

第18回日本乳癌学会中国四国地方会

教育セミナー

「周術期化学療法最適化～適応とレジメン」

司会：亀井 義明（愛媛大学医学部附属病院 乳腺センター）

講師：本田 純子（国立病院機構高知病院 乳腺外科）

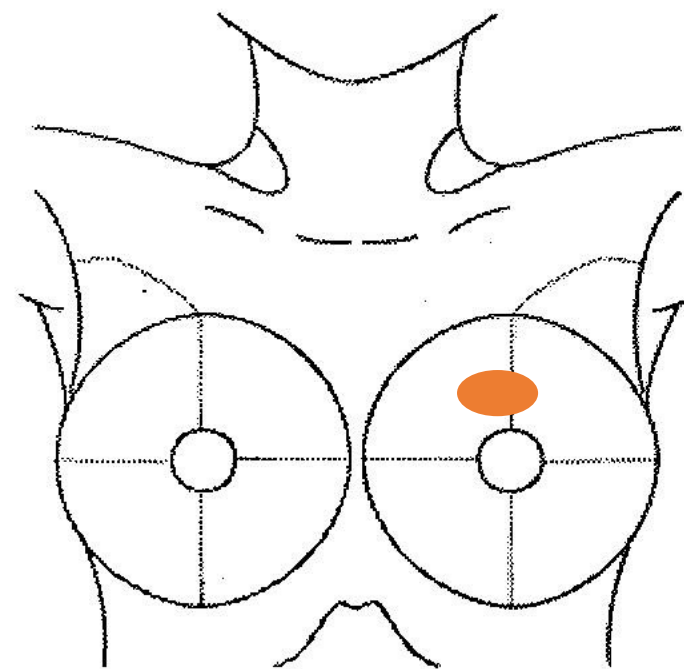
野間 翠（県立広島病院 消化器・乳腺・移植外科）

症例1

50歳代後半 女性

左乳房AC区域に20mmの硬い腫瘤

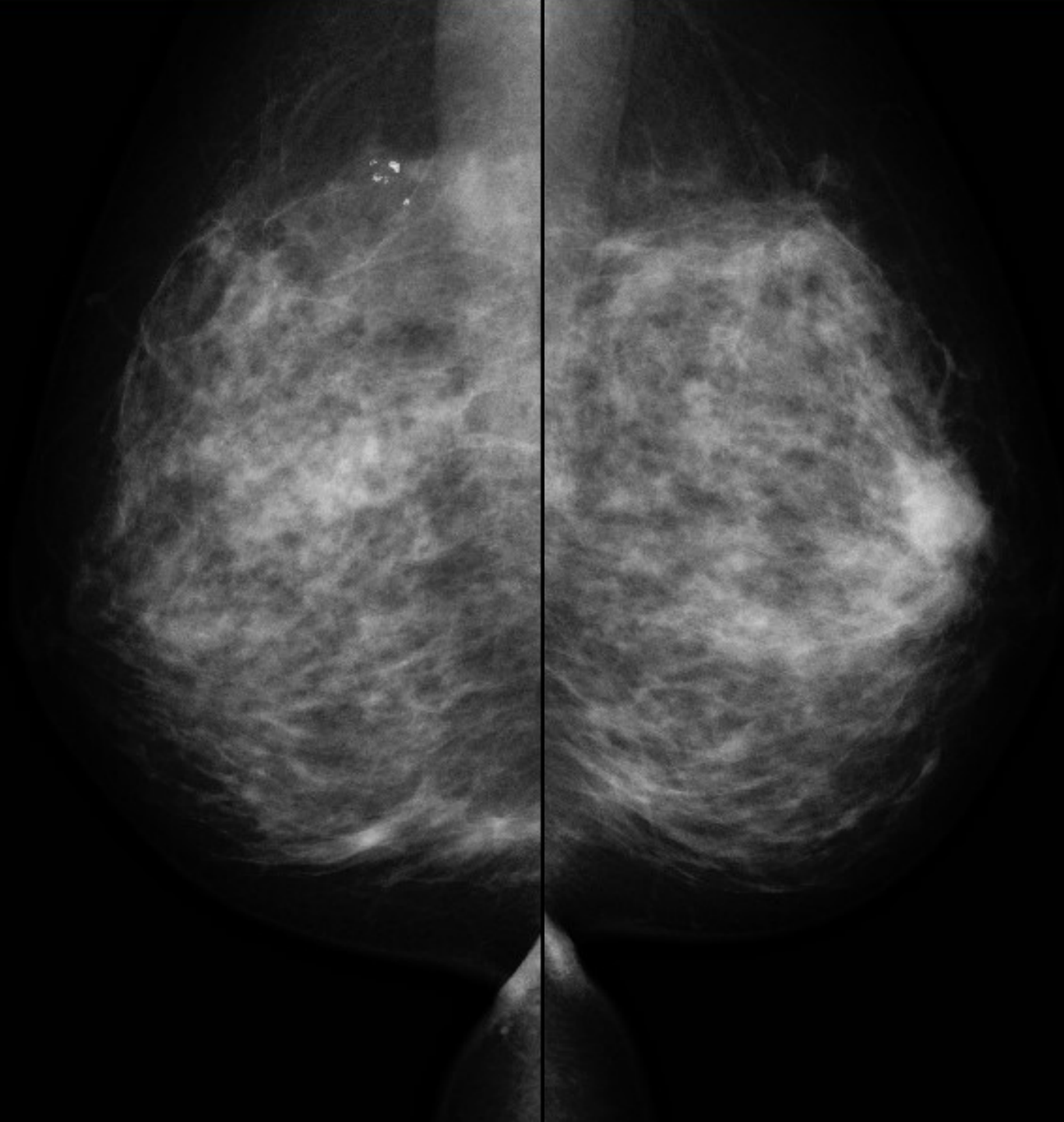
乳癌・卵巣癌の家族歴なし



MG

R_{MLO}

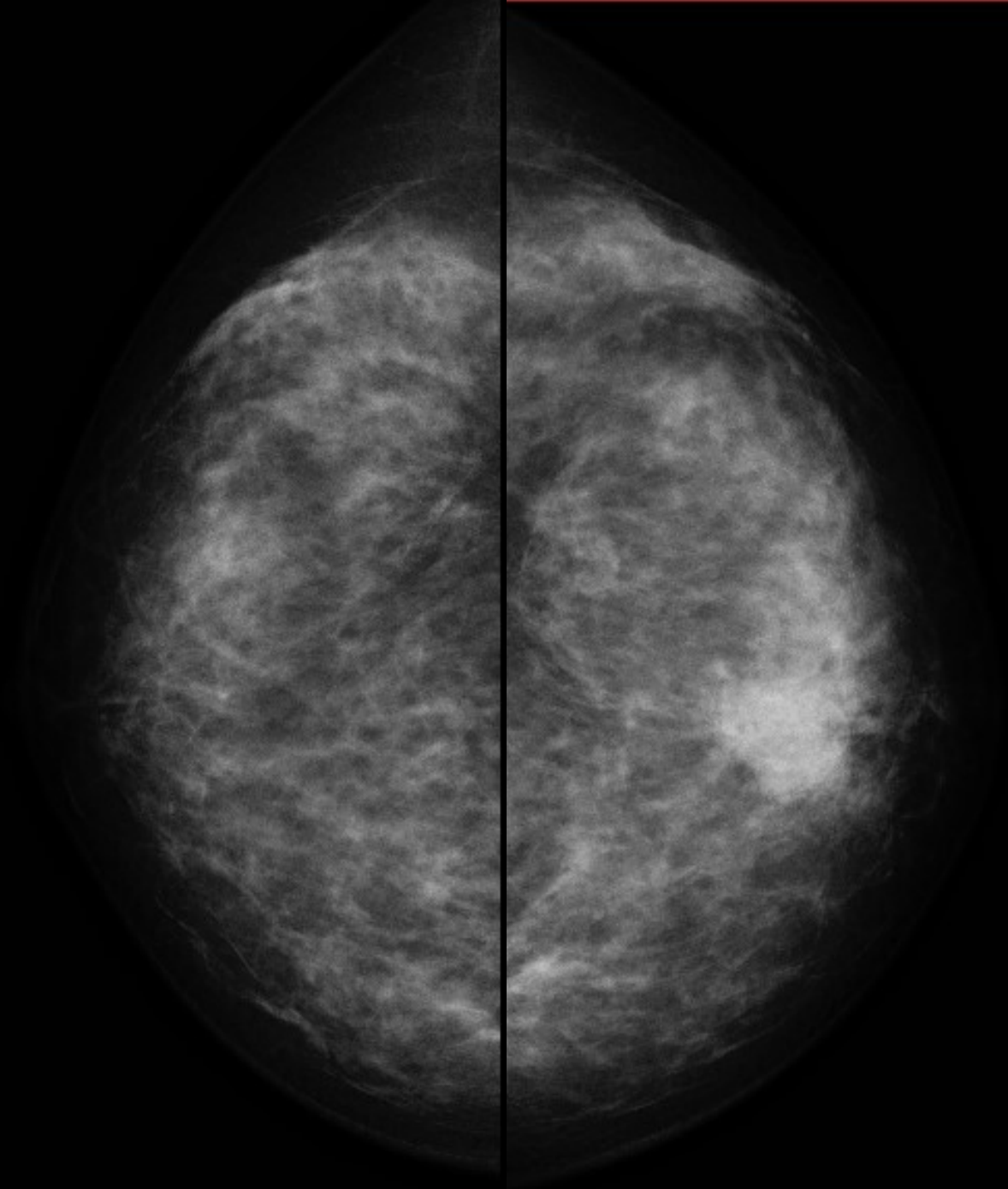
L_{MLO}



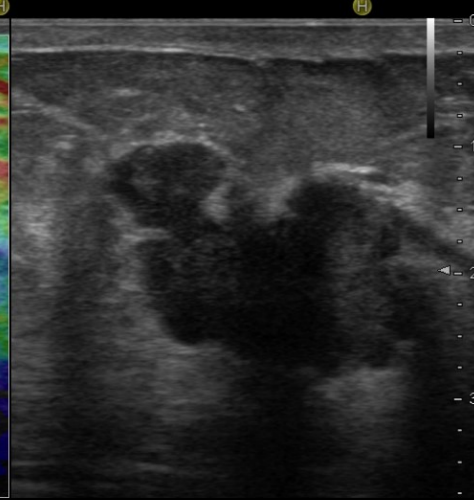
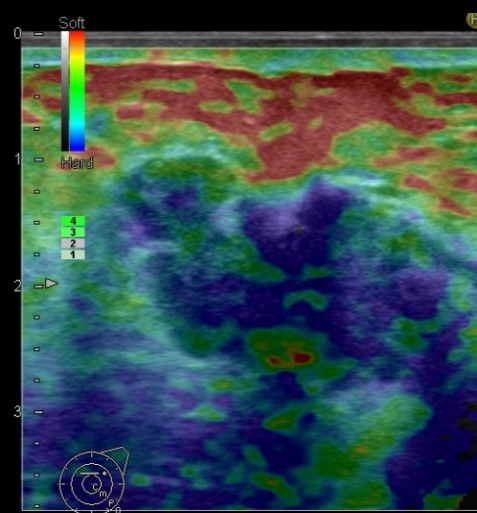
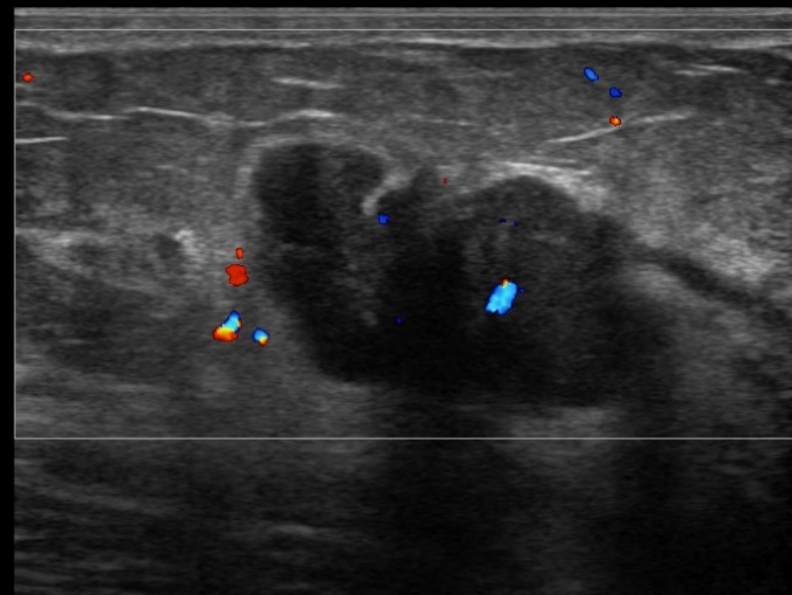
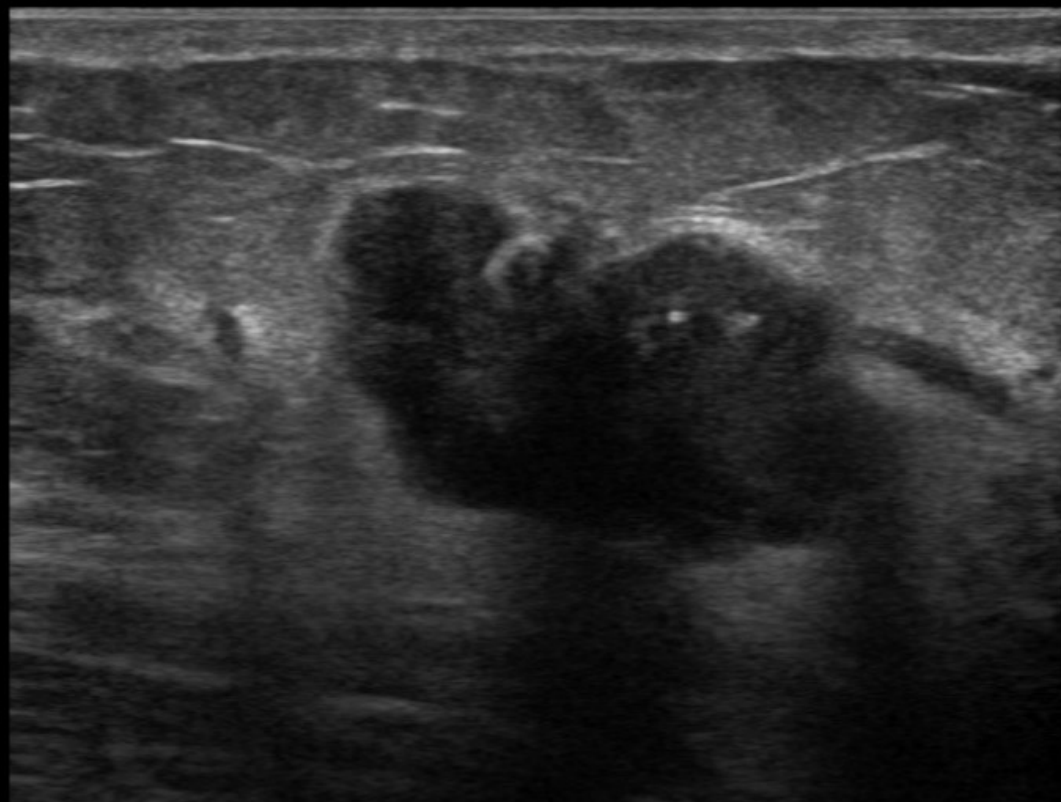
MG

