

## サイクリン依存性キナーゼ（CDK）4/6 阻害薬による治療を受けた再発乳癌全身転移患者の長期完全寛解：症例報告

### ● ポイント

HR 陽性・HER2 陰性の特徴を持つ再発乳がん<sup>\*1</sup>患者は、一般に再発率が高く、予後が悪いのが特徴ですが、この特徴をもつがん患者に対して CDK4/6 阻害薬<sup>\*2</sup>とホルモン療法<sup>\*3</sup>の併用療法を実施した結果、長期にわたる完全寛解を達成しました。この症例から、再発乳癌の治療戦略において、患者の免疫状態の維持にも重点を置くことが重要と考えています。

### ● 概要

CDK4/6 阻害薬とホルモン療法を併用した治療は、一般に QOL を重視し根治を目指さない治療として選択される治療法で、実際、完全寛解が達成され長期に維持されるという報告はほとんどありません。

ところが、HR 陽性・HER2 陰性の乳がんを再発し、さらに多発性肺転移と肝転移を認めた患者に対し、ホルモン療法と CDK4/6 阻害薬を併用したところ、腫瘍が完全に消失したというケースが確認されました。その後も無病状態を 2 年以上維持しています。この症例は、副作用の強い細胞毒性剤（化学療法薬）の使用を拒否し、CDK4/6 阻害剤による治療を行ったところ、偶然にも完全寛解が得られたという一例です。

### ● 研究の背景、成果（症例報告）

患者は 74 歳の女性で、手術（1 回目）を行い乳房部分切除と腋窩リンパ節郭清を行いました。検査の結果は、ステージ IIB の浸潤性乳管がん、HR 陽性、HER2 陰性でした（Figure 2、論文中の図を改変して記載）。患者の希望により、術後の化学療法と放射線療法は行わず、ホルモン療法（アロマトラーゼ阻害薬）のみが適用されました。

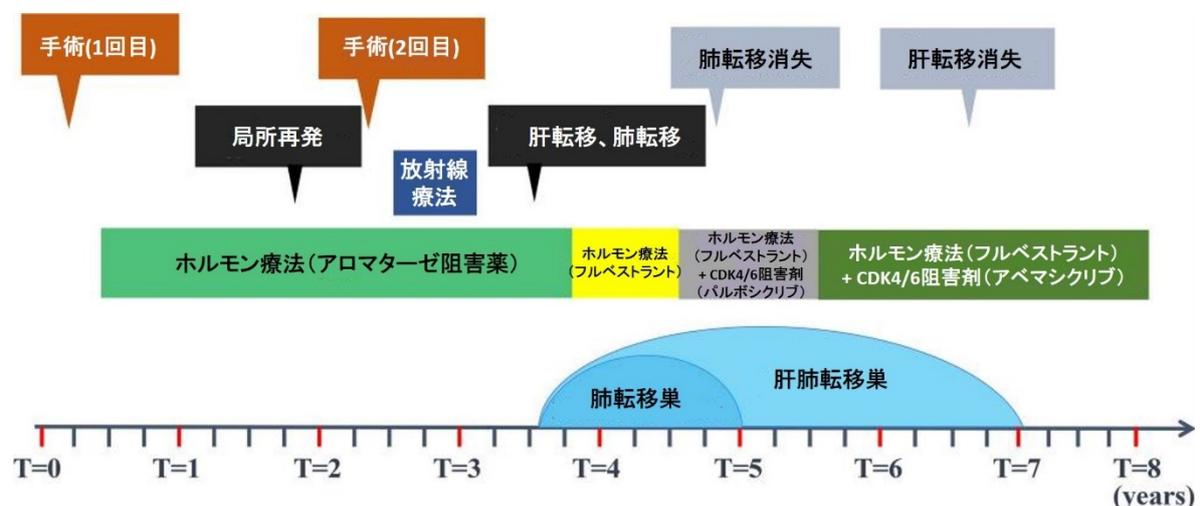


Figure 2：入院から本報告執筆時までの患者の臨床経過

作成日：2023年9月1日

改定日：

1回目の手術から2年1か月後、大胸筋層と腋窩リンパ節に局所再発が確認され、2回目の手術が行われました。患者は再び化学療法を拒否されたため、術後に放射線療法のみを行いました。1回目の手術から2年10か月後、肺と肝臓への転移が確認されました。使用しているアロマターゼ阻害薬をフルベストラントに変更するよう勧め、その後、やや肝臓の転移巣がやや悪化したためCDK4/6阻害剤（パルボシクリブ）を追加したところ、肺転移が完全に消失しました。有害事象として強い骨髄抑制が発生したため、パルボシクリブから別のCDK4/6阻害剤であるアベマシクリブに変更を余儀なくされましたが、その後、肝転移も完全に消失しました。

