2011年7月16日（土曜日）
平成23年度　浜松がん薬物療法セミナー

第2回
乳がんの初期治療の基礎知識
～内分泌療法～

聖隷浜松病院
乳腺科　吉田雅行
myoshida@sis.seirei.or.jp

女子サッカーW杯　決勝進出
おめでとうございます

7月17日　27時45分　キックオフ　vs　米国

乳がん初期治療の基礎知識～内分泌療法～

お持ち帰りメッセージ

- 初期治療の大原則は根治を目指す
- ホルモン感受性あり⇔内分泌療法
- エストロゲンレセプター
- プロゲステロンレセプター
- 非浸潤性
  - 抗エストロゲン剤（タモキシフェン） 5年
- 浸潤性
  - 閉経前 抗エストロゲン剤 5年＋LH-RHアゴニスト 5年
  - 閉経後 アロマターゼ阻害剤 5年 （+5年）

前回のおさらい

- 基礎知識を習う
- 顔の見える連携を構築する
- 疑義照会しやすい関係をつくる
- 患者さんに、余分な心配をさせない

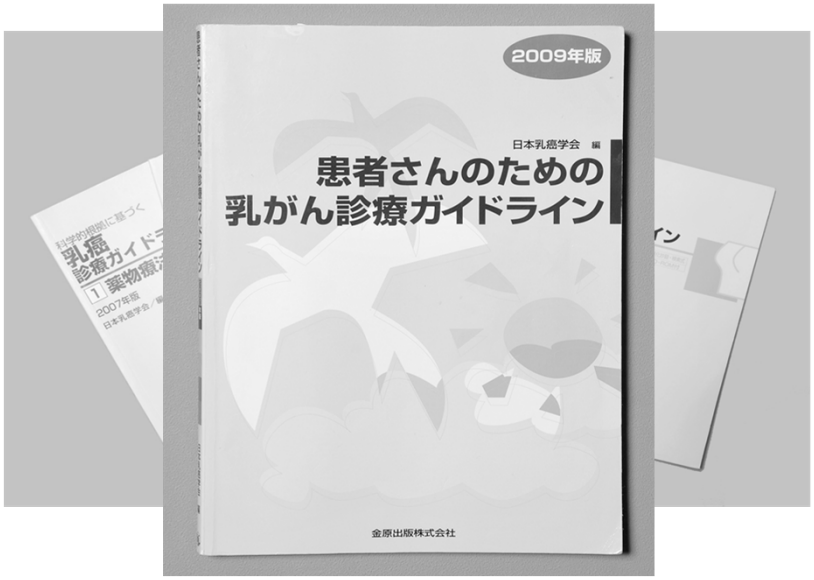
- 前回の渡辺先生のスライドがあまりにも素晴らしいので、拝借しました

お願いばかりで恐縮です

- がん薬物療法に興味を持ってほしい
- がん薬物療法の勉強の仕方を知ってほしい
  - まずはガイドラインから
- がん薬物療法の基本を理解してほしい
- 適切な薬剤指導をするためには：
  - 薬局は病院での治療内容を把握しなくてはできない
  - 病院は薬局に情報提供しないといけない
- 顔の見える連携を構築したい

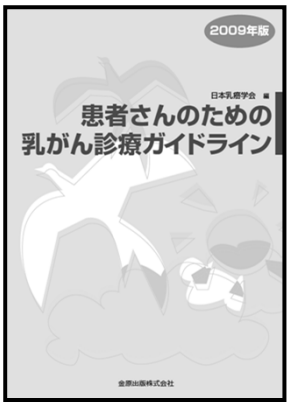
By Toru Watanabe

乳癌診療ガイドライン

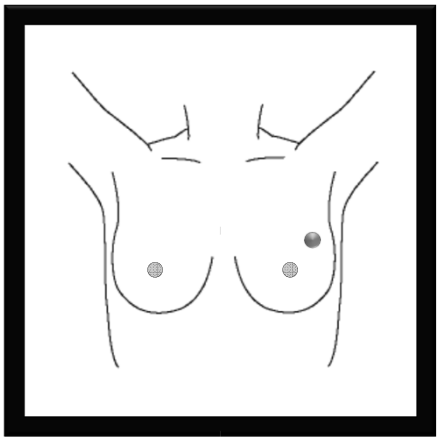


乳がん診療ガイドライン

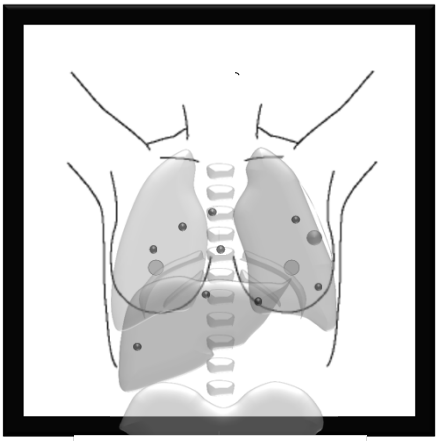
- 2009年度版　日本乳癌学会　編
- 患者さんのための乳がん診療ガイドライン
- 金原出版株式会社
- 定価（本体2,300円＋税）



