

<特集「乳癌診療の最前線」>

乳癌の内分泌療法

大西 美重, 田口 哲也*

京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科学

Endocrine Therapy of Breast Cancer

Mie Onishi and Tetsuya Taguchi

*Department of Endocrine and Breast Surgery,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

乳癌の発生と増殖には女性ホルモンであるエストロゲンが必要であり、全乳癌の約70%がエストロゲンレセプター (ER) 陽性乳癌である。ER陽性乳癌に対する内分泌療法とは、内因性のエストロゲンが働かないようにすることである。閉経状況によってエストロゲンの産生部位が異なるため、治療法が異なる。術後の再発予防を目的とした術後補助療法では、閉経前では10年投与が標準となり、閉経後においても副作用が許されるのであれば10年投与が奨められ、長期となってきた。転移性乳癌の病勢安定によるQOL向上と延命を目的とした進行再発治療においては、内分泌療法への耐性機序も明らかとなり、耐性克服のための分子標的薬との併用が実用化されている。本稿では、ER陽性乳癌に対する内分泌療法として、術後補助療法と分子標的薬併用の進行再発治療について概説する。

キーワード：ER陽性乳癌，内分泌療法，ホルモン耐性。

Abstract

The hormone estrogen is required for the development and growth of breast cancer, and about 70% of all breast cancers are estrogen receptor (ER)-positive breast cancers. Endocrine therapy for ER-positive breast cancer is the elimination of endogenous estrogen. Since the estrogen production site differs depending on the menopausal status, the treatment method differs. In postoperative adjuvant therapy aimed at preventing recurrence after, 10-year administration is standard for premenopausal women, and 10-year administration is recommended for postmenopausal women if side effects are acceptable and controllable. In advanced recurrence treatment aimed at improving QOL and prolonging life by stabilizing the condition of metastatic breast cancer, the mechanism of resistance to endocrine therapy has been clarified, and the combinatorial strategy of endocrine therapy plus targeted therapy to overcome resistance has been put into practical use.

Key Words: Estrogen receptor (ER)-positive breast cancer, Endocrine therapy, Hormone resistance.

令和3年2月5日受付 令和3年2月6日受理

*連絡先 田口哲也 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

ttaguchi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.02.137

はじめに

乳癌の発生と増殖には女性ホルモンであるエストロゲンが必要である。特別な理由により二次性徴前に両側卵巣を切除してしまった女性では乳癌を発症することがほとんどないと言われている。エストロゲンが作用するためにはエストロゲンレセプター (estrogen receptor; ER) が不可欠であり、発見乳癌の約70%がER陽性乳癌である。エストロゲンは乳癌細胞のERに結合し、核内に移動して核内蛋白質を誘導することで、乳癌細胞増殖をもたらす (classical pathway)。また、主として細胞膜に存在するERと結合し、膜型増殖因子受容体に関連するシグナル伝達経路を活性化し、アポトーシス抑制や細胞増殖を活性化させている (nonclassical pathway)¹⁾。

ER陽性乳癌に対する内分泌療法とは、内因性のエストロゲンが働かないようにすることであり、歴史的には1896年スコットランドのBeatsonにより両側卵巣摘出術の有効性が発表された²⁾ 外科的内分泌療法に始まり、今は種々の薬物療法が開発、実施されている。

術後の再発予防を目的とした術後補助療法と転移性乳癌の病勢安定によるQOL向上と延命を目的とした進行再発治療に用いられる。

本稿では、ER陽性乳癌に対する術後補助療法としての内分泌療法、内分泌療法耐性克服を目的とした分子標的薬併用の進行再発治療について概説する。

術後補助療法としての内分泌療法

閉経状況によってエストロゲンの主要な産生部位が異なるため、内分泌療法の作用点が異なる。閉経前女性では、視床下部から下垂体に性腺刺激ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone; LH-RH) が出され、下垂体は性腺刺激ホルモン (LH) を出して、卵巣を刺激し、卵巣からエストロゲンが作られる。それに対して、閉経後は、卵巣機能の低下により、エストロゲンが産生されなくなるが、副腎から分泌されているアンドロゲンが脂肪組

