

〈原著論文〉

進行・再発乳癌患者に対するフルベストラントの有用性

太田 裕介, 紅林 淳一, 福間 佑菜, 岸野 瑛美, 川野 汐織, 緒方 良平, 齋藤 互,
小池 良和, 山下 哲正, 野村 長久, 山本 裕, 田中 克浩

川崎医科大学乳腺甲状腺外科学

抄録 ホルモン受容体陽性の閉経後進行・再発乳癌患者に対する内分泌療法として、フルベストラントが本邦で臨床導入されて6年余りが経過した。本剤の有用性を検討するため、2012年1月～2016年10月に川崎医科大学附属病院乳腺甲状腺外科において、フルベストラントが単独使用され、治療評価が可能であった51症例の電子カルテを後方視的に調査した。対象患者の年齢の中央値は70歳。進行例が9例、再発例が42例。臓器転移ありが23例。観察期間の中央値は18か月。前内分泌療法数の中央値は2。前化学療法歴ありは21例。治療効果は、完全奏効が3例、部分奏効が6例、安定が25例（うち長期安定は20例）、進行が16例であった。客観的奏効は9例（17.6%）、臨床的有用は29例（56.9%）であった。無増悪生存（PFS）期間の中央値は8か月、全生存（OS）期間の中央値は34か月であった。治療効果の予測因子を調べるため、サブグループに分けてPFS及びOSを解析した。肝転移の有無では、PFS期間の中央値は、なしが9.5か月、ありが5か月（ $P = 0.0386$ ）、OS期間の中央値は、なしが41か月、ありが15か月（ $P = 0.0036$ ）であった。前化学療法の有無では、PFS期間の中央値は、なしが12.5か月、ありが3.5か月（ $P < 0.0001$ ）、OS期間の中央値は、なしが41か月、ありが24か月（ $P = 0.0208$ ）。多変量解析では、前化学療法歴の有無が唯一のPFSの有意な予測因子であった。また、肝転移の有無が唯一のOSの有意な予測因子であった。有害事象は6例（11.7%）に認められたが、いずれも軽微であり治療が中断されることはなかった。要約すると、ホルモン受容体陽性の進行・再発乳癌の治療薬として、フルベストラントは17.6%の客観的奏効率、56.9%の臨床的有用性が認められ、既知の報告と同等の治療効果であった。フルベストラントは、化学療法歴のある症例、肝転移のある症例では、有用性が低いと考えられた。

doi:10.11482/KMJ-J44(2)79 (平成30年6月7日受理)

キーワード：フルベストラント, 進行・再発乳癌, 治療効果, 有害事象

緒言

閉経後ホルモン受容体（hormone receptor, HR）陽性進行・再発乳癌患者に対する内分泌療法として、selective estrogen receptor modulator（SERM）、selective estrogen receptor down-regulator（SERD）、アロマターゼ阻害薬

（aromatase inhibitor, AI）が使用されている。2011年9月にSERDであるフルベストラントが本邦で臨床導入され、6年余りが経過した。SERDの登場により内分泌療法の選択肢が増え、HR陽性進行・再発乳癌患者の治療選択の幅が広がった。

別刷請求先

紅林 淳一

〒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：kure@med.kawasaki-m.ac.jp

乳癌の約7割はHR陽性であり、それらはエストロゲン依存性を示し、エストロゲンは乳癌の進展を促進する。フルベストラント登場前の内分泌療法は、HRへのエストロゲンの結合阻害を起こすSERMとエストロゲンの産生を抑制するAIやLHRHアゴニストが用いられていた。一方、SERDは、選択的にエストロゲン受容体(estrogen receptor, ER)を分解することで、エストロゲン依存性のシグナル伝達を阻害するとされている。SERDは、SERMなどのホルモン療法に耐性となった症例に対しても治療効果があるとされている。

2015年版の乳癌診療ガイドラインでは、閉経後進行・再発乳癌の内分泌療法における一次選択はAIである。フルベストラントは二次以降の内分泌療法として推奨されている¹⁾。しかし、最新の臨床第Ⅲ相試験(FALCON試験)では、閉経後進行・再発乳癌の一次内分泌療法として、AIであるアナストロゾールと比較して、臓器転移のない、前化学療法歴のない症例では、フルベストラントがより有効であることが示されている²⁾。

