

症 例

オラパリブが7年著効しリスク低減卵管卵巣切除術を行った 再発乳癌の1例

昭和大学医学部外科学講座乳腺外科部門¹⁾, 同 産婦人科講座²⁾,

東京女子医科大学外科学講座乳腺外科学分野³⁾

中山 紗由香¹⁾ 長島 稔²⁾ 増田 紗子¹⁾

明石 定子³⁾ 林 直輝¹⁾ 中村 清吾¹⁾

BRCA病的バリエントを有する乳癌既発症者に対し, リスク低減卵管卵巣摘出術 (RRSO) およびリスク低減乳房切除術 (RRM) はそれぞれ癌発症リスク低減効果が認められ, 2020年に本邦で保険収載された。一般的にリスク低減手術は原発性乳癌手術時または術後経過観察中に実施される。一方で、転移再発乳癌に対するRRSOおよびRRMの効果は不明である。2018年に本邦でオラパリブが承認されたことによりBRCA病的バリエントを有する転移再発乳癌の予後改善が期待され、長期奏効が得られる症例も存在する。しかし、オラパリブの適格症例は少なく、長期投与や長期奏効時のRRSO・RRMに関する症例報告はいまだ少ない。当院でオラパリブ投与により長期完全奏効が得られた症例に対し、RRSOとRRMを施行した経験を報告する。症例は現在まで9年4ヶ月オラパリブ投与を継続しており、われわれの知る限り世界最長症例である。

索引用語：オラパリブ、長期奏効、リスク低減卵管卵巣切除術

緒 言

BRCA病的バリエントを有する乳癌既発症者に対し、リスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy : RRSO) およびリスク低減乳房切除術 (risk-reducing mastectomy : RRM) の癌発症リスク低減効果は明らかであり、さらに全生存期間延長の効果も期待される。一般的にリスク低減手術を施行するタイミングは原発乳癌手術時もしくは術後経過観察中である。一方で、転移再発乳癌に対するRRSOおよびRRMの報告は少なく、効果は不明である。2018年に本邦でオラパリブが承認されたことによりBRCA病的バリエントを有する転移再発乳癌の予後改善が期待され、長期奏効が得られる症例も存在する。しかし、BRCA病的バリエントを有する乳癌は全体の約5%しか存在せず、オラパリブ長期投与や長期奏効後のRRSOおよびRRMに関する報告はいまだ少ない。今回、われわれはBRCA1病的バリエントを有するトリ

プルネガティブ乳癌 (TNBC) に対し、一次治療としてオラパリブを施行し長期奏効を得たことで、RRSOおよびRRMを施行した症例を報告する。

症 例

症例：50歳、女性。

既往歴：脂質異常症。

妊娠分娩歴：2姪2産。

家族歴：母；58歳 乳癌。母方叔母；57歳 卵巣癌 (Fig. 1)。

現病歴：38歳時、左乳房腫瘍自覚を契機に前医にて左乳癌と診断された。左乳部分切除術およびセンチネルリンパ節生検（術中迅速診断陽性）、腋窩リンパ節郭清術（レベルII）を施行した。病理結果はinvasive ductal carcinoma, solid type, 浸潤径30mm, センチネルリンパ節転移個数：1/4, 左腋窩リンパ節転移個数0/16個, nuclear grade (NG) 3, histological grade (HG) 3, ER 0%, PgR 0%, HER2 score 0であった。術後補助化学療法としてEC療法（エピルビシン100mg/m²+シクロホスファミド500mg/m²）4コースを施行後、ナブパクリタキセル（260mg/m²）4コースを施行した。その後、残存乳房および所属リ

