

最新の乳がん診療について

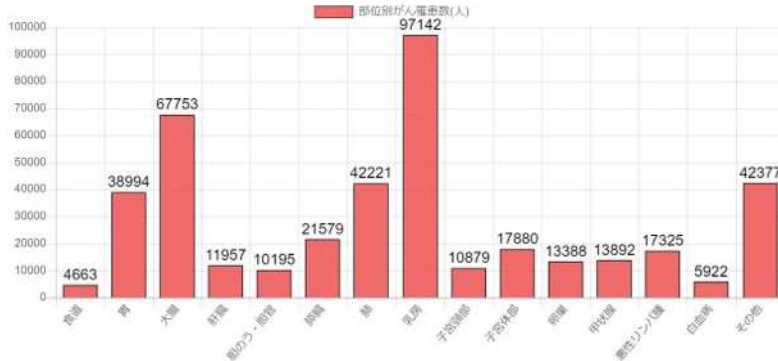
さいたま赤十字病院 乳腺科 樋口 徹

本日の内容

- 最近の乳がん患者の動向
- 乳がん薬物療法の基礎
- 大きく変わった周術期治療
- まとめ

最新の乳がん患者数

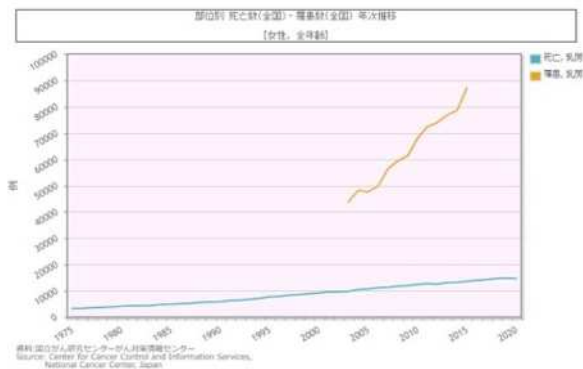
部位別がん罹患数（2019年）女性



女性におけるがん患者では最多である

https://www.jcancer.jp/about_cancer_and_knowledge/

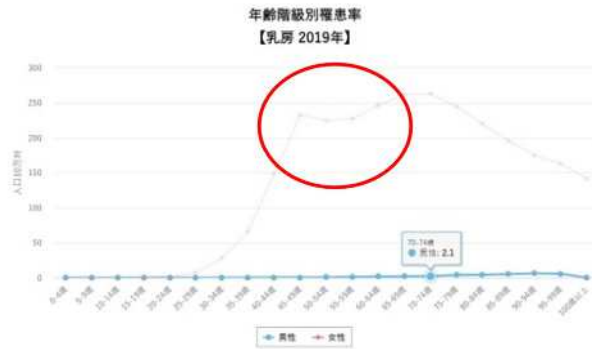
乳がん患者数の傾向



年々増加傾向である

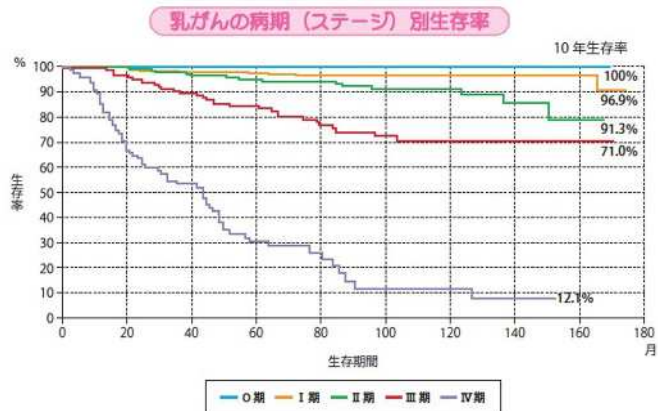
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html#anchor4

その理由は？



団塊ジュニア世代が罹患率の高い世代に入ってきたから

https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/14_breast.html#anchor4



ステージII以下であれば約9割の人が治癒する。

もっと知りたい乳がん。日本対がん協会

小括1

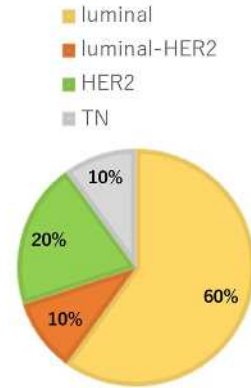
- 乳がん患者はまだまだ増える傾向にある。
- 今後乳がん診療は薬物療法が中心となるかもしれない。

