

①

がん診療連携拠点病院研修会
今年度のテーマ「がん治療と在宅医療」

第20回 広島北キヤンサーネット研修会

プログラム

講演Ⅰ

『最近の乳がん治療と遺伝性乳がんについて』

広島市立安佐市民病院 乳腺外科部長
船越 真人 先生

講演Ⅱ

『地域に密着したがん医療を目指して
ー在宅連携を含めた取り組みー』

米子医療センター副院長
山本 哲夫 先生

日時

平成 25 年
7月23日(火) 19:00~20:30

場所

広島市立安佐市民病院
南館3階 講堂

②

最近の乳がん治療と遺伝性乳がんについて

広島市立安佐市民病院 外科

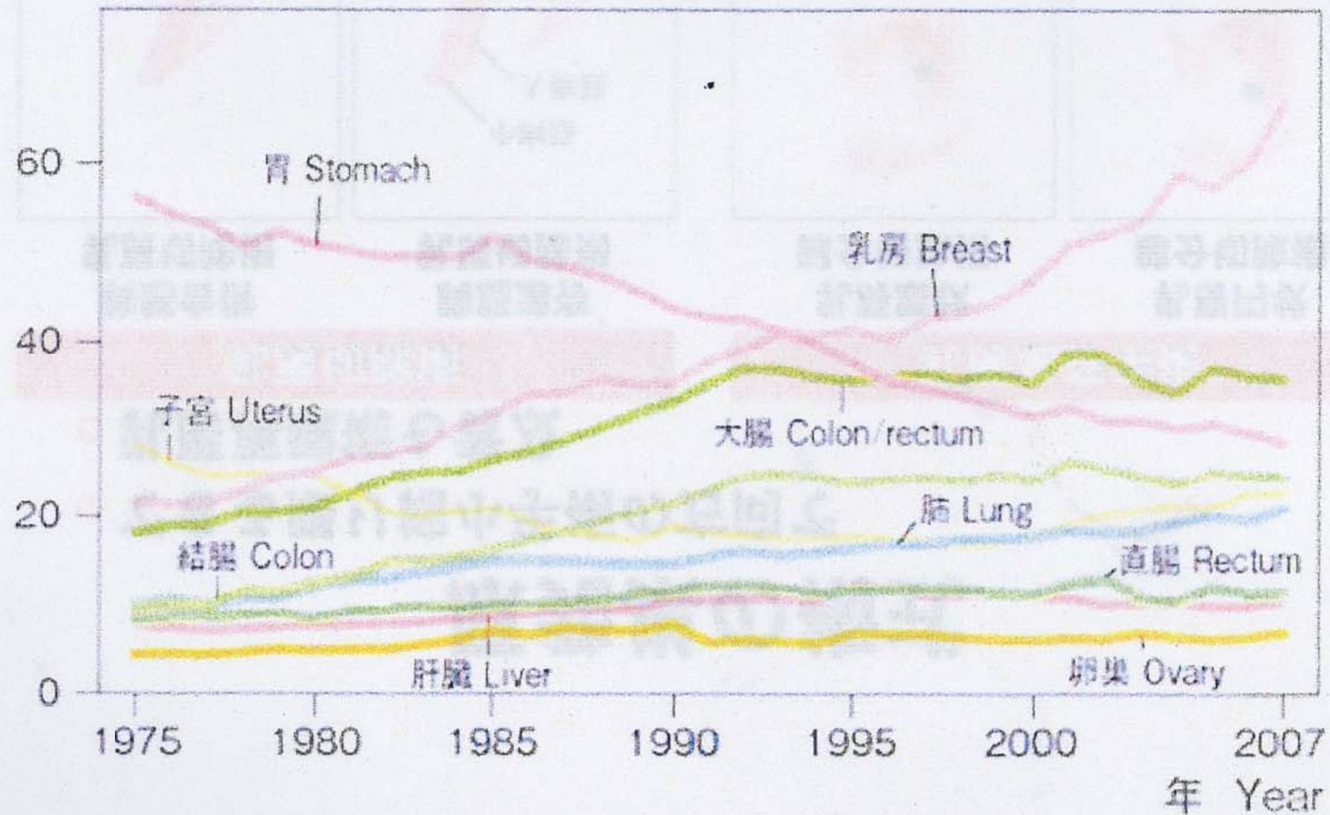
船越真人



3

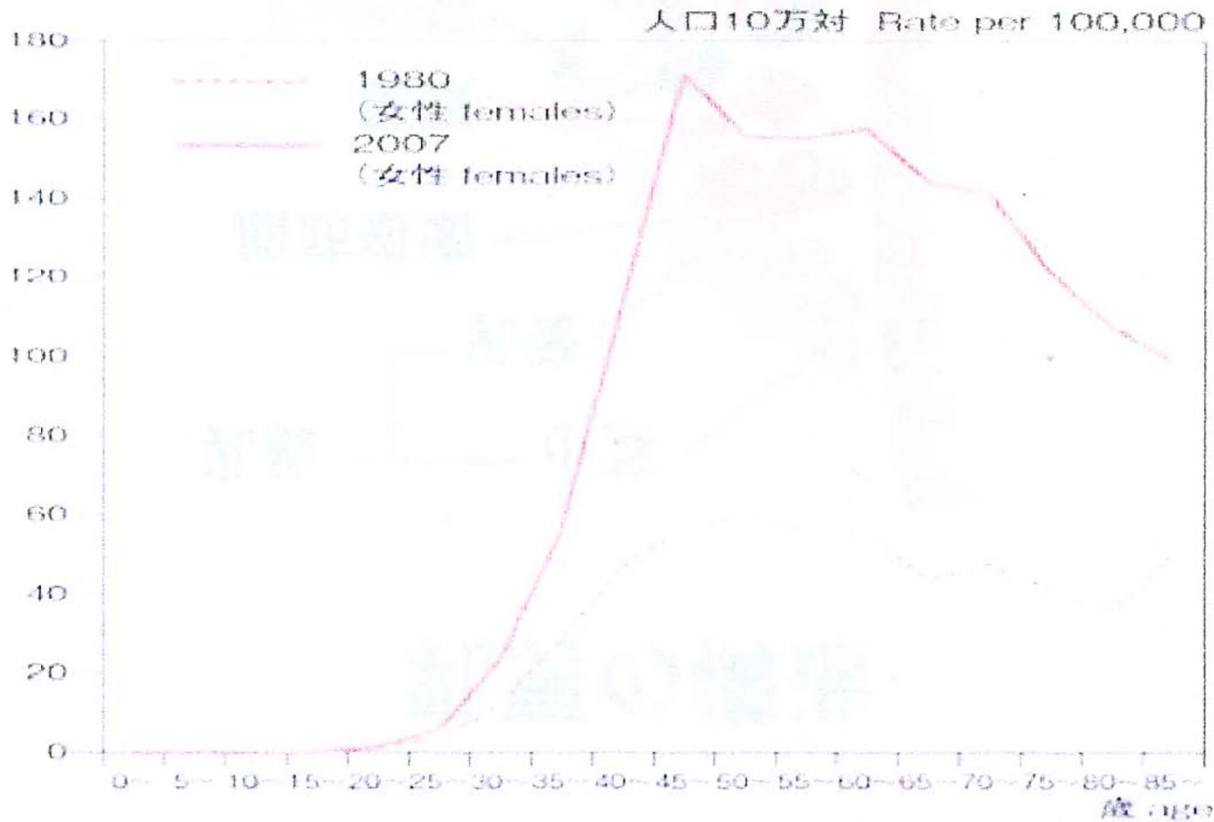
日本人女性の癌罹患率

人口10万対 (対数) Rate per 100,000 (log scale)



