

松江地区乳癌地域連携パス勉強会

2019年(令和元年)11月21日(木)

乳がん患者における腫瘍循環器診療 Onco-Cardiology

松江市立病院

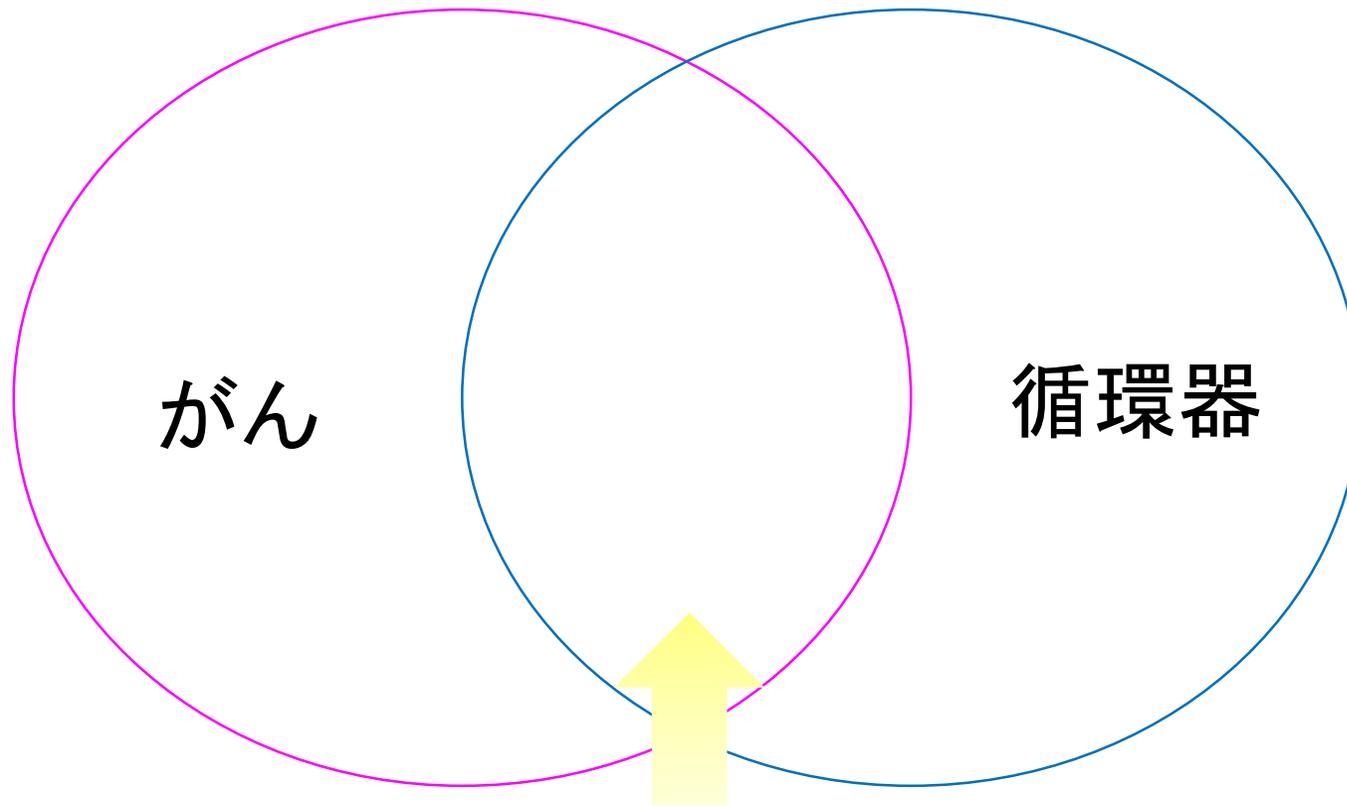
乳腺・内分泌・胸部外科

内田 尚孝

Agenda

- 腫瘍循環器学と乳がん患者におけるその重要性
- 心血管系有害事象発症高リスク群のスクリーニング
- がん治療中の心血管系有害事象のマネジメント
- がん関連血栓症

