

3

高齢女性における乳がん

- 疫学と生物学
- 予防
- スクリーニングと診断
- 治療
 - 原発乳がん
 - 補助療法
 - 転移性乳がん
- 併存疾患の意義
- 臨床試験：必要性和障害

ASCO®

このプログラムは高齢者乳がんに関し、以下の項目を明らかにすることを目的としている。疫学と生物学；予防；スクリーニングと診断；治療（原発乳がんの治療、補助全身療法、放射線治療、転移性乳がんの治療）；治療選択に際する併存疾患の意義、である。また高齢者乳がん患者が臨床試験に参加する際に生じる種々の問題点についても議論する。

4

乳がん 2002年

- 世界では
 - 新規罹患患者数 796,000人
 - 死亡者数 314,000人
- 米国では
 - 新規罹患患者数 205,000人
 - 女性がんの第1位
 - 新規がん診断者数の31%
 - 死亡者数 40,000人
 - 女性がん死の15%（第2位）

Jemal A et al. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23-47.

ASCO®

乳がんは増加の一途をたどり、2001年には世界で約800,000人が新たに乳がん罹患し、314,000人が死亡したと推定されている。2001年の米国においても193,000人が乳がん罹患したと推定された。米国において、乳がんは女性のがんの第1位であり、新たにがん診断された女性の31%を占める。死亡率は減少し始めてはいるが、米国では毎年40,000人の女性が乳がん死亡する。その数は肺がんについて、女性におけるがん死の第2位である。

Reference

Jemal A, Thomas A, Taylor M, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23-47.

5

疫学

- 新規がん診断の50%と死亡の50%を占める
- 米国における平均年齢の上昇
- 「腫瘍の生物学的特性」から高齢者に有利とされた生存率も、病期別比較では若年者と同等である
- 高齢女性は不十分なスクリーニングと治療を受けがちな

Yancik R. *Cancer*. 1997;80:1273-1283.

ASCO®

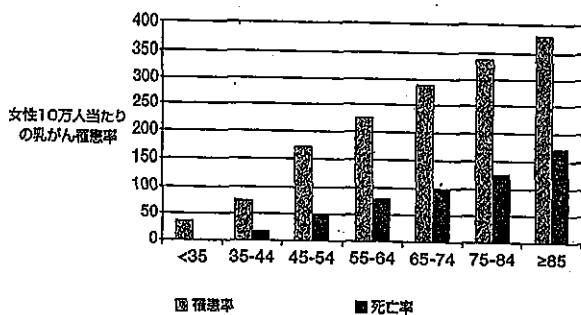
65歳以上の女性は、乳がんと新たに診断された患者の約半数を占め、乳がんでの死亡の半数以上を占めることは、あまり認識されていない。米国の人口の年齢が増加傾向にあることを考慮すれば、これらのデータはさらに憂慮すべきであろう。2025年には、米国の人口の20%が65歳以上になると予想されている。入手可能な資料から、病期別の生存率は年齢に関係ないようである。高齢者の場合、「腫瘍の生物学的特性」から有利と考えられる傾向にあることから、これは意外である。これらの項目については、後ほど議論する。また高齢女性は、十分なスクリーニングや治療を受けていない傾向にあることも明らかである。

Reference

Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*. 1997;80:1273-1283.

6

年齢別乳がん罹患率



Yancik R, Ries LG, Yates JW. *Cancer*. 1989;63:976-981.

ASCO®

乳がんの罹患率と死亡率は、年齢とともに顕著に増加することは明らかである。Yancikらのグループによる、Surveillance, Epidemiology, and End Results Programの解析によって、乳がん罹患率は35~44歳までの女性で10万人当たり約70人であるのに対して、85歳以上の女性では約375人であることが示された。同様に乳がん死亡率も年齢とともに増加している。これらのデータは乳がんが加齢に深く関連する病気である事実を明らかに示している。

Reference

Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women: a population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer*. 1989;63:976-981.

7

高齢女性乳がんの生物学

	55~64歳	65~74歳	75~84歳	≥85歳
患者数	12,101	13,123	7,873	2,018
リンパ節転移陰性症例	59	65	66	61
エストロゲンレセプター陽性症例	83	87	90	91
細胞周期のS期が少ない症例	51	57	61	60
HER-2陽性症例	21	15	14	10

Diab SG, Elledge RM, Clark GM. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:550-556. **ASCO**

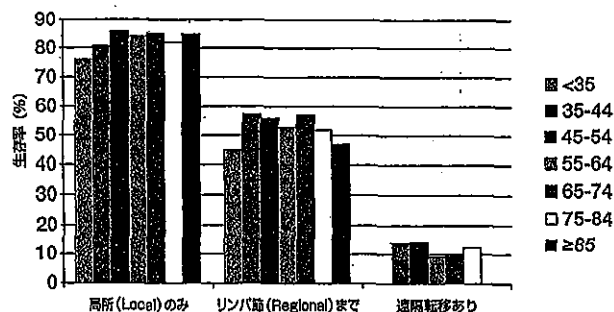
年齢による乳がんの生物学的側面を種々の因子から評価している研究結果を示す。エストロゲンレセプター (ER) 陽性症例、細胞周期のS期が少ない症例、低い悪性度、HER-2陰性症例などは若年者よりも高齢者の乳がん患者により多いことがわかる。これらのデータは高齢者の乳がんがER陽性症例で、細胞増殖が遅いことを示している。これらのデータがあるにもかかわらず、米国の全国統計は病期別に補正すれば、高齢者の乳がんは若年者に比べて生存率が良好であることを示していない。

Reference

Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:550-556.

