

教育セミナー（診断編）

術前化学療法の効果判定における画像診断

解説

静岡がんセンター 乳腺画像診断科兼生理検査科 中島一彰



The Japanese Breast Cancer Society
since 1992

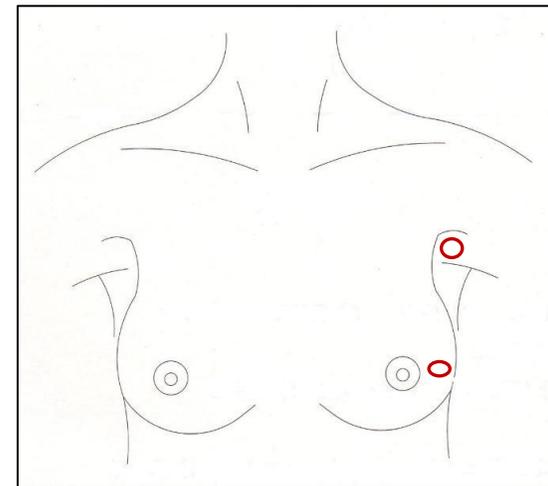


筆頭演者の利益相反状態の開示

すべての項目に該当なし

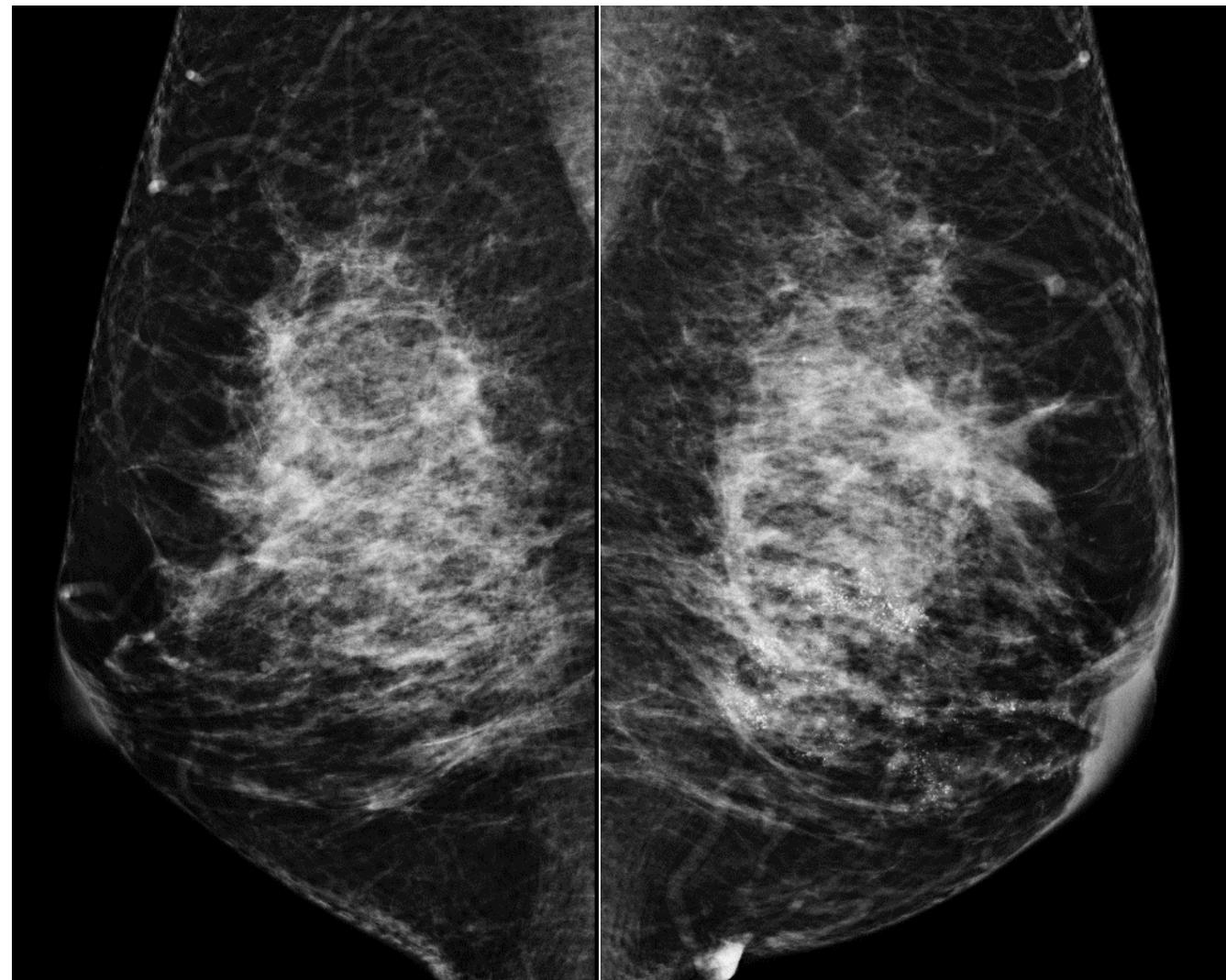
症例 1

- 50歳代女性
- 1年前の検診マンモグラフィで左乳房に石灰化を指摘され、前医の超音波検査で経過観察されていた。
- 左乳腺CD区域に低エコー腫瘍が出現、当院紹介。
- 視触診：左CD区域に12mm大の腫瘍、左腋窩にくるみ大のリンパ節を触知。

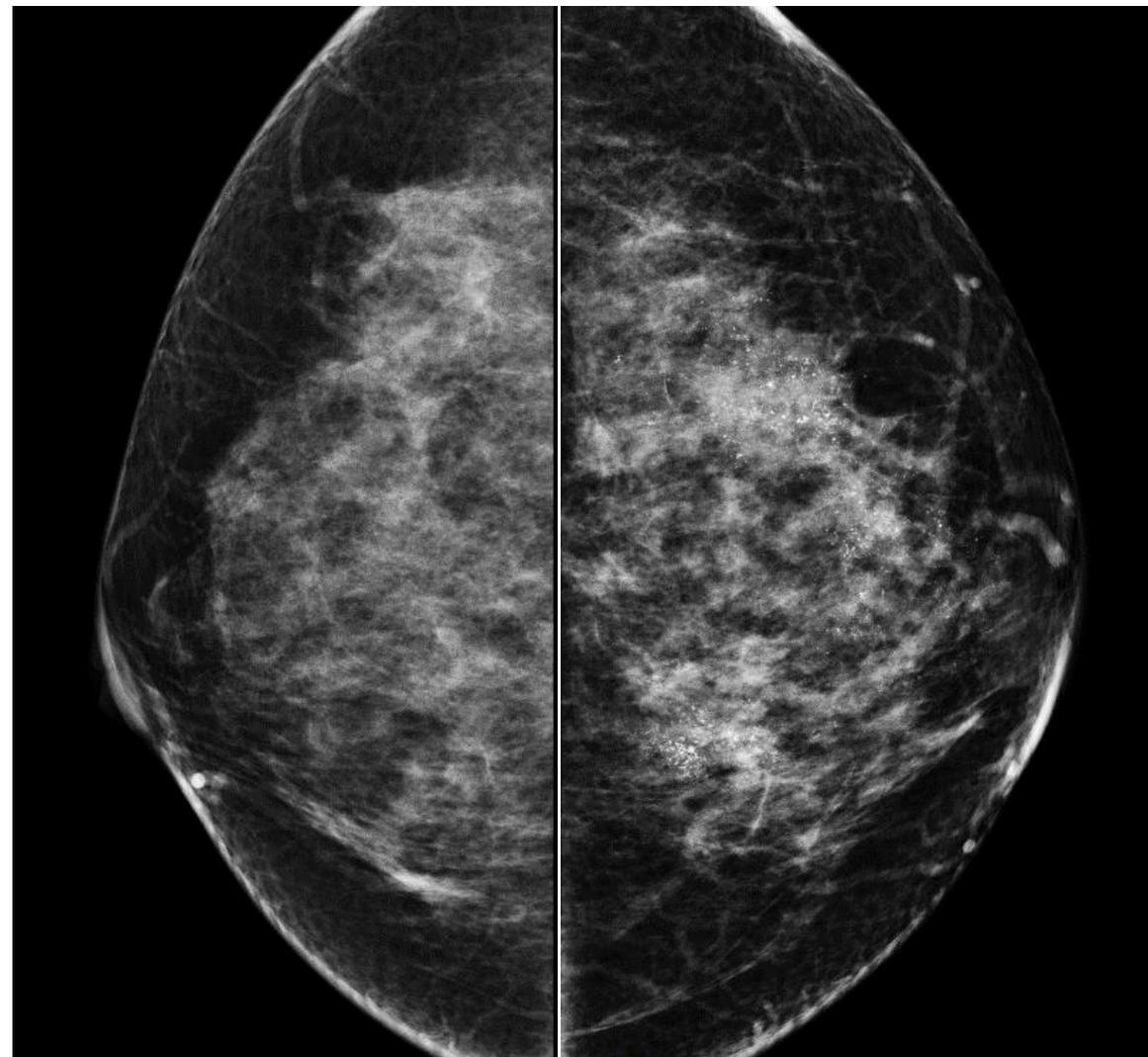


マンモグラフィ

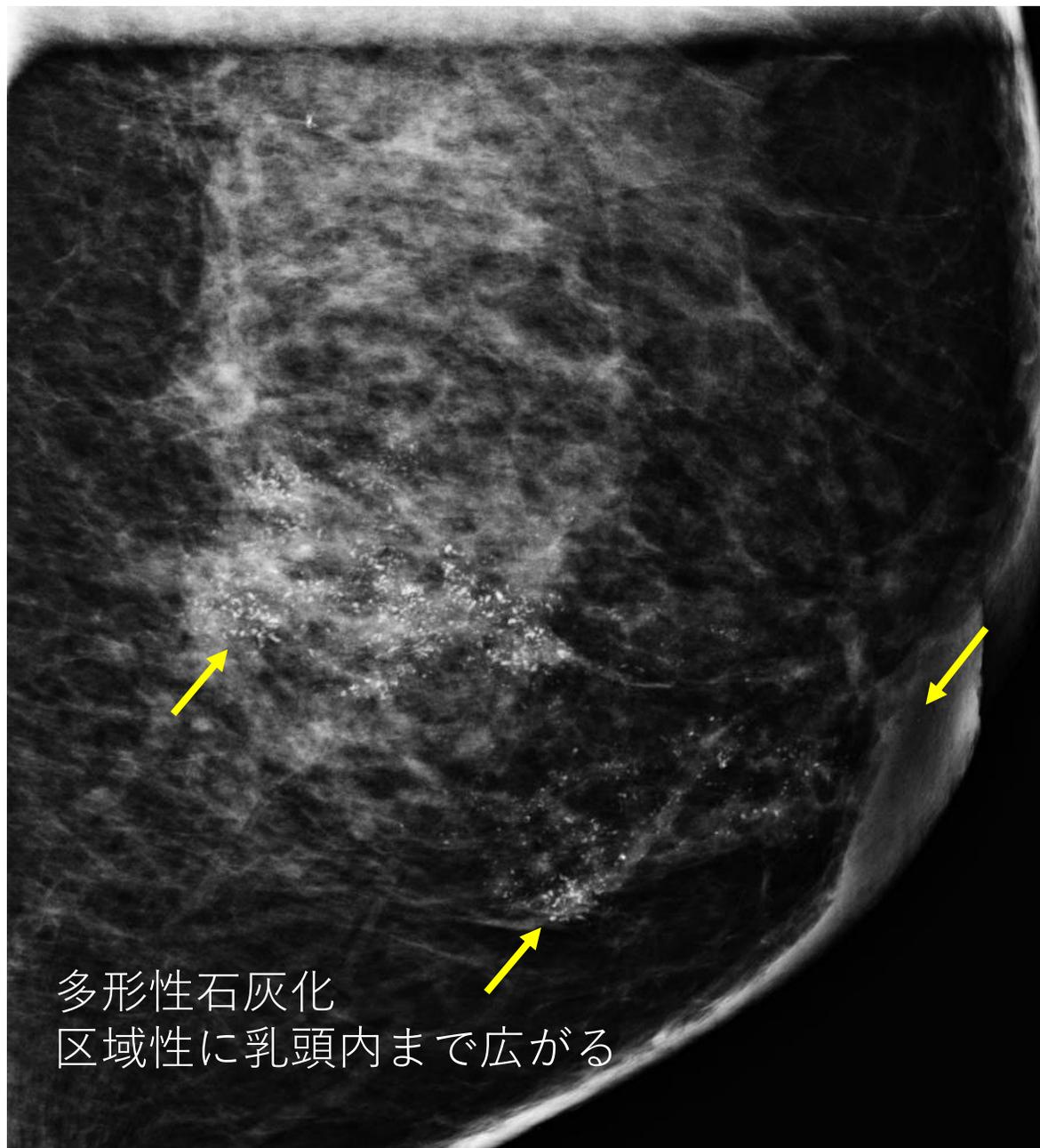
画像所見は？ 浸潤癌？



MLO

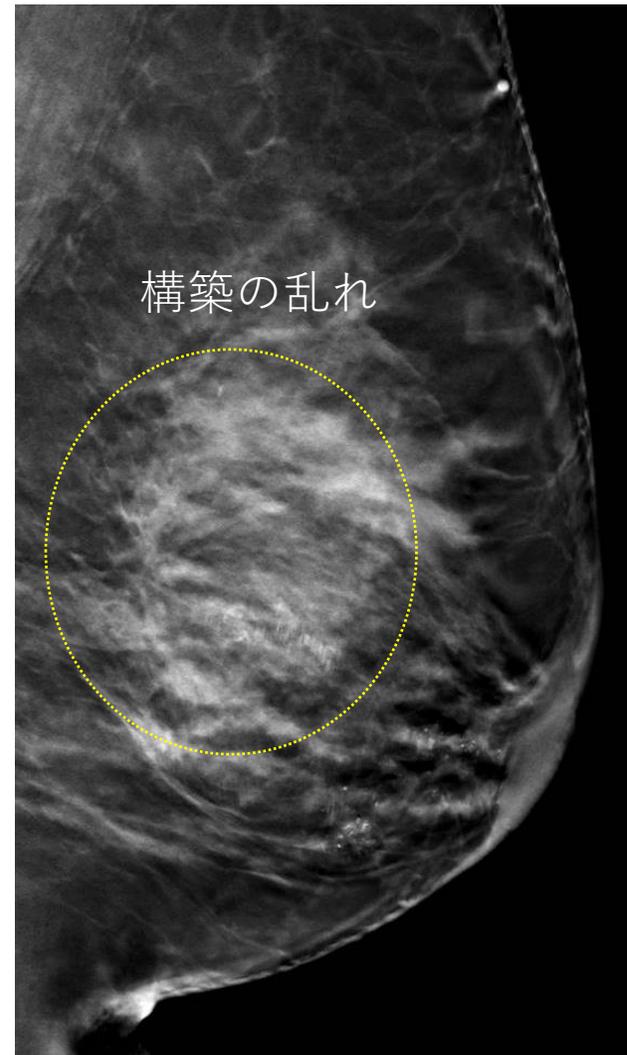


CC

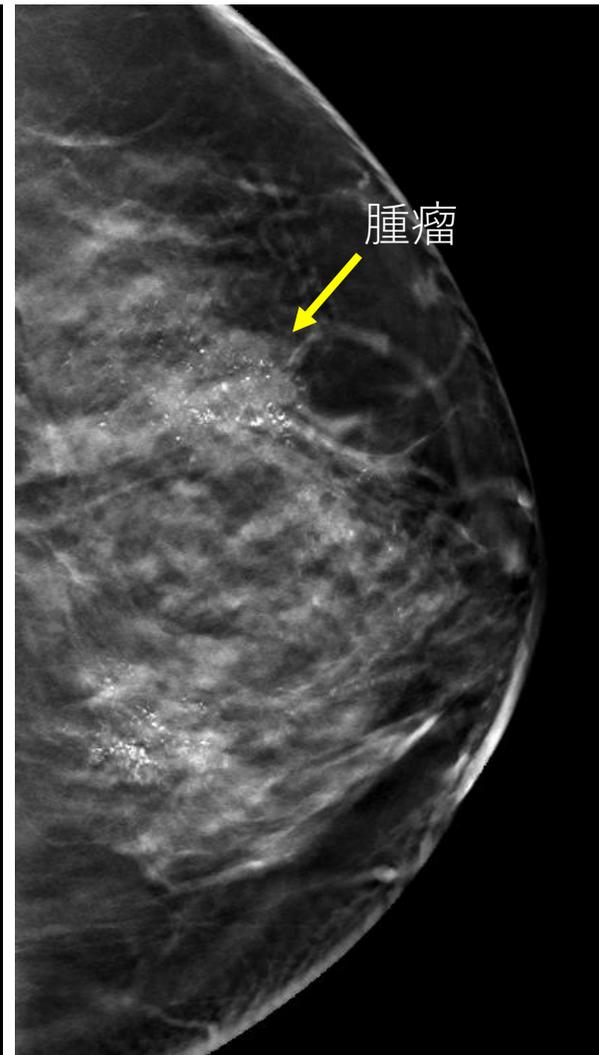


ML拡大スポット

トモシンセシス



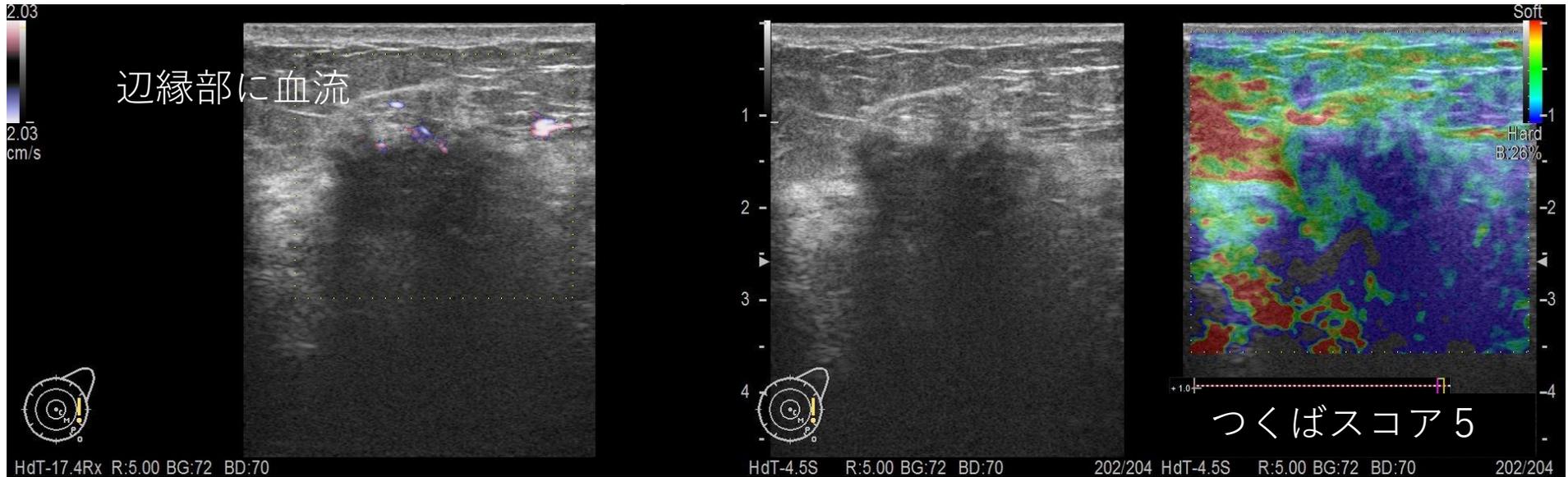
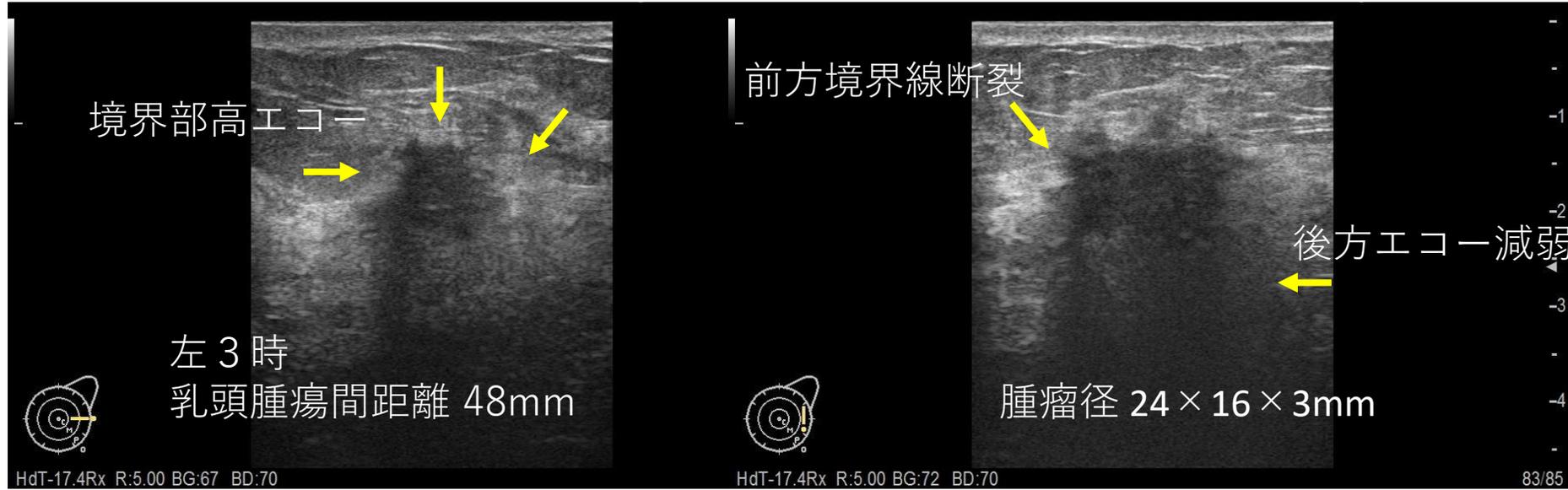
MLO