R cc

L cc



US



FR:26
L74M

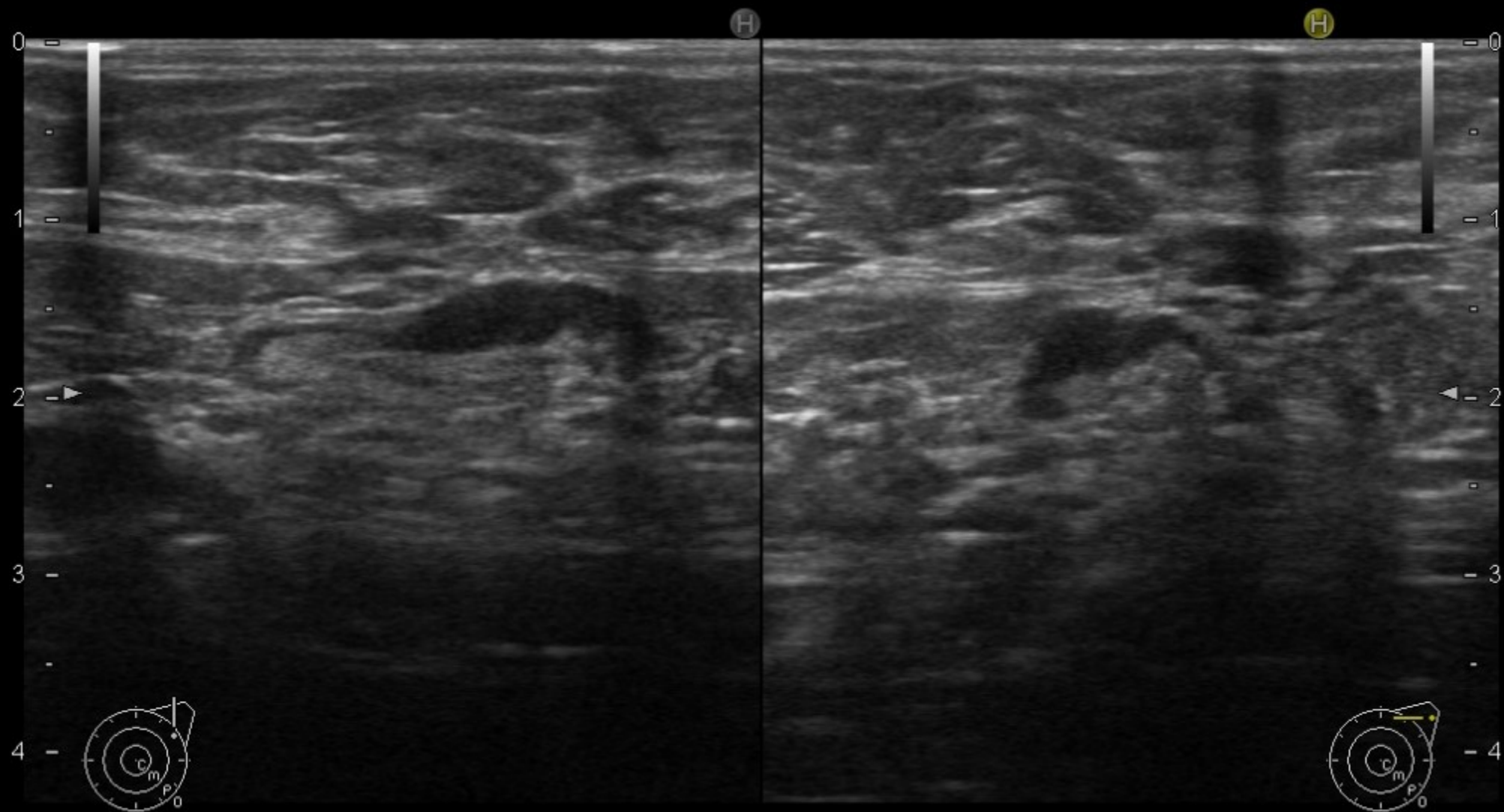
BG:12 DR:70
HdTHI-R

FR:15
L74M

BG:12 DR:70 F.Rej:5 N.Rej:3
HdTHI-R High BL.:26% L74M

BG:12 DR:70
HdTHI-R

US



FR:26
L74M

BG:13 DR:70
HdTHI-R

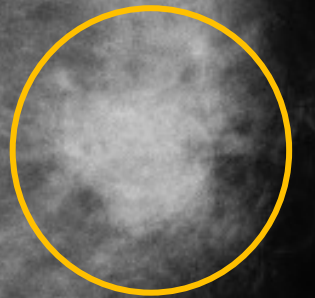
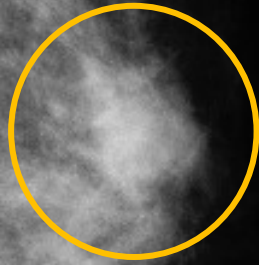
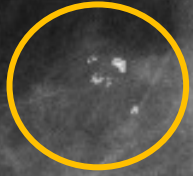
FR:26
L74M

BG:13 DR:70
HdTHI-R

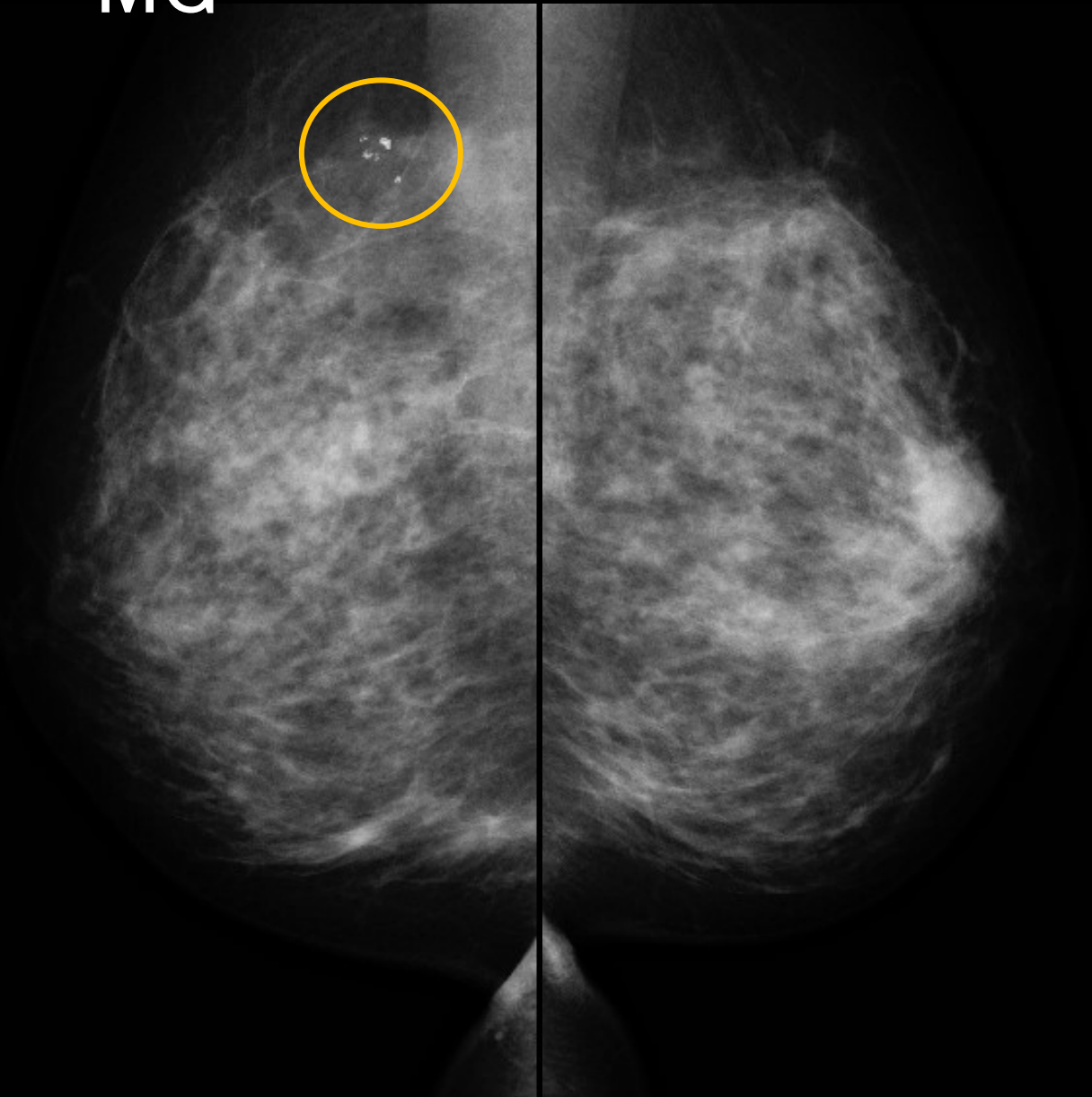
症例1 問い(1)

