

ねこの乳腺癌

～乳がんで苦しむねこを0（ゼロ）にする～

ノースラボ：賀川 由美子
酪農学園大学：廉澤 剛
公財）日本小動物医療センター付属 日本小動物がんセンター：小林 哲也
公財）日本小動物医療センター：戸島 篤史

利益相反（COI）

- 👤 役員・顧問：なし
- 👤 株保有・利益：なし
- 👤 特許使用料：なし
- 👤 講演料：なし
- 👤 原稿料：なし
- 👤 受託研究・共同研究費：なし
- 👤 奨学寄付金：なし
- 👤 寄付講座所属：なし
- 👤 贈答品などの報酬：なし

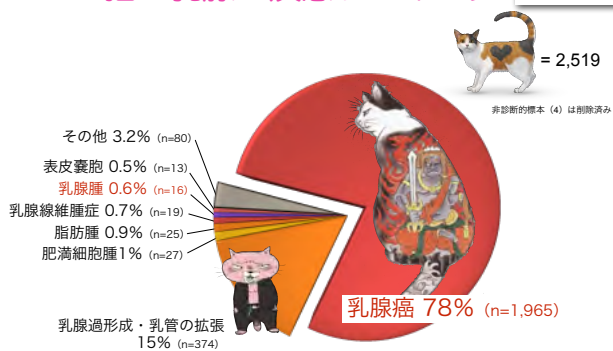


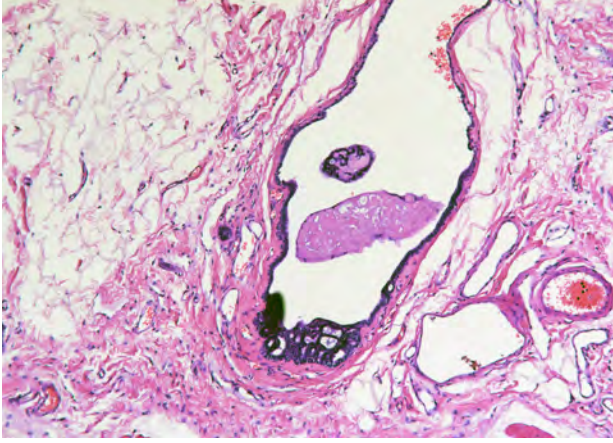
概要

- 👤 犬と猫の乳腺腫瘍発生状況 in Japan
- 👤 猫の乳腺癌
 - 👤 概要のレビューとステージング
 - 👤 予後因子を細かく読んでみる
 - 👤 要となる外科治療
 - 👤 化学療法はどのような症例に、どの薬剤を使用すべきか
 - 👤 その他の内科治療



猫の乳腺の疾患ランキング





概要

- 🐾 犬と猫の乳腺腫瘍発生状況 in Japan
- 🐾 猫の乳腺腫瘍 Update
 - 🐾 概要のレビューとステージング
 - 🐾 予後因子を細かく読んでみる
 - 🐾 要となる外科治療
 - 🐾 化学療法はどのような症例に、どの薬剤を使用すべきか
 - 🐾 その他の内科治療



乳腺癌：概要

- 🇺🇸 平均10～12歳齢で発生
 - (n=1,744) 年齢の中央値 = 12歳齢 (2～22)
- 🇺🇸 99%が雌猫で発生
 - (n=1,869) ♀ : ♂ = 1,848 (FS= 1,094) : 21 (MC= 7)
- 🇺🇸 シャム猫に多発
 - (n=1,836) なし (81%が雑種猫)
 - シャム (17)、チンチラ (85)、ASH (71)

Dorn CR, J Natl Cancer Inst, 1968; Hayden DW, JSAP, 1971; Misdorp W, Anticancer Res, 1991; Hayes AA, JSAP, 1985; Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1972; Hayes HM, Vet Rec, 1981; Ito T, JVMS, 1996; ノースラボ・データベース 2015より

猫の乳腺癌の発生と不妊手術の関係

- 🐾 不妊手術が乳腺腫瘍の発生率を低下
 - 🐾 6カ月齢以前= 91%低下
 - 🐾 7～12カ月= 86%低下
 - 🐾 13～24カ月= 11%低下
 - 🐾 24カ月以降= 不妊手術の効果なし



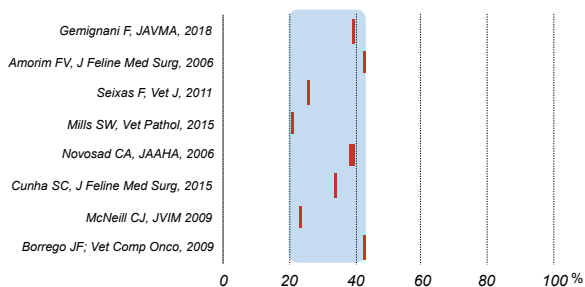
身体検査時の注意点とポイント

- 猫の乳腺腫瘍は多発する可能性あり
 - 33~60%が複数の乳腺に発生
- 腫瘍の大きさを計測
- 腋窩および鼠径リンパ節もきちんと触診



Viste JR, Can Vet J, 2002
Mills SW, Vet Pathol, 2015
Gemignani F, JAVMA, 2018
Cunha SC, J Feline Med Surg, 2015
Hayes AA, Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1985

乳腺癌の初診時におけるリンパ節転移率



9歳齢、不妊手術済み雌、雑種猫
肺および右鼠径リンパ節転移を伴う乳腺癌



10歳齢、不妊手術済み雌、雑種猫
腋窩および鼠径リンパ節転移を伴う乳腺癌



12歳齢、雌、雑種猫、副腋窩リンパ節転移を伴う乳腺癌



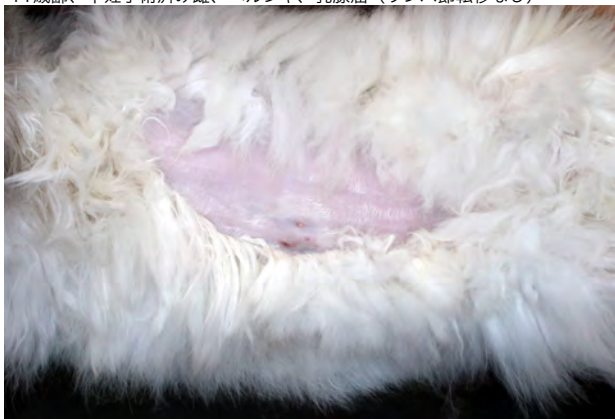
12歳齢、避妊雌、アビシニアン、
左側：左腋窩リンパ節転移を伴う乳腺癌、右側：乳管拡張



14歳齢、不妊手術済み雌、雑種猫、乳腺癌



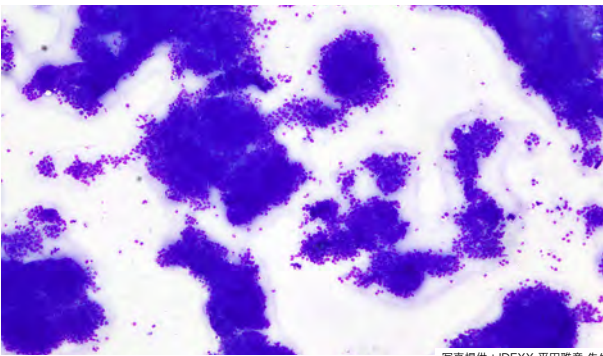
11歳齢、不妊手術済み雌、ベルシャ、乳腺癌（リンパ節転移なし）



ステージング

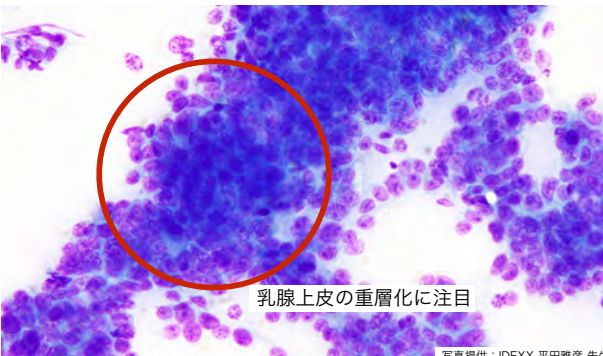
- ミニマム・データ・ベース
- CBC、血液化学検査、尿検査、T4
- 3方向胸部X線検査
- 腹部X線検査
- 腹部超音波検査
- 腋窩および兎径リンパ節の細胞診検査
- 乳腺部腫瘍の針生検

