

〈症例報告〉

パルボシクリブ併用内分泌治療が著効した閉経前再発乳癌の1例

田中 克浩^{1,2)}, 惣田 麻衣²⁾, 太田 裕介^{2,3)}, 岸野 瑛美^{1,2)},
小池 良和^{1,2)}, 野村 長久¹⁾, 紅林 淳一¹⁾

- 1) 川崎医科大学乳腺甲状腺外科学,
- 2) まるがめ医療センター乳腺甲状腺外科,
- 3) 川崎医科大学総合外科学

抄録 パルボシクリブ併用内分泌療法が著効した閉経前再発乳癌の1例を報告する。8年前に乳房温存手術を受け、残存乳房への放射線治療後に化学内分泌補助療法（シクロフォスファミド+エピルビシン（CE 90）を4サイクル後に毎週パクリタキセルを4サイクル施行。化学療法終了後からLH-RH アゴニスト2年間とタモキシフェン5年間）を行った。治療継続中も含め定期で外来受診を継続しており、年1回の画像検査（肺、肝、骨を標的）と3か月ごとの腫瘍マーカー測定では再発の兆候はなく経過していた。しかし、補助治療終了後約3年で発熱と肝機能障害をきっかけに多発遠隔再発（肺・骨・肝・子宮体部）を発見した。ホルモン感受性は残存している可能性はあったが、急速な再発であるために、再発後初回治療としてドセタキセルおよびデノスマブの投与を開始した。有効ではあったが投与後約半年でマーカーの再上昇と体動時呼吸困難（在宅酸素療法導入）および疲労・倦怠感の増強が出現した。有害事象と病勢進行のため再発後の二次治療としてパルボシクリブ、フルベストラント、LH-RH アゴニストを導入した。導入後1か月で体動時呼吸困難が消失し、3か月で在宅酸素療法が中止できた。半年後のPET/CTで集積が消失しており画像上は著効と判断できた。有害事象は白血球・好中球減少が出現した以外に認めなかった。再発治療としてパルボシクリブ併用内分泌治療が有用であった。 doi:10.11482/KMJ-J201945075（令和元年7月24日受理）

キーワード：再発乳癌，パルボシクリブ，内分泌治療，閉経前

緒言

乳癌は再発をきたす患者は少なからず存在し、5年相対生存率で91.1%、10年相対生存率が79.3%と報告されている¹⁾。ホルモン感受性のある再発乳癌の治療の基本は内分泌治療になるが²⁾、症状の有無、再発部位や個数、進行程度によって治療は変化する³⁾。また内分泌治療抵抗性の判断も、無増悪期間を含む種々の因子で考慮する必要がある³⁾。2017年11月に cyclin dependent kinase (CDK) 4/6阻害薬であるパルボ

シクリブ（イブランス[®]）が本邦で保険収載され、2017年12月より臨床で使用可能となっている⁴⁾。エストロゲン受容体（ER）陽性HER2陰性の再発乳癌患者に対する臨床試験において、本剤と抗エストロゲン薬（フルベストラント、タモキシフェン）あるいはアロマターゼ阻害薬（レトロゾール）との併用により、各薬剤の単剤投与と比べて抗腫瘍効果の増強が確認されている⁴⁾。本邦でも臨床使用可能になっているが、検索し得た範囲で著効例の症例報告はみられな

別刷請求先

田中 克浩

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

電話：086（462）1111

ファックス：086（462）1199

Eメール：tanakaka@med.kawasaki-m.ac.jp

い、今回根治術後約8年で多発遠隔再発をきたした閉経前乳癌患者に対してパルボシクリブ併用ホルモン治療が著効した1例を経験したので報告する。

症 例

52歳、女性、既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母に乳癌（40歳代後半発症でその他詳細は不明）

現病歴および治療経過

初回治療：X-8年に乳癌検診で右乳房腫瘍を発見され近医を受診。乳癌と診断され乳房部分切除+腋窩リンパ節郭清を受けた。術後病理の結果はt = 1.5 cm, 硬性型, ly1, v0, ER 80%, PgR 5%, HER2 スコア 1 + でリンパ節転移は25個中14個に認められた (pT1cN3M0, 病理病期 III C)。術後残存乳房及び鎖骨上下領域への放射線治療を50Gy 施行し、リンパ節転移高度であったために乳癌の標準治療の1つであるシクロフォスファミド (500 mg/m²) + エピルビシン (90 mg/m²) (EC 90) を3週ごとに4

