

講演・企画セッション 抄 録

会長講演 |

特別講演 |

プレジデンシャルシンポジウム |

シンポジウム |

パネルディスカッション |

ワークショップ |

ビデオセッション |

International Seminar |

ケースカンファレンス |

日本乳癌学会班研究報告 |

日本乳癌学会研究奨励賞受賞者講演 |

教育セミナー |

第3回臨床試験協議会 |

看護セミナー |

会長講演

PL

乳癌の外科治療、激動の時代を体験して

がん研有明病院 乳腺センター 乳腺外科

岩瀬 拓士

私と乳癌との出会いは1980年代であり、今から30年以上も前にさかのぼる。最初に行った乳癌手術は同期の研修医も私もHalsted手術であり、ともに輸血をしたことを覚えている。その後、胸筋温存から乳房温存、センチネルリンパ節生検から郭清省略の現在に至るまで、標準治療そのものが外科治療だけを見ても本当にめまぐるしく変化してきたと思う。ある時代のその瞬間では「NOでも郭清をするのが当たり前」であったものが、いつの間にか「NOならいきなり郭清を加えない」に変化している。これまでガイドラインは何度つくり変えられたかわからない。その時代のガイドラインには敬意を表しつつ、常に変化に対応できる柔軟な姿勢を持ち、また常に問題意識をもつことが必要なのだと学んだ。

私のがん研に来て最初に驚いたのは、たくさんの症例をこなしている施設が1つ1つの症例をとっても大事に扱い、それを正確に記録に残していたことである。当時、症例数がなければ何もものが言えないという考えにとらわれ、結果として個々の症例をおろそかにしていた自分がとても恥ずかしかったことを覚えている。標準治療の奥に流れているいつの時代にも変わらない病態を理解し探求する姿勢を持ち続けることが重要で、そのために臨床医は、正確な観察、正確な記録、正確な分析を常に心がけるべきということを教えられた。「何をしたらどうなった」という1つの症例から教えられる真実も、RCTから教えられる真実も、真実の重みという点では同じということなのだろう。逆に1つの症例経験をもってそのまま次の症例に当てはめることが戒められるように、1つのRCTの結果をその登録条件に合う人に一律用いることも戒められるべきことなのだと思う。

講演では次に変化する可能性のある標準治療として「DCISの部分切除後には全例に照射」を例に、外科治療が果たす役割についても一緒に考えてみたい。もちろん局所制御は手術だけで達成するものではなく、放射線治療や薬物治療をうまく組み合わせることで整容性にも配慮すべきであるが、個々の治療が果たす役割を明確に知って、個々の症例に対して最も適した真の個別化医療を実践したいものである。

乳癌治療の中でも、診断と外科治療の分野を中心に活動し、外科治療の常識がめまぐるしく変化する時代を体験した臨床医として、次世代を担う人々へのメッセージを伝えたい。

特別講演

SL

世界に発信できる「日の丸」乳癌医療を

シカゴ大学医学部内科・外科

中村 祐輔



21世紀に入り、癌医療を取り巻く環境は大きく変化しつつあるが、太平洋の反対側から日本を眺めると、太平の眠りを貪っているようにしか見えない。乳癌を含め、癌の診断は病理学的な分類に、遺伝子レベルでの分類が加わった。乳癌検診制度、分子標的治療法のさきがけともいえるホルモン療法、そして、抗体療法であるトラスツズマブ療法などによって、乳癌患者の予後は改善した。最近では、PARP阻害剤がDNA修復遺伝子異常のある乳癌に対して有効であるデータが示され、さらに予後が改善されるものと期待される。これらによって、先進国での乳癌による死亡数は横ばいか、減少傾向を示しているが、開発国では乳癌の頻度が急増しており、世界全体では女性の癌死亡の第1位を乳癌が占める状況はしばらく続くものと推測される。日本を眺めると、BRCA1遺伝子の発見から20年遅れで、ようやく、遺伝性乳癌の遺伝子診断などに対する社会的な認知が広がってきている状況である。乳癌検診受診率も、欧米や韓国に比して、かなり低い数字である。このように振り返ると、日本が、最近のがん医療の進歩に先導的な役割を果たしてこなかったことは明白だ。そこで、この米国在住4年間の経験をもとに、日本の医療が世界に挑戦するための提言を試みたい。米国では、診療の縦割りが進み、外科と腫瘍内科の分担がきわめて明確に分かれているのに対し、日本の乳癌医療体制では、再発後も患者さんを継続して診療する機会が多い。また、大都会には、大規模な乳腺診療科が多数存在すること、公共交通のアクセスが米国に比してはるかに優れている観点から、これらの診療施設のデータを集積すれば、米国の臨床ネットワークを上回る膨大な臨床情報データベースの構築が可能である。もちろん、医療の質が比較的均質な日本では、全国レベルでデータ収集をしても、ばらつきが小さく信頼性も高い。遺伝子情報など安価で解析する状況となった今、これらを統合して、世界に先駆け「プレジジョン・メディシン」の構築も視野に捉えることができる。それでは、欠落しているものは何か？それは、「日の丸」の旗のもとに集結する意識の欠如である。アメリカ人は「星条旗」に誇りを持ち、中国人は「五星紅旗」に忠誠を誓い、協力するが、日本人は自分の所属する組織に縛られている。日本が国としての誇りを取り戻すために、医療分野で「世界に輝く」実績を残して欲しいと願っている。

略歴(中村 祐輔)

1977年大阪大学医学部卒業、大阪大学医学部付属病院外科ならびに関連施設での外科勤務を経て、1984-1989年ユタ大学ハワードヒューズ研究所研究員、医学部人類遺伝学教室助教授。1989-1994年(財)癌研究会癌研究所生化学部長。1994年東京大学医科学研究所分子病態研究施設教授。1995-2011年同研究所ヒトゲノム解析センター長。2005-2010年理化学研究所ゲノム医科学研究センター長(併任)。2011年内閣官房参与内閣官房医療イノベーション推進室長を経て、2012年4月よりシカゴ大学医学部内科・外科教授 兼 個別化医療センター副センター長。

プレジデンシャルシンポジウム 1

真の個別化医療を求めて

PSY-1-1-1

10年後の個別化外科治療：Key wordは可視化と過剰治療

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

岩田 広治



外科治療（手術）は究極の個別化治療（職人技）といえる。年間7万6千人（2010年統計）の乳癌の患者さんがいると、手術の方法は7万6千通りで行われている。乳房の大きさ、形、左右差、乳腺密度、乳腺周囲の筋肉血管の走行、癌の進行度、subtype、乳房の中での癌細胞の広がり、究極は患者さんの乳房に対する想い、すべてを加味して決して同じ手術はあり得ない。外科医は、そこに職人としての誇りと腕を磨き、よりよい治療を目指して日々精進してきた。しかし7万6千通りの個別化医療を科学で語ることは難しく、外科治療も薬物療法同様、概念で分けられたグループを比較することで得られた欧米のエビデンスを元に方針変換を遂げてきた。乳房へのアプローチは乳房切除から部分切除へ、そして全摘（skin sparing, or nipple sparing）+乳房再建（人工物or自家組織）へ時代は変遷した。腋窩リンパ節へのアプローチは郭清からセンチネルリンパ節生検へ移行した。さらに創部縮小のための内視鏡の導入や、ラジオ波による低侵襲治療の臨床試験開始など、時代と共に手術は明らかに縮小の方向に向かっているが、乳房および領域に存在する癌細胞を残さず取り除くという大原則は今も変わらない。癌細胞の存在しない部分を切除する必要はなく（例外的にHBOCの方にリスク低減乳房切除術が施行されている）、画像診断技術の進歩で癌細胞の存在部位を正確に把握することが可能になった。さらに患者・薬剤を適切に選択して術前化学療法を行えば50%以上にpCRが得られる時代に入し、癌細胞を手術以外の方法で、取り除くことも可能になってきた。今後の外科治療個別化のkeywordは可視化と過剰治療と考えている。手術方法は多様化し、整容性を重視した手術が標準的に実践されているが、結果がすべての患者さんの満足に繋がっているとは言い難い。手術前に結果を患者さん個別に可視化する技術の開発、さらに癌細胞の乳房内での存在を可視化することで過剰な切除を可能にする。過剰治療ではlow-grade DCISの切除術は生命予後に寄与するのか？術前化学療法でcCRとなった症例に手術は必要か？など必要のない手術をしない努力が求められる。10年後の世界の乳癌外科治療の標準化に日本の乳腺外科医が貢献することこそ、真の個別化外科治療の前に一歩進めることになることと信じている。

略歴（岩田 広治）

昭和62年 名古屋市立大学医学部卒業 同年医師免許取得
 名古屋市立大学第2外科入局（正岡昭教授）
 平成3年7月 名古屋市立大学医学部第2外科臨床研究医
 平成6年 学位取得（医学博士）
 学位論文：ヒト乳癌組織におけるマトリックスメタロプロテイナーゼとそのインヒビターの解析
 平成6年5月 国民健康保険 前島病院（三重県）外科医員
 平成7年11月 名古屋市立大学病院第2外科 臨床研究医
 平成8年11月 名古屋市立大学医学部第2外科 助手
 平成10年4月 愛知県がんセンター乳腺外科 医長
 平成15年4月 愛知県がんセンター乳腺外科 部長
 平成17年4月 愛知県がんセンター中央病院 乳腺科 部長（施設名称の変更）
 平成19年4月 名古屋市立大学医学部 臨床教授（兼任）
 平成24年5月 愛知県がんセンター中央病院 副院長（兼任）

委員
 乳癌学会・規約委員会 委員長
 乳癌学会・国際委員会 委員
 乳癌学会・ガイドライン委員会、臨床試験小委員会 委員
 日本臨床腫瘍学会理事、学術企画委員会副委員長
 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム幹事
 JCOG (Japanese Clinical Oncology Group) 乳癌グループ 代表
 財団C-CPORE-BC (乳癌臨床支援事業) 運営委員会 委員
 JBCRG (Japan Breast Cancer Research Group) 理事
 NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク 理事
 東海乳がんチーム医療研究会 代表世話人
 東海乳癌臨床試験グループ (TBCRG) 代表
 がん就労を考える会 代表世話人
 遺伝性腫瘍研究会 代表世話人

査読委員
 JICO (Japanese Journal of Clinical Oncology) Associate Editor
 IJCO (International Journal of Clinical Oncology) Editorial Board
 Editorial Board of International Journal of Breast Cancer
 Austin journal of cancer and clinical research

受賞
 第3回日本乳癌学会奨励賞

著書
 別冊NHKきょうの健康 乳がん 総監修
 セカンドオピニオンから学ぶ乳癌診療



PSY-1-1-2

放射線治療における個別化の動き

がん研究会有明病院 放射線治療部

小口 正彦

1 放射線治療の適応に関する判断について乳癌術後放射線療法・有症状原発転移病巣に対する緩和放射線療法などの状況で患者個別に、放射線治療の適応を科学的に判断して、適切な時期に最適な照射方法で実施することは、実際には困難である。現時点では、個々の症例について、その予後因子を分析することにより層別化されたカテゴリーに組み入れ、患者背景を加味して、総合的に放射線治療の適否やその内容を検討している。その層別化の判断基準は、初期の放射線治療の経験的財産から、近年の臨床試験結果にわたるまで、種々のレベルの科学的根拠に基づいている。判断基準とは、予後予測指標やリスク分類であり、それに対応する標準放射線治療は年々更新されてきている。例えば、乳房温存術後放射線療法の適応の変遷は、種々の条件で慎重かつ限定的であった黎明期から、拡大して全例であった時を経て、最近では省略できる群を模索する時代となってきている。個々の患者に対する放射線治療の適応に関しては、生物統計学的判断に基づく層別化の段階であり、個別化への道程は未だ遠い。

2 放射線照射技術の進歩による個別化CT放射線治療計画の出現により、2次元的な放射線照射方法から、患者の体型や病巣位置などに配慮したより個別化された3次元放射線療法が一般的になった。強度変調放射線治療(IMRT)および回転型強度変調放射線治療(VMAT)などの放射線照射技術の進歩と、深呼吸止め照射や4次元CTによる放射線治療計画などの呼吸移動対策(ABC/DIBH)、さらに加速寡分割乳房部分照射(APBI)により、患者個別に標的体積(肉眼的がん病巣および微視的な進展予測範囲)を正確に照射し、周囲のリスク臓器(肺・心臓など正常臓器)の被曝線量を小さくすることが可能になった。本邦では乳癌に対する強度変調放射線治療への利用は、まだ限定的であるが、頭頸部癌などでは個別化放射線治療の時代を迎えつつある。左側進行乳癌に対するPMRTにおいては、照射技術の進歩によって、遅発性放射線毒性が少なくなると期待されている。放射線治療では、微視的標的体積を緻密に診断できる高精度画像診断や分子イメージングの開発が個別化には不可欠である。リスク臓器の被曝を小さくできる陽子線や、低酸素細胞などの低放射線感受性に対応する炭素線の利用や、細胞レベルの照射が可能なBNCTが個別化の回答になるかもしれない。

略歴(小口 正彦)

勤務先 公益財団法人 がん研究会有明病院 放射線治療部

学歴 職歴 昭和58年 信州大学医学部卒業
 昭和58年5月 信州大学医学部付属病院放射線科 研修医
 平成9年12月 信州大学医学部付属病院中央放射線部 助教授
 平成12年4月 癌研究会附属病院放射線治療科 医長
 平成21年9月 がん研究会有明病院放射線治療部 部長
 平成24年4月 がん研究会有明病院院長補佐

資格 学位 医学博士(信州大学) 認定年:平成10年,1997年
 放射線治療専門医・がん治療認定医

研究歴 厚生労働省がん研究助成金:主任研究者
 放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究
 厚生労働省がん研究開発費:主任研究者
 HDR組織内照射の標準化に関する研究
 乳がん・大腸がん・悪性リンパ腫・放射線治療計画:ガイドライン委員会

専門領域 放射線治療(悪性リンパ腫・乳がん・直腸がん・頭頸部がん・緩和)

主な学会 日本放射線腫瘍学会
 日本医学放射線学会
 ASTRO ESTRO ASCO 日本血液学会 日本乳癌学会
 International Lymphoma Radiation Oncology Group: Steering Committee

PSY-1-1-3

Precision Medicineを目指す乳癌薬物療法の過去と未来

福島県立医科大学 医学部 腫瘍内科学講座

佐治 重衡、木村 礼子、佐々木 栄作



"And that's the promise of precision medicine -- delivering the right treatments, at the right time, every time to the right person." 2015年1月30日米国一般教書演説においてオバマ大統領が発表したThe Precision Medicine Initiativeの中の言葉です。このための方策として、100万人以上のボランティアからなる研究コホートの立ち上げ(NIH)、がんドライバー遺伝子の特定と治療法開発(NCI)、規制の見直し(FDA)、プライバシー保持やシステム間情報交換のための運用基準の確立(ONC)が国の政策として指示されました。また、これらは治療のためのみではなく、予防へのアプローチが含まれています。

これまで、乳癌に対する薬物療法は、ホルモン陽性乳癌に対するホルモン療法やHER2陽性乳癌に対する抗HER2療法、また閉経前患者に対するLH-RHアナログ製剤など、腫瘍の性格や患者さんの状態で、ある程度の個別化医療が行われてきました。これらのアプローチは主として標的1に対して介入1の個別化医療であり、その正しさの検証の積み重ねで臨床開発されてきました。一方、近年整備されてきている遺伝子解析技術、大規模データ解析技術、liquid biopsy技術により、一度に複数の標的情報を得つつ、複数の介入選択から優先をつけて選ぶ方向性ができました。このためにはおそらく、直近の問題として、経時的に変化する腫瘍バイオロジーの追跡、分子標的治療薬の複数同時/逐次併用療法開発、そしてこれらを正しく効率的に検証するための新しい臨床試験デザインの確立が必要になると思われます。"It's far more important to know what person the disease has than what disease the person has." ヒポクラテスの言葉です。サイエンスをベースにPrecision medicineを推し進めていくなかであっても、我々は患者さんの人となりや個性、患者さんにとりまく社会的状況への配慮を忘れることなく、その運用をしていくことはこれまでと変わらず重要です。

略 歴 (佐治 重衡)

公立大学法人 福島県立医科大学

腫瘍内科学講座 主任教授

附属病院 臨床腫瘍センター センター長

放射線医学県民健康管理センター 地域がん登録室 室長

◇職歴:

1992年 岐阜大学医学部卒業

1992年 東京都立駒込病院 外科研修医、外科専門臨床研修医

1997年 岐阜大学医学部 生化学教室、第2外科教室 博士課程研究員

1998年 (埼玉県立がんセンター研究所 研修生)

1999年 カロリンスカ医科大学 (スウェーデン) 博士研究員

2001年 東京都立駒込病院 乳腺外科 医員

2003年 M.D. アンダーソンがんセンター (米国) 短期研修プログラム

2004年 東京都立駒込病院 乳腺外科・臨床試験科 医長

2009年 埼玉医科大学 国際医療センター 腫瘍内科 准教授

2011年 京都大学大学院 医学研究科 標的治療腫瘍学講座 特定准教授

2014年～ 現職

◇専門医・指導医・評議員: 日本乳癌学会 乳腺専門医・指導医・評議員
日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法専門医・指導医・評議員
日本がん分子標的治療学会 評議員
ASCO, ESMO, AACR 学会員

◇専門・最近の活動:

腫瘍内科医。特に乳癌に対する薬物療法(ホルモン療法)を専門とし、この領域における研究・臨床試験・治験・診療活動に従事している。2014年9月、福島県立医科大学に腫瘍内科学講座を新規開設した。

PSY-1-1-4

乳癌個別化医療を目指した分子診断法開発の現状と今後の展望
「診断法の進歩なくして個別化治療の実現なし」

大阪大学 医学部 乳腺内分泌外科
野口 眞三郎



乳癌の個別化治療 (One does not fit all.) を更に推進するためには、従来の画像診断や病理診断を凌駕するより精度の高い診断法 (分子診断法) の開発が不可欠である。我々は、2000年頃、全遺伝子の発現を1枚のアレイで高精度に解析可能なAffymetrix社のDNAマイクロアレイ (以下、アレイ) に着目し、このアレイを用いて開発したMulti-gene classifierが将来、ER、PR、HER2のように、乳癌の日常診療でルーチンに実施される日がやがて来ることを願い (信じ) 研究を行ってきた。現在までに、(1) ER陽性/HER2陰性/n0乳癌の予後予測法: Curebest-95-G (BCRT 2011, 2013)、(2) 術前化学療法施行例 (ER陽性/HER2陰性) の予後予測法: MCPC155 (Cancer Lett 2015)、(3) リンパ節転移の予測法: Genomic nodal index (Cancer Lett 2014)、(4) 術前化学療法感受性予測法: 70-GC (Cancer 2011, Cancer Lett 2012)、IRSN23 (Ann Oncol 2014) を開発した。以上のMulti-gene classifierは、全て1枚のアレイで取得したデータによって解析が可能である。更に、Oncotype DX、PAM50、GGI等の解析も同時に実施可能である。このように多数のMulti-gene classifierを一度に解析可能な点がアレイを用いることの最大の利点である (One fits all.)。また、技術の進歩 (dPCR、次世代シーケンサー等) と相まって、近年、分子診断法の開発は着実に進歩を遂げている。特に、これらの新技術を駆使したCirculating tumor DNAの高感度検出法 (Liquid biopsy) の開発は注目を集めている (Oncology 2012, BCRT 2015)。本講演では、我々が開発した分子診断法 (Multi-gene classifier、Liquid biopsy)、並びに、以上の分子診断法を用いることによって乳癌の個別化医療が今後どのように変遷・進歩するかについての私見を紹介する。

略歴 (野口 眞三郎)

大阪大学大学院医学系研究科乳腺内分泌外科・教授

1980年大阪大学医学部卒業。1980年～1982年まで大阪府立成人病センターで外科レジデント、1982年～1983年まで箕面市立病院で外科医員として一般外科診療に従事。1983年～1985年まで大阪大学医学部病理病態学教室で基礎系医員としてホルモン依存性癌 (シオノギ癌) の研究 (癌のホルモン依存性増殖機構の解析) に従事。1985年～1998年まで大阪府立成人病センター第3外科で医員として乳腺内分泌外科の臨床と研究 (乳腺腫瘍のクロナリティー解析、リンパ節・骨髄微小転移の分子診断法の開発、遺伝性乳癌の遺伝子解析 (BRCA1/BECA2) 及び臨床病理学的解析等) に従事。1998年より大阪大学・乳腺内分泌外科・教授。また、2016年4月より大阪大学医学部附属病院長。現在、乳癌個別化医療を目指した分子診断法の開発 (遺伝子発現解析 (マイクロアレイ) に基づく予後予測、化学療法感受性予測、リンパ節転移予測の開発及び血中循環腫瘍ゲノム検出法の開発等) を主なテーマとして研究を行っている。

シンポジウム1

日本のHBOC診療の未来を展望する

SY-1-1-1

Precision Medicineの時代へHBOCから我々へのChallenge

聖路加国際病院乳腺外科

山内 英子

医療は日々、進歩をとげ、個々の症状に対処するだけの医療から、多くに症例のエビデンスに基づく医療に、そして、今、病を発症する前の予防が行なえる時代になりつつあると言える。2015年1月20日米国のオバマ大統領は、Precision Medicine Initiative を宣言して、Big Dataや電子カルテ、最近ではウェアラブル端末から健康データを解析し、また遺伝医療の発展をうながし、それに基づく疾病の発症予防を目指す医療を宣言した。

遺伝診断をより正確に行なうためには、世界規模でデータを収集し、Variantの解釈の精度を高める必要がある。BRCAにてそのモデルを作り、推進しようとする目的で2015年6月にはユネスコでBRCA challengeという会議もひらかれた。その流れと同じくして、日本医療研究開発機構 (AMED) も7月、希少難病に関する研究投資機関の国際コンソーシアムに加盟することを決めた。個人情報保護の側面も大切にしながら、日本からのデータ提供をしていかなければ、日本人への恩恵を得ることできないこともあり、バランスのとれた遺伝医療の推進を問われ、ゲノム医療の実用化に対する検討も行なわれている。

その様な時代の流れにおいて、医療現場でも体制を整えていく必要がある。聖路加国際病院においても2006年より遺伝カウンセリングとBRCA血液検査の体制を整え、現在までに1000名近くがカウンセリングを受け、500名近くが検査を受け、これまで100名程度の陽性者が確認されている。十分な情報提供を行い、医師とともに遺伝カウンセラーや、看護師等のスタッフとともに十分なサポートを行い、その不安を乗り越えて、目の前の患者がその女性(ひと)らしい選択をしていくことを支援している。強くのぞむ女性にはリスクを減らす手段として、リスク低減の手術も提供している。もちろん、リスク低減の手段が病気になるという臓器を切除するなどというドラスティックな事ではなくするように、このPrecision Medicine が進み、この遺伝子に変異がある人は、このような病気にかかりやすく、このような運動をして、生活習慣をこのように改善すれば、どれだけその病気を発症しなくて済むかという事が簡単にわかるような時代がくることを望んで、日本のHBOC診療の未来を展望したい。

SY-1-1-2

HBOCの取扱いと治療への新たな展開

慶應義塾大学 医学部 産婦人科

青木 大輔

遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) はBRCA1またはBRCA2遺伝子 (BRCA1/2) の生殖細胞系列変異が原因の常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる遺伝性腫瘍である。卵巣癌に対しては有効なスクリーニング法が確立されておらず、変異保持者に対しては現時点ではリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) が最も効果が高い卵巣癌一次予防法となる。RRSOは卵巣癌や乳癌発症のリスク低減効果のみならず、卵巣癌や乳癌による死亡を低減し、さらに全死亡も低下すると報告されている。最近ではHBOCの卵巣癌の発生は卵管採の上皮内癌に由来する可能性が提唱されている。実際にRRSOによって摘出された卵管にオカルト癌が見つかることが報告されている。したがってRRSOに際しては卵巣のみならず卵管についても詳細な病理学的検索が必要であり、RRSO施行医と病理医との連携が重要である。RRSOの有用性を評価するためには、オカルト癌陽性率や浸透率を考慮したBRCA1/2変異保持者の発症リスクの定量化、さらにはゲノム疫学的検討などの様々なパラメーターが必要となるが、これらのエビデンスはすべて海外発のものである。一方、本邦においてはRRSOが実臨床に導入されつつあるものの、BRCA1/2変異を有する未発症者、RRSOを受けた者またBRCA1/2変異を有する卵巣癌患者あるいはそれらの家系員等を統合して臨床腫瘍・病理学的、臨床遺伝学的な解析ができる環境やインフラは確立されていない。一方、BRCA1/2の変異を有する卵巣癌の多くは高異型度漿液性癌であり化学療法に比較的感受性で、変異の無い卵巣癌に比較して予後が良いことから、予後因子とも認識されており、今後の臨床試験の施行に際しては層別化因子として変異の有無の把握が求められる。また、BRCA1/2の変異や機能不全によって相同組み換え修復不全 (homologous recombination deficiency) が生じた場合に効果が期待されるPARP阻害薬の使用に際しては、BRCA1/2変異の検出がコンパニオン診断としての意義を有することになり、治療という観点からもBRCA1/2に関わる遺伝学的検査の重要性がますます高くなると考えられる。

SY-1-1-3

HBOC 発症の分子機構と新規治療戦略

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

三木 義男、中西 啓

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer : HBOC) の原因遺伝子BRCA1、BRCA2が、発見されてから20年が経過し、BRCA遺伝子の機能が発がんにおける役割が、かなり解明されてきた。また、HBOC診療においては、BRCA遺伝子診断に基づく治療法選択の構築など、遺伝診療とがん診療の連携により大きく前進している。我々はこれまで、BRCA1、BRCA2遺伝子の機能解析を通して、乳がん発生の分子メカニズムの解明を試みてきた。特に、BRCA2に焦点を置き研究を進め、DNA2本鎖切断修復機能に加え、中心体制御機能、細胞質分裂制御機能等を報告した。細胞質分裂制御機能については、BRCA2が2つの娘細胞間の切離に関与していることを報告したが、この膜の切離という現象は、エンドソーム形成の間にも見られることから、我々は、BRCA2が膜の切離を通してエンドソームの形成に関与している可能性を考えた。そこで、HeLa S3細胞からエンドソーム lysates を分離し、質量分析器及び抗BRCA2抗体を用いたタイムプロットによって解析したところ、初期エンドソームにBRCA2が局在すること、さらに、初期エンドソームのマーカーGFP Rab5とBRCA2が、共存をすることを見出した。次いで、エンドソーム lysatesの抗BRCA2抗体による免疫沈降物の質量分析を試み、GFP Rab5とBRCA2の相互作用の可能性を見出した。これら結果は、初期エンドソームにおけるBRCA2の新規機能を示唆するもので、更なる解析を進めている。現在、このようなBRCA1、BRCA2遺伝子機能に基づき、その機能不全を応用した合成致死療法が注目を集め、BRCA遺伝子変異腫瘍に対するポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ1 (PARP1) 阻害剤の高い抗腫瘍効果が報告され、欧米ではすでに承認を受けている。我々は、BRCA2欠損細胞と合成致死を誘導する低分子化合物のスクリーニングを進め、中心体動態に関与するバクリタキセルを含む微小管脱重合阻害剤を合成致死誘導剤の候補として検出した。BRCA1遺伝子変異乳がんは、バクリタキセル抵抗性であるが、BRCA2遺伝子変異をもつ乳がん患者に対して、新たな治療薬の選択を目指して検証を進めている。

SY-1-1-4

BRCA遺伝子検査の現状と新展開 - Multi gene panel検査とCidx-

(株) ファルコバイオシステムズ

榎藤 延久

ファルコバイオシステムズでは2000年に米国ミリアド社と提携し、BRCA1/2遺伝子検査の日本国内独占実施権を得て同検査を行ってきた。日本人における基礎的臨床的研究として多型データの収集を行い、並行して、家族歴既往歴のあるHBOCが疑われる患者での変異検出率をみる研究を行った。これら研究の成果を得て、BRCA1/2遺伝子検査を広く臨床検査として遺伝カウンセリング体制が整った医療機関より受けるようになったのは2008年からである。

以来、検査実施医療機関は漸増し、2014年2月には全国すべての都道府県にアクセシビリティを確保、2016年1月現在で210施設以上となっている。2015年3月までの変異スクリーニング検査の陽性率は21.4% (うちMLPA法で検出された大規模変異は0.67%)、VUSの一定期間あたりの検出率は16%から4.1%に低減できている。

2012年9月には解析方法をサンガー法から次世代シーケンサーによるSBS法に変更したことに伴い、5営業日で結果を返送するクイック検査を受託しているが、直近では変異スクリーニング検査のうち3~4割ほどがクイックでオーダーされている。2015年10月よりはMLPA法を変異スクリーニング検査の中に包含する検査メニューに変更した。

近年、提携先の米国ミリアド社ではBRCA1/2を含む25遺伝子を同時に測定するMulti gene panel検査、MyRisk[®]が普及し、BRCA検査の約70%が同検査に置き換わってきている。また、提携先のMRC Holland社では、次世代シーケンサーでのパネル検査に対応するDigital MLPAが開発されている。2014年12月にはBRCA1/2検査がCidxとしてFDAより承認を受けており、欧州では腫瘍でのBRCA1/2検査も併せて承認された。最近ではHRD検査 (Homologous Recombination Deficiency Score 検査) も行われている。本演題ではこれらについても紹介する。

SY-1-1-5

日本HBOCコンソーシアムにおける全国登録事業

¹がん研有明病院 遺伝子診療部、²日本HBOCコンソーシアム登録委員会
新井 正美¹、日本HBOCコンソーシアム 登録委員会²

NPO法人日本HBOCコンソーシアム(JHC)は、遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)に関わる医療関係者の団体として2012年10月に発足した。われわれJHCの登録委員会では、現在、BRCA遺伝子検査を受けた人を対象とした全国登録を企画している。日本人のBRCA変異予測のモデルを作成して、遺伝カウンセリングの際により正確なリスク評価に関する情報を提供したり、BRCA変異陽性者に発症した乳癌、卵巣癌等の臨床的病理学的特徴を明らかにして治療方針やその後の検診計画を立てる際の根拠を作成することは急務である。

2013年10月より9回にわたり登録委員会を開催して、登録項目、参加手順などについて検討を重ねてきた。データセンターは昭和大学病院、研究事務局はがん研有明病院に置くこととした。また入力に関しては、入力用のテンプレートを作成した。本登録事業の研究計画がJHC及び各医療機関の倫理委員会で承認を得た後に、2015年度には登録委員の4施設で過去3年間のBRCA遺伝子検査受検者を対象として試験登録を実施した(参加施設:聖路加国際病院、昭和大学病院、星総合病院、がん研有明病院)。その結果、BRCA遺伝子検査の受検者846名、BRCA1変異陽性者135名、BRCA2範囲陽性者119名を登録した。基本的な評価項目の解析を行うとともに、現在、データベースの運用規定の策定、JHCの倫理委員会への小変更申請などを行っている。

2016年度は全国の医療機関に参加を依頼して、全国登録を行う予定である。各医療機関においては本研究計画の倫理審査委員会での承認を得た後に、8月末日までにテンプレートに情報を入力して個人情報すべて削除して匿名化の上、一括してデータセンターに送付する。入力対象者はBRCA遺伝子検査受検者及びその第2度近親者までといふこの癌の発症者である。その後、データセンターで集計の際にデータをチェックして、必要な場合には各医療機関に問い合わせデータクリーニングを行い、基本的な評価項目については毎年1月に開催されるJHCの学術集会で登録委員会から報告を行う。

登録事業は、1例ずつの地道な症例の積み重ねにより成り立っている。多くの医療関係者、遺伝子検査を受けた方の本登録事業へのご理解をいただき、登録事業を継続、発展させたいと考えている。

シンポジウム2

JBCS/JSMO Joint Symposium: 乳癌に対する新規薬剤開発の未来を展望する

SY-1-2-1

国立がん研究センター東病院における第1相臨床試験の現状と将来

国立がん研究センター東病院 先端医療科
土井 俊彦

2011年に早期・探索的臨床試験拠点として厚生労働省より、指定され、数多くの治験・臨床研究を実施してきた。当初、消化器領域を中心とした早期試験、グローバル試験に参加することを進め、ドラッグラグ・開発ラグを縮小することが主たる目的であった。現在、我々が注力を注いでいるのは、後期臨床開発に参加するために必要な日本人のみを対象とした1相試験ではなく、First in man(FIH)試験(日本、グローバル主導)、マルチバスケットタイプの競合型グローバル試験への参加などを主に実施している。当院の先端医療科は、築地キャンパスとの連携だけではなく、院内において内科、外科、放射線科との連携をおこない、複雑なPhase1においても対応できるようになってきた。またTRにおいても、院内クリニカルシークエンス、SCRUMJAPANを背景とした患者集積、免疫モニタリング体制なども確立し、共同研究が実施されている。現在まで複数のアカデミアシーズに対するFIH試験をも実施し、院内体制整備を進めてきた。これらの臨床試験を実施するには、高い水準の臨床研究実施支援体制が必要であり、企業主導治験、医師主導研究おのの体制整備をしてきた。院内におけるGCP教育実施体制、遺伝、免疫、臨床統計、規制のセミナーでの病院全体で治験実施を取り組みだけでなく、原資料保管、規制要件を満たすリモートSDV、データダイレクトキャプチャーなどの付加価値による国際競争力を高めてきた。1相試験のみだけでなく、後期臨床試験や希少がんに対してのEAP(Expanded access)試験の試験的運用や多くの前臨床研究の実施のなかで規制当局、製薬会社との連携も進めてきた。現在、ウイルス融解療法治療、細胞免疫療法、免疫複合療法など世界に先駆けた早期臨床開発体制の整備を行っている。昨年度、臨床中核拠点病院の指定をうけており、今後、さらにがん領域における1相試験の先端施設として施設体制の整備を目指す。

SY-1-2-2

PMDAにおける医薬品承認審査の最新動向2016

(独)医薬品医療機器総合機構
佐藤 大作

PMDAは、本年設立12周年を迎えた。この間、懸案のドラッグラグとデバイスラグの解消に努めた結果、審査のスピードは格段に速くなった。また、2014年末には「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性に関する法律」が施行され、PMDAにおける医療製品の審査と規制はさらにダイナミックな変革期に入ったといえる。革新的研究成果から生まれる全く新しい医療製品をいかなる基準で審査するのかなど、新たな課題も見えてきた。これらに対応するためPMDAでは、これまでに、薬事戦略相談制度の創設、アカデミアとの人材交流事業の推進、科学委員会の設置などを行ってきた。直近では昨年度、上記の法改正により「再生医療等製品の条件及び期限付承認制度」が始ると共に、世界に先駆けてわが国発の医薬品開発を促進するための「先駆けパッケージ戦略」が開始された。さらに今年度秋には、新薬承認審査の電子申請の開始が予定されている。これらを含めPMDAの最新動向について概説する。

SY-1-2-3

AMEDによる医療研究促進の取組みについて～臨床研究・治験基盤整備の取組みを中心に～

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験基盤事業部
吉田 易範

医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境整備を総合的・効率的に行うため、昨年4月に国立研究開発法人 日本医療研究開発機構、いわゆるAMEDが設立された。AMEDでは、知的財産取得に向けた支援や、実用化に向けた企業連携・連携支援など産業化に向けた支援及び国際戦略の推進を行いつつ、「医療分野研究開発推進計画」に基づき、PD(プログラムディレクター)、PO(プログラムオフィサー)等を中心とした課題管理・マネジメント体制による医療研究開発の推進を図るとともに、橋渡し研究拠点や臨床研究中核病院などの臨床研究拠点の強化・体制整備など臨床研究、治験等の基盤整備にも取り組んできている。具体的には、「医療分野研究開発推進計画」に基づく9つの連携プロジェクトとして重点的に支援を行っているが、がん関連の疾患別縦プロジェクトとして「ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト」があり、平成28年度予算として167億円が、他方、質の高い臨床研究・治験への支援のための横断的プロジェクトとして「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」に平成28年度予算として98億円が各々計上されている。本講演では、設立から1年経ったAMEDのこれまでの活動等全体について簡単に紹介するほか、特に臨床研究・治験の基盤整備のためのこれまでのAMEDの取組みと課題等について、「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」その他事業を中心に紹介したい。また、創薬支援のためのAMEDとしての新たな取組みについても簡単に紹介し、抗がん剤も含め、革新的な創薬の今後の展望についても述べたい。

SY-1-2-4

日本の乳癌領域の創薬開発への医師主導治験の貢献

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科
藤原 康弘

患者への新医薬品のアクセスを企業の持つ経済利益追求の視点からではなく現場のニーズの視点から実現する様々な制度が日本ではこれまで創設されてきた。平成15年7月「改正薬事法」が施行となり、「医師主導治験」の実施が可能となってから13年が経過。平成20年4月からは高度医療(先進医療第3項)さらに平成24年10月からは先進医療制度が運用されており、平成28年1月から拡大治験(日本版コンパッションネートユース)、平成28年4月には患者申出療養制度が運用開始となっている。いずれも健康保険法上、研究的診療が原則、保険診療下では行えない我が国で、保険外併用療養費制度の枠組みの下、医師が自らの臨床的な仮説を検証するために、保険診療と両立しつつ承認あるいは適応外の医薬品・医療機器を用いて臨床試験を実施できる手段であり貴重である。国立がん研究センター中央病院では、これまでに12件の医師主導治験の治験調整事務局を担い、その企画立案・運営に携わってきた。当科では、このうち7件(肉腫1件、卵巣癌1件、乳癌5件)の医師主導治験を先導してきた。本シンポジウムでは、このうち1)HER-2過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第2相比較試験(本治験は、トラスツマブの乳癌術前化学療法における5つの薬事承認(いわゆる「公知申請・承認」のプロセスに乗った)につながった)、2)HER2過剰発現のない乳がんに対する術前化学療法におけるCarboplatin/weekly Paclitaxel→CEFとWeekly Paclitaxel→CEFのランダム化第2相比較試験、3)アンサラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴を有するtriple negative typeの手術不能・再発乳がんに対するEribulin併用のOlaparib第1/2相臨床試験、4)トリプルネガティブ乳がんに対する術前化学療法におけるEribulin→FEC療法の第2相試験、5)治療抵抗性乳がんを対象としたTDM-812の腫瘍内投与法の臨床試験(第1相)の計5つの乳癌領域の医師主導治験を紹介する。その後、これらの経験で我々が遭遇した様々な課題とその解決策を紹介するとともに、企業治験以外の現行の国内制度を如何に活用して患者への新医薬品へのアクセスを迅速かつ安全に実現するかを考察したい。

シンポジウム3

乳癌個別化医療を拓くバイオマーカー研究

SY-2-3-1

抗HER2薬の開発 trastuzumab and beyond

中外製薬株式会社 オンコロジーライフサイクルマネジメント部
高須賀 剛

1980年代、EGF、PDGF、IGFなどの増殖因子とそのレセプターが相次いで同定された。一方同じ時期にがん遺伝子研究も盛んに行われ、*erbB family*, *ras*, *myc*などが同定された。HER2はこれらの増殖因子研究、がん遺伝子研究を通じて発見され、その過剰発現が乳がんの予後不良と関連することが見出された。HER2の抗体であるトラスツマブは固形がん治療抗体としていち早く臨床応用され、その後続くがん分子標的治療薬の先駆けともなった。また、開発当初からHER2過剰発現乳がんを対象を絞り、診断薬との同時開発が行われたことも特筆すべき点である。HER2を過剰発現する乳がんは、早期から転移・再発期までその生存・増殖においてHER2シグナルに強く依存しており (oncogene addiction)、治療標的として極めて有用である。トラスツマブはまずHER2過剰発現転移・再発乳がんに対して承認された。その後複数の大規模第III相試験において術後の再発を抑制することが検証され、早期乳癌に適応を拡大した。トラスツマブに続いて複数の新たな抗HER2薬が開発された。ラパチニブはHER2のチロシンキナーゼ阻害剤であり、HER2過剰発現転移・再発乳がんの治療に用いられている。また、トラスツマブとは異なるエピトープを認識するHER2抗体であるペルツマブとトラスツマブの併用療法も実用化され、タキサンとの3剤併用で主にHER2陽性転移・再発乳がんの1次治療で使用されている。さらに、HER2抗体-薬物複合体であるトラスツマブエムタンシンが開発され、主にHER2陽性転移・再発乳がんの2次治療以降で使用されている。これらの抗HER2薬の登場により、HER2陽性乳がんの治療成績は大幅に向上した。本講演ではこれらの抗HER2薬の開発の歴史を振り返るとともに、今後の抗HER2薬の効果予測バイオマーカー研究の方向性と、HER2を標的とした治療の新たな展開の可能性を展望する。

SY-2-3-3

単一細胞レベルでのバイオマーカー探索

杏林大学 医学部 乳腺外科
上野 貴之、伊坂 泰嗣、伊東 大樹、伊美 建太郎、宮本 快介、
北村 真奈美、井本 滋

乳癌組織内における不均質性 (heterogeneity) が認識されるようになり、癌組織を mass としてではなく、個々の細胞の集まり (あるいは別々のクローン集まり) として理解すべきであるとの認識が高まっている。こうした認識は、転移巣ごとに乳癌のフェノタイプ、ジェノタイプが異なる場合があること、また一つの腫瘍内でも治療反応性のよい細胞と治療反応性の悪い細胞が混在しているということなど、実際に臨床経過中に遭遇する現象と一致している。技術の進歩により、単一細胞レベルでのDNA解析やRNA解析が可能になり、癌の進展や転移に関する理解、さらには血中癌細胞 (CTC) の性質や機能の理解に大きく貢献している。しかし、これらの解析は細胞をバラバラにした状態で解析するため、組織内での個々の細胞同士の関係はわかりにくい。そこで、組織内における (in situ での) 個々の細胞の性質を蛋白質レベルで解析することにより、組織内における分布、不均質性を直接的に理解することが重要になってくる。本シンポジウムでは、こうした腫瘍組織での細胞レベルでの解析と、臨床的な腫瘍特性との関係について議論する。

SY-2-3-2

HER2陽性乳癌個別化治療の近未来

近畿大学医学部 腫瘍内科
鶴谷 純司

乳癌診療における個別化治療の進歩はこれまでに劇的な治療成績の改善をもたらした。とりわけ分子生物学的異常の発見と、複数の標的薬の開発がこの進歩に大きく貢献している。しかしながら、これらの治療に共通して言えることは、個々の患者における治療効果を予測する分子生物学的診断方法は必ずしも確立していない。HER2陽性進行乳癌ではモノクローナル抗体、ADC薬、チロシンキナーゼ阻害剤などが臨床導入されているが、個別化治療を進める効果予測因子の確立は実現していない。講演では抗HER2薬に対する耐性メカニズムの提唱と克服のための取り組みについて考察する。

SY-2-3-4

ゲノム解析による乳癌個別化医療の展望

国立病院機構 九州がんセンター 乳腺科
徳永 えり子、秋吉 清百合、古閑 知奈美、中村 吉昭、石田 真弓

癌関連遺伝子やドライバー変異の発見は、癌分子標的治療の進歩に大きく寄与してきた。また、ゲノム解析技術の目覚ましい進歩により、癌の中で生じているゲノム変化がさまざまなレベルで解明され、包括的遺伝子プロファイリングが可能となってきた。乳癌においても既知の癌関連遺伝子だけでなく、多数の遺伝子に変異がおこっており、ゲノムレベルではサブタイプ間、症例間、腫瘍細胞間で非常に heterogeneity が高いことが明らかになってきた。このような著明なゲノム多様性の要因としてクロモソーム (染色体粉砕)、DNA修復異常、APOBEC3B高発現などが示されている。乳癌ではTP53、PIK3CA、GATA3などの遺伝子変異、ERBB2、CCND1、FGFRなどの遺伝子増幅の頻度が高い。ESR1遺伝子変異は原発巣と転移巣との間で頻度が大きく異なり、アロマターゼ阻害薬の耐性の原因となることが明らかにされている。さらに、相同組み替え修復異常はPARP阻害剤の予測因子となることや、PD-1、PD-L1を標的とした免疫チェックポイント阻害剤の効果とゲノム不安定性との関連も示されている。血液中の circulating tumor DNA (ctDNA) についても詳細なゲノム解析が進んでいる。標的となるゲノム異常を指標とした genotyping や腫瘍量、治療効果・耐性のモニタリング、治療法の個別的选择において、臨床的に有用である可能性が示唆されている。末梢血は非侵襲的に簡単に、繰り返し採取可能であるため、高精度で再現性のある、臨床像と密接に関連した解析系を確立することが今後の課題と考えられる。ゲノム解析は、actionable, druggableな遺伝子異常の同定、新たな治療標的の探索、治療耐性メカニズムの解明および耐性克服、治療効果判定や予後予測など個別化医療の実現に向かって大きく貢献すると期待される。そのためには適切な臨床試験による臨床レベルでの検証も重要である。科学技術や医学研究の急速な進歩と比較して、医療の進歩は緩やかなものである。医学研究の最新の知見を実臨床の場に転換することは容易なことではないが、その距離を埋めるためには、臨床的洞察力や思考力、基礎研究に関する知識など我々にはますます多くのことが求められている。

SY-2-3-5

乳がん研究とエクソソーム

国立がん研究センター 研究所 分子細胞治療研究分野

落谷 孝広

がん細胞をはじめ、正常の細胞を含むあらゆる細胞が分泌する Extracellular vesicles (EV: 細胞外小胞体) の一部である Exosome (エクソソーム) の研究はその発見、命名から 30 年以上を経た現在、新たな研究の進展を迎えている。エクソソームが内包する microRNA を主体とする情報伝達物質の発見は、このエクソソームが、がんなどの疾患の原因究明から体液診断まで、幅広く疾患研究に貢献しうる研究対象である事が明確になってきた。エクソソームの小胞体中の情報伝達物質は、細胞の起源によって異なるものの、タンパク質、mRNA、そして microRNA、オンコメタボライトなどが内包されている。がん特異的な代謝産物の存在も明らかだ。こうした核酸物質等を含有するエクソソームはまさに複合情報を細胞から細胞、あるいは個体から個体へと伝搬するデリバリーツールであるとともに、がん検診の新しいシステムとなる体液診断の主役でもある。本講演では、こうしたがん細胞に由来するエクソソームによるがん微小環境の制御の実態を乳がんをモデルとして概説するとともに、免疫抑制に関する最新の知見や、エクソソーム分泌経路を遮断することで可能となる新規がん転移治療法についても言及する。

(参考文献) 1. Kosaka N, Ochiya T, et al. Versatile roles of extracellular vesicles in cancer. *J Clin Invest*, in press. 2. Takahashi RU, Ochiya T, et al. (2015) Loss of microRNA-27b contributes to breast cancer stem cell generation by activating ENPP1. *Nat Commun*, 6:7318. 2. Tominaga N, Ochiya T, et al. (2015) Brain metastatic cancer cells release microRNA-181c-containing extracellular vesicles capable of destructing blood-brain barrier. *Nat Commun*, 6:67163. Ono M, Ochiya T, et al. (2014) Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells. *Sci Signal*, 7:ra63 (Ed. Choice). 4. Yoshioka Y, Ochiya T, et al. (2014) Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nat Commun*, 5:35915. Kosaka N, Ochiya T, et al. (2010) Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci*, 101:2087-2092.

