

のランダム化比較試験 (RCT) が行われた。GnRH アゴニストの投与期間は化学療法の 4 週前から先行投与し、化学療法終了まで併用する。GnRH アゴニストを併用するか否かで比較した 6 つの RCT のメタアナリシスの結果が 2011 年に報告された⁴⁾。GnRH アゴニスト併用療法群は対照群に比して、月経の再開率 (オッズ比 3.46, 95%CI 1.13-10.57) と自然排卵率 (オッズ比 5.70, 95%CI 2.29-14.20) が高かったが、自然妊娠率には有意差がみられなかった。

また対象患者数 281 名と最多の RCT で GnRH アゴニスト併用療法は有効であるとの報告がなされた⁵⁾。「月経再開なし、血中 FSH 値と E2 値が閉経レベル」を早発閉経と定義し、化学療法終了 1 年後の早発閉経率を比較した。その結果は併用療法群が 8.9%、単独群が 25.9% (オッズ比 0.28, 95%CI 0.14-0.59) であった。妊娠例が 4 例報告され、3 例が併用群、1 例が単独群であった。

GnRH アゴニストの併用による卵巣保護効果の報告がある一方で、2009 年の ASCO 年次総会で報告された ZORO (n=60) では化学療法終了 6 ヶ月後の月経再開率は併用群が 70%、対照群が 56.7% と有効性は見出せなかった (p=0.284)。化学療法終了 2 年以内には 1 名を除き月経が再開し、月経再開までの期間は併用群が 6.8 ヶ月、対照群が 6.1 ヶ月とこれも両群に差がみられなかった (p=0.3.04)⁶⁾。2011 年のメタアナリシス⁴⁾以降に報告された 3 つの RCT では、いずれも GnRH アゴニスト併用療法に無月経率の減少効果を見出せていない⁷⁻⁹⁾。先のメタアナリシス⁴⁾についても観察期間の短い RCT を除くと、POF の予防効果に差がなくなるという批評がある¹⁰⁾。

ごく最近のメタアナリシス^{11,12)}でも結論が分かれているように、GnRH アゴニストの卵巣保護の有効性については未だ結論が得られていない。ASCO の Fertility Preservation に関するガイドライン¹³⁾がごく最近 update されたが¹⁴⁾、GnRH アゴニストの卵巣保護に関する記載は依然として臨床試験以外での使用は慎重にすべきとされている。

現在、ホルモンレセプター陰性乳がんに対する cyclophosphamide を含んだ術後化学療法に GnRH アゴニストを併用する RCT (POEMS SWOG-S0230) が進行中である。国内では JUMOG POF(Clinical Trials. Gov Identifier: NCT00429403)が開始したが、症例の登録が進まず中止となった。

以上、化学療法施行時にGnRHアゴニストを併用すると、無月経になる率が抑制される可能性があるが、実施には未だ臨床試験レベルであることを了解していただく必要がある。妊孕性維持に関するエビデンスはなく、化学療法による卵巣機能低下を予

防するためにGnRHアゴニストの使用は推奨されない。GnRHアゴニストの卵巣毒性保護効果についてはPOF, 妊孕性維持の両面とも、観察期間を長期まで延長したRCTの結果が待たれる。

【検索式・参考にした2次資料】

PubMed で Gonadotropin-Releasing Hormone/analogs and derivatives, Infertility, Pregnancy のキーワードを用いて検索した。2013UpToDate やハンドサーチを参考にして作製した。

【参考文献】

1. Bines J, et. Al.: J Clin Oncol. 14: 1718-1729, 1996 (レビュー)
2. Blumenfeld Z : Hum reprod., 11: 1620-1626, 1996 (レベル 3b)
3. Recchia F, et al.: Anti-Cancer Drugs.13:417-424, 2002 (レベル 2c)
4. Bedaiwy MA, et al.Fertil Steril. 95:906-14, 2011 (レベル 2a)
5. Del Mastro L, et al.:JAMA. 306:269, 2011 (レベル 2b)
6. Gerber B, et al.: J Clin Oncol, 29:2334-41, 2011 (レベル 2b)
7. Munster PN, et al.: J Clin Oncol. 30:533, 2012 (レベル 2b)
8. Leonard RC, et al.:J Clin Oncol. 28:89S, 2010 (レベル 2b)
9. Elgindy EA, et al.: Obstet Gynecol. 121:78. 2013 (レベル 2b)
10. Balkenende E, et al.: Fertil Steril . 96: e155-156, 2011 (コメント)
11. Wang C, et al.: PLoS One 8(6): e66360. 2013) (レベル 2a)
12. Turner NH, et al.: Ann Oncol 24:2224-35, 2013 (レベル 2a)
13. Lee SJ, et al.: J Clin Oncol. 24:2917-31, 2006 (レビュー)
14. Loren AW et al.: J Clin Oncol. 31:2500-10, 2013 (レビュー)

