

米国国立衛生研究所 (NIH)

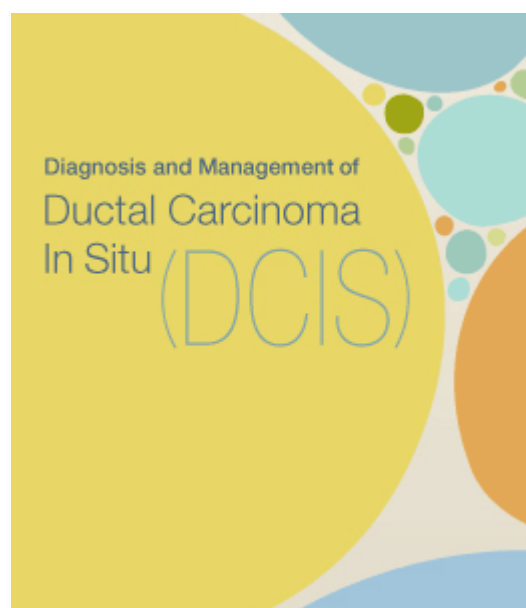
最先端科学会議 (State-of-the-Science Conference):

非浸潤性乳管癌 (DCIS) の診断と管理

<http://consensus.nih.gov/2009/dcisstatement.htm>

2009 年 9 月 22-24 日

メリーランド州ベセズダ



委員会の声明

プリントとダウンロード: [PDF Version]

注意: PDF を利用するには Adobe Acrobat Reader® が必要です。PDF で問題が発生した場合は、Reader® の最新バージョンを入手してください。

米国国立衛生研究所 (NIH) の合意および最先端科学は以下に基づいて、医療従事者と市民の代表から構成される独立委員会によって作成された。1) 医療研究・品質調査機構 (AHRQ) との契約下において作成された文献の系統的レビューの結果、2) 2 日間の公開会議における議題の関連分野に従事する調査員による発表、3) 公開会議の一部である公開討論の出席者からの質問と声明、4) 2 日目の残りとして 3 日目午前中に開かれた委員会による非

公開討議。本声明は委員会独自の報告書であり、NIH または連邦政府の方針声明ではない。

本声明には、声明が作成された時点で入手可能な医学的知識に対する委員会の評価を反映している。したがって、本声明は会議のトピックに関する既知知識の「概略」を提供するものである。本声明を読む際は、新たな知識は医学研究を通じた蓄積が必須であることに注意を要する。

内容

要約

はじめに

1. DCIS の発生率および有病率、ならびに特定の病理学的分類。また、発見方法、患者人口の特徴および他の危険因子が発生率および有病率に与える影響とは何か
2. MRI またはセンチネルリンパ節生検の使用が、DCIS と診断された患者の重要な予後に与える影響とは何か
3. DCIS における局所制御および全身予後は、腫瘍および患者の特徴によってどう異なるか
4. DCIS の患者において、外科手術、放射線療法、全身療法が転帰に与える影響とはどのようなものがあるか
5. DCIS 診断と管理における最も重要な研究課題は何か

結論

委員会

講演者

実行委員会

主催

追加情報

要約

目的: 医療関係者、患者および一般国民に対して、非浸潤性乳管癌(DCIS)の診断と管理について現存するデータに基づく信頼できる評価を提供する。

参加者: 腫瘍内科、放射線診断科、外科(一般および再建)、病理科、放射線治療科、内科、疫学、生物統計学、看護学、産婦人科、予防医学と公衆衛生、社会福祉事業の分野を代表する、米国保健社会福祉省(DHHS)職員以外の特定の主張を持たない 14 人の委員。加えて、委員会および会議の聴衆にデータを提示した関係分野からの 22 人の専門家。

エビデンス: 専門家による発表および文献の系統的レビューは、医療研究・品質調査機構(AHRQ)を通じて Minnesota Evidence-based Practice Center が作成した。科学的エビデンスは、事例的経験に優先して扱った。

会議の進行: 委員会は、公開討論で発表された科学的エビデンスおよび出版済みの科学的文献に基づき声明を草稿した。声明案は会議最終日に発表され、コメントを求めて聴衆に配布された。委員会は同日の後に、声明の修正版を <http://consensus.nih.gov> 上に発表した。本声明は委員会独自の報告書であり、NIH または連邦政府の方針声明ではない。

結論: DCIS の診断と管理は明らかに非常に複雑で、治療をしない場合の疾患の基本的な自然経過(進化の過程や性質など)を含め、未解決の問題を多く残している。非浸潤性という DCIS の性質と良好な予後を鑑みれば、DCIS の名称から、「癌」という不安を感じさせる用語を削除することを熟慮すべきである。現在可能な治療を受けた女性の結果は良好である。したがって、今後の研究における一番の問題は、現在達成された良好な結果を犠牲にすることなく、より少ない治療介入で管理できる可能性のある患者も含め、DCIS と診断された患者群を正確に同定することに焦点を合わせなければならない。これを追及する上で重要なのは、DCIS に関連する臨床的、病理学的、生物学的要因の包括的理解に基づいた正確なリスク層別化の方法の開発と検証である。

はじめに

乳房の非浸潤性乳管癌または DCIS は、乳管に局限した一連の異常細胞を意味し、浸潤性乳癌の発達に關与する危険因子である。DCIS は乳管外には浸潤していない、または浸潤性乳癌の特徴である、隣接組織を浸潤する能力を有する可能性がないものである。一般的に DCIS は、浸潤性乳癌検診の結果として発見される。DCIS には特別な検診方法がなく、診断は浸潤性乳癌用のものと同様である。DCIS の病因は不均一性と推測されるため、病理学と画像に基づいた予後の評価を極めて可変性の高いものになっている。病理学および分子的研究に基づくと、DCIS は浸潤性乳癌の前駆体となりえるが、未治療 DCIS から浸潤性乳癌を発症する割合は未知である。

