

別刷

癌と化学療法

VOL.40(2013)

株式会社 癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

Current Organ Topics:	Breast and Endocrine Tumor 乳腺・内分泌腫瘍 乳癌—ホルモン感受性と抵抗性 Ⅲ. 晩期再発を意識した補助ホルモン療法の至適 投与期間(ベネフィットとリスクから考える) Ⅰ. 閉経前乳癌の術後ホルモン療法 山下 啓子 (北海道大学病院 乳腺外科)
-----------------------	--

[*Jpn J Cancer Chemother* 40(13): 2514-2517, December, 2013]

はじめに

日本人女性の乳癌の罹患率は最近 20 年間でいずれの年齢においても約 2 倍増加している。好発年齢が 40 歳台の閉経前女性であるのが、日本人女性乳癌の特徴である。われわれは、1982~2010 年までに診療した日本人女性乳癌 1,903 例について乳癌組織におけるエストロゲンレセプター (estrogen receptor: ER) の発現を免疫組織化学法により検討し、日本人女性の ER 陽性乳癌が劇的に増加していることを見いだした¹⁾。特に罹患率のピークがある 40 歳台の増加分はほとんど ER 陽性乳癌であると推定され、現在、閉経前乳癌の 80%以上が ER 陽性乳癌である。ER 陽性乳癌は原則、エストロゲン依存性に増殖・進展するが、閉経前女性のホルモン環境は個体差が大きく月経周期や年齢に伴い経時的に変動する。さらにホルモン療法や化学療法が大きく影響する。

Ⅰ. 閉経前乳癌のホルモン療法

ホルモン療法はホルモンレセプター陽性症例に対して、① 卵巣や末梢組織でのエストロゲンの産生を抑制する、または、② ホルモンレセプターの機能を修飾することにより乳癌細胞へのエストロゲン作用を阻害することを基本概念とし、ER を標的とした分子標的治療である。閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌に対しては、エストロゲンの産生抑制を目的とした卵巣機能抑制と、エストロゲンを競合阻害するタモキシフェンが使われている。

Ⅰ) 卵巣機能抑制

エストロゲン産生の抑制として、閉経前女性に対しては卵巣機能抑制が行われる。卵巣機能抑制には外科的卵巣摘出および卵巣照射と luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) アゴニストによる方法があるが、外科的卵巣摘出および卵巣照射は卵巣機能抑制が非可逆的となる。

LHRH は、視床下部より分泌され下垂体に作用し、下垂体からの luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) などの性腺刺激ホルモンの分泌を

促す。LHRH アゴニストが投与されると LHRH を高濃度持続的に供給し、下垂体 LHRH レセプターが占拠され LH, FSH の放出が一過性に亢進するが、その後 LHRH レセプターの取り込みと分解が亢進してレセプターの数が減少し、投与後 4 週までには LH, FSH の分泌が強く抑制される。このため、卵巣からのエストロゲン分泌が抑制され、血清エストロゲン値は閉経後のレベルに低下し無月経となる。

2) Selective estrogen receptor modulator (SERM; 選択的 ER 機能調節物質)

SERM はエストロゲンが ER に結合する部位 (ER の ligand binding domain) と同じ部位に結合してエストロゲンが ER に結合するのを競合阻害する薬剤であり、ER が存在するエストロゲンの標的臓器によりエストロゲン作用と抗エストロゲン作用を種々の割合・程度で発現する。これまでタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェンが乳癌の治療や予防薬、骨粗鬆症の治療薬として開発されている。なお SERM とはエストロゲンの作用機序、特に ER の解析の進歩に伴い導入された言葉で、以前は抗エストロゲン剤と総称されていた。タモキシフェンの副作用として、子宮内膜癌発生のリスク (タモキシフェンの子宮内膜に対するエストロゲン作用による) はタモキシフェン投与 2 年以内で約 2 倍、投与 5 年で約 4 倍増加する。また、血栓症に伴う脳血管疾患が問題となる。その他、ほてりなどの更年期症状および閉経前症例においては月経異常、無月経などの副作用がある。

タモキシフェンを活性体のエンドキシフェンに変換する酵素 CYP2D6 の遺伝子多型がタモキシフェンの効果に影響することが指摘されている。CYP2D6 遺伝子多型とタモキシフェンの効果についてはこれまで多くの報告があるが、最近のメタアナリシスにより現在、CYP2D6 遺伝子多型を治療選択の決定に用いるのは十分な根拠がなく推奨されないとされている²⁾。