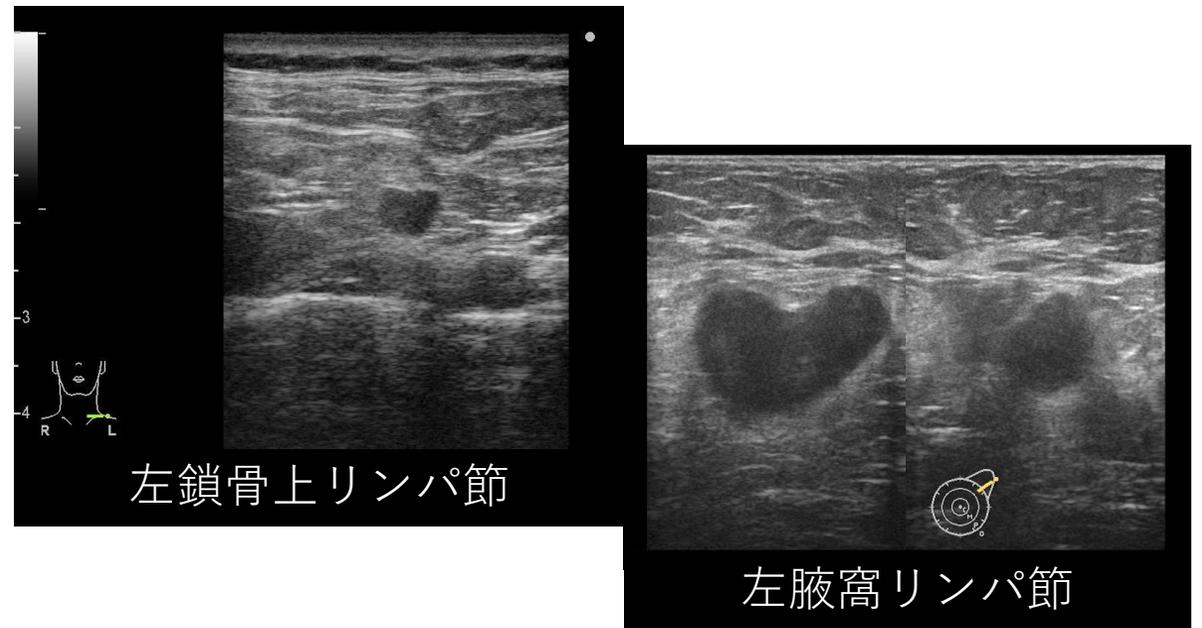
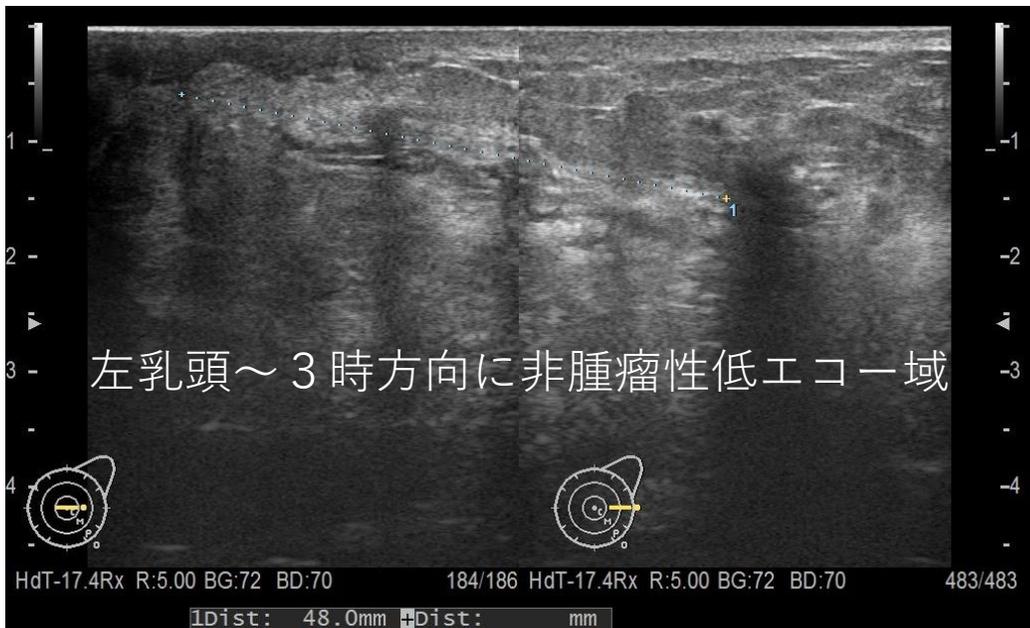
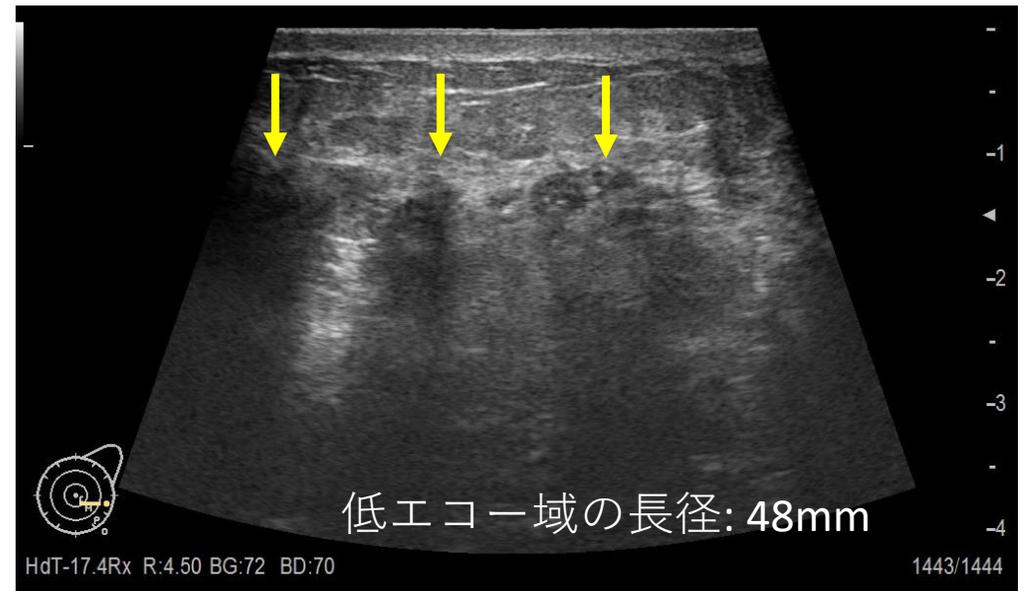
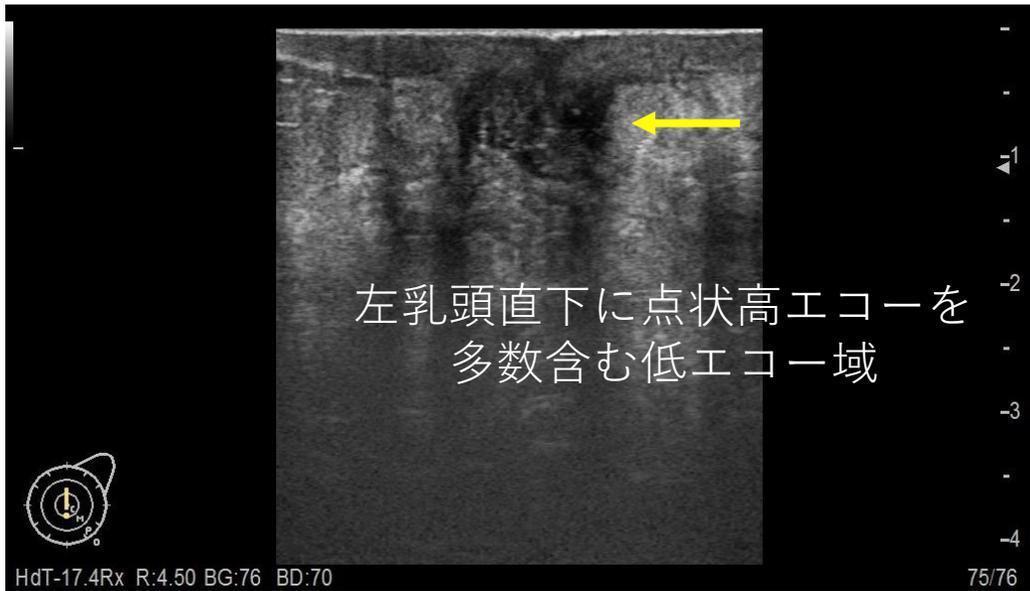


CC

超音波検査

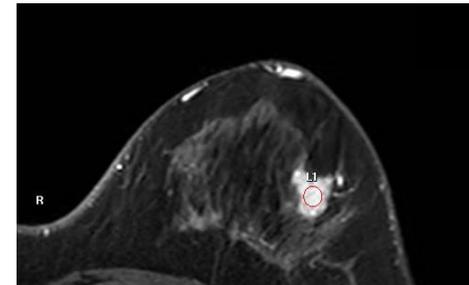
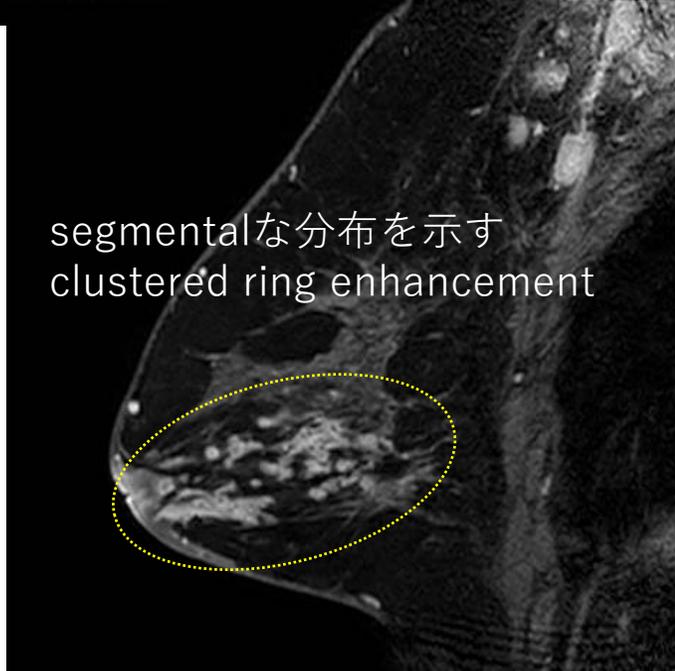
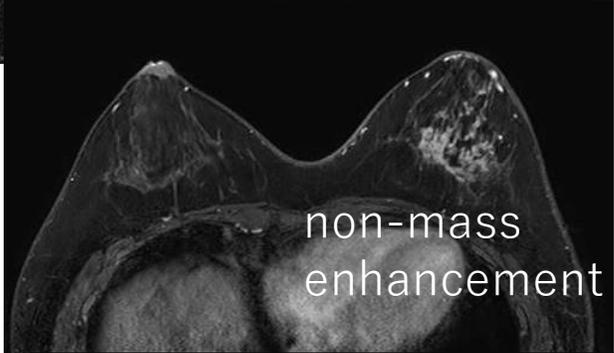
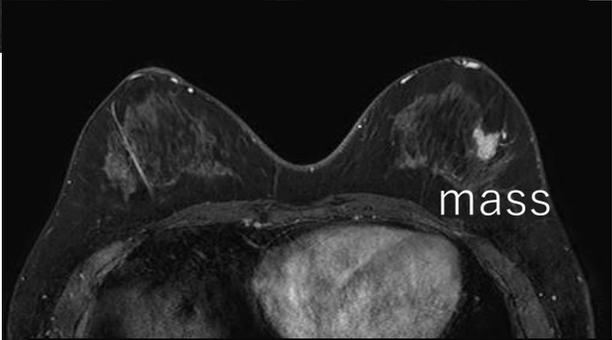
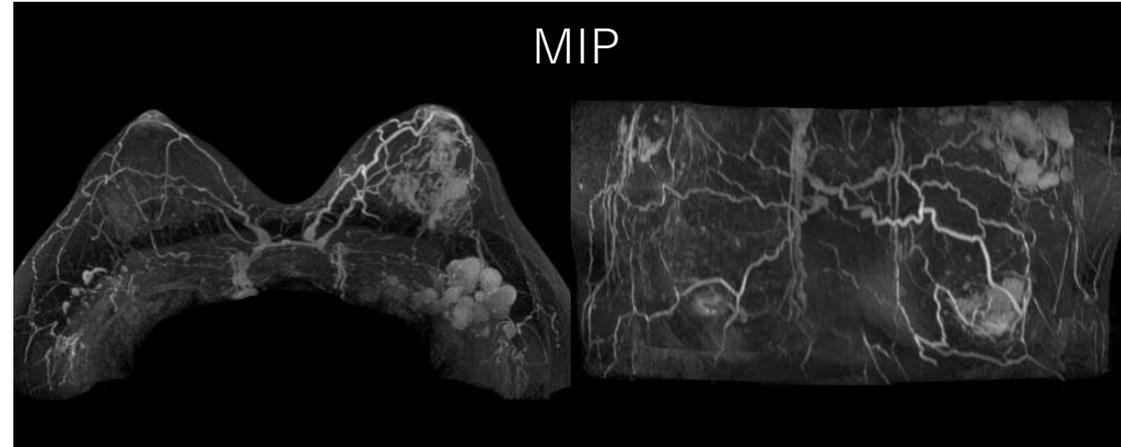
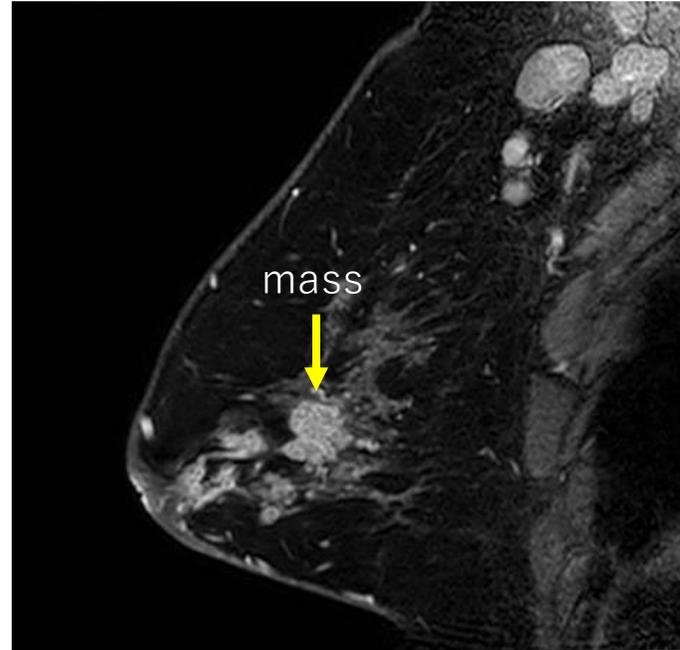
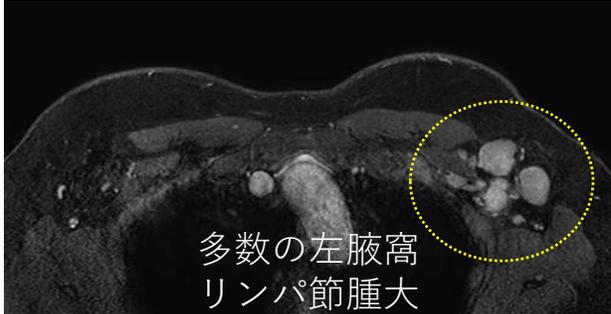
画像所見は？ 病変の範囲は？ 浸潤癌？



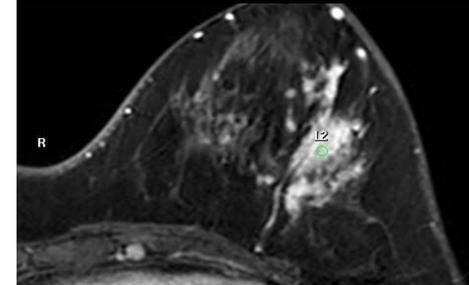


造影MRI

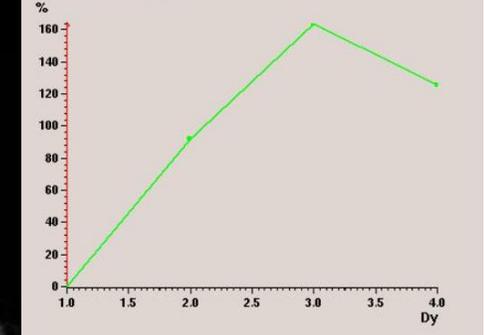
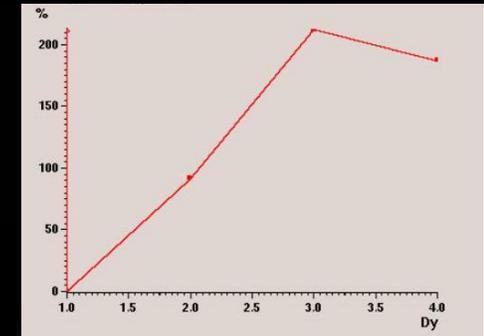
画像所見は？ 浸潤癌？



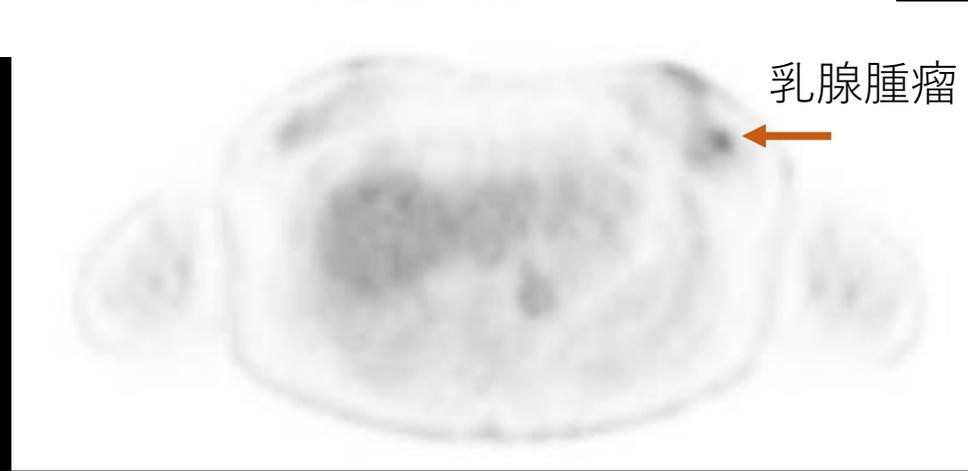
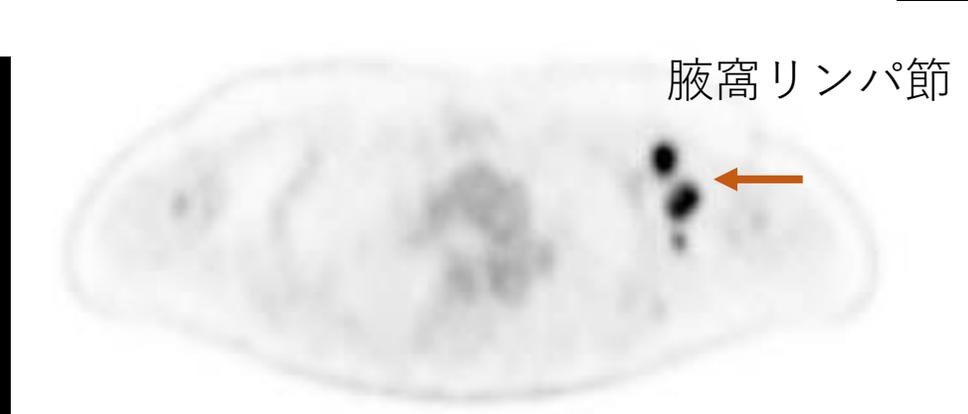
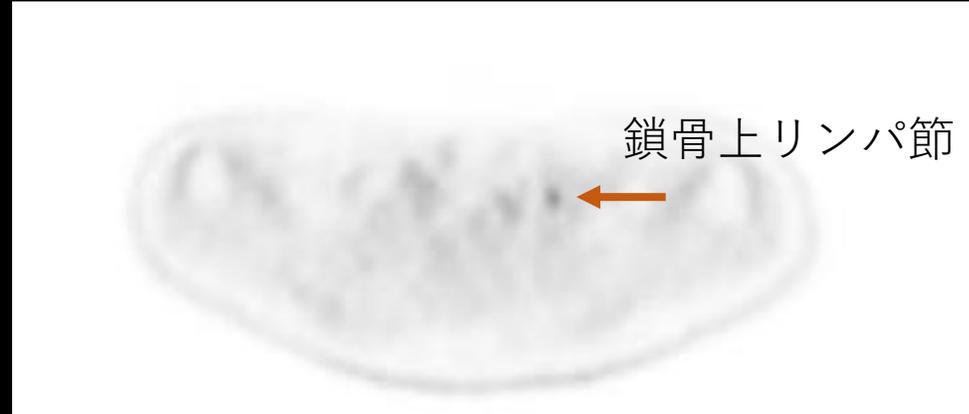
mass, non-massともにfast/washout型の造影パターン



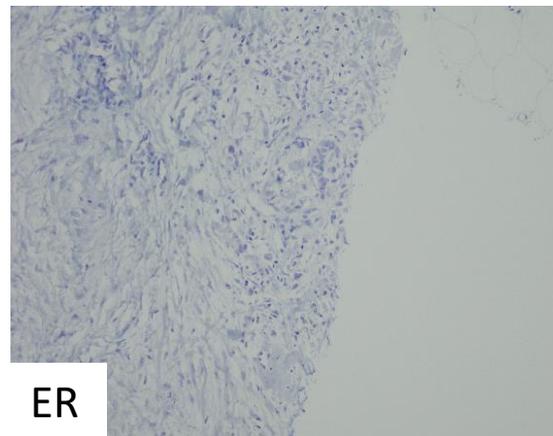
Time intensity curve



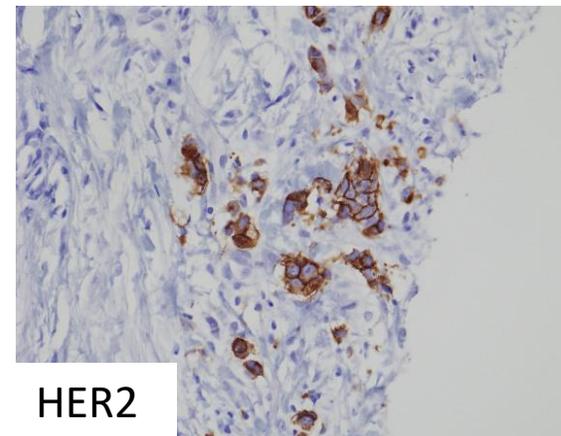
FDG-PET



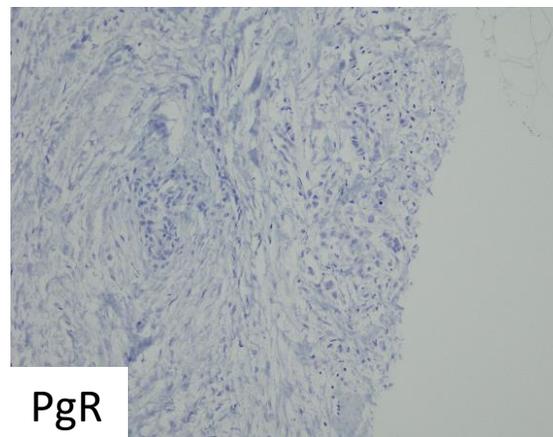
針生検 (CNB, VAB)



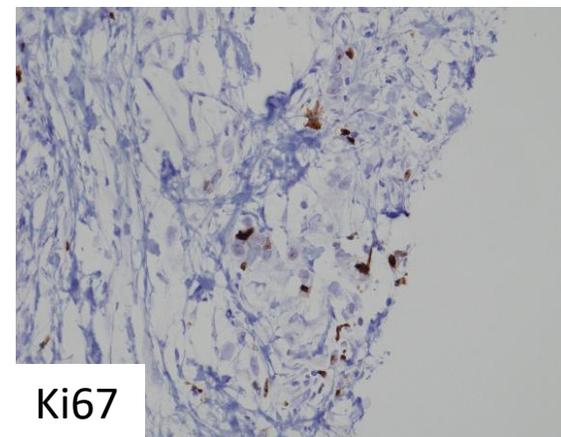
ER



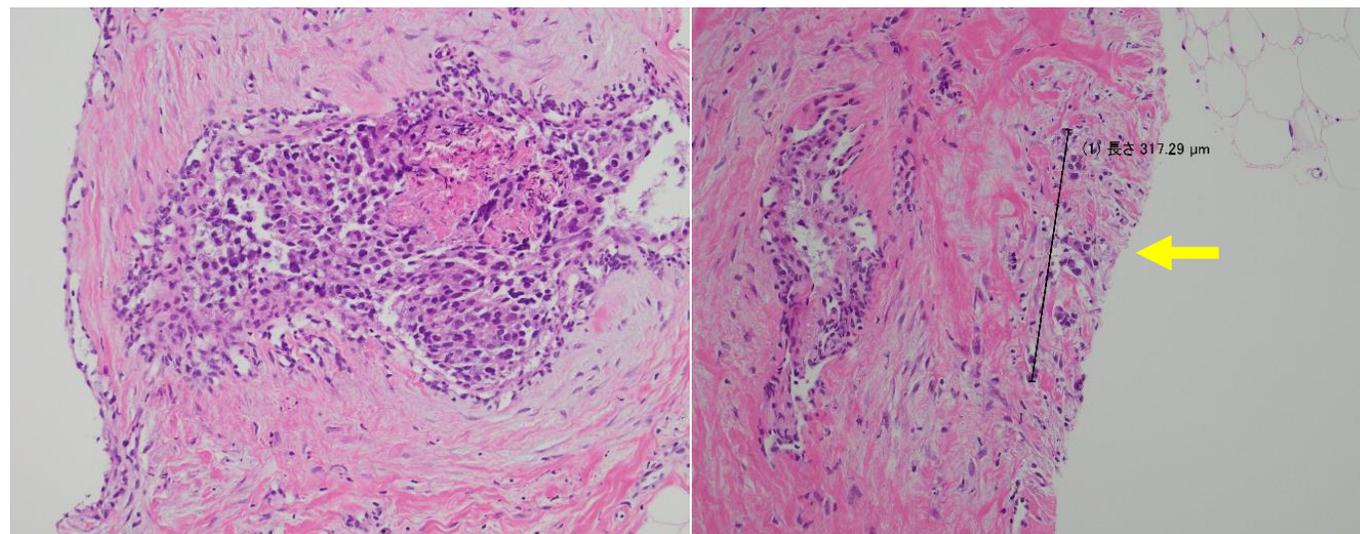
HER2



PgR



Ki67



左CD区域腫瘍のCNB

Invasive ductal carcinoma with a predominant intraductal component

comedo壊死を伴う high-grade DCIS,

0.3mmの微小な浸潤巣

ER: 0%, PgR: 0%, HER2: 3+, Ki67: 16%(参考値)

