

Institution					
G		H		Concordance (%)	
IHC	FISH	IHC	FISH	IHC	ICH2+/FISH
3+	6.2	3+	7.3	100	
3+	4.2	3+	6.8	100	
3+	4.2	3+	5.2	100	
3+	13.3	3+	6.2	89	100
3+	4.5	3+	4.5	89	100
3+	3.9	2+	5.3	56	100
3+	5.4	3+	2.7	100	
2+	3.9	2+	2.7	56	100
2+	1.6	2+	1.9	78	67
1+	3.0	2+	1.8	78	67
1+	1.2	2+	1.5	89	100
1+	1.4	2+	1.3	56	89
1+	1.0	1+	1.1	56	100
1+	1.4	2+	1.0	78	
1+	1.5	1+	1.2	100	89
1+	1.5	1+	1.1	89	100
1+	1.0	1+	1.2	100	
0	1.1	0	1.1	100	
1+	1.2	0	0.9	100	
0	1.1	0	0.9	100	

Discussion

Accuracy in HER2 testing is very important for the treatment of patients. Large clinical trials such as the North Central Cancer Treatment Group, National Surgical Adjuvant

Breast and Bowel Project, and HERA require a standardization of HER2 testing, thus emphasizing global quality control. The present Japanese ring study demonstrates good agreement for immunohistochemical detection of HER2 and excellent agreement for HER2 detection using FISH despite a higher proportion of equivocal ratings (2+). Agreement levels between participants and the coordinator (κ values for immunohistochemical analysis and FISH of 0.718 and 0.900, respectively) and the HERA laboratory (κ values for immunohistochemical analysis and FISH of 0.713 and 0.887, respectively) were almost identical.

In the present study, an attempt was made to exclude variable factors in the technical procedures by use of a detection kit containing the same lot of antibody for immunohistochemical analysis and FISH probes and also the use of the same protocols. However, the tissue processing (eg, fixation of tumor samples, absorbance, tissue embedding) before immunohistochemical analysis was conducted in different laboratories in different countries and was not controlled. Therefore, tissue preparation variables, if present, were maintained in this study. Irrespective of these variable regional factors, however, agreement was obtained during analysis of pathology between laboratories in Japan and Germany. In a previous study, Dowsett et al²⁰ conducted an international ring study with 5 participants from different countries—the Netherlands, Canada, France, Belgium, and Germany—using 20 sets for immunohistochemical analysis and FISH. The

Table 4
Interobserver Discrepancies in Immunohistochemical Results and Causes of Discrepant Results*

Case No.	Study I								Study II							
	Coordinator	Institution						Concordance (%)	Coordinator	Institution						Concordance (%)
		A	D	F	G	I	J			A	D	F	G	I	J	
11	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	100
12	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	100
13	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	100
19	3+	3+	3+	2+	3+	3+	3+	86 [†]	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	100 [†]
20	3+	3+	3+	2+	3+	3+	3+	86 [†]	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	100 [†]
4	3+	2+	3+	2+	3+	2+	2+	57 [‡]	3+	2+	2+	3+	2+	2+	3+	57 [‡]
8	3+	3+	3+	3+	3+	3+	2+	86 [†]	3+	3+	3+	3+	3+	3+	3+	100 [†]
6	2+	3+	2+	2+	2+	2+	2+	86 [†]	2+	2+	2+	2+	2+	2+	3+	86 [†]
5	2+	2+	3+	2+	2+	2+	2+	86 [†]	2+	2+	1+	2+	2+	2+	2+	86 [†]
7	2+	2+	2+	2+	1+	2+	1+	71 [§]	2+	1+	2+	2+	2+	2+	2+	86 [§]
9	2+	2+	2+	2+	1+	2+	1+	71 [§]	2+	2+	2+	2+	1+	2+	2+	86 [§]
10	2+	1+	0	1+	1+	1+	1+	86 [§]	2+	2+	1+	2+	1+	2+	2+	71 [§]
18	1+	2+	2+	1+	1+	2+	1+	57 [§]	1+	1+	1+	1+	1+	1+	2+	86 [§]
15	1+	1+	1+	1+	1+	2+	1+	86 [†]	1+	2+	1+	1+	1+	1+	1+	86 [†]
3	1+	1+	1+	1+	1+	1+	0	100 [§]	1+	1+	1+	1+	1+	1+	2+	86 [§]
16	1+	1+	0	0	1+	1+	0	100	1+	1+	1+	1+	0	0	1+	100
2	1+	1+	1+	0	1+	0	0	100	1+	0+	0	0	0	0	0	100
14	1+	1+	0	0	0	0	0	100	1+	1+	1+	1+	0	0	1+	100
1	0	0	0	1+	1+	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	100
17	0	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	100

* Data are given as immunohistochemical scores (0 and 1+, negative; 2+, equivocal; 3+, positive).

[†] Complete agreement in interobserver consistency in study II, with lower concordance in study I.

[‡] Identical concordance between studies I and II.

