

第15回日本乳癌学会 中部地方会  
教育セミナー 治療編  
解説

2018/09/08

名古屋市立大学病院 乳腺外科  
近藤直人



**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

# 乳癌

## 診療ガイドライン

1 治療編 2018年版

The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer

 日本乳癌学会  
Japanese Breast Cancer Society

編

### ➤ ガイドラインの問題・課題点

- ・ 掲載されている内容が常に最新とは限らない
- ・ 同じ臨床的背景を持つ患者に対しての治療選択においては、医師・患者に委ねられており、複数の選択肢が存在する。

# 本日の内容

- ①閉経前ER陽性乳癌に対する術後内分泌療法
- ②閉経前ER陽性転移・再発乳癌に対する内分泌療法
- ③PARP阻害剤（オラパリブ）

# 本日の内容

- ①閉経前ER陽性乳癌に対する術後内分泌療法
- ②閉経前ER陽性転移・再発乳癌に対する内分泌療法
- ③PARP阻害剤（オラパリブ）

# 症例 ①

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+SN）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陰性（0/2）、  
浸潤性乳管癌、グレード2、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2(1+)

術後治療として内分泌療法、乳房への放射線治療を予定。

この患者さんに推奨する内分泌療法は？

# 症例 ②

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2(1+)

術後治療として抗がん剤治療、内分泌療法、乳房への放射線治療を予定。

この患者さんに推奨する抗がん剤治療後の  
内分泌療法は？

CQ  
1

閉経前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？

## 推奨

- タモキシフェンの投与を強く推奨する  
(推奨の強さ：1、合意率100%)
- LH-RHアゴニストとタモキシフェンの併用を弱く推奨する (推奨の強さ：2、合意率100%)
- LH-RHアゴニストとアロマターゼ阻害剤の併用を弱く推奨する (推奨の強さ：2、合意率92%)

