

**第20回日本乳癌学会中国四国地方会
教育セミナー—治療編**

**HER2陰性乳癌に対する周術期薬物療法
(症例2)**

川崎医科大学総合医療センター 外科 太田 裕介



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

症例：51歳 女性

【現病歴】

前医のM G 検診で左乳房腫瘤を指摘され乳腺外来受診。
左乳房1時方向に最大径20.9mmの腫瘤認められた。

CNBでIDC(solid/TNBC・Ki67 68%) の診断。

治療目的で紹介。

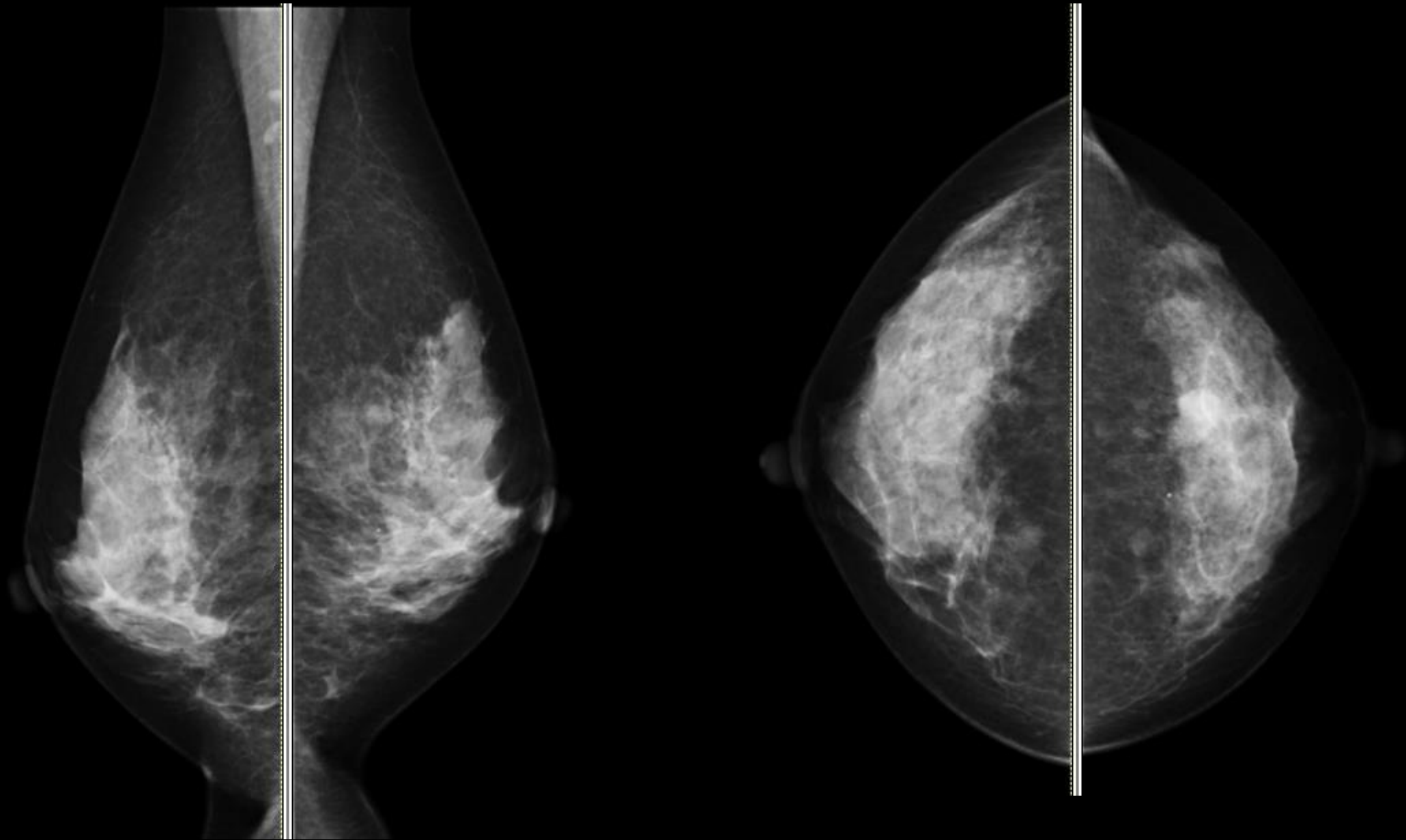
【既往歴】 特記事項なし 【内服薬】 なし

【家族歴】 乳癌なし、卵巣癌なし 父が肺癌、母が家族性ポリポーシス

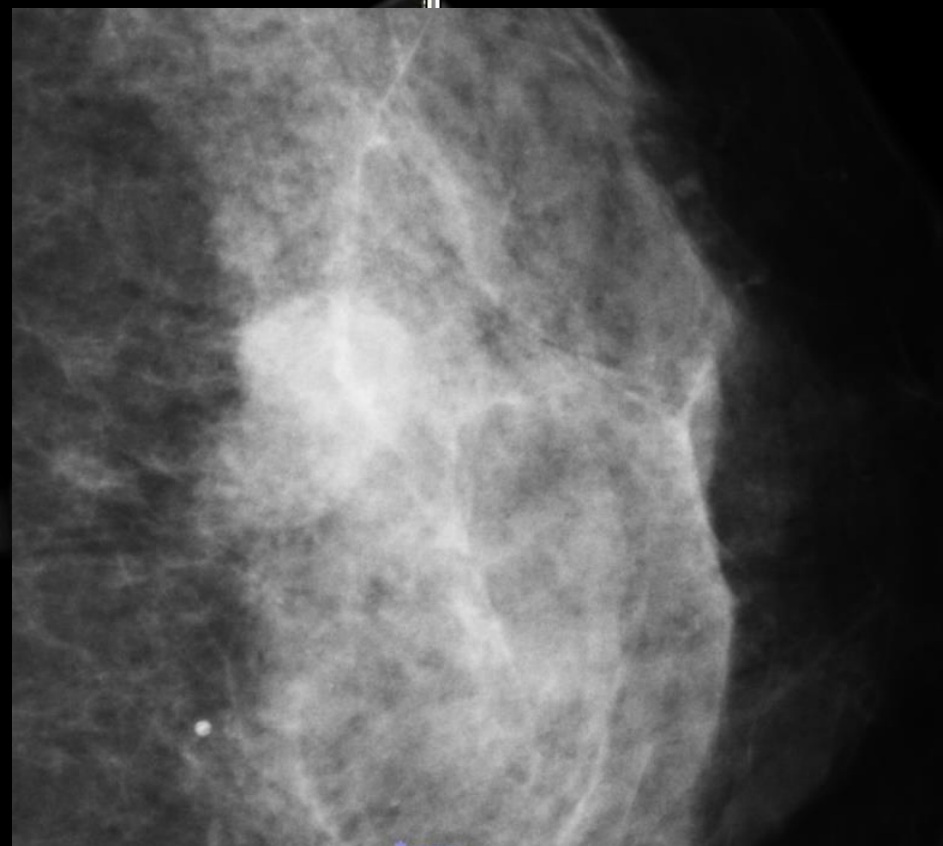
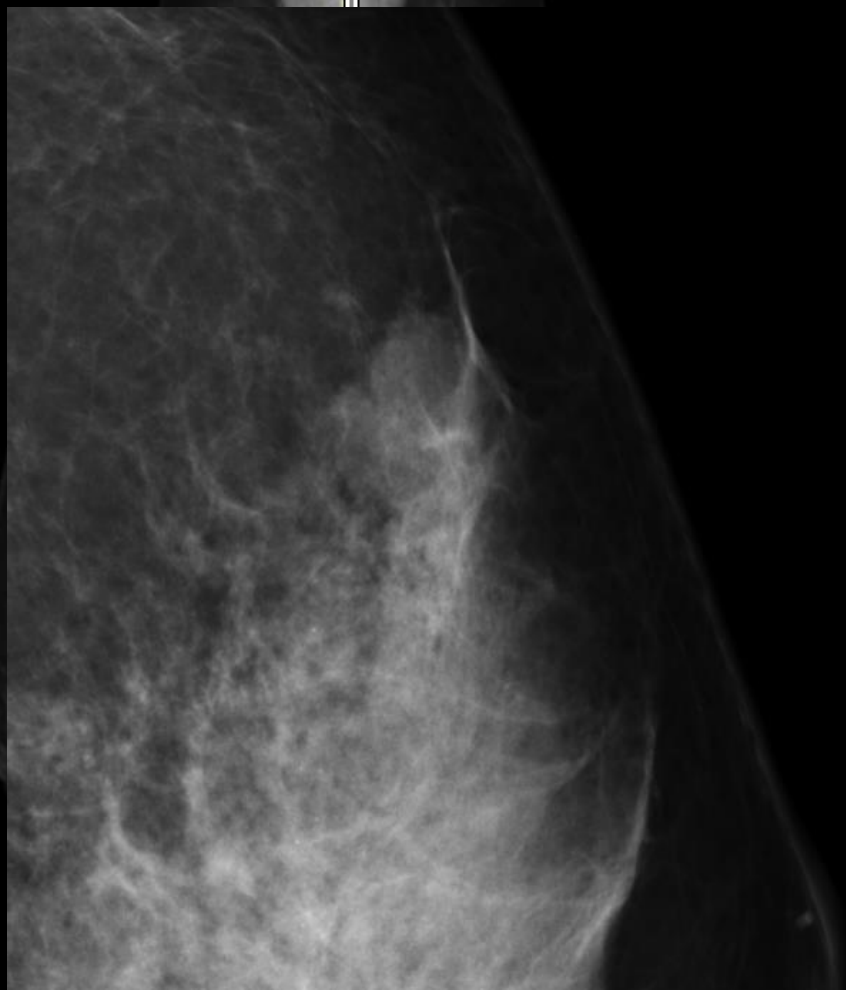
【女性歴】 初経14歳、2経妊0経産、閉経未

【嗜好歴】 喫煙40本/日、飲酒なし

【MG】 C1/C4 左M/O I に境界不明瞭腫瘤

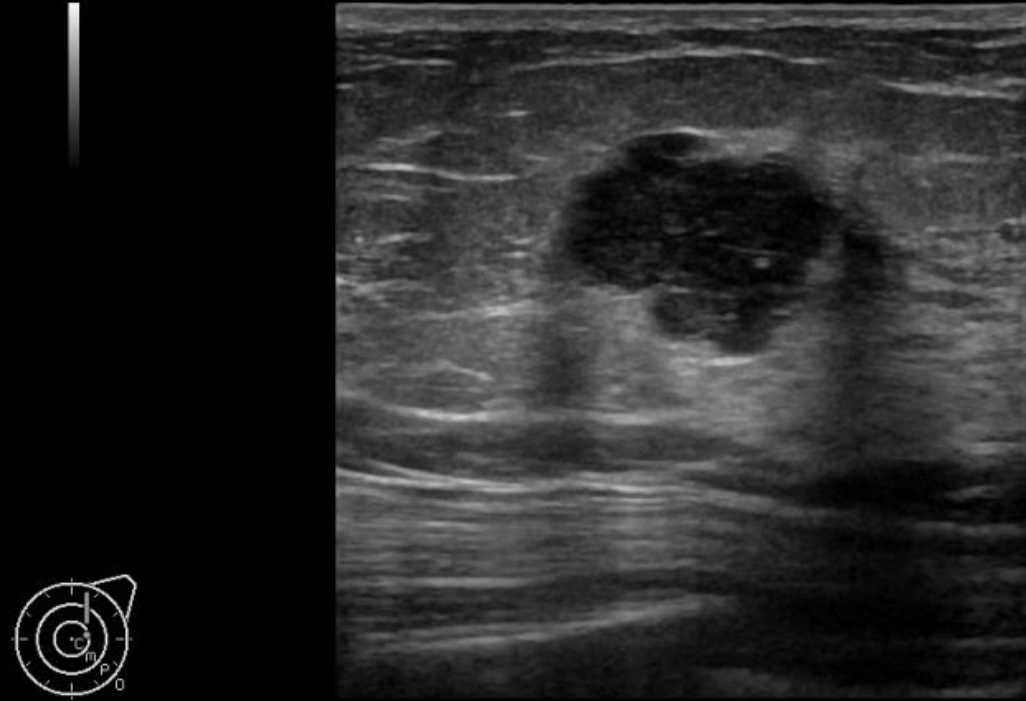
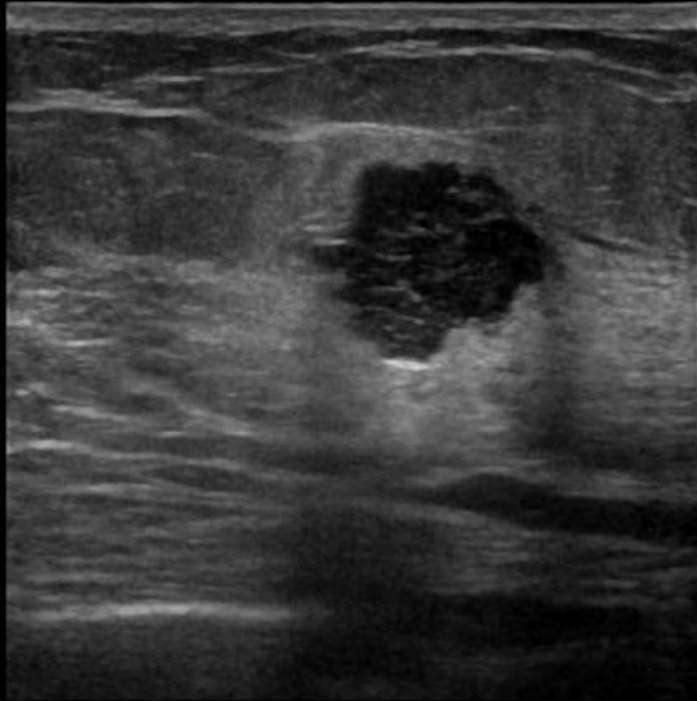