[§] Different concordance between studies I and II.

Table 5
Significance of Assessment According to the ASCO/CAP Guidelines*

Case No.	Coordinator	Institution						Concordance (%)
		A	D	F	G	I	J	
Study IIA								
4	3+	2+	2+	3+	2+	2+	3+ [§]	57 [†]
8	3+	3+	3+ [§]	3+	3+	3+	3+ [§]	100 [‡]
6	2+	2+	2+	2+	2+	2+	3+ [§]	86
Study IIB								
4	3+	2+	2+	3+	2+	2+	2+ [§]	71 [†]
8	3+	3+	2+ [§]	3+	3+	3+	2+ [§]	71 [†]
6	2+	2+	2+	3+	2+	2+	2+ [§]	86

ASCO/CAP, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists.

*For study IIA, immunohistochemical staining results were evaluated by using the criteria 0, 1+, 2+, and 3+ (0 and 1+, negative; 2+, equivocal; 3+, positive) according to the HercepTest kit instructions. In study IIB, the ASCO/CAP guidelines were used as the evaluation criteria. According to the ASCO/CAP guidelines, the concordance rate was increased[†] or decreased,[‡] and the interpretations from 3+ to 2+ are increased.[§]

concordance rate for immunohistochemical analysis was 45% (9/20) in categories of negative, equivocal, and positive; and for FISH, the rate was 80% (16/20). In our Japanese ring study, despite the increased number of participants (11 including the coordinator), the concordance rate was similar to that in the study by Dowsett et al.²⁰

The goal for this study was to identify causes of discrepancies in HER2 detection in breast cancer samples. By using interinstitutional and interobserver conditions for analysis of the same series of tumors, we tried to pinpoint factors that contribute to discrepant results. Interinstitutional discrepancies in immunohistochemical analysis were identified in 6 samples categorized as 2+ and 3+ and also in 5 samples categorized as 2+ and 1+. In both cases, discrepancies were related to technical and evaluation methods. In these 12 samples, interobserver study showed that 3 samples (3/12 [25%]) were 100% consistent when the pathologists evaluated sections stained by the same method. Based on these conclusions, discrepancies in results from the interinstitutional study were assumed to be related to tissue processing and staining procedures. Interobserver diversities were identified in 4 samples (4/12 [33%]), and the percentage of discord in the interinstitutional study was the same. Thus, it was assumed that interobserver diversity was the major cause of subsequent discrepancies. The remaining 5 samples (5/12 [42%]) were discordant owing to complex causes of technology and evaluation because interobserver discrepancy was present, and the interinstitutional concordance rate was lower or higher than the interobserver concordance rate. Table 4 shows that the staining procedure was most frequently identified as the cause of discrepancy between cases scored immunohistochemically as 2+ vs 3+, and that technical methods and interobserver diversity were more frequently identified for differences between cases scored immunohistochemically as 1+ vs 2+.

Discrepancies between immunohistochemical evaluations of 1+ and 2+ are clinically critical; therefore, assessment of both staining procedures and evaluation methods should be well controlled. To our knowledge, this is the first ring study designed to clarify the cause of discrepancies in HER2 analysis by immunohistochemical analysis and FISH by minimizing variable factors.

The ASCO/CAP "Guideline for HER2 Testing in Breast Cancer"²¹ recently proposed the category of "equivocal" for tumors identified with an immunohistochemical designation of 2+ and a FISH ratio of 1.8 to 2.2. For these samples, reexamination by FISH is recommended. In addition, the criterion for immunohistochemical results of 3+ was redefined "as uniform intense membrane staining of >30% of invasive tumor cells." The present study IIB clearly showed that the new definition increased the proportion of cases designated immunohistochemically as 2+, which would be subsequently examined by FISH according to the ASCO/CAP guidelines. As shown in the simulation analysis, retesting by FISH of samples scored 2+ immunohistochemically increased the concordance rate. Thus, the currently proposed ASCO/CAP guideline can improve evaluation consistency among multiple institutions and provide more reliable identification of the most appropriate patients for trastuzumab treatment.

We assessed the quality and consistency of HER2 testing performed by laboratories in Japan that are responsible for evaluating approximately 80% of breast cancer tissue samples submitted for pathology studies. We found good to excellent agreement among the participants and in comparison with results from a HERA laboratory in Germany. This is the first ring study to evaluate the causes of discrepancies in analysis of breast cancer pathology with regard to HER2 expression by comparing interinstitutional and interobserver results with an effort to minimize technical variables.

From the ¹Department of Pathology, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan; ²Division of Pathology, The Cancer Institute Japanese Foundation for Cancer Research, Koto; ³Division of Pathology, Niigata Cancer Center Hospital, Niigata, Japan; ⁴Department of Pathology, Saitama Cancer Center, Kitadachi, Japan; ⁵Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan; ⁶Division of Pathology, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu, Japan; ⁷Department of Basic Pathology, National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan; ⁸Department of Pathology, Institute of Pathology Nordhessen, Kassel, Germany; and ⁹Department of Pathology, Sakamoto Memorial Clinic Academy of Breast Pathology, Shinjuku, Japan.

