

抗がん剤適正使用のガイドライン (案)

乳がん

高嶋 成光*¹ 佐伯 俊昭*²[*Jpn J Cancer Chemother* 29(6):1025-1046, June, 2002]

はじめに

乳がんは固形がんのなかで薬物療法によく反応すること、手術可能早期乳がんでも微小転移を伴う全身病として取り扱うことが本邦でも受け入れられ、乳がん治療における薬物療法の重要性について異論はない。

しかし、外科医が乳がんの手術から薬物療法まで担当してきた本邦の特殊性が、薬物療法を外科療法の補助的役割に位置付け、安全性と簡便性を優先したいいわゆる mild な治療法が多く行われてきたことは否定できない。近年、薬物療法を専門とする medical oncologist が乳がん治療に参加するようになり、外科医との協調の下に治療体系が整備されつつあるが、もともになるエビデンスのほとんどが海外で行われた臨床試験であることは残念である。

したがって、本報告書に示す治療法の多くは国際的標準治療であり、これらが本邦での実地医療として定着するためには、乳がん治療医が臨床腫瘍学、臨床薬理学などの研鑽を積むとともに、有効性、安全性を科学的に評価するための臨床試験の重要性を認識し、積極的に取り組む姿勢が必要である。なお、本文の内容は「抗がん剤適正使用委員会」の研究としてまとめたものであり、関連

学会のガイドラインとは直接関係ないことをお断りする。

I. エビデンス解析の目的と方法

impact factor の考察はしていないが、Medline にて検索し得る国際的評価の高いジャーナルに限定した。ただし、American Society of Clinical Oncology (ASCO) の proceeding は参考文献として用いた。本邦の医療の現状を考慮して、実地医療での治療方針の決定の参考に邦文論文に基づいた推奨レベルも示した。

II. エビデンスレベルと推奨レベルの考え方

エビデンスレベルは Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) の quality of evidence の基準を用いた¹⁻³⁾。推奨レベルは、エビデンスの質が Ia あるいは複数の Ib が存在する場合、および多数の IIa, III の研究が行われていて国際的なコンセンサスが得られている治療法は「強く推奨される」と表記した。しかし、海外でのエビデンスレベルは高いものの、コンセンサスが十分でなく、本邦の医療現場での実施には、海外の臨床試験と同じデザインの追試が必要と考えられる治療法は筆者の判断で、「推奨されるが本邦ではさらなる検討が必要」と注釈を付加した。推奨

*² 国立がんセンター東病院・化学療法科

表 1 乳がんの進行度と治療法の選択

進行度	0	I	II	III	IV
頻度 (%)	12.4	41.8	33.1	8.0	4.7
治療法	手術	手術	手術→化療	化療→手術	化療・放治
目的	治癒	治癒	治癒	治癒	緩和医療
5年生存率 (%)	98	90	70	50	15

米国の結果⇔本邦の結果とほぼ同じ。各病期ごとに治療の目的と推薦治療が異なる。病期別の頻度は米国のもの。

される標準的治療法が複数で、最もよい治療法が不明あるいは検討中の場合は、「推奨されるが患者と主治医の判断による」と記載した。さらに、臨床試験のエビデンスの質が不足している場合、あるいは国際的なコンセンサスが現時点で確立されていない治療法については、「現時点では推奨できない」とした。実地医療では行ってはならない治療法については「推奨できない」とし、「行うべきでない」と注釈を加えた。治療薬については、原則として同系薬剤はすべての臨床試験結果が同じ場合は、個々の薬剤別の推奨レベルは示していない。しかし、本来エビデンス解析は各薬剤別に行う必要もあるので、できるだけ記述した⁴⁾。

III. 乳がん薬物療法の位置付け (対象)

乳がんは臨床病期で予後に大きな差があり、「治癒か症状緩和か」で治療の目的が異なってくる(表1)³⁾。つまり、臨床病期による薬物療法の位置付けを明らかにし、さらに推奨できる治療の優先順位を決定した。対象は全身療法としての薬物治療が推奨される場合に限定し、局所治療は必ずしも全身治療が優先されないので別に記載した。治療順位は、一次治療、二次治療などと分類し、薬剤選択は一次選択薬剤、二次選択薬剤などと表記した。

IV. 乳がん薬物療法が行われる時期

薬剤が使用される時期と特殊な治療法などの観点から、1. 予防的薬物療法、2. 術後補助療法、3. 転移性乳がんの薬物療法、4. 術前補助療法、5. 強化化学療法、6. 局所療法に分類した。

