

図2 組織学的効果と予後の相関 (1988~1997年, CAF)

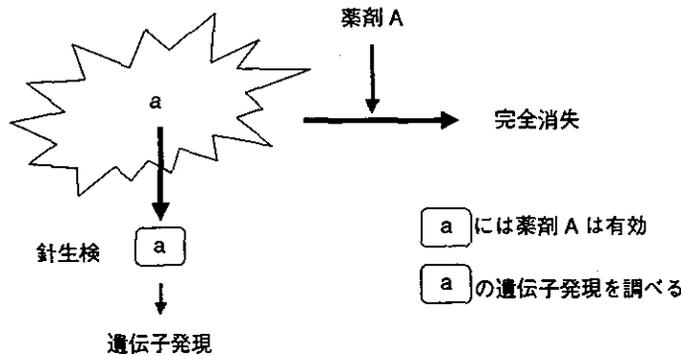


図3 病理学的完全消失と針生検

細胞があることを示している。すなわち、治療感受性という面で、不均質性があると言えることができる。本研究で考慮しなければならない重要な点は、癌の不均質性という問題である。本研究では、針生検標本がその癌の全体を表しているであろうという仮説のもとに、針生検により組織を採取し、病理組織学的検索と遺伝子発現解析を行う計画である。現在のところ、これが最良の方法であると確信しているが、癌の不均質性がどの程度、研究結果に影響を及ぼすのか多少の不安がある。

図3に示すように、薬剤Aによる薬物療法で癌細胞が完全に消失した場合には、針生検で採取した癌細胞に薬剤Aに対する感受性があるので、この癌細胞の遺伝子発現を解析することにより、薬剤Aに対する治療感受性予知指標を知る

表3 組織学的効果 (浸潤部消失の割合 paclitaxel 44例)

浸潤部消失の割合	症例数	%
<50%	31	70
<100%	10	23
100%	3	7
計	44	100

ことができる。しかしながら、表3に示すように癌浸潤部が完全に消失することは少ない。現在まで本研究登録症例で手術標本での組織学的効果判定まで得られた症例は44例であるが、浸潤部が完全に消失した症例は3例(7%)に過ぎない。多くは部分消失である。図4に示すように、薬剤Aによる薬物療法でa部が消失しb部が遺残した場合、薬剤Aに対する感受性予知指標を知

