

第23回日本乳癌学会中国四国地方会 教育セミナー

診断編

遠隔転移巣の診断の標準化

(画像診断、病理診断、パネルを含むコンパニオン診断)

徳島大学大学院 胸部・内分泌・腫瘍外科学
行重 佐和香



サマ第12-41号



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992



筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

新たな病変を認めたときに最初に考えること

1. 本当に再発か？

2. どこをいつ生検するか？

3. 何を評価するか？

原発巣と転移巣の不一致

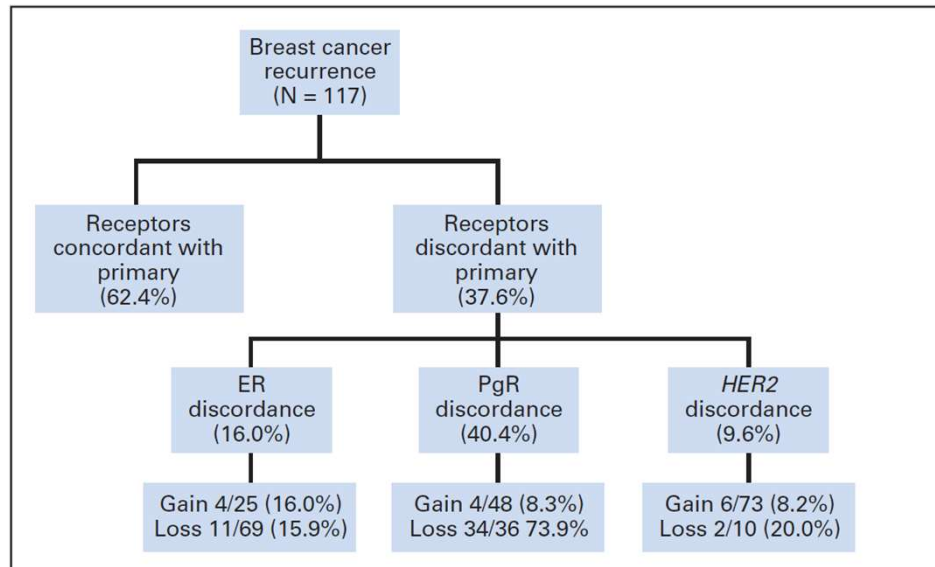


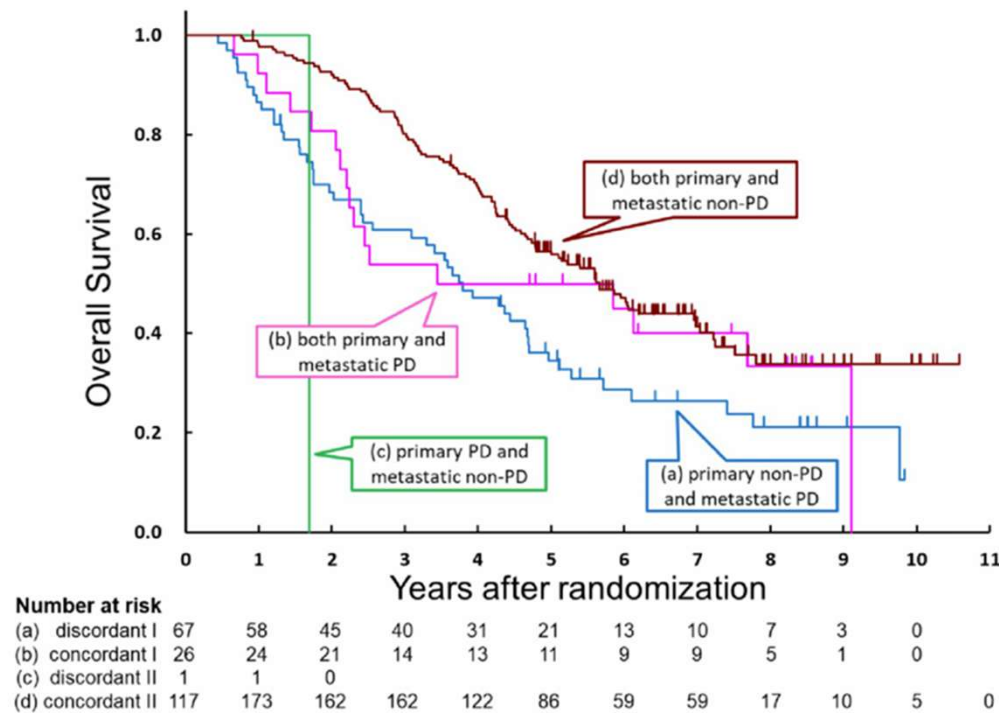
Fig 2. Changes in estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), and *HER2* between the original pathology report of the primary tumor and the metastasis.

約4割で原発巣との不一致

14%で転移巣生検によって治療方針が変更された。

転移巣ではER/PgR/HER2が変化しうる。
⇒サブタイプ変化により治療選択が変わる可能性。

原発巣と転移巣での治療反応の違い



全体で約25%に治療反応の不一致

Luminal, Triple negative, Luminal/HER2
タイプで不一致が比較的多い。
HER2タイプで不一致少ない傾向。

原発巣はnon-PDだが転移巣はPDの群では
OS不良(HR 0.556)。

Kiyo Tanaka, et al: Breast Cancer, 2026. (JCOG1017)