CQ11 化学療法終了直後の患者に、妊娠は勧められるか

【推奨グレード】 C1

化学療法終了直後の妊娠が出生児、および周産期予後に与える影響は明らかではないが、化学療法終了から妊娠まで少なくとも 6 ヶ月程度の期間をあけることが望ましく、妊娠時は慎重な周産期管理が必要である。

【背景・目的】

化学療法終了直後に妊娠成立した場合の児および周産期予後へ与える影響につき、文献に基づき検討する。

【解説】

出生児および周産期予後に与える影響を考慮する場合、ヒトにおいて原始卵胞が排卵にいたるまでの期間を勘案して化学療法終了から 4-6 ヶ月の期間をあけるのが望ましい。げっ歯類を用いた実験では、シクロホスファミドを投与後排卵までの期間が 9 週以内の場合は奇形率が有意に高く、12 週以降では減少することが示されており、このような影響は薬剤の種類によっても異なる可能性がある⁽¹⁾。また、化学療法あるいは放射線療法後 1 年以内の妊娠では、生殖細胞の異常に起因すると考えられる異常は増加を認めなかったが、治療に起因する子宮・ホルモン環境の悪化に伴うと考えられる異常（早産、低出生体重児）の増加を認めたという報告⁽²⁾もある。

乳がんの既往歴を持つ妊婦を対象としたコホート研究では、早産、低出生体重児、児奇形のリスクが増加するというもの⁽³⁾と、健康な集団と変わらないというもの⁽⁴⁾があり、一定の見解に至っていない。いずれの報告においても死産、新生児死亡に関しては健康な集団と変わらないとしている。これらの検討には化学療法、放射線療法の有無、妊娠までの期間や病期、病理診断などの因子が考慮されていない等の問題があり、そのことが結果の相違に関係している可能性がある。

【検索式・参考にした 2 次資料】

ご記入ください

【参考文献】

- 1) Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:3355-3377.
- 2) Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987;60:1143-1150.
- 3) Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer--a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006;3:e336.
- 4) Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:142-146.

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, Lincevic 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.

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】

主に、EBCTCG のメタアナリシス^{1,2}と、LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group のメタアナリシス⁶を参考にした。

PubMed で下記の検索式により検索したところ 298 件が該当した。

"breast neoplasms"[MeSH Terms] AND "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms]) AND "tamoxifen"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND English[lang]

また、ホルモン療法の途中中止と予後との相関については、"breast neoplasms"[MeSH Terms] AND "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms]) AND "tamoxifen"[MeSH Terms]の検索式に、"compliance", "adherence", "discontinuation"等のキーワードをかけあわせて検索した。

【引用文献】

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 randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378:771-84, 2011
3. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al: Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 126:529-37, 2011
4. 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* 381:805-16, 2013
5. Gray RG, Handley K, Bowden SJ, 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2013 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 31: 5, 2013
6. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group: 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* 369:1711-1723, 2007

CQ14:ホルモン療法終了直後の患者に妊娠は勧められるか

【推奨レベル】

タモキシフェンは催奇形性との関連が強く示唆されるため、投与中の妊娠は勧められない。

タモキシフェン投与終了後も2ヶ月間は避妊が望ましい。(D)

【背景・目的】

閉経前ホルモン療法の特徴や治療期間を踏まえ、ホルモン療法の妊娠・出産への影響、妊娠可能な時期について検討・解説する。

【解説】

乳癌治療後の妊娠については、予後に及ぼす影響や卵子への影響についての懸念から、かつては避けるべきものという考えが強かった。しかし近年の後方視的研究では、ホルモン受容体陽性乳癌も含めた乳癌において、妊娠・出産が再発リスクを高めるということを積極的に支持する根拠は示されていない¹。女性の結婚・妊娠年齢の高齢化という社会的背景もあわせ、妊孕性の問題は乳癌サバイバーにとって切実な問題といっても過言ではない。

ホルモン受容体陽性の閉経前乳癌に対する治療としては、タモキシフェンあるいはタモキシフェン+LH-RH アゴニストを使用することが一般的である²。タモキシフェンは非ステロイド性の選択的抗エストロゲン剤であり、肝臓でCYP3A4、CYP2D6により代謝され、活性代謝物である4-ヒドロキシタモキシフェン（エンドキシフェン）へと変換される。半減期は20.6-33.8時間と長く、13日間で投与量の約65%が糞中・尿中へと排泄される。継続投与した場合、生体内では約4週で定常状態になるといわれている。

