



NPO法人  
日本乳がん情報ネットワーク  
Japan Comprehensive Cancer Network, Breast (JCCNB)

2012年4月15日(土)開催

## NCCN/JCCNB Seminar in Japan DCISにおける個別化治療 —現状と今後の展開—

晴天に恵まれ、さわやかな4月の陽気の中、今年もNCCN/JCCNBセミナーが開催された。本日のテーマはDCISの診断と治療である。Allred scoreで広く知られるNCCN病理パネルの代表も務められているAllred先生におこしいただいてのセミナーはプログラムからも期待度が高く、会場は朝からほぼ満席での開始となった。各先生のレクチャーや検討のエッセンスを報告する。この報告書にはセミナーの理解をより深めるために、各先生方が講義で紹介されたキーとなる論文情報を抜粋して記載した。

文：坂東 裕子 Dr.Hiroko Bando 筑波大学 講師



## 中村先生より開会のご挨拶

NPO 法人 JCCNB は 2005 年に成立され 8 年を迎えた。桃・栗 3 年、柿 8 年と言うように、この 8 年で日本の臨床家に NCCN ガイドラインが浸透し、活動が実りあるものとなっていることが紹介され、NCCN の皆様をはじめ諸先生方が年 1 回、遠方からいらしていただき熱心にご討議に加わっていただいていることに感謝の辞が述べられた。

引き続き日本における DCIS 診療の現状について紹介される。日本人の乳癌発症率をみると、40 代後半に発症のピークがあることが欧米と比較して異なる。また日本在住、ハワイ在住、サンフランシスコ在住の日本人を比較すると乳癌の発症率は地域により異なり、生活環境の違いが発症率に深く関与していることがわかる。(BMJ2000,321,624-628) 乳癌のリスクファクターとして高脂肪食、アルコール摂取、肥満、ホルモン補充療法といった生活習慣にかかわる要因も指摘されており、日本における生活環境も近年劇的に変化し、欧米型に近づきつつある。

日本人の乳癌発症率は低いといわれてきたが 20 年前に比較すると約 2.5 倍に発症率は増加しており、現在年間 5 万人を超える新規乳がん患者が認められている。年代を詳細に比較すると明らかに発症率が増加しているのは閉経後のホルモン受容体陽性乳がんであり、生活環境の変化、マンモグラフィ (MMG) 検診の普及に伴い、本日のテーマである DCIS 発見との関連があるのではないかと考えられる。

JCCNB では DCIS をテーマにして、2005 年に医療機関に調査を行い、これをもとにセミナーで検討を行った。2005 年のデータでは日本では全乳癌の約 10% が DCIS であった。近年の MMG 検診の普及や 2004 年にマンモトーム生検が保険適応となったことなどを契機に DCIS の頻度は上昇傾向にあり、2009 年の乳癌学会の登録データでは DCIS の割合は 14.1% に上昇しており、今後さらに上昇すると思われる。一方、マンモトーム生検では良悪性診断が非常に困難な病変も多く認められ、こうした症例への対応も今後の検討課題である。

## Speaker 1 : Joan McClure 先生、NCCN senior vice-president

NCCN guideline 最新動向についてのレクチャーである。

NCCN はがん患者の医療を改善するために存在しており、患者、医療者が治療の選択を行うに当たり科学的な評価にもとづいた情報を提供する。近年 NCCN は QOL 評価を重視しており、医療者向けのガイドラインのみならず、がん治療に関するさまざまな指針、患者さん向けに疾患や治療に関する理解を深め意思決定を容易にするための資料や化学療法のオーダー用テンプレートなども含め suite として発信している。

ガイドラインは少なくとも 1 年に 1 度、多くて 4 回アップデートされており、多国語に翻訳されている。NCCN のガイドラインというのは包括的なガイドラインになっており診断から外科・内科治療と支持療法、緩和医療や予防、リスク評価、サポーティブケアなど医療のあらゆる段階に修学的に対応可能となっている。また参考文献を軸にした討議経過が明確にされ、透明性の高いプロセスを維持されている。

ガイドラインの作成にはシニア、ミッドキャリア、ジュニアのファカルティ・メンバーが参加しており、また NCCN のスタッフである医師やアドミスニストレーター (主に事務作業担当) がサポートを行っている。

エビデンスの評価にはデータの量・質の評価が重要であるが、対象疾患やトピックによりデータの持つ意味は異なる。エビデンスレベルは NCCN では 1、2A、2B、3 に分類される。エビデンスが一貫性を持っているのか、多くの臨床試験で同様の結果が得られているか、メタ解析なのか、システマティック・レビューなのか、無作為化比較試験なのか、臨床経験なのかということが検討される。また、臨床家の臨床判断として、当該エビデンスが日常臨床において有意義であるかが検討される。乳癌のガイドラインではリンパ腫に続き引用された文献数は 497 におよび第 2 位となっている。例えばホルモン受容体および Her2 受容体発現陽性乳がんの場合、何千もの研究が報告されている中、ガイドラインに使用できるようなスタディというのはわずか 20 件弱である。ガイドラインのエビデンスレベルでは 2A が一番多く、カテゴリー 1 はわずか 6% に過ぎない。患者向けのさまざまな疾患ガイドラインも作られており、どのような治療選択肢があるのか、意志決定のプロセスがあるのか、どのような課題・問題が考えられるかなどが反映されている。米国では DCIS は検診 MMG を契機に放射線診断医により発見されることが多い。NCCN ガイドラインでスクリーニング・アンド・ディテクションという項目がある。たとえば穿刺吸引細胞診において良性であれば 6 カ月から 12 ヶ月後にもう一度検査を行う、さらに針生検や切除生検を行うなど診断に有用なアルゴリズムが設定されている。NCCN ではさら

に診断において針生検や画像ガイド下吸引組織生検の行われた割合、その年次傾向などもデータを集積している。NCCN ガイドラインは非常に洗練されており、また年々そのカバー範囲や情報の発信対象が発展していることが分かる。アウトカムに関するデータベースを集積しており、さらなる医療の質の向上に貢献するものである。

## Speaker 2 : Craig Allred 先生、DCIS における個別化治療 - 現状と今後の展開 -

Allred 先生の名前は乳癌のホルモン受容体染色に関する Allred スコアで非常に高名であり、現在は米国のミズーリ州セントルイスのワシントン大学の病理学教室の教授をされている。NCCN のパネルメンバーであり、今日は DCIS に関して病理学者の立場から診断、治療、および基礎から臨床への橋渡し研究について御講演をいただく。

