

2008年11月1日(土)・2日(日)開催

NCCN/JCCNB Seminar in Japan

～乳がん診療ガイドライン総括～

癌学会および癌治療学会が行われたまさに cancer week の週末、好天に恵まれ、“NCCN/JCCNB seminar in Japan ～乳がん診療ガイドライン総括～”が2008年11月1日(土曜日)および2日(日曜日)の2日間にわたり東京国際フォーラムにおいて開催された。

セミナーでは乳がん診療ガイドラインの作成や改定ポイントの整理、日米ガイドラインの相互比較討論をもとに、日米間で文化、医療経済、医療制度の違いがあることを踏まえたうえで、世界の標準治療・最善の乳がん診療を、いかに日本で実践していくかということが主題に取り上げられ、検討された。日米の乳がん診療にかかわる多くのオピニオンリーダーの先生による講演を拝聴した後、活発な討論が行われた。2日目には参加者もディスカッションに加わり、参加者全員がそれぞれに今後の日本の乳がん診療に関し、それぞれの観点から考えを深めるよい機会になったのではないと思う。

文：坂東 裕子 Dr. Hiroko Bando / 筑波大学 講師



NPO 法人 日本乳がん情報ネットワーク (JCCNB)



1日目 11月1日(土)

まず中村清吾先生より今回のセミナーでは、これまで JCCNB（日本乳がん情報ネットワーク）が3年間にわたり行ってきた日米ガイドラインの比較の総集編として、レクチャー形式ではなく、日米のエキスパートの先生方のディスカッションを中心にした会にすること、また医療経済に関する諸問題にスポットを当てていくことが説明された。

ご挨拶を田原総一郎様にいただき、セミナーがスタートした。

特別講演 1

「わが国におけるがん診療の現状と今後の展望」

上田 博三

厚生労働省健康局長

日本では1981年より癌が死因の第1位となっている。

改めて癌が重要な病気の一つであり、特に乳癌の死亡率は現在増加傾向にあること、今後女性の癌としては最大の問題になっていくのではないかと指摘があった。

国としては2年前に設定されたがん対策基本法により、癌予防と早期発見、癌医療の均てん化、研究の推進の充実を通じ、癌死の20%削減およびすべての癌患者、家族の苦痛の軽減が目標とされている。

また乳癌に関しては検診受診率が現在20.3%と低く、今後5年以内に50%以上の受診率を到達目標と掲げられていた。

医療現場では例えば検診に関しては、自治体ごとに受診方法や実施機関、補助の内容などに違いがあり、また緩和医療や放射線医療の普及に関しても地域差なども多く認められ、患者あるいは医療者の混乱や、戸惑いも多いように思う。

現場の意見を汲んだ医療制度の充実のためには、国や地方自治体の制度が徐々に整備されつつある中、実際の医療にあたる医師および患者と行政の相互関係が今後の重要課題と感じた。

特別講演 2

「がんにおける医療経済」

ウィリアム T. マクギブニー

全米がん情報ネットワーク (NCCN) 総裁

医療経済としては2014年にはアメリカの医療費は年間約3.6兆円、つまりアメリカで使われる5ドルのうち1ドルが医療費になると試算されており、医療費の年間の伸び率も7-8%と高率である。アメリカでは癌は死因の第2位であり、治療法の改善により慢性疾患となっている。治療の長期化により癌診療におけるコストも上昇する。特に分子標的治療薬などの導入も医療コスト上昇の一因として非常に大きい。

●アメリカの医療制度について：日本の医療制度とは違い、連邦政府、民間保険会社、雇用者などの医療費負担システムについて説明された。また薬の承認についてFDAおよびドラッグ

コンベンディアによるエビデンスにもとづく適応症の意義および問題点も解説された。

●コンシューマー・ベスト/ドリブン・ヘルスケア（消費者主導の医療）という考え方について：効果的な、効率的なケアのための患者教育と患者による医療の選択が必要である。

●医療の質の評価：臨床家のケアの質を判定、評価する重要性。適切な医療を行うことができるためにASCOやNCCNガイドラインを活用する。NCCNの使命として、すべての癌に関心のある、癌コミュニティの人たちに対して適切なケアは何なのかということ伝えていくことが重要。つまりNCCNガイドラインがアメリカにおけるケアの標準となっていること。