妊孕性との関連でいえば、化学療法剤だけでなくタモキシフェンも卵巣機能障害をきたす可能性があり、早発閉経が報告されている³。また、タモキシフェンは、マウスやラットによる動物実験において生殖器や四肢の奇形が報告され、催奇形性があることが示唆されている⁴。実際に妊娠中の女性を対象とした比較試験は行われていないが、2004年にBarthelmesらが6例のケースシリーズについてまとめた報告では、妊娠中にタモキシフェン投与を行った6例中2例で、出生した児に先天奇形を認めていた⁴。さらに、アストラゼネカ社のデータベースによれば、タモキシフェン投与中に妊娠した136例のうち、17例で先天奇形を認め、そのうち1例が死産、6例が流産という結果になったと報告されてい

る⁵。正常出産例についても長期のフォローアップはされておらず、母が妊娠中にタモキシフェン投与を受けた場合の長期的な影響については、いまだ未知の部分が多い。

以上より、タモキシフェンは催奇形性との関連が示唆されることから、投与中の妊娠は避けるべきである。代謝産物が体内から検出されなくなるまでは内服終了後2か月かかるといわれるため、この間の妊娠も避けることが望ましい⁶。

しかし、今後はATLAS試験やaTTom試験の結果を踏まえ、術後ホルモン療法は5年間から10年間へとさらに長期化が推奨されるようになると予測される⁷。現実的には、患者の年齢やパートナーの有無、社会的・経済的要素にも配慮しつつ、生殖医療の専門家と緊密に連携しながら、個々の患者にとって妊娠に最適な時期を判断する必要がある。

【検索式・参考にした2次資料】

Pubmedにて、‘ Breast cancer, tamoxifen, pregnancy ’ のキーワードを用いて検索した。

【参考文献】

- ¹ Azim HA, Kroman Niels, Paesmans Marianne, et al. Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Oncol* 2013; 31(1):73-79. (レベル 4a)
- ² LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview groupe, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan 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; 369(9574): 1711-23. (レベル 1)
- ³ Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2365-70. (レベル 4a)
- ⁴ L. Barthelmes, C.A. Gateley. Tamoxifen and pregnancy. *The Breast* 2004; 13:446-451. (レベル 5)
- ⁵ G. Braems, H.Denys et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *The oncologist*. 2011;16(11):1547-51.(レベル 5)
- ⁶ Olivia Pagani, Ann Partridge, Larissa Korde et al. Pregnancy after breast cancer : if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 309-317. (レベル 5)

⁷ Christina Davies, Hongchao Pan, 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 randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 805-16. (レベル 2)

CQ15. HER2 陽性のすべての乳癌患者にトラスツズマブの投与は勧められるか？

【推奨グレード】(A)

リンパ節転移陽性、もしくはリンパ節転移陰性かつ腫瘍径（浸潤径）1 cm以上の患者に術前後を問わず合計1年間のトラスツズマブの投与が勧められる。

【背景・目的】

HER2 陽性乳癌は HER2 陰性乳癌に比べて相対的に予後不良であるとされるが、抗 HER2 マウス・ヒト化モノクローナル抗体 trastuzumab の導入によりその予後は飛躍的に改善した。そこで、trastuzumab を含む術前・術後薬物療法レジメンとその効果について検討した。

【解説】

術後療法としてのトラスツズマブ

本邦も参加した HERA 試験[1]は HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌において、標準化学療法終了後にトラスツズマブを1年あるいは2年追加する効果を検討した。トラスツズマブ1年投与群は、4年無病生存率が78.6%であり、観察群の4年無病生存率72.2%と比較し有意差を持って改善した(HR:0.76)。全生存率でも、トラスツズマブ1年投与群は4年で89.3%であり、観察群の87.7%と比較し有意差を持って改善した(HR:0.85)。また35歳未満および35-49歳のサブグループ解析ではHRがそれぞれ0.57、0.54であり、若年者においてもトラスツズマブを追加することで、無病生存率が改善することが示された[2]。