⇒原発巣の情報だけでなく、転移巣の評価も重要。

各ガイドラインでの転移巣生検の位置づけ

~NCCNガイドライン~

RECURRENT/STAGE IV (M1) DISEASE

CLINICAL STAGE

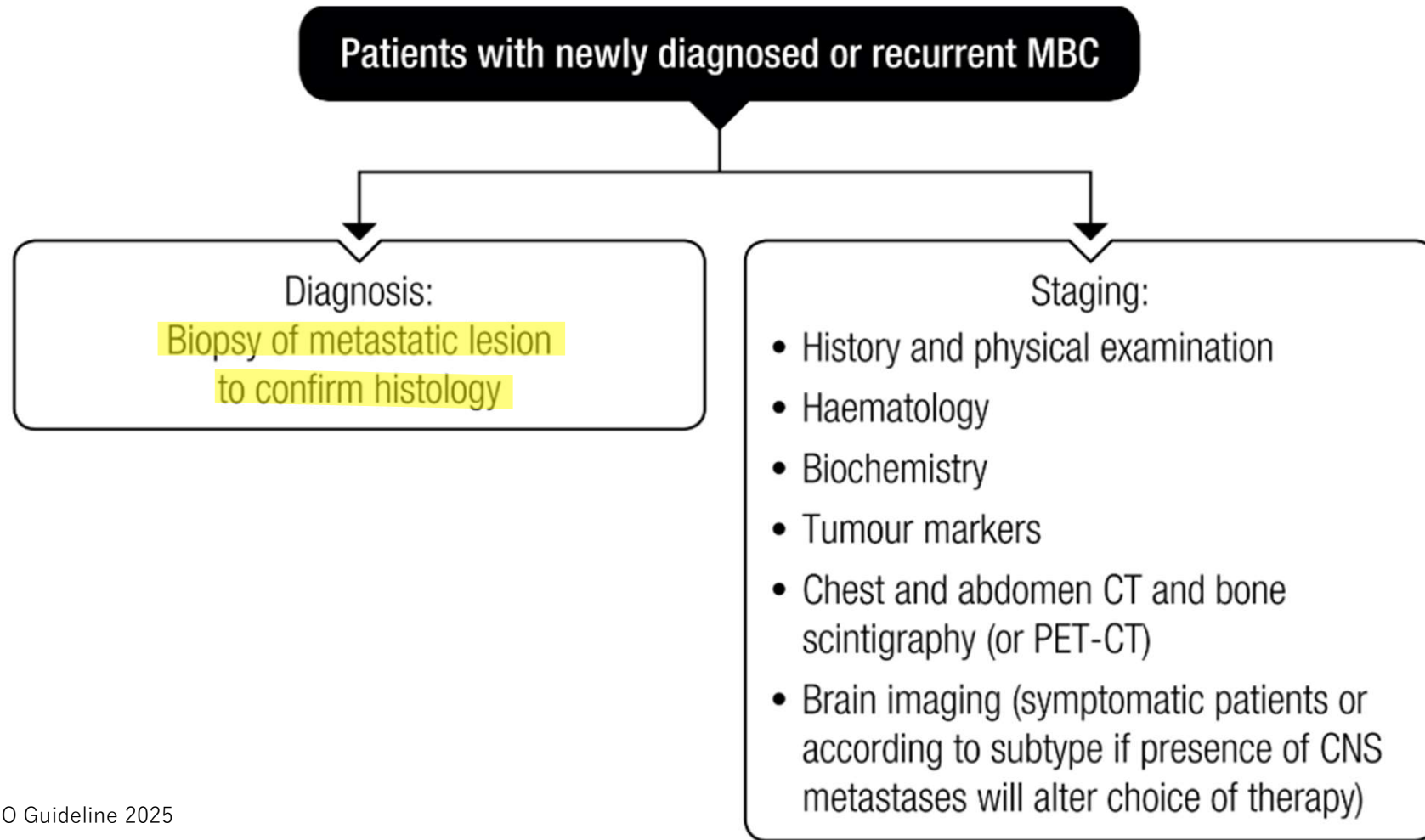
WORKUP^a

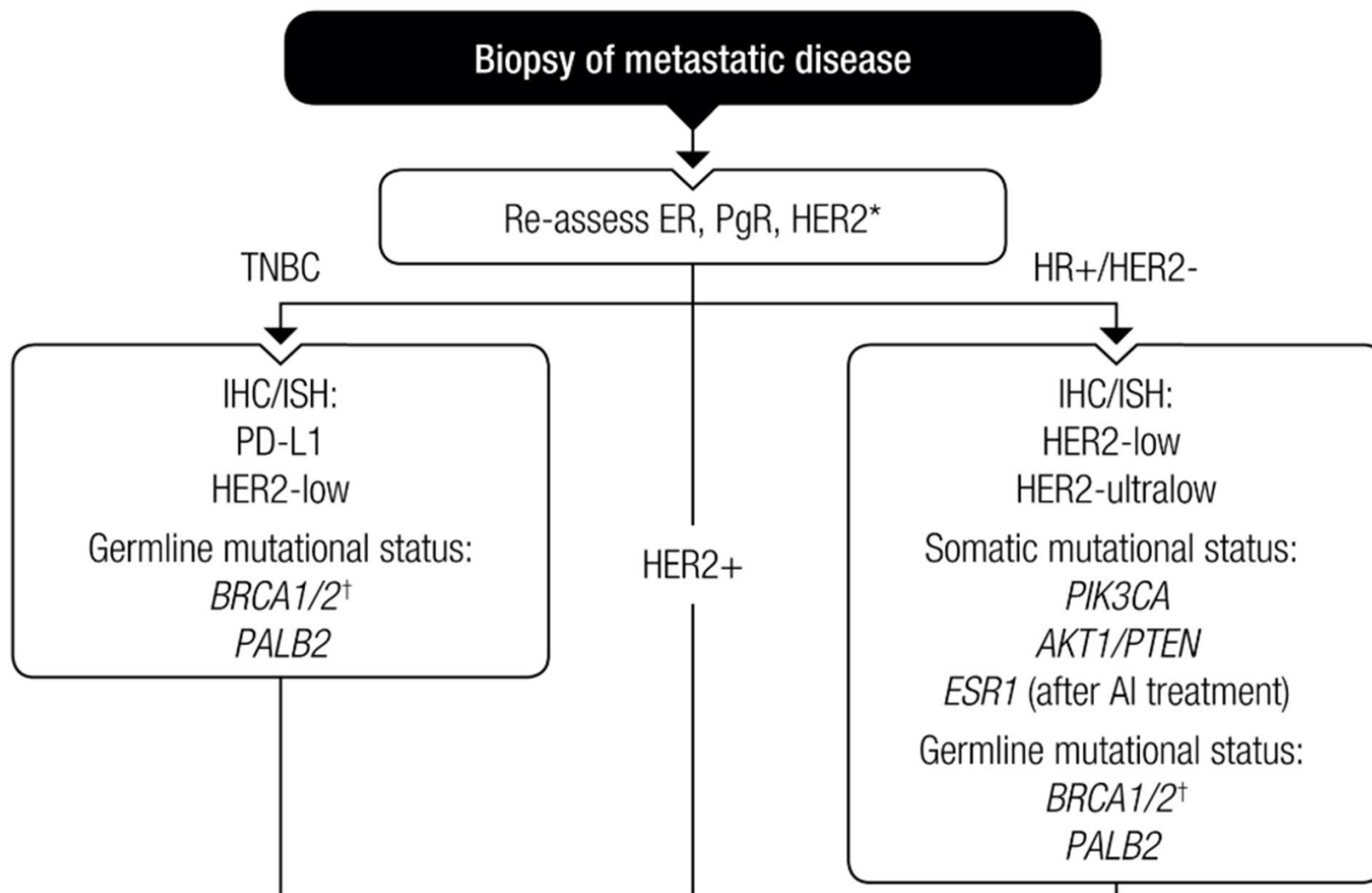
Stage IV (M1)
or
Recurrent

- History and physical exam
- Discuss goals of therapy, adopt shared decision-making, and document course of care
- CBC
- Comprehensive metabolic panel, including LFTs and alkaline phosphatase
- Imaging for systemic staging:
 - ▶ Chest diagnostic CT ± contrast
 - ▶ Abdomen ± pelvis diagnostic CT with contrast or MRI with contrast
 - ▶ Brain MRI with contrast if suspicious CNS symptoms^{fff}
 - ▶ Spine MRI with contrast if back pain or symptoms of cord compression
 - ▶ Bone scan or sodium fluoride PET/CT (category 2B)
 - ▶ Useful in certain circumstances:
 - ◊ FDG-PET/CT (consider FES-PET/CT for ER-positive disease and lobular histology)
 - ▶ X-rays of symptomatic bones and long and weight-bearing bones abnormal on bone scan
- Biomarker testing:
 - ▶ Biopsy of at least first recurrence of disease (consider re-biopsy if progression)
 - ▶ Evaluation of ER/PR and HER2 status^{e,ggg,hhh}
 - ▶ Multigene panel testing (MGPT) (somatic and germline) to identify candidates for targeted therapies,ⁱⁱⁱ see [BINV-Q 6 of 15](#)
- Genetic counseling if patient is at risk^f for hereditary breast cancer
- Assess for distress^h

