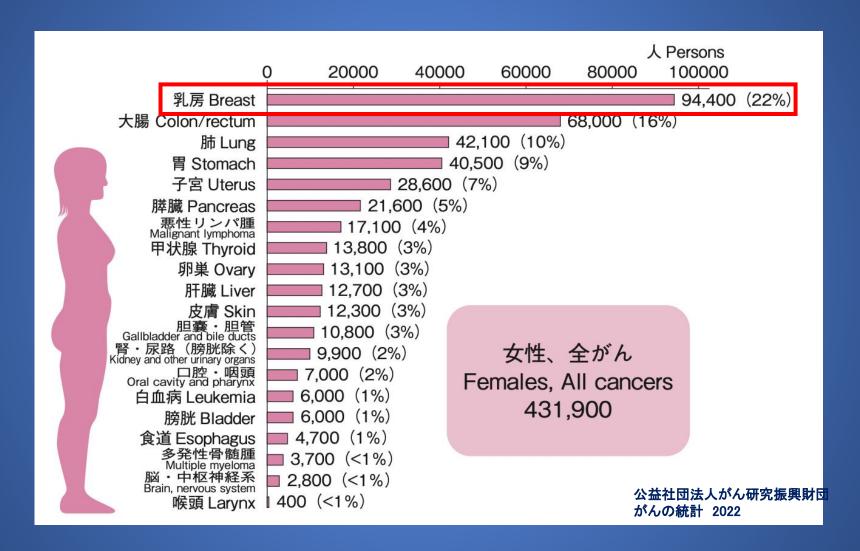
第196回 尾道市立市民病院 オープンカンファレンス 2023/10/12

乳がん間術期治療~最近のトピックス~

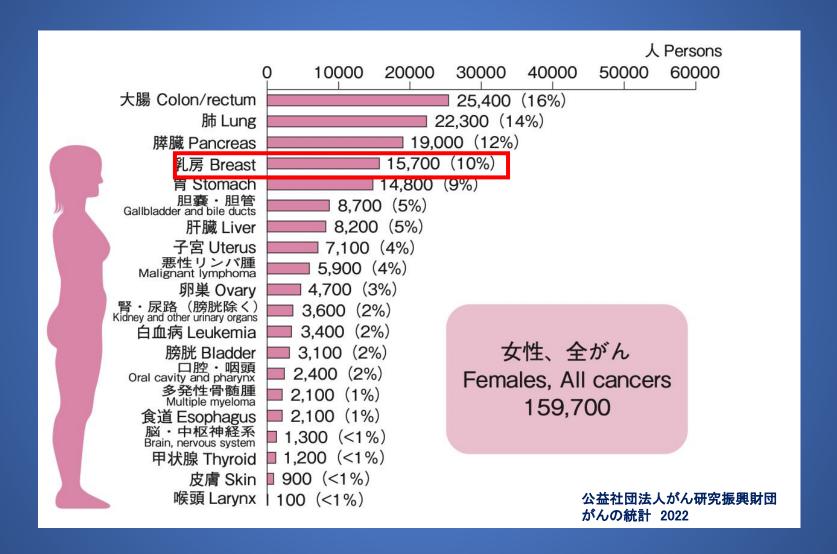
尾道市立市民病院 乳腺甲状腺外科 山本真理

部位別がん罹患数



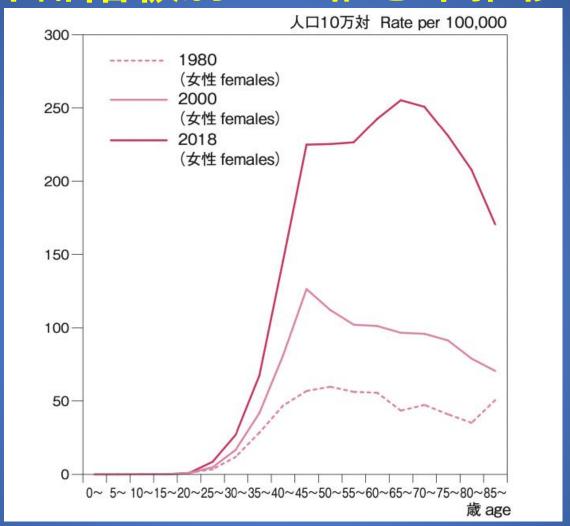
日本人女性の第1位、概ね9人に1人が乳癌になる

部位別がん死亡数



罹患数は第1位でも、死亡数は第4位→治療により根治する方が多い

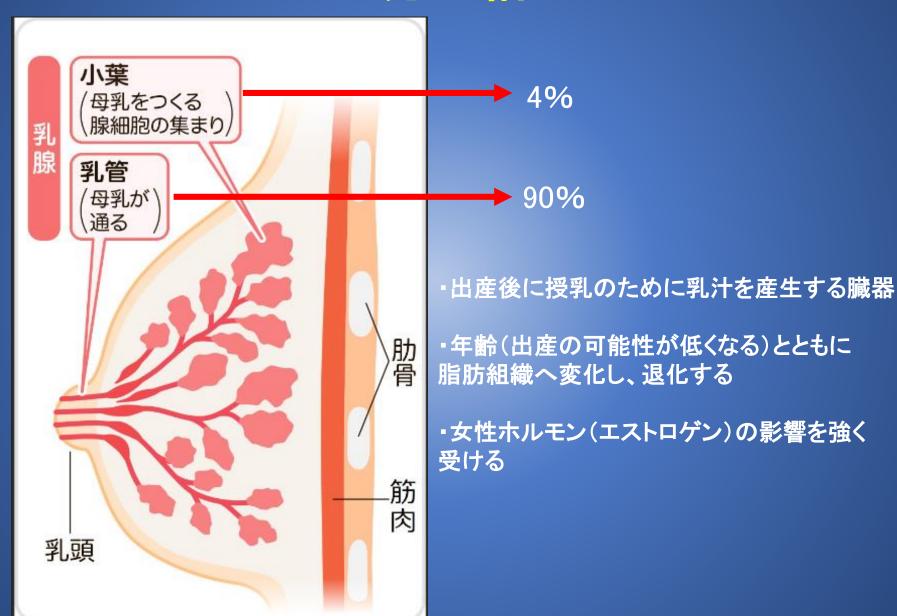
年齢階級別がん罹患率推移



公益社団法人がん研究振興財団 がんの統計 2022

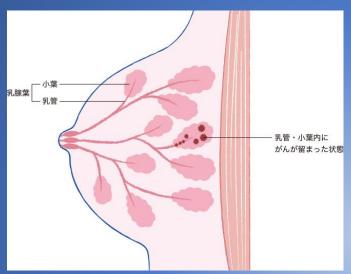
