

一般セッション（口演）

抄 録

厳選ビデオ口演 |
厳選口演 |

厳選ビデオ口演

EXV-1

これからの外科手術と若手教育に適した膜構造を意識した術式

¹船橋市立医療センター 乳腺外科、²船橋市立医療センター 看護部、
³船橋市立医療センター 薬剤部、⁴船橋市立医療センター 放射線部

坂田 治人¹、松崎 弘志¹、青柳 智義¹、南村 真紀¹、玉貫 圭甲¹、
岩井 美香¹、吉原ちさと¹、水内 里美²、笹原奈津美²、岩田可奈恵³、
藤田 謙⁴、石井 悟⁴

手術の剥離操作は解剖学的構造に従い無理なく剥がせる面での剥離操作が合理的である。乳房手術においても同様に膜構造を考慮した剥離面の形成が浸出液の減少や低侵襲化につながるるとともに、術式の理解にも役立ち、若手指導に有用な知見と考え指導している。内視鏡手術のメリットは拡大視効果、客観性であり、更にRobot手術により操作性の向上や遠隔手術の可能性までに発展してきたが、術者の認識力や操作性の向上には多くの経験や修練を要する。そして従来より胃癌手術の臍被膜や骨盤内手術における層構造を正しく認識した適切な剥離面の形成は合併症の回避やより根治性の高い手術精度を生んでいる。今後、AI技術の発達により膜構造や重要な脈管の予測、視認効果が上がり、Navigationとして適切な剥離面の提示がなされ、経験数によらず最低限の外科手術を修得した若手外科医による手術が可能となる。教育及び研究用ソフトウェアの「Surgical Vision Eureka」は神経、血管や多種臓器を認識することが可能であり、すでに複数の大学病院で学生や若手外科医の教育や研究開発に活用されている。早晚、実臨床に取り入れられるのは明白で、特に手術教育においては大きなモダリティとなる。乳癌手術の腋窩郭清は件数も減少傾向にあり、十分な経験が困難となる事も危惧されるがAI Navigationにより解決可能である。AI教育に際してはメルクマールとする脈管構造も重要だがそれにもまして膜構造を理解した剥離面の形成、術野展開、切離ラインの決定が重要となり、それらを意識した郭清はリンパ浮腫予防効果も期待できる。今回、AI Navigationを意識した膜構造に基づく術野展開を提示する。乳房切除には浅在筋膜浅層・深層と大胸筋、腋窩筋膜とのつながりが重要となるが、腋窩においては隙間に入り込むFat Padを考慮する必要があり、今西らの提唱するProtective adipo-fascial system (PAFS)、Lubricant adipo-fascial system (LAFS)を認識した剥離層で郭清するのが有利と考えている。深胸筋膜を切開した腋窩に入るが、郭清リンパ節は深胸筋膜と最低限温存する長胸神経、肩甲下動静脈～胸背動脈神経の全面を覆う肩甲下筋膜の隙間内に尾側から入り込んだFat Padの中に埋没していると考えられ中央に胸背動脈から分枝した脈管が流入している。膜構造に基づいた術式のポイントについてビデオで供覧する。

EXV-3

腋窩の普遍的な解剖学的特徴と手術操作が分かりやすくなる
腋窩リンパ節郭清の手順

川崎市立川崎病院 外科

萬谷 京子、平松 知紗、佐藤 知美

【背景】筋肉・血管・神経の普遍的な位置関係を活かしながら、腋窩リンパ節郭清(以下Ax)を行う手順がある。当院では、本手順を多用し、術前には当科独自の教材を若手医師と共有してイメージトレーニングを行っている。Axを見たことがない、あるいは助手をしたことがあるが理解困難だったという医師にも、本手順は腋窩の解剖も手術操作もわかりやすいと好評である。

【目的】本手順を若手乳腺外科医の皆様と共有いたしたく、ご紹介する。

【方法】本手順の概要を述べる。小胸筋外縁尾側端の外方に位置する広背筋前縁に着目し、その内側のLevel Iの脂肪組織(以下(I))と広背筋前縁の間を切開すると、広背筋内側面に達する胸背動脈広背筋枝と胸背神経が確認できる。ここから、広背筋前縁と(I)の境界を頭側に向かって切開していくと、広背筋前縁の前方を内外側に走行する肋間上腕神経が見えてくる。次に、胸背動脈広背筋枝の前面と(I)との間のfasciaを剥離しながら頭内側に向かうと、頭側・内側にそれぞれ胸背動脈本幹・前鋸筋枝が見えてくる。胸背動脈本幹・広背筋枝・前鋸筋枝の前面から(I)に達する分枝を認めたら処理する。胸背動脈本幹前面を頭側に向かってfasciaを剥離していくと、肩甲回旋・肩甲下動脈、腋窩静脈尾側縁が現れる。胸背動脈前鋸筋枝が前鋸筋に達する部位の約1cm頭側に長胸神経が前鋸筋に達しているところが見えてくる。次に、小胸筋直上の大胸筋外縁を天井側に牽引すると大胸筋外縁から外側支配血管とその分枝が現れる。この分枝を処理し、さらに大胸筋外縁を天井側に牽引すると、下胸筋神経が深胸筋膜を貫通している部位が見え、その背側に腋窩静脈が見えてくる。腋窩静脈前面の深胸筋膜を小胸筋外縁から広背筋前縁まで切開し、腋窩静脈尾側縁の分枝のうち、胸背動脈と関連のない分枝を処理する。小胸筋を天井側に牽引し、小胸筋背側の脂肪組織(以下(II))の尾側・内側縁を剥離して、腋窩静脈尾側の分枝を処理して外翻し、(I)とともに外側に牽引すると、前鋸筋表面のfasciaが伸展する。前鋸筋を尾側に軽く牽引して長胸神経の走行を確認後、前鋸筋表面で長胸神経の腹側に位置する(I)に達する血管・神経を処理すると、(I)と(II)をen blocで郭清できる。

【結語】Axの術者・助手が、本手順での郭清操作・腋窩の立体構造の理解を共有できると、Axの手術経験・患者の条件を問わず、安全にAxを行うことが可能と考えらる。

EXV-2

腋窩リンパ節郭清術の指導の工夫と手技のコツ

がん研究会有明病院

前田 哲代、植弘奈津恵、笠原実真子、金谷 瑛美、甲斐三記子、
金澤あゆみ、谷口 絵美、石坂 欣大、伊藤由季絵、木村 優里、
中平 詩、春山優理恵、高畑 史子、吉田 和世、井上 有香、
山下 奈真、片岡 明美、坂井 威彦、上野 孝之

【はじめに】近年、薬物治療や放射線治療の発展に伴い、リンパ浮腫などの合併症を伴う腋窩リンパ節郭清を省略するために、多くの臨床試験が行われ、センチネルリンパ節転移陽性例でも郭清を省略する症例が増加している。当院で2007年1月～2023年12月に原発性乳癌の診断で手術を施行された19541例で検討すると、郭清術は2007年では33%を占めたが、漸減して2023年には16%まで減少していた。腋窩リンパ節郭清に遭遇する機会の減少に伴い、若手乳腺外科医の手技習得が課題となっている。今回、当院で施行している指導の工夫や手術のポイント、動画をを用いて示す。【指導の工夫】経験が少ない医師でも効果的にイメージトレーニングができるよう、手術動画を院内乳腺外科共有ファイルに格納し、自由に視聴できる環境を整えている。また、当院は外科医の人数が多い事を活かし、日頃から複数の医師の手術手技を見学し学ぶように指導している。【当院の郭清の流れ】1. 外側皮弁を作成し広背筋を露出 2. 前鋸筋の前面を剥離 3. 下胸筋神経温存・外側支配血管の枝を処理 4. 腋窩静脈の露出 5. 外側処理 6. Level II郭清 7. 胸背動脈神経根を露出 8. 長胸神経の露出 9. Level I深部剥離 10. 胸背動脈神経前面の剥離【手術時注意すべきポイント】1. 部分切除でなければ乳房と腋窩リンパ節は一塊にして切除する方が手技は容易 2. 広背筋を露出させる際は、助手に手で皮弁を弛まない様に垂直に展開してもらい、その患者の皮下脂肪がどの程度かを想像しながら剥離を進めると見つけやすい 3. 前鋸筋前面を剥離する際は筋肉をむき出しにせず一層残した層で進むと、結合組織が粗なポケットに到達し、腋窩深部まで鈍的剥離が可能となり時間が短縮できるとともに、長胸神経を見つかりやすくなる 4. Level IIの操作時は、助手が筋鉤を入れやすいように小胸筋の外縁を剥離し、助手は筋鉤の先を効かせて、腋窩静脈が見えるように小胸筋を持ちあげる 5. 温存すべき血管や神経の解剖学的走行や深さを理解し、正しく恐れて腋窩から分岐する血管を処理する 6. 郭清の外側縁を決定する際、牽引しすぎて広背筋縁より上腕側に入らない様に注意 7. 長胸神経を露出する際は、助手に前鋸筋を尾側へ牽引させる 8. 腋窩操作に関わらず、点ではなく、面でとらえて手術すると、層が分かりやすく、場も頻回に変わらず操作が容易になる。

EXV-4

言語化して指導可能な腋窩リンパ節郭清
～外側から内側へのアプローチ

北海道大学病院 乳腺外科

細田 充主、森 陽菜、丹羽 瑠美、李 東、守谷 結美、
羽田 光輝、桑原小百合、吉田 奈七、押野 智博、高橋 将人

【背景】

乳がん手術において腋窩リンパ節郭清の施行頻度は低く、当院においてもセンチネルリンパ節生検が多く行われ、現在ではマクロ転移でも一定の条件下で腋窩リンパ節郭清が省略されている。とはいえ乳腺外科医としてその手技の習得は必要であり、数が多くない中で効率的に指導を行わなければならない。そのうえで、演者が修練をしていた時代を考えると、腋窩リンパ節郭清を言語化して指導されたというより、「なんとなくこの辺をこうする」的な指導で、経験的に覚えたと記憶している。現在、演者は言語化して指導可能な腋窩リンパ節郭清として、各種メルクマールを郭清の外側断端を決めてから内側に向かう郭清を行っている。

【腋窩リンパ節郭清(Bt時)の具体的手順】

当科ではエネルギーデバイスとしてハーモニクスフォーカスを使用している。Btにおける外側皮弁作成時に広背筋の前縁を同定し、同前縁を広背筋ぎりぎりまで頭側に追い、広背筋停止部のいわゆるwhite tendonを露出する。広背筋の内側の疎な結合組織を剥離すると容易に胸背動脈神経を同定できるのでデベピングを行う。その後Btを施行し小胸筋外縁で下胸筋神経を同定しデベピングしたうえで頭側に追うと腋窩静脈が同定できる。腋窩静脈を外側に向かってwhite tendonの位置まで露出し、腋窩静脈下縁からwhite tendonに向けてクリー鉗子を用いてペンローズドレーンを通す。同ドレーンの腹尾側の組織をエネルギーデバイスで切離す。これで腋窩郭清外側の断端とする。その後は外側から胸背動脈神経を腋窩静脈付近まで剥離し、胸背神経のみをさらに内側まで遊離するように腋窩組織を剥離する。次いで、内側で長胸神経を同定して、尾側は胸背動脈が胸壁に流入する部位を同定するまで、頭側は胸背神経と長胸神経が近づくレベルまで剥離する。最後に下胸筋神経と周囲動脈神経周囲を剥離し、温存すべき神経・脈管以外の全脂肪組織を切除しレベルII・IIの郭清とする。ドレーンは19FrのJVACドレーンを使用している。

【考察】

この手順で腋窩リンパ節郭清を施行するとメルクマールが非常にわかりやすく、言語化して指導するため、若手が習得しやすい利点がある。しかし、肋間上腕神経を温存するのが困難なことが欠点である。ビデオセッションに採用された場合、映像を供覧してこの手技の要点をお伝えしたい。

EXV-5

卒後9年目（乳腺外科4年目）の腋窩リンパ節郭清

¹ 国立がん研究センター東病院 乳腺外科、² 慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科、³ つくばみらい遠藤レディースクリニック、⁴ 東京大学大学院 新領域創成科学研究科、⁵ おおたかの森病院 外科山本 麻子¹、井手友里佳¹、四方 翔平²、山田 美紀¹、綿貫瑠璃奈¹、
遠藤 美美³、永澤 慧⁴、菊池 順子⁵、山内稚佐子¹、大西 達也¹

近年、乳癌手術における腋窩リンパ節郭清 (Ax) は省略の方向に進んでおり、若手乳腺外科医がAxを学ぶ機会は減少している。当院でもAxは減少傾向にあるものの、年間約600例の手術件数があり、演者はこれまでに当院で20例のAxを経験する機会に恵まれた。今回卒後9年目の乳腺外科医である演者が執刀したAxの手技を供覧し、若手乳腺外科医が抱える課題を提示する。

当院では乳癌診療ガイドラインに準じてAxを省略しており、Axを施行する症例の多くは、手術先行の臨床的腋窩リンパ節転移陽性症例と術前化学療法後の腋窩リンパ節転移陽性症例である。

当院ではレベルⅡ、Ⅰの順にAxを施行している。はじめに大胸筋外縁を剥離し、小胸筋外側にて外側支配血管と腋窩静脈を同定する。オクトバスリトラクターで小胸筋を前方に牽引し、レベルⅡリンパ節を摘出する。外側より広背筋を前縁から内側に剥離し、胸背動静脈神経を同定する。胸背動静脈神経の剥離を頭側に進め、胸腹壁動静脈を結紮切離する。腋窩内側より長胸神経を同定し、腋窩静脈下縁にて脂肪組織を切離し、レベルⅠリンパ節を摘出する。

演者はAxを施行する際に、腋窩筋膜と層を意識しながら自身の左手と助手で立体的な術野展開を心掛けている。特にレベルⅡリンパ節郭清の際には術野がかなり狭くなるため、視認できる範囲に限られる。当院では第二助手のポジションを、オクトバスリトラクターにて代用しているが、オクトバスリトラクターで適切に小胸筋を挙上することで、適切な視野展開が可能になる。同様に、レベルⅠリンパ節郭清の際にも術野を適切に展開し、切除部位に適度なテンションをかけることで、胸背動静脈や腋窩静脈などの重要な血管の認識が可能となる。テンションをかける際に、鋏子を持つ左手に力が入りすぎること、把持している組織（脂肪組織）を挫滅することがある。組織の挫滅は出血の原因となり、不必要な止血時間と、視野の悪化へとつながるために注意を要する。

今後もAxの適応症例は減少するものと思われるが、乳腺外科医にとっては重要な技術であることには変わらない。演者がAxを修練するうえで症例に限られることが課題であったが、指導医や自身による手術動画のレビューが効果的であった。今回演者が執刀したAx動画を提示することで、演者自身の手術技術についてご教授いただくとともに、同世代の若手乳腺外科医への参考の一つにでもなればと考える。

EXV-6

カダバーを用いた前方アプローチによる腋窩郭清（LevelⅠ-Ⅲ）のトレーニング

¹ 京都大学医学部附属病院 乳腺外科、² 京都大学大学院 医学研究科 乳腺外科学、³ 京都大学医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター、⁴ 京都大学医学部附属病院 腫瘍内科、⁵ 京都大学大学院 医学研究科 リアルワールドデータ研究開発講座川島 雅央^{1,2}、山口 絢音^{1,2}、清水 華子^{1,3}、中川 梨恵²、中村 有輝²、
福井由紀子^{1,3}、石井 慧^{1,2}、前島佑里奈¹、山口 あい¹、服部 響子¹、
米田 真知¹、広瀬奈緒子¹、宮内 彩¹、川口 展子^{4,5}、増田 慎三^{1,2}

当院では、腋窩郭清術の実施に必要な手術解剖の理解と確実な手技の習得を目的に、京大乳腺外科専門医プログラムで専門医取得を目指す若手乳腺外科医を対象にカダバーワークショップを定期的に開催している。京大白菊会会員より提供され、京都大学医学部内のクリニカルアナトミーラボ（以下、CAL）にて管理されているご献体の本ワークショップでは使用している。2021年2月から2024年12月までの間に計5回開催、のべ9献体を使用し、のべ19名の受講生がトレーニングを受けた（倫理委員会承認番号R1785; 献体を用いた医師・医療従事者の教育・研究プログラム、R2783; 乳腺外科Cadaver Workshopの開催）。ワークショップ前半では腋窩の小切開から行う標準的な腋窩郭清術（LevelⅠ・Ⅱ）を、後半では大胸筋を開排する前方アプローチによるRotterおよびLevelⅢの腋窩郭清術を、指導医のレクチャーを受けながら受講生が実際に執刀し体験する。CALで管理されているご献体はThiel法により固定されているため、通常のホルマリン固定で固定されたご献体に比べて組織の質感が生体に近い状態で維持されており、臨場感のある手術体験ができるのが特徴である。受講生は手術手技の体験を通して郭清の際に確認すべき主要な解剖学的構造（外側胸動静脈、胸背動静脈、胸背神経、長胸神経、下・中間胸筋神経、胸肩峰動静脈等）を立体的に把握することができ、術野の適切な展開、超音波凝固切開装置などのエネルギーデバイスの適切な使用などについても実際に体験しながら理解を深めることができる。講習終了後の受講生アンケートでは、講習内容に関して8割以上の受講生が「大変満足」または「満足」と回答し、今後同様のワークショップがあれば後輩や同僚に受講勧めるかという質問に対しても、全員が「必ず勧める」または「きっと勧める」と回答している。講習内容に関して「手術解剖の理解」が特に有用だったとの意見が多数を占めた。一方で、ご献体によっては固定状況や体格の問題で実習に適さないことがあるという意見も多くみられたが、2024年からはご献体のCT画像が参照できるようになり、講習に適したご献体をあらかじめ選定することができるようになっている。本セッションでは、ご献体を用いた腋窩郭清実習のビデオ映像を供覧するとともに、当院におけるCALの運用体制の実際や、ワークショップの実績の詳細について報告する。

厳選口演

EX01-1

C-CAT3776例の解析による乳癌ゲノム医療の現状：
薬剤到達率のエビデンスレベル毎の解析¹京都府立医科大学大学院医学研究科 内分泌・乳腺外科学、²大阪大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科学、³Independent Researcher森田 翠¹、北野 早映¹、吉波 哲大²、綱島 亮³、加藤 千翔¹、
阪口 晃一¹、直居 靖人¹

日本におけるがんゲノム医療は急速に進展している。2019年には、CGP検査としてのがん遺伝子パネル検査が保険適応となり、更には全ゲノム解析へ向けた「全ゲノム解析等実行計画」が国によって策定された。国家戦略として治療精度の向上と個別化医療の推進を目的としているが、臨床現場では多くの課題が浮き彫りになっている。臨床医が現場で感じる課題として、薬剤到達割合の低さが挙げられる。特に乳癌領域において、エビデンスを有する薬剤への到達率は低く、CGP検査の恩恵の低さを現場の臨床医は感じる。そこで、我々は3776例の日本人乳癌患者C-CATデータを用いて、臨床医の立場から有用性を検証し、発表した(Morita M, Naoi Y, et al. Breast Cancer. 2024)。薬剤到達割合について、我々は二つの評価基準を用意した。既存のCDxにて結びつかなかったがCGP検査にて初めて、「日本のPMDA承認薬(乳癌を対象にしたphaseⅢエビデンスのみ可)」に結びついた割合(基準1)と、「日本のPMDA承認薬(phaseⅠ、Ⅱエビデンスも可)」に結びついた割合(基準2)」である。基準1は、一般臨床医が当初期待したであろう従来の薬剤評価基準である。基準2はゲノム医療の基準であり、既存の枠組みを超えた根拠あるphaseⅠ、Ⅱに基づく薬物療法という考え方である。基準1、基準2を算出した後に、その内容から臨床的有用性について検討した。その結果、基準1は、HER2陰性乳がんに対するERBB2増幅で抗HER2療法が使用可能となる3.4%と、ER陽性HER2陰性乳がんに対するPIK3CA、AKT1、PTEN遺伝子変異でカビバセルチブ+フルベストラントが使用可能となる25.0% (重複を除外)の計28.4%であった。しかし前者は元よりHER2陽性であった可能性があり、後者は現状ではCGP検査をカビバセルチブのCDxとして使用する事は、実運用において課題がある。基準1に、phaseⅠ、Ⅱエビデンスを有するTMB high、MSI high、BRAF変異、NTRK fusionsの計9.5%を追加した結果、基準2は37.9%であった。しかし、増加分9.5%にphaseⅢエビデンスを有する薬剤は含まれず、臨床面での有用性は論点として残った。乳癌におけるゲノム医療の現状は、臨床面における明らかな有用性を示すことは困難であった。働き方改革の時代において、薬剤到達割合が限定的であるにも関わらず、臨床現場における負担は大きい。今後の在り方について広く議論する事が望ましい。更に症例数を増やし、最新データで発表する。

EX01-3

日本人女性の乳癌発症に関するPRSの構築と検証

¹東北大学大学院 医学系研究科 乳腺・内分泌外科学分野、²東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門、³東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門、⁴東北大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学分野濱中 洋平^{1,2}、高瀬 雅仁³、多田 寛¹、原田 成美¹、宮下 穰¹、
江幡 明子¹、佐藤 未来¹、柳垣 美歌¹、本成登貴和¹、布施 昇男²、
竇澤 篤^{3,4}、石田 孝宣¹

【背景】日本人女性の乳癌発症に関する多遺伝子リスクスコア(polygenic risk score; PRS)は乳癌の先制医療において重要な情報となり得るが、そのシステム構築には十分な検証が求められる。【目的】日本人のGWASデータを用いてPRSを構築し、東北メディカル・メガバンク計画のコホート調査参加者の乳癌発症状況により妥当性の検証を行う。【方法】東北メディカル・メガバンク計画の地域住民コホート調査の参加者のうち、全ゲノム解析およびジャポニカアレイ[®]v2によるSNPアレイ解析が実施済である等の条件を満たした成人女性14,508人を対象とした。乳癌有病の有無はベースライン調査時点あるいは宮城県がん登録情報からベースライン調査参加時以前に乳癌と登録されている者とした。バイオバンク・ジャパン(BBJ)、多目的コホート研究(JPHC Study)、日本多施設共同コホート研究(J-MICC Study)、東北メディカル・メガバンク計画(TMM)の参加者を対象にしたGWASを用い(Nat Genet.2020,52(7):669-679)、JPHC Studyにて乳癌発症の予測能が最も優れたパラメーターを用いて(Breast Cancer Res Treat.2023, 197(3):661-671)、PRSを構築した(247,594SNPsを含む)。対象者をBRCA1/2遺伝子の病的バリエーション(PV)保持者、その他の乳癌関連遺伝子(PALB2, ATM, CHEK2, BARD1, BRIP1, CDH1, NF1)のPV保持者、PV非保持者でPRSが低値/中間値/高値のいずれかの計5群に分類した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、PRS低値群を基準としたオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。【結果】乳癌有病者は、BRCA1/2 PV保持者71人中8人、その他の乳癌関連遺伝子PV保持者157人中4人、PRS低値4820人中112人、PRS中間値4,668人中139人、PRS高値4,792人中144人であった。OR(95%CI)は、BRCA1/2 PVが5.70(2.45-11.70)、その他遺伝子PVが1.11(0.34-2.71)、PRS中間値が1.31(1.02-1.69)、PRS高値が1.37(1.06-1.76)であった。【考察】今回構築したPRSは乳癌有病に関して良好な予測能を示した。今後さらに改良を重ねていきながらPRSは乳癌の先制医療への応用が期待できると考えられる。

EX01-2

多施設共同研究から見えるがん遺伝子パネル検査による
二次的所見への対応の現状と課題¹東京大学大学院医学系研究科 乳腺内分泌外科学、²東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部、³日本赤十字社医療センター 化学療法科、⁴横浜市立大学附属病院 がんゲノム診療科、⁵山梨大学大学院 臨床遺伝学講座、⁶国立国際医療研究センター病院 消化器内科、⁷NTT東日本関東病院 腫瘍内科、⁸山梨県立中央病院 ゲノム解析センター、⁹獨協医科大学病院 がんゲノム診療部、¹⁰自治医科大学附属病院 外科学講座 消化器一般外科診療部門、¹¹日本大学医学部附属板橋病院 臨床検査医学科、¹²帝京大学医学部附属病院 がんゲノム医療支援室・腫瘍内科、¹³横浜市立大学附属市民総合医療センター がんゲノム診療科、¹⁴虎の門病院 臨床腫瘍科、¹⁵東京大学大学院医学系研究科 次世代プレジジョンメディシン開発講座佐藤 綾花¹、田辺 真彦¹、秋山 奈々²、張 香理²、宮本 信吾³、
加藤 真吾⁴、石黒 浩毅⁵、小島 康志⁶、倉持 英和⁷、望月 仁⁸、
田中 優吾⁹、山口 博紀¹⁰、中山 智祥¹¹、渡邊 清高¹²、工藤 誠¹³、
田辺 裕子¹⁴、渡邊 広祐¹⁵、鹿毛 秀宣²、織田 克利²

【背景】がん遺伝子パネル検査(comprehensive cancer genome profiling; CGP)では二次的所見(Secondary Findings; SF)としてgermline pathogenic variants (GPV) / presumed germline pathogenic variants (PGPV)が検出される場合がある。【対象と方法】2021年7月～2024年6月の当院エキスパートパネル症例を対象とし、SF検出率、SFと判定された遺伝子、遺伝カウンセリング(GC)や遺伝学的確認検査(GT)の実施状況等について検討した。【結果】2430例(当院575例、連携施設1855例)のCGPが実施された。GPVとして検出される検査(Tumor/Normalペア検査)が481例、PGPVとして検出される検査(Tumor only検査またはLiquid biopsy) 1949例であった。2430例中321例(13%)でSFが検出された。OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム19/384例(5%)とGenMineTOP[®]がんゲノムプロファイリングシステム7/97例(7%)でGPVが、FoundationOne[®]CDx がんゲノムプロファイル229/1421例(16%)、FoundationOne[®]Liquid CDx がんゲノムプロファイル65/521例(13%)、Guardant360[®]CDx がん遺伝子パネル1/7例(14%)でPGPVが検出された。SF検出率が最も高かったがん種は乳腺で35%、中枢神経系/脳23%、卵巣卵管と前立腺各18%、大腸12%、脾臓と胆管各11%であった。遺伝子別のGPVは、BRCA2 11例、NF1 4例、TP53、ATM各3例、PMS2 2例、MLH1、PALB2、PTEN 各1例であった。PGPVは多い順に、TP53 80例、BRCA2 75例、ATM 36例、BRCA1 30例、MSH6 14例、BAP1、APC各11例であった。全部で35遺伝子に385のGPV/PGPVが検出され、うち280(73%)が遺伝性乳癌との関連性がある12遺伝子のGPV/PGPVであった。SFが検出された321例中245例についてGCやGTの実施状況が報告された。145例(59%)でGCが実施され、実施率は12～88%と施設間で差があった。145例中82例(57%)でGTが実施され、56例(68%)で生殖細胞系に病的バリエーションが確定された。56例中25例(45%)で血縁者のGCが実施された。【結論】SFの多くが乳癌易罹患性にかかわる遺伝子に検出され、SF検出率は乳癌腫瘍で最も高かったことから、SFを通じた遺伝性乳癌の診断や未発症者サーベイランスが乳腺専門医にとっても益々重要な課題となることが予測される。GCやGT実施率の低さ、施設間のGC実施率の差、GTの結果約3割でgermlineの病的バリエーションが証明されなかったことについても、各施設へのアンケート調査を実施し原因究明と解決策の検討を加えて報告する。

EX01-4

ctDNAと転移組織の遺伝子パネル検査の比較と、治療経過によるゲノム変化の解析

¹京都大学医学部附属病院 乳腺外科、²京都大学大学院 医学研究科 乳腺外科学、³京都大学大学院 医学研究科 腫瘍生物学講座、⁴ガーダントヘルスジャパン株式会社、⁵京都大学医学部附属病院 先制医療・生活習慣病研究センター、⁶京都大学医学部附属病院 腫瘍内科、⁷京都大学大学院 医学研究科 リアルワールドデータ研究開発講座、⁸東京都立病院機構 がん・感染症センター 都立駒込病院山口 あい¹、藤本 優里²、川口 駿³、西村 友美³、中川健太郎⁴、
広瀬孝緒子¹、服部 響子¹、米田 真知¹、宮内 彩¹、前島佑里奈¹、
福井由紀子^{1,5}、石井 慧^{1,2}、山口 絢音^{1,2}、清水 華子^{1,5}、
川口 展子^{6,7}、川島 雅央^{1,2}、小川 誠司³、戸井 雅和⁸、増田 慎三^{1,2}