公益財団法人がん研究振興財団「がんの統計'12」

年代別乳癌罹患率



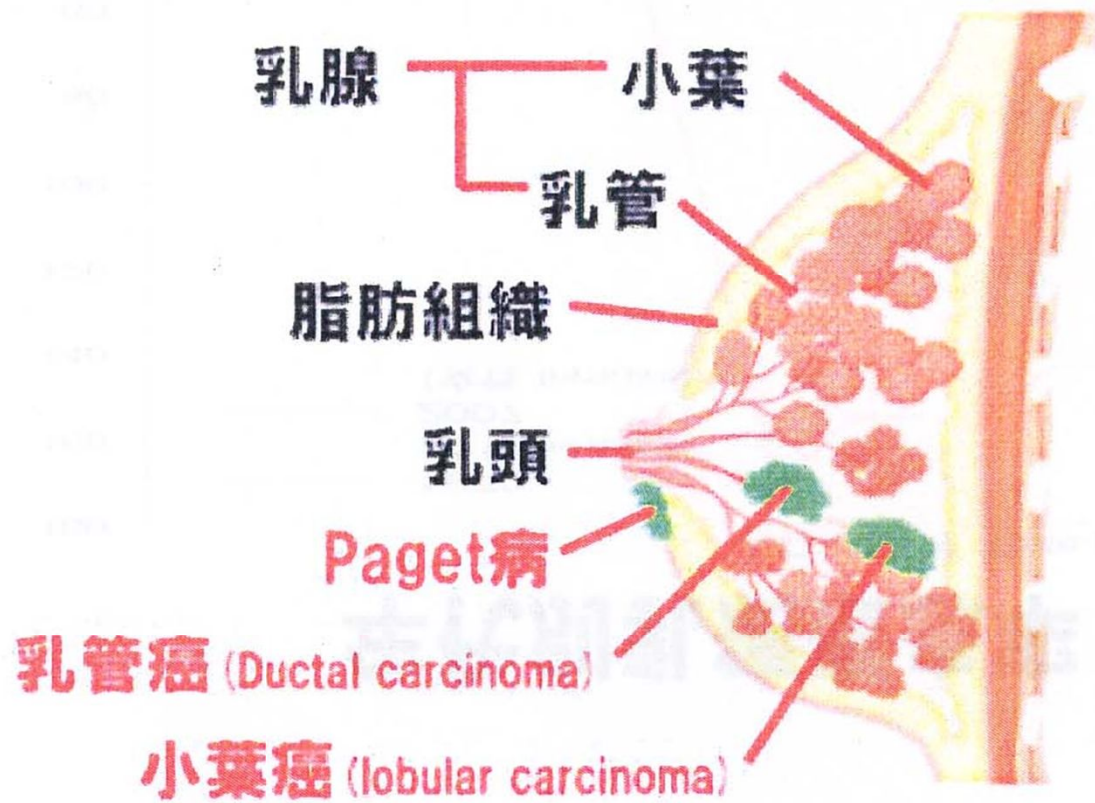
公益財団法人がん研究振興財団「がんの統計'12」

日本人の乳癌は増えている

- 年間約6万人が新たに罹患（女性の第1位）
 - ・ピークは45-49歳
- 年間1万人以上が乳癌で死亡
 - ・2011年は12,731人（女性の第5位）



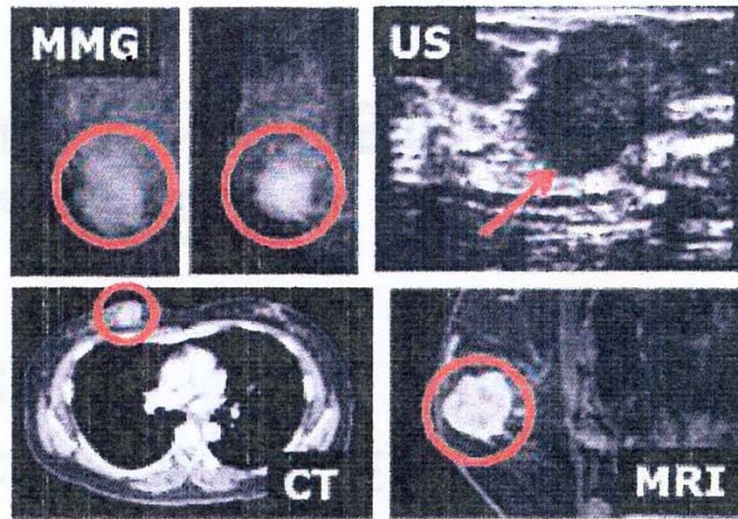
乳房の構造



診断

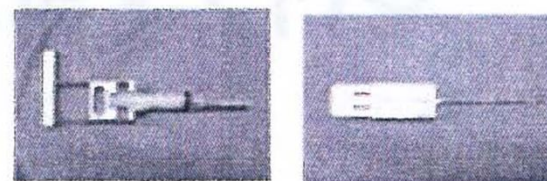
○画像診断

- マンモグラフィ
- 超音波検査
- 造影CT
- 造影MRI



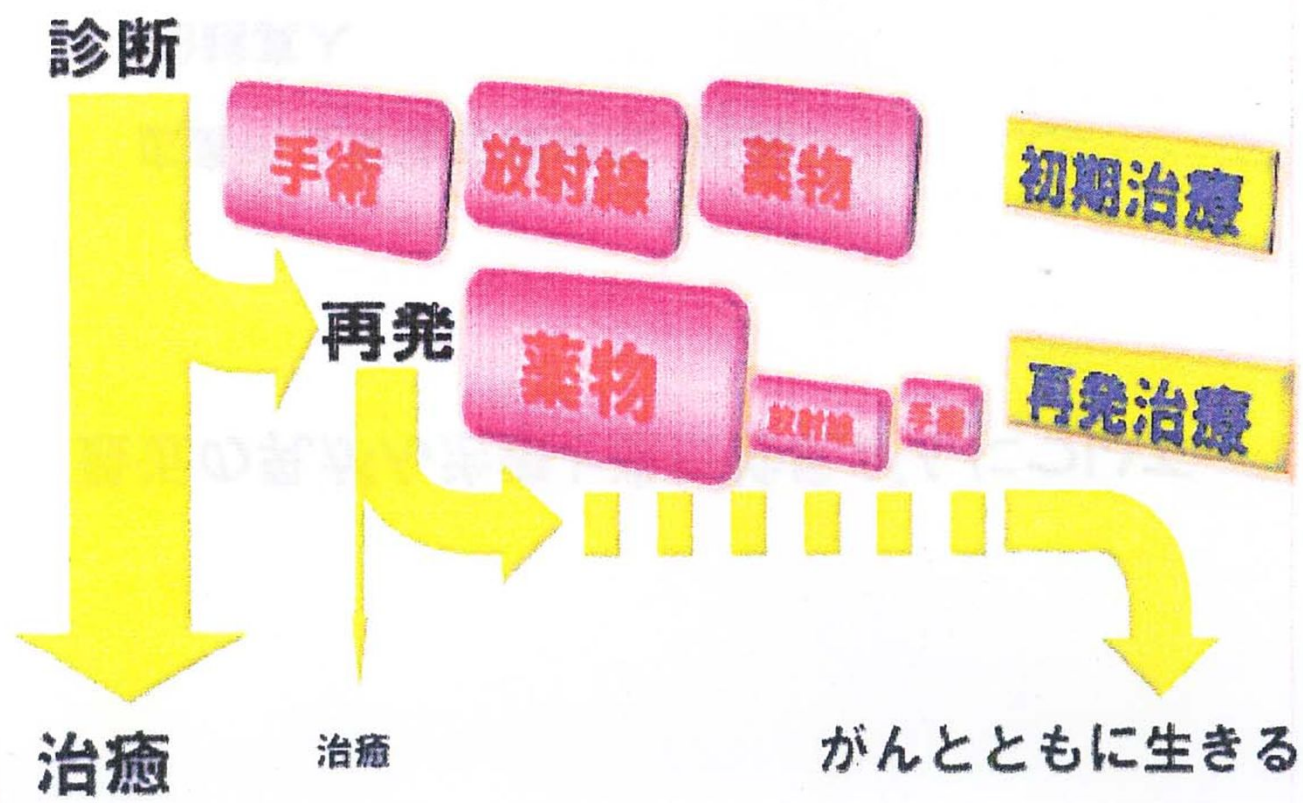
○病理診断

- 穿刺吸引細胞診 (FNA)
- 針生検 (CNB)



