

ホルモン治療延長について

松江赤十字病院
化学療法科・乳腺外科

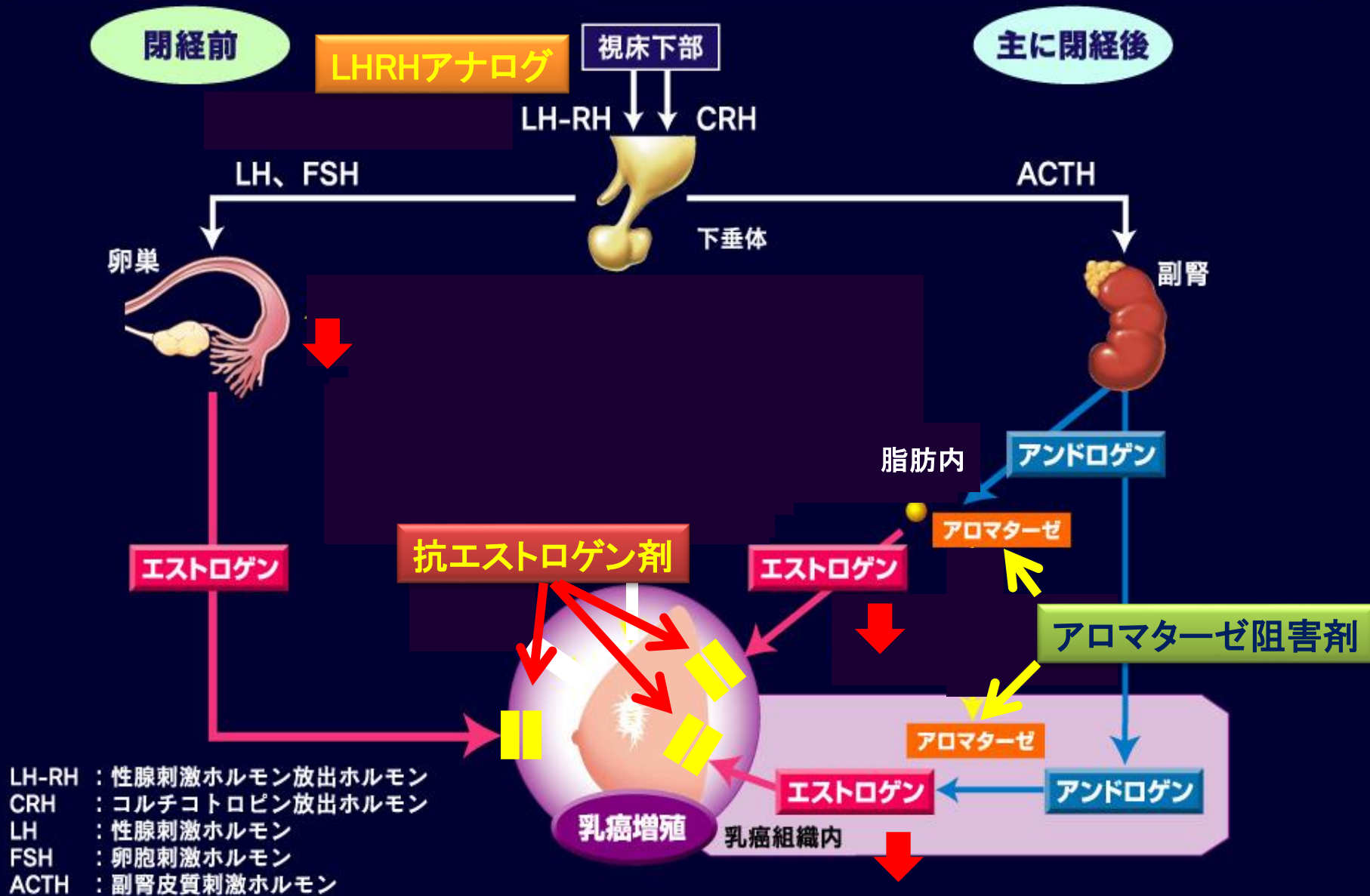
曳野 肇

本日の内容

術後補助療法において

- 内分泌治療薬の選択
- 内分泌治療薬の長期投与に関するエビデンス

各ホルモン剤の作用部位



術後補助内分泌療法

閉経前

主体

- ① 抗エストロゲン剤（経口剤）
一般名：タモキシフェン（TAM）
商品名：ノルバデックス、タスオミン、（フェアストン）
- ② LHRHアナログ（注射剤）
商品名：ゾラデックス、リュープリン

閉経後

主体

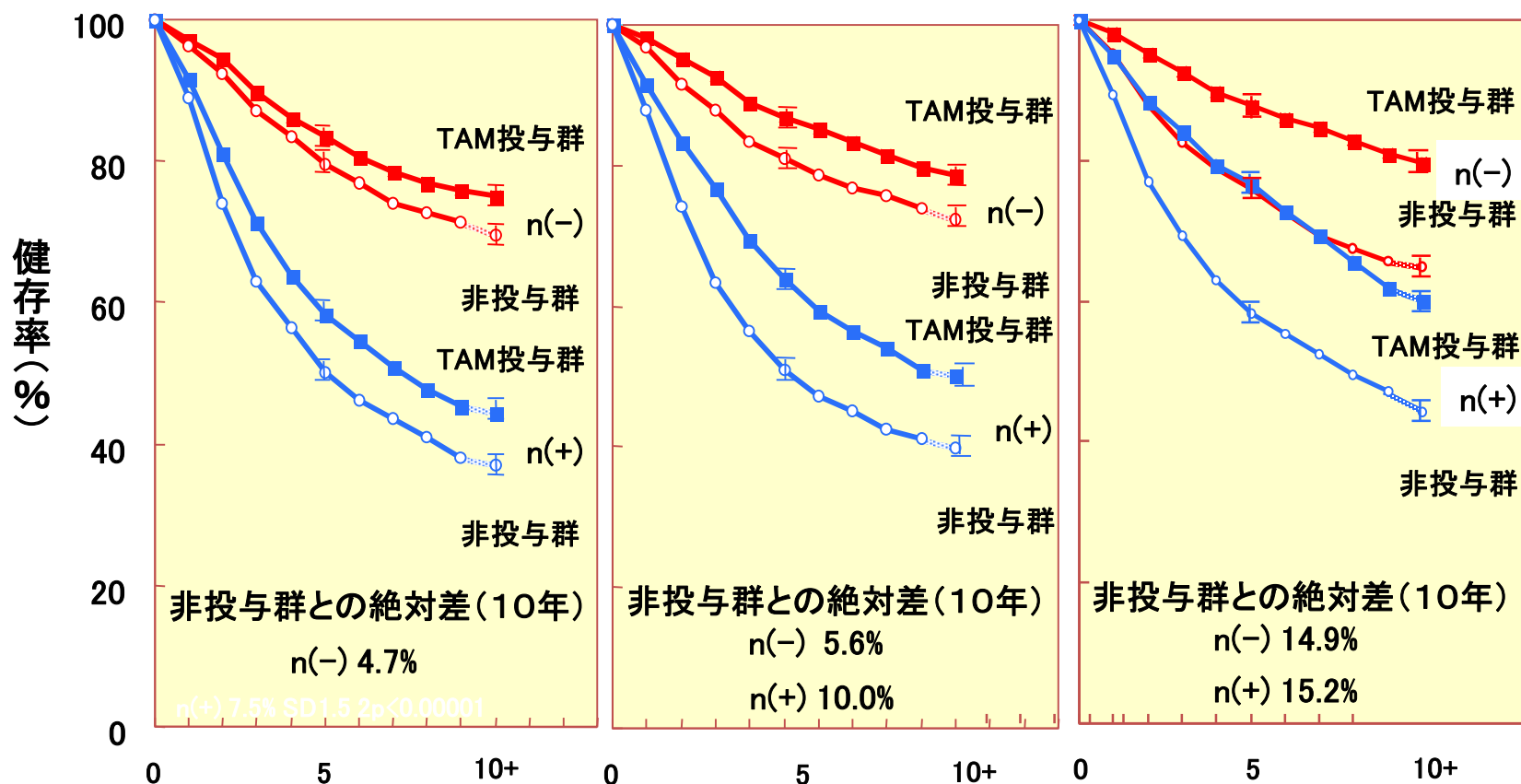
- ③ アロマターゼ阻害剤（AI剤）（経口剤）
商品名：アリミデックス、フェマーラ、アロマシン
- ① 抗エストロゲン剤（経口剤）
一般名：タモキシフェン、トレミフェン
商品名：ノルバデックス、タスオミン、フェアストン

