

## 第10回浜松オンコロジー フォーラム

2012年4月21日（土曜日）



### 術前薬物療法を基盤にした 乳癌外科治療

浜松医療センター 乳腺外科  
徳永祐二

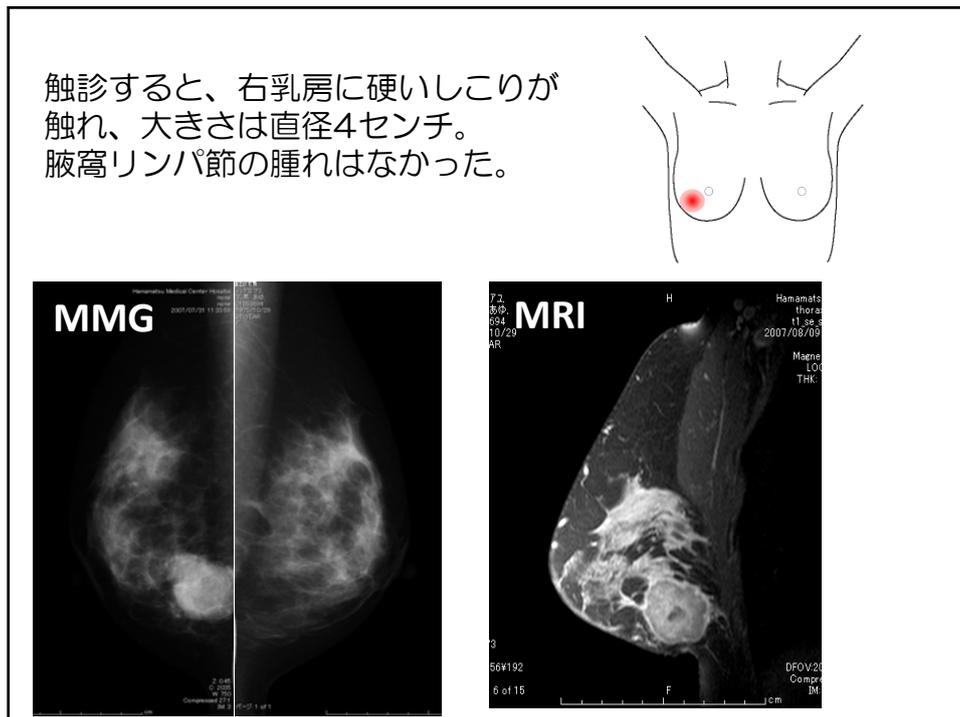
「これ、何かしら？」

浜松市に住む30代女性のK.A.さんは、ある朝  
シャワー浴中に右側のオッパイに手が触れると、何か硬い  
しこりのようなものを感じた。それもかなり大きそうだった。

当初は、まったくがんと思い及ばなくて、「何だろう、  
何だろう」と疑問が堂々巡りするばかり。

いろいろ調べたりしているうちに、「もしかして」という  
思いが過ぎた。  
大病院で診てもらわなくては、とあって、浜松医療センター  
へ駆けつけた。

病院で彼女を診察したのは、乳腺外科の                      さんだった。



## 乳がん診療の 目標と考慮事項

**目標** : 早期乳癌患者の治療選択を正しく行う

**考慮事項** :

### 1. 乳癌の特性

生物学特性 : ER, PgR, HER2, Gene expression など

解剖学的特性 : Tumor Node Metastases

### 2. 患者の特性

閉経状態、臓器機能、年齢、既往歴、合併症、遺伝的素因など

### 3. 治療のリスク

### 4. 患者の意向、選択

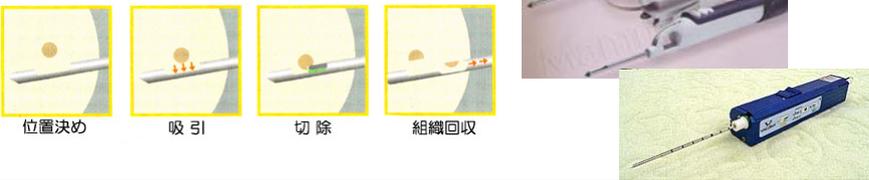
❖ 穿刺吸引細胞診(FNA)



❖ 針生検(CNB)

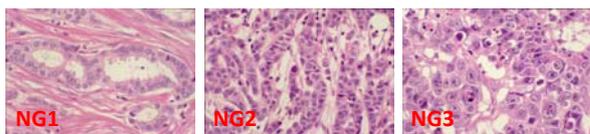


❖ マンモトーム・バコラ生検

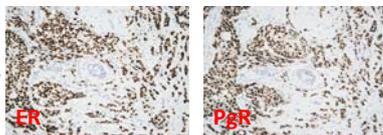


### 乳癌の生物学的特性

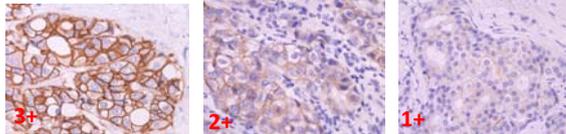
■ 病理学的グレード



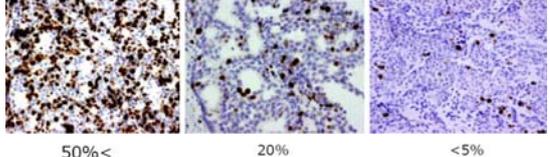
■ ホルモンレセプター



■ HER2(ハーツ)

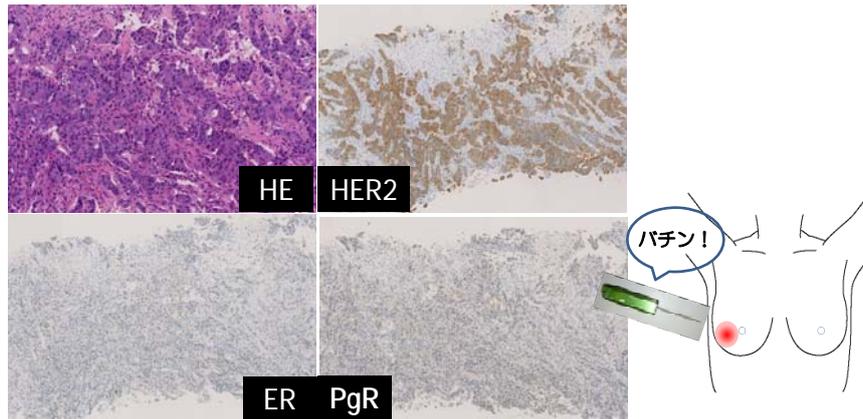


■ Ki-67



## K.A.さんの病理結果

浸潤性乳管癌 (充実腺管癌)	エストロゲン受容体(ER)	(-)
核異型度 3	プロゲステロン受容体(PgR)	(-)
	HER2	(3+)



