化学療法のレスポンス
  - 臨床病理学的因子、多遺伝子アッセイ　　など

予後良好例

De-escalation

Chemotherapy省略

Anthracyclineの省略

予後不良例

Escalation

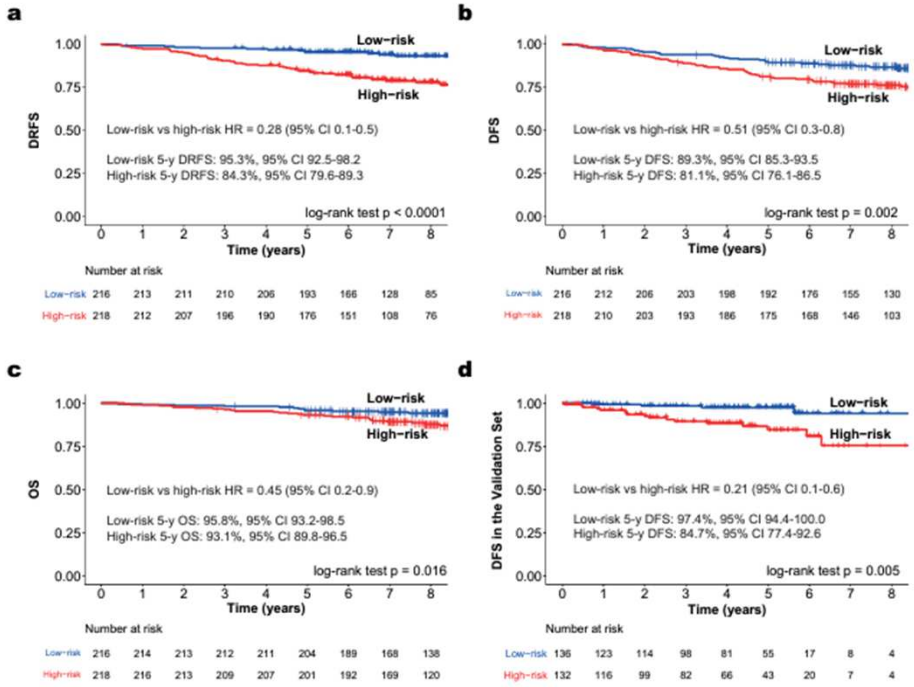
Responseに応じた

抗腫瘍薬の追加

HER2 DX

- HER2DX
  - 27 gene expression とclinical featureを用いた
    リスクスコアリングツール
  - DFS、pCRとの相関あり
  - HER2 typeの
    de-escalationの治療戦略

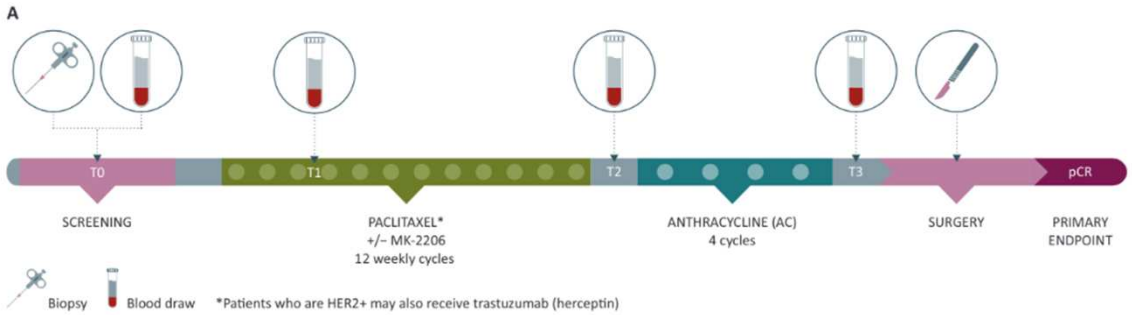
腫瘍径、リンパ節転移、

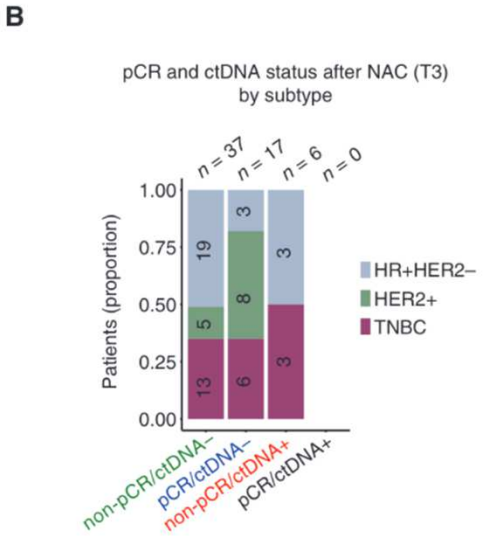


eBioMedicine 2022;75: 103801

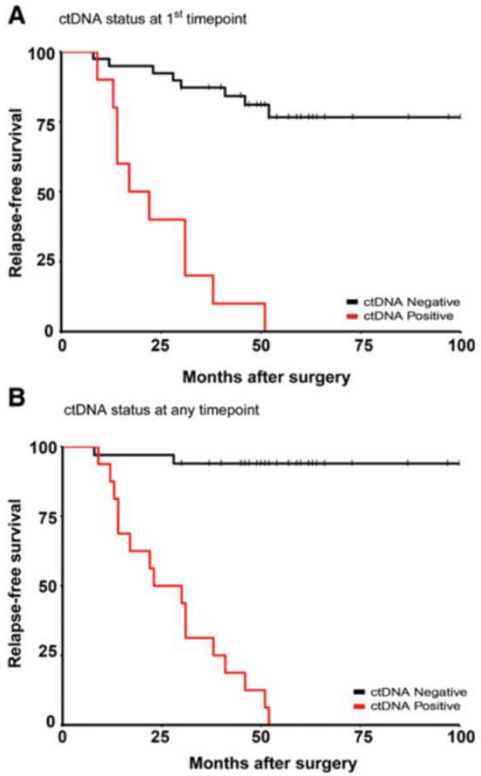
ctDNA

- ctDNAクリアランス





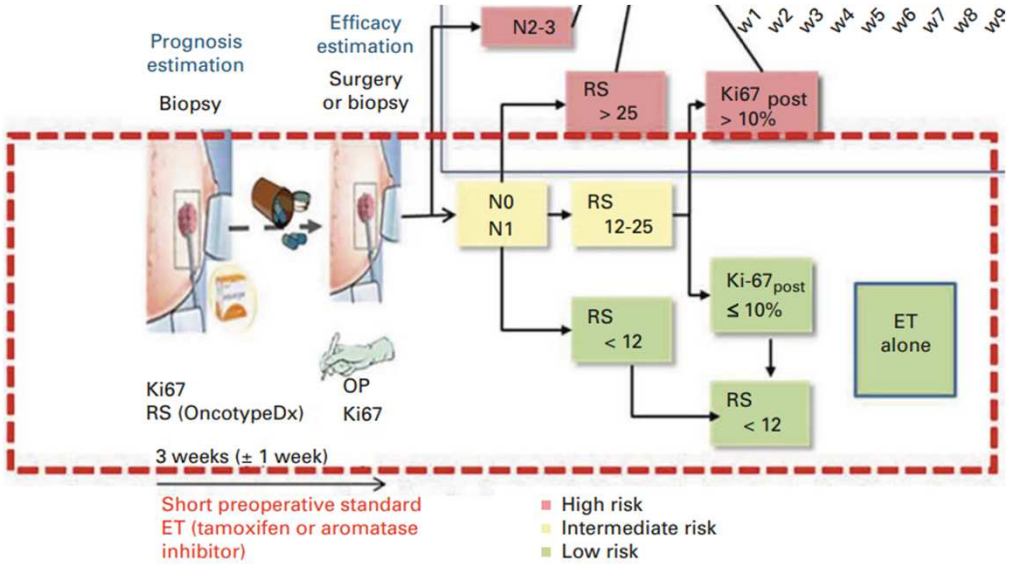
- 術後ctDNA

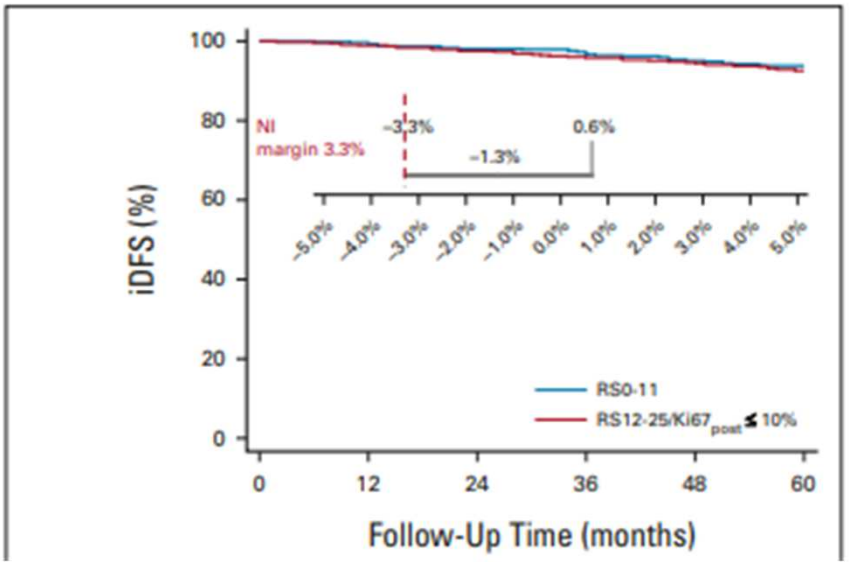


Clin Cancer Res; 25(14) July
Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):229-239.

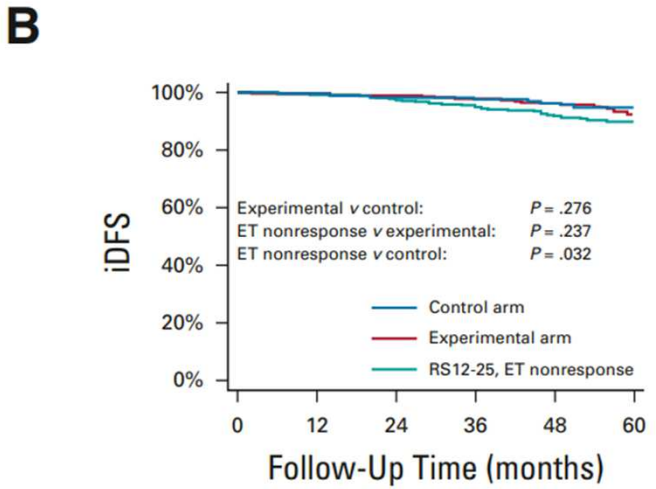
新たなescalation/de-escalationのマーカーとなる可能性

Preoperative ET





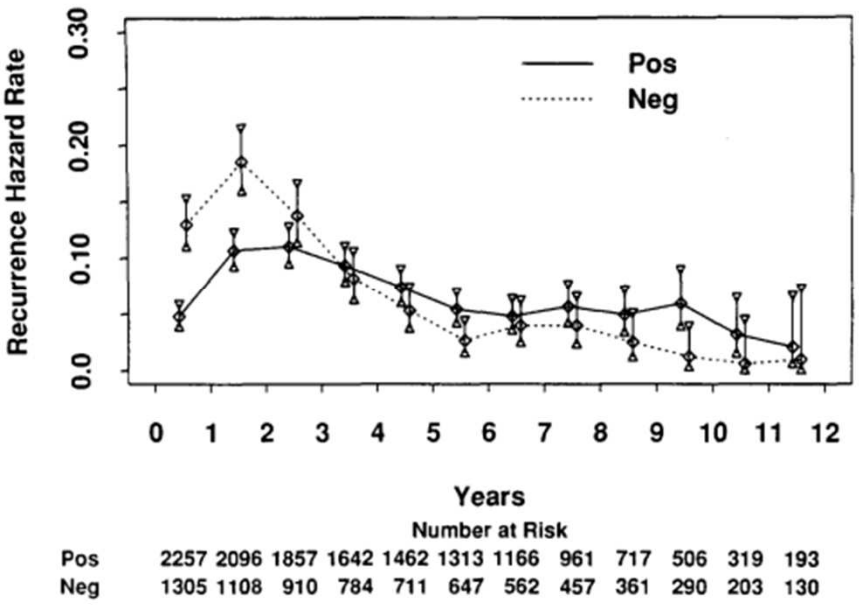
- RS11-25のET response ある症例は化学療法省略しても予後良好
- 閉経前でも一貫した結果



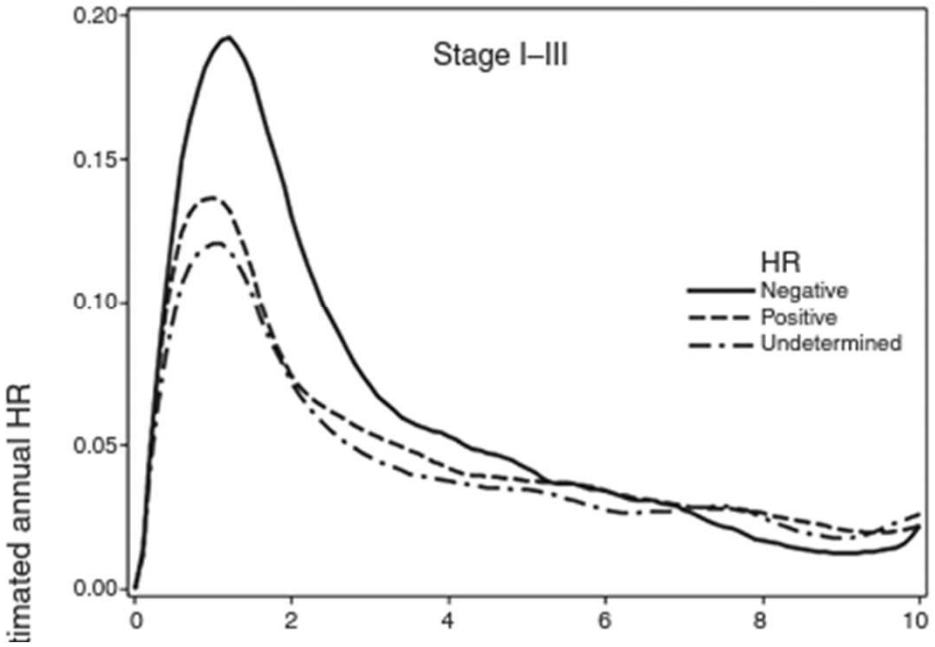
No. at risk:						
Control arm	260	232	194	183	168	114
Experimental arm	330	308	272	247	231	165
RS12-25 ET nonresponse	447	394	349	318	289	201

内分泌療法

- ホルモン受容体と再発リスク



N=3,585
10のadjuvant trials
1978-1988



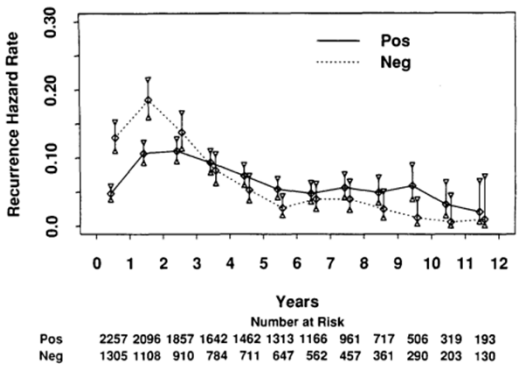
N=20,027
SEER database
1991-1997

ホルモン陽性タイプは5年を超えても再発してくる

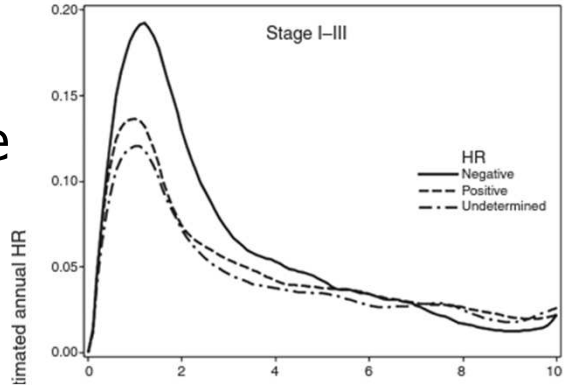
J Clin Oncol. 1996;14(10):2738-46.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Sep;21(9):1604-5

内分泌療法

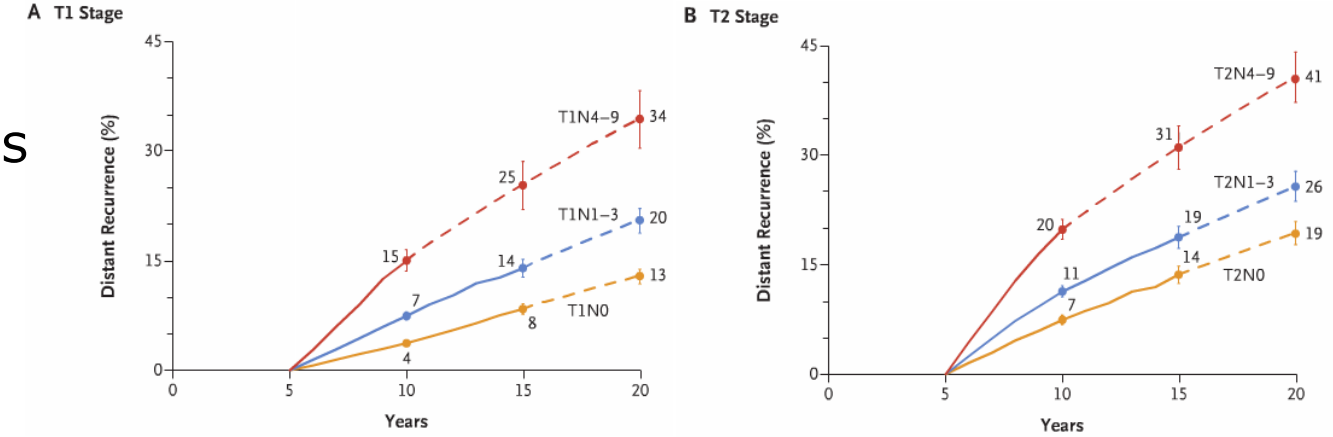
N=3,585
10のadjuvant trials
1978-1988



N=20,027
SEER database
1991-1997



N=62,923
EBCTCG meta-analysis
1976-2011
内分泌療法5年内服後



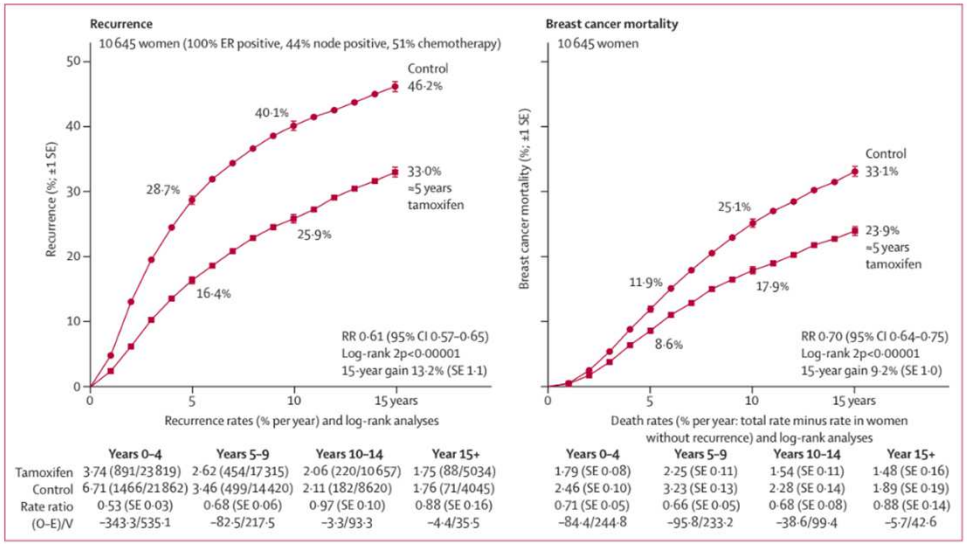
✓ ホルモン陽性タイプは5年を超えても再発してくる
✓ 内分泌療法5年後であっても再発リスクは20年まで持続する。
✓ N0であっても晩期再発リスクが認められる。

J Clin Oncol. 1996;14(10):2738-46.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Sep;21(9):1604-5

N Endl J Med. 2017;377:1836-46.

