

乳癌の基礎

主に検診～診断について

平成26年3月17日

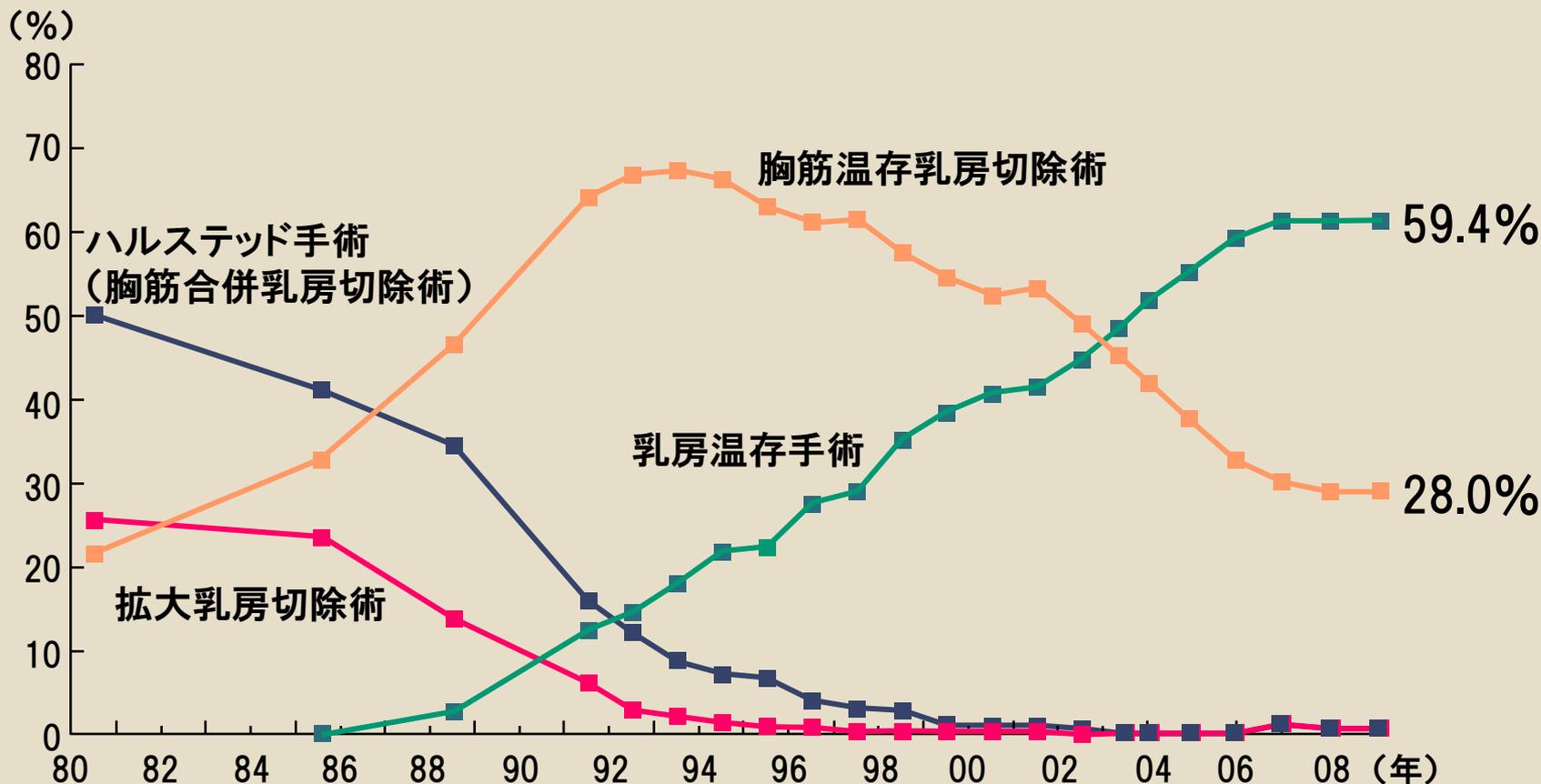
岡山大学乳腺内分泌外科

本後登志江



乳癌の術式施行割合の変遷

日本における乳癌手術は2003年頃乳房温存手術が乳房切除術を上回り、それ以降乳房温存手術が増加傾向にある。



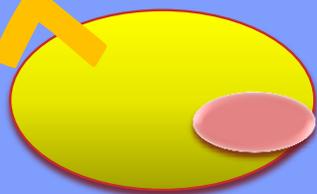
検診

10000人



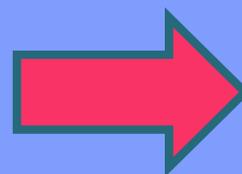
要精査

600人



診断

20人



治療

科学的根拠のあるがん検診

胃がん

胃X線

大腸がん

便潜血 内視鏡検査

肺がん

胸部X線と喀痰細胞診

子宮がん

細胞診

乳がん

視触診とMMG併用

乳がん検診の経緯

- 1987年 第2次老人保健事業により問診と視触診
- 1998年 有効性評価により視触診単独による
乳癌検診は有効性を示す根拠が十分でない。
マンモグラフィ併用検診は死亡率減少効果がある
とする十分な証拠がある。
- 2000年 厚生労働省がマンモグラフィが原則(50歳以上)
併用検診を行う通達
- 2003年 対象を40歳以上 視触診単独検診は廃止

乳癌検診が他の癌検診と大きく異なるのは

精度管理

**日本乳がん検診精度管理中央機構
(マンモグラフィ精度管理中央委員会)**

**マンモグラフィならびに超音波による乳癌検診の
精度管理について検討し管理運営を行う**

マンモグラフィ読影資格認定

超音波講習

癌の語源

癌の語源は洋の東西を問わず乳癌であった。

◆欧米 Carcinoma = ギリシャ語の Karkinos(蟹)

ローマ時代の大医学者ガレノスの乳癌の記載：
“蟹の脚が身体から出るようにcarcinomaでは
血管が本体から四方八方に出ている”



◆日本 癌 = 岩

医学書「合類医学入門」(八尾玄長本1666年刊)
にゆうえきとんこ
“すでに潰れて深く陥り、岩のごときを癌となす
……癌の多くは乳腋豚跨に生ず”



乳癌外科治療の先達

世界で初めて華岡青洲が全身麻酔による乳癌手術を行った。



華岡 青洲

(1760～1835)