猫の乳腺癌の細胞診検査



写真提供：IDEXX 平田雅彦 先生

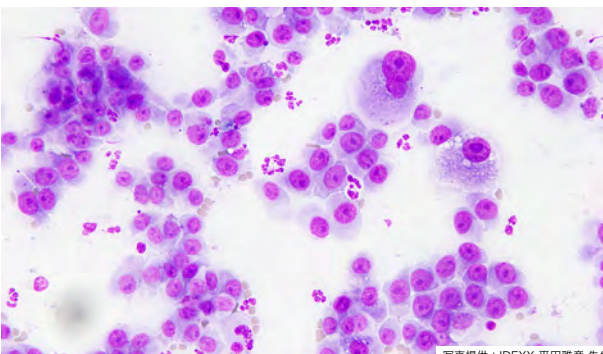
典型的な猫の乳腺癌の細胞診



乳腺上皮の重層化に注目

写真提供：IDEXX 平田雅彦 先生

細胞間接合に乏しい猫の乳腺癌



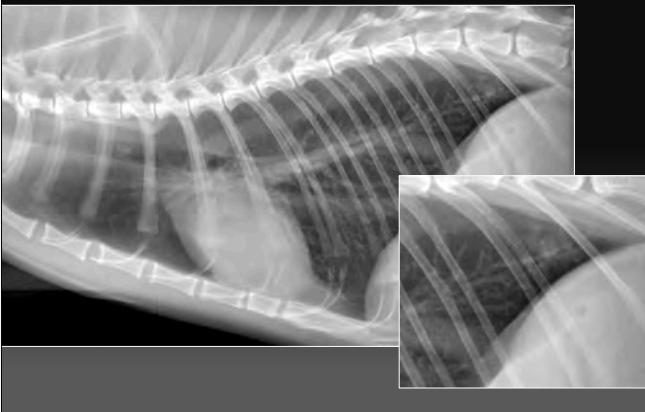
写真提供：IDEXX 平田雅彦 先生

猫の乳腺癌の肺転移は、微小結節→胸水→呼吸困難というパターンが多い

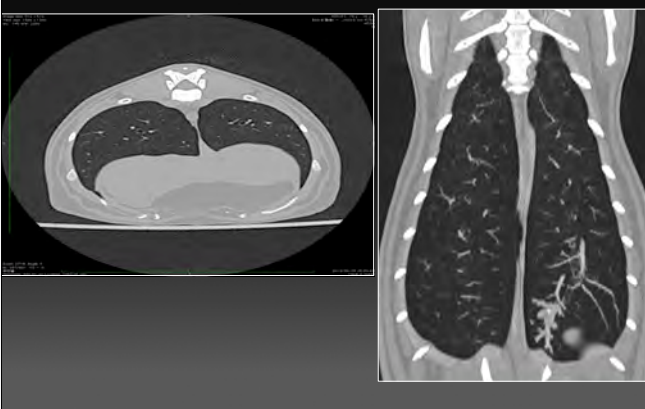


乳腺癌の肺転移と
間違いやすい陰影

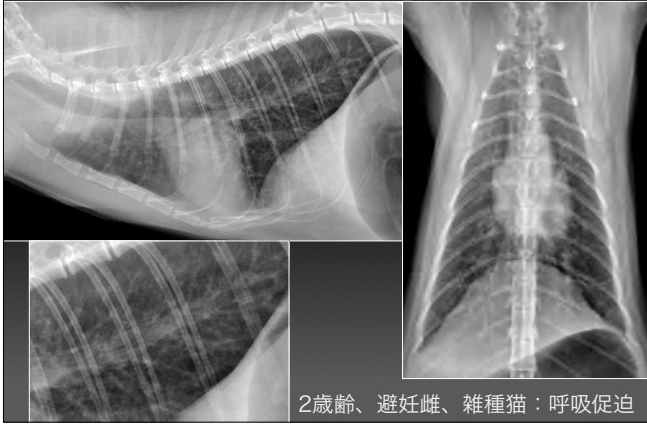
気管支粘液栓

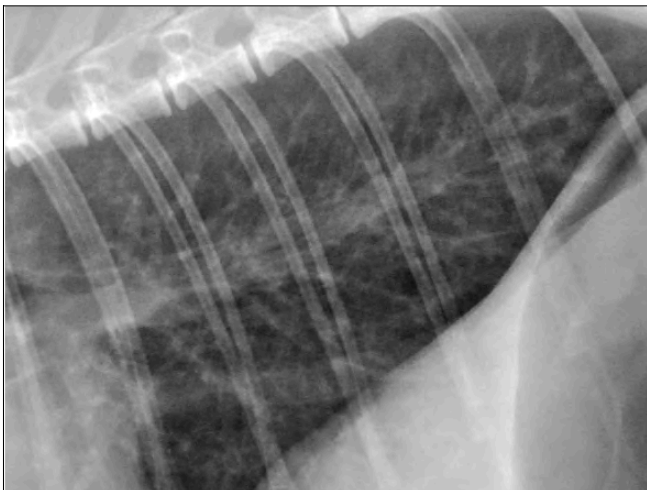


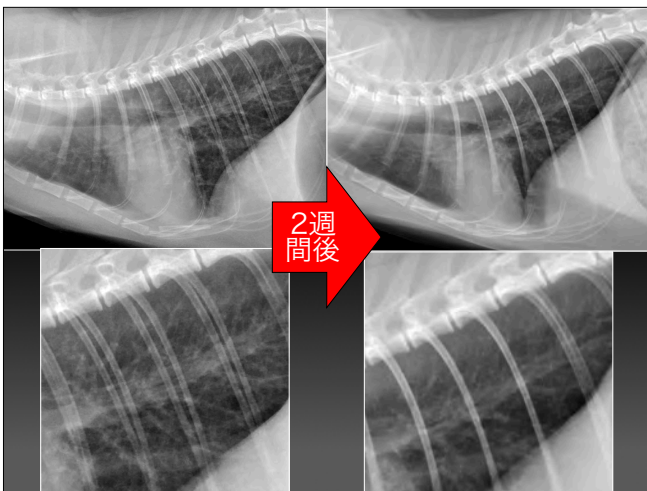
気管支粘液栓



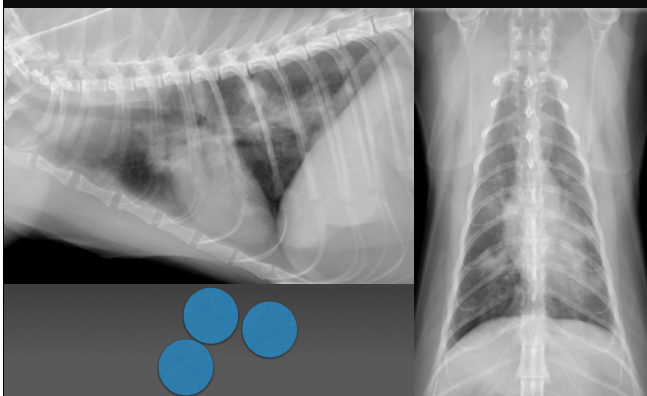
慢性気管支炎

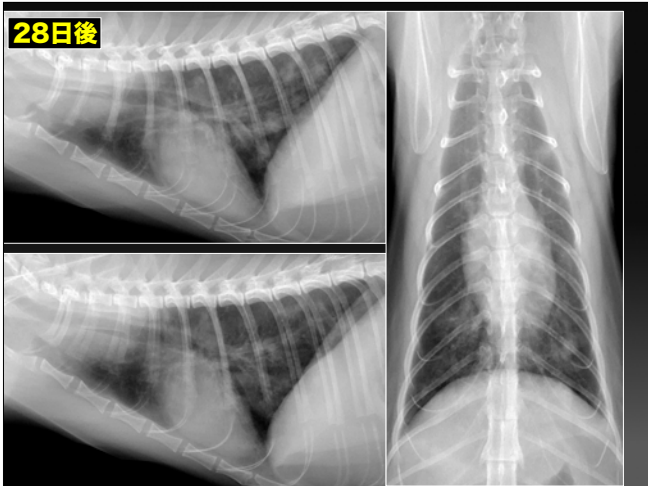


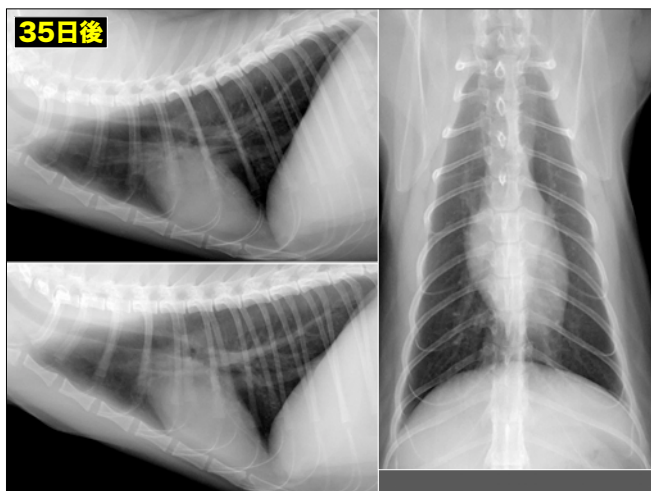


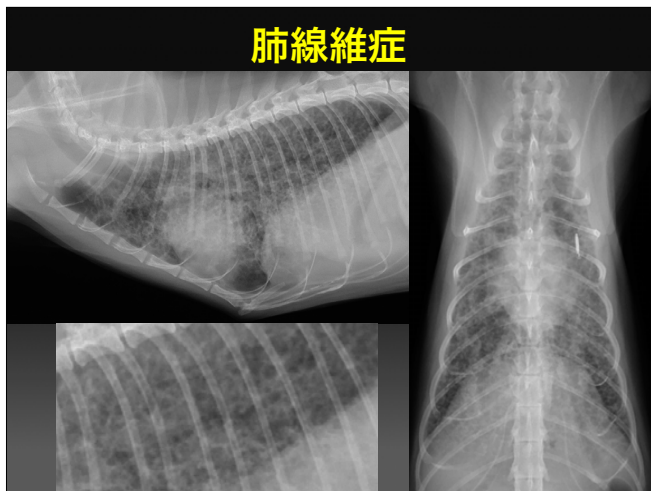


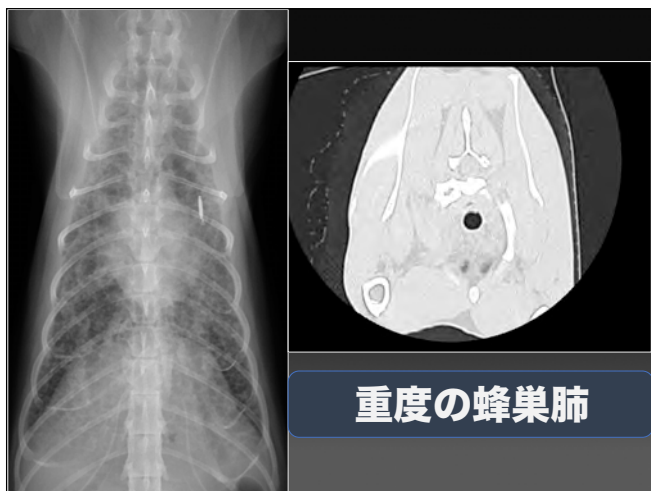
綿毛様の肺泡パターン⇒気管支肺炎



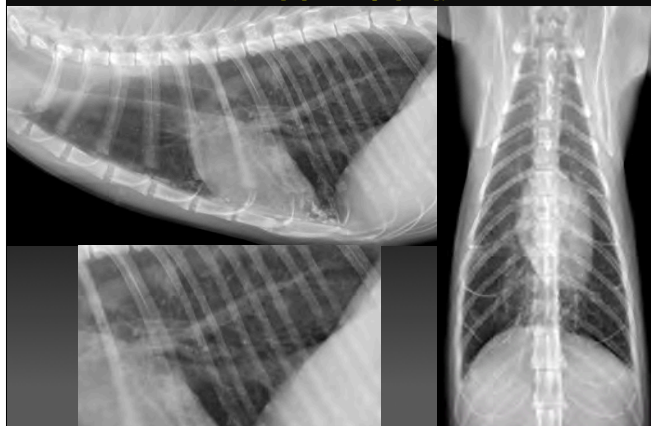




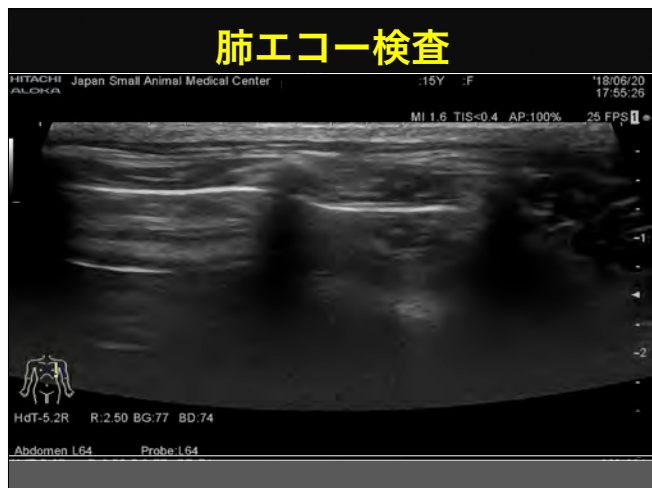




乳腺癌の肺転移



肺エコー検査



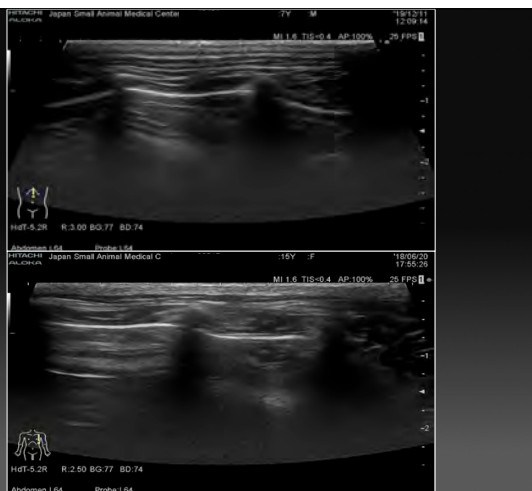
慢性気管支炎

