



乳がん治療の変遷

岡山医療センター 外科(乳腺甲状腺外科)
白井由行

2014. 3. 6 真庭医師会

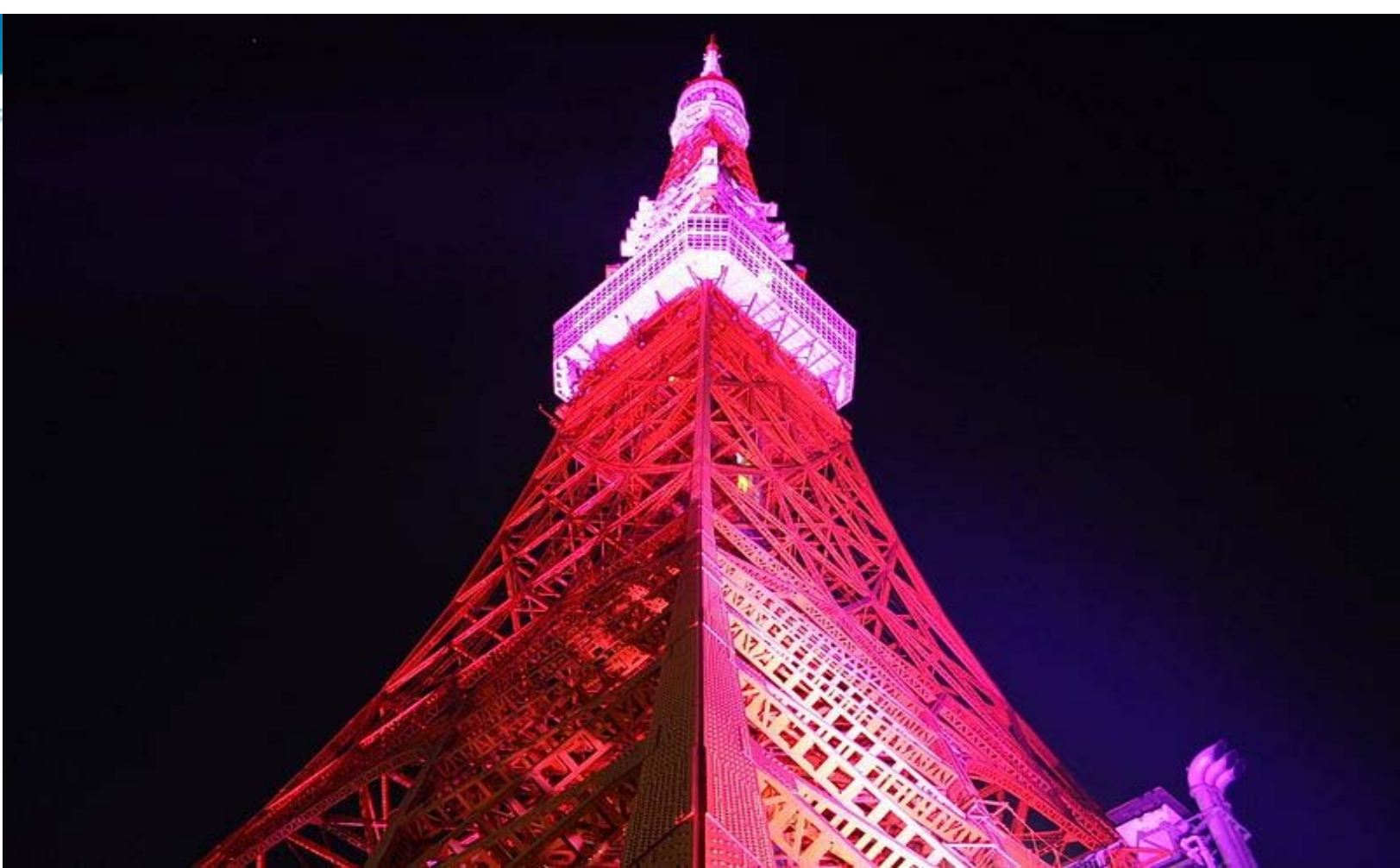
- 1980年当時（私が医学部を卒業）
- 乳がんはまだ少なかった。女性の30人に1人がかかるといわれた。また、外科医も専門分化しておらず、一般外科医（消化器外科医）の片手間に治療されていた。
- また、手術は、定型的乳房切断術であった。傷も無残と言わざるを得なかった。
- 1975年には乳がん罹患者数は1万人を超え、2008年には6万5000人が罹患。
- 女性の16人に1人が罹患。生涯罹患リスクは約6%。
- 死亡者数は、2012年には初めて減少に転じたが、12000人。

本日のおはなし

- 乳癌治療の変遷について、述べてみたいと思います。よろしく
お願いいたします。

わたくし、

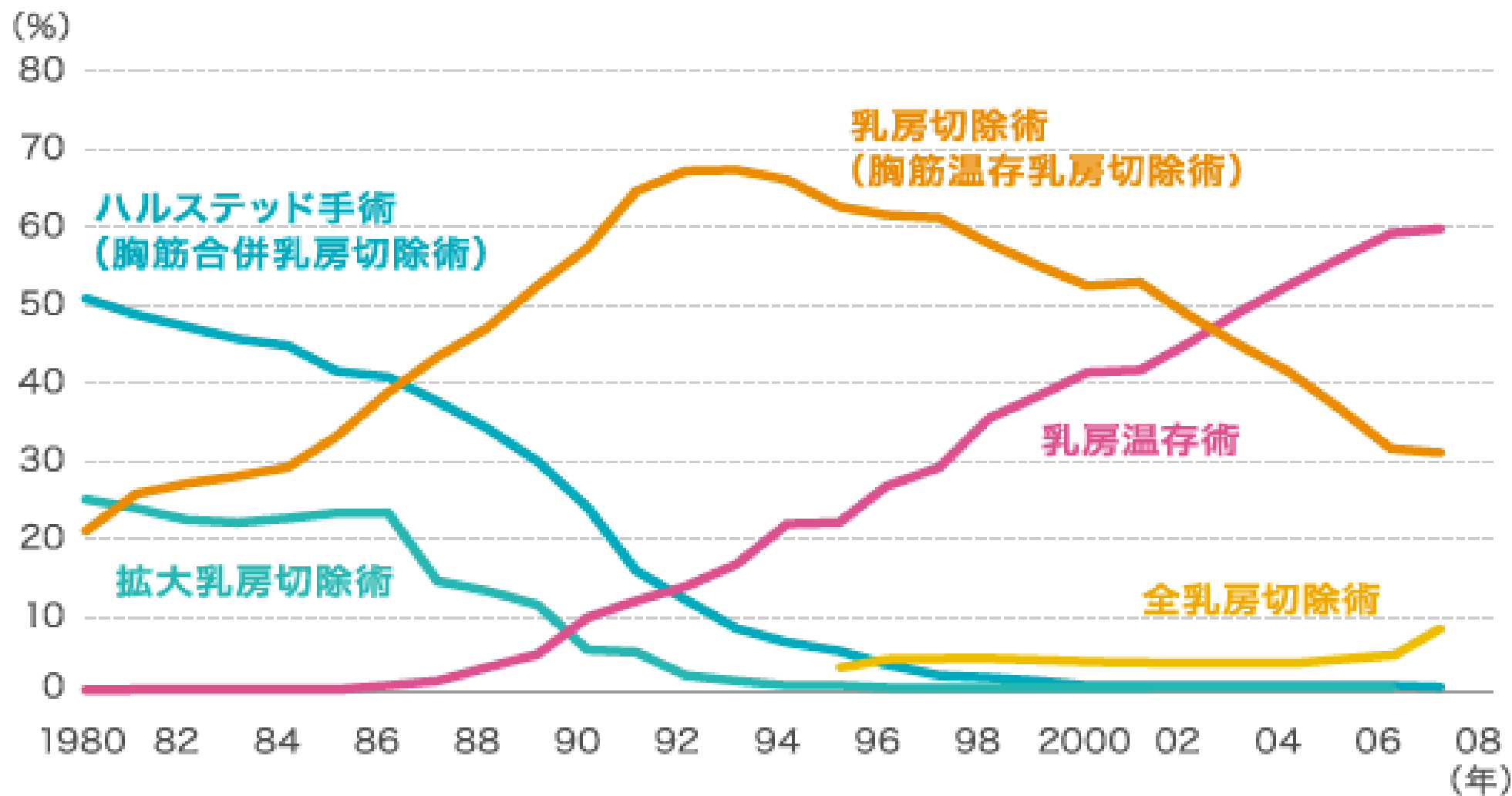
- 1980年(昭和55年)当時、乳癌は胸筋合併乳房切除が一般的
だった。30人に1人の罹患率。
- 1990年には、胸筋温存乳房切除術が趨勢。
- 1990年中ごろ 乳房温存手術が始まった。