8

年齢と病期別の8年生存率



Copyright 1989 by the American Cancer Society. Reprinted with permission.

Yancik R, Ries LG, Yates JW. *Cancer.* 1989;63:976-981.

ASCO

Surveillance, Epidemiology, and End Results Programのデータベースから得られた年齢と病期別の生存率を示す。35~84歳までの女性で、病期で補正された乳がんの死亡率はほぼ同じであった。高齢患者は若年患者よりも病期がより高い傾向にあることが重要である。

Reference

Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women: a population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer.* 1989;63:976-981.

9

NSABPのP-1 予防試験

- 登録適格条件：5年間に浸潤性乳がんになるリスクが1.67%
- ランダム化割り付け：13,388人の女性
タモキシフェン vs. プラセボ 5年間
- 1992年に登録開始し、1998年登録終了

Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.

ASCO®

乳がん女性のケアにおける大きな進歩はタモキシフェンで浸潤性および非浸潤性乳がんの予防ができることが明らかになったことである。National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) のP-1 予防試験では13,388人の女性での検討が行われた。注目すべきは、この試験に参加した女性は、5年間に乳がんになるリスクが少なくとも1.67%であったことである。このリスクは少なくとも60歳以上の米国女性が乳がんになるリスクに匹敵するものである。

これらの女性はランダム化されて、タモキシフェンとプラセボのいずれかに割り付けられた。この試験は1992年に開始され、1998年に登録を終了した。

Reference

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.

10

NSABPのP-1 予防試験 (続き)

- 経過観察期間の中央値 4年
- タモキシフェンにより浸潤性および非浸潤性乳がんの50%の減少を認めた
- 主な効果はER陽性浸潤性乳がんの減少であった

Fisher B et al. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.

ASCO®

タモキシフェンを内服することにより、中央値4年の観察期間中、浸潤性および非浸潤性乳がんを50%減少させた。タモキシフェンは主にER陽性の浸潤性乳がんでその効果を示した。この試験でのタモキシフェンによる、乳がんになるリスクの低下は年齢とは無関係であった。試験参加者の約6%が70歳以上で、30%が60歳以上の女性であったことは注目すべきことである。

Reference

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.

11

タモキシフェンによる乳がん予防 リスクと利益の対比

タモキシフェンによる利益がリスクを上回る、年齢別の5年間での浸潤性乳がん発生リスク (%)

	35~39歳	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70~79歳
子宮を有する	1.5	1.5	4.0	>7.0	>7.0
子宮摘出後	1.5	1.5	1.5	3.5	6.0

Gail MH et al. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1829-1846.

ASCO®

この試験での重要な点はタモキシフェンによる利益が、リスクに比してどの程度かということである。タモキシフェン治療を高齢者で行うときの主たるリスクは子宮内膜がんの発生（タモキシフェンを5年間内服した女性の1%に認められる）と血栓症である。

Gailらはタモキシフェンにより乳がん死亡率が減少することによる利益を子宮内膜がんや血栓症により死亡するリスクの上昇と比較した上で、利益がリスクを上回るのはどのあたりかを示すモデルを作成した。そのモデルを用いると60歳以上で正常な子宮を有する女性の場合、その人が浸潤性乳がんとなるリスクが7%以上であれば、タモキシフェンは死亡率減少の点で明らかに有益である。子宮摘出を既に受けている60~69歳の女性では、5年間の浸潤性乳がんのリスクが3.5%以上であれば、タモキシフェンによる利益がリスクを上回る。しかし、子宮を摘出されている70歳以上の女性では利益がリスクを上回るのは、浸潤性乳がんのリスクが6%以上の場合となる。なぜなら、高齢者の場合、乳がん以外の原因で死亡するリスクがより高いからである。さらに、アフリカ系米国人女性や、心血管系疾患を有する女性では、タモキシフェン内服で利益を得ると思われる浸潤性乳がんのリスクはさらに高いレベルとなる。それは、これらの人々における心血管系疾患による死亡のリスクがさらに高いからである。

高齢で概ね健康な女性に対するタモキシフェン投与は、乳がん発生リスクが他のリスクと同等かそれ以上の場合とすべきである。

Reference

Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1829-1846.