シンポジウム4

ガイドラインを活かした真の個別化医療の実践

SY-2-4-1

乳癌診療ガイドラインの成り立ちと特徴

相原病院 乳腺科
相原 智彦

厚生省主導で診療ガイドラインの作成が多疾患で開始された。乳癌診療ガイドラインの作成は2001年に始められ、2003年に薬物療法版が完成し、2004年に初版が出版された。2005年には外科療法、放射線療法、検診・診断ならびに疫学・予防の各領域のガイドラインが出版され、さらに2006年には患者向けのガイドラインが出版される運びとなった。当初は3年毎の改訂であったが、現在は、治療編と疫学・診断編に統合された上で、2年毎に改訂がなされている。現在はウェブ上でも内容が公開されており、重要なデータが公開された折にはアップデートがなされている。さらに、2013年版からは英語版をBreast Cancer誌に投稿している。乳癌診療ガイドラインの成り立ちや編纂方針に加えて、他の策定されている診療ガイドラインとの比較を行い、本ガイドラインの特徴について概説したい。

SY-2-4-2

臨床試験結果のガイドラインへの反映 - 医学統計的視点から -

京都大学 大学院医学研究科 医学統計生物情報学
森田 智視

診療・治療ガイドラインの作成には臨床試験の結果が参考にされる。すべての臨床試験が一律に扱われるわけではなく、いわゆる“エビデンスレベル”に応じてどこまで信頼に足るデータであるか考慮されてきた。最近の治療開発は教科書的・画一的に行われるわけではなく、ますます複雑化している。そのため臨床試験の与える影響をcase-by-caseで評価・検討することが求められている。そういった状況下で、一つのスケールとして医学統計的な見方がどのような役割を果たすことができるのか、出来る限り事例を交えながら議論したい。

SY-2-4-3

保険診療規定と診療ガイドラインでの推奨の乖離 —治療均てん化から考察したガイドラインの位置づけ—

独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター 乳腺外科
高橋 将人

日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインは科学的根拠に基づくと記載されているように、グローバルエビデンスを集積し作成されてきた。したがって推奨する診療と治療が現行の保険適応とずれて生じていることも一部存在する。

たとえば薬物療法のCQ17では、閉経前ホルモン受容体陽性転移・再発乳がんに対して内分泌療法は勧められるか？に対して 推奨グレードBで 二次以降の内分泌療法として、LH-RHアゴニストと閉経後に用いる内分泌療法との併用が勧められると記載されている。北海道地区でLHRHアゴニスト+タモキシフェン投与中の再発の場合の次の治療について尋ねたところ、55%の医師がLH-RHアゴニスト+アロマターゼ阻害薬を選択したが、次に多いのは化学療法で23%の医師が選択した。化学療法を選択した回答者は、LH-RHアゴニスト+アロマターゼ阻害薬の有効性についてエビデンスとしては認めながらも、保険査定の可能性があり実施出来ないという意見であった。

ガイドライン読者の多くは日本の医療従事者であり、保険診療で使用できない方法を提示する意味はあるのか疑問をもつ方が存在する。厚生労働省は先進医療や治験に関わる診療などを除いて保険診療と保険外診療を併用することは原則として禁止しており、すべての治療は本来全体について自由診療として整理される。そこまでされなくても、ガイドラインに記載されているグローバルエビデンスに従って推奨される治療が、診療報酬支払基金から査定されることもあり得る。このような現状から現場サイドでのガイドラインをいかにうまく使用していくのかという工夫が必要となる。診療報酬支払い基金側も学会のガイドライン等が保険診療と不整合のため、都道府県支部間の取扱いに差異が発生する事例について検討されるようになってきた。治療法選択が変わる臨床試験結果は迅速にガイドラインに反映される。全ての施設が必要とは言わないが、希望患者がいれば自由診療でできる体制を作る必要性もあるのではないだろうか。ガイドラインが推奨する保険承認されていない治療を、医療の均てん化という観点からどのように位置づけるか、またガイドラインに記載されることが、先進医療や公知申請などによりどのように役立っていくのかなどについて議論したい。

SY-2-4-4

Quality Indicatorを用いた乳癌診療の評価

¹茨城県立中央病院 筑波大学 茨城県地域臨床教育センター、
²上智大学 看護学科、³日本医科大学 乳腺外科、
⁴国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科、
⁵昭和大学 医学部 乳腺外科

穂積 康夫¹、渡邊 知映²、武井 寛幸³、向井 博文⁴、中村 清吾⁵

診療の質指標 (Quality Indicator ; QI) とは、医療そのものの質を示す代表的な指標であり、最低限、これだけは実施されていなければ医療の質が低いみなされても仕方がない項目である。社会情勢の変化に伴い、情報開示と説明責任という世の流りがあり、医療者自らが専門家集団の責任として自発的に自分自身を評価することが必要である。QIについての先行研究が5大癌腫の診療の質について行われた。その後乳癌学会ガイドライン委員会の下にQI小委員会が設置され、診療ガイドラインの推奨グレードA項目中、QIに適切な21項目を委員の投票で決定した。2012年の乳癌症例をQI小委員7施設(大学附属病院3、がんセンター2、専門病院クリニック2)のデータベース(カルテ)を用いて集計し解析し、集計が困難・不可能な6項目を除いた15項目につき施設毎のQI実施率を算出し、以前の乳癌学会総会で発表した。その結果はQI15項目について各施設の実施率はおおむね良好であった。次の取り組みとして、小委員各施設からのデータとNCD乳癌登録(以下乳癌登録)からの抽出を比較を行った。QI項目中乳癌登録からは抽出できない項目があり、最終的に各施設からのデータと乳癌登録からのデータの比較が可能であったものは12項目であった。当初、項目によっては6割程度しか乳癌登録には症例数が反映されていないものや、乳癌登録上での実施率が極端に低い項目や施設があり、施設のデータベースと乳癌登録にかい離が認められるのもあった。その原因を各施設で検討した結果、乳癌登録への入力タイミングの問題や施設内データベースと乳癌登録への入力者の相違などがあった。その後、乳癌登録の修正入力が可能になり、再度各施設で乳癌登録の修正入力をを行い、再度、各施設からの独自の集計と乳癌登録からの抽出を比較を行った。その結果、殆どの項目で各施設のデータベースと乳癌登録の症例数や実施率に大きな差を認めないようになった。今後、乳癌登録による限定したQI項目について、乳癌登録をした施設毎の実施率を算出し、各施設へのフィードバックを行えるようにする予定である。

SY-2-4-5

多発性脳転移に対するガンマナイフ治療：改訂されたガイドラインを生かした個別化医療の実践

¹勝田病院 水戸ガンマハウス 脳神経外科、²千葉大学医学部附属病院 臨床試験部山本 昌昭¹、小磯 隆雄¹、佐藤 泰憲²

【緒言】日本乳癌学会のガイドラインによれば、脳転移の個数が5個以上の場合は全脳照射が推奨されている。ただし、2015年の改訂ではJLKG0901 Study (Lancet Oncology 2014;15:387-95) が引用され、条件がそろえば10カ所程度まではガンマナイフ (GK) 単独治療をも容認することが追記された。今回、GK治療を行った腫瘍個数5-10個の症例の治療成績を自験例から検討した。ガイドラインの境界領域とも言えるこのような症例に対する個別化治療の実践に資するものと思われる。

【方法】この研究はIRBの承認を受けた後方視的観察研究である。1998年7月～2014年10月の期間に乳癌脳転移にGK治療を行った個人連続343例中、腫瘍個数10までの246例 (男性2例、平均年齢58 [26-86]歳) を対象とした。これらを腫瘍個数によりA群 (4個以下163例) とB群 (5-10個83例) とに分けて比較検討した。治療後の予後予測scaleにはModified RPA System (IJROBP 2012;84:1110-5) を用いた。Time to event outcome analysesにはKaplan-Meier法とCox proportional hazard modelを用い、 $p < 0.05$ を有意差水準とした。

【結果】GK治療後の生存期間中央値 (MST、月) はA群13.8 (95% CI; 11.6-16.7) で、B群7.1 (95% CI; 5.7-7.9) に対し有意に長かった (HR; 1.879, 95% CI; 1.405-2.497, $p < 0.0001$)。これをModified RPA Systemで分けて解析すると、class 1+2aではA群のMSTが16.6 (95% CI; 12.7-31.2) で、B群19.1 (95% CI; 10.5-35.5) に対しむしろ短く (HR; 0.876, 95% CI; 0.264-2.164, $p=0.80$)、class 2bではA群のMSTが12.3 (95% CI; 8.2-18.4) で、B群11.5 (95% CI; 5.8-15.4) とさしたる差はなかった (HR; 1.473, 95% CI; 0.892-2.404, $p=0.13$)。一方、class 2c+3ではA群のMSTが10.2 (95% CI; 6.4-17.1) で、B群4.8 (95% CI; 2.5-7.4) に対し有意に長かった (HR; 1.591, 95% CI; 1.034-2.451, $p=0.035$)。またoverallでも神経死 (HR; 1.479, 95% CI; 0.518-3.749, $p=0.44$)、神経機能維持 (HR; 1.079, 95% CI; 0.455-2.289, $p=0.85$)、再GK治療 (HR; 1.272, 95% CI; 0.784-2.001, $p=0.32$)、局所制御 (HR; 1.839, 95% CI; 0.739-4.229, $p=0.18$)、有害事象の発生 (HR; 0.306, 95% CI; 0.017-1.576, $p=0.18$) には両群間で有意差はなかった。

【結論】ガイドラインで付記された脳転移が5-10個の症例であっても、Modified RPA class 2bより良好であればGK治療も容認できると考えられる。

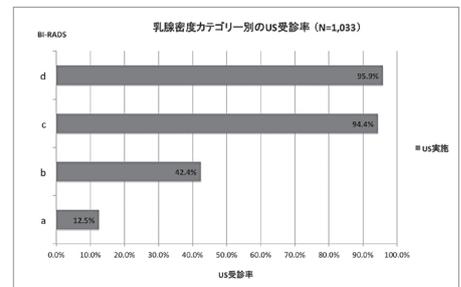
SY-2-4-6

デンスプレストの周知と自動式3次元乳腺密度測定ソフトで実現した『個別化』超音波併用マンモグラフィ検診

北斗病院 乳腺・乳がんセンター

難波 清、中島 恵、奈良 真弓、川見 弘之

【目的】乳癌診療ガイドラインでは、「マンモグラフィ (MG) を併用した超音波各 (US) による乳癌検診は勧められるか」の現在の推奨度はC1である。各受診者のMGの正確な乳腺密度判定でUSの適応を決める『個別化』が実現すれば、推奨度の向上に寄与するだろう。私たちは、MGの乳腺密度の意義の受診者への周知と自動式乳腺密度 (体積比) 測定ソフトで適正に個別化されたUS併用MG検診システムを構築し効果を上げてきたので、その成果を報告する。【対象】2012年7月から2015年10月に北斗検診センターでMG検診を受診した1334名【方法】1) 自動式乳腺密度 (体積比) 測定ソフトはVolparaDensity、ボルパラ (VolparaSolutions社)、MG装置はセノグラフDS (GE社) を用いた。2) DB評価判定はBI-RADS (第5版) による。3) 文書やビデオでDBとUS併用の意義の周知を徹底。MG撮影直後にiPadに転送された乳腺密度を受診者に示した。乳腺密度C、DのDB受診者のみにUSを推奨。4) 効果の評価のためのアンケート調査 (n=753) を実施した。【成績】1) DBの年齢分布では、DBは経年的に漸減傾向を示したが、65歳の高齢者でも76%のDBを認めた。2) 個別化による超音波検査併用率は、BI-RADS別にみると、A(13%)、B(42%)、C(94%)、D(96%)を示した (図参照)。3) DBの周知徹底による受診者の理解度は95%だった。4) 本システムに対する受診者の満足度は93%を示した。【結論】DBの高い理解度とリアルタイムの乳腺密度判定により個別化された当センターの検診システムは、超音波検査の適正活用と受診者の高い満足度を示した。今後、本システムによる個別化の拡大とイドライン推奨度向上が期待される。



シンポジウム5

癌の微小環境と治療 ~up to date~

SY-3-5-1

HER2陽性乳癌のtrastuzumab併用術前化学療法におけるTILs発現の病理学的治療効果と予後因子としての有用性

¹埼玉県立がんセンター 乳腺外科、²埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科、³埼玉県立がんセンター 病理診断科、⁴群馬大学 乳腺・内分泌外科

黒住 献^{1,4}、井上 賢一²、黒住 昌史³、松本 広志¹、林 祐二¹、戸塚 勝理¹、久保 和之¹、小松 恵²、高井 健²、永井 成勲²、大庭 華子³、堀口 淳⁴

【目的】近年、乳癌の腫瘍内免疫機能を評価する上でTILsの発現状況が注目されているが、HER2陽性乳癌におけるTILsの意義に関しては明らかではない。今回、術前trastuzumab併用化学療法を行ったHER2陽性乳癌においてTILsの発現状況の評価し、臨床病理学的因子、病理学的治療効果および予後との関連性について検討を行ったので報告する。【対象と方法】TaxaneとFEC(epirubicin 75mg)にtrastuzumabを同時投与する術前化学療法を行ったHER2陽性乳癌の128例について検討を行った。病理学的治療効果は日本乳癌学会の基準を用いて判定した。治療前の癌組織(針生検標本)および治療後残存腫瘍(手術検体)の間質におけるTILs(stromal TILs)の発現状況をInternational Working Groupの評価方法を参考にして、低発現(0-10%)、中間発現(10-40%)、高発現(40-90%)の3段階で評価した。TILsとER、PgR、Ki67の発現状況、臨床病理学的因子および病理学的治療効果との関連性について検討を行った。また、無再発生存率(RFS)との関連性について解析を行った。【結果】病理学的治療効果はgrade 3(pCR)が83例(64.8%)、grade 2bが11例(8.6%)、grade 2aが17例(13.3%)、grade 1bが12例(9.4%)、grade 0-1aが5例(3.9%)であった。原発巣でのTILs高発現は、ER陰性(p=0.015)、PgR陰性(p=0.037)、Ki67高値(30%以上;p=0.031)と有意に相関した。原発巣でのTILs高発現は、grade 3で20例(24.1%)、grade 2a-2bで2例(7.1%)、grade 0-1bで2例(11.8%)に認められた(p=0.017)。術前治療後にTILsの発現がより高度になったものは、grade 2a-2bで6例(21.4%)、grade 0-1b群で3例(17.6%)であった。pCR群はnon-pCR群に比べて有意に良好なRFSを示したが(p=0.0072)、原発巣のTILs発現度とRFSとの関連性はなかった(p=0.16)。一方、治療後残存腫瘍におけるTILs高発現群は低発現群に比べて有意に良好なRFSを示した(p=0.033)。また、grade 2b(near pCR)を除いた残存腫瘍の多いgrade 0-2a群に限っても、TILs高発現群は低発現群に比べて良好なRFSを示す傾向があった(p=0.079)。【まとめ】術前trastuzumab併用化学療法を行ったHER2陽性乳癌において、原発巣のTILsは病理学的効果の予測因子である可能性が示された。また、残存腫瘍におけるTILs発現はnon-pCR群の20%で原発巣と比べて高度になっており、残存腫瘍におけるTILs発現はnon-pCR症例の予後予測因子になる可能性が示唆された。

SY-3-5-3

乳癌微小環境における免疫応答

関西医科大学附属枚方病院 乳腺外科
杉江 知治

乳癌において、腫瘍浸潤リンパ球(tumor-infiltrating lymphocyte; TIL)が、Triple negative 乳癌やHER2陽性乳癌の予後や治療効果を予測するバイオマーカーとして注目されている。これまでの報告から、腫瘍局所における%間質TILやCD8/FoxP3(制御性T細胞)比が高いほど予後が良好であることが知られている。さらに網羅的遺伝子解析から、腫瘍局所におけるCTLA-4、PD-1、PD-L1などの免疫チェックポイントの発現も薬剤の治療効果と正の相関していることから、免疫抑制関連分子の発現も腫瘍局所での免疫応答の活性化を反映していると考えられている。近年、次世代シーケンサーによる全ゲノム解析から、癌の増大・進展の過程のなかで、発癌に直接関係のない遺伝子(passenger遺伝子)には遺伝子変異が蓄積されており、この患者個別の腫瘍特異的遺伝子変異抗原(neoantigen)が免疫細胞の標的であることが明らかとなった。さらに放射線治療によってT細胞受容体レバトアが増加していることが報告され、放射線の免疫系への作用が全身治療効果を誘導している可能性が示唆されている。癌の微小環境における、従来のT細胞の質(potency of T cell response)だけではなく、neoantigenに対応するT細胞の多様性(frequency of T cell receptor)を解析することは、免疫チェックポイントをはじめとする新規免疫治療におけるバイオマーカー開発につながるという。本シンポジウムでは、国際TIL-ワーキンググループならびに日本乳癌学会班研究からTILに関わる最新の知見を紹介するとともに個別化免疫治療へのアプローチについて解説する。

SY-3-5-2

乳癌におけるIDOを標的とした新しい免疫療法の可能性

¹山梨県立中央病院 乳腺外科、²山梨県立中央病院 病理部、³山梨県立中央病院 ゲノム解析センター

井上 正行¹、中込 博¹、中田 晴夏¹、雨宮 健司²、弘津 陽介³、小山 敏雄²、小俣 政男³

背景：近年乳癌におけるTIL(Tumor Infiltrating Lymphocyte)の働きが明らかにされつつある。なかでもTriple Negative乳癌(TNBC)ではTILと薬物療法の効果、予後に相関関係があることが広く知られており、TILに関連した免疫療法は現在最も注目されている治療戦略の一つである。特に、TILの免疫寛容に関与するPD-1、PD-L1を標的とした治療は一定の効果が報告されているものの限定的であり、他の免疫寛容に関与する因子についての検討が不可欠であると考えられる。そこで我々はTILの増殖抑制・アポトーシスに関与するIDO(indoleamine 2,3-dioxygenase: トリプトファン分解酵素)に注目した。目的：PD-1、PD-L1、IDOを標的とした治療が有効な患者群を同定すること。対象と方法：当科で経験した乳癌8例(TNBC: 5例、Luminal type: 2例、TNBC+Luminal type: 1例)について腫瘍におけるPD-1、PD-L1、IDOの発現を免疫染色を用いて検討した。結果：PD-1、PD-L1、IDOの発現は、Luminal typeの2例では3分子すべて陰性、TNBCの5例では1例がすべて陽性、4例がすべて陰性であった。TNBC+Luminal typeの1例ではTNBCの部位はすべて陽性であったが、Luminalの部位ではすべて陰性であった。興味深いことにTNBCのうち扁平上皮化生様変化を呈した部位には3分子とも発現していたが、紡錘細胞様変化や肉腫様変化を生じた部位での発現は認めなかった。考察：TNBCのうち化生様変化を生じた症例は一般に多剤耐性を示し、治療に難渋することが多いが、扁平上皮化生様変化を生じた症例では、PD-1、PD-L1、IDOを標的とした免疫賦活療法が新たな治療戦略となる可能性が示唆された。

SY-3-5-4

乳癌における前転移ニッチ形成を標的とした転移抑制治療の開発とその臨床応用の試み

¹九州大学病院別府病院 外科、²たなか乳癌・外科・内科クリニック、³国立がん研究センター東病院 先端医療科/乳腺・腫瘍内科、⁴がん研有明病院乳腺センター

増田 隆明¹、林 直樹¹、田中 文明²、古川 孝弘³、大野 真司⁴、三森 功士¹

乳癌の死因の多くは全身転移であり、生存率向上のための転移抑制剤の開発が急務である。転移形成には前転移ニッチと呼ばれる宿主側の単球細胞や線維芽細胞からなる細胞集団が必要と考えられている。我々は癌抑制遺伝子として同定されていたFbxw7の乳癌患者の血液中におけるmRNA発現を調べ予後との相関を検討したところ、Fbxw7低発現群に再発が多く予後不良であった。そこで我々は骨髄由来の宿主細胞におけるFbxw7発現が癌転移に関与つまり前転移ニッチ形成に関与すると仮定し、骨髄特異的Fbxw7ノックアウトマウス(以下マウス)を作製して以下の実験を行った。蛋白アレイの結果、Fbxw7発現抑制によりケモカインリガンド2(CCL2)発現が上昇することを明らかにし、実際にマウスのCCL2血中濃度は上昇していた。次にメラノーマ細胞B16F10及び肺癌細胞LLCをマウスに尾静脈注入するとcontrolに比較して肺転移巣が有意に多く認められた。また、乳癌細胞株E0771を乳腺脂肪織に注入すると肺転移巣が有意に多かった。これらの転移はFbxw7を発現する骨髄を移植すると抑制された。転移組織を観察すると、骨髄由来の間葉系幹細胞が癌転移巣に浸潤し、そこからCCL2が過剰に産生されて腫瘍随伴マクロファージ(MΦ)が転移巣に集積していた。CCL2阻害剤であるSK-818を投与するとMΦの集積が抑制され、肺転移巣の増大が抑制された。以上の結果より、間葉系細胞のFbxw7発現が低下することによりCCL2発現が増加し、MΦを癌細胞に引き寄せて前転移ニッチを形成することを明らかにした。さらにCCL2阻害により転移を抑制することも確認した。以上の結果より、再発抑制剤としてのSK-818の臨床応用を目的として、乳癌患者における同薬の投与の安全性確認のための医師主導型第1相試験が九州大学別府病院、国立がん研究センター東病院、がん研有明病院乳腺センターにて進行中である。また胃癌、膵癌でも治療効果に対する臨床研究が始まっている。SK-818はB型慢性肝炎の治療薬として使用されている既存薬であり、drug repositioningとしても期待される。

SY-3-5-5

乳癌における癌特異的微小環境の多様性

¹埼玉県立がんセンター 臨床腫瘍研究所、
²東北大学大学院医学系研究科 分子機能解析学分野
 山口 ゆり¹、林 慎一²

癌は均一な細胞塊ではなく、ゲノム的にも機能的にも不均一な細胞集団であり、その不均一性は癌の進展、転移と共に拡大する。さらに、治療から逃れるため、癌細胞は新たな遺伝子異常や増殖機構を獲得し、これが不均一性を助長する原因となり治療を困難にしている。不均一性には癌細胞だけではなく、癌細胞を取り囲む環境(=微小環境)も影響することが知られるようになり、癌特異的微小環境は治療の標的としても注目されるようになった。閉経後に発症する乳癌はその代表例であり、乳癌間質に存在するcarcinoma-associated fibroblast (CAF)はアロマトラーゼを発現し、局所でエストロゲンを供給してエストロゲンレセプター(ER)を活性化する。アロマトラーゼ阻害剤は閉経後乳癌に対して高い奏効性を示すが、ERは増殖因子のシグナル伝達経路によるリン酸化でも活性化されるため、微小環境中の増殖因子も乳癌の進展に影響する。我々は、乳癌特異的微小環境によるエストロゲン依存性および非依存性のER活性化能を把握するため、ER活性のレポーター細胞として、ERE-GFPを安定導入したヒト乳癌細胞株MCF-7-E10を樹立し、CAFとMCF-7-E10細胞の共培養によりCAFのER活性化能を定量するシステムを開発した。このシステムにより、CAFのER活性化能は画一的ではなく、個々の症例で異なり、閉経後で高く、乳癌のgradeが進むと低下すること、また、この系におけるER活性はアロマトラーゼ阻害剤で阻害されるが感受性は症例によって異なることを報告した。さらに、エストロゲン枯渇下でも増殖するアロマトラーゼ阻害剤耐性モデル細胞株をin vitroおよびin vivoで樹立し、アロマトラーゼ阻害剤耐性機構は多様であることを明らかにした。

一方、癌微小環境中にはCAFの他、Tumor-associated macrophage (TAM)やTumor-infiltrating lymphocyte (TIL)なども存在し、種々のサイトカインや増殖因子を産生している。乳癌組織中に存在する乳癌細胞の増殖を促進する液性因子やheregulinによる乳癌細胞のERやHERファミリーの発現制御について、新たな知見も含めて述べたい。個々の症例について乳癌微小環境の個性を把握することは適切な治療選択において重要であると考えられる。

SY-3-5-6

血小板による癌の微小環境・多様性の制御と治療への展開

(公財)がん研究会 がん化学療法センター
 藤田 直也

癌を取り巻く微小環境が、腫瘍増殖や転移など癌の悪性化に深く関与していることは100年以上前から指摘されてきた。実際、癌の転移先臓器がランダムではなく癌種により転移先臓器がある一定の傾向を示すが、これは転移先臓器内微小環境が癌の増殖を制御していることを意味している。近年では、同一腫瘍組織内における癌微小環境の多様性が、癌の難治性・治療抵抗性につながる癌細胞自身の多様性創出にも関与していることが報告され注目を集めている。癌の根治を目指した治療法開発には、癌微小環境を含めた腫瘍組織全体の理解とその理解に基づく革新的な治療法開発が不可欠である。私たちの研究室では、高転移性癌細胞と低転移性癌細胞の性状解析を行うことで、癌細胞の血小板凝集能と転移能に正の相関があることを見出し、その責任分子がポドプラニンであることを同定してきた。癌細胞が血小板凝集を誘導すると、癌細胞膜表面を覆って宿主免疫系からの攻撃を回避できること、血小板凝集を起点とした血球成分を巻き込んだ腫瘍塊の形成により遠隔臓器内の微小血管への付着・血栓形成が促進されることなどが報告されている。さらに、血小板凝集時に血小板より放出されるPDGF、TGF- β をはじめとする様々な増殖因子が、癌細胞自身の増殖やEMTを促進するとともに癌微小環境を変化させることで腫瘍増殖を促進していることが明らかとなっている。乳癌においても、血管内を循環している癌細胞が血小板を伴って大きな腫瘍塊を形成していること、血小板に覆われた癌細胞はEMTを起こしていることなどが相次ぎ報告されており、乳癌の悪性化における血小板の関与に注目が集まっている。癌の微小環境を構成する因子の1つである血小板との相互作用機構の解析とその相互作用機構を標的にした治療薬を開発することで、癌の微小環境を標的にした全く新しいコンセプトの次世代治療法が生まれるものと期待されている。

パネルディスカッション1

薬物療法を受けている患者のQOL：多職種からのアプローチ

PD-1-1-1

特別講演：

Ethnic differences: How to optimise treatment benefits for Asian breast cancer patients

¹Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Macau SAR, China
²Organisation for Oncology and Translational Research, Hong Kong SAR, China
³UNIMED Medical Institute, Hong Kong SAR, China
⁴Jiujiang University, Jiujiang, China
 Louis Wing-Cheong Chow^{1,2,3,4}

Breast cancer is the most frequent malignant tumour in women worldwide. In recent years, a rapid rise of incidence and mortality is observed in Asia. It has long been recognised that ethnicity is an important factor for the variability of incidence and mortality. Population distribution by ethnicity is associated with tumour grade and hormone receptor expression, tolerability and response to hormonal therapy or chemotherapy. In Asian population the peak age of onset of breast cancer is around 45 to 49 years old. In Western women, peak-incidence rate in the age group over 60 years of age. In addition, inter-racial subtype differences of breast cancer have been observed. The prevalence of triple-negative breast cancer (TNBC) has been reported as low as 8% in Japan, while high rates of up to 39% have been projected for American women of African descent. In Asian population, the incidence of TNBC in Chinese women is around 15%-20%. A number of studies have suggested that Asians tolerate chemotherapy less well than Caucasians. OOTR has conducted two race comparative studies in patients with early breast cancer. The first study compared women with similar tumour characteristics who had received 5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², and cyclophosphamide 500 mg/m² (FEC) every 21 days for 3 to 6 cycles. In this study Asian patients had a significantly higher rate of grade 3 hematologic toxicities when compared to Caucasians, African Americans and Hispanic women (32%, 16%, 10%, and 15%, respectively; p < 0.05). The second study which compared patients whom had received docetaxel 60-75 mg/m² plus cyclophosphamide 600 mg/m² (TC) every 21 day for 4 cycles reported a significant higher rate of grade ≥2 neutropenia in Asians when compared to Caucasians (58/127, 45.7% vs. 6/100, 6.0%; p<0.001), while use of g-CSF was similar in both groups. Severe side effects such as febrile neutropenia often require dose reductions and/or interruptions thus impeding patient treatment adherence, hindering treatment optimisation and in turn resulting in lesser survival rates. Translational research findings are mainly from studies conducted in Caucasian patients, and therefore may not be directly applicable to Asian patients. Further research including diagnostic studies, prognostic studies and studies on incidence and management of side effects for anti-cancer agents in Asian populations can help to understand ethnic differences in tumour biology, drug metabolism, and health beliefs and benefit treatment outcome.

PD-1-1-3

エベロリムス投与における有害事象の評価 患者と医療者の認識の違い、各職種間における認識の違い

岡山大学病院 緩和支援医療科
 松岡 順治、河内 麻里子、岩本 高之、元木 崇之、土井原 博義、平 成人、露無 祐子、藤原 俊義

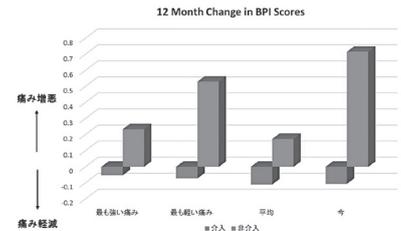
乳癌再発症例において、エベロリムス投与中出現している有害事象にはどのようなものがあり、どの程度生活に支障を与えているか、医療者は患者の症状についてどのように捉えているか、捉え方における職種における差異があるかどうかを検討した。【方法】本研究は、岡山大学倫理審査委員会にて承認を得て施行した。平成27年9月16日～9月29日の間で、同意を得た岡山大学病院乳癌外科外来に通院しているエベロリムス使用中の乳がん再発患者10名、対象となる患者の主診医3名、がん専門薬剤師1名、乳癌外科外来看護師2名にアンケート調査を行った。【結果】対象患者に現在出現している有害事象の主な症状についてカテゴリー化すると、「痛み」「呼吸器系」「消化器系」「口腔内」の4つに分類された。主な症状は呼吸器系ではだるさ・息切れ、消化器系では吐き気・食欲不振・嘔吐、口腔内では口の中の支障・口腔内の痛みであった。強いと認識している症状をもつ患者は、痛み3人、呼吸器系7人、消化器系4人、エベロリムスの副作用で出現頻度が高いと考えられる口腔内の症状は4人であった。現在出現している有害事象について、患者と医療者の評価には差異が見られ、3職種とも患者の評価よりもNRSで低く評価する傾向にあった。嘔吐のみが患者と医療者の評価が一致していた。患者より医療者が低く評価している症状は、痛み・だるさ・息切れ・嘔吐・口の中の支障の項目であった。生活の支障の有無は、患者より医療者、特に看護師が高く評価していた。口腔内による生活の支障は医師の評価が低かった。同じ症状でも職種による評価の違いが見られた。【考察】患者と医療者の評価で相違がおこる要因としては、患者から自発的に訴えにくいこと、医療者が患者の正確な症状を把握するのが難しいことが考えられる。このことから、患者は医療者に対して症状を申告しにくい状況があることを医療者側は再認識し、患者が自発的に症状を訴えることのできる環境をつくるように努める必要がある。薬物療法においては、捉え方が異なるそれぞれの職種の特徴を理解し、多職種がそれぞれの視点から患者ケアを行い密に連携することが患者・医療者の認識の違いをうめ、よりよい治療につながると考えられる。

PD-1-1-2

乳癌アロマターゼ阻害剤治療中の関節痛改善を目的とした看護介入ランダム化比較試験

¹那覇西クリニック 看護部、²那覇西クリニック 乳腺科、
³那覇西クリニック 内科、⁴那覇西クリニック 治験・臨床試験センター、
⁵東北大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学講座、
⁶東北大学 病理診断学講座
 長嶺 沙野香¹、高江洲 睦代¹、玉城 研太郎²、鎌田 義彦²、上原 協²、
 照喜名 重治³、新垣 美羽⁴、玉津 陽子⁴、山城 和子¹、宮下 穰⁵、
 石田 孝宣⁵、大内 憲明⁵、笹野 公伸⁶、玉城 信光²

【諸言】ホルモン受容体陽性閉経後乳癌患者の術後療法としてアロマターゼ阻害剤は標準治療である。関節痛はアロマターゼ阻害剤の副作用の一つで、運動の看護介入が関節痛軽減効果を認めるランダム化比較試験を行った。【方法】アロマターゼ阻害剤服用中乳癌患者227例を対象。年齢は50-77歳(中央値64歳)、運動の看護介入群と非介入群を3:1にランダム化を行った。プライマリーエンドポイントは介入による関節痛軽減効果、セカンダリーエンドポイントに運動強度別の関節痛軽減効果、年齢別の効果や服薬アドヒアランスなどを検討した。関節痛の評価としてBrief Pain Inventory (BPI) scoreを用いて行った。また介入群では運動強度を3段階(Strong, Moderate, Weak)に分けて評価を行った。【結果】：関節痛軽減効果は、BPI scoreの主要4項目(最も強い痛み、最も軽い痛み、平均の痛み、今の痛み)におけるベースラインと12か月後の差では、介入群が-0.053、-0.072、-0.11、-0.106といずれも痛みが軽減していた。一方非介入群では0.234、0.53、0.173、0.716といずれも痛みが増強していた(図)。運動強度別ではStrong群で疼痛軽減効果を認め、Moderate、Weak群では軽減効果を認めなかった。年齢別ではどの年代においても介入群が軽減効果を認めた。服薬アドヒアランスの評価ではアロマターゼ阻害剤の脱落率が介入群では1%である一方、非介入群では8%と高い水準であった。その他の項目においても介入群で良好な成績を認めた。【結語】アロマターゼ阻害剤治療中の関節痛改善目的に運動の看護介入は極めて重要であり、本データをもとに今後実臨床においても積極的に看護介入を行っていく必要があると考えられた。



PD-1-1-4

乳がん経験者への治療と仕事の両立支援～次の課題は何か？～

¹名古屋第二赤十字病院 乳腺外科、
²名古屋第二赤十字病院 一般消化器外科、
³名古屋第二赤十字病院 看護部、⁴名古屋第二赤十字病院 薬剤部、
⁵名古屋大学乳腺内分泌外科、⁶愛知県がんセンター愛知病院 乳腺科、
⁷愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部、
⁸愛知県がんセンター中央病院 乳腺科
 赤羽 和久¹、坂本 英至²、室田 かおる³、高原 悠子⁴、角田 伸行⁵、
 村田 透⁶、室 圭⁷、岩田 広治⁸

【はじめに】我々は乳がん経験者の治療と仕事の両立支援への取組みを行ってきた。就労支援意識調査と実施した取組みを報告するとともに両立支援における今後の課題を考察した。【就労支援意識調査】1) 医師を対象とした乳がん経験者への就労支援に関する意識調査(2012年)、2) 乳がん経験者を対象とした就労調査(2013年)、3) 東海地区の産業医を対象としたがん経験者の就労調査(2013年)を実施した。【結果】医師の調査結果(回答者184名、回収率96.8%)より、乳がん初期治療では休業期間を推測できることが示された。患者調査の結果(回答者199名、回収率73.4%)、72名の抗がん剤治療のうち19名が抗がん剤治療中も休職せずに就労継続していた。また、抗がん剤治療後はしばらく休めば復職できるとの回答が最も多く(38名)、治療終了後から職場復帰までに要した期間の中央値は3か月であった。産業医の調査結果(回答者17名)より、労働者が抗がん剤治療を受けながら就労継続することへの対応は企業毎に異なっていた。就業内容や作業環境調整だけでなく、社内規定や企業文化なども考慮する必要があった。【取組み】治療開始前から時間軸を重視した治療見込みの説明を行った。治療期間ならびに予想される休業期間の情報提供は、患者自身が職場の担当者とならば就労相談する際の第一となり得る。また、治療開始前に離職する者も多いことから、早まって辞めないようがん告知時から就労支援を開始した。さらに、看護師・薬剤師・MSWなど多職種協働のもと院内がん相談センターへの相談体制を確立し必要時は院外社会労務士(社労士)とも連携した就労支援を提供している。【課題】同じ病状でも企業側の対応が異なっており、患者の就労状況も様々であるため、職場ではがん就労に関する調整作業が必要である。患者自身で調整可能な例や産業保健スタッフがいる場合は問題とはならないが、そうでない場合は職場から患者を介して就労相談を求められることが予想される。我々は産業保健の経験がないことが多く、就労相談への対応については産業保健スタッフとの連携が不可欠である。今回、東海地区では「がん就労を考える会」を発足し多職種が参加する研究会を開催した。このような研究会を通じて両立支援ネットワークを形成し、行政も含め地域で対応することが今後の課題と考察した。

パネルディスカッション

PD-1-1-5

乳がん患者さんに薬剤師ができること～服薬カウンセリングの重要性を考える～

東京医科大学病院 薬剤部
東 加奈子

近年、がん薬物療法の進歩に伴い、薬剤師の役割は大きく変化し、従来の医薬品を中心とした業務に加え、患者中心の医療・ケアの提供が求められている。薬剤師が患者に提供できる重要なケア、かつ役割の1つに、服薬カウンセリングがある。薬剤師による患者への服薬カウンセリングは、単に服薬方法や副作用を伝達するのではなく、治療目標を共有し患者の心理・社会的側面に配慮した双方向性のコミュニケーションを取ることで、患者のアドヒアランスや生活の質 (Quality of Life; QOL) を向上させると考えられている。そのような中で、75%を超えるがん化学療法中の患者が、薬剤師によるフォローアップや、処方に関する服薬カウンセリングを期待していることが明らかにされている。

当院では、10年以上前から入院と外来に薬剤師を配置することによって、乳がん患者のニーズに合わせた服薬カウンセリングを提供できるような体制を構築してきた。しかしながら、薬剤師の服薬カウンセリングに関するエビデンスは世界的にみても少なく、服薬カウンセリングに対する患者の意向や価値観は、これまで明らかにすることができていなかった。そこで我々は、乳がん患者の嗜好傾向を検討する方法の1つである離散選択実験 (Discrete Choice Experiment; DCE) を用いて、初めてがん化学療法を受ける乳がん患者が期待する、服薬カウンセリングの構成要素を検討した。結果、患者は薬剤師の態度、提供される情報の質、治療開始後のフォローアップ頻度を重視しており、その中でも薬剤師により提供される「情報の質」を最重要視していることを明らかにした。また、がん化学療法の治療選択の際、患者は高い意志決定の葛藤を抱え、その葛藤は薬剤師の服薬カウンセリングにより低下することを示した。

本パネルディスカッションを通して、これからの日本の医療の未来を考えた場合に、チーム医療の一員として、薬剤師の視点から乳がん患者さんにできることを会場の皆さんと考えたい。

PD-1-1-6

進行・再発乳癌診療におけるチームアプローチ

¹筑波大学 医学医療系 乳腺内分泌外科、
²筑波大学附属病院 乳腺甲状腺外科、³筑波大学附属病院 看護部、
⁴筑波大学附属病院 緩和ケアセンター、
⁵筑波大学附属病院 医療連携患者支援センター

坂東 裕子¹、市岡 恵美香²、藤田 ひろみ³、入江 佳子³、長岡 広香⁴、
塩崎 佳寿恵⁵、池田 達彦¹、井口 研子¹、原 尚人¹

近年乳癌診療におけるチーム医療の重要性は広く認識されている。進行・再発乳癌患者および家族は死を意識しつつ日々を生きる。診療では安全かつ有意義な治療の実践、そして患者をとりまく背景にも配慮した全人的ケアが求められる。多職種によるチーム医療は各医療者の専門性を相互補完することによる役割・機能の分担や、診療・ケアへの専念を可能とし、全人的医療の提供に加え、職員の士気向上をもたらす。また医療安全にも有用であると考えられる。当院が取り組んでいる進行・再発乳癌診療において、終末期を迎えつつある患者および家族に対するアプローチを紹介する。当院は急性期病院であり、緩和ケア病棟を有しない。チームの中心には患者及び家族がおり、支える取り組みとして、院内では多職種カンファレンス、患者会や患者会によるピアサポート、心理ケアの専門家による介入等が行われている。院外ではソーシャルワーカーの早期介入による訪問診療、訪問看護、在宅リハビリ、他施設との連携をはかっている。チーム医療で最も重要なことは、患者視点による診療の目的を明らかにすること、およびその情報共有である。実践するカンファレンスでは、チームメンバーは画一的ではなく、時に施設外の医療者を交え、情報交換のみならず各メンバーによる議論と調整をはかっている。チーム医療が有意義であるかのための評価も必要であろう。客観的・定量的なアウトカム評価が望ましいが、再発乳がん治療では個別性、患者の価値観による治療選択の多様性もあるため、たとえば治療効果の向上を指標とすることは困難である。当院では一例として合併症減少/医療安全の向上等の医療の質の評価、緩和ケアの導入/終末期の患者意向実現割合などのプロセス評価を試みている。

パネルディスカッション2

トリプルネガティブ乳癌への挑戦

PD-2-2-1

特別講演：
New challenges in triple-negative breast cancer

Professor of Medicine
Nylene Eckles Distinguished Professor in Breast Cancer Research/
Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program/
Section of Translational Breast Cancer Research
The University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA
Naoto T. Ueno

The University of Texas MD Anderson Cancer Center has launched the Moon Shots Program, an unprecedented effort to dramatically accelerate the pace of converting scientific discoveries into clinical advances that reduce cancer deaths. The Moon Shots Program is built on a "disruptive paradigm" that brings together the best attributes of both academia and industry by creating cross-functional professional teams working in a goal-oriented, milestone-driven manner to convert knowledge into tests, devices, drugs, and policies that can benefit patients as quickly as possible. One of the disease areas is represented by triple-negative breast.

In patients with triple-negative breast cancer (TNBC), poor outcomes result from recurrent disease owing to metastasis. Metastasis may result in part from the resistance of TNBC to therapy, which can be classified into three types: 1) intrinsic resistance owing to molecular characteristics present before chemotherapy is initiated, 2) adaptive resistance owing to molecular changes soon after chemotherapy is initiated, and 3) acquired resistance as indicated by residual or recurrent disease after prolonged chemotherapy. Most likely, all three types of resistance contribute to a lack of pathologic complete response (pCR) to preoperative chemotherapy in TNBC patients.

Understanding the three types of resistance will lead to the development of novel targeted therapy for TNBC that may be incorporated into neoadjuvant chemotherapy. Many exciting targeted therapies for TNBC are on the horizon (e.g., inhibitors of PI3K, MEK, mTOR, Akt, IGF1R, AR, immune checkpoint, and etc.). However, which targets are related to the different types of chemoresistance and how best to incorporate these exciting new targeted therapies into current multidisciplinary breast cancer treatment to overcome chemoresistance remain unknown. Further, not identifying the driver of tumorigenicity and metastasis of TNBC has resulted in not able to identify predictive biomarkers that are clinically relevant.

The learning objective of this talk is to provide our challenge in developing novel treatment for TNBC by reviewing the ongoing research based on the current knowledge of TNBC molecular changes contributing to treatment resistance and how the Moon Shots Program has evolved over that past 3 years.

PD-2-2-3

トリプルネガティブ乳癌のバイオマーカー：BRCAness

¹九州大学大学院 臨床・腫瘍外科、²久留米医療センター 病理診断科、
³くまもと森都総合病院 乳腺センター、
⁴くまもと森都総合病院 病理診断科、⁵浜の町病院 外科、⁶黒木クリニック、
⁷九州大学大学院 形態機能病理学

森 瞳美¹、久保 真¹、山口 倫²、大佐古 智文³、西村 令喜³、
有馬 信之⁴、大城戸 政行⁵、黒木 祥司⁶、宮崎 哲之⁷、小田 義直⁷、
山田 舞¹、甲斐 昌也¹、中村 雅史¹

【目的】トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は heterogeneous な集合体であり、更なる細分化が必要とされている。一方、TNBCのうちBRCA1病的パリアントは16%、40歳未満なら36%と高率である (BCRT, 2012)。本研究では、生殖細胞系列ではなく乳癌体細胞の分子生物学的特徴としてBRCA1-like (BRCAness) に着目し、TNBCの一亜型としての性質を解析した。BRCAnessはBRCA1遺伝子変異だけでなく、BRCA1の低発現、BRCA1プロモーター領域のメチレーションなどを含むBRCA機能不全状態という概念である。また同時に、免疫・微小環境や遺伝子不安定性などと関連すると考えられる腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) や Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) 発現を評価した。【方法】2004年から2014年に手術を施行した原発性乳癌のうちTNである262例を対象とした。Basal-like (BL) phenotypeはEGFR and/or CK5/6陽性と定義し、BRCAnessはMRC社のprobemix P376 BRCA1ness キットを用い、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法で解析した。【結果】TN262例中232例 (89%) はBLであり、そのうち159例 (69%) ではBRCAness陽性であった。BRCAness (B) 群はnon-BRCAness (NB) 群に比べ有意に年齢が低く ($p < 0.0001$)、予後不良であった (RFS: $p = 0.03$, OS: $p = 0.13$)。またB群で術後アンスラサイクリン使用群は、非使用群に比べ有意に予後を改善した (RFS: $p = 0.01$, OS: $p = 0.007$)。さらにBL 232例中、112例 (50%) にTILの浸潤がみられ、96例 (43%) にPD-L1発現があった。両者には正の相関を認めた ($p < 0.0001$)。【結論】BL-TNBCの69%にBRCAnessを認め、50%にTILの浸潤を、43%にPD-L1の発現を認めた。BRCAnessは、BLに対する予後因子であると同時に、アンスラサイクリンを含むレジメの効果予測因子になることが示され、TNBCを細分化するバイオマーカーとなる可能性がある。BRCAnessやPD-L1を用いてTNBCを細分化することで、BL-TNBCに対しプラチナベースの化学療法やPARP阻害剤だけでなく、PD-1/PD-L1阻害剤のような新しい免疫療法も提供できる可能性があると考えられる。

PD-2-2-2

トリプルネガティブ乳癌に対する薬物療法

愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部
安藤 正志

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は、全体の約15%を占め、他のサブタイプと比較して、予後不良、若年者に多い、脳や肺の転移が多い、などの特徴を持つ腫瘍である。進行・再発乳癌においても他のサブタイプと比較して予後不良であり、転移例の生存期間中央値は13ヶ月である (Clin Breast Cancer 2009)。TNBCはBRCA遺伝子変異と関連が深く、約8~30%がBRCA1変異を有する (Cancer Res 2013)。さらに、TNBCは、遺伝子プロファイルにより、7つのサブタイプに分類され、不均一な腫瘍グループである (J Clin Invest 2011)。TNBCに対する術前化学療法法の検討では、これらのサブタイプにより化学療法法の感受性が異なることが示されている (Clin Cancer Res 2013)。薬物療法の視点からTNBCは、乳癌の他のサブタイプ (Luminal, HER2-enrich) と比較して明確な標的がなく、薬物療法の実施が限られているが、最近では、様々な標的を対象とした薬物治療の開発が行われている。現時点での治療標的の主なもの、BRCA 1/2の異常、免疫チェックポイント阻害剤、アンドロゲン受容体などである。BRCA異常に関連してDNA損傷の修復経路の異常が認められるbasal-likeは、プラチナ製剤への高感受性が示唆されている。TNBCに対する術前化学療法法のランダム化第II相試験結果より従来のanthracycline, taxane系薬剤にプラチナ製剤 (carboplatin) 併用により、病理学的完全寛解率向上が示されている (J Clin Oncol 2015, Lancet Oncol 2014)。しかしながら、現時点で長期治療成績は存在しない。TNBCの約30%でPD-L1発現を認める。免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-1抗体により前化学療法歴のある転移性TNBCに対する奏効率が認められた。現在、進行例に対する従来の化学療法との比較試験が進行中である。近年の分子生物学の進歩に伴い、治療の標的が少なく考えられていたTNBCに対しても、従来の殺細胞薬とは作用機序の異なる免疫チェックポイント阻害剤などの臨床試験が行われており、それらの薬剤の試験結果が待たれるところである。

PD-2-2-4

トリプルネガティブ乳癌におけるアンドロゲン受容体発現の臨床病理学的意義についての検討

¹新潟市市民病院 乳腺外科、²新潟市市民病院 病理検査部
坂田 英子¹、遠藤 由香¹、藤澤 重元¹、牧野 春彦¹、橋立 英樹²、
渋谷 宏行²

【背景】トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) は一般的に悪性度が高く予後不良であると考えられているが、実臨床においては、同じTNBCであっても薬物療法への反応性や増殖速度などに顕著な違いを認めることも少なくない。TNBCが複数のサブタイプに分類されることも報告されてきているが、治療方針に与するまでには至っていない。【目的】免疫染色を用いてTNBCにおけるアンドロゲン受容体 (AR) 発現の状況と臨床病理学的意義を検討することで、TNBC治療方針に新たな選択肢追加の可能性を模索する。【対象と方法】2007年1月から2012年12月までに当科で施行した原発性乳癌手術800例中、0期を除くTNBC 101例 (12.6%) を対象に、ARの免疫染色を行った。腫瘍細胞が10%以上染色されるものをAR発現陽性と定義した。AR発現状況と臨床病理学的因子との関連ならびにAR発現状況別の無再発生存率 (DFS) と全生存率 (OS) を検討した。【結果】TNBCはnon-TNBCと比較して5年DFSは82.2%対88.4% ($p < .0001$)、5年OSは93.9%対98.4% ($p = .003$) といずれも有意に不良であった。TNBC 101例中、AR発現陽性例は33例 (32.7%) であり、発現陰性例68例と比較して5年DFSは88.6%対74.1% ($p = .105$)、5年OSは100%対89.3% ($p = .096$) と、ともにAR発現陽性例の方が良好な傾向があった。AR発現陽性例と陰性例の年齢中央値はそれぞれ65歳 (37歳-90歳)、58.5歳 (28歳-86歳) であり、AR発現は高齢で多く認められる傾向があった。また、AR発現陰性例ではKi-67indexが高値、核グレード3の症例が有意に多かった ($p < .0001$)。術前薬物療法施行21例中、Grade2b以上の効果判定を得られた8例はすべてAR発現陰性例であり、「Luminal androgen receptor typeは術前化学療法で組織学的完全奏効が得られにくい」という報告を支持する結果であった。【結論】TNBCの中でも、AR発現陽性例は予後良好群であることが示唆された。TNBCであっても、AR発現陽性例では術後補助化学療法が省略できる可能性がある。

パネルディスカッション

PD-2-2-5

トリプルネガティブ乳癌の間葉上皮転換による分化療法の検討: 膠芽腫との比較から見えてきた治療可能性

¹京都大学 大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター 悪性制御研究ラボ、²京都大学 乳腺外科

吉川 清次¹、戸井 雅和^{1,2}

乳がん幹細胞は上皮間葉転換 (EMT) の特徴を併せ持つ。EMT は乳がんのみならず、膠芽腫 (GBM) において悪性度・治療抵抗性との関連が報告されている。EMT を巻き戻す MET は悪性度の高いがん細胞を由来上皮細胞に分化させ治療可能な状態に分化させる可能性がある。我々は MDA-MB-231 間葉細胞において、E-cadherin プロモーター下に blasticidine 耐性遺伝子と GFP の発現が誘導される MET レポーターを用いた shRNA ライブラリーのポジティブセレクトによるスクリーニングにより、強かに E-cadherin 発現を誘導する、shRNA (shP1) を同定した。shP1 は TNBC・GBM に対して著明な MET 様形態変化とともに、3D 培養にて著名な枝分かれ進展に対する抑制効果を示した。両細胞の遺伝子発現解析により、細胞接着・細胞死・サイトカインシグナル経路の変化を認めた。GBM 細胞では shP1 により proneural subtype の遺伝子発現とともに、細胞周期上 G1 期・著名な造腫瘍性の低下を認めた。一方 TNBC 細胞では MET により 細胞周期上 G2M 期の増加とともに SOX10・ERBB3・CDH3 の遺伝子発現上昇が認められ、乳腺前駆細胞様に転換したと考えられた。MET による造腫瘍性には変化はなく、EGFR/MEK 阻害・paclitaxel と shP1 の相乗的な 2D 増殖抑制効果が認められ、TNBC の治療感受性が回復したことが示唆された。以上より MET 誘導によって初めて明らかになった TNBC における MET 誘導による上皮特異的治療、さらにサイトカイン等免疫関連分子の変動から推測される新たな治療戦略を提案するとともにこれまでの提唱されてきた癌幹細胞マーカーの意義についても言及する。

PD-2-2-6

トリプルネガティブ乳癌への挑戦 ~Biological feature に応じた治療構築をめざして~

¹昭和大学医学部 乳腺外科、

²The University of Texas, MD Anderson cancer center, Breast Medical Oncology

増田 紘子¹、中村 清吾¹、上野 直人²

cDNA microarray や whole genome sequencing などの網羅的遺伝子解析技術は、ER, HER2 のような治療標的となりうる Biomarker を持たないトリプルネガティブ乳癌 (TNBC) において、その病態を理解し、治療標的または治療感受性予測因子となりうる biomarker の探索や、TNBC を homogenous なグループに細分化し、それぞれの生物学的特徴に沿った治療戦略を構築することを目指した研究を可能にした。網羅的遺伝子解析を用いた遺伝子発現レベルによる TNBC の分類法は、現在、1. Intrinsic subtype (basal, non-basal)、2. Claudin-low subtype、3. Burstein's four subtypes [Luminal androgen receptor, mesenchymal, basal-like immunosuppressed, and basal-like immune activated] そして 4. Lehman's seven molecular subtypes [basal-like (BL1 and BL2), immunomodulatory, mesenchymal, mesenchymal stem like, luminal androgen receptor, Unstable] などが報告されている。そして homogenous なグループに細分化することで明らかとなったそれぞれの subtype の生物学的特徴から、新たな治療戦略の可能性が示唆されている。特に注目を集めた subtype が LAR であり、ER 陰性であるにもかかわらず、ホルモンに制御された細胞増殖経路を有し、アンドロゲンレセプター (AR) 遺伝子が高発現しているグループであった。この群に対し、AR 阻害薬の効果が期待され現在臨床試験が行われている。また、免疫チェックポイント阻害薬も TNBC において、期待される薬剤の 1 つである。TNBC においては、BRCA1/2 遺伝子変異の有無も治療を考える上で注目すべき特徴である。BRCA1/2 変異乳癌の治療には、BRCA1/2 による DNA 修復能が機能しないことを利用し、DNA 修復阻害により細胞死を誘導する PARP 阻害剤や、DNA の二重鎖に架橋を形成して DNA 傷害を引き起こす白金製剤などの有効性が報告されている。また、BRCA1/2 遺伝子変異だけでなく Homologous Recombination Deficiency-Loss of Heterozygosity スコアも化学療法の効果を予測する因子として現在注目されている。今回、諸家が提唱する TNBC の subtype を紹介するとともに、その分類が生物学的特徴に基づく治療選択や新規治療薬の開発等、実臨床に応用可能性で、臨床的に有意義であるか検討し報告する。TNBC に対する biology oriented comprehensive approach による治療戦略の構築を 1 日も早く実現する為、その Essence を共有し、議論したい。