【背景】日本人におけるctDNAと組織の一致率、コピー数異常(CNA)バリエーションの追跡を行った解析は少ない。本研究では、①ctDNAと転移組織で検出された遺伝子変異パターンの比較、②治療中の遺伝子変異パターンの追跡を行った。【方法】当院及び関連施設で治療を受けた転移性乳癌患者の原発巣、転移巣、再発治療中の血液検体を用いた。ctDNAの解析には当院のアーカイブ検体と、2021年11月～2023年3月に収集した検体を使用した。①転移組織サンプルがある患者を対象に、ctDNA(Guardant360)と転移組織(NGS/パネル)の検査間隔 $\geq$ 6カ月、 $<$ 6カ月に分けて遺伝子検査の一致率を調査した。ペアサンプル毎のconcordance rate(全遺伝子数のうち、concordant negativeとconcordant positiveの遺伝子数の割合)を算出した。両パネル検査でカバーされている39遺伝子(18増幅遺伝子)を対象とした。OncoKB Level 1～3で定義されたPIK3CA、BRCA1、BRCA2、ESR1、AKT1、ERBB2、ERBB2(amplification)、PTENをActionable genomic alteration(AA)とした。②原発巣、転移巣、ctDNAで検出された遺伝子変異・CNAが治療経過で変化したかを調査した。【結果】①31ペアサンプル、23人を対象とした。ペアサンプル毎のconcordance rateは全ての遺伝子で中央値96.5%(84.2～98.2%)であった。検査間隔 $\geq$ 6カ月、 $<$ 6カ月に分けて比較するとconcordance rate中央値は $\geq$ 6カ月95.6%、 $<$ 6カ月96.5%であった。AAが一致するペアサンプルの割合は $\geq$ 6カ月71.4%(10/14)、 $<$ 6カ月58.3%(7/12)であった。PIK3CAとESR1が一致するペアサンプルの割合は、各々77.4%(24/31)、90.3%(28/31)で、内訳(concordant positive/ctDNA unique/tissue unique、以降n/n/nと記載)はPIK3CA(9/3/4)、ESR1(1/2/1)であった。全サンプルにおけるCNA 42個の内訳は7/4/31であった。CNAではMYCが最多で、ペアサンプル中の内訳は0/1/14であった。②19人を対象とした。Luminal typeではAAの検出数がHer2やTNより多く、検出されたAAの内79.4%(27/34)が1回目の生検で検出された。組織検体のみでCNAの変化を観察したところ、MYCでは維持の割合が高かった(7/8)。【考察】①ctDNAと組織シークエンスは検査間隔によらず比較的高い一致率を示し、ctDNAの臨床での実用化が期待される。PIK3CAの一致率は先行研究の報告と同程度であった。CNAは組織検体での検出が多いことが示唆された。②治療経過でMYCのCNAは維持される傾向がある可能性が示唆された。

EX01-5

尿中miRNAを用いた乳癌診断の非侵襲的バイオマーカー開発とその臨床応用への展望

¹がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺外科、²Craif、

³がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺内科、

⁴がん研究会有明研究所 病理部

井上 有香¹、山下 奈真¹、植弘奈津恵¹、里村 淳²、Mariko Palfalvi²、山口 裕樹²、Sakura Maezono²、安東 頼子²、西山 結美²、水沼 未雅²、市川 裕樹²、尾崎由記範³、前田 哲代¹、小林 隆之³、大迫 智⁴、坂井 威彦¹、上野 貴之¹

背景: microRNA (miRNA) は微小な機能性核酸で、発現量の変化が癌を含む様々な疾患と関連する。miRNAはエクソソームに包まれた形で血中を循環し、一部は尿中に排泄されるため、血液や尿中のmiRNAは癌診断のバイオマーカーとして注目されている。我々は特に侵襲が少なく採取が容易な尿に着目した。従来、尿中miRNAの効率的な捕捉は困難とされてきたが、技術の進展により網羅的解析が可能となった。しかし、乳癌と尿中miRNA発現の関係に関する研究は依然少なく、本研究でこれを検討した。

目的: 原発性乳癌においてバイオマーカーとなりうる尿中miRNAを探索する。

対象: 原発性乳癌群: Stage 0 ~ III と診断された治療開始前の200例 (手術先行170例、術前薬物治療30例)、対照群: 健康人ボランティア(女性) 105例

方法: 尿は治療開始前、手術後、及び手術後3 ~ 6か月に採取した。Small RNAseqはNextSeq 550 Systemを用いて実施した。2群間のdifferentially expressed miRNAs (DEMs) の同定を目的として、DESeq2を用いた差別的解析を実施した。また、DEMsの経時変化解析は、Wilcoxon順位検定によるp値計算およびBenjamini-Hochberg法を用いた多重比較補正を行った。Pathway解析はKEGGを用いて行った。

結果: 乳癌群と対照群を比較した結果、28個のDEMsが同定された。15個は乳癌群で増加し、13個は減少していた。初回治療が手術であった170例の経時変化を検討した結果、上昇していた15個のDEMsのうち、miR-22-3p、miR-374a-5p、miR-450b-5p、miR-500a-5p/500b-5p、miR-57b-5p、およびmiR-92b-3bが手術後に有意に減少した。一方、減少していた13個のDEMsでは、手術後の変動にばらつきがみられ、miR-125a-3p、miR-151a-5p/151b、miR-30a-3p、miR-331-3p、およびmiR-574-5pが有意に増加したのに対し、miR-12136およびmiR-619-5pは有意に減少した。乳癌群で上昇していた15個のDEMsでPathway解析を行うとPI3K-Akt signaling pathwayやMAPK signaling pathwayと関連が見られた。

結論: 我々は乳癌のバイオマーカーとなりうる尿中miRNAを同定した。今後は、これらのDEMsが臨床的にどのような意義を持つのかを明らかにするため、機能解析や臨床経過を踏まえたさらなる検討が必要である。特に、臨床検体を基に得られた基礎データを、臨床医がどのように解釈し、臨床データと統合して検討するかが重要であり、それが診断や治療への実用化につながる鍵となる。

EX02-2

Click-to-sense法を用いた、迅速で高精度な乳腺穿刺吸引細胞診の診断

¹大阪大学大学院医学系研究科乳腺内分泌外科、

²東京科学大学物質理工学院 応用化学系、

³大阪国際大学人間科学部人間健康科学科、

⁴大阪大学大学院医学系研究科 病態病理学科、

⁵理化学研究所 開拓研究本部 田中生体機能合成化学研究室

北原 友梨¹、多根井智紀¹、波多野高明¹、Pradipta Ambara R.²、盛本 浩二^{3,5}、長友 忠相⁴、阿部かおり¹、増永 奈苗¹、三嶋千恵子¹、吉波 哲大¹、塚部 昌美¹、草田 義昭¹、三宅 智博¹、下田 雅史¹、本山 雄一⁴、森井 英一⁴、田中 克典^{2,5}、島津 研三¹

【目的】アクリロレインを標的とする蛍光プローブを使用したclick-to-sense (CTS)法は、がん細胞の検出と乳癌の悪性・良性病変の鑑別に有用性を示してきた。本研究では、乳腺腫瘍の細胞診におけるCTSアッセイの診断精度を従来のパピニコウ(PAP)染色と比較評価することを目的とした。

【方法】手術により得られた組織検体(乳癌63例、良性乳腺腫瘍31例、正常乳腺32例)から計126件の穿刺吸引細胞診を実施した。CTS法では、吸引した細胞をスライドに載せ、CTS試薬(CTSプローブとHoechst色素を封入剤と混合)を添加し、直ちに蛍光顕微鏡で解析した。同一検体から別のスライドを作製しPAP染色を行った。3名の判定者がフローチャートに従い、互いに独立してCTS画像を評価した。両手法の診断精度を永久標本の病理組織学的検査と比較した。

【結果】CTS法は感度92.1%、特異度96.8%、正診率94.4% (119/126検体)を示した。PAP染色は不適正検体を除外後、感度98.4%、特異度89.8%、正診率94.2% (114/121検体)であった。不適正率はCTS法で0%、PAP染色で4% (5/126検体)であった。CTS画像における赤色蛍光強度は、良性/正常乳腺組織と比較して悪性で有意に高値を示した。CTS法は1検体あたり5分で、病理医でなくても診断が可能であった。

【結論】CTS法は乳腺腫瘍の細胞診において、PAP染色と同等の診断精度を持ち、検体不適正・判定不能は認めず、簡便な手法、迅速な結果判定という利点を有していた。将来的に人工知能による画像解析と統合することで、外来での細胞診断におけるPAP染色の代替となる可能性がある。また現在子宮頸癌の擦印細胞診での研究を進めており、他の癌種への応用も可能と考えられる。

		PS analysis		
		Malignant	Benign	Normal
CTS assay	Positive	34 (3/3)	0 (3/3)	0
		24 (2/3)	2 (2/3)	
	Negative	4 (1/3)	9 (1/3)	0 (1/3)
		1 (0/3)	20 (0/3)	32 (0/3)

CTS, click-to-sense; PS, permanent section

EX02-1

被包型乳頭癌の術前超音波検査及び病理組織所見の特徴に関する検討

¹東京医科大学 乳腺科学分野、

²東京医科大学 八王子医療センター 乳腺科、

³東京医科大学 茨城医療センター 乳腺科、⁴東京医科大学 病理診断科

上中奈津希¹、堀本 義哉¹、潮 知佳¹、石井海香子¹、松本 望¹、岩井 真花¹、呉 啓裕¹、小山 陽一¹、織本 恭子¹、日馬 弘貴¹、寺岡 冴子¹、河手 敬彦¹、木村 英英¹、緒方 昭彦¹、山田 公人^{1,2}、海瀬 博史^{1,3}、佐藤 永一⁴、石川 孝¹

【背景】被包型乳頭癌(encapsulated papillary carcinoma: EPC)は囊胞状構造の内部に乳頭状増殖を特徴とする腫瘍であるが、腫瘍辺縁の筋上皮細胞の有無に関わらず、明らかな間質浸潤を伴わないものは非浸潤癌に分類される。浸潤を伴わないEPCはセンチネルリンパ節生検(SNB)を省略することが可能と考えられるが、EPCは術前診断に苦手することが少なくない。今回、術前診断における課題点を探るために当院で経験したEPCについて詳細な検討を行った。

【対象】2022年1月から2024年12月までの3年間に当院で根治手術を行った症例のうち、術後病理診断においてEPC及びEPCの所見が観察された21例を対象として、後方視的に術前画像所見や針生検における組織所見の詳細を調査した。

【結果】対象の21例の最終病理診断はEPC 9例、EPC with invasion 8例、その他4例であった。その他の内訳はEPCの組織形態を取るがtriple-negative乳癌だったものが2例、粘液癌1例、浸潤性篩状癌1例であった。

次にEPC及びEPC with invasionの症例(n=17)について詳細を示す。全例が女性で平均年齢は69歳(40-87歳)、受診契機は腫瘍自覚が8例(41.2%)であった。乳腺エコーは混合性腫瘍が12例、充実性腫瘍が5例であった。針生検の診断はductal carcinoma (non-invasive) が14例で、その中でEPCを積極的に疑う所見を4例に認めた。一方で浸潤癌の診断が3例あり、全例手術検体による最終診断はEPC with invasionであった。最終診断がEPC with invasionであった8例のエコー所見は、形状については円形/楕円形が1例、分葉形が2例、多角形が3例、不整形が2例、境界は明瞭が2例、明瞭粗ざうが5例、不明瞭が1例であり、偏りはみられなかった。17例全例で根治手術が施行され、術式は乳房部分切除術が8例、乳房全切除術が9例であった。腋窩についてはリンパ節郭清術が1例、SNBは12例に施行され、4例でSNBが省略されていた。

【考察】今回の検討では術前超音波検査で囊胞内充実成分の形状、有無からEPCと判定することは難しく、また浸潤の有無について腫瘍の形状や境界から判断することも困難であった。EPCを術前画像・病理所見から正確に診断することには依然として多くの課題が残されていると考えられた。

EX02-3

ベンタナHER2 (4B5) とDAKO HercepTestのスコア不一致に関わる臨床病理学的因子の検討

¹国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科、

²国立がん研究センター中央病院 病理診断科

山口 祐平¹、星野 舞¹、下井 辰徳¹、野口 瑛美¹、山中 太郎¹、北台 留衣¹、齋藤亜由美¹、大熊ひとみ¹、小島 勇貴¹、須藤 一起¹、吉田 正行²、米盛 勸¹

【背景】従来、乳癌のHER2評価における免疫染色には複数の抗HER2抗体が用いられてきた。一方で、トラスツマブデルクステカン投与可否の判断のためのHER2低発現の診断には、ベンタナ ultraView パスウェー HER2 (以下、4B5) のみがコンパニオン診断として承認されている。DAKO HERCepTest (以下、HERCepTest)は長らくHER2免疫染色に用いられてきたが、4B5の再検査により、HER2スコアが一定頻度低下することが予想された。しかし、実診療においてHERCepTest検査実施症例に対する4B5再検査の結果を比較した報告は少なく、またその割合や結果に影響を与える臨床病理学的因子に関する報告も乏しい。

【方法】当院でHERCepTest検査実施済みの手術不能又は再発乳癌に対して、4B5が保険収載された後の2023年5月から2024年11月に4B5による再検査を実施した症例を後方視的に解析した。HERCepTestと4B5との結果が同じであった群(一致)と変化があった群(不一致)の割合を明らかにし、臨床病理学的因子を検討した。

【結果】解析対象は84例、年齢中央値は58 (29-83) 歳であった。HERcepTestの結果は2+が54例、1+が27例、0が3例であり、4B5の結果は2+が16例、1+が53例、0が15例であった。HERcepTestと4B5の結果が同じであったのは33例(39.3%; 2+→2+が16例、1+→1+が15例、0→0が2例)、変化があったのは51例(60.7%; 2+→1+が37例、2+→0が1例、1+→0が12例、0→1+が1例)であった。検体採取臓器における一致群、不一致群の割合に有意差はなかったが(p=0.213)、原発巣と転移巣の検体間の比較における一致と不一致は、乳房原発巣の場合はそれぞれ14例と10例、転移巣の場合はそれぞれ19例と41例であり、転移巣で不一致例が有意に多かった(p=0.0287)。検体保存期間(500日未満とそれ以上)の違い、検体採取方法(手術と生検)の違いでは、有意差を認めなかった(p=0.824, p=0.355)。

【結語】HERcepTestと4B5の染色結果が不一致となる割合は61%に認められ、転移巣からの採取検体の場合にその割合が高くなることが示唆された。

EX02-4

2つの評価法による腫瘍浸潤リンパ球の臨床的有用性と臨床データの機械学習による腫瘍浸潤リンパ球の予測

¹兵庫医科大学病院 病理診断科、²兵庫医科大学病院 乳腺・内分泌外科、³新潟大学医学部総合病院 ゲノム医療部ゲノム 情報管理センター、⁴新潟大学医学部 メディカルAIセンター

石川 恵理¹、永橋 昌幸²、永井 貴大⁴、木原多佳子¹、Yiwei Ling⁴、奥田修二郎^{3,4}、廣田 誠一¹、三好 康雄²

【背景】本研究の目的は、2つの評価法（平均法とホットスポット法）による腫瘍浸潤リンパ球（TIL）の乳癌患者における臨床的有用性を比較検討することである。さらに探索的研究として、2つの方法で評価されたTILスコアについて、日常臨床で得られる範囲の臨床データの機械学習によって予測が可能かどうかを検討した。

【方法】生検と手術検体間のTILスコアの一貫性を調べるため、術前化学療法（NAC）未施行の乳癌症例367例で平均法とホットスポット法で生検と手術検体のTILを評価した。NACを施行した乳癌症例144例において、NAC前の生検検体によるTILスコアを評価し、病理学的完全奏効（pCR）率との関連を検討した。さらに乳癌患者468例において、ランダムフォレスト回帰器を用いた臨床データの機械学習から2つのTILスコアを各々予測した。

【結果】NAC未施行の手術検体において、ホットスポット法では、手術検体は生検検体よりも高いTILスコアを示し（ $p < 0.001$ ）、平均法では、生検検体と手術検体のTILスコアはほぼ同等であった（ $p = 0.83$ ）。生検検体と手術検体のTILスコアカテゴリーが一致した患者の割合は、ホットスポット法で67.0%、平均法で86.1%であった。NAC施行症例の生検検体では、高TIL群の割合は、ホットスポット法で平均法よりも有意に高かった（25.0% vs. 10.4%, $p < 0.001$ ）。ホットスポット法、平均法いずれにおいてもTILスコアとpCR率との間に有意な関連が見られた（ $p < 0.001$, $p = 0.001$ ）。ランダムフォレスト回帰器を用いて機械学習によりホットスポット法と平均法のTILスコアを予測したところ、トレーニングセットの平均二乗誤差は8.143, 4.664であり、テストセットの平均二乗誤差はそれぞれ19.962, 10.955で、平均法のTILスコアの予測の方が優れていた。

【結論】2つの方法によるTILスコアはいずれもNAC施行症例においてpCR率と有意に関連し臨床的有用性が示唆されたが、平均法によるTILスコアの方がホットスポット法よりも生検検体と手術検体との間でより一貫性が高かった。我々の探索的研究では、臨床病理学的データからの機械学習により、ホットスポット法よりも平均法で評価されたTILスコアをよりよく予測できる可能性が示された。

EX03-1

Can MammaPrint and Blueprint results predict early recurrence in HR+/HER2- BC (WJOG16722B) ?

¹国立がん研究センター東病院 乳腺外科、²昭和医科大学 先端がん治療研究所、³聖路加国際病院 乳腺外科、⁴がん研有明病院 乳腺センター、⁵東京慈恵医科大学 外科学講座、⁶東京都立駒込病院 乳腺外科、⁷国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門、⁸国立がん研究センター研究支援センター 生物統計部、⁹日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

綿貫瑠璃奈¹、酒井 瞳²、木村 優里⁴、吉田 敦³、尾崎由記範⁴、片岡 明美⁴、植弘奈津恵⁴、伏見 淳⁵、神尾 英則⁶、池野 敬⁷、若林 将史⁸、飯田真由美⁹、川口 耕⁹、鶴谷 純司²、高野 利実⁴

Background: Our retrospective study (WJOG15721B) revealed that younger age, nuclear grade, vascular invasion, tumor size and number of lymph node metastases and neoadjuvant chemotherapy were independently related to early recurrence in stage II to III HR+/HER2-breast cancer.

Methods: Among patients enrolled in the WJOG15721B (n=2732), cases with recurrence within 3 years after surgery and matched control were randomly selected. Cases and controls were matched by institution, clinical stage, and number of pathological lymph node metastases (n=124). Tumor samples were submitted for MammaPrint and Blueprint (MP/BP) testing.

Results: Out of 115 tumor samples subjected, 85 patients (42 in the no recurrence group, 43 in the early recurrence group) had successful analyses. The proportion of patients at high risk according to MP was 79.1% (95% CI 64.0-90.0) in the early recurrence group and 40.5% (95% CI 25.6-56.7) in the no recurrence group ($p < 0.01$). Regarding the distribution of molecular subtypes by BP, the percentage of Luminal B-type was 79.1% (95% CI 64.0-90.0) in the early recurrence group and 38.1% (95% CI 23.6-54.4) in the no recurrence group ($p < 0.01$). Basal-type was observed in only one case in the no recurrence group, and HER2-type was not observed in either group. High risk by MP was associated with clinicopathological factors including high Ki-67 ($\geq 30\%$ vs. $< 14\%$: OR 26.4, 95% CI 3.0-230.2, $p < 0.01$) and high nuclear grade (Grade 2 vs. Grade 1: OR 5.3, 95% CI 1.8-15.9, $p < 0.01$; Grade 3 vs. Grade 1: OR 12.3, 95% CI 2.8-52.9, $p < 0.01$).

Conclusion: Evaluating genomic risk in addition to clinical risk may be useful for predicting early recurrence in patients with HR+/HER2- clinical stage II to III breast cancer. In the conference presentation, we will present the data of patients with discordance between clinical and genomic risk.

Clinical trial number: UMIN000050930

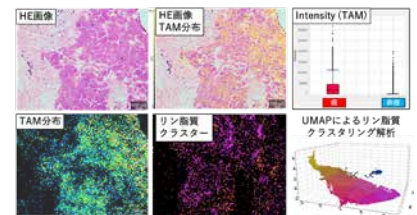
EX02-5

イメージング質量分析による乳癌組織内のタモキシフェン分布の可視化と感受性評価

京都府立医科大学大学院 医学研究科 内分泌・乳腺外科学

加藤 千翔、森田 翠、阪口 晃一、直居 靖人

【概要】薬物動態の解明は、薬物感受性の向上やdrug delivery systemの開発に繋がる癌治療における最重要課題の1つである。我々はマトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間質量分析法（MALDI-TOFMS）により標的物質の局在を抽出するイメージング質量分析技術（IMS）に着目し、島津製作所との医工連携研究によって乳癌組織内の薬物局在分布と感受性を明らかにした（特許出願済）。【方法】術前にタモキシフェン（TAM）を投与したホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌患者の手術検体から採取した新鮮凍結サンプル24検体をMALDI-TOFMSで分析し、乳癌組織内におけるTAM局在解析の可視化と網羅的リン脂質解析を行った。【結果】浸潤性乳癌（腺管形成型/充実型/硬性型）、粘液癌などの組織型によらず乳癌組織内のTAMイオンスペクトル（ m/z 372.23）は可視化でき、HE染色へのmergeによる画像化に全例成功した。いずれの症例も非癌領域（間質）に比べ癌領域へのTAM分布強度が統計学的有意差をもって高く、興味深いことに、硬性型で極めて間質が多いものや粘液癌の多い粘液癌といった癌細胞低密度型であってもTAMは癌細胞に選択的に到達していた。一方でTAMの癌細胞到達度は一様ではなく、TAM分布が不均一であれば感受性が低く、比較的均一かつ強度中央値が高い症例は感受性が高い傾向にあった。また、網羅的リン脂質解析のUMAPクラスタリング解析により、癌領域に一致もしくはTAM局在に類似分布を示す特徴的なリン脂質クラスターが新規バイオマーカー候補として抽出された。【結論】IMSによる癌組織内薬物分布と薬物不均一性の可視化は、個別化医療時代における感受性評価の新たな尺度として臨床応用できる可能性がある。



EX03-2

網羅的Copy Number解析を用いた乳癌悪性度予測法の開発

¹京都府立医科大学 乳腺・内分泌外科、²大阪ろうさい病院 乳腺外科、³市立福知山市民病院 乳腺外科、⁴京都第二赤十字病院 乳腺外科、⁵大阪大学 乳腺・内分泌外科

松井 知世¹、今西 清一²、加藤 千翔¹、湯 麗穎¹、田畑 里歩¹、森 裕美子¹、廣谷 風紗¹、奥山 結香¹、北野 早映¹、渡邊 陽^{1,3}、松本 沙耶¹、井口英理佳¹、西田真衣子^{1,4}、森田 翠¹、阪口 晃一¹、島津 研三⁵、直居 靖人¹

【背景】

Copy Number Variation (CNV) は染色体上の1kbp以上に渡るDNAが通常2コピーのところ、Gain (3コピー以上) および、Loss (1コピー以下)、LOH (Loss of heterozygosity:ヘテロ結合性の喪失) となる現象である。

乳癌ではHER2タンパク質をコードする遺伝子ERBB2の遺伝子増幅が臨床応用されているが、他の遺伝子のCNVの臨床的意義については未だ明らかでない点が多い。

我々は、マイクロアレイを用いた乳癌原発集の網羅的Copy Number解析を行い、組織学的悪性度 (histological grade; HG) 予測が、CNVのみから可能かどうか検証した。

【対象と方法】

ER陽性HER2陰性乳癌のアジア人コホート (n=82) とTCGAから抽出した欧米人コホート (n=417) を用い、各コホートのCNVをOncoPrint, ASCATにて評価した。

検出された全CNVの内、100kbp毎で規定した塩基対数以下に生じているCNVのみを有意とし、各CNVの個数を各々のscoreと定義した。塩基対数ごとに、HG1/3に対するCNVの各scoreでROC解析を行い、AUCmaxが得られる塩基対数を、有意なCNVを算出するためのカットオフ値として決定した。logistics解析により、Chromosome Instability Ex-score (CIS) として数値化した後、これらのHG予測精度を検証した。解析はR (ver. 4.0.5) を用いた。

【結果】

Training setである欧米人コホートのうち、HG1/3の175例 (HG1:n=60/ HG3:n=115) を抽出した。HG1/3に対するROC解析でAUCmaxが得られた塩基対数 (Gain:200kbp, Loss:300kbp, LOH:1700kbp) をカットオフ値に設定し、CISとして数値化した。まず、HG1/3全症例におけるROC解析を行ったところ、AUC=0.8522であった。続いて、異常細胞分率 (Aberrant Cell Fraction; ACF) の設定による精度評価を行った。ACF=0.70 ~ 1.00でROC解析を行ったところ、既報におおよそ近いACF = 0.72においてAUC=0.8777と精度向上を認め、ACFのカットオフ値を0.72と定義した。これらの結果をValidation setであるアジア人コホートに適用し、HG分類とCISの相関解析をMann-Whitney U検定を用いて行った。結果はHG3群のCIS中央値=1.806、HG1群のCIS中央値=-1.145でp value=4.11e-05と統計学的有意差を認め、CISによるHG予測は十分に可能であると考えられた。

【考察】

乳癌悪性度予測法としての網羅的Copy Number解析の有用性を検討した。従来の遺伝子発現による診断とは全く異なる新たな乳癌悪性度予測ツールとして期待される。

EX03-3

BRCA1/2 Reversion Mutations in Japanese Patients with MBC Progressing on Olaparib: OLIVE, WJOG15321B

¹昭和医科大学 先端がん治療研究所、²がん研有明病院 乳腺センター-乳腺内科、³愛知県がんセンター 乳腺科部、⁴岐阜大学医学部附属病院 乳腺外科、⁵虎の門病院 臨床腫瘍科、⁶国立がん研究センター東病院 腫瘍内科、⁷名古屋医療センター 腫瘍内科、⁸名古屋市立大学 乳腺外科、⁹大阪医療センター 乳腺外科、¹⁰大阪国際がんセンター 乳腺・内分泌外科、¹¹兵庫県立がんセンター 腫瘍内科、¹²近畿大学医学部内科学 腫瘍内科、¹³伊那中央病院 腫瘍内科、¹⁴東北大学病院 総合外科(乳腺・内分泌グループ)、¹⁵近畿大学医学部 ゲノム生物学教室、¹⁶東北大学加齢医学研究所、¹⁷昭和医科大学 臨床ゲノム研究所

酒井 瞳¹、松尾 理加¹、細永 真理²、能澤 一樹³、二村 学⁴、田辺 裕子⁵、向原 徹⁶、北川智余恵⁷、遠山 竜也⁸、八十島宏行⁹、渡邊 法¹⁰、境 秀樹¹¹、岩朝 勤¹²、竹内 信道¹³、多田 寛¹⁴、坂井 和子¹⁵、千葉奈津子¹⁶、中村 清吾¹⁷、高野 利実²、鶴谷 純司¹

Background

A key resistance mechanism to PARP inhibitors is the development of *BRCA1/2* reversion mutations that restore the protein function.

Methods

Patients with metastatic breast cancer and germline *BRCA1/2* mutations (*BRCA1/2*-PVs) were recruited from 14 institutions and treated with olaparib. Targeted next-generation sequencing was performed on circulating tumor DNA (ctDNA) extracted from blood collected at base line and progression on olaparib (Guardant360). The primary objective was to evaluate the frequency of *BRCA* reversion mutations in this group.