12

高齢者でのマンモグラフィ

- 75歳までの女性に年1回もしくは2年に1回のマンモグラフィを行うと乳がん死亡率を20~30%減少させる
- 5年以上余命があると思われる76歳以上の女性に対しても年1回のマンモグラフィを考慮すべきである
- マンモグラフィを受けるように医師が勧めるのが検診受診率を高める上で最も重要な因子である

Van Dijk JA, Broeders MJ, Verbeek AL. *Drugs Aging*. 1997;10:69-79.
Mandelblatt JS et al. *Ann Intern Med*. 1992;116:722-730.

ASCO

マンモグラフィは高齢者に対して、あまり行われていない。現在までのデータでは75歳までの女性に年1回もしくは2年に1回のマンモグラフィを行うことで乳がん死亡率を20~30%減少させることが示されている。異論はあるとしても、健康で余命が5年以上あると思われる76歳以上の女性に年1回のマンモグラフィを行うことを考慮するのは理にかなっていると思われる。マンモグラフィを受ける最も重要な動機付けは、医師からの勧めである。このことは特に高齢の女性に当てはまる。

References

Van Dijk JA, Broeders MJ, Verbeek AL. Mammographic screening in older women: is it worthwhile? *Drugs Aging*. 1997;10:69-79.

Mandelblatt JS, Wheat ME, Monane M, et al. Breast cancer screening for elderly women with and without comorbid conditions: a decision analysis model. *Ann Intern Med*. 1992;116:722-730.

13

原発乳がんの治療

- 高齢者の耐術率や死亡率は若年者と同様である
- 高齢患者は
 - 適応があれば乳房温存術
 - 部分切除術後に放射線腫瘍医による説明が提供されるべきである

Busch E et al. *Cancer*. 1996;78:101-111.
Ballard-Barbash R et al. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:716-726.
Sandison AJ et al. *Br J Surg*. 1996;83:994-996.

ASCO

いくつかの試験は、耐術率や死亡率は高齢者も若年者も変わらないことを示している。もし患者が手術のリスクを著明に上昇させる重篤な合併症をもっているのであれば、年齢を理由に根治手術を避けるべきでない。

多くの臨床試験から、高齢患者は若年患者に比べ、温存手術が提供される機会が少ないことが示されている。セクシュアリティやボディイメージは高齢者にとっても大切であり、若年患者と同様の手術オプションが提供されるべきである。さらに、温存術後の照射のために放射線腫瘍医に診察してもらう機会が与えられるべきである。データによると、高齢患者は若年患者と同様に、乳房や局所の照射に耐えられることも示されている。

References

Busch E, Kemeny M, Fremgen A, et al. Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer*. 1996;78:101-111.

Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC, et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:716-726.

Sandison AJ, Gold DM, Wright P, et al. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg*. 1996;83:994-996.

14

初回治療としてのタモキシフェン

- 60~70%の患者が完全奏効か部分奏効を得る
- 奏効するまでの期間は約3ヵ月
- 効果は90%の患者で5年間持続する
- 初回治療としてのタモキシフェンと外科的治療とでは生存期間が変わらない
- しかしタモキシフェン治療を受けた患者の60%では結局手術が必要となる



全ての健康な高齢患者は手術を考慮すべきである

Kimnick GG, Muss H. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 2000:945-954.

ASCO®

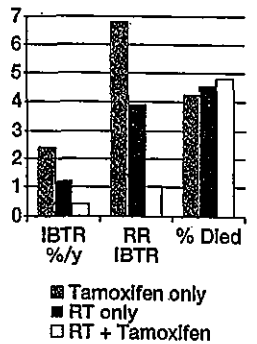
タモキシフェンや新しいアロマターゼ阻害剤は局所進行乳がんと同様、早期の乳がんの初回治療にも用いられてきた。大部分の試験はヨーロッパの研究者によりなされており、いくつかの大規模臨床試験を含んでいる。これらの試験では乳がんの診断は針生検か細胞診で行われており、患者選択基準にエストロゲンレセプターのデータを用いていない。様々な試験の結果からエストロゲンかプロゲステロンレセプター陽性の原発乳がんの60~70%が、内分泌療法開始後3ヵ月で完全奏効か部分奏効が得られることを示唆しており、これらの効果は90%の患者で5年以上継続するとされている。いくつかの試験では全生存期間に関してはこれらの治療は標準的外科手術に劣っていないことを示している。しかし約60%の女性では、内分泌療法のみで治療すると、のちに腫瘍の増悪を認めて、外科治療が必要となる。従って、早期がんで手術に耐えられる健康な高齢患者なら診断の時点で手術を選択するのが理にかなっている。

Reference

Kimnick GG, Muss H. Breast cancer in older women. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 2000:945-954.

