

乳がん再発後治療の基礎知識

浜松医療センター 乳腺外科
徳永祐二

乳がんの再発・転移

再発

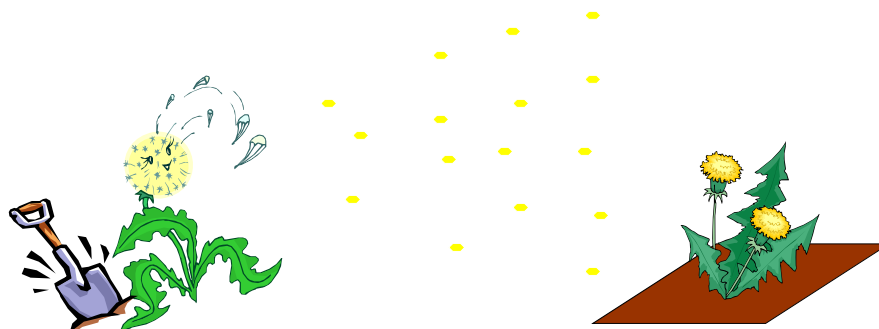
がんが、時間的に後になって出てくること

転移

違う臓器に移ること

- 局所再発（手術をしたところ）
- 遠隔再発（＝転移）

再発とは？



微小転移

- 乳がんと診断がついた時点ですでに存在する小さな転移
- レントゲン写真、CT、PETなどの検査でも存在を確認することはできない
- 微小転移が数年～十数年かけて増殖し明らかな転移となって見つかる
- 乳がんの性格、大きさ、腋窩リンパ節転移のあり・なし等で微小転移が存在する可能性を判断する

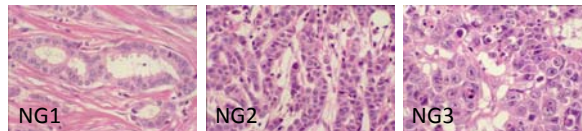
微小転移のある可能性 (≒再発する可能性)

	高い		低い
大きさ	大きい		小さい
グレード	高い		低い
リンパ節転移	多い	↔	なし
増殖指標 (Ki67)	高い		低い
ホルモン受容体	陰性		陽性
HER2	陽性		陰性

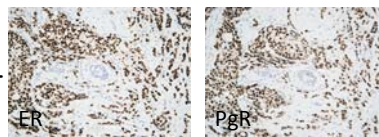
予後因子・予測因子診断

針生検の検体を用いて、乳がんの性格を検査することです

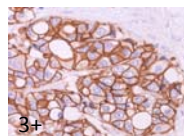
■病理学的グレード



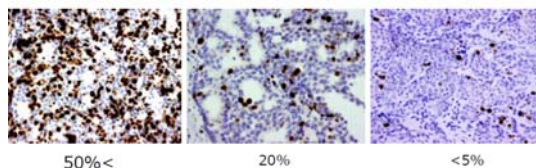
■ホルモンレセプター

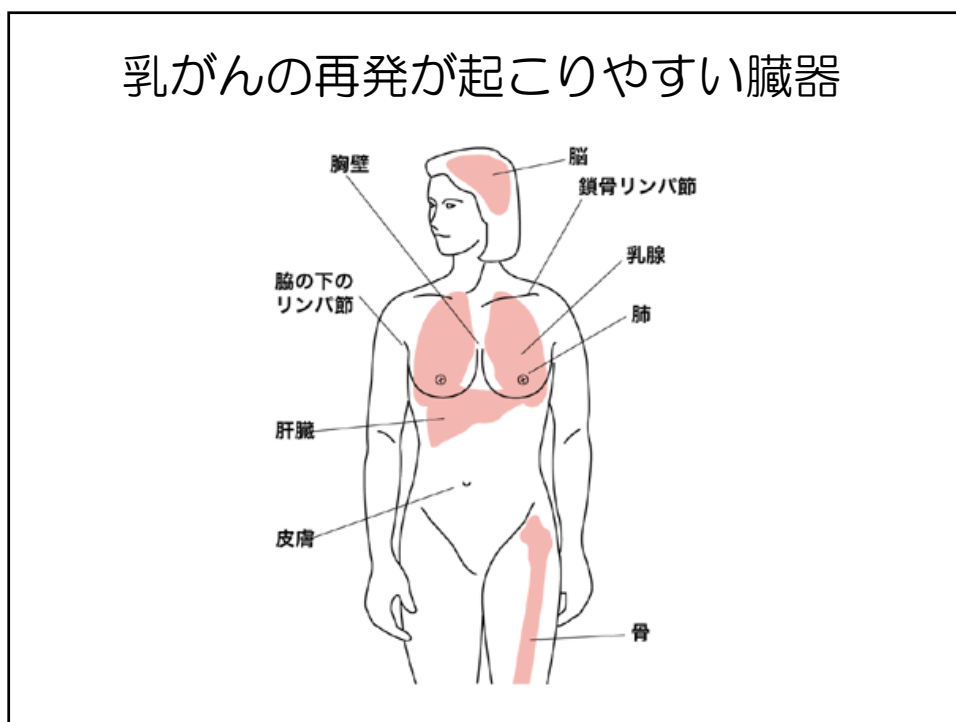
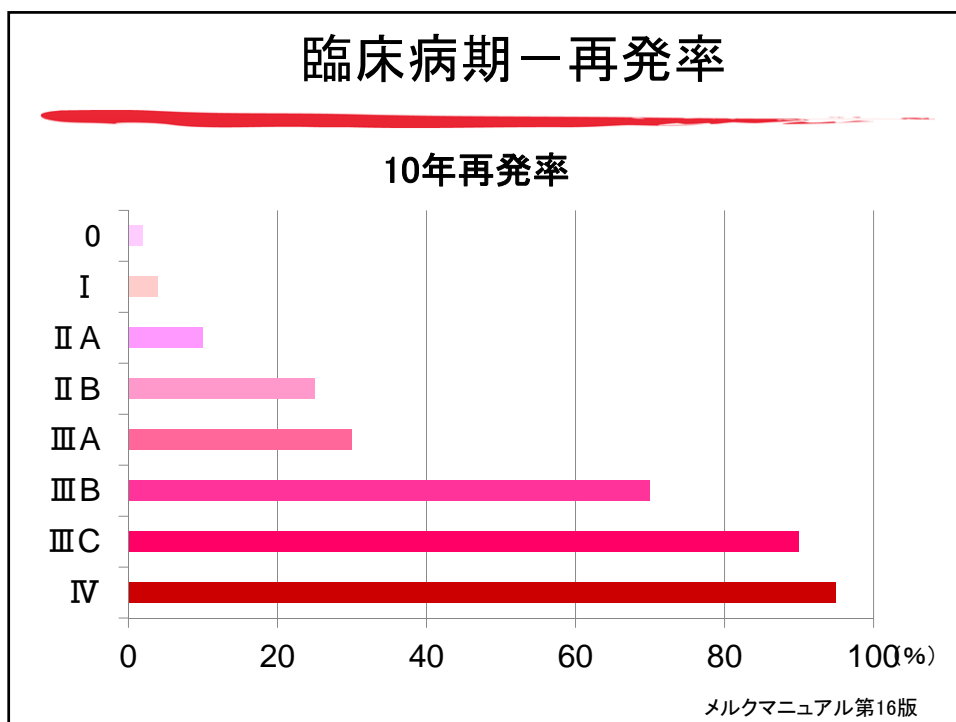