サイクル投与後に毎週パクリタキセル (90 mg/m², 3週投与1週休薬) を4サイクル施行した。パクリタキセル投与時には数日間はグレード2の筋肉痛としびれが出現したが患者本人の希望もあり、4サイクル完遂可能であった。化学療法終了後からLH-RH アゴニスト (3か月製剤, 11.25 mg) を2年間とタモキシフェン (20 mg/day) の5年間の治療を行い、X-3年以降は無治療で外来にて3か月ごとに経過観察していた。進行例であったため肺・肝・骨は年1回の画像検査を行い腫瘍マーカーは半年ごとには施行し、異常は指摘されずに経過していた。

再発発見時：X年に発熱と倦怠感が出現し軽快しないために、定期外受診をした。血液生化学検査でWBCは7,560/μLと基準値内であったがCRP: 13.67 mg/dL, AST: 85 U/L, ALT: 64 U/L, ALP: 503 U/L, LDH: 377 U/L, γGTP: 128 U/Lと炎症反応陽性、肝機能障害を認めさらに術後初めてCEA: 7.0 ng/mL, CA15-3: 503.4 U/mLの著明な上昇を認めた。再発を疑いPET/CTを施行し、術後8年、補助療法終了後3年弱での多発遠隔再発 (肺・骨・肝・子宮

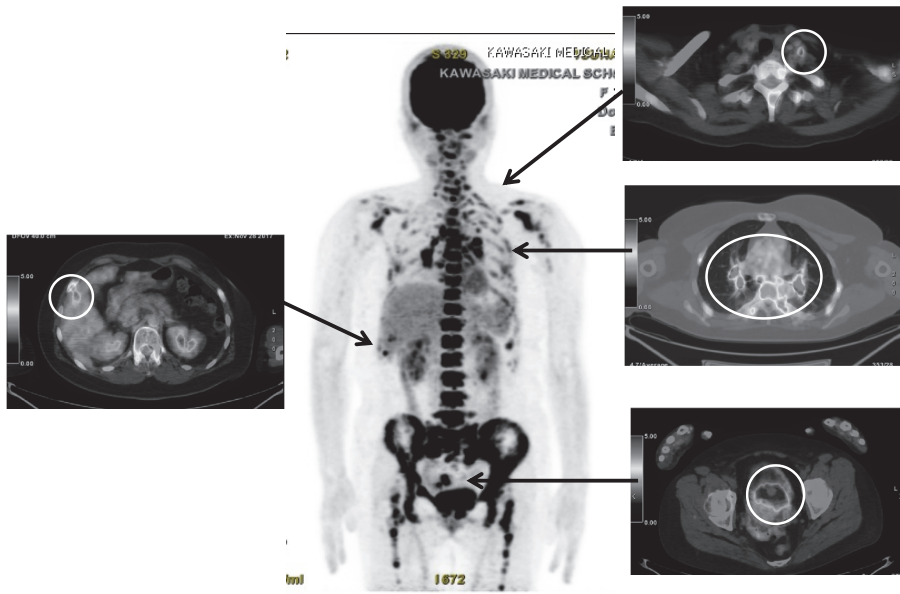


図1 PET/CT (遠隔再発発見時)

頸部・縦隔、肺門リンパ節 (SUV max 11.4), 肝 (SUV max 4.55), 肺 (SUV max 5.20), 骨 (SUV max 12.5), 子宮体部 (SUV max 8.37) に集積亢進を認める。