NSABP B-21

- 腋窩リンパ節転移陰性
- 断端陰性
- 1,009症例
- 直径1cm以下か非触知
- 70%の患者がER陽性
- 追跡期間中央値は68ヵ月、73%の患者が5年以上追跡



Wolmark N et al. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:70a. Abstract 271. **ASCO**

早期乳がんの部分切除後の放射線照射の意義がどの程度あるかは重要な問題である。NSABP試験は1,009人の小腫瘍径、腋窩リンパ節転移陰性、浸潤がん症例を対象にした。腫瘍は断端陰性で、直径1cm以下か非触知であった。70%の患者がER陽性であった。患者は部分切除を受けた後、タモキシフェン投与群、放射線照射群、放射線照射+タモキシフェン投与群の3群に割り付けられた。登録は1989年から1998年まで行われた。

追跡期間中央値は68ヵ月、73%の患者が5年以上追跡された。生存期間は約5.5年の追跡期間において差はなかったが、同側乳房内再発 (IBTR) の相対的リスク (RR) は、タモキシフェン投与群は放射線照射+タモキシフェン投与群に比べ約3倍であった。部分切除+放射線照射は、部分切除+タモキシフェン投与に比べ、同側乳房内再発予防で勝っていた。

同様の試験がCancer and Leukemia Group B (CALGB 9343) により行われた。この試験では、70歳以上、ER陽性、T1で臨床的もしくは病理組織学的に腋窩リンパ節転移陰性の症例が、部分切除後放射線照射群か部分切除単独群に割り付けられた。全例、タモキシフェンを内服している。NSABPと同様、照射しないと乳房内再発のリスクが高くなるという結果であった。これらのデータから、部分切除後は、健康な高齢患者は乳房照射を行うべきである、もし適格ならタモキシフェン投与を追加すべきと思われる。このことは、同側乳房内再発のある患者は、ない患者に比べ遠隔転移する可能性が高いとするデータがあることから、特に重要である。

References

Wolmark N, Dignam J, Margolese R, et al. The role of radiotherapy and tamoxifen in the management of node negative invasive breast cancer—1.0 cm treated with lumpectomy: preliminary results of NSABP protocol B-21 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:70a. Abstract 271.

Fisher B, Anderson S, Fisher ER, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet*. 1991;338:327-331.

16

高齢者に対する術後補助療法

- タモキシフェンは、リンパ節転移状況にかかわらず、大部分のER陽性の高齢者には有用である
- 70歳以上の高齢者に対する補助化学療法データのほとんどない
- 化学療法は60~70歳の患者に対して無再発生存、全生存率を改善するが、おそらく70歳以上の患者でも同様であろう
- 高齢者に対する補助化学療法の臨床試験が必要である

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351:1451-1467.
 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352:930-942.

ASCO

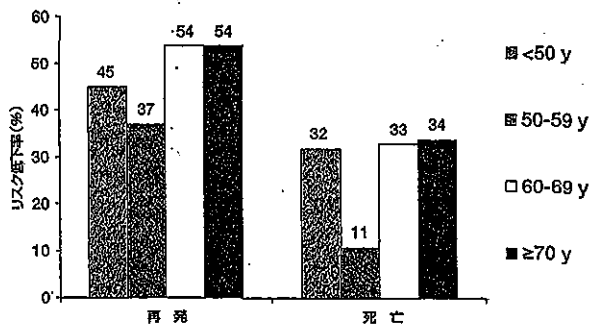
高齢者に対する術後補助療法は重要な課題として残されている。オーバービュー分析によると70歳以上でER陽性患者は、タモキシフェンにより乳がん死を減少させることができる。しかし、化学療法の試験は70歳以上の患者ではほとんど行われておらず、意義を追求するために試験を追加しなければならない。

References

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451-1467.
 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352:930-942.

17

ER陽性患者におけるタモキシフェンの有用性



Copyright 1998 by The Lancet Publishing Group. Reprinted with permission.
 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351:1451-1467.

ASCO

タモキシフェンはER陽性患者の再発率および死亡率を減少させることが、データから明らかになっている。5年以上の観察では、タモキシフェンは乳がん再発率を、若年者(50~59歳)では37%、高齢者(70歳以上)では54%減少させる。同様に死亡率もそれぞれ11%、34%減少させる。70歳以上のER陽性患者の再発および死亡のリスク減少は、タモキシフェンによりさらに顕著なものになる。これらのデータから、タモキシフェンは高齢者において有用なことは明らかである。

Reference

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;351:1451-1467.

18

補助化学療法と年齢

年齢 (歳)	1年ごとのオッズ低下率 (%)	
	再発	死亡
<40	37±7	27±8
40~49	34±5	27±5
50~59	22±4	14±8
60~69	18±4	8±4
≥70	データほとんどなし	データほとんどなし

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;352:930-942.

ASCO®

年齢にかかわらず、閉経後乳がん女性の再発率および死亡率は化学療法により低下する。しかし、70歳以上の女性のデータは少ない。閉経前女性に比較し、閉経後女性の化学療法による再発率の低下の程度がなぜ小さいの理由は不明である。高齢者に対する化学療法の役割および至適な化学療法レジメンについては新たな臨床試験により明らかにする必要がある。

Reference

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352:930-942.

