



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network

NCCN 腫瘍学臨床実践ガイドライン™

# 乳癌リスク軽減

2008 年第 1 版



[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## NCCN 乳癌リスク軽減委員会委員

\* Therese B. Bevers, MD/Chair ♪  
The University of Texas M.D. Anderson  
Cancer Center

Deborah K. Armstrong, MD Ω†  
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer  
Center at Johns Hopkins

Banu Arun, MD †  
The University of Texas M.D. Anderson  
Cancer Center

Robert W. Carlson, MD †♯  
Stanford Comprehensive Cancer Center

Kenneth H. Cowan, MD, PhD σ  
UNMC Eppley Cancer Center at  
The Nebraska Medical Center

Mary B. Daly, MD, PhD †  
Fox Chase Cancer Center

Irvin Fleming, MD ¶  
St. Jude's Childrens Research  
Hospital/University of Tennessee  
Health Center

Judy E. Garber, MD, MPH †  
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer  
Center | Massachusetts General Hospital  
Cancer Center

Mary Gemignani, MD Ω¶  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

William J. Gradishar, MD ‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Helen Krontiras, MD ¶  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Swati Kulkarni, MD  
Roswell Park Cancer Institute

Christine Laronga, MD ¶  
H. Lee Moffitt Cancer Center and  
Research Institute

Tom Lawton, MD ≠  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

Loretta Loftus, MD †  
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research  
Institute

\* Deborah J. MacDonald, PhD, RN, APNG Δ  
City of Hope

\* Martin C. Mahoney, MD, PhD & ♪  
Roswell Park Cancer Institute

Sofia D. Merajver, MD, PhD †‡  
University of Michigan Comprehensive Cancer  
Center

Ingrid Meszoely, MD¶  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Lisa Newman, MD, MPH¶  
University of Michigan Comprehensive Cancer  
Center

Elizabeth Pritchard, MD¶  
St. Jude's Childrens Research  
Hospital/University of Tennessee Health Center

Rena V. Sellin, MD ø  
The University of Texas M.D. Anderson  
Cancer Center

Charles L. Shapiro, MD †  
Arthur G. James Cancer Hospital &  
Richard J. Solove Research  
Institute at The Ohio State University

John H. Ward, MD †‡  
Huntsman Cancer Institute at the  
University of Utah

Ω 婦人科腫瘍学	≠ 病理学
† 内科腫瘍学	ø 内分泌学
♪ 家族、予防医学を含む内科	& 疫学
	Δ 遺伝学
σ アレルギー/免疫学	* 執筆委員会委員
¶ 外科腫瘍学	
‡ 血液学	

## 目次

[NCCN乳癌リスク軽減委員会委員](#)[ガイドライン更新事項の要約](#)[リスク評価、リスク戦略 \(BRISK-1\)](#)[リスク軽減治療を選ばない患者のためのリスク軽減カウンセリング/スクリーニング \(BRISK-2\)](#)[ベースライン検査、リスク軽減治療、モニタリング、結果および管理 \(BRISK-3\)](#)[非外科的リスク軽減治療、モニタリング \(BRISK-4\)](#)[モニタリング、結果および管理 \(BRISK-5\)](#)[リスク/ベネフィット評価およびカウンセリングの内容 \(BRISK-A\)](#)[乳癌リスク軽減剤 \(BRISK-B\)](#)[ガイドライン検索](#)[乳癌リスク軽減ガイドラインを印刷する](#)[この文書の利用に関するヘルプはここをクリック](#)[原稿](#)[参考文献](#)

この原稿は、新規に更新されたアルゴリズムに対応するよう改訂中である。

**臨床試験**：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[ここをクリック](#)：

[http://nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**NCCN エビデンスおよびコンセンサスカテゴリー**  
特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー 2A である。

[NCCNコンセンサスカテゴリー](#)を参照

このガイドラインは、現在受け入れられている治療アプローチに対する見解について、執筆者らが合意に達した内容を記したものである。このガイドラインを適用または参照される臨床医には、個々の臨床状況に応じて別個の医学的判断を下したうえで、患者のケアまたは治療法を決定することが期待される。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) は、その内容、使用および適用に関して、いかなる表明も保証も行うものではなく、その適用または使用についていかなる責任も負わない。このガイドラインの著作権は National Comprehensive Cancer Network NCCN にある。NCCN の書面による許諾なく本ガイドラインおよび本ガイドラインに含まれるイラストを複製することは、いかなる形態においても禁止する。©2008

## 乳癌リスク軽減ガイドライン更新事項の要約

乳癌リスク軽減ガイドライン 2008 年第 1 版における 2007 年第 1 版からの変更点の要約

### BRISK-1

- 脚注fを追加：DCISの管理は、NCCN乳癌リスク軽減ガイドラインの適用範囲でない。  
[NCCN乳癌治療ガイドライン](#)を参照されたい。
- 乳癌リスク評価（35 歳以上の女性に対する改変 Gail モデル、Claus モデルなど）の次の「タモキシフェンまたはラロキシフェンに対して禁忌を示さない」を「生涯乳癌リスクが 20%を超える」に置き換えた。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## リスク要素

- 年齢<sup>a</sup>
- 民族性/人種<sup>b</sup>
- 家族歴<sup>c</sup>
- 初潮年齢
- 出産経験
- 第一子出産時年齢
- 閉経年齢
- 乳房生検回数<sup>d</sup>
- 異型過形成または LCIS
- 胸部 RT を受けたことがある (ホジキン病など)
- BRCA1/2、p53、PTEN をはじめとする乳癌リスクに関連する遺伝子突然変異が既知または疑われる<sup>e</sup>
- エストロゲンおよびプロゲステロンホルモン補充療法による治療歴がある、あるいは治療を受けている
- 体格指数 (BMI)
- 乳腺密度
- 飲酒

## リスク評価<sup>f</sup>

- BRCA1/2、p53、PTEN をはじめとする乳癌リスクに関連する遺伝子突然変異が既知または疑われる
- 近親者に乳癌や卵巣癌患者がいる
- 胸部 RT を受けたことがある
- 異型過形成または非浸潤性乳管葉癌 (LCIS)<sup>g</sup>
- 乳癌リスク評価<sup>h,i</sup> (35歳以上の女性に対する改変 Gail モデル、Claus モデルなど)

## リスク戦略

[NCCN 遺伝的要因/家族歴による高リスク評価ガイドラインを参照](#)

リスク軽減カウンセリング<sup>j</sup>

5年乳癌リスク  $\geq 1.7\%$ <sup>k</sup>  
または  
生涯リスク  $> 20\%$   
かつ  
平均余命  $< 10$  年<sup>l</sup>

5年乳癌リスク  $< 1.7\%$ <sup>k</sup>  
または  
平均余命  $< 10$  年<sup>l</sup>  
または  
タモキシフェンまたはラロキシフェンに対して禁忌を示す<sup>h</sup>

[女性がリスク軽減治療を望まない \(BRISK-2 を参照\)](#)

[女性がリスク軽減治療を望む \(BRISK-3 を参照\)](#)

[NCCN 乳癌スクリーニング・診断ガイドラインを参照](#)

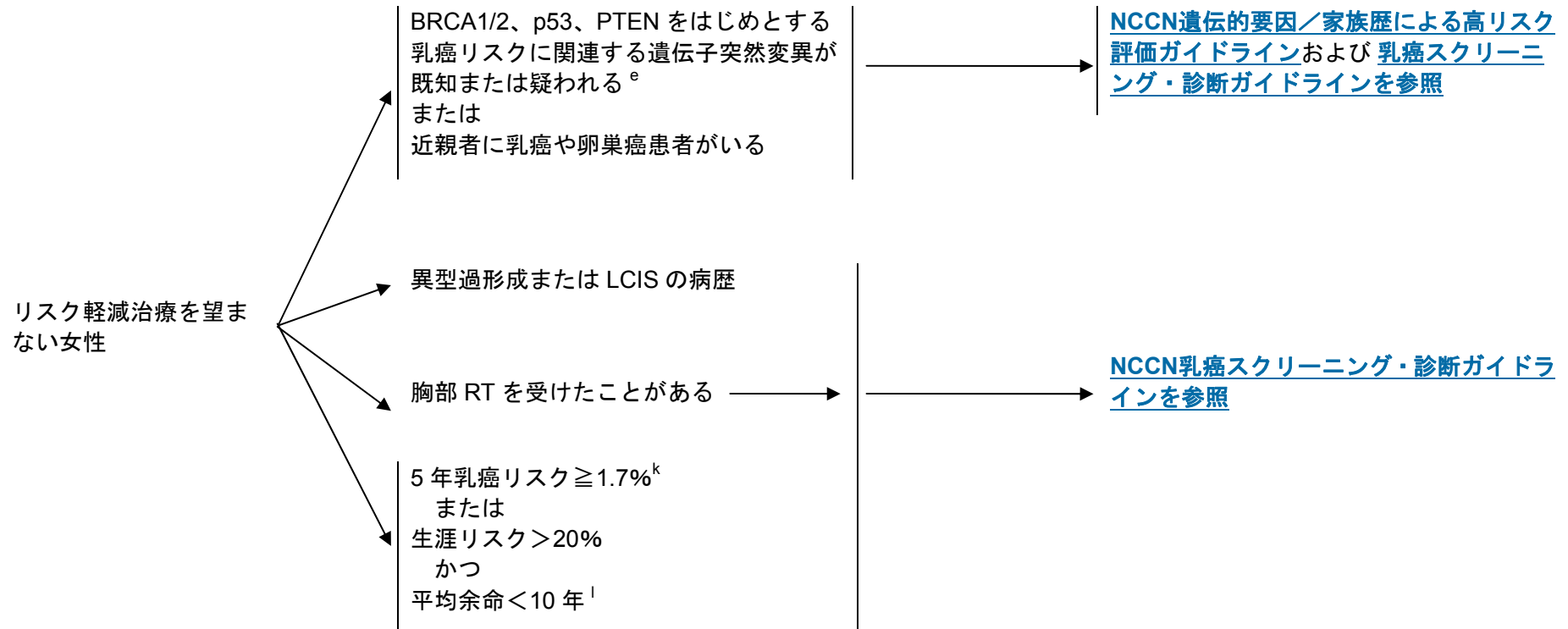
<sup>a</sup> 35歳未満の女性におけるタモキシフェンまたはラロキシフェンの乳癌リスク軽減効果は不明である。  
<sup>b</sup> 例えば、アシュナケージ (ドイツ・ポーランド・ロシア系) ユダヤ人では、特定の BRCA1/2 突然変異の頻度が高い。  
<sup>c</sup> 3世代を含み (発端者、子孫、父系および母系世代を含む)、癌診断年齢を含むこと。家族構造によって評価が制限される場合 (小規模家族、生存女性が少ない) は注意すること。  
<sup>d</sup> 癌を診断するために行われた処置。同一病変に対する反復生検は生検 1 回分とする。  
<sup>e</sup> [NCCN 遺伝的要因/家族歴による高リスク評価ガイドライン](#) を参照。  
<sup>f</sup> NCCN 乳癌リスク軽減ガイドラインの適用範囲でない。 [NCCN 乳癌治療ガイドライン](#) を参照されたい。  
<sup>g</sup> [NCCN 乳癌スクリーニング・診断](#) および [乳癌治療ガイドライン](#) を参照。  
<sup>h</sup> NCI 乳癌リスク評価ツールは、改変 Gail モデルのコンピューター版で、NCI ウェブサイトから入手することができる。Gail モデルで乳癌発現リスクが過小評価される場合があり、例えば、BRCA1/2 キャリア、強い乳癌の家族歴を有

する女性または母系または父系に卵巣癌の家族歴を有する女性あるいは白人以外の女性である。Claus モデルは、強い乳癌の家族歴を有する女性または卵巣癌の家族歴を有する女性における乳癌リスクの特定に特に有用だと考えられる。  
<sup>i</sup> [リスク/ベネフィット評価とカウンセリングの内容 \(BRISK-A\)](#) を参照。  
<sup>j</sup> 乳輪周囲のランダム細針吸引または腺管洗浄の臨床的有用性と役割は、まだ臨床試験で検討中である。  
<sup>k</sup> リスクの定義は、NSABP BCPT (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial) によって規定される。  
<sup>l</sup> 基準点として、米国における普通の 78 歳女性の平均余命は 10.2 歳である。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリ-2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## リスク軽減カウンセリング/スクリーニング