DCIS とは乳腺 TDLU 内の上皮細胞のがん化したものであると定義される。正常組織が徐々にエピジェネティックな、あるいはジェネティックな変化を生じ、10 年から時に 30 年以上ものをかけてがん化していくと考えられ、DCIS というのは乳がんの進化の中のかなり末期であるとも言える。非致死性の疾患 (DCIS) から、潜在的には致死性の疾患 (浸潤性乳がん) へと移行するため、非浸潤がんは浸潤性乳がんの前駆病変であることが臨床的には一番重要である。ヒトにおいてはこの過程が確認されているわけではないが、基礎実験や動物モデル、またヒトにおける病理所見や疫学においてはエビデンスの裏付けが得られている。非浸潤がんから浸潤がんへの移行のメカニズムによるのかは解明されていないが、レトロスペクティブな臨床研究からは、少なくとも 20-30 年間で 40%以上の DCIS が浸潤がんに移行するという報告があり、実際はこの可能性はもっと高いかもしれない。

DCIS に対する標準診療は診断から始まる。2011 年には米国において約 6 万例の DCIS が発見された。DCIS は局所病変であり、すべてのがん細胞を切除することができれば全身治療は理論上不要であり、画像診断および病理評価とともに外科治療は最も重要である。浸潤がんが発症を認めた場合は遠隔再発率は 30-40%、死亡率も 20-30%と高いのに比較し、DCIS の予後は概して良好であり、局所再発率は 5-10%、死亡率はわずか 1-2%である。

乳癌の予後を改善するための課題であるが、まずは病理学者からの観点として診断分類の改善が求められる。予後予測にそくした分類を行うことで、治療の最適化が期待される。現在の DCIS の組織分類はマクロ所見、ミクロ所見における形態、comedo壊死の有無などをもとに行われる。最近では Bloom & Richardson 分類のように増殖形態、細胞分裂、核異型度なども考慮した分化レベルに基づいた分類が行われるようになってきている。しかしながら DCIS は非常に複雑であり、生物学的・組織学的な連続性を有しており、一つの病変の中に非常に分化が著しいところから未分化な組織というものまで認められる。(Allred DC et al. Clin Cancer Res. 14:370-8, 2008) また ER や HER2 の発現に関しても同一標本内で多様性が認められる。DCIS と IDC (浸潤性乳癌) の比較では形態学的・生物学的多様性に多くの類似性がみられ、非浸潤がんから浸潤がんへは比較早い段階から移行していると予想される。

予後予測のインデックスとしては手術検体における断端の判定も病理学者には重要となる。多くの DCIS は非触知であり、手術中に正確な断端の評価が困難である。米国では多くの研究機関では組織の全割し、すべての標本をスライド作成して断端を評価することは経済的に困難であり、3 切片から 6 切片程度しか評価されていないとのことである。

臨床試験のデータからは断端陰性と評価されていても少なからず局所再発が報告されており、断端の診断が偽陰性の場合があることが推察される。局所再発は断端診断の精度と相関があることが明らかであり、断端診断の精度を上げていく手法として、シルバーステイン先生は DCIS の標本を全割して全切片を評価することが最も有用であると報告された。(Silverstein MJ, J Am Coll Surg. 209:504-20, 2009) 断端診断の精度向上のためには病理の予算を増やして病理解析を正確に行うということが一つの解決法だと考えられる。また全切片評価の有用性を従来の少ない切片での評価と比較し、臨床試験により証明する必要があるのではないかと考える。アメリカでは全切片評価を行う場合、一人の患者当たり、1000-2000 ドル必要であろう。

次に ER 陽性の DCIS に関してであるが、臨床試験によりタモキシフェン治療により 50%の乳がん (浸潤性、非浸潤性、同側、対側) が予防できることが明らかとなっており、DCIS に関しても ER の評価が重要であることが分かる。

研究課題としては DCIS のバイオマーカーの特定が重要と考える。診断バイオマーカーが特定されれば、診断効率の上昇、適切な手術の実施が可能になると考えられる。これまで IDC においては多遺伝子発現解析の報告が数多くされているが、DCIS に関しては報告がまだ少ない。(Kretschmer C et al. Mol Cancer. 10:15, 2011 など) Allred 先生の研究室では IDC と DCIS の遺伝子発現解析の研究を行っており、バイオマーカーとして 74 の候補遺伝子が同定されている。この

中から診断バイオマーカーをさらに絞り込むために他の正常上皮の遺伝子発現解析の研究データなどと合わせメタ解析を行っている。代表的なものとして CSTA というプロテアーゼ・インヒビター遺伝子は乳癌においてダウン・レギュレーションされており、発現が消失している場合もある。(論文投稿中とのこと) また、概念として診断バイオマーカーを検討する上では腫瘍細胞だけに焦点を当てるのではなく、周囲の微小環境も重要である。そのため解析ではマイクロ・ダイセクションを行い、腫瘍細胞とそれに近接する間質の比較解析も行っている。DCIS と浸潤性乳がんの間質細胞の比較では繊維芽細胞の遺伝子発現は大きく異なり、浸潤に関連していると考えられる。また筋上皮細胞はこの浸潤を抑制している可能性があり、このメカニズム、機序に関しては現在研究中である。

バイオマーカーを同定することにより予後判定の改善、治療の改善、さらに新しい治療ターゲットを見極めが期待される。候補バイオマーカーの機能解析モデルでは mouse intraductal (MIND) xenograft model というヒトの DCIS 細胞をマウスに移植するモデル (J Pathol. 225:565-573. 2011) を使用した研究が報告された。DCIS と IDC のマイクロアレイの比較検討から選択された遺伝子のうち、新たに 4 つの遺伝子 (CSTA、FAT1、TMEM45A、DST) の機能抑制と浸潤能の獲得の関連が示唆された。

最後に、腫瘍細胞の DNA の不安定性・遺伝子突然変異に関するディープシーケンス研究が紹介された。腫瘍の一次予防の観点からはライフスタイルの改善や予防薬による介入が発症してからの治療法の開発よりもより安価で効果的であると考えられ、今後は癌発症予防に関しても基礎研究からの展開が期待される。

