

教育セミナー 診断編

# 手術に向けた 術前化学療法中・後の画像診断と病理

広島市立北部医療センター安佐市民病院 乳腺外科  
末岡 智志



**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

# 乳癌治療における、術前化学療法(NAC)の概要

## NACとは？

- Neoadjuvant Chemotherapy: 手術前に実施する全身化学療法

## NACの主な目的

- 腫瘍縮小による、乳房温存術の可能性向上
- 治療効果の判定(予後予測)
- 術後補助療法の個別化

- ▶ NACは術前に行うが、治療方針と予後など、術後まで影響する重要なステップ

# 乳癌治療における、術前化学療法(NAC)の概要

## NACの適応例

- ・HER2陽性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、局所進行乳癌
- ・腫瘍径が大きく温存困難な症例、リンパ節転移陽性例

## レジメン例

- ・HR陽性HER2陰性乳癌: アンスラサイクリン+タキサン
- ・HER2陽性: +トラスツズマブ+ペルツズマブ
- ・TNBC: +ペムブロリズマブ

# 乳癌薬物療法の効果

## 薬物療法の進歩は著しい

- ✓ T1cN1-2またはT2-4N0-2のTNBC (KEYNOTE-522)

ペムブロリズマブ + 化学療法

pCR (ypT0/Tis ypN0): 64.8%

Schmid P, et al. NEJM 2020

- ✓ ホルモン受容体陰性 HER2陽性乳癌 (NeoSphere)

ペルツズマブ + トラスツズマブ + ドセタキセル

pCR (ypT0/Tis ypN0): 63.2%

Gianni L, et al. Lancet Oncol 2012

# 術前化学療法中・後の画像診断の役割

## NAC中・後の画像診断の目的

- ・ 治療反応の評価 (腫瘍縮小の程度)
- ・ 病理学的完全奏効 (pCR) の予測
- ・ 手術時の切除範囲の検討 (画像での腫瘍残存評価)

## 使用される主なモダリティ

- ・ 超音波検査 (US) : リアルタイムでの腫瘍サイズ計測
- ・ MRI : 治療効果評価の感度が高く、広範囲・多発病変の検出に有用
- ・ マンモグラフィ (MG) : 石灰化の変化観察に有用

# 術前化学療法中・後の画像診断の役割

## 画像評価タイミング

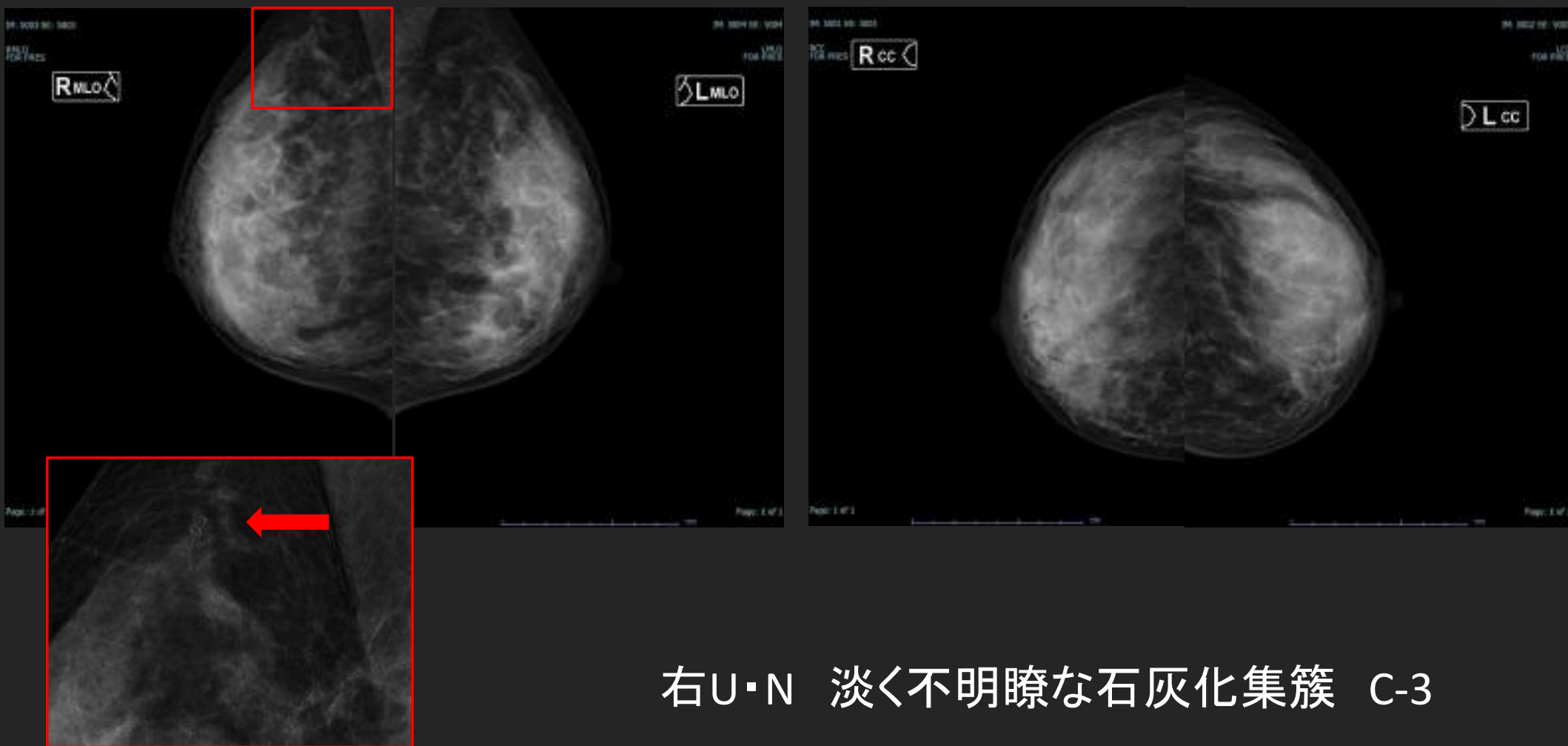
- ・治療開始前 : baseline
- ・中間評価 : 早期反応の確認と治療継続判断
- ・治療終了後(術前) : 手術戦略立案に重要

▶ 画像診断は、NAC後の手術方針決定や病理との対比に不可欠な要素

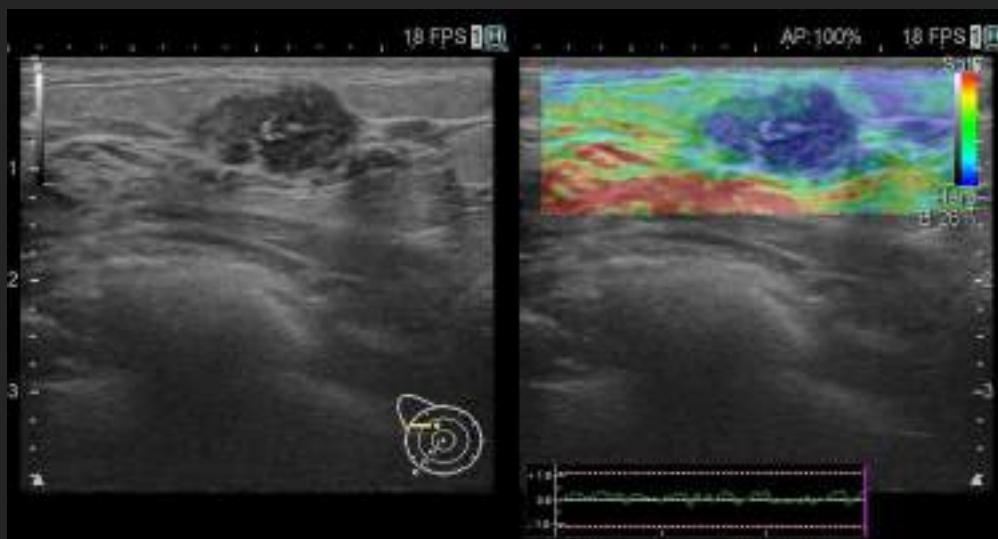
## 症例①

31歳 女性  
右乳房腫瘤を自覚

# 症例① 初診時MG



## 症例① 初診時US



右乳房C区域 15×15×9 mm

境界不明瞭な不整形腫瘍

内部エコー: 低、不均質

内部血流(+)

後方エコー増強

エラストスコア: 4

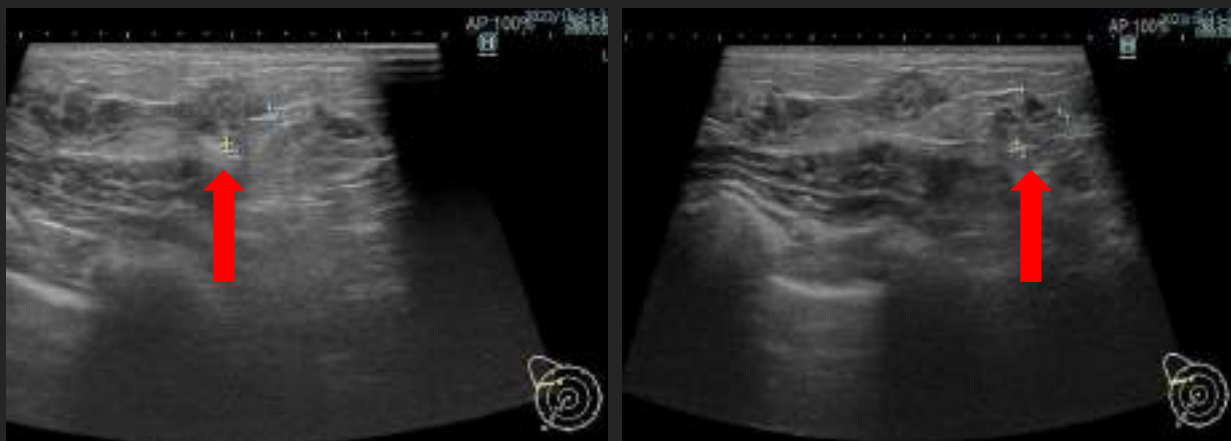
境界線断裂(+)

ハロー(+)

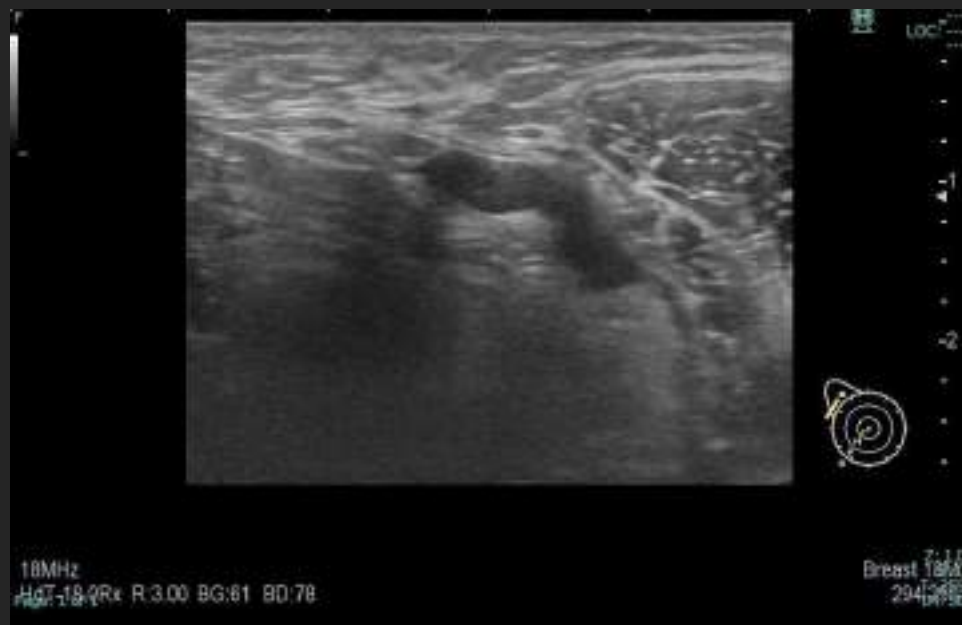
C-5

内側に9 mm、7 mm大の娘結節

乳頭側に乳管内進展あり

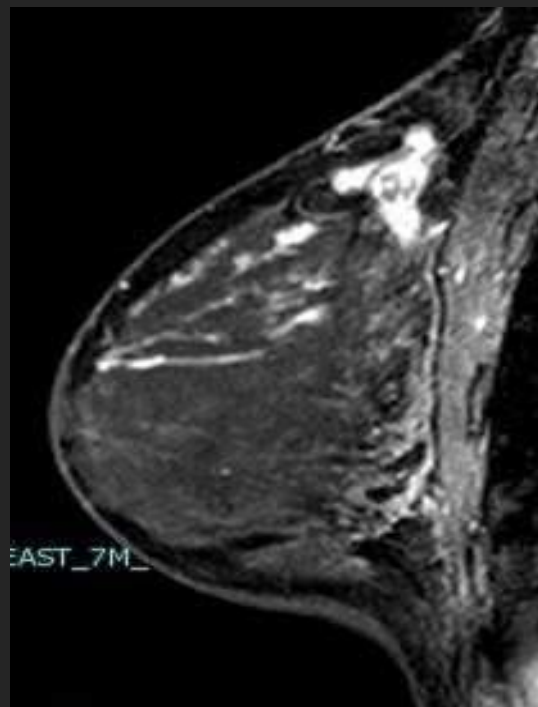
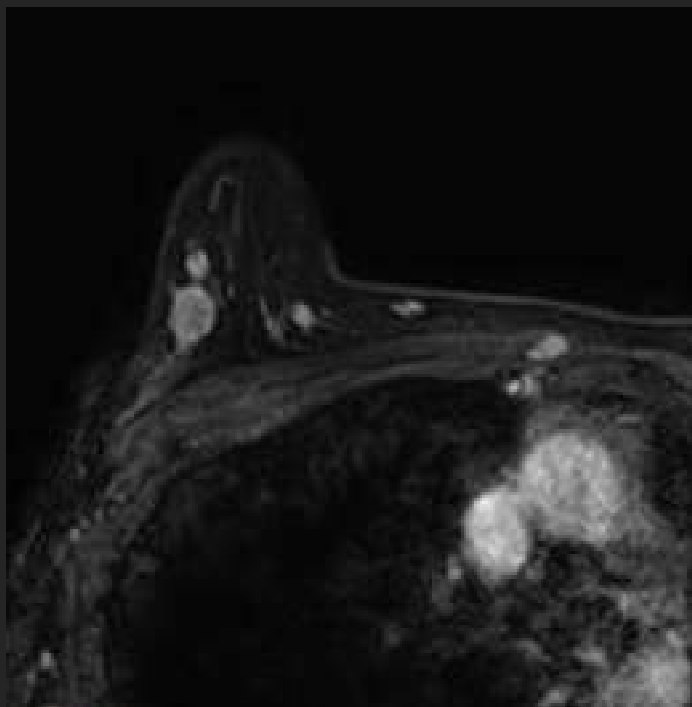


## 症例① 初診時US



腋窩には皮質の肥厚した  
リンパ節あり。

## 症例① 初診時MRI

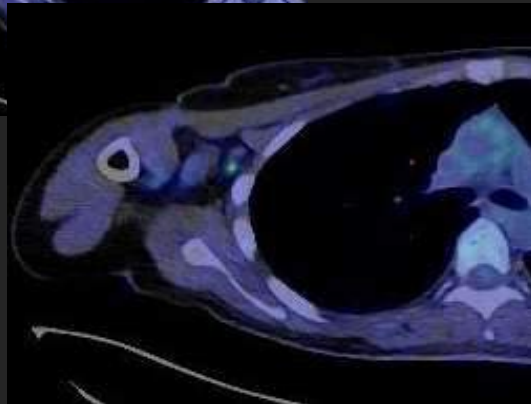


右乳房11時半方向(NT 9 cm)  
28 mm大の不整形mass  
Fast/plateau pattern  
BI-RADSカテゴリー6

右乳房10時方向(NT 10 cm)  
10 mm大のmass  
Fast/washout pattern  
BI-RADSカテゴリー5

その他、C区域全体にnon-mass  
enhancementあり。  
BI-RADSカテゴリー4b

## 症例① 初診時PET-CT



右乳房C区域

SUV max: 12.7の集積あり。

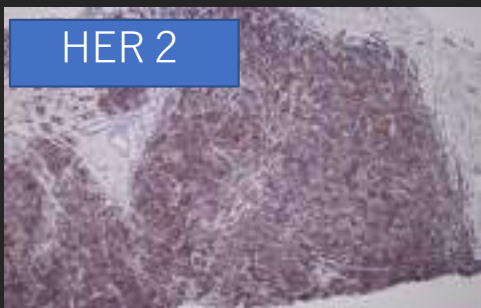
そのすぐ頭側に

小径のSUV max: 5.2の集積あり。

右腋窩に

SUV max: 5.5の集積あり。

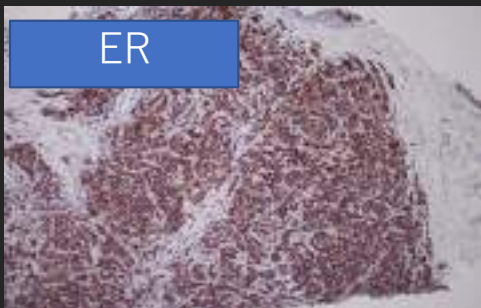
## 症例① 初診時病理診断



HER2



Ki67



ER



PgR

Invasive ductal carcinoma

Nuclear grade: G3

Histological grade : Grade III

Hercep test score: 2+ → FISH陽性

ER: Allreds total score: 8

PgR: Allreds total score: 5

Ki67: 73%

右腋窩リンパ節: Class V

## 症例①

初診時

右乳癌 cT2N1M0 Stage II B Luminal HER2 type

NACの方針

HP + DTX → AC

## 症例①

### 質問

- ・それぞれの施設での、NAC中の画像評価スケジュールは？
- ・治療反応性の乏しい症例で、NACを中止して手術を行うタイミングは？

## NACを中止して手術を行うタイミング

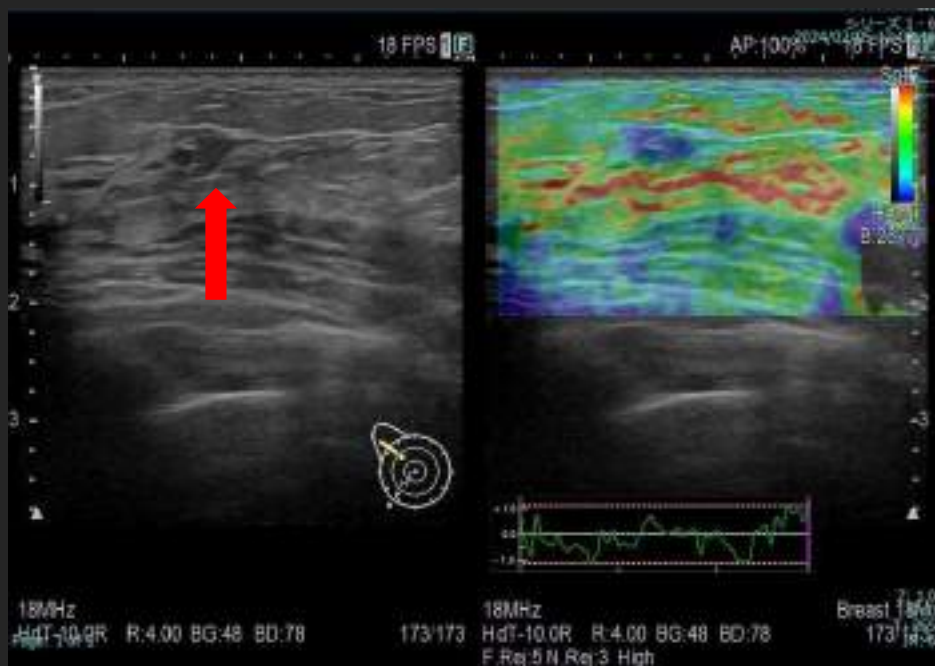
- ・多くの国内外ガイドラインでは「中間評価を行い、十分な反応がない場合は治療戦略を見直す」ことを推奨。

標準的なタイミング：NAC開始後2サイクル(約6週間)での中間評価が目安

- ・AC開始後2サイクルでの臨床的、超音波的评价に基づき、「治療反応に乏しい症例」を、別の化学療法レジメンへ変更する治療方針を検討。レジメン変更により、一部の転帰が改善したとの報告あり。

Minckwitz G, et al. GeparTrio: A randomized trial exploring response-guided strategy in neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol.