【MG】 C1/C4 左M/O I に境界不明瞭腫瘤



【BUS】

左乳房2時方向に20.9×13.4×11.8mm大の境界明瞭粗造な分葉状の低エコー腫瘤あり、内部不均質・後方エコー増強
明らかな腋窩リンパ節腫大なし



FR:26
L75

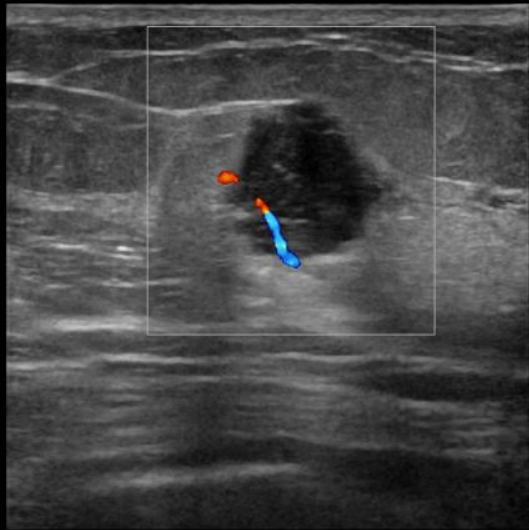
BG:8 DR:65
HdTHI-R

FR:26
L75

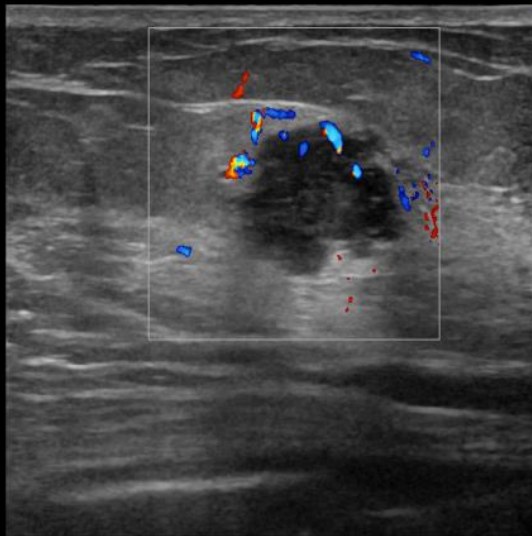
BG:8 DR:65
HdTHI-R

-0
-1
-2
-3

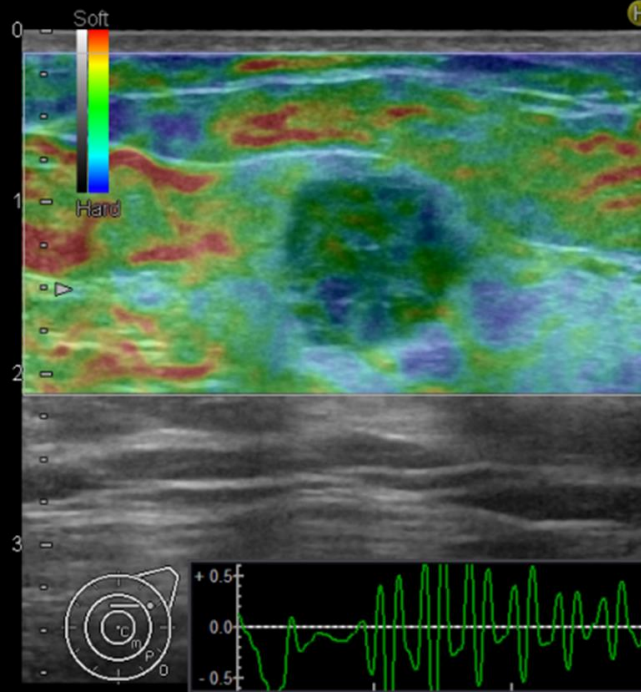
+2.28
-2.28
cm/s



+2.28
-2.28
cm/s



0
-1
-2
-3



FR:15
L75

BG:12 DR:65 F.Rej:7 N.Rej:3 FR:15
HdTHI-R BL.:26% L75

BG:12 DR:65
HdTHI-R

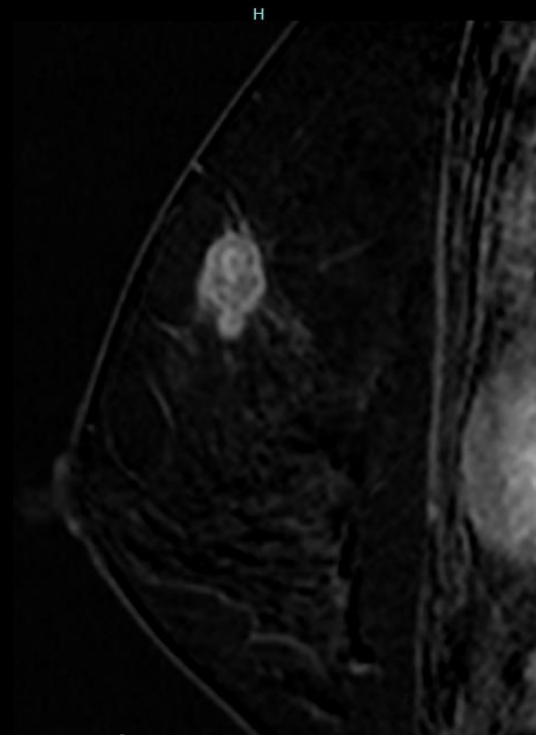
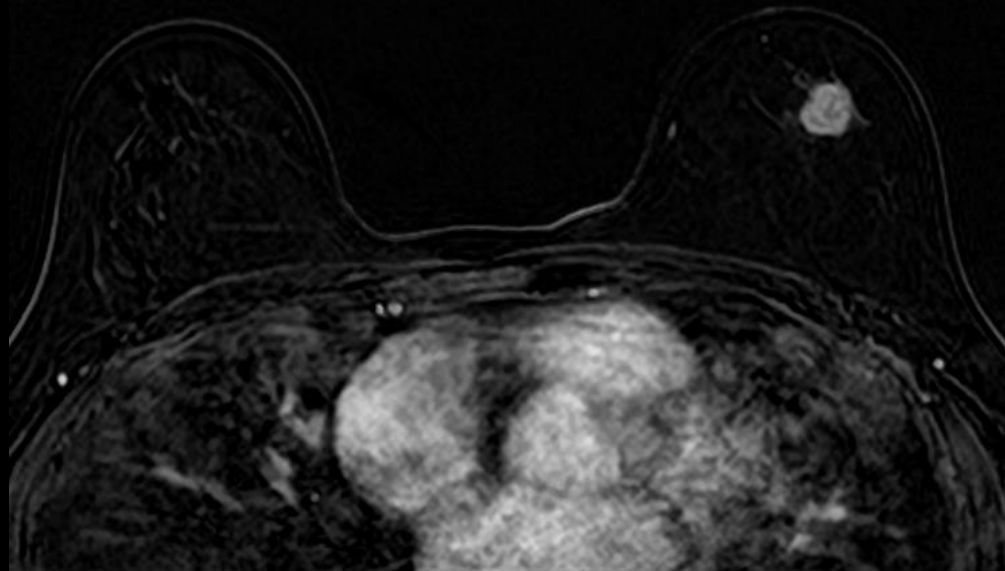
FR:10
L75

BG:12 DR:65 CG:40 CF:M
HdTHI-R 400/6.5MHz

【針生検】 IDC,ER:0%,PR:0%,HER2:0,Ki67:68.0%

診断結果:	悪性
病理診断:	Mammary gland, CNB: Malignant Invasive ductal carcinoma, solid type ER-, PR-, HER2-, Ki-67 index 68%
病理所見:	<p>組織学的に腫大し、大小不同の核を有する、ややN/Cの高い異型細胞が大小の胞巣を形成しながら浸潤増殖しています。索状配列もみられます。胞巣内に壊死巣がみられます。p63では胞巣内に陽性細胞はなく、充実型の浸潤性乳管癌と考えます。核分裂像が多数散見されます(21個/10HPFs)。胞巣周囲には慢性炎症細胞の浸潤が比較的目立ちます。</p> <p>免疫染色ではER, PR, HER2はいずれも陰性です。Ki-67 index 68%程度です。</p> <p>【乳癌取扱い規約(第18版)】</p> <p>It, C, CNB, malignant, invasive ductal carcinoma, solid type, 石灰化なし、核異型度:高度(Grade3)、組織学的異型度:高度(GradeⅢ)、免疫染色: ER - (0%, J-score 0, PS0+IS0=TS0), PR -(0%, J-score 0, PS0+IS0=TS0), HER2陰性(score 0), Ki-67 index 68%</p>

【造影乳房MRI】

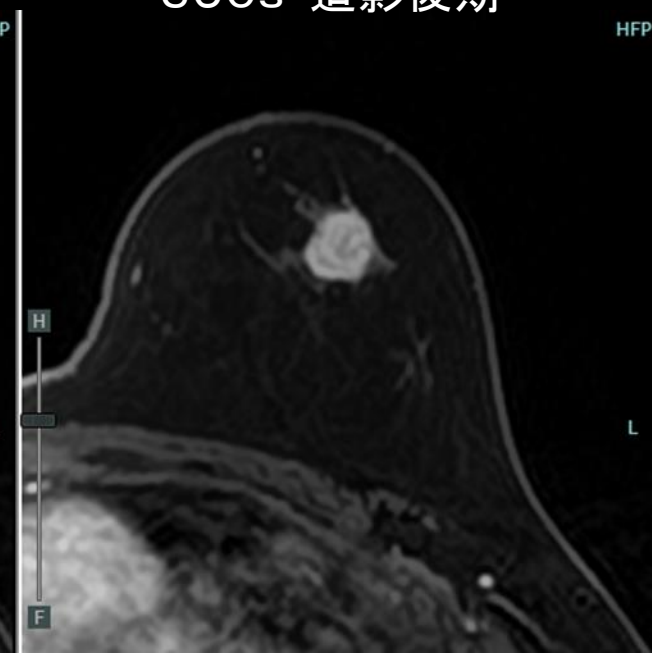
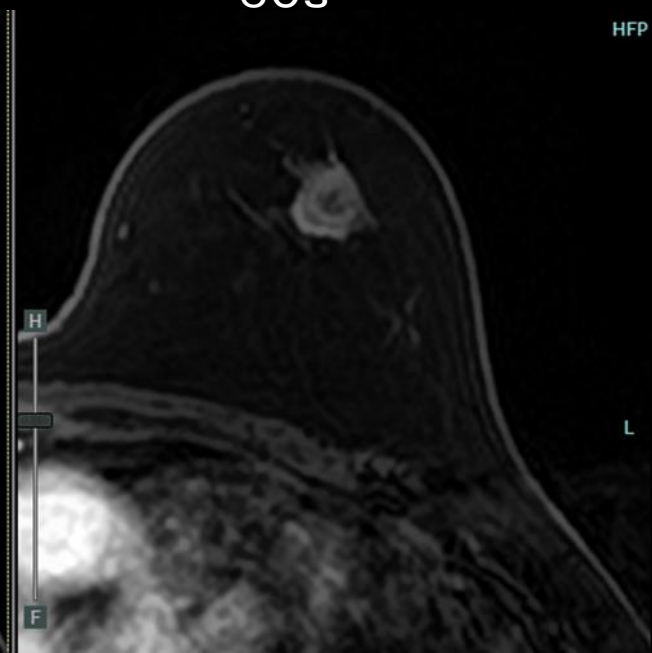
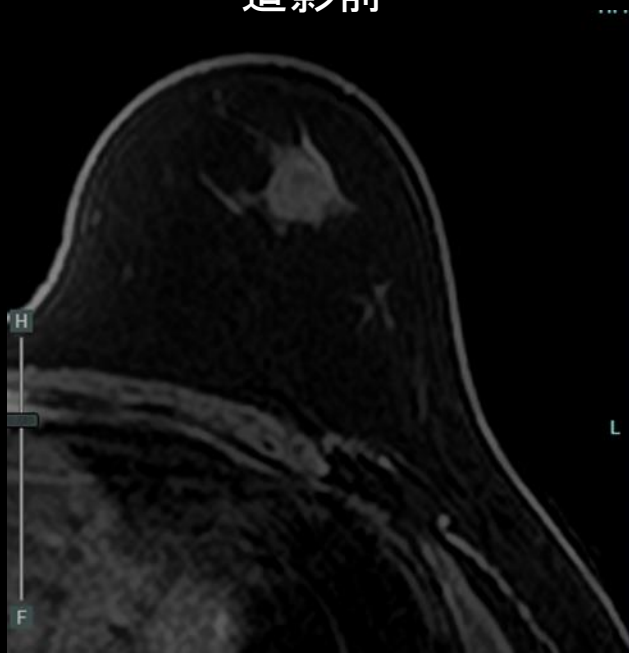


造影前

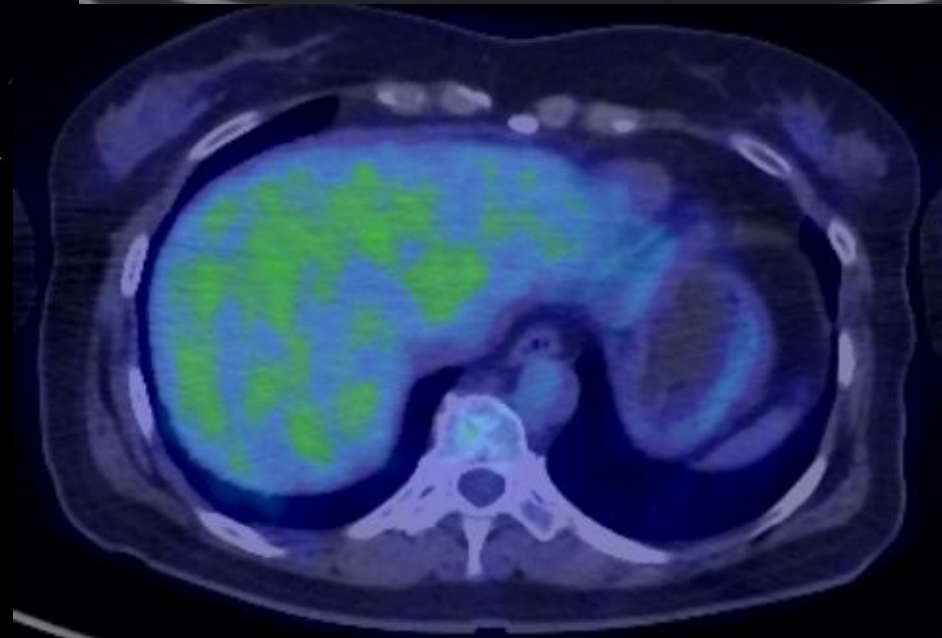
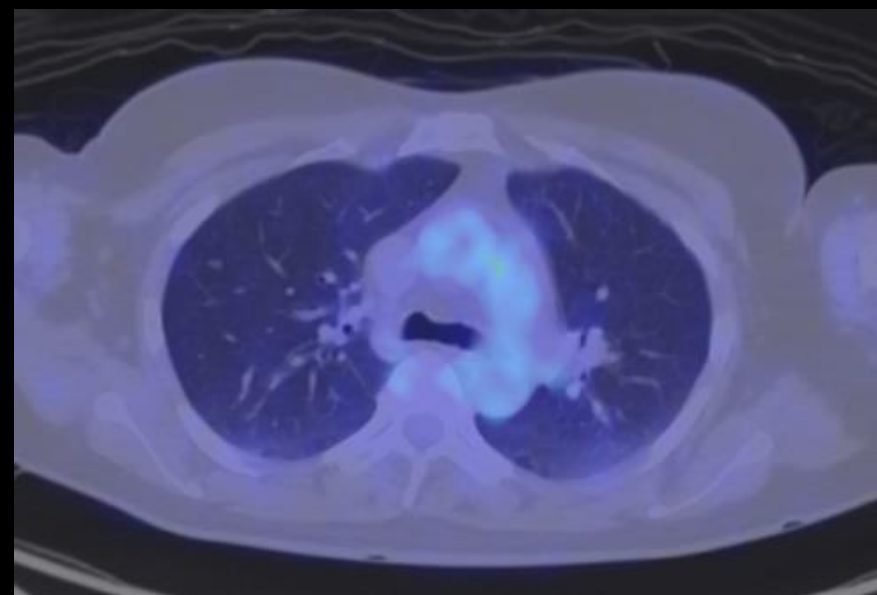
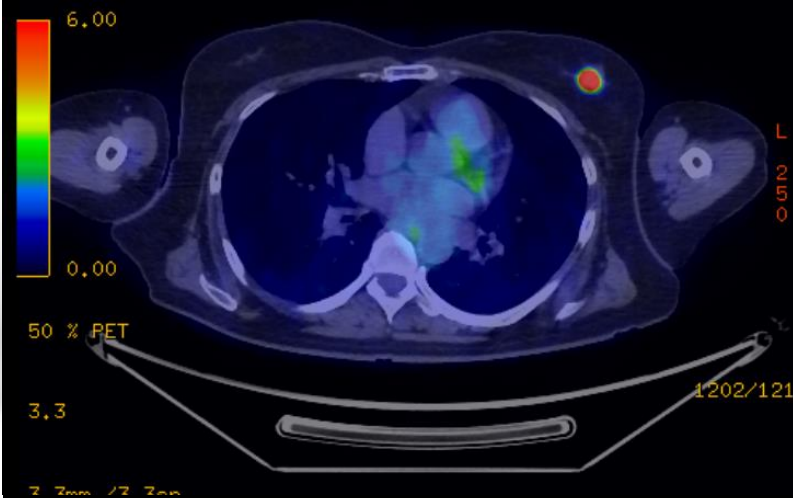
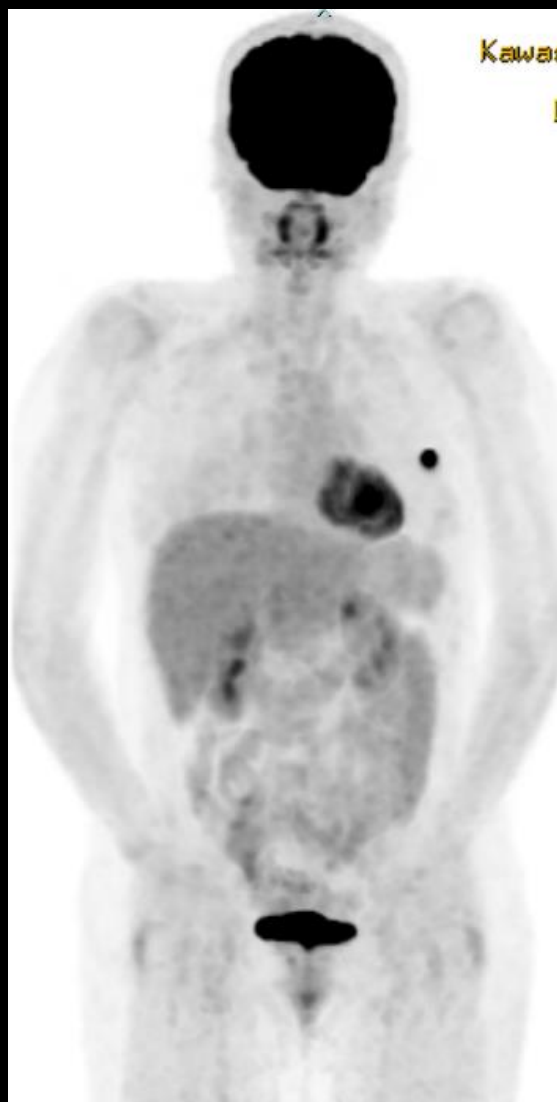
60s

