

2007.10.13 ケーススタディ

聖路加国際病院の計らいにより興味深い症例に対するケーススタディが行われた。中村先生による司会、11人の若手医師(病理、外科)が症例に対する意見を述べ、Boecker先生に解説をいただく進行となった。特に興味深かった症例のディスカッションポイントを述べる。

症例1： 42歳女性、6mm大の腫瘍。細胞診 Class3。

病理写真が提示された時点では前列の医師は乳頭腫、blunt duct adenosis, sclerosing adenosis がみられるが悪性所見はないと一致した見解であり、この症例で Boecker 氏が注目する点が不明であった。Boecker 氏は本症例を大変興味深いと話されこうした病変にこそサイトケラチンによる染色を行うと良悪性の鑑別が容易になると話された。また本症例にはアポクリン化生を伴う病変があり、アポクリン化生の部ではサイトケラチン染色性による判断に注意を有することを示された。

症例2： 硬化性腺症内の異型細胞

少数、低異型度の異型細胞の分類として Atypical ductal hyperplasia が用いられる。その定義として腺管2個以内の病変、あるいは2mm以内の病変とする成書もあるが Boecker 氏は周囲病変との違いも考慮するとしている。ADH というのは非常にあいまいな診断名であるので汎用を避けたいとも話された。本症例のように Sclerosing adenosis の範囲内におさまる異型細胞は Atypical proliferating lesion (もしくは ADH)、Sclerosing adenosis の範囲を超えて広がりがあれば DCIS と呼ぶと話された。この概念は日本の病理医には浸透しておらず、活発なディスカッションに及んだ。一般的に外科医の立場からすると Sclerosing adenosis のような画像で指摘される病変があり、針生検などでその内部に癌を疑う異型細胞の存在が確認できれば画像で確認できる病変から十分にマージンを取った手術を計画してしまうであろう。しかし重要なことは Sclerosing adenosis 内の異型病変は一般的に広範な病変とはならず、Sclerosing adenosis 内におさまることが多いため MRI や超音波で病変が広く見えたとしても Sclerosing adenosis の範囲のみを切除するような比較的縮小手術をするべきであると話された。多くの病理医や外科医が今後の症例の扱いに関して参考にすべき意見であった。

他にも mucocele like lesion、乳頭腫から癌化が疑われた症例、DCIS における Basal type phenotype の意義などを問う興味深い症例が提示され、ディスカッションが盛んであった。残念ながら4症例のみの検討にとどまったが時間の許す限り丁寧に、またわかりやすく解説を行っていただいた Boecker 先生の姿がとても印象的であった。



昨日のディスカッションの熱気をそのままに14日には講演からシンポジウム形式で会は進行した。参加者は13日に比較すると外科医の割合が多くなったようであった。



Prof. Werner Boecker 講演

まずは Boecker 先生から昨日のレクチャーのサマリーといった形での講演が行われた。

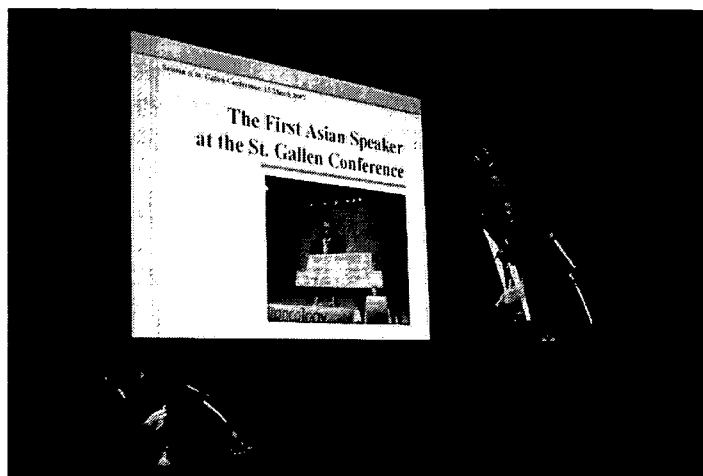
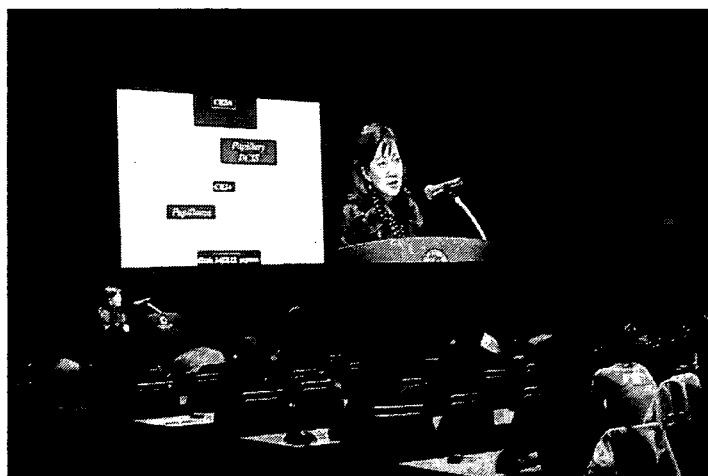
乳腺の細胞には2つのタイプがあり、Basal type と Luminal type とがある。二つのタイプはそれぞれの細胞特性が異なっている。形態学的特性の変化もあるが、それを鑑別するためにはサイトケラチンの染色性の違いを確認することが有用である。Basal type はサイトカイン (CK)5 や 14 が陽性であり、Luminal type は Ck 8 や 18 が陽性となる。乳腺の正常細胞の発生としてより未熟な細胞 (幹細胞) は Ck5/14 が陽性となることが多く、成熟した基底細胞は Ck5/14 が、腺細胞は Ck 14 や 8/18 が陽性となる。Estrogen 受容体は腺細胞分化に関与することが分かっている。

癌発生の進行については Usual ductal hyperplasia (UDH) → Atypical ductal hyperplasia (ADH) → Ductal carcinoma in situ (DCIS) → Invasiveductal carcinoma (IDC) というシーケンスが一般的に考えられているが、Boecker 氏の理論によると UDH から ADH への移行というプロセスはなく、UDH と ADH/DCIS/IDC は全く別物であると考えられる。ADH/DCIS/IDC は遺伝子の突然変異による異常細胞 (腫瘍) であり、一つの細胞の突然変異を由来とするためモノクローナルな細胞の集団であると考えられる。一方 UDH は過形成を主体とするため、腫瘍組織内の細胞は基底細胞や腺細胞などのヘテロジェナイエティな特性を有する細胞集団である。これはサイトカインの染色をするとより顕著に鑑別される。すなわち UDH は Ck 5 や 8 が陽性であり細胞の分布がヘテロであるが ADH/DCIS はモノクローナルな細胞集団である。この点から見ても UDH と ADH は全く異なるものと考えられる。

乳癌の場合、85-93%が Luminal type の癌であるのに対し、Basal type の癌は 7-15%存在し、一般的に予後が悪い。この Basal type の癌は前駆細胞 / 幹細胞から分化した幹細胞であり、これに対し Luminal type の癌はより分化した Luminal cell から発生したものであり、幹細胞からは分化しない。このことから Luminal type tumor と Basal type tumor は全く異なるものと考えられる。

病理学的に病変が DCIS なのか、悪性ではない過形成性病変なのかという点は、患者のその後の治療に関して大きな違いがでてくる。その場合サイトケラチンで結果がでるといふ先生のご講演は非常に新鮮な驚きがあり、また我々の日常診療においても直ちに導入可能と思われる。