(1). MG, USの画像所見を述べ、カテゴリー判定をして下さい。

MG



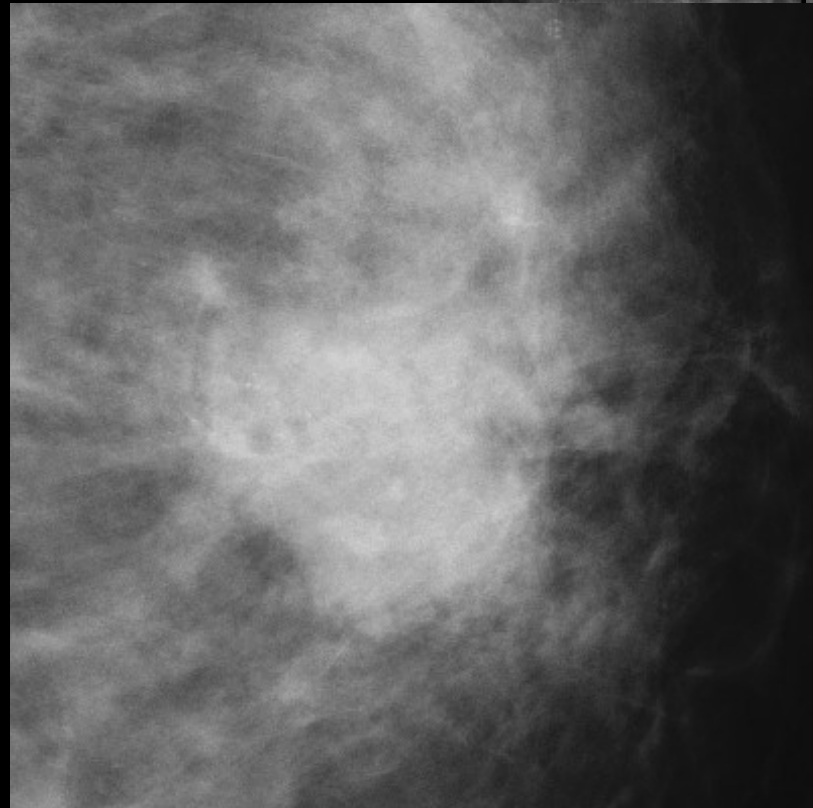
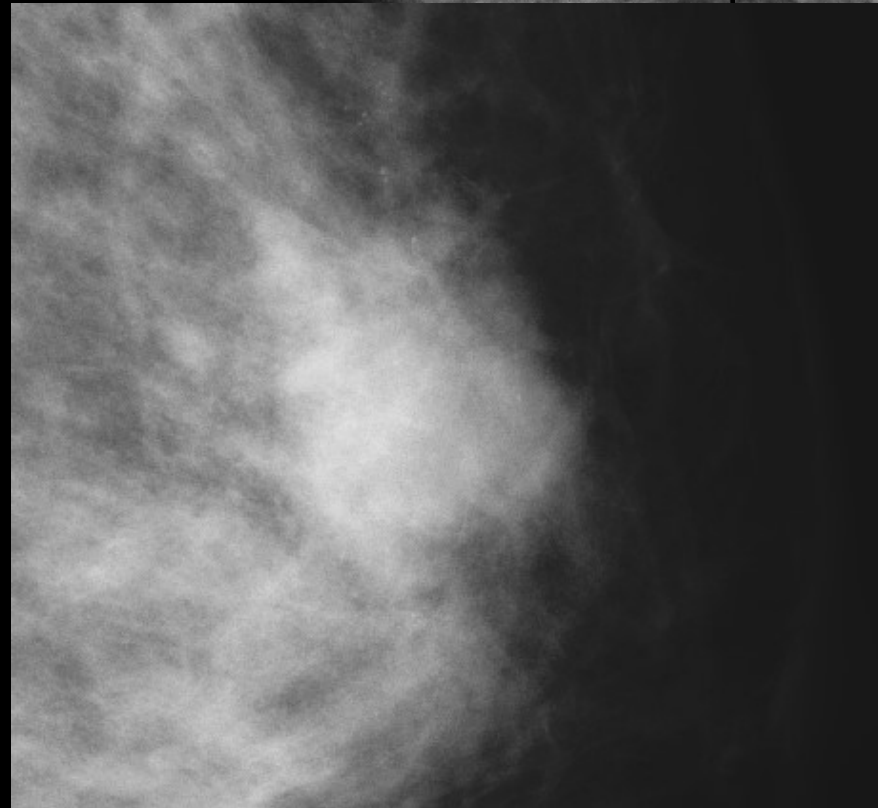
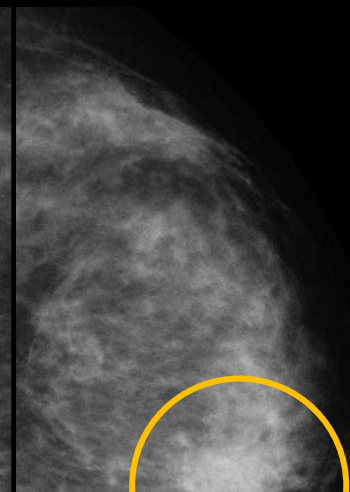
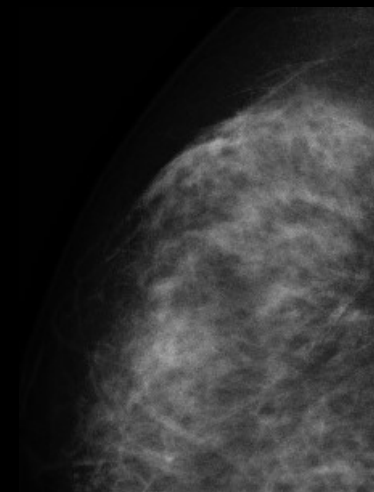
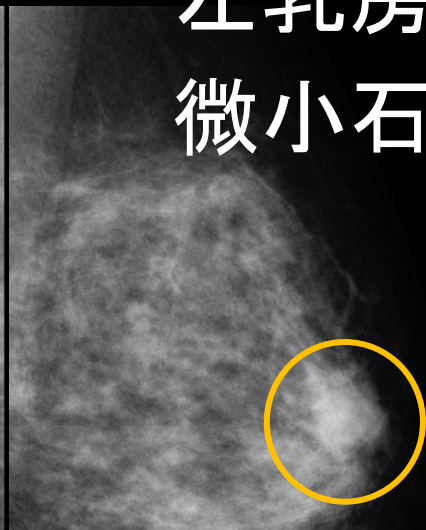
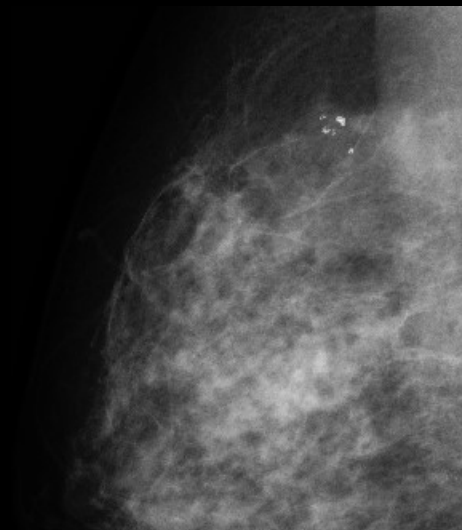
MG



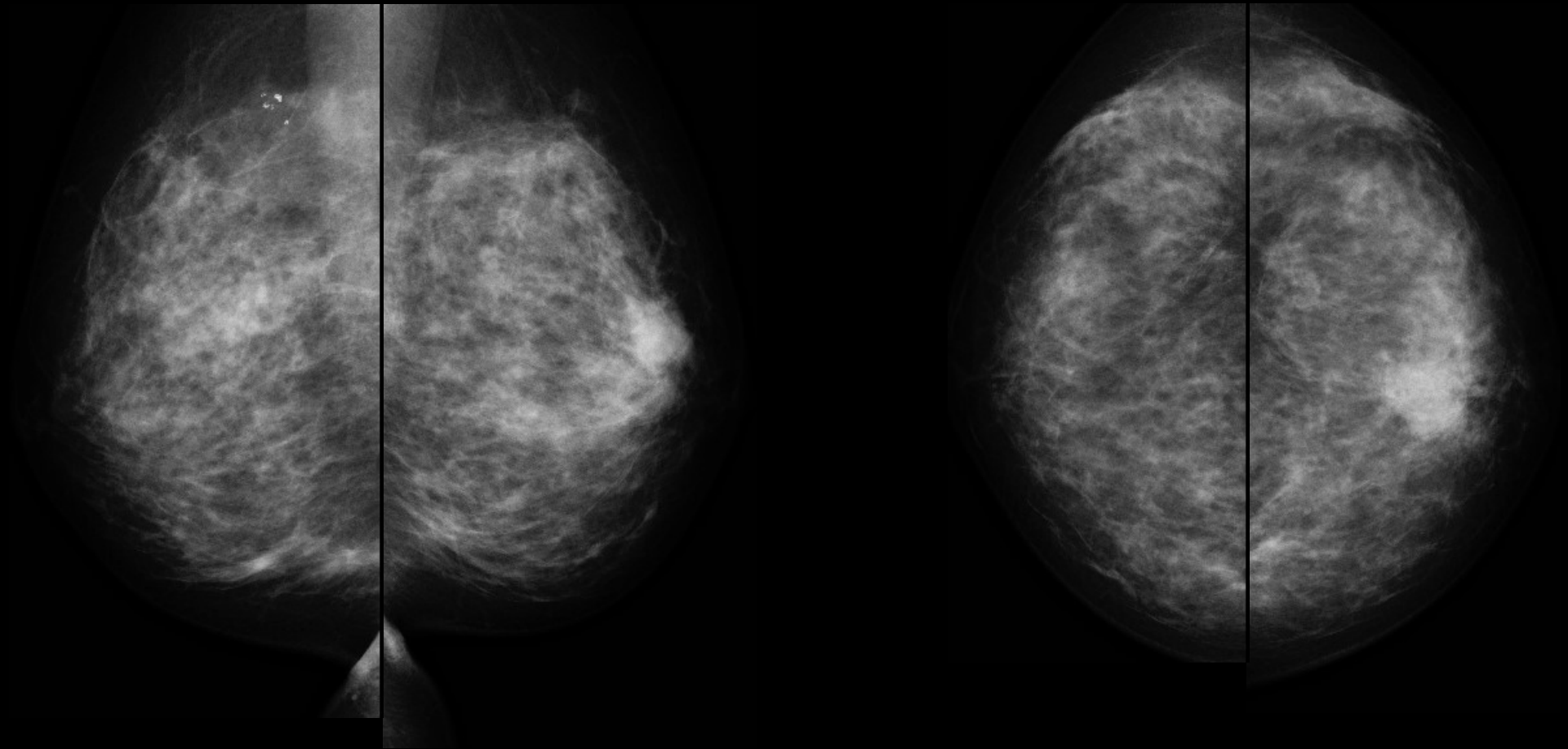
右乳房U領域に粗大石灰化

MG

左乳房M・IO領域に微細分葉状高濃度腫瘍
微小石灰化を伴う



MG



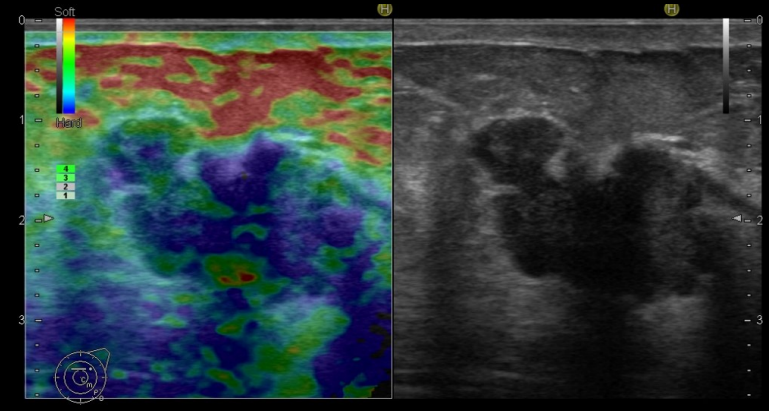
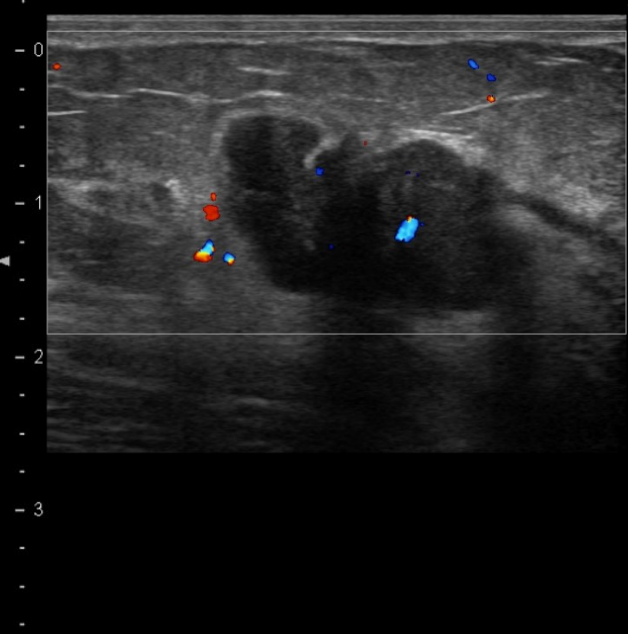
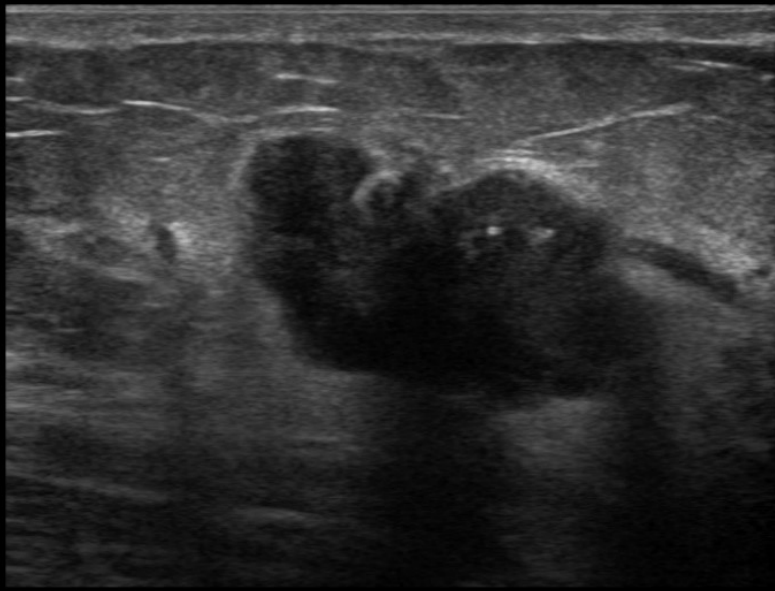
乳房構成：不均一高濃度

右乳房U領域に粗大石灰化

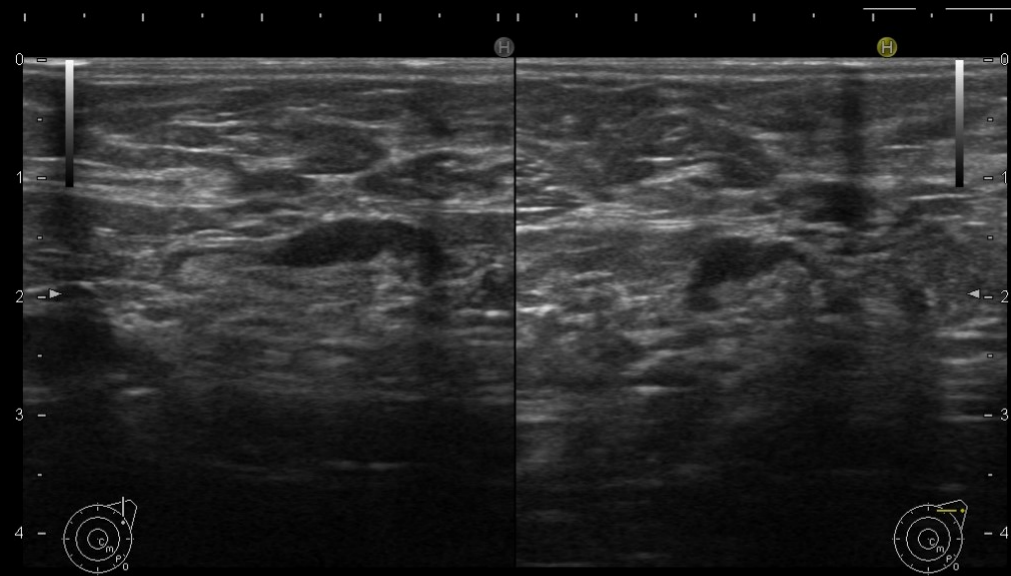
左乳房M・IO領域に微小石灰化を伴う微細分葉状高濃度腫瘤

→ MG (C-2, C-4)