タモキシフェンの投与期間は5年

1年以下投与

2年投与

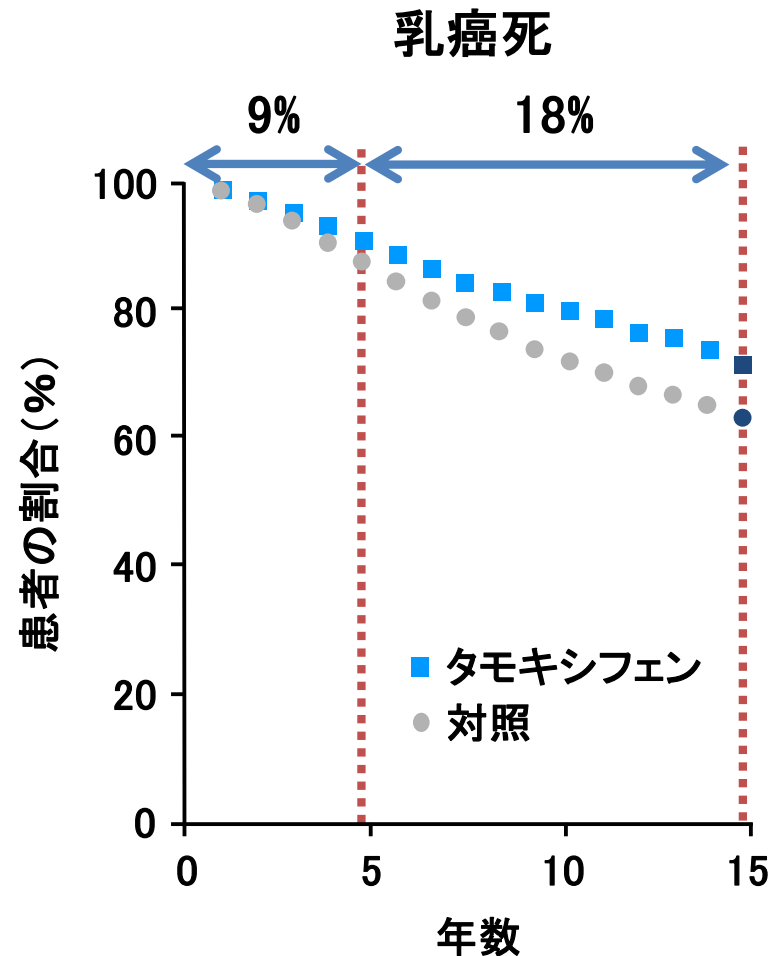
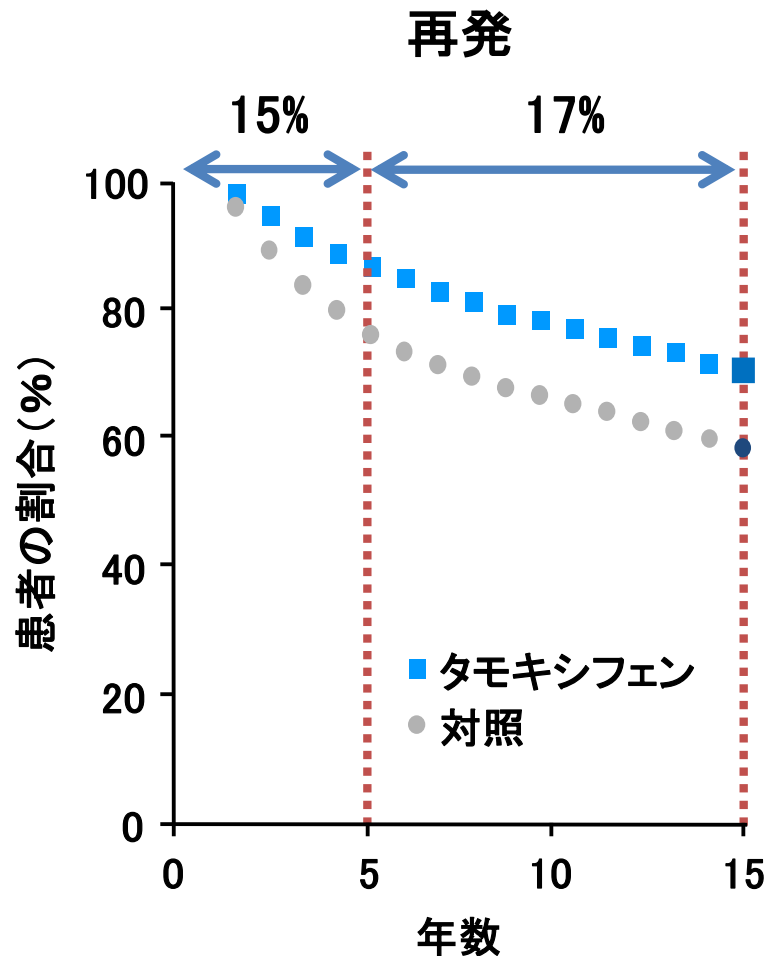
5年投与