DCIS は 1 世紀前にジョセフ・ブラッドグッド博士によって初めて説明されたが、その自然史（発達過程）は不明の部分が多く、全容解明の見込みもない。DCIS という病型は、検診の登場および触知のはるか前に乳房の異常を識別できる高感度発見技術の発達により、経時的に変化してきた。当時は「面疱胞癌」と呼ばれていた DCIS に関する最も古い報告では、その発見を乳房のしこり、または乳頭からの異常分泌の結果であると説明している。1980 年代前半においてマンモグラフィーが開発されて広く採用されるようになると、DCIS は主に浸潤性乳癌のマンモグラフィー検診を通じて発見されるようになった。DCIS の比較的発達が遅いという性質とは裏腹に、病名に「癌」という言葉が含まれているため、診断には患者と医師の両方にとって否定的なイメージが付きまとう。現在の DCIS の診断と治療は、診断を受けた女性に心身ともに大きな衝撃を与えるため、浸潤性疾患に発展するリスクを抱える患者をより正確に決定できる方法の開発が重要である。また、DCIS は本質的に癌の特徴である浸潤性を有さないことから、医学界は病名から「癌」という語の削除を検討することも重要である。

1980 年代前半から中盤にかけて浸潤性乳癌の検診が広まると、DCIS の発見そして発生率が著しく増加した。DCIS が拡大し、浸潤性乳癌になるリスクの高い DCIS 女性を決定する能力が現在はないことから、DCIS の診断と管理に関する有効データを厳密に評価することが不可欠である。DCIS 臨床試験における患者の結果は、主に生存率、局所再発、浸潤性乳癌に焦点を当ててきた。評価項目としての DCIS 再発の重要性は不明である。患者報告アウトカム指標および QOL パラメーターを含む他の重要な結果パラメーターを使用しているデータは少ない。DCIS 患者生存率が良好なことから、これらの付加的結果指標はより重要である。また、医療経済の問題を調査し、相対的有効性の分析を行う必要もある。最後に、最優先すべき事項は実行可能な重要研究課題の優先順位付けである。優先順位が判明すれば、

DCIS と診断された患者の QOL の具体的改善につながるだろう。

本最先端科学文書の焦点は、厳密に検討された科学的データこのきわめて重要な問題に関連する専門家と出席者による意見の概要を提供することである。本エビデンス全体を考察する上で委員が直面した難題は、以下のとおりであった。(1)DCIS の自然経過に関するデータが比較的乏しい。なぜなら、DCIS は通常、発見されると少なくとも外科的切除によって治療されるからである、(2)DCIS の正確な分類が、より早期の疾患を発見する方法が利用できるようになり、外科標本におけるごく少数の悪性細胞に特定して高感度で識別する診断学を通じて病理検査の正確性が向上した結果、時とともに変化してきた、(3)DCIS 患者における多様な治療介入を調査する信頼できるランダム化臨床試験は相対的にみてもわずかしかない。

2009 年 9 月 22–24 日に、メリーランド州ベセズダで開催された本最先端科学会議は、米国立癌研究所および米国立衛生研究所の Office of Medical Applications of Research (医学応用研究室)が召集し、非浸潤性乳管癌の診断と管理に関する現在の科学的知識の調査および評価を行った。本声明において DCIS という用語は、乳管の通常細胞が、浸潤せずに乳管内に留まった異常細胞に完全に置き換わった状態を示す。委員会は浸潤性乳癌に関する問題、また、上皮内小葉癌(LCIS)あるいは異型乳管過形成(DCIS 発達の初期)については一切言及しなかったことに注意を要する。

委員会は以下の主要な質問についての発表を求められた。

- ・DCIS の発生率および有病率、ならびに特定の病理学的分類にはどのようなものがあるか。また、発見方法、患者人口の特徴および他の危険因子が発生率および有病率にどのような影響を与えるか。
- ・MRI またはセンチネルリンパ節生検の使用が、DCIS と診断された患者の重要な予後にどのような影響を与えるか。
- ・DCIS における局所制御および全身予後は、腫瘍および患者の特徴によってどう異なるか。
- ・DCIS の患者において、手術、放射線、全身療法が結果にどのような影響を与えるか。
- ・DCIS 診断と管理における最重要研究課題は何か。

会議の 1、2 日目において、専門家は各主要な質問に関する情報を発表した。講演者の発表したデータ、出席者の意見および医療研究・品質調査機構 (AHRQ) から委任された正式なエビデンス報告を含む科学的エビデンスを考察した後、独立委員会が会議の問題を扱った本最先端科学会議の草案を作成、発表した。本会議用に作成されたエビデンス報告は <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/dcistp.htm> で参照できる。

1 DCIS の発生率および有病率、ならびに特定の病理学的分類にはどのようなものがあるか。また、発見方法、患者人口の特徴および他の危険因子が発生率および有病率にどのような影響を与えるか。

米国における DCIS の発生率は 1973 年から 1990 年代後半にかけて 7 倍以上に増えたのちは横ばいである。最も急激な増加は、50 歳以上の女性に見られた。現在の DCIS の年齢調整発生率は女性 100,000 人分の 32.5 人、50–64 歳では、100,000 人分の 88 人。現在のところ、4 件の浸潤性乳癌の診断のうち 1 件が DCIS である。DCIS のリスクは 30 歳未満の女性ではまれで、40 歳未満では低いが、40 歳以上 50 歳未満では着実に増加する。50 歳以上での増加はゆるやかで、60 歳以上では横ばいになる。

2005 年 1 月 1 日現在、推定 50 万人の米国人女性が DCIS と診断されていた。有病率は白人女性が、黒人や他の人種・民族の女性よりも高い。発生率と生存率がこのまま変化しなければ、2020 年までには DCIS と診断される女性が 100 万人を超えるだろうと推定されている。

