

平成 30年3月16日(金)

午後 10時～12時

場所 葉月会セミナールーム(北摂夜間救急動物病院)

## 志学会 3月・月例会

演題 犬と猫の乳腺腫瘍

～知っておくべきこと、やるべきこと、  
やってはいけないこと

講師 神戸ピア動物病院  
(獣医腫瘍科認定医I種)  
長田 雅昭 先生

## 犬と猫の乳腺腫瘍 2018

知っておくべきこと  
すべきこと  
してはいけないこと

神戸ピリア動物病院/神戸動物医療センター(神戸市)  
メイ動物病院(大阪市)  
神戸大学大学院医学研究科(神戸市)

長田雅昭

Department of Internal Medicine, Biomed, Division of Radiation Oncology, Kobe University Graduate School of Medicine

Kinki Animal Medical training Institute & Veterinary Clinic

KOBÉ PIRIA ANIMAL HOSPITAL

### 犬の乳腺腫瘍 プロフィール

- 雌犬に最もよく発生する腫瘍  
(雌犬の全腫瘍中52%がMGT)
- 198.8/10万頭の発生率
- 発生年齢: 中央値10~11歳
- ホルモン依存性あり
- 50%良性、50%悪性

### 犬の乳腺腫瘍(国内)

- n=171
- 良性:悪性=61%:39%
- Stage I:II:III = 78%:13%:8%
- 発生年齢:9.5歳(5ヵ月~19.8歳)
- 体重中央値:5.6kg←小型犬に多い
  - M・ダックス(22.8%)
  - シーズー(8.2%)
  - CM・パピヨン・W・コーギー・T・プードル

入江ら, 日本獣医師会年次大会, 2011

### 犬の乳腺腫瘍 避妊手術との関連

MGT発生率

初回発情前に卵巣子宮摘出術実施	: 0.05%
発情1回後に	: 8%
発情2回以降に	: 26%

Schneider R et al, Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival, JNCI, 1969

### その他の影響について

- 成長後のOHEにMGTの予防効果なし  
*MiSdorp W, Progestagens and mammary tumors in dogs and cats, Acta Endocrinol, 1991*
- OHEが新規良性乳腺腫瘍の発生を有意に低下させる  
*Kristiansen VM et al, Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trials, JVIM, 2013*
- 肥満もMGTの発生と関連あり  
*Sorenmo KU, Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary gland neoplasia, Vet Pathol, 2011*

### 乳腺腫瘍とホルモン依存性

エストロゲン受容体(ER)とプロゲステロン受容体(PR)

正常な乳腺上皮組織に存在する

● 良性腫瘍では増加している  
犬で多い、猫では稀

● 悪性腫瘍では減少している  
犬ではER/PRが様々、ほとんどの猫ではER/PR陰性

● 転移病変(犬・猫)でER/PR陽性は稀

	Total	Examined*	ER	PR	ER/PR
Phyllodes tumor	1	0	-	-	-
Adenoma	17	14	2	3	1
Benign MT	11	9	3	5	3
Adenocarcinoma	18	14	2	4	2
Sarcoma	3	2	2	1	0
Malignant MT	4	7	1	1	1
Total	56	46	10	14	7

\* examined for immunohistochemistry; MT, mixed tumor

MacEwen EG et al: Estrogen Receptors in Canine Mammary Tumors. Cancer Res, 1982  
Toniti W et al: Immunohistochemical Determination of Estrogen and Progesterone Receptors in Canine Mammary Tumors. APJCP, 2009

## 犬の乳腺腫瘍 予後因子

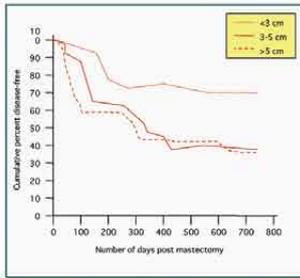
### 予後不良

- リンパ節転移orその他への転移
- 炎症性乳癌
- 癌肉腫or腺管癌
- 高グレードの腫瘍and/or脈管浸潤
- 原発腫瘍が3cm以上
- 深部組織への浸潤and/or固着
- AgNORcountが高い
- エストロゲン受容体陰性
- 潰瘍
- リンパ系細胞の活性欠如