Supported by Chugai Pharmaceutical, Chuo, Japan; DakoCytomation, Bunkyo, Japan; Abbott Japan, Minato; and SRL, Tachikawa, Japan.

Address reprint requests to Dr Umemura: Dept of Pathology, Tokai University School of Medicine, Shimokasuya 143, Isehara city, Kanagawa prefecture, Japan 259-1193.

Acknowledgments: We thank Oliver Stoss, PhD, Institut für Pathologie, Klinikum Kassel, Targos Molecular Pathology, Kassel, Germany, for support from the central laboratory of the Herceptin adjuvant trials; Yutaka Tokuda, MD, Department of Surgery, and Yukiko Kirimura, Department of Pathology, Tokai University School of Medicine, for support from the coordinator institution; Toru Watanabe, MD, Hamamatsu Oncology Center, Hamamatsu; and Masakazu Toi, MD, Department of Breast Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, for their clinical advice.

References

- Akiyama T, Sudo C, Ogawara H, et al. The product of the human *c-erbB-2* gene: a 185-kilodalton glycoprotein with tyrosine kinase activity. *Science*. 1986;232:1644-1646.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the *HER-2/neu* oncogene. *Science*. 1987;235:177-182.
- Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. *HER-2/neu* gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 1997;15:2894-2904.
- Seshadri R, Firgaira FA, Horsfall DJ, et al. Clinical significance of *HER-2/neu* oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1993;11:1936-1942.
- Leitzel K, Teramoto Y, Konrad K, et al. Elevated serum *c-erbB-2* antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13:1129-1135.
- Yamauchi H, O'Neill A, Gelman R, et al. Prediction of response to antiestrogen therapy in advanced breast cancer patients by pretreatment circulating levels of extracellular domain of the *HER-2/c-neu* protein. *J Clin Oncol*. 1997;15:2518-2525.
- Paik S, Bryant J, Park C, et al. *erbB-2* and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1361-1370.
- Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. *erbB-2*, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1346-1360.
- Konecny GE, Thomssen C, Luck HJ, et al. *HER-2/neu* gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1141-1151.
- Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, et al. First: select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2006;17:1772-1776.
- Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for *erbB-1*- and/or *erbB-2*-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3808-3816.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in *HER2* positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [abstract]. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;94(suppl 1):S5. Abstract 1.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:809-820.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable *HER2*-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-1684.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in *HER2*-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:29-36.
- Dybdal N, Leiberman G, Anderson S, et al. Determination of *HER2* gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the clinical trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;93:3-11.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of *HER2*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:719-726.
- Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, et al. Correlation between immunohistochemistry (HerceptTest) and fluorescence in situ hybridization (FISH) for *HER-2* in 426 breast carcinomas from 37 centers. *J Pathol*. 2003;199:418-423.
- Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, et al. *HER-2* testing in breast cancer using parallel tissue-based methods. *JAMA*. 2004;291:1972-1977.
- Dowsett M, Hanna WM, Kockx M, et al. Standardisation of *HER2* testing: results of an international proficiency-testing ring study. *Mod Pathol*. 2007;20:584-591.
- Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:19-26.
- Umemura S, Sakamoto G, Sasano H, et al. Evaluation of *HER2* status: for the treatment of metastatic breast cancers by humanized anti-*HER2* monoclonal antibody (trastuzumab). Pathological Committee for Optimal Use of Trastuzumab. *Breast Cancer*. 2001;8:316-320.

悪性度診断

佐々木由佳^{1,2}
津田 均^{*2,3}

はじめに

手術療法が可能な乳癌患者の予後を規定する因子は複数あるが、これらは、①切除時の癌の広がり、②癌細胞の生物学的特性(増殖能や転移能)、③宿主因子、の3群に大別される。①には腫瘍浸潤径(pT因子)、リンパ節転移の個数と程度(pN因子)、局所の波及度などが、②には組織型、病理学的悪性度(グレード)、リンパ管・脈管侵襲、ホルモン受容体発現、c-erbB-2(HER2)蛋白発現などが、③には年齢や併存疾患などが挙げられる。切除標本の病理学的検索によって、年齢や併存疾患以外の項目が評価され、術後再発・死亡リスクの予測と、適切な術後全身療法選択のために用いられる。

原発性乳癌の悪性度分類とは、上記の中の病理学的悪性度(グレード)分類のことを指す。グレード分類は、光学顕微鏡観察による乳癌細胞の顔つきから癌細胞の生物学的悪性度を評価したもので、同一程度の広がり、実際の、他項目との組み合わせにより、腋窩リンパ節転移陰性(pN0)乳癌において治療方針決定の際のリスク評価項目の一つとして用いられている。本稿では、グレード分類の背景と意義について概説すると共に、国際的なガイドラインに沿って他因子を組み合わせた実際の予後予測、治療方針決定についても言及してみたい。

I. 歴史的背景

組織学的グレード分類 histological grading (HG) と

表1 組織学的グレード(HG)分類(文献2より)

- A. 腺管形成 Tubular formation
(1. >75%, 2. 10~75%, 3. <10%)
B. 核多形性 Nuclear polymorphism
(1. Low, 2. Moderate, 3. High)
C. 核分裂像の数 Mitotic counts
(1. 0~4, 2. 5~10, 3. ≥11/10HPF*)

A+B+C

↓
3~5: HG I, 6~7: HG II, 8~9: HG III

*HPF: high power field.

