

周術期化学療法最適化 ～診断部門～

北海道がんセンター 乳腺外科
山本 貢



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

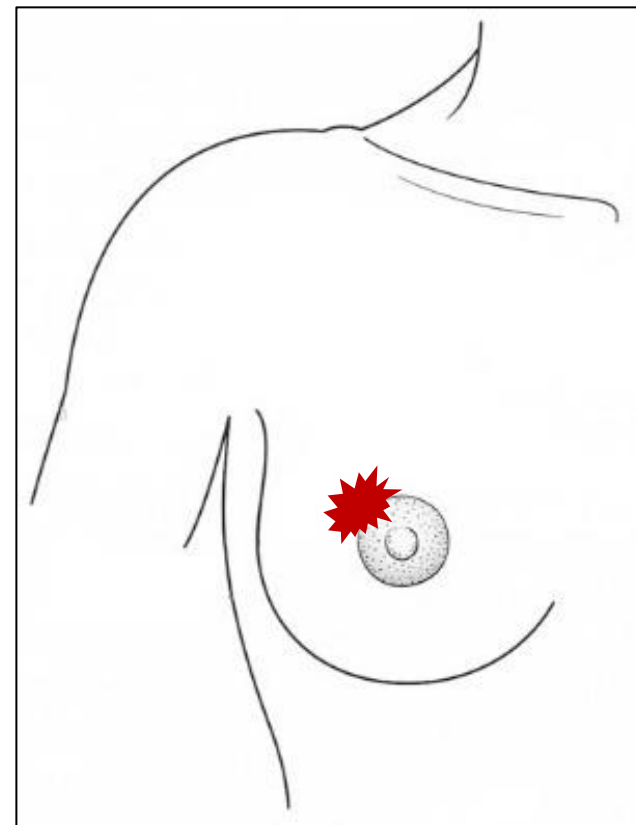
本日の目的

- 近年、薬物療法の進歩や、遺伝に関する診療体制の整備、乳癌治療に伴う不利益の解消を目的とした支持療法の拡充などにより、周術期に考慮しなければならないことが膨大になってきた。
- 診断から治療開始までの短い期間で、効率的に検査・治療計画を立てて実行に移すため、実際にどのようなことを考えて診療を行うのか、プロセスを追っていくことで、情報を整理しておきたい。

症例

- 31歳 女性
- 右乳房腫瘍を主訴に受診
- 右乳房 CE区域
Φ2.0cmの腫瘍を触知

- 既往歴 なし
- 家族歴 母：乳癌（45歳時）
母方祖父：前立腺癌
- 月経状況 閉経前



Q：初めに考えることは？

Q：初めに考えることは？

A：治療が必要かどうか。

悪性なら治療必要

良性なら治療不要

(QOLを低下させていれば治療が必要なこともある)

Q：良悪性の鑑別のためにどんな検査を
しますか？

Q：良悪性の鑑別のためにどんな検査をしますか？

A：

存在診断
(画像検査)

C3,4,5なら

質的診断
(病理検査)

MMG
US
(MRI)

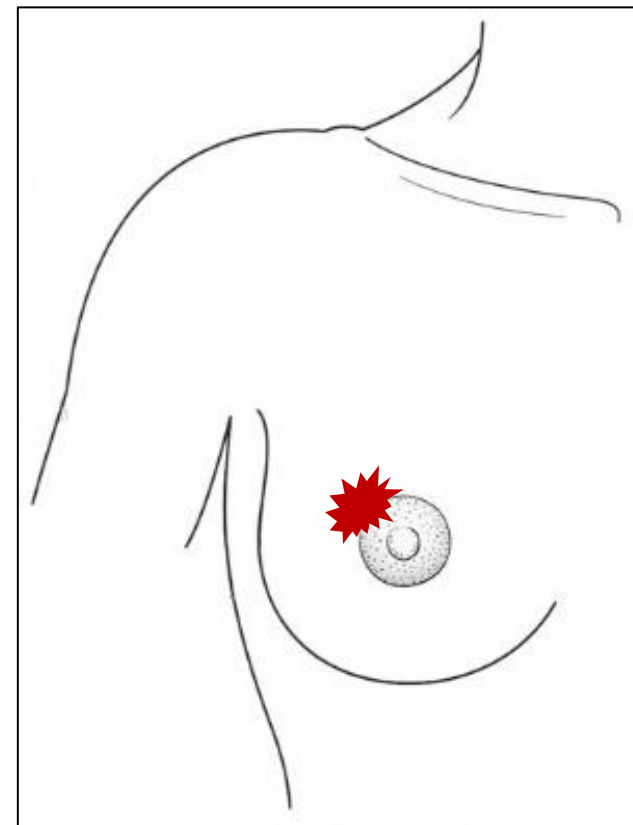
細胞診
組織診

病理検査モダリティによる違い

	侵襲	正診率	浸潤の有無	サブタイプ
穿刺吸引細胞診	小	高	わからない	通常行わない
組織診				
針生検				
吸引式組織生検 (セレロ・バコラ ・マンモトームなど)			わかる	わかる
外科的生検	大	最高		

症例

- 31歳 女性
- 右乳房 CE区域 $\Phi 2.0\text{cm}$
- 穿刺吸引細胞診：悪性(ductal ca.疑い)
- 既往歴 なし
- 家族歴 母：乳癌（45歳時）
母方祖父：前立腺癌
- 月経状況 閉経前



乳癌周術期の治療

◎局所療法

- 手術
- 放射線治療

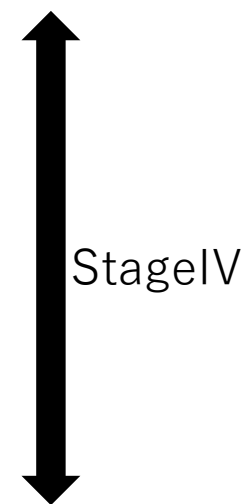


○全身療法

- ホルモン療法
- 抗HER2療法
- 化学療法

(・分子標的治療薬：アベマシクリブ)

(・PARP阻害剤：オラパリブ)