⑧

乳癌治療の流れ



診断

手術

放射線

薬物

初期治療

再発

薬物

放射線

手術

再発治療

治癒

治癒

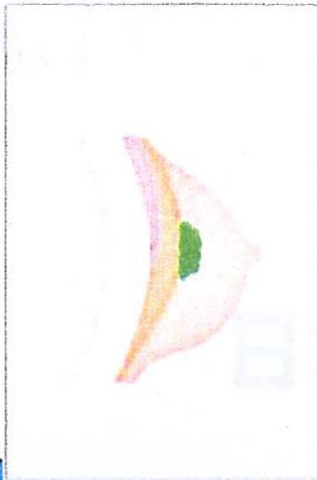
がんとともに生きる

原発巣の術式

- できる限り縮小手術の方向で
- 乳房再建術も普及

乳房切除術

胸筋合併
乳房切除術



胸筋温存
乳房切除術



乳房温存手術

乳房扇状
部分切除術



乳房円状
部分切除術



atradantectomy

10

放射線治療



- **乳房温存術後**には全乳房照射が推奨される
 - 5年局所再発率： 26% ⇒ 7%
 - 15年死亡率： 40.5% ⇒ 35.2%
- **乳房全摘術後**のハイリスク症例 ($N \geq 4$ or T3以上)には胸壁 (+領域LN) 照射が推奨される
 - 5年局所再発率： 23% ⇒ 6%
 - 15年死亡率： 64.2% ⇒ 59.8%
- 「4人の局所再発を防げば1人の死亡を減らせる」

11

EBCTCG, Lancet 366:2087-106, 2005

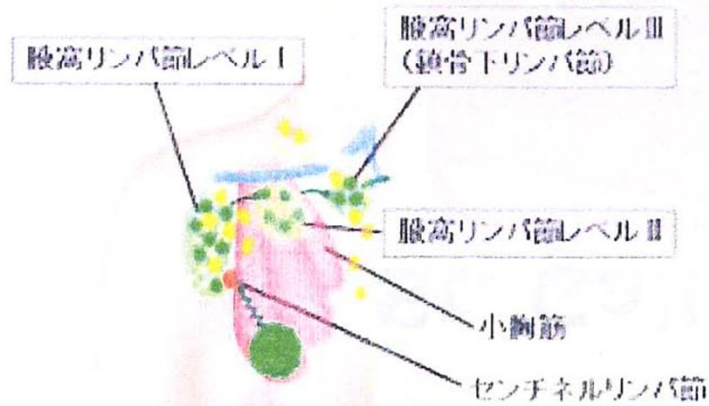
11

腋窩リンパ節の術式

- cN0であればセンチネルリンパ節生検 (SNB)
- SNB陰性であれば腋窩郭清は不要
- SNB陽性でも腋窩郭清不要な場合がある？

腋窩リンパ節郭清

センチネルリンパ節生検



AX

SNB

12

⑫

薬物療法

○早期乳癌に対する薬物療法

- 再発を防ぐ（根治させる）のが目的
- 診断時すでに全身をめぐっている癌細胞（微小転移＝遠隔転移の「種」）を抑える
- 乳癌は「全身病」
⇒ 予後を決めるのは原発巣ではなく遠隔転移

○転移性乳癌に対する薬物療法

- 延命とQOL向上が目的



⑬

術後薬物療法の3つのポイント

- 局所治療だけの場合の再発のリスクは？

基礎リスク

→「予後因子」で予測

- 薬物療法によってリスクはどれだけ低下するか？

治療ベネフィット

→「効果予測因子」で予測

- 薬物療法の副作用、デメリットは？

治療リスク

14

予後因子

	予後良好	予後不良
腫瘍の大きさ	小さい	大きい
ホルモン受容体	陽性	陰性
HER2	陰性	陽性
組織学的グレード	1	2 3
脈管侵襲	なし	あり
腋窩リンパ節転移	なし	少ない 多い
Ki-67 index	低い	高い
多遺伝子発現検査	低スコア	高スコア



15

効果予測因子

- **ホルモン療法**
 - **ホルモン受容体** (ER, PgR)
- **抗HER2薬**
 - **HER2** (免疫染色、HER2-FISH)
- **化学療法**
 - **ホルモン受容体** (陰性で効果↑)
 - **Luminal A vs Luminal B** (eg, Ki-67)
 - **遺伝子プロファイル** (eg, Oncotype DX®)