n(-):リンパ節転移なし、n(+):リンパ節転移あり

*EBCTCG data～

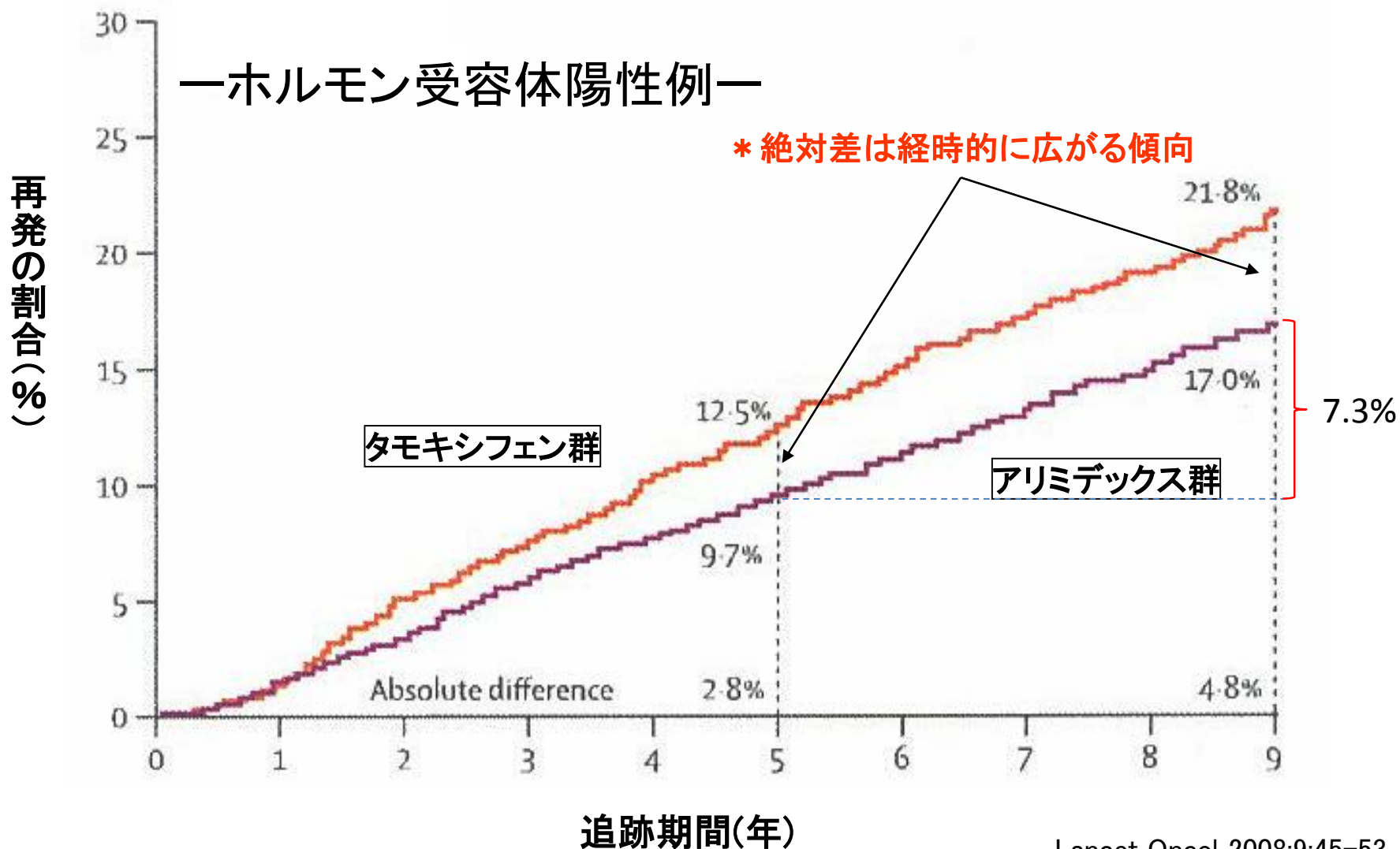
タモキシフェン5年投与後 ー継続する再発・死亡ー



ホルモン陽性乳癌は5年目
以後の再発率 多い

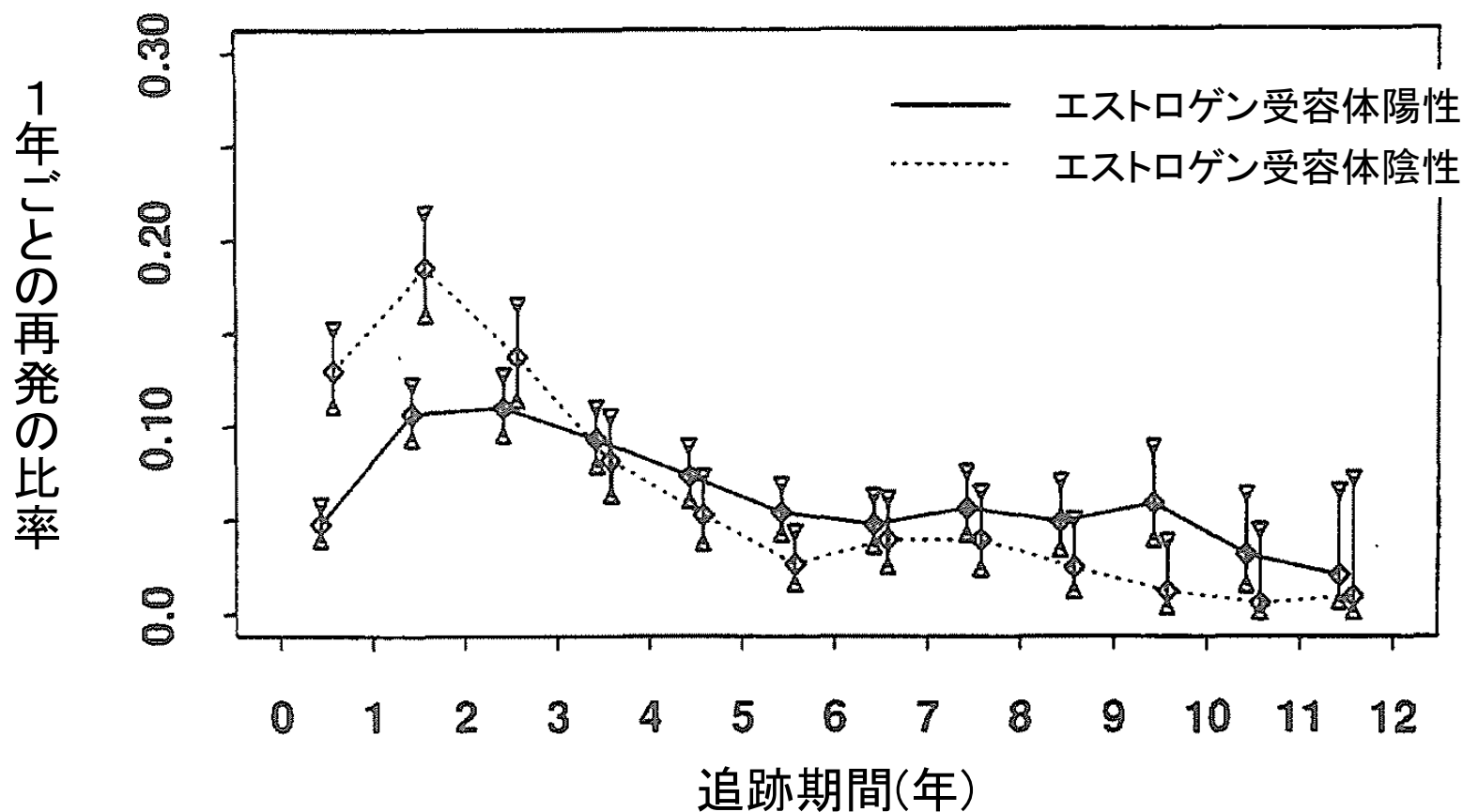
アロマターゼ阻害剤5年投与後 —継続する再発—

—ホルモン受容体陽性例—



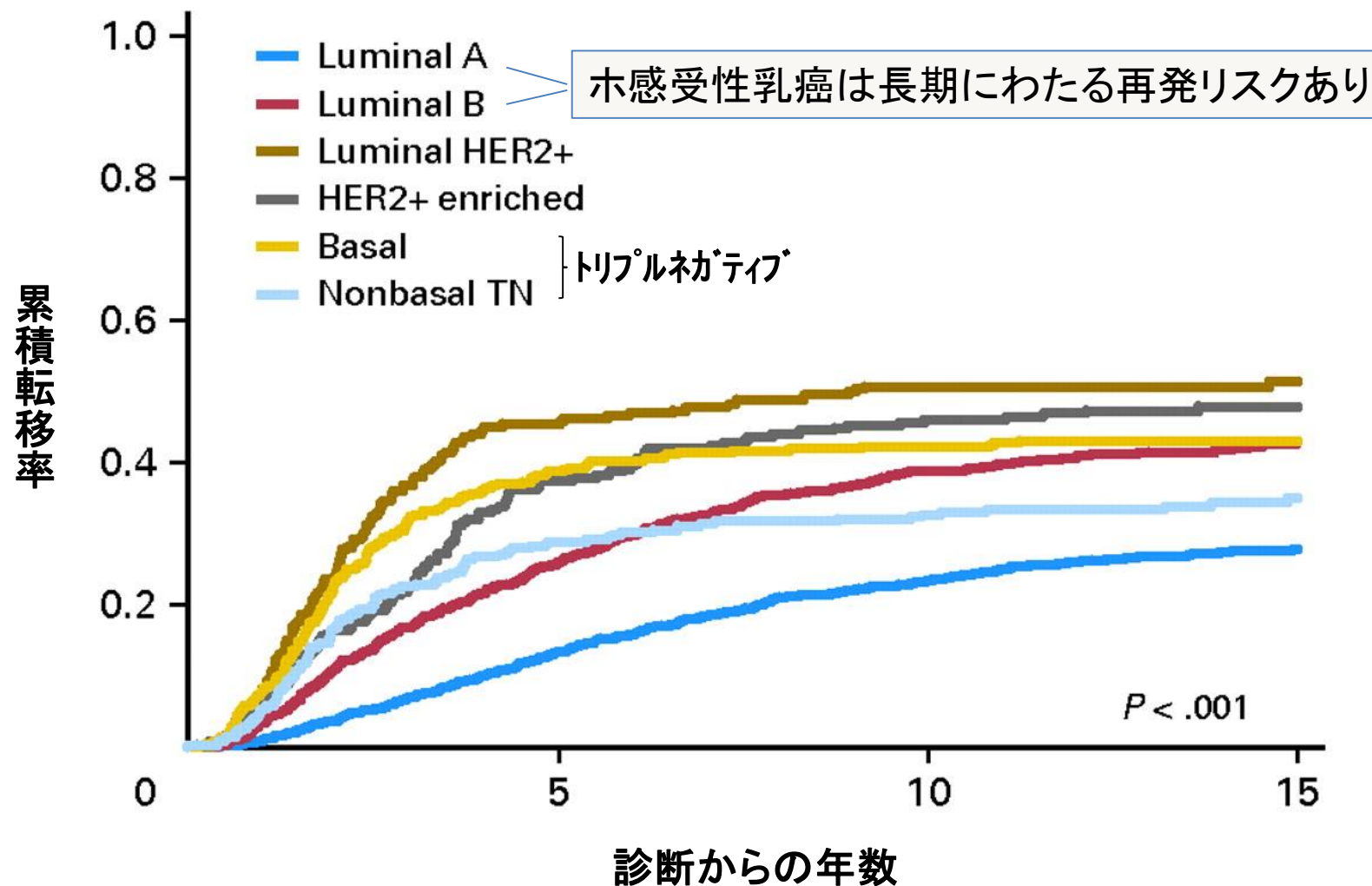
初期治療後長期成績 —ホルモン感受性あり vs なし—

総数3,562名

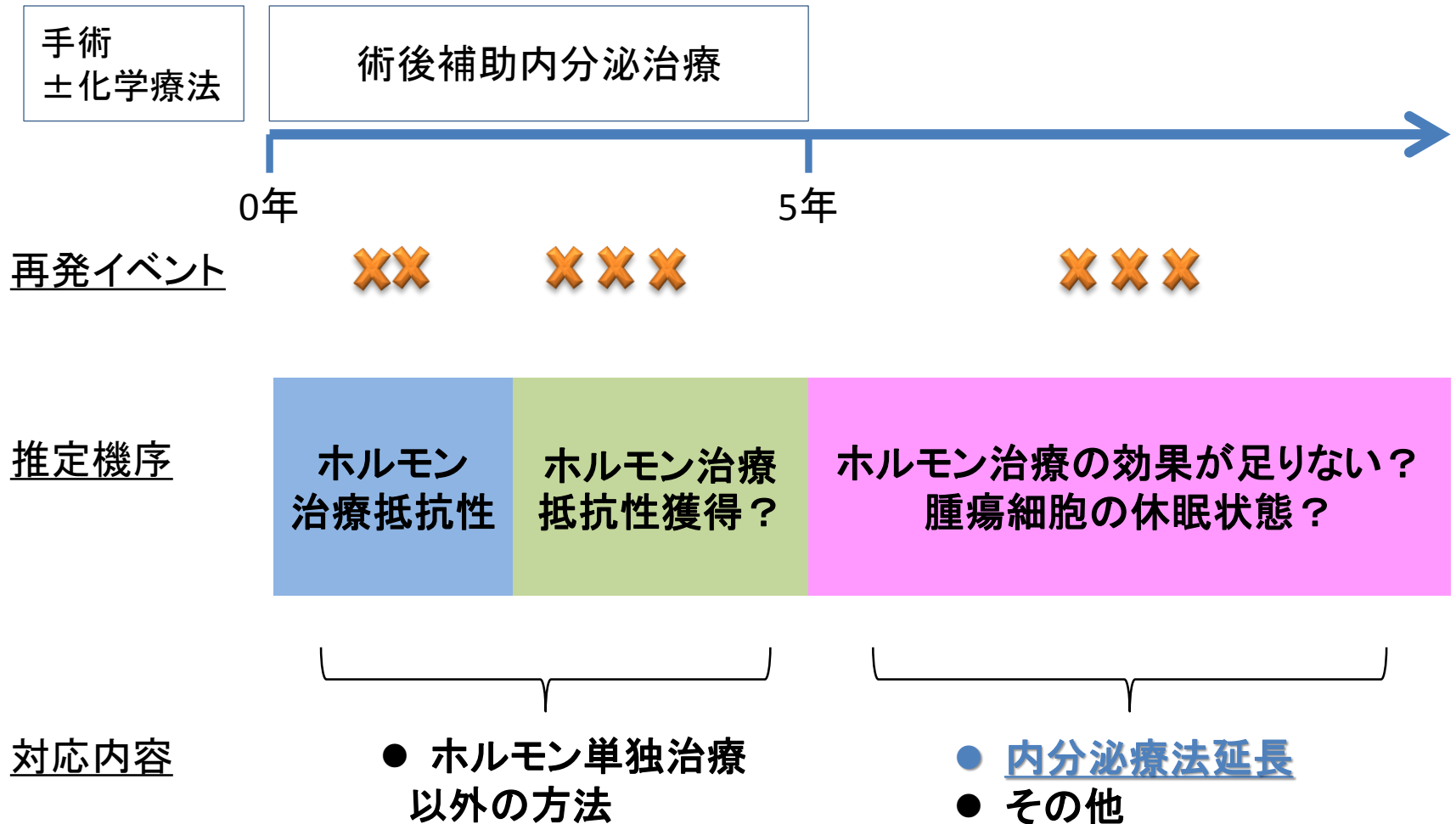


5年目以降、ホルモン感受性がある方が再発が多い

