

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道外科雑誌 (2014.12) 59(2):33-37.

転移再発乳癌に対する内分泌療法 北海道内医師のアンケート調査からの考察

高橋 将人, 大村 東生, 北田 正博, 九富 五郎, 細田 充主,
増岡 秀次, 渡邊 健一, 渡部 芳樹, 山下 啓子, 平田 公一

転移再発乳癌に対する内分泌療法 －北海道内医師のアンケート調査からの考察－

高橋 将人¹⁾ 大村 東生²⁾ 北田 正博³⁾ 九富 五郎⁴⁾ 細田 充主⁵⁾
増岡 秀次⁶⁾ 渡邊 健一¹⁾ 渡部 芳樹⁷⁾ 山下 啓子⁵⁾ 平田 公一⁴⁾

要 旨

乳癌の再発は術後早期であるとは限らない。特にエストロゲン受容体（ER）陽性乳癌の再発は5年内分泌治療終了後、長い場合には10年以上経過した後にも起こりうる。術後治療中および術後治療終了後に再発した場合の治療選択については、ほぼ統一されている状況もあれば、治療選択が医師の独自の見解により決定されている場合もありうる。

平成25年1月北海道地区の日本乳癌学会認定施設15施設および関連施設30施設の乳癌治療に携わる医師53名に閉経前症例と閉経後症例に分け、再発乳癌内分泌治療に関する合計4問のアンケート調査を実施した。

27施設の35人の医師から回答が得られ、回収率は66%あった。

北海道内の乳癌診療に関わる医師の治療選択アンケートの結果を共有することは、標準治療の均てん化に重要であると考えられた。

Key Words：転移再発乳癌、内分泌療法、アンケート

はじめに

2010年の日本乳癌学会全国乳癌登録によると、79.8%の症例がエストロゲン受容体（ER）陽性であった¹⁾。その多くの症例は、閉経状況に応じた周術期内分泌療法が施行されている。現在の術後内分泌療法は5年投与が基本であるが、最近長期10年の投与が、再発予防に有効であるとの報告もあり、今後標準投与期間が変更される可能性がある^{2,3)}。

乳癌の再発は術後早期であるとは限らない。特に

ER陽性乳癌の再発は5年内分泌治療終了後、長い場合には10年以上経過した後にも起こりうる⁴⁾。術後治療中および術後治療終了後に再発した場合の治療選択については、ほぼ統一されている状況もあれば、治療選択が医師の独自の見解により決定されている場合もありうる。

北海道内の乳癌診療に関わる医師の治療選択アンケートを行い、情報共有を行った。

方 法

平成25年1月北海道地区の日本乳癌学会認定15施設および関連30施設の乳癌治療に携わる医師53名に対して、転移再発乳癌に対する内分泌治療についてアンケート調査を実施した。設問は、術後内分泌治療中再発症例の治療方針、および術後内分泌治療終了後症例の治療方針についての内容で、候補の治療法から日常診療で最もあてはまるものについて一つ選択して頂いた。それぞれ閉経前症例と閉経後症例に分け、全部で質問

2014年5月16日受付 2014年12月25日採用
独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター乳腺外科¹⁾

東札幌病院外科²⁾

旭川医科大学乳腺疾患センター³⁾

札幌医科大学消化器・総合、乳腺・内分泌外科⁴⁾

北海道大学病院乳腺外科⁵⁾

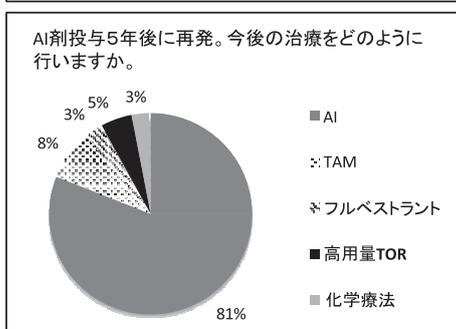
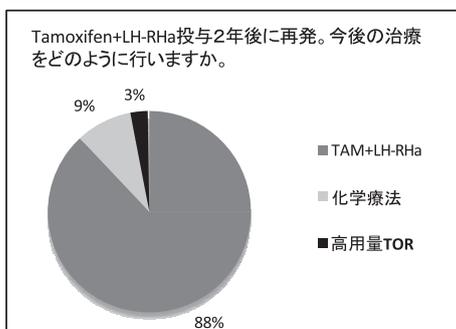
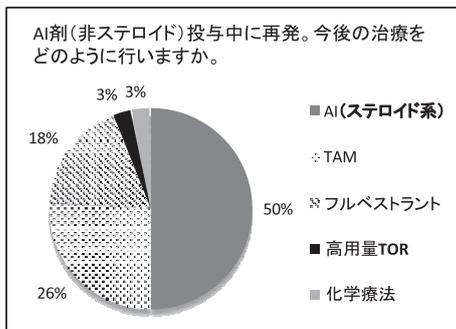
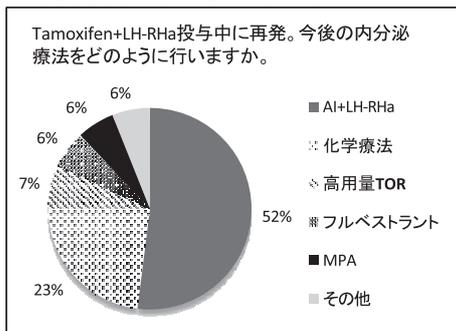
札幌ことに乳腺クリニック⁶⁾

