

症例報告

Late line において CDK 阻害薬により良好な QOL を維持することができた転移性乳癌の 1 例

松井 知世¹, 朴 将源^{2,3}, 山口 正秀^{1*}, 金山 益佳¹
 荒川 宏¹, 多田 浩之¹, 竹下 宏樹¹
 石井 博道¹, 伊藤 忠雄¹, 和泉 宏幸¹
 谷 直樹¹, 野口 明則¹, 山根 哲郎¹

¹松下記念病院外科

²松下記念病院腫瘍内科

³京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的予防医学

Clinical Benefit of CDK Inhibitors in the Late-line Treatment of Metastatic Breast Cancer: a Case Report

Chise Matsui¹, Shogen Boku^{2,3}, Masahide Yamaguchi¹, Mika Kanayama¹
 Hiroshi Arakawa¹, Hiroyuki Tada¹, Hiroki Takeshita¹
 Hiromichi Ishii¹, Tadao Ito¹, Hiroyuki Izumi¹
 Naoki Tani¹, Akinori Noguchi¹ and Tetsuro Yamane¹

¹Department of Surgery, Matsushita Memorial Hospital

²Department of Medical Oncology, Matsushita Memorial Hospital

³Department of Molecular-Targeting Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine
 Graduate School of Medical Science

抄 録

本邦にて 2017 年 9 月に承認された palbociclib は first-in-class のサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害薬であり, ホルモン受容体 (HR) 陽性転移再発乳癌に対する 1 次治療及び 2 次治療以降として, アロマトラーゼ阻害剤あるいはフルベストラントとの併用投与により生存期間を延長することが示されている. 実臨床では 3 次治療以降の後方ライン (late line) での使用も想定されているが, その報告は少ない. さらに, 2018 年 9 月には, 同様の作用機序を持つ薬剤として abemaciclib も承認された. いつ, どの CDK 阻害薬を使用するか, その適正使用に関するエビデンスは少ない. 今回, 当院で HR 陽性 HER2 陰性進行再発乳癌において late line で CDK 阻害薬を使用した症例を経験した. 主な副作用は好中球減少症であり, 用量調節を必要としたものの, 良好な QOL を維持することができた. CDK 阻害薬は再発転移乳癌において治療ラインによらず, 有意な抗腫瘍効果を示すと考えられる.

キーワード: 乳癌, CDK 阻害薬, Palbociclib, Abemaciclib.

令和元年10月3日受付 令和元年12月22日受理

*連絡先 山口正秀 〒570-8540 大阪府守口市外島町 5 番55号

yamaguchi.masahide@jp.panasonic.com

doi:10.32206/jkpum.129.03.191

Abstract

In September 2017, palbociclib, a first-in-class cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor, was approved in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant for hormone receptor (HR)-positive recurrent or metastatic breast cancer in Japan. In clinical practice, this treatment is permitted after third-line (late-line) treatment, although there are few reports confirming its effectiveness. Abemaciclib, which has a similar mode of action, was approved for HR-positive breast cancer in September 2018. However, there is little published evidence about when and which CDK inhibitors should be used. We experienced a case in which CDK inhibitors were used in the late-line treatment of HR-positive/HER2-negative advanced recurrent breast cancer. Although dose adjustment was required due to grade 3 neutropenia, CDK inhibitors were able to maintain good QOL. We believe that CDK inhibitors have moderate but significant antitumor effects, regardless of treatment timing.

Key Words: Breast cancer, Cyclin dependent kinase (CDK) inhibitor, Palbociclib, Abemaciclib.