その他、いまアメリカで癌治療のコストが直面している状況および対策について講演をいただいた。アメリカでは日本においてよりも、医療がひとつのビジネスであるという考え方が浸透しているように思われた。

日本の医療制度との違いが明らかにされ、一概にどちらがいい、あるいは表面的にアメリカの医療システムのほうが新薬の使用などに関してよりスピーディーでよいというのは根本的解決にいたる議論ではないということを感じた。

国民の一人ひとりが医療をどのように考え、医療の質とコストを意識した上で、日本には日本の保険制度および医療制度に即した治療システムを構築する必要があると考えられる。

特別コメンテーターより

～経済学者として医療経済の観点から～

井伊 雅子

一橋大学国際・公共政策大学院教授

経済学者として医療経済の観点からお話をいただいた。

日本の医療の問題点として①医療提供体制の効率の悪さ、病院の機能が未分化であること、②公式な癌登録制度がないこと、さらに③先ほど上田健康局長からも指摘があったが、緩和ケアに関する設備と啓蒙の不備が問題であることが指摘された。

医療提供体制の効率の悪さ、病院の機能に関しては従来日本では病院において急性期医療と慢性期医療が混在しており、病

院の機能分化が未熟であることが医療崩壊の一端となっている可能性をあげられた。

また、日本の医療費の配分がこれまでは外来診療所重視であったのが、今後は急性期医療をどのように評価し、必要な資源、医療費、人材、技術などを割り当てていくか、質の確保を目指すのかという方針を明らかにする必要性、また、癌対策の基盤として公的な癌登録をはじめとする基本データの充実が何より重要であることが指摘された。

日本では最近、医療費の問題という医療費削減の話が中心

● ディスカッションセミナー

キーノートスピーチ

「治療効果を予測する検査法」

～アジュバントオンライン、オンコタイプDX、マンマプリント～

ロバート W. カールソン

スタンフォード大学 メディカルセンター 腫瘍内科 教授

NCCN ガイドライン“乳癌”のコンセプトはまずは乳癌をホルモン受容体およびHER2の発現状況から4つの分子学的なサブタイプに分類をし、それぞれのサブタイプに対し全身治療の指針を提示するようになっている。

組織病理あるいは腫瘍径やリンパ節転移の有無といった臨床像により各サブタイプの乳癌の再発リスクがさらに層別化されている。

米国では非常に幅広くアジュバント・オンラインが普及している。これにより各患者の予後および治療効果予測を見ることが出来る。このツールは治療の意思決定に非常に有用であり、簡便であること、コストがかからないことが長所であるが、HER2に関しての因子が検討されていないこと、たとえばホルモン受容体の発現状況に関して弱要請などの因子が含まれていないことが現時点での問題点である。

NCCNガイドラインの最新版には初めてゲノムのアッセイが盛り込まれた。たとえばホルモン受容体陽性、HER2陰性かつ病理学的因子などで中間リスクと分類される場合にはオンコタイプDXアッセイの利用がカテゴリー2Bのレコメンデーションであげられている。カテゴリー2Bということはエビデンスのレベルがやや低いということ、そして必ずしもパネルの先生の間での統一した意見ということではないということが示されている。

オンコタイプDXは再現性が非常に高く、定量的かつパラフィン包埋組織で使うことができるというメリットがある一方、高価であること、ER、PR、HER2、あるいは腫瘍のグレード、腫瘍径などといった従来のリスク因子と比較し、特に大きなメリットがあるわけではないというデメリットがある。

オランダで開発されたマンマプリントは乳癌の予後を予測す

で、いかに医療に無駄が多いか、無駄な医療をなくすかという話に重点が置かれているようであるが、癌統計を国家規模で公的に整備したうえでエビデンスに基づいた医療政策というのが必要になると話された。

る70の遺伝子を解析する。しかし、治療効果予測に関するデータはいまだ十分とはいえないが、FDAで承認されている。デメリットとして凍結した組織が必要であることが挙げられる。