以上、Allred 先生から、DCIS の診断と治療の現状とその問題点、DCIS 発がん予防への展望について非常に夢のあるご講演をいただいた。質疑応答では以下のような討議が行われた。

**質問者：**浸潤性乳管癌ではサブタイプ分類に従って治療計画を立てているが、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) においては、DCIS 成分がほとんど確認されない場合もあり、DCIS が前駆体かどうか疑問があるが？

**Allred 先生：**確かに DCIS 成分がほかのタイプに比較すると少ないかもしれないが、私の経験ではほぼ全症例において存在する。TNBC 乳がんは成長が早いいため前駆体の段階を飛び越えてどんどん増殖、成長するのであろう。BRCA1 変異の症例では TNBC は高率であるが予防的乳房切除を行うと前癌病変は高率に認められる。つまり浸潤がん後成長があまりにも早いだけであり、前駆病変が存在しないわけではないと考えられる。

**質問者：**先生は DCIS、IBC のメチル化には差があるか？

**Allred 先生：**違いがあると思うが、定義は困難。メチル化、特に抑制遺伝子に関してもっと解析をする必要がある。

**質問者：**DCIS と IBC のバイオマーカーに相関があるということだが、実臨床では HER2 陰性浸潤がんにおいて DCIS 成分のみ HER2 陽性の場合があるが、これはヘテロジェナイエティによるものなのか、浸潤に伴い変化する場合があるのか？

**Allred 先生：**Her2 に関しては 1-5% くらいに不一致の症例がある。DCIS は確かに IDC の前駆体ではあるが、同時にさまざまな遺伝子変異がその後も生じていく変化の工程がある。よって、DCIS の評価だけでその後がすべて予測可能というわけではないのであろう。

**質問者：**DCIS では触知可能病変があるが、これは間質の線維化がある病変だからなのか？

**Allred 先生：**線維が細胞だけの問題ではないと思うが、ある種のマーカーが発現していたり、触知できるものに関しては繊維芽細胞による繊維化が触知化に貢献していると考えられる。

癌研有明病院の秋山先生からのコメントでは、病理診断にもっと予算が必要ということに関して、Allred 先生に賛同が寄せられた。また、検診の普及に伴い、非常に早期、小さい DCIS が見つかるようになってきているが、アメリカの状況について質問された。Allred 先生は DCIS はより早く見つけたいが、見つからないことのジレンマを示され、将来的には分子レベルのバイオマーカーを用いた診断法の開発と、最終的なキュアへの道筋として一次予防の重要性を強調された。

## 症例検討

### ■ 1 例目：堀井先生

50歳閉経前。検診MMGで要精査。腫瘤非触治。MMGでは右上外側に5×4mmの石灰化集簇、C3-2の所見。11Gステレオガイド下VBA施行。

病理標本供覧：異型乳管病変。WHOのFEA flat epithelial atypia。充実性の増殖部もあり。部位によりADH。ALHの部分もある。良悪性確定できず、定期的経過観察となる。

2年後、MMGは変化なしだが超音波で右上外側に7mmの腫瘤を認め、悪性の診断となった。乳房部分切除+センチネルリンパ節生検が行われ病理ではDCIS+LCIS、n0の診断であった。

#### ○検討：病理診断について

**森谷先生**：基本的には針生検では境界悪性であるが、しかし2つのコアに異型があるので背景にlow gradeの癌である可能性を念頭に置く。フォローアップかすぐ切除するかは、患者さんと相談する。手術標本の診断名は癌研と基本的に同様。診断名はdouble cancerではなく、一つの病変が2つに分化していると考え。

**黄先生**：CNBでADHと診断した場合、当院では外科的生検を行うことになっている。CNBでFEAという診断となった場合、必ずしも生検をしているわけではなく、注意深く見ている。ALHも摘出はしていない。手術症例でこの所見ではFEAにとどめるかもしれない。ALHとLCISの鑑別は時に難しいが、LCISでは小葉がすべて置き換えられているなどの要件を考慮している。LCISとCNBで診断している場合は、画像との比較も行い、腫瘤や壊死がある場合は生検も考慮する。

**Allred先生**：おおむね発表内容に賛成。ADHとDCISはCNBで出た場合は、基本的に切除生検を行うことになる。FEAに関しては非常に悩ましい。1000例に1例程度しかつかない。この症例のCNBのFEA部分だけを見たら、columnar hyperplasiaとつけるかもしれない

#### ○検討：針生検後の取り扱い

**ANDERSON先生**：私たちは通常ADHとCNBで診断された場合、生検を行う。15%ぐらい、癌の診断にupgradeされる。SNBは行わない。DCISの場合でもhigh gradeの場合のみSNBの適応とする。

NCCNのパネルでも検討を何回も行っているが、ADHの場合、すべての症例に対し原則的に切開生検を推奨しており、例外として非常に小さい場合など経過観察としている。

### ■ 2 例目：武井先生

30歳女性、乳癌家族歴（母、父方おば、いとこ）。左乳房に径2.5cmの腫瘤。MMGではdense breastだが、左乳房腫瘤に一致して集簇性石灰化でカテゴリー3病変があり、やや離れて乳頭直下にもわずかに石灰化がある。右乳房にも一部石灰化あり。腫瘤からの針生検では左の腫瘤がDCISの診断。右にも一部石灰化があるが、この時点では悪性は疑われていない。CNBではDCISの診断であった。

#### ○検討：手術術式について

**岩田先生**：左乳頭下の石灰化が癌かどうかをST-VABで確認。癌であればBTを考慮する。

**黄先生**：2か所の石灰化がともに癌かどうかで異なる。またBRCA変異陽性であり、右の石灰化も癌であれば両側BT+SNB。もしBRCA陰性であっても2か所とも乳癌であれば左はBTか。

**Lee先生**：私もBT（乳頭温存）+再建などを考える。

**Anderson先生**：MRIを行い病変の広がりを評価する。左については乳頭直下が癌であれば乳頭温存はしない。家族歴濃厚であるのでBRCAを評価するが、遺伝子検査陰性でも、家族歴濃厚であれば、遺伝子変異陽性と同じくらい高リスクがあることが報告されている。

