

## References

1. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17:2639–48.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783–92.
3. Amir E, Ooi WS, Simmomns C, Kahn H, Christakis M, Popovic S, et al. Discordance between receptor status in primary and metastatic breast cancer: an exploratory study of bone and bone marrow biopsies. *Clin Oncol.* 2008;20:763–8.
4. Sari E, Guler G, Hayran M, Gullu I, Altundag K, Ozisik Y. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. *Med Oncol.* 2011;28:57–63.
5. Pertschuk LP, Axiotis CA, Feldman JG, Kim YD, Karavattayhayyil SJ, Braithwaite L. Marked intratumoral heterogeneity of the proto-oncogene Her-2/neu determined by three different detection systems. *Breast J.* 1999;5:369–74.
6. Edgerton SM, Moore D II, Merkel D, Thor AD. ErbB-2 (HER-2) and breast cancer progression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2003;11:214–21.
7. Piccart-Gebhart MJ. Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: first efficacy results from ABCSG-12. *Proc ASCO.* 2008;26 Suppl 1:15S. (Plenary session discussant (Abstr 248)).
8. Goss PE. Factors mediating endocrine therapy response and resistance. *Proc ASCO.* 2008;26 Suppl 1:15S. (Session discussant (Abstr 1000 and 1001)).
9. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118–45.
10. Lipton A, Leitzel K, Ali SM, Demers L, Harvey HA, Chaudri-Ross HA, et al. Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of cancer progression in metastatic breast patients treated with letrozole vs. tamoxifen. *Cancer.* 2005;104(2):257–63.
11. Simmons C, Miller N, Geddie W, Gianfelice D, Oldfield M, Dranitsaris G, Clemons MJ. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol.* 2009;20:1499–504.
12. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, Melucci E, Papaldo P, Vici P, et al. Changes in HER2 overexpression between primary tumor and autologous metastases; Correlations with clinical and biological features. *Proc ASCO.* 2008;26 Suppl: General Poster Session (Abstr 11071).
13. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2999–3005.

# HER2陽性乳癌脳転移症例に対して ベバシズマブ+パクリタキセル治療が奏効した1例

羽山晶子<sup>\*1,2</sup> 中村力也<sup>\*1</sup> 山本尚人<sup>\*1</sup> 三好哲太郎<sup>\*1</sup>  
岡田 淑<sup>\*1</sup> 井内俊彦<sup>\*3</sup> 伊丹真紀子<sup>\*4</sup> 宮崎 勝<sup>\*2</sup>

## 抄録

乳癌薬物療法の進歩により長期生存が得られるようになってきた中で、乳癌脳転移に対する薬物療法と放射線照射を用いた集学的治療の構築は重要な課題である。脳転移巣に対しては放射線照射が第1選択と考えられているが、合併症による脳浮腫や高次機能障害が問題となっている。抗VEGF抗体であるベバシズマブは、脳腫瘍に対する抗腫瘍効果や脳浮腫の改善が報告されている。今回われわれは、乳癌脳転移に対するベバシズマブ+パクリタキセル療法が有効であった1例を経験した。ベバシズマブの乳癌脳転移に対する治療効果が示唆された。

索引用語：ベバシズマブ，脳転移，転移性乳癌

**The Successful Treatment of Brain metastasis from HER2 Positive Breast Cancer with Bevacizumab + Paclitaxel** : Hayama S<sup>\*1,2</sup>, Nakamura R<sup>\*1</sup>, Yamamoto N<sup>\*1</sup>, Miyoshi T<sup>\*1</sup>, Okada T<sup>\*1</sup>, Iuchi T<sup>\*3</sup>, Itami M<sup>\*4</sup>, and Miyazaki M<sup>\*2</sup> (<sup>\*1</sup>Division of Breast Surgery, Chiba Cancer Center Hospital, <sup>\*2</sup>Department of General Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, <sup>\*3</sup>Division of Neurosurgery, Chiba Cancer Center Hospital, <sup>\*4</sup>Division of Diagnostic Pathology, Chiba Cancer Center Hospital)

Advances in drug therapies have provided significant survival benefits in breast cancer, while the establishment of multimodality therapy using drug and radiation therapy is an important issue for the treatment of brain metastases from breast cancer. Although radiation therapy is the first-line treatment for metastatic lesions in the brain, cerebral edema and neuropsychological disorders associated with the therapy have become major concerns. Bevacizumab, an anti-VEGF antibody, has been shown to have anti-tumor effects on malignant brain tumors and improves brain edema. In this study, we report a case of brain metastasis from breast cancer in which combination therapy with bevacizumab and paclitaxel was effective. Bevacizumab may have therapeutic effects on brain metastases from breast cancer.

**Key words** : Bevacizumab, Brain metastasis, Metastatic breast cancer

*Jpn J Breast Cancer* 28(2) : 213~218, 2013

## はじめに

薬物治療の進歩により、乳癌患者の長期生存が得られるようになってきた中で、乳癌脳転移は約20%の症例に認めるようになった<sup>1,2)</sup>。とくにHER2陽性乳癌に対し分子標的療法が標準治療となり予後が改善しており、今後はHER2陽性乳癌

\*1 千葉県がんセンター 乳腺外科

\*2 千葉大学 臓器制御外科学

\*3 千葉県がんセンター 脳神経外科

\*4 千葉県がんセンター 臨床病理科

表1 術後経過

術後期間	経過
0カ月	右乳癌に対し Bt+Ax 施行, タモキシフェン開始
5カ月	骨転移を認め, EC 療法開始後, 左骨盤照射36 Gy 施行
1年8カ月	アナストロゾール内服開始
3年3カ月	肺転移を認め, エキセメスタン開始
4年0カ月	トラスツズマブ+パクリタキセル療法開始
4年11カ月	骨転移に対しビスホスフォネート投与開始
5年7カ月	脳転移に対し $\gamma$ -knife 施行 (1回目)
6年2カ月	脳転移に対し $\gamma$ -knife 施行 (2回目)
6年3カ月	トラスツズマブ+カペシタビン療法開始
6年7カ月	下痢のため, トラスツズマブ+TS-1療法開始
7年5カ月	脳転移 PD のため, 摘出術施行 (1回目)
7年7カ月	トラスツズマブ+ビノレルビン療法開始
8年7カ月	脳転移 PD のため, 摘出術施行 (2回目)
10年3カ月	脳転移 PD のため, 摘出術施行 (3回目)
10年4カ月	ラパチニブ+カペシタビン療法開始
11年3カ月	トラスツズマブ+ゲムシタビン療法開始
12年2カ月	トラスツズマブ+エリブリン療法へ変更
12年5カ月	脳転移 PD のため, $\gamma$ -knife 施行 (3回目)
12年6カ月	CMF 療法へ変更
13年0カ月	脳転移 PD

術後5カ月で骨転移を認め化学療法を開始し, 術後4年目からはトラスツズマブを併用した。また術後5年目に脳転移が出現し $\gamma$ -knife および摘出術を施行した。計13レジメンの薬物療法を施行した。

の脳転移症例の増加も予想される<sup>3,4)</sup>。現在の乳癌脳転移に対する標準治療は全脳照射や $\gamma$ -knifeなどの定位放射線治療である<sup>5)</sup>。しかし放射線照射による脳壊死や高次脳機能障害も臨床上, 重要な課題となっている。

これまでベバシズマブは, 脳転移症例に対する使用は禁忌であったが, 本邦においても2012年7月に慎重投与となり, 分子標的治療として脳転移巣に対する治療効果が期待されている<sup>6)</sup>。今回われわれは乳癌脳転移に対しベバシズマブ+パクリタキセル治療が有効であった1例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者: 67歳, 女性。

主 訴: とくになし。

現病歴: 54歳時 (1999年7月) に右乳癌に対し乳房全摘術+腋窩リンパ節郭清 (Bt+Ax) を施行。病理組織学的診断は浸潤性乳管癌 (IDC), pT2, pN0, stage IIA, ER 陽性, PgR 陰性, HER2 陽性であった。術後タモキシフェン内服を行って

いたが, 術後5カ月で骨転移を認め化学療法を開始した。術後3年目に肺転移を認め化学療法や内分泌療法を施行し, 術後4年目からはトラスツズマブを併用した。また術後5年目に脳転移が出現し $\gamma$ -knife および摘出術を施行した。脳転移巣の病理組織学的診断はER 陽性, PgR 陰性, HER2陽性であった。その後ラパチニブ+カペシタビン療法を1年間施行。肺転移巣の治療効果はlong SDであったが, 病状増悪に伴いトラスツズマブ併用の化学療法を再開し, 計13レジメン (パクリタキセルを含む) の薬物療法を施行した (表1)。術後12年目に小脳虫部に新たな脳病巣を認め $\gamma$ -knifeを施行, しかし徐々に増大傾向となり, 小脳半球に2個の新出病巣を認めた。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