パネルディスカッション3

乳癌分子標的薬剤をどのように使いこなすか

PD-2-3-1

治療ヒストリーと分子標的治療薬：どのタイミングでどの薬剤を使うのが適切か ～「Window」の視点から～

¹がん研有明病院 乳腺内科、²がん研有明病院 乳腺センター
小林 心¹、伊藤 良則¹、大野 真司²

近年、乳癌の薬物療法の進歩は著しく、特に分子標的治療薬の発展は目覚ましい。エペロリムスやペバシズマブなどに加え、palbociclibなどの新規薬剤も本邦での承認が目前であり、また、抗HER2薬においては、T-DM1やペルツズマブの承認も記憶に新しい。一般に、分子標的治療薬はターゲットが限定的なため、殺細胞性抗癌剤と比較すると有害事象が少なく使いやすいというイメージがある。しかしながら、エペロリムスでは間質性肺障害や口内炎、ペバシズマブでは血栓症や消化管穿孔など、特徴的な有害事象を認める。ペバシズマブの重篤な有害事象は1%前後であるが、エペロリムスの肺障害は日本人の場合25%に見られ、その後の治療選択において臨床医を悩ませる。口内炎は日本人ではほぼ必発であり、マネージメントが治療の成否を握るといっても過言ではない。従来、ホルモン受容体陽性であれば、生命を脅かすような転移がない限り、まずは内分泌療法で治療を開始して、できる限り長く内分泌療法を継続するという、Hortobagyiのアルゴリズムが原則であったが、昨今の分子標的治療薬の開発の流れの中で、内分泌療法+分子標的治療薬という選択肢がそこに加わり、さらに、経口ワツ化ピリミジンの一次治療のエビデンスによって、ガイドラインでも転移再発乳癌の一次治療として経口ワツ化ピリミジンが推奨されるようになった。このように、Hortobagyiのアルゴリズムが提唱された時代の、「副作用の小さい内分泌療法、副作用の大きい抗がん剤治療」という概念が、分子標的薬の出現により不明瞭になり、いつ、どの治療を行うかという選択がますます多様化している。我々は実臨床において個々の患者の治療戦略を考えると、患者の癌の状態と治療歴を鑑み、副作用と期待される効果と、そして患者の嗜好のバランスを取りながら治療選択を行う。今回我々は、その考え方を図式化し、どのタイミングでどの薬剤を選択するのが適切なのか、タイミングを逃さずに分子標的治療薬を投与する一助となるべく、内分泌療法への感受性 (hormone sensitivity) と病状 (tumor pressure) から治療経過を2次元的にとらえる「Window」を用いて検討した。エビデンスを導いた臨床試験を参考に、分子標的治療薬のポジショニングを考えたい。

PD-2-3-2

分子標的治療薬の副作用マネージメント

虎の門病院 臨床腫瘍科
高野 利実

医療行為には必ずリスクがある。それでもその医療行為がなされるのは、リスクを上回るベネフィットが期待できる場合に限られる。リスクを議論する際には、ベネフィットとのバランスという視点を欠かすことはできないが、ベネフィットを最大化するためにも、また、リスク-ベネフィットバランスを最適化するためにも、リスクを適切にマネージメントすることが重要である。リスクの適切なマネージメントには、「リスクの予測と予防」、「リスクの評価と介入」、「介入の効果判定と最適化」などのステップがある。どのステップにおいても、ベネフィットの予測や評価もあわせて行い、リスクとのバランスを考えることが重要である。また、エビデンスに基づいて一般的な副作用と発症頻度を知っておくと同時に、実際に生じる副作用の多様性や患者の価値観の多様性により、個別のリスクは様々であるという理解も必要である。これらをふまえて、最善の医療を行うためには、多職種によるチーム医療と、患者とのタイムリーで綿密なコミュニケーションが欠かせない。本パネルディスカッションでは、エペロリムス、ペバシズマブ、抗HER2薬、および、今後登場する新規分子標的治療薬の実際の副作用を検討し、具体的なマネージメント法やチーム医療のあり方について論じたい。

PD-2-3-3

HER2陰性進行再発乳癌に対するペバシズマブとパクリタキセル併用療法の観察研究 (中間報告; JBCRG-C05)

¹千葉県がんセンター、²名古屋市立大学病院、³愛知県がんセンター中央病院、⁴JBCRG、⁵岩手医科大学、⁶国立病院機構北海道がんセンター、⁷久留米大学、⁸聖マリアンナ医科大学、⁹横浜市立大学附属 市民総合医療センター

中村 力也¹、近藤 直人^{2,3}、山本 豊⁴、山城 大泰⁴、柏葉 匡寛⁵、高橋 将人⁶、唐 宇飛⁷、津川 浩一郎⁸、成井 一隆⁹、玉城 研太郎⁴、吉波 哲大⁴、大谷 彰一郎⁴、甲斐 裕一郎⁴、高野 利実⁴、柳田 康弘⁴、森田 智視⁴、大野 真司⁴、戸井 雅和⁴

(背景) 転移・再発乳癌における第III相試験のメタ解析からは、ペバシズマブ (Bmab) と化学療法併用は化学療法単独と比較し、奏効率、病勢進行までの期間は有意に改善するが、全生存期間の改善は示されていない。また、Bmab特有の有害事象である高血圧、蛋白尿、出血などの増加が示されている。今回、本邦の実臨床におけるBmabとパクリタキセル (PTX) 併用療法の有効性と安全性を確認するためにJapan Breast Cancer Research Group (JBCRG)においてHER2陰性進行再発乳癌で1次あるいは2次化学療法としてBmab+PTX併用療法を行う患者を対象とした前向き観察研究 (JBCRG-C05 (B-SHARE)) を企画した。(対象と方法) 本試験は2012年11月から2014年10月までに全国155施設より767例の症例登録を得た。このうち2015年6月までにプロトコル治療が終了した537例を対象として安全性に関する中間解析を行った。プロトコル治療は、4週を1コースとして、Bmab 10mg/kgを2週毎に投与し、PTX 90mg/m²の週1回投与を3週続けその後1週を休薬とした。登録例について患者背景、治療内容、安全性および有効性に関するデータを前向きに集積した。(結果) HER2陰性537例のうち、ホルモン受容体陽性は373例 (69.5%)、ホルモン受容体陰性は164例 (30.5%) であり、Bmab+PTXを1次治療および2次治療を受けた患者はそれぞれ、339例 (63.1%) と198例 (36.9%) であった。観察期間中央値は6か月で年齢の中央値は57歳、ECOG PS0または1が91.5%。プロトコル治療の投与期間中央値は4.6か月であった。Relative dose intensityは、Bmabが100%、PTXが88.9%であった。治療中止理由はBmabでは病勢進行が48.6%、有害事象によるものが27.9%、PTXでは病勢進行が49.3%、有害事象によるものが29.8%であった。重篤な有害事象は47例 (8.8%) の報告があり、6例で治療関連死 (肝機能障害3例、小腸穿孔1例、消化管出血1例、急性胃腸炎1例) があった。グレード3以上のBmab+PTX関連有害事象は、高血圧28.1%、好中球減少25.9%、感覚性末梢神経障害6.5%、蛋白尿3.2%、うつ血性心不全0.6%、消化管穿孔0.6%、出血0.2%であった。グレード3以上の血栓塞栓症や創傷治療遅延は認めなかった。(結論) 実臨床としての進行再発乳癌の1次あるいは2次化学療法におけるBmabとPTX併用療法の治療継続期間は第III相試験の結果に比べ短いように思われる。血栓塞栓症や創傷治療遅延を除くBmab+PTX関連有害事象の頻度はランダム化試験とほぼ同等であった。本併用療法は実臨床において忍容性があると考えられる。

PD-2-3-4

ER陽性HER2陰性進行再発乳癌の治療ストラテジーを考える

国立病院機構大阪医療センター 乳腺外科
増田 慎三

ER陽性HER2陰性進行再発乳癌を対象とした分子標的治療薬の開発が盛んである。進行再発乳癌の約8割を占めること、そのベースとなるホルモン療法などの治療期間が長いこと、さらにホルモン耐性機構に関わる増殖系などの因子 (治療ターゲット) が明らかになってきたことなどが要因と思われる。非ステロイド系アロマトラーゼ阻害剤に抵抗を示す状態においてエキセメスタン+アフィニートル (mTOR阻害剤) の有効性はBOLEO2試験で証明され、2014年保険承認され、一般診療で広く使用されている。mTORの上流にあるPI3K阻害剤の開発も進められ、進行再発2ndラインを主な対象としたBELLE-2試験ではFluvestrant+buparlisibの有用性が示され、またそのBiomarkerとしてctDNAを用いたPI3Kの変異有無が期待されることが発表されている。また、細胞増殖に関与するCDK4/CDK6の阻害薬も開発試験が進行中である。PALOMA1試験 (P-II) では1stライン治療においてLetrozole+palbociclib、PALOMA3試験 (P-III) では2ndライン治療として、Fulvestrant+palbociclibの有用性が証明され、米国においてpalbociclibは迅速承認薬として実地診療下での使用されている。Abemaciclib、ribociclibの開発も進行中である。さらにHDAC阻害剤などの新規機構を有する分子標的薬の開発も期待されている。これらの分子標的薬の併用において、薬剤費や副作用とのバランスも薬剤選択の上では重要な課題となっている。ER陽性HER2陰性進行再発乳癌の治療ストラテジーとして、ホルモン療法を順次切り替えていくのか、ホルモン耐性を克服もしくは解除できるような分子標的薬の使用をどのタイミングで使用するのか、さらに化学療法による効果をどこで発揮させるか、治療選択肢が多い故に、病状安定および生存の延長を期するその上手なマネージメントが乳腺専門医には求められる。各々の治療法の特徴を理解し、その効果が最大限発揮できるベストポジションは患者毎に異なる故に、単に一律に順番で薬剤を用いることは避けたい。その判断基準には、ホルモン感受性や癌の状態 (腫瘍ボリューム、転移部位、増悪スピード、癌症状の有無など) から、この先の経過も想定しながら、総合的に判断される。つまり、これまでの臨床経過の丁寧な把握と記録 (理解) が重要であり、それを意識した集学的治療体系のもとでの経験の積み重ねがよりよい進行再発乳癌治療実践の礎であろう。

パネルディスカッション

PD-2-3-5

HER2陽性進行・再発乳癌における治療の工夫

¹がん・感染症センター都立駒込病院 乳腺外科、

²がん・感染症センター都立駒込病院 病理科

山下 年成¹、有賀 智之¹、宮本 博美¹、本田 弥生¹、堀口 和美¹、
井寺 奈美¹、後藤 理紗¹、堀口 慎一郎²、黒井 克昌¹

HER2陽性進行・再発乳癌に対しては従来のトラスツズマブ、ラパチニブに加え、ペルツズマブ、トラスツズマブ・エムタンシン (T-DM1) を使用できるようになった。トラスツズマブとの抗癌剤の併用も含めると多くの治療法があり、さらに最近、ラパチニブとアロマターゼ阻害剤の併用が認可されホルモン受容体陽性HER2陽性乳癌では治療選択の幅が広がった。一次治療としてはトラスツズマブ、ペルツズマブとタキサン (ドセタキセル) が推奨されている。T-DM1とペルツズマブの併用療法を検討したMARIANNE試験でT-DM1単独療法に優越性を示せなかったことから、一次治療の推奨は今後当分の間は変化しない。進行後のペルツズマブの継続や再投与の効果、他の抗癌剤との併用については試験が進行中である。T-DM1はトラスツズマブ、タキサン耐性HER2陽性の局所進行・転移乳癌患者を対象としたEMILIA試験においてラパチニブとカベシタピン併用療法と比較し、無増悪生存期間、全生存期間を有意に延長したことから二次治療としての位置づけとなっている。三次治療以降を主にしたTH3RESA試験でも予後を改善するデータもあるため以前、再発して治療をされた遅いラインの症例でも用いられるべき薬剤と考えられる。しかし、日常臨床ではT-DM1による治療の効果と副作用は患者間で大きな違いを認めており、現在、明らかな効果予測因子は判っていない。ラパチニブ、カベシタピン療法は三次治療以降の治療とされるが、三次治療以降はどのような治療をどのように用いていくかについては決まっていない。HER2陽性進行・再発乳癌は有効な薬剤が増えてホルモン受容体陽性乳癌のような長期予後の期待できる一種の慢性疾患となった。そのため、遅いラインでの治療選択に難渋する症例も多く経験する。どのような抗HER2療法をどのように使っていくか自験例も含め検討する。

パネルディスカッション4

サバイバーシップ～おひとりさま・子ども・パートナーの立場から考える～

PD-2-4-1

中学生におけるがん患者に対する偏見に関する調査

浦添総合病院 乳腺センター
宮里 恵子、蔵下 要、新里 藍

【緒言】がんに関心な人や、癌に対する強すぎるマイナスイメージを持つ人は多く、社会ががん患者への偏った知識を抱いているために、患者ががんを診断され治療を受けるだけでキャリア中断が避けられなかったり、責任のある立場から離れさせられたりすることもある。平成24年にがん対策基本法が改訂され、子供へのがん教育の推進が提言された。がん教育によってがん予防や早期発見が浸透し、また学童期にがん患者と接することでがん患者への偏見をなくし、将来がん患者が生きやすい社会になる可能性がある。我々は、がん患者による講演等を含めたがん教育を中学生に対して行うことを検討しているが、実際に中学生のがんや患者に対するイメージ、偏見の有無を調べた調査はほとんどないため現状把握を目的として中学生に対して調査を行った。【対象と方法】県内の公立中学校2年生を対象に、自己記入式調査票を用いて調査した。【結果】269人から回答を得た。一般的な知識としてがんの頻度を問うた問題の正答率は19%であった。がんはある程度以上予防可能と理解している生徒は77%、がんは怖い病気と考えている生徒は84%、将来検診を受けたいと答えた生徒は81%であった。がん患者に対する社会的距離感に関する質問には、がんにかかったのはその人のせいであると考える生徒は24%、がんにかかったらほかの人と同じようには働けないと考える生徒は40%であった。一方、近くでがん患者が困っていたら助けたいと考える生徒は88%で、がん患者と友達にならないほうがよい、近くで生活しないほうがよいと答えた生徒はそれぞれ3%、4%であった。【考察】社会的距離感についての調査結果は、近くにがん患者がいれば積極的にかわりたいたいと考える生徒が多く、がん患者に対する偏見があるとはいえない状況であった。ただし中学生は多様な人々との接点が少なく、がん患者をドラマや小説の登場人物のようにとらえている可能性があると思われた。現在行われている健康教育の効果でがん予防や早期発見に関する知識は増えているが、一方でがんにかかるのは患者の自己責任によると考えている生徒も多いことが分かった。【結語】中学生に対してがん患者に対する意識調査を行った。患者に対する偏見はないと思われるものの、イメージは漠然としている可能性があり、サバイバーの講演などによるがん教育はがん患者を身近な存在として認識させる効果があると考えられた。

PD-2-4-3

がん医療における性(セクシュアリティ)に関する患者の意識調査

¹四国がんセンター 乳腺科、
²四国がんセンター 患者・家族総合支援センター

清藤 佐知子^{1,2}、佐野 智香²、本田 真衣²、清水 弥生²、宮内 一恵²、谷水 正人²

【目的】がん医療における性に対して患者がどのような認識を持ち、医療者からどのような支援を受け、どのような支援を望んでいるのかについて、現状と今後の課題を明らかにする。【方法】2015年10月の2日間に当院外来に受診されがんを診断されている患者を対象にアンケート調査を行った。【結果】配布数661名、有効回答数484名(回収率73.2%)で、有効回答のうち乳腺科受診患者は158名(32.4%)。以下乳腺科受診患者の回答(一部は複数回答)を示す。回答者の背景は、年齢が50歳未満37名(23.4%)、50-69歳98名(62.0%)、70歳以上23名(14.6%)で、パートナーは有り109名(69.0%)、無し43名(27.2%)。治療時期は治療前19名(12.0%)、治療中66名(41.8%)、治療終了後1年未満15名(9.5%)、治療終了後1年以上61名(38.6%)。治療と性について医療者の説明はあり26名(16.5%)、なし118名(74.7%)で、説明時期は入院治療中13名(41.9%)、治療前10名(32.3%)、外来治療中3名(9.7%)の順で、説明したのは医師17名(53.1%)、看護師13名(40.6%)。治療と性に関する医療者からの説明は必要87名(55%)、必要ない53名(34%)で、説明によい時期は治療前45名(39.1%)、入院治療中32名(27.8%)、外来治療中18名(15.7%)の順で、よい説明実施者は主治医38名(25%)、看護師37名(24.3%)、心理士37名(24.3%)、医療ソーシャルワーカー32名(21.0%)。性に関する悩み等に対してあればよいものは患者用パンフレット5名(38.0%)、パートナー用パンフレット60名(24.0%)、性についてのセミナー19名(7.6%)、性についての本・雑誌19名(7.6%)の順だった。性についての悩み疑問を感じたことがあったのは83名(52.5%)、全くなかったのは54名(34.2%)で、悩みの内容は見た目の変化47名(39.5%)、パートナーとの人間関係28名(23.5%)、性生活20名(15.4%)、性機能13名(10.9%)、妊娠7名(5.9%)の順に多かった。性について医療者に相談したことがある6名(7.2%)、ない76名(91.6%)で、相談した相手は医師3名(37.5%)、看護師5名(62.5%)であった。【まとめ】乳がん患者の半数以上が性に関する悩みや疑問を感じており、その内容は見た目の変化、パートナーとの人間関係、性生活、性機能についてが多かった。今後は患者の悩みや疑問を解決できるようなパンフレットの作成・整備を進め、患者が性について学べるセミナーの開催に取り組んでいきたい。

PD-2-4-2

こどもたちの優しさとは強さは家族を支えます

静岡県立静岡がんセンター 小児科
石田 裕二

静岡がんセンターの小児科は、2002年開設時に、成人型がんセンターに併設されました。小児がん治療と、もう一つの柱として成人がん患者のこどもの支援をおこなってきました。Family centered careの考え方を支柱として、こども達と家族と、面談形式で相談しながら、一緒にさまざまな問題に向き合い、提案をしたり、支援の輪を探したりしています。現在、年間50件程の家族からの相談があり、チャイルドライフスペシャリスト、看護師と連携を取って、支援をおこなっています。ここで学んだことをご紹介します。家族の誰かが病気になると、家族にはたくさんの変化が起こります。そこで起こることは、その立場により、異なる景色に見えることがあります。乳癌を患う母が、子育てをしながら、闘病をすると、子育ては、さらに重い負担になります。こどもへの説明をどうしたらよいか、日常の育児負担の現実はどう向き合うか、こども達の将来への不安、人によっては、母親としてのご自身の存在自体に、自信を失い、迷いを感じる方もおられます。配偶者にとっては、夫として、また、父としての役割があります。病状により、育児の分担や、負担も大きく変化します。こうした、闘病でのご夫婦の変化は、成熟した大人同士の会話により意思の疎通が可能ですし、医療者の支援、ピアサポートなども、整ってきています。こうした背景とは異なり、こども達への支援は、必ずしも充分ではありません。本人および家族への説明や、情報は増えていますが、こどもへの説明は、おおくは乏しい状況にあります。こども達の質問は、どれも優れています。入院の説明をすれば、いつ帰れるか聞いてきます。手術後の傷の話をするといつ一緒に入浴できるかを聞いてきます。体力低下のことについて説明すると、いつ一緒に遊べるかを聞いてきます。熟慮すると本質を突いた質問です。母を大切に思うこども達にも、適切な説明は必要です。脱毛を気にする母に、帽子をかぶったときに、一言『ママ、かわいい!』の声をかけます。闘病中も、こどもは母に笑いかけ、甘え、抱きつき、かわいらしい声で話しかけます。母は、いつでも大切な母です。闘病の中で、育児への責任感から、重圧感、無力感を感じる方がおられます。ご両親と一緒に、こども達の優しさや強さを一緒に確認しながら、こども達の支援をしていきたいと思えます。そんなこども達の姿を紹介したいです。

PD-2-4-4

生殖年齢乳がんに対する妊孕性温存への取り組み～生殖医療機関と医に連携するか～

¹社会医療法人 博愛会 相良病院、²竹内レディースクリニック、
³松田ウィメンズクリニック、⁴IVF詠田クリニック

松方 絢美¹、竹内 一浩²、松田 和洋³、詠田 由美⁴、佐藤 睦¹、川野 純子¹、寺岡 恵¹、相良 安昭¹、四元 大輔¹、金光 秀一¹、木谷 哲¹、馬場 シンイチ¹、相良 吉昭¹、松山 義人¹、雷 哲明¹、相良 吉厚¹、土持 進作¹、佐々木 道郎¹、戸崎 光宏¹、大井 恭代¹

【目的】乳癌の集学的治療において化学療法や内分泌療法は重要な位置づけとなっている。化学療法や内分泌療法が卵巣機能に与える影響は年齢や治療内容と期間、個々人の卵巣機能により個人差があり、また近年はライフスタイルの変化、晩婚化により出産を希望する年齢が高齢化している。生殖年齢乳癌患者における妊孕性温存は非常に大きな問題である。当院の妊孕性温存に関する取り組みと、妊孕性温存症例について検討した。【対象】2008年1月から2015年10月までに乳癌と診断された45歳未満の724例を対象とした。観察期間中央値は11.5ヶ月。その中で卵子・受精卵・卵巣組織凍結を含む妊孕性温存療法を受けた28症例、年齢中央値:36.5歳(34.5-38.3)を対象に、抗ミューラー管ホルモン(AMH)値、妊孕性温存の方法、妊娠・出産などその後の経過について検討した。【結果】未経産率は45歳以下で285例(39.4%)。妊孕性温存目的に生殖医療施設へ紹介したのは39例であり、年々増加傾向である。妊孕性温存を施行した症例は28例であった。2014年以降の19例に関しては告知時点で妊孕性温存について情報提供を行い、治療開始を延期することなく術前・術前化学療法前に採卵に至っている。受精卵凍結は17例、現在4例出産、2例胚移植トライ中、また1例は再発にて処分となった。卵子凍結は11例、1例が胚移植トライ中、10例は凍結保存中である。卵巣組織凍結は1例であった。またAMHは平均5.7 ng/mLであったが、9例に多嚢胞性卵巣(PCO)の状態を認めた。【まとめ】当院では生殖年齢の乳癌患者に対しては、告知時点で妊孕性に関する説明を行い、生殖専門医への迅速な紹介を心がけている。生殖専門施設の協力体制も整っており、乳癌治療に影響を与えることなく妊孕性温存が施行できている。また妊孕性温存の際にAMH高値よりPCOの診断がつく症例があり、PCOとの関連も検討すべき課題である。今後さらに妊孕性温存を希望する患者が増加すると考えられる。生殖専門施設と連携し妊孕性保持を行っていく必要がある。今後症例を増やしさらに検討していく予定である。

パネルディスカッション

PD-2-4-5

再発治療期のサバイバーシップを支援する

¹相良病院 看護部、²相良病院 研究教育センター、³相良病院 乳腺外科、⁴相良病院 病理診断科

戸畑 利香¹、西 里佳¹、深江 亜衣¹、加藤 詩子¹、永田 節美¹、
原口 しのぶ²、金光 秀一³、四元 大輔³、木谷 哲³、川野 純子³、
松方 絢美³、佐藤 睦³、相良 安昭³、大井 恭代⁴、江口 恵子¹

乳がんの再発治療は、他のがんに比べて長期であることが特徴といえる。さらに、新たな抗癌剤や分子標的治療薬の登場により、生存期間の延長が望めるようになった。がんとともに生きる期間が長い再発乳がん患者は、治療効果に期待する一方で、時には命の期限を意識する恐怖と向き合い、副作用や身体症状に対応しながら、生活の工夫や家庭や仕事における役割の変更を行い、その時々その人らしい暮らし方を模索している。

当院では、再発治療期のサバイバーシップを支援することを目的に、2013年2月から「共に治療について考えていくための質問紙－ACP質問紙－」（以下、質問紙）を、患者の価値観や希望を話し合うツールとして活用している。ACP：アドバンスケアプランニングは「今後の治療・療養について患者、家族と医療チームがあらかじめ話し合うプロセス」と定義されている。再発治療中の時期を問わず話し合いの必要性を感じる患者で、比較的気持ちが安定していると思われる患者から質問紙の活用を開始した。医師は、治療の転機や症状の変化が生じたときなどに患者の意向に基づいたACPを行うため質問紙について説明し記入を依頼した。看護師は記入された質問紙を用いた面談を行い、患者の意向について話し合った。そのような話し合いの後に医療チームはカンファレンスを行い、医学的判断と患者の意向が折り合う治療や療養の提案を行い、意思決定を支援した。2014年9月からは、転移再発診断後1か月以内に1回目を、その後6か月後、1年後、以降は治療の変更時期ごとに質問紙を活用した面談を実施した。

2013年2月から2015年10月の実施総数は143名であった。そのうち面談回数が1回:109名、2回:26名、3回:8名、4回:1名であった。また、同期間の乳がん死亡数130名に対し、質問紙を活用していたのは66名(50.8%)であった。治療方法を決めていくとき大切にしたいこととして「希望するような過ごし方、満足感、充実感を大切にすること」を強く思う34%、思う53%、「つらい副作用がある治療はなるべく避けること」を強く思う28%、思う39%、「副作用はある程度我慢してでも最も効果の高い治療を受けること」を強く思う18%、思う34%の結果が得られ、充実した生活のため副作用は回避したいものの、我慢してでも効果に期待したいという切な願いが感じとれた。質問紙を活用した再発治療期のサバイバーシップ支援について、事例を通じてそのプロセスを報告する。

PD-2-4-6

おひとりさま時代のがんを生きる

キャンサー・ソリューションズ株式会社

桜井 なおみ

相談支援を行っている中で、社会的なセーフティネットの無さを感じるのが「おひとりさまのがん」である。身体がしんどいときも仕事は続けるしかない。生活費のほか、治療費や治療関連費を捻出していかなざるを得ず、経済的にも厳しい状況にある。さらに、人生の最終段階においても、ひとりで生活をしていかななくてはならない。ある患者から、「生きながえることは私にとって恐怖でしかない」という言葉を聞いたとき、なんとかしたいと思った。

高齢化率の急速な進行が社会課題にもなりつつある中、「おひとりさま」をめぐる課題は、就労などの社会的な問題ばかりにとどまらず、治療へのアクセスや生存率にも影響を及ぼす。さらに、親の介護などが加われば、介護の担い手としての役割も重なり、身動きがとれなくなる現状がある。

結婚期と発症期、出産期が重なるケースが多い乳がんにおいては、罹患したことが結婚への障壁につながったり、たとえ結婚をしても無子になることも考えられる。

本セッションでは、これまで実施してきた、「おひとりさまのがん」、「がん遺族調査」、「非正規雇用のがん」、「がんと婚姻・出産」といった調査結果をもとに、おひとりさまのがんをめぐる現状と課題を明らかにした後、今後、どのような支援が必要になるのかについて考えたい。

社会の中に潜在化している問題の上で対処方法を考えるのではなく、問題を顕在化すると同時に、問題そのものの解決につながるような支援のあり方について思考したい。それは「がんになっても安心して暮らせる社会」の実現への第一歩となる。

パネルディスカッション5

外来で不安・怒りの感情をサポートする

PD-2-5-1

再発患者の不安コントロールとアドバンスケアプランニング

北里大学病院 乳腺・甲状腺外科

谷野 裕一、仙石 紀彦、榎本 拓茂、小坂 愉賢、藁谷 美奈、
菊池 真理子、南谷 菜穂子、信太 昭子、瀬戸 牧子、宮道 二葉

進行再発乳がんはそのほとんどが治癒不能で、最終的には乳がんによって死亡する。その様々な過程で、治療や先行きに対する不安が生じるが、治療や生活に納得が出来た場合には、その不安は最小限となり、家族と共によりよい最後を迎えられる。よりよい最後を迎えるためには、納得が不可欠である。その納得を形成するためには、病状と治療の情報だけでなく患者自身の希望を、医療者と患者・家族が共有し、治療方針や療養の場を決定しなくてはならない。この決定プロセスがアドバンスケアプランニング(ACP)である。ACPは、進行再発乳がんにおいては、将来起こる不安に対して予防的な役割を果たすものと言える。ACPは医療者と患者・家族の双方向の情報受け渡しであるため、コミュニケーションスキルをはじめ様々な要件が必要となることも重要なポイントである。今回は、北里大学病院乳腺・甲状腺外科の活動を説明すると共に、その実施によって起こりうる不安の解消などについて述べたい。

北里大学病院では、サポートセンターと乳腺・甲状腺外科の共同事業としてACPを開始している。進行再発乳がんの場合には、基本的に治らないことを告げて、その後の生活と治療を医療者と共に考えるACPを行う。しかし、現状では、当科においてもその手順が統一されておらず、施行に関しては主治医により温度差もある。さらに、院内での実施状況は、当科の医師間より更に格差がある。この状況のなか、乳腺・甲状腺外科で統一されたACPの実施すること、各科における格差をなくす目的で、ガイドラインを試作し、患者、家族、医療者の3者に対して治療経過に複数回行うチェックリストを作成した。また、このチェックリストを用いて、実際の患者・家族・医療者に記入してもらい、ACPの評価を行った。今後はACPを行うことで不安がどれだけ軽減するかの評価も必要であると考ええる。

今後は、必要な要件を整備するためのガイドライン、行わなければならないことが理解出来るチェックリストをさらにバージョンアップし、整備していく予定である。ACPを行っていなかった診療科の医師にも、これらを用いて、ACPを始めて頂きたい。ACPが広く行われ、病状が進行する患者・家族の不安が軽減するようになれば、患者背景にかかわらず、それぞれの患者がよい最後を迎えられる。ACPが病院全体、さらには地域、全国で行われるように努力していきたい。

PD-2-5-3

基本的なコミュニケーションスキルを高めよう

慶應義塾大学 大学院 健康マネジメント科

海津 未希子

乳がん患者は、身体的な問題、再発・転移に対する不安などの心理的な問題に加え、妊娠・出産に関すること、遺伝との関連性、子どもに病気をどのように伝えるかという問題、親の病気の介護、自身の就労問題、経済的な問題など、様々な問題に直面する。そしてこれらの悩みや問題を抱える中で、不安や恐怖、怒り、悲しみなど、心的エネルギーを消耗する状態にさらされる。がん医療が外来へ移行している現在、外来の場で看護師が患者の気持ちを支えるために役割を遂行することは、今や「期待されること」、「重要なこと」などという言葉を超え、必須なこととして認識されてきている。本セッションのテーマとなっている不安や怒りが強くあらわれている患者を前にすると、看護師もどのように関わったらよいか悩むことがある。看護師として何かしてあげられないか、アドバイスを与えなければいけないのではと思いがちな傾向がこの背景にあることが推測されるが、実際にはそのような懸念は必要ない。最も重要で、かつ看護師にできることは、不安や怒りなどの感情をかかえている患者の身に起こっていることや、どのようなことを求めているのかを話してもらい、それを親身になって積極的に聴くことである。このようなコミュニケーションを円滑に進め、患者の関心事や問題への理解を深めていくために、『治療的コミュニケーションスキル』を高めることはとても重要である。治療的コミュニケーションスキルとは、言語的・非言語的伝達手段を駆使し、相手と向き合う技である。ごく基本的なスキルであるが、治療的コミュニケーションが実現すると、信頼、思いやり、尊敬、誠実さ、受容を基盤とした援助関係が両者の中で経験される。そして、患者は看護師と感情体験を分かち合うことが出来るようになり、相手に受け入れられたと感じ、新しい視点から問題を見直すことが出来る。セッション当日は、感情をサポートするコミュニケーションスキルとしての治療的コミュニケーション、それを促進するスキル、妨げとなることについても詳しく紹介する。また、外来医師から依頼を受け関わった事例で患者の感情をどのようにサポートし、患者と医師をつなぐためにどのような実践を行ったかについて振り返りながら、多忙な外来でも可能な看護についても考えていきたい。

PD-2-5-2

怒りのアセスメントとマネジメント

¹名古屋市立大学大学院 医学研究科 精神・認知・行動医学分野、

²名古屋市立大学病院 看護部

明智 龍男¹、鬼塚 真実²

医療現場では、多彩な要因に基づく「怒り」がみられる。喜怒哀楽という言葉の存在が示すように、怒りはヒトにとっての普遍的な感情である。それでは、そもそも怒りとはどういった感情をさすのであろうか?一般的に、怒りは「おとしめられた」、「不当だ」、「無念だ」という思いから出てくる。つまり、怒っている患者さんは、プライドが傷つけられたと感じていたり(「おとしめられた」)、道理にあわない状況に遭遇しているとうけとったり(「不当だ」)、悔しさ(「無念だ」)を経験していることが多い。そしてこれらの多くは誰もが経験する正常な心理状態である。加えて、強い不安・焦燥感の延長として怒りがみられることも多いが、この場合には、適応障害などが背景にあることも想定され、より積極的なケアを必要とする可能性がある。さらに、がん医療に従事する医療スタッフが知っておきたいこととして、心理的防衛機制としての「置き換え」があげられる。心理的防衛機制は、精神の安定を保つための無意識的な機能であり、こちらもヒトにとって普遍的なものである。置き換えは、実際に抱えている対象への感情を他の対象に向ける機制を指す。一般的には、がんに対するいらだちなどを目の前にいる家族や医療スタッフに向ける、いわゆる「八つ当たり」として表現される。従って、置き換えに由来する怒りは、本来は医療スタッフ等に向けられたものではないことを知っておきたい。その他、怒りの背景を心理的に了解したい状況の場合には、器質的な要因や他の精神疾患によるものの可能性もある。さらに、怒りが一般的に想定されるレベルをはるかに超えている場合や長期間続く場合にはパーソナリティ傾向に由来するものも念頭におく必要がある。このように、怒りは、背景が多岐にわたりアセスメントそのものが難しく、それ故、多くの医療スタッフにとって怒りの適切なマネジメントは困難なものとなる。加えて、怒りのマネジメントやケアに関するエビデンスもほとんど存在しない。しかし、怒りは医療現場で頻繁に遭遇する感情であり、われわれ医療スタッフはその都度手探りでマネジメントを模索しているのが現状である。今回は私見も交えて、外来における怒りをもった患者さんのアセスメントそしてマネジメントについて考えてみたい。

PD-2-5-4

私たち体験者がそばにいます あなたは一人ではありません

GBCSS (Ganken Breast Center Support Service)

西貝 圭子

私は38歳で乳がんと診断され右乳房全摘手術を受けたサバイバーです。術後の乳がん患者さんを病室に訪問するボランティア活動を続けて20年が経ちました。がん研有明病院の活動では、昨年20名のボランティアで120名を超える患者さんを訪問しました。患者の怒り…それは誰にもぶつけられない思い。「なぜ私が乳がん?」不安は…「死」「再発」「子どもが産めなくなる」「仕事を続けられるか」「子供の世話は誰が?」「お金はいくらかかる」「親の介護」等々限りなくあります。その悩みを解決するまでとはいかなくても、軽減する方法は「誰かに話を聞いてもらうこと」「思い切り泣くこと」などではないかと思えます。訪問時の患者さんとの話題は、「部分切除の後、全摘で再手術になってしまった」「毎年検査をしていたのに見つからなかった」「再建手術を受けたが今からバックをはずしてもらおうことは出来ないか」「トリプルネガティブと言われショック」「多感な時期の子供にどう話すべきか」「友人やPTA仲間に病気を知られたくない」他にも嫁姑問題や、反抗期の子供の話。同じ病室の方となじめない。仕事の愚痴。趣味の話。等々病気のことにとどまりません。患者さんには一人一人のストーリーがあります。例えば私には3才の息子と9か月の娘がいて「この子たちを残して死ねない」という強い思いがありました。そんなストーリーや話にくいことも同じ体験をした私達には心を開いて話をしてください。乳がんを体験後、元気に生活している私たちが目の前に立つことが言葉以上の「励まし」となる効果もあると思います。医学的な質問には私達からお答えできないので「言いにくいことは私達から医療者に伝えることもできます」と患者さんにお話をしますが「話を聞いてもらえただけで気持ちがとても楽になったから大丈夫です」とおっしゃる方が多く、「思い切り泣くことが出来、それが再生の第一歩となりました」「自分もいつか元氣になってボランティアができるようになりたいです」と感謝のメールやハガキが届きます。外来では時間も限られ「緊張してしまって聞きたいことが聞けない。」という方も多いため、聞きたいことをまとめてメモにしておく事をアドバイスします。そして名刺を渡し、退院後もいつでも連絡できることを伝えます。「私達体験者がそばにいます。あなたは一人ではありません」と。

パネルディスカッション6

乳癌内分泌療法におけるリスク・ベネフィット

PD-3-6-1

特別講演：
Endocrine therapy of breast cancer: 120years of personalised medicine

Clinical Cancer Pharmacology and Oncology, Leeds Institute of Cancer & Pathology, University of Leeds, UK

Christopher Twelves

Endocrine therapy of breast cancer represents in many ways the first, and best, example of targeted therapy and rational drug development. More than 100 years ago Thomas Beatson showed that oophorectomy often resulted in improvement for women with breast cancer. He discovered the effect of oestrogen on breast cancer, before the hormone itself was discovered!

The second major advance in endocrine therapy came 50 years ago with the development of assays to measure and characterize the estrogen receptor (ER). ER proved a predictor of both prognosis and of response to endocrine therapy in breast cancer. Measurements of ER remains arguably the most important molecular assay in terms of selecting treatment. Over subsequent years much was learnt about the importance of sample processing, assay development and validation that remains relevant in the context of modern targeted therapies.

For many years the selective estrogen receptor modulators (SERM) tamoxifen, was used in women with ER positive metastatic breast cancer. In recent decades tamoxifen has been used in the adjuvant setting, achieving important improvements in survival; interestingly ovarian ablation or oophorectomy were also previously used as adjuvant therapy for pre-menopausal women, echoing Beatson's work. Tamoxifen and the related SERM raloxifene have been used for prevention in women at high risk of developing breast cancer.

Historically, alternative endocrine therapies, e.g. progestagens and the prototypical aromatase inhibitor aminoglutethamide, had limited efficacy. The development of steroidal (exemestane) and non-steroidal (anastrozole, letrozole) third generation aromatase inhibitors (AIs) and the selective estrogen receptor degrader (SERD) fulvestrant over recent years has, however, led to significant additional benefits in breast cancer outcomes.

Resistance to endocrine therapy remains, however, a major problem. The phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway is crucial to many aspects of cell growth and survival. The mTOR inhibitor everolimus prolongs progression free survival (PFS) when added to exemestane, but with additional significant toxicity; other mTOR inhibitors are in development. PI3K inhibitors have had limited efficacy as single agents but are being evaluated in combination with endocrine agents. Palbociclib is an inhibitor of the cyclin-dependent kinases CDK4 and CDK6 that significantly prolongs PFS when added to letrozole; other CDK inhibitors are in clinical development.

Further potential new targets that are being evaluated include FGFR, mTORC, Akt and histone deacetylases. Therapeutics targeting the cancer-specific immune response, including immune checkpoint blockade have often focussed on triple negative breast cancer but may also be relevant in ER positive breast cancer.

PD-3-6-3

閉経前乳癌術後タモキシフェン単独投与による卵巣過剰刺激の危険性

¹金沢大学 消化器・腫瘍・再生外科学、²金沢大学附属病院 乳腺科、

³金沢大学附属病院 産婦人科

井口 雅史^{1,2}、石川 聡子^{1,2}、平田 美紀^{1,2}、宮下 知治¹、高村 博之¹、二宮 致¹、伏田 幸夫¹、太田 哲生¹、川島 博子²、山崎 玲奈³、明星 須晴³、藤原 浩³

(背景) SOFT試験の結果より、閉経前ER陽性乳癌の術後タモキシフェン(TAM)単独に対してすべての症例にLH-RHアゴニスト(LHRHa)を併用する意義は乏しく、ガイドラインでもTAMとLHRHaの併用は推奨グレードC1に留まった。一方で、LH-RHaを使用せず、TAM単独療法を行った場合、TAMのアゴニスト作用による卵巣過剰刺激にて高エストロジオール(E2)血症や卵巣嚢腫(卵胞腫大)を来すことがある。このE2値上昇が乳癌再発のリスクを上げるという証拠はないが、少なくともLHRHa使用時とは正反対のエストロゲン環境となってしまふ。また、TAM治療中の卵巣嚢腫はサイズが大きくなると捻転などの危険を伴う。今回TAM単独療法中に高E2血症や卵巣嚢腫を来す頻度についてレトロスペクティブに検討したので報告する。(対象) 2010年1月~2015年11月に閉経前ホルモン受容体陽性乳癌にて化学療法を行わずTAM単独療法を施行した62症例。(結果) TAM単独療法を施行するケースは以下の2パターンであった。1) 術後最初からTAM5年内服のみを行う場合(10例)、2) LHRHa+TAMを2-3年継続後、TAM単独療法を行う場合(52例)、1)のうち8例(80%)にE2の異常高値(≥500pg/mL)ならびに卵巣嚢腫を認めた。2)のうち、19例(37%)に月経が回復し10例(19%)にE2の異常高値、また6例(11%)に卵巣嚢腫を認めた。E2異常高値時の年齢中央値は1)46歳、2)44歳であり、E2中央値は、1)1154pg/mL、2)900pg/mLであった。卵巣嚢腫(最大10cm)は16例に指摘された。いずれもTAM中止にてE2低下、卵巣嚢腫の縮小を認め、TAM単独療法がその原因と考えられた。(まとめ) 乳癌術後TAM単独で開始した症例の8割、LHRHa併用中止後のTAM単独症例では月経が再開した症例の約半数にE2異常高値を認めた。E2上昇が乳癌治療や卵巣に与える影響についてはさらなる検討が必要である。現在、日本産婦人科学会、生殖・内分泌小委員会にて「性成熟期乳癌患者におけるタモキシフェンの卵巣過剰刺激作用の実態調査」が進行中であり、TAMの乳癌の予後に与える影響のみならず、卵巣機能や安全性の視点も含めて、婦人科医と共にこの問題を協議していく予定である。

PD-3-6-2

乳癌術後内分泌療法(ET)がホルモン受容体(HR)陽性の若年性乳癌患者の妊孕性に及ぼす影響

癌研有明病院 乳腺センター 乳腺外科

片岡 明美、中島 絵里、照屋 なつき、北川 大、荻谷 朗子、坂井 威彦、森園 英智、宮城 由美、岩瀬 拓士、大野 真司

【背景と目的】HR陽性乳癌に対する術後5-10年間のETでは加齢による妊孕性の低下が懸念されている。妊娠希望のあるHR陽性の若年性乳癌患者がETを中断してその間に妊娠を試み、安全性を評価する国際共同研究(POSITIVE trial)を行うにあたり、ETの実施完遂率とその後の妊娠率を明らかにするために本研究を行った。【対象と方法】当院の2007年から2009年の原発性乳癌手術3156例のうちStage IIIまでのHR陽性の35歳以下の乳癌患者119例(5.1%)の薬物療法と妊娠転帰・予後をretrospectiveに解析した。【結果】年齢20-35(平均31.6)才。臨床病期; Stage 0=37, I=34, II=38, III=10例。薬物療法; 化学療法+ET=54例, ET単独=23例, なし=42例。乳癌診断時の具体的な妊娠希望; あり=48例, なし=59例, 不明=12例。観察期間(中央値7.0年)におけるET実施状況; 10年に延長治療中=5例, 5年完済済=43例, 妊娠希望のため2-4年で中止=10例, 再発中止=5例, 他癌のため中止=4例, 治療拒否=2例, 不明=5例であり、妊娠希望による中止例はStage Iまでの早期症例に限られ、10年延長例は妊娠希望のないハイリスク症例であった。妊娠は25例(21%)に認め、出生は30児であった。妊娠例の乳癌治療時の平均年齢は30.4才と非妊娠例の31.9才より有意に若かった。妊娠率は、病期; Stage 0=41%, I=18%, II=11%, III=0%, リンパ節転移; なし=27%, あり=6%, 化学療法; なし=32%, あり=7%, ET; なし=41%, 5年完了=33%, 中止=20%, 妊娠希望; なし=3%, あり=48%であり、それぞれに有意差を認めた(p<0.05)。もともと妊娠希望があり薬物療法が不要であった群での妊娠率は63%であり、全体での乳癌再発は16例、対側乳癌4例, 他癌発症8例, 乳癌死8例, 他癌死1例を認めたが、妊娠例は全例が無再発で健存していた。【考察】本研究では、治療開始時の年齢と乳癌の進行度、薬物療法の有無および妊娠希望の有無が術後の妊娠と有意に相関しており、治療開始時の年齢が高いほど妊娠率が低下することが示唆され、早期例が妊娠しやすいというHealthy mother effectが認められた。ET開始前には患者のライフプラン(結婚・妊娠希望の有無)と乳癌の病期や悪性度による予後予測のもとに適切な治療法を選択し、妊孕性保持についても十分な情報提供を行い、希望者には卵巣機能を温存しておくことが重要である。また、治療開始後でも妊娠希望が強い場合にはETの中止や中断をして妊娠を試み、そのリスクを評価していく臨床試験の遂行が今後の課題である。

PD-3-6-4

HR(+)/HER2(-)乳癌に対する術前・術後補助療法の最適化・個別化への試み

慶應義塾大学 医学部 一般・消化器外科

林田 哲、高橋 麻衣子、関 朋子、原田 華子、栗原 俊之、竹前 大、横江 隆道、前田 日菜子、廣瀬 盟子、北川 雄光

ホルモン受容体(HR)陽性かつHER2陰性乳癌に対する術前・術後薬物療法は数々の臨床試験の成果により確立し、予後の向上に寄与しているが、未解決のクリニカルエッセンスも数多く存在する。1989年~2013年に当院で治療を行った乳癌患者1051例について、5年以降の晩期再発リスクを多変量解析により検討したところ、HR陽性および閉経前症例で有意に晩期再発リスクが高まることが明らかとなり、腫瘍径や腋窩リンパ節転移の有無などのtumor burdenよりもサブタイプやホルモン環境などのバイオロジーが重要な因子であった。そのため、HR(+)/HER2(-)乳癌に対して、これら因子に配慮しながら個々の患者に最適な術前・術後療法を構築する必要があると考えられた。まず術前化学療法の是非については、プロベンシテイスコアマッチングにより背景因子を揃えられた術前化学療法群と未施行群それぞれ117例ずつの予後比較において、HR(+)/HER2(-)乳癌に対する術前化学療法の上乗せ効果が認められなかった。そのため、容易に術前化学療法を施行せず、手術を先行させて臨床情報や多遺伝子アッセイなどにより症例を吟味し、慎重に化学療法の適応を決定する戦略が有効であると考えられた。内分泌治療に関しては、卵巣機能抑制の是非が様々な試験により検討されているが、2007年に行われた約9000例を対象としたメタ解析の結果では、DFSおよびOSの改善に卵巣機能抑制が寄与しない結果であった。また、近年発表されたSOFT試験においても、タモキシフェンあるいはエキメスタンに卵巣機能抑制を併用してもDFSの改善は認められなかった。これら検討は、化学療法の併用を認めた検討であるため、化学閉経についての考察が必要となる。そのため、補助化学療法を施行しなかった自験例をLH-RHアゴニスト使用例・非使用例の2群に分け、プロベンシテイスコアマッチングにより背景因子を揃えた後に予後の検討を行ったところ、2群間にDFSの有意差を認めなかった。SOFT試験では若年例や、化学療法が入った進行例において卵巣機能抑制の有効性が示唆されており、適切な症例選択が重要であると考えられた。今後本邦でも適用となるであろう閉経前乳癌に対する卵巣機能抑制+AI剤の適用など、術前・術後補助療法の最適化・個別化について、エビデンスと自験例を交えて考察する。

パネルディスカッション

PD-3-6-5

術後内分泌療法における解決すべき課題と今後の展望

熊本大学大学院 生命科学研究所 乳腺・内分泌外科学

山本 豊

ここ数年の内分泌療法における進歩は、術前・術後については5年を超える術後内分泌療法の臨床導入、晩期再発を含めた予後予測ツールである多遺伝子発現解析の開発、閉経前乳癌に対する卵巣機能抑制と内分泌療法薬の併用の有用性などがある。一方、転移・再発乳癌においては、内分泌療法耐性機序に基づくエペロリムスやpalbociclib（本邦未承認）などの新規分子標的治療薬と内分泌療法との併用の臨床応用、内分泌療法中あるいは後に顕在化する*ESR1*遺伝子変異の検出と内分泌抵抗性との関連、アロマターゼ阻害薬耐性例に対するエストロゲン治療の再評価などがある。ER陽性乳癌では従来の5年間の内分泌療法後10年の再発率は、内分泌療法治療中の再発率と同等以上であり、これを克服すべく症例により術後10年の内分泌療法が行われるようになってきている。その適応、治療法、投与中の有害事象対策と治療継続、晩期有害事象とサバイバーシップに与える影響など種々の解決すべき課題がある。閉経前ER陽性乳癌においては化学療法施行例において卵巣機能抑制とタモキシフェンあるいはアロマターゼ阻害薬の併用により予後改善を示すことが示されたが、両者の使い分けや至適投与期間、5年終了後の治療の是非、妊娠・出産希望例への対応などの課題がある。また、臨床的に有用性の高い予後予測ツールであるOncotype Dxなどの多遺伝子発現解析が本邦では未だ低い普及率である。価格の問題が普及への最も大きな障壁と考えらるが、内分泌療法施行例の予後予測という観点からは、臨床上、安価で信頼性の高い方法として術前内分泌療法を用いることができると考えている。PEPI scoreや治療開始後2週のKi-67値など予後予測マーカーがあり、in vivo testを通じた術後内分泌療法の選択の一助となりうる。また、術前内分泌療法をin vivo testとして用いて術後化学療法の必要性があるかどうかを検証するNEOS試験（N-SAS BC06）の結果も待たれるところである。本発表では上記について若干の自験例や今後の展望を含め概説したい。

ワークショップ1

微小病変のマネージメント

WS-1-1-1

微小浸潤癌の診断とインターベンション

¹糸島医師会病院 乳腺センター、²たなかクリニック、³がん研究所 病理部 渡邊 良二¹、田中 千晶²、秋山 太³、ウィリアムス 純恵¹、興裕 紀子¹、柳田 真由美¹、二宮 百香¹、竹下 玲子¹、富田 昌良¹

乳癌検診におけるマンモグラフィ (MG) や超音波 (US) 等の画像の導入ならびに画像診断の進歩により、微小病変が多く検出されるようになってきている。昨今、検診の領域を中心に「過剰診断」が問題となっているが、いかなる乳癌も、その初期像は非浸潤癌であり、微小浸潤癌から浸潤癌になることは一致した概念である。しかし、微小病変の診断は画像、病理ともに容易ではなく、見逃しや誤診になる可能性もあるので、微小浸潤癌をいかに確実に診断し治療するかは重要な課題である。したがって、画像診断で発見した微小病変、特に微小浸潤癌の可能性のある病変を如何に確実に効率よく診断するかが重要である。日常遭遇する画像での微小病変は、マンモグラフィ(MG)の小腫瘍や石灰化、超音波(US)やMRIの小腫瘍である。一方、病理診断で微小浸潤癌となりうる画像は、画像そのものが浸潤癌である場合や、画像診断では非浸潤性乳管癌で最終の病理結果で微小浸潤が見つかる場合に分けられる。それらは、MGでは小腫瘍・構築の乱れ・石灰化・FADで、USでは小腫瘍や非腫瘍性病変ならびに構築の乱れが主な所見である。それらの病変をできるだけ低侵襲で確実に組織学的に診断するかが重要である。当院では、腫瘍に関しては、基本的には針生検 (CNB) で、超音波で見える石灰化はCNBや吸引式組織生検 (VAB) で、USで認識しにくいものはステレオガイド下VABで対応している。USで認識される低工コー域や構築の乱れ等の非腫瘍性病変で病変が疎らと思われるものはVABで施行しているが、それ以外は基本的にはCNBで対応している。今回は、画像で微小な病変で病理結果も微小浸潤癌で、実際に経験した症例の画像診断とインターベンションの手技を中心に解説し、手術の方法ならびに手術標本に癌がみられない場合の対処の方法などについても言及する。

