

# HER2 陰性乳癌に対する周術期薬物療法

宮崎大学 呼吸器・乳腺外科

富永洋平



**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

# 設問 1

- 健康状態に問題のない閉経後女性（60歳）のHER2陰性ER陽性乳癌患者。
- Bt+Ax 浸潤径は4cm HG II Ki67は18%リンパ節転移は3個。
- オンコタイプDXの再発スコアは35だった。
  
- 術後化学療法の方針は？

- 治療効果予測因子 (predictive factor)
  - 1. ホルモン受容体 ; ER
  - 2. HER2
  - 3. 多遺伝子アッセイ (OncotypeDX等) (予後因子でもある)
  - 4. *BRCA1/2*遺伝子
  - 5. PD-L1
  
- 予後予測因子 (prognostic factor)
  - 1. 臨床病期 (stage)
  - 2. グレード (HG, NG)
  - 3. ホルモン受容体 ; ER
  - 4. HER2
  - 5. Ki67

# 乳癌診療ガイドライン 2022年版

---

**CQ11 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）

## 推奨におけるポイント

■Oncotype DXを用いたTAILORx試験では、RS25以下の場合には全体集団において化学療法を行わないことによるIDFS（浸潤癌の無病生存期間）の非劣性が証明されているが、探索的解析において、50歳以下かつRS16～25の女性は化学療法群で遠隔転移再発率の低下が示されており、化学療法を行うことを検討してもよい。リンパ節転移陽性例においてはRxPONDER試験の結果が報告されており、閉経状況に応じた治療選択が今後の課題である。

■Mammaprintや他の多遺伝子アッセイは、本CQに対して推奨を行うための根拠となる前向きランダム化比較試験が乏しいため推奨に関わる評価は行わなかった。

## 1) Oncotype DX

Oncotype DXは、ホルマリン固定標本を用いて16個の腫瘍関連遺伝子と5個の参照遺伝子から構成される21個の遺伝子をRT-PCRで解析し、0～100のRecurrence Score (RS) を算出する。

TAILORx試験(ER陽性HER2陰性早期乳癌が対象)

本試験では浸潤径1.1～5 cmまたは0.6～1 cmで組織学的グレード2または3のリンパ節転移陰性のホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌10,273例を対象にOncotype DXを施行し、RS $\leq$ 10：1,629例は内分泌療法のみ、RS $\geq$ 26：1,737例は化学療法＋内分泌療法が実施され、RS11～25：6,907例はランダム化され、内分泌療法のみまたは化学療法＋内分泌療法に割り付けられた。浸潤径1 cm以下は13%，腫瘍径1.1～2 cmは63%，2.1～3 cmは14%含まれていた。

# RxPONDER試験

また、リンパ節転移陽性例に対しては、RxPONDER試験の結果が報告されている<sup>6)</sup>。本試験はホルモン受容体陽性HER2陰性早期乳癌術後でリンパ節転移が1~3個、RS $\leq$ 25を対象に内分泌療法+化学療法群と内分泌療法群の2群にランダム化割り付けした比較試験である。

主要評価項目はIDFSに対する化学療法の効果とRSが25以下の範囲において、RSが上昇するに従い化学療法の効果が高まるかを検証している。5,083人の患者がランダム化され、全体の2/3が閉経後の患者であった。平均観察期間5.3年の3回目の中間解析（イベント数は予定の58%）において、閉経後と閉経前では化学療法の効果が異なることがわかり、独立モニタリング委員会の勧告により試験結果が公表された。

全体集団において、RSが0~25ではRSの違いは化学療法の効果を予測しないとされた。

また、5年のIDFSは内分泌療法+化学療法群で92.2%、内分泌療法群で91.0%と有意な差を認めなかった（HR 0.86, 95%CI 0.72-1.03,  $p=0.10$ ）。

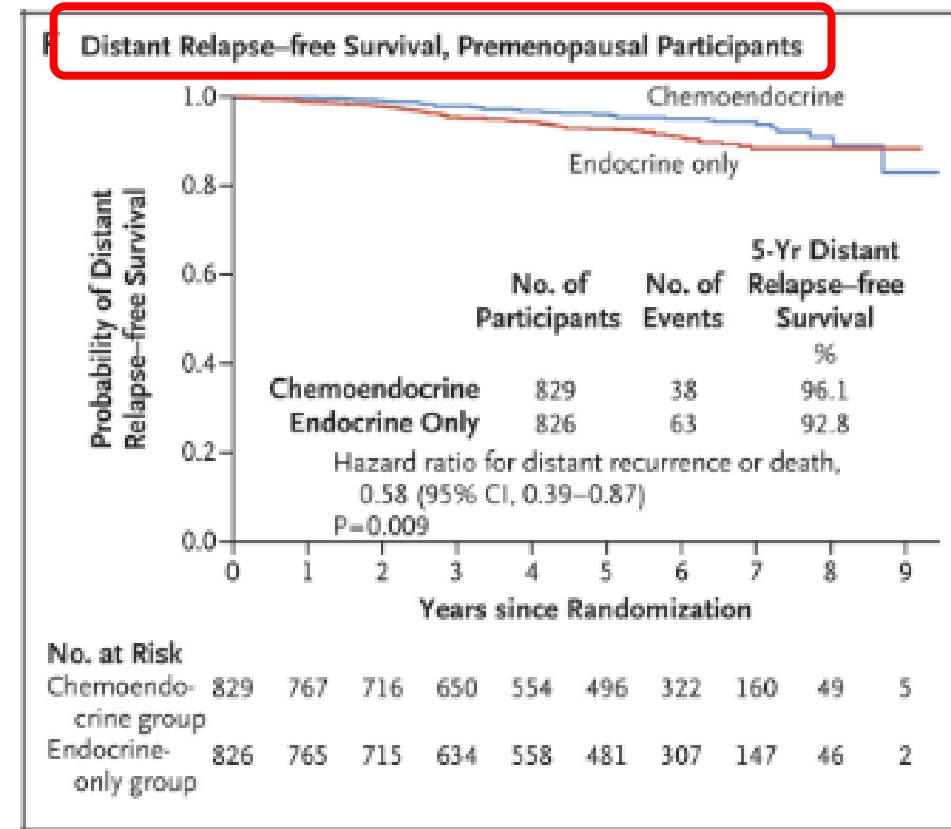
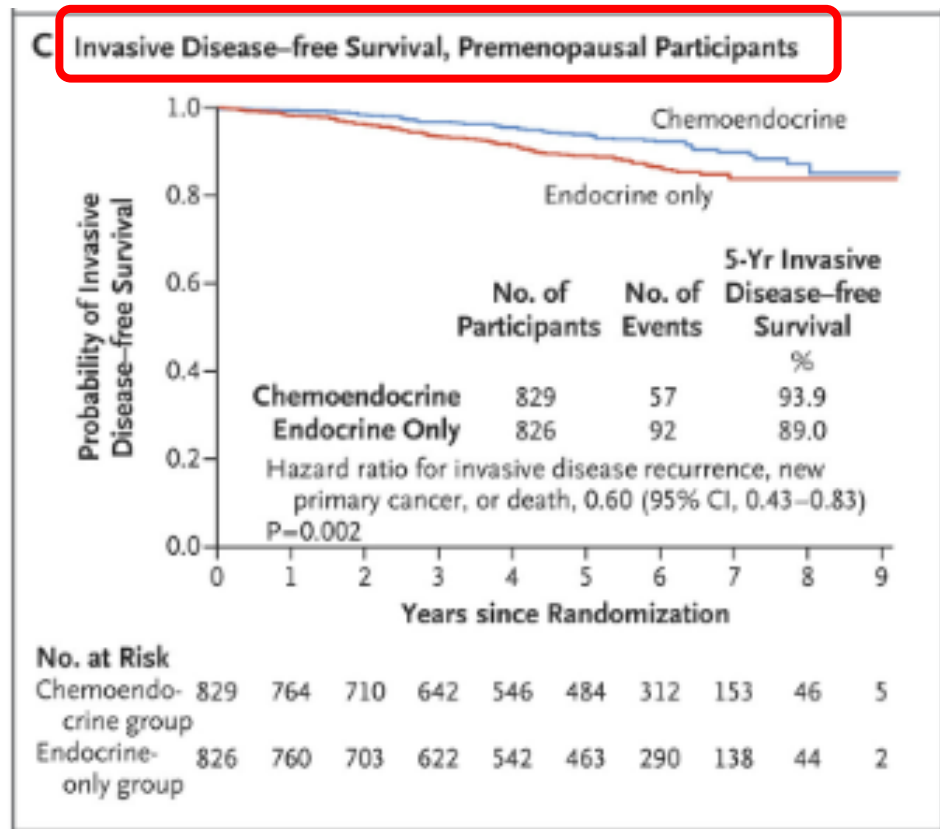


