

第6回たちてんウエブかん
2009年4月9日 (木)

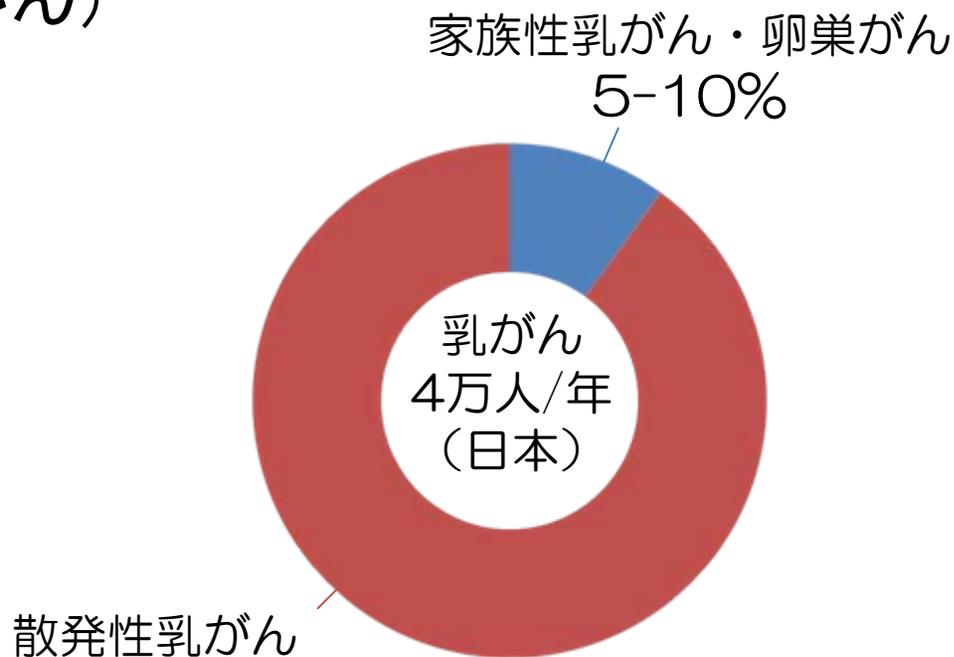
テーマ：家族性乳がん・卵巣がん

相良病院 乳腺科 馬場信一

家族性乳がん・卵巣がんとは

- 家族性乳がん・卵巣がん
Hereditary Breast and Ovarian Cancer
(遺伝性乳がん・卵巣がん)

- 遺伝要因 > 環境要因
(生まれつき持った体質)



家族性乳がんの定義（野水ら）

- 第一度近親者（親・子供・姉妹）に発端者を含め3人以上の乳がん患者がいる場合
- 第一度近親者に発端者を含め2人以上の乳がん患者がおり、いずれかの乳がんが次のいずれかを満たす場合
 - a)40歳未満の若年者乳がん
 - b)同時性あるいは異時性両側乳がん
 - c)同時性あるいは異時性多臓器重複がん

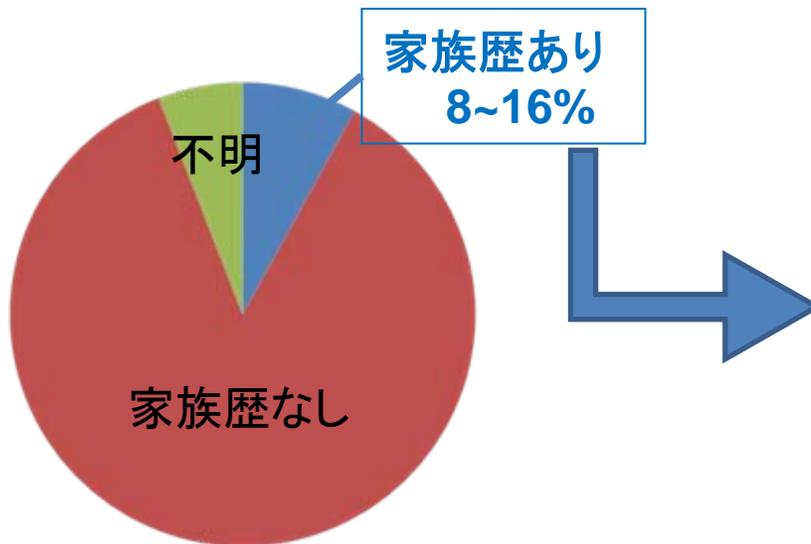
遺伝性乳・卵巣がん症候群検査基準(NCCN)