WS-1-1-2

微小な癌の臨床病理学的特徴

¹博愛会相良病院 病理診断科、²博愛会相良病院 乳腺科

大井 恭代¹、相良 安昭²、金光 秀一²、四元 大輔²、雷 哲明²、相良 吉昭²

検診の普及と画像診断や検体採取の技術の進歩により、非触知微小乳癌が発見される機会が増えている。過剰診断・過剰治療が注目される中、微小な癌に対する適切な診断と治療の構築は喫緊の課題といえる。現状を把握する目的で、当院での微小な癌の臨床病理学的特徴を検討した。2011-2015年の5年間に当院にて根治術を行った乳癌2969例中、腫瘍の拡がり5mm以下の乳癌は30例 (DCIS26例、IDC2例、tubular ca.1例、ILC1例)であった。うち、低工コー病変に対する穿刺吸引細胞診で診断された症例が10例、CNBが2例、石灰化病変に対するSt-VABが16例、別病変の切除時に偶発的に発見された症例が2例であった。なお、St-VAB後の切除で遺残が見られなかった9例が含まれている。DCISはすべてER陽性で、NG1が18例、NG2が6例、NG3が2例であった。また、浸潤癌はすべて Luminal A like、NG1であった。20例に対しSLNBが実施され、全例pN0であり、現時点で再発はない。腫瘍の拡がり5mm以下では non-high grade DCISが80%(24/30)であり、LORIS試験等今後の知見次第では、腫瘍径5mm以下であれば非手術療法選択の可能性が考えられる。一方、同時期の腫瘍の拡がり6-10mmの乳癌は206例 (DCIS83例・浸潤癌123例)である。DCISはER陽性77例、ER陰性6例であり、NG1が56例、NG2が25例、NG3が2例であった。浸潤癌はpT1mi 2例、pT1a 16例、pT1b 102例であり、Luminal A like 100例、Luminal B like (HER2-) 11例、Luminal B like (HER2+) 2例、HER2 type 1例、triple negative 6例であった。6-10mm大の乳癌ではバイオロジーを確認しつつ慎重な対応が必要と考えられた。ただし、針生検でlow grade DCISと診断した症例に浸潤癌への up grade は見られず、これらの症例は active monitoring や内分泌療法単独に関する臨床研究の適格基準になると考えられた。微小病変に関するエビデンスは少なく、新たな治療法の適応も視野にいたる症例の蓄積が急務である。当院における臨床病理学的データをもとに微小な癌に対する新たなマネージメントの可能性について考察する。

WS-1-1-3

腫瘍非形成微細石灰化病変のみを示す乳癌病変のマネージメント

¹帝京大学 ちば総合医療センター 外科、

²ちば県民保健予防財団がん検診センター、

³ちば県民保健予防財団がん検診センター病理

宮澤 幸正¹、橋本 秀行²、佐塚 哲太郎¹、桑原 竹一郎³、首藤 潔彦¹、松尾 憲一¹、森 幹人¹、小杉 千弘¹、平野 敦史¹、廣島 幸彦¹、遠藤 悟史¹、菊地 祐太郎¹、柳橋 浩男¹、田中 邦哉¹、幸田 圭史¹

【はじめに】マンモグラフィ検診の導入、ステレオガイド下生検の普及に伴い、微細石灰化病変のみを示す乳癌に対応する機会が増えてきた。石灰化のみを示す術前生検でDCISの診断の乳癌であっても、術後病理診断で浸潤癌や微小浸潤癌の診断となる症例や、生検で病変が取り切れてしまい手術標本に病変が認められない場合もままある。今回我々は、術前生検でDCISの診断となった石灰化のみを示す乳癌の検討を行い、腫瘍非形成微細石灰化病変のみを示す乳癌病変のマネージメントに対する考察を行った。【対象】1998年～2015年に手術を施行した術前生検でDCISの診断となった腫瘍非形成微細石灰化病変のみを示す乳癌139例である。全例女性で平均年齢は53.6±9.6歳であった。【結果】術後病理診断でMicroinvasive ca.が6例(4.3%)、Invasive ca.が12例(8.6%)であり、12.9%が浸潤癌であった。石灰化の形態がAmorphous、Small round or Punctate のものでは浸潤癌はなかったが、Fine linear/branchingのもので28.6%、Pleomorphicのもので14.9%が浸潤癌であった。また分布では、Clusteredで6.4%、Linear/Segmentalで26.7%が浸潤癌であった。石灰化病変の分布の最大長を検討した結果、長さが増加するにつれ浸潤癌の割合が増加した。石灰化病変の数が10個以内のものすべてDCISであったが、10個を超える場合数が増加するにつれ浸潤癌の割合が増加した。また、139例中6例、4.3%に腋窩リンパ節転移を認めた。この6例中5例が、Pleomorphicあるいはlinearな石灰化を広範囲に認め、D-MRIで広範囲にsegmentalに造影されていた。また手術標本に病変が認められず、生検で病変が取りきれてしまった症例が11例(8.0%)認められた。これらはいずれもClustered Small round or Punctateで、ステレオガイド下マンモトーム生検で、石灰化が取りきれてしまっており、D-MRIにて造影される病変を認めなかった。【まとめ】1. 術前生検にてDCISの診断であっても、石灰化の形態がlinearあるいはPleomorphicのもの、分布がLinear/Segmentalで最大長の長いもの、数の多いもの、D-MRIで広範囲にsegmentalに造影されるものは浸潤癌の可能性があり、センチネルリンパ節生検等の浸潤癌を念頭においた治療が必要である。2.石灰化病変が、Clustered Small round or Punctateで、生検で石灰化が取りきれており、D-MRIにて造影される病変を認めない乳癌は手術を省略できる可能性がある。

WS-1-1-4

微小病変における超音波所見別細胞診及び針生検の有用性の検証

¹千葉労災病院 外科、²千葉労災病院 病理科

笠川 隆玄¹、藤森 俊彦¹、石井 奈津美¹、尾崎 大介²

画像診断の進歩に伴い微小病変の的確な診断の必要性が高まっている。今回微小病変に対する穿刺吸引細胞診(FNA)・コア針生検(CNB)・吸引式針生検(VAB)の有用性を検証し至適診断法の検討を行った。対象は2005年11月から2015年7月に当院で超音波ガイド下に検体採取が行われ、最終的に針生検あるいは切除標本で組織診断が確認されている1210例。このうち画像上乳管内病変を疑うものと腫瘍径1.0cm以下のものを微小病変とし、超音波所見は日本乳腺甲状腺超音波医学会編「乳房超音波診断ガイドライン」に基づいて分類した。細胞診・針生検診断とも最終診断に一致した「正常あるいは良性」または「悪性」と診断し得たものを「正診確定」とし、微小病変とその他と比較した。1210例中微小病変は474例(39.1%)で正診確定率は表の通りである。微小病変とその他の間に有意差がみられたのはFNAでは充実性腫瘍(p<0.001)・乳腺内低工コー域(p=0.025)、CNBで充実性腫瘍(p=0.042)・混合性腫瘍(p=0.028)、VABに有意差のあるものはなかった。また超音波所見ごとに比較すると全ての微小病変でFNA<CNB<VABと正診確定率の上昇が確認でき、特に嚢胞成分を有する腫瘍性病変と非腫瘍性病変にVABの優位性があると考えられた。一方VABを施行した微小病変164例中8例(4.9%)は正診確定に至っていない。その最終診断は全例乳管内中心の癌(DCIS:7例・IDC:1例)であり、うち4例(50%)はFNAで悪性の診断を得ていた。以上より微小病変においてもVAB及びCNBが有用な診断法であることが確認されたが、その限界も明らかになった。この特性を理解し画像診断及び細胞診を含めた総合的判断を行うことが肝要であると思われる。

各診断法の正診確定率

		腫瘍性病変			非腫瘍性病変			計	
		充実性	混合性	嚢胞性	乳管の内低工コー域	乳管内低工コー域	多発小嚢胞		構築の乱れ
FNA	微小病変	41.1% (79/192)	33.3% (5/15)	0.0% (0/3)	44.7% (17/38)	39.2% (52/133)	0.0% (0/10)	33.3% (2/6)	43.0% (143/332)
	その他	70.2% (273/390)	56.1% (23/41)	25.0% (1/4)	28.6% (2/7)	66.4% (31/55)	0.0% (0/2)	80.0% (4/5)	66.4% (326/491)
CNB	微小病変	96.0% (172/178)	81.3% (8/10)	100.0% (2/2)	91.7% (11/12)	89.6% (86/96)	80.0% (8/10)	100.0% (2/2)	92.4% (290/314)
	その他	99.0% (498/503)	91.3% (21/23)	100.0% (3/3)	50.0% (1/2)	91.3% (54/59)	100.0% (1/1)	100.0% (4/4)	97.7% (590/604)
VAB	微小病変	100.0% (54/54)	100.0% (6/6)	100.0% (2/2)	96.4% (27/28)	91.4% (53/58)	81.3% (9/11)	100.0% (4/4)	95.1% (156/164)
	その他	100.0% (39/39)	92.6% (29/31)	100.0% (4/4)	83.3% (5/6)	100.0% (32/32)	100.0% (2/2)	100.0% (4/4)	97.8% (131/134)

WS-1-1-5

Second-look USで検出困難な乳腺MRI-detected lesionに対するRVSの有効性

¹愛知医科大学 乳腺・内分泌外科、²愛知医科大学 放射線科

中野 正吾¹、手塚 理恵¹、藤井 公人¹、高阪 絢子¹、毛利 有佳子¹、
安藤 孝人¹、後藤 真奈美¹、今井 常夫¹、石口 恒男²

The aim of this study was to verify the utility of evaluating US-occult MRI-detected breast lesions with second-look US using Real-time Virtual Sonography (RVS), a system that coordinates US with MRI using an image fusion technique. Between July 2011 and May 2015, 53 consecutive patients who underwent second-look US to identify MRI-detected lesions on prone MRI were enrolled in this study. For MRI-detected lesions that were not identified using conventional B-mode (cB-mode), second-look US using RVS was performed after an additional supine MRI. In the 53 patients, 59 lesions were initially detected by prone MRI and followed by second-look US. Of the 59 lesions, 20 (34%) were identified with second-look US using cB-mode. Of the 39 (66%) cB-mode-occult lesions, 33 (85%) were detected with second-look US using RVS. The MRI morphology types of the 33 lesions were as follows: mass, 16; non-mass, 5; and focus, 12. US-guided biopsy or excisional biopsy demonstrated that of the 33 lesions, 8 (24%) were malignant and the remaining 25 (76%) were benign. A total of 53 (90%) MRI-detected lesions were sonographically identified by using both cB-mode and RVS. The remaining 6 US-occult lesions could be followed up under RVS after the enhancing area was marked on the breast surface by using RVS. Our results suggest that RVS is a useful modality on the sonographic detection of cB-mode-occult lesions in second-look US for MRI-detected breast lesions and may contribute to identifying cases in which MRI-guided biopsy is absolutely necessary. Herein we review the latest trends of second-look US for MRI-detected breast lesion, and also discuss our prospective multicenter cohort study (FUSION 01).

ワークショップ2

センチネルリンパ節生検：腋窩郭清省略の現状と展望

WS-2-2-1

センチネルリンパ節生検の条件であるcN0について考える

¹がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺外科、
²がん研究外有明病院 乳腺センター 乳腺内科、
³がん研究会がん研究所 病理部、⁴がん研究会有明病院 病理部、
⁵がん研究会有明病院 乳腺センター

荻谷 朗子¹、岩瀬 拓士¹、照屋 なつき¹、中島 絵里¹、片岡 明美¹、
 北川 大¹、坂井 成彦¹、森園 英智¹、宮城 由美¹、伊藤 良則²、
 大迫 智³、堀井 理絵⁴、秋山 太³、大野 真司⁵

【背景】センチネルリンパ節生検 (SN) の適応はcN0であるが、どのようにcN0と診断したかでSNの適応の幅は異なる。リンパ節の術前診断を触診だけで行い、硬いリンパ節が触れなかったらcN0と診断すればSNの適応は広くなる。一方リンパ節超音波を行い画像的に転移が疑われる所見があれば穿刺吸引細胞診 (FNA) まで施行しcN0と診断する場合はSNの適応は狭まる。Z-0011試験やIBCSG23-01試験の結果が出る前は、センチネルリンパ節 (SLN) 転移陽性であればSLNの転移の大きさや個数に関わらず全郭清を行っていた。両試験の結果から条件が揃えばSLNが転移陽性でも郭清省略が考慮されるようになった。FNAでcN1の診断になったらSN対象外で郭清となっていたところが、転移かどうか迷うようなリンパ節であればFNAで転移の有無を確認せずにcN0の診断でSNを行えば、SLNに転移が認められなくても郭清省略の対象となりうることになった。そうなる画像でcN0かcN1か迷う症例に対し術前にどこまで診断をつけておく必要があるかという疑問が生じた。リンパ節転移個数が同じでもcN0とcN1で予後が異なるようであれば、術前にcN0かcN1かを区別することは重要であり予後予測にも繋がる。【目的】cN0とcN1を術前に区別する意義を検討した。【対象と方法】対象は2004年から2006年にcN0でSNを施行し、SLN転移1個で郭清を行い郭清リンパ節には転移を認めなかった227症例 (cN0群) と、2003年から2006年にcN1の診断で手術先行とし、最初から郭清を行いリンパ節転移個数は1個であった72症例 (cN1群) とし、予後の検討を行った。観察期間中央値はcN0群119ヶ月、cN1群121ヶ月だった。SLNは2mm間隔スライスで、郭清リンパ節は最大一割面を評価した。【結果】結果は10年遠隔無病生存率がcN0群93.3%、cN1群89.9% (p=0.17)、10年生存率はcN0群93.9%、cN1群90.3% (p=0.47) で両群の予後に差は認められなかった。【結論】cN0とcN1ではリンパ節転移個数が同じでも予後に差はなく、リンパ節転移個数が1個程度と予想される症例では積極的にFNAを行ってcN0とcN1を区別する意義は低いと考えられた。現在SNを行う症例に限定し、1~2個の転移であれば郭清省略を考慮する考えがあるが、cN1でリンパ節転移個数が少ないと予想される症例でも術中にサンプリングを行い転移が1個である可能性が高いようであれば、cN0でSLN転移が1個の症例と同じように郭清省略を考慮することができるかもしれない。

WS-2-2-3

乳癌センチネルリンパ節生検における全身治療の役割

国立病院機構 四国がんセンター 乳腺科・化学療法科
 原 文聖

ACOSOG Z0011, IBCSG 23-01からセンチネルリンパ節 (SLN) に微小転移を認めても腋窩リンパ節覚醒の省略が可能であることが示され、2015年版乳がん診療ガイドラインでも推奨グレードBでこれを推奨している。これらの試験では、SLN外に13-33%のリンパ節転移を認めていたにもかかわらず、腋窩リンパ節郭清 (ALND) 省略で腋窩再発率は約1%と極めて良好であった。術後全身治療を行わなかったNSABP B-04ではALND省略により局所再発率が20%に認められた時代と比較すると格段に向上しており、全身治療効果の向上が大きく貢献していると考えられる。近年、乳癌薬物治療の進歩は著しく、初期治療においては乳癌微小転移の制御による生存期間の延長に大きく貢献してきた。薬物治療は全身治療とともに局所制御にも寄与している。Bouganinらは、53の術後補助療法ランダム化比較試験から、全身薬物治療により15~30%の局所再発が抑制できることを示した。またEBCTCGメタ解析の結果からタモキシフェンは53%、化学療法は30-47%の局所再発抑制が示されている。HER2陽性乳癌ではトラスツズマブの補助療法導入以降、局所再発率が有意に減少している。全身治療の局所に対する直接効果は、術前化学療法 (NAC) により明らかで、CTNeoBCブール解析の結果から腋窩リンパ節を含めたpCR率は13%に達し、特にトリプルネガティブ、HER2乳癌ではさらに高いpCR率が得られている。NAC後SLN生検の安全性を評価したACOSOG Z1071では治療前腋窩リンパ節転移陽性症例の腋窩pCR率は40%に達することが報告された。ただし、ACOSOGZ1071ではリンパ節転移陰性率が12.6%、同様のSENTINAでも14.2%と高く、現時点ではNAC前に腋窩リンパ節転移陽性症例にはSLN生検によるALND省略は勧められていない。現在米国では腋窩リンパ節転移陽性乳癌にNAC後SLNを行い、転移陽性症例に対しALNDを行う群と郭清省略する群を比較するALLIANCE A11202が行われており、この結果が待たれる。以上のように全身治療の進歩は局所コントロールを可能とし、Pungliaらが示した理論の如く、「極めて優れた全身治療は局所コントロールの役割を小さくすることが実証されつつある。

WS-2-2-2

センチネルリンパ節微小転移陽性で郭清省略された場合の放射線療法 ~所属リンパ節への照射は必要か?~

¹滋賀県立成人病センター 放射線治療科、
²京都大学 放射線腫瘍学・画像応用治療学

山内 智香子¹、吉村 通央²、平田 希美子²、平岡 真寛²

放射線療法における標準治療は外科療法や全身療法の変遷とともに変化している。特に近年では腋窩手術の大きな変化に伴い所属リンパ節領域への放射線照射の考えが大きく変わってきているが、センチネルリンパ節生検 (SN) の普及とそれによる腋窩郭清省略がその最も大きな要因である。従来、センチネルリンパ節 (SLN) 転移陽性例においては腋窩郭清が行われていたが、SLN転移陽性例における非SLN転移陽性例は約半数に過ぎず、腋窩リンパ節郭清が必要かどうかについては議論の対象となっている。特にACOSOG Z0011の結果が発表されて以来、腋窩リンパ節郭清省略の可能性について注目が集まっている。その場合の腋窩リンパ節郭清省略は基本的に術後放射線療法を施行することが前提となっているが、その一方で、所属リンパ節への微小転移の放射線照射を行うべきか、どのように行うべきかについてはまだ十分なエビデンスはない。ACOSOG Z0011では、温存乳房に対して接線照射が行われているが、照射野の上縁などについては規定はなく、照射野上縁を拡大したいわゆる'high axillary tangents' や、腋窩への線量増加をねらった'posterior axillary boost'、さらには鎖骨上リンパ節領域まで照射された症例があったと報告されている。SLN転移が微小転移かマクロ転移かの考慮も重要である。マクロ転移の場合では、適切な全身療法が施行される事が前提であっても腋窩や所属リンパ節領域への照射を考慮すべきと考えられる。一方、微小転移の場合に腋窩やその他所属リンパ節領域への照射を行うべきかどうかの明確なエビデンスはない。微小転移陽性で腋窩郭清省略された場合の治療成績については、IBCSG 23-01が参考になる。対象は腫瘍径5cmまでの乳癌に対してSNBを施行し、微小転移があった患者である。91%で乳房温存手術が行われ、97%で術後放射線治療が行われた。そのうち19%では腋窩にまったく照射されない術中照射であった。非郭清群の5年累積無病生存率は87.8%で郭清群と有意差を認めず、全生存率にも差がなかった。再発型式に関しては、非郭清群でも所属リンパ節再発は1%と低い。本発表では、腋窩郭清省略時の放射線治療について重要と思われる文献をレビューし、特に微小転移陽性時の対応に焦点をあて、私見も含めて検討する。

WS-2-2-4

センチネルリンパ節マクロ転移であっても外科的腋窩郭清は省略し放射線照射を行うべき

¹大船中央病院 乳腺センター、²大船中央病院 放射線治療室
 坂口 貴子¹、大淵 徹¹、小野 正人¹、畑山 純¹、雨宮 厚¹、
 佐貴 直子²、武田 篤也²

【背景と目的】Z0011, AMAROS trialなどの結果から、乳房温存療法においてはセンチネルリンパ節生検陽性例であっても適格基準に合致すれば腋窩リンパ節郭清を行うべきでないとのガイドラインもある。我々は1988年からcN0乳癌に対し、外科的腋窩郭清に代えて照射による腋窩制御を行ってきた。今回はセンチネルリンパ節転移陽性例を含めたcN0乳癌に対する非郭清+腋窩照射の有効性と安全性を検討した。【対象と方法】1988年-2015年5月の間に乳房温存術を施行したcT1-2N0乳癌2608例。術前全身療法なし、腋窩郭清なし。2001年より色素法によるセンチネルリンパ節生検 (SNB) を導入し、その有無・結果により3群に分けて治療成績を解析した。nx群: 腋窩手術を全く行わない (n=1594)。sn-群: SNBで陰性 (n=848)。sn+群: SNBで陽性であったが非郭清 (n=166)、マクロ転移: 68例、微小転移: 72例、転移径不明: 16例)。年齢中央値; nx: 49歳 (22-88歳), sn-: 54歳 (22-81歳), sn+: 53歳 (31-84歳)。腫瘍径中央値; nx: 2.2cm (0.1-5cm), sn-: 2.0cm (0.1-5cm), sn+: 2.0cm (0.6-4.5cm)。T1/T2; nx: 44/56%, sn-: 63/37%, sn+: 54/46%。照射は全乳房を含め50Gy/25Fr。全症例の83%は接線照射, 17%は鎖骨上窩を含めた3門照射を施行した。3門照射施行率; nx: 17%, sn-: 2.5%, sn+: 94%。【結果】観察期間中央値; nx: 122か月 (1-318), sn-: 55か月 (2-162), sn+: 59か月 (1-150)。腋窩再発 (5年累積%); nx: 77例 (2.7%), sn-: 4例 (0.6%), sn+: 0例 (0%)。鎖骨下・鎖骨上窩再発 (5年累積%); nx: 48例 (2.2%), sn-: 3例 (0.5%), sn+: 1例 (0.8%)。乳房内再発 (5年累積%); nx: 165例 (3.8%), sn-: 10例 (1.1%), sn+: 2例 (0.9%)。遠隔再発 (5年累積%); nx: 197例 (7.1%), sn-: 23例 (2.2%), sn+: 12例 (9.1%)。5年生存率; nx: 96.4%, sn-: 99.1%, sn+: 96.8%。副障害; 放射線肺臓炎 (症候性); nx: 26例 (1.7%), sn-: 18例 (2.3%), sn+: 4例 (2.4%)。器質性肺炎 (BOOP, 症候性); nx: 7例 (0.4%), sn-: 15例 (1.8%), sn+: 4例 (2.4%)。上肢浮腫; nx: 6例 (0.4%), sn-: 8例 (0.9%), sn+: 1例。肩関節硬縮, 腕神経叢障害 (一過性) はそれぞれ1例。【結論】cN0乳癌の乳房温存療法において、照射による腋窩制御は極めて有効かつ安全で、マクロ転移を含めSNB陽性であっても外科的腋窩郭清の必要性は認められない。さらに、原発腫瘍の情報と画像診断の進歩からセンチネルリンパ節生検の手法自体の省略も十分可能であろう。

WS-2-2-5

腋窩リンパ節転移陽性症例における術前化学療法後の超音波検査を用いたリンパ節転移の評価

三井記念病院 乳腺内分泌外科

太田 大介、西 常博、加藤 孝男、竹内 昌、辻 宗史、稲垣 麻美、福内 敦

目的：術前化学療法 (Primary Systemic Therapy: PST) 前にN1以上と診断された症例で、PST後のセンチネルリンパ節生検が妥当な手技であるかは、議論の余地がある。2013年の乳癌学会にて、PST後に組織学的に転移消失(n0)の診断が可能か否か、超音波検査(Ultrasound: US)を使用して検討したが、今回は症例を追加することができたため報告する。対象と方法：2009～2015年まで、N1以上の診断で、PST後に手術した69例を検討した。全例乳房内腫瘍に対しては針生検にて浸潤がんの診断。N1の診断はUSにて、患側の腋窩リンパ節での、リンパ門の消失、皮質の肥厚があった症例でfine needle aspirationが施行され悪性が証明されている、もしくは術後にリンパ節転移が残存していた症例を転移陽性と診断した。USはPST前後に施行した。結果：ER陽性細胞が10%以上の場合はER+、10%未満はER-/lowとした。ER+は45例、ER low/-は24例、HER2陽性は19例であった。細胞診で腋窩リンパ節陽性と診断されているのは45例、T4は7例。乳房内腫瘍に対する効果は、全体でpCRは9例(13.0%=9/69)、ER+では4例(8.9%=4/45)で、その内の2例がリンパ節転移は残存していた。ER low/-は5例(20.8%=5/24)。腋窩リンパ節に対するPSTの効果は、n0が29例(42.6%=29/69)、ER+では11例(24.4%=11/45)、ER low/-では18例(75.0%=18/24)であった。PST終了後にUSにおいて正常のリンパ節の形態に変化し、かつ乳房内腫瘍が画像所見でPR以上の効果を示した症例をclinical n0と仮定した。Clinical n0症例33例中22例にn0で、陰性適中率(negative predictive value: NPV)は66.7%で、正診率は73.9%であった。ER low/-の症例24例に限るとclinical n0症例15例中15例においてn0でNPV100%、正診率は87.5%であった。結論：症例を追加しても前回と同様の結果で、ER low/-ではUSでの腋窩リンパ節の所見と、乳がんのPSTの効果によって、n0を予測することは可能であり、安全にセンチネルリンパ節生検が行える可能性が示唆された。

WS-2-2-7

特別講演：

Can axillary ultrasound (AUS) replace sentinel lymph node biopsy (SLNB) for axillary staging

National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

Chiun-Sheng Huang

SLNB has replaced axillary lymph node dissection (ALND) for axillary staging in clinically node negative patients. AUS has been a useful tool in evaluating axilla lymph node status and is supposed to be more accurate than clinical examination. Axillary ultrasound (AUS) was first used to identify positive lymph nodes preoperatively, so that patients could undergo axillary lymph node dissection (ALND) directly and be spared from sentinel lymph node dissection (SLNB). However, for clinically node negative patients who have one or two sentinel lymph node metastases and will receive breast conserving surgery with conventionally whole-breast radiotherapy and systemic therapy, Z0011 study suggested ALND could be saved. It is unclear whether AUS positive patients should proceed to ALND or follow Z0011 approach. Nevertheless, when AUS is negative, the chance of having more than three positive nodes is low. Therefore, when AUS is negative, one can be more confident to follow Z0011 study to omit ALND after one or two positive nodes, and there is no need of intraoperative SLN examination. Or in case of mastectomy, one can plan immediate reconstruction following mastectomy, as radiation is probably not needed after surgery. Some studies suggest AUS may replace SLNB in decision-making of adjuvant therapy for early breast cancer. Randomized trials are being conducted in Europe and America to confirm whether SLNB can be waived in patients with a negative AUS.

WS-2-2-6

sn転移陽性時におけるARM(Axillary Reverse Mapping)を用いた腋窩縮小手術の可能性について

¹埼玉メディカルセンター 外科・プレストセンター、

²埼玉メディカルセンター 病理診断科、³埼玉メディカルセンター 薬剤科、

⁴埼玉メディカルセンター 看護科

櫻井 孝志¹、吉水 信就¹、中島 顕一郎¹、清水 健²、樋下田 香織³、臺 裕子³、清水 章子⁴

腋窩郭清による最大のDemeritは術後リンパ浮腫である。我々はSNB施行時におけるAxillary Reverse Mapping(以下ARM)が術後リンパ浮腫発症リスクの判別に有用であることを示してきた。さらにsn転移陽性時の腋窩郭清におけるARMを用いた上肢リンパ流温存という縮小手術の可能性について検討している。SNBに対するARM有用性のアップデート結果と共に報告する。

2009年より2015年6月までにSNBを行った839人867腋窩に対してARMを施行。年齢の中央値は56歳(23-90)、BMIの平均値は22.5(14.9-45.7)、病期0；138腋窩、1；412、2A；247、2B；42、3A；4、3B；25。であった。リンパ節転移状況はn=0；741腋窩、1a；99、1β；20。上肢からリンパ流が流入するリンパ節(以下上肢リンパ節)の同定は、353例(40.7%)で可能であり、SNと上肢リンパ節の一致は、221例(25.5%)であった。また48例(5.5%)では、SNに連なるリンパ節が上肢リンパ節であった。SNBのみで手術終了した762腋窩において術後リンパ浮腫を5例に認めたと、いずれもSNと上肢リンパ節一致例であり、統計学的に有意であった。

sn転移陽性にて腋窩郭清を追加施行した105例において検討した。年齢の中央値は53歳(29-85)、BMIの平均値は22.5(14.9-45.7)、病期0；1例、1；34、2A；45、2B；15、3A；3、3B；7。術前化学療法施行例は10例あった。リンパ節転移状況はn=1個；67例、2；16、3；3、4以上；19。であった。上肢リンパ流の同定は99/105例(94.3%)で可能であり、上肢リンパ流の本数は1本；67例、2；24、3；5、4；3。であった。上肢リンパ流の走行位置は腋窩静脈周囲；42本(29.6%)、腋窩静脈と肋間上腕神経の間；27(19%)、第(2)肋間上腕神経周囲；73(51.4%)であった。解剖学的郭清範囲外の上肢リンパ流19本(19%)は温存可能であった。上肢リンパ節に転移を認めた症例は、SNと同一が31例(75.6%)であったが、SNと不一致例も10例認められ、これらはいずれもn=4個以上の転移症例であった。sn転移陽性時においてARMを用いた縮小手術を安全に施行するためには、より正確な術前腋窩転移状況の評価や、術中sn転移巣の大きさなどを加味した検討が必要と思われる。

ワークショップ3

命にかかわらない乳癌をいかに見極められるか

WS-2-3-01

基調講演：
がんの早期診断と Overdiagnosis

国立がん研究センター 社会と健康研究センター 検診研究部
齋藤 博

過剰診断がんは症状を発現するまで進行せず、検診を受けない限り診断されることもないがんを主に検診を契機に診断してしまうことである。こういったがんは症状がないため、臨床診断では基本的に発生しない。過剰診断はどのような検診でも多かれ少なかれ発生し、検診に共通の問題であるが、その候補となる発育の遅いがんや潜在がんの割合が大きいがんでは時に非常に大きな問題となる。乳がんにおいては最近、検診での早期発見による早期がん罹患率の上昇に浸潤がんの減少があまり伴っていないことなどから過剰診断が多いという指摘があり、その報告値は約10-50%と多様である。しかし、観察研究に基づく過剰診断割合の推定には多くのバイアスが介在し、真の値は不明である。また、過剰診断が割合が評価可能なランダム化比較試験においてメスクリーニングの反復や、観察期間の短いことの影響で過剰診断の過大評価につながるなどから正確に推定することは容易ではない。正確な過剰診断割合を推定することは今後の研究課題といえる。過剰診断への対応は、その候補となる病変群のentityを明らかにすることで、そういった病変を治療せずに経過観察をすることが幾つかのがんで行われている。しかしがんという診断名を抱えながら経過観察することは患者に大きな負担を強いるものでもある。いわゆるDCISから「がん」を外した名称の必要性も示唆されている。以上のように、過剰診断に関する研究は乳がんはもちろん、どのがんにおいてもその重要性は明らかである。判別できない現状で過剰診断を抑制するには、まずエビデンスの確立していない検診方法を導入しないこと、つまり過剰診断の予防のためにはまず「科学的根拠のない検診を予防する」である。そうした方法の導入は、感度の向上はあっても利益にはつながらず、主に過剰診断を増幅させる方向に働く可能性があるからである。今後は早期発見のために検診の感度の向上だけを指すのではなく不利益を最小化し、利益/不利益バランスで定義される検診の価値(value)の向上を目指す視点が必要であろう。ある程度を越えると感度を高めたり、検診の精度を強化することが却って検診の価値を低めることが指摘されている。微小な早期がんの発見から検診の真の価値の追求へ目標を変更すべき時期に来ているものと考えられる。

WS-2-3-03

特別講演：
DCIS is this a "Cancer"; Challenging the Current Standards

Dr. Abdul Mohsen and Sultana Al-Tuwaijri Distinguished Chair in Surgical Oncology/Associate Professor of Surgery Harvard Medical School
Medical Director of the International Oncology Programs Dana Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital, USA
Mehra Golshan

Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a breast lesion defined as a proliferation of monoclonal epithelial cells in breast ducts without evidence of invasion in the basement membranes. Because the prevalence of breast cancer screening has increased, early detection has contributed to a dramatic increase in the incidence of DCIS, which has risen from 5.83 per 100 000 women in 1973 to 35.54 per 100 000 women in 2011. Assuming constant incidence and survival rates, it is estimated that by 2020, more than 1 million women living in the United States will have a diagnosis of DCIS. Ductal carcinoma in situ displays a wide spectrum of histological diversity along a continuum, ranging from very well to very poorly differentiated, and nuclear grade has accurately conveyed this diversity. Approximately 25% to 50% of DCIS cases will likely progress to invasive ductal carcinoma. Ozanne et al established a simulation model to predict the progression rate of DCIS to clinically significant invasive breast cancer. Ozanne et al estimated that the rate of progression from DCIS to invasive cancer across a 10-year period is 60% for high-grade DCIS (for patients younger than 45 years with lesions larger than 1 cm) and 16% for low-grade DCIS (for patients older than 45 years with lesions larger than 2.5 cm). After local therapy for DCIS, nuclear grade was a proven predictive factor of ipsilateral breast cancer recurrence in a randomized clinical trial and meta-analysis. An optimal strategy for DCIS management would be based on individual risk factors that predict subsequent invasive ductal carcinoma to avoid overtreatment. Although surgical management usually with radiation therapy is the current standard of care for all grades of DCIS, to our knowledge, the survival benefit of surgical resection and/or radiation has not been examined. Therefore, we investigated the survival benefit conferred by surgical treatment and radiation in patients with DCIS using survival data in the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. We hypothesized that breast cancer-specific survival (BCSS) for patients with low-grade DCIS is independent from surgical treatment at the time of diagnosis.

WS-2-3-02

命にかかわらない乳癌は見極められない

平鹿総合病院 乳腺外科
島田 友幸

「命にかかわらない乳癌」を見極める方法として、画像所見、病理所見、遺伝子プロファイル等が挙げられる。また、経時変化を捉えることが可能な場合は、その変化も重要な情報である。今後、情報が蓄積されれば、「進行しない」、「転移しない」、「進行速度が極めて遅い」疾患群の同定が可能となるかもしれない。しかしながら、一部の非浸潤癌を除いて、多くの乳癌は、速度の違いはあれ進行する。なぜなら、「癌」はそのように定義される疾患である。(1) 有症状の場合症状を有する乳癌であっても、患者の余命によっては、「命にかかわらない乳癌」も少なくない。ただし、この場合は、個々の症例に対して適切な対応を決める以外なく、日常診療として普通に行われていることである。症状がある以上、その中で「命にかかわらない乳癌」を見極める意義はそれほど高くはない。(2) 無症状(検診発見)の場合2つの検診RCT (Malmo, Canada)の長期フォローから、検診発見癌の約20-30%に過剰診断があると考えられる。年齢上限を設定せずに対策型検診を行っている日本においては、より多くの過剰診断を生じている可能性がある。検診の過剰診断は、間違いなく「命にかかわらない乳癌」である。しかしながら、現時点では、検診発見癌が過剰診断にあたるかどうかを判断する方法は無く、前述したように、仮にそれを見極める方法が確立されたとしても、その人の余命を予測できないければ、正確に過剰診断か否かを判断することはできない。【結語】「命にかかわらない乳癌」の見極めが特に重要になるのは、検診発見された場合である。それを正確に同定するためには、発見癌により乳癌死するまでの時間と、患者の余命という2つの情報が必要であるが、いずれも正確に求める事はできない。したがって、少なくとも現時点、近い将来においては、検診発見癌の中で「命にかかわらない乳癌」を分類することは極めて難しい。また、仮にそれができたとしても、患者への心理的影響等、不利益は少なくない。一方で、乳癌検診はすでに広く行われている。今まで、早期発見早期治療のスローガンの元に、検診の利益ばかりを強調した啓発活動が行われてきたが、今後は、過剰診断という不利益についても十分情報提供し、それでも希望する人に受けていただく必要がある。また、少なくとも対策型検診には年齢上限を設定すべきである。

WS-2-3-04

特別講演：
甲状腺微小乳頭癌における Risk-adapted management : Active surveillanceの適応選択

日本医科大学 内分泌外科
杉谷 巖

甲状腺乳頭癌には生涯にわたり生命に影響しないものが多く含まれることは、ラテント癌と臨床癌の頻度に100倍以上の差があること、先進諸国における甲状腺癌罹患率の上昇が死亡数減少につながっていないことなどから広く知られるようになった。癌診療の大原則とされた「早期発見・早期治療」という金科玉条は診断技術の進歩により、overdiagnosis & overtreatmentという新たな問題を産み出しており、韓国では“thyroid cancer epidemic”として社会問題にまで発展している。最大径1cm以下の微小乳頭癌(PMC)のうち明らかな浸潤・転移のない症例について、非手術経過観察を行う前向き臨床試験は日本の2つの病院(隈病院、がん研病院)において1990年代に開始された。これまでに両病院でおよそ2,000例のPMCの経過観察結果が蓄積されているが、腫瘍径が3mm以上増大するのは5~7%、リンパ節転移が出現するものは1%程度に過ぎず、遠隔転移や癌死を来した症例はない。このことから無症候性PMCに対する非手術経過観察は2010年、「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」において世界で初めて治療選択肢のひとつとして容認された。一方で転移や浸潤が臨床的に明らかなPMCの中には予後不良なものがあり、これらは絶対的手術適応であると明記されている。わが国からのエビデンス発信を受けて、米国甲状腺学会のガイドラインも2015年秋の改訂において、超低危険度のPMCの場合、active surveillance (AS) も考慮しうるとの記載がなされた。医療全般においてrisk-adapted management が重視されるなかで、超低危険度癌に対するASは世界的に標準治療として認められていく途上にあると考えられるが、解決すべき課題も多く残されている。進行する症例を予測する方法の開発、手術と比較しての医療コストやQOLの検討などは医学研究面での課題である。また、informed decisionの方法についての指針提示、誰が説明し誰が経過を見るかについてのコンセンサス形成などの社会医学的活動も必要となる。さらには超低危険度癌を見つけない、診断しないことについての基準を検診医、診断医と共有することも重要である。個々の患者の期待にそった診療を提供できるために、新しい体制整備が求められている。

WS-2-3-05

検診発見乳癌の生物学的特徴：乳癌登録データより205,544例の検討

¹岡山大学病院 乳腺・内分泌外科、²東京大学 医療品質評価学講座、
³東海大学医学部外科学系 乳腺・内分泌外科、
⁴宮城県立がんセンター 乳腺外科、⁵北九州市立医療センター 乳腺外科、
⁶日本乳癌学会登録委員会、⁷岡山大学病院 緩和支援医療科、
⁸国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、⁹昭和大学病院 乳腺外科
 岩本 高行¹、隈丸 拓²、宮田 裕章²、友滝 愛²、新倉 直樹^{3,6}、
 河合 賢朗⁴、阿南 敬生⁵、林 直輝⁶、増田 しのぶ⁶、津川 浩一郎⁶、
 青儀 健二郎⁶、石田 孝宣⁶、増岡 秀次⁶、松岡 順治⁷、土井原 博義¹、
 木下 貴之⁸、中村 清吾⁹、徳田 裕^{3,6}

背景：近年、本邦においても受診率が向上しつつあるマンモグラフィ検診による乳癌予後の改善効果は限定的であるとする海外からの報告がいくつかあった。その原因の一つに検診発見乳癌の生物学的特徴の関与が推測されているが、検診と自己発見乳癌の生物学的相違に関する報告は少ない。方法：2004年1月から2011年12月までの間に、全国から登録された乳癌登録データを用いた。検診発見と自己発見乳癌の臨床病理学的な相違、年次推移ならびに年齢分布に対する検討を行った。結果：研究期間内に登録された205,544例について検討を行った。31.8% (65,358例 / 205,544例)は検診発見であった。検診発見の乳癌は自己発見の乳癌に比べて一般的に予後良好とされる因子を有しているものが多かった(非浸潤性乳管癌：DCIS 検診発見 19.8% vs 自己発見 4.1%、リンパ節転移陰性 77.0% vs 61.6%、エストロゲン受容体陽性：ER + 82.0% vs 72.9%)。それらはすべて統計学的に有意差を認めた(p-value < .001)。年次推移の検討では、全体に対する検診発見の割合は2004年には21.7%であったが、2011年には37.1%まで増加した。全DCISのうち2004年には41.5%が検診発見であったが、2011年には66.0%まで増加した。また、同期間にER+乳癌も23.2%から39.7%に増加した。年齢分布においては、発見契機の特徴は認められなかったが、DCISやER+など予後良好な因子を有するものは二峰性の年齢分布をもち、頻度の高い方のピークは40歳代であった。ER陰性(-)やHuman epidermal growth factor 2(HER2)+などの予後不良因子を有するものは単峰性の年齢分布をもち、ピークはおおよそ60歳であった。結論：検診発見乳癌では自己発見と比較して予後良好な生物学的特徴を有していた。また、予後良好な特性を有する乳癌は40歳代に偏在していた。今後は、予後情報などのさらなる検討の上、本邦独自の生物学的ならびに疫学的特性を考慮した乳癌検診の推奨の再検討ならびに社会的啓蒙が必要であると示唆された。

WS-2-3-07

疫学的見地から見た高精度乳がん検診の過剰診断一なにをどれだけ見つけすぎるのか？

たけべ乳腺外科クリニック

武部 晃司、新井 貴士、安毛 直美、松本 昌子、兼近 典子、
 綾野 はるな

【はじめに】最近では乳がん検診の過剰診断の問題がが欧米各国から提起されている。日本ではJ-STARTの中間報告が出され超音波検査を上乗せすることの有用性が発表された。果たして超音波を上乗せした場合どのような過剰診断が予想されるのか、当院の検診データと当県の乳がん登録を比較検討し報告する。【対象と方法】当院では2005年より対策型乳がん検診にMMG・超音波同時併用法を用い、2014年までに延べ35353人の検診を行った。それで発見された無自覚乳がんを検診した。対象に当県での乳がん登録患者を比較検討した。当県では2001年より県下の病院の協力により手術患者をほぼ100%網羅する乳がん登録を実施してきた。2012年と2013年はほぼ600例の乳がん登録がなされた。それは2001年と比較して全体では80%の増加、DCISでは3.7倍の増加を認めた。【結果】当院での対策型検診での無自覚乳がん発見率は0.61%である。ちなみに陽性反応の中心度は11.1%と良好な成績であった。発見乳がんの内訳はDCISが53%と半数以上を占め、DCISの分類ではVanNuy1、2のlow gradeが76%、VanNuy3のhigh gradeが18%、その他が5%であった。浸潤癌は1cm以下のluminal A typeが17%、それ以外のluminal AとB typeが19%、non-luminal typeが5%、その他が6%であった。当院の高精度乳がん検診を全県下受診率100%で行ったと仮定すると、1年間でDCISが860人、1cm以下のluminal A typeが276人、それ以外のluminal AとB typeが320人、non luminal typeが95人発見されることになる。一方2013年の県下の乳がん手術数はDCISが130例、1cm以下のluminal A typeが112人、それ以外のluminal AとB typeが286人、non luminal typeが70人であった。そこでその無自覚受診者が県下から抽出された偏りのない集団であると仮定してその2群を比較すると、DCISが6.6倍、1cm以下のluminal A typeが2.9倍、それ以外のluminal AとB typeが1.1倍、non-luminal typeが1.2倍であり前者2つの乖離が著しい。年齢別の検討を加えると高齢者のlow grade DCIS、1cm以下のluminal A typeでの乖離が特に目立った。【結論】高精度のMMG同時併用超音波検査を用いた場合多くのDCISと1cm以下のluminal A typeは過剰に検出していると考えられた。特に高齢者に於いてその傾向が強い。高精度乳がん検診を行なう場合、この点をよく踏まえて精査基準を作成することが肝要である。

WS-2-3-06

低リスクDCISに対する低侵襲（非切除）治療

¹新潟県立がんセンター新潟病院 乳腺外科、
²国立病院機構大阪医療センター 乳腺外科、
³群馬県立がんセンター 乳腺科、⁴埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科、
⁵福島県立医科大学 腫瘍内科学、⁶岡山大学病院 乳腺内分泌外科、
⁷国立病院機構四国がんセンター 乳腺科・化学療法科、
⁸国立がん研究センター東病院 乳腺外科、
⁹国立がん研究センター 研究支援センター、
¹⁰愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部
 神林 智寿子¹、増田 慎三²、藤澤 知巳³、井上 賢一⁴、佐治 重衡⁵、
 枝園 忠彦⁶、原文 堅⁷、北條 隆⁸、北原 英晃⁹、江場 淳子⁹、
 福田 治彦⁹、岩田 広治¹⁰

【背景】

非浸潤性乳管癌 (DCIS) は極めて予後良好である。しかし浸潤癌に準じて手術や放射線治療などが行われているのが現状である。手術による乳房変形や喪失感、放射線治療による乳房再建への影響などは患者の不利益である。当初生検で良性と診断され無治療となった患者の病理標本を後ろ向きに再検討し、最初の診断がDCISと変更された患者の臨床経過を観察すると、浸潤癌に移行するDCISは14-53%に過ぎないと報告された (Breast Cancer Res Treat 2006)。さらに2015年のASCO年会において、米国SEERのデータベースのコーホート研究から、手術を受けた患者と何らかの理由で手術をしなかった患者との比較がなされ、核グレード1のDCISの10年乳癌特異的生存割合は手術あり98.8%、手術なし98.6%で差がないと報告された。これらの結果からDCISには無治療でも浸潤癌にならず経過する集団があることが示唆されるが、現時点ではそれを同定することはできない。そのためJCOG乳がんグループでは過去の報告に基づいて低リスクDCISを定義し、この集団に対する低侵襲（非切除）治療法の前向きな検証が必要と考えた。【非切除治療】低リスクDCISに対する非切除治療としては、無治療、乳房放射線治療単独、内分泌療法単独などがある。しかし無治療では、混在し得る浸潤癌に対して治療開始の遅れが懸念されること、乳房放射線治療のみでは乳房再建を必要とした際に支障をきたすことなどから、我々は非切除+内分泌療法 (タモキシフェン5年間内服) を試験治療として選択し、その有用性に関する非ランダム化検証試験を計画した。今回の発表ではJCOG試験の概要を中心に海外の非切除試験などを紹介したい。

JCOG試験シエマ



Primary endpoint: 5年累積同側乳房内浸潤癌発生割合

WS-2-3-08

基調講演：乳腺における「過剰診断」

がん研究会 がん研究所 病理部

秋山 太

最近、癌の領域に限らず「過剰診断」が世界的に話題となっている。「過剰診断」とは、不必要な診断によって不必要な治療が行われるとき、その診断は患者にとって害となり得る過剰な診断ではないかという考えである。さらに、与えられた診断そのものが有用性よりも害をもちうる場合、その診断も「過剰診断」であると解釈すると、良性病変を悪性と誤診することを病理の世界では過剰診断と称するが、このこともいわゆる「過剰診断」に包括されると考えられる。わが国でも議論され始めている乳腺における「過剰診断」は、不必要な診断によって不必要な治療が行われるときに生じる「過剰診断」、すなわち生命予後に影響を及ぼさない乳癌を診断・治療することである。「過剰診断」を防止するためには、生命予後に影響を及ぼさない乳癌をいかに見極めかが重要となる。この見極めは、癌側と宿主側の両方の因子を考慮しなければならぬ。宿主の年齢や健康状態によっては浸潤癌を含むいかなる癌も「過剰診断」の対象となり得ると考えられる。宿主がこの癌がなければあと何年生存できるのか、この癌はあと何年で宿主を死亡させるのかということは不明であり、生命予後に影響を及ぼさない乳癌の見極めは極めて困難であると思われる。とは言うものの、非浸潤性乳管癌 (DCIS) の中には生命予後に影響を及ぼさない乳癌の候補が含まれると考えられている。DCISを過剰に診断しないためには、画像診断の適応、生検の適応、病理診断の診断基準を考え直す必要がある。DCISとはいえ乳癌との診断で治療を行わないというは受け入れ難いことである。DCISの治療の適応を考え直すことは現実的ではない。上皮内癌が、組織分類上設定されていない臓器が複数存在する。これらの臓器では、上皮内新生物と称され2～3段階のカテゴリーに分類され、最も高いカテゴリーに上皮内癌が含まれる。乳腺でもTavassoliがDuctal intraepithelial neoplasia (DIN) という概念を提唱した。DINは大きくは3段階に分類されるがそのすべてにDCISが含まれており、DCISの多様性や難しさを物語っていると思われる。提唱当時はDINの概念は受け入れられなかったが、「過剰診断」が話題となっている現在においては、針生検での乳管内病変のカテゴリー分類による病理診断報告様式は再考の価値があるかもしれない。

WS-2-3-09

非浸潤癌の病理学的悪性度

¹防衛医科大学校 病態病理学、²自衛隊中央病院 外科、

³防衛医科大学校病院 乳腺外科、

⁴国立がん研究センター中央病院 病理・臨床検査科、

⁵国立がん研究センター中央病院 乳腺外科

津田 均¹、桂田 由佳¹、山岸 陽二²、守屋 智之³、山崎 民大³、
山本 順司³、吉田 正行⁴、木下 真之⁵

非浸潤性乳管癌 (DCIS) は非浸潤性小葉癌 (もしくは小葉腫瘍) とともに浸潤癌の前駆病変であることが示されており、生命予後良好で治療として外科切除が行われる。非浸潤癌は組織形態が多様で、DCISは組織型から面泡型、篩状型、乳頭型、低乳頭型、充実型、充実乳頭型などに亜分類される。一方で1997年のconsensus conferenceによる核グレード (NG) 分類もあり、面泡型、NG3のDCISは増殖性が高く、浸潤癌に進展しやすいことが示されている。DCIS乳房温存例の局所再発リスク評価において、NG、面泡型壊死、腫瘍径、切除断端からの距離、年齢の各々を点数化して加算するUSC/VNPI (University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index) スコアの有用性が海外で示されている。局所再発リスク予測の他にも、非浸潤癌の診断上課題として、対側乳房の同時性・異時性乳癌発生リスクや、針生検にて非浸潤癌と過少診断されやすい浸潤癌症例を、病理所見、分子変化、画像等と組合せて予測できれば有用と考えられる。近年は非切除が許容されるような非浸潤癌を病理組織学的基準で選び、経過や薬物療法の効果を見る試験も始まっており、今後、非浸潤癌の悪性度評価の重要性は増していくものと考えられる。

WS-2-3-10

ステレオガイド下吸引式乳房組織生検で悪性とされなかった非触知石灰化病変の長期予後

¹がん研究会 がん研究所 病理部、²がん研有明病院 乳腺センター、

³がん研有明病院 病理部、⁴がん研有明病院 画像診断部

米倉 利香^{1,2}、堀井 理絵^{1,3}、大迫 智^{1,3}、五味 直哉⁴、岩瀬 拓士²、

大野 真司²、秋山 太^{1,3}

【はじめに】

乳房の非触知石灰化病変はDCISの重要な発見契機で、一般にステレオガイド下吸引式乳房組織生検 (stereotactic vacuum assisted biopsy; sVAB) が施行されているが、その病理診断には困難を伴うことがある。sVABで悪性と診断されなかった病変の長期予後を調査し、特に鑑別困難の実態を明らかにすることを目的に検討を行った。

【対象と方法】

2006-2007年、当院では615の非触知石灰化病変に対してsVABが施行された。sVABの針生検判定区分の内訳は、正常あるいは良性が372病変 (60.5%)、鑑別困難が40病変 (6.5%)、悪性の疑いが1病変 (0.2%)、悪性が202病変 (32.8%)であった。悪性と診断されなかった413病変 (67.2%) を対象に生検後の経過を調査し、生検部位に乳癌が診断された症例の病理組織学的検討を行った。

【結果】

正常あるいは良性372病変; 13病変で再組織診が施行され、5病変 (1.3%) が乳癌 (うち2病変は浸潤癌) と診断された。乳癌診断までの期間は中央値で55カ月であった。診断契機は、4病変がUS異常、1病変は乳頭部びらん出現で、いずれも石灰化に変化は認められなかった。4病変は手術標本で石灰化が癌巣内に認められた。