30代後半から急激に増加し、40代後半と60代後半にピークがある

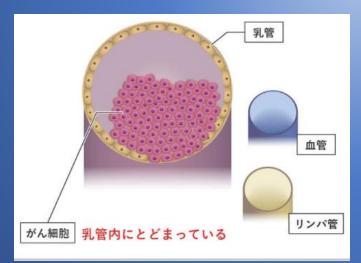
乳房の構造



乳がんの進展:非浸潤癌/浸潤癌

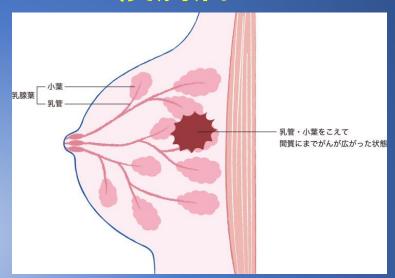
非浸潤癌

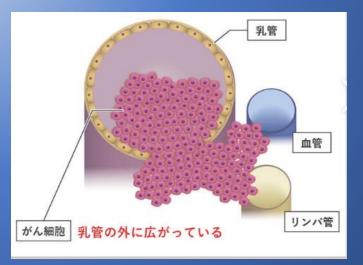




他の臓器に転移しない

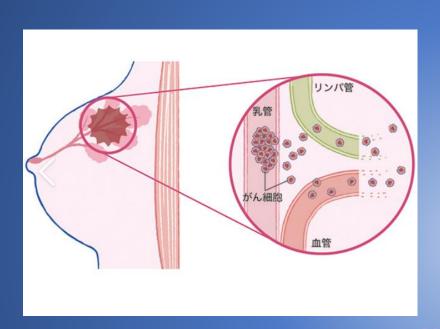
浸潤癌

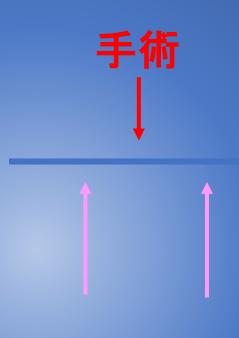


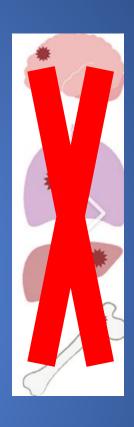


他の臓器に転移する可能性がある

早期乳がんに薬物療法はなぜ必要か?







