

表 1 臨床試験一覧表

臨床試験名		発表年	対象	比較内容	結果	
閉経前	NSABP B-14	2001	LN(-) 1,172例	TAM 5年 vs TAM 5年以上	5年の方がDFS良かった。?	
	ECOG	1996	LN(+)	TAM 5年 vs TAM 5年以上 (化療後)	DFS延長	
	NASBP B-30	2008	708例	化療後無月経の継続	予後延長	
	ZEBRA	2000	LN(+)	1,640例	Z 2年 vs CMF 6c	ER(+)では差なし。 ER(-)でCMF群改善
	ABCSG-05	2007	1,034例	Z 3年+TAM 5年, CMF 6c	Z+T群RFS↑, OSでは差なし	
	ZIPP	1999/ 2009	927例	RT±CT+Z 2年 vs+ TAM 2年 vs Z+TAM vs-	Z+TAMに上乘せ効果みられず	
	INT0101	1999	LN(+)	1,537例	CAF 6×後Z 5年 vs Z+ TAM 5年 vs-	TAM併用群でDFS↑ OSで差 なし 40歳未満でDFS↑
	ECOG5188					
	IBCSG VIII	2011	LN(-)	1,111例	None vs Z vs CMF vs CMF →Z	40歳未満のER(+)ではDFSで CMF→Zで改善。ZとCMFは差 なし。
	SOFT	進行中	3,000例	Z+EXE vs Z+TAM		
	TEXT	進行中	2,639例			
ATLAS	2012	6,846例	TAM 5年 vs TAM 10年	TAM 10年は再発リスクは25%↓, 死亡リスクはほぼ30%↓		
aTTom	進行中	約8,000例				
閉経後	初期 & 順次	ATAC	2010	6,241例	ANA 5年 vs TAM 5年 vs ANA+TAM	ANA群DFS↑(HR 0.86) 対側乳癌の発生↓ TAMによる 子宮内膜癌の発生↑
		BIG1-98	2005	8,010例	LET 5年 vs TAM 5年	LET群DFS↑(HR 0.82) OS↑(HR 0.79)
		BIG1-98	2011		TAM 2年→LET 3年 LET 2年→TAM 3年	LET単独群でHR 1.06
		NSASBC 03	2008	706例	TAM 5年 vs TAM→ANA 計5年	ANAswitch群でDFS↑ (HR 0.69)
		TEAM	2011	9,325例	EXE 5年 vs TAM 5年 TAM 2年→EXE 3年	EXE群DFS↑ switch群と EXE群では差なし(HR 0.97)
		ABCSG8	2005			
		ARN095		メタアナリシス 3,224例	TAM vs TAM→ANA	ANAへswitchした方がDFS↑ (HR 0.60)
		ITA				
		IES031	2012	4,742例	TAM 2, 3年→EXE 2, 3年 vs TAM 5年	switch群DFS↑(HR 0.75) OS↑(HR 0.86)
	長期	MA17	2005	5,187例	TAM 5年→LET 5年 vs TAM 5年	DFS↑ HR 0.60 LN(+)では OS HR 0.61
		ABCSG 6a	2007	856例	TAM 5年→ANA 3年 vs TAM 5年	ANA追加群 HR 0.62
		NSABP B-33	2003 中止	1,598例	TAM 5年→EXE 5年 vs TAM 5年	EXE追加群 DFS↑ OSで差なし
		N-SASBC 05	進行中		ANA 5年 vs ANA 10年	
DCIS	NSABP B-24	1999	1,804例	温存手術後 TAM 5年 vs-	TAM群で乳房内再発を約30% ↓ 対側乳癌を約50%↓	
	NSABP B-35	進行中		温存手術後 ANA 5年 vs TAM 5年		
	IBIS-II	進行中		温存手術後 AI 5年 vs-		
	UKCCCR	2011	1,701例	RT+TAM vs RT vs-	RTで乳房内再発を約33%↓ TAM群で乳房内再発を22%↓ 対側乳癌を約50%↓	

ゼメスタン (EXE) vs TAM。BIG1-98 試験はレトロゾール (LET) vs TAM で、いずれも AI のほうが DFS を延長していた。

順次治療 (sequential therapy と switching therapy) としての IES 試験では TAM→EXE のスイッチ群が DFS, OS とともに改善していたので、TAM を 2～3 年投与している患者に AI に変更することは勧められるが、この順次投与が AI 単独投与を超える治療ではないと考えられることにも注意しなくてはならない。また、AI のいずれを用いるかは、現在 FACE 試験が ANA vs LET について進行中である。

