2007年 St. Gallen コンセンサス会議で発表された リスク分類におけるリスク因子の検討 —— 特に脈管侵襲について ——

長 沼 廣, 渋谷 里絵, 原田 雄功*
 大江 大*, 酒井 信光*

はじめに

本邦における乳癌患者は年々増加し、多くの乳癌患者が全乳房切断あるいは部分乳房切除後、病理学的組織診断を受けている。2005年 St. Gallen コンセンサス会議にて乳癌手術症例のリスク分類が発表され、乳癌手術例のリスク分類が治療上重要になってきた¹⁾。2005年のリスク分類では年齢、腫瘍径、核グレード、脈管侵襲、リンパ節転移、HER2 が因子として挙げられたが、2007年には一部追加修正され、ER、PgR の発現が追加され、「脈管侵襲」も「広域な脈管侵襲」と変更された²⁾。さらに最近では ER・PgR・HER2 全陰性例については HER1 の検索^{3,4)} が求められ、予後因子として MIB-1 標識率の検索⁵⁾ も注目されてきた。すなわち、病理学的な検査、診断の重要性が増し、様々な因子を報告するようになった。当科では上記の検査項目をすべて行って、病理診断を報告しているが、どの施設でもすべての因子の検討を行えるとは限らない。特に脈管侵襲を免疫染色を利用して検索することを必須とするのは難しい。脈管侵襲の有無が大きな因子となった為、当院で施行された乳癌手術例に関してリスク分類を用いて、脈管侵襲検索の必要性及び重要性を検討した。

対象および方法

2001年1月から2008年6月までに ER、PgR、HER2 の免疫染色を施行し、リンパ節郭清が行わ

れた浸潤性乳管癌 296 例を対象とした。

全摘出あるいは部分摘出された乳房は直ちに 10% ホルマリンにて固定し、48 時間以内に切り出し、標本作成を行った。乳癌主病巣は全割し、ヘマトキシリン・エオジン染色にて腫瘍径、組織型、核グレード、組織異型度、脈管侵襲、リンパ節転移を診断した。ホルモン受容体および HER2 は免

表 1. リスク分類

Low risk	<ul style="list-style-type: none"> ● リンパ節転移陰性で、以下のすべてを満たすもの <ul style="list-style-type: none"> ・ pT ≤ 2 cm ・ グレード 1 ・ 広域な脈管浸潤なし ・ HER2 陰性 ・ ER、PgR 発現あり ・ ≥ 35 歳
Intermediate risk	<ul style="list-style-type: none"> ● リンパ節転移陰性で、以下の少なくとも 1 つを満たすもの <ul style="list-style-type: none"> ・ pT > 2 cm ・ グレード 2~3 ・ 広域な脈管浸潤あり ・ HER2 陽性 ・ ER、PgR ともに発現なし ・ < 35 歳 ● リンパ節転移 1~3 個 <ul style="list-style-type: none"> ・ ER、PgR 発現あり、かつ HER2 陰性
High risk	<ul style="list-style-type: none"> ● リンパ節転移 1~3 個 <ul style="list-style-type: none"> ・ ER、PgR ともに発現なし、または HER2 陽性 ● リンパ節転移 ≥ 4 個

仙台市立病院病理科

*同 外科

表 2. 各因子における検索方法

1) 年齢	a) 35歳以下 b) 35歳以上	臨床情報
2) 腫瘍径	a) pT $\leq$ 2 cm b) pT>2cm	
3) 核グレード	a) G1 b) G2, 3	HEのみ
4) リンパ節転移	a) 陰性 b) 1~3個 c) 4個以上	
5) ER, PgR 発現	a) あり b) なし	免疫染色
6) HER2	a) 陰性 b) 陽性	
7) 広域な脈管侵襲	a) なし (ly0, v0, ly1, v1) b) あり (ly2, ly3, v2, v3)	HE+免疫染色

疫染色にて検索した。ER, PgR は Novocastra, HER2 はニチレイの抗体を用いた。

今回は St. Gallen コンセンサスによるリスク分類(表 1)に従い、表 2 で示すように臨床情報, HE 染色による情報, 免疫染色による情報, HE 染色及び免疫染色による情報を基に検討した。その中で重要項目として挙げられたリンパ節転移の有無, 脈管侵襲の有無, 特にリンパ管侵襲を中心に解析した。