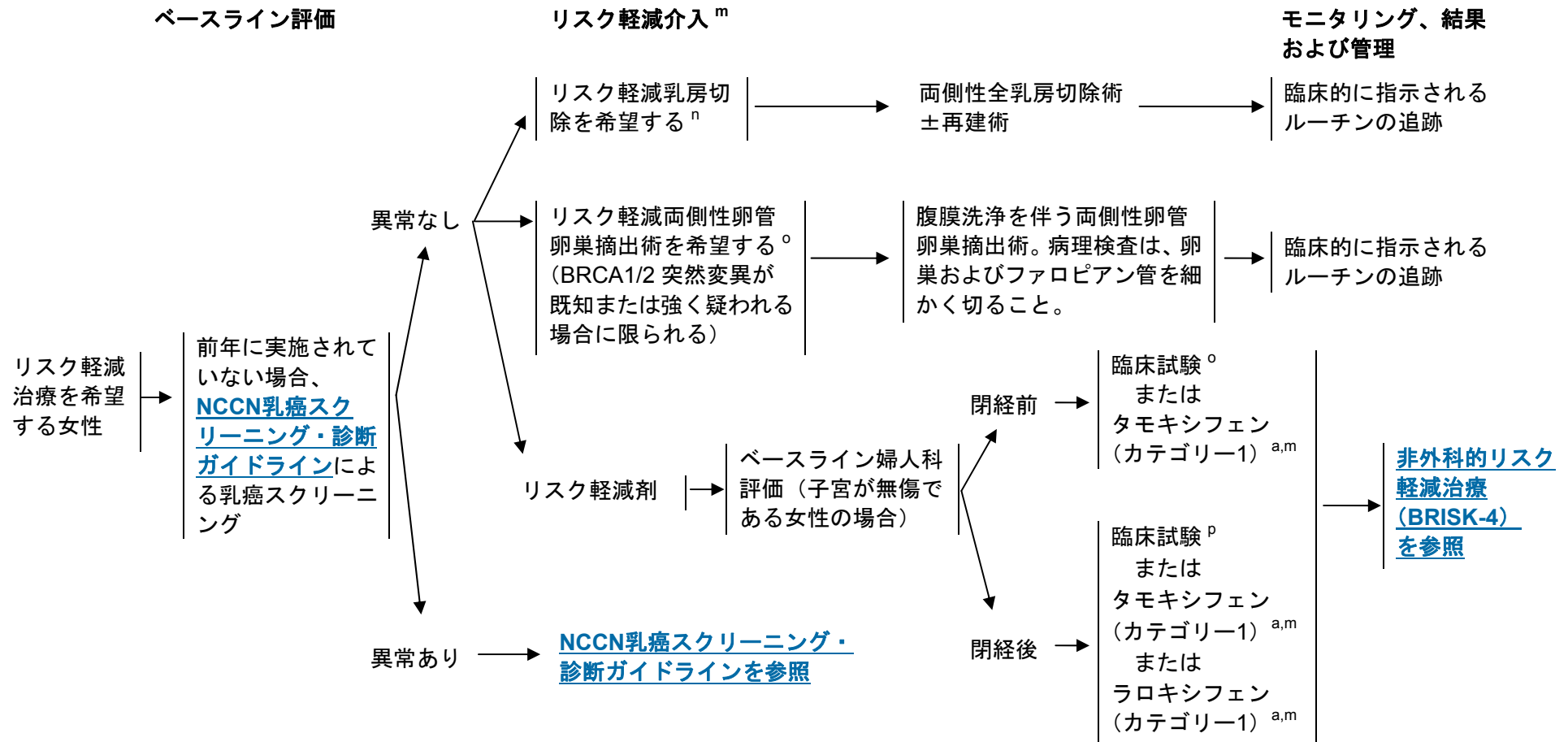
<sup>e</sup> [NCCN 遺伝的要因/家族歴による高リスク評価ガイドラインを参照](#)

<sup>j</sup> リスクの定義は、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial (NSABP BCPT) のとおりである。

<sup>k</sup> 基準点として、米国における 78 歳女性の平均余命は 10.2 歳である。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



<sup>a</sup> 35歳未満の女性におけるタモキシフェンまたはラロキシフェンによる乳癌リスク軽減に対する有用性は不明である。

<sup>m</sup> [乳癌リスク軽減剤 \(BRISK-B\) を参照。](#)

<sup>n</sup> リスク軽減全乳房切除術は、通常、BRCA1/2をはじめとする強力な素因遺伝子、避けることのできないと考えられる家族歴、あるいはLCISを有する女性に限定して考えること。評価時に、手術および再建手術の相談も行うこと。心理的相談を考慮しても差し支えない。

<sup>o</sup> 現時点で子宮摘出を伴う両側性卵管卵巣摘出術の有用性は明らかでない。

<sup>p</sup> 臨床試験に参加した女性は、プロトコルに従い、ベースライン検査、追跡およびモニタリングを受ける。

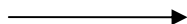
注：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

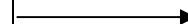
非外科的リスク軽減治療<sup>m</sup>

## モニタリング

タモキシフェン  
または  
ラロキシフェン



- 乳癌リスクの高い女性には、[NCCN乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)に従って監視を行う
- 年1回の婦人科検診（子宮が無傷である女性の場合）
- 白内障または視力に問題がある場合、眼科検査



[モニタリング、結果および  
管理（BRISK-5）を参照](#)

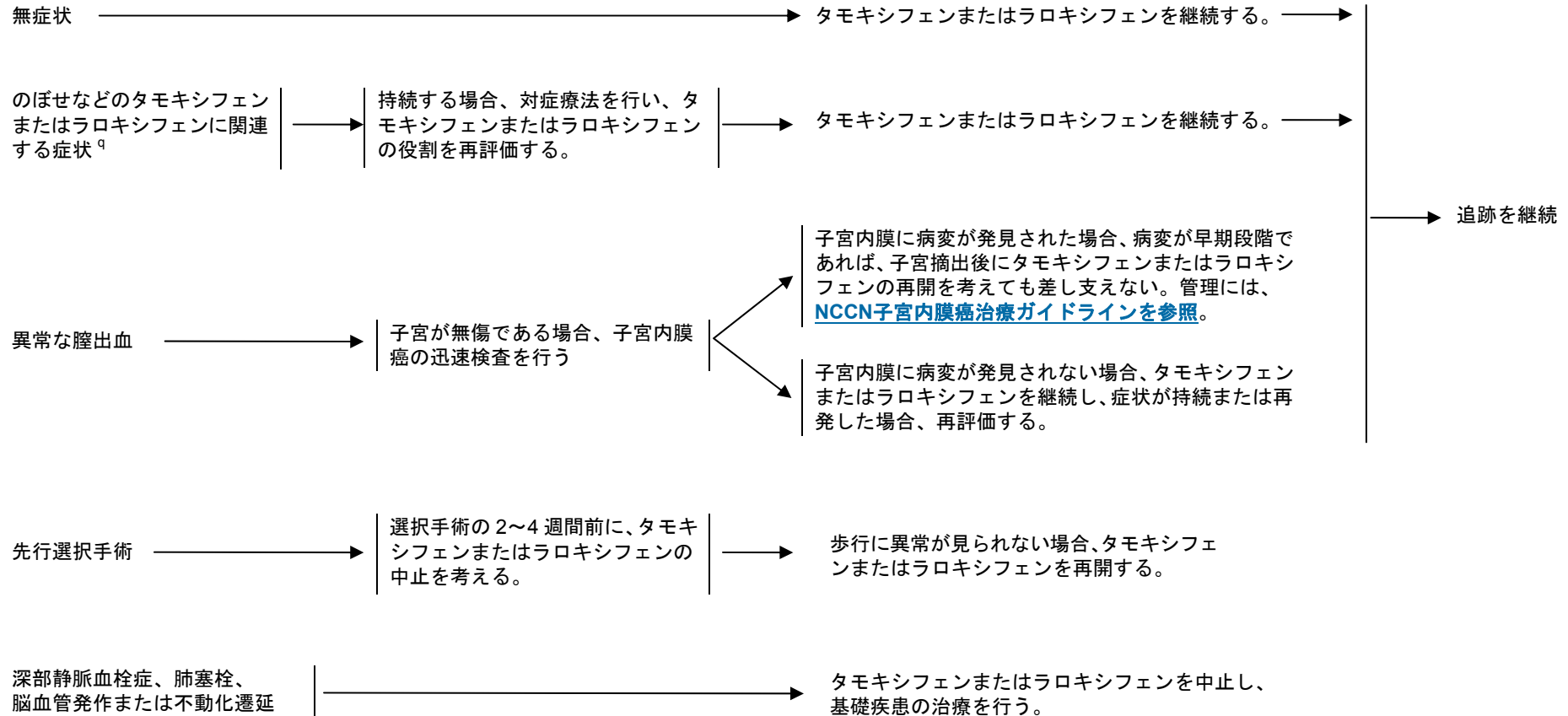
<sup>m</sup> [乳癌リスク軽減剤（BRISK-B）を参照。](#)

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。



モニタリング、結果および管理



<sup>9</sup> 一部のセロトニン再取り込み阻害剤 (SSRIs) によって、タモキシフェンの活性代謝物であるエンドキシフェンの形成が抑制される。しかし、シタロプラムおよびベンラファキシンは、タモキシフェン代謝に及ぼす作用が極めて小さいと考えられる。これらの所見が臨床に及ぼす影響は判明していない。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。  
臨床試験：NCCNは、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## リスク／ベネフィット評価およびカウンセリングの内容

リスク軽減選択肢については、共同で意思決定を行う環境において話し合いを行うこと。乳癌リスク軽減のため、以下のことなどについて話し合う。

- 強い家族歴のためにリスクの高い女性または極めて早期に乳癌または子宮癌が発生した場合は、遺伝学的カウンセリングを申し出ること。[NCCN 遺伝的要因／家族歴による高リスク評価ガイドライン](#)を参照。
  - タモキシフェンまたはラロキシフェン 原稿セクションの [表 2](#) および [表 4](#) を参照。
    - タモキシフェンまたはラロキシフェンによる相対的および絶対的リスク軽減について話し合う。
    - タモキシフェンまたはラロキシフェンに対する禁忌：深部静脈血栓症、肺塞栓、血栓性卒中、一過性虚血発作の既往、妊娠または妊娠の可能性はあるが有効な避妊法が用いられない。
    - タモキシフェンまたはラロキシフェンによくみられる重篤な有害作用。年齢依存的なリスクを強調。
  - 手術
    - 高リスク女性ではリスク軽減乳房切除術について話し合う。リスク軽減乳房切除は、一般に、BRCA1/2 などの強い素因誘発遺伝子を有する女性、避けることのできない家族歴、LCIS のある女性に限定して考えること。評価時に、手術および再建手術の相談なども行うこと。心理的な相談も考慮する。
    - 乳癌または卵巣癌リスクおよびリスク軽減両側性卵管卵巣摘出術の選択について話し合う。
  - スクリーニング、リスク評価またはその他のリスク軽減介入の臨床試験に参加するという選択。
- 健全なライフスタイル
- ホルモン補充療法に伴う乳癌リスクについて考える
  - 飲酒を制限
  - 運動
  - 体重調節

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

乳癌リスク軽減剤<sup>1</sup>

## 閉経前

- タモキシフェン
  - タモキシフェンによるリスク軽減データは、35 歳以上で、さらに Gail モデルで 5 年乳癌リスクが 1.7%以上の女性に限定されている。
  - BRCA1/2 突然変異キャリアまたは胸部放射線照射を受けたことのある女性におけるタモキシフェンのリスク軽減効果に関するデータは、現在のところ限られたものである。
  - その他の高リスク閉経前女性にとって、タモキシフェンのリスク／ベネフィットのデータは比較的好ましいものだと考えられる（カテゴリー1）。
  - アロマターゼ阻害剤のラロキシフェンなどの乳癌リスク軽減剤の使用については、臨床試験である場合を除き、不適當である。

## 閉経後

- タモキシフェン  
または
- ラロキシフェン
  - タモキシフェンまたはラロキシフェンによるリスク軽減データは、35 歳以上で、さらに Gail モデルで 5 年乳癌リスクが 1.7%以上の女性に限定されている。
  - BRCA1/2 突然変異キャリアまたは胸部放射線照射を受けたことのある女性におけるタモキシフェンまたはラロキシフェンのリスク軽減効果に関するデータは、現在のところ限られたものである。
  - 高リスクの閉経後女性の場合、タモキシフェンまたはラロキシフェンのリスク／ベネフィットに関するデータは年齢、子宮の有無または併存症による影響を受ける（カテゴリー1）。民族性および人種に関するデータは不十分である。
  - アロマターゼ阻害剤などの乳癌リスク軽減剤の使用は、臨床試験である場合を除き、不適當である。

