

乳がんに対する初期治療の基礎知識 病診連携対象となる ホルモン感受性乳癌について



松江赤十字病院
乳腺外科
曳野 肇

2011年12月1日 厚生棟会議室

本日の内容

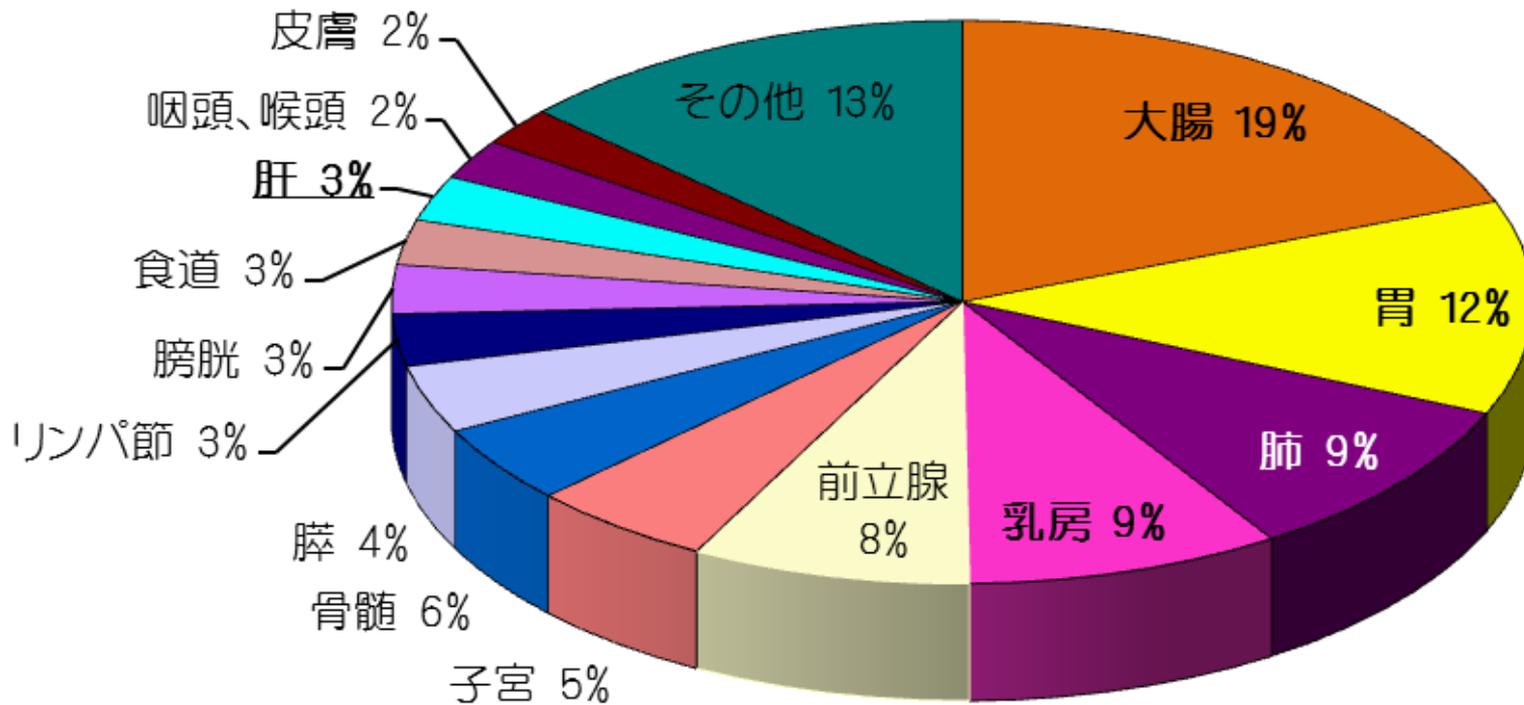
- 当院における乳がんおよび地域連携パスの動向
- ホルモン感受性乳癌とは？
- 手術療法について
- 術後補助ホルモン療法の内容と注意点
- 放射線治療
- 術後の視触診
- 経過観察時の注意点

連携対象となる
乳癌のマネジメントは
難しくない！

2010年度院内がん登録(松江赤十字病院)

全例 1152件

* 2009年1091件



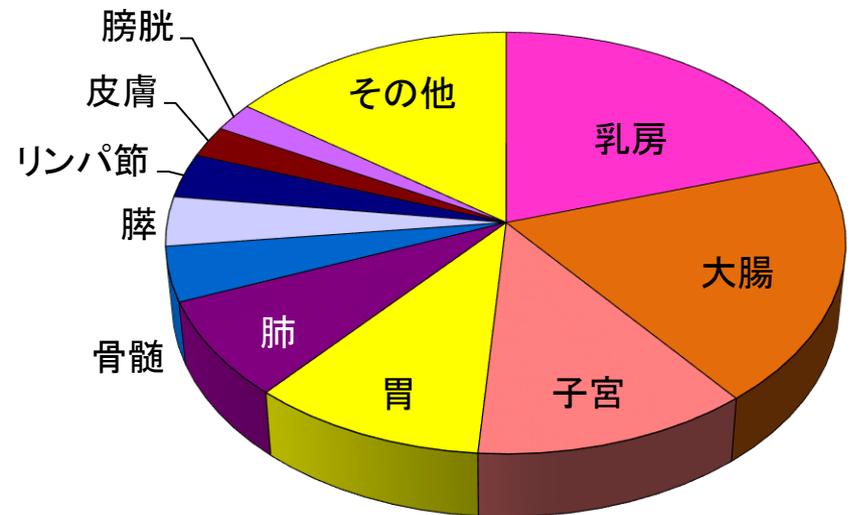
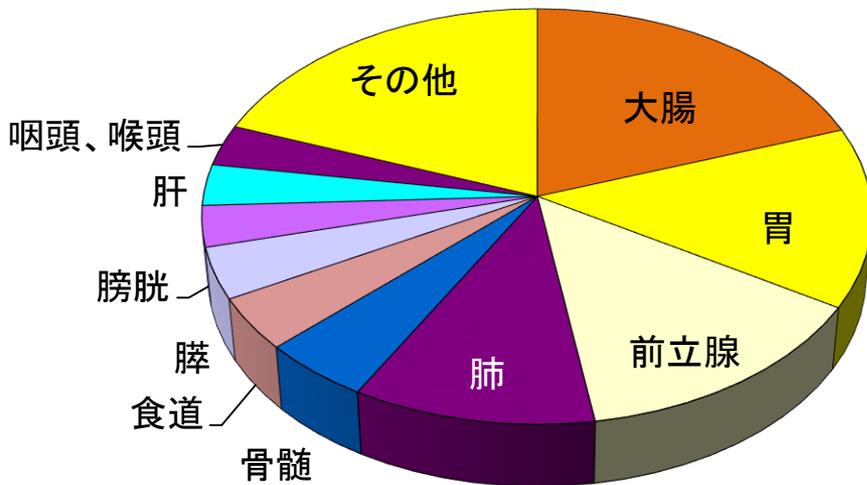
五大がん

胃・大腸・肺・乳房・肝臓

2010年度院内がん登録(松江赤十字病院)

男性
652件

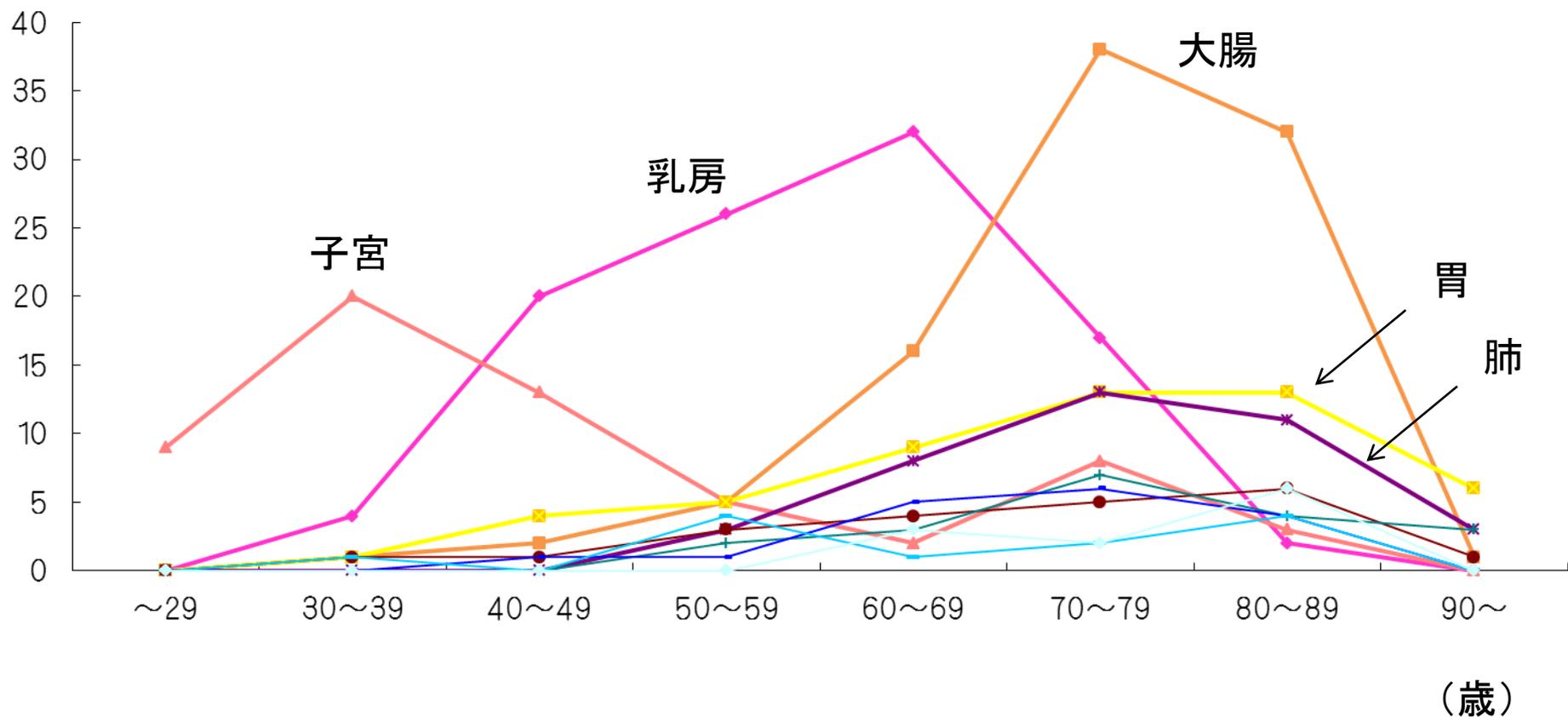
女性
500件



部位別・年齢階層別分布

女性

(人)



私のカルテの重要性

セルフマネジメント(自己管理)



- 自分の身体・病気について関心をもってもらう
- 「私のカルテ」により、患者さんも自分の主治医に！
 1. 内服忘れがなくなる
 2. 生活の見直しと改善
 3. 副作用や再発の早期発見
(多くの症状は、主観的なもの)
 4. 不安や抑うつからの早期脱却
 5. 医療者とのコミュニケーションが円滑に

➡ 連携医の先生の負担軽減に

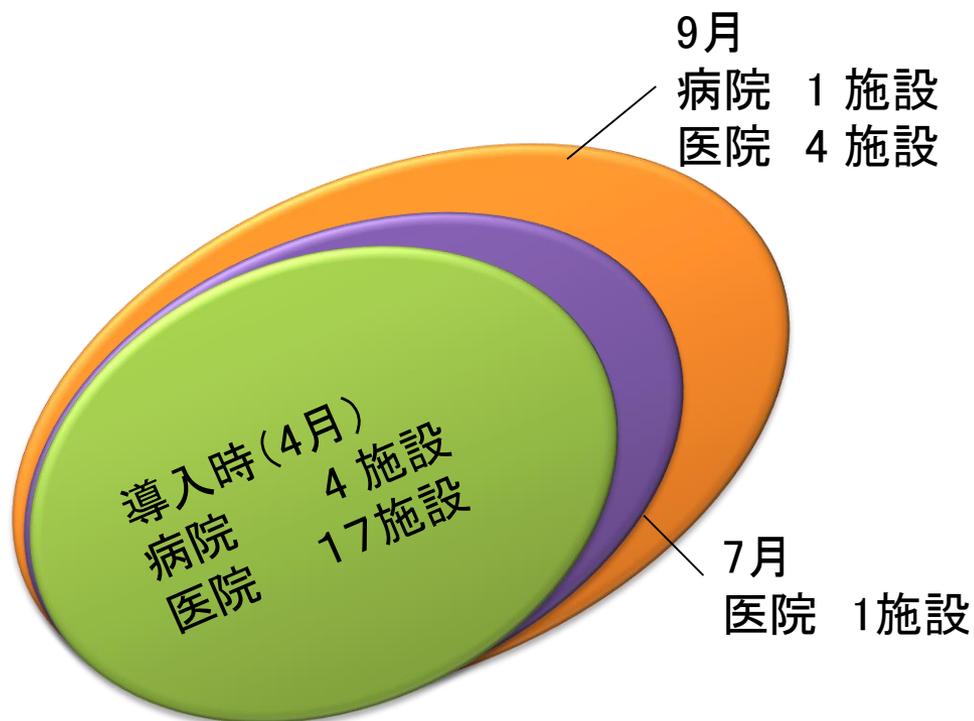
連携保険医療機関数

—松江赤十字病院—

平成23年4月～10月

	胃	大腸	肝	肺
医院	47	43	48	44
病院	6	6	6	5
合計	53	49	54	49

連携保険医療機関数 —乳がん 松江赤十字病院—



総数 27施設
(2011年10月時点)

病院 5施設
医院 22施設

松江市 18施設
雲南市・奥出雲町
3施設
安来市 3施設
隠岐 3施設

連携している患者さんの数

—松江赤十字病院—

(2011年4月-2011年10月)

乳がん
20人

大腸がん
3人

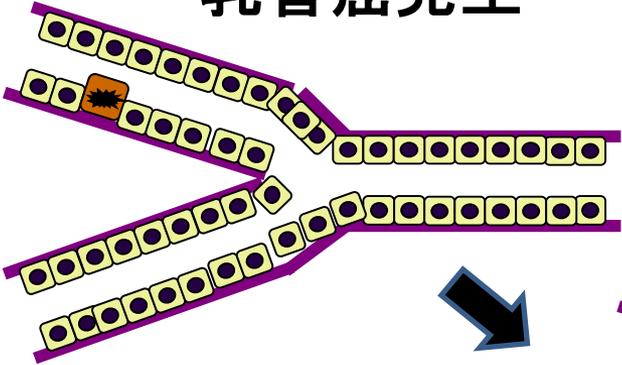
肝がん
1人

胃がん
2人

肺がん
2人

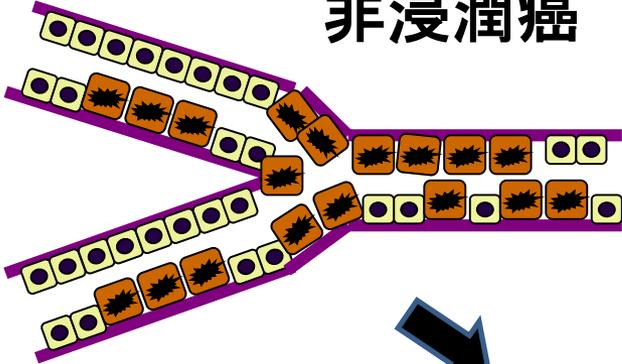
浸潤性乳管癌の進展

乳管癌発生



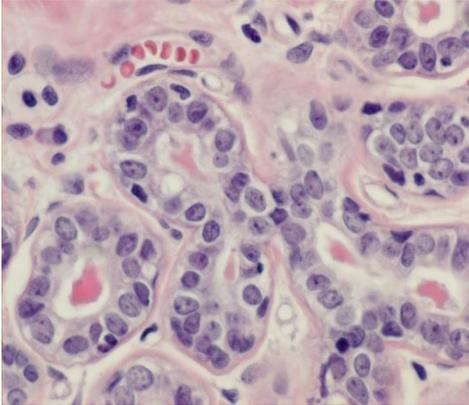
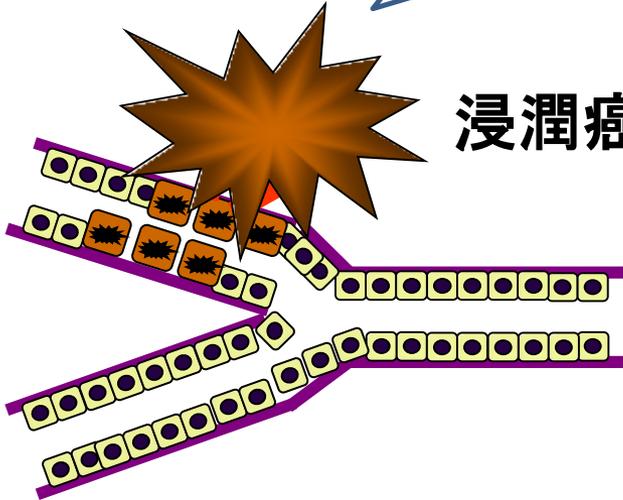
転移なし