織や癌細胞自身に存在する酵素アロマトラーゼによりエストロゲンに変換される (図1)。

主な術後内分泌療法のパターンを図2に示す。

1. 閉経前患者の治療

閉経前乳癌では、卵巣由来のエストロゲンを低下させることが重要であり、卵巣機能を抑制するLH-RHアゴニスト (LH-RHa: ゴセレリンまたはリュプロレリン) と抗エストロゲン薬のtamoxifen (TAM) が使用される。LH-RHaはLH-RHとよく似た構造を持ち、下垂体を強く刺激することで下垂体のLH-RHに対する反応性の低下によりLHの分泌を低下させ、卵巣でのエストロゲン産生が低下する。

TAMは、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator; SERM) に分類され、乳癌細胞のERにエストロゲンと競合して結合することによりERの作用を阻害し、癌細胞の増殖を抑え、アポトーシスを誘導する。The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) によるメタアナリシスでは、年齢、閉経状況、リンパ節転移や化学療法併用の有無にかかわらず、術後5年間のTAM投与により、ER陽性乳癌において再発リスク (HR0.61, 95% CI 0.50-0.75)、死亡リスク (HR0.78, 95% CI 0.74-0.8) が減少することが示されている³⁾。

また、TAM5年間投与終了後の早期乳癌症例を対象に、TAM5年間追加投与群と経過観察群とにランダム化して検討を行ったATLAS試験の結果から、TAM10年投与は5年投与に比べてdisease free survival (DFS) (RR 0.84, 95% CI 0.76-0.94, p=0.002)、overall survival (OS) (RR 0.93, 95% CI 0.86-1.00, p=0.04) ともに有意に改善することが示された。特に術後10年以降では再発リスクを25%減少する効果も認められた⁴⁾。他の試験の結果も踏まえ、乳癌診療ガイドライン2018年版においてTAM10年の投与が強く推奨されている⁵⁾。

LH-RHaとTAMの併用については、SOFT試験においてTAM単独と比較して、化学療法未施行群ではDFS、OSともに差は認めておら

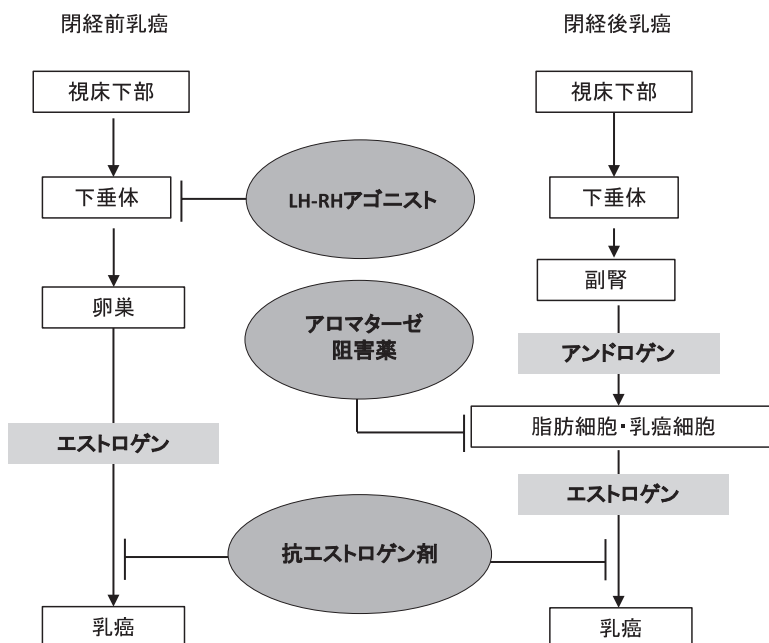


図1 ER陽性乳癌患者におけるエストロゲン分泌と内分泌療法の作用点



図2 術後内分泌療法の主なパターン

ず、化学療法施行例においてはDFS (HR 0.76, 95% CI 0.60-0.97), OS (HR 0.59, 95% CI 0.42-0.84)の有意な改善が認められた⁶⁾。

特に再発リスクが高い集団(若年層や腋窩リンパ節転移陽性、化学療法施行例)において、その効果が高く示される⁶⁾ことから、このような患者に対してLH-RHaとTAMの併用を積極的に考慮すべきと考えられる。