局所疾患か　全身疾患か

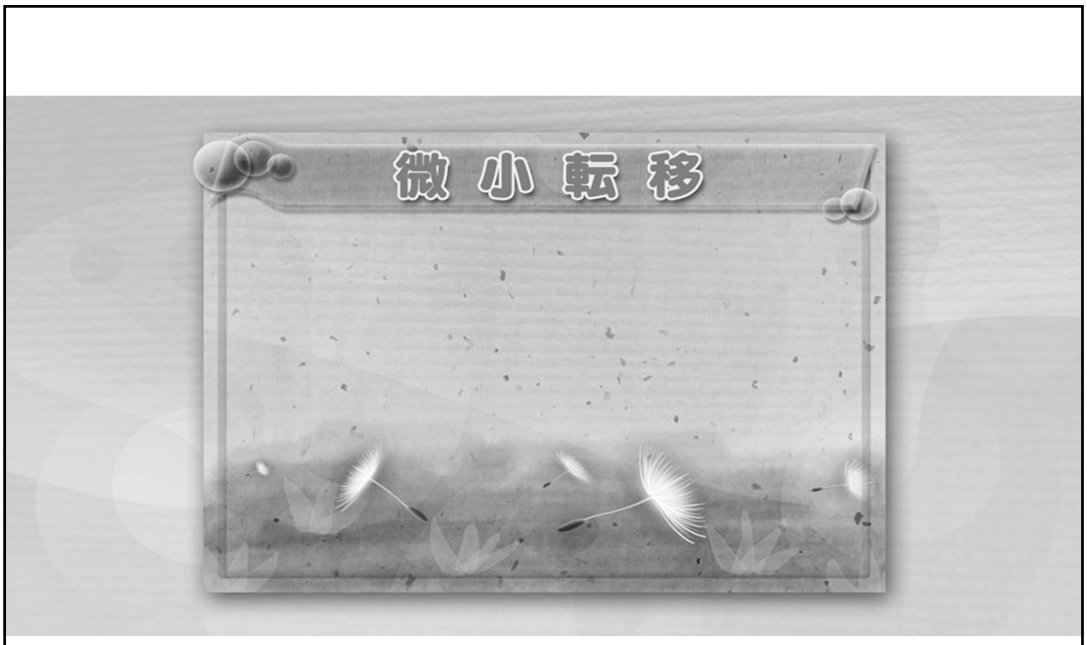


非浸潤性



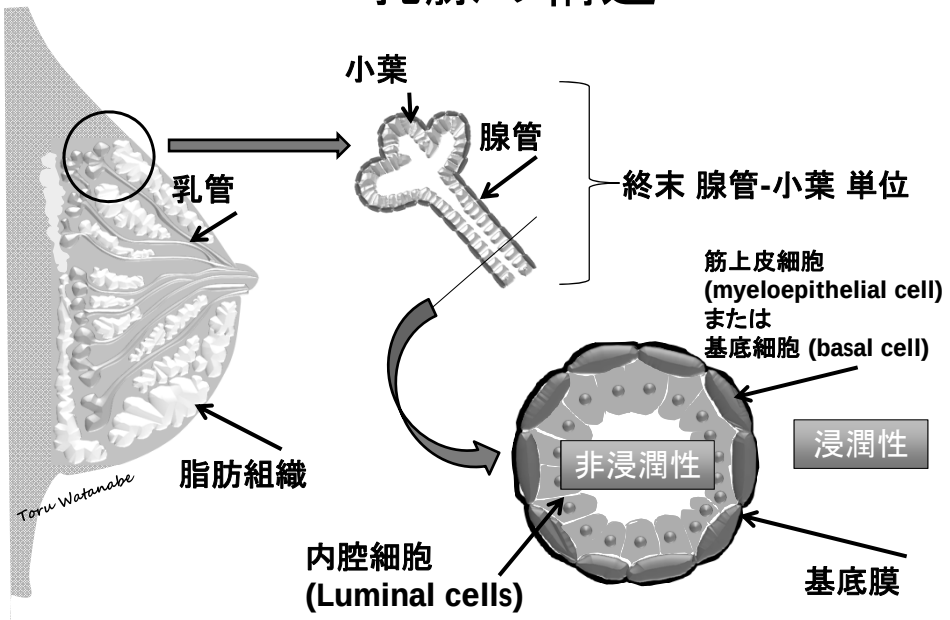
浸潤性

微 小 転 移


微 小 転 移

微 小 転 移

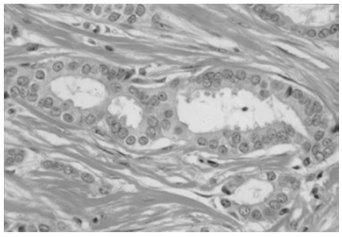
乳腺の構造

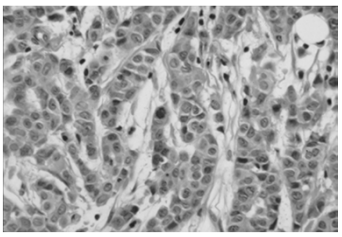

小葉
腺管
乳管
終末 腺管-小葉 単位
筋上皮細胞
(myeloepithelial cell)
または
基底細胞 (basal cell)
非浸潤性
浸潤性
脂肪組織
Toru Watanabe
内腔細胞
(Luminal cells)
基底膜

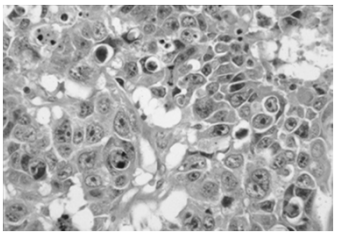
術後病理検査の意義

		予後因子としての意義	予測因子としての意義
	組織診断	あまりなし	あまりなし
●	グレード	高いほどわるい	あまりなし
	浸潤径	大きいほど悪い	あまりなし
	腋窩リンパ節転移	多いほど悪い	あまりなし
●	エストロゲン受容体陽性割合	陰性は悪い 陽性は良い	陽性：ホルモン療法が効く 陽性：抗癌剤効きにくい
	プロゲステロン受容体陽性割合		
●	HER2タンパク過剰発現	陽性は悪い	陽性：トラスツズマブが効く 陽性：抗癌剤が効きやすい
●	Ki67陽性細胞割合	高いほど悪い	あまりなし