非浸潤癌



転移する

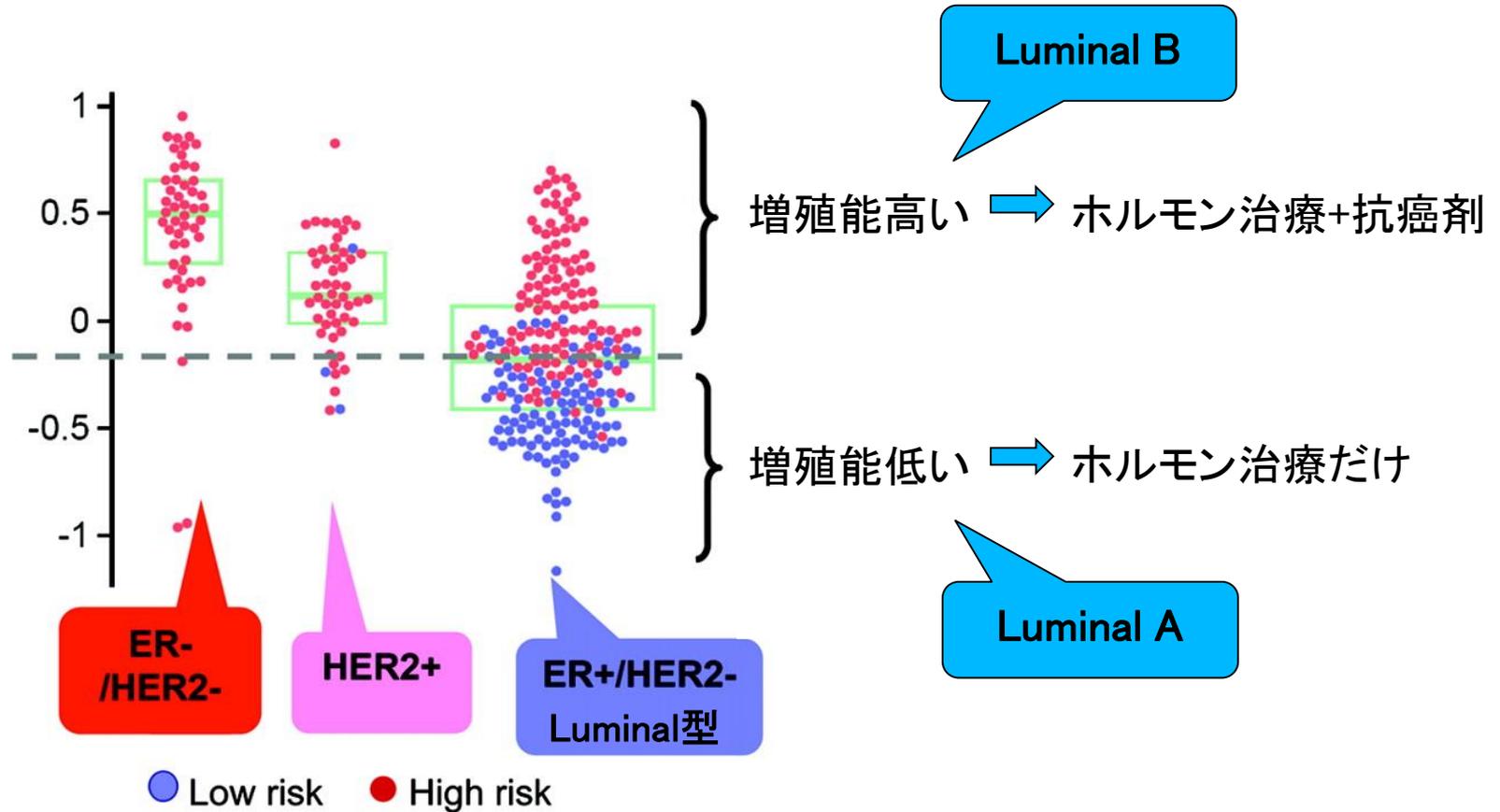
浸潤癌



乳癌の分類(サブタイプ)

		HER2蛋白	
		陰性	陽性
エストロゲン受容体(ER)	陽性	Luminal型	Luminal HER2
	陰性	トリプルネガティブ	HER2陽性

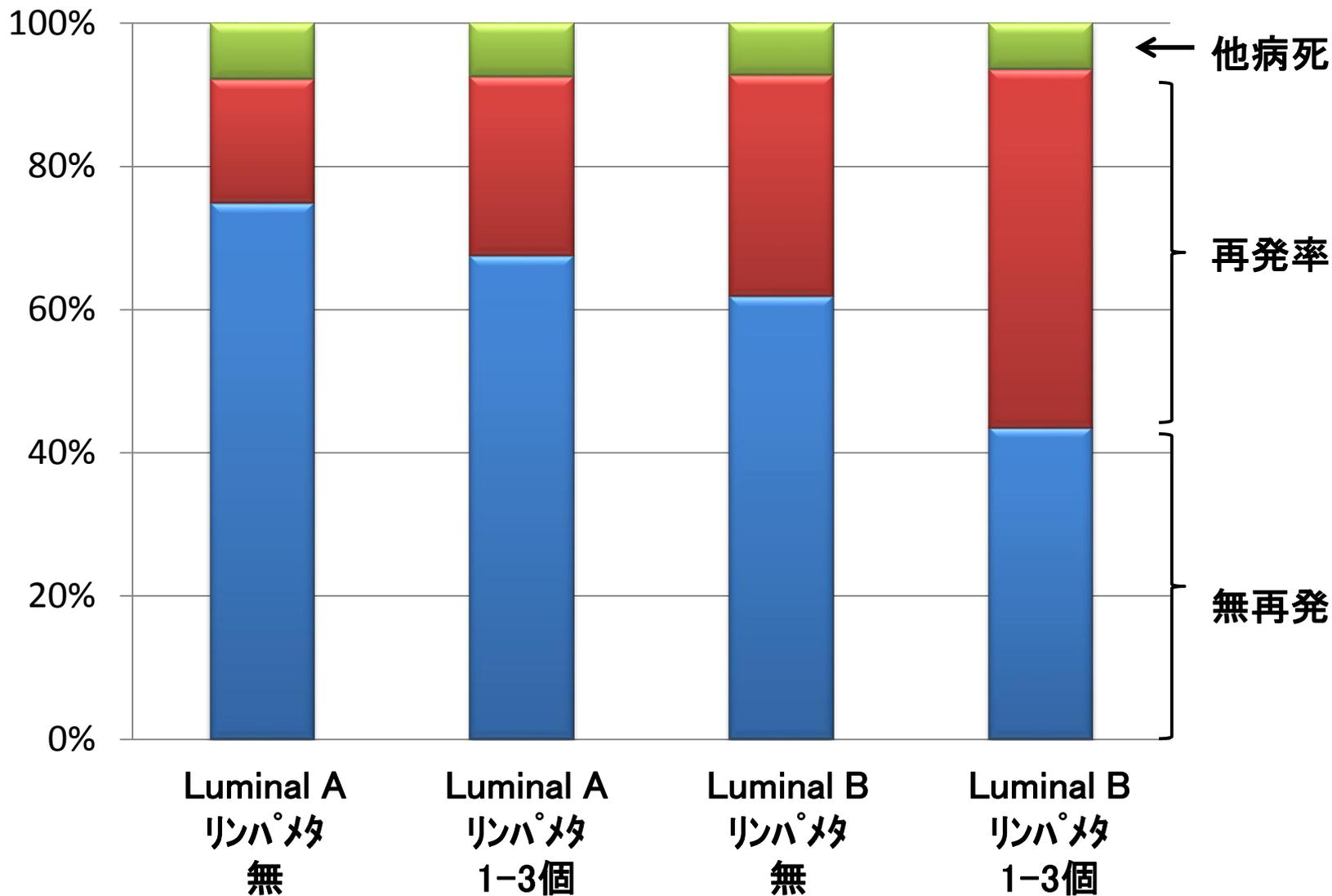
遺伝子検索による乳がんの分類



Luminal 乳癌の再発率(10年後)

アジュバント
オンライン

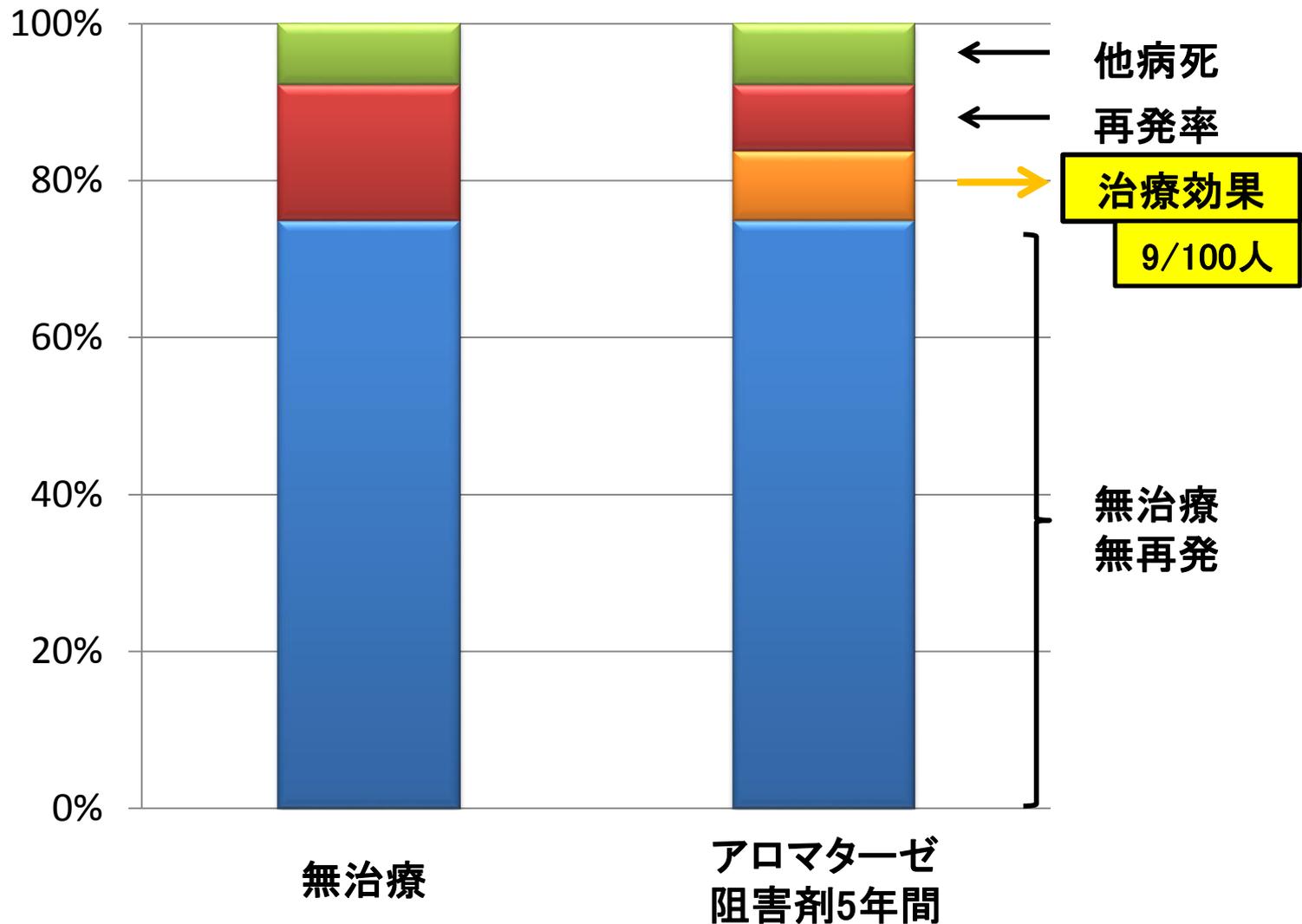
60歳女性、腫瘍径1.1~2.0cm、軽症合併症



Luminal A乳癌に対する治療効果(10年後)

