

12. ホルモン受容体陽性のすべての乳癌患者にホルモン療法は勧められるか？

【推奨グレード】

閉経前浸潤性乳管癌患者に対する術後タモキシフェン投与は有用であり、強く勧められる。

(A)

閉経前乳癌患者に対する術後アロマターゼ阻害剤単独投与は勧められない。(D)

閉経前乳癌患者に対する術後 LHRH アゴニスト単独投与による再発予防効果は、科学的根拠がはっきりしておらず臨床現場で広く使用することは勧められない。(C2)

閉経前乳癌患者に対する術後タモキシフェン投与に対する LHRH アゴニストの併用は、明確な効果の増強及び至適投与期間が不明等の問題があることを認識した上で、使用を考慮しても良い。(C1)

閉経前非浸潤性乳管癌の乳房温存術後患者に対する術後タモキシフェン投与は考慮しても良い。(C1)

【背景・目的】

tamoxifen は標準的な術後ホルモン療法として確立しているが、その適応や投与期間は、再発リスクと再発リスク低減率に基づいて判断する必要がある。ここでは閉経前乳癌における標準的なホルモン療法について検討した。

【解説文】

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)によるメタアナリシスによると、術後に5年間のタモキシフェンを投与する群とタモキシフェンを投与しない群を比較した場合、5年間のタモキシフェン投与により、15年後の再発率及び死亡率をそれぞれ11.8%及び9.2%改善することが示された。さらに50歳未満の患者のみに絞った場合においても、5年後の再発率は、5年間のタモキシフェン投与により9.7%の改善が認められた(1)。当該解析はエストロゲン受容体(ER)の発現が不明な症例も含んだものであり、その後2011年にER評価別にアップデートされたEBCTCGのメタアナリシスが報告されている。約5年のタモキシフェン内服により、ER陽性及びプロゲステロン受容体(PgR)陽性患者における10年後の再発率は12.9%改善した。また、ER陽性/PgR陰性及びER陰性/PgR陽性患者において、10年後の再発率はそれぞれ、15.0%及び1.6%の改善を認めた。さらに、45歳未満のER陽性患者においても、10年後の再発率は10.6%の改善を認めた。また、術後に抗癌剤治療を行わなかった群に限定した解析では、リンパ節転移陰性及びリンパ節転移陽性患者において、10年後の再発率はそれぞれ、15.6%及び15.5%の改善を認め、術後に抗癌剤治療を行った群においても、6.6%及び12.0%の改善を認めた(2)。

以上のメタアナリシスの結果より、内分泌療法反応性乳癌患者における術後内分泌療法は、閉経前患者において、強く推奨される。

一方で、タモキシフェンは催奇形性との関連性が強く示唆されており、当該関連性についての報告が複数ある。そのため、妊娠前の一定期間から妊娠期間中の投与は避けるべきとされていることに十分留意が必要である(3, 4)。

第一世代アロマターゼ阻害剤である aminoglutethimide において、閉経前乳癌患者に対するアロマターゼ阻害剤の有効性について検討がなされている。18人の閉経前転移・再発乳癌患者に対する aminoglutethimide + 酢酸コルチゾン併用療法において、奏効率は27.8%と報告されたが(5)、一方で、18人の転移・再発乳癌患者に対して同様に、aminoglutethimide + ヒドロコルチゾン併用療法を行った他の報告では奏効例は認められなかった(6)。また、117人の転移・再発乳癌患者における、タモキシフェンと aminoglutethimide + ヒドロコルチゾン併用療法群の比較試験において、タモキシフェン群では閉経前患者4人中2人に奏効例が見られたのに対し、aminoglutethimide 群では6人中奏効例は認められなかった(7)。さらに、aminoglutethimide 投与による血中エストロゲン濃度の検討において、aminoglutethimide 投与によって血中エストロゲン濃度は閉経後レベルまで抑制はできなかったことが報告されている(5, 6)。これらの結果及び前臨床の結果等より、現在広く使用されている第三世代アロマターゼ阻害剤の臨床試験において、閉経前乳癌患者は対象外とされ、閉経前乳癌患者に対する有用性は検討されていない。以上より、閉経前乳癌患者に対する、アロマターゼ阻害剤単独投与は行うべきではない。