な が

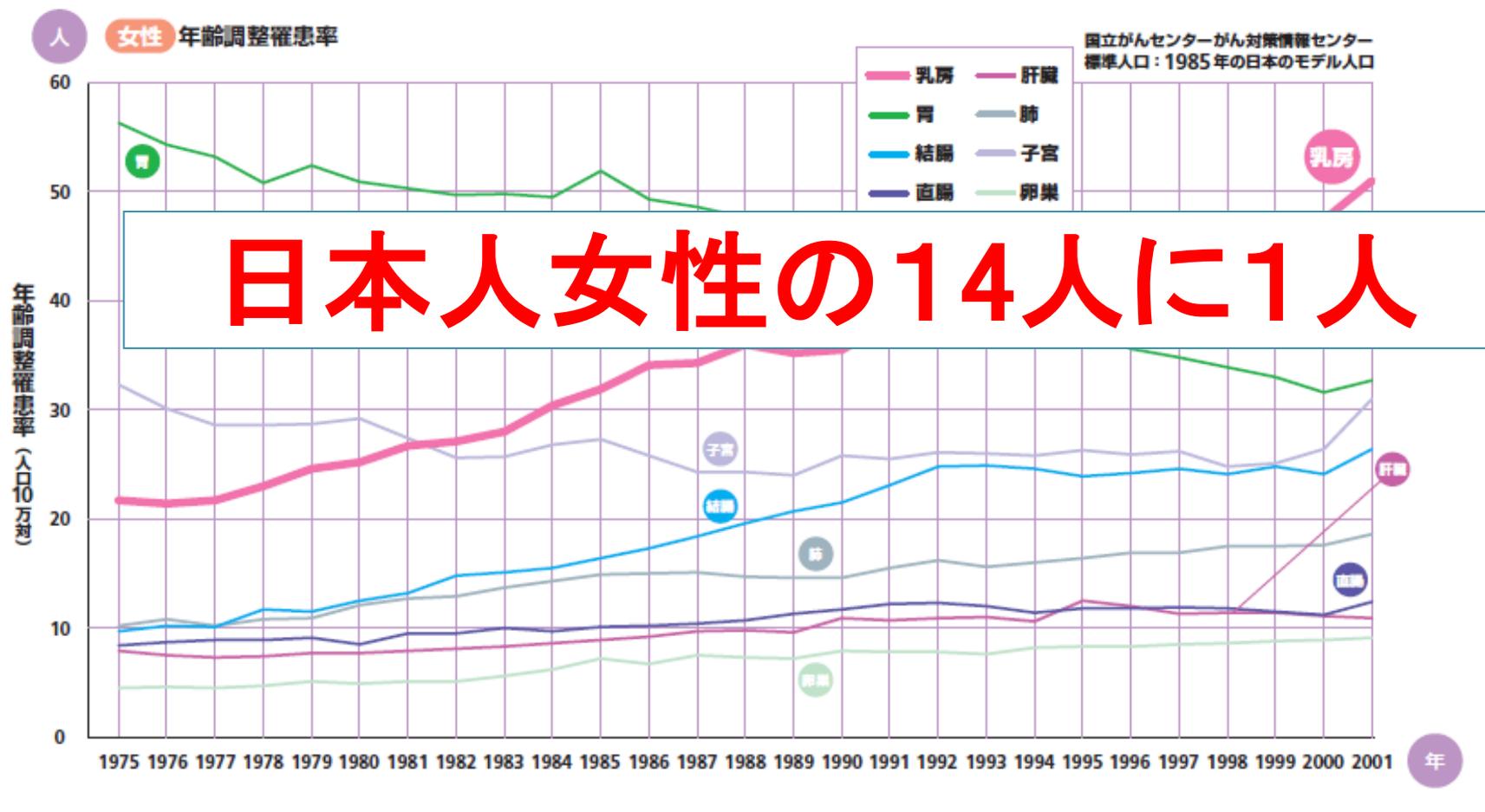
● 紀州那賀の外科医

● 文化元年(1804年10月13日)に、世界で初めて通仙散の内服による全身麻酔下で乳癌摘出を行った。

※10月13日は「麻酔の日」

疫学

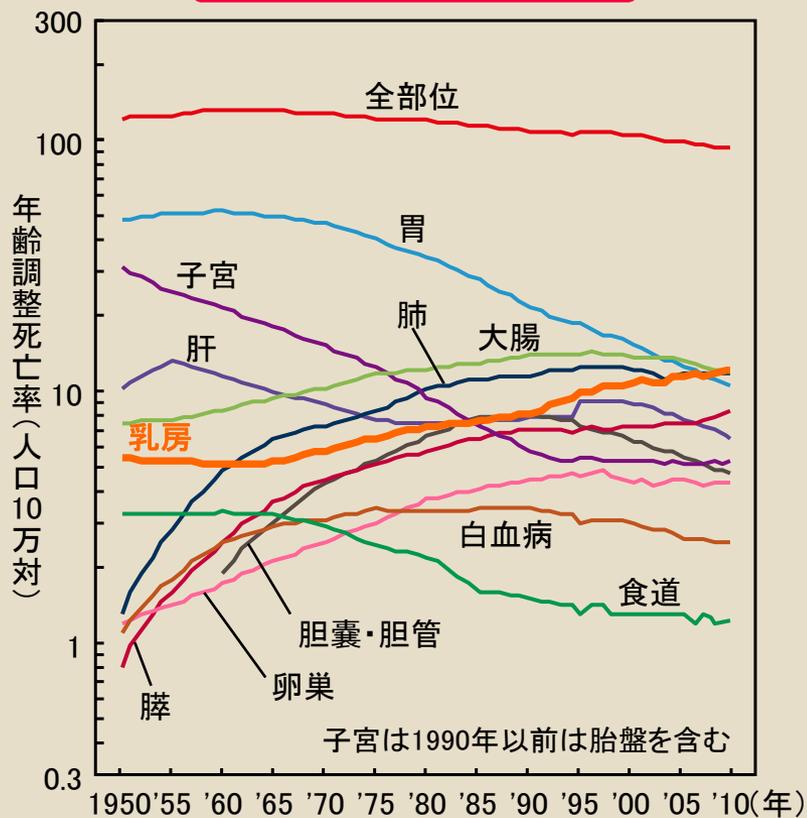
乳癌罹患率



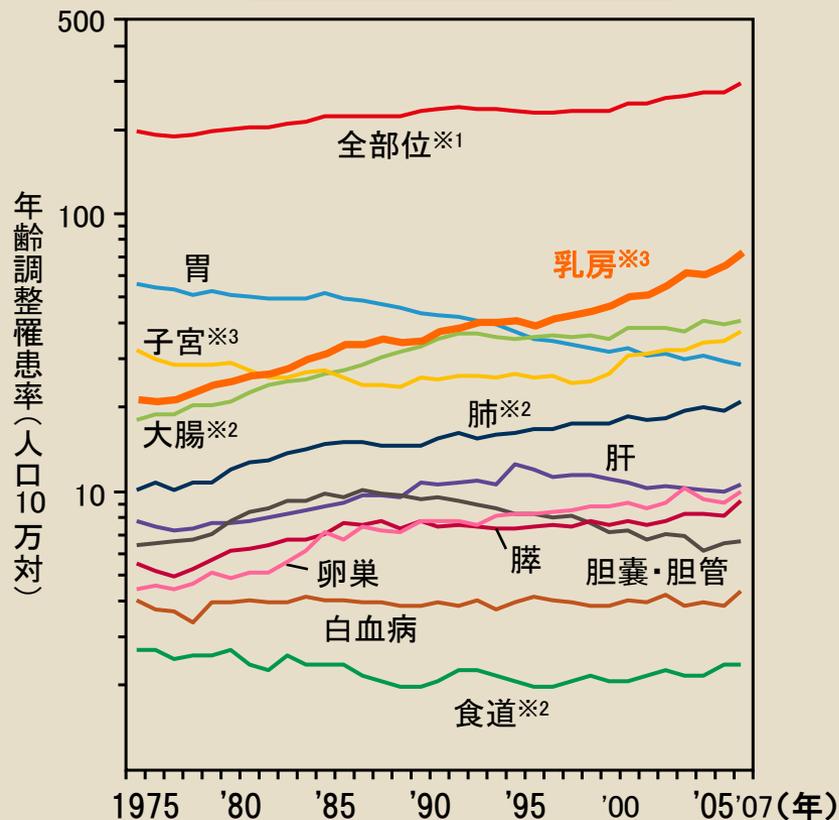
女性における癌の部位別死亡率および 部位別罹患率の推移

他部位と比較して、乳癌の死亡率は増加している。また、乳癌の罹患率は1975年から増加傾向が続いており、女性の癌罹患率では第1位である。

部位別死亡率^{1), 2)}



部位別罹患率³⁾



標準人口は1985年の日本のモデル人口

※1 1975～2002年の上皮内がんは乳房・子宮のみ。2003年以降の上皮内がんは全部位を含む。

※2 上皮内がんを含む集計は2003年以降のみ

※3 乳房と子宮は上皮内がんを含む

1)厚生労働省大臣官房統計情報部編:平成22年人口動態統計

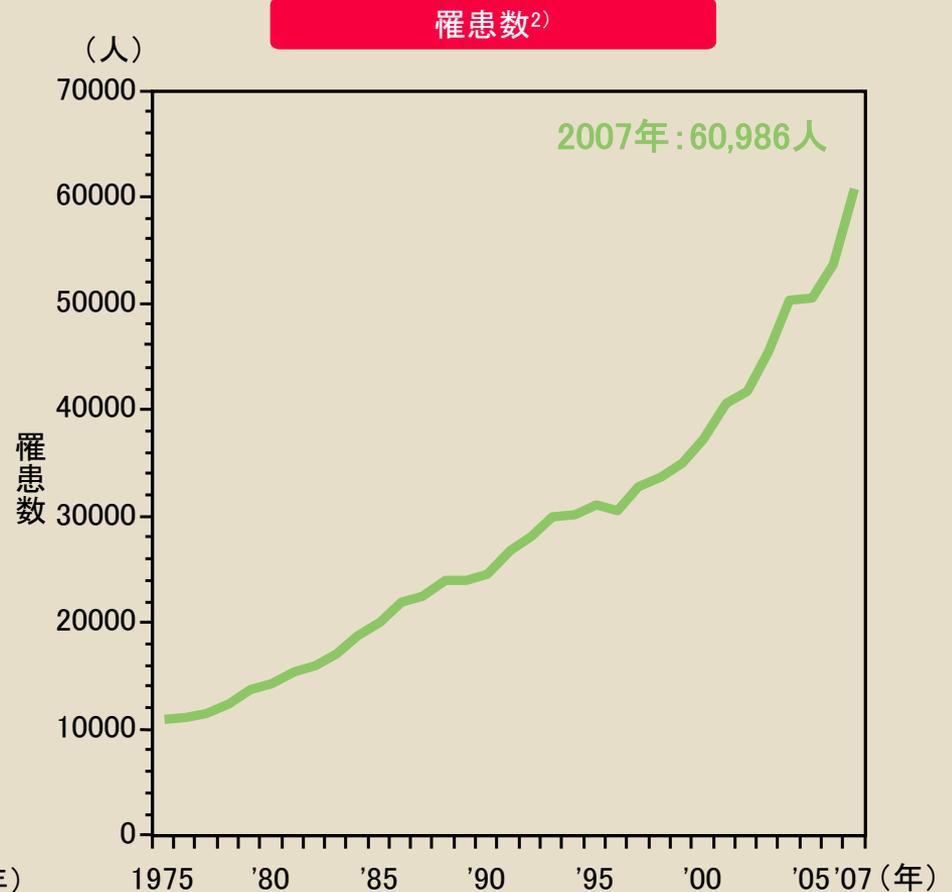
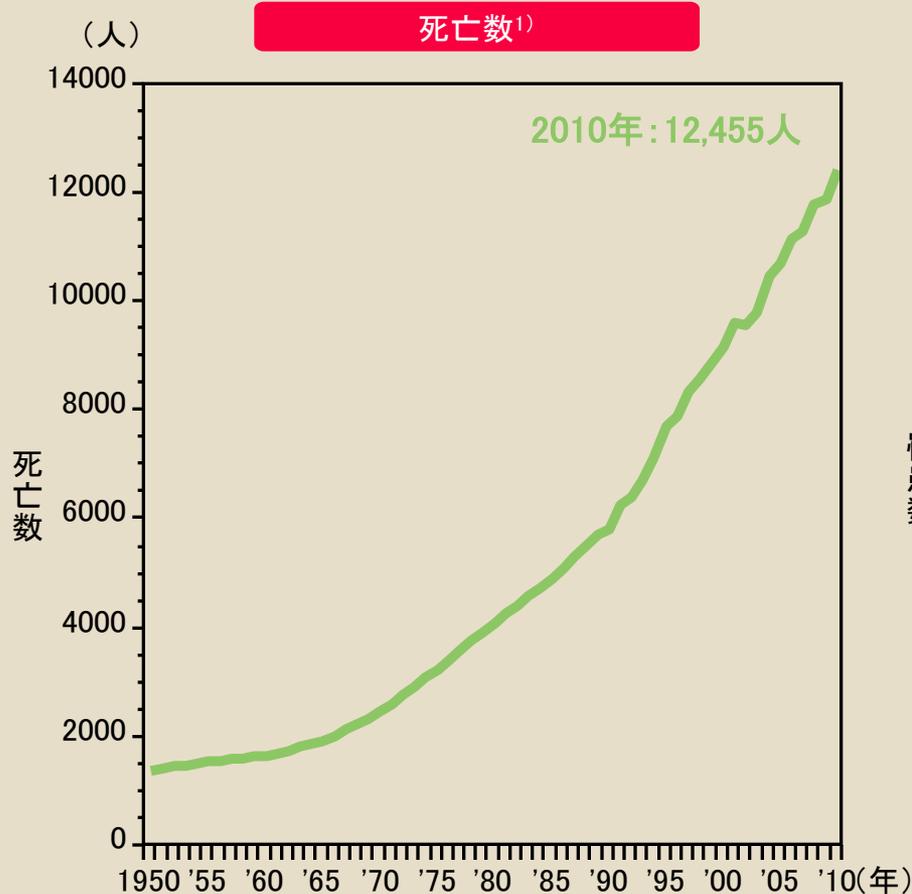
2)がん研究振興財団発行:がんの統計'11, 27-28, 2011

3)国立がん研究センターがん対策情報センター

(<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>)

女性乳癌死亡数・罹患数の推移

女性乳癌の死亡数・罹患率はともに年々増加している。

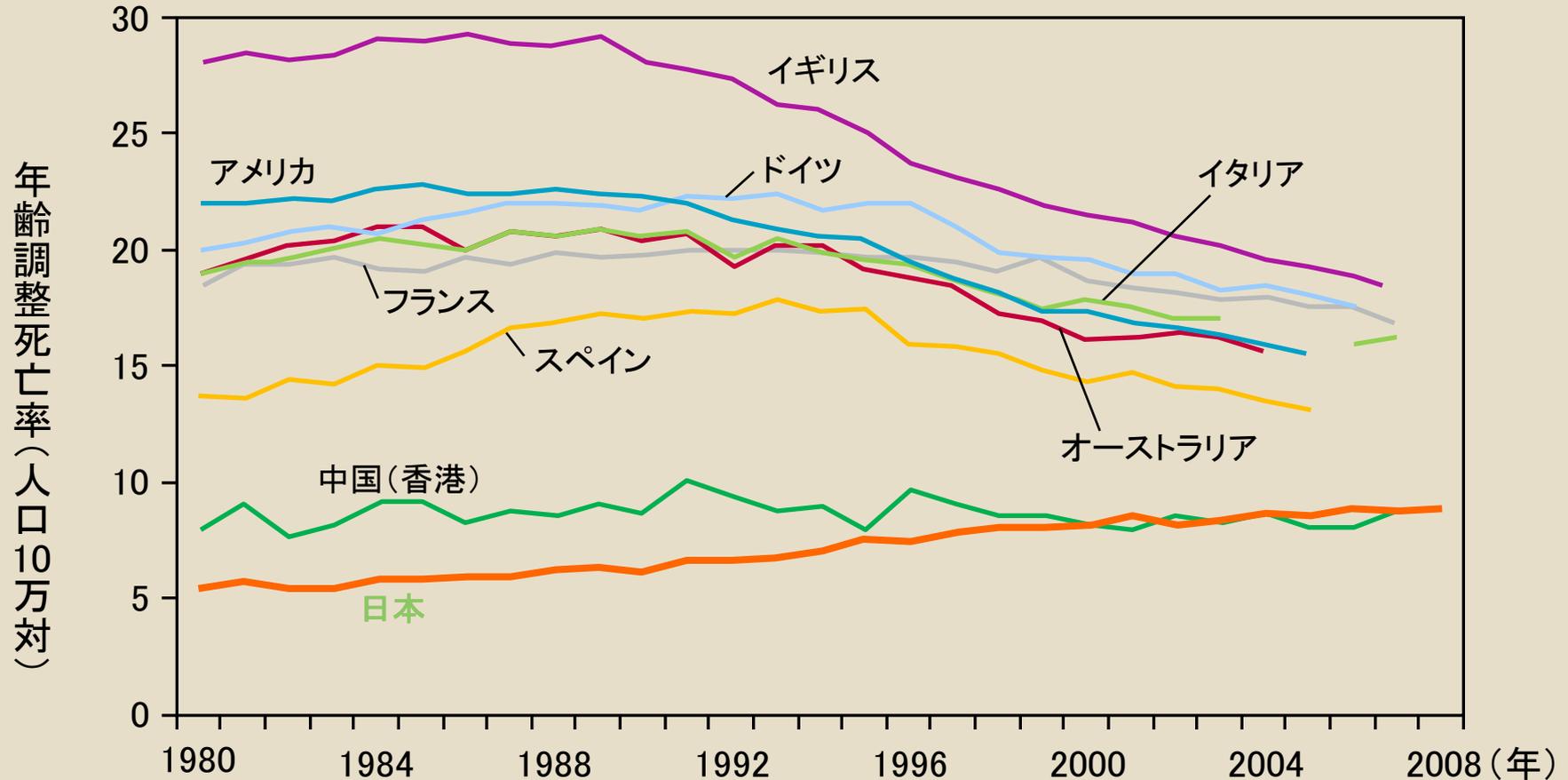


1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編:平成22年人口動態統計

2) 国立がん研究センターがん対策情報センター(<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>)

主要国における女性乳癌の死亡率の動向

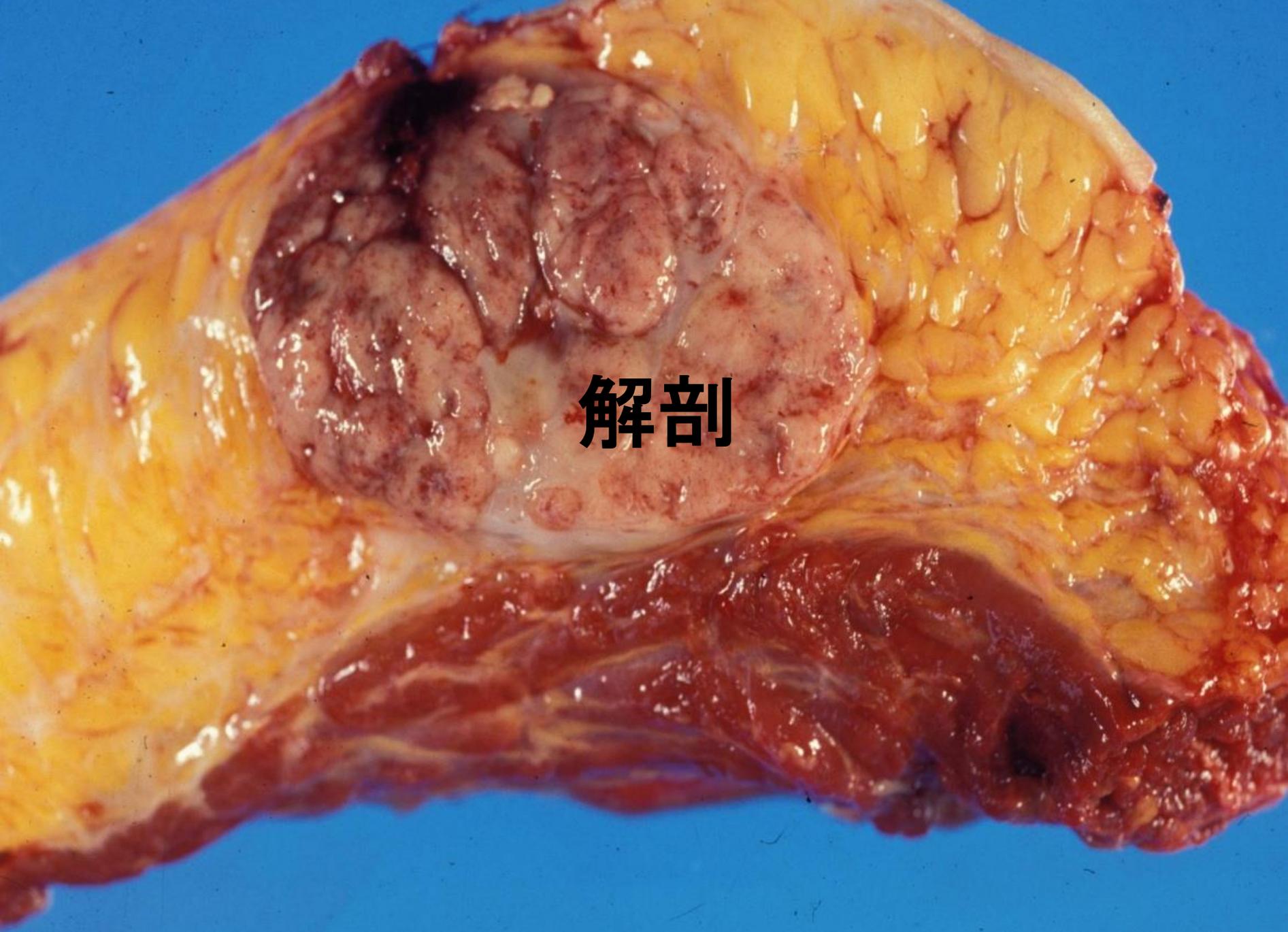
日本の乳癌死亡率は、欧米と比較して少ないものの、他国が減少傾向にあるのに対し、年々増加している。