## 症例① NAC中US



右乳房C区域 9×4 mm低エコー域  
⇒やや縮小  
エラストスコア:4



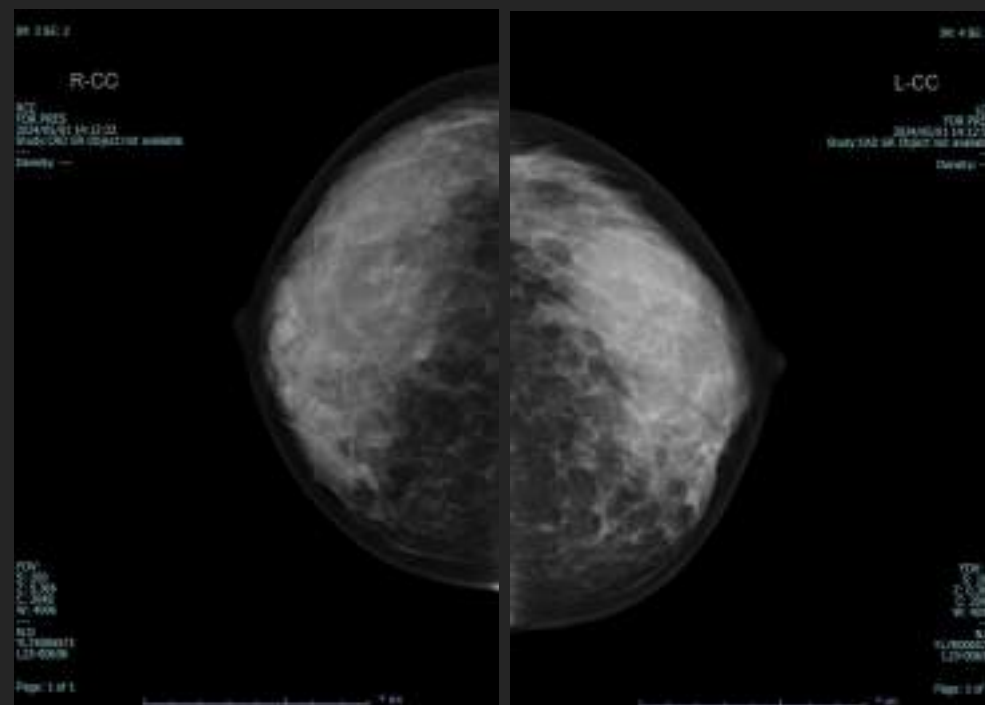
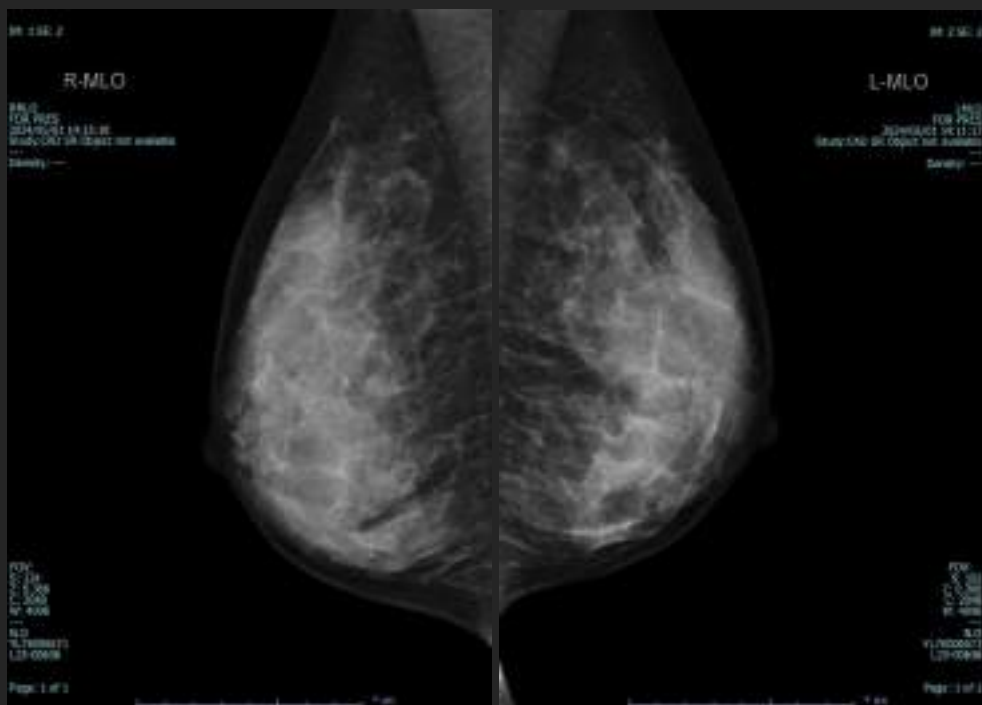
右腋窩リンパ節  
皮質の肥厚は消失

## 症例① NAC中MRI



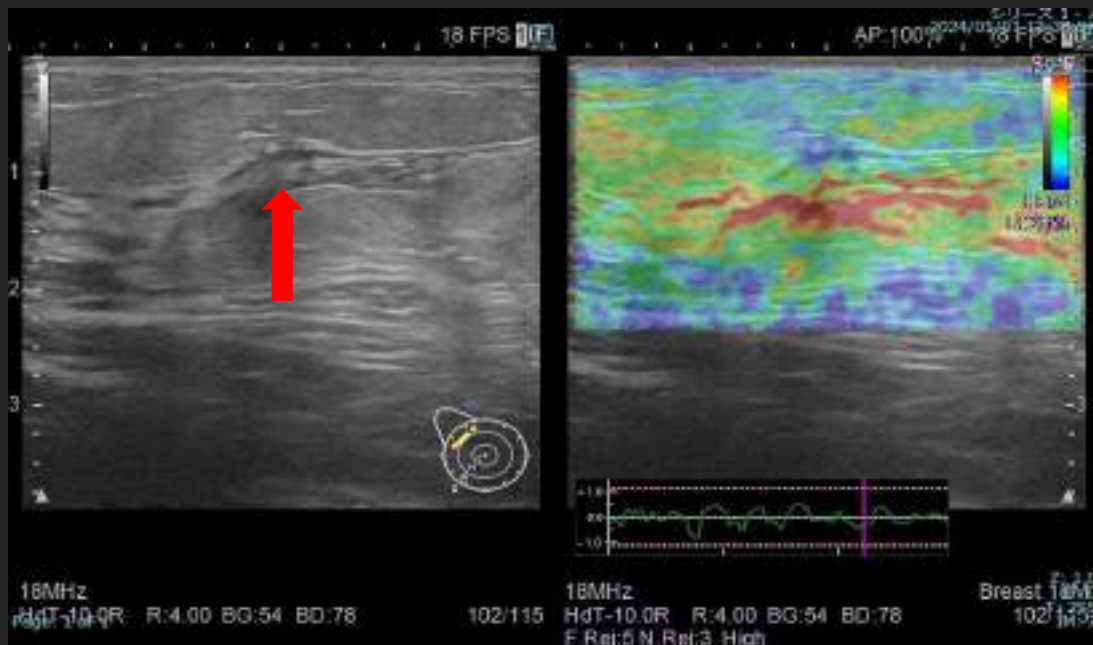
初診時に認めた一部結節状の造影効果は、原発巣を含めて全体的に縮小。ただし、小さな濃染域としてまばらに残存。

# 症例① NAC後MG



右U・N 不明瞭な石灰化集簇 C-3 (術前と比較し、著変なし)

## 症例① NAC後US



右乳房C区域 7×4×4 mm  
低エコー域  
⇒さらに縮小



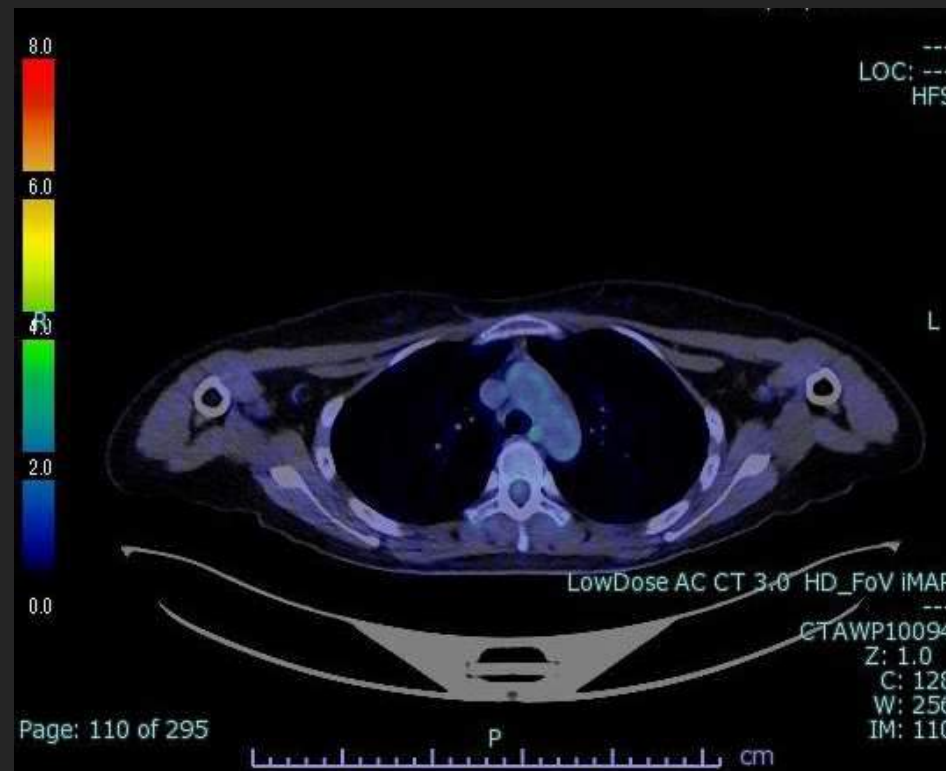
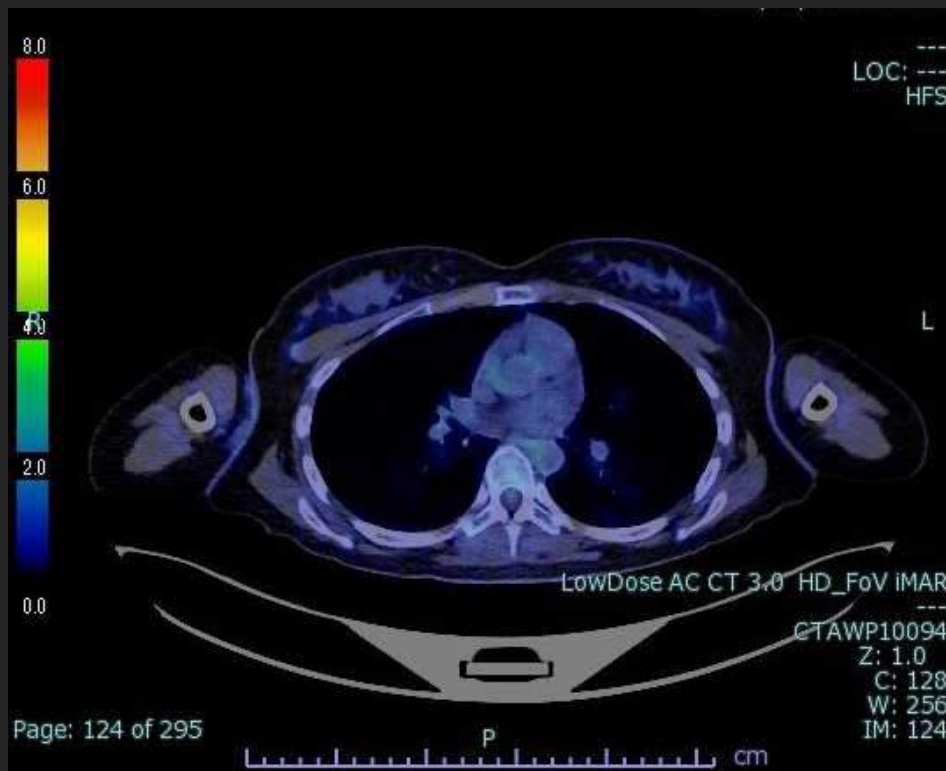
右腋窩リンパ節  
皮質の肥厚は消失を維持

## 症例① NAC後MRI



右乳房に多発していた腫瘍は縮小。  
11時方向に4 mmの増強効果が残存する程度。  
ただし、0時方向にはnon-mass enhancementの残存が疑われる。

# 症例① NAC後PET-CT



乳房、腋窩に明らかな集積なし

## 症例①

US: 15 mm⇒7 mmに縮小

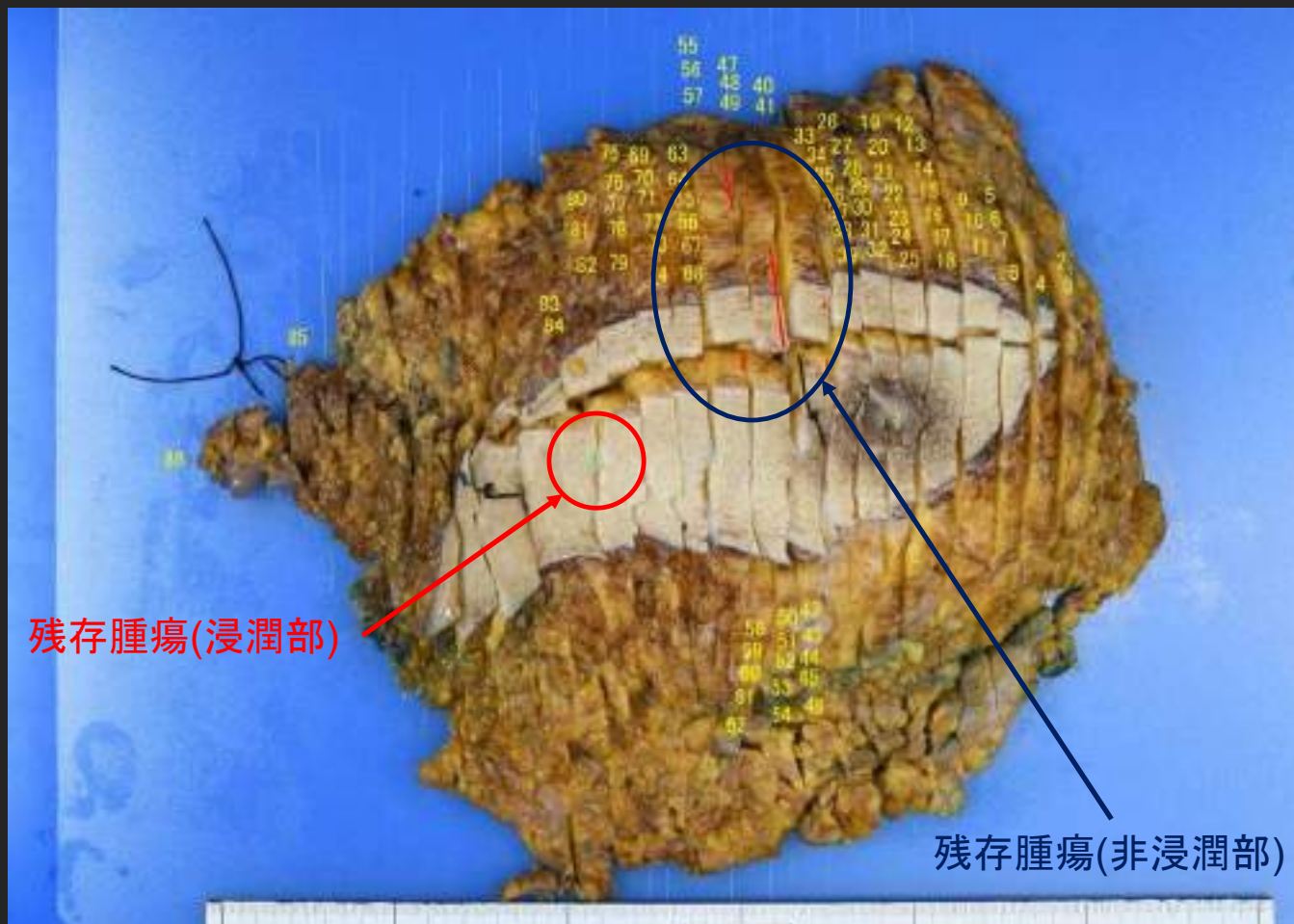
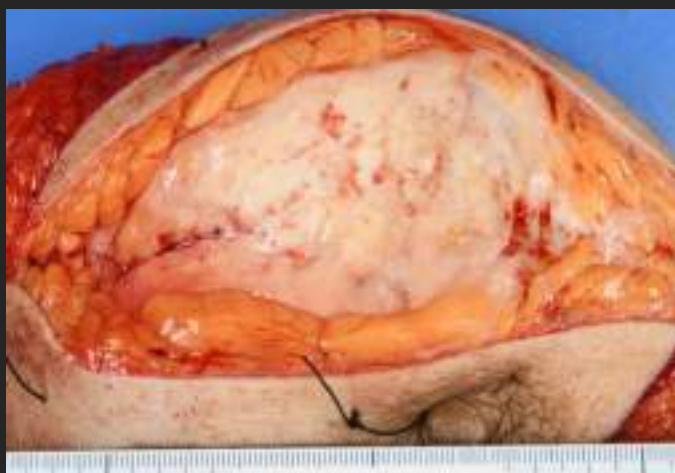
MRI: 4 mm程度の造影域、non-mass enhancementの残存。