腫瘍循環器学とは？



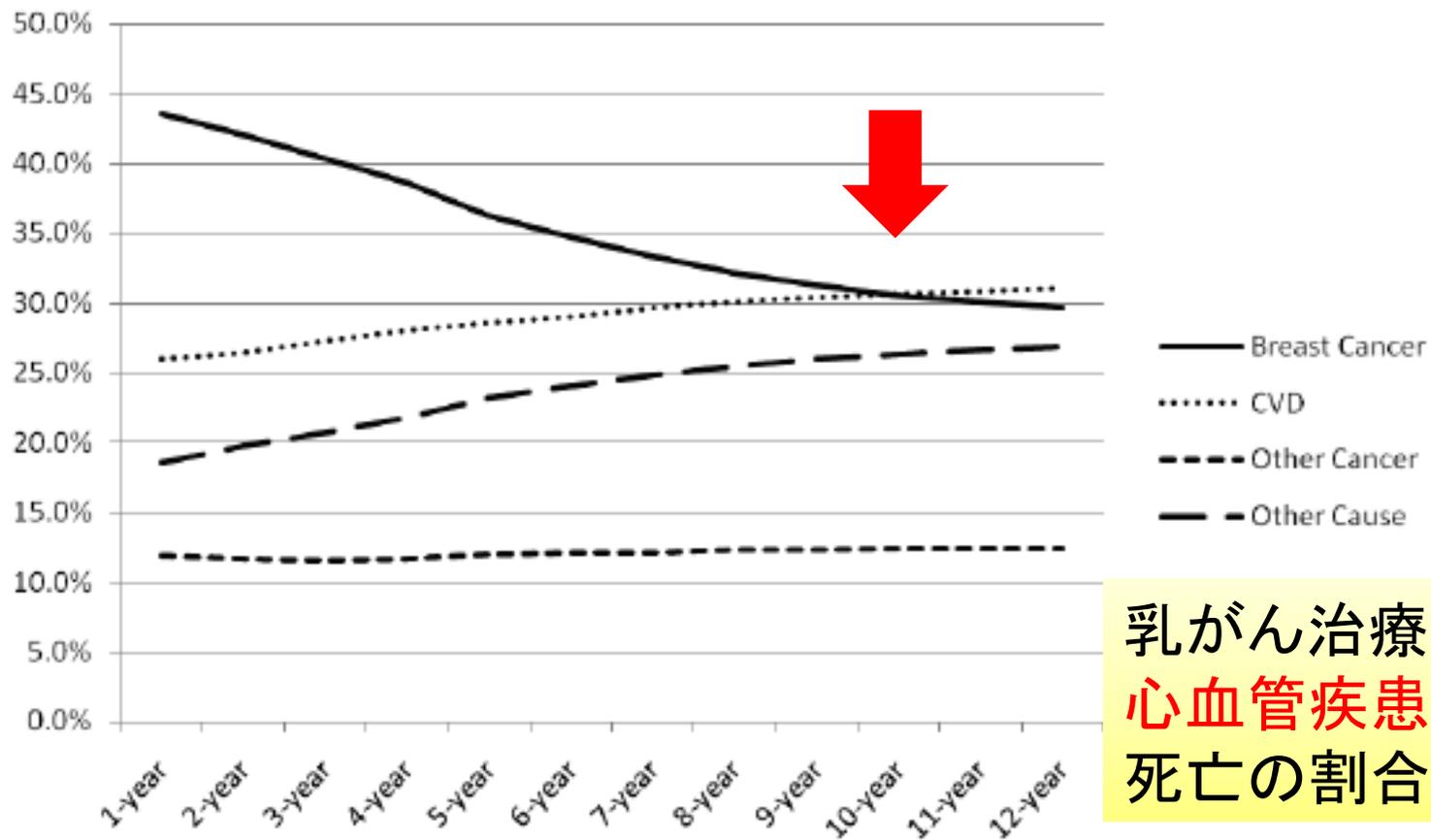
がんと循環器の両者が重なった領域を扱う新しい臨床研究分野

がん治療の進歩に伴う心血管系有害事象の発症

乳がん治療と関連した心血管系合併症

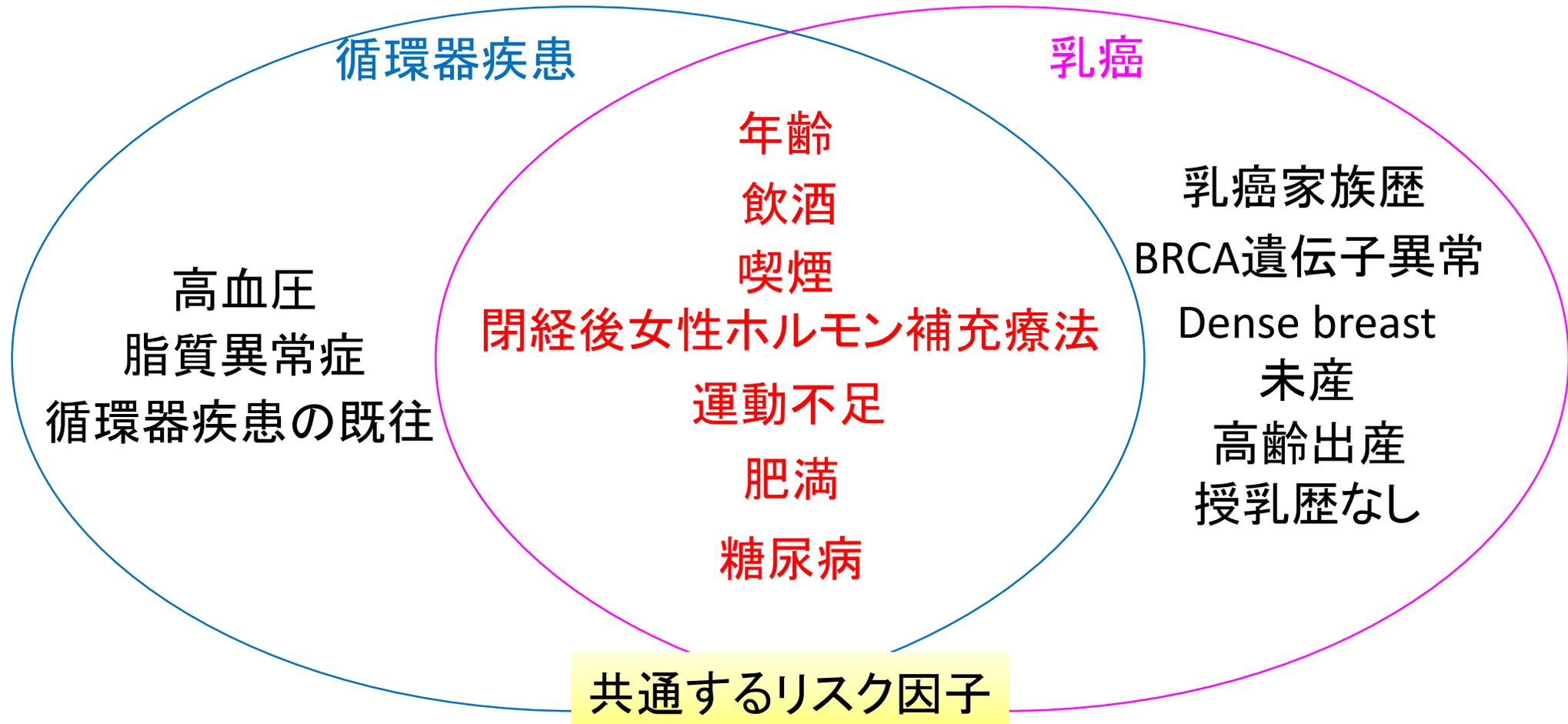
分類	薬剤名	主な心血管系合併症
アンスラサイクリン系	ドキソルビシン、エピルビシン	心筋症、不整脈
アルキル化剤	シクロフォスファミド	うっ血性心不全、心筋炎
代謝拮抗薬	フルオロウラシル、カペシタビン	虚血性心疾患
微小管阻害薬	パクリタキセル、ドセタキセル	徐脈、房室ブロック、虚血性心疾患、血栓塞栓症
HER2阻害薬	トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1、ラパチニブ	心機能低下、うっ血性心不全
血管新生阻害薬	ベバシズマブ	高血圧、動脈・静脈血栓症
mTOR阻害薬	エベロリムス	高コレステロール血症、高TG血症、高血糖
ホルモン療法	タモキシフェン アロマターゼ阻害薬	血栓症 脂質異常症

乳がん患者（65歳以上）の生命予後



乳がん治療開始後約10年経過すると、**心血管疾患による死亡の割合が乳癌による死亡の割合を上回る。**

循環器疾患と乳癌のリスク因子



がん治療医が行うべき心血管リスク評価

既往歴	生活歴	内服薬	家族歴
高血圧 脂質異常症 糖尿病 慢性腎臓病 心疾患 脳卒中 末梢動脈疾患	喫煙 飲酒 運動状況 肥満	治療薬	高血圧 脂質異常症 糖尿病 慢性腎臓病 心疾患 脳卒中 末梢動脈疾患

乳がん患者の心血管合併症発症リスク予測スコア MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) score

年齢層	点数	既往歴	点数
<40	0	心不全	7
40～	6	心房細動	4
45～	8	末梢血管疾患	4
50～	11	高血圧	4
55～	15	虚血性心疾患	3
60～	18	糖尿病	3
65～	22	慢性腎臓病	3
70～	25	COPD	3
75～	27	脳血管疾患	2
80～	31	合計点	〇〇

化学療法による心不全の発生頻度

薬剤	発生率(%)
ドキシソルビシン <400mg/m ²	3~5
<550mg/m ²	7~26
<700mg/m ²	18~48
エピルビシン >900mg/m ²	0.9~11.4
シクロフォスファミド	7~28
ドセタキセル	2.3~13
パクリタキセル	<1
トラスツズマブ	1.7~20.1
ペルツズマブ	0.7~1.2