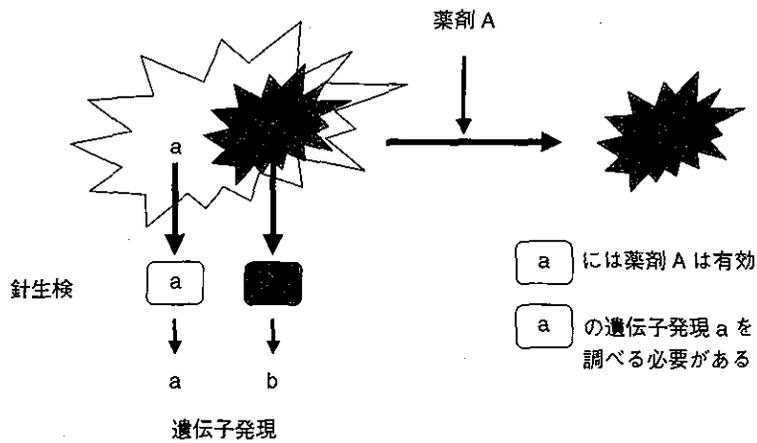


図4 病理学的部分消失と針生検

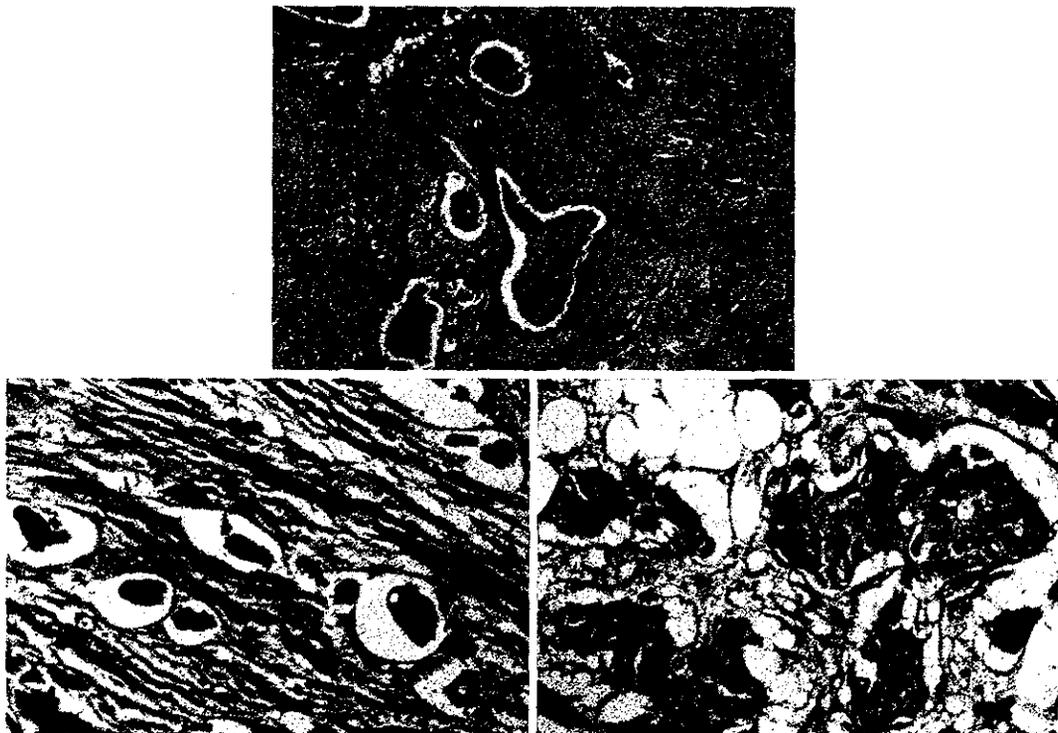


図5 形態の不均質性
場所によって癌細胞が異なる。

るためには、a部の癌細胞の遺伝子発現を解析しなければならない。針生検で採取された組織がa部から採取されたかどうかを確認する必要がある。現在のところ画像ガイド下に針生検を行って、採取部位を同定する方法が考えられるが、その精度は低いと考えられる。そこで、乳癌の不均

質性について調べた。

4. 乳癌の不均質性の問題点

乳癌の不均質性という問題点が、化学療法感受性子知指標確立のための研究においてどの程度影響を及ぼすかを知るために、不均質性の実体把握

を目的に研究を行った。1998年2月から2000年12月の間の乳癌手術症例の中から、浸潤性乳管癌で、リンパ節転移陽性で、最大腫瘍径が2.0 cmから3.0 cmである100例を抽出し対象とした。腫瘍最大断面の病理標本を用いて、HE染色とER, PgR, HER2, p53について免疫組織化学的染色を行った。HE染色(図5)では、核異型度、N/C比、細胞質の染色性、核分裂の頻度などの形態について検討した。ER, PgR, HER2は、現在既に治療感受性指標として臨床応用されている因子である。この研究では、原発巣の間質浸潤部を観察し、異なった形質を示す領域が腫瘍の10%以上存在した場合を不均質性ありと定義した。その結果、形態では43%、ERでは16%、PgRでは27%、HER2では10%、p53では9%の症例に不均質性が認められた。これらの因子の何れか少なくとも一つの因子で不均質であった症例は61%に達した。今回の研究での定義では、不均質性の頻度は10~40%であった。10%未満の形質が異なる部分から針生検により組織が採取される可能性があることを考慮すると、不均質性の問題は化学療法感受性予知指標確立のための研究に大きな影響を及ぼすと考えられる。した

がって、常に不均質性という問題を念頭に置き、組織学的効果と遺伝子発現解析結果との関連をみるべきである。

おわりに

術前化学療法による組織学的効果は、予後と相関することがわかったが、組織学的効果判定のさらなる精度向上が望まれた。腫瘍の不均質性は少なからず存在し、針生検標本での解析に限界があることが示唆された。病理学的完全消失症例での解析に信頼性があり、このような症例のさらなる蓄積が期待される。