<sup>1</sup> 乳癌予防のため5年を超えてタモキシフェンまたはラロキシフェンを使用することについてのデータは限られている。さらに、これら薬剤を5年を超えて使用することにより、安全性上の懸念が持たれると考えられる。

注意：特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2A である。

臨床試験：NCCN は、すべての癌患者に対する最良の治療法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に勧められる。

## 原稿

本稿は、新規に更新されたアルゴリズムに対応するべく更新中である。最終更新日：2007年1月2日

## NCCNのコンセンサスカテゴリー

**カテゴリー1：** 高レベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

**カテゴリー2A：** 臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されている。

**カテゴリー2B：** 臨床経験を含むやや低いレベルのエビデンスに基づき、推奨が適切であるという点でNCCN内のコンセンサスが統一されていない（ただし大きな意見の不一致はない）。

**カテゴリー3：** 推奨が適切であるという点で、NCCN内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、推奨事項は全てカテゴリー2Aである。

## 概要

乳癌は、アメリカ人女性において最も診断されることの多い癌であり、米国における2006年の症例数は214,640例、死亡例は41,430例と推定される<sup>1</sup>。乳癌発生における危険因子が特定されており、以下にその一部を示す。

- 女性
- 加齢
- 初潮が早い
- 閉経が遅い
- 未経産婦
- 第一子出産時年齢が高い

- 乳癌の家族歴
- 増殖性良性乳腺疾患の既往を有する
- 放射線曝露を受けたことがある
- *BRCA1/2*、*p53* または *PTEN* 遺伝子突然変異
- 現在および過去におけるエストロゲンおよびプロゲステロンのホルモン補充療法
- 体格指数（BMI）が高い
- 飲酒
- 乳腺密度が高い

個々の女性について乳癌リスクを推定することは難しく、ほとんどの乳癌が女性であることおよび加齢以外の危険因子に起因することはない。既存の危険因子は修正可能であり、修正可能と考えられる危険因子の中には、乳癌の心配にとどまらず社会的含みを持つものもあるため（初産時年齢など）、乳癌発現頻度を抑制するための有効な戦略を開発することが困難であった。しかし、タモキシフェン、ラロキシフェンおよびリスク軽減手術といった有効な乳癌リスク軽減剤／戦略が確認された。しかし、乳癌リスク軽減のための介入を考えている女性とその担当医は、手術によるリスク軽減戦略（リスク軽減両側性乳房切除術など）によって女性の心理社会的側面に変化が生じる可能性があり、非手術的リスク軽減に使用されるタモキシフェンおよびラロキシフェンなどの薬剤によって有害作用が引き起こされるため、明らかになっているベネフィットと介入によって生じると思われる病的状態とをはかりにかけなければならない。乳癌リスクの高い女性およびその担当医が、個々の乳癌リスク軽減戦略を適応する際の一助となるよう、NCCNはこの [乳癌リスク軽減ガイドライン](#) を作成した。

## リスク評価

個々の女性における乳癌リスクの推定は、先のセクションで説明した乳癌危険因子の評価より始まる。乳腺密度<sup>2</sup>などの乳癌危険因子の多くはホルモン濃度に関連すると考えられる（[BRISK-1参照](#)）。このリスク評

価に基づき、BRCA1/2、p53またはPTEN遺伝子突然変異が既知の女性、あるいは乳癌または卵巣癌の一親等の親族が2人以上いる女性が特定されると考えられる。BRCA1/2突然変異のある女性または乳癌の強い家族歴を持つ女性は、[NCCN遺伝的要因／家族歴による高リスク評価ガイドライン](#)に従って評価および管理する。これらの女性には、リスク軽減戦略がふさわしいとも考えられる。

非浸潤性乳管葉癌（LCIS）の病歴のある女性も、患側および反対側乳房両方の侵襲性乳癌リスクが非常に高く<sup>3,4</sup>、特に若齢時に胸部放射線照射を受けている女性と同様に<sup>5-8</sup>、リスク軽減介入の候補として適している。

BRCA1/2、p53またはPTENの突然変異、強い乳癌の家族歴、胸部放射線照射あるいはLCISの病歴のない35歳以上の女性は、改変Gailモデルに従った乳癌リスク評価を受けるべきである<sup>9-11</sup>。改変Gailモデルは、年齢、人種、初潮年齢、第一子出産年齢または未経産婦、乳癌の一親等親族数、乳房生検回数、乳房生検の組織所見を用いるコンピューターに基づく多変量ロジスティック回帰モデルで、将来的な乳癌罹患リスクが保険統計的に推定される<sup>11-13</sup>。

リスク軽減戦略の使用を考える女性に必要なリスク閾値は、提案される介入の有効性、罹病率および費用に依存しなければならない。妥当な識別閾値として、委員会は、改変Gailモデルによって規定された5年の保険統計的乳癌リスク1.7%以上という値を採択した。これは、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)乳癌予防試験(BCPT)<sup>14</sup>およびタモキシフェンおよびラロキシフェン試験(STAR)<sup>15</sup>への参加選択基準として用いられた。

改変Gailモデルによってリスクを決定するために用いられる基準を[図1](#)に示す。NSABP試験責任医師によって改変されたGailモデルは、国立癌協会ウェブサイトまたは[www.breastcancerprevention.com](http://www.breastcancerprevention.com)で入手することができる。

乳癌リスク評価ツールとしてのGailモデルは、素因遺伝子の突然変異あるいは乳癌または卵巣癌の強い家族歴のある女性には不適切である。さらに、Gailモデルをアフリカ系アメリカ人女性に適用すると、この母集団における乳癌リスクが過小評価される場合があり、日本または中国から最近移住してきた女性など、ある人種群に由来する女性の乳癌リスクはGailモデルによって過大評価される場合がある<sup>13</sup>。既知の癌関連遺伝子突然変異はなく、一親等または二親等の乳癌女性親族が1~2名いる白人女性に対する乳癌リスク推定には、Claus表が有用であると考えられる<sup>16</sup>。胸部放射線照射歴のある女性にとって、GailモデルまたはClaus表はいずれも、乳癌リスク評価ツールとして適切ではない。ホジキンリンパ腫のため若齢時に胸部放射線照射を受けた女性を対象に最近行われた症例対照試験の結果から、25歳時に40Gyの放射線照射を受け、アルキル化剤投与を受けなかった55歳の女性における乳癌の累積絶対リスクは29.0%（95% CI：20.2%~40.1%）と推定された<sup>17</sup>。胸部照射による治療歴を有する女性では、放射線曝露を受けたというだけで、乳癌リスクが高い。

### リスク軽減介入（BRISK-3）

#### リスク軽減手術

##### 両側性全乳房切除術

追跡期間中央値13~14年の後ろ向き解析より、中等度および高リスク女性ならびに既知BRCA1/2突然変異キャリアにおいて、両側性リスク軽減乳房切除術（RRM）によって乳癌発生リスクが90%以上抑制されることが示された<sup>18,19</sup>。追跡期間の短い小規模前向き試験において、BRCA1/2突然変異のある女性における乳癌が、RRMによって高度に予防されると結論されたことに対する裏付けが得られたことになる<sup>20,21</sup>。

乳癌リスクが高く、この介入を望み、慎重に選択された女性にRRMが使用されることを本委員会は主張している（BRCA1/2、p53またはPTEN突然変異のある女性、LCIS<sup>3,4</sup>の病歴または胸部放射線照射歴<sup>5-8, 17</sup>を有する女性で、さらに別な乳癌危険因子を有する、あるいは診断に極度の

不安を覚える場合など)。これらの女性は、まず、多くの専門分野について適切な相談を行い、過去6ヵ月以内に実施されていない場合、臨牀的乳房検査および両側性マンモグラフィーを受けるべきである。結果が正常であれば、RRMを選択する女性は手術を受け、一部では乳房再建が行われる。リスク軽減のために行われる両側性乳房切除術では、乳房組織の除去（すなわち、全乳房切除）が行われる。RRMの場合、乳房切除標本の病理検査で乳癌が確認されない限り、腋窩リンパ節郭清は必要ない。RRM施行後、BRCA1/2突然変異のある女性には、[NCCN遺伝的要因／家族歴による高リスク評価ガイドライン](#)に従って監視を行う。RRM施行時に侵襲性乳癌またはin situ腺管癌が検出された場合、[NCCN乳癌ガイドライン](#)に従って治療を行う。その他の女性には、RRM施行後に追跡を行い、ルーチンの健康維持を行う。

#### 両側性卵管卵巣摘出術

BRCA1/2突然変異を有する女性は、乳癌と卵巣癌（卵管癌を含む）の両方でリスクが高い。BRCA1/2突然変異キャリアにおける卵巣癌リスクは乳癌リスクと比較すると非常に低いが、信頼できる早期発見方法がなく、進行卵巣癌は予後不良であることから、これらの女性で、出産終了後に両側性リスク軽減卵管卵巣摘出術（RRSO）を行うことが支持されてきた。Rebbeckらの試験において、BRCA1/2キャリアにおける卵巣癌診断時平均年齢は50.8歳であった<sup>22</sup>。

BRCA1/2突然変異キャリアにおけるRRSOの卵巣癌リスク軽減効果については、いくつかの試験で証明されている。ただし、1~4.3%の原発性腹膜癌の残余リスク報告されている<sup>22-26</sup>。

RRSOは、BRCA1/2突然変異キャリアにおける乳癌リスクを約50%軽減することも報告されている<sup>22,26,27</sup>。Eisenらの症例対照介入試験において、BRCA1およびBRCA2突然変異キャリアにおける乳癌リスクがそれぞれ56%（オッズ比=0.44、95%CI:0.29~0.66）および46%（オッズ比=0.57、95%CI:0.28~1.15）軽減されることが報告された<sup>27</sup>。BRCA1/2突然変異があり、RRSOを受けた女性における乳癌リスクを、

監視だけを選んだBRCA1/2突然変異キャリアと比較した別な2試験から報告されたハザード比は0.47（95%CI:0.29~0.77）<sup>22</sup>および0.30（95%CI:0.11~0.84）<sup>25</sup>であった。

RRSOを行ったBRCA1/2突然変異キャリアにおける乳癌リスクの軽減は、卵巣摘出術後のホルモン曝露減少に関連すると考えられる。乳癌リスクの軽減は、40歳以下でRRSOを受けたBRCA1突然変異女性の方が（オッズ比=0.36、95%CI:0.20~0.64）、41~50歳で同手術を受けたBRCA1キャリアと比較して大きかった（オッズ比=0.50、95%CI:0.27~0.92）<sup>27</sup>。51歳以上の女性では乳癌リスクに減少傾向が認められたが、この群には少数の女性しか組み入れられていなかった<sup>27</sup>。しかし、Rebbeckら（1999）の結果からも、50歳以降でのRRSOでは、乳癌リスクに実質的な軽減は得られないことが示唆される<sup>26</sup>。

本委員会は、RRSOをBRCA1/2突然変異が既知または強く疑われる女性に限ることを勧めている。手術時には腹膜洗浄を実施し、病理検査は卵巣および卵管を細かく切っていくこと。RRSOと同時に子宮摘出を行うことのベネフィットは、現在のところ判明していない。RRSOを受けた女性は、引き続きルーチンの健康維持を行う。

#### リスク軽減剤

##### リスク軽減のためのタモキシフェン

選択的エストロゲン受容体調節薬（SERM）であるタモキシフェンは、乳癌治療の補助療法剤として、また転移性乳癌において、その有用性が十分証明されている。乳癌女性患者への補助療法におけるタモキシフェンの使用と不使用を比較する無作為化臨床試験に対する後ろ向き解析から、対側乳房の二次性原発性乳癌発生頻度の抑制が示された<sup>28-31</sup>。Early Breast Cancer Trialistに対するメタ解析から、最初の乳癌がエストロゲン受容体陽性、あるいはエストロゲン受容体の状態不明な女性における対側性原発性乳癌発現リスクは、5年間のタモキシフェン投与によって大幅に低下することが確認された（すなわち、統計的有意な年間再発率