PET-CT: 明らかな集積なし

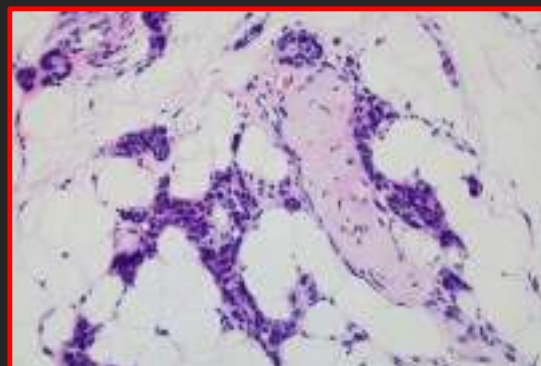
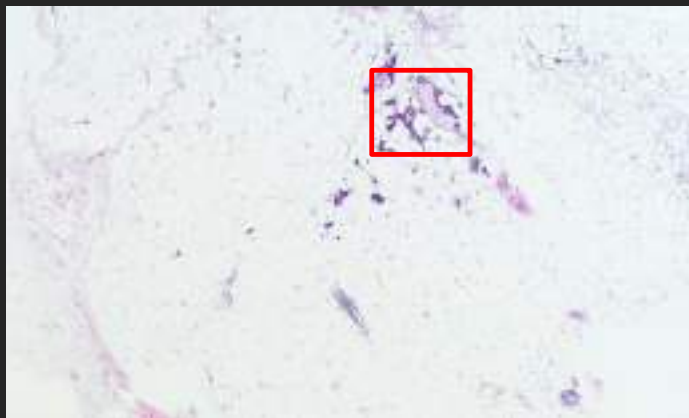
### 質問

・術式はどうか、BpもしくはBt？

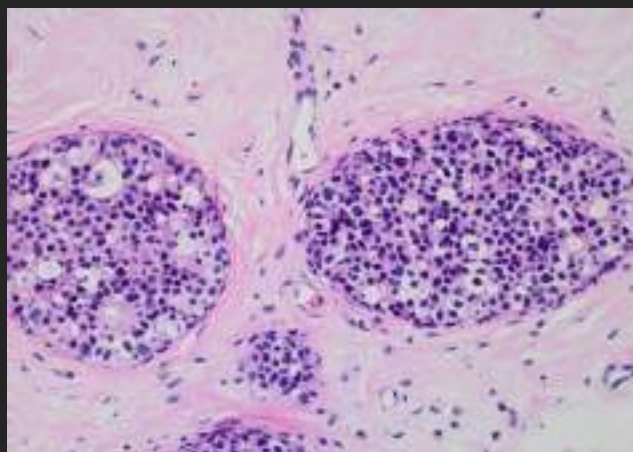
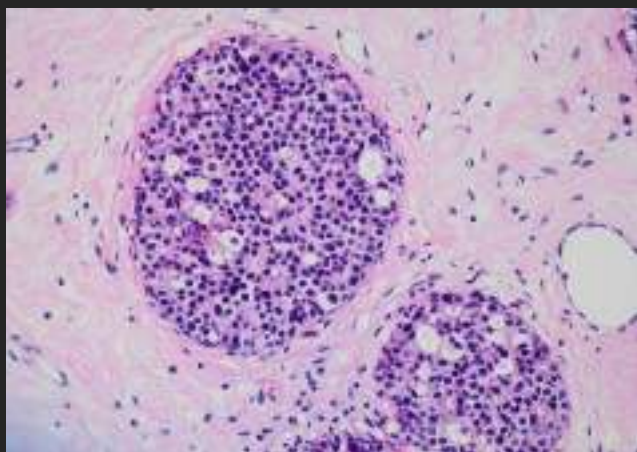
# 症例① 手術



## 症例① 手術



残存腫瘍(浸潤部)



残存腫瘍(非浸潤部)

# 症例① 手術

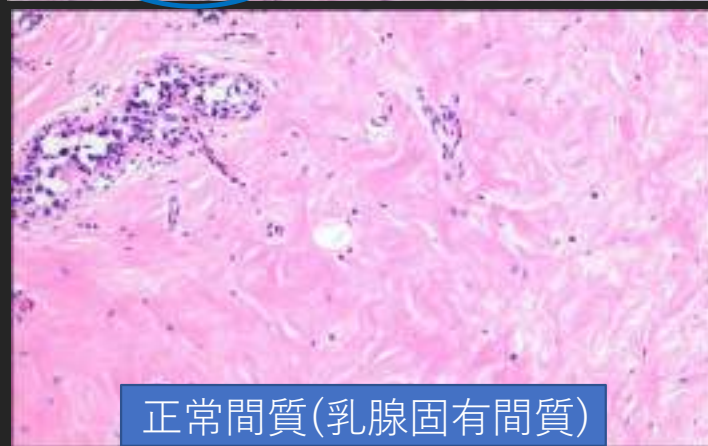
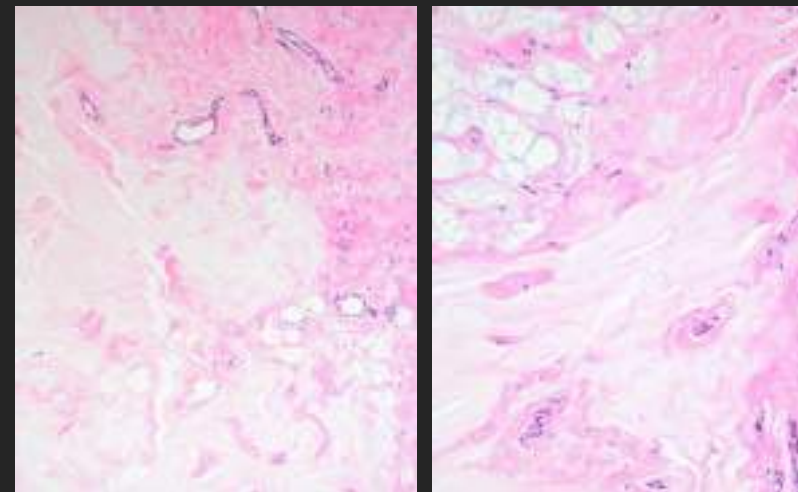
## 治療効果の痕跡 ① 間質の変化

浸潤癌消失部間質は  
正常間質と比べ、  
淡く疎な特徴を持つ。

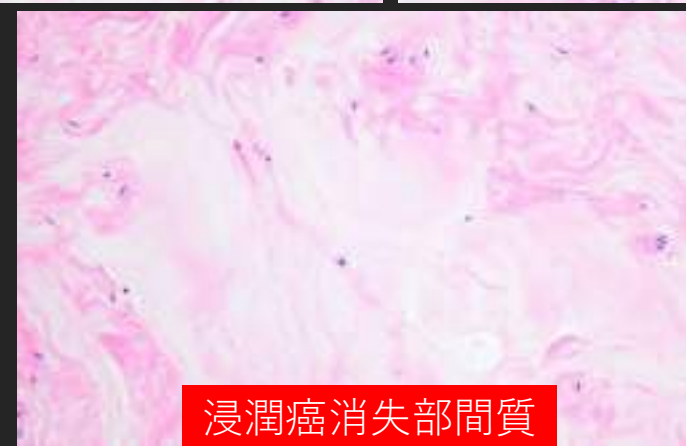
正常間質(乳腺固有間質)



浸潤癌消失部間質

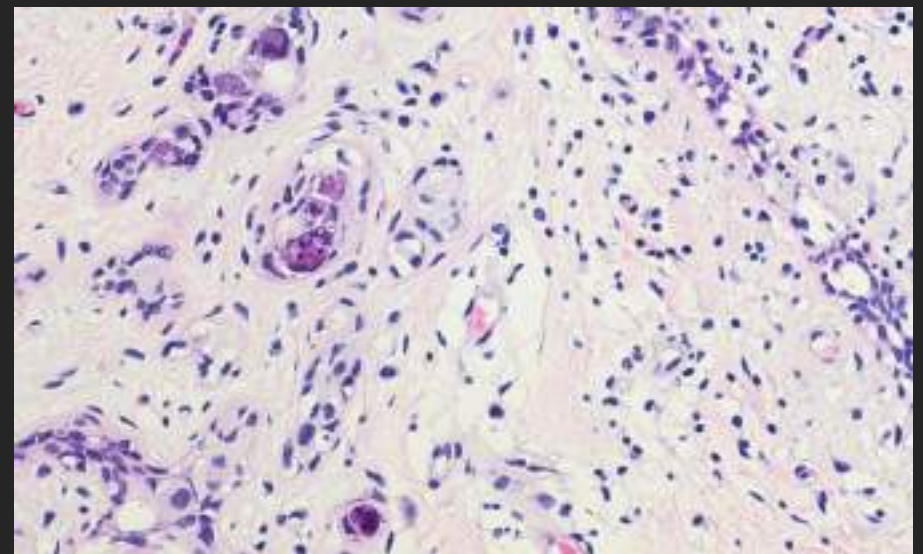
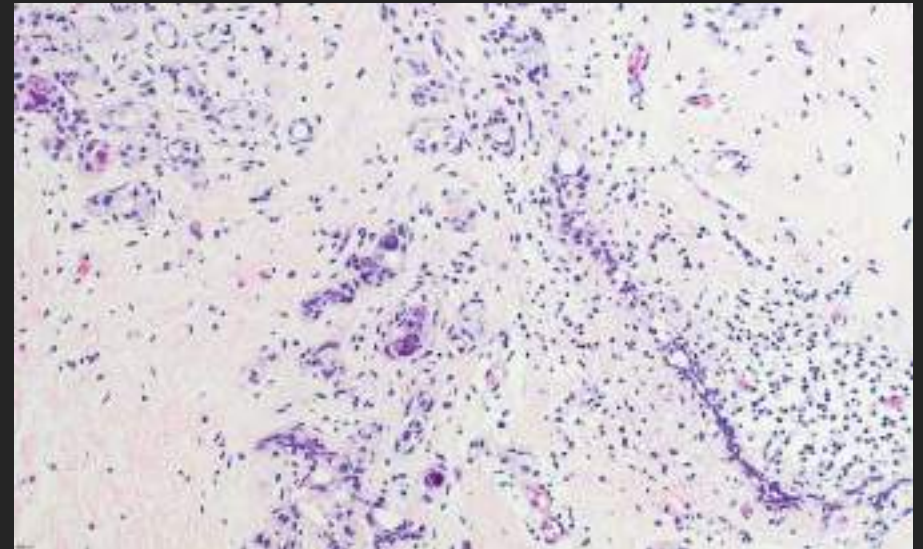
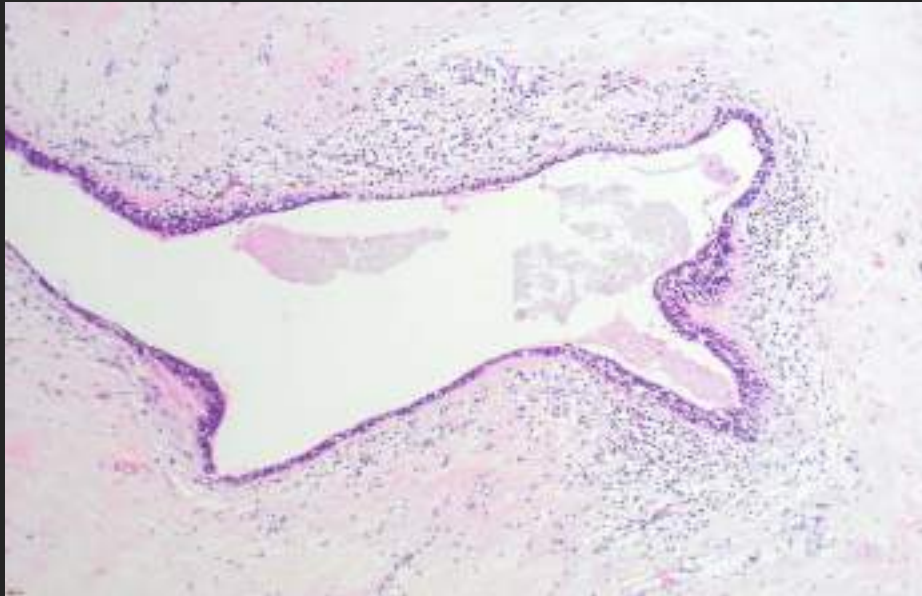


正常間質(乳腺固有間質)



浸潤癌消失部間質

## 症例① 手術



治療効果の痕跡

②炎症細胞の浸潤

乳管周囲に炎症細胞の浸潤あり

## 症例① 手術

Residual invasive ductal carcinoma of right breast

Fifteen lymph nodes, all negative for metastatic carcinoma, right axillary region

Residual ductal carcinoma in-situ of right breast, multiple

残存した浸潤病巣の腫瘍径: 5 × 2 × 2 mm

組織型分類: Scirrhus type

Nuclear grade: G1

Histological grade : Grade I

Hercep test score: 1+

ER: Allreds total score: 7

PgR: Allreds total score: 3

Ki67: 2%

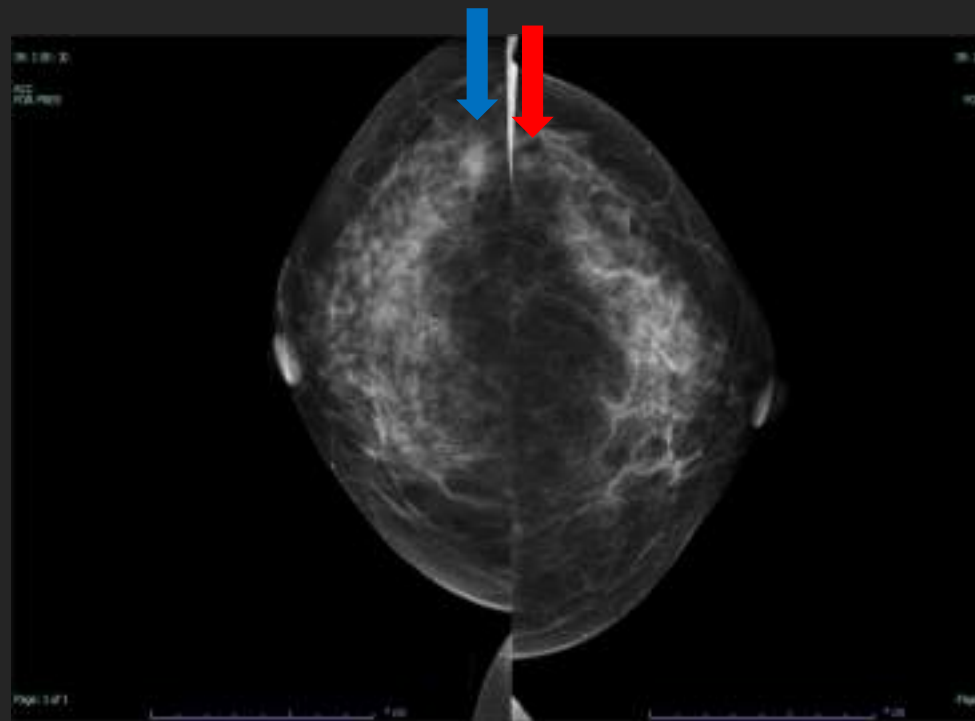
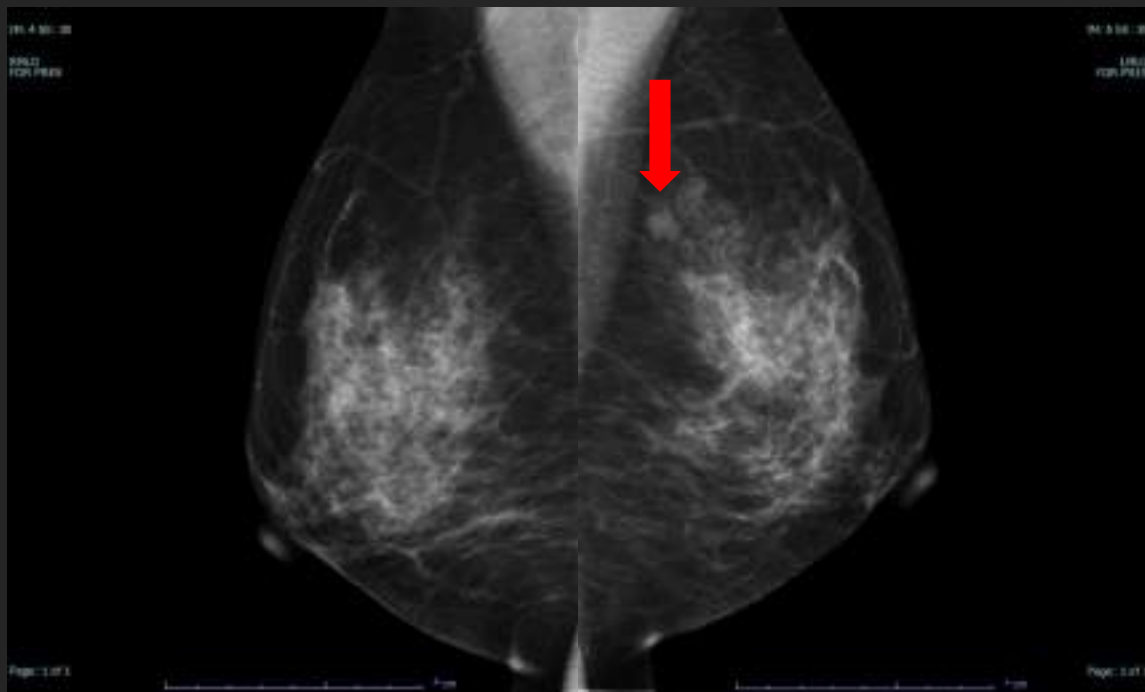
病理学的治療効果判定: 2b