## 予後因子

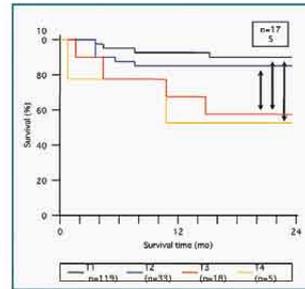
- 臨床所見  
TNM分類、ステージ分類  
*伊東 (2006), Santos AA (2013), Jeffrey C (2003)*  
*Gundim LF (2016), Yamagami H (1996)*
- リンパ節転移の有無  
*Szczubial M (2011), Yamagami H (1996)*  
*de Araujo MR (2015)*
- 遠隔転移の有無  
*Szczubial M (2011), Yamagami H (1996)*
- 病理組織診断
  - 良悪、脈管内浸潤、グレード
  - × 診断名、分裂指数*Betz D (2012), Santos AA (2013), Jeffrey C (2003), Yamagami H (1996)*

## Volume



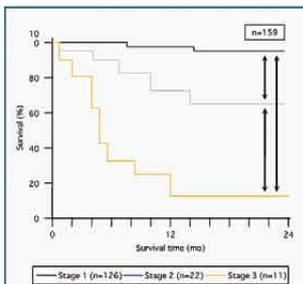
Kaplan-Meier disease-free interval curve comparing tumor size after mastectomy in 54 dogs with locally invasive, malignant mammary tumors. Dogs with tumors smaller than 3 cm in diameter (n=16) had significantly longer disease-free intervals than dogs with tumors 3 to 5 cm (n=20) or larger than 5 cm (n=18); p<0.04. (From Kurzman ID, Gilbertson SR: *Semin Vet Med Surg* 1:25-32, 1986.)

## Dogs with Smaller Tumors Have a Longer Survival Time



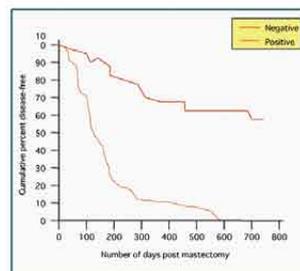
Survival curves for dogs with mammary carcinomas treated with surgery, according to tumor size. Dogs with tumors smaller than 5 cm (T1-T2) survive longer. (From Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M: Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J Vet Med Sci* 58: 1079-1083, 1996, with permission)