有害事象として、LH-RHa, TAMの投与によりホットフラッシュなどの更年期症状があり、またATLAS試験ではTAM10年投与により子宮内膜癌や肺血栓塞栓症の有意な増加が指摘されている⁴⁾。しかし、TAM5年投与では55歳以上で子宮内膜癌の有意なリスク増加が指摘されているものの、55歳未満の閉経前女性ではリスクは増加させないことがわかっている³⁾。10年の長期投与によるリスクはまだ報告されていない。

2. 閉経後患者の治療

閉経後乳癌では、アロマターゼ阻害薬(aromatase inhibitor; AI)の投与が行われる。以前はTAMが標準治療であったが、AIとの大規模第Ⅲ相試験(BIG1-98試験, ATAC試験)の統合解析の結果から、AI5年間投与がDFSの改善(HR 0.89, 95% CI 0.83-0.95)を認め、OSは有意ではないが改善される傾向にあった(HR 0.93, 95% CI 0.86-1.01)⁵⁾⁷⁾⁸⁾。

AIの10年間投与については、複数の試験が行われているが、MA.17R試験ではAI4.5~6年間投与後の患者にレトロゾール5年追加投与とプラセボにランダム化して検討されている。DFSの低下(HR 0.66, 95% CI 0.48-0.91)が認められたが、OSについては有意差は認められなかった(HR 0.97, 95% CI 0.73-1.28)⁹⁾。

AI投与に伴う有害事象に関節痛、骨量減少、骨折などがあり、10年投与によりさらに発症リスクは増加する。乳癌患者で骨折により入院歴のある場合、生命予後も低下することが報告されており、癌治療関連骨減少(cancer treatment induced bone loss; CTIBL)による骨関連事象への対策が重要視されている¹⁰⁾。これがコントロール可能となれば、AI10年間投与に

より良好な予後が期待できると思われる。

当科では閉経後ER陽性乳癌患者のCTIBLに対するデノスマブ(denosumab; Dmab)の効果を検討する試験を行ってきた¹¹⁾。また、日本乳癌学会の班研究として閉経後ER陽性乳癌で骨量正常患者のCTIBLに対するDmabの効果を検討する初めてとなるランダム化比較試験を遂行中である¹²⁾。

進行再発ER陽性乳癌の治療と 内分泌療法耐性克服

進行再発ER陽性乳癌の治療では、肺・肝臓などの主要臓器に多発転移巣がなく臓器機能が十分に保たれ、ただちに生命予後に関わらない、いわゆるnon-life threateningの場合に内分泌療法が適応となる。この場合、乳癌細胞の増殖が元来持っているエストロゲンによる調節に依存している、いわゆるホルモン感受性を維持していることが前提であり、周術期、再発後、そして前内分泌療法などそれまでの治療の奏効率や奏効期間を考慮、ホルモン感受性を推察し、治療法が選択される。

前治療が奏功しなかった場合でも、まだホルモン感受性が保たれていると判断できる場合は、他のホルモン薬に変更し、内分泌療法を継続する。しかし、内分泌療法を続けていると、やがて効果が失われ、いわゆるホルモン耐性が生じてくる。この耐性機序が分子レベルでいくつか明らかとなり、耐性克服のための分子標的薬が実用化されている。(図3)。

図4には、ER陽性転移再発乳癌治療の主な臨床試験の治療時期(治療ライン)を示した。このように試験薬剤によって対象患者の治療ラインが微妙に違っているので、その結果の解釈には注意を要する。

以下、主な内分泌療法耐性克服治療について概説する。

1. mTOR阻害薬

内分泌療法耐性機序の一つとして、PI3K/Akt/mTOR経路の活性化がある。ER陽性乳癌細胞は、エストロゲンが作用する本来の核内ERを介した経路をホルモン療法で抑えられる