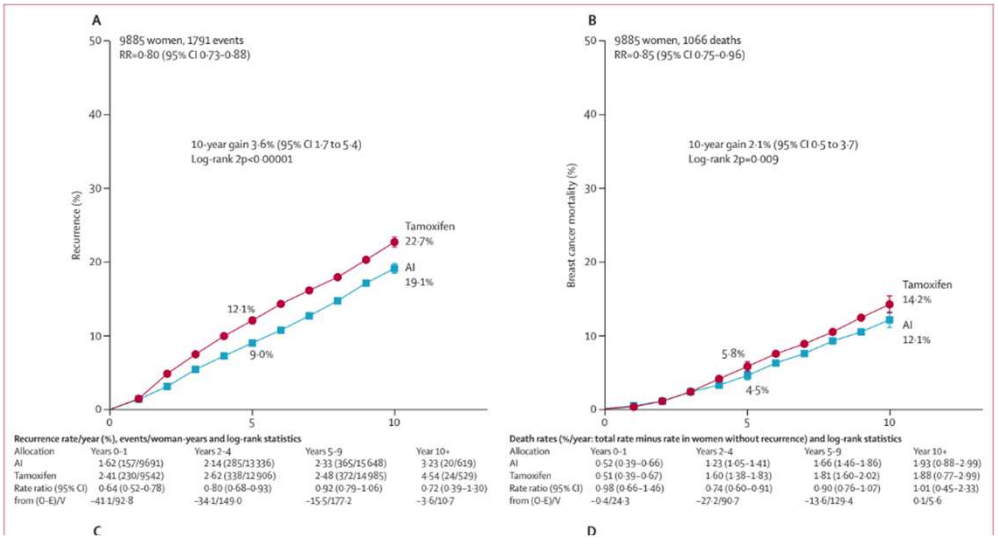
内分泌療法



	Years 0–4	Years 5–9	Years 10–14	Year 15+
Tamoxifen	3·74 (891/23 819)	2·62 (454/17 315)	2·06 (220/10 657)	1·75 (88/5034)
Control	6·71 (1466/21 862)	3·46 (499/14 420)	2·11 (182/8620)	1·76 (71/4045)
Rate ratio	0·53 (SE 0·03)	0·68 (SE 0·06)	0·97 (SE 0·10)	0·88 (SE 0·16)
(O–E)/V	−343·3/535·1	−82·5/217·5	−3·3/93·3	−4·4/35·5

	Years 0–4	Years 5–9	Years 10–14	Year 15+
Tamoxifen	1·79 (SE 0·08)	2·25 (SE 0·11)	1·54 (SE 0·11)	1·48 (SE 0·16)
Control	2·46 (SE 0·10)	3·23 (SE 0·13)	2·28 (SE 0·14)	1·89 (SE 0·19)
Rate ratio	0·71 (SE 0·05)	0·66 (SE 0·05)	0·68 (SE 0·08)	0·88 (SE 0·14)
(O–E)/V	−84·4/244·8	−95·8/233·2	−38·6/99·4	−5·7/42·6

- **EBCTTG meta-analysis**
- TAM 5y vs control
- 15y RFS　33.0% vs 46.2%
- 15y BCSS　33.9 % vs 33.1



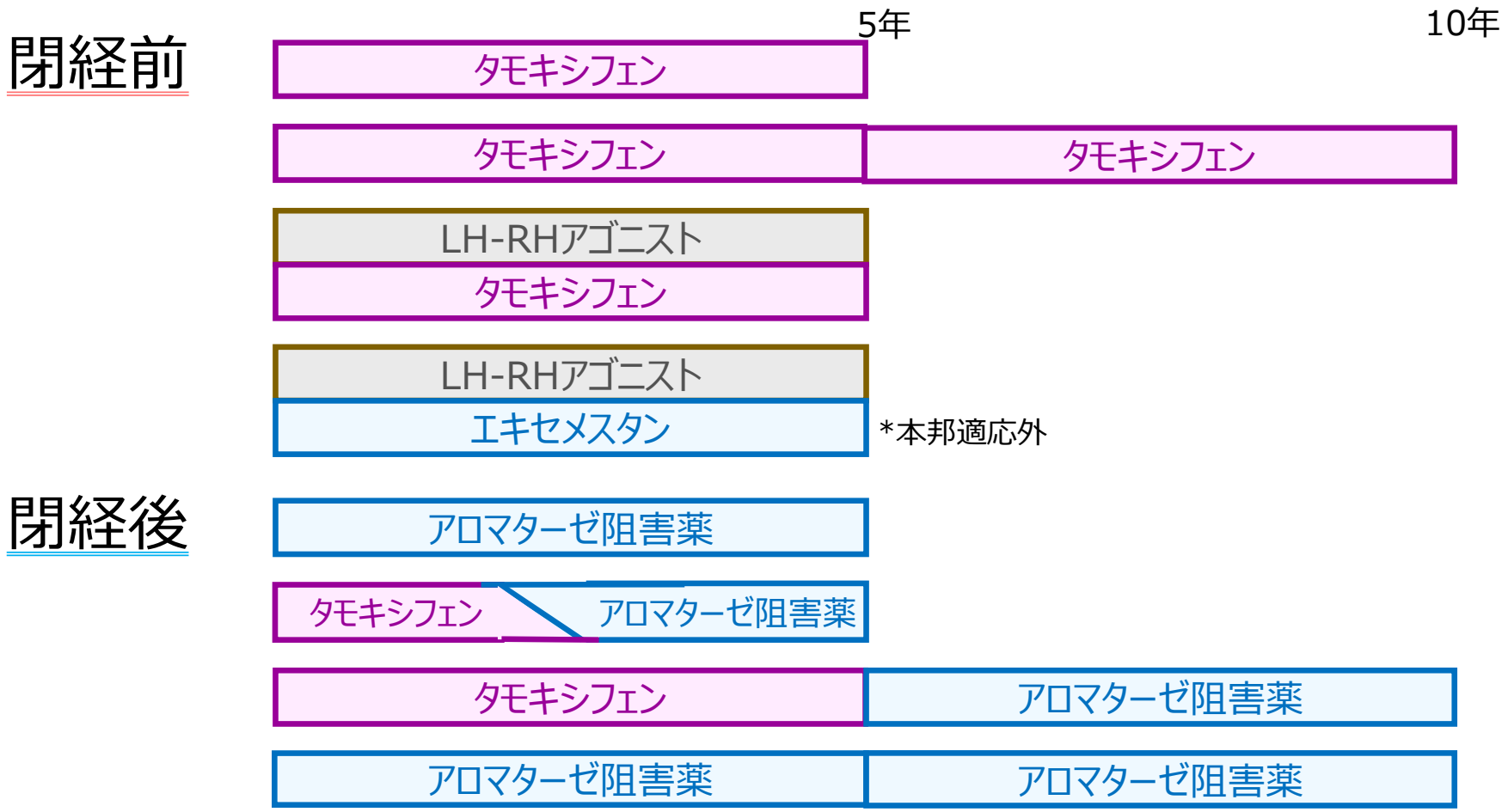
Allocation	Years 0–1	Years 2–4	Years 5–9	Year 10+
AI	1·62 (157/9691)	2·14 (285/13 336)	2·33 (365/15 648)	3·23 (20/619)
Tamoxifen	2·41 (230/9542)	2·62 (338/12 906)	2·48 (372/14 985)	4·54 (24/529)
Rate ratio (95% CI)	0·64 (0·52–0·78)	0·80 (0·68–0·93)	0·92 (0·79–1·06)	0·72 (0·39–1·30)
from (O–E)/V	−41·1/92·8	−34·1/149·0	−15·5/177·2	−3·6/10·7

Allocation	Years 0–1	Years 2–4	Years 5–9	Year 10+
AI	0·52 (0·39–0·66)	1·23 (1·05–1·41)	1·66 (1·46–1·86)	1·93 (0·88–2·99)
Tamoxifen	0·51 (0·39–0·67)	1·60 (1·38–1·83)	1·81 (1·60–2·02)	1·88 (0·77–2·99)
Rate ratio (95% CI)	0·98 (0·66–1·46)	0·74 (0·60–0·91)	0·90 (0·76–1·07)	1·01 (0·45–2·33)
from (O–E)/V	−0·4/24·3	−27·2/90·7	−13·6/129·4	0·1/5·6

- **EBCTTG meta-analysis**
- Postmenopausal women
- AI 5y vs TAM 5y
- 15y RFS　19.1 % vs 22.7 %
- 15y BCSS　14.7 % vs 12.2

Lancet 2011; 378: 771–84　Lancet 2015; 386: 1341–52

内分泌療法


閉経前
5年
10年
タモキシフェン
タモキシフェン
タモキシフェン
LH-RHアゴニスト
タモキシフェン
LH-RHアゴニスト
エキセメスタン
*本邦適応外
閉経後
アロマターゼ阻害薬
タモキシフェン
アロマターゼ阻害薬
タモキシフェン
アロマターゼ阻害薬
アロマターゼ阻害薬
アロマターゼ阻害薬

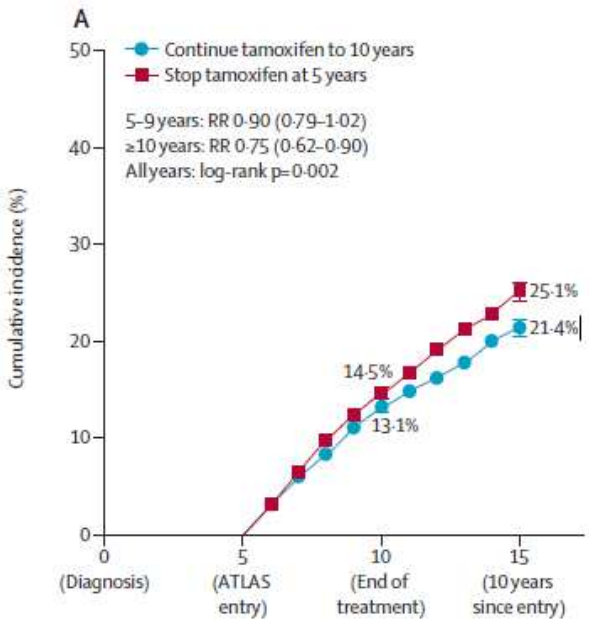
内分泌療法：Extended therapy

- **Extended therapy=5年内服したあとに延長**

  再発ハイリスク症例に対して検討

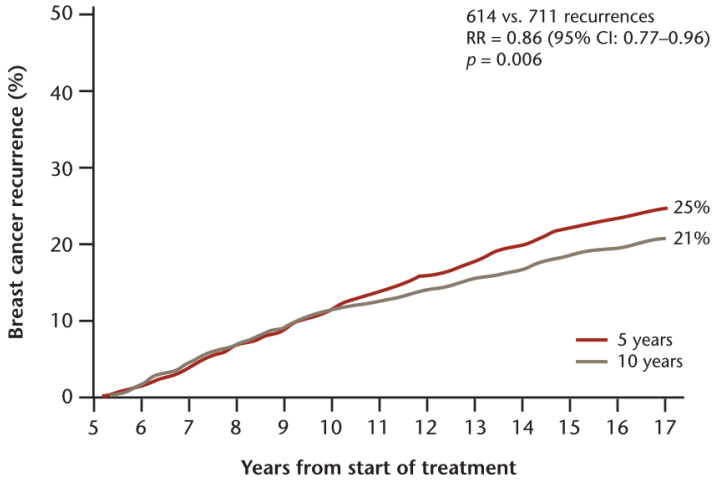
術後タモキシフェン10年

ATLAS試験 (n=12,894)



15年時点での絶対リスク減少3.7%

aTTom試験 (n=6,953)



15年時点での絶対リスク減少4%

Lancet. 2013;381:805-16.
ASCO 2013, abstract #5

内分泌療法：Extended therapy

- 術後アロマターゼ阻害剤（AI）延長　5年 OR 10年

試験	治療		N	DFS	相対リスク減少	絶対リスク減少
MA.17	TAM 5y → AI 5y TAM 5y → placebo	5y vs 10y	5187	94% 90%	42%	4.6%(4y)
MA.17R	TAM 0-5y→AI 5y→AI 5y TAM 0-5y→AI 5y	10 vs 15	1,918	95% 91%	34%	4%(5y)
NSABP B-42	AI or AI/TAM 5y→AI 5y AI or AI/TAM 5y	5 vs 10	3,966	84.7% 81.3%	15%	3%(7y)
DATA	TAM 2-3y→AI 6y TAM 2-3y→AI 3y	6 vs 9	1,660	83% 79%	21%	4%(5y)
AERAS (N-SAS BC 05)	ANA 5y→ANA 5y ANA 5y	5 vs 10	1,697	91.9% 84.4%	45%	7.5%(5y)
EBCTCGメタアナリシス(AERASは含まれていない)	TAM→AI 5-10y→extended AI		11,387		18%	2.1%
	AI→extended AI		3,322		24%	1.2%

内分泌療法：Extended therapy

- 術後アロマターゼ阻害剤（AI）延長　2-3年 OR 5年

試験	治療		N	DFS	相対リスク減少	絶対リスク減少
GIM-4 trial	TAM 2-3y→AI 2-3 y TAM 2-3y→AI 5y	5 vs 7.5	2,056	67% 62%	22%	5%
ABCSG 6a	TAM5y→なし TAM5y→AI 3y	5y vs 8y	856		38%	
SALSA trial	TAM or AI 5y→AI 2y TAM or AI 5y→AI5y	7 vs 10	3208	73.9% 73.6%	0%	0.3%
IDEAL	TAM or AI or AI/TAM 5y→AI 5y TAM or AI or AI/TAM 5y→AI 2.5y	7.5 vs 10	1,824	87.9% 84.7%	4%	3%
ABCSG-16	TAM or AI or TAM/AI 4-6→ANA 5y TAM or AI or TAM/AI 4-6→ANA 2y	7 vs 10	3,484	71.1% 70.3%	1%	0.8%

内分泌療法：OFS

- Ovarian suppression
  - SOFT/TEXT 統合解析
  - TAM vs TAM+OFS vs EXE+OFS
    - Chemoなし群

      8y DFS 87.4% vs 90.6 % vs 92.5%
    - Chemoあり群で

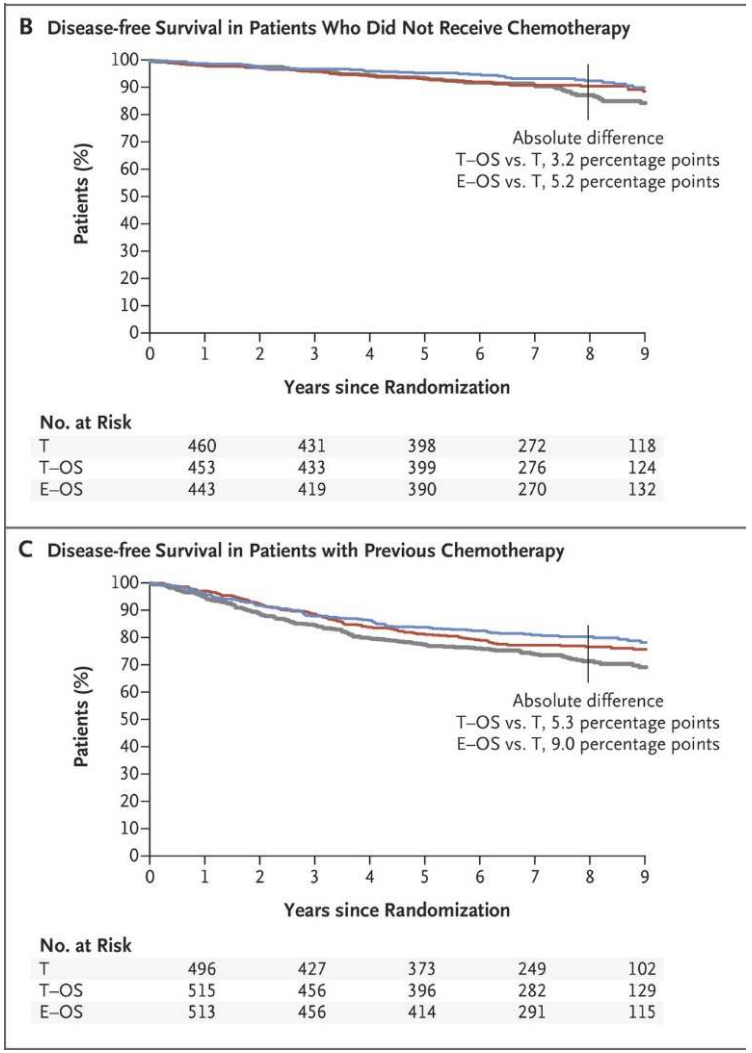
      8y DFS vs 71.4% vs 76.4 % vs 80.4%

  High risk/ケモ適応のある症例に

  - EBCTCG meta-analysis

  From ABCSG XII5,TEXT, SOFT, HOBOE

  - AI +OFS >TAM +OFS で10年再発率 -3%
  - Mortality, survivalは低下なし
  - →**follow upが短いため?**



N Engl J Med 2018; 379:122-137

内分泌療法：OFS

- Ovarian suppression
  - SOFT/TEXT 統合解析
  - TAM vs TAM+OFS vs EXE+OF
    - Chemoなし群
      - 8y DFS 87.4% vs 90.6 % vs 92
    - Chemoあり群で
      - 8y DFS vs 71.4% vs 76.4 % vs 8

High risk/ケモ適応のある症例に

- EBCTCG meta-analysis

From ABCSG XII5,TEXT, SOFT, HOBOE

- AI +OFS >TAM +OFS で10年再発率 -3%
- Mortality, survivalは低下なし

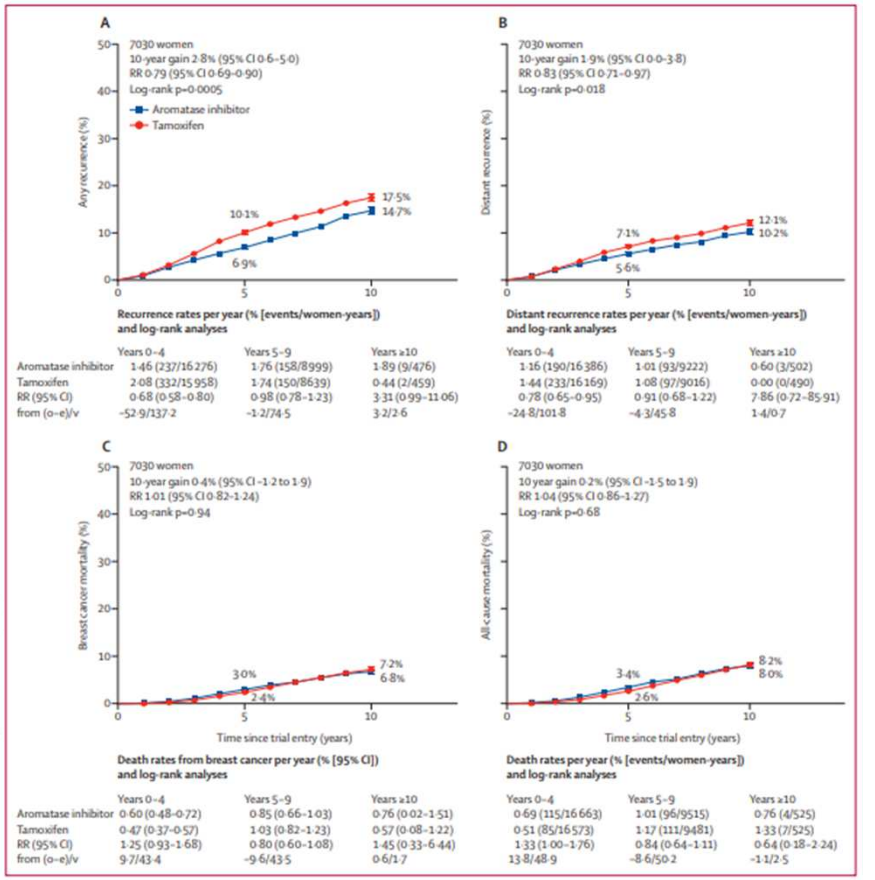
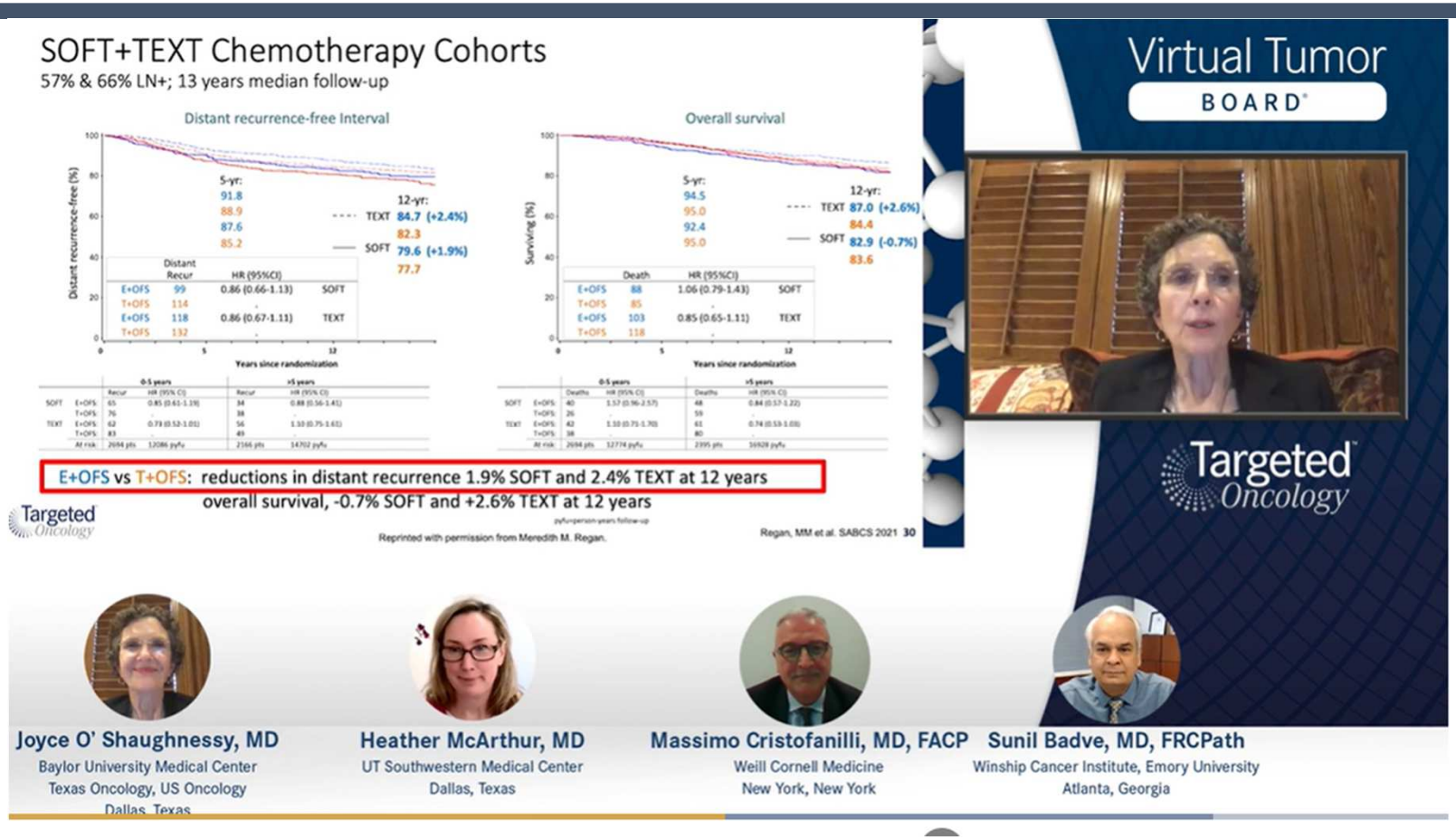


Figure 1: **Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women**
(A) Any recurrence, (B) distant recurrence, (C) breast cancer mortality, and (D) all-cause mortality. O–E=observed minus expected. RR=rate ratio. v=variance of o–e.

