

演題①

ペンブロリズマブの適正使用ガイドおよび添付文書には記載されていない2つの免疫関連有害事象を相次いで合併した Triple negative 乳癌の1例

医仁会武田総合病院 乳腺外科
新藏 信彦、稲本 俊、沖野 孝

『初めに』近年、再発および Triple negative 乳癌の術前化学療法として免疫チェックポイント阻害剤（ICI）が使用されるようになり、様々な免疫関連有害事象（irAEs）に注意喚起がなされている。今回我々はペンブロリズマブ（Pemb）の投与中、早期に静脈血栓症をきたし、さらに術後に多発関節痛を合併した症例を経験したので報告する。『症例』47歳女性。32歳時に右乳癌に対し右乳房部分切除術＋センチネルリンパ節生検を受けた既往があり。術後の経過観察中、右温存乳房に13mmの腫瘤が見つかり、針生検で浸潤性乳管癌、Grade 3、Triple negative、Ki67:80%の結果を得た。FDG-PET で右腋窩リンパ節に転移を認め、cT1N1M0, Stage IIA の診断となった。左鎖骨下静脈からテルモ社製 CV ポートを留置後、術前化学療法として KEYNOTE-522 試験に準じた Pemb+CBDCA+PTX を開始した。1Kurr 目第21日に左頸部の痛み、左鎖骨周辺の腫脹を自覚し血管エコーおよび造影CTで左鎖骨下静脈から内頸静脈にかけて静脈血栓による閉塞を認めた。Pemb+CBDCA+PTX 2Kurr 目は延期し CV カテーテルは抜去せず、リバーロキサバンを開始した。2週間後には鎖骨下静脈が一部開存してきたため、Pemb+CBDCA+PTX を再開し 4Kurr 終了、更に Pemb+EPI+CPA 4Kurr を実施後、右乳房切除術＋腋窩郭清を施行した。術後病理は ypT1mic, n0, M0, stage I であった。さらに Pemb+EPI+CPA 最終投与後 63 日目に両肩、両膝など全身の関節の重篤な疼痛を訴えた。リウマチ関連の血液検査では異常は認めず、irAE としての多発関節痛と診断しプレドニゾロン内服を開始したところ、速やかに軽快した。『考察』他の ICI を含めた癌腫横断的な文献検索では ICI の投与で 9-16% に血栓症の合併が報告されている。また KEYNOTE-522 試験では約 8-19% の症例で多発関節炎の合併が認められているが、いずれも乳癌治療における Pemb の適正使用ガイドおよび添付文書の合併症には記載がない。『まとめ』これまであまり知られていなかった Pemb の合併症として血栓症あるいは多発関節痛が生じる可能性があり、その使用に当たっては十分な留意が必要であるとともに、添付文書の改訂等による情報提供が望まれる。