長期治療 (extended therapy) は晩期再発への対処として、すでに行われた MA17 試験 (TAM 5 年→LET 5 年または placebo), NSABP B-33 (TAM 5 年→EXE 5 年または placebo) 試験の結果、TAM 5 年投与終了後に AI にスイッチして継続することは有用と考えられるが⁴⁾、AI を 10 年間投与する方が有用かどうかは NSASBC05 試験での ANA 5 年間 vs ANA10 年間の比較試験の結果が待たれる。

3) 非浸潤性乳管癌 (DCIS) に対して (日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法 CQ10)

基本的には局所療法が主な治療であるが、温存乳房内再発や対側乳癌の発生を減少する効果が認められるため、個々の症例により内分泌療法を選択することになる。NSABP B-24 試験で放射線治療後 TAM 5 年間の上乗せ効果がホルモン受容体陽性でみられた。UKCCCR で TAM の効果は乳房内再発と対側乳癌を減少させるが、温存乳房内再発については放射線治療のほうが効果大であるため、乳房温存手術のみか、乳房切除術後では家族歴、病歴から新規乳癌発生予防目的での TAM 投与が適応可能かを判断することになる。なお、NSABP B-35 試験や IBIS-II 試験で DCIS に対する AI の効果の検討は進行中である。

4) 治療効果と有害事象 (日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法 CQ9)

TAM についてはその代謝酵素である CYP2D6 (TAM を活性体のエンドキシフェンに変換する) に注目されている。すなわち、CYP2D6 活性が高いと TAM の乳癌再発抑制効果が高まる⁵⁾ という報告があり、閉経前乳癌の個別化治

療に生かされる可能性がある。CYP2D6 活性が低い患者では TAM の代わりにトレミフェン (TOR) に変更するのも考慮される。AI と TAM の主な有害事象としてそれぞれ骨粗鬆症と血栓症、子宮内膜癌の発生がある。閉経後乳癌の場合、AI vs TAM の治療効果の差は、有意差があるとはいえ、絶対値の差がわずかなため、合併症の有無など harm と benefit を考慮して、AI か TAM を選択することになる。すなわち、骨粗鬆症を合併する患者では AI をさげ TAM を、血栓症のある患者では TAM を避け、AI 投与をすすめることになる。

2. 化学療法の適応

CALGB9344 試験や BIG1-98 試験から ER 高発現や HER2 陰性は化学療法感受性が低い⁶⁾ とされる。逆に ER または PgR の発現レベルの低い、HER2 や Ki-67 の高発現では内分泌療法が奏効しにくいので化学療法の適応を考えることになる。若年者では化学療法の上乗せ効果が高いこともわかっている。OncotypeDX[®] や MammaPrint[®] などの遺伝子発現の解析の結果によって効果予測をし、化学療法による上乗せ効果があるものに適応されるであろう。詳細については別稿で述べられているのでここでは省略する。

3. 化学療法後の卵巣機能抑制⁷⁾の適応 (日本乳癌学会の診療ガイドライン薬物療法 CQ5, 7)

卵巣機能抑制は以前、卵巣摘出術も施行されていたが、現在は LH-RH アゴニスト投与で行われることが多い。閉経前のホルモン感受性乳癌では INT0101 試験より 40 歳未満で追加効果があるとされ、若年者で卵巣機能が保持されている症例について LH-RH アゴニストを投与するのがすすめられる。化学療法後無月経になった症例への AI 投与は月経回復の可能性があり、慎重投与が望まれる。