N Engl J Med 2018; 379:122-137

内分泌療法



- 長期フォローアップ結果, Chemotherapy cohortsの12y DRFS
  - SOFT trial:TAM vs T+OFS E+OFS 75.1% vs 77.7 % vs 79.6 %
  - TEXT trial: T-OFS vs E-OFS 82.3% vs 84.7%
  - OSに有意差なし

agenda

① 基礎知識

② 手術療法＋放射線療法

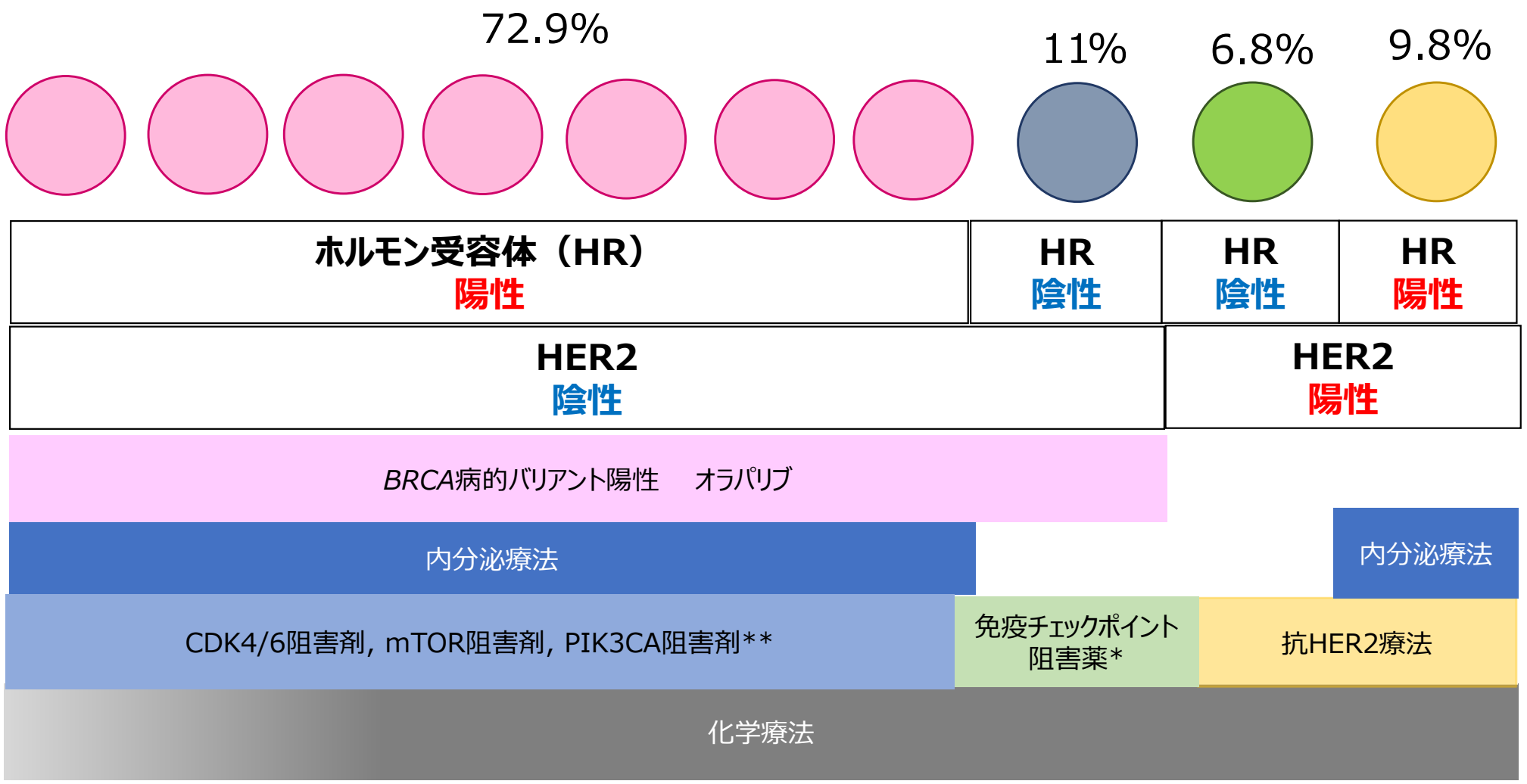
③ 周術期薬物療法

- 化学療法
- 抗HER2療法
- 内分泌療法

④ 進行再発乳がんに対する薬物療法

- 内分泌療法
- 化学療法
- 抗HER2療法
- 免疫チェックポイント阻害剤
- PARP阻害剤

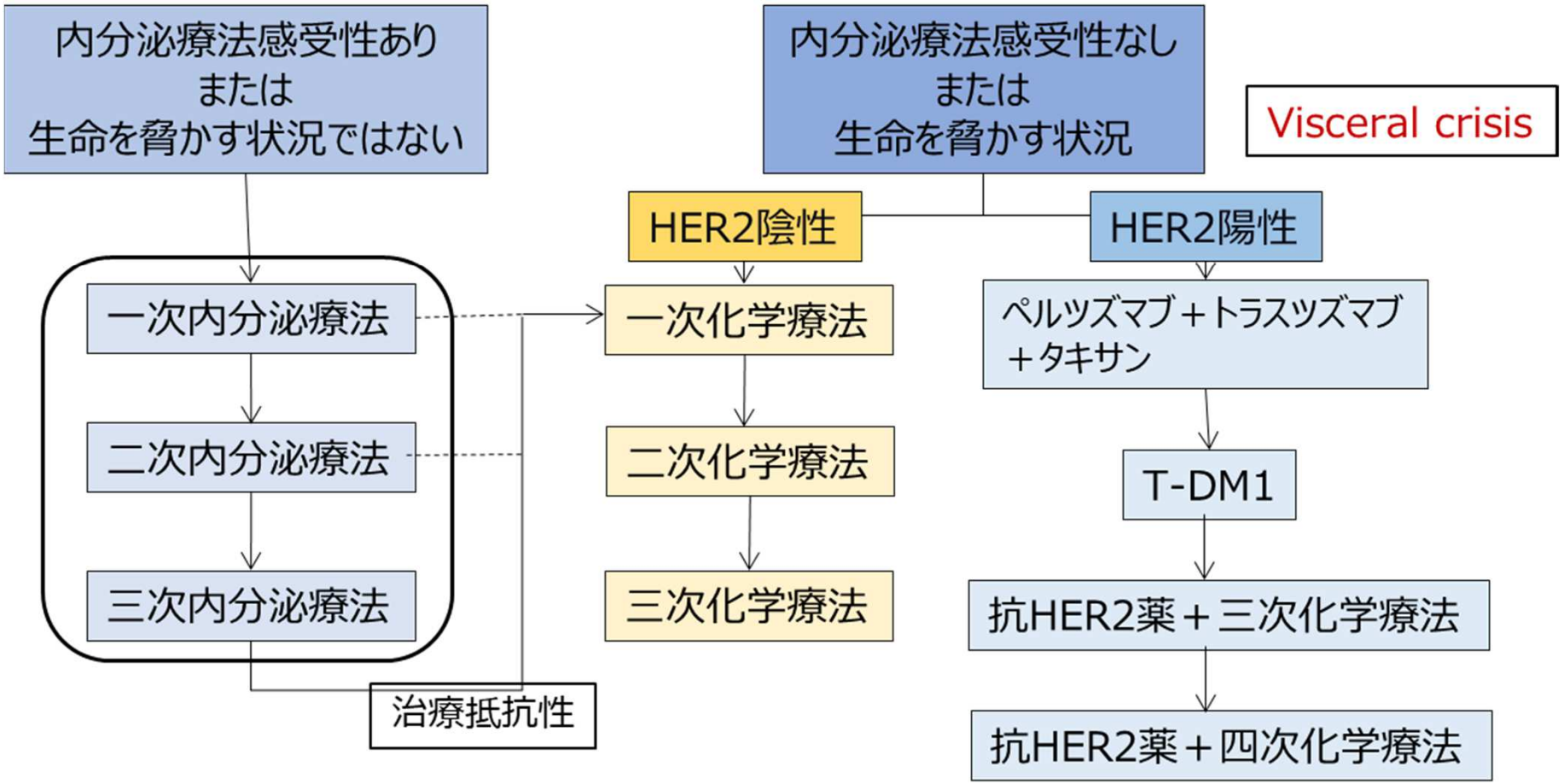
乳癌のサブタイプと転移性再発薬物療法



*PD-L1陽性のみ
**本邦未承認

Breast Cancer Res Treat. 2020;184(2):585-596.

Hortobagyiのアルゴリズム



Life-threateningでなければ内分泌療法を先行させる

内分泌療法

	閉経前	**閉経後**
一次内分泌療法	AI+CDK4/6i+LHRHa* TAM+LHRHa(弱) AI+LHRHa(弱)	AI＋CDK4/6(強) AI単剤(弱) FUL単剤(弱)
二次内分泌療法	FUL+CDK4/6i+LHRHa(強)** AI+LHRHa(弱)	FUL+CDK4/6 (強)** FUL/TAM/EXE±エベロリムス FUL+Alpelisib*(PIK3CA遺伝子変異あり)
三次内分泌療法	未使用の内分泌療法	

カッコ内は乳癌ガイドライン2022の推奨度　　*本邦未承認
**CDK4/6i未使用の場合

パルボシクリブ

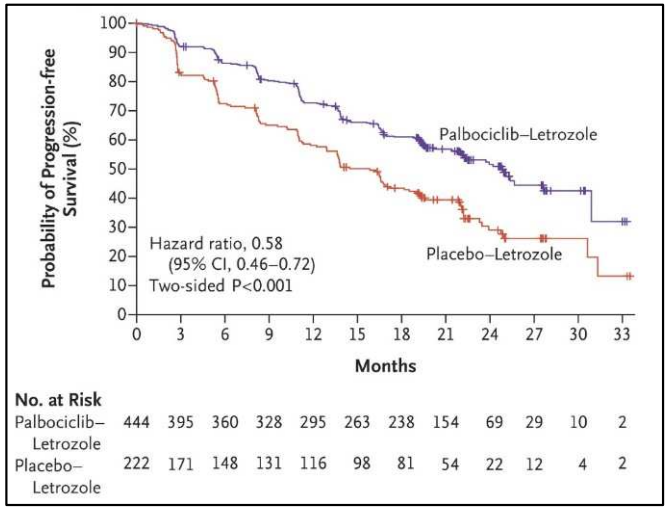
1st line PALOMA-2 trial

- HR+/HER2−
- 閉経後
- 進行乳がんに対する全身治療歴なし
- アロマターゼ阻害剤への耐性患者は除外

2:1
N=666

n=444: Palbociclib (125 mg QD; 3 wks on/1 wk off) + Letrozole (2.5 mg QD)

n=222: Placebo (3 wks on/ 1wk off) + Letrozole (2.5 mg QD)



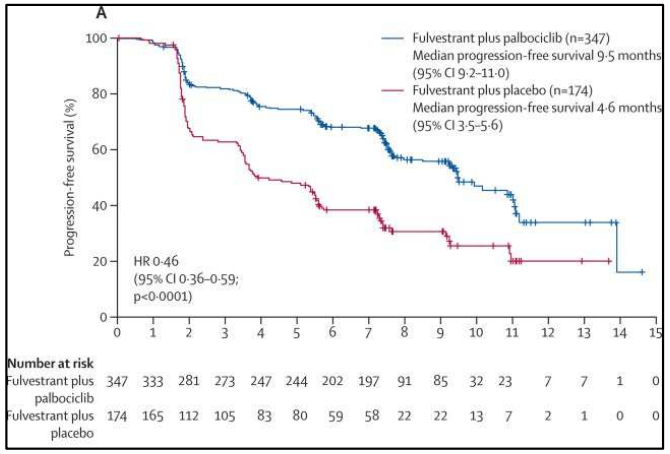
2nd line以降 PALOMA-3 trial

- HR+/HER2-
- 閉経前/閉経後
- 内分泌療法後に増悪
- 進行乳がんに対する化学療法は1レジメンまで

2:1
N=521

n=347: Palbociclib (125 mg QD; 3 wks on/1 wk off) + Fulvestrant (500 mg IM q4w)

n=174: Placebo (3 wks on/ 1wk off) + Fulvestrant (500 mg IM q4w)



1st line/2nd line共にPFS延長を認めた。OS延長は認めず。

アベマシクリブ

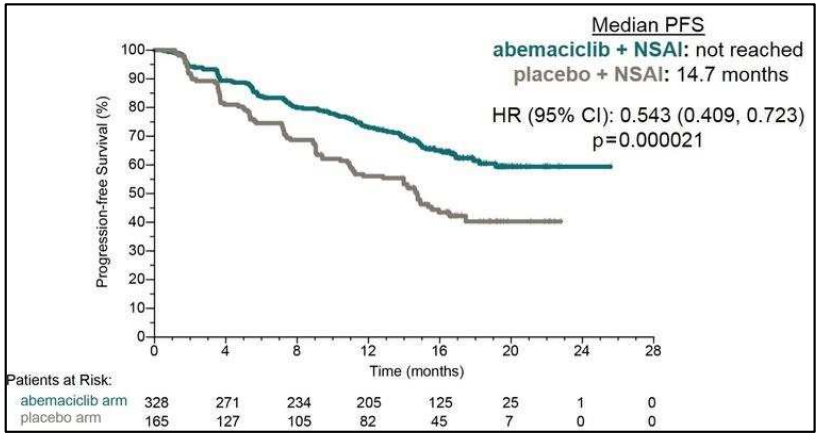
1st line MONARCH-3 trial

- HR+/HER2−
- 閉経後
- 進行乳がんに対する全身治療歴なし
- ホルモン療法耐性患者は除外

2:1
N=493

n=328: **Abemaciclib (150 mg BID) + nsAI: Letrozole or Anastrozole**

n=165: **Placebo (3 wks on/ 1wk off) + nsAI: Letrozole or Anastrozole**



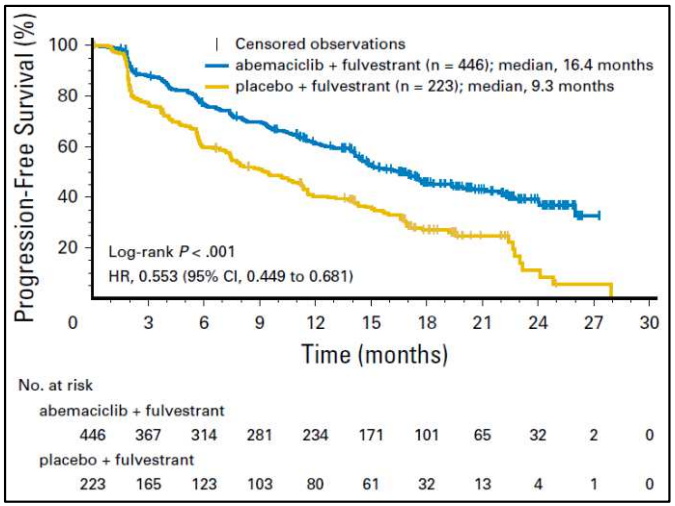
2nd line MONARCH-2 trial

- HR+/HER2-
- 閉経前/閉経後
- 内分泌療法後に増悪
- 進行乳がんに対する内分泌療法は1レジメンまで
- 化学療法歴なし

2:1
N=669

n=446: **Abemaciclib (150 mg BID) + Fulvestrant (500 mg IM q4w)**

n=223: **Placebo (3 wks on/ 1wk off) + Fulvestrant (500 mg IM q4w)**



1st line/2nd line共にPFS延長を認めた。

リボシクリブ*

*本邦未承認

1st line MONALEESA-2 trial

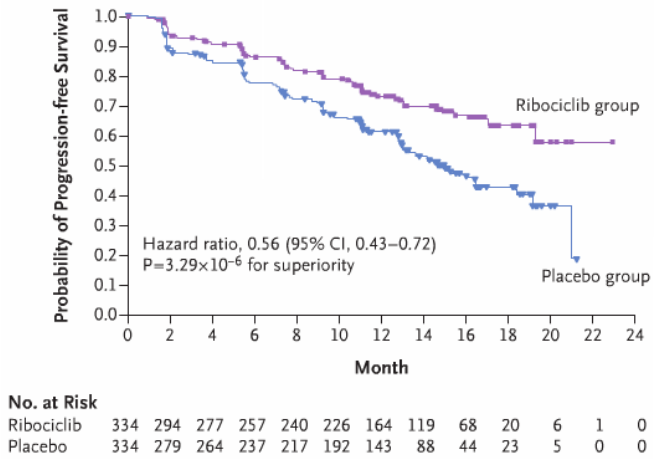
- HR+, HER2−
- 閉経後
- 進行期前内分泌療法歴なし
- AI抵抗性は除外

N=668

1:1

n=334 Ribociclib (600mg QD; 3wks on/1wl off) + Letrozole (2.5mg QD)

n=334 Placebo (3wks on/1wl off) + Letrozole (2.5mg QD)



No. at Risk

Ribociclib	334	294	277	257	240	226	164	119	68	20	6	1	0
Placebo	334	279	264	237	217	192	143	88	44	23	5	0	0

1st line MONALEESA-7 trial

閉経前

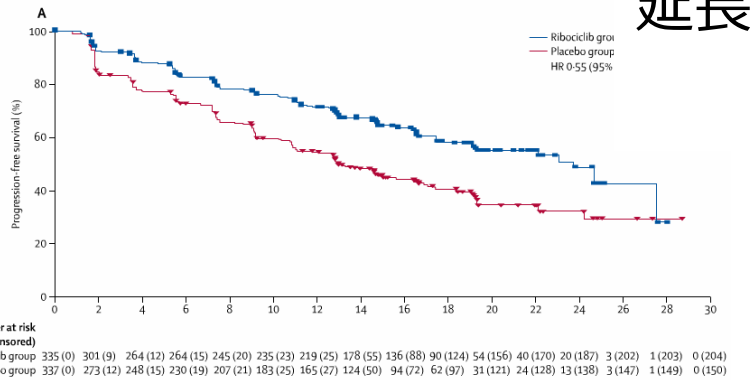
- HR+, HER2-
- 閉経前/閉経期（18-59歳）
- 進行乳がんに対する内分泌療法未治療
- 化学療法は1レジメンまで

1:1

N=672

n=335 Ribociclib (600 mg QD; 3 wks on/1 wk off) + Tamoxifen/nsAI + Goserelin

n=337 Placebo (3 wks on/ 1wk off) + Tamoxifen/nsAI + Goserelin



Number at risk (number censored)

Ribociclib group	335 (0)	301 (9)	264 (12)	264 (15)	245 (20)	235 (23)	219 (25)	178 (55)	136 (88)	90 (124)	54 (156)	40 (170)	20 (187)	3 (202)	1 (203)	0 (204)
Placebo group	337 (0)	273 (12)	248 (15)	230 (19)	207 (21)	183 (25)	165 (27)	124 (50)	94 (72)	62 (97)	31 (121)	24 (128)	13 (138)	3 (147)	1 (149)	0 (150)

1st line 2nd line MONALEESA-3 trial

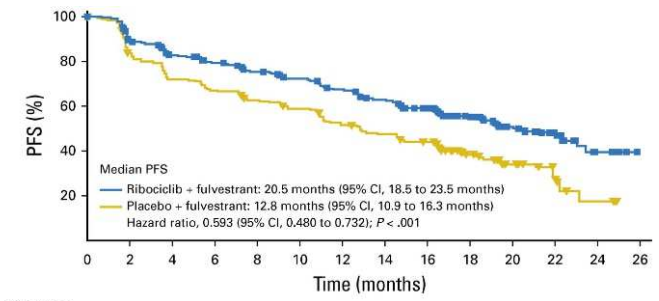
- HR+, HER2−
- 閉経後
- 内分泌未治療 or
- 内分泌療法後に増悪
- 進行乳がんに対する内分泌療法1レジメンまで
- 化学療法なし

N=725

2:1

n=242 Ribociclib (600mg QD; 3wks on/1wl off) + Fulvestrant (500mg IM q4w)

n=108 Placebo (3wks on/1wl off) + Fulvestrant (500mg IM q4w)



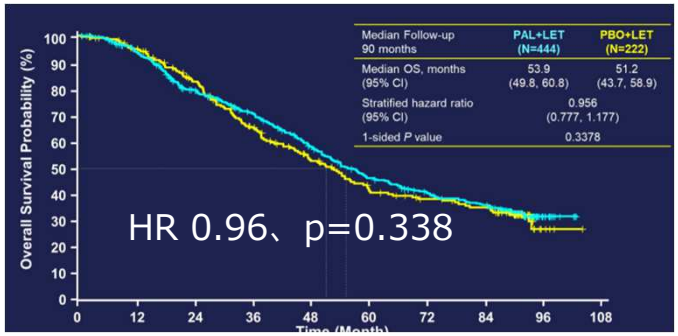
No. at risk:

Ribociclib + fulvestrant	484	403	365	347	324	305	282	259	235	155	78	52	13	0
Placebo + fulvestrant	242	195	168	156	144	134	116	106	95	53	27	14	4	0

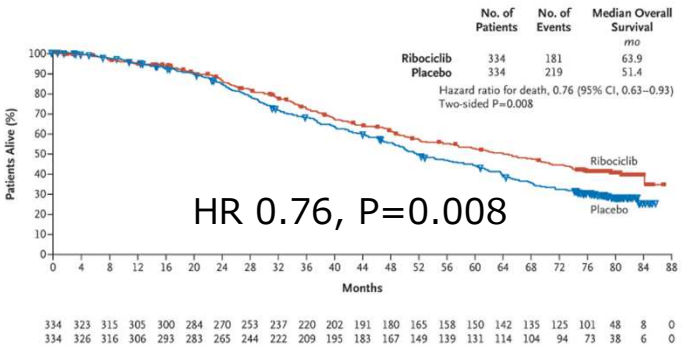
1st line/2nd lineでPFS/OSの延長を認めた

一次治療におけるOS結果の違い

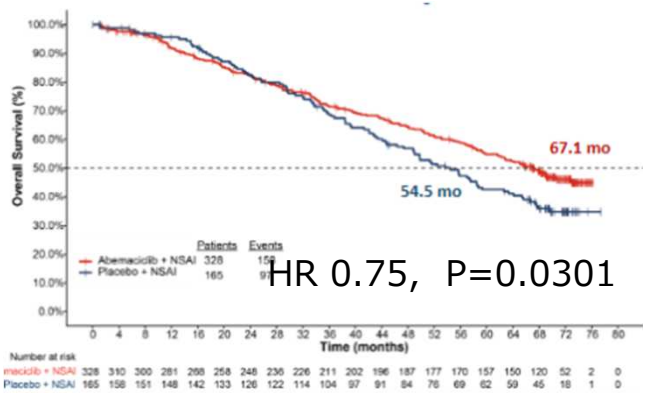
	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONARCH-3
薬剤(患者数)	パルボシクリブ(666)	リボシクリブ(668)	アベマシクリブ(493)
DFI<12か月の症例数	22%	2%	0%
後治療でのCDK 4/6i投与	12%	16%	10%
PFS中央値 (vs control)	24.8 M vs 14.5M	25.3 M vs 16M	28.2 M vs 14.7M
HR, p値	0.58 (0.46-0.72)	0.568 (0.457-0.7)	0.540 (0.418-0.698)
OS中央値　(vs control)	53.9 か月 vs 51.2 か月	63.9か月 vs 51.4か月	67.1 か月 vs 54.5 か月



OS negative



OS positive



OS awaiting!