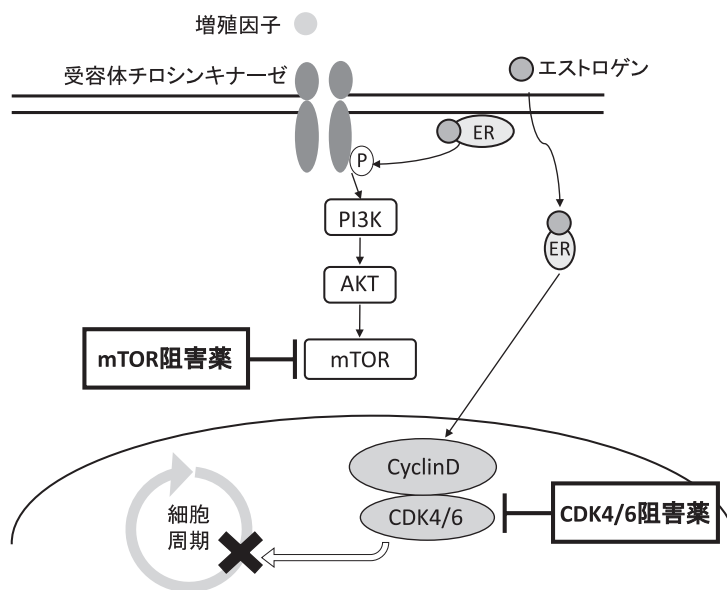


図3 耐性克服治療薬とその作用機序

| StageIV | 一次治療 | | 二次治療 | 三次治療以降 |
|--|--------------------|------------------------------------|----------|------------|
| | 晩期再発 | 早期再発 | | |
| 発見時進行がん | 術後補助療法終了後12ヶ月以降の再発 | 術後補助療法中または終了後12ヶ月未満の再発 | 一次治療での進行 | 二次治療以降での進行 |
| ホルモン感受性の強さ | | | | |
| FALCON (FUL vs ANA) | | | | |
| | | BOLERO-2 (EVE+EXE vs EXE) | | |
| PALOMA-2 (LET+Palbociclib vs LET) | | | | |
| | | PALOMA-3 (FUL+Palbociclib vs FUL) | | |
| MONARCH-3 (LET/ANA+Abemaciclib vs LET/ANA) | | MONARCH-2 (FUL+Abemaciclib vs FUL) | | |
| MONALLESA2 (LET+Ribociclib vs LET) | | | | |
| MONALLESA3 (FUL+Ribociclib vs FUL) | | | | |

図4 最新のER陽性進行再発乳癌治療の主な臨床試験における治療ライン

と、別ルートである膜型 ER を介したチロシンキナーゼのリン酸化経路を活性化して増殖進展を再開させる。この経路が PI3K/Akt/mTOR 経路であり、下流にある mTOR を mTOR 阻害薬であるエベロリムスが抑制して、再び内分泌療法の効果呼び起こす。

非ステロイド系アロマトラーゼ阻害薬 (non-steroidal aromatase inhibitor; NSAI) に抵抗性の HR 陽性進行再発閉経後乳癌に対して、エキセメスタン (exemestane; EXE) + エベロリムス (everolimus; EVE) と EXE 単独投与をした場合とを比較した BOLERO-2 試験では、EVE の併用により PFS が有意に約 6 ヶ月延長した (10.6 ヶ月 vs 4.1 ヶ月, HR0.36, 95% CI 0.27-0.47)¹³⁾。最終解析では OS の有意な延長は認めなかった (26.6 ヶ月 vs 30.9 ヶ月, HR0.89, 95% CI 0.73-1.10)¹⁴⁾。

EVE の主な副作用には口内炎、間質性肺炎がある。BOLERO-2 試験では、日本人患者の約 90% で EVE 投与開始後 1 ヶ月以内に口内炎が発生するが¹⁵⁾、口腔ケアによる口内炎対策の有効性が証明されている¹⁶⁾。

2. CDK4/6 阻害薬

細胞周期は、G1 期、S 期、G2 期、M 期の 4 相からなり、この順番で繰り返され、細胞が増殖する。細胞周期の進行には、無秩序な増殖を制御するためにチェックポイント機構があり、G1/S 期のチェックポイントには ER により発現が制御されている cyclinD と CDK4/6 蛋白複合体が関与している。活性化された cyclinD-CDK4/6 蛋白複合体により、Rb タンパクがリン酸化され、転写因子である E2F が遊離し、G1

から S 期への移行が可能となる¹⁷⁾。CDK4/6 阻害薬と内分泌療法を併用することで、細胞周期を停止させ、内分泌療法耐性の克服が期待できる。

CDK4/6 阻害薬は、現在 palbociclib, abemaciclib, ribociclib の 3 剤があり、日本では 2017 年 9 月に palbociclib, 2018 年 9 月に abemaciclib が保険承認され、臨床使用されている (表 1)。いずれの薬剤も NSAI および選択的エストロゲン受容体抑制薬のフルベストラント (fulvestrant; FUL) との併用が行われる。