鑑別困難40病変; 18病変で再組織診が施行され、10病変 (25%) が乳癌 (うち1病変は浸潤癌) と診断された。乳癌診断までの期間は中央値で4カ月であった。診断契機は、病理診断あるいは画像所見でより悪性が疑われたことであった。6病変は手術標本または再生検で核異型スコアが1のDCISで、sVABはどちらかという悪性を考える鑑別困難であった。3病変は手術標本で面泡型の乳管内癌巣を含むDCISで、sVABでは乳管内に壊死を疑ったが採取された病変量が少ないが異型がやや弱いため鑑別困難であった。1病変は手術標本では核異型スコアが2のDCISであった。

20病変は再生検なく経過観察されており、中央値で7.5年が経過したが、画像検査で変化はない。なお、2病変は当院での経過観察はなかった。

悪性の疑い1病変: カテゴリー5の石灰化病変で、生検後直ちに外科的生検でDCISと診断された。

【結論】

sVABで正常あるいは良性と判定された病変の長期予後は良好であった。鑑別困難と判定された病変には、短期で再生検され悪性と診断される病変と長期にわたり再生検が行われていない病変が含まれている。これらは針生検の組織像と画像所見により方針が決められているが、幅広い鑑別困難病変の対処方針の明瞭化が望まれる。

WS-2-3-11

経過観察後に癌と判明した石灰化症例の考察

岩手県立中央病院 乳腺・内分泌外科

宇佐美 伸、渡辺 道雄、梅邑 明子、佐藤 未来、大貫 幸二

【背景と目的】過剰診断は、罹患した患者の年齢や健康状態が大きく関与するため、病変の悪性度や進行度のみで単純化し定義することは難しい。しかし低異型非浸潤性乳管癌 (DCIS) はその有力候補筆頭であり、臨床的にはマンモグラフィ上の石灰化の扱いが問題となる。当科ではカテゴリー3の石灰化に対しては超音波検査 (US) を行い、明らかな所見がない症例は経過観察を行う方針としている。その成績を明らかにし考察する。【対象と方法】(I) 2011~2013年に岩手県対がん協会と岩手県予防医学協会の乳がん検診にて石灰化カテゴリー3の判定で要精査となり当院を受診した52例の転帰について検討した。(II) 当院で2005~2014年に施行した初発乳癌手術1,530例中、石灰化を経過観察し(4カ月以上)、その後癌と判明した38例 (2.5%) の臨床病理学的特徴と予後を検討した。【結果】(I) 52例中9例 (17%) の癌が判明した。うち4例 (8%) は初診時USで腫瘍等の所見があり診断されていた。経過観察後に癌と判明したのは5例 (10%) で診断までの経過観察期間は中央値24(6~38)カ月であった。初診時USにて真の所見かどうか判断に迷う繊細なものも含めて全く所見なしとされたものは32例あり、このうち癌は24カ月後に診断された1例のみ (DCIS) であった。(II) では、癌診断までの経過観察期間は中央値21(4~79)カ月。最終診断は非浸潤癌: 18例 (47%), T1a: 9例, T1b: 5例, T1c: 6例であった。2例でリンパ節転移を認めた。ホルモン受容体陽性は34例 (89%), histological grade (HG) IIIの浸潤癌は認めなかった。予後は追跡期間中央値49(13~125)カ月時点で、他病死1例、温存乳房内再発を3例認めたが、乳癌死亡、遠隔転移再発は認めない。【考察】(I) 検診ベースの検討では、経過観察例のうち10%に癌が判明したが、両協会の検診は基本的に比較読影を行っており、その結果要精査とされた石灰化が対象となっているデータであることに注意したい。(II) 石灰化を経過観察することは、早期にステレオガイド下生検を行った場合と比較して、腋窩郭清や術後薬物療法に関して治療負担が大きくなるharmは否定できない。また、USの精度を高めることにより、これらのharmをより小さくできる可能性がある。しかし、多数がホルモン受容体陽性でHGII以下の比較的おとなしい乳癌であった。追跡期間が4年程度と十分ではないものの、乳癌死亡、遠隔転移例はなく、精度の高いUSを施行して所見のない石灰化病変を経過観察することは許容できると考えられた。

WS-2-3-12

マンモトーム生検における精度管理 (過形性病変の検討から)

¹公益財団法人 星総合病院 外科、

²太田総合病院附属太田西の内病院 外科、

³福島県立医科大学 病理学講座、⁴いがらし内外科クリニック

松崎 正實¹、山田 睦夫²、片方 直人¹、長塚 美樹¹、佐久間 威之¹、

村上 祐子¹、渡辺 文明¹、野水 整¹、橋本 優子³、二瓶 光博⁴

当院におけるマンモトーム生検 (MMT) の陽性反応的中度は、約20%程度であり、それを高めるための精度管理が必要と考えている。【目的】第19回の本学会総会 (仙台) において、マンモトーム生検診断ADH症例には、早期に乳癌に移行する症例がある一方長期経過観察 (無変化) 例が存在することを発表した。今回それら症例にUDH、FEAを含む乳管過形成病変を加えてそれらの石灰化病変を検討し乳癌移行例と経過観察例との石灰化に差異がないか検討した。【対象】2001年~2014年 MMT施行例761例、その内病理学的に良悪性境界病変とされるADH (33例)、UDH (27例)、FEA (4例) と診断された64例である。これらを石灰化の分布、形状、一定範囲内における (直径2 cm以内 = 一円玉大) 石灰化の数において検討した。【結果】1: (乳癌移行例/全例) = ADH群 (15/33), UDH群 (3/27), FEA群 (0/4)。2: (乳癌移行例/集簇石灰化例) = ADH群 (10/26), UDH群 (1/23), FEA群 (0/3)。3: (乳癌移行例/区域性石灰化例) = ADH群 (5/7), UDH群 (2/4), FEA群 (0/1)。4: (乳癌移行例/微小円形石灰化例) = ADH群 (2/12), UDH群 (0/14), FEA群 (0/1)。5: (乳癌移行例/淡い石灰化例) = ADH群 (4/8), UDH群 (1/7), FEA群 (0/2)。6: (乳癌移行例/多形性石灰化例) = ADH群 (10/13), UDH群 (2/6), FEA群 (0/1)。7: (乳癌移行例/直径2 cm円内石灰化の数12個以下) = ADH群 (0/14), UDH群 (0/19), FEA群 (0/2)。【結論】微小円形石灰化と淡い石灰化において、直径2 cm以内に石灰化の数が、12個以下であった場合 (癒合石灰化がある場合を除く) には、全例経過観察例であった。分布、形状別には、乳癌移行例と経過観察例を明確に分別できなかった。【考察】MMGで2次精査の対象となっているカテゴリー3の石灰化症例のうち、まばらに集簇する (直径2 cm以内に12個以下) 微小円形あるいは淡い石灰化症例は、今後MMTを施行せずとも経過観察できる可能性が示唆された。当院のマンモトーム症例で最も多いmastopathyと診断される症例でも同じ方法が成り立つかどうか目下計測中である。

ワークショップ4

乳癌個別化診断への多様なアプローチ

WS-2-4-1

がん細胞間相互作用と intra-tumor heterogeneity

慶應義塾大学 医学部 先端医学研究所 遺伝子制御研究部門
有馬 好美

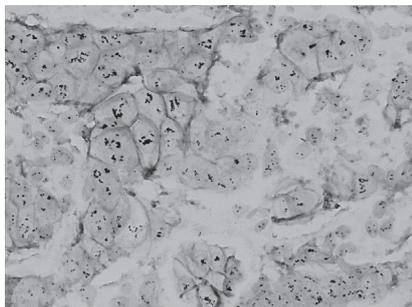
持続的な細胞増殖と細胞死に対する抵抗性などの特徴に加えて、intra-tumor heterogeneity (腫瘍内の不均一性) は、がんの悪性度を決定づける主な要因として認識されるようになった。最近の研究では、ゲノムの多様性と、エピジェネティックな変化、細胞の分化階層の乗算によって不均一性が確立されることが示されている。同一腫瘍内において、異なる性質を持つがん細胞は互いに協調し合い、がんの増進および治療抵抗性を引き起こすと考えられている。私たちは、がん細胞の相互作用に起因するがんの増悪メカニズムを解析するために、まず、2種類の異なるトリプルネガティブ乳がん細胞株を混合してマウスに同所移植し、不均一ながん細胞集団で構成されるがん組織を構築した。この不均一ながん組織では、がん細胞が相互作用することがわかり、腫瘍の形成および成長が促進することが明らかとなった。さらに、次世代シーケンサーを用いたRNA-seq解析により、不均一ながん組織において特徴的に発現しているがん細胞由来の遺伝子群を特定し、現在、これらの因子の機能解析、および乳がん臨床サンプルにおける発現解析を進めているところである。治療を困難にする一因であると考えられているがんの不均一性が、腫瘍の促進にどのように関わっているかについて、これまでに得られた結果から考察したい。

WS-2-4-3

HER2個別化診断におけるGene-protein assayの可能性

¹がん研究会有明病院 病理部、²がん研究会がん研究所 病理部
堀井 理絵^{1,2}、秋山 太^{1,2}

乳癌の15~20%は、HER2タンパク過剰発現あるいはHER2遺伝子増幅のいずれか少なくとも一方を示すHER2陽性乳癌である。HER2陽性乳癌は悪性度が高く予後不良であったが、トラスツズマブをはじめとする抗HER2療法の開発により予後が劇的に改善した。しかし、HER2陽性乳癌に対するトラスツズマブの奏効率は、タキサン系化学療法併用でも50~70%である。HER2検査は、タンパクを免疫組織化学法(IHC)、遺伝子をin situ hybridization (ISH)法で行うのが一般的である。ISH法のうちDISH法は、HER2と17番染色体セントロメアを異なるハプテンで標識し、それらをSISH法とCISH法で可視化する方法である。Gene-protein assay (GPA)はIHC法とDISH法を一つの切片上で同時に行う新技術である。HER2検査にGPAを適応すると、個々の癌細胞におけるタンパク発現と遺伝子増幅の状況を光学顕微鏡下で同時に観察できる。HER2検査のASCO/CAPガイドラインでは、タンパク、遺伝子ともに陽性/equivocal/陰性に層別化される。GPAで観察される癌細胞は、タンパクと遺伝子の組み合わせにより9つのパターンに区分できる。図はHER2発現が不均質であった浸潤性乳癌のGPA像である。Luminal-HER2サブタイプの浸潤性微小乳頭癌で、トラスツズマブを含む術前薬物療法が施行され、組織学的治療効果はGrade 2aであった。GPAでは、タンパクequivocal、遺伝子陽性の癌細胞が多くを占めたが、タンパク陰性、遺伝子陽性の癌細胞も認められた。本講演では、GPAから得られる詳細なHER2検査情報の評価方法と臨床的意義について述べ、最適な個別化診断を念頭に、HER2陽性の定義を再考したい。



WS-2-4-2

腫瘍一括評価から細胞単位評価へ：ER / HER2二重染色を用いた Luminal-Her2 における Heterogeneity の検討

¹東京医科大学 乳腺科学分野、²東京医科大学 臨床研究センター

海瀬 博史¹、山田 公人¹、細永 真理¹、木村 美英¹、河合 佑子¹、河手 敬彦¹、宮原 かな¹、上田 亜衣¹、寺岡 冴子¹、岡崎 美季¹、小松 誠一郎¹、佐藤 永一²、石川 孝¹

通常行われているサブタイプ検査はER/PR/HER2/(Ki67)をそれぞれ個別に免疫染色し主に5つのグループに分類している。一方、遺伝子検査を用いた検討により、免疫染色によるサブタイプは相当数ヘテロな集団であることが判明してきた。しかし、遺伝子解析は高額であり現実的ではない。今回、ホルモン受容体・Her2受容体陽性ながらそれぞれの発現には広い幅を持ち、薬物治療の適応が最も多い(内分泌療法・抗Her2療法)点からLuminal-Her2 typeに注目し、ER / Her2 免疫染色の二重染色法を施行し、1スライス標本で個々の癌細胞を評価し細胞単位でのHeterogeneityを検討することとした。【目的】二重染色法により、Luminal-Her2 typeの癌細胞個々のバイオマーカー発現とHeterogeneityを検討する。【対象】2014年-2015年に術前治療を施行し手術施行した直近の連続10例。(CNB検体10例、術後検体3例)【背景】全例治療前Lum-Hの診断。治療レジメンはEC(orFEC)x4 followed Taxanes (Doc./w-P)+Trastuzumab。pCR-5例、non-pCR5例。【方法】ER / Her2の二重染色法は以下のとおりである。一次抗体 1) E-R : DAKO社 clone:1D5 (M7047) : 50倍希釈 : 4℃-1晩 : DAB(茶)。抗原賦活化 : ニチレイ抗原賦活化液 p H9にてオートクレーブ105℃-20分。2) HER2 : DAKO社 Rabbit-polyclonal (A0485) : 400倍希釈 : 室温-90分 : ニューフクシン(赤)。検出系、ニチレイシンプルスステインMAX-AP(R)・MAX-PO(M)。評価は、浸潤部にて、ERは核に茶色の染色があるもの全て陽性とし、Her2は細胞膜に染色を認めるものを陽性とした。癌細胞100個x3ヶ所の平均で評価し、ER / Her2それぞれの発現率に加え二重染色発現率をカウントした。【結果】10例の針生検検体におけるER/Her2単独の発現状況と二重染色の発現による評価に一定の傾向はなく症例毎に異なっていた。二重染色陽性率は中央値50%(1-100)であった。pCRは二重染色陽性率60%以下で4例と多い傾向にあった。治療後評価可能な3例では、遺残腫瘍の二重染色性は治療前に比べそれぞれ(100%→90% / 80→0 / 1→60)と変化していた。【考察】今回の検討で、1枚の薄切標本での二重染色は十分に評価可能であった。細胞単位での二重染色は、通常染色では観察出来ないHeterogeneityが確認された。現在、予後との関連・転移率での発現などを解析中であり合わせて報告する。

WS-2-4-4

Curebest 95GC による乳癌再発予後予測

大阪大学大学院 医学系研究科 乳腺内分泌外科
直居 靖人、野口 眞三郎

乳癌の臨床においては、ER/PR/HER2/ki67やBRCA1/2など単一マーカーが規定する「ホルモン感受性」「抗HER2薬感受性」「遺伝性乳癌」という臨床的事象もあるが、一方で「再発予後」「抗腫瘍感受性」といった臨床的事項は、各々が弱い働きを持った遺伝子が数十個~数百個集まることで規定される事象であろうと考えられる。このような考え方から近年、多数の遺伝子発現情報に基づく乳癌の予後予測法(多重遺伝子診断法)が開発され臨床応用されてきた(Oncotype DX、MammaPrint等)。本講演では我々が開発した乳癌の予後予測法 Curebest 95GCを中心に多重遺伝子診断の臨床的有用性と今後の展望について概説する。95GCは、ER陽性/リンパ節転移陰性(n(-))乳癌の予後予測のために開発された多重遺伝子診断法である。具体的には、まず、549例(ER陽性/n(-))の乳癌組織の遺伝子発現データ(マイクロアレイ)と予後情報(training set)に基づき95GCを構築し、次に、その診断精度をexternal validation set (n=459、ER陽性/n(-)/補助ホルモン療法のみ)で検証したところ、高精度(P=5.5e-10)にhigh risk群とlow risk群を鑑別することができた(BCRT 2011)。95GCは、Oncotype DX (21GC)との間接比較(Recurrence Online (<http://www.recurrenceonline.com/>))において同等の予後予測能を有し、更に治療方針に迷う21GCのintermediate risk群の再発予後を有意に2群に分け得る(P=0.002)ことを明らかにした(BCRT 2013)。また、high risk群はlow risk群に比して化学療法(Paclitaxel-FEC)に対する感受性が高い(pCR率、17.9% vs 3.6%)ことから、high risk群には術後化学療法を追加することで予後の改善が期待される(Cancer Lett 2012)。95GCの測定はマイクロアレイ(Affymetrix)を用いて実施されるので、95個遺伝子だけでなく54000箇所全遺伝子の発現情報をユーザーは同時に取得し得る。従って95GCのみならず、21GC、PAM50、23GC(抗腫瘍感受性予測法、Ann Oncol 2014)、155GC等の複数の多重遺伝子診断を同時に実施できるという利点があり、乳癌の個別化治療を推進する上で今後有用な診断法になると期待される。

WS-2-4-5

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) における腫瘍リンパ球浸潤 (TILs) およびPD-L1の発現と予後との関係

¹北海道がんセンター 乳腺外科、²北海道がんセンター 臨床病理部

富岡 伸元¹、東 学²、五十嵐 麻由子¹、山本 貢¹、佐藤 雅子¹、渡邊 健一¹、山城 勝重²、高橋 将人¹

【諸言】トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) において、腫瘍周囲間質リンパ球浸潤 (stromal TILs) の程度と、術前化学療法の治療効果や予後との関連が指摘されている。前回我々の施設での検討でも同様の結果が得られたことを報告した。【目的】今回、乳癌細胞に発現している免疫チェックポイント分子のひとつであるPD-L1 (programmed death ligand 1) の評価を行い、予後との関連について検討した。【対象・方法】2002年から2011年までの当科での乳癌手術症例は2371例であり、そのうち治療経過および予後の明らかなTNBC症例は277例であった。検体の再評価が可能な術前全身化学療法 (PST) 施行例32例についてstromal TILsの評価を行った。さらに、予後不良であったTILs低発現群 (TILs score:30%未満) をPD-L1の程度で2群 (低発現群 vs 高発現群) に分け、その予後を比較検討した。TILs score は当院病理医によって肉眼的に10%刻みで評価し、その分散の状況は箱ヒゲ図を用い、検定にはMann-WhitneyのU検定、あるいは3群間以上の検定にはKruskal-Wallisの検定を用いた。PD-L1の評価は、発現を認めないものも含めた低発現群と高発現の2群に分類した。生存曲線はKaplan-Meier法を用い、Logrank testで検定した。【結果】TILs高発現群 (TILs score:30%以上) は治療効果gradeも高く予後も良好であった。一方、TILs低発現群の再発予後は不良であった (DFS: p=0.0383 / OS: p=0.0772)。予後不良なTILs低発現群でも、PD-L1高発現群と低発現群の2群に分けることができた。PD-L1低発現群では再発はあっても腫瘍死例は無く、良好な予後を示した。一方、PD-L1高発現群は全症例2年以内に再発し、4年以内に腫瘍死していた (DFS: p=0.0032 / OS: p=0.0002)。【結論】TILs低発現でもPD-L1低発現であれば予後は期待でき、一方、TILs低発現かつPD-L1高発現症例の予後は極めて不良であった。TNBCのこのサブセットに対してはPSTの治療効果も期待し難いことから、本経路に関わる免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が期待されるところである。

WS-2-4-6

特別講演 : Genomic testing to optimize decision-making and improve outcomes for early stage breast cancer

Breast Cancer Medicine Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA

Andrew D. Seidman

Historically, medical oncologists have relied heavily upon the light microscope to make optimal decisions to cure patients with early stage breast cancer. Specifically, simple measurements of the size of invasive carcinoma, histologic and nuclear grade, the presence or absence of lymphovascular invasion, the identification of axillary lymph node involvement, and the ascertainment of expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and more commonly HER-2 receptor status have been the “work horses” of determining prognosis and predicting treatment benefit. Other prognostic indicators have included measurements of cell proliferation such as S-phase fraction by flow cytometry, Ki-67, and markers of invasiveness such as cathepsin D and plasminogen activator inhibitor type 1.

Given the recent proliferation of gene assays and unique biomarker profiling, it is important to critically assess both the obvious and often subtle differences between assays. The specific context for their proposed use, analytic validity, clinical validity, and clinical utility must all be examined so as to appropriately employ available assays.

In an effort to optimize recommendations on contemporary and appropriate use of breast tumor marker assays to guide decisions on adjuvant treatment for women with early stage breast cancer, evidence based guideline recommendations were generated via literature search and prospectively defined study selection of systematic views, meta-analyses, randomized controlled trials, prospective-retrospective studies, and prospective comparative observational studies published from 2006 through 2014. In addition to estrogen and progesterone receptors (ER and PR) and HER2, sufficient evidence of clinical utility was found for the biomarker assays *Oncotype DX*, *EndoPredict*, *PAM50*, *Breast Cancer Index*, and *urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I* in specific subgroups of breast cancer. No biomarker except for ER, PR and HER-2 were found to guide choices of specific treatment regimens¹.

This presentation will critically examine the unique contexts and appropriate use of her current landscape of biomarkers that can aid in guiding decisions on the use of adjuvant systemic therapy for women with early stage invasive breast cancer.

¹Harris LN et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 34(10):1134-1151, 2016.

ワークショップ5

最適なPMRT ～その方法と適応～

WS-2-5-1

PMRTの適応とその問題点

¹京都大学 放射線腫瘍学・画像応用治療学、

²滋賀県立成人病センター 放射線治療科

吉村 通央¹、山内 智香子²、平田 希美子¹、平岡 眞真¹

乳房切除術後放射線療法 (PMRT) の歴史は長く、1990年代から、高リスク患者に対する乳房切除術後放射線療法 (PMRT) の有用性を検証するいくつかのランダム化比較試験が行なわれ、局所・所属リンパ節再発を1/3～1/4に減少させるということが示されてきた。22のランダム化比較試験を解析した2014年のEBCTCGのメタアナリシスにおいて、腋窩リンパ節転移4個以上患者において、10年局所・所属リンパ節再発率が32.1%から13.0%、20年乳癌死も80.0%から70.7%へ減少、リンパ節転移1～3個陽性患者において乳房切除術後放射線療法により10年局所・所属リンパ節再発が20.3%から3.8%、20年の乳癌死は50.2%から42.3%へと改善した。以上の結果より、日本乳癌学会の乳癌診療ガイドライン (2015年版 放射線療法) では、「腋窩リンパ節転移4個以上陽性ならびに1～3個陽性の患者に対するPMRTは、それぞれ、推奨グレードA、推奨グレードB」となっている。EBCTCGのメタアナリシスの結果を受けて、我が国の各施設においても、PMRTの適応が増加傾向にある。実際、京大病院においても2015年のPMRTの件数は2013年と比較して1.5倍に増加した。また、京都放射線腫瘍研究会に参加する放射線治療施設によるアンケート調査結果においても、乳房切除術後リンパ節転移1～3個陽性患者において全例もしくは一部にPMRTを行う施設が2012年48%から2014年74%へと増加していることが分かった。しかしながら、MDアンダーソンがんセンターからの遡及的研究では、転移リンパ節数1～3個のT1-2乳癌において、前期 (1978-1997年) 群と後期 (2000-2007年) 群に分けて解析し、5年局所・所属リンパ節再発に関して、前期ではPMRTの有用性を認めただに対し、後期では認めなかった。センチネルリンパ節生検、タキサン系抗がん剤、アロマターゼ阻害剤などの治療法が進歩した近年の乳癌治療においては、1990年代の成績とは異なりPMRTの有用性の価値が相対的に低くなってきている可能性もあり、EBCTCGのメタアナリシスの結果を安易に現在の乳癌治療に適用することは慎むべきかもしれない。2000年代以降の乳癌治療におけるPMRTの長期成績の報告が待たれる。

WS-2-5-3

腋窩リンパ節転移4個以上のハイリスク乳癌に対する全乳房切除術後放射線療法 (PMRT)

¹がん研究会有明病院 放射線治療部、²がん研究会有明病院 乳腺センター、

³がん研究会有明病院 病理部

吉田 匡宏¹、小口 正彦¹、熊井 康子¹、中島 直美¹、室伏 景子¹、岩瀬 拓士²、伊藤 良則²、秋山 太³、大野 真司²

【背景】腋窩リンパ節転移4個以上のハイリスク乳癌に対する全乳房切除術後放射線療法 (PMRT) は、標準的集学治療であるが、本邦におけるPMRTの治療成績や有害事象について検討された報告は少ない。

【目的】術前薬物療法なしで全乳房切除術を実施し、腋窩リンパ節転移4個以上であった乳癌患者に対するPMRTの有効性と安全性を調べた。

【方法】2005年4月1日から2013年12月31日までの期間に全乳房切除術およびリンパ節郭清を施行され、PMRTを施行した症例は703例であった。このうち、術前薬物療法を行わないで全乳房切除術を実施し、腋窩リンパ節転移が4個以上認められた183例を解析対象とした。電子カルテを用いて、PMRTの治療成績、有害事象について後方視的に検討した。腫瘍のサブタイプ、腫瘍径、リンパ節転移個数などの予後因子と、分子標的療法などの予測因子を含めた検討を行った。1990年から2000年までのPMRT未施行908例と比較した。

【成績】全例女性であり、平均年齢は52歳 (27-81歳)、経過観察期間中央値は52.5ヵ月 (7-124ヵ月) であった。生存者の経過観察期間中央値は55.5ヵ月 (18-124ヵ月) であった。全例で術後薬物療法が行われている。5年全生存率は、85.5%であった。照射野内の局所領域リンパ節再発は7例に認められ、5年局所領域リンパ節再発率は5.0%であった。遠隔転移は31例に認められ、内訳は肝臓/肺/骨/脳/その他がそれぞれ13/10/4/10例であった。

【考察】PMRT未施行の5年局所領域リンパ節再発率は、腋窩リンパ節転移が4個から9個の480例で16.9%であり、10個以上の428例では31.3%であった。PMRT施行183例の5年局所領域リンパ節再発率は5%と有意に低下した。薬物療法や外科療法の進歩による改善が検討できていない限界がある。

【結論】PMRTは局所領域リンパ節再発を約1/3に抑制すると思われる。

WS-2-5-2

近代治療における腋窩リンパ節転移1-3個乳癌症例に対する乳房切除術後放射線療法の意義

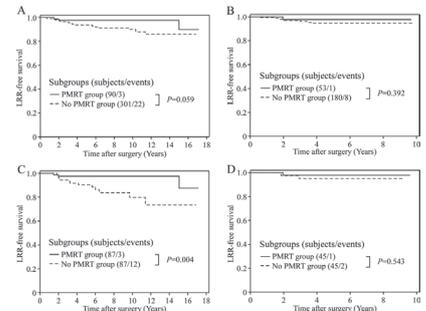
¹東北大学 医学部 腫瘍外科、²東北公済病院 乳腺外科

宮下 稔¹、石田 孝宣¹、鈴木 昭彦¹、多田 寛¹、渡部 剛¹、

原田 成美¹、佐藤 章子¹、平川 久²、甘利 正和²、大内 恵明¹

背景：腋窩リンパ節転移1-3個の乳癌症例への乳房切除術後放射線療法 (PMRT) は、局所再発 (LRR)・乳癌死を減少させる事が示され、各国ガイドラインはPMRTの考慮を勧めている。一方、薬物療法が進歩しセンチネルリンパ節生検 (SLNB)での正確な腋窩診断が可能な近代治療ではPMRTの意義は不明である。本研究では、近代治療でこの群に対するPMRTの意義を傾向スコア (PS) マッチングを用いて検討。また乳癌サブタイプ別の検討を行った。対象：1998年から2012年に乳房切除術を施行し、腋窩リンパ節転移1-3個と診断された391症例。術前薬物療法施行例は除外。結果：観察期間中央値は6.5年。全期間の検討で10年LRR-free survival (FS) はPMRT群で97.9%、非PMRT群で88.8% (図A, P=0.059)、10年OSはPMRT群で96.7%、非PMRT群で87.0% (P=0.023)と差があるが、近代治療群 (2006-2012年) の検討では8年LRR-FSはPMRT群で97.9%、非PMRT群で94.9% (図B, P=0.392)、8年OSはPMRT群で96.2%、非PMRT群で90.0% (P=0.8826)と差がなかった。PSマッチング後も、全期間の検討でLRR-FS, OSはPMRT群が非PMRT群を上回っていたが (図C)、近代治療群ではLRR-FS, OSともに2群間で差を認めなかった (図D)。全期間での乳癌サブタイプ別のLRR-FSは、Luminal A, B: 89.9%、Triple negative: 90.9%、HER2: 81.2%、Luminal HER2: 80.3%であったが (P=0.035)、近代治療群ではHER2が100%と著しく上昇し、Luminal A, Bは96.8%、Luminal HER2は84.6%と軽度上昇、Triple negativeは90.5%と変化無かった (P=0.075)。

結論：近代治療ではPMRTの有用性は低く、特にHER2陽性乳癌のLRR-FSが向上していた。またPSマッチング解析でも同様の結果が示された。本会では再発腫瘍のバイオロジーも含め報告する。



WS-2-5-4

乳房切除術後放射線療法 (PMRT) を必要とする症例とは? - 適応境界症例の後方視的解析から -

国立がん研究センター 中央病院 乳腺外科

麻賀 創太、木下 貴之、椎野 翔、神保 健二郎、高山 伸

【背景】前向きランダム化比較試験の結果から、乳房切除術後放射線療法 (PMRT) はリンパ節転移陽性、あるいは病理学的浸潤径5cm以上の症例に対して、局所制御の向上に加え、全生存率も改善されることが示された。しかし、サブセット解析でリンパ節転移3個以下では全生存率の向上がみられないとする報告があり、また薬物療法の内容も現在に比べて不十分であるという問題も指摘されている。以上より、当院ではこれまでリンパ節転移4個以上、もしくは浸潤径が5cmを超える (術前薬物療法 (PST) 施行例では治療前腫瘍径が5cmを超える) 症例をPMRTの適応としてきた。【目的】これまで当院では原則PMRTの適応外であった、病理学的浸潤径5cm以下、かつリンパ節転移1-3個陽性の症例 (以下、PMRT適応境界症例) のうち、PMRTを行うことが望ましい症例を選択する目的で後方視的検討を行った。【対象と方法】2000年から2010年までに乳房切除、腋窩リンパ節郭清が行われたPMRT適応境界症例を対象とした。このうちPST施行例では、治療開始前cT2N1以下、かつypT1-2 ypN1を条件とし、浸潤径は切除標本の遺残径を、ホルモンレセプターやHER2は治療開始前の結果を解析に用いた。生存分析にはKaplan-Meier法を用い、ロジック検定ならびにCox比例ハザードモデルを用いて単変量・多変量解析を行った。【結果】対象症例は428例である。薬物療法は治療時点での最新のガイドラインに基づいて行われた。観察期間の中央値は98ヵ月、この間、局所・領域再発が20例 (4.7%)、遠隔再発が70例 (16.4%)、原病死と他病死を合わせた全死亡が43例 (10%) 存在し、無再発生存率80.8%、全生存率90%であった。解析の結果、局所・領域無再発生存を有意に低下させる臨床病理学的因子は脈管侵襲陽性とホルモンレセプター陰性であり、一方、全生存を有意に低下させる因子は組織学的異型度G3であった。【まとめ】PMRTにより局所制御の向上に加え全生存の改善も期待されることから、適応境界症例のうち脈管侵襲陽性、ホルモンレセプター陰性、組織学的異型度G3のいずれかに該当する場合、PMRTを行うことが望ましいと考えられる。

WS-2-5-5

術前に化学療法を施行した乳房切除術後放射線治療症例の治療成績と予後因子に関する検討

¹がん研有明病院 放射線治療部、²がん研有明病院 乳腺センター、
³がん研有明病院 病理部

中島 直美¹、小口 正彦¹、熊井 康子¹、吉田 匡宏¹、室伏 景子¹、
岩瀬 拓士²、伊藤 良則²、秋山 太³、大野 真司²

背景：局所進行乳癌において、術前にダウンスレージングを目的とした化学療法(Neo Adjuvant Chemotherapy: NAC)が行われ、ハイリスク症例には術後に放射線治療(postmastectomy radiation therapy: PMRT)が施行されるがその治療成績の報告は少ない。

目的：術前に化学療法を行いPMRTを施行した症例について、その治療成績および予後因子について後方視的に検討する。

対象と方法：当院では局所進行乳癌NAC症例において、治療前に画像診断所見にて腋窩リンパ節転移が4個以上疑われた症例、胸壁断端陽性例、鎖骨上窩、胸骨傍リンパ節転移例、T4症例をPMRTの適応としてきた。今回我々は、2005年3月から2013年12月に根治目的にNAC後PMRTを施行した389例のうち、両側の浸潤性乳管癌症例11例、他臓器癌の既往のある4例、治療中に遠隔転移が出現し、PMRTを完遂できなかった3例、術前にホルモン療法を施行した1例の計19例を除外した370例について、局所領域無再発生存率(locoregional recurrence-free survival rate: LRFS)、遠隔無再発生存率(distant metastasis-free survival rate: DMFS)、全生存率(Overall survival rate: OS)を算出した。

結果：年齢の中央値50歳(25-80歳)、経過観察期間の中央値は74ヵ月(12-171ヵ月)であった。370例中原病死75例(20.3%)、他病死2例(0.5%)、局所領域(照射野内)再発32例(8.6%)、遠隔転移121例(32.7%)を認めた。5年LRFS, DMFS, OSはそれぞれ91.7%, 70.4%, 83.7%であった。cstage3Cの症例はLRFSおよびDMFSにおいて、その他の病期の症例に比し有意に予後不良であった。(p < 0.0001, p = 0.04)

考察：当院において局所進行乳癌に対しNAC後PMRTを施行した症例の治療成績を検討した。当院で同期間に加療したNAC非施行のPMRT症例の治療成績の検討においては、局所領域(照射野内)再発率は腋窩リンパ節転移1-3個の症例では4.5%、4個以上の症例では5.0%であり、NAC症例の局所領域再発率(8.6%)はこれらに比し不良であった。今後は予後因子の解析を行う予定である。

ワークショップ6

日本の乳癌シーンを変革する地域連携

WS-3-6-1

特別講演：
Cooperation between big centers and private clinic for breast cancer in Korea

Professor
Department of Surgery and Cancer Research Institute
Seoul National University College of Medicine/
Chief of the Breast Care Center
Seoul National University Cancer Hospital, Korea
Wonshik Han

Breast cancer, the second most common cancer in Korean women, has become a major health problem in Korea. The age-standardized incidence rate of invasive breast cancer has increased continuously over time, reaching 43.8 cases per 100,000 women in 2011. A total of 17,792 patients were newly diagnosed with breast cancer in 2012. Among these, 15,112 had invasive breast cancer and 2,680 had DCIS. Diagnoses of breast cancer were made at university hospitals in 15,347 cases (86.3%), at general hospitals in 2,330 cases (13.1%), and at private clinics in 115 cases (0.6%). There are about 67 University hospital doing breast cancer surgery in Korea, and 240 private clinic registered in Korean Breast Cancer Society for breast care (including screening and diagnosis).

In Seoul National University Hospital, we operate more than 1600 new breast cancer cases every year. More than 80% of the new cancer patients come to our outpatient clinic after being confirmed pathologically as breast cancer in other hospitals. We usually refer out benign breast disease patients and those who needs just routine cancer screening to local private clinic. Almost all private breast clinics have ultrasonography and mammography devices. About 150 breast clinic in Korea have vacuum-assisted biopsy devices (Mammotome®). After breast cancer surgery in SNUH, we are doing routine monitoring of the patients every 6 month for 5 years and every one year after that. During the follow-up, if the patient wants, we transfer the patient to local hospitals. Private clinics are also doing such a monitoring for recurrence. Some clinics do plastic surgery of the breast and breast reconstruction as well.

In summary, breast cancer incidence is rapidly growing in Korea, and most patients receive primary surgery at the big university hospitals. However, significant proportion of breast cancer screening, diagnosis, postop surveillance, and management of benign disease are being handled by specialized private breast clinic in Korea. The role of such clinics will increase in the future.

WS-3-6-3

乳癌地域連携ネットワークの構築と今後の課題

日本赤十字社 和歌山医療センター 乳癌外科
芳林 浩史、中木村 朋美、畑 和仁

一生涯において乳癌に罹患する日本人女性の数は年々欧米に近づき、現在12人に1人である。その増加しつつある患者数ならびに治療、経過観察期間に対してどのようなシステムで対応したら勤務医が疲弊せず、患者にとって良い医療を継続できるのかについて当院が取り組んでいる地域連携を報告する。当県内に乳癌専門医常勤の医院はほとんどなく当院へ紹介されるクリニックならびに医院のほとんどは乳癌専門外である。そのような背景の中、2009年当院に乳癌外科ができるまでは院内完結型医療であったが、それ以降院外完結型医療へと転換した。はじめに注目したのは当院の医療連携ネットワーク(631施設)と乳がん地域連携バス(以下連携バス)の際に算定できる「がん治療連携指導料」であり、これらを最大限に生かして2011年6月から地域の専門外の先生と連携を始めた。開始当初116施設が施設基準届け出をしていたが、そのほとんどは登録のみで実際の運用を考えていなかった。また連携バスの周知がなかったため、近隣の数施設の開業医の先生と勉強会を立ち上げた。その中で安全に乳癌医療を行うためにお互いの立場から十分話し合いを重ねた。その結果2015年度末には196施設に増加した。また2011年の連携バス開始時は10人であった乳癌術後患者が2015年度末には2012年度以降の当院の全乳癌患者の約50%に当たる265人(累積)となった。当院のメリットは連携バス開始後の乳癌手術症例数が1.6倍増加し、その内紹介患者の占める割合が90%へ増加した。また乳癌医療を専門的に診察でき、必要な患者に十分な時間を割くことが可能になった。連携医療機関は主に経過観察またはホルモン療法のみで実際の運用をしていただき、特に「かかりつけ医」として乳癌以外の健康管理に重点をおいていただいた。さらに2回の勉強会を開催し乳癌に対する知識ならびに最新情報の提供を継続した。この会で連携医療機関からの改善点なども話し合いお互いのニーズに合うようすぐに対応した。また、連携医療機関から当院へいつでも電話対応できるよう医療スタッフを教育した。現在特に問題は生じていない。今後は連携バスの適応拡大と連携医療機関が進んで安全に行えるようなシステムの構築が必要である。また他の計画策定病院同士が連携し、県内を一つの大きな乳癌連携施設に発展できればと思う。

WS-3-6-2

乳癌診療体制評価のための質評価指標を用いた全国調査

¹独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 乳癌・内分泌外科、
²独立行政法人国立病院機構四国がんセンター TQM委員会、
³東京大学 医療社会システム工学
青儀 健二郎^{1,2}、河村 進¹、水流 聡子³

【緒言】近年、診療の質や診療ガイドライン推奨との差(Guideline-practice gap)を検証する癌診療の質評価調査が注目されている。しかし質評価指標を用いた乳癌診療全体を評価する調査はない。今回、詳細な質評価指標を用いた全国調査を行ったので結果を報告する。【方法】平成26年12月にがん診療連携拠点病院を中心に大腸癌、胃癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、脳腫瘍、婦人科癌の7つについて「がん診療連携拠点病院における診療体制調査」を行った。本調査の質評価指標は、がん診断・治療前診断・治療計画立案・治療介入・腫瘍評価・経過観察の6つの診療フェーズと、状態認識・計画・実施・アウトカムの4つの質評価の観点を掛け合わせた24項目を基に策定した。都道府県がん診療連携拠点病院(以下都道府県拠点病院、18施設)、地域がん診療連携拠点病院(以下地域拠点病院、83施設)が参加し、そのうち乳癌診療に関する146項目の質評価調査には26施設が、簡易版である40項目のものには14施設が参加、調査を行った。実地医療とのGuideline-practice gapは項目毎に適合率として示された。【結果】乳癌では各項目で他癌に比べ一般的に平均適合率は41-96%と高かった。しかし、乳癌診療において、1)癌診断・治療前診断では、説明同意、患者希望の調査、患者理解度の確認、問診票の整備を進める必要がある、2)治療計画立案・治療介入においては、医療リソースの点で都道府県がん診療連携拠点病院において適合率が高い傾向にあった、3)診療の指針を共通認識するための環境整備(同意書や指針を院内で閲覧・使用可能にする等)の必要がある、4)経過観察の上で院内スタッフとの情報共有体制を構築していく必要がある、といった問題点が挙げられた。また各参加施設は適合率により自施設の立ち位置が分かり、ベンチマーキングに活用できた。【結論】質評価指標を用いた診療体制全国調査の意義は高いと考えられた。(本研究は平成26年度厚生労働省補助金「国民に役立つ情報提供のためのがん情報データベースや医療機関データベースの質の向上に関する研究」(主任研究者:若尾文彦)の助成を受けた。)

WS-3-6-4

当院における地域医療としての乳癌診療・乳癌地域連携の経験と今後の展望

¹医療法人メディカルパーク野村病院 乳癌外科、
²医療法人メディカルパーク野村病院 外科

菅野 恵美子¹、吉屋 智晴²、松岡 功治²、井上 秀樹²、野村 英樹²

【はじめに】近年マスコミの報道等に感化され、都市部の乳癌専門外来に患者が急増している。有訴患者の多くが乳癌症等の良性疾患であり、本来診断されるべき乳癌患者の診断の遅延、外来待ち時間の延長や医療スタッフの疲弊による対応の悪化など医療サービス低下が懸念される。当院は地域医療として、乳癌検診・二次精査、良性疾患の診察・経過観察、乳癌術後連携バスに従った乳癌術後患者の定期診察、術前・術後・再発乳癌化学療法、緩和ケアを行っている。今回我々は、当院における乳癌診療の経験を渡し、若干の文献的考察を交えて将来の乳癌診療を支えるイメージを提唱する。【対象】平成25年6月から平成27年12月までの、乳癌外来初診患者645名(乳癌術後地域連携を除く)、乳癌術後地域連携にて経過観察中の患者96名。【結果】乳癌外来初診患者:女性635例(98.4%)、男性(1.6%)、年齢中央値40歳(10-95歳)。紹介状なしの初診患者は517例(80.1%)、主訴は乳房痛・違和感216例(33.4%)、乳腺腫瘍196例(30.3%)、乳汁異常分泌32例(4.9%)。マンモグラフィ施行患者474例中、何らかの所見を有する症例は335例(70.6%)。乳癌フォロー施行患者628例中、何らかの所見を有する症例は479例(76.2%)。最終診断内訳は乳癌症215例(33.3%)、乳管内乳頭腫含む良性乳腺腫瘍285例(44.1%)、女性化乳房症10例(1.5%)、乳腺炎13例(2.0%)、乳輪下膿瘍13例(2.0%)、乳癌38例(5.8%)。乳癌術後地域連携患者:術後ホルモン療法中88例(90.7%)、定期診察のみ6例(6.2%)、化学療法施行例6例(6.2%)【考察】当院の乳癌外来患者の居住地域は、当院の在籍する広島市安佐南区(68.7%)と周辺地域(18.9%)に集中しており、まさに地域一体型の乳癌診療を行っていると言える。初診患者のうち乳癌発見は5.8%であり、初診主訴で最多の乳房痛・違和感を主訴に受診した患者で乳癌は1例(0.15%)であった。悪性の可能性が低い軽微な症状で患者が高度専門医療機関に集中する前に、当院はスクリーニングの役目を果たしていると考えられる。診断・手術を高度専門医療機関、患者のスクリーニング・術後治療を地域で行う分業体制は、医療連携として医療者・患者の負担軽減、医療サービスの向上など現状の問題点の打開につながると考えられる。

WS-3-6-5

乳腺専門クリニックと基幹病院による病診連携の実態と今後の展望

¹乳腺クリニック・道後、²松山赤十字病院

井上 博道¹、川口 英俊²、篠崎 恭子²、飛田 陽²

【背景】2006年がん対策基本法が制定され、全国でがん診療における病診連携が施行されているが、いまだ地域の基幹病院への患者の集中は改善できておらず、十分な医療サービスを提供できていないのが現状である。そこで、より地域に密着した乳癌診療を提供するために2013年7月に愛媛県初の乳腺専門クリニックとして「乳腺クリニック、道後（以下、クリニック）」を開設した。当初より「開放型共同診療も選択肢とした乳癌治療の連携」を目的に松山赤十字病院（以下、松山日赤）との開放型共同診療による乳癌治療（手術）を行った。【対象】2013年7月～2015年7月の間に、クリニックで確定診断された原発性乳癌は204例であった。年齢は平均53.2歳、204例のクリニック受診動機は「有症状にて診察希望（紹介含）」158例、「一次検診（無症状）」21例、「精密検査（一次検診にて所見あり）」22例、その他「乳癌術後フォローアップ中の異時性乳癌」3例であった。また、診断時の病期は0期（DCIS）20例、I期111例、II期65例、III期3例、IV期5例であった。【開放型共同診療による乳癌治療の連携】当院から徒歩圏内にある「松山日赤」と開放型共同診療の契約を締結し、オープンシステムによる診療体制を確立した。当院で診断された手術適応の原発性乳癌症例に対し、癌告知後に市内近郊のがん診療拠点病院である5施設（四国がんセンター、愛媛県立中央病院、愛媛大学医学部附属病院、松山市民病院、松山日赤病院）を治療施設の選択肢として紹介呈示する。そして松山日赤を選択された場合に「紹介」か「開放型共同診療」のどちらかを選択いただいた。開放型共同診療となった症例に対し、連携バスを製作・運営した。【目的】204例中、78例（38.2%）に「開放型共同診療」での手術を施行、病診連携の実態を供覧し今後の展望を検討する。

WS-3-6-6

乳腺クリニックのさらなる充実にむけて

プレストクリニック築地

猿丸 修平

全国、特に都市部での乳腺クリニック開業が増えている。年々増加する医療需要に、病院だけで対応することは難しくなっている。今後クリニックが果たす役割は増していくと思われる。患者、病院、クリニックがwin-win-winの関係となるような医療連携体制の構築が求められている。2015年の乳癌学会において、乳腺クリニックの現状と問題点を把握するための全国アンケートを実施した。その結果より浮かび上がったクリニック側からの声を報告し考察する。より良い連携体制の構築は、乳腺クリニックが今後成功していく鍵になる。そのためには患者や病院側の声を拾い上げることも重要だと考え、同様のアンケートを患者、病院に対して実施した。その結果も併せて報告する。

WS-3-6-7

非線状的思考から創る乳がん医療

¹相良病院附属プレストセンター、²相良病院、³プレストピア宮崎病院

相良 吉昭^{1,2,3}、戸崎 光宏¹、柏葉 匡寛³、船ヶ山 まゆみ³、中原 浩³、前田 資雄³、松山 義人²、安藤 充嶽²、佐藤 睦²、木谷 哲²、寺岡 恵¹、川野 純子²、四元 大輔²、金光 秀一²、馬場 信一²、玉田 修吾³、駒木 幹正³、相良 安昭²、雷 哲明²、相良 吉厚²

「大切なものを守りながら人生を全うする」ことが常に問われる乳がん診療において、患者が乳がんと正面から向き合えるためのスタッフ育成と環境整備が必要となる。十分に育成されたスタッフと、適切な環境整備や患者支援プログラムが存在しない状況下での科学的根拠に基づく治療の提示は患者を混乱させ、時には残酷な行為となる。一方、「患者の大切なものを守りながら科学的根拠に基づいた治療が継続できる空間」を構築するためには、健全な経営指標が必要となるのも事実である。

医療業界といえども「少子高齢化」や「2025年問題」を避けることはできない。これから起こりうる日本の構造変化やそれに伴う経済変化は我々の想像をはるかに超え、医療界は今まで当たり前とされた直線的な成長は望めない。言いかえれば、そう遠くない将来に「専門スタッフの育成」や「地域特性の基づいた医療環境の整備、患者支援活動」といった乳がん医療のより深い所、「非採算的活動」の継続が困難な時代の到来が予想される。これからも「より幅広く、より深い乳がん医療」を発展的に継続するためには、「いかに特色を出しながら制度へ介入し、異業種と繋がるシステムを構築できるか？」という産業とは異なる視点が必要になってくる。

当院は、がんの親を持つ子どもへの支援や患者の就労支援を続けながら、僻地や離島の医療機関、県内外の乳腺専門病院へ定期的に医療スタッフを派遣し、2014年8月に領域別がん診療連携拠点病院の認可を受けた。2015年2月には効果的な乳がん医療の展開を行うべく、隣県にある乳がん専門病院「プレストピア宮崎病院」とグループ化を行った。まさに今回のテーマである「地域医療施設と基幹病院が互いに対等である相補的関係の構築」を目指し事業展開を行っている。

現場で必要とされ実行された物事の点と点を結び合わせて出来た様々なベクトルの直線が私たちのこれまでの社会貢献の軌跡である。こうした現場における「今の医療に何が足りないか？」の、その一つ一つを実現させ、それらを物語にして制度や組織作りにも反映させる活動は、「非線状的な思考」から組織作りを行うことを意味する。

「より幅広く、より深い乳がん医療」をこれからも永続的に実践するために、周囲の医療機関や異業種と相補的につながり、制度へ積極的に介入しながら社会的支援を行なっている我々の取り組みを報告する。

ビデオセッション

技から術へ：明日から使える乳癌手術のひと工夫

VS-1

人工物乳房再建術を前提とした乳癌全摘術における工夫—組織温存を容易にするための手術手技の提案—

¹蘇春堂形成外科、²北海道癌センター乳癌科、³琴似乳癌外科クリニック、⁴札幌厚生病院外科、⁵KKR札幌医療センター乳癌科、⁶麻生乳癌甲状腺クリニック、⁷旭川医科大学 循環・呼吸・腫瘍病態外科学分野、⁸恵佑会札幌病院外科、⁹北海道大学形成外科

矢島 和宜¹、野平 久仁彦¹、新富 芳尚¹、高橋 将人²、渡邊 健一²、富岡 伸元²、三神 俊彦³、益岡 秀次³、秦 庸壮⁴、田村 元⁵、亀田 博⁶、北田 正博⁷、鈴木 康弘⁸、細川 正夫⁸、山本 有平⁹

昨年より人工物乳房再建が保険適応となり、再建適応のある乳癌全摘術においては、整容回復までを視野に入れた治療が求められつつある。従来の全摘術の目標は、「乳癌を全て切除（根絶）する」ことであったが、この概念を生かす患者が望む整容結果を得ることは容易ではない。その理由は、再建に必要な安全性と整容性を担保するための適切な組織温存が難しいためである。そこで、術者が意図する組織温存を最も単純に行える方法を考案し、複数の連携医療施設の中で実践しているので報告する。人工物一次再建を前提とする場合の全摘術の要点は、根治性を追求すべき部位と、安全性や整容性を重視すべき部位をわけて理解することにある。周術期の安全性を担保するには、エキスパンダーを挿入する適切なポケット作成が重要だが、大胸筋下端は第6肋骨に停止するため、通常は乳房下溝より高い位置にある。そこで、第6肋骨より尾側の胸筋上の組織を乳癌組織と一塊に完全切除すると、大胸筋の裏面剥離時に下端が切離され適切なポケットを作成することができない。一方、B領域内側から剥離を始める場合の問題点は、温存すべき適切な組織の厚さを見極めることが不可能なことから、内側端では肋骨が狭く、温存する大胸筋上の組織の頭側端の位置を決めにくいことであり、最小限の組織温存を目指すならB領域は外側から剥離の方が合理的である。D領域についても同様に外側からの剥離では深層の適切な層の同定が困難で、上方から剥離を進め、浅胸筋膜を温存しつつ第6肋骨の高さで内側への剥離に向かう方法がより適切な剥離層を決めやすい。上胸部（A,C領域）の大胸筋上は、根治性のみ配慮すればよく、まずA領域深層を剥離し、C領域では大胸筋外側より外側は下方に剥離を進めながら適切な浅胸筋膜の剥離層を決めることが可能である。以上より人工物再建を目標とした全摘術の際、最小限の深層組織の温存のためには、A→C→D→Bの順に深層剥離を行うことが最も術式の難易度を下げることができ合理的である。人工物再建における最重要課題は、根治性や生命予後を下げずに、安全な治療過程で高い整容結果を得ることである。したがって、全摘術時の組織温存は、整容性の再現を左右する最小限に限定されるべきであり、定型化が可能な最も単純な術式で根治性と整容性の中庸を目指すのが望ましい。前述に示した本概念の手順をビデオにて供覧する。

