

# 序

本書は、乳癌診療に携わる医療者が必要とする情報を広く網羅し、日常臨床で取り組むべき事項を簡潔にまとめることを目的として、当院や関連施設、大学の専門職の方々を中心に執筆した。乳癌医療の発展は日進月歩であるため、新たな情報をアップデートし、患者の生存率や生活の質の改善につながる信頼性の高いエビデンスを臨床に応用していくことがとても重要である。2005年に福富隆志先生が編著し出版された乳癌診療ハンドブックの初版から15年以上経過し、乳癌治療は大きく変化している。まず、乳癌検診による早期発見や乳癌のサブタイプに基づいた治療選択と薬物療法の発展によって患者さんの予後は大きく改善している。

質の高い医療を実践するためには、乳癌の急性期における診断・治療から、慢性期において患者が直面する問題への対応、エンドオブライフまで、多職種・専門職によるアプローチが非常に重要である。それを可能にするためには、皆が正しい知識を理解し、実践するために協力していくことが大切になってくる。本書では、画像・病理診断、オンコプラスチックサージャリー手技を含めた乳房温存術や乳腺全摘術、乳房再建術、また近年重要性が更に高まっている遺伝性乳癌やがん遺伝子パネル検査、妊孕性温存や就労支援、晚期合併症などのサバイバーシップ関連、看護師による意思決定支援、アドバンスケアプランニング（ACP）など、幅広く実践的な臨床上のトピックを網羅した。最新の知見を織り込み、根拠となる臨床研究の参考文献をつけて頂いた。また、当院における診療上の工夫や取り組みについてもなるべく紹介するようにした。

本書が乳癌患者の生存率や生活の質改善の一助になってくれればと願っている。最後に、本書作成に際し多大なるご協力いただいた執筆者の方々、このような機会を与えて頂いた中外医学社の上岡里織様に感謝を申し上げて、序文の辞とさせていただきます。

2022年2月

相良安昭



# 遺伝性腫瘍としての乳癌/ 遺伝カウンセリング

### キーポイント key points

- \* 遺伝性乳癌卵巣癌について知る.
- \* 臨床現場での体制づくり → 拾い上げ, 情報提供, 遺伝カウンセリング, 遺伝学的検査.
- \* 遺伝学的検査により病的バリエーションが判明した場合 → 予防, サーベイランスの計画, 血縁者への関わり.

## 1 乳癌発症に関わる遺伝要因

がんを発症する要因として遺伝要因と環境要因が関わりとされる。特に遺伝要因として、生まれもった遺伝子の変化（世代を超えて受け継がれる）ががんの発症しやすさと強く関わるものを遺伝性腫瘍とよぶ。代表的な遺伝性腫瘍関連遺伝子を示す **表1**。主に *BRCA* 遺伝子の変化（病的バリエーション）が原因となる遺伝性乳癌卵巣癌（hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC）については、2018年7月より HER2 陰性転移性乳癌に対する poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤オラパリブ（リムパーザ®）のコンパニオン診断として、保険診療での *BRCA* 遺伝学的検査 BRACAnalysis® が承認された。さらに2020年4月より条件を満たす乳癌、卵巣癌に対して遺伝学的検査および予防的対応の対象が拡大されている **図1**<sup>1)</sup>。本項では特に *BRCA* 遺伝子を原因とする HBOC についての臨床上の流れを述べる。

## 2 遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC）とその特徴

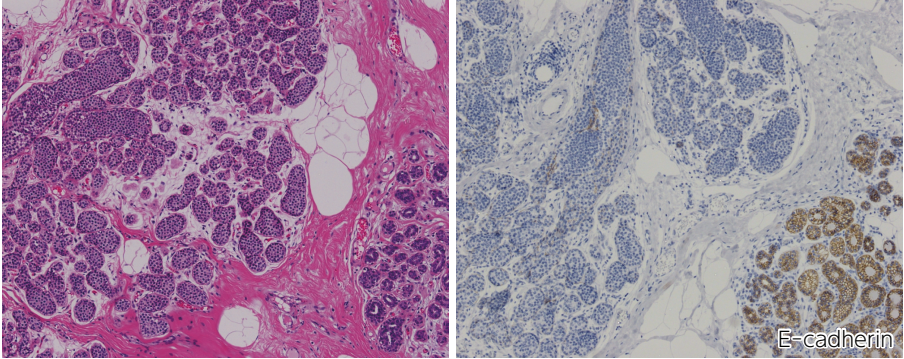
*BRCA1* (17q21.31) または *BRCA2* (13q13.1) 遺伝子の生殖細胞系列の片アレル病