## Dogs with Low-Stage Tumors Have a Longer Survival Time

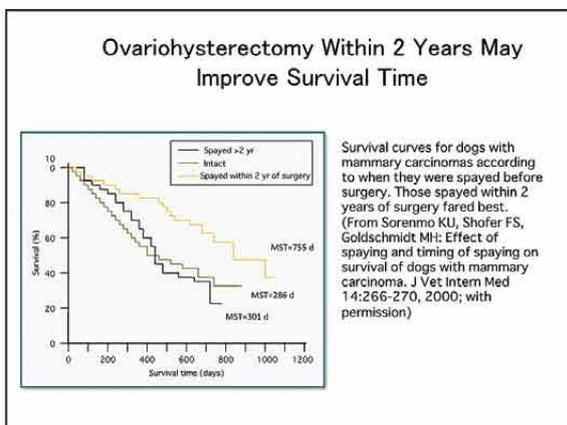
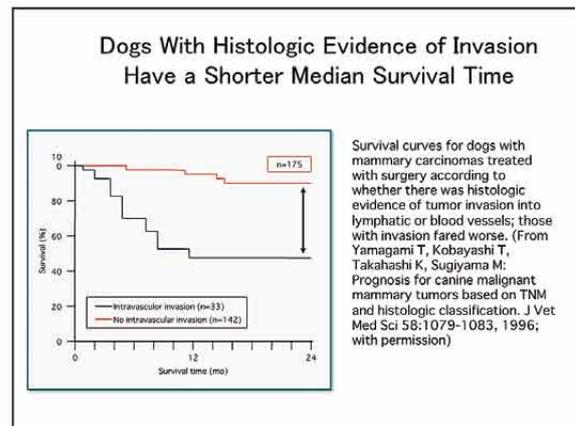
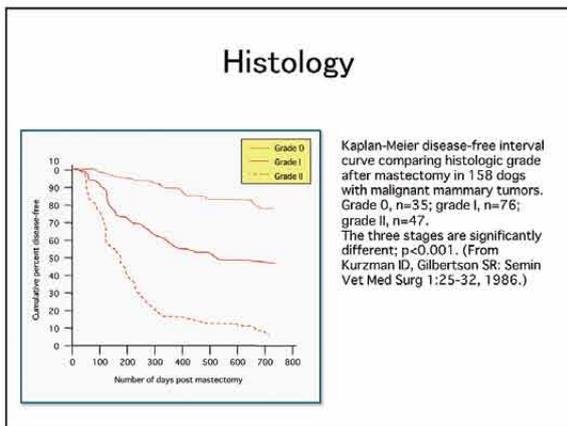
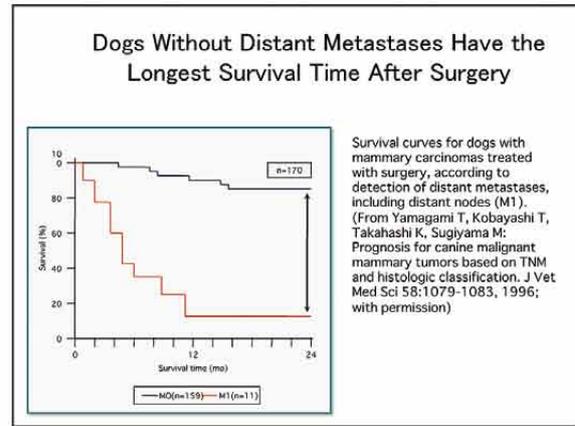
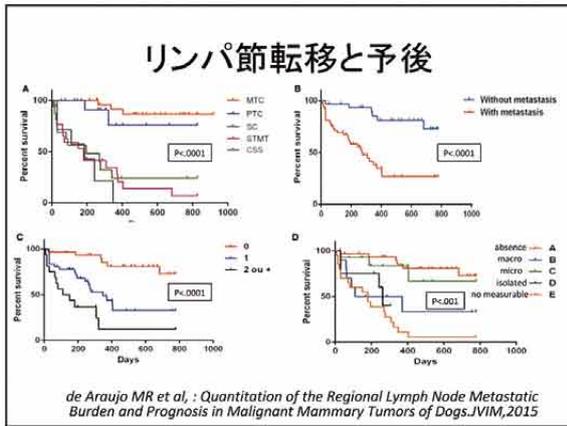


Survival curves for dogs with mammary carcinomas treated with surgery, according to tumor stage (TNM). (From Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M: Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J Vet Med Sci* 58:1079-1083, 1996, with permission)

## Lymph Nodes



Kaplan-Meier disease-free interval curve comparing lymph node metastasis after mastectomy in 45 dogs with malignant mammary tumors. Dogs in which the lymph nodes tested negative (n=26) had a significantly longer disease-free interval than those in which the lymph nodes tested positive (n=19); p<0.001. (From Kurzman ID, Gilbertson SR: *Semin Vet Med Surg* 1:25-32, 1986.)