120s・造影早期

350s・造影後期




【PET/CT】 左乳腺AC区域にFDG集積を認める結節(+)、遠隔転移(-)



51歳・女性 (PS:0)

診断: 左乳癌 cT2, N0, M0、stage II A

ER : 0%、 PR : 0%、 HER2 : 陰性、 Ki67 : 68.0%

 **cT2、N0、TNBC (51歳)**

追加検査・治療選択は？

【治療選択】

質問 1.

術前化学療法 or 手術先行？ （追加検査は？）

質問 2.

術前化学療法をするのであれば何を選ぶか？

- ①ペンブロリスマブ＋化学療法
- ②化学療法（アンスラサイクリン⇒タキサン）
- ③その他

トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522（国際共同第Ⅲ相試験）：試験デザイン

対象

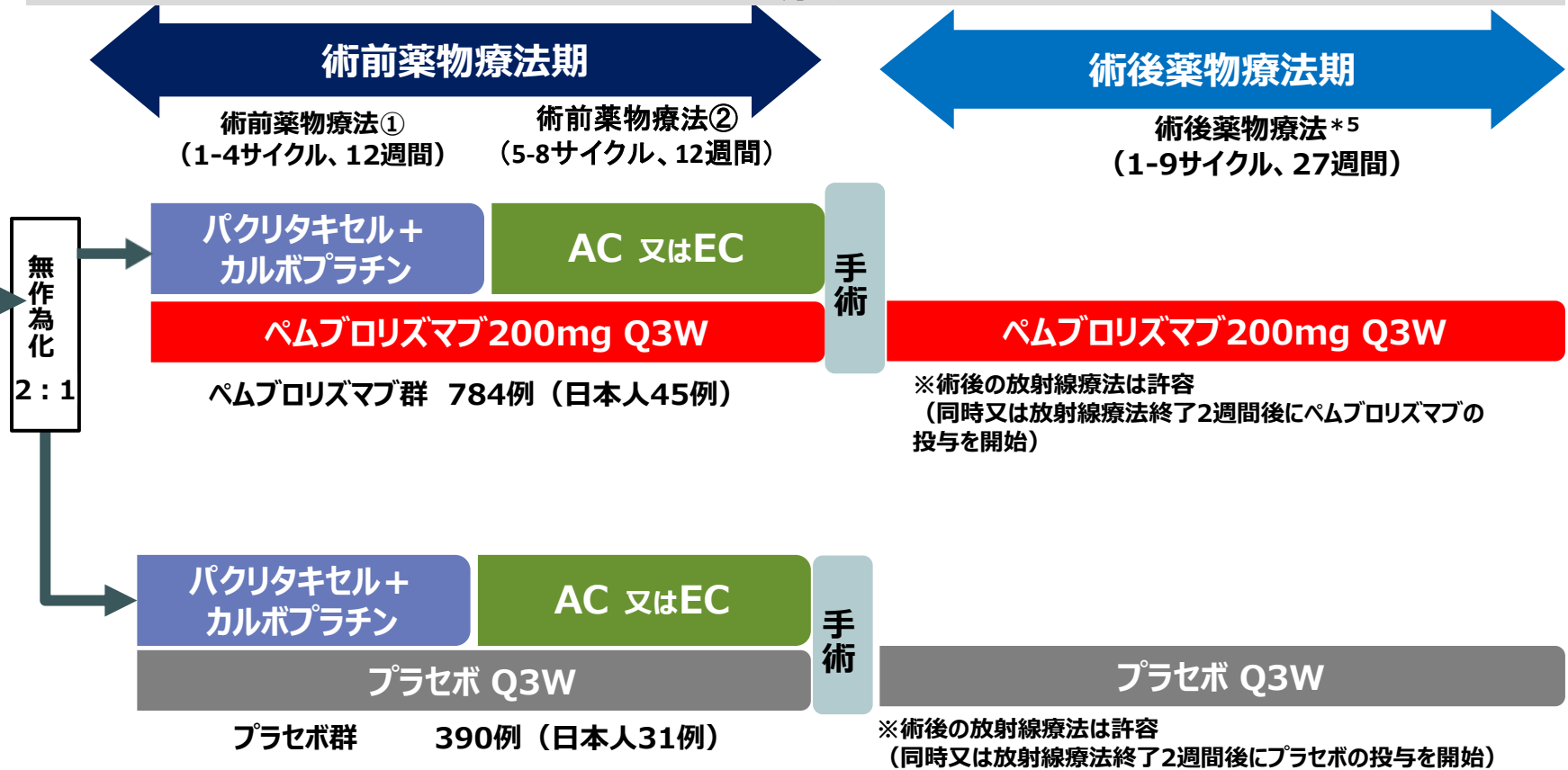
高リスクの
早期TNBC患者
1,174例
(日本人76例)

- 以下のステージ分類を満たす患者
T1c、N1-2
T2-4、N0-2
- ECOG PS 0-1

層別因子:

- リンパ節転移(あり、なし)
- 腫瘍サイズ(T1又はT2、T3又はT4)
- カルボプラチンの投与スケジュール(Q3W、QW)

治療法



トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522: 対象患者表

治療歴がない局所進行の非転移性(M0)のTNBCで、放射線評価及び/又は臨床評価に基づき治験担当医師が評価した以下の原発腫瘍(T)及び局所リンパ節(N)のステージ分類を満たす患者

・ T1c、N1-N2 ・ T2~T4、N0-N2

TNM分類(AJCC第8版*)

			N0	N1		N2		N3		
				N1mi	N1	N2a	N2b	N3a	N3b	N3c
Tis			0							
T0				I B	II A	III A	III C			
T1	T1mi	最大径 ≤ 0.1cm	IA	I B	II A	III A	III C			
	T1a	0.1cm < 最大径 ≤ 0.5cm								
	T1b	0.5cm < 最大径 ≤ 1cm								
	T1c	1cm < 最大径 ≤ 2cm								
T2		2cm < 最大径 ≤ 5cm	II A	II B	III A	III C				
T3		5cm < 最大径	II B	III A	III A	III C				
T4		大きさを問わない胸壁and/or皮膚への直接的な広がりを示す(潰瘍形成または皮膚結節)	III B	III B	III B	III C				
M1			IV	IV	IV	IV	IV			

* 治験実施計画書第1版ではAJCC 第7版が、治験実施計画書改訂第2版以降はAJCC 第8版が用いられた

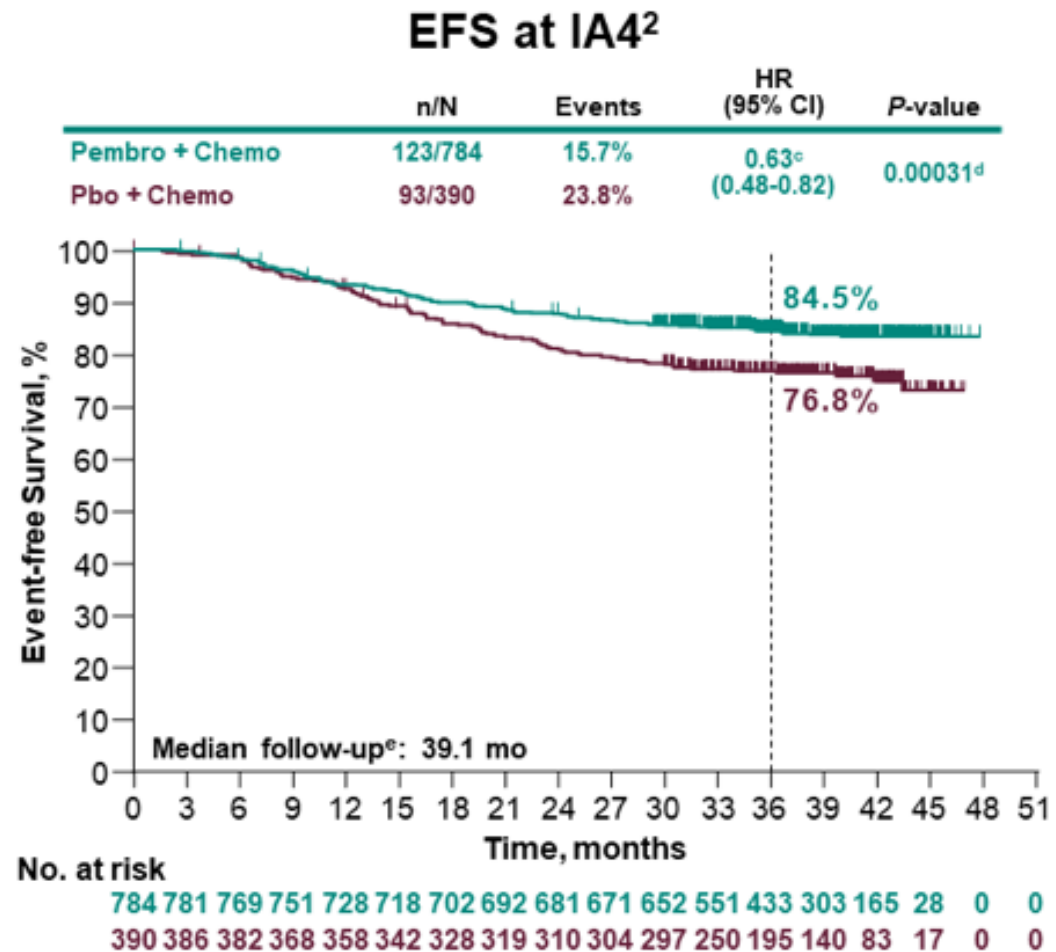
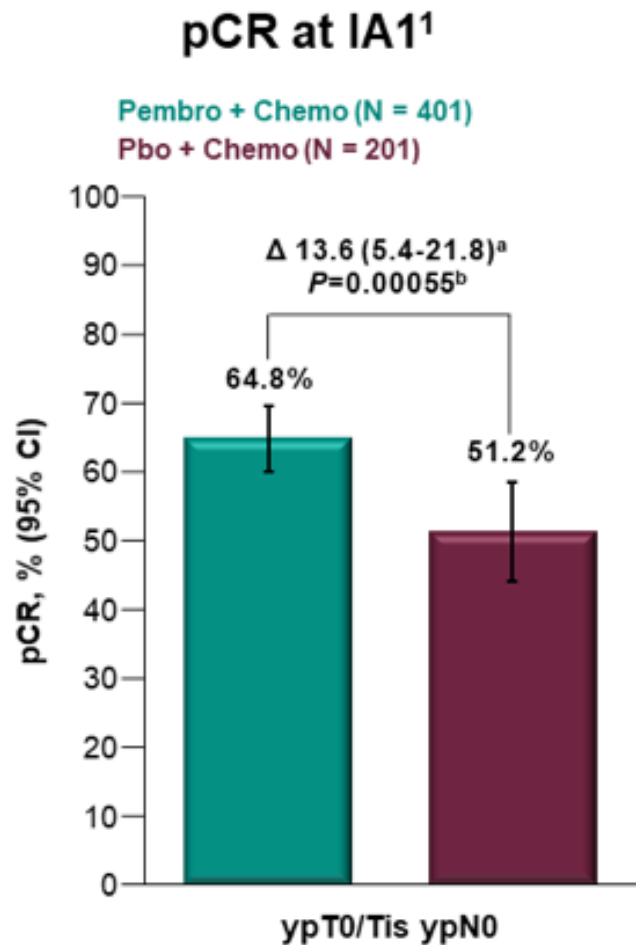
トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522: 患者背景

Characteristic, n (%)	All Patients, N = 1174	
	Pembro+Chemo/Pembro N = 784	Pbo+Chemo/Pbo N = 390
Nodal involvement		
Positive	405 (51.7)	200 (51.3)
Negative	379 (48.3)	190 (48.7)
Overall disease stage		
Stage II	590 (75.3)	291 (74.6)
Stage III	194 (24.7)	98 (25.1)
Menopausal status		
Pre-menopausal	438 (55.9)	221 (56.7)
Post-menopausal	345 (44.0)	169 (43.3)
HER2 status		
0-1+ by IHC	595 (75.9)	286 (73.3)
2+ by IHC (but FISH-)	188 (24.0)	104 (26.7)
Lactate dehydrogenase (LDH)		
≤ULN	631 (80.5)	309 (79.2)
>ULN	149 (19.0)	80 (20.5)

(Schmid P, N Engl J Med 2020;382:810-21.)

(Schmid P, N Engl J Med 2022;386:556-67.)