Results

From November 2021 to October 2023, 60 patients were enrolled. The median age was 50.5 years (32-85). Of these, 12 (20.0%) had *BRCA1*-PVs and 48 (80.0%) had *BRCA2*-PVs (Table). The median number of prior chemotherapies was 2 (0-7). One patient in each PVs received platinum. Among patients with tumor progression on olaparib and ctDNA obtained, *BRCA* reversion mutations were identified in 2/7 (28.6%) in *BRCA1* PVs and 8/31 (25.8%) in *BRCA2* PVs. In one patient, *BRCA* reversion mutations were found in ctDNA before and after radiological progression on olaparib, suggesting that a sub-clonal expansion of resistance cells preceded the radiological finding. This patient had no prior PARP inhibitors or platinum treatment.

Conclusion

BRCA reversion mutations were detected in a notable proportion of patients after progression on olaparib.

	BRCA1 PVs (n=12)	BRCA2 PVs (n=48)	All (n=60)
Age, median (range)	46.5 (32-85)	51.5 (38-85)	48.5 (32-85)
Sex			
Female, No. (%)	11 (91.7%)	45 (93.8%)	56 (93.3%)
Male, No. (%)	1 (8.3%)	3 (6.2%)	4 (6.7%)
Hereditary, No. (%)	11 (91.7%)	41 (85.4%)	52 (86.7%)
Site			
AD	0 (0%)	1 (2.1%)	1 (1.7%)
Ovar	1 (8.3%)	4 (8.3%)	5 (8.3%)
Number of prior chemotherapy at enrollment			
0, No. (%)	2 (16.7%)	2 (4.2%)	4 (6.7%)
1, No. (%)	1 (8.3%)	1 (2.1%)	2 (3.3%)
2 or more, No. (%)	9 (75.0%)	45 (93.8%)	54 (90.0%)

EX03-5

ER中等度発現乳癌における腫瘍内不均一性の意義

¹名古屋大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科、
²名古屋大学医学部附属病院 病理診断科、
³名古屋大学医学部附属病院 化学療法部、
⁴京都大学医学部大学院 乳腺外科学

秋田由美子¹、岩瀬まどか¹、島田 聡子²、菊森 豊根¹、武内 大¹、高野 悠子³、一川 貴洋¹、増田 慎三^{1,4}

【目的】エストロゲン受容体 (ER) の発現は乳癌治療において重要な役割を果たし、その染色強度は1%から100%の範囲に及ぶ。ER低発現 (ER $\geq$ 1%, <10%) はトリプルネガティブ乳癌と臨床的・病理学的特徴を共有することは多く報告されている。しかし、ER中等度発現 (ER $\geq$ 10%, <67%) の臨床的意義は不明なままであり、内分泌療法の効果や化学療法の適応とする明確な指標はない。本研究は、ER低発現から中等度発現までの臨床的、病理学的、分子学的特徴を検討し、治療決定の指針となるメカニズムを探索することを目的とした。

【方法】2008年1月から2024年7月までに名古屋大学病院で治療を受けた乳癌患者のうち、Allred Proportion Score (PS) が2から4の104例を対象とした。PS2 (n=21) をER低発現、PS3 (n=26) とPS4 (n=57) をER中等度発現に分類した。さらに、ER中等度発現は染色パターンから、腫瘍内不均一性を特徴とする“Island”型と、ER陽性細胞が均一に分布する“Scatter”型に分類した。予後、臨床的および病理学的因子を検討し、さらにRNAシーケンズを用いて遺伝子発現プロファイル (n=11) を解析した。

【結果】ER中等度発現の予後はER低発現と差がなく、ER中等度発現に対しても内分泌療法のみでは不十分である可能性が示唆された。ER中等度発現は染色パターンに基づいてIslandとScatterに層別化すると、Islandは有意に予後不良であり ($p = 0.0116$)、その差は内分泌療法のみを受けた患者で最も顕著であった ($p < 0.0001$)。分子学的解析では、Island型腫瘍はScatter型腫瘍と異なる特徴的な遺伝子発現プロファイルを示した。エンリッチメント解析により、Island型ではエストロゲン応答関連遺伝子の発現が有意に低下し、一方でINF- γ やINF- α などの免疫応答関連遺伝子や、DNA修復に関与するG2Mチェックポイント関連遺伝子群が有意に発現上昇していた。

【結論】ER中等度発現における腫瘍内不均一性に着目した報告はまだない。腫瘍内不均一性をもつIsland型腫瘍は分子学的にScatter型とは異なる特徴を持ち、内分泌療法のみでは十分ではない可能性が高い。治療戦略を考える際の新たなサブタイプとして標的となり得ることが示唆された。今後さらなる探索を要すると考える。

EX03-4

腫瘍浸潤リンパ球と病理学的完全奏功の組み合わせは術前化学療法を施行した乳癌手術症例の予後予測因子である

¹兵庫医科大学 乳腺内分泌外科、²兵庫医科大学 病理診断科

金岡 遥¹、永橋 昌幸¹、石川 恵理²、木原多佳子²、廣田 誠一²、三好 康雄¹

【背景】Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) は癌の間質に浸潤しているリンパ球を指し、乳癌症例において治療効果予測因子や予後予測因子であることが報告されている。術前化学療法 (NAC) を施行された乳癌症例においては、TILが高いと病理学的完全奏功 (pCR) が得られやすく、再発が少ない。また再発症例においても、TILは薬物治療成績と関連することが報告されている。本研究の目的は、NACを施行した乳癌症例において、TILsスコア及びpCRと臨床成績との関連について検討することである。

【方法】NACを施行した乳癌症例144例を対象とした。NAC施行前の生検検体を用い、International Immuno-Oncology Biomarker Working Groupの方法に従ってTILを評価した。低TIL群 (10%未満) と高TIL群 (10%以上) の2群に分類し、無病生存率 (DFS)、全生存率 (OS) を検討した。

【結果】高TIL群は低TIL群と比較してDFSが良好な傾向を示し ($p = 0.14$)、OSが有意に良好であった ($p = 0.03$)。144例のうち再発を来した19例について、TIL別に臨床成績を検討したところ、高TIL群では3例全例が生存していたのに対し、低TILs群では16例中9例が死亡していた。次にpCRと臨床成績との関連について検討したところ、pCR群は、非pCR群に比べて、DFSが有意に良好であり ($p = 0.01$)、OSが良好な傾向を示した ($p = 0.10$)。さらにTILとpCRとの組み合わせとDFSおよびOSとの関係を検討したところ、低TILかつ非pCRの群は、それ以外の群よりもDFS、OSが共に有意に不良であった ($p = 0.03$, $p = 0.02$)。

【結論】高TIL群は低TIL群と比較してOSが有意に良好であり、TILはDFSよりもOSとより強い関連がみられた。高TIL群は再発後も治療成績が良好であることから、TILは再発の有無のみならず再発後の治療成績とも関連し、結果としてOSと関連する可能性が示唆された。一方、pCRはOSよりもDFSとより強く関連し、再発の有無とよく関連していた。TILとpCRの組み合わせは、TIL単独よりも強くDFS、OSと関連し、よりよい予後予測因子となりうることを示唆された。

EX03-6

HER2陽性乳癌における腫瘍内不均一性の予後予測と治療抵抗性

¹大阪大学医学部附属病院、

²大阪大学大学院 情報科学研究科バイオ情報工学専攻 ゲノム情報工学講座

波多野高明¹、多根井智紀¹、瀬尾 茂人²、草田 義昭¹、北原 友梨¹、阿部かおり¹、増永 奈苗¹、三嶋千恵子¹、塚部 昌美¹、吉波 哲大¹、三宅 智博¹、下田 雅史¹、松田 秀雄²、島津 研三¹

乳癌には腫瘍内不均一性: Intratumoral heterogeneity (ITH) が存在しており、ITHが高い腫瘍では治療抵抗性や予後不良の要因となつていわれている。またHER2陽性乳癌対しても、腫瘍内に不均一性があることが分かっている。本研究では、乳癌組織の客観的なHER2の腫瘍内不均一性の評価を行い、HER2陽性乳癌におけるHER2不均一性が予後に与える影響や、術前HER2併用化学療法における耐性との関連を調査した。

方法: 当院で診断された原発性HER2陽性乳癌251例 (術前薬物療法97例) を対象とした。乳癌原発巣の腫瘍組織のFISH (fluorescence in situ hybridization) 増幅によるHER2遺伝子コピー数ヒストグラムを用いて、HER2不均一性が高い群 (HH群) と低い群 (LH群) に分類した。客観的な解析を行う為、ガウス混合モデル解析により自動解析してヒストグラムデータを解析して分類を行った。無病生存率 (DFS) および全生存率 (OS) を中央値10年間追跡調査し、術前治療効果では病理学的完全奏効率pCR rateを用いて、不均一性と予後・治療効果との関連を調査した。

結果: HER2陽性乳癌の18.3% (46例) がHH群に分類され、81.7% (205例) がLH群に分類された。HH群はLH群に比べて遠隔転移の頻度が高く、予後が有意に悪いことが明らかになった (DFS: 10年でHH群63%、LH群91%、 $p < 0.001$ 、OS: 10年でHH群78%、LH群95%、 $p = 0.012$)。単変量および多変量解析では、HER2不均一性がDFSおよびOSの独立した予後予測因子であることが示された。また、術前治療によるpCR rateとの検討については結果、HH群 (18例) はLH群 (79例) と比較して有意に奏効率が低いことが判明した (pCR rate: 33.3% vs 64.6% ($p = 0.03$))。

結論: HER2の腫瘍内不均一性の評価は、HER2陽性乳癌における予後予測や治療方針決定に有用である可能性がある。特に、我々のFISHヒストグラムを用いたHER2不均一性の客観的な評価手法は、HER2標的治療後の再発リスクや術前HER2併用抗癌剤治療の抵抗性の予測に寄与することが示唆された。

EX03-7

進行乳がん患者の全身症状と背景病態の層別化：新たなリバーストランスレーショナルリサーチへの挑戦

¹がん研有明病院 乳腺センター、²がん研究所 がんエビゲノム研究部、

³がん研有明病院 乳腺外科、⁴Next-Ganken プログラム、

⁵がん研有明病院 乳腺内科、⁶がん研有明病院 病理部、

⁷慶應義塾大学医学部 石井・石橋記念講座(拡張知能医学)

佐伯 澄人^{1,2,3}、久野 真弘^{4,5,7}、尾崎由記範⁵、大迫 智⁶、

高野 利実⁵、丸山 玲緒^{2,4}、上野 貴之^{1,3,4}

【はじめに】乳がんの臨床および研究において、腫瘍そのものの制御や微小環境、免疫応答との関係性に着目した知見が蓄積され、それに基づく治療法が確立されてきた。一方で、病勢が進行するにつれて症例ごとの病態は複雑化し、単に転移臓器の障害や腫瘍の局所的影響では説明できない全身的な症状が現れる場合がある。進行乳がんでは、観察される全身症状を基に、それらの背景病態を整理し、腫瘍細胞の機能と関連づけて理解する視点が求められる。【目的】進行乳がん患者の観察される症状に基づき、症例を層別化することを目的とした。

【方法】2000年から2023年に診断され死亡に至った進行乳がん患者466例を対象に後ろ向き観察研究を行った。BSC（バストサポートケア）時点で医師が記述した内容のうち、最も頻度が高い15の症状・病態、および胸水・腹水貯留の程度（0～4）を調査した。これらの項目について潜在クラス分析および階層型クラスターリングを行い、症例を層別化した。

【結果】患者は8つのクラスター（C1～C8）に分類された。C1は肝機能障害（N=104, 22.3%）、C2は腹膜炎（N=14, 3.0%）、C3は電解質異常（N=5, 1.1%）、C4は複合型（N=41, 8.8%）、C5は癌性リンパ管症（N=65, 14.0%）、C6は中枢神経障害（N=4, 0.9%）、C7は胸膜炎（N=76, 16.3%）、C8はデータ欠損（N=157, 33.7%）であった。C5とC7は他のクラスターと比較して有意に胸水貯留の傾向が高かった。

【まとめ】本研究では、進行乳がん患者を症状や病態の特徴に基づいて層別化し、胸水貯留を含む症状が異なる背景病態に起因する可能性を明らかにした。こうした病態は、腫瘍による臓器障害のみならず、腫瘍が産生するサイトカイン等の腫瘍の機能に起因する可能性がある。我々はこれまで、胸水貯留のある16例の胸水細胞に対するシングルセルRNA-seqを施行しており、うち4例の胸水由来オルガノイド株を樹立している。一部のオルガノイドでは、原発巣由来オルガノイドには見られない特徴的形態、サイトカイン分泌パターン、RNA発現パターンを示すものが確認されており、病態表現との関連が示唆される。本研究は臨床情報から得られた新たな知見について、腫瘍細胞の機能的特徴と結びつけてその生物学的意義を探索する、リバーストランスレーショナルリサーチを目指すものである。新たな観点から転移乳がん病態解明と治療戦略の構築につなげていきたい。

EX04-2

当院におけるAYA世代の乳癌の臨床病理学的特徴

東京医科大学 乳腺科学分野

寺岡 冴子、堀本 義哉、河手 敬彦、日馬 弘貴、上中奈津希、

織本 恭子、呉 蓉榕、小山 陽一、若井 真花、潮 知佳、

石川 孝

【背景】思春期・若年成人(adolescent and young adult; AYA)世代(15-39歳)の乳癌は、乳癌全体の約5%を占めており、検診の対象年齢が40歳以上であるため、その多くが腫瘍自覚などの症状で発見される。そのため、2cm以上の浸潤癌やリンパ節転移陽性など、他の世代と比較すると進行した状態で発見されることが多い。ホルモン受容体陰性の割合が高いことも報告されている。今回、当院で経験したAYA世代の乳癌患者を後方視的に調査し、検討した。

【対象】2015年1月から2023年12月までに当院で根治手術を施行したAYA世代乳癌131例

【結果】手術時の年齢の中央値は36歳(21-39歳)であり、29歳以下が16例、30-34歳が36例、35歳以上が79例であった。発見契機は、腫瘍自覚が72例と最も多く、検診異常が45例、血性乳頭分泌6例、乳房痛3例、乳頭びらん1例、他疾患のフォロー中が4例であった。検診受診歴ありは、52例であった。臨床病期は、Stage0が21例、Stage I が48例、Stage II Aが35例、Stage II Bが11例、Stage III が12例であった。組織型は、DCISが24例、IDC100例、その他7例で、サブタイプ別には、Luminal が67例、Luminal HER2が11例、HER2が8例、TNBCが17例、術前化学療法を施行した症例は53例であった。術式は、Bp 71例、Bt 26例、NSM 21例、SSM 11例、センチネルリンパ節生検104例、腋窩郭清36例が施行された。乳房再建は29例(TE挿入20例、自家組織移植9例)に行われた。術後薬物療法は、内分泌療法66例、化学療法26例、抗HER2療法16例に行われた。臨床転機に関して、術後フォローアップ期間の中央値は41.3ヵ月であり、再発は、16例(局所再発7例、遠隔再発9例)に認められ、DFIの中央値は23.4ヵ月(5.6-47.8ヵ月)であった。死亡症例は4例、いずれの死因も乳癌死であった。乳癌・卵巣癌の家族歴を有する症例は24例で、BRCA1/2遺伝子検査説明は88例に行われ、実際に41例が検査を受け、7例が陽性であった。挙児希望ありは40例で、妊孕性温存を行った症例は19例であった。7例は、リプロ外来を受診するも、妊孕性温存は行わなかった。9例が妊娠・出産しており、5例が自然妊娠、4例が体外受精であった。

【結語】AYA世代の乳癌患者は、結婚や出産、子育て、仕事など人生のライフイベントを考える時期と治療が並行するため、それぞれの背景に合わせた意思決定とサポートが重要である。AYA世代乳癌の臨床病理学的特徴と現状について、文献的考察を加えて報告する。

EX04-1

遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)当事者の意思決定の現状と支援に関する課題(日本乳癌学会班研究2022年原田班)

¹東北大学大学院医学系研究科 乳腺内分泌外科、

²国立がん研究センター東病院 乳腺外科、

³広島市立北部医療センター安佐市民病院 乳腺外科、

⁴栃木県立がんセンター 臨床遺伝科、⁵東北大学病院 看護部、

⁶山形大学大学院医学系研究科医学専攻 外科学第一講座、

⁷聖路加国際病院遺伝診療センター、⁸筑波大学 医学医療系 乳腺内分泌外科

原田 成美¹、綿貫瑠璃奈²、恵美 純子³、赤間 孝典⁴、金澤麻衣子⁵、

河合 賢朗⁶、鈴木 美慧⁷、坂東 裕子⁸

背景】BRCA遺伝学的検査が保険適用となり、HBOCと診断された乳癌もしくは卵巣癌の罹患者は、リスク低減手術が保険診療で可能となった。一方、乳癌治療または卵巣癌治療医、臨床遺伝専門医より情報提供されリスク低減手術の実施に至るか否かの実感、その意思決定に影響を与える患者背景については明らかになっていない。

方法】2022年班研究「遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)診断後の心理的・身体的変化の評価」として、班員が所属する施設でHBOC当事者にアンケートを依頼した。webアンケートを用い、医療者から受けた情報の理解度、予防切除またはサーベイランスを選択した経緯、心理的負担などの計51問に回答いただいた。

結果】有効回答134名(年齢中央値49歳)について解析を行った。乳癌の既往は120名、卵巣癌の既往は12名であった。HBOCの基本情報に関する説明状況と理解度については、がんと遺伝についての説明を受けた人は81%で、そのうち86%が理解できたと回答していた。HBOCと一般的な乳がんの違い、遺伝子検査の結果が血縁者に関わる可能性についても高い説明率と理解度が示されていた。リスク低減手術については、乳房切除術は45%が実施、26%が希望なし、13%が検討中という結果であった。実施しない、あるいは検討中の理由として、身体への負担(53%)、早期発見への期待(45%)が多く、時間的負担、経済的負担、家族・就労への影響も各約30%であった。卵管卵巣切除術については58%が既に実施し、実施者の満足度は比較的高く、大変満足している39%、満足している32%であった。一方で不満足は8%にとどまり、全く不満足という回答はなかった。HBOCの治療やリスク低減手術の日常生活への影響に関する説明内容では、月経や閉経との関連(51%)、就業関連(44%)、妊娠や出産(35%)について比較的多く説明がなされている一方で、授乳(6%)、育児(6%)、不妊治療(14%)についての説明は少ない結果となっていた。

考察】HBOC当事者に対する基本的な情報提供は充実しており、患者の理解度も高いことが示された。リスク低減手術の実施率は約半数で満足度も高い一方、実施を躊躇する要因として身体的負担や生活への影響など多岐にわたることが明らかとなった。これらの結果より、HBOC当事者への支援において、個々に応じた情報提供と支援体制の構築が重要であることが示唆された。

EX04-3

乳癌術後に妊娠を希望した患者の妊娠状況および乳癌の予後についての検討

¹名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科、

²名古屋大学医学部附属病院 化学療法部

尾崎 友理¹、岩瀬まどか¹、菊森 豊根¹、竹内 大¹、高野 悠子^{1,2}、

一川 真洋¹、大畑 麗子¹、添田 郁美¹、杉野香世¹、秋田由美子¹、

浅井真理子¹、山本 美里¹、稲熊 凱¹、月居 奈央^{1,2}、豊田 千裕¹、

入山 晴菜¹、川部 果南¹、畑佐 実咲¹、増田 慎三¹

【背景】若年乳癌患者にとって治療と挙児希望との両立はしばしば重要な課題となる。POSITIVE試験の結果が報告されたことや、不妊治療が一般に広く認知されてきていることなどから、乳癌術後に妊娠を希望する患者が増加する可能性が考えられるが、妊娠と治療の影響についてはまだ不明な点も多い。

【目的】当院の実臨床下で妊娠を希望した患者の妊娠状況や乳癌の治療状況および予後を明らかにすること。

【対象・方法】2014年1月から2024年11月までに当科で手術施行した43歳未満の女性339人を対象とした。妊孕性温存をした患者、妊孕性温存はしていないが妊娠を希望して治療を中断した患者、治療完遂後あるいは無治療経過観察の患者の妊娠や再発の有無について、診療録を後方視的に検討した。

【結果】対象者の内訳は30歳未満が24人、30歳以上35歳未満が45人、35歳以上40歳未満が121人、40歳以上43歳未満が149人であった。Stage0が58人、Stage Iが133人、Stage IIが103人、Stage IIIが45人であった。浸潤癌のサブタイプはER+/HER2-が206人、ER+/HER2+が22人、ER-/HER2+が20人、ER-/HER2-が30人であった。

妊孕性温存を行った患者は36人(10.6%) (卵子凍結20人、胚凍結16人)であった。施行時期は、2014～2015年:5人、2016～2017年:3人、2018～2019年:9人、2020～2022年6人、2023年～2024年11月:13人であった。Stage Iが15人、Stage IIが16人、Stage IIIが6人であった。このうち現在までに10人(Stage I:4人、Stage II:5人、Stage III:1人)が妊娠を試みた。7人はホルモン療法を中断した(内服期間0～53ヶ月)。4人が妊娠し3人は妊娠に至らなかった。3人(Stage II:2人、Stage III:1人)は治療中断中に再発し、うち2人は乳癌死した。

妊孕性温存をしていないが、妊娠を希望しホルモン療法を中断した人は4人(Stage I:3人、Stage II:1人)であった。1人は妊娠し産後にホルモン療法を再開、3人は妊娠に至らずホルモン療法を再開し、無再発生存中である。

再発低リスクのため術後無治療であった78人のうち6人とER-/HER2-乳癌術後4年の1人も妊娠し、無再発生存中である。

【考察】本検討では妊娠可能年齢の乳癌患者のうち3.5%で術後に妊娠出産した。妊娠出産後に乳癌が再発した患者はいなかった。一方で、妊娠のために治療中断中に再発した患者も認めた。妊娠を希望する患者に対しては再発リスクなど患者と適切に情報共有しながら意思決定を行う必要がある。

EX04-4

子育て中の乳がん患者の養育態度および関連要因

¹秋田大学大学院医学系研究科 看護学講座、²独立行政法人国立病院機構四国がんセンター、³国家公務員共済組合連合会東京共済病院 乳がん相談支援センター赤川 祐子¹、井上 実穂²、大沢かおり³、丹治 史也¹

【目的】

子育て中の乳がん患者は、心理的苦痛が子どもとの関係に影響すると報告されている。本研究の目的は、乳がん患者の母親としての養育態度および関連要因を明らかにすることである。

【方法】

2024年10～11月、18歳未満の子どもがいる乳がん患者を対象とし、インターネット調査を実施した。調査内容は、基本属性（年齢、診断時の年齢、病期、治療期間）、家族情報（子どもの人数や年齢、日常生活のサポート状況、がんを伝えているか）、子どもとの関係上の困難の有無とその理由、QOL、養育態度であった。基本属性は単純集計、自由記載はカテゴリー分類をした。養育態度への関連要因は、養育態度の合計得点を目的変数とし、基本属性とQOLを説明変数とする単回帰分析を行った。次に単回帰分析で有意水準 $p<0.20$ となった変数を用いて重回帰分析を行った。本研究は、秋田大学大学院医学系研究科研究倫理審査の承認を得た(No. 3225)。

【結果】

回答者200名の平均年齢は45.5±5.8歳、診断時の年齢の平均は41.8±6.1歳であった。病期はステージⅠ以下:115名(57.5%)、現在の治療はホルモン療法が107名(53.5%)と最も多く、治療期間は平均3.8±3.5年であった。子どもの平均年齢は13.7±4.5歳で、子どもにがんを伝えている者は166名(83.0%)、子どもとの関係で困難がある者は34名(17.0%)であった。困難の理由には【親役割の制約と葛藤】【外見の変化に対する子どもの反応への葛藤】【子どもの心配や不安への対応】【親子関係の心理的な変化】【親子間の触れ合いへの戸惑い】が挙げられた。

QOL合計得点の平均は98.0点、養育態度合計得点の平均は132.6点であった。養育態度に関連する要因は、子どもの年齢(標準化係数 $\beta=-0.22$, $p=0.03$)、QOL(標準化係数 $\beta=0.40$, $p<0.01$)であった。

【考察】

QOLが高いほど、養育態度において肯定的な態度を示しやすいことが明らかになった。子どもの年齢が高くなると養育態度が低くなることには、子どもの自立への期待により直接的な関与を減らす可能性や思春期の特性と親子関係の変化などが考えられる。今後、QOL維持・向上のための支援や、子どもの年齢に応じた親子関係の変化に対応できるような支援体制の構築が必要である。

EX04-6

1人のイベントを防ぐために必要な費用
(Cost needed to treat) による費用対効果の考え方

平鹿総合病院 乳腺外科

島田 友幸、森下 葵

【背景】

臨床試験の効果指標はリスクの比のみならずリスクの差を対に解釈する必要がある。例えば、生存時間解析の場合はハザード比とともに、ある時点でのAbsolute risk reduction (ARR) およびNumber Needed to Treat (NNT) も重要な指標となる。治療の費用対効果を考える場合、NNTと同様に、新規治療により1人のイベントを防ぐために必要な費用 (Cost needed to treat: CNT) を考慮すべきである。

【対象と方法】

最近10数年内に乳癌治療に導入された4つの分子標的治療薬(アベマシクリブ、ペムブロリズマブ、オラパリブ、ベルツズマブ)とそれらの5つの臨床試験を対象とした。アベマシクリブ:5年、ペムブロリズマブ:5年、オラパリブ:3年、ベルツズマブ:8年の時点でのARRを論文記載値もしくは生存曲線から算出し、NNTを計算した。画像解析ソフトウェアFiji, ImageJ2により生存曲線下方面積を計算し、その面積分に対して標準投与量が投与された場合の総薬量を求めた。2024年12月時点の薬剤価格を用いて、CNTを算出した。

【結果】

表に記載

これらは新規薬剤のみの費用である。新規薬剤が減量あるいは中止となることにより新規薬剤費は減少するが、マネジメントのための検査、有害事象対策、有害事象発生時の治療による費用が追加される。

【考察】

これらの費用が社会保障費に占める割合、費用に見合う効果なのかどうか議論のテーマとなる。その議論には国民並びに政治判断が必要であり、CNTはその一つの判断材料となる。

臨床試験	薬剤	対象	イベント	時点 (年)	NNT	1人のイベントを防ぐために必要な薬剤費 (円)
Monarch 3	アベマシクリブ	転移再発	病勢進行	5	5.7	8702万円
		死亡	死亡	5	8.1	1億2047万円
		病後治療	治療性再発	5	13.2	1億4739万円
Monarch E	アベマシクリブ	転移再発	病勢進行	5	14.9	1億6637万円
		死亡	死亡	5	計算不能	
		病後治療	治療性再発	3	11.4	3737万円
KEYNOTE 522	ペムブロリズマブ	転移再発	病勢進行	5	20.4	1億4877万円
		死亡	死亡	3	14.1	4632万円
		病後治療	治療性再発	3	27	8000万円
APHINITY	ベルツズマブ	転移再発	病勢進行	8	125	4億4846万円

EX04-5

高齢者の周術期化学療法と高齢者機能評価G8について

¹足立乳腺クリニック 看護部、²足立乳腺クリニック 乳腺外科飯嶋由香里¹、中嶋 友子¹、田中 彰恵²、田中久美子²、藤井 里圭²、馬場 信一²

【はじめに】近年、高齢者のがん治療選択にあたっては、生理学的変化に個人差が大きいため、様々なガイドラインで高齢者機能評価を用いることが推奨されている。当院でも高齢者機能評価GA簡易版であるG8を使用し、65歳以上の患者全件をスクリーニングしているが、その点数が化学療法の完遂にどう関係しているか、後ろ向き調査し検討した。なお、G8スコアは身体機能や認知、栄養状態などの8項目を聴取し、17点満点中14点以下が脆弱性が高いとされているツールである。

【対象】2023年1月～2024年12月に当院で乳癌根治手術した328例中、65歳以上の患者97例。そのうち周術期に化学療法を実施した患者21例を対象とした。

【方法】

① G8スコア14点以下と15点以上の内訳

② ①の2群間での完遂率

③ 65～69歳、70～74歳、75歳以上の年齢層に分けた時の内訳と完遂率

④ 非完遂の理由とG8スコアを評価した

【結果】年齢中央値:72歳(65～81歳)、G8スコア中央値:15点(11～17点)

化学療法の内訳:術前9例、術後12例 レジメン:EC+T (dose dense含む) 12例、TC7例、weeklyPTX2例

① 14点以下:7/21例(33%) 15点以上:14/21例(67%)