IMAGECHEF.COM

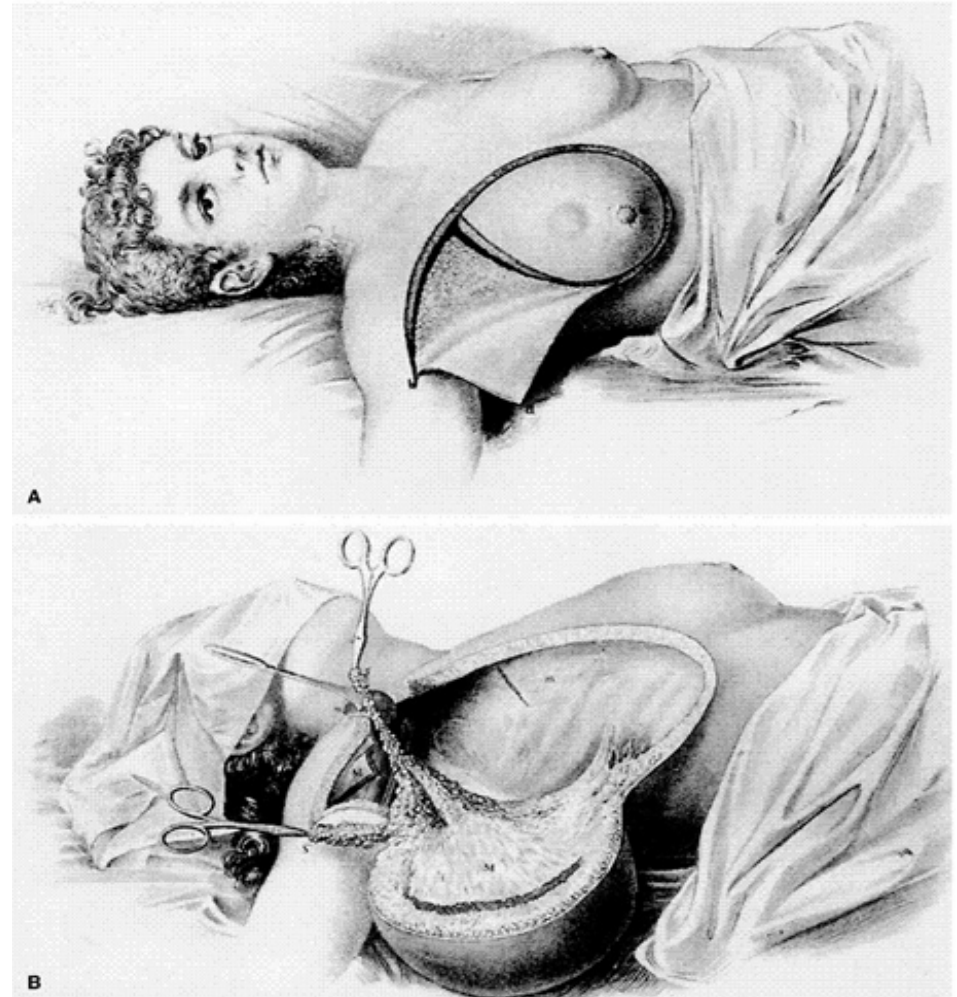


乳癌の手術方法の変遷



William Stewart Halsted

(1852 - 1922)



乳房温存療法への変化

(1) 乳癌に対する新しい概念

Halsted理論 (1894)〔局所病説〕 vs Fisher理論 (1981)〔全身病説〕

(2) 早期乳癌の増加(診断技術の向上と啓蒙活動)

(3) 拡大手術でも成績向上が見られなかった

(4) 欧米での前向き比較試験の結果

1971年 米国 (NASBP; Fisherら)、1972年 イタリア (NCI-Milan; Veronesiら)

(5) 患者のQOL重視

1973年 米国病院協会「患者の権利章典」、1990年 米国連邦政府「患者の自己決定権法」

Breast Conserving Therapy

▶ NSABP B-06 trial

局所再発 放射線治療あり 10%
 放射線治療なし 35% at 12 years (p<0.001)

生存率 RT+ ≒ RT-

▶ 局所再発は乳房温存手術のみでは高い！

▶ 放射線療法はBCTにおいては必須！

▶ 45～50Gy , 4.5～5 weeks

乳房温存療法の条件

1. 腫瘍の大きさは3cm以下
2. 乳房内に広範囲に広がっていない
3. 乳房内に癌が多発していない
4. 放射線療法が可能
5. 患者さんが乳房温存療法を希望する