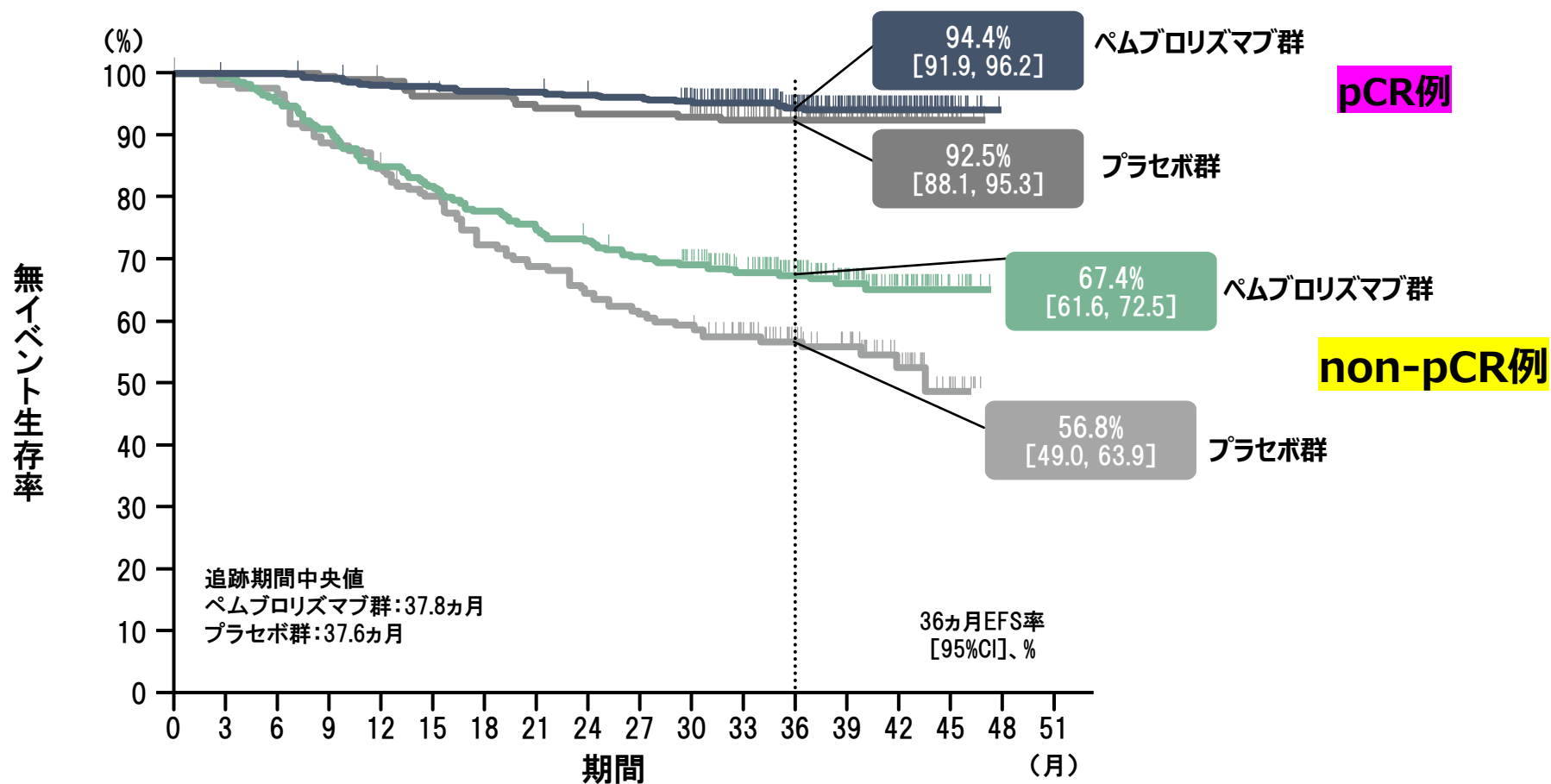
トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522: pCR率, EFS



(Schmid P, N Engl J Med 2020;382:810-21.)

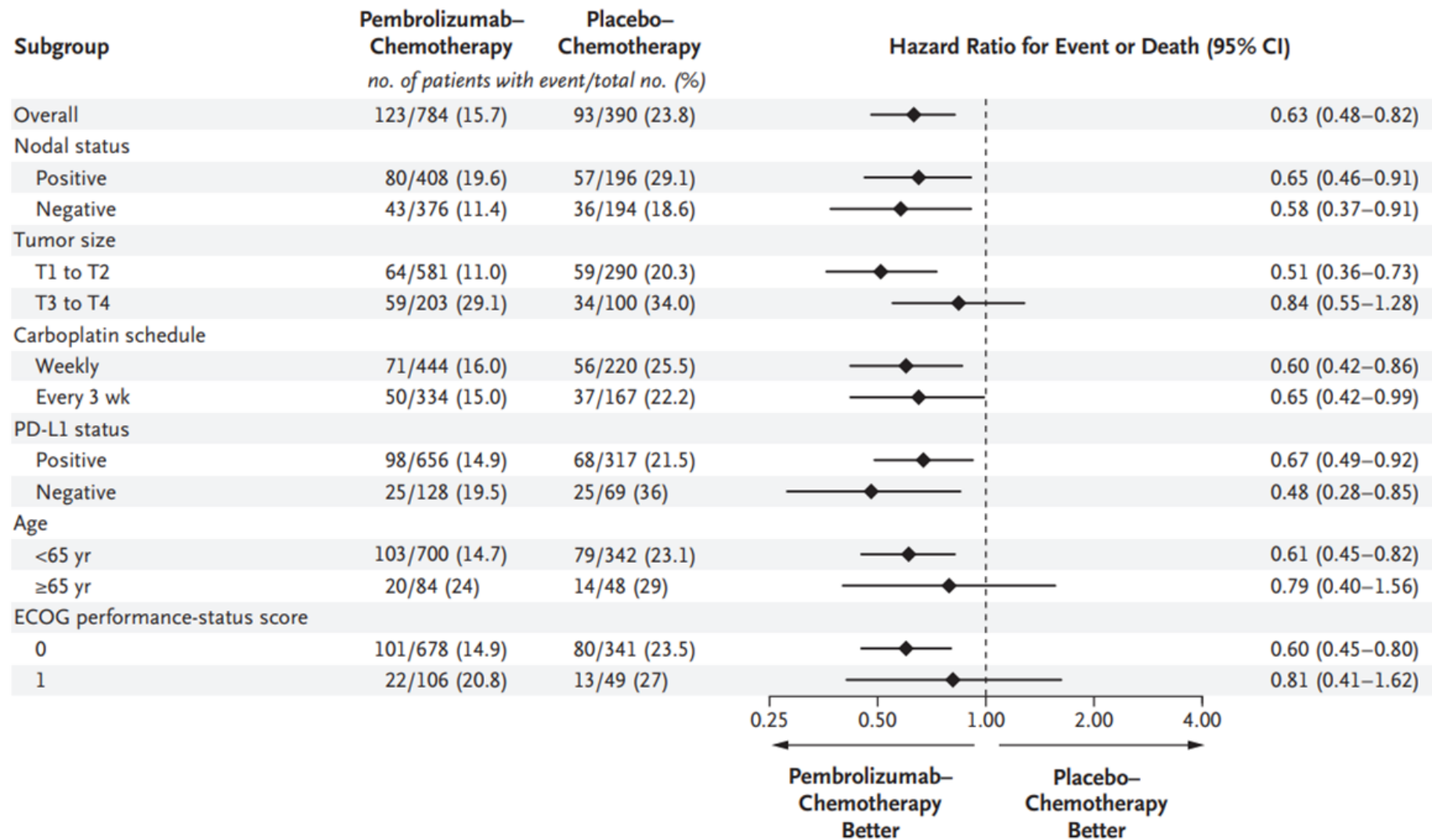
(Schmid P, N Engl J Med 2022;386:556-67.)

トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522: pCR別のEFS



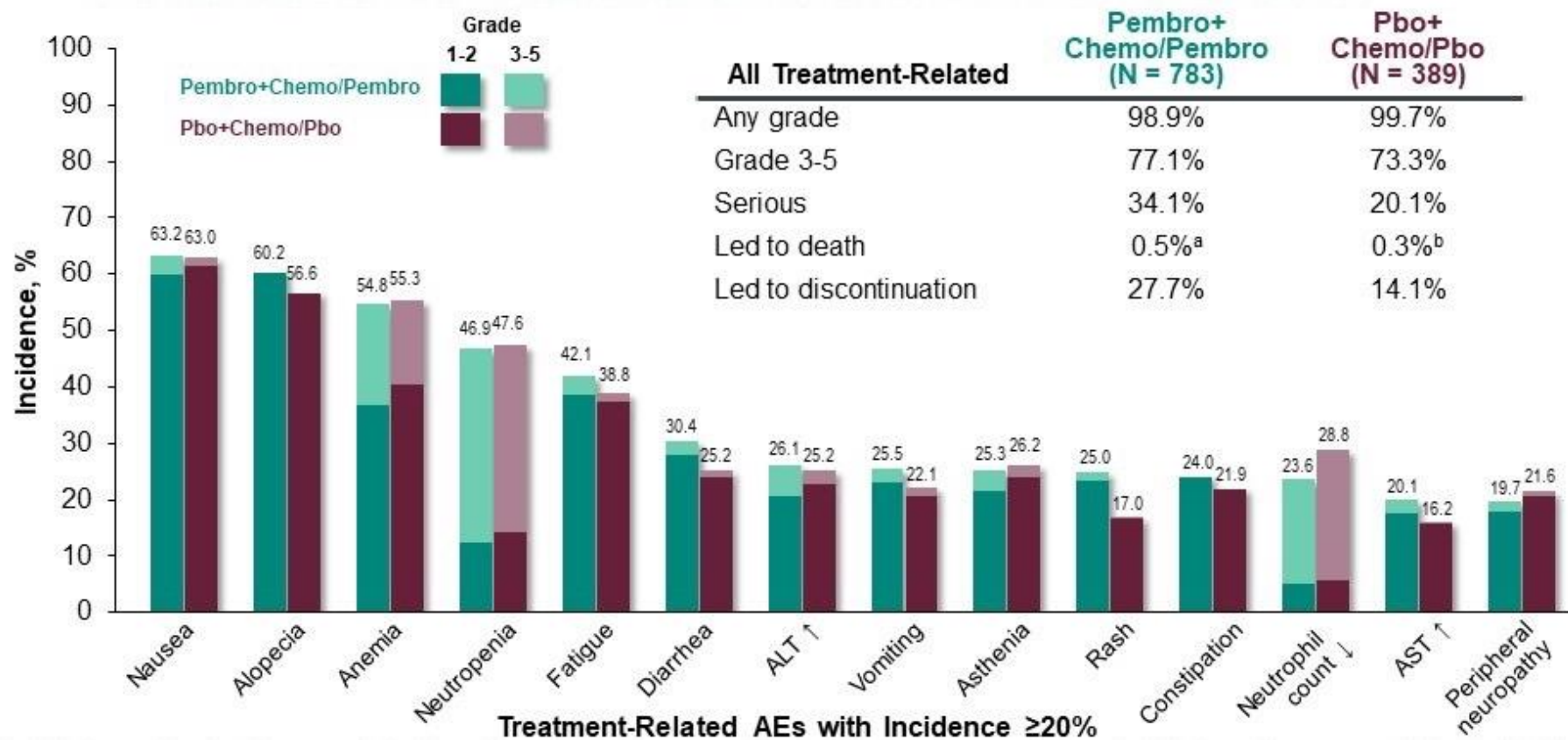
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	
pCR 例	at risk数																			
	ペムブロリズマブ群	494	494	494	489	483	482	478	477	472	470	460	387	307	220	122	18	0	0	
	プラセボ群	217	217	217	216	214	207	206	203	200	200	197	165	130	87	56	9	0	0	
non-pCR 例	at risk数																			
	ペムブロリズマブ群	290	287	275	262	245	236	224	215	209	201	192	164	126	83	43	10	0	0	
	プラセボ群	173	169	165	152	144	135	122	116	110	104	100	85	65	53	27	8	0	0	

トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522: サブグループ解析



トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522: 有害事象(術前療法)

Treatment-Related AEs in Combined Phases

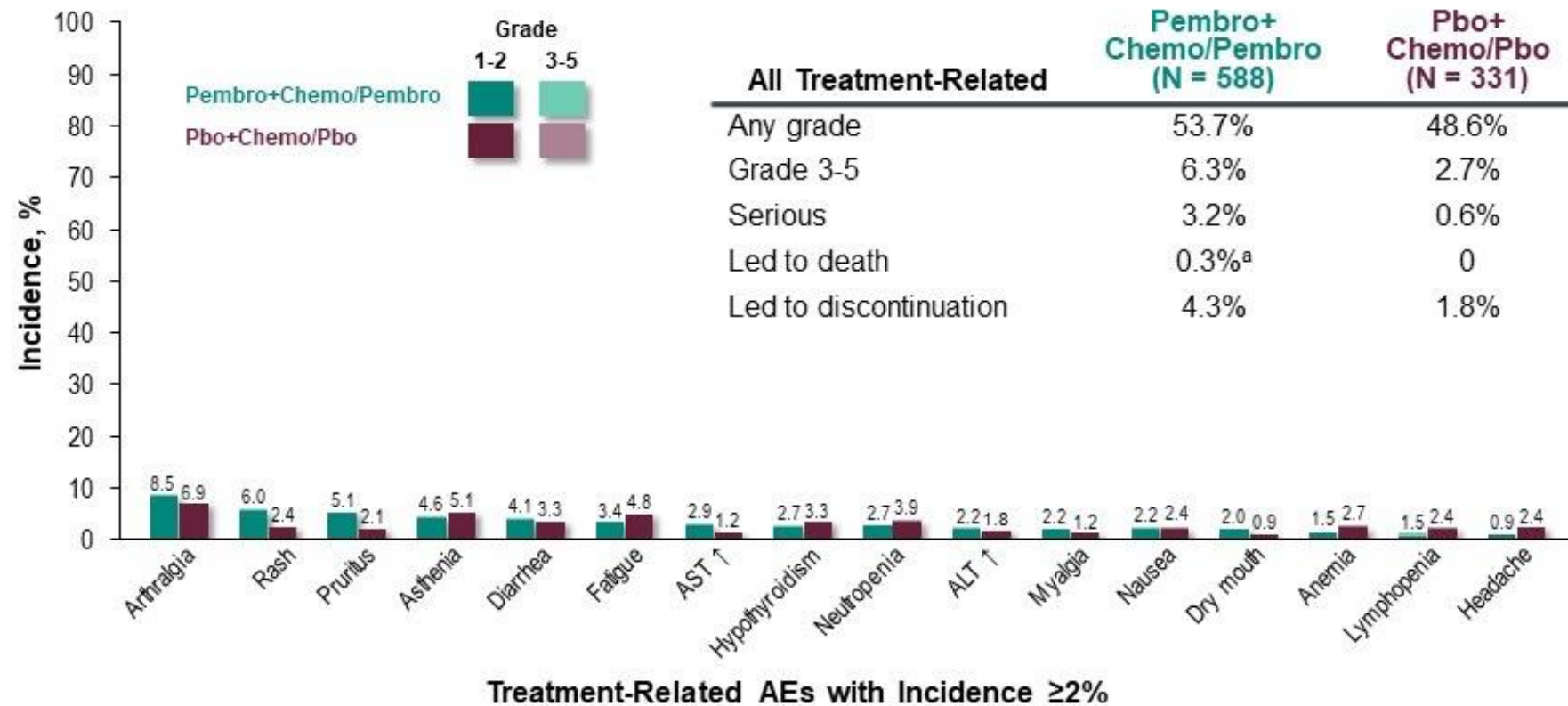


(Schmid P, N Engl J Med 2020;382:810-21.)

(Schmid P, N Engl J Med 2022;386:556-67.)

トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522:有害事象(術後療法)

Treatment-Related AEs in Adjuvant Phase

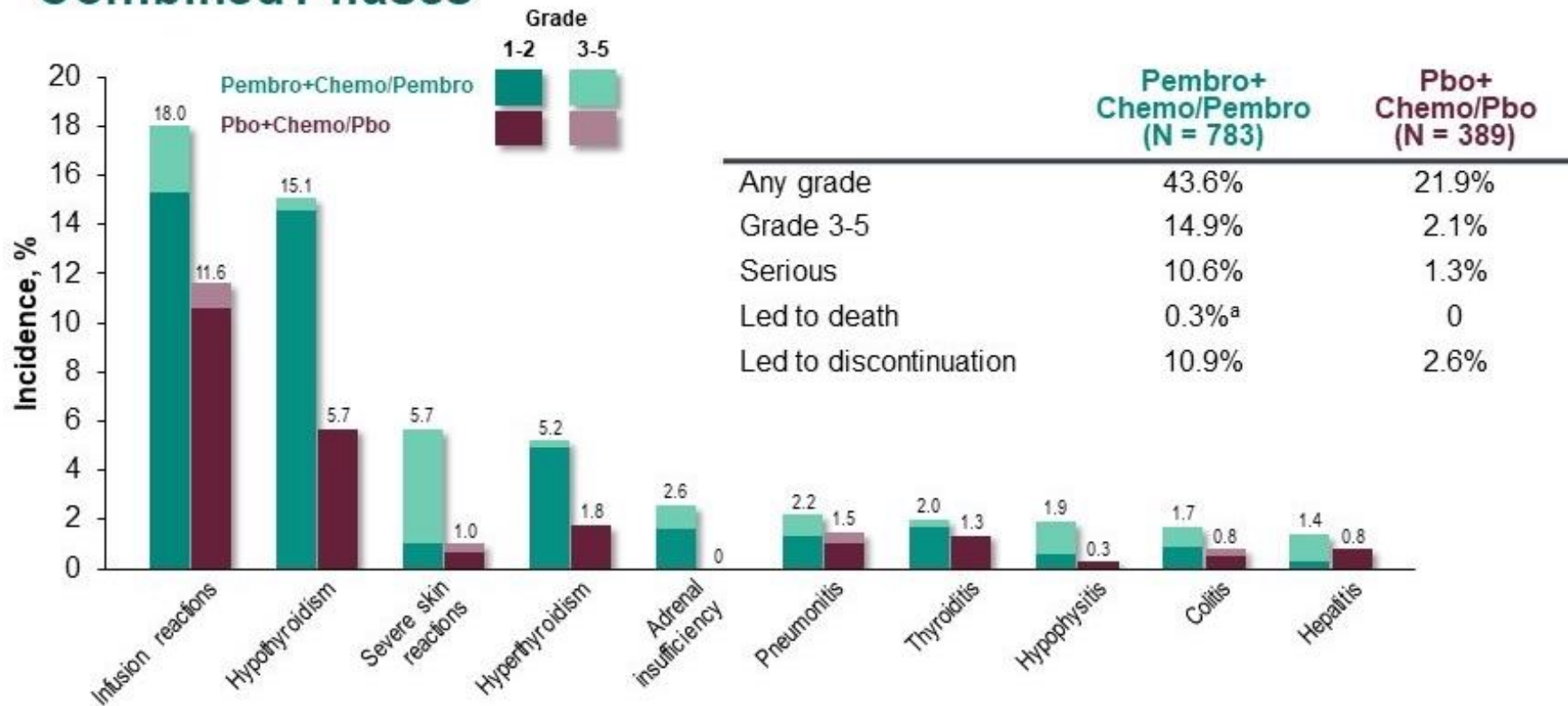


(Schmid P, N Engl J Med 2020;382:810-21.)

(Schmid P, N Engl J Med 2022;386:556-67.)

トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522:免疫関連有害事象(術前療法)

Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions in Combined Phases



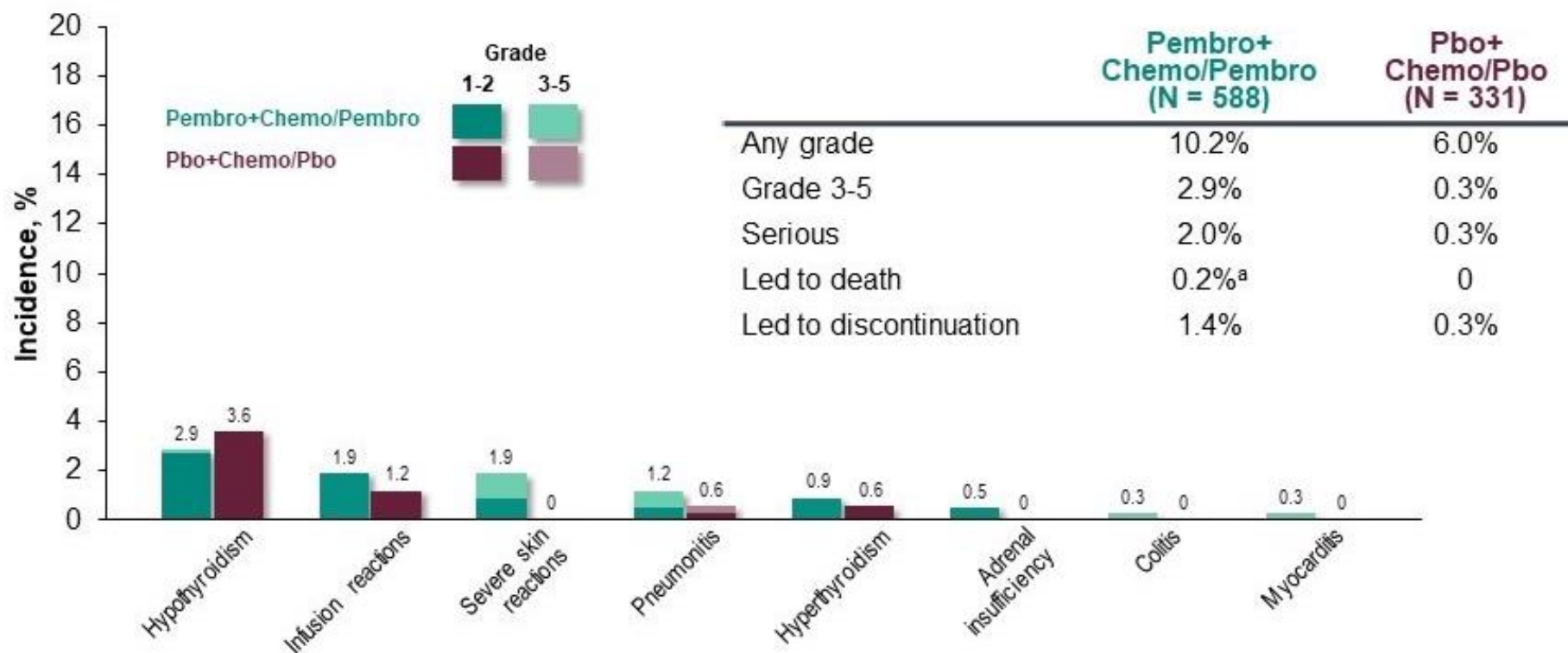
Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions with Incidence ≥ 10 Patients

(Schmid P, N Engl J Med 2020;382:810-21.)

(Schmid P, N Engl J Med 2022;386:556-67.)

トリプルネガティブ早期乳癌の術前化学療法 KEYNOTE-522:免疫関連有害事象(術後療法)

Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions in Adjuvant Phase



	Pembro+Chemo/Pembro (N = 588)	Pbo+Chemo/Pbo (N = 331)
Any grade	10.2%	6.0%
Grade 3-5	2.9%	0.3%
Serious	2.0%	0.3%
Led to death	0.2% ^a	0
Led to discontinuation	1.4%	0.3%

Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions with Incidence ≥ 2 Patients

(Schmid P, N Engl J Med 2020;382:810-21.)

(Schmid P, N Engl J Med 2022;386:556-67.)

CQ16 周術期トリプルネガティブ乳癌に対して、免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか？

推奨

- ペムブロリズマブ（抗PD-1抗体）の投与を弱く推奨する。

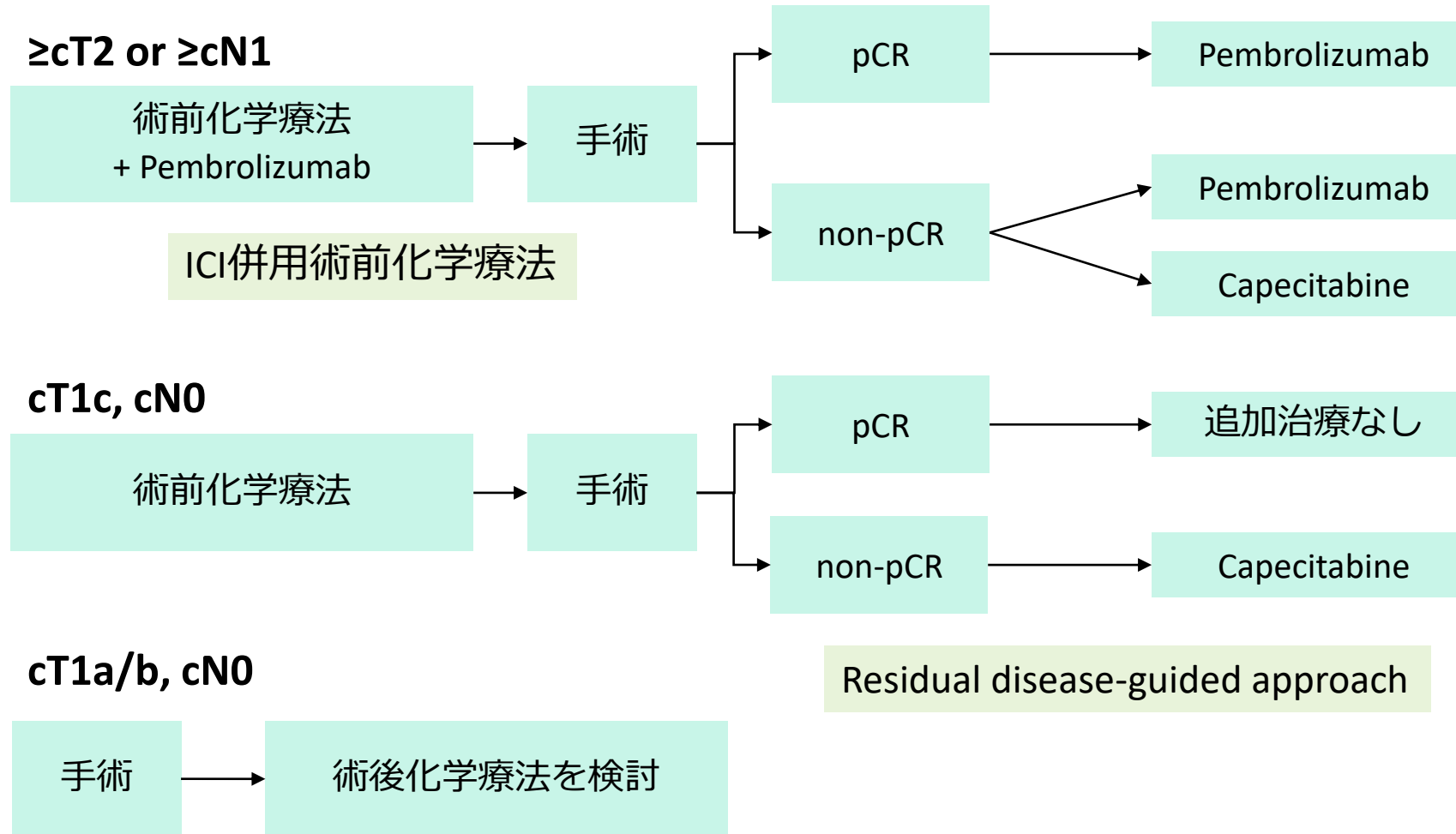
推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：中，合意率：80%（32／40）

推奨におけるポイント

- 対象患者の選定，併用薬剤，用法・用量は，解説文にある当該臨床試験（KEYNOTE-522試験）の適格基準や投与レジメンを参考に決定すること。

トリプルネガティブ乳癌の周術期化学療法として，ペムブロリズマブを併用することでEFSの改善，pCR率の向上が示されており，重篤な有害事象や免疫関連有害事象はペムブロリズマブの併用により増加するが，益が害を上回ると考えた。OSの結果は確実ではなく，不可逆的な免疫関連有害事象もあるため，患者希望については多様性があると考えられた。アテゾリズマブの併用についてはpCR率の向上が示されているが，予後に関するデータが不足していた。

トリプルネガティブ早期乳癌(*gBRCA1/2* wild type/unknown)の周術期治療アルゴリズム

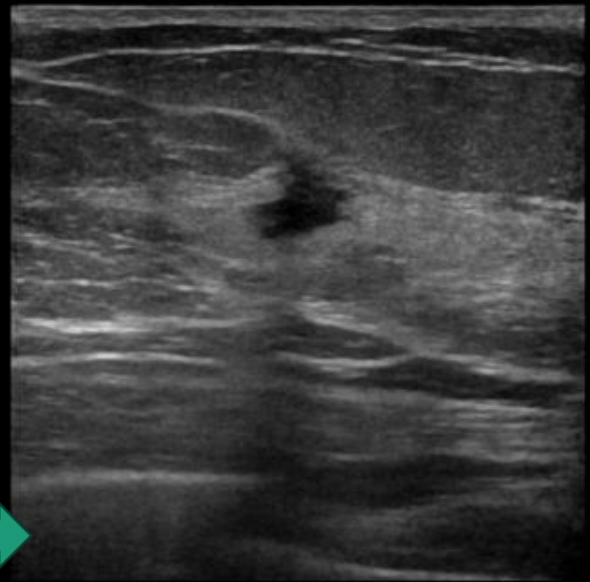
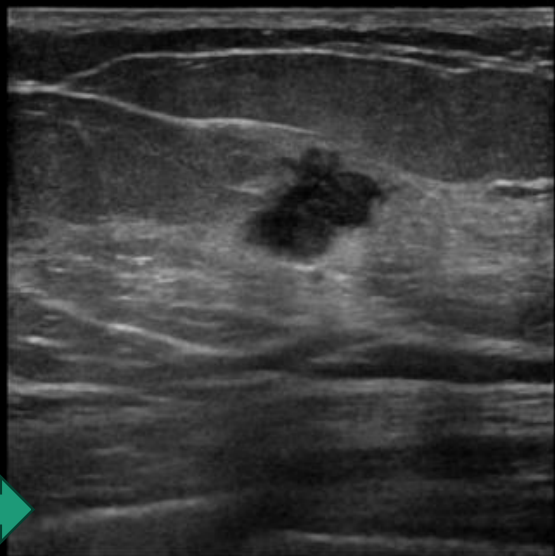


本症例は、、、

- Pembrolizumab + 化学療法での術前化学療法をICし同意されたが、治療日に化学療法のみでの術前化学療法を希望された。
- *BRCA*遺伝学的検査はICし同意されたため、担当外来に紹介したが検査に同意されなかったため実施しなかった。

