



第5回 Tokyo Breast Consortium

2010.09.04

ガイドラインは地域連携に有用か



医療法人 啓明会

相原病院

乳腺科 相原智彦

【本日の指令】

地域連携という観点からガイドラインを俯瞰せよ！



大阪における地域連携の現状

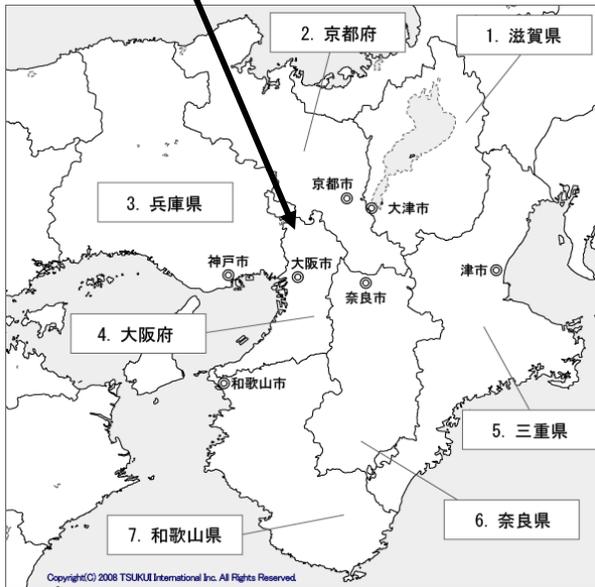
・ 循環型パス（大阪がん診療地域連携協議会） 実績多数
専門病院⇔一般医のクリニック

・ 非循環型パス（大阪大学主導） 2010年9月開始
専門病院⇒専門医のクリニック



地域連携における当院の立ち位置

こちら辺り



■相原病院 乳腺科 (31床)

- ・ 専門医1名 外科医1名 専門看護師1名
- ・ 手術99例 (過去12ヶ月)
- ・ 検診からターミナルまで
- ・ 地域連携
大病院からの転院を受けてきた経緯あり



【本日の内容】

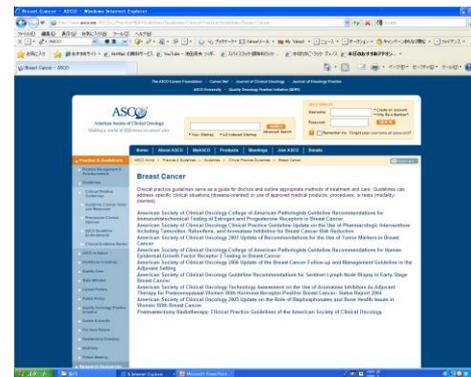
- ・ 地域連携の受け手（クリニック）の立場で
- ・ ガイドラインで地域連携に関連する項目を探し、その内容と有用性を検討する