核グレード分類 nuclear grading (NG) が最も広く知られている。

HG分類については浸潤性乳癌患者の予後との強い相関を示した Bloom & Richardson の分類(1957)がよく知られており¹⁾、その内容を一部修正した Elston & Ellis の論文(1991)が最も多く引用される(表1)²⁾。1980~90年代には Page & Elston らがグレード分類を予後予測に取り入れるべきという論文を著した(1995)。我が国の症例でも1980年代後半からHGやNGが腫瘍径、pN因子と独立した予後因子であること、HER2遺伝子増幅と強い相関を示すことなどが報告され、グレードの重要性が認識され始めた。

NG分類は、米国の Black の分類(1975)や、Bloom & Richardson 分類から「腺管形成」の項目(後述)を除外した Le Doussal の分類(1989)、我が国で作成された N-SAS 分類などがある。1995~99年に我が国では病理学的悪性度分類を用いて pN0 乳癌患者から高リスク群を選び、無作為化して標準的な術後化学療法である CMF 療法と、経口フッ化ピリミジン(UFT)療法の効果の同等性を検証する National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer (N-SAS-BC 01) 試験が行われた³⁾。この時点でグレード分類は我が国でほとんど認知されていなかった。pN0の高リスクを選ぶ

*1 自衛隊札幌病院病理(現 自衛隊中央病院診療技術部病理)

*2 防衛医科大学校病態病理学講座 / *3 国立がんセンター中央病院臨床検査部病理

表2 pN0乳癌のリスク分類(N-SAS分類)

低リスク群	1. 浸潤径5mm未満の浸潤性乳管癌 2. 浸潤径5mm以上でNG1の浸潤性乳管癌 3. 浸潤性小葉癌, 扁平上皮癌, 紡錘細胞癌, 骨軟骨化生を伴う癌以外の特殊型
高リスク群	1. 浸潤径5mm以上でNG2, 3の浸潤性乳管癌 2. 浸潤性小葉癌, 扁平上皮癌, 紡錘細胞癌, 骨軟骨化生を伴う癌
浸潤性乳管癌の核グレード(NG)分類	
A. 核多形性スコア	1点: 核の大きさ, 形態が一様で, クロマチンは目立たない 2点: 1と3の中間 3点: 核の大小不同, 形態不整が目立つ, クロマチンの増量, 不均等分布が目立ち, 大型の核小体を有することがある.
B. 核分裂像数スコア	低~中倍で分裂像の目立つ部分を選んだ後, 高倍(対物レンズ40×)で観察する. 接眼レンズ視野数20の場合, 1点: 10視野で5個未満 2点: 10視野で5~10個 3点: 10視野で11個以上
A+B → 2~3点: NG1, 4点: NG2, 5~6点: NG3	

※: 乳癌取扱い規約第16版で採用された浸潤性微小浸潤癌, 基質産生癌は, 当時ではいずれも浸潤性乳管癌に分類されていた.

表3 核分裂像スコア評価の際の各顕微鏡接眼レンズの特性に基づく算定基準の補正

視野数	高倍(対物40×)10視野当たりの核分裂像の数(個)			接眼レンズ
	スコア1	スコア2	スコア3	
20	0~4	5~10	11以上	WHK 10×
21	0~5	6~11	12以上	CFW 10×, CFWN 10×
22	0~5	6~12	13以上	CFI 10×, WH 10×
25	0~7	8~15	16以上	CFIUW 10×
26.5	0~8	9~17	18以上	SWH 10×, SWHK 10×
27	0~9	10~18	19以上	CFUWN 10×

WHK 10×, WH 10×, SWH 10×, SWHK 10×はオリンパス社, 他はニコン社.

指標として, 当時国立がんセンターで行われて予後との強い相関が確認されていたHG分類, 癌研で有意性が示されていた浸潤径, などの因子を200例以上の浸潤性乳癌症例で検討し, 予後との関連, 簡便性等を考慮してできたのが組織型と浸潤径, NGから成るN-SAS分類である(表2)⁴⁾. この分類を用いて, 研究参加各施設の病理医がグレード分類を行い, 適格性を判断した. 試験前や期間中には, 目合わせのため何度も担当病理医に集まってもらいスライドカンファレンスを実施した. 全部で733例が登録され, 2007年のASCOで結果が公表された³⁾.