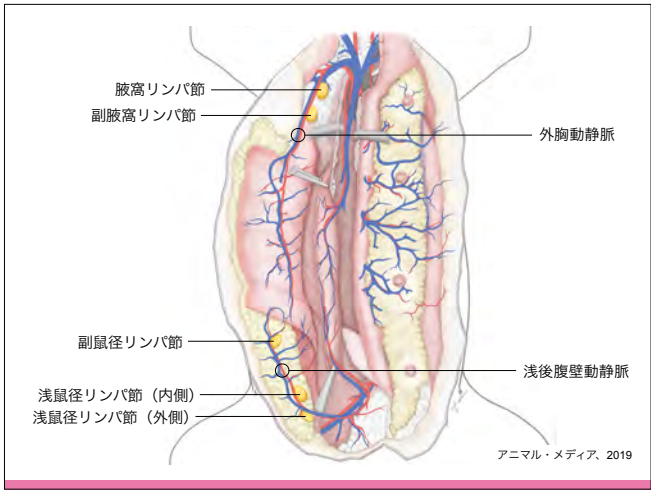


今回の症例

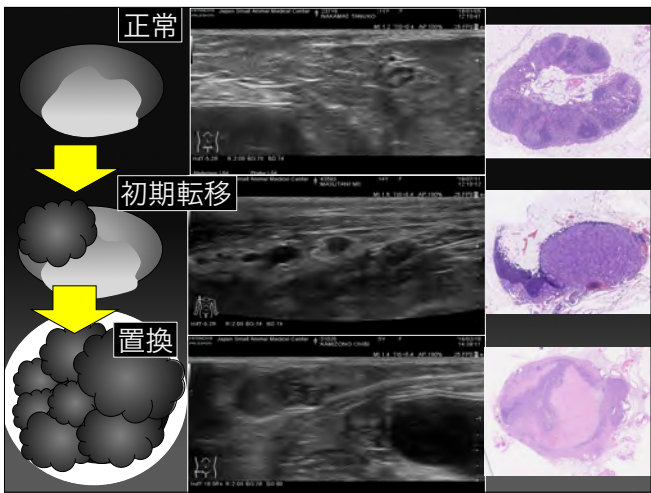
気管支炎

肺転移の症例











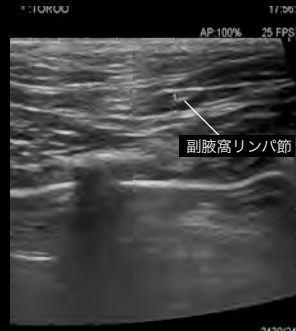
まずは腋窩静脈をみつける



腋窩静脈が胸腔内に消え入る手前尾側に

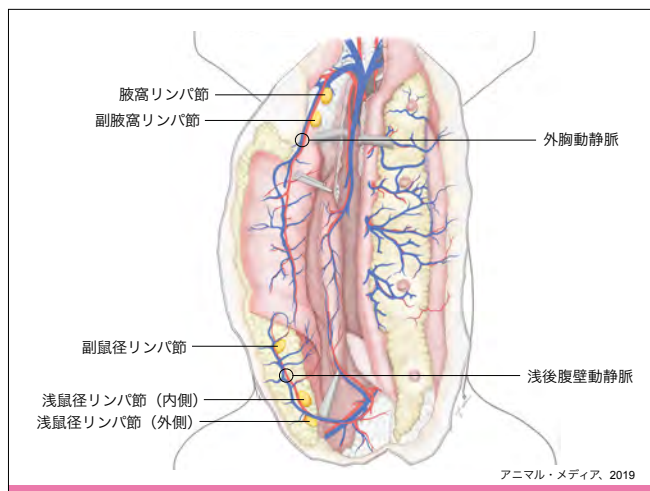


腋窩静脈に分岐する外側胸静脈沿いに

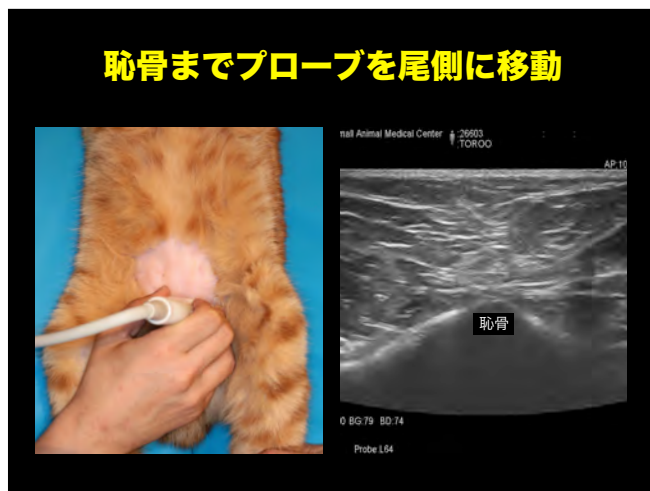


超音波検査における腋窩リンパ節および副腋窩リンパ節の描写法









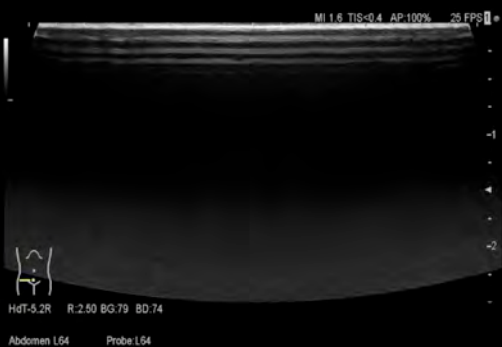


そのまま

浅後腹壁静脈に沿って頭側に移動すると



鼠径リンパ節の描写法



概要

- 🐾 犬と猫の乳腺腫瘍発生状況 in Japan
- 🐾 猫の乳腺腫瘍 Update
 - 🐾 概要のレビューとステージング
 - 🐾 予後因子を細かく読んでみる
 - 🐾 要となる外科治療
 - 🐾 化学療法はどのような症例に、どの薬剤を使用すべきか
 - 🐾 その他の内科治療



他にもいろいろ予後因子は報告されているけど...

最も重要な予後因子



臨床的

🐾 〇腫瘍サイズ

MacEwen EG, JAVMA, 1984; Ito T, J Vet Med Sci, 1996; Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1983
MacEwen EG, J Biol Response Mod, 1984; Borrego JF, Vet Comp Onco, 2009; Amorim FV, J Feline Med Surg, 2006

🐾 〇リンパ節転移 (*リンパ管浸潤) の有無