針生検の結果、ホルモン受容体は陰性、HER2陽性の浸潤癌。  
後日、CTや骨シンチを行い遠くの臓器への転移はなかった。

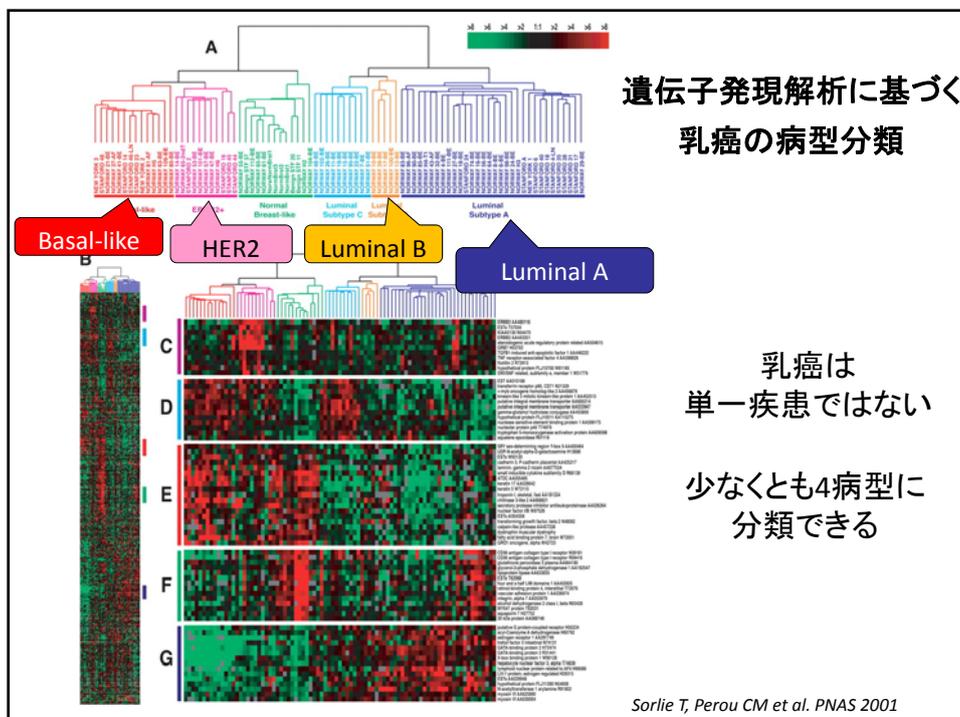
最終診断は、直径4センチの癌でT2NOMO Stage II A

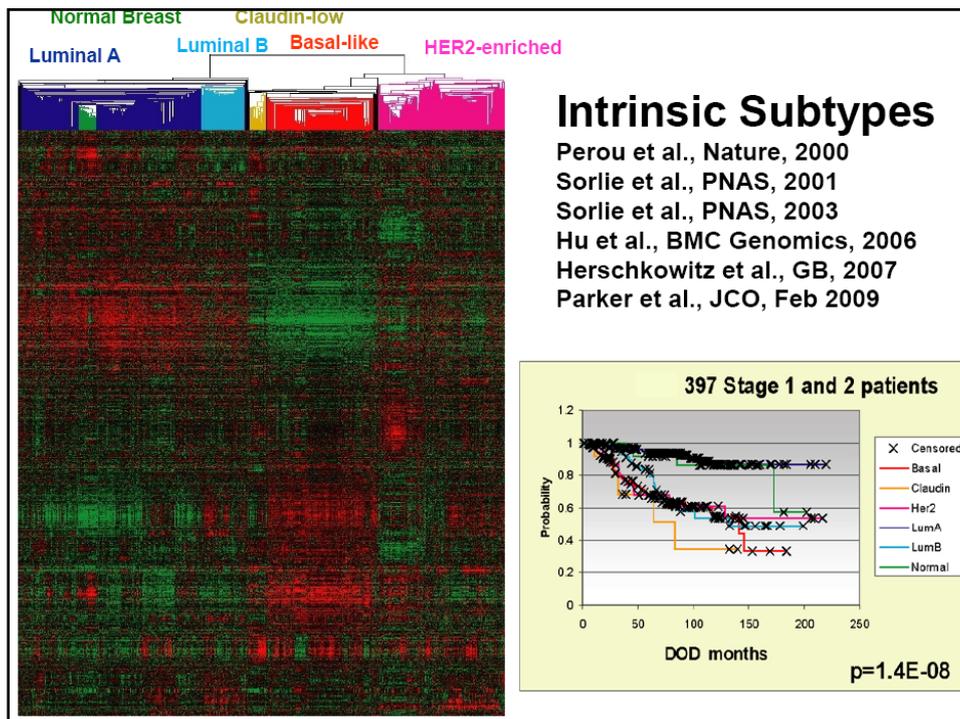
このまま手術をすれば乳房全摘はまぬがれない。しかし、K.A.さんは「なんとか乳房を残してほしい」と徳永さんに切望した。徳永さんは、それに応じて術前化学療法を提案した。