US



FR:15 L74M BG:12 DR:70 F.Rej:5 N.Rej:3 FR:15 L74M BG:12 DR:70 HdTHI-R High BL:26% HdTHI-R



最大径25mmの分葉形低エコー腫瘤、境界粗ぞう、ハロー(±)、前方境界線断裂(+)、血流少量、ひずみの低下あり → US (C-4)

腋窩リンパ節に部分的な皮質の肥厚

症例1 問い(2)

(2). 治療方針決定のために施行したい検査を述べて下さい。

症例1 解答(2)

① 局所について調べたい。

→ 腫瘍に対する評価：FNA, CNB/VAB, 乳房MRI

→ 腋窩リンパ節に対する評価：FNA, (CT)

② ステージ評価(転移の有無)のため全身検索しておきたい。

→ CT, 骨シンチ, PET-CT

知っつく、診断のポイント①

画像所見(MG, US)から

組織型やサブタイプを想像してみよう。

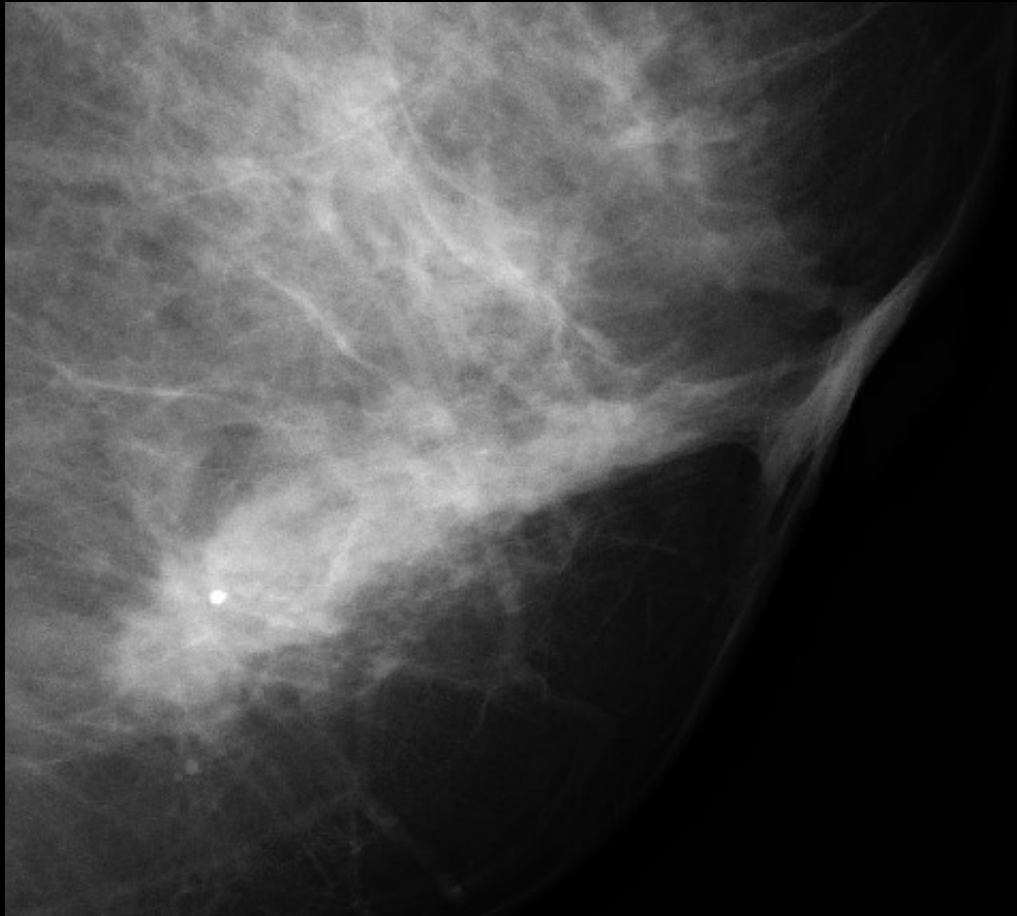
病理所見から考える ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌の画像所見の特徴

組織型	浸潤性乳管癌/硬性型 浸潤性小葉癌 管状癌 篩状癌	粘液癌	乳頭状病変・悪性 (乳頭状乳管内癌、被包 型乳頭癌、充実乳頭癌)	乳管内癌優位な 低異型度癌
病理所見の 特徴	線維成分を伴い組織に 不規則に浸潤する。	膨張性に増殖する。 時に粘液湖内に石灰化。	線維血管性間質を軸に増 殖する病変。	乳管内癌巣が主 病変の大部分を 占める浸潤癌。
画像所見の 特徴	スピキュラや微細鋸歯 状な腫瘤。	円形・楕円形・分葉形腫 瘤。 微小～粗大な様々な形 態の石灰化。	境界明瞭な腫瘤。 ※浸潤を示す場合は浸 潤部が不整な辺縁を示す ことがある。	微小石灰化を伴う ことがある。

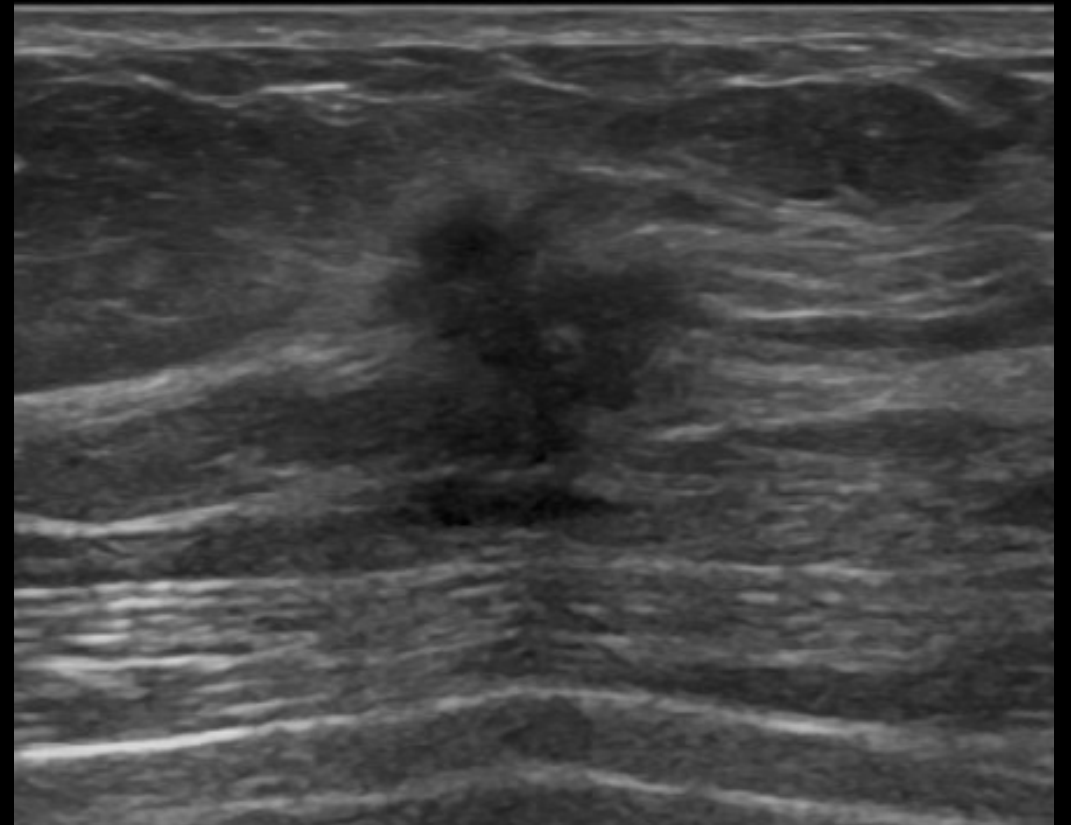
ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌の画像所見の特徴

→スピキュラや微細鋸歯状腫瘤

MG



US



病理所見から考える ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌の画像所見の特徴

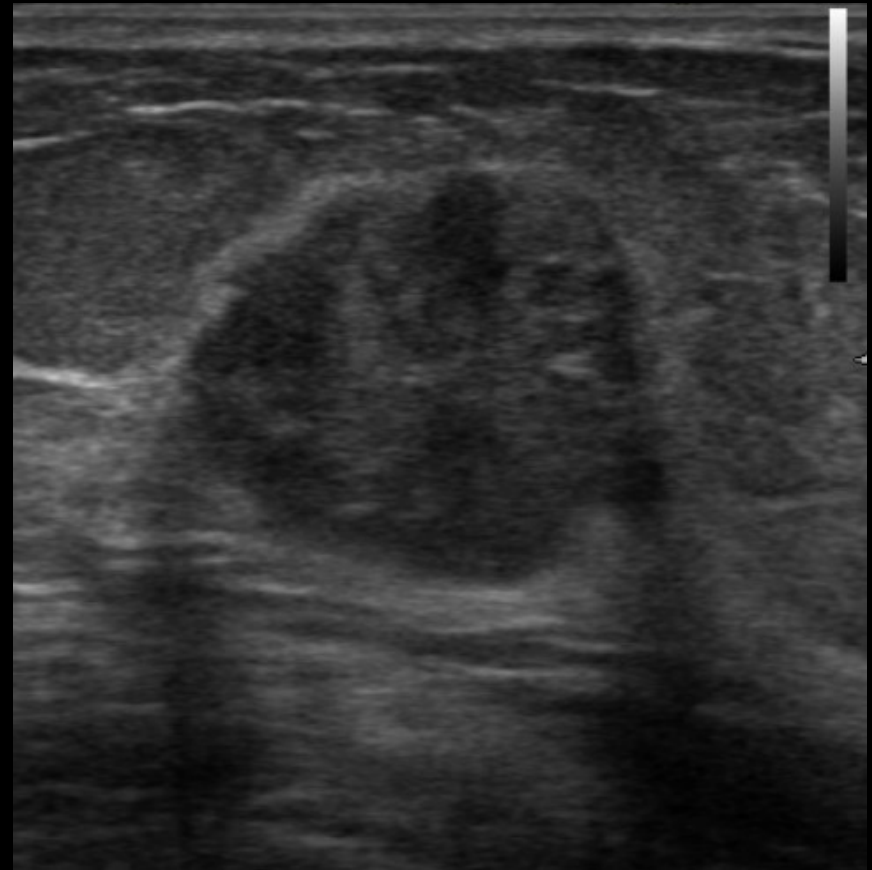
組織型	浸潤性乳管癌/硬性型 浸潤性小葉癌 管状癌 篩状癌	粘液癌	乳頭状病変・悪性 (乳頭状乳管内癌、被包 型乳頭癌、充実乳頭癌)	乳管内癌優位な 低異型度癌
病理所見の 特徴	線維成分を伴い組織に 不規則に浸潤する。	膨張性に増殖する。 時に粘液湖内に石灰化。	線維血管性間質を軸に増 殖する病変。	乳管内癌巣が主 病変の大部分を 占める浸潤癌。
画像所見の 特徴	スピキュラや微細鋸歯 状な腫瘤。	円形・楕円形・分葉形 腫瘤。 微小～粗大な様々な形 態の石灰化。	境界明瞭な腫瘤。 ※浸潤を示す場合は浸 潤部が不整な辺縁を示す ことがある。	微小石灰化を伴う ことがある。

ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌の画像所見の特徴 →石灰化を伴う円形腫瘤（粘液癌）

MG



US



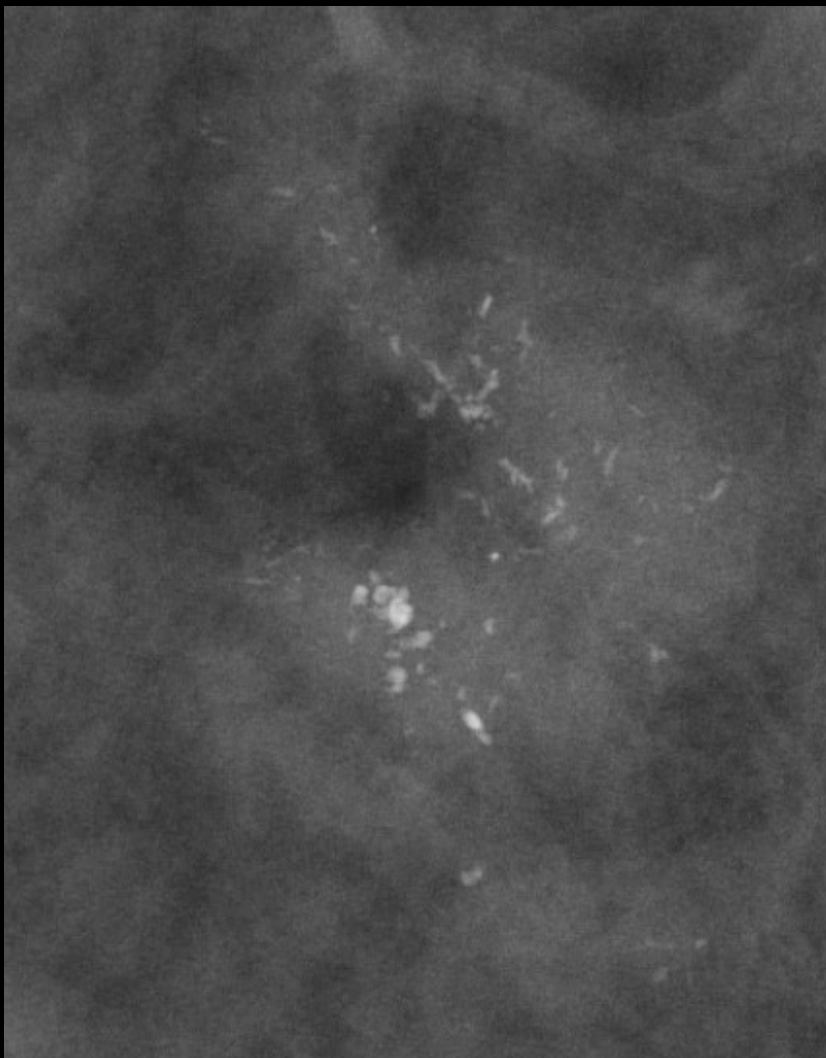
病理所見から考える HER2陽性乳癌の画像所見の特徴

組織型	(高異型度癌)	髄様癌 髄様癌類似癌/TIL-rich癌	Paget病
病理所見の特徴	面疱壊死や壊死型石灰化を伴う 上皮内癌を基調として増殖浸潤。	髄様、脳回状増殖を示し、高度の腫瘍リンパ球浸潤(TIL)を伴う。充実圧排性に増殖。	
画像所見の特徴	多形性、微細線状、分枝状石灰化を伴う病変。	比較的境界明瞭な円形・分葉状腫瘤。	

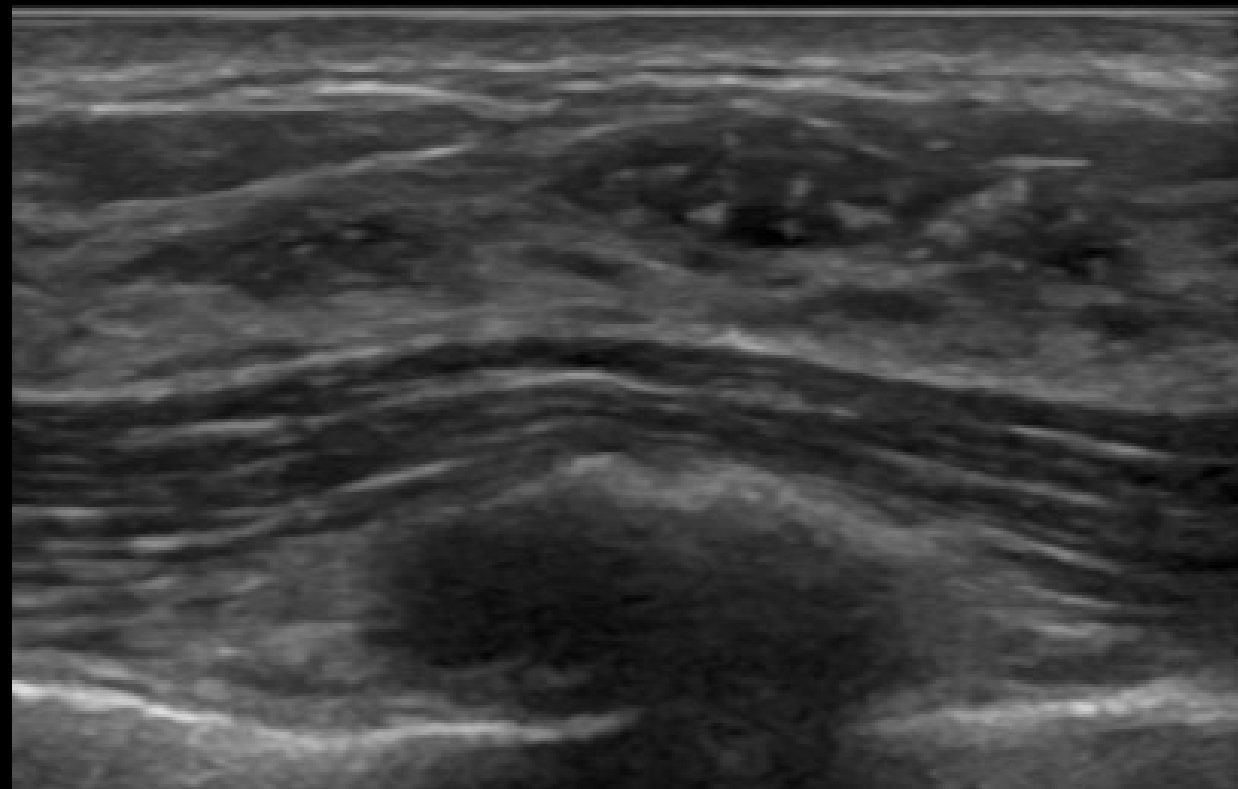
HER2陽性乳癌の画像所見の特徴

→石灰化を伴う病変(癌)

MG



US



病理所見から考える トリプルネガティブ乳癌の画像所見の特徴

組織型	(高異型度癌群) 浸潤性乳管癌/充実型 化生癌やその類縁の組織型 髄様癌 髄様癌類似癌/TIL-rich癌	(低異型度癌群) 低異型度線扁平上皮癌 線維腫様化生癌
病理所見の特徴	比較的辺縁明瞭で充実圧排性に増殖し、 腫瘍中心に壊死や梗塞変性を伴うことが多い。	線維成分を豊富に伴う。
画像所見の特徴	充実性の境界明瞭平滑な腫瘍あるいは 分葉状腫瘍。 内部に嚢胞性変化を有することもある	スピキュラを伴う腫瘍や構築の乱れ。

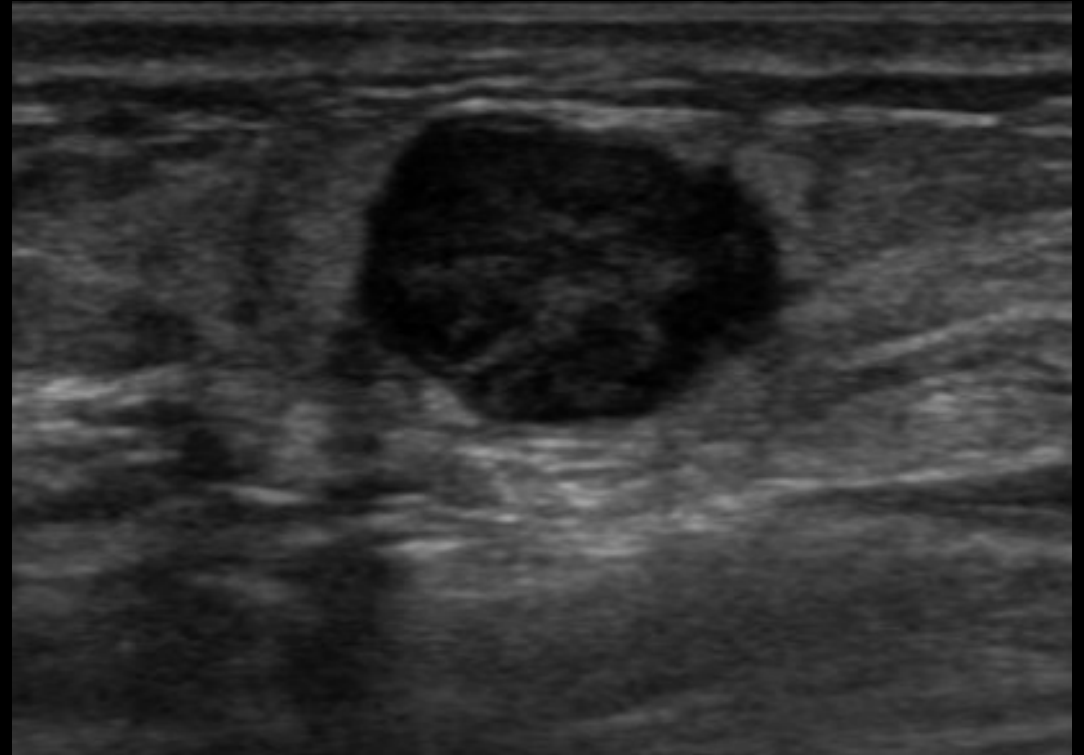
トリプルネガティブ乳癌の画像所見の特徴

→ 充実性の境界明瞭な腫瘍

MG

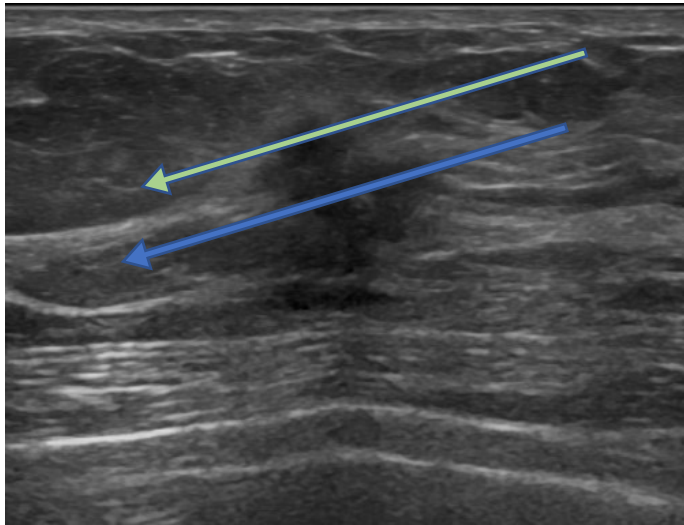


US



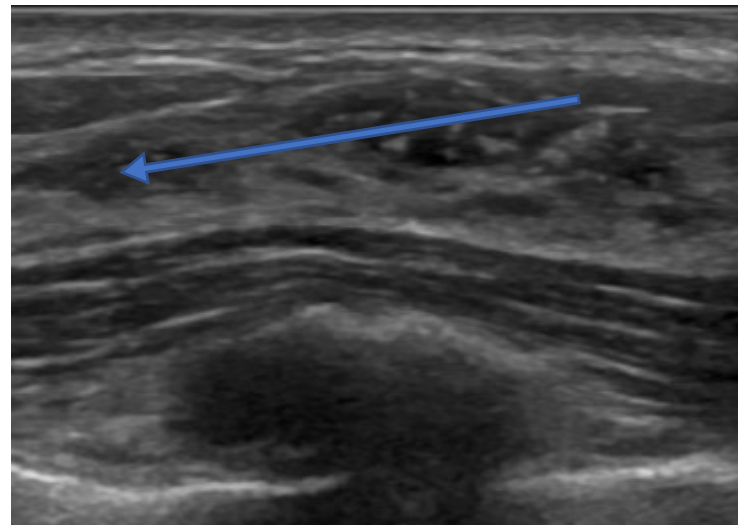
画像所見を考慮した生検部位

ホルモン受容体陽性 HER2陰性乳癌



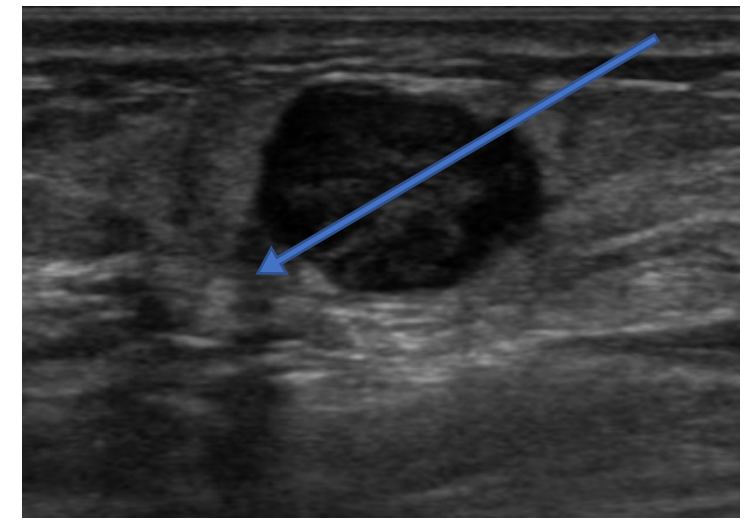
腫瘍中心は線維成分が主体で腫瘍細胞がないこともあるので、ハローを呈する辺縁を含めて採取する。

HER2陽性乳癌



腫瘍内を採取するが、正常組織も含めて採取するように心掛ける。
石灰化があれば、それらも含めるような採取が望ましい。

トリプルネガティブ乳癌



腫瘍内を採取するが、正常組織も含めて採取するように心掛ける。

摘出標本は10%中性緩衝ホルマリン液で速やかに固定し、固定時間は6-72時間が推奨される。

症例1 解答(2)