アジュバント
オンライン

60歳女性、腫瘍径1.1~2.0cm、核異型度1、軽症合併症



手術療法

<乳房に対して>

乳房切除術

乳房部分切除術

<リンパ節に対して>

腋窩リンパ節郭清

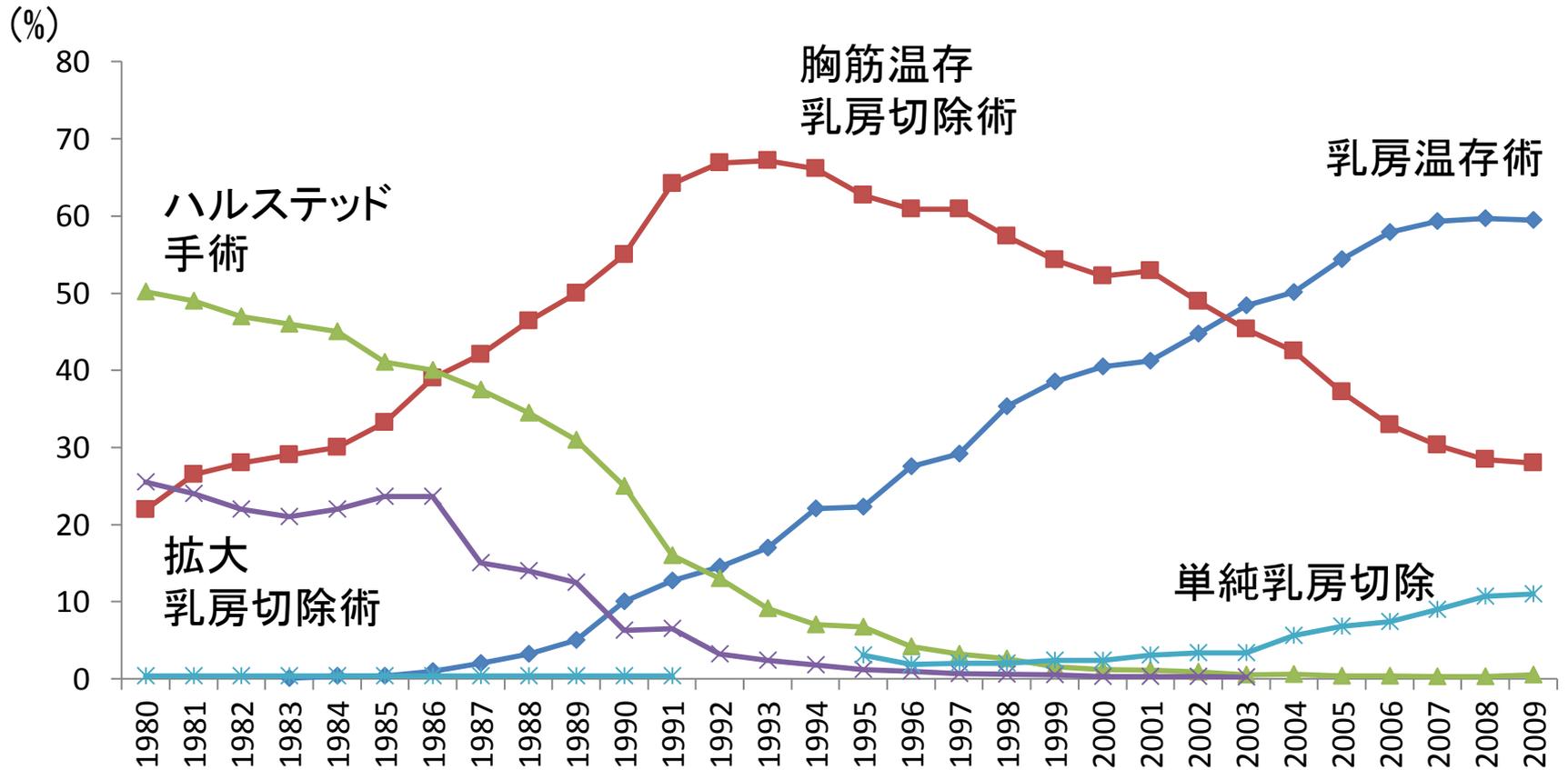
センチネル
リンパ節生検



4通りの手術方法

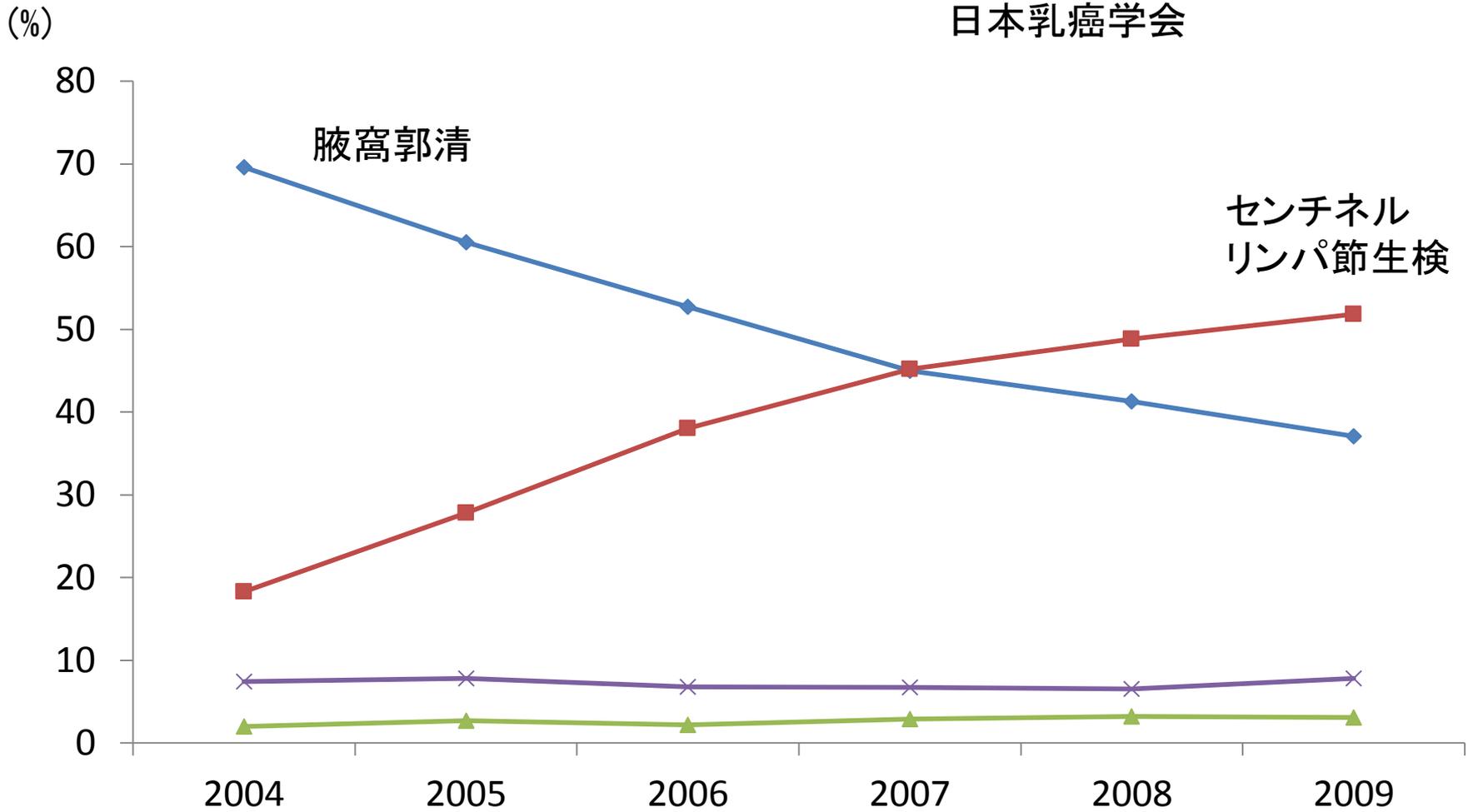
日本における乳房に対する手術

日本乳癌学会



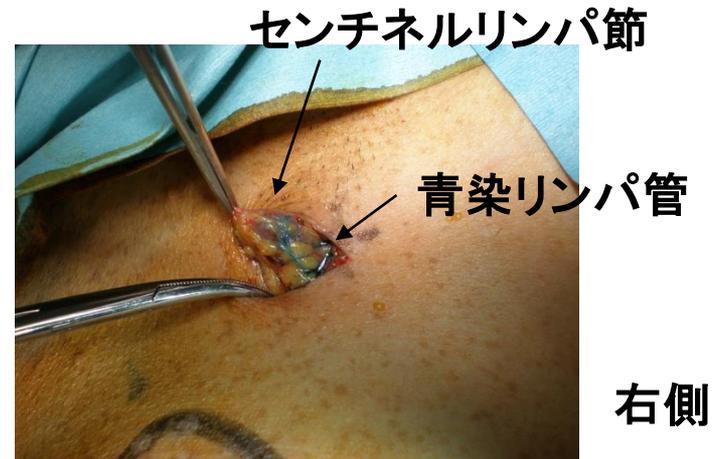
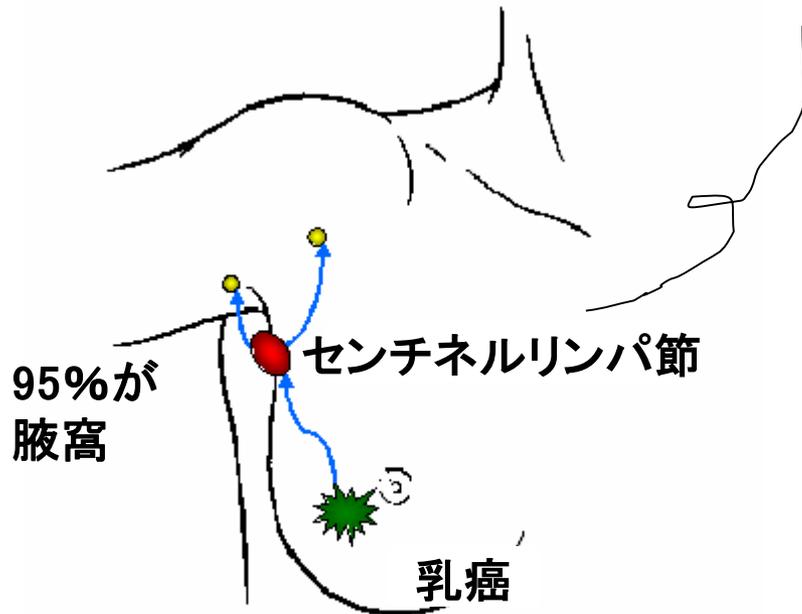
リンパ節に対する手術

日本乳癌学会



センチネルリンパ節生検

癌からのリンパ流を最初に受けるリンパ節
ここに転移がなければ、他には転移はない。



1~3個切除

同定方法(Tracer別)

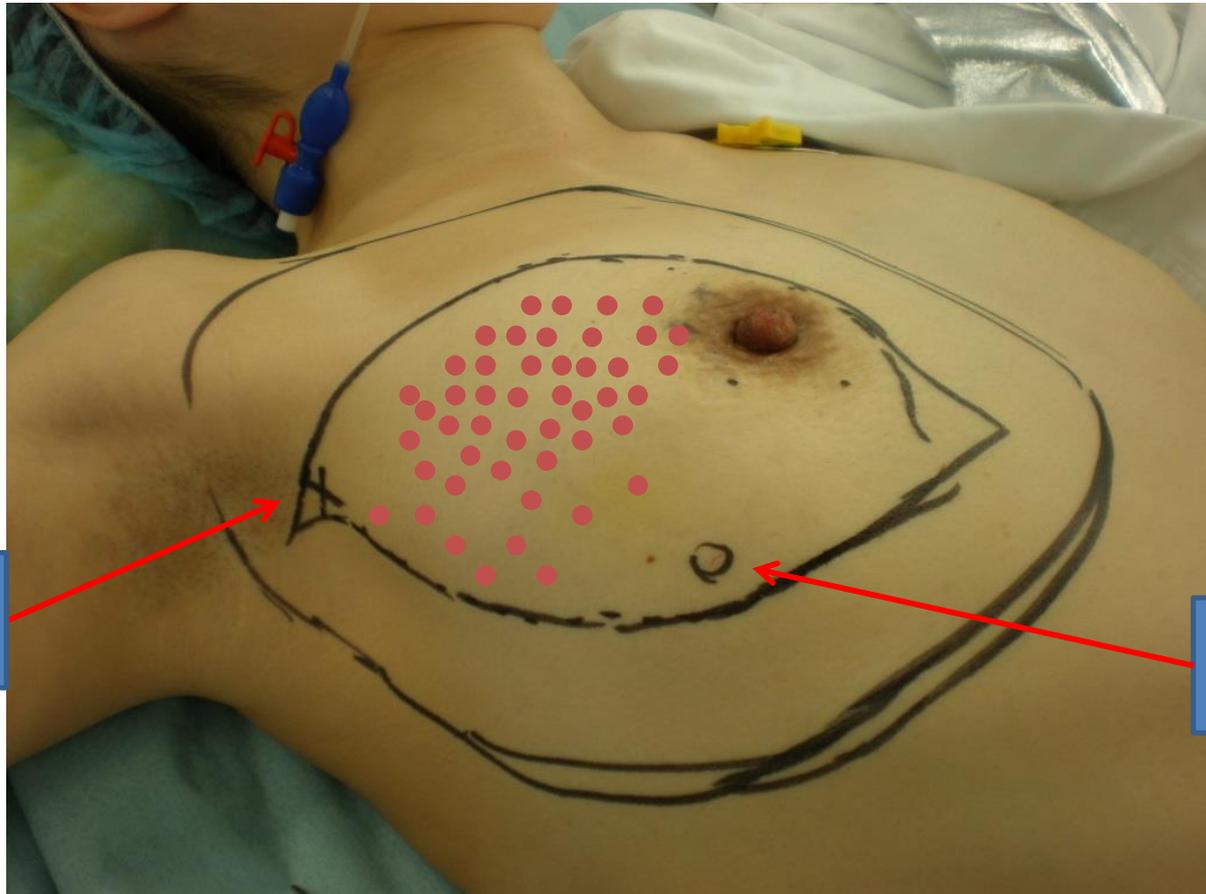
1. 色素法
2. RI法
3. 併用法(ベスト)