徳永さんは、医療連携を密に行っている浜松オンコロジーセンターの渡辺先生を紹介することにした。

St.Gallen2011

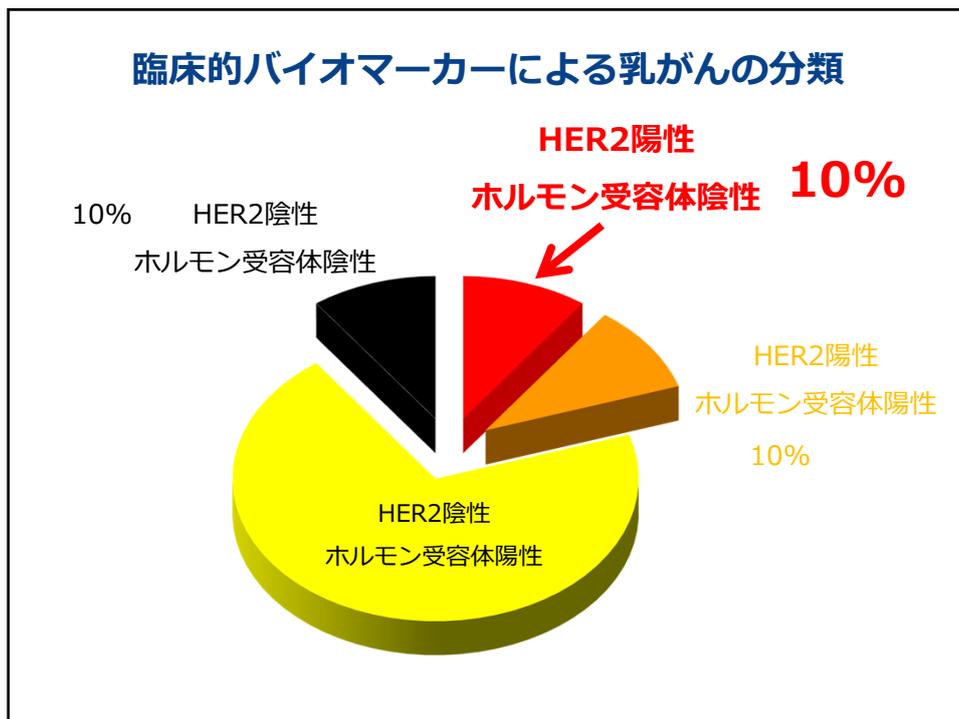
**サブタイプ別治療戦略  
乳癌の生物学的多様性への対応**



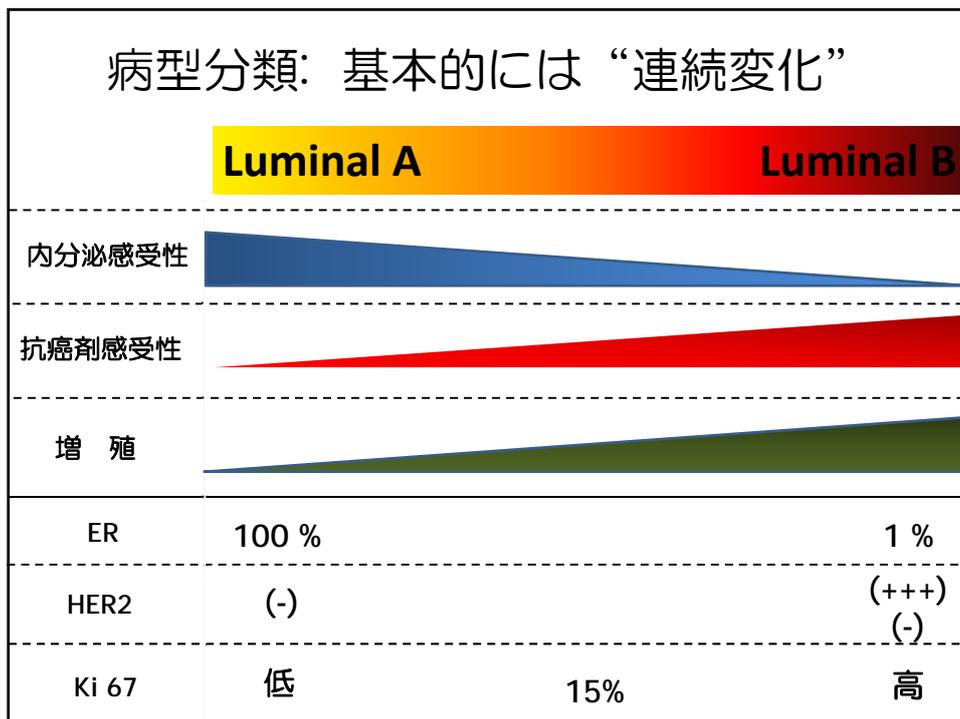


初期治療選択のための  
 乳がんのサブタイプ分類  
 St.Gallen 2011

- Luminal A
- Luminal B
- HER2 negative
- HER2 positive
- HER2-rich
- Basal-like
- 特殊型



乳癌intrinsic subtypeの代替定義		
Intrinsic subtype	臨床病理学的定義	メモ
Luminal A	<b>Luminal A</b> ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 低値(<14%)	ER, PgRの陽性割合にはあまりこだわらない Ki-67のcut-pointはPAM50 intrinsic subtypeとの比較に基づき決定 Ki-67染色の地域精度管理が重要
Luminal B	<b>Luminal B(HER2陰性)</b> ER and/or PgR 陽性 HER2 陰性 Ki-67 高値 <b>Luminal B(HER2陽性)</b> ER and/or PgR 陽性 HER2 過剰発現・増幅あり Ki-67 低-高	もし信頼できるKi-67測定ができない場合にはグレードなどの増殖指標を用いてLuminal AとluminalB(HER2陰性)を識別してもよい
HER2-rich	<b>HER2陽性(non luminal)</b> HER2 過剰発現・増幅あり ER PgR 陰性	
Basal like	<b>Triple negative(ductal)</b> ER and PgR 陰性 HER2 陰性	Triple negativeとBasal likeの約80%が一致するが、Triple negativeは髄様癌や腺様のう胞癌などの特殊形の一部も含む  真のBasal likeの鑑別に基底細胞のケラチンを染色する方法があるが、再現性が乏しく一般化はできない

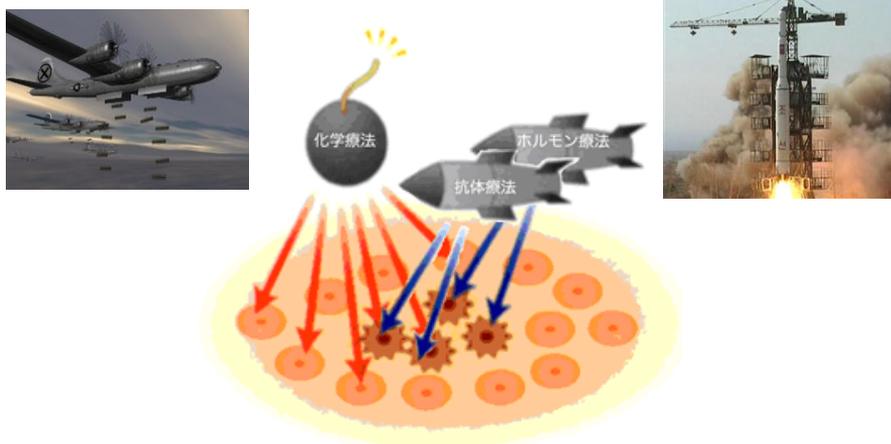


Subtypeにより推奨される全身治療		
Subtype	治療	メモ
Luminal A	内分泌療法単独	化学療法併用はほとんど必要としない (例外:リンパ節転移多数の場合)
Luminal B(HER2陰性)	化学療法 + ホルモン療法	化学療法の適応と内容は内分泌感受性、再発リスクと患者の希望によって選択
Luminal B(HER2陽性)	化学療法 + 抗HER2療法 + ホルモン療法	この群で化学療法を省略できるというdataはない。
HER2 陽 性 (non luminal)	化学療法 + 抗HER2療法	低リスク(例:pT1a)は薬物療法なしで経過観察もありうる
Triple negative(ductal)	化学療法	
特殊型 A. ホルモン反応型 B. ホルモン非反応型	ホルモン療法 化学療法	A. 管状癌、粘液癌、篩状癌 B. アポクリン癌、髄様癌、腺様のう胞癌、化生癌 髄様癌や腺様のう胞癌はリンパ節陰性なら化学療法は必要ないだろう