演題②

Companion 検査を伴った Capivasertib の保険収載で顕在化した遺伝子パネル検査の問題点

国立病院機構 京都医療センター 乳腺外科⁽¹⁾、外科⁽²⁾
加藤大典⁽¹⁾、井上広海⁽²⁾、庭野公聖⁽²⁾、山賀郁⁽¹⁾

2024 年 5 月に保険収載された Capivasertib の適応判断には、Companion 検査の Foundation One CDX を受けるか、他の遺伝子パネル検査の場合はエキスパートパネルの審査を受けるか、どちらかが必要である。しかしながら、Foundation One CDX 検査だけに終わると検査費用の 2 割程度しか償還できず、全額償還するにはエキスパートパネルでの検討が必要になる。エキスパートパネルに申し込むには、標準治療がほぼ終了している、という条件があるので、ホルモン治療だけでなく、ある程度の化学療法も無効であった、という条件になり、高齢者や、重篤な合併症を有する患者には敷居の高い制度である。2024 年 5 月以降に遺伝子パネル検査を受け、PIK3CA/AKT1/PTEN の変異が認められた場合、エキスパートパネルの推奨薬剤に Capivasertib は挙げられるようになったが、それ以前に検査を受けている場合、同様の変異が認められていても、エキスパートパネルの推奨薬剤は無し、で処理されている。遺伝子パネル検査は 1 回しか受けられないので、主治医が自発的に review しなければ Capivasertib の適応は見落とされる。今回、私達は review によって、2 例の Capivasertib 適応患者を見つけ出したので報告する。1 例目は、2023 年 8 月に Foundation One CDX で、PIK3CA, FGFR1, KRAS の変異を指摘されていたが、推奨薬剤は無し、で処理されていた。2024 年 7 月にエキスパートパネル事務局に問い合わせしたところ、Companion 検査なので主治医が判断するように指導を受けた。2 例目は、2021 年 12 月に Foundation One Liquid CDX で、PIK3CA, KRAS の変異を指摘されていたが、推奨薬剤は無し、で処理されていた。2024 年 6 月にエキスパートパネル事務局に問い合わせしたところ、Companion 検査ではないので、エキスパートパネルの書類審査(再審査)に回されることになった。再審査で、Capivasertib 適応と認められ、エキスパートパネル報告書も改訂された。今後も、新薬が適応判断の Companion 検査として、遺伝子パネル検査を必須とする事態は予想され、今回の経験から、主治医の自発的 review に頼らない data management system (BORN などを使った)の早期構築が望まれることを痛感した。

演題③

FES-PET による評価が Luminal-Her2 type 再発乳癌の治療選択に有効だった一例

演者：広瀬 奈緒子、川島 雅央、三宅 可奈江、中本 裕士、志水 陽一、
米田 真知、前島 佑里奈、山口 あい、福井 由紀子、清水 華子、石井 慧、
山口 絢音、川口 展子、増田 慎三

所属：京都大学医学部附属病院 乳腺外科、放射線診断科

【背景】エストロゲン受容体（ER）陽性転移性乳癌の治療では、転移巣の ER 発現の評価は内分泌療法の効果予測として重要である。PET の新規トレーサーである [18F]-fluoro-estradiol（FES）を用いる FES-PET は、転移巣の ER 発現を評価することができるだけでなく、CT や通常の FDG-PET で指摘が困難な骨転移などの病変を検出することができる。今回我々は潜在性の転移病変の検出と薬物治療の選択に FES-PET が有効であった 1 症例を経験したので報告する。

【症例】46 歳女性。41 歳時に右乳癌（ER 陽性 HER2 陰性）cT2N1M0 StageIIB と診断され、アンスラサイクリン・タキサンによる術前化学療法実施後に手術が施行された。術後診断は右乳癌，ypT2N1a，ER(95%)，PgR(0%)，HER2(3+)と Her2 の陽転化を認めたため、ハーセプチン、タモキシフェンによる術後療法が行われた。術後 9 ヶ月目に多発肺転移、肺門部リンパ節転移、多発骨転移（肋骨、Th1, 4, L1 椎体、仙骨、両側腸骨）を認め、当院紹介となった。骨生検で乳癌の転移（ER(95%)，PgR(0%)，HER2(0)）であることが確認された。腰椎で脊柱管内進展と病的骨折を認めたため、腰椎後方固定術および放射線照射を行い、エリブリン+ペルツズマブ+トラスツズマブ+デノスマブによる化学療法を開始した。その後約 3 年間奏効を維持できていたが、多発肺転移と肺門部リンパ節の再増大、多発骨転移の増悪を認めたため、トラスツズマブデルクスステカンに治療変更した。5 ヶ月後に胸膜下に新規病変の出現が疑われ、FES-PET を施行したところ、FDG-PET で既知の病変以外に FES 高集積を示す新規病変を骨中心に多数認めた。Th3 では脊柱管内進展を伴う骨転移を認めたため、同部に放射線照射を行った。全病変に FES の高集積を認めたことから、フルベストラント+アベマシクリブ+リュープロレリンに治療薬を変更した。半年後に実施した FES-PET で著明な FES の集積低下を認め、治療の奏効が確認された。