現在、癌研究会で実施されている『乳癌の化学療法感受性予知指標の解明に関する臨床試験』の概要を解説し、その問題点を明らかにした。癌治療の向上のために必要な研究であり、問題点を解決しながら感受性予知指標解の研究を押し進め、癌の個性に則した最適な乳癌化学療法体系の構築に到達したい。

文献

- 1) 日本乳癌学会編：乳癌取扱い規約(第14版)。金原出版、東京、69-72、2000

原 著

2004.7.6受付

乳癌のリンパ管侵襲と予後の臨床病理学的検討

徳留 なほみ*¹ 坂元 吾偉*¹ 秋山 太*¹ 高橋 かおる*² 霞 富士雄*²

An Examination of the Relationship between Histological Lymphatic Permeation and Prognosis in Breast Cancer Patients : Tokudome N*¹, Sakamoto G*¹, Akiyama F*¹, Takahashi K*², Kasumi F*²(*¹ Department of Breast Pathology, Cancer Institute,*²Department of Breast Surgery, Cancer Institute Hospital)

We discuss whether lymphatic permeation(ly) influences the prognosis of breast cancer patients. (Materials and methods) Eligible criteria were node-negative patient being treated with breast conservative therapy for 10 years between 1988 to 1997, who were followed for at least 5 years. Patients with multiple cancers were excluded. Of 514 patients meeting these criteria, 101 patients(20%) were positive for lymphatic permeation(ly(+)), while 413(80%) patients are not(ly(-)). Grades of lymphatic permeation were classified into 3 groups. (Results) The 5-year disease-free survival rates were 88 % in the ly(+) group and 95% in the ly(-) group(p=0.006). Frequency of lymphatic permeation correlated with tumor size and severe lymphatic permeation was related to a higher metastatic rate. The ly(+) group characteristically tended to show metastasis to regional lymph nodes, while the ly(-) group developed distant metastasis first. However, there was no difference in the recurrence rate in the residual breast between these 2 groups. (Conclusions) The ly(+) patients tended to experience more recurrences than the ly(-) patient, but there were no differences in the recurrence rate in the conserved breasts in both groups because residual breast resection and radiation therapy were performed in severe ly(+) patients.

Key words : Breast cancer, Lymphatic permeation

Jpn J Breast Cancer 19 (5) : 482~487, 2004

はじめに

乳癌の予後因子にはリンパ節転移の有無、腫瘤径、組織型、核異型度、エストロゲンレセプター(ER)・プロゲステロンレセプター(PgR)の有無、HER-2/neuの発現などがあるが、実地臨床上ではこれら以外に組織学的なリンパ管侵襲の波及度がその後の治療方針を決定するひとつの指標になっている。我々は、乳癌原発巣におけるリンパ管侵襲の波及度の症例分布および乳房内再発や遠隔再発といった予後との関係を検討した。

材料と方法

1988~1997年の10年間に癌研乳腺外科で手術を行った原発性乳癌症例5,394例のうち乳房温存手術を施行されたのは908例である。このうち、他病死例、他癌合併例、多発癌例(温存乳房内の多発第2癌症例を含む)、両側乳癌例、術前化学療法例を除外し、最も予後に影響を与える因子であるリンパ節転移陽性症例を除外した。さらに5年以上経過を観察することができた症例514例を対象とした。

乳房温存手術症例を対象とした理由は、これらは全例標本の乳頭側と腫瘤を結ぶ直線と直角に5mm幅での全割が行われた上、組織学的所見が詳

*1 癌研究会癌研究所乳腺病理部

*2 癌研究会附属病院乳腺外科

細に記録されているためである。癌の組織所見には脂肪織浸潤(f), 乳腺内リンパ管侵襲(ly), 皮膚浸潤(s), 皮膚リンパ管侵襲(sly), 血管侵襲(v), 胸筋浸潤(p)があるが, 今回はlyのみに注目して検討した。このlyの評価に関しては検者間の差をなくすため, 同一検者が再検鏡して軽度(1+), 中等度(2+), 高度(3+)の3群に分類した。

