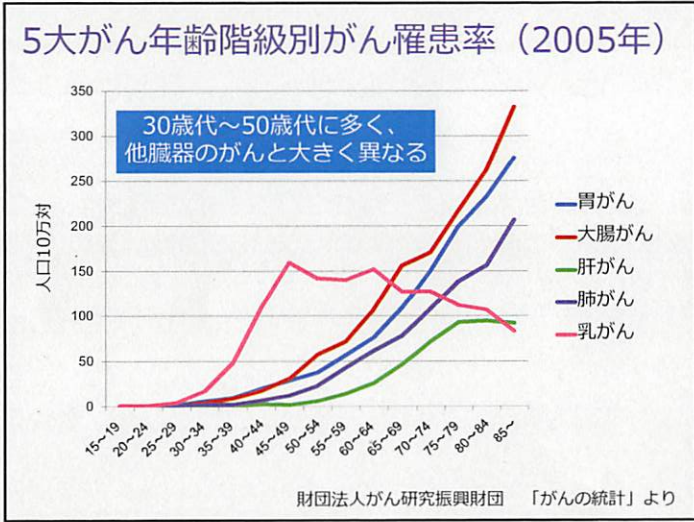
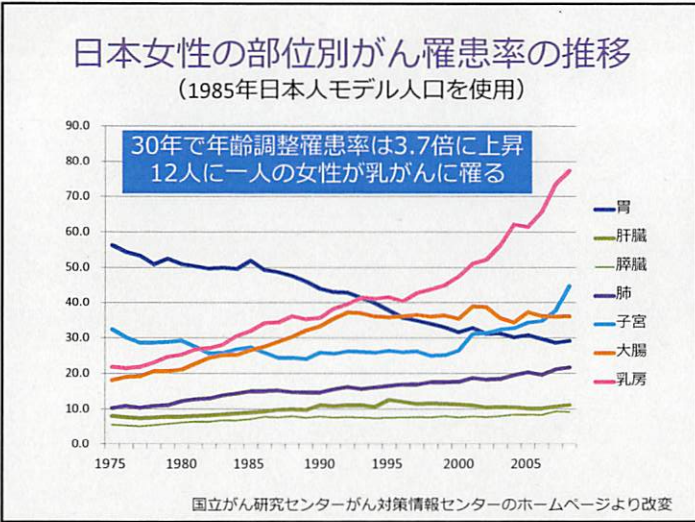
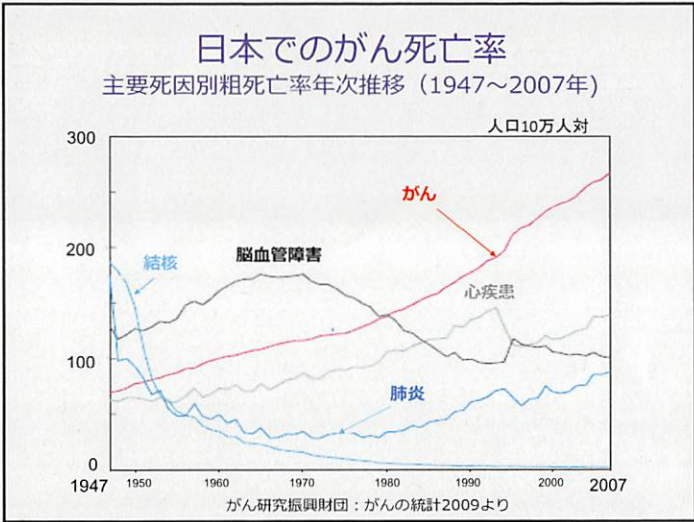
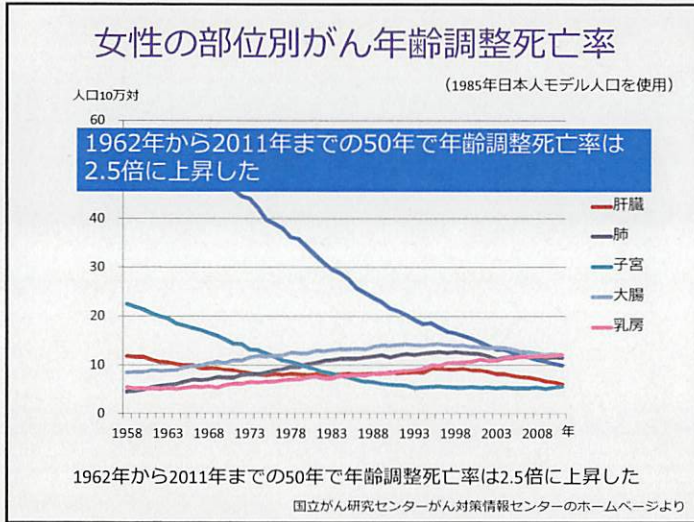