がん治療関連心機能障害

CTRCD: Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction

	診断基準
断層心エコー	LVEF \geq 10%低下 & LVEF < 53%。
スペックルトラッキング心エコー	基準値と比較しGLSが相対値で15%低下。

LVEF: 左室駆出率、GLS: 心筋長軸方向歪み率

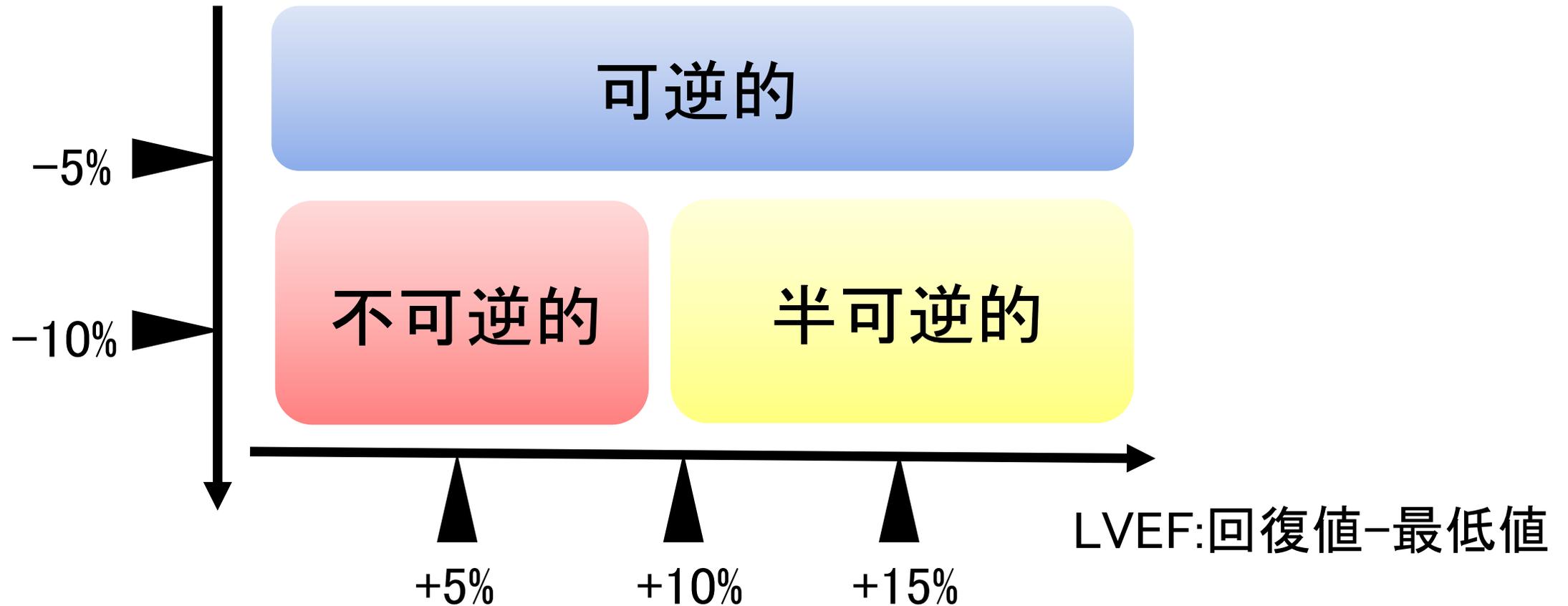
Zamorano JL et al. Eur Heart J. 2016; 37: 2768-2801.

CTRCD発見のための検査法

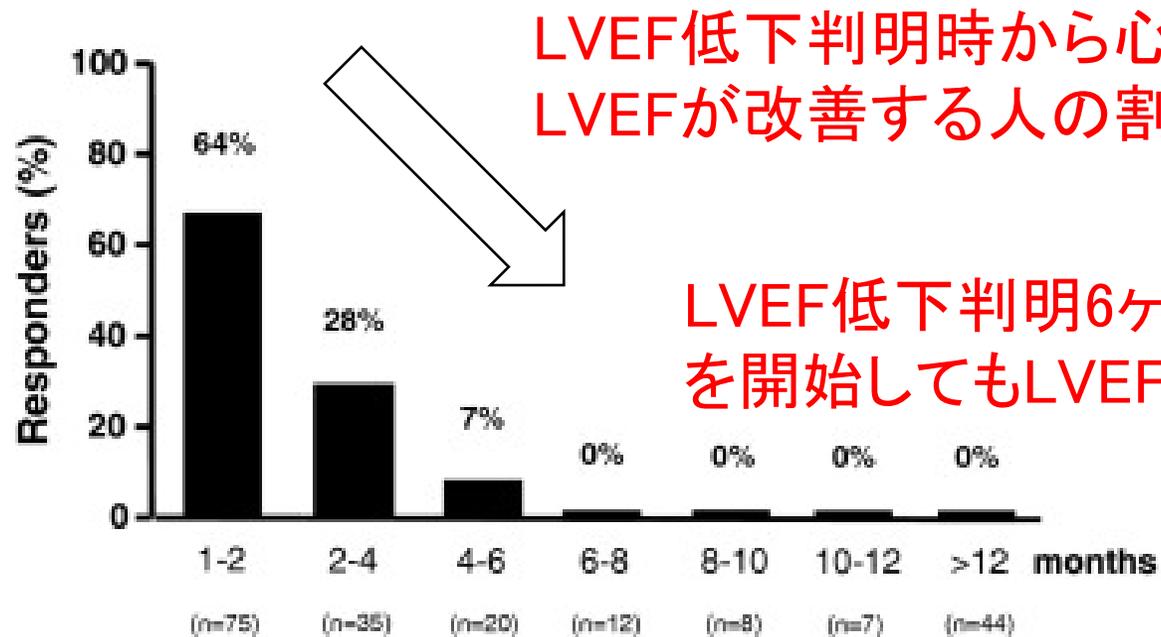
	利点	欠点
断層心エコー	<ul style="list-style-type: none">・簡便、低コスト。・リアルタイム。・被曝なし。	<ul style="list-style-type: none">・検者間誤差。・計測精度がやや低い。・CTRCDの早期検出困難。
スペックルトラッキング心エコー	<ul style="list-style-type: none">・計測精度が高い。・CTRCDの早期検出に有用。	<ul style="list-style-type: none">・機器による誤差。・技術習得を要する。
心臓MRI	<ul style="list-style-type: none">・LVEFの再現性が高い。・心筋線維化の評価が可能。・被曝なし。	<ul style="list-style-type: none">・撮像できる施設が限られる。・患者適応が限られる(息止め、閉所恐怖症、長い検査時間)。
心臓核医学検査	<ul style="list-style-type: none">・再現性が高い。	<ul style="list-style-type: none">・被曝あり。
バイオマーカー NT-proBNP, BNP, TnI	<ul style="list-style-type: none">・再現性がある。・感度が高い。	<ul style="list-style-type: none">・ルーチン検査としてのエビデンスなし。・CTRCDの早期検出困難。

