

JCOG 患者セミナー アドバンス編 2022/03/12

**がんと遺伝・家族性腫瘍
各論①【HBOC-乳がん】**
遺伝性乳がん卵巣癌症候群～乳がん
Hereditary Breast and Ovarian cancer syndrome : HBOC

JCOG
Japan Clinical Oncology Group



JCOG乳がんグループ事務局
岡山大学病院 乳腺・内分泌外科
枝園忠彦

1

自己紹介

1971年11月15日 香川県丸亀市生まれ 50歳
さそり座 A型

1990年 香川県立丸亀高等学校卒業
1993年 早稲田大学理工学部電気工学科中退
1999年 香川大学医学部卒業
1999年 岡山大学第二外科（呼吸器乳腺内分泌外科）入局
～日本で初めて生体肺移植を施行した医局です！
2003年 国立がんセンター中央病院 外科レジデント
がん専門修練医

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 講師/研究准教授
JCOG乳がんグループ グループ事務局



第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

2

2

本日の内容



1. 乳癌について

2. HBOCの治療

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12 3

3

本日の内容



1. 乳癌について

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12 4

4

乳がんとは？



診断される数（2018年）	94,519例 (男性661例、女性93,858例)
死亡数（2019年）	14,935人（男性96人・女性14,839人）
5年相対生存率（2009～2011年）	92.3%（女性のみ）