平成28年6月20日

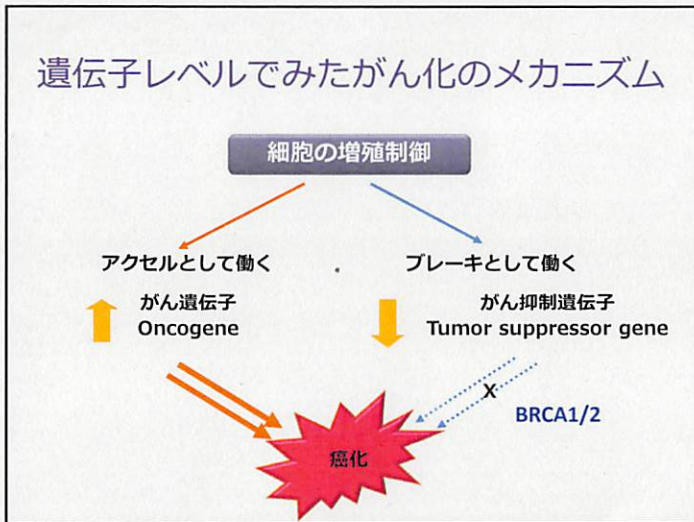
最新医学セミナー  
「乳がん診療の最新情報」

熊本大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科 教授  
岩瀬 弘敬





- ### 乳がん罹患のリスクファクター
- 早い初潮（初経）
  - 遅い閉経
  - 閉経後の肥満
  - ホルモン補充療法
  - 高年齢初産
  - 少子化
- >>> 女性ホルモン（エストロゲン、プロゲステロン）が重要



### 染色体と乳がん原因遺伝子

AA Aa

AA Aa AA Aa AA

AA AA Aa Aa

- 性別に関係なく50%の確率で受け継がれる
- 生殖細胞系遺伝子検査は血液検査で可能

### 遺伝性乳がん卵巣がん

#### Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC)

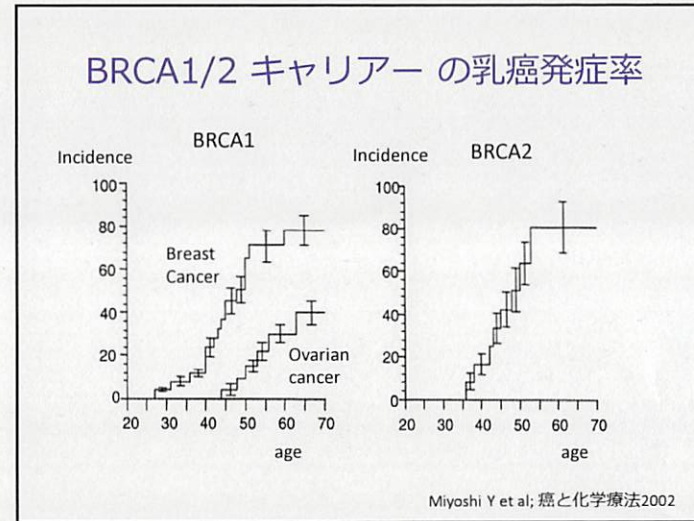
- 乳がんの起源
  - 散発性: 70%~80%
  - 家族集積性: 15%~20%
  - 遺伝性乳がん: 5%
- 遺伝性乳がんの原因
  - **BRCA1**  
エストロゲン受容体 (ER) 陰性、HER2陰性が多い
  - **BRCA2**  
ER陽性、HER2陰性が多い
  - **p53, PTEN**
  - 未知の遺伝子異常

