

背景

内分泌療法に対する感受性および抵抗性についてのいくつかの分類モデルが、初期の内分泌療法に関連する臨床経過について提案されている。

内分泌療法は、現在の分子標的薬の時代においてホルモン受容体陽性進行性乳がんの治療の基礎治療として広く行われているが、内分泌療法反応性の観点から臨床経過中に逐次戦略を選択する方法は不明である。

ホルモン受容体陽性進行性乳がんの治療方針としてHortobagyeのアルゴリズムは有名である。しかし、先行内分泌療法に対し有効な反応を示さなかった場合、次治療で内分泌療法が依然として有効か否か検証されていない。

目的

エンドポイント：初期内分泌療法に対して（非常に）低い感受性を示した、エストロゲン受容体（ER）陽性およびヒト上皮成長受容体（HER）2陰性閉経後転移性乳がん患者における二次内分泌療法の有効性および安全性を評価することとした。

主要評価項目；臨床的有用率(CBR)

副次的評価項目；無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間、有害事象

効果判定

- 1) 二次内分泌療法の開始後3および6ヶ月のベースラインで、CT撮像でのRECISTバージョン1.1によって腫瘍を評価した。
- 2) 有害事象は、CTCAE ver. 4.0に従って重症度の等級付けをした。

方法

研究デザインと患者

多施設観察コホート研究（Hormonal Resistant Estrogen receptor positive Breast Cancer : HORSE-BC）を、医師の2次治療と患者の選択に合わせて実施した。

1. 主な適応基準

- 1) ER陽性乳がん 2) 閉経後の状態。 3) IV期または進行/再発乳がん 4) 化学療法を行っていない 5) 一次内分泌療法低感受性である内分泌感受性の定義

「低感受性」：術後補助療法中5年以内の再発、または進行再発乳癌治療の初回内分泌療法から9ヶ月以内の進行。

「非常に低感受性」：術後補助療法中の2年以内の再発、または進行再発乳癌治療の初回内分泌療法の3ヶ月以内の進行。

進行再発乳がんに対する以前の化学療法はない。術後補助療法として行われる化学療法がこの試験の6か月前に完了している

2. 主な除外基準

- 1) HER2陽性乳がん 2) 内分泌療法感受性なし 3) 医師がこの研究への参加に不適切であると判断した患者。

統計的仮説

主な目的を達成するために、臨床的有用率（CBR：24週間でCRまたはPRまたはSDを達成した患者と定義した）として閾値CBRを30%、期待CBRを50%と設定し、 $\alpha=0.05$ （片側）、 $\beta=0.2$ の下での必要症例数は43例と推定され、脱落を想定し50例を各コホートの目標症例数とした。

結果

【表1: 患者背景】

Characteristic	Number	(%)	
February 2016 to January 2017	Registered patients	56	100
	Eligible patients	49	87.5
	Ineligible patients	7	12.5
	Mean (SD)	Median (range)	
Age (years)	65.8 (8.9)	66 (41-88)	
Body Mass Index (kg/sqm)	23.9 (3.7)	23.4 (16.4-31.9)	
Hormone-receptor status	Number	(%)	
ER-positive	49	100	
PgR-positive	0	0	
	1-9%	8	16.3
	≥10%	31	63.3
PS	0	41	83.7
	1	7	14.3
	2	1	2.0
TNM staging	I	2	4.1
	II A	9	18.4
	II B	11	22.5
	III A	7	14.3
	III B	4	8.2
	III C	7	14.3
	IV	8	16.3
	Unknown	1	2.0
Histological type	IDC	44	89.8
	ILC	5	10.2
Metastatic site	Visceral	24	49.0
	Non-visceral	25	51.0
Liver	No	34	69.4
	Yes	15	30.6
Lung	No	37	75.5
	Yes	12	24.5
Local	No	42	85.7
	Yes	7	14.3
Bone	No	25	51.0
	Yes	24	49.0
Lymph node	No	31	63.3
	Yes	18	36.7