乳癌取扱い規約第16版では第15版と同様, 病理学的悪性度分類についてHGとNGの2つがあることと, 後者の方法について記載しているが, これはN-SAS分類から採用したものである(表2)⁵⁾.

II. グレード分類の実際

HG分類では, 腺腔形成, 核多形性, 核分裂像数の3要素について, NG分類では, 核多形性と核分裂像の2要素について, 各所見を1~3点までの間で点数化し, それらを加算, スコア化して分類する(表1, 2)^{2,4)}.

腺腔形成は構造異型の程度=分化度を表し, 癌組織全体において腺腔形成を示す癌の面積が75%を超える, 10~75%, 10%未満, の場合を各々1, 2, 3点とする. 核多形性は核異型度を表し, 核の大きさと形状がほぼ均一の場合は1点, 中等度の多様性があれば2点, 癌細胞間で大小不同や核形不整が高度ならば3点, とする.

核分裂像数は低~中倍率で浸潤癌辺縁部など最も増

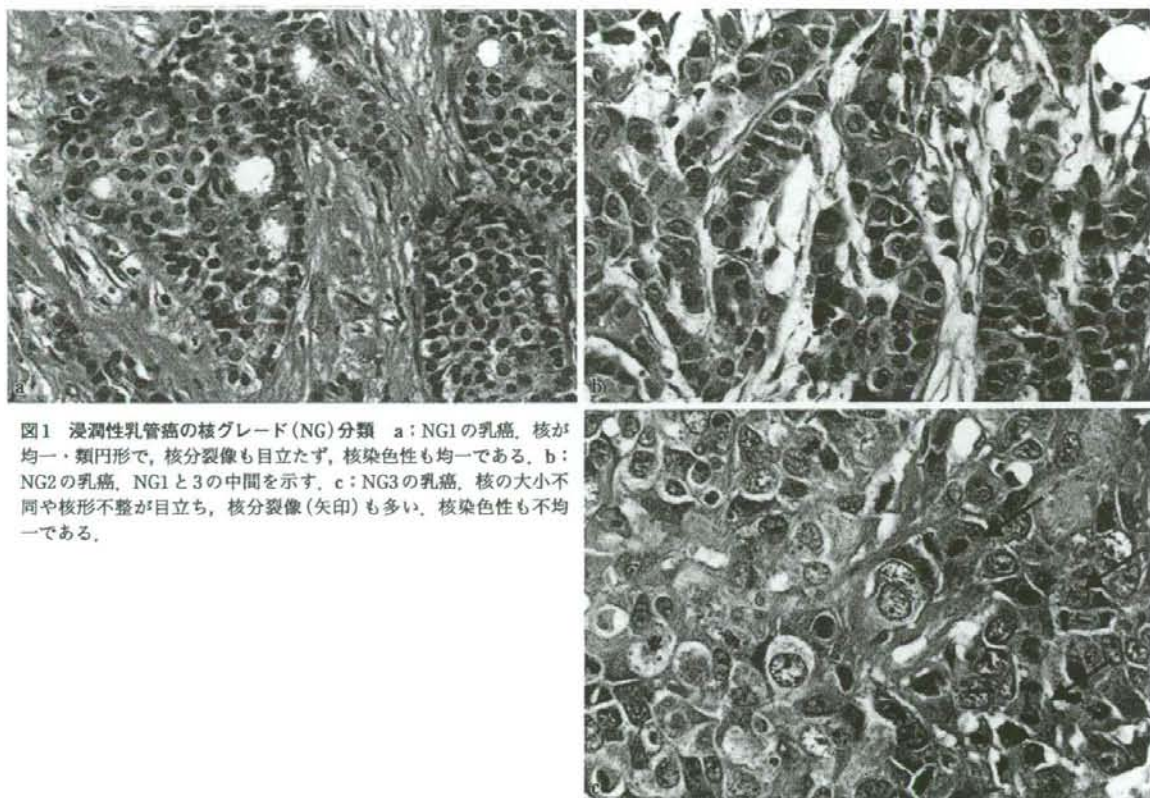


図1 浸潤性乳管癌の核グレード(NG)分類 a: NG1の乳癌。核が均一・類円形で、核分裂像も目立たず、核染色性も均一である。b: NG2の乳癌。NG1と3の中間を示す。c: NG3の乳癌。核の大小不同や核形不整が目立ち、核分裂像(矢印)も多い。核染色性も不均一である。

殖の盛んな部分を選び、高倍率(対物×40)で10視野観察し、核分裂像を数える。核分裂像数の計測の際には接眼レンズ固有の視野数に応じて基準が変化することを考慮する(表3)。通常用いられる視野数22の接眼レンズの場合では、高倍率10視野で5個以下を1点、6~12個を2点、13個以上を3点とするが、超広視野の視野数26.5のレンズを用いた場合はそれぞれ8個以下、9~17個、18個以上となる。腺腔形成、核多形性、核分裂像数は互いに相関していることが多い。