＜以下の1項目でも満たせば遺伝性乳・卵巣がんが示唆される。＞

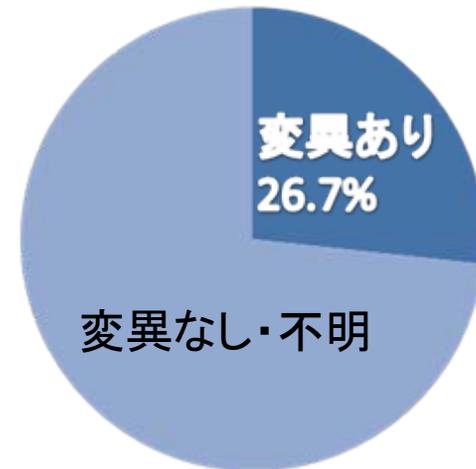
- 血縁者でBRCA1／2遺伝子に変異を有する
- 本人の乳がんの既往＋以下の1項目以上の該当
 - 40歳以下での発症
 - 50歳以下での診断または2個の原発乳がん、かつ1人以上の近親者が50歳以下で乳がん発病および／または1人以上の近親者が卵巣がん発症
 - 2人以上の近親者が50歳以下で乳がんおよび／または卵巣がん発症
 - 近親者の男性乳がん
 - 本人の卵巣がんの既往
- 本人の卵巣がんの既往
- 本人が男性で、乳がんの既往＋以下の1項目以上の該当
 - 1人以上の近親者の男性乳がん
 - 1人以上の近親者の女性が乳がんあるいは卵巣がん発症
- 近親者が上記の基準のいずれかを満たしている