また Basal type 乳癌は一般的に予後不良、治療抵抗性と考えられるがその発生を解明することにより治療戦略への応用が期待される。



Dr. Puay-Hoon Tan 講演

シンガポールの乳癌罹患率は 53.1%、増加率は 3%であり、55-59 歳が最も多い。温存手術率は約 60%である。検診発見乳癌のうち DCIS は 25-32%を占め、年齢別にみると低年齢 (40 代) に多い。Luminal marker として Ck7, 8, 18, 19 など、Basal marker として Ck5, 14, 17 を用いている。現在その他 p53、HER、bc12 などとも参考に予後を推測している。

乳癌と一口に言っても、その中身は非常に不均一な疾患であるため、今後更なる国際的な研究が必要であると考えている。

Tan 氏のご講演からはシンガポールにおける乳癌の実情、治療体制を知ることができ、日本との違いを感じた。

Dr. Jyunichi Kurebayashi 講演

現在さまざまな予後規定因子の研究・解析が進められている。一般的に日本人の乳癌は予後がよいとされている。年齢分布の違いなどが従来指摘されているが、氏らの検討によると限られた population が対象ではあるが、日本人乳がんでは Luminal A が 63.3%、Basal type が 8.4%であるのに比し non African American ではそれぞれ 54.0%、16.0%であり African American では 47.4%、26.5%と腫瘍特製の分布に違いがあることも一因の可能性と推察される。予後規定因子として、緑茶と乳癌の関係が研究されており、Basal type 乳癌に緑茶のカテキンが効果的である可能性を述べられた。

Triple negative 乳癌 (ER 陰性、PgR 陰性、HER2 陰性) の乳癌は検診間の発見例が多く、3y DFS および 5y OS の不良因子であるといわれている。Triple negative 乳癌は臨床的には Basal type とオーバーラップする。Triple negative 乳癌と言っても一律ではない。Triple negative 乳癌に対しその特性に応じ、分子標的薬剤を用いた治療戦略が数多く検討されている。

緑茶のカテキンの話が印象的であった。日本人に発生する乳癌がおとなしいといわれる由縁かどうかは現時点では解明されていないが、食生活を始め最近乳癌に関わると考える様々な生活因子の統計・研究がなされていることを考えると、興味深い。

パネルディスカッション

日本・HongKong・シンガポールの乳癌の特徴が紹介された。日本は Luminal A の率が比較的高く、HER2 または Triple negative type の割合が低い。これに対し、シンガポールは Luminal A の割合が低く、Triple negative の割合が日本の 5 倍以上と高い。しかしどのように発見された乳癌を対象としたかにもより腫瘍特性の分布は異なる可能性があるため今後さらなる検討を要すると思われる。

会場からの質問では Basal marker として何が最も有用かという質問があったが、Boecker 氏は Ck5 と Ck14 に対する混合抗体がよいとされた。日本では Ck5/6 に対する混合抗体が用いられるが、Ck6 は乳癌の診断に関しては有用性が高くはないようである。

Triple negative 癌とはいっても術前化学療法に非常に奏効をしめすものと抵抗性のものがあることについては紅林先生から Triple negative 乳癌には BRCA1 mutation のキャリアが多く、BRCA 異常を伴う場合にはタキサン系薬物が効きにくく、DNA 障害性薬剤を用いたほうがよいという考えを示された。

Boecker 氏より：LCIS は Luminal type で CD8/18(+), CD5/14(-) であり、臨床的には DCIS とは E-cadherin の染色性で鑑別する。従来 LCIS はほぼ良性といわれていたが、最近では前癌病変という意味合いでやや悪性よりに考えてもよいかもしれない。Pleomorphic もしくは Comedo タイプの石灰化を有する場合は切除をしたほうがよいであろう。ADH は WHO の定義にもあるように CD8/18(+), CD5/14(-) である。

LCIS や FEA も確率としては低い浸潤癌の前駆病変と考えられる。

Boecker 氏より：DCIS に対する治療は手術が原則。氏の施設では通常 1cm の断端陰性、直上の皮膚切除、大胸筋筋膜の合併切除を基準として術後照射は行わない方針としている。この方針において温存手術率は 40%、局所再発率は 1-2% であると話された。日本においては断端陰性の基準は施設ごとに異なるが、露出しない、2mm、5mm などとしているところが多いと思われ、また、術後照射も原則的に行われているものと考えられる。氏は NSABP の試験を例に放射線照射では局所再発を 0 にはできない（治癒しない）こと、ホルモン陽性であれば Tamoxifen が効果はあるが、詳細な病理学的検討による断端評価が何よりも重要であることを力説されていた。

検診で発見された DCIS などの早期乳癌は治療しなくてもよい、予後の良いものなのではという問いに対し、Boecker 氏は DCIS の 60% は浸潤癌に進行すること、ドイツの氏の携わる検診プログラムの評価において検診導入前に比較し導入後は乳房温存率が 40% から 60% に上昇したこと、Grade 1 腫瘍率が上昇したこと、浸潤癌のリンパ節転移率が低下したことを示され検診の意義および検診で発見された早期乳癌に対する治療の意義を説かれた。

この 2 日間を通じて Boecker 先生の講義を受けることで、氏の理論を私なりに解釈することができたように思う。同時に氏がこの理論に至った背景の研究をもっと深く理解してみたいと思った。乳癌の前駆細胞に関する研究は現在盛んであり、前駆細胞をターゲットにした治療戦略も今後展開されよう。氏の理論は正常細胞の分化、腫瘍の発生、診断を解明するものであるが、病気の本質を明らかにすることによる発展性は無限であろう。

Boecker 氏のように検診から日常診断、治療にまで患者への対応を視点に入れたうえで、広く病理医が関与することで乳癌に関する新たな知見が見出され、有機的に患者に還元されているのであろう。氏が時おり強調されていたように乳癌への対応は、臨床にも基礎研究の分野においても病理、画像診断、外科、内科など多角的なチーム構築が重要であると実感した。





NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

〒104-0044 東京都中央区明石町11番3号 築地アサカワビル Tel. 03-6278-0498 Fax. 03-3543-4177

www.jccnb.net

2008年1月26日(土)・27日(日)開催 NCCN/JCCNB 共催国際公開研究会


薬物療法、がん緩和ケア治療、治療効果予測

日本乳がん情報ネットワークは、米国NCCNと連携し、乳癌診療を中心に、NCCNガイドラインの翻訳及びWEBでの閲覧システムを構築し、世界の標準治療の内容を遅滞なく入手可能とした。また、日米ガイドラインの比較検討を行い、我が国のガイドライン策定における問題点と解決策を検討し、昨年度は、手術、放射線治療をテーマに、国際研究会を開催した。

本年は、薬物療法に関し、同様の研究会を企画し、有力な抗癌剤が次々と登場する中で、癌の特性や、患者個々の価値観に照らし合わせ、個別化治療をどのように展開するかということも、NCCNガイドライン策定委員と討論した。

今回の研究会では、ガイドラインの遵守率やアウトカム測定、Quality Indicatorによる質の評価(病院間の比較検討)なども今後の課題と考え、米国における現況を紹介した。我が国の癌医療は、治療と緩和を切り離して捉える傾向があったため、それが「がん難民」を生み出す元凶ともなってきた。そこで、緩和ケアも一連のものと考えて本プログラムを編成し、医師のみならず、看護師、薬剤師、或いはヘルスケアプロバイダーも交えた活発な討議を行った。

文：林 直輝 Dr. Naoki HAYASHI / 聖路加国際病院 乳腺外科
森 美樹 Dr. Miki MORI / 聖路加国際病院 乳腺外科

 NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク (JCCNB)

プログラム

第1日目 1月26日(土)