Seixas F, Vet J, 2011; Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1983; Preziosi R, Res Vet Sci, 2002*
Sarli G, J Vet Diagn Invest, 2003*; Tanabe S, Vet Rec, 2002*; Gemignani F, JAVMA, 2018
Mills SW, Vet Pathol, 2015*

病理学的

🐾 〇グレード (多形性、管腔形成の有無、核分裂像の数)

Castagnaro M, J Comp Pathol, 1998; Seixas F, Vet J, 2011; Millanta F, Vet Rec, 2006
Millanta F, Vet Pathol, 2002

FAMOUS

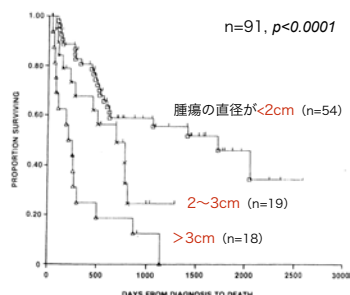
腫瘍の大きさは重要な予後因子

生存期間の中央値

<2cm = 4.5年

2~3cm = 2年

>3cm = 6カ月



MacEwen EG, JAVMA, 1984



腫瘍サイズ、予後因子ではない？

Seixas F, Vet J, 2011 → グレードと腫瘍サイズは関係 ($p=0.006$)
Novosad CA, JAAHA, 2006

単変量解析では有意差あり、多変量解析では有意差なし

Viste JR, Can Vet J, 2002 → 各グループの症例数が一桁！

3段階評価 (<2cm、2~3cm、>3cm) では $p=0.808$

2段階評価 (3cm未満 vs. 3cm以上) では $p=0.0706$

Millanta F, Vet Rec, 2006 → 詳細不明

腫瘍サイズは総生存期間と関係なし

腫瘍サイズが生存期間と関係ある論文だけでまとめてみると...