薬物療法

- ①化学療法
- ②ホルモン療法
- ③分子標的薬
- 4 免疫チェックポイント阻害薬
- ⑤PARP阻害薬

乳がんの薬物療法 ~種類~

1. 化学療法:アンスラサイクリン、タキサン、FU系、エリブリン、CPT-11 etc.....

2.ホルモン療法:抗エストロゲン薬(タモキシフェン、フルベストラント)

アロマターゼ阻害薬(アナストロゾール、レトロゾール、

エキセメスタン)

LHRHアゴニスト

3.分子標的治療:抗HER2薬(トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、T-DM1、

T-DXd)

抗VEGF抗体(ベバシズマブ)

CDK4/6阻害薬(パルボシクリブ、アペマシクリブ)

mTOR阻害薬(エベロリムス)

4.免疫チェックポイント阻害薬:抗PD - L1抗体 (ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ)

5.PARP阻害薬:オラパリブ

乳がんの周術期薬物療法 ~薬物療法を決定する因子~

病理検査結果

- ①乳がんサブタイプ: ER, PgR, HER2, Ki-67
- ②腫瘍の状態:腫瘍径、リンパ節転移、脈管侵襲、

組織学的グレード

NEW

遺伝子検査結果

- ①BRCA1/2遺伝子変異
- ②オンコタイプDX乳がん再発スコア

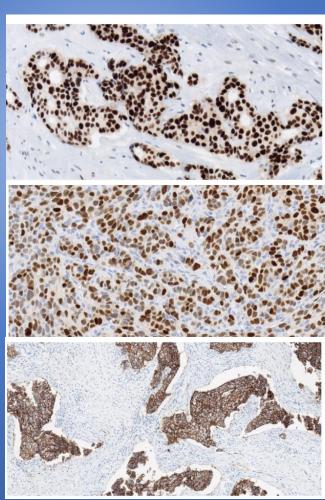
乳がんのサブタイプ分類

- 乳がんのサブタイプは乳がん細胞が何によって増殖するかを表す。
- ・具体的には女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)の感受性とHER2タンパクの発現の有無で分類される。

エストロゲン受容体 ER陽性

プロゲステロン受容体 PgR陽性

HER2陽性



乳がんのサブタイプ分類

	ホルモン受	容体陽性	ホルモン受容体陰性
増殖	活発でない	活発	1170 ピン 文石
HER2陰性	ルミナールA ルミナールB		トリプルネガティブ
HER2陽性	ルミナールHER2		HER2

乳がんのサブタイプ分類別の薬物療法

	ホルモン受容体陽性		ホルモン受容体陰性
増殖	活発でない	活発	
HER2陰性	ルミナールA ホルモン療法	ルミナールB ホルモン療法 化学療法	トリプルネガティブ 化学療法 NEW 免疫チェックポイント阻害薬
HER2陽性	ルミナールHER2 ホルモン療法 抗HER2療法 化学療法		抗HER2療法 化学療法

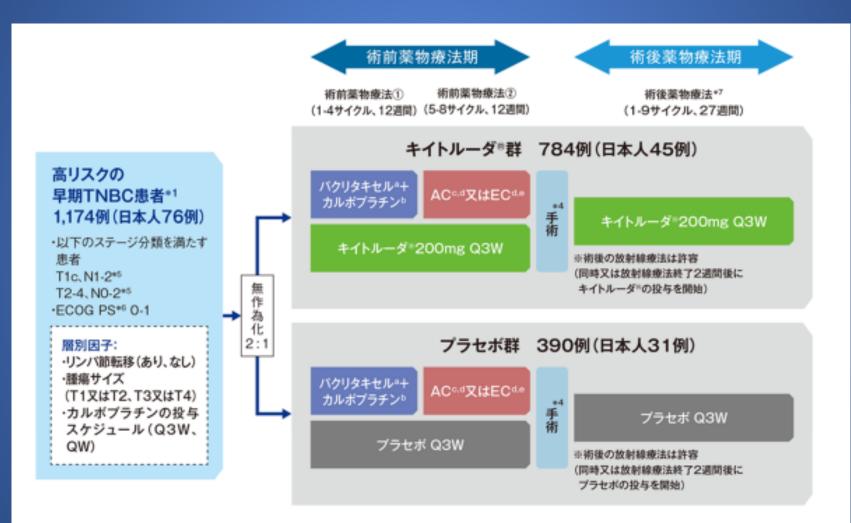
乳がんの周術期治療~最近のトピックス~

- 1. トリプルネガティブ乳がん: 免疫チェックポイント阻害薬 キイトルーダー
- 2. BRCA遺伝子変異陽性乳がん: PARP阻害薬 オラバリブ
- 3. ER陽性HER2陰性乳がん: オンコタイプDX乳がん再発スコア