家族性乳がんの割合（本邦）

乳がんの家族歴を有する割合



「家族歴あり」の患者における
BRCA1/2変異の検出率



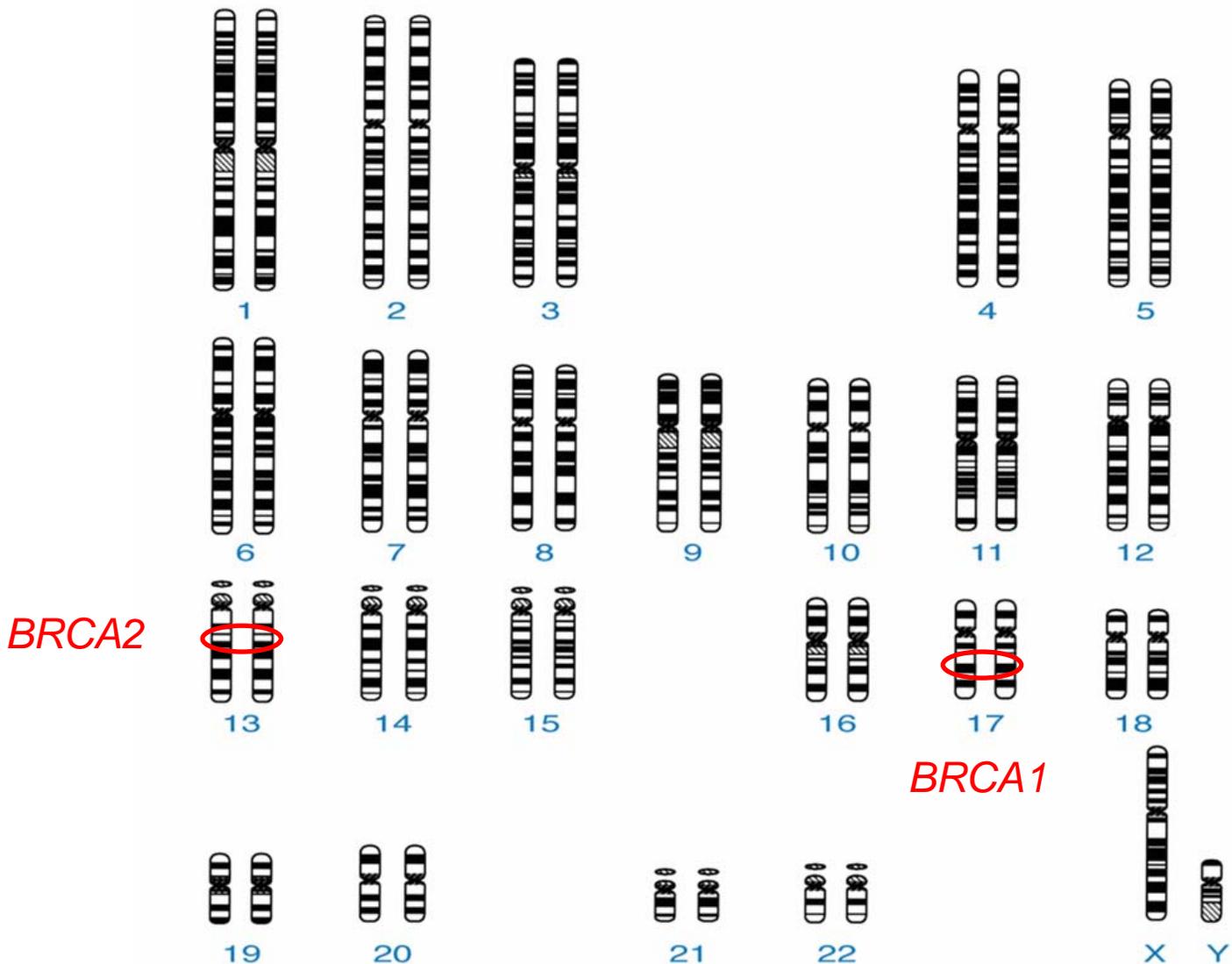
参考：日本乳癌学会の全国乳がん患者登録調査報告書(2004年次症例)
Sugano K et al. Cancer Science : Vol.99(10):p1967-1976, 2008

本人と血縁者の既往歴と遺伝子変異検出率

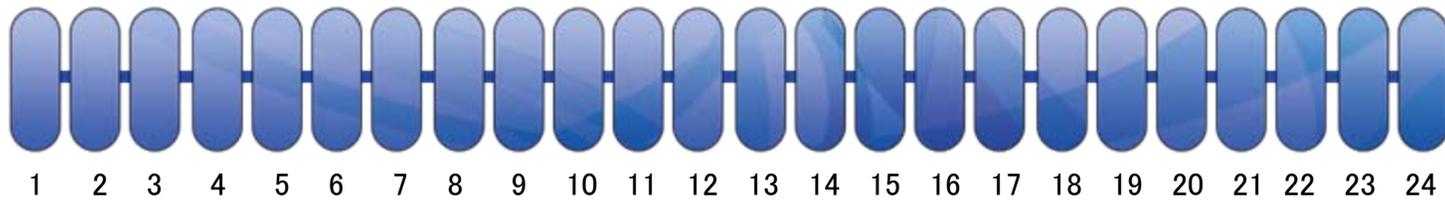
家系内の発症者の既往歴(第2度近親者まで)					
50歳未満での乳がん		なし	あり	なし	あり
卵巣がん(発症年齢問わず)		なし	なし	あり	あり
本人の既往歴	乳がんを50歳以上で発症	なし	あり	なし	あり
	乳がんを50歳未満で発症	なし	あり	あり	あり
	卵巣がんのみを発症	なし	あり	あり	あり
	乳がんと卵巣がんの両方を発症	あり	あり	あり	あり

グループ	日本	米国	P-value
グループ1	7/42 (16.7%)	64/828 (7.7%)	0.0471
グループ2	21/75 (28.0%)	364/1709 (21.3%)	0.134
グループ3	1/1 (100%)	10/52 (19.2%)	-
グループ4	5/7 (71.4%)	151/311 (48.6%)	0.455
合計	34/125 (27.2%)	589/2900 (20.3%)	0.005