本日の内容

- 最近の乳がん患者の動向
- 乳がん薬物療法の基礎：サブタイプとは
- 大きく変わった周術期治療
- まとめ

エストロゲン受容体 (ER) とHER2受容体 (HER2)

	HER2陰性	HER2陽性
ER陽性	Luminal type	Luminal-HER2 type
ER陰性	Triple Negative type (TNBC)	HER2 type



サブタイプは4つに分かれる

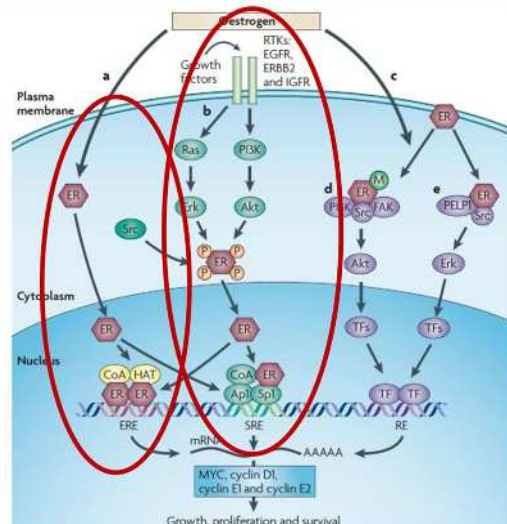
サブタイプとは3

ERが陽性かどうか

HER2タンパク (シグナル) が陽性かどうか

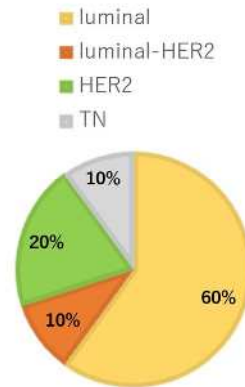
この2つで治療が決まる

1. ER陽性、HER2陰性 : luminal type
→主に内分泌治療
2. ER陽性、HER2陽性 : luminal HER2 type
→抗がん剤+抗HER2療法+内分泌治療
3. ER陰性、HER2陽性 : HER2 type
→抗がん剤+抗HER2療法
4. ER陰性、HER2陰性 : Triple Negative type
→抗がん剤



サブタイプとは4

1. ER陽性、HER2陰性：luminal type
→ 予後良好
2. ER陽性、HER2陽性：luminal HER2 type
→ 一般的に予後良好
3. ER陰性、HER2陽性：HER2 type
→ 一般的に予後良好
4. ER陰性、HER2陰性：Triple Negative type
→ 予後不良

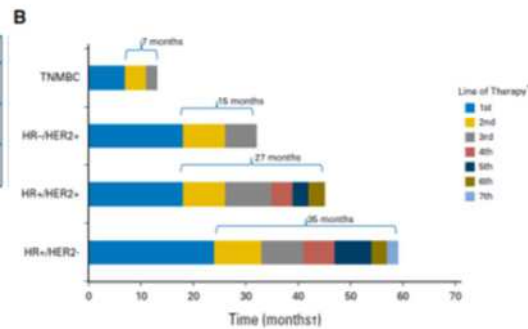


TNBCはとにかく予後が悪い

A

Line of Therapy	TNMBC	HR-/HER2+	HR+/HER2+	HR+/HER2-
First	1 st : OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS, OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS, OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS 2 nd : OS, RR, PRO
Second	1 st : OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS, OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS, OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS 2 nd : OS, RR, PRO
Third or more	1 st : OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS, OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS, OS 2 nd : RR, PRO	1 st : PFS, OS 2 nd : RR, PRO

経過が悪い
 = 治療効果の高い薬剤が少ない



全身治療：内分泌治療

術前後の治療

- 閉経前：LHRHアゴニスト＋タモキシフェン
- 閉経後：アロマターゼ阻害薬／タモキシフェン

再発・stageIV治療

上記に加え

- ▶ フルベストラント、高容量トレミフェン
- ▶ プロゲステロン製剤、低容量エストロゲン

全身治療：抗がん剤

術前後の治療

- 閉経前後の区別なし
- アンスラサイクリン系薬剤＋タキサン系薬剤
- TNBCのカペシタビン

再発・stageIV治療

上記に加え

- ▶ 5-FU系経口薬、エリブリン、ゲムシタビンなど
- ▶ プラチナ系薬剤？

全身治療：分子標的薬

術前後の治療

- トラスツズマブ±ペルツズマブ
- T-DM1? PARP阻害薬（BRCA遺伝子変異あり）？
- 免疫チェックポイント阻害薬

再発・stageIV治療

- ▶ トラスツズマブ±ペルツズマブ、T-DM1
- ▶ CDK4/6阻害薬、mTOR阻害薬
- ▶ PARP阻害薬（BRCA遺伝子変異あり）
- ▶ 免疫チェックポイント阻害薬

小括2

- 乳がんではサブタイプが 4つある.
- 標的が明確ではない TNBCは予後不良である.

