原 著

非浸潤性乳管癌症例における超音波像と臨床病理学的因子との関係

くまもと乳腺・胃腸外科病院外科¹⁾, 国立がん研究センター研究所²⁾, 熊本地域医療センター病理部³⁾

稲 吉 厚¹⁾ 村 本 一 浩¹⁾ 谷 川 富 夫¹⁾

高 崎 恵 美¹⁾ 保 坂 征 司¹⁾ 菊 竹 高 志¹⁾

梅 本 覚 司¹⁾ 林 光 博²⁾ 蔵 野 良 一³⁾

非浸潤性乳管癌 (DCIS) は年々増加しており, その臨床病理学的因子を検討し, 悪性度に応じた治療および経過観察が提案されている. 今回, 当院で手術にて確定診断のついた, DCIS84例の超音波像をJABTSの乳房超音波診断ガイドラインに従って6型に分類し検討した. 超音波像と核グレードとの対比では, 充実性腫瘤像を示した40例のうちGrade1の症例が80%を占めたのに対し, 乳腺内低エコー域を示した28例ではGrade2, 3が50%を占め, その中でもGrade3が43%を占めた. また, 超音波像とKi67との対比検討では, Ki67陽性割合が20%以上の症例が, 充実性腫瘤像では21%に対し, 乳腺内低エコー域では44%を占めた. 核グレードとKi67に注目すると, 充実性腫瘤像を示す病変にlow gradeの症例が多く, 乳腺内低エコー域を示す病変にnon-low gradeの病変が多く認められた.

索引用語: 非浸潤性乳管癌, 超音波像, 核グレード, バイオマーカー

緒 言

乳癌は年々増加しており, 本邦における女性の癌罹患率では第1位であり, 死亡者数も2016年には14,015人と5位となっている¹⁾. その中で各種画像診断の進歩とともに非浸潤性乳管癌 (以下DCIS) の症例数が増加している^{2,3)}. 最近ではDCISの核グレード, comedo壊死, バイオマーカーなどにより悪性度を判定し, それぞれの悪性度に応じた治療および経過観察が提案されている⁴⁾. さらに, 英国では低リスクDCISのアクティブなモニタリングと手術を比較する第Ⅲ相比較試験であるLORIS試験, 米国では低リスクDCISに対し経過観察やホルモン療法と手術を比較するCOMET試験が開始されている. 日本でも, エストロゲン受容体陽性・低リスク非浸潤性乳管癌に対して非切除で内分泌療法のみを行う第Ⅲ相試験であるLORETTA試験が開始されている. 今回われわれは, 当院で経験した84例のDCIS手術症例の超音波像と臨床病理学的因子との関係を検討したので報告する.

対象および方法

2012年4月から2016年10月までに当院でマンモグラフィ (以下MMG), 超音波検査, 針生検にてDCISと診断し, 手術にて確定診断のついたDCIS症例84例を対象とした. これらDCIS症例84例の超音波像をJABTS (Japan Association of Breast and Thyroid Sonology) の乳房超音波診断ガイドライン⁵⁾に従って, 6型に分類した (Fig. 1). まず, 腫瘤形成性病変を, 充実性腫瘤像と嚢胞性腫瘤像に分類し, 腫瘤非形成病変を, 乳管内腫瘤像, 乳腺内低エコー域に分類した. その他として, 多発性小嚢胞像, 構築の乱れに分類した. これら6型の超音波像と, ホルモンレセプター (HR: estrogen receptor; ER, progesterone receptor; PgR), ヒト上皮細胞増殖因子2型 (human epidermal growth factor receptor type2; HER2), 核グレード (以下NG), Ki67との対比検討を行った. NGの判定は日本乳癌学会乳癌取扱い規約⁶⁾に従い, 核異形スコアと核分裂像スコアの合計から判定しGrade1からGrade3まで分類した. ERとPgRの判定についてはimmunohistochemistry (IHC法) を行い, 1%以上を陽性とした. HER2判定はIHC (3+), またはIHC (2+) でdual color in situ hybridization (DISH) での

2018年6月11日受付 2018年10月15日採用

〈所属施設住所〉

〒860-0812 熊本市中央区南熊本4-3-5

腫瘤形成性病変

(充実性腫瘤像)

(嚢胞性腫瘤像)

腫瘤非形成性病変

(乳管内腫瘤像)

(乳腺内低エコー域)

(多発小嚢胞像)

(構築の乱れ)