グレード



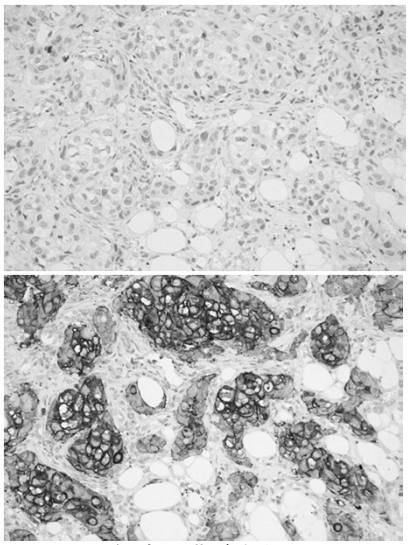




1　　2　　3

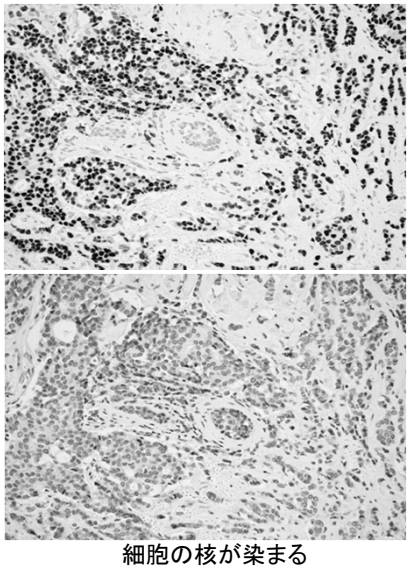
質問　　どれが、悪そうに見えますか？

エストロゲン受容体陰性
HER2 タンパク陽性



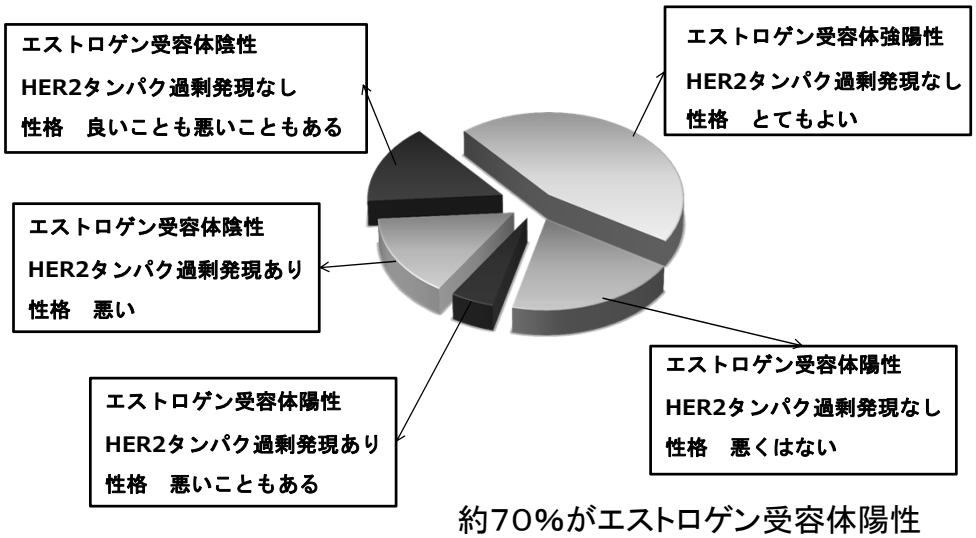
細胞の膜が染まる

エストロゲン受容体陽性
HER2 タンパク陰性

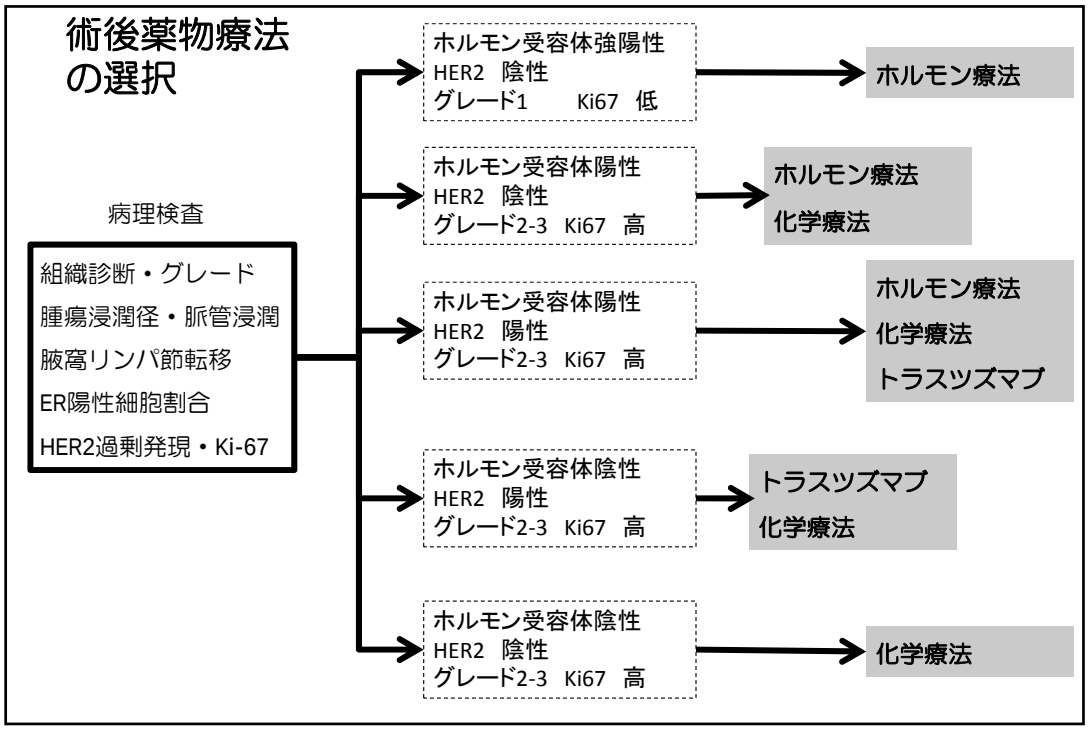


細胞の核が染まる

乳がんは4-5種類に分類できる



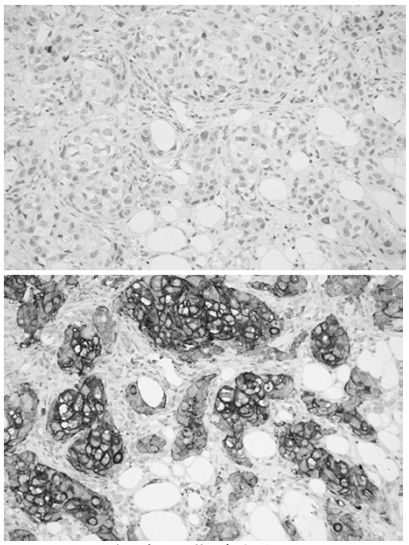
約70%がエストロゲン受容体陽性



ホルモン受容体陽性　⇔　内分泌療法（ホルモン剤）

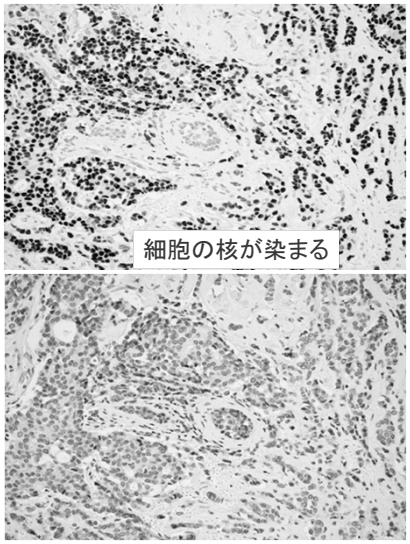
治療のしくみ

エストロゲン受容体陰性
HER2 タンパク陽性

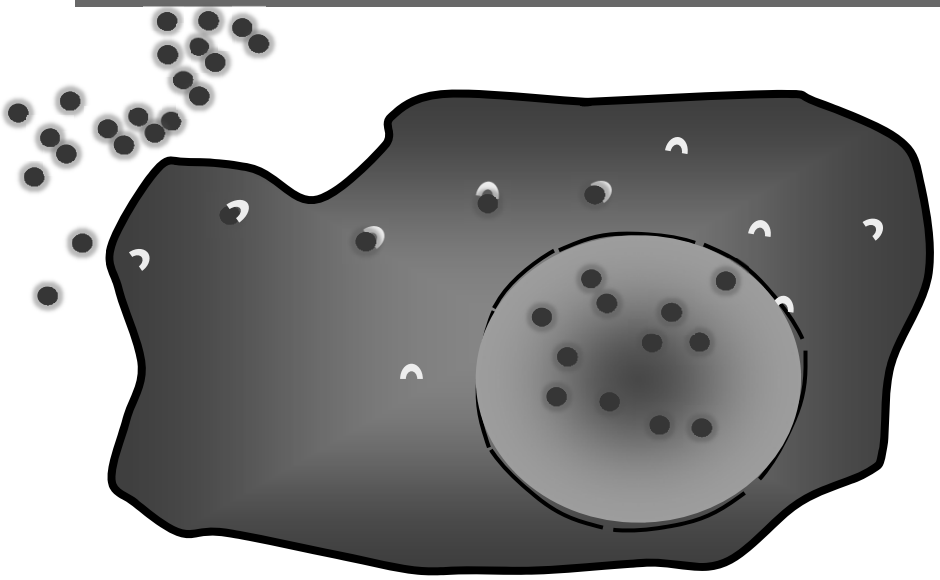


細胞の膜が染まる

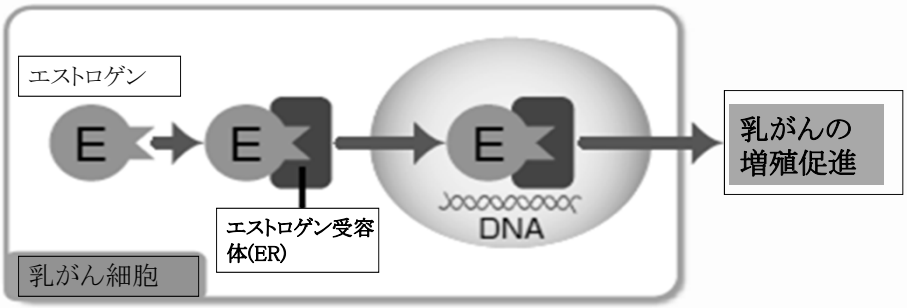
エストロゲン受容体陽性
HER2 タンパク陰性



乳癌細胞中の女性ホルモン受容体



エストロゲンの作用



エストロゲンは、乳がん細胞に存在するエストロゲン受容体と結合して、乳がんの増殖を促進させます。

乳癌と女性ホルモン

閉経前

性周期に伴い卵巣から女性ホルモンが分泌される。

閉経後

副腎皮質から分泌される男性ホルモンが皮下脂肪などに存在する酵素「アロマターゼ」により女性ホルモンに変換される。

↓

女性ホルモン受容体陽性の乳癌にとっては餌となる。

ホルモン療法の方針は
①エストロゲンの量を減らす、
②エストロゲンががん細胞に取り込まれるのを邪魔する

初期治療としての内分泌療法剤（ホルモン剤）

閉経前

LHRHアゴニスト
- リュープリン®
- ゾラデックス®

抗エストロゲン剤
- ノルバデックス®
- フェアストン®

プロゲステロン剤
- ヒスロンH ®

閉経後

アロマターゼ阻害剤
- アリミデックス®
- アロマシン®
- フェマーラ®

抗エストロゲン剤
- ノルバデックス®
- フェアストン®

プロゲステロン剤
- ヒスロンH ®

薬の目的

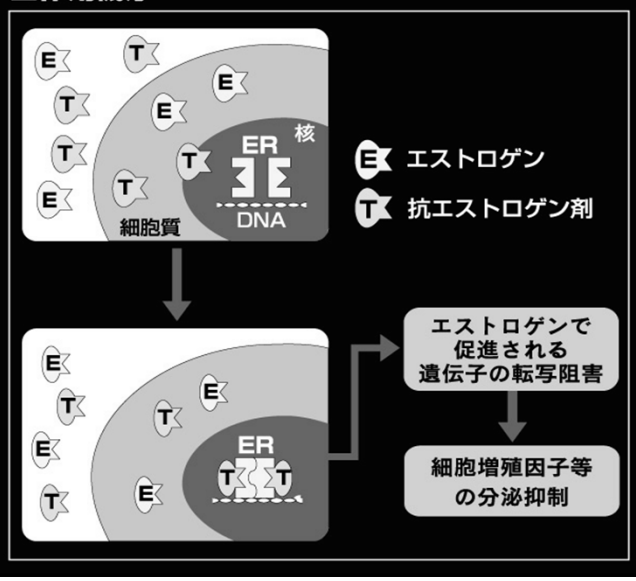
LH-RHアゴニスト
　リュープリン・ゾラデックス
　　閉経前女性の**月経を止めます。**

抗エストロゲン剤
　ノルバデックス・タスオミン・フェアストンなど
　　がん細胞にて**エストロゲンの邪魔**をします。

アロマターゼ阻害薬
　アリミデックス・フェマーラ・アロマシン
　　閉経後女性の**女性ホルモン産生を止めます。**

抗エストロゲン剤について

■作用機序



●主な対象：
閉経前に比べ、閉経後の方が効果で優る。これは、閉経前患者では内因性エストロゲンレベルが高いためと考えられる。

●主な薬剤：
タモキシフェン
トレミフェン

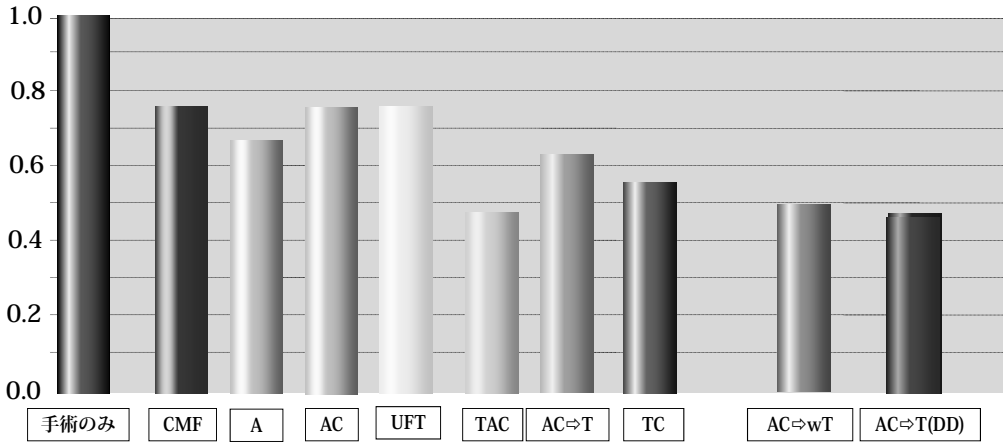
●主な副作用：
タモキシフェンでは、無月経、月経異常等の女性生殖器系障害、悪心・嘔吐、食欲不振等の胃腸系障害。子宮体癌、子宮肉腫などの発症リスクが軽度増加することが報告。