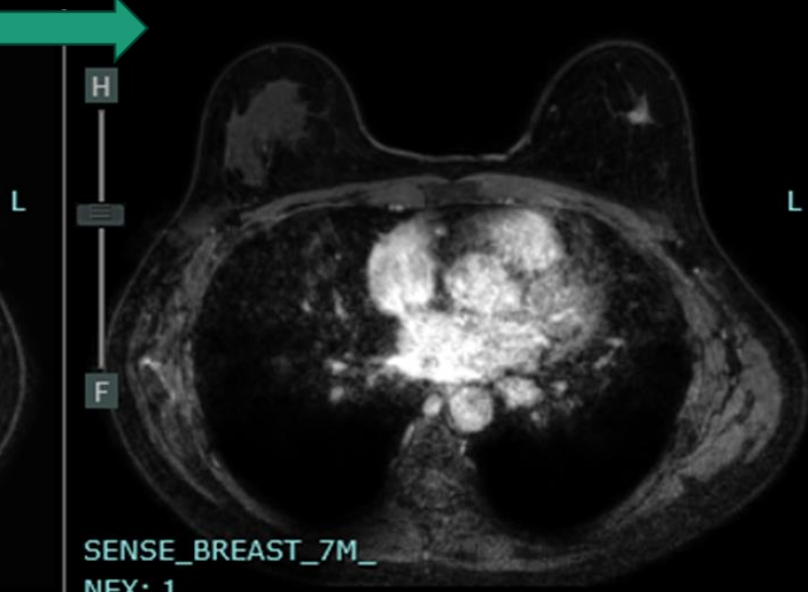
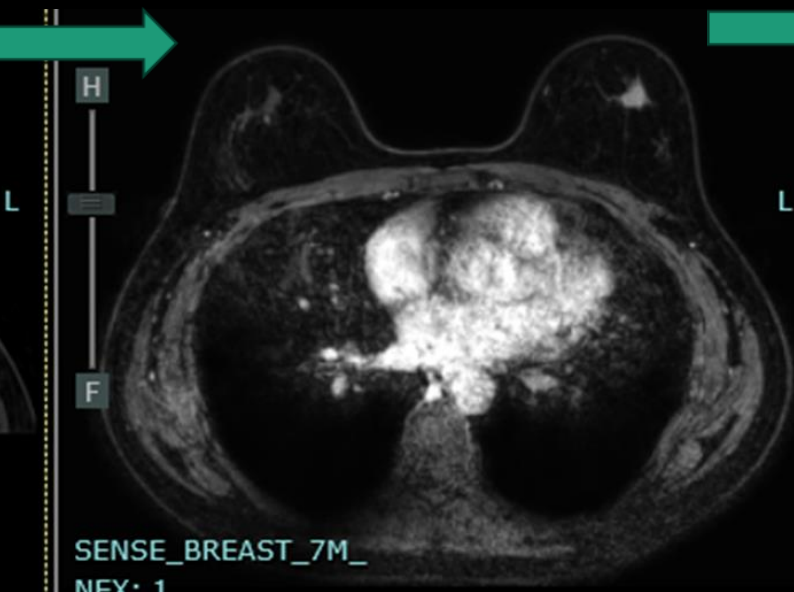
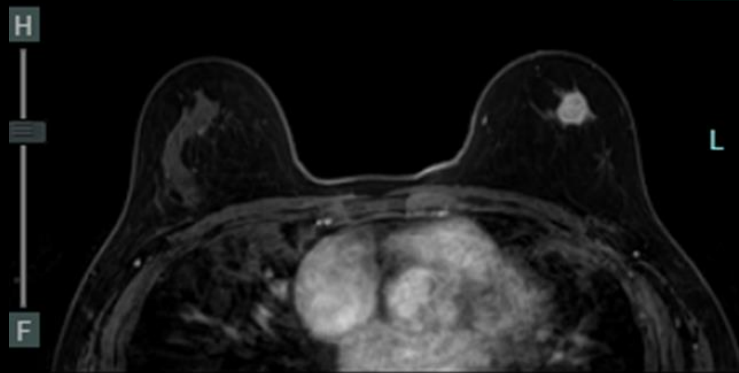
1

27



NAC : ddEC× 4 サイクル

wPTX× 4 サイクル



【術前診断】左乳癌(solid/TNBC) cT2N0M0 Stage II
→NAC後 cT1N0M0 stage I (cPR)

【手術】It Bt (NSM) +SN (再建は後日検討を希望された。)

【病理結果】

ypT1b(浸潤径 **7mm**), invasive ductal carcinoma, solid type,
g, Ly0, V0、NG3,HGⅢ

ER陰性(0%), PR陰性(0%), HER2陰性(スコア 1), Ki67陽性率 82.7%,
pN0(0/2)(sn), M0,

組織学的治療効果：**Grade 1a**

術前化学療法後non-pCRの場合の術後補助療法

・質問3.

TNBCに対してアンスラサイクリン系＋タキサン系による術前化学療法にてnon-pCRの場合の術後補助療法は何を選択する？

(1) BRCA病的バリエント陽性の場合

(2) BRCA病的バリエント陰性の場合

①カペシタビン

②オラパリブ

③ペンブロリスマブ

④経過観察

⑤その他

Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy

N. Masuda, S.-J. Lee, S. Ohtani, Y.-H. Im, E.-S. Lee, I. Yokota, K. Kuroi, S.-A. Im, B.-W. Park, S.-B. Kim, Y. Yanagita, S. Ohno, S. Takao, K. Aogi, H. Iwata, J. Jeong, A. Kim, K.-H. Park, H. Sasano, Y. Ohashi, and M. Toi

CREATE-X

residual disease-guided approach
(残存病変に基づく治療)

HER2-

NAC

Surgery

Pathology
Non-pCR
or node +

R
(n=900)

Control:
Standard therapy

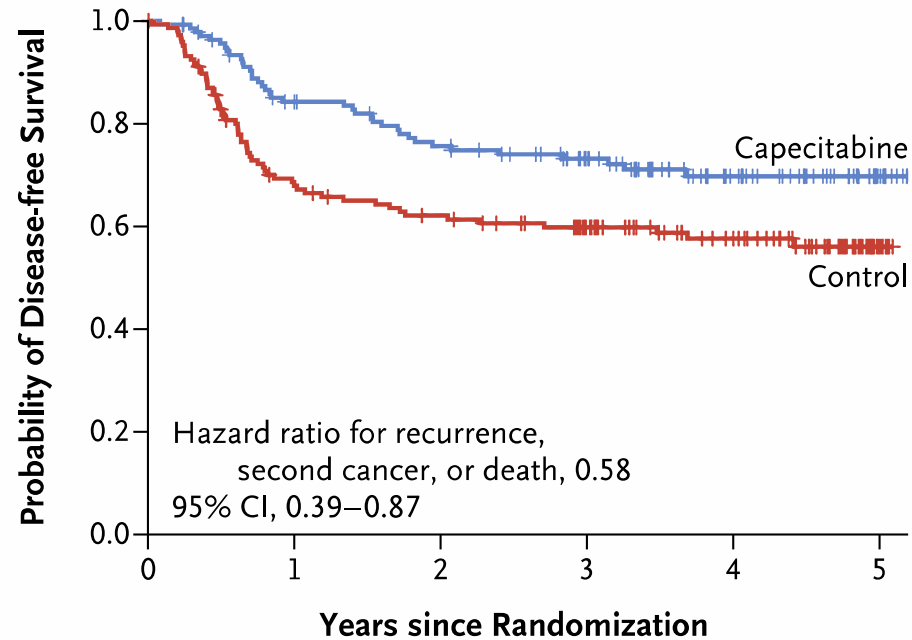
Standard therapy
+ Capecitabine

対象:年齢20~74歳、HER2陰性、ECOG PS0/1、
アンスラサイクリン系and/orタキサン系による術前補助化学療法を受け、
病理検査でnon-pCRまたはリンパ節転移陽性のpCRと判定された
Stage I~IIIB。

2007年2月~2012年7月、910例 (日本 : 606例)

CREATE-X: DFS, OS (TNBC subset)

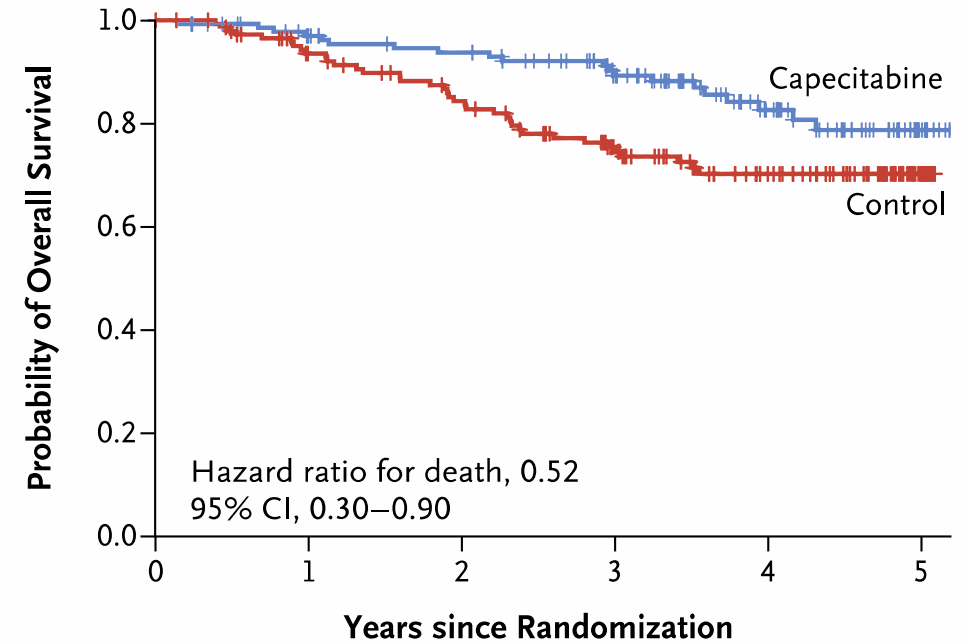
C Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	109	96	76	42	11
Control	147	95	84	69	47	6

D Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	124	116	91	50	11
Control	147	125	108	82	52	9

(Masuda N, N Engl J Med 2017;376:2147-59.)

高田先生よりご提供頂いたスライドより

CQ10 術前化学療法で病理学的完全奏効（pCR）が得られなかったHER2陰性早期乳癌に対する術後化学療法として、カペシタビンは勧められるか？

推奨

- カペシタビン6～8サイクルの投与を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：中，合意率：77%（36/47）

推奨におけるポイント

- 乳房およびリンパ節での浸潤癌の消失，または乳管内成分のみ遺残する場合をpCRと定義している。
- 層別解析においては，トリプルネガティブ乳癌でDFS，OSの改善が認められた。

HER2陰性早期乳癌, *gBRCA1/2* PGV+の術後治療 OlympiA試験: 試験デザイン

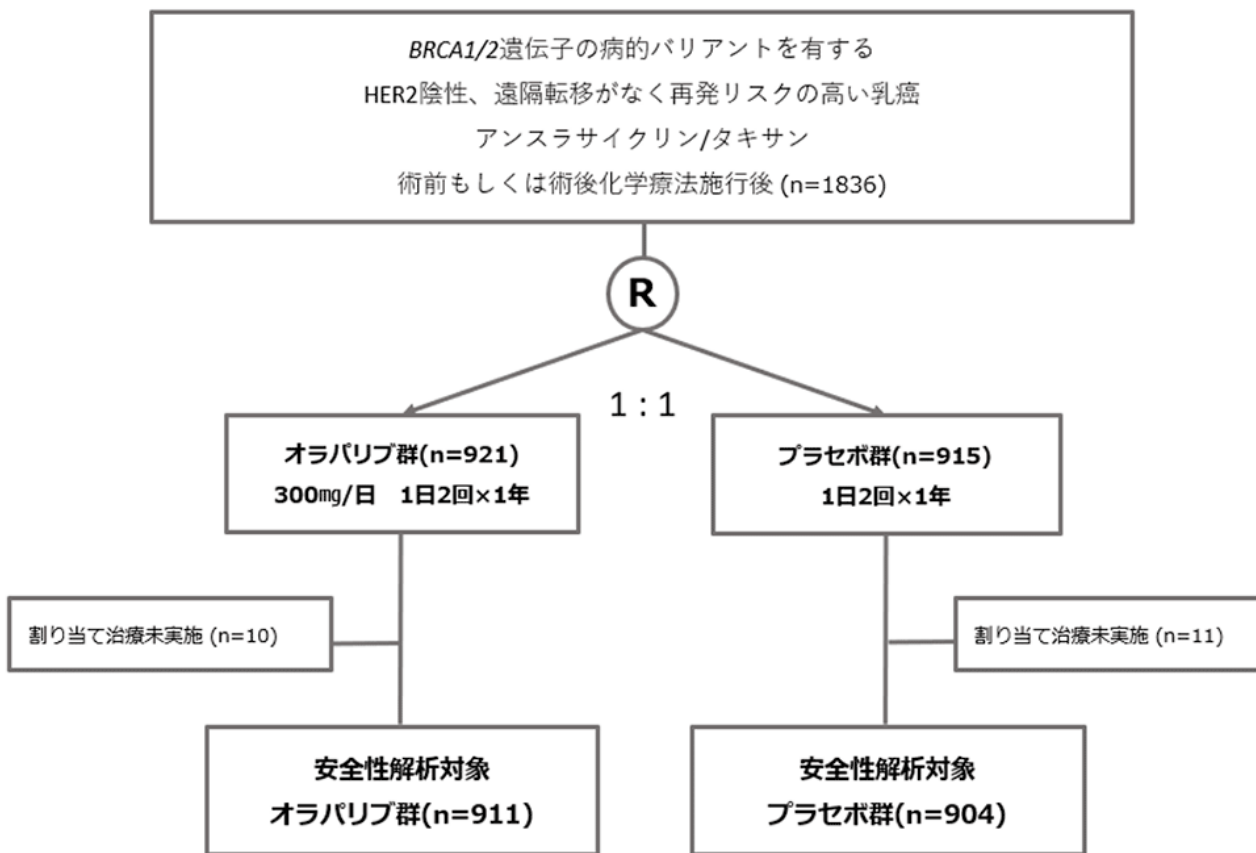


表1 OlympiA 試験における再発高リスク患者の判断基準

	術前化学療法後	術後化学療法施行後
HR 陽性 HER2 陰性	<ul style="list-style-type: none"> non-pCR*¹ かつ clinical and pathological stage and estrogen-receptor status and histologic grade (CPS & EG) スコア*²が3以上 	<ul style="list-style-type: none"> 病理学的に腋窩リンパ節転移4個以上
TNBC	<ul style="list-style-type: none"> non-pCR*¹ 	<ul style="list-style-type: none"> pT2 以上あるいは pN1 以上

*1: 乳房および/あるいは腋窩リンパ節に浸潤癌が残存。

*2: 表2 参照。

表2 CPS&EG スコア

臨床病期, 病理病期, ER 発現, 核グレードの点数の合計 (0~6 点) で判断する。

	0 点	1 点	2 点
臨床病期	0- II A	II B- III A	III B- III C
病理病期	0- I	II A- III B	III C
ER 発現* ³	1%以上	1%未満	
核グレード* ^{3,4}	1-2	3	

*3: ER 発現や核グレードは診断時 (術前化学療法開始前) の生検結果を用いる^{4,5)}。

*4: 核グレードが決められない場合, 通常組織学的グレード分類を使用する。Nottingham グレードのみ報告されている場合には, Nottingham 分類のスコアが9点であれば CPS&EG スコア1点を採点する。

HER2陰性早期乳癌, gBRCA1/2 PGV+の術後治療 OlympiA試験: 患者背景


	Olaparib (N = 921)	Placebo (N = 915)
Age, years, median (interquartile range)	42 (36–49)	43 (36–50)
BRCA gene affected in germline		
BRCA1	657 (71.3%)	670 (73.2%)
BRCA2	261 (28.3%)	239 (26.1%)
BRCA1 and BRCA2	2 (0.2%)	5 (0.5%)
BRCA testing available		
Local and central BRCA result*	590 (64.1%)	585 (63.9%)
Local testing only	90 (9.8%)	96 (10.5%)
Central Myriad testing only	240 (26.1%)	234 (25.6%)
No local or central Myriad testing available	1 (0.1%)	0 (0.0%)
Primary breast cancer surgery		
Mastectomy	698 (75.8%)	673 (73.6%)
Conservative surgery only	223 (24.2%)	240 (26.2%)
Missing	0 (0.0%)	2 (0.2%)

*Local/Central discordant results: Olaparib 13 (2.2%), Placebo 10 (1.7%), Total 23 (2.0%)

(Tutt AN, N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.)

