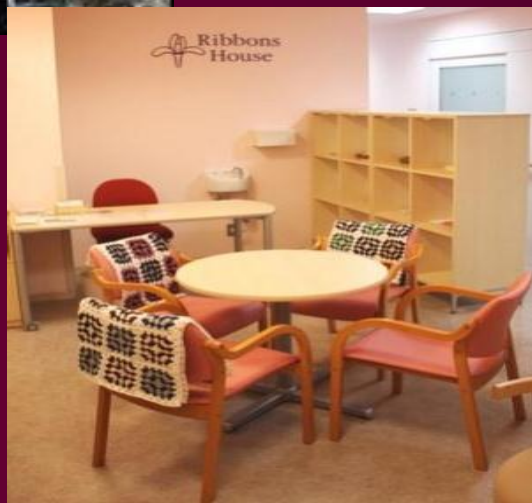


家族性乳癌の診断と治療

—現状と今後の展望—



昭和大学病院ブレストセンター
乳腺外科

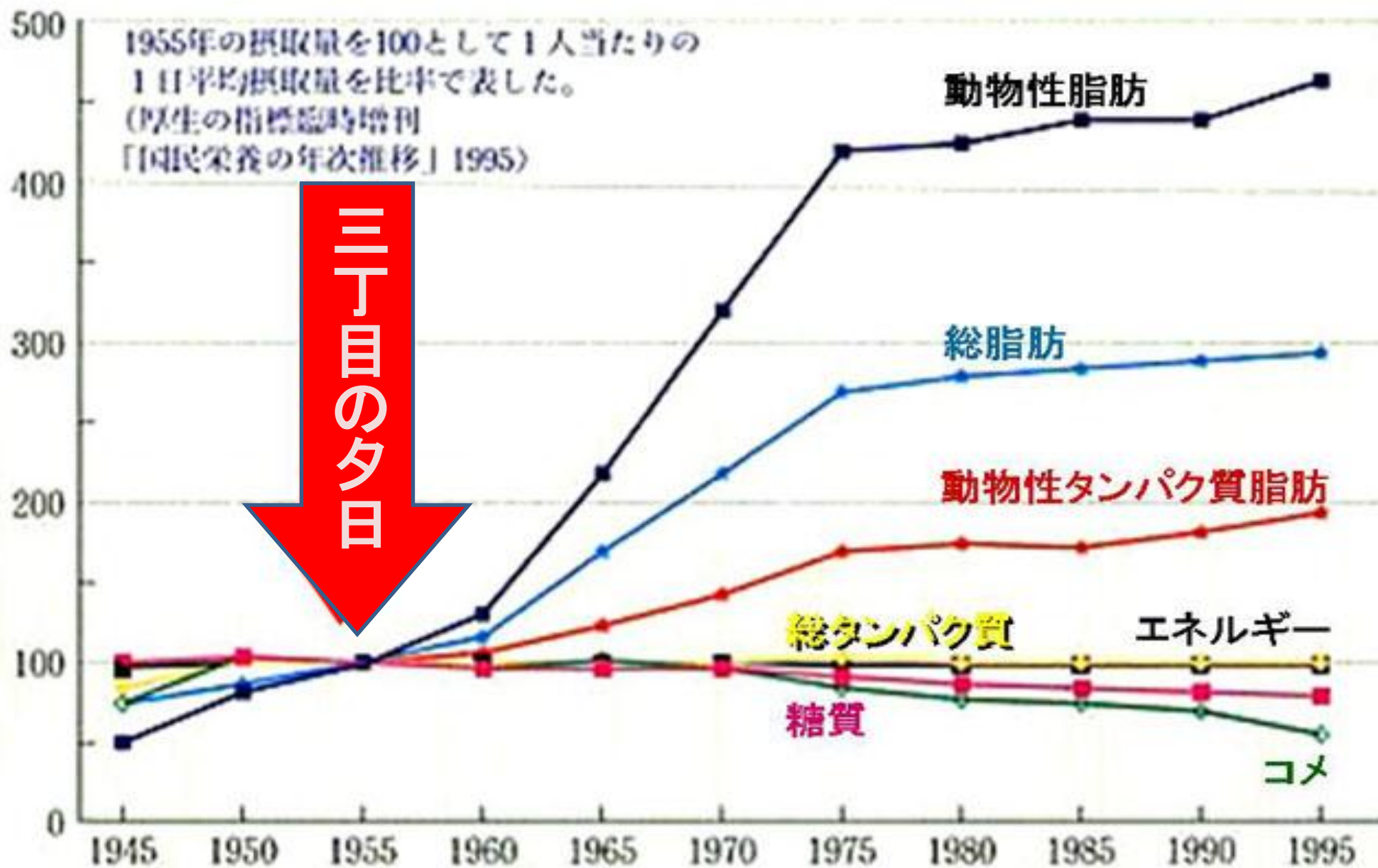
中村 清吾

日本人の栄養摂取量の推移

1955年の摂取量を100としたときの摂取量比

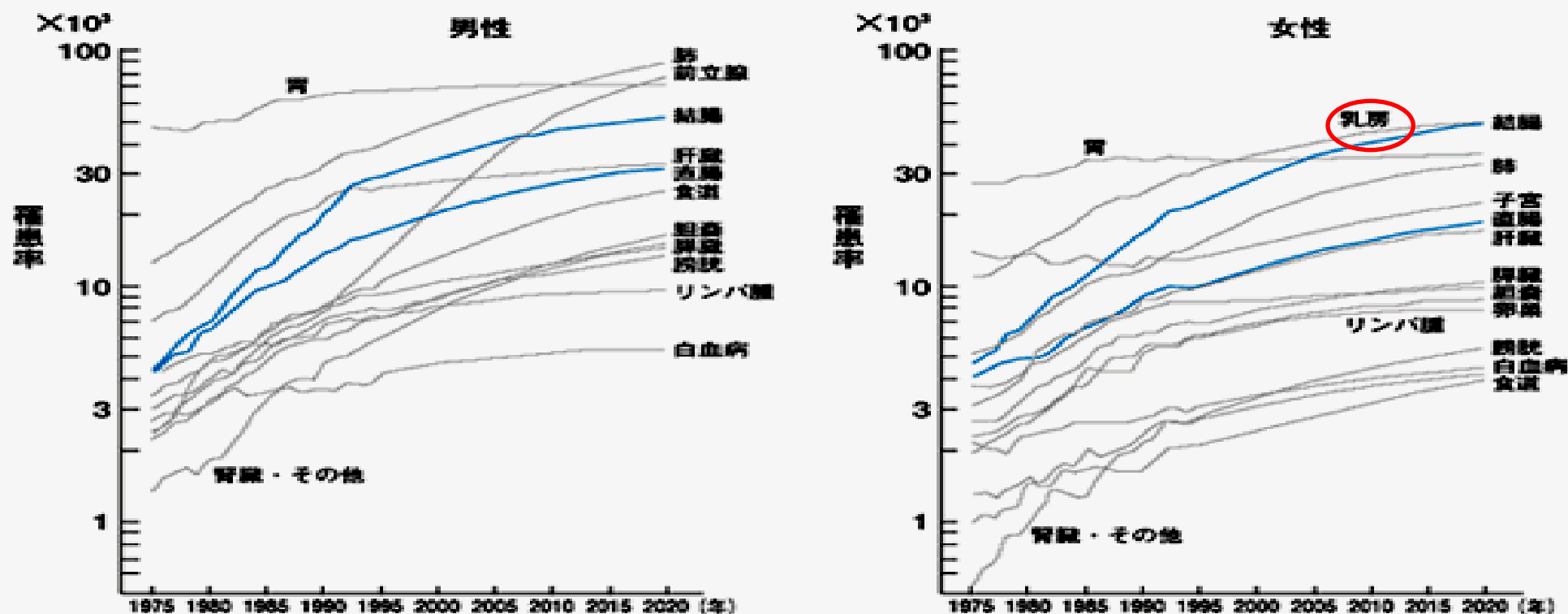
1955年の摂取量を100として1人当たりの
1日平均摂取量を比率で表した。
(厚生省の指標臨時増刊
「国民栄養の年次推移」1995)

三丁目のタビ



日本におけるがんの部位別罹患率の推移

図1 がんの種類別罹患率



出典：がん・統計白書2004

がんの種類別罹患率（一定期間に新たに発生した疾病の症例数の人口に対する割合）の推移を男女別に示しています。とくに大腸がんの増加は著しく、2020年までには男性では第2位、女性では第1位になると予測されています。

胃癌以外はすべての癌が増加傾向

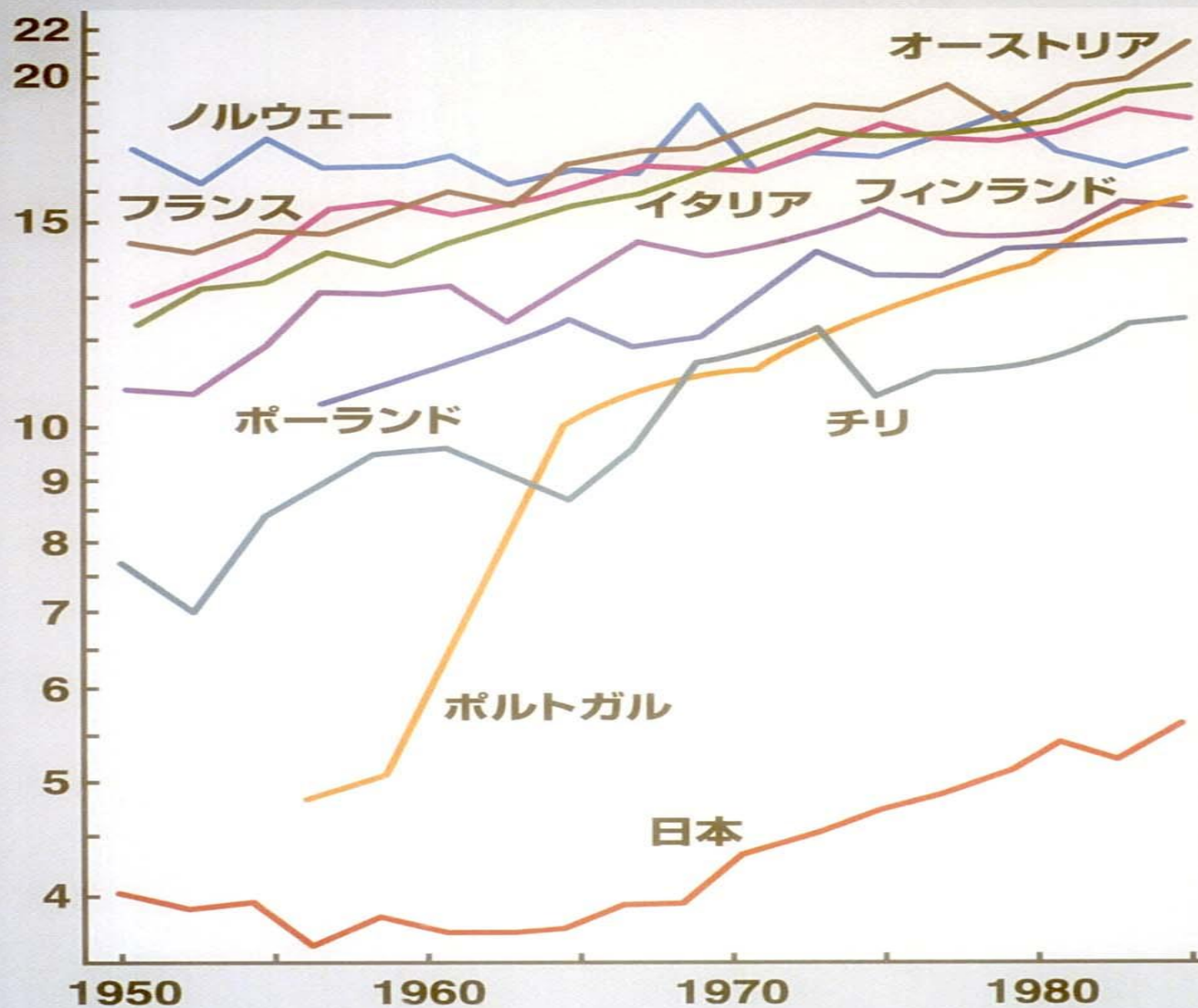
世界の統計でみる乳癌

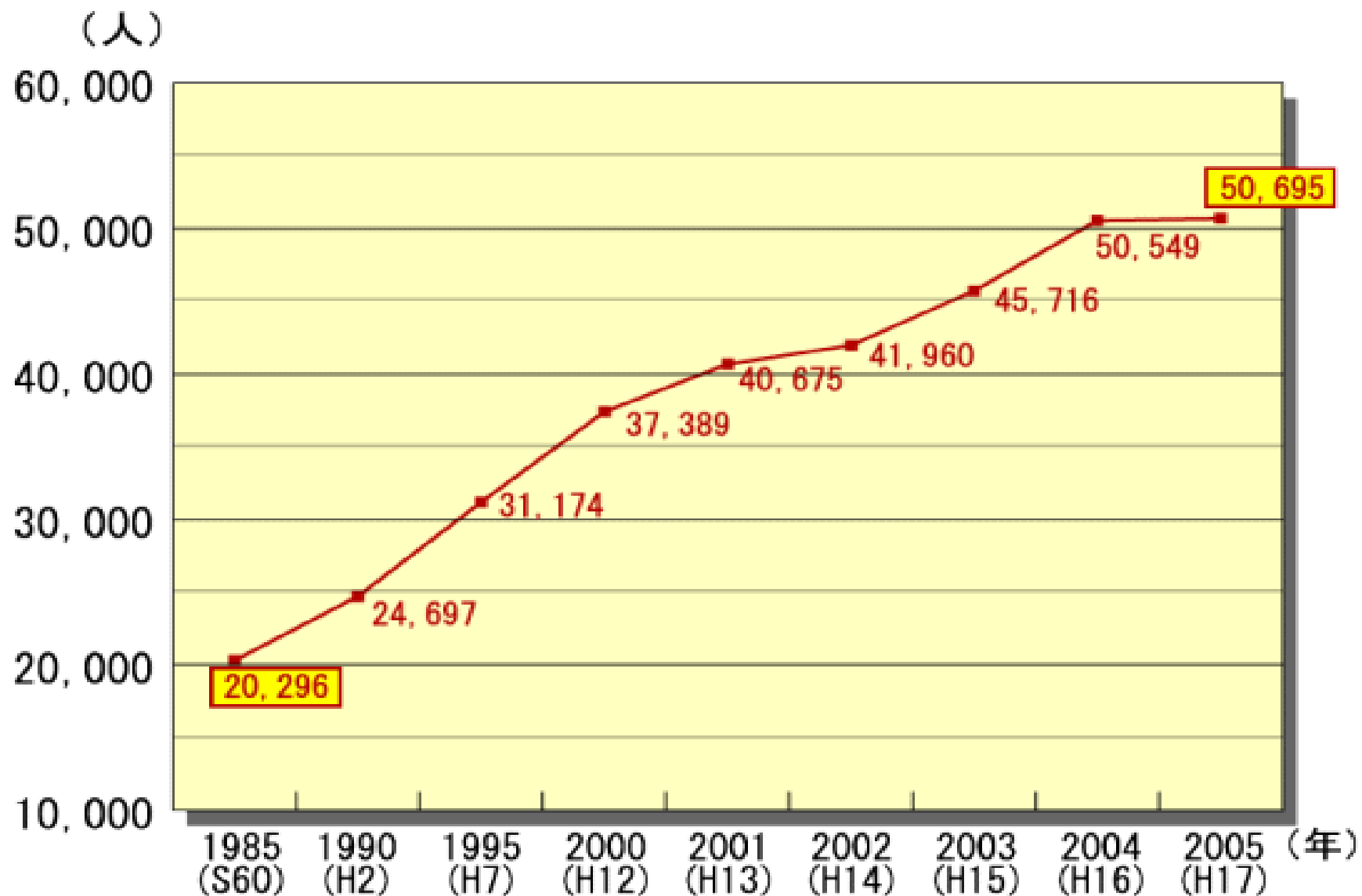
- 年間100万人以上の乳癌が診断されている¹
- 乳癌は、女性の癌罹患率のトップである(全癌の23%)²
- 乳癌により、年間40万人以上の方が亡くなっている²

1. Ferlay, et al. GLOBOCAN 2002

2. Parkin, et al. 2005

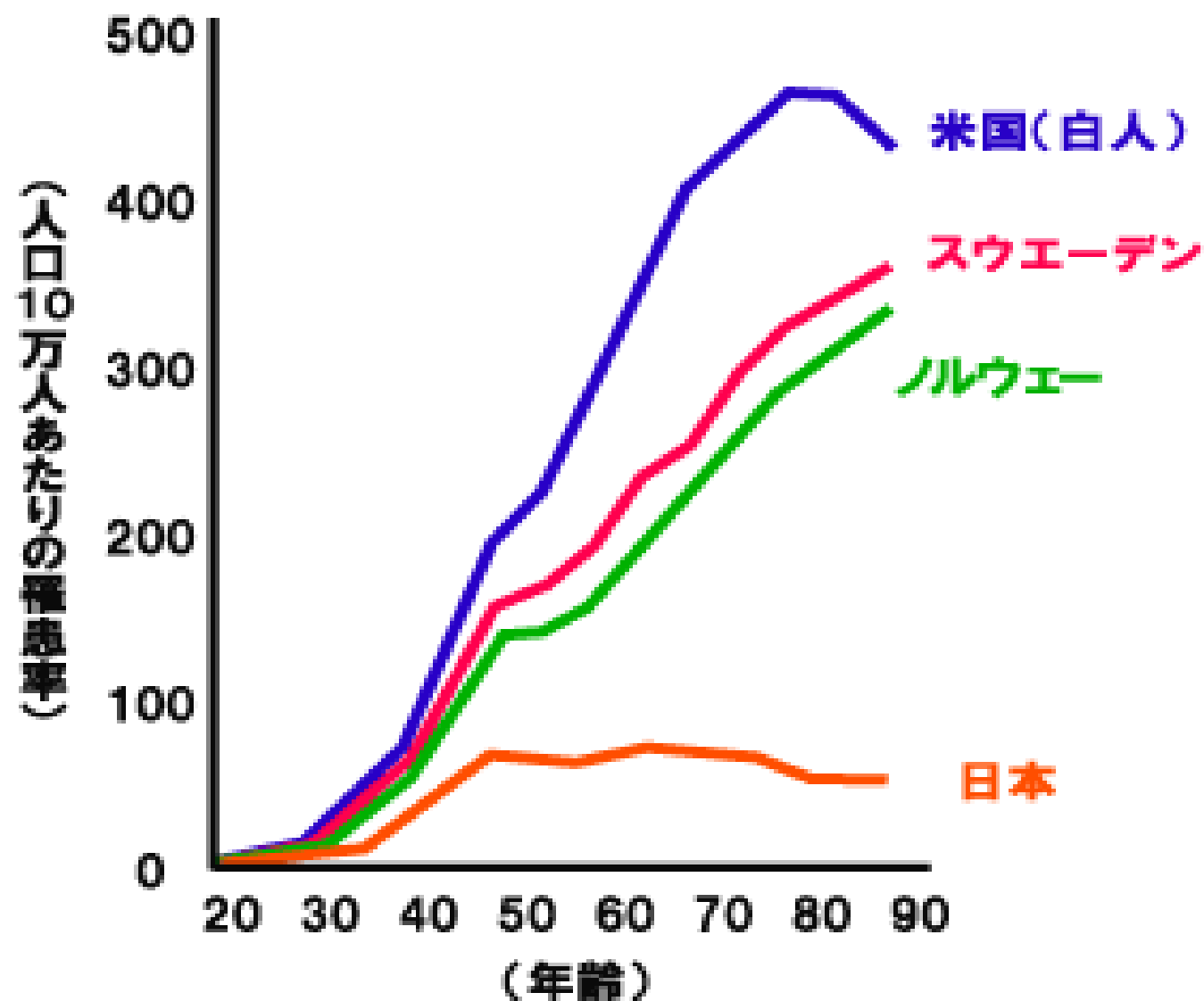
人口10万人当たりの訂正死亡率



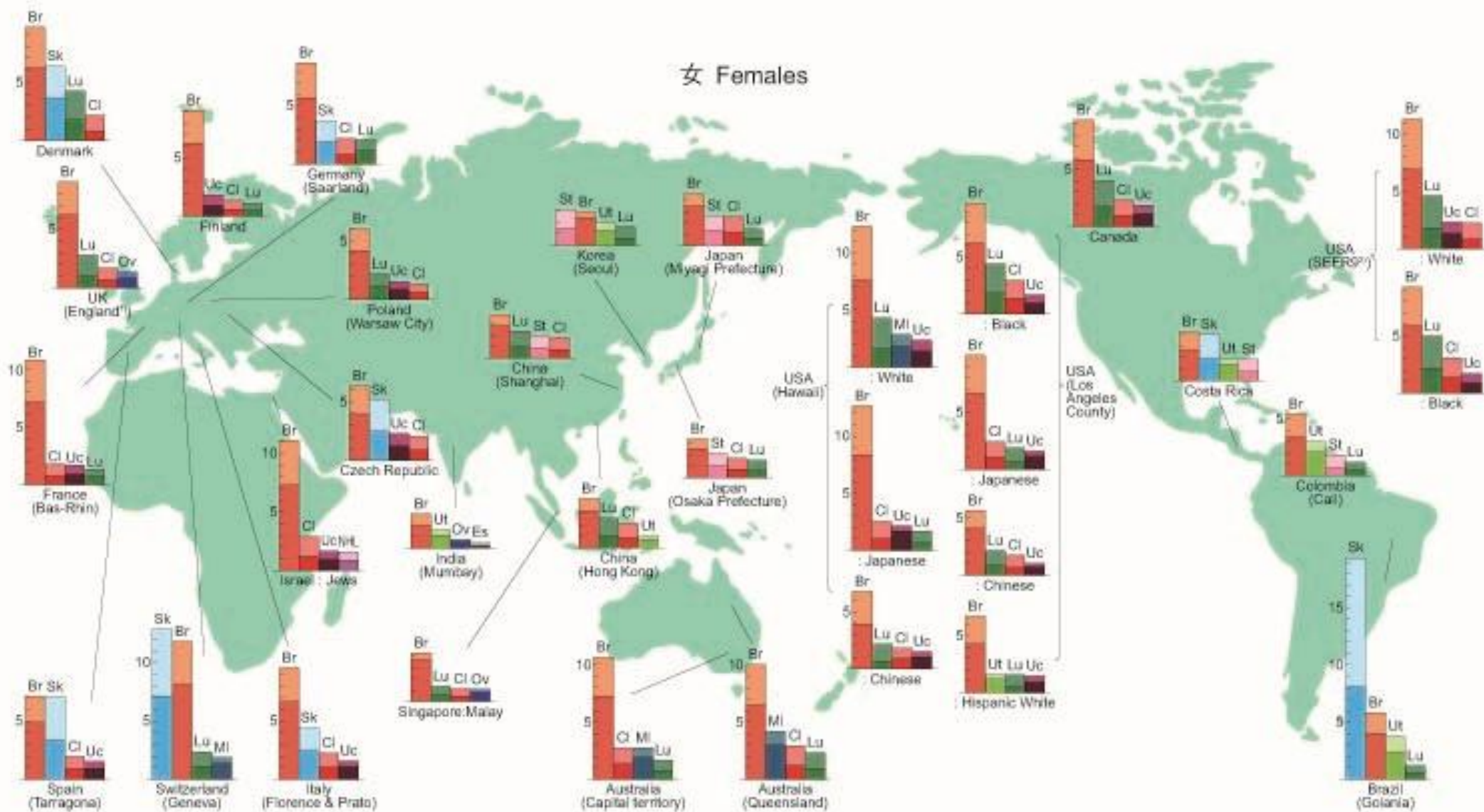


【乳がんの罹患者数推移】
地域がん登録全国推計によるがん罹患データ

【主要国における女性乳癌の年齢階層別罹患率】



女 Females

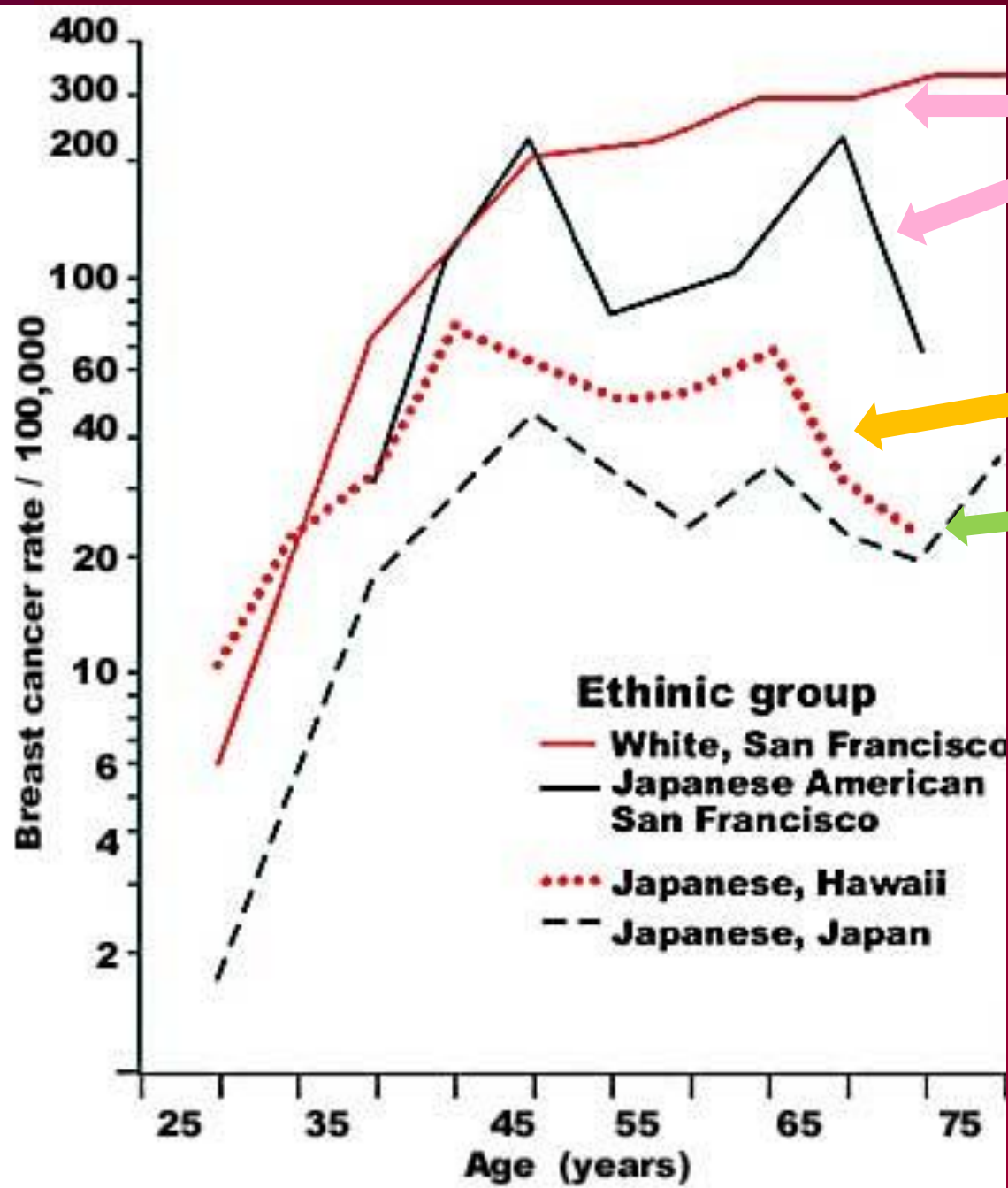


Es 食道がん Esophageal cancer
 St 胃がん Stomach cancer
 Cl 結腸がん Colon cancer
 Rc 直腸がん Rectal cancer
 Lv 肝臓がん Liver cancer

Lx 喉頭がん Laryngeal cancer
 Lu 肺がん Lung cancer
 Sk メラノーマ以外の皮膚がん Skin cancer
 Br 乳がん Breast cancer
 Ut 子宮頸がん Cervix uteri cancer

Uc 子宮体がん Corpus uteri cancer
 Ov 卵巣がん Ovarian cancer
 Pr 前立腺がん Prostate cancer
 Bl 膀胱がん Bladder cancer
 Mi メラノーマ Melanoma