当科では、HR陽性の閉経後進行・再発乳癌患者に対し、内分泌療法の二次選択以降の治療としてのフルベストラント療法を開始して6年余りが経過している。そこで、フルベストラントの実地臨床における治療効果や有害事象を後方視的に検討し、さらに、フルベストラントの治療効果予測因子を探索するために本研究を企画した。

対象と方法

患者

2012年1月～2016年10月に当科においてフルベストラントが単独投与され、治療評価が可能であった閉経後進行・再発乳癌患者51症例の電子カルテを後方視的に調査した。本研究の計画は、川崎医科大学・同附属病院の倫理委員会の承認を得ている(承認番号:2403)。

治療法と治療効果・有害事象の判定

フルベストラントは、通常用法用量に従い、500 mgをday 1, day 15, day 28に両側の臀部筋肉内に注射し、その後は毎月1回同様に筋肉内注射した。治療効果の評価は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)に従い、血中腫瘍マーカーの変動を参考とした。有害事象は、電子カルテの記載内容を参考に、National Cancer Institutes Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0に基づき評価した。

統計解析

PFSは、増悪または死亡(あらゆる原因を含む)をイベントとした。OSは、死亡(あらゆる原因を含む)をイベントとした。単変量解析では、Kaplan-Meier法、logrank検定を用い群間の比較を行った。多変量解析は、コックス比例ハザードモデルを用いた。すべての統計学的解析は、JMP version12ソフトウェア(SAS Institute Inc., 東京)を用いた。

結果

患者の背景(表1)

年齢の中央値は70歳。病期Ⅳが9例、再発は42例。無再発期間の中央値は103か月、フルベストラント開始からの観察期間の中央値は18か月

表1 対象患者の背景因子

年齢(歳)	70 (45-98) ¹⁾
再発	42例
Stage Ⅳ	9例
無再発期間(再発例, 月)	103 (12-216) ¹⁾
治療開始後観察期間(月)	18 (3-56) ¹⁾
治療対象部位	
軟部組織・骨のみ	28例
臓器転移あり ²⁾	23例
肝	8例
肺	17例
脳	7例
前内分泌療法数	2 (0-6) ¹⁾
前化学療法あり	21例
ER	陽性43例, 陰性2例, 不明6例
PgR	陽性36例, 陰性7例, 不明8例
HER2	陽性1例, 陰性36例, 不明14例

1) 中央値(範囲)

2) 重複あり

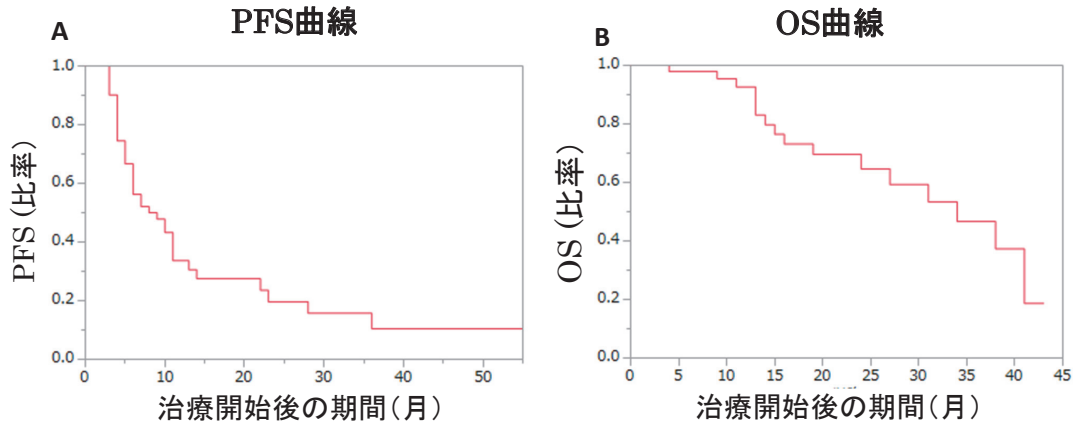


図1 全対象症例における PFS (A) 及び OS (B) 曲線

であった。治療対象部位は、軟部組織・骨のみ28例、臓器転移を認めたのは23例（肝8例、肺17例、脳7例、重複あり）であった。前内分泌療法数の中央値は2、化学療法ありは21例であった。原発腫瘍のERは、陽性43例、陰性2例、不明6例。プロゲステロン受容体（progesterone receptor, PgR）は、陽性36例、陰性7例、不明8例。HR不明の14例は、他院からの紹介例であり、紹介状によると全例HR陽性症例であった。