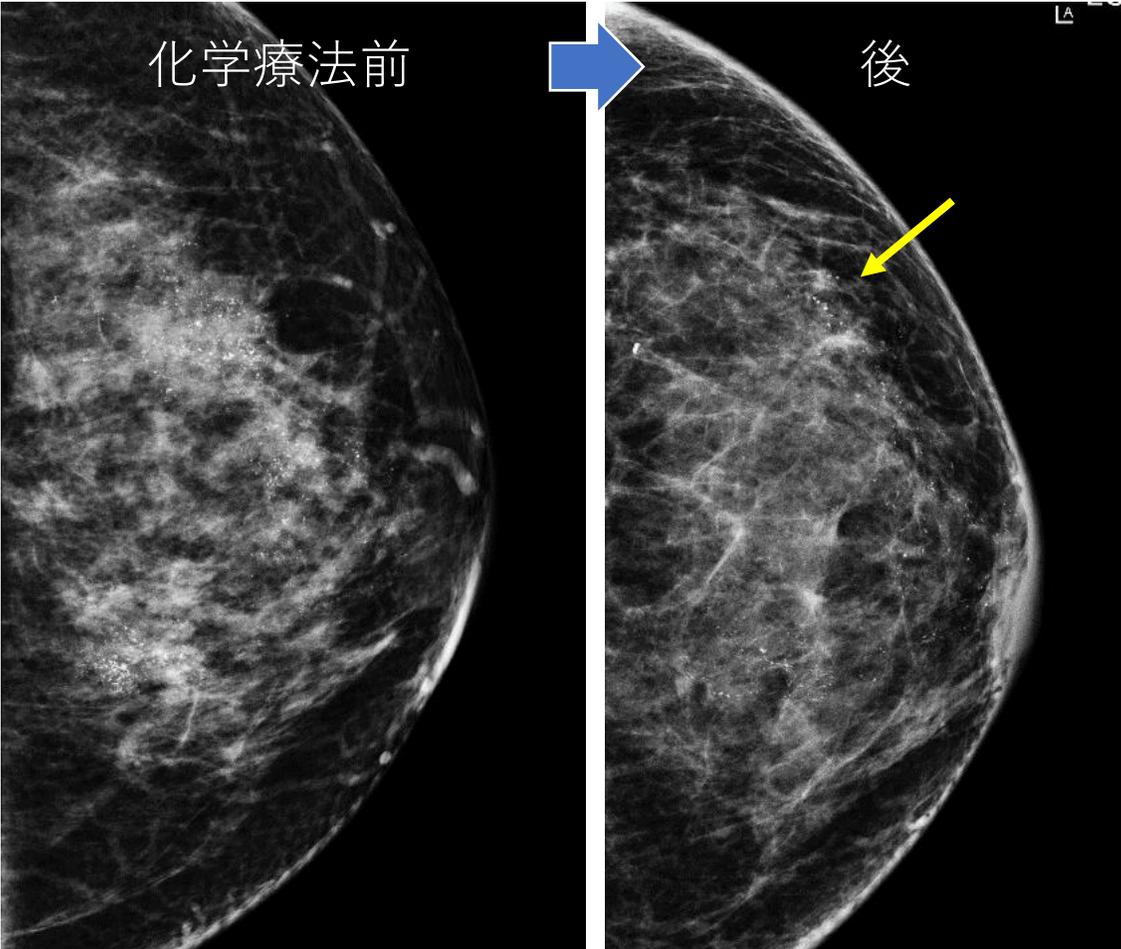
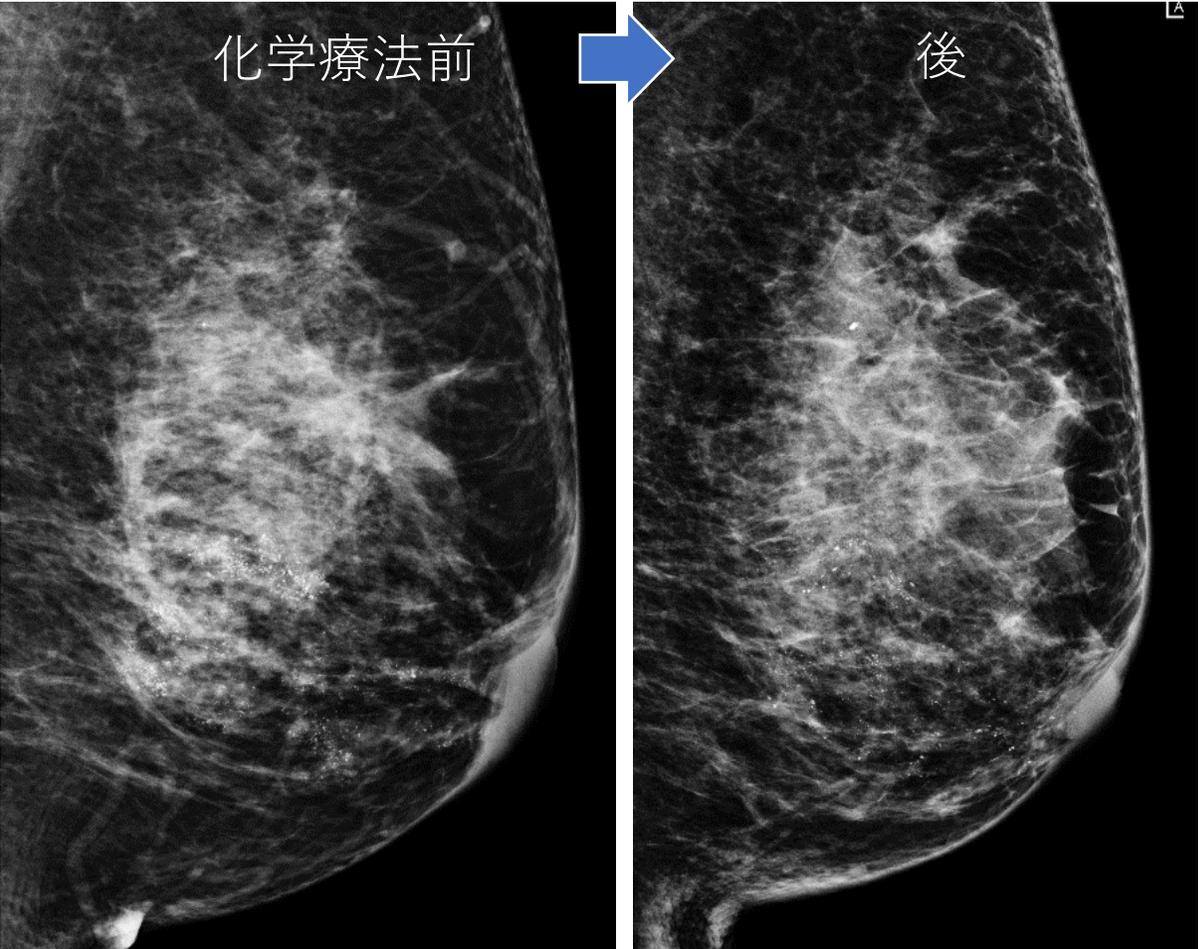
VABで再検: Noninvasive ductal carcinoma, high grade

リンパ節CNB

- 左腋窩リンパ節 (レベル1) → 転移
- 左鎖骨上リンパ節 → 転移

T2N3cM0, Stage III C

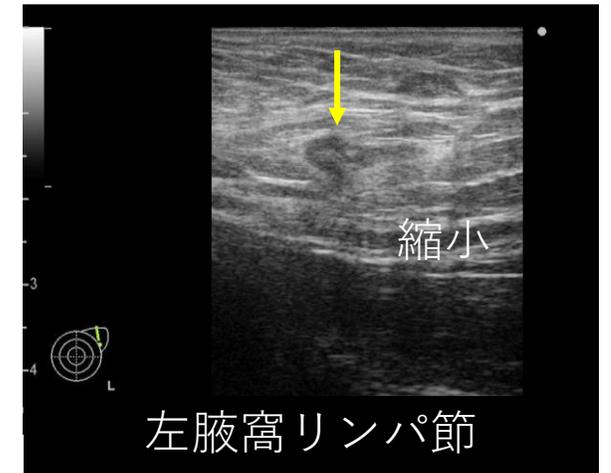
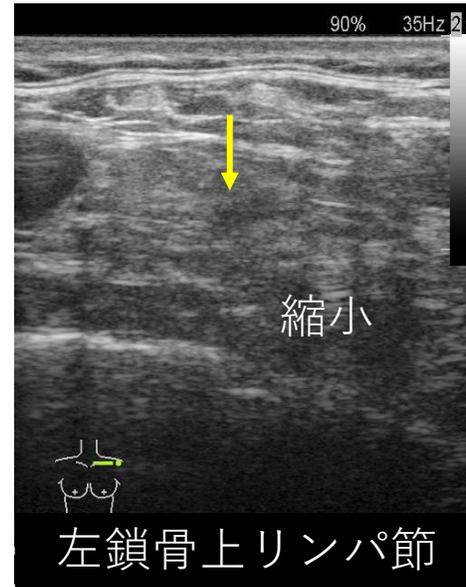
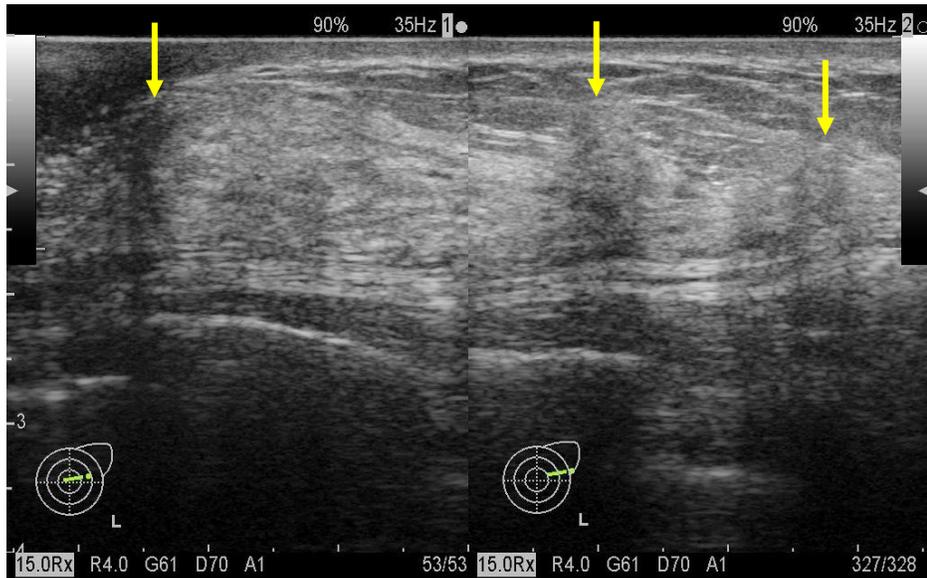
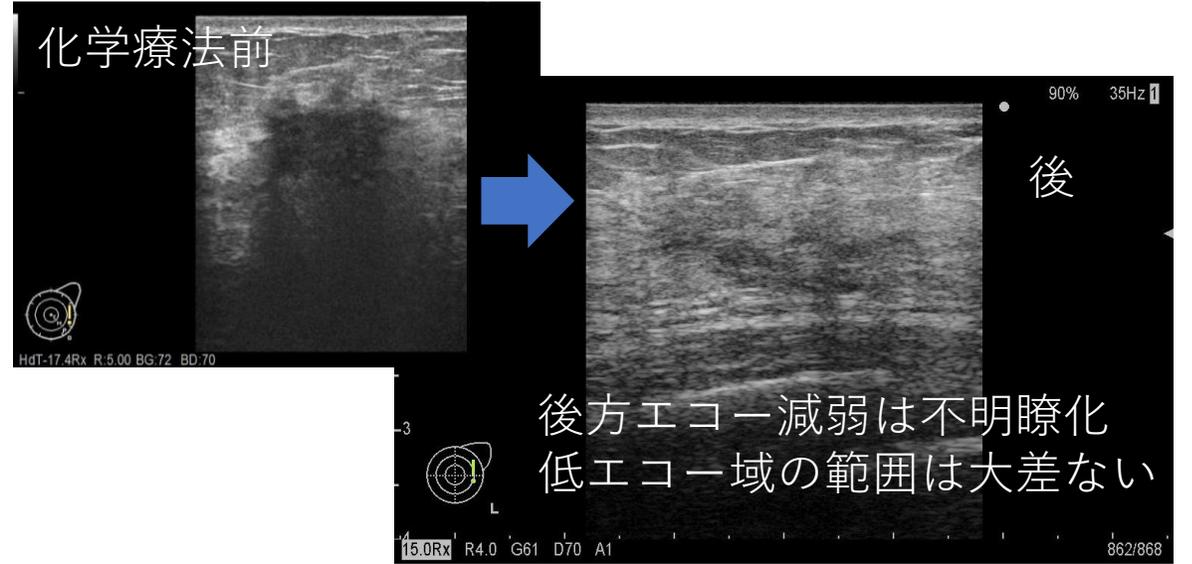
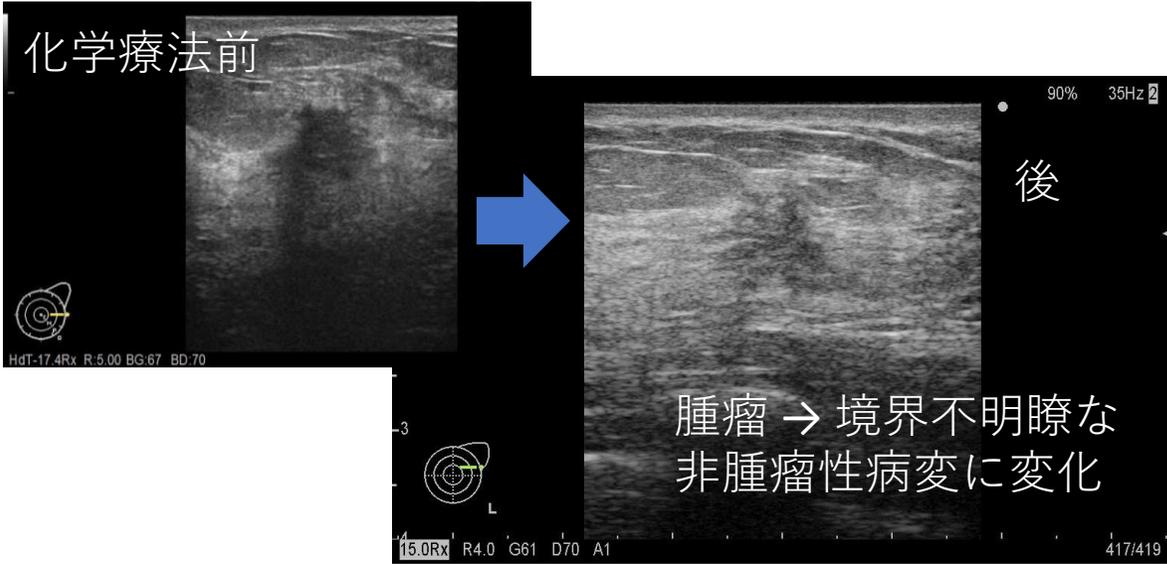
術前化学療法後 (ddEC × 4, wPTX + Trastuzumab × 12)



腫瘍や構築の乱れは不明瞭化
石灰化は残存

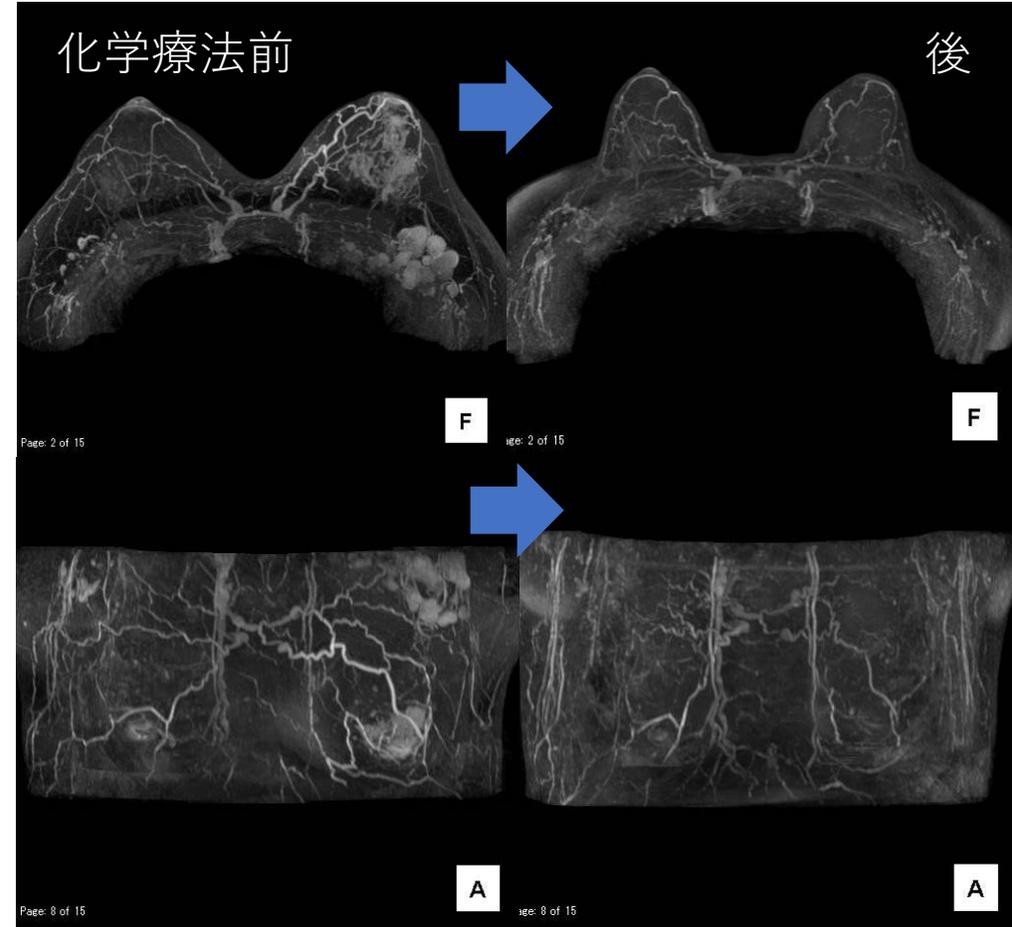
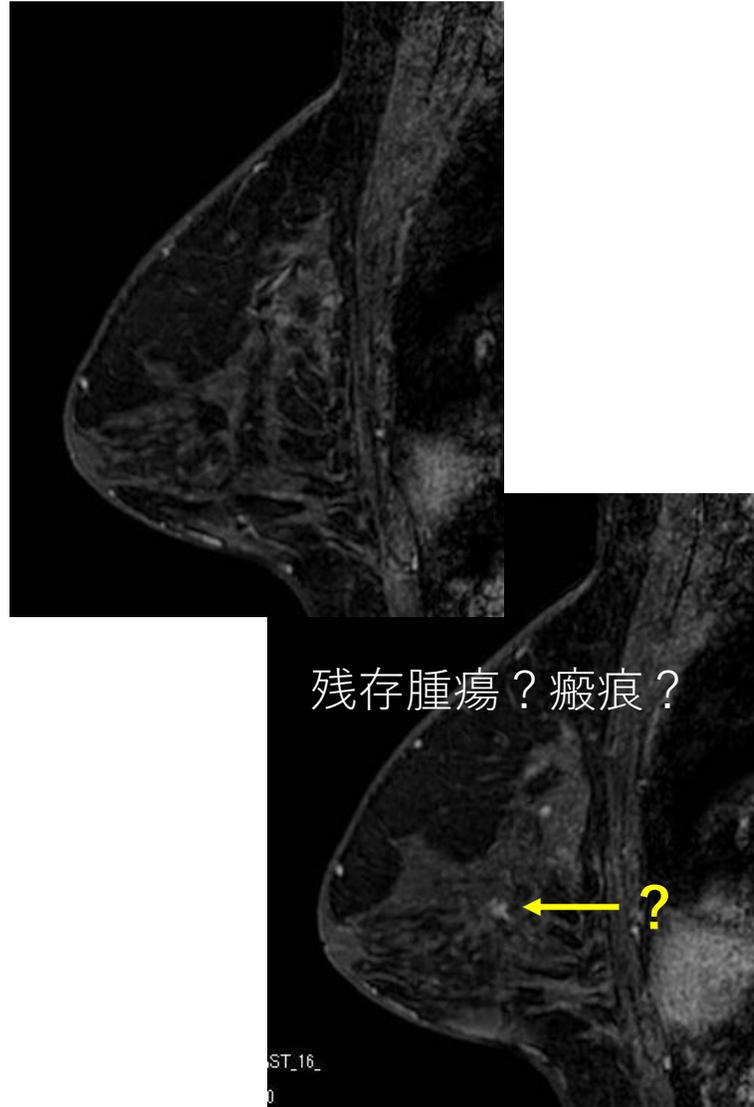
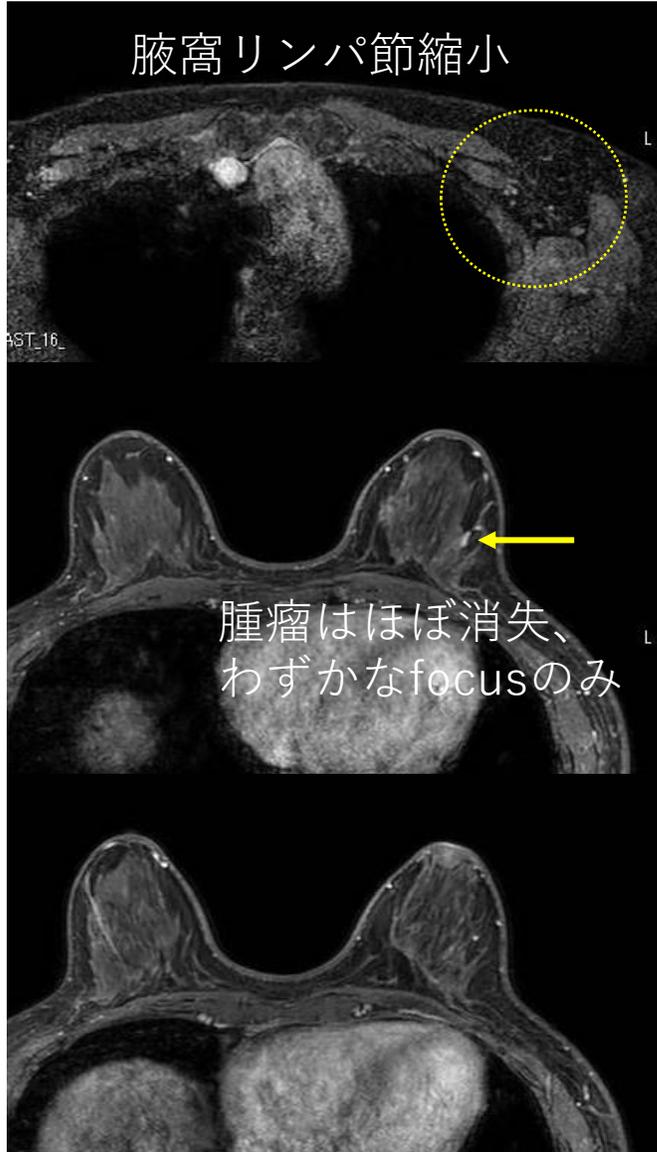
術前化学療法後

治療効果は？

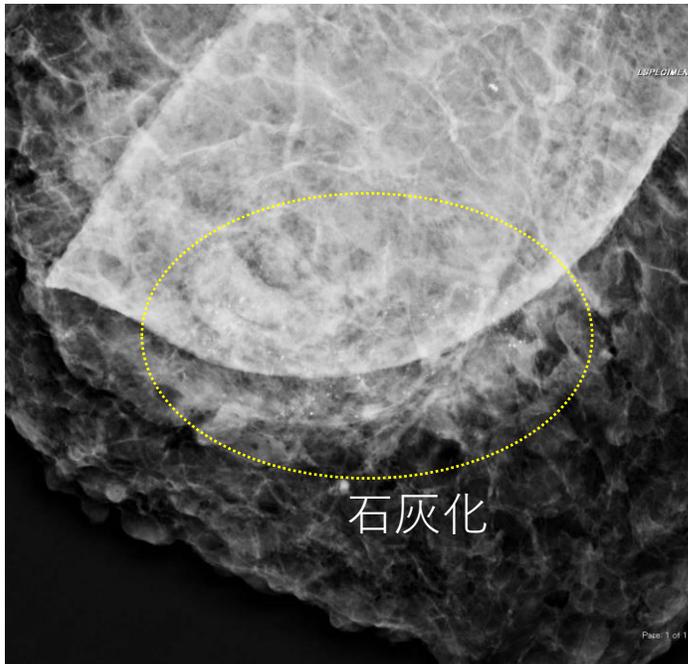


術前化学療法後

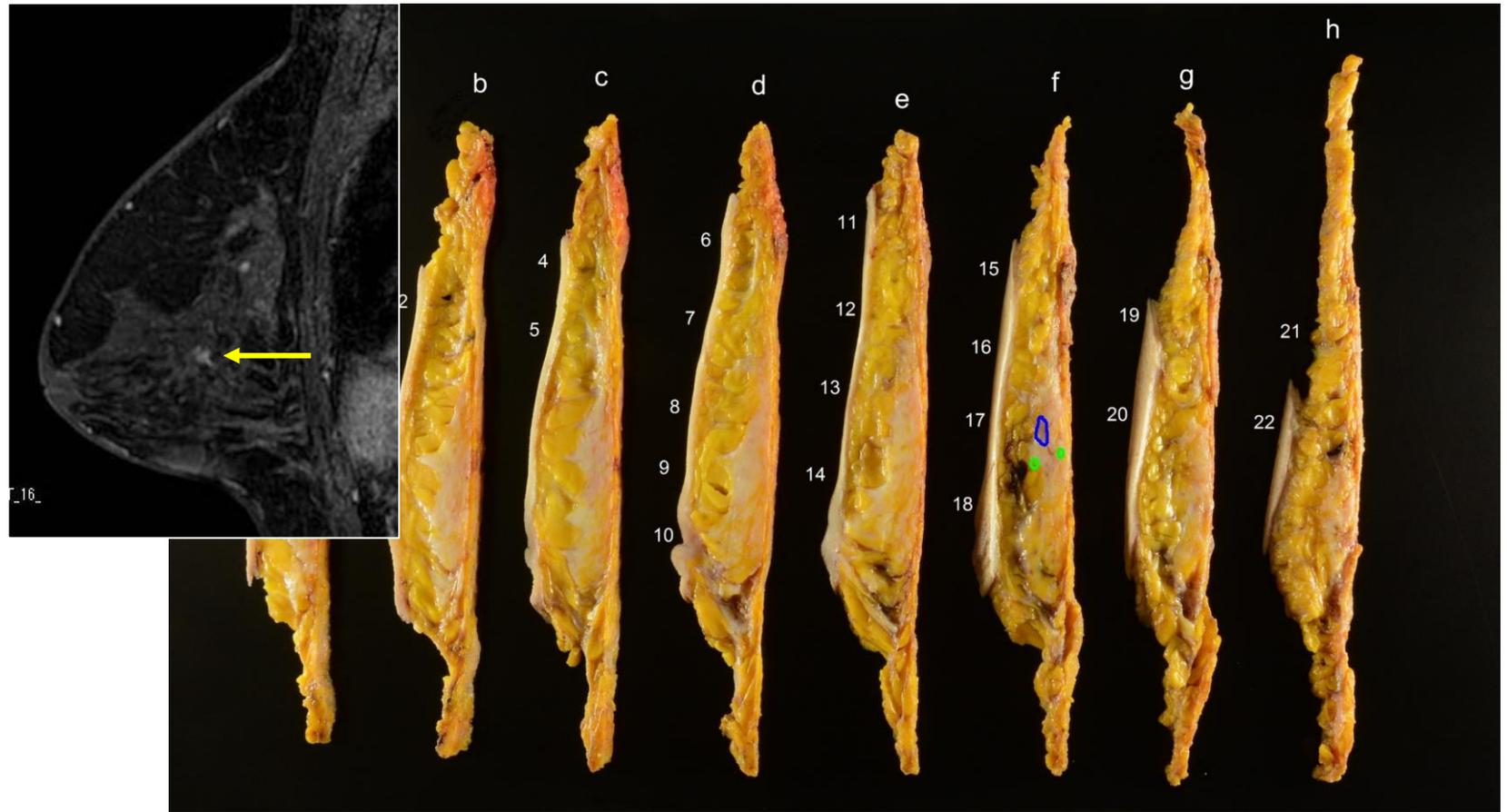
治療効果は？



- 予想される組織学的効果は？
- 切除範囲は？

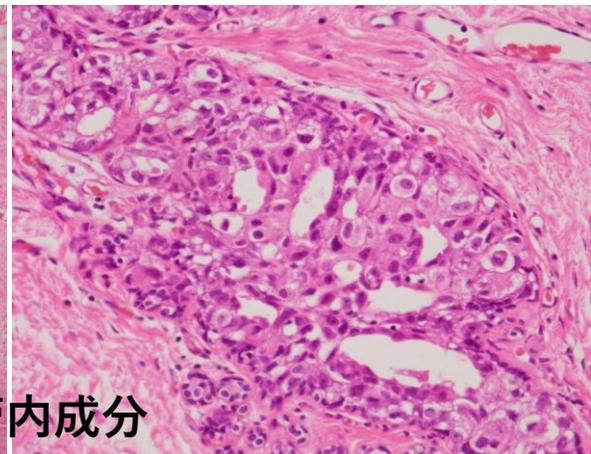
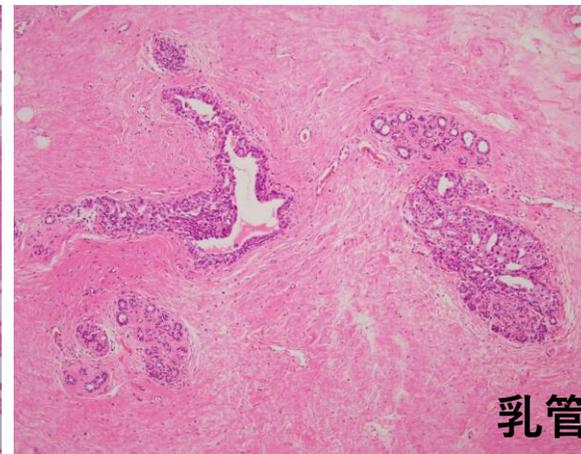
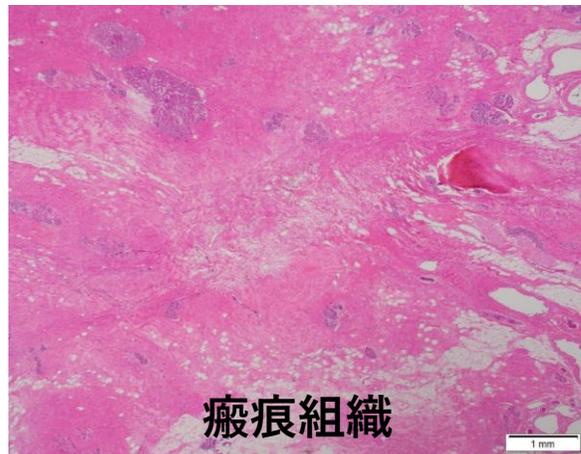