V. 乳がん薬物療法の種類 (方法)

乳がん薬物療法は化学療法と内分泌療法に分類

した。分子標的薬剤については、7. 新規薬剤として別に記載した。

1. 予防的薬物療法

乳がんはBRCA-1, BRCA-2などの遺伝子異常を背景とした家族集積が報告されており、高危険群に対して予防的薬物療法が試みられた^{5,6)}。(NSABPのP-1 trial, および骨粗鬆症を有する閉経後女性に対するRaloxifenを用いた試験では、TAM, Raloxifenは乳がん発症率を低下させたが、深部静脈血栓症の頻度に有意の上昇を認めた。臨床試験の質はIbとなるが、有害事象、医療経済、発症率の低下に対する評価など多くの解決できない問題もあり、予防的療法そのものに対する評価も併せて推奨レベルは低くなる^{7,8)}。なぜなら、ASCOのガイドラインでもTAMはP-1 trialに登録された高危険群(乳腺の生検の既往があり、非浸潤性小葉がん、異型乳管上皮の診断を受けた患者、あるいは家族性乳がんでない乳がん家系)を有する患者にのみ適用する。TAM 20 mg/day 5年間の予防投与が子宮がん、血栓などの発症率を上昇させることを考えると、安全であるという結論は現時点では導かれない。臨床試験の継続が必要である、などの注釈が示されている。本邦では、保険制度上予防投与は不可能である。

エビデンスの質: Ibが少し。

推奨の強さ: 国際的なコンセンサスが得られていないので、現時点では推奨できない。

2. 術後補助療法

術後補助療法の目的は治癒であり、2001年のSt. Gallen乳がん補助療法国際会議でコンセンサスの得られた治療法が標準的治療として推奨される(表2)⁹⁾。Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG)のメタアナリシス

表2 原発性乳がんの補助療法

		リンパ節転移陰性		リンパ節転移陽性	
		低危険群	中～高危険群	1～3個	4個以上
閉経前	HR 陽性	なし	化学療法+TAM 5年	化学療法+TAM	化学療法+TAM
or					
LH-RH agonist+TAM					
	HR 陰性	なし	化学療法	化学療法	化学療法
閉経後	HR 陽性	なし	TAMのみ	TAMのみ	化学療法+TAM
or					
	HR 陰性	なし	なし	化学療法+TAM	化学療法
or					
化学療法					

(欧州の標準的治療法—ESMO Educational Book 1998 から改編)

の結果では、乳がん術後の補助療法は健存率、生存率ともに無治療群より治療群が有意差をもって優れている(図1, 2)¹⁰⁾。しかし、乳がんの予後因子であるリンパ節転移を考慮すると、すべてのリンパ節転移陰性(n0)患者に対する補助療法の有用性は明確でなく、n0のlow riskには補助化学療法は推奨されていない¹⁰⁻¹⁴⁾。

エビデンスの質: Ia

推奨の強さ: 国際会議のコンセンサスが得られており、リンパ節転移陽性例(n+)には、再発の危険因子を有するすべての治癒切除可能であった症例に補助療法を行うことは強く推奨できる。

1) 術後補助療法の種類

内分泌療法に感受性のある症例は、ER陽性あるいはPgR陽性である。ER陽性の定義については、測定方法により異なる。DCC法、ELISA法により定量を行う場合は、それぞれの測定法における基準値により決定する。免疫染色法についても、使用する抗体により測定法、基準値が異なるので各施設における判定基準を用いる。内分泌療法感受性症例には原則として内分泌療法あるいは化学療法単独治療が行われる(表3)。この他、HER2/neu(c-erbB2)の発現などでさらに感受性を修飾することは、現時点ではエビデンスが十分でない¹⁵⁾。

2) 術後補助化学療法

EBCTCGのメタアナリシスでは、anthracyclineを含む補助化学療法(Aレジメン)が、CMFより健存率、生存率で有意に優れていた¹⁶⁾。Aレジメンには、AC, FAC, FEC, ECなどが汎用されている。NIH 2000の国際会議の報告では、FAC=FEC>AC=ECとされていたが、比較試験でのエビデンスはない¹⁷⁾。

エビデンスの質: Ia

推奨の強さ: Aレジメンが最も強く推奨される。なお、このレジメンに5-FUが必要かどうかは、現時点では明らかでない。リンパ節転移4個以上の再発高危険群には5-FUを含んだレジメンを推奨する考えもある。

各論

・ Anthracyclineを含むレジメン

用法・用量

n+の原発性乳がんを対象にしたCALGB 8541試験は、CAFの低用量(300/30/300 mg/m²)と中等用量(400/40/400 mg/m²)、さらに高用量(600/60/600 mg/m²)の無作為化比較試験であり、中等用量(400/40/400 mg/m²)と高用量(600/60/600 mg/m²)に比較し、低用量治療群の再発症例が有意に多く、CAFの標準的用量は中等用量(400/40/400 mg/m²)以上とされた¹⁸⁾。さらに、後方解析でHER2高発現症例では高用量(600/60/600 mg/m²)の生存率が他の2群に比較して高く、HER2/