Fig. 1 DCIS症例の超音波像

Table 1 DCIS 症例背景

年齢	症例数
30～39	5
40～49	24
50～59	15
60～69	25
70～79	13
80～89	2
計	84
腫瘍触知	
触知	35
非触知	49
マンモグラフィ所見	
FAD	17
腫瘍	17
集簇性石灰化	15
区域性石灰化	12
腫瘍+集簇性石灰化	1
FAD+区域性石灰化	6
カテゴリー1.2	16
超音波像	
充実性腫瘤像	40
嚢胞性腫瘤像	3
乳管内腫瘤像	12
乳腺内低エコー域	28
多発性小嚢胞像	1

増幅を認めるものを陽性と判定した。Ki67は一次抗体としてMIB1を用い、ラベリングインデックスで20%をカットオフ値に設定した⁷⁾。超音波診断装置は、日立メディコHI VISION Prerius, 日立アロカメディカルHI VISION Ascendus, ARIETTA70, GEヘルス

ケアLogiqE9を使用し、いずれも高周波リニアプローブを用いた。また、統計学的解析には χ^2 検定を用い $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

患者背景はTable 1に示す。性別はすべて女性で、年齢分布は60歳台と40歳台にピークがあり、平均年齢は57.2歳であった。触診所見では腫瘍触知が35例(41.7%)、腫瘍非触知が49例(58.3%)であった。MMG所見では、カテゴリー3以上と判定したものが68例と81.0%を占めた。その内訳をみると、FAD (focal asymmetric density) が17例、腫瘍が17例、集簇性石灰化15例、区域性石灰化12例、FADに区域性石灰化を随伴したものが6例、腫瘍に集簇性石灰化を随伴したものの1例であった。カテゴリー1, 2と判定したものは16例であった。

今回検討したDCIS症例84例については、全例が超音波検査で検出されており、病理検査で確定診断がなされていた。それら84例の超音波像を6型に分類すると、充実性腫瘤像(以下1型)40例、嚢胞性腫瘤像(以下2型)3例、乳管内腫瘤像(以下3型)12例、乳腺内低エコー域(以下4型)28例、多発性小嚢胞像(以下5型)1例であり、構築の乱れを示す症例は認めなかった。当院で認められた構築の乱れを除く上記5型について、各バイオマーカーとの関係を検討した。

1) DCIS症例の超音波像とホルモンレセプター(HR)およびHER2との関係(Table 2): 今回検討したDCIS84例中、83例でHRとHER2が測定されており、HRは83例中68例(81.9%)で陽性であった。各エコーパターンとHRとの対比検討を行ったが、5型ともHR陽性例が75%以上を占めた。次に、エコーパターンとHER2との関係を検討すると、83例中70例

Table 2 DCIS 症例の超音波像と HER2 およびホルモンレセプターとの関係

	HER2(-)	HER2(+)	ER(+)PgR(+)	ER(+)PgR(-)	ER(-)PgR(-)
充実性腫瘤像	36 (90.0%)	4 (10.0%)	29 (72.5%)	4 (10.0%)	7 (17.5%)
嚢胞性腫瘤像	3 (100%)	0	3 (100%)	0	0
乳管内腫瘤像	9 (75.0%)	3 (25.0%)	9 (75.0%)	0	3 (25.0%)
乳腺内低エコー域	21 (77.8%)	6 (22.2%)	21 (77.8%)	1 (3.7%)	5 (18.5%)
嚢胞内腫瘤像	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0
計	70 (84.3%)	13 (15.6%)	63 (75.9%)	5 (6.0%)	15 (18.1%)

P=0.4138

P=0.7386

Table 3 DCIS 症例の超音波像と核グレードとの関係

	Grade 1	Grade2, 3	計
充実性腫瘤像	32 (80%)	8 (G2:7, G3:1) (20%)	40
嚢胞性腫瘤像	3 (100%)	0	3
乳管内腫瘤像	8 (66.7%)	4 (G2:2, G3:2) (33.3%)	12
乳腺内低エコー域	14 (50.0%)	14 (G2:8, G3:6) (50.0%)	28
多発性小嚢胞像	1 (100%)	0	1
計	58 (69.0%)	26 (G2:17, G3:9) (31.0%)	84