DCIS の増加は、マンモグラフィー検診の増加率と大きく、また確実に関連している。先進国の検診に関するデータは、DCIS の発生率と有病率が米国のものと類似していることを示している。

DCIS の自然経過は不明の部分が多い。腫瘍の特徴には一般的に質および量の両方が関係する。DCIS の質的特徴は、乳管の増殖 (異常細胞の広がり) の組織学的パターンに関連し、高、中、低グレードの細胞学的 (構造的) 特徴を有する構築パターンおよび中心壊死 (局所組織または細胞の死) の有無が含まれる。最も浸潤性の高い型は面疱型と呼ばれ、高グレードの細胞および細胞核の特徴を有する。この型は中心壊死および微細石灰化 (カルシウムの少量のたい積) と関連することが多い。他の構築タイプには、ふるい型 (空間または小さな穴を有するよう見える)、乳頭型 (指状突起)、小乳頭型 (小さな指状突起)、充実型であ

る。DCIS の半数以上の症例では、1 つの乳房に最低 2 種類の異なる組織学的型が見られる。

DCIS の腫瘍の平均的サイズは、1–1.5 センチ。うち、約半数が高グレードである。組織学的分類で「非面癌」型が最大部を占め、2006 年まで発生が増加し続けた。これとは対照的に「面癌」型の発生率は大幅に低く、1995 年をピークに横ばいとなった後、2006 年まで減少した。型分類による罹患傾向の推移は、Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 登録(www.seer.cancer.gov)で用いられている病理報告書とコード化協定の変化の影響を受けている。真正の発生率および組織学的分類による傾向を明らかにするには、特定の研究が必要である。SEER は DCIS に関するデータを収録しているが、異型乳管過形成 (DCIS の進化の一過程を意味する)は除外されている。

DCIS の危険因子に注目した研究は少ないが、その多くが、危険因子は浸潤性乳癌と同じであることを示唆している。危険因子には、マンモグラフィーで認められる高乳腺密度[?]、乳癌の家族歴 (BRCA 陽性など)、加齢、閉経期におけるエストロゲンとプロゲステロン併用療法、高齢での閉経、未経産、高齢での初産、閉経期の高 BMI (体格指数) 値などがある。

今後の研究に対する提言

- 病理学的分類別の、経時的に変化しない、一貫した登録基準を使用した DCIS の基本的な記述疫学研究が必要。この目的を達成するために、米国の病理学界が DCIS について全国で標準化した報告を採用することを提言する。

2 MRI またはセンチネルリンパ節生検の使用が、DCIS と診断された患者の重要な予後にどのような影響を与えるか。

磁気共鳴画像法 (MRI) とセンチネルリンパ節生検は、DCIS 患者の管理について情報を得るための 2 つの診断技術である。MRI は既に見つかった DCIS の局所範囲の決定、多中心性腫瘍の識別、対側乳房の疾患の評価をするために、DCIS 患者の治療前診断においてますます多く使用されている。センチネルリンパ節生検は、腫瘍部位から最初にリンパ液が流れ

るリンパ節を切除する外科的処置である。センチネルリンパ節生検は侵襲性が低く、合併症の併発も少ない上、診断精度は高いために、これまで浸潤性乳癌の病期診断において通常使用されていた腋窩リンパ節切除におよそ取ってかわった。乳房切除を受けた DCIS 女性患者の大多数には、センチネルリンパ節生検は必要としない。DCIS センチネルリンパ節生検を行うことで、標本から浸潤性癌が発見でき、また、ひとたび乳房を切除してしまってからでは行う機会がないことから、同検査は乳房切除時に検討される。腋窩リンパ節への転移は、治療決定と予後に影響する。これら 2 種類の診断技術を DCIS 患者に用いるリスクと有効性については、特に DCIS の再発、DCIS の浸潤性癌への進行、患者の QOL および全生存率などの重要な予後に関連するものであり、なお未解決の多くの問題が残る。

DCIS における MRI についてわかっていること

これまで乳房 MRI は主に、癌リスクの高い個人の早期発見と、すでに乳癌と診断されている患者の詳しい評価を行うという 2 つの目的で使用されている。DCIS における MRI の使用は現在ますます増加している。画像の空間解像度の改善と、乳房の通常組織と異常組織のより明確な区別を可能にしたさまざまな技術革新によって、診断用 MRI は過去 10 年で発達を遂げた。

DCIS について、多発性癌の発見には MRI がマンモグラフィーより高感度であることを多くの研究が報告しているが、この場合の MRI の特異性に関するデータは限られている。MRI とマンモグラフィーを比較した研究結果および DCIS の大きさを決定するための病理学的評価は一致していない。一般的に、MRI はマンモグラフィーよりいくらか優れていると考えられているが、DCIS 病変の大きさを過小および過大評価することがわかっている。重要なことは、外科手術で切除された乳房組織の処理方法であっても、病理学に基づいた腫瘍測定の精度には限界があるということである。MRI は肉眼で発見できない DCIS または対側乳房の癌の発見にも使用されるが、偽陽性および偽陰性の結果をもたらすことがある。

DCIS における MRI について知るべきこと

DCIS における MRI の使用については多くの疑問が残っている。高感度の乳房 MRI 治療決定に対してどの程度の情報を与えるか、また、MRI が乳房生検、局所切除、放射線治療を伴う局所切除、乳房切除の率にどの程度の影響を与えるのであろうか。管理の問題を越えて、MRI が DCIS あるいは浸潤性乳癌の再発などの転帰に与える影響、または患者の不安や患者の QOL に MRI の解釈が個々にもたらす影響について、われわれは認知していない。治療を実施した DCIS の病変の多くは浸潤性乳癌に発展しないことから、乳房 MRI がこの場合、どの程度、過剰発見(生物学的に重要でない病変を意味する)という結果をもたらすのか。