2025年2月28日受付 2025年4月6日採用

〈所属施設住所〉

〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

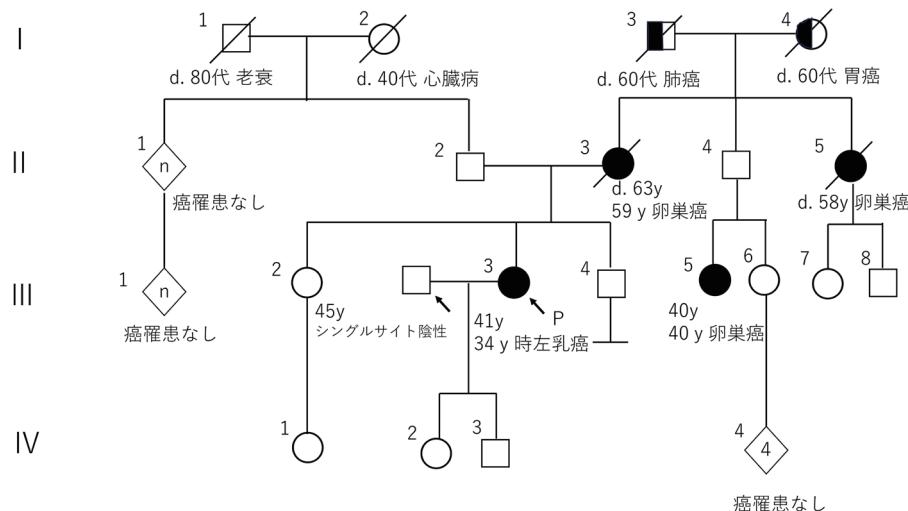


Fig. 1 家系図：家系図記載法に基づいて作成。世代は家系図の左端にローマ数字で表記。女性は○、男性は□の記号で示している。記号左上の数字は個人番号を意味する。既死者は記号に/が引かれ、記号の下に死亡年齢を「d.」として記載している。発端者はP、クライエントは→で記載している。乳癌または卵巣癌を罹患した者は●で記載している。

ンパ節に対し放射線療法 (50Gy/25Fr) を施行した。自身の乳癌発症を契機に39歳時（術後経過観察中）、自費のBRCA遺伝学的検査を受検したところ、生殖細胞系列BRCA1 (*gBRCA1*) 病的バリエント (3812insT) を認めた。41歳時（術後2年7カ月）、RRSOを希望した際にスクリーニング目的のCTで最大径11mmの多発肺転移と長径22mmの胸骨傍リンパ節転移を指摘された。その後、当院での治療を希望し紹介受診。OlympiAD試験への参加に同意し、一次治療としてオラパリブ (600mg) の投与を開始した。オラパリブ開始2カ月後に貧血 (Hb 6.5, Grade 3)、食欲低下 (Grade 1) を認め、赤血球濃厚液4単位を投与した。2週間休薬後、貧血の回復 (Grade 1) を認めたため、オラパリブを一段階減量 (400mg) し投与を再開した。その後は明らかな有害事象を認めず、忍容性は良好であった。オラパリブ開始2カ月後に施行した造影CTでは胸骨傍リンパ節転移の消失を認め、9カ月後にはさらに多発肺転移も消失を認め、完全奏効 (cCR) と判断した (Fig. 2)。オラパリブ治療開始後2年9カ月 (44歳時)、定期CTにて左乳房上外側に長径15mmの造影される乳房腫瘍が出現した。乳腺超音波検査でも同部位に多角形低エコー腫瘍が認められ、針生検を施行したところinvasive ductal carcinoma, ER 0 %, PgR 0 %, HER2 score 0 の診断であった。なお、その他