**武井先生**：乳癌家族歴が濃厚であるが、当時の状況として遺伝カウンセリングや遺伝子検査は行われていない。また

MRI も標準ではなく、左乳房に対して広めの Bp+SNB を行い、病理は DCIS (Micropapillary, comedo あり、NG2 ER/AS5、全割標本の検索で断端陰性であった)。術後、放射線治療のみ行いホルモン治療は行わなかった。

**Allred 先生：**全割標本検索は全例に行っているのか？

**秋山先生：**日本では標準的に行われている。

**Lee 先生：**韓国でも大きなセンターでは一般的である。本症例は妊娠希望がなければ TAM の適応であったと思う。

**Anderson 先生：**NCCN ガイドラインでは TAM に関しては患者さんに選択肢として提示するように推奨していますが、治療を受けるかどうかは患者さんが決める。服用しない人もいる。

**武井先生：**本症例は術後 7 カ月で右乳房に 3.5cm の腫瘤を認めた。針生検で DCIS の診断となった。今であれば MRI を行ったり、遺伝リスクを念頭に BT を選択すると思うが本症例に対しては右乳房も温存治療を行った。Bp+SNB で病理は DCIS, NG2, Margin positive, ER+(AS6), pN0(i+) であった。術後治療として放射線治療のみでホルモン治療は行わなかった。

#### ○検討：腋窩郭清の適応、放射線治療の範囲、全身治療について

**Anderson 先生：**私たちは断端が陽性の場合追加切除を検討する。腋窩郭清は ITC だけであればしないが、放射線治療は腋窩にやや延長した照射野を設定するであろう。家族歴濃厚なので、リスク低減治療として内分泌治療を考慮する。

**Lee 先生：**ITC 陽性だが、化学療法は考慮するか？

**Anderson 先生：**AJCC では ITC 陽性は N0 の範疇とされており、乳房内も DCIS なので、行わない。そもそも、針生検で DCIS の診断ですので乳房切除であれば SNB を行うが部分切除であれば SNB は通常行わない。もし micrometa であればホルモン陽性であるため、ホルモン治療を考慮する。

**Lee 先生：**ITC+ ですが、これは病理で浸潤部を確認できないということか？

**Allred 先生：**私も乳房は DCIS でも 20 個のリンパ節転移症例を経験したこともある。おそらく評価されていない浸潤病変があるのだろう。

**岩田先生：**この症例の ITC は mechanical transportation / migration では？

**Anderson 先生：**それも考えられる。1990 年代から SNB を行うに当たり、考慮されているが、これを判断するよい臨床研究はいまだない。

**秋山先生：**また病理検索の細かさ・切り出し方法で浸潤がんの検出率は変わってくる可能性がある。

お昼休みをはさみ午後の部である。

## Speaker 3 : Benjamin Anderson 先生 “ DCIS に対する外科的治療 ”

Anderson 先生はワシントン大学の外科部門のチーフをされている。

### 1. DCIS の診断とひろがり評価

乳癌の診断はもともと触診のみであったが、1970 年代に行われた HIP trial によりマンモグラフィの有用性が認められ、その後マンモグラフィ検診が 1980 年以降広まった。(Shapiro S, Natl Cancer Inst Monogr. 67:65-74, 1985) 女性のがん発症率の中でも乳癌は 1982 年ごろより急増している。病期ごとに見てみると DCIS やリンパ節転移陰性症例が増加しており、そして検診が始まって 8 年目後、おおよそ 1990 年以降死亡率の低下が認められている。現在は画像診断ではマンモグラフィが主流であり、微小石灰化に対しては針生検、VAB などが増加しており、外科的切除生検は減少している。乳癌は乳管に沿って進展していくのが特徴である。(J Pathol 2004, 203:538-544)。この解剖学的理解のもとに手術術式を検討することが重要である。乳管は太くて短い場合も、細く長い場合もあり、必ずしも均一ではない。(Amano G et al. Breast Cancer Res Treat. 60:43-55, 2000.) 乳房温存治療は病変が局所的である場合、また最近ではオンコプラスティックな手技を用いることにより、区域的な広がりを有する場合にも実施可能となってきている。MRI も診断に用いられることがあり、さまざまな情報をもたらすが、現時点では MRI による偽陽性に留意する必要がある。(Radiology, 233:830, 2004.) 近年乳房切除術が増加している原因の一つに MRI の利用率上昇も一因と考えられる。

## 2. 乳房部分切除か、全切除かの判断はチャレンジである。

NSABP B06 などの乳房部分切除の長期フォローアップのデータにより、安全性が証明され、また今日の乳癌のバイオロジーの評価につながっている。NSABP B06 では、乳房部分切除のみ、部分切除+放射線、乳房切除の3群が比較され、部分切除の身では局所再発率が有意に多いが、全生存率では3群に差がないことが報告されている。局所コントロールと全身コントロールが別物であるという知見もたらされ、これは DCIS の治療を考える上で、非常に重要である。センチネルリンパ節生検に関しても、DCIS であるのであれば理論的には不要である。センチネルといってもリンパ浮腫の可能性は0%ではなく、3-5%と報告されているため、すべての DCIS が適応とはならない。しかしながら乳房切除を行ってしまうと、のちに浸潤癌の存在が明らかになった場合、情報が得られなくなってしまう。そこで BT や浸潤がんの可能性が高い場合に適応と考える、というアルゴリズムが成り立つ。

## 3. DCIS の断端判定および乳頭温存乳房切除術について

病理学者 Holland 先生の研究では乳房切除の標本において断端から 2cm 以上離れた位置では癌の遺残率は 29% (EIC 無症例) もしくは 59% (EIC あり) であった。(Holland et al, JCO 8, 113, 1990、および Neuschatz, Cancer 94:1917、2002) 通常乳房部分切除術において考慮される切離断端からかなり離れていても、がんの遺残があることが推察される。マージンをどの程度あればいいのかという点については NCCN のガイドラインでは DCIS と IDC で定義が違ふ。DCIS では断端が 10mm 以上であれば陰性であれば 1mm 以下では十分ではなく、広ければ広いほど局所的再発率が減少すると考えている。