大型腫瘍が短命であることはたしか

大きさ	生存期間の中央値	引用
2cm 未満	12カ月	Weijer K, 1972
	15カ月	Novosad CA, 2006
	16カ月	Mills, 2015
	17カ月	Borrego JF, 2009
	18カ月	Seixas F, 2011
	54カ月	MacEwen EG, 1984
2~3cm	6.8カ月	Weijer K, 1972
	8カ月	Seixas F, 2011
	14カ月	Mills, 2015
	14.9カ月	Novosad CA, 2006
	24カ月	Borrego JF, 2009 MacEwen EG, 1984
3cm未満	9カ月	Ito T, 1996
3cm以上	4カ月	Weijer K, 1972
	5カ月	Ito T, 1996, Seixas F, 2011
	6カ月	MacEwen EG, 1984
	6.7カ月	Novosad CA, 2006
	9.6カ月	Borrego JF, 2009
	11カ月	Mills, 2015

小括：腫瘍サイズ

簡単に評価可能な予後因子としては有用

大型腫瘍の生存期間が短いことはたしか

小型腫瘍はグレードやリンパ節転移に依存する？

問題点

計測のタイミング（術前？ 固定後？ 切片上？）

「3cm」というカットオフ値の根拠？

計測法を標準化した上で再評価が必要



他にもいろいろ予後因子は報告されているけど...

最も重要な予後因子



臨床的

○腫瘍サイズ

MacEwen EG, JAVMA, 1984; Ito T, J Vet Med Sci, 1996; Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1983
MacEwen EG, J Biol Response Mod, 1984; Borrego JF, Vet Comp Onc, 2009; Amorim FV, J Feline Med Surg, 2006

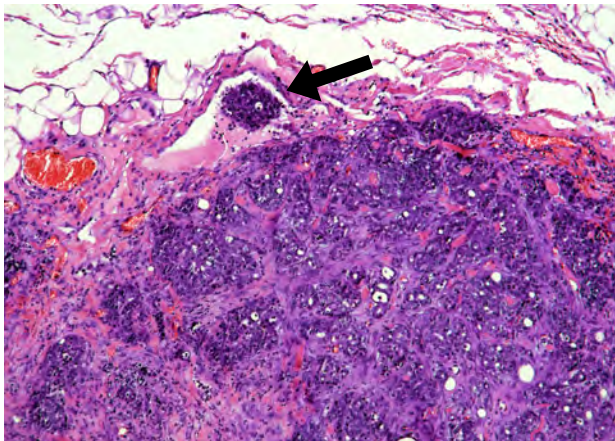
○リンパ節転移 (*リンパ管浸潤)の有無

Seixas F, Vet J, 2011; Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1983; Preziosi R, Res Vet Sci, 2002*
Sarli G, J Vet Diagn Invest, 2003*; Tanabe S, Vet Rec, 2002*; Gemignani F, JAVMA, 2018
Mills SW, Vet Pathol, 2015*

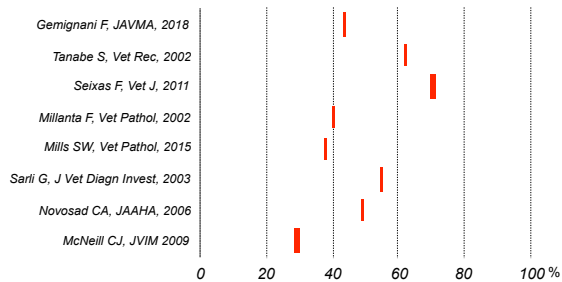
病理学的

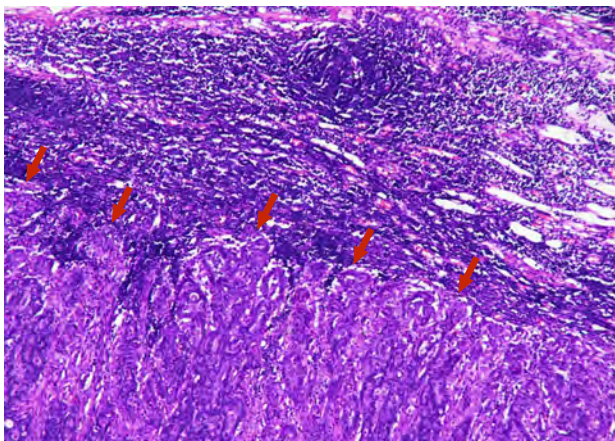
○グレード (多形性、管腔形成の有無、核分裂像の数)

Castagnaro M, J Comp Pathol, 1998; Seixas F, Vet J, 2011; Millanta F, Vet Rec, 2006
Millanta F, Vet Pathol, 2002

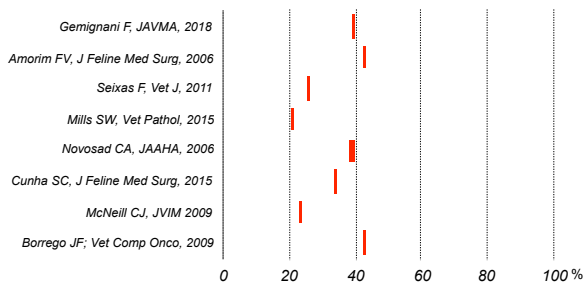


猫の乳腺癌のリンパ管浸潤率



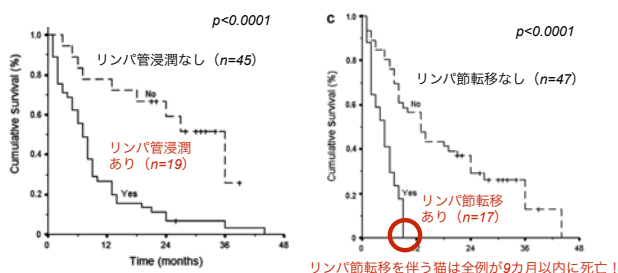


乳腺癌の初診時におけるリンパ節転移率



なんとなく分かっていただけど...

リンパ節転移はやばい...



リンパ節転移を伴う猫は全例が9カ月以内に死亡！

Seixas F, Vet J, 2011

リンパ節転移の全てが短命ではないかも

- 組織学的にリンパ節転移を認めた症例のうち
32% (13/41) はその後の転移を引き起こさなかった
- 乳腺両側切除がリンパ節を越えた転移を予防？



Gemignani F, JAVMA, 2018

小括：リンパ節転移・リンパ管浸潤

- 腫瘍細胞のリンパ節転移 or リンパ管浸潤の有無は強力な予後因子
- 問題点
 - 腋窩リンパ節の取り扱いがまちまち



他にもいろいろ予後因子は報告されているけど...