3cm以上でも患者さんが強く希望する場合には、術前・術後療法を十分に検討し、実施することがあります

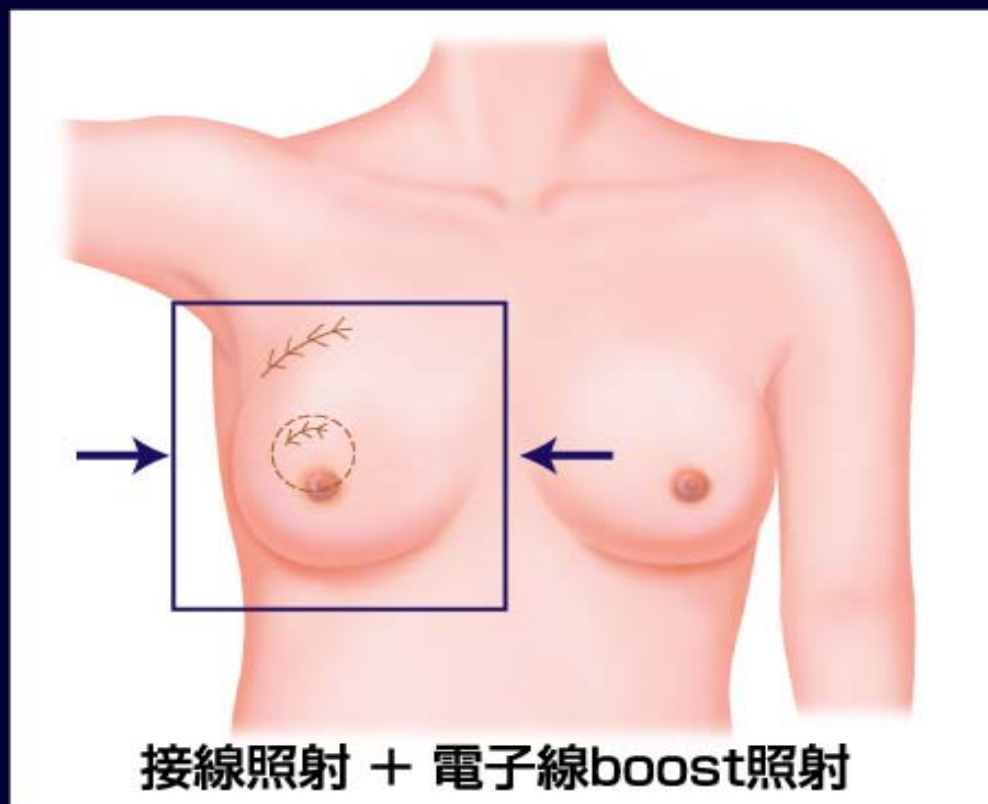


わが国における乳房温存療法の成績

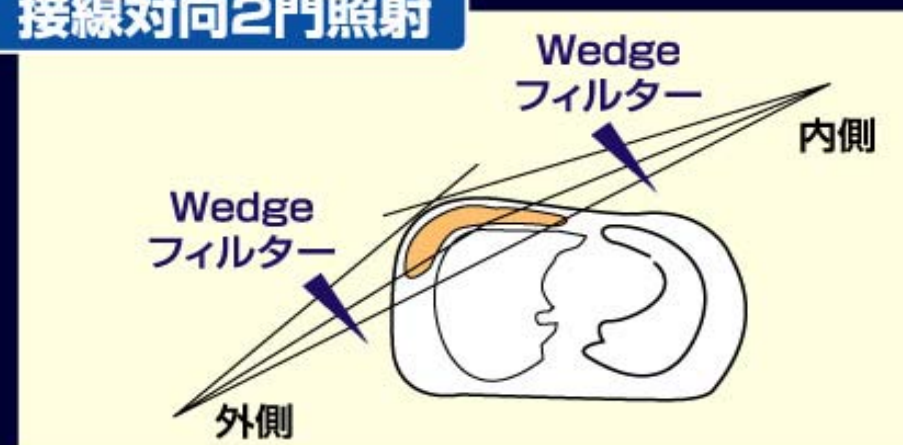
症例数	1901 例	
観察期間中央値	107 月	
10年生存率	83.9 %	
10年健存率	77.8 %	
10年乳房内再発率		
	RT(+)	8.5 %
	RT(-)	17.2 %
10年遠隔再発率	10.9 %	

} P<0.0001

乳房温存療法における乳房照射



接線対向2門照射



〔推奨線量〕

乳 房：

1日2Gy、週5回法で、総線量50Gy

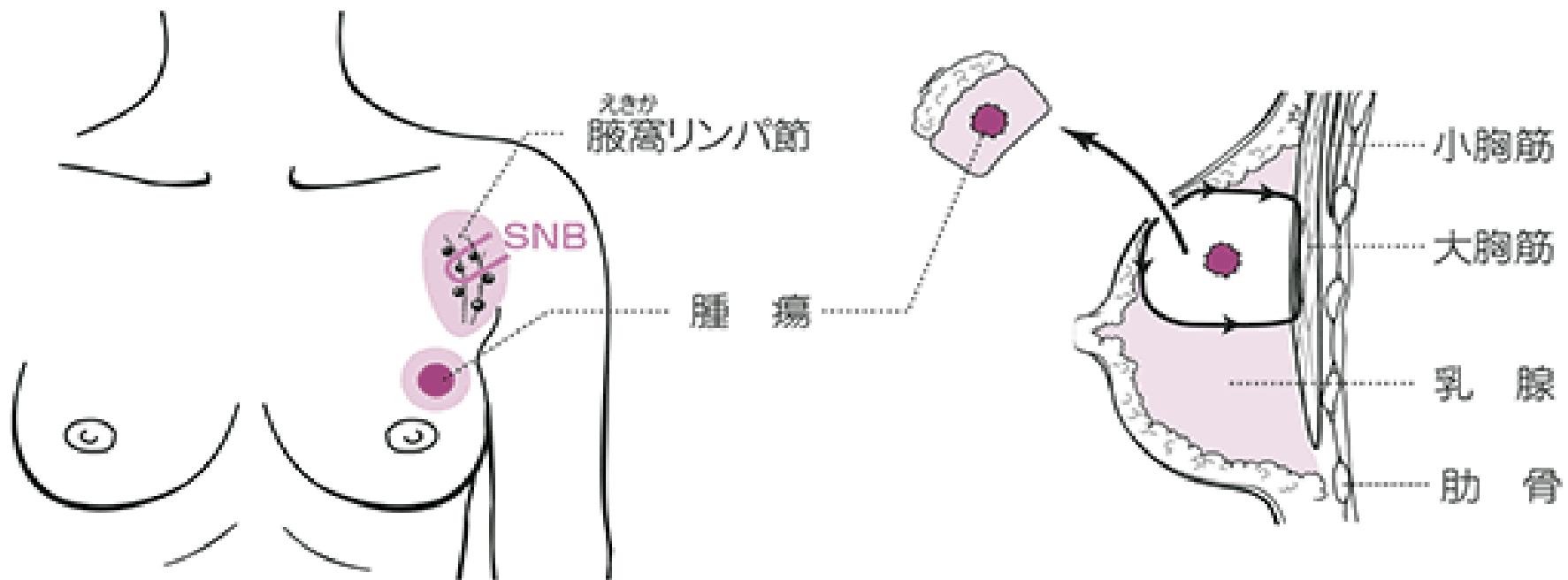
腫瘍床(電子線boost照射)：

10Gy/5分割または9Gy/3分割

- 乳房全体を照射野とし、癌遺残の疑いのあるものは、腫瘍床にも追加照射(boost)する。
- 線源は ^{60}Co γ 線や4~6MVXを使用し、肺への照射野を少なくするために、接線対向2門照射を行う。
- 線量を均一にするために、Wedgeや補償フィルターを併用する。