浸潤の有無

遠隔転移の有無

治療開始前に必要な情報

- 良悪性の鑑別
- 浸潤の有無
- 遠隔転移の有無

乳癌周術期の治療

治療の順番は？

◎局所療法

- 手術
- 放射線治療 → 術後

○全身療法

- ホルモン療法 → 術後
- 抗HER2療法 } 術前・術後
- 化学療法 }

(・分子標的治療薬：アベマシクリブ)

(・PARP阻害剤：オラパリブ)

治療開始前に必要な情報

- 良悪性の鑑別
- 浸潤の有無
- 遠隔転移の有無
- 術前化学療法・抗HER2療法の適応があるか

周術期薬物療法の適応

効果予測因子に応じて治療する

Subtype		適応		
ER 陽性	HER2 陰性	ホルモン療法 リスクに応じて化学療法	化学療法 必須！ (T1c以上)	
	HER2 陽性	ホルモン療法 抗HER2療法		化学療法
ER 陰性	HER2 陰性			化学療法
	HER2 陽性	抗HER2療法		化学療法

化学療法・抗HER2療法は術前？術後？

○乳癌診療ガイドライン 2015年版

術前 ≤ 術後

外科療法 CQ2

手術可能な浸潤性乳癌に対して術前化学療法は勧められるか

推奨
グレード C1

術後に化学療法が必要と考えられる患者に対しては、術前化学療法を考慮してもよい。

○乳癌診療ガイドライン 2018年版

術前 = 術後

薬物療法 総説

初期治療 ≧ 3) 周術期の化学療法について ≧ (6) 術前化学療法の適応

周術期薬物療法の本来の目的である再発抑制効果は、術前化学療法と術後化学療法で同等であるため、術前化学療法では術後化学療法で推奨されるレジメンと同じものを使用する。

化学療法・抗HER2療法は術前？術後？

○乳癌診療ガイドライン 2018年版 Ver.5 (2021年3月31日改訂)

薬物療法 FQ16

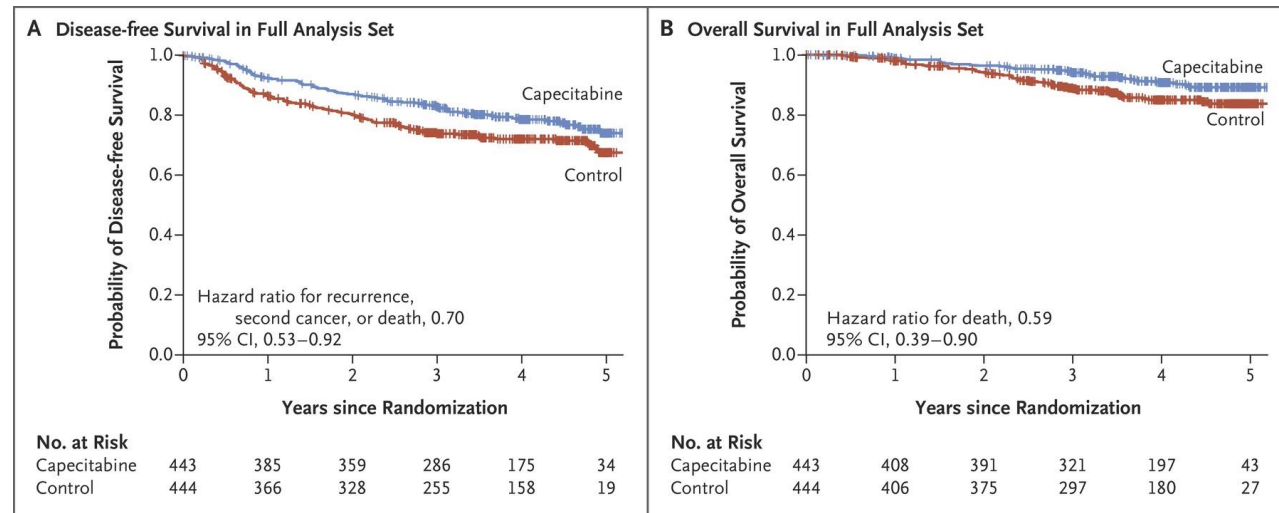
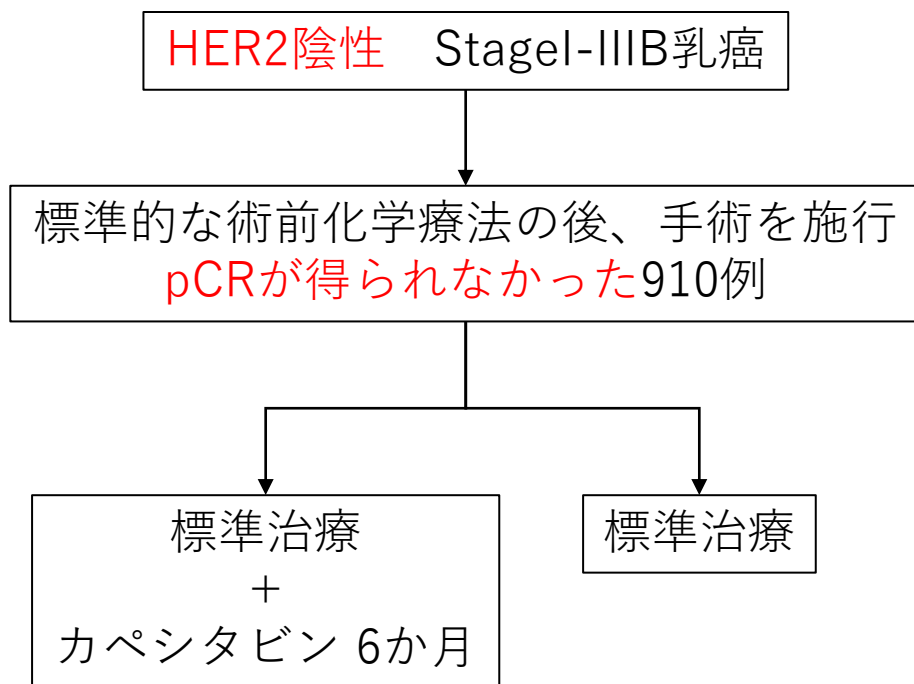
術前化学療法で病理学的完全奏効(pCR)を得られなかった場合、術後化学療法の変更を考慮すべきか？