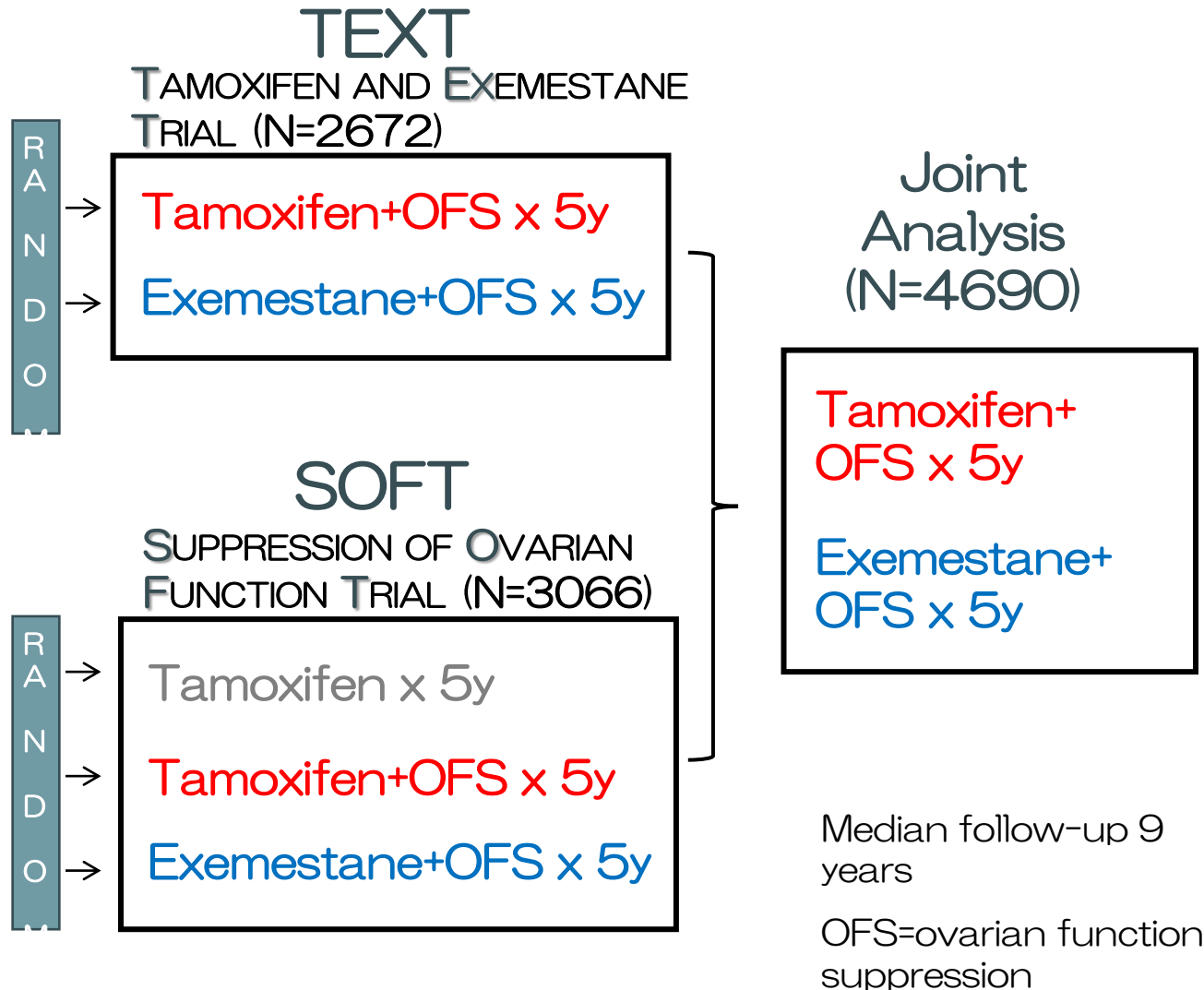


# SOFT/TEXT試験

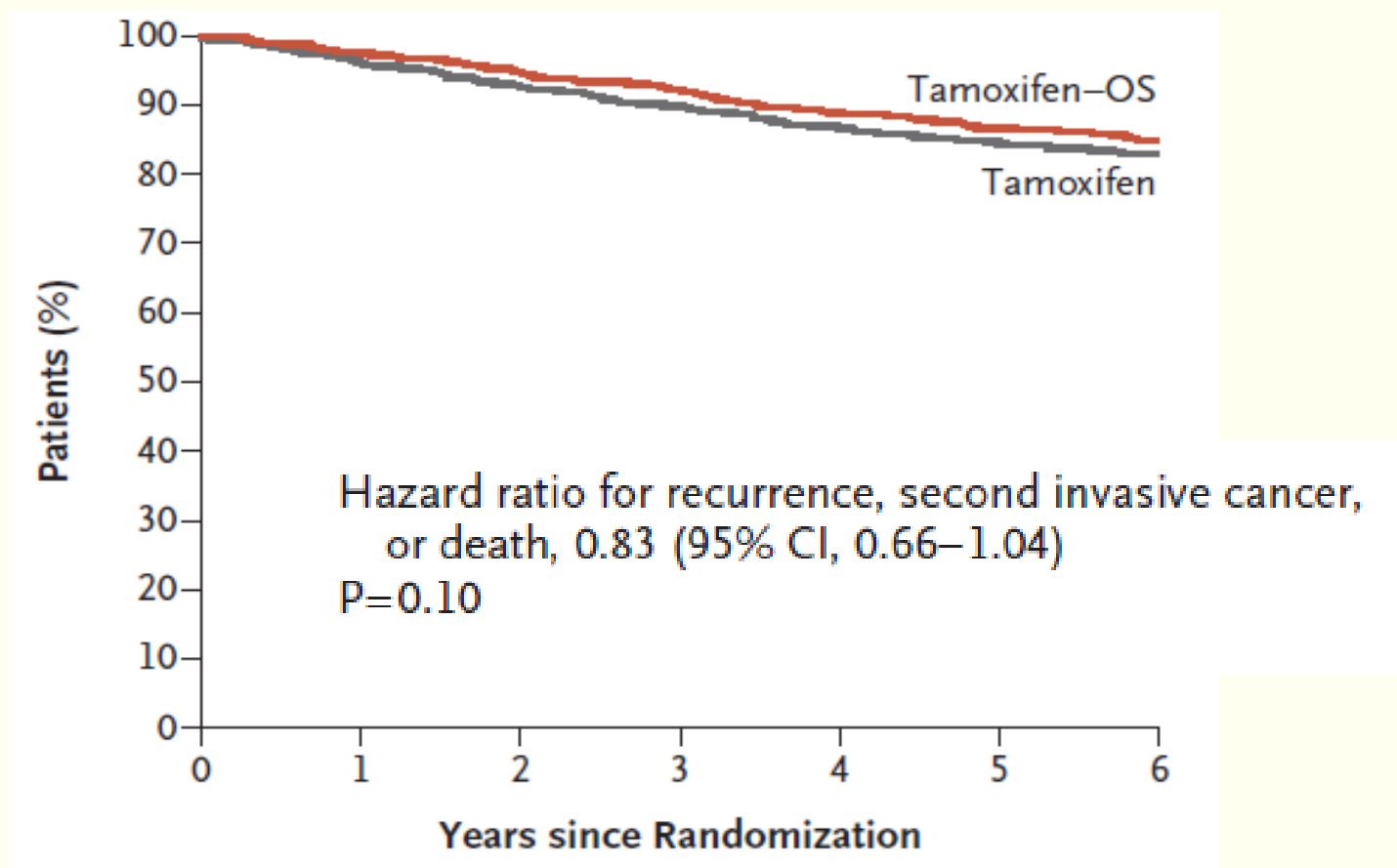
Enrolled: Nov03-Apr11

- Premenopausal HR+
- ≤12 wks after surgery
- Planned OFS
- No planned chemo *OR* planned chemo

- Premenopausal HR+
- ≤12 wks after surgery
- No chemo *OR*
- Remain premenopausal ≤ 8 mos after chemo