III. EBM の実践⁸⁾

1. ステップ 1: 目の前の患者の問題の定式化
個別の患者の問題を以下の 4 つの要素 (PECO) にわけて定式化するのが有用である。すなわち、

- どんな患者に (Patient) - 年齢, 手術, 病理所見 (生物学的特徴), 全身状態, 家族

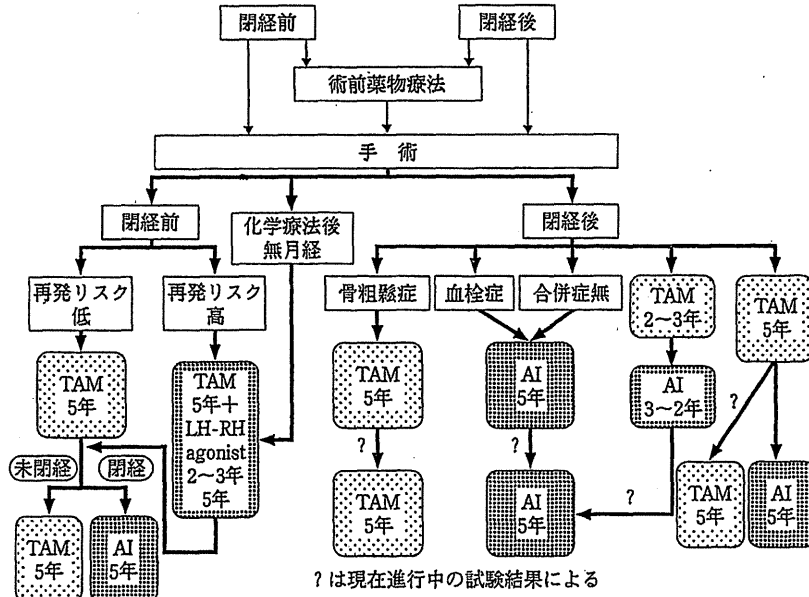


図 1 最適な内分泌療法：浸潤性乳癌の補助療法アルゴリズム (化学療法適応は除く)

背景から、再発リスク因子、治療効果予測因子を考え、また患者の社会的背景、思い、希望、状況を把握しなければならない。特に患者の思いとしては、例えば、「抗がん剤は副作用が怖い、子供が欲しい」なども把握する必要がある。

- 何をすると (Exposure) - 例えば最適な内分泌療法と化学療法
- 何に対して (Comparison) - 例えば内分泌療法だけ
- どうなるか (Outcome) - 再発率、死亡率、副作用はどのくらいか

2. ステップ2：問題についての情報収集

問題の一般化として、よく似た問題を持つ、よく似た患者について情報収集するのであるが、MEDLINEやUpToDateよりも楽な情報収集としては、乳癌領域ではAdjuvant! Online⁹⁾を使用して、10年再発リスクが何%であり、内分泌療法や化学療法の効果により再発率がどの位減少するかを明らかにする。

3. ステップ3：情報の批判的吟味

上記のAdjuvant! onlineでは、脈管侵襲、PgR、HER2、Ki-67のデータは含まれておらず、また欧米人女性のデータのため、適応を再検討する。化学療法と内分泌療法の両者の独立したものと扱っており、ER発現による効果補正も閉経後のみであることを注意が必要である。論

文についても研究デザインの批判的吟味が必要である。

- 4. ステップ4：情報の目の前の患者への適応
論文の患者は結果が適用できないほど目の前の患者と異なっていないかどうか？ 臨床上重要なすべてのアウトカムを考慮したか？ コストや副作用を考慮したか？ など検討しなければならない。

5. ステップ5：ステップ1～ステップ4までの評価

これまでの手順を改めて問題点や不足がないか確認する作業である。提供した医療に対する批判的吟味である。たとえ適切な治療法を選択しても、患者の安心、納得、満足を得るためには、「病気を診る」から「人を診る」全人的医療、多職種によるチーム医療の実践が求められる。コミュニケーション・スキル¹⁰⁾を要求される。他のスタッフや患者自身からの評価を受けることも大切である。

ま と め

個々の症例に対し、治療感受性及び再発リスクを評価し、予想される効果と有害事象を勘案し、EBMの手法に則り、患者の安心・納得・満足を得て治療をすることが求められる。最後に図1に最適な内分泌療法を選択するためのアルゴリズムを提示する。

文 献

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 365: 1687-1717, 2005.
- 2) 日本乳癌学会: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン①治療編. 金原出版, 東京, pp17-39, 2013.
- 3) LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group: Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials LH-RH review. *Lancet*, 369: 1711-1723, 2007.
- 4) Goss, P. E., Ingel, J. N., 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: 1262-1271, 2005.
- 5) Werner, S., Lydia, A., Fritz, P. et al.: Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol*, 25: 5187-5193, 2007.
- 6) Hayes, D. F., Thor, A. D., Dressler, L. G. et al.: HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 357: 1496-1506, 2007.
- 7) Parulekar, W. R., Day, A. D., Ottaway, J. A. et al.: Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: Analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Groups Study-NCIC CTG MA.5: *J Clin Oncol*, 23: 6002-6008, 2005.
- 8) 名郷直樹: 続・EBM実践ワークブック. 南江堂, 東京, pp12-45, 2002.
- 9) Adjuvant! Online. <http://www.newadjuvant.com/default2.aspx>
- 10) 内富庸介, 藤森麻衣子: がん医療におけるコミュニケーション・スキル. 医学書院, 東京, pp5-10, 2007.