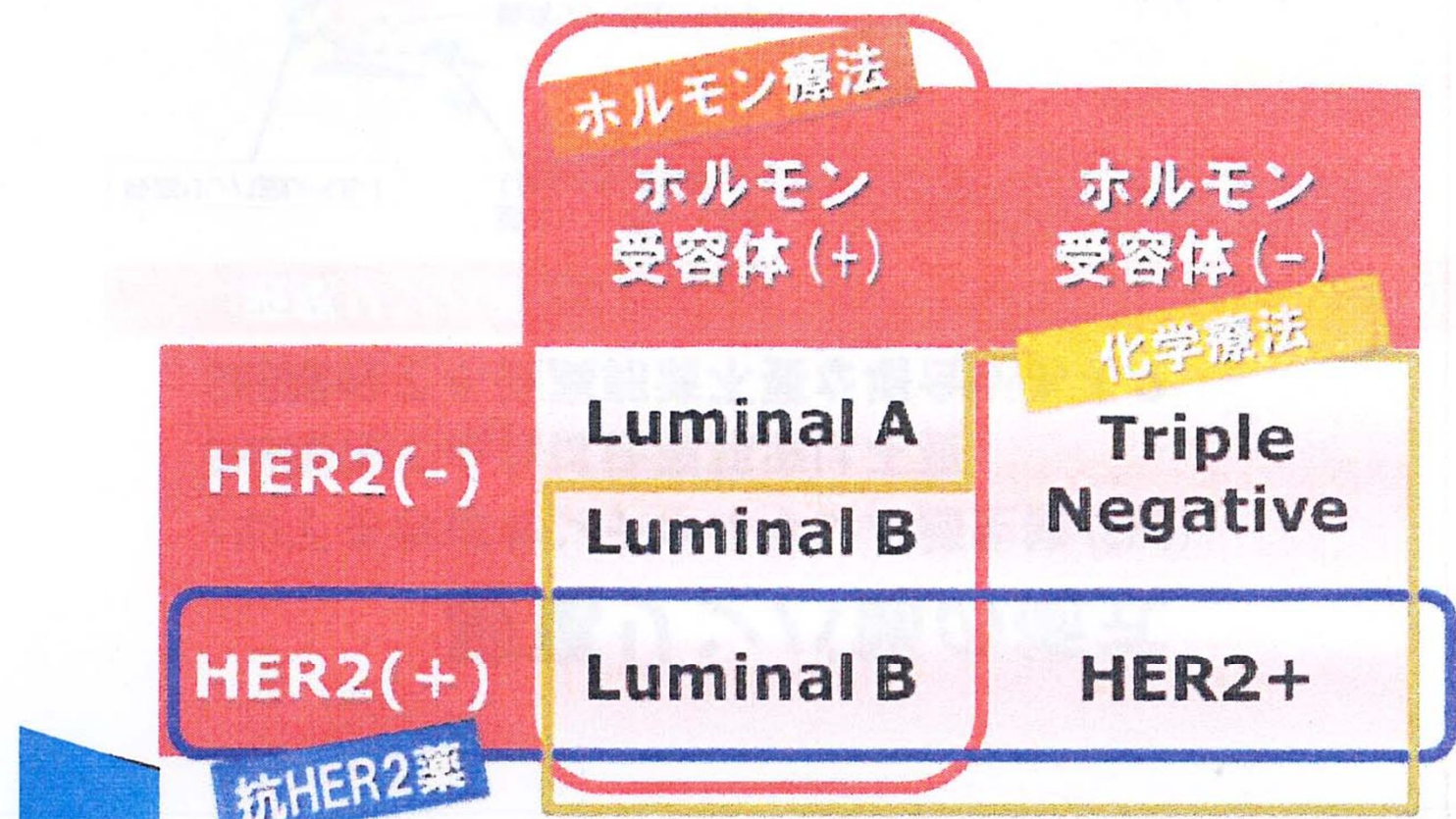
16

St. Gallen 2011

	ホルモン受容体 (+)	ホルモン受容体 (-)
HER2(-)	Luminal A Luminal B	Triple Negative
HER2(+)	Luminal B	HER2+

Goldhirsch A, Ann Oncol 22:1736-47, 2011

St. Gallen 2011



Goldhirsch A, Ann Oncol 22:1736-47, 2011

1A

術前化学療法

- 手術先行でも術後に化学療法を行うのが確実な場合には術前化学療法が妥当
 - cN(+)
 - ホルモン受容体(-)
- レジメンは、術後化学療法のエビデンスを外挿
 - **アントラサイクリン+タキサン**
- 臨床試験が盛んに行われている
 - 治療前後のバイオマーカー解析
 - pCR率を評価



27

術前化学療法の特長

- 「全身治療」を早く開始できる
 - ・ただし、術後治療をしのぐ成績は示されていない
- 手術範囲を縮小できる
 - ・全摘→温存術→整容性↑
- 治療中に効果判定ができる
 - ・効果を実感しながら治療を受けられる
 - ・効果のない治療を継続するのを避けられる
- 病理学的効果判定で予後予測ができる
 - ・pCRがDFSやOSのサロゲートマーカーとなる？



⑤

JBCRG01 術前化学療法試験

トリプルネガティブは抗がん剤の効果は高い

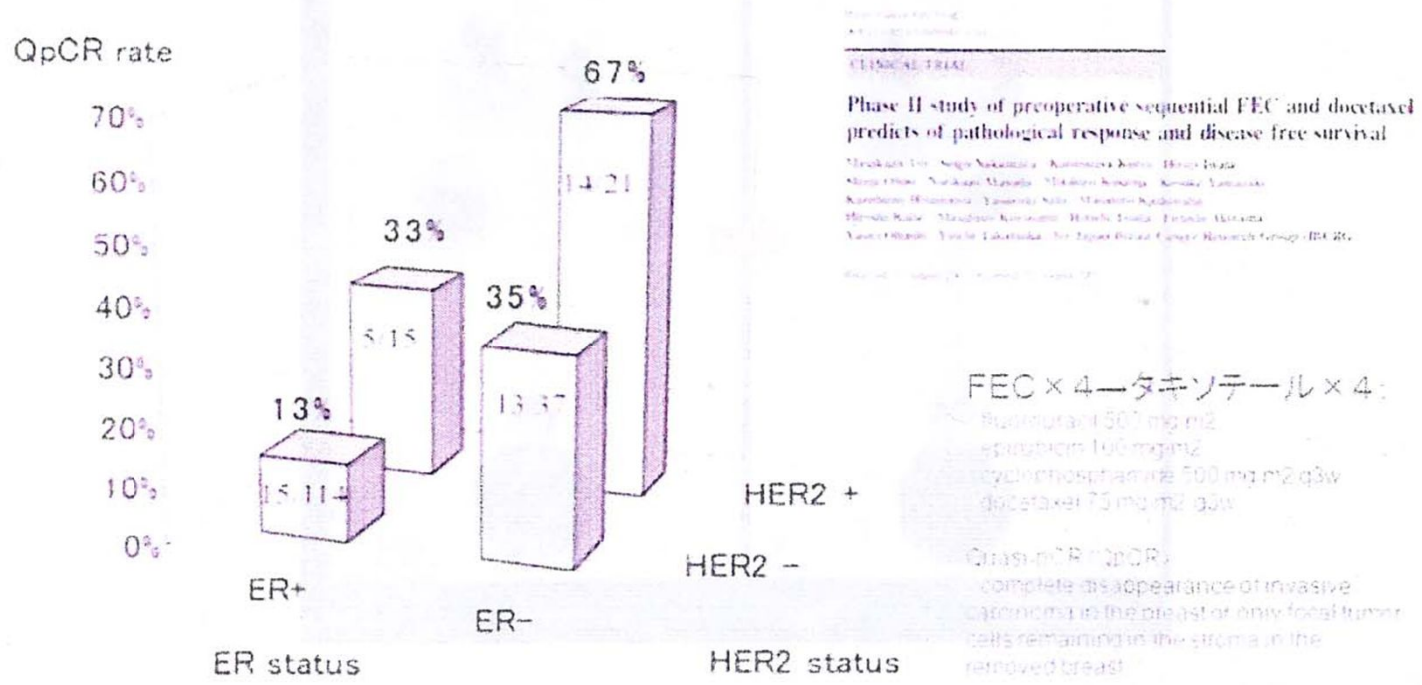
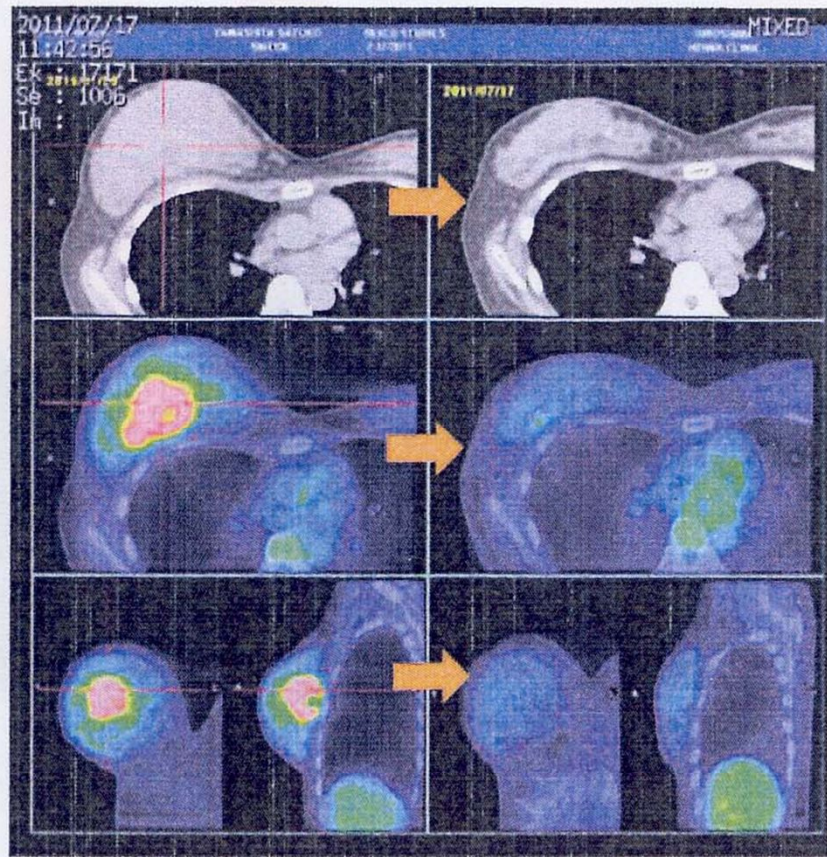