司会：中村清吾／藤原康弘

13:00- 開会挨拶 田原総一郎

13:10- ロバート・W・カールソン講演

13:40- 質疑応答

14:10- ウィリアム・J・グラディシャー講演

14:40- 質疑応答

15:50- ジョアン・S・マクルーア講演

16:20- 矢島鉄也講演

16:50- 質疑応答

17:00- ディスカッション

第2日目 1月27日(日)

司会：戸井雅和／中村清吾

10:30- 治療選択のアルゴリズム
質疑応答

13:15- モハメド・ヨハンセブ講演

14:00- 質疑応答

14:40- 統括 中村清吾



講演者紹介

ジョアン・S・マクルーア

Ms. Joan S. McClure

全米がん情報ネットワーク (NCCN)

副総裁 (臨床情報・広報担当)



中村 清吾

Dr. Seigo Nakamura

NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク 代表理事

聖路加国際病院 乳腺外科部長



ロバート・W・カールソン

Robert W. Carlson, MD

スタンフォード大学 内科学教授



戸井 雅和

Dr. Masakazu Toi

京都大学医学部附属病院

乳腺外科長・教授



ウィリアム・J・グラディシャー

William J. Gradishar, MD FACP

ノースウエスタン大学 内科学教授

血液学/腫瘍学フェローシッププログラム

ディレクター

ロバート・H・ルリエ総合がんセンター

乳腺腫瘍内科 乳がん総合プログラム ディレクター



藤原 康弘

Dr. Yasuhiro Fujiwara

国立がんセンター中央病院

臨床検査部長

乳腺・腫瘍内科グループ長



モハメド・ヨハンセブ

Mohammed Jahanzeb, MD

テネシー大学医療科学センター

腫瘍内科学教授

血液学/腫瘍学部門長

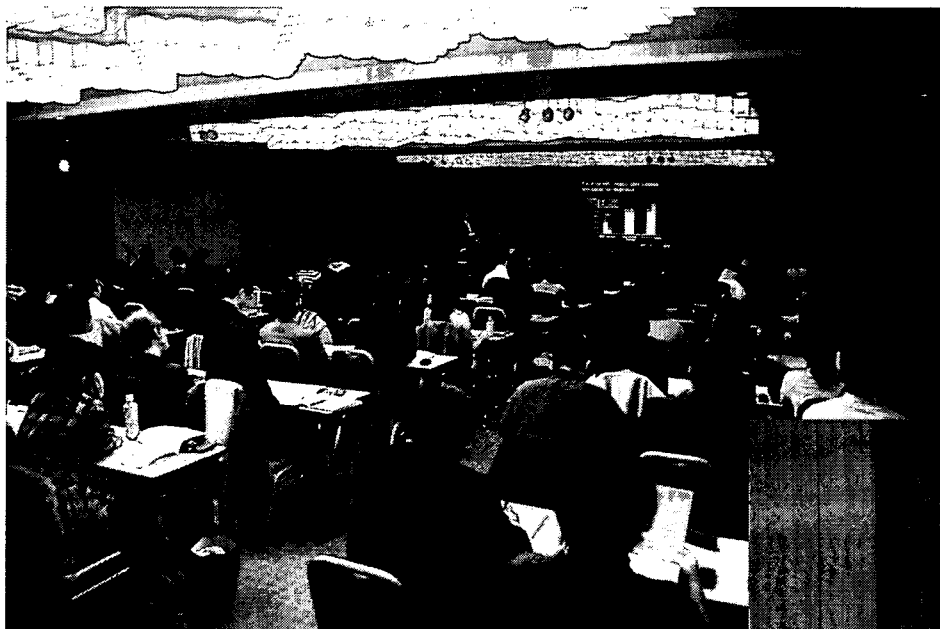
フェローシッププログラム ディレクター



矢島 鉄也

Mr. Tetsuya Yajima

厚生労働省大臣官房 厚生科学課長



1日目 1月26日(土)

司会：中村清吾（NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク代表理事、聖路加国際病院乳腺外科部長）
藤原康弘（国立がんセンター中央病院臨床検査部長、乳腺・腫瘍内科グループ長）

PART 1 周術期薬物療法を取り巻く最近の話題

治療選択のアルゴリズム

～NCCN ガイドライン 2008 より～

ホルモン剤・化学療法・分子標的治療法の位置づけ・術前化学療法の位置づけ
ロバート・W・カールソン（Robert W. Carlson, MD）

浸潤癌に対する補助療法について

補助療法の decision making における予後予測因子として使われるものとしては、全患者に対して

- 1) TNM による病期
- 2) 病理型
- 3) 核グレード
- 4) ホルモン感受性
- 5) HER2
- 6) リンパ管または脈管浸襲

がある。

一部の患者に対しては、遺伝子発現プロファイルが使用されるべきではないかといわれており、今回のガイドラインに入ってきている。これについては次演者ウィリアム・J・グラディシャー（William J. Gradishar, MD FACP）が詳しく述べる。

ホルモン受容体陽性 HER2 陰性リンパ節転移ない場合には、オンコタイプ Dx を考慮し、その再発スコアに応じて補助化学療法を行うということが盛り込まれている。

年齢別に化学療法を使用するということが重要であると考えている。年齢が高くなると、化学療法のメリットは下がってくる。

HER2 の評価のばらつきは問題になっており、FDA に承認されたキットを用いている信頼できる施設で IHC または FISH またはその組み合わせで評価されるべきである。

ガイドラインでの補助化学療法のレジメンに関しては、category 1 のものを多く載せており、幅広い選択ができるようになっている。

HER2 陽性に対して補助療法として、ハーセプチンを使った各種試験がタキサンやビノレルビン、カルボプラチンと組み合わせて行われており、約 50% の再発率の低減が報告されている。生存率でも統計学的差が出ている。

補助内分泌療法

タモキシフェンは ER + または不確実群では 15 年間の経過観察で、5 年間の服用期間ののちも、時間とともに生存率が開いてくることが報告されており、有用性が確認されている。

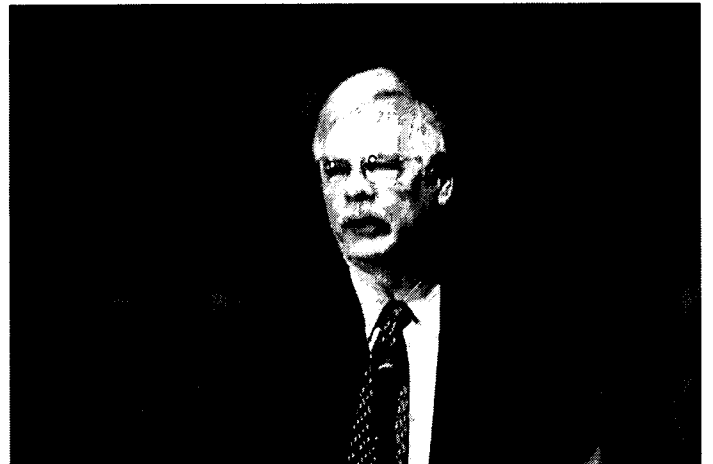
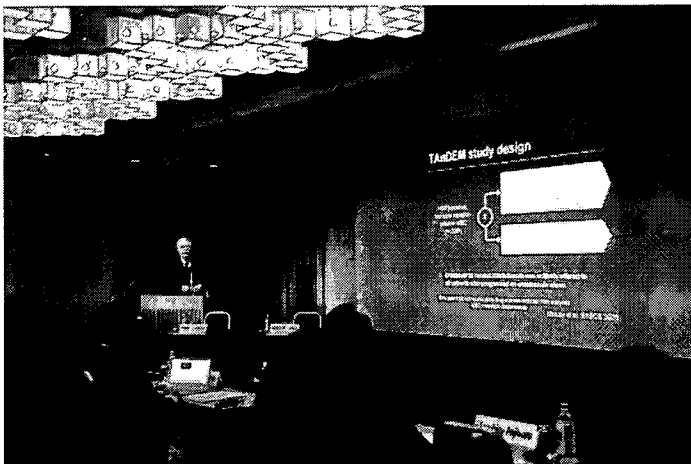
AI