【表2: 先行治療での期間】

Characteristic	Mean (SD)	Median (range)
Duration of recurrence after operation (months)	32.2 (16.2)	31.7 (3.5-64.9)
Duration of recurrence after adjuvant chemotherapy (months)	30.3 (14.4)	29.6 (5.3-58.9)
Adjuvant endocrine therapy	N (%)	
Anastrozole	17	34.7
Exemestane	2	4.1
Letrozole	20	40.8
Tamoxifen	3	6.1
	Mean (SD)	Median (range)
Duration of 1st line endocrine Tx (months)	5.7 (2.8)	5 (2.3-10.8)
1st line endocrine therapy	N (%)	
Anastrozole	2	4.1
Letrozole	6	12.2
Tamoxifen	1	2.0

【表3: 登録後の二次治療】

Preference of 2nd line endocrine therapy	Number	(%)	
Total number of patients	49	100	
Letrozole	1	2.0	
Tamoxifen	3	6.1	
Toremifene	2	4.1	
Fulvestrant	40	81.6	
Exemestane + Everolimus	3	6.1	
Additional use of bone-modifying agents			
Bisphosphonate	No	40	81.6
	Yes	9	18.4
Denosumab	No	34	69.4
	Yes	15	30.6

【表4: 二次内分泌療法選択理由】

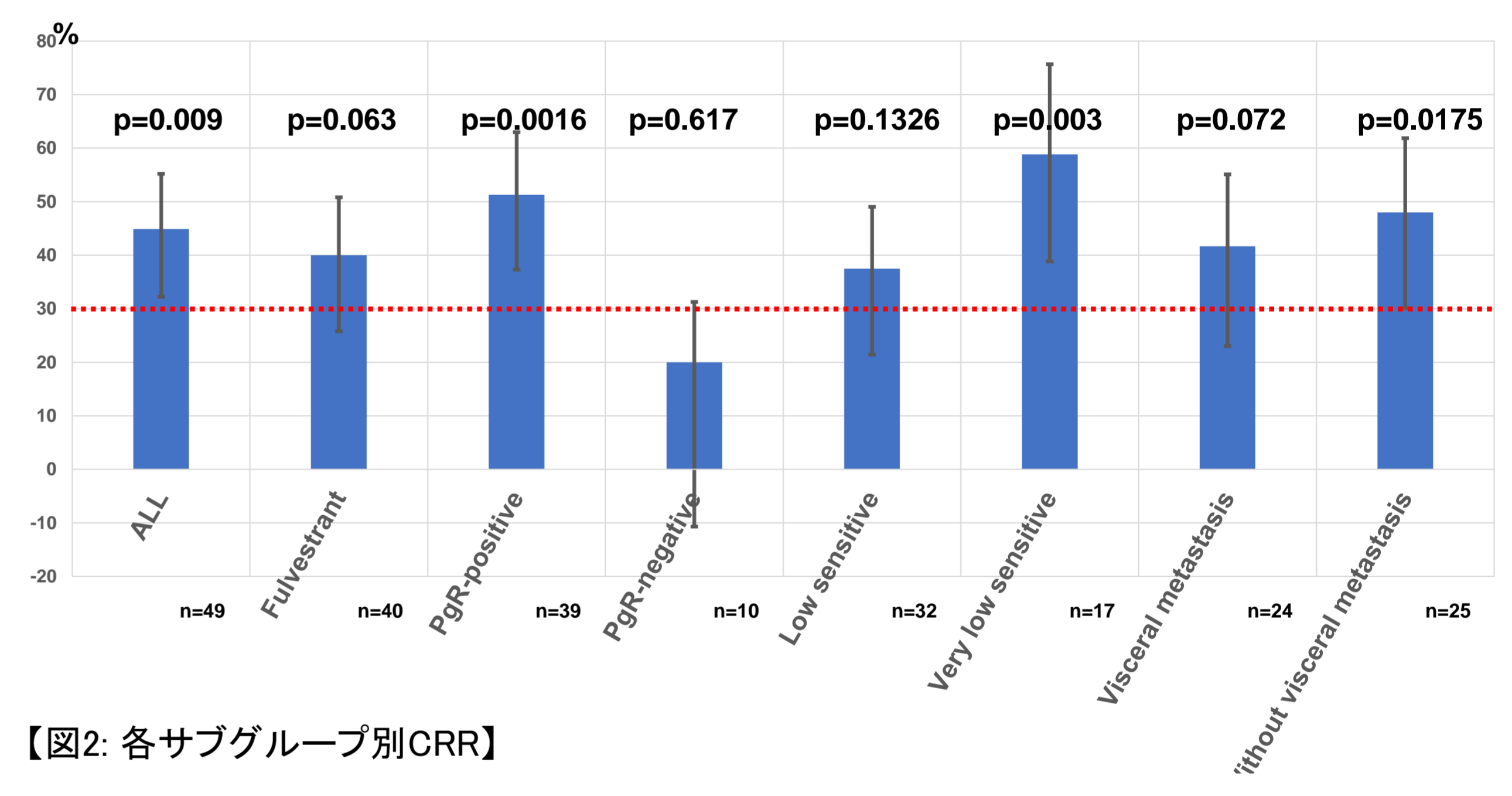
Reasons for choice	All	Fulvestrant	EVE + EXE	Tamoxifen	Toremifene	Letrozole
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Therapeutic effects	45 90	36 87.8	3 100	3 100	2 100	1 100
Side effects	14 28	13 31.7	-	1 33.3	-	-
Costs	2 4	2 4.9	-	-	-	-
Others	2 4	2 4.9	-	-	-	-