MRIによる過剰発見に関連する精神的、身体的、医学的負担は何か、またMRIを利用する上での障壁は存在するのか。最後に、われわれは、DCIS患者のリスクをより効果的に層別化し、臨床および生物学上の特徴と組み合わせられるようにMRIの特性を引き出すことができるのであろうか。

DCISにおけるセンチネルリンパ節生検についてわかっていること

センチネルリンパ節生検は、乳房切除を受ける女性に対して妥当である。DCISにおけるセンチネルリンパ節生検の価値は、センチネルリンパ節転移の発生率によって決まる。DCISで切除診断を受けた患者におけるセンチネルリンパ節転移の発生率は約5%である。これらの総合データは、様々な研究において純粋DCISと微小浸潤DCIS(DCISM)の区別が曖昧であるために、限定的である。同様に、センチネルリンパ節転移陽性の定義も一致していない。さらに、DCIS患者においては転移の多くが微小転移または単離癌細胞であるため、センチネルリンパ節転移が陽性であることの重要性は不確定である。センチネルリンパ節生検に関する既存の研究は、厳選された患者集団に関する報告であるため、DCIS女性患者の一般的な集団を代表しているとは言えない可能性がある。DCISにおけるセンチネルリンパ節生検が、次の医療行程に与える影響に関しては、多施設ではなく、1施設における研究があるのみである。最後に、センチネルリンパ節生検は腋窩リンパ節切除より侵襲性は低いが、リンパ浮腫(肢に最も頻繁に生じる腫れ、約3%)、肩の動きの障害(約3%)、腕または肩の痛み(約8%)、痺れ(約12%)を含む合併症の一定のリスクが関連していることを多数の研究が示している。

DCISにおけるセンチネルリンパ節生検について知るべきこと

DCISの切除診断を受けた患者の約5%が、センチネルリンパ節生検陽性の結果を有しているが、リンパ節における単離癌細胞または微小転移の重要性はいまだに不明である。また、微小浸潤DCISにおけるセンチネルリンパ節生検の役割についても明らかになっていない。さらに研究を進め、DCISにおけるセンチネルリンパ節生検がDCISまたは浸潤性癌の再発および患者のQOLといった重大な転帰にもたらす影響を特定することが必要である。

今後の研究に対する提言

- DCISの管理、特に診断的生検後の外科処置に関するMRIの相対的有効性を特定する。

- 乳房 MRI の技術の評価および改善をし、治療介入を必要とする DCIS と積極的経過観察で管理が可能な DCIS との区別ができるようにする。
- DCIS におけるセンチネルリンパ節微小転移の予後における意義を特定する。

3 DCIS における局所制御および全身予後は、腫瘍および患者の特徴によってどう異なるか。

治療を受けた女性の大多数で DCIS の全身への再発はない。死亡率の低さから、DCIS に関する研究の主要な結果は、DCIS の局所再発または浸潤性乳癌への進展に注目している。有害帰結としての再発は、多数の研究において、定義が一致していない。局所再発または浸潤性疾患へ進展する高いリスクと関連づけられている特徴は、若年、人種、症候の出現などの患者の特徴、および高い核グレード、面疱(めんぼう)壊死、腫瘍の大きさなどの腫瘍の特徴である。局所切除を受ける女性にとって、切除端の幅もまた予後には重要である。

わかっていること

患者の特徴

ランダム化比較対照臨床試験を含む多数の研究で、若年での診断と有害転帰のリスク増加の間で一貫した関連性が示されている。これらの研究ではまた、症状がある女性は、DCIS がマンモグラフィー検診のみで発見された女性と比べ、予後不良であることが示されている。これに加え、15 年以上にわたる SEER データ (1988–2003 年) の 1 件を含めた複数の研究では、白人 DCIS 患者に比べ黒人 DCIS 患者の高い死亡率が示されている。これらの差は、検診受診率または症候発現の違いを除いた年齢、腫瘍の特徴、治療の違いを調整しても不変であった。DCIS の全生存率の高さを考慮すれば、死亡率の絶対的な差は大きくないが、人種による差は詳細な調査を必要とする。生殖性因子やマンモグラフィーの乳腺密度などの他の危険因子が予後に与える影響もまた詳細な調査を必要とする。

腫瘍の特徴

浸潤性の傾向、再発の可能性、治療奏効の決定には、DCIS の腫瘍生物学の理解が必要である。現在の知識は、臨床像と臨床転帰に関する代替マーカーの識別に限られている。再発および浸潤性癌への進行に関連する腫瘍の特徴には、腫瘍の微小特徴、位置的性質(大きさ、場所、範囲)、外科的切除の適用性が含まれる。

高グレードの DCIS および面疱(めんぼう)壊死の構築パターンは、局所再発と浸潤性癌への進行に強く関連している。DCIS に関連する微小癌の発見は、再発および転移の準備危険因子である。分布が広く、サイズが大きく、または外科的切除端に関連する DCIS は、局所再発を生じる可能性が高い。疾患のない広範囲の外科的断端は、局所再発の低リスクに関連するが、最適な断端の大きさについては論争が耐えない。分子特性に関する研究では、DCIS におけるエストロゲン受容体の存在と、同側(同じ乳房)における再発の減少との関連性が説明されている。しかしながら、これらの研究では腫瘍のグレードの影響が同時に示されていない。他の分子マーカーに関する限定的エビデンスは、予後群を層別化するには不十分である。腫瘍の予後因子を組み合わせた方が、1つの因子のみを用いるより有益性が高い。