ステートメント

・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。

術前 \geq 術後

CREATE-X試験

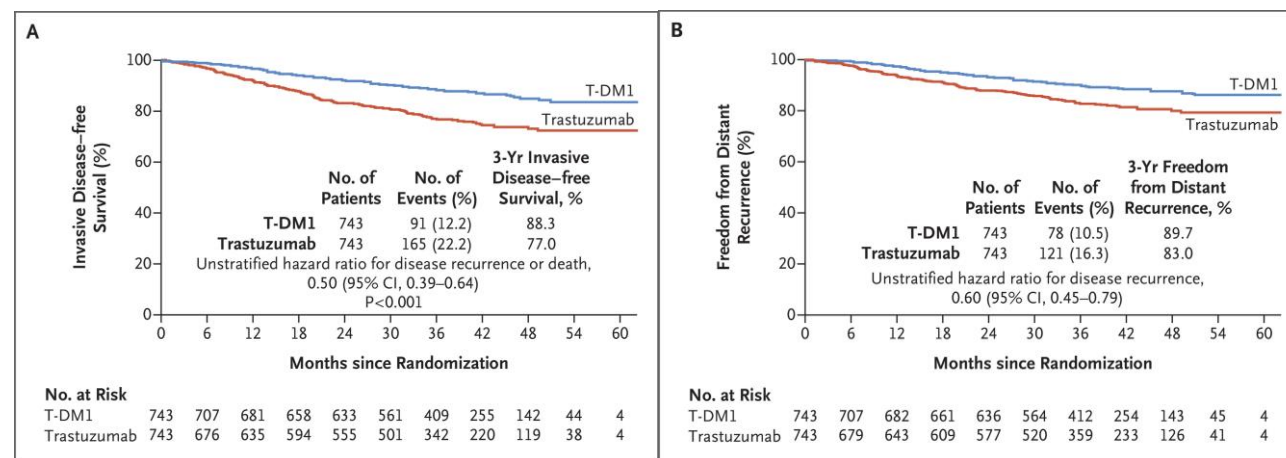
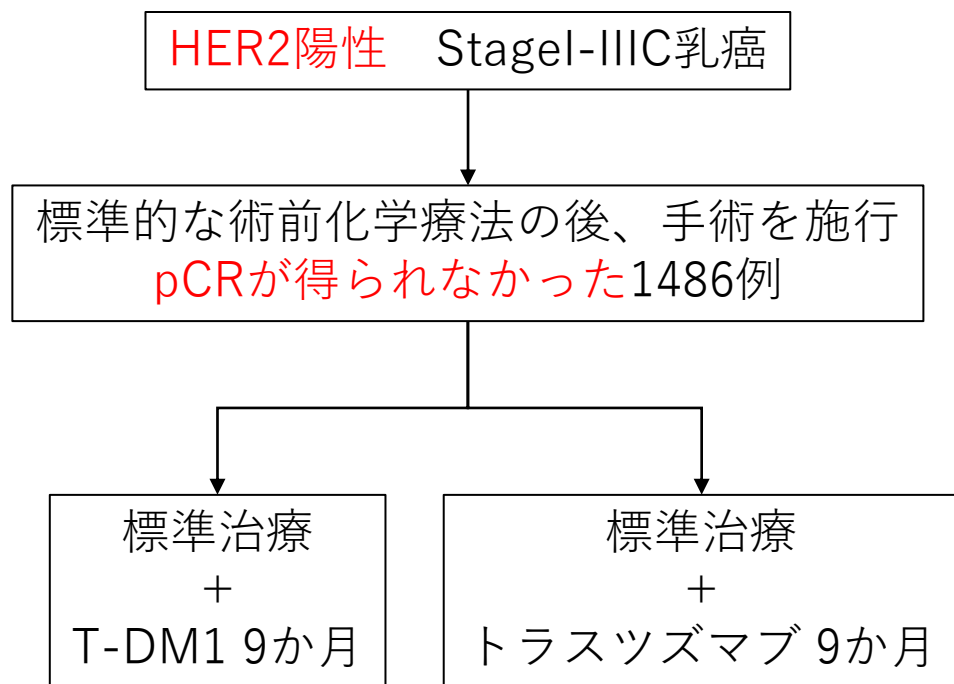


カペシタビン併用群でDFS, OSが有意に改善
手足症候群, 下痢が増加

保険適応なし

(地域によっては許容されているところもある)

KATHERINE試験



T-DM1群でIDFSが有意に改善
血小板減少が増加

保険適応あり

(トラスツズマブ+ペルツズマブに対する優位性は明らかでない)

化学療法・抗HER2療法は術前？術後？

○乳癌診療ガイドライン 2018年版 Ver.5 (2021年3月31日改訂)

薬物療法 FQ16

術前化学療法で病理学的完全奏効(pCR)を得られなかった場合、術後化学療法の変更を考慮すべきか？

ステートメント

・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。

術前 \geq 術後

適応があるのに術前化学療法を行わないことは、より効果の高い術後療法を受ける機会を奪う可能性がある

治療開始前に必要な情報

- 良悪性の鑑別
- 浸潤の有無
- 遠隔転移の有無

- 術前化学療法・抗HER2療法の適応があるか
 - サブタイプ (ER, PgR, HER2)

Q：どのような検査をしますか？

- 良悪性の鑑別
- 浸潤の有無
- 術前化学療法・抗HER2療法の適応があるか
 - サブタイプ（ER, PgR, HER2）

- 遠隔転移の有無

Q：どのような検査をしますか？

- 良悪性の鑑別
- 浸潤の有無
- 術前化学療法・抗HER2療法の適応があるか
 - サブタイプ（ER, PgR, HER2）

 **組織診**

- 遠隔転移の有無

 **CT、骨シンチ、PET-CTなど**

術前検査としての全身検索について

○乳癌診療ガイドライン 2018年版 Ver.5 (2021年3月31日改訂)