閉経後に対して用いられる。Trial には、AI を初めから使うもの、TAM からのスイッチ、延長して使うものなど各種あるが、ほぼすべてにおいて、AI を組み込んだものの方が HR がよい結果になっている。

閉経前では、タモキシフェン投与を行って、投与中または投与終了時に閉経した場合には、その後 AI を合わせて、少なくとも 5 年間投与することが推奨される。

術前化学療法

以上、補助療法としては、リスクを層別化し、それによってさまざまな化学療法のレジメンを選択することができる。HER2 過剰発現でリスクが高い場合にはハーセプチンの使用が、ホルモン感受性がある場合にはホルモン療法が推奨される。



再発リスクの評価と治療効果予測 Oncotype Dx

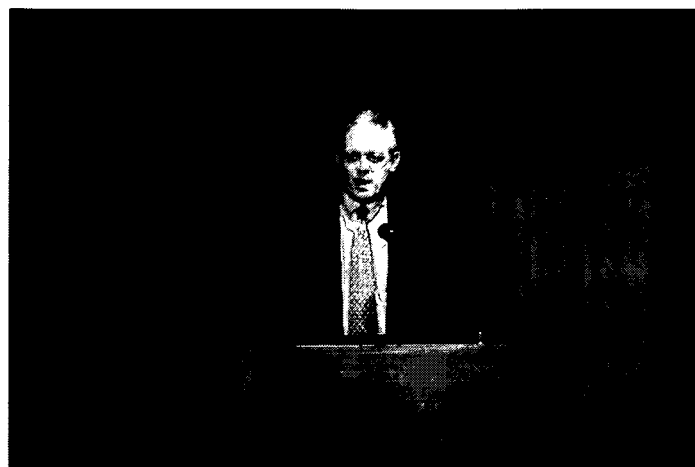
ウィリアム・J・グラディシャー

(William J. Gradishar, MD FACP)

Oncotype Dx はホルマリン固定されたパラフィンブロックを用いた RT-PCR アッセイ。21 遺伝子再発スコア (RS) で、RS によって低リスク中リスク高リスクの3つのカテゴリーに分けられる。対象となるのはリンパ節転移のない ER 陽性患者。NASBP B14 で RS によって再発率に差があることが示され、B20 で高リスク群は化学療法の追加により再発率が下がることが示された。

2007 年の SABCS で報告された SWOG8814 では、閉経後リンパ節転移陽性で ER 陽性乳癌に対して Oncotype Dx の有用性が示された。リンパ節転移陽性の場合でも、高リスク群であれば化学療法の利益が大きく、低リスクでは利益がほとんどないというデータが出ている。

Mammprint は、70 遺伝子アッセイで、凍結切片が必要。ヨーロッパで MINDACT trial が行われており、予測因子としての役割を検証されようとしている。



Part 2 医療経済からみた今後のがん治療のあり方

がん治療の質をいかに評価するか

ガイドラインのアウトカム分析

ジョアン・S・マクローア (Ms. Joan S. McClure)

NCCN では乳癌については 1997 年からデータベースを作成しており、34,000 以上の症例が 13NCCN 施設と 8 コミュニティ施設から登録されている。

症例を 4 つのカテゴリー

- 1) 全ての NCCN 患者 (n=29047)
- 2) Medicare(n=6,585) : 65 歳以上の人が対象
- 3) 大きな民間の MCOs(n=10893)
- 4) その他 (n=4635)

にわけて分析している。

NCCN 患者の乳癌と診断された時の年齢は 50 代がピークであり、通常の乳癌の診断年齢よりも若い。教育レベルが高く豊かであることを反映していると考えられる。診断時の病期は Stage I, II が最も多い。共存疾患も他の群に比べて NCCN 患者では少ない。検診マンモグラフィで発見された乳癌の Stage も Stage 0, I が多く、II は少ない。

個々の推奨内容と一致した治療が行われているかを調査したところでは、各施設での平均順守率はカテゴリー 1 では 81-91%、カテゴリー 2A では 59-73%であった。

がん対策基本法が目指すがん診療の将来

「がん対策推進基本計画」を踏まえて

矢島 鉄也 (Mr. Tetsuya Yajima)

厚生労働省大臣官房 厚生科学課長

がん対策推進基本計画では、がんによる死亡数の減少、がん患者・家族の苦痛の軽減・療養生活の質の向上を目指している。このためには、がん登録を推進し、放射線療法・化学療法の推進、これらを専門的に行う医師などの育成、治療の初期段階からの緩和ケアの実施に取り組むことが必要である。また、がん拠点病院の設置などの医療機関の整備や、がんの早期発見、がんの予防、がん医療に対する相談支援・情報提供などを行っていくことが計画に盛り込まれている。

ディスカッション

Q: FDA で承認されている Mammaprint でなく、承認されていない OncotypeDx が推奨されている理由は？

オンコタイプ Dx はまだ TailorX が、Mammaprint では MINDACT trial が進行中である段階で、ガイドラインに OncotypeDx が出てきた理由は？

A: OncotypeDx での validation study の方が、Mammaprint のものよりも幅が広いということと、実際に使われている頻度が高いということから。

Q: pNmi に対しては pN0 と同様にオンコタイプ Dx を使用してもよいか？

A: 臨床的な転帰はリンパ節転移陰性とほとんど同じであるので、よい。

Q: 中リスクに対しては、現状では化学療法はどうしているか？

A: 現時点では化学療法をするのがいいかどうかは分かっていないので、中リスクという結果になったときにどうするかということを患者さんと前もってよく話しておく必要がある。

Q: 抗がん剤感受性試験については？

A: in vitro と in vivo では異なることが考えられるので臨床上有用ではないと考えている。

Q: 人種間の差は？

A: その可能性はあるが証明されていないので分らない。OncotypeDx をされた患者の 90% が白人である。

Q: 今後他の予後因子などが付け加えられる可能性は？

A: 更に改善されていく可能性はある。

Q: B14 と TAILORx での低リスクのスコアが変わっている理由は？

A: 化学療法を受ける機会が減るのを避けるために、低リスクの上限を下げた。



Q: こういった治療予測因子のキットを今後日本に取り入れたり、ガイドラインへ組み込むことについてはどうか？

A: まだ完全な結果が出ていないので、ディスカッションすることはできないが、病理学的ないろんなファクターと合わせて実際に使ってみた感じでは、それなりに Decision making には有用であると思う。

Q: 化学療法中の妊容性温存については？

A: 確立された方法はない。化学療法中の LHR Hagonist での卵巣保護については、明確な有用性は報告されていない。現在卵巣組織の一部を取り出して保存するという方法も研究されている

Q: Tamoxifen と催奇形性については？ wash out 期間は？

A: 動物モデルで催奇形性が報告されているので、TAM 使用中の妊娠は避けてもらうように説明している。Wash out 期間は、日本の乳がん学会ガイドラインでは初版は半年以上開けるというものであったが、昨年の版では、2 か月に下げられた。

Q: off label use について

A: アメリカで off label use があまり問題にならないのは、保険システムの違いによる。第三者による評価がされた compendium(綱要) に記載されている薬の使い方であれば、FDA が承認していなくても、保険会社はその薬に対してお金を支払うことができる。昨今では、NCCN ガイドラインがその compendium に近い位置づけになりつつある。

アッセイのようなツールは薬剤とは異なって、必ずしも FDA の認可は必要としない。

Mammaprint は外国から入ってきたものなので、FDA の認可が必要になる。OncotypeDx は一つの州内で行われるので FDA の認可は必要としない。