BCIRG 006 試験[3]では、HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌患者を、AC療法→ドセタキセル順次投与(ACT)、AC療法後ドセタキセル開始時からトラスツズマブ1年併用投与(ACTH)、非アンスラサイクリンレジメであるドセタキセル+カルボプラチン併用療法開始時からトラスツズマブ1年併用投与(TCH)の3群に割り付けた。追跡期間中央値65カ月の時点で、トラスツズマブが投与された2つの群は非投与群に対し、無病生存(HR:ACTH群で0.64, TCH群で0.75)、全生存(HR:ACTH群で0.63, TCH群で0.77)いずれも有意に良好であった。また有害事象においてTCH群は、ACT群とACTH群より心関連有害事象や白血病の発症が少なかった。

NSABP B-31 試験と NCCTG N9831 試験の統合解析[4]では HER2 陽性、リンパ節転移陽性乳癌に対する AC→パクリタキセル順次投与に、パクリタキセル開始時からトラスツズマブを1年間投与する上乗せ効果を検討した。追跡期間中央値2年の時点では、トラスツズマブ併用群で有意な無再発生存率(HR:0.48)と生存率の(HR:0.67)の改善を認めた。また、NCCTG N9831 試験でトラスツズマブと化学療法とを併用する同時併用群と化

学療法終了後に投与される逐次投与群での比較において、同時併用群の無病生存率が良好な傾向にあった[5]。

以上より、HER2 陽性、リンパ節転移陽性あるいは再発高リスク（浸潤腫瘍径が 1 cm 以上）のリンパ節転移陰性乳癌では、アンストラサイクリン系薬剤を用いた術後補助療法後、もしくはアンストラサイクリン系薬剤投与後タキサンとの同時併用において、トラスツズマブの使用が有効である。さらに非アンストラサイクリン系薬剤としてドセタキセルとカルボプラチン併用療法開始時からトラスツズマブ 1 年併用投与も有効である。有害事象としては心機能の低下があり、心機能のモニタリングが必要である。

また、HER2 陽性乳癌では腫瘍径が 1cm 以下でリンパ節転移陰性でも再発リスクが高いとの報告[6]があるが、後ろ向きのデータベースを用いた検討であり、トラスツズマブを追加する事の有益性は不明である。トラスツズマブ投与による心機能の低下等のリスクを十分に考慮し検討される必要がある。

術前治療でのトラスツズマブ

NOAH 試験[7]では術前化学療法としてドキソルビシンとパクリタキセルの同時投与を 3 サイクル施行したのちパクリタキセルもしくは CMF を 3 サイクル施行した。トラスツズマブの有無で比較検討され、トラスツズマブ群では術前に化学療法と併用で 3 週毎に 10 回投与され、術後に合計で 1 年間投与された。トラスツズマブ群の 3 年の Event-Free survival (EFS) は 71%、対照群は 56% でありトラスツズマブは有意差を持って EFS を改善させた (HR : 0.59)。また病理学的完全奏効率については、トラスツズマブ群が 43%、対照群では 22% であり、有意差を認めた。

M. D. アンダーソンがんセンターで HER2 陽性患者に対し、パクリタキセル 4 サイクル後に FEC 4 サイクルを投与し、トラスツズマブを併用する群と併用しない群について検討された[8]。中間解析で、トラスツズマブ併用群で有意に病理学的完全奏効率が高かったため (65.2% vs 26.3%, $p=0.016$)、試験は中止になった。ただし、現在アンストラサイクリン系薬剤にトラスツズマブを加えることで病理学的完全奏効率が上昇するかどうか、もしくは長期的な心機能の安全性については証明されていない。

以上より、若年者に限っての解析がなされているわけではないが、術前療法の適応があるすべての HER2 陽性乳癌患者においてトラスツズマブを化学療法と併用する事は有用である。

術後治療としてのトラスツズマブの至適投与期間

FinHer 試験[9]はリンパ節転移陽性あるいは再発高リスクのリンパ節転移陰性乳癌に対して、HER2 陽性乳癌 (n=232) ではドセタキセルあるいはビンOREルビンとトラスツズマブ毎週投与を9回併用する群としない群に分け、その後FEC療法を3サイクル行った。無再発生存率がトラスツズマブ投与群で有意に良好であったと報告され、短期間であってもトラスツズマブ投与が有効である可能性を示唆した。しかしその後の追跡期間中央値62ヶ月での再解析では生存率の改善を示すことはできなかった[10]。

PHARE 試験[11]ではHER2 陽性乳癌で(術前)術後に4サイクル以上の化学療法を受けた患者に対し、化学療法後に12ヶ月のトラスツズマブの投与を行う標準治療群と6ヶ月のトラスツズマブの投与を行う介入群に分けられた。無病生存率の非劣勢マージンとしていたHR1.15に対し、6ヶ月投与群は12ヶ月投与群と比較しHR:1.28 (95%CI: 1.05-1.56)であり、6ヶ月投与群は12ヶ月投与群と比較して非劣勢を証明できなかった。