乳癌サブタイプ別の再発率



ホルモン陽性乳癌の再発形式

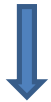


内分泌療法延長

タモキシフェン5年後、アロマターゼ阻害剤追加

MA17 試験

閉経前
閉経後



タモキシフェン

5187人

5年間

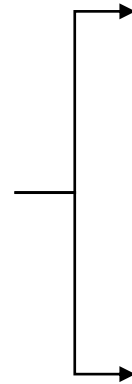
フェマーラ^R

2582人

5年間延長

プラセボ

2586人



内分泌療法延長

タモキシフェン5年後、アロマターゼ阻害剤

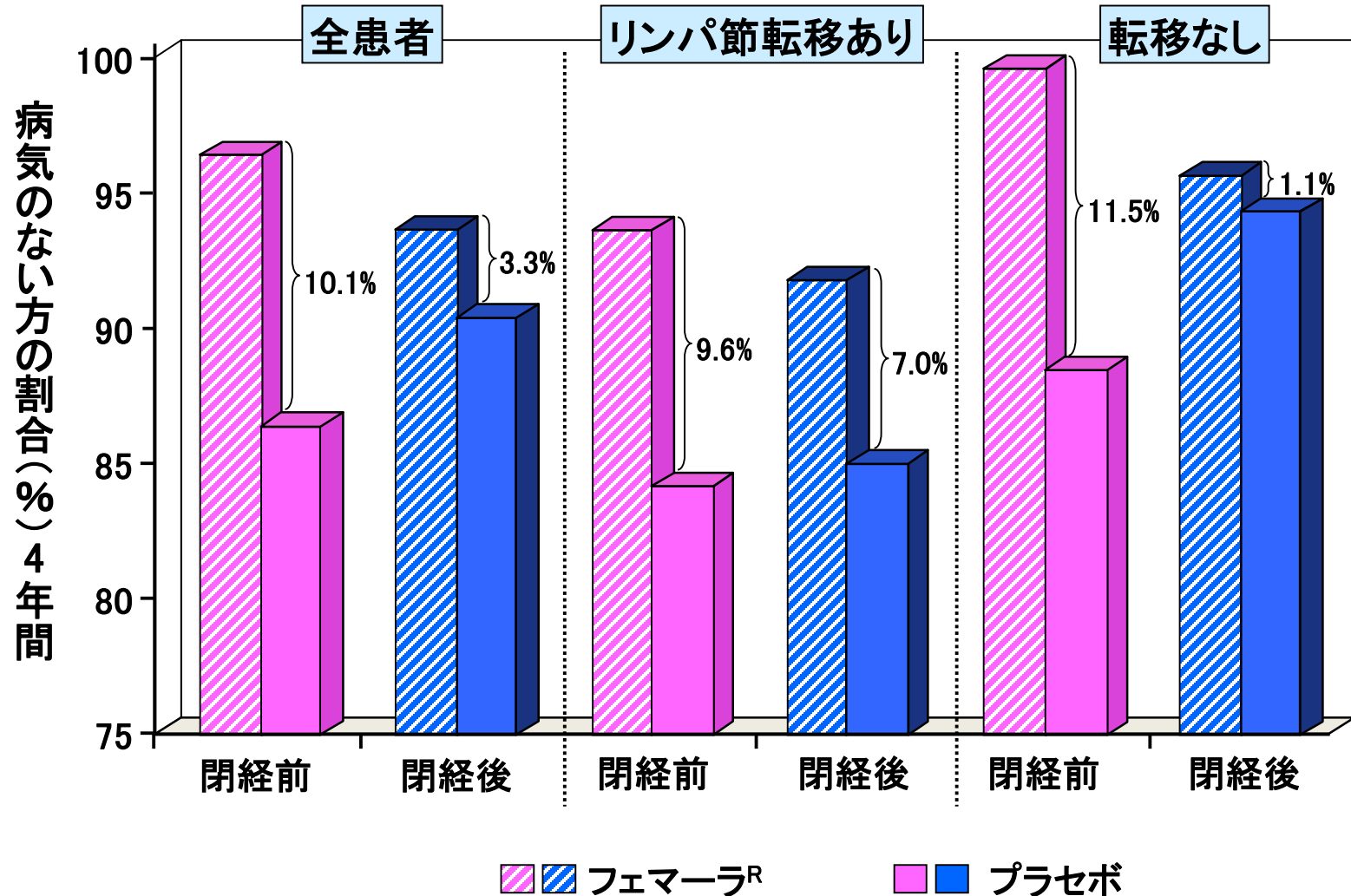
MA17 試験

フェマール^R追加内服により

- 全再発リスク **42%**減少
 - 死亡率 リンパ節転移陽性例で**39%**低下