患者背景は以下のとおりである(表1)。登録後の二次治療について、各コホート50例を想定したが進捗が進まず主にフルベストラント群での解析となった(表2)。治療薬選択はコホート研究にて患者希望によるものであるが大方が治療効果を希望して、であった(表4)。Primary EndpointであるCBRでは想定した閾値30%を大きく超えたものであった(図1)。サブグループ別に見るとPgR(+), 一次治療超低感受性、内臓転移なしで良好な二次治療反応が見られた。CRRについてもCBR同様の結果が得られた(図2)。有害事象は既知のもので、先行治療に低感受性であっても重篤な副作用発生は見られなかった(表5)。

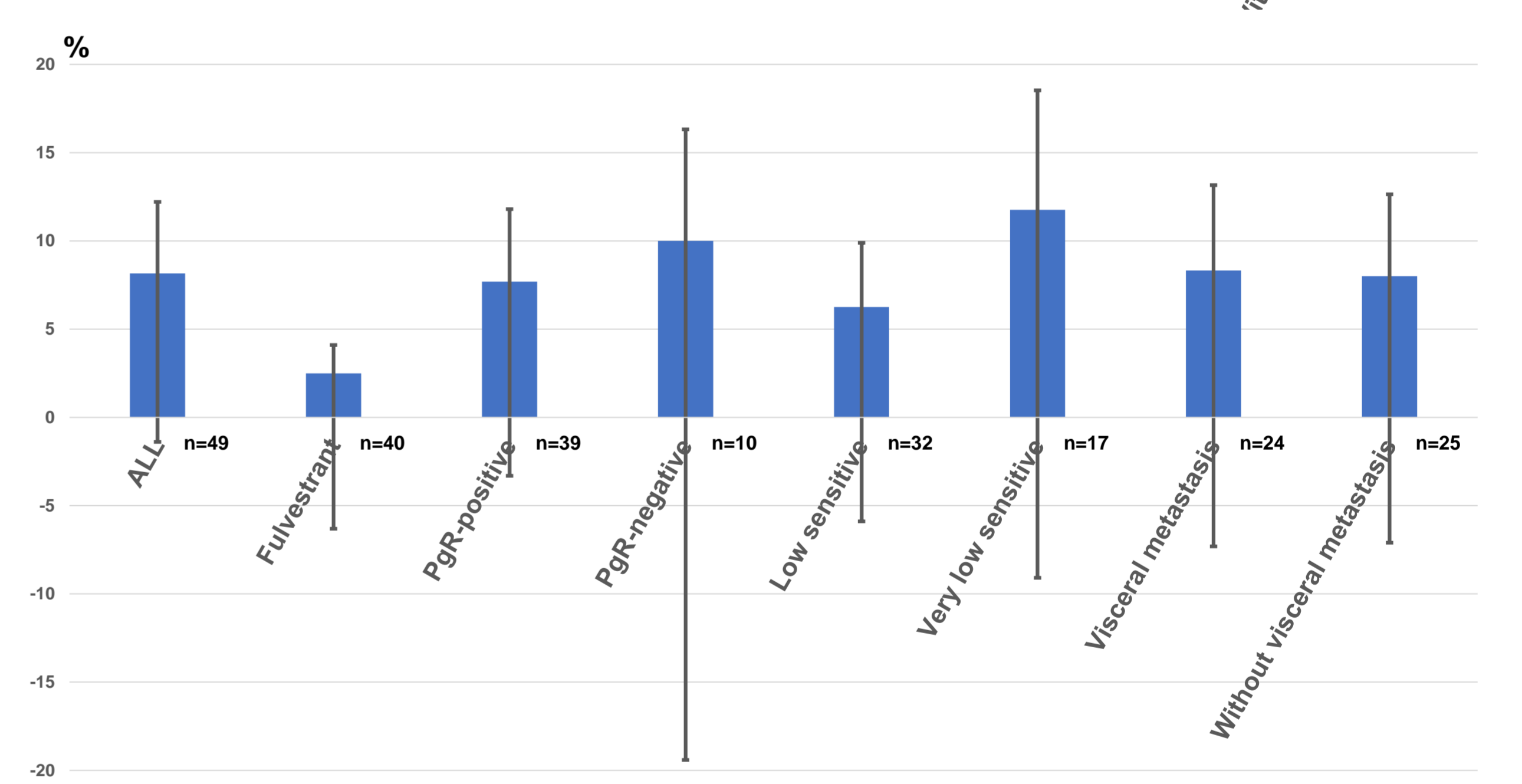
【表5: 治療関連有害事象】

Fulvestrant (n=3)	Grade 3	Grade 3	Grade 3	Grade 3
	Increased AST	Increased total bilirubin	Fatigue	Increased γ -glutamyl transpeptidase
	Case 1	Case 4	Case 6	Case 6
Letrozole (n=1)	Grade 3	Grade 4	Grade 3	
	Depression	Depression	Insomnia	
		Case 20		
Everolimus + Exemestane (n=2)	Grade 3	Grade 3	Grade 3	Grade 3
	Interstitial pneumonia	Appetite loss	Fatigue	Fatigue
		Case 46		Case 47

【図1: 各サブグループ別CBR】



【図2: 各サブグループ別CRR】



考察