心エコーによる心機能可逆性判定基準

LVEF:回復値-ベースライン値



CTRCDの早期発見の重要性



LVEF低下判明時から心保護薬開始が遅くなればなるほど、LVEFが改善する人の割合が低下。

LVEF低下判明6ヶ月後から心保護薬を開始してもLVEF改善なし。

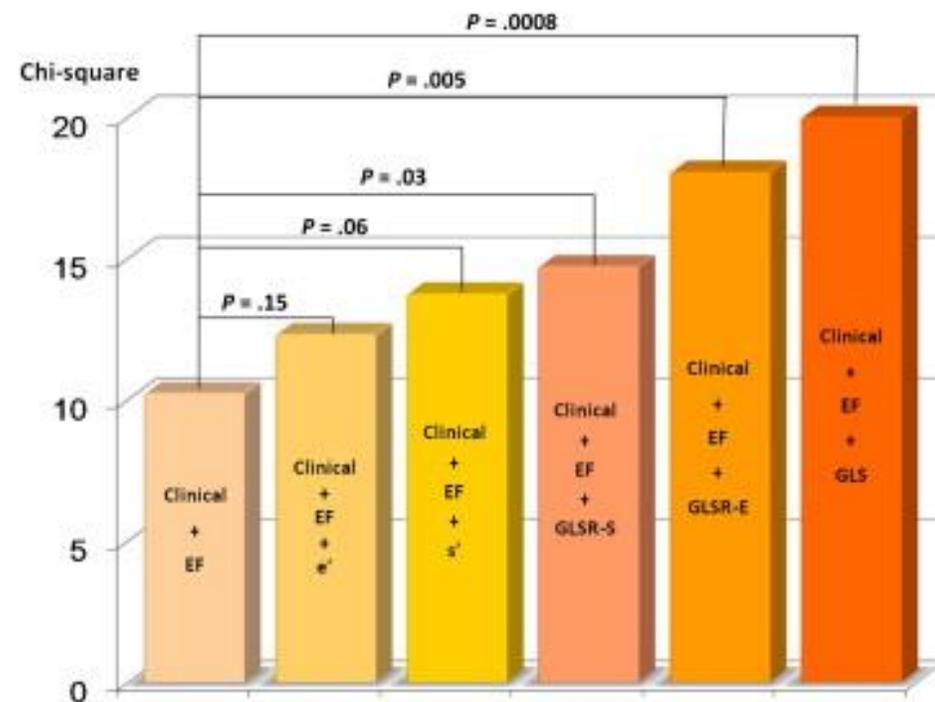
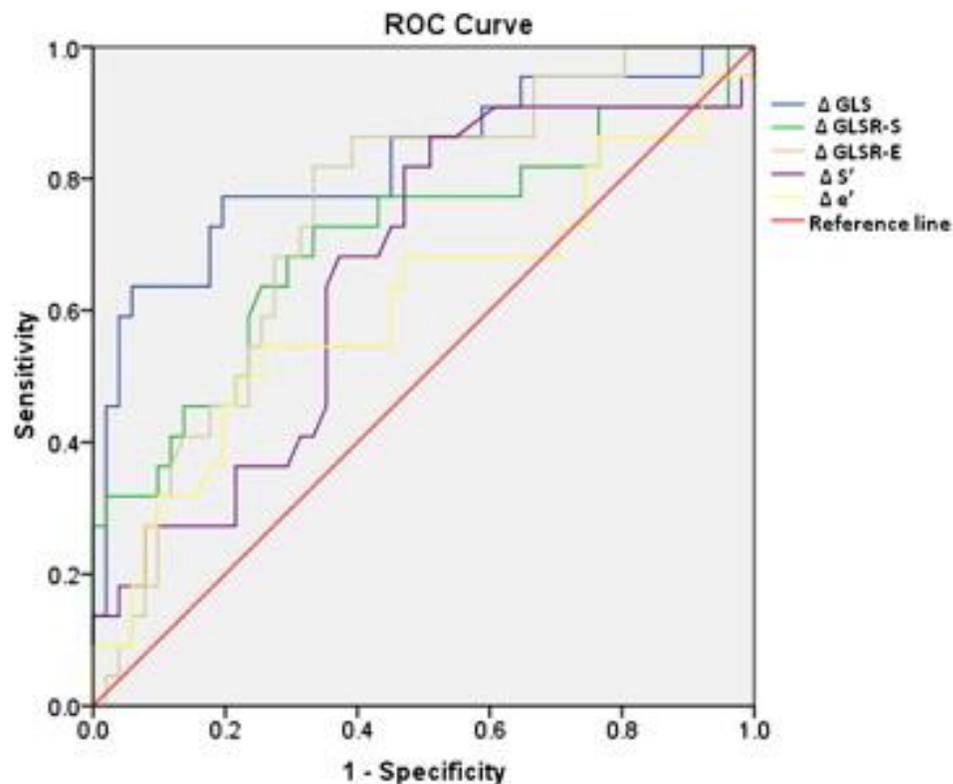
心機能回復のために早期の治療介入が重要。