なお, リンパ節の検索は最大断面で行い, 広域な脈管侵襲は ly2, ly3, v2, v3 とした。2006 年からは全例血管内皮マーカーである CD34, リンパ管内皮マーカーである D2-40 の免疫染色も同時に施行している。

結 果

症例は 27 歳~89 歳。T1 183 例 (61.8%), T2 84 例 (28.4%), T3 4 例 (1.4%), T4 25 例 (8.4%) であった。リンパ節転移「なし」は 181 例 (61.1%), 転移「あり」は 115 例 (38.9%) であった。転移あり群 115 例の中で転移個数が 3 個以下の例は 78 例 (67.8%), 4 個以上が 37 例 (32.2%) であった。脈管侵襲 (ly, v) なし (ly0, v0) は 122 例 (41.2%), 脈管侵襲あり (ly+かつ/又は v+) は

表 3. リンパ管侵襲とリンパ節転移の関係

	リンパ節転移 (-)	リンパ節転移 (+)
ly0	127 例 (42.9%)	16 例 (5.4%)
ly1	48 例 (16.2%)	59 例 (19.9%)
ly2	6 例 (2.0%)	26 例 (8.8%)
ly3	0 例 (0%)	14 例 (4.8%)

174 例 (58.8%) であった。

リンパ管侵襲とリンパ節転移の関係は表 3 に示すようであった。リンパ管侵襲がない例 (143 例) の 88.8% はリンパ節転移もなかった。リンパ管侵襲がはっきりしないにも関わらず, リンパ節転移を見た症例は 16 例 (5.4%) であった。リンパ管侵襲がある例 (153 例) の 54 例 (35.3%) にリンパ節転移が見つからなかったが, 広域なリンパ管侵襲 (ly2 以上) を見る例 (46 例) の 40 例 (87.0%) には転移があった。

リンパ管侵襲と静脈侵襲の関係を表 4 に示す。リンパ管侵襲, 静脈侵襲いずれもない例は 122 例 (41.2%), リンパ管侵襲のみ見る例は 111 例 (37.5%), 静脈侵襲のみ見る例は 21 例 (7.1%), リンパ管侵襲および静脈侵襲いずれも見るとは 42 例 (14.2%) であった。リンパ管侵襲は軽度 (ly1)

表4. リンパ管侵襲と静脈侵襲の関係

	V0	V1	V2+v3
ly0	122例 (41.2%)	21例 (7.1%)	0例
Ly1	89例 (30.1%)	16例 (5.4%)	2例 (0.7%)
Ly2+ly3	22例 (7.4%)	14例 (4.7%)	10例 (3.4%)

表5. ER, PgR, HER2, 広域な脈管侵襲を含めた新リスク分類

低リスク群	34例 (11.5%)
中間リスク群	
n-群	143例 (48.3%)
n+群	78例 (26.4%)
高リスク群	41例 (13.8%)

で、かつリンパ節転移がない例の中で、高度の静脈侵襲 (v2以上) を見る例は認めなかった。すなわち、リンパ管侵襲をきちんと評価できれば、たとえ静脈侵襲がはっきりしなくとも、高度脈管侵襲の有無評価は可能であった。

検討症例をER, PgR, 広域な脈管侵襲を含めた因子を用いて新リスク分類してみると、低リスク群34例 (11.5%)、中間リスクn-群143例 (48.3%)、中間リスクn+群78例 (26.4%)、高リスク群41例 (13.8%) に分類された (表5)。脈管侵襲が問題になるのは症例の60%を占める低リスク群と中間リスクn(-)群であったが、中間リスクn-群 (143例) の中で広域な脈管侵襲の有無が分類因子となる症例は認めなかった。