各ガイドラインでの転移巣生検の位置づけ

~ESMOガイドライン~





症例1

初診時 39歳，女性

#. 右乳癌 cT2N3cM0 cStage III C
浸潤性乳管癌, ER(+), PgR(+), HER2(1+), Ki-67(11%)
Luminal type

術前化学療法：EC → ドセタキセル

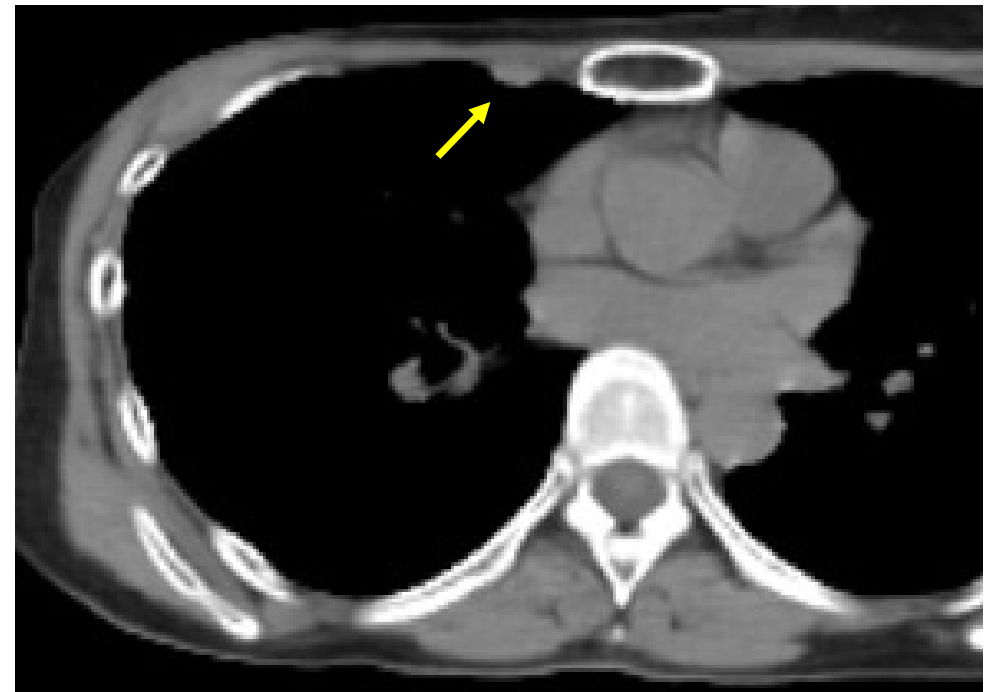
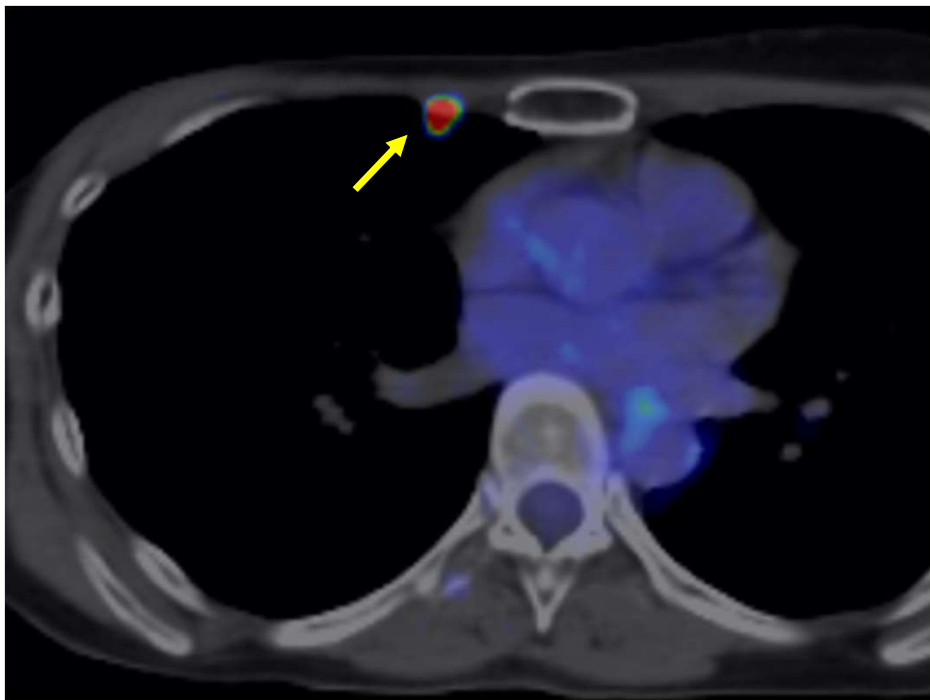
手術：右乳房全切除術＋腋窩リンパ節郭清
ypT2N2a(4/15)M0 pStage III A

術後治療：PMRT

アベマシクリブ＋タモキシフェン＋リュープロレリン

術後4年(43歳)

PET-CTで右内胸リンパ節にのみ集積亢進を認めた。



Discussion Point

どのように対応しますか？

全身麻酔下に右内胸リンパ節摘出術を施行.

病理結果

乳癌リンパ節転移

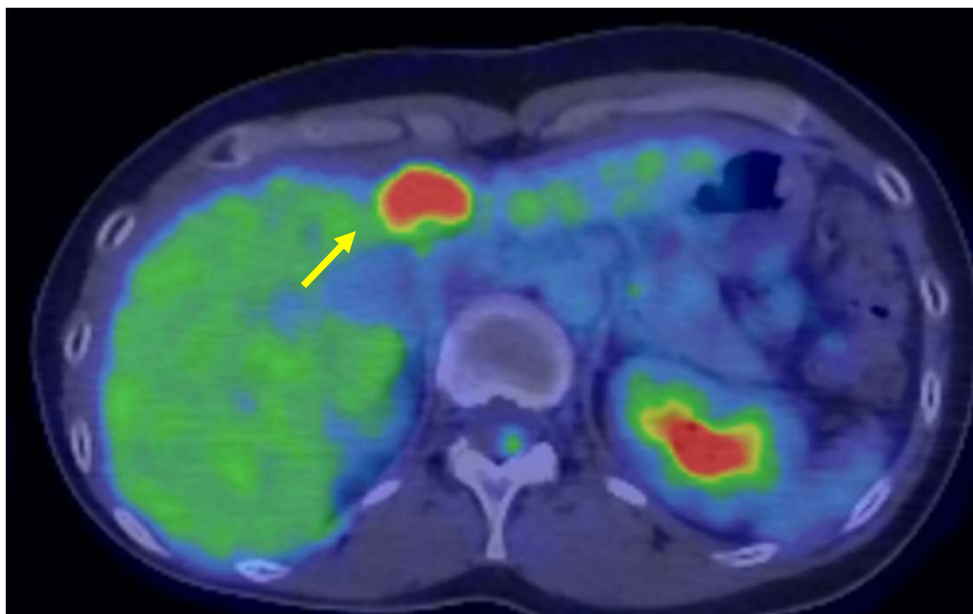
ER(90%), PgR(60%), **HER2(3+)**, Ki-67(30%)

薬物療法

- ・トラスツズマブ＋ペルツズマブ(HP)
- ・レトロゾール＋リュープロレリン

術後5年(44歳)

PET-CTで集積亢進のある肝腫瘤(単発)が出現.