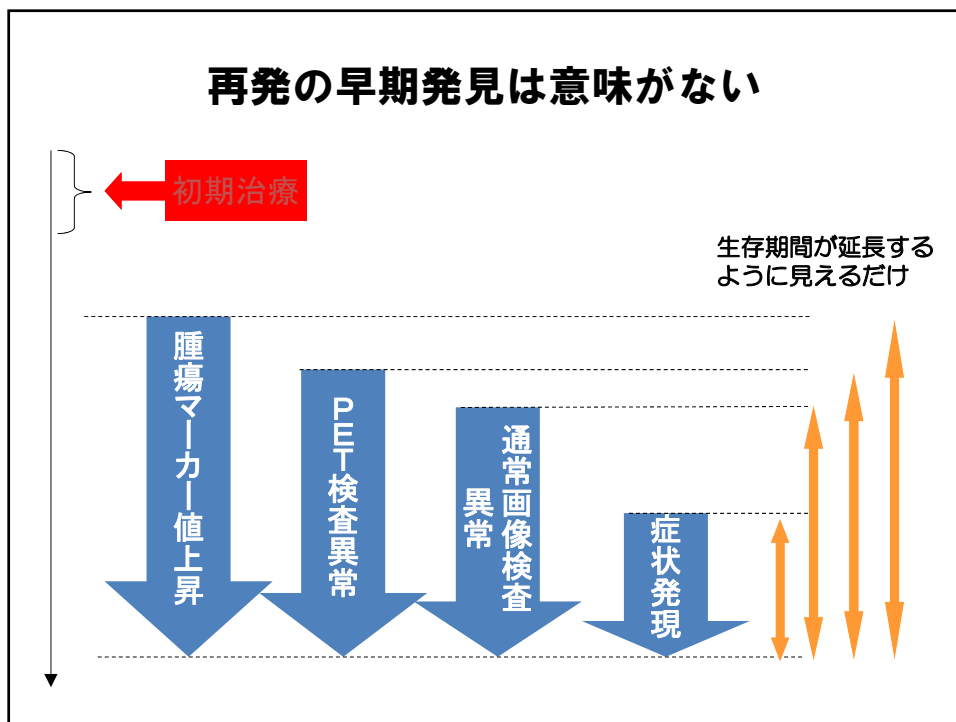
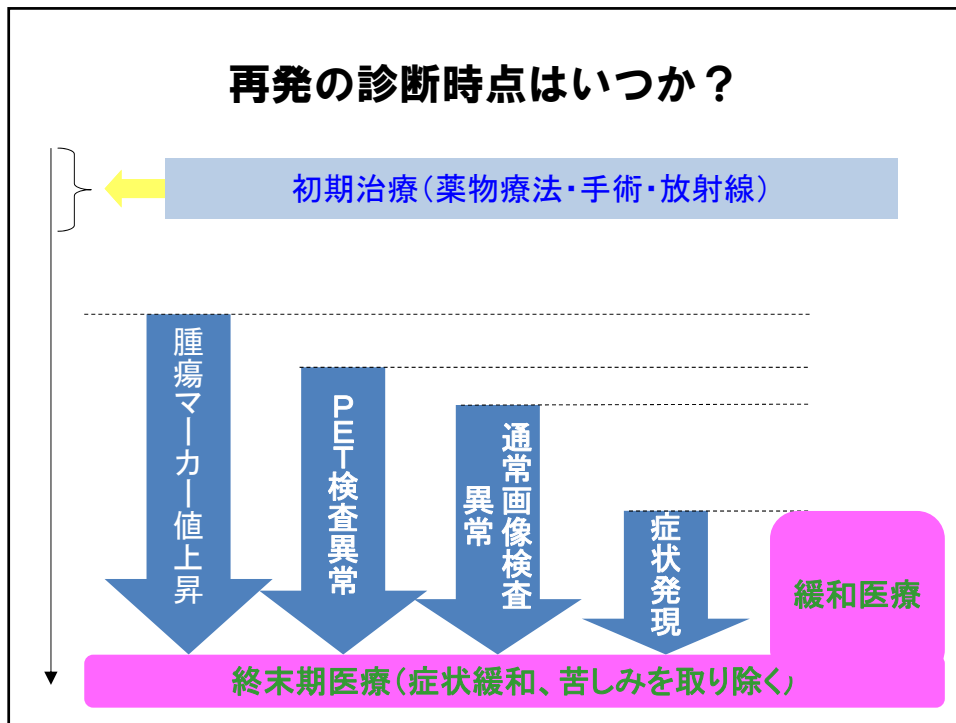
■HER2