Nx 上咽頭がん Nasopharyngeal cancer
 Hx 下咽頭がん Hypopharyngeal cancer
 NHL 非ホジキンリンパ腫 Non-Hodgkin's lymphoma
 Ki 腎臓がん Kidney



白人
日本人
(サンフランシスコ在住)

日本人(ハワイ在住)

日本人(日本在住)

乳癌発症頻度（米国の場合）

乳癌の生涯発症リスク（米国の場合）

1940年代— 22人に一人

2004年— 7人に一人

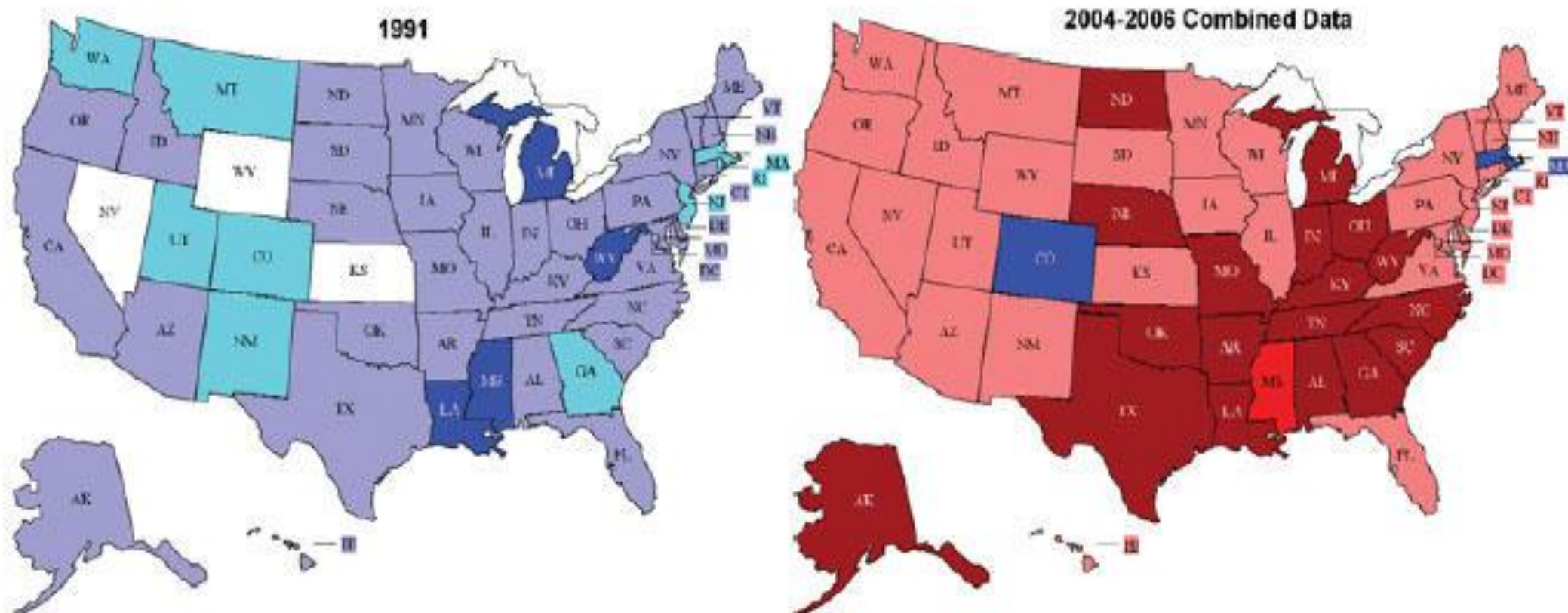
その理由は？

予後の良い癌といわれてはいるものの、
34-44歳の死亡原因の第一位は乳癌である

OBESITY TRENDS* AMONG U.S. ADULTS

BRFSS, 1991 and 2004-2006 Combined Data

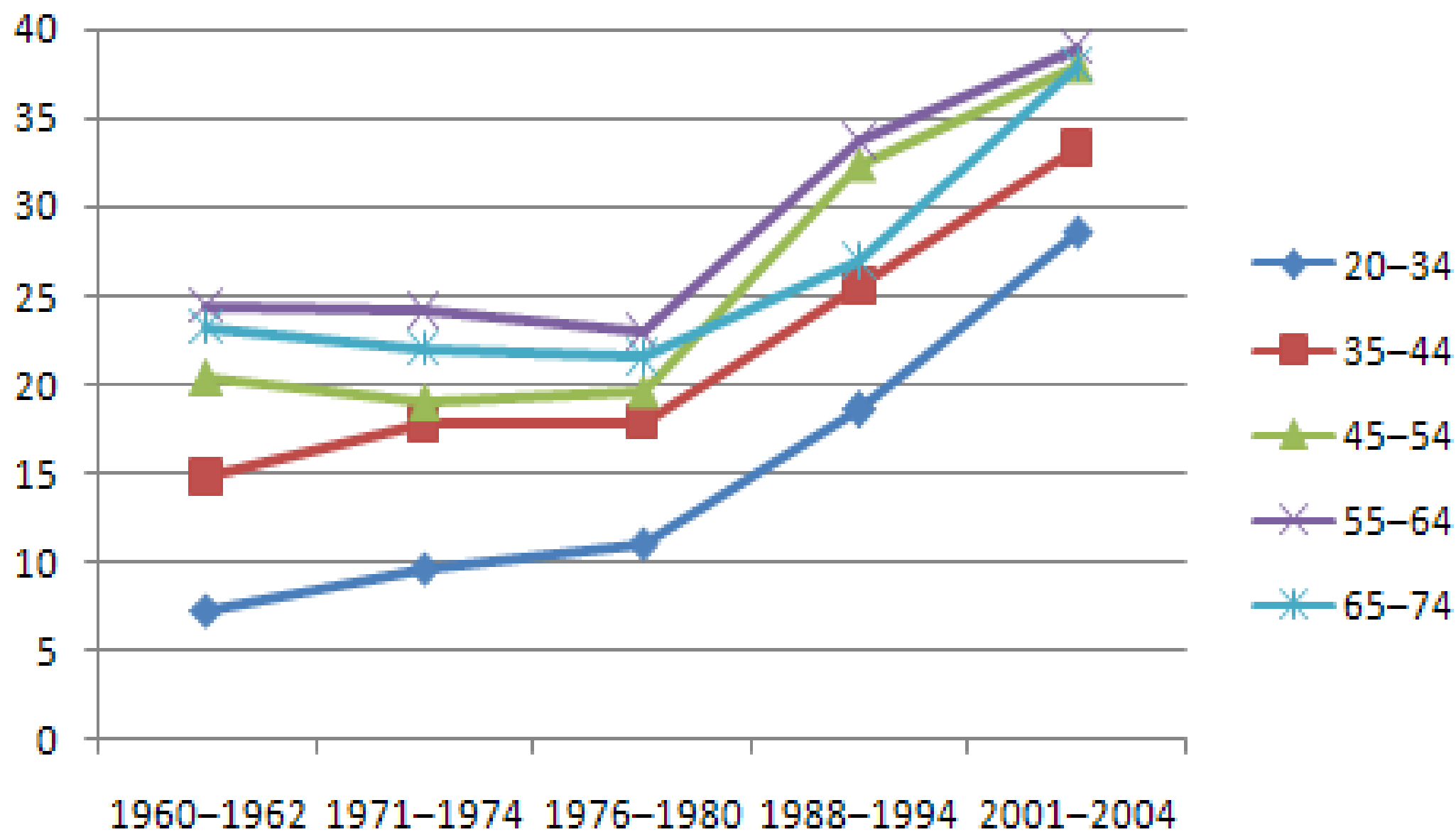
(*BMI >30, or about 30 lbs overweight for 5' 4" person)



No Data
 <10%
 ≥10% and <15%
 ≥15% and <20%
 ≥20% and <25%
 ≥25% and <30%
 ≥30%

*Source: Behavioral Risk Factor Surveillance System, CDC.

米国成人女性(年齢別)の肥満(BMI $\geq$ 30)の比率の推移



乳がんのリスクファクター

未婚

初産年齢(30歳以上、未産を含む)

初潮年齢(11歳以下)

閉経年齢(55歳以上)

乳がんの家族歴

対側乳房に乳がんの既往

高脂肪食

アルコール

肥満(肥満指数1.2以上)

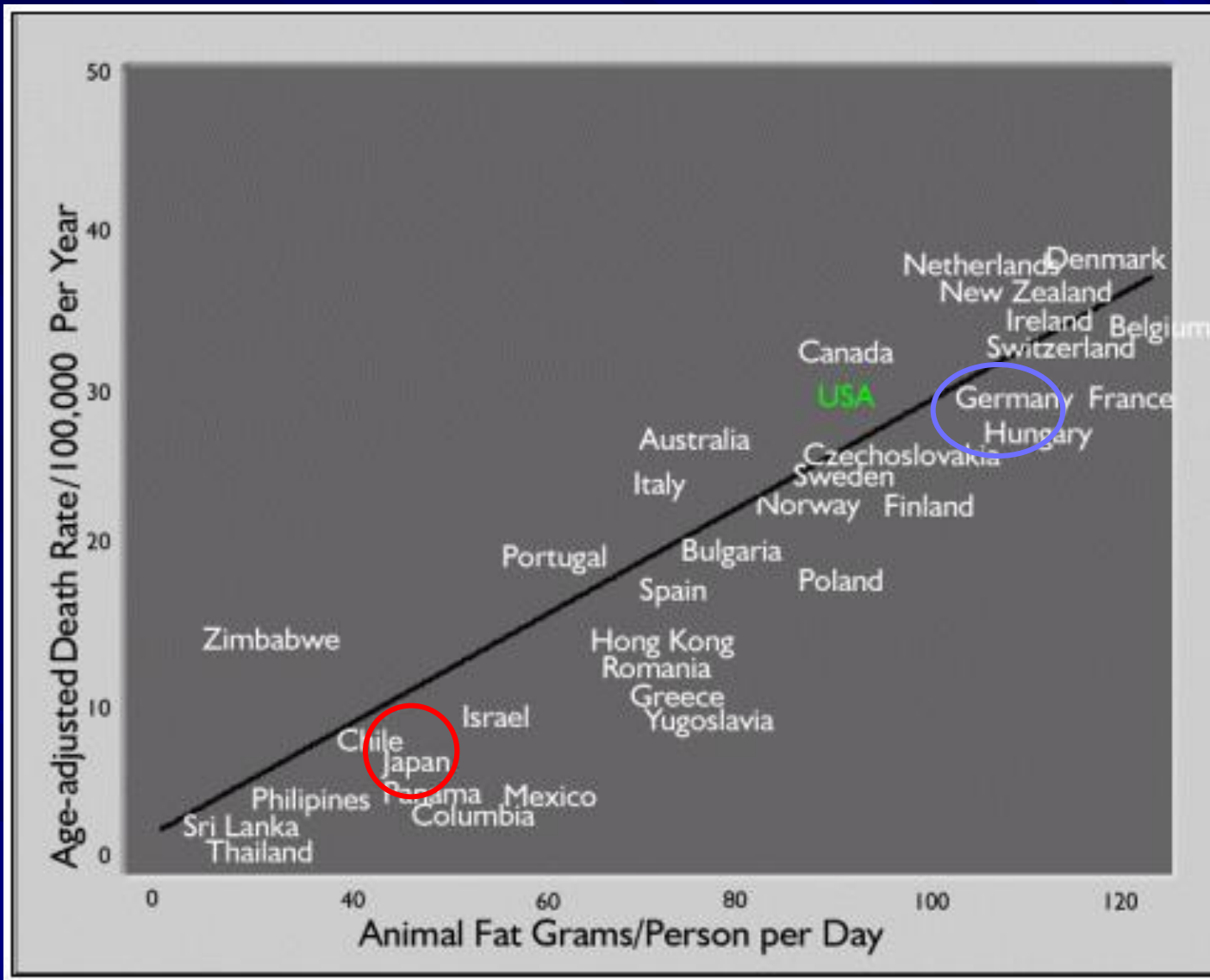
ホルモン補充療法

乳腺組織密度(MMGによる)

良性乳房疾患の既往

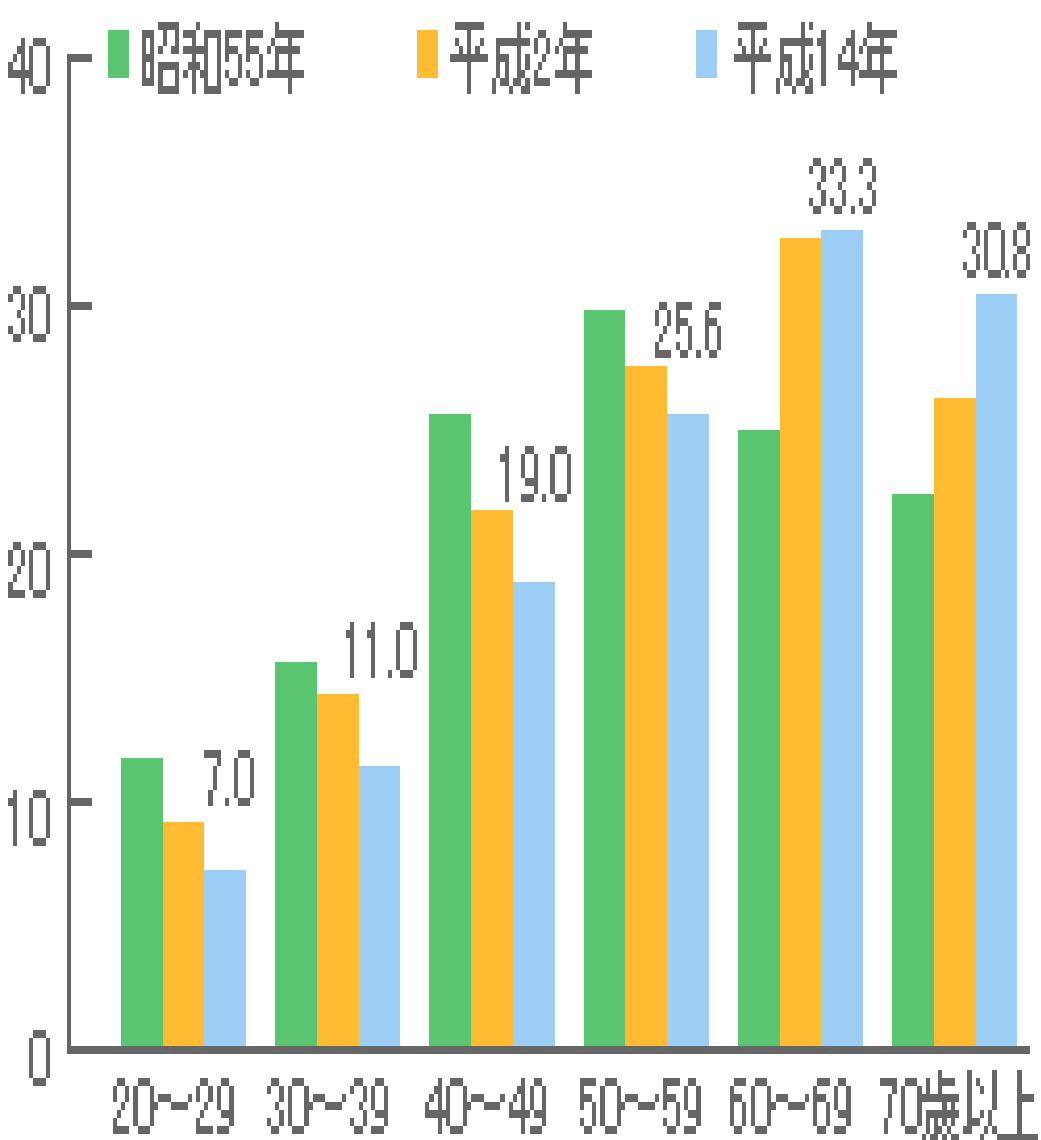


動物性脂肪の摂取と乳がん

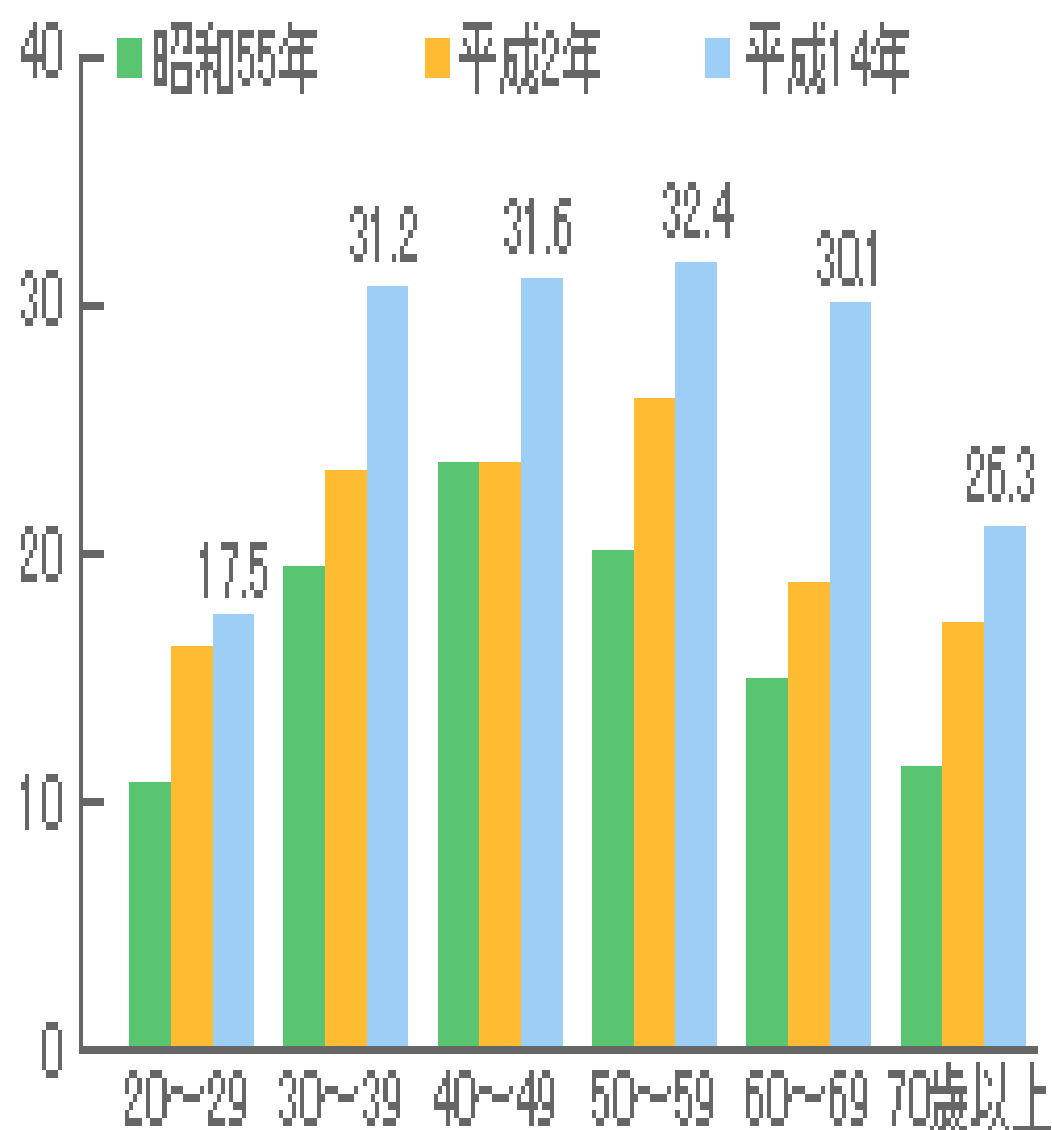


Iburg KM, Bronnum-Hansen H, Bjerregaard P. Health expectancy in Greenland. Scand J Public Health 2001;29(1):5-12.

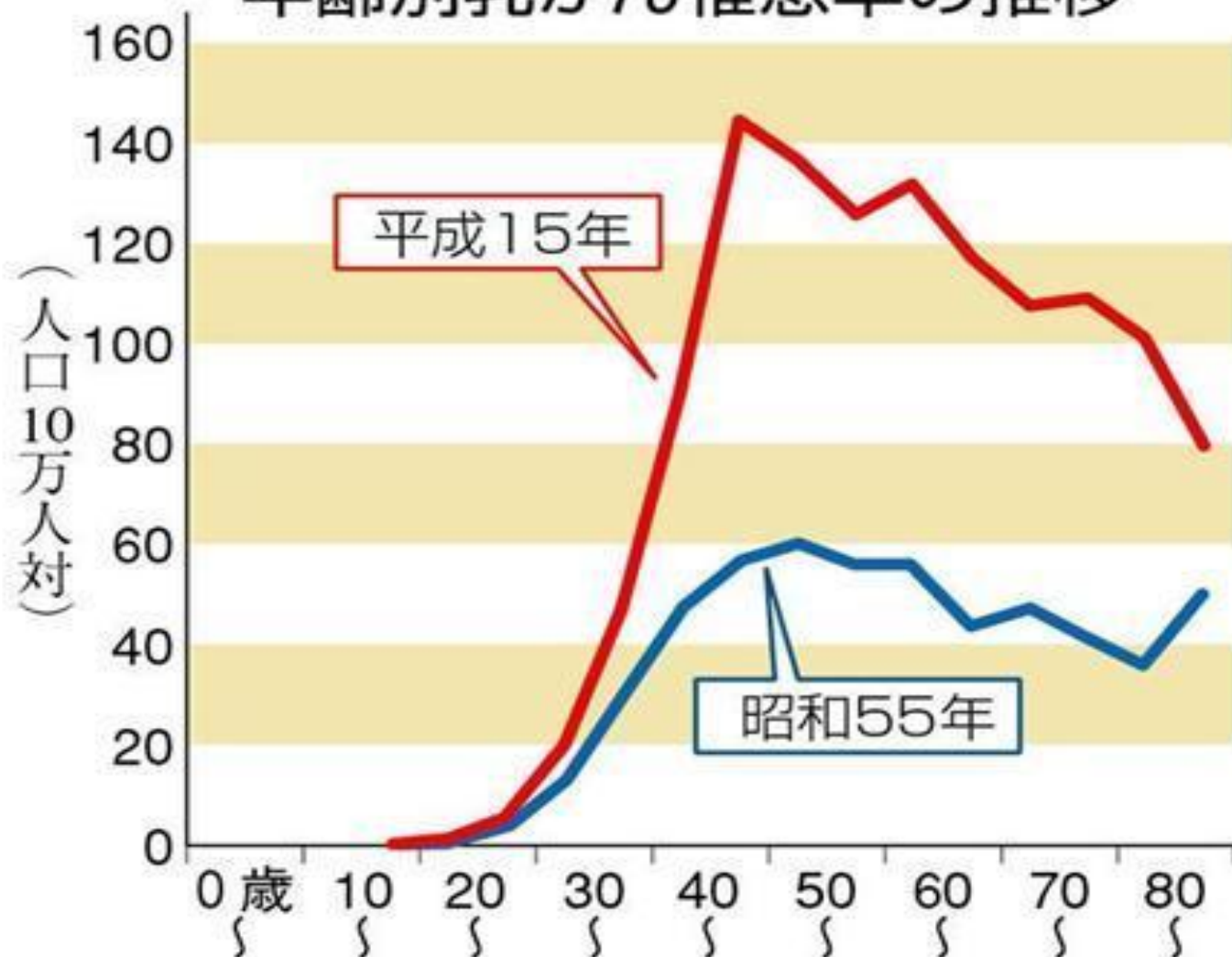
<女性>肥満者（BMI≧25.0）の割合の変化



<男性>肥満者（BMI≧25.0）の割合の変化



年齢別乳がん罹患率の推移

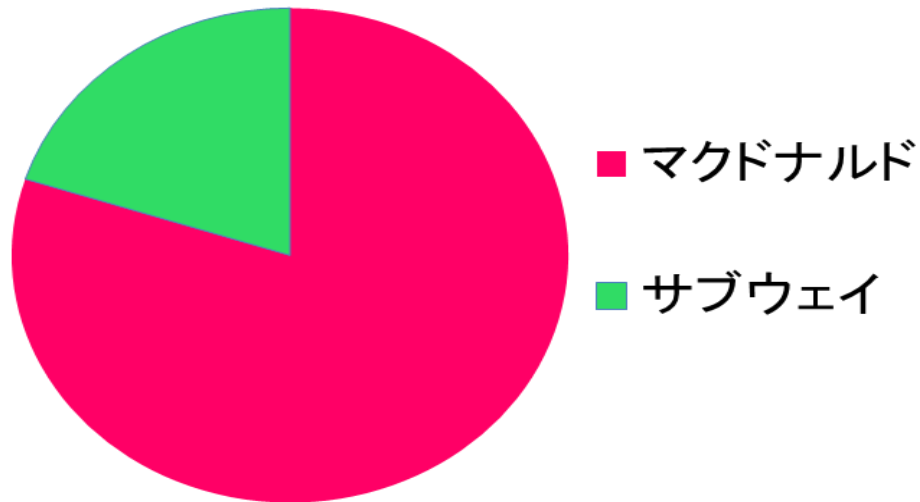


国立がんセンターがん対策情報センター資料より作成

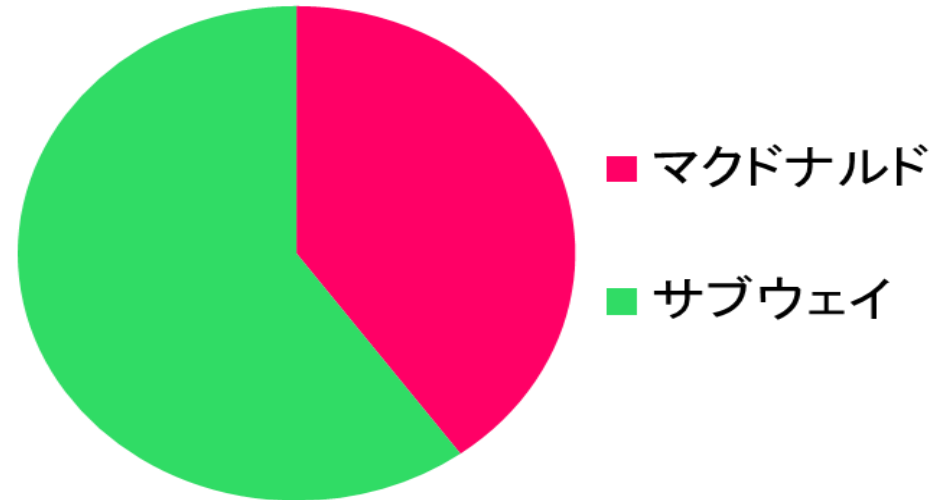
ファーストフード店の好みは？



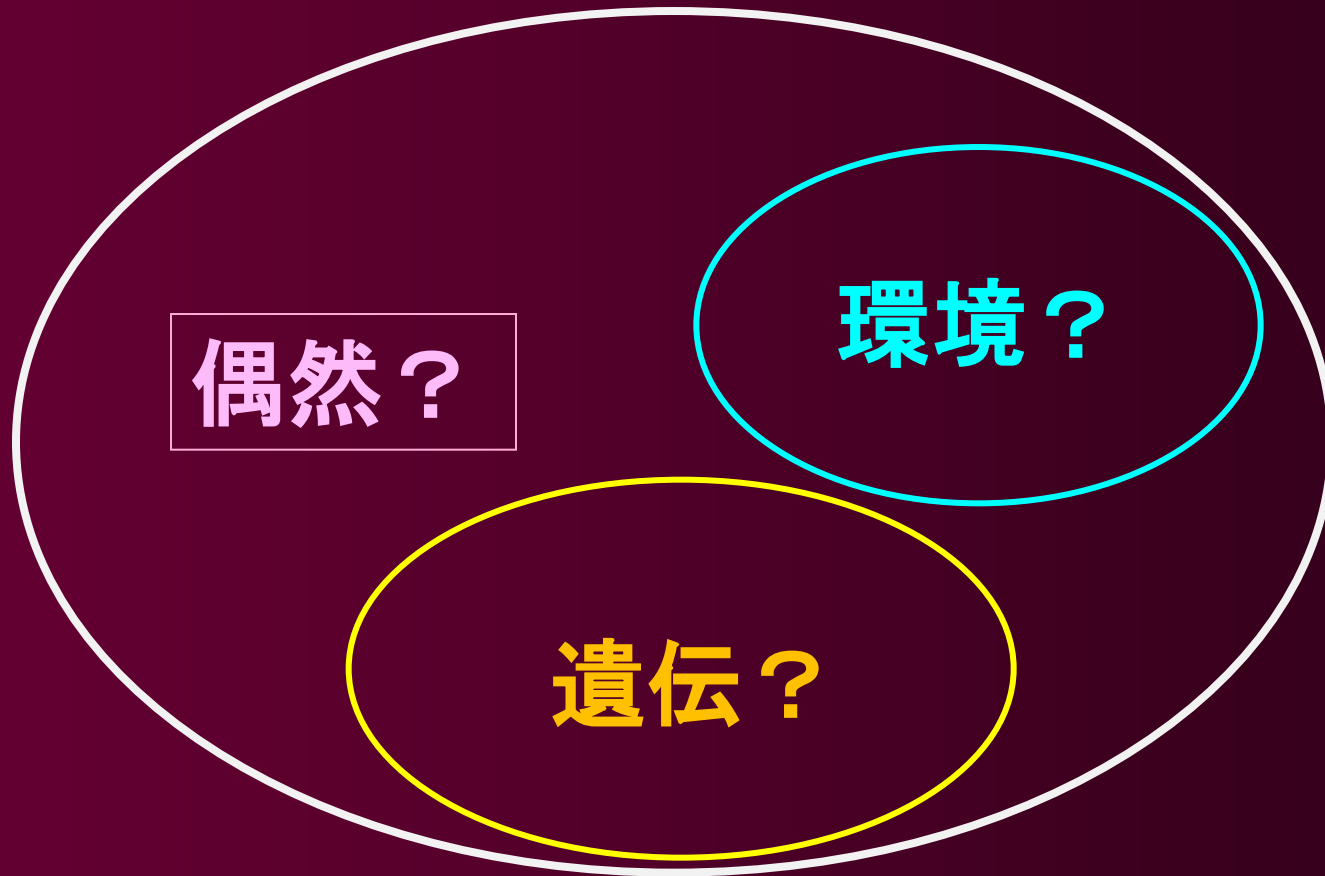
東京



ニューヨーク



がん発症の原因は？



乳がんのリスクファクター

未婚

高脂肪食

初産年齢(30歳以上、未産を含む)