部位別がん罹患数 女性2018年 第1位
 部位別がん死亡数 女性2018年 第5位

5年/10年相対生存率 92.3%/79.3%

国立がん研究センター
 がん情報サービス ganjoho.jp

どれくらい罹患する？

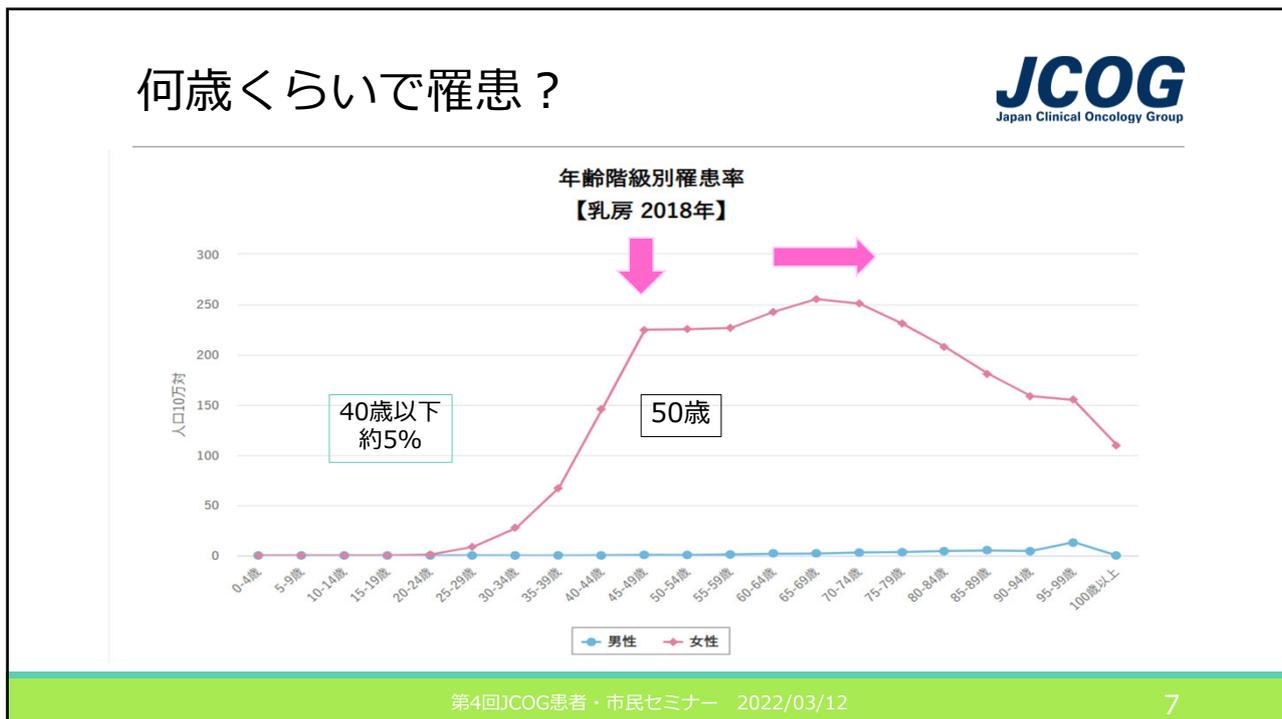


生涯でがんに罹患する確率は、男性65.0%（2人に1人）女性50.2%（2人に1人）

部位	生涯罹患リスク (男性)	生涯罹患リスク (女性)	何人に1人か (男性)	何人に1人か (女性)
食道	2.5%	0.5%	41人	186人
胃	10.3%	4.7%	10人	21人
大腸	10.2%	8.0%	10人	13人
膵臓	2.6%	2.6%	39人	39人
肺	9.9%	4.9%	10人	20人
乳房（女性）		10.9%		9人
子宮		3.4%		30人
卵巣		1.6%		64人
前立腺	10.8%		9人	

累積がん罹患リスク（2018年データに基づく）

国立がん研究センター
 がん情報サービス ganjoho.jp



7

リスク因子



	リスク要因	予防要因
確実	肥満（閉経後）	
ほぼ確実		
可能性あり	喫煙、受動喫煙、肥満（BMI>30）	運動、授乳、大豆、イソフラボン
データ不十分	飲酒、野菜、果物、乳製品、牛乳、緑茶など	

乳がんの発生には、女性ホルモンのエストロゲンが深く関わっていることが知られています。体内のエストロゲンが多いことや、エストロゲンを含む経口避妊薬の使用、閉経後の長期のホルモン補充療法は、乳がんを発生するリスクを高めることがわかっています。




第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12 8

8

肥満は乳がん発症リスクと関連がありますか？

- 【A】肥満は乳がん発症リスクを確実に高めます。
肥満はさまざまな生活習慣病の大きな原因にもなりますので、日常生活で太りすぎないように気をつけることはとても大切です。



- * 肥満の指標としてよく使われる
BMI [Body Mass Index: 体重 (kg) ÷ {身長 (m) × 身長 (m)}] では
25未満を正常, 25~30未満を過体重, 30以上を肥満と定義します。
例) 65kg/1.55m×1.55m = 27% (過体重)

ただし、閉経前では「世界的には肥満は乳癌のリスクを**下げる**」
「日本人を対象とした研究では乳癌発症リスクを**高める**可能性がある」

リスク因子

(予防)

日本人を対象とした研究結果では、がん予防には禁煙、節度のある飲酒、バランスの良い食事、身体活動、適正な体形、感染予防が効果的といわれています

中でも乳がんを予防するためには、飲酒を控え、閉経後の肥満を避けるために体重を管理し、適度な運動を行うことが良いと考えられています。

日本乳癌学会
患者さんのための乳癌診療ガイドライン



妊娠・出産・授乳および月経歴は乳がん発症リスクと関連

【A】 ・ 出産経験のない人はある人と比較して**ホルモン受容体陽性**の乳がん発症リスクが高い
 : 確実 1.2~1.7倍 日本の研究 2.2倍

・ 初産年齢が若いほど乳がん発症リスクは低い
 : ほぼ確実

・ 授乳経験のない人は授乳経験のある人と比較して乳がん発症リスクが高い
 : 確実 途上国と比べて先進国で発症リスクが高い原因?