最も重要な予後因子



臨床的

○腫瘍サイズ

MacEwen EG, JAVMA, 1984; Ito T, J Vet Med Sci, 1996; Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1983
MacEwen EG, J Biol Response Mod, 1984; Borrego JF, Vet Comp Onc, 2009; Amorim FV, J Feline Med Surg, 2006

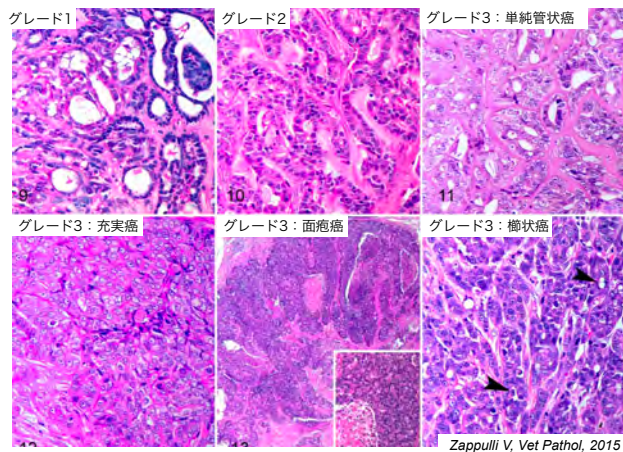
○リンパ節転移 (*リンパ管浸潤)の有無

Seixas F, Vet J, 2011; Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1983; Preziosi R, Res Vet Sci, 2002*
Sarli G, J Vet Diagn Invest, 2003*; Tanabe S, Vet Rec, 2002*; Gemignani F, JAVMA, 2018
Mills SW, Vet Pathol, 2015*

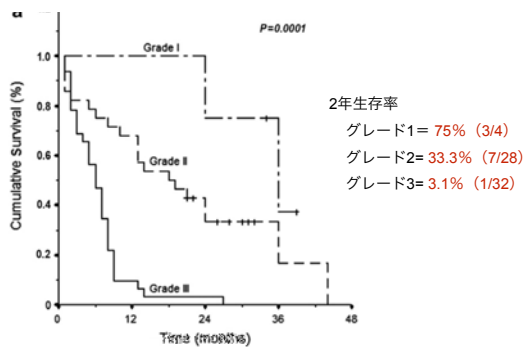
病理学的

○グレード (多形性、管腔形成の有無、核分裂像の数)

Castagnaro M, J Comp Pathol, 1998; Seixas F, Vet J, 2011; Millanta F, Vet Rec, 2006
Millanta F, Vet Pathol, 2002



グレードと予後の関係



Seixas F, Vet J, 2011

高グレード乳腺癌の長期生存は困難

術後1年後の死亡率

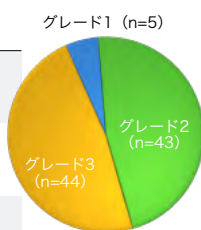
- グレード1 = 0%
- グレード2 = 30~42.4%
- グレード3 = 90~100%

Castagnaro M, J Comp Pathol, 1998
Seixas F, Vet J, 2011



小さくても高グレードなことがある！

グレード	大きさの 中央値	平均 ± SD	範囲
グレード1	1.1cm	1.4 ± 0.9	0.6-2.8
グレード2	2.2cm	2.3 ± 1.2	0.5~5.5
グレード3	3.0cm	3.0 ± 1.5	0.3~7.0



Seixas F, Vet J, 2011

小括：グレード

- グレードは強力な予後因子
- グレード1は比較的まれ
- 小さくても高グレードな乳腺癌がある
- 問題点（病理医の主観）
 - 多形性評価の多様性
 - 核分裂像の数え方（ランダム？ 辺縁を中心に？）
 - Elton & Ellis 分類には腫瘍の脈管内浸潤の記載なし



腫瘍の大きさだけでは不完全

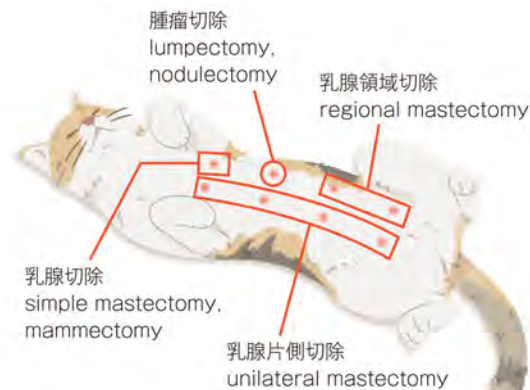
- 下記の因子のコンビネーションで評価するとよい
 - 腫瘍サイズ
 - リンパ節転移（リンパ管浸潤）の有無
 - グレード



概要

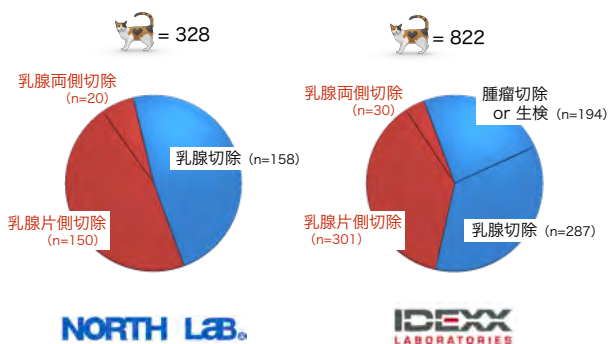
- 犬と猫の乳腺腫瘍発生状況 in Japan
- 猫の乳腺腫瘍 Update
 - 概要のレビューとステージング
 - 予後因子を細かく読んでみる
 - 要となる外科治療
 - 化学療法はどのような症例に、どの薬剤を使用すべきか
 - その他の内科治療





小林哲也, 猫の乳腺腫瘍: 伴侶動物治療指針Vol.10, 石田卓夫監修, 緑書房, 2019, pp20-31, より

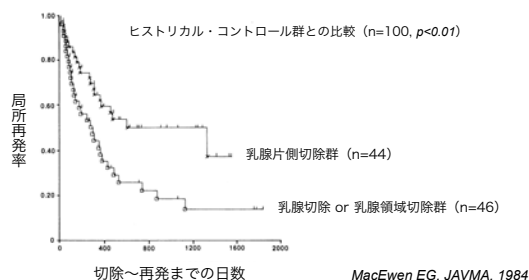
2018年 本邦における猫の乳腺腫瘍摘出の実情



FAMOUS

乳腺片側切除群は再発しにくい

乳腺片側切除を実施した方が術後無再発期間が長い



腫瘍切除 vs. 乳腺片側切除

単変量解析では有意差あり、多変量解析では有意差なし (n=202)

Weijer K, J Natl Cancer Inst, 1983

腫瘍切除 vs. 乳腺片側 or 乳腺両側切除群で有意差なし ($p=0.0901$)

Ito T, J Vet Med Sci, 1996

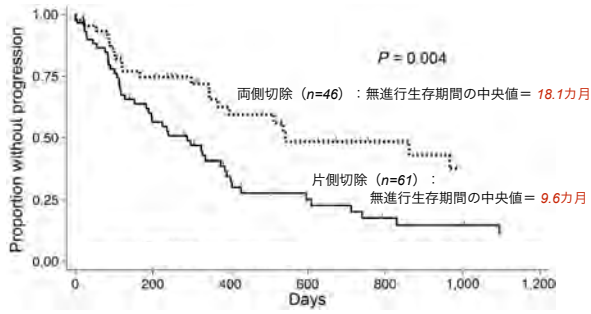
術式は無再発期間および生存期間に影響を与えない

Borrego JF, Vet Comp Oncol, 2009 (Spain)





乳腺片側切除 vs. 乳腺両側切除



Gemignani F, JAVMA, 2018

治療：合併症の発生率

● 両側切除を実施すると、高率に合併症*が発生 ($p=0.027$)