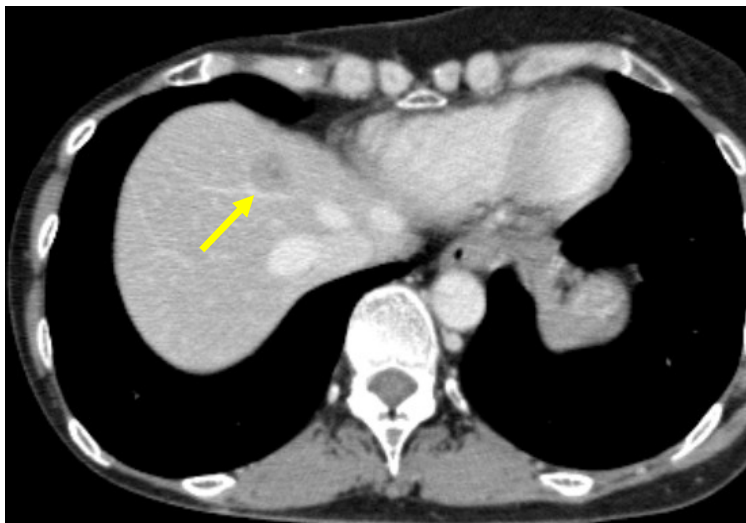


Discussion Point

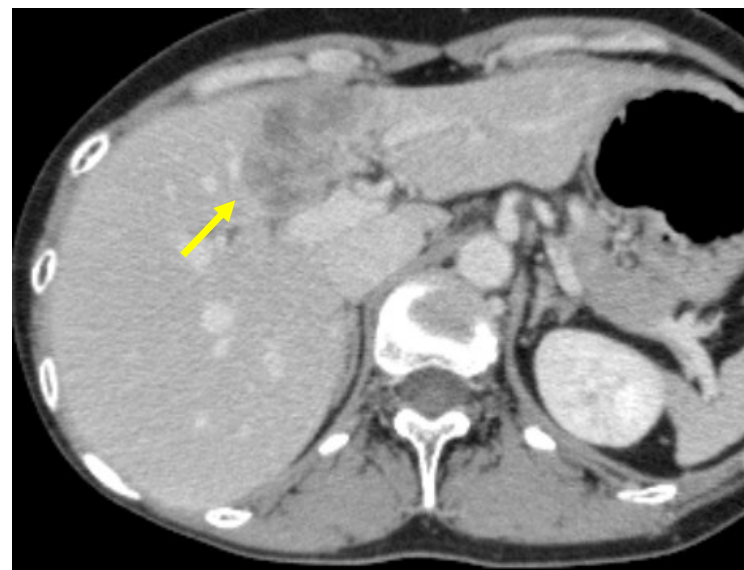
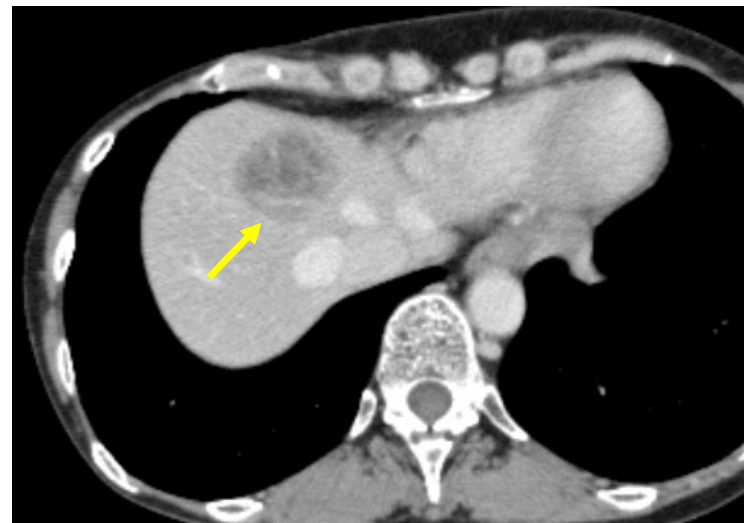
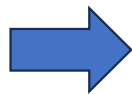
この時点で肝生検を行いますか？

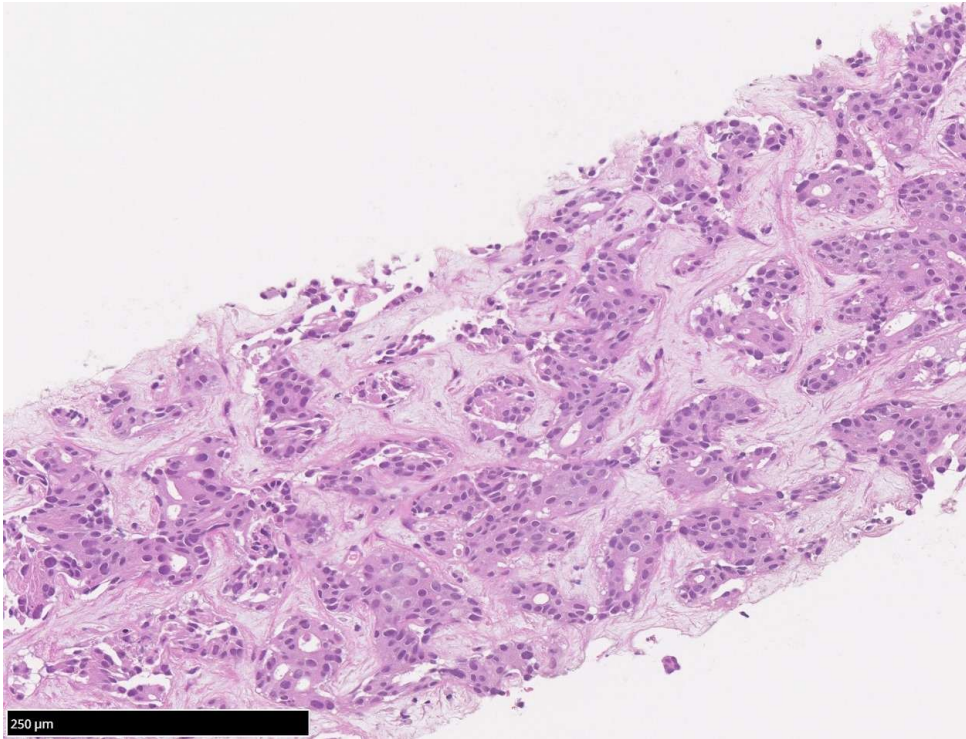
1年前の内胸リンパ節転移のサブタイプをもとに薬物治療を行った.

