

乳癌診療ガイドライン 2022 年版

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。

背景・目的

HER2 陰性乳癌において，増殖活性の低い一部のタイプを除いては，術前化学療法によって病理学的完全奏効 (pCR) が得られなかった (non pCR) 場合は pCR が得られた場合に比べ予後不良であることが示されている。本 CQ では non pCR 症例の予後を改善するため，術前化学療法で non pCR かどうかを指標に術後療法を検討する治療，いわゆる residual disease-guided approach (残存病変に基づく治療) としてのカペシタビン (2022 年 4 月時点で，早期乳癌において保険適用外) の意義を検討した。

解説

HER2 陰性乳癌において，pCR を指標として術後治療を追加または変更する治療戦略の意義を検証した試験として，1 件のランダム化比較試験 (RCT) (CREATE-X 試験) を認めた。

日本と韓国の共同で行われた CREATE-X 試験では，Stage I-III B の HER2 陰性乳癌に対しアンスラサイクリンもしくはタキサンを含む標準的な術前化学療法を行った後に手術を施行し，pCR が得られていない (non pCR) 910 例を，術後治療として標準的な治療のみを行う群 (対照群) と標準的な治療にカペシタビン 6~8 サイクルを併用する群に 1 対 1 にランダム化割り付けをした¹⁾。pCR の定義は乳房およびリンパ節での浸潤癌の消失とされた。なお，乳管内成分のみ遺残する場合も pCR とされた。計画された中間解析でカペシタビン併用群の有効性が認められ，追跡期間の中央値が 3.6 年の時点で結果が公表された。カペシタビンのサイクル数は，まず 6 サイクルで試験が開始され，事前に規定された安全性の確認が行われたうえで 8 サイクルに変更された。最終的にはカペシタビン群の 159 例が 6 サイクル，283 例が 8 サイクルを予定して治療が行われた。なお，相対的用量強度は 6 サイク

ルで 87.9%，8 サイクルで 78.7%であった。

無病生存期間（DFS）は、本試験の主要評価項目であるが、ハザード比（HR）0.70（95% CI 0.53-0.92）と統計学的に有意に改善した。その絶対値は、5 年の DFS イベント割合が対照群の 32.4%から 25.9%へ低下した。全生存期間（OS）は HR 0.59（95%CI 0.39-0.90）と統計学的に有意に改善が認められた。その絶対値は 5 年の死亡割合が対照群の 16.4%から 10.8%へ低下した。

事前に規定された層別解析では、ホルモン受容体陰性群において、DFS は HR 0.58（95% CI 0.39-0.87）、OS は HR 0.52（95%CI 0.30-0.90）であり、ホルモン受容体陽性群では DFS は HR 0.81（95%CI 0.55-1.17）、OS は HR 0.73（95%CI 0.38-1.40）と、ホルモン受容体陰性群でより効果が大きい傾向を示した。

害として有害事象について、手足症候群はカペシタビン群で 73.4%，下痢は 21.9%，Grade 3 以上の好中球減少は 6.3%で認められた。ただし、カペシタビン群で治療関連死亡や不可逆性の有害事象は認められなかった。

益と害のバランスは、カペシタビンにより手足症候群、下痢、Grade 3 以上の好中球減少の増加を認めるが、OS および DFS の延長の益を上回るほどではないと考えられる。よって、益と害のバランスは益が上回ると判断した。エビデンスの強さは、CREATE-X 試験は大規模な第Ⅲ相 RCT であり、DFS の改善は臨床的な意義が大きいと判断されるが、中間解析の結果であり OS はイベント数が少ないこと、非盲検試験であることと、本 CQ に該当する RCT が 1 つであることから、「中」とした。患者希望は、予後不良が予測されるなかでの予後改善の可能性があることから、手足症候群や下痢の害はあるものの、多くは希望するほうに一貫すると考えた。

推奨決定会議の投票の結果は、「行うことを強く推奨する 36/47，合意率 77%」，「行うことを弱く推奨する 11/47」であり、推奨は、術前化学療法で病理学的完全奏効（pCR）を得られなかった 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 6～8 サイクルの投与を強く推奨する」とした。