標本撮影

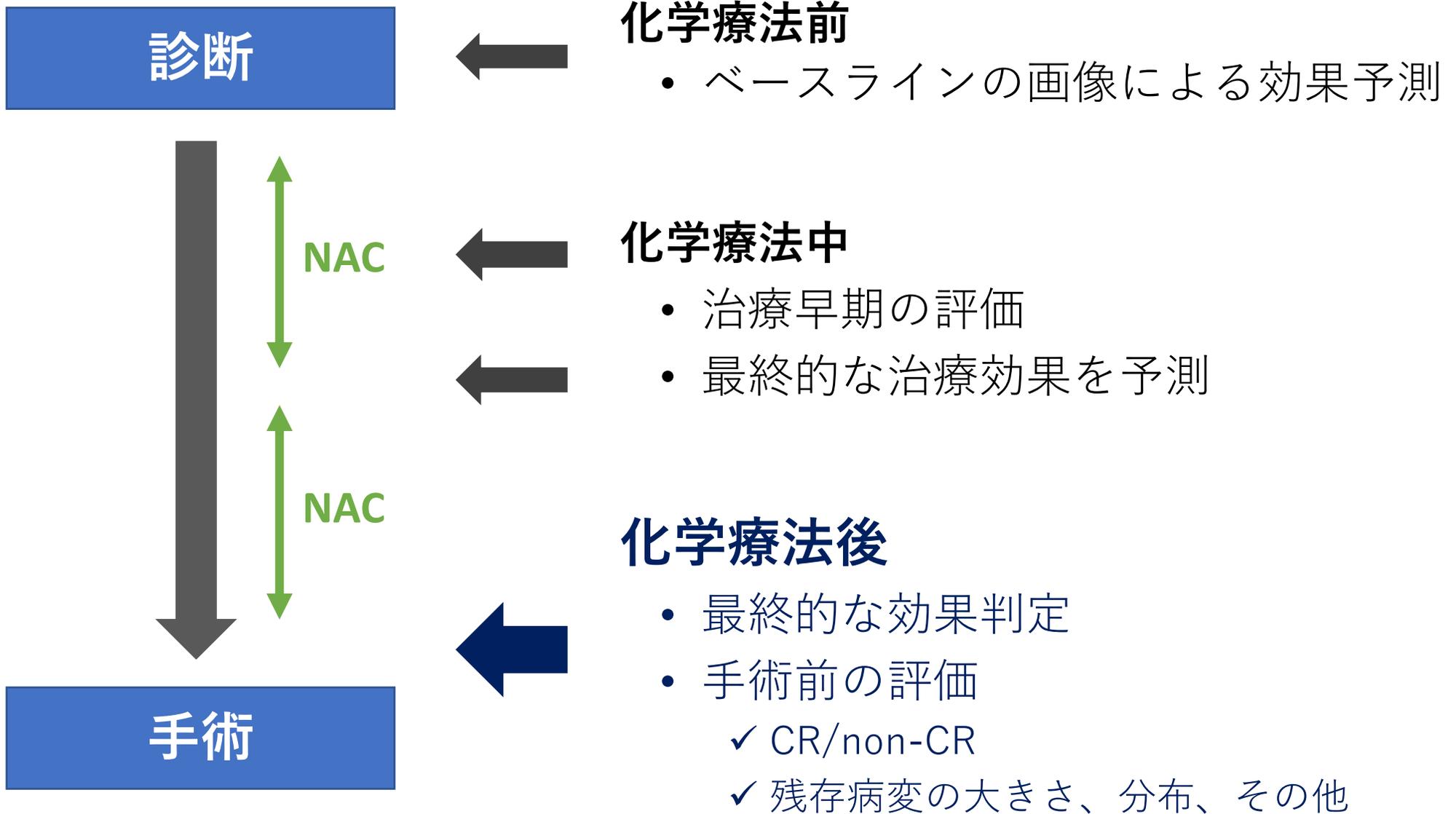


左Bt + Ax (III)
Residual carcinoma of the
 intraductal component
 組織学的治療効果 Grade 3

左腋窩リンパ節 0/18



術前化学療法画像効果判定のタイミング



臨床的治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第18版）

* RECISTガイドラインに準拠する

標的病変の評価（非標的病変、新病変と併せて総合判定）

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

組織学的治療効果の判定基準（乳癌取扱い規約第18版）

Grade 0 無効：治療による癌細胞の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：浸潤癌組織の軽度の変化のみ、または1/3未満の浸潤癌組織に高度の変化*

1b 中等度の効果：1/3～2/3の浸潤癌組織に高度の変化*

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*

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

* 高度の変化とは、癌細胞に高度の変性所見（核濃縮、核崩壊、核融解）を認めるもので、癌細胞の消失も含む → **本来存在した癌領域（腫瘍床）を想定した判定が必要**

効果判定に用いられる主なモダリティ

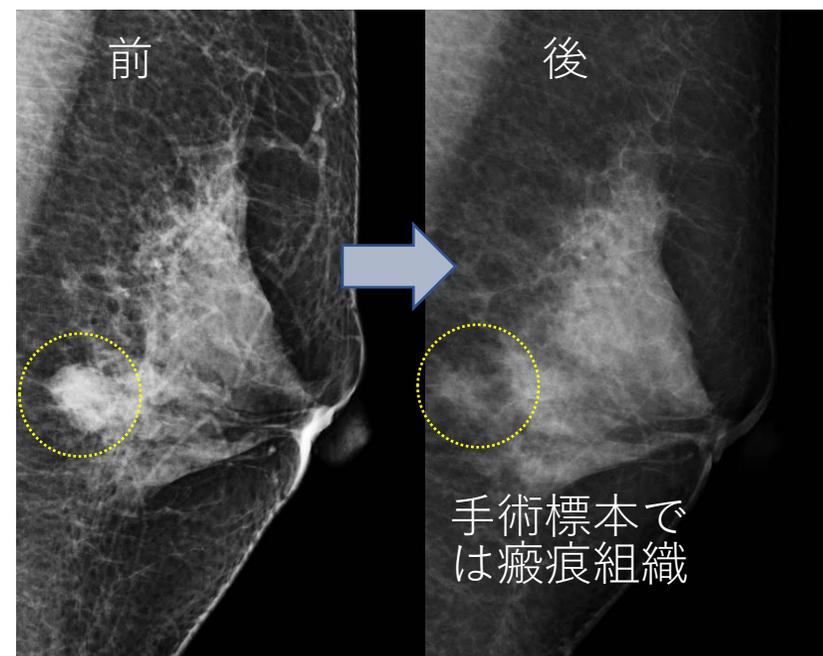
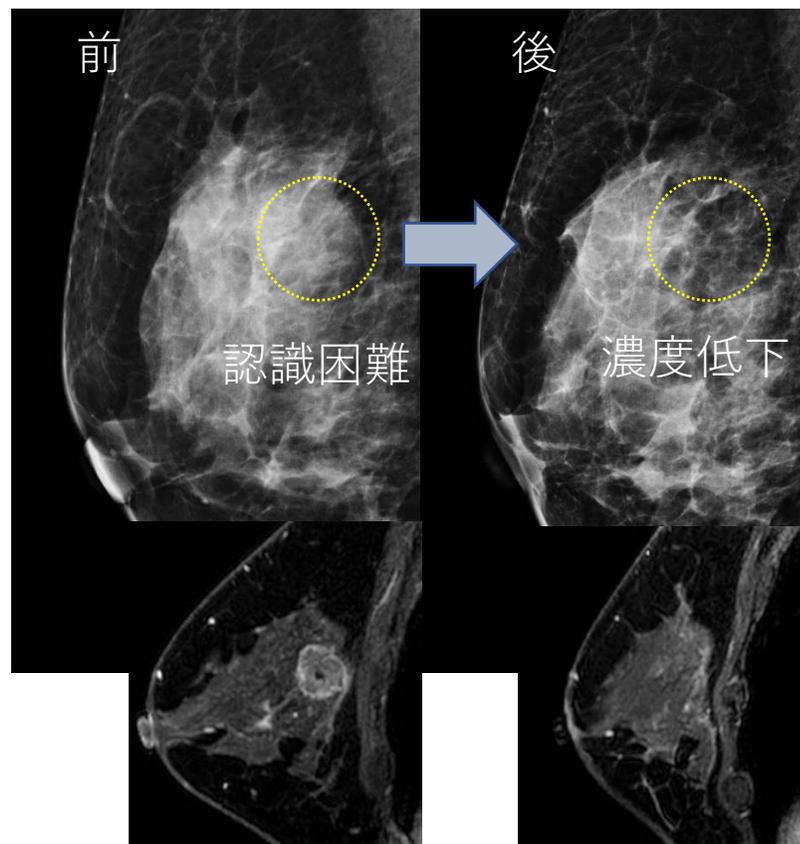
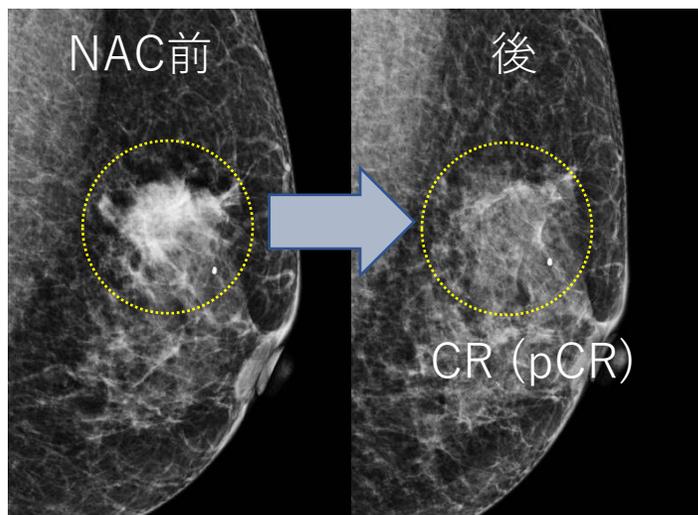
- マンモグラフィ
- 超音波検査
- MRI
- PET（保険適用外）

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
MRI	86-92	60-86	90

マンモグラフィ

- ひと目で乳房全体の変化がわかりやすい
- 高濃度乳房では腫瘍の同定が難しい
- 残存腫瘍と化学療法後の線維性変化を区別困難

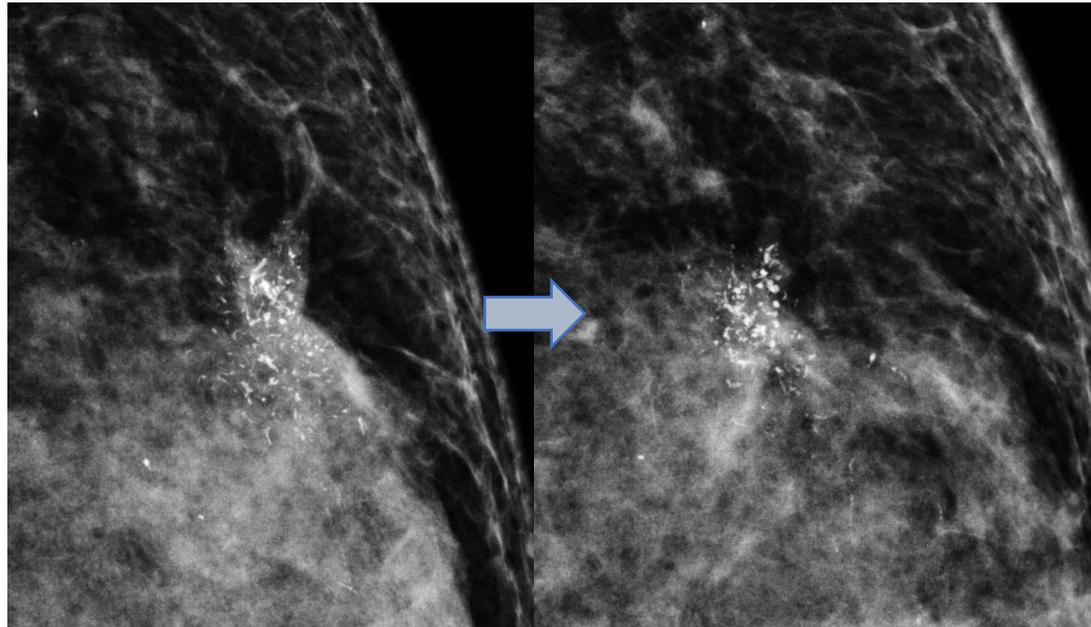


術前化学療法における石灰化

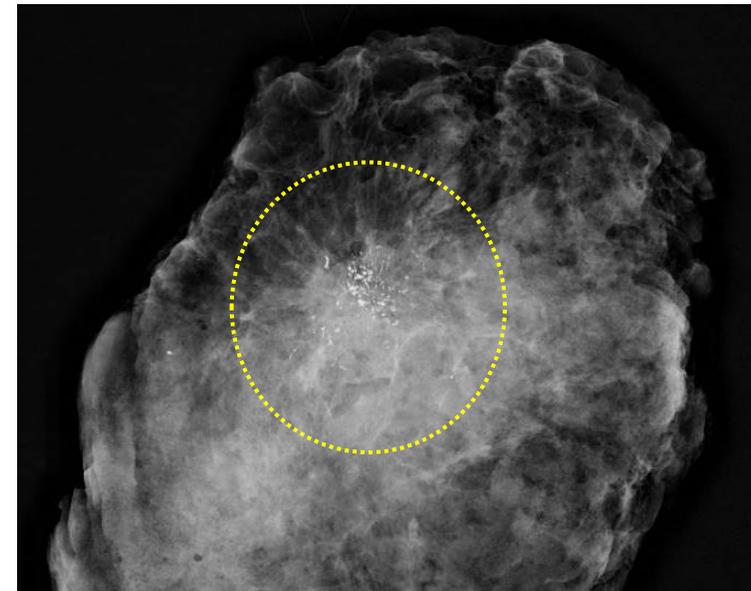
マンモグラフィは石灰化を伴う乳癌の切除範囲の決定、評価に有用

NAC前

後

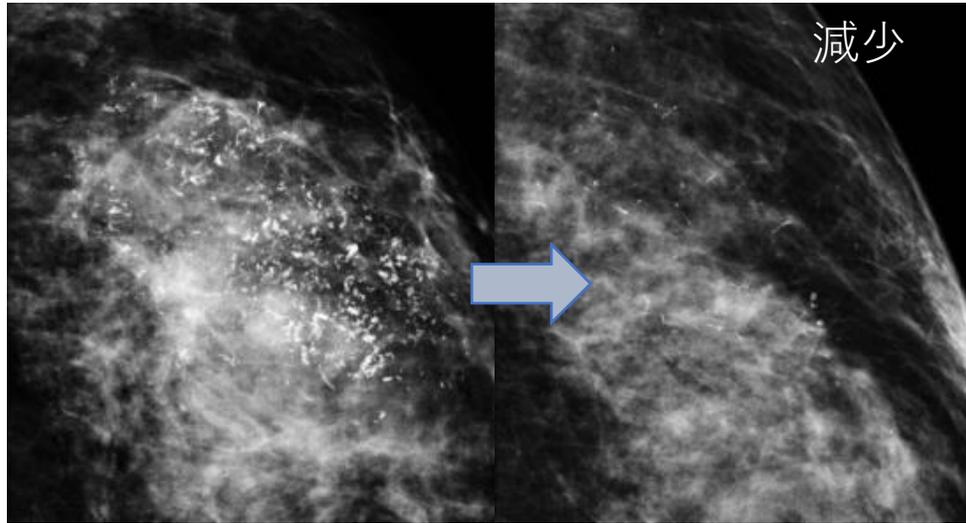


標本撮影



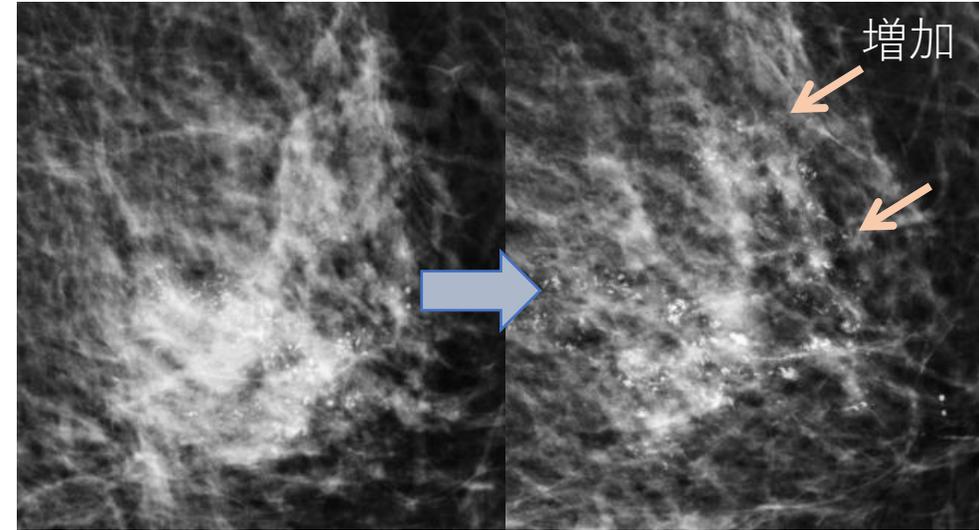
NAC前

後



NAC前

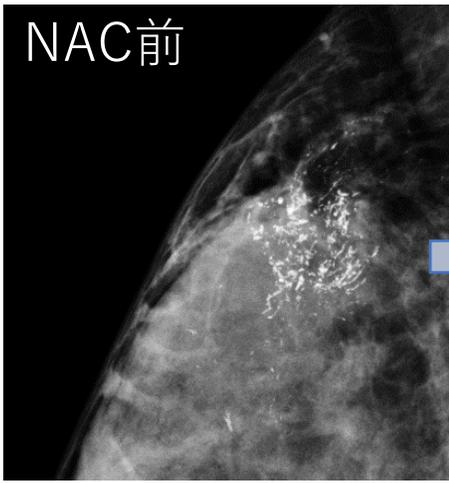
後



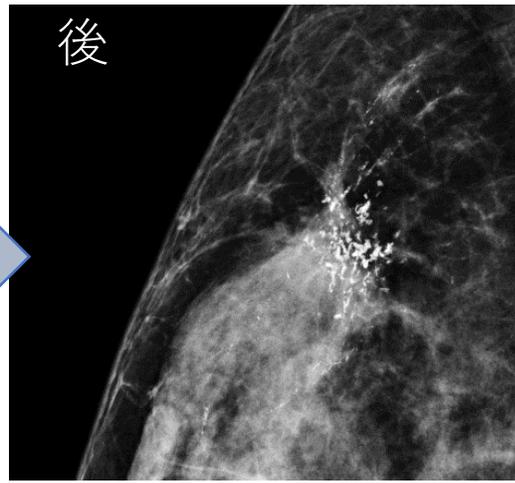
術前化学療法後のマンモグラフィ上の石灰化の変化

	減少	不変	増加
Li et al. (2014)	40%	53%	8%
Adrada et al. (2015)	33%	39%	28%

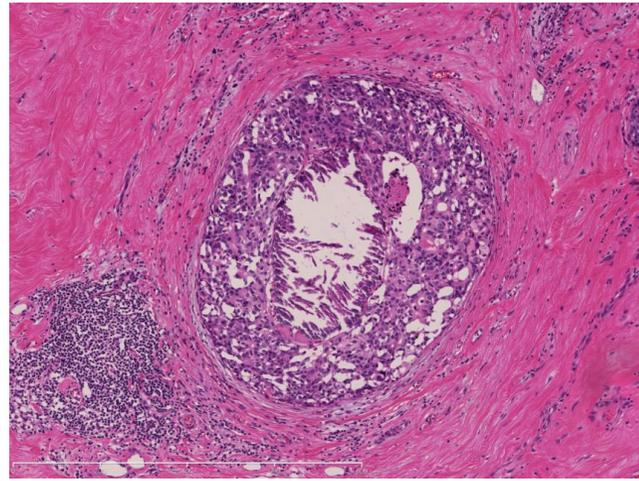
* 石灰化の変化は奏効率と相関しない



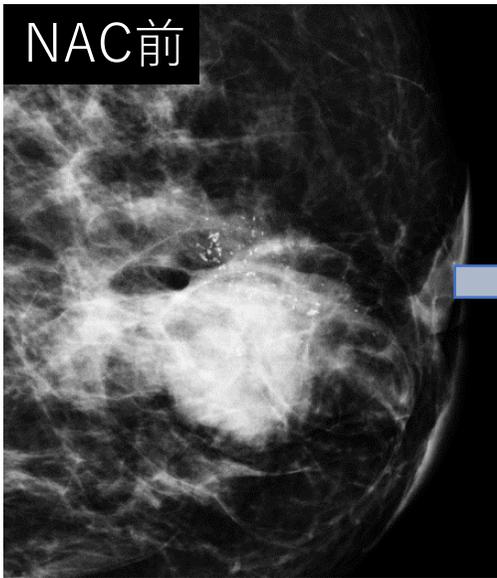
浸潤性乳管癌
(ER+/HER2-)



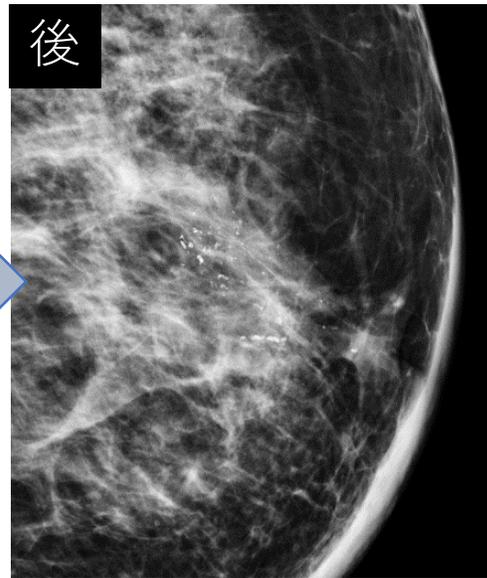
石灰化残存



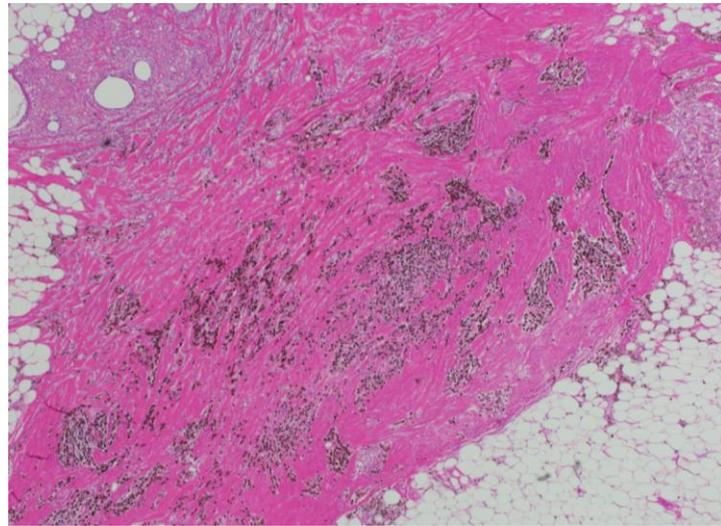
comedo型 DCIS



浸潤性乳管癌
(ER-/HER2+)