■Ki-67







転移による症状

肺

呼吸困難、痰のない咳

骨

痛み、骨折、高カルシウム血症

肝臓

黄疸、右上腹部痛

脳

頭痛、嘔吐、けいれん、物忘れ
人格変化、麻痺

●再発後の10年生存率は？

5%程度

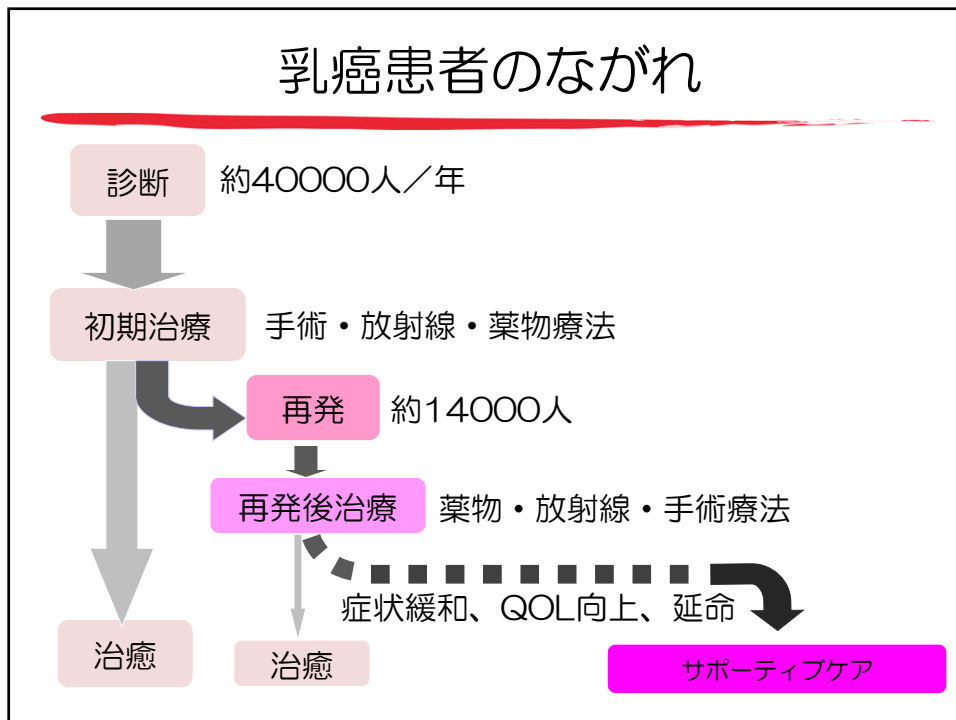
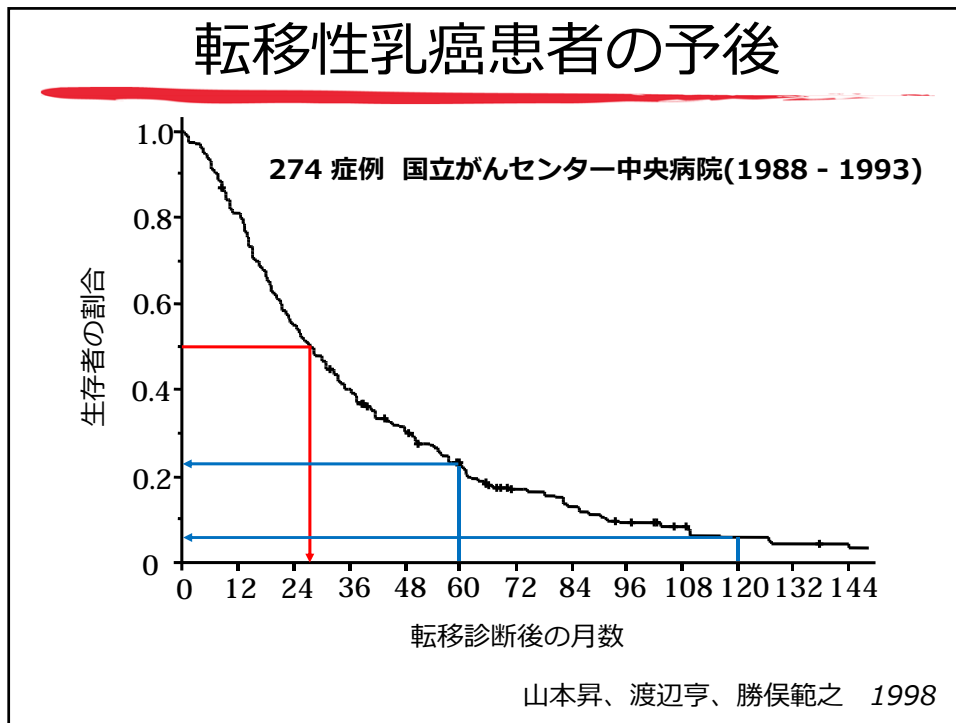
●20年を越えて完全奏功

(complete response:CR) しているのは？

2~3%

しかしながら、治療法の進歩、特に1990年代以降の新薬の登場により再発後の生存期間は徐々に延長してきたのも事実である

科学的根拠に基づく
乳癌診療ガイドライン ①治療編 2011年版 日本乳癌学会



乳がん再発後治療

転移性乳がん治療の原則(1)

1. 治療目標は、症状緩和、QOL向上、延命である。
2. 全身疾患なので、可能な限り全身治療を選択する。
3. 原発部位、皮膚転移などで、疼痛、感染、出血など、局所コントロールが必要な場合には、手術、放射線照射などの局所治療を追加する。
4. 脳圧亢進症状を伴う脳転移に対しては放射線照射を行う。
5. 加重部位で骨折の危険がある場合、骨折を起こした場合、疼痛を伴う場合は、骨転移に対する局所治療を行う。
6. 上記以外の局所治療は、診断確定、ホルモン受容体・HER2などの検査のための検体採取以外の目的では実施する意味はない。
7. 抗がん剤、ホルモン剤、ハーセプチンは、転移部位による効果の違いはない。

転移性乳がん治療の原則(2)

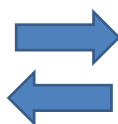
8. ホルモン感受性の期待できる場合は、ホルモン療法から開始し無効の場合には抗がん剤を使用する。
9. ホルモン受容体陰性の場合は、ホルモン療法の効果は期待できない。
10. HER2陽性の場合、可能な限り早い時期からハーセプチンを使用する。
11. 重篤な臓器転移のある場合には抗がん剤治療を優先する。
12. 抗がん剤とホルモン剤は同時期に併用しない。
13. 抗がん剤の選択はタキサン系薬剤、アンスラサイクリン含有レジメン、経口フッ化ピリミジン剤、ナベルピン、ジェムザールなどを順番に選択する。
14. ホルモン療法の選択順位は、閉経前はLH-RHアゴニスト+抗エストロゲン剤、LH-RHアゴニスト+アロマターゼ阻害剤、プロゲステロン製剤
閉経後はアロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン剤、プロゲステロン製剤の順である。