CTRCDの早期発見に有用な心エコー指標とは？

トラスツズマブを投与された81乳がん症例を前向きに検討

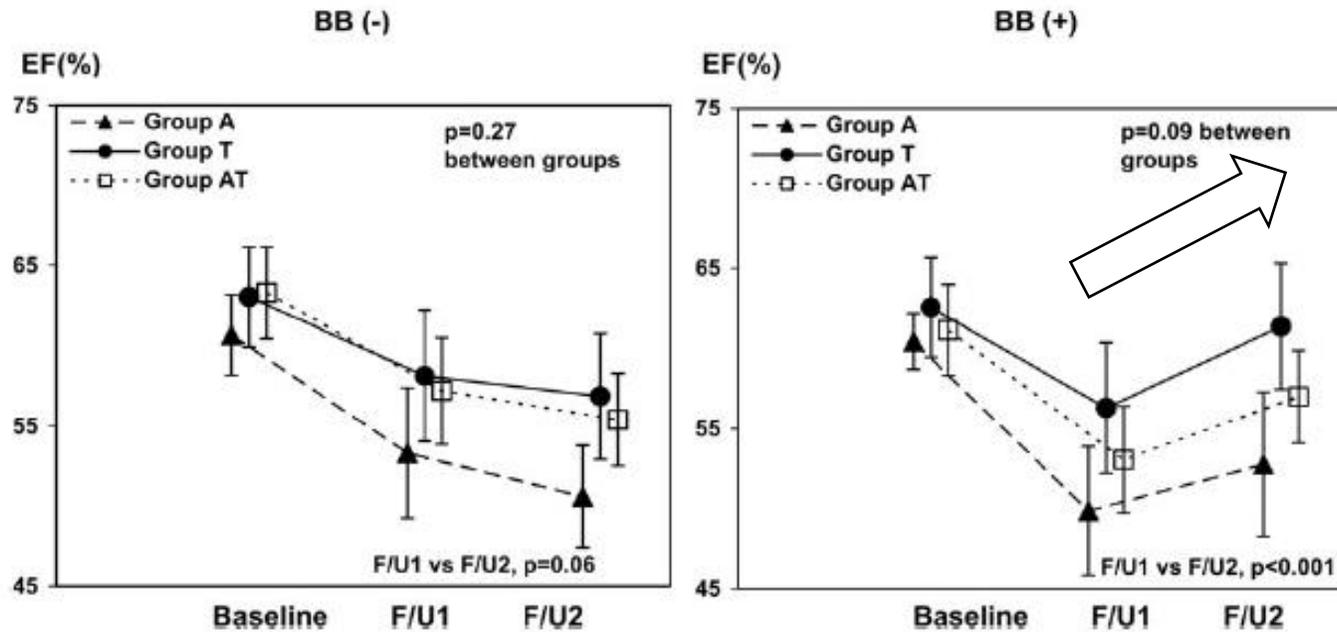
GLSの変化は、1年後のLVEF低下を予測する最も優れた指標であった。

GLSは、LVEFに独立し、かつ、臨床的背景やLVEFに付加的に心機能低下を予測できた。



CTRCDの治療

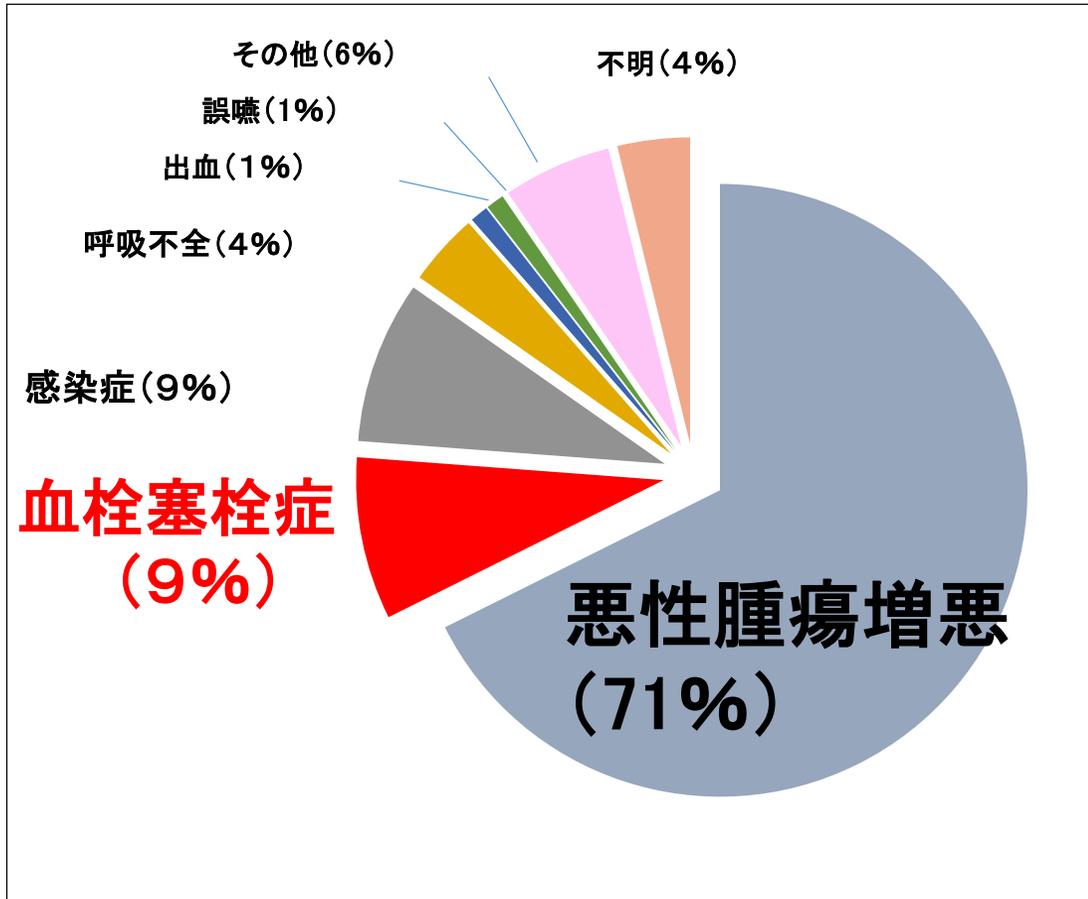
乳癌に対しアンストラサイクリン系抗がん剤and/orトラスツズマブ投与後にGLSが11%以上低下した患者に対し、**心保護薬(ACE阻害薬およびβブロッカー)**を投与することで心機能の改善が望めるか159例を後ろ向きに観察研究



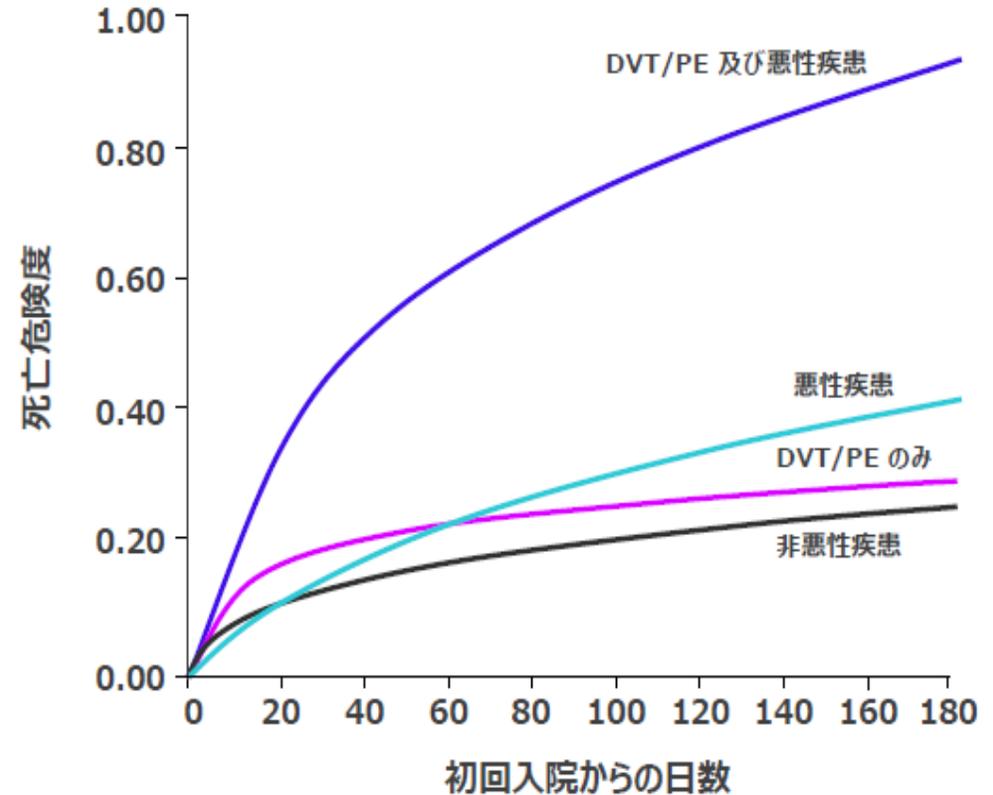
心保護薬投与でLVEF改善

先の症例では、GLS低下時に心保護薬を開始したことにより、LVEFの更なる低下を防ぎ得たと考えられる。

がん関連血栓症 (CAT: Cancer-Associated Thrombosis)