家族集積性 15~20%

散発性

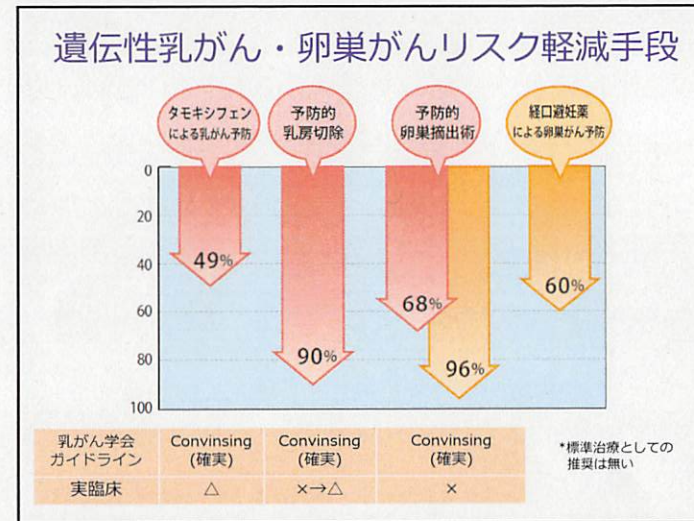
遺伝性 5~10%

DeMichele and Weber. In: Harris et al, eds. *Diseases of the Breast*, 3rd ed. 2004  
Easton et al. *Lancet*. 1994;344:761

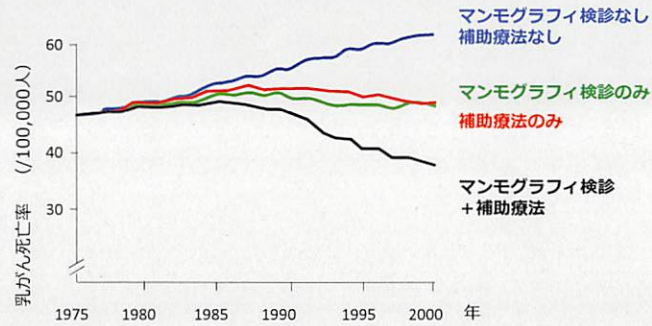


### 未発症者にBRCA1/2の遺伝子検査の利益と不利益

利益	不利益
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 異常が見つからなかったら、乳がんリスクについての心配は一般人と同じ</li> <li>• 異常が判ったら、綿密な検診による早期発見により命を守ることができる</li> <li>• 異常が判ったら、予防的乳腺全切除、予防的薬物治療により命を守ることができる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 異常が判ったら、乳がん罹患リスクが高いことについての心理的負担</li> <li>• 異常が判ったら、検診による心理的・肉体的・経済的負担</li> <li>• 異常が判ったら、遺伝子異常を持っていることについての、負い目、差別</li> </ul>



### 米国における乳がん死亡率変遷の内訳



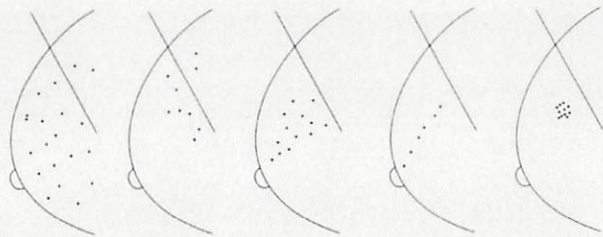
Berry DA et al New Engl JMed 2005

### 乳がんはどうやって診断するのか

- 問診、視触診
- マンモグラフィ (mammography; MMG)
- 超音波検査  
エコー (ultrasonography; US)
- 組織診断; 穿刺吸引細胞診、切開生検