治療効果と効果予測因子

フルベストラント単独療法が施行され、治療評価が可能であった進行・再発乳癌51症例の分析では、完全奏効が3例、部分奏効が6例、安定が25例（うち長期安定は20例）、進行が16例であった。客観的奏効（完全奏効+部分奏効）は9例（17.6%）、臨床的有用（客観的奏効+長期安定）は29例（56.9%）であった。PFS期間の中央値は8か月（範囲：3-55）、OS期間の中央値は34か月（3-43）であった（図1）。

背景因子別に治療効果を検討すると客観的奏効率、臨床的有用率とも化学療法歴のない症例で有意に良好であった（表2）。

背景因子別にPFS、OS期間をみると、臓器転移の有無については両期間ともに有意差は認められなかったが、肝転移の有無では、PFS期間の中央値は、なしが9.5か月、ありが5か月（P

表2 背景因子別の治療効果

背景因子	客観的奏効率	臨床的有用率
年齢65歳未満	18.8%	62.5%
以上	20.0%	57.1%
P値	0.92	0.72
臓器転移 あり	8.7%	52.2%
なし	28.6%	64.3%
P値	0.066	0.38
肝転移 あり	12.5%	50.0%
なし	20.9%	54.2%
P値	0.56	0.83
肺転移 あり	5.9%	47.0%
なし	26.5%	64.7%
P値	0.059	0.23
前化学療法 あり	4.7%	38.1%
なし	30.0%	73.3%
P値	0.0161	0.0114
前内分泌療法 1	15.8%	63.2%
2以上	21.9%	56.3%
P値	0.59	0.63

= 0.0386)、OS期間の中央値は、なしが41か月、ありが15か月（P = 0.0036）であった（図2）。前化学療法の有無では、PFS期間の中央値は、なしが12.5か月、ありが3.5か月（P < 0.0001）、OS期間の中央値は、なしが41か月、ありが24か月（P = 0.0208）であった（図3）。

多変量解析では、前化学療法ありがPFSの唯一の独立した予測因子であった（ハザード比 3.60、95%信頼区間 1.535-8.472、P = 0.0034、表3）。一方、肝転移ありがOSの唯一の独立した予測因子であった（ハザード比 3.75、95%信頼区間 1.103-12.753、P = 0.0348、表4）。

