

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	14	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する二次以降の内分泌療法として、何が推奨されるか？
P	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌 二次内分泌療法	
I	Fulvestrant 500mg+CDK4/6阻害薬+LHRHa	
C	Fulvestrant 500mg+LHRHa or 閉経後ホルモン療法(AI)+LHRHa	
臨床的文脈	転移性乳癌に対するホルモン療法	

O1	Overall Survival
非直接性のまとめ	PALOMA-3の21%、MONARCH-2の17%が閉経前患者である。サブグループのため非直接性は-1と判定した。
バイアスリスクのまとめ	PALOMA-3、MONARCH-2ともランダム化、盲検化されているが、サブグループでの解析である。PALOMA-3では閉経状態が層別因子だが、MONARCH-2では層別因子ではない。これらより、バイアスリスクは-1とした。
非一貫性その他のまとめ	OSに関する閉経前サブグループ解析では、CDK4/6阻害薬併用群は、MONARCH-2 HR 0.689(0.379-1.252)、PALOMA-3 HR1.07(95%CI 0.61-1.86)と、点推定値にばらつきが認められ、非一貫性が認められている。非一貫性は-1と評価した。
コメント	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌患者を含み、二次内分泌療法として、内分泌療法にCDK4/6阻害薬の併用を評価したRCTはPALOMA-3とMONARCH-2が存在する。MONARCH-2試験は全体解析でOSに有意差あったが、閉経前サブグループでは点推定値は0.689とアベマシクリブ併用で良い傾向であった一方で、95%信頼区間は1をまたいでいる。また、PALOMA-3では全体解析でOSには差がなかったが改善の傾向を認める一方、閉経前サブグループではHR1.07(95%CI 0.61-1.86)とパルボシクリブの追加効果を認めていない。 パルボシクリブを使用することの費用対効果に関しては、ネガティブな結果も出ているが(Mamiya et al, Ann Oncol. 2017)、本邦の医療保険体制下での費用対効果分析ではなく、今後の更なる検討が必要と思われる。

O2	ORR
非直接性のまとめ	上記と同様
バイアスリスクのまとめ	上記と同様
非一貫性その他のまとめ	上記と同様
コメント	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌患者を含み、二次内分泌療法として、内分泌療法にCDK4/6阻害薬の併用を評価したRCTはPALOMA-3とMONARCH-2が存在する。PALOMA-3の閉経前患者におけるサブグループ解析の論文(The Oncologist 2017)では、ORRについて、併用群は25%、プラセボ群は11%(Odds Ratio 3.06 [95%CI: 0.82, 13.38], p=0.057)と、併用群で良好な傾向ではあったが、統計学的には有意ではなかった。MONARCH-2に関しては、閉経前患者のサブグループ解析が論文化されておらず、閉経前でのORRは不明である。

O3	PFS
非直接性のまとめ	上記と同様
バイアスリスクのまとめ	上記と同様
非一貫性その他のまとめ	上記と同様
コメント	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌患者を含み、二次内分泌療法として、内分泌療法にCDK4/6阻害薬の併用を評価したRCTはPALOMA-3とMONARCH-2が存在する。PALOMA-3の閉経前患者におけるサブグループ解析の論文(The Oncologist 2017)では、PFSについて、併用群は中央値が9.5ヵ月、プラセボ群は5.6ヶ月(HR0.50 [95%CI: 0.29-0.87], p=0.013)と、併用群で有意に良好であった。MONARCH-2は本体論文のなかで、閉経前サブグループにおいて併用群でのPFS延長傾向が報告されている(HR 0.415[0.246-0.698])。

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	14	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する二次以降の内分療法として、何が推奨されるか？
P	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌 二次内分療法	
I	Fulvestrant 500mg+LHRHa or 閉経後ホルモン療法(AI)+LHRHa	
G	LHRHa, BSC	
臨床的文脈		転移性乳癌に対するホルモン療法