・ 月経年齢が早い人ほど乳癌発症リスクは高く、閉経年齢が遅い人ほど乳がん発症リスクは高い
 : ほぼ確実 ホルモン受容体陽性乳癌で特に関連

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12
11

日本乳癌学会
患者さんのための乳癌診療ガイドライン



乳癌は1種類ではない：サブタイプ

ホルモン受容体陽性タイプ (ルミナルタイプ)

ER/PgR エストロゲン/プロゲステロンレセプターが乳癌細胞で陽性 (全体の70%)
 ホルモン剤~エストロゲンをブロック・減らす薬が有効 (抗エストロゲン剤・アロマターゼ阻害剤)

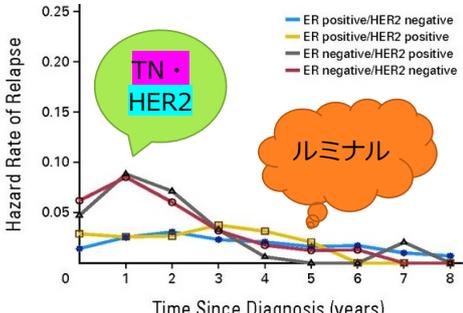
HER2陽性タイプ (ハーツタイプ)

HER2 (上皮成長因子受容体2) が乳癌細胞で陽性 (全体の約20%)
 抗HER2抗体薬~HER2をブロックする薬が有効 (トラスツズマブ・TDM1など)

トリプルネガティブタイプ (TN)

ER/PgR/HER2すべて陰性 (全体の約15%)
 ホルモン剤も抗HER2薬も効果なく、抗がん剤を主に活用

再発の時期もタイプで違う



Cossetti R J et al. JCO doi:10.1200/JCO.2014.57.2461

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12
12

遺伝について



日本乳癌学会
患者さんのための乳癌診療ガイドライン

乳がんは遺伝しますか？

【A】乳がんの5~10%は遺伝性であるといわれていますが、それを判断するには専門的な詳しい評価が必要です。

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

13

13

どんな遺伝？



遺伝子	症候群	染色体	他のがん
BRCA1	HBOC 乳癌卵巣癌症候群	17q21	乳, 卵巣, 卵管, 膵, 前立腺, 子宮頸・体
BRCA2	HBOC 乳癌卵巣癌症候群	13q12-12	乳, 卵巣, 卵管, 膵, 胃, 前立腺, 胆管, 黒色腫
p53	Li-Fraumeni	17p13.1	乳, 骨・軟部肉腫, 白血病, 脳
PTEN	Cowden	10q22-23	乳, 過誤腫, 子宮, 甲状腺
CDH1	遺伝性びまん性 胃がん	16q22.1	乳, 乳腺小葉がん, びまん性胃がん
STK11	Peutz-Jeghers	19p13.3	乳, 消化管過誤腫, 大腸, 胃, 膵, 肺, 子宮, 卵巣

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

14

14

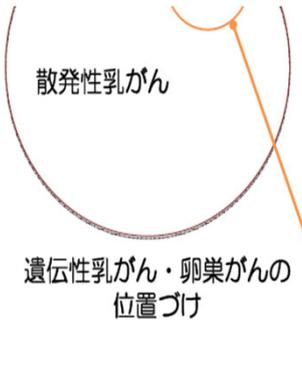
遺伝について




日本乳癌学会
患者さんのための乳癌診療ガイドライン

乳がんは遺伝しますか。

【A】乳がんの5~10%は遺伝性であるといわれていますが、それを判断するには専門的な詳しい評価が必要です。



散発性乳がん

遺伝性乳がん・卵巣がんの位置づけ

家族歴/家族集積性のある乳がん

- BRCA1、BRCA2遺伝子に変異がある
⇒「遺伝性乳がん・卵巣がん症候群」
- 家族歴は、ある場合と、ない場合がある

乳がん全体の5%
BRCA1 3%
BRCA2 2%
未発症
約500人に1人

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

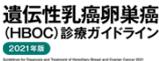
15

15

遺伝だと どのくらいなりやすい？



がん種	BRCA1 病的変異保持	BRCA2 病的変異保持
乳がん (80歳までに)	72% TNタイプ70%	69% ルミナルタイプ69%
対側乳がん	- 65%	- 50%
前立腺がん	リスク増	一般の2~6倍 悪性度高い
男子乳がん	0.2-2.8%	7-8%