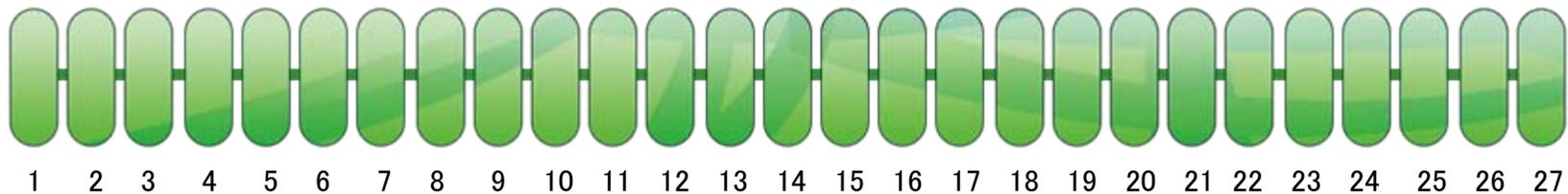
BRCA1/2遺伝子検査



BRCA1遺伝子は24個の、BRCA2遺伝子は27個のexonで構成。

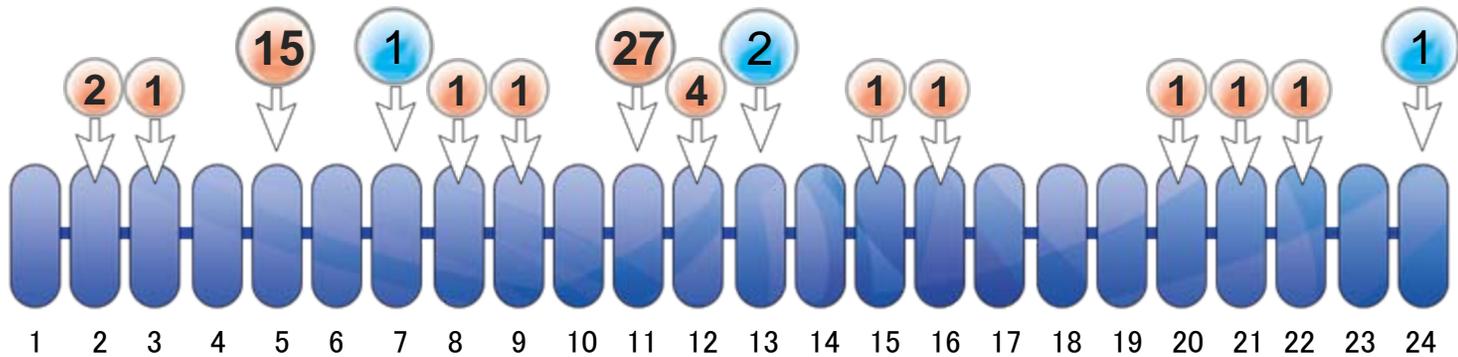


BRCA1遺伝子

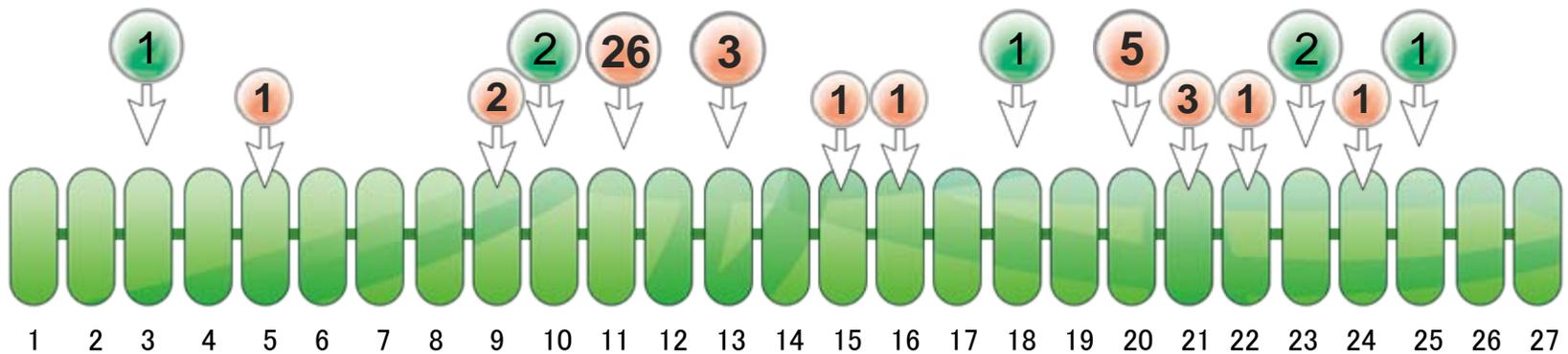


BRCA2遺伝子

これまでの研究で報告された 日本人のBRCA1/2遺伝子変異の検出結果



BRCA1遺伝子



BRCA2遺伝子

Breast Cancer Risk Assessment Tool

An Interactive Tool For Measuring the Risk of Invasive Breast Cancer

Risk Calculator

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

Gail Model :
乳がん発症危険率
を算定 (NCI)

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)?

2. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.

3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period?

4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?

5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?

6. Has the woman ever had a breast biopsy?

 - 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?
 - 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?

7. What is the woman's race/ethnicity?

Calculate Risk >

Reminder: The Breast Cancer Risk Assessment Tool was designed for use by health professionals. If you are not a health professional, you are encouraged to discuss these results and your personal risk of breast cancer with your doctor.

Race/Ethnicity:

Assessments for Asian or Pacific Islander women are uncertain and are based on data for white women. Researchers are conducting additional studies, including studies with minority populations, to gather more data and to increase the accuracy of the tool for women in these populations.

5 Year Risk

- This woman (age 40) 8.4%
- Average woman (age 40): 0.6%

Explanation

Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over the next 5 years is 8.4% compared to a risk of 0.6% for a woman of the same age and race/ethnicity from the general U.S. population. This calculation also means that the woman's risk of NOT getting breast cancer over the next 5 years is 91.6%.

Lifetime Risk

- This woman (to age 90): 62.3%
- Average woman (to age 90): 12.4%