海外での臨床試験の結果

ホルモンレセプター陽性あるいは不明の症例30,000人を対象としてタモキシフェンを1年、2年、5年投与の3群に振り分け、10年間フォローアップした

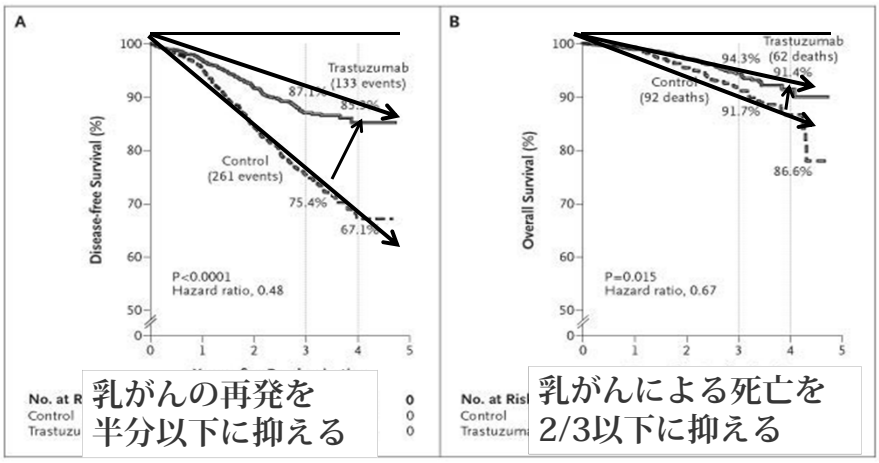
	1年投与	2年投与	5年投与
再発の減少率	21%	29%	47%
死亡の減少率	12%	17%	26%

術後抗がん剤で再発はどれぐらい抑えられるか？



ハーセプチンの効果

HER2陽性乳がんでは、ハーセプチン1年での治療効果が確認されました。2年の方がいいというデータはありません。

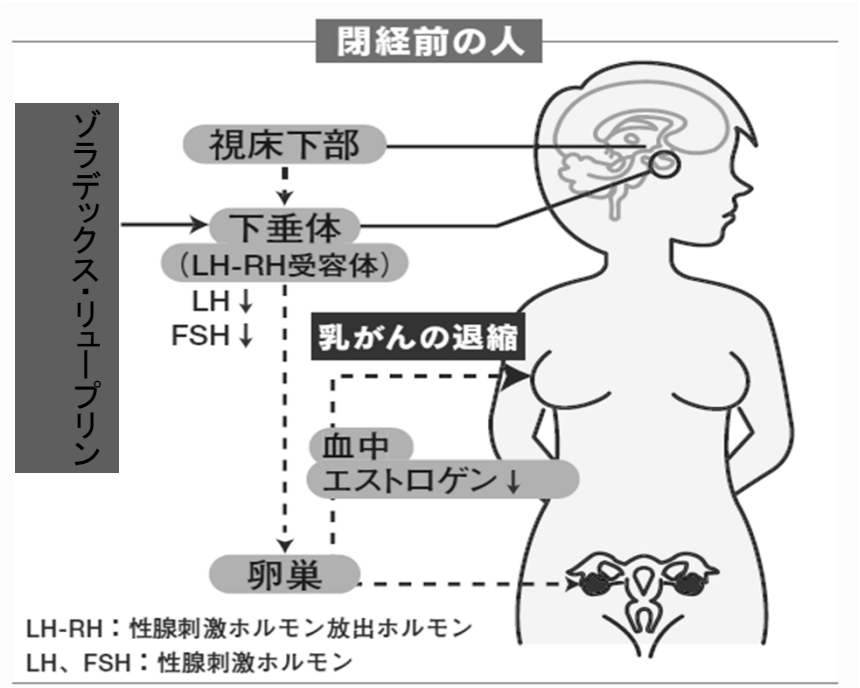


薬物療法で再発を抑える

1. 内分泌療法（ホルモン剤）　:50%

2. 抗がん剤　:30~50%

3. 抗体療法（ハーセプチン）　:50%



閉経前のホルモン療法

「患者さんのための乳癌診療ガイドライン」Q41 より

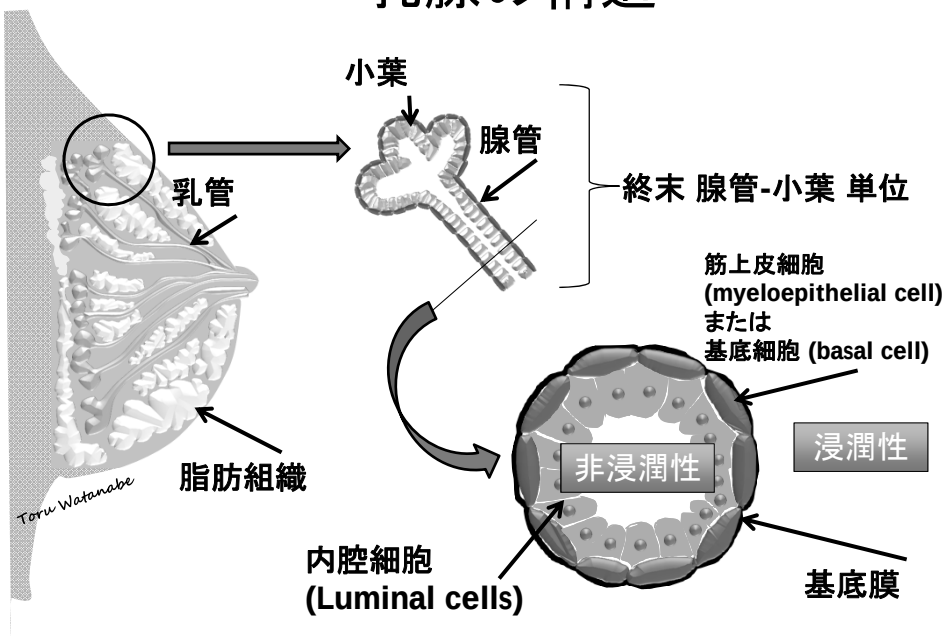
閉 経 前

「卵巣でのエストロゲン合成を抑えるためにLH-RHアゴニスト製剤を，1カ月に1 回または3カ月に1 回，皮下に注射します。

（中略） LH-RH アゴニスト製剤とタモキシフェンを併用する治療はAC やCAF の再発抑制効果とほぼ同等です。LH-RH アゴニスト製剤に加えて，タモキシフェンを1日1回，5年間服用します。」

「転移・再発した患者さんには，閉経前では，LH-RH アゴニスト製剤をタモキシフェンの内服と同時に行うことが，最も効果が高いと報告されています。効果が続いているかぎり，同じ治療を続けます。」

乳腺の構造

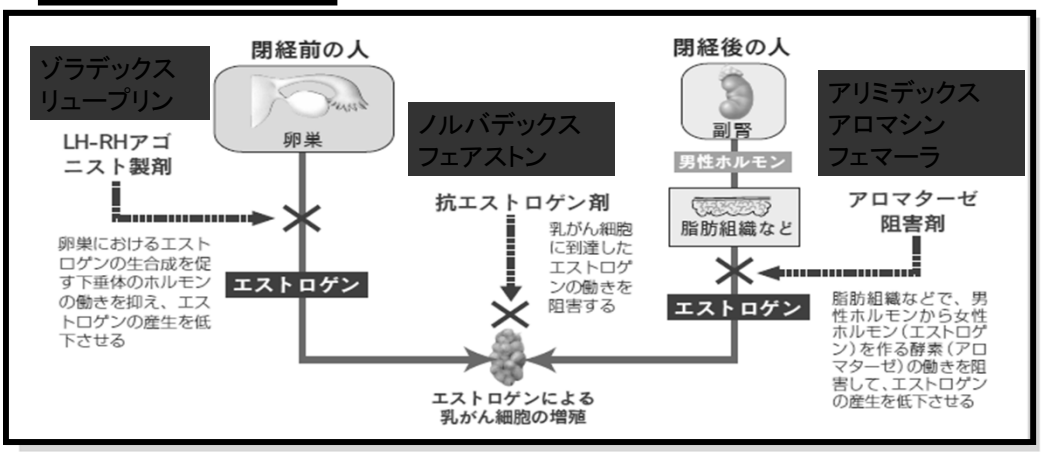


非浸潤癌

- 遠隔転移の心配はない
- 温存乳房や対側乳房の乳がんの発生を抑える
- 閉経前も
- 閉経後も
- ノルバデックス（タモキシフェン） ５年

主なホルモン療法の作用

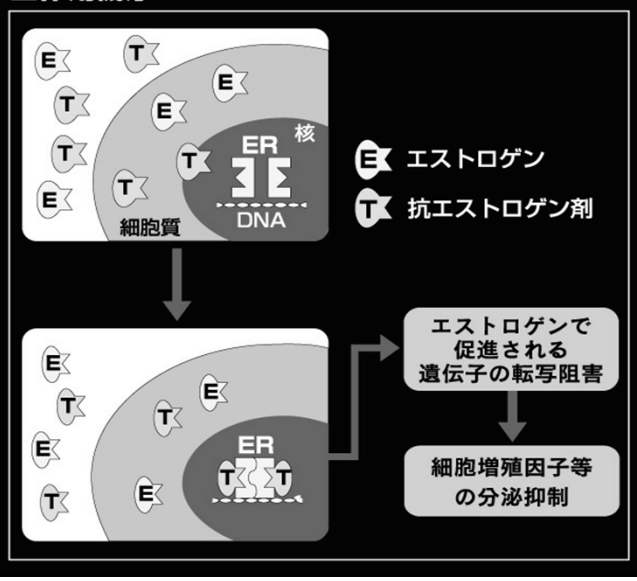
[redacted]