内分泌抵抗性症例の多さ？後治療の差？薬効の違い？

SONIA trial

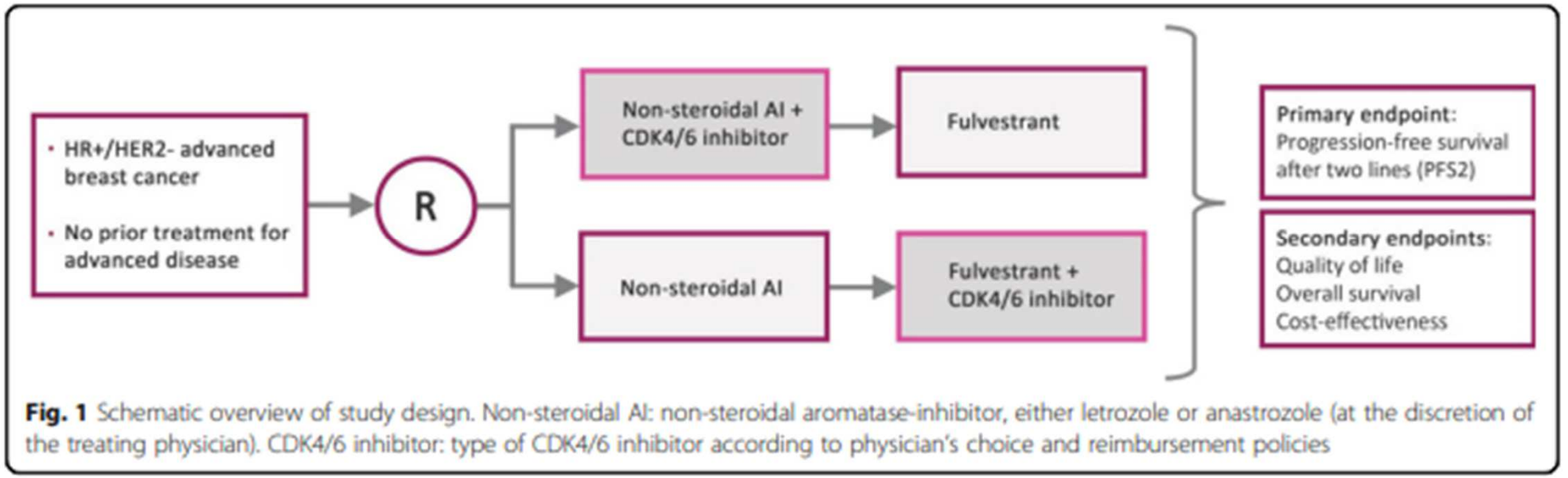


Fig. 1 Schematic overview of study design. Non-steroidal AI: non-steroidal aromatase-inhibitor, either letrozole or anastrozole (at the discretion of the treating physician). CDK4/6 inhibitor: type of CDK4/6 inhibitor according to physician's choice and reimbursement policies

CDK4/6阻害剤は一次治療？二次治療？

コストや毒性の観点

BMC Cancer 18, 1146 (2018).

PARSIFAL試験：FUL+PAL vs ANA+PAL

1st line Phase2試験

閉経後　N=486

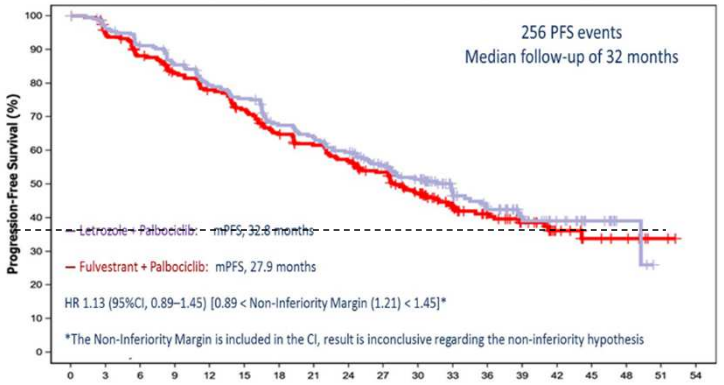
- HR+, HER2−
- 閉経後
- 進行期前内分泌療法歴なし
- 内分泌感受性
- ➢ 内分泌療法終了後12ヵ月以上経ってからの再発
- ➢ 内分泌療法ナイーブ

1:1

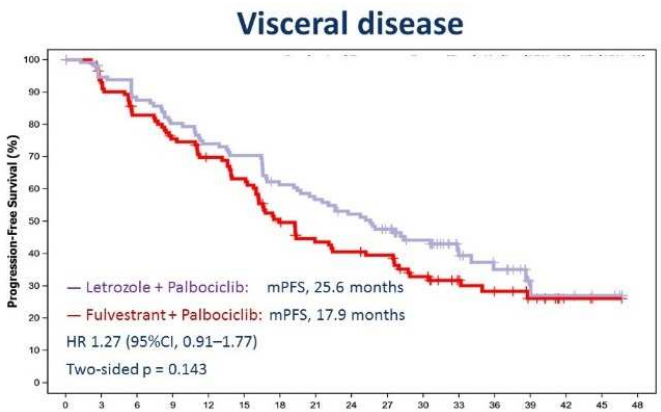
n=243 フルベストラント（500 mg IM q4w）パルボシクリブ（125mgPO 3won 1woff）

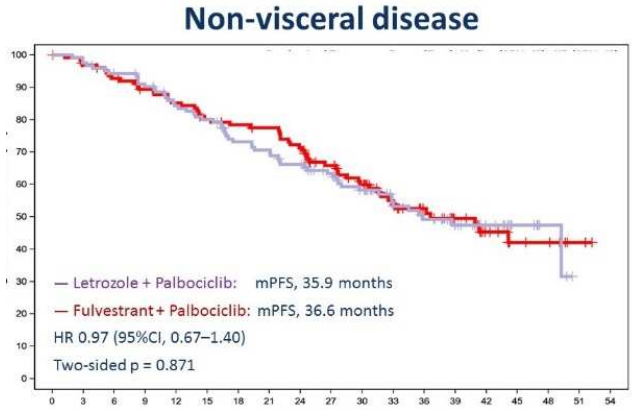
n=243 レトロゾール（2.5mg 連日内服）パルボシクリブ（125mgPO 3won 1woff）

層別化因子
- De novo/再発
- 内臓転移あり/なし



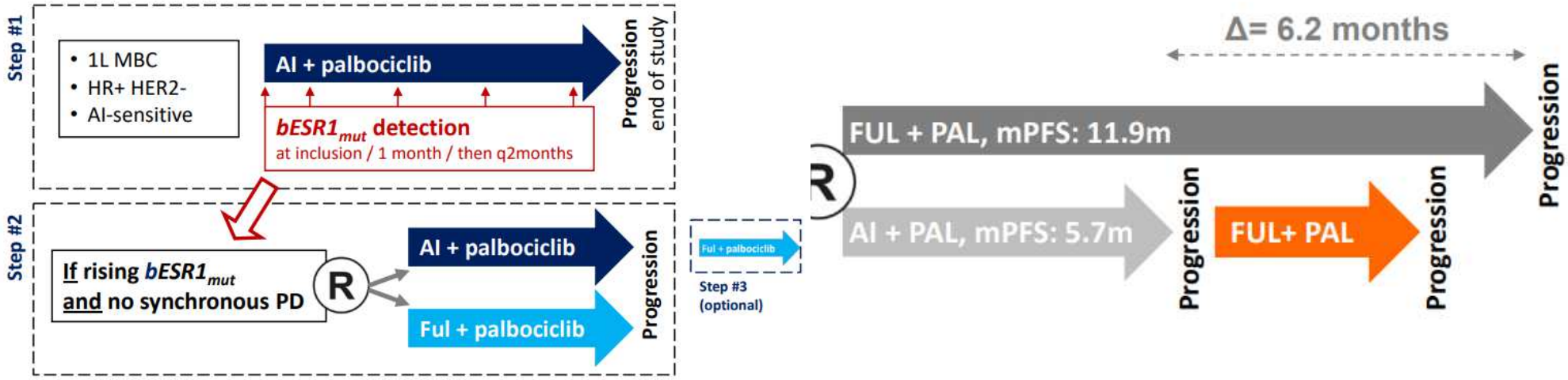
✓FUL＋PALの
　ANA+PALに対する
　優越性/非劣性は示されず
✓Non visceralも同様
✓新規安全性の懸念なし





JAMA Oncol. 2021 Dec 1;7(12):1791-1799.

PADA-1 trial



- 内分泌療法耐性遺伝子（ESR1）の確認による治療変更
  - 1017がstep1にentry
  - 279人でESR1 mut detected（98人は同時PDを確認）→172人がランダム化された。
  - ESR1が出現した場合に、内分泌療法を変更した方がPFSの延長を認めた

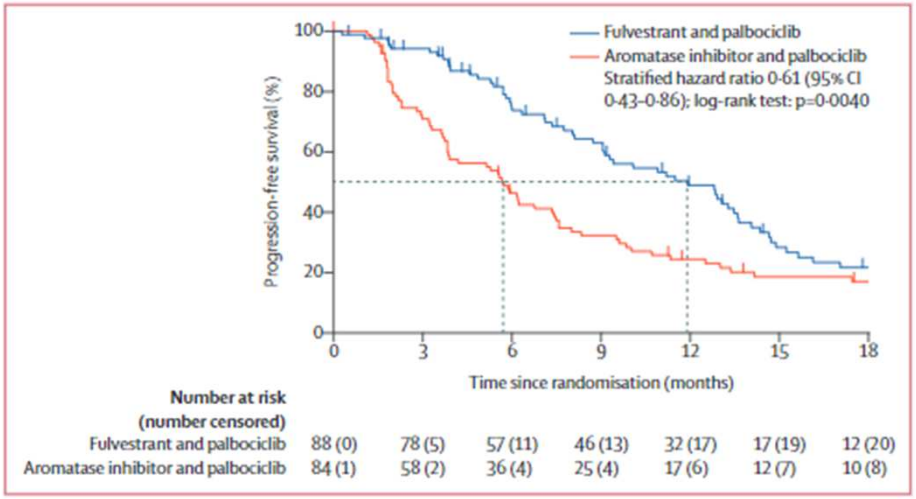
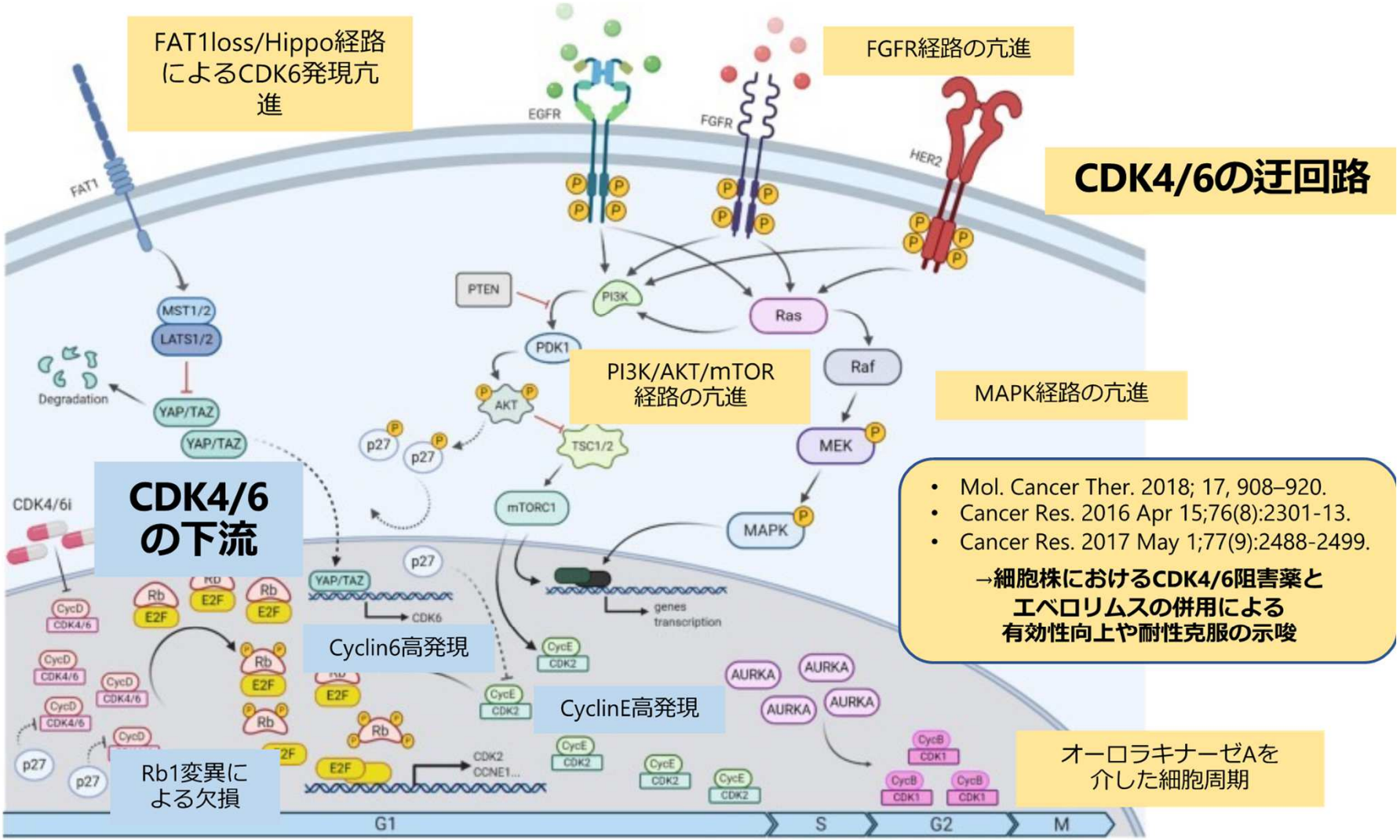


Figure 2: Progression-free survival in the second step, by treatment group (co-primary endpoint)

CDK4/6阻害薬の主要な耐性機序



- Mol. Cancer Ther. 2018; 17, 908–920.
- Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2301-13.
- Cancer Res. 2017 May 1;77(9):2488-2499.

→細胞株におけるCDK4/6阻害薬とエベロリムスの併用による有効性向上や耐性克服の示唆

Cancer Cell. 2020 Apr 13;37(4):514-529.
Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Dec 9;103191. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103191.

CDK4/6i Beyond PD

- MAINTEIN trial (RP2)

ET+CDK4/6阻害薬

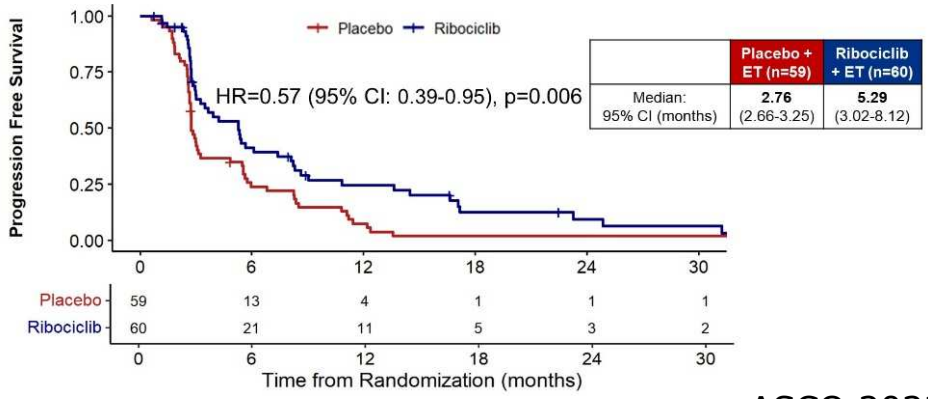
*本邦未承認

PD

Ribociclib*+FUL or EXE

Placebo+FUL or EXE

- Palbociclib→Ribociclibに
  AI→FULに切り替えた症例が大部分
- PFS延長あり



ASCO 2022

- PACE trial (RP2)

ET+CDK4/6阻害薬

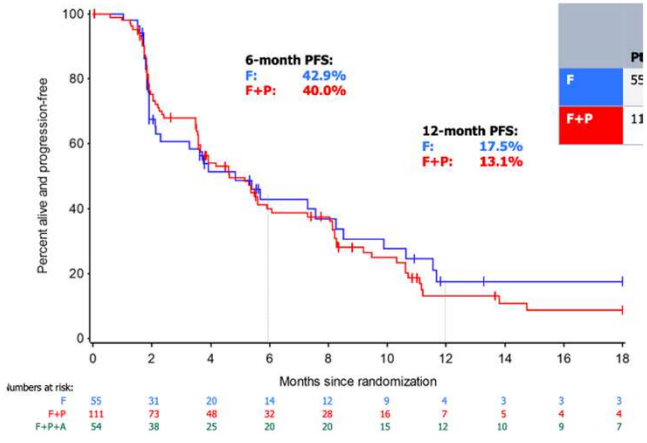
PD

FUL

Palbociclib+FUL

Palbociclib+FUL+Avelumab

- Palbociclib→Palbociclibが大部分
- PFS延長認めず



SABCS 2022

BOLERO-2: エキセメスタン ± エベロリムス

2nd line以降

閉経後

- HR+, HER2−
- 閉経後
- nsAI抵抗性
- 進行乳がんに対する化学療法は1レジメンまで

2:1 Randomization

N=724

Stratification

- Visceral metastases
- Sensitivity to prior endocrine therapy

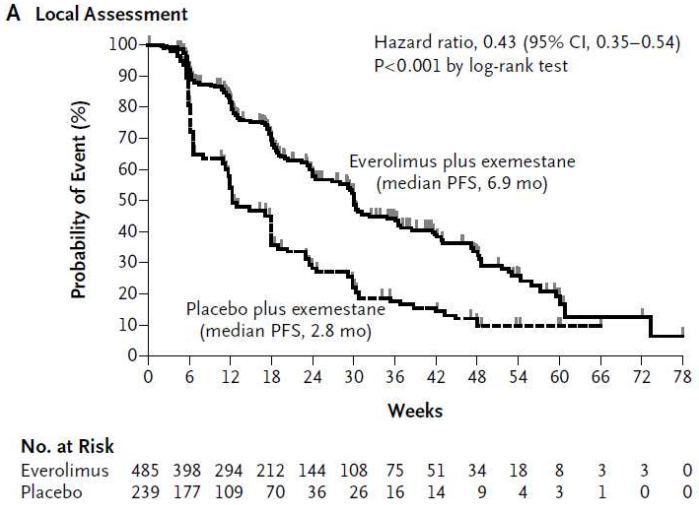
n=485

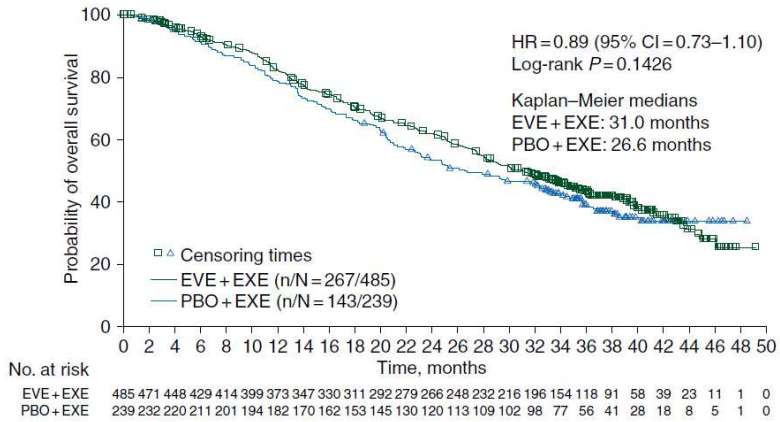
Everolimus (10 mg QD) + Exemestane (25 mg QD)

n=239

Placebo (QD) + Exemestane (25 mg QD)

N Engl J Med 2012;366:520-9
Ann Oncol 2014;25:2357-62





主なG3以上の有害事象：

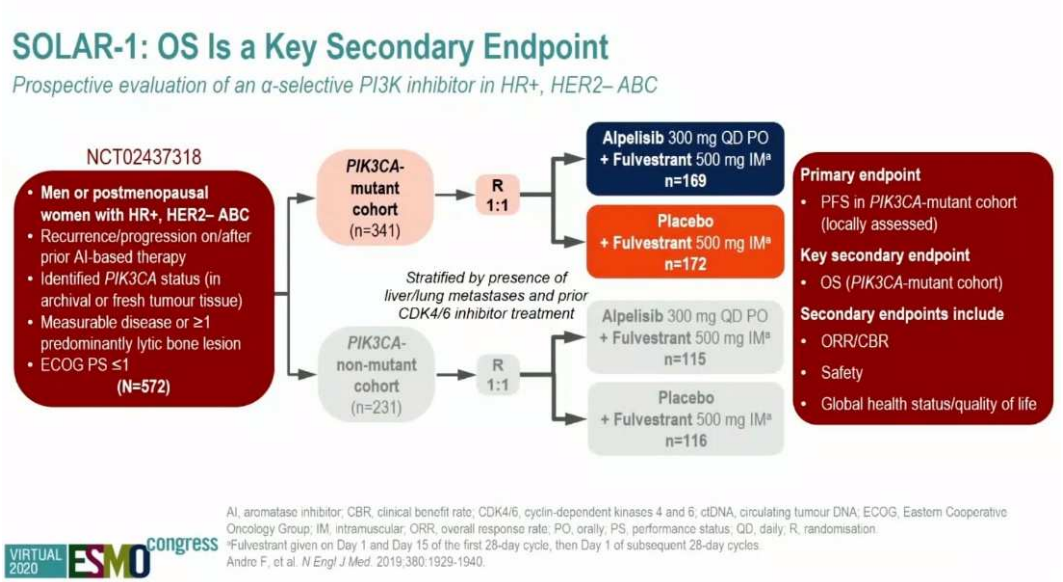
- 口内炎 (8%)
- 貧血 (6%)
- 呼吸困難 (4%)
- 高血糖 (4%)
- 疲労 (4%)
- 肺臓炎 (3%)

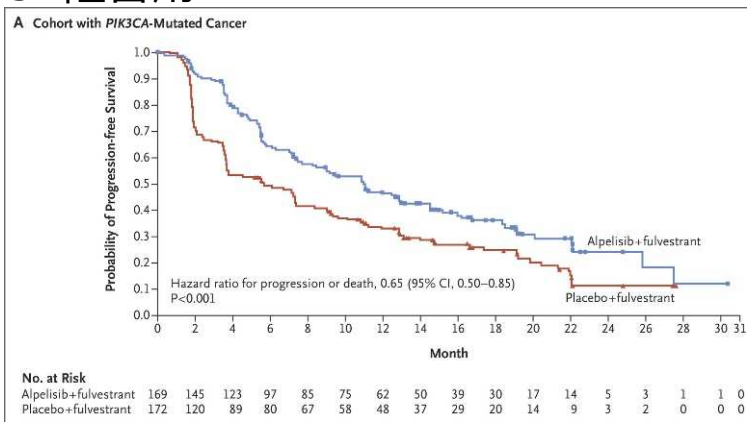
SOLAR-1: フルベストラント ± Alpelisib

2nd line以降

*本邦未承認

✓ PI3K阻害剤





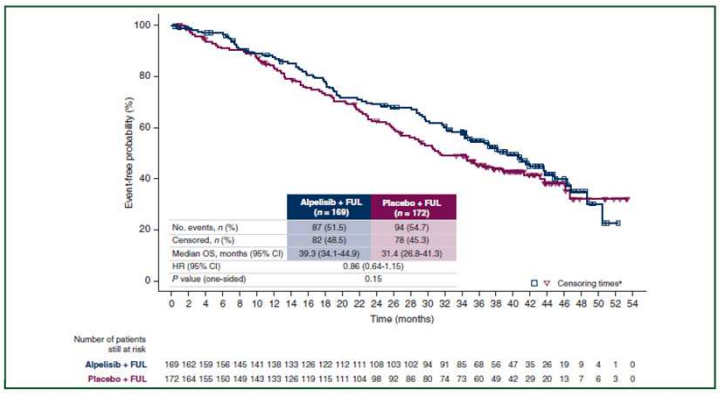


Figure 1. **Overall survival in *PIK3CA*-mutant cohort of patients comparing alpelisib plus fulvestrant and placebo plus fulvestrant treatment arms using one-sided stratified log-rank test.**
CI, confidence interval; FUL, fulvestrant; HR, hazard ratio; OS, overall survival.
[a] Date of censoring is defined as the last contact date.