比=0.59)<sup>32</sup>。

#### NSABP 乳癌予防試験

乳癌治療におけるタモキシフェンの有用性から、60歳以上、5年累積乳癌発生リスクが1.7%以上の35～59歳、あるいはLCISの病歴を有する健康な女性を対象とした無作為化臨床試験 NSABP BCPT (P-1) が行われることが決定した<sup>14</sup>。閉経前および閉経後の女性が本試験に登録し、二重盲検法により、タモキシフェン20mg/日を5年間またはプラセボの無作為投与を受けた。試験の主要評価項目は、侵襲性乳癌発生率であった。優先度の高い副次的評価項目は、血栓塞栓症、心血管疾患、骨折、子宮内膜癌、非侵襲性乳癌および乳癌死の発現率などであった。1998年に試験の盲検性が解かれ、最初の所見が報告された。試験が非盲検となった時点から7年間の追跡データを考慮して、本試験に関する次の報告が公表された。しかし、試験が非盲検化されてから、プラセボ群参加者のほぼ1/3がSERMの服用を開始したため、タモキシフェン群に対するプラセボ群女性の比率が低下し、遠隔期結果に混乱が生じる可能性がある<sup>33</sup>。

BCPT試験結果から、タモキシフェン投与によって乳癌リスクの高い35歳以上の健康な女性における短期乳癌リスクが49%抑制されることが示された(表1)<sup>14</sup>。リスク軽減効果が、全ての年齢群を通じて示された(表1)。侵襲性乳癌の年平均発生率の差は、女性1,000例あたり3.30例であった(すなわち、プラセボ群女性では、1,000例につき6.76例が発病し、タモキシフェン服用群では女性1,000例あたり3.43例が発病した)。5年間で1,000例につき21.4例の絶対リスク抑制が認められた<sup>14</sup>。つまり、投与が必要な人数に関して、47例の女性にタモキシフェンを投与することによって、侵襲性乳癌が1例予防されることになる。最新結果によると、7年間追跡したところで、この母集団における乳癌リスクは43%抑制されたことになる<sup>33</sup>。最初の試験解析(表1)において、異型過形成参加者における侵襲性乳癌リスクの軽減が特に著しく(リスク比=0.14、95%信頼区間(CI):0.03~0.47)、7年間追跡した後のリスク比は0.25(95%CI:0.10~0.52)であった。そのうえ、タモキシ

フェンにより骨折の減少というベネフィットについても認められた(表2)。しかし、重大な毒性は、乳癌診断後にタモキシフェンを服用している女性を対象とした試験から予想されたとおり、のぼせ、閉経後女性における侵襲性子宮内膜癌、白内障などであった(表2)。タモキシフェンを服用した50歳以上の女性で、肺塞栓症の発現頻度における有意な増大も認められた(表2)。7年間の追跡期間において、投与群別全死死亡率に差は認められなかった。最初の試験解析より、タモキシフェン投与群女性における全死亡率の年平均値は1,000例あたり2.17例に対してプラセボ投与群女性では1,000例あたり2.71例で、リスク比は0.81(95%CI:0.56~1.16)となることが示され<sup>14</sup>、7年間の追跡後の年間死亡率はタモキシフェン投与群女性で1,000例あたり2.80例に対してプラセボ群女性では1,000例あたり3.08例で、リスク比は1.10(95%CI:0.85~1.43)であった<sup>33</sup>。

BCPT試験におけるBRCA1/2突然変異患者部分群に対する検討から、タモキシフェン投与を受けているBRCA2突然変異患者では乳癌リスクがプラセボと比較して62%抑制されることが示された(リスク比=0.38、95%CI:0.06~1.56)。しかし、BRCA1突然変異例では、タモキシフェンの使用による乳癌リスクの低下は認められなかった<sup>34</sup>。これらの所見は、BRCA1突然変異キャリアよりもBRCA2突然変異キャリアの方でエストロゲン受容体陽性腫瘍が発生する確率が高いことに関連していると考えられる。しかし、この解析は、BRCA1/2突然変異患者数が極めて少ないことから制限された。

BCPT試験結果に基づき、1998年10月、米国食品医薬品局(FDA)はタモキシフェンを乳癌リスクの高い女性に対する乳癌リスク軽減剤として承認した<sup>35</sup>。

#### タモキシフェン欧州試験

タモキシフェンの乳癌リスク軽減作用をプラセボと比較する欧州試験3試験も報告されている。王立マースデン病院試験は、主に家族歴に基づき、乳癌リスクが高い30～70歳の女性を対象として、タモキシフェン

とプラセボを比較するパイロット試験であった<sup>36,37</sup>。試験において、女性は閉経後ホルモン補充療法を継続することまたは開始することが許可された。中間解析の対象となった2,471例において、2試験群間に乳癌発生頻度の差は観察されなかった。さらに、2群間で生じた毒性にも、統計的有意差は示されなかった<sup>36</sup>。王立マースデン病院試験の最新結果の解析からは、タモキシフェン使用に伴う乳癌リスクの軽減傾向が示された（タモキシフェン投与群女性1238例中62例に対してプラセボ群女性1233例中75例が乳癌を発症）<sup>37</sup>。

イタリアのタモキシフェン予防試験では、子宮摘出術を受けており、乳癌のない35~70歳の女性5,408例に、タモキシフェンまたはプラセボを5年間無作為投与した<sup>38</sup>。本試験では、ホルモン補充療法を受けることが許可された。追跡期間中央値46および81.2カ月の時点で、試験母集団全般で、乳癌発生率に有意な差は認められなかった<sup>38,39</sup>。血栓塞栓症、主に表在性血栓静脈炎がタモキシフェン投与群女性で増加した。イタリアタモキシフェン予防試験参加者でホルモン補充療法（HRT）を受け、出産歴およびホルモン特性に基づき乳癌リスクが高いと分類された下位集団では、タモキシフェン投与によって乳癌リスクが有意に抑制されていた<sup>40</sup>。しかし、これらの所見は極めて少数の患者に関連するもので、大規模試験での確認が求められる。

王立マースデンおよびイタリアでのタモキシフェン予防試験において観察された乳癌リスクの軽減が、NSABP BCPTで観察されたほど大きくなかった理由は不明である。その理由として、サンプルサイズが小さかったこと、ホルモン補充療法が併用されたこと、試験母集団が異なること（すなわち、乳癌リスクの低い母集団）が考えられる<sup>41</sup>。

最初の国際乳癌介入研究（IBIS-I）では、乳癌リスクの高い35~70歳の女性7,152例にタモキシフェンまたはプラセボが5年間無作為投与された<sup>42</sup>。タモキシフェンによって乳癌（侵襲性または非浸潤性乳管癌）リスクが32%（95% CI：8~50、 $P=0.013$ ）抑制された。タモキシフェンによって血栓塞栓症が増加し（オッズ比=2.5、95% CI：1.5~4.4、

$P=0.001$ ）、子宮内膜癌に増加傾向が認められた（ $P=0.2$ ）。タモキシフェン投与例において、全死亡における過剰死亡が観察された（ $P=0.028$ ）。IBIS-I試験の最新解析は2007年に予定されている<sup>43</sup>。

タモキシフェン予防試験全4試験（BCPT、王立マースデン、イタリアタモキシフェン予防試験およびIBIS-I）に対するメタ解析の結果、プラセボ投与群に比べてタモキシフェン投与群の患者において乳癌発生頻度が38%（95% CI：28~46、 $P<0.0001$ ）抑制され、エストロゲン受容体陽性乳癌が48%（95% CI：36~58、 $P<0.0001$ ）抑制されることが示された<sup>37</sup>。

乳癌リスク軽減剤としてタモキシフェンを使用することについて、最近タモキシフェンおよびラロキシフェン（STAR）試験で検討が行われた<sup>15</sup>。（[STAR試験](#)のセクションを参照）

#### タモキシフェン勧告

本委員会は、タモキシフェン（20mg/日）を、改変Gailモデルにより5年乳癌リスクが1.7%以上と判定された、あるいはLCISの病歴を有する35歳以上で健康な閉経前および閉経後の女性に対して、乳癌リスクを軽減するための選択肢として推奨する（カテゴリー1）（[BRISK-3](#)、[BRISK-B](#)を参照）。同委員会は、乳癌リスクの高い閉経前女性におけるタモキシフェン使用についてのリスク／ベネフィット比は比較的良好で（カテゴリー1）、閉経後女性におけるタモキシフェン使用のリスク／ベネフィット比は年齢、子宮の有無、または他の併存症によって影響される（カテゴリー1）ということと一致している。BRCA1/2突然変異キャリアおよび胸部放射線照射を受けたことのある女性におけるタモキシフェンによるリスク軽減効果については、現在限られたデータしか入手することができないため、これら母集団におけるタモキシフェンの使用はカテゴリー2Aの推奨事項となる。35歳未満の女性における乳癌リスク抑制剤としてのタモキシフェンの有用性は判明していない。リスク軽減剤としてのタモキシフェンの有効性および安全性に及ぼす人種および民族性による影響についてのデータは不十分である。



### リスク軽減のためのラロキシフェン

ラロキシフェンは第二世代の SERM で、化学的にタモキシフェンとは異なり、抗エストロゲン作用は同様に、子宮内膜刺激は非常に少ないと考えられる。ラロキシフェンの乳癌リスク軽減剤としての有効性がいくつかの試験で検討されている。

#### MORE 試験

ラロキシフェンを3年間投与することによって閉経後骨粗鬆症患者における骨折リスクが抑制されるか否かを明らかにする目的で、MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 試験が設計された<sup>44</sup>。31~80歳の閉経後女性合計7,705例にプラセボ、ラロキシフェン60mg/日またはラロキシフェン120mg/日が3年間無作為投与された。試験登録時、参加者に骨粗鬆症であること(骨密度が若齢女性の平均値-2.5SD以下であることとして規定)または骨粗鬆症による骨折の既往のあることが求められた。試験から、ラロキシフェン投与群女性において、プラセボ投与群と比較して椎骨骨折リスクが低下し、大腿骨頸部および脊椎における骨密度が増加したことが示された。

MORE 試験において、中央値40ヵ月間追跡したところで、40例から乳癌が報告された。内訳は、プラセボ群女性2,576例中27例およびラロキシフェン群女性5,129例中13例であった<sup>45</sup>。プラセボに対するラロキシフェン服用中の侵襲性乳癌発生相対リスクは0.24(95%CI:0.13~0.44)であった。ラロキシフェンによってエストロゲン陽性癌のリスクが著しく低下したが(相対リスク=0.10、95%CI:0.04~0.24)、エストロゲン陰性癌発生リスクには影響を及ぼすとは考えられなかった(相対リスク=0.88、95%CI:0.26~3.0)。乳癌発生頻度はMORE試験における副次的評価項目であったが、乳癌リスクが、本試験に登録され、各投与群に層別化された女性に対して前向きに定められた特徴ではなかったということに注意することが重要である<sup>41</sup>。さらに、MORE試験に登録した患者の乳癌リスクは、平均してNSABP BCPT試験登録患者と比較して低かった。

ラロキシフェン使用に伴う副作用は、のぼせ、インフルエンザ様症状、子宮内膜腔液、末梢性浮腫およびこむらがえりなどであった。加えて、ラロキシフェン投与によって深部静脈血栓症(60mg/日投与例で0.7%に対してプラセボ投与例では0.2%)および肺塞栓(ラロキシフェン120mg/日投与例で0.3%に対してプラセボ投与例では0.1%)の発現頻度が増加した。しかし、ラロキシフェンによる子宮内膜癌リスクの増大は認められなかった。

#### CORE 試験

MORE試験における乳癌リスクについての早期結果から、CORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista)試験という名称で本試験を継続することとなった。MORE試験では乳癌発生率が副次的評価項目であったため、CORE試験では、ラロキシフェンがさらに4年間投与されることによって生じる骨粗鬆症閉経後女性における侵襲性乳癌発生頻度の変化が検討できるように設計された。副次的評価項目は侵襲性エストロゲン受容体陽性乳癌の発生頻度とした。CORE試験のデータは2004年に報告された<sup>46</sup>。

CORE試験中、ラロキシフェン投与群における4年間の侵襲性乳癌発生頻度は、プラセボ群より59%低下した(ハザード比=0.41、95%CI:0.24~0.71)。ラロキシフェンは侵襲性エストロゲン受容体陽性乳癌発生頻度をプラセボと比べて66%抑制した(ハザード比=0.34、95%CI:0.18~0.66)が、侵襲性エストロゲン受容体陰性乳癌には変化が認められなかった。両試験期間(MORE+CORE)の8年間で、ラロキシフェン群における侵襲性乳癌発生頻度はプラセボ群と比較して66%低下した(ハザード比=0.34、95%CI:0.22~0.50)。8年間のラロキシフェン投与によって、侵襲性エストロゲン受容体陽性乳癌の発生率はプラセボより76%低下した(ハザード比=0.24、95%CI:0.15~0.40)。非侵襲性乳癌の発生頻度は、ラロキシフェン群とプラセボ群で有意差が認められなかったことは興味深い(ハザード比=1.78、95%CI:0.37~8.61)。