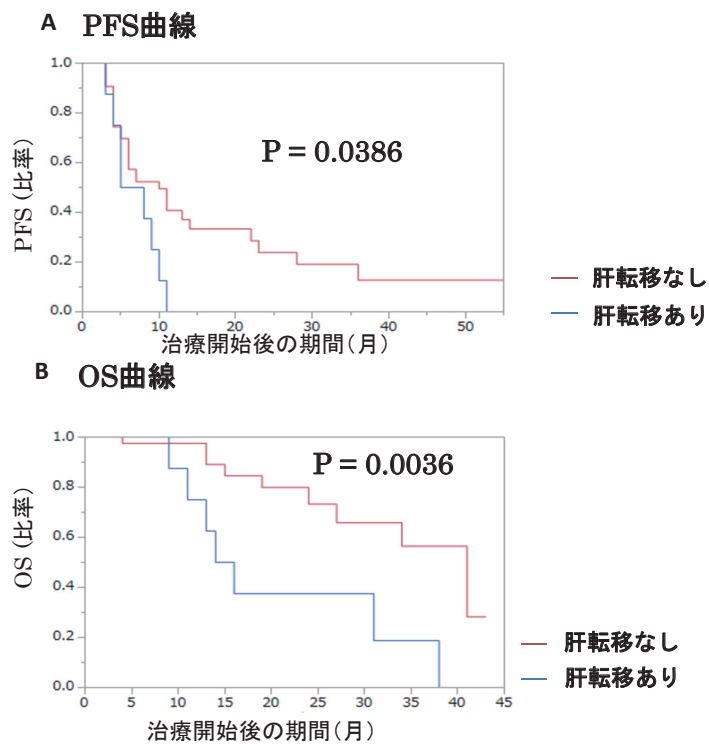


図2 肝転移の有無別の PFS (A) 及び OS (B) 曲線

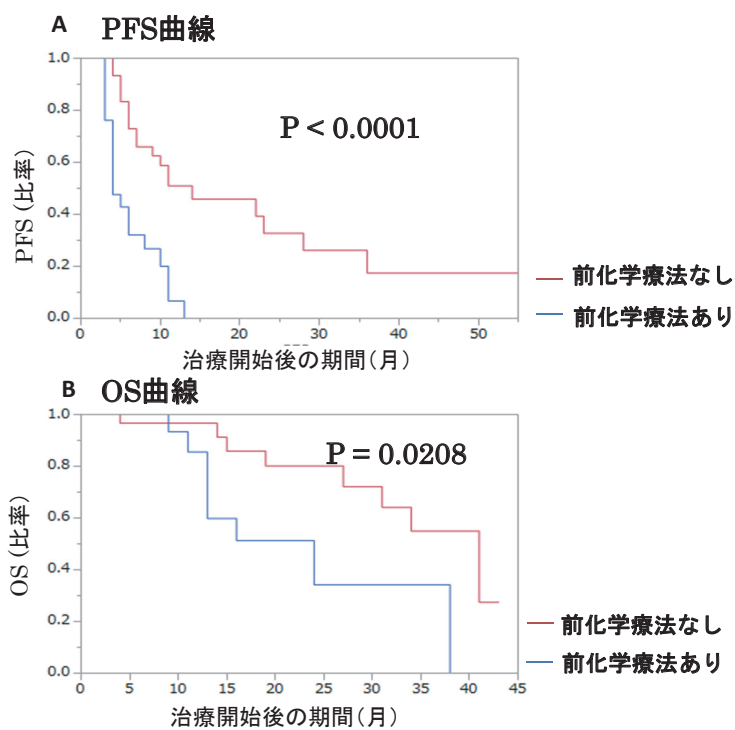


図3 前化学療法の有無別の PFS (A) 及び OS (B) 曲線

表3 PFS の多変量解析結果

	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
肝転移あり	1.150	0.458-2.670	0.7544
前内分泌療法数が3以上	1.030	0.494-2.130	0.9409
前化学療法あり	3.600	1.535-8.472	0.0034
無再発期間が2年未満	1.080	0.526-2.362	0.8428

表4 OS の多変量解析結果

	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
肝転移あり	3.747	1.103-12.753	0.0348
前内分泌療法数が3以上	1.795	0.517-6.652	0.3590
前化学療法あり	1.520	0.365-6.066	0.5550
無再発期間が2年未満	2.702	0.788-11.918	0.1190

表5 有害事象

有害事象	症例数	発生頻度
なし	45例	88%
注射部位の硬結	2例	4%
嘔気	1例	2%
手のこわばり	1例	2%
筋肉痛	1例	2%
咳嗽	1例	2%

有害事象

フルベストラント投与に伴う有害事象は、全体で6例(11.7%)に認めた(表5)。いずれも症状は軽微でありグレード1と判定された。有害事象に伴う治療中止例は認められなかった。

考察

乳癌はホルモン依存性癌の一つであり、エストロゲンが乳癌の発生や進展において重要な働きをしている。この乳癌のエストロゲン依存性を逆手に取ったのが乳癌の内分泌療法であり、LH-RH アゴニスト、抗エストロゲン薬(SERM及びSERD)、AIなどが、術前・術後の補助療法や進行・再発症例の治療に応用され、優れた治療効果を示している。しかし、乳癌患者の一

部は、内分泌療法開始当初から抵抗性を示すprimary(*de novo*)resistanceを有しており、また、進行・再発症例も内分泌療法が長期化すると抵抗性を獲得する(acquired resistance)。これらの内分泌療法抵抗性乳癌に対する治療戦略としては、1)異なる種類・作用機序の内分泌療法にスイッチする、2)抵抗性の作用機構を阻害する分子標的薬(mTOR阻害薬、CDK4/6阻害薬)を併用する、3)抗癌化学療法に移行するなどが考えられ、臨床の間では、治療医と患者の相談の上で様々な選択が行われている。その時に最も参考となる資料が「診療ガイドライン」であり、様々な学術団体から提供されている。本邦では、日本乳癌学会から出版されている「乳癌診療ガイドライン」(2015年版が最新)¹⁾が広く利用されている。