画像所見: 頭部 Gd-MRI で小脳虫部に9 mm 大①, 左小脳半球に6 mm 大②および2 mm 大③の造影効果を伴う病変を認めた (図1)。

病理所見: 原発巣, 脳転移巣共に, ER 陽性, PgR 陰性, HER2陽性であった (表2)。

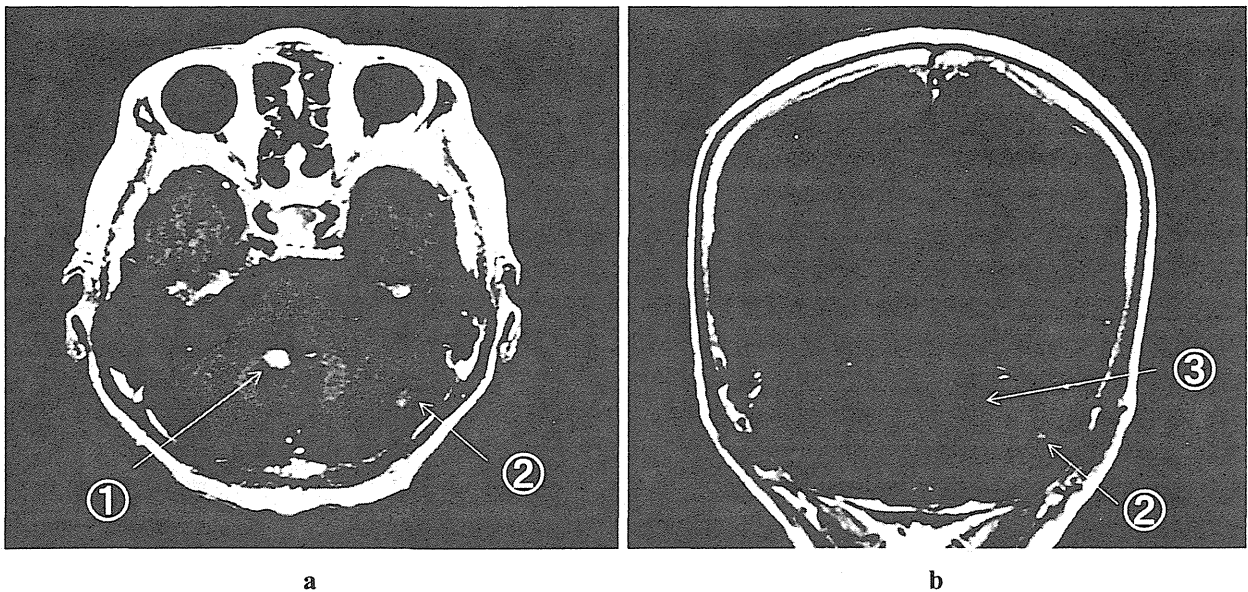


図1 頭部 Gd-MRI T1強調画像 治療前

a : 水平断

b : 冠状断

小脳虫部①および左小脳半球②③に造影される病変を認めた。

表2 原発巣および脳転移巣の病理組織学的特徴

	ER	PgR	HER2	Ki-67
原発巣	90%	0%	3+	2%
脳転移巣 (1回目)	80%	0%	3+	32.5%
脳転移巣 (2回目)	90%	0%	3+	51.5%
脳転移巣 (3回目)	70%	0%	3+	40%

ER : Estrogen Receptor, PgR : Progesteron Receptor, HER2 : human epidermal growth factor receptor type2, Ki-67 = MIB-1 index

原発巣, 3度の脳転移摘出巣ともに, ER陽性, PgR陰性, HER2陽性で変化はみられなかった. Ki-67は原発巣が低値であったのに対し, 再発巣では高値であった。

経過：新出の小脳半球の2病巣は $\gamma$ -knifeの適応と考えられたが, 小脳虫部の病変は前回の $\gamma$ -knife施行部に近接しており, 再発であるのか壊死巣であるのか画像上は鑑別困難であり $\gamma$ -knife施行は躊躇された。これに対しベバシズマブ+パクリタキセル療法を施行したところ, 1コース終了後に小脳虫部病変の著大な縮小を認め, さらに小脳半球病変②は4mm大(66%)へ, 小脳半球病変③は1mm大(50%)へ縮小した(図2)。骨および肺転移巣はSDを維持している。患者は治療開始後4カ月経過し, QOLを維持し外来通院中である。

## 考察

近年の薬物療法の進歩により乳癌の治療成績が向上する中で脳転移症例が増加しており, 脳転移に対する有効な治療法が報告されている<sup>7,8)</sup>。とくにHER2陽性乳癌に対する脳転移症例に対してはラパチニブ+カペシタピン療法<sup>9)</sup>が期待されている。今後はさまざまな新規抗癌剤, 分子標的治療薬が使用可能となり, これらの新規薬物療法と従来の脳転移に対する治療である全脳照射や定位放射線照射, 外科的治療を考慮した, 脳転移巣に対する集学的治療の構築が重要な課題と考える。

進行・再発乳癌に対して2011年7月に本邦で保

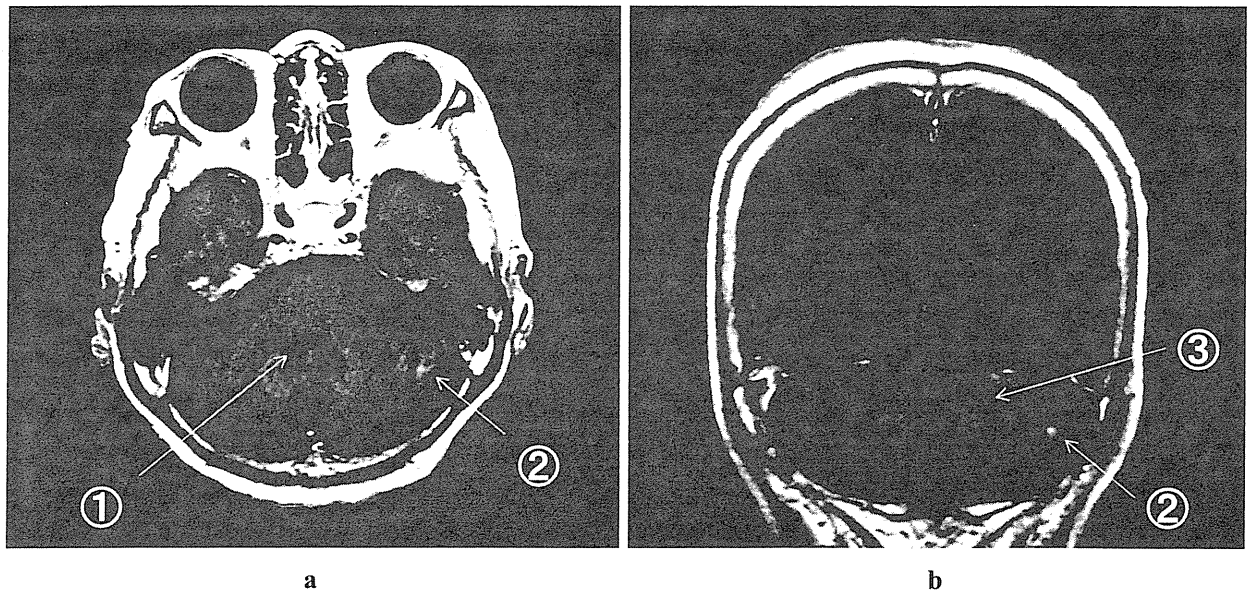


図2 頭部 Gd-MRI T1強調画像 ベバシズマブ+パクリタキセル療法1コース終了後  
 a: 水平断  
 b: 冠状断  
 小脳虫部病変①の著名な縮小および左小脳半球病変②③の縮小を認めた。

除記載されたベバシズマブ+パクリタキセルの併用薬物療法は、2つの大規模な第III相臨床試験 (E2100<sup>10)</sup>, AVADO<sup>11)</sup>) で、パクリタキセルまたはドセタキセルの化学療法単独群と比較しHER2陰性転移性乳癌に対して奏効率の上昇、および無増悪生存期間の有意な延長 (E2100, AVADOでそれぞれ化学療法単独群と比べ、ハザード比0.48および0.67, 中央値11.3カ月 vs. 5.8カ月および10.0カ月 vs. 8.1カ月) が示されている。また引き続き報告された第III相ランダム化比較試験であるRIBBON-Iにおいてもベバシズマブとタキサン系抗癌剤またはアンスラサイクリンとの併用療法は化学療法単独群と比較し有意に無増悪生存期間の延長を報告している<sup>12)</sup>。一方、ベバシズマブの第I相臨床試験 (AVF0737g試験)<sup>13)</sup> の中で脳転移のある肝細胞癌の1症例に致死的な脳出血の合併症を認めたことから、現在までの前向き臨床試験から脳転移症例は除外されており、脳転移に対するベバシズマブの使用は認可されていなかった。しかし近年、Basseら<sup>1)</sup>により中枢神経転移を有する癌患者におけるベバシズマブ併用療法の安全性に関するデータセット解析がなされた。また、本邦においても国内市販後調査により脳出血のリスクは上昇する可能性はあるものの、禁忌と

する根拠は乏しく、2012年7月に手術不能・再発乳癌の脳転移症例に対してベバシズマブは慎重投与に適応が拡大された。

これまで乳癌脳転移に対してベバシズマブ投与の有効性を示した報告は少ない。山本らのJBCRN-07trialでは、乳癌脳転移に対し全脳照射が効果なくベバシズマブ+パクリタキセル治療を行った5例のうち2例がPR、2例がSD、1例がPDであり無増悪生存期間の中央値は86日でありGrade3の有害事象や頭蓋内出血は認めなかったと報告している<sup>14)</sup>。またLabidiらの報告では、脳転移に対しベバシズマブ+パクリタキセル治療を行った4例のうち、1例はCR、3例はPRを認めている<sup>15)</sup>。

従来、脳転移巣に対しては放射線照射が第1選択と考えられているが、放射線照射による脳壊死の合併症の出現は脳浮腫による機能低下をきたし、生活の質 (QOL) を著しく低下させる副作用を認めている。また、全脳照射に伴う高次機能障害も問題となっている。放射線脳壊死に対しては脳壊死部位の外科的切除が考慮されてきたが、侵襲もあり重要な課題であった。そのような中でベバシズマブは脳転移巣に対する放射性照射後の脳壊死に対する治療効果が報告され<sup>16)</sup>、先進医療と

して認められた。その機序として、放射線により障害された血管内皮細胞から炎症サイトカインが漏出し炎症を惹起するのに対し、ベバシズマブは VEGF の作用を抑制することで炎症が抑えられ、脳浮腫が改善すると考えられている。

また、ベバシズマブの抗腫瘍効果の作用機序は同様に腫瘍の血管新生を抑制し、腫瘍血管を正常化することで血管透過性や腫瘍内の酸素化を改善し、化学療法感受性が増加すると考えられている<sup>17)</sup>。実臨床においても glioblastoma の再発に対しベバシズマブが有効であるという報告は数多く認めている<sup>18,19)</sup>。