乳房切除術について標準的には腫瘍直上の皮膚に乳頭と乳輪を含めて切除する。腫瘍直上の皮膚を切除しない skin sparing mastectomy という術式もある。再建を行う場合には非常に有用であり、アウトカムも良好である。(Toth BA, Lappert P. Plast Reconstr Surg. 87:1048-53, 1991) しかしながら 36% の患者さんしか乳頭再建手術には満足していない。乳頭温存乳房切除術 (skin sparing mastectomy) は当初 Mayo クリニックにおいて、乳がん発症リスクの高い方への予防的乳房切除術として行われた。乳がん患者に対し適応拡大される場合には癌が乳頭に及んでいるかどうかの評価がカギとなる。(Gerber B, et al. Ann Surg. 238:120-7, 2003) 明確な症例選択基準があるわけではないため、NCCN では推奨レベルは低いが、一般的な理解として腫瘍乳頭間距離が十分あること、直接浸潤例・血清乳頭分泌症例や Paget 病の除外、乳頭基部の病理学的な評価を要することなどが挙げられている。報告により異なるが局所再発はおおむね良好であり、乳頭壊死率は 0.2-10% とされているが乳頭の血流を障害しない工夫が必要である。レトロスペクティブな報告では乳頭温存乳房切除術は合併症頻度は 10% 未満であり、局所再発も 5% 程度と通常の skin sparing mastectomy と遜色なく、整容性評価では若干良好であったとされ、特に病期 0/1/2 では有用と考えられ今後さらに広まるであろう。

## 4. 術後療法の意義に関して

DCIS に対するホルモン療法は治療的意義よりも対側乳癌や異時性同側多発乳癌に対する予防的意義のほうが大きい。放射線治療に関しては温存乳房照射が標準である。放射線治療は残存微小癌の治療を目的としており、局所再発率を 30-40% から 10% 以下に減少させると分かっているが、過去の報告からは断端評価が重要であることも指摘されている。特に局所再発の多くは手術部位もしくは同じ区域に発症しており、遺残がんの可能性を無視するわけにはいかない。

(Huston and Simmons, Amer J Surg 189:229, 2005) NSABP B17 試験では 1994 年のミーティングにおいて初めて手術検体の断端評価と異型度が重要であると認識されるようになった。

乳房部分切除で放射線なしの治療選択肢について過去 10 年、さまざまな検討がされてきた。Van nuys スケールを定めた Silverstein らの報告では断端に 10mm 以上の余裕があれば放射線の有無による再発率の差はなく、1mm 以下であれば確実に照射のメリットがあると指摘している。(Van nuys scale and margins, Silverstein MJ, N Engl J Med. 1999;340:1455-61.)

また MacDonald らの報告においても断端が 10mm 以上あれば放射線治療がなくとも 8 年の DFS が 90% 以上であるとしている。(MacDonald Am J Surg 2005, 190:521) プロスペクティブな検討では 2.5cm 以下、Grade 1-2、断端 1cm 以上の症例に対し放射線治療なしでみたところ、5 年の局所再発率が 12% と高率になっており、やはり放射線治療を必要としない症例の特定が困難であることを提唱している。(Wong et al, JCO 24;1031, 2006) また、他にも単施設の検討で放射線治療の必要性が低い症例の検討を行った報告もあり (West et al, Am J Surg, 194:532, 2007)、NCCN では放射線治療なしの選択肢は DCIS の場合、検討可能という判断をしている。

## 5. 予防について

予防の種類には予防的外科的乳房切除、薬物による予防、ライフスタイルの変化などさまざまある。NSABP の BCPT 試験では乳癌発症高リスクの方に対しタモキシフェンの予防効果（約 50% 予防）を証明している。さらに NSABP-P-2STAR 試験ではタモキシフェン（TAM）対ラロキシフェン（RAL）の比較検討を行った。ラロキシフェンは子宮体癌のリスクがより少ないとされる。浸潤がんの予防は TAM=RAL、非浸潤がんの予防としては TAM>RAL であった。いずれにして GAIL モデルで予想される発症を約半減させている。NCCN ガイドラインでは ER 陽性 DCIS の術後治療として TAM を推奨しており（C1）、ER 陰性 DCIS にはそのメリットが明確でないことを表示している。

以下質疑応答である。

**岩田先生：**断端の評価に迅速診断は？

**Anderson 先生：**通常、行わない。米国とアジアの諸国では乳房のサイズも違う。MMG 検診にしてもアジアの女性に同様の効果があるかは議論されている。一般的に欧米女性の乳房は多く、脂肪性である。脂肪の多い検体は迅速診断に適しにくく、病理医は迅速は好まない。

**Lee 先生：**子どもは常に迅速診断を行っている。迅速診断の有無を比較すると、迅速なしでは再手術率が高くなる。断端陽性という、患者さんはほかの病院に行ってしまうこともある。

**Anderson 先生：**とても興味深い。文化の違いはいろいろな側面で異なる。私の施設では 16-18% の再手術率（断端陽性率）がある。私たちは手術の摘出検体のスペシメン MMG を取り、十分とれたか評価している。再手術の基準は断端が不十分な場合であり、2mm あれば十分と考えている。6 色のインクでマージンを評価するが断端 1mm 以下で、ごく部分的でなければ再手術を推奨している。米国内でも施設により違いがある。メモリアルスローンケタリングではインクは使っていない。施設によってはもっと余裕のある断端を推奨していることもある。

**黄先生：**私たちは迅速はしていない。石灰化にはスペシメン MMG を取っている。

## アジア各国の DCIS 診療の現状

### 中村先生：日本の現状について

2010 年 1 月-12 月の症例について日本の専門医に行ったアンケート調査を報告される。621 施設にアンケートを送付し、47% の回答率であった。症例数で言うと約 3 万症例であり日本全体の 60% ぐらいの症例を反映していると考えられる。DCIS は 14.4% であった。2005 年の調査では 10.5% であり 4% 上昇している。

関東圏の症例が多いが 57% が検診発見、22% は触知され発見されている。66% が BCS であり、断端陽性率は 21%。断端陽性の基準は施設により異なるが、多くは 5mm 以上。腋窩に対しては本来 DCIS に対し不要であるが 22% のみ処置なしであった。処置の 95% はセンチネルリンパ節生検である。理由は分からないが、北海道では処置ありの 40% で郭清が行われている。DCIS 術後放射線治療は 26% で行われていない。ホルモン治療はなしが 65%。SERM が 23%、AI が 12% であり、地域差がある。