はじめに

ホルモン受容体陽性乳癌の再発に対する治療の第一選択はホルモン療法であるが、内臓転移を伴う進行例に対しては化学療法が治療の主体となる。palbociclibはfirst-in-classのサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害薬であり、ホルモン受容体 (HR) 陽性 HER2 陰性進行乳癌に対する1次及び2次治療以降として、本邦にて2017年9月に承認された。実臨床では3次治療以降の後方ライン (late line) での使用も想定されているが、その報告は少ない。さらに、2018年9月には、同様の作用機序を持つ薬剤としてabemaciclibも承認された。いつ、どのCDK阻害薬を使用するか、その適正使用に関するエビデンスは少なく、それぞれの有害事象の差異により使い分けを行っているのが現状である。今回、当院でHR陽性HER2陰性進行再発乳癌においてlate lineでCDK阻害薬を使用し、良好なQOLを維持することができた症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症例：初診時43才、閉経前女性。

既往歴：卵巣機能不全にて不妊治療。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X年に右乳房腫瘍を自覚し、受診。精査の結果、右乳癌の診断でX年9月に右乳房部分切除術・センチネルリンパ節生検 (0/1) 施行。

病理：invasive ductal carcinoma, pT2N0M0, Stage IIA, estrogen receptor 陽性, progesterone

receptor 陽性, HER2 陰性, Ki-67:20%。術後、全乳房照射 (2.0 Gy x 25 Fr) を行い、補助薬物療法としてtamoxifen+LH-RH analogueを施行した。X+4年、術後補助療法中に多発肺転移を指摘された。病勢の急速な進行が懸念されたため、weekly paclitaxelを開始し、末梢神経障害にて間欠的投与となるも約5年stable diseaseを維持した。その後、病勢増悪によりcapecitabine, eriblin, vinorelbine, docetaxel, gemcitabineを施行。X+12年 (再発8年後) に多発肝転移が出現。引き続きweekly paclitaxel+bevacizumab, S-1, docetaxel, vinorelbine, CPT-11, FEC投与も行うもすべてPDとなった。X+13年 (再発9年後) に13th lineとしてpalbociclib+letrozole投与を開始することとした。

現症：PS (ECOG) : 0。身長163 cm, 体重48.5 kg, 体温36.6°C, 血圧121/72 mmHg, 心拍数72回/分, SpO2 98% (room air)。眼球結膜に黄染なし。腹部は軟で圧痛なし。右乳房に局所再発を疑う所見認めず。リンパ節腫大を認めない。

血液検査所見 (表1)：白血球は正常範囲であり、軽度の肝機能障害を認めた。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9が上昇していた。

画像所見：CTでは肝両葉に多数のLDAを認め肝転移の所見であった。肺には最大15 mmの転移巣を両側に認めた。

経過 (図1)：palbociclib 125 mg/day (day 1~21投与, 22~28休薬予定)+letrozoleを開

表1 palbociclib 導入時の血液検査所見

WBC	5200 / μ L	T-bil	0.5 mg/dL	TP	6.6 mg/dL
neut	58.4 %	D-bil	0.1 mg/dL	Alb	3.9 mg/dL
lyn	24.6 %	AST	63 IU/L	BUN	11 mg/dL
mono	15.7 %	ALT	23 IU/L	Cre	0.69 mg/dL
RBC	383 $\times 10^4$ / μ L	LDH	310 IU/L	CRP	0.09 mg/dL
Hb	12.4 g/dL	ALP	463 IU/L	CEA	43.9 ng/mL
Ht	37.5 %	GGT	195 IU/L	CA19-9	2894 U/mL