- *リンパ節転移陰性例では差なし

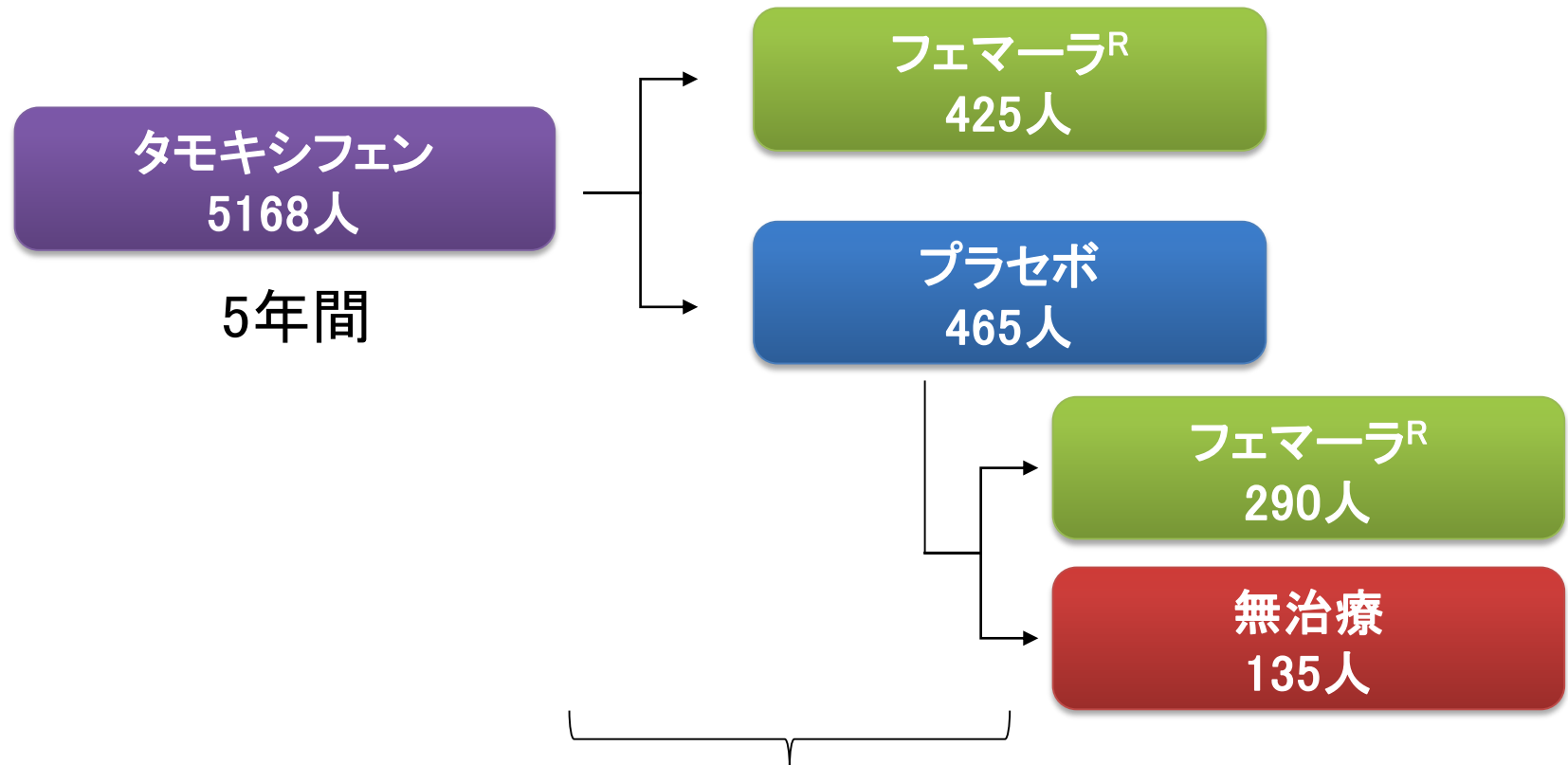
試験開始時閉経前の方が効果が大！

MA17 試験



タモキシフェン終了後、休薬があっても ホルモン治療延長が有効！

MA17 試験



期間：1～6年間、あいていても効果がある！

安全性／有害事象

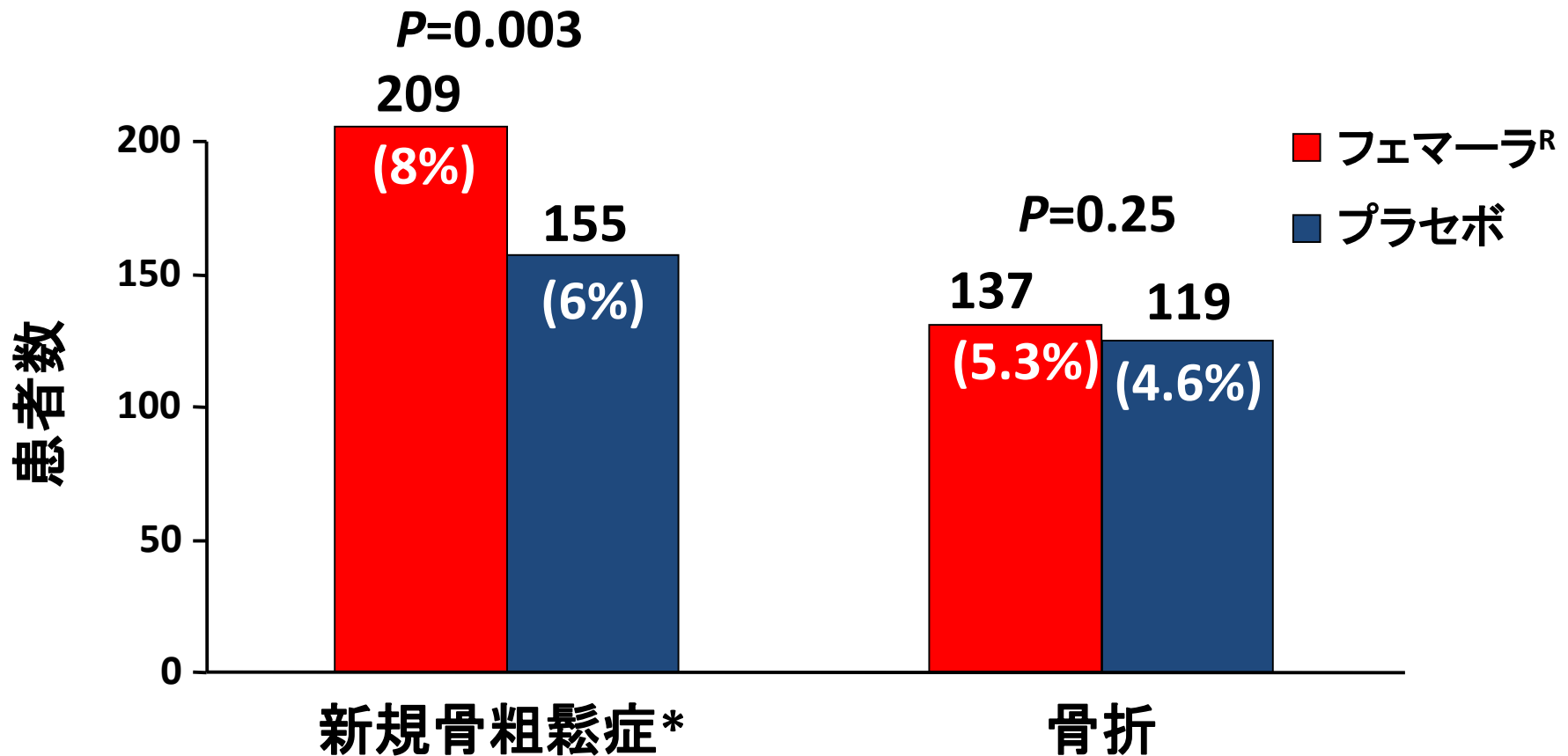
MA17 試験

	患者の割合（％）		
	フェマラー ^R	プラセボ	P 値
ほてり	58	54	0.003
関節炎/関節痛	25	21	<0.0001
筋痛	15	12	0.04
膣出血	6	8	0.005
高コレステロール血症	16	16	0.79
心血管系事象	6	6	0.76
骨粗鬆症	8	6	0.003
有害事象による中止	5	4	0.02
他の理由による中止	4	5	0.1

有害事象の90%がグレード1または2であった。

有害事象：骨関連事象

MA17 試験



*患者報告による

Goss et al. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1262.

小 括

MA17 試験

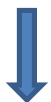
- タモキシフェン5年治療後、アロマターゼ阻害剤による内分泌治療延長の効果が期待できる
- リンパ節転移陽性例、タモキシフェン開始時閉経前患者に効果が高い
- タモキシフェン5年治療時点で閉経状態になく、すぐにアロマターゼ阻害剤を使えなくても恩恵あり
- 一方、骨粗鬆症、関節痛などの有害事象が増える