(Geyer CE, Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268.)

HER2陰性早期乳癌, gBRCA1/2 PGV+の術後治療 OlympiA試験: 患者背景

	Olaparib (N = 921)	Placebo (N = 915)
Hormone receptor status*		
ER and/or PgR positive ☐  / HER2-negative [Ⓞ]	168 (18.2%)	157 (17.2%)
Triple negative breast cancer [Ⓡ]	751 (81.5%)	758 (82.8%)
Menopausal status (female only)		
Premenopausal	572/919 (62.2%)	553/911 (60.7%)
Postmenopausal	347/919 (37.8%)	358/911 (39.3%)
Prior chemotherapy		
Adjuvant (ACT)	461 (50.1%)	455 (49.7%)
Neoadjuvant (NACT)	460 (49.9%)	460 (50.3%)
Anthracycline and taxane regimen	871 (94.6%)	849 (92.8%)
Neo(adjuvant) platinum-based therapy	247 (26.8%)	238 (26.0%)
Concurrent endocrine therapy (ER and/or PgR positive only)	146/168 (86.9%)	146/157 (93.0%)

*Defined by local test results

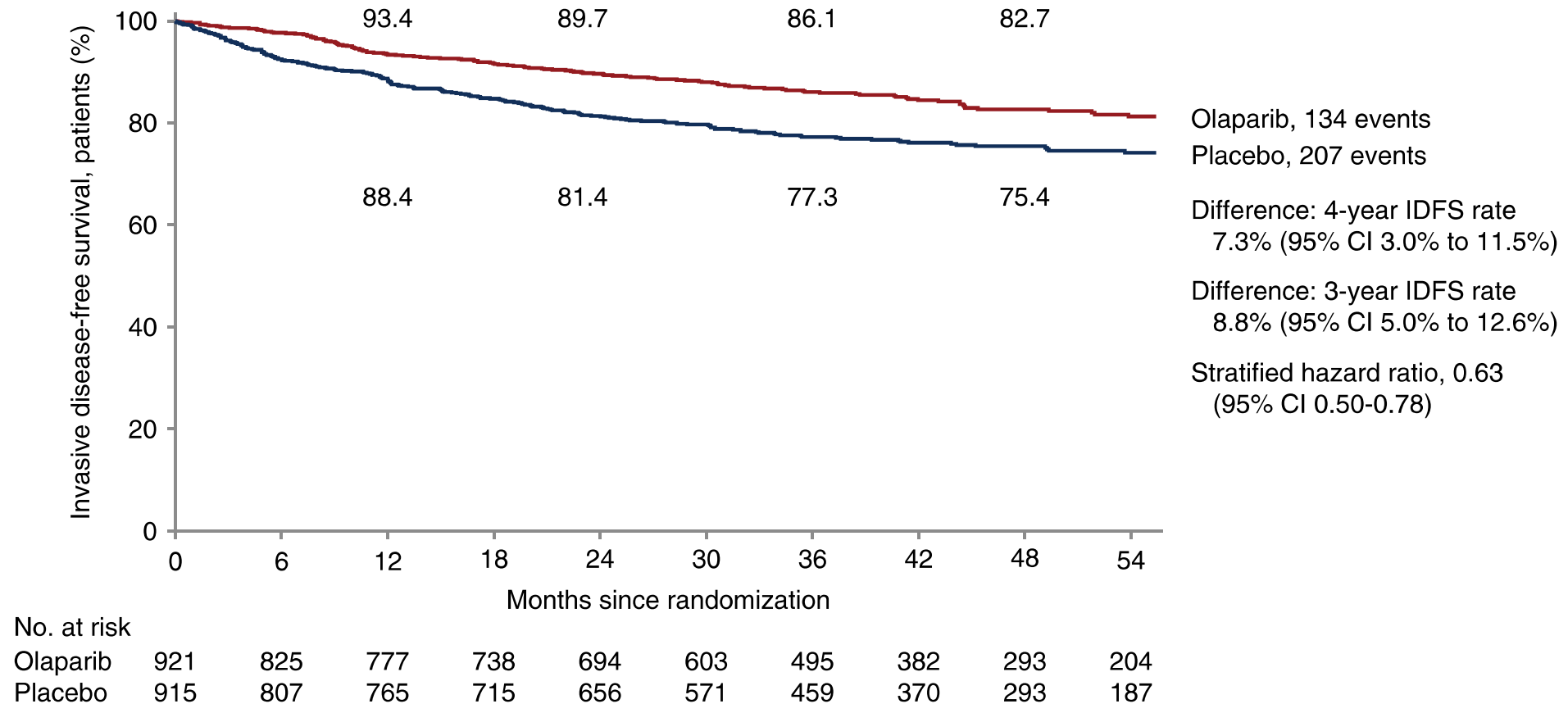
[Ⓞ]Following a protocol amendment in 2015, the first patient with hormone receptor-positive disease was enrolled in December 2015

[Ⓡ]Two patients are excluded from the summary of the triple negative breast cancer subset because they do not have confirmed HER2-negative status

(Tutt AN, N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.)

(Geyer CE, Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268.)

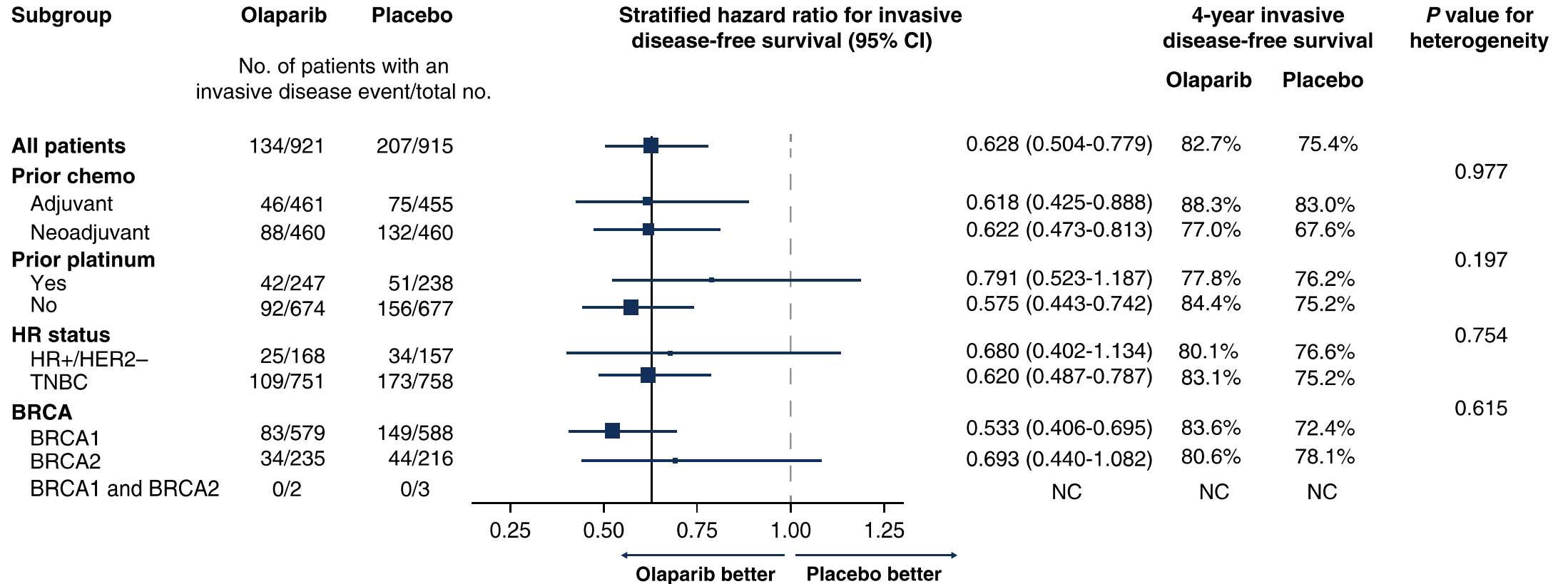
HER2陰性早期乳癌, *gBRCA1/2* PGV+の術後治療 OlympiA試験: iDFS



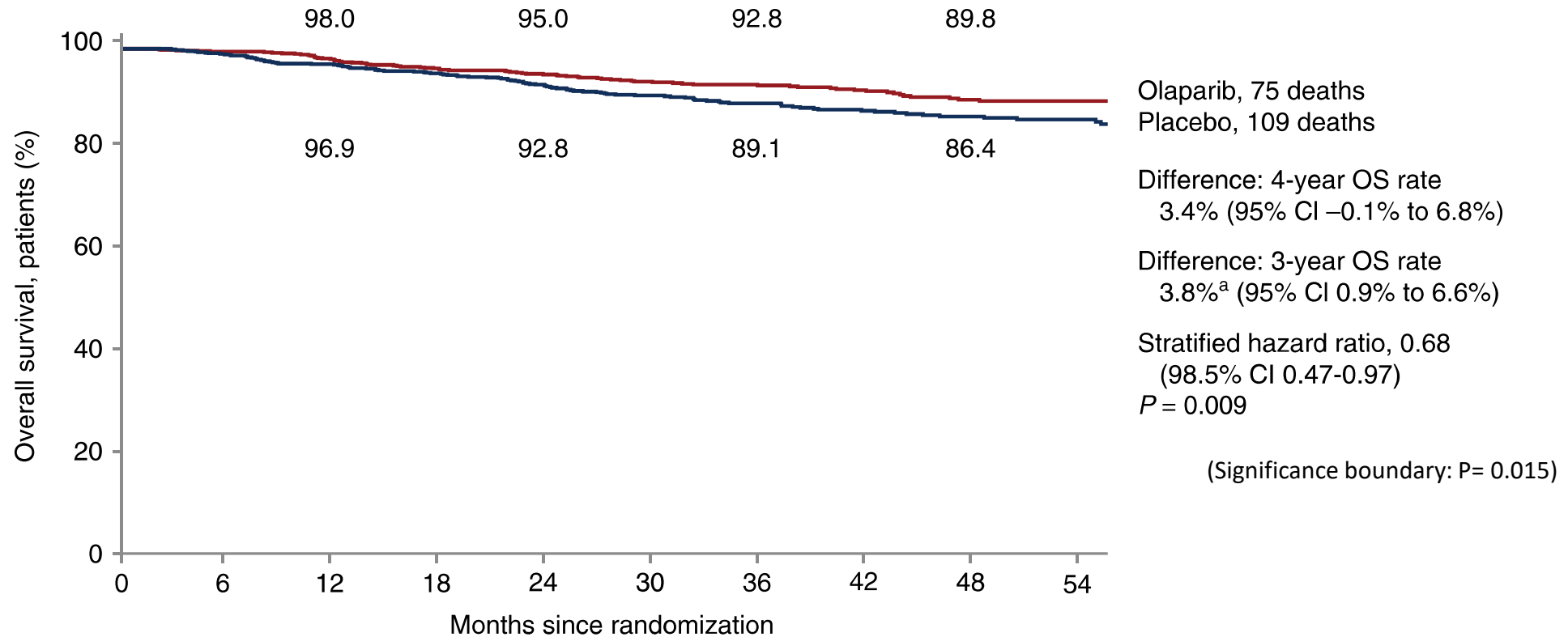
(Tutt AN, N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.)

(Geyer CE, Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268.)

HER2陰性早期乳癌, *gBRCA1/2* PGV+の術後治療 OlympiA試験: iDFS, subgroup



HER2陰性早期乳癌, *gBRCA1/2* PGV+の術後治療 OlympiA試験: OS



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Olaparib	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218

(Tutt AN, N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.)

(Geyer CE, Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268.)

HER2陰性早期乳癌, gBRCA1/2 PGV+の術後治療 OlympiA試験: 有害事象

Adverse Event	Olaparib (N=911)				Placebo (N=904)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3†	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade ≥3†
	<i>number of patients (percent)</i>							
Nausea	518 (56.9)	390 (42.8)	121 (13.3)	7 (0.8)	211 (23.3)	185 (20.5)	26 (2.9)	0
Fatigue	365 (40.1)	240 (26.3)	109 (12.0)	16 (1.8)	245 (27.1)	188 (20.8)	53 (5.9)	4 (0.4)
Anemia	214 (23.5)	68 (7.5)	67 (7.4)	79 (8.7)	35 (3.9)	19 (2.1)	13 (1.4)	3 (0.3)
Vomiting	206 (22.6)	160 (17.6)	40 (4.4)	6 (0.7)	74 (8.2)	64 (7.1)	10 (1.1)	0
Headache	180 (19.8)	145 (15.9)	33 (3.6)	2 (0.2)	152 (16.8)	120 (13.3)	31 (3.4)	1 (0.1)
Diarrhea	160 (17.6)	125 (13.7)	32 (3.5)	3 (0.3)	124 (13.7)	96 (10.6)	25 (2.8)	3 (0.3)
Decreased neutrophil count	146 (16.0)	36 (4.0)	66 (7.2)	44 (4.8)	59 (6.5)	17 (1.9)	35 (3.9)	7 (0.8)
Decreased white-cell count	143 (15.7)	41 (4.5)	75 (8.2)	27 (3.0)	52 (5.8)	27 (3.0)	22 (2.4)	3 (0.3)
Decreased appetite	119 (13.1)	101 (11.1)	16 (1.8)	2 (0.2)	53 (5.9)	45 (5.0)	8 (0.9)	0
Dysgeusia	107 (11.7)	101 (11.1)	6 (0.7)	0	38 (4.2)	36 (4.0)	2 (0.2)	0
Dizziness	104 (11.4)	91 (10.0)	12 (1.3)	1 (0.1)	67 (7.4)	61 (6.7)	5 (0.6)	1 (0.1)
Arthralgia	84 (9.2)	60 (6.6)	22 (2.4)	2 (0.2)	107 (11.8)	85 (9.4)	20 (2.2)	2 (0.2)

(Tutt AN, N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.)

CQ33 生殖細胞系列BRCA病的バリエントを有する早期乳癌患者の術後療法として、PARP阻害薬は勧められるか？

推奨

- HER2陰性早期乳癌に対して、再発リスクが高い場合、周術期化学療法後にオラパリブを1年間投与することを強く推奨する。

推奨の強さ 1，エビデンスの強さ：中，合意率：90%（66/73）

【推奨におけるポイント】

- 再発リスクに基づく患者選択は、解説文中のOlympiA試験の適格規準および除外規準を参考に決定すること。
- 周術期化学療法を行っていない場合及びHER2陽性早期乳癌の場合、PARP阻害薬のエビデンスは乏しい。
- 薬物CQ5またはCQ6の投与患者対象と重複する場合、治療の選択に際しては、各治療法の益と害のバランス、患者の希望を考慮して決めること。

術前化学療法後non-pCRの場合の術後補助療法

- 質問4.