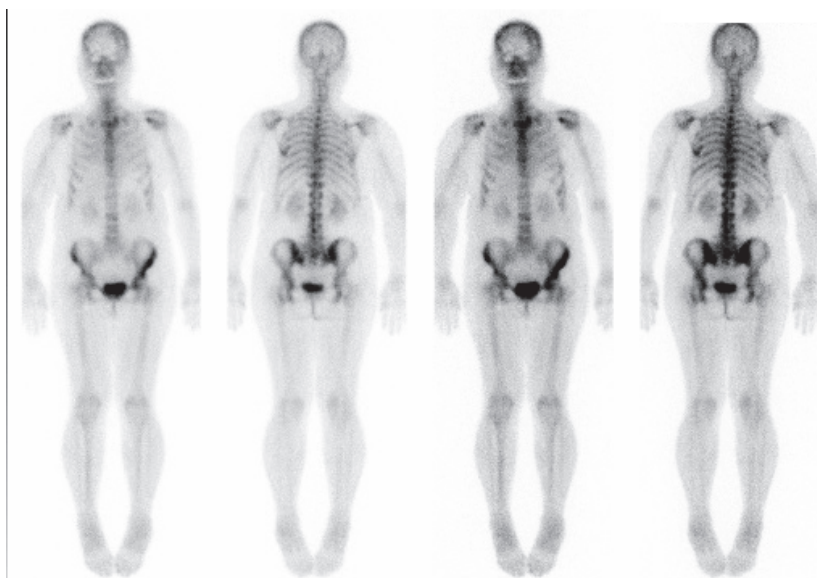


図2 骨シンチグラフィ (再発治療開始後5か月)
頸椎, 胸椎, 腰椎, 両側肋骨, 左腸骨の異常集積が認められるが異常集積は全体的に淡く不均一である。

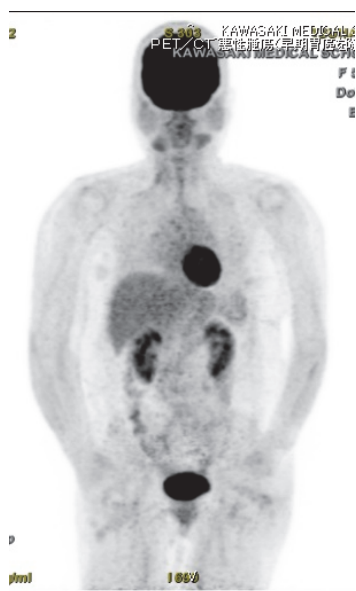


図3 PET/CT (Palbociclib + 内分泌治療開始半年後)
有意な異常集積は指摘できず。

体部・肺門縦隔リンパ節)と診断した(図1)。
急激な広がりを持つ再発であることから再発後の初回治療は内分泌治療ではなく化学療法を投与することとした。再発後の初回治療として

X年+1か月で2週ごとドセタキセル(40 mg/m²)およびデノスマブ60 mgを4週ごとの投与を開始した。腫瘍マーカーの低下を認め、最も転移範囲の広がった骨病変の検査を行ったところ効果は十分発現していると判断したが(図2)、投与後約半年でマーカーの再上昇と体動時呼吸困難(在宅酸素療法導入)および有害事象と思われる疲労・倦怠感の増強と味覚障害が出現するようになった。体動時呼吸困難は胸部CT検査でも病状進行か有害事象かの区別は困難であったが治療変更することとし再発後の二次治療としてX年+7か月でパルボシクリブ125 mg/日+フルベストラント+LH-RHアゴニストを導入した。導入後1か月で体動時呼吸困難が消失し最終的には導入後3か月で在宅酸素療法が中止できている。腫瘍マーカーも順次低下してきているものの正常化までに至っていないが、投与開始後半年後のPET/CTで集積が消失しており画像上は完全奏効と判断した(図3)。このため現在も治療を継続している。有害事象は白血球・好中球減少(G3)が投与開始2か月目に出現したため100 mgに減量した以外に認めていない。図4に腫瘍マーカーと治療・症状の推移を示す。