免疫チェックポイント阻害薬



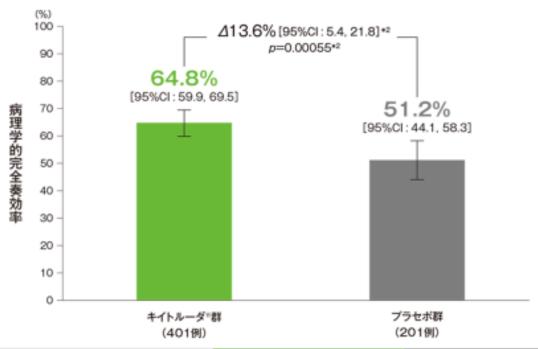
トリプルネガティブ乳癌:国際共同第Ⅲ相試験 <KEYNOTE-522試験>



KEYNOTE522

主要評価項目(優越性試験) 病理学的完全奏効率:pCR率(ypT0/Tis ypN0)(第1回中間解析*1)

■病理学的完全奏効率(pCR率: ypT0/Tis ypN0)(ITT集団)



	キイトルーダ [®] 群 (401例)	プラセボ群 (201例)
pCR例数	260	103
pCR率[95%CI]、%	64.8%[59.9, 69.5]	51.2%[44.1, 58.3]
vs. プラセボ群 差の推定値[95%CI]*2、% p値*2 有意水準	13.6%[5.4, 21.8] p=0.00055 a=0.003	_

KEYNOTE522

■病理学的完全奏効(pCR:ypT0/Tis ypN0)達成別の無イベント生存期間(EFS)の Kaplan-Meier曲線(ITT集団)



pCRM	キイトルーダ EII (494例)	プラセル 制 (217例)
イベンチ数(%)	27 (5.5)	16 (7.4)
EFS中央領*1、月	未到達	未到達
36±月EFS車 [95%CI]、%	94.4% [91.9, 96.2]	92,5% [88.1, 95.3]
vs. ブラセポ群 ハザード比 [95%Ci]*2	0.73 [0.39, 1.36]	127

p-CR症例の予後
は明らかに良好

non-pCR例	29080	ブラセボ群 (173例)
イベント数(%)	96 (33.1)	77 (44.5)
EFS中央值**。月	未到違	43.5
36ヵ月EFS車 (95%CI)、%	67.4% [61.6, 72.5]	56.8% [49.0, 63.9]
vs. ブラセボ群 ハザード比 [95%CI]* ²	0.70 (0.52, 0.95)	-

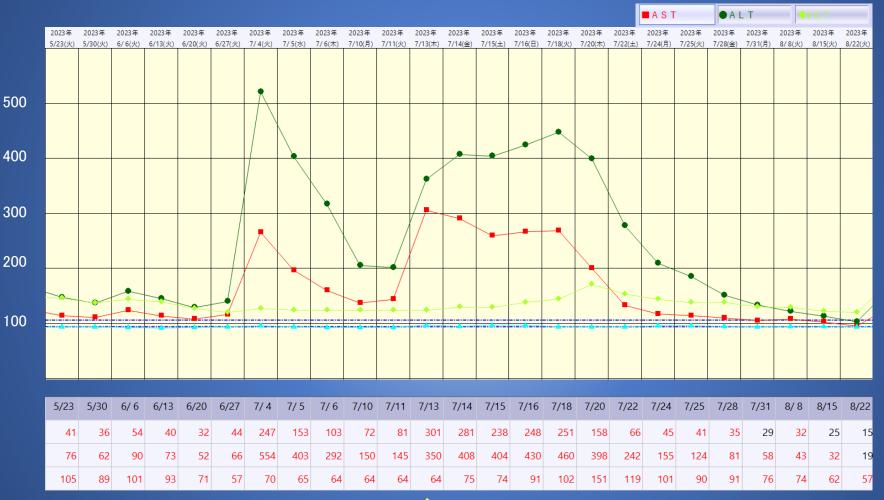
non-pCR例におけるPem使用例のEFSの改善が顕著である

■主な免疫関連など特に注目すべき有害事象(いずれかの群で発現率>0%)(併合期)

※カテゴリー別で集計 例数(%)