このガイドラインによると、閉経後女性のHR陽性進行・再発乳癌に対する一次治療薬としてはAIが推奨されている。一方、二次治療薬の候補としては、異なる作用機序のAI、SERM、SERD、mTOR阻害薬+AIが横並びで記載されており、治療選択に難渋することが多い。これらすべての候補薬を前向きに比較検討した臨床試験は存在せず、限られた組み合わせの比較臨床試験の結果や後方視的な症例研究のデータを参考に治療戦略を決めていく必要がある。今回我々は、閉経後HR陽性進行・再発乳癌の二次以降の治療薬として定着してきているフルベストラントの症例分析を行い、治療効果及び有害事象を検討した。

今回我々が用いた用法用量のフルベストラントを使用した臨床研究における治療成績及び今回の我々の治療成績を表6にまとめた。既報の

表6 進行・再発乳癌に対するフルベストラント療法の治療成績

試験名・報告者	症例数	客観的奏効率	臨床的有用率	PFS 中央値(月)	OS 中央値(月)
FALCON ²⁾	462	46.0%	78.0%	16.6	報告なし
CONFIRM ³⁾	362	9.1%	45.6%	6.5	25.1
FIRST ⁴⁾	102	36.0%	72.5%	中央値に到達せず	報告なし
FINDER1 ⁵⁾	47	10.6%	46.8%	6.0	24.3
FINDER2 ⁶⁾	46	15.2%	47.8%	6.0	報告なし
上徳ら ⁷⁾	27	11.1%	40.7%	7.0	報告なし
本研究	51	17.6%	56.9%	8.0	34.0

結果では、客観的奏効率が9.1~46.0%、臨床的有用率が40.7%~78.0%であった²⁻⁷⁾。各臨床試験では、適格基準や除外基準が異なっており、治療成績に差があるのは当然であるが、今回の我々の実臨床における治療成績は、既報の治療成績と比べて遜色はなかった。

今回我々は、フルベストラントの治療効果予測因子を検討するため、様々な背景因子を用いサブグループ解析を行った。その結果、肝転移のない症例は、ある症例に比較してPFSとOS期間はともに約2倍であり有意に延長していた(図2)。また、前化学療法ないものは、あるものに比べ有意にPFSとOS期間が延長していた(図3)。また、多変量解析では、前化学療法の有無がPFSの唯一の独立した予測因子であり、一方、肝転移ありがOSの予測因子であった(表3)。これらの結果をまとめると、肝転移がない、前化学療法がない症例において、長期の無増悪期間が得られることから、そのような症例にフルベストラントを積極的に用いるのが得策であると思われる。また、フルベストラント療法によりOSの延長を期待できるのは、肝転移ない症例であると推察される。

肝転移ありは、進行・再発乳癌全般に共通したOSの不良因子であるが、一部の分子標的薬や化学療法は肝転移に対しても有効性が高い。一方、ホルモン療法剤は概して肝転移に対しては無効なことが知られている。フルベストラント療法もホルモン療法の一つであり、肝転移に対する有効性は期待できない。

ごく最近、HR陽性局所進行または転移性の閉経後乳癌症例を対象としたFALCON試験の結果が報告され、多くの注目を集めている²⁾。本試験では、一次内分泌療法として、AIであるアナストロゾールとフルベストラントとの有用性を比較している。その結果、臓器転移のない症例や前化学療法歴ない症例において、アナストロゾールよりフルベストラントが有効であった(PFS期間中央値はフルベストラント群が16.6か月、ANA群が13.8か月、 $P = 0.0486$)。興味深いことに、今回の我々の検討でもフルベ

ストラントは肝転移なし、前化学療法歴のない症例でPFS期間が長かった。

フルベストラント療法の有害事象は11.7%と低頻度であったが、診療録への記載が不十分な可能性があり正確なデータとは言い難い。筋肉内注射で使用するフルベストラントで問題になる注射部位に関する有害事象は、本研究では4.7%であったが、他の報告では9.4~27%とされている²⁻⁷⁾。フルベストラントは、1回の投与で両側の大殿筋内にひまし油で溶解された粘度の高い溶液を各々5ml注入する必要がある、ベテランの医師が実施する方が有害事象が少ないと考えられる。当科では、フルベストラントの注射を主治医が施行しており(他施設では看護師が施行することが多い)、有害事象が低頻度であった可能性がある。今回の検討では、有害事象によりフルベストラントが中止された症例は認めなかった。既知のごとくフルベストラントの忍容性は高いと考えられた。