転移治療の取り組み方

ポイント：慢性の病気と考える

目的

- 症状の緩和
- QOLの向上
- 質の高い
長期間の延命



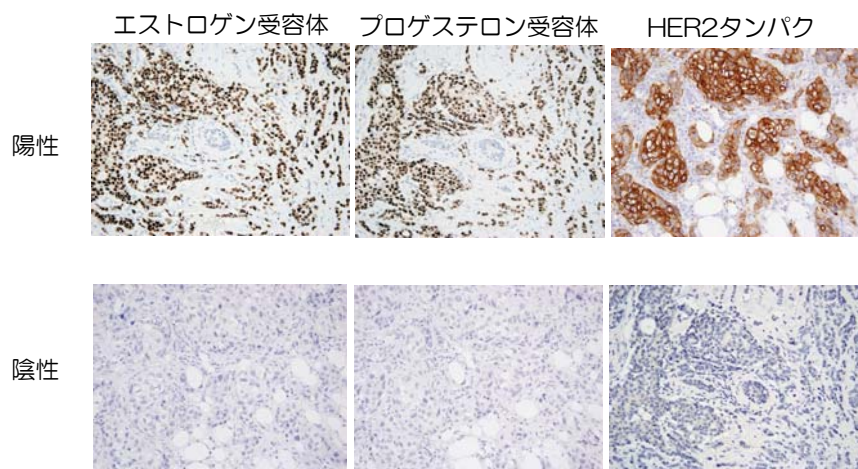
がんと
うまく付きあっていく

薬物治療によって期待される利益

癌の状態	主目的
再発転移 (metastatic)	延命・症状緩和・生活の質(QOL)の向上
手術後 (adjuvant)	治癒率の向上
手術前 (neoadjuvant/primary)	乳房温存率の向上 抗癌剤感受性を知る

乳癌組織の免疫組織染色

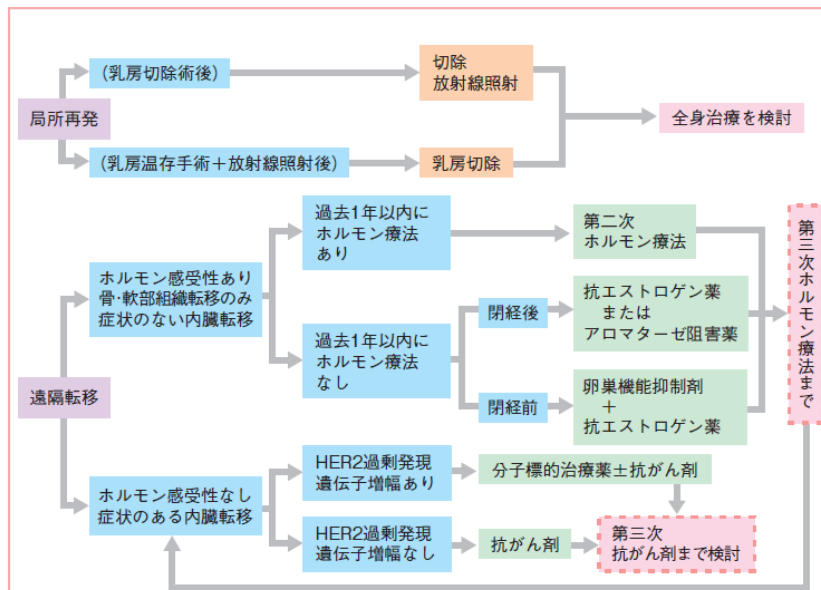
—効果予測因子—

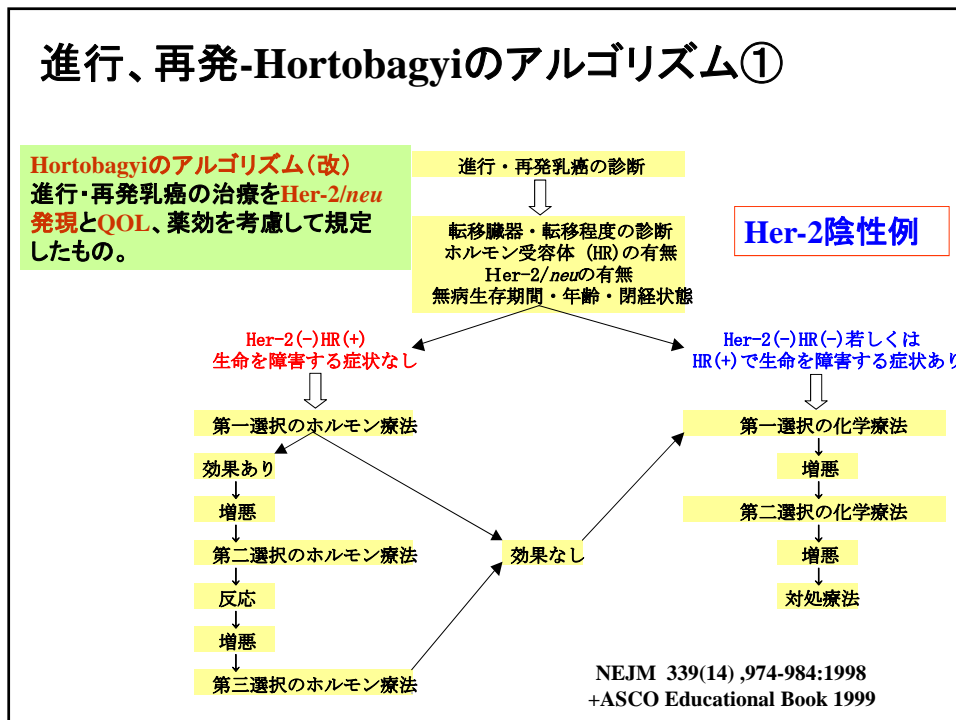
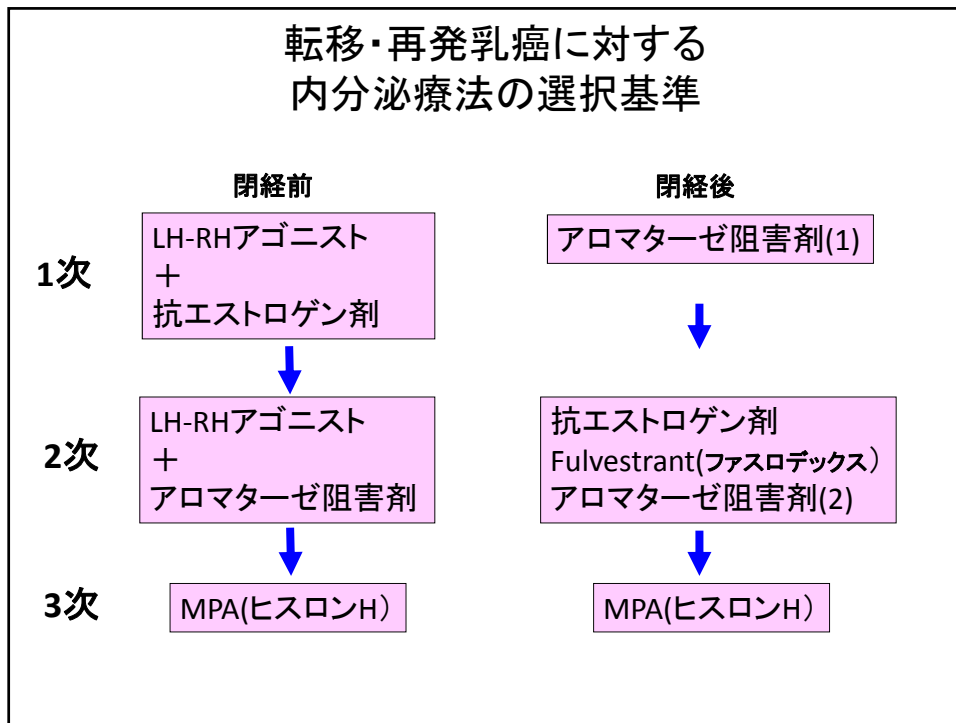