▶コメント

藤原 康弘

国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科グループ長

従来の臨床的データに基づく治療方針の決定に対し、これらの遺伝子解析がどのくらい有用であるかが明らかでない現状では臨床導入は時期尚早ではないか。MINDACT trial や TailorX trial の結果を待つのが妥当ではないか。

またタモキシフェンに対するCYP2D6測定キットはアメリカですでに販売されているとのことである。

新しい検査方法が種々あるが、すべてのアメリカの医療者が臨床導入をすぐに行っているわけではなく、その臨床導入にあたってはサイエンスとプラクティスの違いを考慮する必要があるだろう。

キーノートレクチャー

「トリプルネガティブ乳癌」

ロバート W. カールソン

トリプルネガティブというのはERネガティブ、PRネガティブ、HER2ネガティブの乳癌であり、全乳癌の約15%ぐらい、大体2万5千から3万例ぐらいアメリカでは年間あると考えられている。トリプルネガティブという表現型をいわずにDNAのマイクロアレイのbasal cell tumorのサブタイプとイコールというふうに考えられることがあるが、100%一致するわけではない。basal cell tumorに関してはEGFR、CK5・6、c-Ki tの発現も重要である。またgenomic instabilityもみられる。

臨床的にはtriple negative cancerは長期予後不良因子であること、近年の化学療法を用いた臨床試験の解析では効果予

測因子としての意義、術前治療で pCR が高率に見られるが、pCR に至らない場合、予後不良であることなどが知られている。また BRCA1 の変異を認める場合もある。

そこで抗 VEGF 抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、PARP 阻害剤、あるいはプラチナ系薬剤などを従来の化学療法に追加するアプローチなどが検討されている。

triple negative、あるいは basal cell tumor に関して分子学的な検索が現在行われている。しかしこの腫瘍サブセットは均一性に乏しい可能性が指摘される。

キーノートスピーチ

「センチネルリンパ節生検 (SNB)、部分切除検体の切除断端診断」

ステファン B. エッジ

ロズウェル・パークがん研究所 プレストセンター長
乳腺・軟部腫瘍外科部長 外科・腫瘍学教授

SNB の現在の適応は臨床的に転移陰性の症例、ネオアジュバント化学療法後リンパ節転移陰性の症例および、新しい適応として局所再発症例に対し以前に SNB を行っていた場合、もう一度ステージングのためにこれを繰り返すかどうかということが考えられている。

DCIS に対しては乳房全摘の場合はルーチンで行うが部分切除の場合検討の余地がある。また、病理診断において免疫染色においてのみ転移陽性と確認されることの臨床的意義も疑問とされる。NCCN ガイドラインでは温存療法の場合にはリンパ節の手術はするべきではないが、全摘の場合切除検体に浸潤がんを認めることがあるので SNB を行うことができると提案している。

術前化学療法症例に対しては NCCN のガイドラインでは化学療法前に SNB を勧めている。

部分切除検体の切除断端に関して断端陰性の定義が統一されていない。断端の評価方法もバリエーションがある。また断端陽性とされた場合の追加切除の手法もさまざまである。しかし断端陰性もしくは陽性の評価は外科医、病理医、放射線科医、腫瘍内科医すべてにとって重要である。

キーノートスピーチ

「病理医から見た断端の評価、DCIS」

ローラ C. コリンズ

ハーバード大学医学部 病理学 准教授

インクを用いるなどの工夫により断端の正確な評価を行うが、実際には判定が困難なことがある。また病変の特性として特に DCIS の場合などに skip lesion があり、真の断端陰性とはいえない場合もある。術中診断 (細胞診もしくは迅速凍結

切片による診断) の意義も議論の余地があり、一般的には行っていない。

今後は癌細胞そのものおよび癌周囲の正常と思われる組織に対する分子的、遺伝子的あるいは新たな画像診断方法によるアプローチも注目される。

DCIS の発生はアメリカでは現在年間 6 万例ぐらい、マンモグラフィで検出される乳がんの約 20% を占めている。病理学的には核異型度、comedo の有無などに基づき分類を行う。さまざまな分類があるが、統一されてはいない。一般的には DCIS を低、中、高度という形で分けていくことは臨床的には重要である。