今回の症例では乳癌脳転移に対し  $\gamma$ -knife 治療および外科的摘出術を繰り返している患者において、 $\gamma$ -knife 照射部付近に新たな造影効果を伴う病巣①が認められ、再発であるのか放射線脳壊死であるのか鑑別困難であった。同時に他部位にも新病巣②を認め、こちらは  $\gamma$ -knife の適応と考えられた。 $\gamma$ -knife 照射部①が再発病巣であった場合は  $\gamma$ -knife 再照射の適応となるが、放射線壊死であった場合、 $\gamma$ -knife は壊死を増悪し、症状を増悪させる可能性があると考えられた。これに対し、ベバシズマブ+パクリタキセル療法を施行したところ、1コース終了後に小脳虫部病変の著大な縮小を認めたことから、小脳中部病巣は壊死巣であったことが確認され、さらに小脳半球病変も縮小傾向となり、抗腫瘍効果も確認された。今回の経験よりベバシズマブ+パクリタキセルの併用化学療法は脳転移および放射性脳壊死に対する治療効果が示唆された。ただし、小脳虫部病変は脳壊死であれば自然に縮小することがあり、薬物療法の効果と断定はできない。

また、今回の症例では脳転移に対し3度の脳転移巣切除術を施行している。1回目の脳転移巣切除標本では大部分の組織は変性、壊死を認め、viable tumor cell はごく少量であった。しかし2回目および3回目の切除標本では腫瘍細胞のほとんどが viable であり、Ki-67発現の上昇も認め、腫瘍細胞の活性化が考えられた。

なお原発巣と脳転移巣の ER, PgR, HER2の発現の不一致は認めていない。それ故、転移巣生検は治療法を変更する手段とはならなかった。今ま

で当院では原発巣と転移巣生検の HER2発現の不一致を156例中の12例(8%)と報告してきた<sup>20)</sup>。しかし転移巣生検が予後に及ぼす影響は不明であり、さらなる検討が必要と考える。

## まとめ

今まで脳転移症例に対するベバシズマブの適応は禁忌であり、脳転移症例に対する治療効果は不明であった。今回われわれは脳転移に対して抗 VEGF 抗体のベバシズマブ+パクリタキセルが有効であった1例を経験した。新規薬剤である分子標的治療薬は脳転移治療の選択肢になることが期待される。

## 文 献

- 1) Lin NU, Claus E, Sohl J, et al : Site of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer* 113 : 2638-2645, 2008
- 2) Yonemori K, Tsuta K, Ono M, et al : Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 90 : 223-228, 2008
- 3) Lin NU, Winer EP : Brain metastases : the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res* 13 : 1648-1655, 2007
- 4) Ono M, Ando M, Yunokawa M, et al : Brain metastases in patients who receive trastuzumab-containing chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 14 : 48-52, 2009
- 5) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. *JAMA* 280 : 1485-1489, 1998
- 6) Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al : Bevacizumab Safety in Patients with Central Nervous System Metastases. *Clin Cancer Res* 16 : 269-278, 2010
- 7) Lin NU, Dieras V, Paul D, et al : Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 15 : 1452-1459, 2009
- 8) Sutherland S, Ashley S, Miles D, et al : Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases - the UK experience. *Br J Cancer* 102 : 995-1002, 2010
- 9) Lin NU, Eierman W, Greil R, et al : Randomized phase II study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol* 105 : 613-620, 2011
- 10) Miller K, Wang M, Gralow J, et al : Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic

- breast cancer. *N Engl J Med* 357 : 2666-2676, 2007
- 11) Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al : Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28 : 3239-3247, 2010
  - 12) Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al : Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28 : 3239-3247, 2010
  - 13) Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al : Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 19 : 843-850, 2001
  - 14) Yamamoto D, Iwase S, Sueoka N, et al : Bevacizumab in the treatment of five patients with breast cancer and brain metastases : Japan Breast Cancer Research Network-07 trial. *Onco Targets Ther* 5 : 185-189, 2012
  - 15) Sana L, Thomas B, Isabelle R, et al : Bevacizumab and paclitaxel for breast cancer patients with central nervous system metastases : a case series. *Clinical Breast Cancer* 2 : 118-121, 2009
  - 16) Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, et al : The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain : pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol* 105 (2) : 423-431, 2011
  - 17) Winkler F, Kozin SV, Tong RT, et al : kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation : Role of oxygenation, angoprotein-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* 6 : 553-563, 2004
  - 18) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2<sup>nd</sup>, et al : Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25 : 4722-4729, 2007
  - 19) Zhang G, Huang S, Wang Z : A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Neurosci* 12 : S0967-5868, 2012
  - 20) Nakamura R, Yamamoto N, Onai Y, et al : Importance of confirming HER2 overexpression of recurrence lesion in breast cancer patients. *Breast Cancer*, 2012 Feb 25 (Epub ahead of print)
-

# 乳癌センチネルリンパ節生検微小転移症例における 腋窩郭清省略の妥当性

岡田 淑\*<sup>1</sup> 山本尚人\*<sup>1</sup> 中村力也\*<sup>1</sup> 尾内康英\*<sup>1</sup>  
岩瀬俊明\*<sup>1</sup> 味八木寿子\*<sup>1</sup> 伊丹真紀子\*<sup>2</sup>

抄録

術中迅速診断でのセンチネルリンパ節 (SLN) 微小転移症例に対する腋窩郭清省略の妥当性を検討した。2000年1月から2010年12月のセンチネルリンパ節生検施行1716例を対象とした。SLNに微小転移を認めたのは122例あり、術中迅速診断で転移を認め腋窩郭清を施行した88例 (郭清群) と、術中診断では転移を認めず永久標本で転移を認め郭清省略した34例 (非郭清群) の2群間で予後を比較検討した。再発は郭清群で3例 (3.4%)、非郭清群で2例 (5.9%) に認めた。両群ともリンパ節単独再発はなく、全再発率、全生存率ともに有意差は認めなかった。術中迅速診断における微小転移症例の郭清省略は妥当と考えられた。

索引用語：微小転移，センチネルリンパ節，乳癌

**Validity of Forgoing Axillary Dissection in Patients with Micrometastases in Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Cancer** : Okada T\*<sup>1</sup>, Yamamoto N\*<sup>1</sup>, Nakamura R\*<sup>1</sup>, Onai Y\*<sup>1</sup>, Iwase T\*<sup>1</sup>, Miyaki T\*<sup>1</sup> and Itami M\*<sup>2</sup> (\*<sup>1</sup>Division of Breast Surgery, Chiba Cancer Center, \*<sup>2</sup>Division of Pathology, Chiba Cancer Center)

We studied the validity of forgoing axillary dissection for patients with sentinel lymph node (SLN) micrometastases after rapid intraoperative diagnosis. The subjects were 1,716 patients who underwent SLN biopsy between January 2000 and December 2010. Micrometastases were observed at the SLN in 122 patients. The prognoses were compared between 2 groups: 88 patients who showed metastasis in the rapid intraoperative diagnosis and underwent axillary dissection (dissection group), and 34 patients who did not show metastasis in the intraoperative diagnosis but did in permanent specimens, and did not undergo dissection (non-dissection group). Relapse occurred in 3 patients in the dissection group (3.4%) and 2 patients in the non-dissection group (5.9%). Neither group showed isolated lymph node relapse, nor significant differences in the total relapse or total survival rate. We believe that axillary dissection can be avoided in patients with micrometastases in the rapid intraoperative diagnosis.

**Key words** : Micrometastases, Sentinel lymph node, Breast cancer

*Jpn J Breast Cancer* 28(4) : 389~394, 2013

## 緒言

乳癌センチネルリンパ節生検 (SNB) は広く

普及し、本邦では2009年には全症例数の約半数 (40,149例中20,033例) に施行されている<sup>1)</sup>。センチネルリンパ節 (SLN) 転移陰性例では腋窩郭清 (ALND) の省略は標準治療である<sup>2)</sup> が、SLN 微小転移症例は非 SLN への転移が20%程度<sup>3)</sup> と報告され、macrometastasis (MAC) と同様に

\*1 千葉県がんセンター 乳腺外科

\*2 千葉県がんセンター 臨床病理部



ALND が推奨されている<sup>2,4)</sup>. そのため SNB では微小転移の診断が重視される. そこで SNB の術中迅速診断は, slice sectioning や捺印細胞診の併用, 免疫染色の追加<sup>5)</sup>, One-step Nucleic Acid Amplification (OSNA) 法<sup>6)</sup> などで微小転移診断の工夫がなされてきている. しかし近年, SLN 転移陽性例の ALND 省略の可能性が提唱された<sup>7)</sup>. その結果, 術中迅速診断での微小転移診断の意義は再検討の余地が生じた. そこで今回, 自験例を用い SLN 微小転移症例における ALND 省略の妥当性と, 同時に微小転移診断の必要性について検討した.

## 1. 対象と方法

2000年1月から2010年12月に当科で SNB を施行した1716例を対象とした.

SNB は radioisotope (RI) 法および色素法の併用法で施行した. RI 法は手術当日朝にフチン酸テクネシウム (<sup>99m</sup>Tc) 18.5 MBq を腫瘍直上皮下に, 色素法は執刀直前にインジゴカルミン注<sup>TM</sup>20 mg (5 ml) を乳輪皮下に注入した. 術中迅速診断で SLN に微小転移を認めた症例はリンパ節 (LN) 転移陽性症例として ALND を施行し, 術中迅速診断で SLN 転移陰性の症例は ALND 省略とした. すべての症例に標準的薬物療法の適応を考慮し施行した (ただし高齢者や補助療法を希望しなかった5人は除外). 温存乳房には放射線照射を施行した.