CORE試験で観察された有害事象は、MORE試験と同様であった。CORE

試験におけるラロキシフェン群で、プラセボと比較して血栓塞栓症リスク（相対リスク=2.17、95% CI: 0.83~5.70）が増加する傾向が認められた。CORE 試験の 4 年間または MORE および CORE 試験の 8 年間において、子宮内膜事象（出血、過形成および癌）に、ラロキシフェン群とプラセボ群とで統計的有意な差は認められなかった。MORE 試験および CORE 試験の 8 年間で、ラロキシフェンによって、のぼせおよびこむら返りのリスクがプラセボより増大した。これらのリスクは MORE 試験で観察されたが、CORE 試験における 4 年間の追加投与中は認められなかった。のぼせおよびこむら返りは、治療を継続しても持続しない早期事象であると考えられるが、MORE 試験でこれらの症状を経験していた女性は CORE 試験への継続参加を選択しなかったかもしれないという選択バイアスにより、これら有害事象のリスク増大が CORE 試験では観察されなかったということも考えられる。

CORE 試験の結果は、試験デザインの複雑さから全く率直とはいえない。MORE 試験で無作為化された患者 7705 例中 4011 例のみが、治療が盲検化されたまま、CORE 試験への継続を選択した。この脱落によって治療群に有利なバイアスが導入されたと考えられる。CORE 試験で、患者の再無作為化は行われず（プラセボ群が 1286 例、ラロキシフェン群が 2725 例）、元の試験の二重盲検が維持された。

#### STAR 試験

試験デザインの問題にもかかわらず、CORE 試験および先の MORE 試験の結果から、ラロキシフェンは有効なリスク軽減剤であると結論することが裏付けられる。しかし、これらの試験はいずれもラロキシフェンの有効性をタモキシフェンと直接比較するようには設計されていなかった。この問題に対処するため、NSABP タモキシフェンおよびラロキシフェン（STAR）試験（P-2）が 1999 年に開始され、初期結果が 2006 年に入手された<sup>15</sup>。

STAR 試験では、改変 Gail モデルで侵襲性乳癌リスクが高いと判定された 35 歳以上の閉経後女性 19,747 例が 2 治療群（プラセボ群はなし）の

一方に登録された。試験の主要評価項目は侵襲性乳癌、副次的評価項目はクオリティ・オブ・ライフ（QOL）ならびに非侵襲性乳癌、深部静脈血栓症、肺塞栓症、子宮内膜癌、卒中、白内障および死亡の発現頻度であった。平均追跡期間約 4 年のところで、侵襲性乳癌リスク抑制に関して、タモキシフェン 20mg/日服用群とラロキシフェン 60mg/日服用群の間で統計的有意差は観察されなかった（表 3）。加えて、LCIS または異型過形成の病歴を有する患者部分群において、ラロキシフェンはタモキシフェンと同等の侵襲性乳癌リスク抑制効果を示した。しかし、ラロキシフェンの非侵襲性乳癌リスク軽減効果はタモキシフェンと比較し、低かった。ただし、観察された差に統計的有意性は認められなかった（表 3）。プラセボ投与群が設定されていなかったため、侵襲性乳癌または有害事象におけるラロキシフェンの対プラセボリスク比を求めることはできない。しかし、STAR 試験結果より、ラロキシフェンはタモキシフェン（BCPT 試験で、乳癌リスクを約 50% 軽減することが示された）と同等の乳癌発生頻度効果を有することが示された<sup>14</sup>。

ラロキシフェン投与群における侵襲性子宮内膜癌発生頻度は、タモキシフェン群と比較し低かったが、統計的有意差を認めるには至らなかった（表 4）。このことは特筆すべきことだが、ラロキシフェン群ではタモキシフェン群と比較して子宮内膜過形成および子宮摘出が極めて有意に抑制され、血栓塞栓イベント発現頻度もラロキシフェン群の方でタモキシフェン群よりも有意に減少したことに注目することが重要である。卒中、虚血性心疾患および骨折は 2 群で類似していたが、白内障発症頻度はラロキシフェン群の方で有意に減少した（表 4）。全般的な生活の質は両群患者で類似していると報告されたが、性機能はタモキシフェン服用患者の方で良好であることが報告された<sup>47</sup>。

#### ラロキシフェンの推奨

本委員会は、ラロキシフェン（60mg/日）を、改変 Gail モデルにより 5 年乳癌リスクが 1.7% 以上と判定された、あるいは LCIS の既往を有する健康な 35 歳以上の閉経後女性に対して、乳癌リスクを軽減するための選択肢として使用することを推奨する（カテゴリー 1）（BRISK-3、

[BRISK-B](#)を参照)。同委員会は、乳癌リスクの高い閉経後女性におけるラロキシフェン使用のリスク／ベネフィット比は年齢および併存疾患によって影響されるということと一致している（カテゴリー1）。BRCA1/2突然変異キャリアおよび胸部放射線照射を受けたことのある女性におけるラロキシフェンのリスク軽減効果については現在のところデータがないため、これら母集団におけるラロキシフェンの使用は、同委員会によってカテゴリー2Aの推奨と指定されている。閉経前女性における乳癌リスクを抑制するためにラロキシフェンを使用することは、臨床試験の一部として実施する場合を除き不相当である。35歳未満の女性におけるラロキシフェンの乳癌リスク抑制剤としての有用性は判明していない。リスク軽減剤としてのラロキシフェンの有効性及び安全性に及ぼす人種および民族性の影響については、十分なデータがない。

#### リスク軽減のためのアロマアーゼ阻害剤

閉経後侵襲性乳癌女性患者の補助療法におけるアロマアーゼ阻害剤の使用について検討した臨床試験が報告されている。最初の試験のアリミデックス、タモキシフェンの単独または併用試験（ATAC試験、Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Trial）では、侵襲性乳癌閉経後女性にアナスタゾール、タモキシフェンまたはアナスタゾール＋タモキシフェンが二重盲検法により無作為投与された<sup>48</sup>。対側性の二次性原発性乳癌の発現頻度が試験評価項目であった。追跡中央値47ヵ月の時点で、アナスタゾール単独投与例で、タモキシフェンに比べて対側性乳癌における発現頻度の減少傾向が観察され（オッズ比＝0.62、95% CI: 0.38～1.02、P＝0.062）、ホルモン受容体陽性第一癌（first cancer）女性からなる部分集合では、対側性乳癌に有意な減少が認められた（オッズ比＝0.56、95% CI: 0.32～0.98、P＝0.04）<sup>49</sup>。タモキシフェン－エキセメスタンの逐次投与とタモキシフェン単独、およびタモキシフェン－レトロゾール逐次投与とタモキシフェン－プラセボとを比較したとき、同様の対側性乳癌リスク減少が観察された<sup>50,51</sup>。

Breast International Group (BIG) 1-98試験において、早期乳癌の閉経後女性に次のレジメンのいずれかひとつを5年間無作為投与した－レト

ロゾール、レトロゾール－タモキシフェンの逐次投与、タモキシフェンまたはタモキシフェン－レトロゾールの逐次投与。乳癌再発リスクは、タモキシフェン群と比較してレトロゾール群の方が低かった<sup>52</sup>。

将来乳癌を発症するリスクの高い健康な女性に対してリスク軽減剤としてアロマアーゼ阻害剤を使用することについて検討する試験が進行中である。例えば、2007年早期に始まることが予想されるSTELLAR（レトロゾールとラロキシフェンを検討するためのNSABP試験、P-4）では、乳癌リスクの高い閉経後女性におけるこれら薬剤の有効性と安全性が検討される予定である。健康な女性において、乳癌リスクを軽減するためアロマアーゼ阻害剤を使用することは、臨床試験である場合を除き、不適切である（[BRISK-B](#)を参照）。

#### リスク軽減剤服用患者に対するモニタリング

乳癌リスク軽減のためタモキシフェンまたはラロキシフェンを服用している女性の追跡では、乳癌の早期発見および有害症状または合併症の管理に焦点を合わせる必要がある（[BRISK-4](#)、[BRISK-5](#)を参照）。適切な乳癌モニタリングおよび乳房異常の評価は、[NCCN乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)における高リスク女性についてのガイドラインに従って行われるべきである。タモキシフェンまたはラロキシフェンを用いてリスク軽減療法を行うことが望ましい女性母集団は乳癌リスクが高く、少なくとも年1回の両側性マンモグラフィー、6ヵ月毎の臨床的乳癌検診および毎月の乳癌自己検診を行う価値がある（[BRISK-4](#)を参照）。

#### 子宮内膜癌

BCPT試験結果から、タモキシフェン投与を受けている50歳以上の女性では、侵襲性子宮内膜癌発生リスクの高いことが示された（[表2](#)）。この試験で、タモキシフェン投与を受けた49歳以下の女性では、子宮内膜癌リスクの増大が認められなかった<sup>14,33</sup>。NSABP BCPT試験における唯一の子宮内膜癌による死亡例はプラセボ投与群の被験者であった

が<sup>14,33</sup>、NSABPデータの解析から、無傷な子宮を有するタモキシフェン服用患者において少数の子宮肉腫が明らかにされた。子宮肉腫は、子宮癌患者全体の2%~4%に生じると報告されている稀な形の子宮悪性疾患である<sup>53</sup>。他の子宮癌と比べて、子宮肉腫は病期が進行した段階にあり、そのため無病生存率および全般生存率に関して予後不良と考えられる<sup>54,55</sup>。

NSABP BCPT試験の最新結果から、女性1,000例・年当たりの子宮内膜腺癌発現頻度はタモキシフェン服用女性で2.20、プラセボ群女性で0.71であった<sup>56</sup>。タモキシフェン群およびプラセボ群における子宮肉腫発現頻度は、1,000例・年当たりそれぞれ0.17および0.0であった。他の試験からも、タモキシフェン投与と子宮肉腫発現リスク増大との関連が裏付けられている<sup>54-58</sup>。タモキシフェンの添付文書に、タモキシフェンの子宮内膜癌（上皮性子宮内膜癌および子宮肉腫の両方）リスクを強調するFDA警告が「黒枠」で記載されている<sup>56,59</sup>。

MORE試験では、ラロキシフェン使用による子宮内膜癌発現頻度の増大は認められなかった<sup>45</sup>。STAR試験結果からは、ラロキシフェン投与群における侵襲性子宮内膜癌の発現頻度がタモキシフェン群と比較して低いことが示されたものの、この差に統計的有意性はなかった（表4）。しかし、追跡期間中、タモキシフェン投与群に比べラロキシフェン投与群で、子宮内膜増殖および子宮摘出における高度に有意な減少が認められた<sup>15</sup>。

子宮が無傷な女性の場合、米国産婦人科学会のガイドラインに従い、リスク軽減剤投与前にベースライン婦人科検診を受け、年1回の追跡婦人科検診を受けることが推奨される<sup>60</sup>（BRISK-4を参照）。タモキシフェンによる子宮内膜癌患者の大多数が、癌の初期症状として膣点状出血を主訴に受診する。そのため、閉経後女性では膣点状出血を迅速に調べることが最も重要である。

現在のところ、無症状な女性に対するルーチンのスクリーニングにおい

て、子宮超音波検査または子宮内膜生検の実施を推奨する十分な証拠がない<sup>61-63</sup>。リスク軽減剤を服用中に子宮内膜癌と診断された女性は、子宮内膜癌の治療が完全に行われるまで、当薬剤を中止すること。本委員会は、早期子宮内膜癌の治療終了後、リスク軽減剤投与を再開することは安全かつ妥当であると考えている。

#### 網膜症および白内障形成

タモキシフェンによって網膜症の生じることが報告されているが、この情報のほとんどは症例試験に由来するものである<sup>64,65</sup>。さらに、これらの報告が、タモキシフェンの無作為化比較試験で確認されたことはない。BCPT試験から、白内障形成の対プラセボ相対リスクは1.14（95% CI：1.01~1.29）で、タモキシフェン服用中に白内障を発症した患者が白内障手術を受ける対プラセボ相対リスクは1.57（95% CI：1.16~2.14）と報告されている（表2）<sup>14</sup>。BCPT試験において、7年間の追跡後の白内障形成および白内障手術の相対リスクは最初に報告された値とほぼ同じであった<sup>33</sup>。MORE試験で、ラロキシフェン使用によって、プラセボより白内障発症頻度が増加することはなかった（相対リスク=0.9、95% CI：0.8~1.1）<sup>66</sup>。STAR試験において、白内障発現頻度および白内障手術施行率はラロキシフェン投与群と比較してタモキシフェン投与群の方で有意に高かった（表4）。このように、タモキシフェン投与中に視覚症状が出現した患者は、速やかに眼科医の診察を受けるべきである（BRISK-4を参照）。