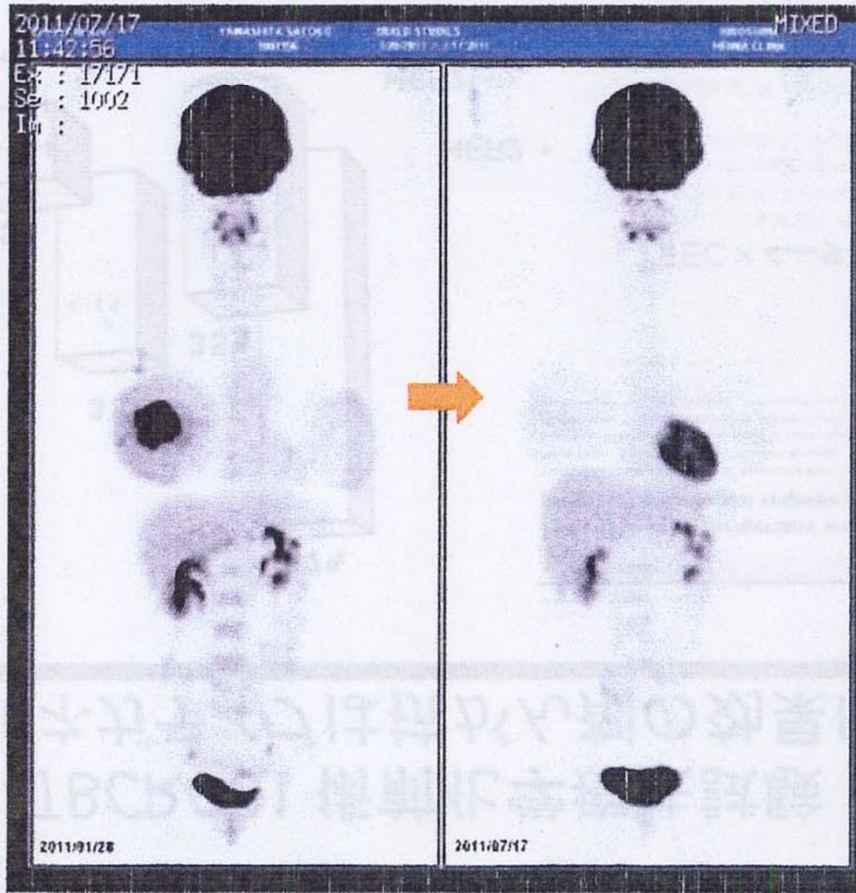
Fig. 2 Relationship between QpCR and HER2/ER status (n=187)

21



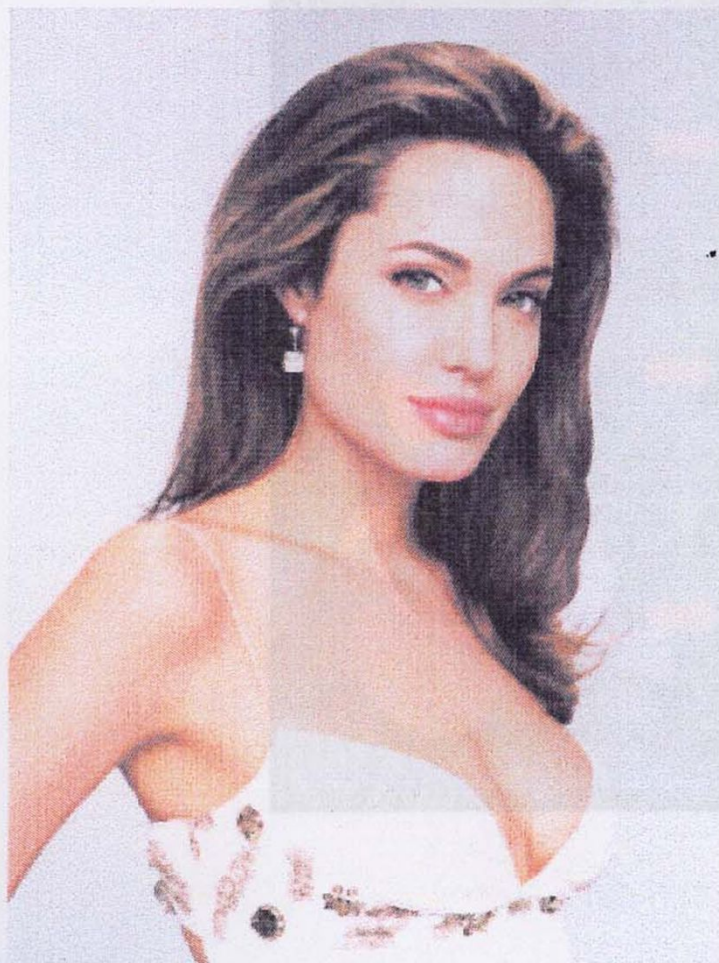
22

22



10

23



乳房の予防切除で世界に反響

アンジェリーナ・ジョリー

51

24



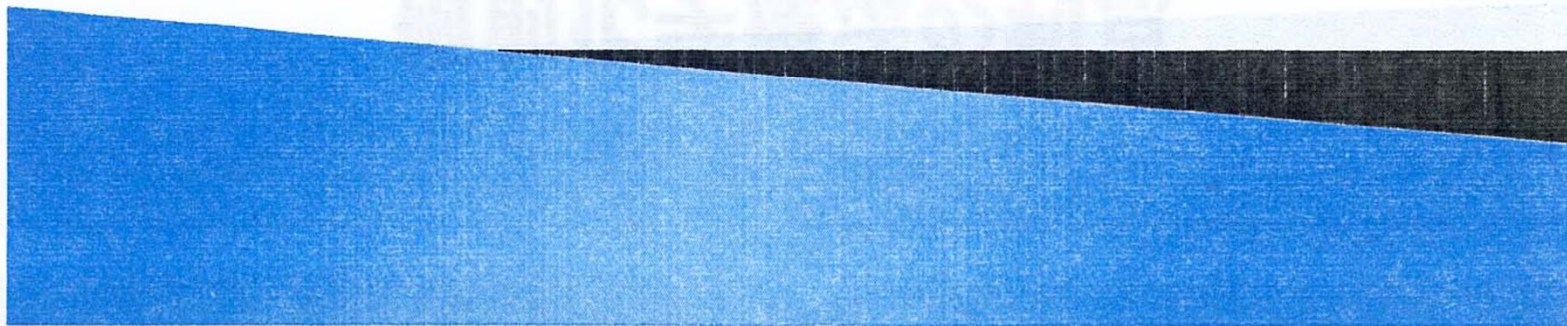
治療は2月2日から始まり、4月27日までのおよそ3か月の間に3回に及ぶ手術を受け、乳房の中身をそっくり切り取り、再建手術が行われたとのこと。