乳癌のリスクファクター

乳癌の発症には女性ホルモン(エストロゲン)が大きく関連しており、エストロゲンが分泌される期間が長いほど乳癌にかかりやすいといわれている。

- 初経年齢が早い
- 閉経年齢が遅い
- 妊娠回数が少ない
- 初産年齢が遅い
- 授乳経験がない
- 乳癌家族歴がある
- 良性乳腺疾患の既往
- 乳癌の既往
- 閉経後の肥満
- 高身長
- 飲酒習慣
- 野菜・果物の摂取が少ない
- 魚の摂取が少ない
- 運動をしない
- 高齢
- 都市部に住んでいる
- 頻回または高線量の放射線被曝

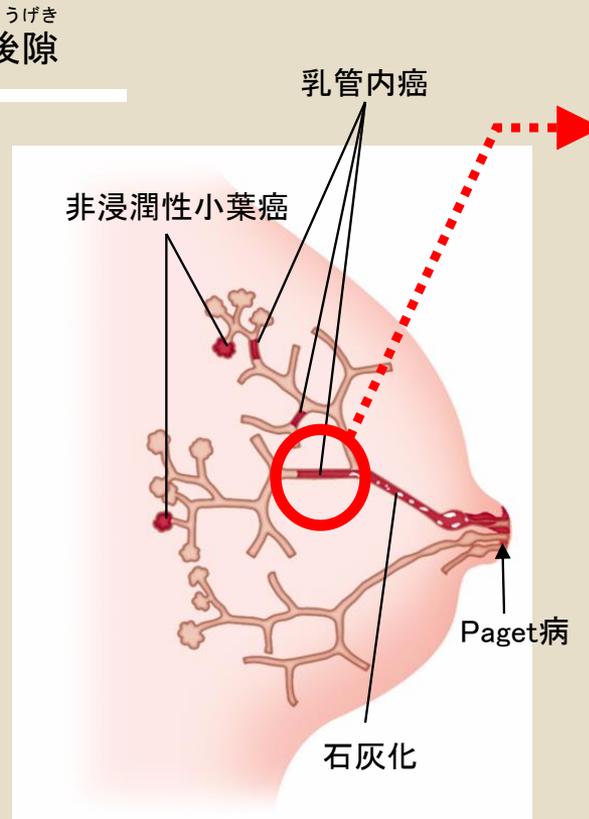
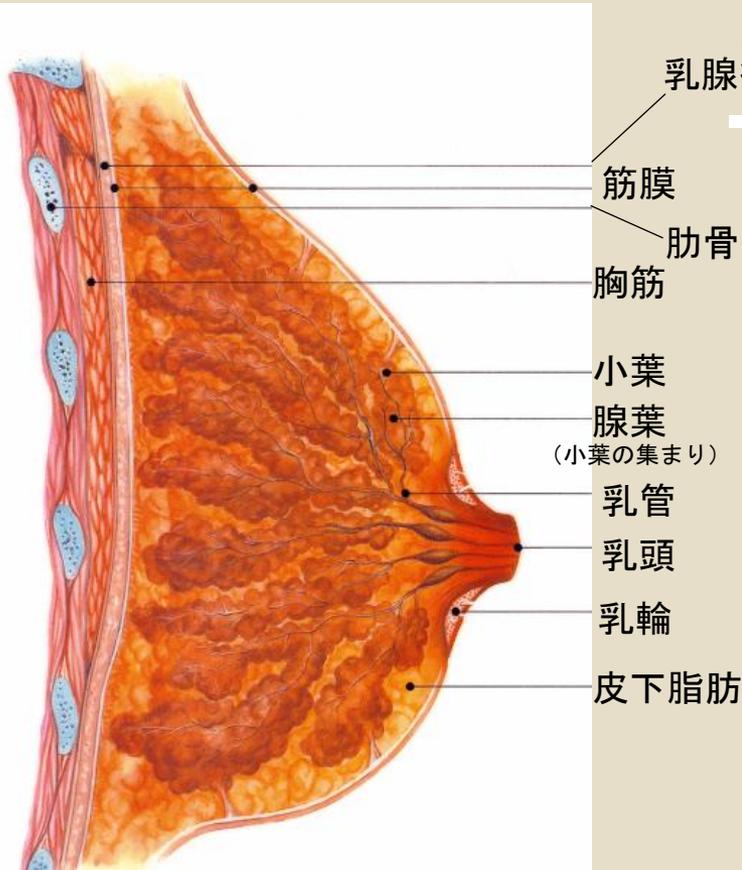


解剖

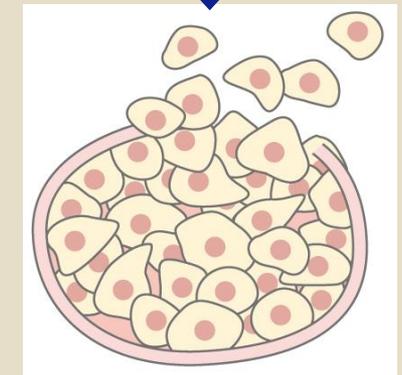
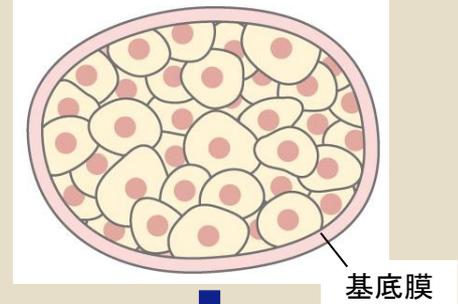


乳房の構造・乳癌の発生部位

乳房は乳腺と脂肪組織などから成る。
乳癌は乳腺を構成している乳管や小葉から発生する。

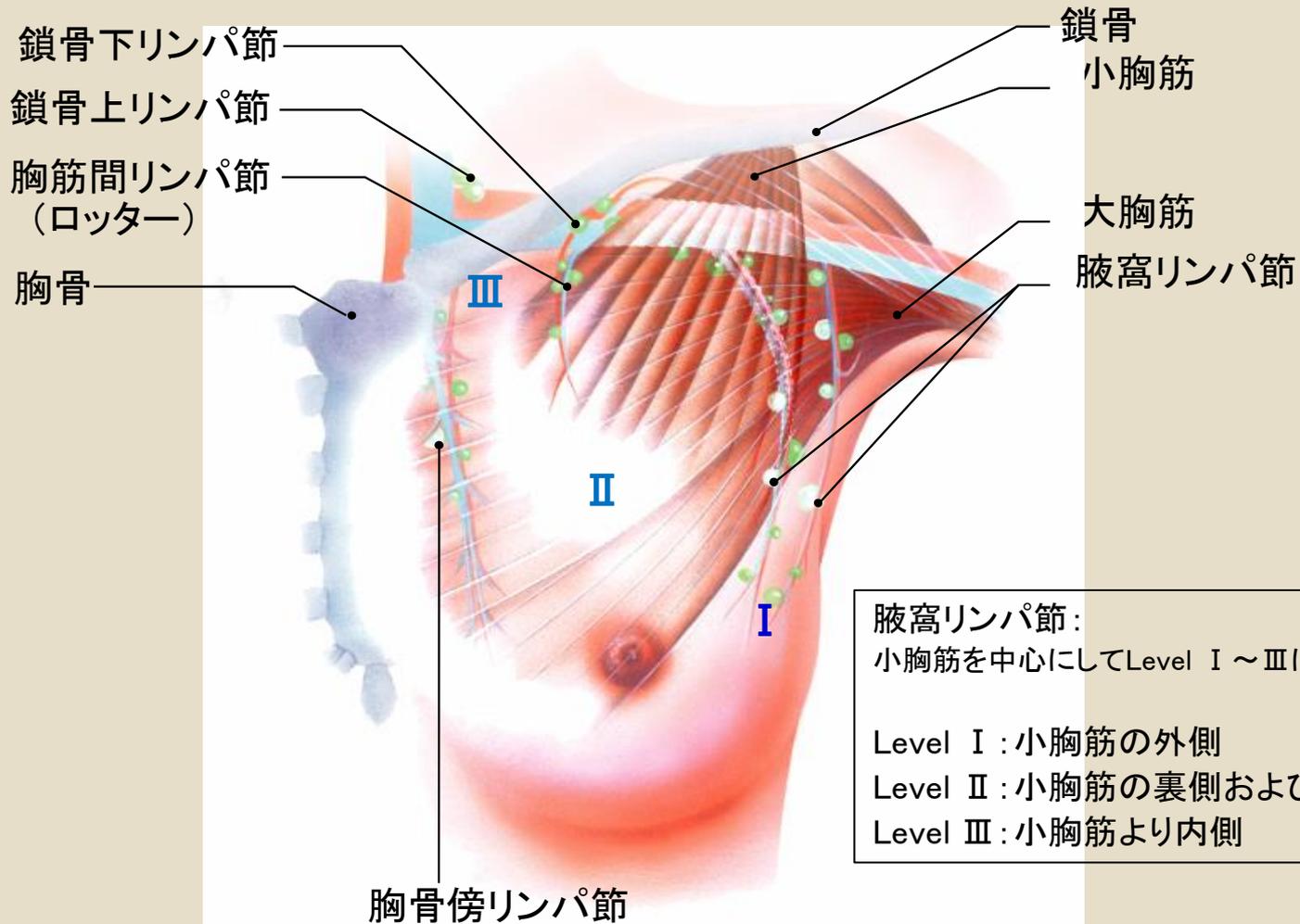


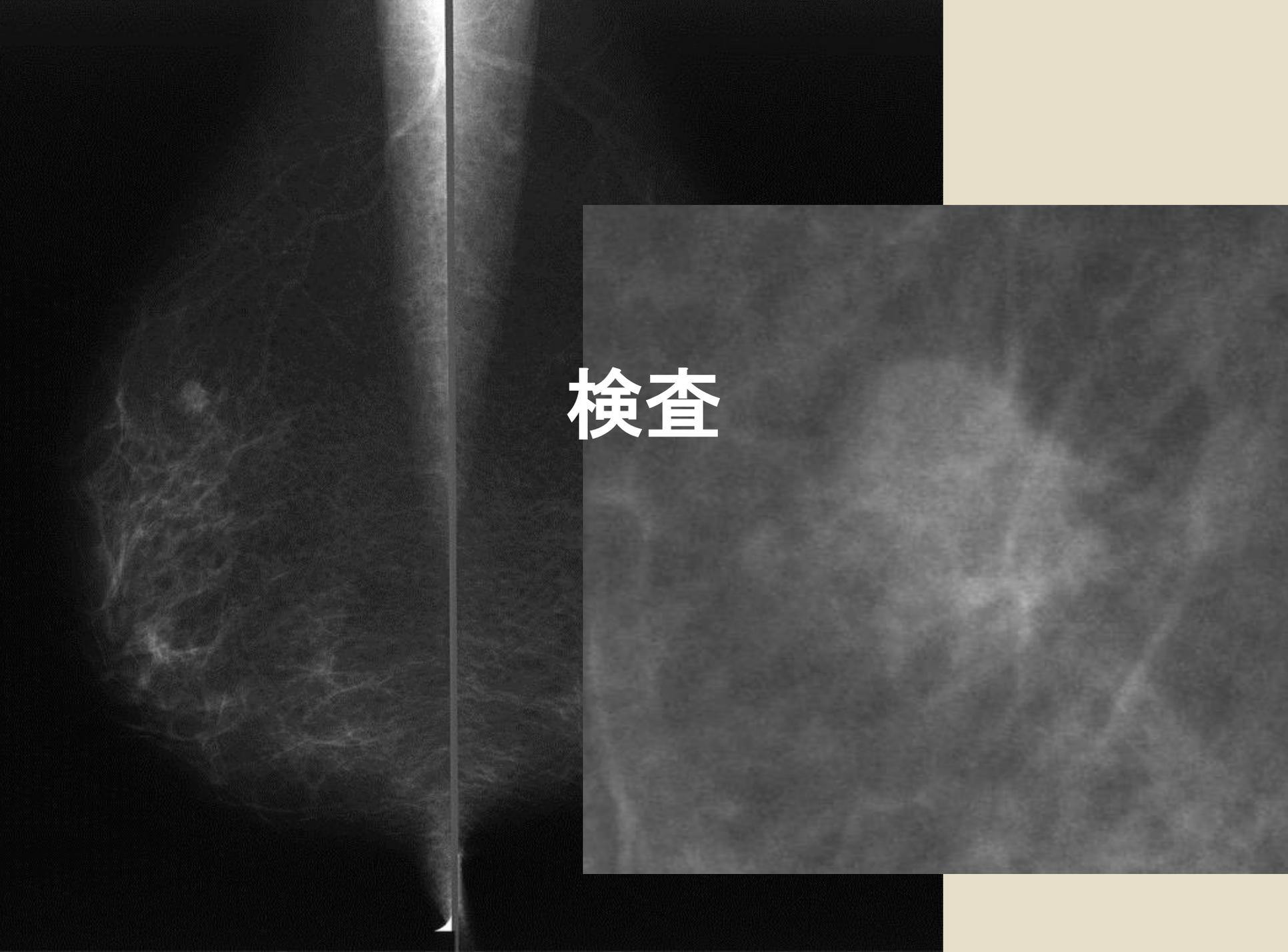
非浸潤性乳癌
癌が乳管や小葉にとどまっている



乳房の解剖

乳房に関わるリンパ節には、腋窩リンパ節、鎖骨上リンパ節、胸骨傍リンパ節などがある。





検査

乳腺疾患診断の手順

1. 視触診
2. マンモグラフィー
3. 超音波検査
4. 細胞診・**組織診**
5. MRI CT

組織生検
(病理診断)