ガンマプローベ

手術療法

乳房切除術、センチネルリンパ節生検

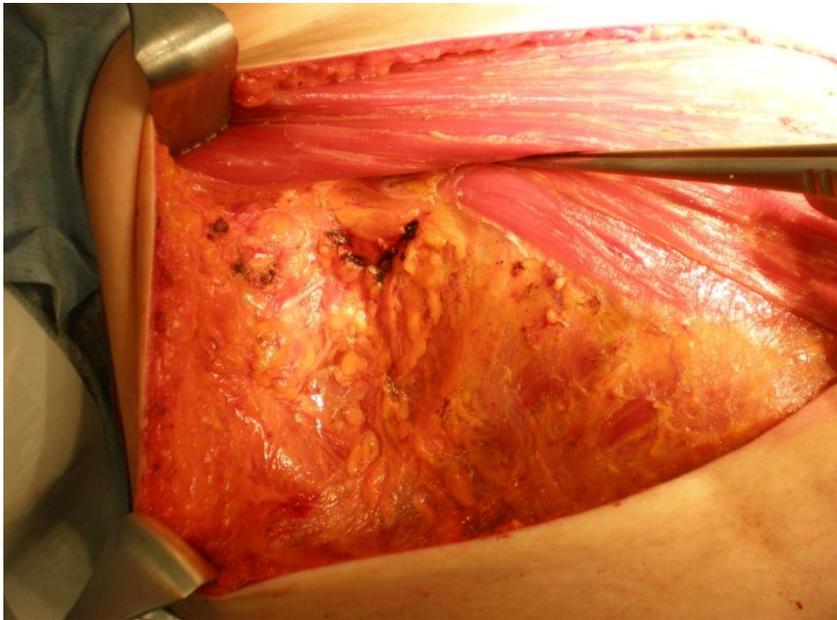


センチネル
リンパ節

針生検痕

手術療法

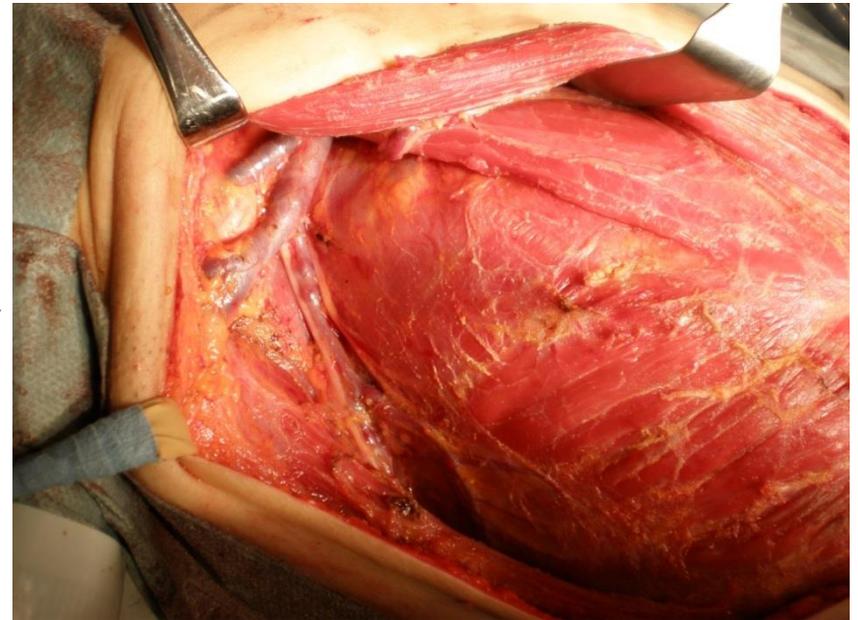
センチネルリンパ節生検



リンパ浮腫の危険性少

縮小手術

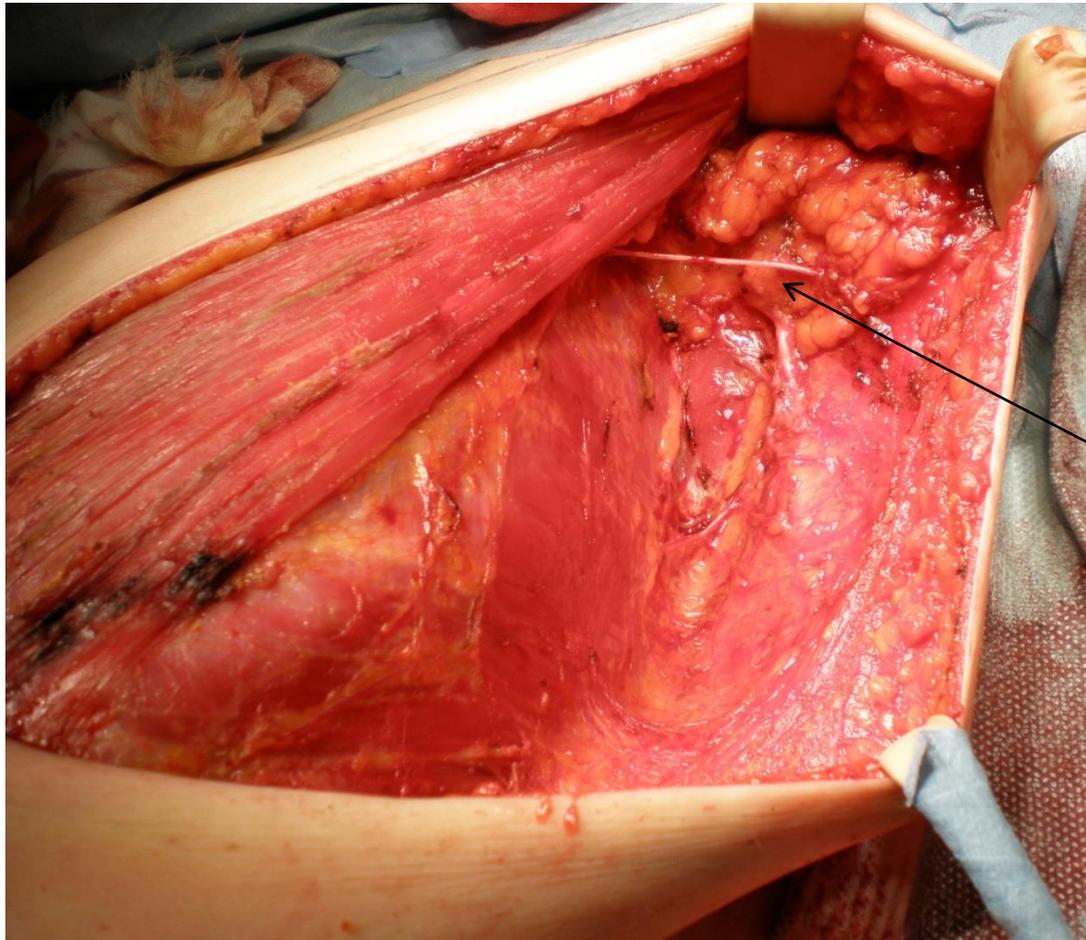
腋窩リンパ節郭清



根治を目指して徹底郭清

手術療法

センチネルリンパ節生検

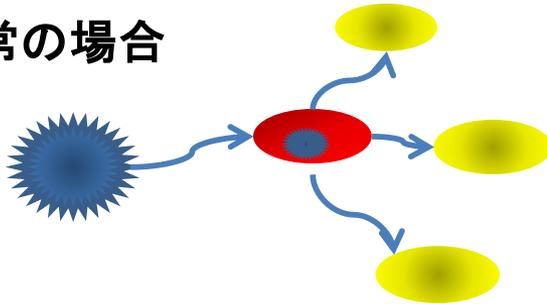


肋間上腕神経温存
⇒知覚神経障害↓

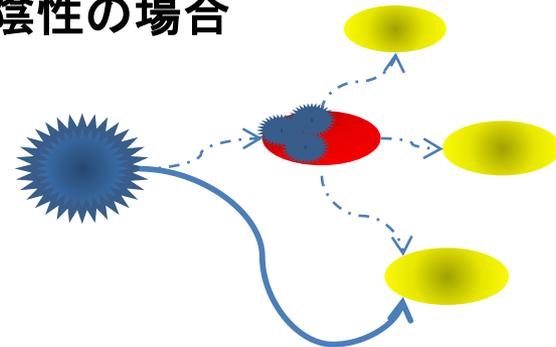
センチネルリンパ節転移の問題点 —偽陰性—

転移が充満しているために、却って同定できない！

通常の場合



偽陰性の場合



誤認！

8,059名の検討で8.4% (ASCO)

実際にセンチネルリンパ節生検後の腋窩再発率は0.1%以下の報告が多い。
(全身薬物療法や放射線治療で転移も消失する)

術後の治療方針

Luminal型

内分泌治療
のみ

内分泌治療
+抗がん剤

Luminal HER2型

内分泌治療+抗がん剤
+ハーセプチン

トリプルネガティブ型

抗がん剤のみ

HER2蛋白陽性

抗がん剤+ハーセプチン

連携パスはまず早期乳癌から

連携パス対象

Luminal乳癌 内分泌療法に抗癌剤を追加する基準

	内分泌療法に 抗がん剤治療追加		内分泌療法単独
エストロゲン受容体 プロゲステロン受容体	陽性割合が低い		陽性割合が高い (50%以上)
組織学的異型度	グレード3	グレード2	グレード1
増殖指標 (Ki-67)	高い (31%以上)	中間 (15-30%)	低い (15%以下)
腋窩リンパ節転移	4個以上	1~3個	なし
腫瘍周囲の脈管浸潤	広範囲		軽度
腫瘍浸潤径	5.1cm以上	2.1~5cm	2cm以下
患者さんの希望	積極的に抗がん剤を 受けたい		抗がん剤の副作用は 避けたい

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、毎日、5年間)
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
- ② **LHRHアナログ** (注射剤、1回／1あるいは3カ月)
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、毎日、5年間)
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、毎日、5年間)
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