### 1) ALND 省略の妥当性についての検討

術中迅速診断で微小転移を認め ALND を施行した郭清群と, 術中診断では転移を認めず永久標本で微小転移を認め ALND 省略した非郭清群の2群間で予後を比較検討した.

### 2) 微小転移診断の必要性についての検討

SNB を施行した1,716例の術中迅速診断において, 2009年までの single sectioning (長軸一剖面) 1,464例と2010年からの slice sectioning (長軸方向に垂直で2 mm 間隔に組織切片を作製) 252例で, SLN の転移診断法の違いによる微小転移診断率を検討した. どちらも H.E (hematoxylin and eosin) 染色の検索のみで免疫組織染色法は行わなかった.

統計学的検討では, 2群間の比較は  $\chi^2$  乗検定を使用し ( $p < 0.05$  を有意差ありとした), それぞれ Kaplan-Meier 法により生存率を求め, 有意差検定は Log-rank test を用いた.

## 2. 結果

### 1) ALND 省略の妥当性についての検討

SNB を施行した1,716例のうち, 最終的に SLN 転移陰性 (n0) 1024例と術中診断で SLN に MAC を認めた570例は検討から除外した.

SLN に微小転移を認めたのは122例あり, 郭清群は88例, 非郭清群は34例であった.

122人の平均年齢は55.6歳 (29~83歳), 術後平均観察期間は46.7カ月 (11.6カ月~131.1カ月), 平均腫瘍径は2.1 cm (0.0~9.0 cm), 摘出 SLN 個数平均値は2.6個 (1~8個) であった. 術後補助療法については, 化学療法は91人 (74.6%), 内分泌療法は107人 (87.7%) に施行され, そのうち併用は81人 (66.4%) であった. 温存乳房への放射線療法は81人 (66.4%) に施行された. (表1).

再発は非郭清群で2例 (5.9%), 郭清群で3例 (3.4%) の計5例 (4.1%) に認めた (図1, 表2) が, 腋窩 LN 単独再発症例は認めなかった. また, 非郭清群と郭清群の間に再発率 ( $p = 0.53$ ) および生存率 ( $p = 0.96$ ) とともに有意差を認めなかった (図1, 2).

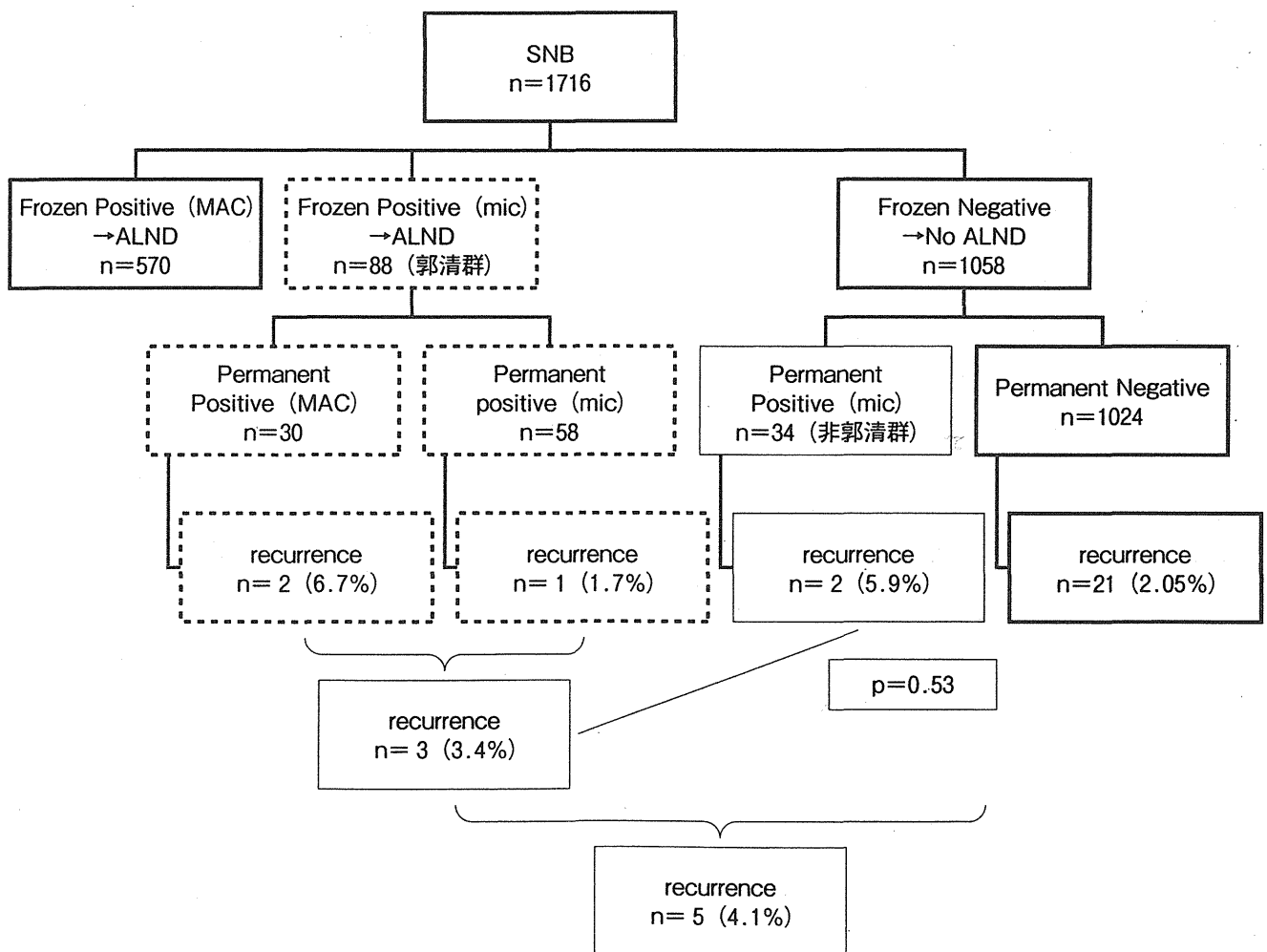
### 2) 微小転移診断の必要性についての検討

SNB における術中迅速診断での微小転移は, 2000年から2009年までの single sectioning 1,464例中67例 (4.58%) に, 2010年の slice sectioning 252例中21例 (8.33%) に認め, 微小転移の診断率は slice sectioning の方が有意に高率であった ( $p = 0.0125$ , 表3). 郭清群において術中に微小転移と診断された SLN の転移巣が永久標本で MAC であったのは4例 (3.3%) 認めたが, 非 SLN に転移は認めなかった. 郭清群において非 SLN にも転移を認めたのは26例 (29.5%) であり, 上記4例を合わせた30例 (34.0%) が最終病理で MAC と診断された (図3). また, single sectioning において術中迅速診断で SLN 転移陰性と診断されたものが永久標本で MAC と診断さ

表 1 微小転移症例の背景

SNB 迅速 最終病理	陰性		微小転移	合計
	微小転移	微小転移	MAC	
腋窩術式	SNB のみ (非郭清群)		SNB → ALND (郭清群)	
症例数	34	58	30	122
平均年齢 (歳)	57.2 (40-76)	55.5 (29-83)	54.0 (33-76)	55.6 (29-83)
術後平均観察期間 (月)	57.2 (13.2-131.1)	49.3 (11.8-120.4)	45.9 (11.6-99.6)	46.7 (11.6-131.1)
平均腫瘍径 (cm)	1.9 (0.4-4.5)	1.8 (0.2-9.0)	2.5 (0.0-8.0)	2.1 (0.0-9.0)
摘出 SLN 個数平均値	2.7 (1-8)	2.4 (1-6)	2.8 (1-6)	2.6 (1-8)
subtype				
ER+/HER2-	22	47	23	92
ER+/HER2+	2	2	1	5
ER-/HER2+	0	2	1	3
ER-/HER2-	1	7	4	12
化学療法	21 (61.8%)	44 (75.9%)	26 (86.7%)	91 (74.6%)
内分泌療法	33 (97.1%)	49 (84.5%)	25 (83.3%)	107 (87.7%)
放射線療法	24 (70.6%)	41 (70.7%)	16 (53.3%)	81 (66.4%)
化学療法+内分泌療法併用	21 (61.8%)	37 (63.8%)	23 (76.7%)	81 (66.4%)
薬物療法なし	1 (2.9%)	2 (3.4%)	2 (6.7%)	5 (4.1%)

SNB : sentinel lymph node biopsy, MAC : macrometastasis, ALND : axillary lymph node dissection, ER : estrogen receptor



SNB : sentinel lymph node biopsy, MAC : macrometastasis, ALND : axillary lymph node dissection

図 1 SNB 症例の内訳と再発率

表 2 微小転移症例の再発例のまとめ

年齢	ALND	subtype	pT (cm)	内分泌療法	化学療法	再発臓器	DFS (month)	OS (month)
48	ALND 省略 pN1mic (1/2)	ER+ HER2-	2	ANA	EC-DOC	Ax-LN, 肺, 肝	54.7	65.5 death
52	ALND 省略 pN0itc (1/3)	ER+ HER2-	2.5	TAM	AC	Sc, 肺, 肝	19.1	54.4 death
29	ALND pN1mic (1/33)	ER- HER2-	4.2	適応なし	FEC	肺	3.0	33.5 alive
53	ALND pN1 (2/17)	ER+ HER2-	1.8	ANA	EC	骨	38.3	99.3 alive
39	ALND pN1 (2/19)	ER+ HER2-	3	TAM	EC-PTX	肺	59.9	65.0 alive

pT : 病理学的腫瘍径, DFS : disease free survival, OS : overall survival, SNB : sentinel lymph node biopsy, ALND : axillary lymph node dissection, pN1mic : 永久標本で微小転移, pN0itc : 永久標本で isolated tumor cells, pN1 : 永久標本で macrometastasis, ER : estrogen receptor, ANA : anastrozole, TAM : tamoxifen, EC : epirubicin hydrochloride - cyclophosphamide, DOC : Docetaxel hydrate, AC : Doxorubicin hydrochloride - cyclophosphamide, FEC : Fluorouracil - epirubicin hydrochloride - cyclophosphamide, PTX : Paclitaxel, Ax-LN : Axillary lymph node, Sc : supraclavicular lymph node