② 14点以下:6/7例(86%) 15点以上:10/14例(71%)

③ 65～69歳:10/10例(100%) 70～74歳:3/5例(60%) 75歳以上:3/6例(50%)

④ 70～74歳非完遂2例(G8≧15点):肺炎1例と発熱性好中球減少(FN)とPS低下で本人希望による中止1例。

75歳以上非完遂3例:(G8≧15点) 発熱・倦怠感による本人希望にて中止が1例、(G8≦14点) 食欲低下と体重減少よりPS低下が2例

65～69歳の10例に関しては、有害事象(AE)として、皮疹やFNにて減量変薬はあったもののG8スコアに関わらず全症例が完遂できていた。

非完遂症例5例のうち、G8スコア15点以上が3例(60%)であった。また、BMI値をみると、29以上が2例、19以下が4例という結果であった。

【まとめ】当院は乳腺単科のクリニックであり、重篤な基礎疾患がある方は手術をしていない現状があり、G8スコアに関わらず69歳までの患者は大きなAEなく全件完遂できたと考える。

G8はスクリーニングとしては簡易にできる点ではよいが、スコアだけでは見えてこない問題点があり、高齢者の予備能力には個人差があるため、特に70歳以上の患者に対しては他のツールでの評価も必要となることが示唆された。

また、G8の特性としては栄養状態に影響される点数が多く含まれており、肥満は点数が高く出る傾向にあり、肥満が完遂に影響する可能性が示唆された。

EX05-1

早期乳癌における短期術前内分泌療法への反応を予測する遺伝子発現の特定

熊本大学病院 乳腺・内分泌外科

日高 香織、坂田 優海、後藤 理沙、富口 麻衣、山本 豊

【背景と目的】エストロゲン受容体陽性乳癌は最も一般的なサブタイプであり、全症例の約80%を占め、内分泌療法が標準的な術後治療として行われている。しかし、これらの治療を行っても再発のリスクは依然として大きく、治療開始から15年以上にわたって持続することが問題となっている。細胞増殖マーカーであるKi67は、化学療法や内分泌療法に対する反応を評価するために広く使用されている。POETIC試験では、短期術前内分泌療法(sNAET)後のKi67レベルが低下する症例は予後良好因子であることが報告されている。本研究では、閉経後のエストロゲン受容体陽性/ヒト上皮成長因子受容体2陰性(ER+HER2-)乳癌患者において、sNAET後のKi67レベルの変化に関連する特定の遺伝子発現パターンを探索し、特にKi67が低下する症例と低下しない症例の違いを明らかにし、治療反応予測のための潜在的なバイオマーカーを特定することを目的とした。

【方法】97例のホルモリン固定パラフィン包埋組織サンプルをsNAET前後に収集した。Ki67レベルは、ベースラインおよび手術時点でそれぞれHigh(≧10%)またはLow(<10%)に分け、Ki67の変化に基づいて腫瘍をHigh-High、High-Low、Low-Lowの3群に分類した。Low-Low群は解析対象から除外し、High-High群およびHigh-Low群に焦点を当てて解析を行った。遺伝子発現解析はRNAシーケンシングを用いて行い、その後、結果の信頼性を確保するために定量PCRで検証を行った。

【結果】sNAET後もKi67が高いままであったHigh-High群では、ATP Binding Cassette Subfamily A Member 12 (ABCA12) およびC-X-C Motif Chemokine Ligand 9 (CXCL9) の有意な発現上昇が認められた。一方、Ki67が低下したHigh-Low群では、Neuropeptide Y Receptor Y 1 (NPY1R) およびSix Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate 4 (STEAP4) の有意な発現上昇を認めた。多変量ロジスティック回帰分析では、CXCL9 (OR: 0.65, $p=0.024$) およびNPY1R (OR: 1.61, $p=0.048$) がKi67低下の有意な予測因子であった。

【結論】これらの結果は、CXCL9およびNPY1Rが内分泌療法の反応性を予測するバイオマーカーとして機能する可能性がある。これらのバイオマーカーを特定することで、内分泌療法耐性症例に対して化学療法などの追加治療を行うなど、治療効果を最適化するための基盤となる可能性を示唆している。

EX05-2

The effectiveness of post-T-DXd treatments in HER2+ metastatic BC patients: The EN-SEMBLE Study

¹国立がん研究センター東病院 腫瘍内科、²名古屋大学大学院医学研究科 共同研究教育センター臨床研究戦略部先端医療・臨床研究開発学分野、³相良病院 腫瘍内科、⁴埼玉がんセンター 乳腺腫瘍内科、⁵聖路加国際病院 腫瘍内科、⁶埼玉医科大学国際医療センター 乳腺腫瘍科、⁷三重大学医学部附属病院 腫瘍内科、⁸鹿児島大学 乳腺甲状腺外科、⁹北海道がんセンター 乳腺科、¹⁰がん研有明病院 乳腺センター、¹¹鳥取大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科、¹²金沢大学附属病院 乳腺外科、¹³神奈川県立がんセンター 乳腺外科、¹⁴昭和医科大学 臨床ゲノム研究所、¹⁵大阪国際がんセンター 乳腺・内分泌外科、¹⁶第一三共株式会社、¹⁷昭和医科大学 先端がん治療研究所 先端がん治療研究臨床センター

向原 徹¹、能澤 一樹²、岩田 広治²、太良 哲彦³、永井 成勲⁴、橋本 淳⁵、松浦 一生⁶、水野 聡朗⁷、新田 吉陽⁸、山本 貴⁹、川井 沙織¹⁰、若原 誠¹¹、寺川 裕史¹²、山中 隆司¹³、小島 康幸¹⁴、中山 貴寛¹⁵、平川 雄士¹⁶、久家喜代佳¹⁶、田邊杏由美¹⁶、鶴谷 純司¹⁷

Objective: The EN-SEMBLE study (JRCT1030220506) aimed to examine the distribution of post-T-DXd regimens, including their effectiveness and the incidence of interstitial lung disease (ILD), in a real-world (rw) setting in Japan.

Methods: This was a multicenter cohort study. Among patients (pts) who received T-DXd and were registered for the Japanese all-pts post-marketing surveillance, this study enrolled those who discontinued T-DXd and subsequently received anti-tumor therapy for HER2+ metastatic breast cancer from May 25, 2020, to May 31, 2023. These pts were followed until Nov 30, 2023. Endpoints related to post-T-DXd treatments included the distribution of treatment regimens, effectiveness (rw progression-free survival [rwPFS], overall survival [OS]), and ILD incidence. Outcomes were also analyzed based on the reasons for discontinuation of T-DXd treatment.

Results: Overall, 664 pts were registered. Reasons for discontinuation of T-DXd included progressive disease (PD, 67.5% of pts), ILD (22.0%), and other adverse events (AEs, 5.1%). Among the 1st post-T-DXd treatments, 73% of pts received anti-HER2 therapy (54% with anti-HER2 antibodies, 17% with HER2 tyrosine kinase inhibitors [TKIs], and 2% with ADCs) while 27% received other treatments. The overall median rwPFS from post T-DXd treatment was 4.1 months, and OS was 16.2 months. The rwPFS and OS results were numerically similar between antibody and TKI therapies. Pts who discontinued T-DXd due to AEs, including ILD, had numerically better outcomes than those who discontinued due to PD. Of 155 pts with a history of ILD during T-DXd treatment, recurrence of ILD by the next treatment was observed in 5 pts (3.2%).

Conclusions: In this study, 73% of pts received anti-HER2 therapy as the 1st post-T-DXd treatment. The efficacy outcomes were numerically similar in anti-HER2 antibodies and TKIs. Post-T-DXd treatments were generally safe for pts with a history of ILD during T-DXd treatment, with a recurrence rate of 3.2%.

EX05-4

実臨床のHR+/HER2-進行再発乳癌におけるバルボシクリブ+ホルモン療法後の治療の実態と臨床的有用性

¹国立病院機構北海道がんセンター 乳腺科、²埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科、³愛知県がんセンター 乳腺科、⁴大阪大学大学院 医学系研究科 乳腺・内分泌外科、⁵昭和医科大学 医学部 外科学講座 乳腺外科部門、⁶東海大学 医学部 外科系 乳腺・腫瘍科、⁷大阪国際がんセンター 乳腺内分泌外科、⁸静岡県立総合病院 乳腺外科、⁹国立病院機構四国がんセンター 乳腺科、¹⁰自治医科大学附属病院 乳腺科、¹¹石川県立中央病院 乳腺・内分泌外科、¹²聖隷済民病院 乳腺科、¹³名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科、¹⁴CHO久米総合病院 乳腺外科、¹⁵北里大学 乳腺・甲状腺外科、¹⁶広島大学病院 乳腺外科、¹⁷東北大学大学院 医学系研究科 乳腺・内分泌外科、¹⁸岐阜大学医学部附属病院 乳腺科、¹⁹ファイザー株式会社 オンコロジーメディカルアフェアーズ部、²⁰京都大学大学院 医学研究科 外科学講座 乳腺外科学分野

渡邊 健一¹、永井 成勲²、服部 正也³、吉波 哲大⁴、増田 紘子⁵、岡村 卓穂⁶、中山 貴寛⁷、常泉 道子⁸、高島 大典⁹、原尾美智子¹⁰、吉野 裕司¹¹、森 菜探子¹²、岩瀬まどか¹³、山口 美樹¹⁴、三階 貴史¹⁵、笹田 伸介¹⁶、石田 孝宣¹⁷、二村 学¹⁸、濱田 琢人¹⁹、増田 慎三²⁰

【背景】

バルボシクリブ (PAL) + 内分泌療法 (ET) の有用性を評価したP-BRIDGE研究 (NCT05399329) では、一次治療 (1L) としてPAL+ETを行った際の全生存期間 (OS) の中央値が68.2 カ月であることが観察された。一方、長期OSにつながる最適な治療シークエンスはいまだ確立されておらず、本研究ではP-BRIDGE研究における後治療に着目し、PAL+ET後の治療実態と有用性を評価した。

【方法】

P-BRIDGE研究は、HR+/HER2-進行再発乳癌患者を対象に、2017/12/15から2020/12/31の間にPALが処方された症例を全てリストアップし、その中から1Lまたは二次治療 (2L) としてPAL+ETを実施した症例を登録し、PAL+ETの有用性を評価した多施設観察研究である (Yoshinami et al., Breast Cancer, 2024)。本検討ではこのデータを用いて、1LとしてPAL+ET後の治療の内訳と症例数、治療終了までの期間 (TTF) を評価した。TTFは、カプランマイヤー法により解析した。

【結果】

1Lとして登録された426例のうち295例 (69.2%)、2Lとして登録された267例のうち209例 (78.3%) が、PAL+ET後の治療を受けていた (フォローアップ中央値: 48.1 カ月)。PAL+ET後の治療のTTF中央値は1Lで6.70 カ月、2Lで6.07 カ月であった。後治療の内訳と症例数は、1Lで化学療法 (CT) が101例 (34.2%)、ET単剤が53例 (18.0%)、CDK4/6阻害剤 (CDK4/6i) +ETが72例 (24.4%)、Everolimus (EVE) +ETが55例 (18.6%) であった。2Lでは、CTが76例 (36.4%)、ET単剤が33例 (15.8%)、CDK4/6i+ETが35例 (15.8%)、EVE+ETが61例 (29.2%) であった。PAL+ET後の治療の種類ごとのTTF中央値は、1LではPalitaxel (PTX) +Bevacizumab (BEV) が4.70 カ月、PTX+BEV以外の静注CTが4.23 カ月、経口CTが8.43 カ月、ET単剤が6.03 カ月、CDK4/6i+ETが8.00 カ月、EVE+ETが6.07 カ月であった。2LではPTX+BEVが7.48 カ月、PTX+BEV以外の静注CTが5.00 カ月、経口CTが7.50 カ月、ET単剤が4.40 カ月、CDK4/6i+ETが9.50 カ月、EVE+ETが5.37 カ月であった。

【結論】

本研究ではPAL+ET後の治療において、1L、2LともにET単剤のTTFと比較して経口CTおよびCDK4/6i+ETの方が長い傾向を示した。このデータは、未だ確立されていないCDK4/6i+ET後の最適な治療シークエンスの理解を深め、今後の治療戦略の策定に貢献することが期待される。後治療の内訳は医師による次治療の選択バイアスが考えられるため、背景因子、転移状況や前治療の期間などを今後検討する予定である。

EX05-3

HR陽性HER2陰性進行再発乳癌に対するCDK4/6阻害薬治療後に投与した経口フッ化ピリミジンの治療効果

九州がんセンター 乳腺科

厚井裕三子、田尻和歌子、川崎 淳司、中村 吉昭、秋吉清百合、伊地知秀樹、古閑知奈美、徳永えり子

背景: 経口フッ化ピリミジンはHER2陰性転移再発乳癌に対する一次・二次化学療法として弱く推奨されている。推奨の根拠となる臨床試験に参加した患者はCDK4/6阻害薬による前治療を受けていない。

目的: ホルモン受容体 (HR) 陽性HER2陰性進行再発乳癌に対するCDK4/6阻害薬治療後の経口フッ化ピリミジンの治療効果を明らかにする。

対象と方法: 2018年1月から2023年12月までにCDK4/6阻害薬治療後に経口フッ化ピリミジンを投与されたHR陽性HER2陰性進行再発乳癌患者40例を対象とした。レトロスペクティブに診療録より抽出し解析を行った。Time to treatment failure (TTF) は、Kaplan-Meier法を用いて表した。

結果: 年齢中央値は53歳、33例 (82.5%) が術後再発症例で、7例 (17.5%) がStage IVであった。35例 (87.5%) に内臓転移を認め、18例 (45.0%) に肝転移を認めた。CDK4/6阻害薬の治療ラインをみると、6例 (15.0%) が1次、15例 (37.5%) が2次、19例 (47.5%) が3次治療以上であった。アバマシクリブが38例 (97.5%) に投与され、CDK4/6阻害薬の投与期間中央値は13.0 か月であった。40例中、37例 (95.0%) でS-1が投与されていた。経口フッ化ピリミジンのTTF中央値は13.3 か月 (7.36-13.9 か月) であった。治療効果は、部分奏効 (PR) 15例 (37.5%)、16例 (40.0%) 安定 (SD) であった。Grade 3以上の有害事象は7例 (17.5%) に認めたが減量でマネジメント可能であり、治療中止に至った症例はなかった。

考察: 本研究のTTF中央値はSELECT-BC (9.6 か月) およびSELECT-BC confirm (11.2 か月) で示された無増悪生存期間 (PFS) 中央値と同等であった。また、HR陽性HER2低発現の化学療法未治療の乳癌患者を対象にトラスツズマブデルクスステカン (T-DXd) の有用性を評価したDESTINY-Breast06試験でのT-DXd群のPFS中央値13.3 か月とも同等の結果であった。

結語: 経口フッ化ピリミジンはCDK4/6阻害薬後の化学療法のオプションになりえる。

EX05-5

ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌の術後補助療法におけるS-1併用の現状と適応患者の予後についての検討

名古屋大学医学部附属病院 乳腺内分泌外科

豊田 千裕、高野 悠子、岩瀬まどか、鳥居 奈央、稲熊 凱、山本 美里、浅井真理子、杉野香世子、大畑 麗子、一川 貴洋、武内 大、菊森 豊根、増田 慎三

【背景】ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌 (HR+/HER-) に対する術後補助療法として、第Ⅲ相POTENT試験の結果から標準的な術後内分泌療法にS-1を併用することの有効性が示され、2022年11月より保険収載され適応が拡大した。しかし実臨床におけるデータはまだ不明であり、再発リスク群によっては追加利益が得られないとの報告もあり、さらなる調査が必要である。

【目的】HR+/HER2-乳癌の術後補助療法におけるS-1併用の実際と、S-1適応以前の症例において、POTENT試験に準じた適応リスク群別の予後と比較しS-1追加投与の意義について検討した。

【対象・方法】2022年9月～2024年9月までに当院で根治術を施行した原発性乳癌のうち術後補助療法にS-1を併用した54例、および2017年11月～2022年11月までに当院で根治術を施行したHR+/HER2-のcStage I～ⅢBの浸潤性乳癌608例のうち当院で術後補助療法を施行し追跡可能であった520例を対象とし、POTENT試験の適格となるべき患者を、TNstageおよび組織学的グレードによるPOTENT試験の適格基準に準じて適格群を分類した。

【結果】S-1使用症例54例における年齢中央値は56歳、観察期間中央値は17 ヶ月であった。POTENT試験における適格群が43例、一部適格②群が6例、一部適格①例が2例、その他が3例であった。内服中止となった症例は6例で、中止理由は薬剤性肺炎または放射線肺臓炎疑いが2例、肝機能異常Grade2/皮膚Grade2が1例、悪心Grade1が3例であった。28例が完遂し、26例が現在も内服中である。一方S-1適応前の症例群における年齢中央値は54歳、観察期間中央値は53 ヶ月であった。術後病理学的診断においてPOTENT試験に準じた各群の割合は、適格群220例 (42.3%)、一部適格②群37例 (7.1%)、一部適格①群19例 (3.7%)、適格なし群243例 (46.7%) であった。そのうち術術期経静脈的化学療法を施行した例は、適格群では97例 (44.1%)、一部適格②群では9例 (24.3%)、一部適格①群では0例、適格なし群では3例 (1.2%) であった。各群における5年全生存率は適格群で97.7%、一部適格①②群で94.6%、適格なし群で98.4%であり有意差は認めなかった ($p=0.247$)。一方5年DFSにおいては、適格群で90.9%、一部適格①②群で96.4%、適格なし群で99.2%であり、POTENT試験における適格群にて有意に再発率が高かった ($p=0.0002$)。

【結論】再発高リスク群ではS-1追加により再発率を有意に低下させる可能性が示唆された。一方、OSに差を認めなかったのは、観察期間が短く他病死が多かったためと思われた。

EX05-6

Management of Neutropenia & Real-World Effectiveness of Sacituzumab Govitecan in mTNBC in the US

¹University of Chicago Medicine, Chicago, IL, USA.

²MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA.

³Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁴Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, GA, USA.

⁵Gilead Sciences Europe Ltd., Stockley Park, UK. ⁶Gilead Sciences Inc., Foster City, CA, USA.

⁷Genesis Research Group, Hoboken, NJ, USA

Rita Nanda¹, Clinton Yam², Laura Spring³, Manali Ajay Bhav⁴, Ioanna Ntalla⁵, Theresia Valdez⁶, Brian Stwalley⁶, Chexue Liang⁷, Nikoleta Sjekloca⁵, Catherine Lai⁶, Kevin Kalinsky⁴

Background:

Sacituzumab Govitecan (SG) is a TROP-2 ADC. This study describes the incidence and management of neutropenia as well as the real-world (rw) effectiveness of SG in pts with mTNBC.

Methods:

The Flatiron Health electronic medical record-derived database was used. Pts with mTNBC treated with SG in the 2L and later from Apr 2020 to Jun 2023 were included. Data cutoff was Dec 31, 2023. Pt characteristics, SG treatment (tx) duration, incidence of neutropenia, and G-CSF use during SG tx were described. rwOS and time to next tx or death (TTNTD) were assessed using KM method.

Results:

381 pts with mTNBC, median age was 61 yrs; 18% were Black; 17% had ECOG PS≥2; 25% had de novo metastatic disease. Pts received a median of 2 prior lines of tx in the metastatic setting. Overall, 31% received SG in 2L and 69% in 3L and later. Pts received a median of 12 SG doses. Median SG tx duration was 4.0 mo. Neutropenia G≥2/G≥3 was 57%/27% of pts. During SG tx, 59% pts received G-CSF; 31% as prophylaxis only (primary prophylaxis (pp): 20%; secondary prophylaxis: 9%; both: 1%). G≥3 neutropenia occurred in 10% of pts after any G-CSF prophylaxis and in 4% of pts receiving pp only. Median time to first onset of G≥3 neutropenia was 48 days among those who received pp only. Therapeutic-only G-CSF use was observed in 6% of pts with a median time to G≥3 neutropenia onset of 9 days; 21% of pts received both prophylaxis and therapeutic G-CSF during SG tx. Among 41% of pts without G-CSF during SG tx, 13% experienced G≥3 neutropenia with a median time to G≥3 neutropenia onset of 8 days. At a median follow-up of 8.7 mo, median rwOS and TTNTD were 11.3 mo and 5.6 mo, respectively.

Conclusions:

In this rw analysis in mTNBC, SG demonstrated effectiveness and manageable safety profile, consistent with ASCENT and other rw studies. A low incidence of neutropenia was observed in pts receiving G-CSF prophylaxis, suggesting that SG-related neutropenia can be effectively prevented with G-CSF prophylaxis.

EX06-2

乳房再建術後患者における放射線治療の有害事象とHR-QOLに関する多機関共同横断研究 (Reborn-02 study)

¹杏林大学 医学部 乳腺外科、²大阪国際がんセンター 乳腺外科、³聖路加国際病院 乳腺外科、

⁴日本赤十字社医療センター 乳腺外科、⁵聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科、

⁶広島大学原爆放射線医学研究所 腫瘍外科、⁷がん研究会有明病院 乳腺外科、

⁸滋賀県立総合病院 乳腺外科、⁹都立駒込病院 形成外科、¹⁰岡山大学病院 乳腺・内分泌外科、

¹¹都立駒込病院 乳腺外科、¹²岡山大学病院 形成外科、¹³杏林大学医学部付属病院 形成外科、

¹⁴杏林大学データサイエンス教育研究センター、¹⁵滋賀県立総合病院 放射線治療科

関 大仁¹、渡邊 法之²、名倉 直美³、荻谷 朗子⁴、志茂 彩華⁵、
笹田 伸介⁶、植弘奈津恵⁷、辻 和香⁸、富田 祥一⁹、突沖 貴宏¹⁰、
神尾 英則¹¹、米田 央后⁴、清水 淑子⁴、内田 達也¹²、白石 知大¹³、
伊坂 泰嗣¹⁴、石坂 欣大¹、奥野 潤²、西田 豊¹⁴、山内智香子¹⁵

【背景】

再発高リスク乳癌における予後改善を目的とした乳房全切除後放射線治療 (PMRT) は、標準治療として広く実施されている。近年、Oncoplastic surgeryの概念が普及する中で乳房再建術 (BR) の適応が拡大されつつある。今後、PMRTを併用したBRの増加が予想されるが、合併症の増加や整容性の低下が懸念されている。しかしながら、欧米とは価値観やライフスタイルが異なるため、本邦のBRにおけるPMRTの健康関連生活の質 (HR-QOL) への影響を明らかにし、患者の意思決定に十分な情報提供が不可欠である。

【対象・方法】各共同研究機関で2008年1月から2022年12月までに原発性乳癌と診断され、BRを受けた患者を対象にアンケート調査を行い、非PMRT群とPMRT群における合併症とHR-QOLを比較した。

【結果】非PMRT群とPMRT群はそれぞれ616例と214例であった。非PMRT群と比較し、PMRT群には腋窩リンパ節郭清あり (非PMRT群 vs PMRT群=11.7% vs 52.4%, $P<0.001$)、術後ホルモン療法あり (67.2% vs 90.6%, $P<0.001$)、術後 (または術前) 化学療法あり (31.8% vs 84.0%, $P<0.001$) が有意に多かった。合併症全体の頻度は非PMRT群と比較してPMRT群で有意に多く (45.3% vs 76.2%, $P<0.001$)、内訳は皮膚炎 (9.9% vs 48.1%, $P<0.001$)、皮膚壊死 (2.9% vs 9.8%, $P<0.001$)、乳房非対称 (17.0% vs 24.3%, $P=0.002$)、被膜拘縮 (4.9% vs 16.4%, $P<0.001$)、上肢リンパ浮腫 (1.1% vs 7.5%, $P<0.001$) であった。各合併症と臨床的因子の関連性において多変量解析を行い、PMRTは皮膚炎、皮膚壊死および被膜拘縮における独立したリスク因子であった。BREAST-Qの下位尺度では、Satisfaction with breast (SWB) (55点 vs 49点, $P<0.001$)、Physical well-being: Chest (PHY) (85点 vs 76点, $P<0.001$)、Psychosocial well-being (PSY) (55点 vs 49点, $P<0.001$) およびSexual well-being (SEX) (36点 vs 34点, $P=0.021$) でいずれもPMRT群で有意に低かった。重回帰分析では、臨床的社会的因子のうちPMRT、合併症および趣味はそれぞれ、SWB、PHY、PSYにおける独立因子となった。

【結語】BRにおけるPMRTは合併症のリスク因子であり、HR-QOLの低下に寄与する可能性がある。これはPMRTが必要な患者におけるBRの選択を否定するものではない。むしろ、本研究結果をもとに、PMRTがBRの安全性およびHR-QOLに与える影響について、患者と現実的な期待を共有した意思決定支援が重要である。

EX06-1

リアルワールドデータによる乳房再建の実態～JMDC Claims Databaseによる分析～

¹大阪医科薬科大学 乳腺・内分泌外科、

²大阪医科薬科大学 総合医学研究センター 医療統計室

高島 祐子^{1,2}、坂根 純奈^{1,2}、木村 光誠¹、岩本 充彦¹、伊藤 ゆり²

【背景・目的】2013年のシリコンブレストインプラント (SBI) による乳房再建の保険適用以降、乳がん術後に対する再建手術の認知度が上がり、「乳房温存率」よりも「乳房再建率」が注目されるようになった。その後、乳房インプラント関連未分化大細胞型リンパ腫及び関連する死亡例報告を受け、ティッシュエキスパンダー (TE) やSBIが自主回収となり、またリスク低減乳房切除術の保険適用となるなど、本邦の乳房再建の状況は近年大きく変化してきた。本研究では商用レセプトデータであるリアルワールドデータを用い、本邦における乳房再建の実施状況の変化を明らかにする。

【方法】2005年1月から2023年3月にJMDC Claims Databaseに在籍する加入者の中で、レセプトデータ傷病情報にICD10コード小分類:C50, D05の傷病が登録されている症例 (疑いを除く) 75,225例のうち乳腺悪性腫瘍手術が施行されていた37,061例を対象とし、乳がん手術に伴う乳房再建の実施割合、再建方法 (自家組織・インプラント) の割合について、年次推移および年齢別、保険加入者との続柄別、病院経営別、がん診療連携拠点・非拠点病院別などで算出した。

【結果】乳房再建割合は2013年以降増加傾向であったが、2019年以降インプラントを用いた再建割合は低下し、乳房再建割合も減少に転じた。しかし、2021年以降は再び増加傾向である。保険加入者との続柄別では既婚者や専業主婦が含まれる配偶者区分に比べて、未婚者やフルタイム勤務者が含まれる本人区分で乳房再建割合は高く、またインプラント再建の割合が高かった。病院経営別では大学病院で乳房再建割合が高く、小規模病院ではインプラントを用いた再建割合が高かった。拠点病院は非拠点病院に比べて乳房再建割合が高く、自家組織を用いた再建割合が高かった。

【考察】2019年以降インプラントによる再建割合が低下するだけでなく、乳房再建割合も減少に転じていた。これはインプラント再建のみを行っている施設や、自家組織での再建手術に制限がある施設もあるため、自家組織による再建を選択できず、乳房再建自体を断念した症例があった可能性がある。今回のデータベースには被保険者の居住地情報が含まれないため、居住地により乳房再建並びに再建方法の選択に差があるかは検討できておらず、今後、他のデータベースを使用し検討を行う必要がある。

EX06-3

年齢は乳房再建後の患者意思決定後悔に影響を及ぼすか? —国内多施設共同研究

¹自治医科大学 形成外科、²杏林大学 乳腺外科、

³東京医科大学 形成外科学分野、⁴愛知医科大学 形成外科、

⁵和歌山県立医科大学 薬理学、⁶岡山大学 形成外科

素輪 善弘¹、関 大仁²、小宮 貴子³、加藤 真帆⁴、阿部 寛康⁵、
雑賀 美帆⁶

【目的】近年、乳房再建を受ける患者の年齢層が拡大している。乳癌患者の年齢が乳房再建後の後悔の程度に与える影響が明らかになれば、乳癌手術の選択肢を選択する際の様々な年齢層にわたる意思決定に役立つ可能性がある。本研究の目的は、多施設共同研究プロジェクトを通じて日本における現在の年齢分布を調査し、乳癌手術方法の種類別に分析して、年齢が術後の意思決定の後悔に与える影響を検討することである。