HR 陽性転移再発乳癌に対する CDK4/6 阻害薬の主な第Ⅲ相試験を表 2 に示す。

NSAI 投与群と、NSAI に CDK4/6 阻害薬を併用した群を比較する第Ⅲ相試験として、PALOMA-2, MONARCH3, MONALEESA-2 試験が行われている。PFS 中央値は、NSAI 投与群と比較して CDK4/6 阻害薬併用群ではいずれの CDK4/6 阻害薬で約 12 ヶ月有意に延長しており、内分泌療法との併用で有意な上乗せ効果を示した¹⁸⁻²²⁾。

FUL 投与群と、FUL に CDK4/6 阻害薬を併用した群を比較する第Ⅲ相試験として、PALOMA-3, MONARCH 2, MONALEESA-3 が行われた (図 4 参照)。二次治療のみの PFS 中央値は CDK4/6 阻害薬併用群で約 6 か月の有意な延長を認めた²³⁻²⁵⁾。

これにより、乳癌診療ガイドライン 2018 年版では、閉経後 ER 陽性転移再発乳癌に対する一次内分泌療法として「アロマトラーゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用を行うことを強く推奨する」、二次内分泌療法として「フルベストラ

表 1 CDK4/6 阻害薬の特徴

| | 用法・容量 | 主な副作用 |
|-------------------|--------------------------------|-------------|
| palbociclib | 1日1回 1回125mg 経口投与 21日投与7日休薬 | 好中球減少、脱毛、疲労 |
| Abemaciclib | 1日2回 1回150mg 経口投与 連日投与 | 下痢、好中球減少、疲労 |
| Ribociclib(本邦未承認) | 1日1回 1回600mg 経口投与 21日投与7日休薬 | 好中球減少、嘔気、疲労 |

表2 ER陽性転移再発乳癌に対するCDK4/6阻害薬の主な第Ⅲ相試験

| | 治療薬 | 対象患者 | Median PFS (m) HR (95% CI) | Median OS (m) HR (95% CI) |
|-------------------------------------|-------------|------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| CDK4/6阻害薬+NSAI | | | | |
| PALOMA-2 | palbociclib | 閉経後 一次 | 24.8 vs 14.5 0.58 (0.36-0.59) | |
| MONARCH3 | Abemaciclib | 閉経後 一次 | 28.2 vs 14.8 0.54 (0.41-0.70) | |
| MONALEESA-2 | ribociclib | 閉経後 一次 | 25.3 vs 16.0 0.57 (0.46-0.70) | |
| CDK4/6阻害薬+FUL | | | | |
| PALOMA-3 | palbociclib | 閉経前・後 二次以降 | 11.2 vs 4.6 HR 0.50(0.40-0.62) | 34.9 vs 28.0 0.81 (0.64-1.03) |
| MONARCH2 | Abemaciclib | 閉経前・後 二次 | 16.4 vs 9.3 0.55 (0.41-0.70) | 46.7 vs 37.3 0.76(0.61-0.95) |
| MONALEESA-3 | ribociclib | 閉経後 一次・二次 | 20.6 vs 12.8 0.59 (0.48-0.73) | 未到達 vs 40.0 0.72(0.57-0.92) |
| CDK4/6阻害薬+LH-RHa(ゴセレリン)+TAM or NSAI | | | | |
| MONALLESA-7 | ribociclib | 閉経前 一次 | 23.8 vs 13.0 0.55 (0.44-0.69) | 未到達 vs 40.9 0.71(0.54-0.95) |

ントとCDK4/6阻害薬の併用療法を行うことを強く推奨する」と記された⁵⁾。

閉経前転移再発乳癌を対象にした試験は少ないが、MONALEESA-7²⁶⁾²⁷⁾やPALOMA-3試験の閉経前のサブグループ解析の結果²³⁾からはPFSを有意に改善しており、卵巣機能抑制を行いながら、閉経後と同様の治療を行うことが推奨されている⁵⁾。