2021年版



第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

16

16

どんな乳がん患者さんにBRCA検査を勧める？

乳がんと診断された個人で以下のいずれかに該当

- ・家系内に易罹患性遺伝子の変異が判明
- ・45歳以下で診断された乳がん
- ・60歳以下でトリプルネガティブ乳がん
- ・両側または片側に2つ以上の原発性乳がん
- ・男性乳がん
- ・3度近親者内に乳がんおよび/または卵巣がん・膵がん罹患した患者がいる

卵巣がん罹患患者

転移性乳がんPARP阻害剤の投与が検討されている

参考資料：遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）診療の手引きより

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

17

17

どんな乳がん患者さんにBRCA検査を勧める？

乳がんと診断された個人で以下のいずれかに該当

- ・家系内に易罹患性遺伝子の変異が判明
- ・45歳以下で診断された乳がん（**若年発症**）
- ・60歳以下で**トリプルネガティブ**乳がん（**特殊なタイプ**）
- ・両側または片側に2つ以上の原発性乳がん（**両側多発**）
- ・**男性**乳がん
- ・**3度近親者内**に**乳がん**および/または**卵巣がん・膵がん**に罹患した患者がいる

卵巣がん罹患患者

転移性乳がんPARP阻害剤の投与が検討されている

参考資料：遺伝性乳がん卵巣がん（HBOC）診療の手引きより

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

18

18

遺伝性乳がんの遺伝子検査で何がわかるのですか？

- 【A】 遺伝性乳がんの可能性が疑われる場合、BRCA1、BRCA2などの遺伝子の検査を受けることが可能です。
遺伝子検査は、通常の採血で保険診療で行うことができます

結果を上手に活用しましょう

- ・ 検査を受けるのはまずは乳がんになった患者さん
- ・ 常に確実な答えが出るわけではない
(変異はあるがその臨床的な意義はその時点で不確定な結果 = VUS)
- ・ 検査の結果は自分だけでなく、まだ罹患していないご家族ご親戚のための重要な情報となる。
- ・ 遺伝子検査ですべての遺伝性の異常がわかるわけではありません。

本日の内容

2. HBOCの治療

2. HBOCの治療

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

疑問

HBOCの乳がん治療はそれ以外とは違う？

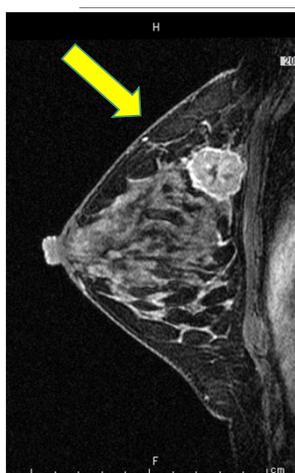
第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

21

21

手術療法

JCOG
Japan Clinical Oncology Group



造影乳房MRI

症例) 左乳房に15mmのしこり 検査で 乳がんの診断

手術方針)