【考察】

本症例では、FDG-PET では検出不能な病変を FES-PET で検出できたことにより、神経障害を来たしうる骨病変に対して放射線治療の早期介入が可能となった。また、転移巣全体の ER 発現を評価できたことで、内分泌療法中心の薬物療法に変更して奏効を得ることできた。本症例のように、Her2 の発現が一定しない症例では、FES-PET による画像診断は病勢評価と治療方針決定に有用であったと考えられる。

演題④

術後 Adjuvant の決定に苦慮した ER 陽性 HER2 判定困難 (IHC 陽性 ISH 陰性) 乳癌の一例

近江八幡市立総合医療センター 乳腺外科

藤本はるか 門谷弥生 秋岡清一

【はじめに】

HER2 陽性乳癌は浸潤性乳管癌の 15~25%であり、抗 HER2 療法を行わなかった場合、その浸潤癌の予後は不良である。一方で HER2 陽性乳癌はトラスツズマブ等の抗HER2療法の標的であるため、HER2の厳密な検査が求められるようになった。現在汎用されている方向は免疫組織化学法 (IHC 法) と遺伝子増幅をみる in situ hybridization (ISH 法) である。今回 HER2 判定困難 (IHC 法陽性 ISH 法陰性) 早期乳癌の症例を経験したので報告する。

【症例】

39 歳女性。X 年 4 月に左乳房腫瘤を自覚し前医受診。生検の結果乳癌の診断となり当科紹介受診となった。触診にて左 CD 区域境界部、左 D 区域にそれぞれ 2cm 大の腫瘤を触知した。術前の病理検査では浸潤性乳管癌、cT1c (11mm) NOMO, Stage I, ER: >50%, PgR: >95%, HER2: 3+, Ki-67: 15%, Nuclear Grade1, Historical Grade1 と診断した。治療として術前抗化学療法と抗 HER2 療法が考慮されたが、症例は組織学的グレードが HER2 検査の結果と乖離してため ASCO ガイドラインに沿って ISH 法を追加で行った。

結果はシグナル比: 1.1, HER2 平均コピー数: 2.1 であり FISH 法陰性であった。ホルモン陽性 HER2 低発現の乳癌であると判断し、手術先行とし X 年 5 月に左 B + t + SN + TE 再建を行った。術後の病理診断は pT2 (30mm) N0 (0/1 ITC 115 μ m+) M0, Stage II A, ER: >100%, PgR: >100% HER2: 3+ Ki67: 30%であった。浸潤径 3cm のうちほとんどが乳管内成分であった。一方で元々 2 つの別の乳癌が乳房内にあると判断していたが、1 つの一塊の乳癌であり腫瘍径は全体で 100mm であった。術前に行った ISH は陰性であるので HER2 低発現であることを考慮し、オンコタイプ DX を施行した。結果は再発スコア: 10, 9 年間再発率: 3%, RS 群における化学療法上乗せ効果: <1%であった。また、定量的単一遺伝子スコアは ER 陽性 (10.5), PR 陽性 (8.5), HER2 陰性 (10.3) であり、オンコタイプ DX にても Luminal type 乳癌であることが示された。現在術後補助療法として TAM + LH - RH agonist で治療を行っている。

【考察】

IHC 法陽性 ISH 法陰性乳癌の予後や抗 HER2 療法の効果を報告した文献は非常に少ない。

2003 年の研究では、15 年間の 215 例の原発性浸潤性乳管癌の患者の追跡において、IHC 陽性 ISH 陰性の症例は 5 例のみであり、その生存率は IHC 陰性 ISH 陰性の症例と同等であったと報告されている。こういった症例に対する周術期抗

HER2 療法の効果については、検索した限りまとまった報告はなかった。さらなる症例の集積がのぞまれる。

【結語】

IHC 陽性 ISH 陰性である稀な乳癌症例を経験した。HER2IHC 法が 3+の場合でも、他の病理学的指標と乖離がある場合には ISH 法での再評価が有益であることが示唆される。また、HER2 陰性または HER2 低発現と判断した場合はオンコタイプ DX を含めた総合的な評価が治療選択に役立つことが示された。