各ホルモン剤の作用部位

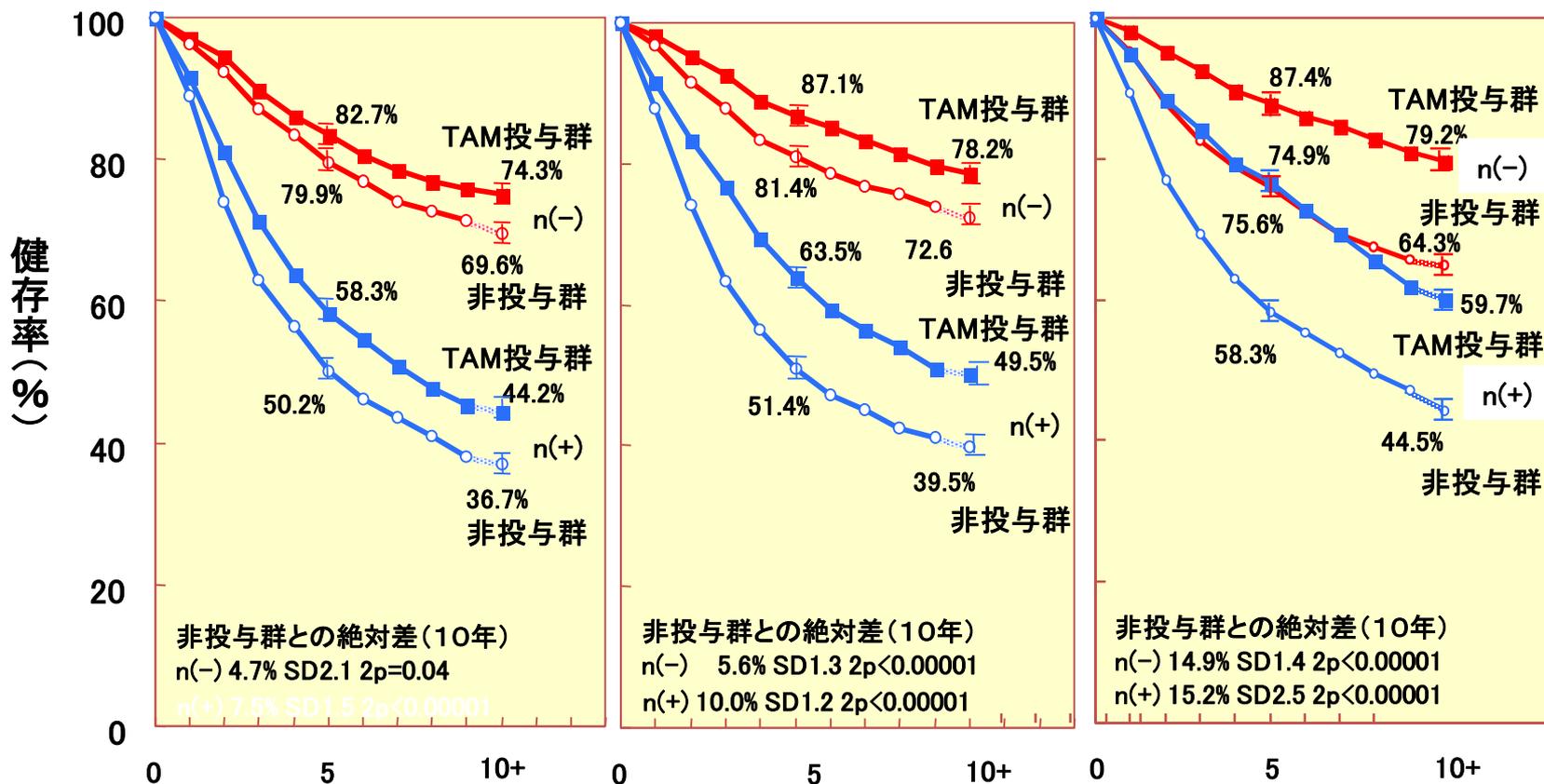


タモキシフェンの投与期間は5年

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 ~

アロマターゼ阻害剤の有効性

ATAC試験

手術可能な閉経後浸潤性乳癌患者
初期治療(手術±放射線±化学療法)
6,241名

無作為割付

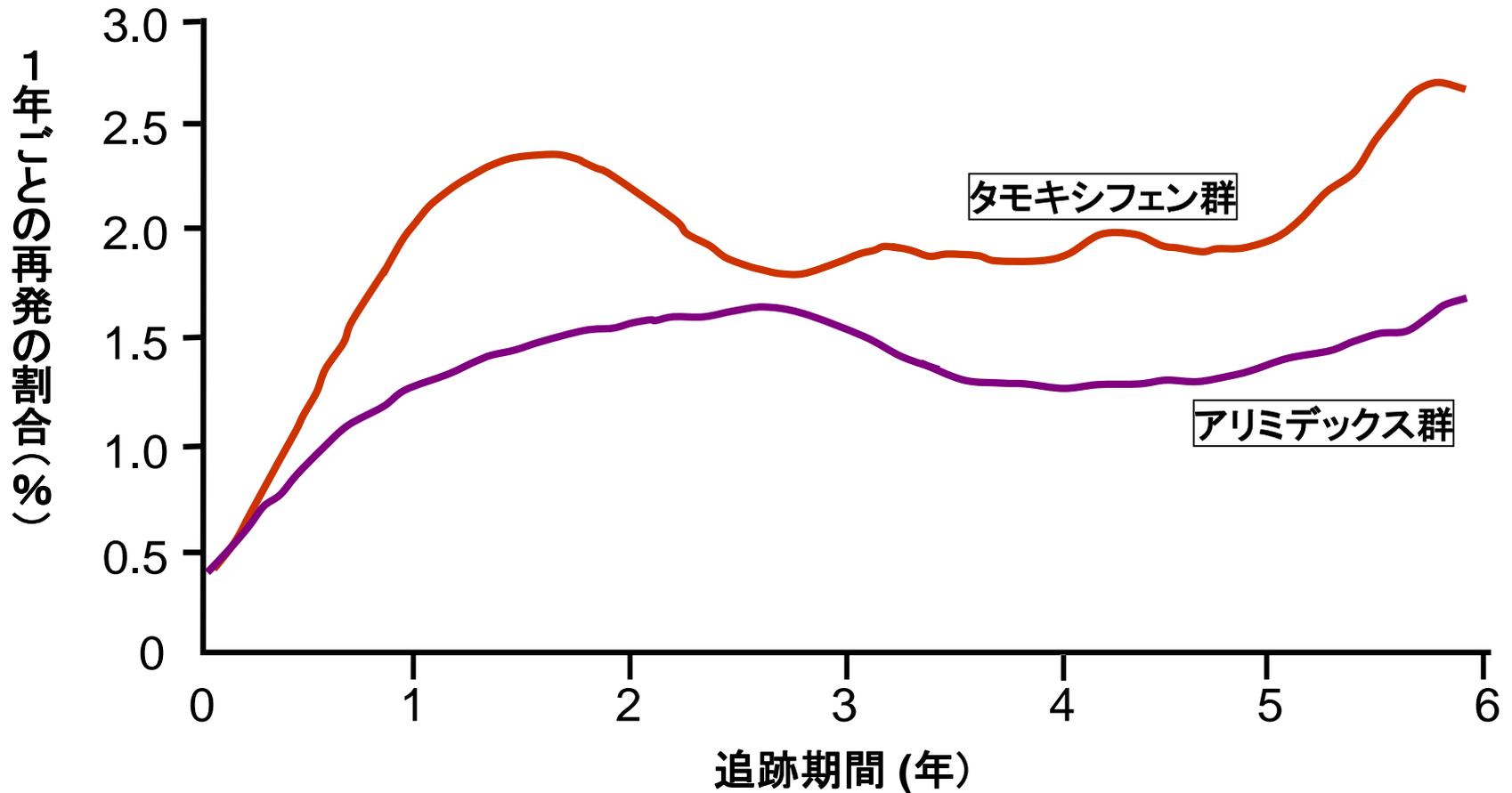
アリミデックス投与群
1日1錠(1mg)、5年間
3,125名

タモキシフェン投与群
1日1錠(20mg)、5年間
3,116名

経時的再発の頻度 —ホルモン受容体陽性例—

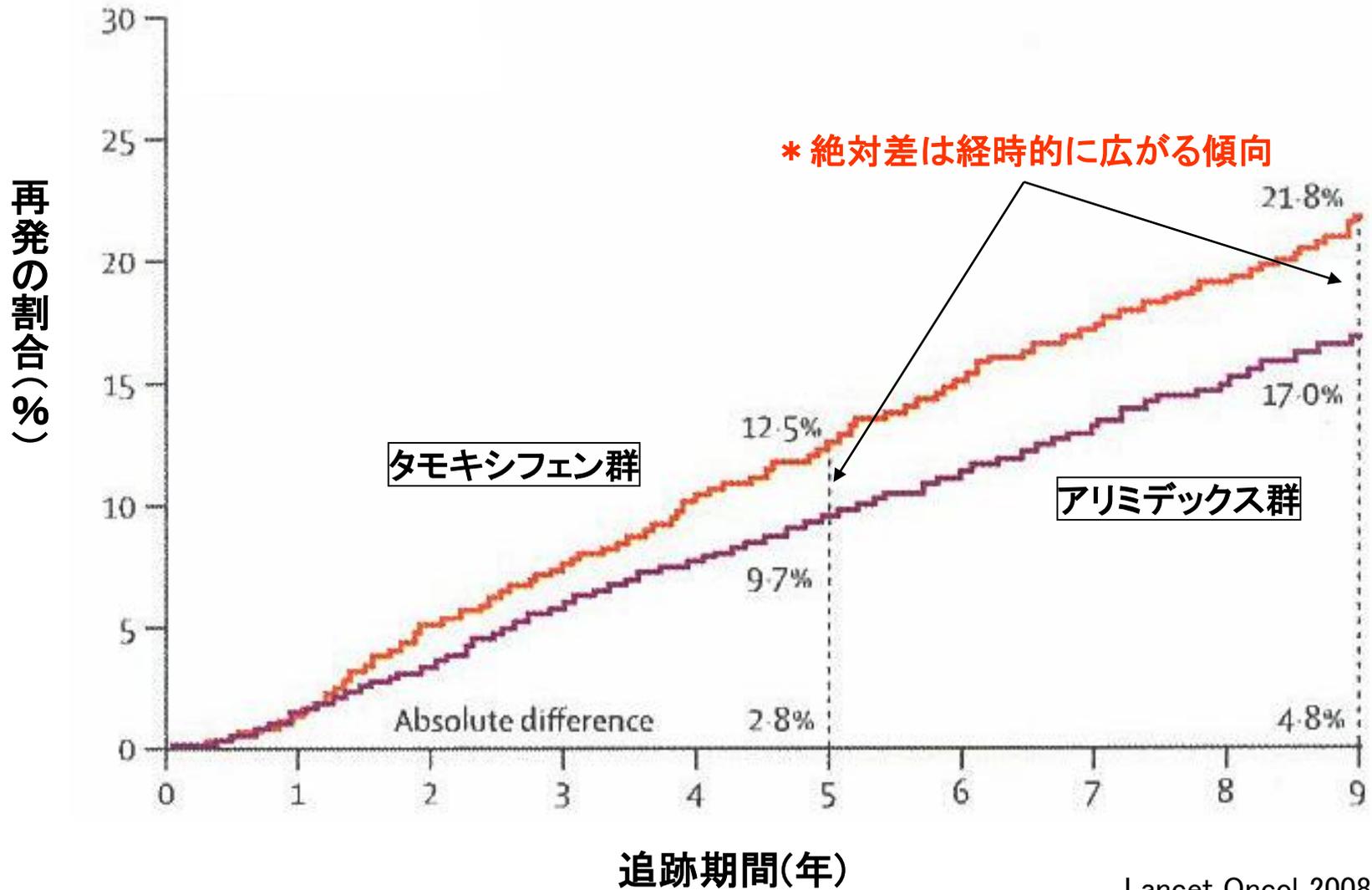
ATAC試験

■ アリミデックスは特に術後2-3年までの再発を抑える



再発までの期間 —ホルモン受容体陽性例—

ATAC試験



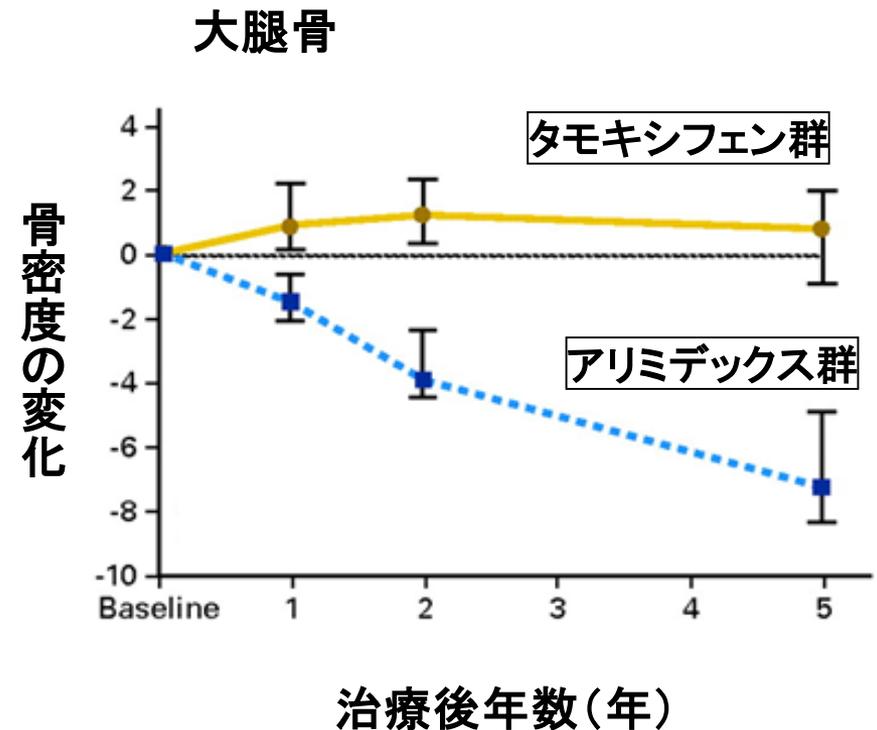
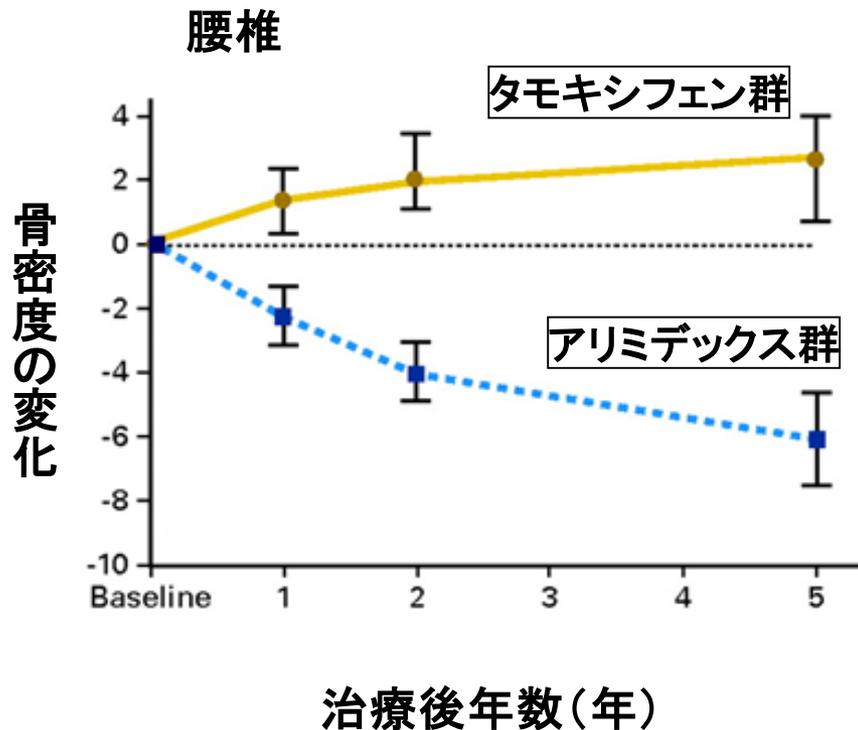
アロマトラーゼ阻害剤の副作用

- 骨量減少
- 関節症状(関節痛、こわばり)、筋肉痛
- その他

ホルモン剤による骨粗鬆症

ATAC試験

主にアロマターゼ阻害剤



骨折率 : ANA群11% >> TAM群8% (p<0.0001)

アロマターゼ阻害剤による骨粗鬆症

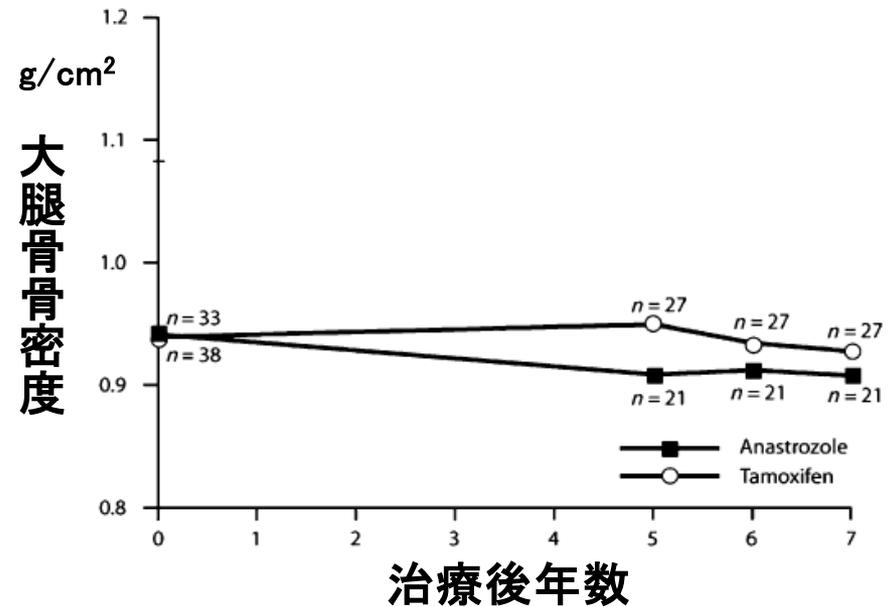
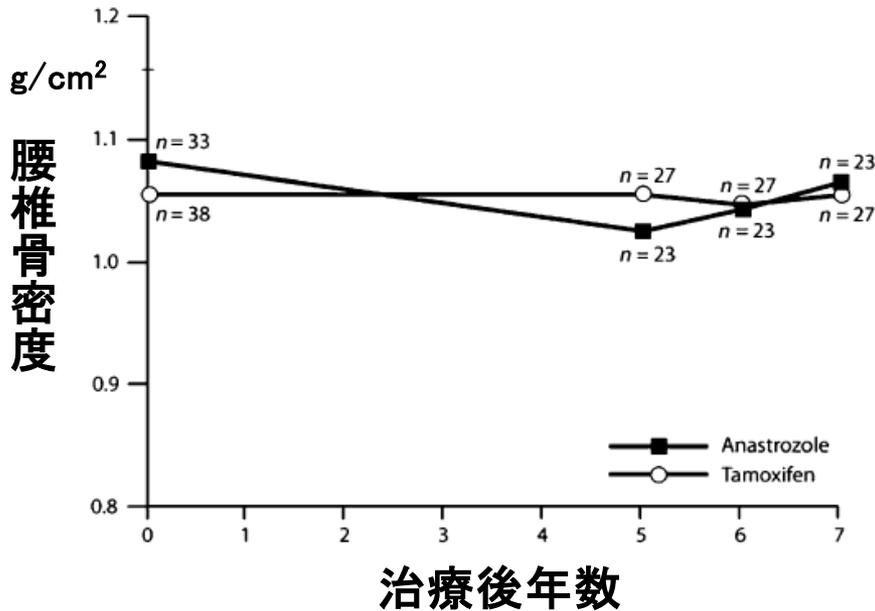
■ 投与開始時に正常⇒骨粗鬆症となることなし

5年後の状態	アリミデックス (n = 81)		タモキシフェン (n = 86)	
	患者数	%	患者数	%
<開始前正常群>				
正常	12	15	16	19
骨量減少	14	17	3	3
骨粗鬆症	0	0	0	0
記録なし	6	7	13	15
<開始前骨量減少群>				
正常	1	1	4	5
骨量減少	21	26	21	24
骨粗鬆症	4	5	1	1
記録なし	21	26	22	26

アロマターゼ阻害剤による骨粗鬆症

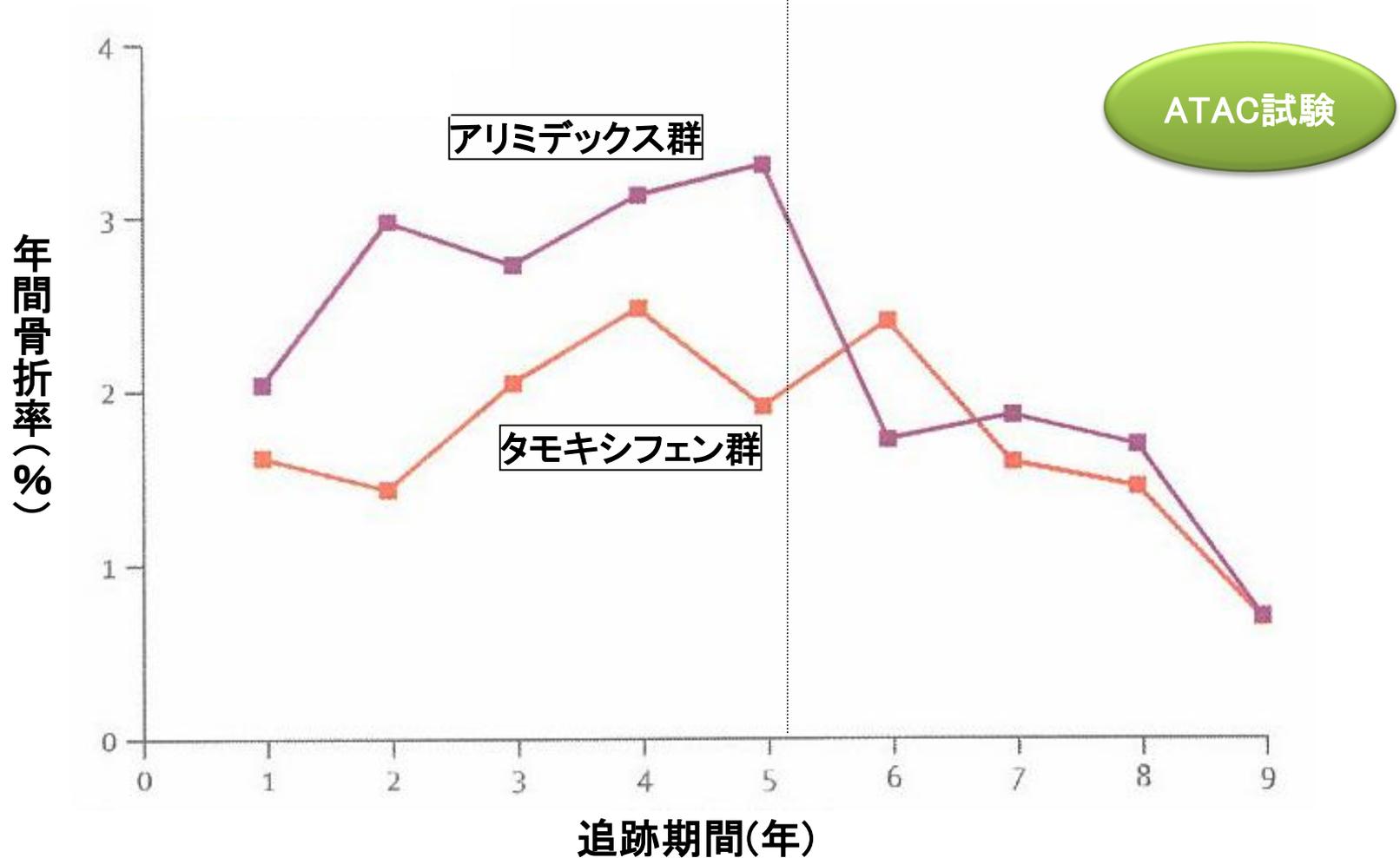
骨量減少は5年間の治療終了後に早期に改善する傾向

ATAC試験

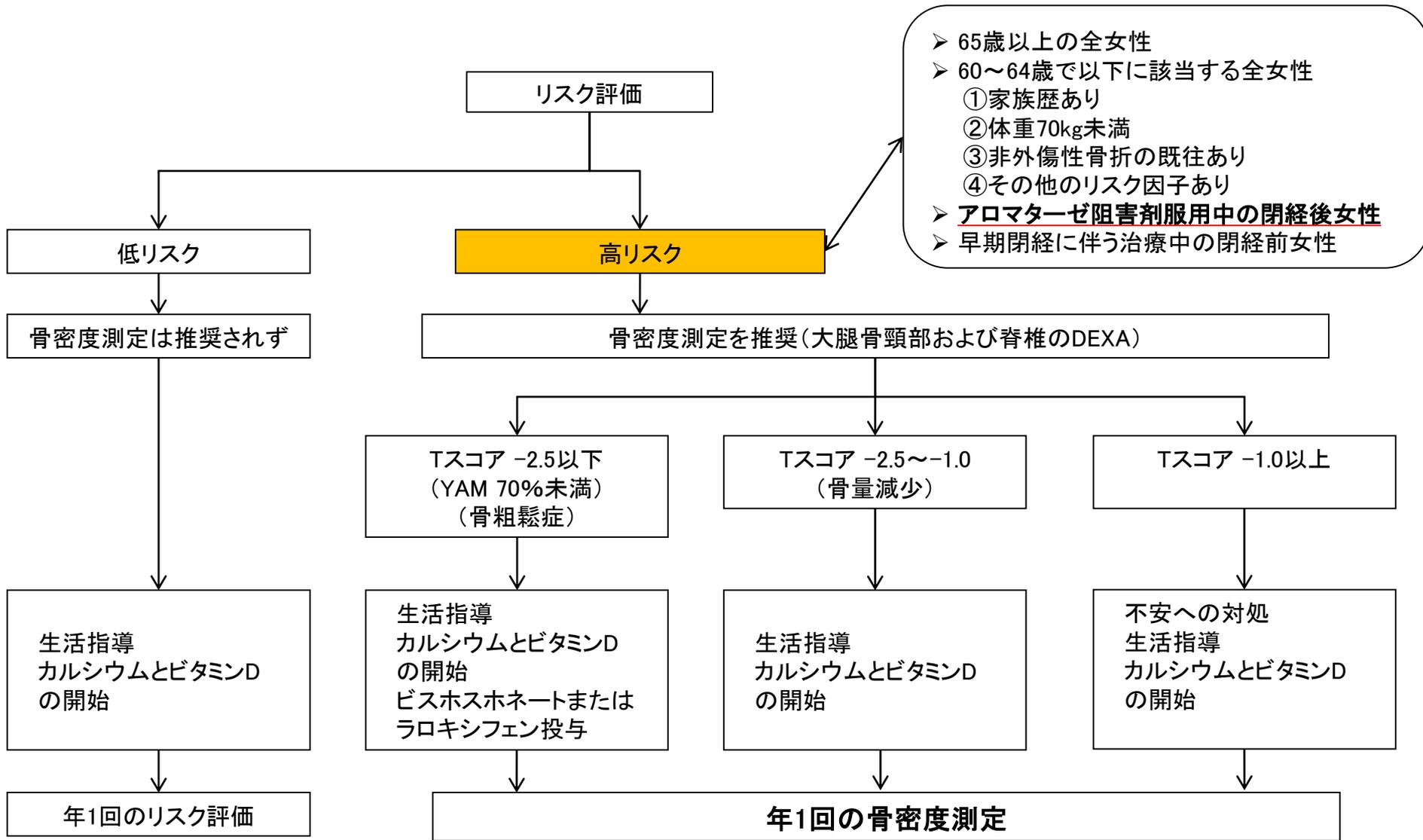


骨折頻度の変化

- 5年投与後、脆弱性骨折の頻度は低下し、TAMと同程度に



骨粗鬆症に対する対処方法(ASCOガイドライン)