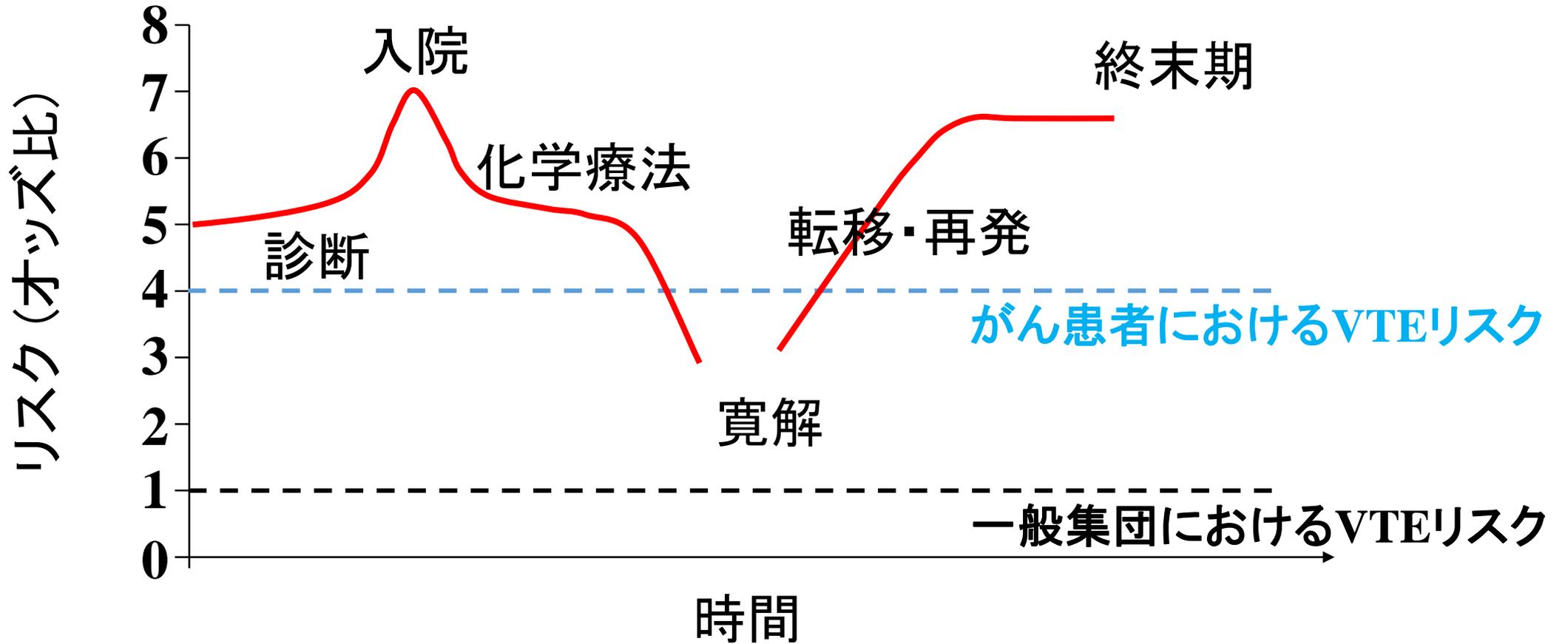


Khorana AA, Thromb Res 2010; 125: 490-493



Levitan N et al, Medicine 1999; 78: 285-291

がん患者の臨床経過に伴う 静脈血栓塞栓症 (VTE) 発症リスクの変化



VTE: venous thromboembolism, 静脈血栓塞栓症

Lyman GH. Cancer. 2011; 117: 1334-49.

がん患者のVTE発症メカニズムとリスク

血流の停滞

- 長期臥床
- 心不全
- がん**による圧迫

Virchowの3徴

血管内皮障害

- 手術
- 中心静脈カテーテル留置
- がん薬物療法**

血液凝固能亢進

- がん**
- 手術
- がん薬物療法**
- 中心静脈カテーテル留置
- 感染症

VTE発症リスクの高いがん

日本 がん患者剖検例 n=65181	海外 Horsted F 発症リスク/1000人年	海外 Walker AJ 発症リスク/1000人年
卵巣がん: 5.8%	膵臓がん: 15	膵臓がん: 23
血液がん: 4.5%	血液がん: 12	脳腫瘍: 19
胆道がん: 3.8%	脳腫瘍: 10	卵巣がん: 13
膵臓がん: 3.6%	肺がん: 7	肺がん: 11
肺がん: 3.5%	骨腫瘍: 4	食道がん: 9.8

Sakuma M. Cir J 2006; 70: 744-749.

Horsted F. Plos Med 2012; 9: e1001275

Walker AJ. Eur J Cancer 2013; 49: 1404-1413

初回VTE発症時の腫瘍原発部位

		DVT	PE	合計
原発部位* n (%)	患者数 (n)	3055	3537	6592
	男性 (n)	1453	1778	3231
	前立腺 (男性)	278 (19.1)	287 (16.1)	565 (17.5)
	乳房 (女性)	225 (14.0)	281 (16.0)	506 (15.1)
	肺	315 (10.3)	603 (17.0)	918 (13.9)
	結腸	384 (12.6)	443 (12.5)	827 (12.5)
	血液	360 (11.8)	309 (8.7)	669 (10.1)
	卵巣 (女性)	136 (8.5)	182 (10.3)	318 (9.5)
	膀胱	186 (6.1)	133 (3.8)	319 (4.8)
	子宮 (女性)	83 (5.2)	58 (3.3)	141 (4.2)
	膵臓	129 (4.2)	131 (3.7)	260 (3.9)
	胃	104 (3.4)	133 (3.8)	237 (3.6)
	脳	79 (2.6)	87 (2.5)	166 (2.5)

活動性悪性腫瘍及び初回VTEを有する患者。活動性悪性腫瘍は、退院時診断で悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の一次診断、又は入院中に放射線、化学療法または骨髄移植による治療を受けた場合と定義された。

*重複あり。一部では原発部位は特定されなかった。

VTEハイリスク患者の拾い上げ

COMPASS CAT-RAM

		スコア
腫瘍関連因子	乳がんに対するホルモン療法またはアンストラサイクリン系薬の使用	6
	がんの診断から6か月以内	4
	中心静脈カテーテル留置	3
	進行がん	2
血液検査関連因子	血小板数 $\geq 350,000 /\mu\text{l}$	2
患者関連因子	心血管イベントリスク因子(高血圧、高脂血症、糖尿病、冠動脈疾患、脳卒中、末梢動脈疾患)を2因子以上有する	5
	直近の入院歴	5
	VTE既往歴	1