乳癌のガイドラインは複数ありますが、



NCCN



ASCO

～本日取り上げるのは、 乳癌診療ガイドライン～

特徴： データ重視 トピック別

長所： ピッタリはまれば、的確な答えが得られる
本文をじっくり読めば、背景までわかる

短所： その裏返し
アップデートが遅い



乳癌診療ガイドラインの出版状況

①検診・診断（など）は2008年版

②薬物療法ガイドラインは2010年改訂

- ・トピック（CQ）は44
- ・うち15は地域連携に関係しそう
（地域連携有用率：34%）



薬物療法ガイドライン 2010年版 メジャーな改訂点

- ・ 推奨グレード@2007年版

A：積極的に推奨する

B：推奨する

C：エビデンスが十分でなく、実践には十分な注意が必要

D：行わないことを推奨

薬物療法ガイドライン 2010年版 メジャーな改訂点

- ・ 推奨グレード@2010年版

C：エビデンスが十分でなく、実践には十分な注意が必要



C1:十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもと
行うことを考慮してもよい

C2:科学的根拠は十分とはいえず、実践することは
基本的に勧められない

エビデンスに乏しいCQを、コンセンサスにより推奨する・しないに分別

～乳癌診療ガイドラインの体裁～

CQ（仮） 乳癌診療において、地域連携は推奨されるか

B 一般臨床医による経過観察が推奨される

↑
推奨グレード

↑
推奨文

【背景・目的】乳腺専門病院への患者集中により、病院機能の低下が懸念されている。地域連携が乳癌診療に有用かどうか検討した。

【解 説】経過観察を専門病院と一般臨床医のどちらで行ったほうが良いか比較したRCTを一件認めた。

対象は、296名の乳癌患者(5 cm以下かつ $n < 4$)で、69%の再発がvisit間に発生。専門医群での再発の半数が、他の一般医により指摘。患者満足度は一般医の方が高い。(Grunfeld, et al: BMJ 313:665-669, 1996)

以上より、地域連携は有用であり、一般医による経過観察が推奨される。

2010年版薬物療法ガイドラインに 新しく追加された項目



新しく追加されたCQ

～予後予測因子～

CQ 遺伝子アッセイは術後化学療法を行うかどうかの判断に有用か

C1 オンコタイプ・マンマプリントは、術後化学療法を行う判断の一助として期待されているが、日常臨床での使用を積極的に勧める段階ではない

C1:十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい

遺伝子発現プロファイルに優劣はある？

- ・ 乳癌の予後と関連する遺伝子発現プロファイル

Recurrence score(オンコタイプ)

70-Gene (マンマプリント)

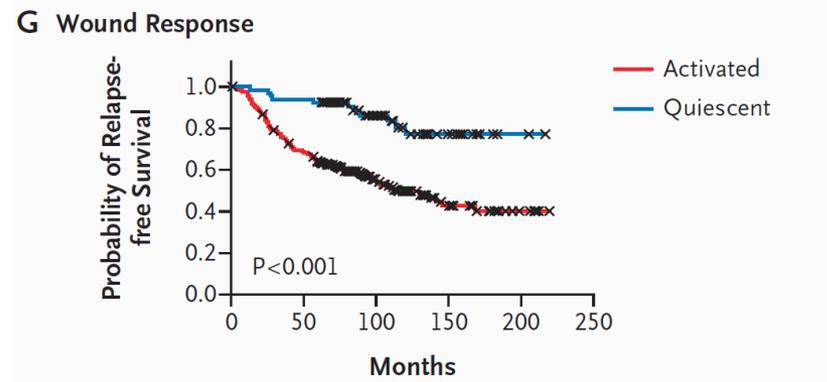
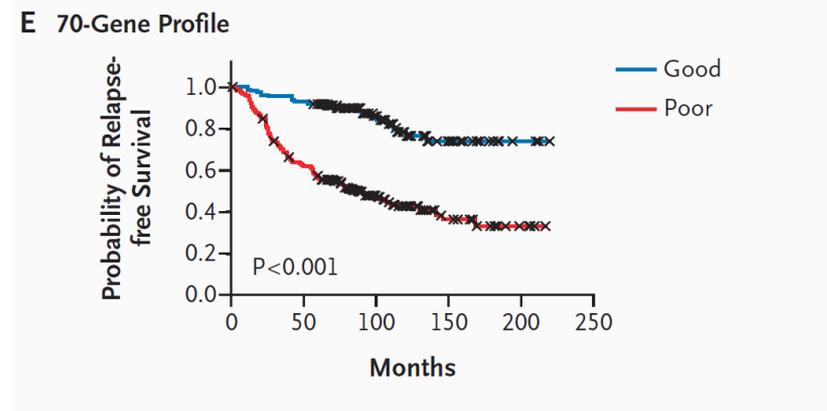
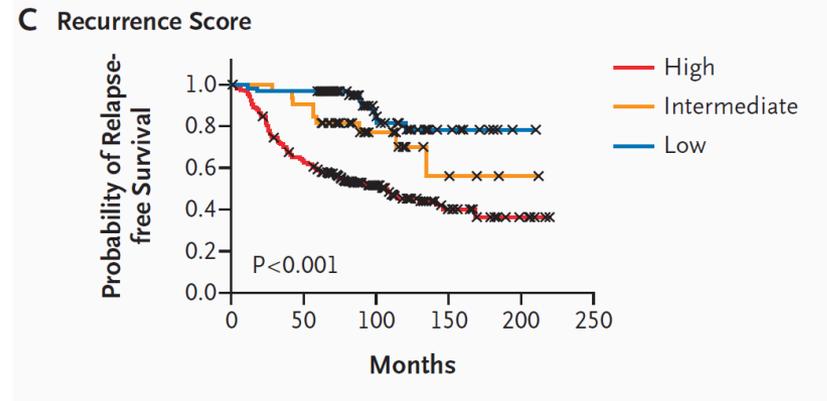
Wound Response Gene