札幌乳腺外科クリニック⁷⁾

は4問設定した。

再発治療に関する4つの質問の回答結果をグラフにまとめ、道内医師の選択の傾向、現在の標準的治療の確認、結果が割れた理由などにつき2月に回答者が集まり討議した。

〈再発後の内分泌治療について〉



27施設35人の医師から回答が得られた。(回収率66%)

Q1 閉経前ホルモン受容体陽性乳癌術後治療としてLH-RHアゴニスト併用したタモキシフェン5年間投与した。投薬終了2年後に再発した場合今後の治療をどのように行いますか？

88%の医師が、術後補助療法と同一のLH-RHアゴニスト+タモキシフェンを行うと回答した。化学療法を選択したのは9%、高用量トレミフェンの選択は3%であった。

Q2 LH-RHアゴニスト+タモキシフェン投与中の再発。今後の治療をどのように行いますか？

55%の医師がLH-RHアゴニスト+アロマターゼ阻害薬を選択した。次に多いのは化学療法で23%、その他はほぼ同数で、高用量トレミフェン、LH-RHアゴニスト+フルベストラント、合成黄体ホルモン剤(MPA)などが選択されていた。

化学療法を選択した回答者から、LH-RHアゴニスト+アロマターゼ阻害薬の有効性についてエビデンスとしては認めながらも、保険査定の可能性があり実施出来ないという意見が出された。

Q3 閉経後ホルモン受容体陽性乳癌治療としてアロマターゼ阻害薬5年間投与した。投薬終了5年後に再発した場合今後の治療をどのように行いますか？

アロマターゼ阻害薬を再び投与すると選択した医師が81%と最も多く、タモキシフェンの選択は8%、高用量トレミフェンの選択は5%であった。

Q4 非ステロイドアロマターゼ阻害薬投与中の再発。今後の治療をどのように行いますか？

ステロイド性アロマターゼ阻害薬の選択が50%、タモキシフェンが26%、フルベストラントが18%であった。高用量トレミフェンと化学療法はそれぞれ3%であった。

二次内分泌治療として何を選擇すべきか回答者の意見が割れた。新規薬剤フルベストラントは日常診療での治療経験が少なく、選擇すべきかどうかについては、今後の課題であるという意見が出された。

考 察

転移再発乳癌は治癒が望めないため、再発後の生存期間を延長することと QOL (quality of life) を保つことを目的に治療方針を構築する。ER 陽性転移再発乳癌には、生命の危機的状況でなければできるだけ内分泌療法を選択し、一次治療で抵抗性となった場合は、内分泌治療薬を変更し二次治療を行う。内分泌療法の選択肢がなくなった場合と生命の危機的状況となった場合にはじめて化学療法を選択するという Hortobagyi のアルゴリズムに準じて治療方針が構築される⁵⁾。

ER 陽性乳癌で術後内分泌療法を行った場合、その再発時期によりホルモン感受性がまったくないと考えられる「de novo」、ホルモン感受性はあるが使用した内分泌治療薬に抵抗性を獲得した「acquired resistance」、ホルモン感受性が残存している「hormone dependency」に分類される⁶⁾。今回の Q1 のケースのように術後内分泌療法終了後時間が経っている場合（時間についての定義はないが概ね 1 年以上が基準と考えられる）は、「hormone dependency」と考えられ、内分泌未治療と同等と考え治療方針を計画するべきとされる。

閉経前 ER 陽性転移再発乳癌の一次内分泌療法は、日本の患者の data も一部含まれているが、CHAT のメタアナリシスの結果が存在する⁷⁾。奏効率、無増悪生存期間（PFS：癌が増悪するか、癌によって死亡するまでの期間）、全生存期間（OS：理由を問わず死亡するまでの期間）ともに、LH-RH アゴニスト、タモキシフェン併用療法の有用性が認められている。日本乳癌学会の診療ガイドラインにおいては、再発一次内分泌療法として LH-RH アゴニストとタモキシフェンの併用がグレード A で強く推奨されている⁸⁾。今回のアンケートの結果も 88% の医師が LH-RH アゴニストとタモキシフェンの併用を選択しており、ガイドラインに即した選択をしていることが確認された。