検診・画像診断 CQ7

Stage I・II乳癌の術前にCT, PET, PET-CTによる全身検索は推奨されるか？

推奨

- ・ Stage I・II乳癌の術前にCT, PET, PET-CTによる全身検索を行わないことを弱く推奨する。

遠隔転移率の低いStage I, IIの初発乳癌に対しては、遠隔転移が見つかり無用な手術を回避できる益と、偽陽性による不要な侵襲、費用負担、被曝などの害のバランスから、害が益より上回る可能性が大きいと考えられる。ただし、患者の中には検査を希望する方もおり、**益と害を患者に十分に説明して主治医もその必要性があると判断される場合は行うことも可能であるが**、遠隔転移率の低いStage I, IIの初発乳癌に対しては術前にCT, PET, PET-CTによる全身検索は**原則行わないことを推奨する。**

全身検索の必要性は個々の症例で判断する

症例

- 31歳 女性
- 右乳房 CE区域 Φ 2.0cm

~~• 穿刺吸引細胞診：悪性~~

- 針生検：浸潤性乳管癌
ER(0%) PgR(0%)
HER2(1+) Ki67(50%)

- CT：遠隔転移・リンパ節転移なし
- 骨シンチ：骨転移なし

- 既往歴 なし
- 家族歴 母：乳癌(45歳時)
母方祖父：前立腺癌
- 月経状況 閉経前

乳癌周術期の治療

◎局所療法

✓手術

△放射線治療 → 術後

○全身療法

✗ホルモン療法 → 術後

✗抗HER2療法 } 術前・術後

✓化学療法

(・分子標的治療薬：アベマシクリブ)

(・PARP阻害剤：オラパリブ)

化学療法



手術



(化学療法)

(放射線治療)

Q：細胞診の出番は無いのでしょうか？

	侵襲	正診率	浸潤の有無	サブタイプ
穿刺吸引細胞診	小	高	わからない	通常行わない

□良悪性の鑑別は出来る

□浸潤の有無・サブタイプはわからない

Q：細胞診の出番は無いのでしょうか？

	侵襲	正診率	浸潤の有無	サブタイプ
穿刺吸引細胞診	小	高	わからない	通常行わない

□良悪性の鑑別さえ出来れば良いとき

□浸潤の有無・サブタイプがわからなくても良いとき



■良性を疑うとき

■リンパ節転移・娘結節を確定したいとき (最近コロナワクチン接種後のリンパ節腫大が目立つ)

Q：次に何を考えますか？

化学療法 →



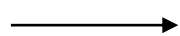
手術 →



(化学療法)
(放射線治療) } →

Q：次に何を考えますか？

化学療法



CVポート、心機能評価、B型肝炎対策
口腔ケア、アピアランスケア
妊孕性温存希望？



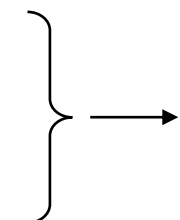
手術



術式どうしようかな…



(化学療法)
(放射線治療)



手術が終わってから考えれば良いか…

乳癌診療ガイドラインでは

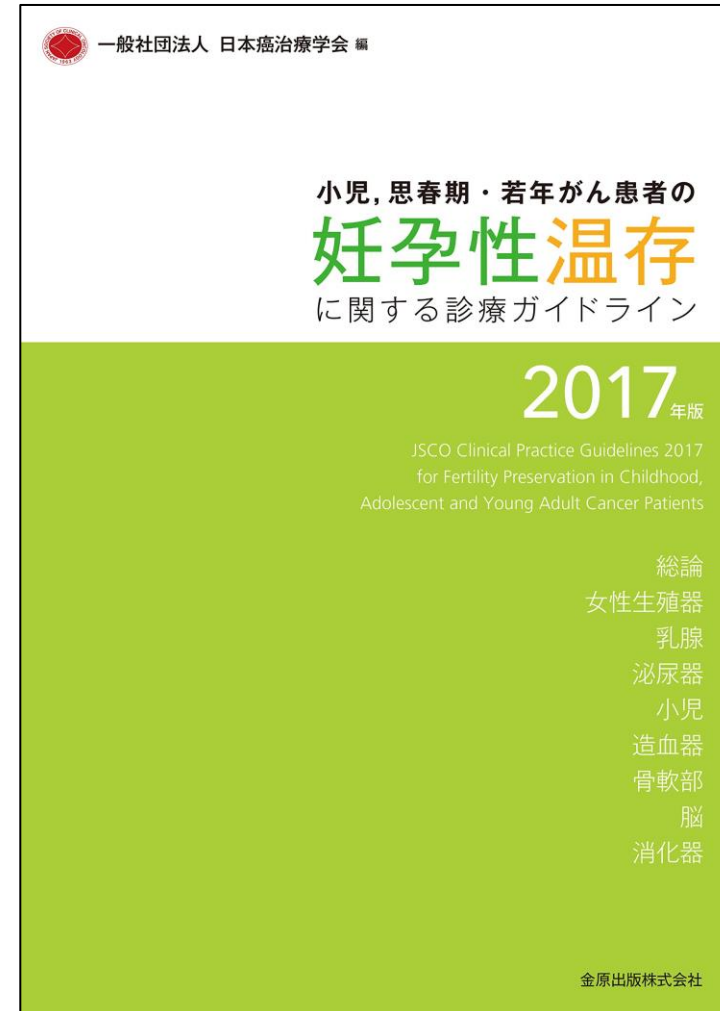
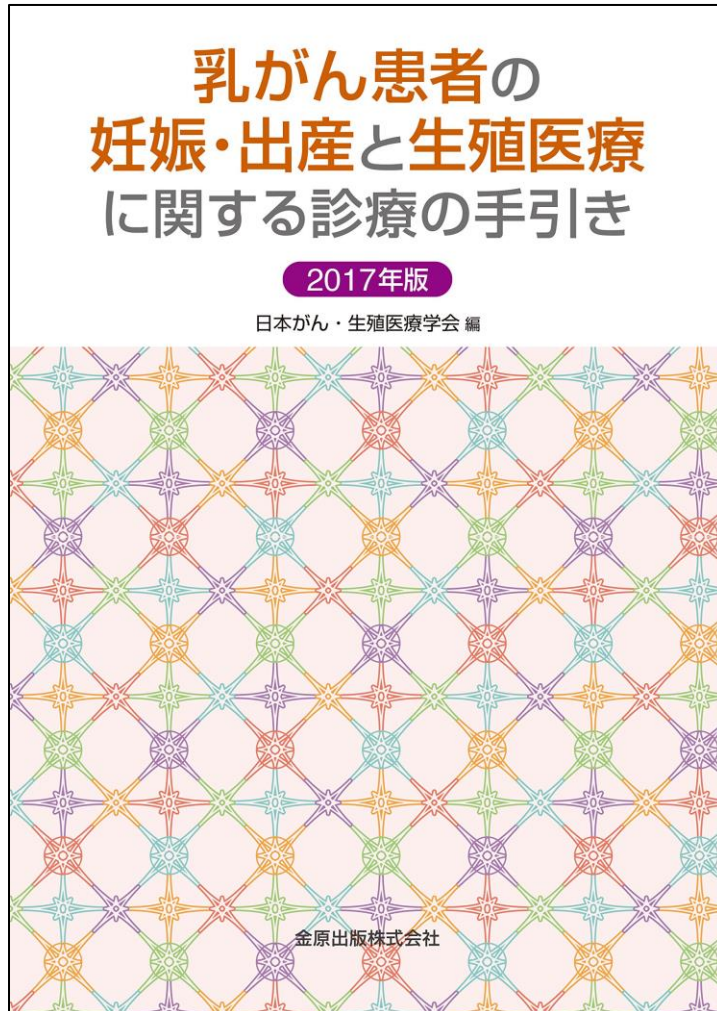
○乳癌診療ガイドライン 2018年版 Ver.5 (2021年3月31日改訂)