アルコール

初潮年齢(11歳以下)

肥満(肥満指数1.2以上)

閉経年齢(55歳以上)

ホルモン補充療法

乳がんの家族歴

乳腺組織密度(MMGによる)

対側乳房に乳がんの既往

良性乳房疾患の既往

指紋で人の区別ができるのはなぜか？



染色体はヒストンというタンパク質の塊にDNAが巻きつき、更に折り畳まれたコンパクトな構造体である

核の中に23対46本の染色体が収まっている

細胞の一つ一つに核がある

ヒトは60兆個の細胞から出来ている

ヒストン

染色体

DNAとはデオキシリボ核酸(Deoxyribo Nucleic Acid)の略で、下の図のように2本の鎖がお互いに絡まりあったような構造をしている。2本の鎖が規則正しく螺旋(らせん)状になっていることから、この構造を「二重らせん構造」と言う。

遺伝子(MB)

非遺伝子領域

遺伝子

タンパク質
(ミオグロビン)

タンパク質

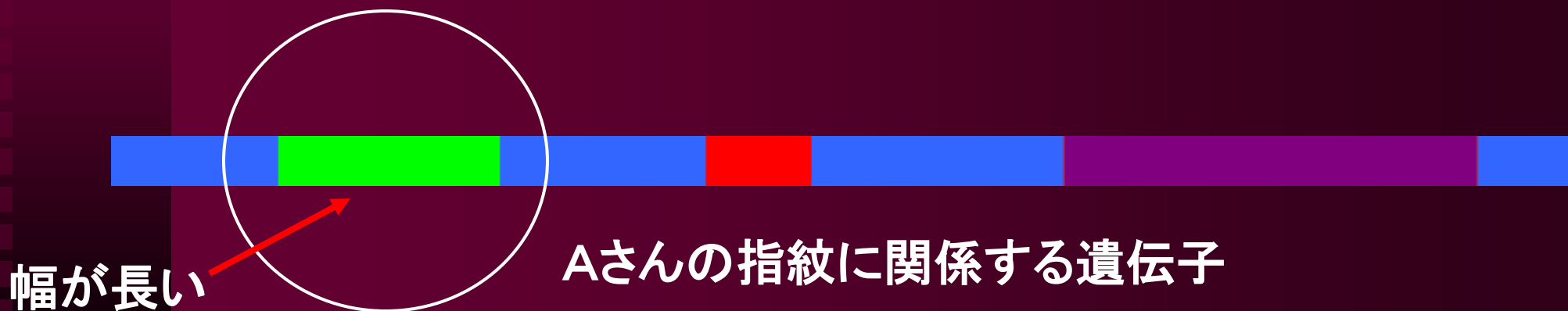
二重らせん構造の各々の鎖は、糖・リン酸・塩基の3つの成分で構成されている。DNAの塩基にはアデニン(A)・チミン(T)・グアニン(G)・シトシン(C)の4種類がある。

二重らせんDNA

※塩基対は必ずAとT、GとCの組み合わせになっています。

ヒトゲノムマップより引用
<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/genomemap/>

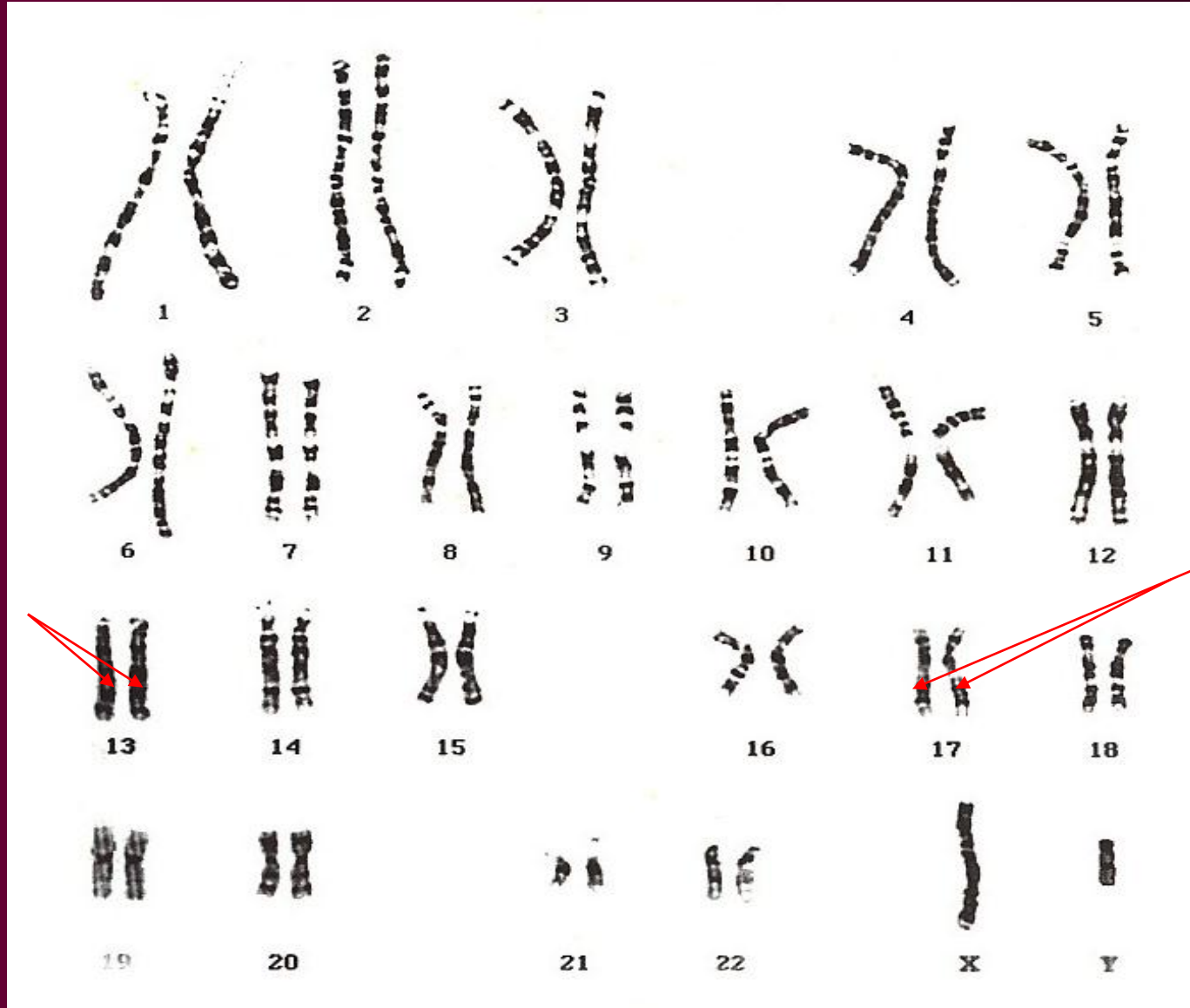
人はすべて少しずつ異なる遺伝子を持っている



BRCA遺伝子

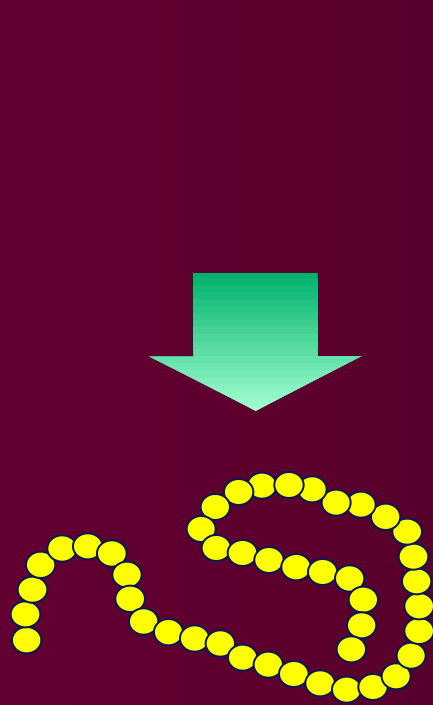
(染色体)

BRCA2

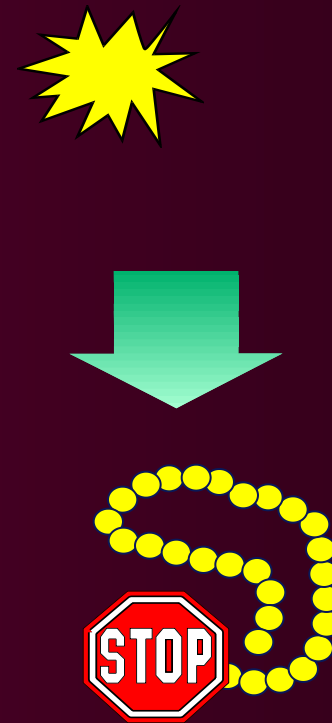


BRCA1

遺伝子変異(異常)は、蛋白の働きを阻害する



正常のタンパク



タンパクが正常に働かなくなる

家族に伝わるがんの遺伝とは？

卵子または精子に特定の遺伝子変異がある



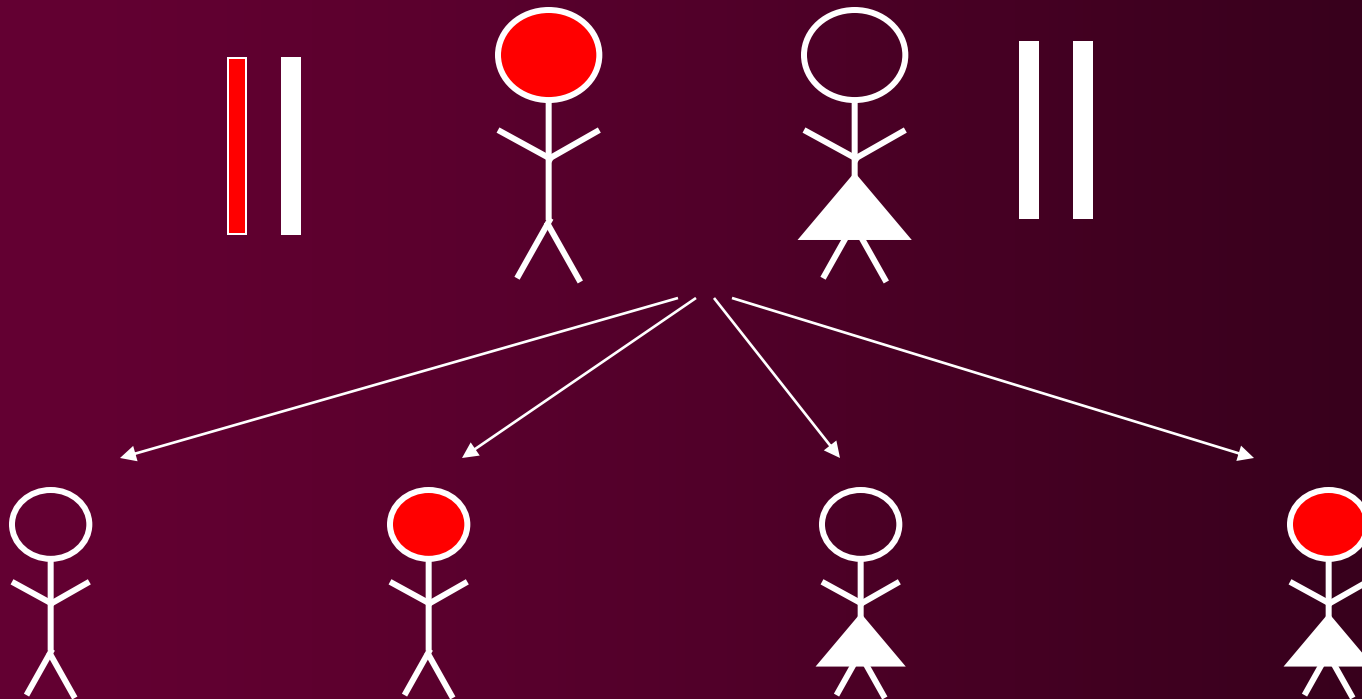
もともと体のすべての細胞に特定の遺伝子変異がある



体のある部位でがんを発生しやすくなる状態にある

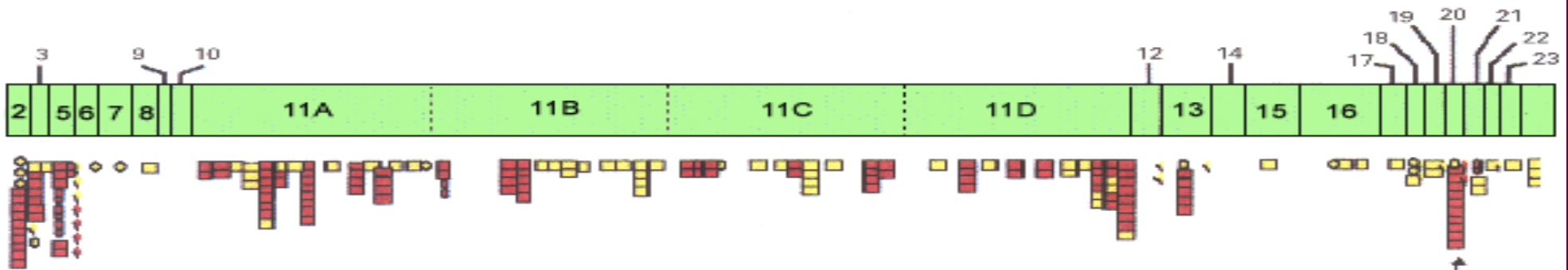
リスクはどのように伝わるのか？

- 常染色体優性 それぞれの子供は、50%の確率で遺伝子変異を有する可能性がある

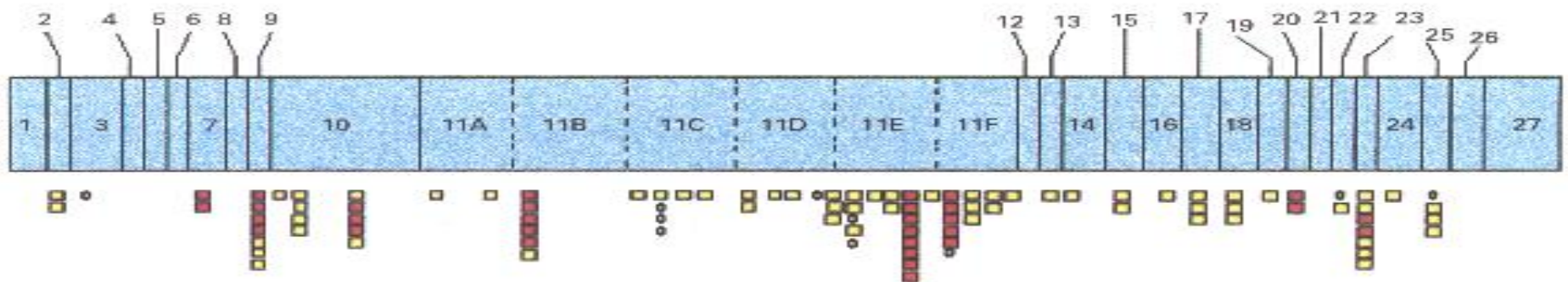


BRCA遺伝子の異常とは？

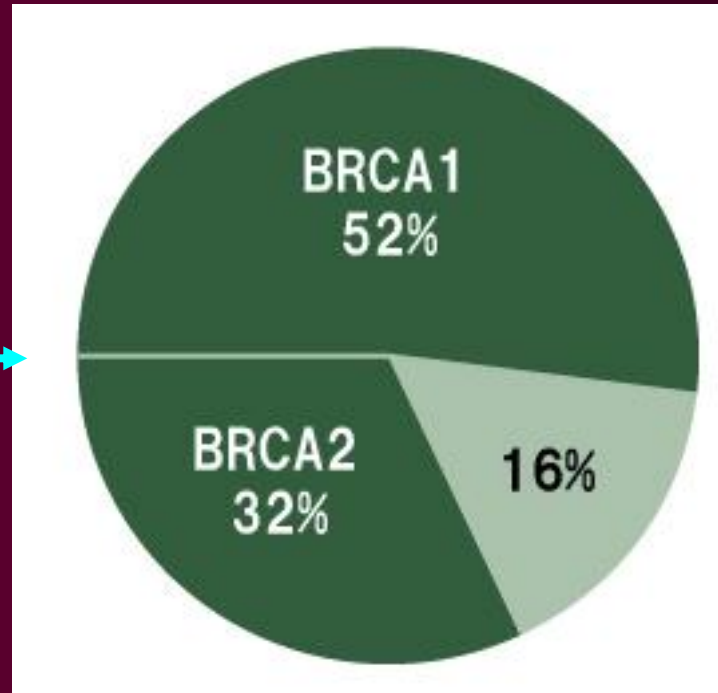
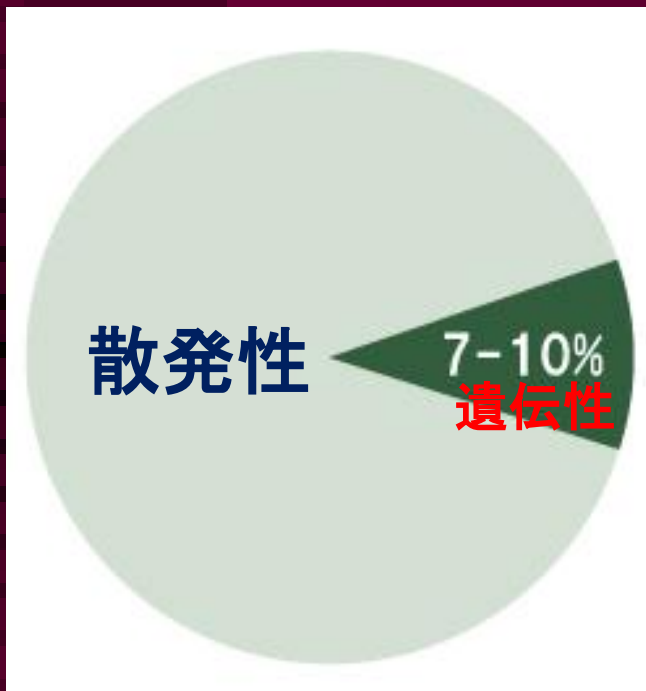
BRCA1 (600 種類を超える遺伝子異常のパターンが報告されている)



BRCA2 (300 種類を超える遺伝子異常のパターンが報告されている)



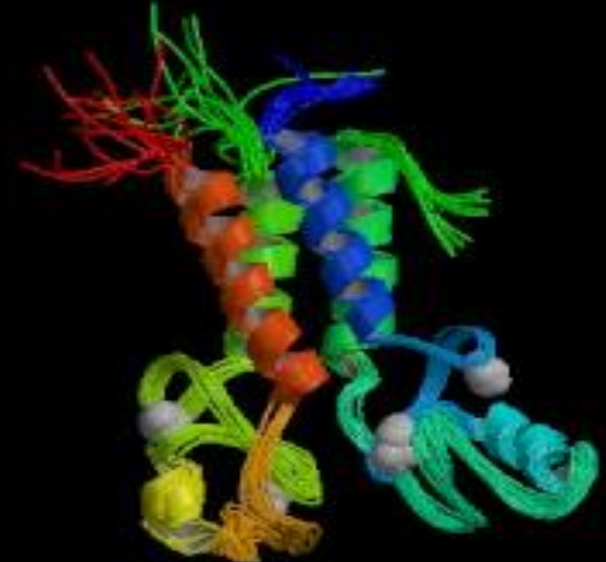
乳がんの遺伝



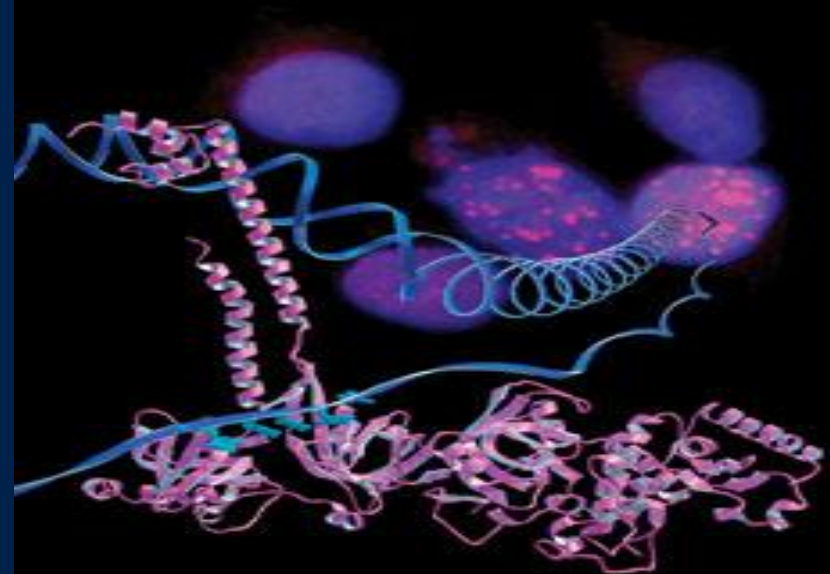
BRCA1
BRCA2
TP53
PTEN
ATM
STK11
CHEK2
未知の遺伝子

Basic Facts

- First reported in 1994 (BRCA 1) and 1995 (BRCA 2)
- BRCA 1: 17q21; Size: 24 exons/1863 amino acids
- BRCA 2: 13q12-13; Size: 26 exons
- Together, these mutations account for 5-10% of all breast cancers, with most occurring in women under age 50 years
- Prevalence in Ashkenazi Jewish: 2.5%