図1にNG分類におけるそれぞれのグレードの代表的な組織像を示す。NG1の乳癌は、核が類円形で均一であり、核分裂像が少なく、核染色性も均一である。NG2の乳癌は、NG1とNG3の中間を示し、核大小不同や核形不整がみられるようになる。NG3の乳癌は、核の大きさや形態が不揃いで、核分裂像も多く、核染色性も不均一になる。

Kounoらは、pN0乳癌患者270名の術後追跡にて、5年無再発生存率はNG1, 2, 3群でそれぞれ98%, 97%, 81%, HG I, II, III群でそれぞれ97%, 93%, 81%と、Grade 3乳癌の再発率が有意に高いこ

とを示した(図2)⁶⁾。また、腋窩リンパ節転移陽性原発性乳癌患者の術後追跡でも、グレードによって生存率に有意な差を示し、乳癌再発後もGrade 3の乳癌は急速な経過をたどることが多い。

Ⅲ. ガイドラインにおけるグレード分類の位置づけ

グレード分類は、主として外科切除標本のHE染色組織切片に対して行われ、術後再発率が低いpN0乳癌のなかで、再発危険群の選択の際に汎用性の高い指標として用いられる。通常は浸潤性乳管癌(乳癌のなかで85~90%を占める)の浸潤部を対象とするが、近年では組織型にかかわらず浸潤癌に適用している報告が多い。Elston & Ellisも組織型にかかわらず適応可能であることを述べており、National Comprehensive Cancer Network (NCCN)のガイドラインでは髄様癌を除く全ての浸潤癌にてグレード分類を行うべきと書かれている。

規約第15版にグレード分類の導入が考慮された契機は、2001年の第7回St. Gallenコンセンサス会議に

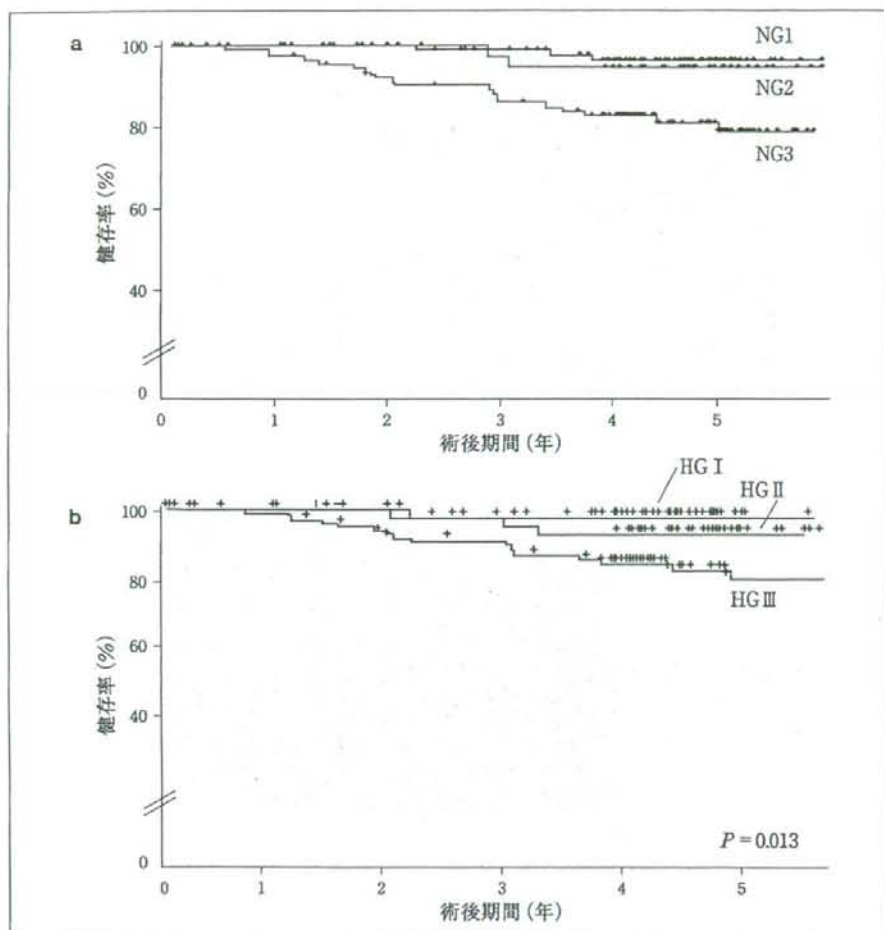


図2 腋窩リンパ節転移陽性乳癌における核グレード (NG) 分類 (a) および組織学的グレード (HG) 分類と術後の患者予後の相関 (b) 縦軸は再発のない率 (健存率), 横軸は術後の年数を表す。
 a: NG3群 (n=112) は NG1, 2群 (n=56, 42) のカーブに比べて健存率が低い。
 b: HG III群 (n=105) は HG I, II (n=53, 52) のカーブに比べて健存率が低い。 (文献6より)