知るべきこと

有効な研究があるにもかかわらず、浸潤性乳癌に進行する DCIS と、その進行を阻止する方法の全体像をいまだ正確に特定することができない。上皮および微小環境(周辺領域)における細胞と分子の変体を評価するのに必要な包括的調査の裏づけとなる、ヒトの DCIS を表現した信頼できるモデルが欠如している。

今後の研究に対する提言

- 診断の正確性、および DCIS 分類とグレーディング計画の再現性の改善に努力を向ける必要がある。
- 研究の焦点を、DCIS の進行を支配する分子現象と病理学および放射線学的特徴に当て、腫瘍生物学と臨床転帰の関係が理解できるようにすべきである。
- DCIS 患者のリスクの層別化をより効果的に行うために、新規および既存の臨床学的、病理学的、分子的因子の組み合わせを調査および評価す

るべきである。利用のしやすさ、予測能力、再現性、一般化可能性は予後モデルの研究における重要な構成要素である。

- 白人女性 DCIS 患者と黒人女性 DCIS 患者の間に見られる、著しい死亡率格差の原因となっている因子を評価する研究が必要である。

4 DCIS の患者において、手術、放射線、全身療法が結果にどのような影響を与えるか。

DCIS は、現在利用可能な療法で治療する場合、高い長期無病生存率(96–98%)に関連する不均一性の疾患である。DCIS 全患者がこれらの治療介入から一様に恩恵を受けているかは不明である。DCIS の自然史、予後因子、生物学が明らかになっておらず、また関連するデータも不完全なため、治療に関する重要な問題は未解決のままである。

ひとつの大きな問題は、腫瘍およびストロマ(間質)生物学が治療の選択(つまり、治療実施の有無または放射線治療実施の有無)に与える影響に関連している。DCIS 患者における腫瘍生物学に関する宿主因子の相互作用は、十分に解明されていない。生物学を反映する予測および予後バイオマーカーの同定は、治療の意思決定によりよい影響を与えるであろうことから、研究における優先事項として扱うべきである。

治療選択肢から選択を行う患者および医療関係者の助けとなる、意思決定におけるよりよいツールが必要である。患者は DCIS の診断、複雑な意思決定、治療の結果とリスクに対する誤解に関連して不安を経験する。DCIS 女性患者が、自身の事情と嗜好を反映したケアを決定する際の一助となるよう、入手可能な最善の情報とガイダンスを利用できるようにすべきである。従って、これらの問題は、意思決定ツールの構築と評価に組み込むべきである。経済的問題、ケアの利便性およびその質もまた研究対象とすべきである。

わかっていること

乳房切除と放射線治療を伴う局所切除は、DCIS 患者において両方とも有効な局所治療手段である。乳房切除と放射線治療を伴う局所切除のランダム化比較臨床試験はまだ実施されていないが、現在のデータでは、長期生存率は類似していることが示されている。生存率が類似であっても、局所再発のリスクは、DCIS で乳房切除を選択する患者(約 1%)より、放射線治療を伴う局所切除の患者の方が高い(12%、うち半数は浸潤性癌)。

ランダム化臨床試験では、局所切除後に実施される放射線治療は、局所切除のみの場合に比べ、浸潤性および非浸潤性の局所再発の双方のリスクを低減するが、生存率には差がないことが示されている。

タモキシフェンは DCIS 患者の局所再発を予防する、現在 FDA で唯一承認されている全身療法薬である。エストロゲン受容体陽性の DCIS におけるタモキシフェンの有効性は証明されている。ランダム化臨床試験では、タモキシフェンが同側および対側乳房の浸潤性癌のリスクを低減させるが、生存率には有効でないことが示されている。DCIS 患者に対するラロキシフェンの役割については現在のところ定義されていない。純粹 DCIS 患者に対しては、化学療法は役立たない。

知るべきこと

対側乳房における DCIS のリスクは一般的には低い。対側乳房の予防的切除を選択する女性は増加しているものの、そのために予後が改善されることを示唆するデータは存在していない。増加の理由を詳しく研究する必要がある。

ランダム化臨床試験では、全サブセットの患者について、局所再発の減少という意味では放射線治療が有効であることが示されている。しかしながら、局所再発のリスクが低く、放射線治療を必要としない DCIS 患者群があるかもしれない。加えて、生検後に手術または他の治療を要せずに経過観察できる患者群もあるかもしれない。腫瘍の大きさ、断端のステータス、生物学的因子、年齢、並存疾患、患者の嗜好、グレード、マンモグラフィー乳房密度のすべてが、そのような意思決定に関連する要因かもしれない。DCIS の良好な長期生存率は、これらの患者群が存在するかを決定するために、患者のリスク層別化をするための臨床試験を開始する根拠となる。

陽性の断端が存在すると、局所再発のリスクは増加する。レトロスペクティブなデータでは、断端が大きいほど局所再発のリスクが低いことが示唆されている。放射線治療を伴わない局所切除を選択する患者にとって、最適な断端のサイズの規定はない。標本の処理、断端の評価などの処置の標準化が、臨床試験の実施に際して不可欠である。

局所切除と放射線による適切な治療を実施しても、DCIS 女性患者には治療後も DCIS 再発および浸潤性乳癌の明確なリスクが存在する。レトロスペクティブ研究では、切除空洞への追加放射線治療の実施によって、DCIS の局所再発または浸潤性疾患のリスクが低減されることが示唆されている。

放射線治療が使用される場合、全乳房放射線治療が標準的な方法であるが、短時間部分乳房放射線治療も現在の臨床試験で研究されている。部分乳房放射線治療および加速放射線治療計画の調査は、臨床研究において注目すべき点である。

DCIS 患者に対する他のホルモン治療の役割は不明である。局所切除治療を受けた DCIS 女性患者における再発予防に対するアロマトラーゼ阻害剤とタモキシフェンについて、先ごろ終了したランダム化対照臨床試験の結果が待たれるところである。局所切除と放射線療法を受けた DCIS 患者への標的分子療法の効果についても、現在評価されているところである。