✓FDAは2019/05/24に承認
✓皮疹、高血糖、下痢などの毒性
✓日本人では皮疹の問題あり

Engl J Med. 2019;380:1929-40/Ann Oncol. 2021 Feb;32(2):208-217.

CAPItello-291 trial

Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (NCT043054

Patients with HR+/HER2– ABC

- Men and pre-/post-menopausal women
- Recurrence while on or <12 months from end of adjuvant AI, or progression while on prior AI for ABC
- ≤2 lines of prior endocrine therapy for ABC
- ≤1 line of chemotherapy for ABC
- Prior CDK4/6 inhibitors allowed (at least 51% required)
- No prior SERD, mTOR inhibitor, PI3K inhibitor, or AKT inhibitor
- HbA1c <8.0% (63.9 mmol/mol) and diabetes not requiring insulin allowed
- FFPE tumor sample from the primary/recurrent cancer available for retrospective central molecular testing

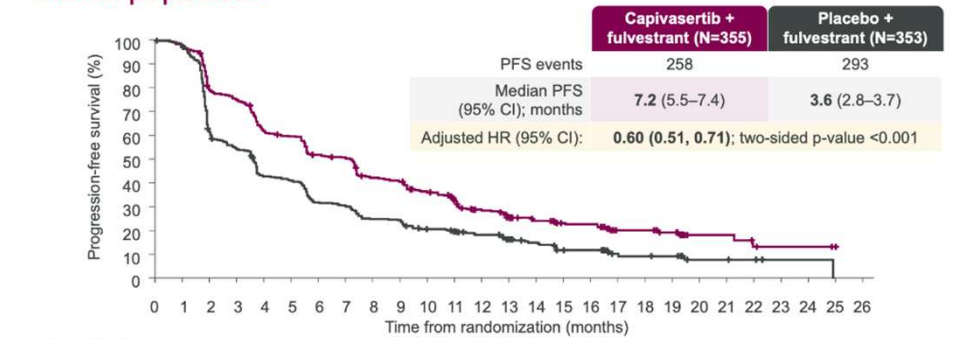
R1:1 (N=708)

Stratification factors:
- Liver metastases (yes/no)
- Prior CDK4/6 inhibitor (yes/no)
- Region*

Capivasertib	400 mg twice daily, 4 days on, 3 days off
Fulvestrant	500 mg: cycle 1, days 1 & 15; then every 4 weeks
Placebo	Twice daily, 4 days on, 3 days off
Fulvestrant	500 mg: cycle 1, days 1 & 15; then every 4 weeks

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6–10, 2022

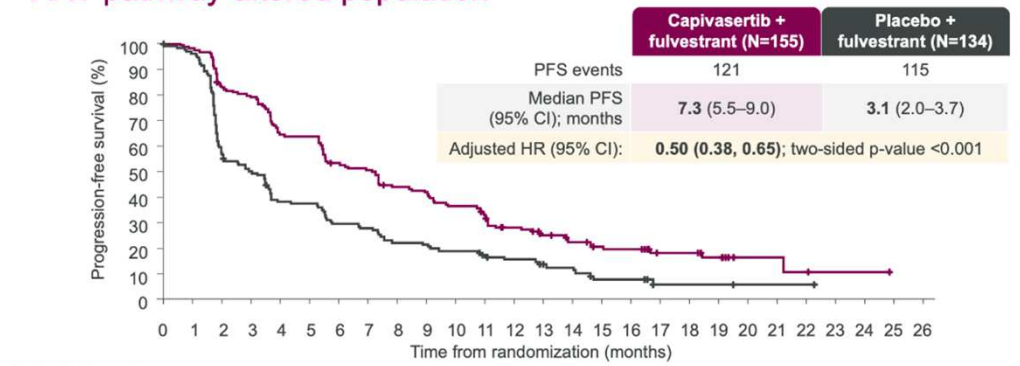
Dual-primary endpoint: Investigator-assessed PFS in the overall population



* Indicates a censored observation. HR was estimated using the Cox proportional hazard model stratified by the presence of liver metastases, prior use of CDK4/6 inhibitor, and geographic region.

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6–10, 2022

Dual-primary endpoint: Investigator-assessed PFS in the AKT pathway-altered population

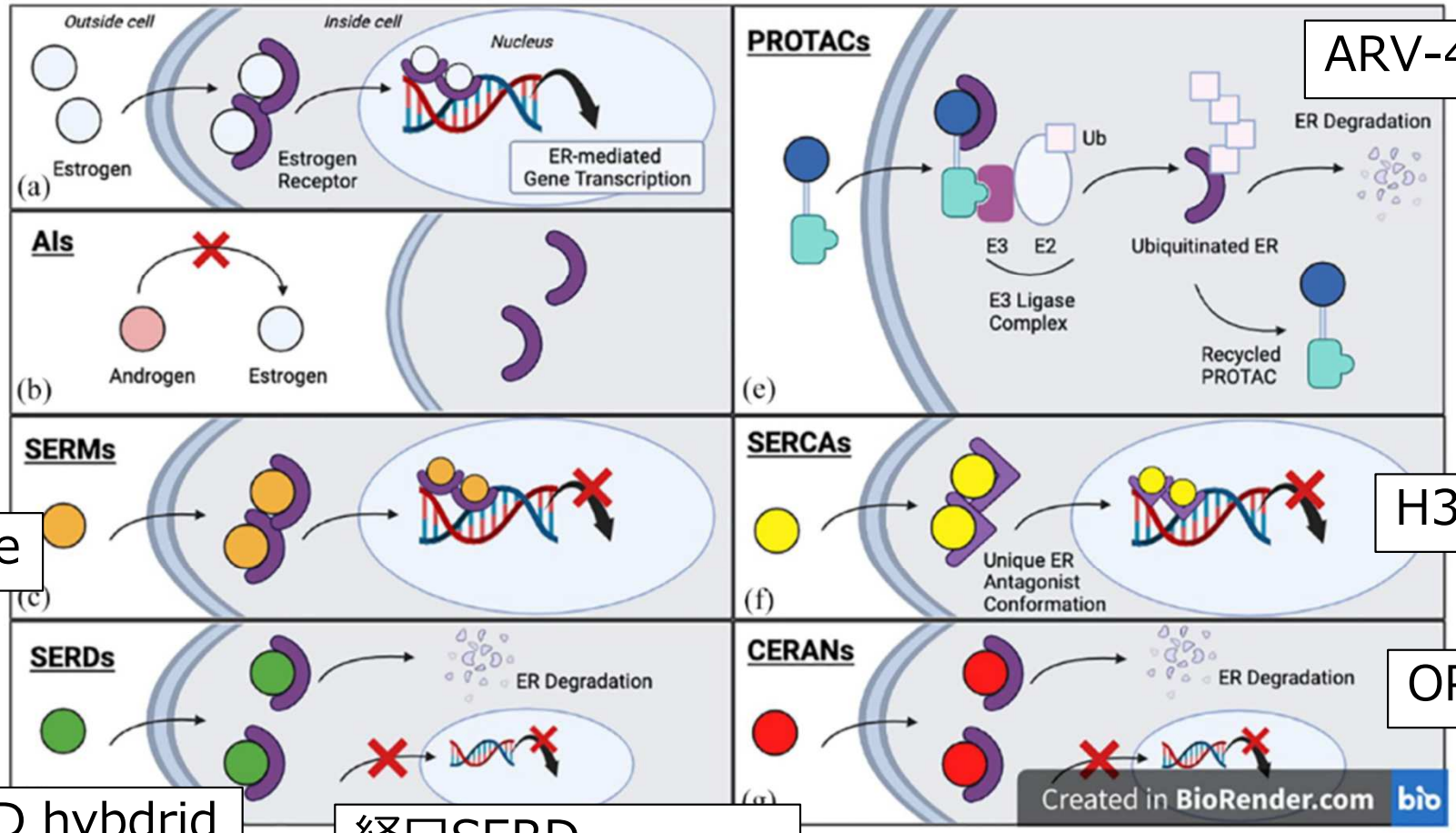


* Indicates a censored observation. HR was estimated using the Cox proportional hazard model stratified by the presence of liver metastases and prior use of CDK4/6 inhibitor.

- ✓バイオマーカーのステータスに関わらず PFS延長を認めた。
- ✓OS immature
- ✓AE:下痢、吐き気、皮疹など

SABCS 2022

新規内分泌療法



ARV-471

Lasofoxifene

H3B-6545

OP-1250

SERM/SERD hybdrid
Bazedoxifene

経口SERD
Elcestrant
Amcenestrant
Camizestrant
Giredestrant

新規ホルモン治療

試験名	EMERALD	SERENA-2	acelERA	AMERRA-3	ELAINE-1
治験薬	**Elacestrant**	**Camizestat**	**GDC-9545**	**Amcenestrant**	**Lasofoxifen**
Phase(n)	III(507)	II(240)	II(303)	II(290)	II(103)
薬剤の種類	SERD	SERD	SERD	SERD	SERM
Control arm	PCET	ful	PCET	PCET	Fulvestrant
CDK 4/6i(+)	100%	50%	40%	80%	100%
FUL(+)	30%	0%	20%	10%	0%
Chemo(+)	20%	20%	30%	10%	6%
ESR1遺伝子変異	50%	30%	40%	40%	100%
PFS (ITT)	6mo PFS 34 % vs 20 %	7.7 M vs 3.3 M	5.6 M vs 5.4 M	3.6 M vs 3.7 M	**
ハザード比, p値	0.70, p=0.002	0.67, p=0.0161	0.81, p=0.18	1.051, p=0.64	**
PFS（ESR1遺伝子変異症例)	6mo PFS 41% vs 27%	9.2 M vs 2.2 M	5.3 M vs 3.5 M	3.7 M vs 2.0 M	6.0 M vs 4.0 M
ハザード比, p値	0.55, p=0.0005	0.55	0.60, p=0.06	0.9*	0.70 p=0.138
結果	positive	positive	negative	negative	negative

J Clin Oncol. 2022;40(28):3246-3256., ESMO 2022, SABCS 2022

内分泌療法

ESRmt detected?
Progression?
1st line setting?

	閉経前	
一次内分泌療法	AI+CDK4/6i+LHRHa(強)* TAM+LHRHa(弱) AI+LHRHa(弱)	AI＋CDK4/6(強) AI単剤(弱) FUL単剤(弱)
二次内分泌療法	FUL+CDK4/6i+LHRHa(強)** AI+LHRHa(弱)	FUL+CDK4/ FUL/TAM/EXE±エベロリムス FUL+Alpelisib*(PIK3CA遺伝
三次内分泌療法	未使用の内分泌療法	

SERD (FUL/oral)

FUL+Capivaseltib*

カッコ内は乳癌ガイドライン2022の推奨度

*本邦未承認
**CDK4/6i未使用の場合

HER2陰性MBC: 一次化学療法の治療成績

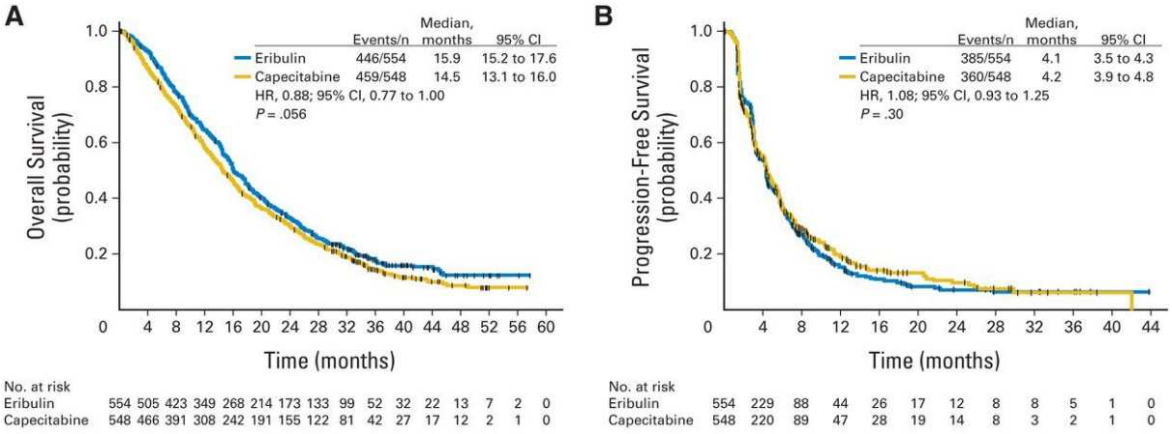
Regimen	Study	n	HR+ (%)	ORR (%)	PFS (m)	OS (m)
パクリタキセル＋ベバシズマブ	E2100	347	59.9	36.9	11.8	26.7
パクリタキセル＋ベバシズマブ	TURANDOT	285	78	44	11.0	30.2
パクリタキセル＋ベバシズマブ	CALGB 40502	283	66	38	11.0	26.6
パクリタキセル＋ベバシズマブ	MERiDiAN	239	83.7	54	11.0	NE
パクリタキセル	E2100	326	62.9	21.2	5.9	25.2
パクリタキセル	MERiDiAN	242	83.9	33.2	8.8	25.8
ナブパクリタキセル	IMPassion130	451	0	45.9	5.6	17.6
ドセタキセル	AVADO	736	78	46	8.1	31.9
パクリタキセル/ドセタキセル	SELECT BC	286	74	NA	11.0	37.2
AC/EC/FAC/FEC	SELEC BC-CONFIRM	109	78.9	NA	13.1	33.7
AC/EC/FAC/FEC or パクリタキセル/ドセタキセル	RIBBON-1	622	76.9	37.9	5.7	NA
カペシタビン	RIBBON-1	615	73.7	23.6	8.0	NA
S-1	SELECT BC	306	73	NA	9.6	35.0
S-1	SELEC BC-CONFIRM	133	81.4	NA	15.2	30.1

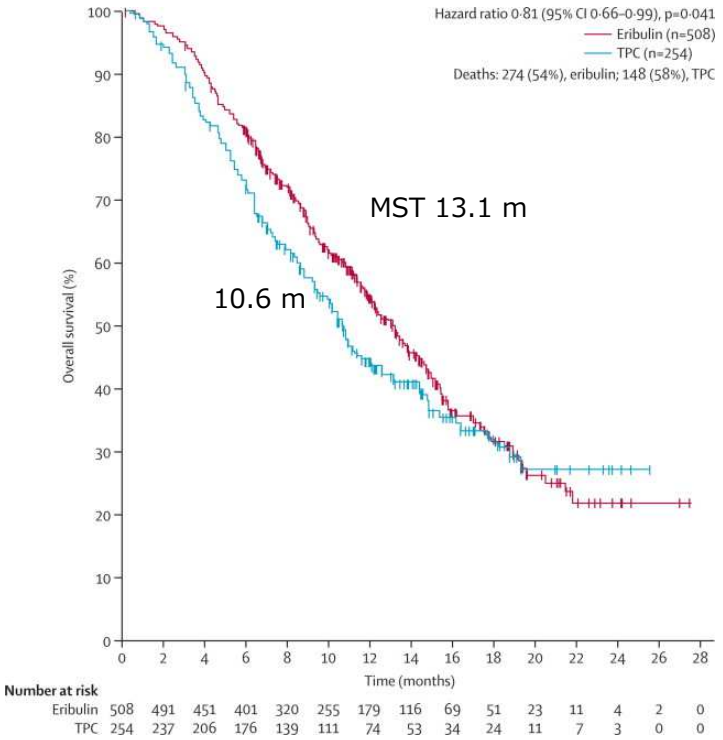
一次化学療法はタキサンまたはアンスラサイクリン（またはS-1）
奏効割合は30-40%

エリブリン

- **EMBRACE: エリブリン vs. TPC**
  - ✓ エリブリンはOSを有意に延長

- **Study 301: エリブリン vs. カペシタビン**
  - ✓ Co-primaryのOS・PFSとも有意差なし

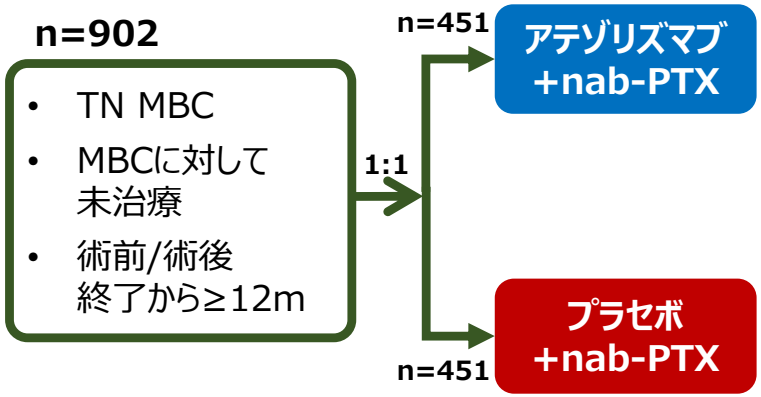




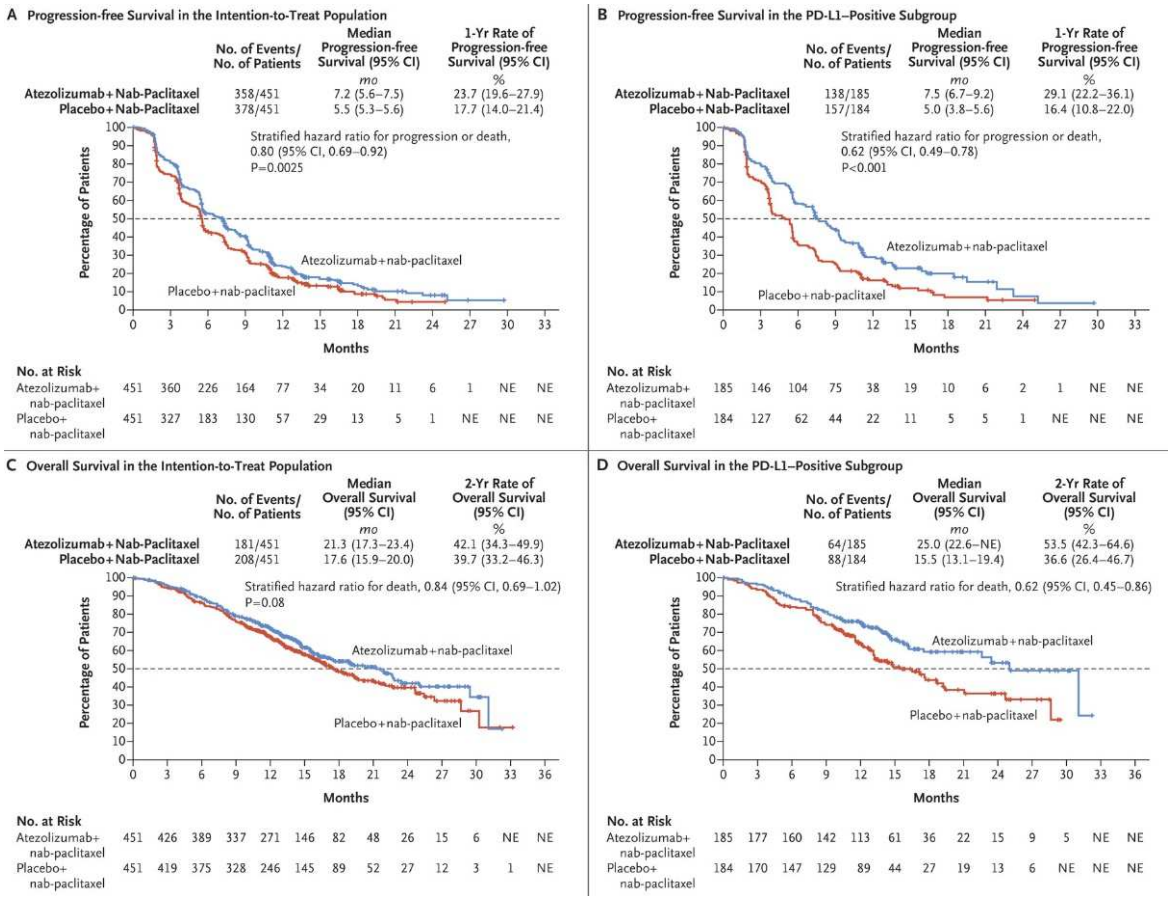
- A/Tによる治療歴のある患者

Lancet 2011;377:914-23/ J Clin Oncol 2015;33:594-601.