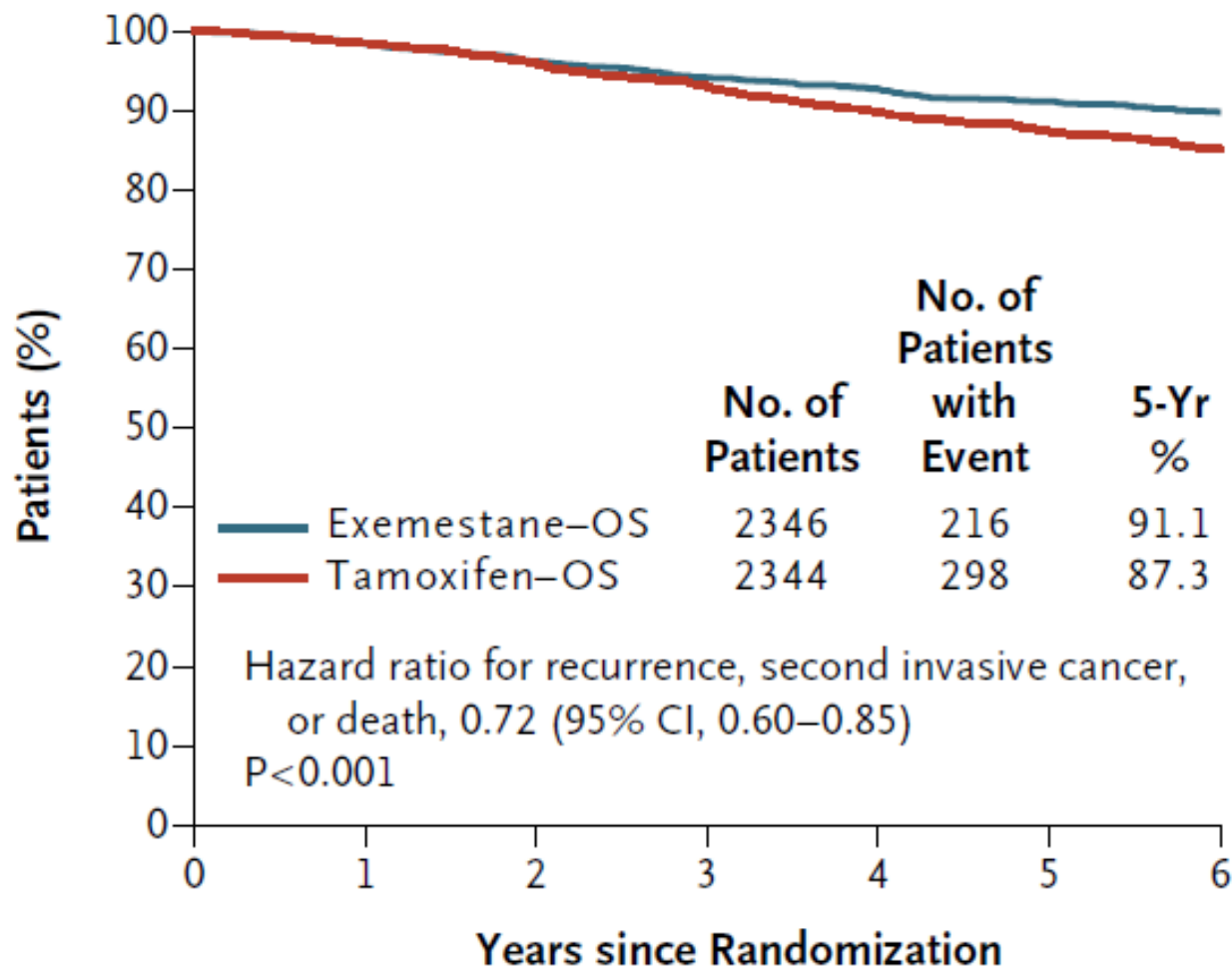


# SOFT試験・・・以前の発表では



全体の解析ではTAM+OFSとTAM単独群で差なし

# SOFT/TEXT試験・・・以前の発表では

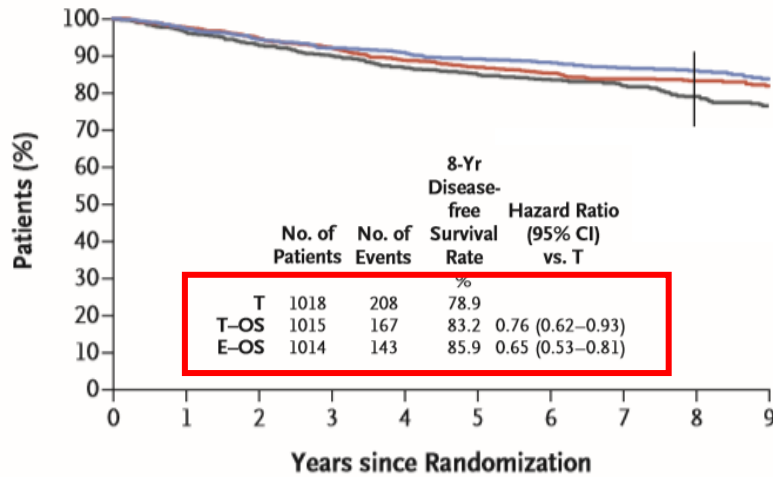


全体の解析ではTAM+OFSとEXE+OFS群でEXE+OFS群が良好な結果

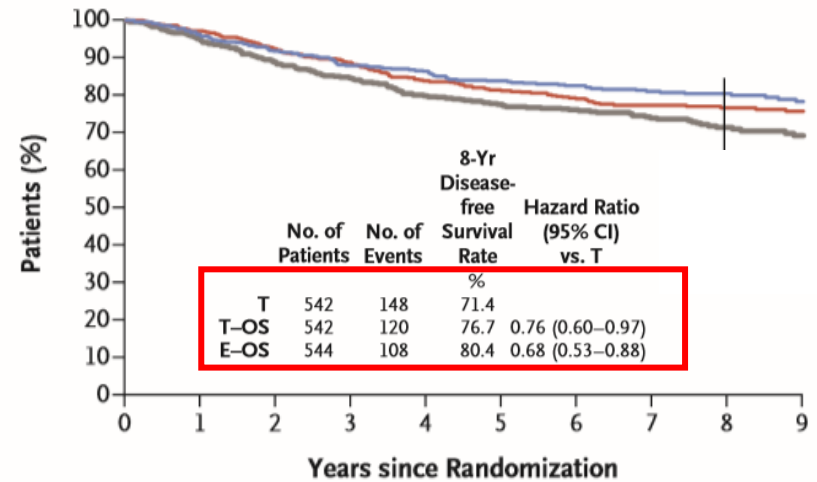
# SOFT試験 in 2018

— Tamoxifen alone (T) — Tamoxifen plus ovarian suppression (T-OS) — Exemestane plus ovarian suppression (E-OS)

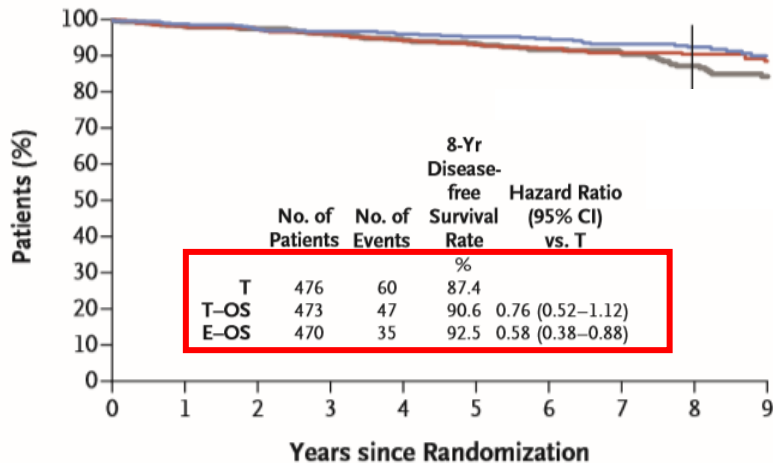
**A Disease-free Survival in All Patients**



**C Disease-free Survival in Patients with Previous Chemotherapy**



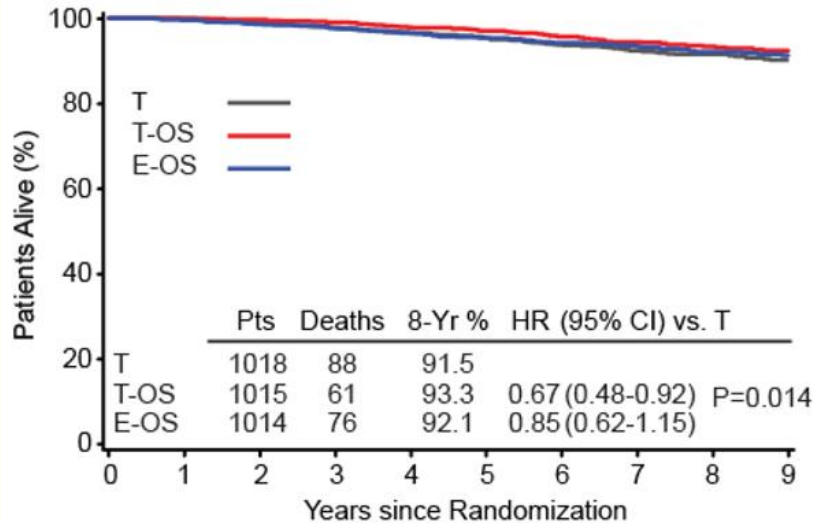
**B Disease-free Survival in Patients Who Did Not Receive Chemotherapy**



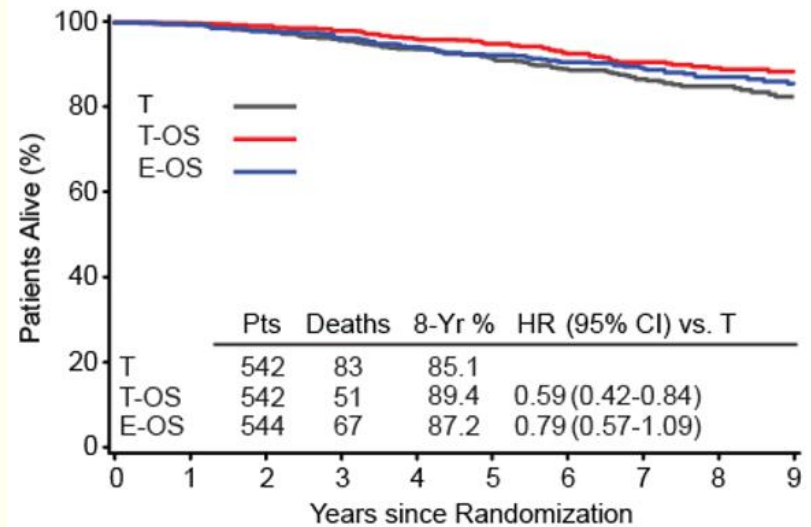
TAM単独に比べ、TAM+OS、EXE+OS群で良好なDFS。特に、化学療法を施行した患者群で、その差は顕著に