【方法】本研究は、日本の外科施設で実施した多施設共同観察後視的研究である。2013年8月1日から2021年7月31日の間に、病理学的に乳癌と診断され、乳房全切除術 (Bt)、乳房温存手術 (Bc)、乳房再建術 (Br) のいずれかを受け、18 か月以上の追跡期間があった20歳以上の女性患者を対象とした。各患者について人口統計学的データと転帰データを収集し、異なる患者群間でDecision Regret Scale (DRS) を用いて手術決定に関する後悔の程度を調査した。

【結果】Bt群の平均年齢は、Bc群およびBr群と比較して有意に高かった。Bt群では年齢のピークは60～70歳であったのに対し、Bc群とBr群では40～50歳であった。後悔の度合いは、他の群に比べBr群でわずかではあるが有意に高かった。年齢とDRS得点の関係を回帰分析したところ、Br群では、後悔の度合いは年齢に比例して増加し、年齢が5歳上昇するごとに後悔の度合いは100点満点中1点ずつ増加した。

【結論】本研究では、術後の満足度よりも後悔の程度に焦点を当てた。満足と後悔は共存するものであり、後悔の程度が高いからといって満足度が高いとは限らない。再建群では、新たな手術手技が加わることで合併症が増加する可能性があり、そのため後悔がわずかに増加する可能性がある。増加率は極めて軽微であったが、後悔の程度は年齢とともに増加する傾向にあることに留意する必要がある。

EXO6-4

高度リンパ節転移陽性乳癌患者における一次乳房再建後の予後の検討

¹国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、

²国立がん研究センター中央病院 病理診断科

前田日菜子¹、大儀 夏子¹、橋口 浩実¹、小川あゆみ¹、中小路絢子¹、
吉川 三緒¹、渡瀬智佳史¹、村田 健¹、吉田 正行²、岩本恵理子¹、
高山 伸¹

【背景】乳房全切除を行う際に乳房再建を希望する患者は少なくないが、リンパ節転移陽性乳癌患者に対して、一次乳房再建は積極的に薦められていないのが現状である。当院では昨年原発性乳癌手術件数697例に対して133例(29%)の一次乳房再建を施行しており、自家組織再建を中心に積極的に乳房再建を実施している。【目的】今回臨床学的リンパ節転移陰性(cN0)の診断で一次乳房再建を施行し、病理学的リンパ節転移陽性であった症例のうち4個以上の転移リンパ節を認めた症例(pN2a以上)の予後を検討した。【対象と方法】2010年1月から2024年8月までに当院で原発性乳癌cN0の診断で手術を施行した症例のうち、手術検体にてpN2a以上の結果であった123例を対象とした。いずれもセンチネルリンパ節生検(SLNB)から腋窩郭清(Ax)に移行しており、男性乳癌1例、温存乳房内再発1例等は除外した。123例を再建の有無で2群に分類し、2群間での全生存期間(OS)、遠隔無再発生存期間(DDFS)、合併症率、入院期間、術後補助化学療法開始までの期間等を比較検討した。【結果】年齢中央値50(30-86)歳、化学療法施行が110例(89.4%)、放射線治療施行が117例(95.1%)、経過観察期間中央値65(0-177)か月において遠隔再発を20例(16.3%)認め、乳癌関連死亡を7例(5.7%)認めた。全123例のうち再建ありが26例(21.1%)、そのうち自家組織再建は19例(15%)、TE, direct Implantを7例(6%)認めた。Log-rank検定において2群間でOS、DDFSに有意差は認めず、5年DDFSは再建あり89.1%/再建なし84%であった。入院期間(平均日数)は再建あり9.9日/再建なし8.0日(p<0.01)と2群間で差はあるも、わずか1.9日の延長にとどまり、術後化学療法開始までの期間(平均日数)は再建あり54日/再建なし52日(p=0.51)と2群間で差はなかった。再建例での術後早期合併症は後出血1例、創縁や皮弁壊死6例であり、再手術例は全くない。外來での創部処置にとどまる範囲であった。合併症症例での入院期間は11日、化学療法開始までの期間は64.7日であり、大幅な術後治療の遅れはみられなかった。【結語】高度リンパ節転移陽性乳癌患者における一次乳房再建後のOSやDDFSは再建の有無によって有意差は認めなかった。

EXO7-2

医師働き方改革と医療DX化を目指した薬業連携と地域連携の推進

¹磐田市立総合病院 乳腺外科、²とものクリニック、

³浜松医科大学 乳腺外科

伊藤 靖¹、後藤 圭吾¹、村松さゆり¹、伴野 仁²、手嶋 花梨³、
内山 碧³、小泉 圭³

【背景】当院は中東遠医療圏約45万9千人における急性期医療を担う中核病院であるが、長期薬物治療を必要とする乳癌患者の増加と、医師働き方改革の必要性から、薬剤師との情報共有と薬業連携による診療サポートを重視した地域連携システムの推進が急務となっている。【目的】診療時間の短縮化、有害事象の防止目的に、まずCDK阻害剤の処方に関する薬業連携を充実させて、医療用アプリも利用して近隣医療機関との地域連携バスを利用した地域連携システムを構築する。【方法】周術期、もしくは手術不能進行再発HR陽性HER2陰性乳癌の内分療法に併用される機会の多いCDK阻害剤に關して、従来医師が主に行ってきた情報提供と有害事象に関する経過観察業務を、情報共有ツールを用いて積極的に薬剤師に分担する。アプリケーション利用可能な患者さんに対してはNyu Pageを用いて有害事象をチェックする。周術期の場合は術後地域連携バス、進行再発乳がんの場合は既存の骨転移地域連携バスを用いて内分療法とCDK阻害剤を併用した診療が可能な医療機関との共同診療を図る。【進捗状況】以前報告した当院の転移再発乳がん症例66例に関する検討で、27%は市外からの通院、平均在宅療養維持率は0.8～0.9(1年のうち1～2ヶ月は入院)、5年生存率は38.7%、OSは40.5ヶ月で、外來診療の対象の約20%は転移再発乳がん症例で長期薬物治療が必要である。薬剤師会との勉強会を通じて薬剤の効果および有害事象に対する対策について情報共有、薬剤師と役割分担して薬剤説明用ツールを用いて患者さんに情報提供、CDK阻害剤処方中は調剤薬局で共通の間診票を用いた経過観察と電話問い合わせを行い、結果をトレーシングレポートなどでフィードバックしている。この薬剤師のサポートを利用しながら、症状が安定している患者についてはCDK阻害剤処方可能な近隣医療機関に共同診療を依頼している。今後有害事象防止、診療時間短縮効果、患者さんの負担軽減効果について評価していく必要がある。

EXO7-1

進行・再発乳癌の地域ギャップと治療環境改善のためのチーム養成ワークショップ効果の検討 (TEPPICH-ABC)

¹昭和医科大学 保健医療学部、²国立国際医療研究センター病院 乳腺・腫瘍内科、

³キャンサー・ソリューションズ株式会社、⁴福島県立医科大学 腫瘍内科学講座、

⁵八戸市立市民病院 乳腺外科、⁶平鹿総合病院 看護部、

⁷関西医科大学附属病院 乳腺外科、⁸日本赤十字社長崎原爆病院 乳腺・内分泌外科、

⁹愛媛大学医学部附属病院 乳腺センター、

¹⁰京都大学大学院 医学研究科 外科学講座 乳腺外科学分野

渡邊 知映¹、清水千佳子²、桜井なおみ³、佐治 重衡⁴、長谷川善枝⁵、
武石 優子⁶、木川雄一郎⁷、松本 恵⁸、亀井 義明⁹、増田 慎三¹⁰

【目的】

一般社団法人JBCRGの事業であるTEPPICH-ABC (TEam-developing Program to Implement Continuous Holistic care for patients with Advanced Breast Cancer) プロジェクトの一環としてABC患者の治療・ケアに関する知識の向上、地域連携の促進ならびに患者・市民参画の推進を目的としてワークショップ(WS)を開発し、オンラインと長崎で開催したことを前報告した。今回、2024年9月に東北で開催したWSの有効性について検討する。

【方法】

東北6県のABCの治療・ケアに携わる医療者対象に①ABC治療環境に関する講義、②職種ごとの課題と強みの明確化、③事例を用いたチーム医療の支援のあり方の検討の3部構成のWSを開催した。本WSの効果を検討するために、ABCケアに対する困難感と緩和ケアに関する地域連携尺度を用いてWS参加前と3か月後の変化について評価した。

【結果】

東北6県のABCの治療・ケアに携わる病院・地域の医師13名・看護師19名・薬剤師4名・MSW、ケアマネジャー他医療職6名・患者経験者2名が参加した。参加者全員が本WSはABC治療環境の課題の理解に役立ったと回答し、9割以上が医療従事者の職種間のギャップの解消に有効だったと回答した。自由記述からは当事者や職種ごとの視点や地域の特性をふまえた支援や地域連携について検討できたことへの高い評価が多く見られた。

WS前と3か月後の調査結果(n=20)は、ABCケアに対する困難感の有意な変化は認められなかったが、地域連携尺度の総得点の平均が64.7点から70.7点へと上昇し、肯定的な地域連携の変化が有意に認められた(p=0.016 Wilcoxon符号付順位検定)。特に下位概念において、「地域関係者の名前と顔・考え方が分かる」(p=0.003)と「地域のリソースが具体的にわかる」(p=0.044)が有意に向上していた。

【結論】

同じ地域のステークホルダーが連携の課題や事例の検討を共に行うWSが、ABCにおける病院と地域の連携への意識を向上させ、ABCの治療環境の改善に寄与する可能性が示唆された。その一方で、WSによるABCのケアの困難感の改善はなく、地域における人的・医療資源の不足が指摘されているなか、ICT等を活用するなど、専門性の高いケアについて地域の医療者にノウハウを提供するシステムの構築が必要であると考えられた。

EXO7-3

スマートフォンを活用した乳がん術前患者向け情報配信ツールの開発と導入

¹聖路加国際病院 看護部、²聖路加国際病院

有川 由美¹、竹田 菜々¹、谷本 織江¹、大川 恵¹、金井 久子¹、

細川 恵子¹、竹井 淳子²

【背景】

当院では乳がん術前患者向けに、外來で動画による入院説明を行い、サポート体制の充実を図ってきた。患者がいつでも・どこでも・何度でも説明内容を確認することができれば、患者の不安軽減や事前準備の支援、情報理解を促がせると考え、LINE[®]上で情報配信サービス(ボクさば[®])を提供するOPeRe社と協働し、スマートフォン向け情報配信ツールを開発した。開発方法と運用開始後の利用状況を報告する。

【方法】

開発チームは乳腺外科外來の看護師5名と医師1名で構成され、OPeRe社は配信サービスの技術提供および運用管理を担当、看護師は配信内容の構成設計、資料・動画の作成を主導した。配信内容は「術式によらず、すべての乳がん術前患者に共通する事項」を基準に情報を抽出・分類し、制度の利用方法、サポートプログラム、就労支援、退院指導など、これまで個別に案内していた内容を加えることで、患者が必要な情報を統合的に得られる仕組みを構築した。配信資料は、医療用語の簡易化や情報量の調整をし、スマートフォンで閲覧しやすいデザインで作成した。また、患者に寄り添うメッセージを盛り込むことで、単なる情報提供に留まらない患者支援ツールを目指した。患者への登録案内は、手術日が決定したタイミングで看護師から行い、配信期間は登録日から術後1週間目までの約1～2か月間とした。期間終了後にツールの利便性や使用感についてアンケートを実施し、集計・考察した。

【結果】

2024年4月から9月にかけてツールを作成し、9月中旬に運用を開始した。11月末までに案内した137名中136名が登録し、登録率は99.2%であった。11月末時点のツール使用終了者は45人、収集したアンケート回答は28件(62%)であった。回答した全員が「役立った」と評価し、自由記載欄には「必要な情報が適切なタイミングで配信された」「いつでも確認できて安心感があった」「寄り添ってくれていると感じた」といった意見が寄せられた。一方で、「がんであることを意識してしまい、資料を見る気にならなかった」「配信時期を選ぶと良い」などの意見もあった。

【考察】

本ツールは高い登録率・満足度を示し、情報が手軽に得られ繰り返し確認できることが安心感につながったと考えられる。一方で、情報を得にくい時に自動配信されることが負担になることも明らかになった。今後、アンケート結果をもとに内容と配信方法を改良し、さらなる活用を目指す。

EX07-4

がん治療に要する時間とその影響
～乳癌患者が直面する時間毒性の実態調査～

¹一宮西病院 乳腺外科、²一般社団法人ピアリング、
³聖路加国際病院 乳腺外科、⁴宮崎善仁会病院 腫瘍内科

鈴木 瞳^{1,2}、佃 美紗都²、上田 暢子²、淀川 知子²、押川勝太郎^{2,4}、
荒田 幸周¹、馬場口紫乃^{1,3}、松尾 由菜^{1,3}、加治つくし¹、大久保雄一郎¹、
石黒 清介¹

【緒言】

乳癌の個別化医療が進展する中、治療に伴う「時間毒性」が注目されている。これは、通院、検査、治療に要する時間だけでなく、待ち時間や副作用による日常生活への影響も含む。本研究では、全国規模のアンケート調査で、時間毒性の実態を可視化し、その軽減策を検討した。

【方法】

2024年11月24日～11月30日に全国の女性癌患者を対象にWebアンケートを実施し、866名の回答を得た。このうち乳癌患者598名を分析対象とし、治療や通院時間、生活や家族への影響、時間毒性に対する苦痛度、およびその軽減策について調査した。

【結果】

回答者の79%が40～50代で、病期はⅠ期34%、Ⅱ期40%が中心であった。通院時間と診察待ち時間の中央値は60分、外来治療中の病院滞在時間中央値は化学療法240分、放射線治療40分であった。69%が滞在時間を「長い」、68%が「苦痛」と感じた。乳癌治療において最も長いと感じた時間は、『初診から治療開始前』(33%)、『病理結果待ち』(26%)、『外来滞在時間』(15%)で、最も苦痛と感じたのは、『病理結果待ち』(26%)、『初診から治療開始前』(21%)、『副作用による休養』(20%)であった。家族からサポートを受けた患者は82%で、最も支援が必要だった時期に家族が治療支援に費やした時間の中央値は月30時間であった。また、告知後1か月間において情報収集に費やした時間の中央値は、一日あたり100分であった。治療により、アピラランスケアに時間を要したり、仕事や旅行が制限された一方、読書や運動などで治療中の時間を有効活用する工夫が見られた。

【考察】

患者の多くが病院滞在時間を長く苦痛と感じており、長時間の拘束が課題として浮き彫りになった。また、家族の支援時間や情報収集に費やす時間も生活に影響を与えていた。これらの時間毒性に対して、診察予約の効率化や待ち時間短縮の仕組み作りなど、具体的な改善策を講じる必要がある。また、患者が必要な情報に迅速にアクセスできるオンラインプラットフォームの整備や、病院滞在時間を有効活用するための患者教育プログラムおよび娯楽サービス導入も効果的だと考える。

【結語】

本研究を通じ、乳癌患者の時間的負担の実態が明らかになった。時間毒性の軽減は、患者の治療継続意欲やQOLの向上につながる重要な課題である。医療システムの効率化や患者支援サービスの整備を進め、時間的負担を低減するための医療改革が求められる。

EX07-6

CDK4/6i服用下におけるピンクリボンダイアリーを活用した患者支援の実態

¹順天堂大学 薬学部、²順天堂大学 医学部 乳腺腫瘍学講座、
³横浜市立大学 医学部 医学科 臨床統計学、⁴順天堂医院 看護部

尾関 理恵^{1,2}、渡邊純一郎²、清水 秀穂²、山本 紘司³、飯島耕太郎²、
岡崎みさと²、高 幸子⁴、渡邊 歩⁴、九富 五郎²

【背景】サイクリン依存性キナーゼ4/6阻害剤 (CDK4/6i) は、ホルモン受容体陽性 (HR+) HER2陰性 (HER2-) 進行乳癌 (ABC) 患者の予後を改善するが、治療中のGrade2以上の治療関連毒性、QoL (Quality of Life) の低下、服薬アドヒアランスへの影響が懸念される。我々は服薬アドヒアランスとQoLを維持するために、患者が服薬状況や体調を簡単に記録でき、副作用を早期に発見できる電子患者報告アウトカム (ePRO) である、ピンクリボンダイアリー (PRD)を開発した。

【目的】CDK4/6iの治療を受けているHR+HER2-ABC患者を対象に、PRDの臨床的有効性を検討した。

【方法】PRDは、服薬と体調を記録でき、服薬忘れに対してはメールで通知する機能を有し、外来受診時には医療者と通院期間の症状について共有できる。当院乳腺科通院中でCDK4/6iの治療を受けているHR+HER2-ABC患者70名を対象として、PRD使用群とコントロール群 (PRD非使用群) に1:1で割り付けるランダム化比較試験を実施した。主要評価項目はベースラインから3ヵ月後までのglobal health status/QoL score (EORTC QLQ-C30) の変化率とし、副次評価項目はその他のQoL scoreの変化率、副作用の発生状況、PRDに対する使用感に関するアンケート等とした。

【結果】2023年4月から2024年3月まで70名が登録され、うち64名が解析対象となった。PRD群 (N=32) では、global health status/QoL scoreは64.8から67.4に増加し、変化率は2.6ポイントであった。一方、コントロール群 (N=32) では64.8から61.7に減少し、変化率は-3.1ポイントであった (p=0.3178)。また身体機能のQoL変化率はPRD群で4.6ポイント、コントロール群で-3.1ポイントと有意差を認めた (p=0.0392)。PRDの利点としては服薬の記録ができることが最も多い意見であった (81.3%)。

【考察・結論】PRDの使用は、患者の服薬をサポートし、QoLを改善する傾向が示唆された。また診察時に医療者とのコミュニケーションツールとしてPRDを使用することにより、正確にまた効率的に情報収集することが可能であり、継続した服薬支援に有用であることが考えられた。

EX07-5

乳がん薬物療法に伴う外見変化に関する患者の情報収集の実態と医療者への支援ニーズ

聖路加国際病院 プレストセンター・オンコロジーセンター

逢阪 美里、金井 久子、立花 夏子、石神 緑、細川 恵子

【目的】

乳がん薬物療法に伴う脱毛や皮膚・爪の変化など外見変化について、患者がどのように情報を収集しているのかを明らかにし、医療者への支援ニーズを把握して、適切な医療支援のあり方を検討することを目的とした。

【方法】

アントラサイクリン系またはタキサン系薬剤による治療を予定または実施中、もしくは終了した乳がん患者を対象に、オンラインで無記名方式のアンケート調査を実施した。本調査は筆頭演者所属機関の倫理審査委員会の承認を得て、2024年10月から12月に実施した。アンケートの回答をもって同意取得とみなした。

【結果】

回答者201名の内訳は20歳代1名 (0.5%)、30歳代19名 (9.5%)、40歳代67名 (33.3%)、50歳代60名 (29.9%)、60歳代26名 (12.9%)、70歳代8名 (4.0%)、無回答20名 (10%)であった。同居者がいる割合は80%、仕事を持つ人の割合は69%であった。情報を得たい外見変化は、頭髮の脱毛150名 (74.6%)、まゆ毛の脱毛120名 (59.7%)、まつ毛の脱毛:110名 (54.7%)、爪の変形 90名 (44.8%)、体重の変化80名 (39.8%)、顔や手足の肌の乾燥や湿疹、くすみ60名 (29.9%)であった (複数回答)。

外見変化への情報収集方法は治療経験者のブログ・ウェブサイト利用117名 (58%)、経験者の動画視聴84名 (41.8%)、SNS利用74名 (36.8%)、医療者のアドバイス94名 (47%)、ウィッグなど専門店訪問123名 (61%)、テレビ利用70名 (34.8%)、新聞利用80名 (39.8%) が挙げられた。30・40歳代はSNSや動画などデジタルメディア利用が多く、テレビや新聞利用は60・70歳代に多かった。

医療機関から外見変化に関し、十分な情報提供を受けた19%、ある程度受けた61%、十分に受けなかった16%との回答だった。医療機関から得たい情報は、頭髮脱毛の予防法103名 (51%)、脱毛後の対処法97名 (48%)、眉毛・まつ毛脱毛の予防法84名 (41.8%)、その対処法64名 (32%)、肌や爪の変化への対処法や心理的支援も挙げられた (複数回答)。今後利用したい方法では、ウェブサイト149名 (74%)、SNS116名 (57.7%)、動画94名 (46.8%)、医療者との対面・電話相談74名 (37%)が多かった (複数回答)。

【考察】

本研究から、回答者は主にデジタルメディアを利用して情報を収集している一方で医療機関には具体的な対処方法や心理的支援を求めていることが明らかとなった。今後は、動画やウェブサイトを活用した効果的な情報提供方法をさらに検討し患者のニーズに応じた医療支援の質向上を図る必要がある。

EX07-7

PERIOPERATIVE TREATMENT AND RECOVERY
IN BREAST CANCER: THE ROLE OF CAREGIVER
PERCEPTION, KNOWLEDGE, AND ATTITUDE

¹THE PRANALA INSTITUTE、
²CENDRAWASIH UNIVERSITY, PAPUA, INDONESIA、
³ATMAJAYA UNIVERSITY, YOGYAKARTA, INDONESIA

LINTONG HOTTUA SIMBOLON¹、ROSINTA H P PURBA¹、
HEPRI ARDIANSON¹、HELEN TRY JUNIASTI^{2,1}、
YESIKA SIMBOLON^{3,1}、ESTER MARNITA PURBA¹

Caregiver perception, knowledge, and attitude are pivotal during breast cancer preoperative and postoperative recovery phases. Differentiating caregivers into specific categories (family members, professional caregivers, informal caregiver) provides deeper insights into their contributions.

Using data from the Indonesia Family Life Survey (IFLS), dependent variables is recovery outcomes (physical and emotional). Independent variables were caregiver perception, knowledge, and attitude, categorized into family members, professional caregivers, and informal caregivers. Moderator variable is patient social capital (community involvement and social support). Control variables included demographics, lifestyle factors (smoking), and health conditions.

Patient have good recovery (4.2, SD=0.7), caregiver's moderate perception (3.8, SD=0.9), caregiver's sufficient knowledge (65%), caregiver's positive attitude (4.0, SD=0.8), and moderate level of patient social capital (7.5, SD=2.1). Caregiver perception (OR=1.45, p<0.001), knowledge (OR=1.58, p<0.01), and attitude (OR=1.42, p<0.01) significantly influenced recovery outcomes. Patient social capital amplified these effects (OR=1.20, p<0.05). Family members achieved the highest recovery scores (4.3), followed by professional (4.2) and informal caregivers (3.8). Family members provided strong emotional support, while professional caregivers excelled in medical expertise.

Caregiver perception, knowledge, and attitude are essential for optimal breast cancer recovery, with patient social capital enhancing these effects. Interventions should focus on caregiver education or training and leveraging social capital to improve outcomes.

1. Descriptive Statistics			
Variable	Mean	Proportion	Standard Deviation
Demographic: Age (years)	45.2	0.0	10.5
Demographic: Education	12.8	0.0	3.2
Demographic: Income	850	0.0	150
Demographic: Digital Literacy	7.5	0.0	2.1

2. Regression Results			
Variable	Beta Coefficient	95% Confidence Interval	p-value
Perception: Knowledge	0.15	0.08 - 0.22	<0.001
Perception: Attitude	0.12	0.05 - 0.19	<0.01
Perception: Social Capital	0.18	0.10 - 0.26	<0.001
Perception: Lifestyle Factors	-0.05	-0.12 - 0.02	0.15

3. Subgroup Analysis: Caregiver Categories		
Caregiver Type	Mean Recovery Score (0-5)	Key Observations
Family Members	4.3	Strong emotional support and practical assistance.
Professional Caregivers	4.2	Expertise in medical care but limited emotional support.
Informal Caregivers	3.8	Limited knowledge but high empathy and social support.

EX08-1

ホルモン受容体陽性/HER2陰性乳癌術後治療における大規模言語モデルChatGPTの有用性の検討

¹市立岸和田市民病院 乳腺外科、²乳腺ケア泉州クリニック、
³紀和病院 プレストセンター、⁴さくらい乳腺外科クリニック、
⁵串本有田病院

吉村 吾郎¹、住吉 一浩²、梅村 定司³、櫻井 照久⁴、鈴間 孝臣⁵

【背景】乳癌術後治療では、治療法の選択が複雑化する中で、医療従事者は最新の知見を迅速に診療に反映させる必要がある。大規模言語モデルは、医療従事者の意思決定を支援し、効率化に寄与する可能性が期待されている。【目的】ホルモン受容体陽性/HER2陰性乳癌術後薬物療法（化学療法、内分泌療法、S-1、アペマシクリブ）の選択におけるChatGPTの有用性を模擬ケースシナリオで検討した。【方法】ChatGPTのGPT-4oモデルを使用し、5つのリスク別シナリオ（pN0低リスク、中間リスク、高リスク、pN1、pN2）を作成。内分泌療法、S-1、アペマシクリブについては閉経前後で10シナリオ、化学療法はODX RSを加味して14シナリオを設定した。プロンプトは、『症例に対する推奨治療を回答する。治療内容は「乳癌診療ガイドライン2022年薬物療法web版」に従い、化学療法、内分泌療法、S-1、アペマシクリブについて、その適応の有無、適応決定の根拠、参照したガイドライン箇所を示す。化学療法と内分泌療法が適応ありの場合、具体的なレジメンを示す。』とした。ChatGPTの推奨を乳腺専門医4名の合議で判定した。【結果】①化学療法：適応に関するChatGPT推奨は、14シナリオ中で適応あり9、適応なし5で、合議ですべて適切と判定した。ChatGPT推奨レジメンは、すべてアンスラサイクリンとタキサンとの逐次投与であった。合議ではpN0中間リスクの3シナリオとpN0高リスクの2シナリオにはTC療法を、pN1の2シナリオではアンスラサイクリンとタキサンの逐次投与を、N2の2シナリオではdose-denseレジメンを選択し、ChatGPT推奨レジメンと合議との一致は22.2% (2/9) であった。②内分泌療法：ChatGPT推奨適応は、10シナリオ中で適応あり9、適応なし1（閉経後pN0高リスク[ER 5%/PgR0%]）で、適応なしの推奨は合議で不適切と判定した。ChatGPT推奨薬剤は9シナリオすべてが適切と判定した。③S-1：ChatGPT推奨適応は10シナリオすべて適応なしだった。合議では8シナリオを適応ありと判定した。④アペマシクリブ：ChatGPT推奨適応は10シナリオすべて適応なしだった。合議ではpN2の2シナリオを適応ありと判定した。【結語】ChatGPTは化学療法と内分泌療法の適応に関して一定の正確性を示したが、リスクに応じた化学療法レジメン選択や複雑な適応条件を有するS-1とアペマシクリブでは精度を欠いた。信頼性の向上には、人工知能のさらなる精度改善が必要である。

EX08-3

乳房MRI画像からBRCA遺伝子変異を予測するDeep learningによるAI解析

¹九州大学大学院 医学研究院 臨床・腫瘍外科、²九州大学病院 乳腺外科
佐藤 瑠¹、森崎 隆史²、林 早織²、大坪慶志輝²、落合百合菜²、
中原 千晶²、溝口 公久¹、渡邊 雄介¹、中村 雅史¹、久保 真^{1,2}

はじめに：遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）の70歳までの累積乳がん発症リスクは55～72%と報告されており、全乳癌患者の約5%程度といわれている。日常診療においてBRCA遺伝子変異を検出するBRCAAnalysis検査は適応基準が設けられているものの、その変異陽性率の低さは課題となっている。近年AI技術の進歩はめざましく、医療分野においても様々な領域で取り入れられている。中でも機械学習の手法の1つであるディープラーニングは大量の画像・検査データを用いたAIの学習により画像診断、創薬、ゲノム解析などの分野で活発に研究されている。今回、富士フィルムが提供しているクラウド型AI技術開発支援サービス、「SYNAPSE Creative Space」を用いて乳房DCE-MRI画像からBRCA遺伝子変異を予測するAIモデルの開発を行った。方法：当院で治療またはサーベイランスされているBRCA変異陽性者23人とBRCA変異陰性（BRCAAnalysis検査陰性）の乳癌患者84人を対象とした。識別する画像は、腫瘍部ではなく、乳腺DCE-MRI画像（造影後60sまたは90s後）の正常の乳腺組織とした。最終的なサンプル数は、全体で164乳房（変異陽性：79乳房、変異陰性：85乳房）となった。結果：1回目の学習ではaccuracyは49%であった。学習モデルの改良を行い2回目の学習を行った結果accuracyは50%に上昇した。さらに、学習項目として年齢（50歳未満/以上）、2人以上の乳癌家族歴という臨床情報を追加すると、accuracyは68%、76%に上昇した。まとめ：実臨床に基づいた視点で医療効率を向上するため、AI技術を活用することは有用である。より対象を絞ることで不要な検査を省略し、医療経済にも貢献できる可能性がある。選択項目の追加、サンプル条件の変更、サンプル数の増加などを行い、AIモデルをブラッシュアップし適切に改良することで、AIモデルの精度をさらに向上させる必要がある。

EX08-2

AI-based analyses of trastuzumab deruxtecan-related interstitial lung disease/pneumonitis: TILD-A

¹京都大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学、
²京都大学 大学院医学研究科 医学統計生物情報学、
³富士フイルム株式会社、⁴第一三共株式会社

田辺 直也¹、半田 智弘¹、池添 浩平¹、前谷 智樹¹、白石 祐介¹、
谷澤 公信¹、小熊 毅¹、大沢 哲³、榎本 潤³、高田 武彦⁴、
橋本 航⁴、塩境 一仁⁴、森田 智視²、平井 豊博¹

Background: Interstitial lung disease and/or pneumonitis (ILD/p) is a risk associated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd). While computed tomography (CT) is periodically performed during T-DXd treatment, the accuracy and reproducibility of diagnosing ILD/p remain to be improved. In this study (UMIN000047612), the Artificial Intelligence-based Quantitative Computed Tomography (AIQCT) software that was originally developed for detection of idiopathic pulmonary fibrosis was evaluated for its potential to assist in the imaging diagnosis of T-DXd-related ILD/p (T-DXd ILD).