① 局所について調べたい。

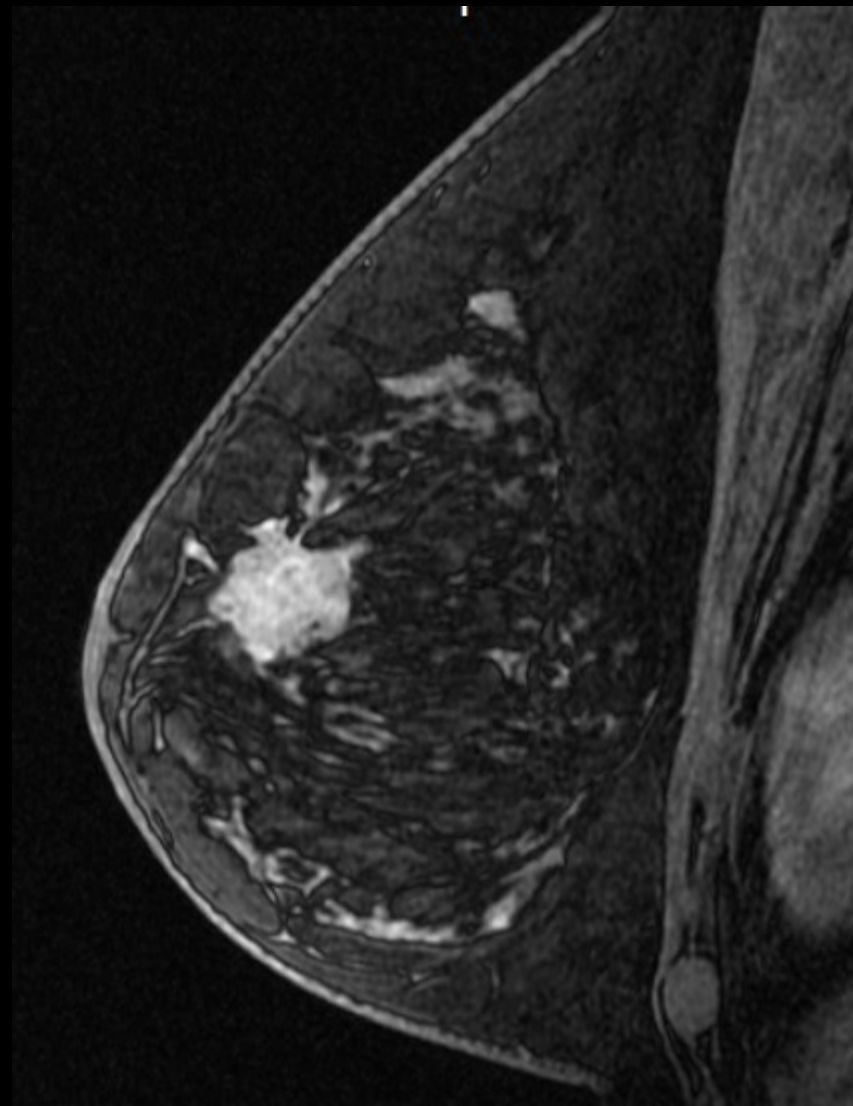
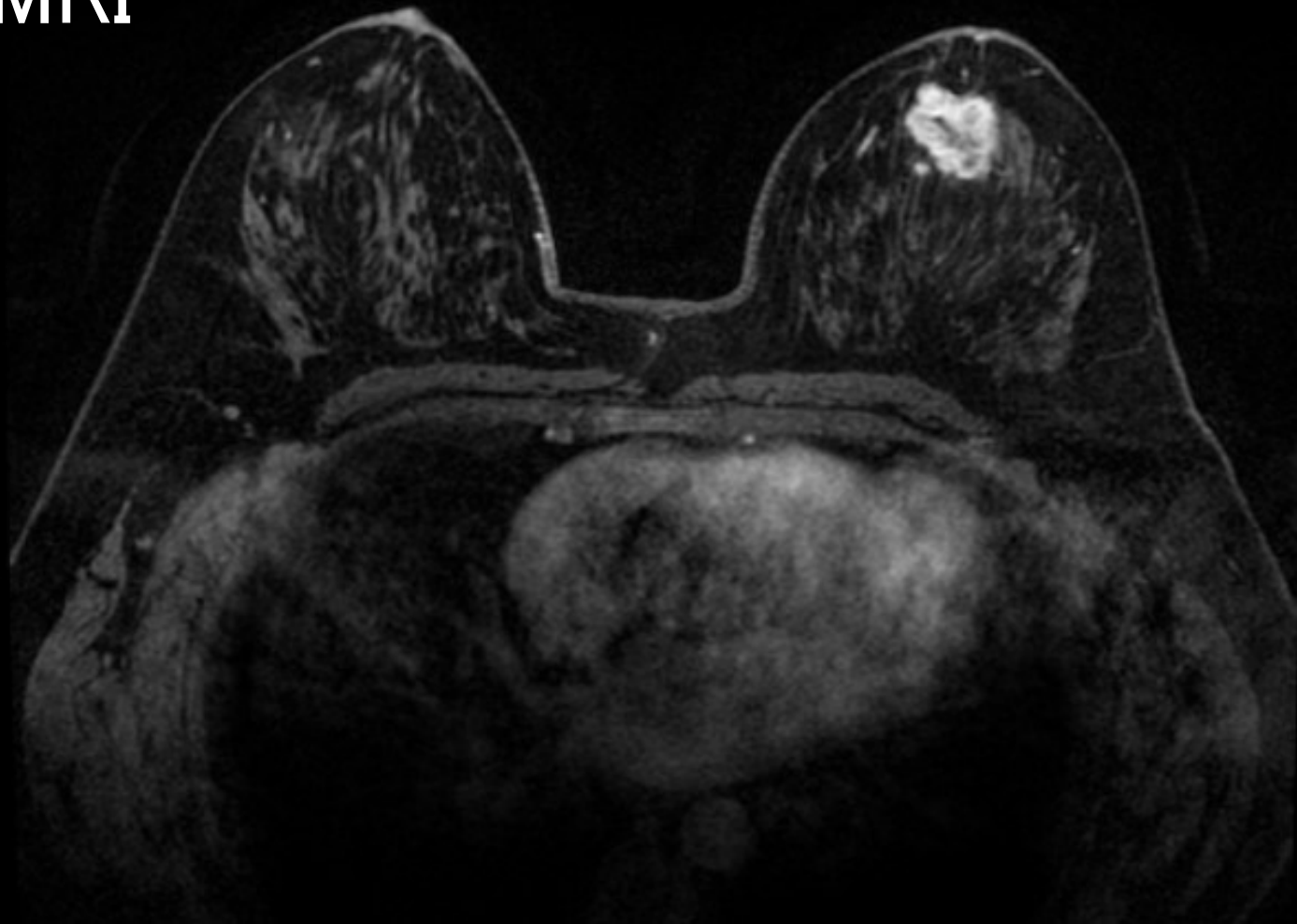
→ 腫瘍に対する評価：FNA, CNB/VAB, 乳房MRI

→ 腋窩リンパ節に対する評価：FNA, (CT)

② ステージ評価（転移の有無）のため全身検索しておきたい。

→ CT, 骨シンチ, PET-CT

MRI



左乳頭下に辺縁不整な早期濃染washoutする腫瘍

CT



左乳房に造影される腫瘍。
左腋窩に明らかに腫大する
リンパ節は指摘できない。



症例1

CNB: Invasive ductal carcinoma, scirrhous type,

nuclear grade 2,

ER(3b), PgR(0), HER2(0), Ki67(30%)

遠隔転移なし。

症例 1

CNB: Invasive ductal carcinoma, scirrhous type,

nuclear grade 2,

ER(3b), PgR(0), HER2(0), Ki67(30%)

遠隔転移なし。

→ T2N0M0 stage IIA

症例1 問い(3)

(3). どの治療方針をすすめたいですか。

- ① 術前化学療法 → 手術
- ② 手術 → 術後療法
- ③ その他

症例1

手術：Bp+SN

病理結果：浸潤径24mm, pT2, pN0(sn)

Invasive ductal carcinoma, scirrhous type,

切除断端(-), Ly0, V0, f, nuclear grade 3,

ER(3b), PgR(0), HER2(0), Ki67(30%)

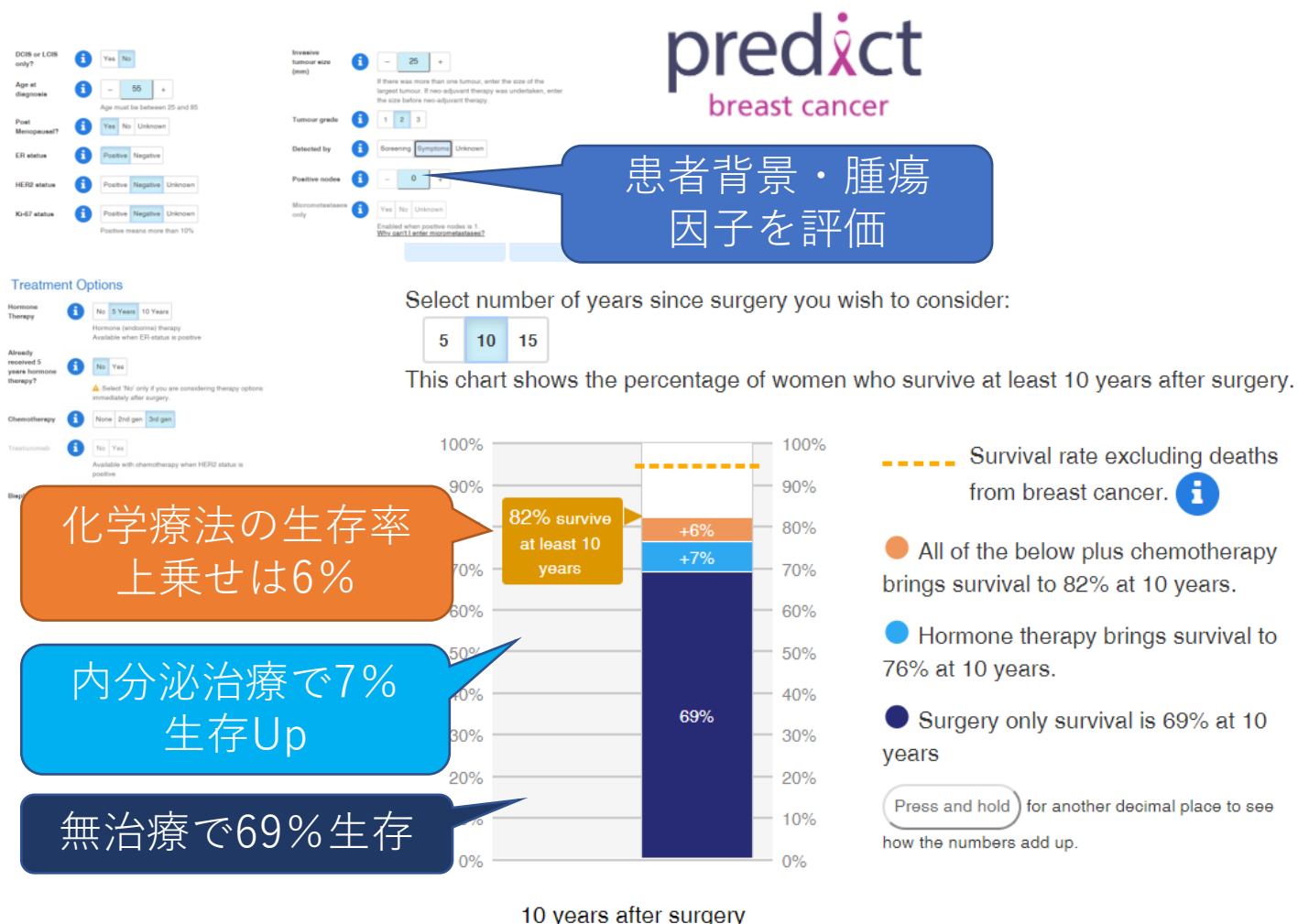
症例1 問い(4)

(4). 術後療法にはどれをすすめますか。

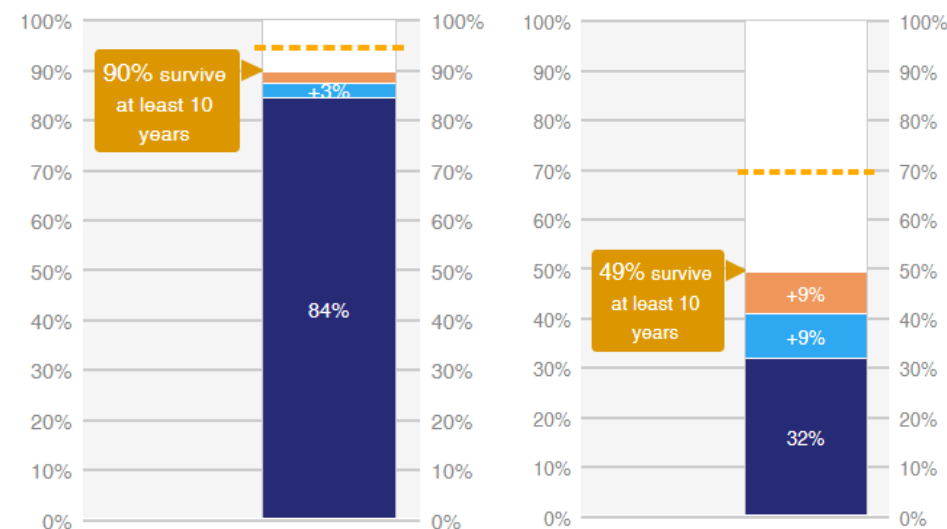
- ① 化学療法: アンスラサイクリン系→タキサン系
- ② 化学療法: TC療法
- ③ 化学療法: その他
- ④ 内分泌療法
- ⑤ 多遺伝子アッセイを参考に選択する
- ⑥ その他