など

・ 用いる遺伝子や手法は異なるが、どの遺伝子発現プロファイルもリスク予測力はほとんど変わらない

・ ただし、個々人のプロファイリングは手法毎で完全に一致せず、オンコタイプとマンマプリントの一致率は77%

・ そのため、いくらお金があっても、両方行うことは勧められない



結論：どのコーラ也大差ない



≐



≐



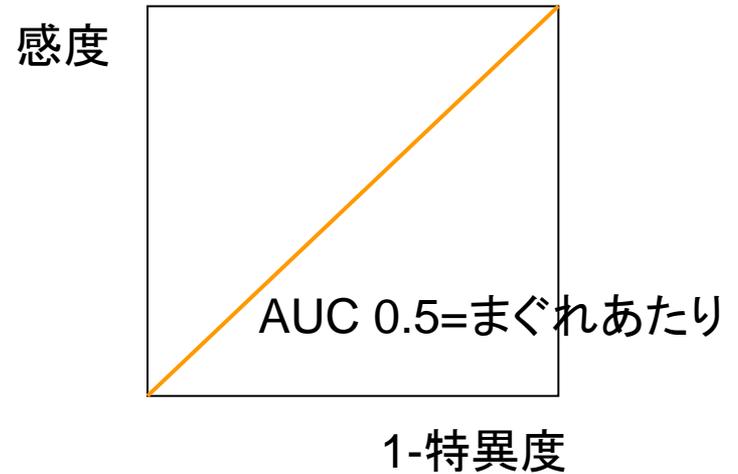
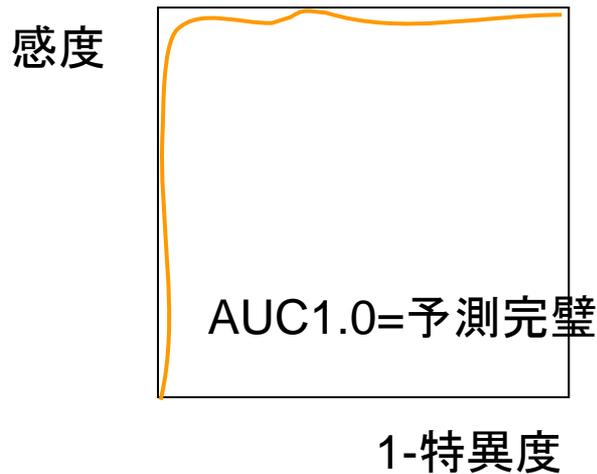
- 予後予測力は、どの遺伝子発現プロファイル也大差はない
- 使用できるサンプルの点からは、オンコタイプが有利

全症例で遺伝子発現プロファイルは有用か？

SABCS2009 #103

ROC曲線(Receiver Operating Characteristic curve)での検討

連続変数である独立変数 (Risk score) と二分変数であるアウトカム (予後) との関係の強さを評価する手法

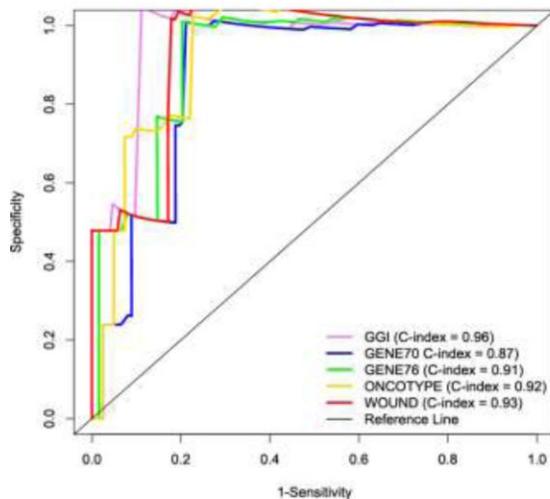


AUC 0.9 - 1.0	High accuracy
AUC 0.9 - 0.7	Moderate accuracy
AUC 0.5 - 0.7	Low accuracy