現在CDK4/6阻害薬を術前治療、術後補助療法に応用できるか検討が進められている。

おわりに

HR陽性乳癌に対する内分泌療法として、術

後補助療法から再発治療について概説した。術後補助療法においては10年投与が標準になり、再発治療においても耐性克服を期待できる薬剤の開発が進み、長期的な治療となりつつある。内分泌療法は、化学療法に比べ比較的危害事象は少ないが、患者のQOLを考慮しながら、治療を選択する必要がある。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Song RX, McPherson RA, Adam L, Bao Y, Shupnik M, Kumar R, Santen RJ. Linkage of Rapid Estrogen Action to MAPK Activation by ER α -Shc Association and Shc Pathway Activation. *Mol Endocrinol*, 16: 116-127, 2002.
- 2) Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb*, 15: 153-179, 1896.
- 3) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

- (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 27; 378: 771-784, 2011.
- 4) Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mitra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzella L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 9; 381: 805-816, 2013.
- 5) 日本乳癌学会編. 乳癌診療ガイドライン①治療編 2018年版. 2018.
- 6) Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ, Bonnefoi HR, Bellet M, Martino S, Geyer CE Jr, Goetz MP, Stearns V, Pinotti G, Puglisi F, Spazzapan S, Climent MA, Pavesi L, Ruhstaller T, Davidson NE, Coleman R, Debled M, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Maibach R, Rabaglio-Poretti M, Ruepp B, Di Leo A, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med*, 12; 379: 122-137, 2018.
- 7) Jack Cuzick, Ivana Sestak, Michael Baum, Aman Buzdar, Anthony Howell, Mitch Dowsett, John F Forbes, ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 11: 1135-1141, 2010.
- 8) Meredith M Regan 1, Patrick Neven, Anita Giobbie-Hurder, Aron Goldhirsch, Bent Ejlersten, Louis Mauriac, John F Forbes, Ian Smith, István Láng, Andrew Wardley, Manuela Rabaglio, Karen N Price, Richard D Gelber, Alan S Coates, Beat Thürlimann, BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 81 years median follow-up. *Lancet Oncol*, 12: 1101-1108, 2011.
- 9) Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, Gelmon K, Whelan T, Strasser-Weippl K, Rubin S, Sturtz K, Wolff AC, Winer E, Hudis C, Stopeck A, Beck JT, Kaur JS, Whelan K, Tu D, Parulekar WR. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*, 21; 375: 209-219, 2016.
- 10) Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY, Zillikens MC, Gluer CC, de Villiers T, Baber R, Roodman GD, Cooper C, Langdahl B, Palacios S, Kanis J, Al-Daghri N, Nogues X, Eriksen EF, Kurth A, Rizzoli R, Coleman RE. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J of Bone Oncology*, 7: 1-12, 2017.
- 11) Ouchi Y, Nakatsukasa K, Sakaguchi K, Morita M, Koyama H, Matsuda T, Kato M, Konishi E, Ono H, Taguchi T. *J Bone Miner Metab*. 2020 Sep 5. doi:<https://doi.org/10.1007/s00774-020-01138-6>. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00774-020-01138-6>, (参照 2021-02-01)
- 12) Sakaguchi K, Ono H, Nakatsukasa K, Ishikawa T, Hasegawa Y, Takahashi M, Niikura N, Koizumi K, Sakurai T, Shigematsu H, Takahashi S, Taira S, Suzuki M, Narui K, Miura D, Yamada K, Yoshimura M, Shioya H, Konishi E, Isao Y, Imai K, Fujikawa K, Taguchi T; Collaborative Study Group of Scientific Research of the Japanese Breast Cancer Society. Efficacy of denosumab for restoring normal bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer. *Medicine (Baltimore)*, 98: e16770, 2019. https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2019/08090/Efficacy_of_denosumab_for_restoring_normal_bone.59.aspx, (参照 2021-02-01)
- 13) Denise A Yardley, Shinzaburo Noguchi, Kathleen I Pritchard, Howard A Burris 3rd, José Baselga, Michael Gnant, Gabriel N Hortobagyi, Mario Campone, Barbara Pistilli, Martine Piccart, Bohuslav Melichar, Katarina Petrakova, Francis P Arena, Frans Erdkamp, Wael A Harb, Wentao Feng, Ayelet Cahana, Tetiana Taran, David Lebwohl, Hope S