VS-3

下垂乳房症例に対する乳房縮小手術を導入したOncoplastic breast surgery

¹鹿児島大学 消化器・乳癌甲状腺外科、²鹿児島市立病院

喜島 祐子¹、平田 宗嗣¹、新田 吉陽¹、江口 裕可¹、野元 優貴¹、中条 哲浩¹、有馬 豪男¹、吉中 平次²、夏越 祥次¹

TE・インプラントによる一次二期乳房再建が保険適応となり、乳房温存手術の割合は減少傾向にあるが、早期乳癌に対する乳房温存術は根治性と整容性のバランスの優れた治療である。教室では、腫瘍側因子より乳房温存手術が適応となった際、つぎに宿主側の因子として乳房下垂の有無に着目して術式を決定している。下垂のない乳房の場合には乳房外組織によるvolume replacementを、下垂乳房の場合には乳房縮小固定手術を応用したvolume displacementをOncoplastic Breast Surgery(OBS)として実施している。乳頭が乳房下溝線より側方に位置する下垂乳房の治療について述べる。【対象と方法】'06/3-'15/12に乳房温存術適応の下垂乳房62例(42-85,平均64.3歳)に対し、病変部切除と乳頭乳輪の位置固定を伴うOBSを実施。腫瘍側因子、宿主側因子、術式、経過をretrospectiveに解析する。【結果】1)腫瘍占居部位はA:B:C:D:E領域が13:10:20:15:4例。2)主に腫瘍占居部位別に選択した術式はPeri-areolar-mammoplasty(MP)15例、J-MP 15例、free grafting of Nipple-areola 7例、inverted T-MP 6例、lateral MP 12例、vertical-scar MP2例、horizontal MP2例、Z-MP1例、radial MP1例であった。3)異時性両側乳癌症例3例に対し、患側OBSを実施した。4)同時性両側乳癌症例4例中に対し、1例に乳房切除+OBS、3例に両側OBSを実施した。5)観察期間中央値50か月(0.5-117月)の観察期間中、他病死2例、非乳癌SLN生検後同側腋窩LN再発を1例に認めた。遠隔再発・乳房内再発は0例。5)術後にMMG,US上、局所再発・新生癌発見を妨げる所見は認めない。ビデオにてlateral-MP, inverted T-MPおよびfree grafting of nipple-areolaを実施した症例を供覧する。【結語】下垂乳房の乳癌症例に対する乳房縮小固定手術を応用した OBSは安全に実施可能で、良好な整容性が得られていた。

VS-2

究極の縮小手術を目指して乳癌内視鏡手術の新展開：仮想内視鏡モード3D-CTによるナビゲーション

日本医科大学 乳癌外科

山下 浩二、柳原 恵子、武井 寛幸

【背景】乳房温存手術を含めた従来の乳癌手術では、乳房上に肥厚性瘢痕を伴った大きな傷跡を残すことになるため、我々は乳癌内視鏡手術(video-assited breast surgery: VABS)を使い、乳房上には傷を残さずに乳癌部分切除や乳癌全切除を行うことを実施してきました。2001年より400例以上の症例に施行し、良い結果が得られてきました。さらに、術後の乳房整容性の向上を目的として、乳癌切除断端距離を最小限にするために、今までの2次元的な円柱状切除ではなく、3D-CTの仮想内視鏡モードVABSナビゲーションにより、3次元的に断端距離を設定することを試み、さらなる縮小手術を目指しました。術後整容性と根治性について評価し、新しい誘導技術の効果を検証しました。【方法】VABSは、乳房温存術、乳癌全切除術、センチネルリンパ節(SN)生検、腋窩リンパ節郭清、乳房再建などを行い、腋窩アプローチか乳輪縁アプローチを使う。経腋窩後乳癌アプローチ(trans-axillary retro-mammary: TARM)は、腋窩の小切開創からのみの単孔式手術である。各創の長さは、通常2.5cmであり、SN生検では1cmである。乳癌切除は、乳癌背側より十分な断端距離で行う。その際、仮想内視鏡モード3D-CT像を内視鏡手術画像に重複投影することにより誘導し、内視鏡超音波プローブによる画像により、腫瘍縁からの切除断端距離を正確に把握する。SN生検は、3D-CTリンパ管造影を行い、術中ナビゲーションを行った。術後の整容性評価はABNSWにより評価した。【結果】内視鏡的SN生検を400例中に施行し、3D-CTリンパ管造影を300例に行い、仮想ナビでSNを正確に抽出出来た。乳房温存術は300例、皮膚温存乳癌全切除術は50例行い、手術侵襲は従来法と同等で、術後重大な合併症はなかった。3次元断端距離10mm設定で、10例に実施し、断端陽性なし。再手術なし。術後整容性は良好であった。【考察】乳癌内視鏡手術では、整容性向上のために乳癌切離断端距離を縮小することが必要であり、3D-CT仮想内視鏡モードによるリアルタイムナビゲーションおよび内視鏡超音波プローブを利用することにより、さらに手術精度を上げることが可能である。【結語】乳癌内視鏡手術は、局所コントロールと整容性において、充分評価出来る手術法であり、3D-CT仮想内視鏡モード3次元的切除がさらなる縮小手術に有用である。

VS-4

乳房温存術におけるoncoplastic surgery NACの偏位予防とneo-IMF作成の手技

三重大学 医学部附属病院 乳癌センター

小川 朋子、花村 典子、山下 雅子、木村 弘子、岡南 裕子、伊藤 みのり、中村 卓、野原 有起、野呂 綾、今井 奈央、澁澤 麻衣、木本 真緒、長野 真由子、稲上 馨子、由井 朋、三井 貴子

乳房温存術では、乳房外組織を再建に利用しない限り必ず乳房サイズは小さくなる。しかしサイズが小さくても、乳頭乳輪(nipple-areola complex:NAC)の偏位がなく綺麗な乳房下溝線(inframammary fold:IMF)が形成されていると乳房はきれいな見える。我々が行った新しいNACの偏位予防と新しいIMF(neo-IMF)作成の手技を報告する。【NACの偏位予防】1)臥位と立位ではNACの位置が異なるので、術前にNACの高さを正中皮膚にマークし、術中は頭側から圧迫を加えてNACがマークの位置にくるようにして乳房形成を行う。2)直上皮膚切除が必要な場合は、術前、立位で切除予定部位の皮膚をつまみ、最もNACが偏位しない方向での皮膚切除を予定する。3)NACが部分切除の方向へ偏位することを防ぐため、切除部位の対側の乳輪周囲皮膚を切除または脱上皮化する手技(round block technique, modified round block technique, lateral mammoplasty, medial mammoplasty)を用いる。4)大きな皮膚切除を行う場合、皮膚切除にNACが牽引されることを防ぐため、NACを周囲皮膚から切り離し、周囲皮膚で新しい乳輪外縁を形成後、NACを新しい乳輪外縁に縫合する(B-plasty)。【neo-IMFの作成】1)筋膜切除を行った場合、筋膜断端を牽引してきれいなIMFや乳房外縁が形成できることを確認した上で、筋膜を胸壁や周囲の筋膜と縫合する。2)IMFや乳房外縁を超える部位まで皮下剥離を行った場合、新たに固定する皮膚のライン(neo-IMF)を皮膚ペンでマークした後、このマークした部位の真皮層に内腔側から吸収糸をかけ、かけ終わったらこれらの糸を牽引してきれいなneo-IMF・乳房外縁ができていないかを確認後、胸壁へ固定する。3)IMFより尾側の皮膚・皮下組織を頭側に引き上げ乳房形成のポリウムとして用いる場合(abdominal advancement flap)は、組織が厚く内腔側から糸をかけることが難しい。確実にneo-IMFの真皮層に糸をかけるため、まず、neo-IMFの皮膚層から21G針を内腔側へ刺し、内腔側から吸収糸をこの針の中を通し、糸を針の外まで導いた後、21G針を皮下まで引き抜き、真皮層を5mm程度通し、再び、内腔へ通した後、糸を21G針から内腔側へ引き抜く。neo-IMFの真皮層に全ての糸をかけた後、これらの糸を牽引してきれいなneo-IMFができていないかを確認し、胸壁へ固定する。【まとめ】NACの偏位を予防し、適切なneo-IMFを再建することで、乳房温存術における整容性は大きく向上する。

VS-5

小乳癌に対する非切除凍結療法—乳房温存術と同等の局所制御を得るための適応と工夫

¹亀田メディカルセンター 乳腺センター、²亀田京橋クリニック 放射線科
 福岡 英祐¹、寺岡 晃¹、比嘉 国基¹、越田 佳文¹、坂本 正明¹、
 坂本 尚美¹、佐川 倫子¹、角田 ゆう子¹、中川 理恵¹、町田 洋一²

小乳癌に対する非切除治療はラジオ波、集束超音波治療、そして凍結療法が本邦で行われている。その長期経過が報告されるにことにより適応を選択すれば従来からの乳房温存術と同等の局所制御効果を持つと考えられるようになってきた。われわれは2006年6月よりMMG,US,MRI各検査により推定される病変径10mm以下、LuminalA乳癌、事前に行うSNBにてsn0であった症例を対象に非切除凍結療法を施行してきた。2012末時点で乳房内局所再発(IBTR)を認めなかったことから、適応を病変径15mmまで拡大した。150例に1乳房1凍結を施行し、IBTRを1例認めた。1乳房に凍結療法を含む2局所療法を施行した6例で1例で穿刺経路再発を認めた。9年以上の長期経過観察で乳癌局所制御は乳房温存術と同等と考えられた。凍結療法は他の非切除治療に比べ凍結範囲を容易にUSで確認できること、凍結に用いる3.4mm径のProbeはハンドリングが容易なため現在まで凍傷例を認めていない。本邦女性の乳房の大小、部位によらず非切除凍結療法が局所麻酔下、日帰り手術で可能なことから10年経過後の長期成績が温存術と同等であれば今後低悪性度小乳癌に対する局所治療の選択肢の一つになると思われる。われわれの症例選択、手技を供覧する。

VS-7

cN0症例におけるAxillary reverse mapping法の妥当性について

¹金沢医科大学 乳腺・内分泌外科、²金沢医科大学 一般・消化器外科学
 野口 美樹¹、野口 昌邦¹、森岡 絵美¹、大野 由夏子¹、中野 泰治¹、
 小坂 健夫²

【背景】Axillary reverse mapping (ARM) 法は乳癌の腋窩リンパ節郭清において上肢からのリンパ節およびリンパ管を確認し、温存することにより、術後の浮腫を予防する方法である。ACOSOG Z0011試験やAMAROS試験の結果、センチネルリンパ節 (SLN) 転移陽性症例でも腋窩リンパ節郭清を省略する傾向にあるが、それらの適応とならない症例には腋窩リンパ節郭清が必要であり、上肢浮腫を来さない腋窩リンパ節郭清が求められている。【目的】臨床的に腋窩リンパ節転移を認めない(cN0)乳癌症例にSLN生検を行い、転移を認めた場合、ARMリンパ節を温存した腋窩リンパ節郭清がoncologicalに可能であるかどうか、また、ARM法により術後の浮腫を予防できるかどうか検討した。【対象と方法】2009年4月から2015年6月までのSLN生検とARM法を施行したcN0乳癌症例354例を対象とした。ICG色素を用いたphoto Dynamic Eye (PDE)によってARMリンパ節、リンパ管を確認し、腋窩リンパ節郭清はその範囲内のARMリンパ節は切除して行った。【結果】SLN生検を行った354例中、SLNがARMリンパ節であった症例は96例(27%)であった。SLNに転移を認め、腋窩リンパ節郭清を行った症例は57例(16%)であり、郭清したARMリンパ節に転移を認めた症例は3例(5%)であり、この3例はすべてSLNがARMリンパ節であった。一方、術後、SLN生検のみを行った症例のうち浮腫を認めた症例は2例(0.7%)であったが、それらはすべてSLNがARMリンパ節であった。【結語】cN0症例でSLNに転移を認めた場合、SLNがARMリンパ節でない限り、ARMリンパ節を温存した腋窩郭清ができると考えられた。一方、SLNがARMリンパ節である場合に浮腫を合併する危険が高くなり、リンパ浮腫の発症に注意する必要があると考えられた。

VS-6

腋窩郭清におけるピットフォール

がん研有明病院 乳腺センター外科

宮城 由美、照屋 なつき、片岡 明美、北川 大、坂井 威彦、
 森園 英智、中島 絵里、岩瀬 拓土、大野 真司

現在、乳癌の腋窩リンパ節に対する手術は、臨床的に腋窩リンパ節転移陰性(N0)症例に対してはセンチネルリンパ節生検(SNB)が推奨されており(推奨グレードA)、術前化学療法症例でもN0であればSNBによる郭清省略を考慮しても良いとされる(推奨グレードC1)。臨床的に明らかな腋窩リンパ節転移陽性乳癌に対してはレベル2までの腋窩リンパ節郭清が勧められる(推奨グレードA)が、N0・SNBで転移陽性であった症例に対しては微小転移の場合(推奨グレードB)あるいはマクロ転移の場合(推奨グレードC1)でも、一定の条件を満たせば腋窩リンパ節郭清省略を考慮しても良いとされるようになり、腋窩リンパ節郭清を行う症例が限られるようになってきた。当院でも10年前は腋窩リンパ節郭清率が約34%であったものが、昨年は約20%と減少している。そのほとんどがN1以上のリンパ節転移を認め、NACを施行した症例である。NACにより転移リンパ節が縮小することが多いため、腋窩リンパ節郭清症例もそのほとんどがレベル1~2までであり、レベル3まで郭清を行う症例は明らかにレベル2に転移を認める症例に限られる。腋窩リンパ節郭清症例が減少したため、「郭清をほとんど見たことがない」「郭清に自信がない」という若い外科医が少なくなく、その手技をいかに継承していくかが問題である。腋窩リンパ節郭清は、腹側は深胸筋膜、背側は肩甲下筋膜、外側は広背筋前縁、内側は前鋸筋筋膜、頭側は鎖骨下~腋窩静脈下縁、尾側は胸背動静脈の分枝が前鋸筋に入り込む高さに囲まれた脂肪織を切除することである。鎖骨下静脈と前鋸筋の間の脂肪織は、レベル1は小胸筋外縁まで、レベル2は小胸筋内側縁まで、レベル3はその内側部分を切除する。Rotterリンパ節は大胸筋と小胸筋に挟まれた部分の脂肪織内に存在し、大胸筋を開排して切除を行う。郭清時は膜構造と血管・神経の構造を立体的に捉えることが重要であり、その上で剝離操作時のちょっとした「コツ」を覚えることで安全な郭清を心掛けたい。

International Seminar

International trends: Global aspect of axillary management

IS-1**Optimising breast cancer Surgery: Considerations among Asian women**

¹Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Macau SAR, China

²Organisation for Oncology and Translational Research, Hong Kong SAR, China

³UNIMED Medical Institute, Hong Kong SAR, China

⁴Jiujiang University, Jiujiang, China

Louis Wing-Cheong Chow^{1,2,3,4}

Early detection of breast cancer is an important parameter of treatment outcome. With increasing incidence and mortality rates of breast cancer in Asia, there is a medical need to further improve on early detection and to provide adequate treatment solutions that enable curative treatment by surgery.

Routine screening and diagnostic imaging assist the detection and localisation of the cancer. Special considerations should be given to younger age and higher breast density, both associated with comparatively higher false-negatives and lower sensitivity for mammography. Imaging modalities such as ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI) and cone-beam computed tomography (CBCT) should be considered over mammography.

Since the breast volume is smaller among Asian women, in order to conserve the breast, neo-adjuvant therapy (NAT) is commonly employed to downstage the cancer so breast conserving surgery (BCS) can be performed. In Asia, NAT not only includes chemotherapy, but also neo-adjuvant hormonal treatment among post-menopausal and some selected pre-menopausal women who decline chemotherapy. It must be noted that tumour shrinkage may lead to an impalpable tumour and tumours may either have concentric or honeycomb shrinkage. Pre-operative imaging supports determination of shrinkage pattern and assists the accurate localisation of the tumour-bed.

With the increase of BCS rate, other factors that may affect the results should be considered. Extensive intraduct component mandates wider resection. The oncoplastic technique may also need to be sufficient accordingly, especially performing on Asian women with different breast configuration. Sentinel lymph node biopsy is often employed and while the results of the ACOSOG Z11 are well familiarised by most surgeons, they may not be just applied to Asian women since the age of onset of cancer and disease progress are not exactly the same.

IS-2**Axillary management of breast cancer in Korea**

Professor

Department of Surgery and Cancer Research Institute

Seoul National University College of Medicine

Chief of the Breast Care Center

Seoul National University Cancer Hospital, Korea

Wonshik Han

The surgical management of the axilla in patients with operable BC has undergone significant evolution during the past 30 years. Use of sentinel lymph node (SLN) biopsy alone is the standard of care for axillary management when SLN(s) are negative. Furthermore, SLNB alone is increasingly being used in selected patients with positive SLN(s) and following neoadjuvant chemotherapy for appropriately selected candidates. However, there are still controversies among individual surgeons about skipping axillary lymph node dissection (ALND) in SLN-positive patients, and performing SLN biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with documented positive axillary nodes.

I carried out national survey for axillary management in breast cancer surgery in Korea. 123 surgeons across the country answered the questionnaire. In highlight of the survey, 74.8% answered that they are still doing immediate ALND in patients who meet the criteria of ACOSOG Z0011 trial and with 1-2 positive SLNs, which showed that most of them are conservative for adopting the trial result in routine clinical practice. In patients with cT1-2cN0 and who undergo total mastectomy, 78.9% of the surgeons answered that they do ALND when at least one SLN is positive. For patients who had biopsy proven axillary metastasis before neoadjuvant chemotherapy and in surgery after that, 40.7% of surgeons are doing ALND without SLN biopsy, while 31.9% are doing SLNB biopsy. 24.2% of the surgeons make decision according to the intrinsic subtype or chemotherapy response in that situation.

Management of axilla is the most actively evolving field in local treatment of breast cancer. Many surgeons in Korea are still hesitating to accept the recent trends of minimizing surgery, but indeed, there is a change of practice.

IS-3

Optimizing axillary staging procedures with ultrasound

National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan

Chiun-Sheng Huang

The recent ASCO guideline supported the conclusion of Z0011 study and suggested that clinicians should not recommend axillary lymph node dissection (ALND) for women with early breast cancer who have one or two sentinel lymph node metastases and will receive breast conserving surgery with conventionally whole-breast radiotherapy and systemic therapy. However, the conclusion of Z0011 has been questioned due to its short follow-up period and premature closure of recruitment. Ultrasound examination of axillary lymph node (AUS) has been demonstrated to be a useful tool in evaluating axilla lymph node status. In our experience, when AUS is negative, the chance of having more than two positive nodes is low. For patients with negative AUS and undergoing breast conserving surgery, one can be more confident to follow Z0011 study to omit ALND after one or two positive nodes, and there is no need of intraoperative SLN examination. AUS is also helpful in guiding whether ALND could be saved in patients receiving SLNB before or after neoadjuvant chemotherapy. If pre-chemotherapy AUS is negative, the chance of having positive SLNs is relatively low, and it seems reasonable to proceed with SLNB. When there are 1 or 2 positive SLNs and breast-conserving treatment is planned after neoadjuvant chemotherapy, ALND may still be waived according to Z0011 study. If AUS or ultrasound-guided biopsy is positive before neoadjuvant chemotherapy, one may consider SLNB after neoadjuvant chemotherapy. Since positive nodal status before chemotherapy might be converted to negative nodal status after chemotherapy, SLND done after neoadjuvant chemotherapy may save these patients from ALND. Recent studies demonstrated that in these node-positive patients undergoing neoadjuvant chemotherapy first, dual tracer with isotope and blue dye should be used for SLNB mapping, and only patients with two or more SLNs harvested after neoadjuvant chemotherapy and negative AUS before surgery can be considered to undergo SLNB alone after neoadjuvant chemotherapy. ALND should be considered not only for patients with micrometastatic or macrometastatic SLNs but also in patients with isolated tumor cells in SLN.

IS-4

Management of the axilla in the United States 2016: Current standards and controversies

Dr. Abdul Mohsen and Sultana Al-Tuwaijri Distinguished Chair in Surgical Oncology/Associate Professor of Surgery Harvard Medical School
Medical Director of the International Oncology Programs Dana Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital, USA

Mehra Golshan

We will discuss the current controversies and standards of therapies of axillary management of breast cancer in the United States focusing on the following areas:

1. Axillary management in the newly diagnosed early stage breast cancer undergoing primary surgical therapy
2. Management of the positive sentinel node in patients undergoing primary surgical therapy
3. Management of the axilla in patients undergoing neoadjuvant therapy
4. Clinical conversion of a positive axilla to a negative axilla with neoadjuvant therapy
5. Future Directions

ケースカンファレンス

CC-2-1

妊孕性について

座長：片岡 明美（がん研有明病院 乳腺センター 乳腺外科）
 坂東 裕子（筑波大学 乳腺甲状腺内分泌外科）
 演者：【乳腺科医師】枝園 忠彦（岡山大学 呼吸器・乳腺内分泌外科）
 【看護師】 渡邊 知映（上智大学 総合人間科学部看護学科）
 【婦人科医師】鈴木 直（聖マリアンナ医科大学 産婦人科学）

近年、乳癌の診療において、将来挙児希望のある若年患者に医療者がどう関わっていくかは期待と認識が高まりつつある重要な課題の一つである。
 症例：35歳女性、未婚、近々結婚予定。乳癌（cT1cN0M0 stage1、ホルモン感受性陽性）がみつきり、治療を計画している。将来、挙児希望がある。
 このような乳癌患者に向かい合うときの実践的な対応について、以下の4点を中心に、先駆的施設における取り組みを踏まえ討議する。各医療機関及び医療者が、すぐにでも日常診療として取り入れることができるようなヒントを得られるディスカッションとしたい。

- 1) 今あるエビデンス、関連する社会的状況の理解
- 2) 患者やパートナーと医療者のコミュニケーションのコツ、患者さんの自己決定支援について
- 3) 生殖医療との連携の実際、問題点
- 4) B R C A や将来の子供への影響について

CC-2-2

治験啓発セミナー ～治験CAFÉによるこそ 治験体験者さんから皆さんへ～

座長：山崎 真澄（がん研有明病院 臨床試験・研究センター 臨床試験部）
 演者：伊藤 良則（がん研有明病院 乳腺センター 乳腺内科）
 渡辺 寛（外資系製薬会社）
 鴻巣 智子
 原口 徳子
 山崎 真澄（がん研有明病院 臨床試験・研究センター 臨床試験部）
 特別発言：桜井なおみ（NPO法人HOPEプロジェクト）

（背景）患者、一般人が治験という言葉から思い浮かべるのは、人体実験・恐怖などマイナスイメージが先行することも少なくない。現在の日本における新薬の臨床開発は規模、迅速さにおいて諸外国に比べ、遅れをとっていることは否めない。その大きな原因のひとつは、治験に対する正しい理解ができていないことが挙げられる。

（目的）治験に関して正しい知識を参加者全体が習得することを目指す。治験に対する過剰な期待や偏った情報を是正する。

（方法）硬いイメージを払拭するために、Caféというリラックスした雰囲気の中で、いつもは聞けない疑問点や、問題点を抽出する。治験にかかわる医師、治験コーディネーター、製薬企業、被験者である患者、それぞれの立場から治験をどのように捉えているかについて発表する。治験とは？治験と実地診療の違いは？日本の乳がん治療薬の開発の現状は？世界の動向は？などの疑問に答えながら、現在の問題点や今後の方向性を討議する。後半は総合討論とし、すべての場面で、会場参加型とする。

（結語）真の個別化医療の一部が治験であると自然に認識できるようなCaféの場を提供する。

日本乳癌学会班研究報告

1

2014年度班研究最終報告「センチネルリンパ節転移陽性乳癌の腋窩治療の最適化に関する研究」
Optimization of axilla treatment in sentinel node-positive breast cancer

班 長：井本 滋 (杏林大学医学部付属病院 乳腺外科)
 班 員：山内智香子 (滋賀県立成人病センター 放射線治療科)
 菰池 佳史 (近畿大学医学部 外科 乳腺・内分泌部門)
 津川浩一郎 (聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科)
 四元 大輔 (相良病院 乳腺科)
 和田 徳昭 (東京歯科大学市川総合病院 外科)
 班長協力者：菅江 貞亨 (横浜市立大学医学部 消化器・腫瘍外科)
 枝園 忠彦 (岡山大学病院 乳腺内分泌外科)
 津田 均 (防衛医科大学校 病態病理学)
 上野 貴之 (杏林大学医学部付属病院 乳腺外科)
 大庭 真梨 (東邦大学医学部 社会医学・医療統計学)
 米山 公康 (国立がん研究センター東病院 乳腺外科)

ACOSOG Z0011、IBCSG 23-01、AMAROS試験から、センチネルリンパ節 (SLN) 転移陽性 (sn+) であっても集学的治療を行うことで非郭清群の予後は郭清群と同等であると報告された。しかし、臨床試験の適格条件と治療条件に合致しないsn+症例での非郭清の妥当性は不明である。そこで、実地臨床におけるsn+症例の腋窩治療の最適化を目指した班研究を計画した。

1) 乳癌の腋窩治療と放射線治療の現状に関するアンケート調査

目的：sn+症例における腋窩治療の実態を調査して課題を整理する。

対象と方法：認定施設を対象に、2014年の乳癌症例の腋窩の手術と放射線治療を中心にアンケート調査を実施した。

結果：432例中309例 (72%) から回答を得た。ほぼ全施設でSLN生検が行われ、放射線治療は77%の施設で可能であった。まず、乳房手術とsn+による腋窩手術について質問した。乳房温存術の際の2mm以下のミクロ転移では、a)非郭清41%、b)症例によって非郭清35%、c)郭清22%の施設割合であった。症例によって非郭清と答えた103施設で郭清を考慮する主な理由は、転移回数、患者希望、年齢、ER、HER2であった。2mmを超えたマクロ転移では、a)8%、b)28%、c)64%であった。同様に、乳房全切除術の際のミクロ転移ではa)34%、b)36%、c)27%であり、マクロ転移ではa)6%、b)16%、c)77%であった。次にsn+症例で非郭清時の照射野を質問した。乳房温存術の際のミクロ転移では、乳房51%、乳房+腋窩39%、乳房+拡大所属リンパ節5%であり、マクロ転移ではそれぞれ21%、45%、8%とその他26%であった。放射線治療設備の有無による非郭清の割合は、有り80%と無し62%で有意差を認めた (χ^2 検定、 $p < 0.01$)。照射野のデザインも施設間でさまざまであった。

小括：ミクロ・マクロ転移とも切除範囲の拡大に伴って郭清の割合が増加した。

2) SLN転移陽性・非郭清乳癌の予後に関する後ろ向き研究 (UMIN 000016888)

目的：sn+乳癌における集学的治療による非郭清の妥当性を後向きに検討する。

対象と方法：2008年から2011年までに手術されたT1-3N0M0女性乳癌で非郭清となったpN1(sn)またはpN1(sn)症例を対象に、2015年時点の予後を臨床病理学的因子から検討する。SLN生検+リンパ節サンプリングは非郭清とした。

結果：約140例が登録され、解析作業中である。

総括：ガイドラインで推奨されているにも関わらず、非郭清の割合は必ずしも高くなかった。当学会と放射線治療関連学会が共同してコンセンサスを示す必要があると考えられた。

2

乳癌における腫瘍浸潤リンパ球の臨床病理学的研究 —中間報告—

班 長：杉江 知治 (関西医科大学付属病院 乳腺外科)
 班 員：森谷 卓也 (川崎医科大学 病理学2)
 三上 芳喜 (熊本大学医学部付属病院 病理診断科 [病理部])
 山口 倫 (久留米大学医療センター 臨床検査室・病理診断科)
 宮下 穰 (東北大学 腫瘍外科)
 鈴木 栄治 (京都大学 乳腺外科)
 班長協力者：垣見 和宏 (東京大学医学部付属病院 免疫細胞治療学)
 佐藤 永一 (東京医科大学 医学総合研究所)
 坂谷 貴司 (日本医科大学付属病院 病理診断科)
 小塚 祐司 (三重大学医学部付属病院 病理部)
 森谷 鈴子 (滋賀医科大学付属病院 病理部病理診断科)

乳癌の予後や治療効果を予測するバイオマーカーとして腫瘍浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocyte ; TIL) が注目されている。すでに国際TILワーキンググループ (TIL-WG) では、乳癌TILの評価法の標準化を進めているが、わが国には統一した評価法が存在していない。本研究は、わが国における乳癌TILの評価法の標準化を行い、がん微小環境における免疫応答の動態を明らかにすることを目的に11名の班員、班長協力者で構成した。

TILの評価については、国際TIL-WGが提唱した腫瘍細胞と接するリンパ球 (intratumoral TIL) ではなく、間質に浸潤するリンパ球 (stromal TIL; sTIL) の占有面積を%で評価する方法を踏襲し、この評価法の再現性と問題点を確認するため、pre-ring studyを行った。5例のER陰性浸潤性乳癌の手術標本を用いてHE染色ならびにCD8染色を行い、班員の病理医による評価を行った。その結果、sTILが20%以下の症例での一致率は高かったが、瘢痕組織や辺縁部など腫瘍内の不均一性に起因する不一致例が見られた。またCD8染色ではHE染色との整合性は認められたが、陽性率が高い症例ではHE染色と比べ癌細胞との境界の判別が困難であった。これらの問題点について国際TIL-WGに意見を求め、現在ER陰性浸潤性乳癌50例を対象としたring-studyをすすめている。

さらに多重免疫組織染色による免疫チェックポイントの発現、がん微小環境における免疫関連遺伝子の発現、腫瘍のmutation loadとneoantigen signature、T細胞受容体のレパトア解析など免疫関連バイオマーカーに関わる研究の準備状況についても報告する。

日本乳癌学会研究奨励賞受賞者講演

1

乳がんのバイオマーカーの探索

National Cancer Institute, CTEP (現:がん研有明病院 総合腫瘍科)

小野 麻紀子

これまで、いくつかの橋渡し研究と基礎研究に従事してきた。まず、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)において、有意に腫瘍浸潤リンパ球(TIL)が多く、pCRと相関することを発表し、免疫療法の治療応用が現実的になった今、臨床的に重要な知見となった(Breast Cancer Res Treat 2012)。さらに、TILのPD-1発現とがん細胞のPD-L1発現の有意な相関を認め、pCRとも相関することを認めている。次の研究では、Ki-67の施設間差のため、自施設におけるLuminal乳がんにおけるKi-67、PgRのカットオフ値を検討した。Ki-67は、10,14,20%いずれのカットオフ値でも予後因子となったが、Ki-67が高くても組織型によっては予後の良いものがあった(Breast Cancer 2013)。また、PgRは、Ki-67低値であるLuminal A乳がんのみ予後因子となり、カットオフ値は、10, 30%では差がなく、20%で有意となり、PgR 20%のカットオフ値の重要性が示された(Manuscript submitted)。これらの研究を経て、より基礎/橋渡し研究に興味を持ち、研究室に所属、Disseminated tumor cells (DTC)が再発までの間、骨髄の微小環境に存在する間葉系幹細胞(BM-MSC)が、細胞分泌顆粒であるエクソソームを介し、乳がん細胞の休眠状態を誘導することを報告した。本研究は、Science Signaling誌から高い評価を受け、表紙を飾り、またSignaling Breakthroughs of the Year 2015に、我々が作成したイメージが再度利用された。そして、研究室で発見された基礎的知見を臨床応用すべく、乳がんの薬剤耐性に関わる遺伝子RPN2(Pathol Int 2015)の核酸医薬を企業と協力して開発、第1相試験を開始した。また、1000例以上の乳がん患者の血清を用い、microRNAによる乳癌の診断法について、企業と共同開発を行った。これらの基礎・橋渡し研究を通して、乳がんのバイオロジーへの理解が深まり、今後も、乳がん医療の更なる発展を目指して、橋渡し・臨床研究に従事していきたいと考えている。

2

エストロゲンレセプター陽性乳癌の生物学的特性に関与するmicroRNAとその標的遺伝子の解析

名古屋市立大学病院 乳腺外科

遠藤(鮎) 友美

乳癌の多くを占める、エストロゲンレセプター(ER)陽性乳癌にはLuminal AとLuminal Bという2つのサブタイプが存在し、Luminal AはERの発現量が高く増殖が遅く内分泌療法高感受性であり、Luminal BはERの発現量が低く増殖が速く内分泌療法低感受性であるとされる。この、ER陽性乳癌の生物学的特性の違いが、何によって生じるのか、またその機能を解析することを目的とし、私たちは、microRNAに着目して研究を行った。まず、内分泌高感受性乳癌と低感受性乳癌と考えられる症例群で、乳癌組織のmicroRNAとmRNAの発現プロファイルを比較し、microRNAとmRNAの発現が異なることを確認した。これらのmicroRNAの中から発現差の目立つものを選出し、その標的遺伝子候補を予測した。次に、ER陽性乳癌64例を用いて、乳癌組織のmicroRNAの発現量と、標的遺伝子候補の蛋白発現量を解析することにより、内分泌高感受性乳癌で有意に低発現であるmicroRNA、miR-1290と、その標的遺伝子候補4つを見出した。このmiR-1290をER陽性乳癌細胞に導入すると、標的遺伝子候補の1つであるNAT1のmRNA発現と蛋白発現が抑制された。以上より特定のmicroRNAとその標的遺伝子がER陽性乳癌の生物学的特性に関与している可能性を見出した。

次研究では、NAT1がmiR-1290の真の標的であるのかを確認すること、NAT1の乳癌の予後に対する影響を検討することを目的とした。まず、NAT1の3'-UTRとmiR-1290を用いて、ルシフェラーゼアッセイを行い、NAT1がmiR-1290の直接的な標的であることを確認した。次に、浸潤性乳管癌445例を対象とし、NAT1発現と予後について検討を行うと、NAT1陽性症例は、有意にOverall survival(OS)が良好であった。また、リンパ節転移陽性症例(n=161)において、NAT1陽性症例ではDisease-free survival、OSが有意に良好であった。NAT1はmiR-1290の標的遺伝子であり、その発現は乳癌の予後に関与すると考えられた。

教育セミナー

乳房画像診断の基礎
—マンモグラフィと乳房超音波検査の総合診断—

聖路加国際病院 放射線科

角田 博子

私たちは現在いろいろな画像診断の方法を利用することができますが、乳腺診療の最初に利用する手法として、まずマンモグラフィ (MG) と超音波検査 (US) の2つを挙げることができるでしょう。乳腺外来の受診者に対して問診、視触診につづきこの2つの手法を上手に正しく利用することによって、それ以上の不要な精査を省くことも可能であり、また逆に見落としがちな所見や部位を知る事によって正しい診断に行き着くことも可能です。ここでは、2つの組み合わせによる画像診断についてその考え方と具体例を紹介したいと思います。

- 1) MGが高濃度などの理由により何も検出されなかった場合、USが優先される。USのみでしか検出できない浸潤癌も少なくない。乳頭分泌を自覚して来院された場合には、乳管の描出はMGに比較してUSがその力を発揮する。
- 2) MGで何らかの腫瘍が描出された場合、その所見が乳房のどこに反映されるかを注意してUSを行う必要がある。USによる腫瘍の性状などの評価は極めて重要である。その際、MGではしっかりと所見があるにもかかわらず、ルーチンのUSでなんらの異常を検出できない場合がある。その時には、その部位を走査していない可能性、脂肪と等エコーで検出できない場合などを慎重に考慮する。
- 3) MGで局所的非対称性陰影や構築の乱れを疑う場合、USで正常乳腺自身やその重なりであることを確認することができる。それ以上の精査は不要となる。しかし、時にUSでは乳頭直下などの見落としやすい部位もあり、ルーチンでは異常がなかったとしても、さらに慎重に検査する部位や所見を知っておくことが重要である。
- 4) MGで描出される石灰化の診断は、MG所見が優先される。石灰化の細かな形態や分布の描出はUSに比較してMGが優れるからである。ただし、石灰化の部位を詳細に検討してもUS上にも病変がなかった場合には、臨床上直ちに組織診を行わなくても十分に対応できる症例もある。

以上の事柄について、具体的な症例を提示しながら説明いたします。

薬物療法のプランニング—原発乳癌から転移・再発乳癌まで—

北九州市立医療センター 乳腺甲状腺外科

阿南 敬生

乳癌薬物療法の進め方について「乳腺腫瘍学」(日本乳癌学会編)と各種ガイドラインに沿って概説する。まず始めに病変の広がり(病期)、病理診断(含サブタイプの推定)、宿主合併症の評価などを正確に行い、治療目標を治癒、延命、症状緩和などのいずれに置くかを決定する。根治が難しい状況での現状認識は辛いことであるが、この作業は治療を開始するにあたり重要であり、治療目標を患者さんと共有する。

1、治療目標が治癒の場合

原発乳癌の多くがこれに該当する。局所治療である手術や放射線(必要な場合)の前や後に薬物治療を行う。薬物治療を行わない場合のベースラインリスクの評価と薬物治療を行ったときのリスク軽減効果を見積もる。これらはランダム化比較試験のメタアナリシスやそのシステムティックレビューの結果などを参考にする。Web上のツールも使用できる。この領域には質の高いエビデンスが揃っているため、ザンクトガレンコンセンサス、NCCNガイドライン、乳癌診療ガイドライン(日本乳癌学会編)でほぼ同様な指針を提示している。病期とバイオマーカの結果に応じて合理的に決定されるこれらの標準的な指針を説明する。しかしながら、ER陽性HER2陰性でリンパ節転移が1-3個の場合の治療指針に少しの齟齬が見られる。NCCNガイドラインではホルモン治療+抗がん剤治療と明記されているが、ザンクトガレンではルミナールAライクであればホルモン治療のみでも可としている。この点についての考察を加える。

2、治療目標が延命、症状緩和の場合

転移・再発乳癌の多くがこれに該当する。この領域のエビデンスは上記の場合と異なり質の高いエビデンスが揃っていない。また、延命(生存期間)に関するエビデンスはあっても、症状緩和やQOLといった観点からのランダム化試験は少ない。一方でそれらエビデンスを基にした判断する側の価値基準、たとえばQOLでどの具体的事項を優先させるかなどは患者さんごとに異なることが珍しくない。そしてこの価値基準は時間の経過とともに変化する場合がある。治療薬の選択はときに悩ましいプロセスとなる。このような状況下でも一般的に推奨される治療法は存在しており、ガイドラインに準拠しそれらを概説する。さらにアンスラサイクリン、タキサン役割について考察を加える。

以上の話しの後に症例提示を行う予定である。

第3回臨床試験協議会

2

モニタリング、監査のやり方と意義

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援室
中村 健一

2015年4月1日に施行された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」でモニタリングと必要に応じた監査の実施が規定されたが、その定義は指針やガイダンスでも非常にわかりづらい。モニタリングも監査も研究体制やデータをチェックする行為であるが、モニタリングは当事者による「継続的な品質カイゼン活動」であり、監査とは第三者的な立場から行うスナップショット的(断面的)な研究体制のチェックである。監査は試験が終わって行うものという誤解があるが、モニタリングが継続的なチェック&フィードバックであるのに対し、監査は断面的なチェックであるため試験実施中にも行われることがある。

さて、モニタリングには中央モニタリングと施設訪問モニタリングがあるが、どのようにこれらを使い分ければよいのだろうか。中央モニタリングとはデータセンターに集められた症例報告書(Case Report Form, CRF)によるエラーのチェックとそれに基づく継続的なカイゼン活動であり、施設訪問モニタリングとはモニターが施設を訪問し、原資料を閲覧することによるエラーのチェックとそれに基づく継続的なカイゼン活動である。いずれが適切かは登録患者数や、施設の体制、データの質の要求水準などを考慮し、研究毎に効果的な方を選択してプロトコルに記述し、IRBの承認を得ることになる。例えば薬事申請を意図した医師主導治験であれば、「院内モニターによる施設訪問モニタリング」に加えて院内のデータ管理室と連携した「中央モニタリング」を行うという体制が考えられる。また、小規模な単施設試験で施設訪問モニタリングをコストを抑えて実施したい場合には「診療科どうしの相互モニタリング」を行う体制が考えられる。既承認薬を用いた単施設の研究で、侵襲・介入の程度が低いものについては、自己点検的な意味合いでの「診療科内での中央モニタリング」で十分な場合も想定される。

一方、監査については医師主導治験では試験計画時に監査計画を立てる必要があり、多施設共同試験グループでは既に監査の仕組みを持つグループもあるが、リスクの低い研究者主導試験では、何か問題が生じた時のみ施設あるいは外部機関による監査を受け入れると表明しておく程度の対応で十分な場合も多いと思われる。

臨床試験グループにおける中央モニタリングや施設訪問監査の標準的な手法についてはJCTN共通ガイドラインを公開しているのでご参照いただきたい(www.jctn.jp)。

4

JCOGの現状と問題点

JCOG乳癌グループ代表
愛知県がんセンター中央病院 乳腺科
岩田 広治

JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)の乳がんグループは現在全国38施設が参加して活動を行っている。JCOGは、国立がん研究センターに居を構えるデータセンター、事務局が中心になり、各種がんのグループから構成されている。運営費は主に国の予算で賄われていて、競争的研究費確保が至上命令になっている。2010年に私が代表を引き継いでから、いくつかの改革を行ってきた。

1. 他試験グループとの競合を避けるために、薬剤に特化しない臨床試験を計画すること
 2. グループのactivityを維持するために施設入れ替えのルールを作り、断行すること
 3. グループ内のスムーズな意思統一を図るために、全体会議の前日にコア会議を開催すること
 4. グループの中心メンバーの若返りを図ること
 5. データセンターとの関係修復を図ること
 6. 昔の遺産を処理すること(積み残しの試験の論文文化など)
 7. 全体会議での活発な意見交換を図るために自由に意見を言える環境づくり
- 以上のような改革の結果、現在2つの試験(JCOG1017, 1204)が登録中、1つの試験(JCOG1505)がフルプロトコル作成中、1つの試験案がプロトコルコンセプト審査委員会へ提出する前の段階である。StageIV乳がんの原発巣切除の意義(1204)、再発ハイリスク患者の適切な術後フォローアップ(1204)、low risk DCISに対するno surgery(ホルモン内服のみ)(1505)、高齢者HER2陽性再発乳がんに対するT-DM1 vs H+P+Docの比較試験。いずれの試験も臨床的に非常に重要なテーマであるが、資金提供企業が出てこないために他グループで遂行しづらい試験ばかりである。今後もこの路線は継続するつもりである。

現在の問題点は、各試験共に登録スピードが予定より遅いことである。全国の参加施設の足並みが揃わず、登録数の少ない施設が存在する。施設数を無尽蔵に増やすことができないJCOGルールの中で、オブザーバー施設との入れ替えは重要な課題であり急務である。また過去の試験結果を含め、副次的解析研究を進めているが、これによる業績(論文)の積み上げも急務である。今後intergroup studyの可能性など模索しながら、更なる新規試験の発案、スムーズな登録、潤沢な競争的研究費(AMED研究費)の獲得を目指していきたいと考えている。

3

JBCRGの現状と将来展望

がん研有明病院 乳腺センター
大野 真司

JBCRGは2012に任意団体と発足し、2007年からは一般社団法人として、わが国及び多国間における、良質の臨床試験およびトランスレーショナルリサーチ、コホート研究、ファーマコゲノミクス研究等を通じて公共の福祉に貢献することを目標に活動してきた。

全国の乳がんの医療に携わる専門医384名(256施設)が会員登録し、原発性乳癌の新しい治療法の開発、再発乳癌に対する新たな治療戦略の検討、予後因子、治療効果予測因子、治療効果モニタリング因子の開発、検証、また新しい診療アルゴリズムの構築と実地臨床への導入及びそのアウトカムの検証など、病態のより深い理解を目的とした解析、研究等を進めている。また、各国から56臨床試験グループが参加する国際的な乳がん研究グループであるBreast International Group(BIG)のメンバーとして多国間共同プロジェクトにも参加し、韓国乳癌研究グループとの共同で前向き臨床試験も実施している。

昨今、臨床試験を遂行するための資金獲得は極めて困難な状況となっている。製薬企業からの資金の使用用途は限られtranslational researchなどへのサポートはできなくなってきた。また一般的に新薬の保険収載を目的とした治験はこれまで企業治験として行われてきたが、グローバル試験ではbiologyによる効果予測などの研究が重要なため医師主導治験として行うことが主体となり、我が国にも医師主導治験での遂行が求められることから資金やマンパワーの問題が大きくなってきている。したがって今後は良質な臨床試験を行うために製薬企業に頼らない資金獲得が重要な課題として挙げられる。

グローバルの動きは迅速で、臨床試験を含めた乳がん医療の展開は目覚ましいものがある。今後、JBCRGは国内のみならず国外の臨床試験グループとの連携をさらに強化し、世界でも高い評価を得られるべく臨床試験とtranslational researchを中心とした臨床研究を遂行するとともに、若き医師・医療者の育成や、標準治療の普及・情報発信を行っていく予定である。

5

WJOG一現状と問題点一

虎の門病院臨床腫瘍科
西日本がん研究機構(WJOG)乳腺委員長
高野 利実

NPO法人西日本がん研究機構(WJOG)は、1991年結成の西日本肺癌化学療法研究会にルーツを持ち、これまで、肺癌と消化器癌を中心に、世界のガイドラインを書き換えるような臨床試験結果を数多く発表してきた。2009年には、WJOG乳腺グループが加わり、HER2陽性転移性乳癌でトラスツズマブ+カペシタピン(HX)療法とラパチニブ+カペシタピン(LX)療法を比較するランダム化第II相試験(WJOG6110B/ELTOP)や、乳癌周術期化学療法の制吐剤としてグラニセトロンとパロノセトロンを比較する第III相試験(WJOG6811B)などを行ってきた。WJOG6110B試験については、大規模なバイオマーカー解析結果とともに、国内外の学会での本年度中の発表を予定している。乳腺グループの実績は、呼吸器グループや消化器グループに比べると、まだまだ見劣りがするが、今後は、日本の臨床試験をリードしてきたWJOGの組織力を活かして、さらなる実績を積み重ね、乳腺の領域でも、世界のエビデンスづくりに貢献していきたいと考えている。

企業からの寄附のあり方や、臨床試験をめぐる環境が大きく変わる中、WJOGとしても資金難などの問題に直面したが、「患者さんのために質の高い臨床試験を行う」という理念を確固として持ちつつ、企業とともに、新薬や新治療の開発に力を入れる方針で取り組んでいる。WJOGが持つ、「世界レベルの業績」「ハイレベルなバイオマーカー研究」「経験豊富なデータセンター」などの強みを活かして、医師主導治験にも積極的に取り組みながら、乳腺グループとしての組織力強化、症例集積能力の向上をはかっていく方針である。

国内の乳腺領域の臨床試験グループと密接に連携し、オールジャパン試験の展開にも貢献していきたいと考えている。臨床試験グループ間の協力体制づくりにはいらうという壁もあるだろうが、乳癌で苦しむ数多くの患者さんのためにも、日本から世界レベルのエビデンスを発信できるよう、力を合わせて取り組んでいきたい。

6

CSPOR-BC 現状と問題点

¹相原病院 乳腺科/CSPOR-BC事務局長

²国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科/CSPOR-BC運営委員長

相原 智彦¹、向井 博文²

医師主導の乳癌臨床研究グループであるCSPOR-BC (Comprehensive Support Project for Oncological Research of Breast Cancer) は、2000年に公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターによる臨床研究支援事業として立ち上げられ、現在に至っている。運営の中心は乳癌の専門医であったが、立ち上げから現在に至るまで主要メンバーとして医療統計家が行っていることや、ヘルスアウトカムの専門家グループと協働してヘルスアウトカム研究やコホート研究に早期から取り組んできたことが特徴として挙げられる。臨床試験遂行の際に欠かすことのできないデータマネジメントについては、CSPORデータセンターにより地道かつ継続的にデータ品質の向上をはかってきた。その結果、術前・術後薬物療法ならびに転移乳癌への化学療法の第Ⅲ相試験を複数行い、研究成果を学会や論文で発表を行ってきた。当初の主な研究資金は製薬企業からの寄付であったが、臨床研究を取り巻く社会環境の変化があり、企業からの委託研究が主な研究資金となっていることや、倫理面への配慮や研究の質を担保することへの要請が高まっていることなど、対応すべき課題は多い。それらに対するCSPOR-BCの取り組みや問題点について、概説を行いたい。

8

Kanagawa Breast Oncology Group (KBOG)

—現状と問題点—

¹聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科、

²東海大学 医学部 乳腺・内分泌外科

津川 浩一郎¹、鈴木 育宏²、徳田 裕²

Kanagawa Breast Oncology Group (以下KBOG)は、特定非営利活動法人 神奈川乳癌研究グループとして2011年12月に設立された。この法人は、広く社会一般に対して、乳癌を中心とした乳腺疾患に関する臨床試験事業、人材育成事業及び普及啓発事業を行うことで、有用な治療法の確立及び医療の向上に寄与することを目的としている。横浜市立大学、東海大学、北里大学、聖マリアンナ医科大学の4大学と神奈川県立がんセンターのスタッフを中心に役員が組織され運営されている。「横浜乳がん学校」、「インターネット患者相談室」などの地域における人材育成・啓発活動とともに、臨床研究を推進してきた。これまでに計画・実施された臨床試験は以下のごとくである。

KBOG-1201: 「HER2陰性・局所進行乳癌を対象とした術前化学療法としてペバシズマブ、パクリタキセル併用後FEC100療法順次投与の有用性の探索的研究」

KBOG-1202: 「術前・術後補助療法としてアンスラサイクリン系及びタキサン系薬剤の治療歴を有するHER2陰性進行再発乳癌患者の初回治療としてのエリブリンの有効性に関する検討」

KBOG-1203: 「神奈川県内における乳癌化学療法選択に関する調査」

KBOG-1204: 「切除可能なHER2陽性乳癌に対する術前DTX+Carboplatin+Trastuzumab (TCbH)療法の第Ⅱ相臨床試験」

KBOG-1301: 「術前化学療法でcCRが得られた症例に対する針生検-原発巣切除省略に関する探索的研究-」

地域密着型の臨床試験グループの利点としては、顔が見える範囲での計画立案、迅速な登録などがあげられ、学術発表の機会などを多く地域医師に与えることが期待される。また、地域の医療連携、地域の診療レベルの向上に繋がる可能性も期待される。問題点としては、資金調達の難しさ、臨床研究の公開性と透明性を確保するためのいわゆる統合倫理指針改訂に伴う利用可能なデータセンターを準備することの難しさなどがあげられる。

問題点、今後の方向性に関して議論できれば幸いである。

7

JONIE study –現状と問題点–

医療法人財団 神戸海星病院

河野 範男、JONIE study group

成り立ち

平成11年(2002)ごろより乳癌学会開催時に行われていた 神戸地区の医師を中心とする会合に他地域から多くの先生方が参加されるようになり乳がん治療を話し合う中で自然発生的に臨床試験グループJONIEが形成された。

JONIE-1試験: 2004年ASCOで発表された本邦で行なわれたplacebo controlによるRCT Zoledronic acid (ZA) trialにて骨転移に対す得る有用性が証明されさらにZAの薬理作用の多様性が証明されつつあった。日本発のZA試験に関わった義務感よりZAの術前化学療法へのon/off 2 arm open label試験 Primary end point: pCR を計画しメンバーの賛同を得医師主導型試験JONIE-1を開始した。JONIE Groupの結束力から予定より早く症例集積が終了。ASCO、SABCSなど3回のポスターデスカッションに採用され Randomized Controlled Trial of Zoledronic Acid plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone as Neoadjuvant Treatment of HER2-Negative Primary Breast Cancer (JONIE Study) PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0143643 December 3, 2015