乳房温存療法 ＝乳房温存手術＋放射線療法

図 C ^{乳がん}乳房円状部分切除術

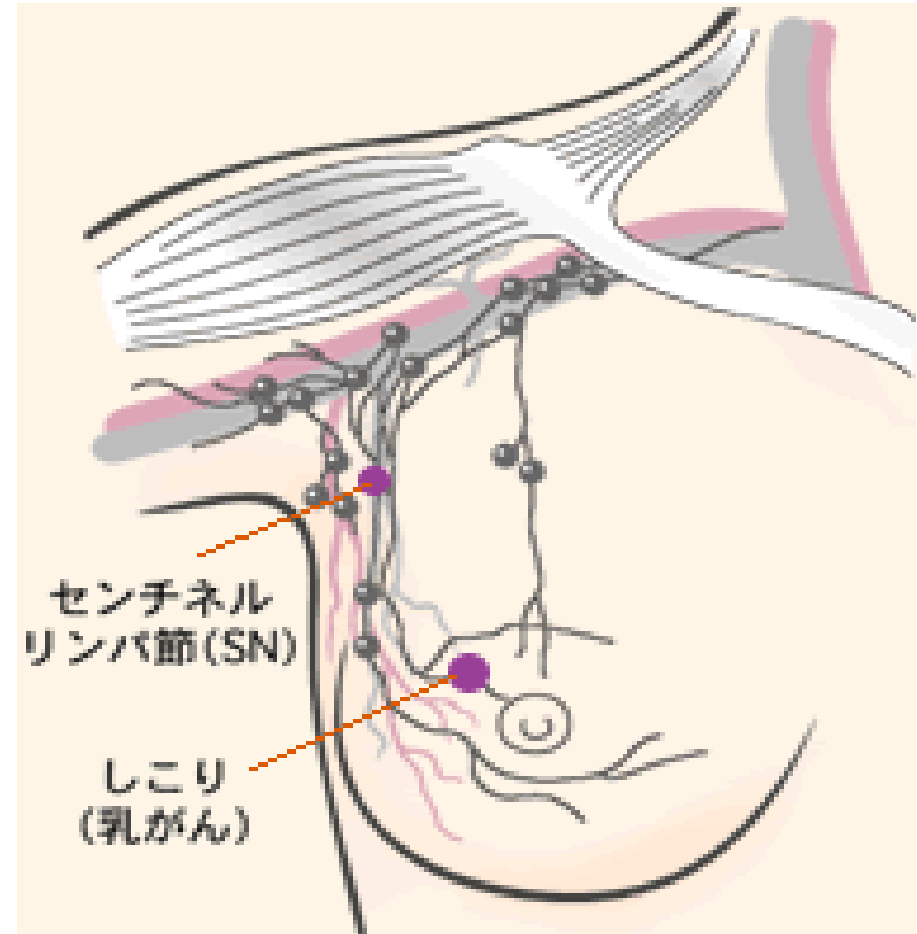


術後に残存乳房に、50Gy、25回、5週間の放射線療法を加える

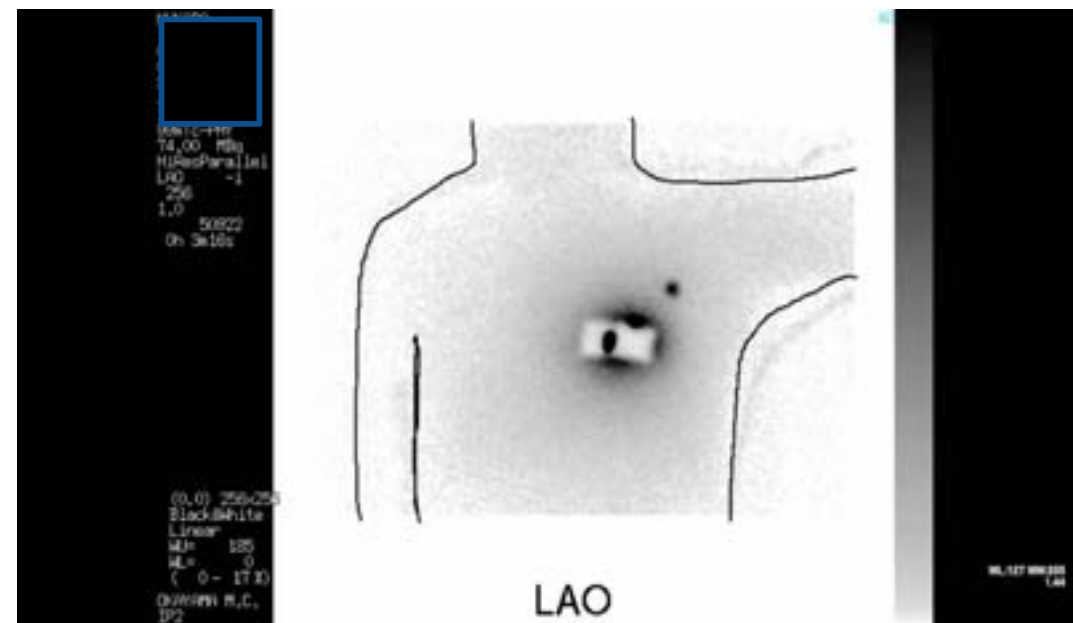
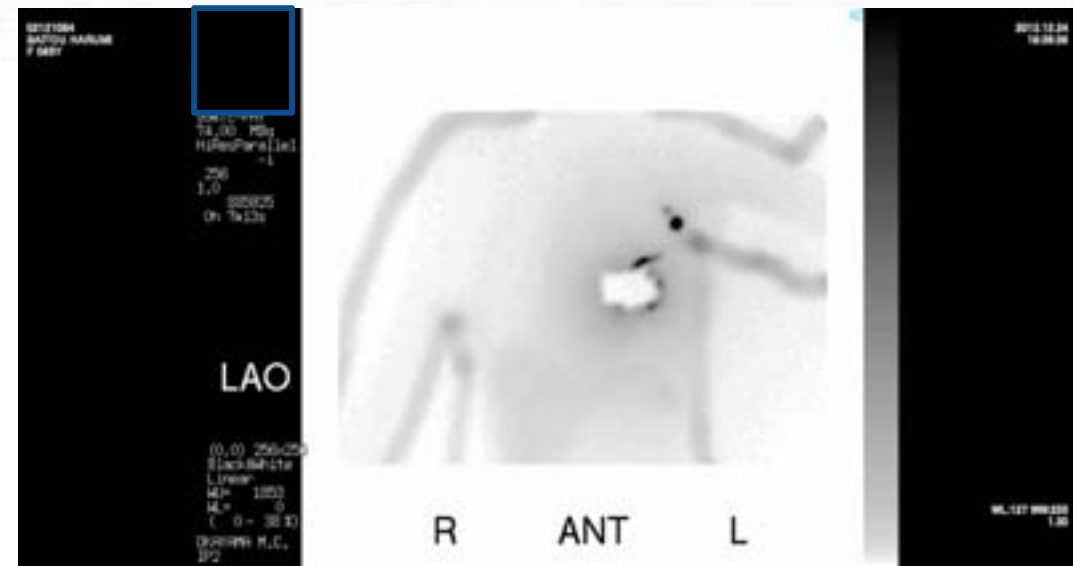
センチネルリンパ節生検

sentinel lymph node

センチネルリンパ節とは、リンパ管に入ったがん細胞が最初にたどり着く腋窩リンパ節のことで、がんのリンパ節への転移を見張っているという意味で"見張りリンパ節"とも呼ばれます。センチネルリンパ節生検は、手術の前に乳がんの近くにラジオアイソトープあるいは色素を局所注射し、これを目印にして、手術中にセンチネルリンパ節を探しだして摘出し、このリンパ節にがんが転移していないかどうかを調べる(術中迅速診断)ことをいいます。