注1）エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の両方、またはどちらか一方が陽性の場合にホルモン受容体陽性と判定します。
注2）抗エストロゲン剤の中には、閉経後乳がんの適応しかない薬剤もあります。

抗エストロゲン剤について

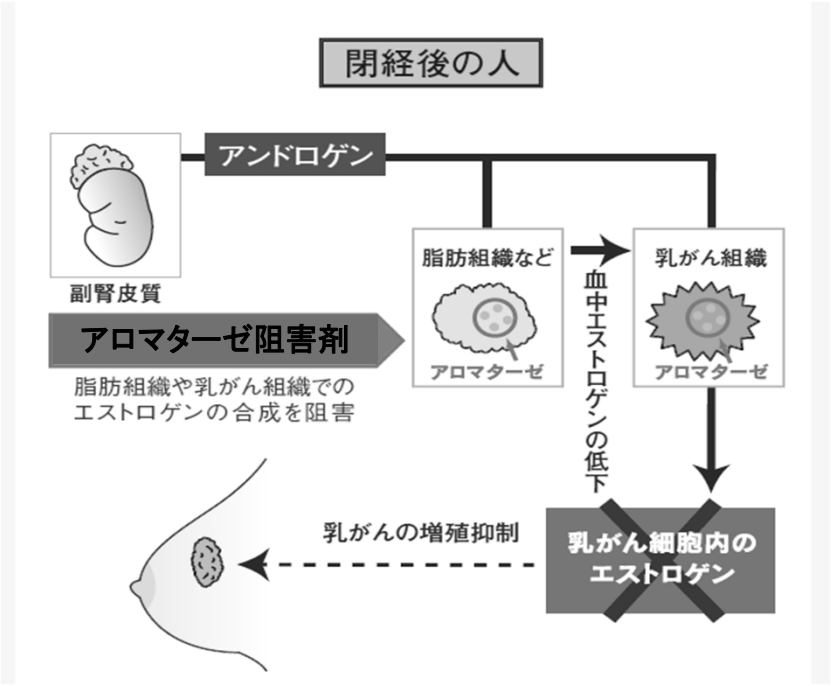
■作用機序



●主な対象：
閉経前に比べ、閉経後の方が効果で優る。これは、閉経前患者では内因性エストロゲンレベルが高いためと考えられる。

●主な薬剤：
タモキシフェン
トレミフェン

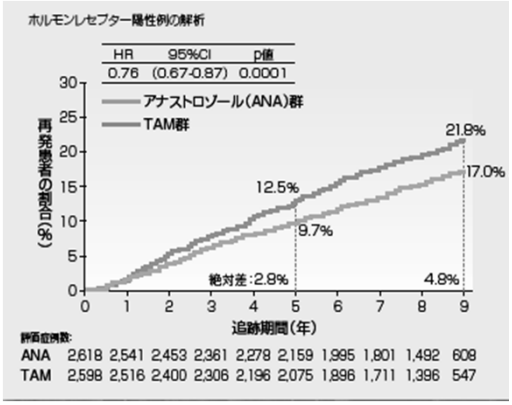
●主な副作用：
タモキシフェンでは、無月経、月経異常等の女性生殖器系障害、悪心・嘔吐、食欲不振等の胃腸系障害。子宮体癌、子宮肉腫などの発症リスクが軽度増加することが報告。



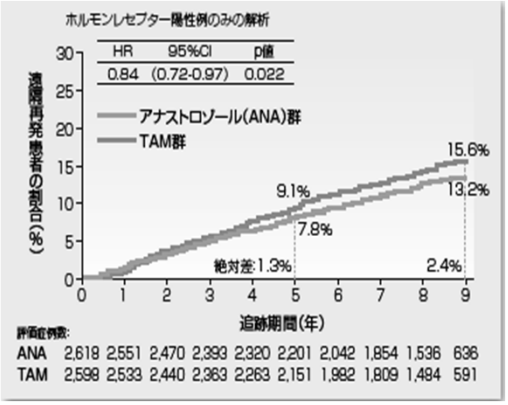
再発までの期間　**TTR：Time To Recurrence**

遠隔再発までの期間　**TTDR : Time To Distant Recurrence**

TTR



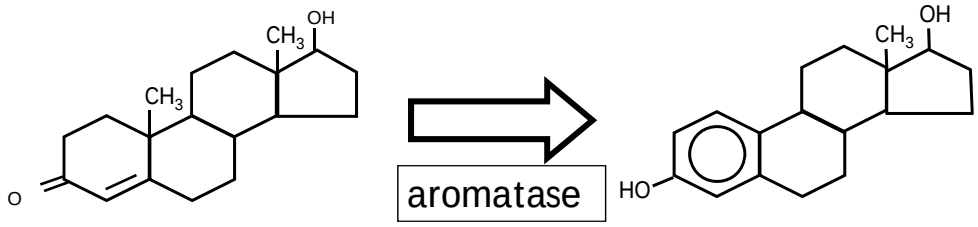
TTDR



5年服薬を終了した後も
再発までの期間、遠隔再発までの期間ともに延長。

ATAC Trialists' Group: Lancet Oncology 9(1): 45-53 (2008)

男性ホルモンと女性ホルモン



testosterone　　estradiol

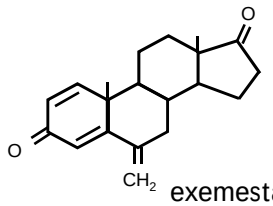
アロマターゼ阻害剤

世代	非ステロイド系	ステロイド系
1	**aminoglutethimide** （日本非発売）	**testolacotone** （日本非発売）
2	**fadrozole (ｱﾌｪﾏ®)**	**formestane**
3	**アナストロゾール (ｱﾘﾐﾃﾞｯｸｽ®)** **レトロゾール(ﾌｪﾏｰﾗ®)**	**エキセメスタン(ｱﾛﾏｼﾝ®)**