DCIS には長期無病生存率の高い可能性があり、現在のすべての治療法は短期および長期の副作用を伴うことを強調することが重要である。したがって、今後の治療研究に対する努力は、再発のリスクが高い患者の同定に焦点を当てるべきである。バイオマーカーの適切な調査を通じてそのような識別を行えば、全身および局所治療の意思決定を導く一助とすることができる。バイオマーカーの発見はまた、これらの患者群に対する、新規で低毒性の標的薬剤の開発の役に立つ可能性がある。

今後の研究に対する提言

- リスク層別化モデルの開発および評価を行い、以下の可能性がある DCIS 女性患者群を同定する。(1) 積極的監視のみ (2) 局所切除のみ (3) 放射線治療を伴う局所切除 (4) 乳房切除
- DCIS 再発または浸潤性癌発症のリスクが高い患者を同定する。
- DCIS 患者に対する現治療の役割について相対的有効性分析が教えてくれるものは何か。
- 患者報告アウトカムおよび現在の臨床研究内での、治療法のリスクや嗜好に関する患者の見解のデータ、ひいては意思決定アルゴリズムを統合する。

5 DCIS 診断と管理における最重要研究課題は何か。

要約すると、DCIS に対する理解の向上に重要な以下の主要分野を特定した。

- 全分野で統一された用語を使用した標準化報告の開発。
- DCIS の臨床学的、病理学的、放射線学的、分子的特徴に関する一貫した詳細なデータの収集。
- 注釈つき標本および画像を保存する DCIS の自主的な保存場所(?) (マルチサイトのデータベース) の作成。
- 新規および現存の臨床学的、病理学的、分子的要因の組み合わせを調査および評価し、DCIS 患者のより効果的なリスク層別化を図り、個人に最適な治療を見つける。利用のしやすさ、予測能力、再現性、一般化の可能性は予後モデルの開発における重要な構成要素である。
- 意思決定支援のさらなる開発と臨床診療への統合。DCIS 女性患者に対するケアの質に、それらが与える影響を調査すべきである。
- 患者と医療関係者間のコミュニケーション、(検診の時点での) インフォームド・コンセント、患者の嗜好、DCIS の診断および治療に関する意思決定に関する研究。意思決定支援の開発、評価によって、臨床診療へ統合されなければならない。
- DCIS の診断および治療が QOL に与える影響の調査。
- DCIS 治療方法に関する相対的有効性研究。

結論

DCIS の診断と管理が非常に複雑で、未治療の疾患の基本的な自然経過を含めて、多くの問題が未解決であることは明白である。非浸潤性という DCIS の性質と良好な予後を鑑みれば、DCIS の名称から、「癌」という不安を感じさせる用語を削除することを熟慮すべきである。現在可能な治療を受けた女性の結果は良好である。したがって、今後の研究における一番の問題は、現在達成された良好な結果を犠牲にすることなく、より少ない治療介入で管理できる可能性のある患者も含め、DCIS と診断された患者群を正確に同定することに焦点を合わせなければならない。これを追及する上で重要なのは、DCIS に関連する臨床的、病理学的、生物学的要因の包括的理解に基づいた正確なリスク層別化の方法の開発と検証である。

最先端科学委員会

Panel Chair: Carmen J. Allegra, M.D.

Panel and Conference Chairperson
Chief, Hematology and Oncology
Associate Director for Clinical and
Translational Research
University of Florida Shands Cancer Center
University of Florida
Gainesville, Florida

Denise R. Aberle, M.D.

Professor of Radiology and Bioengineering
Vice Chair of Research, Radiological Sciences
David Geffen School of Medicine at UCLA
Los Angeles, California

Pamela Ganschow, M.D.

Director
Breast and Cervical Cancer Screening Program
John H. Stroger, Jr. Hospital of Cook County
Assistant Professor of Medicine
Rush University Medical Center
Chicago, Illinois

Stephen M. Hahn, M.D.

Professor and Chair
Department of Radiation Oncology
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Clara N. Lee, M.D., M.P.P.

Assistant Professor

Division of Plastic and Reconstructive Surgery
Department of Surgery
School of Medicine
University of North Carolina at Chapel Hill
Chapel Hill, North Carolina

Sandra Millon-Underwood, Ph.D., R.N., F.A.A.N.

Professor
College of Nursing
University of Wisconsin at Milwaukee
Milwaukee, Wisconsin

Malcolm C. Pike, Ph.D.

Professor of Preventive Medicine
Keck School of Medicine
University of Southern California
Los Angeles, California
Attending Epidemiologist
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

Susan D. Reed, M.D., M.P.H.

Professor
Department of Obstetrics and Gynecology
Adjunct Professor
Department of Epidemiology
Fred Hutchinson Cancer Research Center
University of Washington
Seattle, Washington

Audrey F. Saftlas, Ph.D., M.P.H.

Professor
Department of Epidemiology
College of Public Health
The University of Iowa
Iowa City, Iowa

Susan A. Scarvalone, M.S.W., LCSW-C

Clinical Research Therapist
The Prevention and Research Center
The Harry and Jeanette Weinberg Center
Mercy Medical Center
Baltimore, Maryland

Arnold M. Schwartz, M.D., Ph.D.

Professor
Department of Pathology
The George Washington University
Medical Center
Washington, DC

Carol Slomski, M.D.

Director
Great Lakes Breast Care
Lansing, Michigan

Greg Yothers, Ph.D.

Research Assistant Professor
Biostatistics Department
Associate Director
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Biostatistical Center
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Robin Zon, M.D.