TNBCに対してICI併用術前化学療法にてnon-pCRの場合の術後補助療法は何を選択する？

(1) BRCA病的バリエント陽性の場合

(2) BRCA病的バリエント陰性の場合

①ペンブロシズマブ

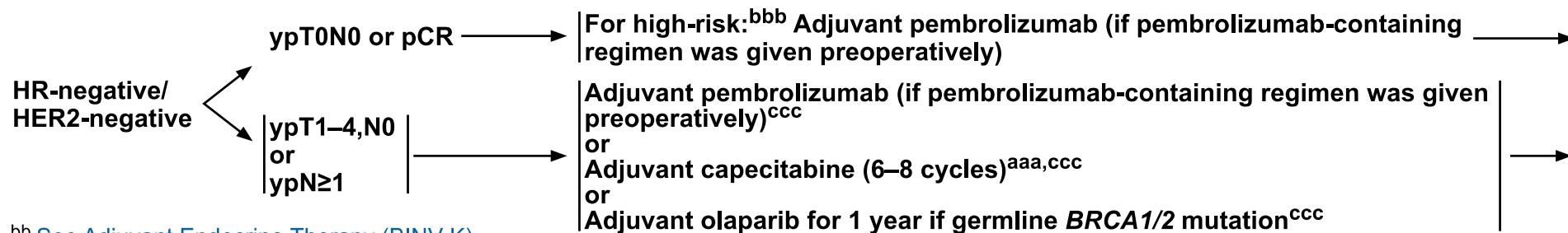
②カペシタビン

③オラパリブ

④その他

TNBC (*gBRCA1/2* PGVなし), NAC後non-pCRの術後治療の選択 ～PembrolizumabかCapecitabineか？

- NCCN guideline



^{bb} See Adjuvant Endocrine Therapy (BINV-K).

^{cc} See Preoperative/Adjuvant Therapy Regimens (BINV-L).

^{ff} Consider adjuvant bisphosphonate therapy for risk reduction of distant metastasis for 3–5 years in postmenopausal patients (natural or induced) with high-risk node-negative or node-positive tumors.

^{gg} Consider extended adjuvant neratinib following adjuvant trastuzumab-containing therapy for patients with HR-positive, HER2-positive disease with a perceived high risk of recurrence. The benefit or toxicities associated with extended neratinib in patients who have received pertuzumab or ado-trastuzumab emtansine is unknown.

^{hh} Updated results from the adjuvant APHINITY trial in HER2-positive early breast cancer, with a median follow-up of 8.4 years, have confirmed the benefit of adding pertuzumab to trastuzumab plus chemotherapy in preventing recurrences.

^{aaa} Recommendations do not apply to residual DCIS (ypTis).

^{bbb} High-risk criteria include stage II–III TNBC. The use of adjuvant pembrolizumab (category 2A) may be individualized.

^{ccc} There are no data on sequencing or combining adjuvant capecitabine, pembrolizumab and/or olaparib in patients who meet criteria for treatment with one or more of these agents. However, their sequential/combined use may be considered in certain patients with high-risk of recurrence.

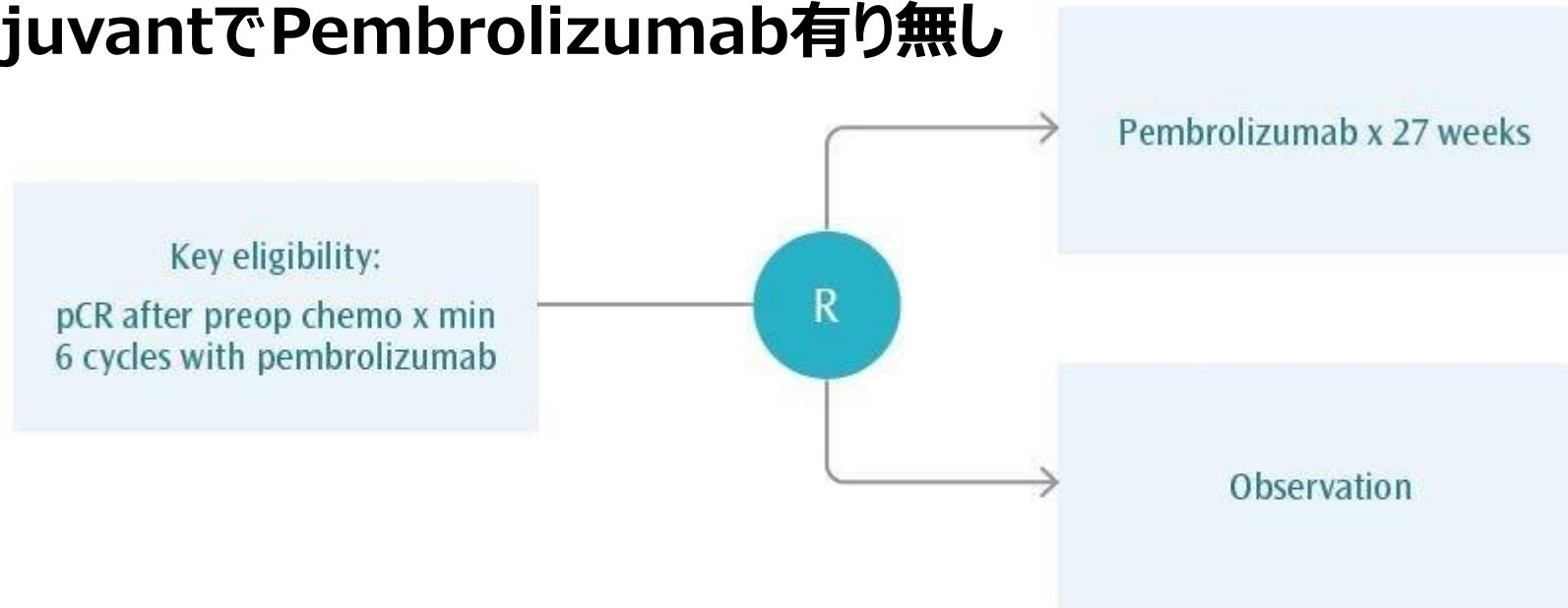
- Pembrolizumabを術前に併用していれば術後にpembrolizumab
- Pembrolizumabを術前に併用していなければ術後にcapecitabine or Olaparib
- 今後の課題
 - ICIの最適な投与期間は？
 - 再発リスクが特に高いと想定される場合の最適な術後治療のレジメンは？

(NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 4, 2023)

高田先生よりご提供頂いたスライドより

OptimICE-PCR (Alliance A012103 : Ⅲ相試験)

PembrolizumabでNAC
pCR→adjuvantでPembrolizumab有り無し



Stratification factors:

- Baseline nodal status
- Receipt of anthracycline chemotherapy: yes vs. no

NeoPACT試験

Clinical and biomarker results of neoadjuvant phase II study of pembrolizumab and carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer (TNBC) (NeoPACT).

Priyanka Sharma, Shane Richard Stecklein, Rachel Yoder, Joshua M. Staley, Kelsey Schwensen, Anne O'Dea, Lauren Elizabeth Nye, Manana Elia, Deepti Satelli, Gregory Crane, Rashna Madan, Maura F. O'Neil, Jamie L. Wagner, Kelsey E. Larson, Christa Balanoff, Milind A. Phadnis, Andrew K. Godwin, Roberto Salgado, Qamar J. Khan, Joyce O'Shaughnessy; University of Kansas Medical Center, Westwood, KS; University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS; The University of Kansas Cancer Center, Kansas City, KS; University of Kansas Cancer Center, Westwood, KS; The University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS; GZA-ZNA Hospitals, Antwerp, Belgium; Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX

Background: Addition of pembrolizumab to anthracycline-taxane-platinum chemotherapy improves pathologic complete response (pCR) and event free survival (EFS) in TNBC. Aim of this study was to assess the efficacy of the anthracycline free neoadjuvant regimen of pembrolizumab plus carboplatin plus docetaxel (Cb+D) in TNBC. **Methods:** In this multicenter study, eligible patients with stage I-III TNBC received carboplatin (AUC 6) + docetaxel (75 mg/m²) + pembrolizumab (200 mg) every 21 days x 6 cycles. The primary endpoint was pCR (no evidence of invasive tumor in breast and axilla). Secondary endpoints were residual cancer burden (RCB), EFS, toxicity, and immune response biomarkers. RNA isolated from pretreatment tumor tissue was subjected to next generation sequencing. Samples were classified as DNA Damage Immune Response (DDIR) signature and DetermalO signature positive/negative using predefined cutoffs. Evaluation of stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs) was performed using standard criteria. **Results:** 117 patients were enrolled from September 2018 to January 2022. 18% were African American, 39% had node positive disease, 88% had stage II/III disease and 15% had ER/PR 1-10%. Pathologic response information is available for 105 patients. pCR and RCB 0+1 rates were 60% (95% CI 51%-70%) and 71% (95% CI 62%-80%), respectively. Treatment related adverse events led to discontinuation of any trial drug in 12% of patients. Immune adverse events were observed in 28% of patients (Grade ≥3=6%). 47% of patients had sTILs ≥30%, 48% were DetermalO positive, and 61% DDIR positive. The table describes the impact of these biomarkers on pCR and RCB. The areas under the prediction curve (AUC) for pCR were 0.660, 0.709, and 0.719 for DDIR, sTILs, and DetermalO respectively. At a median follow up of 21 months, 2-year EFS is 88% in all patients; 98% in pCR group and 82% in no pCR group. **Conclusions:** Neoadjuvant pembrolizumab plus Cb+D regimen yields pCR of 60% and 2-year EFS of 88% in the absence of adjuvant pembrolizumab. The regimen was well tolerated, and no new toxicity signals were noted. Immune enrichment identified by sTILs or DetermalO signature was associated with high pCR rates approaching or exceeding 80%. PD-L1 and additional biomarker analyses are ongoing. Clinical trial information: NCT03639948. Research Sponsor: Merck & Co, Inc.

Variable	pCR			RCB 0+1		
	Frequency	OR (95% CI)	p	Frequency	OR (95% CI)	p
ER/PR						
<1%	53/87 (61%)	1		62/86 (72%)	1	
1-10%	10/18 (56%)	0.71 (0.25-2.01)	0.518	12/18 (67%)	0.70 (0.23-2.10)	0.523
sTILs						
< 30%	19/42 (45%)	1		26/41 (63%)	1	
≥ 30%	29/37 (78%)	4.39 (1.63-11.82)	0.003	30/37 (81%)	2.47 (0.87-6.99)	0.088
DDIR						
Negative	16/35 (46%)	1		20/34 (58%)	1	
Positive	39/55 (71%)	2.90 (1.20-7.00)	0.018	44/55 (80%)	2.80 (1.08-7.24)	0.034
DetermalO						
Negative	20/47 (43%)	1		27/46 (59%)	1	
Positive	35/43 (81%)	5.91 (2.26-15.45)	<0.001	37/43 (86%)	4.34 (1.53-12.32)	0.006

sTILs available for n=79DDIR and DetermalO available for n=90

- NAC Phase II
- Pembrolizumab + カルボプラチン + パクリタキセル (アンスラサイクリンなし)
- AdjuvantではPembrolizumab使わない。
- ER10%まで対象

Shorter Anthracycline-Free Chemo Immunotherapy Adapted to Pathological Response in Early Triple Negative Breast Cancer (SCARLET), A Randomized Phase III Study (SWOG)

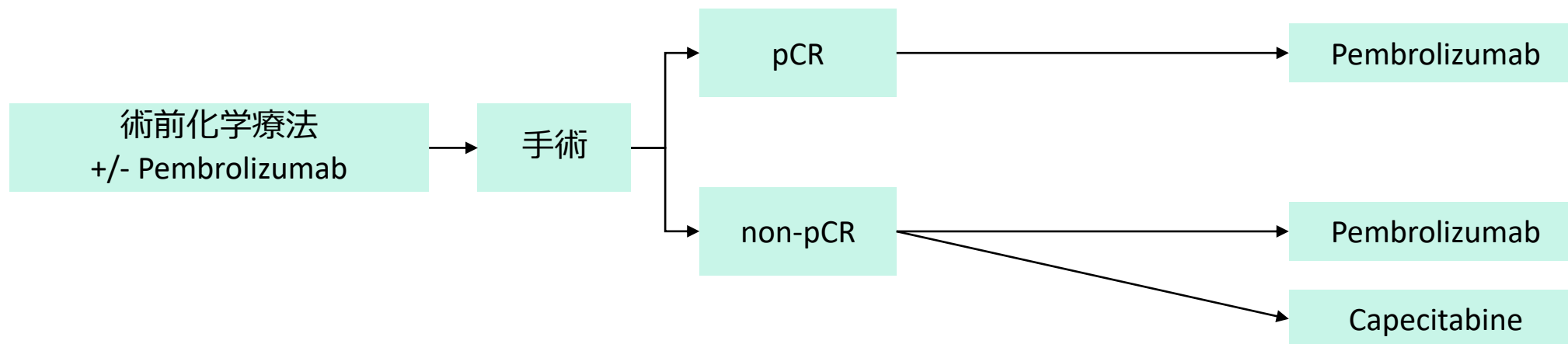
NAC Phase III

- Arm1 (アンスラサイクリンなし群)
Pembrolizumab + カルボプラチン + パクリタキセル
- Arm2 (アンスラサイクリンあり群)
Pembrolizumab + カルボプラチン + パクリタキセル
→ Pembrolizumab + EC

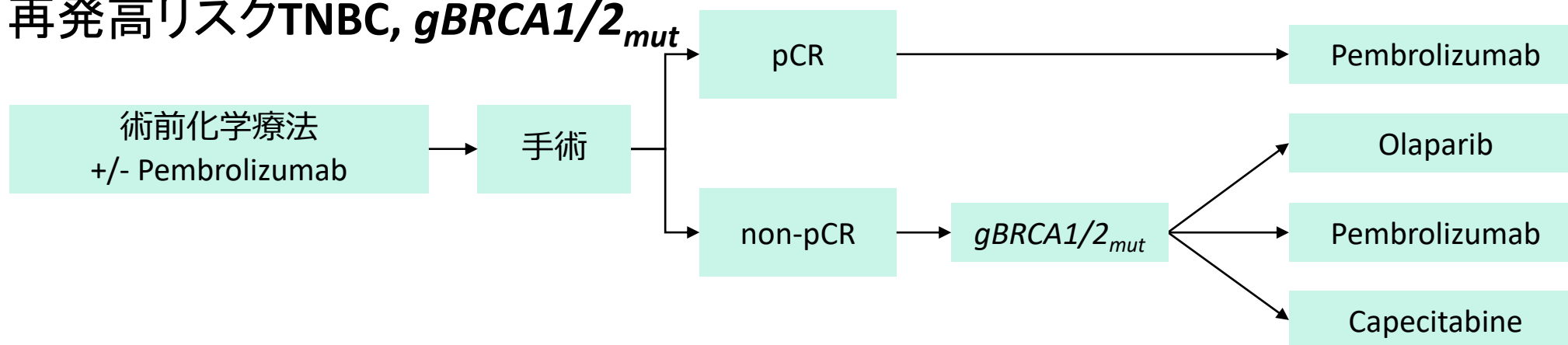
A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer

Phase II NAC single arm : Pembrolizumab + **Olaparib** + CT

再発高リスクTNBC, *gBRCA1/2* wild type/unknown



再発高リスクTNBC, *gBRCA1/2*_{mut}



まとめ

- トリプルネガティブ早期乳癌の周術期治療
 - 再発高リスクではPembrolizumab併用の術前化学療法。
 - NACにてnon-pCRでは、 Pembrolizumab or Capecitabine
 - 術後のPembrolizumabの至適投与法に関しては今後の新規試験結果を確認していく必要がある。
- *BRCA1/2*病的バリエーションを有する場合
 - 再発高リスクではOlaparibによる術後補助療法（iDFS, OS改善）。