19

高齢者の補助療法

再発危険因子	腫瘍径、ER、Grade	治療
リンパ節転移陰性低リスク群 (再発率10%以下)	1cm以下または 非触知	なしまたは タモキシフェン
リンパ節転移陰性中リスク群 (再発率10%~15%)	ER+, 1cmより大 2cm以下、 Grade1~2	タモキシフェンあるいは タモキシフェンに化学療法併用
リンパ節転移陰性高リスク群 (再発率15%以上)	ER-, 1cm以上または ER+, 2cmより大 またはGrade3	タモキシフェンに可能なら 化学療法併用
リンパ節転移陽性	ER+またはPR+ ER-かつPR-	タモキシフェン 化学療法

Goldhirsch A et al. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1601-1608.

ASCO®

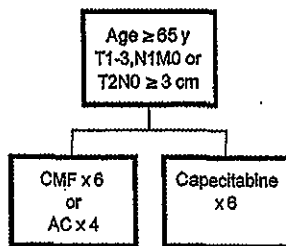
1998年のSt. Gallen会議に参加した専門家によるコンセンサス・カンファレンスにおいて、補助療法の全体的なガイドラインが示されている。これらの推奨は70歳以上の女性に対する補助療法を選択する際にも考慮されるべきである。再発リスクの低いごく小さな腫瘍を除けば、ER陽性の健康な高齢女性にはタモキシフェン投与が考慮されるべきである。ER陰性またはPR陰性の再発リスクの高い症例には化学療法が考慮されるべきである。タモキシフェンが投与されているER陽性症例に化学療法を追加する価値はあるが、その利益は少ない。高齢者に関する、化学療法の追加による全生存期間の改善については、慎重に論議すべきである。生存期間に影響する併存疾患が、治療法を決定する際の大きな因子である。

Reference

Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1601-1608.

20

CALGB-49907 高齢者補助療法試験



Tamoxifen 5 years if ER+ or PR+; CMF = NCI; AC = 600/60 mg/m²

QOL、治療完遂率、他疾患合併率も調査

詳細は www.ctsu.org または www.cancer.gov/clinical_trials/ を参照

ASCO®

米国国立がん研究所 (NCI) が行っているカベシタピンと標準的化学療法レジメン (CMF または AC) の比較試験が現在進行中である。この試験には65歳以上でリンパ節転移陽性またはリンパ節転移陰性の再発高リスク群の患者が登録されている。

最近の試験 (CALGB 49907) は、転移性乳がんに対してカベシタピンはCMFあるいはタキサンと同等の効果を示した。カベシタピンのような経口剤は、高齢者には優れた代替療法の一つであろう。この仮説をランダム化比較試験で証明しようとしている。QOL、化学療法の身体機能への影響、治療完遂率、および治療関連毒性や結果に及ぼす他疾患合併率の影響を総合的に評価している。NCI臨床試験支援機構を通じて、米国・カナダの研究者の、この試験への参加を募集している。詳細は、www.ctsu.org または www.cancer.gov/clinical_trials/ にアクセスすることで得られる。

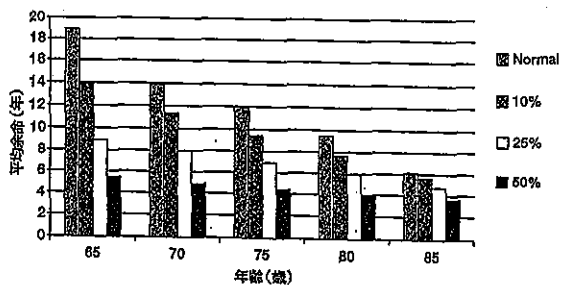
References

O'Reilly SM, Moiseyenko V, Talbot DC, et al. A randomized phase II study of Xeloda™ (capecitabine) vs paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1998;17:163a. (Abstract #627).

O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda™) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2001;12:1247-1254.

21

乳がん死亡率と平均余命



Copyright 1996 by the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Reprinted with permission.

Welch HG et al. *Ann Intern Med.* 1996;124:577-584.

ASCO®

平均余命における乳がん死亡率の影響は、全ての女性の補助療法を考慮する際に重要な因子である。特に高齢者においては重要である。データは、それぞれ10%、25%、50%の5年死亡率をもつ疾病が、健康女性の余命に及ぼす影響を示す。疾病が併存すると劇的に女性の平均余命が短くなる。このデータは治療選択に役立つ。80歳以上の早期乳がん患者では再発リスクの特に高い女性のみが化学療法の恩恵を受ける。このことは合併症の重篤な女性には特に重要である。ER陽性乳がんに対してタモキシフェンに化学療法を上乘せすることによる死亡率減少への追加効果はわずかであることから、ER陰性かつ/または再発高リスク群、リンパ節転移陽性症例でなければ、現時点の化学療法レジメンではわずかの意義しかもたない。

Reference

Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, et al. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing risks. *Ann Intern Med.* 1996;124:577-584.

22

早期乳がん患者における合併症と3年生存率

	合併症の数			
	0	1	2	≥3
患者数	483	288	124	41
平均年齢 (歳)	60	65	69	70
*乳がんによる死亡/ その他の死亡	4.1	1.7	0.8	0.3

*乳がんによる死亡 vs. 乳がん以外の疾患による死亡の相対リスク

Satariano WA, Ragland DR. *Ann Intern Med.* 1994;120:104-110.