閉経前患者に対する LH-RH アゴニストについて、2005年の EBCTCG のメタアナリシスでは、卵巣摘出、放射線照射による卵巣機能廃絶もしくは LH-RH アゴニストによる卵巣機能抑制を受けた約 8,000 人の患者におけるメタアナリシスの結果、15年後の再発率及び死亡率においてそれぞれ、4.3%及び 3.2%の改善が報告されている(1)。しかしながら、2007年に発表されたメタアナリシスによると、LH-RH アゴニストによる術後治療をうけた患者 11,906 人に絞った解析において、LH-RH アゴニスト単独投与は、手術のみの患者と比べて再発率及び死亡率の有意な改善は認めなかったと報告されている（再発：ハザード比 0.72 (95% CI 0.49 – 1.04)、 $p=0.08$ 、死亡：ハザード比 0.82 (95% CI 0.47 – 1.43、 $p=0.49$) (8)。

さらに、閉経前乳癌に対する術後ホルモン療法として、タモキシフェンに LH-RH アゴニストを併用する方法も試みられており、その有効性を示唆する臨床試験もあるが、タモキシフェン単独療法と LH-RH アゴニスト + タモキシフェン併用療法を比較した臨床試験のメタアナリシスでは、LH-RH アゴニスト上乗せの意義は、明確には示されなかった(8)。

また、LH-RH アゴニストの投与期間は実施された試験によりばらつきがあり、至適投与期間が不明である。

以上より、LH-RH アゴニスト単独での術後内分泌療法については、現段階で標準的治療と見なすことはできず、臨床現場で広く用いることは推奨されない。また、タモキシフェンに対する LH-RH アゴニスト上乗せ効果は、メタアナリシスでは明確に証明されていない

ものの、メタアナリシスに含まれた臨床試験は LH-RH アゴニスト投与期間にばらつきがある等の問題も指摘されており、併用投与は治療選択肢の一つとして考慮しても良いが、現在進行中の臨床試験結果が待たれる。

なお、LH-RH アゴニストを化学療法と同時に使用することで卵巣機能を温存する試みが複数の試験でなされたが、一致した結果が得られておらず、現時点では推奨されない(9, 10)。

非浸潤性乳管癌 (DCIS) の乳房温存手術後のタモキシフェン投与の有用性については、2 件のランダム化比較試験で報告されている。NSABP B-24 試験は、乳房温存手術及び術後放射線治療に加え、5 年間のタモキシフェン投与の乳癌イベント (乳癌イベント: 同側及び対側における浸潤癌及び非浸潤癌の発症) 発生率の低下効果をみたランダム化比較試験である。DCIS 患者 1,804 人が、プラセボ群とタモキシフェン群に割り付けられ、5 年間の乳癌イベント累積発生率は、タモキシフェン群 8.2%、プラセボ群 13.4%と、タモキシフェン群で有意に少なかった(11)。UK/ANZ DCIS 試験は、2 x 2 要因実験デザインを用いて 1,701 人の DCIS 患者を、乳房温存手術後に、放射線治療+タモキシフェン、放射線治療単独、タモキシフェン単独、手術後無治療の 4 群にランダム化割付けした試験である。追跡期間中央値 12.7 年の報告において、タモキシフェン投与により乳癌発生イベントの発生率はハザード比 0.71 (95%CI: 0.58-0.88) と有意な改善が認められた(12)。以上より、DCIS に対する乳房温存手術後にタモキシフェン投与は、温存乳房再発及び対側乳癌を減少させるため、投与を考慮してよい。乳房切除例に対する効果は不明であり、生存率の改善も明確でないことに留意し、実際に内服するかどうかについては、患者本人と相談し決めることが推奨される。