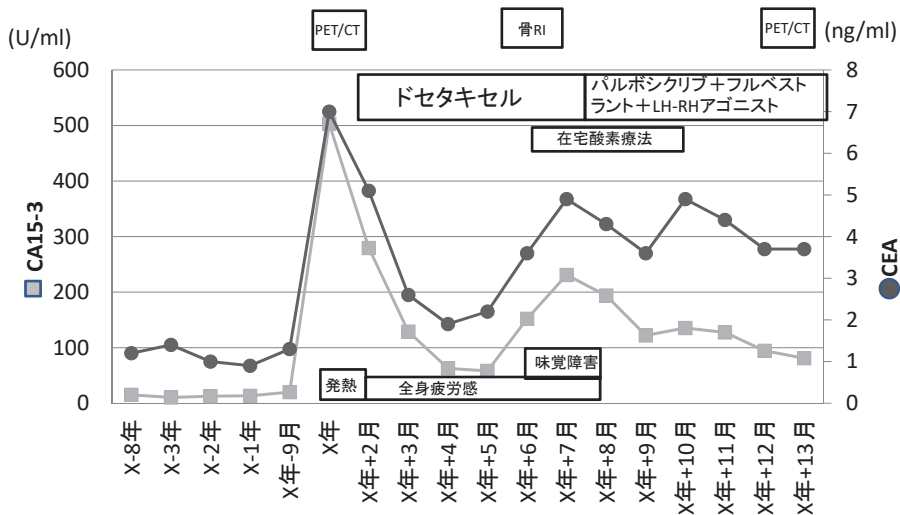


図4 腫瘍マーカーの推移と治療および臨床経過

考 察

ホルモン依存性の乳癌に対する治療方針は内分泌治療となるが、抵抗性獲得が治療上の大きな問題である。内分泌治療抵抗性の判断は治療中の病勢進行によるが、その後の治療をどうするかは臨床上一様ではない。タモキシフェンによる術後補助治療は患者本人の希望もあり5年で終了したが、本症例ではリンパ節転移が多数であったことから継続を強く勧めるべきであったと考えられた⁵⁾。

本症例は術後補助治療としての内分泌治療終了後約3年で再発をきたしており内分泌治療に効果が期待できると思われた³⁾。しかし再発時に発熱を伴う全身同時多発転移(肺・骨・肝・子宮体部)であり、命にかかわる再発と考え、我々は再発後初回治療として化学療法による治療を選択した。本例は手術時にすでに進行していたが、術後8年間(治療5年+無治療3年)で再発をきたした。定期検査(画像と腫瘍マーカー)では異常を示していなかったにもかかわらず、再発発見時には全身に広範囲に再発巣が認められた理由は明らかではない。同じように再発以後は急速に病巣が進展し、治療が抵抗性であった報告もある⁶⁾。再発後治療としてのド

セタキセルは期待に沿って効果を認めたが、治療の有害事象の出現があった上に、投与半年で腫瘍マーカーの再上昇をきたしたために治療変更を余儀なくされた。この治療効果はある程度でいたために、二次治療としては内分泌治療を選択することにし内分泌治療の無増悪生存期間を延長することが期待されるパルボシクリブの併用をすることとした⁴⁾。

パルボシクリブは選択的CDK4/6阻害薬であり、CDK4あるいはCDK6のATP結合部位に競合的に結合することで抑制する⁴⁾。臨床試験ではPALOMA-2でレトロゾールとの併用で奏効率が7% ($p=0.0310$)、臨床有効率15% ($p<0.001$)の上乗せがみられ、無増悪生存期間は10.3か月 ($p<0.001$)の延長を認めている⁷⁾。PALOMA-3ではフルベストラントとの併用(閉経前ではLH-RHアゴニスト追加)で、奏効率が4.1% (N.S.)、臨床有効率15% ($p<0.001$)の上乗せがみられ、無増悪生存期間は5.4か月 ($p<0.001$)の延長を認めている⁸⁾。本症例では投与後5か月目に腫瘍マーカーは正常化できていないがPET/CT検査で完全効果を認め、現在投与後6か月目でも腫瘍マーカーの低下が継続しておりさらに治療効果の延長を期待してい

る。PALOMA-3試験では完全奏効は0%, 部分奏効は19%と報告されている⁸⁾。

パルボシクリブの有害事象は、2つのPALOMA試験の結果の総合で好中球減少80.2%, 白血球減少46.8%, 貧血22.9%, 血小板減少18.4%などが骨髄抑制として挙げられ、その他の有害事象としては20%以上とされているものが脱毛症, 悪心, 口内炎, 疲労であり20%未満10%以上が発疹, 下痢, 感染症と報告されている⁴⁾。本症例では白血球減少, 好中球減少が投与後2か月目にG3で出現したために3か月目からは100 mg/日に減量し, 現在に至っている。その他明らかな有害事象は経験していない。