ASCO®

SatarianoとRaglandは、他疾患合併率が早期乳がん患者の3年生存率に及ぼす影響について調査した。多くの他の研究と同様に、加齢とともに他疾患合併率が増加することが示された。解析に用いられた他疾患合併率は、過去の臨床試験で生存率に影響を及ぼすとされているものである。

合併症のない女性における乳がん死亡率は、乳がん以外の疾患で死亡する率に比べ約4~5倍高いことを示している。注目すべきは、2つ以上の合併症を有する早期乳がん女性には、乳がん以外の疾患での死亡率がより高くなることである。このようなデータは、乳がんの治療選択の上で重要であり、乳がんに影響するような全ての合併症の記録と同様、詳細な病歴の聴取、理学的所見の把握に努めるべきであろう。

Reference

Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med.* 1994;120:104-110.

23

高齢者転移性乳がん

- 全ての治療は緩和医療である
- 内分泌療法から開始する
- 内分泌療法後に増悪した症例に化学療法を行う
- 逐次投与、単剤投与を考慮する
- 支持療法としてG-CSFなどの使用を考慮する

Kimmick GG, Muss HB. *Oncology (Huntingt)*. 2001;15:280-291.

ASCO®

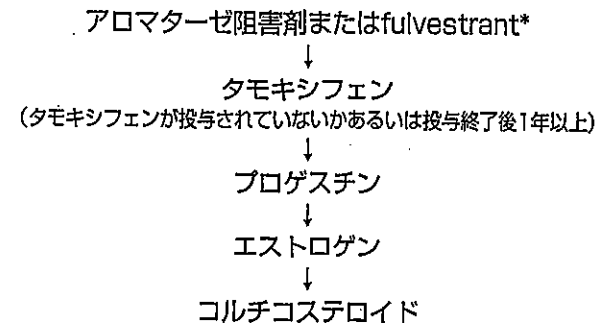
高齢者の転移性乳がんの治療はいまだに大きな課題である。若年者と同様、治療の目的は根治ではなく症状緩和である。

多くの臨床試験でエストロゲンレセプターの有無にかかわらず、10~20%の高齢者転移性乳がん患者が内分泌療法に感受性があることを証明している。さらに、ランダム化比較試験では、化学療法により高い奏効率が期待できるとしても、内分泌療法から開始することで生存に不利にならないことが示されている。従って、転移性高齢者乳がんでは、転移巣が急激に増大しないか、生命を脅かさない場合には、エストロゲンレセプターの有無にかかわらず、内分泌療法を一度は試すことが妥当であると考えられる。

Reference

Kimmick GG, Muss HB. Systemic therapy for older women with breast cancer. *Oncology (Huntingt)*. 2001;15:280-291.

内分泌療法：閉経後



ホルモン離脱による効果を考慮しておく

* タモキシフェン投与中の増悪

Vogel CL et al. *Cancer*. 1987;60:1184-1189.
Pritchard KI. *Oncology (Huntingt)*. 2000;14:483-492.
Howell A et al. *J Clin Oncol*. 2002;20:3396-3403.

ASCO®

タモキシフェン服用中に増悪したER陽性高齢者の再発乳がん患者は、新規のアロマターゼ阻害剤で治療すべきである。もし増悪するならば、プロゲステロンまたはエストロゲン治療が適応になる。コルチコステロイドも同様に有効なことがある。内分泌療法が有効であった後に増悪した患者、または数ヶ月以上病勢が安定していた患者では、ホルモン「離脱」による効果が認められることから経過観察も妥当な治療戦略である。

1年以上タモキシフェン投与が中断していた転移性乳がんでは、アロマターゼ阻害剤あるいはタモキシフェンが再発の一次治療として価値がある。最近のデータは、アロマターゼ阻害剤はタモキシフェンと同等またはそれ以上に優れるとともに、アロマターゼ阻害剤は血栓症などのリスクを増加させないことを示唆している。

タモキシフェンおよびその他の抗エストロゲン剤治療後に増悪した場合は、fulvestrant投与も考慮されるべきである。最近のランダム化試験では、このような対象ではfulvestrantはアロマターゼ阻害剤に匹敵する効果を示している。

内分泌療法が全て無効、あるいは病巣あるいは腫瘍関連症状が急激に増悪した場合は化学療法を考慮すべきである。

References

Vogel CL, East DR, Voigt W, et al. Response to tamoxifen in estrogen receptor-poor metastatic breast cancer. *Cancer*. 1987;60:1184-1189.

Pritchard KI. Endocrine therapy for breast cancer. *Oncology (Huntingt)*. 2000;14:483-492.

Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:3396-3403.

Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:3386-3395.

25

高齢者転移性乳がんの化学療法

- 70歳以上70人の患者
- 対照群は50～69歳の60人の患者および50歳未満の40人の患者
- 全て類似した臨床試験に参加（4/5の臨床試験ではドキソルビシンを使用）
- 全ての患者は自立しており、十分な骨髄・腎・肝機能を有する

Christman K et al. *JAMA*. 1992;268:57-62.