## 薬剤の選択基準



## 抗がん剤と分子標的薬剤



### 術前薬物療法

ナベルビン	25 mg/m <sup>2</sup> = 40 mg	2投1休
トラスツズマブ	2 mg/kg = 120 mg	毎週 12週



パクリタキセル	80mg/m <sup>2</sup> = 130 mg	毎週
トラスツズマブ	2 mg/kg = 120 mg	毎週 12週

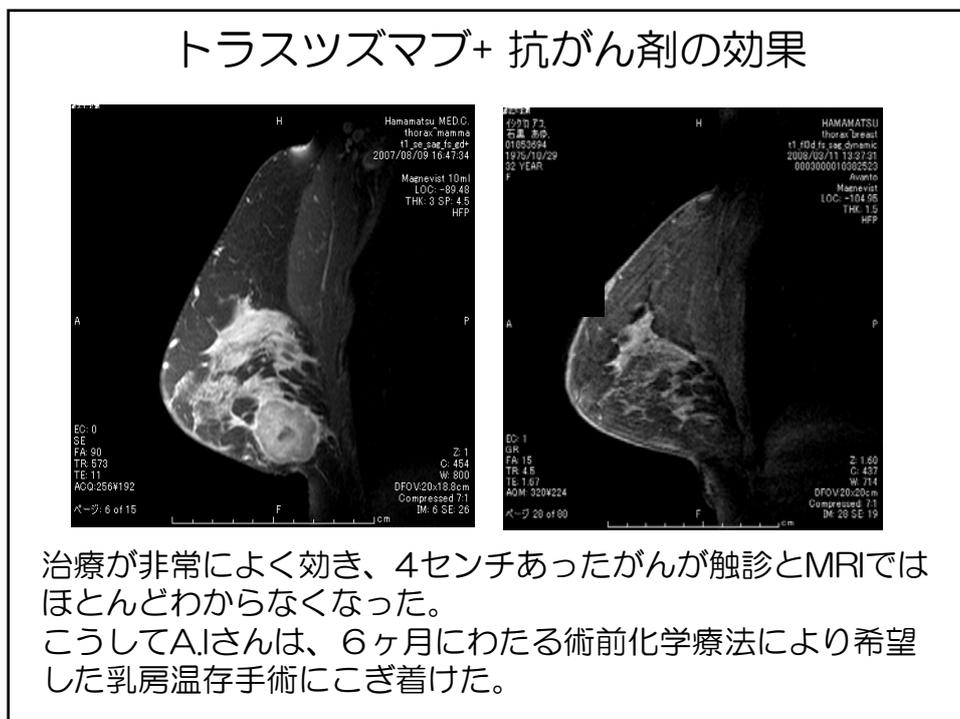
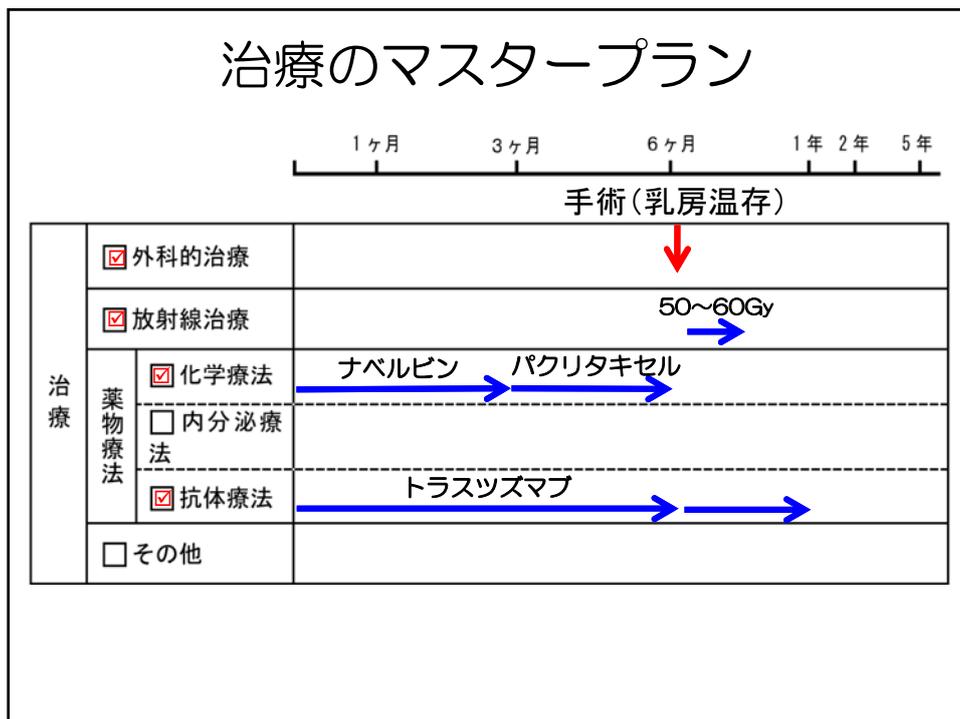
24週 = 6か月

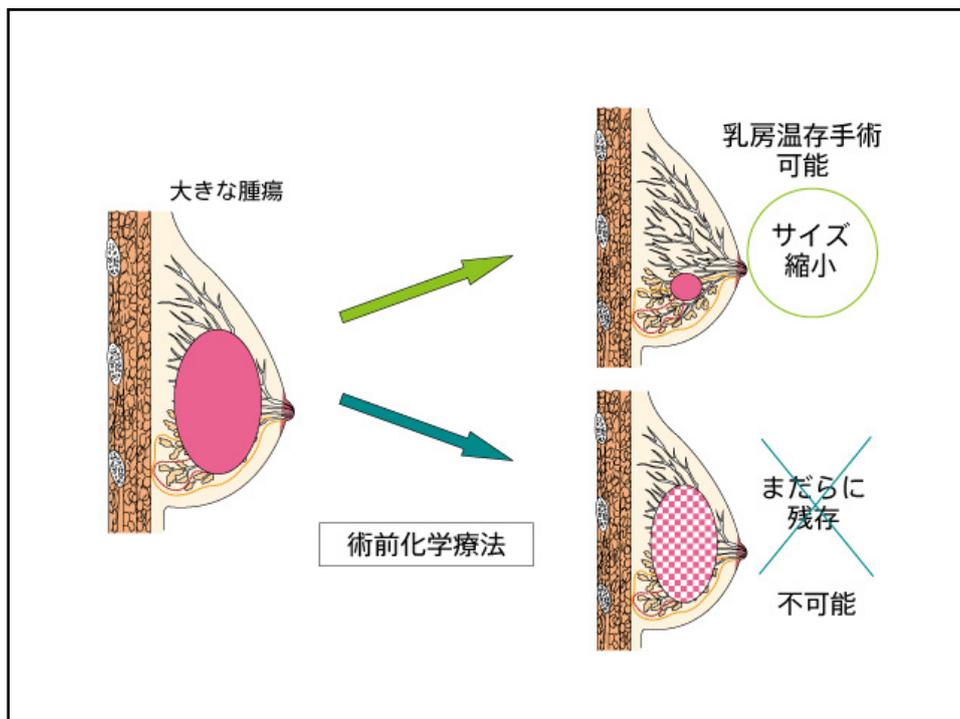
☆私のカルテ☆

ID: \_\_\_\_\_  
 名前: \_\_\_\_\_  
 生年月日: \_\_\_\_\_

手術 年 月 日 ( <input type="checkbox"/> 右 <input type="checkbox"/> 左 )	医療施設名: _____ 担当医: _____
術式	<input type="checkbox"/> 乳房切除 <input type="checkbox"/> 乳房部分切除 <input type="checkbox"/> 腋窩郭清 <input type="checkbox"/> センチネルリンパ節生検
閉経	<input checked="" type="checkbox"/> 前 <input type="checkbox"/> 後 ( 歳 ) <input type="checkbox"/> 非浸潤がん ( )
組織型	<input checked="" type="checkbox"/> 浸潤がん <input type="checkbox"/> 乳頭腺がん <input checked="" type="checkbox"/> 充実腺がん <input type="checkbox"/> 癌がん <input type="checkbox"/> 特殊 ( )
しこりの大きさ ( cm )	<input type="checkbox"/> >5 cm <input type="checkbox"/> 2.1~5 cm <input type="checkbox"/> ≤2 cm
腋窩リンパ節転移 ( / 個 )	<input type="checkbox"/> 4個以上 <input type="checkbox"/> 1~3個 <input type="checkbox"/> 陰性
腫瘍周囲の脈管浸潤	<input type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> ない
組織学的グレード	<input checked="" type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 1
増殖能	<input type="checkbox"/> 高い <input type="checkbox"/> 中間 <input type="checkbox"/> 低い
ホルモン感受性 (※) (ER %・PgR %)	<input checked="" type="checkbox"/> 高い (<1%) <input type="checkbox"/> 中間 <input type="checkbox"/> 低い (50%<) <input checked="" type="checkbox"/> HER-2陽性 <input type="checkbox"/> 陰性
推奨治療	<input checked="" type="checkbox"/> 化学療法 <input checked="" type="checkbox"/> 抗体療法 <input type="checkbox"/> 内分泌療法
☆治療スケジュール☆	1ヶ月    3ヶ月    6ヶ月    1年    2年    5年
治療	<input type="checkbox"/> 外科的治療 <input type="checkbox"/> 放射線治療 <input type="checkbox"/> 化学療法 <input type="checkbox"/> 内分泌療法 <input type="checkbox"/> 抗体療法 <input type="checkbox"/> その他

(※ ER: エストロゲン受容体 PgR: プロゲステロン受容体)