12R—Recurrence(all ages)in polychemotherapy trials

Annual rates in:	years 0-4	years 5-9 (or 5+)	years 10+
N neg. Cytotoxic	6.06% SD 0.37	4.80% SD 0.51	
Control	8.50% SD 0.44	3.99% SD 0.52	
N pos. Cytotoxic	12.70% SD 0.32	6.98% SD 0.44	5.57% SD 0.94
Control	17.82% SD 0.41	8.37% SD 0.54	4.98% SD 1.11

12M—Mortality (all ages)in polychemotherapy trials

Annual rates in:	years 0-4	years 5-9 (or 5+)	years 10+
N neg. Cytotoxic	3.23% SD 0.26	4.59% SD 0.49	
Control	3.99% SD 0.29	4.85% SD 0.52	
N pos. Cytotoxic	7.47% SD 0.23	7.47% SD 0.40	4.94% SD 0.79
Control	8.73% SD 0.26	9.90% SD 0.49	7.65% SD 1.14

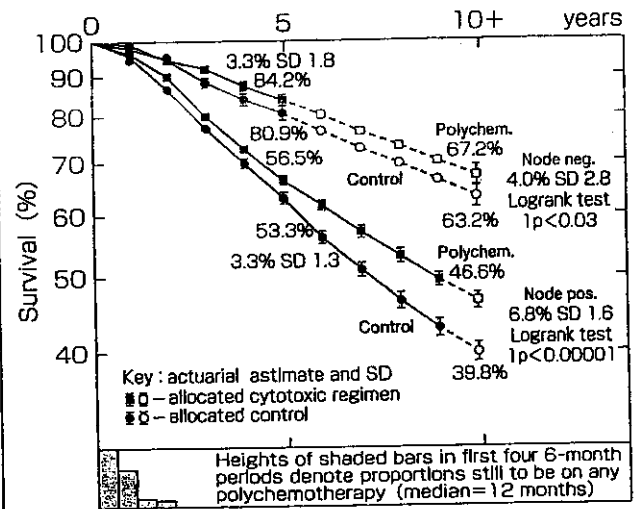
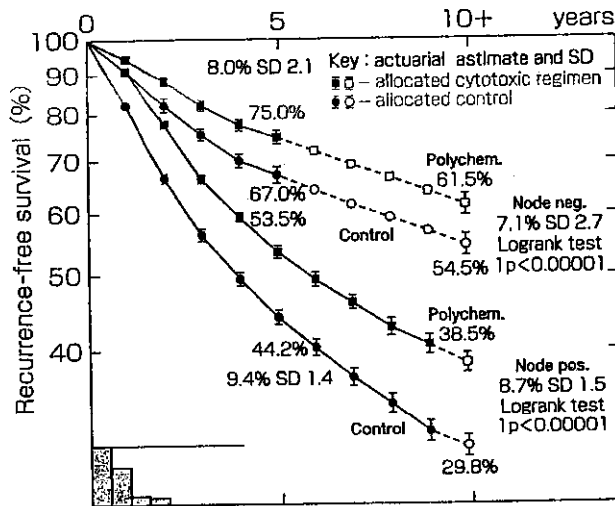


図1 乳がん術後補助化学療法
多剤併用療法群と手術単独群の健存率と生存率

3R—Recurrence(all ages)in tamoxifen trials

Annual rates in:	years 0-4	years 5-9 (or 5+)	years 10+
N neg. Cytotoxic	3.62% SD 0.12	4.07% SD 0.26	
Control	5.22% SD 0.15	4.04% SD 0.27	
N pos. Cytotoxic	11.35% SD 0.20	6.80% SD 0.28	5.19% SD 1.16
Control	15.29% SD 0.24	7.74% SD 0.34	5.04% SD 1.35

3M—Mortality (all ages)in tamoxifen trials

Annual rates in:	years 0-4	years 5-9 (or 5+)	years 10+
N neg. Cytotoxic	2.14% SD 0.09	3.59% SD 0.23	
Control	2.62% SD 0.10	4.10% SD 0.25	
N pos. Cytotoxic	6.98% SD 0.14	7.10% SD 0.26	5.67% SD 0.99
Control	8.21% SD 0.16	8.77% SD 0.31	6.50% SD 1.17