OncotypeDx の費用は、保険でカバーされる可能性があるが、患者さんの払うお金は、保険の契約内容によって変わる。

Q: compendium について

A: NCCN は、NCCN guideline に基づき、薬剤の compendium を作った。政府の委員会がこれを 13 の基準に基づいて審査したところ、NCCN の compendium は最も高い評価を得た。United health care というアメリカの最大の保険会社ではこの NCCN の作成した compendium を使うということを決めた。

Q: 乳がんの発病予防について。白人主体で作られた Gail model の非白人に対する使用については？

A: 検証が必要。

1日目 1月27日(日)

司会：戸井雅和（京都大学医学部附属病院 乳腺外科長・教授）

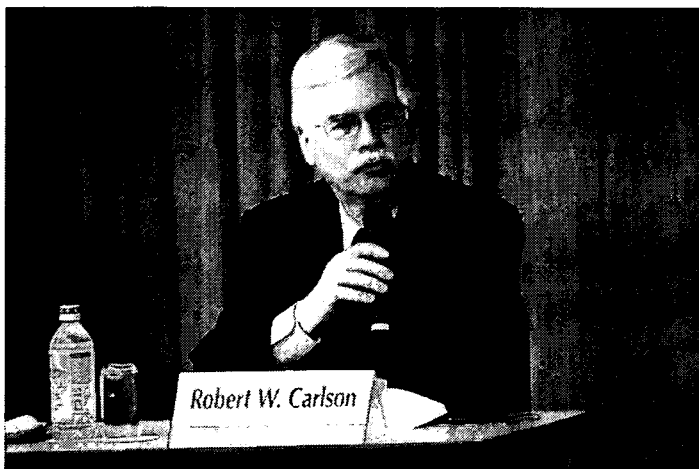
中村清吾（NPO 法人日本乳がん情報ネットワーク代表理事、聖路加国際病院乳腺外科部長）

PART 1 再発乳がんを取り巻く最近の話題

転移性乳癌に対する内分泌療法について

ロバート・W・カールソン

(Robert W. Carlson, MD)



転移性乳癌に対する内分泌療法についての講演が行われた。

NCCNのガイドラインでは、局所再発を認めた場合、初回治療が乳房切除であるならば、可能であれば外科的切除±放射線治療となる。また、初回治療が部分切除術であれば乳房切除術、さらには全身療法を考えるように示している。

生物学的アプローチとしては、ER、またはPgR感受性が陽性である場合はまず、内分泌療法を行い、反応しなくなった時にはホルモンレセプターが陰性である場合と同じように治療を考える必要がある。

Carlson氏は内分泌療法を中心にした講演となった。

1. 骨転移の有無

まず、骨転移の有無を考えることが重要である。認める場合、ビスフォスフォネートを開始する。1年以内に内分泌療法をアジュバントとして用いている場合、もしくは肝、肺などの内臓に激しい転移を認める場合は化学療法とする必要がある。ER、PgRそれぞれが陽性か陰性かで内分泌療法に対する反応が知られており、両方が陽性である場合は50～75%の感受性があるといわれている。

2. 閉経前か後か

続いて、閉経前か後かで使用する薬剤を考えなければならない。閉経前患者に対するLH-RHagonistsとタモキシフェン(以下、TAM)の併用とTAM単剤を比較した4つの試験、506人のメタアナリシスでは併用の方が有意に反応が高く、生存率も高いことを示している。このためNCCNガイドラインでは閉経前の再発乳癌患者には、卵巣切除もしくは機能抑制とホルモン剤の併用と示している。

閉経後患者にはアロマトラーゼ阻害剤(以下、AI)を用いるが、3種類の第3世代のAIとTAMとを比較した4つの試験がある。これらは第一選択としてはTAMよりも優れていることを示している。

近年、エストロゲン拮抗剤であるフルベストラントが注目を集めている。この薬剤がTAMより優れているところは子宮内膜への刺激が無いところである。

TAM既使用の閉経後患者に対するフルベストラントとAIの比較試験では奏効率、無進行期間には有意差はないがクリニカルベネフィットは認めている。非ステロイド性AI投与で病状の進行を認めた症例にステロイド性AIかフルベストラントを投与した3つの試験では交叉耐性は20-35%といずれも差がなく軽度であることを示している。また、無進行期間にも差を認めなかった。大切なことは、1つのホルモン剤が無効であっても他の薬剤が無効であるとは限らず、すぐに化学療法に変更する必要がないということである。

現時点のフルベストラント臨床試験の結論は以下である。

1. TAMに抵抗性を示した患者に対してAIと同等の効果である。
2. 第一選択としてTamと同等である。
3. AI使用後にも有効である。
4. 副作用が少ない。
5. 筋注が必要である。
6. 適切な投与量、スケジュールが不確定である。

閉経後ER陽性の再発、転移患者に対する内分泌療法の重要なことは、1つのホルモン剤が無効であっても他の薬剤が無効であるとは限らず、異なるホルモン剤が有効性を示す可能性があることである。

TAnDEM 試験ではホルモンレセプター、HER2 発現いずれも陽性を示す転移性乳癌患者に対し AI+ ハーセプチンの併用と AI 単独との比較をしている。併用した方が無進行生存率を有意に改善して見えるが交差投与を行っていないため併用すべきとは言えず、このため NCCN ガイドラインにも示されていない。

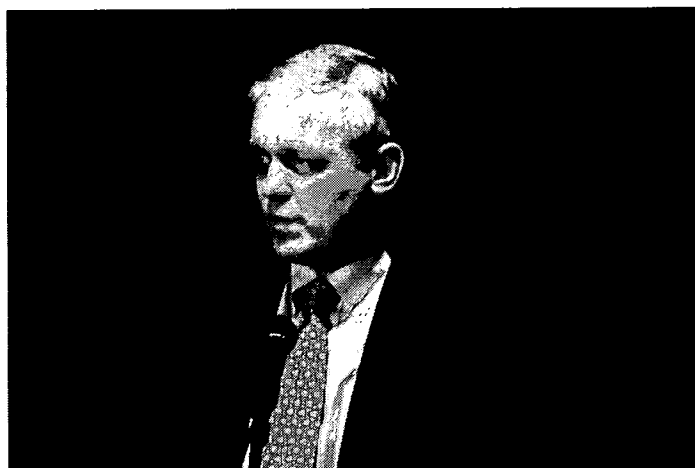
転移性乳癌患者に対する内分泌療法のまとめは、

1. ER もしくは PgR が陽性のみにも有効である。
2. 奏効率が高く、長期間の効果を示す。
3. 化学療法よりも長期間の奏効を示す。
4. 毒性が化学療法より少ない。
5. いずれのホルモン療法にも奏効率に大差はない。
6. どのホルモン剤を使うかはその個々に生じる毒性によって選択すべきである。

進行乳癌に対する化学療法について

ウィリアム・J・グラディシャー

(William J. Gradishar, MD FACP)



進行乳癌に対する化学療法についての講演が行われた。

単剤投与か多剤併用が良いのか、併用であればどの薬剤の併用が良いのか、逐次投与が良いのか、また、ホルモン剤先行が良いのか化学療法先行が良いのかなどまだ、エビデンスが得られていない。

また、endpoint としては奏効率、無進行期間などがあるが生存期間にはあまり影響はしない。しかし、奏効率が上がることは症状を軽快させ、QOL の改善をもたらす。

2005 年 Cochrane database がまとめた 37 試験の systematic review によると、再発乳癌に対する単剤か併用投与の比較では無進行期間、奏効率ともに併用投与の方が有意に良好であっ