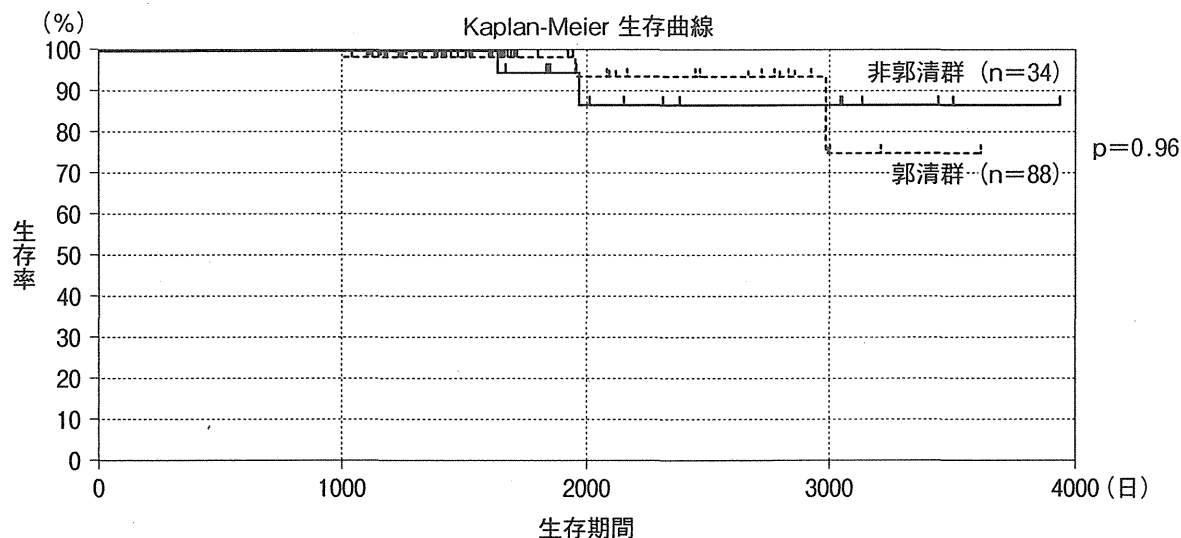


図 2 非郭清群と郭清群の生存曲線

表 3 SNB 診断方法別の微小転移診断率の比較

診断方法	SNB 症例数	微小転移診断
single sectioning	1,464	67 (4.58%)
slice sectioning	252	21 (8.33%)

p=0.0125

SNB : sentinel lymph node biopsy

れた症例はなかった。

### 3. 考 察

SNB が提唱された初期の段階では, SLN に

微小転移を認めた場合の非 SLN 転移は 9~26%<sup>8,9)</sup> であり ALND が推奨されてきた。近年では, SLN 微小転移は予後に影響しないと報告されている<sup>10,11)</sup>。SLN の微小転移に対する ALND の

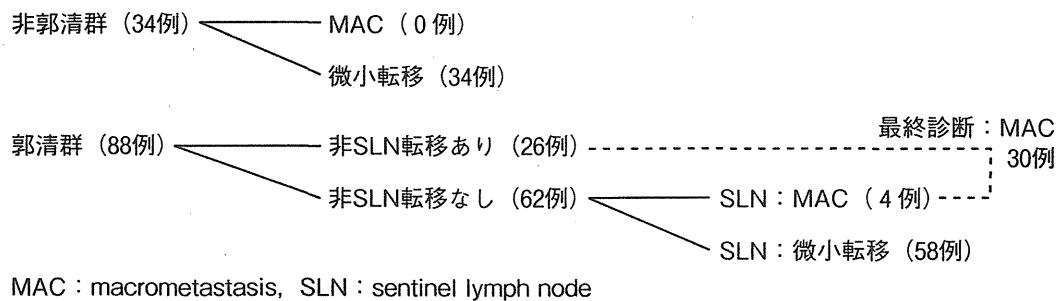


図3 非郭清群, 郭清群のまとめ

有無で予後を比較した International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-1では, SLN に限局した微小転移に対する ALND 省略が示唆された<sup>12)</sup>. さらに ACOSOG Z0011で, 臨床学的ステージ T2N0以下で乳房温存術を施行し SLN 転移個数 2 個以下の場合に, 術後薬物療法と温存乳房への放射線治療施行症例において ALND の省略が提唱された<sup>7)</sup>. しかし症例数やイベント発生数が予定数を大幅に下回っており<sup>7)</sup>, ALND の省略は依然として議論の余地がある. 一方, 微小転移症例での ALND の省略は予後に影響を与えない可能性が高いと考える.

今回, われわれの検討では SLN 微小転移症例の再発は非郭清群で5.9%, 郭清群で3.4%であった. この結果は, Sola<sup>13)</sup>らの再発率(非郭清群で2.5%, 郭清群で1.0%)より高いが, 同様に両群に有意差を認めていない. また, Sola からも早期乳癌 (T<3.5 cm, clinical N0, M0) において郭清は局所および遠隔転移制御が可能であるが, 生存期間に関与しないとしている. われわれの再発率が高値となった理由は, Sola からも平均腫瘍径が大きかったこと, 郭清群では最終病理で MAC の診断となった症例が多いことが考えられた. 一方, われわれは Sola らにみられた LN 単独再発を認めてない. これはわれわれの検討では郭清群の割合が多いこと, 平均観察期間が短いことが考えられた. なお, われわれの症例で n0の1024例中21例 (2.05%) に再発を認め, そのうち12例が遠隔再発のみ, 9例 (0.88%) が腋窩 LN 再発であった. 一般に SNB 後の腋窩 LN 再発は1%以下<sup>14)</sup>とされ, われわれの SNB の信頼度は妥当と考える.

また, 微小転移に ALND 省略可能となった場合, SNB での積極的微小転移診断よりの確な MAC 診断が重要と考える. 本邦での術中・術後の標準的な病理学的検索法は「細切」とどまるが, 微小転移を検索するには2 mm 厚の細切が必要である<sup>3)</sup>. 一方, 正確な微小転移診断に導入されている免疫組織化学的方法<sup>5, 15)</sup>は偽陽性に注意が必要<sup>16)</sup>である. しかし微小転移を積極的に診断する必要性がなければ single sectioning でも MAC 診断は十分に検索でき, さらに2 mm 厚の細切なら MAC 診断の精度は高くなる.

## 結 語

SLN 微小転移症例における ALND 省略の妥当性が示唆された. また術中迅速診断での積極的微小転移診断の必要性は低く, SNB 術中迅速診断は single sectioning でも許容されうると思われた.

## 文 献

- 1) 乳癌学会: 2009年次乳癌登録集計 (確定版): <http://jbcgs.gr.jp/member/nenjitouroku/2009kakutei.pdf>
- 2) Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al: Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 1 (10): 1245-1252, 2001
- 3) 乳癌診療ガイドライン①治療編2011年版, 金原出版, 東京, 209-211, 2011
- 4) National Comprehensive Cancer Network: NCCN ガイドライン TM2011年 第2版
- 5) Imoto S, Ochiai A, Okumura C, et al: Impact of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes detected by immunohistochemical staining. *Eur J Surg Oncol* 32: 1175-1179, 2006
- 6) Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al: One-step nucleic acid amplification for intraoperative

- detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 13 : 4807-4816, 2007
- 7) Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis : a randomized clinical trial. *JAMA* 305 (6) : 569-575, 2011.
  - 8) Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study : predictive factors of nonsentinel lymph node involvement- Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de LutteContre le Cancer. *J ClinOncol* 24 (12) : 1814-1822, 2006.
  - 9) Dabbs DJ, Fung M, Landsittel D, et al : Sentinel lymph node micrometastasis as a predictor of axillary tumor burden. *Breast J* 10 (2) : 101-5, 2004.
  - 10) Maaskant-BraatAJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, et al : Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis : a population-based study. *Breast cancer Res Treat* 127 (1) : 195-203, 2010
  - 11) Hansen NM, Grube B, Ye X, et al : Impact of micrometastasis in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J ClinOncol* 27 (28) : 4679-4684, 2009.
  - 12) Galimberti V, Botteri E, Chifu C, et al : Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01) : a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14 : 297-305, 2013
  - 13) Sola M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in Breast cancer patients with sentinel node micrometastasis : Final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 20 (1) : 120-127, 2013
  - 14) Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al : Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer : update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 7 (12) : 983-990, 2006
  - 15) Van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, et al : Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med* 26 (Suppl) : S43-49, 1999
  - 16) Linden MD, Zarbo RJ : Cytokeratin immunostaining patterns of benign, reactive lymph nodes : applications for the evaluation of sentinel lymph node specimen. *ApplImmunohistochemMolMorphol* 9 (4) : 297-301, 2001
-

## Clinicopathological significance of decreased galectin-3 expression and the long-term prognosis in patients with breast cancer

Sayaka Yamaki · Takaaki Fujii · Reina Yajima · Tomoko Hirakata · Satoru Yamaguchi · Tomomi Fujisawa · Soichi Tsutsumi · Takayuki Asao · Yasuhiro Yanagita · Misa Iijima · Hiroyuki Kuwano

Received: 25 April 2012 / Accepted: 24 June 2012 / Published online: 23 October 2012  
© Springer Japan 2012

### Abstract

**Purpose** Galectin-3 expression is modulated in cancer cells, and that finding has led to the recognition of galectin-3 as a diagnostic or prognostic marker for various cancers, including breast cancer. This study investigated the correlation between galectin-3 expression and the clinicopathological features in patients with breast cancer, in order to determine the relevance and role of galectin-3 in breast cancer progression.