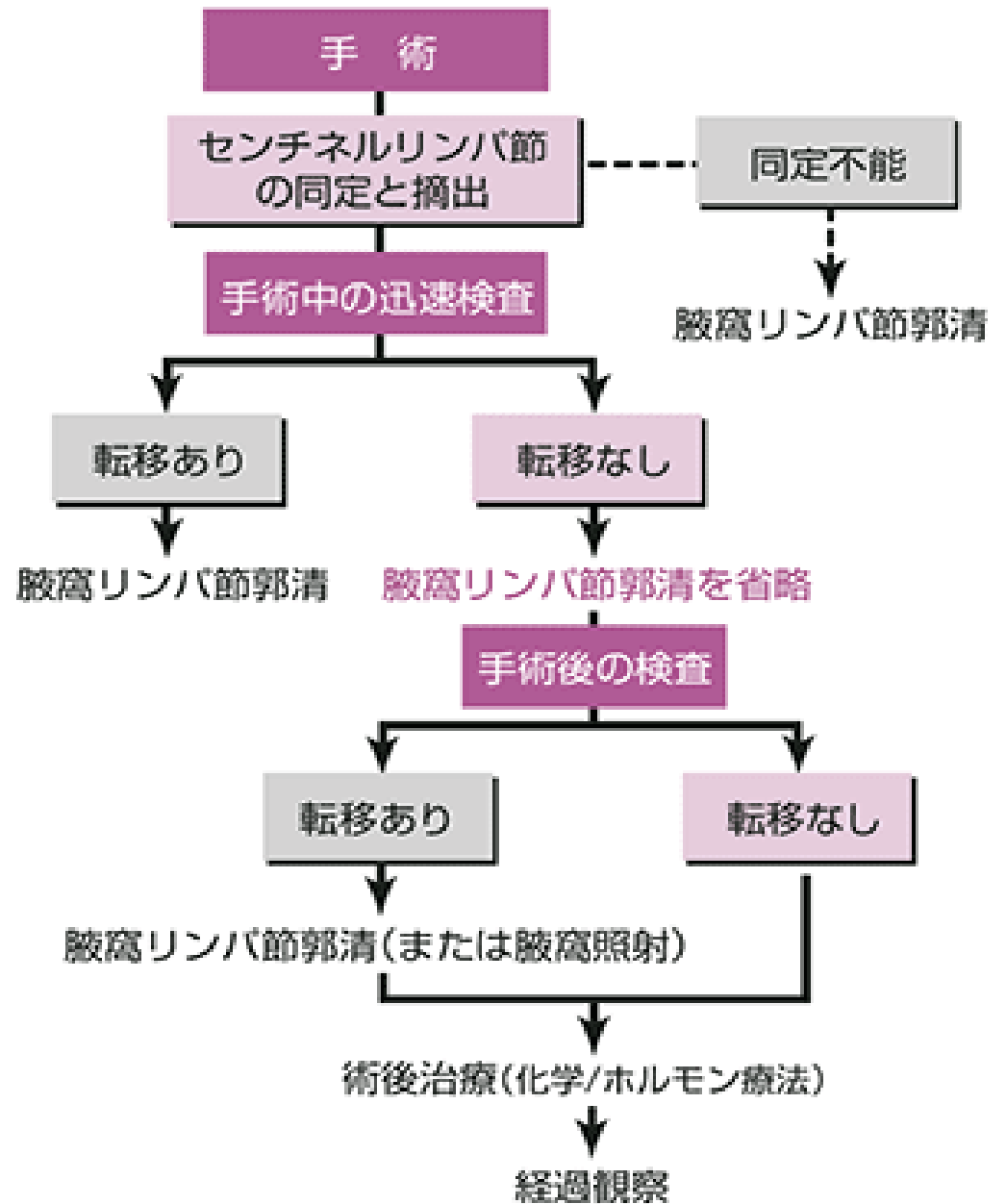
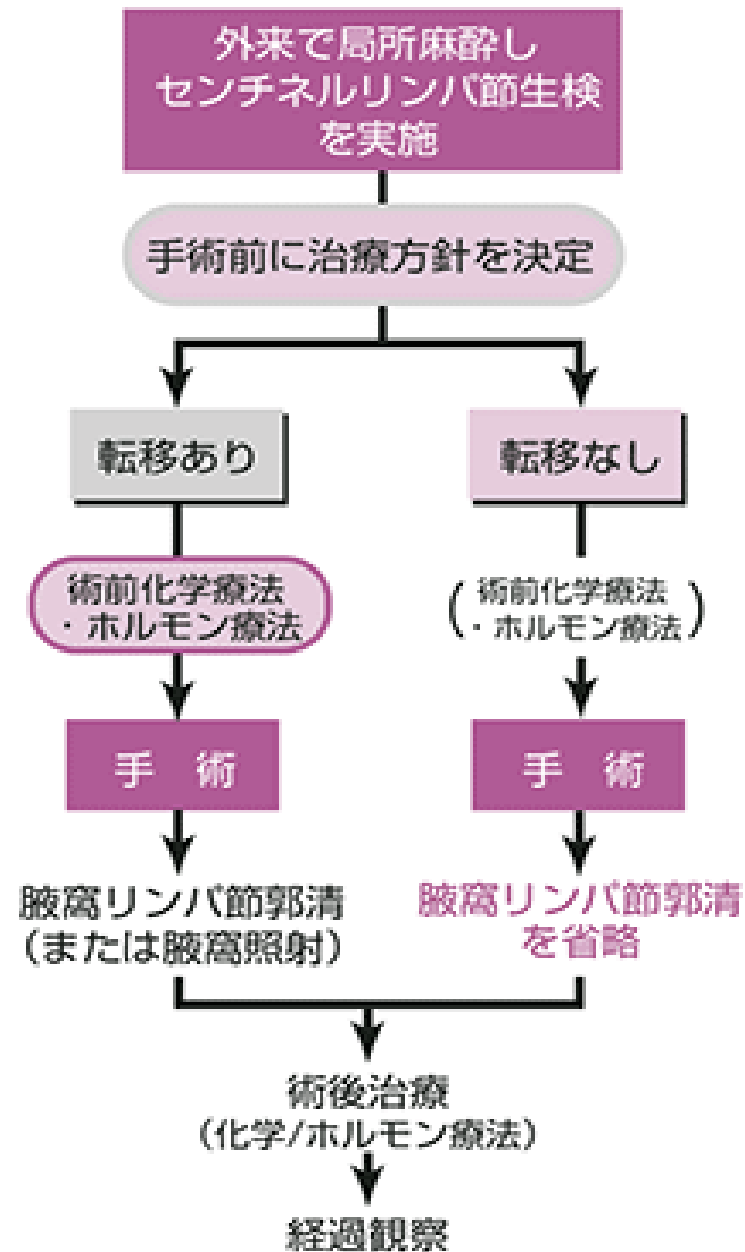


センチネルリンパ節生検



センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節郭清の省略

センチネルリンパ節生検の結果と治療方針



乳房温存術後



年代	手術療法	ホルモン療法	化学療法
1880	定型術式(Halsted)		
1900		卵巣摘出術(Beatson)	
1920		男性ホルモン剤	
1940		女性ホルモン剤	エンドキサン(CPA)
	拡大術式(Urban)		
	非定乳切(Patey)	副腎摘出術 下垂体切除	
1960	非定乳切(Auchincloss)	タモキシフェン(TAM) ヒスロンH(MPA) アフェマ(アロマターゼ阻害剤:AI)	5-FU マイトマイシン(MMC) アドリアマイシン(ADM) メトトレキサート(MTX)
1980	乳房温存(Veronesi)	ゾラデックス／リュープリン (LH-RH agonist)	UFT 5'-DFUR
	乳房温存 (Fisher)	アリミデックス(AI) アロマシン(AI) フェマーラ(AI)	
1990	内視鏡手術 Sentinel LN生検 (腫瘍切除のみ) (手術せず)		タキソテル(Taxane) タキソール(Taxol) ゼローダ [®] , S-1 ハーセプチン(分子標的薬) タイケルブ パージェタ(2013. 6)
2000		フェソロデックス(抗エストロゲン剤)	
2010			

乳癌の薬物療法には

乳がんでは、がん細胞がミクロ的には、体内のあちこちへ飛んでいき、手術後もどこかに隠れていることが少なくありません。こうしたがん細胞を根絶する目的で、術後に**薬物療法**を行います。

また、手術が困難な進行乳がんや、しこりが大きくて乳房温存手術が困難な乳がんには、がんを縮小させて手術を可能にする目的で、**術前に薬物療法**を行うこともあります。乳がんの薬物療法には、主に「抗がん剤」、「ホルモン剤」、「分子標的治療薬」を用いた治療法があります。

抗がん剤による「**化学療法**」

化学療法は、全身に拡散した可能性のあるがん細胞を抗がん剤で攻撃する治療法です。がん細胞を直に攻撃して増殖を抑え、死滅させます。抗がん剤によって、がん細胞の根絶を目的として行います。

ホルモン剤による「**ホルモン療法**」

乳がんには、体内の女性ホルモンの影響でがん細胞の増殖が活発になる性質のものが 있습니다。ホルモン療法は、エストロゲン（女性ホルモン）を抑えることによりがん細胞の増殖を抑える治療法です。

分子標的治療薬による「**分子標的治療**」

分子標的治療は、がん細胞に特有の因子を見つけ、それだけを狙い撃ちする治療法です。乳がんには、細胞の表面にあるHER2タンパクとよばれる受容体のがん細胞が反応して増殖するものがあります。分子標的治療は、分子標的薬により、このHER2受容体だけをピンポイントに攻撃します。

乳癌のテーラーメイド治療

乳がんのタイプに合わせた薬物療法を

乳がんは、ホルモン受容体、HER2受容体、がん細胞の増殖活性という3つの要素によって、大きく5つのタイプに分類することができます。それぞれのがんの性質が異なるため、治療には各タイプにあった薬物療法が選択されます。

乳がんのタイプを判定する3つの要素

乳がんのタイプを判定するには、以下の3つの要素があります。

- ①がん細胞が女性ホルモン受容体(エストロゲン受容体もしくはプロゲステロン受容体)に反応して増殖するかどうか[ホルモン受容体が陽性か陰性か]
- ②がん細胞がHER2タンパクとよばれる受容体に反応して増殖するかどうか[HER2受容体が陽性か陰性か]
- ③がん細胞の増殖活性(がん細胞が増えようとする力)の程度が高いか低いか Ki-67