Explanation

Based on the information provided (see below), the woman's estimated risk for developing invasive breast cancer over her lifetime (to age 90) is 62.3% compared to a risk of 12.4% for a woman of the same age and race/ethnicity from the general U.S. population.

Estimated cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations

Type of cancer	Estimated lifetime risk in BRCA1 mutation carriers	Estimated lifetime risk in BRCA2 mutation carriers	Lifetime risk in general population
Breast cancer ^[2]	47 to 66 percent*	40 to 57 percent*	12.5 percent
Contralateral breast cancer ^[1]	Up to 65 percent	Up to 50 percent	0.5 to 1 percent per year
Ovarian cancer ^[2]	35 to 46 percent	13 to 23 percent	1.5 percent
Colon cancer ^[1]	Not increased, or increased very slightly	Not increased, or increased very slightly	5 percent
Prostate cancer ^[1]	Elevated (risk unknown)	35 to 40 percent	15 percent
Male breast cancer ^[3]	0.2 to 2.8 percent	3.2 to 12 percent	0.1 percent
Pancreatic cancer ^[1]	<10 percent	<10 percent	1.3 percent

* These ranges represent 95 percent confidence intervals derived from a meta-analysis of 10 individual studies representing both high-risk and population-based cohorts. Many genetic specialists quote a broader range of lifetime risk for breast cancer BRCA1 (55 to 85 percent) and BRCA2 (50 to 85 percent) carriers.

1. Data compiled from Ford, D, et al. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676, Struewing, JP, et al. *N Engl J Med* 1997; 336:1401, Antoniou, A, et al. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117, Brose, MS, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1365, King, MC, et al. *Science* 2003; 302:643, Ford, D, et al. *Lancet* 1994; 343:692, Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1310, Thompson, D, et al. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358, Garber, JE, et al. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:2, and Liedt, A, et al. *J Clin Oncol* 2004; 22:735.