#### 骨密度

骨はエストロゲンに反応する組織で、タモキシフェンは、月経の状態に依存して、骨に対してエストロゲン作用薬またはエストロゲン拮抗薬のいずれとしても作用しうる<sup>67-69</sup>。閉経前女性の場合、タモキシフェンは骨に対して、より強力なエストロゲン作用に対抗すると考えられ、骨粗鬆症リスクを増大させる可能性がある。一方、閉経後女性における典型的に低いエストロゲン濃度では、タモキシフェンによって骨密度が増大する<sup>14,33</sup>。しかし、閉経前女性で骨減少症/骨粗鬆症は生じがたいと考

えられるため、本委員会はタモキシフェン服用中の閉経前患者に対して、骨密度（BMD）のモニタリングを推奨しなかった。

閉経後女性において、ラロキシフェンによってプラセボの場合よりBMDが増大し、骨折頻度の減少することが示されている<sup>44</sup>。STAR試験結果から、ラロキシフェンおよびタモキシフェン服用中の閉経後女性群における骨折頻度の差は示されなかった（表4）<sup>15</sup>。

### 血栓塞栓症

タモキシフェンおよびラロキシフェンによって、深部静脈血栓症、肺塞栓症または脳血管発作といった血栓塞栓症リスクが増大した（表2、表4）<sup>14,15,33,45,70</sup>。しかし、近年、BCPT試験において、タモキシフェンを服用しており、第5因子ライデンまたはプロトロンビンG20210→Aの突然変異を有する女性では、これら突然変異のない女性ほど、深部静脈血栓症発生リスクが増大しなかったことが示された<sup>71</sup>。第5因子ライデンまたはプロトロンビン突然変異に対する前向きスクリーニングまたは血栓塞栓症に対する断続的スクリーニングが有用だとは考え難いが、タモキシフェンまたはラロキシフェンを服用中の女性は深部静脈血栓症および肺塞栓の症状についての教育を受けておくべきである。長期不動化によって静脈血栓塞栓リスクが増大する可能性があるということも通知し、深部静脈血栓症または肺塞栓症の症状が発現した場合、直ちに医師に連絡するように指示しておくこと。血栓塞栓症の確定診断を有する女性は、適切な血栓塞栓症治療を受け、タモキシフェンまたはラロキシフェンは永久に中止すること。

### リスク軽減剤による副作用の管理

のぼせはよくある更年期の病訴である。BCPT試験で、のぼせはタモキシフェン投与例の約81%およびプラセボ投与例の69%に発現した<sup>14</sup>。STAR試験から、タモキシフェン投与例ではラロキシフェン投与例より血管運動症状発現頻度が有意に高いことが報告されたが<sup>47</sup>、ラロキシフェン使用によるのぼせの重症度や発現頻度はプラセボの場合より増大した

<sup>45</sup>。のぼせによってクオリティ・オブ・ライフ（QOL）が損なわれている女性においては、のぼせを消すまたは最小にする介入を行うべきである。エストロゲンやプロゲステンは、SERMと相互作用する可能性があり、本委員会は臨床試験以外でリスク軽減剤服用女性ののぼせ治療に用いることを推奨していない。

主に発作コントロールおよび神経障害性疼痛の管理に使用されるガンマアミノブチル酸（GABA）アナログのガバペンチンは、のぼせの重症度および持続時間を緩和することが報告されている<sup>72-75</sup>。ガバペンチンの作用機序として、中枢の体温調節中心を介することが仮説として設定されている<sup>72,74</sup>。乳癌女性患者420例にガバペンチンを用いてのぼせを治療するという無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果が報告された。本試験では、ガバペンチン300mg/日、ガバペンチン900mg/日およびプラセボの3群が設定された。試験期間は8週間で、本試験に参加した女性のほとんど（投与群依存的に68%~75%）が補助療法としてタモキシフェンを服用していた。プラセボ群では、4および8週間後にそれぞれ21%および15%の女性でのぼせ重症度の緩和を認めたが、治療群からは、低用量ガバペンチンによって4および8週間後にそれぞれ33%および31%、高用量ガバペンチンによって49%および46%から緩和が報告された。高用量のガバペンチンを服用している女性に限り、のぼせの発現回数および程度に有意な低下が認められた。傾眠または疲労といった副作用が少数のガバペンチン服用女性から報告された<sup>75</sup>。

セロトニンおよびノルエピネフリン阻害剤の抗うつ剤ベンラファキシンは、ほぼ70%がタモキシフェンを服用している乳癌生存例群において、のぼせの管理に有効であることが示されている。全用量（37.5mg、75mgおよび150mg）のベンラファキシンによって、のぼせの発現頻度および重症度スコアのいずれにおいても、プラセボより有意に低下することが観察された。75mgの場合、37.5mgより大きく改善した（P=0.03）<sup>76</sup>。ベンラファキシン投与患者から、口渇、食欲減退、悪心および便秘が報告され、その発現率は増量と共に増大した。以上の所見に基づき、開始用量は37.5mgとし、1週間後に、さらに大きな症状コントロールを望

む場合、必要に応じて 75mg に増量することが提案された。しかし、この試験の追跡期間は僅か 4 週間であった。

ごく最近、のぼせ管理におけるベンラファキシンと酢酸デポメドロキシprogesteron (MPA) を比較する NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) 第 III 相試験の結果が報告された<sup>77</sup>。2 治療群における各群 109 例の患者に、ベンラファキシン(37.5mg/日を 1 週間の後 75mg/日)の 6 週間投与または MPA (400mg) の単回筋注投与を無作為に行った。一般解析結果が各群 94 例から入手された。無作為化から 6 週間後、ベンラファキシン群および MPA 群においてそれぞれ 55% および 79% ののぼせスコア (のぼせの回数と重症度を合わせたもの) の低下が報告された ( $P < 0.0001$ )。ベンラファキシン群から、眠気および便秘といった副作用の発現頻度が MPA 群と比較して有意に増大することが報告された。その後ののぼせ治療を受けなかった一部の試験参加者に対する看護婦による月 1 回の電話追跡により、のぼせの長期コントロールに関するデータが蓄積された。この結果から、MPA 投与群およびベンラファキシン投与群のそれぞれ 27% および 10% の患者で、無作為化 6 カ月後に、のぼせスコアがベースラインから 90% 以上低下したことが示された ( $P = 0.003$ )。著者はこれらの結果に基づき、MPA の単回筋注投与は忍容性が良好で、ベンラファキシンよりのぼせ緩和効果に優れると提唱している。しかし、乳癌リスクの高い女性あるいは MPA とタモキシフェンまたはラロキシフェンとが相互作用する可能性のある女性における MPA の安全性は分かっていない。

もうひとつの抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) のパロキセチンにおいても、のぼせ症状緩和作用が検討された。二重盲検プラセボ対象試験に更年期女性 165 例が応募し、3 群 (プラセボ、パロキセチン 12.5mg/日またはパロキセチン 25mg/日) に無作為割り付けられた。6 週間後、複合のぼせスコアの有意な低下がパロキセチンの両用量群で認められた (12.5mg で 62% の低下、25mg で 65% の低下)。用量レベル間に有意差は認められなかった<sup>78</sup>。プラセボ投与患者の 54% およびパロキセチン投与患者の 58% から報告された有害事象は、概ね

悪心、めまいおよび不眠などであった。

層別無作為化二重盲検交差プラセボ対照試験において、のぼせの既往を報告した女性 151 例が次の 4 群のいずれかに無作為化された (パロキセチン 10mg または 20mg を 4 週間投与した後プラセボを 4 週間投与、あるいはプラセボを 4 週間投与した後パロキセチン 10mg または 20mg を 4 週間投与)<sup>79</sup>。パロキセチン 10mg 投与患者においてのぼせ発現頻度および複合スコアがそれぞれ 40.6% および 45.6% 抑制されたのに対して、プラセボ群ではそれぞれ 13.7% および 13.7% の抑制であった。同様に、パロキセチン 20mg 投与患者においてのぼせの発現頻度およびスコアがそれぞれ 51.7% および 56.1% 抑制され、プラセボ群ではそれぞれ 26.6% および 28.8% 抑制された。パロキセチン用量の多少によって、有効性の有意差は観察されなかった。最もよく報告される副作用の発現率は 4 群間で異ならなかったが、パロキセチン 20mg 投与群にける悪心の発現頻度が、その他の投与群よりも有意に高く、高用量パロキセチン投与を受けている女性が投与を中止する比率は高かった。

これらの報告は有望のように思われるが、さらに、のぼせ症状を経験した女性、特にタモキシフェンも服用している女性において、MPA および選択的セロトニンまたはノルエピネフリン取り込み阻害剤を使用することについての無作為化試験を行い、これら薬剤の長期有効性および安全性を検討する必要がある。これに関連して、最近、タモキシフェンと一部の SSRI (パロキセチンおよびフルオキセチンなど) を併用することによって、タモキシフェンの活性代謝物であるエンドキシフェンの血漿濃度が低下する可能性のあることが示唆されている<sup>80</sup>。これら SSRI は、タモキシフェン代謝に関与するチトクロム P-450 酵素 (CYP2D6) の特定イソフォームを阻害することによって、タモキシフェンからエンドキシフェンへの酵素的転換を妨げると考えられる。しかし、シタロプラムおよびベンラファキシンは、タモキシフェン代謝にほんの僅かな作用しか及ぼさないことが示唆される。

他にも様々なのぼせコントロール物質が報告されている<sup>81</sup>。クロニジンの経口および経皮製剤はいずれも、用量依存的にのぼせを抑制する<sup>82-83,84</sup>。

クロニジンによる毒性として口渇、便秘および傾眠が挙げられる。逸話風に、様々なハーブまたは補助食品を使用することによってのぼせが緩和されることが示唆されている。ビタミンEによってのぼせの発現頻度および重症度が緩和される可能性があるが、無作為化臨床試験の結果から、本品によってプラセボと比べてほんの僅かなのぼせ改善作用しかみられないことが示された<sup>85</sup>。ブラックコホシユを用いたのぼせ治療に関する最近の二重盲検無作為化プラセボ対照交差試験から、のぼせ症状の改善に関して有意な群間差は示されなかった<sup>86</sup>。一部のハーブまたは補助食品には活性エストロゲン化合物が含まれ、その活性および安全性は明らかになっていない。リラクゼーション訓練、鍼療法、カフェインおよびアルコールの摂取回避ならびに運動といったのぼせ管理法は、依然として支持されない<sup>87</sup>。

のぼせ治療では非常に多くのプラセボ効果が観察され、25%以上の低下が観察されることが多いことから<sup>73-74,75,76,78,79</sup>、高い比率の患者が、期間を限定して試みることによって助けられることが示唆される。しかし、のぼせのある女性全てに医学的介入が必要とは限らず、介入の実施決定には、介入の有効性と毒性について考える必要がある。

### リスク軽減カウンセリング

[NCCN乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)に従い、女性の監視を行う。BRCA1/2、p53、PTENなどの乳癌に関連する遺伝子突然変異が既知または疑われる女性または近親者に乳癌や卵巣癌患者がいる女性は、リスク軽減療法の実施を選択するか否かによらず、[NCCN遺伝的要因／家族歴による高リスク評価ガイドライン](#)に従って追跡する（[BRISK-1](#)、[BRISK-2](#)を参照）。臨床的乳癌検診または両側性マンモグラフィーで異常が認められた患者には、[NCCN乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)に従って治療を行い、あるいは結果から悪性疾患が示された女性には、[NCCN乳癌治療ガイドライン](#)に従って治療を行う。本委員会はLCISを有する女性に対して、[NCCN乳癌リスク軽減ガイドライン](#)に従って診察を行うように推奨しているが、LCIS患者治療法は[NCCN乳癌治療ガイド](#)

[ライン](#)でも説明してある。

乳癌リスク軽減介入が適切な女性は全て、[NCCN乳癌リスク軽減ガイドライン](#)に記載されているような、健康な生活様式を含む乳癌リスクを軽減させるために利用できる戦略を説明してくれるカウンセリングを受けること（[BRISK-Aを参照](#)）。乳癌リスク軽減の選択肢は、共同で意思決定する環境において話し合うこと。カウンセリングでは、(1)個人の閉経状態、病歴および投薬歴（子宮摘出術の有無、静脈血栓塞栓症イベントの既往、現時点でのホルモンまたはSSRIの使用またはSERMの使用歴）を含む全般的な健康状態、(2)リスク軽減介入によって達成できる絶対的および相対的な乳癌リスクの軽減、(3)年齢依存的なリスクを強調したリスク軽減療法のリスク、(4)タモキシフェンおよびラロキシフェン療法に対する禁忌（静脈血栓塞栓症の既往、血栓性卒中の既往、一過性虚血発作の既往および妊娠または有効な避妊法を用いない妊娠の可能性）、(5)タモキシフェンおよびラロキシフェンでよく生じる重篤な副作用について話し合い、熟慮すること（[BRISK-A参照](#)）。