P=0.0436

Table 4 DCIS 症例の超音波像と Ki67 との関係

	20% 未満	20% 以上	計
充実性腫瘤像	27 (79.4%)	7 (20.6%)	34
嚢胞内腫瘤像	1 (50.0%)	1 (50.0%)	2
乳管内腫瘤像	8 (66.7%)	4 (33.3%)	12
乳腺内低エコー域	15 (55.6%)	12 (44.4%)	27
多発性小嚢胞像	1 (100%)	0	1
計	52 (68.4%)	24 (31.6%)	76

P=0.2796

(84.3%) が HER2 (-) であり、いずれのパターンでも HER2 (-) が 75% 以上を占めた。以上の結果から、HR および HER2 の出現状況と超音波像との間には明らかな関係は認めなかった。

2) DCIS 症例の超音波像と NG との関係 (Table 3): NG は今回検討した DCIS の 84 例全例で測定されており、Grade1 が 58 例 (69.0%)、Grade2 が 17 例 (20.2%)、Grade3 は 9 例 (10.7%) であり、全体としては Grade1 が多数を占めた。次に、各エコーパターン別に NG を検討した。1 型 40 例の内訳は、Grade1 が 32 例 (80.0%)、Grade2, 3 が 8 例 (20.0%) であり、Grade3 は 1 例のみであった。2 型の 3 例はいずれも Grade1 であった。3 型の 12 例では Grade1 が 8 例 (66.7%)、Grade2, 3 が 4 例 (33.3%) であった。また 4 型の 28 例では、Grade1 が 14 例 (50.0%)、Grade2, 3 が 14 例 (50.0%)

であり、Grade2, 3 の 14 例のうち Grade3 が 6 例 (42.9%) を占めた。

以上の結果から、1 型の充実性腫瘤像では Grade1 の割合が高かったのに対し、4 型の乳腺内低エコー域では 1 型に比べると Grade2, 3 の占める割合が高かった。

3) DCIS 症例の超音波像と Ki67 との関係 (Table 4): 今回検討した 84 例中 76 例に Ki67 が測定されており、各エコーパターンと Ki67 の発現量との関係を検討した。まず、1 型では 34 例中 7 例 (20.6%) が 20% 以上であり、3 型では 12 例中 4 例 (33.3%)、4 型では 27 例中 12 例 (44.4%) が 20% 以上であった。有意差はないものの、1 型と比較すると 4 型では 20% 以上の高発現症例の割合が高い傾向にあった。

4) DCIS 症例の MMG 所見と NG との関係 (Table

Table 5 DCIS 症例のマンモグラフィ所見と核グレードとの関係

	マンモグラフィ所見	G1	G2, 3	
非石灰化病変	カテゴリー1, 2	15	1 (G2:1, G3:0)	41 (82%)
	FAD	13	4 (G2:3, G3:1)	
	腫瘍	13	4 (G2:4, G3:0)	
石灰化病変	集簇性石灰化	7	8 (G2:4, G3:4)	16 (47.1%)
	区域性石灰化	6	6 (G2:4, G3:2)	
	FAD + 区域性石灰化	3	3 (G2:2, G3:1)	
	腫瘍 + 集簇性石灰化	0	1 (G2:1, G3:0)	

P=0.001

Table 6 石灰化病変を伴う DCIS 症例の超音波像と核グレードとの関係

	Grade1	Grade2, 3	計	
充実性腫瘍像	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8	P=0.4058
乳管内腫瘍像	3 (60.0%)	2 (40.0%)	5	
乳腺内低エコー域	8 (38.1%)	13 (61.9%)	21	
計	16 (47.1%)	18 (52.9%)	34	

P=0.4084

5)：今回検討したDCIS症例のMMG所見を、石灰化病変と非石灰化病変に分けてNGとの関係を検討した。石灰化病変は34例あり、Grade1が16例（47.1%）に対し、Grade2, 3は18例（52.9%）であった。非石灰化病変は50例あり、Grade1が41例（82%）と多数を占め、Grade2, 3は9例（12%）のみであった。以上の結果から、石灰化病変においては非石灰化病変と比較しGrade2, 3の占める割合が高いという結果が得られた。