DCIS とそれ以外の、より良性、あるいは悪性の病変との鑑別は容易ではない場合がある。病理学者間の所見は 6 ~ 10% で合致しないという報告もある。

たとえば ADH と low grade DCIS は臨床的意義および対応も異なるが鑑別困難となりえる。鑑別を行うことのできる定性的な特色が存在しないため異型乳管の定量的基準により判断する場合もある。ADH と low grade DCIS の客観的な鑑別方法がさまざまなバイオマーカーなどを用いて検討されているがまだまだ確実なものはない。

DCIS と LCIS の鑑別は一般的には難しくないが、困難な場合もある。DCIS は切除の対象であるが、LCIS は現在は乳癌のリスクファクターと考えられているため、タモキシフェンの投与を行うなどは考慮されるが、完全切除は必要なく、断端の評価を要しない。

Eカドヘリン染色は DCIS と LCIS の鑑別に有用であるが (LCIS は Eカドヘリン陰性、DCIS は陽性)、Eカドヘリンがあっても LCIS ではないと組織学的特長からは結論づけることはできない場合がある。

キーノートスピーチ

「乳癌治療におけるビスホスフォネートの役割」

リチャードL.セリオール

テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター

乳腺腫瘍内科 教授

ビスホスフォネートはピロリン酸のアナログであり、破骨細胞の増殖、成熟機能を強く阻害する。作用機序はヒドロキシアパタイトと結合し分解を阻害、骨のリモデリングのアンカッピング、破骨細胞のアポトーシスを促進する。転移性乳癌の臨床試験では骨折率や放射線治療の必要性、手術治療の必要性、疼痛の改善がエンドポイントとされてきた。

従来の試験では緩和ケア的な効果は認められていたが、サバイバルベネフィットは見られていなかった。ゾレドロン酸のパミドロネートに対する非劣性の証明後、NCCNのガイドラインではパミドロネート、ゾレドロン酸をカルシウム、ビタミンDとともに投与することがカテゴリー1のレコメンデーションとなっている。

化学療法、内分泌治療などの乳癌治療に起因する骨塩減少が知られている。これに対するビスホスフォネート製剤の検討もされており、なかでもゾレドロン酸およびパミドロネートのデータが多い。ビスホスフォネートの使用によりBMDを温存することができるといえる。

NCCNガイドラインでは治療に起因する骨塩減少に対するビスホスフォネートの使用については提言があるが承認は現

時点ではされてはならず来年に期待する。

アジュバント治療におけるビスホスフォネートの使用に関しては骨塩量の維持のみならず骨転移や再発抑制・乳癌死亡減少が期待される。

クロドロネートを用いた古く of 試験では骨転移発症率、再発抑制効果にばらつきが見られていた。最近発表された内分泌治療とゾレドロン酸の試験結果(ABC SG12)ではゾレドロン酸使用群でDFSの改善が認められており、非常に良好な結果が見られた。Zo-FAST試験でも遠隔再発抑制が認められており今後ビスホスフォネート製剤のアジュバントにおける使用についてさらに検討が必要と思われる。

またゾレドロン酸の使用スケジュールが違うもの、あるいはクロドロネート製剤など他のビスホスフォネート製剤を用いた臨床試験の結果が待たれる。

質疑応答では実地臨床での使用において転移性乳癌症例ではいつから使用するか、病変が落ち着いていた場合にどの程度の期間で終了するのかあるいは2年程度で継続するのか、アジュバントでは骨シンチなどを定期的に行うのかなど日本の先生方から活発な質問があり、またアメリカの先生方からは日本におけるビスホスフォネート製剤の選択および使用法に関する質問などがあり、活発な意見交換がされた。またフロアからはspindle cell carcinomaに対しゾレドロン酸が奏功を示した症例が提示され、興味を誘った。

● オープンディスカッション

▶日本の医師からの質問

- ・顎骨壊死の頻度、対処法について
- ・手術の切除範囲決定のための画像診断
- ・DCISに対するSNBの適応について
- ・胸骨傍リンパ節の取り扱いについて、特にSNBにおける意義
- ・Skin and/or nipple sparing mastectomy
- ・乳房再建について