乳癌の5つのサブタイプ

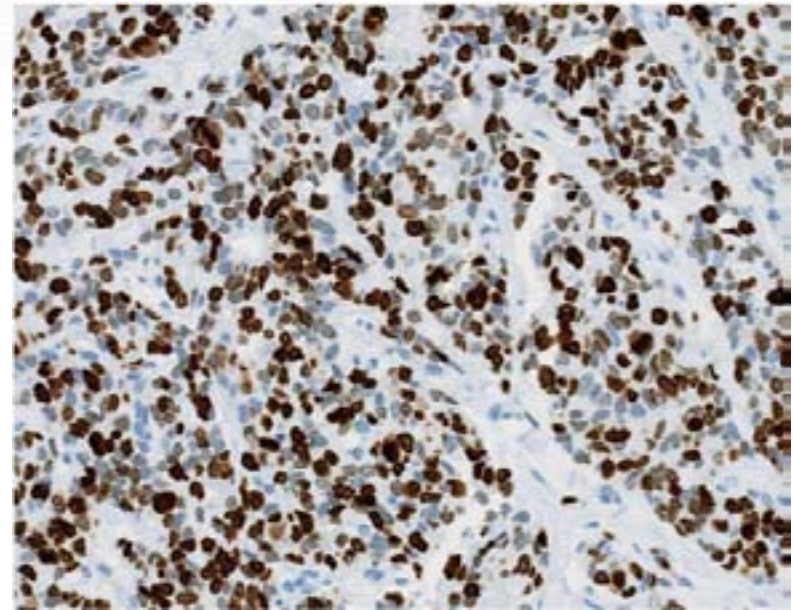
	判定要素			タイプに適した薬物療法
	ホルモン受容体	HER2受容体	がん細胞増殖活性	
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルA)	陽性	陰性	低い	ホルモン療法
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルB・HER2陰性)	陽性	陰性	高い	ホルモン療法 ± 化学療法
ホルモン受容体陽性・HER2陽性タイプ (ルミナルB・HER2陽性)	陽性	陽性	—※ ₂	ホルモン療法 + 分子標的治療 + 化学療法
HER2陽性タイプ	陰性	陽性	—※ ₂	分子標的治療 + 化学療法
ホルモン受容体陰性・HER2陰性タイプ (トリプルネガティブ)	陰性	陰性	—※ ₂	化学療法

※₂ 増殖活性は問わない

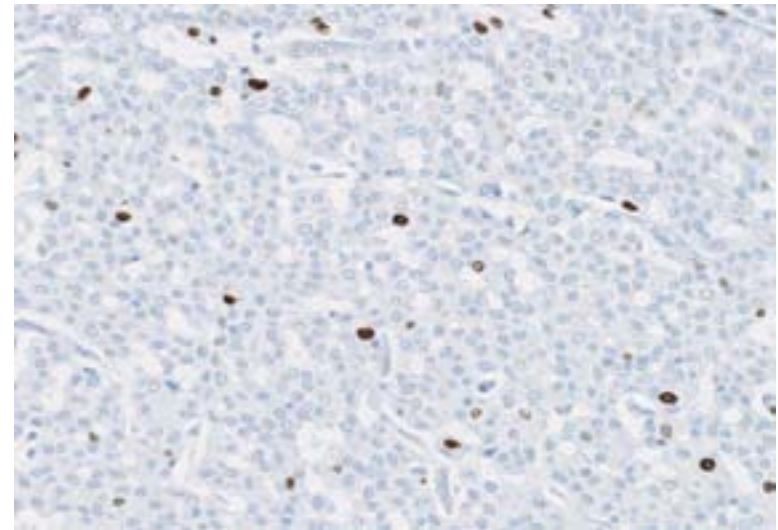
Ki-67とは

細胞が分裂しようとしている時に出てくるタンパク質であり、細胞の核に局在します。**細胞の増殖の能力**を示す物質と考えられており、悪性度の判定に用いられています。Ki-67の抗体で免疫染色を行うとがん細胞の核が黒褐色に染色されてきます(右図)。

Ki-67の検索では500個～1000個のがん細胞での標識率(陽性率)で評価します。ホルモンレセプター陽性の乳がんでは標識率が**14%**以上の方が予後不良であることが報告されています。



高発現



低発現

練習1

- 45歳・女性
- 腫瘍は2cm
- T1NoMo
- ER+,PR+,Her2-
- Ki67 50%

ルミナルB・Her2陰性

手術後、
リンパ節転移があった。
化学療法の後、ホルモン療法

乳癌の5つのサブタイプ

	判定要素			タイプに適した薬物療法
	ホルモン受容体	HER2受容体	がん細胞増殖活性	
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルA)	陽性	陰性	低い	ホルモン療法
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルB・HER2陰性)	陽性	陰性	高い	ホルモン療法 ± 化学療法
ホルモン受容体陽性・HER2陽性タイプ (ルミナルB・HER2陽性)	陽性	陽性	—※2	ホルモン療法 + 分子標的治療 + 化学療法
HER2陽性タイプ	陰性	陽性	—※2	分子標的治療 + 化学療法
ホルモン受容体陰性・HER2陰性タイプ (トリプルネガティブ)	陰性	陰性	—※2	化学療法

練習2

- 67歳・女性
- 4cm
- T2N1Mo
- ER-,PR-,Her2-
- Ki67 40%

トリプルネガティブ

術前化学療法後、手術

乳癌の5つのサブタイプ

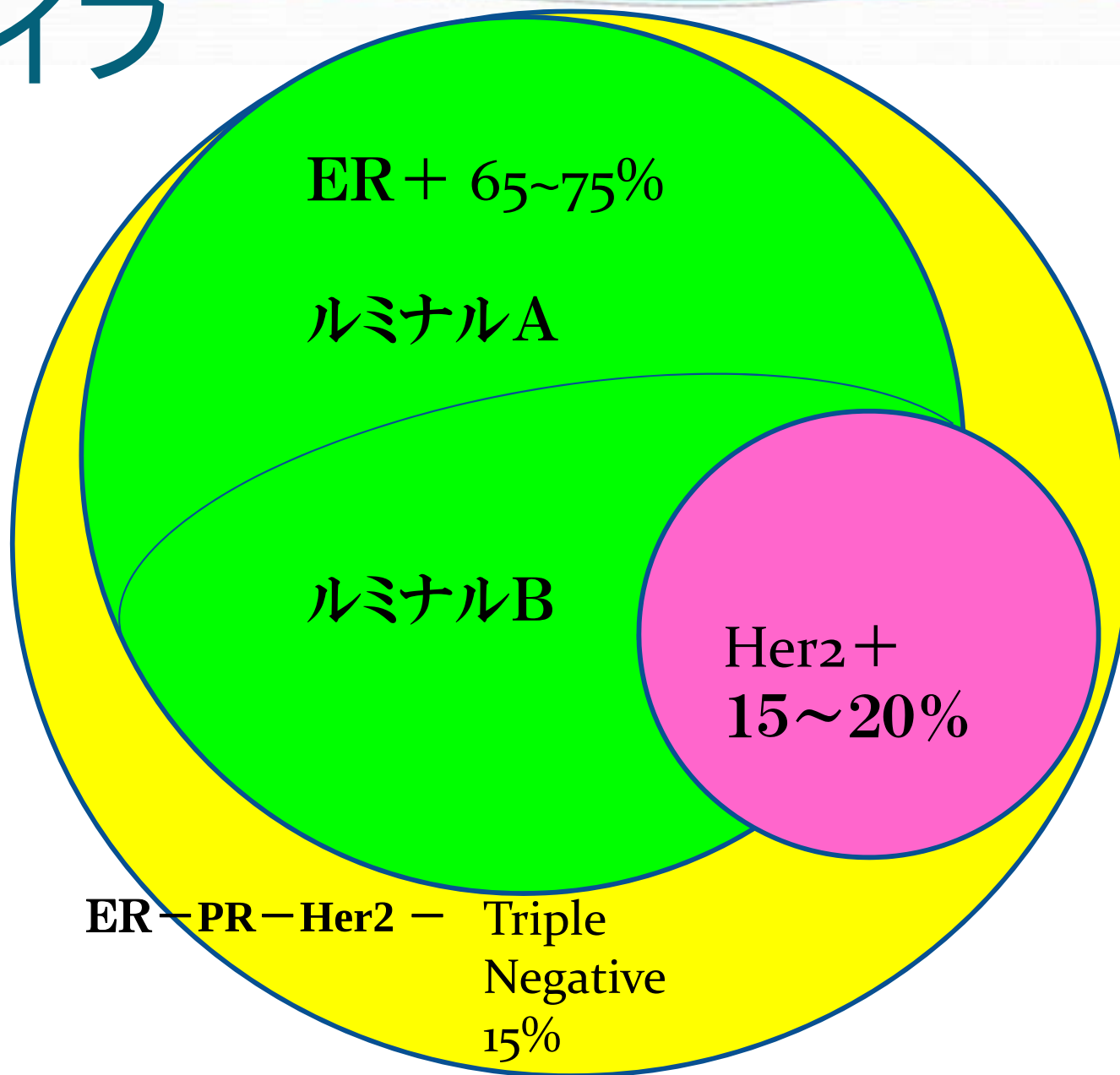
	判定要素			タイプに適した薬物療法
	ホルモン受容体	HER2受容体	がん細胞増殖活性	
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルA)	陽性	陰性	低い	ホルモン療法
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルB・HER2陰性)	陽性	陰性	高い	ホルモン療法 ± 化学療法
ホルモン受容体陽性・HER2陽性タイプ (ルミナルB・HER2陽性)	陽性	陽性	—※2	ホルモン療法 + 分子標的治療 + 化学療法
HER2陽性タイプ	陰性	陽性	—※2	分子標的治療 + 化学療法
ホルモン受容体陰性・HER2陰性タイプ (トリプルネガティブ)	陰性	陰性	—※2	化学療法