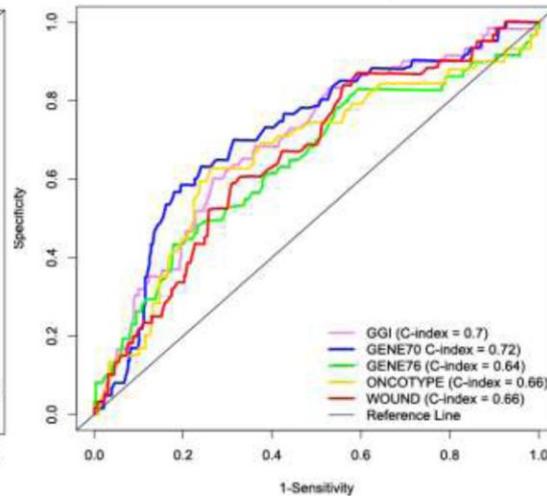
全症例で遺伝子発現プロファイルは有用か？ ～グレードで予後予測力が異なる可能性～

Prognostic Signatures Perform Poorly for Grade 3 Tumors

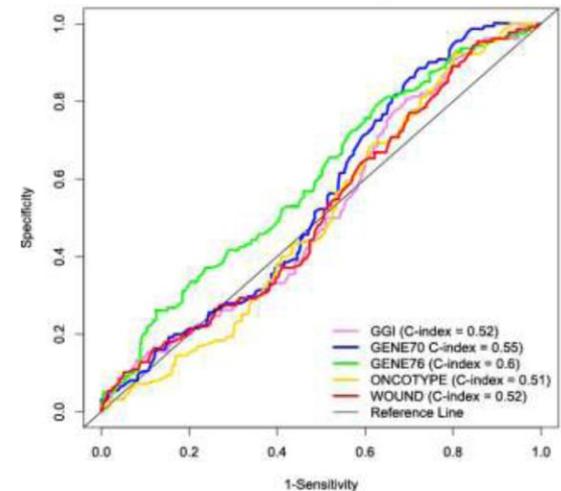
Grade 1 ROC: 5y DMFS



Grade 2 ROC: 5y DMFS



Grade 3 ROC: 5y DMFS



AUC 0.9 - 1.0

High accuracy

AUC 0.9 - 0.7

Moderate accuracy

AUC 0.5 - 0.7

Low accuracy

• Grade1→3にかけて、予後予測力が落ちるとい報告も

SABCS2009 #103

新しく追加されたCQ

効果予測因子

CQ CYP2D6の遺伝子多型はタモキシフェンの効果予測検査として勧められるか

C2 CYP2D6の遺伝子多型をタモキシフェンの効果予測検査として勧める十分なデータはない

C2:科学的根拠は十分とはいえず、実践することは**基本的に勧められない**

タモキシフェンの効果とCYP2D6の関係

日本人に多い*10（活性低下型のアリル）が、

- 予後と関係する

Xu Y, et al.

Kiyotani K et al.

Ann Oncol. 2008 ;19(8):1423-9.

J Clin Oncol. 2010 10;28(8):1287-93.

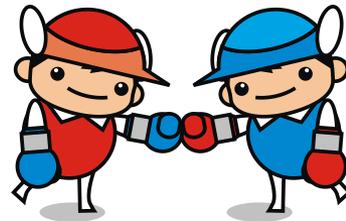
- 予後と関係しない

Toyama T, et al.

Okishiro M, et al.

Jpn J Clin Oncol. 2009 ;39(10):651-6

Cancer. 2009 1;115(5):952-61.