▶アメリカの医師からの質問

- ・放射線治療のレジメン、短期照射・部分的照射を実施しているか
- ・日本におけるSNBの実情について、OSNA法について

● トピックを絞ったディスカッション

1) ケーススタディ

55歳の閉経後女性、腫瘍径2.5センチ、リンパ節転移なし、ERおよびPgR陽性、核異型度2、Iy(-), v(-)、HER2陰性

このケースに化学療法を推奨するか、する場合のレジメン、GCSFもしくはペグ製剤の使用法について：

化学療法の推奨に関しては日本の医師においてもばらつきがあり、アンケート調査では年代、職種により推奨治療の違い、また基盤になるデータベースの違いがあげられた。

アメリカの先生方からは、患者さんの意見や価値観を重視することが重要であるうえで、やはり内分泌治療および化学療法をともに推奨したいとの意見があった。

Dose dense レジメンの使用やTC療法の適応についても触れられたが、NCCNのガイドラインでは化学療法のレジメンについては排他的になるのではなく、包括的に考慮していること、また現時点では優先順位はあえてつけていないことが解説された。

アジュバントオンラインの使用については会場からも質問が上がり、再発リスクもしくは死亡リスクのどちらを患者に説明するか、何%以上のリスクであれば化学療法を推奨するのかなどについて討議されたが、患者個人の年齢、背景、価値観や地域性も考慮対象に入ると考えられた。

こうしたケースに対するオンコタイプDXはカールソン先生からは現時点では臨床試験への参加もしくは患者の希望により考慮しており、ルーチン化してはいないこと、また前向きデータがないうえで、正しく医学的な決定に結びつくかどうかはまだわかっていないこと、医療コストの問題も含めて今後の課題であると述べられた。

2) Triple negative 乳癌に関して

佐谷先生より基礎的な研究についてお話をいただいた。

癌細胞にはゲノムの不安定性のみならずエピジェネティックな変化により転写、翻訳、タンパクの分解などに影響を及ぼされている可能性がある。たとえば、もともとはひとつの細胞がエピジェネティックな制御により上皮細胞、間葉系細胞、血液細胞といった3つの表原型に変わると考えられる。

最近、癌の転移、浸潤というのはこのような形で上皮から間葉へのトランジション、EMT(Epithelial-Mesenchymal Transition; 上皮間葉転換)により制御されてきていると考えられている。

このEMTには微小環境やサイトカインが影響している。乳癌においては浸潤や転移はEMTの特性と考えられ、また癌抑制遺伝子(Rb)などの発現やリン酸化、不活化に影響されうる。Basal cell tumorにおけるRbの発現状況、E-カドヘリンなどを

例にEMTに関する研究内容を報告された。

また化学療法に耐性があるとされる癌幹細胞についてもふれられ、Basal cell tumorにおいては癌幹細胞数が多いこと、EMTと癌幹細胞のフェノタイプの類似性、分子機序に関する興味深い考察をまとめられた。

ディスカッションとしてはtriple negative cancerも一様ではなく化学療法の感受性の高い腫瘍と低い腫瘍があるが、その鑑別について、今後の治療戦略、ガイドライン上での取り扱いについて討議された。

新たな分子標的治療薬に期待が大きいですが、やはりまずは適切な分類が欠かせず、そのために臨床試験や腫瘍のサンプリングをおこない生物学的およびトランスレーショナルリサーチを進めることが重要であろう。

3) ADHとDCISについて

針生検でADHかDCISかを予測できるかについてはいまだ難しく、針生検などでADHが疑われた場合基本的には切除生検を行いDCISの有無の確認を要する。石灰化に付随した病変であれば石灰化巣の切除ということになる。

針生検でUDHかADHか迷う場合にはコリンズ先生はCK5/6などの免疫染色により鑑別診断を行う。

Atypical lobular hyperplasiaの診断は針生検では難しく、通常切除生検を追加している。悪性疾患が切除生検で見られる確率は約18%であった。