本日の内容

- 最近の乳がん患者の動向
- 乳がん薬物療法の基礎
- 大きく変わった周術期治療
- まとめ

約1年前から周術期治療が大きく変化

- monarchE
- OlympiA
- KEYNOTE -522
- POTENT

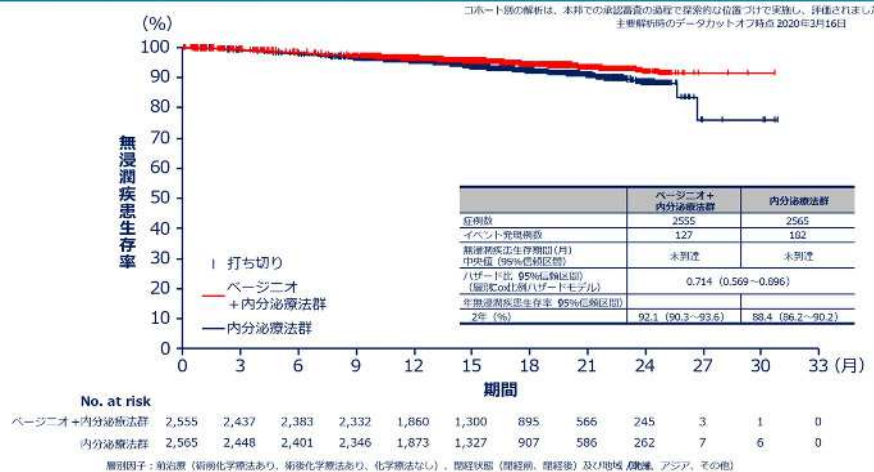
第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験） 試験デザイン

目的：ページニオと内分泌療法併用におけるDFSを内分泌療法単独と比較



Johnston SB, et al. J Clin Oncol 34(34) : 3987-3998, 2016
 【訳注】本試験はエラフィロチニブの交差により行われました。最新の自己エラフィロチニブのアップデートは、同社と全健健の共同開発によるものです。
 研究員：本試験はエラフィロチニブの交差により行われました。最新の自己エラフィロチニブのアップデートは、同社と全健健の共同開発によるものです。
 研究員：本試験はエラフィロチニブの交差により行われました。最新の自己エラフィロチニブのアップデートは、同社と全健健の共同開発によるものです。

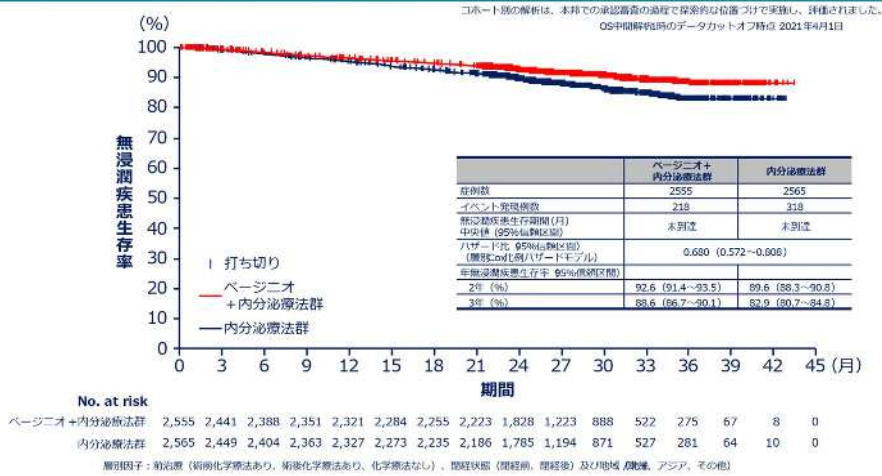
第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験） 無浸潤疾患生存期間（探索的評価項目、コホート1集団、サブグループ解析、主要解析時点）