## 症例②

44歳 女性

検診MGにて異常を指摘

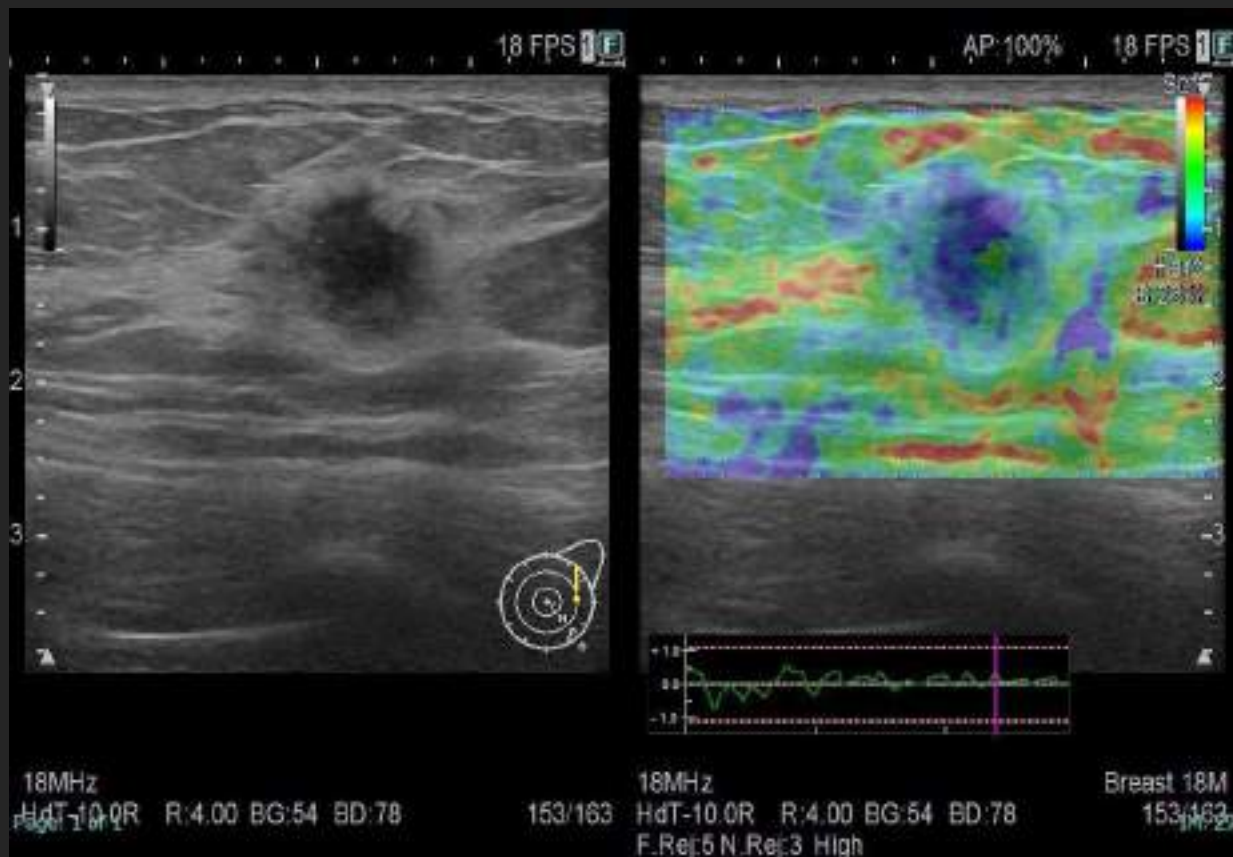
## 症例② 初診時MG



↓ 右N・O FAD C-3

↓ 左U・O 分葉形腫瘤 C-3

## 症例② 初診時US



左乳房C区域 15×13×12 mm

境界不明瞭な不整形腫瘍

内部エコー: 低、不均質

内部血流(+)

後方エコーやや増強

エラストスコア: 4

境界線断裂(+)

ハロー(+)

C-5

## 症例② 初診時US



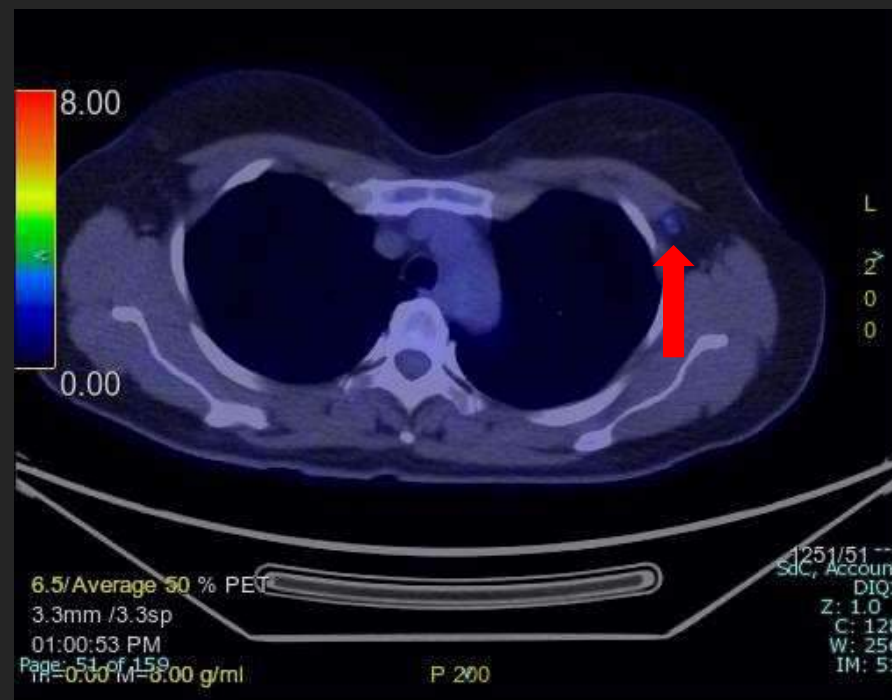
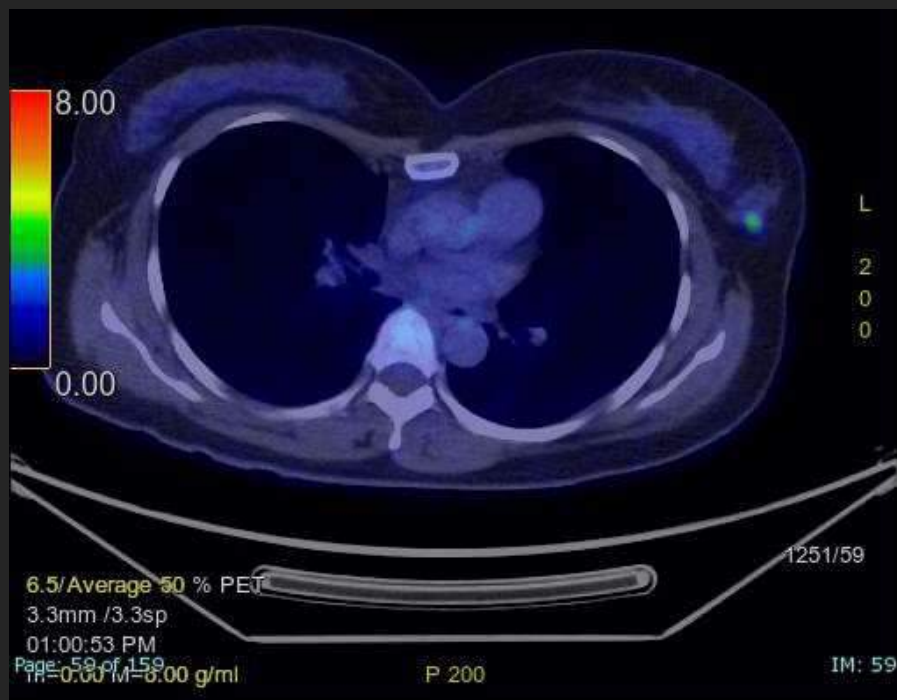
左腋窩にリンパ門の消失した  
9.2 × 6.8 mm大のリンパ節あり

## 症例② 初診時MRI



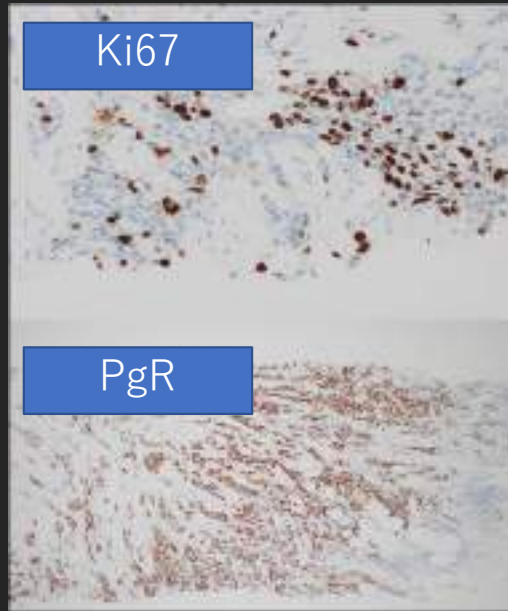
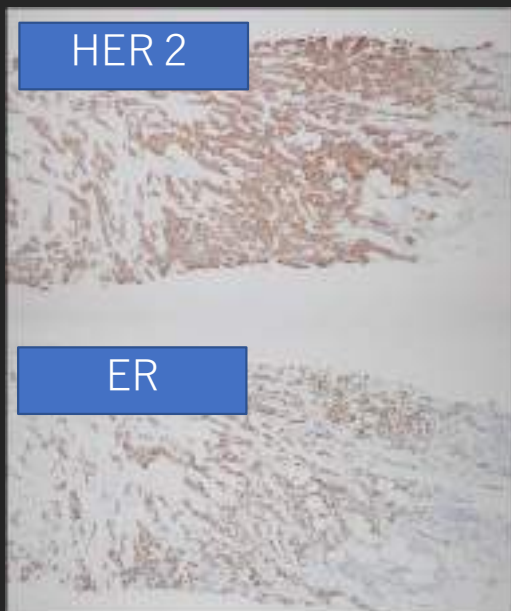
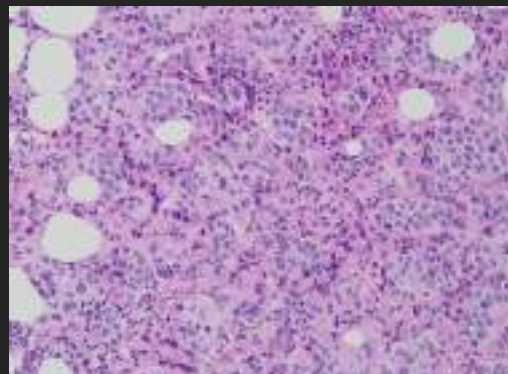
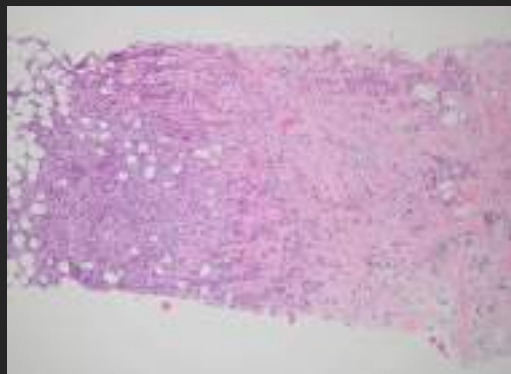
左乳房C区域の辺縁  
10 mm大の不整形mass  
Fast/washout pattern  
BI-RADSカテゴリー6