Q2 は閉経前 ER 陽性乳癌に対する LH-RH アゴニスト + タモキシフェンを用いた術後療法中の再発に対する設問であるが、これは明らかに最初の設問とは状況が異なる。設問に再発時期は述べられていないが、「de novo」もしくは「acquired resistance」の症例であると考えられる。Q1 の状況に比較すると内分泌感受性は低いことが予想されるが、明らかに「de novo」と断言できないことから、生命に危機的状況でなけれ

ば、まず内分泌療法を試みってみるとというのが基本的な指針になる。

選択すべき内分泌療法について考察する。閉経前転移再発乳癌に対する一次内分泌療法として LH-RH アゴニスト + タモキシフェン療法増悪後に LH-RH アゴニスト + アロマターゼ阻害薬の効果は、臨床的有用性が 66-75% であると報告されている⁹⁾。日本乳癌学会診療ガイドラインにも、「閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌の二次以降の内分泌療法として、卵巣機能抑制（LH-RH アゴニスト、外科切除または放射線治療）とアロマターゼ阻害薬の併用（保険適応外）が勧められる。」と記載されている⁸⁾。これらの点から 55% の医師が LH-RH アゴニスト + アロマターゼ阻害薬の併用を選択したと思われる。現在この治療の最大の問題点はアロマターゼ阻害薬が閉経前に保険適応されていないという点である。23% の医師が化学療法を選択されており、保険診療の壁でエビデンスのある治療を選択できない問題点が浮き彫りになった。不適切な治療に保険給付を認めるわけにはいかないが、海外でのエビデンスがあり、最善の治療を実施するには適応外使用せざるを得ない状況は日常診療で存在する。80年9月に発出された当時の厚生省保険局長通知「保険診療における医薬品の取り扱い」（いわゆる55年通知）に基づき適応外使用に関して、承認効能を機械的に適用することがないよう求められてはいるが、実際には査定の問題は解決されておらずこの適応が十分に浸透しているとはいえない。

Q3 は Q1 の設問に似ているが、閉経後の術後療法としてアロマターゼ阻害薬投与終了 5 年後の再発に対する治療選択についての設問である。これも Q1 と同様に一次内分泌療法としての設問であるが、術後のアロマターゼ阻害薬を使用した症例においても、再発後に再びアロマターゼ阻害薬を選択する医師が 81% と大部分を占めた。閉経後の一次療法としてアロマターゼ阻害薬とタモキシフェンの比較はレベルの高いエビデンスが存在し、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン全てのアロマターゼ阻害薬がタモキシフェンよりも PFS において有用性が証明されている⁸⁾。これらを総合したメタアナリシスでは OS においてもアロマターゼ阻害薬の有用性が証明されている。設問にないため判定できなかったが、アロマターゼ阻害薬を選択する場合、術後使用した薬剤と作用機序が同じものを使用するのか、非ステロイドアロマターゼ阻害薬

を術後に使用した場合、ステロイド性を選択するのに興味があるが、設問にはなかったため判定できなかった。現在の標準治療はアロマターゼ阻害薬であるが、閉経後 ER 陽性転移再発乳癌の一次治療としてのランダム化第 II 相試験である FIRST 試験において、フルベストラントがアナストロゾールよりも PFS の延長効果がみとめられた¹⁰⁾。現在第 III 相試験で効果が検証されており、将来はフルベストラントが一次治療の第一選択になる可能性がある。

最後は閉経後 ER 陽性乳癌に対するアロマターゼ阻害薬による術後療法中の再発に対する設問である。日本乳癌学会の診療ガイドラインでは、作用メカニズムの違うアロマターゼ阻害薬、タモキシフェン、トレミフェンなどの選択的エストロゲン受容体モデュレーター (SERMs)、およびフルベストラントが推奨されている⁸⁾。今回のアンケートでは、ステロイド性アロマターゼ阻害薬を選択した医師が最も多かった。非ステロイド性アロマターゼ阻害薬不応性のエキセメスタンの効果についての報告は、奏効率が4.8%、臨床的有用率は20.4%で、病勢進行までの時間は約3ヶ月であった。アナストロゾールを一次治療として用いた後にタモキシフェンに変更して使用した119例のデータでは奏効率が10.1%で臨床的有用率は48.7%であった。非ステロイド性アロマターゼ阻害薬不応性の乳癌に対するフルベストラント250mgとエキセメスタンの効果を比較する EFACT 試験において、病勢進行までの期間 (TTP) は両群とも3.7ヶ月で一致していた¹¹⁾。一方、フルベストラント250mgと高用量のフルベストラント500mgを比較すると、PFS はフルベストラント500mg群が有意に延長していた¹²⁾。以上のことから、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬抵抗性の症例に対する内分泌療法としては、フルベストラント500mgは有力な選択肢の一つとなると考えられる。今回の選択肢にはなかったが、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬不応性閉経後再発乳癌に対して、エキセメスタンに mTOR 阻害薬であるエベロリムスを併用する群とエキセメスタンとプラセボの二重盲検ランダム化比較試験の結果が発表された¹³⁾。この研究には日本人を含めたアジア人が20%含まれている。中央判定での PFS の結果はエベロリムス・エキセメスタンの併用群が11.0ヶ月であったのに対して、プラセボ・エキセメスタン群は4.1ヶ月であった。OS の改善は認められなかったが、2014年3月保険承認されこの治療法も使用可能となっ

