

乳がんのコンパニオン診断



国立がん研究センター中央病院
(National Cancer Center Hospital)



防衛医科大学校
(National Defense Medical College)

防衛医科大学校病態病理学講座

津田 均

国立がん研究センター中央病院病理・臨床検査科 (2008.6～2013.3)

- 当時の廣橋説雄総長から病院病理の責任者就任の要請をうけた。
- 今の自分があるのは研究者、病理医として育ててもらった国立がんセンターのおかげ。恩返しをすべきでは(義理と人情)

1. 診療(病理診断)
2. 医師、臨床検査技師を含む病理部門と、臨床検査部門のマネジメント
3. 研究のエフォート(主に臨床医、研究所の研究のサポート、指導)



病理解剖修了後のtable discussionにて

- 大所帯、業務・エフォートの質・量、研究費、全ての点で異次元
- 反面、新しい出会い、大プロジェクト、人間関係で学ぶこと、が多い
- スタッフは科長1、医長2、医員4(特定医局とのつながりなし)。
- 2008～13年で、病理専攻レジデント11名、がん専門修練医3名が在籍、短期レジデントも希望者多い。6年間で病理専門医8名を輩出、

国立がん研究センター中央病院病理科・臨床検査科 業務内容

医療安全対策、感染対策、ホルマリン対策、借用標本返却、
OSNA法導入、セカンドオピニオン外来対応、
実験スペースの確保、若手の採用(医師、技師)、適材適所の配置(技師)

HP、学会などによるリクルート活動、

剖検室の掃除、病理解剖の重要性、迅速な診断報告

インシデント、アクシデントなどにはすぐに対応

スタッフのモチベーションを高める、医師、技師の研究、学会発表指導、
学会発表、論文執筆を奨励、研究論文はすぐ見る



国立がん研究センター中央病院病理・臨床検査科 (2008.6～2013.3)



ISO15189認定取得 (2012年10月)

検査室の検査の質が国際基準であることの認定(検体検査、病理、微生物、遺伝子部門)
わが国の病院で26番目、都内で4番目、国立病院では最初

今日の状況

がんのバイオロジーが重要

「形態だけからのがんの悪性度予測」の時代から、「分子プロファイル(ゲノム、分子発現、エピゲノムなど)によるがんの生物学的特性診断による悪性度予測、治療適応決定」の時代に移行する過渡期

既に乳がんの診療ではホルモン受容体、HER2など決定的な治療適応決定のバイオマーカーと分子標的治療薬が出現し、その体系に合わせた分類(intrinsic subtype分類)が用いられるようになったが、いまだ十分でない部分がある

一病理医として今日のintrinsic subtype分類について現状と問題点について考えてみたい

手術可能乳癌患者の治療方針、予後を規定する因子群

1. 癌の広がり の程度

- 腫瘍径 (浸潤径)
 - 腋窩リンパ節転移
 - 遠隔転移
 - 切除断端の状態
- } 病期

2. 癌細胞の生物学的特性

- ホルモンレセプター (ER, PgR)
- HER2
- Ki-67
- 脈管侵襲
- 組織型、病理学的悪性度 (グレード)
- 術前全身療法に対する治療効果

3. 宿主因子

- 年齢
- 閉経状態

当初良悪性と局所的広がりを顕微鏡で判定→近年は分子レベルの変化による intrinsic subtype に重点 (特に治療適応決定)

乳癌の組織型分類(乳癌取扱い規約)

1. 非浸潤癌

1a. 非浸潤性乳管癌 (DCIS)

1b. 非浸潤性小葉癌 (LCIS)

2. 浸潤癌

2a. 浸潤性乳管癌

2b. 特殊型

2b1. 粘液癌*

2b2. 髓様癌

2b3. 浸潤性小葉癌

2b4. 腺様嚢胞癌*

2b5. 扁平上皮癌**

2b6. 紡錘細胞癌**

2b7. アポクリン癌

2b8. 骨・軟骨化生を伴う癌**

2b9. 管状癌*

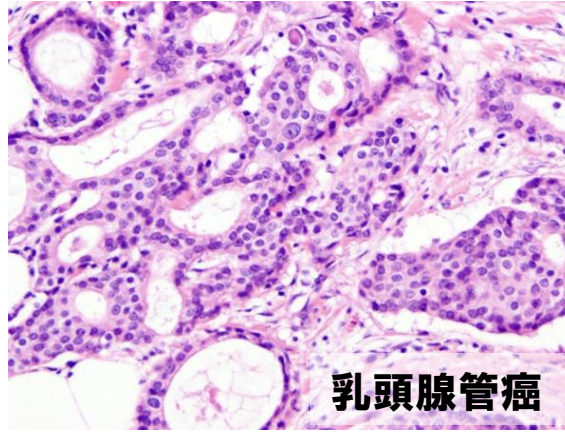
2b10. 分泌癌*

2b11. 浸潤性微小乳頭癌

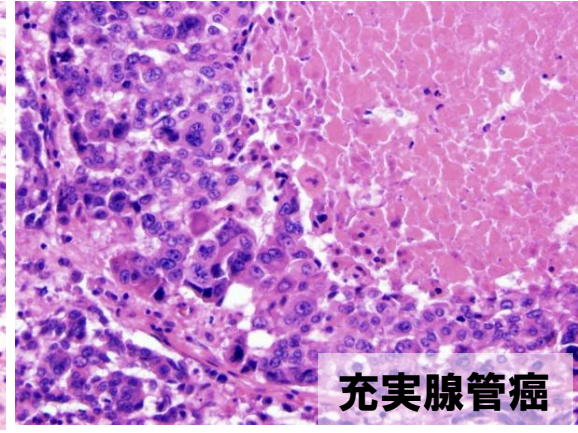
2b12. 基質産生癌**

2b13. その他

3. Paget病



乳頭腺管癌

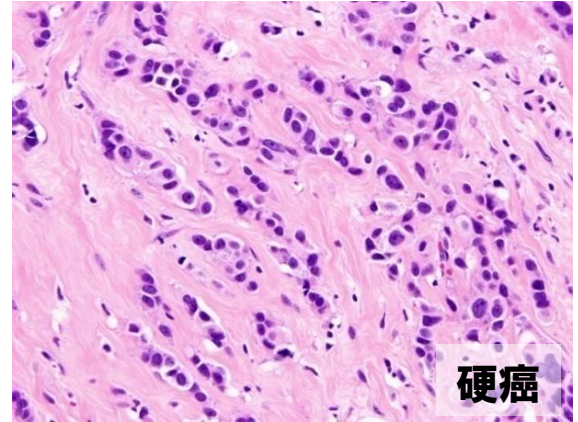


充実腺管癌

1a, 1b, 3は原則転移しない

*2b1, 2b4, 2b9, 2b10は比較的
的低リスク

**WHOでは「化生癌」に分類



硬癌

浸潤性乳管癌の3亜型

非浸潤性乳管癌は全体の10%を占める

浸潤性乳管癌は全体の60~80%を占め、3
亜型もしくはグレード分類により細分類される。

粘液癌、浸潤性小葉癌、浸潤性微小乳頭癌、
アポクリン癌は各々1~3%の頻度

乳癌の病理学的悪性度(グレード分類)

浸潤性乳管癌に主に用いられ、リンパ節転移陰性乳癌の術後療法の適応決定の際の情報となる

組織学的グレードと核グレード分類があり、意義はどちらも同等

リンパ節転移、腫瘍径とは独立した予後因子

遺伝子、染色体変化の蓄積、分子変化と関連

乳癌の病理学的悪性度(グレード分類)

組織学的グレード(Histological grade)分類

Elston & Ellis 1991

- A. 腺管形成
(1. >75%; 2. 10-75%; 3. <10%)
- B. 核多形性(大小不同、形態不整)
(1. 乏しい; 2. 中等度; 3. 高度)
- C. 核分裂像の数
(1. 0-4; 2. 5-10; 3. 11≤/高倍10視野)