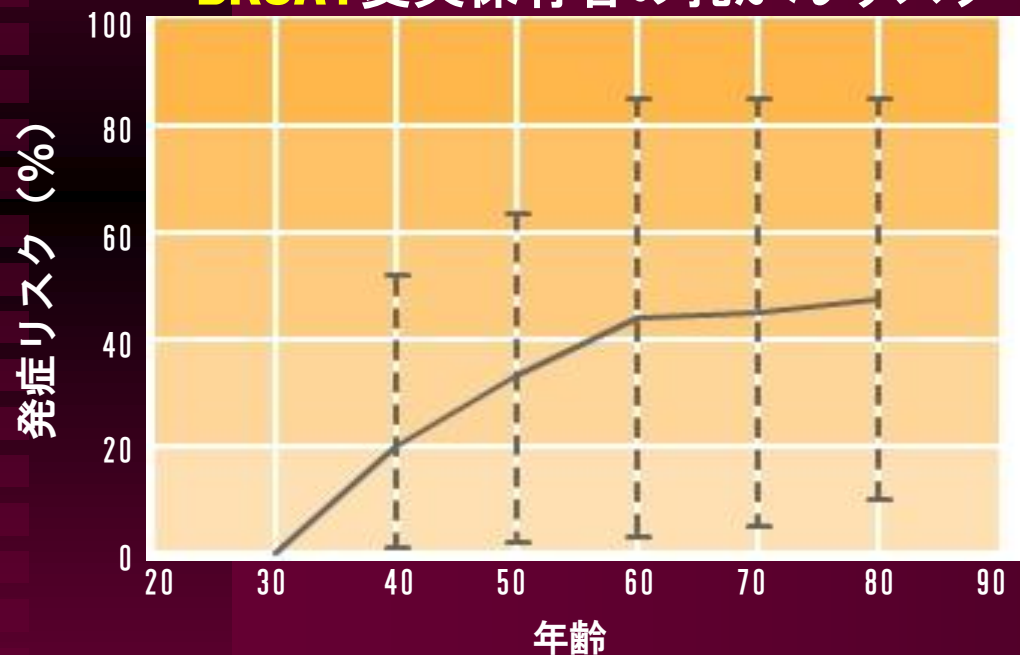
BRCA1



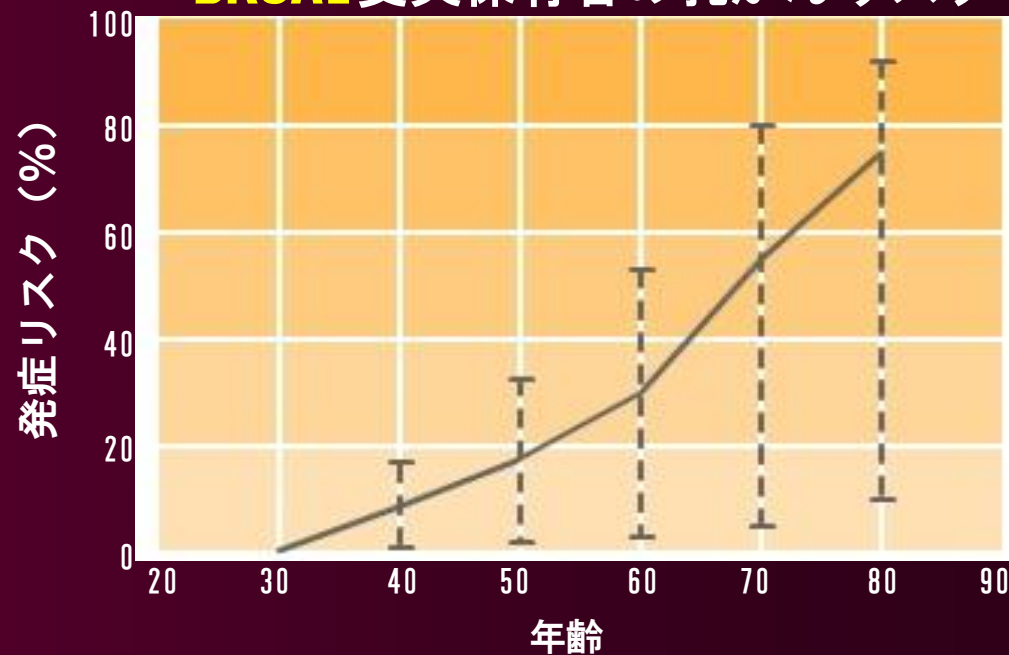
BRCA2

未発症血縁者の乳がん発症リスク

BRCA1 変異保有者の乳がんリスク

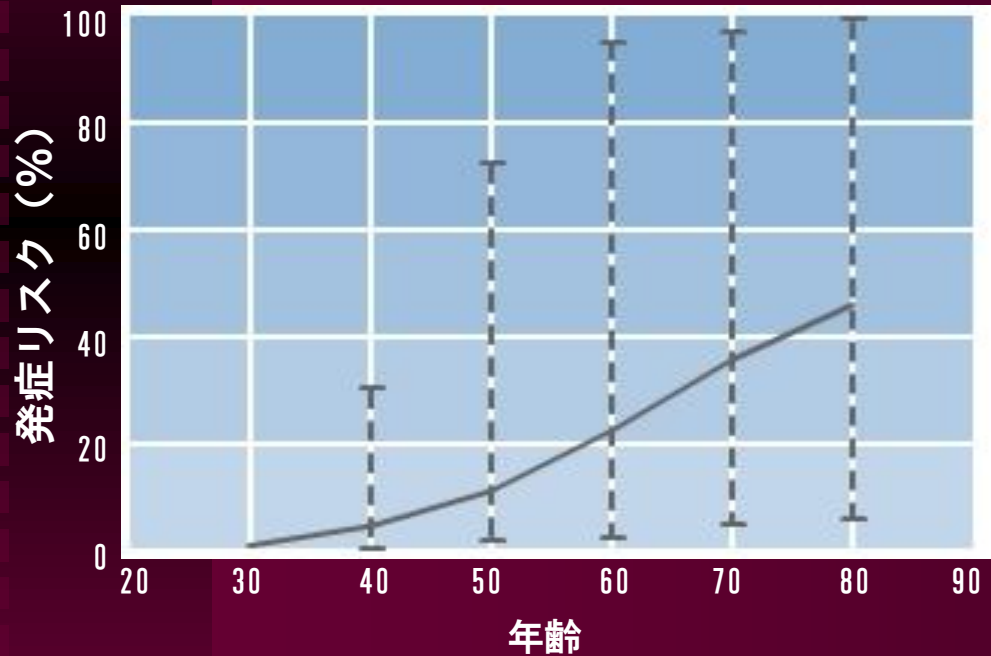


BRCA2 変異保有者の乳がんリスク

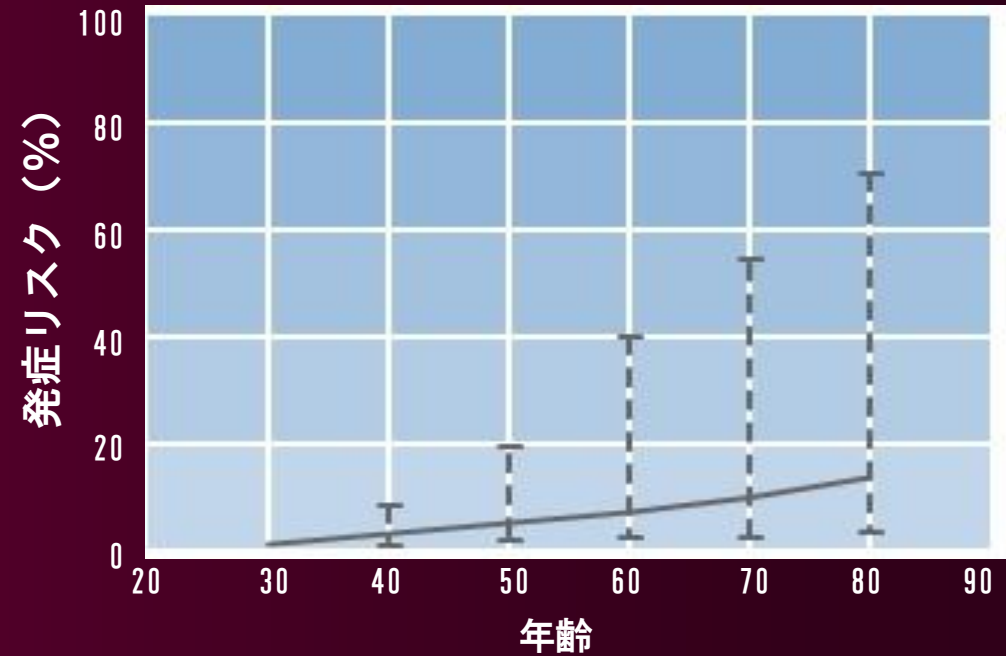


未発症血縁者の卵巣がん発症リスク

BRCA1 変異保有者の卵巣がんリスク

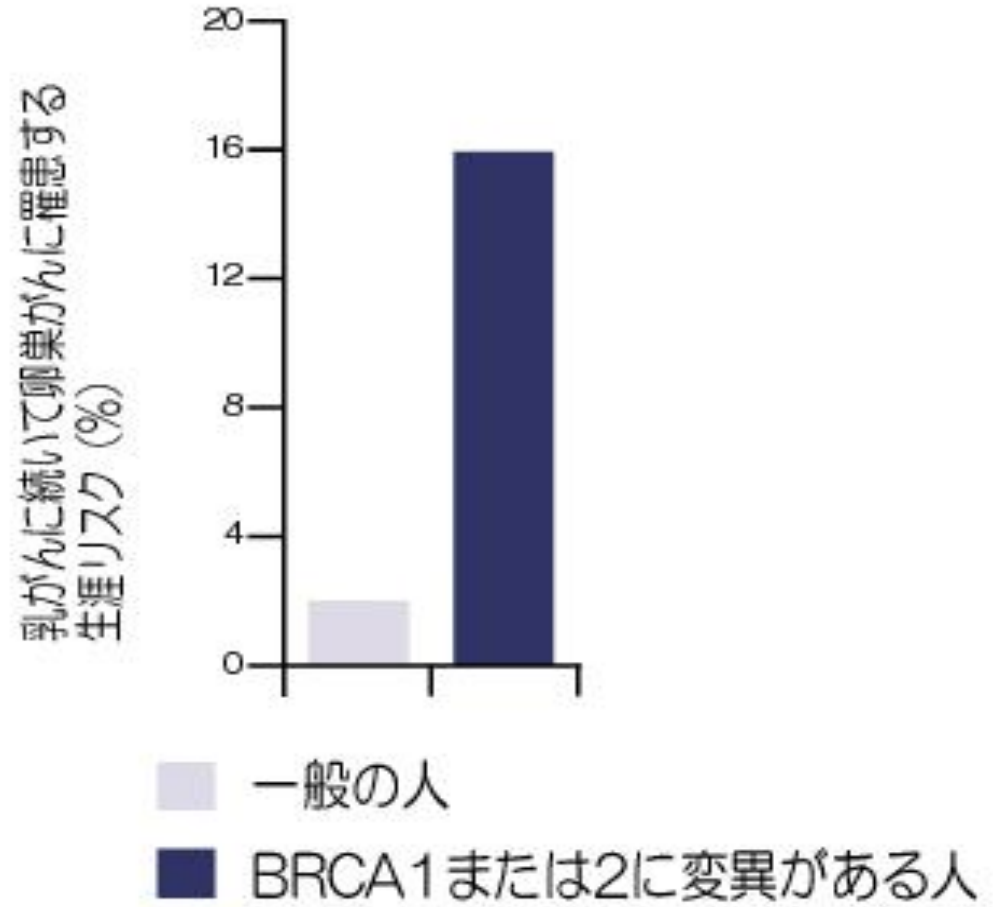
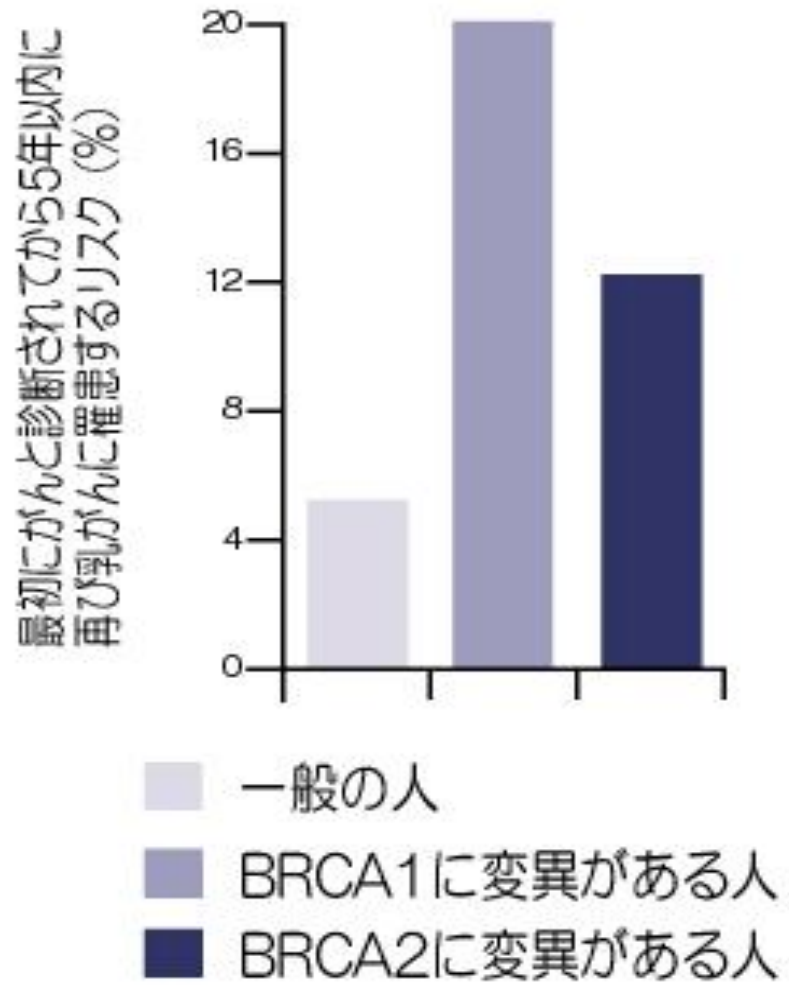


BRCA2 変異保有者の卵巣がんリスク



初回乳癌の診断後再び乳がん・卵巣がんに罹患するリスク

再びがんに罹患するリスク



日本人におけるBRCA1 およびBRCA2 遺伝子の 全塩基配列直接解析法による基礎データ収集と、家族 性乳がん、卵巣がんを対象とした易罹患性検査として の有用性に関する研究

菅野康吉¹⁾、安藤二郎¹⁾、鎌田裕之¹⁾、関口勲¹⁾、生方 恵¹⁾、児玉哲郎¹⁾、
三木 義男²⁾、新井正美²⁾、霞 富士雄²⁾、平井康夫²⁾、
池田 正³⁾、神野浩光³⁾、北島政樹³⁾、青木大輔³⁾、平澤 晃³⁾、野澤志朗³⁾、武田祐子³⁾、矢崎久妙
子³⁾、
福富隆志⁴⁾、吉田輝彦⁴⁾、恒松隆一郎⁴⁾、和泉雅子⁴⁾、梅澤志乃⁴⁾、
中村清吾⁵⁾、矢形寛⁵⁾、小松浩子⁵⁾、有森直子⁵⁾、射場典子⁵⁾、
権藤延久⁶⁾、横山士郎⁶⁾

BRCA1/2多施設共同研究グループ:

1) 栃木県立がんセンター、2) 癌研究会付属病院、3) 慶應義塾大学病院、
4) 国立がんセンター中央病院、5) 聖路加国際病院、

BRCA1/2多施設共同研究委託者:

6) (株)ファルコバイオシステムズ

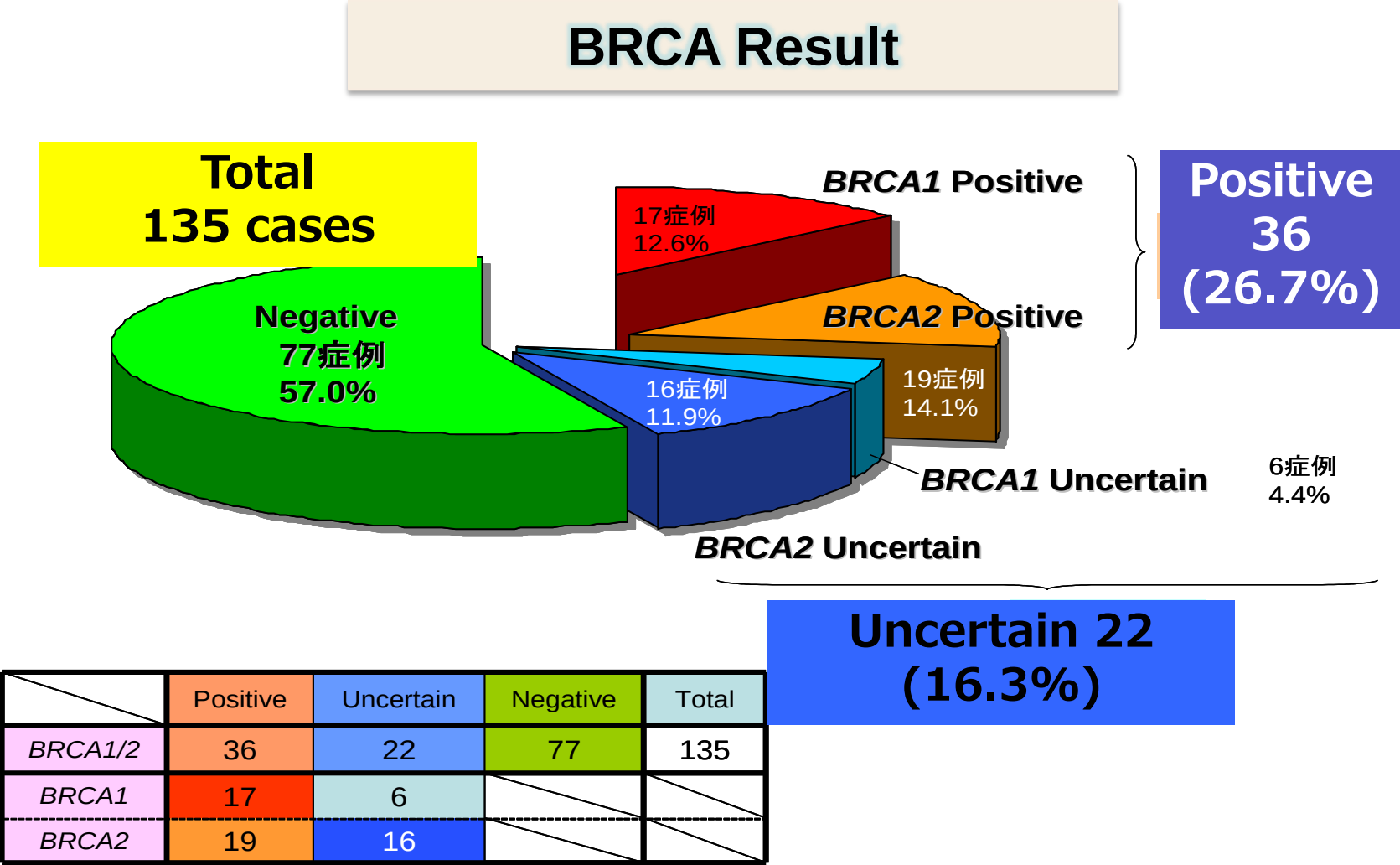
＜参照表＞病歴分類の区分表

初発年齢を問わず乳がんまたは 卵巣がん		あり				なし
初発50歳未満の乳がん		なし	あり	なし	あり	
初発年齢を問わず卵巣がん		なし	なし	あり	あり	
初発時50歳以上の 乳がんだけがある女性		1-1	2-1	2-4	2-7	
初発時50歳未満の 乳がんだけがある女性		1-2	2-2	2-5	4-3	
初発年齢を問わず 卵巣がんだけがある女性		1-3	2-3		4-4	
初発年齢を問わず 乳がん		2	4-1	4-2	4-5	
男性	初発	変異保有者／該当者全数 (米国)	左列より算出の変異保有率 (米国)		今回の研究で算出の変異保有率 (日本)	
	Group1	103／1463	7.0%		14.6%(6/41例)	
	Group2	598／2887	20.7%		30.1%(22/73例)	
	Group3	21／79	26.6%		100%(1/1例)	
	Group4	340／697	48.8%		50.0%(4/8例)	
	Group5	(16／68)	(23.5%)		(20.0%)(2/10例)	

病歴分類の区分表 BRCA1/2 全体26.7%

初発年齢を問わず乳がんまたは 卵巣がん	あり				なし
初発50歳未満の乳がん	なし	あり	なし	あり	
初発年齢を問わず卵巣がん	なし	なし	あり	あり	
初発時50歳以上の 乳がんだけがある女性	1-1 3/14 21.4%	2-1 2/16 12.5%	2-4 0/5 0%	2-7 1/3 33.3%	
初発時50歳未満の 乳がんだけがある女性	1-2 4/26 15.4%	2-2 13/33 39.4%	2-5 4/11 36.4%	4-3 3/5 60%	
初発年齢を問わず 卵巣がんだけがある女性	1-3 0/2 0%	2-3 0/1 0%	2-6 1/6 16.7%	4-4	
初発年齢を問わず 乳がんと卵巣がんの両方がある女 性	3 1/1 100%	4-1	4-2 1/1 100%	4-5 1/1 100%	5-5 1/4 25.0%
男性の乳がん既往者 初発年齢は問わない	5-1	5-2	5-3	5-4	5-6 1/6 16.7%

Data Collection Study Result



遺伝子検査のステップ

極めて重要！
主治医の責任



家族性のリスク
を有する
患者の同定

遺伝子
カウンセリング

インフォーム
ドコンセント

検査の実施

結果説明

検査後
カウンセリング
と
フォローアップ

遺伝検査基準

NCCNv1.2009

本人が乳がん

45才以下で発症

50才以下で発症 かつ

近親者が50才以下で発症 または 上皮性卵巣/卵管/腹膜がん

両側乳がん かつ 初回50才以下で発症

近親者が2名以上の乳がん または 上皮性卵巣/卵管/腹膜がん

近親者が男性乳がん

本人が卵巣/卵管/腹膜がんの既往

遺伝頻度の高い民族性(アシュケナジー, アイスランド人, スウェーデン人, ハンガリー人など)

家族歴のみだが, 第3度近親者以内に上記基準を満たす.

参考事項: 前立腺がん, 膵臓がん, 悪性黒色腫、(胃がん)もHBOCと関連しうる.

BRCA陽性患者への対策

BRCA1 或いは2陽性

他の親族に対する検査を行う場合もあり

より精緻な
検診

生活様式
の変更

化学予防

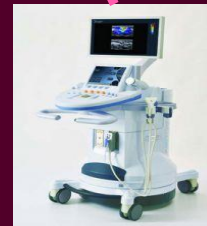
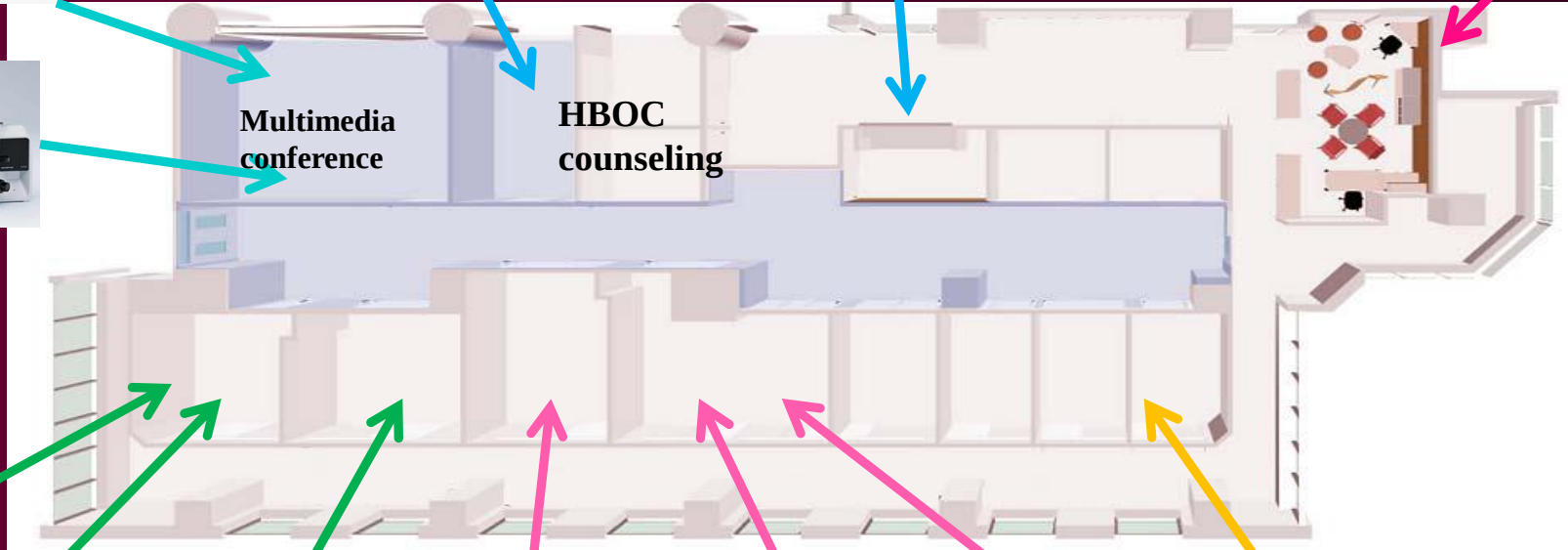
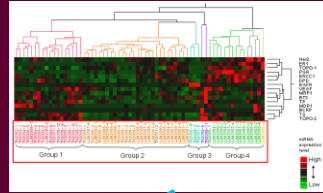
予防的手術

各種対策

予防切除術	乳房切除術 卵巣摘出術
化学予防	タモキシフェン 経口避妊薬
検診	マンモグラフィ MRI 超音波 視触診

昭和大学 ブレストセンター

SHOWA UNIVERSITY HOSPITAL
BREAST CENTER



昭和大学病院ブレストセンターにおける 遺伝カウンセリングおよびHBOC診療の現状

- 2010年7月遺伝カウンセリング外来開始、同年11月にBRCA遺伝子検査開始
- 外来において乳腺専門医がHBOC高リスク者をスクリーニングし遺伝カウンセリング外来を予約もしくは紹介受診、自主的受診
- 認定遺伝カウンセラーが遺伝カウンセリングを担当し、遺伝子検査をコーディネート
- 必要に応じ主治医が遺伝カウンセリングに参加。結果は患者、主治医と共有し臨床に直結させる体制を目指す
- 遺伝子検査結果は術式の選択(全摘or温存)、リスク低減卵巣卵管切除、抗がん剤の選択、MRI検診の実施(未発症者含む)等の有力な 情報となる

昭和大学病院ブレストセンターにおける 遺伝カウンセリングおよび BRCA遺伝子検査の現状

- 2011年12月までに78名に対し遺伝カウンセリング施行、36家系39名が遺伝子検査を受けた(2011年は57名中30名が検査実施)
- 乳がん患者本人36名、未発症者3名
- 結果が報告されている33名中13名(**39.3%**)に遺伝子変異を確認;うち乳がん患者は30名でその11名に変異確認(**37%**)
- BRCA1変異**11名**、BRCA2変異2名(11家系13名)
- 術前、術後等、患者さんの状況により**カウンセリング内容は異なる**

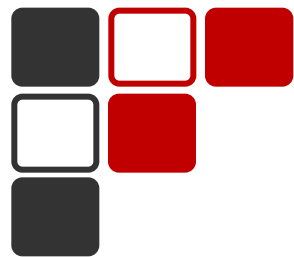
BRCA Genetic testing in Showa University Hospital

serial	Age/gender	Onset age/type	Purpose of test	analysis	BRCA1 or BRCA2	Mutation site	Type of surgery	Proband or family
1	45	45 triple negative(TN)	Choice of the surgery	Sequence / MLPA	BRCA1	L63X	BT and prophylactic oophorectomy	Proband
2	42	—		Single site	BRCA1	L63X		Sister of patient 1
3	27	27 TN	Choice of the surgery	Sequence/ MLPA	BRCA2/BRCA1uncertain	R2520X	BT	Proband
4	36	32 bilateral Multiple TN	Chemo	Sequence / MLPA	BRCA1	Exon20 deletion	Not yet	Proband
5	42	42	Choice of the surgery	Sequence/ MLPA	BRCA2	5358del14	BT	Proband
6	45	45 TN		Sequence/ MLPA	BRCA1	2805delA	BT	Proband
7	38	38 TN	Choice of the surgery	Sequence /MLPA	BRCA1	IVS17+3A>G(intron)	BT	Proband
8	38	37 TN		Sequence /MLPA	BRCA1/BRCA2uncertain	L63X	BP (former hospital)	Proband
9	72 male	—		MLPA	BRCA1	Exon20 deletion		Father of patient4
10	45	31 bilateral Multiple TN	Choice of the surgery/prophylactic oophorectomy	Sequence /MLPA	BRCA1	Exon1-9deletion	BT	Proband

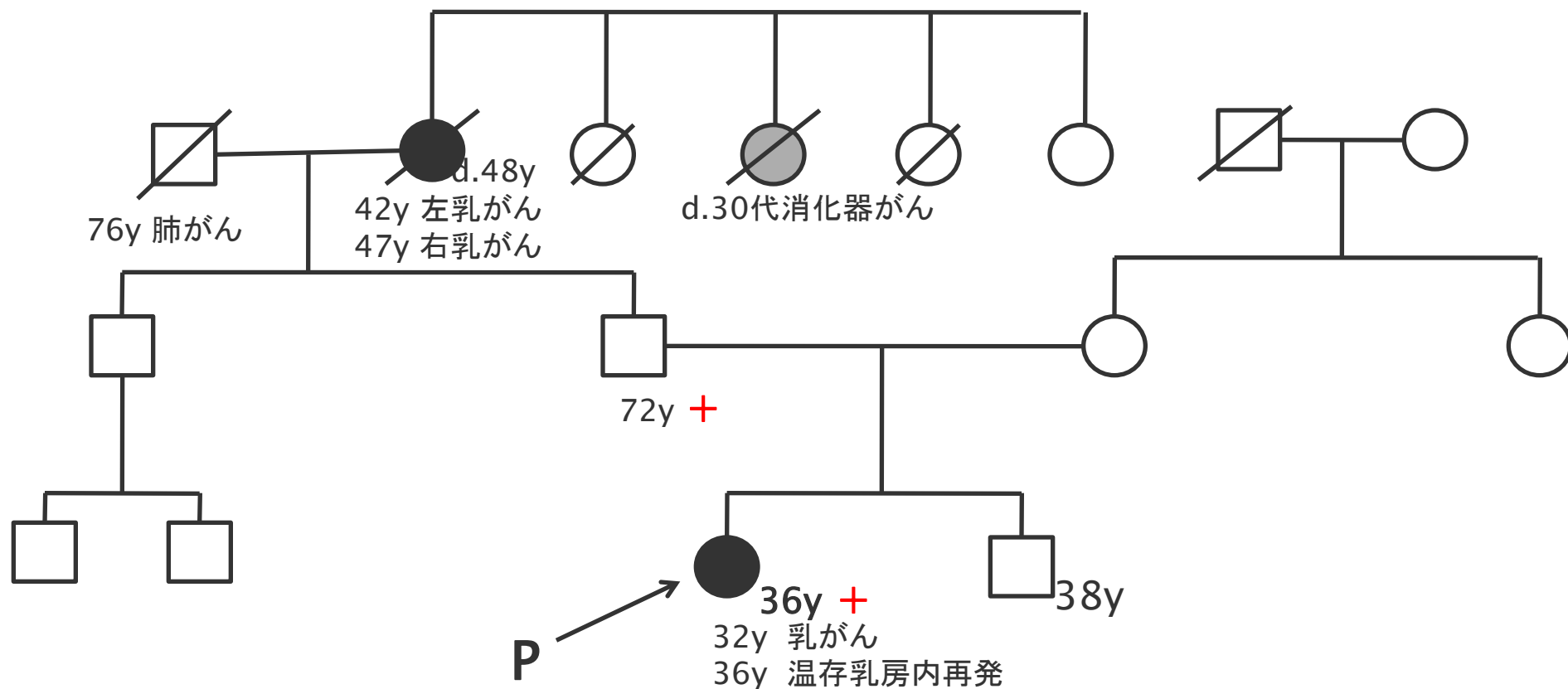
serial	Age/g ender	Onset age/type	Purpose of test	analysis	BRCA1 or BRCA2	Mutation site	Type of surgery	Proband or family
11	42	42 triple negative(TN)	Choice of the surgery	Sequence / MLPA	BRCA1	L63X		Proband
12	43	40,43 TN	Choice of the surgery/prophyl actic oophorectomy	Sequence / MLPA	BRCA1	L63X		Proband
13	39	39 TN	Cfoice of the srugery	sequence	BRCA1	C64R		Proband