に新規病変は認められず多発肺転移と胸骨傍リンパ節転移はcCRを維持し続けていた。新規の左乳房腫瘍は創部から離れており二次性病変と判断し、手術の方針となった。オラパリブ治療開始後2年11カ月 (44歳時)、左乳房切除術を施行した。病理結果はinvasive ductal carcinoma, 浸潤径13mm, NG 3, HG 2, ER 0 %, PgR 0 %, HER2 score 0 であった (Fig. 3)。術後、院内cancer boardにて術後に治療方針変更について検討した。遠隔病巣がcCRを維持していること、オラパリブによる有害事象が認められないことから、術後もオラパリブの継続が推奨された。本人からも同意を得たため、オラパリブを継続とした。オラパリブ治療開始後6年、PET検査でcCRを確認し、さらにオラパリブ治療後7年1カ月 (左乳房切除後4年、48歳時) にも、CTにてcCRを維持していることを確認した。院内cancer boardにてRRSO・RRM実施可否について検討を行い、病巣の長期制御が可能であることから、RRSO・RRM実施について本人とともに前向きに検討すべきであろうという結論に至った。本人へ希望を確認したところ、RRSO・RRM実施を希望した。再度術11日前に造影CTでcCRを維持していることを確認し、オラパリブ治療開始後7年8カ月 (左乳房切除後4年9カ月、49歳時)、RRSOとRRMを同日に実施した。また、ティッシュ・エキスパンダー (TE)

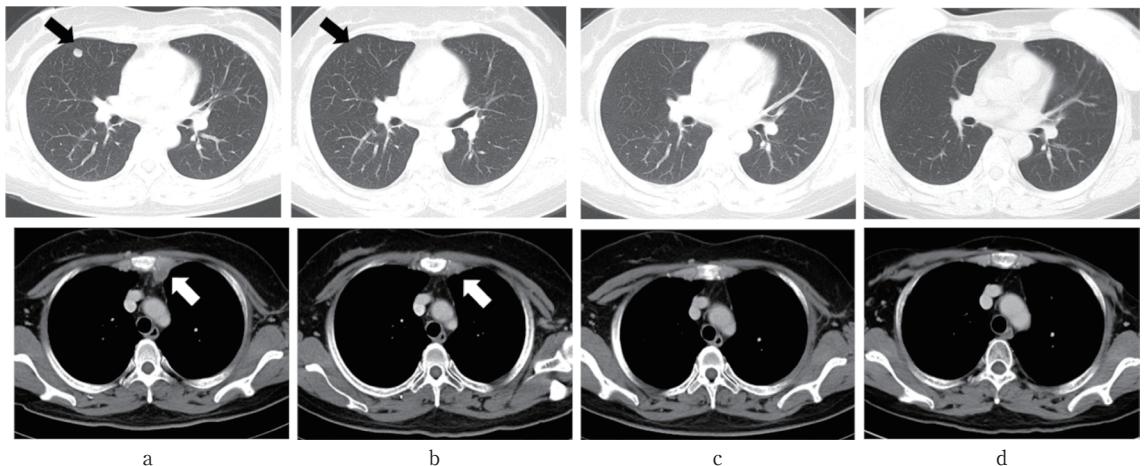


Fig. 2 臨床経過：上段は肺転移、下段は胸骨傍リンパ節転移の治療経過を示す。a. オラパリブ開始前。b. 2カ月後、胸骨傍リンパ節転移の消失、肺転移の縮小を認めた。c. 9カ月後、胸骨傍リンパ節転移・肺転移とともにcCRを認めた。d. 9年2カ月後、cCRを維持。