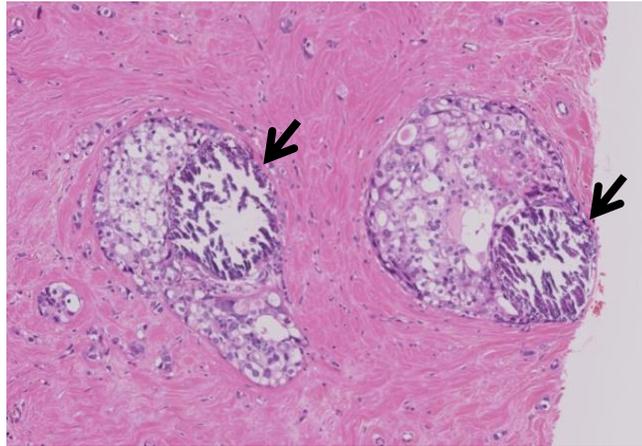


腫瘍濃度は消失、
石灰化は残存

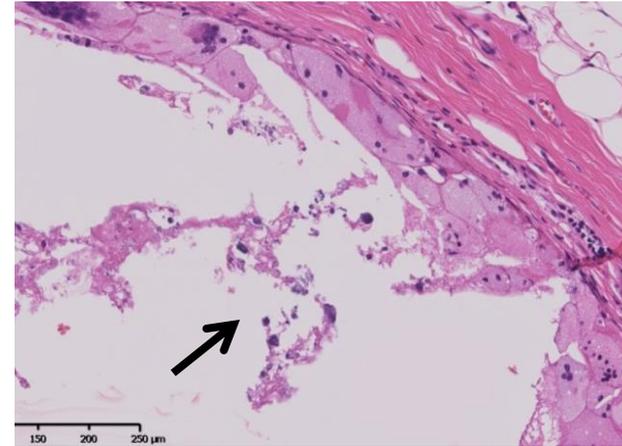


浸潤癌、乳管内成分ともに消失

- **viable**な腫瘍細胞が消失しても石灰化は残存する。
また、治療効果による腫瘍壊死部にも石灰化は生じ得る。



viableな残存腫瘍の壊死に伴う石灰化沈着

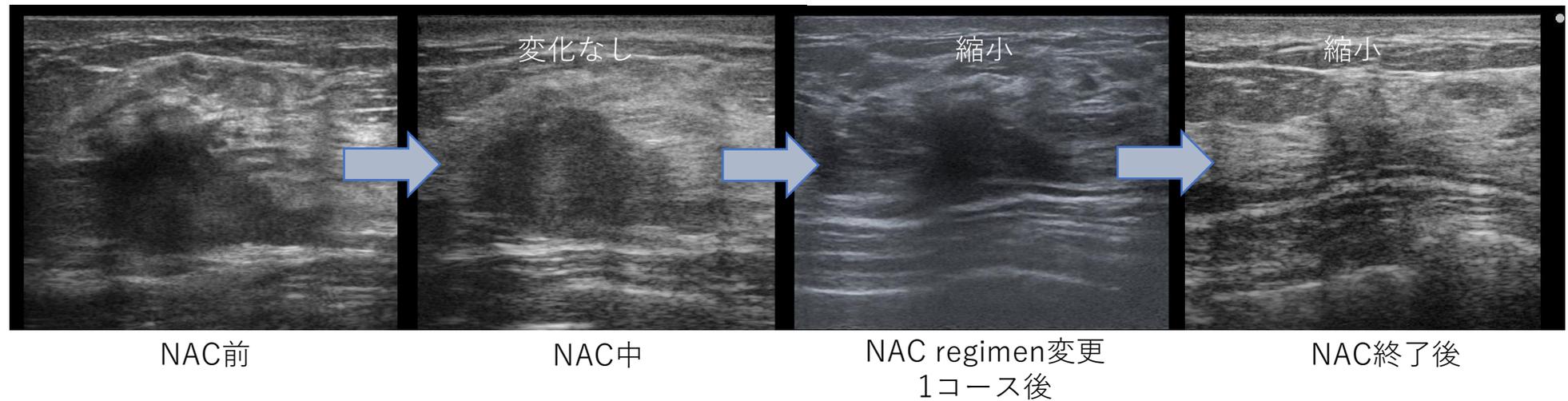


化学療法後で腫瘍が消失した部位の石灰化

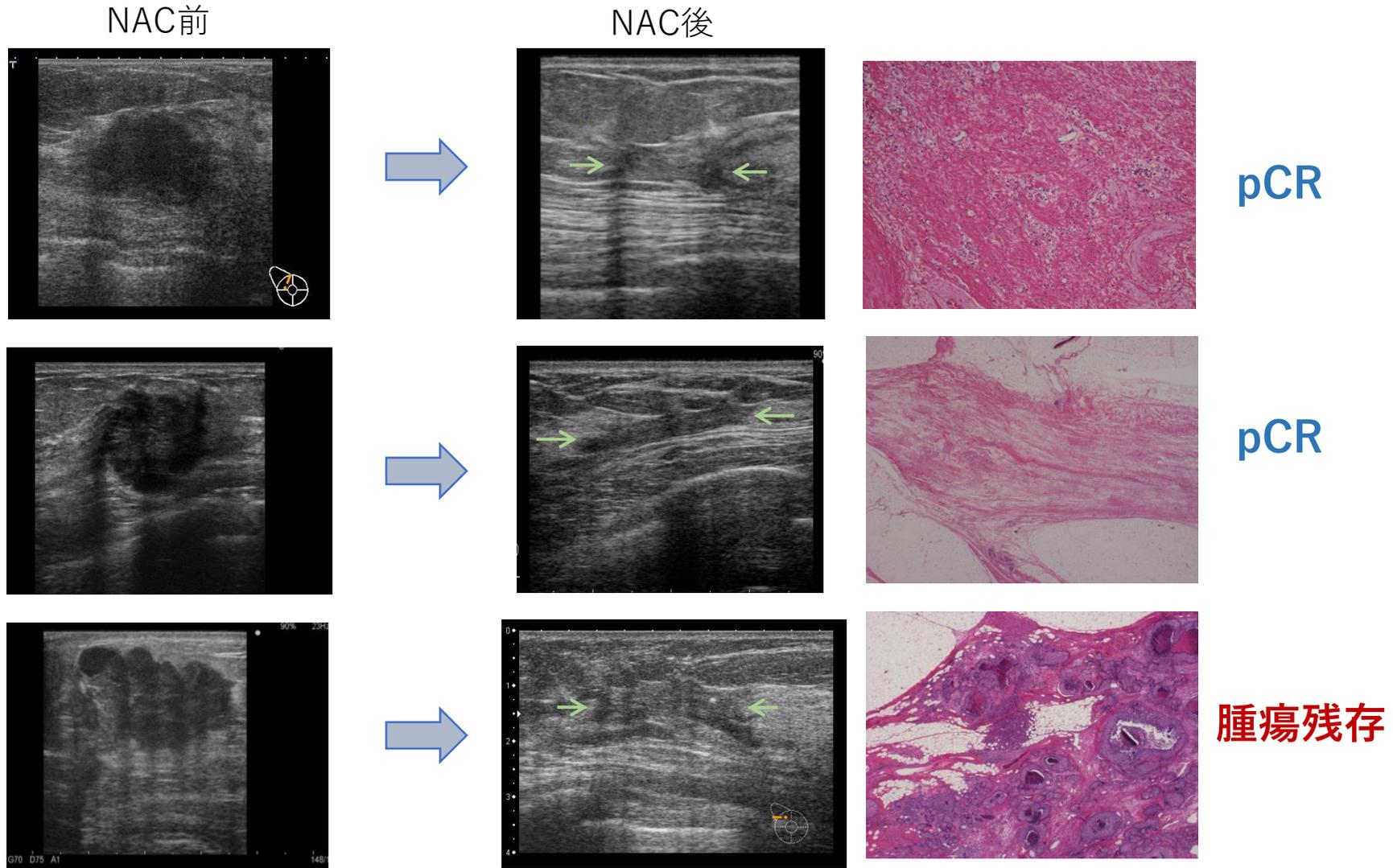
- 石灰化は腫瘍細胞そのものを表すわけではないので、マンモグラフィ石灰化の変化のみで治療効果を予測するのは困難であり、MRIなど他の画像所見を参考にすることが必要である。

超音波検査

- 術前化学療法中の腫瘍の変化を繰り返し評価できる
 - ✓ 比較的手軽に行える（施設による）
 - ✓ 非侵襲的
 - ✓ 安価



- 化学療法が奏功すると、腫瘍の縮小・扁平化、エコー輝度上昇、血流低下が見られる
- しかし、残存腫瘍と治療後の線維性瘢痕組織の区別はしばしば困難



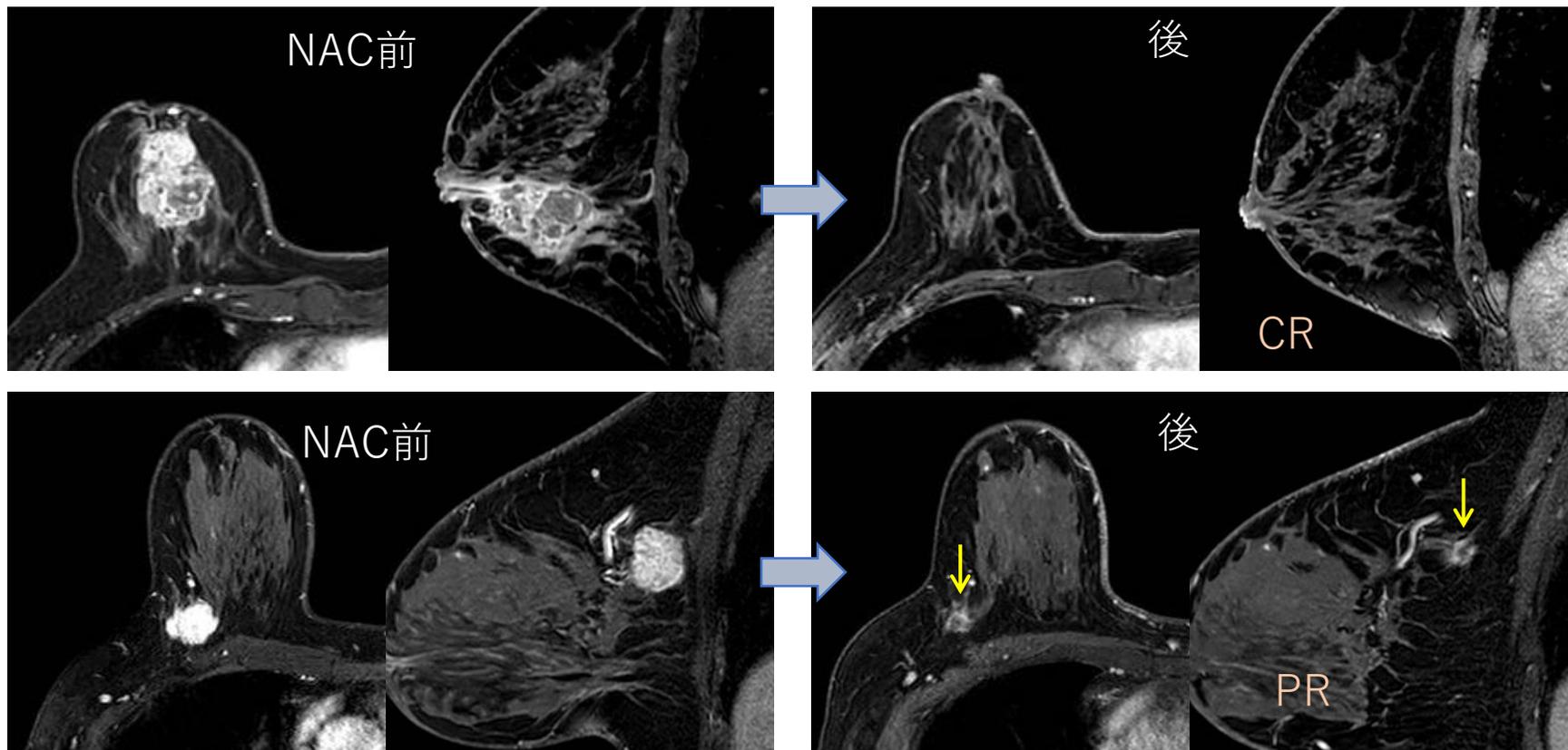
MRI

術前化学療法後の残存腫瘍の検出において、マンモグラフィや超音波より優れる。

- 感度 **92%** (IQR 85-97%)

- 特異度 **60%** (IQR 39-96%)

Marinovich et al. J Natl Cancer Inst 2013, Scheel et al. AJR 2018



MRIにおける残存腫瘍の過小評価、過大評価

Underestimation of residual tumor

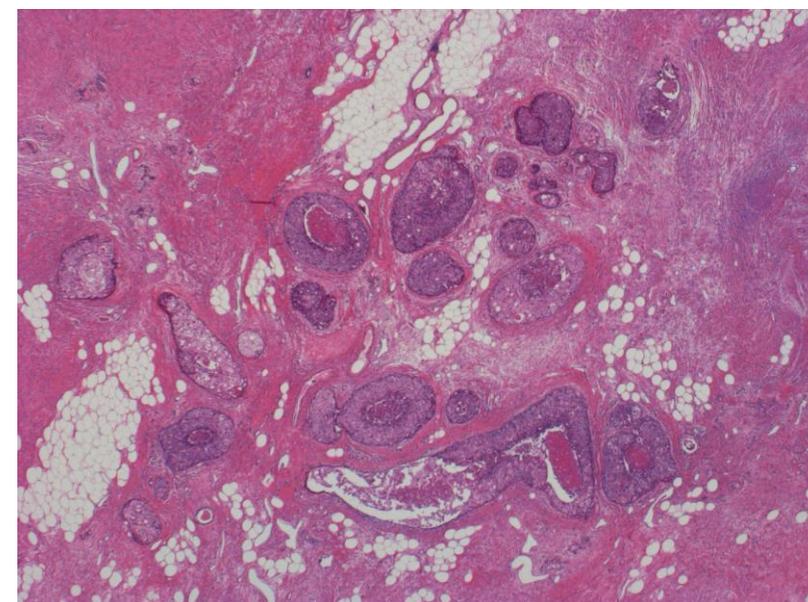
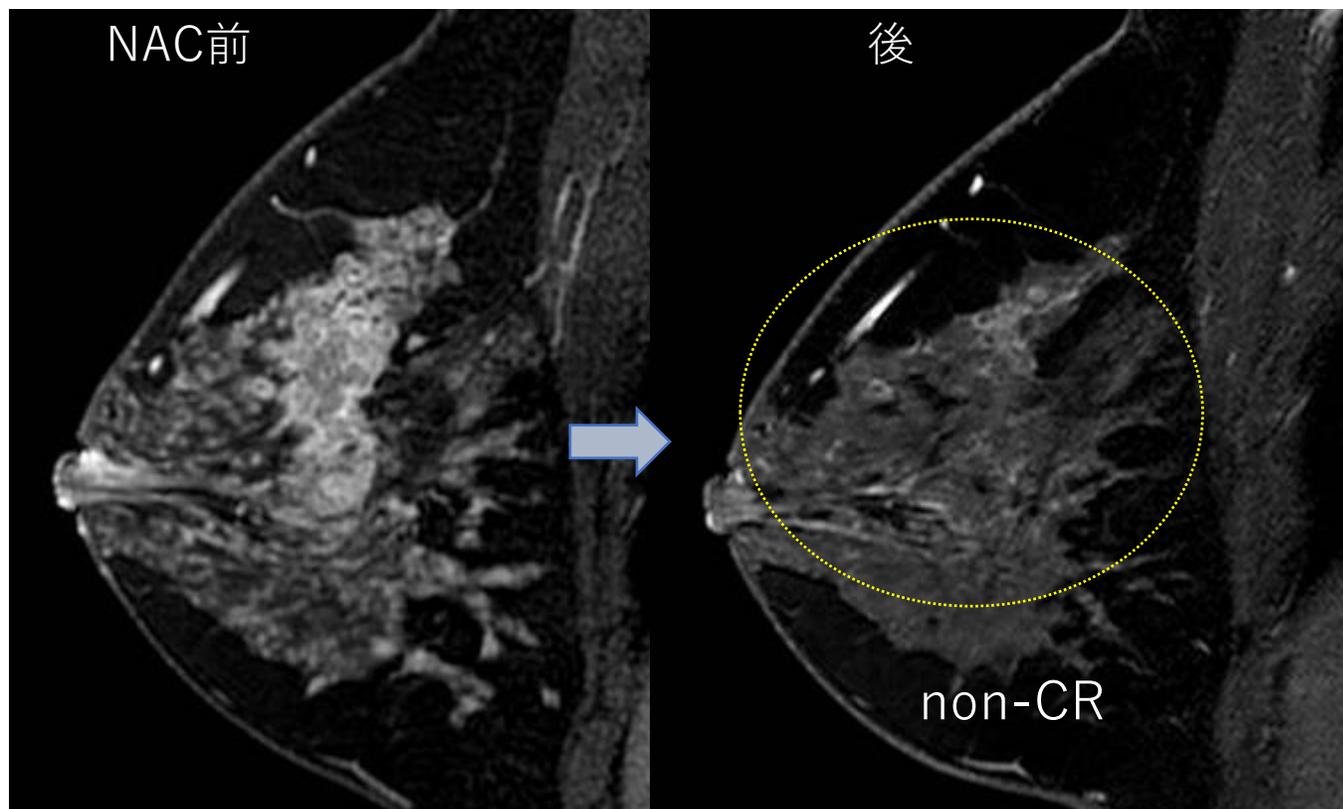
- 微小な病変、断片化した縮小形態
- 乳管内癌
- 浸潤性小葉癌
- タキサンを含むレジメンの抗血管新生作用

Overestimation of residual tumor

- 瘢痕組織の淡い造影効果
- 炎症反応
- 背景乳腺の造影効果（BPE）、良性病変

MRIの正診性はpCRの定義によって変わる

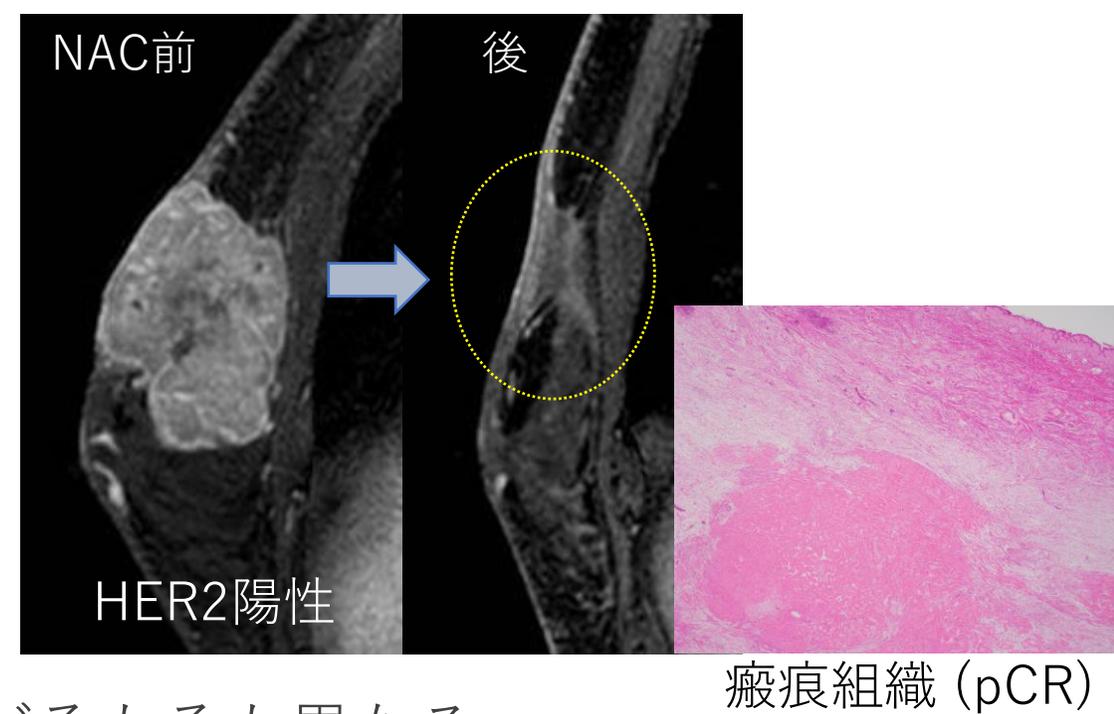
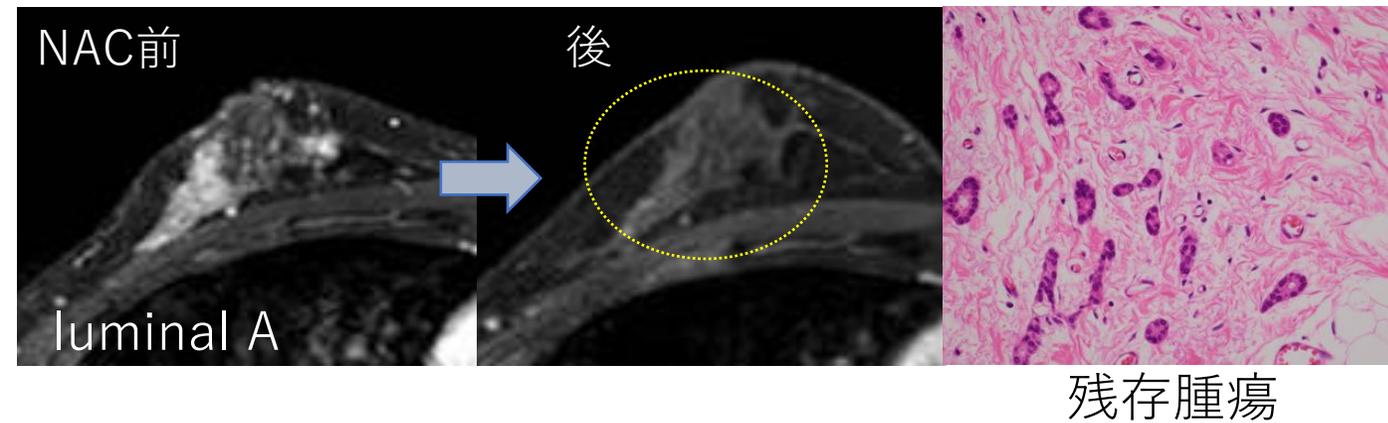
✓ 乳管内成分の残存をpCRとして許容するかどうか



乳管内成分のみ残存 (Grade 3)

MRIの正診性は腫瘍のサブタイプによって異なる

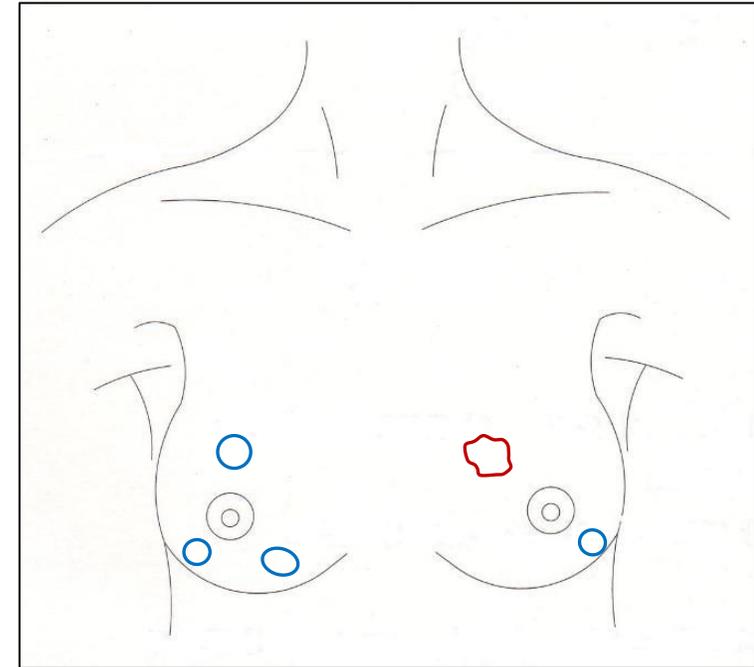
サブタイプ	感度	特異度	PPV	NPV
Luminal	86–91%	31–50%	89–96%	29–33%
Luminal/HER2+	77–84%	29–60%	72–94%	25–57%
HER2+	79–89%	46–71%	38–82%	62–92%
Triple negative	81–100%	49–100%	73–100%	60–100%
全体	82–90%	44–72%	73–92%	47–73%



- 腫瘍のサブタイプによって化学療法の効果がそもそも異なる。
- トリプルネガティブ乳癌は化学療法後に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多い。
- 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、過小評価されやすい。