骨粗鬆症に対する治療

- **骨量減少** : ビタミンD & カルシウム製剤
- **骨粗鬆症** : ビスフォスフォネート製剤追加
 - <有害事象>
 - A. 逆流性食道炎
 - B. 顎骨壊死(BRONJ)
 - 頻度 0.01~0.04%(全体)
 - 0.09~0.34%(抜歯を施行例)

TAMへの変更(リスクを考えながら)

ホルモン剤による関節症状

- **主にアロマトラーゼ阻害剤**
- **症状** 関節痛、朝のこわばり、筋肉痛、ばね指、手根管症候群
- **部位** 手指・手関節・膝関節・股関節・足趾などに対称性
- **特徴** 罹患した関節を動かした時に、急に年取った感じになる
- **鑑別** 関節リウマチと異なり、関節の炎症反応や破壊なし
- **頻度** 閉経直後の方 > 高齢者
- **発症時期**
投与開始後2か月くらいから、6か月目あたりがピーク
2年くらいまでに大半の症状が発現

ATAC試験

アロマトーゼ阻害剤による関節症状

ATAC試験

■ 重症度

軽度から中等度のものが92%

関節痛のための中止例: AI剤 2.1%、TAM 0.9%

■ 改善時期

治療を継続しながらも

6か月以内に、約1/2の患者が改善

18か月目までに、約3/4の患者が改善

■ 治療効果との関係

関節症状は治療効果の指標

投与後3ヵ月時点で関節症状やほてりが出現⇒再発のリスク減

アロマトラーゼ阻害剤による関節症状

対処方法

1. 患者さんへの説明

- ①関節症状はアロマトラーゼ阻害剤を中止すれば消失すること
- ②関節症状が治療効果を示す指標であること
- ③時間とともに改善してくること

2. 鎮痛剤 : アセトアミノフェン、COX2 inhibitors、NSAIDs、(オピオイド)

3. 違うAI剤への変更 : 半数以上、軽快

4. TAMへの変更 : 3/4が軽快

5. 生活指導 : 体重減少、定期的な運動、関節可動域訓練

6. 薬剤投与 : リリカ、ガバペンチン、三環系抗鬱剤

7. その他 : ビタミンD、ビタミンE、鍼灸

抗エストロゲン剤の副作用

- ❖ **血栓症**：虚血性脳血管障害、静脈血栓塞栓症
- ❖ **婦人科疾患**
 - 子宮や卵巣腫大、疼痛
 - 子宮体癌になるリスクが3倍
 - TAM服用あり⇒ 11人／1000人
 - TAM服用なし⇒ 3人／1000人
- ❖ **高トリグリセリド血症**
 - 脂肪肝：タモキシフェン 38.3% vs フェアストン 7.7%
 - NASH, LCに移行する可能性あり
- ❖ **ホットフラッシュ**
- ❖ **体重増加、肥満**
- ❖ **視力障害（5%）**

ホットフラッシュ

■ 症状

顔面や胸部に熱感を感じ、それがすぐに全身に広がり、数分持続
夜間におこる場合、不眠の原因になることも

■ 危険因子

喫煙や肥満、運動不足など

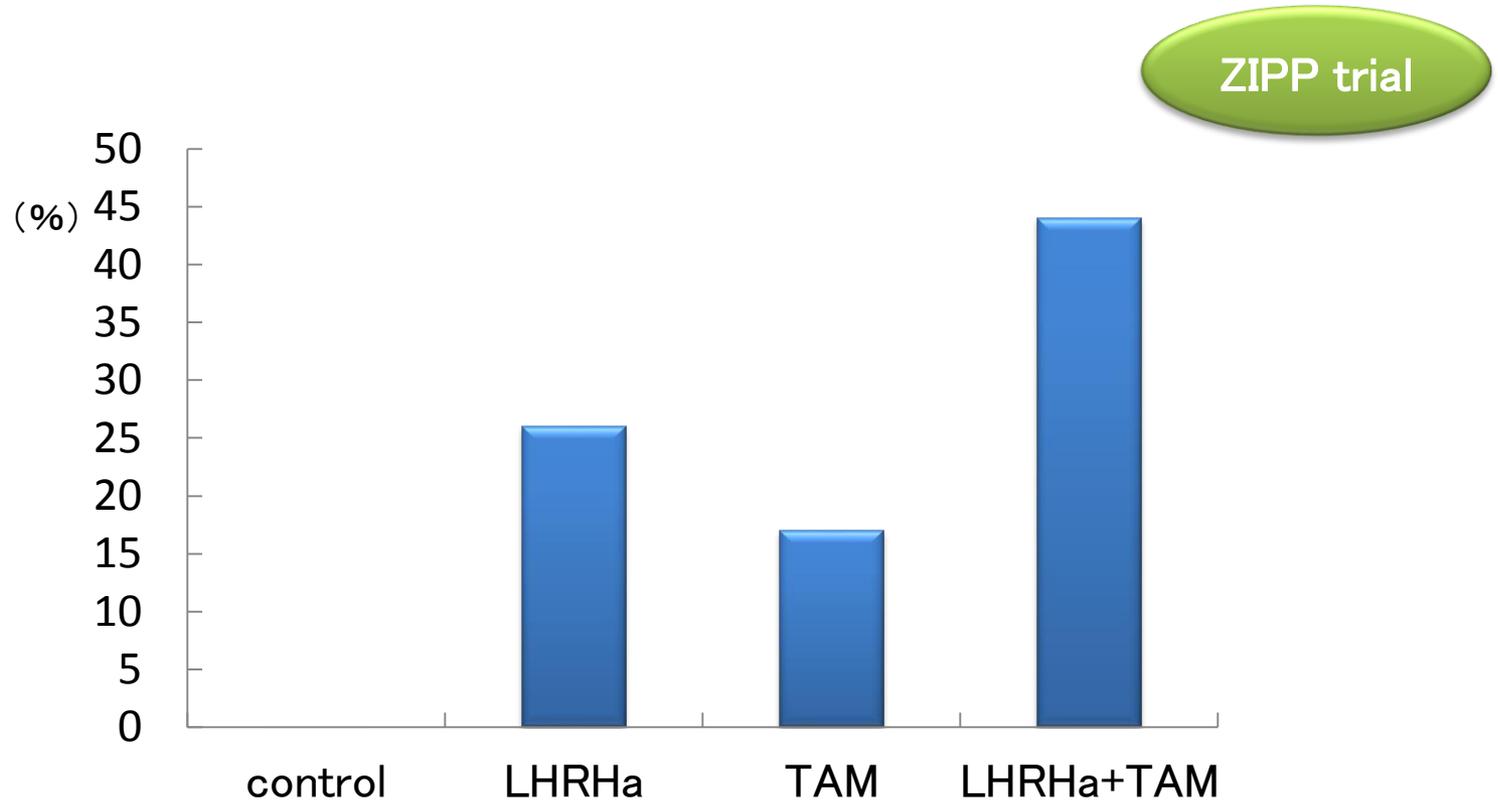
■ 誘因

香辛料を多量に使った食事、酸味の強い食事、カフェイン、
身体的・精神的ストレスなど

■ 経過

通常、徐々に改善することが多い
一方、コンプライアンスの低下につながることもあり

ホットフラッシュの頻度



■ 閉経後のアロマターゼ阻害剤でもあり

ホットフラッシュの治療

■ 薬物療法

- ① 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs)
アロマターゼ阻害剤を使用している方や無治療の患者さん
* TAM内服中の場合は使用できず
- ② 漢方薬 (加味逍遥散、桂枝茯苓丸)
- ③ ガバペンチン
* 保険適応なし
- ④ プラセボ薬でも効果がみられることあり

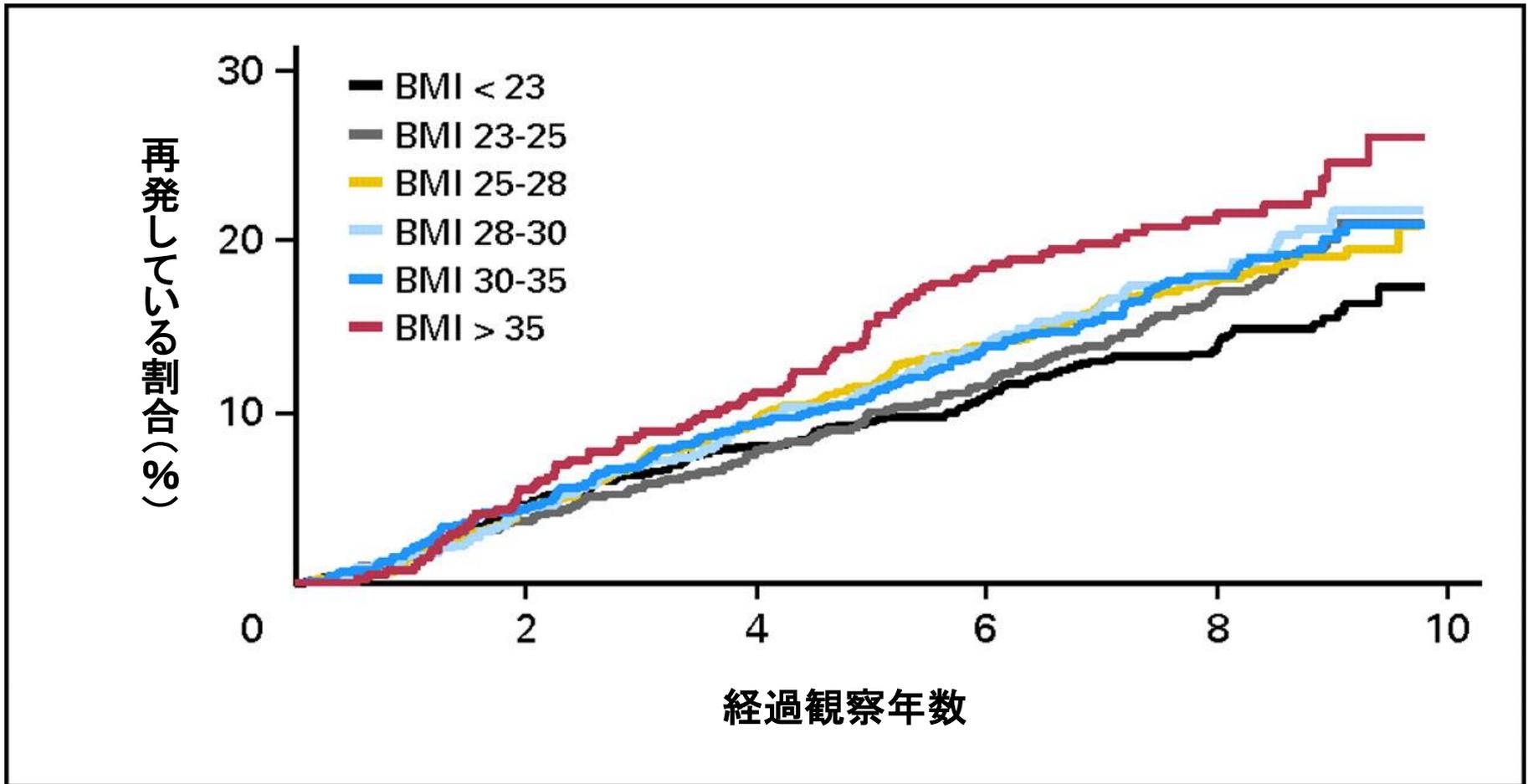
■ その他の治療

一日30分程度の散歩や水泳などの運動をしてやせることが効果的
吸汗性のある綿の下着の着用や、室温調整
食事、ストレスを避ける

Body mass index別再発率

ATAC試験

全乳癌



放射線治療

1. 再発予防照射(乳房部分切除後、乳房切除後)
2. 進行がんに対する根治的・対症的照射、術前照射
3. 局所再発(胸壁・腋窩鎖骨上リンパ節など)に対する照射
4. 遠隔転移(骨・脳など)に対する照射
5. その他

乳癌は、比較的放射線感受性が高い

放射線治療

1. 再発予防照射

a. 乳房部分切除後

適応：全症例

照射野：全乳房、接線照射
±腫瘍床、ブースト照射

b. 乳房切除後

適応：多発リンパ節転移症例

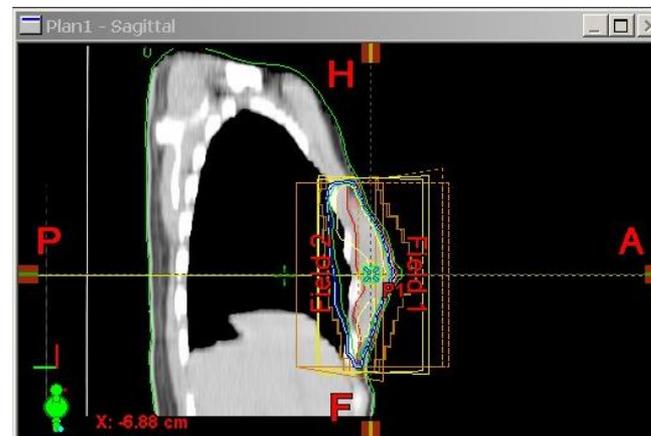
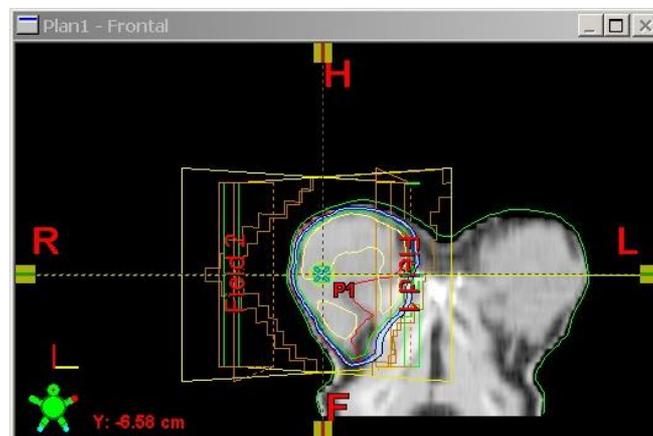
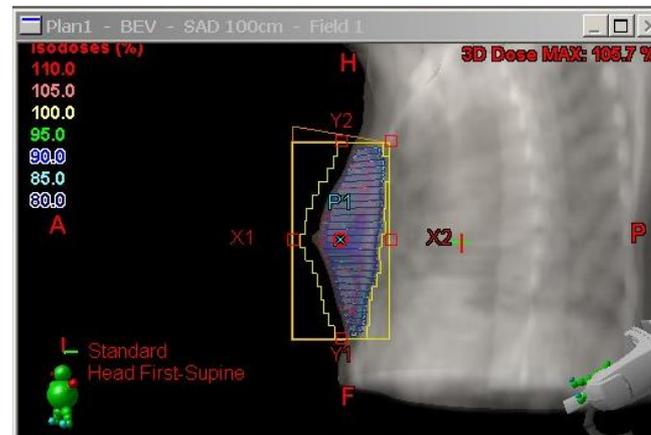
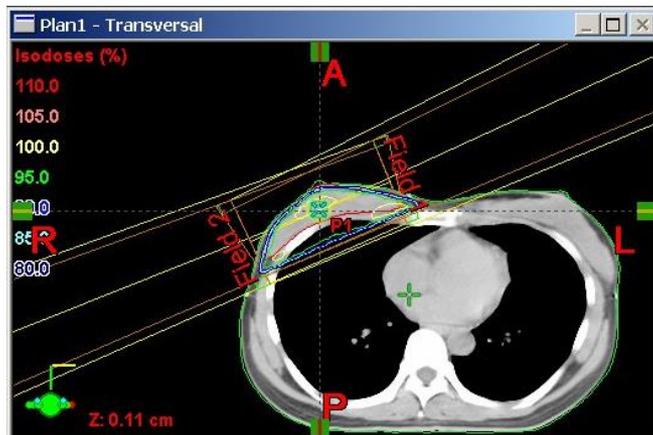
照射野：胸壁および鎖骨上窩リンパ節