たが、白血球減少や脱毛、嘔気嘔吐といった毒性も著しく高かった。このように奏効率の改善を認めても副作用も増加することもあるので患者個々で投与方法を決める必要がある。

ECOG1193 では Doxorubicin と Paclitaxel の併用と逐次投与の比較をしているが、奏効率は併用の方が高いが生存率には差を認めておらず、どちらが良いとはいえない。

また、Docetaxel 単剤投与と Capecitabine との併用投与の phase III 比較試験では、併用投与の方が奏効率、無進行期間、全生存期間いずれも改善したが、docetaxel 単剤投与群は、進行後、Capecitabine を使用する例が多いため、全体の生存期間を考えると併用群が良いとは言いきれない。また、毒性も併用群は Grade III が増加していることも考慮に入れる必要がある。

Paclitaxel 単剤投与と Gemcitabine との併用投与の phase III 比較試験では、毒性は増加しなかった。

併用投与はどのような患者に用いるべきかということを考える必要があり、効果と毒性のバランスで決めなければならない。投与スケジュールの違いとしては、CALGB9840 が Paclitaxel の毎週投与と 3 週毎投与を比較している。奏効率、無進行期間は毎週投与の方が有効であった。また、副作用の点では骨髄抑制は毎週投与のほうが少なかったが、神経毒性は増加した。新規 Taxane 薬剤として Nanoparticle albumin-bound(nab)-Paclitaxel の試験も行われており有用性が示されている。

また、Ixabepilone はアメリカで再発乳癌に認可された薬剤である。微小管に機能する Epothilone Family である。動物モデルでの有用性が示されており、Capecitabine, Trastuzumab, Bevacizumab などとの併用での効果の増加を認めている。

再発乳癌に対しては Anthracycline と Taxane に耐性を示した症例に Capecitabine との併用が有効性を示した。しかし、血液、末梢神経毒性は増加しており、注意が必要である。今後、さらなる臨床試験が行われる予定である。

また、化学療法を続ける期間については、無期限に投与を続けるか、病状が安定しているのであれば一度中止し、進行したら再開するかという問題がある。メタアナリシス (Stocker M et al. Eur J Cancer 1997) では生存期間に差は認めていない。

また、BCIRG007 試験は、3 剤併用の有用性の試験である。Docetaxel + Trastuzumab 2 剤とさらに Carboplatin を加えた 3 剤の比較を行っているが大きなメリットはみられていない。

Trasutuzmab を投与して病状が進行した場合、継続すべきか否かという問題では、Von Minckwitz GらはCapecitabine 単独よりも継続して併用した方が有効であることを示している。これは大規模臨床試験ではないが、継続したほうが良い可能性を示している。

BIG 3-05 は、化学療法+ Trasuzumab で進行した症例に対して、Capecitabine 単独か、Trasuzumab を継続して併用するかの無作為化試験であり、現在、結果待ちである。

新規薬剤としては、Lapatinib は米国でも新しく認可された薬剤で dual kinase inhibitor である。Trasutuzumb とは交叉耐性がなく、大きな可能性がある。

血管新生阻害剤である Bevacizumab に関しては、Paclitaxel や Capecitabine との併用の有効性を示している。



ディスカッション

実際の臨床現場において問題になるのは、病態が複雑であるということである。脳転移がある、すでに術後補助療法を受けている、病状の進行スピード、患者自身の選択など、が治療をより複雑にさせる。

脳転移をどう扱うかという質問では、まず、stereotactic surgery が早く効果が出て、忍容性も高く、繰り返せるという点で選択される。単一病変であれば手術が選択肢になり、そうでなければ全脳照射を用いる。脳以外の全身に転移がなければ基本的に全身療法としての化学療法は行わない方針である。

続いてホルモン感受性及び HER2 発現がともに陽性である再発患者の場合、ホルモン剤単独か、初めから Trasutuzumab を併用すべきかという質問では、やはり患者ごとに考える必要があるのが基本となる。病状の進行が比較的ゆっくりであればホルモン剤単独であり、生命予後を左右するような内臓転移を認める場合は初めから Trasuzumab を併用するという意見であった。

近年、進行再発乳癌の治療はオプションが非常に増えてきているが、今後の展望としては、癌の分子的特性や、どのような併用療法がどの subtype に有効であるかを見極めていく必要性が重要な課題である。

Part 2 緩和ケアを取り巻く最近の話題

再発乳がんの緩和医療へのギアチェンジ

モハメド・ヨハンゼブ

(Mohammed Jahanzeb, MD)

再発治療は 1st line から、2nd line, 3rd line と進んでいく毎に治療抵抗性になってくる。再発してからは、化学療法から緩和ケアに徐々に治療の重点が移っていくというのが、再発患者のケアの考え方である。

再発時や再発治療中には患者に悪いニュースを伝える必要がある状況にあることがある。悪いニュースを伝えるに当たっては、SPIKES:

S: Getting the setting right,

P: What the patient perceives,

I: An invitation to share the news,

K: Giving the knowledge.

E: Empathizing and exploring the patient's emotions, and

S: strategy and summary.

を用いるのがよい。

終末期癌のほとんどの症状はコントロール可能である。一般的な終末期の症状には、痛み、食欲低下、疲労、呼吸困難、便秘、消化管閉塞、不安やうつなどがある。これらのマネジメントの方法についてガイドラインでは具体的に述べられており、臨床医にとって有用である。



ヨハンセブ先生質疑応答

Q: palliative careの治療戦略を考える上で、指標となるマーカー(体重など)は用いられるか?

A: 用いられていない。

Q: 緩和ケアへの移行は?

A: アメリカでもホスピスという言葉はさじを投げられたという風な印象を与えるネガティブな言葉であるのであまり使われない。ターミナルの患者はなるべく早く緩和ケアに移行すべきであるが、見捨てられたという感じを抱かせないような配慮が必要である。

Q: 治療方法が無くなったときのような悪いニュースの伝え方はどうしているか。

A: 最も長期間関係を持ってきた medical oncologist が伝えている。余命は明確には分からないということや状況が変わった時には再評価することなどを伝えることで、何らかの希望を持つてもらえることができる。

Q: 亡くなる瞬間に立ち会うか

A: 夜中に立ち会うということはない。それまでに家族とよいコミュニケーションをとっておき、家族はどういうことがおこるか理解しているので、問題になることは無い。

Q: ホームホスピスチーム

A: なるべく家庭で過ごせるように、病院に入院しなくてもよいようにする。ヘルパーや家の環境整備など、家庭で快適に過ごすことができるようにし、家族と患者のケアの両方が必要。症状のコントロールがつかない場合には緩和ケアユニットで一時的にケアするが、できるだけ家庭に帰られるようにする。死後は家族のがんばりを評価する。

Q: 家族教育は?

A: 緩和ケアが必要になる前から説明が必要。家事や育児の社会的サポートが必要。

Q: 代替医療やエビデンスのない治療を患者が希望した時のアドバイス

A: 有害でなければさせる。補完医療の専門家に相談する。

Q: 患者さんや家族の信頼できる情報源は?