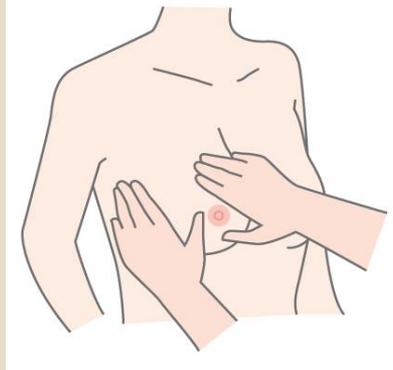
悪性を否定できないもの
診断確定に至らないもの

診断確認のため
針生検

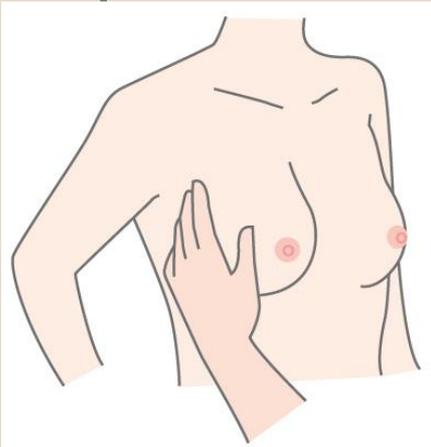
マンモトーム生検(吸引式針生検)
外科的生検(切除生検・切開生検)

視・触診

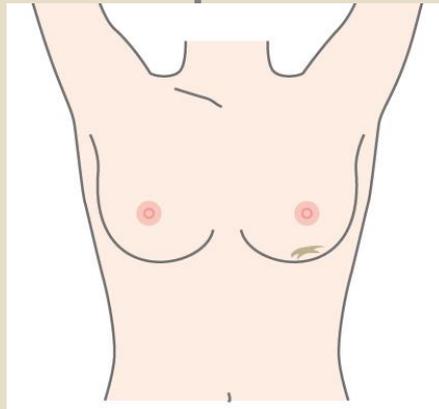
視・触診では、乳房のしこりのほか、乳房の皮膚の変化や乳頭からの異常分泌物などの有無を調べる。



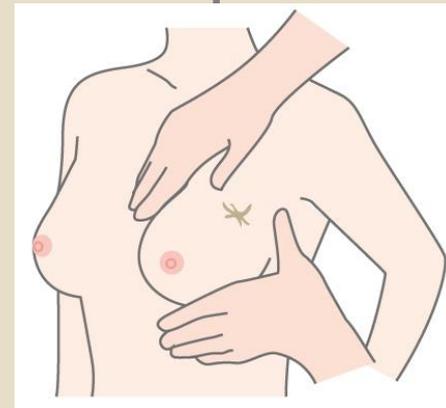
腰に手をあてた状態で、皮膚の微細な変化を観察する



腕を挙げると乳房下面の皮膚にえくぼ様の陥没が生じる



皮膚の微細な変化のある部分を両側から軽くつかむと陥没がはっきりする



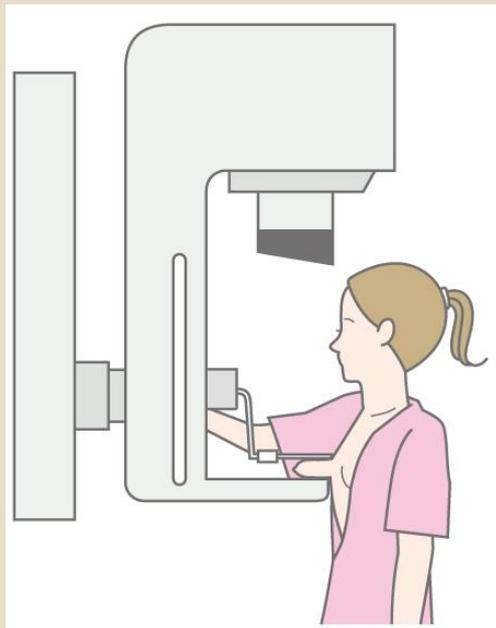
触診で見つかる乳がん

定期的に自己検診している。20ミリ

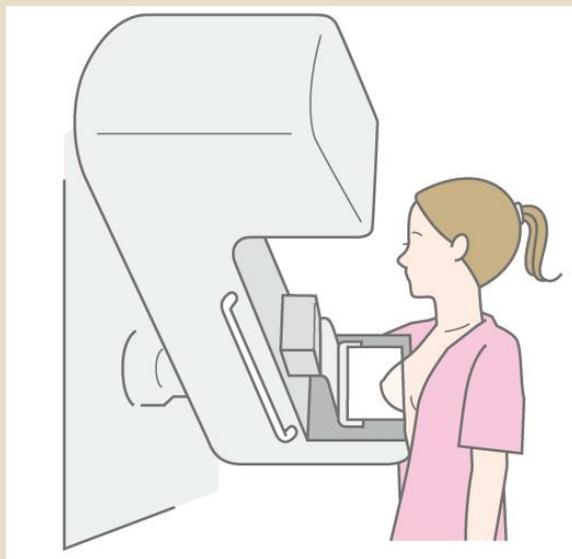
していないもしくはたまにする。28ミリ

マンモグラフィ(MMG)とその特徴

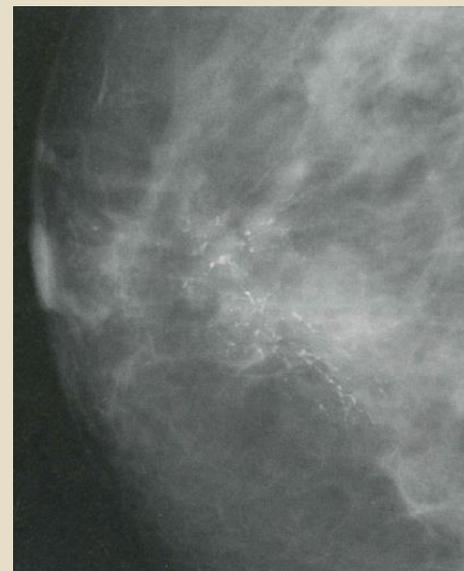
マンモグラフィとは、乳房のX線検査のことである。
触診では触れない小さなしこりや石灰化も発見できる。



頭尾方向撮影(乳房を上下から撮影)

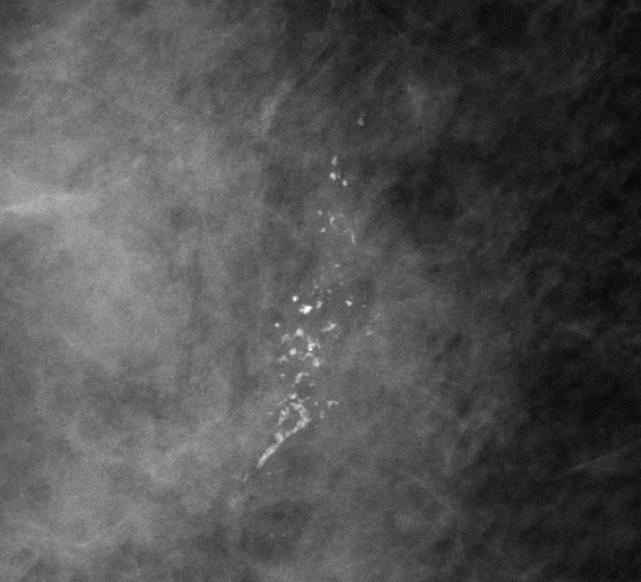


内外斜位方向撮影(乳房を左右から撮影)



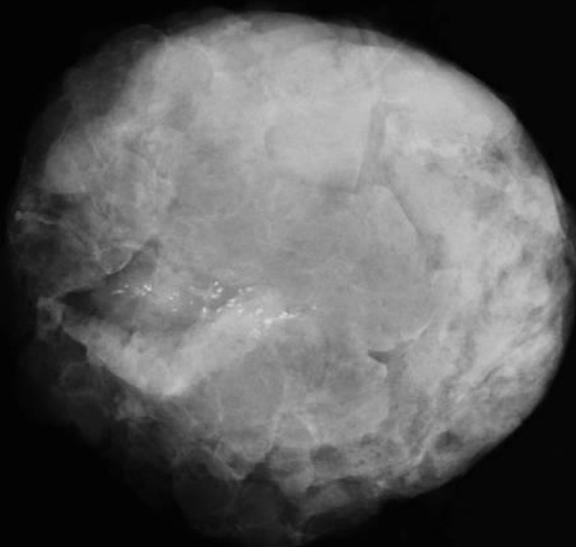
マンモグラフィ画像
石灰化が認められる

- 乳房を上下、左右の2方向からはさんで撮影する
- 良好な画像を得るためには乳房を適度に圧迫する必要がある
- しこりの部分だけを圧迫拡大撮影することもある
- 超音波検査では発見できない石灰化も検知可能である