- ### 犬の乳腺腫瘍 診断手順
- 問診・視診・触診
  - 画像診断 (X線・超音波・CT)
  - 細胞診・病理組織診断
  - 血液検査 (全血・血清生化学)

## TNM分類(合理的腫瘍診断)

がんの可能性

T 原発腫瘍

N 領域リンパ節

M 遠隔転移

Stage 進行度

S 全身状態

PGLV 付加情報

予後予測 治療法決定

## 犬の乳腺腫瘍 症例

● マルチーズ・避妊雌・  
9歳・2.5kg

2ヶ月前に左側第3、4乳腺  
の腫瘍に気付いた。  
その後、第4乳腺の腫瘍が  
急速増大。



## T: 原発腫瘍

- 第4乳腺  
1.5×3.5×1.0cm  
皮膚固着(+)  
筋固着(-)  
炎症あり
- 第3乳腺  
Φ0.8cm  
皮膚・筋固着なし



## 犬の乳腺腫瘍 TNM分類

### T: 原発腫瘍

T0	腫瘍は認められない	
T1	最大直径が3cm未満の腫瘍	
T2	最大直径が3~5cmの腫瘍	
T3	最大直径が5cm以上の腫瘍	
T4	大きさに関係なく、炎症性乳癌	
a 固着なし	b 皮膚に固着	c 筋に固着
多発性腫瘍は別に分類すべきである		

## N: 領域リンパ節



腋窩リンパ節(-)



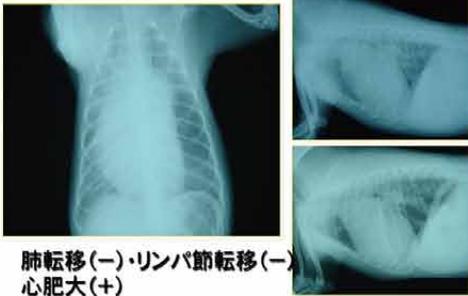
鼠径リンパ節(-)

## 犬の乳腺腫瘍 TNM分類

### N: 領域リンパ節 (腋窩・鼠径リンパ節)

N0	RLNに浸潤を認めない
N1	患側リンパ節に浸潤
N2	両側リンパ節に浸潤
a 非固着	b 固着
(-)は組織学的に陰性、(+)は組織学的に陽性	

### M:遠隔転移



肺転移(-)・リンパ節転移(-)  
心肥大(+)

### 犬の乳腺腫瘍 TNM分類

#### M:遠隔転移

M0 遠隔転移は認められない

M1 遠隔転移が認められる(転移部位)

### 犬の乳腺腫瘍TNM分類(Stage分類)

Stage	T	N	M
I	T1a,b,c	N0(-), N1a(-), N2a(-)	M0
II	T0 T1a,b,c T2a,b,c	N1(+) N1(+) N0(+), N1a(+)	M0
III	T3a,b,c T1に関係なく	N1に関係なく N1b,N2b	M0
IV	T, N1に関係なく		M1

### 細胞診

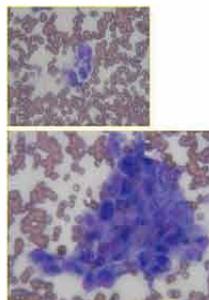
#### ● 犬の乳腺腫瘍の細胞診

目的:乳腺由来の確認

良悪の判定は困難なことが多い  
明らかな悪性は診断できる

### 細胞診

乳腺由来の確認  
(異型度中程度)  
炎症や他の腫瘍は否定的



### 全身状態

- 心疾患あり  
(ACE-I、利尿剤の内服中)
- 血液検査では、軽度貧血のみ  
(RBC:518万/ $\mu$ l, PCV:37.6%, HGB:13.4g/dl)

## 臨床診断

犬の乳腺の悪性腫瘍疑い  
T2b N0 M0 Stage II  
心疾患あり

## 犬の乳腺腫瘍 外科療法

1. 腫瘍のみの切除(lumpectomy)
2. 腫瘍とその周囲のみの乳腺組織の切除 (simple mastectomy)
3. 腫瘍・その周囲の乳腺組織・リンパ管等を含む周囲組織と所属リンパ節等の切除(enbloc dissection)
4. 2～3乳頭部分の乳腺切除(half chain removal)
5. 片側の第1～5乳頭部乳腺切除＋所属リンパ節の切除 (unilateral mastectomy)
6. 両側乳腺全切除