リスク層	スコア	VTE発症率	精度	
低/中リスク	0~6	1.7%	感度	88%
高リスク	≥ 7	13.3%	特異度	52%

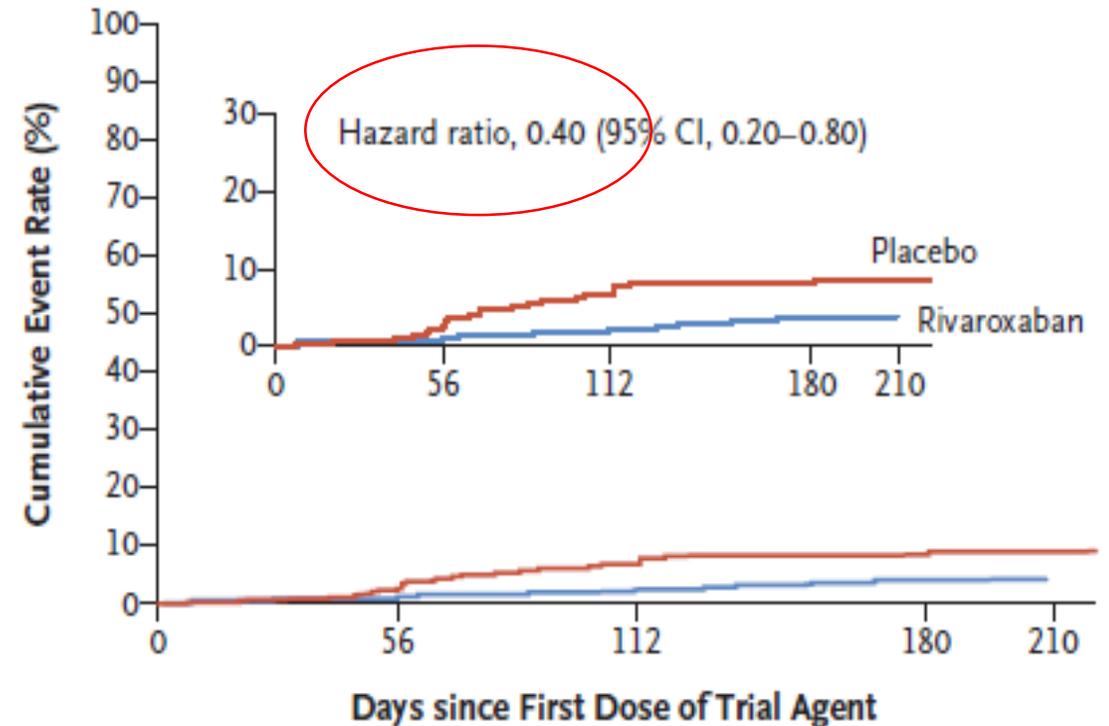
米国臨床腫瘍学会ガイドライン(2015年版) 外来化学療法中の患者に対する推奨

- ルーチンの薬物的予防は推奨しない。
- VTEリスクの特に高い患者では、低分子量ヘパリン (low molecular weighted heparin: LMWH)によるVTE予防を考慮する。

がん患者に対する 抗凝固療法による一次予防の効果

- Placebo vs. DOAC(リバーロキサバン)
- 患者背景 841症例
- 年齢: 63 (23-88)歳
- Khorana score ≤ 2 : 約7割, ≥ 3 : 約3割
- 白人: 83%, アジア人: 1%
- 膵癌: 32.6%、胃癌: 20.9%、肺癌: 15.9%

B Events during the Intervention Period



No. at Risk

Placebo	421	336	263	169	1
Rivaroxaban	420	338	274	172	0

VTEを合併しやすいがん薬物療法

薬剤種別		代表例
抗がん剤	プラチナ製剤	シスプラチン、カルボプラチン
	タキサン系	ドセタキセル、パクリタキセル
分子標的薬	血管新生阻害薬	<u>ベバシズマブ</u> 、レンバチニブ
ホルモン療法薬	選択的エストロゲン修飾薬	タモキシフェン、トレミフェン
	黄体ホルモン	メドロキシプロゲステロン酢酸

Li et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 1160–1178

向井幹夫. 心臓 2017; 49: 816–821

VTE治療の意義

- **PTEによる死亡を抑制**
無治療のPTE致死率:30%
- **DVTのPEへの伸展を抑制**
無治療の症候性DVTのPTE発症率:50%
- **VTEの再発を抑制**

Bauer KA. 2019, Treatment of venous thromboembolism in patients with malignancy, <https://www.uptodate.com>, 2019/3/6 accessed.
Lyman GH et al. J Clin Oncol. 2015; 33: 654–6.

VTE治療の原則

➤ 抗凝固療法

➤ がん患者では、**偶発性**、症候性ともに治療対象

Bauer KA. 2019, Treatment of venous thromboembolism in patients with malignancy, <https://www.uptodate.com>, 2019/3/6 accessed.
Lyman GH et al. J Clin Oncol. 2015; 33: 654–6.

がん患者に使用する際の従来の抗凝固療法の課題

LMWH

- 皮下注射薬で簡便性に欠ける。
- 体重による投与量調整を要する。
- ヘパリン減少性血小板減少症のリスク。

ワルファリン

- 狭い至適治療域。
- 頻回のモニタリングと用量調整が必要。
- がん薬物療法との相互作用が多い。
- 化学療法時の副作用である下痢、食欲不振時のビタミンK吸収障害による作用増強。
- がん関連血栓症では有効性が低い。

向井幹夫. *medicina*. 2015; 13: 2394-2398

伊藤浩 向井幹夫 編. *がん患者の心臓を守る 腫瘍循環器学Q&A*. 文光堂

Lee AYY, et al. *New Engl J Med*. 2003; 349: 146-153

がん患者における維持治療期抗凝固療法の有効性・安全性を比較した主な臨床試験

LMWH: 低分子量ヘパリン;
low molecular weighted heparin

- Hokusai-VTE cancer
- SELECT-D

- CLOT
- CATCH

.....

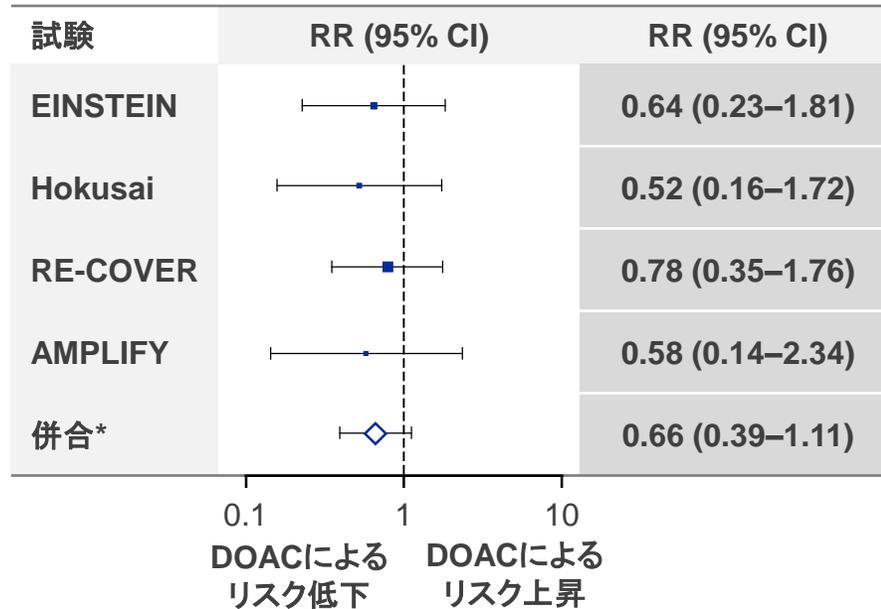
DOAC: 直接経口抗凝固薬;
direct oral anticoagulants