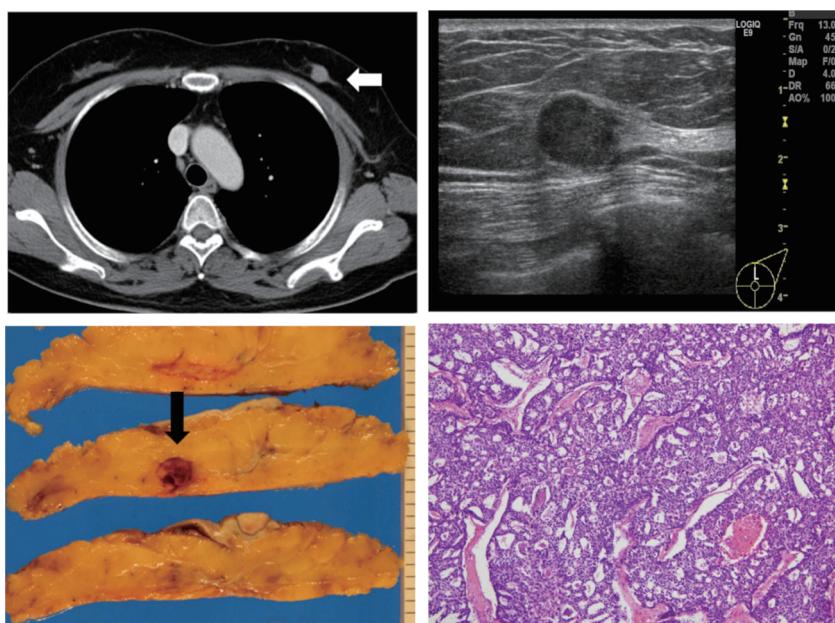


Fig. 3 新出の左乳房腫瘍の病理・画像所見：a. CT所見。b. 乳腺超音波検査所見。c. 乳房摘出標本・肉眼的所見。最大径1.5cmの結節性腫瘍を認めた。d. H.E.染色、 $\times 100$ 。Invasive ductal carcinoma (tubule forming type) を認めた。

a	b
c	d

による乳房再建を希望し、形成外科より同日TE挿入を施行した。術中、術後ともに有害事象なく退院した。病理結果は両側卵管、両側卵巣、腹腔洗浄液および乳房すべてに異型細胞は認められなかった。なお、術

4週前に血液検査にて異常値がないことを確認し、術1週前にオラパリブを休薬した。術後もオラパリブ継続を希望し、術4週後に再開し現在まで継続し9年4カ月間cCRを維持し、明らかな有害事象は認められて

いない。

考 察

乳癌全体の5%が*BRCA*病的バリアントを有する、遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）と推定される¹⁾²⁾。がん抑制遺伝子である*BRCA1/2*の生殖細胞系列における病的変異が原因の常染色体顕性遺伝性疾患である。

オラパリブは*BRCA1/2*病的バリアントを有する細胞が相同組換えによるDNA二本鎖切断の修復機能が低下している特性を利用して、DNA一本鎖切断修復の主要酵素であるPARP（poly [ADP-ribose] polymerase）を選択的に阻害することにより合成致死による細胞死を誘導する³⁾。*BRCA*病的バリアントを有する転移再発乳癌を対象としたOlympiAD試験では、医師選択化学療法群の無増悪生存期間（PFS）中央値4.2カ月に対して、オラパリブ群のPFS中央値は7.0カ月と有意な延長を示した⁴⁾。PFSのサブグループ解析では特にTNBCにおいて有効性が示されており（ハザード比0.43, 95%信頼区間0.29-0.63）、予後不良の転移再発TNBCの予後改善が期待される。

しかし、オラパリブの適格症例は多くはないため、オラパリブ長期奏効に関する症例報告はいまだ少ない。自験例では、術後2年と早期に多発肺転移と胸骨傍リンパ節再発を認めたが、オラパリブ開始後9カ月の時点でcCRを認め、現在まで9年4カ月オラパリブを継続中である。PubMed、医学中央雑誌で「PARP inhibitor」「olaparib」「breast cancer」、「PARP阻害剤」「オラパリブ」「乳癌」をキーワードに2018年7月から2024年10月までの期間で検索したが、オラパリブを長期間投与可能であった症例報告（会議録を除く）の最長投与期間は4年3カ月であり⁵⁾。自験例のオラパリブ投与期間9年4カ月は、検索した中で世界最長であった。オラパリブは転移再発乳癌に対し早期に投与される方がより有効性が高い可能性が示されており⁶⁾、自験例でも転移再発TNBCの一次治療としてオラパリブを使用しており、長期奏効となった要因の一つとして考えられる。