一方で化学療法の効果と閉経状況の間には交互作用が認められ、閉経後の患者において (n=3,329) 5年IDFSは内分泌療法+化学療法群で91.3%、内分泌療法群で91.9%と化学療法の有効性は示されなかった (HR 1.02, 95%CI 0.82-1.26,  $p=0.89$ ) が、閉経前患者においては (n=1,655) 5年IDFSが内分泌療法+化学療法群で93.9%、内分泌療法群で89.0%と化学療法群では有意なIDFSの改善が認められた (HR 0.60, 95%CI 0.43-0.83,  $p=0.002$ )。

リンパ節転移陽性においても、陰性と同様に閉経状況によって化学療法の効果に違いが認められており、閉経状況に応じた治療選択が今後の課題である。

# RxPONDER試験

**Figure 2. Invasive Disease-free and Distant Relapse-free Survival among Participants with a Recurrence Score of 25 or Lower among All Participants and According to Menopausal Status (Intention-to-Treat Population).**



---

**CQ9 化学療法を行う早期乳癌に対して、dose-dense化学療法は勧められるか？**

---

## 推奨

- 再発リスクが高い場合は、dose-dense化学療法を行う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：86%（66/77）

### 推奨におけるポイント

- リンパ節転移陽性やホルモン受容体陰性など，より再発リスクが高い場合に勧められる。
- 薬物CQ7～9の対象は重複する部分があり，再発リスク抑制効果と有害事象を考慮してレジメンを決定することが勧められる（図1）。

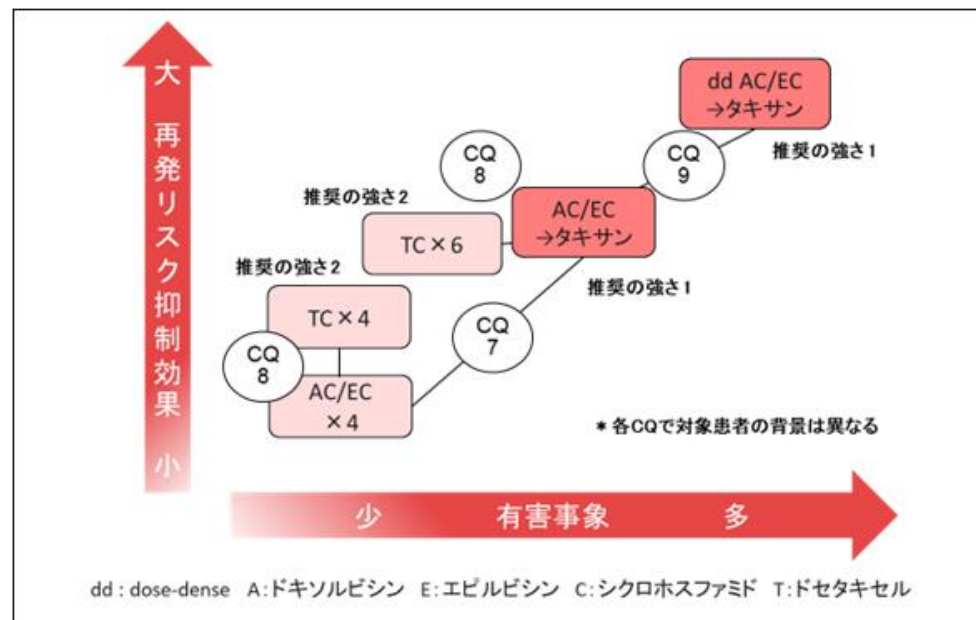
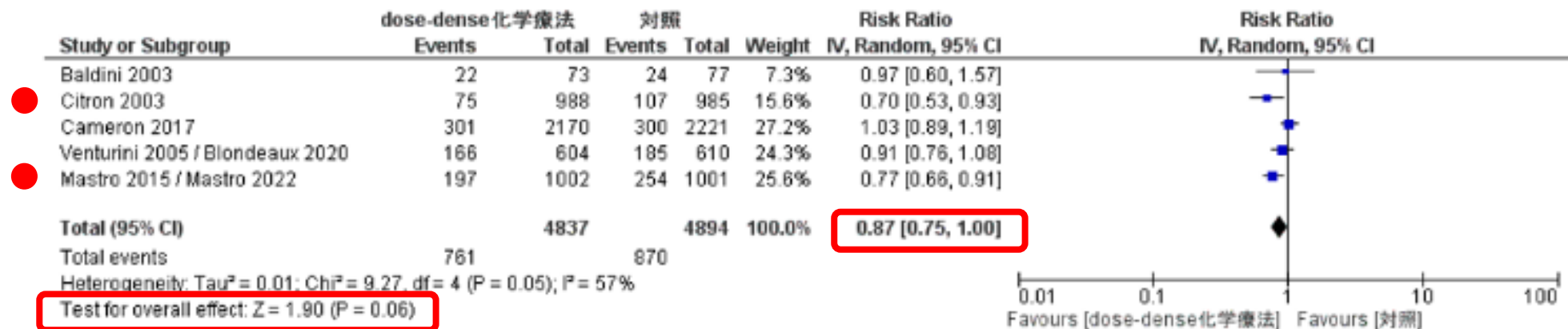
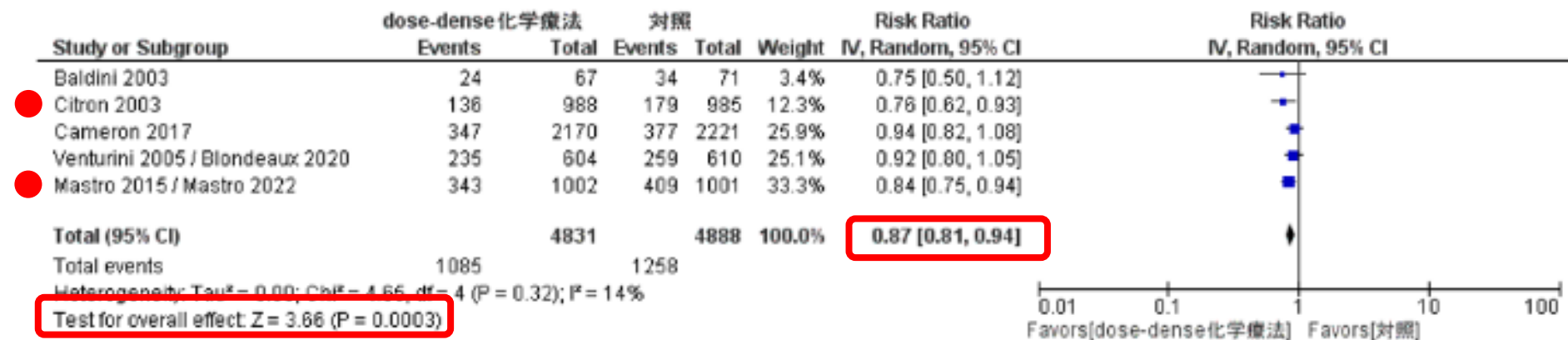


図1 各レジメンの再発リスク抑制効果および有害事象の関係と該当するCQ



a. OS



b. DFS

図2 メタアナリシス：dose-dense化学療法群vs対照群

---

**CQ8 化学療法を行うHER2陰性の早期乳癌に対して、TC療法は勧められるか？**

---

## 推奨

- TC療法を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ：2，エビデンスレベルの強さ：中，合意率：92%（45/49）

## 推奨におけるポイント

- TC療法4サイクルはAC/EC療法と比較し，リスク抑制効果は大きく，有害事象は同等と考えられる。
- TC療法6サイクルはアンスラサイクリン→タキサン順次投与と比較し，リスク抑制効果は明らかに劣るものではなく，有害事象は少ないと考えられ，より有害事象を避けたい場合に勧められる。
- 薬物CQ7～9の対象は重複する部分があり，再発リスク抑制効果と有害事象を考慮してレジメンを決定することが勧められる（図1）。