同じような境遇にある女性たちに対し、自分が行った遺伝子検査や予防治療など、さまざまな選択肢があることを知って欲しかったからだと説明。

25

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (HBOC)

(Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, HBOC)



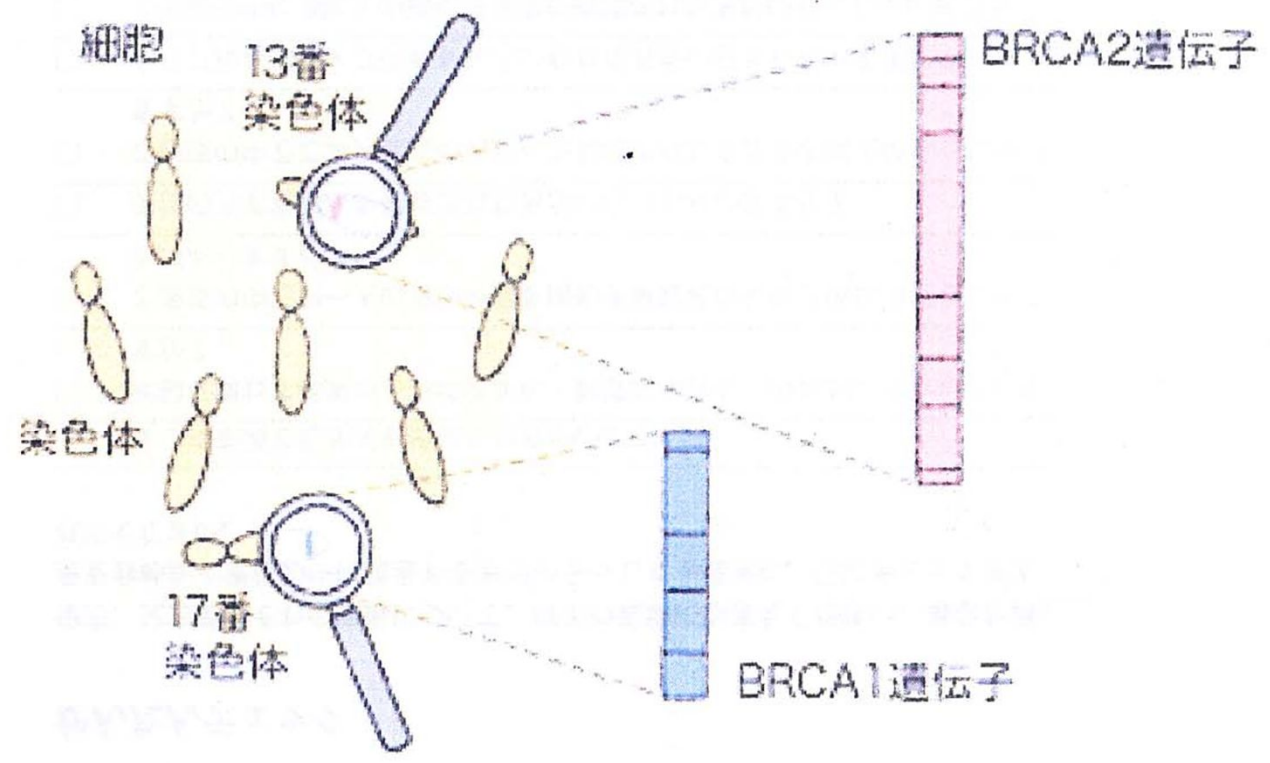
26

HBOC

(Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome,
HBOC)

BRCA1遺伝子またはBRCA2遺伝子の生殖細胞系列の(生まれつきもった)病的な変異が原因で乳がんや卵巣がんを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍の1つです。

33



常染色体優性遺伝

2A

採血で分かります。



30

日本のHBOC治療

29



30

遺伝性乳癌に関する日本乳癌学会としてのステートメント

米国の人気女優アンジェリーナ・ジョリーさんが乳がん予防のために受けて話題となった遺伝性乳癌に関する事項、とくに乳房切除手術について多くの関心が寄せられています。今回、日本乳癌学会としてのステートメントを発表させていただきます。

「現在、遺伝性乳がん卵巣がんに関する検査及び、一連の医療行為(予防的な乳房切除術)は保険診療下で行うことはできません。しかし、保険診療ではない、自由診療というかたちでならば、同疾患に対する遺伝カウンセリングの体制が整った施設でのみ、遺伝学的検査を行うことは可能です。今後は、さらなる診療体制の充実を図るため、ただいま関連学会等と協議中です。指針が定まりましたら、改めてお知らせいたします。」

31

家族性乳がんの判断基準

1. 第1等近親者(親、子供、兄弟姉妹)に発端者(本人)を含め3人以上の乳がん患者がいる。
2. 第1等近親者(親、子供、兄弟姉妹)に発端者を含め2人以上の乳がん患者がいて、そのうち1人が以下のどれかに該当する。

「40歳未満の若年発症者」 「両側乳がん患者」 「他の臓器のがんを合併」



32

遺伝性乳がん卵巣がん症候群を疑う項目

家系内にBRCA1/2遺伝子の変異陽性者がいる

・乳がんの既往歴があり、次のどれかに1つでもあてはまる;

- 45歳以下で診断
- 50歳以下で診断され、かつ血縁者が50歳以下で乳がん発症
- 50歳以下で診断され、かつ血縁者が(年齢問わず)卵巣がん発症
- 2つの原発性乳がん(うち1つは、50歳以下で診断)
- 60歳以下で診断されたトリプルネガティブ乳がん
- 乳がん/卵巣がんと診断された血縁者がいる(2人以上)

59

HBOC 簡単チェック

かんたんチェック

母方、父方それぞれの家系について、以下の質問にお答えください。あなた自身を含めたご家族の中に該当する方がいらっしゃる場合に、□にチェックを入れてください。

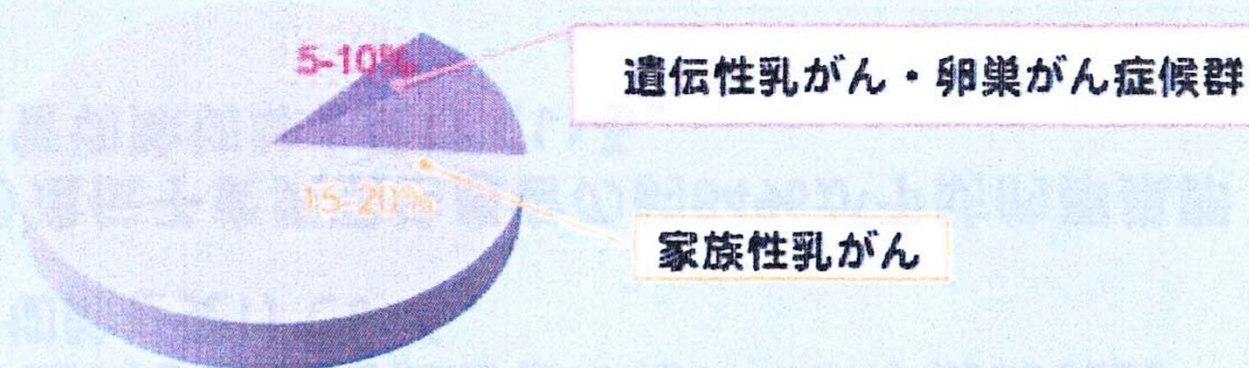
- 40歳未満で乳がんを発症した方がいますか？
- 年齢を問わず卵巣がん（卵管がん・腹膜がん含む）の方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中でお一人の方が時期を問わず原発乳がんを2個以上発症したことがありますか？
- 男性の方で乳がんを発症された方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中でご本人を含め乳がんを発症された方が3名以上いらっしゃいますか？
- トリプルネガティブの乳がんといわれた方がいらっしゃいますか？
- ご家族の中に BRCA の遺伝子変異が確認された方がいらっしゃいますか？