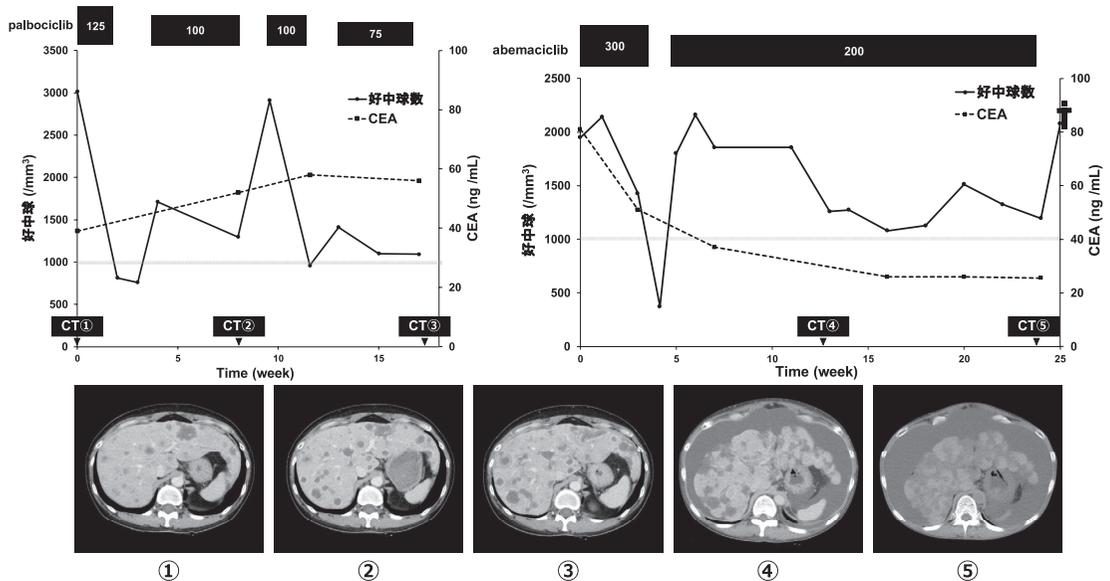


図1 本症例の CDK 阻害薬投与後の経過

始したが、第3週に grade 3 の好中球減少を認め休薬。改善を待ち第5週に 100 mg/day に減量し再開した。しかし2コース目に再度 grade 3 の好中球減少を認め休薬し、第13週に 75 mg/day に減量して開始した。75 mg/day では21日の継続投与が可能であり CEA は横這いで推移していたが、第17週のCTで病勢進行と判断した。その後 abemaciclib が承認され使用可能となったため abemaciclib 300 mg/day + letrozole を導入した。下痢は認めなかったが、第4週に grade 4 の好中球減少を認め、休薬を必要とした。1週間には正常範囲に改善したため 200 mg に減量し、投与を継続した。肺転移の進行は一貫して緩徐であったが、第12週のCTでは肝転移の進行による肝機能悪化・腹水

貯留が進行。その他の治療選択肢は乏しく、症状緩和目的に腹水穿刺を適宜行いつつ abemaciclib + letrozole を継続することとした。著明な有害事象は認めなかったものの、第22週のCTでさらなる増悪を確認し best supportive care となり、abemaciclib 開始第25週に死亡。CEAは肝転移の進展と乖離し減少を認め、CA19-9も同様の挙動を示した。病理解剖は同意を得られず実施できなかった。投与経過中は一貫して外来管理が可能であり、ADLは自立し就労を継続しながら治療を継続することができた。

考 察

今回我々は、late line で CDK 阻害薬を使用することで良好な QOL を維持し、有効性を示

した症例を経験した。Late line において CDK 阻害薬の有効性を示した報告は少ない、後方視的解析の報告を表にまとめた¹⁻⁴⁾(表 2)、無増悪生存期間は 3~4 か月であり、本症例の **palbociclib** の病勢制御期間は既報と遜色ない結果であった。転移再発 HR 陽性乳癌を対象として **palbociclib** の有用性を前向きに検証した PALOMA-3 試験の最終解析が報告されており、化学療法の前治療のない群に対し 3 ライン以上の前治療が行われた群においてもハザード比 0.70 (95%信頼区間 0.43~1.14) vs 0.64 (95%信頼区間 0.29~1.40) と、前治療の多寡を問わず **palbociclib** の上乘せが生存期間の改善に寄与する結果となった⁵⁾。ただし PALOMA3 は **palbociclib** と **fulvestrant** との併用の結果であり、本症例は **letrozole** との併用であるため、エビデンスを外挿するには注意が必要である。