IMPassion130: アテゾリズマブ＋nab-PTX

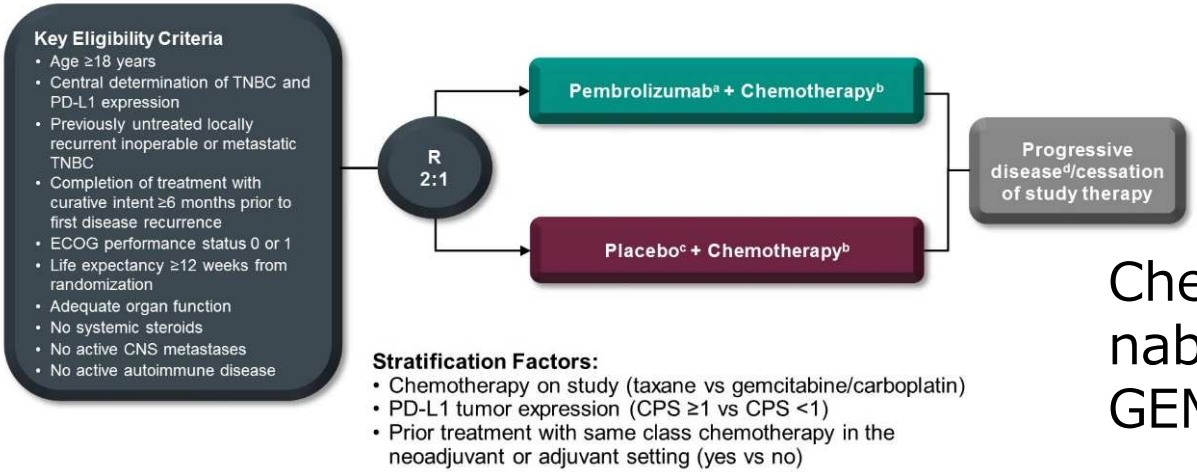


- ✓ アテゾリズマブ＋nab-PTXはPFSを有意に延長
  - mPFS 7.2m vs. 5.5m
- ✓ PD-L1陽性例でより有効性が大きい
  - mPFS 7.5m vs. 5.0m
  - MST 25.0m vs. 15.5m

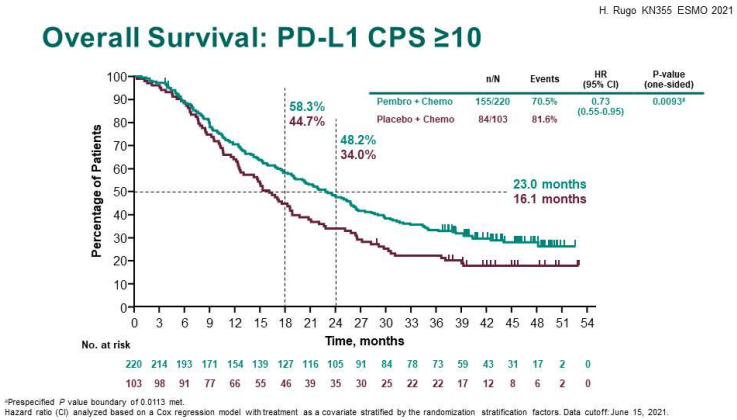


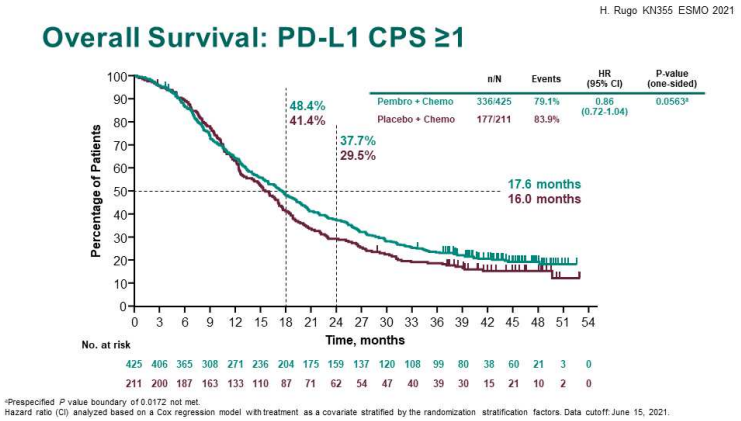
N Engl J Med. 2018;379(22):2108-121.

KEYNOTE-355: ペムブロリズマブ＋化学療法



Chemotherapy:
nab-PTX, PTX, or
GEM/CBDCA





⇒ 適応症は
CPS>=10の
TNBC

ESMO 2021

ASCENT試験
: Sacituzumab Govitecan vs. TPC

*本邦未承認

3次以降

N=529

- TNBC
- 転移性で2レジメン以上
- 直前治療は12ヵ月以内に病勢進行を確認

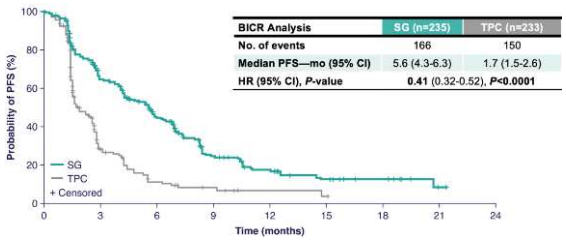
1:1

n=267 → **Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg IV days 1 & 8, q3w**

n=262 → **TPC**
エリブリン
カペシタビン
ビノレルビン
ゲムシタビン

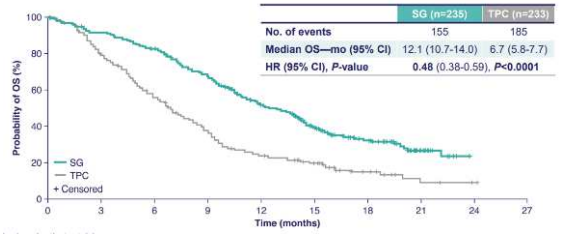
層別化：化学療法数　2-3 vs ＞3, 地域、脳転移の有無

PFS

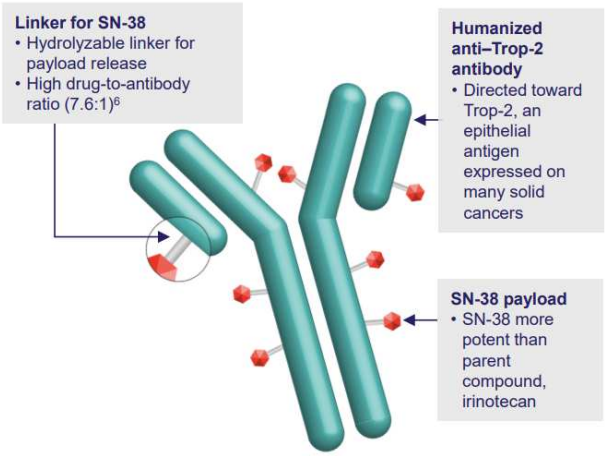


BICR Analysis	SG (n=235)	TPC (n=233)
No. of events	166	150
Median PFS—mo (95% CI)	5.6 (4.3-6.3)	1.7 (1.5-2.6)
HR (95% CI), *P*-value	0.41 (0.32-0.52), *P*<0.0001	

OS



	SG (n=235)	TPC (n=233)
No. of events	155	185
Median OS—mo (95% CI)	12.1 (10.7-14.0)	6.7 (5.8-7.7)
HR (95% CI), *P*-value	0.48 (0.38-0.59), *P*<0.0001	



- ✓ Trop2に対する抗体
- ✓ TPCと比較してPFS、OS延長を示した
- ✓ 奏効割合35%
- ✓ 奏効期間は6.3ヵ月であった
- ✓ Trop2は中～高の発現症例に効果あり

出典：N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.

TROPiCS 02試験：
Sacituzumab Govitecan vs. TPC

*本邦未承認

3次以降

N=543

- HR+HER2-
- ET1レジメン以上、タキサン、CDK4/6i使用後
- 転移性で2レジメン以上4レジメン未満
- RECIST1.1測定可能

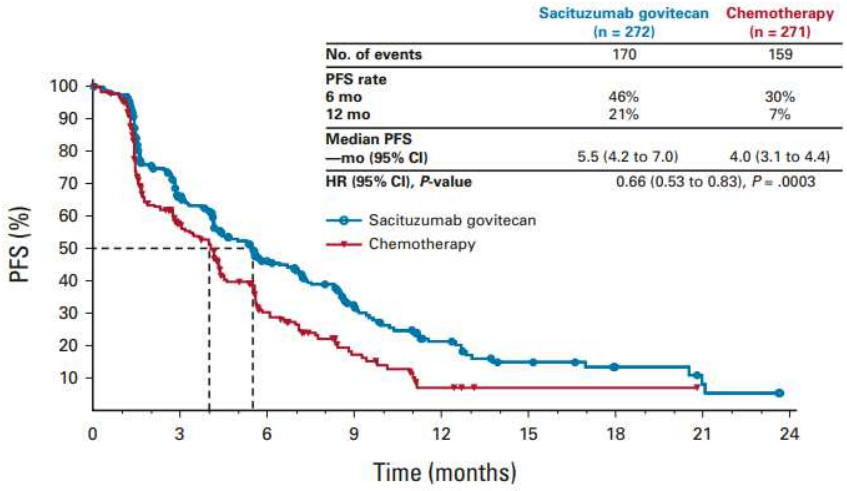
1:1

n=272 → **Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg IV days 1 & 8, q3w**

n=271 → **TPC エリブリン カペシタビン パクリタキセル ゲムシタビン**

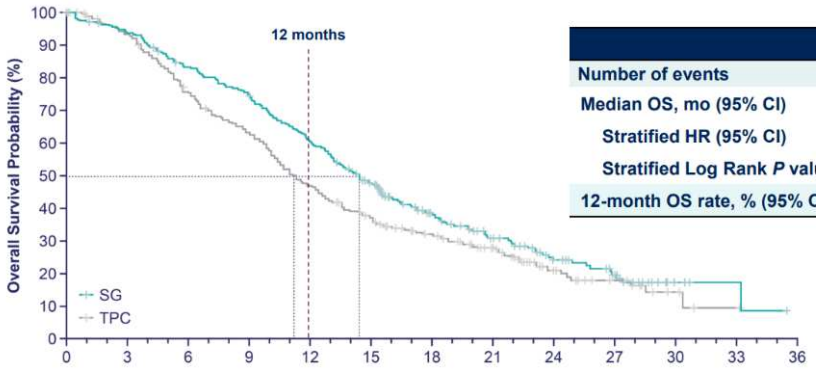
層別化：内臓転移あり/なし、内分泌療法が6ヵ月以上持続したか、化学療法数　2 vs ＞3/4,

PFS



	Sacituzumab govitecan (n = 272)	Chemotherapy (n = 271)
No. of events	170	159
PFS rate		
6 mo	46%	30%
12 mo	21%	7%
Median PFS —mo (95% CI)	5.5 (4.2 to 7.0)	4.0 (3.1 to 4.4)
HR (95% CI), *P*-value	0.66 (0.53 to 0.83), *P* = .0003	

OS

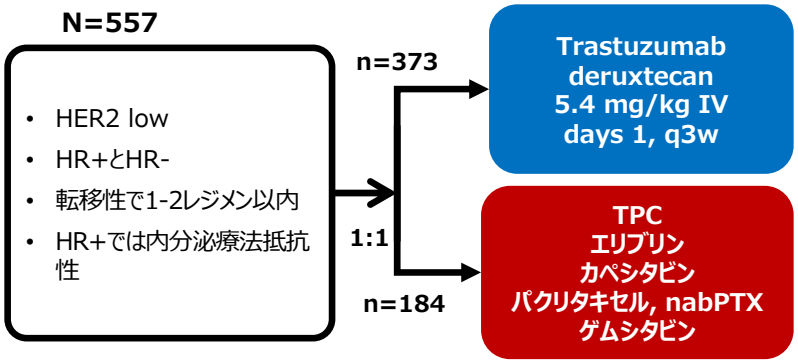


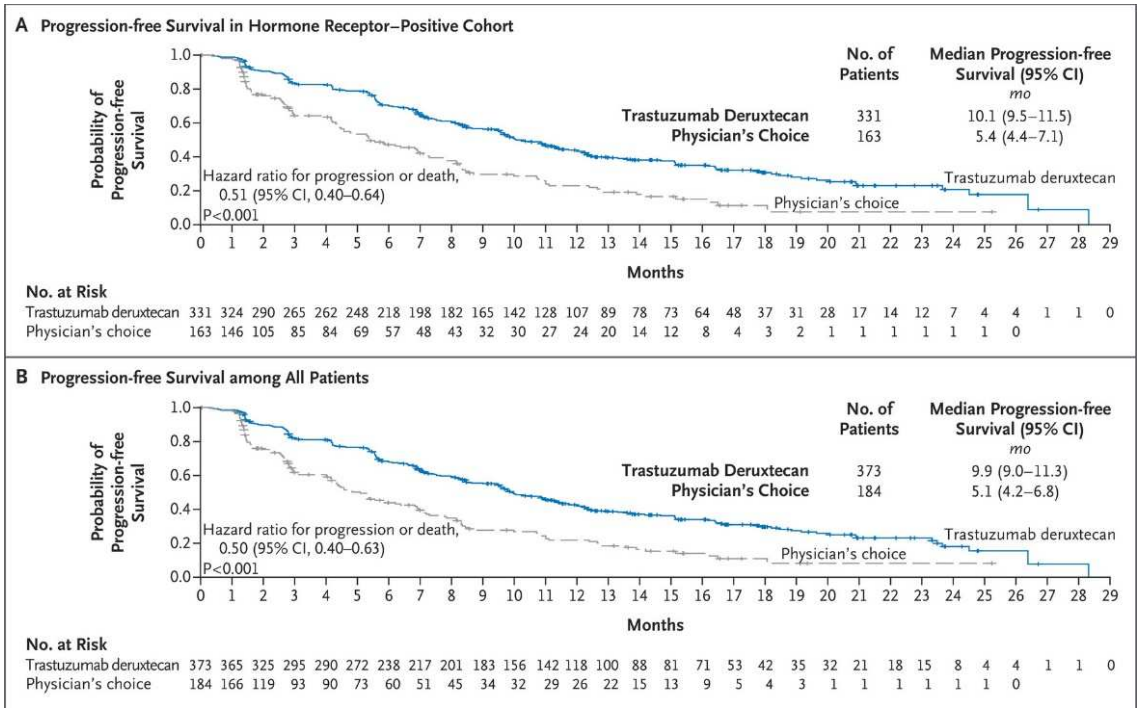
	SG (n=272)	TPC (n=271)
Number of events	191	199
Median OS, mo (95% CI)	14.4 (13.0–15.7)	11.2 (10.1–12.7)
Stratified HR (95% CI)	**0.79** (0.65–0.96)	
Stratified Log Rank *P* value	*P*=0.020	
12-month OS rate, % (95% CI)	61 (55–66)	47 (41–53)

- ✓ Trop2に対する抗体
- ✓ TPCと比較してPFS、OS延長
- ✓ 奏効割合35%好中球減少、下痢

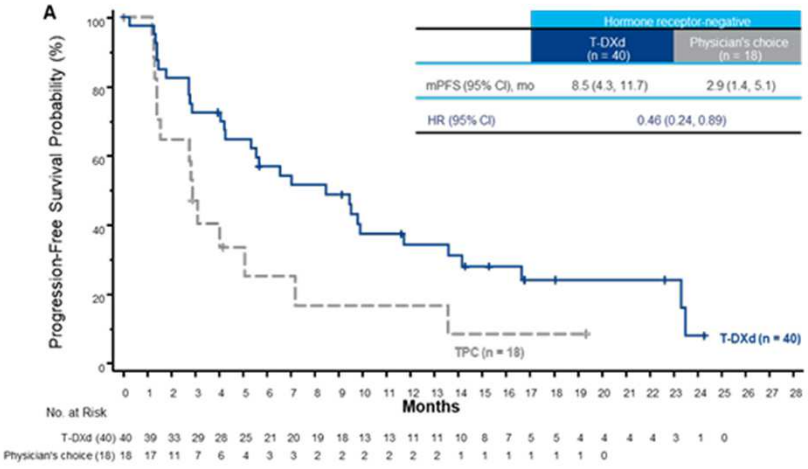
J Clin Oncol. 2022 Aug 26;JCO2201002. doi: 10.1200/JCO.22.01002. ESMO2022 LBA76

Destiny Breast 04





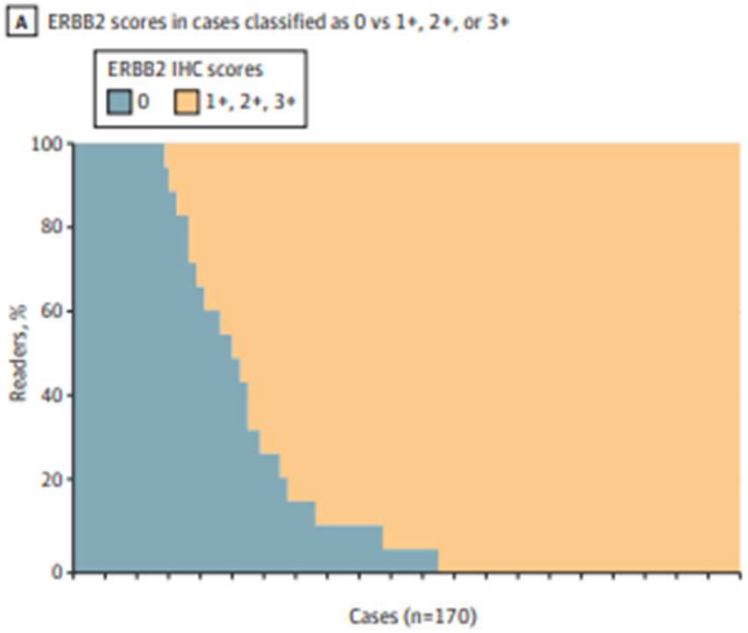
- ✓HER2 lowを対象にした試験
- ✓TPCと比較してPFS、OS延長を示した



N Engl J Med 2022; 386:942-950

HER2 low

- Accuracy
  - Low scoreではdiscordanceが大きい
- Heterogeneity
  - exhibit different HER2 expression

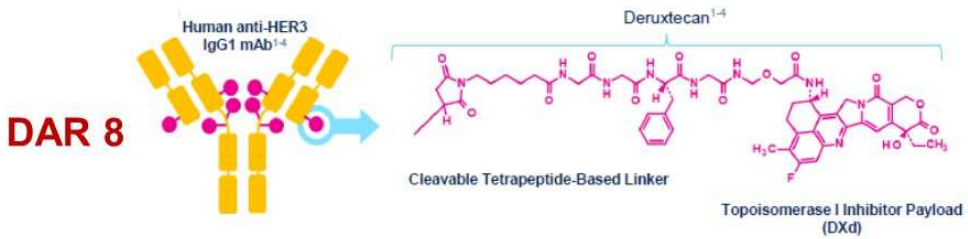


	Homogeneous staining	Heterogeneous staining		
		Clustered	Mosaic	Scattered
N (%)	45 (59.2)	26 (34.2)	5 (6.6)	0
HER2 1+ (n,%)	40 (88.9)	26 (100)	4 (80)	0
HER2 2+ (n,%)	5 (11.1)	0	1 (20)	0

Fig. 2 HER2 immunohistochemical staining patterns in HER2-low breast cancers. A A HER2-low breast cancer with IHC score of 2+ and negative FISH (HER2/CEP17 ratio of 1.8 and average HER2 signal copy number per cell of 2.5, showing homogenous staining (×40); **B** a HER2-low breast cancer showing heterogeneous staining, clustered pattern (×40); **C** a HER2-low breast cancer showing heterogeneous staining,

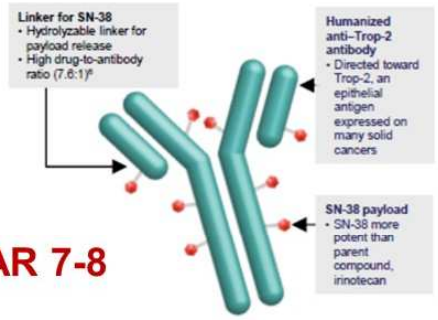
JAMA Oncol. 2022;8(4):1-4., *Mod Pathol* 35, 1075–1082 (2022)

ADC製剤の使い分け？

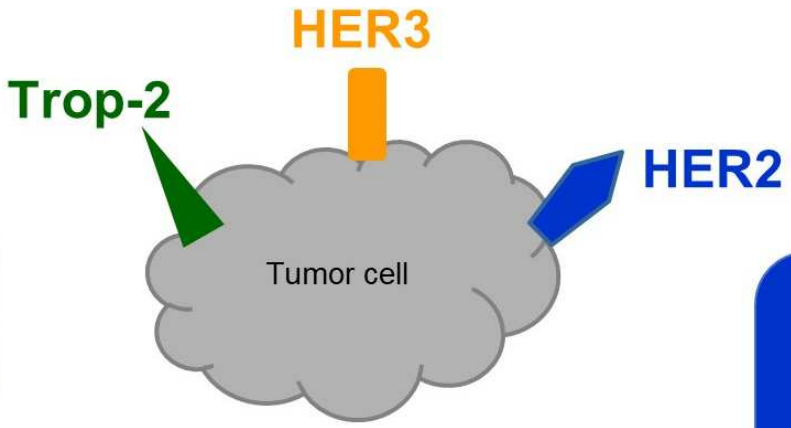


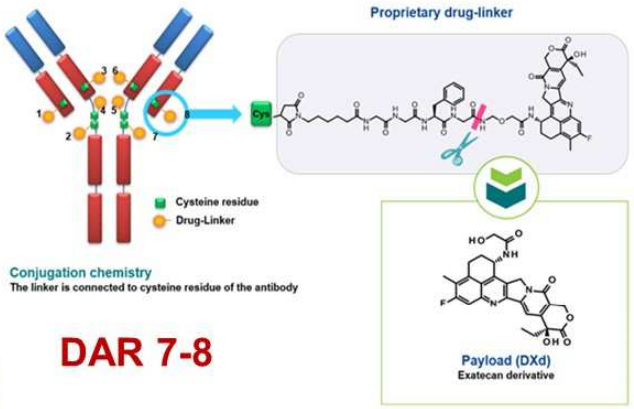
DAR 8

Patritumab deruxtecan
HER3-DXd Phase 1-2
I Krop



DAR 7-8





DAR 7-8

Sacituzumab govitecan
TROPICS in HR+ HER2- MBC
H Rugo

Trastuzumab Deruxtecan T-DXd

- Destiny-Breast03 in HER2+ MBC update safety *E Hamilton*
- Destiny-Breast04 in HER2 low *S Modi Plenary session*