### リスク軽減剤

非外科的乳癌リスク軽減を考えている女性とのカウンセリングでは、BCPTやSTAR試験から得られたデータの説明を盛り込むこと。BCPT試験から、タモキシフェンによる毒性の方が、若齢女性には非常に都合の良いものであることが示され、相対リスク軽減におけるメリットは全ての年齢群およびリスク群で同等である（[表1](#)、[表2](#)）<sup>14</sup>。タモキシフェンのリスク・ベネフィット比は特に35～50歳の女性で特に良い。残念なことに、タモキシフェンのリスク・ベネフィット比に関して、50歳以下か50歳超かという広い年齢分類でのデータはあるものの、一般的に個別データは入手することができない。ラロキシフェンと異なりタモキシフェンは、閉経前女性も使用できるリスク軽減剤である。加えて、タモキシフェンは非侵襲性乳癌発現率抑制効果もラロキシフェンより優れている（[表3](#)）<sup>15</sup>。さらに、タモキシフェンでは、ラロキシフェンの場合より性機能の良いことがSTAR試験参加患者から報告された<sup>47</sup>。しかし、50歳以上の女性において、タモキシフェンによって侵襲性子宮

内膜癌の発現頻度がプラセボより高くなり（表2）<sup>14,33</sup>、子宮内膜過形成の発現頻度もラロキシフェンの場合より高く<sup>15</sup>、そのため子宮のある女性にとって魅力的な選択肢とはなりにくいと考えられる。乳癌リスク軽減のためにラロキシフェンを使用することは、子宮のある閉経後女性あるいは白内障発症リスクのある女性に好まれると考えられる。乳癌リスク軽減剤の投与を受けている女性全てに、これら薬剤使用に伴う副作用の徴候および症状ならびに有害事象の有無をモニターするための推奨スケジュールについて助言する。

乳癌リスク軽減のための至適 SERM 療法継続期間は判明していない。Early Breast Cancer Trialist の最新の全体像解析において、タモキシフェンを最大5年間投与し続けることによって、反対側の原発性乳癌発症リスクがますます軽減された<sup>32</sup>。タモキシフェンを5年以上使用した場合、ベネフィットの上積みは得られないが、治療のリスクは継続する。加えて、BCPT および STAR 試験では、5年間のタモキシフェンまたはラロキシフェンを用いたリスク軽減療法だけが検討されていた<sup>14,15</sup>。

5年間のタモキシフェン投与コースを既に終了した患者に、その後ラロキシフェンを投与した場合、その有効性が干渉される可能性が、動物モデル実験から懸念されている<sup>88</sup>。反対に、骨粗鬆症の治療または予防のためにラロキシフェンを服用していた患者にタモキシフェンを投与した場合の安全性と有効性に関して疑問が持たれる。詳しい情報が入手されるまで、発症リスク軽減のために使用する場合のSERM治療は5年間が適切であると思われる。さらにラロキシフェンを投与することによるベネフィットと安全性については不明であるということを女性に助言すること。5年間の投与を終了した後は、[NCCN乳癌スクリーニング・診断ガイドライン](#)に従って監視を継続し、晩発性毒性、特に子宮内膜癌および白内障の監視を継続する。

### リスク軽減手術

リスク軽減両乳房切除術（RRM）を考えている乳癌リスクの極めて高

い女性にとって、RRMによる心理社会的作用と取り組むことは重要であるが、これらの作用についての検討はあまり行われていない。そのような手術によって、身体イメージを否定的なものと捉え、新たな関係を形成し難くなり、既存の関係の質を低下させる可能性がある。さらに、手術によって性器としての乳房も消去される。術前に、治療選択肢、手術によるリスクとベネフィット、乳房再建手術を選択することについて、十分な情報が与えられるよう、多くの専門分野で相談を受けることが推奨される。心理的な相談も考えられる。

BRCA1/2突然変異キャリアであることが分かっている女性においては、卵巣癌リスクについて話し合い、乳癌および卵巣癌リスクを軽減するため、リスク軽減両側性卵管卵巣摘出術（RRSO）を選択することについても考えるべきである。RRSOに関して取り組むべき問題点として、早期閉経に伴い骨粗鬆症および心血管疾患リスクが高くなること、ならびに認識の変化、加速的骨量減少および血管運動神経症状が生活の質に及ぼす影響などが挙げられる。さらに、手術自体によって合併症が生じる可能性もある。

ごく最近、RRSOを行う女性に短期ホルモン補充療法を行った場合でも、手術に伴う乳癌リスクの軽減がうち消されないことが報告された<sup>89</sup>。乳癌リスク軽減のためのRRSO利用に関する前向き無作為化試験が行われる可能性は低いと考えられる。本手術による乳癌リスク軽減の方がRRMより好ましいかどうかは、個人の判断になると考えられる<sup>90</sup>。

### 健全な生活様式

一部生活様式の特徴、例えば、肥満、アルコール多飲、ある種のホルモン補充療法（HRT）の使用などは乳癌リスク増大の危険因子またはマーカーであることが示されている。しかし、生活様式の修正と乳癌リスクの変化との関連ははっきりしない。しかし、乳癌リスク増大と関連する生活様式の特徴について話し合うことによっても、全般的健康増進のために「教えられる瞬間」が得られ、健全な生活様式に対する選択および



変更を行う励みとなる。

### HRTに伴う乳癌リスク

WHI (Women's Health Initiative) は、1993~1998年の一連の臨床試験に50~79歳の閉経後女性161,809例を組み入れた。このうち2試験が、原発性疾患予防におけるHRT使用を含む無作為化比較試験で、一方ではベースラインで子宮が無傷な女性16,608例に対してエストロゲン+プロゲステロンまたはプラセボが無作為投与され<sup>91</sup>、もう一方では子宮摘出術を受けた女性10,739例にエストロゲン単独またはプラセボが無作為投与された<sup>92</sup>。前者の試験は、全般的危害に伴う包括的指標に加え乳癌被害が示されたため、早期に終了した。当該試験では、投与群で乳癌発生頻度が26%増大した(ハザード比=1.26、95% CI: 1.00~1.59)。乳癌の進行がプラセボ群より投与群の方で大きかったことから、懸念が広がる<sup>93</sup>。

しかし、子宮摘出術を受けた女性および競合のないエストロゲンの投与を受けている女性を対照とした試験では、乳癌リスクの増大が観察されなかった。実際に、乳癌発生率はプラセボ群よりもエストロゲン投与群の方が低かった。ただし、統計的有意差は観察されなかった<sup>92</sup>。WHI試験からのエストロゲン単独投与を受けた女性に対する長期追跡試験結果から、投与群とプラセボ群とで、乳癌発生頻度に有意差はないという結論が裏付けられた(ハザード比=0.80、95% CI: 0.62~1.04、P=0.09)。しかし、エストロゲン投与群ではマンモグラムで異常が検出される頻度が増大した<sup>94</sup>。マンモグラム異常の発現頻度増大は、WHIのエストロゲン+プロゲステロン投与例においても観察され、それは乳腺密度増大に起因するものであった<sup>95</sup>。WHIの結果と反対に、いくつかの母集団に基づく前向き観察試験の結果から、エストロゲン単独のHRTを使用することによって、乳癌リスクが増大することが示された。例えば、Black Women's Health Study (黒人女性健康試験)では、10年以上エストロゲンだけを使用することによって侵襲性乳癌リスクに増加傾向を認め(相対リスク=1.41、95% CI: 0.95~2.10)<sup>96</sup>、Million Women Study (女性百万人試験)では、50~64歳の女性における現今のエストロゲン単独HRT使用と乳癌リスク増大との関連を認め(相対リスク=1.30、95% CI:

1.21~1.40、P<0.0001)<sup>97</sup>、Nurses' Health Study (看護師健康試験)ではエストロゲン単独の長期(20年以上)使用後に乳癌リスクの有意な増大を認めた(相対リスク=1.42、95% CI: 1.13~1.77)<sup>98</sup>。エストロゲン/プロゲステロン療法およびエストロゲン療法単独の使用によって心血管疾患(卒中など)リスクが増大し、骨折リスクは軽減される<sup>91,92</sup>。本委員会は、タモキシフェンまたはラロキシフェンを服用している女性が、臨床試験以外でHRTを使用しないよう勧告する。

### 飲酒

多数の試験から、中等量の飲酒(1日に1~2杯)によって乳癌リスクが30~50%増大することが証明されている<sup>99</sup>。近年行われた閉経後女性51,847例を対象とした母集団に基づく試験から、飲酒量増加とエストロゲン受容体陽性乳癌発生率の増大との関連を裏付ける証拠が示された<sup>100</sup>。しかし、飲酒量の減量による乳癌発生頻度の変化については、詳しく検討されていない。

### 運動

運動が乳癌に及ぼす影響が、最近、40~65歳の女性90,509例を対象とした母集団に基づく試験において検討された<sup>101</sup>。活発な運動を1週間に5時間以上行うことを報告した女性における娯楽活動に参加しなかった女性に対する相対リスクは0.62(95% CI: 0.49~0.78)であった。これらの結果は、新たに診断された侵襲性乳癌患者4538例を人種で分け(黒人1605例、白人2933例)、母集団に基づいて最近行われたもうひとつの症例対照試験によって裏付けられる。例年の生涯運動活動レベルが、活発な対照被験者の活動レベル中央値を超える黒人および白人女性はいずれも、無活動な女性と比較して乳癌リスクが20%低下していた(オッズ比=0.82、95% CI: 0.71~0.93)<sup>102</sup>。

### 食事療法

閉経後女性48,835例を対象に、低脂肪食(脂肪の摂取を1日当たりの総摂取カロリーの20%に制限し、果物、野菜および穀物の消費を増やすなど)が乳癌リスクに及ぼす影響を検討するために設計されたWHI

比較介入試験の結果から、平均 8.1 年間にわたり低脂肪食を取ってきた女性において、侵襲性乳癌発生頻度における統計的有意な減少は示されなかった（ハザード比=0.91、95% CI : 0.83~1.01）<sup>103</sup>。しかし、試験で有意性のない傾向が観察されたことから、追跡期間を延長することによって低脂肪食が乳癌リスクに有意な作用を及ぼす証拠が得られる可能性のあることが示唆される。

### 体重/BMI

閉経後女性 87,143 例において、体重変化が侵襲性乳癌発症頻度に及ぼす作用を検討する Nurses' Health Study の最新結果から、18 歳以降に体重が 25.0kg 以上増加した女性では、体重が変わらなかった女性と比較して乳癌リスクが増大した（相対リスク=1.45、95% CI : 1.27~1.66）<sup>104</sup>。さらに、閉経後ホルモン補充療法を使用することがなく、閉経後体重が 10.0kg 以上減少し、その減量が維持されている女性では、体重が変わらなかった女性より乳癌リスクが有意に低かった（相対リスク=0.43、95% CI : 0.21~0.86）。

BRCA1/2 突然変異のある 1,073 組の女性を対象とした症例対照試験の結果から、BRCA1 突然変異女性において、18~30 歳に体重が 10 ポンド以上減少した場合、30~40 歳における乳癌発症リスクが低下することが示された（オッズ比=0.35、95% CI : 0.18~0.67）<sup>105</sup>。

### 臨床試験

リスク軽減カウンセリングでは、臨床試験で利用できる乳癌リスク軽減介入についての話し合いも行うこと。

### まとめ

乳癌リスク評価は、将来乳癌を発症するリスクの高い健康な女性を特定する手段となる。しかし、多くの乳癌危険因子は修正することは不可能である。タモキシフェンまたはラロキシフェンを 5 年間使用することにより、将来乳癌を発症するリスクが約 50% 低下することが証明され、

リスク軽減介入を行う機会がうまれる。しかし、個々の女性におけるタモキシフェンまたはラロキシフェン使用によるリスク/ベネフィットについて、共同意思決定過程の一部として評価し、議論すべきである。リスク軽減剤を服用している女性は、これら薬剤使用によって発現する可能性のある副作用について、厳密に監視しなければならない。BRCA1/2 突然変異キャリアなど、乳癌リスクが極めて高い特殊な環境においては、両側性乳房切除または両側性卵管卵巣摘出術による乳癌リスク軽減を考えることもできる。いずれの手術を受けるべきかを考えている女性は、手術に先立ち、多数の専門分野に相談し、あらゆる治療選択肢、リスク軽減手術のリスクおよびベネフィット、両側性乳房切除術の場合、利用できる各種再建手術について、十分な情報を収集すべきである。