		ーダ®群 3例)	プラセボ群 (389例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
有害事象発現例	341 (43.6)	117 (14.9)	85 (21.9)	8 (2.1)
Infusion reaction	141 (18.0)	21 (2.7)	45 (11.6)	4 (1.0)
甲状腺機能低下症	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0
重度の皮膚反応	45 (5.7)	37 (4.7)	4 (1.0)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	41 (5.2)	2 (0.3)	7 (1.8)	0
副腎機能不全	20 (2.6)	8 (1.0)	0	0
肺臟炎	17 (2.2)	7 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.5)
甲状腺炎	16 (2.0)	2 (0.3)	5 (1.3)	0
下垂体炎	15 (1.9)	10 (1.3)	1 (0.3)	0
大腸炎	13 (1.7)	6 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)
肝炎	11 (1.4)	9 (1.1)	3 (0.8)	0
腎炎	7 (0.9)	6 (0.8)	0	0
心筋炎	5 (0.6)	3 (0.4)	0	0
膵炎	5 (0.6)	5 (0.6)	0	0
1型糖尿病	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0
血管炎	4 (0.5)	0	0	0
筋炎	4 (0.5)	0	0	0
脳炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0
ぶどう膜炎	2 (0.3)	0	0	0
筋無力症候群	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
サルコイドーシス	1 (0.1)	0	0	0

AST/ALT推移





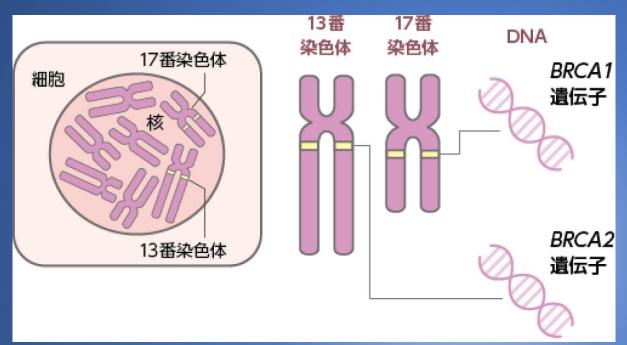
好中球減少の推移



乳がんの周術期治療~最近のトピックス~

- 1. トリプルネガティブ乳がん: 免疫チェックポイント阻害薬 キイトルーダー
- 2. BRCA遺伝子変異陽性乳がん: PARP阻害薬 オラバリブ
- 3. ER陽性HER2陰性乳がん: オンコタイプDX乳がん再発スコア

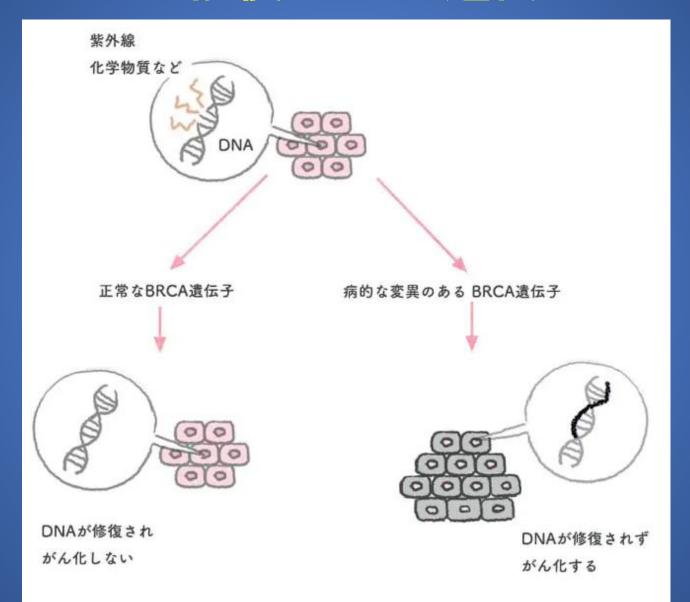
BRCA1/2遺伝子



日本人乳がん患者さんの約5%は BRCA遺伝子変異陽性 **Angelina Jolie**



DNA修復とBRCA遺伝子



BRCA1/2遺伝子検査の保険適応

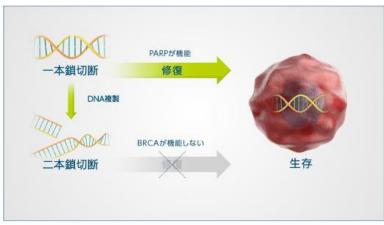
45歳以下の発症 60歳以下のトリプルネガティブ乳がん 2個以上の原発乳がん発症 第3度近親者内に乳がん、卵巣がんまたは膵臓がん発症者が いる 男性乳がん 近親者にBRCA1/2遺伝子変異がある