ASCO

Christmanとその共同研究者は、70歳以上の転移性乳がん患者70人と50～69歳および50歳未満の転移性乳がんを対象として後ろ向き解析を行った。全ての患者はPiedmont Oncology Associationの5つの臨床試験に参加し、そのうち4つはドキソルビシンを含むレジメンが使用されていた。全ての患者は標準的な適格基準を満たし、PSは2またはそれ以上（日常50%以上は離床可能な状態）。全ての患者は十分な骨髄・腎・肝機能を有していた。

Reference

Christman K, Muss HB, Case LD, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly: the Piedmont Oncology Association experience. *JAMA*. 1992;268:57-62.

26

高齢者転移性乳がんの化学療法 (続き)

	<50歳	50～69歳	≥70歳
対象患者数	43	45	59
CR+PR	40%	31%	29%
95% CI*	25～56%	18～47%	18～42%
無増悪期間(月)	9.1	6.2	7.2
生存期間中央値(月)	17.9	12.8	14.2

* CI=confidence interval

Christman K, Muss HB, Case LD, et al. *JAMA*. 1992;268:57-62.

ASCO

結果は3群間で同じような奏効率（CR+PR）、無増悪期間、生存期間中央値であった。投与された薬剤の用量を解析すると、全治療期間の用量強度は高齢者と若年者とは類似していた。

Reference

Christman K, Muss HB, Case LD, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly: the Piedmont Oncology Association experience. *JAMA*. 1992;268:57-62.

高齢者に対する「標準的」化学療法レジメン

- 骨髄抑制はしばしば認められる
- 嘔気・嘔吐は比較的軽度
- 粘膜炎はより重篤となりうる
- その他の副作用は高齢者でもおそらく同様
- 高齢者も全般に若年者と同様に化学療法に忍容性がある

Olin JJ, Muss HB. *Oncology (Huntingt)*. 2000;14:629-641.
Ibrahim NK et al. *Arch Intern Med*. 1996;156:882-888.
Balducci L, Corcoran MB. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:193-212.

ASCO®

他の同様の後ろ向き解析によっても、標準的化学療法を行うことに対して、満足できるPSと臓器機能を有する高齢者転移性乳がん患者は、十分忍容性があることを示している。これらの化学療法には、アントラサイクリンを含むものも含まないものもある。高齢者では骨髄予備能がより低いことから、骨髄抑制がしばしば認められるにもかかわらず、好中球減少、発熱、敗血症による死亡の頻度は若年者に比較して高いとはいえない。粘膜炎は重篤な場合があるにもかかわらず、嘔気・嘔吐は高齢者の方が軽度であるのは、驚くべきことである。概して健康な高齢者では中等度用量の化学療法は十分忍容性がある。

References

- Olin JJ, Muss HB. New strategies for managing metastatic breast cancer. *Oncology (Huntingt)*. 2000;14:629-641.
- Ibrahim NK, Frye DK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin-based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer: tolerance and outcome. *Arch Intern Med*. 1996;156:882-888.
- Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:193-212.

28

転移性乳がん：より副作用の少ない治療

- 毎週投与のドキソルビシンあるいはタキサン
- リポゾーム封入ドキソルビシン
- ピノレルピン
- 5-FU静注、5-FU+ロイコポリン
- カペシタビン、経口5-FU前駆体製剤
- ゲムシタビン
- トラスツズマブ

Olin JJ, Muss HB. *Oncology (Huntingt)*. 2000;14:629-641.

ASCO®

最近の臨床試験の結果では、いくつかの新規抗がん剤を多剤併用化学療法と比較したとき、高い奏効率と副作用の改善が得られることが示された。ドキソルビシンとタキサンの毎週投与は3週間投与と同様に効果的である。さらに、毎週投与は高齢者にはより好ましい忍容性がある。新しい研究の焦点であるリポゾーム封入ドキソルビシンは非常に有望で、このような薬剤は近い将来使用される可能性がある。

その他の有効な薬剤は5-FUの持続静注または1回静注、5-FUとロイコポリン、ピノレルピン、カペシタビン、ゲムシタビン、トラスツズマブである。この中で5-FU、カペシタビン、タキサン、ドキソルビシンとトラスツズマブだけがFDAにより転移性乳がんの治療として承認されている。

臨床試験では薬剤の逐次使用と同時使用では同等の生存期間が得られていることが示されている。従って、高齢者転移性乳がんの治療として優れた戦略とは、単剤を逐次的に、至適用量で、かつ最も忍容性の高い投与方法（例えば毎週投与）で用いることである。例外として、急激に増大する臓器転移の場合などは、アントラサイクリンとタキサンの組み合わせのように、さらに高い奏効率の治療がより望ましい。

Reference

Olin JJ, Muss HB. New strategies for managing metastatic breast cancer. *Oncology (Huntingt)*. 2000;14:629-641.

高齢女性の臨床試験への登録を妨げる要因

- がんの既往
- 合併症が多い
- 進行例が多い
- 教育水準が低い
- 治療があまり有益でないという認識
- 経済的・社会的援助の欠落

Trimble EL et al. *Cancer*. 1994;74(suppl 7):2208-2214.