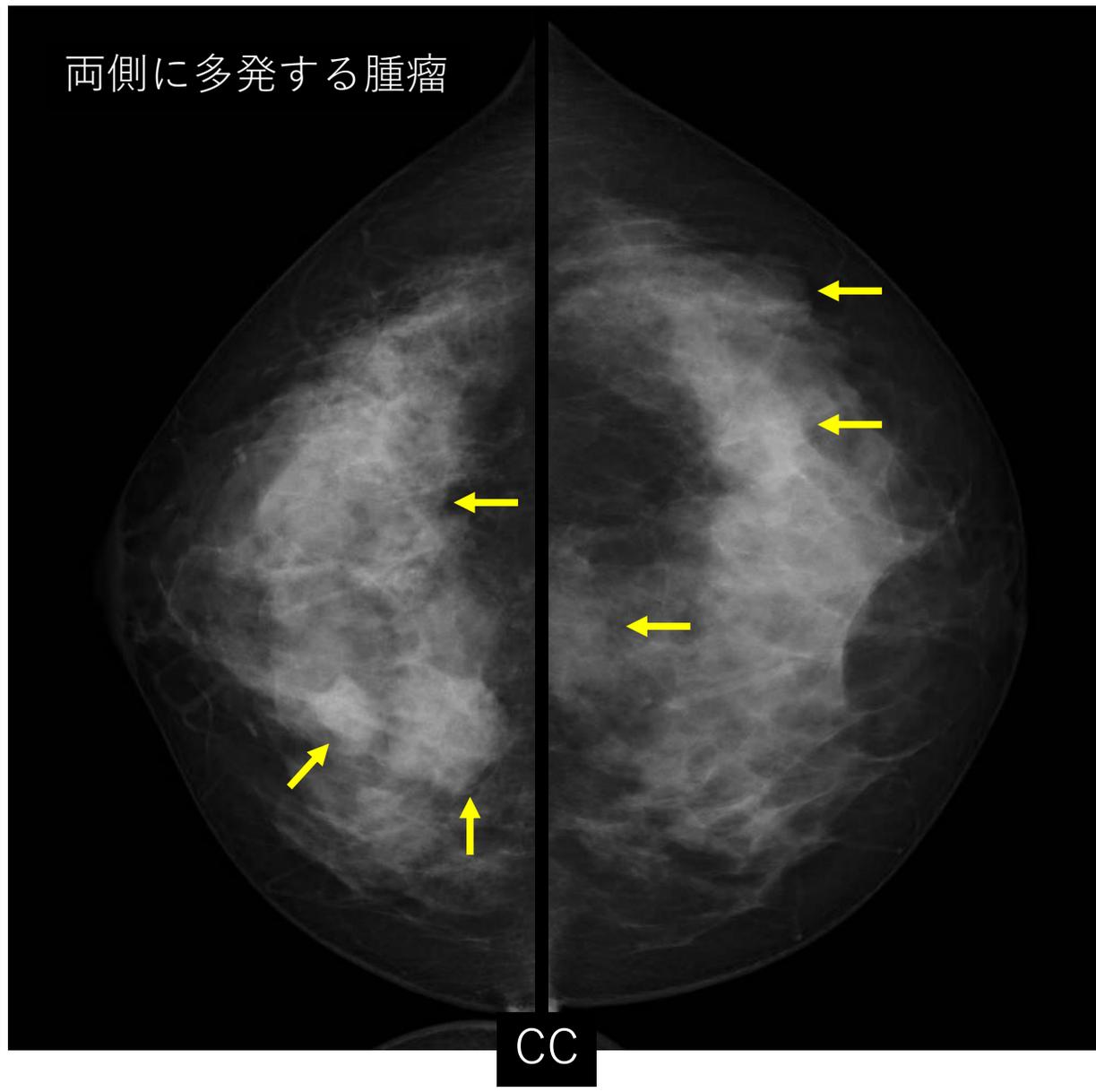
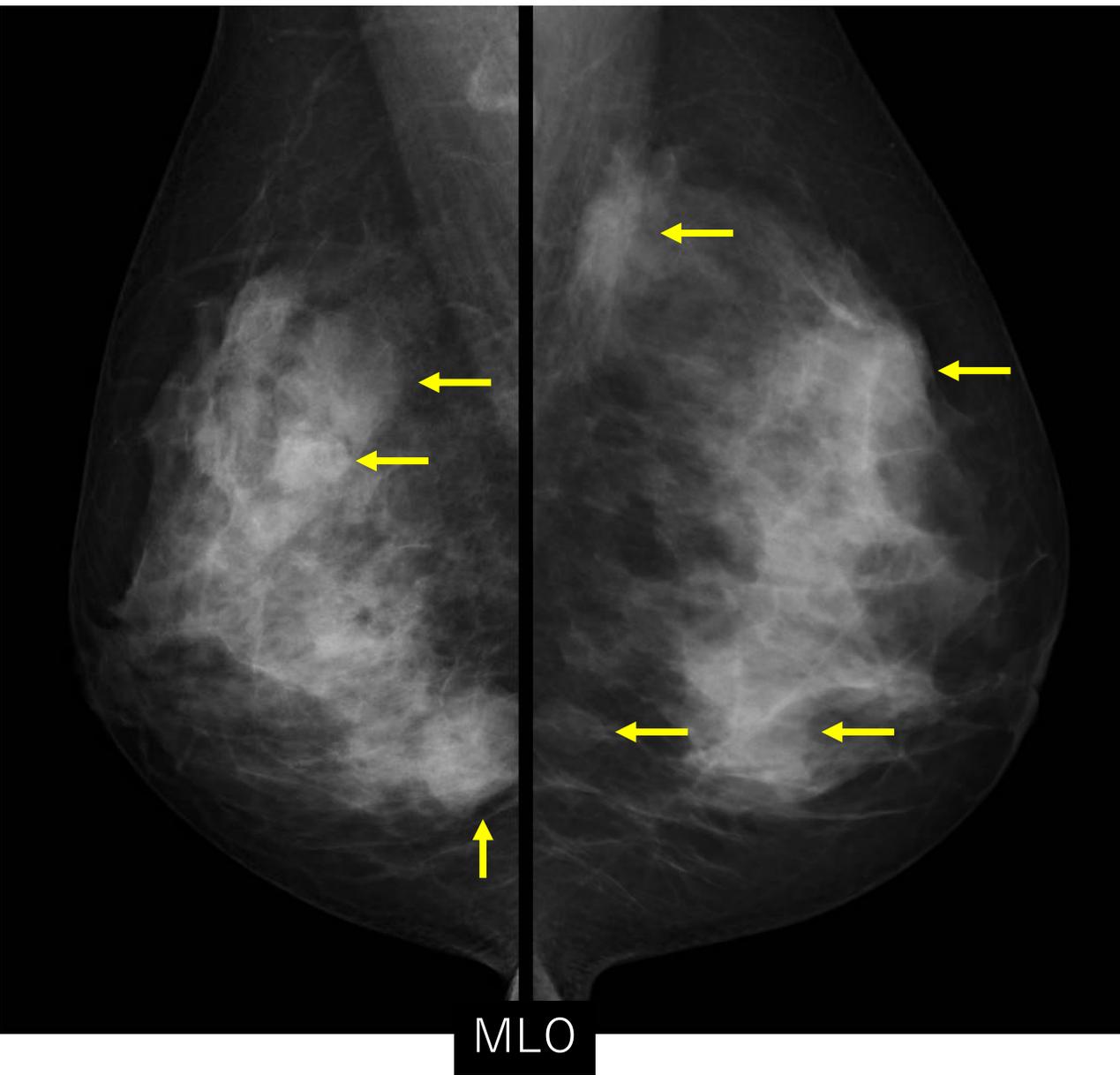
症例 2

- 40歳代女性
- 2年前に前医で両側乳腺に多発腫瘍を指摘され、経過観察中
(左側1カ所の針生検で線維腺腫の診断)
がん遺伝外来受診の本人希望もあり、
当院に紹介。
- 家族歴：母は異時性両側乳癌、
母方伯母がHBOCと診断された。
- 視触診：両側乳房に多数の腫瘍を触知。
左乳房内上に3cm大の硬い腫瘍、
可動性やや不良。
- → その後、BRCA 1 遺伝子変異陽性であることが判明

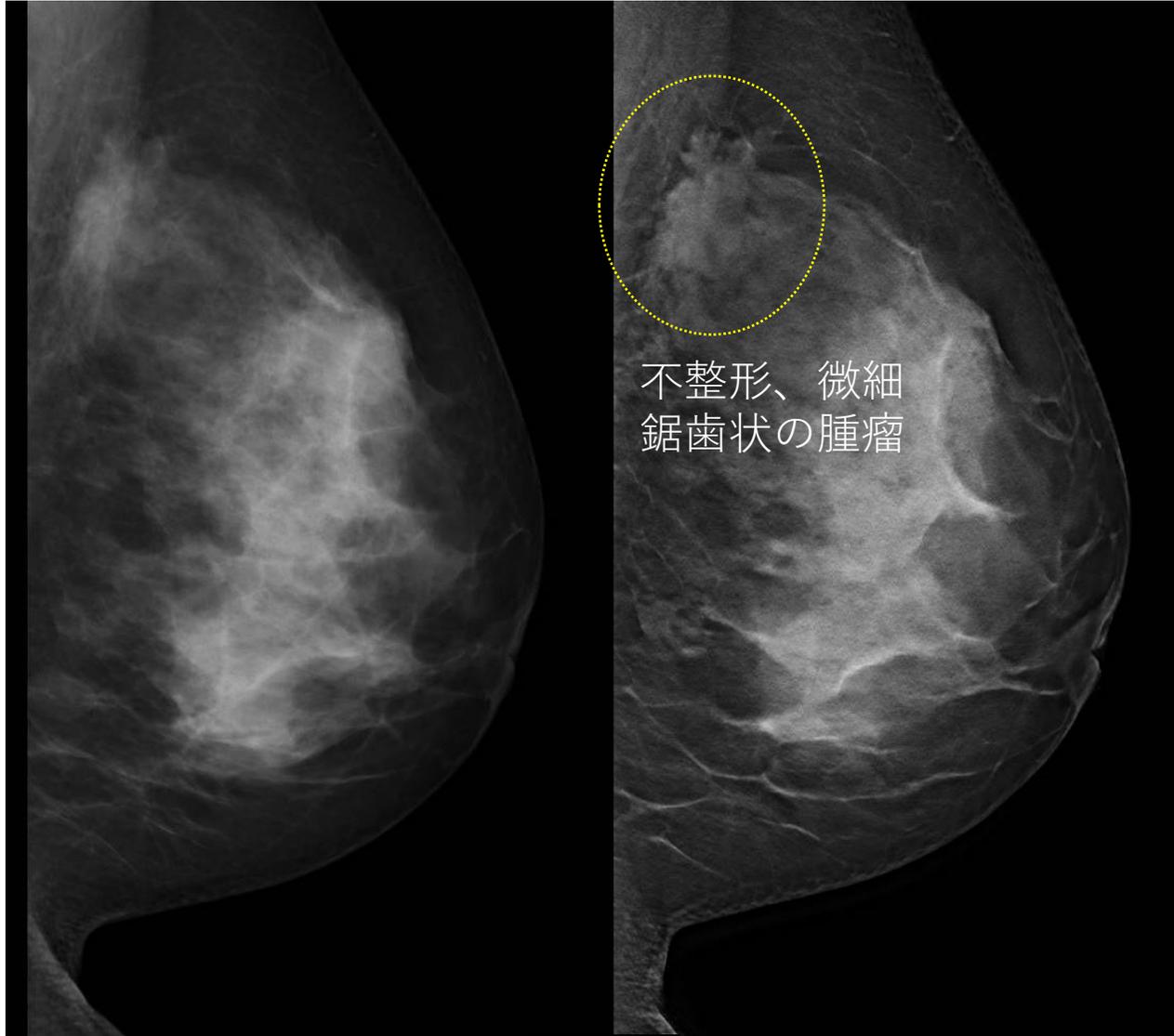


マンモグラフィ

画像所見は？ 乳癌？



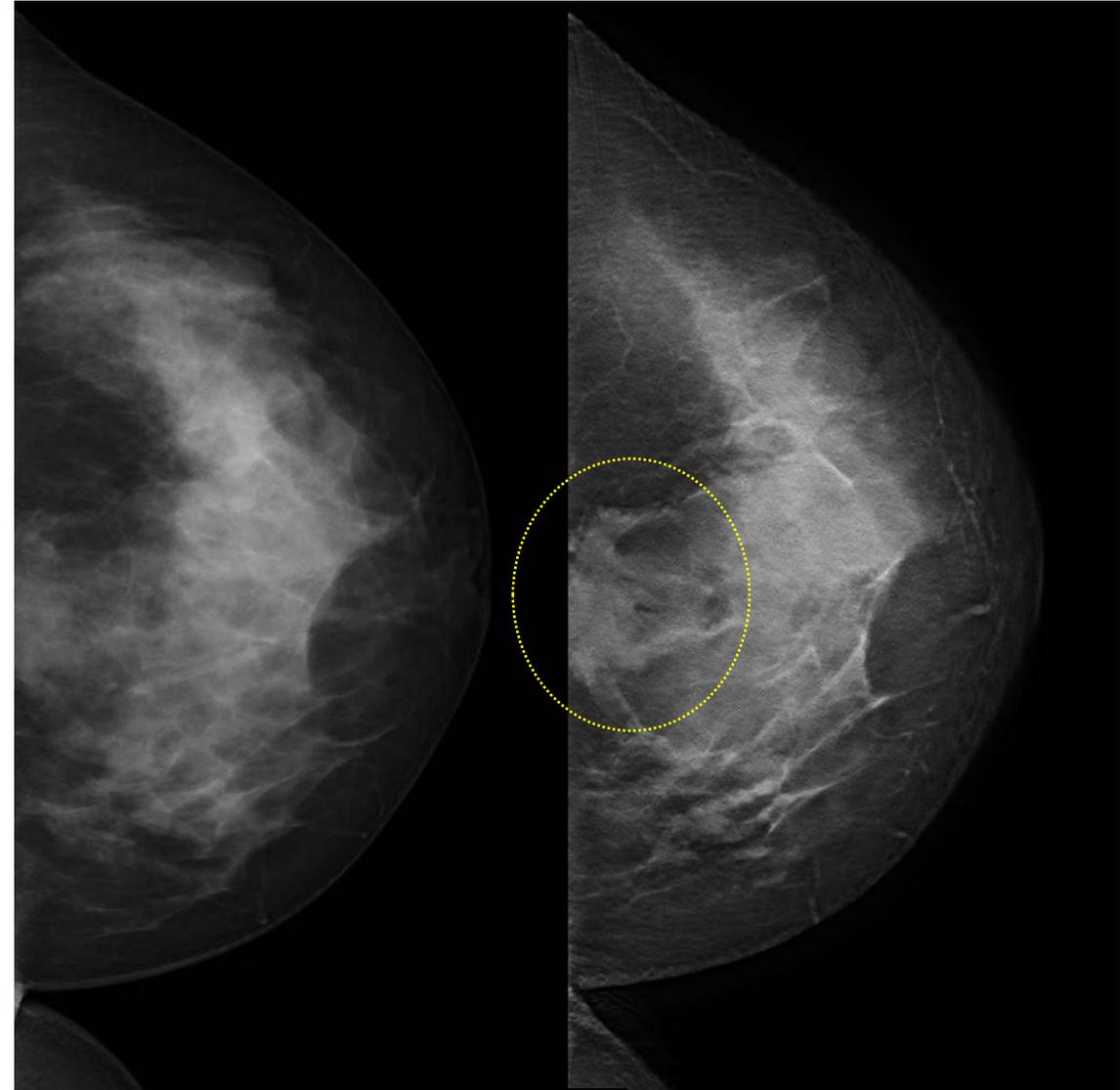
トモシンセシス



不整形、微細
鋸歯状の腫瘍

MLO

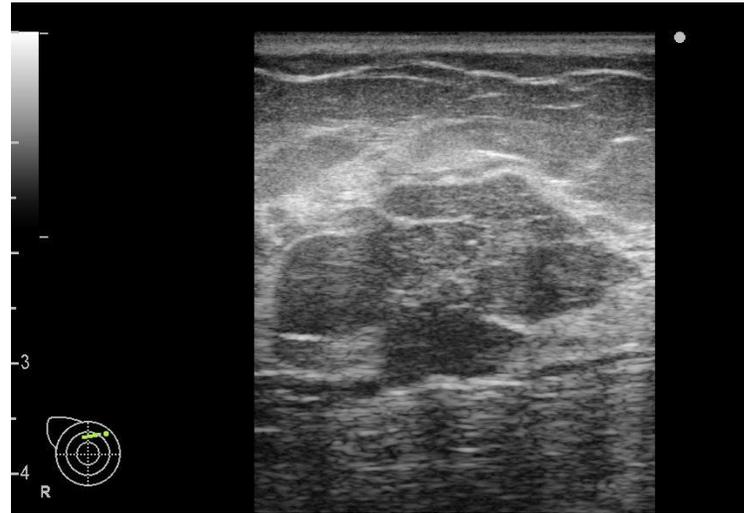
トモシンセシス



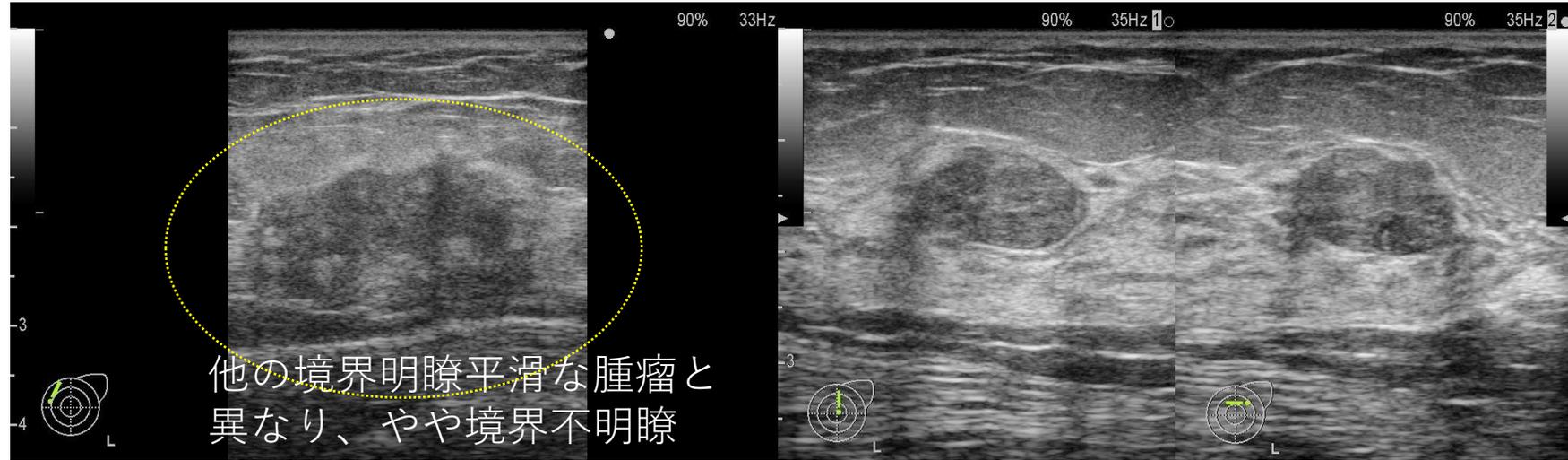
CC

超音波検査

画像所見は？ 乳癌？

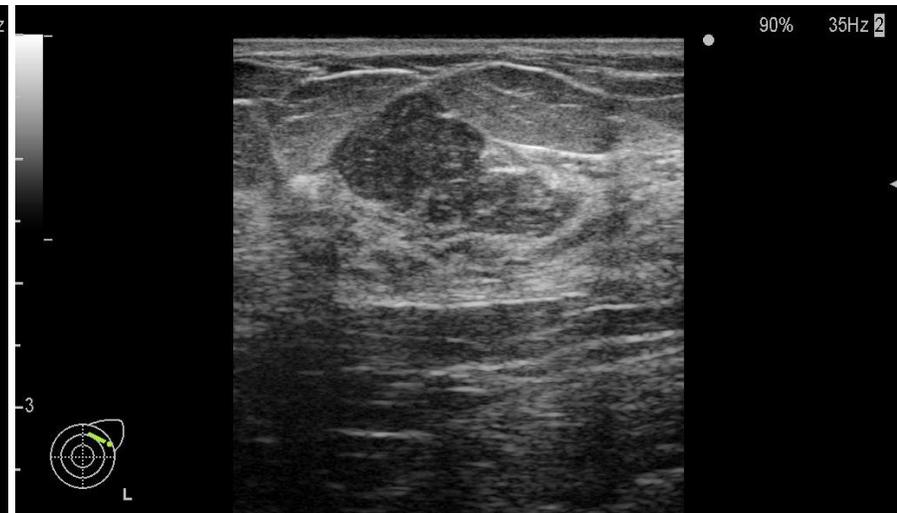
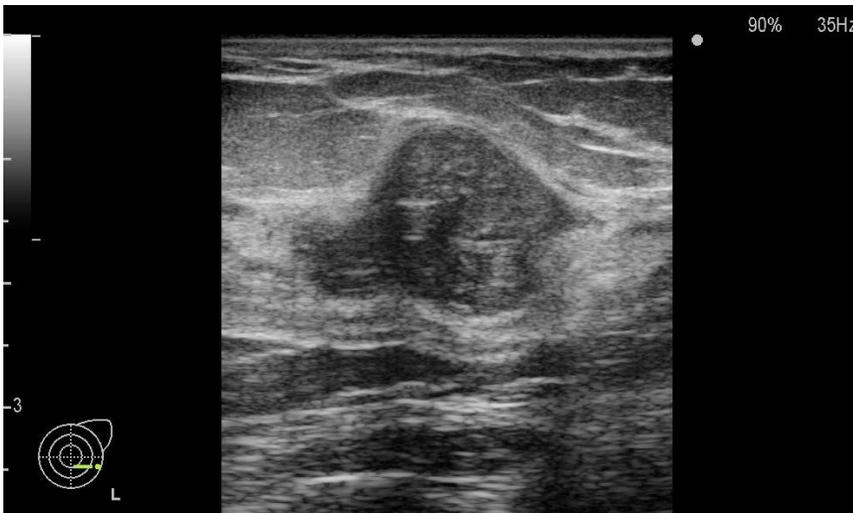
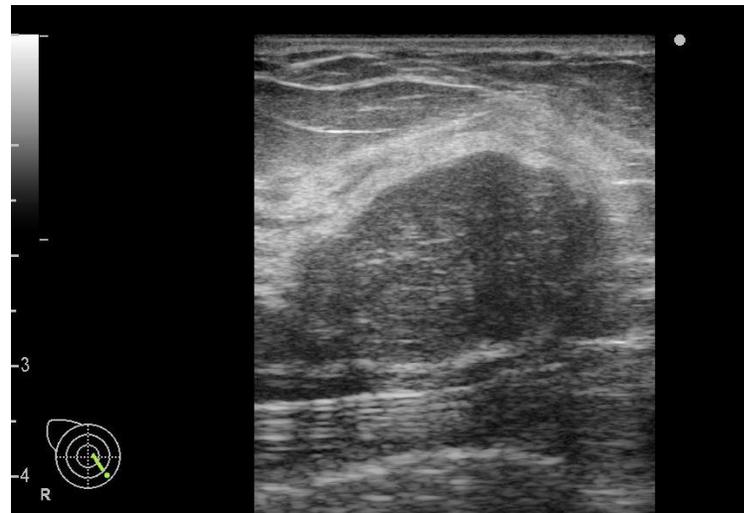


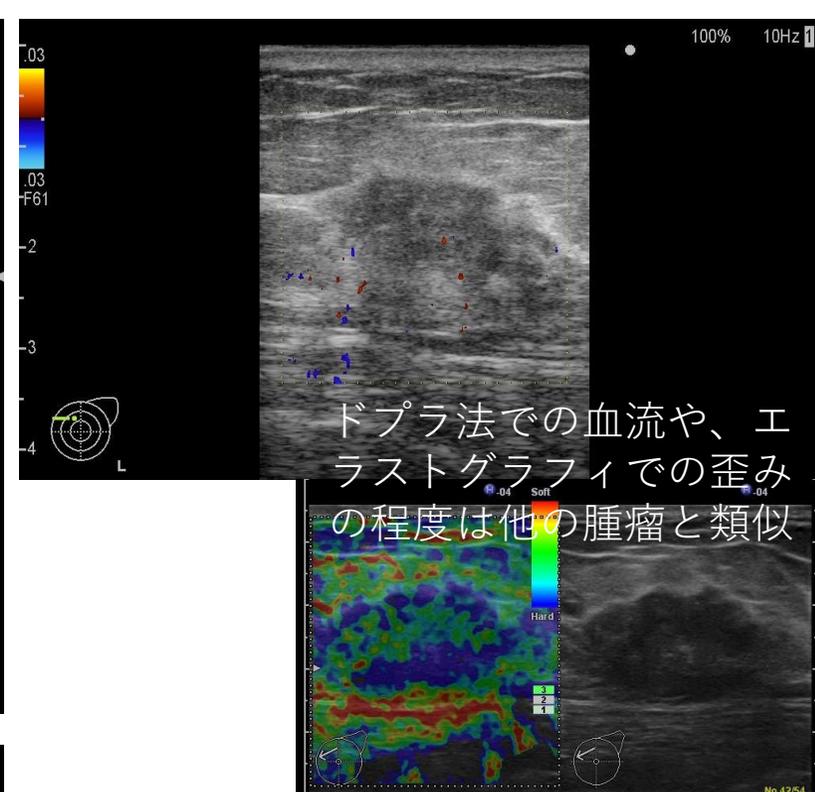
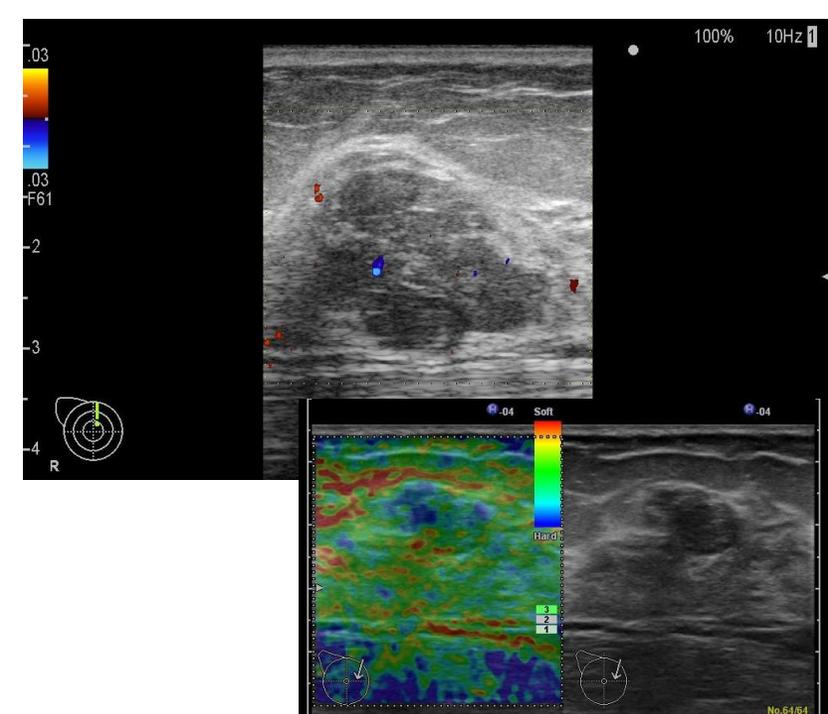
両側乳腺に多発する腫瘍