薬物療法 総説

初期治療 ≫ 6) 妊孕性温存

- ◆ 若年女性が乳癌に罹患し周術期に化学療法の施行を選択する場合、妊孕性の温存が大きな問題となる。このため薬物療法開始前に将来の挙児希望について話し合い、挙児希望がある場合は生殖医療専門医と連携し治療計画を立てる必要がある。
- ◆ 胚（受精卵）の凍結保存は、米国生殖医学界、ASCO、国際妊孕性温存学会、日本がん・生殖医療学会および日本癌治療学会等のガイドラインで推奨されている。
- ◆ 一方、パートナーがいない場合は未受精卵凍結保存が考慮される
- ◆ その他、LH-RHアゴニストは化学療法誘発性閉経の予防目的では使用可能であるが、妊孕性維持を目的とした使用のエビデンスは乏しい。

がん生殖医療のガイドライン



がん生殖医療のガイドラインでは

○乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版

CQ1

乳癌患者の薬物療法を開始する前に患者の将来の挙児希望の有無について理解しておくことは勧められるか？

推奨
グレード A

患者の将来の挙児希望の有無について治療開始前から理解しておくことは必要であり、強く勧められる。

CQ8

挙児希望を有する乳癌患者に化学療法は勧められるか？

推奨
グレード A

化学療法の適応は乳癌の生物学的特性、進行度と患者の状況を鑑み決定すべきであり、乳癌の予後改善のために化学療法が必要と考えられる場合には勧めるべきである。その際、化学療法による卵巣機能障害、不妊の可能性をできるだけ早い段階から十分に説明し、挙児希望のある場合には生殖医療医へのコンサルテーションを勧めたり、化学療法の内容を考えたりする必要があるが、挙児希望のみを理由に安易に化学療法を回避することは避けるべきである。

がん生殖医療のガイドラインでは

○乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版

CQ20

拳児希望を有する乳癌患者に胚(受精卵)の凍結保存は勧められるか？

推奨
グレード **B**

胚(受精卵)の凍結保存の手法そのものの有効性・安全性はほぼ確立しており、拳児希望を有する乳癌患者に胚の凍結は勧められる。

CQ21

拳児希望を有する乳癌患者に未授精卵子の凍結保存は勧められるか？

推奨
グレード **C1**

未授精卵子凍結の手法そのものの有効性・安全性は、ほぼ確立しており、拳児希望の乳癌患者に勧められるが、現時点では胚(受精卵)凍結と比較し未授精卵子凍結の生産率は劣っている。

CQ11

化学療法による卵巣機能低下を予防するためにGnRHアゴニストの使用は勧められるか？

推奨
グレード **C2**

GnRHアゴニストの使用により、化学療法による無月経になる率が抑制される可能性があるが、妊孕性温存についてのエビデンスは乏しい。

症例

- 31歳 女性
- 右乳房 CE区域 Φ 2.0cm
- 針生検：浸潤性乳管癌
ER(0%) PgR(0%)
HER2(1+) Ki67(50%)
- CT：遠隔転移・リンパ節転移なし
- 骨シンチ：骨転移なし
- 既往歴 なし
- 家族歴 母：乳癌(45歳時)
母方祖父：前立腺癌
- 月経状況 閉経前
- 未婚 0妊 0産
- 拳児希望あり