転移・再発乳癌における内分泌療法の位置づけであるが、Hortobagyi が提唱したアルゴリズムに基づいた治療選択が現在でも一般的と考えられており、life-threatening な転移がなく、かつ、内分泌治療反応性と考えられる状況であれば、内分泌療法からの治療開始が推奨されている(13)。ただし、転移・再発乳癌において、妊孕性等の面から内分泌療法もしくは抗癌剤治療のどちらが適しているかの検討はなされていない。一般的に遠隔転移を伴った乳癌の場合、根治不能であることから、患者本人の希望等を十分聴取した上で治療方針は決定されるべきである。

【検索式・参考にした二次資料】

PubMed を使用して、Breast cancer, endocrine, premenopausal, fertility を用いて検索を行った。

二次資料として、

[参考文献]

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. PubMed PMID: 15894097. Epub 2005/05/17. eng.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, 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*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84. PubMed PMID: 21802721. Pubmed Central PMCID: 3163848.
3. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet*. 1997 Jul 19;350(9072):183. PubMed PMID: 9250188.
4. Berger JC, Clericuzio CL. Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure. *American journal of medical genetics Part A*. 2008 Aug 15;146A(16):2141-4. PubMed PMID: 18629878.
5. Wander HE, Blossey HC, Nagel GA. Aminoglutethimide in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *European journal of cancer & clinical oncology*. 1986 Nov;22(11):1371-4. PubMed PMID: 3830219.
6. Harris AL, Dowsett M, Jeffcoate SL, McKinna JA, Morgan M, Smith IE. Endocrine and therapeutic effects of aminoglutethimide in premenopausal patients with breast cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1982 Oct;55(4):718-22. PubMed PMID: 6213633.
7. Smith IE, Harris AL, Morgan M, Gazet JC, McKinna JA. Tamoxifen versus aminoglutethimide versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in the treatment of advanced breast carcinoma. *Cancer research*. 1982 Aug;42(8 Suppl):3430s-3s. PubMed PMID: 7044525.
8. group LH-aiEBCO, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, 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*. 2007 May 19;369(9574):1711-23. PubMed PMID: 17512856.
9. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011 Jul 20;306(3):269-76. PubMed PMID: 21771987.

10. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lincecum M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Feb 10;30(5):533-8. PubMed PMID: 22231041. Pubmed Central PMCID: 3295555.
11. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):1993-2000. PubMed PMID: 10376613.
12. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *The lancet oncology*. 2011 Jan;12(1):21-9. PubMed PMID: 21145284. Pubmed Central PMCID: 3018565.
13. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*. 1998 Oct 1;339(14):974-84. PubMed PMID: 9753714.

アブストラクト・フォーム（文献 1）

文献タイトル	Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.
著者名	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
目的	メタアナリシス
研究デザイン	メタアナリシス
エビデンスレベル	1a
対象患者（疾患/病態）	乳癌術後
サンプルサイズ	144939
介入	メタアナリシス
主要評価項目（エンドポイント）	内分泌療法の有用性
結果	内分泌療法に反応性をもつ乳癌患者において、術後内分泌療法は有用である。
結論	内分泌療法に反応性をもつ乳癌患者において、術後内分泌療法は有用である。
コメント	内分泌療法の有用性について検討を行った論文であり、タモキシフェン及び卵巣機能抑制療法についての検討が幅広くなされており、術後内分泌療法の必要性について判断する重要な根拠論文である。
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（文献 2）