経過で肝転移は多発となり，次第に増大傾向…



6ヶ月後





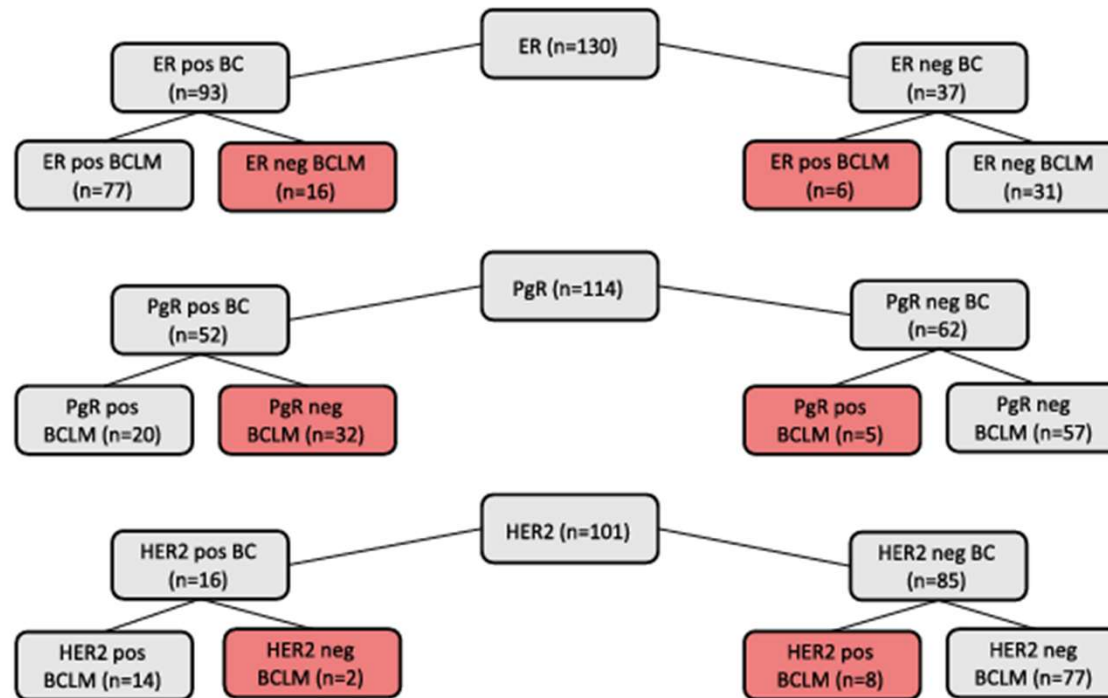
肝生検

metastatic carcinoma
ER(95%<), PgR(20%),
HER2(2+, DISH陰性), Ki-67(13%)

→HER2陰転化し, Luminal typeに

Luminal typeの薬物治療に変更.

乳癌肝転移のレセプター変化



- HER2変化率は約10%
- HER2が変化した10例中8例が陽転化

肝生検の適応

- ✓ 転移性肝癌に対する画像診断の正診率
MRI：82～98%，CT：72～97%，PET-CT：49～95%
画像診断の精度は高く，診断目的のみで積極的に肝生検を推奨する根拠はない。
- ✓ 原発巣が不明な場合や，遺伝子パネル検査などで治療方針を決定する場合には肝生検を考慮する。
- ✓ 生検による播種の問題
乳癌肝転移症例においては生検関連の播種は少ないと報告あり。

Discussion Point

パネル検査は提出しますか？

提出するならどのタイミングで？何の検体を使って？

肝転移の組織でFoundationOne CDxに提出した.

がんゲノムプロファイル検査(CGP)

検査	FoundationOne CDx	FoundationOne Liquid CDx	Guardant 360 CDx
提出検体	腫瘍組織(FFPE)	末梢血	末梢血
検出遺伝子数	324	324	74
<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>	○	○	○
<i>ESR1</i>			○
MSI-H	○	○	○
TMB評価	○	○	
<i>NTRX</i> 融合	○	○	

- ✓ 古い原発巣だけでは現在の腫瘍を反映していない可能性があり、可能なら新しい転移巣組織で提出する.
- ✓ 組織検体の方がリキッドバイオプシーより平均検出遺伝子変異数が多い. (組織 vs リキッド: 平均検出遺伝子変異数 4.56 vs 2.16)
Young Kwang Chae, et al: Mol Cancer Ther, 2017.
- ✓ リキッドバイオプシーの場合は、偽陰性に注意.
骨転移のみや小さな肺転移などではctDNAが少なく検出されないことがある.

薬剤選択のためのコンパニオン診断

HER2-low/ultralow

トラスツズマブデルクステカン

PD-L1(22C3)

ペムブロリズマブ

PD-L1(SP142)

アテゾリズマブ

PIK3CA/AKT1/PTEN

カピバセルチブ

(OncoScreen Plus CDx)

BRCA1/2

オラパリブ, タラゾパリブ

※HER2とPD-L1は組織での評価が必要

症例2

初診時 38歳，女性

#. 左乳癌 cT3N3M0 cStage III C

浸潤性乳管癌，ER(80%)，PgR(70%)，HER2(3+)，Ki-67(60%)

Luminal/HER2 type

術前治療：EC→トラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセル

手術：左乳房全切除術+腋窩リンパ節郭清

5mmの浸潤癌残存，ypT1aN0M0 pStage IA

組織学的治療効果 Grade2a

術後治療：PMRT，T-DM1，タモキシフェン+リュープロレリン

術後5年(44歳)

CTで右肺結節(単発)が出現.