PAYLOAD: Topo-I inhibitor
SN38 and DXd exatecan

生殖細胞系列BRCA変異陽性に対するPARP阻害薬

OlympiAD: オラパリブ vs. TPC

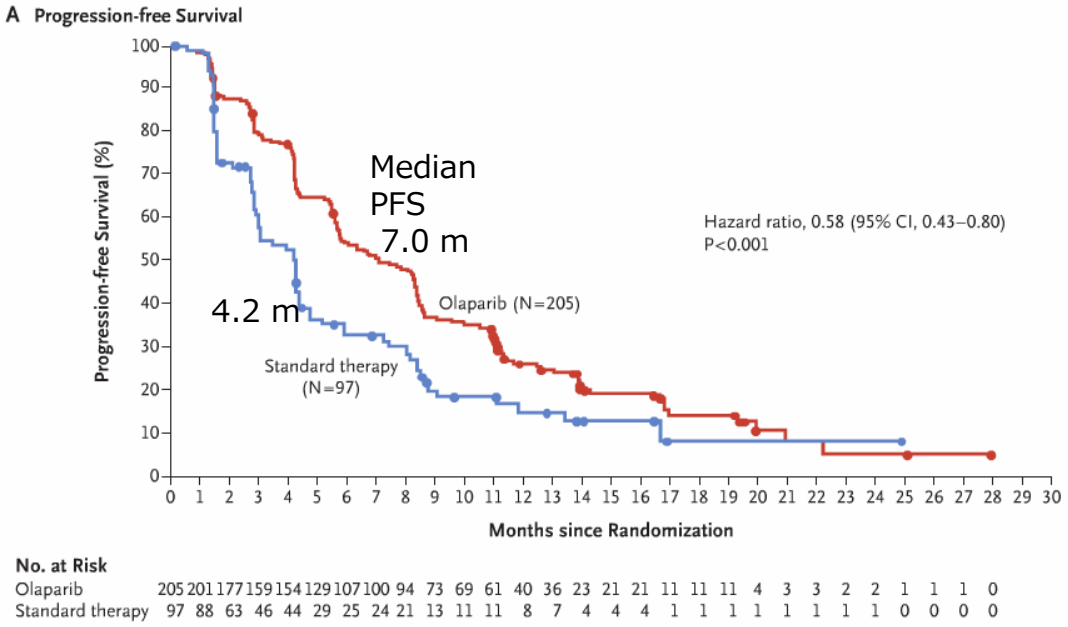
n=302

- HER2- MBC
- gBRCAm
- アンスラサイクリンとタキサンの投与歴があること
- MBCに対する化学療法は2レジメンまで
- HR+の場合、1レジメン以上の内分泌療法歴がある、または内分泌療法が適さないこと
- 白金製剤を使用している場合
  - MBCに対して使用している場合は、投与中に増悪をきたしていないこと
  - 術前・術後に使用している場合は、最終投与から12カ月以上経ってから再発していること

→ **Olaparib**
300 mg tablets bid

2:1
randomization

→ **Chemotherapy TPC**
- **Capecitabine**
- **Eribulin**
- **Vinorelbine**



✓ オラパリブはTPC（主治医選択治療）と比較して、PFSを有意に延長
✓ OSの最終解析では有意差は示されなかった
- MST 19.3m vs. 17.1m, HR 0.90, 95%CI 0.66-1.23

N Engl J Med 2017;377(6):523-33
Ann Oncol. 2019;30(4):558-66

EMBRACA: talazoparib vs. TPC

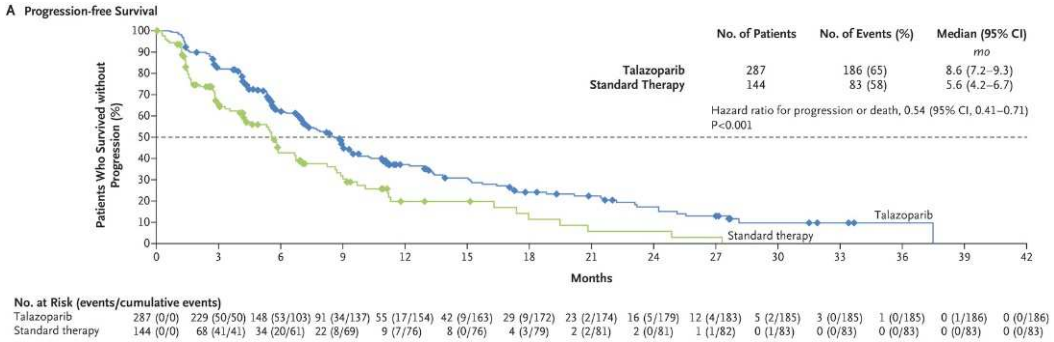
n=431

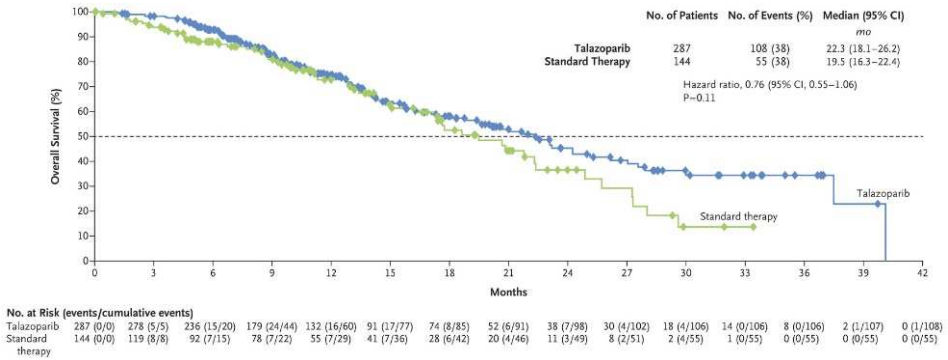
- MBC
- gBRCA1/2 mt
- MBCに対して≤3レジメン
- A･T投与歴あり
- プラチナ投与中の増悪がない
- (neo)adjuvant後DFI≥6m

2:1

n=43 **Talazoparib**

n=43 **TPC**





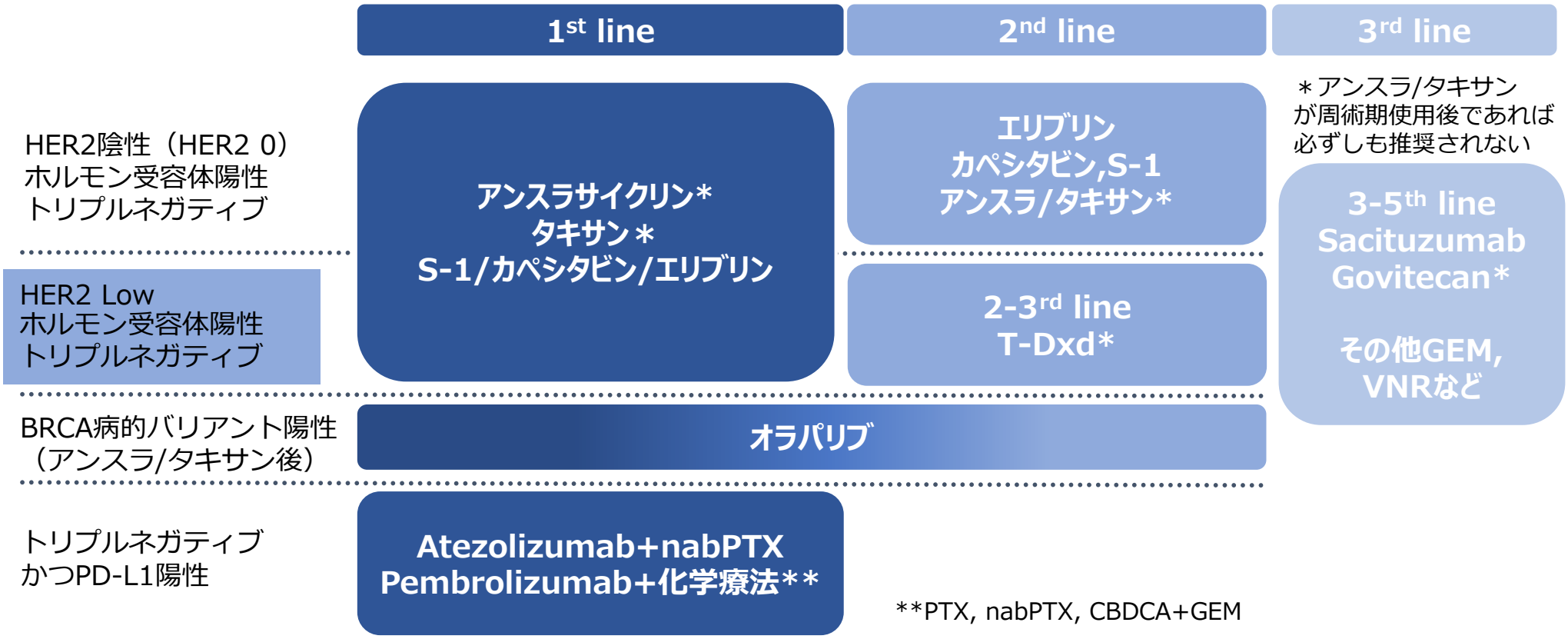
✓ TalazoparibはTPCと比較して、PFSを有意に延長

✓ OSの中間解析では有意差なし

*本邦未承認

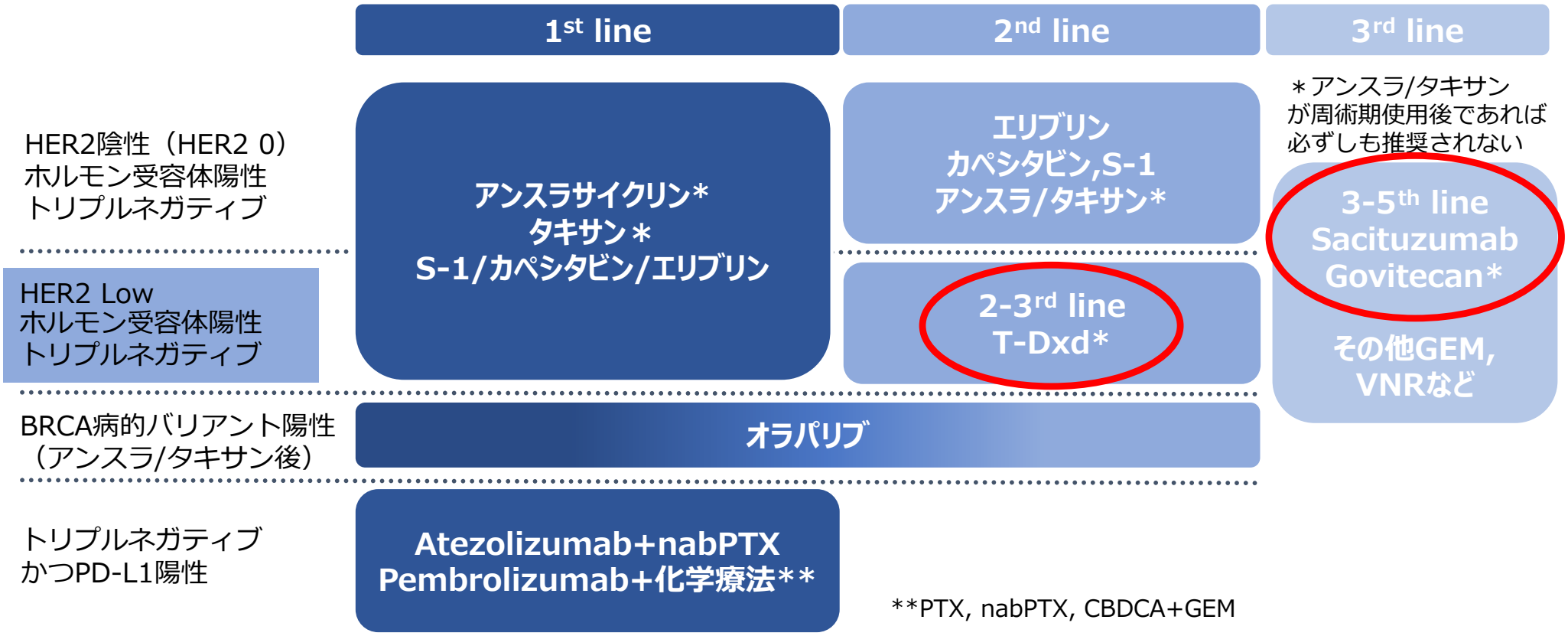
N Engl J Med. 2018;379:753-63

HER2陰性乳がんの化学療法



*本邦未承認

HER2陰性乳がんの化学療法

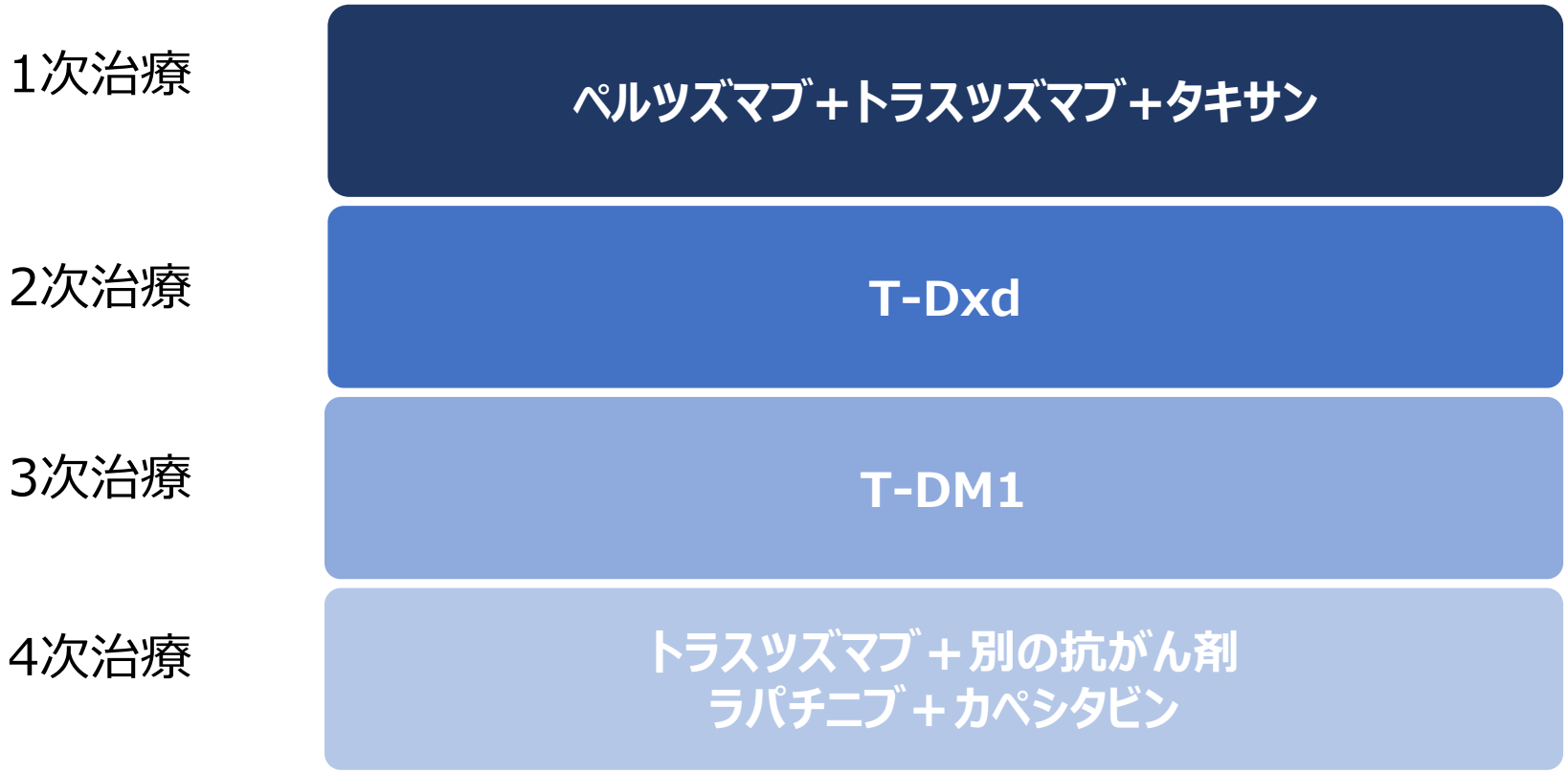


*本邦未承認

HER2陽性進行・再発乳癌に対する

抗HER2療法

抗HER2療法


1次治療
ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋タキサン
2次治療
T-Dxd
3次治療
T-DM1
4次治療
トラスツズマブ＋別の抗がん剤
ラパチニブ＋カペシタビン

CLEOPATRA: PER+HER+DTX

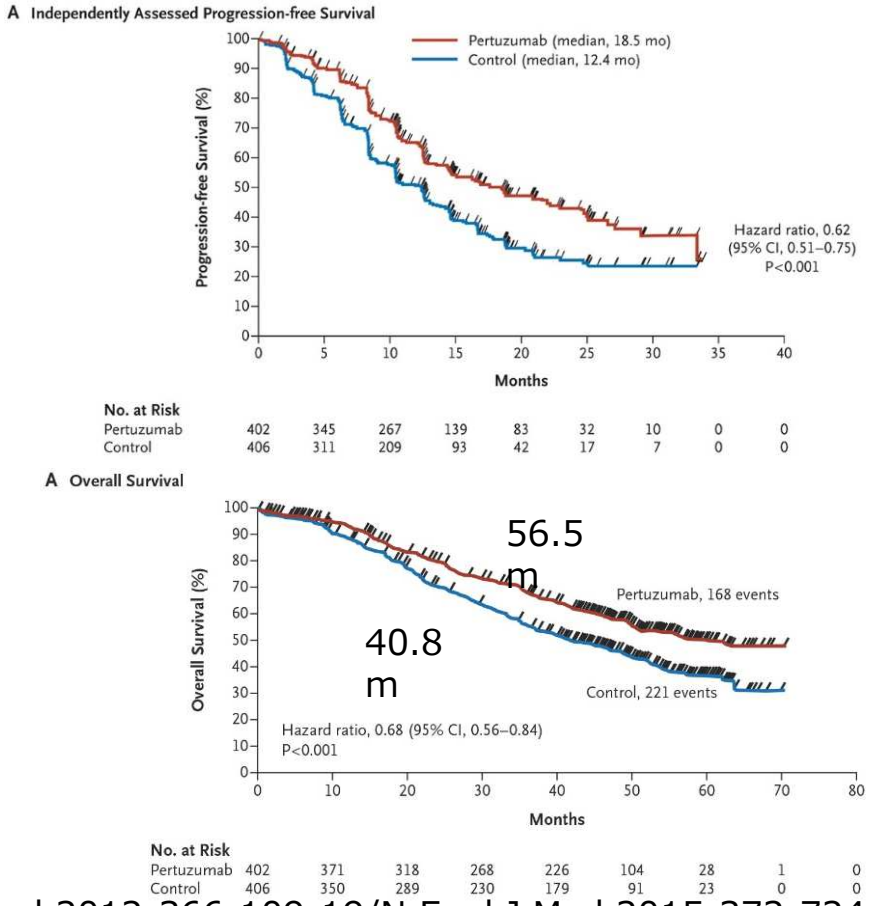
n=808

- HER2+ MBC
- MBCに対する化学療法未治療
- MBCに対する内分泌療法≤1レジメン
- 術前/術後トラスツズマブ終了から≥12m

1:1

n=402 **ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル**

n=406 **プラセボ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル**

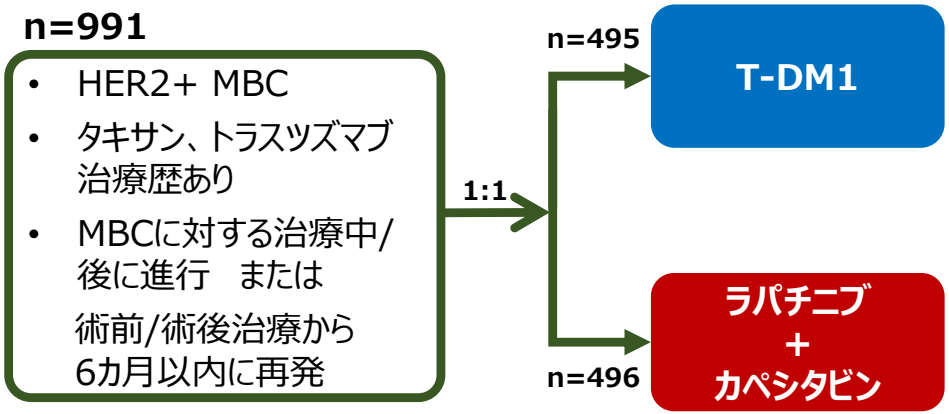


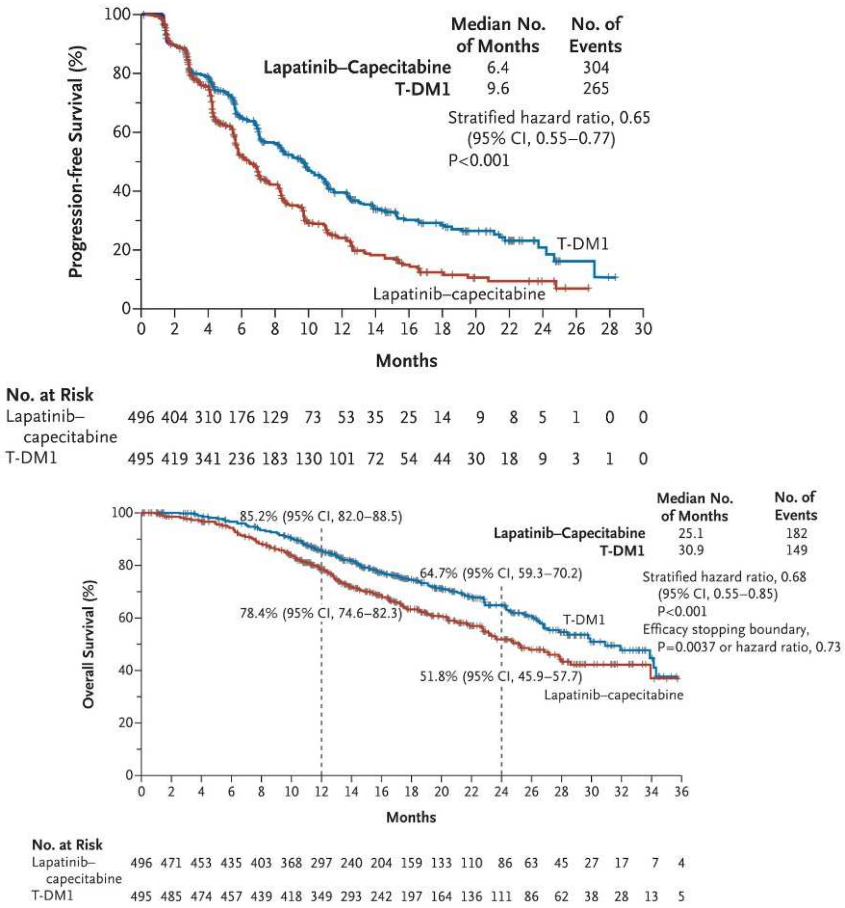
✓ ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋ドセタキセル併用はPFS, OSを有意に延長

✓ HER2+ MBCのMSTが5年に迫るようになった！

N Engl J Med 2012;366:109-19/N Engl J Med 2015;372:724-34.