結 語

本研究結果から、フルベストラントは、肝転移がなく、前化学療法歴のない症例に対し使用することが今後の改善につながる可能性がある。

利益相反

紅林淳一は、武田薬品工業(株)及び中外製薬(株)より講演料等、武田薬品工業(株)、エーザイ(株)、中外製薬(株)より奨学寄付金等を得ているが、本研究とは無関係である。その他の著者に利益相反状態はない。

謝 辞

本研究の対象となられた患者さん、診療に協力頂きました診療スタッフの方々に感謝の意を表します。

引用文献

- 1) 日本乳癌学会: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン(治療編)2015年版, 東京, 金原出版社, 2015, pp 73-78

- 2) Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, *et al.*: Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 388: 2997-3005, 2016
- 3) Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, *et al.*: Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 4594-4600, 2010
- 4) Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feltl D, Dewar J, Macpherson E, Lindemann J, Ellis MJ.: Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer : results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 27 : 4530-4535, 2009
- 5) Ohno S, Rai Y, Iwata H, *et al.*: Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER 1). *Ann Oncol* 21: 2342-2347, 2010
- 6) Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, *et al.*: Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER 2). *Breast Cancer Res Treat* 123: 453-461, 2010
- 7) 上徳ひろみ, 黒川景子, 馬場基, 佐藤雅子, 渡邊健一, 高橋將人: 当院におけるフルベストラントの効果と安全性の検討. *乳癌の臨床*28: 307-312, 2013

〈Regular Article〉

Utility of fulvestrant in patients with advanced or recurrent breast cancer

Yusuke OHTA, Junichi KUREBAYASHI, Yuuna FUKUMA, Emi KISHINO,
Shiori KAWANO, Ryohei OGATA, Wataru SAITOH, Yoshikazu KOIKE,
Tetsumasa YAMASHITA, Tsunehisa NOMURA, Yutaka YAMAMOTO, Katsuhiko TANAKA

Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Fulvestrant has been used for the treatment of postmenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer in Japan for over six years. To investigate the utility of fulvestrant, we retrospectively reviewed electronic medical records and evaluated the responses of 51 patients with advanced or recurrent breast cancer treated with fulvestrant alone at the Department of Breast and Thyroid Surgery, Kawasaki Medical School Hospital between January 2001 and December 2016. The median age of the subjects was 70 years old. Nine had stage IV diseases and 42 had recurrent diseases. Twenty-three patients had visceral metastases. The median follow-up time after the start of fulvestrant treatment was 18 months. The median number of previous endocrine therapies was 2. Twenty-one patients received chemotherapy previously. Three patients had a complete response, six had a partial response, 25 had a stable disease including 20 patients with a long-term stable disease, and 16 had progressive disease. The objective response rate was 17.6% (9 out of 51), and the clinical benefit rate was 56.9% (29 out of 51). The median progression-free survival (PFS) time was 8 months. The median overall survival (OS) time was 34 months. To investigate predictive factors for response to fulvestrant, subgroup analyses were performed. For liver metastasis, the median PFS and OS time were 9.5 and 41.0 months, respectively, in patients without liver metastasis but 5.0 and 15.0 months, respectively, in those with liver metastasis ($P = 0.0386$ and $P = 0.0036$, respectively). For previous chemotherapy, the median PFS and OS time were 12.5 and 41.0 months, respectively, in patients without previous chemotherapy but 3.5 and 24.0 months, respectively, in those with previous chemotherapy ($P < 0.0001$ and $P = 0.0208$, respectively). In addition, the Cox's proportional hazards model revealed that previous chemotherapy was only an independent predictive factor for PFS and that liver metastasis was only an independent predictive factor for worse OS. Although toxicities were recorded in 6 of 51 patients (11.7%), all instances were slight and no patient stopped fulvestrant therapy because of toxicities. In summary, fulvestrant therapy at our hospital provided a 17.6% objective response rate and 56.9% clinical benefit rate in patients with advanced or recurrent breast cancer. These results were similar to those reported previously. According to our subgroup analyses, fulvestrant was unlikely to be effective in patients who received previous chemotherapy or had liver metastasis. (Accepted on June 7, 2018)

Key words : Fulvestrant, Advanced or recurrent breast cancer, Efficacy, Toxicity

Corresponding author

Junichi Kurebayashi

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

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1194

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