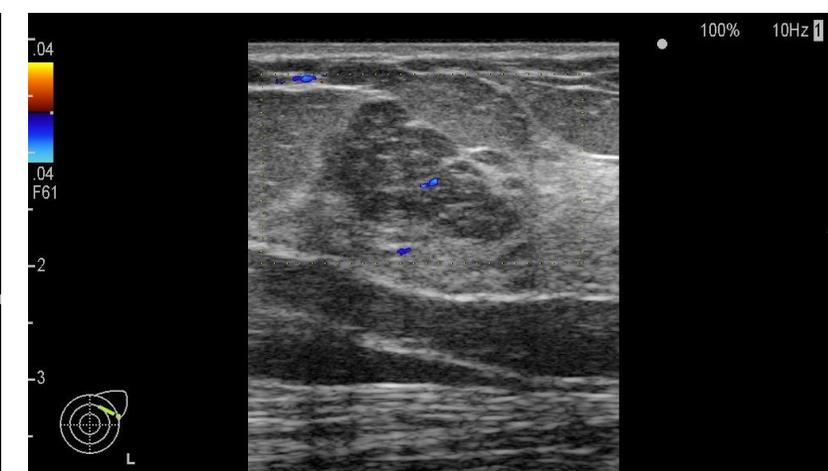
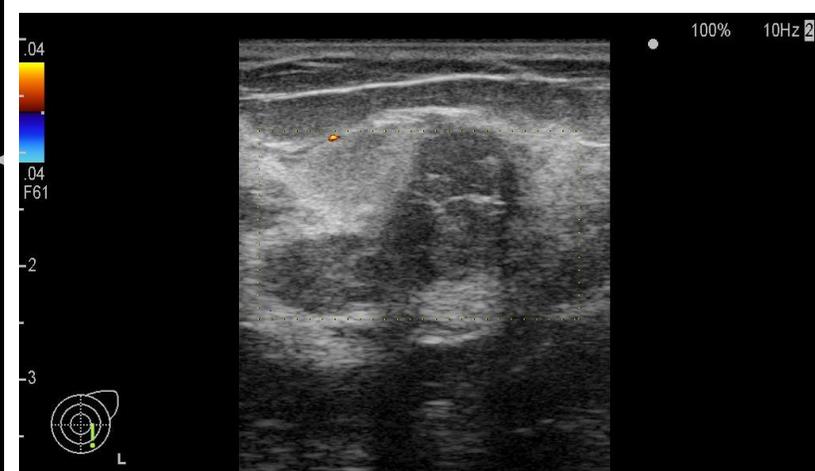
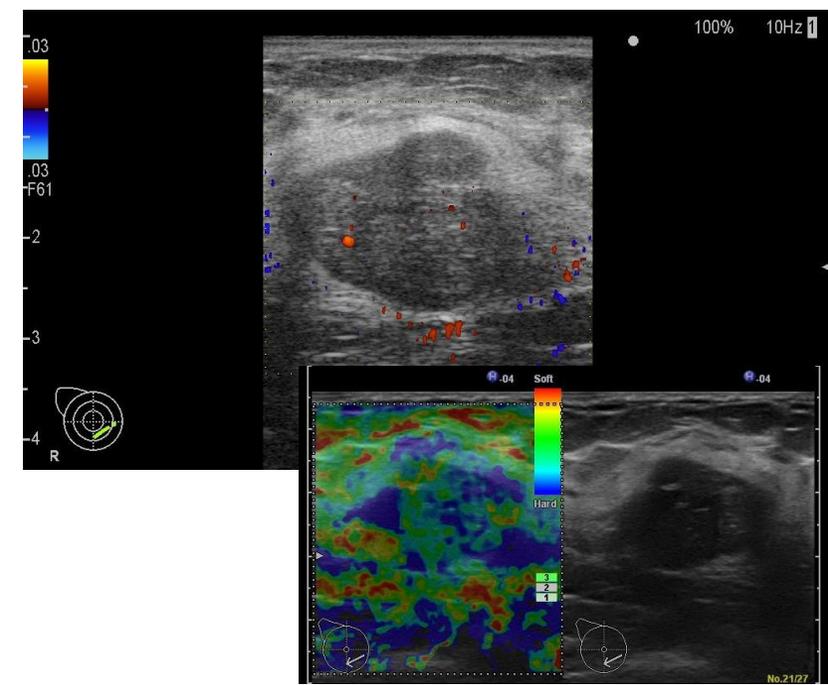
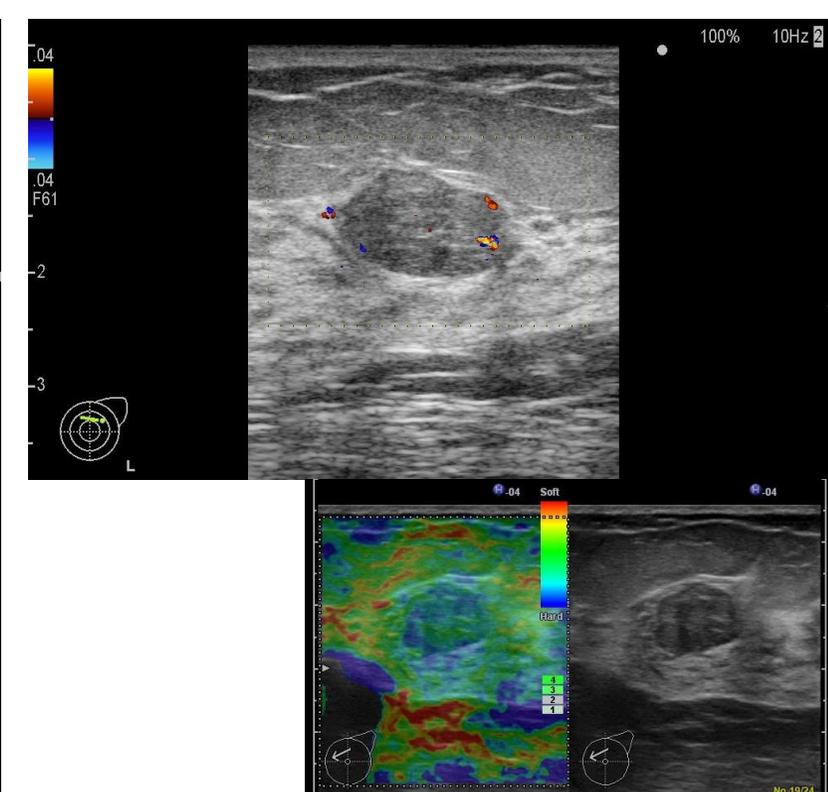
他の境界明瞭平滑な腫瘍と異なり、やや境界不明瞭

腫瘍径 29 × 21 × 16mm

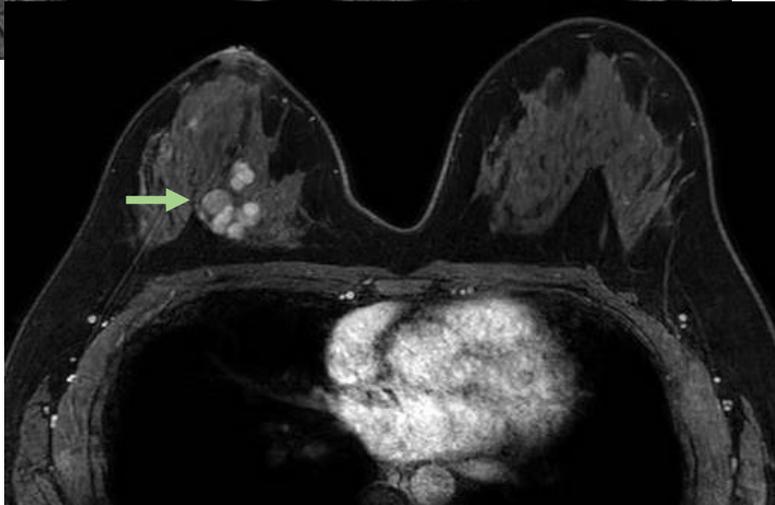
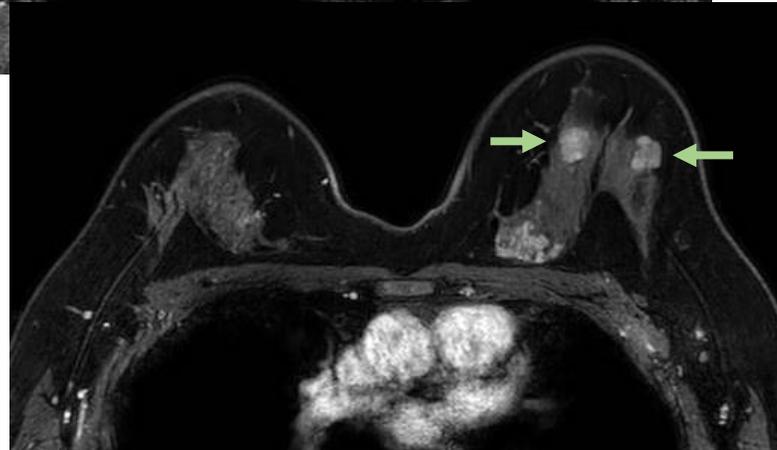
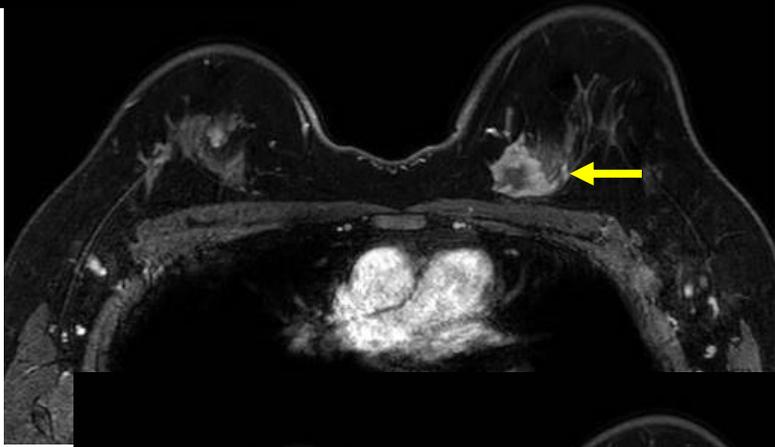




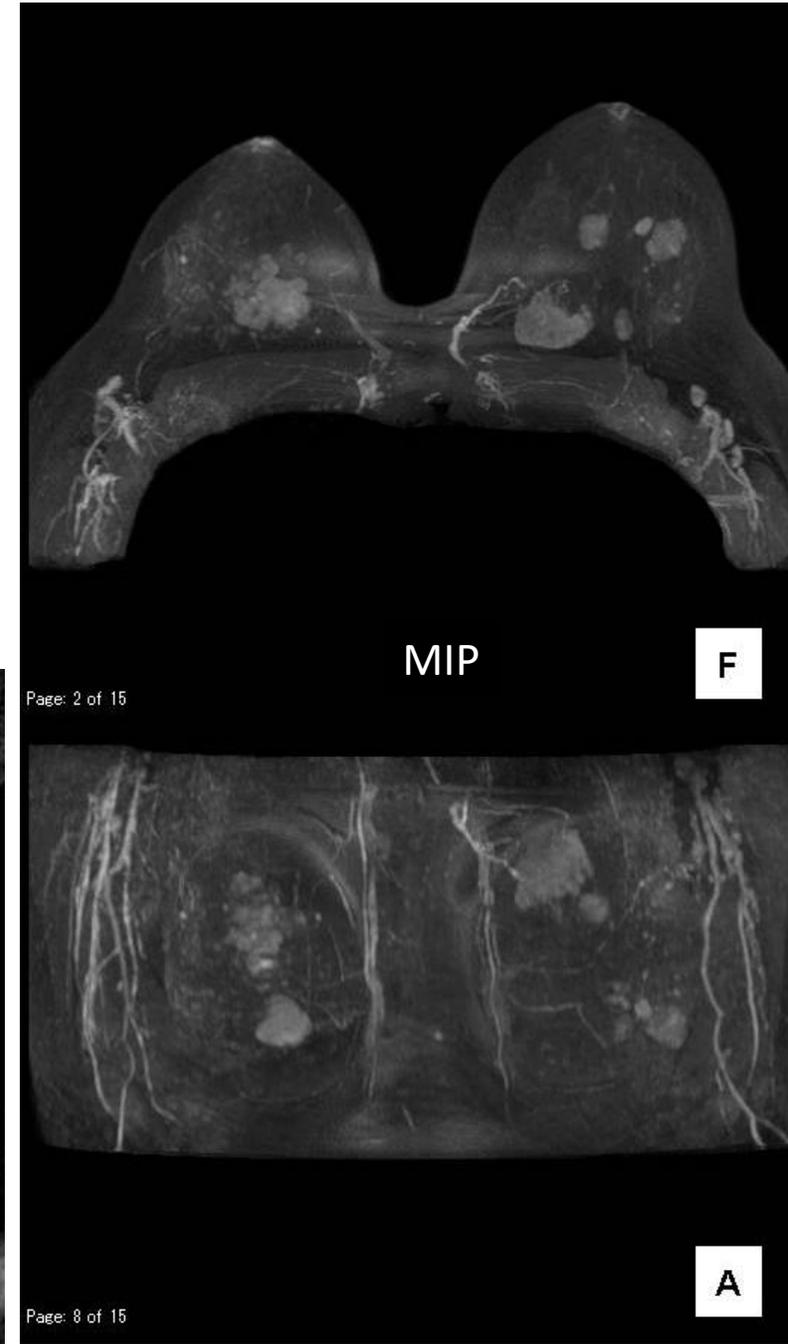
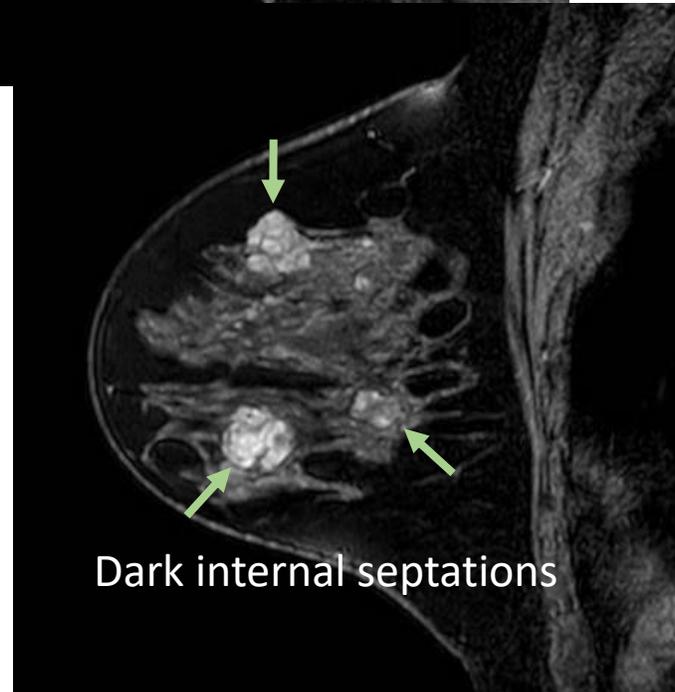
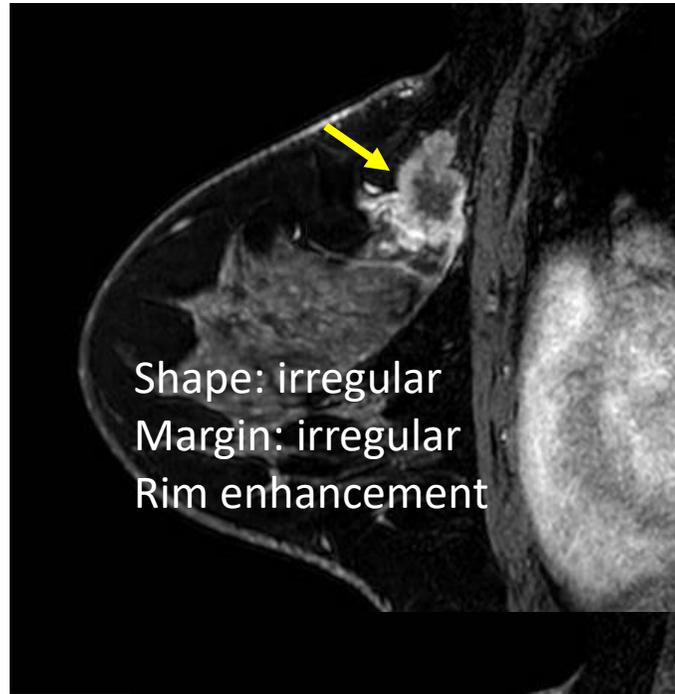
ドプラ法での血流や、エラストグラフィでの歪みの程度は他の腫瘍と類似



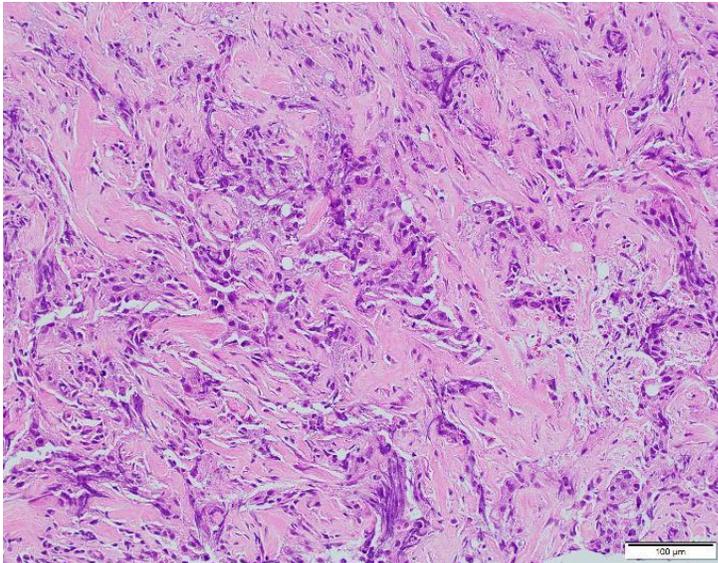
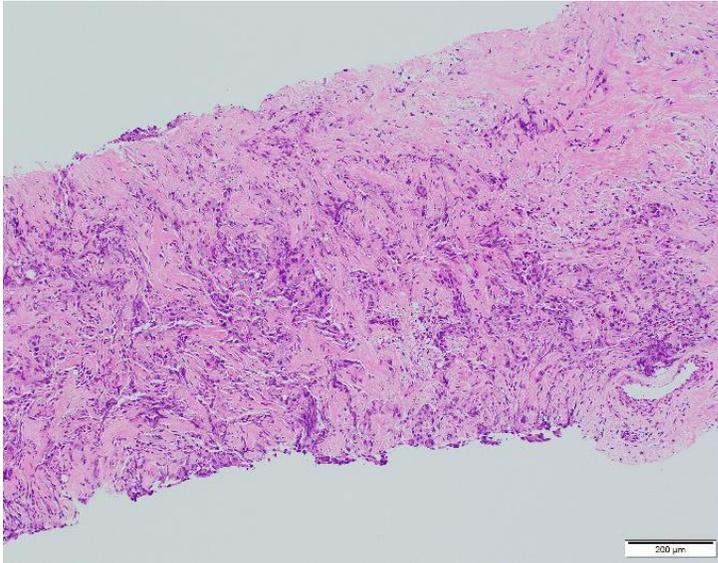
造影MRI



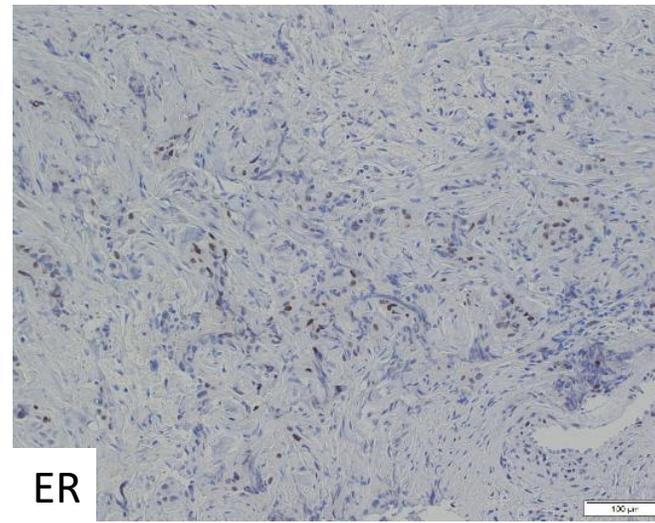
画像所見は？



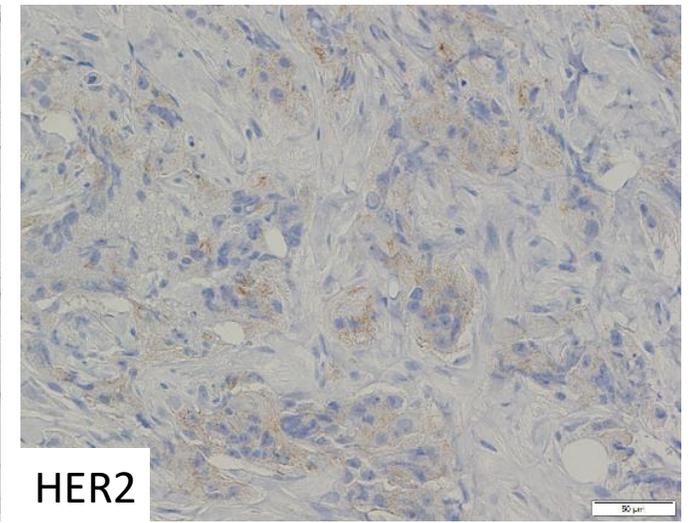
針生検 (CNB)