研究員：本試験はエラフィロチニブの交差により行われました。最新の自己エラフィロチニブのアップデートは、同社と全健健の共同開発によるものです。

第Ⅲ相臨床試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験）

＜参考＞ 無浸潤疾患生存期間（探索的評価項目、コホート1集団、サブグループ解析、OS中間解析1時点）



社内資料：無浸潤疾患を主要エンドポイントとしたアベマシクリブの比較対照試験（国際共同試験：JPCF試験/monarchE試験）（最終文は欧米規制当局の承認資料、審査報告書）から引用

21

ページニオ ご使用にあたっての注意事項 重大な副作用

間質性肺疾患

1.2%

肝機能障害

ALT増加 (8.1%)、AST増加 (7.9%) 等

骨髄抑制

好中球減少 (42.2%)、白血球減少 (32.0%)、
貧血 (19.1%)、血小板減少 (11.0%)、
リンパ球減少 (10.6%) 等

重度の下痢

7.5%^注

静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症 (0.7%)、
肺塞栓症 (0.6%) 等

注：NCI-CTCAE ver. 4.0のグレード3以上の副作用

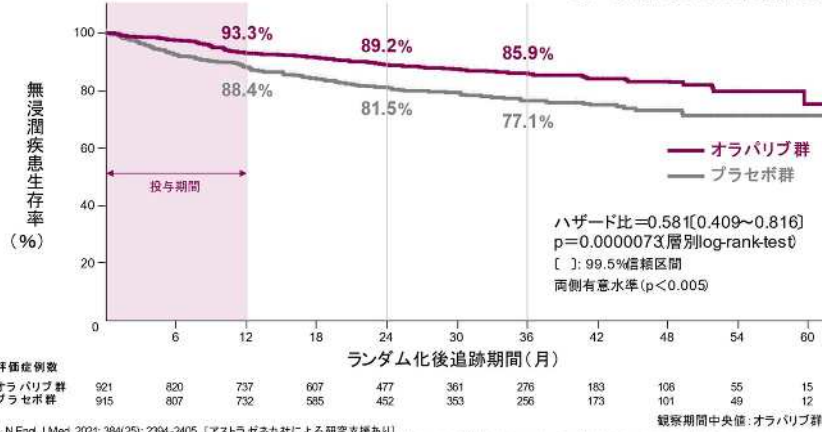
ページニオ 最終添付文書 2021年12月30日 (第1版)

22

国際共同第III相試験 (OlympiA)
無浸潤疾患生存期間 (DFS) : 主要評価項目

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

<データカットオフ 2020年3月27日>



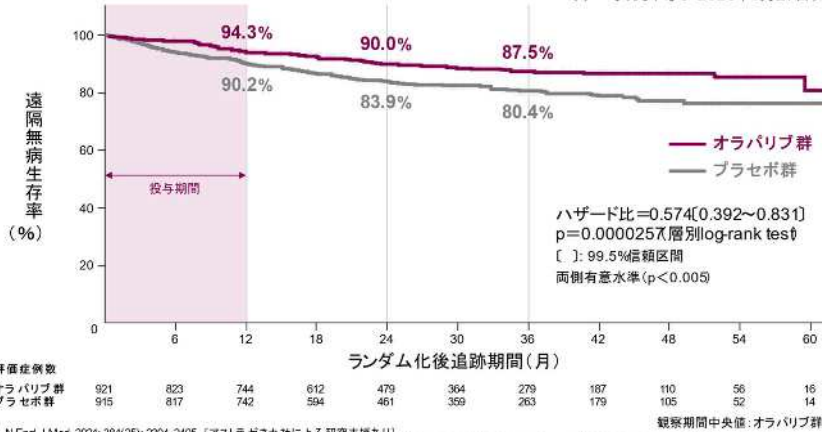
Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021; 384(25): 2394-2405. [アストラゼネカ社による研究支援あり]

アストラゼネカ株式会社内資料(生体細胞系3BRCA/2遺伝子変異陽性HER2陰性高リスク原発乳癌患者に術後薬物療法としてオラパリブを投与する国際多相試験)(承認時評価資料)