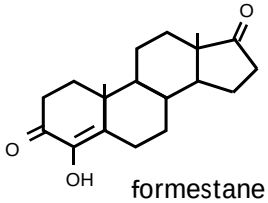
アロマターゼ阻害剤の構造

steroidal inactivators

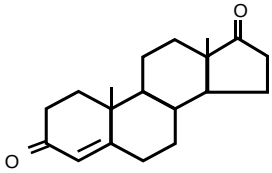
androgen substrate



exemestane

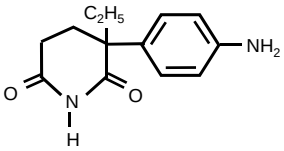


formestane

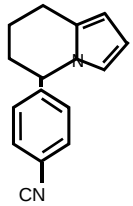


androstenedione

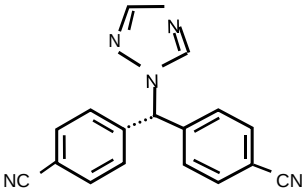
non-steroidal inhibitors



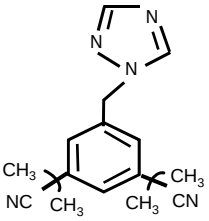
aminoglutethimide



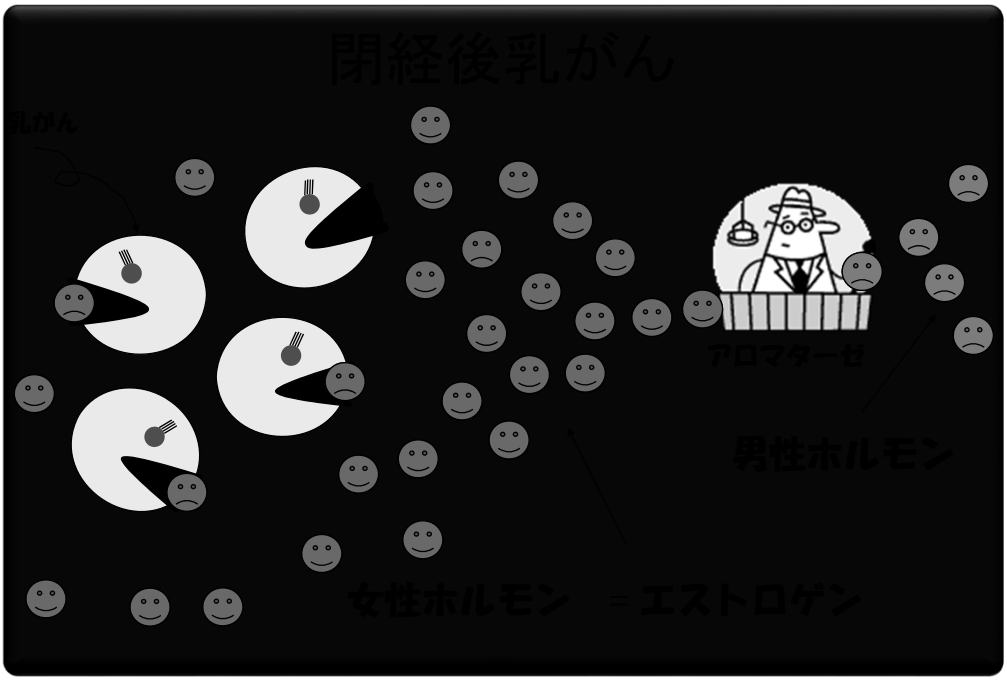
fadrozole

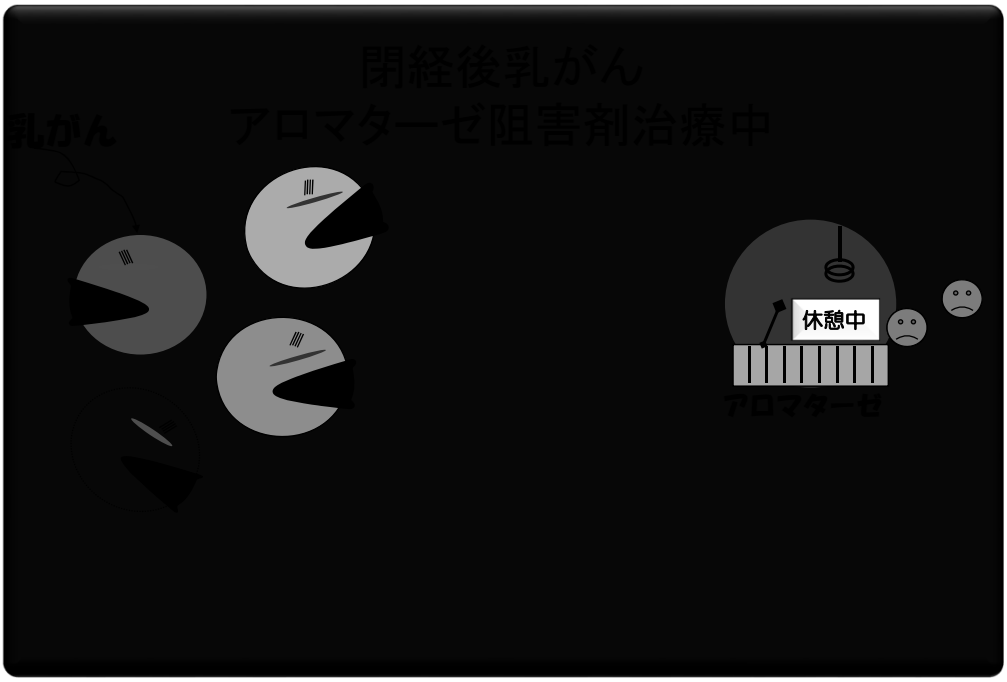


letrozole

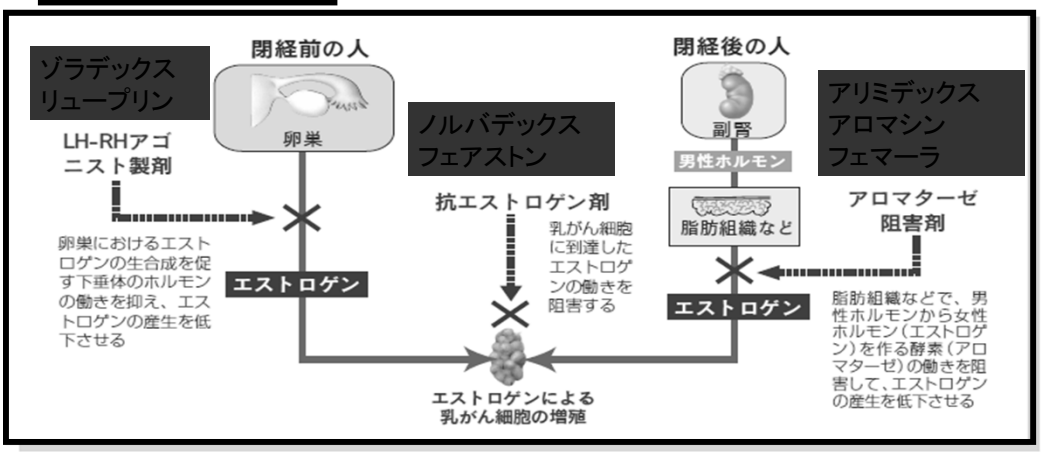


anastrozole





主なホルモン療法の作用



注1）エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の両方、またはどちらか一方が陽性の場合にホルモン受容体陽性と判定します。
注2）抗エストロゲン剤の中には、閉経後乳がんの適応しかない薬剤もあります。

乳がん初期治療の基礎知識～内分泌療法～

お持ち帰りメッセージ

- 初期治療の大原則は根治を目指す
- ホルモン感受性あり⇔内分泌療法
- エストロゲンレセプター
- プロゲステロンレセプター
- 非浸潤性
  - 抗エストロゲン剤（タモキシフェン） 5年
- 浸潤性
  - 閉経前　抗エストロゲン剤　5年＋LH-RHアゴニスト　5年
  - 閉経後　アロマターゼ阻害剤　5年　（+5年）

副作用

ホルモン療法の作用

「患者さんのためのガイドライン」の40番(p.123)にホルモン療法がなぜ乳がんの治療になるのかが書かれています。

女性ホルモン(エストロゲン)を“えさ”として増殖する乳がん（ホルモン感受性乳がんといいます）に対する“兵糧攻め”がホルモン療法です。

ホルモン療法の方針は
①エストロゲンの量を減らす、
②エストロゲンががん細胞に取り込まれるのを邪魔する、
の2つです。

-更年期障害のような症状-

ホルモン療法の副作用の多くは女性ホルモンが減少したり女性ホルモンの効果が弱くなることから起こるものが多いです。

いわゆる更年期障害のような症状がほとんどです。
ほてり、発汗、浮腫、めまい、頭痛・頭重感、抑うつ、
イライラ、不眠、倦怠感、胃部不快感、食欲不振、
関節痛、こわばり、筋肉痛など

ホルモン剤の副作用-1

- ゾラデックス、リュープリン（LH-RHアナログ）
- ノルバデックスなど（抗エストロゲン剤）

● ホットフラッシュ（ほてり、かっと暑くなる、汗をかく・・・）
  - ➢ 症状は次第に軽減します。

● 生殖器の症状
  - ➢ 1年に1回くらい婦人科検診をうけましょう。
  - ➢ 不規則な性器出血や下腹部の痛みがある場合は主治医に連絡しましょう。

● 血液系への影響
  - ➢ 血液が固まりやすくなりため、下肢の静脈に血栓ができたりすることがあります。血栓症の治療をした事がある方は、必ず医師に伝えてください。

タモキシフェンの作用

実は、エストロゲンはいろいろな臓器の働きに関係している！

タモキシフェンの
好ましい働き
好ましくない働き

	タモキシフェンの作用		
エストロゲンの作用臓器	抗エストロゲン作用	エストロゲン作用	
乳腺・乳がん	◎		➡抗がん作用
中枢神経	◎		➡イライラ、不安
子宮		◎	➡子宮粘膜増殖、子宮体癌
骨		◎	➡骨密度上昇
関節滑膜		◎	➡関節の潤滑
脂質代謝		◎	➡コレステロール低下

抗エストロゲン剤の身体に及ぼす影響

好ましい影響	好ましくない影響
乳がん細胞の増殖を抑える	更年期様症状（ほてり、発汗など）
骨量を増加させる	不正出欠、おりものの増加などの症状
コレステロールを減少させる	子宮体がんの発症率を高める
心臓を保護する作用がある	血栓塞栓症の発現率を高める

ホルモン剤の副作用-2

- フェマーラ、アリミデックス、アロマシン（アロマターゼ阻害剤）
- 関節や骨・筋肉への影響
  - 関節の痛みやこわばりがおこる事があります。
  - 年に1～2回に骨密度測定を行い、カルシウムやビタミンDを多く含む食品の摂取や運動を心がけましょう。
  - 骨密度が低下している場合は、ビスホスフォネートなどの薬を使用します。（フォサマック、ベネット、ボナロン、アクトネル）