さらなる分類として, 原発巣の腫瘤径は2 cm以下(T1), 2.1以上5 cm以下(T2)に分け, T3症例は除外した。浸潤巣からのlyの距離は, 組織図の上で最も離れて存在するlyと浸潤巣の辺縁までの直線距離(mm)を表し, 5 mm未満と5 mm以上に分けた。断端からのlyの距離は最も側方断端に近いlyまでの直線距離(mm)とし, 10mm未満と10 mm以上に分けた。断端からのlyの距離は, n0かつly陽性の101症例中, 単純にlyの影響を把握するため, 乳管内病変あるいは浸潤巣で断端が陽性となった症例, それにより残存乳房切除術を受けた症例を除外した71症例で検討した。なお, 今回対象とした症例は詳細な病理学的検索を行うために割を入れてのER・PgRサンプル提出を行っていないケースが多い。また本集計では, 術後補助化学療法を施行する指標であるリンパ節転移が陰性の症例が対象であり, 術後補助療法の有無は問題としていない。唯一温存乳房に対する放射線療法の有無に関しての検討を行っているが, 照射例は接線照射50Gyに加え, 乳管内病変等で断端陽性であった症例には16Gy, ly陽性で照射が必要と判断されたものには10GyのBoost照射が施行されている。

再発の種類は温存乳房内再発, 局所(患側胸壁)再発, 局所リンパ節(患側腋窩, 胸骨傍, 鎖骨上窩)再発, 遠隔(局所リンパ節以外のリンパ節を含む)再発に分類した。温存乳房内に癌が発生した場合は初回の癌の遺残による真の再発と, もとの癌と連続性のない多発癌(温存乳房内に発生した第2癌)とが考えられる。初回の癌が完全に取りきれており, かつ2回目の癌に乳管内成分があるものを多発癌, それ以外を乳房内再発とし, 多発癌症例は除外した。遠隔再発と局所再発が同時に認められる場合は遠隔再発として集計した。無病生存率, 生存率は直接法で求めた。

その他, 組織学的分類などの事項は臨床・病理

乳癌取り扱い規約第14版によった¹⁾。

結果

1) 症例分布

(1) n0乳癌のlyの程度

n0乳癌症例のうち, ly陽性例・ly陰性例はそれぞれ101例(20%), 412例(80%)であった。それぞれの腫瘤径の分布は表1に示す通りであり, 腫瘤径が大きい群のly陽性率が高い(表1)。lyの程度別の症例分布ではly(1+)が最多で84%を占め, 腫瘤径別ではT1, T2でly(1+)~ly(3+)の比率はほぼ一定であった(表2)。

(2) lyの広がり

原発の浸潤巣からlyまでの距離はほとんどが5 mm未満であるが, lyが高度な症例では5 mm以上広がる率が高い(表3)。さらに腫瘤径が大きい場合にlyが5 mm以上に分布する率が高い(表4)。断端からのlyの距離とlyの程度との間には特徴的な傾向は見られなかった。

(3) 組織型とlyの程度

組織型とlyの程度を表5に示す。浸潤性乳管癌で

表1 Tとlyの分布 症例分布

	T1	T2	計
ly(+)	66 (18%)	35 (26%)	101
ly(-)	306 (82%)	99 (74%)	405
計	372	134	

※この他にly(-)には腫瘤径不明の症例が7例存在する。

表2 Tとly程度別の分布 症例分布

	T1	T2	計
ly(1+)	56 (85%)	29 (83%)	85 (84%)
ly(2+)	1 (1%)	1 (3%)	2 (2%)
ly(3+)	9 (14%)	5 (14%)	14 (14%)
計	66 (100%)	35 (100%)	101 (100%)

表3 lyの広がり・lyの程度別の症例数

	lyの広がり		計
	5mm未満	5mm以上	
ly(1+)	73 (86%)	12 (14%)	85
ly(2+)	2 (100%)	0 (0%)	2
ly(3+)	8 (57%)	6 (43%)	14
計	83 (82%)	18 (18%)	101