まとめると

1) 明らかなリンパ節転移があるにも関わらず、リンパ管侵襲が不明な例が全体の5%程度見られ、リンパ管侵襲が確認出来ない症例が少なからず見られた。

2) 広域なリンパ管侵襲を見る例の87%はリンパ節転移を認め、広域なリンパ管侵襲とリンパ節転移は強く相関していた。

3) リンパ管侵襲と静脈侵襲はほぼ相関し、リンパ管侵襲がなく、静脈侵襲のみを見る例は全体

の7%程度であった。

4) リンパ節転移陰性の中間リスク群で、「広域な脈管侵襲」の項目がリスク分類に大きく影響する例は見られなかった。

5) 全体の症例の11.5%が低リスク群で、広域な脈管侵襲がないことが条件の一つとなるため、脈管侵襲の有無が重要であった。すなわち、脈管侵襲を除いた因子で低リスク群に入る症例では脈管マーカーの免疫染色が必要であった。

考 察

米国や欧州では、乳癌患者の死亡率が減少傾向にあるが、日本では乳癌の罹患率・死亡率共に上昇傾向にある。米国・欧州では乳癌検診の浸透とガイドラインによる薬物療法の徹底が死亡率低下に繋がっていると言われる⁶⁾。日本でも日本乳癌学会はガイドラインを作成し、スイス St. Gallen で隔年に行われるコンセンサス会議の治療方針を参考にして改訂を行っている。科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1「薬物療法2007年版」では、ホルモン受容体の状況による高度内分泌反応性、不完全内分泌反応性、内分泌非反応性の三段階およびHER2陽性・陰性の二段階から構成される6カテゴリーと再発リスク分類の低リスク、中間リスク、高リスクの三段階分類を併せて評価し、更に閉経状況も考慮し、薬物療法を選択することを進めている⁷⁾。

病理学的に癌の診断がなされた場合、原発病巣に対して組織型判定とそのほかの様々な悪性度評価が実施され、個々の症例における癌の特性が評価されている。日本の乳癌の約8割は浸潤性乳管癌であり⁸⁾、乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌に亜分類される。薬物治療、再発リスク分類の因子の中に組織型は含まれていないが、リンパ節転移の状況から組織型も予後を規定する因子として証明されているため、組織型診断は重要である⁹⁾。最近では基底細胞型乳癌の存在が注目され¹⁰⁾、今後は組織型分類も重要視されるかもしれない。

腫瘍径は2cmを境に予後が異なる⁶⁾。最近では乳癌検診で小さな乳癌が多く発見されるようになった。今回の検討でもT1症例が半数以上で、比較的

早期に癌が発見されていることが示された。低リスク群の最低条件に腫瘍径が小さいことが挙げられるので、早期発見の重要性はますます高まると考えられる。癌の核グレード分類又は組織異型度分類は乳癌の悪性度と強く関連している^{11,12)}。リスク分類の中でも大切な因子である。当院における検討では腫瘍径が小さい症例における核グレードは低い傾向にあったので、やはり早期発見が大切であることが分かる。

リスク分類の中では脈管侵襲に関してはリンパ管侵襲を重視している。St. Gallen 2005 では腫瘍周囲の脈管侵襲の有無を問題にしていたが、2007年版では高度の脈管侵襲と修正された²⁾。乳房温存手術においてはリンパ管侵襲の存在は局所再発因子の一つとして注目され、術後放射線照射の適応になるかどうかの問題になる¹³⁾。温存手術が増加する中で、リンパ管侵襲の検索が重要視されると、病理学的検索への負担も大きくなる。これら様々な因子を判定診断する中で、脈管侵襲の有無は HE 染色では検出するのが比較的難しい。

リンパ節転移の有無は乳癌の予後に直結する重要な因子である¹⁾。転移の個数も問題になり、リスク分類では4個以上は高リスク群に分類される。最近では2 mm以下の微小転移や孤立細胞性転移が注目されているが、まだ、予後に大きな影響を与えるとは言い難い¹⁴⁾。しかし、センチネルリンパ節における微小転移の有無はリンパ節廓清の程度と関係するため、今後はQOLとの関連から重要となる¹⁵⁾。

以上の様々な因子は HE 標本で判定可能であるが、2007年のリスク分類で追加されたエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体と2005年から分類因子に含まれた HER2 発現の有無は免疫染色による検査が必要になる。ホルモン受容体の有無に関しても Allred 法による判定法が示されており、陽性細胞率スコア (PS)、陽性強度スコア (IS) を点数化し、その合計点で陽性を判断している¹⁶⁾。免疫染色が必須の検査となっている。最近では血管内皮マーカである CD34、およびリンパ管内皮マーカである D2-40 の免疫染色により、脈管侵襲の有無の判定が容易になった^{17,18)}。しか