オラパリブは忍容性の高い治療であることも知られている。先に述べたOlympiAD試験ではEORTC QLQ-C30を使用して治療中のquality of life（QOL）評価を行った。EORTC QLQ-C30が臨床的に優位に低下するまでの期間はオラパリブ群で有意な延長（ハザード比0.44, 95%信頼区間0.25-0.77, p=0.004）を示した。自験例でもオラパリブ長期投与中であるが忍容性は良

好である。一方で、長期投与による二次性悪性腫瘍、特に予後不良な骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病（MDS/AML）の発生が懸念される。OlympiAD試験ではMDS/AMLの報告はないものの、術後治療のオラパリブの有効性を示したOlympiA試験ではオラパリブ群で0.2%（2例）、プラセボ群で0.3%（3例）のMDS/AMLの発生報告がある。さらに、他癌腫を含むオラパリブの治療用量の単独投与併合データではMDS/AMLの発生頻度は0.8%（34例）で、うち21例が死亡に至った。オラパリブ投与中の血球減少は頻度の高い有害事象であるが、血球減少が遷延する場合には早めに骨髄生検が考慮される⁷⁾。自験例ではオラパリブ開始後に貧血を認め輸血対応を要したが、その後の経過では血球減少はGrade 1にとどまっていた。現段階ではMDS/AMLを示唆する臨床所見は認められていない。MDS/AMLの好発時期は報告により様々であるものの、オラパリブ開始約1年内に発症する傾向が示されている⁸⁾。先に述べたように、数年にわたり長期間オラパリブを投与している症例報告は少なく、今後も注意を要する。また、オラパリブの長期曝露により奏効因子となる遺伝子変異にさらに二次変異が加わることにより、オラパリブ耐性を獲得することが報告されている（reversion mutation）⁹⁾。長期投与中の自験例においてreversion mutationの評価はできないが、患者を含め当院cancer boardにて引き続きオラパリブ休薬について議論を行っていく予定である。

HBOC診断後の医学的介入を目的とした*BRCA1/2*遺伝子検査が2020年4月から条件を満たす乳癌および卵巣癌患者を対象に保険収載された。同時に*BRCA1/2*病的バリアントを有する乳癌、卵巣癌患者に対するRRSO・RRMまたは乳房造影MRIを用いたサーベイランスも保険適用となっている。*BRCA*病的バリアントを有する場合、RRSOにより卵巣癌・卵管癌発症リスクの低減効果のみならず、全生存期間改善も示唆されている¹⁰⁾。また、患者自身の癌への不安軽減効果も期待される。転移再発乳癌に対するRRSOの効果は報告が少なく議論の余地があるものの、早期卵巣癌発見のためのサーベイランス法が確立されておらず、自験例のように長期コントロール可能な場合にはRRSOは考慮してもよいと考える。なお、自験例ではRRSO後に懸念される更年期症状の訴えは現在まで認められず経過中である。また、*BRCA*病的バリアントを有する乳癌既発症者において、対側乳癌発症リスクは乳癌の診断後20年までに*BRCA1*では40%, *BRCA2*では26%

と報告されている¹⁰⁾。RRMの効果もRRSO同様に乳癌発症リスク低減、全生存期間改善効果が期待される。自験例ではRRSOと同時にRRMを実施できる環境であり、オラパリブ中に新規の左乳房腫瘍出現を経験されたことから、患者の不安軽減効果も高いと判断した。CRRM後のボディイメージの変化に対するネガティブな気持ちの表出は現在まで認められていない。

結語

自験例は $BRCA1$ 病的バリアントを有する転移再発乳癌への一次治療としてオラパリブを使用し、9年4ヶ月の世界最長の長期奏効を維持している。転移再発乳癌に対するRRSO・RRMは議論の余地があるが、自験例のように長期制御可能な場合には患者自身とよく議論したうえで実施を検討しても良いと考える。