- ①部分切除+術後放射線
- ②全摘(放射線なし)
- ③全摘+再建

①②③はどれを選んでも予後(生存)は同じです

～でも もし遺伝性乳癌だったら・・・？

第4回JCOG患者・市民セミナー 2022/03/12

22

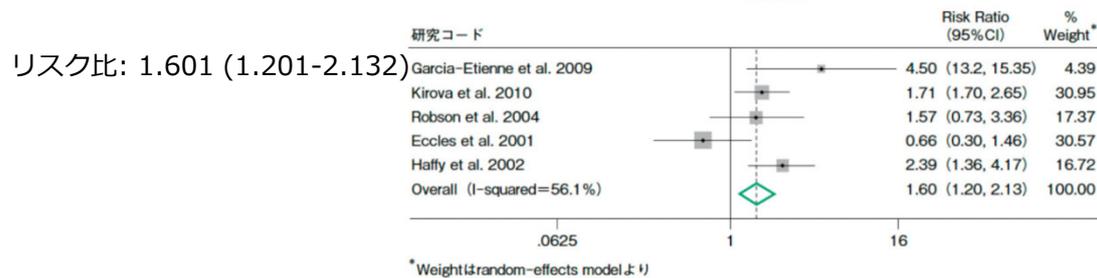
22

HBOCの治療： 手術療法



CQ3 BRCA病的変異を有する乳がん患者に対し乳房温存療法は条件付きで行わないことを推奨する (エビデンスの確実性 中 合意率 73%)

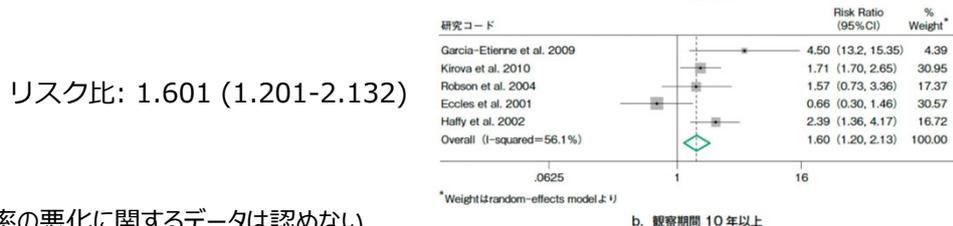
理由： BRCA病的変異を有する乳がん患者にいける乳房温存療法は散発性乳がん患者に比べて乳房内再発率が高い。この傾向は観察期間が長くなるほど明確になる。



HBOCの治療： 手術療法

CQ3 BRCA病的変異を有する乳がん患者に対し乳房温存療法は条件付きで行わないことを推奨する (エビデンスの確実性 中 合意率 73%)

理由： BRCA病的変異を有する乳がん患者にいける乳房温存療法は散発性乳がん患者に比べて乳房内再発率が高い。この傾向は観察期間が長くなるほど明確になる。



ただ、

生存率の悪化に関するデータは認めない
 温存療法を強く希望し温存乳房の**新規発症のリスク**や**継続的な温存乳房のスクリーニングの必要性**を理解したうえで **患者が選択する場合は 否定しない**



HBOCの治療：手術療法



CQ1 BRCA病的変異を有する乳がん患者に対し対側のリスク低減乳房切除術（CRRM）を条件付きで推奨する（エビデンスの確実性 中 合意率 100%）

BRCA病的変異を有する乳がん患者におけるリスク低減乳房切除術（CRRM）が対側乳房の乳癌発症リスクを低減させることは確実。

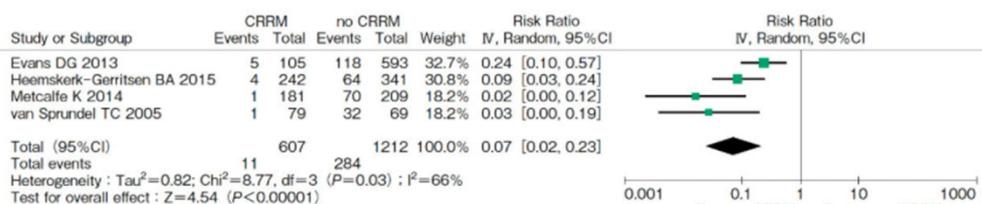


図1 BRCA病的変異を有する乳癌既発症者におけるCRRMによる対側乳房のリスク低減効果に関するメタアナリシス(BRCA1/2の区別なし)(本ガイドライン作成にあたり実施したメタアナリシス)

遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン

HBOCの治療：手術療法



CQ1 BRCA病的変異を有する乳がん患者に対し対側のリスク低減乳房切除術（CRRM）を条件付きで推奨する（エビデンスの確実性 中 合意率 100%）

BRCA病的変異を有する乳がん患者におけるリスク低減乳房切除術（CRRM）が対側乳房の乳癌発症リスクを低減させることは確実。

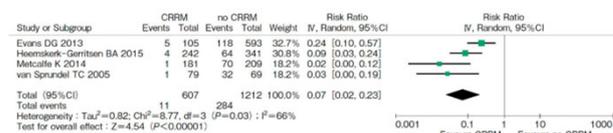


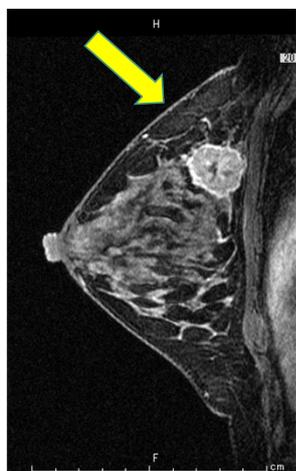
図1 BRCA病的変異を有する乳癌既発症者におけるCRRMによる対側乳房のリスク低減効果に関するメタアナリシス(BRCA1/2の区別なし)(本ガイドライン作成にあたり実施したメタアナリシス)

遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン

ただ、生存率の改善に関しては **予防的卵巣卵管切除（RRSO）を受けたエビデンスが多く不確実性が残る** CRRMを提案するにはエビデンスの不確実性を考慮するとともに、価値観の多様性に配慮し、本人だけでなく家族も含めた協同意思決定が極めて重要

HBOC：手術療法

JCOG
Japan Clinical Oncology Group



造影乳房MRI

症例) 左乳房に15mmのしこり 検査で 乳がんの診断
「HBOCの可能性がありますが、BRCA検査しますか？」
手術方針)

- ①部分切除+放射線
- ②全摘 (放射線なし)
- ③全摘+再建
- ④両側全摘
- ⑤両側全摘+両側再建

①②③はどれを選んでも予後 (生存) は同じです
選択は患者さんの価値観がすごく関与
(発症率? 生存率? 整容性? コストetc)

④⑤は**遺伝カウンセリング体制が整った認定施設のみ可能**

HBOCの治療：サーベイランス

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

疑問

HBOCと言われたらどんな検査が必要？

HBOC以外は術後どんな検査？

CQ8：再発リスクの低いStage I・II乳癌術後の定期的な全身画像検査は推奨されるか？

基本的に再発リスクの低いStage I/II乳がん術後に定期的な全身画像検査を行わないことが勧められる

推奨の強さ：3~4, エビデンスの強さ：弱い, 合意に至らず

- ・問診・視触診と年一回のマンモグラフィー（MMG）のみが推奨
- ・追加の血液検査や画像検査は生存率を改善しない

GIVIO試験： 肝臓超音波・胸部Xp・骨シンチ 観察期間71か月 生存期間差なし
Rosselli試験： 骨シンチ・胸部Xp 10年生存期間 差なし

GIVIO investigators, et al. JAMA. 1994 271(20):1587-92.
Palli D, et al. JAMA. 1999, 281(17):1586

HBOCの治療： サーベイランス

CQ4 BRCA病的変異を有する乳がん患者の温存乳房・対側乳房には**造影乳房MRI**を用いたサーベイランスを条件付きで推奨（エビデンスの確実性 弱い 合意率 100%）

CQ5 乳がん未発症のBRCA病的変異保持者に対し**造影乳房MRI**を用いたサーベイランスを条件付きで推奨（エビデンスの確実性 弱い 合意率 85%）

BRCA病的変異保持者に対して
造影乳房MRIを用いた乳がんのサーベイランス行うことで
特異度の低下を来すことなく感度を上昇させることが示される
（造影MRI検査の方がマンモグラフィーより見つけやすい）