Principal Investigator
Northern Indiana Cancer Research Consortium
Director of Research
Memorial Hospital of South Bend
South Bend, Indiana

講演者

D. Craig Allred, M.D.

Director, Breast Pathology
Professor, Pathology and Immunology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Nina Bijker, M.D., Ph.D.

Oncologist
Department of Radiation Oncology
Academic Medical Center
University of Amsterdam
Amsterdam, North Holland
Netherlands

Carl J. D'Orsi, M.D., F.A.C.R.

Professor of Radiology, Hematology, and Oncology
Director, Division of Breast Imaging
Emory University Hospital
Atlanta, Georgia

Sarah C. Darby, Ph.D.

Professor of Medical Statistics
Clinical Trials Service Unit
University of Oxford
Richard Doll Building
Roosevelt Drive
Oxford, Oxfordshire
United Kingdom

Joann G. Elmore, M.D., M.P.H.

Professor of Medicine
Adjunct Professor of Epidemiology

University of Washington School of Medicine

Section Head, General Medicine

Harborview Medical Center

Seattle, Washington

Patricia A. Ganz, M.D.

Professor of Health Services and Medicine

School of Public Health and David Geffen School of Medicine

Director

Division of Cancer Prevention and Control Research

Jonsson Comprehensive Cancer Center

University of California, Los Angeles

Los Angeles, California

Eun-Sil (Shelley) Hwang, M.D., M.P.H.

Assistant Professor of Surgery

University of California at San Francisco School of Medicine

San Francisco, California

Thomas B. Julian, M.D., F.A.C.S.

Associate Director, Breast Care Center

West Penn Allegheny Health System

Associate Professor, Human Oncology

Drexel University College of Medicine

Senior Director, Medical Affairs

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)

Pittsburgh, Pennsylvania

Robert L. Kane, M.D.

Director, Minnesota Evidence-based Practice Center

Professor

Minnesota Chair in Long-term Care and Aging

University of Minnesota School of Public Health

Minneapolis, Minnesota

Karla Kerlikowske, M.D., M.S.

Professor of Medicine, Epidemiology, and Biostatistics
University of California at San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Constance D. Lehman, M.D., Ph.D.

Vice Chair and Professor of Radiology
Section Head, Breast Imaging
University of Washington School of Medicine
Director of Medical Imaging
Seattle Cancer Care Alliance
Seattle, Washington

Lisa A. Newman, M.D., M.P.H., F.A.C.S.

Director, Breast Care Center
Professor of Surgery
University of Michigan Comprehensive Cancer Center
Ann Arbor, Michigan

Etta D. Pisano, M.D.

Kenan Professor of Radiology and Biomedical Engineering
Vice Dean for Academic Affairs
Director, Biomedical Research Imaging Center; Director, TraCS Institute
University of North Carolina School of Medicine
Chapel Hill, North Carolina

Kornelia Polyak, M.D., Ph.D.

Associate Professor of Medicine
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

Stuart J. Schnitt, M.D.

Director, Division of Anatomic Pathology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Professor of Pathology

Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Tatyana A. Shamliyan, M.D., M.S.

Research Associate
Division of Health Policy and Management
University of Minnesota School of Public Health
Minneapolis, Minnesota

Melvin J. Silverstein, M.D.

Professor of Surgery
University of Southern California Keck School of Medicine
Director, Hoag Breast Program
Hoag Memorial Hospital Presbyterian
Newport Beach, California

Lawrence J. Solin, M.D., F.A.C.R., FASTRO

Chairman
Department of Radiation Oncology
Albert Einstein Medical Center
Philadelphia, Pennsylvania

Sandra M. Swain, M.D.

Medical Director
Washington Cancer Institute
Washington Hospital Center
Professor of Medicine
Georgetown University
Washington, DC

Todd M. Tuttle, M.D.

Professor
Department of Surgery
University of Minnesota Medical School
Minneapolis, Minnesota

Beth A. Virnig, Ph.D., M.P.H.

Professor

Division of Health Policy and Management

University of Minnesota School of Public Health

Minneapolis, Minnesota

Victor G. Vogel III, M.D., M.H.S.

National Vice President, Research

American Cancer Society

Atlanta, Georgia

実行委員会

実行委員会の委員は、2008年1月13-15日に開催された会合に意見を提示した。ここに提供された情報は会合の時点では正確であった。

Planning Chair: Wortia McCaskill-Stevens, M.D., M.S.

Program Director Division of Cancer Prevention

National Cancer Institute

National Institutes of Health

Bethesda, Maryland

Lisa Ahramjian, M.S.

Communication Specialist

Office of Medical Applications of Research

Office of the Director

National Institutes of Health

Bethesda, Maryland

Carmen J. Allegra, M.D.

Panel and Conference Chairperson

Chief, Hematology and Oncology

Associate Director for Clinical and Translational Research
University of Florida
Shands Cancer Center
Gainesville, Florida

D. Craig Allred, M.D.

Director, Breast Pathology
Professor, Pathology and Immunology
Department of Pathology and Immunology
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

William E. Barlow, Ph.D.

Senior Investigator
Center for Health Studies
Research Professor
Department of Biostatistics
University of Washington School of Public Health and Community Medicine
Seattle, Washington

Lisa Begg, Dr.P.H., R.N.

Director of Research Programs
Office of Research on Women's Health
Office of the Director
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Beth A. Collins Sharp, Ph.D., R.N.

Director
Evidence-Based Practice Centers Program
Center for Outcomes and Evidence
Agency for Healthcare Research and Quality
Rockville, Maryland

Jennifer Miller Crowell, M.D.

Senior Advisor for the Consensus Development Program

Office of Medical Applications of Research

Office of the Director

National Institutes of Health

Bethesda, Maryland

Carl J. D'Orsi, M.D., F.A.C.R.