連携パス非対象

温存乳房への照射

接線照射(X線) 2GyX25回

±腫瘍床へのブースト(電子線) 2GyX5回 総線量 50Gy±10Gy

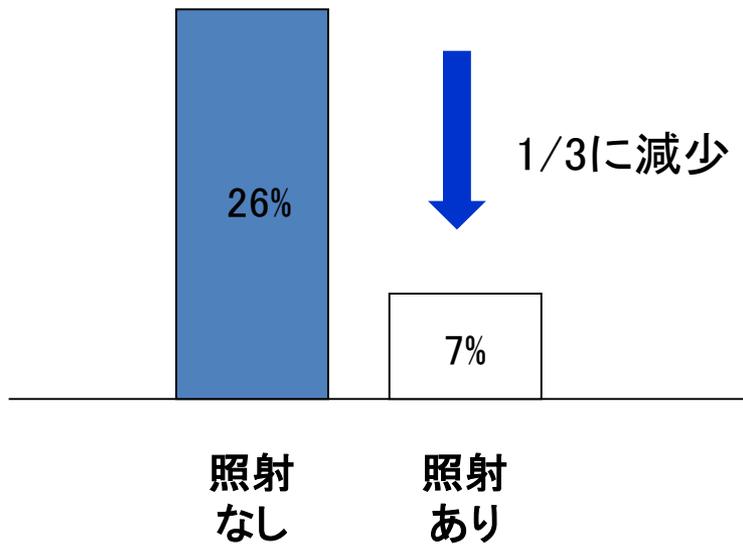


放射線治療計画図

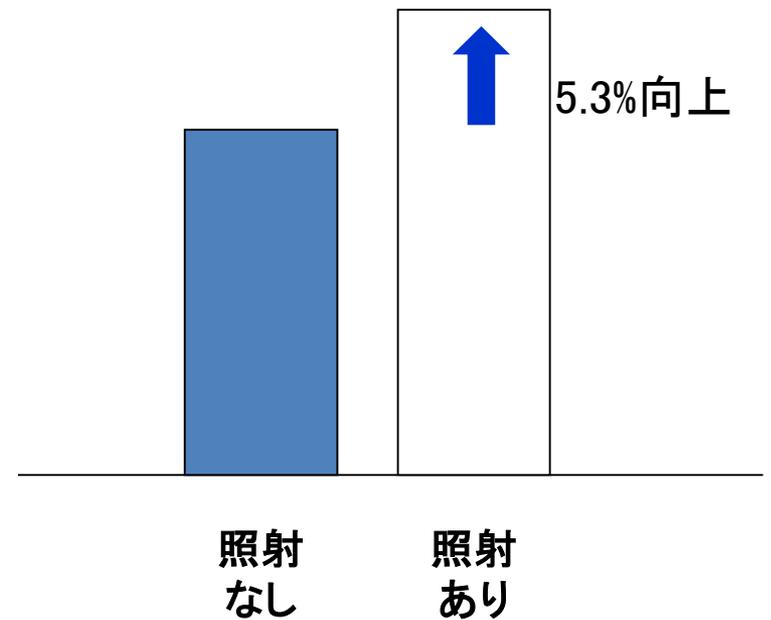
浸潤癌 乳房温存術後放射線治療の効果

—EBCTCG 7300症例メタ解析—

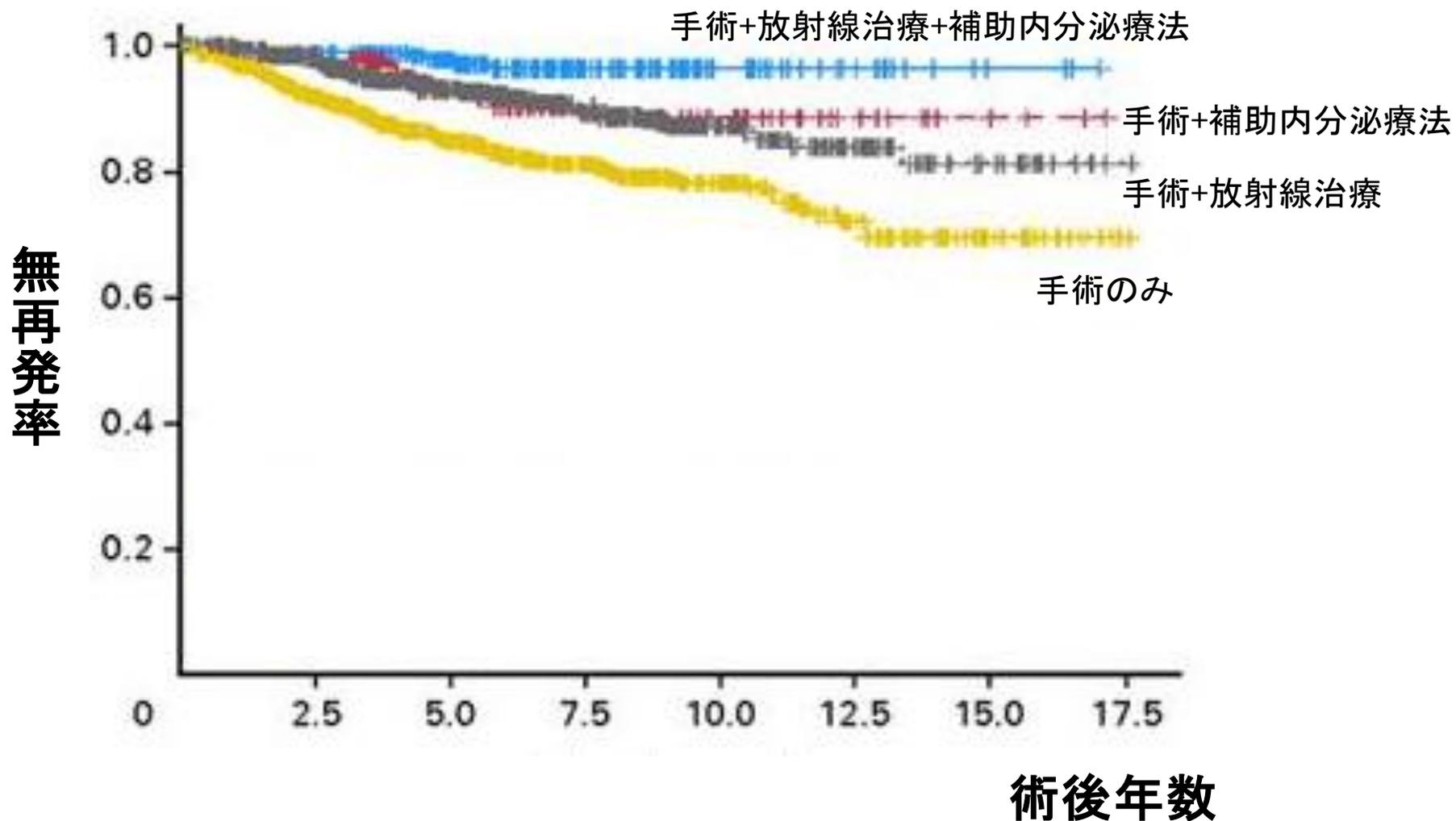
<5年乳房内再発率>



<15年全生存率>



非浸潤癌術後乳房内再発の治療法別頻度



照射の急性有害事象

■ 治療が終われば次第に回復してくる

1. 皮膚炎（2～3週目頃～）

皮膚の発赤、ひりひりした痛み

掻痒感、乾燥感、熱感、色素沈着が出現

時に水疱、びらんまで形成（特に腋窩・乳房下縁）

放射線治療後1週間目に皮膚炎はピーク

予防が大切

①腋窩や乳房下部の擦過しやすい部位は刺激を避ける

②治療終了後乾燥が強い場合には、保湿剤で手入れ

③治療終了後、1～2カ月間は皮膚を大切に

2. 疲れ・だるさ（軽度、通院治療が可能）

3. 骨髄抑制（軽度）

日焼け＞火傷

照射の急性有害事象

放射性皮膚炎(重症)



実際にはまれ！

照射後の晩期有害事象

- 照射後半年～数年経って現れる
- 頻度は低いが根本的な対策のない副作用

1. 皮膚障害

(色素沈着、発汗低下、皮膚乾燥、肥厚と浮腫、授乳障害)

2. 乳房の硬結

3. 放射性肺臓炎(1.0%)

4. 患側上肢リンパ浮腫(腋窩郭清なし:6%、郭清あり:36%)

5. 肋骨骨折(1.8%)

6. 心外膜炎(0.4%)・心筋炎・虚血性心疾患(左側の場合)

7. 二次性悪性腫瘍

皮膚がん・肺がん・食道がん・白血病・対側乳がん

()内、温存術後照射の場合の割合

照射後の皮膚晩期障害

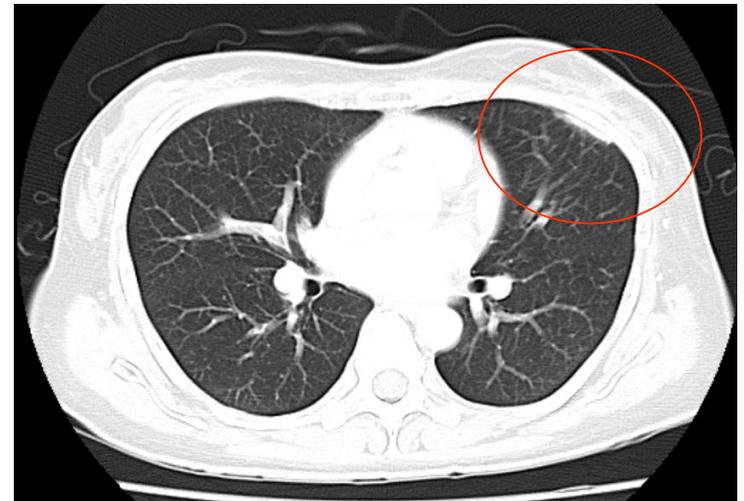
皮膚の肥厚・浮腫 皮膚炎が改善した3～6ヶ月後に多い



照射後の有害事象

—放射性肺臓炎—

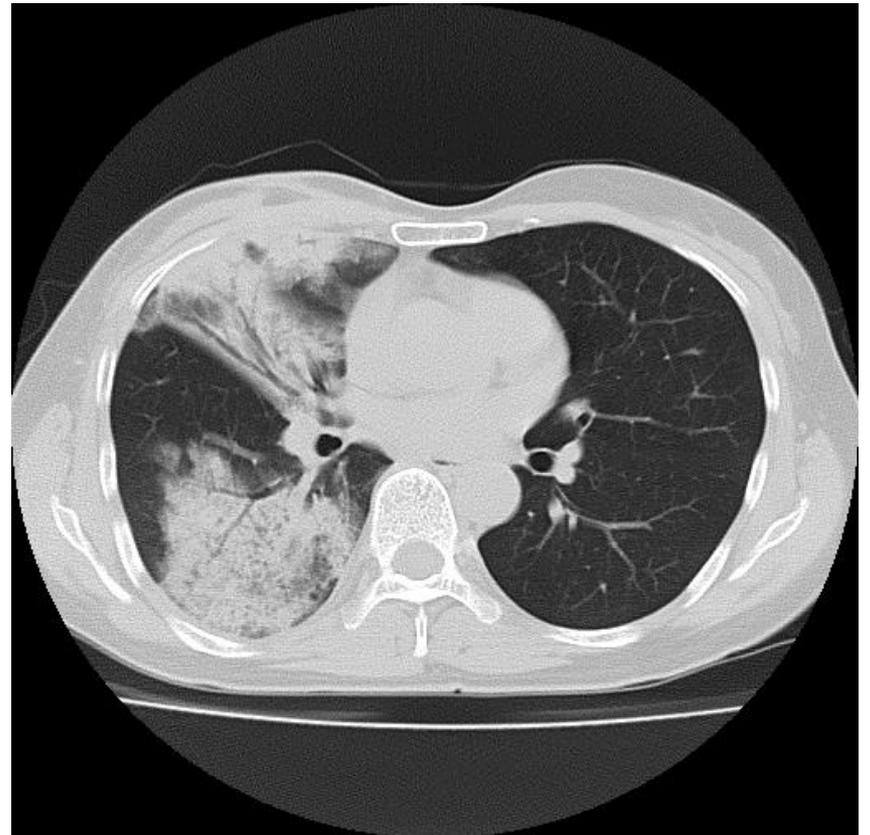
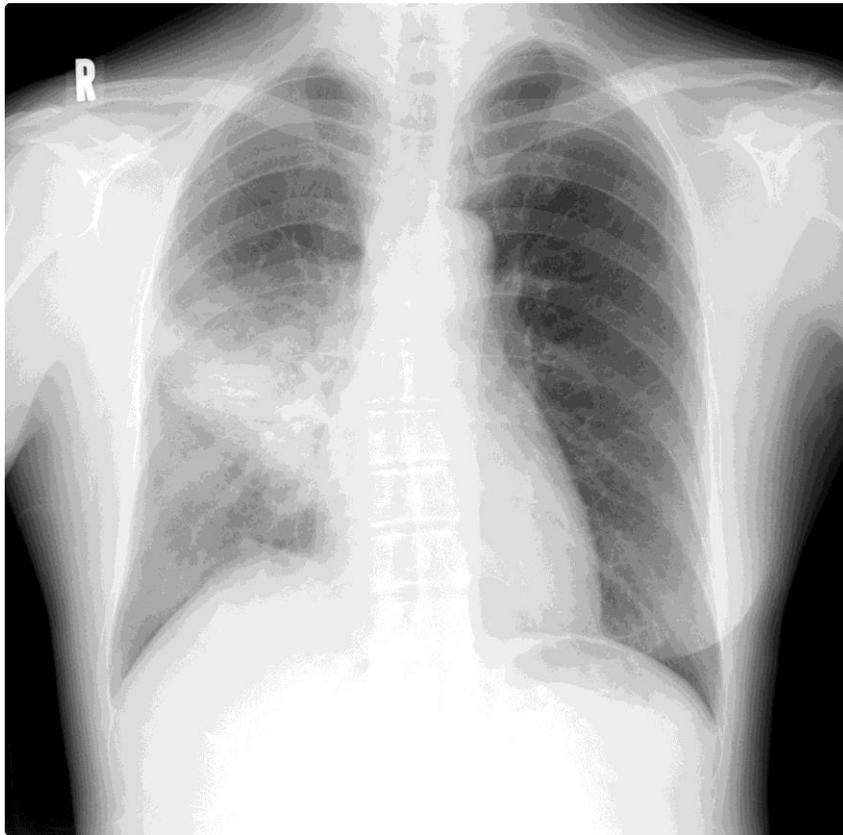
- 頻度 乳房温存術後照射 1～3%
乳房切除術後照射 4～7%
- 照射後3～6ヶ月ごろに高頻度に発生
- 感冒様症状(咳・微熱・息切れ・呼吸困難感)
 - * 咽頭痛、鼻汁、くしゃみなどなし
- 肺野障害の分布
 - a. 照射野内の変化
 - b. 照射野外の変化