A + B + C

3-5 Grade 1; 6-7 Grade 2; 8-9 Grade 3

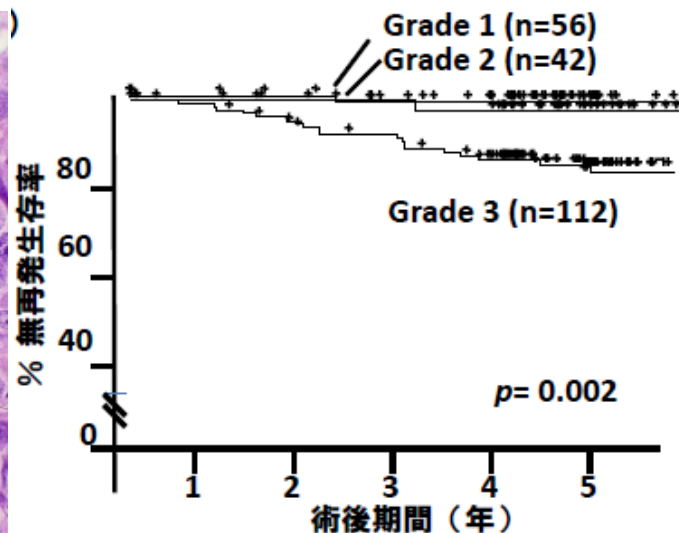
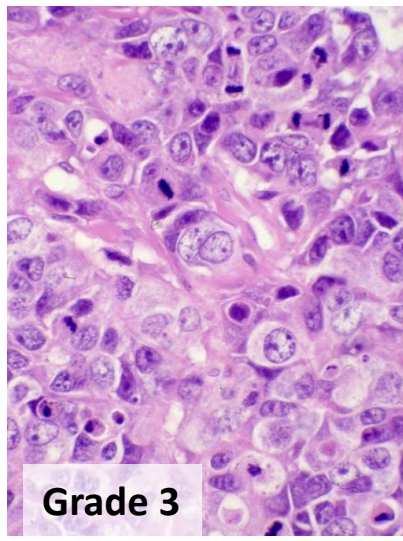
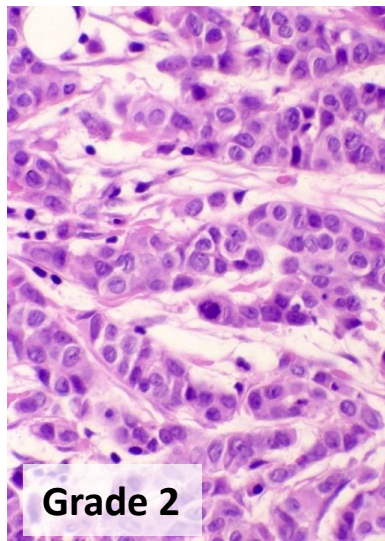
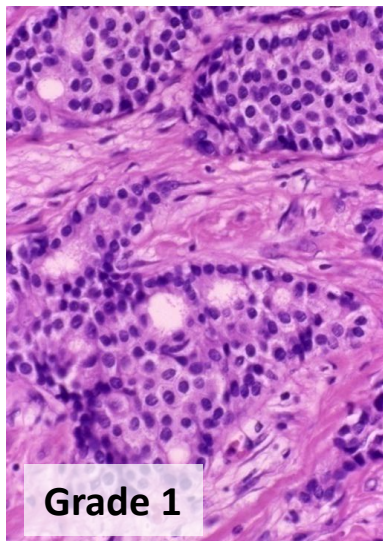
核グレード(Nuclear grade)分類

乳癌取扱い規約第15版 2004

- A. 核多形性(大小不同、形態不整)
(1. 乏しい, 2. 中等度, 3. 高度)
- B. 核分裂像の数
(1. 0-4; 2. 5-10; 3. 11≤/高倍10視野)

A + B

2-3 Grade 1; 4 Grade 2; 5-6 Grade 3



免疫組織化学検査(ホルモン受容体、HER2)

- 浸潤性乳癌の原発巣または転移巣の組織
(切開生検、手術標本、針生検標本)
腫瘍内不均一性を考えると転移性乳癌の場合は
可能な限り転移巣で検索するべきとされる
- 固定: 推奨固定液は10%中性緩衝ホルマリン
(アルコール系他の固定液は不適)
推奨固定時間: 6~72時間
- 薄切切片の厚さ: IHC法4 μ m、FISH法5 μ m、薄切6週以内に使用
- スライドへの貼付
シラン(APS)コート、ニューシラン(MAS)コート
- 染色、発色は検査キットの添付文書に従う

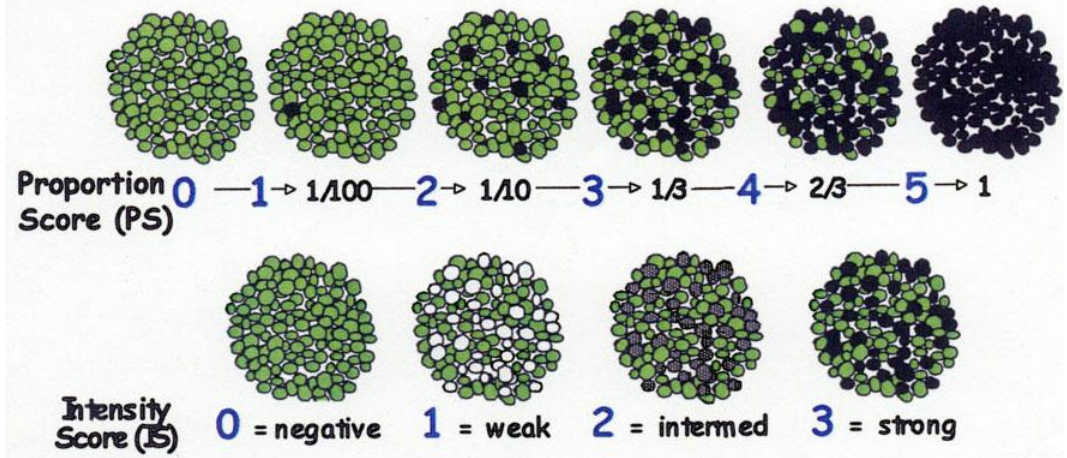
乳癌組織におけるホルモン受容体 (ER, PgR) 検査

- ・ER, PgR陽性 乳癌の分化度が高い(正常の乳管上皮に近い性質を持つ)
 - がん細胞の増殖がエストロゲンに依存する=内分泌療法の適応
- ・ER, PgR陰性 乳癌の分化度が低い(グレードが高い)
 - 正常の乳管上皮の性質から離れている
 - ・がん細胞の増殖はエストロゲンに依存しない=内分泌療法の適応なし

日本乳癌学会研究班によるホルモンレセプター判定基準 (Jスコア 2005)

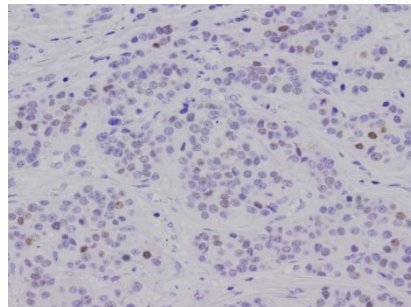
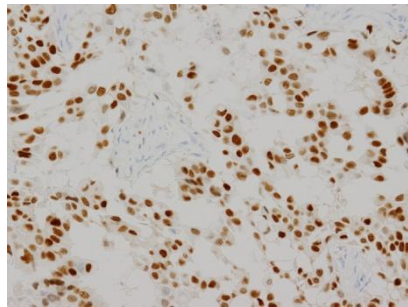
スコア	陽性細胞占有率 (面積比率)	判定区分
Score 0	陰性	陰性
Score 1	1%未満	
Score 2	≥1%、<10%	陽性
Score 3	10%以上	

ERのAllredスコア分類



Total Score (TS) = PS + IS (range 0-8)

カットオフ1%が大勢 (Allred スコア3以上)