臨床的疑問点としてはホルモン感受性のあると考えられる再発乳癌でのCDK4/6阻害薬の投与タイミングがはっきりしていないことである。これは再発の初回治療として使用すべきかどうかの証拠が少ないためである。PALOMA-2では進行乳癌に対する治療歴のない閉経後ER陽性HER2陰性進行乳癌患者で前治療として術後および術前補助ホルモン療法としての非ステロイド系アロマターゼ阻害薬の使用は許容されている(投与中もしくは投与終了後12か月以内の再発症例は除外)⁷⁾。PALOMA-3試験では一次内分泌治療中または終了して1か月以内に進行再発例とタモキシフェンによる内分泌治療中または終了して1年以内の再発症例が対象である⁸⁾。また, 内分泌治療抵抗性乳癌に対して, mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬であるエベロリムスが先んじて保険収載されているが, 今回のCDK4/6阻害薬との投与順序や一方が抵抗性になった症例にも有効であるかどうかは不明である。

結 語

多数の遠隔再発をきたした閉経前乳癌に対して2次療法としてパルボシクリブ併用内分泌治療を行い, 画像上は完全効果を得た。再発二次治療として内分泌治療とパルボシクリブの併用治療は有用であった。

利益相反

すべての著者に利益相反はない。

引用文献

- 1) https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/index.html (2019. 2. 3)
- 2) Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339: 974-984, 1998
- 3) Iwase H: Treatment strategy for metastatic breast cancer with estrogen receptor-positive tumor. *Int J Clin Oncol* 20: 249-252, 2015
- 4) ファイザー株式会社: 医薬品インタビューフォーム イブランス 第4版 (2017年12月改訂). 東京, ファイザー株式会社. 2017
- 5) Pan H, Gray R, Braybrooke J, *et al.*: 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 377: 1836-1846, 2017
- 6) 脇坂和貴, 田口和典, 細田充主, 山本貢, 武富紹信, 山下啓子: 乳癌術後10年で多発骨転移と癌性髄膜炎で再発し急速な転帰を辿った1例. *日本臨床外科学会雑誌* 74: 1208-1211, 2013
- 7) Finn RS, Martin M, Rugo HS, *et al.*: Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375: 1925-1936, 2016
- 8) Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, *et al.*: 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

〈Case Report〉

A case of pre-menopausal woman with recurrent breast cancer showing an excellent response to endocrine therapy with palbociclib

Katsuhiro TANAKA^{1, 2)}, Mai SODA²⁾, Yusuke OTA^{2, 3)}, Emi KISHINO^{1, 2)},
Yoshikazu KOIKE^{1, 2)}, Tsunehisa NOMURA¹⁾, Junichi KUREBAYASHI¹⁾

1) Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School,

2) Department of Breast and Thyroid Surgery, Marugame Medical Center,

3) Kawasaki Medical School, Department of General Surgery, Kawasaki Medical School General Medical Center

ABSTRACT We have a case of pre-menopausal patient with recurrent breast cancer showing an excellent response to endocrine therapy with palbociclib. Eight years ago, she underwent breast conserving operation followed by adjuvant chemo-endocrine therapy (4 cycles of cyclophosphamide and doxorubicin, 4 cycles of paclitaxel and tamoxifen adding LH-RH agonist). The administration of tamoxifen continued for 5 years as an adjuvant therapy. After 3 years of discontinuation of adjuvant medication, fever and liver dysfunction led to find the recurrence of breast cancer in lung, bone, liver and uterus. We chose to treat with chemotherapy as the first line, because the recurrence was rash and multiple. After 6 months of treatment of docetaxel and denosumab, serum decreased tumor markers elevated gradually and dyspnea and general fatigue worsened. She received palbociclib, fluevestrant and LH-RH agonist as a second endocrine therapy. Six months after the treatment, PET/CT revealed an excellent effect on each metastatic lesion. Adverse event was only seen in neutropenia to make one-level reduction of dose. Palbociclib and endocrine therapy appeared to be useful as a second-line treatment for recurrent breast patient. *(Accepted on July 24, 2019)*

Key words : **Recurrent breast cancer, Palbociclib, Endocrine therapy, Premenopausal**

Corresponding author

Katsuhiro Tanaka

Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192,
Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : tanakaka@med.kawasaki-m.ac.jp