として実を結ぶことができた。R Coleman先生らと骨転移に関し会合を重ねていた関係で同じように術前化学療法にZAのon/off試験を行っていたオランダ、米国とJONIE-1を統合解析し Effects of neoadjuvant chemotherapy with or without zoledronic acid on pathological response: A meta-analysis of randomised trials. European Journal of Cancer 54 (2016) 57e63 に至り予後解析はJONIE Gで行うことが了承されている。

JONIE-2試験: 有痛性骨転移に対する内照射療法 (Sr-89) の有用性の評価は必ずしも確立されていないことよりZA投与中骨痛増悪症例に対しSr-89投与vs ZA 継続群との比較試験。Primary end point: 除痛効果 (BPI変化率) と尿中NTX減少率。本試験は開始当初にSr-89の輸入・供給が困難な時期があり、また放射線治療部を持つ施設に限られており、更にDenosumabの登場により症例集積が予定数に満たずに中止しているが論文化は行う予定である。

JONIE-3試験: Stage1-3の乳癌症例に対し、術前化療としてERBL followed by FEC vs. PAC followed by FECを比較するRCTである。主要評価項目は末梢神経障害の頻度、副次評価項目はpCR率、BCT率、DFSなどとして230例を目標としている。ERBLの術前投与は適応外使用のため各施設におけるIRBの判断に差異があり症例集積に難渋している。集積期限が本年3月というところもあり、今後の継続の可否については検討中である。

JONIE Gは心一つ、順調に歩みそれぞれの乳癌知識向上に役立っている。NPO法人をベースに資金徴収を行っているが資金不足は否めない。今後とも他臨床試験Gと協調し乳がん治療に貢献していきたい。

看護セミナー

1 病理レポートの読み方と治療方針（医師の立場から）

国立病院機構 千葉医療センター 乳腺外科
鈴木 正人

乳がんの治療はすべて病理診断に基づいて行われていると言っても過言ではない。

以前は再発リスクをカテゴリー分類（「低リスク、高リスクなど）して治療方針を決めていた。その分類の仕方は時代によって少しずつ変化してはいたが、腫瘍径やリンパ節転移個数、ホルモン受容体の状況、HER2の状況などからカテゴリー分類していた。しかし2011年のSt.Gallenのコンセンサス会議で「サブタイプ分類」がクローズアップされて以降はそれまでのカテゴリー分類と様相が変わって、いわゆる個別化治療の方向に一気に舵がきられた感がある。それに伴い、看護をする上でも病理レポートの意味や治療方針決定へのプロセスを理解しておく必要があり、解釈すべき内容は10年前15年前と比してかなり複雑になっている。

サブタイプ分類は本来はDNAマイクロアレイを用いて行う研究室レベルの分類法である。それを既存のバイオマーカー（ホルモン受容体、HER2、Ki67など）を用いて便宜的に分類する方法が実臨床では用いられている。あくまでも「近似値」であるという事も理解した上で治療方針決定のサポートに当たる必要がある。

病理レポートの読み方と治療方針の決定について医師の立場からお話させていただく。

2 病理結果をもとにした術後治療選択への看護支援

市立釧路総合病院 看護部
荒堀 有子

乳がん治療は局所治療と全身治療の2本の柱に大別され、手術療法と放射線療法の局所治療と、化学療法や内分泌療法などの全身治療による集学的治療が行われる。初期治療においては有効な治療を組み合わせることで、可能な限り再発を予防し根治を目指す、その根拠となるのが病理診断である。

乳がん患者は、病理診断をもとに選択可能な治療法とその効果、副作用、治療期間について医師から説明を受ける。しかし、病理診断の結果には聞きなれない言葉が多く、さらになんかという病名がもつイメージは未だ死を連想させるものであり、病名告知による衝撃が大きく、自己の置かれている状況を把握し、治療を選択して決定するには困難な場合がある。一方、自分の病気を理解しようと熱心に勉強をしている患者もおり、その場合は看護師より患者の方が病気や治療に関する知識が豊富であるといった状況が生じていることがある。そのため、乳がん患者に携わる看護師が、病理診断の内容と意義について十分理解しておくことは、個別性を重視したケアにつながると考える。しかし、病理診断のレポートは、略語や英語で表記されているものが多く、看護師は苦手意識をもつ場合がある。

本セミナーでは、事例を提示して病理診断をもとに術後補助療法を選択し決定する患者への看護支援について述べる。

一般セッション 抄録

厳選口演 |

OS-1-1-1

フルベストラントの長期奏効群を探索する多施設共同後方視コホート研究; JBCRG-C06 Safari試験

¹愛知県がんセンター中央病院、²松山赤十字病院、
³国立病院機構 大阪医療センター、⁴大阪府立成人病センター、⁵JBCRG、
⁶公益財団法人 がん研究会有明病院、⁷京都大学大学院 医学研究科

服部 正也¹、川口 英俊²、増田 慎三³、中山 真寛⁴、青儀 健二郎⁵、
阿南 敬生⁵、伊藤 良則⁶、大谷 彰一郎⁵、佐藤 信昭⁵、佐治 重衛⁵、
徳永 えり子⁵、中村 清吾⁵、長谷川 善枝⁵、藤澤 知巳⁵、山口 美樹⁵、
山下 年成⁷、山本 豊⁵、森田 智視⁷、大野 真司⁶、戸井 雅和⁷

閉経後ER陽性進行乳癌に対するフルベストラント500mg(以下F500)の有効な投与タイミングの探索を目的に多施設共同後向きコホート研究を行った。今回主解析結果につき報告する。【対象と方法】本邦16施設において2011年11月~2014年12月までにF500が実診療下で投与された1072例が登録され、1031例(96.2%)を解析の対象とした。主解析としてF500の治療成功期間(TTF)に関連する臨床的因子の検討が計画され、患者関連因子、疾患関連因子、治療関連因子につき検討した。TTFはKaplan-Meier法で算出し、各因子とTTFとの関連はCox比例ハザードモデルを用いて検定した。【結果】年齢中央値64歳で334例(32.4%)に内臓転移を認めた。ホルモン受容体発現状況はER+/PgR+ 69.5%、ER+/PgR- 25.4%、ER+/PgR不明 5.0%であった。HER2発現率は909例でデータが得られ、21.5%がHER2陽性であった。482例(46.8%)で進行再発乳癌治療として化学療法が施行されており、F500の内分泌治療としての投与ラインは一次治療2.0%、二次治療22.6%、三次治療26.8%、四次治療以降48.6%であった。F500のTTF中央値は5.4ヶ月であり、単変量解析では、年齢、進行再発の診断からF500開始までの期間、F500の投与ライン、化学療法歴がTTFと相関した。内臓転移、PgR発現、HER2発現はTTFに影響を与えていなかった。多変量解析では、進行再発の診断からF500開始までの治療期間(3年以上)($p < 0.001$)、化学療法歴無($p < 0.001$)、F500の投与ライン(一次>二次>三次>四次以降)($p < 0.001$)が長いTTFと相関する因子であった。【結語】本邦における実臨床下でのF500投与の大規模な多施設共同後向き研究の結果、(1)化学療法歴が無い、(2)進行再発の診断からフルベストラント投与までの治療期間が3年以上ある、(3)早い治療ラインでの投与である、以上の因子がフルベストラント(500mg)を長期投与できる効果因子であることが示された。

OS-1-1-2

ER陽性HER2陰性乳癌におけるホルモン受容体発現度と核グレードの晩期再発の予測因子としての検討

¹聖路加国際病院 乳腺外科、²聖路加国際病院 病理診断科、
³昭和大学 乳腺外科

岩瀬 まどか¹、林 直輝¹、梶浦 由香¹、吉田 敦¹、竹井 淳子¹、
鈴木 高祐²、中村 清吾³、山内 英子¹

【はじめに】エストロゲン受容体(ER)陽性乳癌において、近年、内分泌療法期間の延長は晩期再発と死亡率減少をもたらすことが報告された。しかし、特にとどのような患者で内服期間延長によるメリットがあるのかははまだ明らかではない。今回、ER、プロゲステロン受容体(PR)発現度と核グレード(NG)、及びその他の臨床病理学的因子と晩期再発との関連を検討した。【方法】2004年から2009年までに手術を施行されたER陽性HER2陰性乳癌患者1677例を対象とした。T2以上もしくはリンパ節転移陽性の患者には術前あるいは術後補助化学療法を施行した。NGおよびER/PR発現度は手術標本の免疫組織学的所見で、ER-high/PR-high($n=212$)、ER-high/PR-low($n=208$)、ER-low/PR-any($n=255$)の3項目に分類した。全期間(overall)、5年以前(≤ 5 yrs)、5年以後(> 5 yrs)の無遠隔再発生存率(DDFS)について術前化学療法群、術後化学療法群、化学療法非施行群の3群でNGに基づいて検討した。【結果】観察期間中央値は77.0か月。術前化学療法群467例(27.8%)では、65例(13.9%)に遠隔再発を認めた。NG-lowは-highと比較して > 5 yrsの遠隔再発率が有意に高かった($p=0.005$)。また、ER/PR発現度で比較すると、NG-low/ER-high/PR-high群が5年以後に有意にDDFS率の低下を認めた($p=0.024$)。術後化学療法群208例(12.4%)では16例(7.6%)に遠隔再発を認めたが、いずれにおいてもER/PR発現度、NGと遠隔再発に関連は認めなかった。化学療法非施行群1002例(59.8%)では36例(3.6%)が遠隔再発をきたし、 > 5 yrsは9例(0.9%)のみであり、ER/PR発現度、NGと遠隔再発に関連はなかった。多変量解析で、術前化学療法群ではNG-lowでER/PR発現度($p=0.008$)、浸潤径($p=0.050$)、リンパ節転移($p=0.043$)が5年以後の晩期再発の独立予測因子であった。一方、化学療法非施行群ではNGに関わらず5年以前でリンパ節転移、脈管侵襲が遠隔再発の独立予測因子であり、NG-highではER/PR発現度も予測因子($p=0.023$)となった。しかし、5年以後については有意な因子は認められなかった。【結論】ER陽性HER2陰性乳癌において、術前化学療法施行群ではNG-low/ER-high/PR-high、腫瘍径大、リンパ節転移陽性が晩期再発の可能性が高く、内分泌療法延長の適応となりうる。一方、T1やリンパ節転移陰性症例ではER/PR発現度、NGに関わらず晩期再発のリスクは極めて低く、内分泌療法延長のメリットは少ないことが示唆された。

OS-1-1-3

転移性乳癌患者を対象とした nab-paclitaxel 毎週投与方法とドセタキセルとの比較第II相試験

¹埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科、²大阪医療センター 乳腺外科、
³兵庫県立がんセンター 乳腺外科、⁴岩手医科大学付属病院 外科、
⁵東海大学医学部付属病院 乳腺・内分泌外科、
⁶千葉県がんセンター 乳腺外科、⁷愛知県がんセンター中央病院 乳腺科、
⁸四国がんセンター 乳腺外科、
⁹埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科、
¹⁰国立がん研究センター中央病院 乳腺腫瘍内科

井上 賢一¹、増田 慎三²、高尾 信太郎³、柏葉 匡寛⁴、徳田 裕⁵、
山本 尚人⁶、岩田 広治⁷、青儀 健二郎⁸、佐伯 俊昭⁹、田村 研治¹⁰

【背景】nab-Paclitaxel (nab-P) は乳癌には3週ごと投与方法で承認されているが、海外で実施された第II相試験(Gradishar 2009)で毎週投与方法の有効性も報告されている。本邦におけるnab-P 150 mg/m²毎週投与方法の有効性及び安全性を確認する為にHER2陰性転移性乳癌患者(MBC)を対象としたドセタキセル(D)との比較第II相試験を実施した。【方法】年齢75歳未満、PS 0-1、HER2陰性MBCを対象とし、nab-P群またはD群に1:1に割り付けた。nab-Pは28日間を1cycleとして150 mg/m²をday1、8及びday15に投与した。Dは21日間を1cycleとして75 mg/m²をday1に投与した。海外で実施された第II相試験を参考にnab-P群及びD群の無増悪生存期間(PFS)中央値を11.8ヶ月及び7.5ヶ月と想定しD群に対するnab-P群の優越性を検出するため目標症例数を192例とした。【結果】2009年9月から2011年12月までに200例が登録され、FASはnab-P群98例、D群99例であり、両群間で患者背景に有意な差はなかった。主要評価項目のPFS(独立中央画像評価)はnab-P群9.8ヶ月、D群11.2ヶ月(HR:1.25[90%CI:0.91-1.72], $P=0.363$)であった。副次評価項目のPFS(治験責任医師評価)はnab-P群11.2ヶ月、D群9.9ヶ月(HR:0.81[90%CI:0.59-1.10], $P=0.233$)、全奏効率の独立中央画像評価ではnab-P群56.1%、D群52.5%であった。全生存期間の中央値はnab-P群42.4ヶ月、D群34.0ヶ月であった。主な有害事象は好中球数減少(Grade 4: nab-P群 35%、D群 89%)、末梢神経障害(Grade 3以上: nab-P群 22%、D群 5%)であった。【結論】本試験のnab-P毎週投与方法のPFSは海外で実施された試験と同程度だったが、Dに対する優越性は示せなかった。全ての症例で何らかのAEが認められたが減量・休業などで対処可能だった。

OS-1-1-4

nab-Paclitaxel起因性末梢神経障害に対する手術手袋を用いた圧迫療法の予防効果(多施設共同第2相試験)

¹大阪赤十字病院 乳腺外科、²日本赤十字社和歌山医療センター 乳腺外科、
³神戸市立医療センター中央市民病院 乳腺外科、
⁴神戸市立医療センター西市民病院 外科、⁵先端医療センター 総合腫瘍科、
⁶橋本クリニック、⁷西神戸医療センター 乳腺外科、
⁸天理医療大学 医療学部 看護学科

露木 茂¹、仙田 典子¹、康 祐紀子¹、芳林 浩史²、木川 雄一郎^{3,4}、
片上 信之⁵、加藤 大典³、橋本 隆⁶、奥野 敏隆⁷、稲本 俊⁸

【背景】タキサン系薬剤による末梢神経障害に対する有用な治療法、予防法は現時点では報告されていない。タキサン系薬剤の中でnab-paclitaxel(nab-PTX)は末梢神経障害の発現頻度が高いため、有用な予防法が待ち望まれている。【目的】nab-PTXの末梢神経障害に対して、手術手袋着用による圧迫療法の予防効果を検討する。【対象】末梢神経障害のない原発性又は再発乳癌症例。HER2陽性症例にはTrastuzumab併用を許容した。【方法】nab-PTX投与前に利き手のみに、fitting sizeよりも1size小さい手術手袋を2枚履き、nab-PTX投与前後、計1.5時間着用する。nab-PTX(260mg/m², 3qW)を4コース実施中において、末梢神経障害の発現を、利き手(Glove群)と対側の手(対照群)を比較する。主要評価項目はGrade2以上の末梢神経障害の発現率(CTCAE v4.0)。副次評価項目はPNQを用いた被験者による末梢神経障害の評価、サーモグラフィによる手袋装着前後の両手指先の体表温度の評価とした。登録期間は2013年8月~2016年2月で、40例の集積を予定した。(多施設共同第2相試験, UMIN000014064)【結果】登録期間内に42例が登録された。データ集積終了した41例を解析した。年齢中央値60歳。閉経前/後: 8/33、原発性/再発乳癌: 39/2、術前化学療法/術後化学療法/再発治療: 31/8/2、ER+ HER- : 8、ER+ HER+ : 12、ER- HER+ : 8、ER- HER- : 13、Glove装着側R/L: 35/6、Glove size中央値: 5.5、主要評価項目であるGrade2以上の末梢神経障害の発現率(感覚性、運動性)は、対照群では75.6%、58.5%に対してGlove群では21.9%、26.8%と有意に低下を認めた($p < 0.0001$, $p=0.0028$)。副次評価項目では、PNQ評価での中等度以上のしびれの発現率も、対照群78.0%に対してGlove群では24.3%と有意に低下した。手袋装着後の手指先の体表温度は、対照群に比べGlove群は1.42~2.60度低かった。【結論】手術手袋による圧迫療法は、指先の体表温度を低下させ、nab-PTXによる末梢神経障害の発現率を有意に抑制した。本療法による手指への血流低下により末梢神経へのnab-PTX暴露量を低下させ、末梢神経障害発現を抑制したと推測された。本療法は、簡易で安価に実施できる、有用な末梢神経障害予防方法であると考えられる。

OS-1-1-5

周術期トラスツズマブ治療歴を有する再発乳癌におけるトラスツズマブ投与の観察研究(JBCRG-C02)

¹愛知県がんセンター中央病院 乳腺科、²JBCRG、³国立病院機構大阪医療センター、⁴熊本市市民病院、⁵虎の門病院、⁶国立病院機構九州がんセンター、⁷さいたま赤十字病院、⁸博愛会相良病院、⁹日本赤十字北海道看護大学、¹⁰京都大学医学部附属病院

澤木 正孝¹、山城 大泰²、増田 慎三³、奥村 恭博⁴、高野 利実⁵、森永 えり子⁶、齋藤 毅⁷、相良 安昭⁸、山崎 弘資⁹、保野 慎治¹⁰、徳田 智視¹⁰、大野 真司²、戸井 雅和¹⁰

【目的】トラスツズマブ (TZM) を含む周術期治療後の再発患者に対する TZM 投与の有用性と安全性を示すこと【背景】HER2 陽性再発乳癌に対する TZM の有用性は複数の試験で示されているが、周術期に TZM 投与を受けた後の再発に対する TZM 再投与の有効性に関する十分な根拠はない。【方法】手術可能乳癌に対し TZM を含む周術期治療後の再発患者に対する使用実態下の観察研究とし、中央登録方式で実施した。主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)、副次的評価項目は奏効率、全生存期間、安全性とした。【結果】2009年7月から2012年6月までに34例が登録された。平均年齢は53.5歳、原発巣のER/PgR陽性は18例(52.9%)。原発巣切除から再発までの平均期間は32.0か月(7-98か月)、再発部位(複数選択)は局所・領域リンパ節18例(52.9%)、肝7例(20.6%)、肺10例(29.4%)、骨7例(20.6%)、他8例(23.5%)。全例心不全の既往はなく、治療を要する高血圧の併存を3例(8.8%)に認めた。再発後の1stライン治療は、TZM単独投与が2例(5.9%)、TZM+化学療法が26例(76.5%)、TZM+ホルモン療法が4例(11.8%)、TZM+化学療法+ホルモン療法が2例(5.9%)であった。中央観察期間23.7か月で増悪生存率は1年48.5%(95%CI:30.9-64.1%)、2年32.0%(95%CI:16.9-48.3%)、PFSの中央値は11.5か月、奏効率(CR+PR)は44.1%(CR9例、PR6例、SD12例、PD5例、NE2例)、2年生存率は84.8%(95%CI:67.4~93.4%)であった。TZMに関連した有害事象は8例(23.5%)で、インフュージョンリアクションが2例、悪心が1例、他が5例で、Grade3/4の報告はなかった。LVEFが50%未満かつ10-20%低下した症例が1例あった。【考察】症例登録が34例と当初の目標である100例に届かなかった。CLEOPATRA試験のコントロール群と比較すると奏効率、無増悪生存期間は同等であったが結果の解釈には患者背景の相違を考慮する必要がある。また2年時点の全生存率は84.8%(vs69%)と良好である可能性がある。TZMは安全に投与されていた。(UMIN000002738)

OS-1-2-1

超音波造影剤ソナゾイドを使った新しいセンチネルリンパ節生検の試み(前向き多施設共同臨床試験)

¹大阪大学大学院医学系研究科乳腺内分泌外科、²りんくう総合医療センター外科、³大阪府立急性期総合医療センター
島津 研三¹、位藤 俊一²、宇治 公子²、三宅 智博³、青野 豊一³、元村 和由³、野口 眞三郎¹

背景: 画像診断を駆使して外科的侵襲を加えずにセンチネルリンパ節を同定し、転移陰性と診断されればセンチネルリンパ節生検自体を省略することが試みられている。その1つとして超音波造影剤を使ったセンチネルリンパ節生検がパイロット試験として行われている。今回、我々は第2世代超音波造影剤ソナゾイドを乳腺(乳輪周囲)に投与して手術前にセンチネルリンパ節が同定できるか、また穿刺吸引細胞診にてその転移を同定できるか、加えてソナゾイド局所投与の安全性を評価した。対象と方法: 対象は当院および連携2施設で手術を行ったT1-2N0M0乳癌患者104症例。ソナゾイドを乳輪周囲に投与し、投与部位から腋窩までの造影されるリンパ管を同定し、それが流れこみかつ造影されるリンパ節を同定しcontrast-enhanced SLN(CE-SLN)とした。すべてのCE-SLNに対し穿刺吸引細胞診(FNAC)を行った。次に色素およびアイソトープによってセンチネルリンパ節を同定し、CE-SLNと一致したかを確認した。術中迅速診断と術後の永久標本によってセンチネルリンパ節の転移検索を行った。結果: 98%(98/100)でCE-SLNが同定された。同定されたCE-SLNの平均個数は1.47であり、他の同定法より少なかった(色素法:2.12個,(p<0.0001)アイソトープ法:1.89個)。転移を認めた23症例すべてで転移リンパ節がCE-SLNとして同定された。局所および全身における顕著な有害事象を認めなかった。FNACによる転移診断の結果はSensitivity30.4%, Specificity=98.7%, Positive predictive value=87.5%, Negative predictive value=82.6%であった。2mm以下の微小転移をのぞいた場合のSensitivityは42.3%であった。考察と結論: ソナゾイドを用いたセンチネルリンパ節の同定は高い同定率で可能であり、転移症例すべてで転移リンパ節が同定可能であった。CE-SLNの平均個数は有意に少ないことから、真のSLNを同定できており、またより侵襲が少ない手術につながる可能性が示唆された。FNACの転移同定率が低いいためFNAC併用によるソナゾイドを用いたセンチネルリンパ節同定のみでセンチネルリンパ節生検自体を省略するには不十分であると考えられた。

OS-1-1-6

妊娠期乳癌-胎児期に化学療法に暴露された児の影響について-

¹聖路加国際病院 乳腺外科、²聖路加国際病院 女性総合診療部、³聖路加国際病院 小児科

深津 裕美¹、北川 瞳¹、吉田 敦¹、林 直輝¹、竹井 淳子¹、秋谷 文²、塩田 恭子²、山中 美智子²、小澤 美和³、山内 英子¹

【背景】妊娠期乳癌は比較稀であるが、その頻度は出産年齢の高齢化により増加傾向にある。妊娠中期以降で必要と判断される場合化学療法も検討される。しかし、本邦における胎児期に化学療法に暴露された児に対する短期的・長期的影響の確認は十分でない。【対象と方法】1999年11月から2015年11月までに母親が当院で妊娠期に乳癌と診断され、妊娠中に化学療法を施行した母親と胎児期に化学療法に暴露された児に対して、診療録レビューにて出生時の経過と長期的な影響を把握するために、電話調査にてPedsQL(子供の生活の質に関する質問票)を用いたアンケート調査を行った。【結果】妊娠中に化学療法を行ったのは41例(CAF:22例、AC:17例、PTX:1例、PTX+Trastuzumab:1例)であった。化学療法は全例妊娠中期以降に開始し、乳腺外科医・産科医・腫瘍内科医・小児科医・助産師・看護師が各症例の情報共有し、化学療法の最終投与、手術のタイミングや分娩時期について検討した。胎児発育不全は5例に認め、慎重な経過観察を要したが、化学療法を中止または延期する必要はなかった。出産週数は35週から42週であり、乳癌治療のため計画分娩にした症例は40例であった。在胎週数と出生体重からみた新生児分類では、Appropriate for gestational age(AGA)児(在胎週数相当の出生体重児)が34例、Small for gestational age(SGA)児(出生体重・身長ともに10パーセントイル未満児)は7例で、新生児に重篤な合併症を認めなかった。児の予後調査は、30症例において検討し、PedsQLの質問項目、身体機能・身体症状・感情的機能・社会的機能・認知機能において問題を認めた児はいなかった。【結語】妊娠期乳癌の治療には、母親の乳癌の治療かつ胎児の安全性とのバランスが重要である。化学療法に暴露された児の短期的影響は比較少ないと考えられるが、長期的影響を把握するために児の検査(心電図・心エコー・発達/知能検査など)を定期的に行い、継続的な縦断的情報の蓄積が重要であり、小児科とも連携してシステムを構築中である。

OS-1-2-2

乳房再建のための乳房下垂分類

¹がん研有明病院 形成外科、²がん研有明病院 乳腺外科

古林 玄¹、澤原 雅之¹、棚倉 健太¹、宮下 宏紀¹、柴田 知義¹、倉元 有木子¹、山下 昌弘¹、松本 綾希子¹、岩瀬 拓士²、大野 真司²

【目的】乳房再建は人工物による再建か自家組織による再建が考慮される。人工物による再建は下垂のある乳房には不向きであり、対称性を得るためには自家組織による再建か対側の吊り上げ手術が選択される。そのため、乳房再建において乳房下垂の程度は治療の選択に非常に重要となる。主な乳房下垂の分類方法にRegnault分類があるが、これは乳頭の位置を基準にしており、人工物による再建の評価には適していない。今回は乳房の最下端を基準とする分類を加え、乳房下垂の程度、年齢、BMIによる相関関係を検討した。【対象および方法】2015年4月から現在までの乳房再建患者86人を対象として、Regnault (pseudo,Grade0~3)による乳頭位置による分類に加え、乳房の最下端がinframammary fold(以下IMF)のより上または同位置にある場合(Stage0)、最下端がIMFより1cm以内の範囲の場合(Stage1)、2cm以内の範囲の場合(Stage2)、3cm以内の範囲の場合(Stage3)、3cmを越える範囲にある場合(Stage4)に分類した(以下、乳房下垂分類)。【結果】Regnault分類(pseudo:30人,Grade0:42人,Grade1:8人,Grade2:5人,Grade3:1人)、乳房下垂分類(Stage0:43人,Stage1:26人,Stage2:11人,Stage3:4人,Stage4:2人)に分けられた。年齢とRegnault分類の相関係数(以下R値):0.31、年齢と乳房下垂分類のR値:0.26、BMIとRegnault分類のR値:0.52、BMIと乳房下垂分類のR値:0.53であった。【考察】人工物における再建では乳輪の位置より乳房最下端の程度が重要となる。今回の結果から、乳房下垂のない患者からStage1までの割合は全体の80%となる。我々は人工物で再現できる下垂はStage1までを推奨している。そのため、8割以上の患者に対して対側touch upなしに人工物による再建が考慮出来ると考えられた。Stage2,3の患者では人工物で再建する場合に対称性を得るためには対側の手術を推奨している。この際、乳房下垂と年齢による相関関係はほとんど見られなかったが、乳房下垂とBMIによる相関関係は中程度に認められた。

OS-1-2-3

乳房インプラント術後カプセル拘縮に対する客観的評価の試み

¹京都府立医科大学 形成外科、²京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科

素輪 善弘¹、五影 志津¹、沼尻 敏明¹、阪口 晃一²、中務 克彦²、田口 哲也²、西野 健一¹

【目的】乳房インプラント再建における術後カプセル拘縮の評価には長年 Baker分類が用いられてきたが、あくまでも主観的な評価にとどまる。MRIなどの画像解析により測定したカプセル厚が拘縮進行に相関しているという報告もあるが、実際には正確な被膜の範囲を絞るのは難しい。近年普及している超音波 elastography はリアルタイムに二次元的組織硬度を測定可能な技術であり、ROIの幅を1mmまで限定可能なことから、ほぼ純粋なカプセルの硬度を測定可能である。現在、伝搬速度で組織の硬度を計測する Shear wave elastography と組織の歪みを計算して硬度を計測する Strain elastography の2種類の測定法があるが、いずれが再現性に優れているかは不明であり、硬度と被膜進行との関連性は非常に興味深い点である。今回、われわれは超音波 elastography の乳房インプラント再建術後カプセル拘縮に対する評価ツールとしての有用性を検討した。【対象・方法】対象は術後6カ月以上経過したインプラント再建術後13例。GE Healthcare社製の超音波エコー機(LOGIQ E9)に内蔵された Shear wave elastography と Strain elastography の両者を使用し、乳房インプラント被膜の硬度を計測した。まず測定者内級内相関係数 ICC をもとに両者測定値の再現性を比較検討した。次にそれぞれの測定値の平均値と Baker 分類との Sperman の順位相関係数を計算した。【結果】 elastography を利用することで、計測数値とともに対象領域における組織硬度をカラーの二次元マップで視覚化することができた。Shear wave は Strain elastography に比較して高い再現性を示した。また Shear wave は被膜などの小範囲も限定的に測定することが可能であった。測定値と Baker 分類は有意な相関性 ($R=0.638$; $p=0.019$) を認めた。【考察】カプセル拘縮とはインプラント周囲を取り囲む Fibrosis の異常形成である。これにより再建乳房全体に硬化をきたし、結果的に疼痛、拘縮、変形をもたらす。超音波 elastography は非侵襲的に組織の硬さを数値化できるといって有望な技術であり、特に Shear wave elastography は再現性が高く、被膜の厚さに対応できる程の小範囲の硬度を計測できる点で有利であり、Baker 分類とともに乳房再建術後フォローアップとして被膜拘縮進行度評価などの有用なツールとなり得る。また診断基準としてのカットオフ値が得られるのも良い点であると思われた。

OS-1-2-4

整容性に問題を残したインプラント乳房再建症例の検討；その原因と解決策

¹亀田総合病院 乳腺センター乳房再建外科、

²帝京大学 医学部 形成・口腔顎顔面外科

浅野 裕子¹、上原 恵理²

【目的】インプラントによる再建乳房の整容的な問題点に被膜拘縮、リップリング、左右非対称、位置異常 (Malposition) などが含まれる。インプラントを用いた乳房再建が保険収載されて以降、乳癌手術と同時にエキスパンダーが挿入されている一次再建症例の割合が増えてきたが、エキスパンダーが良好な位置で拡張されていない症例も少なくない。自験例において整容面で問題を残す症例から、その原因と解決方法について検討する。【方法】2013年7月から2015年6月の期間内に亀田総合病院ならびに帝京大学病院で筆頭演者が行った乳房インプラント再建手術のうち術後6ヶ月以上の経過を診ている147症例を検討した。今回は客観的な整容性評価ではなく、診察の記録や臨床写真から術者が整容性を評価した。【結果】再建手術後に血腫や感染などの合併症で再手術を要した症例は認めない。術後6ヶ月から24ヶ月の間に行った整容的な目的の追加手術のうち最も多いものが乳頭乳輪再建手術時に行った対側乳頭乳輪の挙上術、ついで再建乳房皮下への脂肪注入である。自費診療下に行った対側乳房豊胸術は8例、対側乳房縮小術が4例である。最長2年間という期間内では被膜拘縮のために再手術を行った症例は1例のみにとどまっている。Malposition については、自験例の多くがエキスパンダーを使う二次的再建であり、インプラント挿入時に被膜切開を行って位置を修正しているため、さらにさらに修正術を行った症例は認めない。【考察】インプラント再建術後に追加手術を行っていない症例のすべてが整容性に問題を認めないのではなく、医師側が修正手術を要すると思っても患者側が満足している症例や、追加手術を希望しない症例も少なくない。自験例の中で再建乳房と健側の非対称性が最も多い問題点であり、対側の乳頭乳輪をわずかに頭側に移動させる程度でよい症例から、乳房縮小術が必要な症例まで認めた。患者が自費手術を希望せず非対称のまま終了することになる。次に多い問題点は乳頭乳輪を温存した皮下乳腺全摘後に乳頭乳輪が壊死してその瘢痕が頭側偏位した部位に残っている症例である。瘢痕を切除して新しい位置に乳頭乳輪再建を行うことを勧めるが、患者の同意が得られない場合が多い。乳癌手術の術式についても慎重に検討し、またインプラント再建の限界を知って乳房再建の計画を立てることが必要である。

OS-1-2-5

腹直筋皮弁を用いた即時乳房再建後の PMRT は有効かつ安全で整容性は損なわれない

¹大船中央病院 乳腺センター、²大船中央病院 放射線治療室

大淵 徹¹、坂口 貴子¹、小野 正人¹、畑山 純¹、雨宮 厚¹、佐賀 直子²、武田 篤也²

【背景と目的】ASCOガイドラインなどに従い、PMRTを必要とするような進行乳癌においては、一次乳房再建を避けている施設が多いと思われる。当院では主に腹直筋皮弁を用いた即時乳房再建術を1988年から行っており、進行癌においてはPMRTを行ってきた。今回はその成績を局所再発、生存率、合併症に注目して報告する。【対象】1988年から2014年6月までに当院を訪れ手術を受けた臨床病期0-III期の乳癌患者5098例のうち乳房切除例は839例(16%)。このうち即時乳房再建術を併用した乳房切除例は231例(28%)。【結果1】平均年齢45歳(25-73歳)。平均臨床腫瘍径4.9cm(0.1-15cm)、T1:30例、T2:94例、T3:75例、T4b:13例、T4d:7例、Tis:15例。臨床病期0期:15例、I期:29例、II期:124例、III期:66例。平均pN個数:2.2個、ER(+):68%、PgR(+):58%、HER2(3+):15%。Skin Sparing Mastectomy (SSM)は166例(72%)(T3症例を29%含む)に行われた。再建方法は、有茎腹直筋皮弁:218例(94%)、広背筋皮弁:1例、Implant:12例。腋窩郭清:87例(63%)、腋窩サンプリング:39例(28%)。PMRT併用:98例(42%)(3門照射:85例)、化学療法:153例、ホルモン療法:141例。腹直筋皮弁を用いた乳房再建後のPMRTは、皮弁の虚血がなければ硬くなることはなく、整容性は良く保たれ、SSMにおいても安全に施行できた。観察期間中央値:59ヶ月、5年胸壁再発率:8%、5年領域再発率:8%、5年遠隔無再発生存率:76%、5年生存率:89%。急性期合併症;Seroma:40例、感染:11例、血腫:11例、部分筋皮弁壊死:10例、Native Skin Necrosis:10例、深部静脈血栓症:1例。晩期合併症;上肢浮腫:13例、肩関節拘縮:1例、腹壁ヘルニア:2例、Fibrosis:2例。【結果2】SSM症例のうち断端陽性例は12例あったが胸壁再発はなかった。一方、SSMで153例の断端陰性例から胸壁再発が8例に認められ、そのうち7例が非照射例であった。SSMのうち乳頭乳輪温存を48例に施行した。PMRT併用は18例。胸壁再発は48例中2例で、いずれも非照射。皮膚に多発:1例、皮下:1例であった。【まとめ】乳房切除・即時乳房再建術の成績は通常の乳房切除と比べ遜色なく安全に行われた。腹直筋皮弁を用いた即時乳房再建後のPMRTは整容性を損なわずに施行できるので、PMRTの適応が考慮される症例に対しては自家組織による再建を選択すべきであろう。我々のSkin Sparing MastectomyはT3症例も適応としているが、胸壁再発率は通常の乳房切除群と差を認めない。

OS-1-2-6

乳房温存療法におけるマルチカテーテル小線源治療を用いた乳房部分照射の成績と欧州第3相試験の比較検討

¹東京西徳洲会病院 乳腺腫瘍科、²井上レディースクリニック、³瀬戸病院、

⁴東京西徳洲会病院 放射線科

佐藤 一彦¹、洲上 ひろみ¹、水野 嘉朗¹、竹田 奈保子^{1,2}、井上 裕子²、瀬戸 裕³、加藤 雅宏⁴

[はじめに]乳房温存療法では、温存乳房に対する全乳房照射(WBI: Whole Breast Irradiation)を行うが、長期間の照射に伴う負担や合併症への懸念などから、本邦でも約20%の症例に照射が行われていない。近年、照射による負担軽減の可能な乳房部分照射(PBI: Partial Breast Irradiation)が注目され、マルチカテーテル小線源治療によるPBIはGroupe Européen de Curiothérapie de Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)で実施された第3相試験(以下ESTRO試験)にてWBIに対する非劣性が証明された。しかしながら、本手技によるPBIは本邦での報告が少なく、その積極的導入には本邦乳癌患者による検証が重要である。我々は倫理委員会承認のもとマルチカテーテル小線源治療によるPBIを施行してきた。今回は、ESTRO試験と治療成績を比較することにより、本邦乳癌患者に対する再現性の可否を検証した。【方法】2008年10月-15年11月のマルチカテーテル小線源治療によるPBIにて乳房温存療法を行った292症例を対象とした。適応はESTRO試験の適格症例と同様に、40歳以上、センチネルリンパ節転移陰性、腫瘍径3cm以下で患者が希望する場合に施行している。ESTRO試験では切除断端陰性が対象であるが、本手技では初回手術時にカテーテル挿入を行うことが多く、断端陽性症例も含まれている。照射方法も同様で、照射標的を肉眼的腫瘍体積より2cm外側に設定し、術日より1回4Gyで5→→→→6日間32 Gy照射されている。術後は年1回のMMGに加え乳房MRIにより経過観察を行っている。【結果】ESTRO試験と同じ40歳以上、センチネルリンパ節転移陰性は255例(87.3%)であった。年齢中央値は56歳とESTRO試験の62歳に比べて若年であった。断端陽性は25例(9.8%)に認められた。術後補助化学療法は74例(29.0%)に施行された。観察期間中央値は3.4年でESTRO試験の6.6年に比して短いものの、同側乳房内再発は原発巣より離れた部位に1例(0.4%)、領域リンパ節再発は2例(0.8%)にのみであり、試験の1.44%と0.48%に近似していた。また、3.5年無再発生存率は98.1%、全生存率は99.5%と良好な成績であった。【結語】本検討は単施設における後方視的観察研究であるものの、本邦からの報告では症例数も多く、観察期間も長期である。マルチカテーテル小線源治療によるPBIを用いた乳房温存療法の治療成績はESTRO試験に類似しており、本邦の乳癌患者における有用性が示唆された。

OS-1-3-1

トモシンセシスによる診断精度向上の検討

¹名古屋医療センター 乳腺科、²名古屋医療センター 放射線科、
³名古屋医療センター 外科、⁴名古屋医療センター 病理診断科、
⁵東名古屋病院 乳腺外科

森田 孝子¹、須田 波子¹、大岩 幹直²、佐藤 康幸³、林 孝子³、
加藤 彩³、市原 周⁴、遠藤 登喜子⁵

【はじめに】日本人の乳がん罹患率が高い40歳代、50歳代では、マンモグラフィによる乳がん検出感度が70%から85%といわれている。トモシンセシスは、2Dマンモグラフィ(2D)から、診断精度向上をめざして開発されてきた。欧米と比較し、乳腺量の多い乳房の日本女性にとって、超音波検査とともに検診および精査モダリティとして期待されている。【目的】トモシンセシスにより、検出感度向上のみならず、特異度向上が見込まれないか検討した。【対象と方法】対象は、当院で個別同意が得られたトモシンセシス撮影者450人。読影はAS評価認定医4人で行われ、prospectiveな読影結果を採用した。良性病変は超音波診断結果、乳癌は病理診断結果を比較検討した。撮影装置は富士フィルムメディカル社製Innovalityで被ばく低減を目的としたSTモード、高画質を目的としたHRモードがあり、両者での比較検討も追加した。【結果】STモードで撮影した乳がんはIDC69例、DCIS4例、HRモードでは、IDC56例、DCIS14例であった。感度は、2D:STモード、95.9%:97.3%、2D:HRモード87.1%:97.1%。2Dからカテゴリーが上昇し確信度が増した症例は、STモードDCIS2例、IDC25例、HRモードDCIS8例、IDC28例であった。さらに腫瘍の境界がよく読めるため、読めるものは、カテゴリー3の判定を良性より3-1、悪性より3-2に分けて特異度をみると、STモード、63.6%:81.8%、HRモード61.9%:72.0%に上昇するも、STモードで1例、HRモードで3例の乳がんがカテゴリー3-1とされた。【考察】トモシンセシスにより、感度上昇、特異度向上が認められた。HRモードでは、腫瘍の辺縁の性状の観察のしやすさにより、診断の確信度が向上した。また、石灰化の背景の濃度上昇や、正常乳腺構造と病変部構造との差異により、よりよく非浸潤がんを検出できた可能性がある。一方、浸潤癌でも辺縁が明瞭平滑であると、周囲乳腺の重なりがとれるため、良性よりに読影されることもあり、今後の課題と考えられた。

OS-1-3-2

乳腺超音波検診導入で不利益は生ずるか。～当院のMMG/US併用検診のデータから考える～

¹たけべ乳腺外科クリニック、²高松平和病院 病理検査

安毛 直美¹、兼近 典子¹、綾野 はるな¹、松本 昌子¹、新井 貴士¹、
武部 晃司¹、佐藤 明²

【背景】乳腺超音波(US)検診の有効性を検証するJSTARTの結果が発表され、MMGにUS検査を上乗せすることで癌発見率は上がるが、不要な検査の増加が懸念される。US検診で見つかる良性病変の対応をどうするか今回検討した。【対象・方法】2010～2014の当院のMMG/US同時併用検診、延べ20,628名のうち要精査となった908名(乳癌171良性病変737)を対象とした。検診方法はMMGを読影しながらUSを施行しUSで検出された病変は穿刺吸引細胞診(FNAC)を第一選択として、針生検(CNB)も症例に応じ施行した。描出されたUS所見は形状を中心に年齢、分布、石灰化やdistortionの有無を考慮し精査対象を絞った。【結果】検診での要精査率は4.4%、癌発見率は0.83%、陽性反応の集中度は18.8%で、それ以外で中間期癌が13例あった。また、要精査となりFNACが検体不適の1例、CNBで乳管内乳頭腫(IDP)とした1例の2例が次回検診で乳癌(微小浸潤癌、T1乳癌)であった。第一選択とした精査モダリティは乳癌症例がFNAC153例、CNB18例。検診時精査で良性病変とした737例はFNAC731例、CNB6例であった。FNAC731例の成績は検体不適が82例、良性599、鑑別困難45、悪性疑い3、悪性2例であった。悪性疑い以上の5例中4例は外科的生検施行、組織診はIDP3例、硬化性病変1例で、1例はCNBで硬化性病変であった。鑑別困難45例の推定病変は乳管内増殖性病変か非浸潤性乳管癌か鑑別困難22例、硬化性病変4例、線維腺腫(FA)4例、mucocoele-like tumor(MLT)2例、乳管腺腫1例、乳腺症(MP)12例であった。細胞診が鑑別困難であったため組織診を施行したのは41例(CNB23外科的生検18)であった。細胞診で良性とした599例の推定病変はIDP46例、硬化性病変6例、MLT8例、FA95例、MP129例、のう胞その他良性315例であった。細胞診が良性の診断でも悪性を否定できずCNBを施行した症例は4例あった。【考察】US検診の導入で多くみつかる良性病変を年齢、分布、石灰化やdistortionの有無を考慮し精査対象を絞ることで要精査率は5%以下にできる。要精査となった病変はIDP,MLT硬化性病変など病変全体を組織診断しなければ診断が難しい病変が存在する。FNACは負担が少なく特異度の高い検査であり、画像で悪性を否定しきれない時に積極的に施行することで組織診の選択ができ、悪性を否定することが可能である。今後導入が予想される超音波検診の精査モダリティとして有用であり、不要な検査にならないと確信する。

OS-1-3-3

医師からみた自動式乳房専用超音波検査装置(Automated Breast Ultrasound, ABUS)の可能性

¹北斗病院 乳腺・乳がんセンター、²北斗病院 放射線技師
中島 恵¹、川見 弘之¹、難波 清¹、奈良 真弓²

【目的】自動式乳房専用超音波検査装置(Automated Breast Ultrasound, ABUS)は、技師による自動スキャン、高精細3次元画像構築と最適化されたビューアでの医師による読影を可能にした。被検者・検査者の負担を軽減し、検査の精度を標準化、再現性を確保できるシステムである。ABUSでは、MGと同様に、乳腺全体を確実に描出し、高品質の画像を提供することが最重要課題である。また、従来の横断像だけでなくコンピュータの3次元画像構築により、乳房の冠状断画像(Coronal view, C-view)を主体とする全く斬新な読影技術を身に付けることが求められる。当院では2014年10月からABUSを導入しており、医師と技師とのコミュニケーションを基に検査技術、読影技術を向上させるために試行錯誤してきた。本学会では、ABUSの概要を紹介し、医師と技師、各々の立場から初期段階の使用経験について報告する。本発表は、その医師編である。

【方法】機器はInvenia ABUS™(GE社製)を使用。1)短時間で見落としが少ない読影法の検討。2)2014年10月から2015年11月までにABUSを実施した約800件の概要。

【結果】1)C-viewとT-viewによる読影方法は、Tを参考にしたC主体の読影パターンが最適と思われた。この読影方法で、異常なしの場合の両側乳房の読影時間は、ほぼ2分以内で可能となった。2)2014年10月から2015年11月に実施した約800件のうち、検診は約40%、外来患者は約60%。超音波下生検施行59件(非腫瘍性血性乳頭分泌例の1例を除外)のうち、56件は容易に検出可能で、3件は同定困難であったが、読影に慣れれば検出可能と思われた。

【結論】革新的な自動式乳房専用超音波検査装置(ABUS)の導入時の最も重要な点は、医師と技師の相互信頼に立脚した役割分担の確立である。読影する医師の立場では、T-viewを参考にしたC-view主体での読影方法は、短い読影時間で見落としが少なく、有効であると思われた。被検者・検査者の負担を軽減し、検査者以外のスタッフがいつでも確認できるという点は従来の超音波検査より優れており、乳癌検診の普及のために有用な装置であると考えられる。今後、精度、効率性について従来の超音波検査との比較、検証をする大規模な臨床試験が望まれる。

OS-1-3-4

月経周期が乳腺造影MRI上の背景乳腺増強域と悪性病変の視認性に及ぼす影響：多施設共同研究による検討

¹九州大学 臨床放射線科、²九州大学 保健学部門、
³聖マリアンナ医科大学附属研究所プレスト&イメージング先端医療センター放射線科、
⁴さがらプレストピアヘルスケアグループ 乳腺科、
⁵和歌山県立医科大学 放射線医学教室、⁶自治医科大学 放射線科、
⁷埼玉医科大学国際医療センター 画像診断科、⁸大阪市立大学 放射線科、
⁹名古屋市立大学 放射線科、¹⁰兵庫医科大学 放射線科
神谷 武志¹、藪内 英剛²、印牧 義英³、戸崎 光宏⁴、田中 文浩⁵、
杉本 英治⁶、小澤 栄人⁷、下野 太郎⁸、浦野 みすき⁹、山野 理子¹⁰、
川波 哲¹、長尾 充展¹、鷺山 幸二¹、山崎 誘三¹、山之内 真彦¹、
本田 浩¹

【目的】月経周期が造影MRI上の背景乳腺増強域(Background parenchymal enhancement: BPE)と悪性病変の視認性に及ぼす影響について検討する。【対象と方法】2013年11月から2015年3月に22施設から集積した962例のうち、閉経前で月経周期が規則的であった269例(年齢23-54歳、平均42.4)を対象とした。同意を得た上で月経情報を取得し、撮像条件を揃えて乳腺造影MRIを施行した。1名の放射線科医が読影し、健側乳房のBPEを4段階(minimal, mild, moderate, severe)、分布(peripheral/diffuse)と5mm以上の結節の数(small/many)を2段階、悪性病変の視認性を3段階(excellent, good, poor)に分類した。定量評価では、(1)正常乳腺(健側)の投与前信号値と(2)早期相信号値、(3)正常乳腺(患側)の投与前信号値と(4)早期相信号値、(5)悪性病変の投与前信号値と(6)早期相信号値を記録し、(7)正常乳腺増強比:((2)-(1))/(1)、(8)悪性病変/正常乳腺増強比:((6)-(5))/(4)-(3))を算出した。視覚及び定量評価と、年齢、月経周期(月経期:1-4日、増殖期:5-14日、分泌期:15-30日)の相関を重回帰分析、ロジスティック回帰分析により解析した。【結果】年齢、月経周期と年齢の交互作用項は、正常乳腺増強比に有意な影響因子で、年齢が1歳上がると分泌期で正常乳腺増強比は6.1%増加し、増殖期で2.9%減少した。年齢が上がると悪性病変/正常乳腺増強比が減少する傾向が見られたが、有意差はなかった(P=0.080)。月経期では分泌期に比べ悪性病変/正常乳腺増強比が73.7%増加し、増殖期では分泌期に比べ54%増加した。年齢が1歳上がると分泌期で正常乳腺増強比はminimalよりmoderateの頻度が1.09倍上昇した。増殖期では分泌期に比べ、moderateよりminimalの頻度が2.88倍上昇した。悪性病変の視認性は、増殖期では分泌期に比べ、goodよりexcellentの頻度が4.05倍上昇した。正常乳腺の増強比、悪性病変/正常増強比、BPEの視覚評価、悪性病変の視認性、のいずれでも増殖期の撮像が分泌期に比べ優れていた。【結論】月経周期はBPEと悪性病変の視認性に影響し、増殖期の撮像が有用である。

OS-1-3-5

3T乳腺MRIにおける拡散尖度画像を用いた浸潤性乳癌の評価：バイオマーカーおよび腋窩リンパ節転移との比較

¹北海道大学病院 放射線診断科、²北海道大学病院 診療支援部、
³北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野、
⁴北海道大学病院 乳腺外科

加藤 扶美¹、工藤 與亮¹、藤原 太郎²、Wang Jeff³、杉森 博行²、
山下 啓子⁴、細田 充主⁴、真鍋 徳子¹、三村 理恵¹、白土 博樹³

【目的】一般的に、乳癌はその細胞密度の高さを反映し、MRIの拡散強調像において高信号に描出され、その評価にはADC (apparent diffusion coefficient) が用いられている。従来の拡散強調像は拡散が正規分布することを前提に計算されているが、拡散尖度画像は正規分布を仮定しない拡散の評価が可能で、より微細な生体構造を反映している可能性がある。本検討の目的は、浸潤性乳癌において拡散尖度画像から得られる乳癌病変部の拡散尖度 (kurtosis: K)、拡散係数 (diffusivity: D) およびADCをバイオマーカーや腋窩リンパ節転移と比較・検討することである。【方法】平成25年1月から平成26年8月に3T装置にて拡散尖度画像を含めたMRIを撮像し、その後の手術にて浸潤性乳癌と診断された59症例59病変を対象とした。拡散尖度画像からK map、D map、ADC mapを作成し、それぞれのmap上で病変部に關心領域を設定しK、D、ADCを測定、バイオマーカー (ER、PgR、HER2) および腋窩リンパ節転移と比較・検討した。【結果】ER陽性腫瘍 (n = 50) ではER陰性腫瘍 (n = 9) と比しKが有意に高かった (0.855 ± 0.169 vs. 0.722 ± 0.149, P = 0.0315)。PgR陽性腫瘍 (n = 45) ではPgR陰性腫瘍 (n = 14) と比しK (0.866 ± 0.171 vs. 0.733 ± 0.134, P = 0.0054) は有意に高く、ADCは有意に低かった (0.920 ± 0.267 vs. 1.069 ± 0.307 × 10⁻³/mm², P = 0.0311)。HER2についてはK、D、ADCともに有意差を認めなかった。腋窩リンパ節陽性腫瘍 (n = 15) では、腋窩リンパ節転移陰性腫瘍 (n = 44) と比しK (0.930 ± 0.183 vs. 0.802 ± 0.157, P = 0.0352) は有意に高く、D (0.988 ± 0.216 vs. 1.169 ± 0.372 × 10⁻³/mm², P = 0.0453) およびADC (0.831 ± 0.167 vs. 0.998 ± 0.300 × 10⁻³/mm², P = 0.0155) は有意に低かった。ROC解析においては、ADCのAUC (0.711) がK (0.683) やD (0.674) よりも高かった。K、D、ADCともに腋窩リンパ節転移の個数と有意な弱い相関を示したが、ADCの相関が最も高かった (ADC: ρ = -0.325, P = 0.0121、K: ρ = 0.291, P = 0.0254、D: ρ = -0.275, P = 0.0352)。【結論】拡散尖度画像のKはホルモン陽性腫瘍の鑑別に有用な可能性がある。腋窩リンパ節転移の評価に関しては、K、D、ADCいずれも有用な可能性があるが、ADCが最も有用と思われる。