A: インターネットの情報はいいものと悪いものがあり、NCCNのwebsiteを見てくださいというように、正しい方向に導いていく。



NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

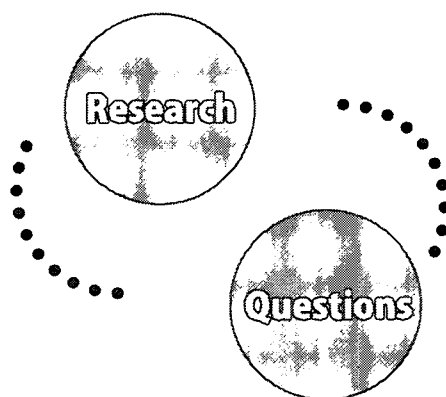
〒104-0044 東京都中央区明石町11番3号 築地アサカワビル Tel. 03-6278-0498 Fax. 03-3543-4177

www.jccnb.net

「乳がん診療ガイドライン日米対比」

(米国：2008年、日本：2007年版)

3. 薬物療法



National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク (JCCNB)

薬物療法 質問一覧

治療の基本原則

- Q1 乳癌初期治療における薬物療法の選択はどのような原則に基づくべきか
- Q2 転移・再発後の薬物療法を選択する際、どのような原則に基づくといいか

ホルモン療法

- Q3 閉経後ホルモン感受性原発性乳癌に対して術前ホルモン療法を行うことで、乳房温存率は改善するか。また、術後ホルモン療法と比べて予後は同等か
- Q4 閉経前早期乳癌に対する卵巣機能抑制療法は、予後を改善するか
- Q5 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対するホルモン療法と化学療法の予後は同等か
- Q6 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対する化学療法後の卵巣機能抑制療法は有用か
- Q7 ホルモン感受性早期乳癌に対する術後療法としてタモキシフェンは無治療と比較して有用か
- Q8 閉経後ホルモン感受性早期乳癌に対してタモキシフェンとアロマターゼ阻害薬のどちらが有用か
- Q9 閉経後ホルモン感受性早期乳癌に対して、術後タモキシフェン投与中にアロマターゼ阻害薬に変更することは予後を改善させるか
- Q10 ホルモン感受性早期乳癌に対して、術後タモキシフェン5年投与を終了した後に推奨される治療は何か
- Q11 ホルモン感受性早期乳癌に対して術後、ホルモン療法を化学療法と同時併用するのと順次併用するのでは、どちらが有用か
- Q12 非浸潤性乳管癌に対する乳房温存療法の術後にホルモン療法は有用か
- Q13 転移・再発乳癌に対して、ホルモン療法と化学療法の同時併用と順次併用ではどちらが有用か
- Q14 閉経前転移・再発乳癌に対する一次、二次ホルモン療法で、推奨される治療法は何か
- Q15 閉経後転移・再発乳癌に対するホルモン療法で、推奨される一次治療は何か
- Q16 閉経後転移・再発乳癌に対するホルモン療法で、推奨される二次治療は何か
- Q17 ホルモン受容体陽性乳癌に対してホルモン療法は有用か
- Q18 プロゲステロン受容体の発現によるホルモン剤の使い分けは有用か
- Q19 早期乳癌術後にホルモン補充療法を行うことは推奨されるか
- Q20 閉経前乳癌に対して、アロマターゼ阻害薬の単剤使用は有用か

HER-2 陽性に対する治療

- Q21 HER-2 陽性早期乳癌においてトラスツズマブは有用か
- Q22 HER-2 陽性転移・再発乳癌に対してトラスツズマブは有用か
- Q23 HER-2 陽性転移・再発乳癌に対してどのようなトラスツズマブの投与方法が推奨されるか
- Q24 HER-2 の状態を化学療法やホルモン療法を選択する判断に用いることは妥当か

化学療法

- Q25 手術可能な早期乳癌に対して術前化学療法は有用か
- Q26 早期乳癌に対する術後療法としてアンスラサイクリンを含む治療は有用か (→ CQ27 参照)
- Q27 早期乳癌に対する術後療法としてアンスラサイクリンにタキサンを追加することは有用か (→ CQ26 参照)
- Q28 早期乳癌に対する術後化学療法はどのような投与方法が有用か
 - 1. 投与期間はどのくらいが適切か
 - 2. 推奨投与量を初回から減量することは可能か
- Q29 早期乳癌に対する dose-dense 化学療法は有用か
- Q30 早期乳癌に対する術後薬物療法として経口フッ化ピリミジン系薬剤は推奨されるか
- Q31 早期乳癌術後および転移・再発乳癌に対して造血幹細胞移植を併用した大量化学療法は推奨されるか
- Q32 転移・再発乳癌に対して推奨される一次化学療法は何か
- Q33 転移・再発乳癌に対して推奨される二次化学療法は何か
- Q34 転移・再発乳癌に対する三次化学療法は有用か
- Q35 転移・再発乳癌に対する化学療法において、多剤同時併用療法と単剤順次療法どちらが有用か

Q36 転移・再発乳癌において化学療法が奏効している場合、同じ化学療法をいつまで継続すべきか

病態別の治療

Q37 局所進行乳癌に対して局所動注化学療法は有用か

Q38 局所進行乳癌〔stage IIIA (T3N1M0を除く)、IIIB、IIIC〕に対してはどのような治療が推奨されるか

Q39 炎症性乳癌に対してはどのような治療が推奨されるか

Q40 高齢者乳癌の術後薬物療法は何が推奨されるか

Q41 高齢者転移・再発乳癌の薬物療法は何が推奨されるか

Q42 妊娠期乳癌に対する化学療法の安全性は確立されているか

Q43 男性乳癌の薬物療法は何が推奨されるか

a. 術後薬物療法は何が推奨されるか b. 転移・再発男性乳癌に対する薬物療法は何が推奨されるか

Q44 乳癌脳転移および髄膜播種に薬物療法は有用か

Q45 ビスフォスフォネートは術後の骨転移予防に有用か

Q46 ビスフォスフォネートは骨転移に対して有用な治療か

Q47 乳癌骨転移で疼痛がある場合、非オピオイド鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬は有用か

Q48 乳癌肝転移に対して動注化学療法は有用か

Q49 乳癌肺転移により呼吸困難がある場合、麻薬系鎮痛薬は有用か

有害事象対策

Q50 化学療法による悪心・嘔吐に対して 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤、ステロイドは有用か

Q51 好中球減少に対して granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) および経口抗生物質は有効か

Q52 化学療法による脱毛に対して有効な処置はあるか

Q53 タキサン系薬剤によるしびれ、浮腫に対して、どのような予防・治療方法が推奨されるか

Q54 化学療法終了後、ホルモン療法中～終了後に妊娠は可能か

1. 化学療法、ホルモン療法終了後に妊娠は可能か

2. ホルモン療法中に妊娠は可能か

Q55 閉経前ホルモン非感受性早期乳癌に対して、LH-RH アナログを化学療法施行時に投与すると化学療法誘発性閉経の割合は減少するか

Q56 ホルモン療法によるホットフラッシュの対策はどのような方法が推奨されるか

Q57 アロマターゼ阻害薬使用患者に対して骨粗鬆症の予防・治療にはどのような方法が有用か

Q58 ビスフォスフォネート製剤の有害事象は何か、その対応策はどのような方法が推奨されるか

乳癌予防薬

Q59 乳癌の発病予防にはどのような薬剤が有用か

Q60 化学療法施行中のインフルエンザワクチン接種は推奨されるか

代替療法

Q61 乳癌治療として補完代替療法は有用か

米国のカテゴリーは以下による

<カテゴリー 1> 高水準のエビデンスに基づき、推奨が適切であるという NCCN の一致したコンセンサスがある


<カテゴリー 2A> 臨床経験などの比較的低水準のエビデンスに基づき、推奨が適切であるという NCCN の一致したコンセンサスがある

<カテゴリー 2B> 臨床経験などの比較的低水準のエビデンスに基づき、推奨が適切であるという NCCN の一致しない（しかし大きな意見の相違はない）コンセンサスがある