表4 lyの広がり・T別の浸潤巣からのly分布

	T1			T2			計
	5mm未満	5mm以上	計(T1)	5mm未満	5mm以上	計(T2)	
ly(1+)	49 (88%)	7 (12%)	56	24 (83%)	5 (17%)	29	85
ly(2+)	1 (100%)	0 (0%)	1	1 (100%)	0 (0%)	1	2
ly(3+)	6 (67%)	3 (33%)	9	2 (40%)	3 (60%)	5	14
計	56 (85%)	10 (15%)	66	27 (77%)	8 (23%)	35	101

表5 lyの程度と組織型 症例分布

	ly(1+)	ly(2+)	ly(3+)	計(/全温存症例)	全温存症例
a1	10	0	1	11 (6%)	171
a2	20	0	4	24 (13%)	185
a3	52	2	9	63 (17%)	364
特殊型	3	0	0	3 (3%)	98
計	85	2	14	101 (12%)	818

表6 再発・原病死の率

	再発	原病死
ly(+)	12% (12/101)	6% (6/101)
ly(-)	5% (19/413)	2% (7/413)
5年無再発生存率	ly(+) 88%	p=0.006
	ly(-) 95%	
5年全生存率	ly(+) 94%	p=0.014
	ly(-) 98%	

表7 lyの程度・T別の再発率

	T1 (n=66)	T2 (n=35)	計 (n=101)
ly (1+)	7% (4/56)	17% (5/29)	11% (9/85)
ly (2+)	0% (0/1)	0% (0/1)	0% (0/2)
ly (3+)	22% (2/9)	20% (1/5)	21% (3/14)
計	9% (6/66) = 5年DFS91%	17% (6/35) = 5年DFS83%	12% (12/101) = 5年DFS88%

表8 lyの程度と再発部位 症例分布

	ly(1+) n=9	ly(2+) n=0	ly(3+) n=3	ly陽性 n=12	ly陰性 n=9
乳房	22% (2/9)	0%	0% (0/3)	17% (2/12)	21% (4/19)
胸壁	0% (0/9)	0%	33% (1/3)	8% (1/12)	5% (1/19)
所属リンパ節	33% (3/9)	0%	0% (0/3)	25% (3/12)	0% (0/19)
遠隔	45% (4/9)	0%	67% (2/3)	50% (6/12)	74% (14/19)

のly陽性率は低分化なほど高く、高分化なほど低い。つまりly陽性率は高いほうから硬癌、充実腺管癌、乳頭腺管癌の順である。温存手術を行った全908例のうち、非浸潤癌を除く818例の組織型の比率は、乳頭腺管癌171例(21%)、充実腺管癌185例(23%)、硬癌364例(44%)、特殊型98例(12%)となっており、これと比較してもly陽性症例では乳頭腺管癌の比率が少なく硬癌の比率が高い。

2) 転移・再発

(1) 転移・再発とlyの程度

ly陽性症例101例中5年以内に転移・再発を来たした症例は12例(12%)で、うち6例(6%)が原病死しており、5年の時点での無再発生存率(DFS)は88%、生存率(OS)は94%であった。

一方で、ly陰性症例413例中5年以内に転移・再発を来たした症例は19例(5%)、原病死したものは7例(2%)に過ぎず、DFSは95%、OSは98%であった。DFS、OSはly陽性群と陰性群の間で有意差が見られた(DFS: p=0.006, OS: P=0.014)(表6)。さらにly陽性群の中でもly高度群の再発率が高く(表7)、また再発部位とlyの有無を見ると、ly陽性症例には初再発部位が所属リンパ節である症例が25%に見られるのに対し、ly陰性症例では初再発部位がリンパ節のみという症例は存在せず、リンパ節再発転移が存在する症例には同時に遠隔転移も認められた(表8)。lyの有無によって乳房内再発に有意差はなく(p=0.4)、すべての症例において炎症性乳癌型再発は見られなかった。