本委員会は、女性および医療提供者に対して、乳癌リスク低減に向けた新しい戦略を検討する臨床試験への参加を強く勧めている。前向きに十分なデザインが施された臨床試験から得られる経験の蓄積を通じてのみ、乳癌リスク軽減におけるさらなる前進が実現すると考えられる。

### 開示

NCCN ガイドラインを作成するための委員会会議では、毎回開始時に各委員が、研究支援、諮問委員会委員または議長事務局への参加といった形で受けた金銭的支援について開示を行った。本委員会の委員は、Amgen、AstraZeneca、Eli Lilly、Genentech、Genomic Health、Myriad、Novartis、Organon、Pfizer、Roche、Sanofi-Aventis および Susan G. Komen 乳癌基金より支援を受けたことを明らかにした。業界からまったく支援を受けていない委員もいる。委員会は、いずれの利害の対立も、いずれかの委員の委員会審議への参加を不許可とする十分な理由とはならないと考えた。

## 図 1

改変 Gail モデルに従い 5 年乳癌リスクを計算するために用いられる基準  
([www.breastcancerprevention.com](http://www.breastcancerprevention.com) で入手可能)

質問	応答
年齢	—
初潮年齢（最初の月経周期）	—
第一子出産時年齢または未経産	—
乳房生検回数	—
異形性過形成	はい／いいえ
乳癌の一親等親族の数	—
人種／民族性	白人、アフリカ人、アメリカ人、 スペイン人、その他

表 1

**NSABP 乳癌予防試験 (BCPT) における侵襲性乳癌発生率**

患者特性	リスク比 (タモキシフェン対プラセボ)	95%信頼区間 (CI)
女性全員	0.51	0.39～0.66
年齢 49 歳以下	0.56	0.37～0.85
50～59 歳	0.49	0.29～0.81
60 歳以上	0.45	0.27～0.74
LCIS の既往	0.44	0.16～1.06
異型過形成の病歴	0.14	0.03～0.47

**NSABP 乳癌予防試験における非侵襲性乳癌発生率**

患者特性	リスク比 (タモキシフェン対プラセボ)	95% CI
女性全員	0.50	0.33～0.77

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL ら、乳癌予防のためのタモキシフェン、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study 報告書。J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-1388、オックスフォード大学出版の許可による。

表 2

NSABP 乳癌予防試験 (BCPT) に登録した女性にみられた毒性

毒 性	患者 1'000 例あたりの年間発現頻度			95%信頼区間 (CI)
	プラセボ	タモキシフェン	リスク比 (タモキシフェン対プラセボ)	
<b>侵襲性子宮内膜癌</b>				
49 歳以下	1.09	1.32	1.21	0.41~3.60
50 歳以上	0.76	3.05	4.01	1.70~10.90
<b>深部静脈血栓症</b>				
49 歳以下	0.78	1.08	1.39	0.51~3.99
50 歳以上	0.88	1.51	1.71	0.85~3.58
<b>卒 中</b>				
49 歳以下	0.39	0.30	0.76	0.11~4.49
50 歳以上	1.26	2.20	1.75	0.98~3.20
<b>肺塞栓症</b>				
49 歳以下	0.10	0.20	2.03	0.11~119.62
50 歳以上	0.31	1.00	3.19	1.12~11.15
<b>骨 折</b>				
49 歳以下	2.24	1.98	0.88	0.46~1.68
50 歳以上	7.27	5.76	0.79	0.60~1.05
<b>虚血性心疾患</b>	2.37	2.73	1.15	0.81~1.64
<b>白内障発症</b>	21.72	24.82	1.14	1.01~1.29
<b>白内障を発症し、手術を受ける</b>	3.00	4.72	1.57	1.62~2.14

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL ら、乳癌予防のためのタモキシフェン、National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study 報告書。J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1371-1388、オックスフォード大学出版の許可による。

表 3

**NSABP タモキシフェンおよびラロキシフェン (STAR) 試験における侵襲性乳癌発生率**

患者特性	リスク比 (ラロキシフェン対タモキシフェン)	95%信頼区間 (CI)
年齢		0.37～3.74
49 歳以下	1.15	
50～59 歳	0.93	0.68～1.29
60 歳以上	1.11	0.80～1.55
LCIS の既往	0.98	0.58～1.63
異型過形成の病歴	1.12	0.72～1.74
<b>STAR 試験における非侵襲性乳癌発生率</b>		
患者特性	リスク比 (ラロキシフェン対タモキシフェン)	95% CI
女性全員	1.40	0.98～2.00
Vogel VG、Costantino JP、Wickerham DL ら。侵襲性乳癌の発生をはじめとする疾患結果に及ぼすタモキシフェンとラロキシフェンの作用比較。NSABP タモキシフェンおよびラロキシフェン (STAR) P-2 試験。JAMA。2006; 295: 2727-2741、米国医学会の許可による。		

表 4

## NSABP タモキシフェンおよびラロキシフェン (STAR) 試験に登録した女性にみられた毒性

毒 性	患者 1'000 例あたりの年間発現頻度			95%信頼区間 (CI)
	タモキシフェン	ラロキシフェン	リスク比 (ラロキシフェン対タモキシフェン)	
侵襲性子宮内膜癌	2.00	1.25	0.62	0.35~1.08
子宮内膜過形成	4.69	0.76	0.16	0.09~0.29
追跡中の子宮摘出	13.57	6.04	0.44	0.35~0.56
血栓塞栓イベント	3.71	2.61	0.70	0.54~0.91
・深部静脈血栓症	2.29	1.69	0.74	0.53~1.03
・肺塞栓症	1.41	0.91	0.64	0.41~1.00
卒中	1.39	1.33	0.96	0.64~1.43
骨折	2.73	2.51	0.92	0.69~1.22
虚血性心疾患	3.00	3.29	1.10	0.85~1.43
白内障発症	12.30	9.72	0.79	0.68~0.92
白内障を発症し手術を受ける	8.03	6.62	0.82	0.68~0.99

Vogel VG、Costantino JP、Wickerham DL ら。侵襲性乳癌の発生をはじめとする疾患結果に及ぼすタモキシフェンとラロキシフェンの作用比較。NSABP タモキシフェンおよびラロキシフェン (STAR) P-2 試験。JAMA。2006; 295: 2727-2741、米国医学会の許可による。

## 参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:106-130.
2. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, et al. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:30-37.
3. Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, et al. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol*. 1978;2:225-251.
4. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE Jr. *Breast carcinoma: Risk and detection*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders;1981
5. Yahalom J, Petrek JA, Biddinger PW, et al. Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J Clin Oncol*. 1992;10:1674-1681.
6. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:25-31.
7. Hudson MM, Poquette CA, Lee J, et al. Increased mortality after successful treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998;16:3592-3600.
8. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:971-980.
9. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81:1879-1886.
10. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, et al. Validation of the Gail model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:600-607.
11. Costantino JP, Gail MH, Pee M, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1541-1548.
12. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:358-366.
13. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:334-335.
14. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1371-1388.
15. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2727-2741.
16. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer*. 1994;73:643-651.
17. Travis LB, Hill D, Dores GM, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1428-1437.
18. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:77-84.
19. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1633-1637.
20. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345:159-164.



21. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22:1055-1062.
22. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346:1616-1622.
23. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346:1609-1615.
24. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA*. 2006;296:185-192.
25. Kemel Y KN, Robson ME, Goldfrank DJ, et al. Four year follow-up of outcomes following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers [meeting abstract]. *J Clin Oncol*. 2005;23: 16s (June 1 suppl). Abstract 1013.
26. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:1475-1479.
27. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*. 2005;23:7491-7496.
28. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. *Lancet*. 1987;2:171-175.
29. Preliminary analysis by the CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. *British Journal of Cancer*. 1988;57:604-607.
30. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*. 1989;320:479-484.
31. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in a randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:1299-1306.
32. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-1717.
33. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652-1662.
34. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABPP1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*. 2001;286:2251-2256.
35. Package Insert. Tamoxifen. AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, March 2006.
36. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet*. 1998;352:98-101.
37. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*. 2003;361:296-300.
38. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet*. 1998;352:93-97.

39. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, et al. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet*. 2002;359:1122-1124.
40. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormonedependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:160-165.
41. Bevers TB. Breast cancer chemoprevention: current clinical practice and future direction. *Biomed Pharmacother*. 2001;55:559-564.
42. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360:817-824.
43. Cuzick J, Forbes JF, Howell A. Re: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:643; author reply 643-644.
44. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282:637-645.
45. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999;281:2189-2197.
46. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1751-1761.
47. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2742-2751.
48. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2131-2139.
49. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*. 2003;98:1802-1810.
50. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081-1092.
51. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:1793-1802.
52. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-2757.
53. Curtin J, Kavanagh J. Corpus: Mesenchymal Tumors. In: Hoskins W, Perez C, Young R, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 3rd edition. Philadelphia, PA; 2000:961-979.
54. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet*. 2000;356:881-887.
55. Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni JF, Jr. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:70-74.

56. Package Insert, Nolvadex., Wilmington, DE. AstraZeneca Pharmaceuticals. March 2006.
57. Bouchardy C, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Increased risk of malignant mullerian tumor of the uterus among women with breast cancer treated by tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2002;20:4403.
58. Rieck GC, Freitas ON, Williams S. Is tamoxifen associated with high-risk endometrial carcinomas? A retrospective case series of 196 women with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25:39-41.
59. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J. Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med.* 2002;346:1832-1833.
60. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Gynecologic Practice. Tamoxifen and uterine cancer. ACOG Committee Opinion. 2006;336:1-4.
61. Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2003;91:154-159.
62. Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol.* 2000;18:3459-3463.
63. Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol.* 2000;18:3464-3470.
64. Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease. A review. *J Clin Oncol.* 1996;14:1018-1026.
65. Gorin MB, Costantino JP, Kulacoglu DN, et al. Is tamoxifen a risk factor for retinal vaso-occlusive disease? *Retina.* 2005;25:523-526.
66. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004;104:837-844.
67. Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:3694-3699.
68. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol.* 2006;24:675-680.
69. Powles TJ, Hlckish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptionmetry in healthy women. *J Clin Oncol.* 1996;14:78-84.
70. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic events in a breast cancer prevention trial. *Circulation.* 2005;111:650-656.
71. Abramson N, Costantino JP, Garber JE, et al. Effect of Factor V Leiden and prothrombin G20210-->A mutations on thromboembolic risk in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:904-910.
72. Guttuso TJ, Jr. Gabapentin's effects on hot flashes and hypothermia. *Neurology.* 2000;54:2161-2163.
73. Loprinzi L, Barton DL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1159-1163.
74. Guttuso T, Jr., Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003;101:337-345.
75. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:818-824.

76. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;356:2059-2063.
77. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol*. 2006;24:1409-1414.
78. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2827-2834.
79. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:6919-6930.
80. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:30-39.
81. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:2057-2071.
82. Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1982;60:583-586.
83. Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:561-565.
84. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol*. 1994;12:155-158.
85. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 1998;16:495-500.
86. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol*. 2006;24:2836-2841.
87. Carpenter JS. Hot flashes and their management in breast cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2000;16:214-225.
88. O'Regan RM, Gajdos C, Dardes RC, et al. Effects of raloxifene after tamoxifen on breast and endometrial tumor growth in athymic mice. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:274-283.
89. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:7804-7810.
90. Grann VR, Jacobson JS, Thomason D, et al. Effect of prevention strategies on survival and quality-adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations: an updated decision analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:2520-2529.
91. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
92. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712.
93. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*. 2006;55:103-105.
94. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography

- screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA. 2006;295:1647-1657.
95. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: women's health initiative randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1366-1376.
96. Rosenberg L, Palmer JR, Wise LA, Adams-Campbell LL. A prospective study of female hormone use and breast cancer among black women. Arch Intern Med. 2006;166:760-765.
97. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003;362:419-427.
98. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med. 2006;166:1027-1032.
99. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. Ann Epidemiol. 2006;16:230-240.
100. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T, et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1601-1608.
101. Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15:57-64.
102. Bernstein L, Patel AV, Ursin G, et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1671-1679.
103. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295:629-642.
104. Eliassen AH, Colkdtitz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. JAMA. 2006;296:193-201.
105. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res. 2005;7:R833-843