VKA: ワルファリン等
ビタミンK阻害薬

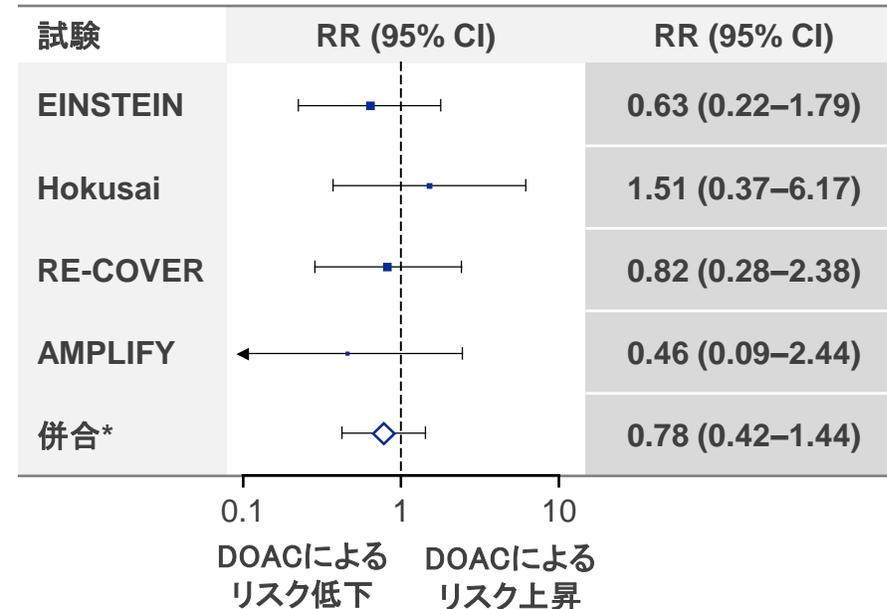
- Hokusai・AMPLIFY・EINSTEINのサブグループ解析

がん関連血栓症 (CAT) 患者の治療における DOAC vs. VKAの有効性及び安全性

◆ VTE再発



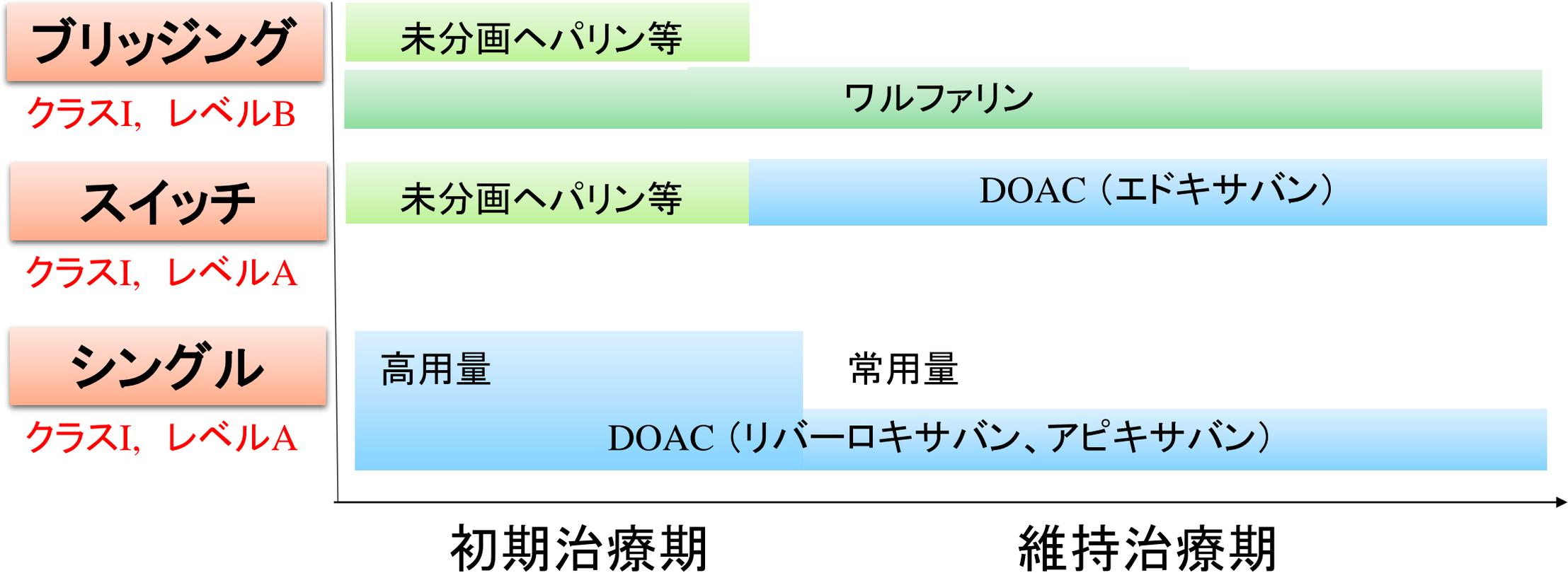
◆ 重大な出血



VKAと比較して、DOACは重大な出血リスクを増加させることなく、VTE再発リスクを低下させる傾向にある。血栓リスクだけでなく出血リスクも増加するがんにおいて、DOACはがん関連血栓症治療に有効かつ安全に使用できる抗凝固療法であると考えられる。

*ランダム効果モデル

抗凝固療法のアプローチ法



肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)

山田典一. 日医雑誌. 2017; 146: 37-41

中村真潮. 日医雑誌. 2017; 146: 43-47

DOACによる シングルドラッグアプローチを回避すべき症例

- DOAC禁忌症例
 - ・腎機能障害
 - ・妊婦・授乳婦
- 重篤なDVT症例
- 重篤、または、有症候性PTE症例

活動性がんにおける抗凝固療法の推奨継続期間

危険因子	JCS2017	ESC2014	ACCP2016
がん患者	より長期間	3～6ヶ月 永続治療も考慮	長期治療を推奨

JCS:日本循環器学会、ESC:欧州心臓病学会、ACCP:米国胸部疾患学会
LMWH:低分子量ヘパリン; low molecular weighted heparin

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)

Konstantinides SV et al. Eur Heart J 2014;35:3033-3069

Kearon C et al. Chest 2016;149:315-352

Take Home Message

- 乳がん患者の生命予後改善には、乳癌治療だけでなく、腫瘍循環器的アプローチが重要である。
- スペックルトラッキング心エコーは、心機能低下の早期発見と心保護薬による心機能改善に寄与する。
- 乳癌や乳癌治療に伴う血栓症に対するDOACによる抗凝固療法は、がん関連血栓症の治療および再発抑制に有効である。出血性合併症への留意は必要だが、可及的長期に抗凝固療法を施行していくことが望ましい。
- 循環器疾患を併存する乳がん患者さんがおられましたら、ぜひ、松江市立病院にご紹介ください。