**Methods** Galectin-3 expression was investigated immunohistochemically in 116 patients with breast cancer, and a statistical analysis was performed.

**Results** Galectin-3 expression in breast cancer was significantly associated with tumor vascular invasion. However, galectin-3 expression was not associated with Ki-67 expression, which reflects tumor proliferation. Disease-free survival and long-term overall survival were significantly shorter for patients with reduced galectin-3 expression.

**Conclusions** This study demonstrated that the galectin-3 expression was associated with tumor vascular invasion and metastasis, suggesting that galectin-3 plays a critical role in tumor progression via an invasive mechanism but not via proliferation in breast cancer. Furthermore, reduced expression of galectin-3 is useful for predicting a long-term poor prognosis in patients with breast cancer.

**Keywords** Galectin-3 · Breast cancer · Vascular invasion · Ki-67

### Introduction

Galectin-3 is a beta-galactoside-binding protein that is expressed by various types of human cells, including tumor cells [1–3]. Galectin-3 is distributed inside and outside the cell and is associated with pleiotropic biological functions, such as cell growth, migration, differentiation, cell–cell interaction, apoptosis, adhesion, tumor progression, metastasis, and malignant transformation [1–7]. Recent studies revealed that galectin-3 is associated with several steps of cancer invasion and metastasis [4]. The significance of galectin-3 expression has been evaluated in various types of cancer, as has the efficacy of galectin-3 as a predictor of cancer activities and metastatic potential [7–20]. However, the results have been controversial: galectin-3 has been both positively and negatively correlated with tumor progression [7–20]. Galectin-3 is down-regulated in cancers of the ovary, uterus, pancreas, and breast [7–14]. Reduced expression of galectin-3 has been reported in advanced histological grades of breast cancer [9]. However, the clinicopathological significance and roles of galectin-3 in breast cancer progression have not been thoroughly elucidated. Furthermore, few reports have

S. Yamaki · T. Fujii (✉) · R. Yajima · T. Hirakata · T. Fujisawa · S. Tsutsumi · T. Asao · Y. Yanagita · H. Kuwano  
Department of General Surgical Science, Graduate School of Medicine, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan  
e-mail: ftakaaki@med.gunma-u.ac.jp

T. Hirakata · T. Fujisawa · Y. Yanagita  
Department of Breast Oncology, Gunma Cancer Center, Gunma, Japan

S. Yamaguchi  
First Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Dokkyo University, Tochigi, Japan

M. Iijima  
Department of Pathology, Gunma Cancer Center, Gunma, Japan

so far been discussed the relationship between galectin-3 expression and the prognosis, especially long-term survival, in patients with breast cancer.

This study investigated the correlation between galectin-3 expression and clinicopathological features, including Ki-67 expression, a marker for evaluating proliferative potential, to determine the relevance and role of galectin-3 in the progression of breast cancer. Furthermore, the study evaluated galectin-3 expression as a predictor of long-term overall survival in patients with breast cancer.

## Materials and methods

### Patients and materials

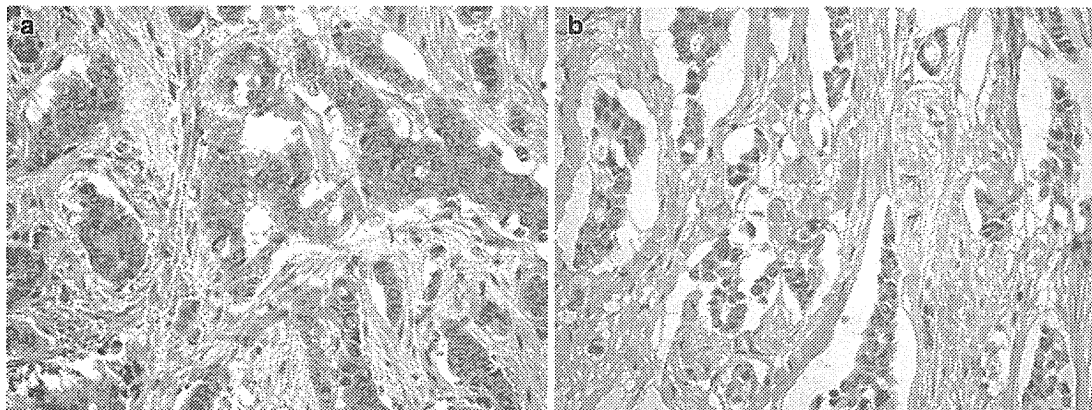
This study enrolled 116 consecutive patients with primary breast cancer that had undergone resection at the Gunma Cancer Center from 1994 to 1995 and in the Department of General Surgical Science, Graduate School of Medicine, Gunma University, from January 1996 to 2004. None of the patients had received preoperative chemotherapy. Males were excluded and all patients were females. Any patients with incomplete clinical information were excluded. Informed consent was obtained from all patients. The mean age of the patients was  $52.9 \pm 11.5$  years. Age, primary tumor size, lymph node metastasis, histological type, lymphatic and vascular invasion at the primary tumor site, estrogen receptor (ER) status, progesterone receptor (PgR) status, expression of HER2, expression of Ki-67, and expression of galectin-3 were evaluated. ER and PgR status was assessed by the ALLRED scores, and an ALLRED score of 3 or higher was defined as ER and PgR-positive. The overall median follow-up period was 9.58 years and none of the patients died of surgical complications.

### Immunohistochemistry and evaluation

Immunohistochemistry was performed using formalin-fixed and paraffin-embedded tissue sections with the following antibodies, according to the standard streptavidin–biotin complex technique: rat anti-galectin-3 monoclonal antibody (a gift from Prof. Avraham Raz, Wayne State University, Detroit, MI, USA) at a dilution of 1:500 in PBS containing 1 % bovine serum albumin. Antigen retrieval was performed in an autoclave (citrate buffer, pH 6.0). Negative controls were prepared by substituting normal rat serum for the primary antibody, and showed negative results (data not shown). Normal breast tissue was used as a positive control for galectin-3 staining. The percentage expression of breast cancer cells that stained positively for galectin-3 was evaluated in a  $100\times$  field. Immunoreactivity for galectin-3 was judged to be positive if at least 30 % of the tumor cells were stained (Fig. 1) [21]. Immunohistochemical staining for Ki-67 was performed according to a previously described method [19, 20]. Antigen retrieval was performed in an autoclave (citrate buffer, pH 6.0). The sections were incubated with anti-Ki-67 monoclonal antibody (DAKO, Glostrup, Denmark) at a dilution of 1:100. The Ki-67 proliferative index (Ki-index) was defined as the percentage of nuclear-stained tumor cells among more than 1000 cells counted [19, 20]. Five high-power fields were evaluated for each of three different regions.

### Statistical analysis

The breast cancer cases were divided into two groups on the basis of positive or negative staining of galectin-3 and the presence or absence of recurrence. Univariate statistical analyses were conducted using Fisher's exact test or the  $\chi^2$  test with or without Yates' correction. Student's *t* test was



**Fig. 1** Galectin-3 expression in breast cancer. Immunohistochemical detection of galectin-3 in breast cancer. Galectin-3 expression was observed as diffuse cytoplasmic staining ( $\times 400$ ). Galectin-3 expression was positive (a) and negative (b), respectively

used to compare the two groups. The variables were entered into a multivariate logistic regression model with a likelihood of  $P < 0.05$  to test the independence of the risk factors. The recurrence-free interval and overall survival were calculated by the Kaplan–Meier method. The log-rank test was used to evaluate differences between overall survival and recurrence-free intervals. Differences were considered to be significant when  $P < 0.05$ .

## Results

Reduced galectin-3 expression is associated with vascular invasion in breast cancer

The 116 breast cancer cases were divided into two groups based on the presence or absence of galectin-3 expression. Galectin-3 expression was observed as diffuse cytoplasmic staining (Fig. 1). Sixty-seven of the 116 cases (57.8 %) positively expressed galectin-3. Table 1 shows the patients and tumor characteristics and also summarizes the results of the univariate analysis conducted to determine the relationship between galectin-3 expression and the clinicopathological variables. Vascular invasion was increased more in patients lacking galectin-3 expression than in those with positive galectin-3 expression. The univariate analyses showed that vascular invasion and PgR status were significantly associated with galectin-3 expression. The other clinicopathological factors, including the Ki-67 index, were not associated with galectin-3 expression.

**Table 1** Relationship between clinicopathological factors and galectin-3 expression in breast cancer

	Galectin-3		<i>P</i> value
	Negative 49	Positive 67	
Age (years old)	51.7 ± 10.1	53.8 ± 12.4	0.831
Tumor size (>20 mm, <i>n</i> )	34	40	0.191
Lymph node metastasis (positive, <i>n</i> )	26	42	0.892
Lymphatic invasion (positive, <i>n</i> )	41	54	0.432
Vascular invasion (positive, <i>n</i> )	37	38	0.028
Estrogen receptor status (positive, <i>n</i> )	38	44	0.118
Progesterone receptor status (positive, <i>n</i> )	15	35	0.016
HER2 (positive, <i>n</i> )	10	9	0.226
Ki-67 labeling index	7.9 ± 7.5	11.3 ± 9.3	0.718

Values are expressed as mean ± SD

Reduced galectin-3 expression affects the risk of recurrent disease and long-term prognosis

The cases were divided into two groups: those with recurrent disease and those without. Of the 116 cases, 25 (21.6 %) had recurrent disease. Table 2 summarizes the results of the univariate analysis conducted to determine the relationship between the clinicopathological variables and recurrent disease. The univariate analysis showed that reduced expression of galectin-3 and high Ki-67 index was significantly associated with recurrent disease in breast cancer (Table 2). A multivariate analysis demonstrated that reduced expressions of galectin-3 ( $P = 0.009$ ) and high Ki-67 index ( $P = 0.001$ ) were predictors of recurrence. Disease-free survival was significantly shorter for patients with reduced galectin-3 expression [median survival time (MST), galectin-3 positive vs. negative; 2.74 vs. 5.36 years;  $P = 0.018$ ; Fig. 2a]. Furthermore, the long-term overall survival was significantly shorter for patients with reduced galectin-3 expression (MST, galectin-3 positive vs. negative; 3.30 vs. 7.02 years;  $P = 0.041$ ; Fig. 2b).