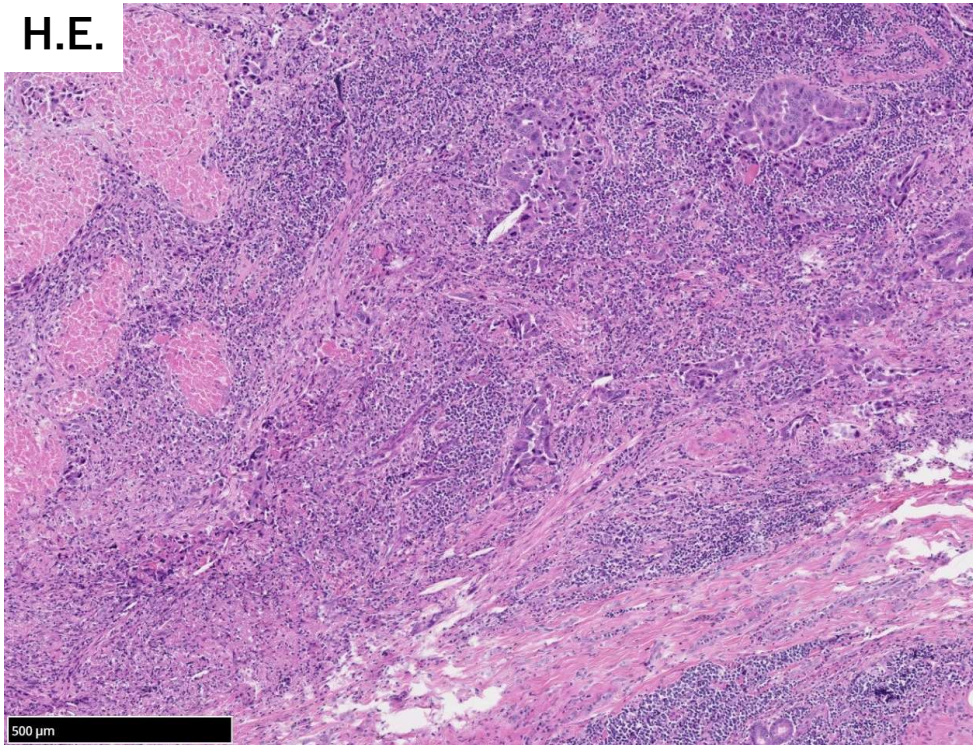


Discussion Point

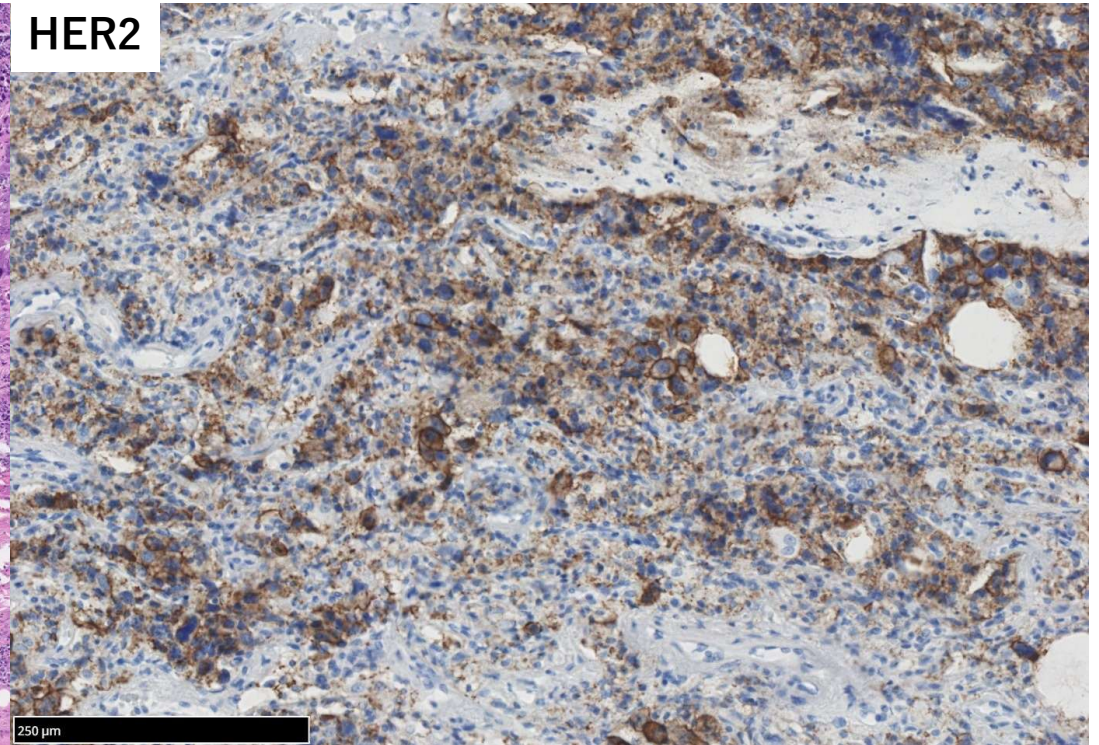
どのように対応しますか？

胸腔鏡下肺部分切除術を施行.

H.E.



HER2



乳癌肺転移, ER(-), PgR(-), HER2(3+)

単発肺結節の鑑別

良性病変，原発性肺癌，肺転移 など

- ✓ 孤発性の肺結節を有する乳癌患者 142人の手術の報告
→診断は良性20例，原発性70例，乳癌肺転移 52例であった.

Song Z, et al: Ann Surg Oncol, 2017.

- ✓ 転移か原発か判断に迷う単発性肺腫瘍の場合，診断を目的とした切除は考慮される.

自験例

初診時 70歳， 男性

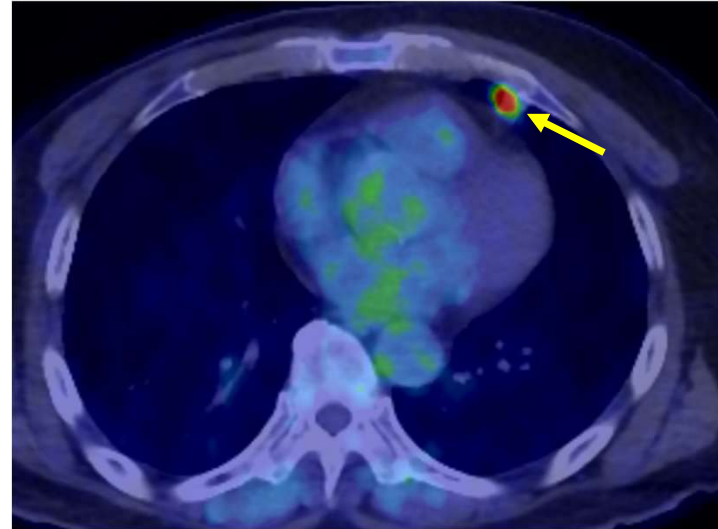
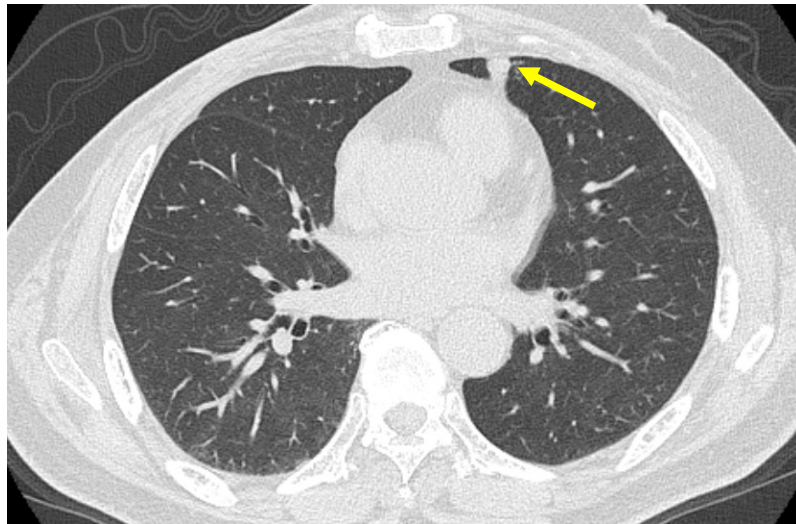
#. 右乳癌 pT1cN1M0 pStage II A

手術：右乳房全切除術＋センチネルリンパ節生検→腋窩リンパ節郭清
浸潤性乳管癌， ER(+)， PgR(+)， HER2(1+)， Ki-67(2%)
Luminal type