国際共同第III相試験 (OlympiA)
遠隔無病生存期間 (DDFS) : 副次評価項目

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

<データカットオフ 2020年3月27日>

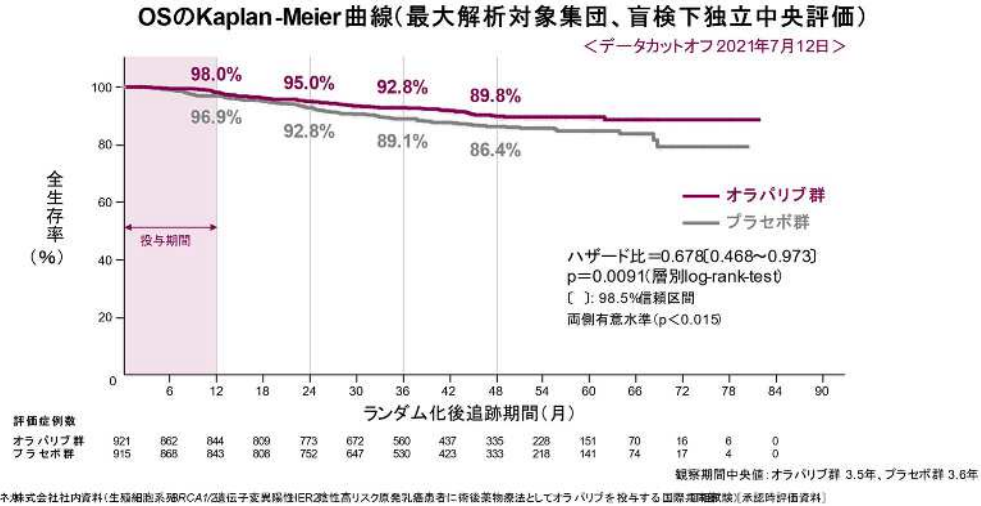


Tutt ANJ, et al. N Engl J Med. 2021; 384(25): 2394-2405. [アストラゼネカ社による研究支援あり]

アストラゼネカ株式会社内資料(生体細胞系3BRCA/2遺伝子変異陽性HER2陰性高リスク原発乳癌患者に術後薬物療法としてオラパリブを投与する国際多相試験)(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



27

2023年10月5日

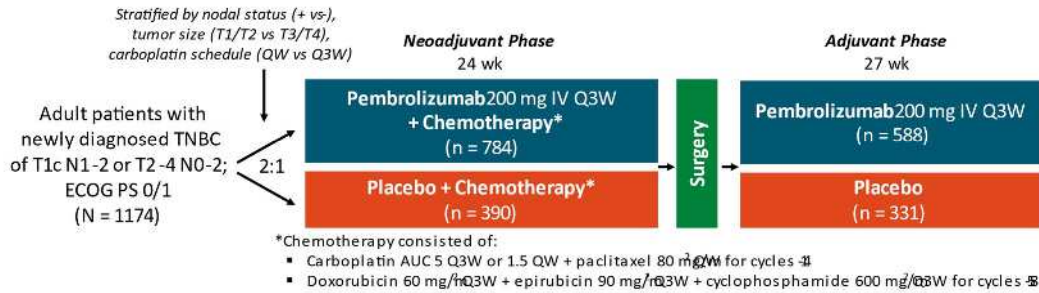
令和5年度 埼玉県医師会在宅医療塾 第4回「がん緩和ケア・がん治療の最新+診療報酬」

約1年前から周術期治療が大きく変化

- monarchE
- OlympiA
- KEYNOTE -522
- POTENT

KEYNOTE-522: Neoadjuvant Pembrolizumab + CT Followed by Adjuvant Pembrolizumab in TNBC

- Randomized, double-blind, multicenter phase III trial



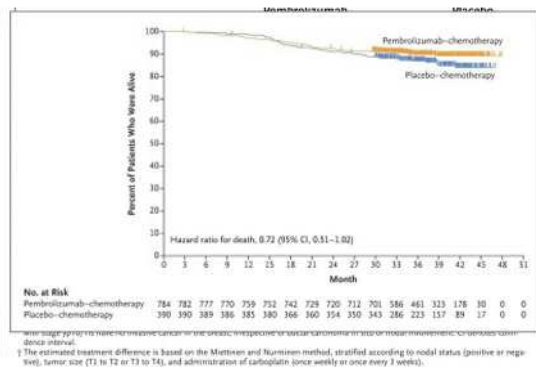
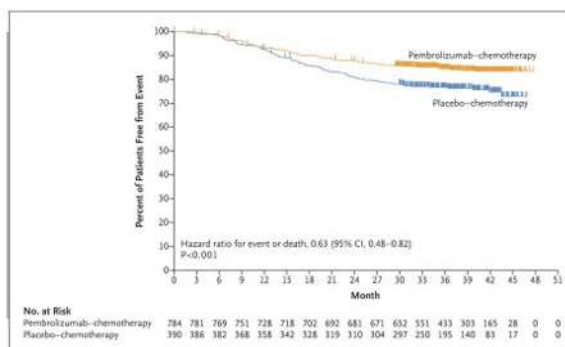
- Primary endpoints: pCR (ITT), EFS (ITT)
 - Data previously reported
- Secondary endpoints: pCR (alternate definitions); OS; pCR, EFS, OS in PDL1+; safety
- Exploratory analyses: EFS sensitivity analysis, EFS in patient subgroups
- Median follow-up: 39.1 mo for both arms