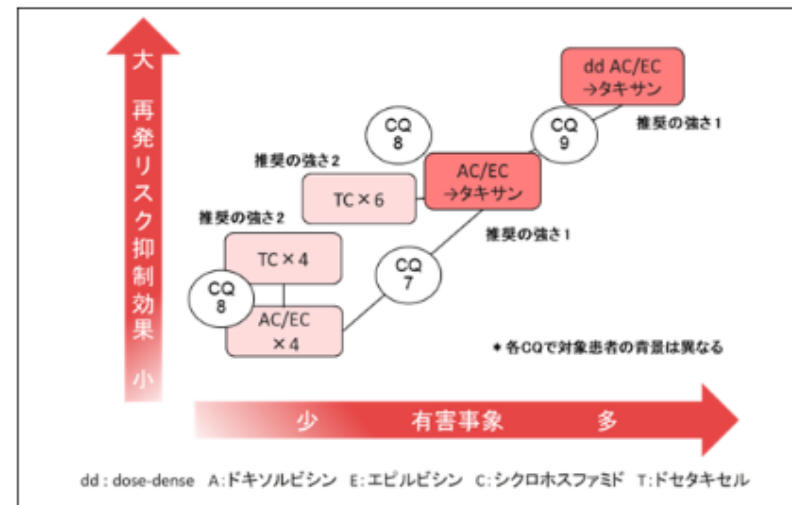
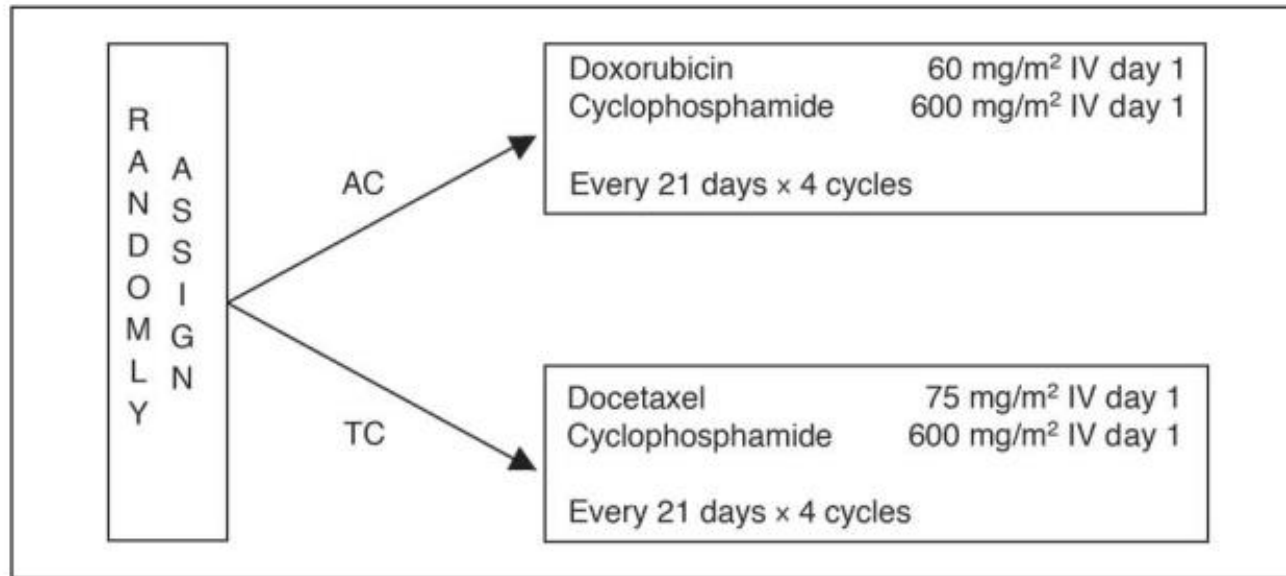


図1 各レジメンの再発リスク抑制効果および有害事象の関係と該当するCQ

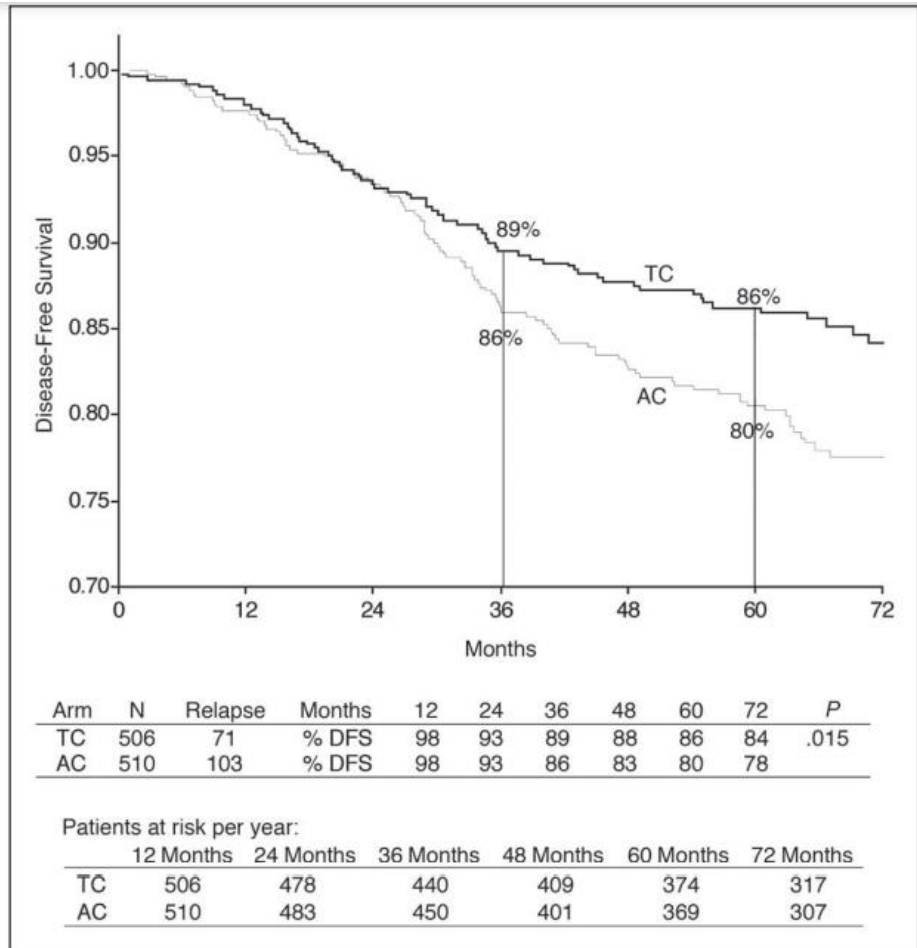
## Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer

*Stephen E. Jones, Michael A. Savin, Frankie Ann Holmes, Joyce A. O'Shaughnessy, Joanne L. Blum, Svetislava Vukelja, Kristi J. McIntyre, John E. Pippin, James H. Bordelon, Robert Kirby, John Sandbach, William J. Hyman, Pankaj Khandelwal, Angel G. Negron, Donald A. Richards, Stephen P. Anthony, Robert G. Mennel, Kristi A. Boehm, Walter G. Meyer, and Lina Asmar*



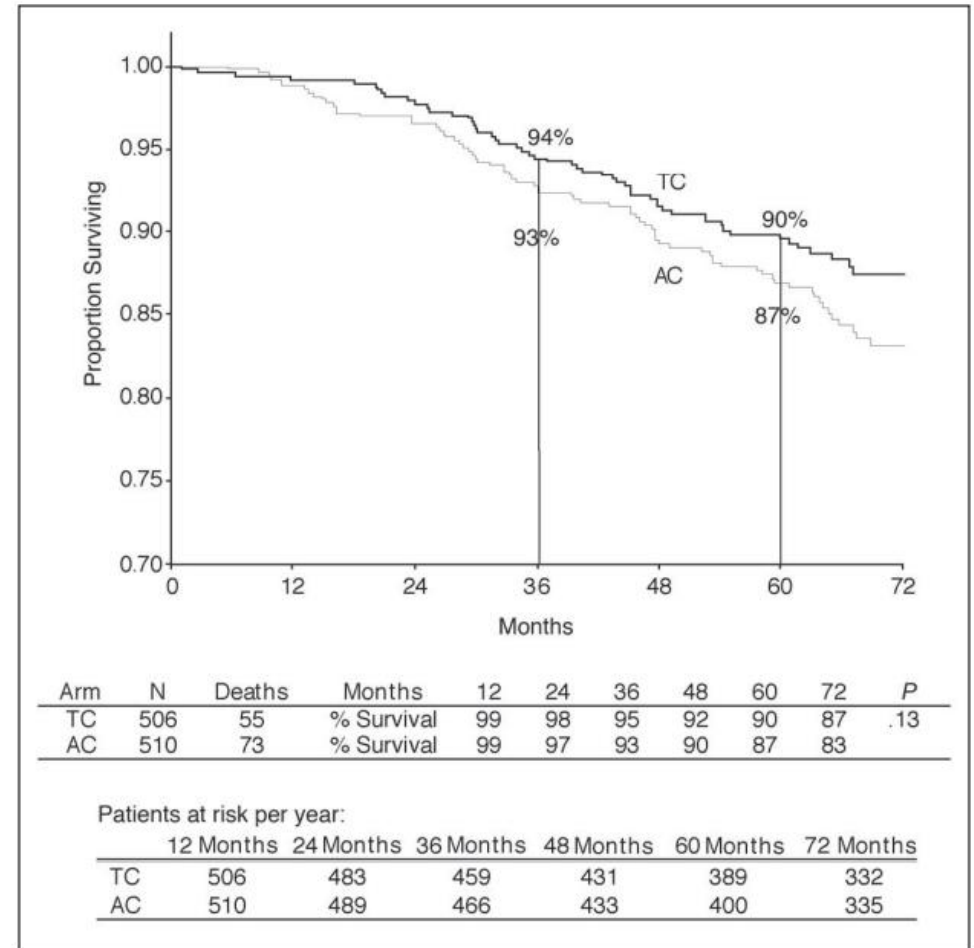


**Fig 1.** Treatment schema. AC, doxorubicin and cyclophosphamide; TC, docetaxel and cyclophosphamide; IV, intravenous.



**Fig 2.** Disease-free survival (DFS). AC, doxorubicin and cyclophosphamide; TC, docetaxel and cyclophosphamide.

DFS



**Fig 4.** Overall survival. AC, doxorubicin and cyclophosphamide; TC, docetaxel and cyclophosphamide.

OS

益と害のバランスについてTC療法6サイクルでは、Grade 3～4のすべての有害事象、嘔吐と末梢神経障害については発症頻度が有意に少ないが、予後に関しては明らかに劣るものではなく、TC療法6サイクルは「益がやや勝る」と考えられた。エビデンスの強さについては、複数のRCTが報告されているが、わが国では4サイクルのTC療法が広く行われており、今回の検討は6サイクルであることや、予後に関する統計学的な優越性や非劣性が示されていないことなどから「中」とした。