## Discussion

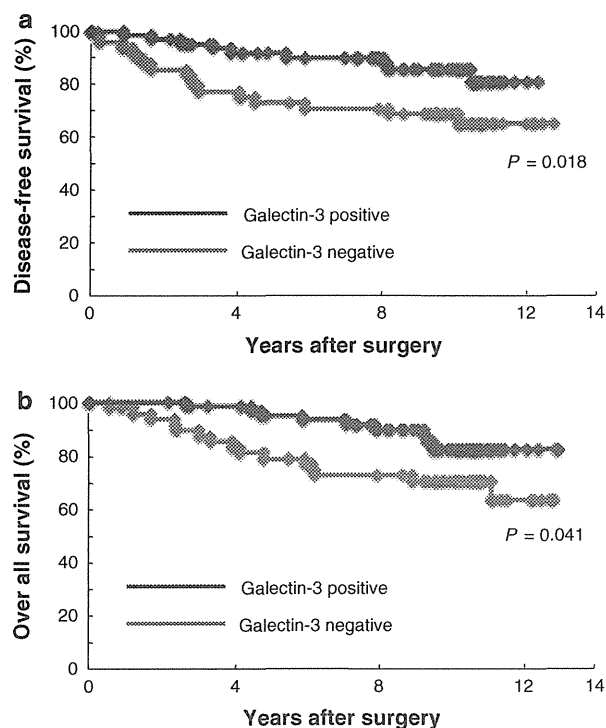
Galectin-3 expression is modulated in cancer cells, and this has led to the recognition of galectin-3 as a diagnostic or prognostic marker for specific cancer types, including breast cancer [7–20]. Increasing evidence has shown that

**Table 2** Patients characteristics and clinicopathological features associated with the recurrent disease

	Recurrence		<i>P</i> value
	Negative 91	Positive 25	
Galectin-3 expression (positive, <i>n</i> )	58	9	0.012
Age (years old)	53.0 ± 11.8	52.4 ± 10.5	0.589
Tumor size (>20 mm, <i>n</i> )	57	17	0.403
Lymph node metastasis (positive, <i>n</i> )	52	16	0.352
Lymphatic invasion (positive, <i>n</i> )	74	21	0.501
Vascular invasion (positive, <i>n</i> )	56	19	0.134
Estrogen receptor status (positive, <i>n</i> )	67	15	0.395
Progesterone receptor status (positive, <i>n</i> )	42	8	0.150
HER2 (positive, <i>n</i> )	16	3	0.372
Ki-67 labeling index	9.4 ± 7.3	32.8 ± 5.4	<0.001

Values are expressed as mean ± SD





**Fig. 2** Reduced galectin-3 expression affects the overall survival in breast cancer. Reduced galectin-3 expression in primary breast cancer was assessed. Kaplan–Meier curves showed that disease-free survival was significantly shorter for patients with reduced galectin-3 expression (MST, galectin-3 positive vs. negative; 2.74 vs. 5.36 years;  $P = 0.018$ ) (a). Long-term overall survival was significantly shorter for patients with reduced galectin-3 expression (MST, galectin-3 positive vs. negative; 3.30 vs. 7.02 years;  $P = 0.041$ ) (b)

galectin-3 is involved in the regulation of diverse cancer cell activities that contribute to tumorigenesis, cancer progression, and metastasis. However, the actual biological functions of galectin-3 remain unknown. The key observations obtained in the present study were (1) reduced galectin-3 expression in breast cancer was significantly associated with tumor vascular invasion. (2) Galectin-3 expression in breast cancer was not associated with Ki-67 expression, which reflects tumor proliferation. (3) Disease-free survival and overall survival curves were significantly shorter for patients with reduced galectin-3 expression. These findings may imply that the reduced expression of galectin-3 plays an essential role in tumor vascular invasion and metastasis, but not in tumor proliferation in breast cancer. Furthermore, reduced expression of galectin-3 may also predict the long-term outcome after surgery in breast cancer.

Galectin-3 levels have been found to be downregulated in breast cancer [7–10]. Reduced galectin-3 expression is associated with higher histological grade and thus with the acquisition of invasive and metastatic potential, which may result from reduced extracellular matrix binding and

increased cell motility [9, 10]. In addition, galectin-3 is efficacious in reducing metastases in a nude mouse model of human breast cancer [22]. Moreover, galectin-3 is essential for cell–cell and cell–matrix interactions such as adhesion to laminin and adhesion of tumor cells [5, 14]. These studies suggest that decreased expression of galectin-3 may loosen cell–cell and cell–matrix interactions and facilitate cancer cell invasion. They also suggest the possibility that galectin-3 expression is involved in tumor invasion. The present study found that reduced expression of galectin-3 was strongly associated with tumor vascular invasion and metastasis; the previous reports essentially support these findings. Furthermore, galectin-3 immunoreactivity did not correlate with Ki-67 expression, a marker of proliferation potential. Similarly, previous reports on gastric and colorectal cancer also show no significant correlation between galectin-3 expression and Ki-67 [19, 20], which is consistent with the present results. These findings suggest that decreased galectin-3 expression in the tumor is strongly associated with invasion and metastasis rather than proliferation.

Recent studies have revealed that galectin-3 is expressed broadly in various types of cancer. Decreased expression of galectin-3 is also associated with advanced stage and metastasis in the lymph nodes in patients with pancreatic cancer [14]. However, there are conflicting data regarding galectin-3 expression in various types of cancers. Some authors have reported decreased galectin-3 levels in cancer cells, and others have presented the opposite results. In addition, different results concerning the role of galectin-3 in breast cancer malignancy have been reported in studies using cell lines [11]. These conflicting results might be explained as (1) Inconsistent and varying galectin-3 expression in tumors with the same origin reflect the heterogeneity of tumor cells. (2) Epithelial–mesenchymal interactions play a fundamental role in tumorigenesis, and galectin-3 has a pleiotropic role in cell–cell and cell–matrix interactions. Therefore, galectin-3 may play a significant role in the complex interplay of epithelial and mesenchymal interactions during tumor progression. (3) The role of galectin-3 may vary depending on different factors, including tumor type or the condition of the tumor and noncancerous normal tissue. The correlation between galectin-3 and malignancy should be investigated.

The current study investigated the prognostic value of galectin-3 expression in patients with breast cancer, because few studies have discussed the relationship between the expression and the long-term prognosis in these patients. The present study found that the long-term prognosis for overall survival was significantly poorer in breast cancer patients with reduced galectin-3 expression than in those with the higher galectin-3 expression in breast cancer.

A limitation of the present study is that it involves only correlative observations between galectin-3 expression and clinicopathological features in breast cancer, without direct evidence of the function of galectin-3. However, the observations strongly support the current hypothetical model of the possible mechanism of galectin-3 in tumor progression via invasive potential. This study definitely demonstrates the prognostic potential of galectin-3 expression.

In conclusion, this study demonstrated that galectin-3 expression is associated with tumor vascular invasion and metastasis, suggesting that galectin-3 plays a critical role in tumor progression in breast cancer via an invasive mechanism. Furthermore, reduced galectin-3 expression is useful for predicting the long-term poor prognosis in patients with breast cancer. Although the mechanisms underlying tumor progression are complex, elucidation of the role of galectin-3 may be highly relevant to achieving advances in the management of cancer patients.

**Acknowledgments** The authors gratefully thank Prof. Avraham Raz for kindly providing us with the anti-galectin-3 antibody. The authors would like to thank Saitoh Y, Yano T, Ohno M, Matsui Y and Muraoka S for their secretarial assistance. This work was supported in part by Grants-in-Aid from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (T.F.).