また、副作用においては既報と同様に本症例でも骨髄毒性、特に好中球減少症により遅延・減量が必要となった。転移に対するホルモン治療歴のない再発乳癌に対し **palbociclib** の有用性を前向きに検証した PALOMA-2 試験のアジア人コホート解析 (n=95) において、アジア人は非アジア人 비해骨髄毒性、特に好中球減少症 (any grade: 95.4% vs 76.8%, grade 3/4: 89.2% vs 62.5%) が高頻度であったと報告されている。しかし発熱性好中球減少症は認めず、有害事象による中止の割合は 10.8% vs 9.5% と著明な差はなく、適切に用量調節を行うことで有効性を発揮することが可能であると考えられている⁶⁾。

abemaciclib は CDK6 に比べ CDK4 への選択的阻害活性が高いことが知られており⁷⁾、前向き試験の結果からは **palbociclib** に比べ下痢の頻度が多いものの骨髄毒性が比較的少ないとされているが^{8,9)}、本症例では下痢は認めず骨髄毒性が問題となった。Late line においては、一見白血球が保たれている症例においても骨髄機能が疲弊していることから、**abemaciclib** においても骨髄毒性が問題となったと推察される。そのため、適切な間隔で血液検査を行い積極的な用量調節を行うことが必要であると考えられる。また **abemaciclib** 投与中において一貫して腫瘍マーカーの低下を認めたものの、CT では腫瘍の増大とともに肝臓の萎縮が見られた。本症例の病態としては、一貫して徐々に病勢は悪化しており経過の中で腫瘍の clonal evolution により腫瘍マーカーが病勢を反映しなくなった可能性を一番に考えるが、**abemaciclib** により腫瘍は制御可能であったが薬剤性の肝障害・肝硬変を発症した可能性も少ないながら鑑別すべき病態として考えられる。臨床試験においても明らかな因果関係は不明であるが 2/441 例 (0.5%) に肝不全を認めている⁸⁾。本来、肝生検を実施し病態解明を行うことが望ましいと考えられたが、腹水コントロールが不良であったことなどから本症例では実施できず、病理解剖の承諾も得られなかった。

現状使用可能な CDK4/6 阻害薬は **palbociclib** と **abemaciclib** であるが、どちらを先に使用すべきかに関しては直接的な比較によるエビデンスはない。ホルモン療法を比較対象としたベイジアンネットワークメタアナリシスにおい

表 2 乳癌 late line における **palbociclib** の使用経験の既報

Reference	n	Median Tx with PAL Age	Median Tx with PAL (%)	Total lines of prior CTx for MBC	Total lines of prior endocrine Tx for MBC	mPFS (month)	mOS (month)	Grade 3/4 Neutropenia (%)	Grade 3/4 Thrombocytopenia (%)	Febrile Neutropeni (%)	Dose reduction (%)
Hoste ¹⁾	82	67	AI (90.2) FUL (3.2)	NA	NA	3.2	NA	NA	NA	2.8	43.9
Maurer ²⁾	34	49.7	AI (64.7) FUL (23.5)	3 (0-12)	3 (1-6)	3.1	NA	76.5	11.8	2.9	29.4
Ban ³⁾	26	52.7	AI(100)	3 (0-7)	3 (0-4)	4.8	11	66.6	12.5	0	NA
Battissi ⁴⁾	118	59	AI (48.3) FUL (47.5)	3 (0-8)	NA	4.5	15.8	56.8	9.3	5.1	48.3