DCIS に対する HER2 の評価は 6③% が行っているが治療に反映しているわけではないだろう。

### Lee 先生：韓国の現状

2010 年には 16398 例の乳癌発症を認め、乳癌発症は年々増えており、中でも浸潤がんの増加率が高い。発症ピークは 40 歳代であり、日本と似ており、徐々に閉経後が増える傾向にある。DCIS 率は 13.0%、病期 II 以上は 47.5%。検診発見は 32% であり、過半数は腫瘍触知である。韓国国立がんセンターでは DCIS 率は 543 / 5698 (9.5%)。DCIS の検診発見率は 60.4% であった。

手術法は Bp+SNB が 77.7% である。Bp のみは 4%。BT+SNB は 11.2%、SSM は 6.1% である。韓国の患者さんは手術



が2度になることを好まない背景があるため多くはセンチネルリンパ節生検が同時に行われている。N+は2.3%。断端は2mmであり、Bp症例にはすべて放射線を行っている。MMG検診受診率は一生のうち受けたことがある人は65%、年間受診率は不明。

#### 黄先生：台湾の状況

DCIS率は1995年には4.67%であったが2008年には9.6%。MMG検診は45歳上の方が対象であり、年に1度の検診を行っている。2005年以降、検診受診率も増加し、早期癌が増加している。検診率は91.8%である。国立台湾府大学（NTUH）のデータではDCISは19.6%。施設にステレオ下VABがあり、紹介を受ける病院だからか。

NTUHでは手術のみは22%。手術+ホルモン治療が30%、手術+放射線が0.9%、手術+ホルモン治療+放射線が27.4%であった。DCISではBP症例に放射線治療が標準と考えている。しかし、非常に再発リスクが少ないと思われる場合、あるいはTAMが投与される場合は放射線を行わない場合もある。

2010年の148例に対しSNBは92例（49例BT、43BCS）におこなっている。

中国の状況：Shao先生は当日お越しいただけなかったが、御施設のデータを大野先生に報告していただいた。DCIS頻度は17.9%。発見動機は検診が17.9%とのことである。

さらに全体でのディスカッションがすすめられた。アジア各国では乳癌の発症率などは比較的維持しているが、各国により検診の対象・方法・頻度・普及率などはかなり異なるようである。MRIなどの利用率も異なる。日本ではMRIは300ドル程度、韓国では700ドル程度だが、患者の負担は5%程度とのことであり、台湾では放射線診断医が不足しているとのことである。治療に関しても乳房部分切除の率に関して言えば上海50%、韓国は79.1%、台湾は60%、日本は66%と隔たりがある。断端の評価に関しては日本では5mmが多く、上海、韓国、台湾では2mmが多い。

NCCNのガイドラインやアメリカの状況と比較し、アジア各国では乳房部分切除手術時のセンチネルリンパ節生検の実施率が高い。Anderson先生は1990年代後半、センチネルリンパ節生検導入当初はアメリカにおいてもBp+SNBが多かったが、徐々に変化した旨が説明された。またACOSOG Z11の結果を受け、センチネル陽性であった場合の対応であるがZ11では腫瘍が5cm以下、リンパ節転移1-2個、部分切除というのが臨床試験の条件であり、標準は現在も郭清であると述べられた。ホルモン治療としては上海や日本の近畿地方でAIの使用頻度がやや高いが、台湾ではDCISに対してAIの保険適応はないこと、韓国ではTAMが標準であるがコンプライアンスは2年で50%程度であることが報告された。NCCNのガイドラインではDCISに対してTAMを推奨しているのではなく、TAM治療の適応について患者と話すことを推奨していると説明があった。

#### Speaker 4 : Calvin Chao “DCIS に対する効果予測”

Oncotype DXはすでに4000例以上の有用性が浸潤性乳管癌において報告されており、検討ごとの再現性も認められ、エビデンスレベルは1Bとされている。16の乳癌関連遺伝子と5つのレファレンス参考遺伝子の比較を行い、レカレンスコア（再発スコア）という形で予後およびタモキシフェンもしくは化学療法の治療効果予測が評価される。局所再発のリスク評価としての有用性が報告されている。（Mamounas EP, et al. J Clin Oncol. 2010;28:1677-83.）

DCISに関しては2010年には米国で45000例以上認められ、IDCの前駆病変と考えられる。DCISの解決すべき臨床的疑問として放射線治療を行わないで済むlow risk症例の同定は可能か？放射線治療を要する症例群の同定は可能か？という臨床的疑問がある。DCISは非常に多様であるがIBCとDCISには類似性があるということも明らかになっている。そこでDCIS ScoreTMの開発にあたり含めるべき遺伝子について検討した。NSABP B14とKaiser cohort study

（Habel LA, et al. Breast Cancer Res Treat. 2006;96:123-9.）の症例において選択すべき遺伝子のバリデーションが行われた。新しいDCIS ScoreTMではOncotype DXと比較し増殖スコアの評価が大きく異なっている。DCISでは92%が浸潤がんを設定した増殖マーカーのThreshold以下であり、増殖スケールの低い部分に多く偏っていると分かった。最終的にOncotype DXで使用した遺伝子群のうち、増殖因子、PgR, GST1など16の遺伝子群をDCISの予後予測因子として評価することに至った。スコアは0-100であらわされ、それぞれ低リスク、中間リスク、高リスクのカットオフ

が示される。結果は SABCs 2011 で初めて発表している。(Solin LJ Abstract s4-6) バリエーションには E5193 から 327 症例(約 50%) が用いられている。この観察研究の結果はすでに発表されているが、(Hughes JCO, 2009.) 症例は DCIS 症例、異型度 1-2、放射線治療なし、断端 3mm 以上、手術のみ、TAM は 2000 年以降オプシオン (29% 服用、ER+ が 97%) として提示されている。結果、DCIS Score™ は同側乳癌の危険性を予測したが、Oncotype DX のレカレンススコアは予測因子とならなかった。詳細を見ると 10 年の DCIS score で Low リスク群と判定されたのは 75% の症例であり、同側乳がん発症率は Low 群で 10-12%。浸潤がん発症率は Low 群で 5-6%、中間群 9%、High 群 19%であった。多変量解析では腫瘍径、閉経状況、DCIS スコアが予後予測に有意であるが、グレード、断端や TAM の使用歴は有意差をみとめなかった。一方、対側イベント発症率は DCIS score で変わりがなかった。この解析では DCIS スコアは腫瘍径、閉経状況と独立した因子として同側乳房内イベント発症率に関して有用な可能性があるということであるが、さらなる検討、前向き試験での評価が重要なのは言うまでもない。