## Effect of Surgery on Outcome for Dogs with Mammary Tumors

Type of Surgery	Number of Dogs	Number Alive at 2 Years	2-Year Survival (%)
Mass removal	56	52	92.9
Mamnectomy	64	56	87.5
Ipsilateral mastectomy	25	21	84.0
Bilateral mastectomy	24	21	87.5

Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K, Sugiyama M: Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. J Small Anim Pract 37:462-464, 1996

## 犬の乳腺腫瘍 放射線療法

- 現在のところ明確なエビデンスなし。
- 考えられる適応例  
マージン(+)で再手術不可  
炎症性乳癌の緩和療法

## 犬の乳腺腫瘍 化学療法

- 現在のところ、明確なエビデンスなし
- Doxorubicin ± Cyclophosphamide  
Cisplatin or Carboplatin  
Doxorubicin  
Mitoxantrone, Ifosfamide

## 犬の乳腺腫瘍 治療

- 外科治療: 第一選択  
分房切除術、片側乳腺切除術  
MGT切除時のOHEでも生存期間延長?
- 化学療法: ADM, CPM, CDDP, CBDCA, ピロキシカム
- 放射線療法: 緩和的

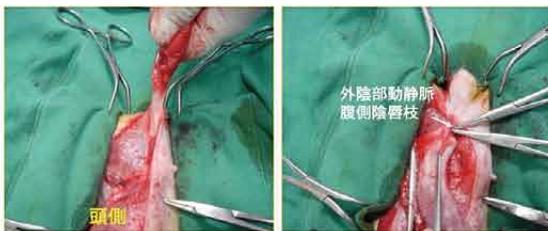
### 犬の乳腺腫瘍 外科治療



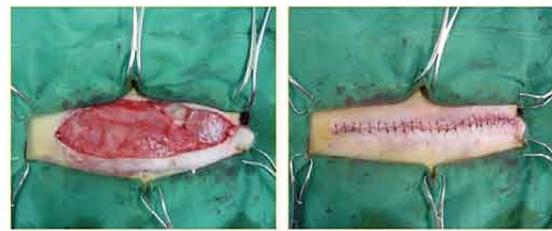
### 犬の乳腺腫瘍 外科治療



### 犬の乳腺腫瘍 外科治療



### 犬の乳腺腫瘍 外科治療



### 乳腺取り残し例



### 炎症性乳癌(IMC)

- 「激しい炎症を伴っているように見える  
特殊な乳癌の臨床診断名」
  - 発生年齢中央値: 10~11歳
  - 発生は稀 (7.8%)  
33/418頭 (7.8%)の乳腺の過形成の腫瘍中  
33/188頭 (17.7%)の悪性乳腺腫瘍中  
23/33頭は未避妊
- 病理組織検査では、周囲に炎症を伴い  
皮膚リンパ管に浸潤した悪性乳腺腫瘍
- 緩和的治療後の平均生存期間25日  
*Alenza P et al : Inflammatory Mammary Carcinoma  
in Dogs 33 Cases (1995-1999), JAVMA, 2001*
- 遠隔転移  
初診時転移率 28~32%  
リンパ管転移も含めた初診時転移率 81%  
*Ellis LM et al : Inflammatory breast cancer : advances in therapy. Semin Surg Oncol. 1988*
  - エストロジェンレセプター陰性 (n=21)
- Pena L et al . Breast Cancer Res Treat, 2003*

## 犬の炎症性乳癌

- 原発性炎症性乳癌(42~60%)
- 二次性炎症性乳癌  
術後性炎症性乳癌(33~35%)  
術後48日(16~152日)  
非術後性炎症性乳癌(5~24%)

Perez Alenza MD et al, (2001)  
Marconato L, (2009)