### 微細石灰化巣の分布

びまん性 領域性 区域性 線状 集簇状



### 乳がんの治療法

手術

放射線治療

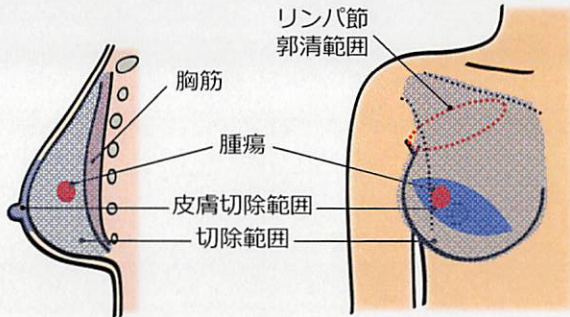
化学療法

ホルモン療法

標的療法

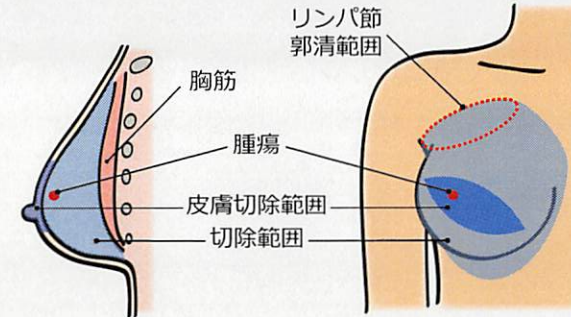
### 胸筋合併乳房切除術

乳房、リンパ節、筋肉（大、小胸筋）を一塊として合併切除



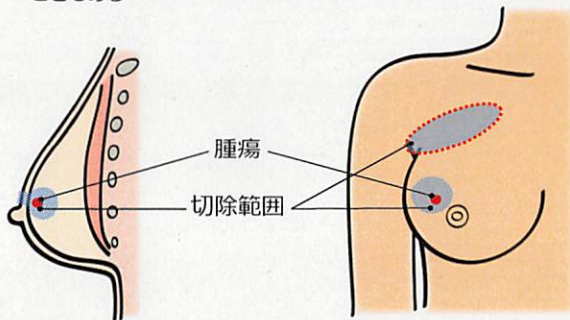
### 胸筋温存乳房切除術

乳房とリンパ節を切除し、胸筋は残す方法

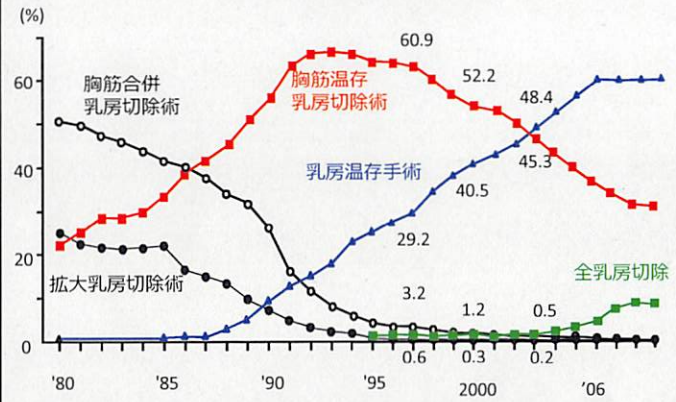


### 乳房温存術（乳房円状部分切除術）

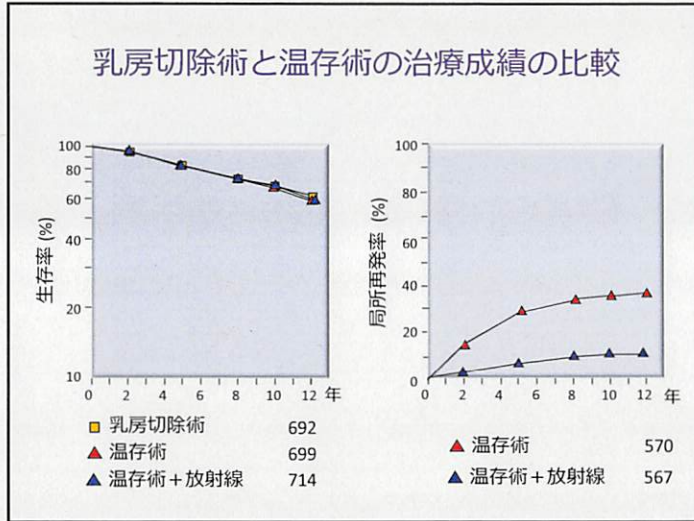
腫瘍の周囲に正常乳腺をつけて円状に切除  
欠損部は、直接縫合するか、周囲の脂肪組織を用いて充填することもある



### 乳がん手術の変遷



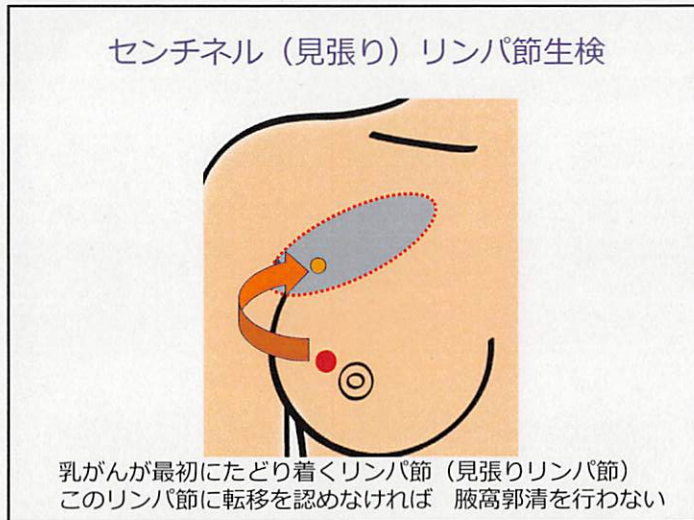