## 症例② 初診時PET-CT



左乳房C区域 8 mm大の腫瘍。SUV max: 4.8の集積。  
左腋窩に集積を伴うリンパ節腫大あり。SUV max: 2.2。

## 症例② 初診時病理診断



Invasive ductal carcinoma

Nuclear grade: G3

Hercep test score: 3+

ER: Allreds total score: 7

PgR: Allreds total score: 7

Ki67: 52%

右腋窩リンパ節: Class V

## 症例②

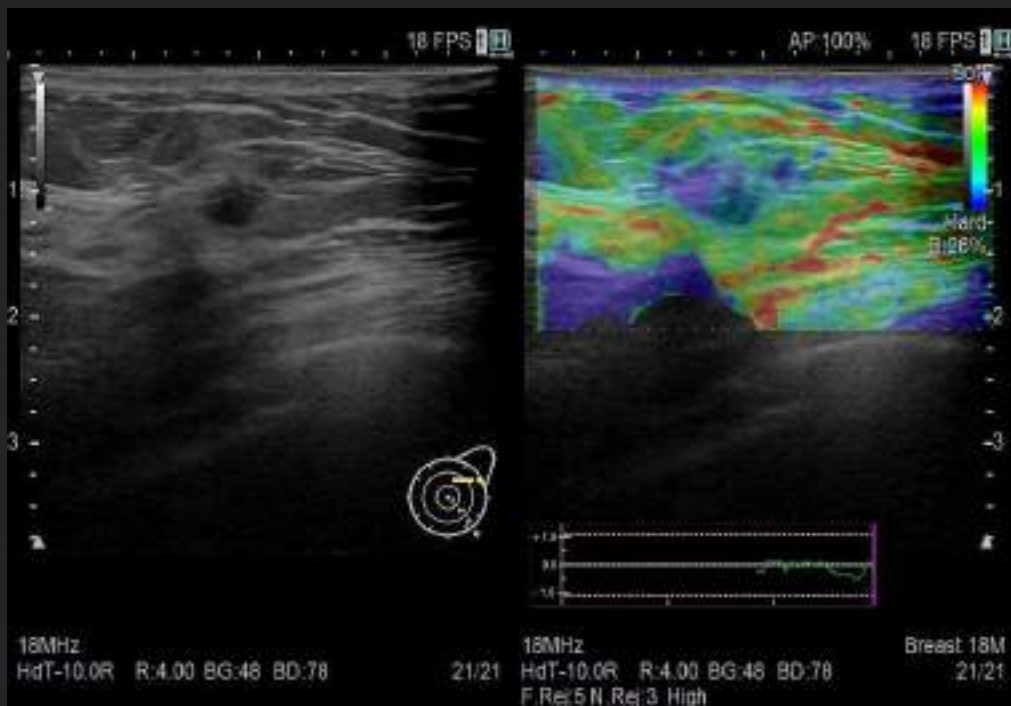
初診時

左乳癌 cT1cN1M0 Stage II A Luminal HER2 type

NACの方針

HP + DTX → AC

## 症例② NAC中US

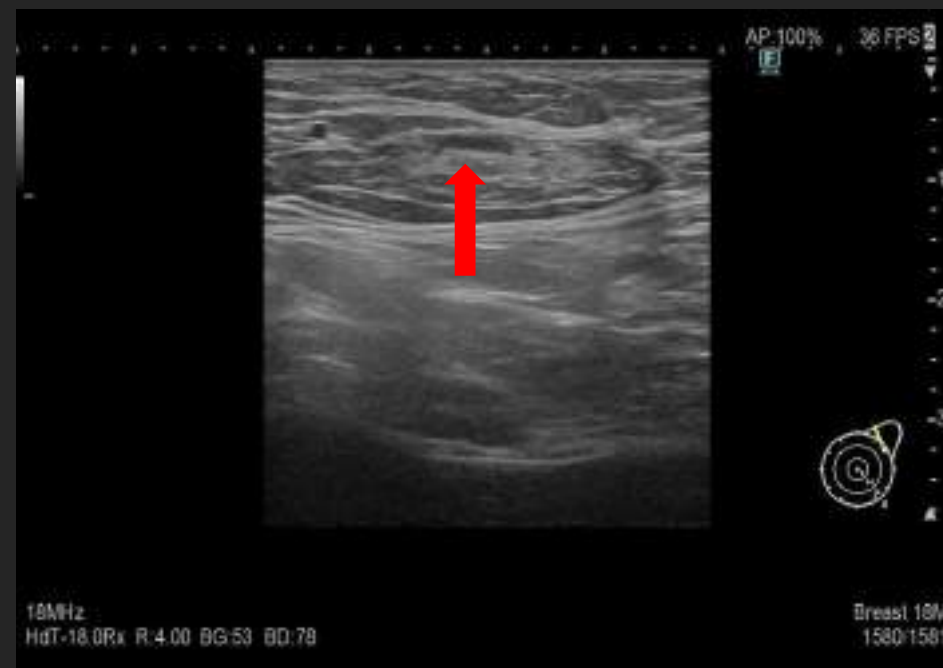


2コース目の時点で腫瘍の縮小効果を認めたため、マーカ一留置。

## 症例② NAC中US



左乳房C区域 6×4×1 mm  
明瞭粗ざうな不整形腫瘍  
⇒縮小傾向



腫大リンパ節は縮小傾向

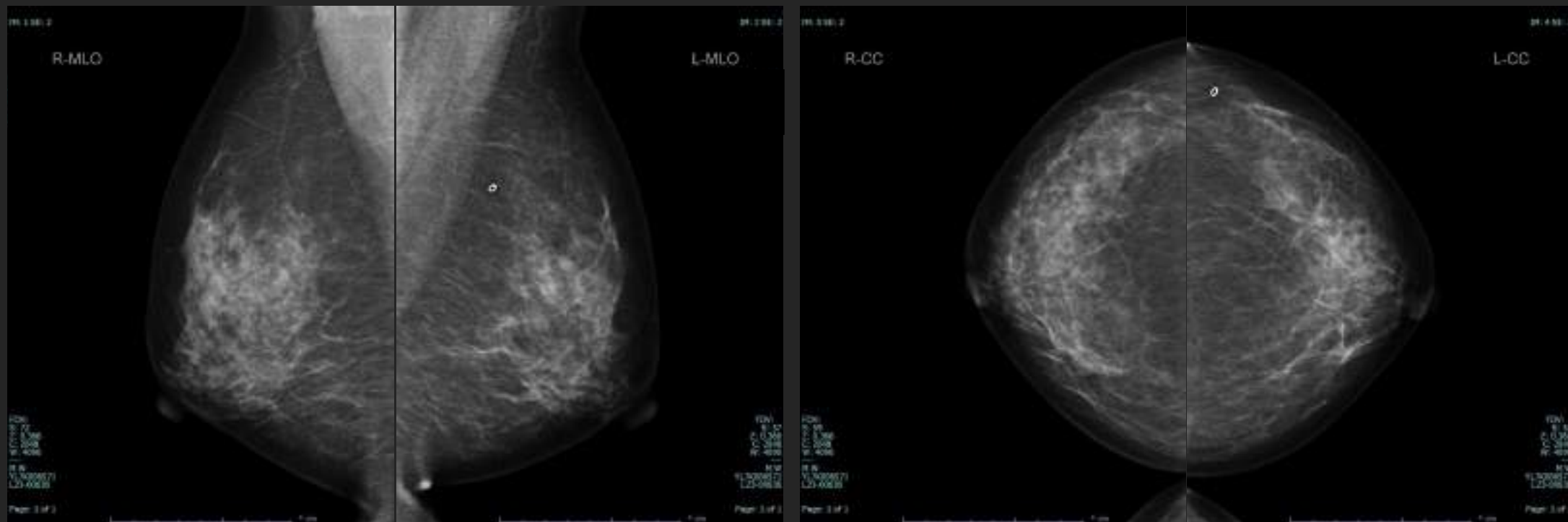
## 症例② NAC中MRI



左乳房外側上方2時方向に、  
約16 mmの範囲で増強効果  
(Fast/persistent pattern)  
を認める。

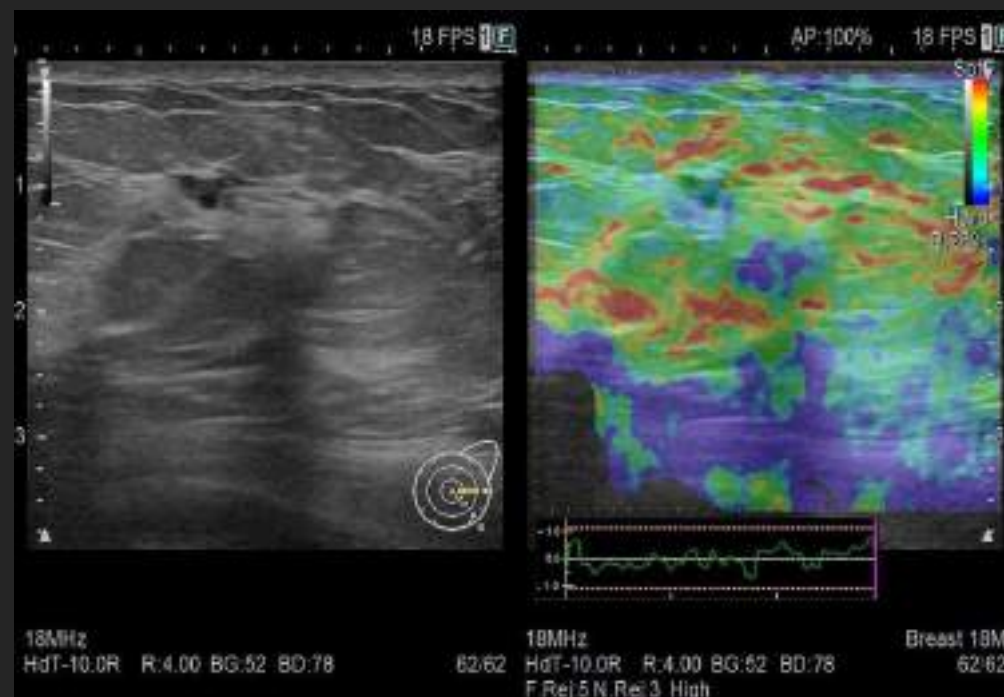
マーカーあり。

## 症例② NAC後MG



左U・Oの分葉形腫瘍は消失

## 症例② NAC後US



左乳房CD区域 7×3×3mm

不整形腫瘤

内部エコー: 低、不均質

⇒縮小維持

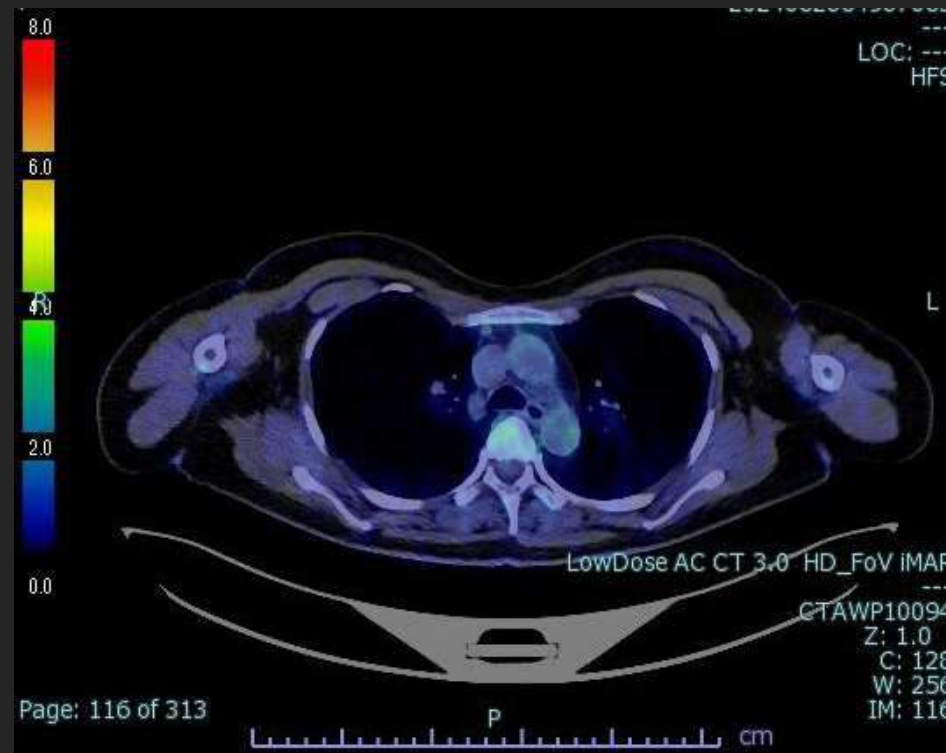
## 症例② NAC後MRI



左乳房外側上方2時方向の増強効果は不明瞭に。

マーカーあり。

## 症例② NAC後PET-CT



明らかな集積なし

## 症例②

US: 15 mm⇒7 mmに縮小

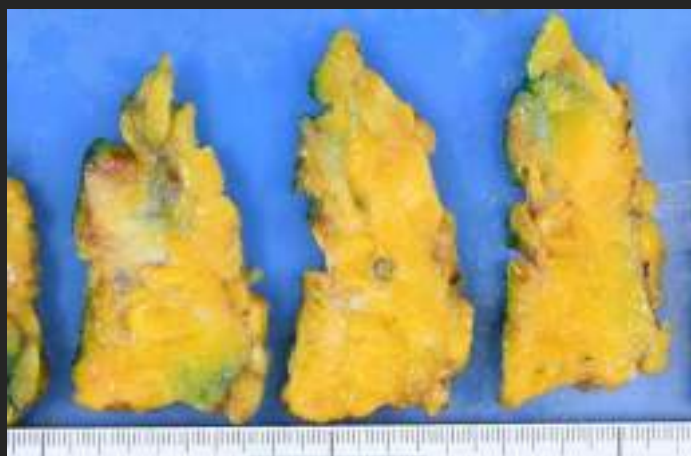
MRI: 造影域は不明瞭

PET-CT: 明らかな集積なし

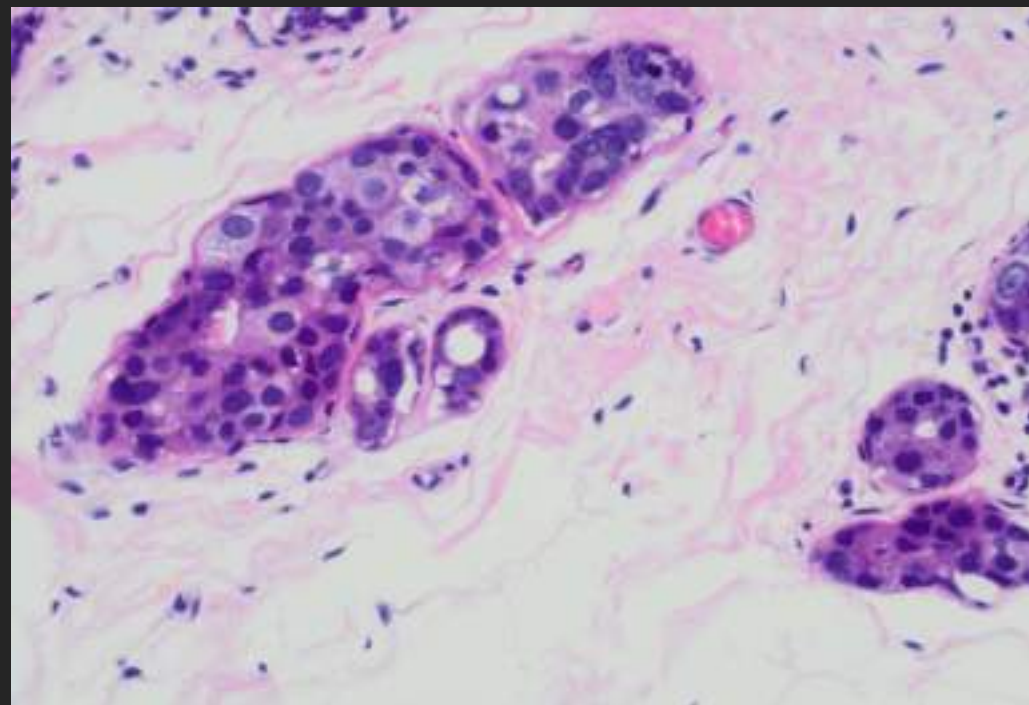
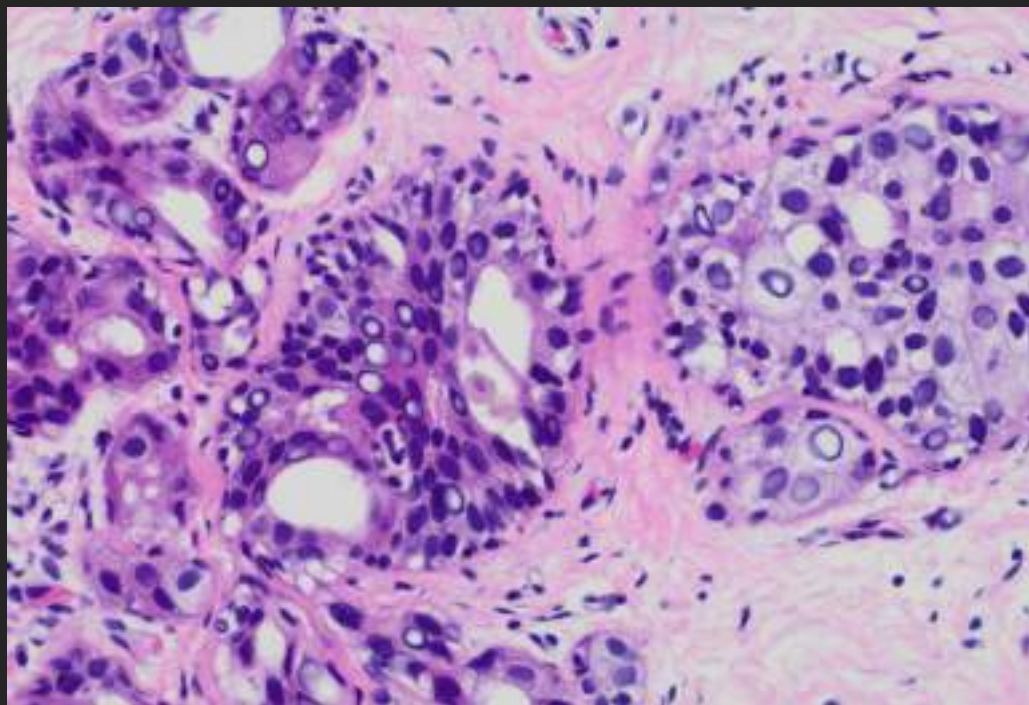
### 質問

- ・乳房部分切除の際の、元々あった腫瘍箇所へのマーキング方法は？
- ・切除範囲はどのように決めているか？
- ・切除範囲を縮小できる症例、できない症例の区別は？

## 症例② 手術



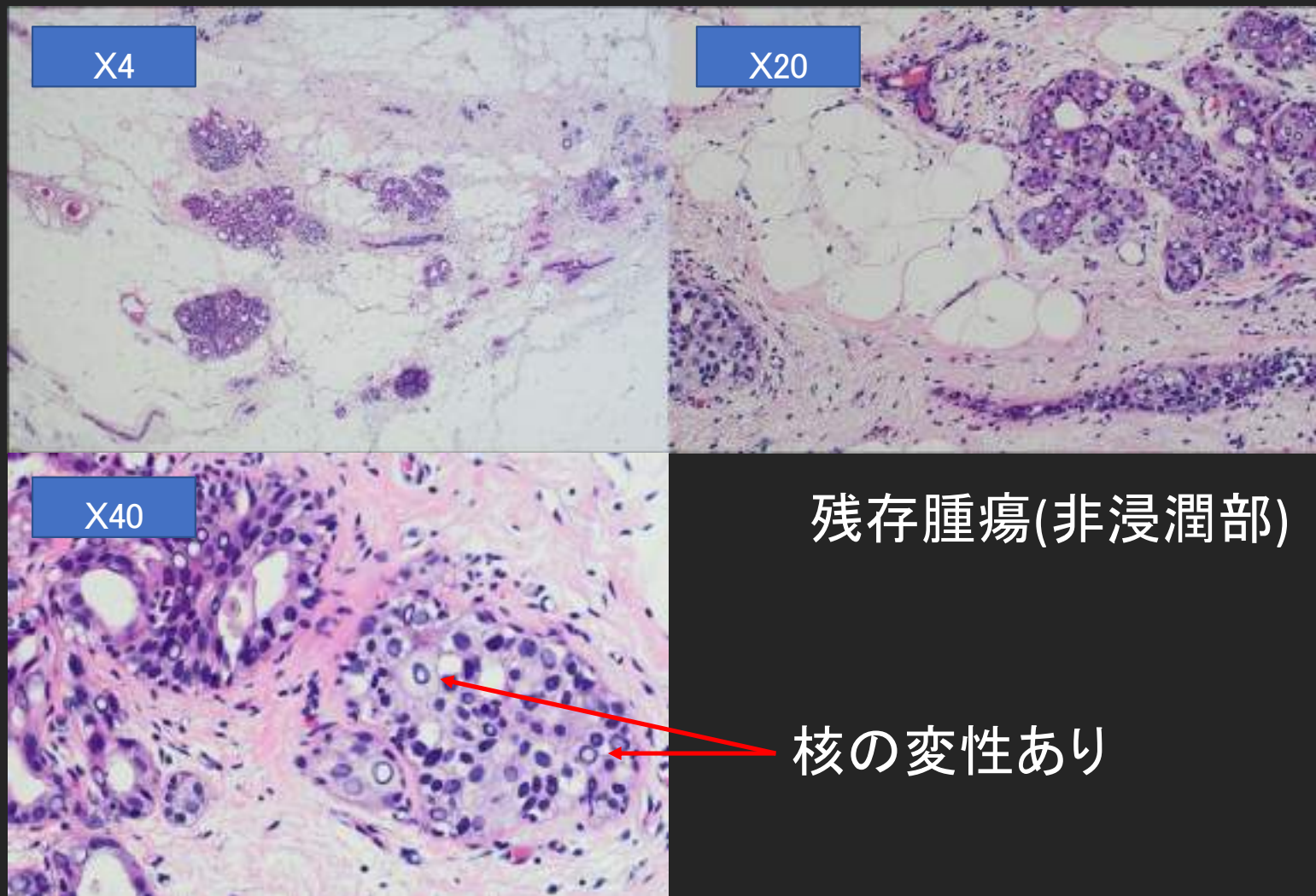
## 症例② 手術



残存腫瘍(非浸潤部)

## 症例② 手術

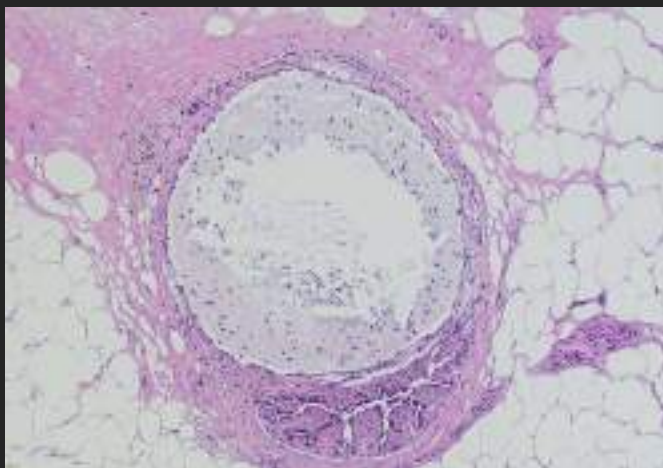
治療効果の痕跡  
③核の変性



残存腫瘍(非浸潤部)