## 炎症性乳癌の診断

- 特徴的な臨床所見  
急速増大、皮下に棒状あるいは板状の硬固な腫瘤  
発赤、熱感、疼痛、搔痒を伴うことが多い  
対側乳腺へ増殖したり、乳腺の無い領域まで浸潤  
腫瘤周囲の腫脹や四肢浮腫  
初診時に肺転移やリンパ節転移、血液凝固異常を伴うことがある
- 細胞診or病理組織検査で悪性度の高い乳腺腫瘍を確認  
細胞診では多形性に富む悪性乳腺上皮細胞がみられる  
細胞間結合が乏しいため、独立円形細胞との鑑別が困難なことがある  
病理組織検査では、皮膚リンパ管への腫瘍細胞浸潤や周囲組織の浮腫が認められる



## 炎症性乳癌の治療

- 根治は困難→緩和療法  
化学療法の反応は悪い  
DXR-based(n=3) MST:7日  
Piroxicam(n=7) MST:185日  
MTX-based(n=7) MST:57日  
ステロイド or Piroxicam(n=23) MST:35日  
外科手術は禁忌

Carlos H.de M.Souza (2009)

Clemente M(2009)

## 炎症性乳癌治療

- 全例でCox-2の上昇

Piroxicam  
PFS中央値:183日  
PFS平均値:171日  
MST中央値:185日  
MST平均値:174日  
Chem(DXR-based)  
MST:7日

Animals	Treatment	Cox-2 %	Survival (days)
1	DXR*	33.3	6
2	Euthanasia	46.1	0
3	Piroxicam	28.7	191
4	Piroxicam	69.7	185
5	Piroxicam	69.2	199
6	Piroxicam	74.6	238
7	DXR*	82.6	7
8	Piroxicam	54.0	128
9	Piroxicam	77.9	153
10	Piroxicam	39.0	137
11	Euthanasia	69.2	0
12	DXR**	41.3	30

Carlos H.de M.Souza et al : Inflammatory Mammary carcinoma in 12 dogs: Clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. Can Vet J, 2009



## 緩和的放射線療法を実施した炎症性乳癌の1例

## 猫の炎症性乳癌(FeIMC)

- 猫にも炎症性乳癌は存在する  
術後炎症性乳癌  
臨床症状と組織学的所見は犬と類似  
10,15,45日後に安楽死。
- Ki-67 3例とも上昇  
エストロゲン受容体3例陽性  
(うち1例はバイオプシーで陰性、  
剖検で陽性)  
プロゲステロン・アンドロゲン受容体は3例とも陽性



Case 2: secondary inflammatory mammary carcinoma. Erythema and necrotic debris after radical mastectomy. Histological section of primary mammary tumour.

Perez-Alenza MD et al : First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinical, pathological and immunohistochemical characteristics of three cases. Breast Can Res, 2004

## 猫の乳腺腫瘍



日本獣医がん研究会  
I種認定医

神戸ピア動物病院  
長田雅昭

## 猫の乳腺腫瘍

- 雌猫では3番目に多い腫瘍  
*Sorenmo KU et al, Small animal clinical oncology 5th, 2013*  
*Dorn CR et al, J Natl Cancer Inst, 1968*
- 発生率: 25.4/10万頭  
*Dorn CR et al, J Natl Cancer Inst, 1968*
- 90%が悪性
- 平均発生年齢: 10~14歳
- 好発猫種: シヤム猫(約2倍)  
*Hayes HM et al, Vet Rec, 1981*

## 猫の乳腺腫瘍と雌性ホルモン

- 避妊猫: 未避妊猫 = 0.15 : 0.60 (相対リスク)  
*Dorn CR et al, J Natl Cancer Inst, 1968*
- 避妊時による発生リスクの減少  
<6カ月: 7~12カ月: 13~24カ月 = 91% : 86% : 11%  
*Overley B et al, JVIM, 2005*
- プロゲステロン投与により発症リスク上昇  
*Sorenmo KU et al, Small animal clinical oncology 5th, 2013*
- エストロゲン・プロゲステロン受容体  
癌では低い、過形成・腺腫では高い  
*Sorenmo KU et al, Small animal clinical oncology 5th, 2013*  
*Millanta F et al, Res Vet Sci, 2005*