早期乳癌に対する初期治療 ～周術期化学療法の考え方

目的：潜在的な微小転移の制御



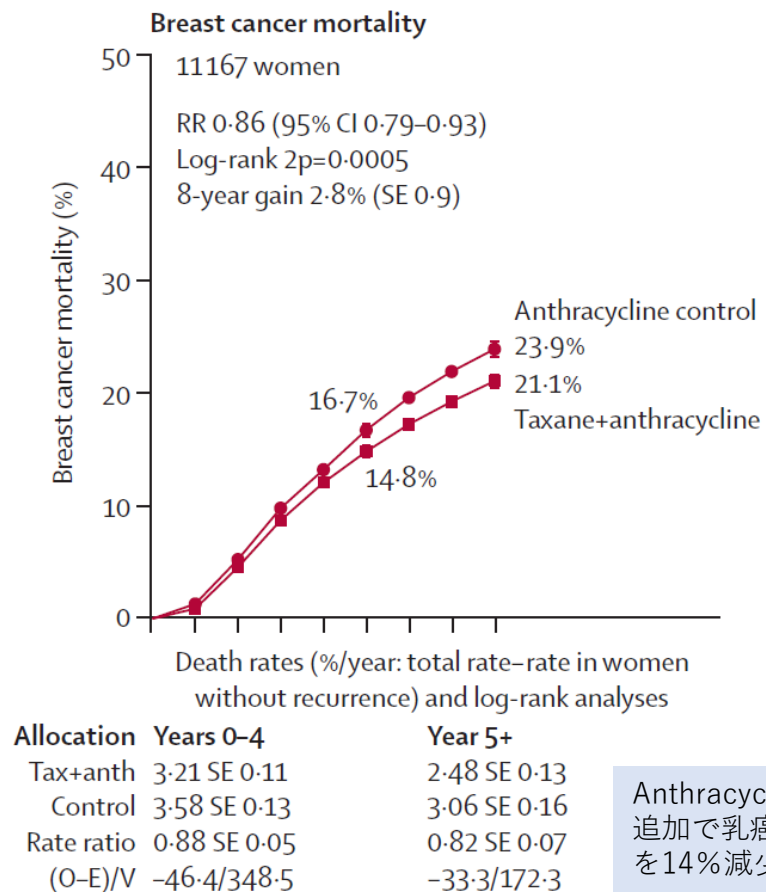
応用



再発リスクが少ないと
上乗せ効果も少ない

高齢だと他病死が
増えるので上乗せ
インパクトが少ない

周術期化学療法レジメンの変遷



AnthracyclineにTaxane
追加で乳癌の死亡リスク
を14%減少

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
Lancet, 2012

より効果を！

CMF

Anthracycline

Anthracycline
+Taxane

心毒性や2次癌の懸念
Anthracycline回避考慮
De-escalation

再発リスクが高い症例
G-CSF併用
Escalation

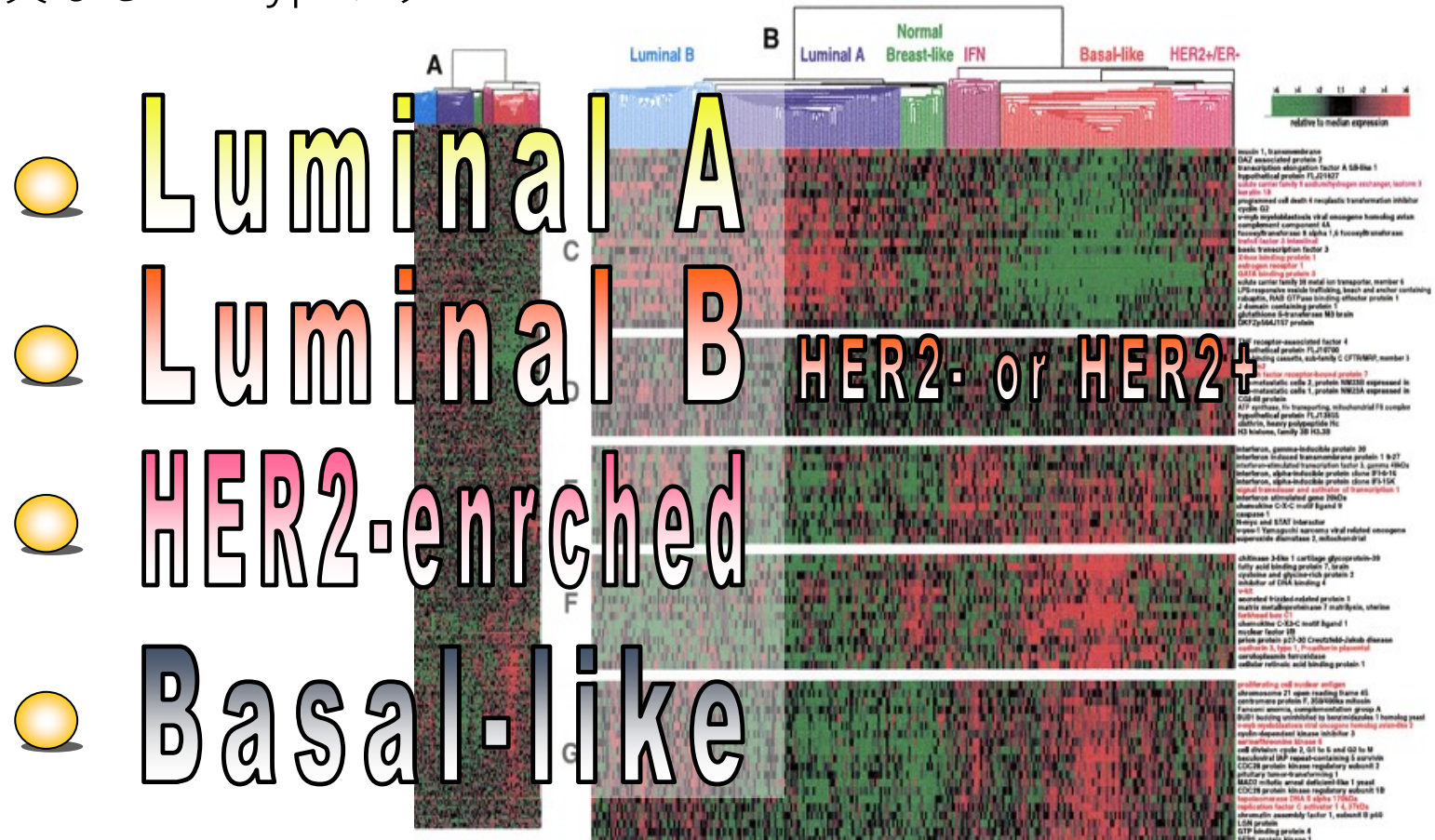
TC

Dose Dense
化学療法

個別化必要！

乳癌のDNAマイクロアレイによる 遺伝子発現プロファイル検討

生物学的特徴の異なる subtypeに分かれる



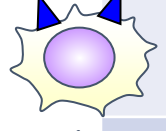
Perou CM et al., *Nature*. 2000;406:747-52.

乳癌のサブタイプ分類と治療

臨床的には免疫染色で5群に分類し治療選択を行う
“Intrinsic subtype”

		ホルモン受容体 (+) 	ホルモン受容体 (-)
HER2 (-)	低増殖能	Luminal-A like	Triple negative
	高増殖能	Luminal-B like	
HER2 (+) 		Luminal HER2	HER2

* 各群の名称は明確な規定なし

サブタイプ	治療
 Luminal-A like	内分泌治療のみ
 Luminal-B like	内分泌治療+化学療法
 Luminal HER2	化学療法 + 抗HER2療法 + 内分泌治療
 HER2	化学療法 + 抗HER2療法
 Triple negative	化学療法

サブタイプ分類で内分泌治療・抗Her2療法の有無を決定
化学療法は基本的に共通のことが多い

術前化学療法に適応

基本の考え方

➤再発抑制効果は術後治療と同等

→レジメンは術後治療と同じものを選択

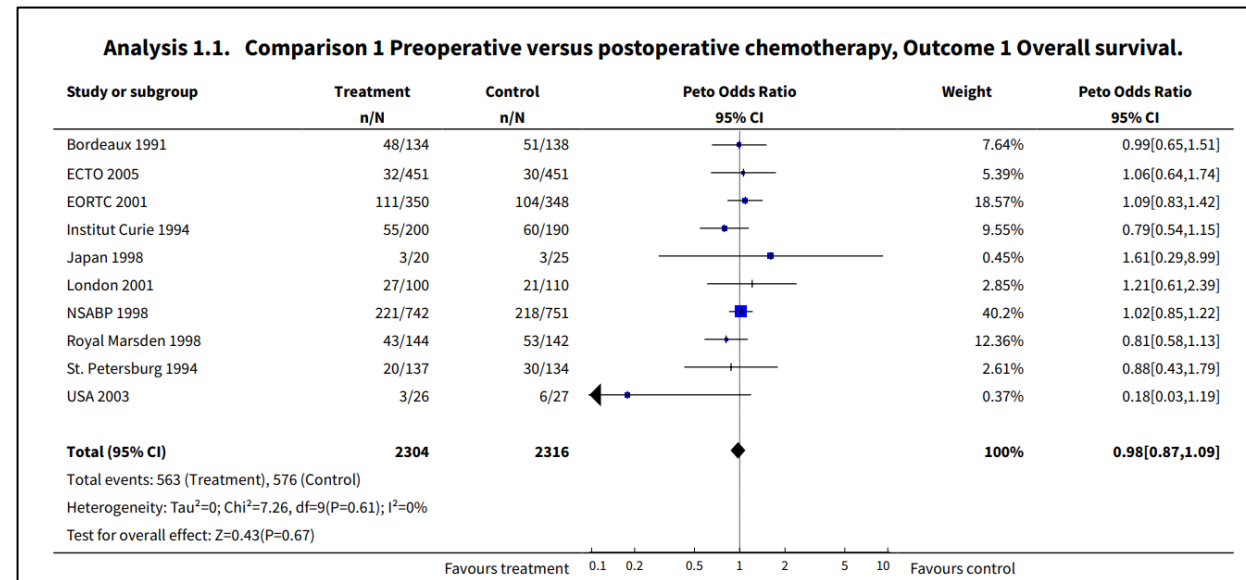
➤乳房温存率が向上する

➤病理学的完全奏功（pCR）が予後予測因子となる

術前治療と術後治療で予後は変わらない



➤術前化学療法後にpCRが得られない場合、術後療法を追加または変更することで予後が改善する可能性がある



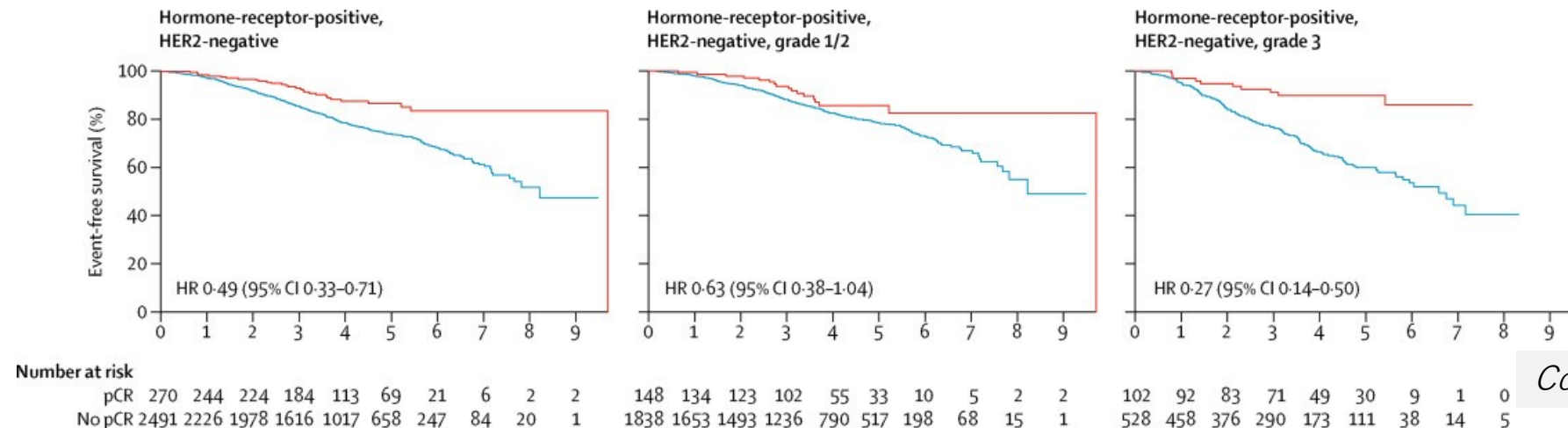
Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007