R X1.5 摘出標本

上
↓

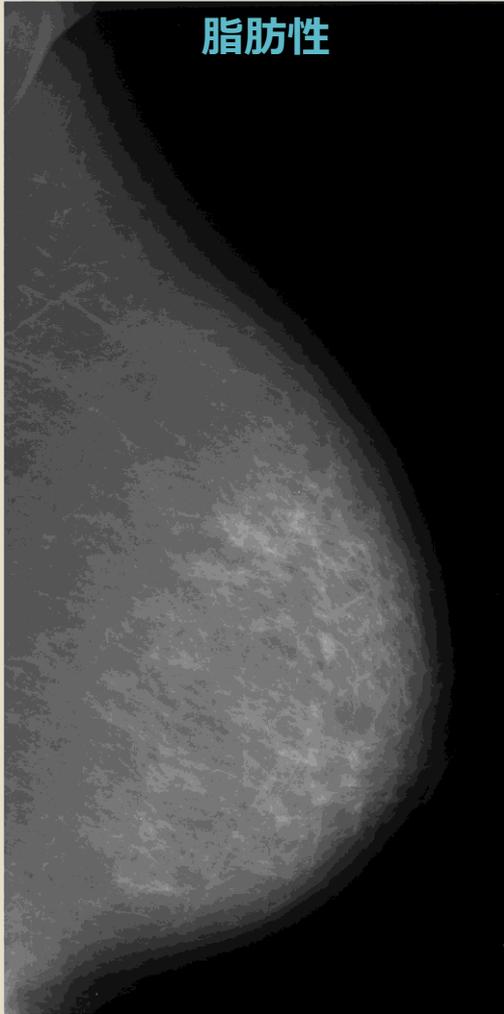


乳頭

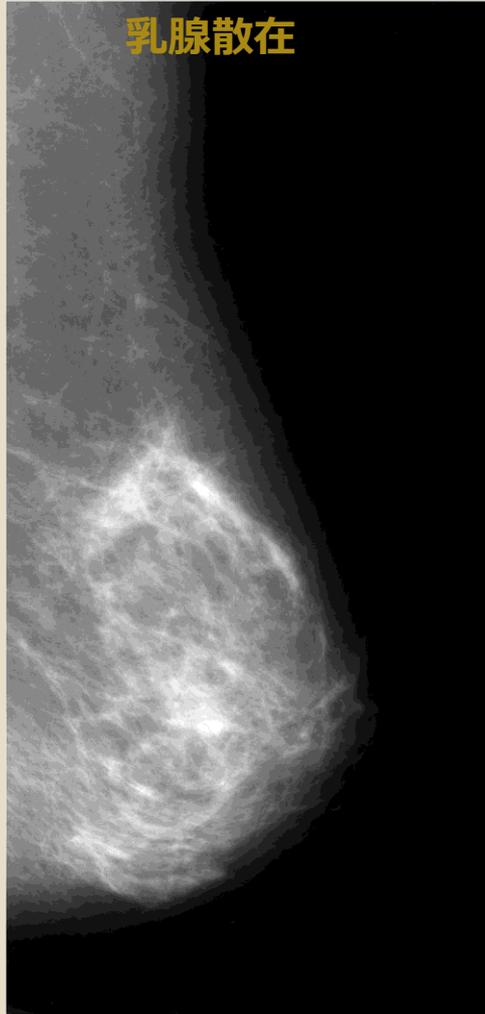


乳房の構成

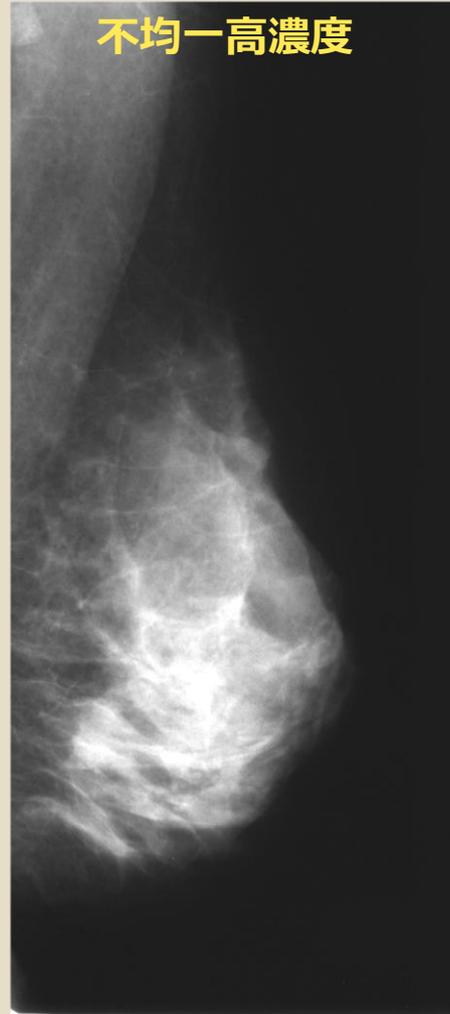
脂肪性



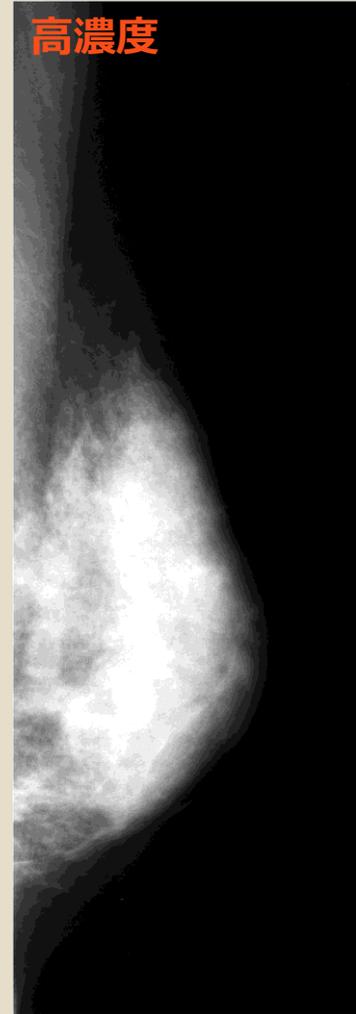
乳腺散在



不均一高濃度

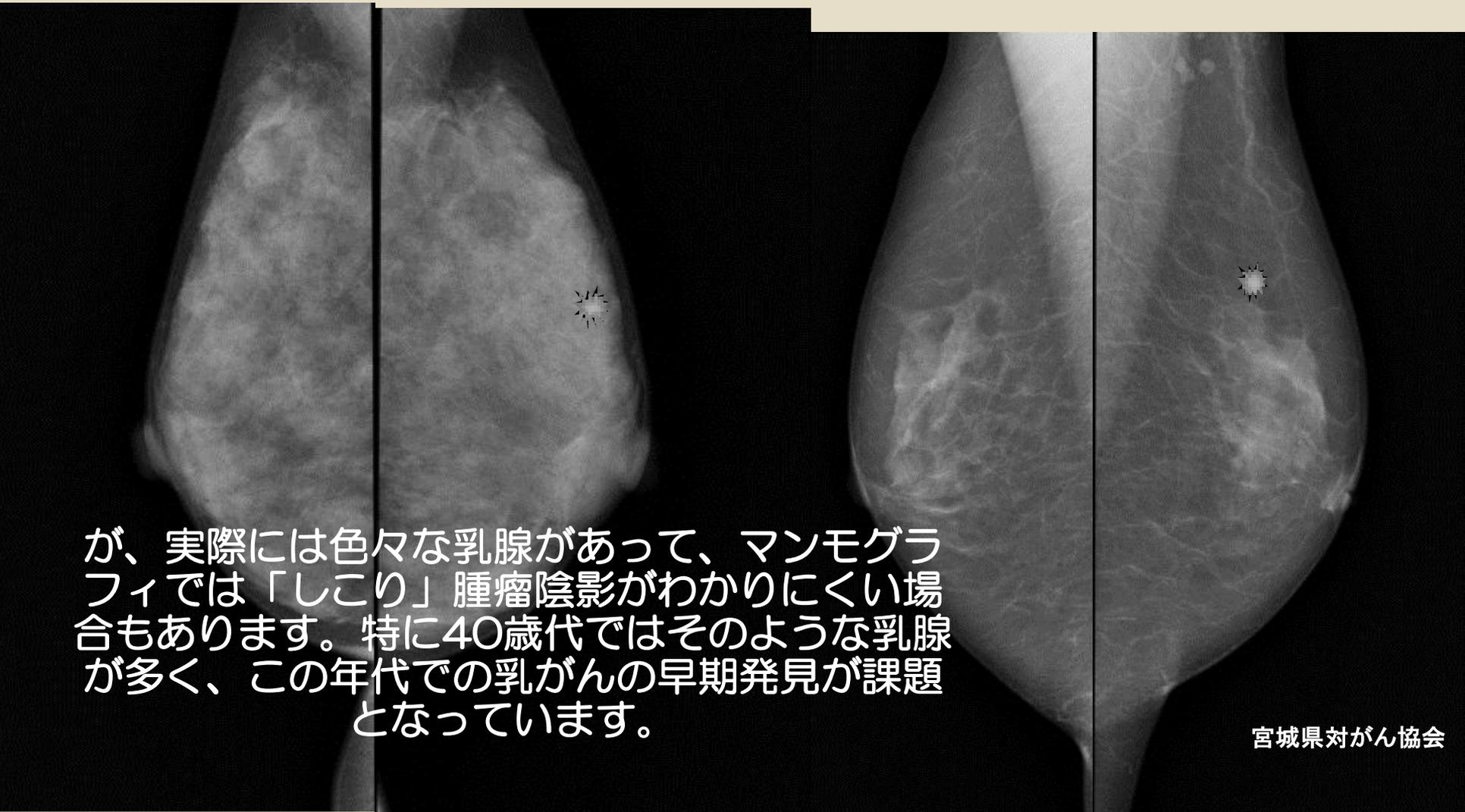


高濃度



同側の等量の乳腺といっても、乳腺実質の量は個人差が大きい

乳がん検診は、現在、マンモグラフィ検査が基本とされています。



が、実際には色々な乳腺があって、マンモグラフィでは「しこり」腫瘍陰影がわかりにくい場合もあります。特に40歳代ではそのような乳腺が多く、この年代での乳がんの早期発見が課題となっています。

宮城県対がん協会

40歳代に多い高濃度乳腺の中では腫瘍陰影は認識しにくい

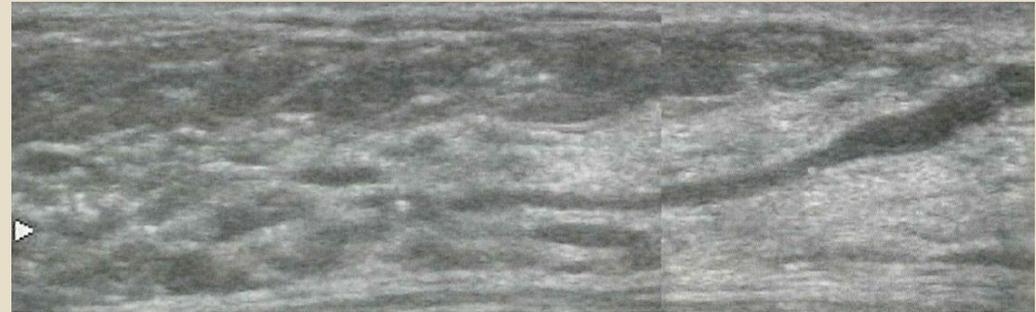
50歳代に多い脂肪性乳腺の中では腫瘍陰影は認識しやすい

乳腺超音波検査装置



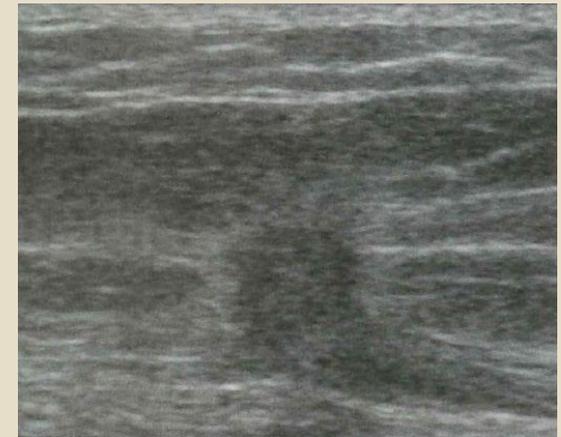
乳房超音波検査(US)とその特徴

超音波検査とは、乳房に超音波を当て、はね返ってくる反射波をとらえて画像化し、しこりを発見する検査である。



多発小嚢胞像

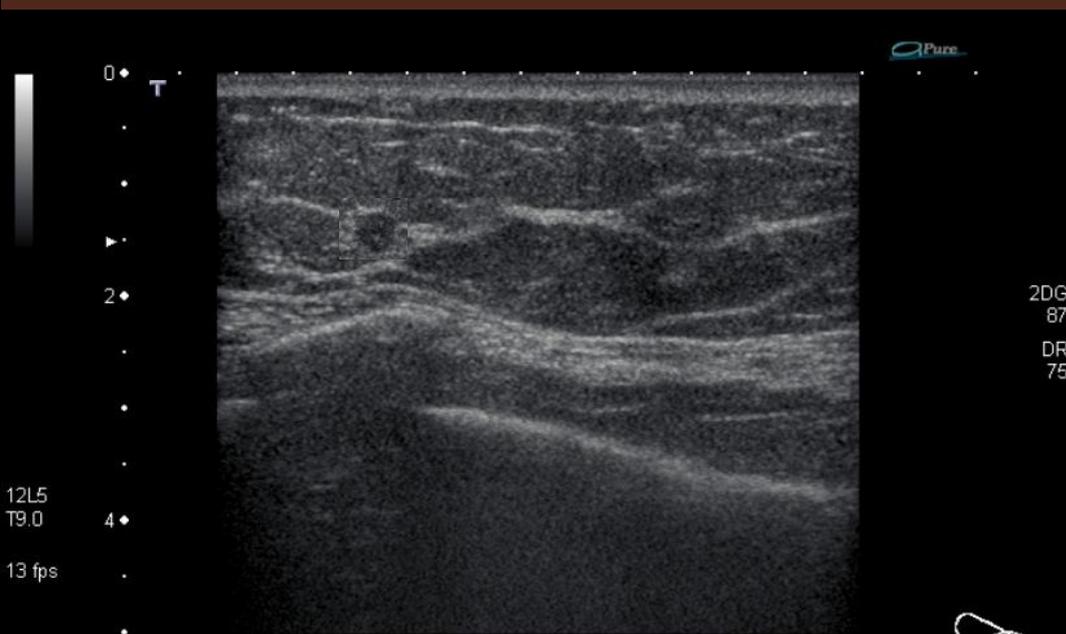
- マンモグラフィ(MMG)に比べ、触診では触れない乳癌の発見にはやや劣るが、小さいしこりも発見でき、しこりの内部の状態を診断するのに優れる
- MMGに比べ、乳腺が密な閉経前女性の乳癌の発見に優れる
- X線被曝の心配がなく、安全かつ容易に繰り返し行える



腫瘤像

そこで、乳腺超音波検査では. . .

乳腺超音波検査では乳腺組織は「白く」、脂肪組織は「黒く」描出され、「しこり」腫瘍形成性病変も一般的に「黒く」描出されるために比較的認識しやすいとされています。



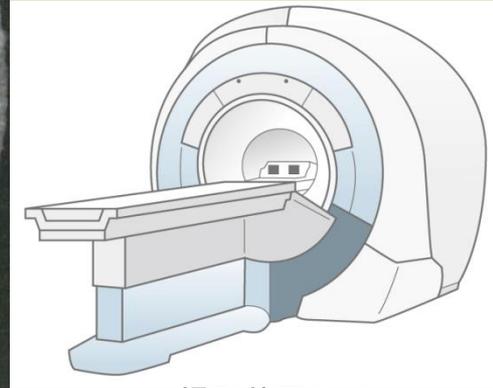
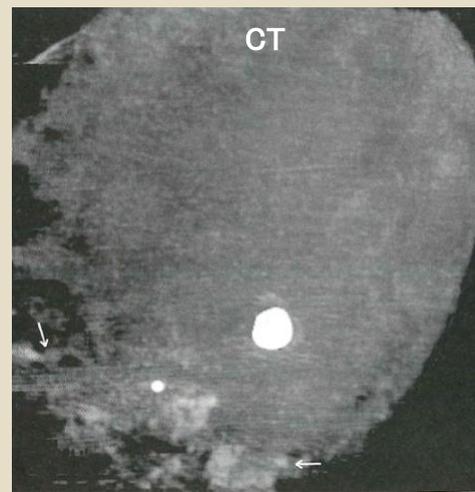
50歳代に多い脂肪性乳腺は超音波検査ではこのようにみえる



40歳代に多い高濃度乳腺は超音波検査ではこのようにみえる

乳癌の拡がり診断(MRI、CT)

MRI検査やCT検査は、手術の前に乳癌の拡がりを確認するために行う。

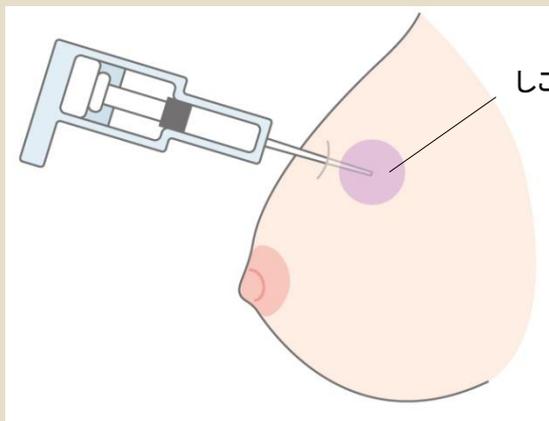


撮影装置 (CT)