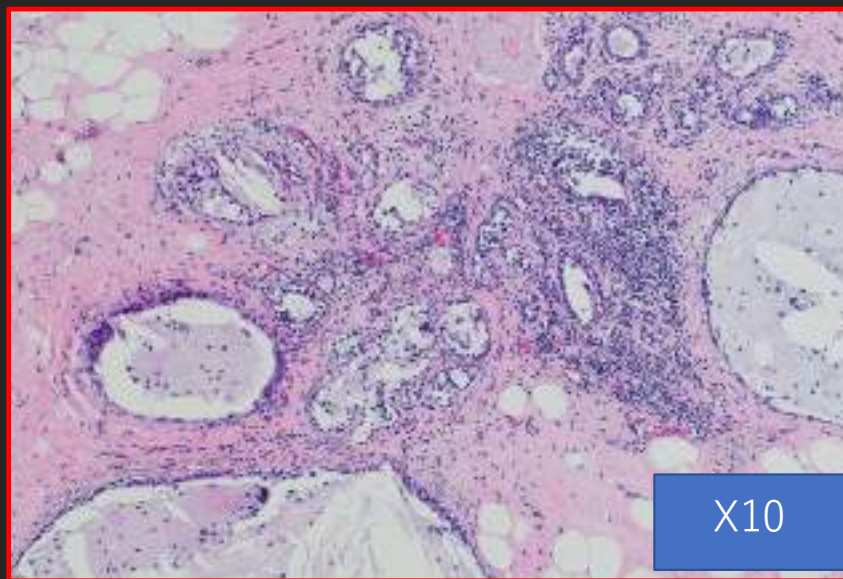
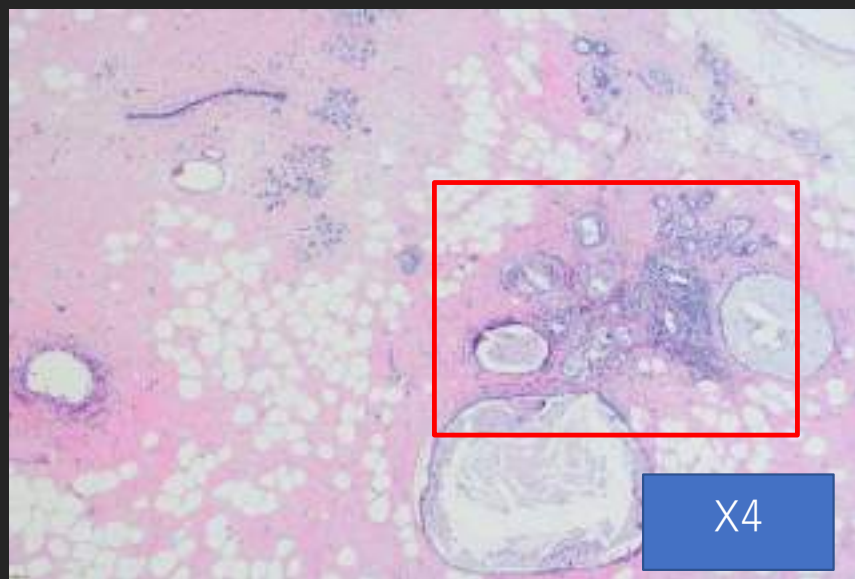
核の変性あり

## 症例② 手術

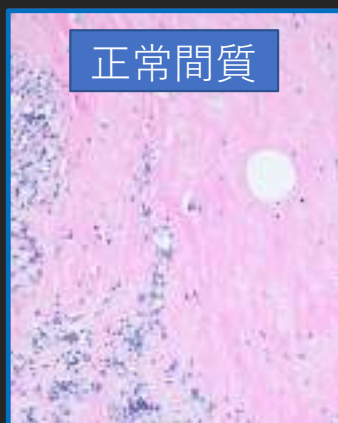
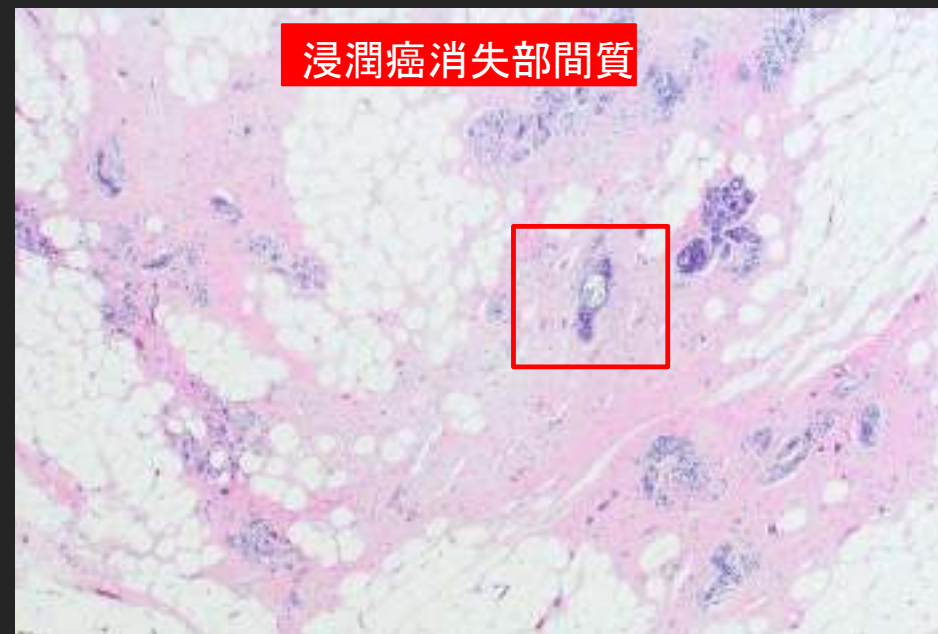
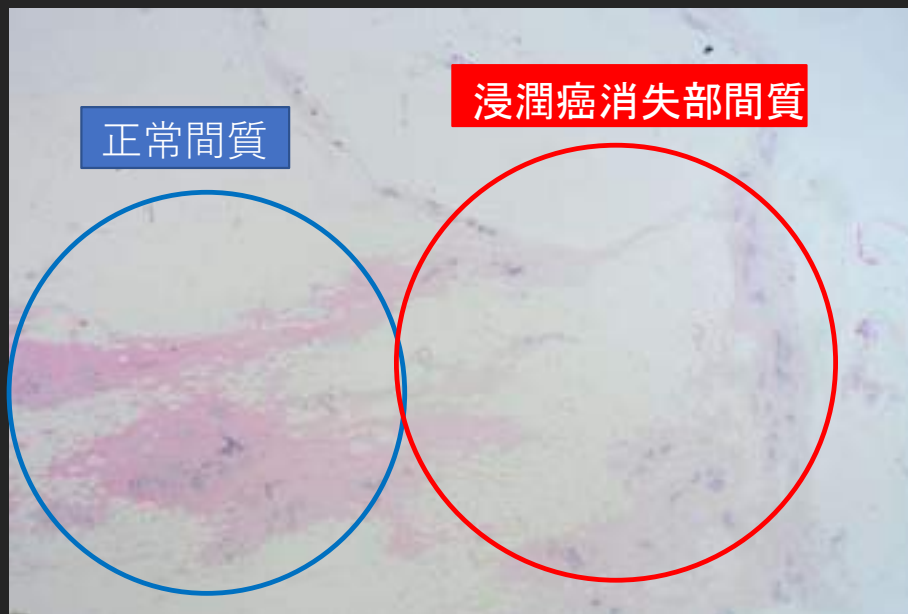


治療効果の痕跡  
④腫瘍の変性壊死

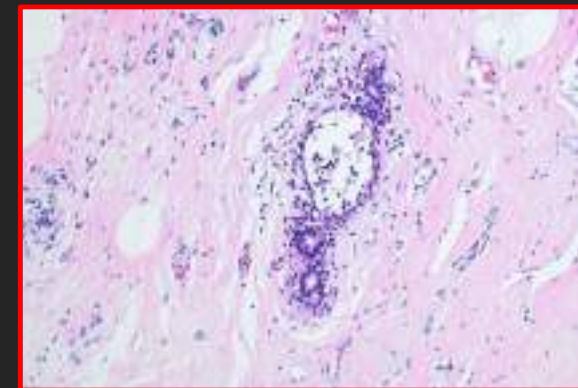
乳管内腫瘍の変性壊死＋周囲の炎症細胞の浸潤



## 症例② 手術



正常間質と比べ、淡く疎な特徴を持つ浸潤癌消失部間質を認める。  
また、炎症細胞の浸潤所見を認める。



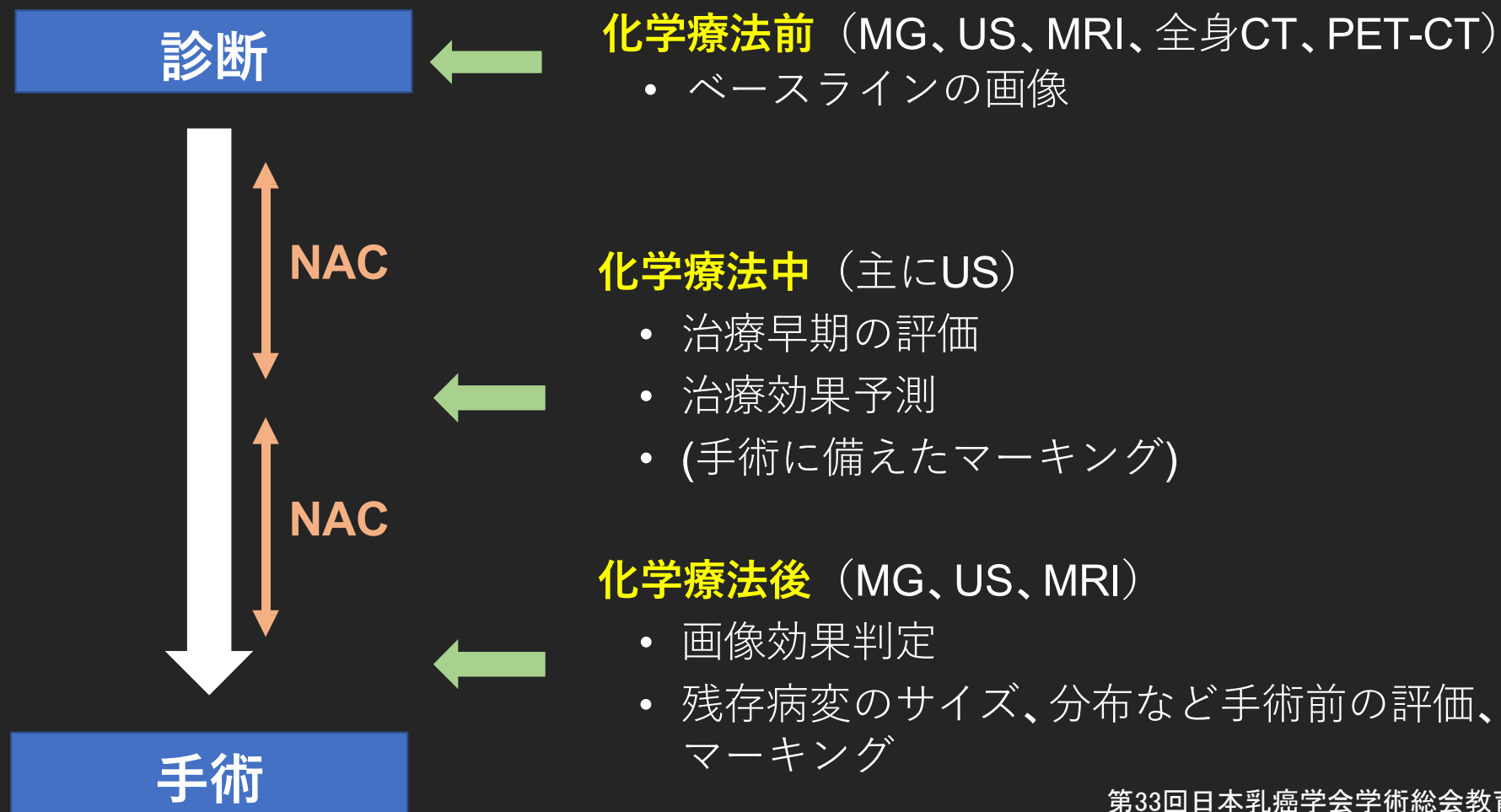
## 症例② 手術

Residual ductal carcinoma in-situ of left breast

Twelve lymph nodes, all negative for metastatic carcinoma, left axillary region

病理学的治療効果判定: 3

# 術前化学療法中の画像評価: タイミングと目的



# 術前化学療法中の画像評価: タイミングと目的

## 化学療法前

- ・腫瘍の大きさ、乳管内進展を評価
- ・多発病変の有無を把握

## 化学療法中

## 化学療法後

# 術前化学療法中の画像評価: タイミングと目的

## 化学療法前

- ・治療効果の早期判定
- ・奏効しない症例への早期外科介入の必要性を検討

## 化学療法中

- ・奏効パターンの把握 (mass reduction vs. density change)
- ・手術に備えたマーキング

## 化学療法後

# 術前化学療法中の画像評価: タイミングと目的

## 化学療法前

- ・手術範囲の決定(乳房温存可否・切除範囲)
- ・リンパ節評価(腋窩郭清 vs センチネルリンパ節生検)

## 化学療法中

- ・pCR予測の補助

## 化学療法後

## 効果判定に何をを用いるか

- **乳癌取扱い規約** (RECISTに準拠, 全身の固形腫瘍を対象とした記載)
  - ・視触診: 乳房腫瘍などの表在病変でかつ測計器により測定した長径が10 mm以上の場合にのみ測定可能
  - ・CT、MRI: CTはもっとも再現性の高い方法。MRIも許容される。
  - ・超音波検査: 乳房腫瘍, 表在リンパ節, 皮下腫瘍などの視触診による測定可能な病変には, 超音波検査を併用することが望ましい。  
リンパ節については, 短径15 mm以上の腫大リンパ節が測定対象
- **ESMOガイドライン**: 効果判定に乳房MRIを強く推奨(最も正確)
- **NCCNガイドライン**: MRIは必須ではないが, オプションとして推奨
  - ▶ **状況に応じた複数モダリティの併用が推奨される**

## 術前化学療法後の残存腫瘍検出における診断能

	感度 (%)	特異度 (%)	正診率 (%)
マンモグラフィ	79-81	79-81	32
超音波検査	89-90	30-33	60
<b>MRI</b>	<b>86-92</b>	<b>60-86</b>	<b>90</b>

Dialani V, et al. Ann Surg Oncol 2015

マンモグラフィや超音波と比較し、MRIの感度、特異度、正診率が高い

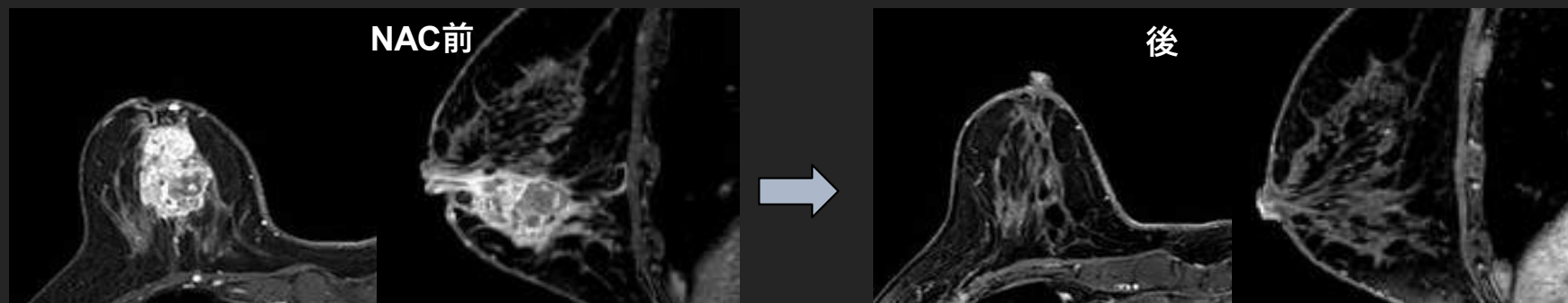
# 画像モダリティ別の特徴と役割

## MRI(造影)

- 最も高い感度、正診率を示す画像モダリティ
- mass lesionの縮小や分布の変化を把握しやすい
- non-mass enhancement型や多発病変の評価にも有用