2. 閉経前乳癌の術後補助ホルモン療法

1) 術後補助ホルモン療法の推奨

2013年の乳癌診療ガイドラインでは、閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌における術後ホルモン療法として5年間のタモキシフェン投与が推奨グレードAで強く推奨されている。また、タモキシフェンにLHRHアゴニストの併用は行ってよく(推奨グレードC1)、治療前は閉経前であったが、タモキシフェンの5年投与を完了し、閉経が確認された場合はアロマターゼ阻害剤の追加5年間、閉経が確認されない場合はタモキシフェンの追加5年間が勧められる(推奨グレードC1)と記載されている⁹⁾。

2) タモキシフェン5年投与のエビデンス

術後タモキシフェン5年投与については、2011年のEarly Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシス(20臨床試験, 21,457例, このうちER陽性乳癌10,645例)では、①ER陽性乳癌に対してタモキシフェン5年投与により10年再発率(タモキシフェン5年33.0%, コントロール46.2%)を約50%, 15年乳癌死亡率(タモキシフェン5年23.9%, コントロール33.1%)を30%低下させる, ②タモキシフェンの予後改善効果はER陽性乳癌において、ER、プロゲステロンレセプターの発現量、年齢、リンパ節転移状況、腫瘍径、化学療法施行の有無にかかわらず認められると報告されている⁴⁾。さらに、対側乳癌の発生は年齢とは無関係であり、ER陽性乳癌において15年発生率はコントロール群9.8%に対してタモキシフェン群6.5%と、有意にタモキシフェン群で対側乳癌の発生が抑制されていた。タモキシフェン5年投与の生命を脅かす主な副作用は子宮内膜癌と血栓症である。子宮内膜癌発生のリスクは年齢と強く相関し、タモキシフェン開始時54歳未満ではコントロール群と差がないが、55~69歳において15年発生率がコントロール群1.1%に対してタモキシフェン群3.8%と、有意にタモキシフェン群で子宮内膜癌の発生が多かった。血栓症に伴う死亡率の増加は認められなかった。

3) タモキシフェン5年以上投与のエビデンス

タモキシフェン5年以上投与と5年投与の比較については、これまで五つの第Ⅲ相臨床試験が行われている。初期に発表された三つの試験においては登録症例数が少なかったためか、タモキシフェン5年以上投与の有効性は示されなかった⁵⁻⁷⁾。一方、2012年に報告されたタモキシフェン5年投与と10年投与を比較するATLAS試験(12,894人の登録中ER陽性乳癌6,846例)では、タモキシフェン10年投与群が10年投与以降(ランダム化から5年以降)の再発率を25%減少(ハザード比:0.75,

95% CI:0.62-0.90, 10年投与群の再発率21.4%, 5年投与群の再発率25.1%), 死亡率を29%減少(ハザード比:0.71, 95% CI:0.58-0.88, 10年投与群の死亡率12.2%, 5年投与群の死亡率15.0%)させることが示された⁸⁾。しかしながら、ATLAS試験ではER陽性乳癌のうち、閉経前症例は10年投与群326例, 5年投与群304例と全体の10%のみであり、閉経前症例のサブグループ解析では再発率に10年投与群の有効性を認めていない。2013年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)ではタモキシフェン5年投与と10年投与を比較するaTTom試験の結果が報告された⁹⁾。6,953人が登録され、10年投与群で有意に再発率が低下したことが示されたが、閉経前症例がどの程度含まれているか不明である。

4) タモキシフェン5年投与後のアロマターゼ阻害剤投与のエビデンス

術後タモキシフェン5年投与後に閉経後であった早期乳癌女性に対して、レトロゾールを5年間追加投与することによりdisease-free survival (DFS)が、有意に改善することがMA.17試験により報告された¹⁰⁾。この試験において、術後タモキシフェン内服開始時は閉経前であった女性(877人)と、もともと閉経後であった女性(4,289人)についてサブグループ解析した結果が報告されている¹¹⁾。術後タモキシフェン内服開始時に閉経前であった場合、レトロゾール5年間追加投与により再発率が74%減少(ハザード比:0.26, 95% CI:0.13-0.55)したことが示されている。術後タモキシフェン内服開始時に閉経後であった場合は、レトロゾール追加により再発率は33%減少(ハザード比:0.67, 95% CI:0.51-0.89)しており、タモキシフェン内服開始時、閉経前であった場合のほうがより有意に予後が改善した。

5) LHRHアゴニストのエビデンス

a. 2007年LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview groupのメタアナリシス¹²⁾