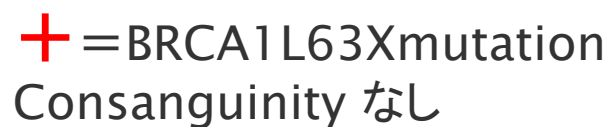
症例

- 36歳女性.
- 2007年（32歳）
左乳癌(浸潤性乳管癌(IDC),Triple negative)と診断
- PST（CEF,Docetaxel）施行後、Bt+Ax
- 病理結果：pCR
- 術後補助療法：左乳房照射
- 2011年6月左乳房に1.2cm大の腫瘍
IDC,Triple negative, CK14(1+),CK5/6(1+), EGFR(3+)
- 2011年7月Bt＋組織拡張器挿入術施行.
- 術後補助療法としてTC施行中



BRCA1 Exon20whole deletion family





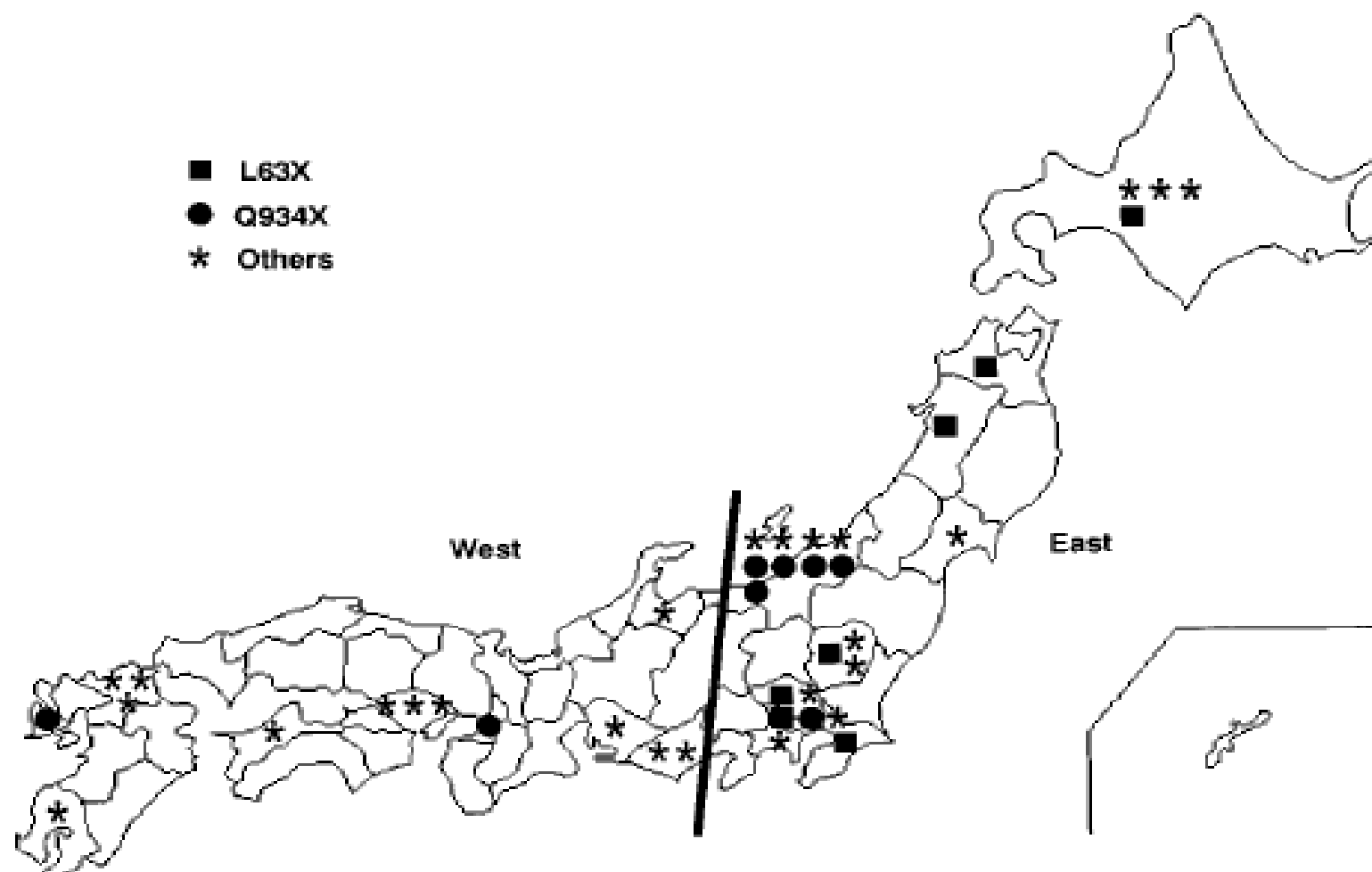
BRCA関連がん

Two or more members with well-documented epithelial ovarian cancer in the second-degree relatives and no breast cancer cases in the third degree relatives. When the family had at least one breast cancer case in a third-degree relative, it was classified as a breast ovarian cancer family.

45 of the 82 ovarian cancer families were found to carry *BRCA1* or *BRCA2* germ-line mutations (**40 with *BRCA1* and 5 with *BRCA2***).

In 24 independent mutations of *BRCA1*, 5 recurrent mutations were found and 2 of them, **the L63X and Q934X mutations**, were detected in seven and eight independent families, respectively.

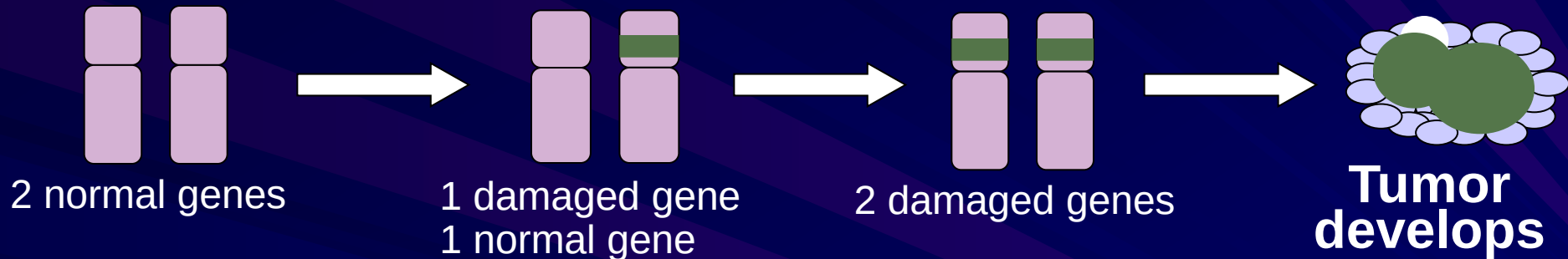
Mutational Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* and Clinicopathologic Analysis of Ovarian Cancer in 82 Ovarian Cancer Families :



Masayuki Sekine, Hiroshi Nagata, Shoji Tsuji, et al.

Clin Cancer Res 2001;7:3144-3150.

遺伝性乳癌の発がん



In hereditary cancer, one damaged gene is inherited.



Myriad Genetics, Inc.

BRCA陽性患者に対する検診

■ 乳房

- 月1回の自己検診(18歳から)
- 早期に定期検診を開始(25歳から)
 - 年2回の視触診及びEcho
 - 年1回マンモグラフィ検診¹
 - 年1回のMRI

■ 卵巣: 推奨できる方法は確立していない

- 経膈超音波を年2回
- CA-125 (血液検査)を年2回

¹Burke et al. JAMA 277:997, 1997を改変

MRI

Warner et al. (2004)

■ 方法

- BRCA1 / 2の異常を有するカナダ人女性236人 (25-65歳)
- 年1回マンモグラフィ、超音波、MRIの検診と半年に1回の視触診を実施 (期間: 1-3年)

■ 結果

- 22 人に乳癌が発見された
(16人 浸潤癌、6人 非浸潤癌)
- 1 人 中間期癌

乳房の構成の変化

脂肪性
乳腺数%

乳腺散在
乳腺10~30%

不均一高濃度
乳腺50~60%

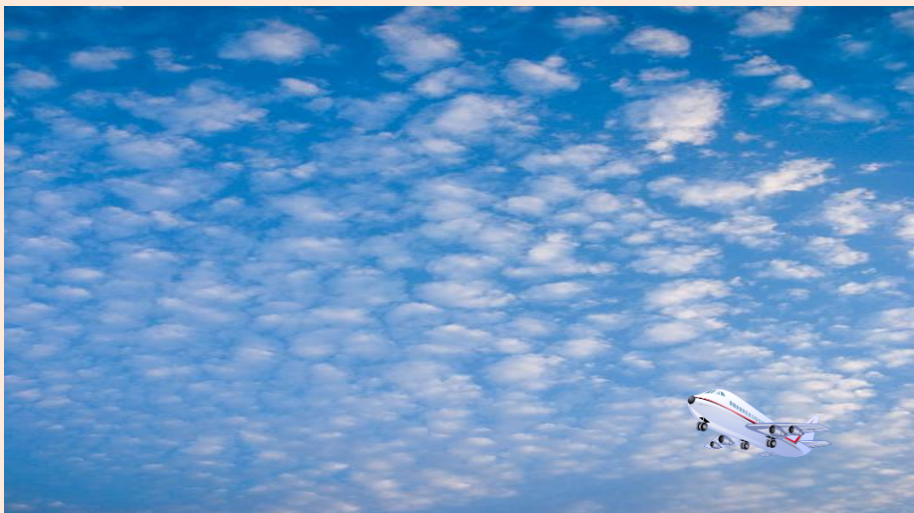
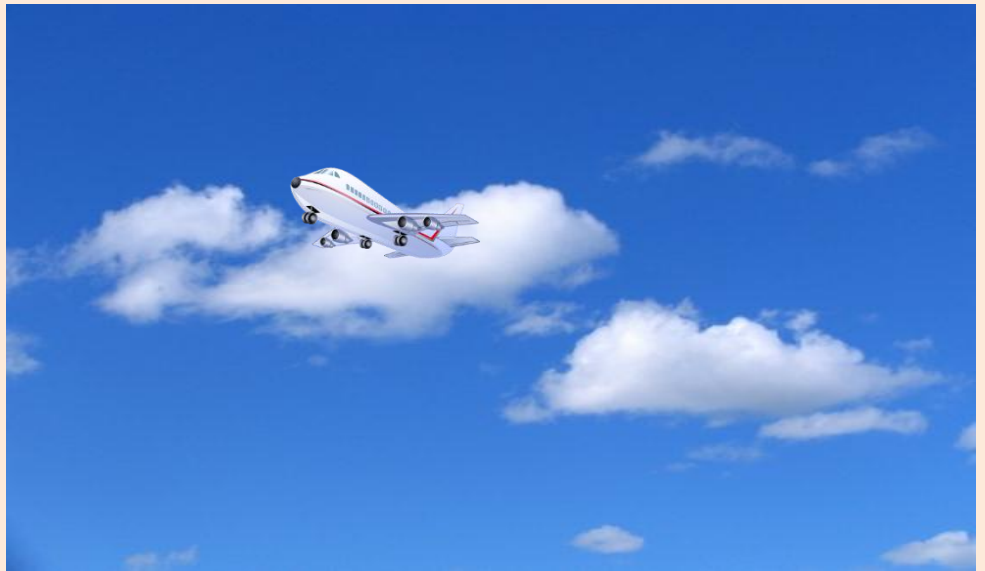
高濃度
乳腺80~90%

高齢
多
なし

年齢
授乳歴

ホルモン補充療法

▶ 若年
▶ なし
▶ 長い



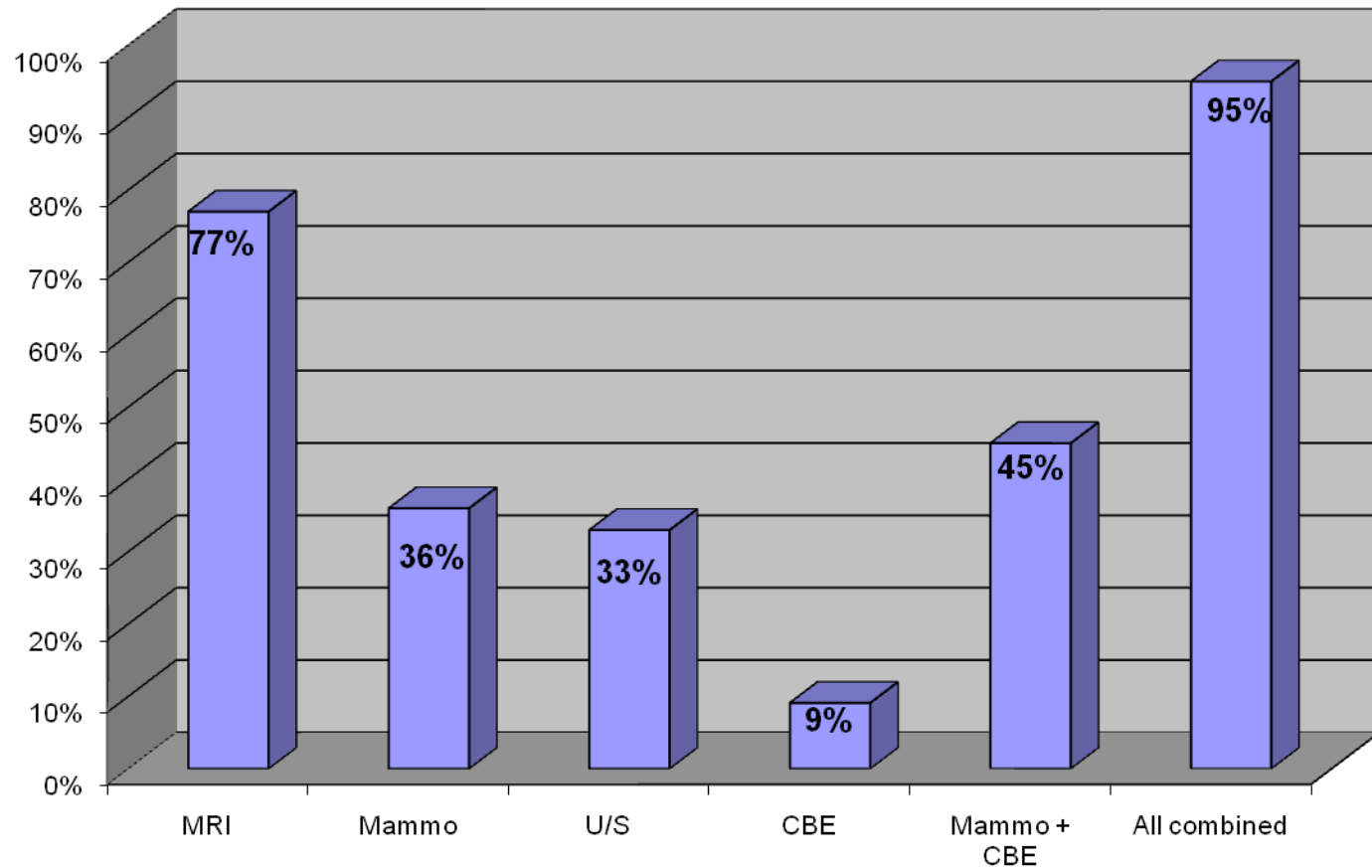
Reference Data

	<40	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	All ages
Negative (1)	4965	32794	37259	25865	14932	4621	120436
Benign (2)	1185	11796	19445	16624	10210	3437	62697
Probably Benign (3)	85	339	317	182	116	23	1062
Suspicious (4)	37	103	148	116	52	19	475
Highly Suspicious (5)	9	38	24	28	18	8	125
Incomplete (0)	626	4441	4382	3033	1572	488	14542
Total	6907	49511	61575	45848	26900	8596	199337
RATES BY AGE							
Negative (1)	71.88%	66.24%	60.51%	56.41%	55.51%	53.76%	60.42%
Benign (2)	17.16%	23.83%	31.58%	36.26%	37.96%	39.98%	31.45%
Probably Benign (3)	1.23%	0.68%	0.51%	0.40%	0.43%	0.27%	0.53%
Suspicious (4)	0.54%	0.21%	0.24%	0.25%	0.19%	0.22%	0.24%
Highly Suspicious (5)	0.13%	0.08%	0.04%	0.06%	0.07%	0.09%	0.06%
Incomplete (0)	9.06%	8.97%	7.12%	6.62%	5.84%	5.68%	7.30%

Resource : Eastern Radiologists Breast Imaging Center 1997-2010

MRI

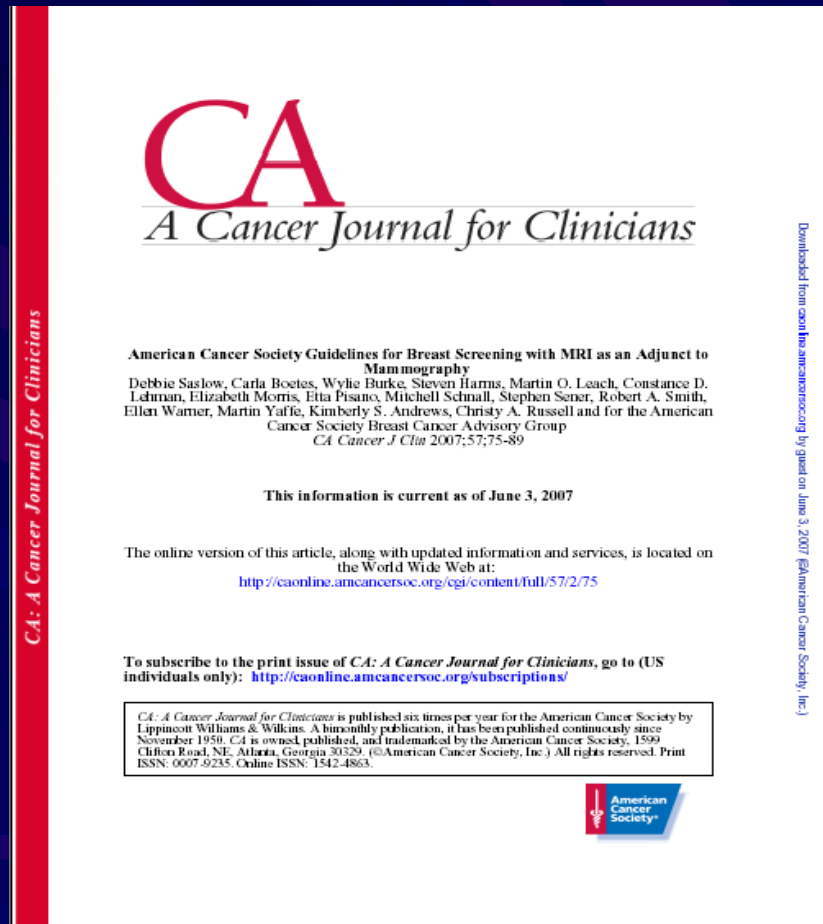
近年の報告ではハイリスク患者における乳癌の検出においてもっとも良好な成績を示している



米国対がん協会は、ハイリスク患者に対するマンモグラフィとMRIによる年1回の検診を推奨している

<要旨>

- ・MRMを乳癌検診に追加することの有用性は、ACSによる乳癌早期発見のためのガイドライン2003年版で取り入れられた。
- ・ガイドライン制定委員会ではこの有用性についてさらに検討し、適応範囲をさらに異なるリスク群にも広げた
- ・MRMは乳癌の生涯リスク20-25%以上の女性に推奨



Reference Data

Cost			乳腺MRI検査	マンモグラフィ+CESM
	Imaging			
		撮影料	13,300	2,020
		造影剤注入加算	2,500	
		電子画像管理加算	1,200	540
		診断料	4,500	3,060
		画像診断管理加算(レポート)	1,800	700
		造影剤	10,130	10,714
		合計	33,430	17,034
	Time(分)	撮影時間	35	11
				10
		読影時間	10	4
			45	24

出典)

医科点数表2010年4月

医療機器システム白書2010-2011

MR新医療2010年12月

MR造影剤(マグネヒストシリンジ 10mL)

MMG造影剤(オムニパーク75ml) オムニパーク350注シリンジ70mL 8,335円-<http://drugvalue.seesaa.net/article/145425672.html>

デジタルマンモグラフィ検査の実態調査報告 日本画像診断医療システム工業会 2010年3月発行(FPDの平均撮影時間10.5分、平均読影時間3.5分)

乳がん術前乳腺MRI検査の医療提供体制の課題, 2009年12月

2008年12月号新医療データ、マンモグラフィ総台数4254台のうち、アナログが30%、デジタル(CR:2580及びFPD:385)が70%である。

2D+CESMの造影剤注入手技はE003その他のもの120点を検討か?

映像情報2009.3 P266 「乳腺診療におけるMRIの医療経済評価」

Clarisse Dromain et al(2010), Dual energy contrast-enhanced digital mammography:initial clinical results

乳癌診療ガイドライン 2008年 P28 Magnetic Resonance imaging of the breast prior to biopsy

乳癌診療ガイドライン2008年 P8 Oslo II Study

JCR(日本放射線科専門医会・医会)2008年 No.164 MRマンモグラフィ実態調査報告

MRマンモグラフィ検査予約待ち日数は平均10日最大60日

SenoBright

Contrast-Enhanced Spectral Mammography

造影剤とエネルギーサブトラクションを用いたマンモグラフィ

搭載可能装置(GE)

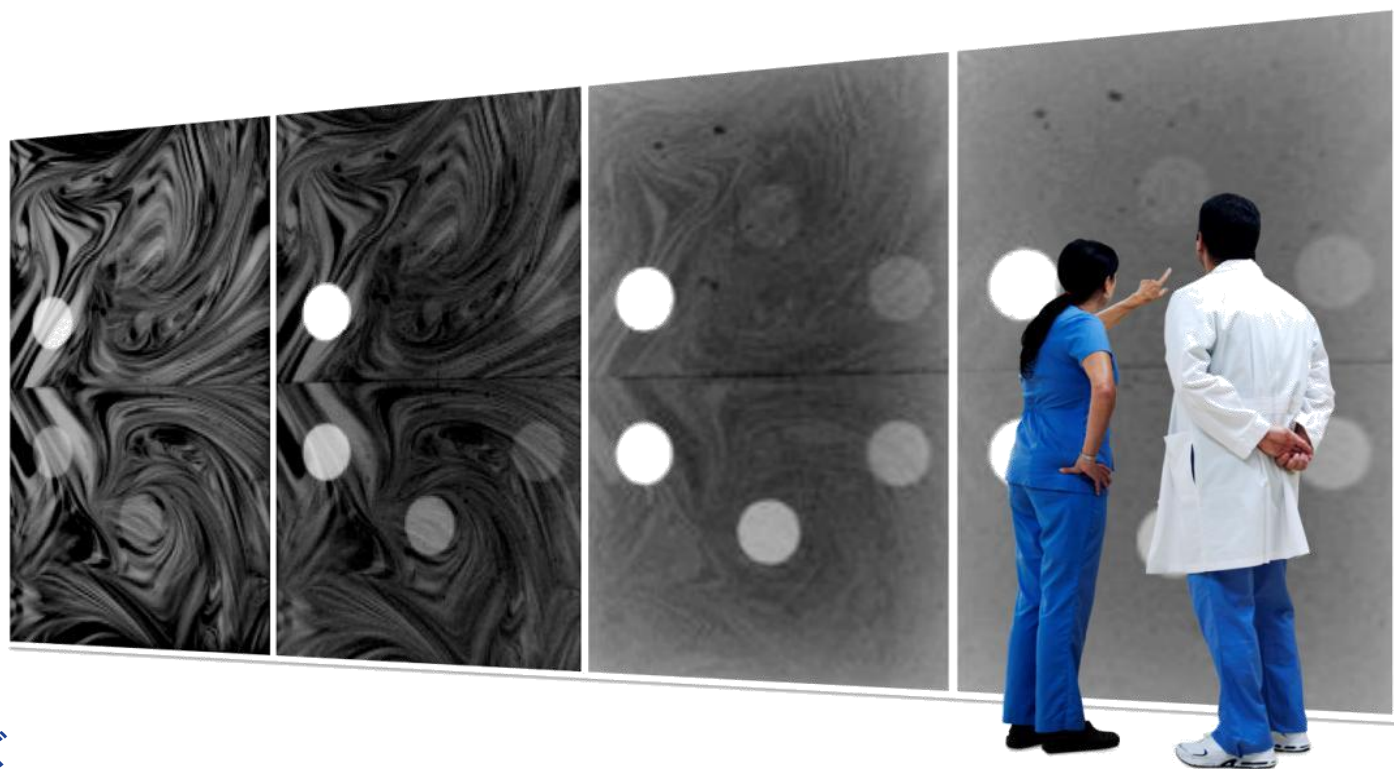
Senographe Essential

Senographe DS LaVerite

Senographe DS Depister

既設の Essential / DS シリーズ

* 既設装置には、最新バージョンへのアップグレードが必要



SenoBrightによるCESM検査の流れ

■造影剤注入：CTなどで広く行われている方法

-造影条件(GE recommendation)

流速:3cc/sec, 濃度:300mg/ml, 投与量:1.5ml/体重1kg

■撮影条件:デュアルエネルギーサブトラクションの活用

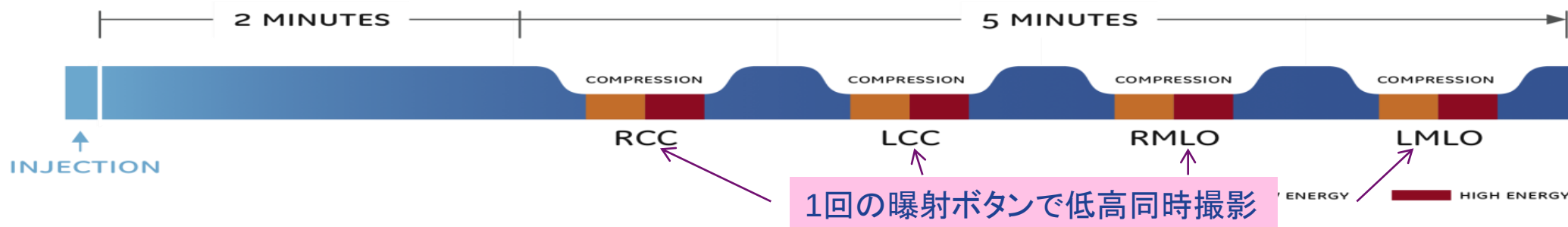
-低エネルギー撮影(通常のマンモグラフィと同等)

-高エネルギー撮影(45kV~49kVを使用)