- Rugo. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*, 30: 870-884, 2013.
- 14) Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA 3rd, Provencher L, Neven P, Gnani M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol*, 25: 2357-2362, 2014.
- 15) Rugo HS, Pritchard KI, Gnani M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi G, Baselga J, Perez A, Geberth M, Csoszi T, Chouinard E, Srimuninnimit V, Puttawibul P, Eakle J, Feng W, Baully H, El-Hashimy M, Taran T, Burris HA 3rd. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Ann Oncol*, 25: 808-815, 2014.
- 16) Niikura N, Nakatukasa K, Amemiya T, Watanabe KI, Hata H, Kikawa Y, Taniike N, Yamanaka T, Mitsunaga S, Nakagami K, Adachi M, Kondo N, Shibuya Y, Hayashi N, Naito M, Kashiwabara K, Yamashita T, Umeda M, Mukai H, Ota Y. Oral Care Evaluation to Prevent Oral Mucositis in Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Everolimus (Oral Care-BC): A Randomized Controlled Phase III Trial. *Oncologist*, 25: e223-e230, 2020. <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1634/theoncologist.2019-0382>, (参照 2021-02-01)
- 17) Lim JS, Turner NC, Yap TA. CDK4/6 Inhibitors: Promising Opportunities beyond Breast Cancer. *Cancer Discov*, 6: 697-699, 2016.
- 18) Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, Harbeck N, Castellon A, Iyer S, Lu DR, Mori A, Gauthier ER, Bartlett CH, Gelmon KA, Slamon DJ. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*, 174: 719-729, 2019.
- 19) Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 10: 35: 3638-3646, 2017.
- 20) Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 17: 5: 5, 2019.
- 21) Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 3: 375: 1738-1748, 2016.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliegy M, Germa C, O'Shaughnessy J.
- 22) Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 1; 29: 1541-1547, 2018.
- 23) Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Zhang K, Theall KP, Jiang Y, Bartlett CH, Koehler M, Slamon D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 17: 425-439, 2016.
- 24) Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivrot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Frenzel M, Lin Y, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast

- Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*, 1; 35: 2875-2884, 2017.
- 25) Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martin M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Sondhi M, Wang Y, Chakravartty A, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Jerusalem G. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 6; 382: 514-524, 2020.
- 26) Ripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentiis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7) : a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19: 904-915, 2018.
- 27) Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung KH, Chakravartty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 25; 381: 307-316, 2019.

著者プロフィール



大西 美重 Mie Onishi

所属・職：京都府立医科大学附属病院・内分泌・乳腺外科・病院助教

略歴：2012年3月 滋賀医科大学医学部医学科 卒業

2012年4月 津市民病院 臨床研修医

2013年4月 京都府立医科大学附属病院 臨床研修医

2014年4月 松下記念病院 外科 医員

2015年4月 京都府立医科大学附属病院 内分泌・乳腺外科 後期専攻医

2016年4月 済生会滋賀県病院 外科 医員

2018年4月 京都府立医科大学附属病院 内分泌・乳腺外科 後期専攻医

2019年11月～現職

専門分野：乳腺疾患の診断と治療

- 主な業績：1. Kanayama M, Nakatsukasa K, Onishi M, Yoshioka A, Ouchi Y, Sakaguchi K, Konishi E, Taguchi T. A Case of Synchronous Bilateral Male Breast Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 47: 973-976, 2020.
2. Onishi M, Kanayama M, Yoshioka A, Ouchi Y, Nakatsukasa K, Sakaguchi K, Konishi E, Taguchi T. A Case of Small Cell Carcinoma of the Breast. *Gan To Kagaku Ryoho*, 46: 1891-1893, 2019.
3. Sakaguchi K, Nakatsukasa K, Koyama H, Kato M, Sakuyama A, Matsuda T, Tsunoda N, Fujiwara I, Yamaguchi M, Tanaka H, Onishi K, Onishi M, Yoshino Y, Kikuchi T, Taguchi T. Phase II Clinical Trial of First-line Eribulin Plus Trastuzumab for Advanced or Recurrent HER2-positive Breast Cancer. *Anticancer Res*, 38: 4073-4081, 2018.