Method: Chest CT images from baseline and at the adjudicated onset of T-DXd ILD by the ILD adjudication committee (AC) were retrospectively assessed in patients with breast cancer enrolled in DS8201-A-J101 and DESTINY-Breast01 in Japan. AIQCT identified 10 different CT patterns in the lung parenchyma and quantified the volume percentage of lungs occupied by each abnormal pattern. Using the confirmed results by the AC as the gold standard, the performance of AIQCT for T-DXd ILD was analysed. Four readers participated in the study, and the diagnostic accuracy for T-DXd ILD was evaluated both with and without the assistance of AIQCT.

Results: Out of 58 patients with available CT images, 41 were adjudicated as T-DXd ILD by the AC. Among the abnormal lesions, the volume percentage of ground-glass opacities (GGO%) increased from baseline to adjudicated onset. The performance of AIQCT using the GGO% as an indicator to differentiate the T-DXd ILD from baseline (cut-off 4.3%) yielded moderate accuracy with an AUC of 0.75. AIQCT-assistance improved sensitivity and accuracy of physician-based T-DXd ILD detection. AIQCT had a higher tendency to align with the AC's judgments compared to the visual assessments made by physicians.

Conclusion: AIQCT has the potential for detecting and monitoring T-DXd-related ILD/p and assisting physicians in their diagnosis. Further research is needed to evaluate this relationship.

EX08-4

Artificial Intelligence-assisted Diagnosis for Microinvasive Breast Carcinoma

¹Department of Breast Pathology and Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy of Ministry of Education of China, Tianjin Medica.

²Guangdong Provincial Key Laboratory of Artificial Intelligence in Medical Image Analysis and Application.

³School of Computer Science and Engineering, South China University of Technology

Yumian Jia¹、Jiatai Lin²、Fangfang Liu¹、Yuping Zhong^{2,3}、
Jingxuan Zhou^{2,3}、Jingxing Luo^{2,3}、Kun Cao^{2,3}、Bingchao Zhao²、
Tianpeng Deng^{2,3}、Zaiyi Liu²、Chu Han²、Xiaojing Guo¹

Background: Previous studies have indicated that microinvasive breast cancer (MIBC) can exhibit more aggressive characteristics compared to ductal carcinoma in situ (DCIS) alone, potentially leading to a higher mortality rate. Recognizing MIBC during histological examination is crucial for patient care. However, diagnosing MIBC is complex, with issues such as low diagnostic agreement and a high rate of misdiagnosis, particularly in larger tumors. Our research introduces an artificial intelligence (AI) pipeline, MicroDet, designed to streamline the identification of microinvasive cancer components in breast cancer pathology slides, thereby aiding pathologists in their diagnostic process.

Methods: The development of MicroDet involved creating an AI system that encompasses epithelial segmentation, myoepithelial cell detection, and classification models for microinvasion. We built our model using a dataset of 48 cases of DCIS with MIBC and 51 cases of invasive carcinoma. This dataset included 166 pairs of hematoxylin and eosin (H&E) stained whole slide images (WSIs), along with corresponding p63 and Cytokeratin (CK) double immunohistochemistry (IHC) stained WSIs, to provide precise dense annotations for training our deep learning models. To assess the effectiveness of MicroDet, we also established an evaluation cohort comprising 72 cases of DCIS with MIBC (893 WSIs).

Results: The results from our experiments demonstrated that MicroDet is highly accurate in diagnosing MIBC at the region of interest (ROI) level, with an area under the curve (AUC) of 0.932 in the validation set and 0.917 in the test set. MicroDet assistance experiment showed that the AI-powered model not only enhances diagnostic efficiency but also improves diagnostic consistency. Furthermore, it has enabled the identification of MIBC-related biomarkers, such as the size, area, and spatial distribution of microinvasion foci, which are being studied for their potential predictive value in relation to lymph node metastasis.

Conclusions: Our research introduced an artificial intelligence (AI) pipeline, MicroDet, designed to streamline the identification of microinvasive cancer components in breast cancer pathology slides, thereby aiding pathologists in their diagnostic process.

EX08-5

AI-Driven Decoding of Chromatin Accessibility in Breast Cancer Dormancy and Metastatic Reactivation

¹Machine Learning for BioMedicine Laboratory, Bandung Institute of Technology,²Cancer Biology Research Unit, Bonto-Bonto General Hospital,³Oncology Research Unit, BLK General Hospital,⁴Molecular Biology Research Laboratory, Yogyakarta State University,⁵Mathematical and Computational BioMedicine Research Group, The Integrated Mathematical, Computational, and Data Science for BioMedicine Research Community Foundation,⁶Health Management Laboratory, International University Semen IndonesiaPrihantini Prihantini¹, Asfirani Umar², Elfiany Syafruddin³, Rini Winarti⁴, Rifaldy Fajar⁵, Sahnaz Putri⁶

Background: Breast cancer recurrence arises from dormant tumor cells that reactivate and drive metastases. This study uses AI to integrate single-cell ATAC-seq and gene regulatory networks, identifying chromatin dynamics linked to metastatic potential.

Methods: The study analyzed 2,842 tumor samples and 6,921 single cells from The Cancer Genome Atlas, Gene Expression Omnibus, and the Human Single-Cell Atlas. Single-cell ATAC-seq mapped chromatin accessibility changes in quiescent and reactivating tumor cells. Differential analysis identified key regulatory regions, focusing on enhancers and promoters. A Transformer-based deep learning model integrated chromatin patterns with quiescence-specific gene expression signatures. The model was trained on 2,220 samples with an 80/20 split and validated on 622 metastatic samples. Performance metrics, including AUROC, precision, and recall, were calculated, and feature importance was quantified using integrated gradients.

Results: The model achieved an AUROC of 0.84 (95% CI: 0.81–0.87) and a precision of 82.7% (95% CI: 81.1–84.3) in the external validation cohort. Chromatin accessibility was enriched at regulatory elements for FOXO3 (fold change: 2.7, $p < 0.001$) and NR2F1 (fold change: 3.1, $p < 0.001$), markers of cellular quiescence. Regions regulating metastasis-driving genes, including MMP1 (fold change: 3.6, $p < 0.001$), showed significant accessibility in reactivating cells. Dormant cells in bone marrow niches showed a 66.4% likelihood of reactivation within five years, with chromatin dynamics explaining 74.8% of the model's predictive accuracy.

Conclusions: This AI-driven framework characterizes chromatin dynamics underlying tumor dormancy and reactivation, enabling precise metastatic risk stratification and identifying novel therapeutic targets for breast cancer.

EX09-1

LH-RHアナログによる卵巣機能抑制と化学療法誘発性閉経がもたらす再発リスク抑制効果の比較検討

¹名古屋市立大学大学院 医学研究科 乳腺外科学分野、²名古屋市立大学大学院 医学研究科 医療統計学・データサイエンス分野、³名古屋市立大学大学院 医学研究科 臨床研究戦略部丹羽 由香¹、中谷 英仁²、鰐淵 友美¹、藤田 崇史¹、浅野 倫子¹、川口 英俊¹、能澤 一樹³、松本 奈々¹、磯谷 彩夏¹、川原 光¹、吉村 健一²、遠山 竜也¹

【背景】OncotypeDX再発スコア25点以下のホルモン受容体 (HR) 陽性HER2陰性の腋窩リンパ節転移陽性の乳癌において、RxPONDER試験では閉経前の場合、再発スコアに関わらず、化学療法 (CT) の予後への上乗せ効果が示唆された。しかし、閉経前患者では約13%が卵巣機能抑制 (OFS) を受けていたため、化学療法による予後の上乗せ効果が、殺細胞効果によるものか、化学療法誘発性閉経 (CIA) によるものなのかは依然議論の余地がある。

【目的】LH-RHアナログによるOFSとCIAの再発抑制効果を比較することができれば、化学療法を省略できる可能性があると考え、HR陽性HER2陰性の腋窩リンパ節転移陽性閉経前乳癌の術後期治療において、LH-RHアナログによるOFSが化学療法の代用となるかを検討した。

【対象・方法】当院で2003～2022年に手術を施行した早期乳癌のうち、病期0を除き閉経前/閉経期のHR陽性HER2陰性乳癌の895例のうち、cN1またはpN1の症例 (以下、N1) にホルモン療法 (ET) +OFS、ET+CT+OFSを施行した症例182例に対し無病生存期間 (DFS) について後ろ向きに比較検討した。OFSはLH-RHアナログを投与した。Cox比例ハザード回帰を用いて解析を行った。

【結果】対象群は、ET+OFS群30例、ET+CT群74例、ET+OFS+CT群78例であった。核グレード、腫瘍径、ER (Allred score)、手術年代、adjuvant内容を説明変数とした多変量解析では、DFSに関して、ET+CT群はET+OFS+CT群と比してDFSは有意差なく (HR 2.30, $p=0.029$)、またET+CT群はET+OFS群と比して有意差をもって予後良好であった (HR 9.27, $p<0.001$)。サブ解析では、核グレード3、ER中等度発現はDFSにおいて予後不良で、全生存期間 (OS) においてはET+CT群はET+OFS+CT群 (HR 2.46, $p=0.69$) とET+OFS群 (HR 1.66, $p=0.28$) に対しそれぞれ差がない傾向にあった。

【結語】CIAによってOFSを省略できる可能性があるが、閉経前乳癌のN1症例に関してはOFSによる卵巣機能抑制がCTによる殺細胞効果を上回るものではないことが示唆された。現在、PS-SIPW法などにより各群のバランスを調整した検討を計画している。

EX08-6

日本のYouTubeにおける乳癌治療情報の信頼性評価:PRHISMを用いた分析

¹医療法人 同愛会 小澤病院、²東京医科大学 乳腺科学分野、³京都大学大学院 健康情報学、⁴順天堂大学 乳腺腫瘍学講座、⁵東京医科大学 茨城医療センター 乳腺科、⁶東京医科大学 医療データサイエンス分野、⁷株式会社メディカルノート島 秀栄¹、日馬 弘貴²、高橋 由光³、安達 かよ²、石塚由美子⁴、仙波 遼子⁴、堀本 義哉²、海瀬 博史⁵、折原圭一郎⁶、田栗 正隆⁶、井上 祥⁷、中山 健夫³、石川 孝¹

【背景】

ソーシャルネットワークサービス (SNS) 上の医療情報の質は玉石混交であり、患者自身がその質を判断するのは非常に困難である。2022年に開発されたPRHISMはSNS上の医療情報を評価する指標であり、13個の原則に基づき情報の質を点数化することができる。我々の先行研究では、PRHISMがSNS上の医療情報を評価するための有用なツールであることを確認した。今回の研究では、日本のYouTubeにおける乳癌治療に関する情報の質について検討を行った。

【方法】

YouTube上で「乳癌」「手術」「抗癌剤」を検索ワードとして使用し、検索結果の上位60動画を対象とした。動画は発信者によって8つのカテゴリ (1: 医学部や薬学部など、2: 病院単位、3: NPO (非営利団体)、4: 国や地域、5: 医師、薬剤師など個人、6: エンタメ、メディアニュース、7: 個人ブログ、8: その他) に分類し、信頼できる発信源と信頼できない発信源の2つのカテゴリ (1 - 4 vs 5 - 8) に分類した。6名の乳腺専門医がPRHISMについての簡単な説明を受け、評価シートに基づきこれらの動画の評価した。動画は100点満点で採点され、6名の平均点を最終スコアとした。スコアは100～76点はexcellent、75～51点はgood、50～26点はmediocre、25～0点はpoorと評価される。評価項目は60動画の平均点、60動画の評価、カテゴリごとの平均点・評価、信頼できる発信源と信頼できない発信源の平均点・評価の比較とした。

【結果】

60動画の平均点は60.6点 (34-79点) であった。動画評価はExcellentが8 (11.1%)、Goodが37 (51.4%)、Mediocreが15 (20.8%)、Poorは0 (0.0%) であった。信頼できる発信源からの動画は31本 (51.7%)、信頼できない発信源からの動画は29本 (48.3%) であった。カテゴリの平均点は1.73点、2.61点、3.74点、4.該当動画なし、5.62点、6.57点、7.46点、8.61点であった。個人ブログからの発信では12本中9本 (75%) がMediocreに分類された。信頼できる発信源は信頼できない発信源に比べて有意に平均点が高く (70.9点 vs 55.8点, $p<0.001$)、ExcellentおよびGoodの割合も有意に多かった (94.7% vs 65.9%, $p=0.023$)。

【結語】

日本のYouTube上の乳癌治療についての動画の評価は概ね高く、poorと評価された動画はなかった。信頼できる発信源からの情報に比して、信頼できない発信源からの情報は有意に点数が低く、患者さんを正しい情報に導くための指標となる可能性が示唆された。

EX09-2

術前化学療法におけるRelative Dose Intensityと治療効果との相関について

¹兵庫県立がんセンター 乳腺外科、²兵庫県立がんセンター 腫瘍内科中村はる菜¹、田根 香織¹、田口 美佳¹、川端 知世¹、廣利 浩一¹、池内 香子²、尾上 琢磨²、境 秀樹²、森田 充紀²、河村美由紀²、須藤 洋崇²、松本 光史²、金 昇晋¹

【背景】化学療法においてRelative Dose Intensity (RDI) の維持は、治療効果の最大化に極めて重要である。術後化学療法ではRDIの有用性を示すデータは多くあるものの、術前化学療法 (NAC) でのエビデンスは少ない。今回、我々はNACにおいてRDIと治療効果との相関について後方視的に検討した。【方法】当院で2012年4月以降にNACを開始し、2023年6月までに手術を行ったStage I - III乳癌患者を対象とした。他院でのNAC実施例、術前内分泌療法・免疫チェックポイント阻害剤投与例、重複癌・同時両側乳癌例は除外した。pCRIはypT0/is ypN0と定義した。観察期間は中央値60ヶ月 (8-140ヶ月) 。【結果】当該期間のNAC実施例は504例で、うち解析対象は418例であった。年齢 29-84歳 (中央値55歳) ; Stage I 17例, II A 151例, II B 145例, III A 36例, III B 17例, III C 52例; サブタイプ HR (+) / HER2 (-) 167例, HR (+) / HER2 (+) 96例, HR (-) / HER2 (+) (HER2 type) 77例, HR (-) / HER2 (-) (TN) 78例であった。RDI評価対象は401例で、RDIは平均 90.1%、 $\geq 85\%$ 313例 (78.6%) であった。レジメンの頻度は、EC/FEC → weekly paclitaxel 238例 (59.4%)、dd AC → dd/weekly paclitaxel 95例 (23.7%)、EC/FEC → docetaxel 46例 (11.5%)、その他 22例 (5.5%) で、HER2 陰性乳癌で抗HER2療法を併用しなかった例は除外した。401例中105例 (26.2%) でpCRを達成したが、RDIの高低で有意差は認めなかった ($RDI \geq 85\%$ 78例 (24.9%) vs. $< 85\%$ 27例 (30.7%) , $p=0.276$)。無再発生存率 (RFS) や全生存率でも、RDIと有意な相関は見られなかった。サブタイプ別の検討では、HER2 type で $RDI \geq 85\%$ 群が $< 85\%$ 群に比べ有意に高いpCR率を認めた (71.7% vs. 42.1%, $p=0.0279$)。また、HER2 type (5y-RFS: 92.0% vs. 84.2%, $p=0.306$) および TN (5y-RFS: 80.6% vs. 64.3%, $p=0.297$) で、 $RDI \geq 85\%$ 群は $< 85\%$ 群に比べ有意差は認めなかったが高いRFSを認めた。【結語】今回の検討で、NAC全症例ではRDIはpCRや予後と有意な相関は認めなかった。しかし、HER2 typeでは $RDI \geq 85\%$ 群は $< 85\%$ 群に比べ有意に高いpCR率を、またHER2 typeとTNにおいては予後良好な傾向を認めた。NAC において、HER2 typeやTNでは高い治療効果を得るためにはRDIを高く ($\geq 85\%$) 維持することが重要であると考えられる。

EX09-3

術前タキサン+トラスツズマブが奏効したHER2陽性早期乳癌のレスポンスガイド下治療の長期経過報告

¹大阪プレストクリニック 乳腺外科、
²大阪プレストクリニック 形成外科、³大阪プレストクリニック 病理科、
⁴大阪プレストクリニック 放射線科、⁵大阪プレストクリニック 薬剤部、
⁶大阪プレストクリニック 看護部

藤田 倫子¹、寺島 千晴¹、駒木倫比古¹、佐田 篤史¹、阿部 瑞穂¹、
榎本 敬恵¹、箕畑 順也¹、柳沢 哲¹、稲上 馨子¹、井口 千景¹、
齋藤 智和¹、野村 孝¹、矢野 健二²、春日井 務³、高原 圭子⁴、
沢井 ユカ⁴、廣瀬富紀子⁵、中谷 裕子⁶、大岩根八千代⁶、芝 英一¹

背景：HER2陽性早期乳癌では、APT trialの報告から術後補助療法としてアンスラサイクリンを省略したweekly/パクリタキセル+トラスツズマブのde-escalation治療が認められている。一方、アンスラサイクリンを用いない術前化学療法としてタキサン系薬剤とカルボプラチンの併用療法が標準治療法であるが、忍容性が低く、低リスク早期乳癌においては過剰治療となる可能性がある。我々は術前タキサン+トラスツズマブが奏効したHER2陽性早期乳癌に対し、レスポンスガイド下にアンスラサイクリンを省略可能か検討し2022年に報告した。さらに3年経過したので、フォローアップ期間中央値8年での長期経過を報告する。

方法：当院で2006年9月から2018年7月に当院で治療したStage I、IIA、IIB HER2陽性乳癌患者を後ろ向きに解析した。両側乳癌、乳癌既往歴、ベツルズマブ使用歴、タキサン+トラスツズマブで病勢進行した患者は除外した。当院ではまずタキサン+トラスツズマブを投与し、続いてアンスラサイクリンを投与するが、タキサン+トラスツズマブにて効果を認めた場合、shared decision makingのもと一部の患者でアンスラサイクリンの投与を省略していた。主要評価項目は無再発生存率(DFS)、副次評価項目は生存率(OS)。アンスラサイクリンなし(A-)群とあり(A+)群をlog-rank検定と傾向スコアマッチングを用いて解析した。

結果：A-群40人、A+群102人、フォローアップ期間の中央値は97(9-208)カ月であった。A-群の中で、1例は術後病理にてリンパ節転移陽性であったため術後にアンスラサイクリンを追加投与していた。

A-群とA+群はそれぞれ、8年時点のDFSは89%と89%、DFSのlog-rank検定は $p=0.86$ 、8-year OSは99%と96%、 $p=0.71$ であった。傾向スコアをcN、cT、タキサン+トラスツズマブ後のclinical response、ホルモン受容体、年齢で作成し、1:1マッチングを行うと、A-群、A+群それぞれ37人ずつ抽出された。マッチング後は5-year DFSは各々89%と85%、 $p=0.6$ 、5-year OSは96%と95%、 $p=0.93$ と長期フォローにおいても有意差を認めなかった。結論：HER2陽性早期乳癌において8年時点での無再発生存率はA-群とA+群で差を認めず、長期後においてもレスポンスガイド下でのアンスラサイクリン省略の有用性が示された。今後、タキサン+ハーセプチン療法が奏効したHER2陽性早期乳癌患者においてアンスラサイクリンの省略は治療選択肢となる可能性がある。

EX09-5

トリプルネガティブ乳癌に対するペンブロリスマブ併用術前化学療法の効果に影響する因子の検討

¹国立がん研究センター中央病院 乳腺外科、
²国立がん研究センター中央病院 病理診断科、
³国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科

中小路純子¹、大儀 夏子¹、橋口 浩美¹、小川あゆみ¹、前田日菜子¹、
吉川 美緒¹、渡瀬智佳史¹、村田 健¹、杉野 弘和²、星野 舞³、
齋藤亜由美³、喜多 昭介³、前島 愛子³、小島 勇貴³、須藤 一起³、
下井 辰徳³、米盛 勲³、吉田 正行²、高山 伸¹

【背景】トリプルネガティブ乳癌(TNBC)に対するペンブロリスマブ併用術前化学療法は治療効果を大きく改善し、その病理学的完全奏効(pCR)は生命予後のsurrogate markerであることが知られている。しかしながら、ペンブロリスマブ併用療法には不可逆的な副作用のリスクがあり、より効果が期待できる症例を選定するためのpCRの予測因子が求められている。

【方法】TNBCに対して当院でKEYNOTE522レジメンを用いた術前化学療法を施行され、2024年10月までに手術を行った53例を対象とした。手術標本の病理学的効果判定に基づきpCR例(Grade 3:27例)とnon-pCR例(Grade 0,1,2:26例)に分類し、pCRに影響する因子を検討した(Fisherの正確確率検定)。

【結果】52例の平均年齢は50.9歳(中央値51歳)、全例女性であった。初診時の病期はStage I 4例、II 34例、III 14例であり、術前化学療法後に乳房全切除術(38例)または部分切除術(15例)が施行された。病理学的効果判定では、Grade 0が1例、Grade 1が13例、Grade 2が11例、Grade 3が27例(pCR rate 52%)であった。平均年齢は2群間でほぼ同等(pCR群50.1歳、non-pCR群51.9歳)であった。

加療前針生検における病理学的特徴として、pCR群は浸潤性乳管癌(IDC-NST)が大半(25/27例)を占めた一方で、non-pCR群は浸潤性小葉癌、アポクリン癌、浸潤性微小乳頭癌、化生癌などの特殊型やその疑い例が多く、IDC-NST症例は有意に少なかった(14/65例)($p<0.01$)。また、pCR群は針生検でNuclear Grade (NG)が高く($p=0.09$)、Ki-67値が80%以上の症例が多い($p=0.08$)傾向にあった。さらに、高割合(30%以上)の腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を針生検で認めた症例は、pCR群で有意に多かった($p<0.001$)。

臨床的因子としては、pCR群では初診時の腫瘍サイズが小さい傾向がみられた($p=0.08$)。BRCA1/2病的変異保有率や治療中止・減量を経験した症例数には両群間で大きな差はなかった。

【考察】TNBCに対するペンブロリスマブ併用術前化学療法において、浸潤性乳管癌でTILが豊富な症例が特にpCRと関連していることが示唆された。これらの因子は、ペンブロリスマブ併用術前化学療法の効果がより期待できる患者の選定に役立つと考えられ、針生検で特殊型が推定される症例やTILが乏しい症例については、ペンブロリスマブ併用化学療法の導入について慎重に判断するべきと考えられた。

EX09-4

浸潤径1 cm以下かつリンパ節転移陰性トリプルネガティブ乳癌に対する術後化学療法の有用性の検討

¹川崎医科大学 乳腺甲状腺外科学、
²東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座、
³東北大学大学院 乳腺・内分泌外科、⁴福島県立医科大学 腫瘍内科学講座
小池 良和¹、隈丸 拓²、岩本 高行¹、絹川 直子²、石田 孝宣³、
佐治 重衡⁴、平 成人¹

【背景】一般に浸潤径1cm以下かつリンパ節転移陰性の乳癌は予後良好だが、生物学的悪性度の高いtriple negative (TN) 乳癌における術後補助化学療法の有用性は不明である。

【方法】NCD乳癌登録データを用いた。2004/1/1-2017/12/31の登録例の内、予後情報のある、浸潤径2cm以下かつpN0、TN乳癌を対象。AC (EC) /TC/AC (EC) +タキサン (ACT) が投与された症例を術後化学療法あり(CT+)、それ以外を化学療法なし (CT-) とした。主要評価項目は無病生存期間 (DFS)、副次評価項目は全生存期間 (OS)、乳癌特異生存期間 (BCSS)、化学療法の年次傾向。CT+とCT-の比較は、Cox比例ハザードモデルを用いハザード比、95%信頼区間(HR, 95%CI)を算出。

【結果】全登録例750,788の内、7,362例(CT+ 3,883例、CT-3,479例)を対象。CT+、CT-各々の年齢中央値は56.3、65.5歳。腫瘍径はT1aが748例(CT+ 115、CT-633)、T1bが1,501例(CT+676、CT-825)、T1cが5,113例(CT+ 3092、CT-2021)。CT+におけるレジメンはACが1621例(42%)、TCが974例(25%)、ACTが1288例(33%)。年齢、BMI、T分類を調整因子としたCox解析の結果、DFSにおけるCT+群のHR (95%CI)は、0.65 (0.55-0.76)。T分類による層別解析では、T1aで1.10 (0.52-2.33)、T1bで0.85 (0.58-1.23)、T1cで0.60 (0.51-0.72)。OSにおけるCT+群のHRは、T1aで1.53 (0.59-3.94)、T1bで0.54 (0.30-0.98)、T1cで0.57 (0.45-0.72)。BCSSにおけるCT+群のHR (95%CI)は、T1aで1.71 (0.29-1.75)、T1bで0.71 (0.29-1.75)、T1cで0.76 (0.55-1.04)。術後化学療法の未施行率は、2004-06で34%、2016-17で59%と増加傾向。

【結語】本検討では、浸潤径1cm以下かつリンパ節転移陰性のTN乳癌に対する補助化学療法は、DFSおよびBCSSにおける恩恵を認められなかった。

EX09-6

日本人乳癌患者に基づくOncotypeDXの再発スコアを予測するノモグラム～584例によるモデル作成と性能の検証～

¹虎の門病院 乳腺内分泌外科、²虎の門病院 病理診断科、
³虎の門病院 臨床腫瘍科

柴田 章雄¹、田村 宜子¹、田中 希世¹、小林 蓉子¹、山口 雄³、
木脇 圭一²、田辺 裕子³、川端 英孝¹

【背景】2023年9月に保険収載されたOncotype DX (以下ODX) は化学療法の上乗せ効果や再発予測に有用であり術後補助療法の決定に際して広く利用されている。国内外のガイドラインでも有用性が認められており臨床使用が勧められているが、高額な検査のためその必要性を判断するモデルを用いることは医療経済的に有益である。我々は以前に日本人乳癌患者を対象としてODXの再発スコア(RS)を予測する初めてのモデルを提唱した(Shibata, Akio et al. Development of a nomogram to predict recurrence scores obtained using Oncotype DX in Japanese patients with breast cancer. Breast Cancer. 2024 Nov;31(6):1018-1027.) 今回、症例数を追加して再度モデルの性能を検証した。