PARP阻害薬:オラパリブ

JP-59972

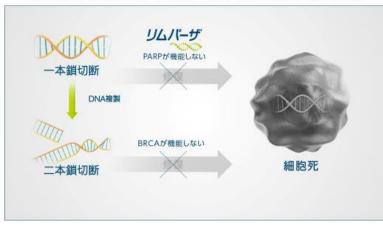
オラパリブの作用機序

BRCA(+)の乳癌細胞におけるDNA修復機構



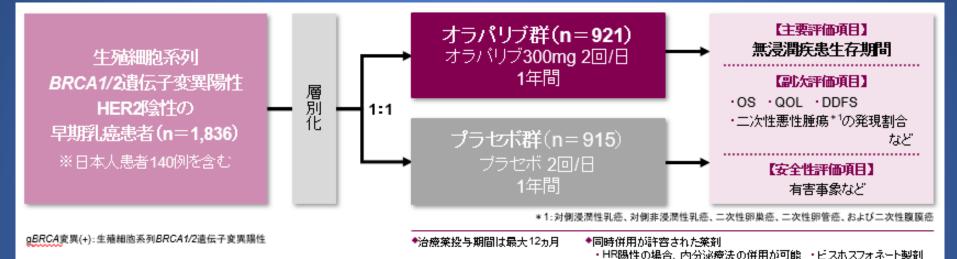
「リムバーザ作用秩序動画」より作成 Konecny GE, Kristeleit RS. Br J Cancer. 2016;115(10):1157-1173.

BRCA(+)の乳癌細胞ではオラパリブにより細胞死が誘導される



「リムバーザ作用機序動画」より作成 Konecny GE, Kristeleit RS. Br J Cancer. 2016;115(10):1157-1173.

BRCA1/2遺伝子変異陽性乳癌 国際共同第皿相試験(OlympiA)



〈主な選択基準〉

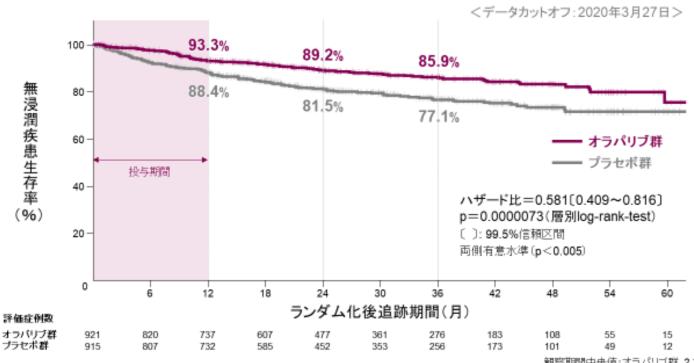
- ■HER2陰性(HR+ or TNBC)
- ●gBRCA1/2遺伝子変異陽性
- 以下いずれかの化学療法を受けた患者
- ◆ネオアジュバント化学療法
 - TNBC:non-pCR
 - ・HR十:non-pCRかつCPS+EG スコア ≧3
- 6サイクル以上のNAC後、手術士放射線療法
- アジュバント化学療法
 - TNBC: pT2以上 もしくは pN1以上
- ・HR十:リンパ節転移4個以上*
- 手術後、6サイクル以上のアジュバント化学療法士放射線療法

2022/8/24 BRCA変異陽性再発高リスク乳癌における術後薬物療法に適応拡大

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

無浸潤疾患生存期間(IDFS):主要評価項目

IDFSのKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)



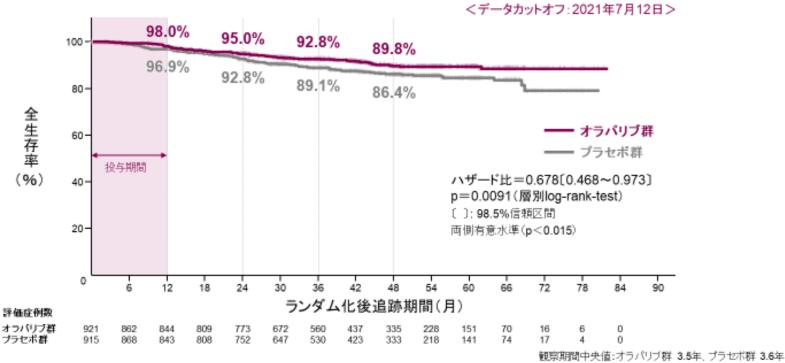
観察期間中央値:オラバリブ群 2.3年、ブラセボ群 2.5年

Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021; 384(25): 2394-2405. [アストラゼネカ社による研究支援おり] アストラゼネカ株式会社 社内資料〈生殖細胞系列BRCAが2遺伝子変異陽性HER2陰性高リスク原発乳癌患者に消後薬物療法としてオラバリブを授与する国際共同第11相試験)[承認時評価資料]

国際共同第Ⅲ相試験(OlympiA)