内分泌療法延長

タモキシフェン5年後、さらにタモキシフェン5年追加

ATLAS 試験

閉経前
閉経後



タモキシフェン
12,894人

5年間

タモキシフェン継続
3,428人

5年間延長

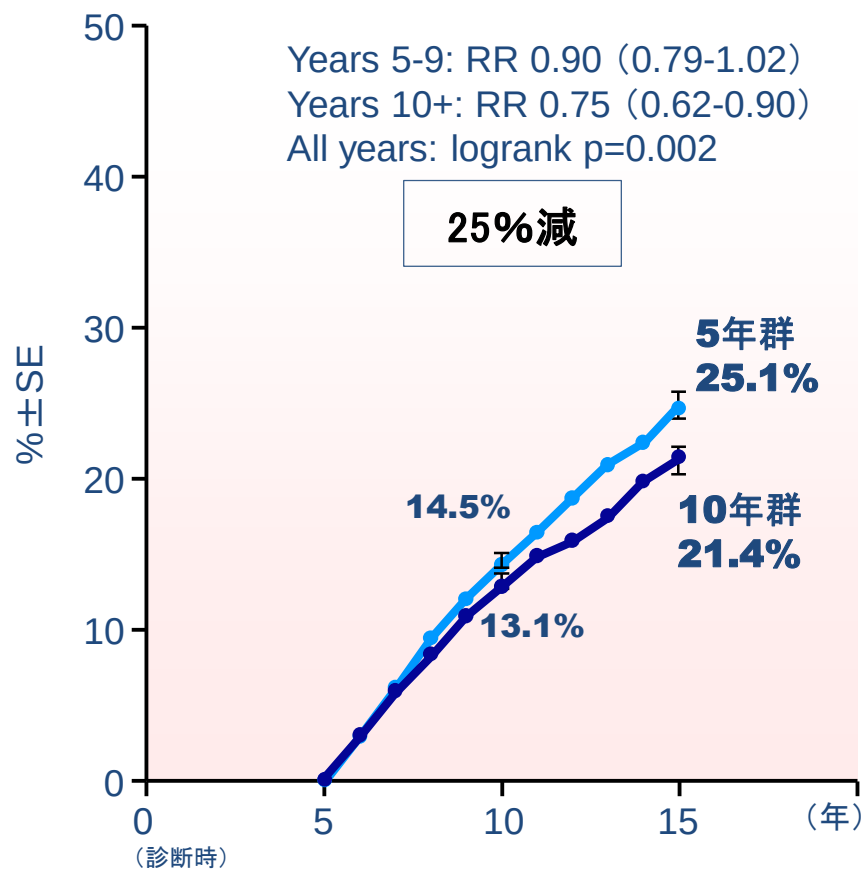
無治療
3,418人

内分泌療法延長

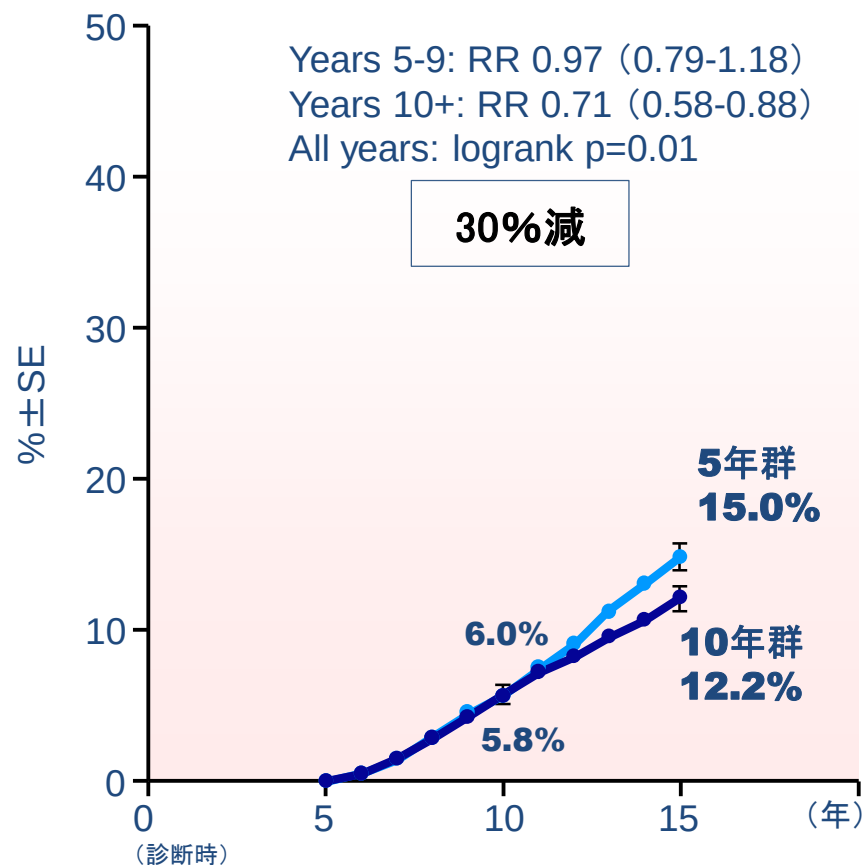
タモキシフェン10年間 vs 5年間

対象: ホルモン陽性乳癌

再発



乳癌死



タモキシフェンの効果

5年間 vs 無治療、10年間 vs 5年間

乳癌死の割合（ホルモン陽性乳癌）

治療開始後	5年間 vs 無治療 メタ解析 (10,645人)	10年間 vs 5年間 ATLAS試験 (6,846人)	10年間 vs 無治療 (推定値)
0-4年	0.71 [‡]	(1.0)	0.71 [‡]
5-9年	0.66 [‡]	0.97	0.64 [†]
10年以上	0.73 [†]	0.71 [§]	0.52 [‡]

[†]p=0.0001、[‡]p<0.00001、[§]p=0.0016

約30%減

約50%減

タモキシフェンの有害事象と効果

10年間投与による15年目の結果

	5年間 vs 無治療 メタ解析	10年間 vs 5年間 ATLAS試験	10年間 vs 無治療 (推定値)
子宮内膜癌と 肺梗塞による 死亡	0.2%増	0.2%増	0.4%増
乳癌による死亡	9%減	3%減	12%減

タモキシフェンによる効果の方がはるかに大きい

小 括

ATLAS 試験

- タモキシフェン5年治療後でも、タモキシフェンによる内分泌治療延長の効果が期待できる