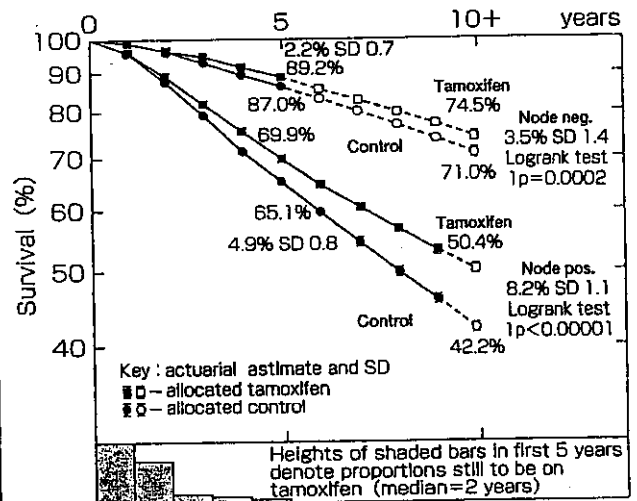
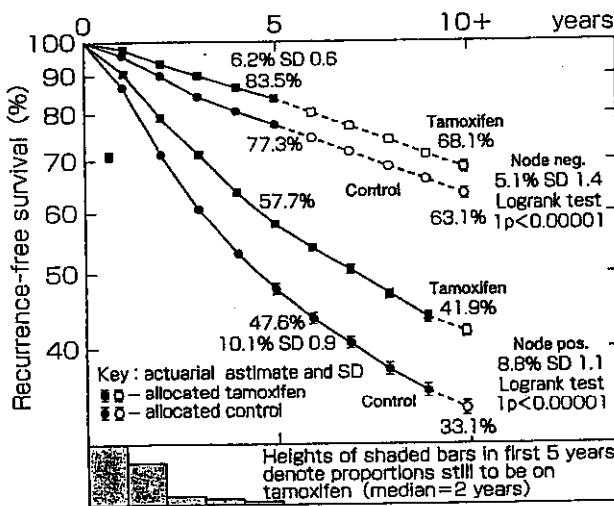


図2 乳がん術後補助内分泌療法
tamoxifen 投与群と手術単独群の健存率と生存率

neu 高発現症例では anthracycline の用量・効果に正の相関性があると考えられた¹⁹⁾。したがって、AC あるいは CAF の北米における標準的用量は (60/600 あるいは 600/60/600 mg/m²) である²⁰⁾。

AC レジメンでは、NSABP-B-22, B-25 で CPA の用量を増加させた比較試験が行われたが、健存率、生存率とも差を認めず、CPA の高用量は生存率の改善をもたらさないことが示された^{21,22)}。し

表3 原発性乳がんの補助療法

治療法	リンパ節転移陰性		リンパ節転移陽性
	低危険群	高危険群	
化学療法	なし	anthracyclineを含むレジメン ≥CMF	anthracyclineを含むレジメン ≥CMF
内分泌療法 (内分泌療法感受性のある群)	なし or TAM 5年	TAM 5年	閉経前 TAM 5年 or TAM 5年+LH-RH analogue 閉経後 TAM 5年

(1998年 St. Gallen 乳がん補助療法国際会議におけるコンセンサスを2001年の会議を参考に改編)

たがって AC (60/600 mg/m²) が標準的治療とされた。次に CALGB 9344 試験では、AC の ADM の用量増強効果についての検討が試みられたが、4年目の中間解析では ADM を 60 → 75 → 90 mg/m² に増量しても健存率、生存率に有意な差を認めていない²³⁾。

EPI を含むレジメンも多く報告されている。カナダのグループは CPA 75 mg/m² po day 1~14 + EPI 60 mg/m² day 1 & 8 + 5-FU 500 mg/m² day 1 & 8 を 28 日間隔で投与する Canadian CEF を報告した²⁴⁾。本邦では CEF (500 mg/m² + 60 mg/m² + 500 mg/m² day 1 q4 wks) と CMF の比較試験が行われ、追跡調査中である。この試験の EPI の dose intensity (用量強度) は Canadian CEF の半量 (15 mg/m²/week) である。Coombes らは、FEC 2 レジメンとして EPI (13 mg/m²/week) と iv CMF の比較試験を報告しているが、この用量でも iv CMF より優れた健存率と生存率を示している²⁵⁾。フランスでは FEC 50 vs FEC 100 の比較試験が行われ、健存率、生存率で FEC 100 が有意に優れ、さらに毒性面でも耐用性が示され FEC 100 を標準的としている²⁶⁾。EPI の標準的用量強度は 25~30 mg/m²/week とされる。

標準的と考えられる用法・用量

FAC: 5-FU 500~600 mg/m², ADM 40~60 mg/m², CPA 500~600 mg/m² day 1 q3 wks

INT 0102 CAF: CPA 100 mg/m² day 1~14, ADM 30 mg/m² day 1 & 8, 5-FU 500 mg/m²

day 1&8 q4wks

AC: ADM 60 mg/m², CPA 600 mg/m² q3wks

FEC 50: 5-FU 500 mg/m², EPI 50 mg/m²,

CPA 500 mg/m² q3wks

FEC 100: 5-FU 500 mg/m², EPI 100 mg/m²,

CPA 500 mg/m² q 3 wks

Canadian CEF: 5-FU 500 mg/m² day 1 & 8,

EPI 60 mg/m² day 1 & 8, CPA 75 mg/m² day 1~

14 po q4wks

(参 考)