Schmid, SABCS 2021. Abstr GS1-01.

Slide credit  clinicaloptions.com

2023年10月5日
令和5年度 埼玉県医師会在宅医療塾 第4回「がん緩和ケア・がん治療の最新+診療報酬」

Primary Endpoint and Secondary Endpoints

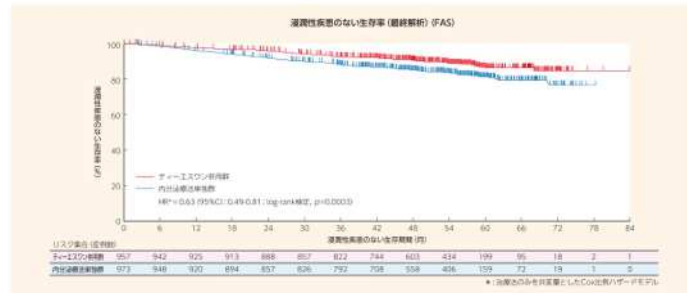


Schmid et al. NEJM 2021, 2022.

浸潤性疾患のない生存期間 (iDFS) 最終解析

■ 浸潤性疾患のない生存期間 (iDFS) (主要評価項目)

最終解析[※]の60か月時点のiDFSに対する累積生存率は、ティーエスワン併用群で86.86% (95%CI: 83.96-89.27)、内分泌療法単独群で81.60% (95%CI: 78.56-84.26) であり、iDFSにおいて両群間に有意な差が認められました (log-rank検定、 $p=0.0003$)。iDFSについての治療法のみを共変量としたCox比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は0.63 (95%CI: 0.49-0.81) でした (観察期間の中央値: 52.2ヵ月、四分位範囲: 42.1~58.9)。

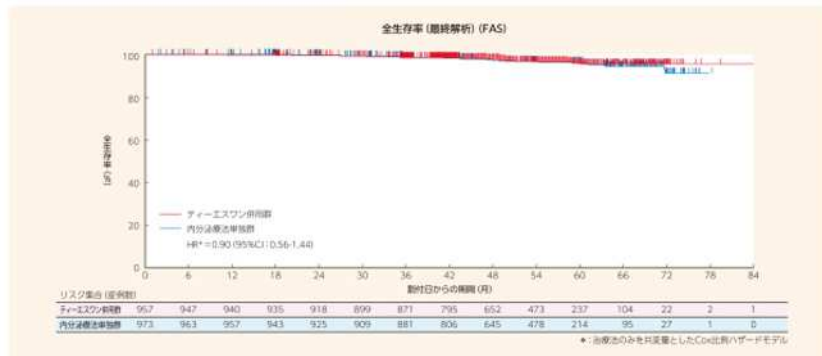


※: 中間解析において、割付後の月で両群間に有意な差 (log-rank検定、 $p=0.0002$) が認められたことから、独立データモニタリング委員会にて審議のうえ有効中止が勧告され、試験の早期中止が決定された。早期中止後に実施した最終解析のデータカットオフは2019年1月31日であった。

全生存期間 (OS)

■ 全生存期間 (OS) (副次評価項目)

ティーエスワン併用群及び内分泌療法単独群の60か月時点のOSに対する累積生存率は95.45% (95%CI: 93.39-96.88) 及び95.87% (95%CI: 94.14-97.09)、OSについての治療法のみを共変量としたCox比例ハザードモデルによる割付群のハザード比は0.90 (95%CI: 0.56-1.44) でした。



小括3

- 乳がんの周術期治療が大きく変化した。
- 標的が明確ではないTNBCは予後不良である。

本日の内容

- 最近の乳がん患者の動向
- 乳がん薬物療法の基礎
- 大きく変わった周術期治療
- まとめ