# 造影MRIによる治療効果判定

**CR症例**：造影効果の消失（正常乳腺と同等以下）

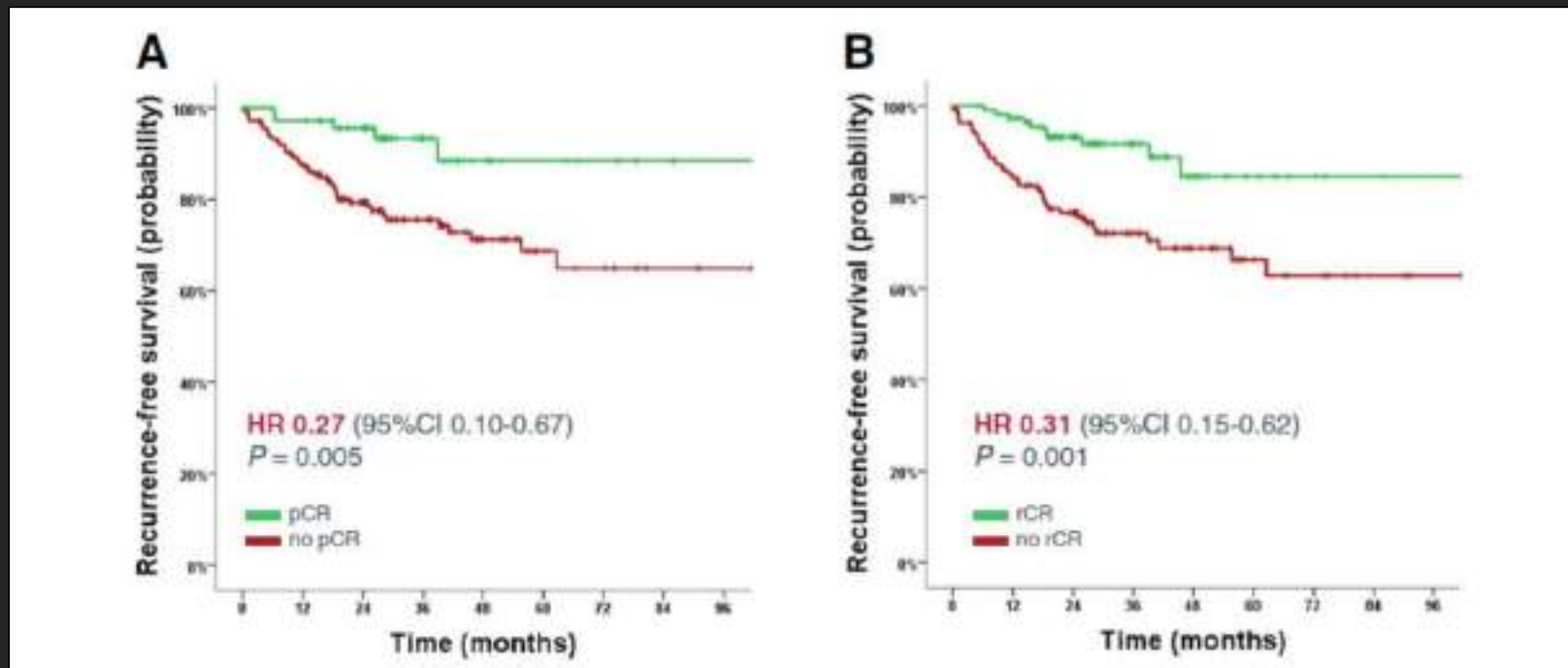


**Non-CR症例**：造影効果の残存



腫瘍の変化を把握しやすい

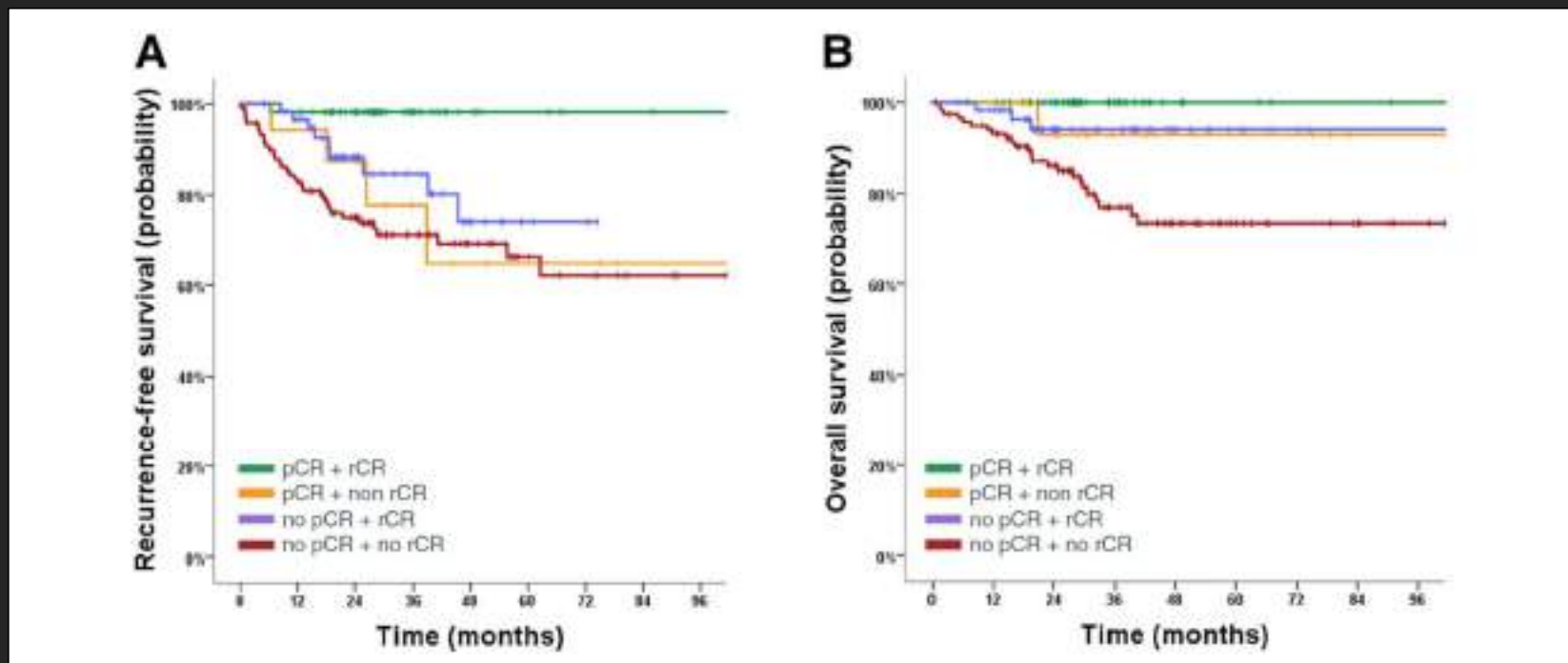
## MRI上のCR(rCR)と予後予測



- **rCR**は**pCR**と同様の、強い予後予測因子
  - ✓ pCR vs. non-pCR (3年RFS 94.4% vs. 78.3%)
  - ✓ rCR vs. non-rCR (3年RFS 92.8% vs. 74.8%)

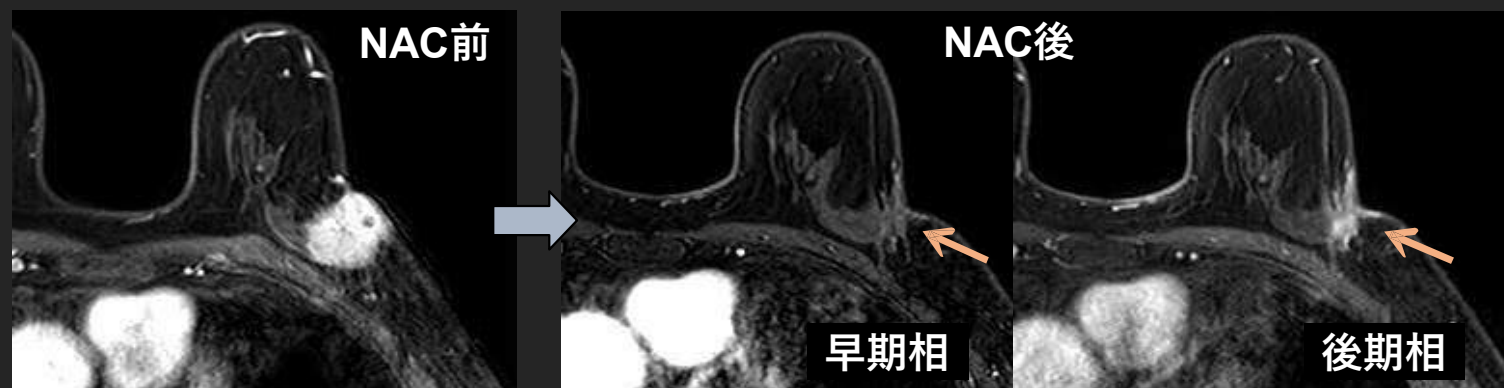
Gampenrieder SP, et al. Breast Cancer Res 2019

# MRI上のCR(rCR)と予後予測



- pCRかつrCRの場合は、再発リスクが低い
- pCRであっても、rCRではない場合は、再発リスクが高い

## 評価に最適なダイナミックMRIの時相は？



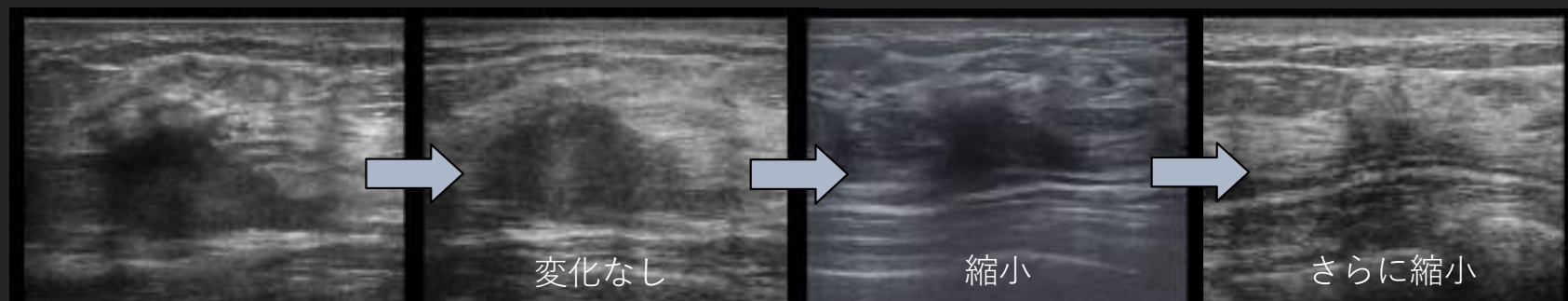
- 造影早期相よりも**後期相の方が残存腫瘍サイズを正確に示す**

Kim SY, et al. Radiology 2018

## 画像モダリティ別の特徴と役割

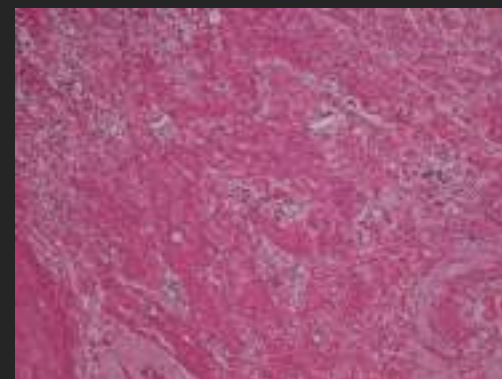
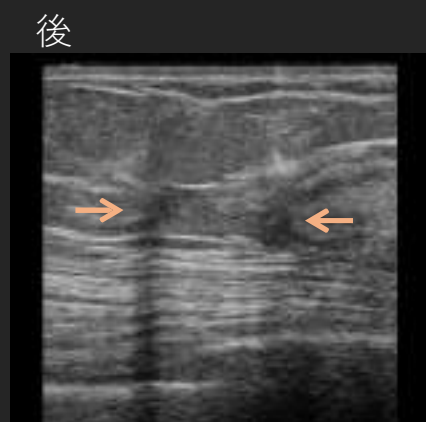
### 超音波(US)

- ・化学療法中に繰り返し観察が可能
- ・低コストで即時評価に適する
- ・手術体位で検査できる
- ・サイズ計測には有用だが、形状変化や残存病変の検出感度はMRIに劣る

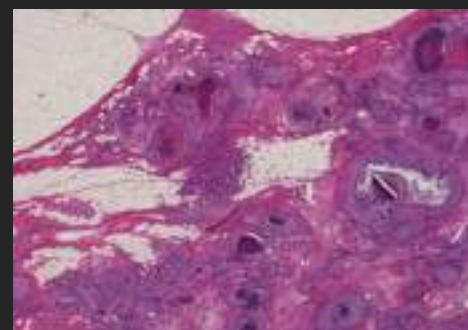
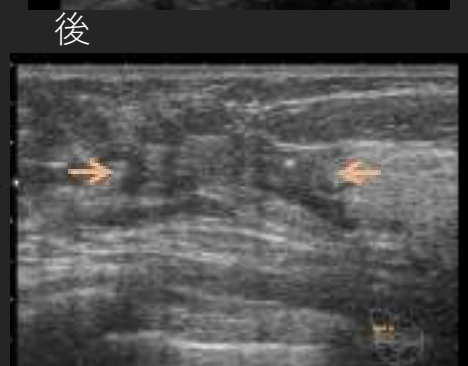
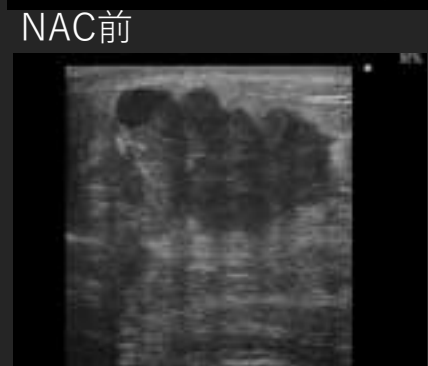


## US上の変化

腫瘍は扁平になり、エコーレベルの上昇、血流減少がみられる  
しかし、**viable**な腫瘍の残存と治療後の線維組織を区別するのはしばしば難しい



腫瘍消失  
(Grade 3/ypT0)



腫瘍残存  
(Grade 2a)

# US上の変化パターンとpCR率

表1 JABTS-BC03での薬物療法治療効果評価法

	uCR(超音波での完全奏効): 治療開始前の位置情報を基に判断し、超音波上認識不能のもの	
	uPR (超音波での部分奏効)	uPR-R(reduction, 限局縮小型): 最大横径の縮小が30%
		uPR-F(flatness, 偏平化型): 最大横径の縮小は30%未満だが、最大縦径の縮小が30%以上に縮小したもの
		uPR-T(traction, 牽引縮小型): 腫瘍形態に牽引所見が出てきたと認識できるもの
		uPR-D(dendritic, 島状遺残型): 腫瘍が複数の病変に分かれてきたと認識できるもの
	uPD(超音波での進行): 最大横径または最大縦径が20%以上増大	
	uNC(超音波での変化なし): 上記のいずれでもないもの	

pCR率が高い

pCR率が低い

島状遺残型ではpCR率が低く、部分切除の際には注意が必要

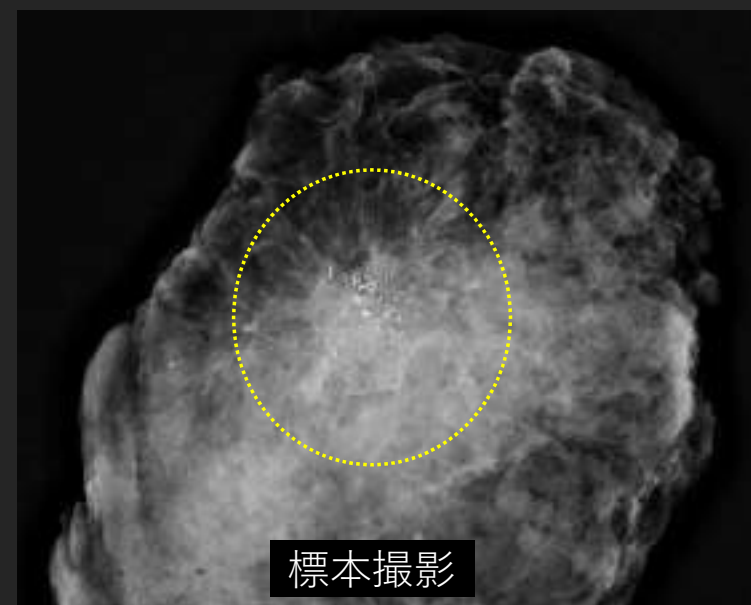
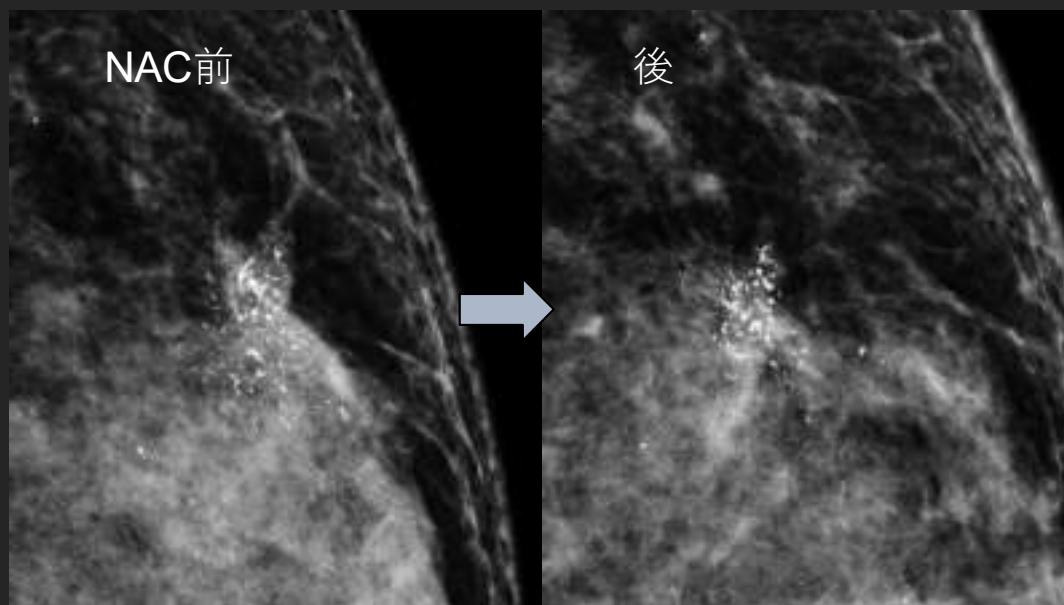
# 画像モダリティ別の特徴と役割

## マンモグラフィ(MG)

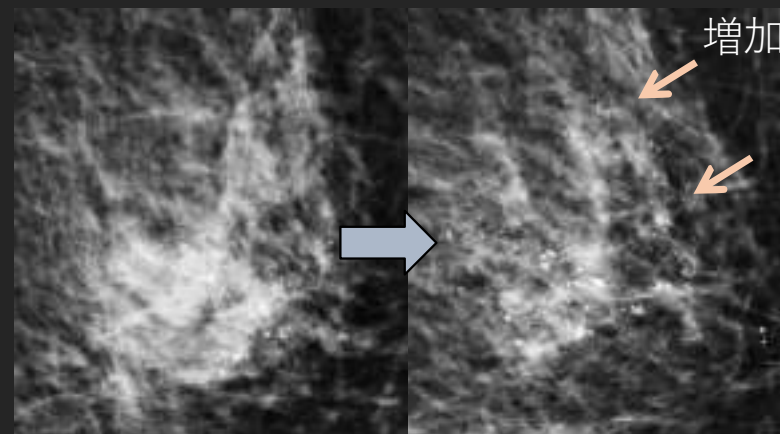
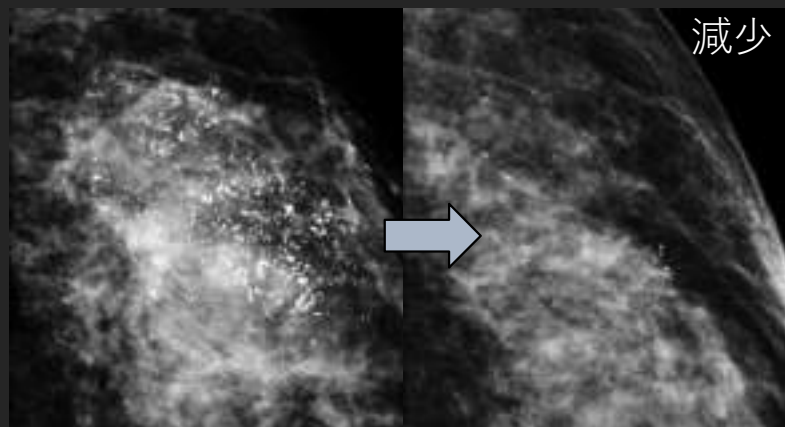
- ・石灰化の消退評価に有用
- ・腫瘍縮小の評価にはやや不向き