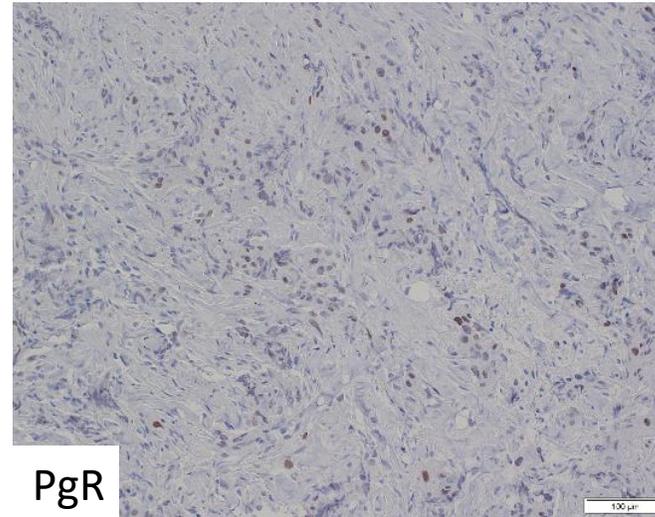
T2N0M0, Stage II A



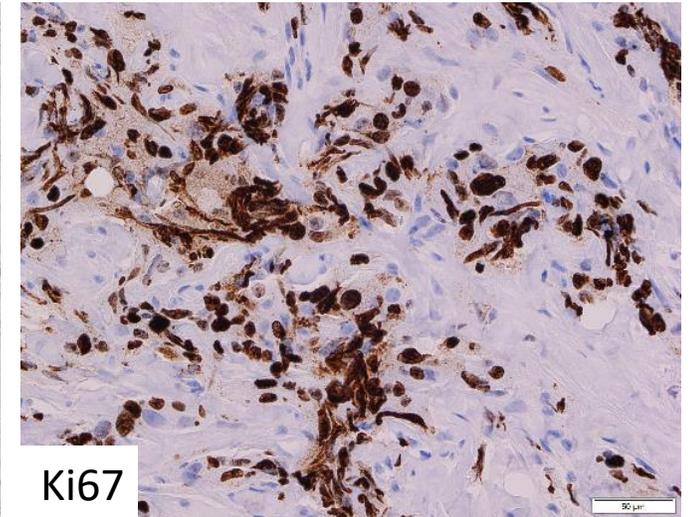
ER



HER2



PgR

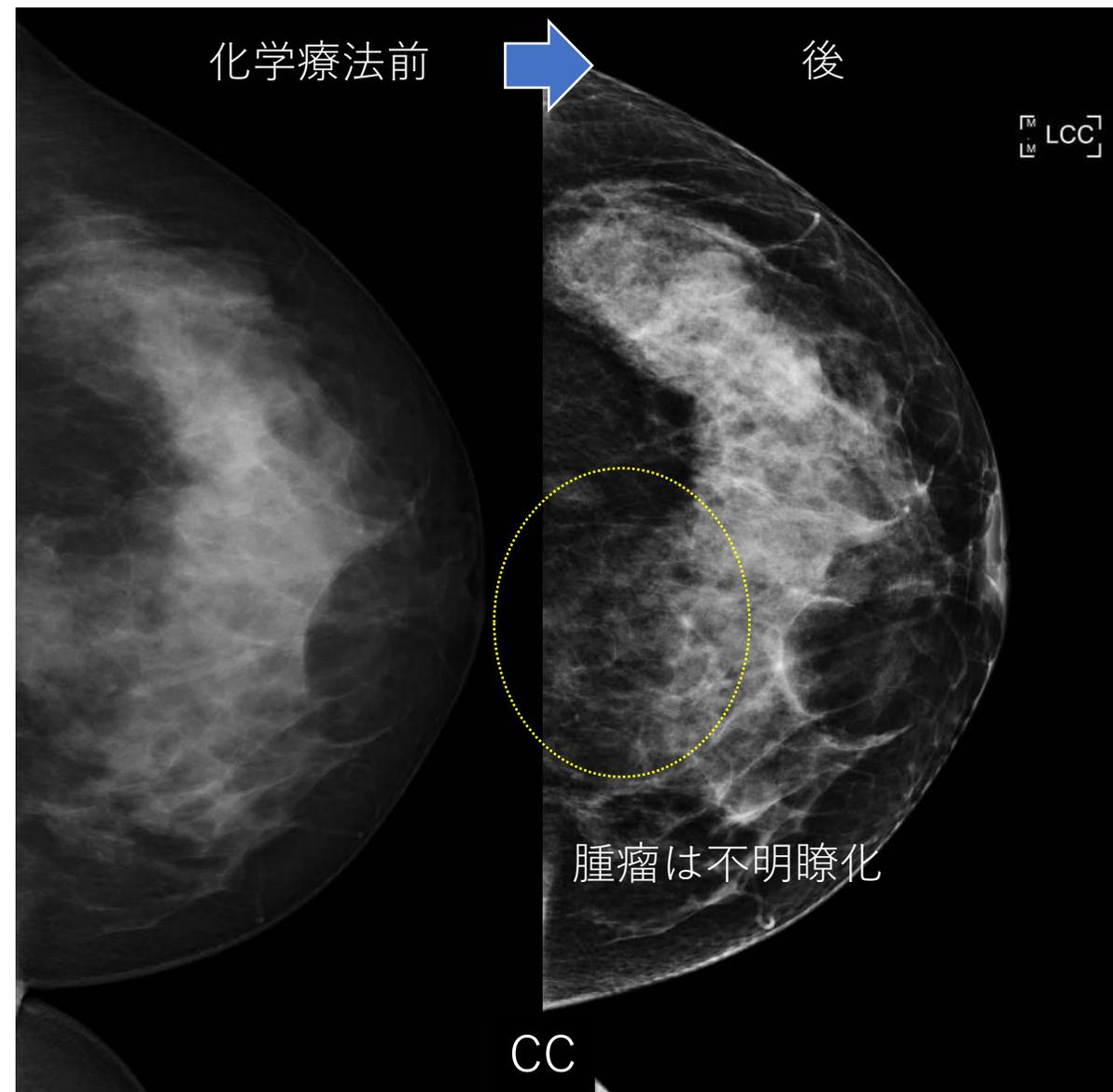
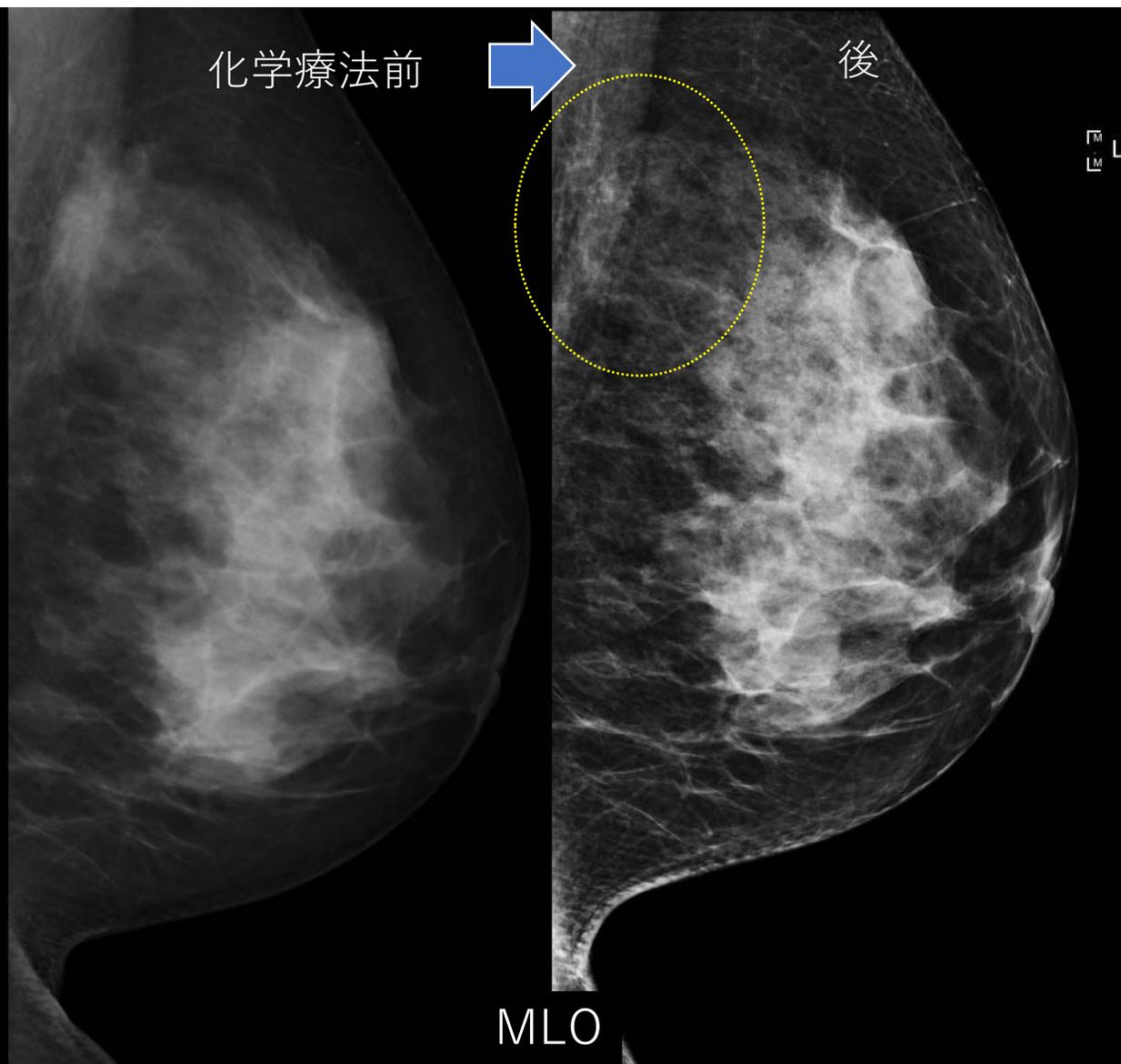


Ki67

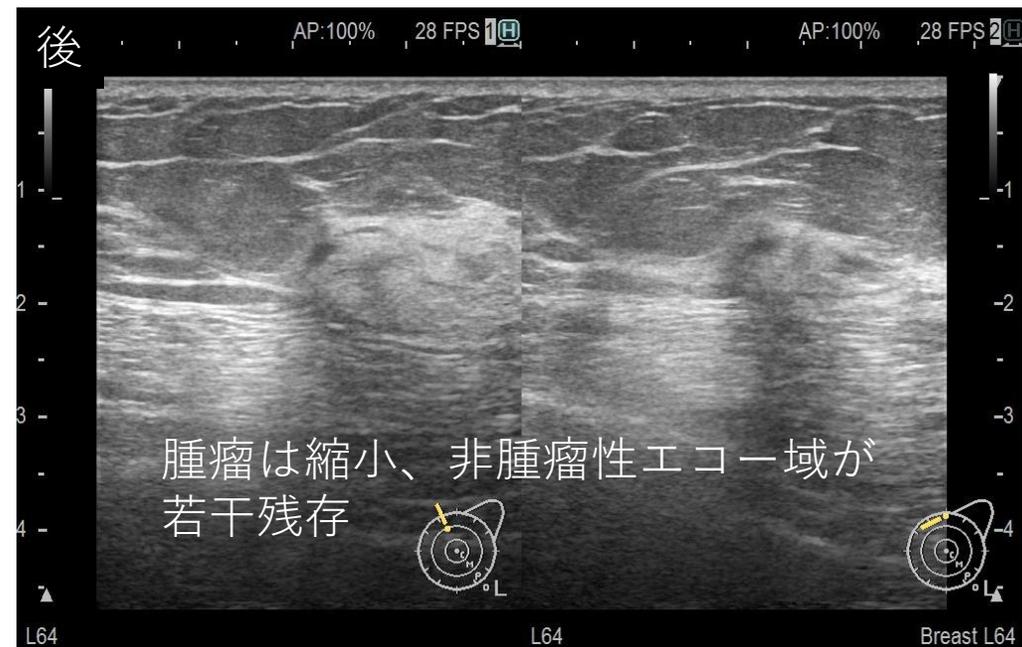
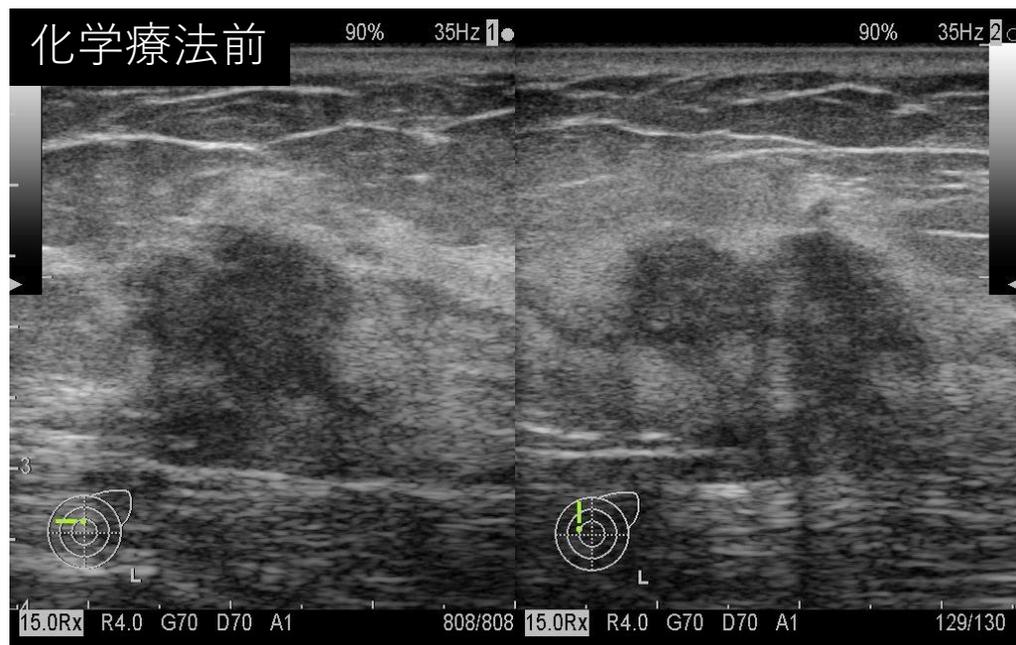
Invasive ductal carcinoma, scirrhous type
NG 1, HG II, ER: 40%, PgR: 40%, HER2: 1+, Ki67: 70%

その他、右2カ所、左1カ所の腫瘍についてCNBを行い、
それらはFibroadenoma

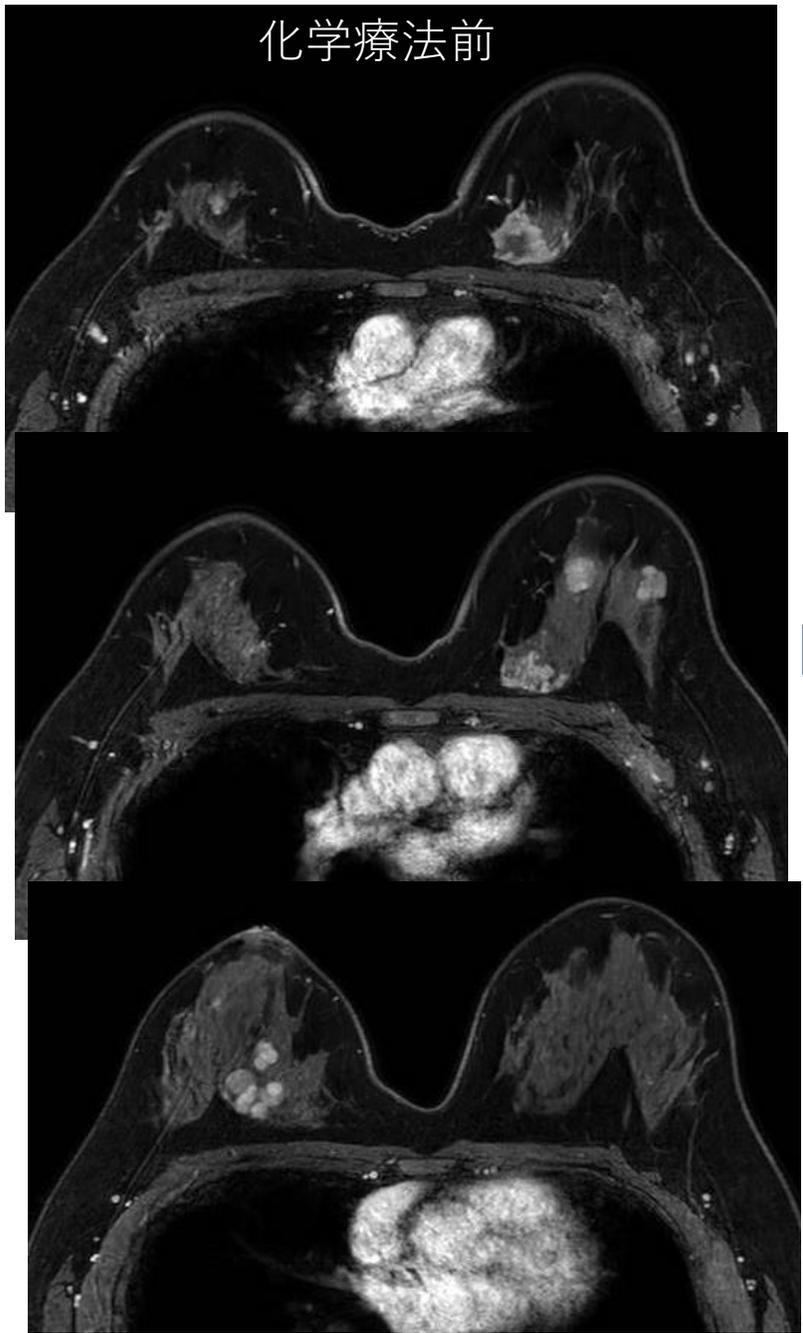
術前化学療法後 (ddEC × 4, wPTX × 12)



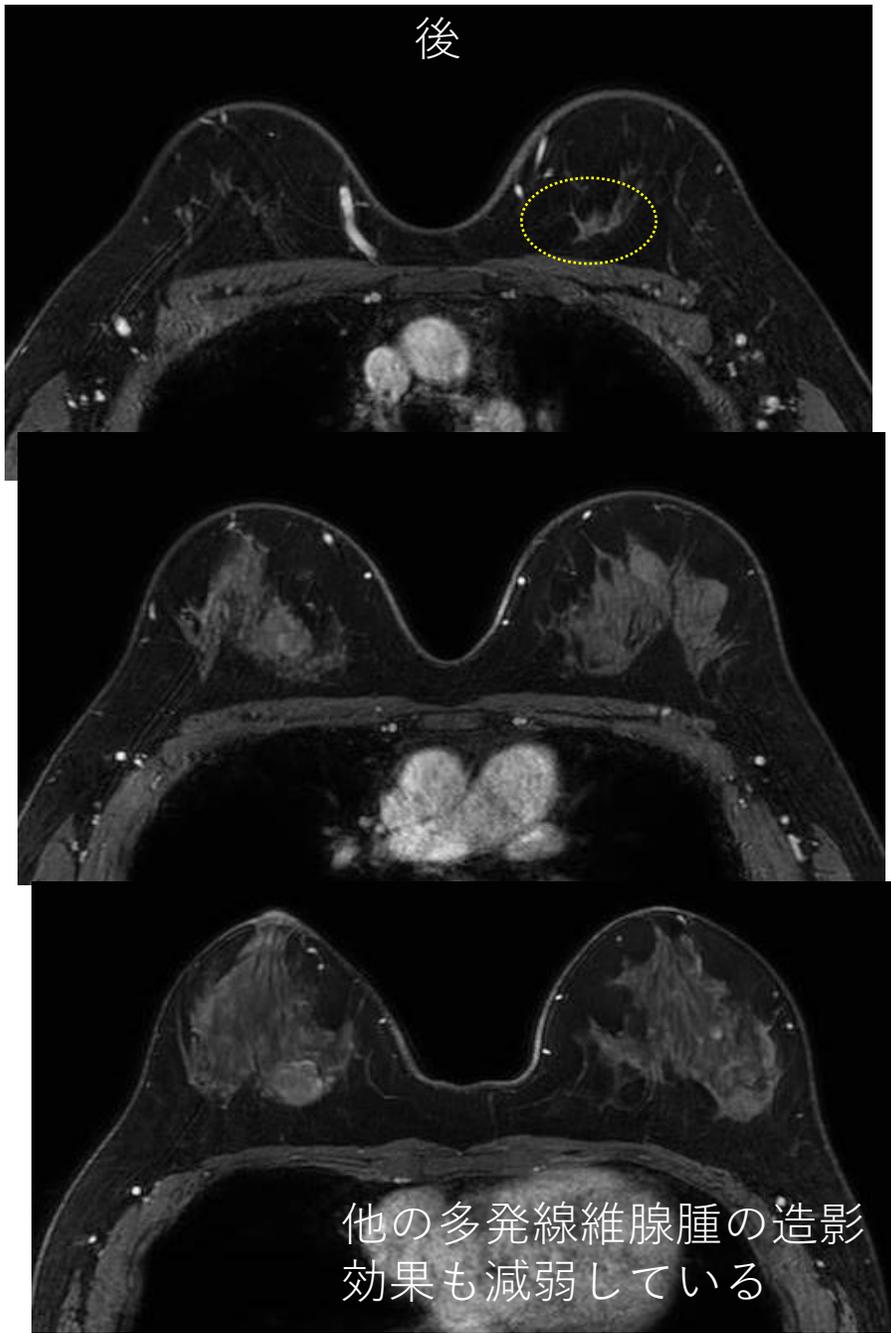
術前化学療法後



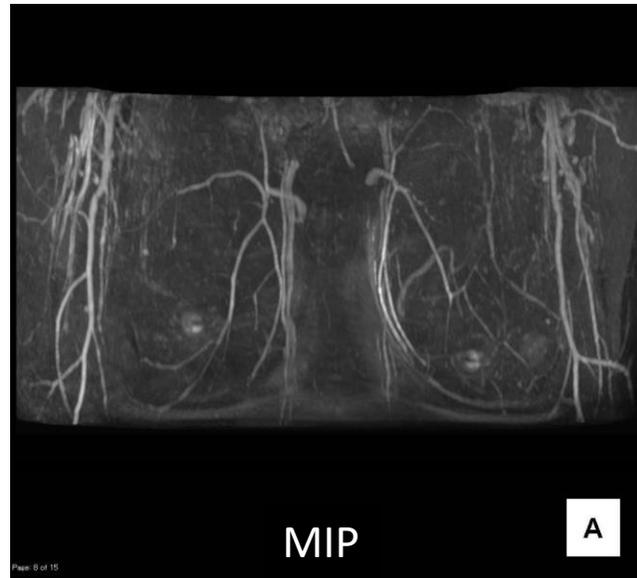
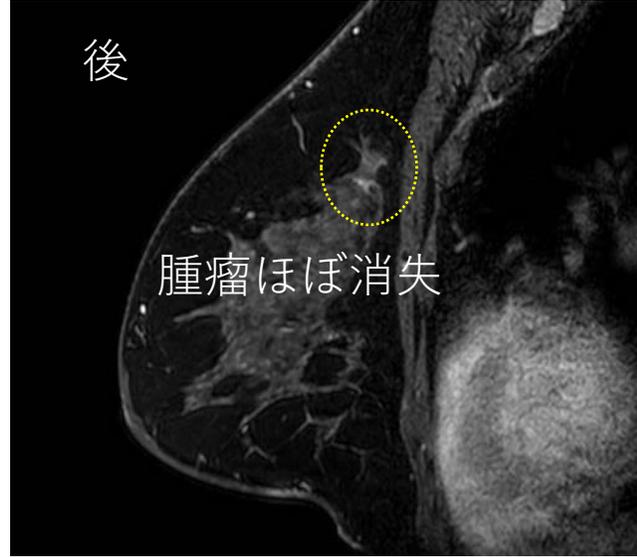
化学療法前



後



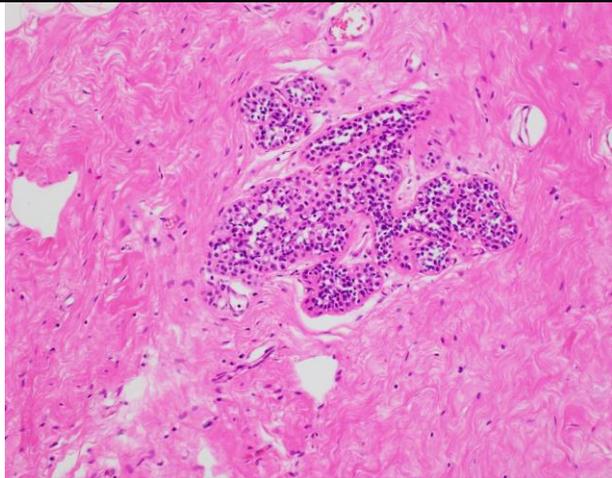
後



- 予想される組織学的効果は？
- 切除範囲は？

右

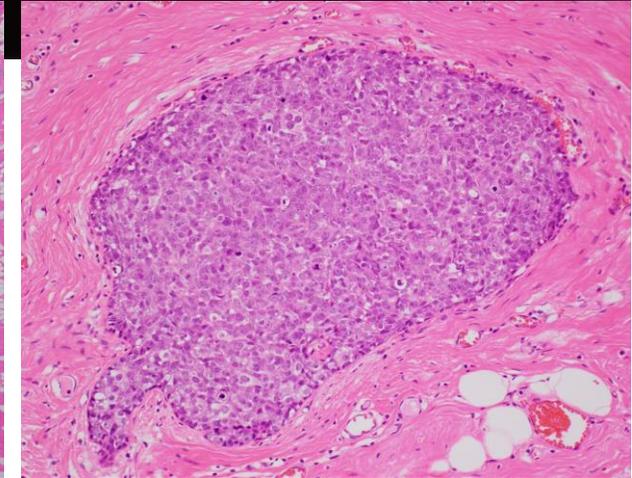
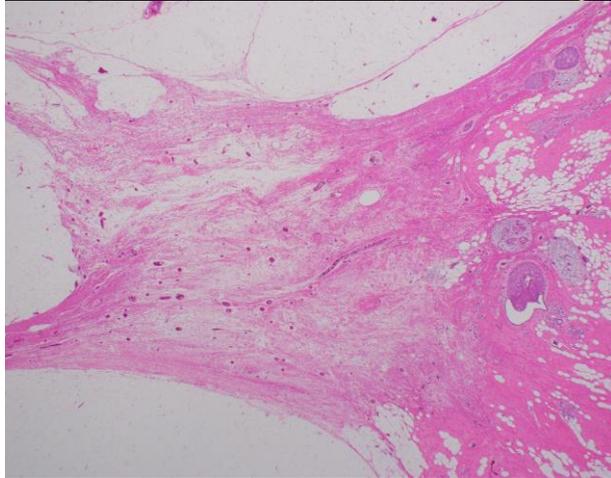
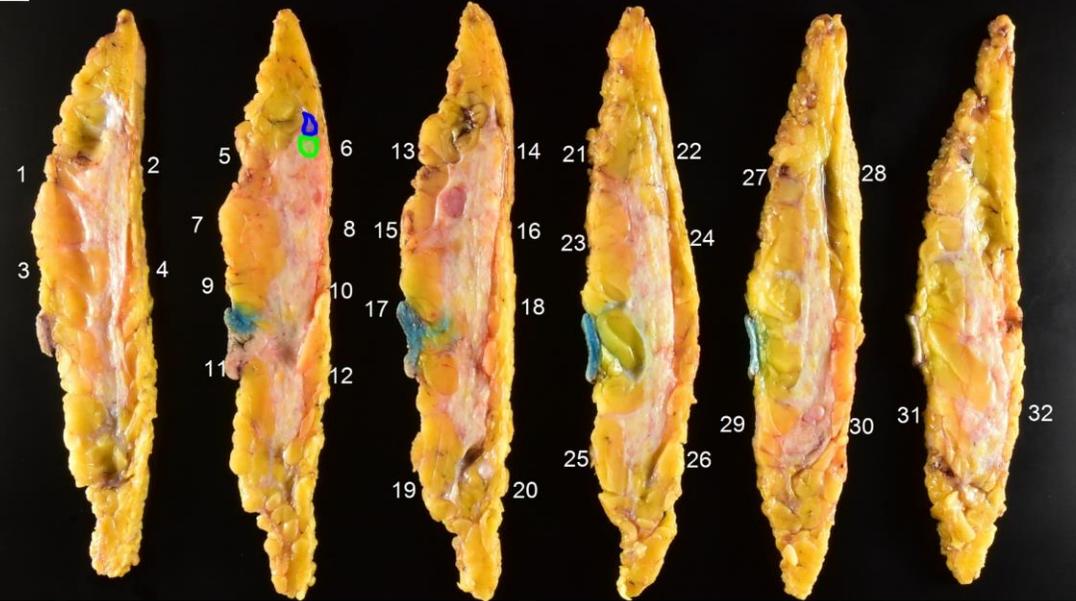
予防的皮膚温存乳房全切除術



Lobular carcinoma in situ
8×2mm

左

皮膚温存乳房全切除術 + センチネルリンパ節生検



Residual carcinoma of the intraductal component
組織学的治療効果 Grade 3
センチネルリンパ節 0/2

まとめ

術前化学療法により良い画像評価のために

- 化学療法前の画像と詳細に比較する
- 施行した全てのモダリティの画像をふまえて総合的に判断する
- 腫瘍のサブタイプを考慮する