以上から、TC療法4サイクルは、AC療法と比較して益が害を上回る治療と考えられ、推奨される治療である。TC療法6サイクルは、アンスラサイクリン→タキサン順次投与と比較して害は少なく、益は明らかに劣るものではないと判断されるため、アンスラサイクリン→タキサン順次投与の有害事象に懸念がある場合に推奨できる治療と考えられる。

# 設問 1

- 健康状態に問題のない閉経後女性（60歳）のHER2陰性ER陽性乳癌患者。
- Bt+Ax 浸潤径は4cm HG II Ki67は18%リンパ節転移は3個。
- オンコタイプDXの再発スコアは35だった。
  
- 術後化学療法の方針は？

**ddEC 4コース+ddPTX 4コース > TC 4コース**

## 設問 2

- 健康状態に問題のない閉経後女性（60歳）のHER2陰性ER陽性乳癌患者。
- Bt+Ax 浸潤径は4cm HG II Ki67は18%リンパ節転移は3個。
- オンコタイプDXの再発スコアは35だった。
- 第3度の近親者内に卵巣がんの家族歴を有する。
- 生殖細胞系列 *BRCA1/2* は野生型だった。
  
- 術後内分泌療法及び併用する薬剤の方針は？

## CQ3 閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法として何が推奨されるか？

1.初期治療

### 推奨

- アロマターゼ阻害薬の投与を強く推奨する。

推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%（48／48）

- タモキシフェンの投与を弱く推奨する。

推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：強，合意率：96%（44／46）

### 推奨におけるポイント

- アロマターゼ阻害薬が推奨されるが、アロマターゼ阻害薬が使用できない場合や有害事象が問題になる場合はタモキシフェンを推奨する。

## 1) アロマターゼ阻害薬

閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後内分泌療法として、アロマターゼ阻害薬の有用性について、2015年にEBCTCGによるメタアナリシス (n=31,920) が報告されている。アロマターゼ阻害薬はタモキシフェンに比較し、乳癌再発を20%減少させ〔リスク比 (RR) 0.80, 95%CI 0.73-0.88,  $p < 0.00001$ 〕, 乳癌死亡を15%減少させた (RR 0.85, 95%CI 0.75-0.96,  $p = 0.009$ )<sup>1)</sup>。アロマターゼ阻害薬では骨折の頻度が増加し (RR 1.35, 95%CI 1.21-1.49), タモキシフェンでは血栓塞栓症死亡 (RR 0.38, 95%CI 0.15-0.97), 子宮内膜癌の頻度 (RR 0.33, 95%CI 0.21-0.51) が増加する。脳血管障害死亡 (RR 0.94, 95%CI 0.57-1.54) には差は認められない。益と害のバランスについては、再発抑制効果である益が害に勝ると考えられた。

## CQ4 浸潤性乳癌に対して、術後5年間の内分泌療法後に内分泌療法の追加投与は勧められるか？

### 1.初期治療

#### 推奨

- タモキシフェン5年投与後にタモキシフェン5年追加投与を行うことを推奨する。

推奨の強さ：1～2（合意に至らず），エビデンスの強さ：中，  
合意率：強い推奨43%（20/47），弱い推奨57%（27/47）

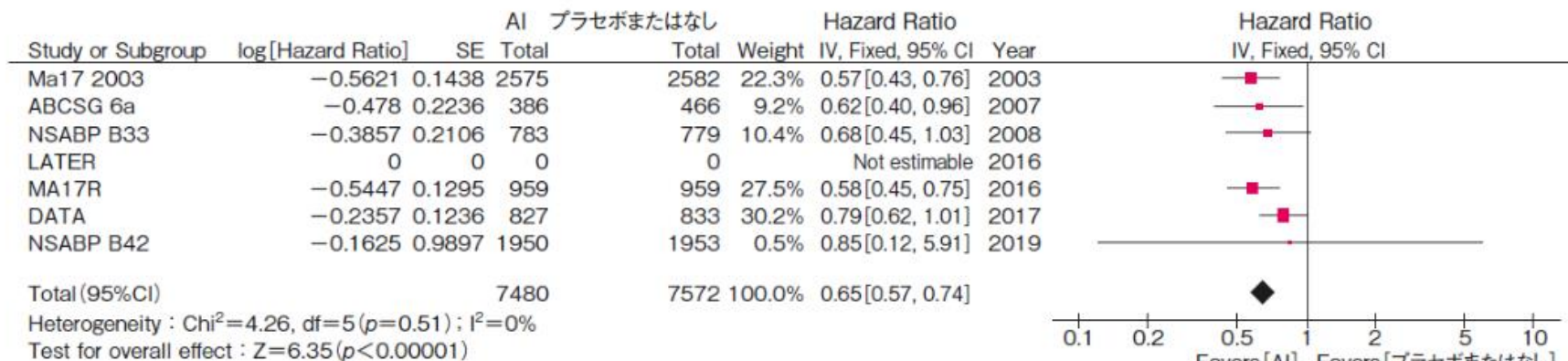
- 内分泌療法5年投与終了後にアロマターゼ阻害薬2～5年追加投与を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ：2，エビデンスの強さ：強，合意率：98%（46/47）

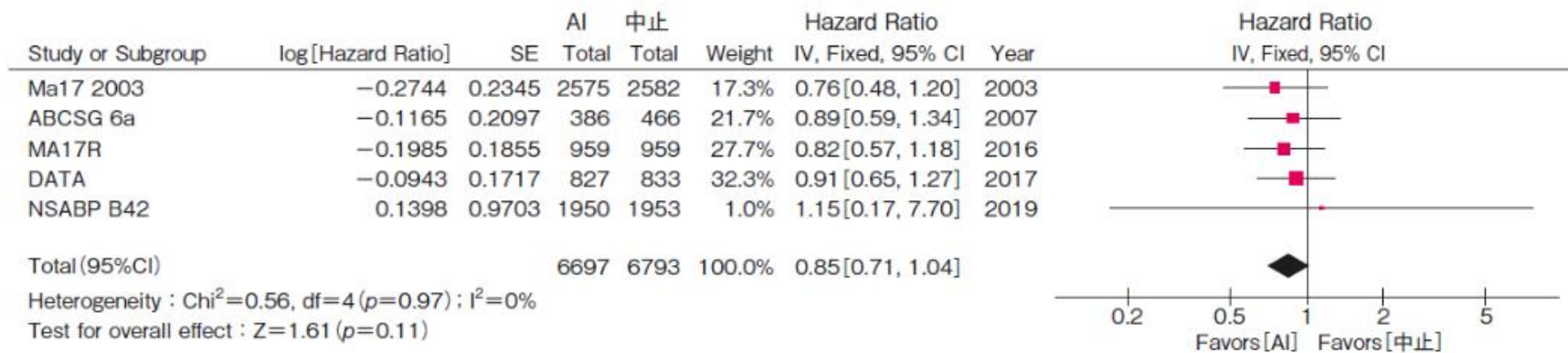
#### 推奨におけるポイント

- タモキシフェン5年投与後にタモキシフェン5年追加投与を行うことについて、行うこと自体は推奨されたものの、3回投票を行ったが推奨の強さを決定するに至らなかった。
- 閉経後にはアロマターゼ阻害薬の追加投与が弱く推奨されるが、投与期間については2～5年のいずれが最適かの検証はされていない（本文参照）。





a. DFS



b. OS

図 1 内分泌療法 5 年投与終了後のアロマターゼ阻害薬追加投与

有害事象については、骨痛、骨粗鬆症、骨折、心血管イベントについてメタアナリシスを行った。骨痛（RR 1.22, 95%CI 1.10-1.35），骨粗鬆症（RR 1.21, 95%CI 1.10-1.33）のリスク上昇が認められた。骨折（RR 1.15, 95%CI 0.99-1.34），心血管イベント（RR 1.17, 95%CI 0.99-1.38）については増加傾向が認められたが有意差には至らなかった。