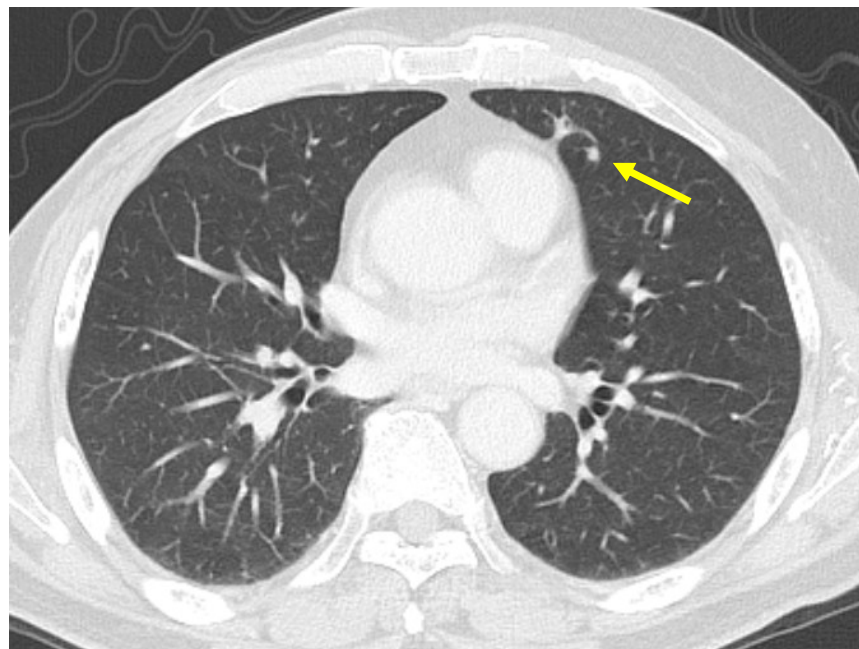
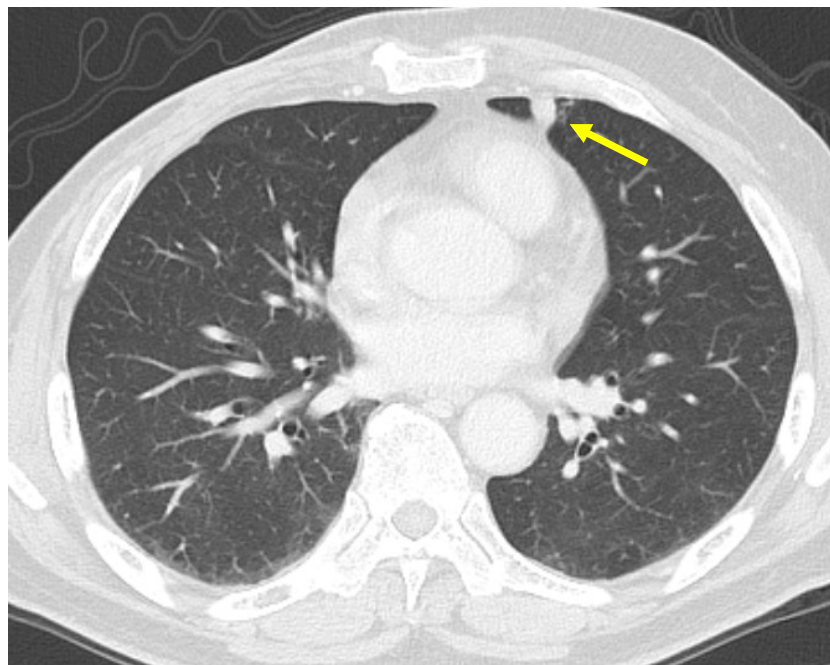
術後治療：TC→タモキシフェン

術後4年(74歳)

左肺に単発の小結節が出現， PET-CTでも集積亢進あり。
→肺オリゴ転移と判断し， アベマシクリブ＋フルベストラント開始。

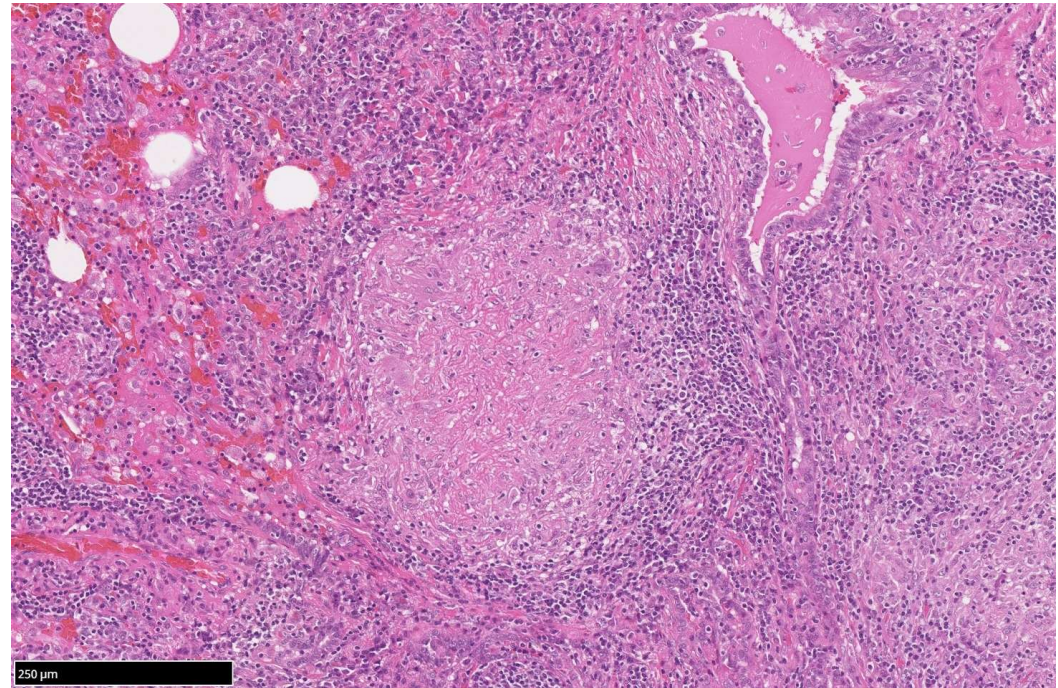
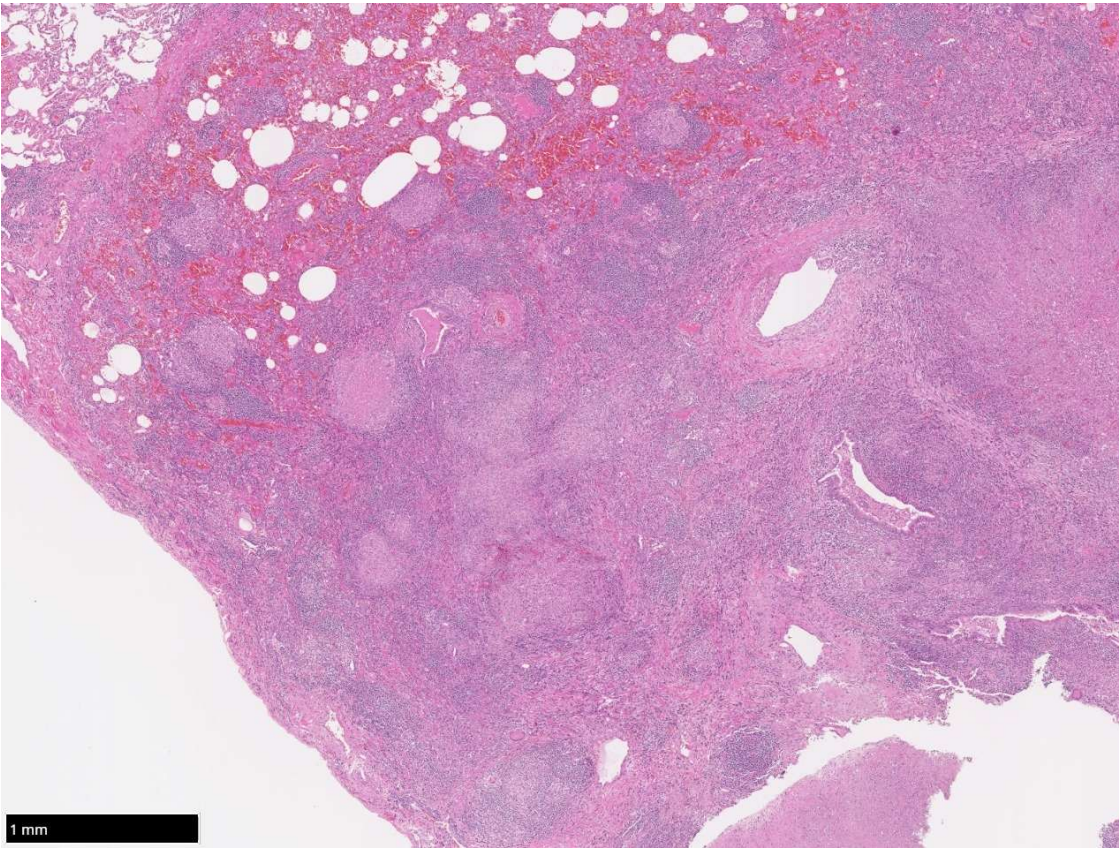