アリミデックス、アロマシンの関節症状

- 3割くらいの方に関節症状がでます（とくに補助化学療法後の方）。
  - ほとんどは指のこわばり感（動かしていると良くなる）
  - 時として、手首、肘、膝の痛み（激痛の場合がある）
- 関節症状が副作用であると知っていることが大切。
  - リウマチの検査や偽痛風として治療を受けている方がいます。
- こわばり感のほとんどは日常生活に支障をきたさない。
  - 時として、フトンを運べない、ビンのふたが開けられないほどの症状がでます
    ⇒中止するかタモキシフェンに変更すると改善します
- 関節症状はあっても、障害が残ることはないようです。

アロマターゼ阻害剤による骨粗鬆症

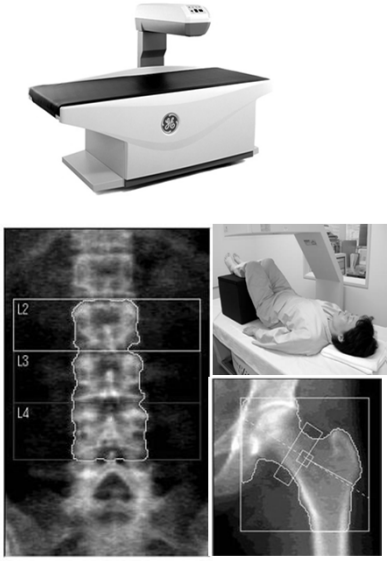
カルシウムを含む食品を含めたバランスの良い食事

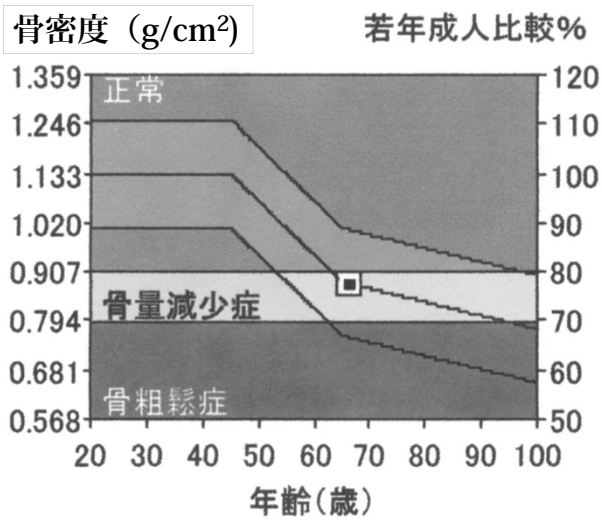
カルシウムの多い食品ベスト32（水分が40%以上の食品で）								（水分40%未満のベスト8）	
桜えび	690	いわしの油漬	350	厚揚げ	240	きょう菜の塩漬	200	干しえび	7100
プロセスチーズ	630	ししゃも	350	バジル	240	かぶの葉	190	煮干し	2200
しらす干し(半乾燥)	520	油揚げ	300	しそ	230	このしろ(生)	190	桜えびの素干し	2000
いかなご	500	パセリ	290	だいこんの葉	220	めざし	180	えびの佃煮	1800
あゆ(天然/焼)	480	かぶの葉のぬか漬	280	ケール	220	(ほっけ(開き)	160	ひじき(乾)	1400
カマンベールチーズ	460	がんもどき	270	つまみ菜	210	からし菜漬け	150	えんどう豆(塩豆)	1300
わかさぎ	450	モロヘイヤ	260	きょうな(生)	210	みそ(豆みそ)	150	パルメザンチーズ	1300
いわしの丸干	440	さばの水煮缶	260	しらす干し	210	小松菜	150	ごま	1200

牛乳、ヨーグルト、チーズなどの乳製品
しらす玉子かけごはん、ひじき　ごま

適度な運動と日光

骨粗鬆症の検査

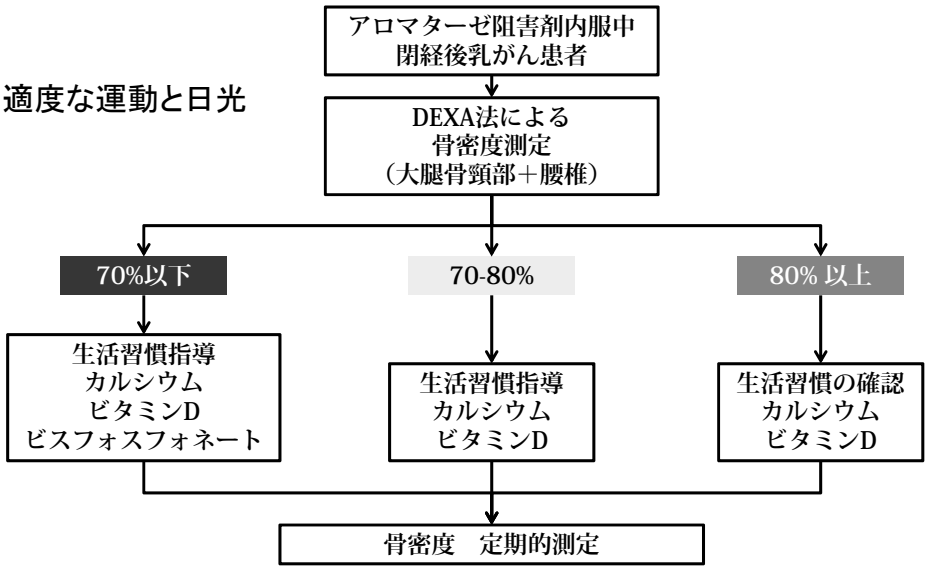




アロマターゼ阻害剤による骨粗鬆症診療の実際

- 浜松オンコロジーセンター手順-

適度な運動と日光



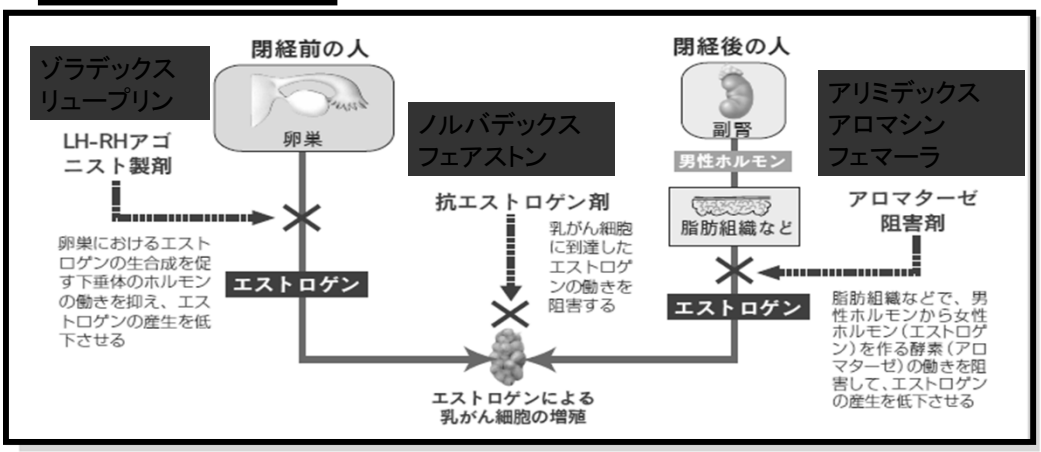
アロマターゼ阻害剤の身体に及ぼす影響

好ましい影響	好ましくない影響
乳がん細胞の増殖を抑える	更年期様症状（ほてり、発汗など）
	関節痛や筋肉痛
	骨量を減少させ、骨折の可能性を高める

アロマターゼ阻害剤と抗エストロゲン剤

- 閉経後の乳がん
- アナストロゾール群（アロマターゼ阻害剤）
- タモキシフェン群（抗エストロゲン剤）
- アナストロゾール＋タモキシフェン併用群
- 仮説は、併用群が一番再発が少なくなる

主なホルモン療法の作用

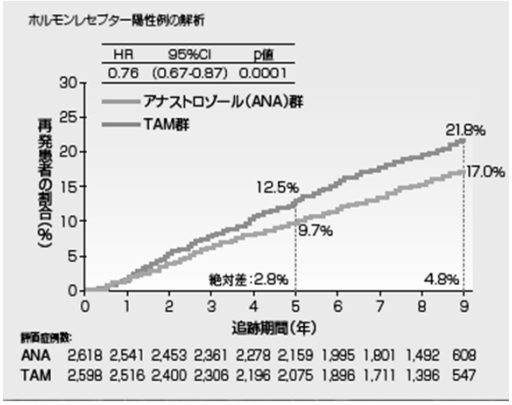


注1）エストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の両方、またはどちらか一方が陽性の場合にホルモン受容体陽性と判定します。
注2）抗エストロゲン剤の中には、閉経後乳がんの適応しかない薬剤もあります。