Professor of Radiology, Hematology, and Oncology

Director, Division of Breast Imaging

Emory University Hospital

Atlanta, Georgia

Joann G. Elmore, M.D., M.P.H.

Professor of Medicine

Adjunct Professor of Epidemiology

University of Washington School of Medicine

Section Head, General Medicine

Harborview Medical Center

Seattle, Washington

Judy E. Garber, M.D., M.P.H.

Director

Cancer Risk and Prevention Program

Associate Professor of Medicine

Harvard Medical School

Dana-Farber Cancer Institute

Boston, Massachusetts

Thomas B. Julian, M.D., F.A.C.S.

Associate Director, Breast Care Center

West Penn Allegheny Health System

Associate Professor, Human Oncology

Drexel University College of Medicine

Senior Director, Medical Affairs

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)

Pittsburgh, Pennsylvania

Barnett S. Kramer, M.D., M.P.H.

Associate Director for Disease Prevention
Director
Office of Medical Applications of Research
Office of the Director
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Igor Kuzmin, Ph.D.

Program Director
Breast Cancer SPOREs
Organ Systems Branch
Office of Centers Training and Resources
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Herschel W. Lawson, M.D., FACOG

Captain
U.S. Public Health Service
Senior Medical Advisor
Program Services Branch
Division of Cancer Prevention and Control
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia

Cheryl Marks, Ph.D.

Associate Director
Division of Cancer Biology
Program Director
Mouse Models of Human Cancer Consortium
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Lori J. Pierce, M.D.

Professor

Department of Radiation Oncology

Associate Provost

University of Michigan School of Medicine

University Hospital

Ann Arbor, Michigan

Tatiana M. Prowell, M.D.

Oncologist Faculty, Medical Oncology

Avon Foundation Breast Center at Johns Hopkins

Medical Officer

Division of Drug Oncology Products

U.S. Food and Drug Administration

Silver Spring, Maryland

Michael D. Stamatakos, M.D.

Staff Pathologist

Department of Gynecologic and Breast Pathology

The George Washington University Hospital

Washington, DC

JoAnne Zujewski, M.D.

Head

Breast Cancer Therapeutics Clinical Investigations Branch

National Cancer Institute

National Institutes of Health

Bethesda, Maryland

主催

米国国立癌研究所、NIH

Office of Medical Applications of Research (医学応用研究室)、NIH

共催

Office of Research on Women's Health (女性健康研究室)、NIH

パートナー

米国疾病管理センター
米国食品医薬品局 (FDA)

医療研究・品質調査機構 (Agency for Healthcare Research and Quality) は会議の計画に際して追加的支援を提供した

追加情報

NIH 合意形成プログラムについて

米国国立衛生研究所 (NIH) の合意および最先端科学声明は以下に基づいて、医療従事者と市民の代表から構成される独立委員会によって作成された。1) 医療研究・品質調査機構 (AHRQ) との契約のもとで作成された文献の系統的レビューの結果、2) 2日間の公開会議における会議の議題に関連する分野に従事する調査員による発表、3) 公開会議の一部である公開討論の会議出席者からの質問と声明、4) 2日目の残りおよび3日目午前中における委員会による非公開討議。本声明は委員会独自の報告書であり、NIH または連邦政府の方針声明ではない。

本声明には、声明が書かれた時点で入手可能な医学的知識に対する委員会の評価を反映している。したがって、本声明は会議のトピックについての既知知識の「概略」を提供する。本声明を読む際は、新しい知識は医学研究を通じて蓄積するのが必然で、提供された情報は専門的な医療ケアまたはアドバイスには適切でないことに注意を要する。

出版物の請求に関する情報

NIH の合意声明、最先端科学声明および関連資料は、ウェブサイト (<http://consensus.nih.gov>)、電話 (1-888-644-2667) または電子メール

(consensus@mail.nih.gov)で入手可能。あるいは以下宛に請求のこと。NIH Consensus Development Program Information Center, P.O. Box 2577, Kensington, MD 20891。本声明を請求する際は、**2007-00032-STMT** という請求番号を伝えること。非浸潤性乳管癌 (DCIS) の診断と管理の声明のハードコピーは、2010 年初旬以降入手可能。

本会議のために医療研究・品質調査機構が作成したエビデンス報告書は、<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/dcistp.htm> で入手可能。ハードコピーは AHRQ 出版情報センター (AHRQ Publications Clearinghouse) (電話 **1-800-358-9295**) に請求のこと。

情報開示に関する声明

本会議に出席し、本声明を書いた全委員は、金銭的または科学的な利害の対立がないことを確認され、また、この事実を宣言する様式に署名をした。会議で科学的データを発表した専門講演者とは異なり、NIH の合意および最先端科学委員会に招待された個人は、選定前に議題を擁護する立場にないこと、また議題の回答として使用できる研究に関わっていないことを確認された。会議の進行についての詳細は、<http://consensus.nih.gov/aboutcdp.htm> を参照のこと。

会議のインターネット配信

NIH 最先端科学会議:非浸潤性乳管癌 (DCIS) の診断と管理は、2009 年 9 月 22-24 日にインターネット上で生放送された。<http://videocast.nih.gov> で保存された映像を無料で見ることができる。

※翻訳には細心の注意を払っておりますが、内容のすべてを補償するものではありません。必ず原文と比較してご参照ください。

2009 年 12 月翻訳

横山加奈子 翻訳／水向絢子・野中希 校正
上野直人 (M.D.アンダーソンがんセンター教授／乳癌、幹細胞移植・細胞療法) 監修

一般社団法人 日本癌医療翻訳アソシエイツ (JAMT for Cancer)
～がん医療の向上を旨とする有志の翻訳グループ～
Japan Association of Medical Translation for Cancer
HP:『海外癌医療情報リファレンス』 <http://www.cancerit.jp/>