3ヶ月後の効果判定CTで…



肺の結節のサイズはほぼ変化なく，粒状影等の周囲の変化が見られた。

胸腔鏡下肺部分切除術を施行.



類上皮細胞性肉芽腫を多数形成.
血液検査で抗MAC抗体も陽性が判明.

肺MAC症と診断.
薬物治療は元のタモキシフェンに戻すこととなった.

症例3

初診時 38歳，女性

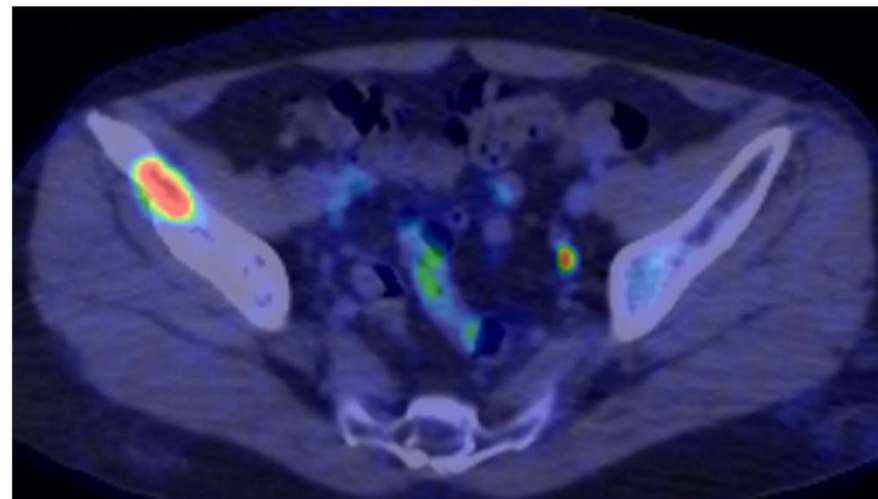
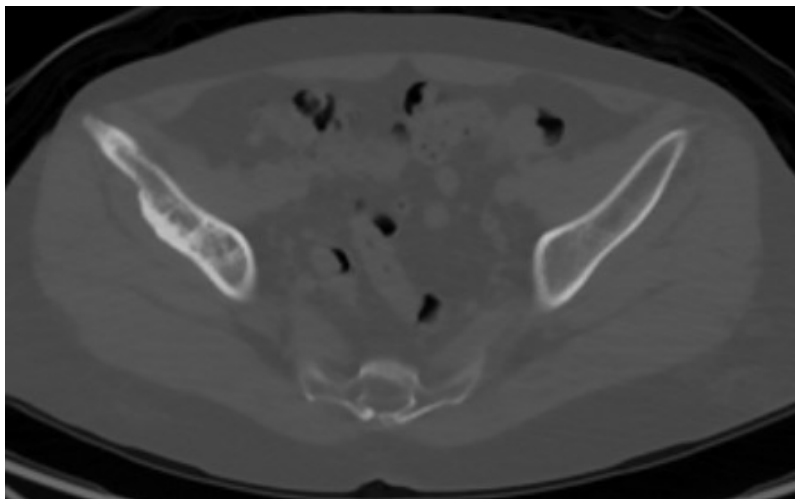
#. 右乳癌

手術：右乳房全切除術＋センチネルリンパ節生検→腋窩リンパ節郭清
浸潤性乳管癌，ER(+)，PgR(+)，HER2(1+)
pT1cN1M0 pStage II A，Luminal type

術後治療：TC→タモキシフェン＋リュープロレリン

術後4年半(42歳)

右股関節の痛みが出現し，右腸骨転移を認めた．



その半年後…

肝転移が出現．



Discussion Point

転移巣の生検をする場合、どのタイミングで行い、どの部位を選びますか？

肝転移が出現したタイミングで、肝生検を行った。

転移巣生検の目的

- 1 転移であることを確認する
- 2 良性病変や他臓器癌を除外する
- 3 サブタイプ(ER・PgR・HER2)を再評価する
- 4 治療選択を最適化する

生検部位の選択

ER・PgR・HER2の発現に関して、原発巣と異なっている場合でも転移巣の部位による相違は明らかでない。

- ✓ 最も安全に到達できる病変を選択する。
- ✓ 十分な腫瘍量が採取できる部位を選ぶ。
- ✓ 新たに出現した病変や、画像上で活動性の最も高い病変を候補とする。
- ✓ 骨検体では脱灰処理がIHC, FISH, 遺伝子検査に影響する点に注意が必要。

治療抵抗性になった場合は再生検を考慮すべき。

新たな病変を認めたときに最初に考えること

1. 本当に再発か？

乳癌の転移として矛盾しない所見か？
他の疾患は鑑別に挙がらないか？

2. どこをいつ生検するか？

Viabilityの高い新規転移病変で、侵襲や
採取検体量を考慮して決定する。
治療抵抗性となったタイミングなど。

3. 何を評価するか？

ER・PgR・HER2でサブタイプの再評価。
各種コンパニオン診断のため遺伝子検査。

Take Home Message

**転移巣診断は再発の確認だけでなく、治療標的の再評価が重要。
生検可能な病変があれば積極的に生検を検討する。**