**表1** 代表的な遺伝性腫瘍関連遺伝子

症候群/遺伝子	遺伝子	遺伝形式	乳癌の生涯リスク	関連癌
遺伝性乳癌卵巣癌	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	常染色体優性遺伝	46～87% 38～84%	乳癌, 卵巣癌, 前立腺癌, 膵臓癌, 黒色腫
Li-Fraumeni 症候群	<i>TP53</i>	50% の確率で次世代に遺伝する  浸透率は異なる	79%以下	軟部組織肉腫, 骨肉腫, 脳腫瘍, 副腎皮質癌, 乳癌 (閉経前), 白血病
Peutz-Jeghers 症候群	<i>STK11</i>		32～54%	乳癌, 大腸癌, 胃癌, 膵臓癌, 卵巣癌, 小腸癌, 子宮頸癌, 子宮体癌, 肺癌, 精巣セルトリ細胞腫
Cowden 症候群	<i>PTEN</i>		25～50%	乳癌, 子宮体癌, 甲状腺癌, 大腸癌, 腎細胞癌
遺伝性びまん性胃癌	<i>CDH1</i>		39～52%	びまん性胃癌, 乳癌 (小葉癌)
Lynch 症候群	<i>MSH2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i>			大腸癌, 子宮体癌, 胃癌, 尿路系上皮癌, 卵巣癌
<i>CHEK2</i> 遺伝子	<i>CHEK2</i>		25～39%	前立腺癌, 胃癌, 腎癌, 大腸癌
<i>ATM</i> 遺伝子	<i>ATM</i>		17～52%	乳癌, 膵癌
<i>PALB2</i> 遺伝子	<i>PALB2</i>		58%以下	男性乳癌, 膵癌, 卵巣癌

的バリエーションを原因とし、常染色体優性遺伝の形式で次世代に遺伝する。生後の環境要因によって、体細胞においてもう片アレルに 2nd hit が入ることで *BRCA* 遺伝子産物が関連する DNA 二本鎖修復ができなくなり、がんを発症すると考えられている。

全乳癌のうち 4%、卵巣癌のうち 10～15% が HBOC に関連する。日本人乳癌患者 7,051 人を対象とした 11 の乳癌関連遺伝子を検査した研究では、5.7% に病的バリエーションを認め、4.2% が *BRCA1*・*BRCA2* であることが報告された<sup>2)</sup>。80 歳までの乳癌罹患リスクについて、*BRCA1* は 72%、*BRCA2* は 69%、卵巣癌については同様に 44%、17% と予測される<sup>3)</sup>。男性乳癌は一般人口で 0.1% の生涯罹患リスクであるのに対して、*BRCA2* で 7～8%、*BRCA1* で 1% とされる<sup>4,5)</sup>。膵臓癌や前立腺癌との関連も示唆されてきている<sup>6-8)</sup> **表2**<sup>9,10)</sup>。乳癌は *BRCA1* で triple negative、*BRCA2* で luminal type が多い傾向となり、卵巣癌は漿液性腺癌の割合が高いことが知られている。



**図4 非浸潤性小葉癌**

右下の正常小葉と比較して、左側の腫瘍部では小型の腫瘍細胞が充実に充満し、小葉は拡大している。腫瘍細胞は E-cadherin 陰性である。

## b 異型乳管過形成 (atypical ductal hyperplasia: ADH)

Low grade DCIS と同様の単調な異型細胞が乳管内に増殖するが、質的・量的に DCIS の基準を満たさないものである。Low grade DCIS 相当の所見が乳管の一部あるいは 2 乳管未満にとどまる場合や、病変の大きさが 2 mm 未満のものを指す。

Low grade DCIS や低異型度の浸潤癌の前駆病変と考えられており<sup>5)</sup>、針生検でみられた場合、外科的切除生検で upgrade する確率は 10~20% であり、外科的切除生検が望まれる。切除後に追加の治療の必要性はない。また、同側あるいは対側に浸潤癌が発生するリスクは 3~5 倍であり、LCIS や異型小葉過形成 (atypical lobular hyperplasia: ALH) とともにハイリスク病変としてとらえられている<sup>6)</sup>。

## 2 非浸潤癌 (non-invasive carcinoma)

### a 非浸潤性小葉癌 (lobular carcinoma *in situ*: LCIS)

全乳癌の 1~2% で、小型で結合性の乏しい単調な腫瘍細胞が充実に小葉内や乳管内で増殖する **図4**。腺腔形成は通常みられない。細胞接着分子である E-cadherin の機能異常を伴うため、免疫組織化学的に E-cadherin 陰性となる。小葉癌は乳管癌同様 TDLU に発生するが、小葉外乳管へ進展する際には充実性あるいは pagetoid spread を示す。