# SOFT試験 in 2018

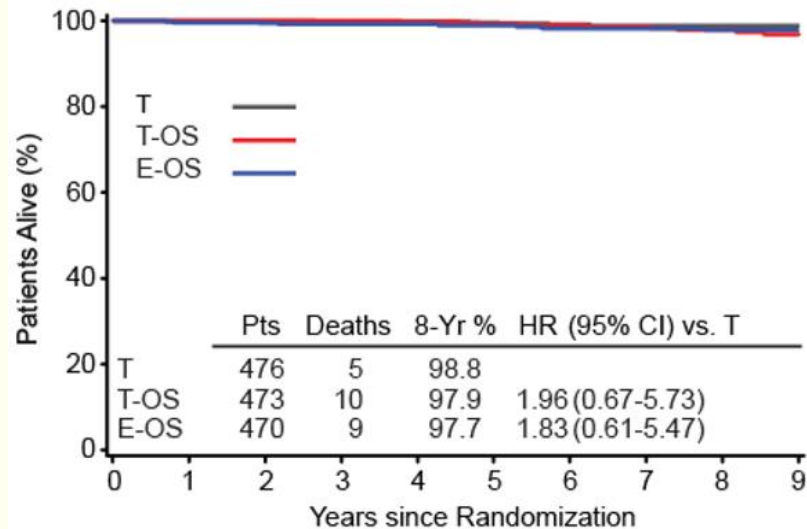
**B Overall Survival**



**F Prior Chemotherapy, Overall Survival**



**D No Chemotherapy, Overall Survival**



全体の解析ではOSに関して、各群で差はなし。しかし化学療法を施行した群では、TAM単独に比べ、TAM+OS群で良好な結果

# Luminal B (ER高発現 and HG3、もしくはER低発現)

浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、混合型など

Risk category	閉経前	閉経後
Ⓐ	None*1	None*1
Ⓑ	TAM	AI
Ⓒ	①LHRHa+TAM ②TC→LHRHa+TAM*2	①AI ②TC→AI
Ⓓ	①TC→LHRHa+TAM*2 ②LHRHa+TAM	①TC→AI ②AI
Ⓔ	ddAC→T→ LHRHa+TAM*2	ddAC→T→AI

\*1：オプションとしてホルモン療法も可

\*2：45歳以下、高悪性度、リンパ節転移陽性など高再発リスク症例に対する内分泌療法はLHRHa+AIもオプションとして可。ただし、その際は投与開始後に血清E2値を測定し、閉経後レベルとなっていることを確認する。

\*3：とくに、ER高発現症例は多遺伝子アッセイが勧められる。

# 症例 ①

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+SN）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陰性（0/2）、  
浸潤性乳管癌、グレード2、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2(1+)

術後治療として内分泌療法、乳房への放射線治療を予定。

この患者さんに推奨する内分泌療法は？

TAM

# 症例 ②

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2（1+）

術後治療として抗がん剤治療、内分泌療法、乳房への放射線治療を予定。

この患者さんに推奨する抗がん剤治療後の  
内分泌療法は？

LHRHa + TAM（もしくはAI）



# 本日の内容

- ①閉経前ER陽性乳癌に対する術後内分泌療法
- ②閉経前ER陽性転移・再発乳癌に対する内分泌療法
- ③PARP阻害剤（オラパリブ）

# 本日の内容

- ①閉経前ER陽性乳癌に対する術後内分泌療法
- ②閉経前ER陽性転移・再発乳癌に対する内分泌療法**
- ③PARP阻害剤（オラパリブ）

# 症例 ③

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

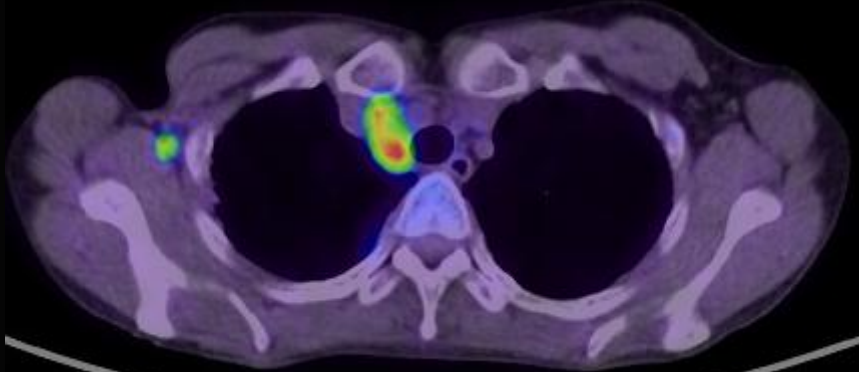
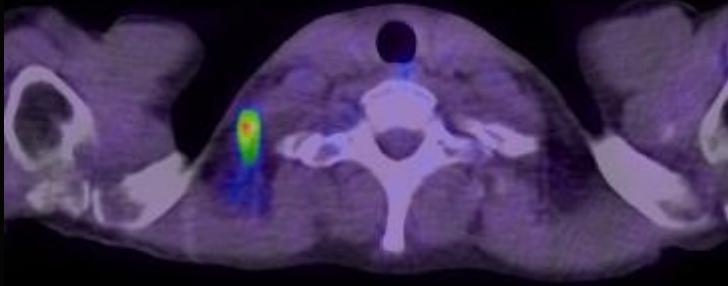
病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌

グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性（0%）、  
HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM（5年）、  
温存乳房照射を施行。