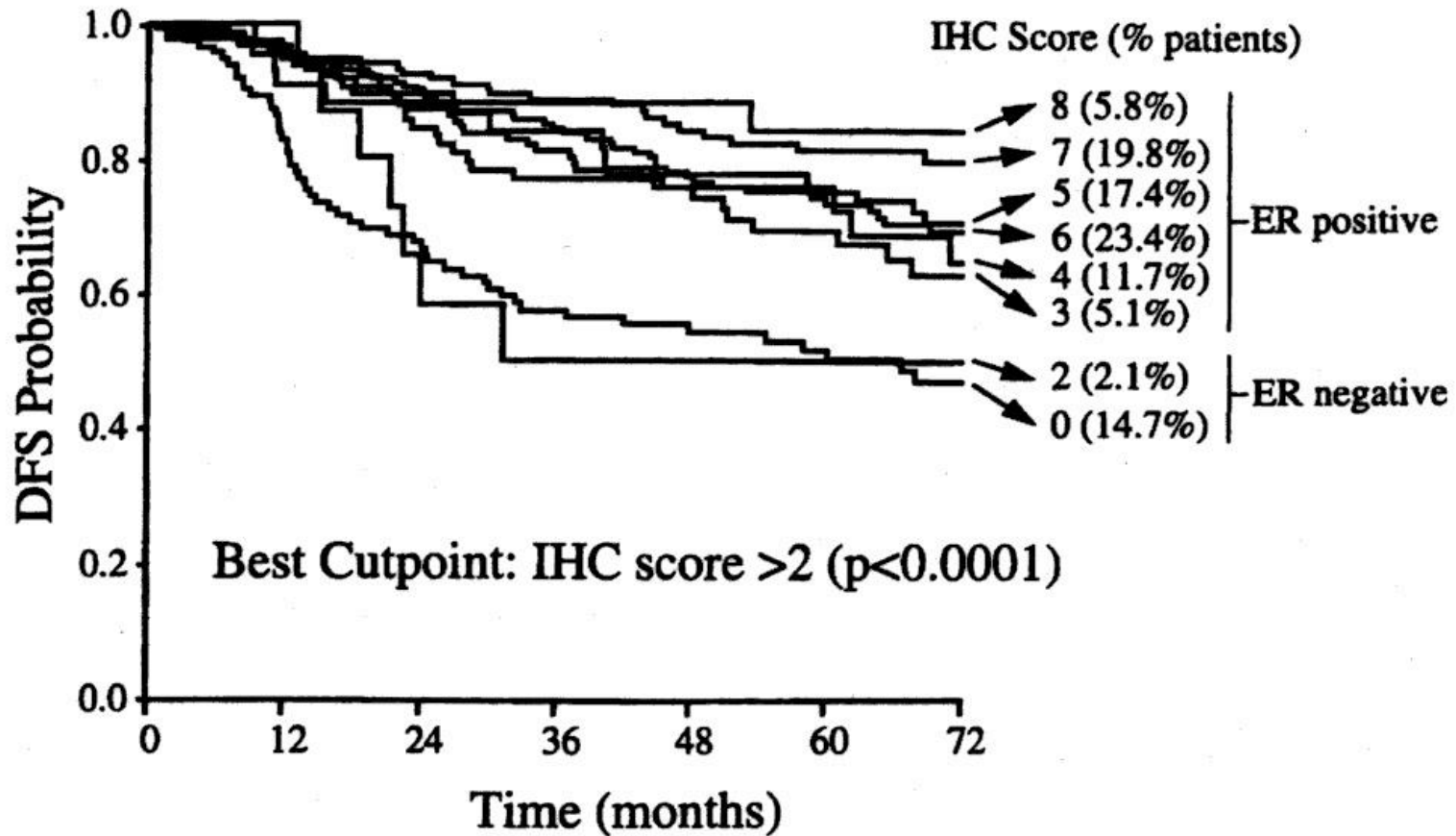
ER陽性 (Allred 5+3=8) ER陰性 (Allred 1+1=2)

ER; estrogen receptor

PgR, progesterone receptor

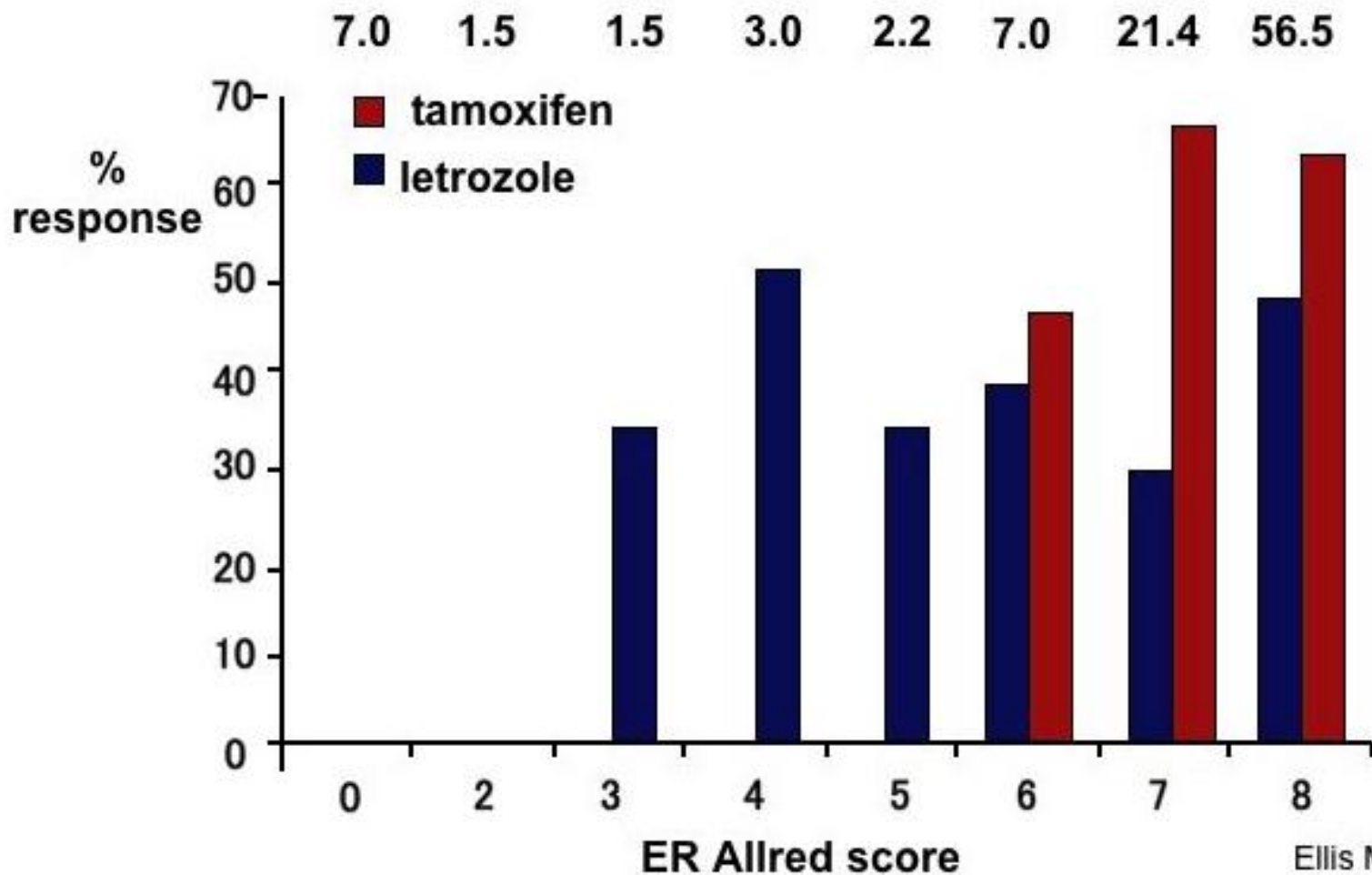
術後内分泌療法施行乳癌患者におけるERのAllredスコアと無再発生存率との関連

Patients receiving any endocrine therapy (n = 777)



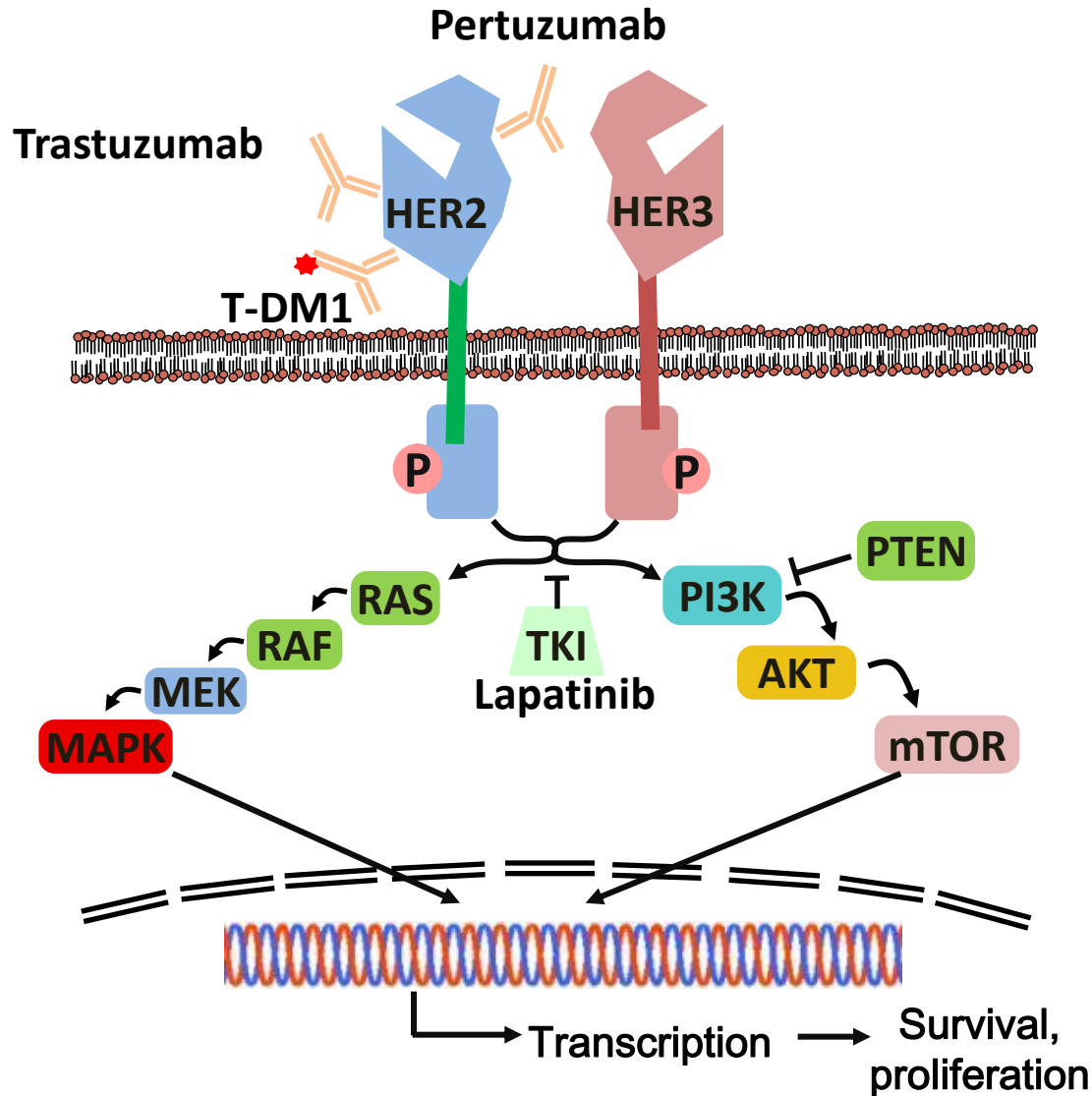
術後補助内分泌療法を受けた患者においてAllred score 3以上と2以下で無再発生存率に差があった (Harvey JM et al. 1999)。