文献タイトル	Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials.
著者名	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
目的	メタアナリシス
研究デザイン	メタアナリシス
エビデンスレベル	1a
対象患者（疾患/病態）	乳癌術後
サンプルサイズ	10645
介入	メタアナリシス
主要評価項目（エンドポイント）	術後タモキシフェンの有用性（再発率及び死亡率）
結果	
結論	内分泌療法に反応性をもつ乳癌患者において、術後タモキシフェンは有用である。
コメント	内分泌療法の有用性について検討を行った 2005 年の EBCTCG のメタアナリシスがあるが、本論文はタモキシフェンに絞り、ホルモン受容体発現状況及び長期の survival benefit につきより詳細に検討したものであり、タモキシフェン投与の有用性がさらに明らかとなった。
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（文献3）

文献タイトル	Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero.
著者名	Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet. 1997 Jul 19;350(9072):183.
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
エビデンスレベル	5
対象患者（疾患/病態）	転移性乳癌
サンプルサイズ	1
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	転移性乳癌患者でタモキシフェン投与中であつたが、妊娠 20 週で妊娠が分かり、タモキシフェン投与を中止したが、児に性器形成不全が認められた。
結論	タモキシフェン投与と奇形の関連が示唆される。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（文献4）

文献タイトル	Pierre Robin sequence associated with first trimester fetal tamoxifen exposure.
著者名	Berger JC, Clericuzio CL.
雑誌名、年；巻：ページ	American journal of medical genetics Part A. 2008 Aug 15;146A(16):2141-4.
目的	症例報告
研究デザイン	症例報告
エビデンスレベル	5
対象患者（疾患/病態）	乳癌
サンプルサイズ	1
介入	なし
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	タモキシフェン投与中の乳癌患者において、妊娠6週で妊娠が分かり、タモキシフェン投与を中止したが、児にピエール・ロバン症候群が認められた。
結論	タモキシフェン投与と奇形の関連が示唆される。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献 5）

文献タイトル	Aminoglutethimide in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer
著者名	Wander HE, Blossey HC, Nagel GA.
雑誌名、年；巻：ページ	European journal of cancer & clinical oncology. 1986 Nov;22(11):1371-4.
目的	Aminoglutethimide の閉経前乳癌患者での有用性の検討
研究デザイン	アウトカム研究
エビデンスレベル	2c
対象患者（疾患/病態）	閉経前乳癌
サンプルサイズ	18
介入	Aminoglutethimide + 酢酸コルチゾン併用療法
主要評価項目（エンドポイント）	奏効率
結果	18 人中 5 人の奏効が得られた。
結論	Aminoglutethimide + 酢酸コルチゾン併用療法は閉経前乳癌患者においても有効。
コメント	ステロイドとの併用であり、純粹にホルモン療法単独の効果を推測することは困難。
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献6）

文献タイトル	Endocrine and therapeutic effects of aminoglutethimide in premenopausal patients with breast cancer.
著者名	Harris AL, Dowsett M, Jeffcoate SL, McKinna JA, Morgan M, Smith IE.
雑誌名、年；巻：ページ	The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1982 Oct;55(4):718-22.
目的	Aminoglutethimide の閉経前乳癌患者での有用性の検討
研究デザイン	アウトカム研究
エビデンスレベル	2c
対象患者（疾患/病態）	閉経前乳癌
サンプルサイズ	18
介入	Aminoglutethimide + ヒドロコルチゾン併用療法
主要評価項目（エンドポイント）	奏効率
結果	8人の患者で月経変化がみられたが、評価病変をもった14人の患者において奏効例は認められなかった。また、エストロンとエストラジオールは、試験薬投与により閉経後レベルまで抑制されなかった
結論	Aminoglutethimide + ヒドロコルチゾン併用療法において客観的奏効は得られず、エストロンとエストラジオールも閉経後レベルまで抑制されなかったものの、エストロゲンピークは抑えることができしており、卵巣機能を部分的に抑えることはできると考える。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献7）