術後9年（経過観察中）に縦隔・鎖上リンパ節転移、骨転  
移出現（症状なし）

# 症例 ③ 再発時PET



右頸部・右鎖上・  
右腋窩・縦隔リンパ節・  
右肋骨転移

# 症例 ③

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM（5年）、  
温存乳房照射を施行。

術後9年（経過観察中）に縦隔・鎖上リンパ節転移、骨転  
移出現（症状なし）

この患者さんに推奨する治療は？

# 症例 ④

## 34歳女性

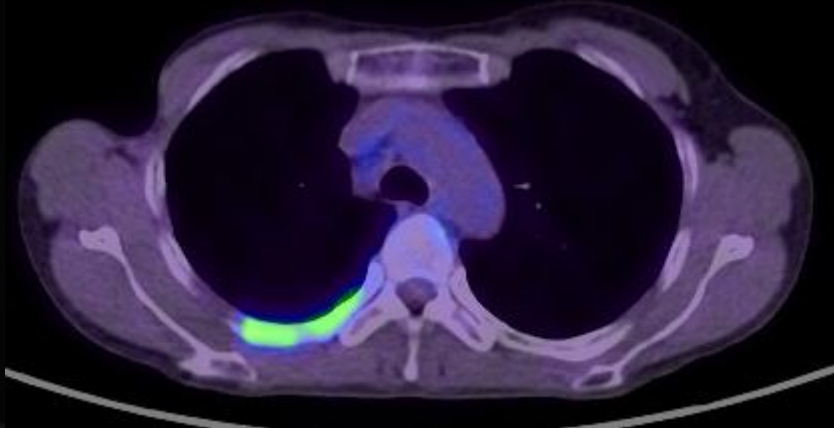
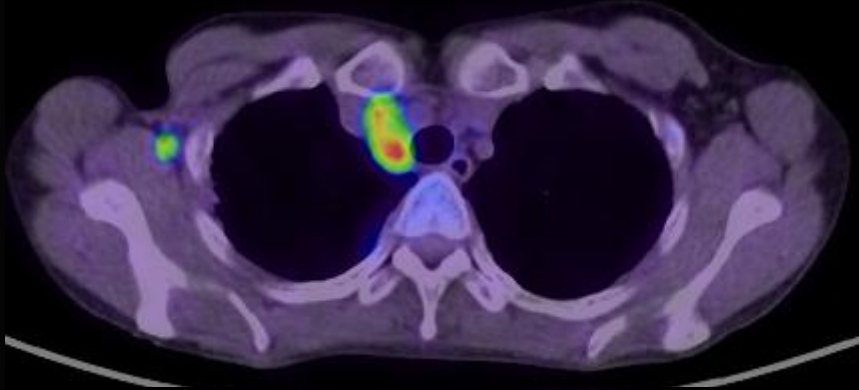
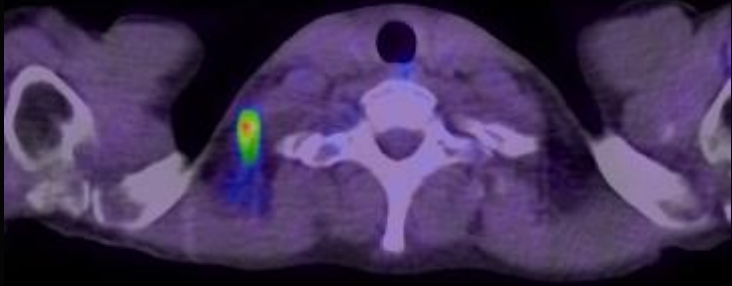
右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性（0%）、HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM、温存乳房照射を施行。

**術後4年（LHRHa+TAM内服中）**に縦隔・鎖上リンパ節転移、**肝転移（肝機能正常）**、骨転移出現（症状なし）

# 症例 ④ 再発時CT・PET



右頸部・右鎖上・  
右腋窩・縦隔リンパ節・  
右肋骨転移・肝転移

# 症例 ④

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性（0%）、HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM、温存乳房照射を施行。

術後4年（LHRHa+TAM内服中）に縦隔・鎖上リンパ節転移、肝転移（肝機能正常）、骨転移出現（症状なし）

この患者さんに推奨する治療は？



CQ  
13

閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する一次内分泌療法として何が推奨されるか？

## 推奨

- 卵巣機能抑制（LH-RHアゴニスト、両側卵巣摘出術）とタモキシフェンの併用療法を行うことを強く推奨する  
(推奨の強さ：1、合意率100%)
- 卵巣機能抑制（LH-RHアゴニスト、両側卵巣摘出術）を行い、閉経後ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌の一次療法と同様の治療を行うことを弱く推奨する。  
(推奨の強さ：2、合意率83%)

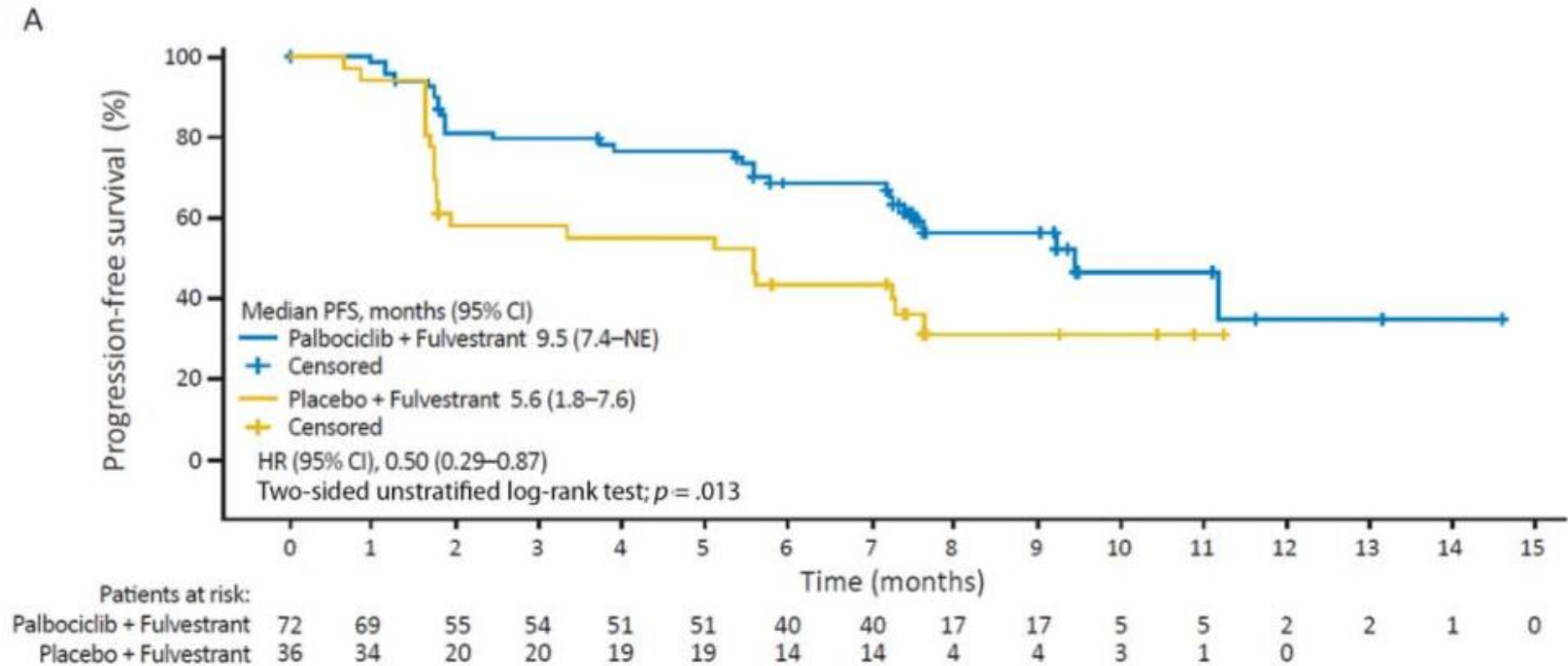
CQ  
14

閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する二次内分泌療法として何が推奨されるか？

## 推奨

- LH-RHアゴニスト+フルベストラント+パルボシクリブの併用療法を行うことを弱く推奨する  
(推奨の強さ：2、合意率91%)
- 卵巣機能抑制（LH-RHアゴニスト、両側卵巣摘出術）を行い、アロマターゼ阻害薬などの閉経後に用いる内分泌療法との併用を行うことを弱く推奨する。  
(推奨の強さ：2、合意率83%)