- 乳腺片側切除 = 19.7% (12/61)
- 乳腺両側切除（段階的） = 35.7% (5/14)
- 乳腺両側切除（一括） = 40.6% (13/32)

*合併症：感染および術創離開、漿液腫／血腫、ヘルニア、呼吸困難など



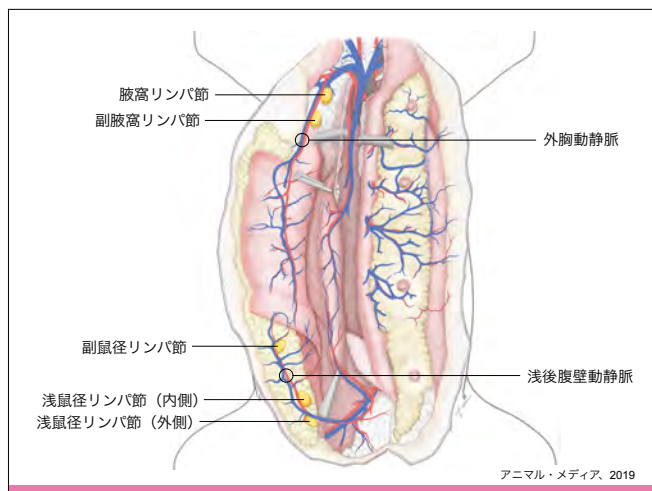
Gemignani F, JAVMA, 2018

14歳齢、避妊雌、雑種猫、右第4乳腺の腫瘍を主訴に来院

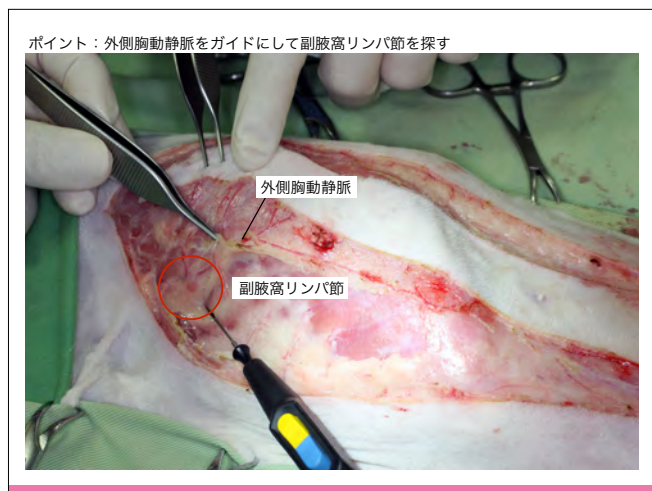


14歳齢、避妊雌、雑種猫、右第4乳腺の腫瘍を主訴に来院

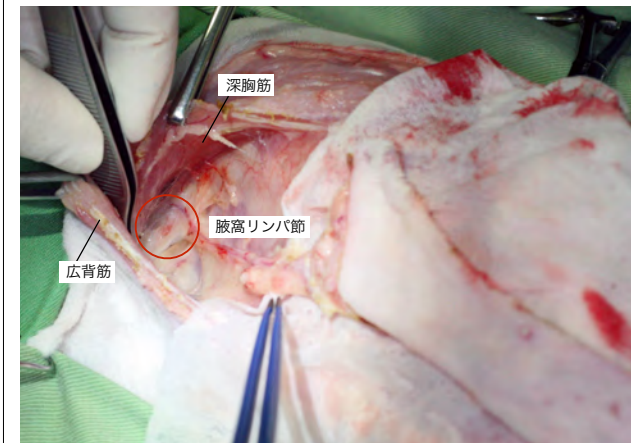


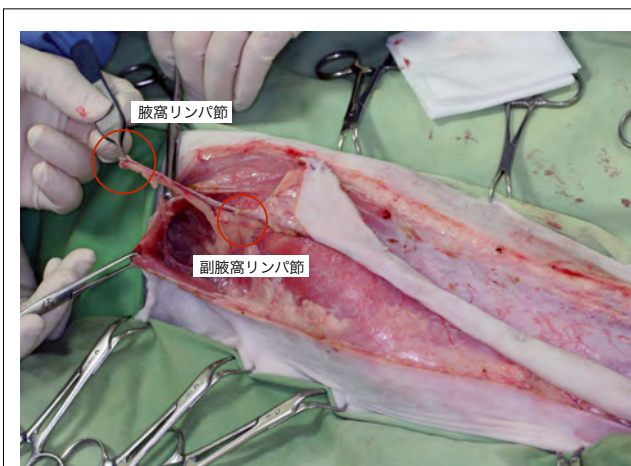


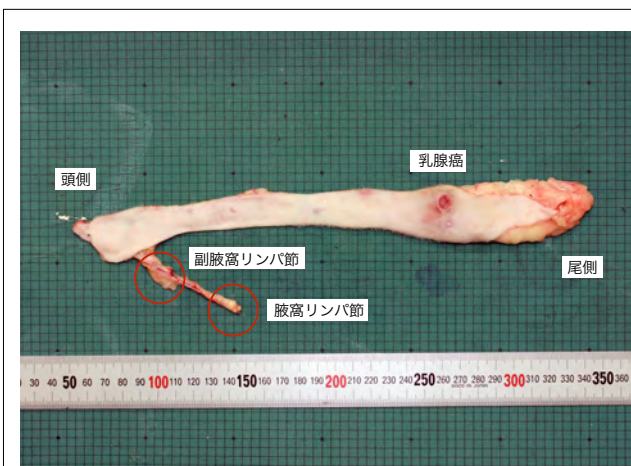












14歳齢、避妊雌、雑種猫、両側乳腺切除後、第2回目のドキシソルピシン投与後



概要

- 🐾 犬と猫の乳腺腫瘍発生状況 in Japan
- 🐾 猫の乳腺腫瘍 Update
 - 🐾 概要のレビューとステージング
 - 🐾 予後因子を細かく読んでみる
 - 🐾 要となる外科治療
 - 🐾 化学療法はどのような症例に、どの薬剤を使用すべきか
 - 🐾 その他の内科治療





変異型 臨床病期分類

ステージ	T (大きさ)	N (領域リンパ節転移)	M (遠隔転移)
1	<2cm	なし	なし
2	2~3cm	なし	なし
3	全て >3cm	転移あり なし	なし
4		全て	あり

McNeill CJ, JVIM, 2009

化学療法の適用例（暫定適用基準）

- 🐾 ○ 術後化学療法として（高リスク症例）
 - 🐾 ステージ2以上の乳腺癌
 - 🐾 グレード2以上の乳腺癌
 - 🐾 脈管浸潤やリンパ節転移を伴っている乳腺癌
- 🐾 △ 肉眼的病変に対し緩和化学療法として



乳腺癌に用いられる主な化学療法剤

- 🐾 ドキソルビシン
- 🐾 カルボプラチン
- 🐾 ミトキサントロン
- 🐾 シクロホスファミド
- 🐾 ゲムシタビン



肉眼的病変に対して

	n	奏効率 (%)	CR (%)	PR (%)	生存期間 (カ月)			引用
					CR+PR	SD+PD	OS	
ドキソルビン+ シクロホスファミド	14	50	0	50	5.0	2.5	3.0	1
ドキソルビン+ シクロホスファミド	11	45	27	18	9.4	2.9	5.0	2