**Conflict of interest** The authors declare that they have no competing financial interests.

## References

- Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Keizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K, Leffler H, Liu F, Lotan R, Mercurio AM, Monsigny M, Pillai S, Poirer F, Raz A, Rigby PW, Rini JM, Wang JL. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell*. 1994;76:597–8.
- Liu FT, Rabinovich GA. Galectins as modulators of tumor progression. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:29–41.
- Krzyslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett*. 2004;9:305–28.
- Takenaka Y, Fukumori T, Raz A. Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J*. 2004;19:543–9.
- Inohara H, Raz A. Functional evidence that cell adhesion. *Cancer Res*. 1995;55:3267–71.
- Ray S, Lukyanov P, Ocheing J. Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J*. 2004;19:527–35.
- Newlaczyl AU, Yu LG. Galectin-3—a jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett*. 2011;313:123–8.
- Castronovo V, Van Den Brule FA, Jackers P, Clause N, Liu FT, Gillet C, Sobel ME. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *J Pathol*. 1996;179:43–8.
- Idikio H. Galectin-3 expression in human breast carcinoma: correlation with cancer histologic grade. *Int J Oncol*. 1998;12:1287–90.
- Shekhar MP, Nangia-Makker P, Tait L, Miller F, Raz A. Alterations in galectin-3 expression and distribution correlate with breast cancer progression: functional analysis of galectin-3 in breast epithelial-endothelial interactions. *Am J Pathol*. 2004;165:1931–41.
- Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, Raz A. Down-regulation of galectin-3 suppresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res*. 2001;7:661–8.
- van den Brule FA, Berchuck A, Bast RC, Liu FT, Gillet C, Sobel ME, Castronovo V. Differential expression of the 67-kD laminin receptor and 31-kD human laminin-binding protein in human ovarian carcinomas. *Eur J Cancer*. 1994;8:1096–9.
- van den Brule FA, Buicu C, Berchuck A, Bast RC, Deprez M, Liu FT, Cooper DN, Pieters C, Sobel ME, Castronovo V. Expression of the 67-kD laminin receptor, galectin-1, and galectin-3 in advanced human uterine adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1996;27:1185–91.
- Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y, Shimada K, Kosuge T, Sato Y, Tanaka K, Sekihara H, Hirohashi S. Clinicopathological significance of galectin-3 expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res*. 2002;8:2570–5.
- Takenaka Y, Knohara H, Yoshii T, Oshima K, Nakahara A, Akahani S, Honjo Y, Yamamoto Y, Raz A, Kudo T. Malignant transformation of thyroid follicular cells by galectin-3. *Cancer Lett*. 2003;195:1–9.
- Endo K, Kohnoe S, Tsujita E, Watanabe A, Nakashima H, Baba H, Maehara Y. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2005;25:3117–22.
- Honjo Y, Inohara H, Akahani S, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshida J, Hattori K, Tomiyama Y, Raz A, Kudo T. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6:4635–40.
- Piantelli M, Iacobelli S, Almadori G, Iezzi M, Tinari N, Natoli C, Cadoni G, Lauriola L, Ranelletti FO. Lack of expression of galectin-3 is associated with a poor outcome in node-negative patients with laryngeal squamous-cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:3850–2.
- Tsuboi K, Shimura T, Masuda N, Ide M, Tsutsumi S, Yamaguchi S, Asao T, Kuwano T. Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res*. 2007;27:2289–96.
- Okada K, Shimura T, Suehiro T, Mochiki E, Kuwano H. Reduced galectin-3 expression is an indicator of unfavorable progression in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2006;26:1369–76.
- Saggiorato E, Bergero N, Volante M, Bacillo E, Rosas R, Gasparri G, Oriandi F, Papotti M. Galectin-3 and Ki-67 expression in multiglandular parathyroid lesions. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:59–66.
- John CM, Leffler H, Kahl-Knutsson B, Svensson I, Jarvis GA. Truncated galectin-3 inhibits tumor growth and metastasis in orthotopic nude mouse model of human breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9:2374–83.

## N0, センチネルリンパ節転移陽性乳癌に腋窩リンパ節郭清は必要か?

# 「郭清は不要である」とする立場から

増田慎三

国立病院機構大阪医療センター外科・乳腺外科

### 治療戦略上のメリット

センチネルリンパ節に乳癌転移を認めた場合でも、腋窩郭清を省略できれば、それに伴う患者に与える副作用や長期の上肢浮腫などの障害に伴うQOL低下を回避できるメリットがある。乳癌の集学的治療を適応するうえで、最も重要なポイントは腋窩リンパ節転移個数よりも転移有無であること、腋窩局所再発が生命予後に大きな影響を与えないことから、センチネルリンパ節転移陽性であっても郭清省略の可能性は理論的

には受容できる。郭清省略が可能であれば、術中のセンチネルリンパ節転移の検索は不要になり、手術術式の変更を回避でき、手術予定が組みやすくなる。術後入院期間の短縮と入院予定期間が定まり、患者の早期社会復帰も可能になりうる。また、センチネルリンパ節の術後永久標本を用いてさらに正確かつ詳細な検索が可能となる。

### 治療戦略上のデメリット

センチネルリンパ節転移を認めた場合に、腋窩郭清を省略することで、腋窩転移の正確な情報(転移個数)を入手できないことから詳細な予後予測は難しくなる。また、腋窩領域の局所再発のリスクは若干増加すること、その発見が遅れ、転移病巣の周囲組織への浸潤に伴う神経症状や腋窩静脈圧迫による上肢浮腫を併発することがありうる。しかし、多くの局所再発は、再手術でレスキュー可能であり、薬物療法などの集学

的治療を適応することで生命予後には影響は少ない。臨床的N0の診断、センチネルリンパ節のより正確な同定と状況に応じたサンプリング郭清の適応判断、biologyの評価に基づく薬物療法、放射線治療の適応など多角的に高い専門性が要求されることから、センチネルリンパ節転移陽性時の腋窩郭清省略には実施可能施設が限定されうる。

●本企画「誌上ディベート」は、ディベートテーマに対してあえて一方の見地に立った場合の議論です。問題点をクローズアップすることを目的とし、必ずしも論者自身の確定した意見ではありません。

### はじめに

William Stewart Halstedは1890年代、乳癌は経時的に乳房から脈管を順に経て広がっていくという理論(Halsted理論)から、

その根治には主病巣を含む乳房のみでなく、皮膚・大胸筋・領域リンパ節を大きく摘出する根治術を確立した<sup>1)</sup>。一方、1980年代に入り、Bernard Fisherは、乳癌はその発生の早い時期から転移浸潤

能を有し、すでに全身に広がっていることから、拡大手術を行っても予後の改善には寄与しないというFisher理論を提唱した<sup>2)</sup>。この理論は、のちの乳房温存手術、腋窩センチネルリンパ節生検という

縮小手術の趨勢と、同時に薬物療法による全身治療を組み合わせた集学的治療の礎になっている。この局所病と全身病の概念を上手に融合させることが乳癌治療の成功に不可欠である。

### 腋窩リンパ節転移の意義

腋窩リンパ節の転移状況は最も有効な独立予後因子であり、その正確な把握は局所療法(手術や放射線治療)ならびに全身療法(薬物療法)などの治療方針決定のうえで重要である。St. Gallen2009のコンセンサス会議<sup>3)</sup>のころまでは、腋窩リンパ節転移の個数により、化学療法のレジメンの強弱が考慮されたり、また領域リンパ節への放射線治療に関しても、腋窩リンパ節転移個数4個以上が基準になっていることより、郭清により正確な転移個数を知ることが大事とされていた。しかし、特に全身治療の決定においては、再発リ

スクの考慮も大切ではあるが、むしろ薬剤感受性(治療反応性)の観点を重視するようになり、St. Gallen 2011のコンセンサス会議録では、腋窩リンパ節転移個数別のアプローチは姿を消した<sup>4)</sup>。

つまり、腋窩リンパ節転移は予後予測因子ではあるが、治療効果予測因子ではないという視点から鑑みると、腋窩リンパ節転移有無以上に、その転移個数を正確に知るといふ臨床的意義はその必要性が低くなっていると考えられる。

### 腋窩リンパ節郭清とその意義

腋窩リンパ節郭清の臨床的意義は、転移個数を知ることによって正確なStagingを行うこと、および局所(腋窩部)のコントロールとされる。一方、腋窩郭清を行うことによる合併症(harm)も多く、肩関節可動域制限、知覚異常、上肢浮腫が起こりうる。特に上肢浮腫は

その予防のために、患側上肢の機能制限に術後その生涯留意する必要がある、また、いったん浮腫が生じた場合には、その完治に難渋することから、腋窩郭清によりQOLに与える影響はかなり大きい。

かつて、NSABP-B04試験では、臨床的腋窩リンパ節転移陰性(N0)乳癌に対して、乳房切除を基本に、①腋窩郭清なし、②腋窩郭清、③腋窩部放射線治療の3群比較試験が行われた<sup>5)</sup>。郭清群では40%の転移陽性率であったが、5年経過観察期間に非郭清群で腋窩リンパ節転移が顕性化したのは18.6%であり、確かに腋窩部の局所コントロールには腋窩郭清ないし放射線治療を実施する方が良好ではあるが、それが生存に与える影響はなく、3群とも同等の生存曲線であった(図1)。また、わが国では正確なランダム化試験ではないものの、閉経後早期乳癌(T ≤ 3cm, N0)に対する腋窩リン

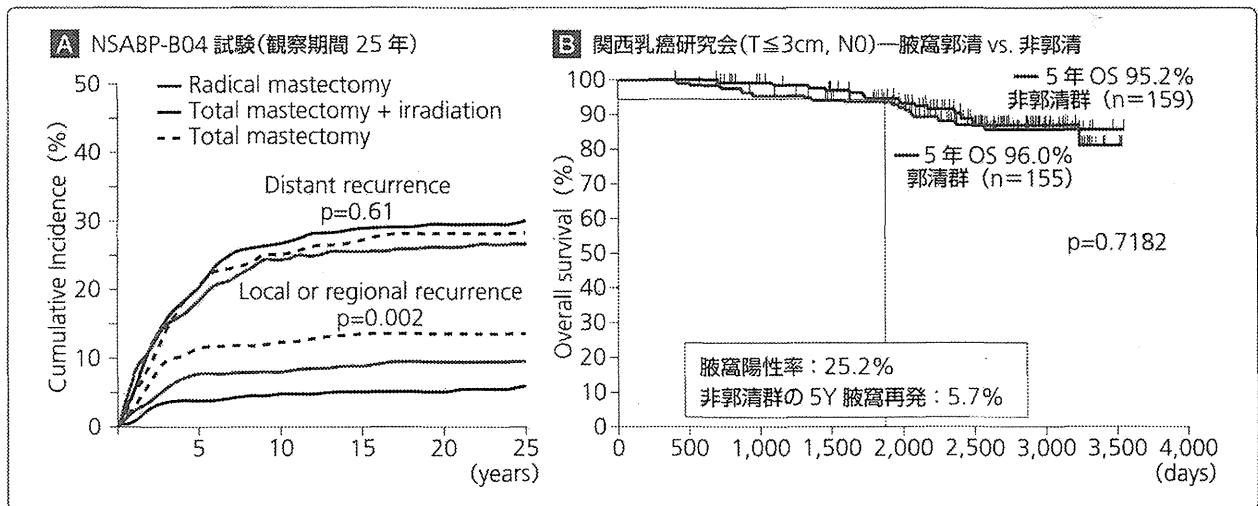


図1 NSABP-B04試験、関西乳癌研究会の結果における腋窩郭清と非郭清の比較

N0乳癌に対する腋窩郭清の臨床的意義は低い。局所再発の危険性は増えるが、全生存に与える影響は少ない。

(NSABP-B04試験のデータは文献5、関西乳癌研究会のデータは文献6より改変して引用)