HERA 試験[12]ではトラスツズマブ1年投与群に対し2年投与群の効果が検討されたが、トラスツズマブ2年投与群は1年投与群に対して無病生存率(HR: 0.99, 95%CI; 0.86 – 1.14)、全生存率(HR: 1.05, 95%CI; 0.86 – 1.28)ともに有意な改善を示せなかった。心機能評価では2年投与群(7.17%)と1年投与群(4.10%)と、有意に2年投与群においてイベントが多い事が示された。

以上の結果より、現時点では術後トラスツズマブの至適投与期間は1年である。

化学療法を行わない術後トラスツズマブ単独療法

術前、術後に化学療法を行わずにトラスツズマブ治療を単独で行うことに関しては根拠が存在しない。したがって、現時点では術後トラスツズマブ単独治療は臨床試験でのみ行われるべきである。

【検索式・参考にした2次資料】

Pubmedでの検索語: Trastuzumab, Adjuvant, Neoadjuvant, Breast Cancer, HER2

参考文献

1. Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236-244.
2. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
3. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283.
4. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy

for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-1684.

5. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4491-4497.

6. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5700-5706.

7. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-384.

8. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228-233.

9. Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5685-5692.

10. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809-820.

11. Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 741-748.

12. Goldhirsch A, Piccart M, Procter E et al. HERA TRIAL: 2 YEARS VERSUS 1 YEAR OF TRASTUZUMAB AFTER ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN WOMEN WITH HER2-POSITIVE EARLY BREAST CANCER AT 8 YEARS OF MEDIAN FOLLOW UP. *Annals of Oncology* 2012; 23: issue suppl 9 LBA6_PR.

CQ16. トラスツズマブ終了直後の患者に妊娠は勧められるか？

【推奨グレード】(D)

トラスツズマブ終了後 6 ヶ月以内の妊娠は勧められない。

【背景・目的】

トラスツズマブが妊娠や新生児に及ぼす影響について、過去にはケースシリーズで羊水過少症や無羊水症が多く報告されているほか、合併症による新生児の死亡も報告されている。しかし、トラスツズマブによる補助療法終了後の妊娠に関する安全性はほとんど検討されていない。

【解説文】

1. トラスツズマブが妊娠や新生児に与える影響

トラスツズマブ投与終了後の妊娠の安全性について論じる前に、そもそもトラスツズマブが妊娠や新生児に与える影響についての事実を整理する必要がある。過去にはケースシリーズのみの報告であったが、2013年、これらのシステムティックレビューが発表された¹⁾。トラスツズマブ投与中の偶発的妊娠 18 例における新生児 19 例に関する報告で、転移再発乳癌治療中に妊娠が判明した症例が 10 例(55.6%)、補助療法中に妊娠が判明した症例が 8 例である。

妊娠中の合併症に関しては、15 例(83.3%)は妊娠中期/後期にトラスツズマブが投与されており、そのうち 11 例(73.3%)が羊水過少症または無羊水症を認めた。4 例はトラスツズマブの中止によって羊水過少症や無羊水症が改善された。一方でトラスツズマブを妊娠初期のみに投与された 3 例ではこれらの発現はなく、両者には統計学的に有意差を認めた(P=0.043, Fisher's exact test)。

新生児の合併症に関して、19 例の新生児(双児 1 組)について、10 例(52.6%)は健康な新生児であったが(トラスツズマブを妊娠初期のみに投与された 3 例を含む)、9 例は何らかの障害を有していた。うちわけは一過性過呼吸 1 例、新生児呼吸促迫症候群 1 例、肺障害と腎不全の合併 1 例、クレアチニン上昇と呼吸促迫症候群の合併 1 例、多器官の未発育に関連した障害 2 例、呼吸不全、重篤な毛細管関連症候群、遷延する感染症および壊死性腸炎の合併 1 例、重篤な肺低形成と無気肺の合併 1 例、敗血症 1 例であった。妊娠中に羊水過少症または無羊水症を合併した妊娠 11 例のうち新生児 8 例(双児 1 組を含む)に何らかの障害を認めた。新生児の予後に関しては、出産時健康であった新生児 10 例は観察期間 9 ヶ月の時点で健康であったが、障害のある新生児 9 例中、4 例は出産から 5.25 ヶ月以内に死亡した。

以上より、本報告はトラスツズマブ投与中に妊娠が判明した場合にはトラスツズマブを中止すべきであると結論付けている。