-注入開始 2min後から撮影 7分~10分くらいを目安に終了

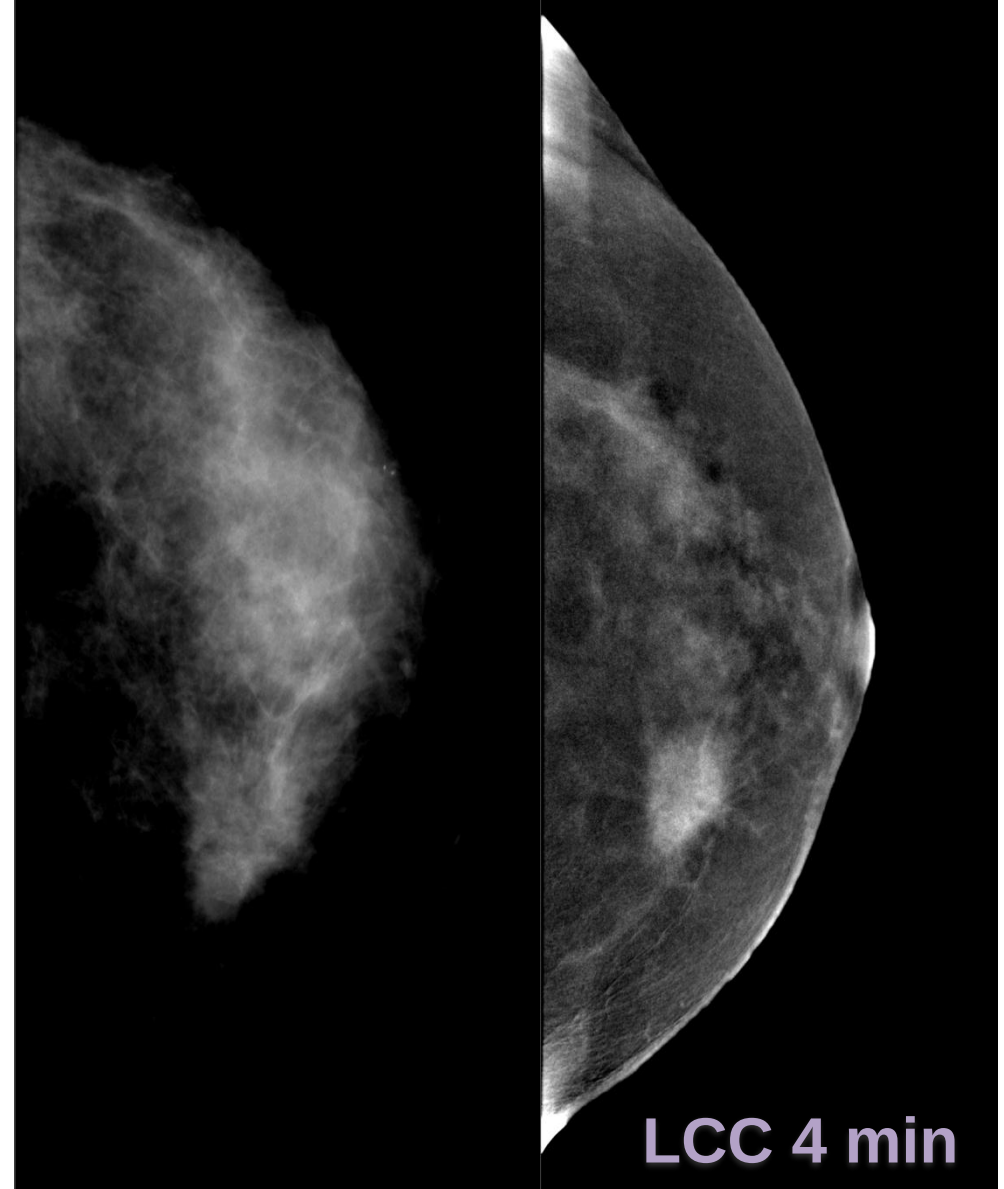
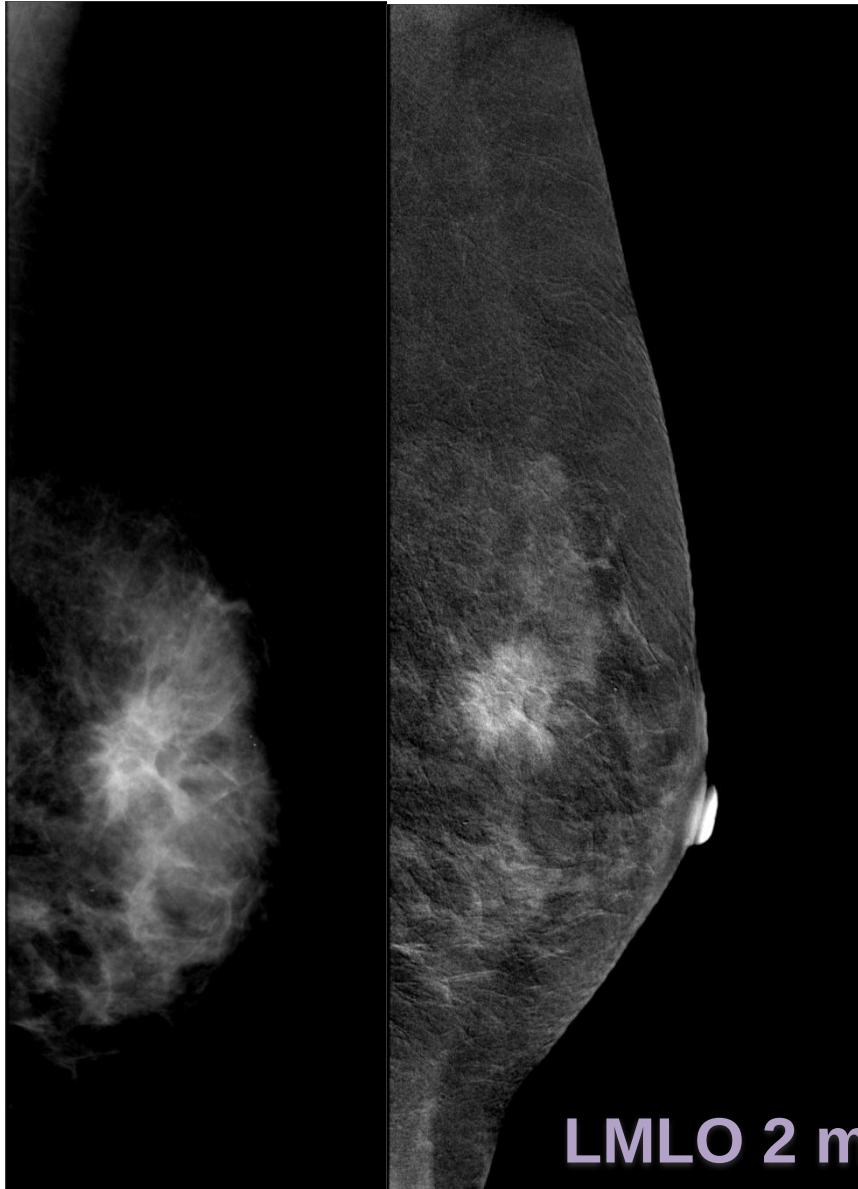
■撮影方向：広く用いられている左右CC,MLOの2方向撮影 (計4回のポジショニング)

-通常のマンモグラフィと比較読影が容易 **平均乳腺線量は従来の約1.2倍**

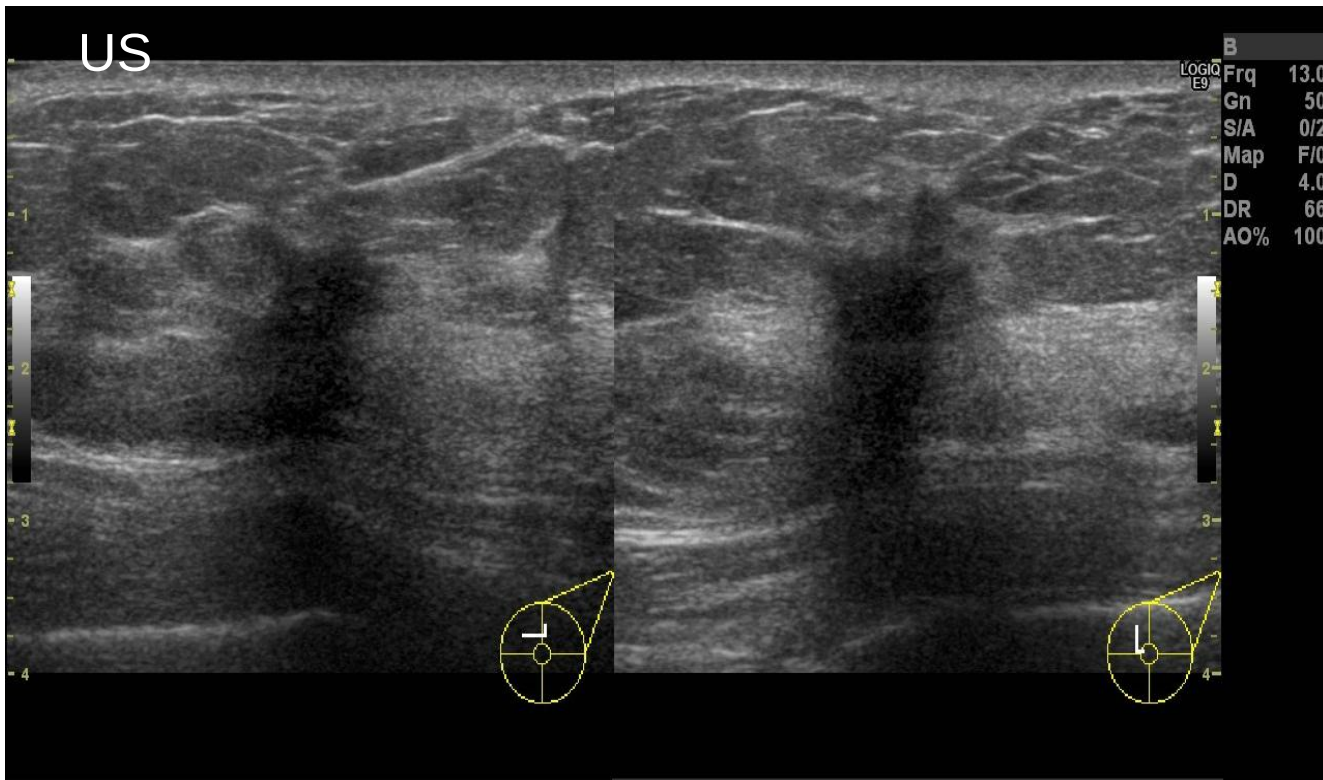


Case1. 40 y.o. female

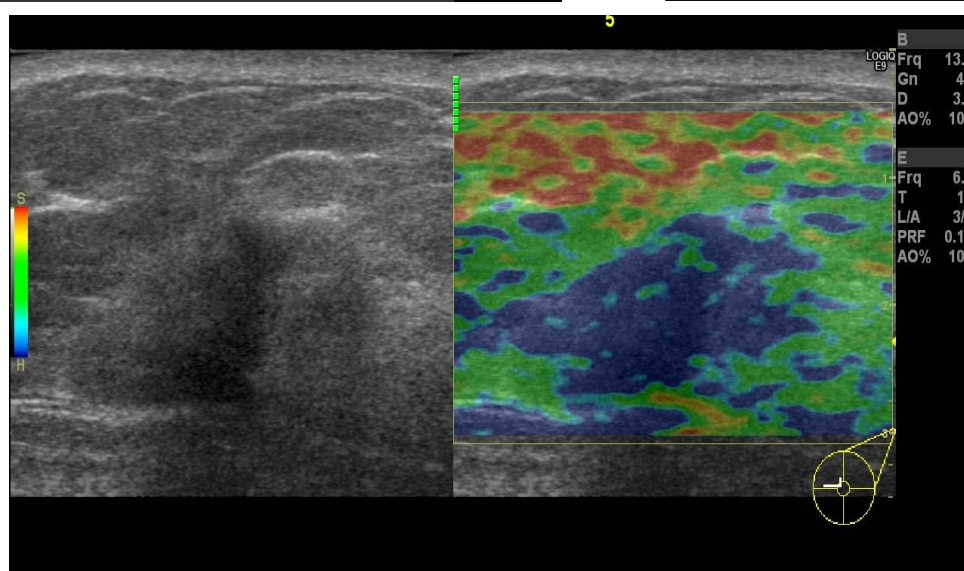
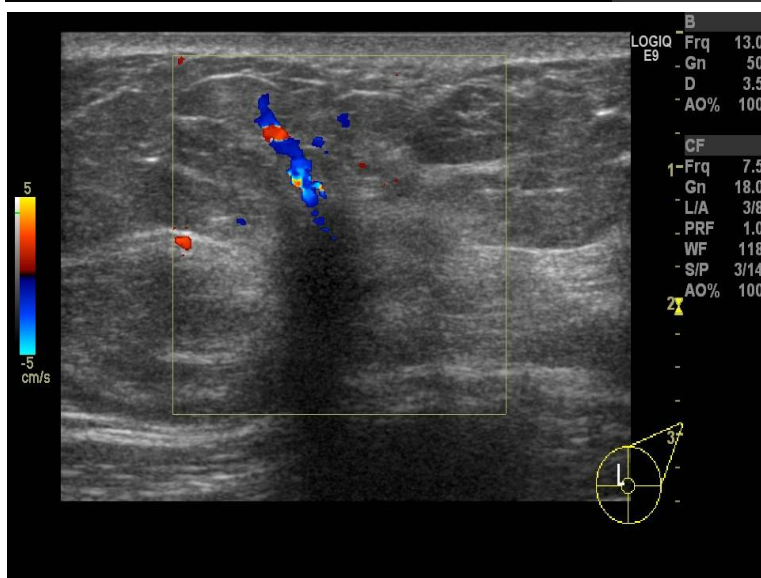
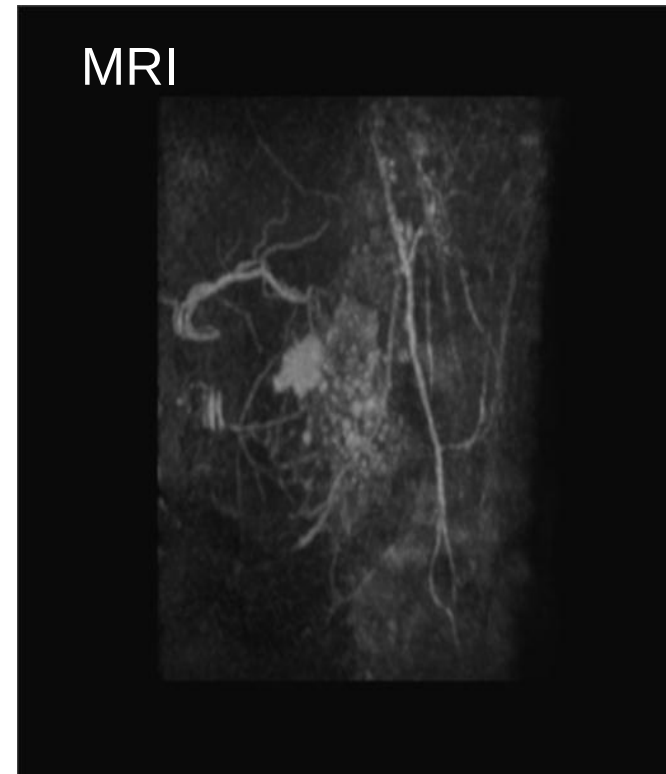
- Mammography



US



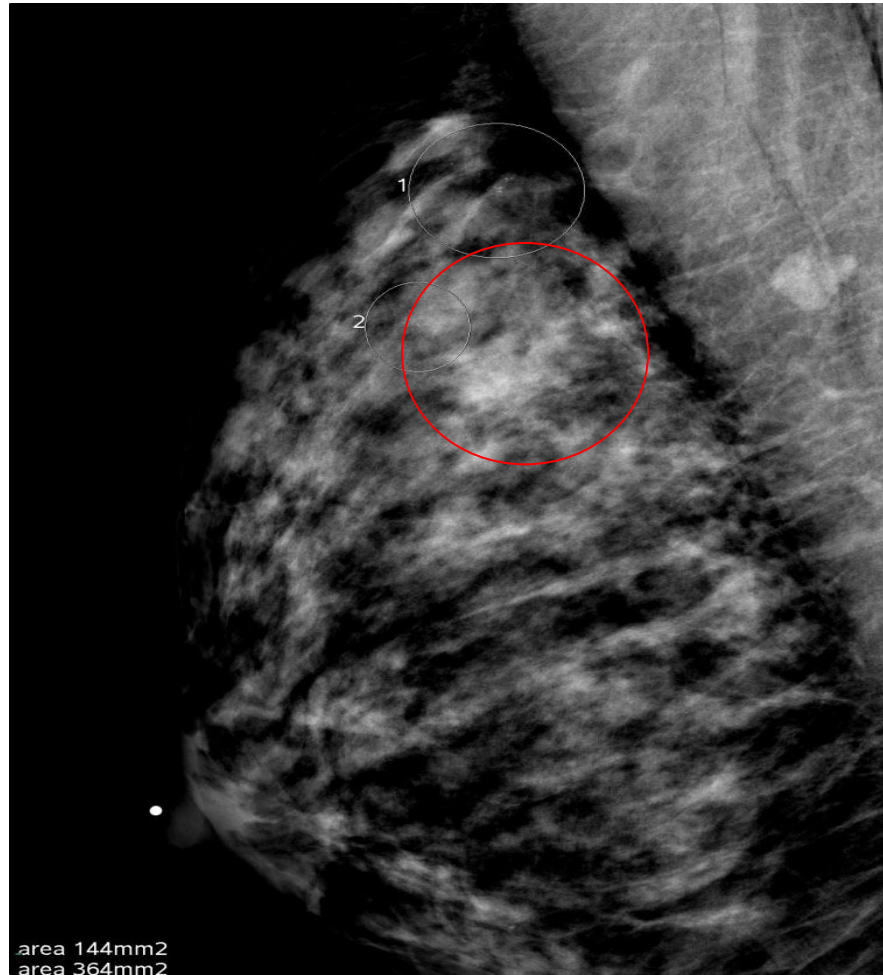
MRI



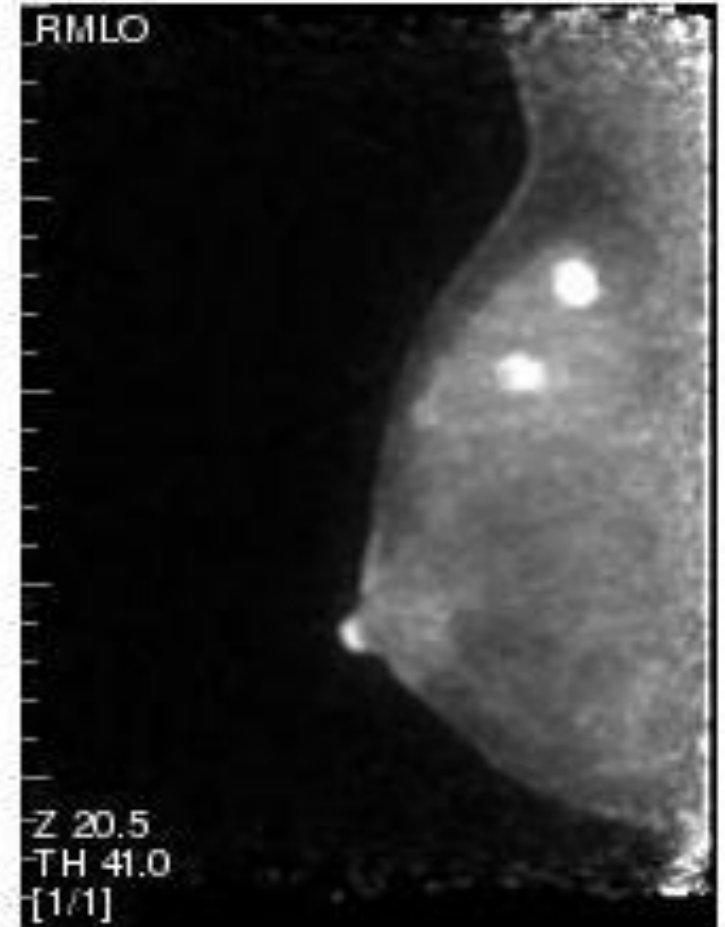
Positron Emission Mammography (PEM)



49 year old woman with multifocal high grade DCIS found at screening mammography



High-Resolution Breast PET (PEM)





Fear Chemotherapy Radiation

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

**Tough Choices: Losing a breast is
probably better than facing cancer**

予防的乳房切除術

リスクを減らす最も確実な方法ではあるが...

■ 予防的乳房切除術

- 乳癌発症リスクを低減 $\geq 90\%$ ^{1,2}

■ 予防的卵巣摘出術

- 卵巣がん発症リスクを低減 $\sim 95\%$ ^{3,4}
- 閉経前の患者では、乳癌発症リスクを50%低減

¹Meijers-Heijboer et al. *NEJM*. 345(3) 2001.

²Hartmann et al. *NEJM*. 340(2) 1999.

³Rebbeck et al. *NEJM*. 346(21). 2002

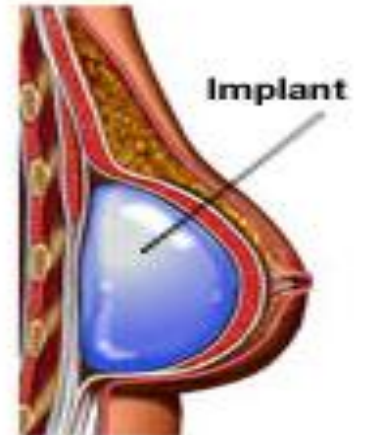
⁴Kauff et al. *NEJM* 346(21). 2002



Breast Implant



Chest wall after
mastectomy

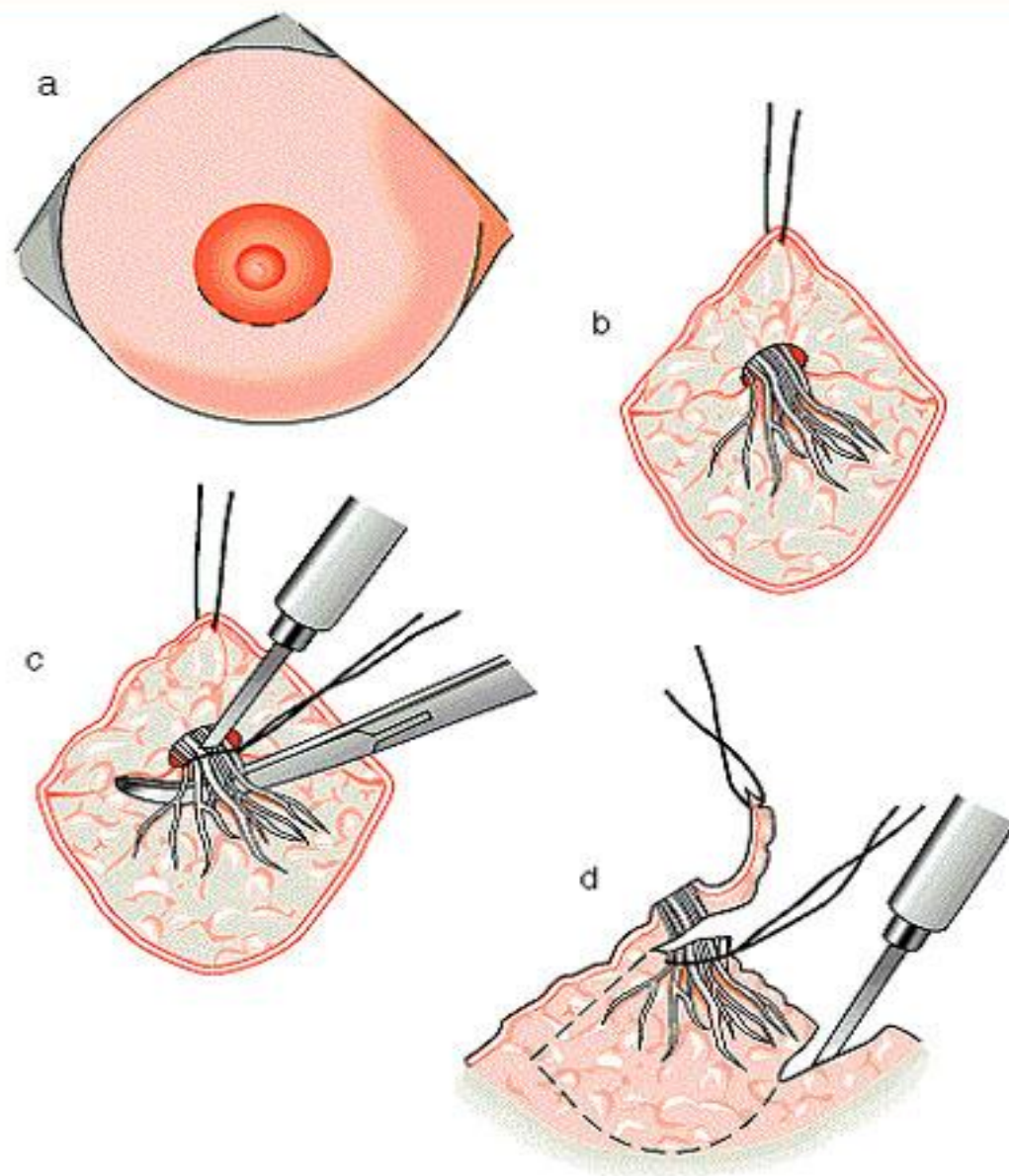


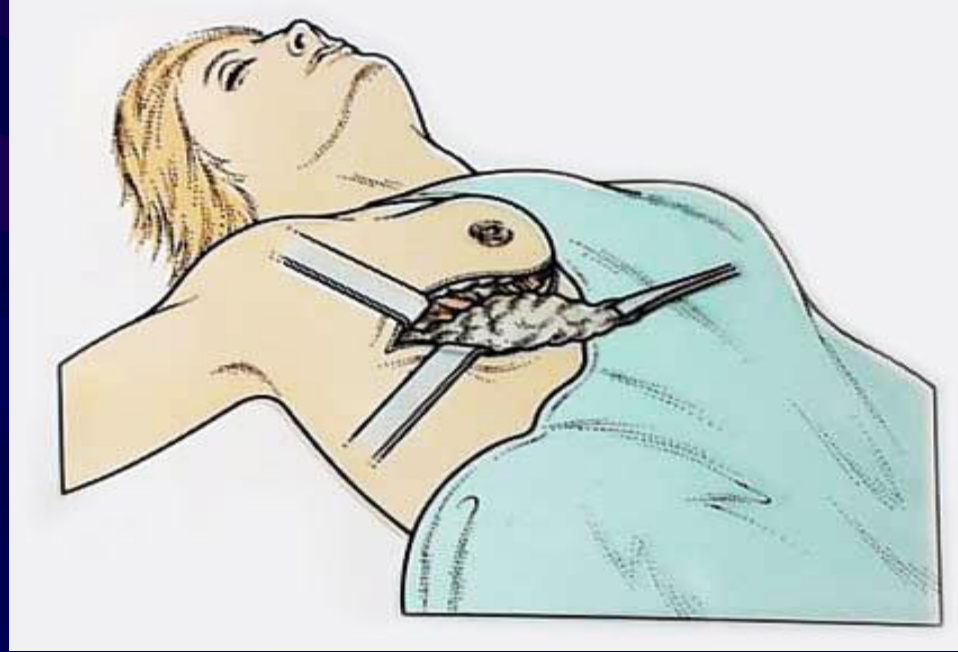
Reconstructed
breast

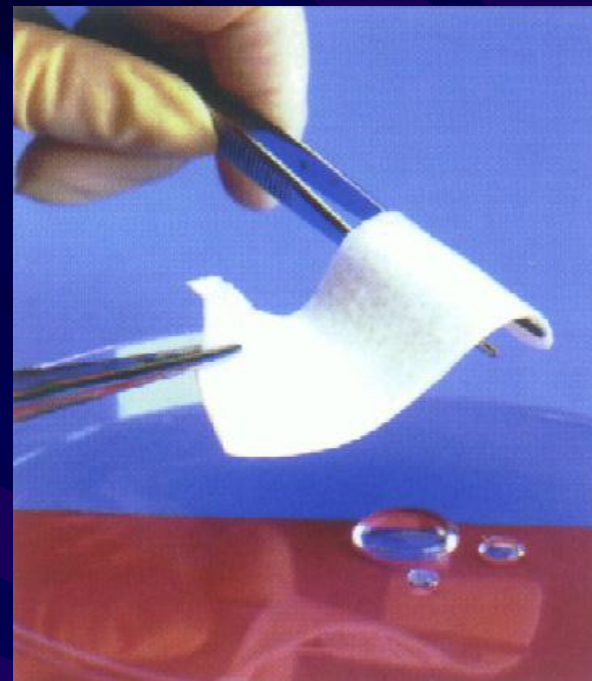
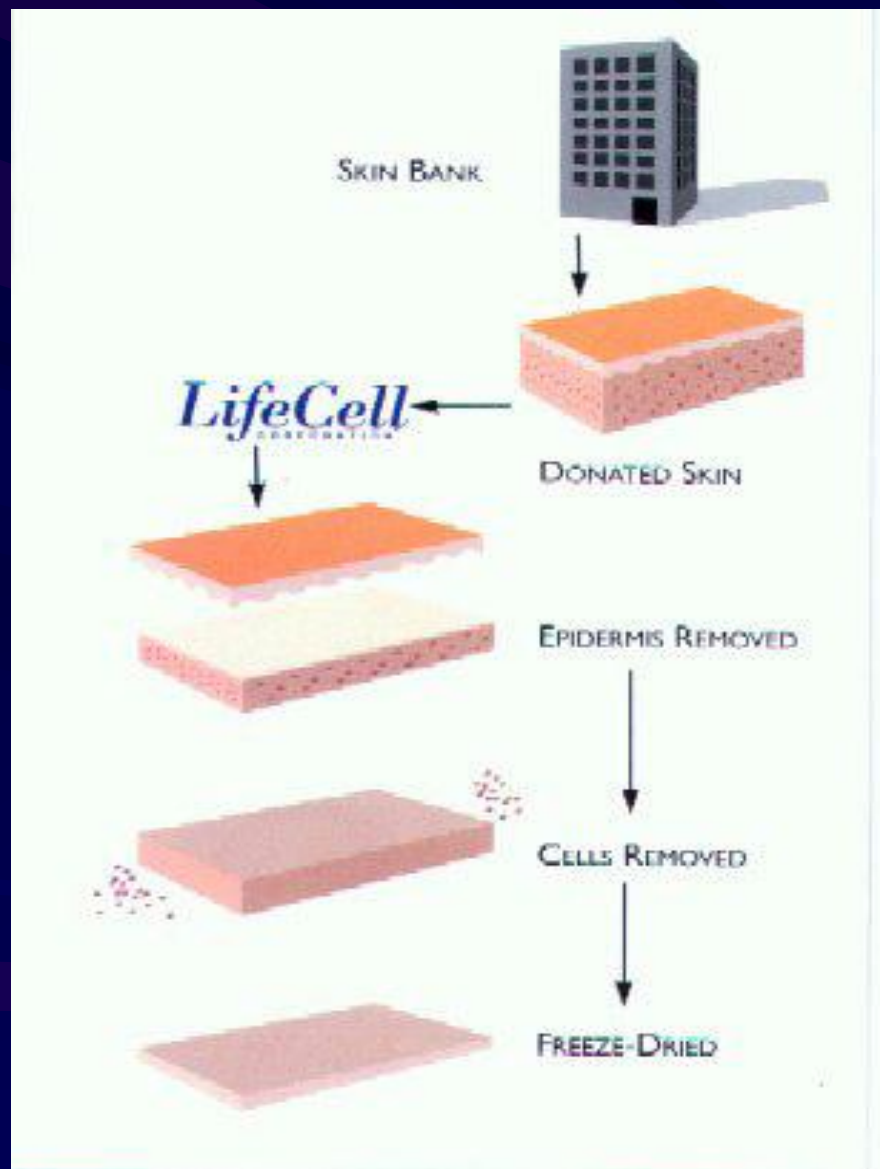