2. Data from: Chen, S, et al. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329.

3. Data from: Tai, YC, et al. *J Natl Inst* 2007; 99:1811.

BRCA1の変異: 卵巣癌、TNが多い。

BRCA2の変異: 若年性乳癌、男性乳癌が多い。BRCA1変異と比べ合併する他臓器癌が多い。

BRCA1/2の変異: 対側乳癌のリスク高い、

BRCA: DNAの修復、転写制御、

乳がんに対する対策（医学的管理）

- 自己検診:18歳から月1回
 - 視触診: 25歳から半年に1回
 - マンモ/超音波:
 - MRI:
- } 25歳から1年に1回

NCCNガイドライン「遺伝的要因／家族歴を有する
高リスク乳がん・卵巣がん症候群」2008年第1版

■海外では、マンモ、超音波、視触診に比べて、MRIは、感度が高いこと報告されている。¹⁾²⁾

- 1) Warner E. et al. *JAMA*,292 (11): 1317-1325, 2004
- 2) Kriege M. et al. *N Eng L Med*, 351(5):427-437, 2004

American Cancer Society Recommendation (2007)

The logo for the journal 'CA' consists of the letters 'C' and 'A' in a bold, purple, sans-serif font. The 'C' is on the left and the 'A' is on the right, both of similar size.

A Cancer Journal for Clinicians

American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to
Mammography
Debbie Saslow, Carla Boetes, Wylie Burke, Steven Harms, Martin O. Leach, Constance D.
Lehman, Elizabeth Morris, Etta Pisano, Mitchell Schnall, Stephen Sener, Robert A. Smith,
Ellen Warner, Martin Yaffe, Kimberly S. Andrews, Christy A. Russell and for the American
Cancer Society Breast Cancer Advisory Group
CA Cancer J Clin 2007;57:75-89
DOI: 10.3322/canjclin.57.2.75

【年1回のMRIを推奨する対象基準】

- BRCA1/2遺伝子のどちらかに変異を持っている
- 第1度近親者が、BRCA1/2遺伝子のどちらかに変異を持っている
- リスクアセスメントのモデルで乳がんのライフタイムリスクが20~25%以上である

温存手術後の同側乳がん発症リスク①

■温存手術と放射線治療を実施した乳がん患者を対象にした調査

BRCA1/2変異ありと家族歴なしを比較（予防的卵巣摘出術した人は除外）

遺伝子変異	症例数	同側乳がん発症数(%)	平均経過観察
BRCA1/2変異あり	104	17 (16.3%)	7.9年
家族歴なし	435	34 (7.8%)	6.7年

* hazard ratio ; 1.94

Pierce LJ et al. Journal of Clinical Oncology 24(16):2437-2443, 2006

■初発乳がんの発症年齢が42歳以下の乳がん患者を対象にした調査

BRCA1/2変異の有無で比較

（タモキシフェン服用、予防的卵巣摘出をした人を除外）

変異の有無	症例数	同側乳がん発症数(%)	経過観察
BRCA1/2変異あり	22	9 (41%)	10年
BRCA1/2変異なし	105	20 (19%)	

1-1b: Haffty BG et al. Lancet 359:1471-1477, 2002

温存手術後の対側乳がん発症リスク②

■BRCA1/2遺伝子変異ありと家族歴なしで比較
(卵巣摘出をしている人を除外)

遺伝子変異	症例数	対側乳がん 発症数	Hazard ratio
BRCA1/2変異あり	160	36	9.57 (P.0001)
家族歴なし	445	12	-

温存手術後の 経過期間	BRCA1/2変異あり (n=160)	家族歴なし (n=445)
5年	16%	1%
10年	34%	4%
15年	45%	9%

Pierce LJ et al. Journal of Clinical Oncology 24(16):2437-2443, 2006

NCCNガイドライン：BRCA1/2変異症例では乳房温存術は相対的禁忌

予防的乳房切除後の乳がん発症

■BRCA1/2遺伝子変異を有する女性を調査対象とし、
予防的乳房切除手術の有無で比較

施術の有無	症例数	乳がん発症率(%)
予防的乳房切除術を受けた	105	2 (1.9%)
予防的乳房切除術を受けなかった	378	184 (48.7%)