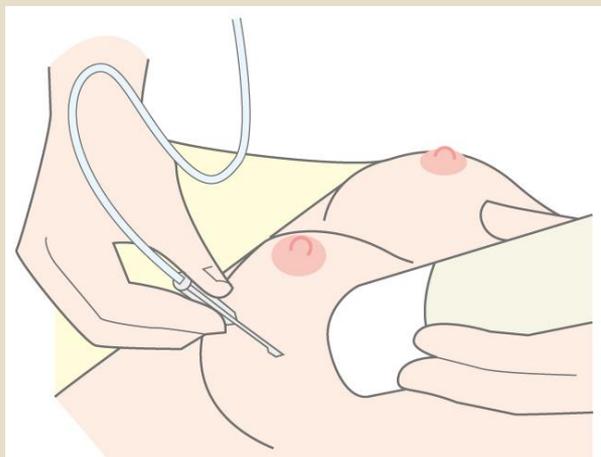
- MRI (磁気共鳴画像法)
 - ◆ 強力な磁場を用いてさまざまな角度から身体の断面を撮影する
 - ◆ X線被曝の心配がない
 - ◆ しこりの位置や拡がり、リンパ節転移の有無が確認でき、切除の場所や範囲の特定に有用
- CT (コンピュータ断層撮影)
 - ◆ コンピュータを用いて身体のあらゆる部位の輪切りの断面を撮影する
 - ◆ MRI同様、しこりの位置や拡がり、リンパ節転移の有無が確認できる
 - ◆ MRIに比べ短時間で検査可能

穿刺吸引細胞診(ABCまたはFNA)とその特徴

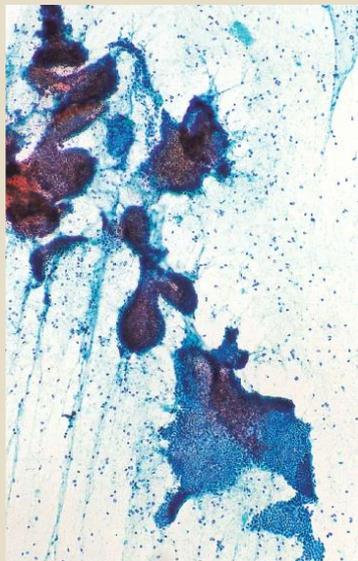
穿刺吸引細胞診とは、しこりに細い針を刺して、注射器で細胞を吸引し、採取したものを顕微鏡で検査する方法である。



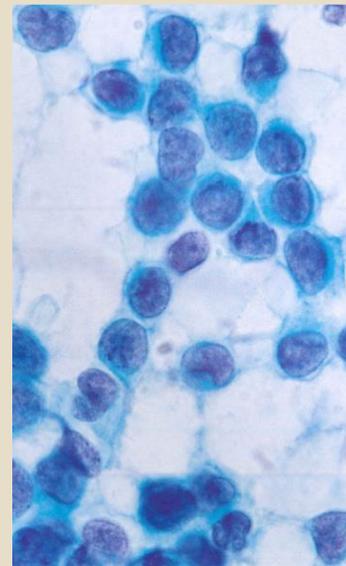
専用の吸引ピストルを用いた細胞吸引採取



超音波ガイド下での細胞採取



線維腺腫
(弱拡大):
シート状および分枝
状細胞集団が双極
裸核を背景に出現。
上皮細胞に2相性が
みられる。

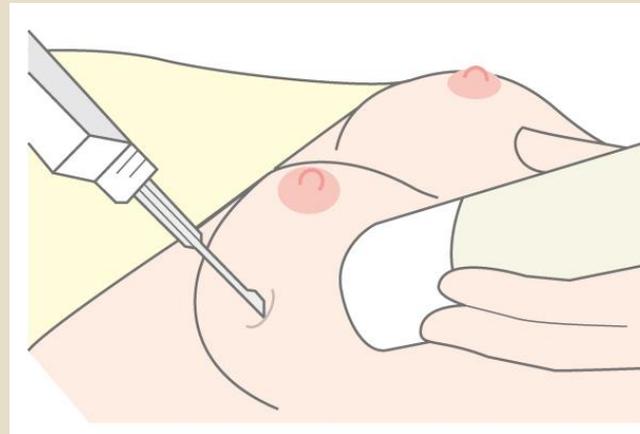
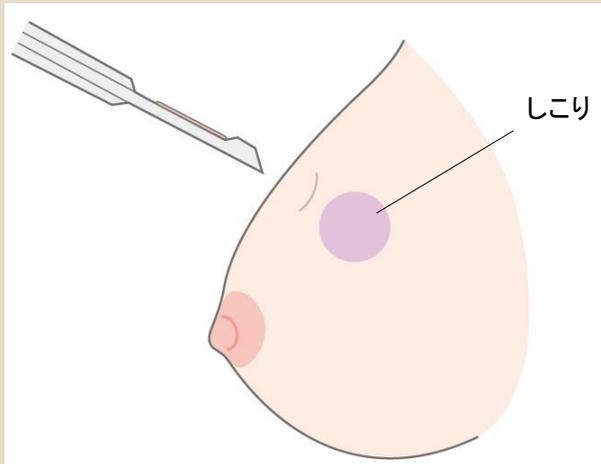


浸潤性小葉癌
(強拡大):
線状(数珠状)
に配列する
小型円形細胞。

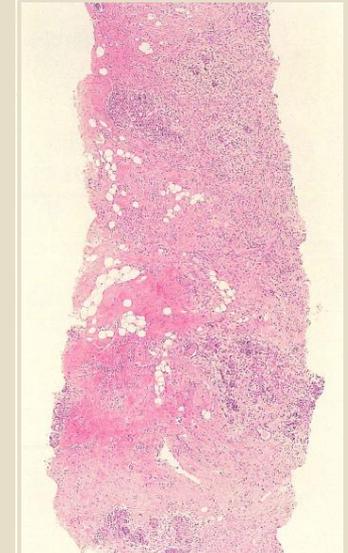
- 侵襲が少なく、手技が簡単だが、診断に必要な細胞量を採取するのが難しい
- 針が細いため麻酔が不要
- 触診では触れないしこりや小さなしこりの場合は、超音波ガイド下での採取が行われる

太針穿刺組織診(CNB)とその特徴

太針穿刺組織診とは、しこりに細胞診より太い針を刺して組織片を採取し、病理組織診断を行う方法である。



超音波ガイド下での採取



組織標本の観察

- マンモグラフィや超音波検査でしこりを認める病変の生検に用いられる
- 穿刺吸引細胞診に比べて診断精度が高い
- 超音波ガイド下で行い、確実に腫瘍に穿刺していることを確認する
- 組織診以外にER、PgR、HER2などを同時に検査するために、通常3回の穿刺を行う

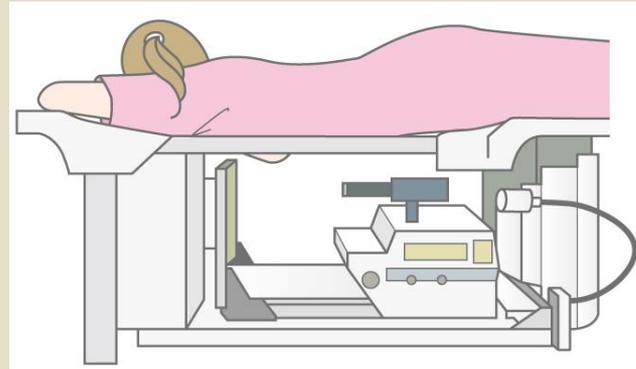
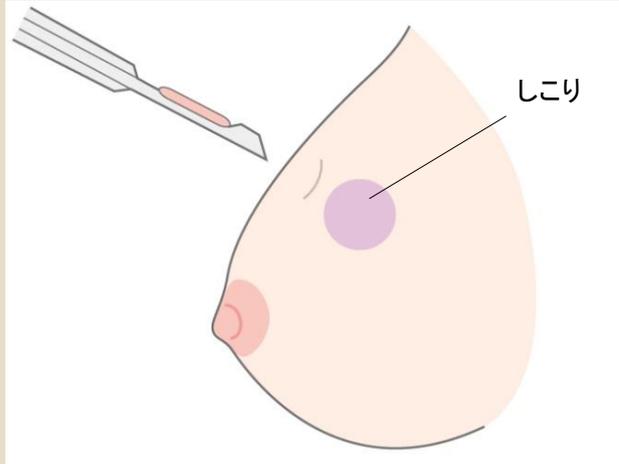
ER: エストロゲン受容体
PgR: プロゲステロン受容体

STマンモトーム生検



マンモトーム生検とその特徴

マンモトーム生検とは、三次元マンモグラフィ(MMG)または超音波ガイド下で使用する乳房専用の吸引式針生検システムのことである。



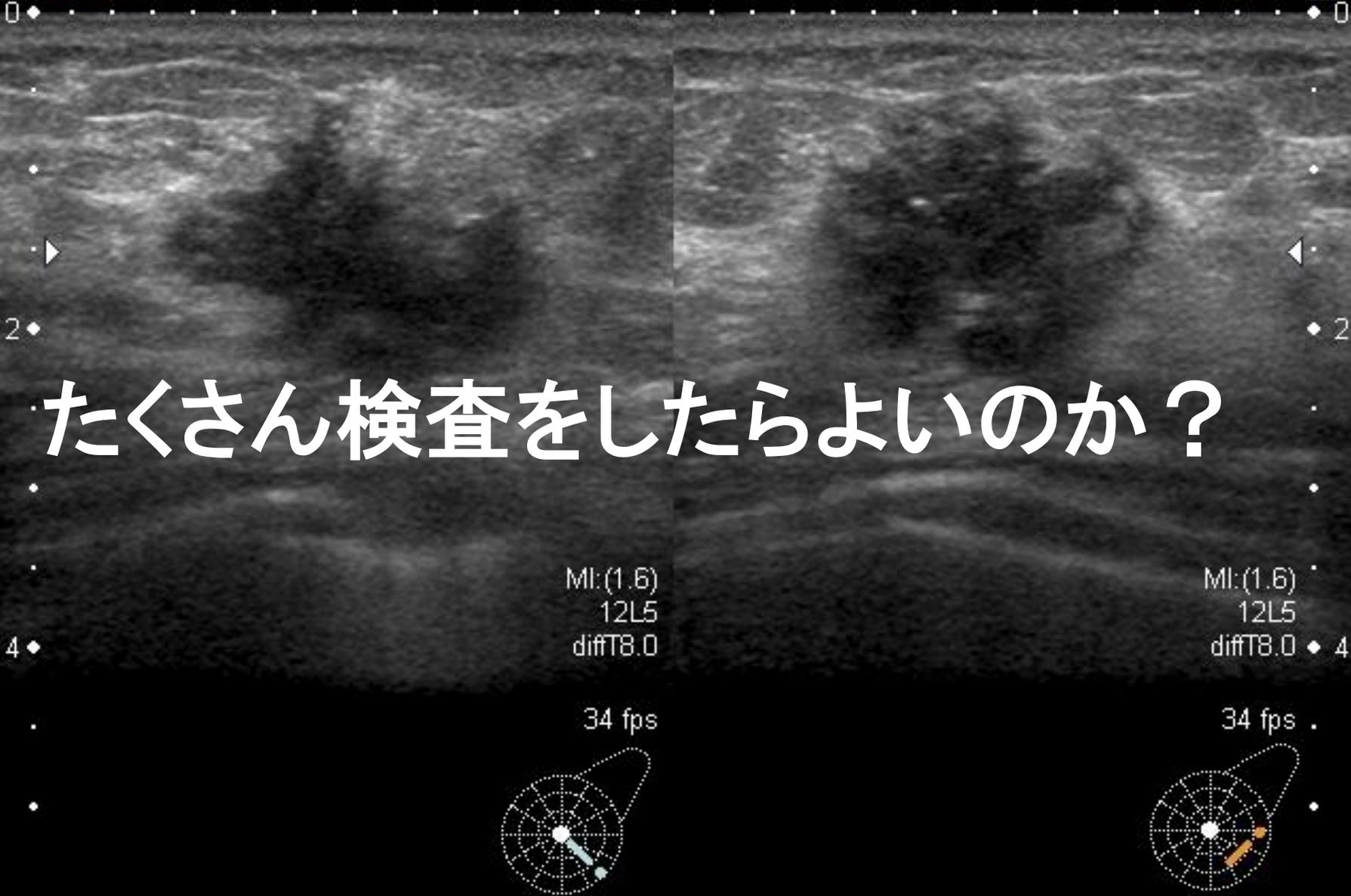
針の太さと採取できる組織量(イメージ)

三次元MMGガイド下のマンモトーム生検

- 1回の穿刺で、複数の大きな組織を採取することができ、診断が付きにくい微小病変の生検を確実に行うことが可能である
- 三次元MMGガイド下のマンモトームは、触診や超音波で発見できない病変(主に良悪の判定に迷う微細石灰化)の組織診断に有用である



エコーガイド下マンモトーム生検の標本撮影



たくさん検査をしたらよいのか？

2DG
85
DR
65

MI:(1.6)
12L5
diffT8.0

MI:(1.6)
12L5
diffT8.0

34 fps

34 fps

対策検診

任意検診

例

集団検診

個人ドック

対象集団の死亡率
を下げる

個人の死亡率
を下げる

対象

集団

個人

MMG

推奨

推奨

超音波

推奨されない

効果不明

視触診
のみ

推奨されない

推奨されない

がん検診の利益と不利益(Benefits and Harms)

1)利益 Benefit(outcome)乳癌で死なないこと

- 死亡率減少効果(reduce breast cancer mortality)

2)不利益 Harm

- 放射線被曝(Radiation exposure)
- 疼痛(Pain)
- 精神的影響、不安(Psychological response, Anxiety)
- 偽陽性 (false positive MMG)
 - 精査(detailed examination)
 - 追加画像診断(additional imaging)
 - 生検 (biopsy)
- 過剰診断 (over diagnosis)