浸潤がんに連続する病変としてLCISがある場合、森谷先生は切除を推奨している。

日本人の場合浸潤性小葉癌あるいはLCISのエビデンスは多くない。会場では日本の先生方に伺ったところ、LCISに対しタモキシフェン治療を行うと挙手された先生は少なかった。日本では症例も少なくディスカッションが今後重要と思われる。

総括

～質の高いケアの提供と維持が共通の課題～ ジョアン S. マクルーア

全がん情報ネットワーク（NCCN）

副総裁

最後にマクルーア先生より総括をいただいた。先生のお話で印象的だったのは“がんの管理というのは、もっと国境を超えたようなものだと思います”という言葉だ。

日常臨床においてはアメリカと日本、ヨーロッパ諸国や他の国とはシステムや文化の違いがあり、臨床データというのは解釈が異なるかもしれない。しかしそうした垣根を超えたケアというのが確かに存在する。経済的な圧力も確かに大きくなりつつあるが、質の高いケアをどのように患者さんに提供していくか、維持していくかが今後の共通課題だ。

ガイドラインはすべてを解決はしてくれないが、医師同士、あるいは医師と患者間の共通認識の根幹となりえるものであり、価値観が多様化している現代だからこそ重要なものと思っ

た。

これまで JCCNB では 3 年間にわたり NCCN の協力のもと、NCCN ガイドラインの翻訳、ウェブ上の無料公開などによる普及活動や日本の乳癌診療の国際的なスタンダード化に貢献されている。これまでのセミナーでは、たとえば化学療法や放射線治療、手術治療など各トピックに焦点を当て日米ガイドラインの相互比較などを行ってこられた。

今回のセミナーではその総集編としてさまざまな昨今のトピックに関して熱いディスカッションが行われた。

毎回日米のエキスパートの先生方の、ガイドラインについての考え方、実際の日常診療での生の意見を拝聴することができ、刺激を受けるとともに非常に勉強になった。また少人数制であるため、学会などとは違いフロアからも積極的に質疑応答に参加できることができるのも貴重な経験だったと思う。

このような機会を設けていただいた中村先生をはじめ JCCNB の事務局の皆様、NCCN の諸先生方に厚くお礼を申し上げます。

講演者紹介

●米国側

<司会>

ロバート W. カールソン

スタンフォード大学 メディカルセンター 腫瘍内科 教授

<スピーカー>

ウィリアム T. マクギブニー

全米がん情報ネットワーク (NCCN) 総裁

ジョアン・S・マクルーア

全米がん情報ネットワーク (NCCN) 副総裁

ステファン B. エッジ

ロズウェル・パークがん研究所 プレストセンター長
乳腺・軟部腫瘍外科部長 外科・腫瘍学教授

リチャード L. セリオール

テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター
乳腺腫瘍内科 教授

ローラ C. コリンズ

ハーバード大学医学部 病理学 准教授

エリック P. ワイナー

ハーバード大学 ダナ・ファーバーがん研究所
女性のがん部長 腫瘍内科教授
(病欠。ただし、当日発表されたスライドは
Dr. ワイナーが編集作成したものです。)

●日本側

<司会>

中村 清吾

JCCNB 代表理事 聖路加国際病院 乳腺外科 部長

<スピーカー>

黒井 克昌

都立駒込病院 外科・臨床試験科 部長

秋山 太

癌研究会癌研究所 病理部 副部長

藤原 康弘

国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科グループ長

森谷 卓也

川崎医科大学 病理学 2 教授

武井寛幸

埼玉県立がんセンター 乳腺外科 科長兼部長

岩田 広治

愛知県がんセンター 乳腺科 部長

清水千佳子

国立がんセンター中央病院 乳腺内科

上田 博三

厚生労働省健康局長

井伊 雅子

一橋大学国際・公共政策大学院 教授

佐谷 秀行

慶応義塾大学医学部 教授



NPO法人 日本乳がん情報ネットワーク

〒104-0044 東京都中央区明石町11番3号 築地アサカワビル Tel. 03-6278-0498 Fax. 03-3543-4177

www.jccnb.net