- ・今回先行研究の結果からCBR 30%を閾値として設定したが予想していた以上の効果であった。
- ・サブグループ解析ではPgR(+), 内臓転移なし、など既知の予後良好因子であったが一次治療超低感受性でも良好な反応が見られたことは予想外であった。これについてはn数が少ない(very low sensitive; n=32 vs low sensitive: n=10)が考えられたが全体数で見ても反応性は良好であったことから、一次治療に対する反応性に関わらず、PgR(+), 内臓転移なしという条件を満たせば二次治療に再度内分泌療法を選択する事の有用性が示された。
- ・今後分子標的薬の新規参入にあたり今回の研究から得られた知見も大きく変わることが予想される。新たな研究が望まれる。

文献

Iwamoto T., et al. Acta Med. Okayama, 2018, 72, 369
Taira et al., J Clin Trials 2016, 6:2

謝辞

当研究はアストラゼネカ社 リサーチプログラムおよび一般社団法人 Comprehensive Support Project for Oncological Research of Breast Cancer (CSPOR-BC)、厚生省科研費(No. JP16K10485)の資金協力により行われた。

利益相反 (COI) 開示

POSTER DISCUSSION or POSTER 筆頭演者の利益相反状態の開示

	該当の状況	企業名等
(1) 役員・顧問	無	
(2) 株	無	
(3) 特許使用料	無	
(4) 講演料など	無	
(5) 原稿料など	無	
(6) 研究費	無	
(7) 寄附金	無	
(8) 訴訟等の顧問料など	無	
(9) 研究員の受け入れ	無	
(10) 寄付講座	無	
(11) その他報酬	無	