以下質疑応答である。

**質問者：**DCIS Score™ の金額は？

**Chao 先生：**Oncotype DX と検査手技が同じなので同額であり、約 4000USD。

**質問者：**放射線治療のリスクリダクションはカテゴリーで違うのか？

**Chao 先生：**今回の研究では評価されていないが、将来的に検討したい。放射線治療予測にはほかの遺伝子情報を盛り込む必要があるかもしれない。

**Anderson 先生：**Oncotype DX は前向きのランダム化試験で検討されたのに、今回はシングルアームの観察研究での検討のみである。放射線治療の治療効果も評価されておらず、データはプレリミナリーだと思うが、すでに市販するということは意義があるのか？

**Chao 先生：**今回市販するのはこの検査を持って放射線をする・しないを確定するというより、患者さんによって、しなくてもよいかも知れない症例を評価する目的である。こうした情報を知りたいと思う患者さんもいると考える。放射線治療例を含んでいないので、放射線治療の感受性を評価できないが、これまで臨床・病理学的検討で行っていた再発リスクの評価にももう少しリスク評価を詳細化できるというメリットがあると思う。

**Anderson 先生：**この検討での症例群はすでに低リスクと思われる症例を対象としている。会社として、臨床的に中間・高リスクの症例は対象外とするか？

**Chao 先生：**Validation データに背景が似ている症例が対象となるべきだと思う。

**質問者：**HER2 をのぞいたわけは？

**Chao 先生：**もともと単遺伝子の解析で予後因子としてのパワーを持たなかったため。

**Allred 先生：**症例数が少ないうえでの評価であり、underpower では？重要な遺伝子を拾いきれていないのでは？

**Chao 先生：**開発段階で、予後と強力な相関をもったものを対象としている。DCIS の評価はバリエーションも多く、非常にテクニカルに難しい。実際、開発で試験的に使用できる組織は限られていた。レベル 1 エビデンスとなるには前向きな検討が望ましいと思うが、まずは第 1 歩である。オンコタイプの対象がのちの検討で N+ にも有用であったとわかったように、今後の検討で対象症例が増えても、対象症例の背景が若干異なったとしても有用であることが示されればと思う。

**藤原先生：**TailorX のような試験を検討されているか？

**Chao 先生：**現段階ではプロスペクティブに DCIS スコアを検証する計画は設定されていない。

以上 DCIS Score™ の紹介がされたが、日本では Oncotype DX についてもまだ保険診療の面では認められていない。これから個別化医療の時代に入るに従って、こうした多遺伝子発現解析検査を国民皆保険とどうやって折り合っていくのかというのは悩ましいと感じる。

## GENERAL DISCUSSION

### 病理診断

断端、境界病変の診断など病理の先生には悩ましい判断が求められる。日本国内では統一されていないが、DCISのサブクラシフィケーションの分類は各国でどのように行っているか？VNPIは日常的に使用されているか？

**黄先生：**Nuclear Grade 分類および形態学的特徴（腫瘍径、形態など）が中心。comedo壊死の有無は重要である。病理の診断では consistency, university がないとさまざまな報告のデータをそのまま日常臨床に導入することは難しい。

**森谷先生：**CNB である程度分類するが、摘出検体における最終的な評価と異なることはあるか？

**黄先生：**CNB でどの程度の量の検体が取れるかにもよる。当然手術検体ではより多くの腫瘍細胞が評価できるので、サブタイプの不一致は一定の頻度で起こる。DCIS も IBC も同様。Nottingham グループでは mitotic count は CNB と摘出検体で異なりうるということが報告されている。DCIS に関しては CNB の DCIS から upgrade されることがあることは報告されている。

**Allred 先生：**腫瘍内の多様性もあるので、当然評価が異なることはあるが、一概に何パーセントとは言えない。

**中村先生：**患者さんは手術をしないに越したことはないと思っている。2010年の米国での NIH のコンセンサス会議では “carcinoma” という言葉を使うから DCIS が不安感が強くなるので carcinoma といわず、DIN としてはどうかという議論もあったかと思う。

**Allred 先生：**私は反対である。NIH では必ずしも専門家ばかりの討議ではなかった。専門家の間では DIN1 から DIN3 という考え方は表現として適切ではないと言われている。分類を変えるということはそれなりの根拠が必要であり、DIN 分類のカテゴリーもグレーゾーンが大きく、この評価では過小治療されたり過大治療されたりすることもあり、私は賛同してません。言葉の表現は小さな問題である。重要なのは臨床家が DCIS とは何ぞやということをしちゃんと説明できれば患者さんの心配の原因にはならない。

**Anderson 先生：**1970年代に ALH・LCIS についてされた検討に似ていると思う。しかし carcinoma という言葉を使わないのであれば、どうやって患者さんに手術が必要、とりきることが必要、放射線治療が必要と説明できるのだろうか？

**黄先生：**DIN という概念はいろいろと混乱をきたしている。これまでの分類にどのような付加的情報、価値が加わるのか不明である。WHO の最新の分類（8月出版予定）では DIN という言葉ではなく、以前のように DCIS という言葉を使用している。