いずれも質の高いランダム化比較試験に基づく結果であり、エビデンスの強さは「強」とした。

益と害のバランスについては、再発リスクの大きさと再発抑制効果、有害事象により異なると考えられる。再発リスクが高い場合については、益が害に勝ると考えられるが、再発リスクが低い場合については、長期の内分泌療法による有害事象も加味すると、患者の希望についてもばらつきが予測される。

推奨決定会議の投票の結果は、「行うことを強く推奨する」が1/47（2%），「行うことを弱く推奨する」が46/47（98%）であり、推奨は「内分泌療法5年投与終了後にアロマターゼ阻害薬2～5年追加投与を行うことを弱く推奨する」とした。

術後アロマターゼ阻害薬の投与期間について検討したメタアナリシスの報告では、内分泌療法10年と7～8年の比較（ABCSCG B16/SALSA試験，IDEAL試験）では，DFS（HR 0.98，95%CI 0.87-1.11）に有意な差を認めない<sup>19)</sup>。一方，内分泌療法5年との比較では，10年投与（AERAS試験，MA.17試験，NSABP B-33試験，NSABP B-42試験）ではDFSは有意に改善し，その程度（HR 0.67，95%CI 0.52-0.85）は7～8年投与（ABCSCG 6a試験，DATA試験，GIM-4試験）におけるDFSの改善（HR 0.79，95%CI 0.69-0.91）よりも大きい可能性があり，10年投与に対して7～8年投与が非劣性であるとは証明されていない。一方，ABCSCG B16/SALSA試験では，10年投与により骨折が増加した（HR 1.35，95%CI 1.00-1.84）。

以上より，アロマターゼ阻害薬の追加期間については，再発リスクと有害事象を検討し，2～3年とするか5年とするかを判断することが勧められる。

## CQ5 ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する術後療法として、内分泌療法にS-1を併用することは勧められるか？

1.初期治療

### 推奨

- 再発リスクが高い場合、内分泌療法にS-1を1年間併用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：72%（31／43）

#### 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POTENT試験の適格規準および除外規準を参考に決定すること。
- 薬物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、両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（治療編 [総説：Ⅲ. 4. b. 7](#)）（1）① の「POTENT試験（S-1）とmonarchE試験（アベマシクリブ）の組み入れ対象患者の違い」参照）。

表1 POTENT試験の適格基準：以下の条件を満たすStageI-III Bの症例

腋窩リンパ節転移	組織学的グレード	浸潤径		
		2 cm未満	2 cm以上3 cm未満	3 cm以上
なし	1	一部適格①	一部適格②	適格
	2	一部適格②	適格	
	3	適格		
1~3個	1~3	適格		
4~9個	1~3	適格		

① 明らかな脈管侵襲を伴う場合。

②  $Ki67 \geq 30\%$ 、 $Ki67 \geq 14\%$ かつOncotype DX RS  $\geq 18$ 、明らかな脈管侵襲、のいずれかを満たす場合。

注1) 術前化学療法前にリンパ節転移を認めず、手術でpCR (ypT0/isN0) であった症例は不適格。

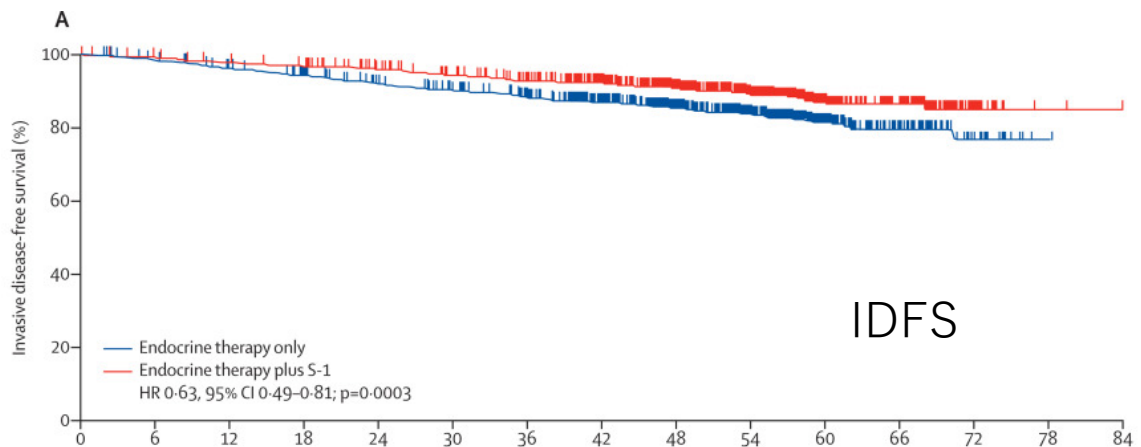
注2) 術前内分泌療法症例は、手術検体での評価を用いる。ただしリンパ節に関しては、術前内分泌療法前に病理学的に転移が確認された場合も適格。



Articles

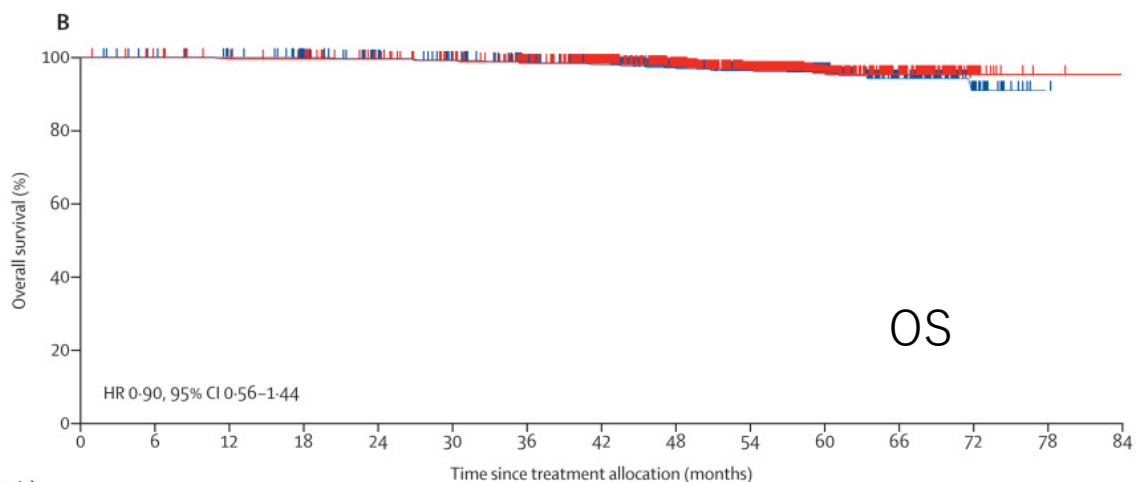
# Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial

Prof Masakazu Toi MD<sup>a</sup>, Prof Shigeru Imoto MD<sup>b</sup>, Prof Takanori Ishida MD<sup>c</sup>, Yoshinori Ito MD<sup>d</sup>, Hiroji Iwata MD<sup>e</sup>, Norikazu Masuda MD<sup>f</sup>, Hirofumi Mukai MD<sup>g</sup>, Prof Shigehira Saji MD<sup>h</sup>, Prof Akira Shimizu MD<sup>o</sup>, Takafumi Ikeda PhD<sup>o</sup>, Prof Hironori Haga MD<sup>o</sup>, Prof Toshiaki Saeki MD<sup>i</sup>, Kenjiro Aogi MD<sup>j</sup>, Tomoharu Sugie MD<sup>k</sup>, Takayuki Ueno MD<sup>d</sup>, Takayuki Kinoshita MD<sup>l</sup>, Yuichiro Kai MD<sup>m</sup>, Masahiro Kitada MD<sup>n</sup>, Yasuyuki Sato MD<sup>o</sup>, Kenjiro Jimbo MD<sup>p</sup>, Shinji Ohno MD<sup>d</sup>



**Number at risk (number censored)**

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Endocrine therapy only	973 (0)	948 (10)	920 (17)	894 (26)	857 (41)	826 (55)	792 (72)	708 (142)	558 (285)	406 (425)	159 (663)	72 (747)	19 (799)	1 (817)	0 (818)
Endocrine therapy plus S-1	957 (0)	942 (8)	925 (11)	913 (14)	888 (32)	857 (48)	822 (70)	744 (142)	603 (272)	434 (432)	199 (659)	95 (762)	18 (838)	2 (854)	1 (855)