全生存期間(OS): 副次評価項目

OSのKaplan-Meier曲線(最大解析対象集団、盲検下独立中央評価)



乳がんの周術期治療~最近のトピックス~

- 1. トリプルネガティブ乳がん: 免疫チェックポイント阻害薬 キイトルーダー
- 2. BRCA遺伝子変異陽性乳がん: PARP<mark>阻害薬 オラバリブ</mark>
- 3. ER陽性HER2陰性乳がん: オンコタイプDX乳がん再発スコア

	ホルモン受容体陽性		ホルモン受容体陰性
増殖	活発でない	活発	パルモン文谷体医性
HER2陰性	ルミナールA ルミナールB		トリプルネガティブ
HER2陽性	ルミナールHER2		HER2



腫瘍径、リンパ節転移、 脈管侵襲、組織学的グレード

オンコタイプDX乳がん再発スコア検査

Proliferation

Ki-67 STK15 Survivin Cyclin B1 MYBL2

Invasion

Stromelysin 3 Cathepsin L2

HER2

GRB7 HER2

Reference

Beta-actin GAPDH RPLPO GUS TFRC

21個の遺伝子の発現量を RT-PCRで定量し、点数化

再発スコア結果

0~100のスコア

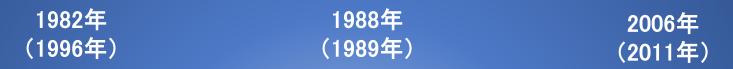
Oestrogen

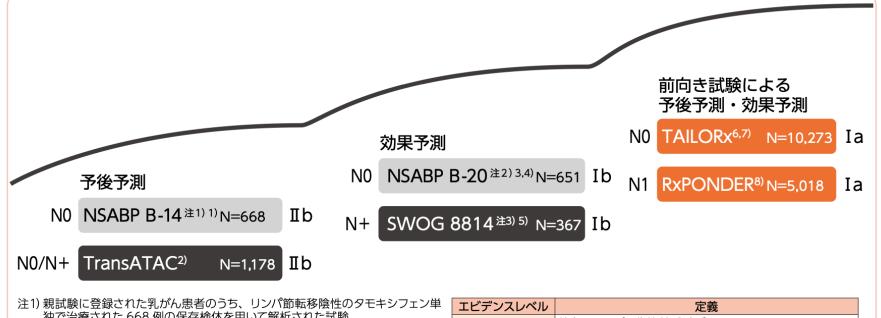
ER PR Bcl2 SCUBE2

Other

GSTM1 BAG1 CD68

オンコタイプ DX 乳がん再発スコア検査の主要臨床試験 (海外データ)



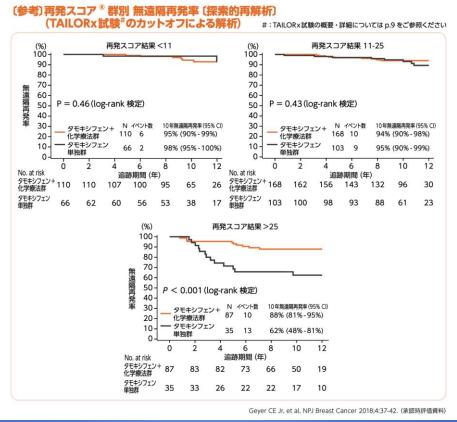


- 独で治療された 668 例の保存検体を用いて解析された試験
- 注2) 親試験に登録された患者のうち、リンパ節転移陰性かつタモキシフェン単独ま たはタモキシフェン+化学療法治療に割り付けられた乳がん患者651例の保存 検体を用いて解析された試験
- 注3)親試験に登録された患者のうち、閉経後リンパ節転移陽性のタモキシフェン単剤 群148例、CAF + タモキシフェン逐次療法 (CAF-T) 群 219 例の計367例の保 存検体を用いて解析された試験

エビデンスレベル	定義
I a	前向きランダム化比較試験データ
I b	前向き・後ろ向きランダム化比較試験 (保存された検体を 用いた前向き試験) データ
II b	前向き・後ろ向き非ランダム化比較試験 (保存された検体 を用いた前向き試験) データ

Simon RM. et al. J Natl Cancer Inst. 2009:101(21):1446-1452. より改変

オンコタイプDX乳がん再発スコア検査による 早期乳がん術後化学療法の要否の判断



再発スコア®結果別 化学療法の上乗せ効果:リンパ節転移陰性(海外データ)

臨床試験	NSABP B-20 ^{3,4)}	TAILORx ^{7,9)}		NSABP B-20 ^{3,4)}	
	再発スコア結果	再発スコア結果	再発スコア結果	再発スコア結果	再発スコア結果
	0-10	11-15	16-20	21-25	26-100

2023/9/1 ER陽性HER2陰性早期乳がんの検査として保険適応

(1%未満) 化字療法の 化字療法の 上乗せ効果 50歳以下 上乗せ効果なし 上乗せ効果 (1%未満) 約 1.6% 約 6.5%

乳癌診療ガイドライン①治療編 2022年版 薬物療法 CQ11抜粋 *



ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対して、多遺伝子アッセイの結果によって、術後化学療法を省略することは推奨されるか?