ホルモン受容体陽性乳癌を有する閉経後患者の術前内分泌療法におけるエストロゲン受容体のAllred総スコアとタモキシフェン、レトロゾール 治療反応性との関連



術前内分泌療法を受けた患者のうち、タモキシフェン治療例はAllred score 6以上、レトロゾール治療例はAllred score 3以上で臨床的治療効果が見られた。

Targeting HER2 Receptors

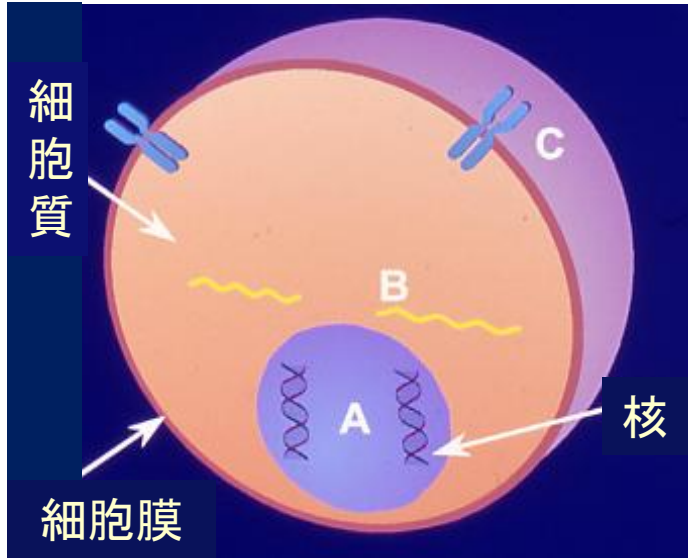


Pertuzumab:
CLEOPATRA試験

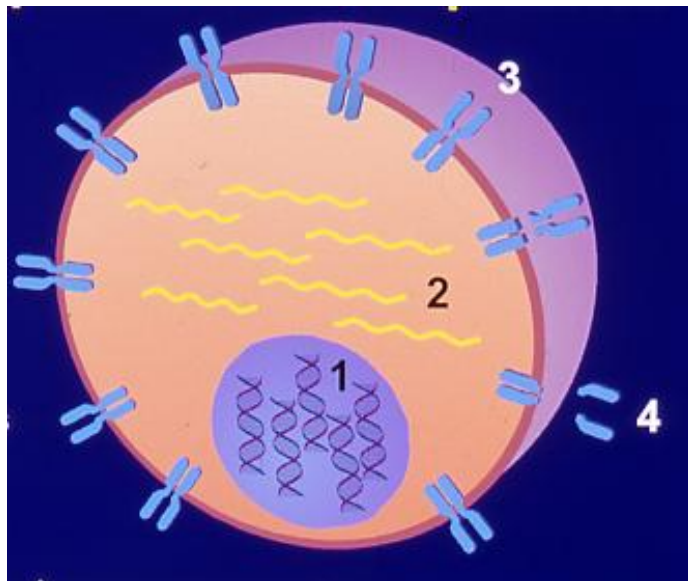
T-DM1
EMILIA試験

HER2遺伝子増幅とHER2蛋白質過剰発現の関係のシエーマ

正常, 遺伝子増幅／過剰発現のない癌



遺伝子増幅／過剰発現のある癌



HER2(c-erbB-2)遺伝子

- ・ 10～30%の乳癌で遺伝子増幅並びに蛋白質過剰発現
- ・ 乳癌の発育・増殖に関与

A. HER2 DNA

1. DNAコピー数増加 (ISH法)

B. HER2 mRNA

2. mRNA転写増加 (定量PCR法)

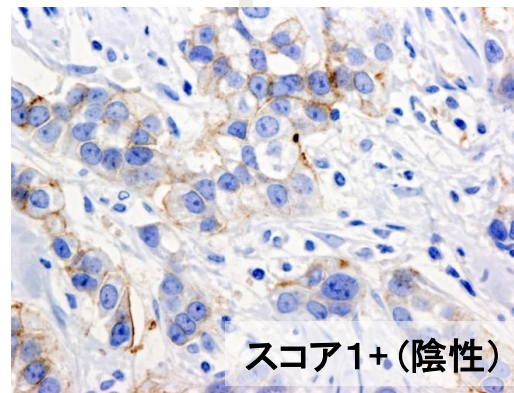
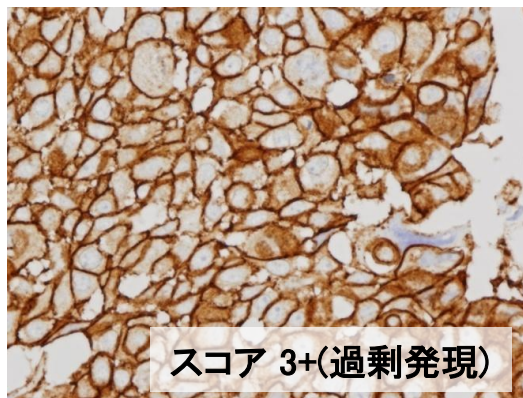
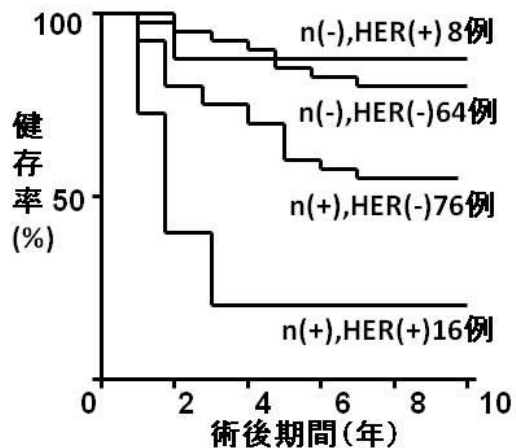
C. HER2 蛋白

3. 細胞膜蛋白発現増加 (IHC法)

4. 蛋白細胞外領域の血中放出 (EIA法など)