5) 石灰化病変を伴うDCIS症例の超音波像とNGとの関係 (Table 6)：今回、MMGにおいて石灰化病変を指摘された34例について、各エコーパターンとNGとの関係を検討した。まず、石灰化病変の割合は、1型が40例中8例（20.0%）、3型が12例中5例（41.7%）、4型が28例中21例（75.0%）であり、1型と比較し、4型における石灰化病変の占める割合が高かった。各エコーパターン別に石灰化病変のGradeを検討すると1型ではGrade1が5例（62.5%）、Grade2, 3が3例（37.5%）であり、3型では、Grade1が3例（60.0%）、Grade2, 3が2例（40.0%）、4型ではGrade1が8例（38.1%）、Grade2, 3が13例（61.9%）であった。以上の結果から、石灰化病変の割合は4型の乳腺内低エコー域において多く認められ、有意差はないものの、Grade2, 3の割合が高い傾向にあった。

考 察

最近の乳癌検診の普及とともに、DCIS症例が増加

しており、日本乳癌学会の2015年次の全国乳がん患者登録調査報告²⁾によると、乳房の全悪性腫瘍の13.3%を占めており、症例数では5年前の約1.6倍に増加している。また、超音波診断機器の機能向上により超音波検査はDCISの発見に重要な役割を担っている。特に腫瘍として認識できない非腫瘍性病変がDCISの7割を占め、その中でも低エコー域を示すものが半数を占めるといわれており、DCISを診断する上で重要な所見であるといえる⁸⁾。DCISは乳管内に局限した病変であり、遠隔転移を起こさない早期の病変と考えられているため、手術および放射線治療による局所治療が中心となっている⁹⁾。最近、DCISのバイオロジーの多様性が注目されており、再発リスクを考慮した対応が必要であるといわれている^{10)~12)}。Sagaraら¹³⁾は、アメリカにおける癌患者の28%が登録されているSEERデータベースを使って1988年から2011年までの組織学的に異形度が明らかなDCISの57,000症例を検討している。その結果、low-gradeのDCIS症例においては、手術を施行した群と無治療群の間で、10年間の乳癌特異生存率に有意差を認めなかったと報告している。一方で、Grade2, 3のDCISにおいては、手術群にて乳癌特異生存率の有意な改善を認め、同様の結果が全生存率にも認められたと述べている。また、この結果から、low grade DCISに対する切除および放射線治療が過剰治療になる一方で、high grade DCISに対しては浸潤癌に準ずる治療が必要であるかもしれ

ない。今回われわれは、当院で経験したDCISの超音波像をJABTSの乳房超音波診断ガイドラインに従って6型に分類し、バイオマーカーやNGなどの臨床病理学的因子との対比検討を行うことによって、low grade DCISとnon-low grade DCISの両者間で、エコーパターンと病理学的因子との関係に何らかの特徴が認められるかどうかを検討した。今回の検討の結果、1型の充実性腫瘍と4型の乳腺内低エコー域を示す症例が多数を占めたが、1型にGrade1のlow gradeの病変が多く認められた。1型と比較すると、4型の低エコー域におけるGrade2, 3の占める割合は高く、さらにKi67での検討でも1型と4型において同様の傾向が認められた。Parkら¹⁴⁾も76例のDCISを核グレードでhigh gradeとnon-high gradeに分類し、超音波所見を検討した結果、腫瘍形成性病変はnon-high gradeの病変が多かったと述べている。今回の検討結果から、超音波検査で乳腺内低エコー域を示す病変に関しては、治療および経過観察におけるマネージメントにおいて注意が必要であると思われる。また、Parkら¹⁴⁾は、DCIS症例において石灰化病変にhigh gradeの病変が多かったと述べているが、当院での今回の検討でも、非石灰化病変と比べ石灰化病変においてGrade2, 3の占める割合が高いという結果が得られた。さらに石灰化病変は、充実性腫瘍像に比べ乳腺内低エコー域に多い傾向がみられた。石灰化を伴うことが多いといわれるcomedo壊死が局所再発のhigh risk 所見と考えられることから¹²⁾、超音波像とcomedo 壊死との関係も今後検討していく必要があると考えられる。

結 語

当院で経験したDCIS症例84例のエコー像を乳房超音波診断ガイドラインに基づいたエコーパターンに分類し、臨床病理学的所見と対比検討した。その結果、NG, Ki67に注目すると、充実性腫瘍像にlow gradeの症例が多く、乳腺内低エコー域にnon-low gradeの症例が多く認められた。また、石灰化を伴う病変は非石灰化病変よりnon-low gradeの割合が高かった。