乳癌検診の不利益:MMG検診偽陽性例の実態調査より
乳癌検診学会: 笠原善郎、辻一郎、大内憲明、東野英利子、
横江隆夫、苛原 稔、丹黒 章

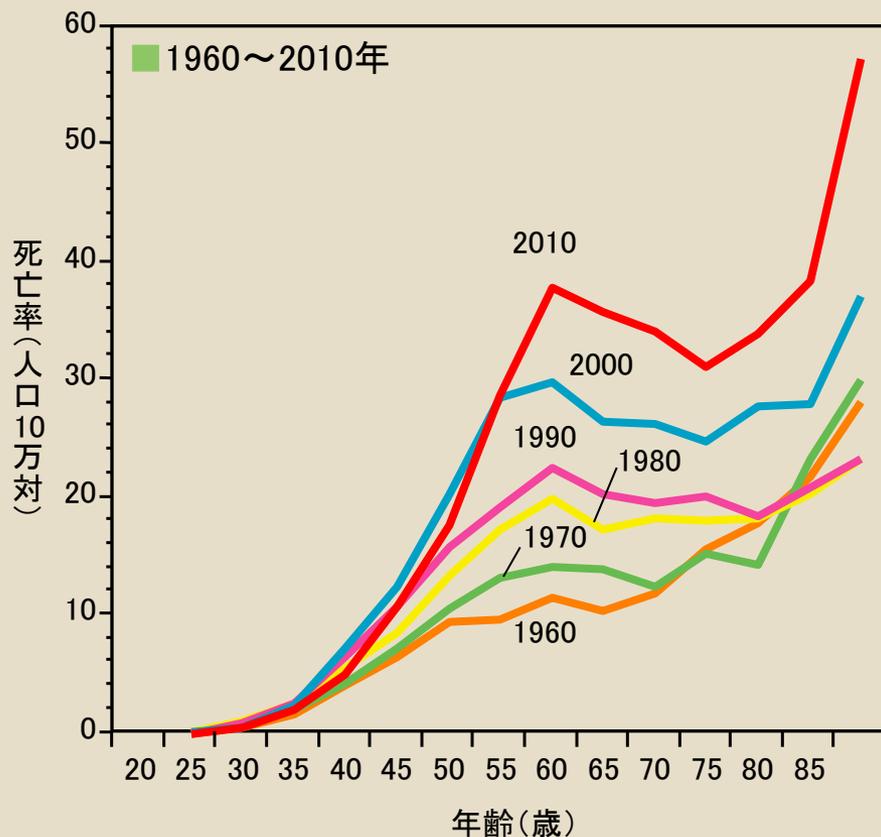
癌部位別・年齢階級別の死亡原因(女性)

	30代(1478)		40代(4046)		50代(13337)		60代(21328)	
	前半	後半	前半	後半	前半	後半	前半	後半
第1位	乳	乳	乳	乳	乳	乳	乳	肺
第2位	胃	子宮	胃	胃	大腸	大腸	大腸	大腸
第3位	子宮	胃	子宮	大腸	胃	胃	肺	胃
第4位	大腸	大腸	大腸	子宮	卵巣	肺	胃	乳

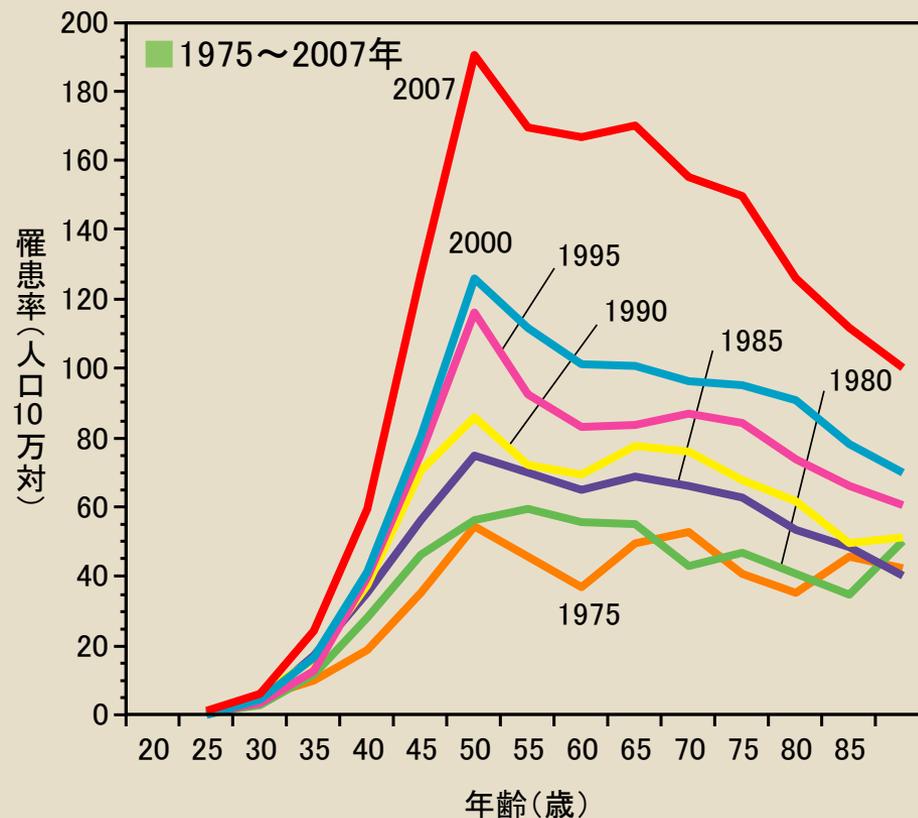
女性乳癌の年齢別死亡率・年齢別罹患率

女性乳癌の死亡率は60歳代の増加が目立つ。
一方、罹患率は45～50歳で大きく増加している。

年齢別死亡率¹⁾



年齢別罹患率²⁾



1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編:平成22年人口動態統計

2) 国立がん研究センターがん対策情報センター(<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>)

マンモグラフィ検診の不利益

過剰診断

検診の擬陽性ではなく、治療しなくても生命予後に影響がない乳癌を発見し治療すること。

ガイドラインより

視触診は検者個人の能力により精度が著しく異なり、マススクリーニングとしての精度管理が難しい。

ヨーロッパ諸国では従来マンモグラフィ単独検診が行われており、国として乳癌死亡の低減効果が認められている。現在日本でも触診医不足を背景に、対策検診においてマンモグラフィ単独検診がおこなわれている自治体が増えている。

30歳代については、現在のところ、検診による乳癌の死亡率低減効果について、根拠となるような研究や報告がなされていない。

C1 超音波による乳癌検診を勧められる十分な根拠は現時点ではまだない

乳癌検診において、マンモグラフィは死亡率低減効果が確認された有効な検診法であるが、高濃度乳房や若年者に対する有効性は相対的に低いといわざるを得ない。高濃度乳腺への対策のひとつとして、乳癌検診に超音波を用いる方法が試みられている。

現在、超音波検査は有効性の根拠がなく、対策型検診としては推奨されない。高濃度乳房や若年性に対するマンモグラフィ検診の補助手段として有用であり任意型検診としての活用が期待されるが、高い要精検率等の不利益に関して受診者への説明が必要である。

- 1. 各種検査法の評価結果

- 1) 視触診

- 視触診単独による乳がん検診を評価した無作為化比較対照試験は現在までありません。わが国で行われた症例対照研究では、乳がん死亡の減少は認められませんでした。したがって、**現在のところ、検診による乳がんの死亡率減少効果がないとする相応の根拠があるとされています。**

- 2) マンモグラフィー

- マンモグラフィーの無作為化比較対照試験はわが国では行われていませんが、1960年代以来、米国をはじめとしていくつかの国で行われてきました。

平成13年の久道班報告書では、50歳以上では死亡率減少効果が平均で23%と、統計的有意であり、また40～49歳では平均16%であったとしています。

- 3) 超音波検査

- 超音波検査は、乳がんの**臨床**において有用な検査ですが、現在のところ、超音波検診による乳がんの死亡率減少効果について根拠となる報告はなされていません。

1. 検診方法

マンモグラフィによる検診を原則とする。

その精度を補完するために、当分の間は視触診も併せて実施することとする。

2. 検診対象年齢

40歳代以上とする。

30歳代の視触診単独検診及び超音波検診については、今後引き続き調査・研究を進める必要がある。

⇒2007年、40歳代を対象として、隔年マンモグラフィに超音波を加えた大規模前向き研究開始(J-START)

3. 検診間隔

2年に1度とする。

4. マンモグラフィ撮影方向

40歳代は2方向とする。

**検診の利益と不利益を
受診者に説明すべき**

乳癌の病期(Stage)分類と予後

乳癌の進行度はしこりの大きさ(T)、リンパ節転移(N)、遠隔転移(M)をもとに病期0~IVに分類される。病期0期、I期は早期癌であり、予後良好である。

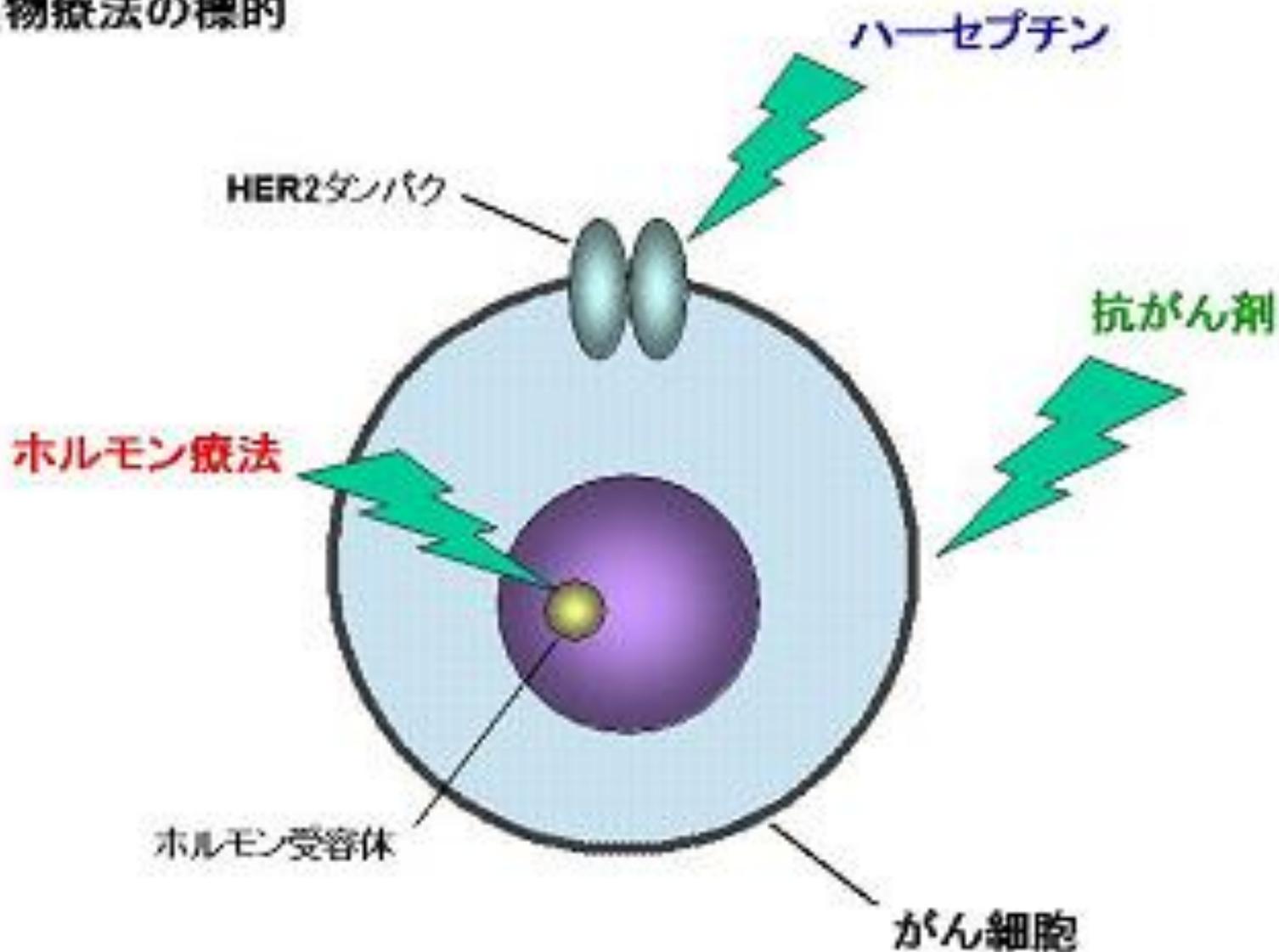
病期0期 (Tis: 非浸潤癌)		癌が乳管や小葉にとどまった状態(Paget病を含む)
病期I期		しこりの大きさが2.0cm以下で、腋窩リンパ節への転移がない状態
病期II期	A	しこりの大きさが2.0cm以下で、腋窩リンパ節への転移がある状態または、しこりの大きさが2.1~5.0cmで、腋窩リンパ節への転移がない状態
	B	しこりの大きさが2.1~5.0cmで、腋窩リンパ節への転移がある状態または、しこりの大きさが5.1cm以上で、腋窩リンパ節への転移がない状態
	A	しこりの大きさが5.1cm以上で、腋窩リンパ節への転移がある状態または、しこりの大きさが5.0cm以下で、腋窩リンパ節(固定)または胸骨傍リンパ節いずれかに転移がある状態
病期III期	B	しこりの大きさを問わず、皮膚や胸壁に浸潤している状態
	C	しこりの大きさを問わず、腋窩リンパ節、胸骨傍リンパ節に転移がある状態または、鎖骨上下リンパ節に転移がある状態
病期IV期		しこりの大きさ、腋窩リンパ節への転移を問わず、他の臓器に転移している状態

早期癌
(予後良好)

進行癌
(予後不良)

薬物療法

薬物療法の標的



乳癌内分泌療法の歴史

乳癌内分泌療法は外科的内分泌療法から始まった。
現在は内科的内分泌療法が中心となり、多くの薬剤が使用されている。

外科的内分泌療法

- 1896年 卵巣摘出術 (Beatson)
- 1951年 副腎摘出術 (Huggins & Bergenstal)
- 1952年 下垂体摘出術 (Luft & Olivecrona)