浸潤性乳癌におけるHER2(c-erbB-2)増幅／過剰発現の意義

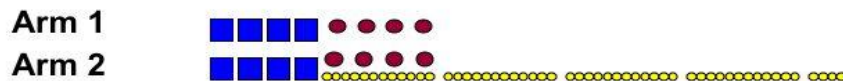
- i. 予後不良(Prognostic factor) ii. 高異型度 (Grade 3浸潤性乳管癌に多い)



iii. トラスツズマブ (抗HER2単クローナル抗体) の治療適応

NSABP B-31

Control: AC→T

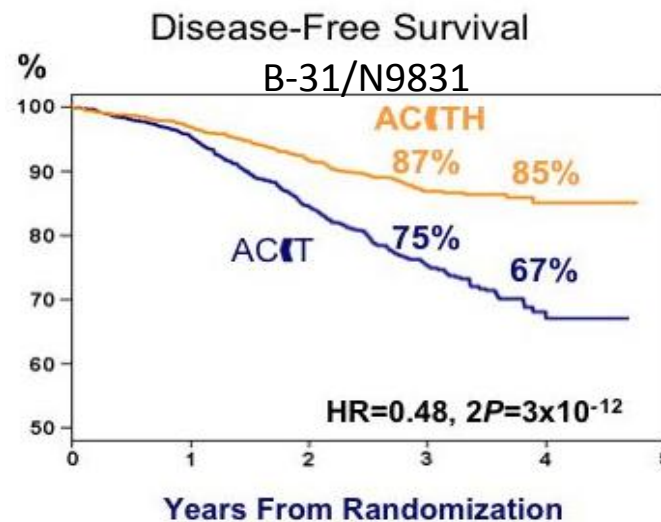


NCCTG N9831

Investigational: AC→T+H

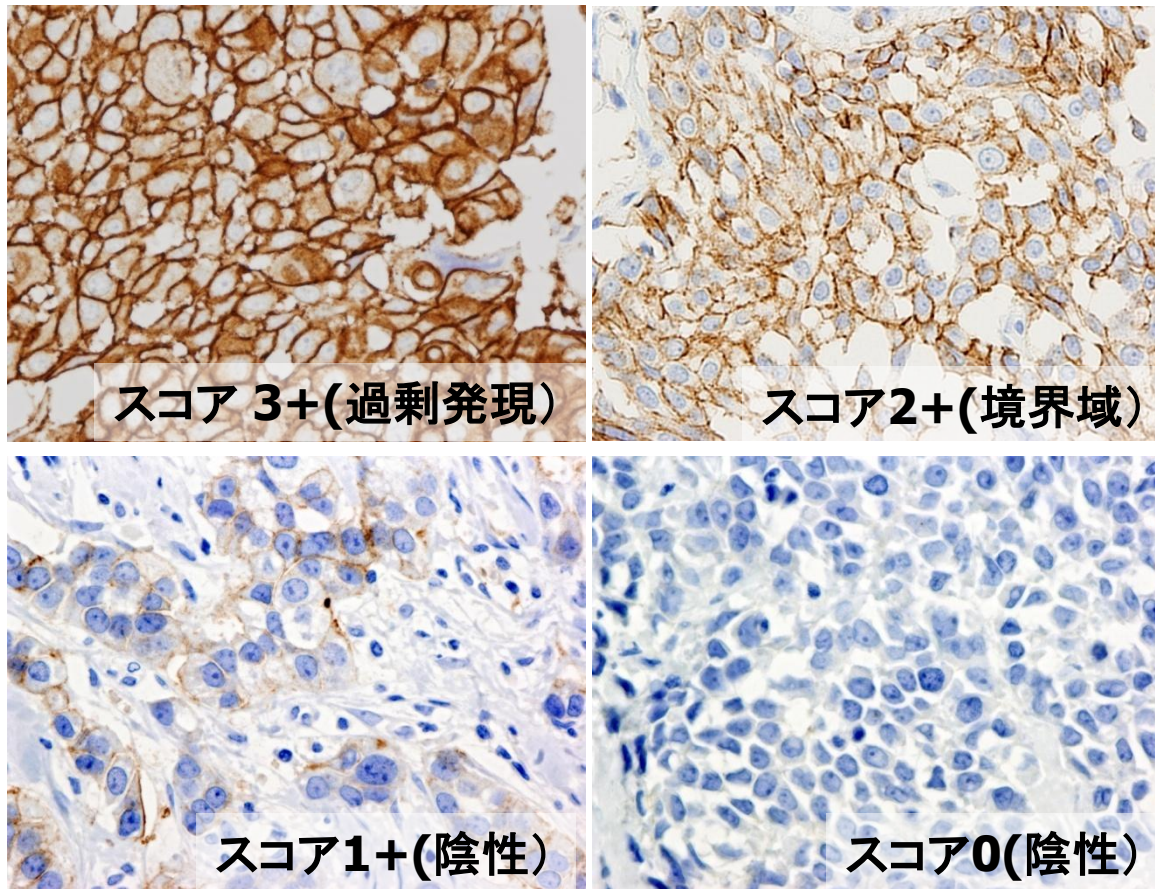


- [Blue squares] = doxorubicin/cyclophosphamide (AC) 60/600 mg/m² q 3 wk x 4
- [Red circles] = paclitaxel (T) 175 mg/m² q 3 wk x 4
- [Red circles] = paclitaxel (T) 80 mg/m²/wk x 12
- [Yellow circles] = trastuzumab (H) 4mg/kg LD + 2 mg/kg/wk x 51



	N	Events
AC/T	1679	261
AC/TH	1672	134

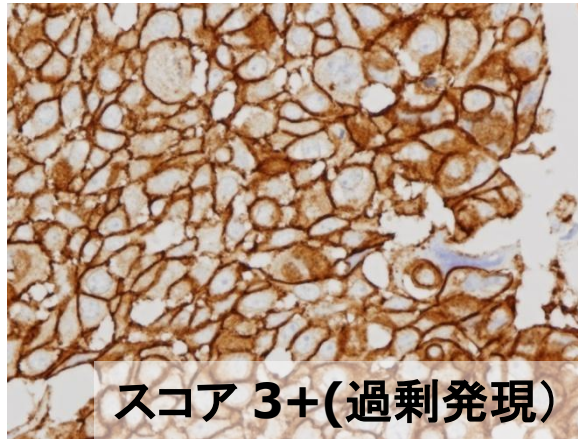
免疫組織化学(IHC)法によるHER2蛋白過剰発現の評価



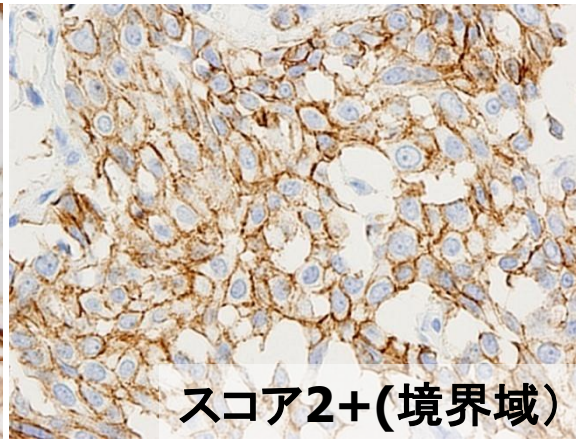
ASCO/CAPガイドライン(2007)判定スコア

- | | |
|-------------------|--|
| 0 | 細胞膜染色なし, または10%未満の癌細胞の膜に染色 |
| 1+ | 10%以上の癌細胞の膜に不完全な染色 |
| 2+
(equivocal) | { 10%以上の癌細胞の膜に弱～中等度の完全な染色
10%以上30%以下の癌細胞の膜に強度の完全な染色 |
| 3+ | 30%を超える癌細胞の膜に強度の完全な染色 |

免疫組織化学(IHC)法によるHER2蛋白過剰発現の評価

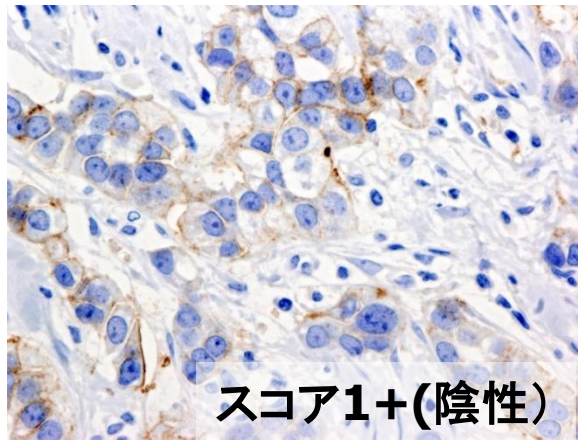


スコア 3+(過剰発現)

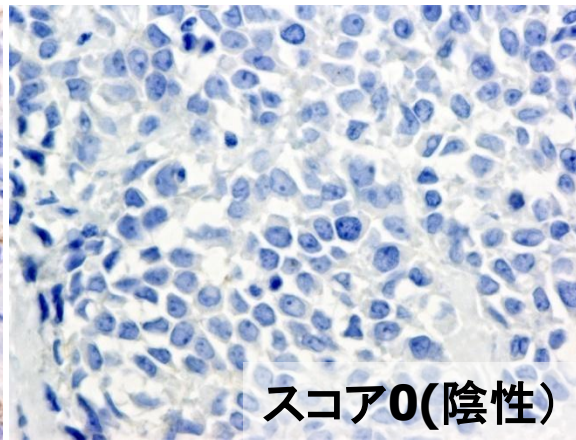


スコア 2+(境界域)