典型例では異型は軽度であるが (classic LCIS)、異型の強いもの (pleomorphic

	良性		
良性	鋸歯状腫瘍 放射状線痕	充実性腫瘍 線維腺腫	嚢胞内乳頭状腫瘍 乳頭腫
悪性	浸潤性乳管癌 硬性型	浸潤性乳管癌 充実型	非浸潤性乳管癌 乳頭型

図1 鑑別が問題となる乳腺腫瘍の例

2017年に乳がん検診の3団体から、対策型検診において現時点で受診者の乳房構成を一律に受診者に通知することは時期尚早であると提言された。これを受けて、2018年に厚生労働省から「乳癌の構成についての正しい理解がなければがんと検診の受診者が不必要な検査を通知で受ける等の不利益が生じると考えられる。

市町村や検診実施機関等が、乳がん検診や乳房構成について正しく理解したうえで、がん検診の受診者に対し乳房の構成に関する情報を伝える場合は、正しく情報提供を行うことが必要である」との発表がなされた。

これを基に、われわれの施設では正しい情報提供と全受診者に対して乳腺濃度の通知を行っている。乳腺濃度を1つのリスクとしてとらえ、平均リスクの女性は2Dマンモグラフィや後述するトモシンセシス、日本人に多い高濃度乳房の女性は2Dマンモグラフィあるいはトモシンセシス+超音波、乳癌の家族歴などハイリスクの女性には2Dマンモグラフィ+乳房MRIなど、個人個人のリスクに応じた検診を提供する個別化検診の必要性を感じている。

## 2 造影マンモグラフィ

ヨード系造影剤を注入1.5~2分後に低電圧および高電圧エネルギーのマンモグラフィを撮影後、エネルギーサブトラクション技術を用いて造影剤のコントラストを強調した画像を作成する乳房画像診断法である。閉所恐怖症やペースメーカーなど、MRIを受けられない患者には有効な補助的検査である **図11**。

通常のマンモグラフィに比較して乳癌の検出感度、特異度、診断の正確度が改善するとの報告や、MRIで増強される病変と比較して造影マンモグラフィで特定される病変は陽性的中率が高いとの報告がある。

しかしながら、日本ではマンモグラフィ時の造影剤使用は保険適用外であり、国内での造影マンモグラフィの普及は現時点では期待できない。

## 5 乳癌の術後照射における新しい放射線治療技術

先に述べたが、比較的予後が長い乳癌の放射線治療における晩期副作用は看過できない問題であり、より一層の配慮が必要になる。近年、新しい照射技術により肺や心臓の照射線量ならびに照射体積を低減し、晩期合併症を軽減する試みがなされている。現時点では長期の経過観察に基づく報告は少なく、その意義については不明な部分も多いが、有用性が確立されれば患者にとって大きなメリットになる。

### a 深吸気息止め照射 (deep inspiration breath hold technique: DIBH)

前述したように、特に左側の術後照射においては心臓への影響が問題となる。

近代のCTを用いた3次元治療計画ならびに照射技術においては、マルチリーフ・コリメータなどを用いて心臓と重なる部分の照射野を削ることによって心臓の線量軽減を図ることが可能であるが、腫瘍床が乳房下部にある症例については、腫瘍床の線量低下が問題となる場合がある。

このような場合に有用となるのがDIBHである。深吸気に伴って、膨張した肺により乳房(胸壁)が前方へ張り出し、逆に心臓が背側に圧排されることにより心臓の照射線量軽減が可能となる **図2**。過去の報告においても、心臓の平均線量を40~70%程度減少させることができるとされている<sup>73)</sup>。また、肺の線量も軽減可能とされるが、肺の形状や呼吸法などにも左右される可能性があり、症例ごとにばらつきがあると考えられる。

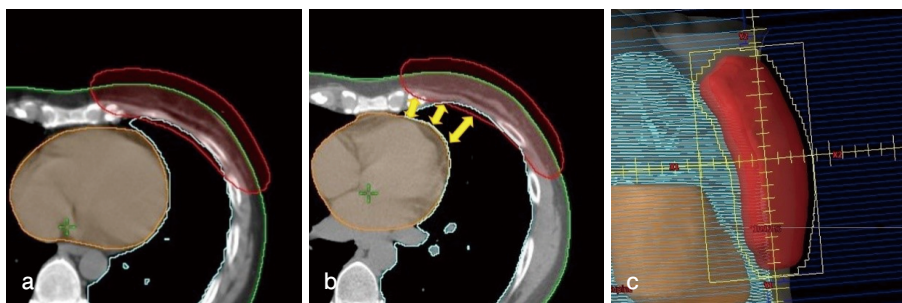


図2

従来の自由呼吸下CTにおける治療計画(a)と比較して、深吸気息止めCT(b)における治療計画においては心臓と計画標的体積(PTV)が離れるため、照射野内に心臓が含まれることなくPTVへの十分な照射が可能となる(c)。