内科的内分泌療法

- 1939年 男性ホルモン (Ulrich, Loeser)
- 1939年 女性ホルモン (Haddow)
- 1951年 黄体ホルモン (Tayler & Morris, Escher)
- 1960年 ERの発見 (Jensen & Jacobson)
- 1971年 非ステロイド性抗エストロゲン剤: SERM^{※1}/タモキシフェン (Coleら)
- 1972年 MPA大量投与 (Pannutiら)
- 1981年 ノルバデックス (日本承認)、LH-RHアゴニスト (Harvey)
- 1987年 MPA (日本承認)
- 1994年 LH-RHアゴニスト/ゾラデックス (日本承認)
- 1996年 LH-RHアゴニスト/リュープロレリン (日本承認)
- 2000年 アロマターゼ阻害剤/アリミデックス (日本承認)
- 2002年 アロマターゼ阻害剤/エキセメスタン (日本承認)
- 2006年 アロマターゼ阻害剤/レトロゾール (日本承認)
- 2011年 抗エストロゲン剤: SERD^{※2}/フェンロデックス (日本承認)

LH-PH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン
MPA: メドロキシプロゲステロン酢酸エステル

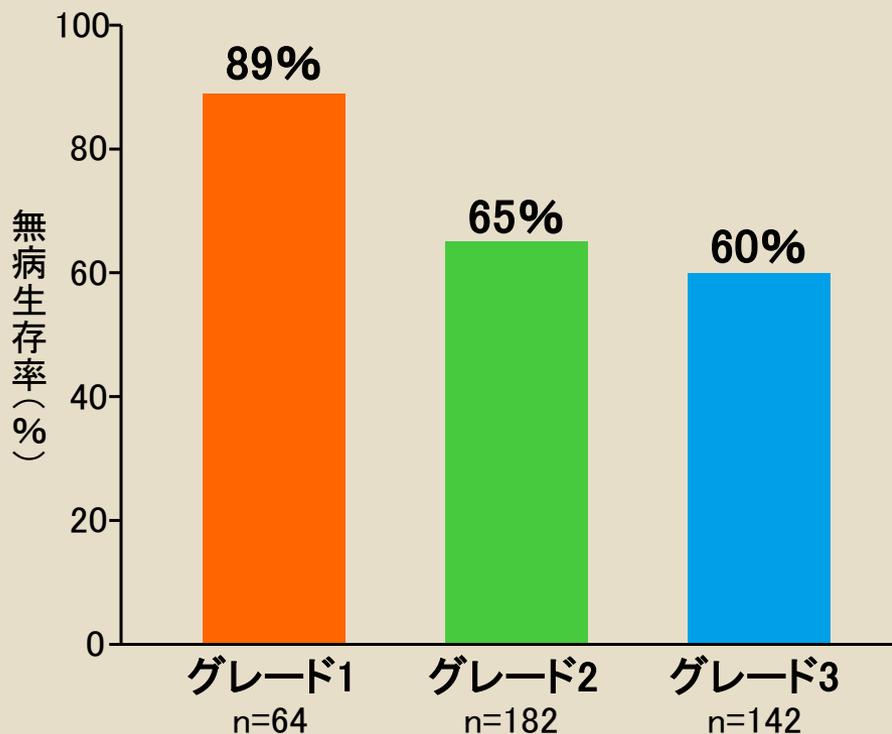
※1 SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator

※2 SERD: Selective Estrogen Receptor Downregulator

各因子別術後無病生存率および術後生存率 (リンパ節転移陰性例)

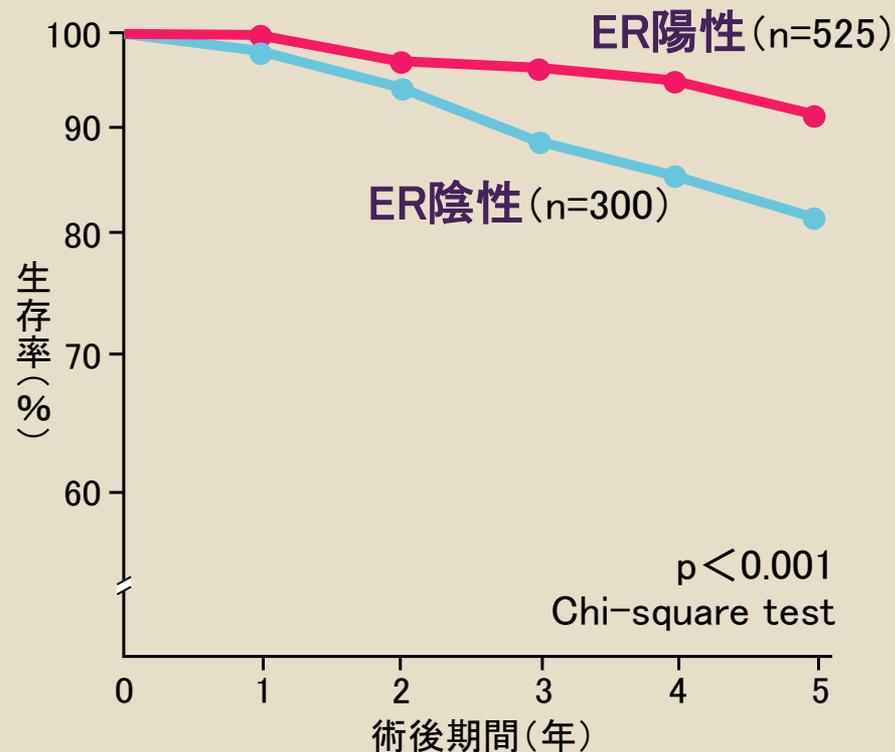
癌の悪性度(グレード)が高いほど予後が悪い。
エストロゲン受容体(ER)陽性よりER陰性のほうが予後が悪い。

組織学的グレード別術後5年無病生存率¹⁾



【試験方法】術前・術後化学療法を行っていないリンパ節転移陰性乳癌患者を対象に、組織学的グレード別の予後を比較した。

ER状況別術後生存率²⁾



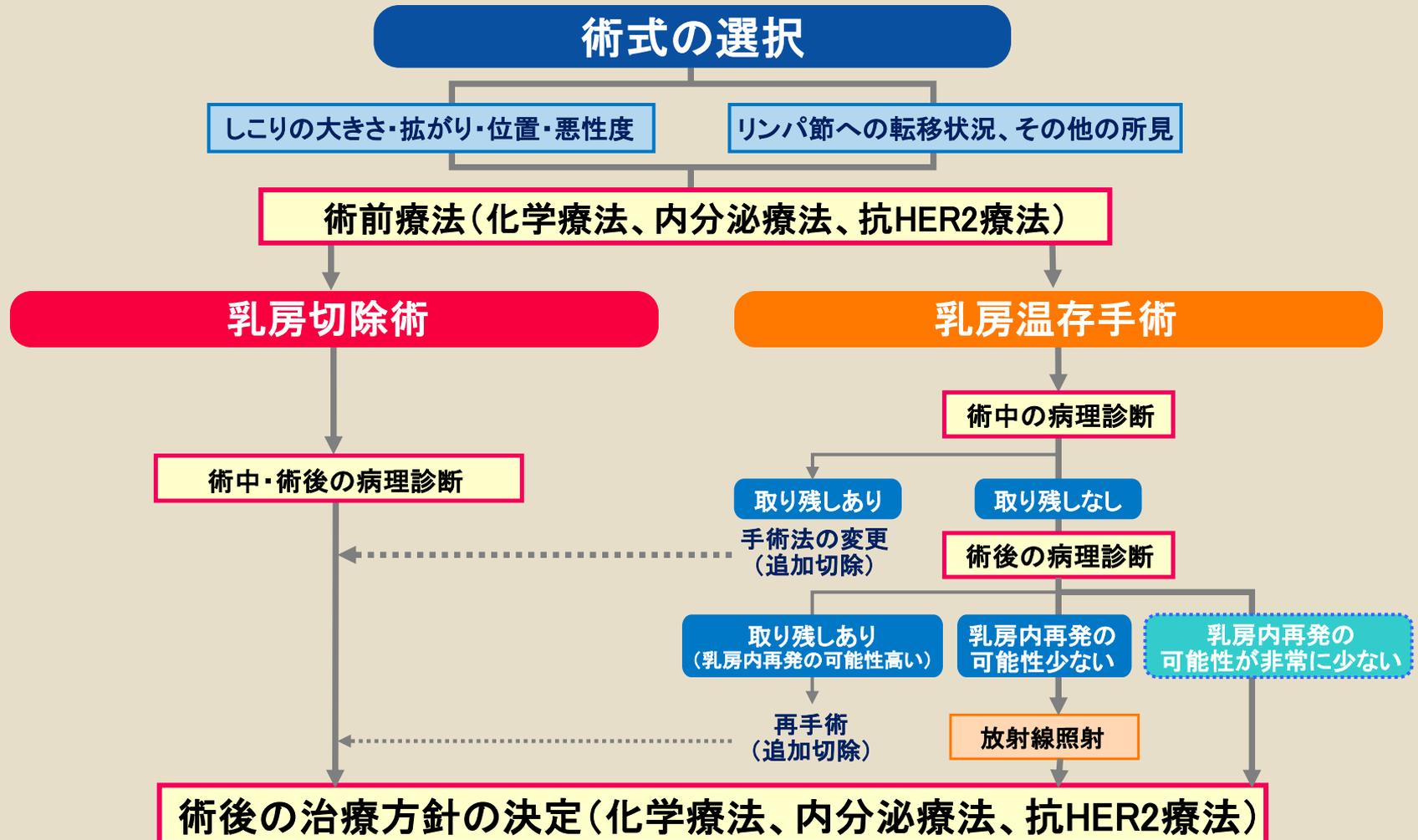
【試験方法】術後補助療法を行っていないリンパ節転移陰性乳癌患者を対象に、ER状況別の予後を比較した。

1) Neville AM et al.: J Clin Oncol., 10(5), 696-705, 1992

2) Fisher B et al.: J Clin Oncol., 6(7), 1076-1087, 1988

乳癌の基本的な治療方針

患者さんの病状や希望に合わせ、
手術、放射線療法、薬物療法を組み合わせる治療を進める。



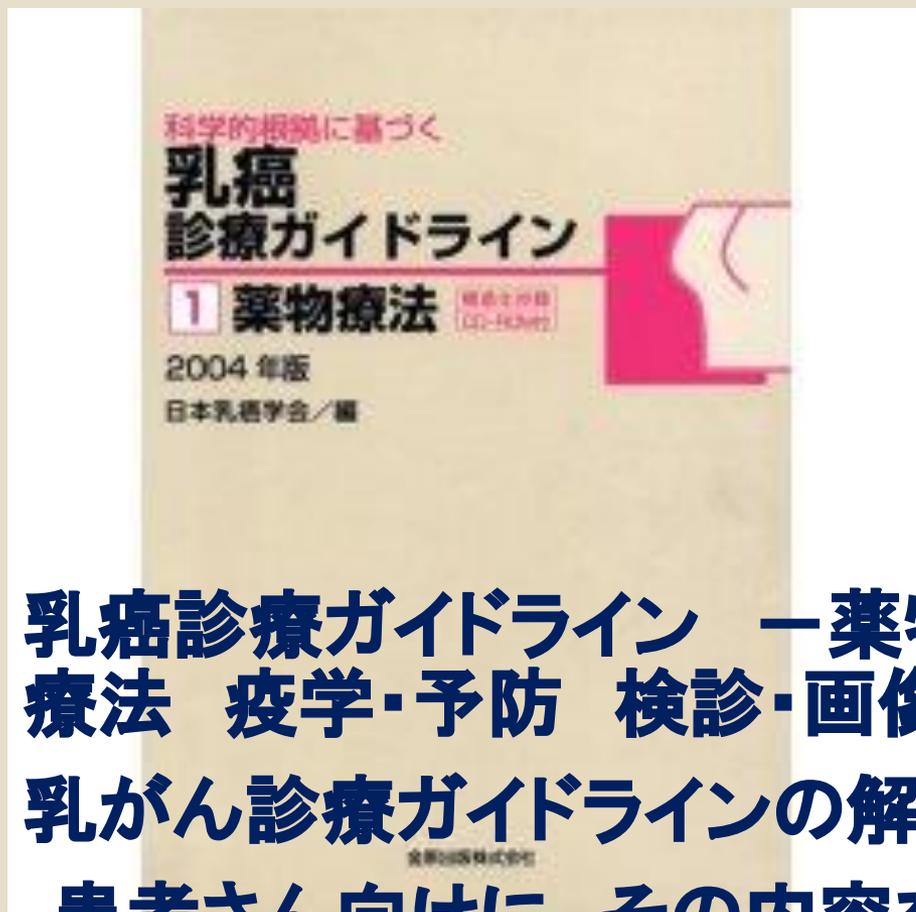
St. Gallenのコンセンサス(2011年)

2011年のSt. Gallenコンセンサスでは、臨床病理学的因子を用いてサブタイプを分類し、それを基に治療手段を決定し、個々の患者情報に応じて詳細を決定する考え方が提唱されている。

サブタイプの代替定義

Intrinsic subtype	サブタイプ	治療手段
Luminal A	Luminal A ● ER and/or PgR 陽性 ● HER2陰性 ● Ki-67低値(<14%)	内分泌療法単独
Luminal B	Luminal B (HER2陰性) ● ER and/or PgR 陽性 ● HER2陰性 ● Ki-67高値(≥14%)	内分泌療法±化学療法
	Luminal B (HER2陽性) ● ER and/or PgR 陽性 ● HER2過剰発現・遺伝子増幅がある ● any Ki-67	化学療法+抗HER2療法+内分泌療法
Erb-B2 過剰発現	HER2陽性(non Luminal) ● ER and PgR 発現なし ● HER2過剰発現・遺伝子増幅がある	化学療法+抗HER2療法
Basal-like	Triple negative(乳管型) ● ER and PgR 発現なし ● HER2陰性	化学療法 <small>標: Erb-B2: HER2の別名</small> <small>Goldhirsch A, et al.: Ann Oncol., 22(8), 1736-1747, 2011.</small>

わが国では乳癌学会がガイドラインを 作成している



- **乳癌診療ガイドライン ー薬物療法 外科療法 放射線療法 疫学・予防 検診・画像・病理ー**
- **乳がん診療ガイドラインの解説**
患者さん向けに、その内容をわかりやすく解説