本論文は発表に際し、患者本人からの同意と昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員の承認を得た（承認番号CR2024027-A）。

利益相反：なし

文献

- 1) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons M, et al : Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 4083. doi : 10.1038/s41467-018-06581-8
- 2) Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al : Prevalence and predictors of $BRCA1$ and $BRCA2$ mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 8297 – 8308
- 3) Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al : Targeting the DNA repair defect in $BRCA$ mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005 ; 434 : 917 – 921
- 4) Robson M, Im SA, Senkus E, et al : Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline $BRCA$ Mutation. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 523 – 533
- 5) 藤田倫子, 井口千景, 櫻本敬恵他：術後早期に多発性肝転移再発を認めた $BRCA2$ 病的バリアントを有するホルモン受容体陽性乳癌に対して、一次治療としてオラパリブが長期間奏効した1例. 遺伝性腫瘍 2024 ; 24 : 91 – 95
- 6) Tanaka K, Watanabe J, Arai M, et al : Real-World Clinical Outcomes of Treatment With Olaparib for $BRCA1/2$ Mutation-Positive Metastatic Breast Cancer in Japanese Patients. *Cureus* 2024 ; 16 : e71522. doi : 10.7759/cureus.71522
- 7) 白杵憲祐：骨髄異形成症候群の初期診断と外来治療. 日内会誌 2024 ; 111 : 1371 – 1377
- 8) Zhao Q, Ma P, Fu P, et al : Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia Following the Use of Poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) Inhibitors : A Real-World Analysis of Postmarketing Surveillance Data. *Front Pharmacol* 2022 ; 13 : 912256. doi : 10.3389/fphar.2022.912256
- 9) Gornstein EL, Sandefur S, Chung JH, et al : $BRCA2$ Reversion Mutation Associated With Acquired Resistance to Olaparib in Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Detected by Genomic Profiling of Tissue and Liquid Biopsy. *Clin Breast Cancer* 2018 ; 18 : 184 – 188
- 10) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構/編：遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）診療ガイドライン2021年版. 金原出版, 東京, 2021, p22 – 24, 113 – 121, 166 – 167

A CASE OF RECURRENT BREAST CANCER UNDERGOING RISK-REDUCING
SALPINGO-OOPHORECTOMY OWING TO LONG-TERM COMPLETE RESPONSE TO OLAPARIB

Sayuka NAKAYAMA¹⁾, Minoru NAGASHIMA²⁾, Hiroko MASUDA¹⁾,
Sadako AKASHI³⁾, Naoki HAYASHI¹⁾ and Seigo NAKAMURA¹⁾

Division of Breast Surgical Oncology, Department of Surgery¹⁾ and Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University²⁾,
Department of Breast and Endocrine Surgery, Tokyo Women's Medical University³⁾

Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) and risk-reducing mastectomy (RRM) have been shown to reduce the risk of cancer in patients previously diagnosed with breast cancer who have *BRCA* pathogenic variants and were covered by insurance in Japan in 2020. Risk-reducing surgery is generally performed at the time of primary breast cancer surgery or during the postoperative follow-up. However, the efficacy of RRSO and RRM in the treatment of metastatic recurrent breast cancer remains unclear. The approval of olaparib in Japan in 2018 is expected to improve the prognosis of metastatic recurrent breast cancer with *BRCA* pathological variants, and long-term response has been achieved in some cases. However, the number of patients eligible for olaparib is small, and there are few case reports on long-term treatment, RRSO, and RRM in patients with a long-term response. We herein report our experience with RRSO and RRM in a patient who achieved long-term complete response to olaparib at our hospital. To date, the patient has been on olaparib for 9 years and 4 months, and to the best of our knowledge, this is the longest reported survival period worldwide.

Key words : olaparib, long-term complete response, risk-reducing salpingo-oophorectomy