Japanese CEF: 5-FU 500 mg/m² day 1 & 8,

EPI 60 mg/m² day 1, CPA 500 mg/m² day 1 & 8

q 4 wks

AC (JCOG): ADM 40 mg/m², CPA 600 mg/m²

q3wks

ADM 20 mg/m² day 1 & 8, CPA 100 mg/body

day 1~14 q4wks²⁷⁾

CAF: 5-FU 500 mg/m², ADM 50 mg/m², CPA

500 mg/m² q3wks²⁸⁾

DI (dose intensity (mg/m²/week)¹⁸⁻³⁰⁾

ADM: 13~20 mg/m²/week

EPI: 13~33.3 mg/m²/week

CPA: 200~300 mg/m²/week (iv), 37.5~50

mg/m²/week (oral)

5-FU: 200~300 mg/m²/week (iv)

期 間

NSABP では、AC 4 サイクルを標準的として

いる。米国 Intergroup では、CAF 6 サイクルを標

準的としており、Aレジメンのサイクル数は4~6サイクルである¹⁷⁾。フランスのグループはFEC 50の3サイクルと6サイクルの比較試験を行い、3サイクルより6サイクルが健存率、生存率で優れていた³⁰⁾。NIH 2000のコンセンサス報告でも4~6サイクルを3~6か月で終了させることを推奨している。

エビデンスの質: 複数のIaとIbの結果がある。

推奨の強さ: ACでは安全性とコンプライアンスでCAFより優れるが、直接比較がなく推奨レベルは同等である。

CMF

メタアナリシスでは、CMFよりAレジメンが健存率で有意に優れていたが、大規模なCMF vs Aレジメンの無作為化比較試験の結果は健存率、生存率ともにCMF=Aレジメンの結果が報告されている^{10,23-31)}。

エビデンスの質: 複数のIbがある。しかし結果が必ずしも同じでないこと、Aレジメンが有意であることのエビデンスの質がIaであることから、術後補助化学療法としてCMFを推奨する強さはAレジメンよりは弱くなる。St. Gallen 2001のコンセンサスではclassical CMF(経口のCPA)はAレジメンと同等と考えられるとされており、classical CMFを補助療法に用いることは強く推奨できる。

用法・用量

CMFの用法・用量は多彩である。

classical CMF: CPA 100 mg/m² day 1~14, MTX 40 mg/m² day 1 & 8, 5-FU 500 mg/m² day 1&8 q 4 wks×6 cycle

iv CMF: CPA 600 mg/m² day 1, MTX 40 mg/m² day 1, 5-FU 600 mg/m² day 1 q3wks×6~9 cycle

DI: CPA 200~350 mg/m²/week, MTX 13~20 mg/m²/week, 5-FU 200~300 mg/m²/week

エビデンスの質: 複数のIaとIb

推奨の強さ: 補助化学療法として強く推奨される。ただし、再発高危険群にはAレジメンがより強く推奨される(後述)。

本邦ではCPA 100 mg/body (po) day 1~14, MTX 40 mg/m² day 1 & 8, 5-FU 500 mg/m²

day 1 & 8 q 4 wksで1サイクルを6サイクル行うことが保険上認められたレジメンである。

DI: CPA 262 mg/m²/week, MTX 20 mg/m²/week, 5-FU 250 mg/m²/week

エビデンスの質: IIbが一つだけ³²⁾。

推奨の強さは、海外の臨床試験で行われたレジメンのDIと比較しても、本邦の用量は海外で汎用されている用量のレンジ内に入っており(CPAは少ない)、本邦で認可されているレジメンは推奨できる。

期間

CMFは、海外では6~9か月(6~12サイクル)が標準的であり、さらにBonadonnaらも6か月と12か月の比較試験を行っている。この試験で6か月と12か月でDFS、健存率に差がなく、毒性で12か月が劣ることから治療期間は6か月が最も強く推奨できる¹²⁾。EBCTCGのメタアナリシスでも同様であった¹⁶⁾。CMF単独で3か月投与は、現在海外でも第III相試験の標準的レジメンではなく推奨できない。なお、iv CMFはq3wksで9サイクル行われる³³⁾。

・Taxanes (PaclまたはDoc)

北米の多施設共同で行われたCALGB 9344試験は、AC 4 cycle vs AC 4 cycle followed by Pacl 4 cycleの比較である。2年経過した中間解析ではAC 4 cycle+Pacl 4 cycleが健存率で有意に優れていた²³⁾。しかし、観察期間が4年となった時点で両群間のDFS、生存率に差がなくなっており、NSABP B-28の中間解析でもtaxaneを追加する意義は認められない。NIH 2000では実地医療でPaclを補助療法に用いることは現時点では推奨していない¹⁷⁾。