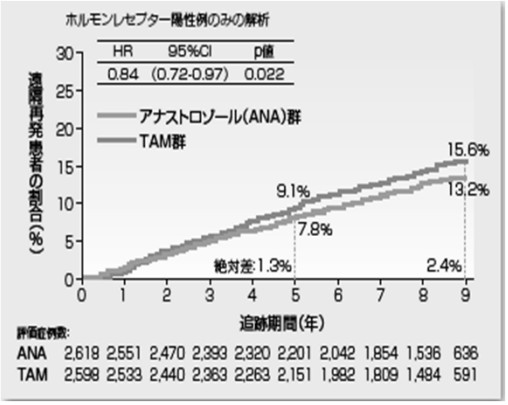
再発までの期間　TTR：Time To Recurrence

遠隔再発までの期間　TTDR : Time To Distant Recurrence

TTR



TTDR



5年服薬を終了した後も
再発までの期間、遠隔再発までの期間ともに延長。

ATAC Trialists' Group: Lancet Oncology 9(1): 45-53 (2008)

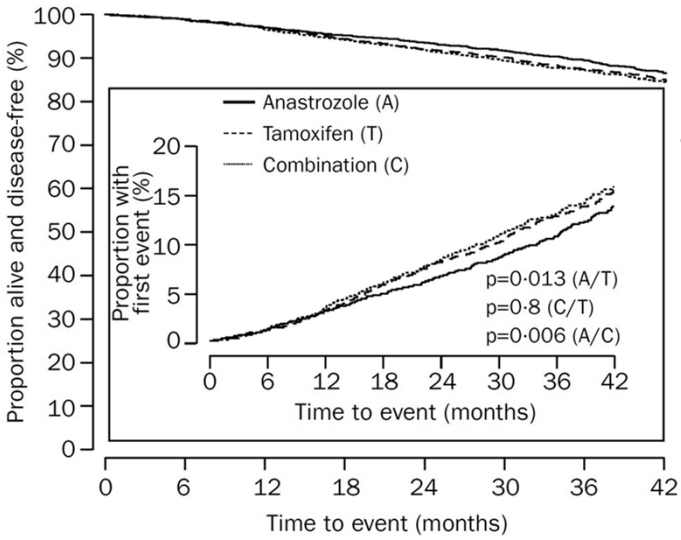


Figure 2: **Kaplan-Meier curves for disease-free survival (ie, all first events) in the intention-to-treat population**
Insert shows same data presented as probability of first event (figures 3, 5, and 6 are in same format). In this and figures 3, 5, and 6 the curves have been truncated at 42 months.

アナストロゾール単独が

いちばん

（1）再発が少ない

（2）無再発生存率が高い

アロマターゼ阻害剤と抗エストロゲン剤

- 閉経後の乳がん
- アナストロゾール群（アロマターゼ阻害剤）
- タモキシフェン群（抗エストロゲン剤）
- アナストロゾール＋タモキシフェン併用群

- 仮説：併用群が一番再発が少なくなる

- 結論：アナストロゾール単独が一番再発が少ない
  - アロマターゼ阻害剤と抗エストロゲン剤（SERM)併用しない

５３歳　閉経前女性　乳がん術後

- 胸筋温存乳房切除術＋センチネルリンパ節生検
- 非浸潤性乳管癌
- ER 95%、PgR 97%、HER-2(-)
- 組織学的異型度 1
- センチネルリンパ節生検　陰性　(0/5)
- 術後治療：ノルバデックス 20mg　４年4ヶ月内服
- 性器出血が続く→婦人科にて内膜肥厚とポリープ、悪性所見はない
- ノルバデックス継続するか否か？
- 他の症状：ほてり
- 乳房切除術が行われている、非浸潤性乳管癌で遠隔転移の心配無し
- 出血持続するようであれば、中止もしくは変更

タモキシフェンと子宮内膜がん

- 一般的な子宮内膜がん（体がん）の発生
  - 1/800～1，000人/年程度
- タモキシフェンの内服
  - 2年間　2倍、　5年以上　4～8倍
- 実際の人数としては、それほど多くはない
  - 心配するより、しっかり再発予防をする
  - 定期的な婦人科受診
  - 不正出血等の症状が出現したら、すぐ連絡・受診

47歳　閉経前女性　乳がん術後

- 胸筋温存乳房切除術＋センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌、ER 83%、PgR 81%、HER-2(-)
- 組織学的異型度 2、浸潤径 5mm
- センチネルリンパ節　陰性　(0/2)
- 術後治療：ノルバデックス 20mg 5年、3.6mgゾラデックスデポ 5年
- 術直後より、うつ状態となり、精神科受診
- ドグマチール錠50mg 2錠、0.5mg デパス錠 2錠、1日2回 朝食後・就寝前、ソラナックス錠 0.4mg 1錠、不安時
- パキシル錠 10mg 2錠 就寝前 追加

タモキシフェンと“うつ”

「患者さんのための乳癌診療ガイドライン」Q55 より

・・・タモキシフェンとうつとの関連については，（中略）いまだに一定の見解は得られていません。しかし，（中略）治療中にうつをはじめとする心理的な症状が生じていないかどうかに常に留意しておく必要があります。

乳がんの治療中にみられるうつの中で，特に注意しなければならないのは「うつ病」です。

「うつ病かな？」と思ったら，精神腫瘍医や精神科医，心療内科医などの心の専門家に相談していただくのが望ましいのですが，もしそれが難しければ，まず身近な医療スタッフに相談してみてください。

タモキシフェンとパキシル

ただし、パキシルという抗うつ薬はタモキシフェン（ノルバデックス）の効果を弱めてしまうため、注意が必要です。

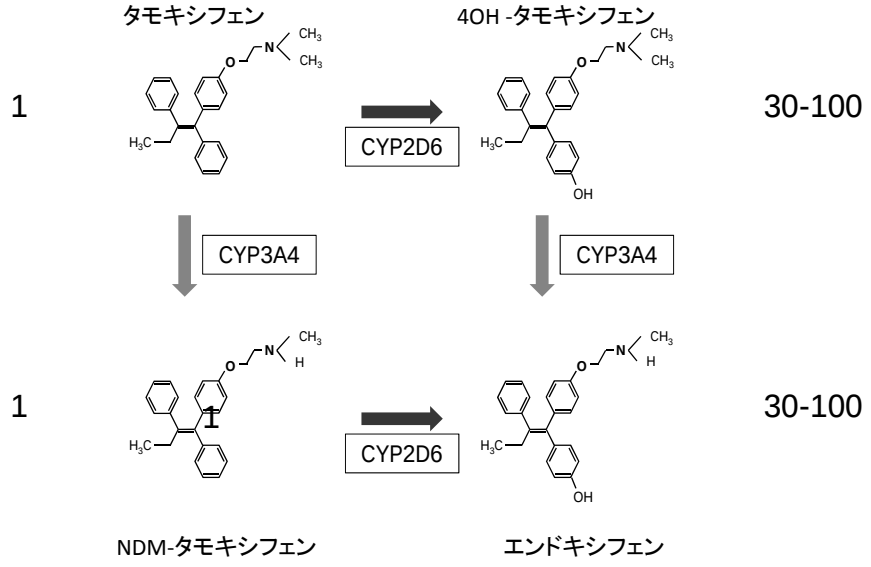
タモキシフェンとCYP2D6（シップ　ツーディーシックス）

- CYPは、シトクロムP450（ Cytochrome P450）と呼ばれる酵素で、肝臓や消化管、腎臓などに存在する。
- 多くの薬がCYPによって代謝される
- 10種類以上の種類がある
  - CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5・・・
- CYP2D6はタモキシフェンや抗不整脈薬、抗うつ薬の代謝に関与
- CYP2D6には、多くの遺伝子変異がある

パキシル

- 主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される
- CYP2D6の阻害作用をもつ

タモキシフェンの活性化と*CYP2D6*



47歳　閉経前女性　乳がん術後

- 胸筋温存乳房切除術＋センチネルリンパ節生検
- 浸潤性乳管癌、ER 83%、PgR 81%、HER-2(-)
- 組織学的異型度 2、浸潤径 5mm
- センチネルリンパ節　陰性　(0/2)
- 術後治療：ノルバデックス ＋ゾラデックス
- 抗うつ薬：パキシル追加
- パキシル：選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI)
- ノルバデックスの作用が減弱するおそれがある。
- 併用により乳がんによる死亡リスクが増加したとの報告がある
- CYP2D6阻害作用によりノルバデックスの活性代謝物の血中濃度が低下したとの報告がある
- 再発リスクが低い乳がんであり、うつの治療を優先
- ゾラデックスが投与されている
- ノルバデックスは承知で併用、もしくは、中止

乳がん初期治療の基礎知識～内分泌療法～

お持ち帰りメッセージ

- 初期治療の大原則は根治を目指す
- ホルモン感受性あり⇔内分泌療法
- エストロゲンレセプター
- プロゲステロンレセプター
- 非浸潤性
  - 抗エストロゲン剤（タモキシフェン） 5年
- 浸潤性
  - 閉経前 抗エストロゲン剤 5年＋LH-RHアゴニスト 5年
  - 閉経後 アロマターゼ阻害剤 5年 （+5年）

まとめ

- 基礎知識を習う
- 顔の見える連携を構築する
- 疑義照会しやすい関係をつくる
- 患者さんに、余分な心配をさせない

ご清聴ありがとうございました