文献タイトル	Tamoxifen versus aminoglutethimide versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in the treatment of advanced breast carcinoma.
著者名	Smith IE, Harris AL, Morgan M, Gazet JC, McKinna JA.
雑誌名、年；巻：ページ	Cancer research. 1982 Aug;42(8 Suppl):3430s-3s
目的	転移・再発乳癌患者に対する、タモキシフェンと aminoglutethimide+ヒドロコルチゾン併用療法群の比較試験。
研究デザイン	ランダム化比較試験
エビデンスレベル	2b
対象患者（疾患/病態）	転移・再発乳癌
サンプルサイズ	117
介入	Tamoxifen、もしくは、Aminoglutethimide + ヒドロコルチゾン併用療法
主要評価項目（エンドポイント）	奏効率
結果	タモキシフェン群で 18%、Aminoglutethimide+ヒドロコルチゾン併用療法群で 30%の奏効が認められた。タモキシフェン群では閉経前患者 4 人中 2 人に奏効例が見られたのに対し、aminoglutethimide 群では 6 人中奏効例は認められなかった。
結論	
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献 8）

文献タイトル	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
著者名	LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet 369:1711-1723, 2007
目的	閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後治療として LH-RH アゴニストの有効性を評価する。
研究デザイン	メタアナリシス
エビデンスレベル	1a
対象患者（疾患/病態）	閉経前早期乳癌患者
サンプルサイズ	11,906
介入	タモキシフェン単独療法、LH-RH アゴニスト+タモキシフェン併用療法 など
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌再発率、乳癌死亡率
結果	LH-RH アゴニスト単剤での使用は、再発率及び死亡率の有意な減少は示されなかった。LH-RH アゴニストを、タモキシフェン、化学療法、または、その両方に対して上乗せすることで、再発率と乳癌死亡率がともに減少していた。タモキシフェン単独療法に対する LH-RH アゴニストの有意な上乗せ効果はみられなかった。
結論	閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後薬物療法として LH-RH アゴニストを上乗せすることの意義が一部で示唆された。
コメント	LH-RH アゴニスト上乗せの意義は明確には示されておらず、今後報告される臨床試験結果によって改めて検討する必要がある。
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献 9）

文献タイトル	Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial.
著者名	Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	JAMA : the journal of the American Medical Association. 2011 Jul 20;306(3):269-76.
目的	閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後化学療法が行われた患者に対して LH-RH アゴニストである triptorelin を併用することにより月経温存に対する有効性を評価する。
研究デザイン	第 3 相試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	閉経前早期乳癌患者
サンプルサイズ	281
介入	triptorelin
主要評価項目（エンドポイント）	早期閉経率
結果	術前・術後抗癌剤治療に対し、triptorelin を化学療法開始 1 週間前から併用することにより早期閉経率を 17%改善した。
結論	Triptorelin を化学療法に併用することにより化学療法に伴う早期閉経率を低下させることができる。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献 10）

文献タイトル	Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer.
著者名	Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012 Feb 10;30(5):533-8.
目的	閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後化学療法が行われた患者に対して LH-RH アゴニストである triptorelin を併用することにより月経温存に対する有効性を評価する。
研究デザイン	第3相試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	閉経前早期乳癌患者
サンプルサイズ	目標 124 例（49 人の登録後に早期中止）
介入	triptorelin
主要評価項目（エンドポイント）	化学療法終了 2 年間で月経を有する患者数
結果	術前・術後化学療法単独群において、21 人中 19 人（90%）が月経再開し、triptorelin 併用群において 26 人中 23 人（88%）で月経再開が認められ、両群で差を認めなかった。
結論	Triptorelin を化学療法に併用しても閉経率はコントロール群と同等であった。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献 11）

文献タイトル	Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial.
著者名	Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	Lancet. 1999 Jun 12;353(9169):1993-2000.
目的	非浸潤性乳管癌における乳房温存術後のタモキシフェン投与の有用性の検討。
研究デザイン	第3相試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	非浸潤性乳管癌患者
サンプルサイズ	1804
介入	タモキシフェン
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌イベント（乳癌イベント：同側及び対側における浸潤癌及び非浸潤癌の発症）発生率の低下効果
結果	5年間の乳癌イベント発生率は、タモキシフェン群及びコントロール群でそれぞれ、8.2%及び13.4%と有意に改善していた。
結論	非浸潤性乳管癌における乳房温存術後のタモキシフェン投与は有用である。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献 12）