Rebbeck TR et al. Journal of Clinical Oncology 22(6):1055-1062, 2004

予防的両側乳房切除術

■ BRCA1/2遺伝子変異がある女性を対象に、予防的両側乳房切除術による乳がん発症リスクへの効果を調査

予防的両側乳房切除術を受けた(case)		予防的両側乳房切除術を受けなかった(control)		平均経過観察	リスク減少率	参照
症例数	乳がん発症数	症例数	乳がん発症数			
76	0	63	8	Case 2.9年 Control 3.0年	-	a
105	2 (1.9%)	378	184 (48.7%)	Case 5.3年 Control 7.5年	約90%	b

a: Meijers-Heijboer H et al. The New England Journal of Medicine 345(3):159-164, 2001

b: Rebbeck TR et al. Journal of Clinical Oncology 22(6):1055-1062, 2004

化学的予防(タモキシフェン)

(既発症者の対側乳がん予防)

- 片側乳がん発症後の対側乳がんの発症リスクの比較 (retrospective study)
- BRCA1/2遺伝子変異がある乳がん既発症者を対象に調査
- タモキシフェン服用は、対側乳がん発症の予防効果があった

遺伝子変異	タモキシフェン服用の有無	対側乳がん発症 (n=285) 対側乳がん発症まで：平均 5.7年	対側乳がん発症なし (n=751) 平均経過観察：7.4年	Odds Ratio
BRCA1 変異あり	なし	204	483	0.50
	あり	24	137	
BRCA2 変異あり	なし	46	83	0.42
	あり	11	48	

Estimated impact of different combinations of options on breast and ovarian cancer risk in women with inherited genetic mutations

Option Combination	Percent Risk Decrease	
	Breast cancer	Ovarian cancer
Prophylactic mastectomy and BSO before age 40	>90	~90
BSO before age 40 and tamoxifen	~85	~95
BSO before age 40 and breast cancer screening	40 to 50	~95
Breast cancer screening and ovarian cancer screening*	0	0

BSO: bilateral salpingoophorectomy.

* Screening does not affect the risk of developing cancer but may affect the risk of dying from the cancer by detecting it early. Screening for ovarian cancer is difficult and has not been shown to affect the risk of dying of ovarian cancer. Breast cancer screening saves lives in women with average risk of breast cancer but has not been studied enough in women with genetic mutations to determine its effect on breast cancer mortality.

BRCA1あるいはBRCA2遺伝子変異をもつ女性に対する 予防治療（乳癌診療ガイドライン 2008）

両側の予防的乳房切除は勧められるか？

推奨グレードC（乳癌発病リスクは減少する。しかし、有効な診断法、治療法、カウンセリングなどが確立されていない日本の現状では、日常診療で勧めるだけの根拠が不十分。

予防的内分泌療法は勧められるか？

推奨グレードC（乳癌発病リスクは減少する。しかし、有効な診断法、治療法、カウンセリングなどが確立されていない日本の現状では、日常診療で勧めるだけの根拠が不十分。

予防的卵巣切除は勧められるか？

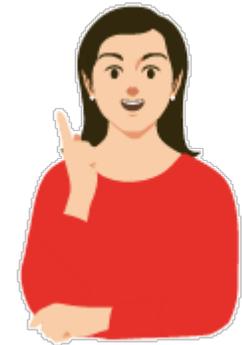
推奨グレードC（乳癌発病リスクは減少する。しかし、有効な診断法、治療法、カウンセリングなどが確立されていない日本の現状では、日常診療で勧めるだけの根拠が不十分。

遺伝カウンセリングとは

遺伝に関する
心配・疑問など



クライアントの
適切な理解と
自律的決定



病歴・家族歴の聴取
本人や血縁者のリスク評価
疾患の情報提供
遺伝・遺伝子について説明
遺伝子検査の情報提供と話し合い
医学的管理の情報提供と話し合い

- ・ハイリスク症例をしっかりと拾い上げフォローし、早期発見により救える命を救いたい。それが私の願いです。