乳癌の5つのサブタイプ

	判定要素			タイプに適した薬物療法
	ホルモン受容体	HER2受容体	がん細胞増殖活性	
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルA)	陽性	陰性	低い	ホルモン療法
ホルモン受容体陽性・HER2陰性タイプ (ルミナルB・HER2陰性)	陽性	陰性	高い	ホルモン療法 ± 化学療法
ホルモン受容体陽性・HER2陽性タイプ (ルミナルB・HER2陽性)	陽性	陽性	—※ ₂	ホルモン療法 + 分子標的治療 + 化学療法
HER2陽性タイプ	陰性	陽性	—※ ₂	分子標的治療 + 化学療法
ホルモン受容体陰性・HER2陰性タイプ (トリプルネガティブ)	陰性	陰性	—※ ₂	化学療法

※₂ 増殖活性は問わない

乳癌のタイプ



分子標的治療

- ハーセプチン(トラスツズマブ=Trastuzumab)の登場

1998年に米国で承認、2001年4月に日本で承認。

癌細胞の表面にあるHER2蛋白に結合し、癌細胞内に細胞増殖の信号が伝わらないようにする。抗癌剤と併用し点滴。

HER2陽性乳がんの再発予防 - 1年投与、3週おき

HER2陽性進行・再発乳がんの治療 - 投与期間は医師と相談

1コースが3～8万円かかる。(150mg=薬価：56003円)

- タイケルブ(ラパチニブ)の登場 2009年6月

癌細胞の中に入り込み、HER2蛋白の内側部位に結合し、癌細胞内に細胞増殖の信号が伝わらないようにする。錠剤、1日5錠。

一日2400円、1ヶ月7万2千円。カペシタビンと併用する。



えさを取り込む手
(HER2タンパク)

えさを取り込む手
(HER2タンパク)

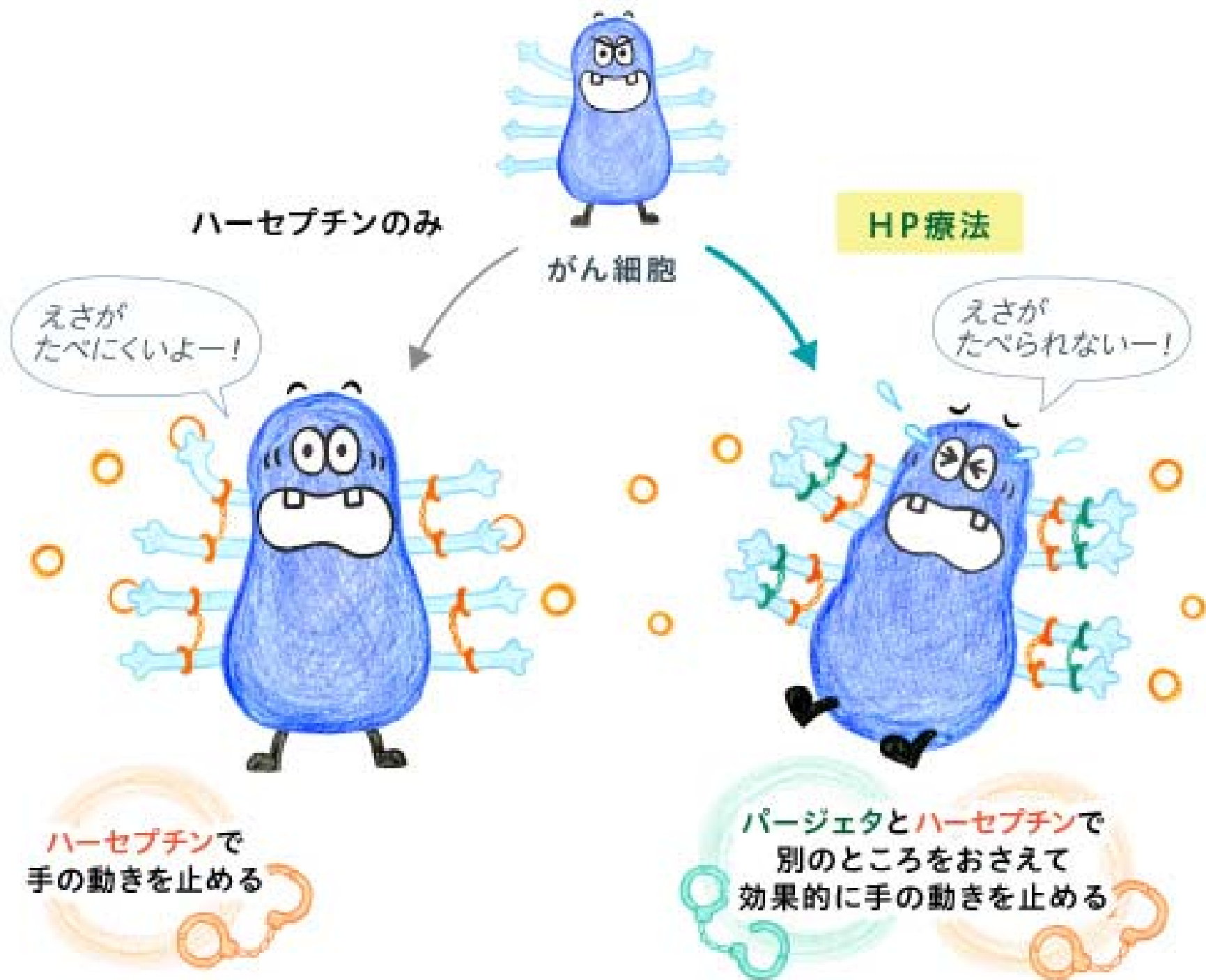
増殖に必要なえさ
(栄養)

いただきます!

増えるぞ!

どんどん
増えるぞ!