LHRHアゴニスト単独療法では再発、死亡を有意に低下させないこと、タモキシフェンへのLHRHアゴニストの追加が有効であるとのデータがないこと、40歳以下の女性において化学療法単独、または化学療法+タモキシフェンにLHRHアゴニストを追加することにより再発、死亡を有意に低下させること、LHRHアゴニストは化学療法と同等に再発、死亡を低下させることが示されている。ゆえに、LHRHアゴニストは閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌の術後補助療法として追加投与される薬剤であると結論された。ほとんどの試験がLHRHアゴニストを2~3年使用しているが、LHRHアゴニストの最適な投与期間については明らかではないと記載されている。

b. 2009年 Cochrane レビュー¹³⁾

これまでの臨床試験結果から、閉経前 ER 陽性乳癌の術後補助療法として LHRH アゴニストの有用性が示されていると記載されている。LHRH アゴニストのみとタモキシフェンのみ、または化学療法のみはほぼ同等と推測されること、LHRH アゴニスト+タモキシフェンとタモキシフェンのみとの比較については十分なデータはないこと、LHRH アゴニスト+タモキシフェンは、LHRH アゴニストのみ、または化学療法のみより有用であること、LHRH アゴニスト+化学療法と LHRH アゴニストのみは同等であると推測されること、LHRH アゴニスト+化学療法は、化学療法のみより有用である傾向があること、LHRH アゴニスト+化学療法+タモキシフェンは化学療法のみより有用である傾向があること、化学療法+タモキシフェンへの LHRH アゴニストの追加効果に関しては十分なデータはないことが示されている。また、LHRH アゴニストの最適な投与期間については明らかではないと記載されている。

c. 長期追跡結果

最近、術後補助療法として LHRH アゴニストを使用した臨床試験において、ER 陽性乳癌のみにおける長期追跡結果が報告されている。International Breast Cancer Study Group trial VIII (閉経前リンパ節転移陰性乳癌におけるゴセレリン 2 年間, CMF, CMF+ゴセレリン 2 年間の比較) では、ER 陽性乳癌 851 例において CMF+ゴセレリン群が 12 年 DFS を他の 2 群に比べて有意に延長したことが報告された (12 年 DFS; CMF+ゴセレリン群 77%, CMF 群 69%, ゴセレリン群 68%)¹⁴⁾。CMF+ゴセレリン群での DFS 改善効果は 40 歳未満の女性において、最も強く認められた。

一方、Zoladex in Premenopausal Patients (ZIPP) trial (ゴセレリン 2 年間, タモキシフェン 2 年間, ゴセレリン+タモキシフェン 2 年間とホルモン療法なしの比較) の Stockholm part (927 人, 平均観察期間 12.3 年) のサブ解析において、ホルモン療法なしの群と比較した再発率の抑制効果はゴセレリン群 32%, タモキシフェン群 27%, ゴセレリン+タモキシフェン群 24% であり、ゴセレリンはタモキシフェンと同等に再発率を抑制することが報告された¹⁵⁾。ゴセレリンとタモキシフェン併用の有用性は示されなかった。

d. Cancer Care Ontario (CCO) ガイドライン

CCO がだした閉経前早期乳癌の術後補助療法としての卵巣機能抑制についてのガイドラインを ASCO が検証し承認している¹⁶⁾。これによると、①術後補助療法としての卵巣機能抑制を化学療法、タモキシフェンあるいはその両方の全身療法に追加することは推奨されない、

②卵巣機能抑制単独を、特殊な場合を除いて他の全身療法の代替として使用することは推奨されない、③LHRH アゴニストを使用する際は 1 か月製剤を推奨すると記載されている。

6) LHRH アゴニスト+アロマトーゼ阻害剤のエビデンス

Austrian Breast Cancer Study Group trial-12 (ABCSCG-12) では、閉経前早期乳癌 (1,803 人) の術後補助療法として LHRH アゴニスト+タモキシフェン+ゾレドロン酸 3 年間と LHRH アゴニスト+アナストロゾール+ゾレドロン酸 3 年間の比較が行われた。最近、62 か月の経過観察結果が報告され、ゾレドロン酸投与群で DFS が有意に良好であること、タモキシフェン群とアナストロゾール群とで DFS は差がないこと、全生存率はアナストロゾール群がタモキシフェン群に比べて有意に劣る (死亡者数; アナストロゾール群 46 人, タモキシフェン群 27 人, ハザード比: 1.75, 95% CI: 1.08-2.83) ことが示された¹⁷⁾。