妊孕性温存は時間との戦い

○乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版

CQ10

化学療法開始遅延は勧められるか？

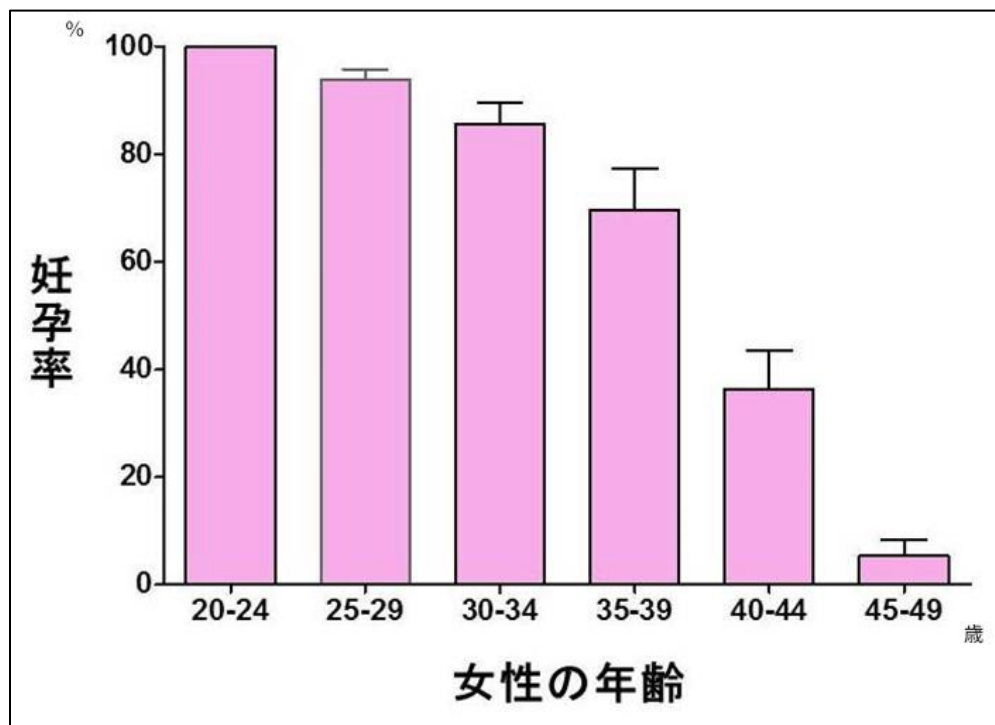
推奨
グレード C1

術後化学療法を予定されている乳癌患者では、妊孕性温存のために化学療法の開始を遅延させることは容認される。ただし、術後化学療法は12週以内に開始することが勧められる。