【対象と方法】2007年7月から2021年12月に手術を施行したエストロゲン受容体陽性、HER2陰性、腋窩リンパ節転移4個未満の乳癌患者310例をモデル作成群としてノモグラムを作成した。臨床病理学的因子とRSの相関性はロジスティック回帰分析で評価し、有意な因子を用いて高RSを予測するノモグラムを構築した。2022年1月から2024年10月の274例をモデル検証群として、作成したノモグラムの性能を評価した。モデルの性能はROC曲線のAUCを求めることで評価した。

【結果】モデル作成群の単変量/多変量ロジスティック回帰分析よりHG(組織学的グレード)($p=0.034$)、Ki67($p<0.001$)、PgR(プロゲステロン受容体)($p<0.001$)が高RSを予測する独立因子だった。これらの因子を用いて構築したノモグラムのROC曲線のAUCは0.87 (95% CI 0.82-0.92) だった。モデル検証群にノモグラムを適用するとAUCは0.85 (95% CI 0.78-0.92) と良好な判別能を示した。本モデルをODXを施行するスクリーニング検査として使用する時、モデルの感度が90%となる際の予測確率は8.6%であり、この際の陰性反応の中度は98.4%だった。

【結論】当院のノモグラムは本邦のコホートで作成された初めてのモデルである。モデルで高RSの事前確率が低いと予測された患者の98.4%が実際に低RSであり、高い精度で低RSとなる症例を判断することができた。ノモグラムの使用は治療の意思決定における判断材料としてだけでなく医療経済的な観点からも有益となる。

EXO10-1

乳房部分切除後の断端評価と治療選択に関する本邦の現状と海外との比較：乳癌学会班研究アンケート調査

¹がん研究会有明病院 乳腺センター 乳腺外科、
²京都大学医学部附属病院 放射線治療科、
³大阪はびきの医療センター 乳腺センター、⁴相良病院 乳腺甲状腺外科、
⁵聖路加国際病院 乳腺外科、⁶岡山大学病院 乳腺・内分泌外科、
⁷大阪公立大学大学院 乳腺外科学、⁸がん研究会がん研究所 病理部
木村 優里¹、小野 幸果²、石飛 真人³、相良 安昭⁴、吉田 敦⁵、
高橋 侑子⁶、突沖 貴宏⁶、高田 晃次⁷、大迫 智⁸、坂井 威彦¹

【背景】

乳房部分切除術における断端の定義は、2014/2016年のSociety of Surgical Oncology/American Society for Radiation Oncologyのコンセンサスガイドラインに従い、本邦でも2018年の乳癌診療ガイドラインより「浸潤癌の場合は癌細胞の露出、非浸潤癌の場合は2mm未満に癌細胞があること」と改定された。しかし、この定義の妥当性や治療方針の変化は報告されていない。本研究では、本邦の乳房部分切除症例に対する画像診断・病理診断・術後治療方針の現状を把握し、乳房部分切除後の局所治療の標準化を目指す課題を検討した。

【方法】

2024年に日本乳癌学会認定施設470施設を対象として、施設状況・術前画像・病理診断・手術方法・断端状況と治療選択についてのアンケート調査を実施した。

【結果・考察】

262施設（56%）から回答が得られ、解析対象とした。対象施設は、年間100-300例の手術を行う中規模施設が58%、執刀外科医1-2人の施設が64%含まれていた。術前の切除範囲決定に97%が造影MRIを施行しており、海外（41%）と比較し非常に高かった。切除断端の術中迅速病理診断実施率は44%で、欧米や欧州（0-18%）、韓国（80%）と異なった。

術後病理診断での断端評価は数値記載が51%、陽性/近接/陰性の記載が28%で、施設・症例毎にばらつきがあった。腫瘍の広がりを見視化できるMapping図は78%の施設で日常的に作成され、残存腫瘍量の把握や術後治療選択に寄与していると考えられた。

原発巣が浸潤癌の場合、浸潤癌の露出だと81%が全例再切除を行うと回答したが、非浸潤癌の露出では16%に留まった。原発巣がDCISの場合、乳管内病変露出時は73%が広範囲なら再切除を行うと回答したが、0-2mm内に乳管内病変が存在している場合は60%が再切除を行わないと回答し、ガイドラインの推奨治療と乖離があった。

ガイドラインの断端定義の変化は86%に広く認知されていた。断端陽性率は63%の施設が0-10%、断端陽性症例の再切除率は49%の施設が0-10%と回答した。欧米ではガイドライン改定後に再切除率は22%から14%に減少した報告があるが、本邦でも18%の施設は減少した、77%の施設は大きな変化はないと回答した。

【結論】

本邦の断端評価や術後治療選択は未だ画一的ではない。諸外国と比較し、断端陽性率や再切除率は低く、精密な画像診断や手術手技、Mapping図の普及が本邦の強みと考える。諸外国の方針とも比較しながら、部分切除の標準化に向けてさらなる検討が求められる。

EXO10-3

妊娠・授乳期乳癌に対する乳房温存術における断端陽性時の局所治療の標準化に向けた他施設共同後ろ向き研究

¹岡山大学 乳腺・内分泌外科、²聖路加国際病院 乳腺外科、
³がん研究会有明病院 乳腺センター、⁴がん研究会がん研究所 病理部、
⁵相良病院 乳腺甲状腺外科、⁶京都大学医学部附属病院 放射線治療科、
⁷大阪はびきの医療センター 乳腺外科、
⁸三重大学医学部附属病院 乳腺センター、
⁹大阪公立大学大学院 乳腺外科学、¹⁰がん研究会有明病院 乳腺外科

突沖 貴宏¹、吉田 敦²、木村 優里³、大迫 智⁴、相良 安昭⁵、
小野 幸果⁶、石飛 真人⁷、木本 真緒⁸、高田 晃次⁹、高橋 侑子¹、
坂井 威彦¹⁰

【背景】

乳癌部分切除術後に断端陽性であった症例への局所に対する治療方針の確定的なエビデンスは未だ乏しい。断端陽性時の対応が困難な症例として妊娠期・授乳期乳癌が挙げられる。それらは妊娠・授乳による乳房の生理的変化が大きいため放射線を含む検査の実施は是非が懸念され、術前画像検査や術後放射線治療のタイミングの調整が難しいと感じる患者群である。特にアジアでは欧米と比較して閉経前乳癌の症例が多く、さらに欧米に比べて授乳期間が長い傾向があるため、我が国でのエビデンスを構築することが重要と考える。

【対象と方法】日本乳癌学会班研究「乳房部分切除後の局所治療の標準化に関する研究」を実施した7施設で2008～2017年に乳房部分切除術をおこなった症例のうち妊娠期・授乳期乳癌を対象とし、術前検査の施行率、断端陽性率、追加切除術の施行率、追加切除標本での乳癌の残存率、局所再発率などを検討した。

【結果】妊娠関連乳癌は妊娠前乳癌60例、授乳期乳癌43例認められた。

妊娠前乳癌における術前検査施行率は、乳房MRIは32%（19例）、PET/CT検査は0%であった。術後病理結果による最大浸潤径の中央値は13mm、腫瘍全体の広がり中央値は16mmであった。断端陽性率は25%（15例）、近接症例は22%（13例）であった。追加切除術の施行率は29%（8例）であり、そのうち4例で追加切除部位に乳癌の残存が認められた。観察期間中央値8年での乳房内再発率は8.3%（5例）、腋窩リンパ節再発は1.7%（1例）、遠隔再発は1例であった。

授乳期乳癌における術前検査の施行率は、乳房MRIは100%、PET/CT検査は7%（3例）であった。術後病理結果による最大浸潤径の中央値は10mm、腫瘍全体の広がり中央値は14mmであった。断端陽性症例は7%（3例）、近接症例は21%（9例）であった。追加切除を施行した症例は25%（3例）であり、そのうち1例で追加切除部位に乳癌の残存が認められた。観察期間中央値8年での乳房内再発率は14%（6例）、腋窩リンパ節再発は9%（4例）であった。本研学会の全体集団における断端陽性率は48.8%、断端近接率は18%、追加切除を施行率は22%で51%に切除部位に乳癌の残存が認められた。乳房内再発率は2.8%であり、腋窩リンパ節再発率は1.3%であった。

【結論】妊娠関連乳癌は術前MRI実施率が低く、断端陽性率と乳房内再発率（ $p=0.055$ ）が有意に高かった。これらの症例では断端陽性時にはより積極的な追加切除を勧めるべき可能性が示唆された。

EXO10-2

術前化学療法後の乳房温存療法の断端状況が乳房内再発に及ぼす影響～1813例での検討（乳癌学会班研究）

¹大阪はびきの医療センター、²聖路加国際病院、³がん研究会有明病院、
⁴相良病院、⁵京都大学医学部附属病院、⁶大阪公立大学大学院、
⁷岡山大学病院、⁸三重大学医学部附属病院、⁹がん研究会がん研究所

石飛 真人¹、吉田 敦²、木村 優里³、相良 安昭⁴、小野 幸果⁵、
高田 晃次⁶、高橋 侑子⁷、突沖 貴宏⁷、木本 真緒⁸、大迫 智⁹、
坂井 威彦³

はじめに

2014年に発表された浸潤癌に対する乳房温存療法（BCT）後の断端に関するSSO/ASTROコンセンサスガイドラインでは、外科的追加切除が必要な場合は切除断端に癌が露出している場合のみとしている。このガイドラインの対象者は手術先行例のみであり、術前化学療法（NAC）症例は含まれていない。したがって、現時点ではNAC例におけるBCT後の適切な断端状況は定まっていないことになる。近年HER2陽性例やトリプルネガティブ例においてNACの治療効果によって術後化学療法を選択する治療、いわゆるresidual disease-guided approachという概念が定着し、これまで以上に腫瘍径の小さい症例（＝BCTに適した症例）もNACをおこなわれる機会が増加していることが予想される。したがってNAC例におけるBCT後の適切な断端状況を明確にする臨床的意義は非常に大きいと思われる。SSO/ASTROガイドライン後にこれまで報告されたNAC症例における検討ではそのすべてで「断端に癌が露出または近接している場合（IBTR）のリスク上昇は認めない」という結果であった。この結果は手術先行例の推奨とは一致しておらず、これまでの報告のうち多くが少数例での検討であったため結果の解釈に注意を要する。

そこで今回我々は多施設共同研究で多数例を用いてNAC後のBCT症例における断端状況がIBTRに及ぼす影響についての検討をおこなった。

対象および方法

日本乳癌学会班研究「乳房部分切除後の局所治療の標準化に関する研究」の参加7施設で2008-2017年にNAC後BCTをおこなった1813例が対象。無乳房内再発生存率（IBTRFS）を断端状況（陽性、陰性）によって群分けしロジックテストで検定した。単変量解析で有意差を認めた因子を用いてコックス比例ハザードモデルによる多変量解析をおこなった。

結果

観察期間中央値8.0年間で81例（4.5%）にIBTRを認めた。断端陽性例（ $n=54$ ，3.0%）は陰性例に比べて有意にIBTRFSが不良であった（8年IBTRFS，87.9% vs 96.2%， $p=0.01$ ）。断端以外では年齢（40歳未満）、病理学的治療効果（non-pCR）、サブタイプ（トリプルネガティブ）が有意な予後不良因子であった。これらの因子で調整した後も断端はIBTRFSに有意な相関を認めた（ハザード比 3.0，95%CI 1.3-6.9， $p=0.01$ ）。

結論

多数例を用いた本検討では手術先行例と同様に、断端陽性はNAC後のBCT症例において有意にIBTRと相関した。

EXO10-4

Mixed Realityを活用した乳房温存手術の第II相試験における初期評価

¹金沢大学 医薬保健研究域医学系 消化管外科学／乳腺外科学、
²KKR北陸病院 乳腺外科、³金沢大学附属病院 乳腺センター、
⁴金沢大学附属病院 病理診断科・病理部

毛利 亮祐¹、黒川 祐貴¹、平田 美紀¹、寺川 裕史¹、北原 智美²、
池田 博子³、川島 博子³、稲木 紀幸¹

背景

早期乳がんにおける乳房温存手術では、局所再発リスクを抑えるために断端陰性を確保することが求められる。しかし従来の術中イメージングでは十分なガイドを提供できない場合があり、断端陽性や再手術のリスクを伴う。Mixed Reality（複合現実）は、腫瘍の三次元構造をリアルタイムで可視化し、手術の精度向上を実現する可能性を持つ。本試験では、MR技術で従来の手術手法に統合することで、術中手技の簡素化や乳房温存手術の適応拡大が可能かと検討した。

方法

HoloLens2を用いたMR支援下乳房温存手術の実現可能性、安全性、有効性を評価する前向き単一群の第II相試験を実施した。対象は浸潤性乳癌、PSOまたは1、20歳以上の女性患者10例とした。術前に造影乳房MRIおよびCTを撮影し、VINCENT（富士フイルム）ソフトウェアを用いて腫瘍および周囲組織の3Dモデルを作成した。これらのモデルをHoloeyes MDソフトウェアに統合し、HoloLens2（Microsoft製）を用いて術中に可視化した。2024年9月から2025年1月にかけて、このプロトコルを用いて9例のMR支援乳房温存手術を実施した。執刀医がHoloLens2を装着し、3Dモデルを患者の患側乳房に投影しながら手術を行った。

結果

全ての手術は大きな合併症なく終了した。術中に軽微な出血や皮膚の熱傷が認められたが、患者の術後回復には影響しなかった。手術時間は約1時間半から2時間で、従来の温存手術と同等であった。術中の出血量は最小限であり、MR技術の使用が出血リスクを増加させることは確認されなかった。術後3日間の経過観察でも感染や血腫などの合併症は認められず、術中迅速診断では9例中1例（術中の断端陽性率11.1%）を除き断端陰性が確認された。MR技術は短期間のトレーニングで操作可能であり、手術開始時に数分程度の設定時間を要するが全体の手術の流れを妨げないと評価した。

結論

初期結果より、HoloLens2を用いたMR支援下乳房温存手術は、早期乳がん患者に対して実現可能で安全性も確保できることが示された。MR技術の統合により手術精度の向上が期待される一方、術中リスクや手術時間の増加を招くことなく、追加切除や術後照射に伴うコストや再発率の低下にも寄与する可能性が示唆される。また、これまで適応外とされていた症例にも乳房温存手術を提供できる可能性を示した。さらなる症例登録と長期的追跡調査が、局所再発率や全体的な患者予後に与える影響を検証する上で必要となる。

EXO11-1

核内PD-L1によるATR-cGAS-STING経路を介した炎症誘導

聖マリアンナ医科大学大学院 応用分子腫瘍学

仁平 直江、太田 智彦

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) はトリプルネガティブ乳がん (TNBC) をはじめとするゲノム不安定性が亢進したがんに有効であるが、その重要なメカニズムとして、cGAS-STING経路の活性化が注目されている。これらのがんでは、細胞質内DNAに起因するcGAS-STING経路の活性化が、炎症を誘発すると同時に免疫チェックポイント分子PD-L1の発現を誘導することが明らかとなっている。すなわち、炎症による腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) 浸潤の認められる免疫学的にHot tumorと呼ばれる状態でありながらPD-L1高発現により免疫から逃れているがんに対してICIは有効である。一方、TILの浸潤のみられないCold tumorはPD-L1が高発現であってもICIにあまり反応しない。このことからPD-L1/PD-L1を標的とした免疫療法ではがん免疫微小環境をColdからHotへ転換することで有効性を向上することができると期待されている。今回我々は、上述の経路とは逆に、PD-L1がDNA損傷後のcGAS-STING経路を活性化し、炎症を引き起こすことを見出したので報告する。これまでに我々は、細胞膜上に発現していると考えられてきたPD-L1が核内へ移行し、炎症や免疫応答に関連する遺伝子群の発現を制御していることを明らかにしている (Gao et al., Nature Cell Biology 2020)。その制御機構の更なる解析を進めた結果、核内PD-L1はDNA損傷応答分子であるATRと結合、ATR-Chk1を活性化し、cGAS-STINGとその下流であるNF-κBを介して炎症性サイトカイン・ケモカインの発現を誘導することがわかった。ヒトTNBC細胞およびマウスがん細胞において、PD-L1ノックアウトによりこれらの経路は全て阻害され、PD-L1を再度発現させることにより回復した。また、低分子化合物物によってPD-L1の核内移行を促進させると、DNA損傷後に誘導される炎症性サイトカイン・ケモカイン遺伝子の発現量の増加が認められた。これらの結果から、PD-L1陽性のがんに於いては、PD-L1の核内移行を促すことで微小環境をHotへ転換し、免疫チェックポイント阻害剤の有効性を向上させることができると期待される。

EXO11-3

ER陽性/HER2陰性乳癌におけるヒストンメチル化酵素SETD1Aの機能部位の同定

¹ 東京大学大学院医学系研究科 乳腺内分泌外科学、

² 千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学

林 香葉子^{1,2}、星居 孝之²、寧 萌²、福世 真樹²、
縄井バハテヤリラヒムトラ²、田辺 真彦¹、金田 篤志²

【背景】ヒストンH3リジン-4メチル化酵素であるSETD1Aは、正常乳腺と比較して乳癌において発現が高く、SETD1Aの高発現は乳癌患者の予後不良に関連する。近年SETD1Aはメチル化酵素とは独立した働きを持つことが明らかとなったが、乳癌におけるSETD1Aの特異的な役割は不明なままである。本研究は、乳癌細胞の増殖に重要となるSETD1Aの機能部位を同定することを目的とした。【方法】SETD1A依存性乳癌細胞株をTCGAおよびDepMapデータベースとSETD1Aノックダウン実験を用いて選別した。SETD1AのCRISPRノックアウトは、ドキシサイクリン誘導性Cas9発現KPL-1乳癌細胞株で行った。RNA-seqにより遺伝子発現の変化を同定した。乳癌細胞の増殖に必須なタンパク質上の機能部位を同定するために、外因性SETD1A変異体によるレスキュー実験を行った。【結果】SETD1Aは、ER陽性/HER2陰性乳癌に高発現しており、ルミナルタイプの乳癌患者の全生存期間は高発現群で不良であった。SETD1Aの欠失はルミナルタイプ乳癌患者由来の乳癌細胞株であるKPL-1においてG1期からS期の細胞周期停止を誘導し、DNA修復関連遺伝子の発現を低下させた。SETD1Aの酵素活性部位を欠失した変異体は、SETD1Aノックアウト乳癌細胞に認められる増殖の低下を回復させた。一方で、SETD1AのサイクリンK結合部位を欠失した変異体では、SETD1Aの機能を回復させなかった。この時、サイクリンK結合変異体発現細胞ではDNA損傷修復関連遺伝子の発現が低下しており、SETD1AとサイクリンKの結合が乳癌細胞の増殖を制御する遺伝子発現に必須であることが明らかとなった。最後にサイクリンK分解誘導化合物をKPL-1乳癌細胞に添加したところ、SETD1Aノックアウト細胞と同様に、G1期からS期の細胞周期停止が誘導され、DNA損傷修復関連遺伝子の発現は低下した。【考察】ER陽性/HER2陰性乳癌において、SETD1AのサイクリンK結合部位は癌細胞の増殖に必須である。したがって、SETD1A-サイクリンK経路は乳癌の治療標的となることが可能性を秘めている。今後、他の乳癌サブタイプでの検証やin vivoでの検証など、さらなる研究を進める必要がある。

EXO11-2

リードスルー薬のBRCA1ナンセンス変異癌細胞に対する腫瘍抑制効果の検証～リードスルー療法の開発に向けて～

¹ 順天堂大学医学部附属順天堂医院 乳腺腫瘍学、

² 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所 放射線影響予防研究部、

³ 順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床遺伝学

野崎 由夏^{1,2}、今岡 達彦²、飯塚 大輔²、森岡 孝満²、新井 正美³、
九畠 五郎¹

【背景】

遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (HBOC) は、乳癌症例の約4%を占め、BRCA1病的バリエーション全体の約40%がナンセンス変異症例である。BRCA1/2病的バリエーション保持患者に対しては、リスク低減を目的とした乳房全切除術および卵管卵巣摘出術が選択肢となっているが、非侵襲的な予防法は確立していない。我々はこれまで家族性大腸腺腫症のApc^{Min/+}モデルマウスにおいてリードスルー薬剤であるアジスロマイシンを用いてナンセンス変異で生じる未成熟終止コドンを読み過ごすことによって完全長の遺伝子産物を発現させ、腫瘍抑制効果がみられることを報告した。しかし、HBOCに対する知見は乏しい。

【目的】

新たなHBOCの治療および癌発症リスク低減の開発を目指し、リードスルー薬の抗腫瘍効果を検証する。

【方法】

リードスルー薬として前述のアジスロマイシン (0.50, 5.00, 50.00μg/ml) と、欧州で筋ジストロフィー症や嚢胞性線維症に対して一部認可されているアタルレン (0.28, 7.11, 28.42, 71.06μg/ml) を使用した。BRCA1にナンセンス変異を有する乳癌細胞株HCC1395 (c.5251C>T, p.R1751X) と卵巣癌細胞株SNU-251 (c.5445G>A, p.W1815X) に対してリードスルー薬を投与し経時的に細胞数の変化を記録した。Western BlottingでBRCA1タンパク質発現を評価した。

【結果】

HCC1395細胞に対してアジスロマイシンを投与した実験では、50μg/ml群でその他の群と比較して7または11日目まで有意に細胞数の減少を認めた (p<0.01)。同様にHCC1395細胞に対してアタルレンを投与した実験では71.06μg/ml群でその他の群と比較して7または11日目まで有意に細胞数の減少を認めた (p<0.01)。いずれもトリパンブルーで染色される死細胞数を確認したところ明らかな有意差は認めなかった。

【考察】

リードスルー薬の投与が細胞周期の制御に関連がある可能性が示唆された。本結果がBRCA1のリードスルー活性によるものか薬剤の副作用等によるものかを明らかにするために現在Western BlottingでBRCA1タンパク質発現を検討中であり、結果とともに文献的考察を加えて報告する。

EXO11-4

新規乳がん治療標的としてのオフファンGPCRの検討

¹ 国立がん研究センター研究所がんRNA研究分野、

² 杏林大学医学部肉眼解剖学教室、

³ 東京大学医学部人体病理学・病理診断学分野、

⁴ 国立がん研究センター中央病院病理診断科、

⁵ 国立がん研究センター研究所分子病理分野

栗川美智子¹、大石 篤郎^{1,2}、武藤 朋也¹、網代 将彦¹、高崎 哲郎¹、
工藤 麗¹、前之園良一¹、河知あすか¹、松井 啓隆¹、山内 浩文¹、
吉田 滯奈¹、西野 貴大¹、和泉 拓野¹、長瀬 美樹¹、箱崎 眞結³、
中山 敦仁³、吉田 正行⁴、牛久 哲男³、谷田部 恭⁵、吉見 昭秀¹

目的:乳がん治療は著しい進歩を遂げているが、転移再発乳がんの予後は不良であり、新規治療法の開発が望まれる。Gタンパク共役受容体 (GPCR) は、多様な生理機能や疾患の進行に関わることから治療標的として注目されているが、乳がん治療薬としては応用されていない。本研究では、乳がんにおける新たな治療標的になるGPCRの探索を行い、治療選択の拡大を目指す。

方法: MCF7細胞株を用いたCRISPR screeningとDepMapデータの統合解析により、乳がん生存に関与するGPCRの探索を行った。標的GPCRの発現抑制による細胞増殖、アポトーシス、細胞周期、遺伝子発現およびシグナル伝達経路の変化を、フローサイトメトリーやRNA-seq、ウェスタンブロッティングで解析した。さらに、腫瘍微小環境での免疫細胞の分布を患者、マウスモデルを用いた免疫染色、フローサイトメトリーによって検証した。ヒト乳がん組織マイクロアレイ (TMA) を用いて、標的GPCRと臨床病理学的因子の相関を評価した。

結果: CRISPR screeningとDepMapデータの統合解析により、オフファン受容体であるGPCR-Aを標的として絞り込んだ。GPCR-Aを発現抑制すると、MCF7の細胞周期にG1期停滞が生じ、増殖能が低下し、アポトーシスが誘導された。GPCR-Aを発現抑制すると細胞周期に関わるE2F関連遺伝子群の発現が低下し、蛋白質レベルでもRbのリン酸化低下、CyclinD1、CyclinE2の発現低下がみられた。さらにCyclin/CDK複合体の形成を促進するAKTやERKのリン酸化も低下した。GPCR-Aの下流経路に位置するcAMP経路に対する逆作動薬を用いても、細胞の生存は抑制されず、一方、β-arrestin1/2の発現を抑制するとERKのリン酸化レベルが低下した。また、GPCR-Aを抑制すると免疫関連遺伝子の発現が変動することから、腫瘍免疫における機能について検討した。患者腫瘍組織とマウスモデルの両方で、GPCR-A高発現腫瘍内では、PD-1陽性の疲弊性CD8陽性T細胞 (CTL) の割合が高かった。TMAの解析の結果、GPCR-A高発現群はKi67の発現が高い傾向にあった。

【結論】乳がん細胞では、GPCR-Aの発現を抑制するとβ-arrestin経路を介してERK/Rb/E2F経路を不活化し細胞周期のG1期停止を促し、細胞の生存と増殖を抑制することが示唆された。さらに、GPCR-Aの発現は腫瘍免疫微小環境におけるCTLの浸潤や疲弊と関連し、臨床病理学的な予後不良因子と関連していた。以上より、GPCR-Aは乳がんの新規治療標的として有望である。

EXO11-5

循環腫瘍クロマチンの臨床的有用性:乳がんにおけるアベマシクリブの抗腫瘍メカニズムの解明

¹千葉大学 医学部 臓器制御外科、²ノースダコタ大学、³日本イーライリリー社

高田 護¹、Sakuntha Gunarathna²、Regina Nguyen²、于 穆涵¹、山田 英幸¹、長嶋 健¹、藤本 浩司¹、榊原 淳太¹、山本 寛人¹、飯田真由美³、川口 耕³、高久 誉久³、大塚 将之¹

背景

循環腫瘍クロマチン(cfChrと命名)は、がん研究における新たな領域を切り開き、遺伝子調節や腫瘍生物学に関する新しい知見を提供するものである。循環腫瘍DNA(ctDNA)とは異なり、cfChrはクロマチン構造に注目しており、腫瘍応答に関連する調節的变化を検出することが可能である。本研究では、cfChrの断片化パターンを解析することで、ER陽性・HER2陰性の転移性乳がん患者におけるアベマシクリブの抗腫瘍作用を解明することを目的とした。

方法

本研究では、千葉大学病院でアベマシクリブ治療を受けたER陽性・HER2陰性の転移性乳がん患者72名を対象とした。治療前後に採取した血清サンプルを用い、全ゲノムシーケンシング(WGS)およびdifferential enrichment解析を実施した。cfChrをオープンクロマチン領域(OCR)やエンハンサー、プロモーターなどの主要な調節領域にマッピングし、腫瘍細胞およびT細胞内の転写活性領域を明らかにし、薬剤によるクロマチン変化を解析した。

結果

アベマシクリブ治療後、cfChr濃度が50%減少することを確認した。また、cfChr解析により、アベマシクリブが直接調節する経路におけるクロマチン濃縮の変化が検出された。特に、ヒト臨床サンプルではこれまで確認されていなかったNotchシグナル経路における独自の变化が観察された。この結果は、cfChrが臨床上重要なバイオロジーの変化を詳細に把握する手段として有望であり、従来のctDNA解析に比べ大きな進歩をもたらす可能性を示唆している。

結論

本研究は、患者サンプルにおけるcfChrの変化が治療により変化するバイオロジーの変化(アベマシクリブの抗腫瘍効果)を捉えた初めての研究である。この効果はこれまでin vitro研究でのみ確認されていたものである。本研究は、腫瘍クロマチン環境に対する薬剤の作用を直接観察する手法としてcfChrの有用性を示しており、治療メカニズムの理解に貢献する可能性がある。これらの知見は、既存の治療法の最適化や転移性乳がんの管理におけるより効果的な戦略の開発に繋がると考えられる。

EXO11-7

センチネルリンパ節と血漿における乳癌原発巣由来の遺伝子変異の意義

大阪大学大学院医学系研究科 乳腺・内分泌外科学

金 敬徳、増永 奈苗、阿部かおり、三嶋千恵子、吉波 哲大、塚部 昌美、草田 義昭、三宅 智博、多根井智紀、下田 雅史、島津 研三

【背景・目的】当科では、one-step nucleic acid amplification (OSNA)法で生じるセンチネルリンパ節(sentinel lymph node: SLN)の可溶液の残存検体を冷凍保管しており、circulating tumor DNAの検出に用いる手法を応用して、その遺伝子変異に関する研究を行ってきた。以前に、SLNには様々な長さの変異DNAが含まれるが、SLN転移陽性例では乳癌原発巣由来の長い変異DNAが存在し、転移陰性例では原発巣のアポトーシス由来の短い変異DNAのみが存在することを報告した。本研究では、SLN可溶液中の原発巣由来の遺伝子変異が腋窩リンパ節転移と関連しているのかをDNAの長さも含めて検証した。また、血漿中の遺伝子変異との関連も解析した。

【対象・方法】2015/12～2019/3に当院でOSNA法によるセンチネルリンパ節生検を実施した原発性乳癌104例を対象とした。解析対象の遺伝子変異はPIK3CAのhot spot (E542K、E545K、H1047R)とし、原発巣は次世代シーケンサー、原発巣手術時のSLN可溶液・血漿はdroplet digital PCRで解析した。また、SLN可溶液中に認めたPIK3CA変異DNAが転移能を有するかどうかを明らかにするために、long DNA (≥500bp)とshort DNA (<500bp)に分けて断片長の解析を行った。【結果】原発巣33例(31.7%)でPIK3CAの変異を認め、そのうち32例(96.9%)でSLN可溶液中にもPIK3CAの変異を認めた。SLN転移陽性例では全例(8/8例)でSLN可溶液中に変異を認めたが、転移陰性例においても24/25例(96.0%)で変異を認めた。SLN転移陰性だがSLN可溶液にPIK3CAの変異を認めた10例(15可溶液)において、short DNAを除去後もPIK3CAの変異が検出、つまりlong DNAを含んでいたのは7例(10可溶液)であった。PIK3CAの変異を認めたlong DNAにおけるallele frequencyは、SLN転移陽性例で有意に高かった($p < 0.05$)。また、原発巣手術時の血漿中にPIK3CAの変異は2/33例(6.0%)で認めた。この2例はともに腋窩リンパ節転移陰性だが、腋窩リンパ節可溶液中にもPIK3CAの変異を認めた。現在2例とも無再発生存中である。

【結語】原発巣由来の遺伝子変異は高頻度に腋窩リンパ節に流入するが、必ずしも腋窩リンパ節転移を形成しない可能性が示唆された。また、腋窩リンパ節可溶液と血漿中にPIK3CAの変異を認めた症例は、微小残存病変を検出している可能性があり、今後もフォローアップしていく。

EXO11-6

Validation of microRNA expression on FFPE tissue for exploring the biomarker of brain recurrence

¹東京医科大学 乳腺科学分野、²東京医科大学 分子細胞治療研究部門、

³東京医科大学 八王子医療センター 乳腺科、⁴横浜市立大学附属病院、

⁵横浜市立大学附属市民総合医療センター、⁶横浜労災病院、

⁷順天堂大学医学部附属順天堂医院

小山 陽一¹、六車 雅子¹、木暮 暁子²、海瀬 博史¹、山田 公人³、山田 顕光⁴、成井 一隆⁵、山本 晋也⁶、堀本 義哉^{1,7}、落谷 孝広²、石川 孝¹

Background/Aim:

Early detection of breast cancer brain metastasis (BCBM) is expected to maintain the general condition and prolong overall survival. In the present study, we aimed to examine the expression of 15 microRNAs which is related to BCBM on formalin fixed paraffin embedded tissue (FFPE) and identify the usefulness as an early-detection biomarker of breast cancer brain recurrence (BCBR).