OS-1-3-6

Bモード超音波で腋窩リンパ節転移が疑われた乳癌症例に対する造影腋窩リンパ節超音波診断の有用性について

¹静岡がんセンター 生理検査科・乳腺画像診断科、
²静岡がんセンター 病理診断科、³静岡がんセンター 乳腺外科、
⁴静岡がんセンター 女性内科

植松 孝悦¹、中島 一彰¹、杉野 隆²、高橋 かおる³、西村 誠一郎³、
林 友美³、渡邊 純一郎⁴

【目的】Bモード超音波検査で腋窩リンパ節転移が疑われた乳癌症例に対する造影腋窩リンパ節超音波検査の陽的中率 (PPV) とそのBモード超音波検査のPPVを比較して、造影腋窩リンパ節超音波検査の有用性について検討する。【方法】Bモード超音波検査で腋窩リンパ節転移が疑われた乳癌53症例に造影腋窩リンパ節超音波検査を施行した。Bモード超音波検査で明らかな腋窩リンパ節転移を疑う症例は除外している。造影腋窩リンパ節超音波検査で転移が疑われた症例に対して超音波ガイド下腋窩リンパ節針生検を施行した。造影腋窩リンパ節超音波検査で均一に全体が造影されるリンパ節は転移無し、perfusion defectが認められたリンパ節は転移ありと判定した。全例手術にて腋窩リンパ節転移の有無を病理診断にて確定しており、それに基づいてPPVを算出した。【結果】Bモード超音波検査で腋窩リンパ節転移が疑われた乳癌53症例中、28例は造影腋窩リンパ節転移無しで25例は転移ありであった。腋窩リンパ節の平均最長径は15mmであった。転移のあった25例のリンパ節は全て造影腋窩リンパ節超音波検査で正診した。肉芽リンパ節腫大の1例は造影腋窩リンパ節超音波検査で偽陽性であった。全ての真陽性であった転移リンパ節のperfusion defectは再造影にて早期濃染とwashoutが認められた。造影腋窩リンパ節転移診断のPPVは、Bモード超音波検査で51%、造影腋窩リンパ節超音波検査で100%であった。造影腋窩リンパ節超音波検査併用の超音波ガイド下腋窩リンパ節針生検の偽陰性率は8%であった。【結論】さらなる症例数による検討は必要であるが、Bモード超音波検査で腋窩リンパ節転移が疑われた乳癌症例に対する造影腋窩リンパ節超音波診断はPPVが100%であり、腋窩リンパ節転移診断および超音波ガイド下腋窩リンパ節針生検の適応選定に有用であると考えられる。

OS-1-4-1

液状化検体細胞診 (LBC ; Liquid - based cytology) における Low grade DCIS の細胞診断についての検討

¹社会医療法人 博愛会 相良病院 病理診断科、²同 乳腺外科

前田 ゆかり¹、大井 恭代¹、永尾 聡子¹、皆倉 愛美¹、相良 安昭²、
雷 哲明²、相良 吉昭²

【はじめに】LBCは、近年診断のための新たなアプローチとして導入され、施設間差のない標準化された標本作製法、細胞回収率の向上、免疫染色などにより、診断精度の向上が期待されている手法である。一方、DCISは、画像診断の進歩や検診の普及により発見率が増加しており、特にLow grade DCISはきわめて予後が良いことから、新たな臨床的対応が検討されている。今回、LBCを併用したLow grade DCISの細胞診断精度、LBCの細胞所見について検討したので報告する。【対象・方法】2013年8月から2015年9月の期間に当院にて手術され、組織学的にLow grade DCISと診断された50症例について、従来法に加え、直接塗抹後の針内洗浄にBDサイトリッチTMレッド保存液を使用し作製したLBC標本を併用した細胞診断精度を検討した。さらに、LBC標本に十分量の細胞が存在したLow grade DCIS35件の裸血管、細胞異型、細胞集塊の筋上皮、集塊の辺縁形状、集塊の辺縁の核について検討した。【結果】細胞診判定内訳は良性2%、鑑別困難20%、悪性疑い14%、悪性64%であった。悪性の88%、悪性疑いの86%でDCISを推定病変に挙げた。つまりLow grade DCISの約8割を悪性疑い以上と診断し、その9割近くをDCISと推定可能であった。裸血管は77%に見られ、その85%にはループ状裸血管が見られた。集塊の筋上皮は57%に見られた。筋上皮の核は集塊の表面に圧排され付着、あるいは紡錘形〜橢円形核が集塊の辺縁から突出するように付着していた。集塊の辺縁は明瞭・丸みがあり・平滑であった (74%)。小型 (97%)、円形 (89%)、核緊満感 (80%) のある核が集塊の辺縁に立ち上がるように縦並び (66%) に、整然と配列していた (51%)。【まとめ】LBCを併用したLow grade DCISの細胞診断精度は高かった。LBC標本にて、良悪の鑑別に重要な裸血管や、乳管内病変を示唆する筋上皮の核の形状・配置所見に加え、明瞭・丸みがあり・平滑な集塊形状、小型、円形、核緊満感のある核が集塊の辺縁に立ち上がるように縦並びに、整然と配列している所見はLow grade DCISの細胞診断に有用であると思われる。低侵襲、低コストというこれまでの細胞診の利点に加え、LBCという新たな細胞診の手法を用いることで、標準化され施設間差がなく、精度の高いLow grade DCISの細胞診断が可能となるとと思われる。

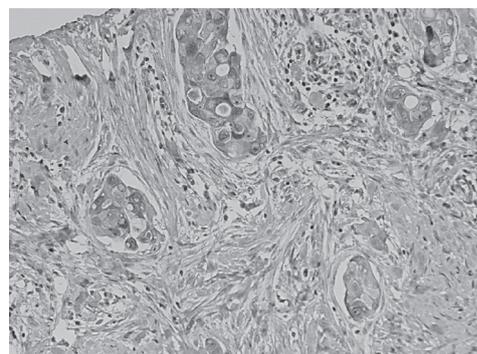
OS-1-4-2

新規開発抗体を用いた乳癌アロマトラーゼ発現の臨床病理学的検討

¹川崎医科大学 病理学2、²株式会社LSIメディエンス、
³川崎医科大学 乳腺甲状腺外科、⁴京都府立医科大学 女性生涯医学

鹿股 直樹¹、松浦 司郎²、紅林 淳一³、森 泰輔⁴、中村 純也²、
北脇 城⁴、森谷 卓也¹

アロマトラーゼ阻害剤は閉経後のホルモン受容体陽性乳癌治療において第一選択薬としてひろく使用されている。しかし、従来の抗アロマトラーゼ抗体は特異性が十分ではなかったことから、乳癌でのアロマトラーゼ発現に関する臨床病理学的検討は限定的にしか行われていなかった。今回、我々はアロマトラーゼに対する特異性の高い抗体を新規に作製することに成功し、これを用いて乳癌症例でのコホート研究を施行した。川崎医科大学乳腺甲状腺外科で手術を施行した浸潤性乳癌236例 (連続症例) からティッシュマイクログロブリンを構築し、免疫組織学的に検討した。乳癌細胞においては、87.3% (193/221) の症例で少なくとも5%以上のアロマトラーゼ陽性像が認められた。アロマトラーゼ発現をhistoscoreで解析すると、年齢 (P = 0.012)、pT (P = 0.019)、pN (P = 0.001)、遠隔転移 (P = 0.008)、病理学的ステージ (P < 0.0001)、組織学的グレード (P = 0.003)、リンパ管侵襲 (P < 0.0001)、静脈侵襲 (P < 0.0001)、Ki-67インデックス (P < 0.0001)、全生存率 (P = 0.014) と各々、有意な逆相関を示した。一方、ER (P = 0.543)、PgR (P = 0.313)、HER2 (P = 0.280) および無病生存率 (P = 0.344) とは有意な相関はみられなかった。乳癌細胞におけるアロマトラーゼ発現は、ホルモン受容体発現やHER2受容体発現とは独立した、癌の分化度・悪性度を示す良い指標であることが示唆された。



OS-1-4-3

乳癌HER2遺伝子の定量測定のコスト削減—Droplet digital PCRによる自動測定法の開発—

¹東京大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科、
²東京大学大学院 医学系研究科 代謝栄養内分泌科学、
³東京大学医学部附属病院 病理部

尾辻 和尊^{1,2}、菊池 弥寿子¹、丹羽 隆善¹、西岡 琴江¹、多田 敬一郎^{1,2}、佐々木 毅³

【背景】Digital PCRは、限界希釈法、エンドポイントPCR、Poisson解析を組み合わせて核酸濃度を絶対定量し、定量PCRよりも精密な測定を行うことが可能な新しいdeviceである。近年さらに改良されたDroplet digital PCR (以下ddPCR)はより正確でかつ低コストなシステムであり、核酸濃度を再現性をもって自動的に定量化することが可能となった。本研究では、ddPCRによって乳癌術後ホルモン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本におけるHER2測定を行い、従来法 (IHC法・ISH法)によるHER2 statusと比較し、一致率を検証した。【方法】対象は当院で2009-2010年に手術した乳癌患者28例で、手術標本のFFPE組織を用いた。DCIS症例や腫瘍径が1cm未満の症例、化学療法治療の既往のある症例は除外した。FFPE薄切片から、MagCore® Genomic DNA FFPE One-Step Kitを用いて自動的にDNAを抽出した。QX200 droplet digital PCR system (Bio-Rad)でHER2遺伝子増幅を測定し、ERBB2とch17centのcopy number ratioを算出して、統計的に解析した。【結果】本法によるratioと従来法を比較したところ、HER2陰性例ではratioが低く (median 1.08, range 0.48-1.69)、HER2陽性例ではratioが高く測定され (median 2.30, range 1.00-13.0)、強い正の相関を認めた (相関係数0.77, P < .0001)。ROC解析によりratioのカットオフ値を1.4とした場合、高い感度 (10/11, 90.9%)および特異度 (16/17, 94.1%)が得られた (Fisher正確検定 P < .0001)。【結論】乳癌HER2測定においてddPCRは、HER2遺伝子増幅を再現性をもって自動定量計測でき、かつ低コストであるという観点からとても有用な手段であり、これまでの検査を補完しようと考えられる。

OS-1-4-5

乳癌原発巣と遠隔転移巣における癌幹細胞マーカーの発現に関する検討

東京慈恵会医科大学 乳腺内分泌外科

加藤 久美子、三本 麗、神尾 麻紀子、野木 裕子、都島 由希子、塩谷 尚志、鳥海 弥寿雄、武山 浩

【背景】癌幹細胞は化学療法や放射線に対する治療抵抗性の一因である可能性が指摘されており、癌再発や予後因子として注目されている。乳癌の幹細胞マーカーとしてALDH1やCD44/CD24が挙げられ、その臨床的意義については研究が進められている。乳癌の再発治療では、遠隔転移巣のコントロールが重要であり、転移巣のbiologyを知ることは治療の一助になりうる。乳癌原発巣と遠隔転移巣における幹細胞を比較検討した報告は少ない。【目的】乳癌原発巣と遠隔転移巣におけるALDH1およびCD44⁺/CD24^{-low}の発現状況とその相違を比較検討した。【対象と方法】遠隔転移巣を有する乳癌のうち、生検または手術で原発巣および転移巣の診断がなされた5例。原発巣と転移巣におけるALDH1およびCD44⁺/CD24^{-low}陽性細胞の有無を免疫染色を用いて検索し、陽性細胞の発現状況の変化を調べた。また、両免疫染色による幹細胞マーカー陽性細胞の同定において、陽性率に差があるかを検討した。ALDH1の発現は、浸潤部の最大断面における染色で陽性細胞1%以上を陽性とした。また、CD44/CD24の発現は、CD44⁺/CD24^{-low}細胞が10%以上を陽性とした。【結果】転移巣は臓器別に肝臓3例、骨1例、肺1例であった。ALDH1の発現は原発巣で全例陰性であったが、転移巣で2例 (40%) が陽性であった。転移巣の陽性細胞の割合は各々30%、5%であった。CD44⁺/CD24^{-low}の発現は、原発巣2例 (40%) で陽性で、転移巣では3例 (60%) が陽性であった。CD44⁺/CD24^{-low}陽性の3例のうち原発巣が陰性であったものは2例、残る1例では原発巣の陽性率が30%であったのに対して転移巣では60%が陽性を示した。ALDH1とCD44/CD24免疫染色が一致して陽性または陰性であった検体は10検体 (原発巣5検体、転移巣5検体) のうち5検体 (50%) であった【考察】ALDH1の発現は原発巣よりも遠隔転移巣で多い傾向にあった。CD44⁺/CD24^{-low}の発現も同様であった。また、乳癌幹細胞の同定を目的としたALDH1とCD44/CD24による免疫染色では染色陽性細胞に乖離を認めた。【結語】遠隔転移巣ではALDH1およびCD44⁺/CD24^{-low}が増加している可能性がある。症例数を積み重ねて検討する必要がある。

OS-1-4-4

センチネルリンパ節のOSNA法による転移検索でプラスiとなった乳癌の病理組織学的特徴

¹順天堂大学 医学部附属 順天堂医院 乳腺科、
²順天堂大学 医学部附属 順天堂医院 病理診断科

明神 真由¹、田辺 真彦¹、猪狩 史江¹、魚森 俊高¹、氷室 貴規¹、吉田 悠子¹、森 昌子¹、平 郁¹、岡崎 みさと¹、崔 賢美¹、徳田 恵美¹、清水 秀穂¹、堀本 義哉¹、三浦 佳代¹、飯島 耕太郎¹、荒川 敦²、齊藤 光江¹

【背景】OSNA法は、センチネルリンパ節を可溶化し、LAMP法にて増幅させた乳腺上皮由来のサイトケラチン19mRNA (CK19mRNA) の定量化によりリンパ節転移の有無を診断する方法である。OSNA法の結果と希釈サンプルから得られた結果に矛盾が生じる場合があり、希釈倍率に従わなかった原因として反応阻害物質の存在を仮想し、その結果は「プラスi」として報告される。反応阻害物質は、不純物の混入ではなく、癌細胞由来と推測されているが、直接の反応阻害物質は明らかにされていない。【目的】当院の手術症例で、OSNA法でプラスiと診断された乳癌に共通した病理組織学的特徴の有無について検証することを目的とした。【対象と方法】対象は2013年4月~2015年10月の2年6カ月の間における、当院にて手術時にOSNA法を施行した約750例のうち、プラスiとなった6例。(年齢43歳~77歳 平均年齢53.2歳) 6例全例について、術中にプラスiと診断された際のCK19とCK19-D (阻害反応の影響を除く目的で10倍希釈したサンプルの反応結果) を比較するとともに、サブタイプ (Luminal A (ER陽性 Ki67 < 30% HER2陰性)、Luminal B (ER陽性 Ki67 > 30% HER2陰性)、Luminal HER2 (ER陽性 HER2 陽性)、HER2陽性 (ER陰性 HER2陽性)、Triple negative) の5つに分類、術前と術後の組織型 (小分類に準ずる) も比較した。また、腫瘍径、転移リンパ節の個数、Ki67について比較した。【結果】CK19mRNAコピー数は、< 250 : 5例、250 ~ 500 : 3例であった。CK19-Dは< 250 : 1例、250 ~ 7例であった。サブタイプ別に分析すると、6例中4例がLuminal B (HER2 (-)) であった。組織型は、非浸潤癌、浸潤性小葉癌、乳頭腺管癌や充実腺管癌、扁平上皮癌まで幅広かった。Ki67については6例中5例が30%以上の高値であった。腫瘍径については6例とも全て20mm以上であった。転移リンパ節はそれぞれ1/12、1/7、1/9、2/14、1/11、4/18という結果であった。【まとめ】特徴としては、Luminal Bが多いということ、Ki67が高値であること、腫瘍径が20mm以上である事などがあげられた。今回の結果からは反応阻害物質が何であるかの検討は困難であったが、さらに多くの症例を検討することで、プラスiとなる症例の特徴のみならず、その原因因子の同定を契機とした乳癌バイオロジーの解明に役立つ可能性がある。

OS-1-4-6

乳癌領域における蛍光プローブを用いた革新的がん可視化技術の開発—針生検と手術検体の総合的検討—

¹昭和大学江東豊洲病院 乳腺外科、²昭和大学 乳腺外科、
³昭和大学江東豊洲病院 臨床病理診断科

高丸 智子^{1,2}、明石 定子²、阿多 亜里沙²、殿内 祐美²、池田 紫²、増田 紘子²、井手 佳美²、大山 宗士²、繁永 礼奈²、小野田 敏尚²、垂野 香苗²、橋本 梨佳子²、吉田 玲子²、森 美樹²、桑山 隆志²、榎戸 克年¹、吉田 美和¹、沢田 晃暢²、広田 由子³、中村 清吾²

【背景と目的】癌の存在部位を短時間で検出できる方法として、近年蛍光プローブの臨床応用が報告されている。その一つであるγGlu-HMRG (γ-glutamyl hydroxymethyl rhodamine green) は、癌細胞に特異的に発現する酵素により非蛍光性から蛍光性へと変化する機能的分子であり、短時間で癌の可視化が可能である。乳房温存術の断端の術中迅速診断や針生検での病変の存在確認など多岐にわたる臨床応用が期待できる。今回、癌細胞の細胞膜に高発現しているγ-glutamyltranspeptidase (GGT) 活性を検出するγGlu-HMRGを用い、その臨床応用の可能性について検討を行った。【対象】当院で組織学的診断のため針生検を施行した33症例79検体および原発性乳癌の診断で手術を施行した7症例。針生検症例は良性19症例50検体、悪性14症例29検体。【方法】手術標本および針生検検体にγGlu-HMRGを散布し、専用の自動蛍光撮影装置を用いて10分間30秒毎に蛍光イメージの撮影を行った。撮影を行った画像でROI (Region of Interest) を設定し、ROI内の平均蛍光強度を測定した。手術標本では癌部、乳腺組織、脂肪組織のそれぞれ3ヶ所、針生検検体では標本全体をROIとして設定を行った。手術検体および針生検検体それぞれで1) 時間経過に伴う蛍光強度の変化、2) 良性と悪性での蛍光強度の比較、3) 蛍光強度による良性と悪性の鑑別を行うことを行った。【結果】手術標本での検討：蛍光強度は癌部非癌部に問わず時間経過とともに増加した。しかしながら、癌部と乳腺組織に比べて脂肪組織の蛍光強度の変化は小さかった。癌部は乳腺組織、脂肪組織に比較して蛍光強度は強い傾向を認めた。また、癌部と乳腺組織、脂肪組織の鑑別は蛍光強度によって鑑別を行うことが可能であった。針生検での検討：手術標本と同様に時間経過とともに蛍光強度は上昇を示した。良悪性の比較では悪性で蛍光強度が有意に高かった (p < 0.001)。良悪性の鑑別のためにROCを用いて解析したところ、AUCは0.86、カットオフ値を蛍光強度0.3とすると感度95%、特異度73%であった。また、同一検体内で癌部と非癌部での蛍光を比較したところ、癌部で蛍光強度が高い傾向があった。【結語】γGlu-HMRGは良性と悪性の鑑別の一助となりうることを示された。今後は前向き試験としてさらに症例を重ね、針生検や術中の迅速診断の補助となりうるか検討を行う予定である。

一般セッション (厳選口演)

OS-1-5-1

ドキシサイクリン誘導性BRCA1欠損ERα陽性細胞を用いた染色体不安定化機構の解析

¹聖マリアンナ医科大学大学院 応用分子腫瘍学、
²聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科
 黒田 貴子^{1,2}、岡田 麻衣子¹、敦賀 智子¹、太田 智彦¹、津川 浩一²

【背景】BRCA1はDNA損傷修復やチェックポイント機能を介して染色体の恒常性維持に寄与する。その機能破綻による染色体不安定性は乳癌および卵巣・卵管癌を引き起こすが、臓器特異的発がん機序については未解明である。BRCA1の生殖細胞系列変異は主にトリプルネガティブ乳癌を発症するが、その癌発生母地はERα陽性乳癌腺管上皮前駆細胞であることが報告されており、BRCA1機能不全による発がんにおけるERαの役割に興味もたれる。しかし、解析に適したERα陽性ヒトdiploid細胞株は存在しない。そこで我々はモデル細胞株としてERα陰性正常乳腺細胞株であるMCF10Aより遺伝子工学的にドキシサイクリン(Dox)誘導性のBRCA1枯渇ERα陽性(Dox-BRCA1(-)ERα(+))細胞株を樹立した。今回この細胞株を用いて、BRCA1機能を抑制した際にERαによって生じる細胞周期および染色体への影響を検討した。【方法】Dox-BRCA1(-)ERα(+)細胞およびコントロールのDox-ERα(+), Dox-BRCA1(-)および親株のMCF10A (BRCA1(+))ERα(-)細胞を用いて、Doxを添加した際のクロマチンの脱凝縮の有無をマイクロコッカルスクレアーゼ(MNase)アッセイ、細胞周期の変化をフローサイトメーター、DNA相同組替え修復および解離不全によって生じるAnaphase DNA架橋を蛍光免疫染色にて解析した。【結果】Anaphase DNA架橋には細胞株間およびDox添加による変化を認めなかったが、Dox-BRCA1(-)ERα(+)細胞ではDox添加によってG2/M期の顕著な増加が認められた。また、この際、MNaseアッセイにてクロマチンの脱凝縮が生じていることが示唆された。これらの変化はDox-BRCA1(-)ERα(+)細胞で顕著であることから、BRCA1機能不全がある際にERαによって生じる変化と考えられる。【結語】以上より、BRCA1機能不全細胞ではERαによりDNA損傷およびクロマチン構造の異常が誘発されて染色体不安定性に繋がる可能性が示唆された。現在、転座や姉妹染色分体交換などの染色体異常の有無および、DNA損傷のメカニズムとしてのR-loop(転写に伴うDNA-RNAハイブリッド構造)の集積の有無を解析中であり、これらの結果をあわせて報告する。

一般セッション(厳選口演)

OS-1-5-2

血清miRNAを用いた新規乳がん診断マーカーの開発

¹国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科、
²熊本大学大学院 医学教育部 腫瘍治療・トランスレーショナル学分野、
³国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、⁴東レ(株) 先端融合研究所、
⁵国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野、
⁶国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野、
⁷国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター

下村 昭彦^{1,2}、椎野 翔³、河内 淳平⁴、瀧澤 聡子⁴、坂本 裕美⁵、
 松崎 淳太郎⁶、小野 麻紀子⁶、清水 千佳子¹、竹下 文隆⁶、
 新飯田 俊平⁷、木下 貴之³、田村 研治^{1,2}、落谷 孝広⁶

【背景】microRNA(miRNA)は血清中に安定して存在し、がん診断に有用である可能性が示唆されている。
 【目的】血清miRNAを用いた新規乳がん診断マーカーを開発する。
 【対象と方法】乳がん患者の血清、乳がん以外のがん患者の血清、健康人を含む非がん患者の血清を、当センターのバイオバンクおよび研究協力施設(国立長寿医療研究センター、聖マリアンナ医科大学 横濱みものクリニック)から収集した。miRNAの発現量はDNAチップ“3D-Gene”を用いて網羅的に測定し、各検体のmiRNAの発現量を内部コントロールを用いて補正した。検体の一部を乳がん診断用miRNAの最適な組み合わせと判別式を選択するのに用い(トレーニングセット)、残りの検体で検証を行った(テストセット)。補正後のmiRNA発現量を、乳がん患者と非乳がん患者間で比較し、乳がん検出用miRNAを得た。得られた乳がん検出用miRNAの一部について、一部の検体を用いてqRT-PCRによる評価も行った。miRNAの最適な組み合わせと判別式の構築には、フィッシャーの線形判別法を用いた。乳がん検出用miRNAの機能はDIANA miRPathを用いて検討した。
 【結果】血清は、乳がん患者から1280検体、非がん患者から2836検体、乳がん以外のがん患者から451検体、乳房以外の良性疾患患者から61検体集められた。トレーニングセットでは乳がん患者血清74検体、非がん患者血清1493検体、乳がん以外のがん患者血清514検体を用い、テストセットではそれぞれ1206検体、1343検体、0検体を用いた。乳がんを非乳がんからもちとよく判別できる判別式に利用されるmiRNAは、miR-1246、miR-1307-3p、miR-4634、miR-6861-5p、miR-6875-5pの5つであった。この判別式を用いてテストセットの乳がん患者と非乳がん(非がん、他がん)を判別したところ、正確度89.7%、感度97.3%、特異度82.9%であった。ROC曲線のAUCは0.971であった。ステージごとの解析では、ステージ0からステージ4まで同様に区別できた。qRT-PCR法で検出ができたmiRNAではDNAチップアッセイと同様の結果が得られた。ホルモン受容体およびHER2ステータスごとの解析も合わせて報告する。
 【結論】今回発見した5つのmiRNAの組み合わせは乳がんの早期診断に有用である可能性が示唆された。

OS-1-5-3

乳癌の発生及び再発に対する抗HER2自己抗体の抑制効果

大阪大学大学院 医学研究科 乳腺・内分泌外科
 田淵 由希子、下田 雅史、多根井 智紀、加々良 尚文、直居 靖人、
 下村 淳、島津 研三、金 昇晋、野口 眞三郎

【背景/目的】癌は種々の腫瘍関連抗原を発現しており、これに対する自己抗体が患者血清中に存在している。乳癌においても抗HER2自己抗体(HER2-AAb)が健康人及び乳癌患者の血清中存在しているが、臨床的にHER2-AAbが乳癌の発生や再発に対してどの様に作用しているかは不明である。とはいえ、実験的にはHER2-AAbはHER2陽性乳癌細胞の増殖を阻害すること、また言うまでもなく、trastuzumabがHER2陽性乳癌患者の予後を著明に改善すること、さらに、別の腫瘍関連抗原であるMUC1に対する自己抗体が高値の乳癌患者は、低値と比べて予後良好という前例があることから、HER2-AAbが乳癌に対して抑制的に作用する可能性が考えられる。そこで我々は臨床的にHER2-AAbが乳癌罹患リスクや乳癌患者の予後と関連するかどうかを検討し、HER2-AAbの乳癌に対する作用を明らかにすることを目指した。
 【方法】ELISA法を基に高感度にHER2-AAbを定量できる測定系を樹立した。それを用い、健康人100人の血清及び、術前治療歴のないDCIS患者100人と浸潤性乳癌患者500人の手術直前に採取された血清におけるHER2-AAbを定量した。HER2-AAb値と乳癌罹患リスクや無再発生存、臨床病理学的因子との関連について検討した。
 【結果】HER2-AAbの血清中濃度は、健康人(中央値:12.4 ng/mL)に比してDCIS、浸潤性乳癌のいずれの患者群においても有意に低値であった(DCISの中央値:6.48 ng/mL, $P = 4.6 \times 10^{-7}$) (浸潤性乳癌の中央値:6.38 ng/mL, $P = 3.7 \times 10^{-7}$)。HER2-AAbは年齢、腫瘍径、リンパ節転移、ホルモン受容体(HR)、HER2、閉経状況、腫瘍型とは有意な相関を示さなかった。HER2-AAb高値群の浸潤性乳癌の罹患リスクは低値群に比して有意に低率(オッズ比=0.31)であり、浸潤性乳癌をHRとHER2の陽陰性の組み合わせで4つに分類したところ、HR陰性/HER2陽性乳癌の罹患リスクが最も低かった(オッズ比=0.12)。従って、HER2-AAbが乳癌の発生に抑制的に影響することが示唆された。HER2-AAb 20 ng/mLをcut offとして浸潤性乳癌をHER2-AAb陽性群と陰性群の2群にわけたところ、陽性群($N = 74$)の無再発生存は陰性群($N = 426$)と比して有意に良好($P = 0.015$)であり、多変量解析にて無再発生存に関する独立した予後因子であった。従ってHER2-AAbが乳癌の再発に対しても抑制的に影響することが示唆された。
 【総括】本研究より、HER2-AAbが乳癌の発生や再発に対して抑制的に働くことが示唆された。

OS-1-5-4

免疫補助刺激因子(LAG-3, TIM-3, OX-40)の乳癌術前化学療法への関与

¹大阪市立大学大学院 腫瘍外科、²大阪市立大学大学院 診断病理学
 柏木 伸一郎¹、浅野 有香¹、後藤 航¹、倉田 研人¹、森崎 珠実¹、
 野田 諭¹、高島 勉¹、小野田 尚佳¹、大澤 政寿²、大平 雅一¹、
 平川 弘聖¹

【目的】癌細胞や癌の微小環境には、癌に対する免疫応答を阻害する種々の免疫抑制因子が存在している。そしてT細胞上には免疫補助刺激因子として共阻害分子または共刺激分子が動的に発現し、その活性の状態を調整している。免疫応答の進行過程には数々の免疫チェックポイントがあり、とくにcytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)やprogrammed cell death-1 (PD-1)などの共阻害分子機能は自己応答の制御のための重要なチェックポイントとして知られている。今回、これまで報告の少なかったLymphocyte activation gene-3 (LAG-3), T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3 (TIM-3), orexin-40 (OX-40)などの免疫補助刺激因子に注目した。腫瘍浸潤リンパ球(TILs)でのLAG-3, TIM-3, OX-40発現を検討し、neoadjuvant chemotherapy (NAC)におけるその発現意義の臨床的検証を行った。【対象と方法】乳癌NAC (FEC followed by weekly paclitaxel ± Trastuzumab) 施行した177例を対象とした(2007 - 2013年)。ER, PgR, HER2, Ki67の発現から免疫組織化学的にintrinsic subtypeを同定した。また、腫瘍周囲間質に浸潤したリンパ球をTILsとしてLAG-3, TIM-3, OX-40発現を確認し、intrinsic subtypeとの相関や予後および化学療法感受性について検討した。【結果】すべての症例($n=177$)のなかで、LAG-3発現陽性例は47例(26.6%)、TIM-3発現陽性例は31例(17.5%)、OX-40発現陽性例は32例(18.1%)であった。臨床病理学的背景を検討したところ、LAG-3低発現群は高発現群と比較して有意にTNBC ($p=0.038$)やHER2 enriched ($p=0.021$)が少なく、ホルモン受容体陽性乳癌が多く($p < 0.001$)、病理学的完全奏効(pCR)症例が多かった($p < 0.001$)。一方でTIM-3やOX-40発現は、intrinsic subtypeやpCR率とは相関を認めなかった。TNBC 61例およびHER2 enriched 36例では、LAG3低発現群は高発現群と比較して有意にpCR症例が多かった($p < 0.001$) ($p=0.020$)。さらに多変量解析においても、LAG-3低発現は独立した予後良好因子であった($p=0.014$, HR=8.124) ($p=0.048$, HR=10.400)。【結語】TNBCやHER2BCに対するNACでは、LAG-3発現により治療効果を予測し得る可能性が示唆された。

OS-1-5-5

乳癌のeribulin耐性におけるABCB1, ABCC11の関与

信州大学 医学部 乳腺内分泌外科

大場 崇旦、小野 真由、家里 明日美、福島 優子、伊藤 勲子、金井 敏晴、中島 弘樹、前野 一真、伊藤 研一

【目的】Eribulinは再発乳癌のkey drugの1つであるが、その耐性機構の知見は乏しい。eribulin耐性機序を解明するためにeribulin耐性株を作成し、耐性に関与する分子の同定を試みた。【方法】乳癌細胞株MCF7でeribulin耐性株(MCF7/E)を樹立し、DNAマイクロアレイ解析を行い、耐性株で変動している遺伝子を抽出した。さらに、6種類の乳癌細胞株でeribulin耐性株を樹立(BT474/E, ZR75-1/E, SKBR3/E, MDA-MB-231/E, Hs578T/E, MDA-MB-157/E)し、抽出された遺伝子の発現をsiRNAで抑制、またはHEK293T細胞に強制発現させ、eribulin感受性の変化を解析した。【結果】マイクロアレイ解析でMCF7/Eでは親株と比べ、ABCB1とABCC11の発現が著明に上昇しており、さらにこれらのmRNAの耐性株対親株の発現比(ABCB1/ABCC11)は、MCF7 82.8倍/18倍、BT474 289.8倍/12倍、ZR75-1 140倍/3倍、SKBR3 56倍/94倍、MDA-MB-231 20倍/20倍、Hs578T 22倍/20倍、MDA-MB-157 1686倍/3倍と、7細胞株全てで上昇していた。MCF7/E, BT474/EでsiRNAによりABCB1, ABCC11の発現をそれぞれ抑制したところ、eribulin感受性の部分的な回復が認められ、さらにABCB1とABCC11を同時に抑制することにより、eribulin感受性の相加的な回復が認められた。また、HEK293T細胞でABCB1, ABCC11をそれぞれ強制発現させると、eribulin耐性が誘導された。さらに、MCF7/E, BT474/Eでestrogen receptor (ER)をsiRNAにより抑制、またはfluvastatinによりdown regulateすると、ABCC11発現が低下し、eribulin感受性の回復が認められた。【考察】ABCB1とABCC11がeribulin耐性に関与しており、これらの阻害によりeribulinの効果を増強できる可能性が示唆される。また、ABCC11発現はERを介するsignal伝達により制御されている可能性も示唆される。

OS-1-5-6

ER陽性再発乳癌におけるESR1体細胞突然変異の検出および血液モニタリングの臨床的意義

熊本大学 乳腺内分泌外科

竹下 卓志、藤原 沙織、末田 愛子、稲尾 瞳子、富口 麻衣、指宿 睦子、山本 豊、岩瀬 弘敬

Estrogen Receptor (ER) 陽性再発乳癌治療において、生命に関わるような臓器転移がない場合には、内分泌療法を単独で逐次的に投与することが推奨されているが、いずれそのほとんどが耐性化してしまう。近年、内分泌療法に耐性を示した転移性腫瘍において、ERリガンド結合ドメインにあるESR1コドン537、538での体細胞突然変異が確認された。この変異を有する場合にはERがconstitutionalに活性化されると考えられており、内分泌療法耐性化機序の一つとされている。この変異は、20年前に報告されていたが、従来の遺伝子変異検出技術ではその同定が困難であったため、臨床的意義については近年まで検討されないままであった。我々は、高感度に遺伝子変異を検出できるデジタルPCR法を用いてこのESR1体細胞突然変異の臨床的意義を報告してきた。内分泌療法耐性ESR1体細胞突然変異の中で、80%以上をカバーするESR1 Y537S, Y537N, Y537C, D538Gをtargetとし、当科保有の乳癌検体325例を解析したところ、初発乳癌検体での2.5%に対し、再発乳癌検体では20%に認められた。乳癌治療において、病気の進行や治療の変更に度毎に、生検を行うことが推奨されているが、組織生検は、I, 部位によっては、複数回の生検が困難であること II, heterogeneityのため、腫瘍の特徴を正確に捉えられないこと、III, 合併症 により限界がある。非侵襲的な生検として主に血液を用いる“liquid biopsy”に注目が集まっている。そのうち、我々はcirculating cell-free DNA (cfDNA)に注目し、治療経過中のESR1体細胞突然変異の追跡計測の意義を検討した。対象は治療経過中少なくとも2セット以上血液検体を有する119症例(初発77例、再発42例)、253血液検体を対象とした。結果、初発症例では認められなかった治療経過中のESR1体細胞突然変異の上昇が、再発検体の28.6%に認められ、それは治療抵抗性を反映していた。ER陽性転移・再発乳癌症例においてESR1体細胞突然変異の検出およびモニタリングは臨床的意義を有する可能性がある。

OS-3-6-1

手術前乳がん患者に対する支援一スクリーニングシートを用いた周術期管理センターとの連携一

岡山大学病院 看護部

露無 祐子、染田 朋子

【背景】乳癌患者には適応障害・鬱病の症状を持つ者が多いとされ、介入が必要とされる。当院では周術期管理センター：Perioperative Management Center (以後PERIOと表す)が手術前乳癌患者への介入を行い、手術待機患者が術前1週間程度の時期に外来に来院する。その際に癌患者の精神的。肉体的苦痛を早期からとらえる目的にスクリーニングシートを使用している。本シートの導入により、支援の必要な患者を把握し、乳腺外科の外来看護師や乳がん看護認定看護師に連携することが可能となった。2014年8月より導入した当院におけるPERIOとの連携による患者支援の結果を報告する。【方法】期間：2014年8月～11月 対象：PERIO受診をした乳癌患者73名 方法：対応した部署別に、スクリーニングシートの内容を集計した。【結果】支援を必要としなかった患者は20名(27.4%)、PERIOで支援した患者は30名(41.1%)、PERIOからの紹介で乳腺外科外来の看護師が支援した患者は3名(4.1%)、乳がん看護認定看護師が支援した患者は20名(27.4%)であった。そのうち、スクリーニングシートの「つらさと支障の寒暖計」の項目で要支援となった患者はPERIOで対応した4名。外来看護師が対応した2名、乳がん看護認定看護師が対応した9名であった。乳がん看護認定看護師が対応した20名のうち、面談の結果、再度医師の説明が必要と判断した患者が4名、ピアサポートを必要とした患者が2名、乳房切除術から乳房再建手術に変更した患者が1名であった。スクリーニングシートを用いた連携は、支援の必要な患者を抽出し、必要とする支援を患者に提供できていた。【課題】手術前乳がん患者に対してスクリーニングシートを用いたPERIOとの連携で、支援が必要な症例を抽出することは可能であると考えられた。患者の苦痛の評価を継続して行うこと、手術適応のない患者へ使用していくことなどが今後の課題としてあげられる。

OS-3-6-2

早期乳がん患者のための術式選択意思決定ガイドの役立ち度と決定満足度の関連：ランダム化比較試験

¹聖路加国際大学看護学部、²浦添総合病院、³聖路加国際病院

大坂 和可子¹、竹田 菜々²、細川 恵子³、金井 久子³、山内 英子³

【背景】早期乳がん患者が手術方法の選択肢に関する利益と不利益への理解を深め、自身の価値観と一致した決定ができるよう支えることは患者中心の医療において重要である。欧米では意思決定ガイド(Patient Decision aid; 以下、PtDA) 提供による知識向上と意思決定の葛藤低下のエビデンスが確立されているが(Stacey et al., 2014)、わが国のがん医療領域でのPtDA研究は皆無である。本論では、我が国の早期乳がん患者の術式選択支援に活用できるPtDAを開発し、その提供による役立ち度と術式決定満足度の関連、PtDAに他の患者のナラティブを含む場合と含まない場合の共通点と相違点を報告する。【方法】関東近郊1施設にて同意が得られた手術予定の乳がん患者210名を3群にランダムに割り付けた。通常ケアのみの群を対照群、通常ケアに加え開発したPtDAを提供する群を介入群とした。他の患者のナラティブを意思決定過程で利用する有用性が示されているもの介入として提供した場合の有用性が明らかではないため、患者のナラティブを含むPtDA提供群(以下、あり群)と、含まないPtDA提供群(以下、なし群)の2群を設け、割付に従っていずれかを術式決定診察前の期間に提供した。介入前(Time 1)に基本属性等を尋ね、術式決定後(Time 2)にDecisional Conflict Scale日本語版(Kawaguchi et al., 2013) 下位尺度Effective Decision 4項目を決定満足度として測定し、PtDA内容の役立ち度(介入群2群のみ調査)との関連をみた(Speamanの順位相関)。尚、本研究は所属施設の倫理審査委員会の承認を得て研究を実施した。【結果】介入群2群(あり群56名、なし群61名)にて、Time 2決定満足度合計得点とPtDA役立ち度は介入群2群共に有意な正の相関を示した(あり群;r=0.359, p=0.007,なし群;r=0.292, p=0.023)。Time 2決定満足度の項目毎の得点とPtDA役立ち度では「十分な情報を得て選択をしたと感じている」、「私の決定は自分にとって何が重要かを示している」の2項目は介入群2群共に有意な正の相関を示したが、「私の決定は変わることはないと思う」はあり群のみで有意な正の相関を示した。【考察】他の患者のナラティブを含むPtDAをうまく活用できる患者は十分情報を得て自分の価値観と一致した決定ができたことと認識できるだけでなく決める自信が持てる可能性があり、他の患者のナラティブを含むPtDAは患者中心の意思決定支援に活用できると考えられる。

OS-3-6-3

当院におけるBRCA1/2陽性乳癌患者の対側リスク低減乳房切除術に対する意識調査

昭和大学病院 プレストセンター

犬塚 真由子、吉田 玲子、四元 淳子、桑山 隆志、沢田 晃暢、明石 定子、中村 清吾

【目的】BRCA1/2遺伝子の病的変異をもつ女性乳癌患者において、対側乳癌の発症リスクは、初発癌後10年で約40%といわれている。リスク低減乳房切除術は、乳癌発症リスクを軽減するための選択肢とされ、海外諸国ではその実施率や要因・影響が検討されている。一方で、本邦におけるリスク低減乳房切除術に関する知見は十分とはいえず、今後の課題と考えられている。そこで本研究では、当院におけるBRCA1/2陽性乳癌患者の対側リスク低減乳房切除術(以下CRRM)に対する意識を調査することとした。【方法】対象者は、当院において2010年9月から2015年11月に遺伝カウンセリングを受診し、BRCA1/2遺伝学的検査にて病的変異が検出された女性乳癌患者。両側乳癌の既往がある者、本研究参加までにCRRMを実施した者、連絡不能な者は除外した。自己記入式の質問紙により、社会的属性(婚姻状況、最終学歴、雇用状況)、乳癌発症のリスク認知、CRRM実施の検討について回答を求めた。現在の年齢、乳癌家族歴、家族構成、乳癌の臨床情報、BRCA1/2遺伝学的検査の結果・結果開示からの経過期間は、診療録より抽出した。解析は、SPSS ver.19を使用した。【結果】当院にて、2009年10月から2015年11月までに遺伝カウンセリングを受診した患者は506名であった。うち、乳癌既往のある患者は445名、BRCA1/2遺伝学的検査の受検者は308名、病的変異が検出された患者は59名であり、本研究は現在までに22名から同意を得た。うち、22.7% (5名)が、「予防的乳房切除術の実施を検討したいですか」という質問に対し、「とても(まあまあ)そう思う」、27.3% (6名)が「全く(あまり)そう思わない」と回答した。CRRM実施の検討に関わる要因として、1)現在の年齢、2)10歳未満の子どもの有無、3)第一度近親者の乳癌家族歴の有無に有意差が認められ、40歳以下の患者、10歳未満の子どものいる患者、第一度近親者に乳癌発症者のいる患者は、他の患者に比して、強くCRRM実施の検討をしていることが示された(各 $P < 0.05$)。【考察】本研究の結果は、海外先行研究と類似したものであった。しかしながら、本研究の限界点として、一施設のデータであること、サンプル数が少ないことが挙げられる。今後さらにデータを蓄積し、検討を重ねていく。

OS-3-6-4

当院における乳がん患者妊孕性支援の取り組み

¹独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター 看護部、

²独立行政法人 国立病院機構 九州医療センター 乳腺センター
松下 真美子¹、中川 志乃²、赤司 桃子²

【はじめに】乳がんに対する集学的治療の進歩によって、サバイバーの期間が延長され、がん治療後に妊娠、出産を希望する患者が増えている。一方で、晩婚化、晩産化が進む中、がん治療後の妊孕性喪失や温存の方法については、がん治療が優先され、十分に情報提供できていない現状があった。2013年に、日本・がん生殖医療研究会が設立された事を機会に、当院でも積極的な妊孕性支援の取り組みを開始した。その方法と結果について報告する。【対象・背景】2012年6月～2015年11月までに支援を行った40歳未満の乳がん患者33名と40代前半で挙児希望のあった1名 未婚14名(パートナーあり4名) 既婚20名(子どもあり16名 子どもなし4名) 化学療法3名 化学療法+ホルモン療法17名 ホルモン療法のみ11名 治療なし3名(術後病理結果DCIS)【支援のプロセス】(情報収集)1.初診時の問診票を改定し、妊娠出産歴について確認 2.医師は治療方針説明時、看護師は診断後の面談やがんカウンセリング時に挙児希望の有無を確認し、スタッフ間で情報共有(情報提供)1.治療に伴う生殖機能障害の可能性と妊孕性温存治療(以下ART)の説明 2.パンフレット提供 3.生殖専門医への紹介(意思決定支援)1.情緒的支援 2.パートナー・家族の意向確認(倫理的判断)1.がん治療の優先度 2.年齢、婚姻(継続支援)1.生殖医療施設との連携 2.意思決定後の状況確認【結果】1.生殖専門医を受診した患者は6名であった(未婚3名、既婚3名) 2.ARTを選択した患者は4名(卵子凍結2名、受精卵凍結2名うち胚移植1名)であった 3.ARTを希望しなかった患者は28名であった(子どもあり17名) 4.治療前にARTを行った患者は4名、治療後受診1名であった【考察】がん治療に伴う妊孕性喪失のリスクは患者の背景因子によって異なるが、ARTの治療選択には時間がかからない場合が多い。そのため、治療方針決定後出来るだけ早期に、患者のニーズを把握し、情報提供する必要がある。また、がん治療の受け入れと同時にARTの選択を行う患者にとって、精神的支援は重要であり、それらを医師、看護師が協働して支援した事が、患者の意思決定を促したと考える。【まとめ】乳がん患者のQOL向上のために、妊孕性支援は重要である。今後も、チーム医療で、がんと共に生きる患者をサポートしていきたい。

OS-3-6-5

初回化学療法入院中に生じた副作用と個別対応食の検討～AC療法・FEC療法・TC療法の比較～

¹社会医療法人 博愛会 相良病院 栄養管理科、²同 乳腺外科、

³同 病理診断科

今給黎 菊代¹、四元 大輔²、前田 ゆかり³、雷 哲明²、相良 吉昭²

【はじめに】当院では旬の食材を使用した季節感溢れるメモリアルランチや花小箱膳、行事食の他に食べやすさや味の変化に対応した選択メニュー、さらに食欲がない方へ個別対応食としてセレクト食、ハーフプレート食等きめ細やかな対応で患者の希望に沿うよう食事を工夫している。特に、化学療法施行中の患者においては食欲不振や嘔気などによって食事摂取量が低下し、身体の栄養状態が悪化、継続的に治療できないことがある。そのため、NST委員会が介入し多職種で患者の低栄養の改善に努め、さらに食欲不振や嗜好の変化に対しては管理栄養士が面談し、嗜好を優先し患者の病態に適した食事を提供することに努めている。【目的】抗がん剤の種類別に食欲や味覚などの副作用を調査し、継続的な化学療法施行のため、食事内容や提供の方法を検討する。【対象】2014年10月1日～10月31日の1か月間に初回化学療法目的で入院した患者28名(AC療法12名FEC療法10名TC療法6名)【方法】個別対応食(セレクト食、ハーフプレート食)の利用者に対し、食欲不振、吐気や嘔吐、味覚の変化、匂いの変化、便秘や下痢の症状に対する聞き取り調査と個別対応食時の食事摂取量について調査を行った。【結果】個別対応食の利用率はAC:100% FEC:80% TC:50%であり、ACはFECやTCに比べ利用率が高かった。利用開始日の平均はAC:2.3日目 FEC:2.5日目 TC:3.6日目、利用最多日はAC:4日目80%と高く、FEC:2日目50% TC:4日目50%に留まった。聞き取り調査の結果より患者の約90%は食欲がなく、AC:100% FEC:90% TC:67%で食欲不振と回答した。食欲不振の原因は吐気や嘔吐の症状がAC:75% FEC:60% TC:67%、味覚の変化はAC:58% FEC:40% TC:50%、匂いの変化はAC:25% FEC:10% TC:17%、便秘や下痢の症状はAC:83% FEC:70% TC:100%であった。食事変更後、食事摂取量良好(70%以上)になったのはAC:83% FEC:60% TC:100%であった。【まとめ】抗がん剤治療中における食欲不振に管理栄養士が介入し、個別対応食に変更したことで半数以上が摂取良好になった。ACでは吐気や嘔吐、味覚の変化、匂いの変化、TCは便秘や下痢の症状などの副作用が強く、またACでは早期から個別対応食を利用し、利用率が高いなど、抗がん剤の種類により副作用の種類や時期、強さなどが異なっていた。今後は抗がん剤の種類に対応した食事の内容や栄養指導の実施が必要と思われる。

OS-3-6-6

乳癌患者の抗がん剤投与に伴う頭皮生理機能と症状の変化

¹東京大学大学院 医学系研究科 健康科学看護学専攻 老年看護学/創傷看護学分野、²東京大学大学院 医学系研究科 健康科学・看護学専攻 看護管理学/看護体系・機能学、³聖路加国際病院

玉井 奈緒¹、池田 真理²、江口 華子³、細川 恵子³、金井 久子³、山内 英子³、山内 照夫³、真田 弘美¹

【目的】術前後の抗がん剤治療は、再発のリスクを減らすためにも非常に重要である。抗がん剤投与による副作用は、吐き気や下痢などの消化器症状、血球減少、口内炎、脱毛など多岐に渡るが、近年では予防薬剤の開発・投与により、患者が苦痛に感じる副作用は変化してきている。しかし現在でも、抗がん剤治療に伴う脱毛は予防が難しく、見た目の変化に加えて、脱毛中の頭皮の痛みやかゆみなどの症状により、患者のwellbeingは障害されている。本研究では頭皮の状態に着目し、中でも抗がん剤治療中の頭皮生理機能の変化について明らかにすることで、抗がん剤治療を受ける患者に特化したスカルブケアの示唆を得ることとした。

【方法】乳癌を罹患していた成人女性で、抗がん剤治療を受ける者とした。抗がん剤投与前と投与3週後(脱毛開始時期)、薬剤変更時、治療終了時、治療終了3ヶ月後の5時点において、頭皮の症状の問診と頭皮生理機能(経皮水分蒸散量・皮膚pH)の測定を実施し、比較した。測定部位は前頭部(生え際)と頭頂部とした。本研究は東京大学医学部ならびに調査施設倫理委員会の承認を得た。

【結果】対象者18名の平均年齢は44歳(範囲:31-76歳)であった。7割がタキサン系薬剤から開始していた。抗がん剤治療開始3週後にはすべての患者が脱毛を開始しており、94.4%の患者が脱毛前後の頭皮の痛みやかゆみを訴え、毛包部の紅斑も認めていた。痛みは脱毛時期を過ぎると収束したが、かゆみやウィック接触部位の紅斑は最終調査まで継続している患者が多かった。TEWL値、皮膚pHを見ると、皮膚pHは正常範囲の変化であったのに対して、頭頂部のTEWL値は薬剤変更時に有意に減少していた($p < 0.001$)。またかゆみとTEWL値に有意な関係を認めた($p = 0.003$)。再発毛は、すべての患者において抗がん剤終了時に開始していた。

【結論】本調査により抗がん剤投与を受ける患者に生じている頭皮の具体的症状と生理機能の変化が初めて明らかとなった。今回の調査で頭皮のTEWL値が低下したのは、抗がん剤投与に伴う皮膚のターンオーバーの低下とそれによる角質層の厚みの上昇、あるいは汗腺への影響が考えられた。以上より、TEWL値を正常に保持するスカルブケアを提供することで、かゆみ等の症状の緩和に繋がり、患者のwellbeingを旨とした生活を支えることが可能となるであろう。