地域連携・クリニックで行うこと

- ☆ 経過観察
- ☆ ホルモン療法



地域連携・クリニックで行うこと

- ☆ 経過観察
- ☆ ホルモン療法



経過観察

～検診・診断2008年版～

13 初期治療後フォローアップとして、以下は勧められるか

問診・視触診	B	胸腹部 CT	C
マンモグラフィ	A	肝臓超音波検査	C
再発徴候に関する患者教育, 自己検診	C	骨シンチグラフィ	C
婦人科検診	C	MRI	C
血液検査	C	FDG-PET	C
胸部 X線	C	腫瘍マーカー	C

診察と年1回のマンモグラフィでOK！

A：積極的に推奨する

B：推奨する

C：エビデンスが十分でなく、実践には注意が必要

～しかし、問題はある～ 体験談

ガイドラインでは、定期診察と年1回のマンモグラフィーでOK、だが、、、

紹介元の病院で、毎年CTと骨シンチをしており、

“なんで検査をしてくれないんですか！”と詰め寄られたことあり



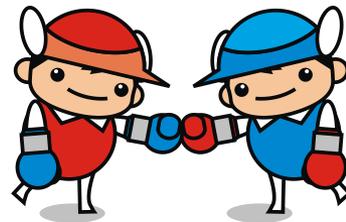
ガイドラインに基づいた地域連携パスにより解決！



経過観察

～タモキシフェン服用時の婦人科検診～

- 乳癌診療ガイドライン（2008年版）では、**C**
- ASCOとNCCNでは、年1回の**ルーティンの婦人科検診**を勧めているが、方法が明記されていない
- 2名の婦人科専門医に聞きました
ルーティンの婦人科検診=頸癌検診



経過観察

～タモキシフェン服用時の婦人科検診～

アメリカ産科婦人科学会 committee opinion 2006

- ・ 閉経前：内膜癌の発症リスク上昇の証拠がない
- ・ 閉経後：リスク上昇の証拠あり
- ・ 超音波・内膜生検による早期発見は不可能のため、推奨しない
- ・ 閉経後は、不正出血などの症状に注意する



乳癌診療ガイドラインで良いと考えられます

地域連携・クリニックで行うこと

- ☆ 経過観察
- ☆ ホルモン療法



術後ホルモン療法に関して @2010年版

CQ 閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対して、アロマターゼ阻害薬は勧められるか

A アロマターゼ阻害薬の5年投与が強く勧められる



術後ホルモン療法に関して @2010年版

CQ 閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対して、タモキシフェンは勧められるか？

CQ自体が無くなった！！

閉経後にタモキシフェンを使ってよいのか、いけないのか、
使うとしたらどういう場合が適切なのか、についてCQがない



術後ホルモン療法に関して

@2010年版

CQ 閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対して、アロマターゼ阻害薬は勧められるか

C1 タモキシフェン5年終了後に、再発リスクが高い方には、アロマターゼ阻害薬の投与を考慮する

C1:十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい



術後ホルモン療法に関して @2007年版

CQ 閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対して、アロマターゼ阻害薬は勧められるか

B タモキシフェン5年終了後に、アロマターゼ阻害薬の順次投与を考慮する

前回**B**→今回**C1** ?
勧める 行うことを考慮してよい

術後ホルモン療法に関して @2007年版

CQ 閉経後ホルモン受容体陽性乳癌に対して、アロマターゼ阻害薬は勧められるか

B タモキシフェン5年終了後に、アロマターゼ阻害薬の順次投与を考慮する

前回B→今回C1 ?