# マンモグラフィの治療効果判定における石灰化

他モダリティよりも微細石灰化の検出に優れており、  
石灰化を伴う乳癌の切除範囲を決定するためには必須



# NAC後の随伴石灰化



マンモグラフィにおけるNAC後の微細石灰化の変化

	減少	不変	増加
Li et al.	40%	53%	8%
Adrada et al.	33%	39%	28%

- 石灰化の変化と化学療法効果の関連は乏しい  
→ 石灰化遺残 ≠ 腫瘍残存

# 臨床的治療効果の判定基準

標的病変の評価（非標的病変、新病変と併せて総合判定）

\* RECIST 1.1に準拠

## **CR** complete response

すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失

## **PR** partial response

標的病変の径和が治療開始前の径和と比べ30%以上減少

## **SD** stable disease

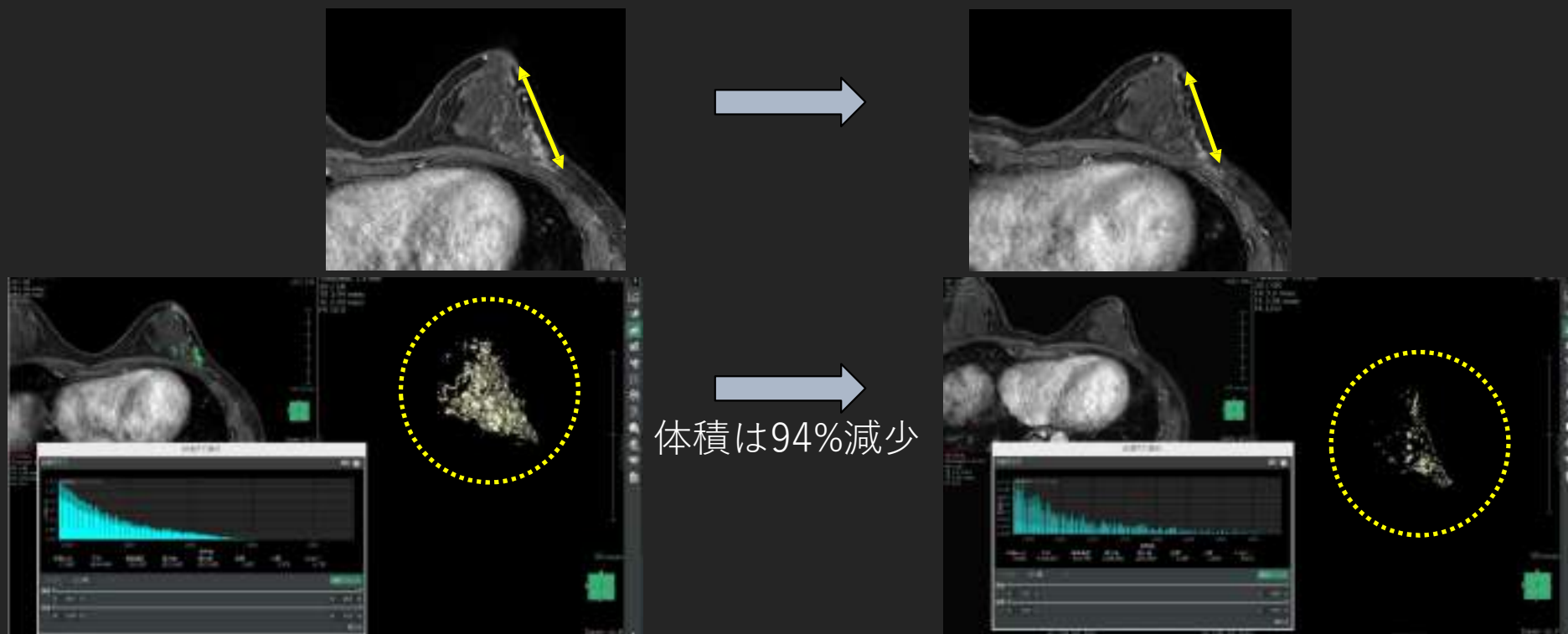
PRに該当する縮小やPDに該当する増大がない

## **PD** progressive disease

標的病変の径和がそれまでの最も小さい径和を示した時点から、その20%以上増加かつ、径和が絶対値でも5mm以上増加した場合

## 腫瘍のサイズ

- 長径を計測 (RECIST)
- 腫瘍径よりもMRIの腫瘍体積の方が無再発生存率の予測因子として有用

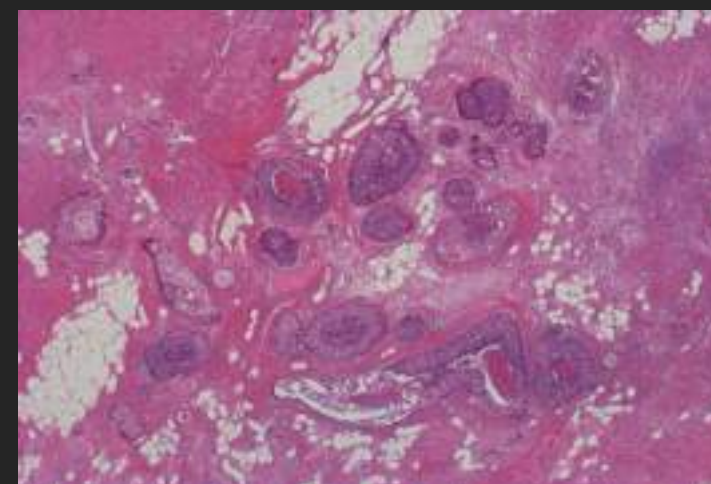
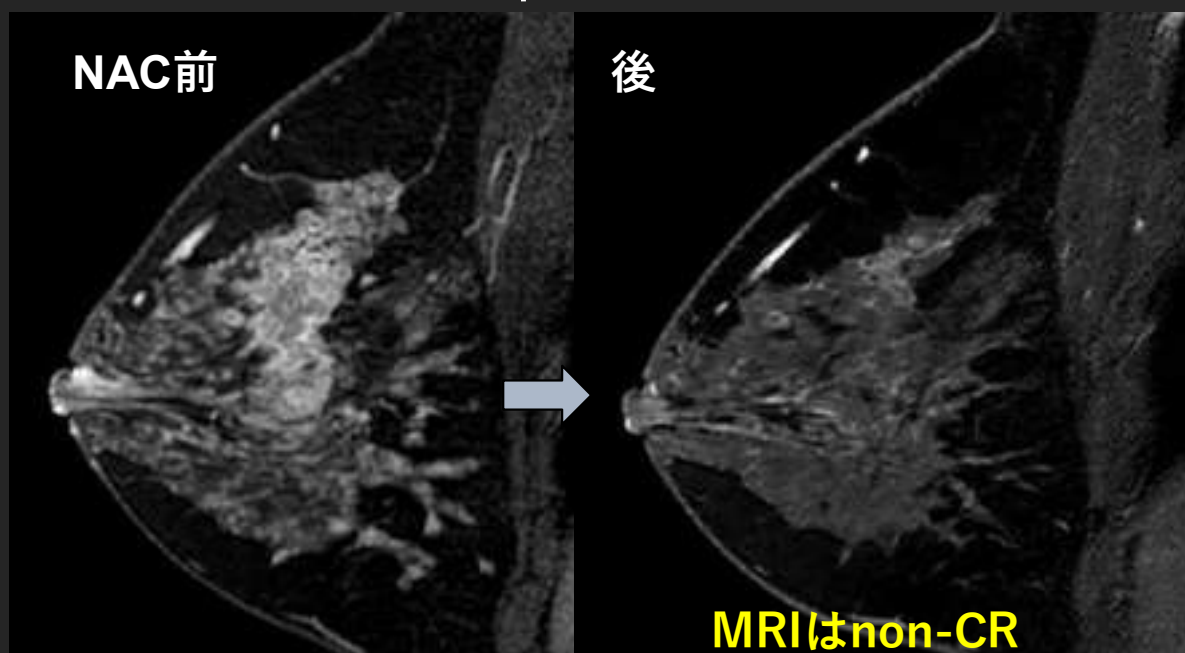


## 病理学的評価：pCRの定義

- ypT0 ypN0：乳房と領域リンパ節における浸潤癌と非浸潤癌の消失
- ypT0/is ypN0：乳房と領域リンパ節における浸潤癌の消失

**乳癌取扱い規約第19版はこちらを採用**

※ MRIの正診性はpCRの定義によって変わらうる



浸潤癌は消失，乳管内癌残存  
(Grade 3, ypTis)

**病理結果はpCR**

## 病理学的評価：pCRの意義

### pCRと予後の関係

- pCR達成例では、DFS・OSともに良好
- HER2陽性、TNBCではpCRによる層別化が特に有用

### 非pCR症例の位置づけ

- 術後補助療法の追加（例：T-DM1、capecitabine）を検討
- 予後不良群としての個別化治療戦略の必要性を検討

# 組織学的治療効果の判定基準

- Grade 0** 無効：浸潤癌組織に治療による変化がほとんど認められない
- Grade 1** やや有効
- 1a** 軽度の効果：浸潤癌組織に軽度の変化のみ，または**1/3未満の浸潤癌組織**に高度の変化（癌消失後の変化を含む）
  - 1b** 中等度の効果：**1/3以上2/3未満の浸潤癌組織**に高度の変化（癌消失後の変化を含む）
- Grade 2** かなり有効
- 2a** 高度の効果：**2/3以上の浸潤癌組織**に高度の変化（癌消失後の変化を含む）
  - 2b** 極めて高度の効果：完全奏効 (Grade 3) に非常に近いが，ごく少量の浸潤癌細胞が残存
- Grade 3** 完全奏効：すべての浸潤癌細胞が壊死，または消失  
組織に高度の変化が認められ，浸潤癌細胞が残存していない

## 組織学的治療効果

- 変化の面積比は、術前療法前の画像検査などによる腫瘍の大きさや癌細胞が消失した跡と推測される範囲(腫瘍床)を考慮して算定する。残存した癌細胞量からは算定しない。

乳癌取扱い規約第19版

- 変化の面積比は、術前療法前の画像検査などによる腫瘍の大きさも参考にする。つまり、**臨床情報が重要**。

## 腫瘍床の判定

- 壊死した腫瘍細胞はマクロファージに貪食され、出血を伴う場合はヘモジデリン沈着を伴い、肉芽形成、線維化をきたし、その後に既存の構造物への再生、瘢痕化が生じる。
- これらの変化は、炎症修復過程に類似する過程であり、「時相」が存在する。  
核の変性、炎症細胞の浸潤⇒腫瘍の変性壊死⇒間質の変化
- 反応の程度は、治療条件や最終治療から検体採取までの時間により異なり、診断者間でも線維間質反応の判定には差異が生じる。

# 画像診断と病理評価の乖離とその背景

## よくある乖離パターン

- ・画像で縮小や消失 → 病理で残存 (false negative)
- ・画像で腫瘍残存 → 病理でpCR (false positive)

## 背景要因

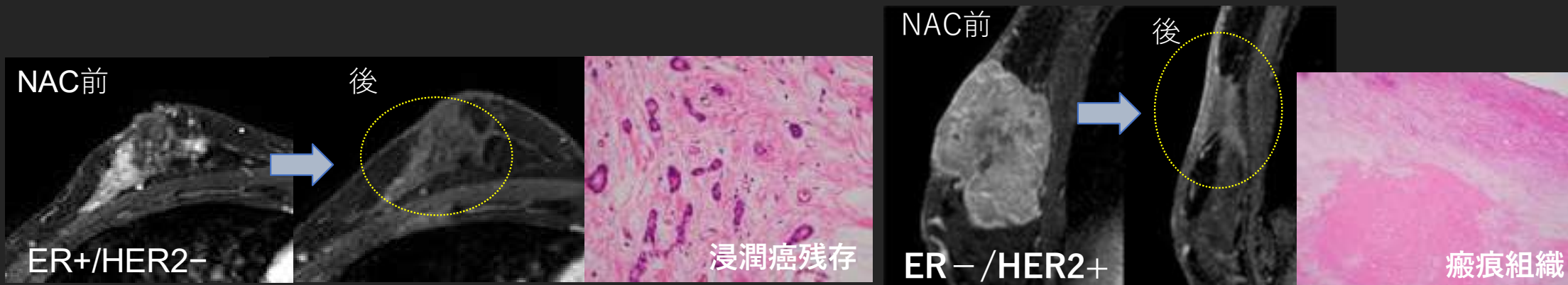
- ・fibrotic scar、浮腫、炎症による誤認
- ・腫瘍細胞が微小であり、画像での検出困難

# 画像所見でpCRを予測する

## pCR予測因子を念頭におく

- 腫瘍のサブタイプ (HR, HER2, Ki-67)
- 腫瘍グレード
- 腫瘍サイズ, リンパ節転移 (臨床病期)
- 造影パターン (Mass/Non-mass, 限局性/多中心性)
- 縮小パターン (中心性縮小/断片化)
- TILs
- 治療レジメン

# NAC後のMRIの診断能は腫瘍のサブタイプによって異なる



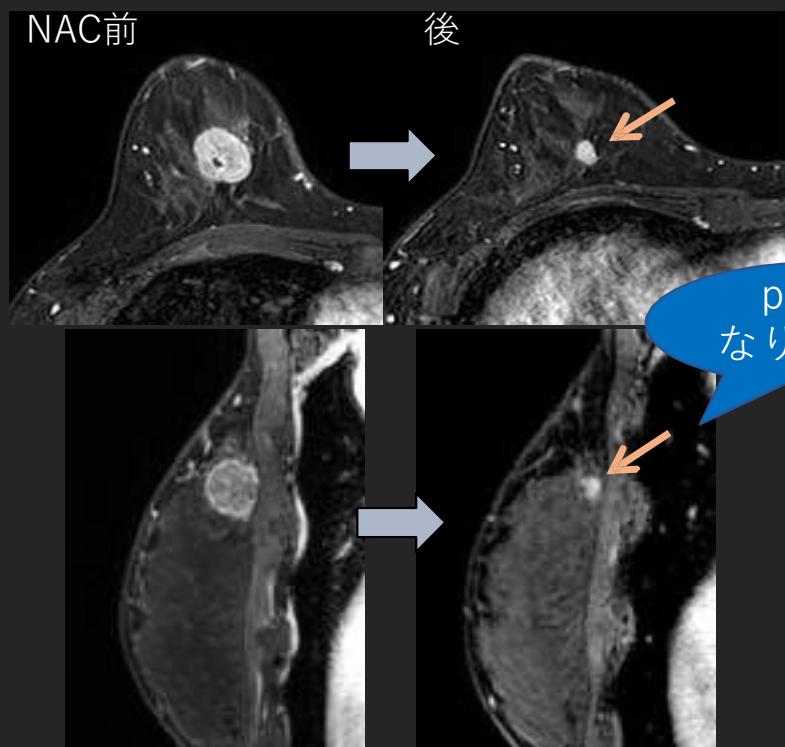
- サブタイプによって化学療法の効果がそもそも異なる。
- **TNBC**はしばしば求心性に縮小し, **MRI**の腫瘍サイズと病理組織のサイズが良く相関する。
- **HER2陽性乳癌**は化学療法 + 分子標的薬の効果が高いが, 乳管内成分のみが残存して評価が難しいこともある。
- **ルミナル乳癌**はしばしば断片化, 散在する小さな造影効果となり, 腫瘍残存を過小評価しやすい。

Nakahara H, et al. Breast Cancer 2011, Moon HG, et al. Ann Surg 2013, McGuire KP, et al. Ann Surg Oncol 2011, Iwase M, et al. Breast Cancer 2018, Nakashima K, et al. Breast Cancer 2021

# 治療前の腫瘍の形態と縮小パターン

Massを呈する腫瘍に多い

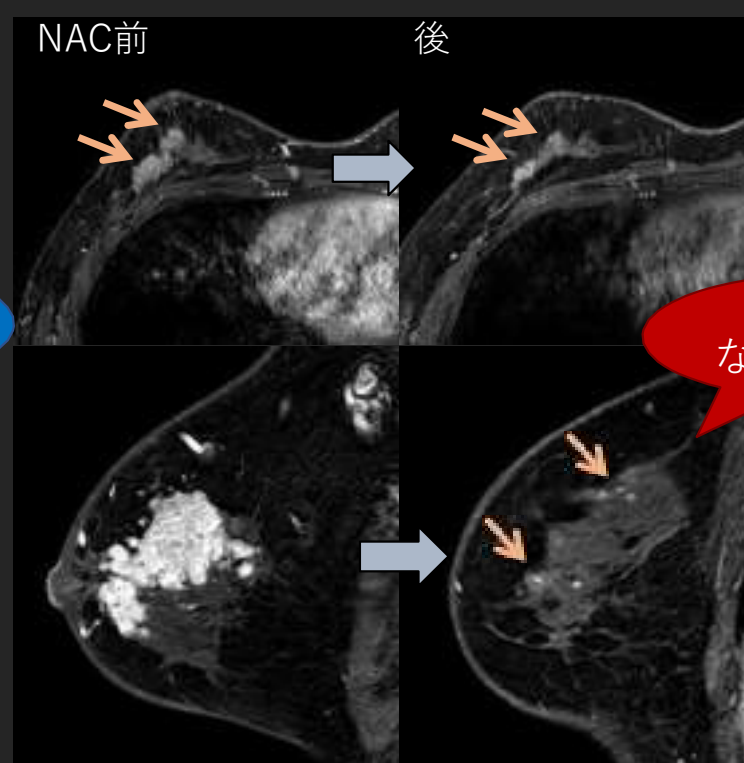
中心性（求心性）縮小



pCRになりやすい

Non-mass enhancementを呈する腫瘍に多い

断片化，focusの散在



pCRになりにくい

## まとめ

- NAC後の局所効果判定には乳房MRIが優れるが，簡便で反復可能、手術体位で検査可能な超音波なども併用し，画像情報を手術方針に活かす。
- pCRの予測因子もふまえて画像を評価する。
  - 化学療法レジメン
  - 腫瘍のサブタイプ（HR, HER2, Ki-67），核グレード，組織型（小葉癌など）
  - リンパ節転移の有無
  - ベースラインの腫瘍サイズ（T因子）
  - 腫瘍の形状や縮小パターン
- 画像評価には限界があることを認識し，患者と十分相談したうえで治療方針や切除範囲を決定する。