ASCO/CAP
ガイドライン
(2013)判定スコア



スコア 1+(陰性)



スコア 0(陰性)

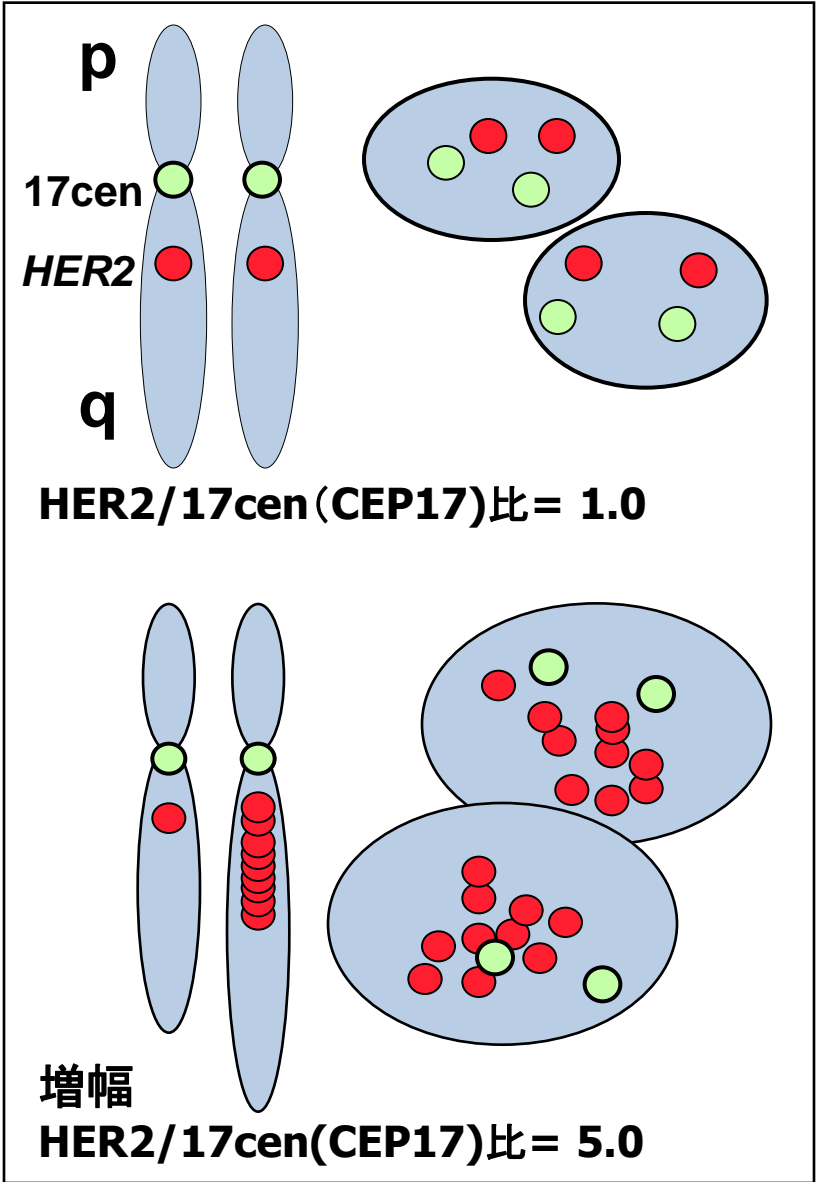
0 細胞膜染色なし

1+ >10%あるいは $\leq 10\%$ に不完全で、弱いかあるいはかすかに認識できる程度の細胞膜染色

2+ (equivocal) { >10%に不完全かつ／または弱いか中等度の全周性細胞膜染色
 $\leq 10\%$ に完全で強度の全周性細胞膜染色

3+ >10%に完全で強度の全周性細胞膜染色

蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)法によるHER2遺伝子増幅評価



Dual-color FISH

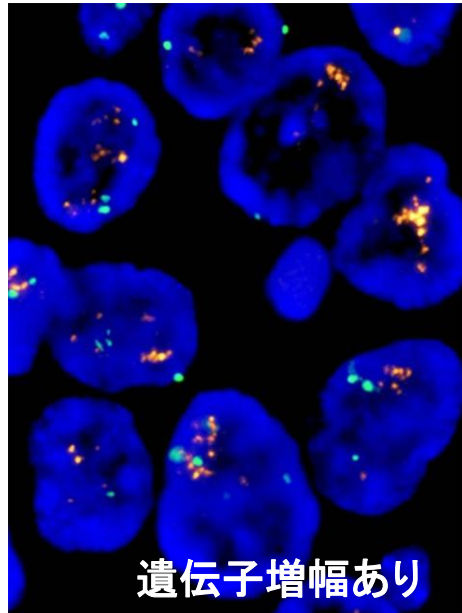
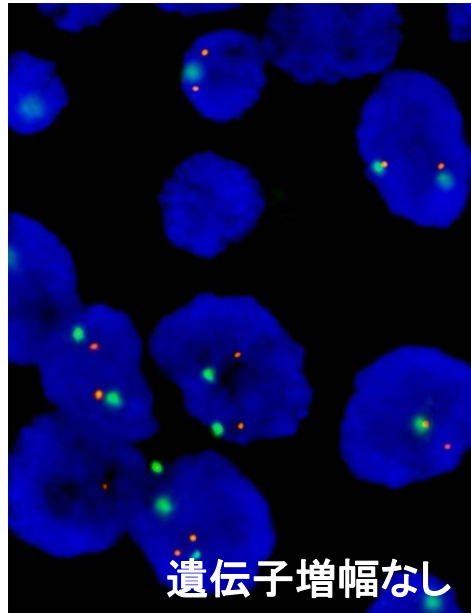
ASCO/CAPガイドライン推奨(2007)

- 陰性 HER2/Chr17比1.8未満
- 境界域 HER2/Chr17比1.8～ 2.2
(equivocal)
- 陽性 HER2/Chr17比>2.2

従来スコア(トラスツズマブ病理部会など)

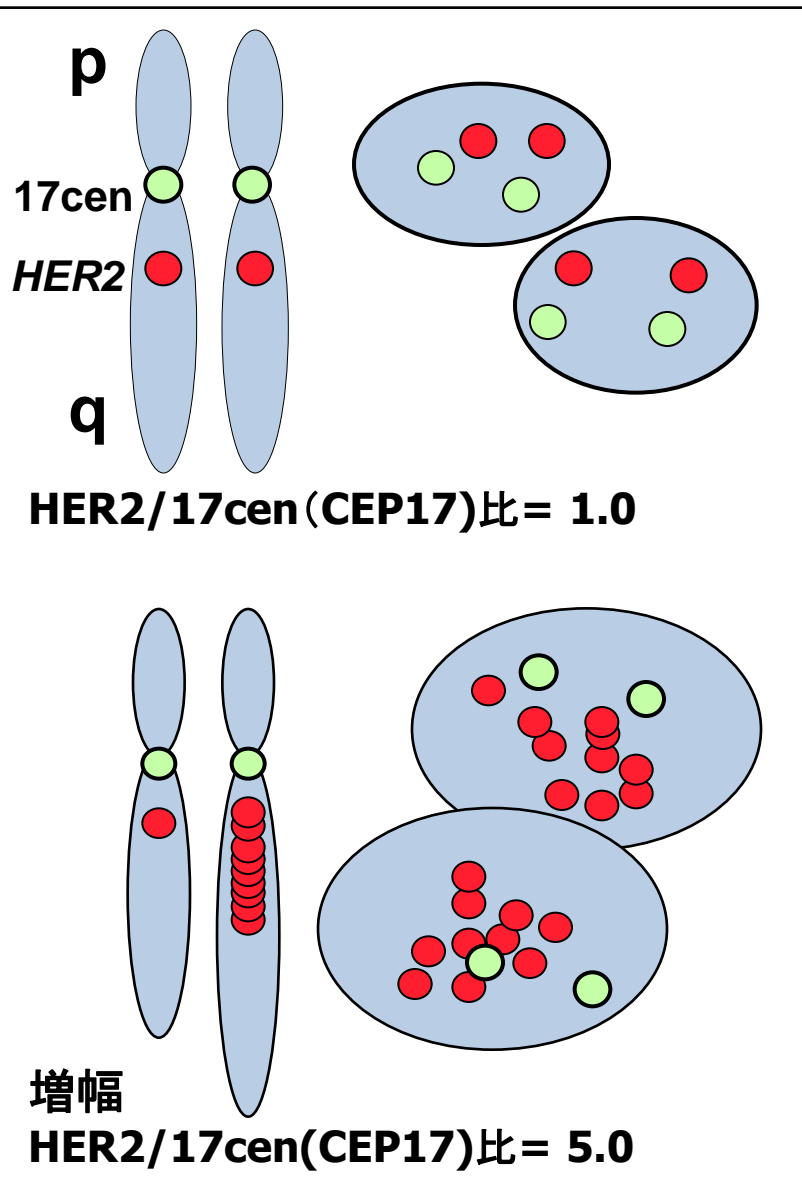
- 陰性 HER2/Chr17比が2.0未満
- 陽性 HER2/Chr17比が2.0以上