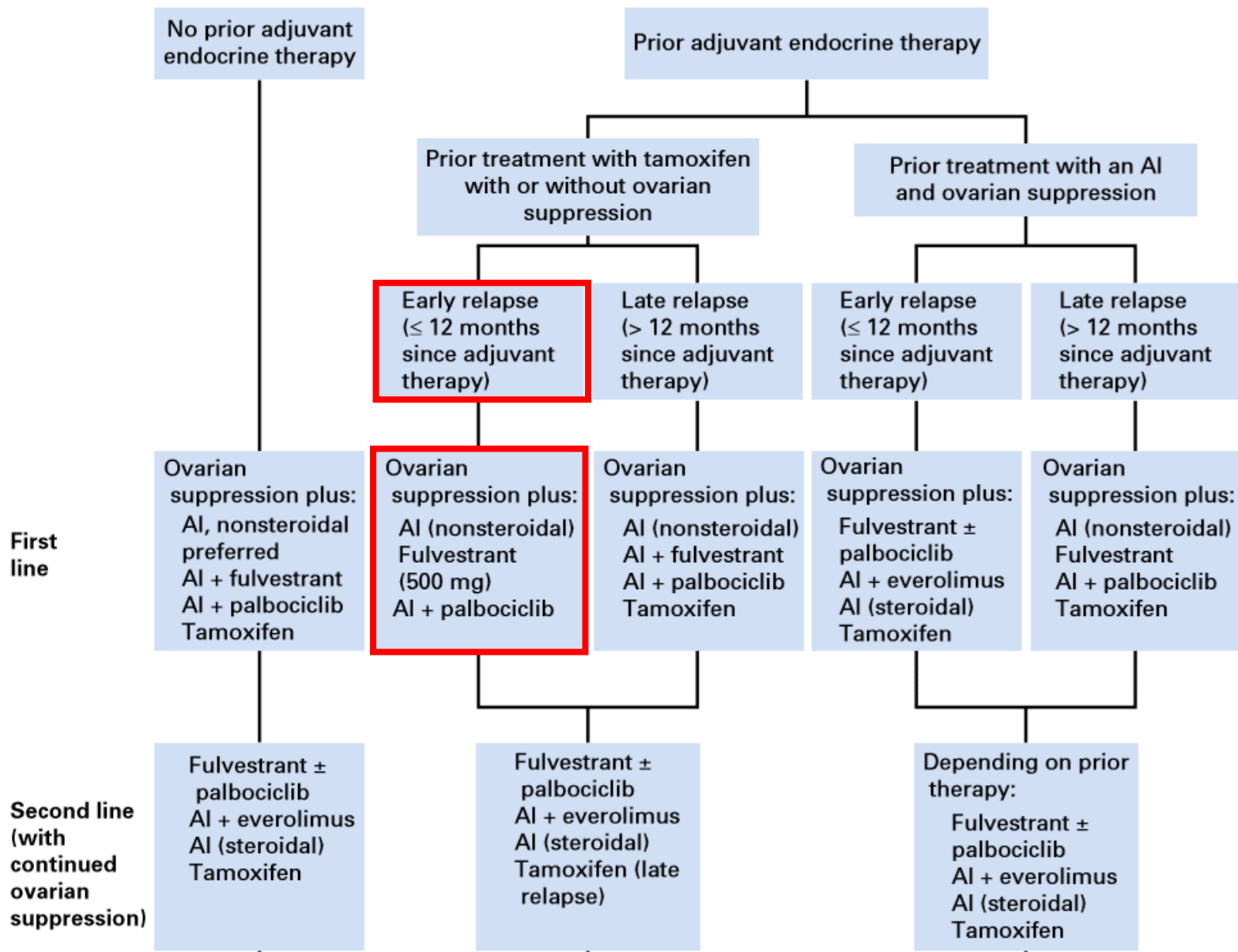
# PALOMA-3 Results for Premenopausal Women



## 主な適格基準

- HR陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌患者
- 内分泌療法による術後補助療法の治療中、または術後補助療法終了後12か月以内に疾患進行を認めた患者
- 過去に受けた進行・転移乳癌に対する内分泌療法の治療中または終了後1か月以内に疾患進行を認めた患者

# 閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌 に対する内分泌療法（ASCOガイドライン）



# 症例 ③

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM（5年）、  
温存乳房照射を施行。

術後  
移出

- ・ LHRHa + AI
- ・ LHRHa + Fesolodex
- ・ LHRHa + Tamoxifen

転

# 症例 ④

## 34歳女性

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性（0%）、HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM、温存乳房照射を施行。

術後4年（LHRHa+TAM内服中）に縦隔・鎖上リンパ節転移（図参照）（図参照）

- ・ LHRHa + AI ± Palbociclib
- ・ LHRHa + Fesolodex ± Palbociclib

# 本日の内容

- ①閉経前ER陽性乳癌に対する術後内分泌療法
- ②閉経前ER陽性転移・再発乳癌に対する内分泌療法
- ③PARP阻害剤（オラパリブ）

# 本日の内容

- ①閉経前ER陽性乳癌に対する術後内分泌療法
- ②閉経前ER陽性転移・再発乳癌に対する内分泌療法
- ③PARP阻害剤（オラパリブ）



# 症例 ⑤

34歳女性

家族歴：実父（乳癌）、父方祖父（膵臓癌）

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM、温存乳房  
照射を施行。

術後4年（LHRHa+TAM内服中）に縦隔・鎖上リンパ節  
転移、肝転移（肝機能正常）、骨転移出現（症状なし）

# 症例 ⑤

34歳女性

家族歴：実父（乳癌）、父方祖父（膵臓癌）

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性（0%）、  
HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM、温存乳房照射を施行。

術後4年（LHRHa+TAM内服中）に縦隔・鎖上リンパ節転移、肝転移  
（肝機能正常）、骨転移出現（症状なし）

いつ検査（BRCAAnalysis）を行うか？  
いつオラパリブを始めるか？

# NCCNガイドラインでは

## RECURRENT/STAGE IV (M1) DISEASE

CLINICAL  
STAGE                  WORKUP

Recurrent  
or  
Stage IV (M1)

- History and physical exam
- Discuss goals of therapy, adopt shared decision-making, and document course of care
- CBC
- Comprehensive metabolic panel, including liver function tests and alkaline phosphatase
- Chest diagnostic CT with contrast
- Abdominal ± pelvic diagnostic CT with contrast or MRI with contrast
- Brain MRI with contrast if suspicious CNS symptoms
- Spine MRI with contrast if back pain or symptoms of cord compression
- Bone scan or sodium fluoride PET/CT<sup>i</sup> (category 2B)
- FDG PET/CT<sup>k,ss</sup> (optional)
- X-rays of symptomatic bones and long and weight-bearing bones abnormal on bone scan
- First recurrence of disease should be biopsied
- Determination of tumor ER/PR and HER2 status on metastatic site<sup>c,tt,uu</sup>
- For patients with HER2-negative tumors eligible for single-agent therapy, strongly consider germline *BRCA* 1/2 testing.
- Genetic counseling if patient is high risk for hereditary breast cancer<sup>d</sup>