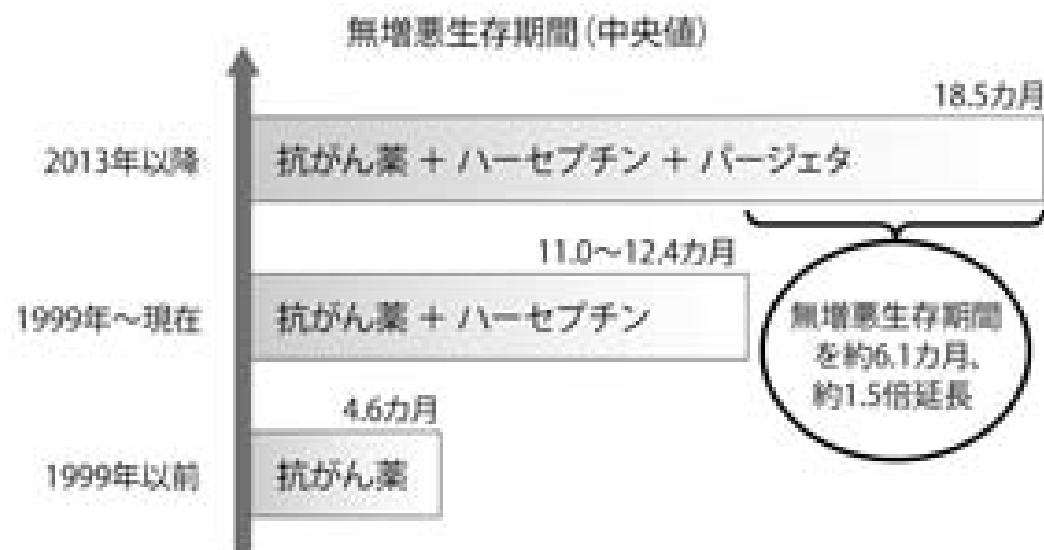




分子標的治療

新発売

- 新薬「パージェタ」
＝一般名ペルツズマブ
点滴静注420mg／14mL
- 2013年6月に承認され、8月に発売
- 新薬の併用で生存期間が延長
- 薬価は、1バイアル23万1866円





2013年5月10日

年代	手術療法	ホルモン療法	化学療法
1880	定型術式(Halsted)		
1900		卵巣摘出術(Beatson)	
1920		男性ホルモン剤	
1940		女性ホルモン剤	エンドキサン(CPA)
	拡大術式(Urban)		
	非定乳切(Patey)	副腎摘出術 下垂体切除	
1960	非定乳切(Auchincloss)	タモキシフェン(TAM) ヒスロンH(MPA) アフェマ(アロマターゼ阻害剤:AI)	5-FU マイトマイシン(MMC) アドリアマイシン(ADM) メトトレキサート(MTX)
1980	乳房温存(Veronesi)	ゾラデックス／リュープリン (LH-RH agonist)	UFT 5'-DFUR
	乳房温存 (Fisher)	アリミデックス(AI) アロマシン(AI) フェマーラ(AI)	
1990	内視鏡手術 Sentinel LN生検 (腫瘍切除のみ) (手術せず)		タキソテル(Taxane) タキソール(Taxol) ゼローダ®, S-1 ハーセプチン(分子標的薬)
2000		フェソロデックス(抗エストロゲン剤)	タイケルブ パージェタ(2013. 6)
2010			

乳がんになったらどのくらいお金がかかるのでしょうか？

高額療養費制度



わが国の高額療養費制度

- 世界最大・最良の公的医療保険といえるでしょう。
- 治療で必要とされた医療費の70%を健康保険組合、政府管掌保険、国民保険が支払い、加入者は30%の負担で済みます。
- そして、通常一般の加入者が一月に80,100円を超えて医療費を支払った場合、
医療費総額 - 267,000円の1% を負担するだけで済みます。これが、高額療養費制度の仕組みです。

どのくらいですか？

● 70歳未満の世帯の支払限度額
所得区分 自己負担上限額 4回目以降

上位所得者 ※150,000円+(医療費-500,000円)×1% 83,400円

一般 80,100円+(医療費-267,000円)×1% 44,400円

低所得者 35,400円 24,600円

※国保加入者は基礎控除後の同一世帯の国保加入者の合計所得金額が600万円以上、
健保加入者は標準報酬月額53万円以上

たとえば、手術をして

- 1ヶ月に100万円の医療費が掛かった場合

窓口で30万円払った後、申請して21万2,570円が返還されます

自己負担額は8万7,430円

- 今では、前もって申請しておけば、8万7,430円を窓口で支払えばよくなります。



まとめ やはり最後は神頼み

乳がんは小さいうちに見つけるしかない。



わたくしたちが皆様の手助けをします！





月に1度の自己検診

自己検診でいつもの感触を覚えて、
小さな変化を早く感じ取りましょう。
早期発見があなたの胸を、そして命を救います。

自己検診の時期

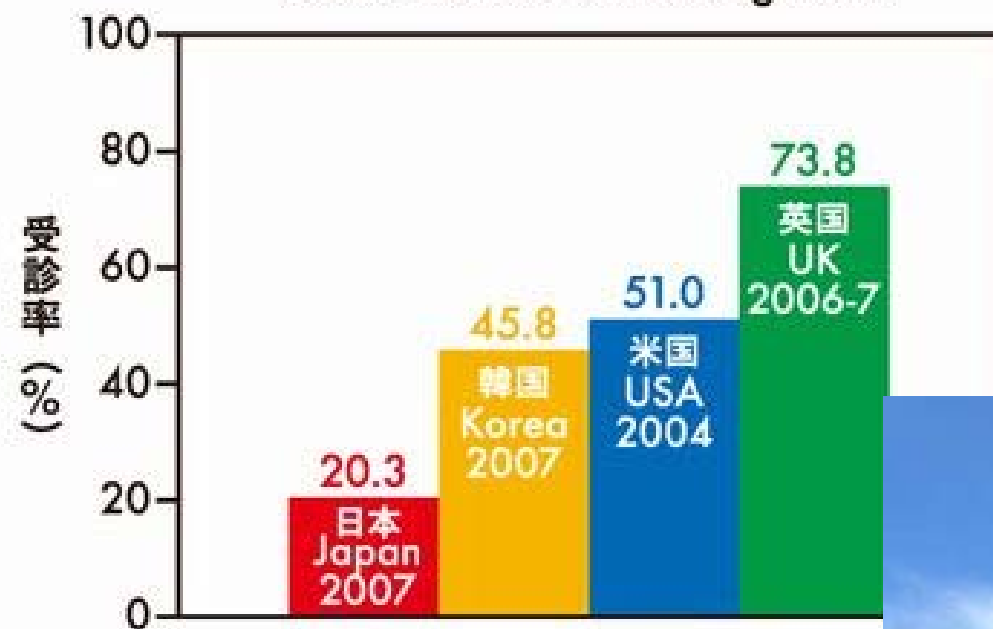
生理が終わって、乳房の緊張や
腫れがない時が最適です。

生理が不規則な場合や、閉経しているなら、
毎月同じ日を決めて励行しましょう。



乳がん検診受診率

Breast Cancer Screening Rates

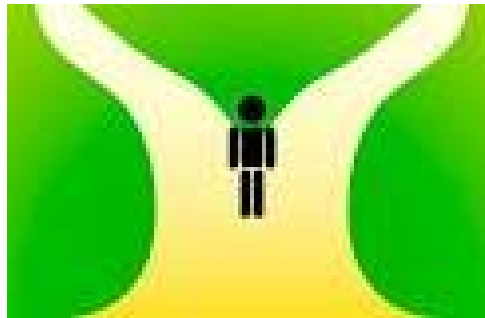


症状のあるかたは、検診には行かないで。

- 乳がんの精密検査を受けなくてはなりません。
- 検診は、症状のないかたで、乳がんをスクリーニングする目的で行なわれます。
- 精密検査が必要か、そうでない(心配ない)かをおおざっぱに区別するわけです。
- 症状のある人、毎年ひっかかる人は、精密検査の施設に直接行く。

異常なし

要精密検査



検診の道は2つに分かれる

本日のおはなし

- 乳癌手術の変遷

わたくし、

- 1995年より、乳がん治療に携わってきました。
- ホルモン療法、化学療法、分子標的薬、乳房温存療法、センチネルリンパ節、乳房再建術など、治療は大きく変わりました。
- 治療成績は良くなっています。
- しかし、根治できるまでには至っていません。
- やはり、乳がんは早期に発見して治すしかありません。

ご清聴ありがとうございました。

臼井由行

独立行政法人国立病院機構

岡山医療センター

外科(乳腺甲状腺外科)