Breast Cancer 15:2-4,2008, 日本乳癌学会登録委員会データ(2007-9)



### 乳房温存療法のガイドライン

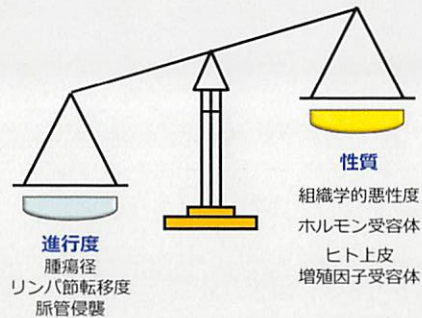
(日本乳癌学会/日本癌治療学会)

適 応	1. 腫瘍の大きさが3.0 (4.0) cm 以下 2. 各種の画像診断で広範な乳管内進展を示す所見のないもの 3. 多発でない、放射線療法が可能、温存療法の希望
手 術	乳房部分切除 + センチネルリンパ節生検
放射線	<sup>60</sup> Coγ線または 4-6 MV の電子線 残存乳房に50 Gy / 5週



- ### 手術療法のまとめ
- 手術治療は大きく変化し、以前行われていた胸筋合併乳房切除術は行われなくなり、胸筋温存乳房切除術(40%)や乳房温存手術(60%)が行われるようになった。
  - しかしながら、局所切除が確実に行われないと、同側乳房内再発が起こり、予後にも影響する。
  - 腋窩リンパ節郭清は治療的意義よりも進行度診断としての価値が高い。転移していないリンパ節は切除すべきでない。
  - センチネル (みはり) リンパ節生検により腋窩リンパ節郭清を行わないものもある