**Number at risk (number censored)**

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Endocrine therapy only	973 (0)	963 (10)	957 (15)	943 (27)	925 (43)	909 (55)	881 (78)	806 (149)	645 (305)	478 (465)	214 (727)	95 (843)	27 (910)	1 (936)	0 (937)
Endocrine therapy plus S-1	957 (0)	947 (8)	940 (14)	935 (17)	918 (32)	899 (49)	871 (71)	795 (145)	652 (283)	473 (456)	237 (689)	104 (821)	22 (903)	2 (923)	1 (924)

## CQ6 ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対する術後療法として、内分泌療法にアベマシクリブを併用することは勧められるか？

### 1.初期治療

#### 推奨

- 再発リスクが高い場合、内分泌療法にアベマシクリブを2年間併用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：75%（27/36）

#### 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monarchE試験の適格基準、またわが国の保険適用（monarchE試験のコホート1のみ）を参考に決定すること。
- 薬物CQ5の投与患者対象と重複する場合、治療の選択に際しては、両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（[治療編 総説：Ⅲ. 4. b. 7](#)）（1）① の「POTENT試験（S-1）とmonarchE試験（アベマシクリブ）の組み入れ対象患者の違い」参照）。
- 推奨決定会議では、2回目の投票で強い推奨75%、弱い推奨25%となり、強い推奨に決定した。

表 1 monarchE 試験の適格基準

腋窩リンパ節 転移	組織学的 グレード	腫瘍径	
		5 cm 未満	5 cm 以上
なし	1~3	不適格	
1~3 個	1~2	コホート 2* (Ki67 $\geq$ 20%のみ適格)	コホート 1
	3	コホート 1	
4 個以上	1~3	コホート 1	

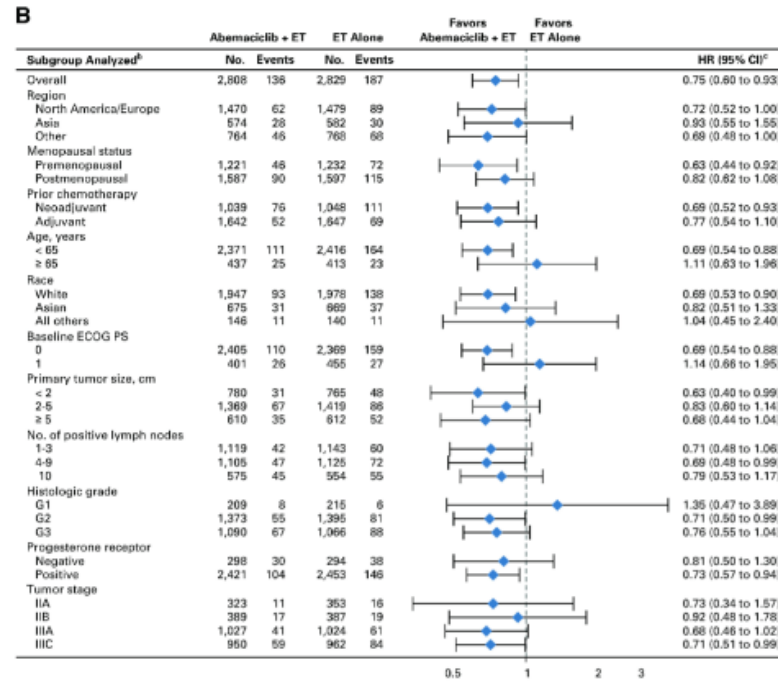
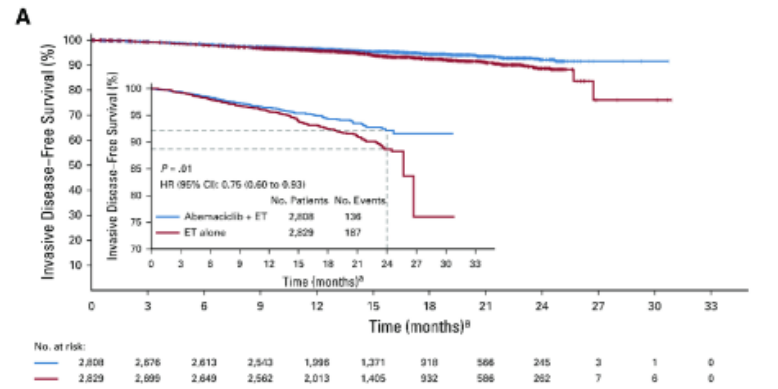
\*コホート 2 は本邦適応外



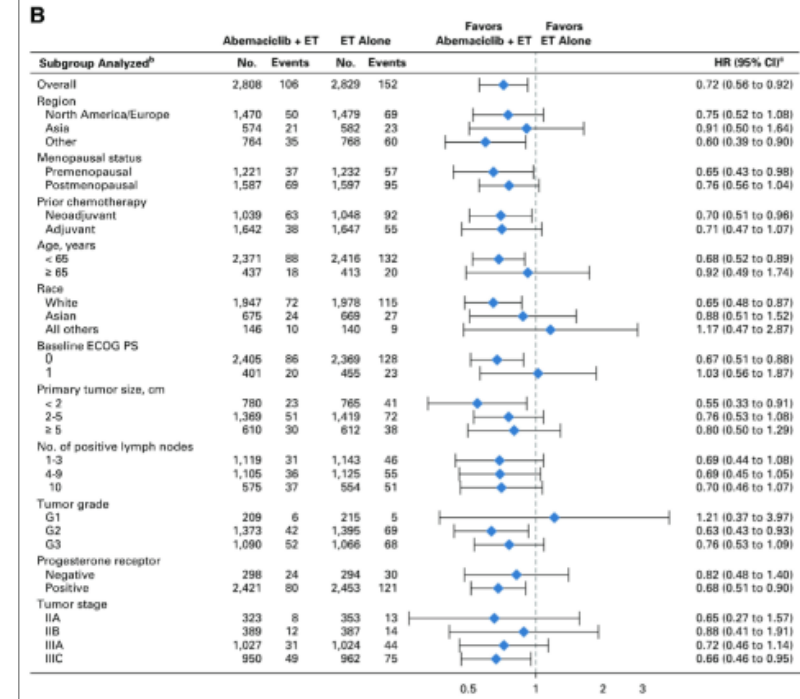
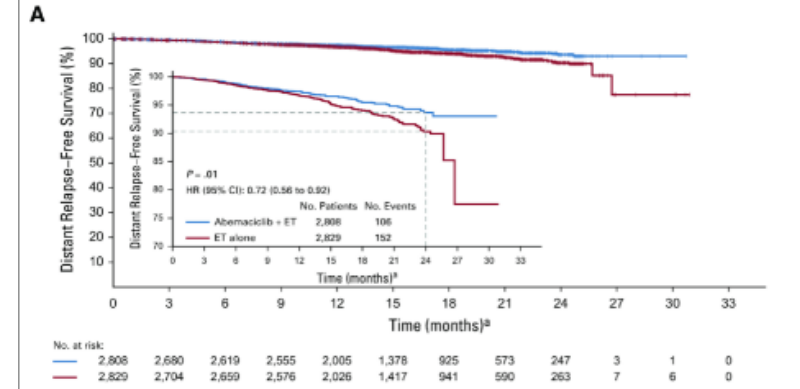
# Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE)

Stephen R D Johnston<sup>1</sup>, Nadia Harbeck<sup>2</sup>, Roberto Hegg<sup>3</sup>, Masakazu Toi<sup>4</sup>, Miguel Martin<sup>5</sup>, Zhi Min Shao<sup>6</sup>, Qing Yuan Zhang<sup>7</sup>, Jorge Luis Martinez Rodriguez<sup>8</sup>, Mario Campone<sup>9</sup>, Erika Hamilton<sup>10</sup>, Joohyuk Sohn<sup>11</sup>, Valentina Guarneri<sup>12</sup>, Morihito Okada<sup>13</sup>, Frances Boyle<sup>14</sup>, Patrick Neven<sup>15</sup>, Javier Cortés<sup>16</sup>, Jens Huober<sup>17</sup>, Andrew Wardley<sup>18</sup>, Sara M Tolaney<sup>19</sup>, Irfan Cicin<sup>20</sup>, Ian C Smith<sup>21, 22</sup>, Martin Frenzel<sup>22</sup>, Desirée Headley<sup>22</sup>, Ran Wei<sup>22</sup>, Belen San Antonio<sup>22</sup>, Maarten Hulstijn<sup>22</sup>, Joanne Cox<sup>22</sup>, Joyce O'Shaughnessy<sup>23</sup>, Priya Rastogi<sup>24</sup>, monarchE Committee Members and Investigators

## IFDS: 無浸潤疾患生存



## DRFS: 無遠隔轉移生存期間



# 参考資料

KU:IP 京都大学医学部附属病院  
乳腺外科



京都大学 乳腺外科 ホームページ  
<https://www.brca.jp/potent-tool/>

---

## 本計算ツールについて：背景と目的

---

POTENT試験により、再発リスクが中間リスク以上のホルモン受容体陽性HER2陰性早期乳がんに対して、術後内分泌療法にS-1を1年間併用することでInvasive disease-free survivalが改善することが示されました(文献1)。

一方で、様々な再発リスクの症例が登録されていたことから、登録されたすべての症例で一様にS-1の効果が期待できるかは明らかになっていませんでした。

そこで追加で解析が行われ、再発リスクによって登録症例を3つのグループに分類した場合、グループによってS-1の効果の大きさに違いがあることが示唆されました(文献2)。

本ツールは、対象症例がどのグループに分類されるかを計算し、同じような病状の症例がPOTENT試験でS-1による恩恵をどの程度受けていたかを推測します(対象症例の個別の予後を予測するために使用するものではありません)。

### 参照文献

1. 文献1：Toi M, et al. *Lancet Oncol* 2021.
2. 文献2：Takada M, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2023.