(2) 腫瘍径別のlyの程度と再発・転移

ly陽性のT1症例のうち、術後5年以内に再発・転移を来した症例は6例(9%)あり、5年DFSは91%であった。T2症例では6例(17%)が再発し、5年DFSは83%とT1症例よりも低い(表7)。一方、Tを揃えた場合、ly陽性症例と比較するとly陰性症例での術後5年以内の腫瘍径別の再発・転移率は明らかに低く、T1で3%(9例)、T2で10%(10例)であった(表9)。また、再発・転移部位に関しては、ly陽性症例でT1・T2とも初再発部位の3割はリンパ節であったのに対し、ly陰性症例ではT1の初再発の56%、T2の90%が遠隔再発であった(表10)。

(3) lyの広がり と再発・転移

ly陽性で再発・転移を来したそれぞれの症例のlyの程度(表7)と、原発巣からのlyの広がりについて検討した結果、lyが広がっている症例では再発・転移率が高い傾向にあり、ly(3+)かつ浸潤巣より5mm以上に広がっていた症例では、lyが軽度の症例、あるいはlyが高度でも広がりが少ない症例と比較すると再発率が高く、実際1/3の症例が再発を来していた(表11)。

特に温存乳房内再発はly陰性症例の4例(21%)、ly陽性症例の2例(17%)に見られたが(表8)、ly陽性症例でのlyの程度はいずれも1+であり、断端からの距離もそれぞれ14mm、25mmと保たれていた。これはlyが軽度で、広範囲に広がっていない症例でも温存乳房内再発は起こりうることを示唆している。

3) その他

(1) lyと温存乳房に対する放射線療法の有無

癌研では、病理組織学的に断端5mm以内に癌がないと証明できた症例は、原則として術後の温存乳房に対する放射線療法を行っていない。そのため放射線療法を行う症例は温存乳房内に放射線療法でコントロール可能な遺残病変がある場合に限られる。ここではly因子に対して放射線療法が与える影響を見るため、ly陽性の症例のうち乳管内病変あるいは浸潤巣で断端が陽性となった症例と、さらに残存乳房切除術を受けた症例を除外した71症例に対する放射線療法の有無とその予後を検討した。術後放射線療法を行った症例は22例(31%)、行わなかった症例は49例(69%)存在したが、5年内の再発・転移の状況では両者に有意差

表9 ly(-)の腫瘍径別の再発率

	T1 n=306	T2 n=99	不明 n=7
ly(-)	3% (9/306) = 5年DFS97%	10% (10/99) = 5年DFS90%	0% (0/7) = 5年DFS100%

表10 Tと再発部位 症例分布

	ly陽性		ly陰性	
	T1 (n=6)	T2 (n=6)	T1 (n=9)	T2 (n=10)
乳房	17% (1/6)	17% (1/6)	33% (3/9)	10% (1/10)
胸壁	17% (1/6)	0% (0/6)	11% (1/9)	0% (0/10)
所属リンパ節	33% (2/6)	33% (2/6)	0% (0/9)	0% (0/10)
遠隔	33% (2/6)	50% (3/6)	56% (5/9)	90% (9/10)

表11 lyの広がり・lyの程度別の再発率

	再発率	
	5mm未満	5mm以上
ly(1+)	10% (7/73)	17% (2/12)
ly(2+)	0% (0/2)	0% (0/0)
ly(3+)	13% (1/8)	33% (2/6)
計	10% (8/83)	22% (4/18)

は見られない(p=0.67) (表12)。ただし背景としてly (1+) 症例の24%, ly (2+) 症例の50%, ly (3+) 症例の86%と, lyが高度に見られた症例に放射線療法を行っている傾向がある (表13)。

考 察

癌の乳管内進展は連続性があるため, 切除断端が陽性であれば残存する乳房内に癌が遺残している可能性が考えられる。反対に, 断端陰性であれば癌は取りきれたと考えてよく, これらの判断は詳細な病理組織学的な検索によって可能となる。一方, リンパ管侵襲は癌の乳管内進展とは対照的に非連続的であり, リンパ管侵襲が見られた場合はたとえ断端にかかっていなくとも癌が取りきれたかどうかという判断は難しい。リンパ節転移陽性の場合, 原発巣からリンパ流を介してリンパ節に癌が転移したということは明らかであり, 温存乳房内のリンパ管に癌細胞が遺残している可能性も推測できるが, リンパ節転移がない場合は果たして温存乳房内のリンパ管に癌が存在しているか否かも不明である。今回, 我々はリンパ管侵襲の有無とその程度, 広がりや予後にどのような影響を与えるのかを検討した。