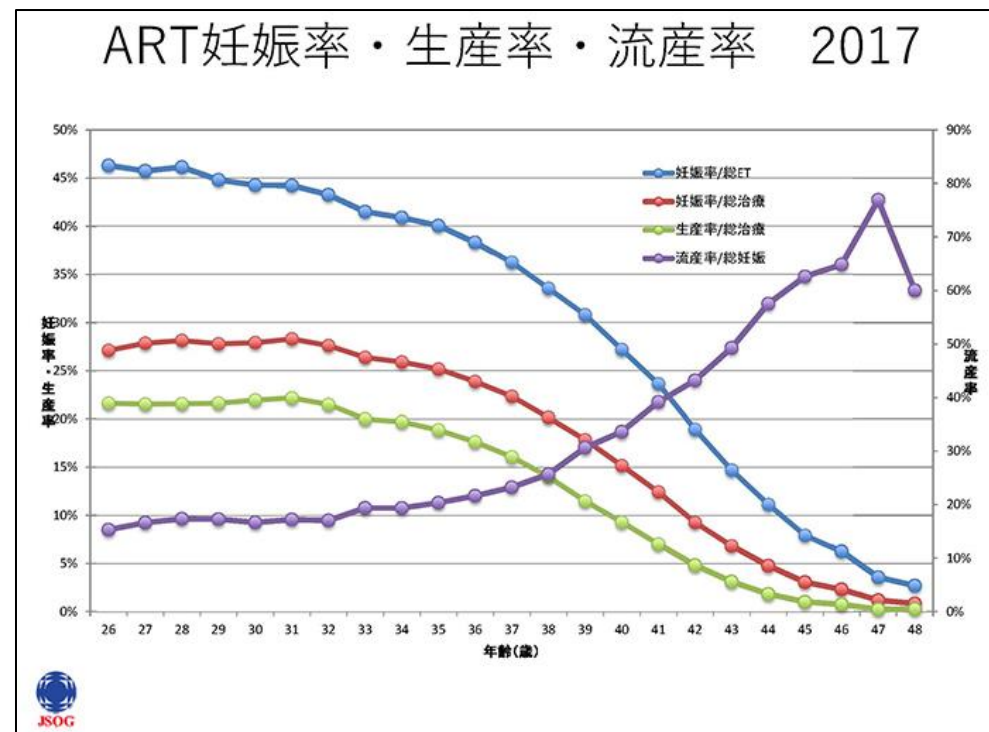
推奨
グレード C2

術前化学療法を予定されている乳癌患者では、化学療法の開始を遅延させることは容認されない。妊孕性温存療法を可及的速やかに行う。

妊孕性温存は時間との戦い

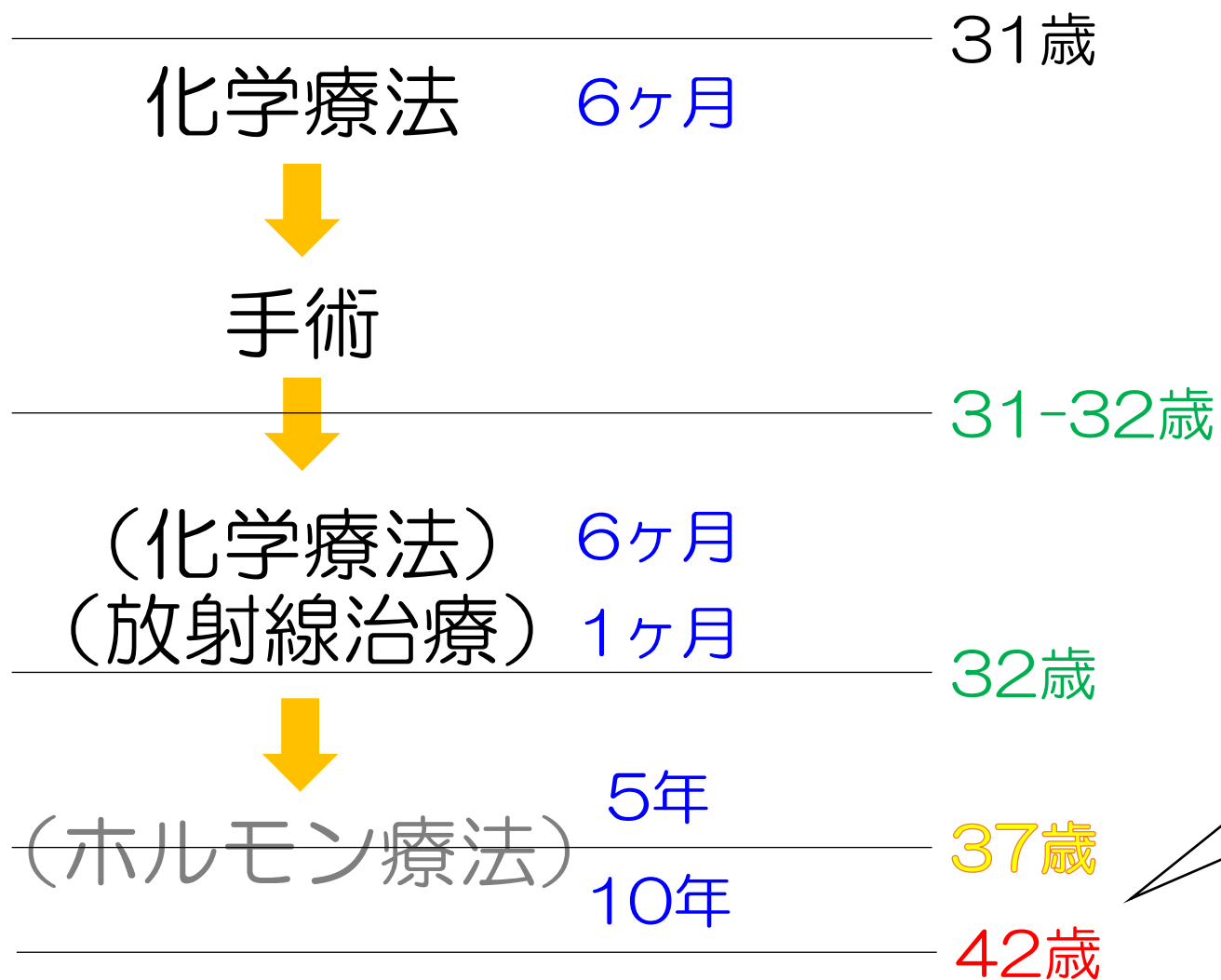


35歳を過ぎると妊娠率は低下していく



生殖補助医療を行ったとしても、
加齢とともに妊娠は難しくなる

妊孕性温存は時間との戦い



治療開始する前から、
治療終了までの道のりを思い
描いておかなければならない

Q：術式はどう決めますか？

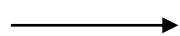
妊孕性温存 1-4週



化学療法



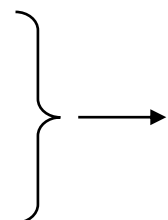
手術



術式どうしようかな…



(化学療法)
(放射線治療)



手術が終わってから考えれば良いか…

Q：術式はどう決めますか？

	一部	全部
乳房	Bp	Bt Bt(SSM) Bt(NSM)
領域リンパ節	SN	Ax
オプション	TE、RRM など	

乳房温存療法の適応

○乳癌診療ガイドライン 2018年版 Ver.5 (2021年3月31日改訂)

外科療法 BQ2

StageI,IIの浸潤性乳癌の局所療法として乳房温存療法は勧められるか？

解説

浸潤性乳癌（StageI,II）に対する乳房温存療法を適応除外とすべき条件としては、以下の5項目が挙げられる。

- ①多発癌が異なる乳腺腺葉領域に認められる。
- ②広範囲にわたる乳癌の進展が認められる（主にマンモグラフィで広範囲にわたる微細石灰化が認められる場合）。
- ③温存乳房への放射線療法が行えない（活動性のSLE、強皮症など）。
- ④腫瘍径と乳房の大きさのバランスから整容的に不良な温存乳房の形態が想定される。
- ⑤患者が乳房温存療法を希望しない。

乳房温存療法の適応

○乳癌診療ガイドライン 2018年版 Ver.5 (2021年3月31日改訂)

外科療法 BQ2

StageI,IIの浸潤性乳癌の局所療法として乳房温存療法は勧められるか？

解説

浸潤性乳癌（StageI,II）に対する乳房温存療法を適応除外とすべき条件としては、以下の5項目が挙げられる。

- ①多発癌が異なる乳腺腺葉領域に認められる。
- ②広範囲にわたる乳癌の進展が認められる（主にマンモグラフィで広範囲にわたる微細石灰化が認められる場合）。
- ③温存乳房への放射線療法が行えない（活動性のSLE、強皮症など）。
- ④腫瘍径と乳房の大きさのバランスから整容的に不良な温存乳房の形態が想定される。
- ⑤**患者が乳房温存療法を希望しない。**

①②④→温存乳房の整容性が保てない場合。

症例

- 31歳 女性
- 右乳房 CE区域 Φ 2.0cm
- 針生検：浸潤性乳管癌
ER(0%) PgR(0%)
HER2(1+) Ki67(50%)
- 乳房MRI：右CE Φ 1.8cm 限局
- CT：遠隔転移・リンパ節転移なし
- 骨シンチ：骨転移なし
- 既往歴 なし
- 家族歴 母：乳癌(45歳時)
母方祖父：前立腺癌
- 月経状況 閉経前
- 未婚 0妊 0産
- 拳児希望あり

Bpできそう

症例

- 31歳 女性
- 右乳房 CE区域 Φ 2.0cm
- 針生検：浸潤性乳管癌
ER(0%) PgR(0%)
HER2(1+) Ki67(50%)
- 乳房MRI：右CE Φ 1.8cm 限局
- CT：遠隔転移・リンパ節転移なし
- 骨シンチ：骨転移なし
- 既往歴 なし
- 家族歴 母：乳癌(45歳時)
母方祖父：前立腺癌
- 月経状況 閉経前
- 未婚 0妊 0産
- 拳児希望あり

Bpできそう？

乳房温存療法の適応

○乳癌診療ガイドライン 2018年版 Ver.5 (2021年3月31日改訂)

疫学・予防 CQ6

BRCA1 あるいは **BRCA2** 遺伝子変異をもつ女性が乳房温存可能な乳癌に罹患した場合であっても乳房全切除術が勧められるか？

推奨

BRCA 遺伝子変異を有する女性には乳房温存手術が可能であっても、患者が乳房温存手術を強く希望する場合以外は、乳房全切除術を行うことを弱く推奨する。

遺伝性乳癌卵巣癌症候群が疑われる症例では、術式決定前に遺伝学的検査(BRACAnalysis等)を考慮すべきである。

BRACAnalysisの保険適応(乳癌)