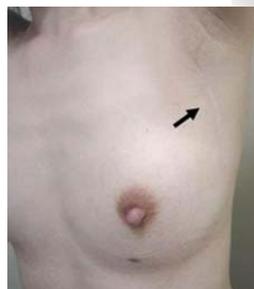
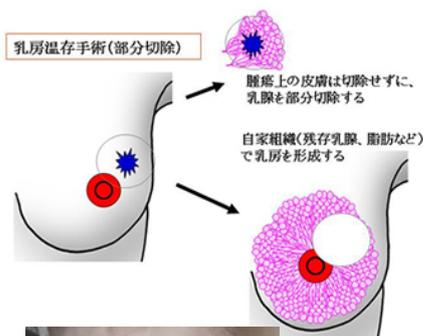


## 乳房温存手術

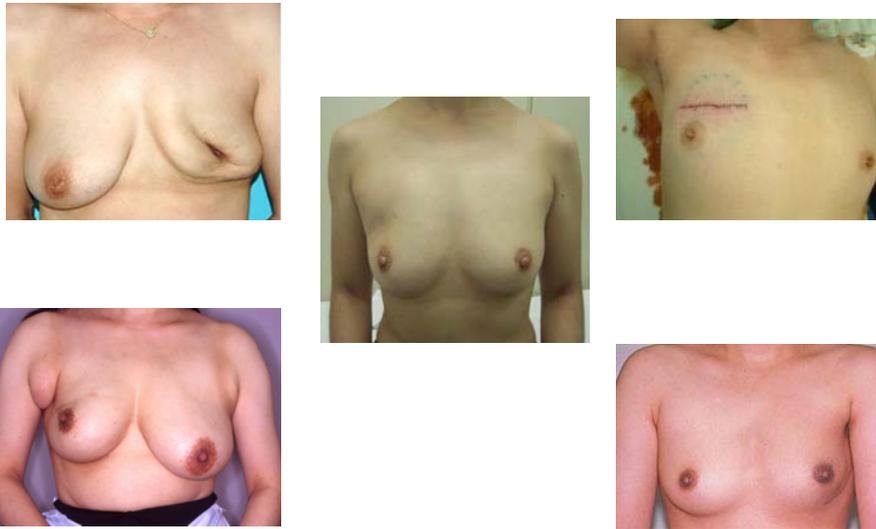
### ■ 乳房温存療法ガイドラインによる適応 (1999年)

- (1) 腫瘍(しこり)の大きさが3.0cm以下<sup>注1)</sup>
- (2) 各種の画像診断で広範な乳管内進展を示す所見(マンモグラフィで広範な悪性石灰化を認めるものなど)のないもの
- (3) 多発病巣のないもの
- (4) 放射線照射が可能なもの。従って以下のものは原則として適応から除外する
  - a) 重篤な膠原病の合併症を有するもの
  - b) 同側胸部の放射線既往照射のあるもの
  - c) 患者が照射を希望しない場合
- (5) 患者が乳房温存療法を希望すること

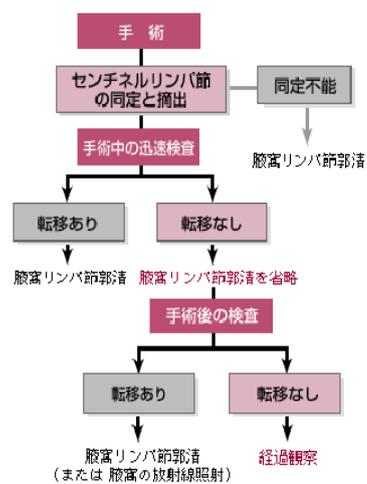
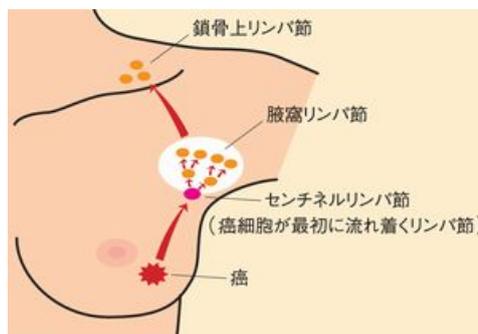
注1) 腫瘍の大きさが3.0cm以上で患者が乳房温存療法を強く希望する場合、術前・術後治療を充分検討し実施することが望ましい。

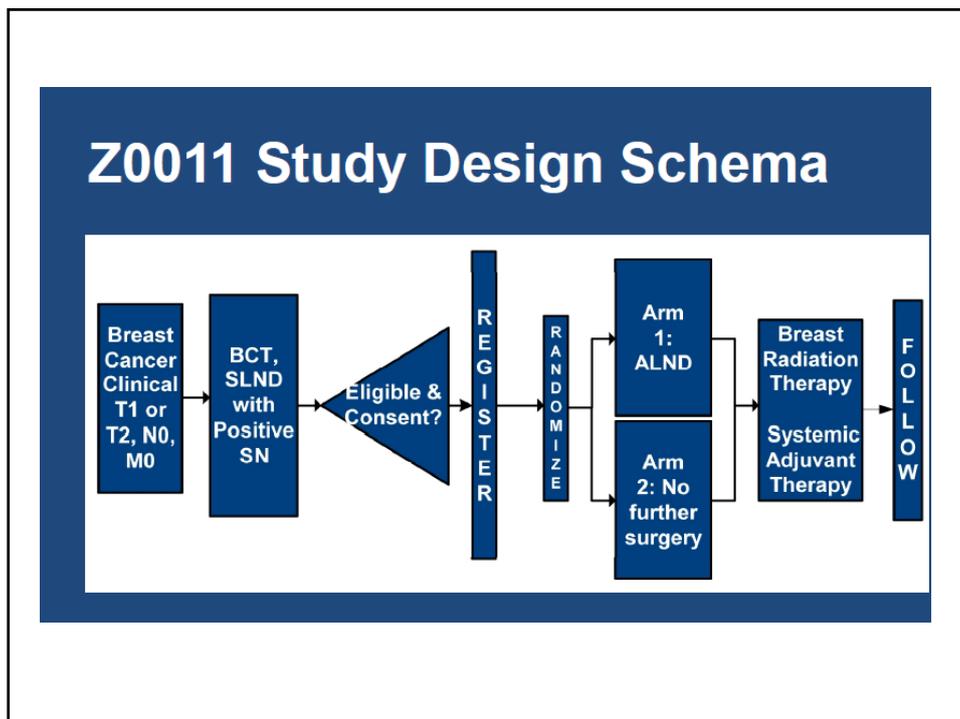


## 言葉は同じ「温存」でも・・・



## センチネルリンパ節生検

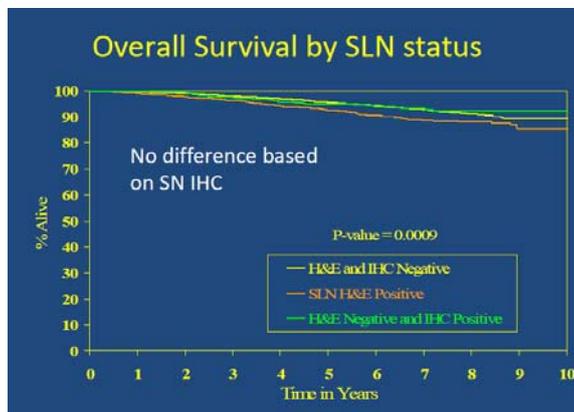




	郭清群 (センチネルリンパ節切除+腋窩リンパ節郭清) (420人)	非郭清群 (センチネルリンパ節切除のみ) (436人)
再発		
乳房	15人 (3.6%)	8人 (1.8%)
腋窩	2人 (0.5%)	4人 (0.9%)
局所領域全体	17人 (4.1%)	12人 (2.8%)
p=0.11 追跡期間=6.3年		