- ・特に新しいエビデンスは無い
- ・MA17・NSABP B33が早期終了したため、
全生存期間に与える影響が不明確
治療効果見積もりの精度が低い
至適投与期間
長期の副作用、などの弱い点がある

C1 細心の注意のもと、行うことを考慮しても良い こういった場合は？



拝啓 ○○先生御侍史
以下の患者さんをよろしくお願いします。

49才女性（手術時）右乳癌

手術：Bp+Ax

His：IDC pT 2.0cm NG2 n=1/21 ER+/PR+/HER2-

化学療法の後、タモキシフェンを開始。

以後よろしくお願いします。

転院後5年経過。

現在54才閉経で、タモキシフェン5年終了。

1. 元の病院を受診
2. 治療終了
3. アロマターゼ阻害薬に変更



術後ホルモン療法に関して

CQ 閉経前ホルモン受容体陽性乳癌に対して、術後LHRHアナログ＋アロマターゼ阻害薬は勧められるか

C2 術後LHRHアナログにアロマターゼ阻害薬を併用することは、基本的に勧められない

C2:科学的根拠は十分とはいえず、実践することは**基本的に勧められない**

C2 基本的に勧められないが、ダメというわけでもない こういった場合は？



拝啓 ○○先生御侍史
以下の患者さんをよろしくお願いします。

47才女性（閉経前）右乳癌

手術：Bp+Ax

His：IDC pT 2.0cm NG2 n=1/21 ER+/PR+/HER2-
化学療法を希望されず、術後療法をLHRHアナログとタモキシフェンで開始しています。以後よろしくお願いします。

転院3カ月後

ほてり・疲労感のため、タモキシフェンの自己休薬が発覚

1. 元の病院を受診
2. LHRHアナログのみ
3. LHRH+アロマターゼ阻害薬に変更



DCISに対する乳房温存療法における タモキシフェンの効果

新たなエビデンスが出たため、推奨グレードが変更



CQ 非浸潤癌に対する温存術後にホルモン療法は有用か @2007年版

- C TAMにより、同側再発および対側乳癌が減少する可能性がある。
投与の可否は、毒性とのバランスを考慮。

DCISに対する乳房温存療法における タモキシフェンの効果

- 手術±放射線±TAMの2×2のRCTが2件
- ・ NSABP B24試験
 - ・ UK/ANZ 試験

DCISに対する乳房温存療法でのTAMの有用性

- NSABP B24 (n=1,804, 74M, 16%断端陽性, ER不明)
TAM > プラセボ
- 5年乳癌イベント累積発症率が37%有意に減少
- 同側乳房内再発が有意に減少
- 対側乳癌が半減

Lancet 353:1993-2000;1999, Semin Oncol 28:400-418, 2001



DCISに対する乳房温存療法でのTAMの有用性

UK/ANZ DCIS trial (n=1,701, 52.6M, 100%断端陰性,ER不明)
TAM ? No treatment

- 乳癌イベント累積発症率：TAM群で17%減少(ns)
- 同側乳房内再発の減少みられず
- 対側乳癌が半減傾向(ns) (Lancet 362(9378):95-102: 2003)