EMILIA: T-DM1 vs. トラスツズマブ+カペシタビン





✓ T-DM1はラパチニブ＋カペシタビンと比較してPFS, OSを有意に延長

N Engl J Med 2012;367:1783-91.

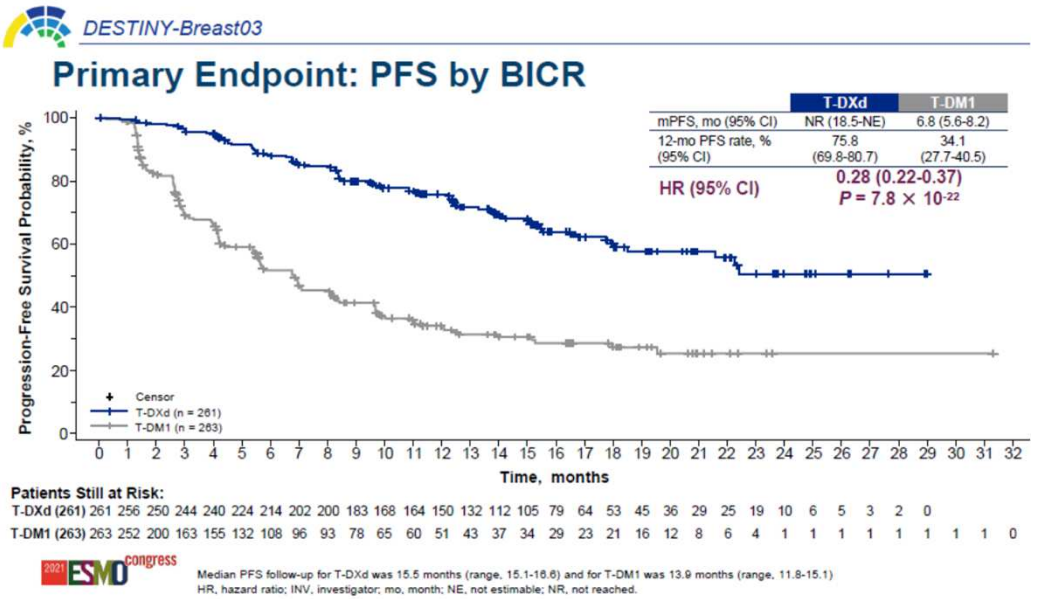
DESTINY-Breast03

n=524

- HER2+ MBC
- タキサン、トラスツズマブ治療歴あり
- MBCに対する治療中/後に進行　または
  術前/術後治療から6カ月以内に再発

1:1

- T-DM1
- T-Dxd



✓ 12mo-PFS 75.6% vs 34.1 %
HR 0.28(0.22-0.37), p<0.001

✓ T-DxdはT-DM1と比較してPFSを有意に延長

N Engl J Med 2022; 386:1143-1154

HER2CLIMB

n=524

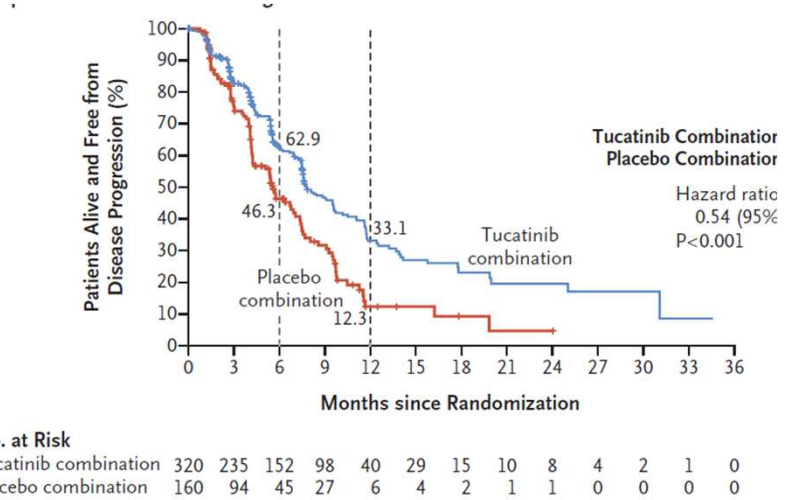
- HER2+ MBC
- タキサン、トラスツズマブ,T-DM1治療歴あり

1:1

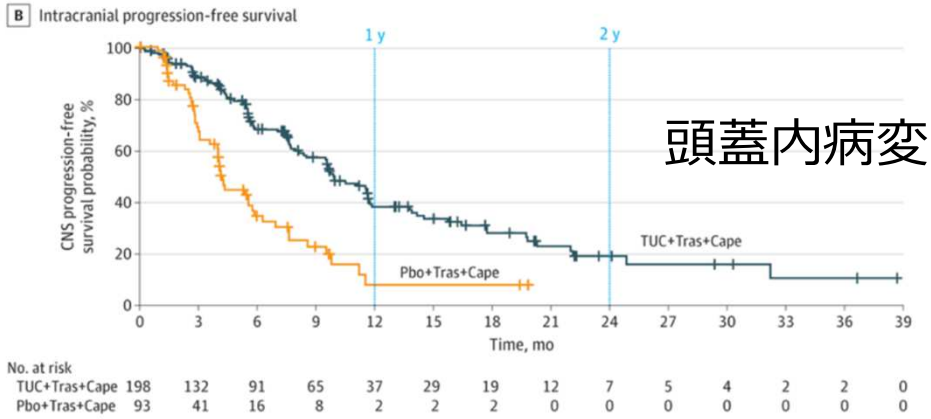
Tucatinib+Trastuzumab +Capecitabine

Placebo+Trastuzumab +Capecitabine

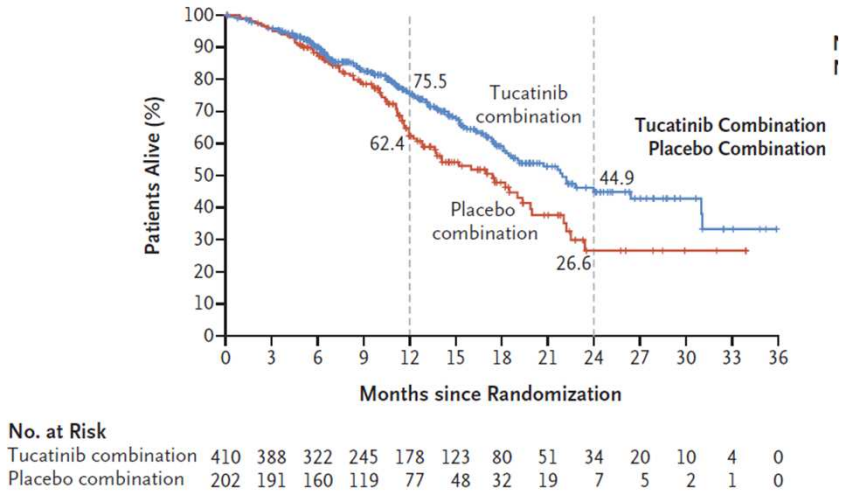
※46%が脳転移あり
(半数以上がactive metastasis)



- Tucatinibの上乗せは有意にPFS、OSを延長
- AE: 下痢、HFS, 肝障害など



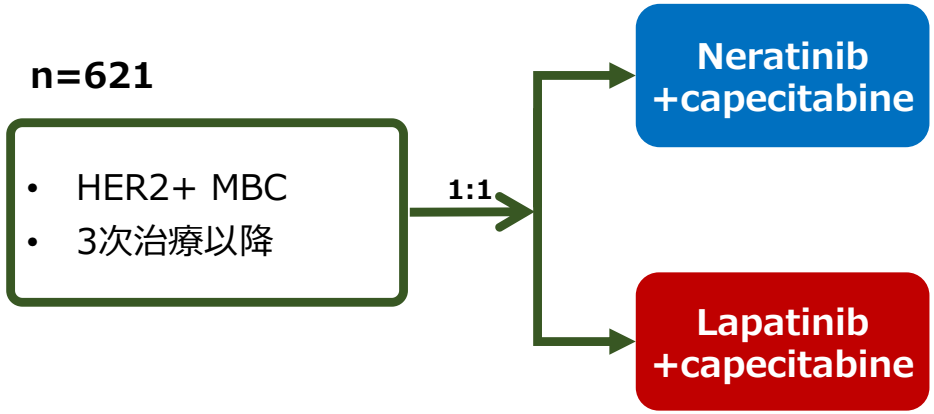
頭蓋内病変にも有効

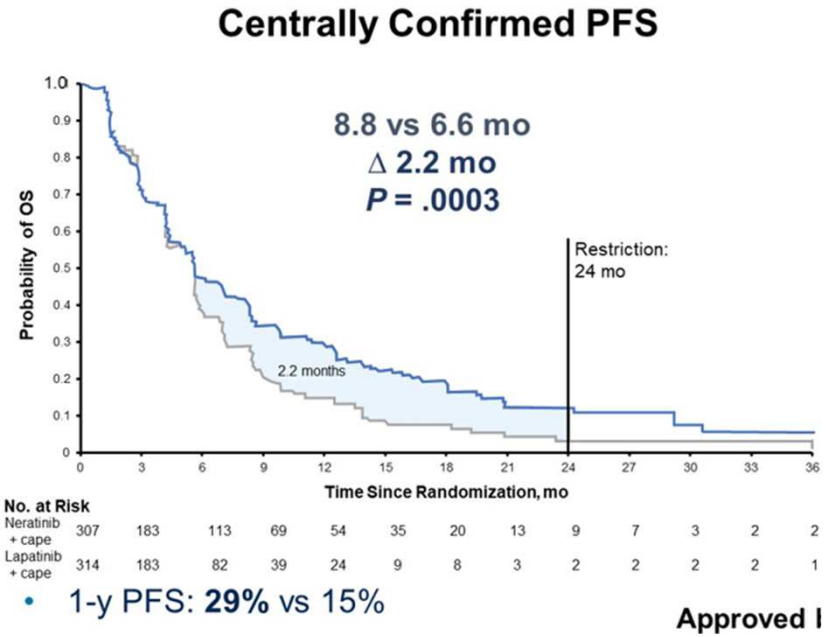


JAMA Oncol. 2022 Dec 1.
N Engl J Med 2020;382:597-609.

NALA: neratinib

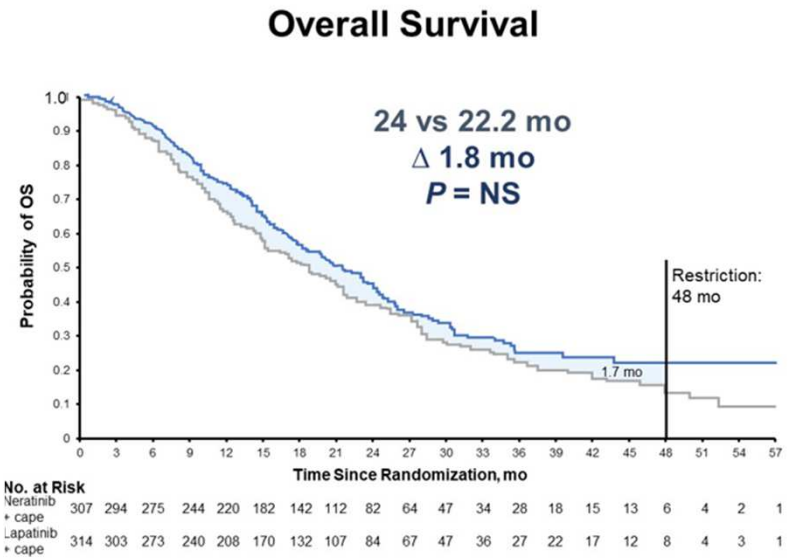
Neratinib: pan-HER TKI





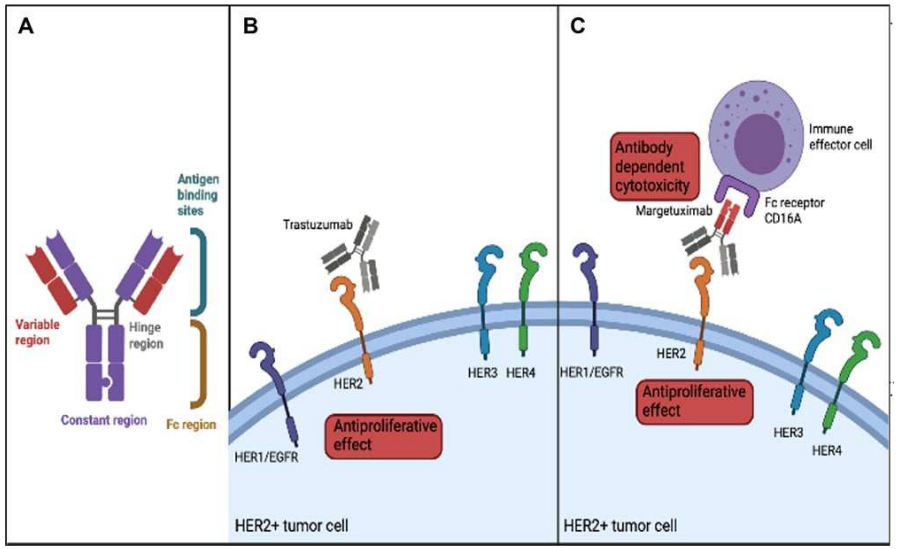
- ✓ mPFS 8.8mo vs 6.4 mo
  有意な延長を認めた
- ✓ OS延長はなし
- ✓ 下痢、嘔気、HFS
- ✓ 皮疹はLapa群と比較して少ない

*本邦未承認



SOPHIA: Margetuximab

- Fc最適化抗HER2抗体
- 直接の抗腫瘍効果に加えてADCC活性など免疫応答を高める

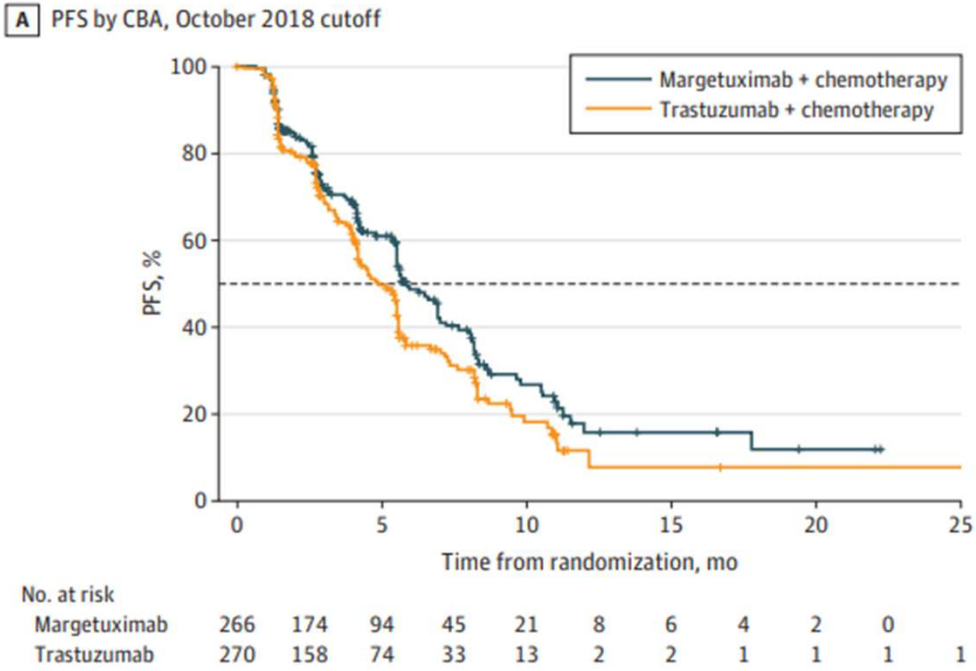


n=536

- HER2+ MBC
- 3次治療以降

1:1

- Margetuximab +chemo
- Trastuzumab +chemo



✓ mPFS 5.8 mo vs 4.9 mo
有意な延長を認めた

✓ OS延長はなし

*本邦未承認

New anti-HER2 drug

	SYD985	Pyrotinib +cape	ARX788	A166	ZW25+ chemo
Drug	**ADC**	**HER2-TKI**	**ADC**	**ADC**	**Bispecific antibody**
Antibody	Trastuzumab		Trastuzumab	Trastuzumab	
Payload	Duocarmycin		AS269 (Tubulin inhibitor)	Duo-5 (antimicrotubule agent)	
Phase(n)	3(n=437) vs TPC	3 (267) vs lapa+cape	1(108)	1(36)	1 (24)
Efficacy	PFS 7.0 mo vs 4.9mo	PFS 12.5mo vs 6.8 mo	ORR 66%, DCR 100%	ORR 60-70%, DCR 45%	ORR 36%, mPFS 7.3mo
	HR 0.64, p=0.002	HR 0.39, p<0.0001			

Nat Rev Drug Discov (2022). Cancer Res (2022) 82 (4_Supplement): P2-13-07.

抗HER2療法

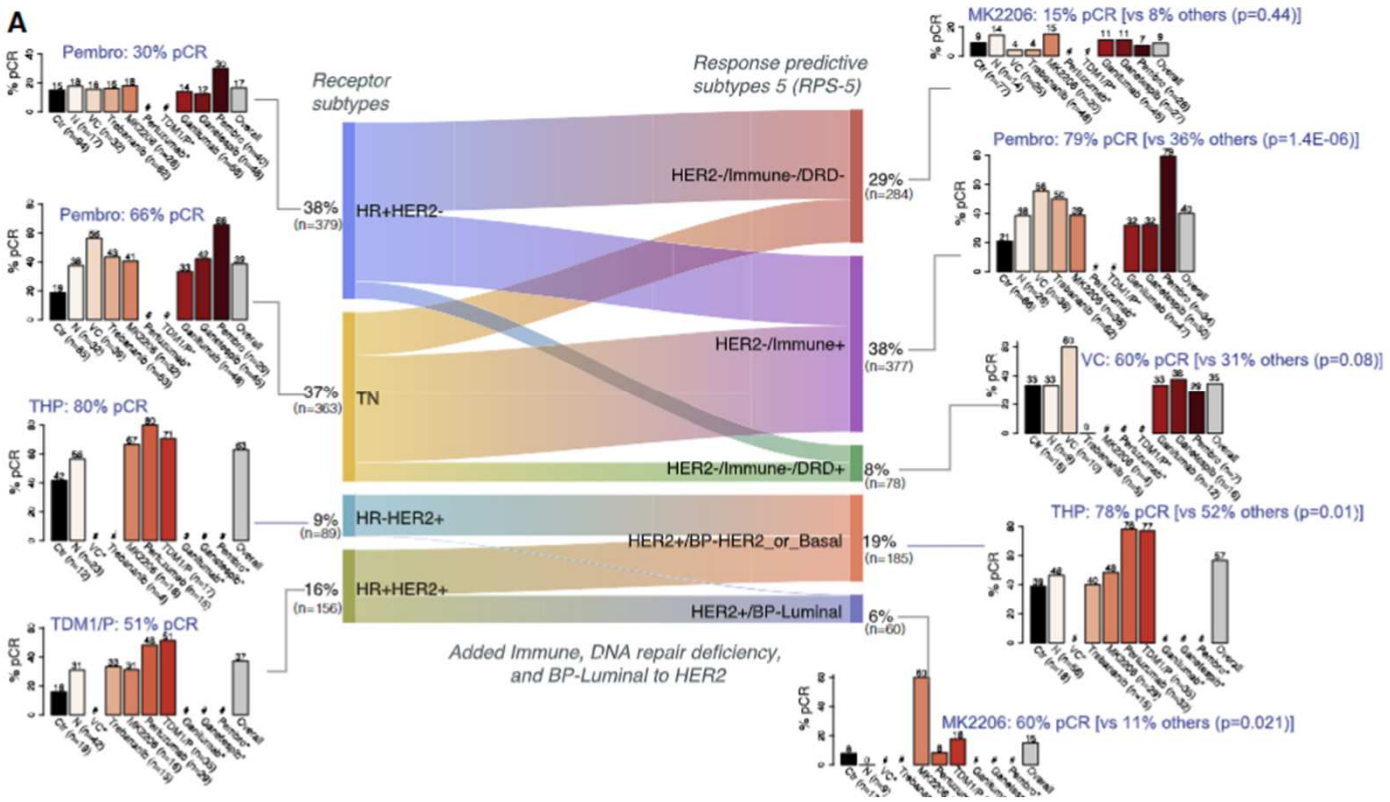
		Ongoing or 日本未承認
1次治療	ペルツズマブ＋トラスツズマブ＋タキサン	DS-09 vs T-Dxd+P vs T-Dxd
2次治療	T-Dxd	HER2CLIMB-02 (T-DM1+Tucatinib vs T-DM1) HER2CLIMB-04 (Tucanib+T-Dxd
3次治療	T-DM1	HER2CLIMB (Tucatinib+Trastuzumab +Capecitabine) Neratinib+Capecitabine
4次治療	トラスツズマブ＋別の抗がん剤 ラパチニブ＋カペシタビン	SOPHIA(Marugetuximab)

ご清聴ありがとうございました

aysaito@ncc.go.jp

Future perspective

- **Response Predictive Subtypes**
  - I-SPY2 のmRNA, protein, response dataから新たなサブタイピングの提唱



HER2
Immune
DRD
Basal/Luminal

Cancer Cell. 2022;40(6):609-623.e6.