薬剤の選択基準

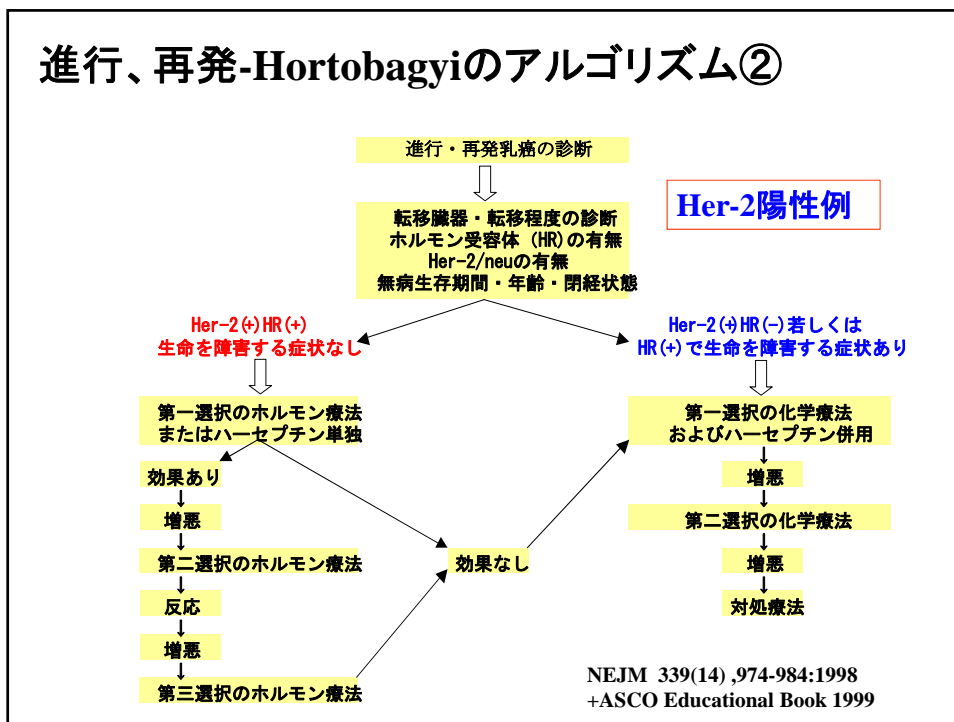


転移・再発がんの治療の大まかな流れ





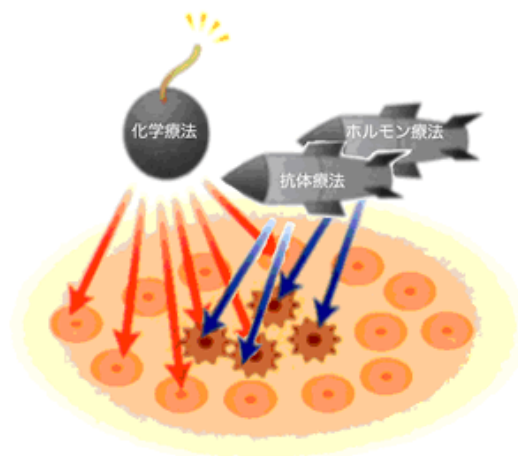
進行、再発-Hortobagyiのアルゴリズム②



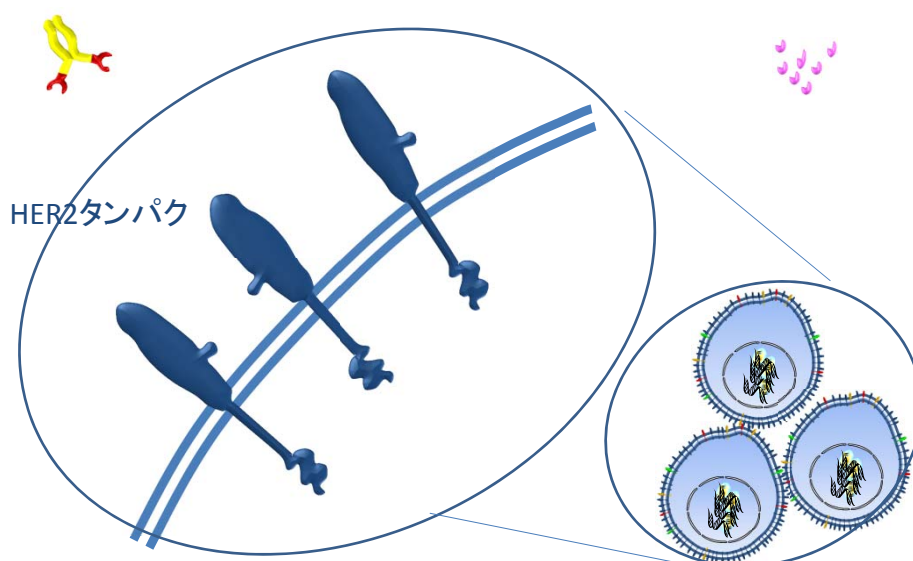
乳癌治療に使用される細胞毒性抗癌剤一覧表

分類	一般名	略語	商品名	会社名	投与方法
アルキル化薬	シクロホスファミド	CPA/CPM	エンドキサン	塩野義	経口,静注
5-FU系 代謝拮抗薬	カベシタピン	CAP	ゼローダ	中外	経口
	テガフルキメラシルオテラシル	TS-1	TS-1	大鵬	経口
代謝拮抗薬	ゲムシタピン	GEM	ジェムザール	イーライリリー	静注
アンスラサイクリン 系薬	ドキシロピシン/アドリアマイシン	DXR/ADM	アドリアシン	協和発酵	静注
	エビルピシン	EPI	ファルモルピシン	ファイザー・協和発酵	静注
	ミキサントロン	MIT	ノバントロン	ワイスー武田	静注
ピンカアルカロイド	ビンレルピン	VNR	ナベルピン	協和発酵	静注
タキサン系薬	パクリタキセル	PTX	タキソール	プリストル	静注
	アルブミン懸濁型パクリタキセル	nab-PTX	アブラキサン	大鵬	静注
	ドセタキセル	DOC/TXT	ワンタキソテール	サファイアベンティス	静注
	エリプリン	HAL	ハラヴェン	エーザイ	静注
トポイソメラーゼII 阻害薬	イリノテカン	CPT-11	イボテシン	第一三共	静注
			カンプト	ヤクルト	静注