てリスク分類にグレード分類が加えられ, 日常診断でグレード分類を行う必要が出てきたことによる。その後2年に一度行われる見直し後も, グレード分類の重要性は変わっていない⁷⁾。米国NCCNのガイドラインでもグレード分類の必要性が記載されている⁸⁾。

NG, HGは互いに強い相関があり, どちらを用いてもよい。St. Gallen コンセンサス会議のリスクカテゴリーではNGまたはHGと記載されている。NCCNのガイドラインでもElston & EllisのHG分類が推奨されている一方で, HGまたはNGと書かれている。

1. St. Gallen コンセンサス会議によるリスク分類

2007年の第10回スイスSt. Gallen コンセンサス会議では, リンパ節転移の個数, ホルモン受容体 (エストロゲン受容体ERとプロゲステロン受容体PgR), 腫瘍浸潤径, グレード, 脈管侵襲, HER2, 年齢から手術可能な乳癌を微少リスク群, 中間リスク群, 高リスク

群に分け, 癌の特性に応じた術後薬物療法を行うことを推奨している。特にpN0乳癌のリスク分類がよく知られている (表2)⁷⁾。pN0乳癌においてはGrade 2, 3の例は無条件に中間リスクとなるが, Grade 1の例は他因子と組み合わせで微小あるいは中間リスク群に分類される。術後全身療法の有無やレジメンは腫瘍径やグレードよりもむしろ, ホルモン受容体とHER2の状態から決定される (表4)。

2. NCCNガイドライン

NCCNガイドラインでは乳癌のリスク, 組織型や腫瘍径に応じた詳細な治療方針の記載が示されている。非浸潤性乳管癌, 非浸潤性小葉癌, Paget病について別個に治療方針が述べられているほか, 浸潤癌についても, 予後良好な粘液癌, 管状癌と, 必ずしもそうでない浸潤性乳管癌 (髄様癌, 微小乳頭癌を含む), 浸潤性小葉癌, 混合型 (乳管癌と小葉癌の中間型), そ

表4 2007年St. Gallen コンセンサス会議において推奨された手術可能原発乳癌のリスク分類と治療法の選択(文献7より)

リスクカテゴリー	低リスク	・リンパ節転移陰性かつ以下の全ての所見を有する: 腫瘍浸潤径 \leq 2 cm, かつ Grade 1, かつ 強度の腫瘍周囲脈管侵襲なし, かつ ERまたはPgR発現陽性, かつ HER2遺伝子増幅も過剰発現も陰性, かつ 35歳以上		
	中等度リスク	・リンパ節転移陰性かつ以下のいずれか1つ以上の所見を有する: 腫瘍浸潤径 $>$ 2 cm, または Grade 2~3, または 強度の腫瘍周囲脈管侵襲あり, または ERおよびPgRのいずれも陰性, または HER2遺伝子増幅が過剰発現が陽性, または 35歳未満 ・1~3個のリンパ節転移陽性: かつ ERまたはPgR発現陽性, かつ HER2遺伝子増幅も過剰発現も陰性		
	高リスク	・1~3個のリンパ節転移陽性: かつ ERおよびPgRのいずれも陰性, または HER2遺伝子増幅が過剰発現が陽性 ・4個以上のリンパ節転移陽性		
治療法の選択		高度内分泌反応性	不完全内分泌反応性	内分泌非反応性
	HER2陰性	ET(リスクに応じCTを考慮)	ET(リスクに応じCTを考慮)	CT
	HER2陽性	ET + Trastuzumab + CT	ET + Trastuzumab + CT	Trastuzumab + CT

ET: 内分泌療法, CT: 化学療法.

して化生を伴う癌(我が国でいう扁平上皮癌, 紡錘細胞癌, 骨・軟骨化生を伴う癌, ならびに基質産生癌)とを分けて論じている⁸⁾.

pN0の浸潤性乳管癌, 浸潤性小葉癌, 化生を伴う癌の扱いは浸潤径0.5 cm以下, 0.6~1 cm, 1 cmを越える, の3群で分けられる. 0.5 cm以下の場合には予後良好であり, 術後全身療法を推奨しない. 浸潤径0.6~1 cmの群では, 血管・リンパ管侵襲, NGまたはHG, HER2, ホルモン受容体の所見により低リスクと高リスクを分けて後者に術後全身療法を考慮する. 浸潤径1 cmを越える場合は術後全身療法を行い, ERまたはPgR陽性の場合には内分泌療法と化学療法, ER, PgRいずれも陰性の場合には化学療法を行い, HER2陽性の場合にはトラスツマブ投与も考慮される. ただし, 一般にホルモン受容体陽性pN0乳癌の場合, 化学療法による患者受益は大きくないとされるので, 欧米ではOncotype Dx (21遺伝子をRT-PCR法によって検討し再発リスクを予測するキット)によりホルモン受容体陽性pN0乳癌のリスクをより細かにみて化学療法の上乗せを決めている施設もある.

pN0の粘液癌, 管状癌では浸潤径1 cm未満と1 cm以上でリスクを分け, 前者では術後全身療法なし, 後者ではホルモン受容体の有無に応じて内分泌療法か化学療法を選択する. ほぼ全例がホルモン受容体陽性, HER2陰性であるはずである. 髄様癌はこのガイドラインでは予後良好な組織型には含まれていない.