HBOCの治療： サーベイランス



CQ4 BRCA病的変異を有する乳がん患者の温存乳房・対側乳房には造影乳房MRIを用いたサーベイランスを条件付きで推奨（エビデンスの確実性 弱い 合意率 100%）

CQ5 乳癌未発症のBRCA病的変異保持者に対し造影乳房MRIを用いたサーベイランスを条件付きで推奨（エビデンスの確実性 弱い 合意率 85%）

BRCA病的変異保持者に対して造影乳房MRIを用いた乳癌のサーベイランスを行うことで特異度の低下を来すことなく感度を上昇させることが示される（はやく見つかる）

ただ

- ・生存率の改善のデータはない
- ・造影乳房MRIをいつからいつまで？（30歳から70歳？）
- ・造影MRIスクリーニング要件を満たす施設だけできる（MRIガイド下生検が必要だが・・・）
- ・乳房超音波に関するデータが必要

遺伝性乳癌卵巣癌
(HBOC)診療ガイドライン
2021

HBOCの治療： 薬物療法



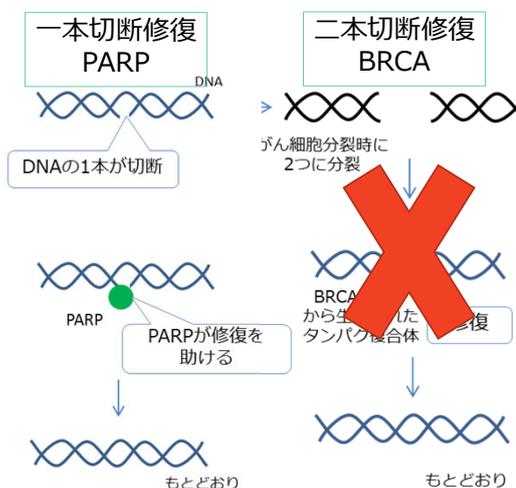
疑問

遺伝性乳がんの効果のある薬はありますか？

遺伝性乳がんの治療：薬物療法

PARP阻害剤 オラパリブ（リムパーザ®）

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群(HBOC)
 : BRCA遺伝子に変異ありもともとダメ×
 さらにPARPも阻害すると、
 がん細胞は生き残れない。



HBOCの治療：薬物療法



日本乳癌学会
 乳癌診療ガイドライン

アンスラサイクリン系薬剤およびタキサン系薬剤既治療HER2陰性進行・再発乳がんの場合、オラパリブの使用を強く推奨する。

〔推奨の強さ：1，エビデンスの強さ：強，合意率：100%（19/19）〕

PARP阻害薬は主治医が選択した標準化学療法と比べ
 無増悪生存期間（PFS）を有意に延長（ハザード比（HR）0.56, 95%CI 0.45-0.68, $p < 0.0001$ ）
 全生存期間（OS）も延長する傾向がみられた（HR 0.83, 95%CI 0.66-1.04, $p = 0.11$ ）
 （2つのランダム化比較試験の統合解析 OlympiAD試験 EMBRACA試験）

HER2陰性の転移乳がんでは「PARP阻害薬の投与を検討」するため、BRCA変異の検査が行われる。
 （薬剤の適応を決めるための検査であるHBOC検査やゲノム検査でも遺伝が見つかることがあります）

遺伝性乳がん卵巣癌症候群 ～乳がん Take home message



HBOC乳がんは、それ以外の乳癌と比べて

- ・発症年齢・乳癌のタイプ・予後が異なる
- ・手術の選択肢が異なる
- ・術後のフォローアップの方法が異なる
- ・転移乳癌の薬物療法の選択肢が異なる
(今後は術後治療も・・・)

患者さんが情報を正しく理解して
みんなで一緒に考えていきましょう！