乳癌既発症例で以下のいずれかの条件を満たすもの

1. 45 歳以下の発症
2. 60 歳以下のトリプルネガティブ乳がん
3. 2 個以上の原発乳がん発症
4. 第 3 度近親者内に乳がんまたは卵巣がん発症者がいる
5. 男性乳がん
- (6. HER2陰性転移再発乳癌でオラパリブのコンパニオン診断の場合)

症例

- 31歳 女性
- 右乳房 CE区域 Φ 2.0cm
- 針生検：浸潤性乳管癌
ER(0%) PgR(0%)
HER2(1+) Ki67(50%)
- 乳房MRI：右CE Φ 1.8cm 限局
- CT：遠隔転移・リンパ節転移なし
- 骨シンチ：骨転移なし
- 既往歴 なし
- 家族歴 母：乳癌(45歳時)
母方祖父：前立腺癌
- 月経状況 閉経前
- 未婚 0妊 0産
- 拳児希望あり
- BRACAnalysis：
BRCA1 病的変異あり

遺伝性腫瘍患者の妊孕性温存には注意が必要

○乳がん患者の妊娠・出産と生殖医療に関する診療の手引き 2017年版

CQ7

BRCA 変異陽性乳癌患者に、治療後の妊娠を勧められるか？

推奨
グレード C1

BRCA1、BRCA2 遺伝子の病的バリエーションをもつ乳癌患者に妊娠、生殖医療は勧めてよい。なお、卵巣癌発症のリスクや児に1/2の確率で遺伝子の病的バリエーションが遺伝することを伝えることが勧められる。

治療方針

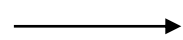
妊孕性温存



化学療法



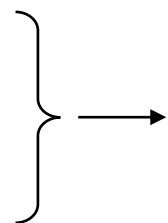
Bt+SN



乳房再建、RRMも検討しなきゃ…

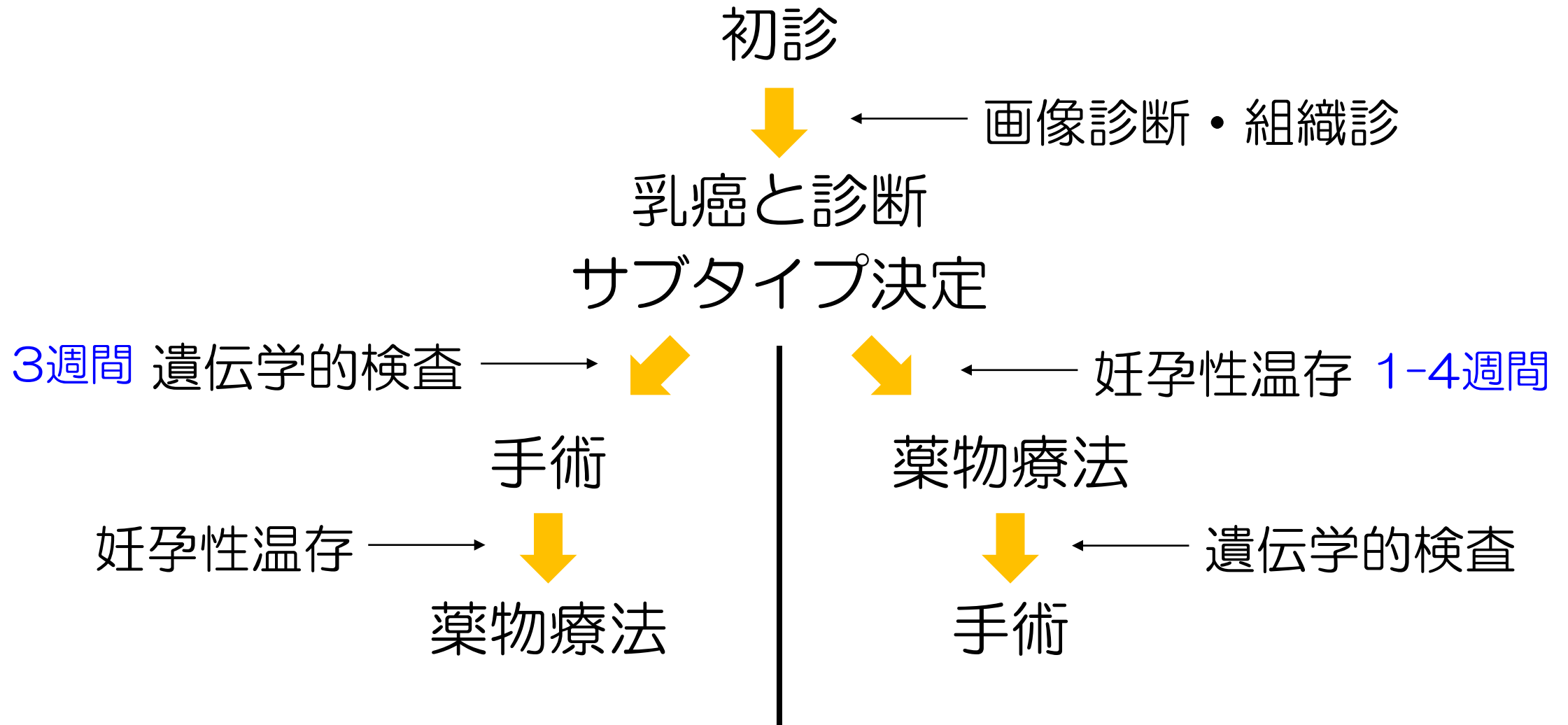


(化学療法)
(放射線治療)



手術が終わってから考えれば良いか…

治療方針決定までの流れのおさらい



Take home message

1. 術前薬物療法の結果を参考に、より効果的な術後治療を選択するレスポンスガイド治療が現実のものになってきた。可能な限り組織診を行って組織型・バイオマーカーを把握し、術前薬物療法を視野に入れて治療計画をたてるべきである。
2. 場合によっては遺伝学的検査・妊孕性温存など、やや時間を要する検査・手技を治療開始前に行う必要がある。癌と診断がついた瞬間から先々まで治療計画を想定し、治療開始が遅れることのないように早めに対応しなければならない。