上記の質問に一つでも該当する項目があれば、あなたが遺伝性乳がん卵巣がんである可能性は一般よりも高いと考えられます。

HBOC

遺伝性乳がん、卵巣がんとは？

34



- 乳がんの多くは「遺伝性乳がん・卵巣がん」ではないが、すべての乳がん・卵巣がんのうち、5-10%が「遺伝性乳がん・卵巣がん」と考えられている
- 遺伝要因 (BRCA1 & 2) が強く影響して発症する
- 特徴：
 - 家系内に、乳がんや卵巣がんの患者が複数いる
 - 若年 (40歳以下) で発症している
 - 乳がんと卵巣がんの両方を発症する など



HBOC

BRCA1/2 遺伝子検査の変異検出率 日本および米国の比較

35

	症例数	変異検出	変異検出率
日本	135	36	26.7%
米国	2865	590	20.6%

対象：乳がんあるいは卵巣がんを発症した
かつ乳がんあるいは卵巣がんを発症したことのある第一度近親/第二度近親者が少なくとも1人いる

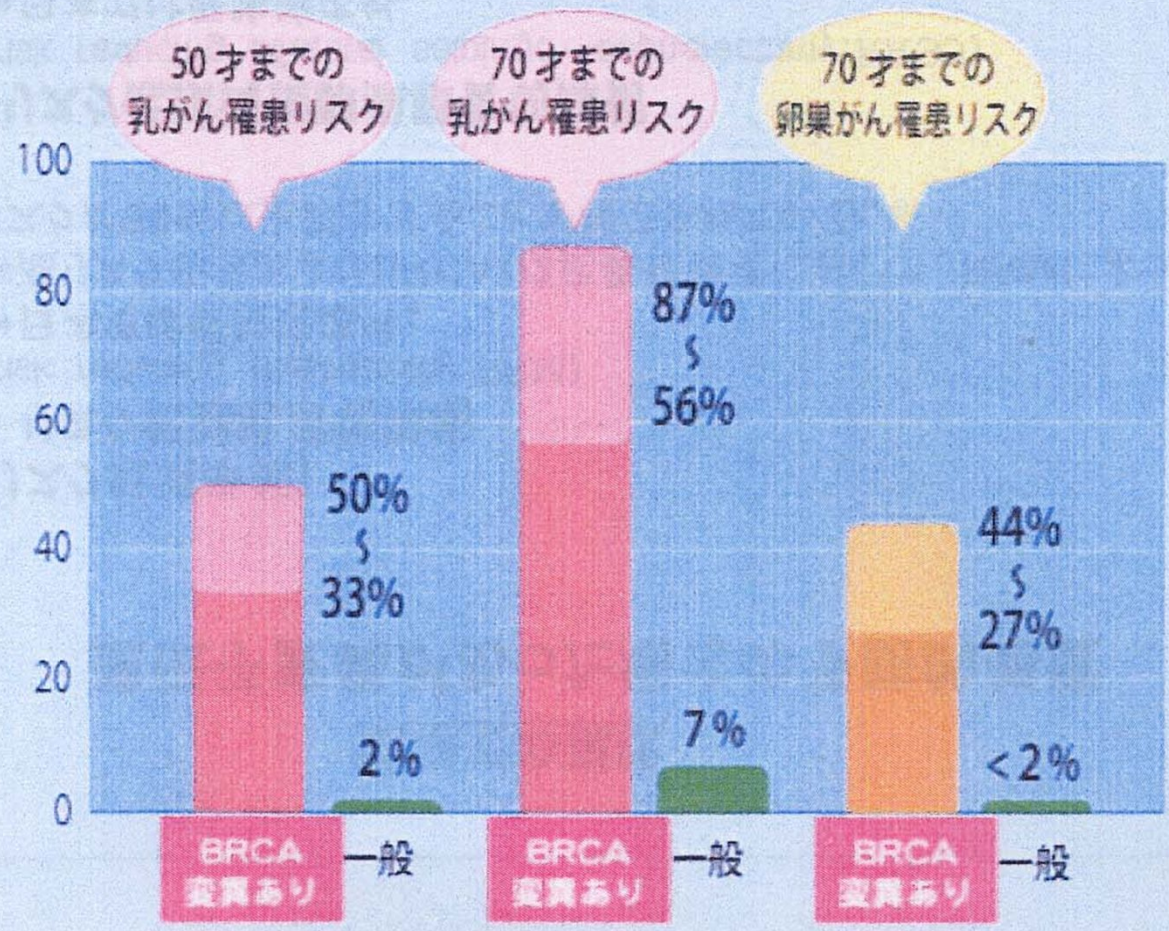
米国のデータには、Askenazi Jewish の結果は含まれていない。

参考文献： Sugano K et al. ; Cancer Science: Vol.99, No.10: p.1967-1976, 2008
Frank TS et al.; Journal of Clinical Oncology : Vol20, No. 6: p.1480-1490,2002

36

HBOC

遺伝性乳がん、卵巣がん BRCA遺伝子に変異がある場合のリスク



37

欧米での現状

家族性乳癌が疑われると遺伝子カウンセリング



カウンセリングにてBRCA1か2の変異を有する確率を計算

アメリカ 10%以上

イギリス 20%以上



BRCA1、2の遺伝子診断



3A

欧米での現状 遺伝子変異があった場合の予防的処置

[リスク低減手術]

● リスク低減乳房切除術

(risk reducing mastectomy:RRM)

→日本では保険適応外。

中高リスク患者およびBRCA1/2変異保持者において、RRMによってリスクが90%以上減少することが報告されている。⁴⁾

● リスク低減両側卵巣卵管切除術

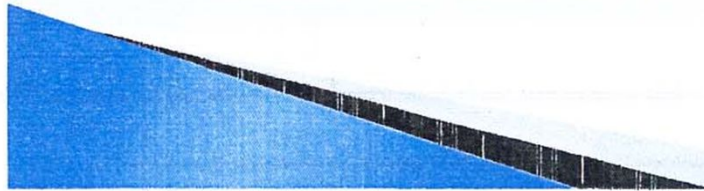
(risk reducing bilateral salpingo—oophorectomy:RRSO)