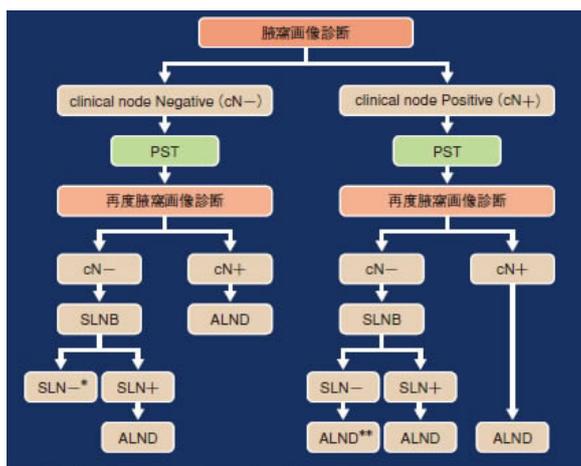
**[腋窩リンパ節郭清の意義]**  
 (センチネルリンパ節陽性患者の局所再発率 ACOSOGZ0011試験)

免疫組織染色(IHC)による微小転移の検索は不要？

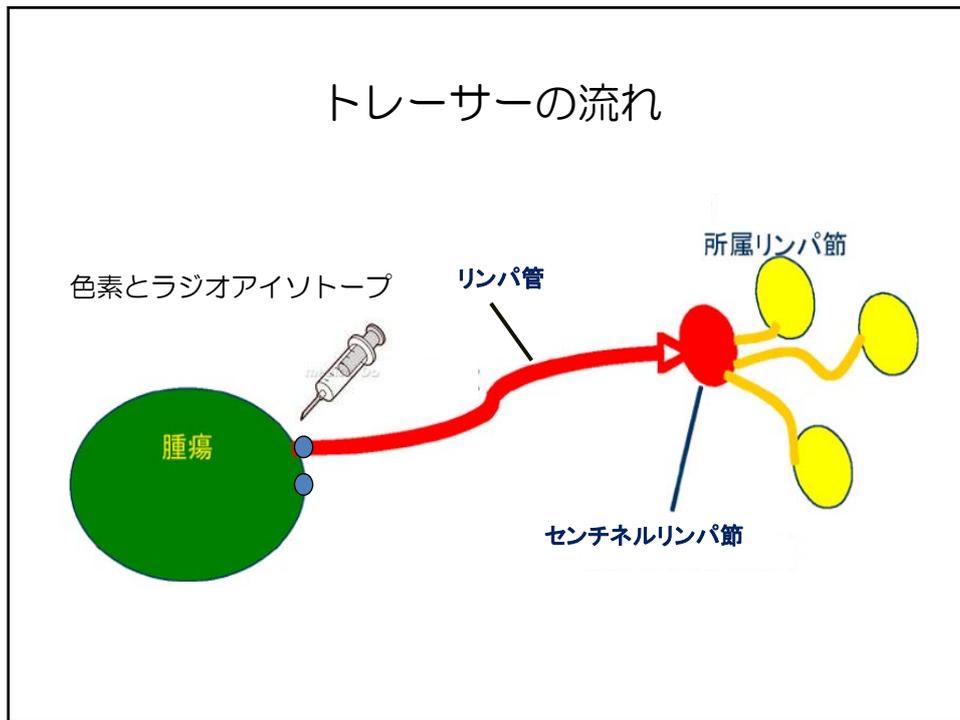


H&E and IHC Negative群とH&E Negative and IHC Positive群で全生存率に差はなかった。

術前化学療法後乳がん症例に対するセンチネルリンパ節生検の標準化に関する研究



※局所再発に関する長期経過観察、※※同定率及び偽陰性率等の検討  
 ALND：腋窩リンパ節郭清、PST：術前化学療法、SLN：センチネルリンパ節  
 SLNB：センチネルリンパ節生検



### センチネルリンパ節生検

This section shows two methods for identifying the sentinel lymph node:

- a: アイソトープ法 (Isotope method):** A diagram shows a "ガンマプローブ" (Gamma probe) being used to detect the tracer. A yellow star marks the location of the sentinel lymph node.
- b: 色素法 (Dye method):** A diagram shows a blue dye being injected into the tumor area to visualize the lymphatic system.

Below the diagrams are three photographs:

- リンパシンチグラフィ (Lymphoscintigraphy):** A grayscale image showing a dark spot (arrow) and a lighter spot (blue arrow) on a lymphoscintigraphy scan.
- Intraoperative photo:** A photograph of a surgical site where a blue dye is being injected into the tumor area.
- Specimen photo:** A photograph of a small, greenish, circular specimen, which is the removed sentinel lymph node.

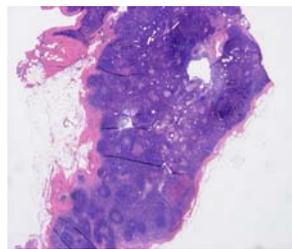
### 術中迅速検査(細胞診・組織診)

- ☞ センチネルリンパ節転移の有無 細胞診・組織診
- ☞ 腫瘍の組織型 組織診のみ
- ☞ 温存手術時の断端検索 細胞診・組織診

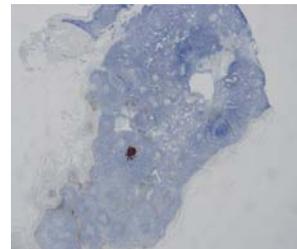
断端検索を行う部位



センチネルリンパ節



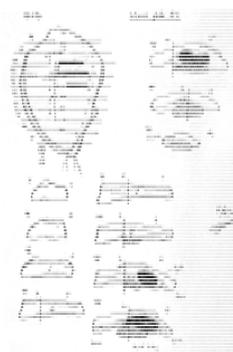
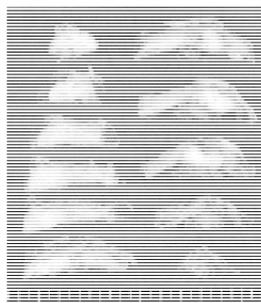
微小転移