ドキソルビン (25~30mg/m² IV) を第1日目、シクロホスファミド (50~100mg/m² PO) を3, 4, 5, 6日目に投与、3週間毎

1. Mauldin GN, JVIM, 1988, 2. Jeglum KA, JAVMA, 1985

術後化学療法として（コントロールなし）

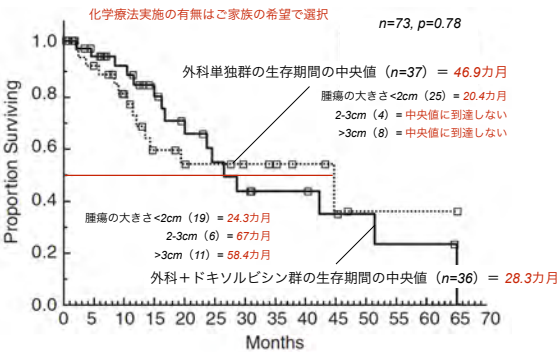
	n	無再発期間の 中央値 (カ月)	生存期間の 中央値 (カ月)	引用文献
回顧的研究 ドキソルビン	67	8.5	15.0	Novosad CA, JAAHA, 2006 (VCOG study)
回顧的研究 ドキソルビン+メロキシカム	23	9.0	15.3	Borrego JF, Vet Comp Oncol, 2009 (Spain)
回顧的研究 ミトキサントロン	12	12.0	16.0	Cunha SC, J Feline Med Surg, 2015 (Brazil)

術後化学療法として（コントロールあり）

	n	無再発期間の 中央値 (カ月)	生存期間の 中央値 (カ月)	引用文献
回顧的研究（非無作為化）				
外科単独	37	12.4	46.9	McNeill CJ, JVIM 2009
外科+ドキソルビン・ベース	36	22.5 (<i>p</i> =0.15)	28.3 (<i>p</i> =0.78)	
回顧的研究（ステージ3）				
外科単独	9	-	12.9	De Campos CB, in vivo, 2014 (Brazil)
外科+カルボプラチン	7	-	14.3 (<i>p</i> =0.883)	

回顧的研究（非無作為化試験）

術後化学療法：ドキソルビン・ベース





術後ドキソルビシンの効果

💡 乳腺片側切除した群では、術後にドキソルビシンを併用した群の方が長期生存 ($p=0.03$)

💡 外科単独群の生存期間中央値 ($n=10$) = 13.8カ月

💡 外科+DOX群の生存期間中央値 ($n=8$) = 66.6カ月



McNeill CJ, JVIM 2009

化学療法を用いると腫瘍死リスク↓

💡 ドキソルビシンを主体とした化学療法によって腫瘍死リスクが低減 ($HR=0.36$, 95%CI: 0.19-0.7)

💡 50.5% (53/105) にドキソルビシン単独 (24)、ドキソルビシン+シクロホスファミド (8)、ドキソルビシン+カルボプラチン (12)、カルボプラチン単独 (3)、その他 (6)



Gernignani F, JAVMA, 2018

小括：化学療法の効果

💡 肉眼的病変

💡 約半数の猫で一過性に奏効する可能性あり？

💡 術後補助治療として

💡 高リスク症例で経験的に投与されているが真の効果は不明

💡 無作為化試験による検証必要

💡 現時点での暫定的な化学療法プロトコール

💡 ドキソルビシン (or カルボプラチン?) プロトコール



概要

💡 犬と猫の乳腺腫瘍発生状況 in Japan

💡 猫の乳腺腫瘍 Update

💡 概要のレビューとステージング

💡 予後因子を細かく読んでみる

💡 要となる外科治療

💡 化学療法はどのような症例に、どの薬剤を使用すべきか

💡 その他の内科治療



トセラニブによる治療



🐾 猫におけるトセラニブの第2相試験 (n= 14)

🐾 2.8mg/kg 月・水・金に経口投与

🐾 生物学的有用率= 57.1%

🐾 CR= 1, PR= 2, ST= 5

🐾 71.4% (10/14) で有害事象を確認

🐾 軽度な骨髄抑制および胃腸障害 (10) 、肝酵素上昇 (2) 、心毒性 (1)



Harper A, J Feline Med Surg, 2016

第298病日：多発性肺転移を確認

8歳齢、避妊雌、雑種猫、右鼠径リンパ節転移を伴う多発性乳腺癌



第345病日：トセラニブを開始



第364病日：部分奏効を確認

トセラニブ開始から29日後



第621病日：明らかな進行

トセラニブ開始から267日後



第640病日：わずかに胸水の出現

トセラニブ開始から295日後



第668病日：顕著な胸水貯留

トセラニブ開始から323日後



まとめ：猫の乳腺腫瘍アップデート

- 🐾 猫の乳腺に発生する腫瘍の80%が乳腺癌
- 🐾 乳腺片側切除 or 両側切除が治療の要
- 🐾 化学療法の効果は正確には不明
- 🐾 腫瘍が小さなうちに適切に治療すれば長期生存も可能
 - 🐾 大きさ、リンパ節転移の有無、グレードの3つを総合的に評価



ねこ乳がんキャットリボン運動主旨

🐾 乳腺腫瘍の早期発見および適切な治療法を普及することで「乳がんで苦しむ猫をゼロにすること」

🐾 キャットオーナー向け

🐾 獣医師向け

🐾 JVCOGとしての活動



Cat Ribbo

10月22日はキャットリボンの日

活動：その1

🐾 キャットオーナー向け

🐾 猫の乳腺にしこりを見つけたら、大きくなるのを待たず
小さなうちに（直径2cm以内）、かかりつけの動物病院に
行くことを啓発



毎日新聞全国版（2019年）



北海道新聞（2019年）



AERA（2019年）

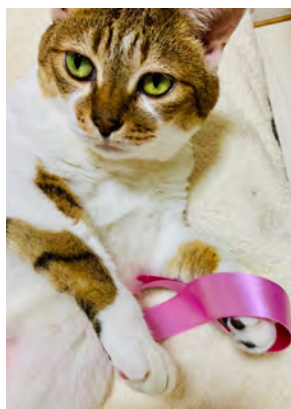
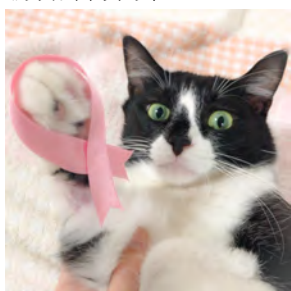


ねこは人と人をつなぐ…

2月21日 NHK総合でオンエア 坂本美雨さんと”さば美”ちゃん



#catribbon
#キャットリボン
#キャットリボン運動
#リアルキャットリボン



活動：その2

🐾 獣医師向け

- 🐾 乳腺腫瘍切除あるいは乳房切除ではなく、片側全摘出術を実施することで再発や転移を予防できる可能性を啓発
- 🐾 腋窩リンパ節の摘出法を啓発
- 🐾 高リスク症例に関しては化学療法を検討することを啓発



活動：その3

- 不明な点が多い猫の乳腺癌の研究を推進
 - 実はまだよく分かっていない化学療法の効果???
 - 海外の研究ばかり… 本邦での治療成績は???
 - 腋窩リンパ節の切除で予後は変わる???



一般社団法人
日本獣医がん臨床研究グループ
Japan Veterinary Co-operative Oncology Group

主催・後援団体

- 主催
 - 獣医がん臨床研究グループ (JVCOG)
- 後援
 - 日本ねこ医学会
 - 獣医麻酔外科学会
 - 日本獣医がん学会
 - 公財) 日本小動物医療センター付属 日本小動物がんセンター



設立会員

zoetis

ゴールドスポンサー



シルバースポンサー



一般社団法人
日本獣医がん臨床研究グループ
Japan Veterinary Co-operative Oncology Group

「乳がんで苦しむねこをゼロにする」

ねこの乳がんは、お家で見つける病気です

Cat Ribbon