おわりに

閉経前ホルモンレセプター陽性乳癌における術後ホルモン療法として 5 年間のタモキシフェン投与を推奨するのは疑いない。日本では、タモキシフェン 5 年投与に LHRH アゴニストを 2~3 年併用するケースが多いと推測されるが、LHRH アゴニストの至適投与期間は明確になっていない。女性のホルモン環境は年齢による差が大きく、かつ個体差も大きい。一個人でも化学療法の施行やタモキシフェンの投与、さらに経過 (年齢) に従い変化するため、LHRH アゴニストの至適投与期間を決めるのは困難であると考えられる。閉経前ホルモンレセプター陽性進行・再発乳癌においては LHRH アゴニスト+タモキシフェンがホルモン療法の第一選択として推奨されていることから考えても、女性ホルモン依存性に増殖・進展するホルモンレセプター陽性乳癌において女性ホルモンの産生を抑制する治療方法は妥当であると考えられる。われわれは通常、特に 40 代後半の女性については術後ホルモン療法として LHRH アゴニストを 2~3 年使用した後、いったん中止してタモキシフェン単独としている。そして血中エストロゲンと FSH を 3~6 か月ごとに測定して、血中エストロゲンが上昇してくる場合は LHRH アゴニストを再投与し、閉経になったことが確認されればタモキシフェンをアロマトーゼ阻害剤に変更することとしている。アロマトーゼ阻害剤に変更した場合、再発リスクに応じてアロマトーゼ阻害剤を 5 年間投与している。

5 年以降の再発リスクがあると予想される症例 (未だ有用な予測因子は開発されていないが) においては、タ

表1 閉経前ホルモンレセプター陽性早期乳癌における卵巣機能抑制を使用した現在進行中の臨床試験

臨床試験	症例集積期間	症例数	
SOFT (IBCSG 24-02/BIG 2-02)	2003~2011	3,066	TAM 5年 卵巣機能抑制+TAM 5年 卵巣機能抑制+EXE 5年
TEXT (IBCSG 25-02/BIG 3-02)	2003~2011	2,672	LHRH アゴニスト+TAM 5年 LHRH アゴニスト+EXE 5年
ASTRRA (KBCSG)	2009~	1,234	TAM 5年 LHRH アゴニスト 2年+TAM 5年

TAM: タモキシフェン, EXE: エキセメスタン

モキシフェンの5年投与を完了した時点で閉経が確認された場合、アロマターゼ阻害剤の追加5年間投与が推奨される。

閉経前ホルモンレセプター陽性早期乳癌における卵巣機能抑制を使用した現在進行中の臨床試験を表1にした。Suppression of Ovarian Function trial (SOFT) と Tamoxifen and Exemestane trial (TEXT) の結果は2013~2014年に発表される予定である。

文 献

- 1) Yamashita H, Iwase H, Toyama T, *et al*: Estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women: trends in incidence, characteristics, and prognosis. *Ann Oncol* 22 (6): 1318-1325, 2011.
- 2) Fleeman N, Martin Saborido C, Payne K, *et al*: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review. *Health Technol Assess* 15(33): 1-102, 2011.
- 3) 日本乳癌学会/編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1. 治療編2013年版. 第2版, 金原出版, 東京, 2013.
- 4) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, *et al*: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378(9793): 771-784, 2011.
- 5) Tormey DC, Gray R and Falkson HC: Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst* 88 (24): 1828-1833, 1996.
- 6) Stewart HJ, Prescott RJ and Forrest AP: Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 93(6): 456-462, 2001.
- 7) Fisher B, Dignam J, Bryant J, *et al*: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 93(9): 684-690, 2001.
- 8) Davies C, Pan H, Godwin J, *et al*: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381(9869): 805-816, 2013.
- 9) Gray RG, Rea D, Handley K, *et al*: aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31(18s): abstr 5, 2013.
- 10) Goss PE, Ingle JN, Martino S, *et al*: Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 97(17): 1262-1271, 2005.
- 11) Goss PE, Ingle JN, Martino S, *et al*: Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 24(2): 355-361, 2013.
- 12) LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, *et al*: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369(9574): 1711-1723, 2007.
- 13) Goel S, Sharma R, Hamilton A, *et al*: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 7(4): CD004562, 2009.
- 14) Karlsson P, Sun Z, Braun D, *et al*: Long-term results of International Breast Cancer Study Group Trial VIII: adjuvant chemotherapy plus goserelin compared with either therapy alone for premenopausal patients with node-negative breast cancer. *Ann Oncol* 22(10): 2216-2226, 2011.
- 15) Sverrisdottir A, Johansson H, Johansson U, *et al*: Interaction between goserelin and tamoxifen in a prospective randomised clinical trial of adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 128(3): 755-763, 2011.
- 16) Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, *et al*: American Society of Clinical Oncology endorsement of the cancer care Ontario practice guideline on adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 29(29): 3939-3942, 2011.
- 17) Gnani M, Mlineritsch B, Stoeger H, *et al*: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12(7): 631-641, 2011.