利益相反：なし

文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」, (Accessed May 15, 2018, at <https://ganjoho.jp/reg.stat/statistiks/index.html>)
- 2) 日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査報告—確定版—第42号, 2011年次症例, (Accessed May 15, 2018, at <https://memberpage.jbcs.gr.jp/uploads/ckfinder/files/nenjitouroku/2011kakutei.pdf>)
- 3) 日本乳癌学会：全国乳がん患者登録調査報告—確定版—第46号, 2015年次症例, (Accessed May 8, 2018, at <https://memberpage.jbcs.gr.jp/uploads/ckfinder/files/nenjitouroku/2015kakutei.pdf>)
- 4) Esserman L, Yau C: Rethinking the standard for ductal carcinoma in situ treatment. *JAMA Oncol* 2015; 1: 881–883
- 5) 日本乳腺甲状腺超音波会議 (JABTS) / 編：乳房超音波診断ガイドライン改定第3版. 南江堂, 東京, 2014
- 6) 日本乳癌学会 / 編：臨床・病理 乳癌取り扱い規約. 第17版, 金原出版, 東京, 2012
- 7) 角谷昌俊, 佐川憲明, 富山光広他：乳癌における造影超音波検査での造影所見と臨床病理学的因子との関係. *超音波医* 2017; 44: 41–48
- 8) 渡辺隆紀：DCISの診断と治療—最新動向—(1) 診断編 DCISの画像診断 ②超音波. *乳癌の臨* 2012; 27: 529–541
- 9) 日本乳癌学会 / 編：乳癌診療ガイドライン 1 治療編. 2015年版, 金原出版, 東京, 2015
- 10) Bartlett J, Nofech-Moses S, Rakovitch E: Ductal carcinoma in situ of the breast: can biomarkers improve current management? *Clin Chem* 2014; 60: 60–67
- 11) 黒住 献, 黒住昌史：DCISのグレード分類と低リスクDCISに対する非手術臨床試験. *医のあゆみ* 2017; 261: 396–400
- 12) Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, et al: Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 1–14
- 13) Sagara Y, Mallory MA, Wong S, et al: Survival benefit of breast surgery for low-grade ductal carcinoma in situ: a population-based cohort study. *JAMA Surg* 2015; 150: 739–745
- 14) Park JS, Park YM, Kim EK, et al: Sonographic findings of high-grade and non-high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1687–1697

CORRELATION BETWEEN ULTRASONOGRAPHIC AND PATHOLOGICAL FINDINGS
IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU OF THE BREASTAtsushi INAYOSHI¹⁾, Kazuhiro MURAMOTO¹⁾, Tomio TANIGAWA¹⁾,
Emi TAKAZAKI¹⁾, Seiji HOSAKA¹⁾, Takashi KIKUTAKE¹⁾,
Kakuji UMEMOTO¹⁾, Mitsuhiro HAYASHI²⁾ and Ryoichi KURANO³⁾Department of Surgery, Kumamoto Breast and Gastrointestinal Hospital¹⁾Division of Molecular Pharmacology, National Cancer Center Research Institute²⁾Department of Pathology, Kumamoto Regional Medical Center³⁾

Ductal carcinoma in situ (DCIS) increases yearly. Recently, the pathological findings of DCIS are considered important in the management of DCIS. Eighty-four patients with DCIS underwent mammography, ultrasound, and core needle biopsy, and their diagnoses were confirmed on the basis of pathological findings after surgery. Ultrasonographic findings of DCIS were classified into 6 patterns according to the guideline of the Japan Association of Breast and Thyroid Sonology (JABTS). The correlation between ultrasonographic and pathological findings of DCIS were investigated. The ultrasonographic patterns in 84 cases of DCIS showed 40 solid mass (type 1), 3 intracystic mass (type 2), 12 intraductal mass (type 3), 28 hypoechoic area in the mammary gland (type 4), and 1 multiple small cysts (type 5) patterns. In the correlation between ultrasonography patterns and nuclear grade (Grade), Grade 1 in type 1 accounted for 80% and Grade 2 and 3 in type 1 accounted for 20%. In contrast, Grade 2 and 3 in type 4 accounted for 50%, and Grade 3 of Grade 2 and 3 in type 4 accounted for 43%. In the correlation between ultrasonography patterns and Ki67 status, the cases of over 20% Ki67 level were 21% in type 1 and 44% in type 4. According to nuclear grade and Ki67 status, type 1 showed a higher rate of low grades than type 4. In particular, DCIS with calcification showed a higher rate of non-low grade than DCIS without calcification.

Key words : ductal carcinoma in situ, ultrasonogram, nuclear grade, biomarker