エビデンスの質: 無作為化比較試験の結論がでない。

推奨の強さ: 実地医療では強く推奨できない。

・経口フッ化ピリミジン系薬剤

本邦で汎用されている補助化学療法剤として経口フッ化ピリミジン系薬剤がある。低い毒性と簡便性が特徴である。しかし、本邦(アジアの一部地域)での使用に限られており、市販後数10年経過した現在でも有害事象の頻度・強度についての情報に乏しい。補助療法での有効性についての臨

床試験は ACETBC (adjuvant chemoendocrine therapy for breast cancer) の結果がある^{34,35)}。症例が比較的少なく不完全例が多いこと、メタアナリシスに用いた個々の臨床試験の質が比較的低いことなどに問題がある。また、治療デザインが複雑で、経口フッ化ピリミジンの補助療法における有用性を証明することは困難である。手術単独群との比較試験でも有用性は明らかでない³⁶⁾。

エビデンスの質: Ia

推奨の強さ: 現在の本邦の乳がん治療は海外の臨床試験結果に基づいて構築されており、本邦だけの臨床試験のエビデンスでは推奨できない。つまり、経口剤と世界的標準治療である CMF, A レジメンとの比較試験結果が存在しないことは重大な問題である。

・治療レジメンの比較

2000年までに CMF vs A レジメンの大規模な15試験が行われた。EBCTCG のメタアナリシスでは、健存率、生存率ともに A レジメンが優れていた¹⁶⁾。10年目の健存率では CMF 57.9%に対し、A レジメンは 61.4%であり、absolute gain は 3.5%であった。さらに生存率でも CMF 63.4%, A レジメン 68%と 4.6%改善がみられた。毒性面では、A レジメンが慢性心不全の発症率 1%, 急性白血病が 0.02%に認められている。ASCO 2001では、毒性は A レジメンが CMF より強いが、健存率、生存率の改善は A レジメンが優れていることを示し、A レジメンが CMF より推奨できる治療法とした。ただし、n0 では生存率の改善は 1.7%であり、心疾患の既往のある患者、n0 の患者には CMF も十分推奨できるとしている³⁷⁾。

エビデンスの質: Ia

推奨の強さ: 再発リスクの少ない症例、n0 の症例以外は A レジメンが最も勧められる。ただし、NIH 2000 の報告では A レジメンを受けることのわずかな生存率の改善と、心不全、白血病などの危険因子のわずかな増悪についてインフォームド・コンセントを行い、患者が決定するべきであると注釈をつけている。

3) 術後補助内分泌療法の種類と適応

・抗エストロゲン剤 (TAM)

補助療法における内分泌療法の必要性

補助内分泌療法 (TAM) の有用性は、EBCTCG のメタアナリシスの解析でリンパ節転移の有無にかかわらず、健存率、生存率ともに有用性が示されている³⁸⁾。ER 陽性症例が閉経の有無にかかわらず明らかに有利であり、ER 陰性症例では有意差はあるものの陽性例に比べその有用性は劣る。NSABP B-23 では ER 陰性群に対する TAM の投与で健存率が TAM 非投与 (placebo) 群より悪い傾向にあり、ER 陰性症例に対する TAM の投与は慎重に行うべきと警鐘している³⁹⁾。PgR については、陽性群では ER 陽性よりはやや劣るものの、内分泌療法に対する感受性は高く、St. Gallen のコンセンサスでは ER 陰性でも PgR 陽性症例は内分泌療法の適応としている (表 2, 3)⁹⁾。

エビデンスの質: Ia, 複数の Ib

推奨の強さ: 内分泌感受性症例 (ER 陽性あるいは PgR 陽性例) のみに強く推奨される。ER 陰性かつ PgR 陰性例に対しては、TAM は推奨されない。むしろ使用しないほうが好ましい。

投与期間

EBCTCG の解析で 2, 5, 10 年間の比較をしており、2 年間より 5 年、10 年が有意に健存率、生存率ともに改善していた^{10,38)}。5 年と 10 年では明らかな差を認めず、TAM の長期投与による二次発がんの頻度の上昇から 5 年が推奨されている。本邦では TAM の投与期間は 2 年が一般的であるが、早急に 5 年投与に移行するべきである。また、二次発がんの頻度も含めて、長期投与における毒性の評価も行う必要がある。

・卵巣機能抑制 (廃絶)

閉経前乳がん患者に対する内分泌療法として卵巣機能抑制がある。卵巣摘出術、放射線照射による廃絶から、近年 LH-RH agonist (leuteinizing-releasing hormone agonist) による内科的卵巣機能抑制が行われるようになった。EBCTCG のメタアナリシスでも閉経前・ER 陽性症例に対する補助療法としての卵巣機能廃絶は健存率、生存率を改善している⁴⁰⁾。