## 猫の乳腺腫瘍 避妊手術との関連

- 乳腺癌の中で未避妊の猫の方が有意に多い(=2.7倍)
- 未避妊に対して6ヶ月以前にSpay:  
MGT発生リスク91%減少
- 未避妊に対して1歳以前にSpay:  
MGT発生リスク86%減少
- 出産回数は、無関係

*Overley B et al : Association between Ovariectomy and Feline Mammary Carcinoma. JVIM, 2005*

## 猫の乳腺腫瘍 予後因子

- 予後不良  
リンパ節転移orその他への転移  
腫瘍の大きさとステージ(直径3cm以上)  
高グレードの腫瘍  
(未分化、有糸分裂指数の増加、壊死など)  
保存的な手術  
品種(シヤム、三毛は悪い)  
高齢  
AgNORcountが高い  
脈管リンパ管浸潤

## 予後因子

- 年齢・品種は予後に無関係
- 腫瘍サイズが最も関連(P<0.001)  
直径2cm以下生存期間3年以上(n=54)  
2~3cm生存期間2年(n=19)  
3cm以上生存期間6ヶ月(n=18)
- 術式の違い(P<0.01)  
conservative(腫瘍とその隣接する乳腺)とradical(全4乳腺とリンパ節)では、生存期間の有意差なし、再発までの期間には有意差あり

*MacEwen EGら, JAVMA 185:201-204, 1984*

## 予後因子

### ● 腫瘍の大きさ

3cm < MST 12ヶ月 (3~54ヶ月)

3cm > MST 21ヶ月 (4~12ヶ月)

*Feline mammary adenocarcinoma  
: tumor size as a prognostic indicator.  
Viste et al, Can Vet J, 2002*

## 予後因子

- 腫瘍サイズ(最大直径)
- リンパ節転移
- リンパ管浸潤
- 組織学的グレード

*Zappulli V et al : Prognostic Evaluation of Feline Mammary Carcinomas: A Review of the Literature. Vet Pathol, 2014*

## 猫の乳腺腫瘍 外科療法

### ● 第一選択

conservative (腫瘍とその隣接する乳腺)と radical (全4乳腺とリンパ節)では、生存期間の有意差なし、再発までの期間には有意差あり

*MacEwen EG et al : Prognostic factor for feline mammary tumors. JAVMA, 1984*

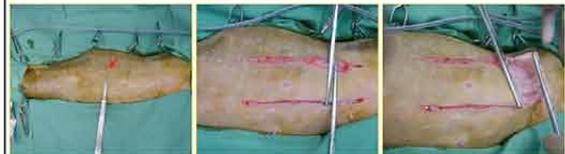
## 猫の乳腺腫瘍 放射線療法

- 現在のところ、
- 明確なエビデンスなし

## 猫の乳腺腫瘍 化学療法

- ACプロトコール  
測定可能な腫瘍  
胸部転移のある猫14頭中 3頭CR 2頭PR  
*Jeglum et al, JAVMA, 1985*
- Doxorubicin  
測定可能な腫瘍  
14頭中9頭 PR  
MST = 31wks  
腫瘍消失期間は延長するが、生存期間の延長はなし  
*Stalwijk et al, AntiCancer Res, 1998*
- Doxorubicin±Cyclophosphamide
- Carboplatin

## 猫 片側乳腺切除術



### 猫 片側乳腺切除術



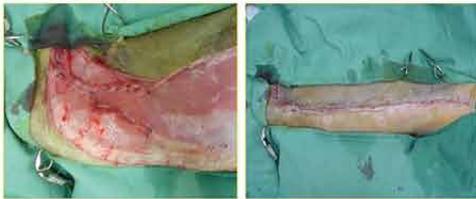
後浅腹壁動静脈

前浅腹壁動静脈

### 猫 片側乳腺切除術



### 猫 片側乳腺切除術



片側乳腺切除術を実施した  
猫の乳腺腺癌17例の予後検討;  
2000～2008

術前放射線療法+外科療法  
を実施した  
再発性猫乳腺腺癌の1例