推奨

● Oncotype DXのRSが25以下の場合には、リンパ節転移陰性であれば術後化学療法 を省略することを強く推奨する。

推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:強, 合意率:90%(43/48)

ルミナールA/B FFPEブロックを選択 薄切切片を作成 EXACT SCIENCE社へ提出 結果開示 (約2週間)

オンコタイプDX乳がん再発スコア[™] 報告書

性別: 女性

リンパ節転移陰性

JP-PT369DB3B3

提出医師: **Dr. OO** △△

生年月日: 01-Jan-1900

検体採取部位/ID: **乳腺/123-ABCD**

報告書No.: OR001950182-01

結果報告日: 04-Nov-2022

再発スコア™ (RS) 結果

個々の治療方針決定には、特にRS 25付近では、 その他の臨床的因子を考慮し得る。

9年遠隔再発率

AIまたはTAM単独

95% 信頼区間 (3%, 4%)

TAILORx試験

AI: アロマターゼ阻害剤、TAM: タモキシフェン

RS群における化学療法の 上乗せ効果(平均)*

RS 0-10 全年齡

<1%

95% 信頼区間 (-6%, 3%)

NSABP B-20試験

*個々のRS結果における化学療法の上乗せ 効果については、2ページ目を参照。

TAILORx試験の探索的サブグループ解析およびNSABP B-20試験:

RS結果および年齢別の化学療法の上乗せ効果

年齢	RS 0-10	RS 11-15	RS 16-20	RS 21-25	RS 26-100
50歳超		化学療法の上乗せ効果なし (<1%)			化学療法の上乗せ効果 > 15%
50歳以下		化学療法の上乗せ効果なし 化学療法の上乗せ効果 化学療法の上乗せ効果 (<1%) ~1.6% ~6.5%		化学療法の上乗せ効果 >15%	

定量的単一遺伝子スコア1







GHT004 Rev039 1/4ページ

©2022 Genomic Health, Inc. All rights reserved. オンコタイプDX、オンコタイプDX乳がん再発スコアおよび再発スコアは、エグザクト サイエンシーズ コーポレイションの完全子会社であ るジェノミック ヘルス インコーポレイテッドの登録商標です。エグザクトサイエンスは、エグザクト サイエンシーズ コーボレイションの登録商標です。

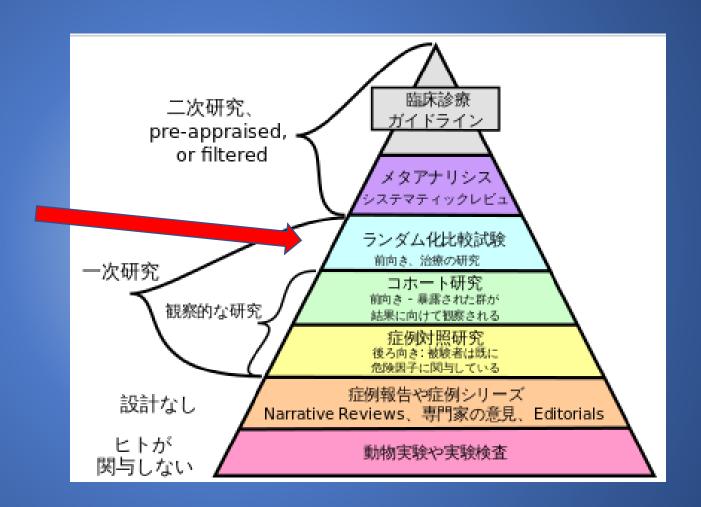
^{1.} ERスコアは定量的ESR1発現(エストロゲン受容体)に基づいています。PRスコアは定量的PGR発現(プロゲステロン受容体)に基づいています。 HER2スコアは定量的ERBB2発現に基づいています。

EBMに基づいた治療

KEYNOTE-522

OlympiA

オンコタイプDX



多くの患者さんが協力して出した貴重なデータ



0







ONE TEAM

薬剤師



看護師

第196回 尾道市立市民病院 オープンカンファレンス 2023/10/12

ご静聴ありがとうございました