た。薬価が高額であることと副作用管理などの問題があるが、非ステロイド性アロマターゼ阻害薬不応性閉経後再発乳癌に対する今後の標準治療候補と考えられる。

おわりに

再発乳癌の治療は薬物療法が中心になる。QOL を保ちながら再発後の生存期間を延長させるためには、無選択に強力な化学療法を行うのではなく、その状況に適した内分泌療法をうまく使用するのが鍵になる。北海道内の乳癌診療に関わる医師の治療選択アンケートの結果を共有することは、大都市圏とは違い情報共有の手段が少ない北海道でその重要性は高い。医療の均てん化は最終的にはその恩恵を患者にもたらす。

謝 辞

本研究で使用したアンケートとその結果は、2013年札幌乳癌外科セミナーにて討論した。アンケートにご協力いただいた北海道内の乳癌診療に関わる医師の皆様へ感謝申し上げます。

文 献

- 1) 日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査報告 2004年次症例、2010年次症例—確定版—
- 2) 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
- 3) Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al: Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 26 : 1948-55, 2008
- 4) Davies C, Godwin J, Gray R, 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 : 771-84, 2011
- 5) Hortobagyi GN: Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339 : 974-84, 1998
- 6) Cardoso F, Costa A, Norton L, et al: 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast* 21 : 242-52, 2012
- 7) Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al: Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in

- premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19 : 343-53, 2001
- 8) 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．東京，金原出版株式会社，2013年版
- 9) Forward DP, Cheung KL, Jackson L, et al: Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer* 90 : 590-4, 2004
- 10) Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al: Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 27 : 4530-5, 2009
- 11) Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 26 : 1664-70, 2008
- 12) Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al: Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 28 : 4594-600, 2010
- 13) Baselga J, Campone M, Piccart M, et al: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366 : 520-9, 2012

Summary

Hormonal treatment for estrogen receptor-positive recurrent breast cancer —A questionnaire survey of breast surgeons in Hokkaido—

Masato Takahashi¹⁾, Tousei Ohmura²⁾, Masahiro Kitada³⁾
Goro Kutomi⁴⁾, Mitsuchika Hosoda⁵⁾, Hideji Masuoka⁶⁾
Ken-ichi Watanabe¹⁾, Yoshiki Watanabe⁷⁾
Hiroko Yamashita⁵⁾, Koichi Hirata⁴⁾

Department of Breast Surgery, NHO Hokkaido Cancer Center¹⁾

Department of Breast Surgery, Higashi Sapporo Hospital²⁾

First Department of Surgery, Asahikawa Medical College³⁾

First Department of Surgery, Sapporo Medical College⁴⁾

Department of Breast Surgery, Hokkaido University Hospital⁵⁾

Sapporo Kotoni Breast Clinic⁶⁾

Sapporo Breast Surgical Clinic⁷⁾

Unlike estrogen receptor (ER)-negative breast cancer, half of the recurrences of ER-positive breast cancer are 5 or more years after adjuvant endocrine treatment. In fact, ER-positive breast cancer can recur more than ten years after surgery. There is considerable clinical heterogeneity underlying the difference in the timing of recurrence.

In January 2013 we conducted a survey of 53 medical doctors engaged in breast cancer treatment at 15 Japanese Breast Cancer Society-authorized facilities in Hokkaido. This survey included four clinical questions about hormonal treatment for ER-positive recurrent breast cancer.

We obtained replies from 35 doctors in 27 facilities (a response rate of 66%) and analyzed the data thus obtained. Herein we review the questionnaire survey and analyze the different strategies utilized for recurrent breast cancer patients in the facilities. Our findings emphasize the importance of developing a standard clinical strategy for the treatment of ER-positive recurrent breast cancer.