し、どの施設でもすべての因子を正確に検査することは難しい。本研究では全例に脈管侵襲を正確に判断するマーカの免疫染色がどの程度必要かを検討することを目的とした。検討の結果、脈管侵襲がリスク分類の唯一の決定因子となる症例はきわめて少なく、低リスク群において脈管侵襲がないことを確認する事と中間リスク群の中のリンパ節転移陰性群における脈管侵襲が問題になることが分かった。当院では ER、PgR と組み合わせて脈管マーカの CD34 および D2-40 を施行し¹⁸⁾、脈管マーカ検索も同時に行っているが、もし、予後と関わる脈管侵襲の詳細な検討が必要な例だけ検査を施行するならば、症例の約3割程度で十分と考えられた。

すなわち、腫瘍径、リンパ節転移の有無、核グレードを明確にし、ER、PgR、HER2 の検査結果をきちんと評価すると、大部分の症例はリスク分類される。低リスク群においてはリンパ管侵襲の評価が重要になるので、免疫染色で確認する事が重要である。低リスク群は全体の10-20%程度であるので、脈管内皮マーカの免疫染色も大きな負担とならない筈である。必ずしも全例に厳密な脈管侵襲の評価を要求する必要はないと思われた。しかし、依然として脈管侵襲が予後と関わりと推察されるので、当院では全例の脈管侵襲検索に脈管内皮マーカの免疫染色を施行し、予後との関連を検索して行く予定である。

文 献

- 1) Goldhirsch A et al: Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* **16**: 1569-1583, 2005
- 2) Goldhirsch A et al: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* **18**: 1133-1144, 2007
- 3) Ioachim E et al: The prognostic significance of epidermal growth factor receptor (EGFR), C-erbB-2, Ki-67 and PCNA expression in breast cancer. *Anticancer Res* **16**: 3141-3147, 1996
- 4) Aziz SA et al: Epidermal growth factor rece-

- ptor (EGFR) as a prognostic marker: an immunohistochemical study on 315 consecutive breast carcinoma patients. *J Pak Med Assoc.* **52**: 104-110, 2002
- 5) E de Azambuja E et al: Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* **96**: 1504-1513, 2007
 - 6) Breast Cancer Treatment Guideline for Patients Version IV. American Cancer Society/National Comprehensive Care Network. 2007, 10
 - 7) 日本乳癌学会編: 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1「薬物療法2007年版」, 金原出版, 東京, 2007
 - 8) 坂本吾偉: 乳腺の病理: 悪性腫瘍. *病理と臨床* **7**: 435-448, 1989
 - 9) 榎 慶子 他: 浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌, 充実腺管癌, 硬癌)の組織型別生物学的性状. *乳癌の臨床* **21**: 165-169, 2006
 - 10) Kim MJ et al: Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol* **37**: 1217-1226, 2006
 - 11) Tsuda H: Establishment of histological criteria for high-risk nod-negative breast carcinoma in a randomized clinical trial of adjuvant therapy. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 486-491, 1998
 - 12) Elston CW et al: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a larger study with long-term follow-up. *Histopathol* **19**: 403-410, 1991
 - 13) 石田孝宣 他: 乳癌手術療法の完成度. *臨床外科* **57**: 283-288, 2002
 - 14) Moriya T et al: Pathological evaluation of sentinel lymph node for breast cancer. *Asian J Surg* **27**: 256-261, 2004
 - 15) Sabel MS et al: Accuracy of sentinel node biopsy in predicting nodal status in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol* **77**: 243-246, 2001
 - 16) Allred DC et al: Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* **11**: 155-168, 1998
 - 17) 伊藤正裕 他: 乳癌組織におけるリンパ管内皮マーカーを用いた免疫組織化学の有用性. 第13回日本乳癌学会プログラム抄録集, p 381, 2005
 - 18) 長沼 廣 他: 乳癌におけるホルモンリセプターと脈管系マーカーの免疫二重染色の検討. *仙台市立病院医誌* **27**: 27-33, 2007