文献タイトル	Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. The lancet oncology.
著者名	Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, Ellis IO, Forsyth S, Bundred NJ, et al.
雑誌名、年；巻：ページ	The lancet oncology. 2011 Jan;12(1):21-9.
目的	非浸潤性乳管癌における乳房温存術後のタモキシフェン投与及び放射線治療の有用性の検討。
研究デザイン	第3相試験
エビデンスレベル	1b
対象患者（疾患/病態）	非浸潤性乳管癌患者
サンプルサイズ	1701
介入	放射線治療、タモキシフェン
主要評価項目（エンドポイント）	タモキシフェン投与による乳癌イベント（乳癌イベント：同側及び対側における浸潤癌及び非浸潤癌の発症）発生率の低下効果
結果	追跡期間中央値 12.7 年の報告において、タモキシフェン投与により乳癌発生イベントの発生率はハザード比 0.71（95%CI: 0.58-0.88）と有意な改善が認められた
結論	非浸潤性乳管癌における乳房温存術後のタモキシフェン投与は有用である。
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

アブストラクト・フォーム（参考文献 13）

文献タイトル	Treatment of breast cancer.
著者名	Hortobagyi GN.
雑誌名、年；巻：ページ	The New England journal of medicine. 1998 Oct 1;339(14):974-84.
目的	乳癌治療についてのレビュー及び治療体系の提言
研究デザイン	レビュー
エビデンスレベル	5
対象患者（疾患/病態）	乳癌
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	乳癌治療についてのレビュー及び治療体系の提言
結果	
結論	
コメント	転移性乳癌の治療体系について、現在も臨床現場での治療選択の base となっている考え方であり、転移性乳癌における内分泌療法的位置づけを記載する上で参考文献としてあげることが適当と考える。
アブストラクト・フォーム作成者	山本春風

CQ 13. 乳癌に対する術後ホルモン療法中の患者が妊娠を希望した場合、5年より短い治療期間でホルモン療法を中止することは勧められるか？

【推奨グレード】

閉経前エストロゲン受容体陽性乳癌において、再発リスクと乳癌死亡リスクの軽減を第一に考えるのであれば、タモキシフェンは5年間、または、それ以上の期間の内服が推奨され、5年未満での内服中止は、積極的には勧められない (C2)。

タモキシフェンに LH-RH アゴニストを併用する場合の適正な治療期間は確立していないが、LH-RH アゴニストを併用している場合でも、タモキシフェンの5年未満での内服中止は、積極的には勧められない (C2)。ただし、タモキシフェン内服中止によって上昇するリスクを理解し、妊娠・出産等のベネフィットとのバランスを考慮した上で、中止を選択するのであれば、その判断は尊重されるべきである。(C2)

【背景・目的】

挙児希望を有する患者の場合、妊娠・出産にあたっての年齢的な制約等も考慮して、タモキシフェン内服の中断し、早めの妊娠を希望することがある。術後ホルモン療法としてのタモキシフェンの投与期間やアドヒアランスが治療効果に与える影響について検討した。

【解説文】

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシスでは、術後5年間のタモキシフェン内服により、タモキシフェンを使用しない場合と比べ、エストロゲン受容体陽性乳癌の再発リスクと死亡リスクが減少することが示されている^{1,2}。この結果は、年齢、リンパ節転移の有無、化学療法併用の有無によらず、同じ傾向であり、45歳未満のサブグループにおいても、再発リスクと死亡リスクの明らかな低下が示されている。閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対す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は有用と考えられる。