患者年齢, 併存疾患, 腫瘍径, グレード, リンパ節転移個数から術後の再発率を推測するアルゴリズムである Adjuvant online (www.adjuvantonline.com) は, 手術のみの結果推定と, 術後化学療法, 内分泌療法を

上乗せした場合の患者受益の推測が可能である. なお全身療法は, 患者年齢や併存疾患を考量して個別化する必要がある.

IV. 問題点と展望

病理学的悪性度分類には, 個々の遺伝子異常, 蛋白質発現変化, 細胞周期の特徴やアポトーシス, 増殖速度などの情報が全て総合されており, その総合的な側面と定性性が長所と言える. しかし, グレードの判定に主観が入り, 定量性を欠くという問題点も挙げられる. 核分裂像や典型的な核多形性, 管腔形成の評価については, 評価部位を合わせることや, 評価者間で目合わせを行うことなどで高い再現性を得ることは可能と考えられる.

近年, 網羅的な遺伝子解析や, 蛋白レベルの指標の探索が進行している. これらは定量的で再現性に優れており, 分子標的治療につながる可能性もあって今後の発展に期待がもてる. しかし, 方法論の施設間再現性やカットオフ値の設定など, 多くの問題が残っている. また, 近年では遺伝子・蛋白プロファイルにより分かれた乳癌のサブタイプ(intrinsic subtype)が, 提唱され, 管腔型(luminal type) A, 管腔型 B, ERBB2型, 基底様型(basal-like type)の4型に分類されて治療方針の決定が論じられることが多くなった⁹⁾. これらのサブタイプを形態学的, 免疫組織化学的に分類しようとする試みもされており, 病理学的悪性度分類が一層治療に直結した分類となることも予想される.

文 献

- 1) Bloom, H.J.G., Richardson, W.W. : Histological grading and prognosis in breast cancer. Br J Cancer 1957, 11 : 359-377
- 2) Elston, C.W., Ellis, I.O. : 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. Histopathology 1991, 19 : 403-410
- 3) Watanabe, T., Sano, M., Takashima, S. et al. : Oral uracil-tegafur (UFT) compared to classical cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil (CMF) as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer (BC) : Results of the national surgical adjuvant study for breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2007, 25 : 551 (abstr)
- 4) Tsuda, H., Akiyama, F., Kurosumi, M. et al. : Establishment of histological criteria for high-risk node-negative breast carcinoma for a multi-institutional randomized clinical trial of adjuvant therapy. Japan National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) Pathology Section. Jpn J Clin Oncol 1998, 28 : 486-491
- 5) 日本乳癌学会 編：臨床・病理 乳癌取扱い規約，第16版，金原出版，東京，2008
- 6) Kouno, T., Shimizu, C., Watanabe, T. et al. : A reliable nuclear grading system for primary breast cancer (BC) for selecting high risk invasive ductal carcinoma (IDC) among node negative (n0) patients : The National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) Pathology Panel. Proc Am Soc Clin Oncol 2003, 22 : 113 (abstr)
- 7) Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D. et al. : Progress and promise : highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007, 18 : 1133-1144
- 8) National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer Treatment Guidelines for Patients. Version IX. American Cancer Society Inc. 2007, 1-96 www.nccn.org/patients/patient_gls/_english/pdf/NCCN Breast Guidelines.pdf
- 9) Rakha, E.A., El-Sayed, M.E., Green, A.R. et al. : Breast carcinoma with basal differentiation : a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. Histopathology 2007, 50 : 434-438

骨髓病変の理解に最適な本格的カラーアトラス！

骨髓病理アトラス

好評発売中

菊池昌弘 福岡大学医学部第一病理学教授

著 大島孝一 福岡大学医学部第一病理学助教授

阿南建一 国立都城病院研究検査科臨床検査技師長

- 骨髓病理は、骨髓穿刺や骨髓生検が日常的になるにつれて、細胞診とともに診断において重要な役割を占めるようになってきているが、本邦での成書はいまだ少ない。
- 本書は骨髓にみられる各種疾患の特徴をわかりやすく示すことを目的とし、腫瘍性病変のみならず反応性病変・変性疾患についても取りあげ、組織学的所見に細胞学的所見を対比させて解説。
- 掲載症例にはすべて本邦の症例を用い、写真を中心として、これに簡単な臨床的事項を加えることで、疾患の理解が容易になるよう配慮されている。
- 骨髓病変の理解を深めるのに最適の書。



B5判 224頁 4色刷
定価 12,600円
(本体12,000円+税5%)

http://www.bunkodo.co.jp 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 Tel 03(3813)5478 文光堂
Fax 03(3813)7241