抗がん剤と分子標的薬剤



トラスツズマブとラパチニブ



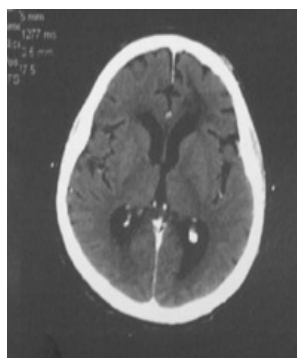
ラパチニブ (タイケルブ®)

1. HER2タンパクに細胞の内側から作用
2. 分子が小さく、脂にとけやすいので脳にもしみこむ
3. 脳転移にも効果を発揮する
4. HER2陰性の乳がんには効かない

[ラパチニブ投与により脳転移したがんが消失]



投与前



投与後3カ月

3カ所の矢印の示す白い部分が転移したがん(左)。右では3カ所とも消失している

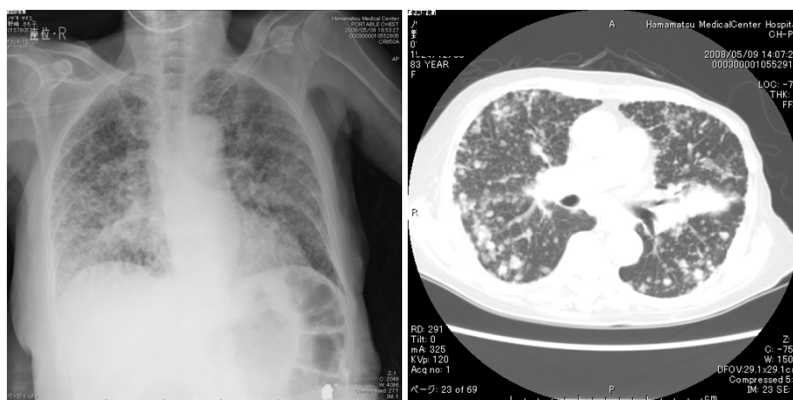
ラパチニブは、乳がんの脳転移に対しても効果を期待されています。従来、脳転移に薬物療法は効果がないとされてきました。なぜなら、脳に行く血液は血液脳関門という関所を通過しなければならず、薬品はここを通過できないと考えられていました。ところがラパチニブは低分子化合物なので、血液脳関門を通過することが動物実験で確認され、ヒトの脳転移に対しても効果が期待されています。

生命を脅かす内臓転移 Life-threatening metastasis

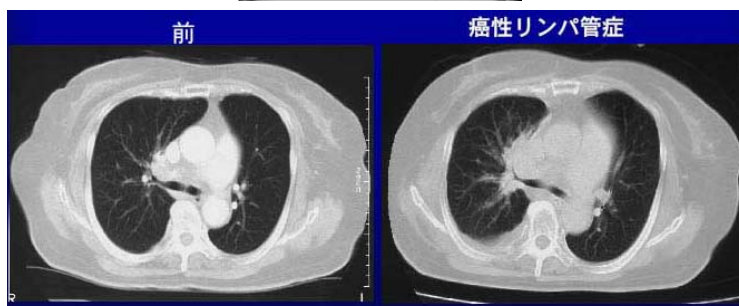
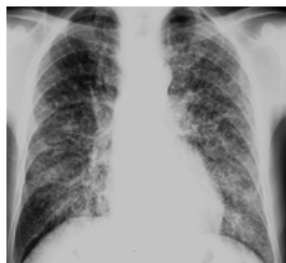
- 呼吸困難を伴うリンパ管性肺転移
- 癌性リンパ管症
- 広範な肝転移（多発性）