**岩田先生：**CNB での診断は時に困難であり、病理医によって DCIS, ADH, 正常と返事が異なる。日本には病理のセカンドオピニオンというシステムがあるが、米国ではどうか？

**Allred 先生：**もちろん病理医により診断に差が生じる。ADH の診断は病変の大きさによるなど、診断基準は人が作ったものであるから、その評価が異なりうる。

**Anderson 先生：**私たちの施設では病理医が診断して、もう一人が確認をする。相違があればガルシア先生に再評価を求める。病理医が自分の診断に基づき、どのような治療やフォローアップがされるかを知っていることが重要と考える。

**岩田先生：**私の施設では病理医が ADH と診断すれば私たちはフォローアップをし、DCIS と言えば、手術を行う。

**Anderson 先生：**私たちは ADH と言われれば、生検を行う。

**秋山先生：**日本の病理の先生は良性寄りのものを ADH としているという違いもあるのではないか。

**中村先生：**VAB と CNB はどのくらいの割合で行われているか？

**Anderson 先生：**詳細なデータは分からない。VAB 症例が多くなっているようには思う。VAB のほうが若干コストは高いが、保険が適用される。

**Lee 先生：**ADH の場合、韓国では生検もしくは VAB の再検を行います。

**黄先生：**私たちの施設では検討の結果 CNB と 8G VAB で ADH のアップグレード率は変わりなかった。

**Allred 先生：**IBC では良悪性の診断のみならず、バイオマーカーの検討をするにも、VAB 検体ありがたい。

**中村先生：**エキスパートをもってしても、良悪性の診断は時に難しい。そこで生物学的評価が期待される。佐谷先生に伺いたいと思う。

**佐谷先生**：DCIS tumorigenesis and progression

皮膚の組織を例にとる。皮膚では扁平上皮の幹細胞が基底膜近くにある。Stem細胞のサイクルは非常にゆっくりだが、前駆細胞になると細胞の分裂サイクルは速くなり、分化し、核化していく。腫瘍の発生の母地となるのは幹細胞もしくは前駆細胞と考えられる。炎症や遺伝子障害性の刺激が加わると、腫瘍細胞の遺伝子変異が driver gene に生じ癌化すると考えられる。基底膜上での増殖が DCIS に相当し、基底膜を超えると IBC に相当する。

乳腺組織では幹細胞は TDLU の終末部にあると考えられる。よって腫瘍の発症は TDLU 内に始まり、まずは DCIS となる。場合により乳管の途中に存在する幹細胞からがん化することも知られている。

基礎研究では DCIS のモデルが作成されている。MCF10A 細胞のマトリジェルシステムでは Lentivector を介した特定の遺伝子導入により DCIS のようなスフェロイド形成がみられるようなモデルが報告されています。この研究からは DCIS の形成には RB21GF、CSF、PI3K キナーゼといった多くの遺伝子がオンコジーンを増殖に関連していると考えられている。

(Joan Budge, Leung CT. Nature. 2012;482:410-3) 一方 EMT は異なったメカニズムによる。DCIS が浸潤がんとなるためには間質・微小環境の関与が大きいと推察されている。Allred 先生が指摘されたように筋上皮細胞の役割は非常に重要であり、筋上皮細胞の役割として、浸潤能獲得を抑制する可能性が考えられる。筋上皮細胞そのものは EMT のように形態を変化させることもあり、その過程で遺伝子的あるいはエピジェネティックに DCIS の細胞が浸潤性になるかどうかを決めているのかもしれない。

### 1. 筋上皮細胞が浸潤を抑制しているということについて

**Allred 先生**：実際の腫瘍において筋上皮細胞が浸潤を規定しているのか、あるいは受動的に変化しているのかさまざまな機序が考えられる。p63 という筋上皮のマーカーがダウンレギュレートされていることがあるが、p63 は DST を抑制することは知られており、今後その意義がさらに検討されよう。

### 2. 浸潤のフェノタイプにおける線維化 (stromal reaction) について

**Allred 先生**：コラゲンのタイプや発現状況は IBC と DCIS で驚くほど異なる。ゼノグラフトモデルやマトリジェルなどの 3D システムは筋上皮の評価には適しているかもしれないが、実際の間質を作ることは現時点で困難であり、EMT の詳細な検討はまだ難しいだろう。

### 3. CSTA、FAT1、TMEM45A、DST の 4 つの遺伝子が DCIS の浸潤能に与える影響は？この 4 つの遺伝子を抑制すると浸潤を抑制できるか？さらに上流にこれらの遺伝子の調節機構があるか？

**Allred 先生**：おそらくはあるだろう。上流のコントロール遺伝子の存在も考えられるかもしれない。p63 は DST を上流で調節している。

**坂東**：DCIS スコアに関して、proliferation score が非常に低いということだったが、もとの症例が低リスクだったからではないか？ NSABP の B17 のサンプルはバリデーションなどに使えないか。

**Chao 先生**：そうかもしれない。しかし、低い中にもうんと低い人とそうでない症例が含まれている。バリデーションは臨床的にローリスクな対象群だけにしか行っていないのではっきりとはわからず、この対象者では増殖遺伝子は低かったという結果である。NSABP のサンプルをはじめ他のサンプルの使用も検討するが、手術時の切除断端の取り扱いが試験ごとに異なる点に注意したい。

**岩瀬先生**：癌研有明病院では部分切除に対し病理学的な全割標本の検討を行い、十分に断端が陰性であれば放射線治療は原則的に行っていないが、局所再発率はあまり変わらないというデータである。IBTR は 2nd primary もあるので非照射のほうが確かにやや高いが、予後には影響しないと考えている。

**質問者**：香川県では MMG と US で多くの DCIS を発見している。香川県では MMG 検診受診率は 25% だが DCIS 率は 20% ぐらいである。米国で MMG 検診受診率が 70-80% なのに 20% の DCIS 発見率はむしろ低いのではないか。

**Anderson 先生**：米国では検診率が高くなり、DCIS 率が 1-2% だったのが 20% になったので高くなったと考えている。MMG では年齢が高くなるにつれて発見率がよくなるので、年齢調整をした評価が必要であろう。超音波検診は米国ではあまり有用とされていないが、体の組成や発症に人種差もあるだろう。US 検診はアジアでは多く行われているようであり、日本で行われている臨床試験などで有用性が証明されることを期待する。

**質問者：**USでは非石灰化 DCIS が石灰化 DCIS と同程度の頻度（0.3%程度）で見つかる。この非石灰化 DCIS の頻度は年代による差はあまりないかと考えている。エコー検診が普及してくるともっと見つかるのではないかと思う。

**中村先生：**台湾でも、MMG 検診後の US と US 検診後の MMG を比較する大規模試験が行われており、日本の J-START のデータも合わせ、US 検診の意義も今後検討したい。

**質問者：**Allred スコアというシステムを思いついた理由は？

Allred 先生：以前は ER や PgR の評価はリガンドバイディングアッセイが一般的であったが、免疫染色による評価を導入する際、スコア化が簡便であると思った。

以上、非常に濃密なプログラムを通し、すぐに役立つ知識から数年後の見通しまで DCIS に関する理解を十分に深めることのできる1日であった。画像や病理診断から治療、そして細胞や腫瘍検体を用いた基礎研究と臨床との橋渡しなど、内容は多岐にわたり、参加者はそれぞれの専門分野からの視点で多くの収穫を得られたと思われる。