Materials and Methods:

A total of 38 primary early breast cancer patients who experienced first recurrence as metastasis to a single distant organ (brain/lungs/liver/bones =11/12/9/6 patients) during January 2007 to December 2021 at 5 institutions in Japan were included and classified into 4 cohorts. We evaluated the expression of 15 microRNAs on untreated-breast cancerous FFPE specimens by Quantitative Polymerase Chain Reaction.

Results:

Among 15 microRNAs, only hsa-miR-155-5p showed significant BCBR specific overexpression on untreated primary breast tissue ($p < 0.001$). And two microRNAs, hsa-miR-150-5p and hsa-miR-20b-5p had significant moderate ($p = 0.587$) and weak ($p = 0.350$) positive-correlation with hsa-miR-155-5p. The combination of these three microRNAs significantly predicted BCBR ($AUC = 0.662$). The expression of hsa-miR-155-5p was significantly higher in primary breast tissue than brain tissue ($p < 0.001$). With the median follow-up period of 74.7 months, hsa-miR-155-5p could not show the significant correlation with distant metastasis free survival ($p = 0.262$).

Conclusion:

Hsa-miR-155-5p on untreated primary breast tissue, and its combination with hsa-miR-150-5p and 20b-5p may have the usefulness as a biomarker for early detection of BCBR. Prospective exploratory analysis is warranted to elucidate this issue.

EXO12-1

EMBER-3 Japanese Subpopulation: Imlunestrant and Imlunestrant+Abemaciclib in Advanced Breast Cancer

¹Department of Breast Surgery, Chiba Cancer Center, Chiba, Japan.

²Department of Breast-Thyroid-Endocrine Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan.

³Advanced Cancer Translational Research Institute, Showa Medical University, Tokyo, Japan.

⁴Department of Breast Oncology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan. ⁵Department of Breast Surgery, Shizuoka General Hospital, Shizuoka, Japan.

⁶Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan. ⁷Clinical Oncology and Pathology, Sagara Hospital, Kagoshima City, Japan.

⁸Department of Breast Oncology, Hokkaido Cancer Center, Sapporo, Japan. ⁹Department of Breast Oncology, Gunma Prefectural Cancer Center, Gunma, Japan.

¹⁰Department of Medical Oncology, Hyogo Cancer Center, Akashi, Japan.

¹¹Department of Breast Surgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan.

¹²Department of Breast and Endocrine Surgery, Osaka International Cancer Institute, Osaka, Japan. ¹³Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan.

¹⁴National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Japan

Rikiya Nakamura¹、Hiroko Bando²、Hitomi Sakai³、Junichiro Watanabe⁴、Michiko Tsuneizumi⁵、Norikazu Masuda⁶、Tetsuhiko Taira⁷、Mitsugu Yamamoto⁸、Tomomi Fujisawa⁹、Koji Matsumoto¹⁰、Mitsuya Itoh¹¹、Takahiro Nakayama¹²、Tutomu Kawaguchi¹³、Joji Mori¹³、Eriko Tokunaga¹⁴

Background: EMBER-3 (NCT04975308) is a Phase 3, randomized, open-label study of imlunestrant (imlun) monotherapy, standard-of-care (SOC) endocrine monotherapy, and imlun in combination with abemaciclib (abema) in patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). Overall data were presented at SABCS 2024; Japanese (JP) subpopulation data are reported.

Methods: Pts had ER+, HER2- ABC with recurrence or progression on/after an aromatase inhibitor, alone or with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i). Pts were randomized 1:1:1 to imlun (400 mg once daily), SOC, or imlun+abema (150 mg twice daily). Primary endpoints were investigator-assessed progression-free survival (PFS) for imlun vs SOC (pts with ESR1-mutation-detected [ESR1m]; all pts), and for imlun+abema vs imlun (all concurrently randomized pts). Safety was assessed. Results are descriptive; the analysis was not powered for statistical confirmatory testing.

Results: JP pts (N=79 [9% of overall EMBER-3 population]; imlun, n=31; SOC, n=24; imlun+abema, n=24) had a median age of 66.0 years, 21 pts had ESR1m, and 17 pts had prior CDK4/6i treatment. For imlun vs SOC, median PFS (mPFS) was 11.1 vs 7.0 months (hazard ratio [HR]: 0.26; 95% confidence interval [CI]: 0.05, 1.31) in pts with ESR1m, and 11.1 vs 7.6 months (HR: 1.22; 95% CI: 0.59, 2.50) in all pts. For imlun+abema vs imlun, mPFS was 11.2 vs 11.1 months (HR: 0.75; 95% CI: 0.34, 1.66). Treatment-emergent adverse events Grade ≥3 occurred in 10.0%, 12.5%, and 60.9% of pts in the imlun, SOC, and imlun+abema groups, respectively.

Conclusions: In this small sample size of JP pts previously treated for ER+, HER2- ABC with ESR1m, imlun improved PFS compared with SOC, and a modest positive trend for combination therapy vs imlun monotherapy was observed in all JP pts. Efficacy and safety outcomes were consistent with the overall EMBER-3 population. Follow-up is ongoing.

EXO12-2

Valemetostat and T-DXd for HER2-Low, Previously Treated, Unresectable or Metastatic Breast Cancer

¹National Cancer Center East, Chiba, Japan.²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, US.³MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, US.⁴Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, US.⁵Daiichi Sankyo Inc., Basking Ridge, NJ, US. ⁶Daiichi Sankyo Co. Ltd., Tokyo, Japan.⁷University of Hawaii Cancer Center, Honolulu, HI, USYoichi Naito¹, Sara M. Tolane², Senthil Damodaran³,Funda Meric-Bernstam², Shanu Modi⁴, Avani Mohapatra⁵, Yuka Iko⁶,Siwen He⁵, Keiko Nakajima⁵, Naoto T. Ueno⁷**Background:**

Overall, ~60% of breast cancer (BC) cases are HER2-low, which is associated with poor outcomes. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) is a HER2-targeted antibody-drug conjugate (ADC) approved for patients (pts) with HER2-low BC previously treated with chemotherapy in the metastatic setting or with recurrence ≤6 mo after adjuvant chemotherapy. In the DESTINY-Breast04 trial, T-DXd significantly prolonged progression-free survival (PFS) (10.1 vs. 5.4 mo) compared with chemotherapy (HR 0.51; P<0.0001).

Valemetostat (Vale) is a selective, dual EZH2/1 inhibitor approved in Japan for patients with relapsed/refractory (R/R) peripheral T-cell lymphoma and R/R adult T-cell leukemia/lymphoma. EZH2 regulates gene expression, including SLFN11. In response to DNA damage, SLFN11 binds to chromatin, blocking replication, and inducing apoptosis. Inhibition of EZH2 with Vale may upregulate SLFN11 and sensitize tumor cells to DNA-damaging agents, e.g., ADCs.

Study Design:

This phase 1b global Master Protocol study (NCT06244485) explores Vale + T-DXd in HER2-low (IHC1+ or IHC2+/ISH-), unresectable/metastatic BC with ≤2 prior lines of chemotherapy. In the US and Japan, ~70 pts will be enrolled per sub-protocol; pts with hormone receptor+ disease must have progressed on, or would no longer benefit from, endocrine therapy.

There will be a dose-escalation (Part 1; ~30 pts) and dose-expansion (Part 2; ~40 pts). Part 1: pts will receive Vale 50–200 mg orally QD (continuous) and fixed-dose T-DXd 5.4 mg/kg IV Q3W until disease progression. Dose-limiting toxicities will be evaluated in cycle 1 (21 d). Part 2: pts will receive Vale + T-DXd at the expansion dose identified in Part 1. Primary study endpoints: safety and tolerability in Part 1, and overall response rate (ORR), safety, and tolerability in Part 2. Secondary endpoints: ORR (Part 1), pharmacokinetics, PFS, duration of response, and overall survival. The HER2 expression and clinical response relationship will also be explored.

EXO12-4

HER2-low and HER2-ultralow status determination in HR+ metastatic breast cancer: DESTINY-Breast06

¹癌研 先端医療研究部, ²Division of Research, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia, ³Department of Pathology, ZUS Hospital, Antwerp, Belgium, ⁴Division of Hematology/Oncology, University of California, Los Angeles, ⁵Integrative Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA, US, ⁶European Institute of Oncology, IEO, IRCCS, Milan, Italy, ⁷Department of Oncology and Hematology, University of Milan, Milan, Italy, ⁸Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China, ⁹Department of Medical Oncology, National Cancer Center Singapore, Singapore, ¹⁰Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China, ¹¹Department of Medical Oncology, National Cancer Center, Tokyo, Japan, ¹²Department of Medical Oncology, Institut Curie and Université Paris Cité, Paris, France, ¹³Department of General Medical Oncology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium, ¹⁴Department of Oncology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, ¹⁵Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy, ¹⁶Pathology Unit, IFO-IRCCS, Carcinoma Research Institute, Carcinoma, Italy, ¹⁷Center Jean Perrin, University Clermont Auvergne, INSERM U1240 (Molecular Imaging & Therapeutic Strategies (MIST)), Clermont-Ferrand, France, ¹⁸Pathology Department, Central Laboratory, Ludwig Cancer Research, Geneva, Switzerland, ¹⁹Clinical Development, Late Stage Development, Oncology R&D, AstraZeneca, Wexham, United Kingdom, ²⁰Department of Pathology and Laboratory Medicine, IEO, European Institute of Oncology, IRCCS, Milan, Italy.

鶴谷 純司¹, Roberto Salgado^{2,3}, Aditya Bardia⁴, Giuseppe Curigliano^{5,6}, Xichun Hu^{7,8}, Rebecca Dent⁹, Jean-Yves Pierga¹⁰, Hans Wildiers¹¹, Giuseppina Ricciardi¹², Caterina Marchiò^{13,14}, Frédérique Penault-Llorca¹⁵, Catherine Bor-Angelier¹⁶, Aleksandra Andrzejuk-Ćwik¹⁷, Annie Darilay¹⁸, Tsuyoshi Matsuo¹⁹, Rana Shami¹⁹, Frances Jones¹⁹, Giuseppe Viale²⁰

Background: In DESTINY-Breast06, patients (pts) with a history of HER2-negative status by local test were screened; pts with HER2-low (immunohistochemistry [IHC] 1+, 2+/in situ hybridization [ISH] -) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) metastatic breast cancer (mBC) by central test were randomized to T-DXd or treatment of physician's choice (TPC). T-DXd demonstrated a statistically significant improvement in PFS vs TPC in pts with HR+, HER2-low mBC who received ≥1L of endocrine therapy and no chemotherapy for mBC; outcomes were consistent for HER2-ultralow. Clinical validation of local and central HER2 scoring was performed.

Methods: HER2 scores were centrally determined using the VENTANA anti-HER2/neu (4B5) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Roche) assay, and an on-market HER2 ISH assay, as applicable, per manufacturer's instructions. Samples from pts with metastatic disease were tested. Concordance between local and central HER2 scores was assessed by overall percent agreement (OPA), and subgroup analyses of PFS were performed by sample characteristics.

Results: Valid central and local HER2 test results were available for 1629 pts; central tests found 12% IHC 0 (absent membrane staining), 21% HER2-ultralow, and 67% HER2-low. OPA was 78% for HER2-low. Of 349 pts scored as HER2 IHC 0 locally, 85 (24%) were centrally determined as HER2-low and 140 (40%) as HER2-ultralow. A PFS benefit with T-DXd was consistently observed across subgroups.

Conclusion: Pts with HR+ mBC determined as HER2-low/-ultralow using the VENTANA HER2 assay derived clinical benefit from T-DXd, irrespective of sample type used to determine HER2 status. Of note, 64% of pts with a local HER2 IHC 0 score were classed as HER2-low/-ultralow by central test. It may be advisable for pts with HR+ HER2 IHC 0 mBC to be reassessed to determine T-DXd eligibility. As the HER2-ultralow cutoff is not part of standard clinical practice, increased awareness of low HER2 expression levels is desirable.

EXO12-3

Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy in Early-Stage TNBC: KEYNOTE-522 Japan Subgroup Analysis

¹The Cancer Institute Hospital of JFRC, Tokyo, Japan. ²Department of Breast Surgery, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan.³Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan.⁴Department of Breast and Endocrine Surgery, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan.⁵Department of Breast Care, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Kawagoe, Japan. ⁶Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan.⁷Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo. ⁸Toranomon Hospital, Tokyo, Japan. ⁹Division of Breast Surgery, Chiba Cancer Center, Chiba, Japan.¹⁰Department of Surgery, Division of Breast and Endocrine Surgery, School of Medicine, Hyogo Medical University, Nishinomiya City, Hyogo, Japan.¹¹NHO Hokkaido Cancer Centre, Sapporo, Japan.¹²Department of Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan. ¹³MSD K.K., Tokyo, Japan.¹⁴Centre for Experimental Cancer Medicine, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London, UK. ¹⁵Nagoya City University, Nagoya, Japan

Toshimi Takano^{1,8}, Masato Takahashi², Hirofumi Mukai³, Koichiro Tsugawa⁴, Kenichi Inoue⁵, Mitsuya Itoh⁶, Junichiro Watanabe⁷, Yuko Tanabe⁸, Naohito Yamamoto⁹, Yasuo Miyoshi¹⁰, Kenichi Watanabe¹¹, Toru Mukohara¹², Toshifumi Hoki¹³, Yibin Kong¹³, Masashi Shimura¹³, Peter Schmid¹⁴, Hiroji Iwata¹⁵

Background: The phase 3 KEYNOTE-522 study (NCT03036488) showed statistically significant and clinically meaningful improvements in pCR, EFS and OS with the addition of pembrolizumab (pembro) to chemotherapy (chemo) in patients (pts) with high-risk, early-stage TNBC. We present EFS and OS results from interim analysis 7 for pts enrolled in Japan.

Methods: Pts with previously untreated TNBC (stage T1c N1-2 or T2-4 N0-2 per AJCC) were randomized 2:1 to receive neoadjuvant pembro 200 mg Q3W + chemo (4 cycles of paclitaxel + carboplatin then 4 cycles of doxorubicin or epirubicin + cyclophosphamide) or placebo (pbo) + chemo. After surgery, pts received pembro 200 mg Q3W or pbo for up to 9 cycles. HRs for EFS and OS (95% CIs) were based on the unstratified Cox proportional hazards model with treatment as a covariate. This subgroup analysis was conducted on the Japan population. Safety was assessed in all treated pts in Japan.

Results: 76 pts were enrolled in Japan (pembro + chemo, N=45; pbo + chemo, N=31). At data cutoff (March 22, 2024), median follow up was 76.3 (range, 66.0–81.8) mo. Median EFS and OS were not reached in both treatment arms. HR for EFS was 0.54 (95% CI, 0.20–1.50). EFS at 5 y was 84.4% (95% CI, 70.1–92.3) with pembro + chemo vs 73.2% (95% CI, 53.4–85.6) with pbo + chemo. HR for OS was 0.82 (95% CI, 0.22–3.04). OS at 5 y was 88.9% (95% CI, 75.3–95.2) with pembro + chemo vs 86.5% (95% CI, 67.9–94.7) with pbo + chemo. Grade 3/4 treatment-related AEs occurred in 82.2% of pts treated with pembro + chemo and 76.7% treated with pbo + chemo; frequency is consistent with overall population. There were no grade 5 AEs.

Conclusions: The magnitude of EFS and OS benefit favoring pembro + chemo among pts enrolled in Japan was consistent with that seen in the overall population. Similarly, the safety profile of pembro + chemo was consistent with that in the overall population. These data support the use of pembro + chemo in Japanese pts with high-risk, early-stage TNBC.

EXO12-5

エリブリンメシル酸塩を用いたTriple negative乳癌術前化学療法 の長期成績 (JBCRG-22F試験)

¹京都大学大学院医学研究科 乳癌外科, ²筑波大学附属病院, ³神奈川県立がんセンター、⁴広島大学病院, ⁵国立病院機構大阪医療センター、⁶国立病院機構北海道がんセンター、⁷埼玉県立がんセンター、⁸広島市立広島市民病院、⁹がん・感染症センター都立駒込病院、¹⁰神戸市立医療センター中央市民病院、¹¹杏林大学医学部付属病院、¹²千葉県がんセンター、¹³埼玉医科大学国際医療センター、¹⁴虎の門病院、¹⁵福島県立医科大学、¹⁶京都大学医学部附属病院 病理診断学、¹⁷京都大学大学院医学研究科 医学統計生物情報学

増田 慎三¹、坂東 裕子²、山中 隆司³、重松 英朗⁴、八十島宏行⁵、高橋 将人⁶、永井 成樹⁷、伊藤 矢失⁸、有賀 智之⁹、常盤麻里子¹⁰、井本 滋¹¹、中村 力也¹²、石黒 洋¹³、川端 英孝¹⁴、佐佐 重衡¹⁵、羽賀 博典¹⁶、森田 智視¹⁷、戸井 雅和⁹

Triple negative乳癌 (TNBC) 術前治療におけるEribulin (E) ベースの治療法を検討したJBCRG-22試験で、CpCRypN0率 (CpCR: Comprehensive pathological clinical response, DCIS遺残を許容) は、18.5～45.5%であるが、末梢神経障害は22～32%とpaclitaxel (wP) よりも発生頻度が低いことを示した (Breast Cancer Res Treat. 2021, PMID: 33763789)。今回、5年長期follow-upの結果を報告する。対象は、cT1c-T3 (<=7cm)、cN0-N1、M0のTNBCであり、術前治療は、65歳未満で Homologous Recombination Deficiency (HRD)陽性もしくはBRCA病的パリアントあり、つまりHR-deficient (HRD) の場合、carboplatin (Cb) を併用し、wP+E群にランダム化 (A1, A2)。一方、65歳以上もしくは65歳未満でHR-proficient (HRp) の場合は、Eribulinベースの併用治療 (B1, B2) にランダム化した。B1, B2群は術前治療反応性に応じAnthracycline (A) 系レジメ (AC or EC) を追加した。【結果】2017.2 - 2019.1に99例を登録。観察期間の中央値は5.6年。各治療群のCpCRypN0率、A系/Taxan使用状況、5年EFS/IDFS/DDFS/OSを

表に示す。Eribulinベースの治療群 (A2+B1+B2) で、CpCRypN0例 (n=20) の予後は、5年IDFS/OSの順に、95%/100%、non-pCR例 (n=56) では71.4%/80.2%であり、pCR群で有意に予後良好であった (p<0.05)。術前治療開始前のリンパ球数、NLR比と治療効果に関する探索的解析では、術前治療のpCR率には影響せず、DDFS/OSにおいてリンパ球数1500/mm³以上、NLR<3の症例群で長期予後良好な傾向が確認できた。【結論】TNBC術前Eribulin含有レジメンによりCpCRypN0を得た場合、予後は良好である。また、HR-deficient群では5年DDFS/OSについて、90%期待できる。

治療群	A1	A2	B1	B2
N	22	22	27	27
治療レジメ	(wP+Cb)+E (wP+Cb)+E (wP+Cb)+E	(wP+Cb)+E (wP+Cb)+E (wP+Cb)+E	(E+CA) × 6 (E+CA) × 6 (E+CA) × 6	(E+CA) × 6 (E+CA) × 6 (E+CA) × 6
CR (+), n (%)	8 (34.8)	8 (36.4)	11 (40.7)	10 (37.0)
CpCRypN0率, %	65.2	45.5	18.5	18.5
(95% CI)	(46.0, 81.4)	(27.1, 64.7)	(7.6, 35.1)	(7.6, 35.1)
末梢神経障害	22/0 (95.7%)	21/1 (100%)	19/4 (51.9%)	11/7 (66.7%)
術前/術後, n (%)	23/0 (100%)	0/1 (4.5%)	0/4 (14.8%)	0/4 (14.8%)
Taxan 使用率	85.7	81.8	70.4	66.7
5年 EFS	(95% CI)	(72.0, 100)	(67.2, 99.6)	(55.1, 89.9)
5年 IDFS	(95% CI)	(72.0, 100)	(67.2, 99.6)	(55.1, 89.9)
5年 DDFS	(95% CI)	(72.0, 100)	(67.2, 99.6)	(55.1, 89.9)
5年 OS	(95% CI)	(72.0, 100)	(67.2, 99.6)	(55.1, 89.9)
5年 OS, pCR群	(95% CI)	(72.0, 100)	(67.2, 99.6)	(55.1, 89.9)
5年 OS, non-pCR群	(95% CI)	(72.0, 100)	(67.2, 99.6)	(55.1, 89.9)

CaCR: Comprehensive pathological clinical response (DCIS 遺残を許容)
CPA: cyclophosphamide, CAPE: capecitabine

EXO12-6

日本のリアルワールドデータを用いた進行・再発乳癌に対する
オラパリブ治療の検討（JBCRG-C09）

¹名古屋市立大学 乳癌外科、²博愛会相良病院 乳癌科、³北海道大学病院 乳癌外科、⁴福島県立医科大学 腫瘍内科学講座、
⁵大阪大学大学院医学系研究科 乳癌・内分泌外科学、⁶国立国際医療研究センター病院 乳癌・腫瘍内科、
⁷横浜市立大学附属市民総合医療センター 乳癌・甲状腺外科、⁸愛知県がんセンター 乳癌科部、
⁹熊本大学大学院生命科学研究部 乳癌・内分泌外科分野、¹⁰大阪大学大学院医学系研究科 乳癌・内分泌外科学、
¹¹公益財団法人がん研究会有明病院 乳癌センター乳癌内科、¹²神奈川県立がんセンター 乳癌外科、
¹³東海大学医学部付属病院 乳癌外科、¹⁴埼玉医科大学国際医療センター 乳癌腫瘍科、¹⁵岡山大学病院 乳癌・内分泌外科、
¹⁶静岡県立総合病院 乳癌外科、¹⁷兵庫県立尼崎総合医療センター 乳癌外科、¹⁸医療法人英仁会大阪プレストクリニック 乳癌外科、
¹⁹新潟大学医学部総合病院 医療情報部、²⁰京都大学大学院医学研究科 外科学講座 乳癌外科学

川口 英俊¹、相良 安昭²、細田 充主³、佐治 重衡⁴、金 敬徳⁵、
下村 昭彦⁶、成井 一隆⁷、服部 正也⁸、山本 豊⁹、吉波 哲大¹⁰、
細永 真理¹¹、山中 隆司¹²、新倉 直樹¹³、石黒 洋¹⁴、岩谷 胤生¹⁵、
常泉 道子¹⁶、諏訪 裕文¹⁷、藤田 倫子¹⁸、赤澤 宏平¹⁹、増田 慎三²⁰

【背景・目的】オラパリブは本邦で2018年7月に承認されたBRCA遺伝子変異陽性HER2陰性の
進行・再発乳癌に対するPARP阻害剤である。しかし、実臨床での日本人に対する有効性と安全
性のデータは限られている。そこで、日本人においてリアルワールドデータで検討する目
的で、多施設共同観察研究JBCRG-C09（OPTIMAL）試験を企画した。UMIN000050600
【解析方法】主要評価項目は、オラパリブ治療ライン全体（1+2+3次治療）の共同研究機関の
研究責任者が評価した無増悪生存期間（Investigator-assessed Progression Free
Survival:iaPFS）である。OlympiAD（phase III）試験のPFS中央値7.0か月と本研究155症
例で算出される95%信頼区間より、iaPFSの中央値が5.9 -8.4 ヶ月の範囲内であれば、実臨
床下でオラパリブが適切に使用されていると判断する。副次評価項目は、オラパリブ治療全
体の生存期間（Overall survival: OS）、治療中止までの期間（Time to treatment
discontinuation: TTD）、iaPFSに影響を及ぼす臨床病理学的因子の検討とした。安全性の解
析として、Grade 3以上の貧血・悪心・嘔吐の発生割合、輸血・減量の割合などを解析する。
目標症例数は155例。オラパリブの臨床的有効性を評価するために行われた前向きLUCY試験
（phase IIIb）を参考に、治療ラインは、1次治療80/155例（51.6%）、2-3次治療75/155例
（48.4%）の登録見込みと推定した。
【登録状況】2023年4月から2024年2月の期間、32施設より165例が登録された。未投薬・未
観察症例はなく、全例を安全性解析集団とした。登録時のオラパリブ治療状況は、治療終了
後110/165例（66.7%）、治療中51/165例（30.9%）、治療前4/165例（2.4%）であった。
有効性評価の不適合率は5例該当し（HER2陽性3例、4次治療以降2例）、有効性解析集団は
160例。治療ラインの内訳は1次治療81/160例（50.6%）、2-3次治療79/160例（49.4%）で
あり、想定通りの登録状況であった。
【今後の予定】2025年3月に初回のデータカットオフを行い、主要評価項目を主とした解析を
開始する予定である。