このような状況下では、ホルモン感受性が陽性でも
抗がん剤治療を優先する

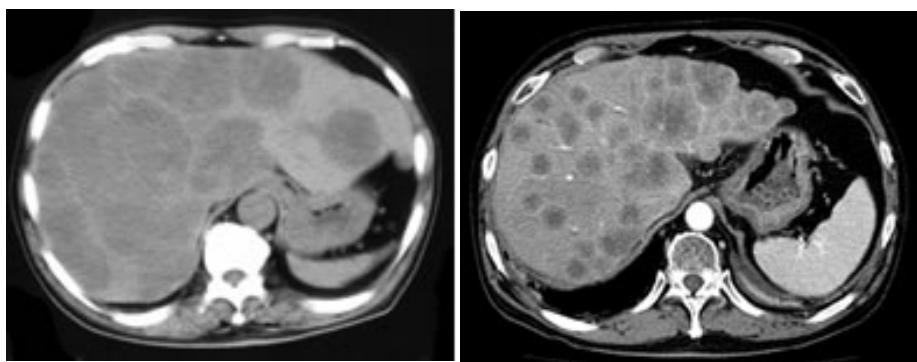
多発肺転移



癌性リンパ管症



多発肝転移



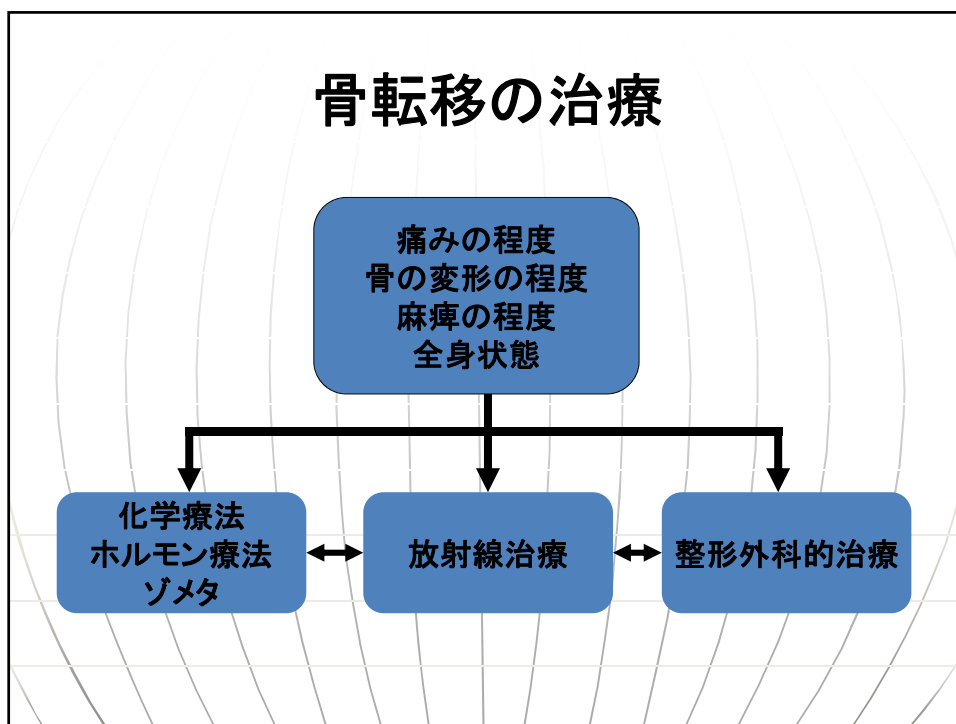
転移に対する放射線療法

- 乳癌の疼痛性骨転移に対して放射線療法は勧められるか
- 乳癌脳転移に対して放射線療法は勧められるか
- 少数個の乳癌脳転移に対して最初に定位手術的照射（ γ -ナイフ）を行うことは勧められるか
- 多数個（4個を超える）の乳癌脳転移に対して最初に全脳照射を行うことは勧められるか
- 乳癌局所・領域リンパ節再発に対して放射線療法は勧められるか

推奨
グレード A,B

科学的根拠に基づく
乳癌診療ガイドライン ①治療編 2011年版 日本乳癌学会

緩和目的
(症状を和らげる)

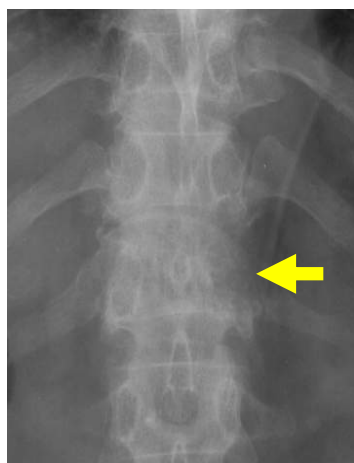


骨転移に対する放射線治療

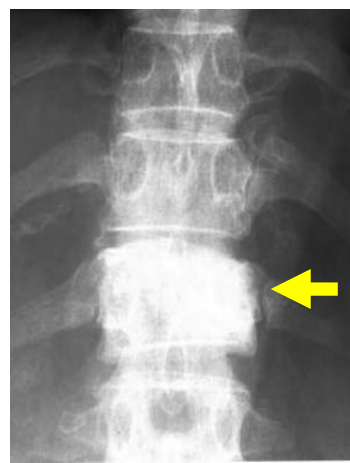
方 法	
30 Gy	(1回 3 Gy)
20 Gy	(1回 4 Gy)
40-50 Gy	(1回 2 Gy)
8 Gy	1回

治療効果

- 疼痛緩和効果
80 - 90% (完全消失50 - 60%)
- 麻痺改善効果
歩行可能な状態で、治療開始できれば80%
で歩行維持可能
- 骨折予防効果



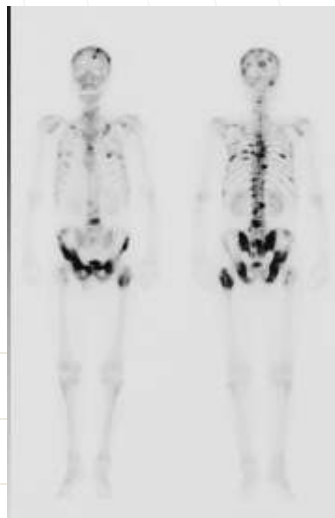
照射前



30 Gy照射後1年

骨転移に対する放射線治療

塩化ストロンチウム
による疼痛緩和治療



骨吸収抑制剤
ゾメタ 注射液
4mg



- 骨転移に伴う痛みを抑える
- 骨を丈夫にし骨折を防ぐ
- 骨転移の進行を遅らせる

最適な投与期間については不明ですが、米国のガイドラインでは患者さんの全身状態が明らかに低下するまでは継続することが推奨されています

ゾメタの副作用

1. 発熱 20%くらい、最初の点滴の後、38℃から39℃の熱がでることがあるが一時的なので心配ない。
2. 顎骨壊死 0.8%から1.2%くらいだが、おきると重篤！抜歯やインプラントなどの侵襲的歯科処置をする場合にはゾメタは使用してはいけない
3. 腎障害 腎排泄型の薬剤であるため、腎機能が悪化することがある。日頃、十分な水分摂取を心がける。
4. 低カルシウム血症

ゾメタと歯科治療

歯科または口腔外科で治療する際の注意点として、

1. ゾメタ投与前は、歯科受診し治療が必要な場合には投与開始前に終了すること
2. 歯科処置の前にゾメタが投与されていないかを確認すること
3. 投与している場合には、侵襲的歯科処置をできるだけ避けるか、患者の状態とリスク因子を十分考慮し判断すること
4. 口腔内を清潔に保つように指導すること