エビデンスの質: メタアナリシスを含め複数の Ia

推奨の強さ: 強く推奨される。

卵巣機能抑制の方法

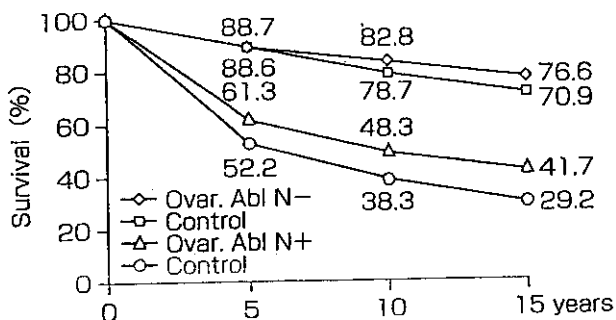


図3 閉経前乳がん術後補助内分泌療法
 卵巢機能廃絶群と手術単独群の健存率と生存率
 (EBCTCG, Lancet 1996)

Scottish トライアルでは、主として卵巢摘出術、放射線療法による非可逆的な卵巢機能抑制、つまり廃絶の評価が行われた⁴¹⁾。しかし、乳がん患者でも出産を希望する場合、あるいは更年期障害、骨粗鬆症など E2 低下がもたらす非可逆的有害事象を患者が好まない場合には LH-RH agonist が推奨される。補助療法において放射線照射、卵巢摘出と LH-RH agonist の大規模な比較試験は行われていないが、転移性乳がんでは卵巢摘出と LH-RH agonist の比較試験が行われ、生存期間に差は認めていない^{42,43)}。

エビデンスの質: 方法論に関しては IIb 以下

推奨の強さ: 卵巢機能抑制の方法は患者の選択による。

内分泌単独療法と化学療法との比較

1999 年の ASCO では化学療法との比較、あるいは化学療法単独と化学療法+LH-RH agonist (主として Goserelin) の比較試験の結果が発表された。NIH 2000, St. Gallen の報告でも閉経前乳がんが内分泌感受性症例には LH-RH agonist は有効であるとした⁴⁰⁻⁵¹⁾。

エビデンスの強さ: 複数の Ib

推奨の強さ: 強く推奨される。ただし、内分泌単独療法は化学療法と同等に健存率、生存率を改善すると考えられており、化学療法より優れているとする判断はなされていない。

内分泌併用療法と化学療法との比較

LH-RH agonist 単剤と LH-RH agonist+TAM の併用内分泌療法の優劣は不明である。内分泌療法単独と化学内分泌療法を比較した試験も少ない。内分泌感受性症例でもリンパ節転移陽性症例

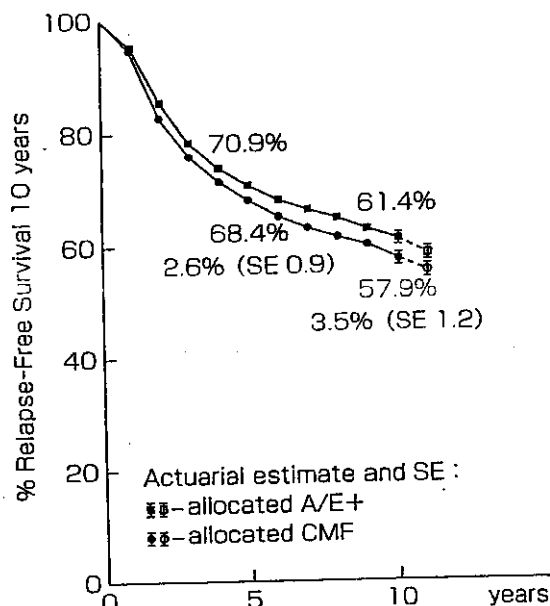


図4 乳がん術後補助化学療法
 anthracyclineを含む多剤併用療法とCMF
 との健存率 A/E: 61.4%, CMF: 57.9%,
 absolute gain: 3.5% (SE 1.2) (EBCTG
 Oxford 21-23, September, 2000)

の再発高危険群 (転移個数4個以上) に対する LH-RH agonist 単独治療についてはコンセンサスが得られていない。NIH 2000, St. Gallen 2001 でも n0 再発危険群には内分泌単独療法は推奨されるが、リンパ節転移個数4個以上には推奨できないとする意見が多い¹⁷⁾。エビデンスが足りないため、現時点ではこの群に対する内分泌単独治療の推奨は不明である。化学療法との同時併用は、化学療法による無月経の評価が困難であり議論の余地がある。化学療法終了後の LH-RH agonist 投与については、妥当性は認められるものの、現在進行中の臨床試験の結果による。したがって、閉経前乳がんの補助療法として、n0 内分泌感受性かつ n+再発高危険群には、化学療法がまず推奨されるべきで、TAM あるいは LH-RH agonist を併用した場合のエビデンスは未だ不十分である。投与期間についても臨床試験により2~5年と異なっており、評価不能である。併用ホルモン療法についても臨床試験は行われているが、結果のでているものはいずれも小規模で、有用性を証明するエビデンスは IIb である。