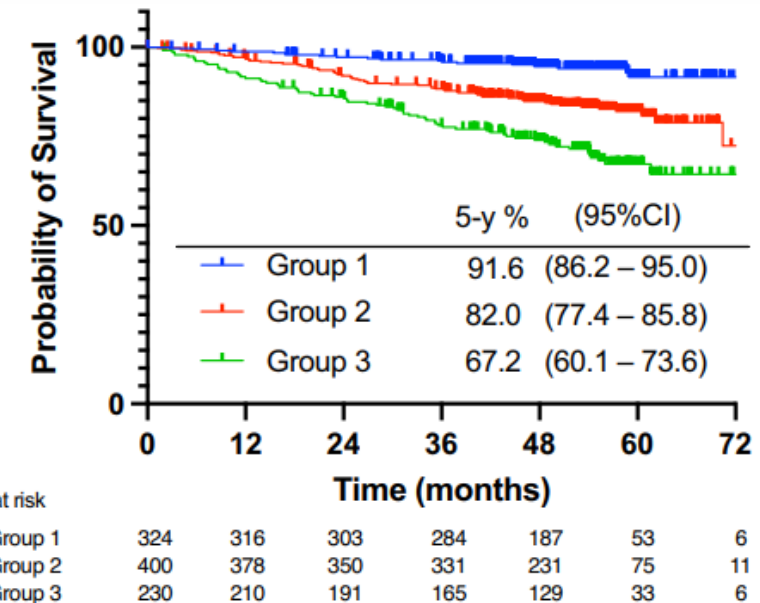
## A risk-based subgroup analysis of the effect of adjuvant S-1 in estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer

Masahiro Takada<sup>1</sup> · Shigeru Imoto<sup>2</sup> · Takanori Ishida<sup>3</sup> · Yoshinori Ito<sup>4</sup> · Hiroji Iwata<sup>5</sup> · Norikazu Masuda<sup>6</sup> · Hirofumi Mukai<sup>7</sup> · Shigehira Saji<sup>8</sup> · Takafumi Ikeda<sup>1</sup> · Hironori Haga<sup>9</sup> · Toshiaki Saeki<sup>10</sup> · Kenjiro Aogi<sup>11</sup> · Tomoharu Sugie<sup>12</sup> · Takayuki Ueno<sup>4</sup> · Shinji Ohno<sup>4</sup> · Hiroshi Ishiguro<sup>10</sup> · Chizuko Kanbayashi<sup>13</sup> · Takeshi Miyamoto<sup>14</sup> · Yasuhiro Hagiwara<sup>15</sup> · Masakazu Toi<sup>1,16</sup>

**Table 1** Cox regression for composite risk using the endocrine therapy only group

Factors	Parameter estimate	SE	$\chi^2$	HR	95%CI
<b>Clinical tumor stage</b>					
cT1	0 (ref)				
cT2	0.42	0.19	4.9	1.5	(1.0–2.2)
cT3-4	1.16	0.26	18.5	3.2	(1.9–5.3)
<b>Nodal metastasis</b>					
Yes	0.49	0.18	7.4	1.6	(1.1–2.3)
No	0 (ref)				
<b>ER-positivity</b>					
1–9%	1.00	0.48	3.4	2.7	(1.1–6.9)
≥10%	0 (ref)				
<b>Histological grade</b>					
1	0 (ref)				
2	0.86	0.43	5.1	2.4	(1.0–5.5)
3	1.34	0.49	9.1	3.8	(1.5–10.0)
<b>Ki-67</b>					
<14%	0 (ref)				
≥14%, <30%	0.17	0.24	0.5	1.2	(0.7–1.9)
≥30%	0.55	0.32	2.9	1.7	(0.9–3.2)

ER estrogen receptor, HR hazard ratio, CI confidence interval

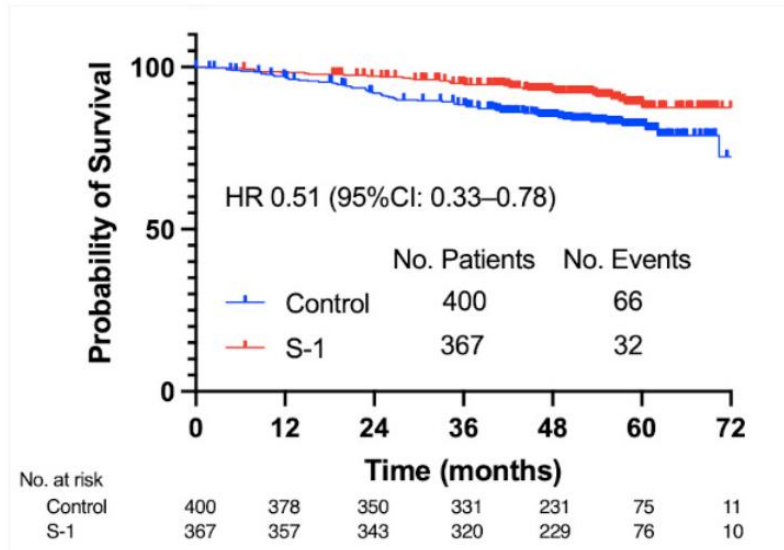


**Fig. 2** Kaplan–Meier estimate of invasive disease-free survival in the endocrine therapy only group according to the patient group defined by the composite risk value. Group 1, ≤ lower quartile of the composite risk value; Group 2, interquartile range; Group 3, > upper quartile. CI, confidence interval; iDFS, invasive disease-free survival; 5-y, 5-year

本症例；閉経後女性（60歳）のHER2陰性ER陽性乳癌患者。  
 Bt+Ax 浸潤径は4cm HG II Ki67は18% LN転移は3個

ER;  $\geq 10\%$

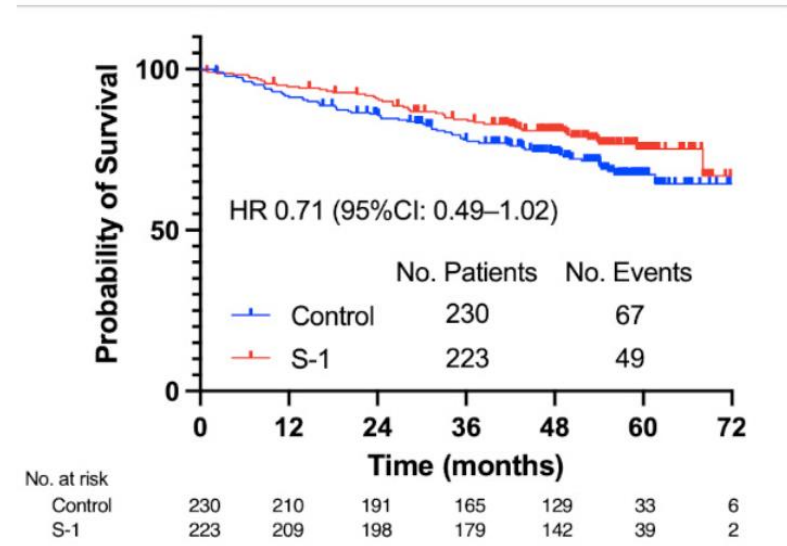
### Group2に分類されます



5-y iDFS rate:  
 82.0% vs 88.7% (Control vs S-1)

ER; 1-9%

### Group3に分類されます



5-y iDFS rate:  
 67.2% vs 75.3% (Control vs S-1)

## 設問 2

- 健康状態に問題のない閉経後女性（60歳）のHER2陰性ER陽性乳癌患者。
- Bt+Ax 浸潤径は4cm HG II Ki67は18%リンパ節転移は3個。
- オンコタイプDXの再発スコアは35だった。
- 第3度の近親者内に卵巣がんの家族歴を有する。
- 生殖細胞系列 *BRCA1/2* は野生型だった。
  
- 術後内分泌療法及び併用する薬剤の方針は？
  
- **AI剤 7-10年間+S1 1年間**

## 設問 3

- 健康状態に問題のない閉経後女性（60歳）のHER2陰性ER陽性乳癌患者。
- Bt+Ax 浸潤径は4cm HG II Ki67は18%リンパ節転移は3個。
- オンコタイプDXの再発スコアは35だった。
- 第3度の近親者内に卵巣がんの家族歴を有する。
- 生殖細胞系列*BRCA2*に病的バリエーションを認めた。
  