<カテゴリー 3> 推奨が適切であるということについて NCCN の主要な意見の相違がある

治療の基本原則

1 乳癌初期治療における薬物療法の選択はどのような原則に基づくべきか


 日本 <推奨グレード:A>

ホルモン受容体、HER-2 および再発リスクを評価して治療法を選択し、予想される効果（再発率・死亡率の低下）と有害事象を勘案し、患者の納得を得て治療を行う。


 米国 <推奨グレード:IIA>

NCCN ガイドライン現行版では、通常の組織構造を持つ初期乳癌患者に対してまず内分泌療法やトラスツズマブへの応答性（つまり、ホルモン受容体の状態、HER2 の状態）に基づき、サブセットを認識します。さらに患者を、解剖学のおよび病理学的特徴（つまり、腫瘍のグレード、腫瘍の大きさ、腋窩リンパ節の状態、血管リンパ管の侵襲）に基づいた、疾患再発のリスクに基づき、分類します。

2 転移・再発後の薬物療法を選択する際、どのような原則に基づくといいか


 日本 <推奨グレード:A>

患者の予後因子および治療効果予測因子（転移臓器・転移程度の診断、ホルモン感受性の評価、HER-2 状況の評価、無病期間の長さ、年齢と閉経状況）を評価したうえで、患者の価値観を考慮して治療方針を決めることが推奨される。

 米国 <推奨グレード:IIA>

NCCN ガイドライン現行版では、まず骨疾患の有無に基づき、次に内分泌療法およびトラスツズマブへの応答性（つまり、ホルモン受容体の状態、HER2 の状態）を示す生物学的マーカーに基づき、患者をサブセットとして識別します。

3 閉経後ホルモン感受性原発性乳癌に対して術前ホルモン療法を行うことで、乳房温存率は改善するか。また、術後ホルモン療法と比べて予後は同等か


 日本

<推奨グレード:B>

術前ホルモン療法により乳房温存率は向上する。

<推奨グレード:C>

術前ホルモン療法は術後ホルモン療法に比べ予後が同等であるという根拠はない。

 米国 <推奨グレード:IIA>

複数の無作為化臨床試験で、エストロゲン受容体陽性の閉経後女性乳癌患者を対象として、ネオアジュバント内分泌療法の効果を評価しています。これらの治験では、タモキシフェン群、アナストロゾール群、アナストロゾールとタモキシフェン併用群、およびレトロゾール群の間で、奏効率と乳房温存手術の割合を全体的に比較しています。これら治験で一貫しているのは、アナストロゾールまたはレトロゾール単剤療法の方が、乳房温存手術の割合が高く、また通常は奏効率も高いことです

[i]、[ii]。これら治験に基づいて、ホルモン受容体陽性疾患の閉経後女性患者の治療において、アロマターゼ阻害薬を使用した術前内分泌療法が、選択肢のひとつになります。[i] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR ら、『アナストロゾール、タモキシフェン単剤使用、または両剤を併用した閉経後乳癌のネオアジュバント療法：アナストロゾール、タモキシフェン単剤を使用、またはタモキシフェンを併用した手術直前投与 (IMPACT) の多施設、二重盲験、無作為化試験』 J Clin Oncol. 2005; 23: 5108-5116


[ii] Ellis MJ, Coop A, Singh B ら、『ErbB-1 および/または ErbB-2 陽性、エストロゲン受容体陽性の原発性乳癌に対して、レトロゾールはタモキシフェンより有効なネオアジュバント内分泌療法である：第 III 相無作為化臨床試験によるエビデンス』 J Clin Oncol. 2001; 19: 3808-3816

術後ホルモン療法に比べ予後が同等か：ガイドラインに直接的な記載はありません。

4 閉経前早期乳癌に対する卵巣機能抑制療法は、予後を改善するか

 日本 <推奨グレード:A>

閉経前早期乳癌に対する卵巣抑制療法は、予後を改善する。


 米国 <推奨グレード:IIIB>

ホルモン受容体陽性の閉経前患者は、卵巣切除下または温存下で、タモキシフェン投与を行うものとします。

5 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対するホルモン療法と化学療法の予後は同等か


 日本 <推奨グレード：B>

閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対するホルモン療法（LH-RHアナログ±タム）と化学療法（CMF、AC、FEC、FAC）の予後には大きな差はない。


 米国 <推奨グレード：IIA>

エビデンスが裏付けているのは、ホルモン受容体陽性の閉経前女性癌患者において、外科手術または放射線による卵巣切除の有益性は、CMF単剤療法のそれと同程度だということです。初期のエビデンスでは、卵巣抑制の有益性は卵巣切除のそれと同程度であることを裏付けています。卵巣切除/抑制と内分泌療法の併用は、抑制療法単独よりも優れている可能性があります。アジュバント化学療法を受けた閉経前女性における卵巣切除/抑制による有益性は不確定です。

6 閉経前ホルモン感受性早期乳癌に対する化学療法後の卵巣機能抑制療法は有用か


 日本 <推奨グレード：B>

化学療法後に卵巣機能抑制療法を行うことにより予後が改善される可能性が高い。特に40歳未満の場合に有用性が高くなることが期待される。

 米国 <推奨グレード：IIA>

ホルモン受容体陽性の閉経前患者は、卵巣切除下または温存下どちらでも、タモキシフェン投与を行うものとします。エビデンスが裏付けているのは、ホルモン受容体陽性の閉経前女性癌患者において、外科手術または放射線による卵巣切除の有益性は、CMF単剤療法と同程度だということです。初期のエビデンスでは、卵巣抑制の有益性は卵巣切除のそれと同程度であることを裏付けています。卵巣切除/抑制と内分泌療法の併用は、抑制療法単独よりも優れている可能性があります。アジュバント化学療法を受けた閉経前女性における卵巣切除/抑制による有益性は不確定です。

7 ホルモン感受性早期乳癌に対する術後療法としてタモキシフェンは無治療と比較して有用か


 日本 <推奨グレード：A>

ホルモン感受性早期乳癌に対して術後5年間のタモキシフェン投与は有用である。

 米国 <推奨グレード：I>

エストロゲン受容体陽性の乳癌女性患者において、タモキシフェンアジュバント療法により、化学療法、患者年齢、閉経の状態、または腋窩リンパ節の状態に関係なく、1年間の再発オッズおよび死亡オッズが、それぞれ39%および31%減少します。早期乳癌の治験共同グループ、『早期乳癌の再発および15年生存に対する化学療法およびホルモン療法の効果：無作為化臨床試験の概要』Lancet. 2005; 365: 1687-1717

8 閉経後ホルモン感受性早期乳癌に対してタモキシフェンとアロマターゼ阻害薬のどちらが有用か

 日本 <推奨グレード：A>

アロマターゼ阻害薬（アナストロゾール、レトロゾール）の5年投与はタモキシフェン5年投与よりも無病生存期間を改善するが、全生存期間に与える影響は明らかでない。

 米国 <推奨グレード：I>

複数の治験で、早期乳癌の閉経後女性患者の治療における、アロマターゼ阻害薬を評価しています。これら試験では、アロマターゼ阻害薬を、初回アジュバント療法として、2～3年間のタモキシフェン投与後の後続療法として、また4.5～6年間のタモキシフェン投与後の延長療法として使用しています。種々の治験で一貫して認められているのは、ホルモン受容体陽性の閉経後女性乳癌患者において、アロマターゼ阻害薬を、初回アジュバント療法、後続療法、また延長療法として使用した場合、タモキシフェン単剤療法と比較して、第3世代のアロマターゼ阻害薬の投与により、同側性乳癌の再発、対側性乳癌の発症および遠隔転移を含む再発のリスクを低減することです。現行版ガイドラインで推奨しているのは、早期乳癌の閉経後女性患者に内分泌療法が適用できる場合に、アロマターゼ阻害薬を、初回アジュバント療法として、タモキシフェンの後続療法として、あるいは延長療法として投与することです。