Syringe injecting
saline

Breast
prosthesis







化学予防(癌発症予防薬)

タモキシフェン



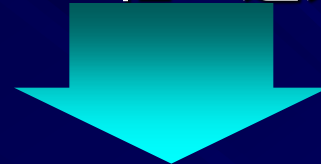
■ 49% 乳癌発症を予防

ハイリスク女性における発症頻度 (平均経過観察期間5.75年)¹

■ BRCA1/2におけるデータは限られたもののみ^{2,3,7}

– Recent Study⁷-risk of CL Bst Ca reduced more than 50% in carriers (with ovaries) when TAM given as treatment for initial Bst Ca

経口避妊薬



■ 40% 卵巣癌発症を予防⁴

■ BRCA遺伝子保有者でも低減するという報告あり⁵

■ わずかに乳癌発症リスクを増やす可能性あり⁶

¹Fisher B et al. *JNCI*. 90(18) 1998. NSAPB-P1

²King MC et al. *JAMA*. 286(18) 2001. NSABP-P1

³Narod S et al. *Lancet*. 356. 2000

⁴CASH Study. *N Engl J Med* 316(11). 1987

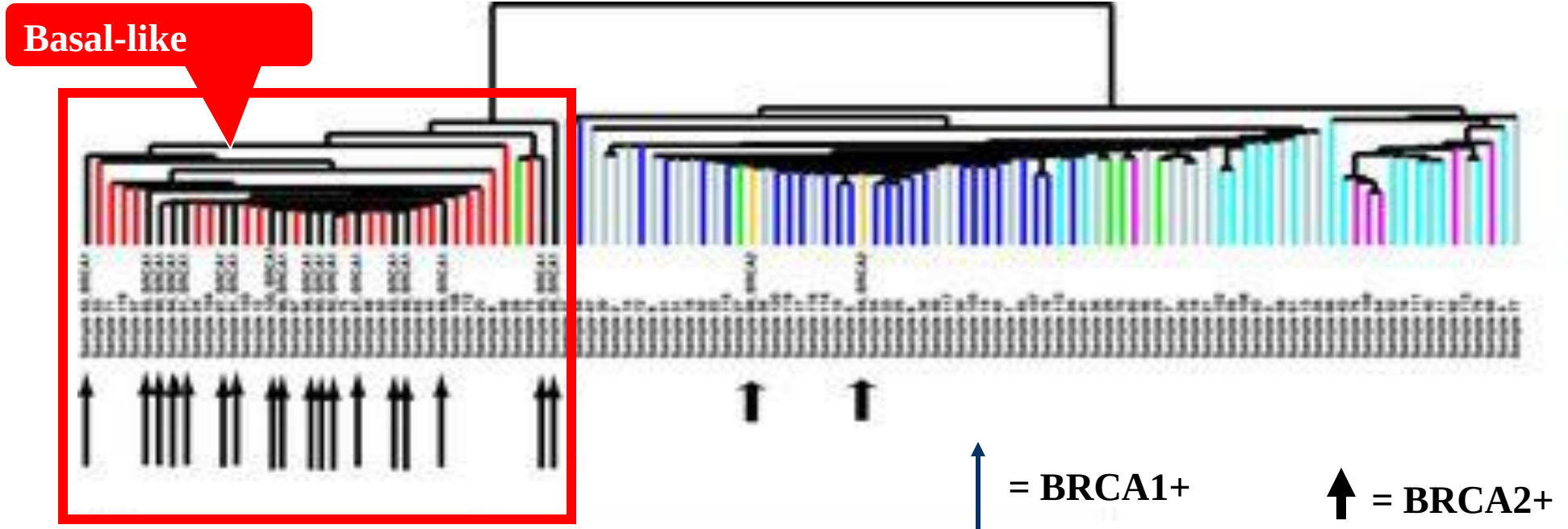
⁵Narod S et al. *NEJM*. 339(7) 1998.

⁶Narod S et al. *JNCI* 94(23) 2002.

⁷Gronwald J et al. *Int. J. Cancer* 118(9). 2006.

Guilt by Association: Basal-like Breast Cancer and BRCA1

Intrinsic gene list applied to Van't Veer dataset (Nature 2002)

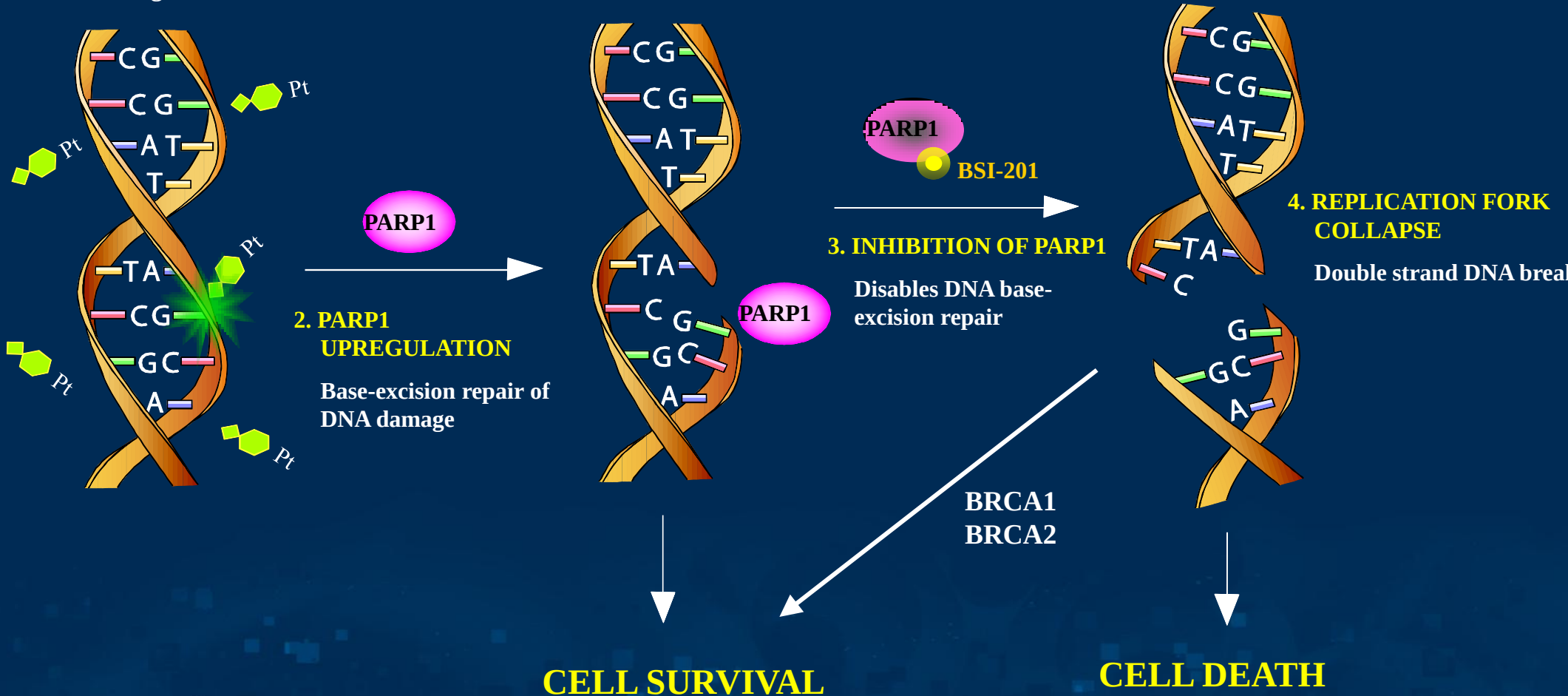


- Most cancers in BRCA1 mutation carriers are basal-like
- But most basal-like breast cancers are not in BRCA1 carriers
 - Is BRCA1 function different in them?

PARP Inhibitor Mechanism of Action

1. PLATINUM CHEMOTHERAPY

Inflicts DNA damage via adducts and DNA crosslinking



H22年度日本乳癌学会班研究
研究課題：「我が国における遺伝性乳癌患者及び未発症者への対策に関する研究」

班長	中村 清吾	昭和大学医学部乳腺外科
班員	高橋 將人	北海道がんセンター 乳腺外科
	戸崎 光宏	亀田メディカルセンター乳腺科
	中山 貴寛	大阪大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科
	野水 整	星総合病院外科
	三木義男	がん研究会癌研究所遺伝子診断研究部
	村上 茂	広島市立安佐市民病院外科
	村上 好恵	首都大学東京健康福祉学部看護学科
班研究協力者		
	青木 大輔	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
	新井正美	癌研究会癌研究所遺伝子診療センター
	有賀 智之	都立駒込病院外科
	岩瀬 拓士	がん研有明病院レディースセンター 乳腺科
	大住 省三	四国がんセンター乳腺・内分泌外科
	清水 忠夫	東京女子医科大学東医療センター乳腺科
	西村 誠一郎	がん研有明病院レディースセンター 乳腺科
	馬場 信一	相良病院 乳腺外科
	平沢 晃	慶應義塾大学医学部産婦人科学教室
	藤森 実	東京医科大学茨城医療センター 乳腺科
	森 美樹	昭和大学医学部乳腺外科
	山内英子	聖路加国際病院乳腺外科
	四元 淳子	昭和大学病院乳腺外科

研究計画・方法

- ①欧米アジア各国におけるBRCA陽性患者に対するカウンセリングや検診・診断・治療の最新動向を調査する(初年度)
- ②国内における家族性乳癌に対するカウンセリング体制や、BRCA陽性患者に対する対応状況を調査する(初年度)
- ③家族性乳癌に対するカウンセリングの在り方を討議する(初年度)
- ④BRCA陽性患者に対する検診・診断・治療において将来の保険適応を視野に入れた先進医療の計画・立案を行う(初年度)
- ⑤特に、日本乳癌検診学会(MRI検診検討委員会;委員長:中島、副委員長:中村)と連携した検診プログラムを策定し、実施する。(次年度)
- ⑥遺伝性乳癌・卵巣癌(BRCA陽性患者)及び未発症陽性者へのBRCA陽性者に対するカウンセリング体制および検診・診断・治療に関する指針(案)を作成し、将来診療ガイドラインに組み入れる礎とする(次年度)

If we organize the Asian HBOC Consortium, are you willing to participate in?



BRCA testing

	Korea	China	Indonesia	Japan	Hong Kong	Malaysia
Primary screening method	DS CSGE DHPLC	DS DHPLC	DS	DS MLPA	DS MLPA	DS MLPA
Test laboratory	Local	Local	Local	Myriad	Local	Myriad +
BRCA testing cost	882.15	500-1000	0 (under	2000-3000	1875 *	1500
Covering by the insurance	Yes	No	No	No	No	No
Recommendation of MLPA (when negative BRCA result)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes (all)	Yes (all)
Identification of mutation	No	Yes	No	No	Yes	Yes
Founder mutation		BRCA1 1100delAT BRCA1 5589del8	BRCA1 pMet 1652Ile pleu 824x BRCA2 C466T>C BRCA2 pIle Val	BRCA1 L63X and Q934X ?	BRCA2 c. 3109C>T (p.Gln1037X), which was located in 11	Not yet published



DS: direct sequencing

* This is cost for "research" funded by charitable organizations. For non research self paid test usually

US \$250

Research and Clinical Practice Guideline

	Korea	China	Indonesia	Japan	Hong Kong	Malaysia
Existence of BRCA carrier cohort or registry	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
National (N) Institutional-based (I)	N	I				
Name of the cohort or registry	KOHBRA	A multi-center research of CACA			Hong Kong Hereditary Breast Cancer Family Registry	MyBrCa
Number of BRCA mutation carriers	501	50-60		150+ a	152	~100 family members
Existence of ongoing clinical trials related to HBOC	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Name of trials		MRI screening in BRCA1/2 mutation carriers	Familial Breast Cancer : Searching Hereditary Gen and Risk Estimation		epidemiology mainly, psychosocial, and also others related to basic research	IMPACT – international trial on PSA screening for prostate cancer in men with BRCA mutations (PI Ros Eeles, ICR, London)
Existence of CPG for HBOC syndrome		No	Yes-on going	No	No	Yes*

KOHBRA, Korean Hereditary Breast Cancer Study; CACA, Chinese Anti-Cancer Association;
MyBrCa, Malaysian Breast Cancer Genetic Study

* Breast [included within the 2nd edition of Breast Cancer CPG (to be published later in 2011)]

遺伝を知って、
適切な対策を

●
HBOC

Hereditary Breast and Ovarian Cancer

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群



遺伝性乳がん・卵巣がん症候群（HBOC）に関する
遺伝情報を知り手がかりとすることで、発症を予測でき、
効果的な対策が可能になります。

医療機関で医師や遺伝カウンセラーに相談し、

<http://www.hbocnet.com/>

Questionnaires to find proper candidates

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。

以下の医療施設で詳しいリスク評価および情報提供などの遺伝カウンセリングを受けることが可能です。

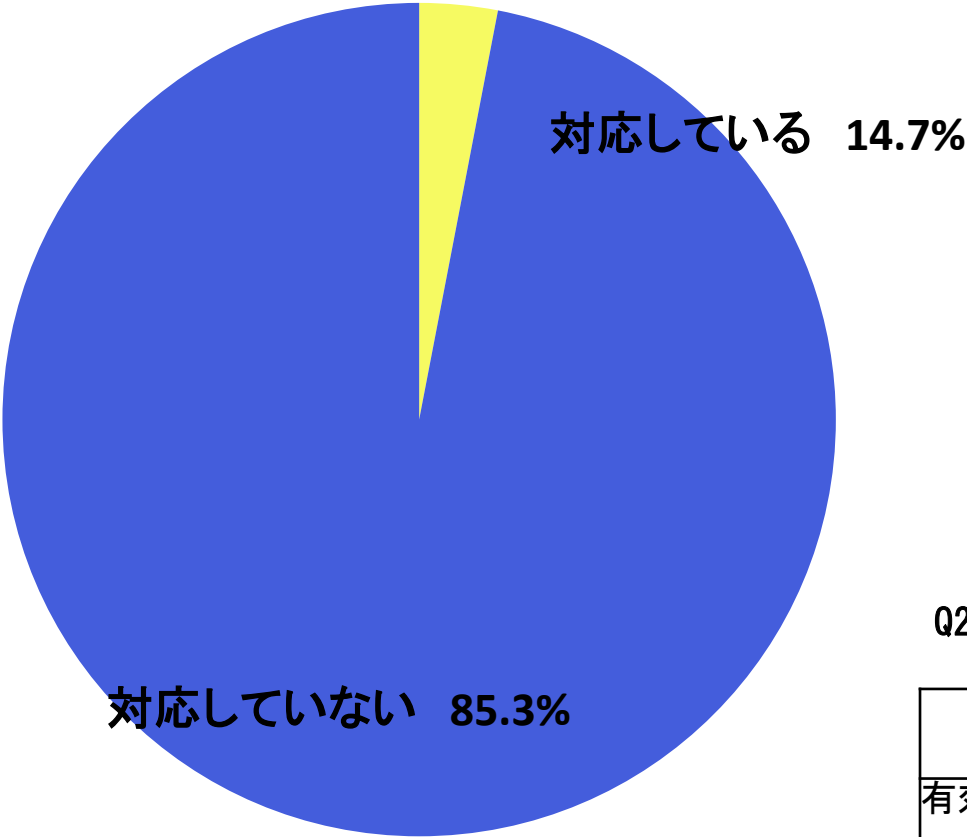
遺伝性乳がん卵巣がん 診療状況調査

H22年度日本乳癌学会班研究
「我が国における遺伝性乳癌患者及び
未発症者への対策に関する研究」

第3回班会議

2011.1.23

Q2 遺伝性乳がん卵巣がんに対する 遺伝カウンセリング体制について

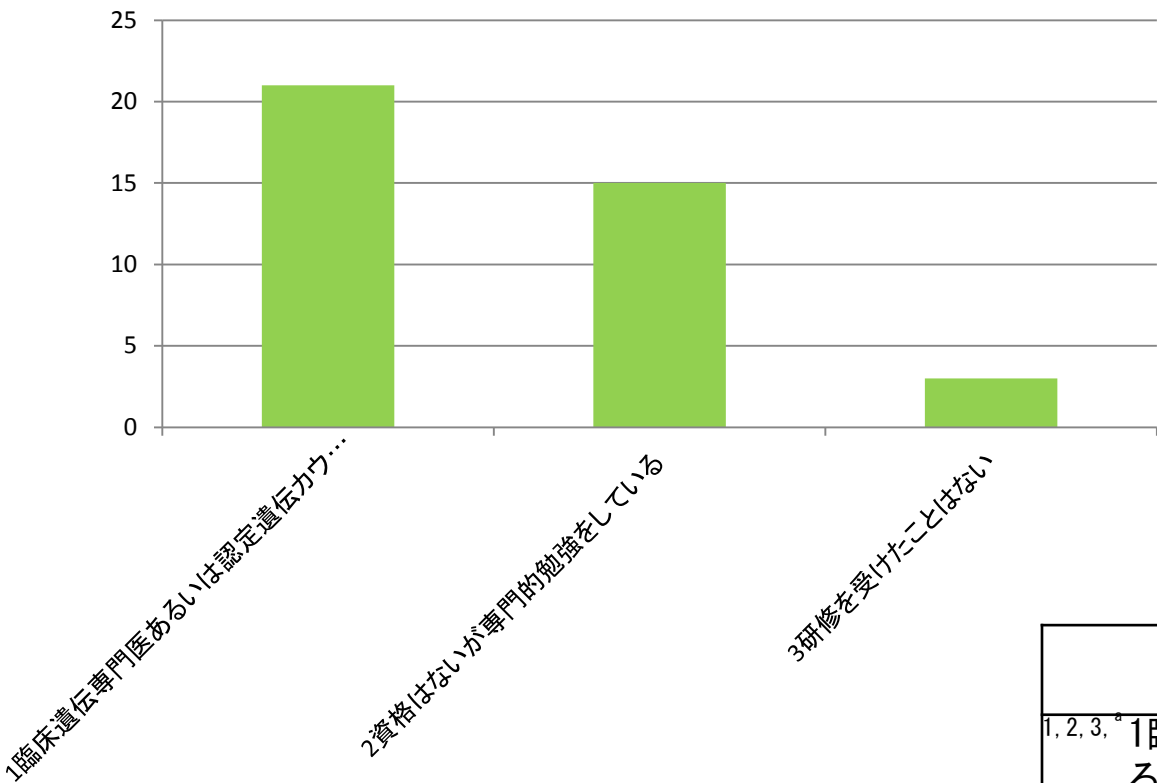


N=217
(未記入6)

Q2. A遺伝性乳がん卵巣がんに関する遺伝カウンセリング
体制について

		度数	パーセン ト	有効パーセント
有効	1	32	14.3	14.7
	2	185	83.0	85.3
	合計	217	97.3	100.0
欠損値	システム 欠損値	6	2.7	
合計		223	100.0	

Q2.C 遺伝カウンセリング担当者資格(複数回答)



回答施設数=34

\$担当者資格 度数分布表

	応答数		ケースの パーセント
	N	パーセント	
1, 2, 3, * 1臨床遺伝専門医あるいは認定遺伝カウンセラー	21	53.8%	61.8%
2資格はないが専門的勉強をしている	15	38.5%	44.1%
3研修を受けたことはない	3	7.7%	8.8%
合計	39	100.0%	114.7%

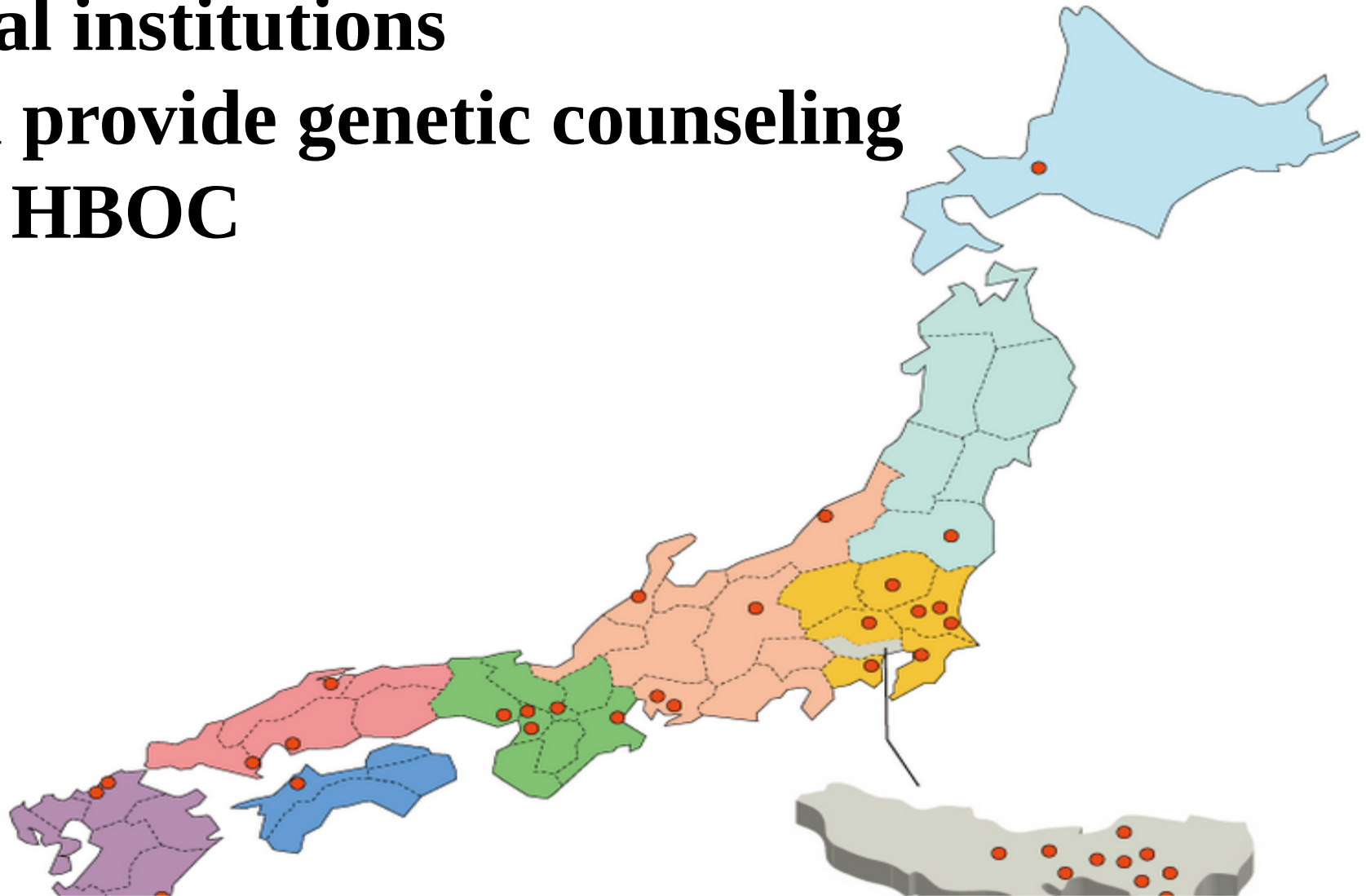
遺伝子検査・遺伝カウンセリング実施施設(31施設)

秋田大学医学部呼吸器乳腺内分泌外科	聖路加国際病院	岡山大学病院
東北大学病院乳腺外科	東京女子医大東医療センター	広島市立安佐市民病院外科
星総合病院外科	新宿ブレストセンタークサマクリニック	山口大学消火器・腫瘍外科
信州大学医学部附属病院乳腺内分泌外科	横浜市立大学センター病院	四国がんセンター
群馬県立がんセンター	埼玉社会保険病院	高知大学外科
栃木県立がんセンター	聖隷浜松病院	徳島大学食道乳腺甲状腺外科
東京医科大学茨城医療センター	三重大学乳腺センター	九州医療センター
昭和大学病院乳腺外科	名古屋市立大学病院	九州がんセンター乳腺科
癌研究会有明病院	大阪大学乳腺内分泌外科	相良病院
日本大学医学部附属板橋病院	京都第一赤十字病院	
順天堂大学病院	兵庫医科大学乳腺内分泌外科	

● 全国の遺伝カウンセリング・検査実施医療機関

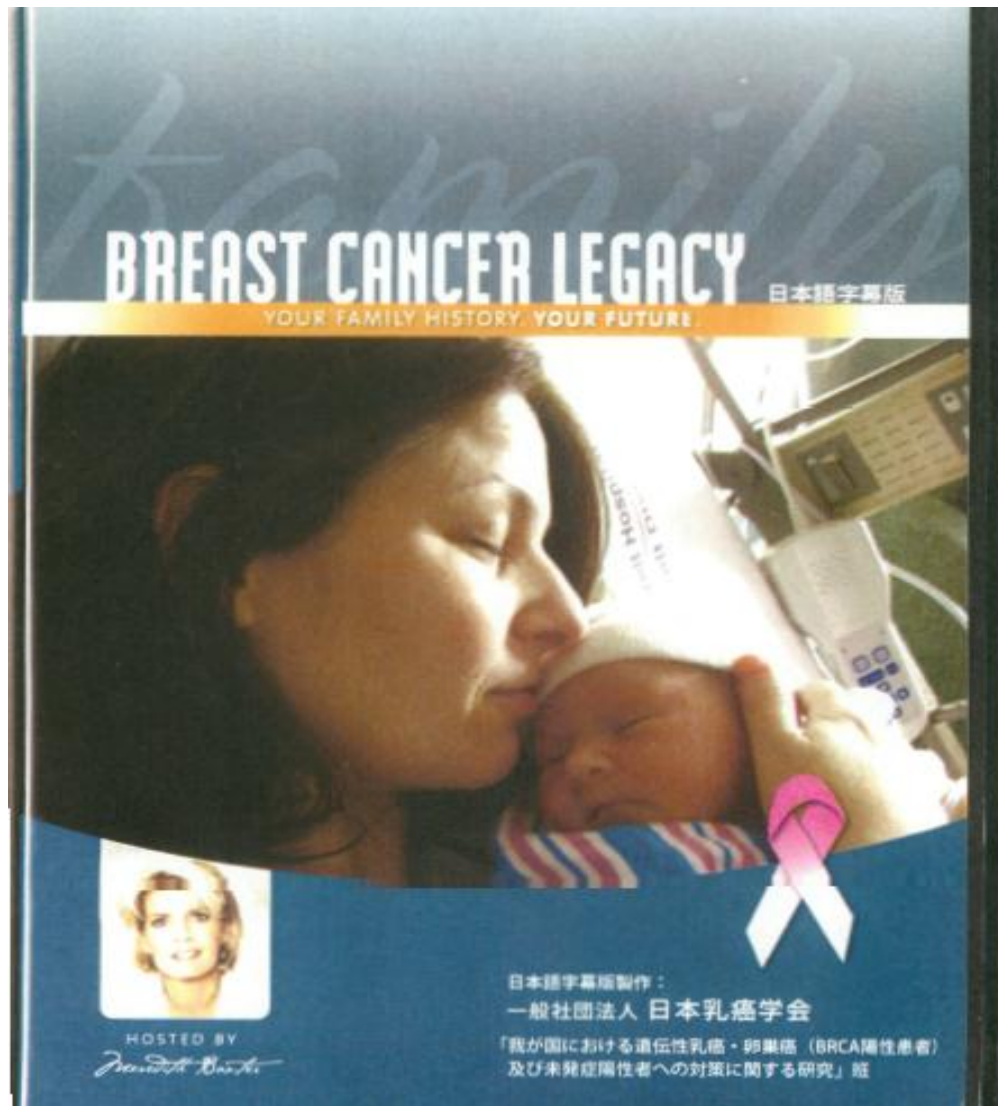
[一覧へ](#)