照射後の有害事象

—放射性肺臓炎(照射野外)—

BOOP : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome



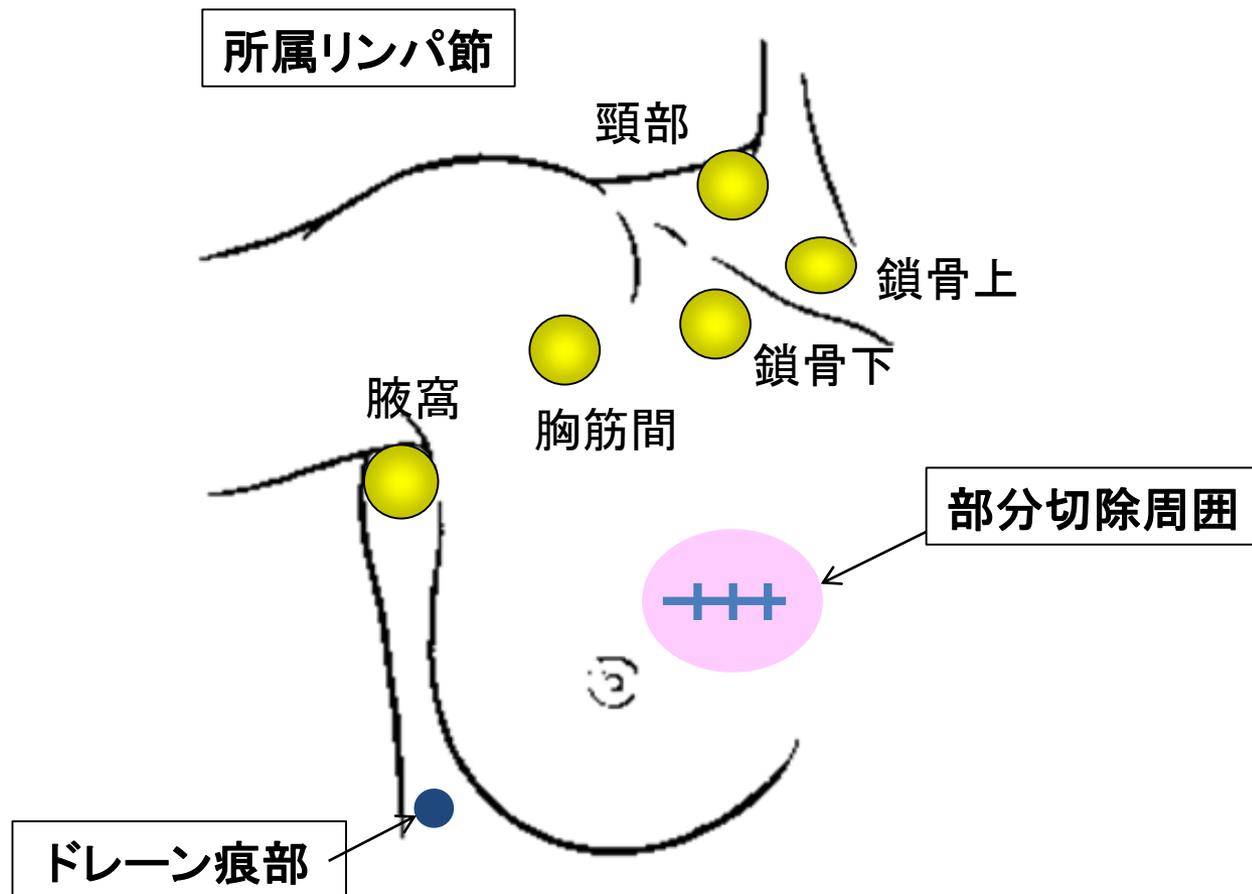
BOOP

- **時期** : 放射線照射終了後1年以内
- **頻度** : 1.8～2.5%
- **原因** : 不明(免疫反応)
- **症状** : 派手な画像の割りに症状は軽度
- **鑑別** : 感染性肺炎(BOOPは抗生剤に反応しない)
- **治療** : 対症療法⇒自然軽快(予後良好)
 - * ステロイド控える
 - * ホルモン治療は継続可

術後の視触診

- まず、仰臥位で、乳房あるいは胸壁を触診
手を下げた状態 & 手を拳上した状態
患側だけでも
- 次に座位で所属リンパ節の触診

視触診で注意すべき部位



温存乳房内再発

■ **好発部位** : 70%以上は原発腫瘍床周辺に出現

■ **危険因子** : 切除断端陽性、若年患者(40歳以下)

■ **手術による影響**

乳房温存術後⇒脂肪壊死による部分的な硬結を形成
再発かどうか鑑別困難な場合が多い
画像上も難しいことがある
変化がないか経過観察することが大切



硬結
⇒年単位で軟化

乳房切除後胸壁再発

局所再発の危険因子

多発腋窩リンパ節転移
全身療法未施行
断端陽性
腫瘍径大
若年者
リンパ管・静脈侵襲

放射線治療の適応
＝連携パス非対象



経過観察時の注意点

 リンパ浮腫

 晩期再発

経過観察時の注意点

—患肢リンパ浮腫—

蜂窩織炎

頻度 : 腋窩郭清 約3割
センチネルリンパ節生検 数%

当院の体制 :
専門セラピスト 3名

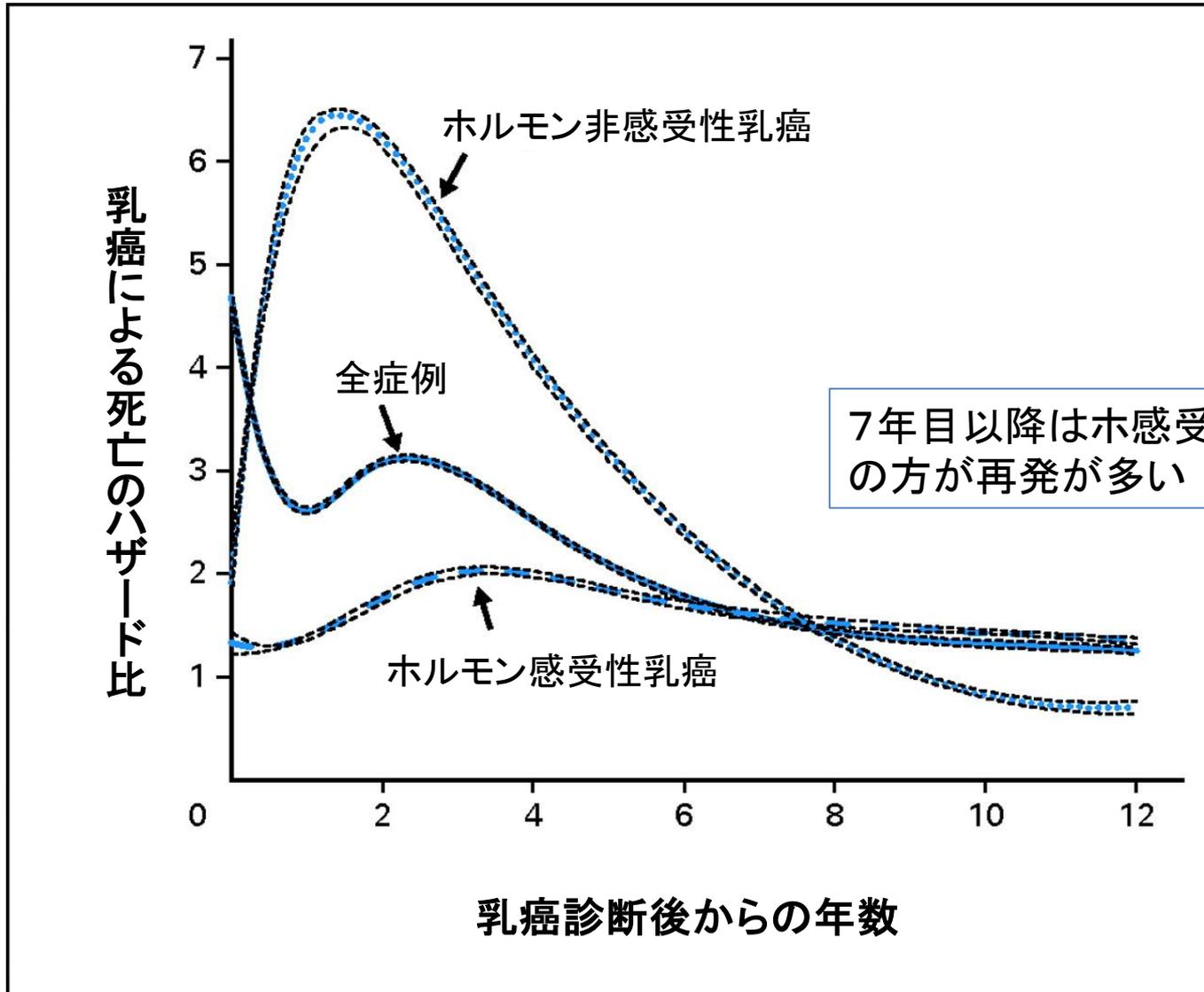
入院時
術前両側上肢周径と体積計測

入院中
リンパ浮腫の知識
リンパドレナージ手技 指導

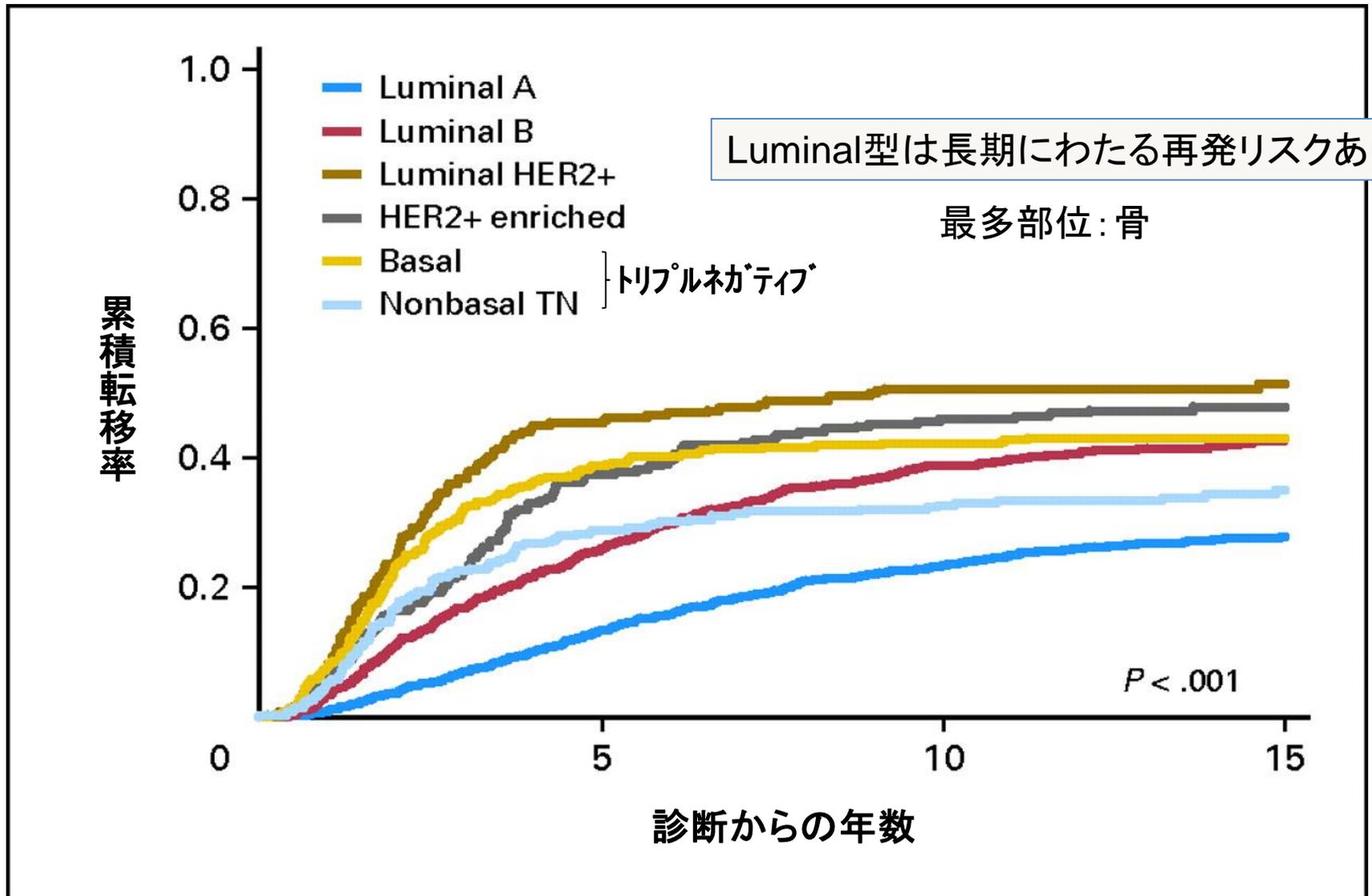


再発リスク

SEER data

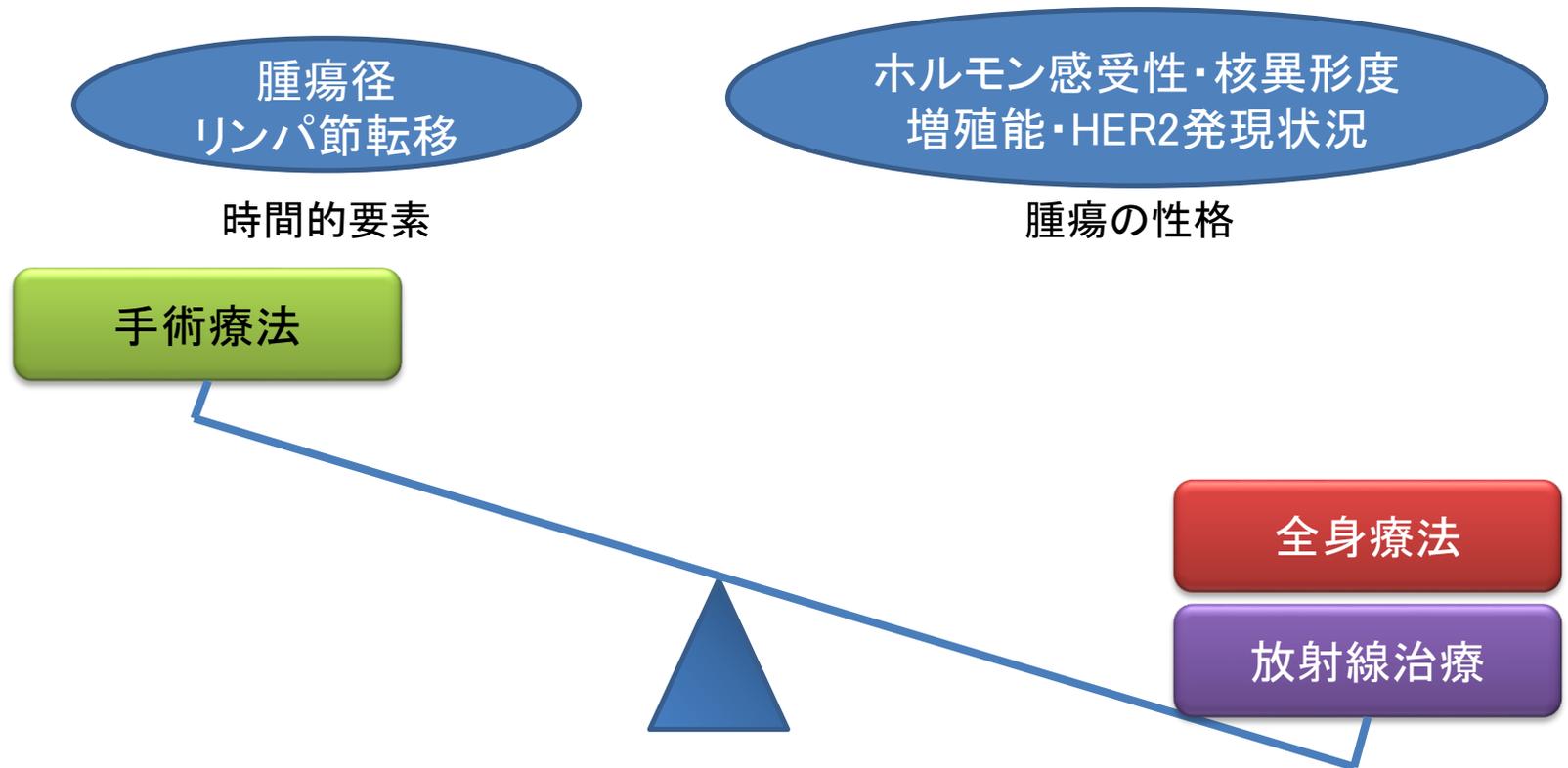


乳癌サブタイプ別の再発率



乳癌に対する治療法のパラダイムシフト —個別化—

全身補助療法(特に抗癌剤治療の適応)決定する因子



- 必要のない治療を省く予見⇒効率性
(再発の可能性の低い患者さんの選別)