



2023年7月6日放送

乳がん診療ガイドライン 2022 年版

名古屋市立大学大学院 乳腺外科学
教授 遠山 竜也

昨年改訂された日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン 2022 年版の薬物療法の改訂のポイントについて解説させていただきます。

乳癌診療ガイドラインは、2004年に初めて発刊されて以来、定期的に更新されてきましたが、2018年、公益財団法人日本医療機能評価機構のMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準じて、大改訂されました。その後、6ヶ月ごとにWEB改定されてきましたが、この度、書物としては4年ぶりに2022年版が刊行されました。

それでは、乳癌診療ガイドライン 2022 年版の薬物療法の改訂のポイントについて具体的に解説させていただきます。

まず最初に、早期乳癌に対する術後再発予防目的の内分泌療法、つまり、標準的アジュバント内分泌療法に追加する形で、二つの薬剤がそれぞれ推奨されましたのでご紹介致します。

サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬 (CDK4/6 阻害薬)

一つ目の薬剤は、サイクリン依存性キナーゼ 4/6 阻害薬です。以下、CDK4/6 阻害薬と略します。わが国では、転移・再発乳癌に対して、アベマシクリブとパルボシクリブの二つのCDK4/6 阻害薬が保険承認されていました。これらのうち、標準的術後内分泌療法に、CDK4/6 阻害薬のひとつであるアベマシクリブを2年間追加する意義を検証したランダム化第Ⅲ相試験である monarchE 試験において、再発高リスク患者に対して、アベマシクリブの追加投与により、浸潤癌の無病生存期間を有意に改善することが示されました。この結果から、再発リスクが高い場合、術後内分泌療法にアベマシクリブを2年間併用することが強く推奨されました。

S-1 の 1 年間追加投与

もうひとつの薬剤は、S-1 です。S-1 も転移・再発乳癌において保険承認されていましたが、再発リスクが高い早期乳癌患者を対象として、S-1 を標準的術後内分泌療法に 1 年間追加する POTENT 試験と呼ばれるランダム化第Ⅲ相試験が行われました。その結果、S-1 追加投与により、浸潤癌の無病生存期間を有意に改善することが示され、再発リスクが高い場合、内分泌療法に S-1 を 1 年間併用することが強く推奨されました。

ここで、では、早期乳癌に対する標準的内分泌療法に、アベマシクリブと S-1 のどちらを追加した方がよいのかという臨床的・クエスチョンが生じますが、現時点はこれら二つの薬剤の優劣はわかりませんので、それぞれの臨床試験の適格基準を参考に、薬剤の選択を決めることになります。

免疫チェックポイント阻害薬の適応拡大に伴う推奨

つぎに、免疫チェックポイント阻害薬の適応拡大に伴った推奨について解説させていただきます。免疫チェックポイント阻害薬は、様々な癌腫で承認されていますが、乳癌においては、転移・再発トリプルネガティブ乳癌のうち、PD-L1 陽性の患者だけを対象に承認されました。このような状況のなか、周術期のトリプルネガティブ乳癌に対して、KEYNOTE-522 試験により、免疫チェックポイント阻害薬のひとつである ペムブロリズマブの有効性が示されました。

この試験は、PD-L1 発現にかかわらず、ステージⅡ以上の早期トリプルネガティブ乳癌患者に対して、術前化学療法に ペムブロリズマブを同時併用したあと、術後にもペムブロリズマブ単剤を投与する試験デザインでした。この試験により、イベント・フリー・サバイバル (event-free survival) および 病理的完全奏効 (pCR) 率の有意な改善を認め、周術期のトリプルネガティブ乳癌に対して、ペムブロリズマブの投与を行うことが推奨されました。

なお、転移・再発トリプルネガティブ乳癌においては、PD-L1 陰性患者には免疫チェックポイント阻害薬の有効性が認められなかったため、適応は PD-L1 陽性患者のみですが、周術期トリプルネガティブ乳癌に対するペムブロリズマブの有効性は、PD-L1 発現の有無にかかわらず認められたため、周術期トリプルネガティブ乳癌にペムブロリズマブの投与を検討するときには、PD-L1 発現を確認する必要はありません。

non pCR 患者に対するカペシタビンの 6 ヶ月間追加投与

次の話題として、「残存病変に基づく治療選択」、英語では Residual disease-guided approach、と呼ばれる治療として、二つの薬剤が推奨されたので、ご紹介致します。