エビデンスの質: 複数の Ib

推奨の強さ: 内分泌感受性かつ閉経前全般に、n0再発高危険群には強く推奨される。n+再発高危険群には推奨するだけのコンセンサスが得られていない。特に米国では、閉経前の内分泌感受性症例に対する推奨治療は化学療法である。その後内分泌療法剤を使用する化学内分泌療法を推奨している⁵²⁾。

・アロマターゼ阻害剤

閉経後乳がん補助療法におけるアロマターゼ阻害剤の有用性は現在進行中の臨床試験の結果を待つべきであり、現時点ではエビデンスはない。

エビデンスの質: なし

推奨の強さ: 現時点では、実地医療として推奨できない。

4) 術後補助化学内分泌療法

n+内分泌感受性症例には、化学療法にTAMを併用することはTAM単独より健存率で有利である^{53,54)}。n0でもNSABP B-20では健存率の改善が認められている⁵⁵⁾。

エビデンスの質: 複数のIb

推奨の強さ: 強く推奨できる。

5) 術前補助療法

Stage IIIあるいはStage IIでも腫瘍径が3cm以上の原発性乳がんを対象に乳房温存率および生存率の向上を目的に行われている。乳房温存率を高める目的では有用性が認められるものの、生存期間の延長あるいは生存率の向上に寄与したエビデンスは低くレベルIIbであり、推奨レベルはBである^{56,57)}。しかし、Stage IIIは予後が不良なため、実地医療では広く行われている。

3. 転移性乳がんの薬物療法

1) 転移性乳がんの治療戦略

転移性乳がんの治療目的は治癒ではなく症状緩和による延命である。内分泌感受性の有無、生命予後の観点から治療を選択する。内分泌感受性があり、多発の肝臓転移、肺転移がなくPSのよい症例には内分泌療法が優先される。ただし、内分泌感受性があっても生命予後が不良と考えられる症例には化学療法が優先されることもある(図5)^{58,59)}。

2) 化学療法

化学療法を行うことの意義

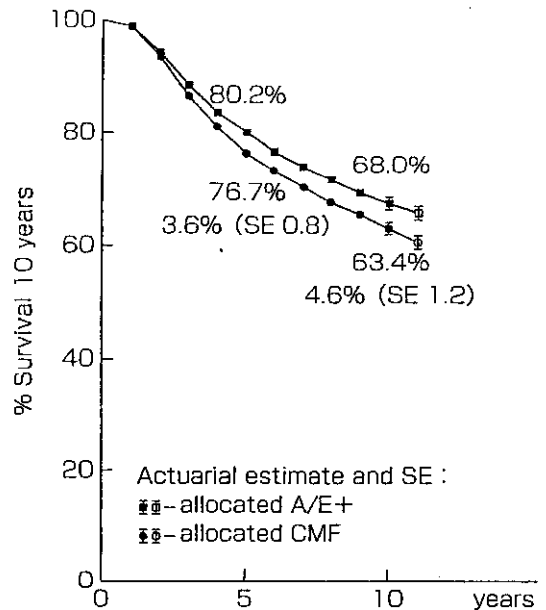


図5 乳がん術後補助化学療法 anthracyclineを含む多剤併用療法とCMFとの生存率 A/E: 68%, CMF: 63.4%, absolute gain: 4.6% (SE 1.2) (EBCTG Oxford 21-23 September, 2000)

転移性乳がんに対する化学療法の有用性については、一次治療での緩和医療との比較試験はほとんどされていない。評価項目を無増悪期間とすれば、化学療法の有用性は臨床経験的に有意義とされる。したがって、転移性乳がんの一次治療としての化学療法による延命を証明する臨床試験結果のエビデンスはほとんどないが、化学療法を行い、complete response (CR) となった症例の生存期間の延長は認められている^{60,61)}。乳がんは固形がんのなかでは中等度化学療法が有効ながん腫とされ、転移性乳がんに化学療法を行うコンセンサスは得られている。

エビデンスの質: IIb

推奨の強さ: 延命効果(高いQOLを保った延命にある)として、強く推奨できる。治癒を目的とすることは強く推奨できない。

選択薬剤

乳がんの一次選択化学療法薬剤は anthracycline系である。二次選択薬剤として taxanes系がある。その他 CPA, 5-FU, MMC, VCR, CDDP, CPT-11などが三次選択薬剤として使用される⁶⁰⁻⁷³⁾。