Medical institutions which provide genetic counseling About HBOC

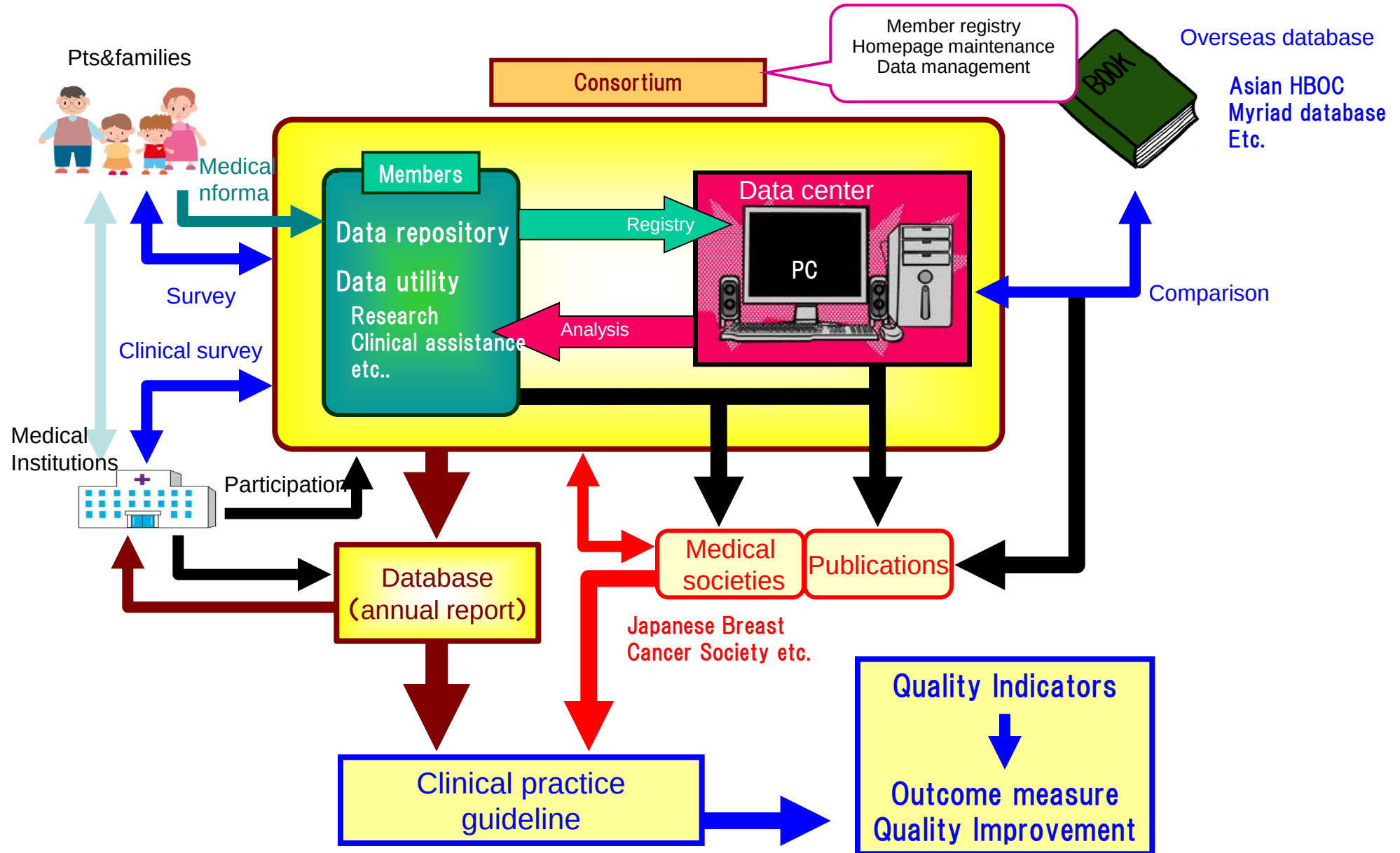


DVD for pts & their families to understand HBOC

Translated into Japanese



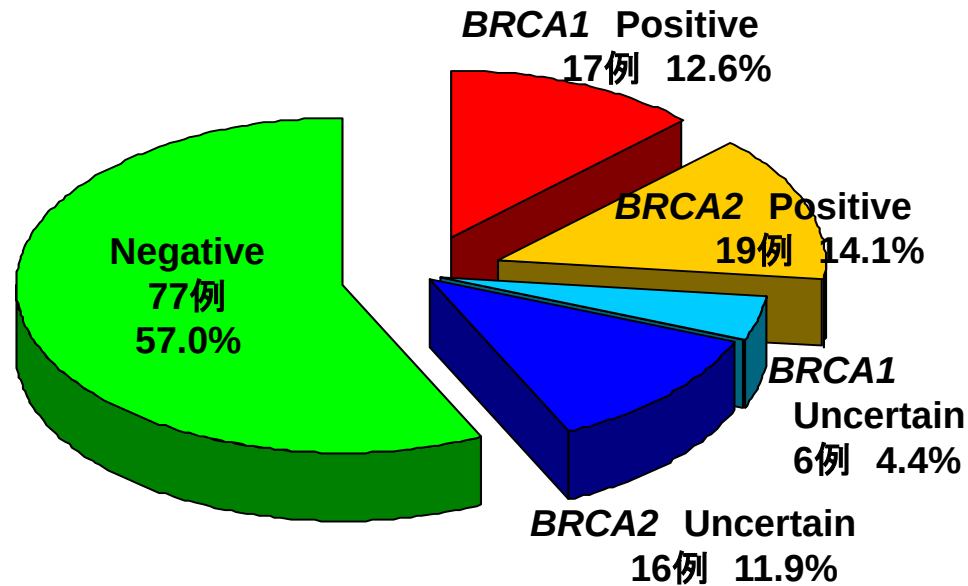
Configuration of HBOC database



日本人におけるBRCA1/2遺伝子の変異検出の先行研究(菅野ら)と班研究集計との比較

先行研究(n=135)

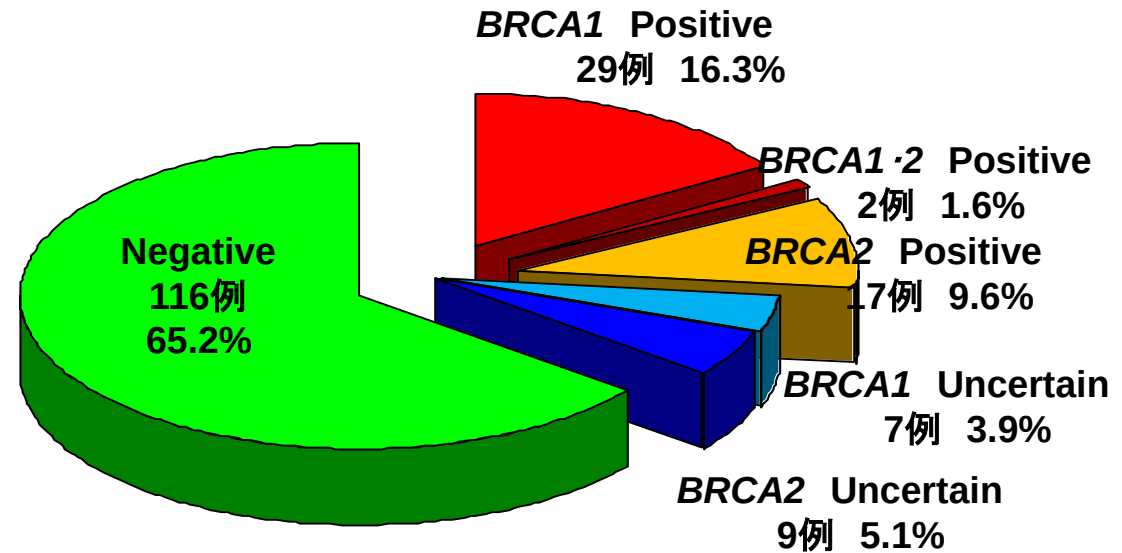
Positiveの合計
36症例 26.7%



Uncertainの合計
22症例 16.3%

班研究(n=178)

Positiveの合計
48症例 27.0%



Uncertainの合計
16症例 9.0%

	Positive	Uncertain	Negative	Total
BRCA1/2	36	22	77	135
BRCA1	17	6		
BRCA2	19	16		

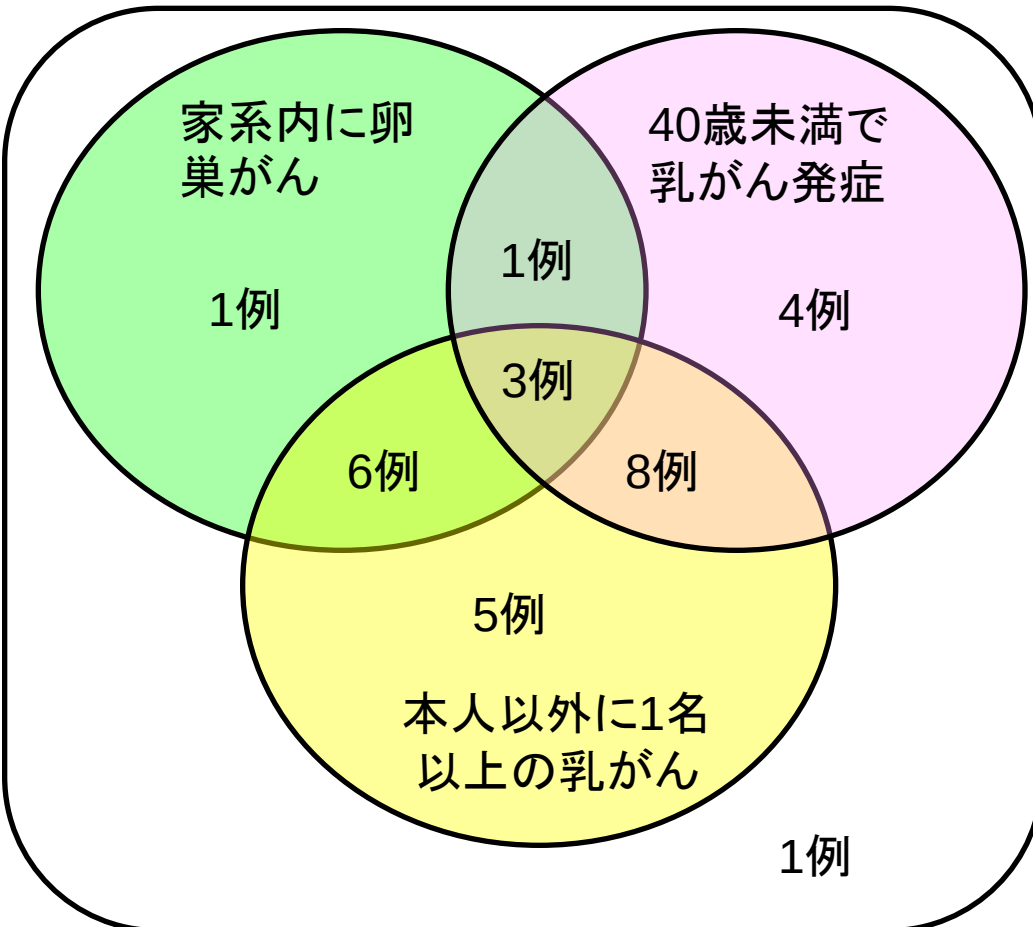
	Positive	Uncertain	Negative	Total
BRCA1/2	48	16	116	178
BRCA1	31	7		
BRCA2	19	9		

本研究と菅野らの多施設研究における病歴分類の区分と変異検出率 の比較

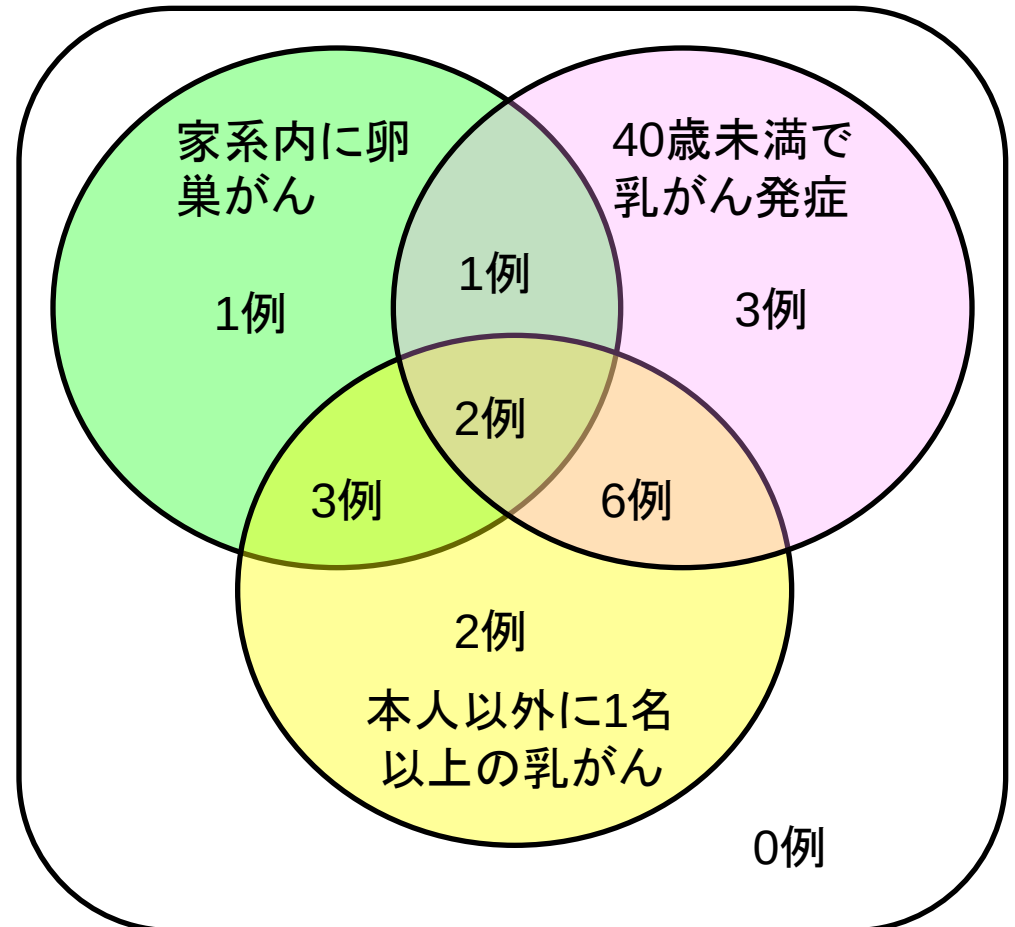
初発年齢を問わず乳がん または卵巣がん	第二度以内の血縁者にあり				乳がん、 卵巣がん の家族歴 なし	第三度 血縁者 にのみ 家族歴 あり
初発50歳未満の乳がん	なし	あり	なし	あり		
初発年齢を問わず卵巣がん	なし	なし	あり	あり		
初発時50歳以上の 乳がんだけがある女性	0/13 0% 3/14 21.4%	3/12 25.0% 2/16 12.5%	2/10 20.0% 0/5 0%	1/3 33.3% 1/3 33.3%	1/4 25.0% -	0/1 0% -
初発時50歳未満の 乳がんだけがある女性	2/33 6.1% 4/26 15.4%	18/40 45.0% 13/33 39.4%	5/17 29.4% 4/11 36.4%	4/4 100% 3/5 60.0%	6/26 23.1% -	0/4 0% -
初発年齢を問わず 卵巣がんだけがある女性	- 0/2 0%	- 0/1 0%	- 1/6 16.7%		1/2 50.0% -	
初発年齢を問わず、乳がんと 卵巣がんの両方がある女性	- 1/1 100%		- 1/1 100%	1/1 100% 1/1 100%	2/3 66.7% 1/6 16.7%	
男性の乳がん既往者 初発年齢は問わない					- 1/4 25%	
乳がんも卵巣がんも発症して いない	1/2 50.0% -	0/1 0% -	1/2 50.0% -	赤字の数字が班研究の結果		

BRCA1/2変異陽性乳がんのType分類

TNB 対象の全症例数 n=29

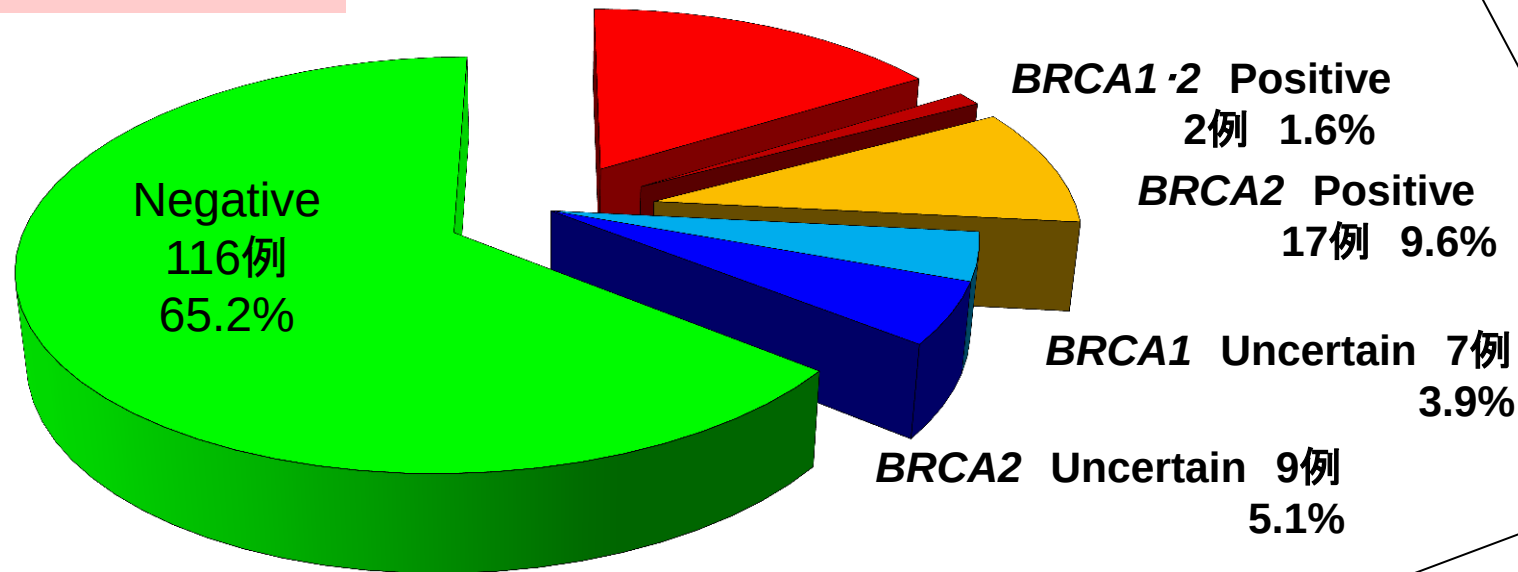


TNBでBRCA1/2陽性症例数 n=18



乳癌学会HBOC班研究における 日本人におけるBRCA1/2遺伝子の変異検出

集計対象178例



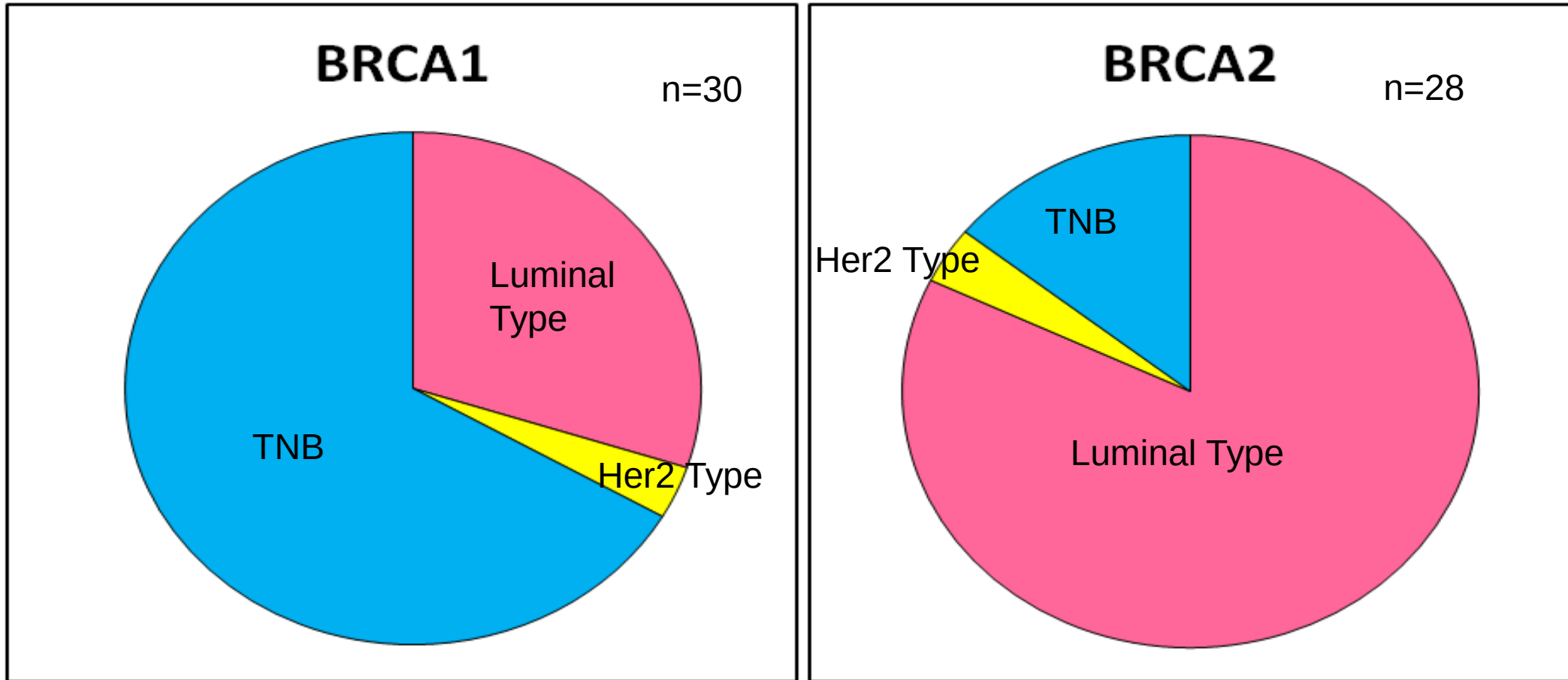
Positiveの合計
48症例 27.0%

Uncertainの合計 16例 *
9.0%

	Positive	Uncertain	Negative	Total
BRCA1/2	48	16	116	178
BRCA1	31	7		
BRCA2	19	9		

* Uncertainの内2例はBRCA1/2陽性例

BRCA1/2変異陽性例における乳がんのSubtype



発端者の乳がん発症年齢と検出率

乳がん発症年齢	例数	BRCA1陽性	BRCA2陽性	検出率 (%)
50歳未満	126	26 *	12 *	29.4
45歳未満	92	20 *	9 *	30.4
40歳未満	55	14	5	34.5
35歳未満	29	6	2	27.6
30歳未満	6	1	1	33.3

* : BRCA1/2二重変異1例含む

昭和大学における遺伝カウンセリング実施状況 2010. 6－2012. 3

手術症例：年齢					
	全体	50歳以下	45歳以下	40歳以下	35歳以下
N	565	278	167	86	28
カウンセリング受診者	73	59	42	26	12
遺伝子検査施行者	32	23	17	10	5
BRCA1変異検出者	9	9	9	5	0
BRCA2変異検出者	2	1	1	1	1
カウンセリング受診率	12.92	21.22	25.15	30.23	42.86
遺伝子検査施行率	5.66	8.27	10.18	11.63	17.86
BRCA1/2変異検出率	1.95	3.60	5.99	6.98	3.57

カウンセリング受診者が全員遺伝子検査を実施したとすると、最大18. 1%

HBOC遺伝子検査の対象者(2011NCCN)

- 家系内にBRCA1/2の病的遺伝子変異が確認されている
- 本人の乳癌歴＋以下の条件のうち一つ以上
 - ・**45歳以下**での乳癌診断
 - ・本人が50歳以下の乳癌かつ50歳以下の近親者乳癌、かつもしくは年齢問わず：**近親者の卵巣癌または卵管癌、腹膜癌**
 - ・本人の50歳未満での最初の原発癌を含む**2個以上の原発乳癌**
 - ・本人が**60歳未満でのtriple negative乳癌**
 - ・本人が50歳未満での乳癌、かつ第二度近親者内に**2人以上の女性乳がん患者**、もしくはどちらかの家系に45歳未満での女性乳がん患者
 - ・年齢を問わない乳癌(本人)かつ第三度近親者内に2人以上の乳癌または卵巣卵管癌または腹膜癌
 - ・第三度近親者内の**男性乳癌**
 - ・遺伝子変異率の高い民族の出身(例えばアッシュケナージ)
- 本人が卵巣癌または卵管癌または腹膜癌
- 本人が男性乳癌
- 本人が乳癌もしくは卵巣癌(年齢問わず)かつ第三度近親者内に**2人以上の膵臓癌**(年齢問わず)
- 本人が**膵臓癌**(年齢問わず)かつ第三度近親者内に2人以上の乳癌もしくは膵臓癌(年齢問わず)
- 家族歴のみ
 - ・第二度近親者内に上記のいずれかが該当する
 - ・第三度近親者内に乳癌もしくは卵巣癌または卵管癌または腹膜癌かつ50歳以下の乳癌 もしくは卵巣癌

複数家系に検出された病的変異の種類と家系数

登録家系:178家系

BRCA1		BRCA2	
L63X	9家系	5804del4	4家系
変異検出総数	31家系	変異検出総数	19家系

BICに登録されたAshkenazi Jewishの創始者変異の件数と病的変異の総数

BRCA1		BRCA2	
185delAG	1988	6174delT	1088
5382insC	1064		
変異登録総数	7985	変異登録総数	4443

その他、1家系のみで検出された病的変異の種類

	BRCA1 (22)	BRCA2 (14)
フレームシフト	1239 delA 1343delA 1406insA 2508delGA 2730delCC 2798del4 2805delA 3561delG 3699ins4 575delCA 589delCT	3423del4 5903del1 6696delTC 8817insA 8896delC EX11del5(2173X)
ナンセンス変異	Q60X Q934X Q1721X R1835X	Q2893X R2318X R2520X S1882X S2670L S2835X
ミスセンス変異	C24Y C64R	
スプライシング	IVS14-2A>G IVS17+3A>G IVS20-1G>C	P3039P EX23 9345G>A(splicing)
ラージデリーション	exon1a-9欠失 exon20欠失	

今後のHBOCに対する対策

1. 乳癌診療従事者はもとより、患者、家族への啓発活動
2. 乳腺専門医には、特にHBOCに関する専門知識を資格条件に盛り込む
3. 臨床遺伝専門医、遺伝カウンセラーと連携したシステム構築
4. HBOCデータベースからの情報発信（国際協調）
5. BRCA検査、リスク低減手術、ハイリスクに対する検診の、先進医療⇒保険適用の働きかけ
6. 新規抗がん剤、新たな画像診断に対する臨床研究（トランスレーショナルリサーチを含む）を促進