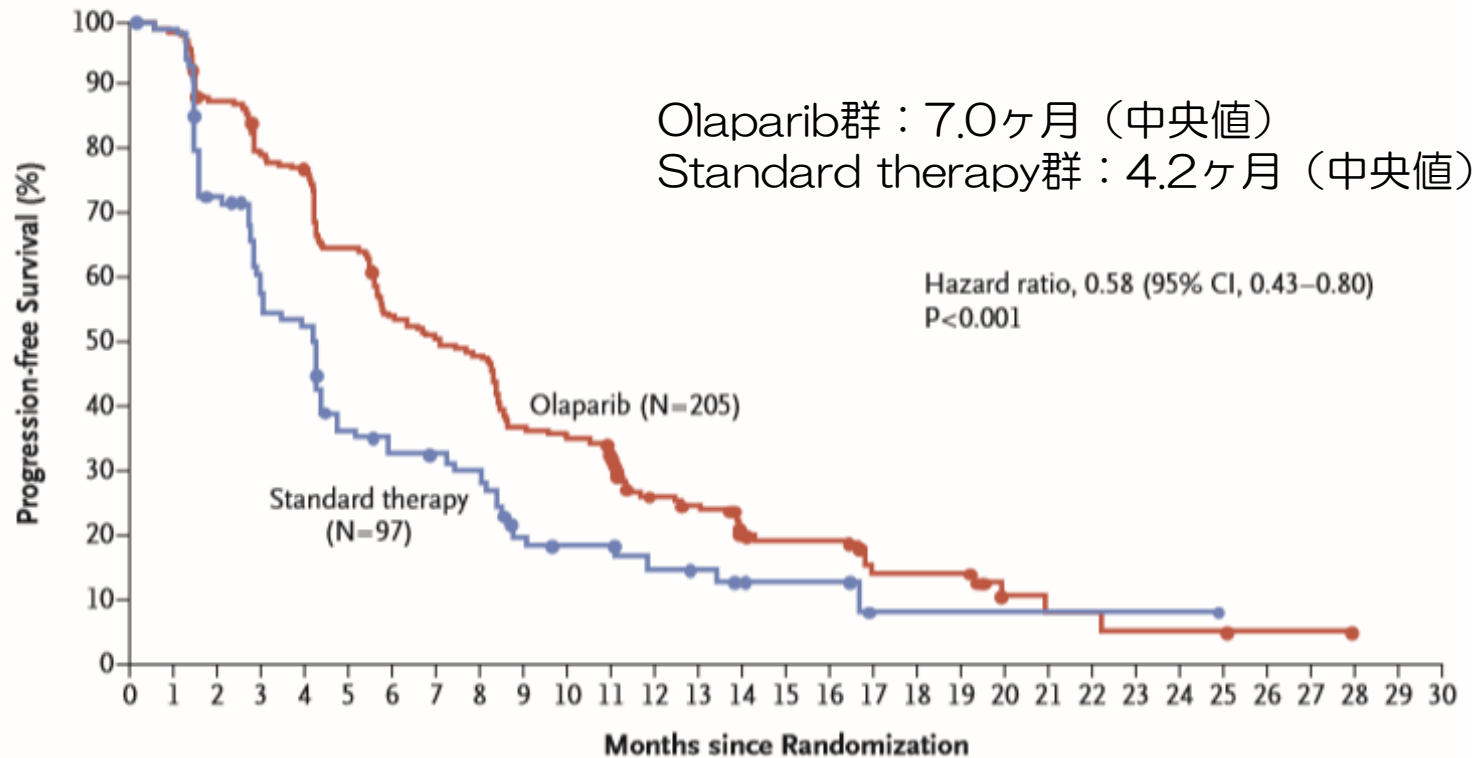
[See Treatment of Local and Regional Recurrence \(BINV-18\) and Supportive care<sup>vv</sup>](#)

[See Systemic Treatment of Recurrent or Stage IV \(M1\) \(BINV-19\) and Supportive care<sup>vv</sup>](#)

For patients with HER2-negative tumors eligible for single-agent therapy , strongly consider germline *BRCA* 1/2 testing