- タモキシフェン10年投与は、乳癌死を30%（対5年投与）～50%（対無治療）に低下させる。
- 有害事象（特に子宮内膜癌）の発生率より、効果の方がはるかに高い

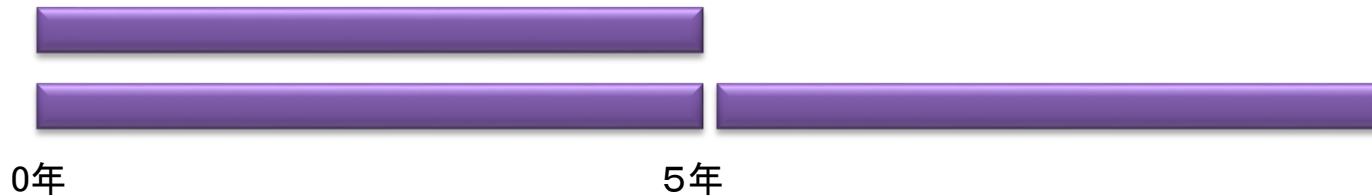
内分泌療法期間の選択

— 卵巣機能別の治療方針 —

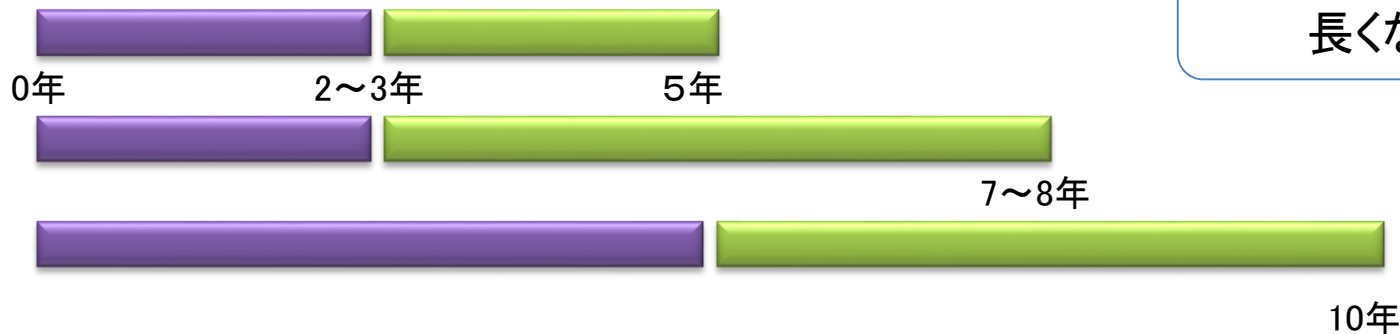
< 治療開始時 >

■ タモキシフェン
■ アロマターゼ阻害剤

① 閉経前 ⇒ 5年後も閉経前



② 閉経期 ⇒ 途中閉経を迎えたら



ホルモン治療は
長くなる傾向

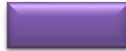
< 治療効果 >

タモキシフェン⇒アロマターゼ阻害剤 > タモキシフェン⇒タモキシフェン

内分泌療法期間の選択

—卵巣機能別の治療方針—

<治療開始時>

 タモキシフェン
 アロマターゼ阻害剤

③ 閉経後



閉経後はアロマターゼ阻害剤で開始する方が効果高い
アロマターゼ阻害剤が服用できない場合には、タモキシフェン延長も考慮

アロマターゼ阻害剤 5年投与後に、さらにアロマターゼ阻害剤 5年追加
のエビデンスはこれから

内分泌療法延長

—対象となる患者群は？—

晩期再発リスク群

ホルモン治療でも
患者さんはきつい
⇒対象限定要！

- ① リンパ節転移陽性例
- ② 腫瘍径 大（5cm以上など）
- ③ 核異型度、遺伝子診断ツール など

まとめ

- 木陽性乳癌は内分泌療法5年後にも長期にわたり、再発が認められることがある。
- 内分泌療法の基本は5年間投与
(木剤連携パス適応患者は晩期再発は多くない)
- 晩期再発リスク群においては延長を考慮
(化学療法後パス適応例など)
- 連携パス5年後の書式検討中