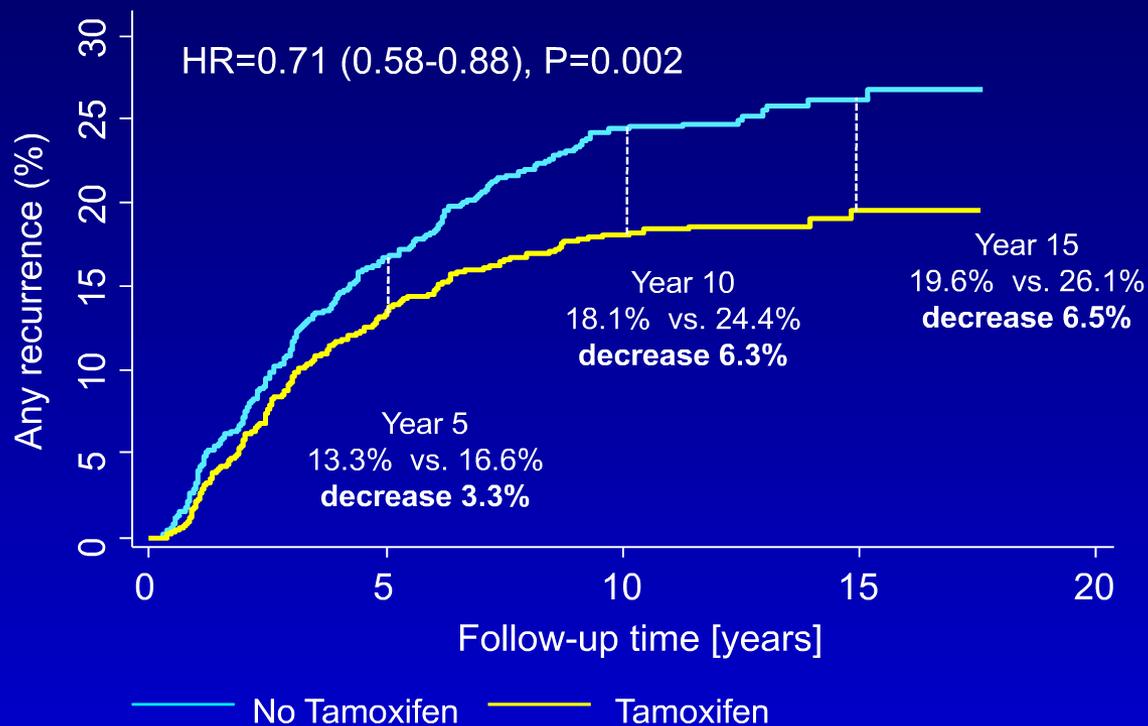
TAMの有用性が不明確に

UK/ANZ DCIS trial

SABCS2009で12.7年のアップデート
(前回は4.4年)

TAMにより29%の有意な乳癌イベント減少の観察 (前回17% n.s.)

Time to any recurrence in the tamoxifen comparison



TAMによる乳癌イベント抑制ハザード比の比較 B24 vs UK/ANZ

	NSABP B24	UK/ANZ
同側再発	0.70(0.50-0.98)	0.78(0.62-0.99)
Inv	0.56(0.32-0.95)	0.95(0.66-1.38)
DCIS	0.82(0.53-1.28)	0.70(0.51-0.86)
対側乳癌	0.48(0.26-0.87)	0.44(0.25-0.77)
Inv	0.63(0.31-1.26)	0.47(0.24-0.94)
DCIS	0.22(0.04-0.81)	0.36(0.11-1.12)
全イベント	0.63(0.47-0.83)	0.71(0.58-0.88)