脳転移に対する放射線治療

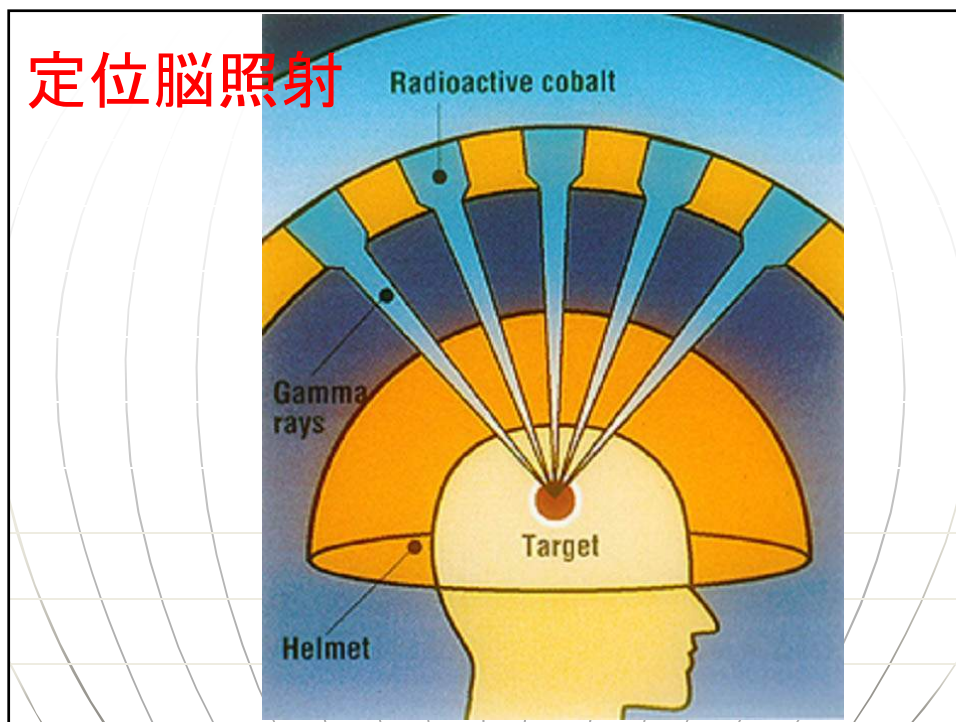
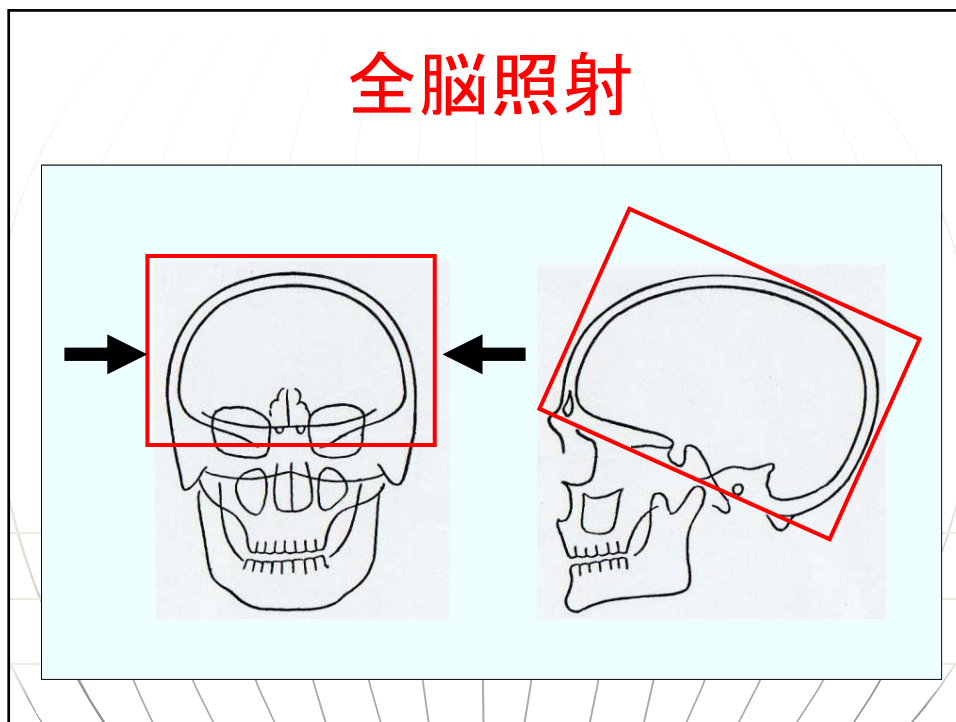
目的

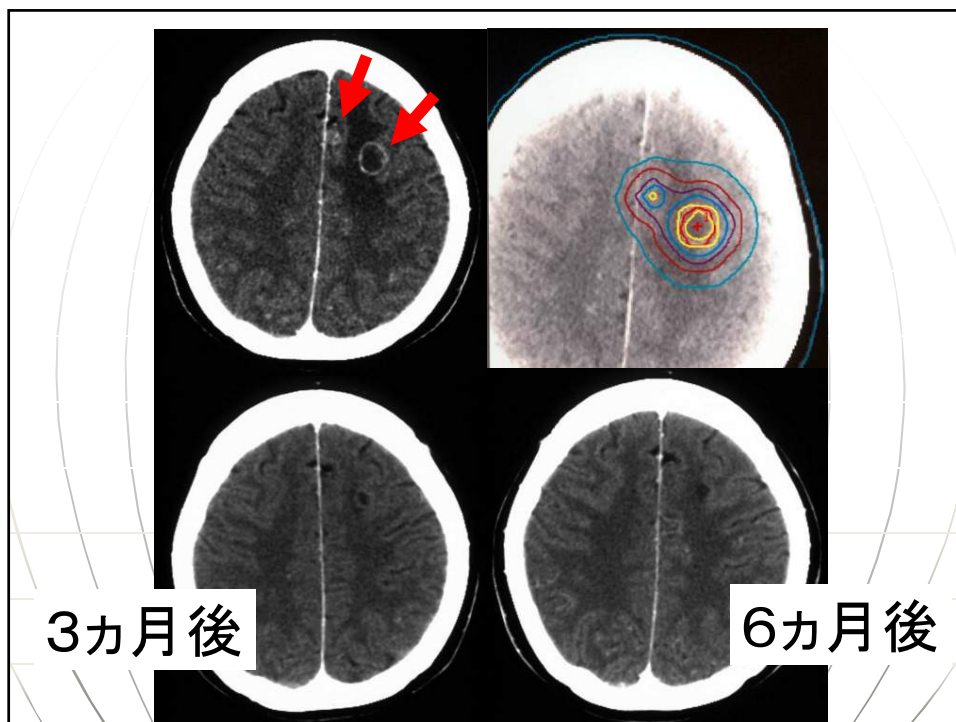
脳転移による症状を和らげ、
進行をおさえる。

脳転移に対する放射線治療

方法

- 1-4個の時:ガンマナイフなどの
定位照射
- 多数の時:全脳照射





進行・再発乳がんの外科治療

- StageIV乳癌に対する原発巣切除は進められるか
- 同側鎖骨上リンパ節再発に対する外科的摘出は勧められるか
- 乳房切除後の胸壁再発に対する外科的切除は勧められるか
- 肺、骨、肝転移巣に対する外科的切除は勧められるか
- 脳転移巣に対する外科的切除は勧められるか

**推奨
グレード C1**

遠隔転移のある乳癌に対する原発巣の外科切除で、長期の局所コントロールを得る可能性があるため、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい。

科学的根拠に基づく
乳癌診療ガイドライン ①治療編 2011年版 日本乳癌学会