### 乳癌薬物療法個別化のための考え方



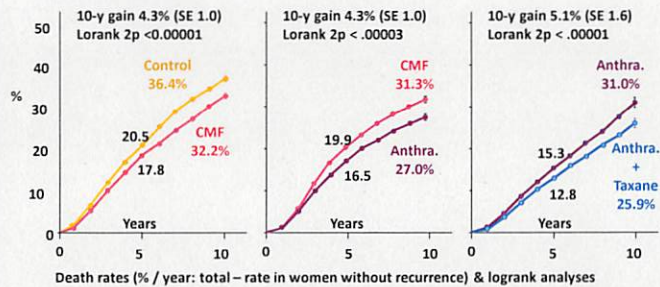
### 狙いを定めた 個別化乳がん薬物療法

	ER陽性	ER陰性
HER2 陰性	ホルモン療法 + (化学療法)	化学療法
HER2 陽性	ホルモン療法 + 化学療法 + 抗HER2療法	化学療法 + 抗HER2療法

### 多くの報告例を集積した検討 (メタアナリシス)

なし < CMF < ACR < ACR + Taxane

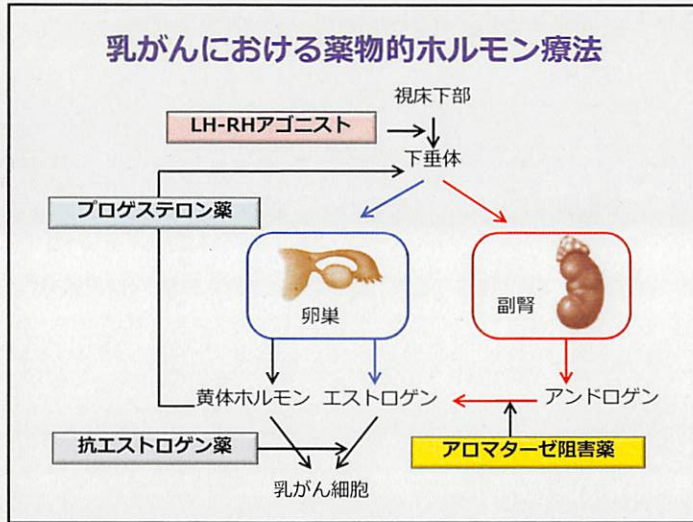
#### 乳がん死亡率



Peto R on behalf of EBCTCG, SABCs 2007

### 化学療法のまとめ

- 多剤併用化学療法において十分な効果を得るには薬剤の投与量、施行回数が重要である。
- 再発高危険群にはアントラサイクリン系薬剤にタキサン系薬剤を順次交代に行う方法が推奨される。
- 術前化学療法は期待できる治療法であるが、どの患者さんに効くのか、効かないのかの予測はできていない。
- 有害事象 (副作用) を熟知し、適切に対処する。



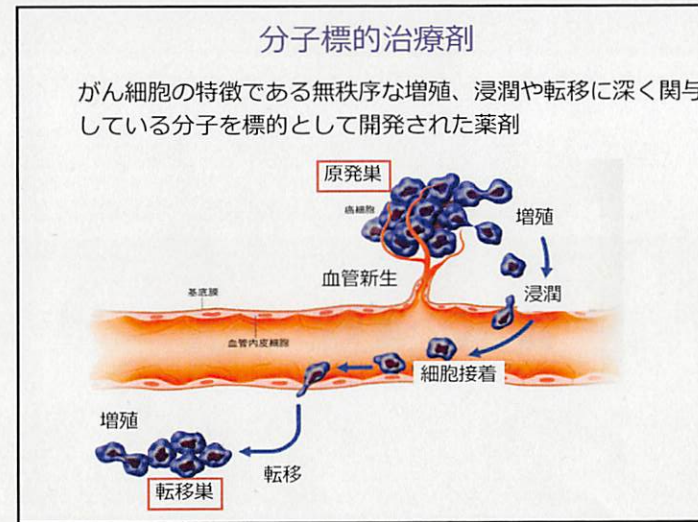
### ホルモン療法の副作用は・・・

- ・ エストロゲンの機能に影響する薬剤  
(抗エストロゲン薬；タモキシフェン)  
ほてり、夜間発汗、血栓症、子宮内膜がん
- ・ エストロゲンを低下させる薬剤  
(LHRHアゴニスト、アロマトラーゼ阻害薬)  
低エストロゲンによる症状（骨粗しょう症、関節痛、  
高コレステロール血症、心血管系の障害）