EBCTCGのメタアナリシスでは、タモキシフェンの、より短い内服期間での有効性も検討されている。エストロゲン受容体陽性乳癌における、タモキシフェン1年間内服とタモキシフェン内服なしの比較 (N=3,482) では、10年後の再発率が44.5%対52.5%、乳癌死亡率が34.6%対40.4%、タモキシフェン2年間内服とタモキシフェン内服なしの比較 (N=10,999) では、10年後の再発率が36.2%対45.0%、乳癌死亡率は26.5%対32.6%であり、いずれも、再発と乳癌死亡を有意に減少させていた²。しかし、タモキシフェン内服なしと比較したときの「再発率比」は、タモキシフェン1~2年間内服と5年間内服で、それぞれ0.74と0.59、「乳癌死亡率比」は、それぞれ0.82と0.66となっており、タモキシフェン1~2年間内服による効果は、5年間内服による効果よりも明らかに劣っていた¹。また、タモキシフェン1~2年間内服と5年間内服とを直接比較したランダム化比較試験のメタアナリシス (約18,000人) でも、「再発率比」が0.82、

「乳癌死亡率比」が0.91と、1～2年間内服の方が、有意に劣っていた¹⁾。

これらのエビデンスに基づき、タモキシフェン5年間内服が標準治療となっているが、実地臨床において、すべての患者が5年間の内服を完遂しているわけではなく、服薬中止や服薬アドヒアランス不良が問題となっている。実際、5年間の内服を完遂せず、途中で中止した症例では、完遂した症例と比べて予後不良であることが報告されている³⁾。

最近、タモキシフェン5年間内服と10年間内服を比較する2つの大規模臨床試験(ATLAS試験、aTTom試験)の結果が報告され、10年間内服によって、再発リスクと乳癌死亡リスクをさらに軽減できることが示された^{4,5)}。5年間内服と10年間内服の比較については、今後発表されるメタアナリシスの結果等もふまえた議論が必要であるが、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後ホルモン療法として、10年間のタモキシフェン投与も選択肢の一つとなると考えられる。

以上より、再発リスクと乳癌死亡リスクの軽減を第一に考えるのであれば、術後ホルモン療法としてのタモキシフェンは、5年間、または、それ以上の期間の内服が推奨される。むやみに内服期間を短縮することは、ホルモン療法の効果を減らす、すなわち、再発リスクと乳癌死亡リスクを上昇させるため、積極的に勧められない。

しかし、妊娠希望などでタモキシフェン内服中止を考慮する場合は、内服中止によって予想されるリスク上昇と、妊娠・出産の可能性というベネフィットを比較して判断する必要がある。リスクとベネフィットのバランスに基づいて、患者自身が内服中止を選択するのであれば、その判断は尊重されるべきである。

なお、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌においては、卵巣機能抑制が有効であり、LH-RHアゴニストが広く用いられている。閉経前乳癌に対する術後ホルモン療法として、タモキシフェンにLH-RHアゴニストを併用する方法も試みられており、その有効性を示唆する臨床試験もあるが、タモキシフェン単独療法とLH-RHアゴニスト+タモキシフェン併用療法を比較した臨床試験のメタアナリシスでは、LH-RHアゴニスト上乘せの意義は、明確には示されていない⁶⁾。現在進行中の大規模臨床試験の結果が待たれるところであるが、閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対する術後ホルモン療法として、タモキシフェンとLH-RHアゴニストの併用も、選択肢の一つと考えられる。

LH-RHアゴニストを併用する場合の、LH-RHアゴニストの治療期間は、臨床試験ごとに、2年間、3年間、5年間と異なっており、適正な治療期間は確立していない。LH-RHアゴニストを併用した場合のタモキシフェンの適正な内服期間も明確にはなっていない(これまでの臨床試験では、LH-RHアゴニストの治療期間と同じにしているものと、タモキシフェンのみ5年間としているものがある)が、タモキシフェン単独療法に関する膨大なエビデンスを考慮すると、LH-RHアゴニストを併用している場合でも、特別な理由がない限り、タモキシフェンの5年未満での内服中止は避けるべきである。

【検索式・参考にした二次資料】