ても、palbociclib, abemaciclib, ribociclib（本邦では未承認）の三者で有効性に差は認められなかった¹⁰⁾。今後のさらなるバイオマーカーの探索が期待される。本症例においては palbociclib 開始時には abemaciclib が未承認であったため、palbociclib を先行投与した。実臨床における使い分けとしては、骨髄が疲弊している症例においては abemaciclib を優先的に使用することが想定され、一方で下痢が日常生活に重大な支障をきたし得るフレイルな集団においては abemaciclib の投与は注意が必要であると考えられる。また上述のような CDK 阻害活性プロファイルの違いから、病勢進行ではなく下痢などの副作用により abemaciclib を中止せざるを得なかった症例においては palbociclib への変更が有効であると考えられる。palbociclib および abemaciclib いずれにおいても死亡例を含む重篤な間質性肺炎の報告があることから、適切な問診・画像検査により早期発見に努める必要があることは両者に共通することである。

CDK 阻害薬使用時における QOL の解析は

palbociclib を中心に実施されている。PALOMA-2 試験¹¹⁾ および PALOMA-3 試験¹²⁾ にて QOL の解析が行われており、それぞれホルモン療法単独に比べて有意に疼痛コントロールに寄与し、QOL の低下を遅延させたと報告されている。ホルモン療法および化学療法それ自体が症状の負荷につながり QOL の低下を生む懸念があり治療介入は慎重になるべきではあるが¹³⁾、CDK 阻害薬は有害事象が比較的軽微であり、late line においても益が勝ると考えられる。

結 語

乳がん化学療法 late line においても CDK 阻害薬は QOL を維持した上で予後の延長に寄与すると考えられる。late line においては骨髄機能が疲弊していることから、より積極的な用量調節を行い、有害事象による中止を回避しつつ継続することが重要であると考えられる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Hoste G, Punie K, Wildiers H, Beuselincx B, Lefever I, Van Nieuwenhuysen E, Han SN, Berteloot P, Concin N, Salihi R, Vergote I, Neven P. Palbociclib in highly pretreated metastatic ER-positive HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 171: 131-141, 2018.
- 2) Maurer C, Ferreira AR, Martel S, Lambertini M, Pondhé N, Aftimos P, de Azambuja E, Piccart M. Endocrine therapy and palbociclib within a compassionate use program in heavily pretreated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast*, 39: 14-18, 2018.
- 3) Ban M, Miše BP, Majić A, Dražić I, Vrdoljak E. Efficacy and safety of palbociclib in heavily pretreated patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncol*, 14: 537-544, 2018.
- 4) Battisti NML, Kingston B, King J, Denton A, Waters S, Sita-Lumsden A, Rehman F, Stavrakas C, Kristeleit H, Sawyer E, Houghton D, Davidson N, Howell S, Choy J, Harper P, Roylance R, Fharat R, Mohammed K, Ring A, Johnston S. Palbociclib and endocrine therapy in heavily pretreated hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: the UK Compassionate Access Programme experience. *Breast Cancer Res Treat*, 174: 731-740, 2019.
- 5) Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, De Michele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 379: 1926-1936, 2018.
- 6) Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, Im YH, Ohtani S, Huang Bartlett C, Lu DR, Iyer S, Mori Y, Mori A, Gauthier E, Finn RS, Toi M. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol*, 5: 1-19, 2019.

- 7) Gelbert LM, Cai S, Lin X, Sanchez-Martinez C, Del Prado M, Lallena MJ, Torres R, Ajamie RT, Wishart GN, Flack RS, Neubauer BL, Young J, Chan EM, Iversen P, Cronier D, Kreklau E, de Dios A. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*, 32: 825-37, 2014.
- 8) Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot 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*, 35: 2875-2884, 2017.
- 9) 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*, 35: 3638-3646, 2017.
- 10) Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormonereceptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*, S1470-2045: 30420-30406, 2019.
- 11) Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CH, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*, 29:888-894, 2018.
- 12) Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, Bhattacharyya H, Puyana Theall K, Bartlett CH, Loibl S. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormonereceptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*, 27:1047-1054, 2016.
- 13) Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C, Bedard G, Pulenzas N, Bhatia A, Chow R, DeAngelis C, Ellis J, Rakovitch E, Lee J, Chow E. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*, 25: 409-419, 2017.