早期乳癌治療においては、術前化学療法によって乳癌が完全に消失した、病理学的完全奏効、いわゆる pCR が得られた場合か、pCR が得られなかった、いわゆる non-pCR かに応じて、より適切な術後薬物療法を選択する治療法の開発が進みました。このような治療を、

「残存病変に基づく治療選択」、**Residual disease guided approach** と呼びます。

HER2 陰性乳癌においては、増殖活性の低い一部のタイプを除いて、術前化学療法により pCR が得られなかった、いわゆる non pCR の患者は、pCR が得られた場合に比べて 予後不良であることが知られていました。そこで、標準的術前化学療法を行って、non pCR であった患者を対象として、標準治療にカペシタビンを 6 ヶ月追加投与したときの 有効性を検証したランダム化第Ⅲ相試験、CREATE-X 試験が行われました。

その結果、術後化学療法として、カペシタビンを 6 ヶ月間追加することにより、浸潤癌の無病生存期間だけでなく、全生存期間も有意に改善することが示されました。特に、トリプルネガティブ乳癌においてその改善効果が大きいという結果でした。この結果から、術前化学療法を行い、non pCR であった早期乳癌、特にトリプルネガティブ乳癌に対して、カペシタビンを術後 6 ヶ月投与することが強く推奨されました。

HER2 陽性乳癌においても、術前薬物療法によって pCR が得られなかった場合、pCR が得られた場合に比べて、予後不良であることが知られていました。そこで、術前薬物療法を行ったのち、non pCR であった患者に対して、術後療法として、抗体薬物複合体であるトラスツズマブ エムタンシンの効果を検証したランダム化第Ⅲ相試験、KATHERINE (キャサリン) 試験が行われました。抗体薬物複合体とは、トラスツズマブのような抗体薬に、リンカーを介して抗がん薬が 直接結合した 薬剤の総称です。本試験により、non pCR 患者に対して、標準的治療である トラスツズマブの代わりに、トラスツズマブ エムタンシンを投与することで、浸潤癌の無病生存期間を有意に改善することが示されました。この結果から、術前薬物療法で、病理学的完全奏効、つまり、pCR が得られなかった、non pCR 患者に対して、術後療法として、トラスツズマブ エムタンシンの投与が強く推奨されました。

抗体薬物複合体トラスツズマブ デルクステカン

次に、新規の抗体薬物複合体であるトラスツズマブ デルクステカンについて解説させていただきます。

HER2 陽性 転移・再発乳癌に対する二次治療として、新規の抗体薬物複合体であるトラスツズマブ デルクステカンと、従来の二次治療としての標準治療薬であるトラスツズマブ エムタンシンを比較したランダム化第Ⅲ相試験、DESTINY-Breast03 試験の結果が報告されました。この試験により、トラスツズマブ デルクステカンが、トラスツズマブ エムタンシンと比較して、無増悪生存期間だけでなく、全生存期間も有意に延長することが示されました。この結果から、トラスツズマブ デルクステカンが、HER2 陽性 転移・再発乳癌に対する二次治療薬として強く推奨されることになりました。

少し話しは逸れますが、このトラスツズマブ デルクステカンは、HER2 低発現に対する有効性も DESTINYBreast04 試験により認められました。この結果から、トラスツズマブ デルクステカンは、転移・再発の HER2 低発現乳癌に対して、本年 3 月 27 日に適応拡大されました。

再発高リスク患者に対する術後オラパリブ追加投与

最後に、遺伝性乳癌に対する治療薬についてお話させていただきます。

遺伝性乳癌卵巣癌症候群の責任遺伝子である *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子が正常に機能していない細胞において、PARP をいう酵素を阻害すると、DNA 修復がうまく行われず、細胞死が誘導されることが知られています。BRCA 遺伝子の変異、つまり BRCA 遺伝子病的バリエーションをもつ、再発高リスク患者に対して、術後療法として PARP 阻害薬であるオラパリブを標準治療に追加することの有用性を検証したランダム化第Ⅲ相試験、OlympiA（オリンピア）試験が行われました。その結果、オラパリブ追加投与により、浸潤癌の無病生存期間だけでなく全生存期間も有意に改善されることが示されました。本ガイドライン作成時には、この OlympiA 試験の結果が論文化されていなかったため、本ガイドラインでの推奨の検討はできませんでした。

しかしながら、全生存期間も改善されたことから、標準治療終了後の BRCA 病的バリエーションを有する再発高リスク患者に対する術後オラパリブ追加が今後は勧められることになると思います。

以上、昨年改訂されました 乳癌診療ガイドライン 2022 年版 日本乳癌学会編の薬物療法の改定のポイントについて解説させていただきました。