# OlympiAD trial PFS (Primary endpoint)

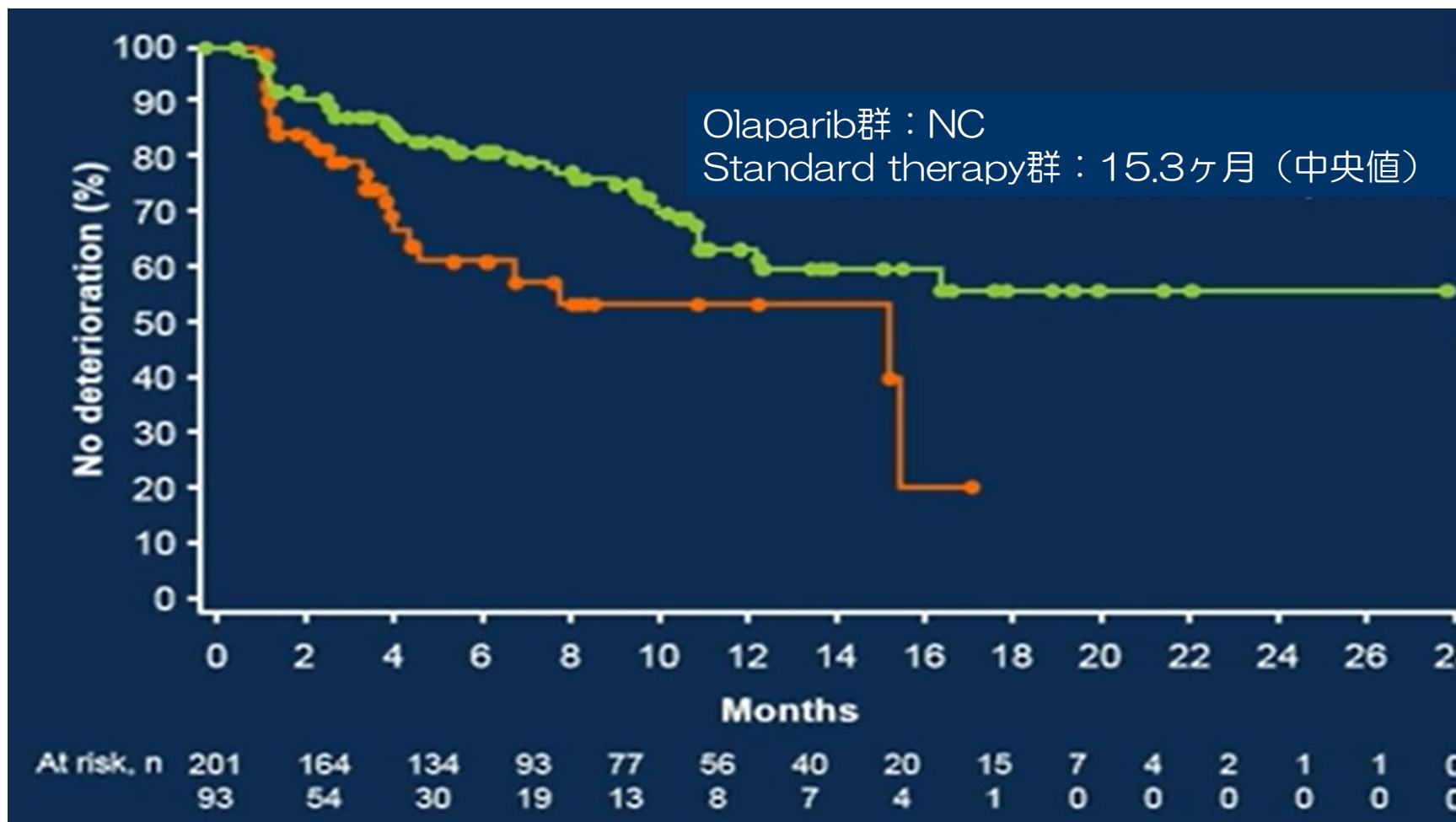
A Progression-free Survival



**No. at Risk**

Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

# OlympiAD trial QOL低下までの期間



全般的QOLスコア低下までの期間は、化学療法群に比べてオラパリブ群で有意に延長していた。

# 症例 ⑤

34歳女性

家族歴：実父（乳癌）、父方祖父（膵臓癌）

右乳癌に対して手術（Bp+Ax）施行。

病理：pT=1.5cm、腋窩リンパ節転移陽性（2/15）、  
浸潤性乳管癌、グレード3、ER陽性（90%）、PgR陰性  
（0%）、HER2(1+)

術後治療としてAC + Taxane、LHRHa+TAM、温存乳房  
照射を施行。

術後4年（LHRHa+TAM内服中）に縦隔・鎖上リンパ節  
転移、肝転移（肝機能正常）、骨転移出現（症状なし）

# 症例 ⑤

---

- ・いつ検査（BRACAnalysis）を行うか？

再発確認～内分泌療法中

- ・いつオラパリブを始めるか？

ホルモン療法と化学療法の間

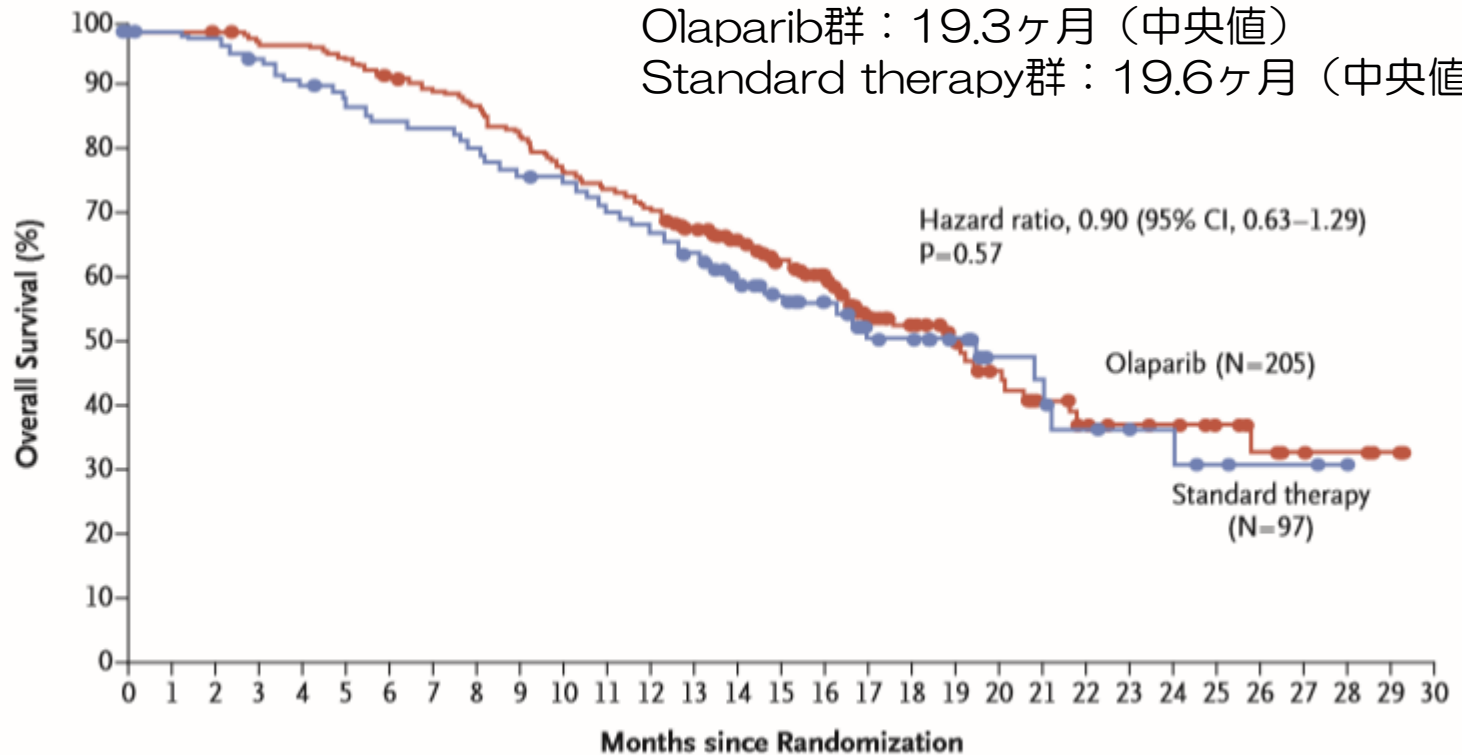
BACKUP





# OlympiAD trial OS (Secondary endpoint)

**B Overall Survival**



**No. at Risk**

Olaparib	205	205	205	201	199	195	189	183	178	170	159	153	146	133	109	93	78	59	46	38	30	25	18	15	14	12	8	6	4	2	0
Standard therapy	97	93	92	88	85	82	78	77	74	71	69	65	62	57	50	39	34	28	24	21	13	12	9	8	7	5	4	4	2	0	0

# OlympiAD trial design

- HER2-negative metastatic BC
  - ER+ and/or PR+ or TNBC
- Deleterious or suspected deleterious gBRCAm
- Prior anthracycline and taxane
- ≤2 prior chemotherapy lines in metastatic setting
- HR+ disease progressed on ≥1 endocrine therapy, or not suitable
- If prior platinum use
  - No evidence of progression during treatment in the advanced setting
  - ≥12 months since (neo)adjuvant treatment

Olaparib  
300 mg tablets bd

2:1 randomization

Chemotherapy  
treatment of physician's  
choice (TPC)

- Capecitabine
- Eribulin
- Vinorelbine

Treat until progression

Primary endpoint:

- Progression-free survival (RECIST 1.1, BICR)

Secondary endpoints:

- Time to second progression or death
- Overall survival
- Objective response rate
  
- Safety and tolerability
- Global HRQoL (EORTC-QLQ-C30)

BICR, blinded independent central review; ER, estrogen receptor; HRQoL, health-related quality of life; PR, progesterone receptor; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors; TNBC, triple negative breast cancer