→日本では保険適応外。

閉経前の女性の卵巣を切除するため倫理的な問題が生じる。

RRSOはBRCA1/2変異保持者において、乳癌発症リスクを50%減少させることが報告されている。⁴⁾

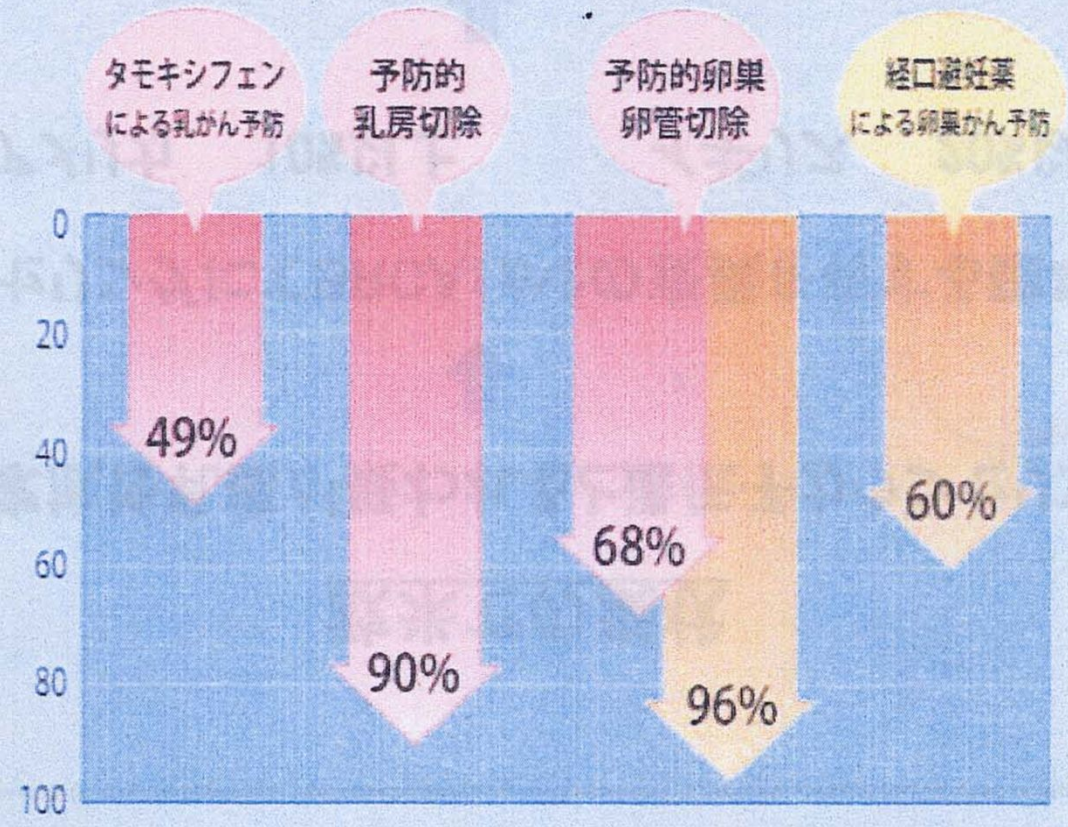
3B



3C

HBOC

遺伝性乳がん、卵巣がん リスク軽減手段



30

欧米での現状

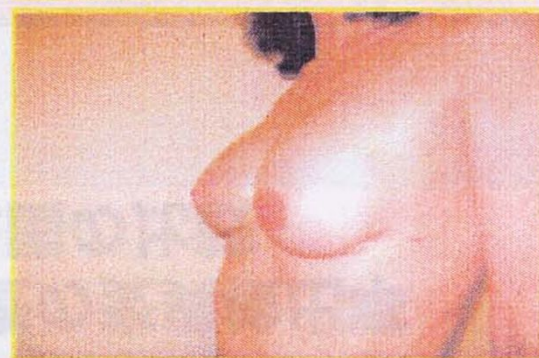
非発症者遺伝子変異があった場合の予防的処置

- 1) 遺伝子変異陽性患者の約51%が予防的乳房切除を受けている。
- 2) 遺伝子変異陽性患者の約64%が予防的卵巣卵管切除を受けている。



41

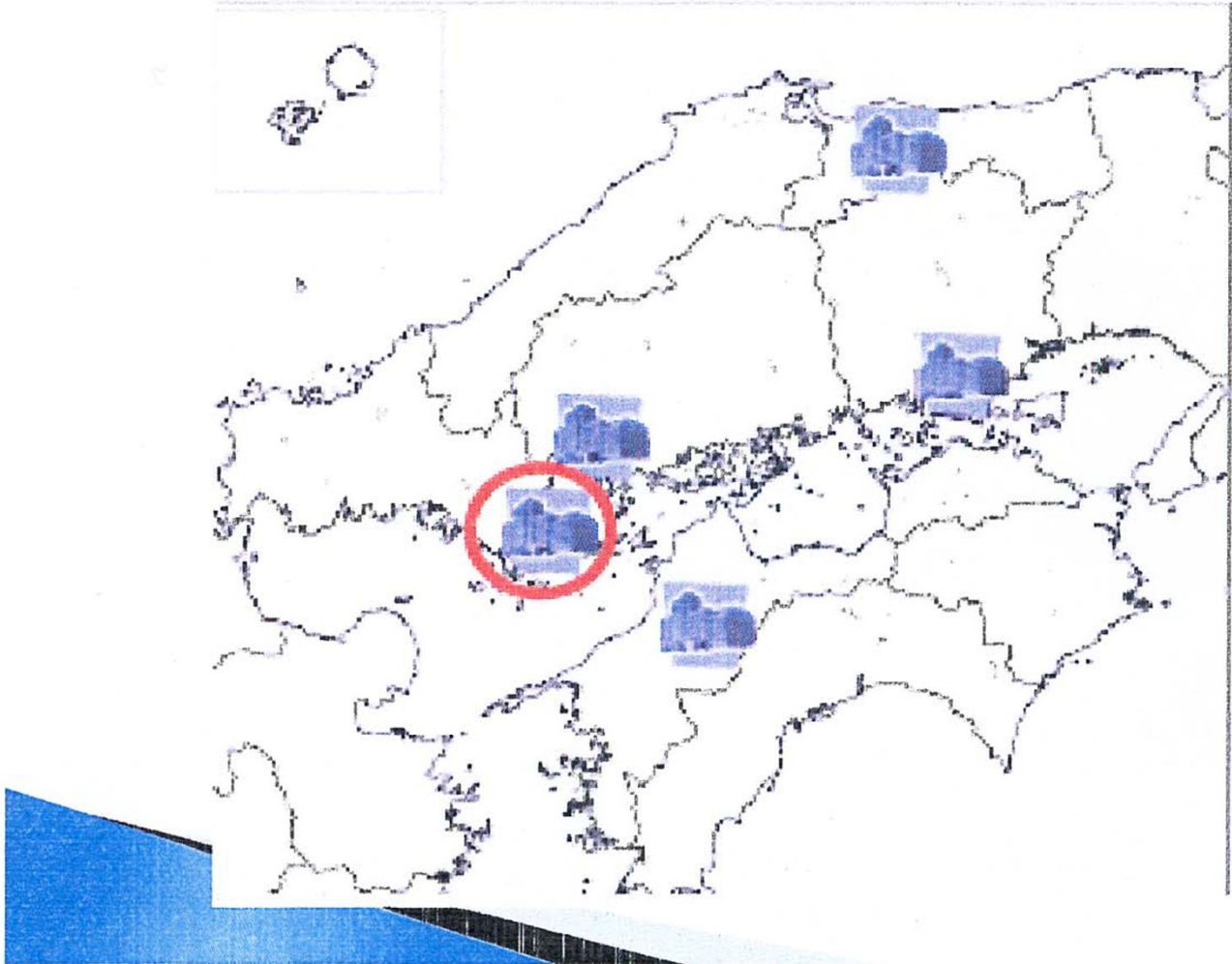
Skin & Nipple Sparing Mastectomy



乳頭温存皮下乳腺全摘
+シリコン同時再建

37

検査可能施設



まとめ

- 1) 日本では家族性乳癌、遺伝性乳癌に対する対策は、取られていないのが現状である。
- 2) 解決すべき問題は山積みであるが近い将来我が国においても予防的処置がとられるものと思われる。



44

御清聴ありがとうございました