癌細胞核20個測定



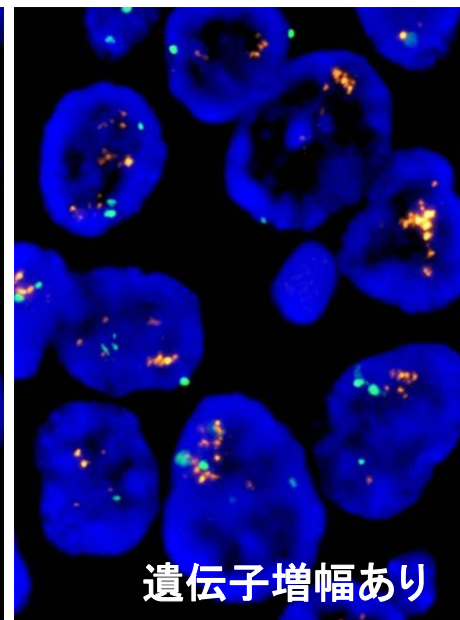
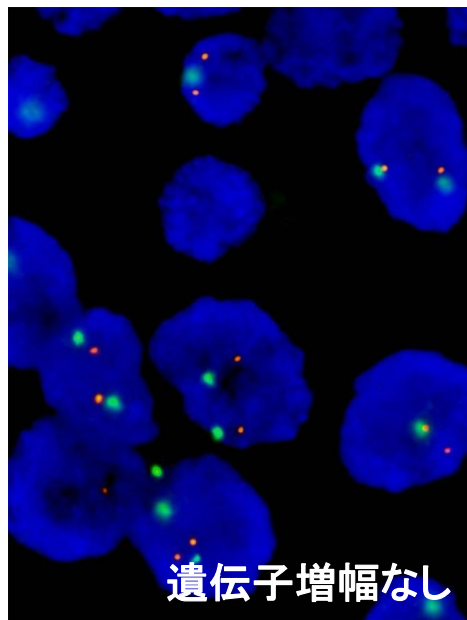
In situハイブリダイゼーション(ISH)法によるHER2遺伝子増幅評価

ASCO/CAPガイドライン推奨(2013)



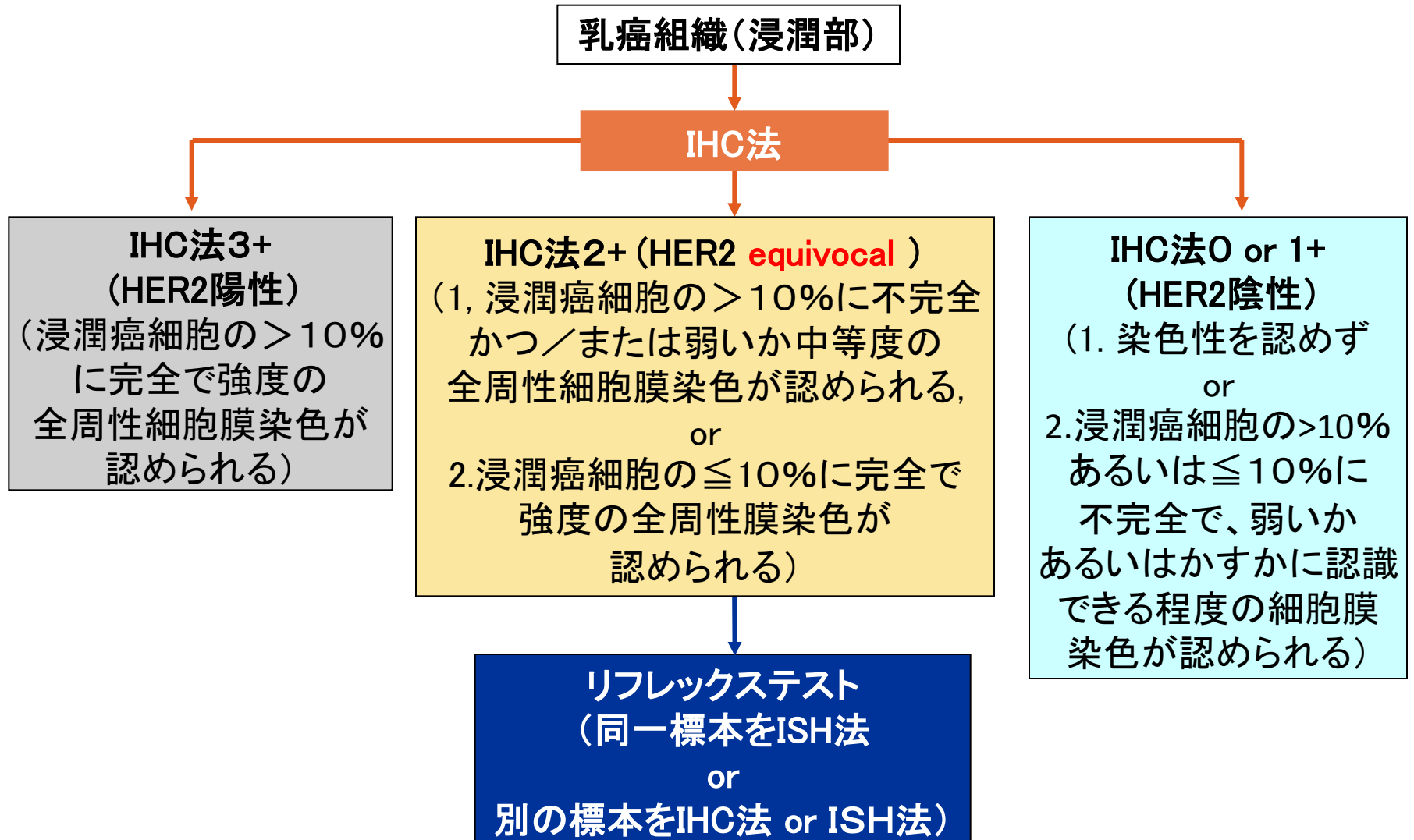
Dual-color FISH

- | | |
|--------------------|--|
| 陰性 | HER2/CEP17比 < 2.0、かつ
核1個あたり平均HER2コピー数 < 4.0 |
| 境界域
(equivocal) | HER2/CEP17比 < 2.0、かつ
核1個あたり平均HER2コピー数 $\geq 4.0, < 6.0$ |
| 陽性 | HER2/CEP17比 ≥ 2.0 、または
核1個あたり平均HER2コピー数 ≥ 6.0 |