ASCO®

高齢者の臨床試験は少なく、その理由の一つは登録の困難さである。Trimbleらによる検討では、高齢者ではがんの既往が多いことや、除外基準にしばしば抵触することによる。また、合併症が多いことも理由である。また、現在では高齢者の学歴は低い傾向にあり、複雑な同意取得手順を理解することが難しいのかもしれない。高齢者は治療があまり有益でないと認識していることもあるようである。最も重要なことは、高齢者に対する、臨床試験に参加する経済的、社会的な援助が欠けていることである。メディケア・メディケイドサービスセンター（旧医療保険局）が臨床試験に参加する患者の一般治療費を支給することで、これらの障害のいくつかを克服するに十分な援助になる。これらにより、高齢者を対象にした、より緩やかな選択基準をもつ臨床試験が進むことになるであろう。

Reference

Trimble EL, Carter CL, Cain D, et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer*. 1994;74(suppl 7):2208-2214.

30

CALGB 9670: 臨床試験における 高齢者

	65歳未満	65歳以上
臨床試験が提示された割合	51%	35%
臨床試験が提示され 臨床試験に同意した割合	56%	50%

多変量解析では、臨床試験を提示されるかどうかは、年齢が唯一独立した予測因子であった

人種、合併症、病期、教育、結婚歴、介護の満足度は予測因子ではなかった

Kemeny M et al. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:602a. Abstract 2371.

ASCO®

CALGBは、臨床試験に参加する際の障害について、ケース・コントロールデザインで高齢者と若年者を比較することにより検討を行った。65歳未満と65歳以上の女性とで病変部位、病期、治療医をマッチさせた。この試験の対象となる全ての女性は、その施設での乳がんの臨床試験の適格条件を満たした症例であった。病期や治療医でマッチされた77人の高齢者と若年者について、解析が行われた。

65歳未満の女性と比較すると、高齢者では臨床試験が提示されることが有意に少なかった。注目すべきは、臨床試験が提示された患者の中で、若年者でも高齢者でも50～60%の患者が臨床試験に参加したことであった。多変量解析では、臨床試験を提示されるかどうかは、年齢が唯一独立した予測因子であった。人種、合併症、病期、教育、結婚歴、介護の満足度は予測因子ではなかった。これらの結果から高齢者が臨床試験に参加する大きな障害は、臨床腫瘍医が年齢を考慮してしまうという内因性のバイアスであることが示唆されている。これらの事項に関する臨床腫瘍医に対する教育に焦点を当てた介入が現在行われつつある。

Reference

Kemeny M, Muss HB, Kornblith AB, et al. Barriers to participation of older women with breast cancer in clinical trials [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:602a. Abstract 2371.

31

要約

- 高齢者に対するタモキシフェンによる化学的予防を考慮する
- スクリーニングマンモグラフィーの奨励
- 適応があれば乳房温存療法
- 乳腺部分切除後の放射線治療を考慮する
- 全身補助療法を考慮する
(特にER陽性患者ではタモキシフェンによる補助療法)
- 転移性乳がんには内分泌療法と化学療法を考慮する

National Institutes of Health. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Consensus Development Conference Statement, November 1, 2000.

ASCO®

高齢者乳がんの治療をどうするかについては、いまだに大きな課題である。高齢者に乳がん予防、早期発見のためのスクリーニング、適切な初回治療が提供されることは少ない。高齢者では乳腺部分切除、乳房温存手術は行われることが少なく、また行われたとしても温存乳房への放射線治療を受ける患者は少ないようである。さらに高齢者には補助療法が提供されることも少ない。高齢者転移性乳がん患者に対して内分泌療法と化学療法は治療の中心である。高齢者も化学療法に対して忍容性は十分にあり、単剤の逐次投与が考慮されるべきである。

Reference

National Institutes of Health. Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Consensus Development Conference Statement, November 1, 2000.

32

結論

- 治療医、看護師、患者およびその家族に対して高齢者乳がんの問題についての教育を行うべきである
- 高齢者を対象とした臨床試験を行うべきである
 - NIAやNCIの協力
 - 合併症とQOLに焦点を当てる
- その他の疾患を有する女性に対するスクリーニング、診断手段、治療の利点を明らかにした方がよい

ASCO®

高齢者乳がんの治療を進歩させるためには、我々治療医、看護師、患者そしてその家族に対して予防、スクリーニング、治療についての教育を行わなければならない。高齢者に焦点を当てた臨床試験の必要性がある。現在、国立加齢研究所 (NIA) と国立がん研究所 (NCI) はこのような研究に研究費を配分する権限をもっている。我々は、高齢の女性に対するスクリーニング、診断手段、治療の利点を明らかにするべきであり、同時に高齢者によくみられる合併症には十分注意を払わなければならない。最も重要なことは乳がんおよび他の悪性疾患をもつ高齢女性に対する治療から、年齢によるバイアスを除かなければならないことである。