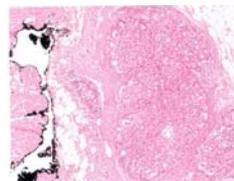
### 術後病理検査

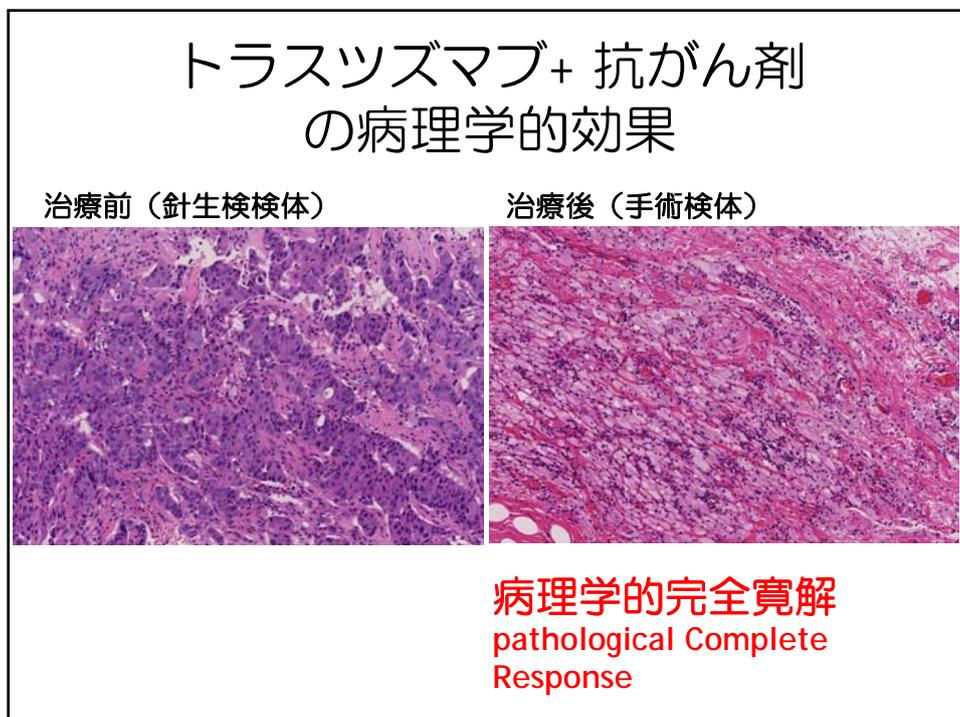
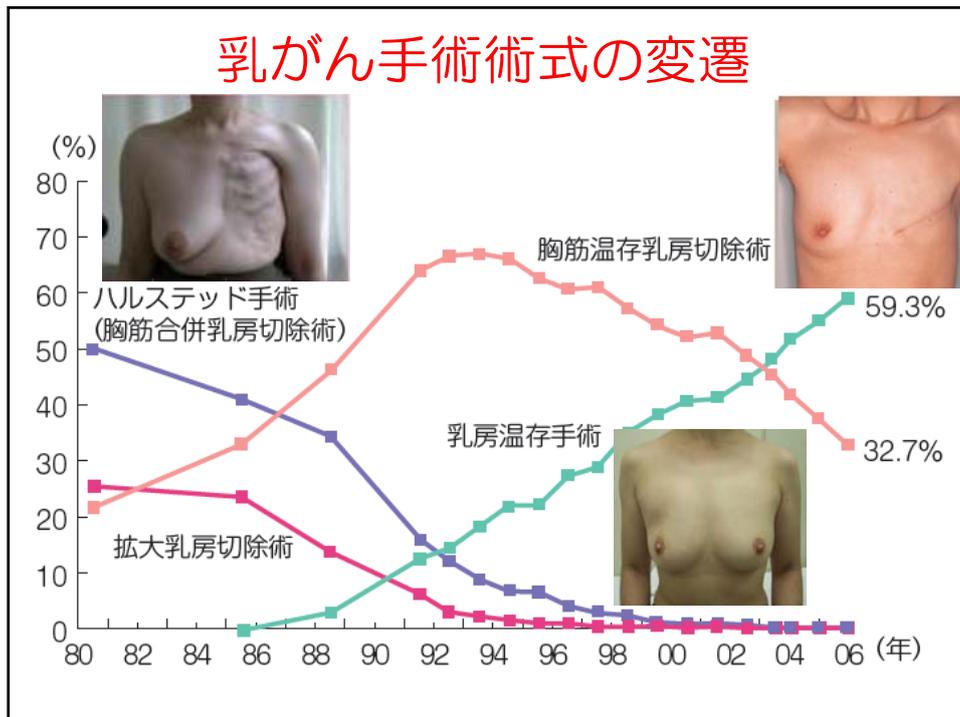
- ☞ 腫瘍の免疫染色(ER,PgR,HER2,Ki-67)
- ☞ 断端検索

標本の切り出しとスケッチ



断端陽性所見





## A.Iさんの術後整容性の写真



## 術前薬物療法のメリット

- ① がんに対する薬の効果が目に見えるので、  
治療を続ける意欲につながる
- ② 手術で切除範囲を狭くできる。  
場合によってはがんが消えることも
- ③ きれいな温存が可能になる

## 主流となった術前薬物療法 —その背景—

以前の術前化学療法は、今日のように乳房温存を目的にしたものではなく、手術不能の局所進行乳がんに対して、手術ができるようにするために行われていた。

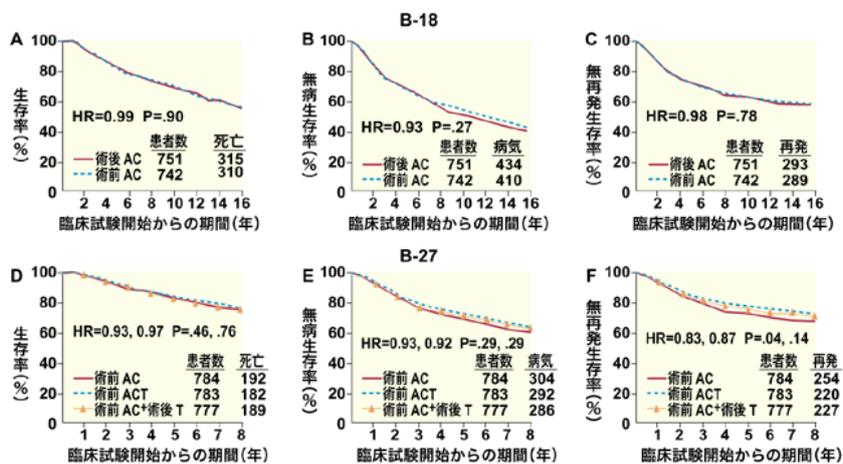
しかし、手術可能な乳がんに対して、術前化学療法を行えば、手術時期が遅れることになり、かえって予後が悪くなるのではないかと懸念された。

この疑問を検証するために、大規模な臨床試験が計画された。

### 乳がんの術前化学療法に関する主な臨床試験

臨床試験	試験内容	結果
NSABP B-18	術前化学療法（AC療法） vs 術後化学療法（AC療法）	生存期間・再発までの期間＝両方の治療法の間に差がなかった。 乳房温存率＝術前に化学療法を行った群で割合が高かった。 pCR（病理学的完全奏効率）例は予後がよい。
NSABP B-27	術前化学療法（AC療法） vs 術前化学療法（AC→D療法） vs 術前化学療法（AC療法） ＋術後化学療法（D療法）	生存期間・再発までの期間＝それぞれの治療法の間に差がなかった。 術前にD（タキソテル）を加えることにより、pCR率が倍になった。 pCR例は予後がよい。
Buzder	術前化学療法（T→FEC療法） vs 術前化学療法（T→FEC療法 ＋ハーセプチン）	HER2陽性乳がんの術前化学療法にハーセプチンを加えることで、pCRが明らかに向上した。（65.2% vs 26.3%） 圧倒的な差がついたため試験中止