化学療法に比べれば副作用の程度は軽い  
しかし長期間使用する・・・

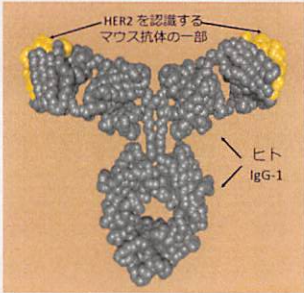
### ホルモン療法のまとめ

- ・ ホルモンレセプターが陽性の方に適応される。
- ・ 5年間以上のホルモン療法も考案されている。
- ・ 骨粗しょう症、関節痛など長期間のエストロゲン欠乏症状に気を配る。
- ・ 閉経後ホルモン反応性乳がんに対しては、タモキシフェンからアロマトラーゼ阻害薬に切り替わりつつある。
- ・ 閉経前ホルモン反応性乳がんに対しては、LHRHアゴニスト＋タモキシフェンが用いられる。



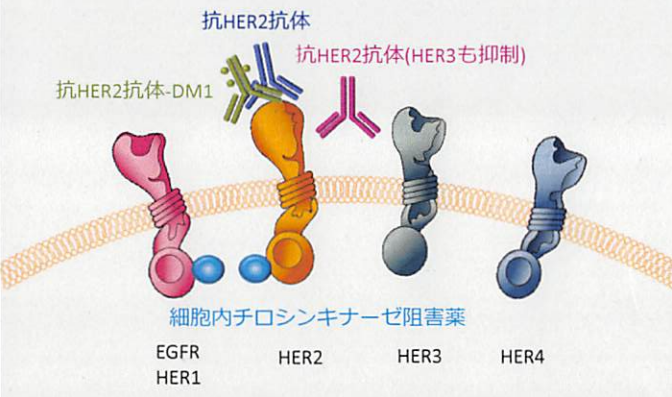


### ヒト化抗HER2抗体 Trastuzumab, ハーセプチン



- HER2は乳癌の15-20%で高発現
- HER2蛋白を標的としているヒト化モノクローナル抗体 (95% ヒト, 5%マウス)
- 再発乳がんに対して、抗がん剤と併用することで、無再発生存率、全生存率を抗がん剤単独よりも有意に改善
- 術前後にも用いられて、極めて有用である。
- 初回投与時、過剰反応（発熱）心毒性

### 新しい抗HER2治療薬



EGFR  
HER1

HER2

HER3

HER4

### ベバシズマブ (Avastin®)



遺伝子組換えヒト化  
抗VEGFモノクローナル抗体  
(マウス抗ヒトVEGF抗体A4.6.1由来)

一般名 : ベバシズマブ (遺伝子組換え)  
 分子量 : 約149,000 Da  
 由来 : 93% ヒトIgG1由来、7% マウス由来  
 構造 : アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖たん白質  
 標的 : ヒトVEGF (VEGF-A) の全アイソフォームに結合し、VEGFの生物活性を中和  
 親和性 : マウスA4.6.1抗体と同等のVEGF親和性  
 種特異性 : 本抗VEGF抗体の結合は、ヒト、霊長類、ウサギのVEGFに限定される

### 新しい分子標的薬剤

- 血管増生因子阻害薬（抗VEGFモノクローナル抗体）  
再発乳癌に対して、抗がん剤（化学療法薬）と併用することで、無増悪生存期間、全生存期間を有意に延長した。  
高血圧、蛋白尿、出血などの特有な副作用
- mTOR阻害薬（細胞内シグナル伝達阻害）；  
閉経後ER陽性再発乳がんにおいて、ホルモン療法に併用することで、ホルモン療法単独よりも無増悪生存期間を有意に延長した。  
口内炎、間質性肺炎、皮膚症状など特有な副作用