長期間のフォローにより、NSABP B24とUK/ANZの結果が相似していることが判明

DCIS温存術後にTAMにより、

- ・ 同側再発を20-30%、
- ・ 対側乳癌を半減させることが確立

CQ 非浸潤癌に対する温存術後に内分泌療法は推奨されるか

@2010年版

B ホルモン受容体陽性患者に対して、TAM5年が勧められる



全患者にTAM出しますか？

同側再発20-30%減少 → 再発率5%ならメリットは1~1.5%
対側乳癌を半減 → 日本人での対側乳癌の発症率データなし
UKの5%@10年なら、2.5%

メリットは、3.5-4%
NNTは25から30で、生存期間に与える影響なし



地域連携・クリニックで行うこと

- ☆ 経過観察
- ☆ ホルモン療法
副作用対策



CQ 内分泌療法によるホットフラッシュの対策 として薬物療法は有用か

B 閉経後タモキシフェン服用時には、アロマターゼ阻害薬への変更が勧められる

C1 閉経後アロマターゼ阻害薬によるものに、SSRIが有用である可能性がある

D HRTは勧められない



CQ 内分泌療法によるホットフラッシュの対策 として薬物療法は有用か

B 閉経後タモキシフェン服用時には、アロマターゼ阻害薬への変更が勧められる

ほてりに対する薬物療法といえるのか？



CQ 内分泌療法によるホットフラッシュの対策 として薬物療法は有用か

本文中には、ほてりに有用な薬物療法の記載あり

有効

- ・ SSRI

パロキセチン（パキシル）：TAMの代謝に影響？

セルトラリン（ジェイゾロフト）：無効の報告も有り

- ・ ガバペンチン

無効

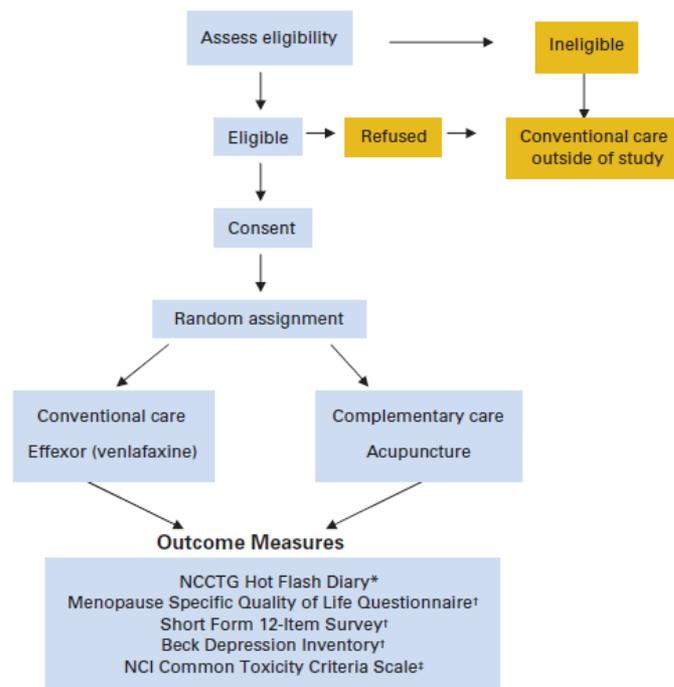
- ・ ビタミンE、イソフラボン、ハーブ、漢方

他には？



Acupuncture Versus Venlafaxine for the Management of Vasomotor Symptoms in Patients With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial

Eleanor M. Walker, Alba I. Rodriguez, Beth Kohn, Ronald M. Ball, Jan Pegg, Jeffrey R. Pocock, Ramon Nunez, Ed Peterson, Susan Jakary, and Robert A. Levine



ほてり改善効果は鍼とSSRIは同等 鍼の効果は中止後も持続

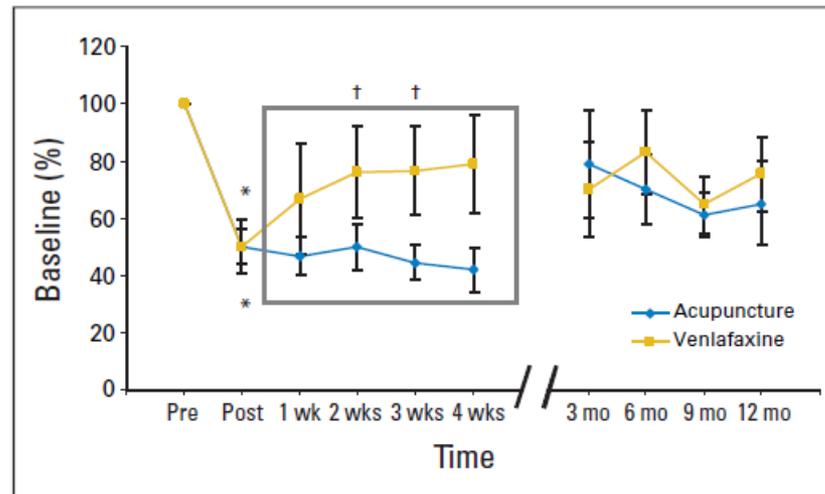


Fig 3. Hot flash frequency (mean \pm SE of the mean) as a percentage of baseline for acupuncture and venlafaxine groups at pretreatment (Pre), post-treatment (Post), and follow-up times of 1, 2, 3, and 4 weeks and 3, 6, 9, and 12 months post-treatment. Boxed area highlights the additional analysis of the first 4 weeks post-treatment. (*) $P < .05$, significantly different from Pre; (†) $P < .05$, significantly different from Post.

本日のCQ ガイドラインは地域連携に有用か

B CQによっては、地域連携に有用である

- ・ガイドラインにもとづいたパスを作成し、専門病院とクリニックで目合わせを継続することにより、ガイドラインは地域連携に有用となる可能性がある
- ・副作用対策を充実させること、アップデートを頻繁にすることで、さらに有用性が増すと思われる

ご清聴ありがとうございました