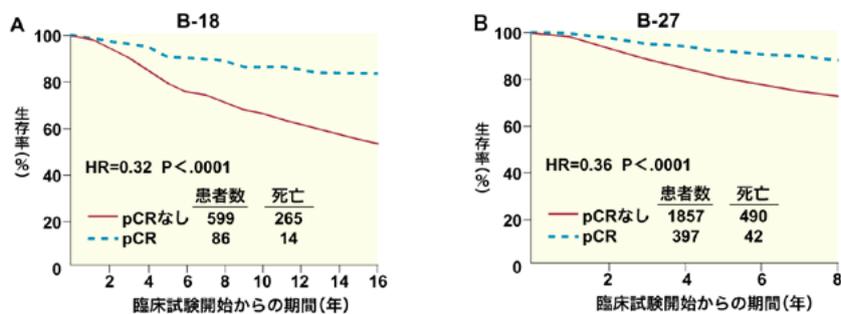
B-18もB-27も再発率、生存率で差は認めず

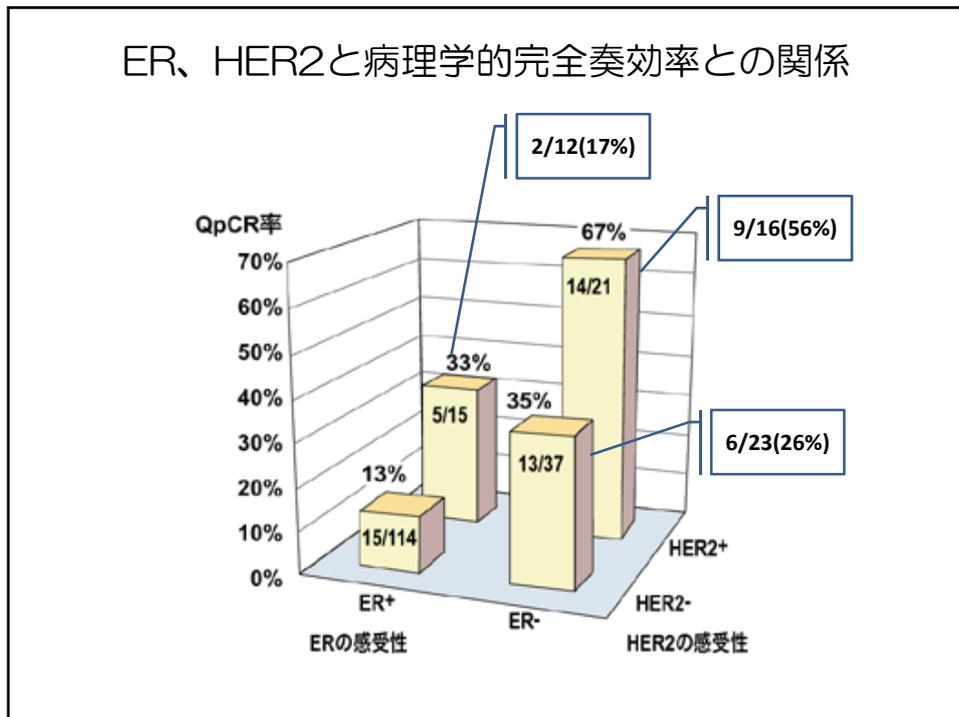


病理学的完全奏効率 (pCR) と予後とが相関

pCR率: 13%

pCR率: 26%

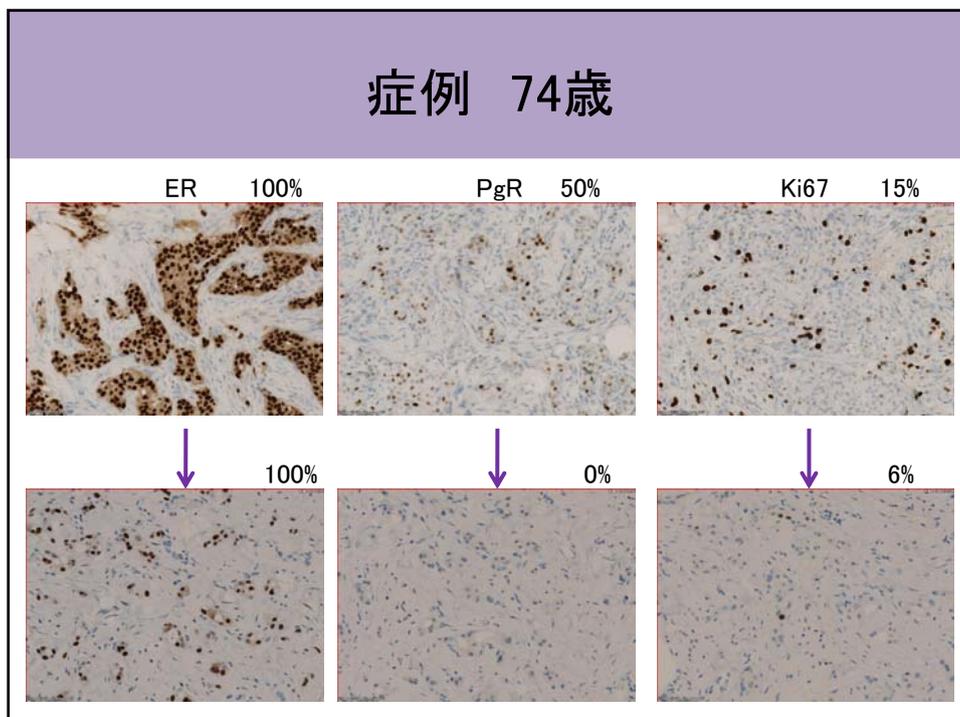
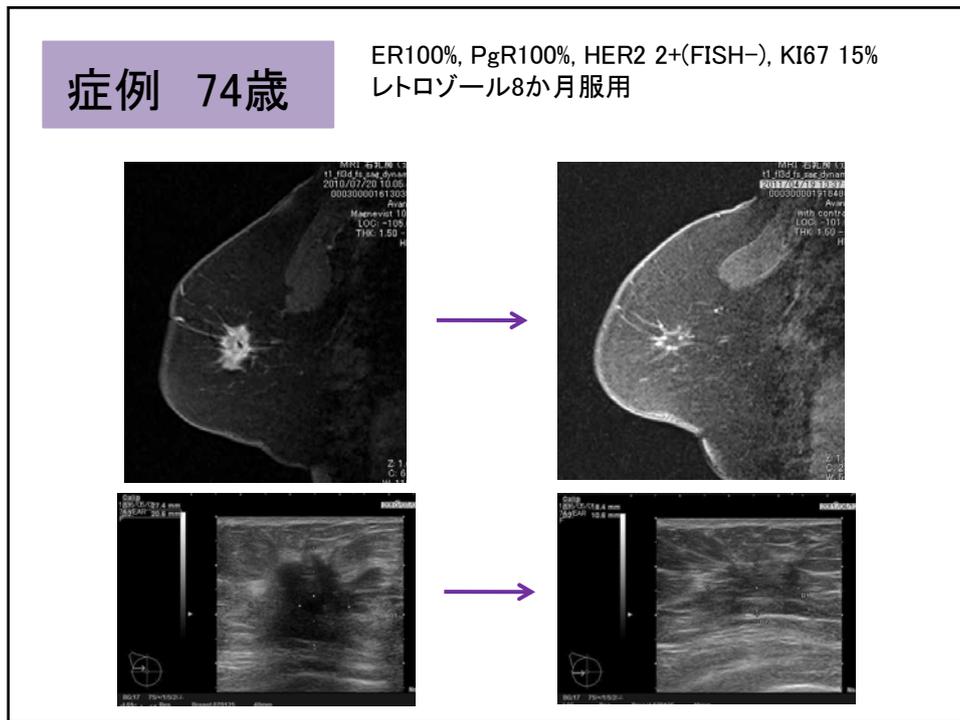




ホルモン受容体陽性原発乳癌に対して術前内分泌療法は勧められるか？

**推奨 C1**  
グレード

閉経後患者に対して術前内分泌療法を行った場合、予後への影響は明らかでないが、乳房温存率は向上するため、術前内分泌療法を検討してもよい。



閉経後乳癌に対する術前ホルモン療法 臨床試験

	患者数	薬剤	治療期間	臨床的 奏効率(%)	超音波での 奏効率(%)	乳房 温存率(%)
P024	162	LET	16W	55	25	45
	175	TAM		36	35	35
IMPACT	113	ANA	12W	37	24	44
	108	TAM		36	20	31
	109	ANA+TAM		39	28	24
PROACT	228	ANA	12W	39	36	45
	223	TAM		35	27	31
自験例	14		3M~15M	画像上奏効率78%		50

乳がんの基本的な治療方針



最良の効果を達成するために、6つの治療方法の中から必要なものを選び、適切な順番で実施する。