1回目のオペから6年3か月経過後に実施されたPET-CTでは、どの臓器にも転移や再発の兆候は認められませんでした。

さらにその半年後に、患者の末梢血単核球をフローサイトメトリーで分析したところ、CD8+CD28-という表現型を持つ、免疫的に老化したキラーT細胞の割合は、46.2%で、67歳健常人（46.4%）と同程度でした。この結果は、患者の免疫細胞が同年齢帯の健常人と同程度の機能を維持していることを示唆します。

なお、最初の手術から8年1カ月経過の時点で、がん再発の兆候は検出されておらず、患者は引き続きフルベストラント（ホルモン療法剤）とアベマシクリブ（CDK4/6阻害剤）による治療を継続中です。

#### ● 今後の展望

我々は、術後の徹底した経過観察による再発の早期発見、再発時の宿主の免疫状態の解析、免疫系にできるだけダメージを与えない薬剤による治療戦略により、再発しても治療が可能であると確信しています。

今後、免疫状態を損なわない新たなメカニズムを持つ様々な薬剤による代替治療戦略が、腫瘍細胞への攻撃と免疫細胞の機能維持を両立し、再発乳癌の治療につながる可能性があります。

#### ● 用語説明

##### (1) HR（ホルモン受容体）陽性・HER2（ヒト上皮成長因子受容体）陰性 乳がん

乳がんの中には、エストロゲン（女性ホルモン）を利用して増殖するタイプの細胞があります。エストロゲンを利用するがん細胞はHR陽性で、乳がん全体の約7割を占めます。

一方、上皮成長因子を利用して増殖するタイプの乳がんもあり（全体の約2割）、こうしたがんはHER2が陽性となります。

つまり、HR陽性・HER2陰性の乳がんは、女性ホルモンを利用し、上皮成長因子を利用しないタイプのがんということです。

以前は、HER2陰性の症例に対しては、主にホルモン療法と化学療法の併用療法が行われていましたが、2018年頃から化学療法の代わりにCDK4/6阻害薬が併用されるようになってきました。

##### (2) CDK（サイクリン依存性キナーゼ）4/6阻害薬

CDK4/6は、細胞周期の調節に関わるタンパク質で、この機能を阻害することで8割以上の腫

作成日：2023年9月1日

改定日：

瘍細胞の細胞分裂を停止する効果が見込めるとされています。

パルボシクリブやアベマシクリブは CDK4 及び 6 を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制します。これら 2 つの薬剤は、有効性の面ではほぼ同等とされているようですが、副作用の特徴が異なり、パルボシクリブは血液毒性（骨髄抑制）の発現頻度が高い一方で、アベマシクリブは非血液毒性（特に下痢）の発現頻度が高いとされています。

なお、アベマシクリブは細胞周期の停止だけでなく、細胞老化の誘導やアポトーシス等によっても抗腫瘍効果を発揮することが報告されています（Nature. 2017; 548, 471–475）。

### (3) ホルモン療法（内分泌療法）

体内のエストロゲンの量を減らしたり、がん細胞がエストロゲンを取り込むのを邪魔したりすることでがんの増殖を抑えることを目的とした治療です。HR 陽性のがんに効果が期待できます。

アロマターゼ阻害薬は、体内のエストロゲンを減らします。フルベストラントは、エストロゲン受容体に結合してブロックし、がん細胞にエストロゲンが取り込まれるのを邪魔します。

#### ● 論文情報

タイトル Long-lasting complete remission in a patient with systemic metastases of recurrent breast cancer treated with cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors: a case report

著者 Toshihiko Yoneto, Kenichiro Hasumi, Nobukazu Takahashi, Nastuki Seki, Yasutaka Takeda and Takayuki Yoshimoto

掲載誌 Journal of Medical Case Reports 誌 2023; 17: 190.

URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10169494/>

以上