1) lyの広がり・程度と予後についての検討

今回の結果から, ly陽性症例はly陰性症例と比較すると総じて再発・転移, そして原病死の率が高い。また腫瘍径が大きいほどly陽性の比率は増え, T2症例では26%がly陽性となる。さらにlyが高度で, 広がりや広い症例は再発・転移を来す率が高い。今回はリンパ節転移陰性の症例を対象としているが, 乳癌においての最大の予後因子であるリンパ節転移は, 癌細胞がリンパ管の中を通過してリンパ節に到達して成立することを考えれ

ば, リンパ節転移が陰性であっても, ly陽性で, 特にlyが広範囲に広がり, また高度な症例はリンパ節転移陽性症例に準ずる治療の適用も必要と考えられる。

2) 初再発部位についての検討

ly陽性症例とly陰性症例の初再発部位を比較した結果, 前述の通りly陽性症例の初再発の50%が遠隔転移で, 25%が所属リンパ節転移であったのに対し, ly陰性症例の初再発の74%は遠隔転移であった。ly陰性症例でもリンパ節転移は認められたが, リンパ節単独の再発ではなく, 同時に遠隔諸臓器の再発転移を伴っていた。ly陽性群は陰性群に比べて再発率が高く, また再発部位としてリンパ節転移の頻度が高いことから, ly陽性症例では血行性転移よりも早期にリンパ行性転移を来す可能性がある。

これらの再発症例は初回手術時に全例腋窩郭清が行われている。ly陽性症例では腋窩郭清を含む手術操作により温存乳房内のリンパ流が変化した結果, 遺残していたリンパ管内の癌細胞が同側の胸骨傍リンパ節や鎖骨上リンパ節への転移を起こしたと考えられる。昨今, センチネルリンパ節生検の応用による腋窩郭清の省略がすすめられているが, 以上の観点から考えるとly陽性であった症例については術後, 所属リンパ節の経過観察を慎重に行う必要がある。

温存乳房内再発はly陽性症例の2%, ly陰性症例の1%に認められ, lyの有無に関わらず差は見られなかった。この理由として, lyが高度な症例には追加切除や残存乳房切除, あるいは温存乳房への放射線療法を施行されている傾向があるためと考えられた。特にlyが高度な症例に放射線療法が多用されていることを考慮すれば, 放射線療法が

表12 RTの有無と再発率 (ly因子以外で断端陽性になった症例を除く)

	症例 (n=71)	再発 (n=8)	
RTあり	22 (31%)	14% (3/22)	p=0.67
RTなし	49 (69%)	10% (5/49)	
			所属リンパ節1 遠隔2
			乳房内1 所属リンパ節1 遠隔3

表13 lyの程度とRTの施行率

	症例数		H
	RTあり (n=22)	RTなし (n=49)	
ly(1+)	24% (15/62)	76% (47/62)	62
ly(2+)	50% (1/2)	50% (1/2)	2
ly(3+)	86% (6/7)	14% (1/7)	7

再発・転移を抑制している可能性は十分考えられる。

結 語

リンパ節転移陰性のly陽性症例の予後に関しての考察を行った。今回の検討で対象としたのは乳房部分切除でのly陽性症例のみであり、切除断端の状況や術後補助療法の有無やその種類は問うて

おらず、純粋なlyによる再発・転移に及ぼす影響を捉えられたとは言い難いが、今回の知見が日常臨床上リンパ節転移陰性かつly陽性症例における治療方針の選択に関して一助となる可能性がある。

文 献

- 1) 日本乳癌学会編：臨床・病理 乳癌取り扱い規約第14版。金原出版，東京，2000