Luminal-typeの術前化学療法

- Luminal-type (HR+ HER2-)のpCR率は低い(6-8%)
- Luminal-typeでpCRが予後予測因子になるかは疑問

*Von Minckwitz,
J. Clin Oncol. 2012*

HR+ HER2-で組織学的Grade1/2の場合、pCR群とNon-pCR群で予後に差を認めない

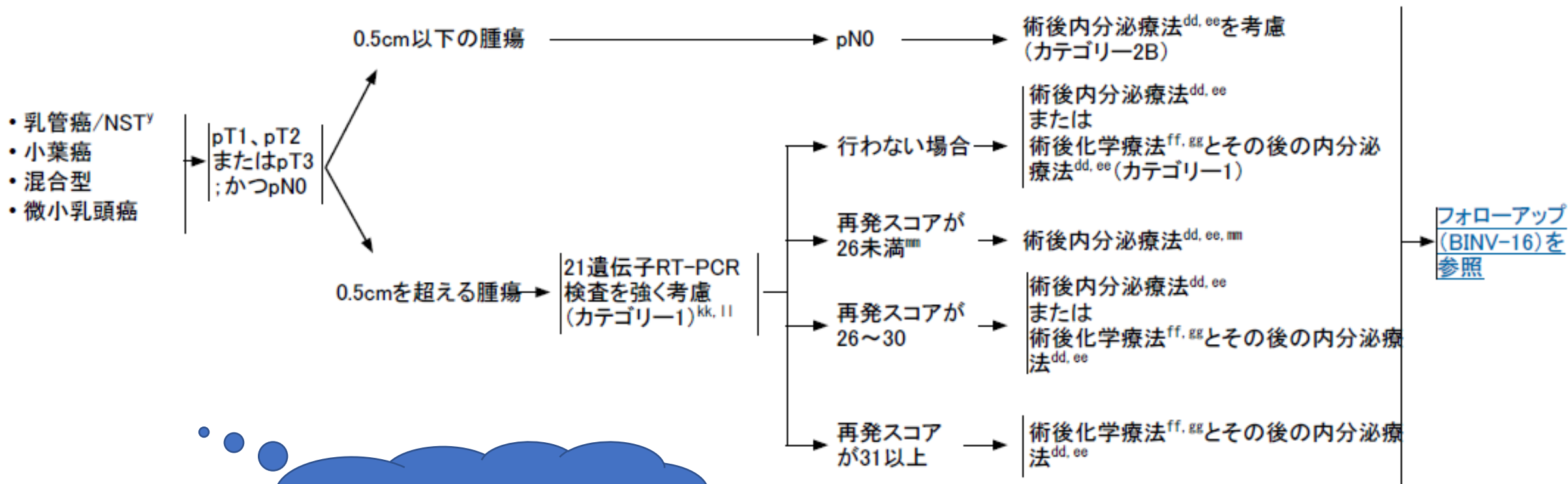


Cortazar P. et al, Lancet 2014

- 適切な化学療法を選択できるか？

化学療法の適応 (Luminal)

術後薬物療法:リンパ節転移陰性ホルモン受容体陽性HER2陰性^{d, v, cc}



多遺伝子アッセイ
行わない場合には？

St.Gallen2019

Systemic therapy for ER+HER2-breast cancer

Stage		Endocrine therapy	Chemotherapy
Stage I	T1ab	AI or TAM (5 years)	No
	T1c	AI or TAM (5 years)	Individualized decision based on: • T size • N status • histological subtype • LVI, grade • proliferation • quantitative hormone receptor expression • genomic signatures • patient preferences
Stage II	N(-)	AI based. Extended therapy.	
	N(+)	AI based. Extended therapy.	
Stage III		AI based. Extended therapy.	Yes

個別に、総合的に判断

Stage I ~ II N(-) ER+HER2-

総合的に判断

↓
正確な評価に
手術検体評価が必要

	低リスク		高リスク
核グレード 組織グレード	1	2	3
ly,v因子	なし		あり
Ki-67	Low	(施設のCut-Off) 14-30% ?	High
ホルモン受容体	高発現		低発現
多遺伝子アッセイ	低リスク		高リスク
患者さんの希望	負担を避けたい		再発を避けたい

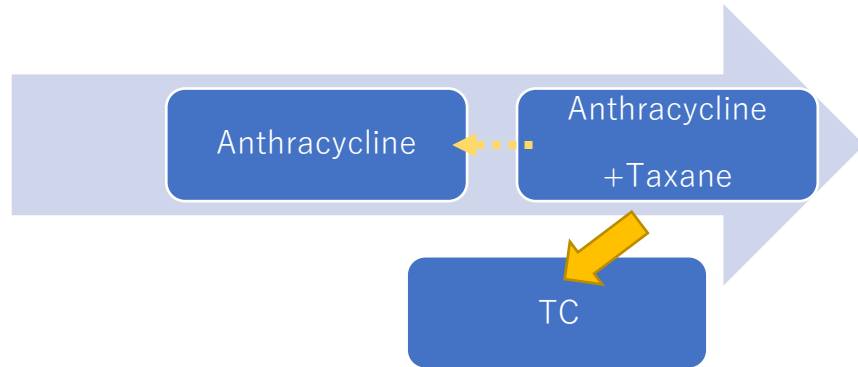
多遺伝子アッセイは他の
要素を凌駕するパワーあり

全て低リスクであれば
化学療法回避

混在していれば
タキサンのみ回避
/TC

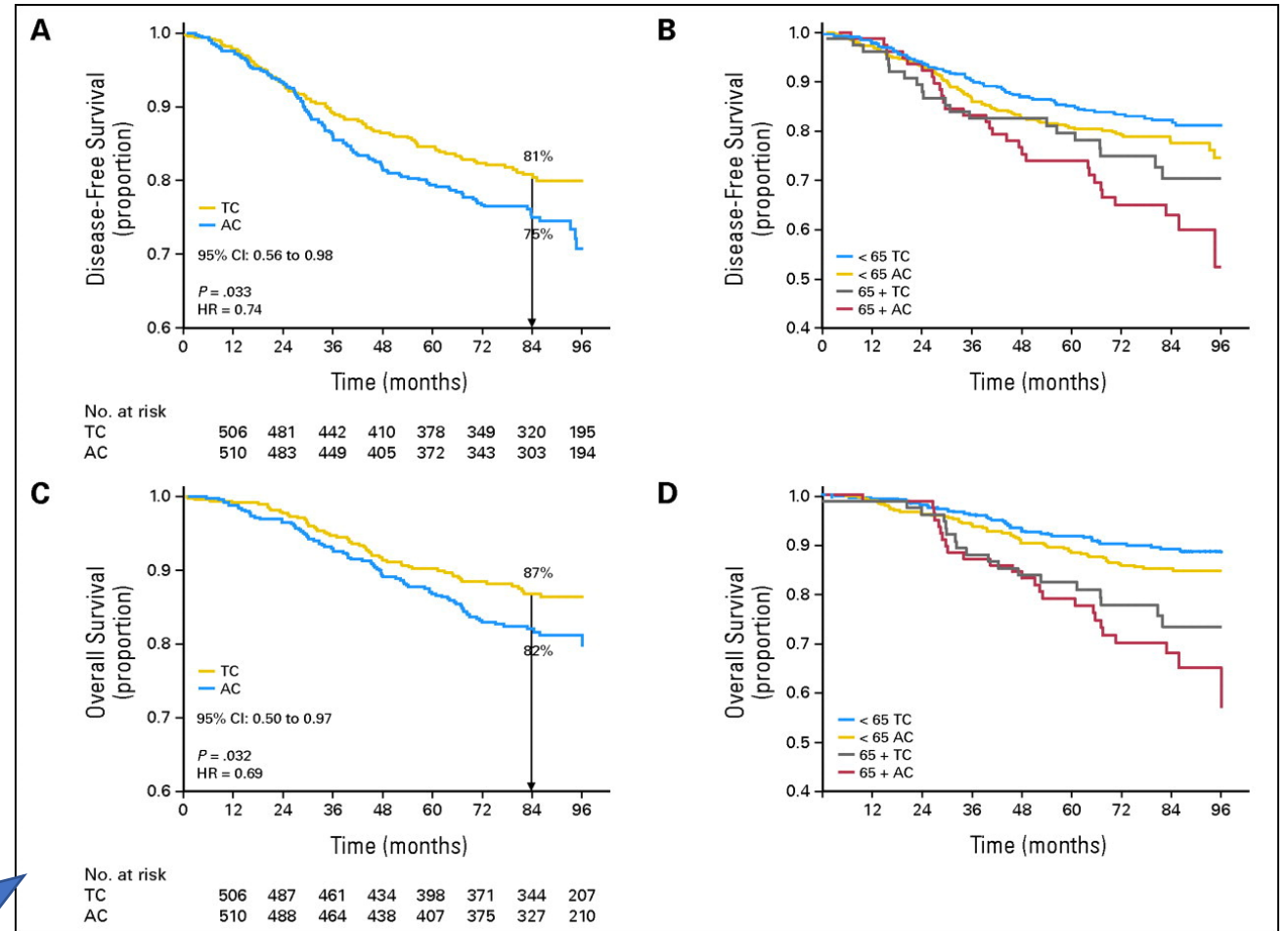
高リスク因子多ければ
Full-course

De-escalationのレジメン



- 術後アンスラサイクリンにタキサンを追加することで有意に乳癌の予後が改善する。ただし、リンパ節転移陰性では高リスクであってもOSの改善は証明されていない。
- 術後ACを検討する対象にTCを行うことは勧められるが、パクリタキセル単独はACに劣る可能性があり注意が必要である。
- 術後アンスラサイクリンとタキサン併用療法に対してTC(6コース)は非劣勢が示されず、再発低リスクや心疾患の既往がある場合の選択肢となる。

(リンパ節転移陰性が約半数)
年齢、ホルモン発現にかかわらず
TCの有効性が示された



Jones S, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009

Escalation : Dose-dense化学療法、他

CQ
11

再発リスクが高くかつ十分な骨髓機能を有する症例には、原発乳癌に対してdose-dense化学療法は推奨されるか？

推奨

- 再発リスクが高くかつ十分な骨髓機能を有する症例には、原発乳癌術後化学療法としてG-CSF併用のdose-dense化学療法を行うことを強く推奨する。

〔推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:強、合意率:92%(11/12)〕



予防的G-CSF使用のため好中球減少リスクは介入群でむしろ減

術後治療にTS-1、CDK阻害剤の選択肢が生じる可能性。その使い分けは？
今後の検討を要する

図 1 メタアナリシス : DD 化学療法 vs 従来の化学療法, OS

多遺伝子アッセイ（再発リスクスコア）

	Oncotype DX	Mammaprint	Curebest 95GC
遺伝子数	21	70	95
判定	H/I/L* 予後予測 効果予測	High/Low 予後予測	High/Low 予後予測
検体	FFPE	FFPE	新鮮凍結/ FFPE
対象	HR陽性 ・ N(-) 又は ・ 閉経後N(+)3個以内	HR・閉経問わない 腋窩リンパ節転移3個 以内	HR陽性 N(-) 閉経有無は問わない
費用	約40万円	約40万円	約25万円
ガイドライン	低リスク*で化学療法 省略を 強く推奨	低リスクで化学療法 省略を弱く推奨	前向き比較試験未

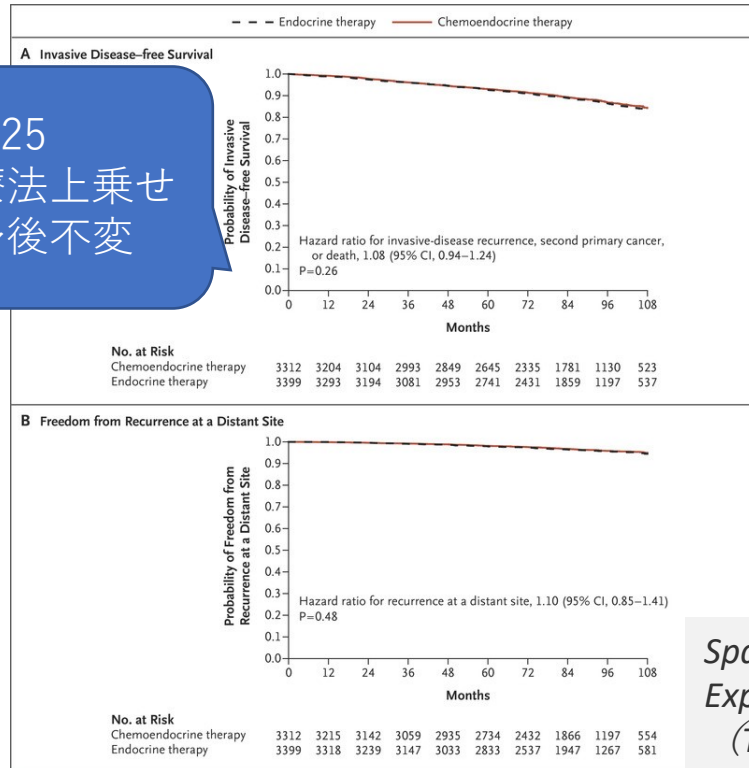
Oncotype Dx.のリスクスコア評価

- Oncotype Dx.の予後予測判定 かつてはHigh/Intermediate/Lowの3段階評価

→N(-)ではRS25以下を低リスクと判断

- N(+) の場合は前向き臨床試験が進行中

RS11-25
化学療法上乗せ
でも予後不変



CQ
29

ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌に対して、多遺伝子アッセイの結果によって、術後化学療法を省略することは推奨されるか？

推奨

- ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌で、リンパ節転移陰性であれば、OncotypeDXのRSが25以下の場合には術後化学療法を省略することは強く勧められる。
[推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:強、合意率:100%(19/19)]
- ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌で、MammaPrintのゲノム低リスクの場合には術後化学療法を省略することは弱く勧められる。
[推奨の強さ:2、エビデンスの強さ:中、合意率:95%(18/19)]

Sparano JA, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018
(TAILOR x 試験)

多遺伝子アッセイの使いどころ

- 基本は**術後**の検体を用いる
- （検査の種類によるが）**ホルモン受容体陽性**、（HER2陰性）リンパ節転移陰性、もしくは転移個数の少ない早期症例が対象
- そもそも抗癌剤をするかどうか迷う、術前化学療法の対象とはならない症例
- **自費検査**を許容

症例1 問い(4)

(4). 術後療法にはどれをすすめますか。

- ① 化学療法: アンスラサイクリン系→タキサン系
- ✓ ② 化学療法: TC療法
- ③ 化学療法: その他
- ④ 内分泌療法
- ✓ ⑤ 多遺伝子アッセイを参考に選択する
- ⑥ その他