O1	Overall Survival
非直接性のまとめ	同様の対象に対するRCTは、FLAG studyのみが存在する。 FLAG studyでは、タモキシフェン投与後の、2次内分療法患者を含んでいるものの、現在の標準治療であるTAM+LHRHa併用患者は含んでおらず、非直接性を-1とした。
バイアスリスクのまとめ	FLAG studyはオープンラベル試験であり、バイアスリスクは-1とした。
非一貫性その他のまとめ	評価可能なRCTがFLAG studyの一つしか存在しないためメタアナリシスを行えない。
コメント	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌患者に対して、過去に多くの単群試験として、AI療法とLHRHaの併用Phase2試験が実施されており、現在のガイドライン等の選択肢として記載されている。この、AI療法とLHRHaの併用やFUL+LHRHaの併用を、他の内分療法と比較したRCTはこれまで存在せず、FLAG studyが唯一になる。 一方で、FLAG studyはAI療法とLHRHa(goserelin)の併用やFUL+LHRHa(goserelin)の併用と、LHRHa(goserelin)とを比較した結果、OSはいずれも有意差を認めなかった。 AI療法とLHRHa(goserelin)の併用やFUL+LHRHa(goserelin)の併用は、median followup 32カ月の今回の試験期間において、いずれもOS中央値は到達せず、goserelin単剤の対照群は、OS中央値は53.5か月であった。FUL+LHRHa(goserelin)の併用群はHR0.601 (95% CI 0.275-1.316; p = 0.203)であり、AI+LHRHa群はHR0.517 (95% CI 0.225-1.187; p = 0.120)と、有意差を認めなかった。 閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対しては、ovarian ablationをまず行うことによって閉経後ホルモン療法の選択肢が非常に多く増えることより、多くのガイドライン(ABC3, NCCN)やシステマティックレビュー(ASCO)で推奨されている。

O2	ORR
非直接性のまとめ	上記と同様
バイアスリスクのまとめ	上記と同様
非一貫性その他のまとめ	上記と同様
コメント	FLAG studyはAI+LHRHa(goserelin)の併用、FUL+LHRHa(goserelin)の併用と、LHRHa(goserelin)とを比較した結果、3群間のORRとして有意差を認めた。 それぞれの奏効割合は、FUL+LHRHa(goserelin)の併用は53.3%、AI+LHRHa(goserelin)の併用41.7%であり、goserelin単剤群は19.0%であり、3群間比較で有意差を認めた(p=0.048)。

O3	TTP
非直接性のまとめ	上記と同様
バイアスリスクのまとめ	上記と同様
非一貫性その他のまとめ	上記と同様
コメント	TTPは、FUL+LHRHa(goserelin)群で16.3か月、AI+LHRHa(goserelin)群14.5か月であった。goserelin単剤群は13.5か月であった。goserelin単剤群と比較して、FUL+LHRHa(goserelin)群はHR0.608 (95% CI, 0.370-0.998; p=0.049)と有意差を認めたが、AI+LHRHa(goserelin)群はHR0.982 (95% CI, 0.624-1.546; p=0.937)と有意差を認めなかった。

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	14	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対する三次以降の内分泌療法として、何が推奨されるか？
P	閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌 三次内分泌療法	
I	閉経後内分泌療法の三次治療以降の治療にLHRHaを併用	
C	LHRHa単独、BSC	
臨床的文脈		転移性乳癌に対するホルモン療法

O1	Overall Survival
非直接性のまとめ	評価可能なRCTが存在しない。
バイアスリスクのまとめ	評価可能なRCTが存在しない。
非一貫性その他のまとめ	評価可能なRCT存在しないためメタアナリシスを行えない。
コメント	当該対象における、OSを検討したRCTが存在しない。 閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳癌に対しては、ovarian ablationをまず行うことによって閉経後ホルモン療法の選択肢が非常に多く増えることより、多くのガイドライン(ABC3, NCCN)やシステマティックレビュー(ASCO)で推奨されている。

O2	ORR
非直接性のまとめ	上記と同様
バイアスリスクのまとめ	上記と同様
非一貫性その他のまとめ	上記と同様

O3	TTP
非直接性のまとめ	上記と同様
バイアスリスクのまとめ	上記と同様
非一貫性その他のまとめ	上記と同様