- 術後内分泌療法及び併用する薬剤の方針は？

## 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？

### 1.初期治療

#### 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。



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"> <li>・ non-pCR*<sup>1</sup> かつ</li> <li>・ clinical and pathological stage and estrogen-receptor status and histologic grade (CPS &amp; EG) スコア*<sup>2</sup>が3以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 病理学的に腋窩リンパ節転移4個以上</li> </ul>
TNBC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ non-pCR*<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ pT2 以上あるいは pN1 以上</li> </ul>

\*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。

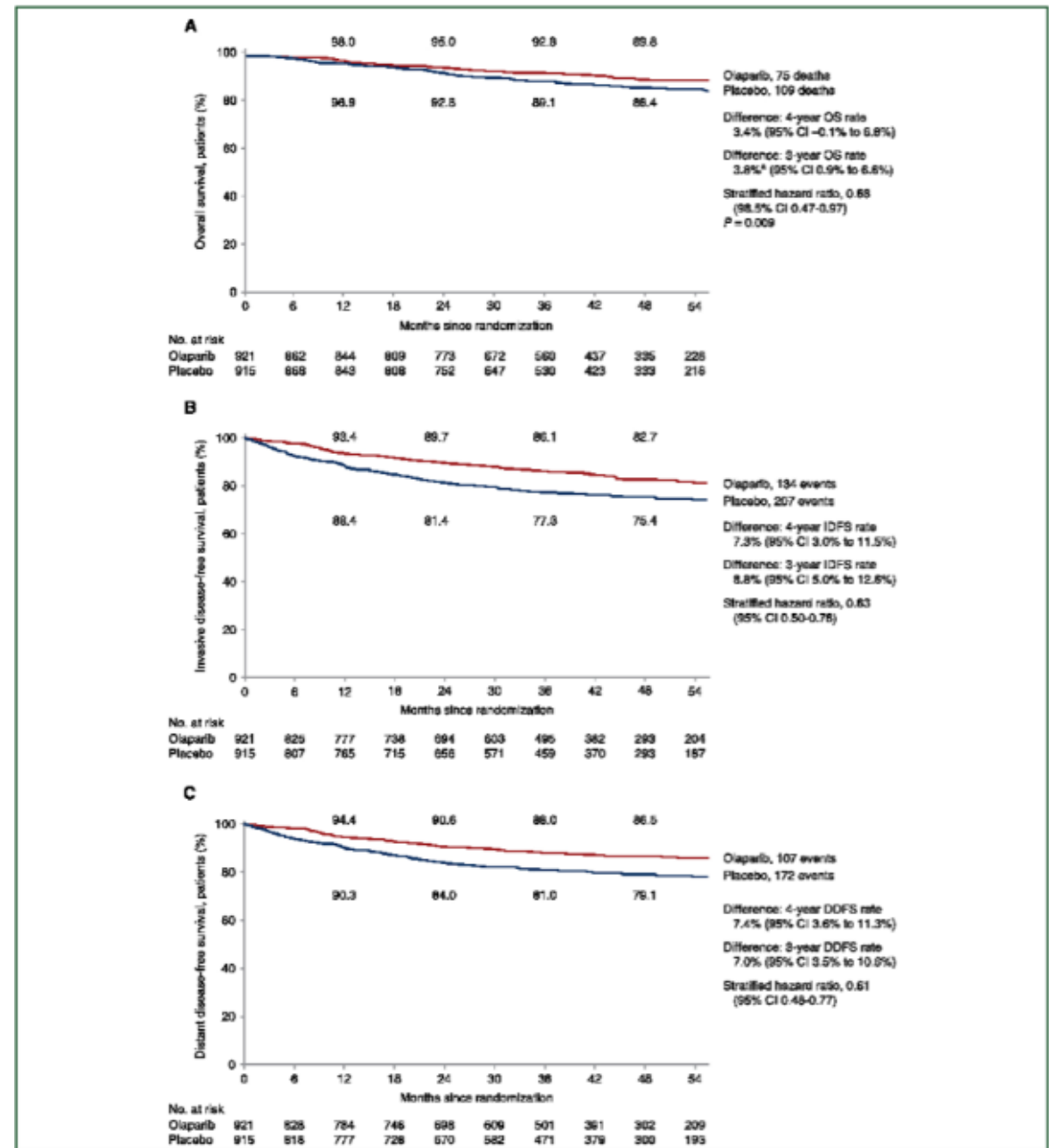
	0点	1点	2点
臨床病期	0-II A	II B-III A	III B-III C
病理病期	0-I	II A-III B	III C
ER 発現* <sup>3</sup>	1%以上	1%未満	
核グレード* <sup>3,4</sup>	1-2	3	

\*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<sup>4,5)</sup>。

\*4：核グレードが決められない場合，通常の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。

## Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer

C E Geyer Jr<sup>1</sup>, J E Garber<sup>2</sup>, R D Gelber<sup>3</sup>, G Yothers<sup>4</sup>, M Taboada<sup>5</sup>, L Ross<sup>6</sup>, P Rastogi<sup>1</sup>, K Cui<sup>7</sup>, A Arahmani<sup>8</sup>, G Aktan<sup>9</sup>, A C Armstrong<sup>10</sup>, M Arnedos<sup>11</sup>, J Balmaña<sup>12</sup>, J Bergh<sup>13</sup>, J Bliss<sup>14</sup>, S Delaloge<sup>15</sup>, S M Domchek<sup>16</sup>, A Eisen<sup>17</sup>, F Elsayfi<sup>5</sup>, L E Fein<sup>18</sup>, A Fielding<sup>7</sup>, J M Ford<sup>19</sup>, S Friedman<sup>20</sup>, K A Gelmon<sup>21</sup>, L Gianni<sup>22</sup>, M Gnant<sup>23</sup>, S J Hollingsworth<sup>24</sup>, S-A Im<sup>25</sup>, A Jager<sup>26</sup>, Ó Þ Jóhannsson<sup>27</sup>, S R Lakhani<sup>28</sup>, W Janni<sup>29</sup>, B Linderholm<sup>30</sup>, T-W Liu<sup>31</sup>, N Loman<sup>32</sup>, L Korde<sup>33</sup>, S Loibl<sup>34</sup>, P C Lucas<sup>35</sup>, F Marmé<sup>36</sup>, E Martínez de Dueñas<sup>37</sup>, R McConnell<sup>6</sup>, K-A Phillips<sup>38</sup>, M Piccart<sup>39</sup>, G Rossi<sup>40</sup>, R Schmutzler<sup>41</sup>, E Senkus<sup>42</sup>, Z Shao<sup>43</sup>, P Sharma<sup>44</sup>, C F Singer<sup>45</sup>, T Španić<sup>46</sup>, E Stickeler<sup>47</sup>, M Toi<sup>48</sup>, T A Traina<sup>49</sup>, G Viale<sup>50</sup>, G Zoppoli<sup>51</sup>, Y H Park<sup>52</sup>, R Yerushalmi<sup>53</sup>, H Yang<sup>54</sup>, D Pang<sup>55</sup>, K H Jung<sup>56</sup>, A Mailliez<sup>57</sup>, Z Fan<sup>58</sup>, I Tennevet<sup>59</sup>, J Zhang<sup>60</sup>, T Nagy<sup>61</sup>, G S Sonke<sup>62</sup>, Q Sun<sup>63</sup>, M Parton<sup>64</sup>, M A Colleoni<sup>65</sup>, M Schmidt<sup>66</sup>, A M Brufsky<sup>1</sup>, W Razaq<sup>67</sup>, B Kaufman<sup>68</sup>, D Cameron<sup>69</sup>, C Campbell<sup>70</sup>, A N J Tutt<sup>71</sup>; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators



# 設問 3

- 健康状態に問題のない閉経後女性（60歳）のHER2陰性ER陽性乳癌患者。
- Bt+Ax 浸潤径は4cm HG II Ki67は18%リンパ節転移は3個。
- オンコタイプDXの再発スコアは35だった。
- 第3度の近親者内に卵巣がんの家族歴を有する。
- 生殖細胞系列 *BRCA2* に病的バリエーションを認められた。
  
- 術後内分泌療法及び併用する薬剤の方針は？
  
- **AI剤 7-10年間+S1 1年間**

# 新たなエビデンスのまとめ

薬剤	試験	文献
• Dose dense	EBCTCG	Lancet. 2019; 393(10179):1440-1452
• Abemaciclib	MonarchE	J. Clin Oncol. 2020; 38(34):3987-3998
• S-1	Potent	Lancet Oncol. 2021; 22(1):74-84
• Olapalib	OlympiA	Ann Oncol 2022;33(12):1250-68