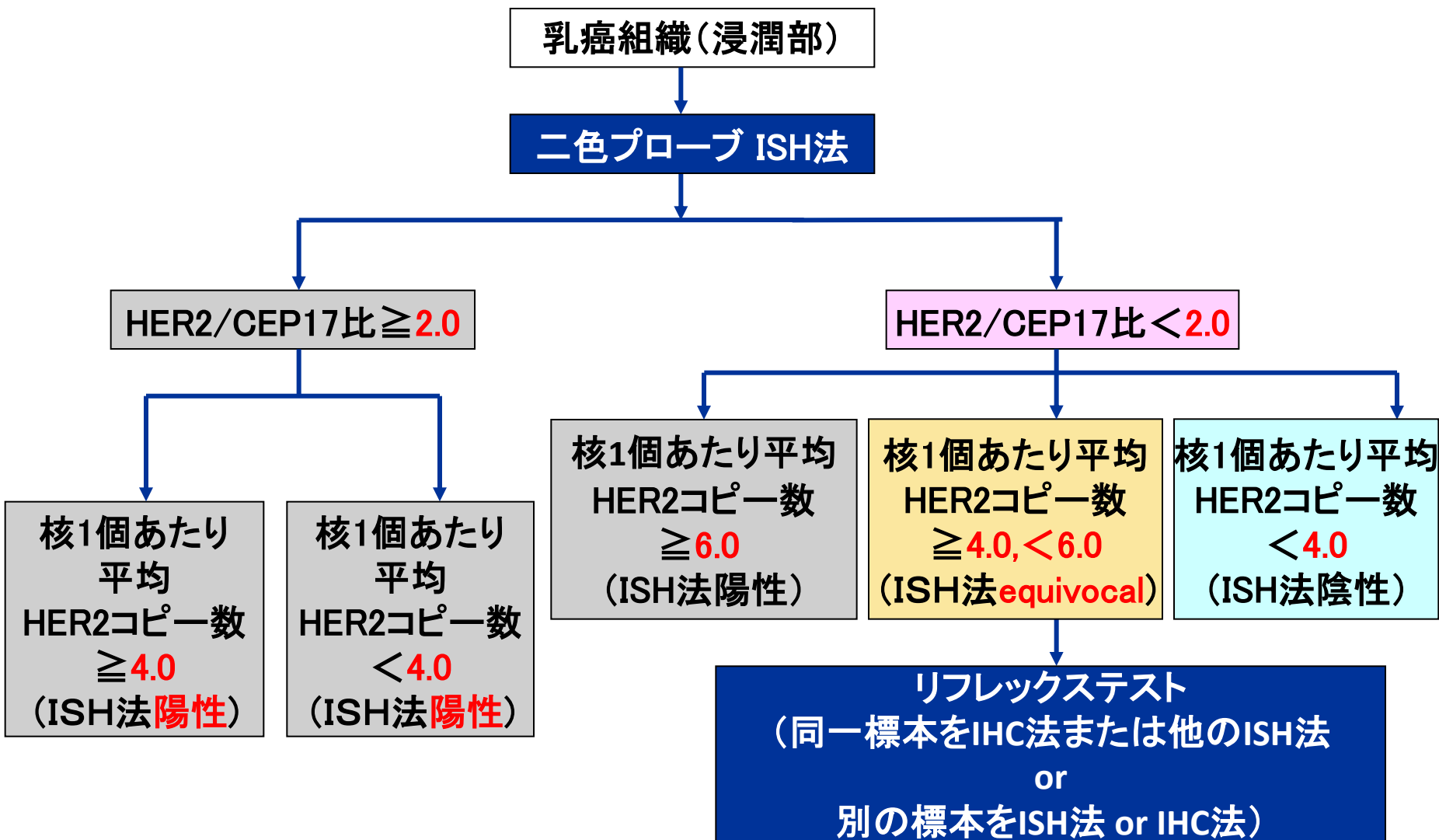


癌細胞核20個測定

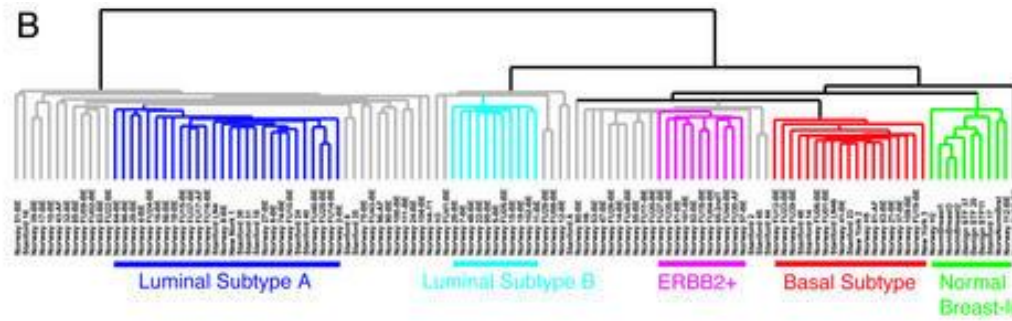
HER2検査アルゴリズム - IHC法を先に行う場合 (2013ASCO/CAP ガイドラインを一部改変)



HER2検査アルゴリズム - 二色FISH法を先に行う場合 (2013ASCO/CAPガイドライン)

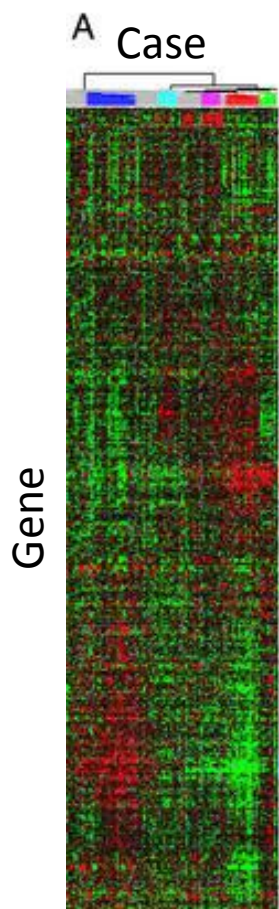


遺伝子発現プロファイルによる乳癌のintrinsic subtype

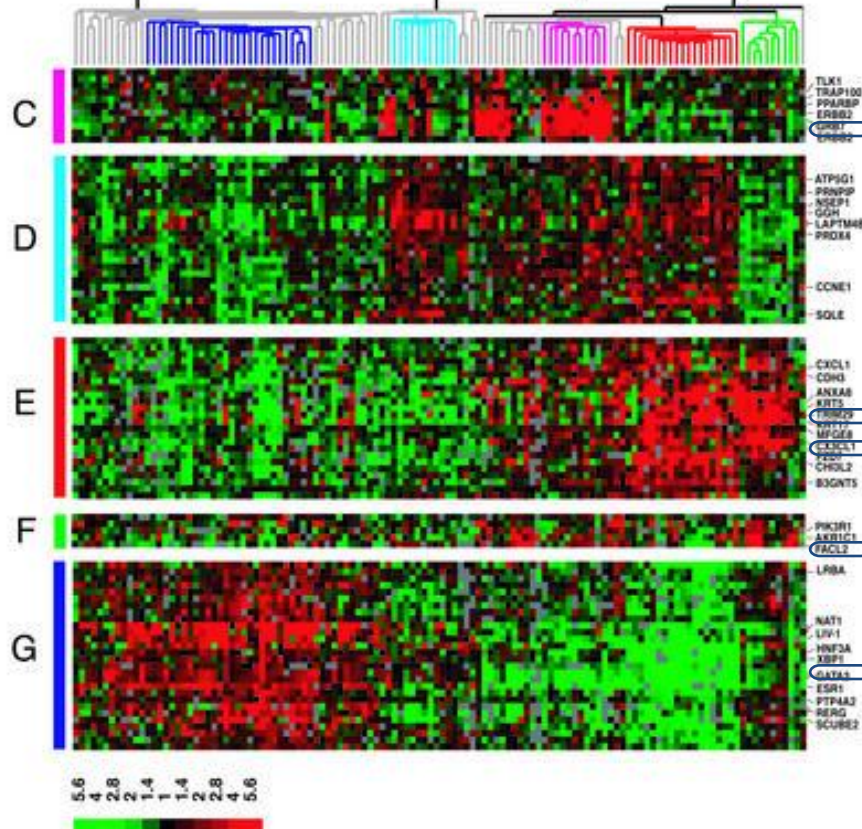


luminal A
luminal B
ERBB2+
basal-like
normal breast

} 予後不良



luminal A luminal B ERBB2+ basal normal-like



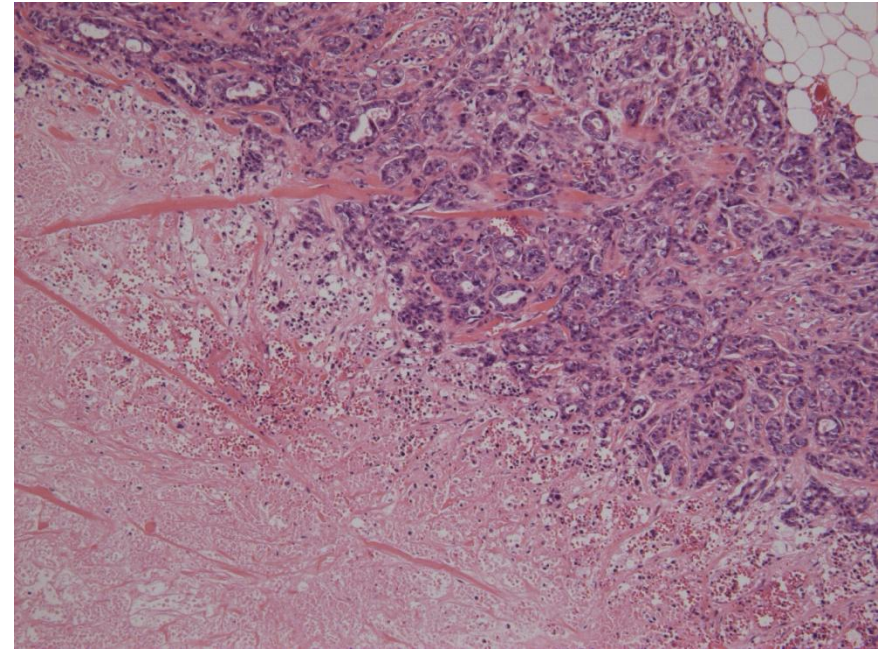
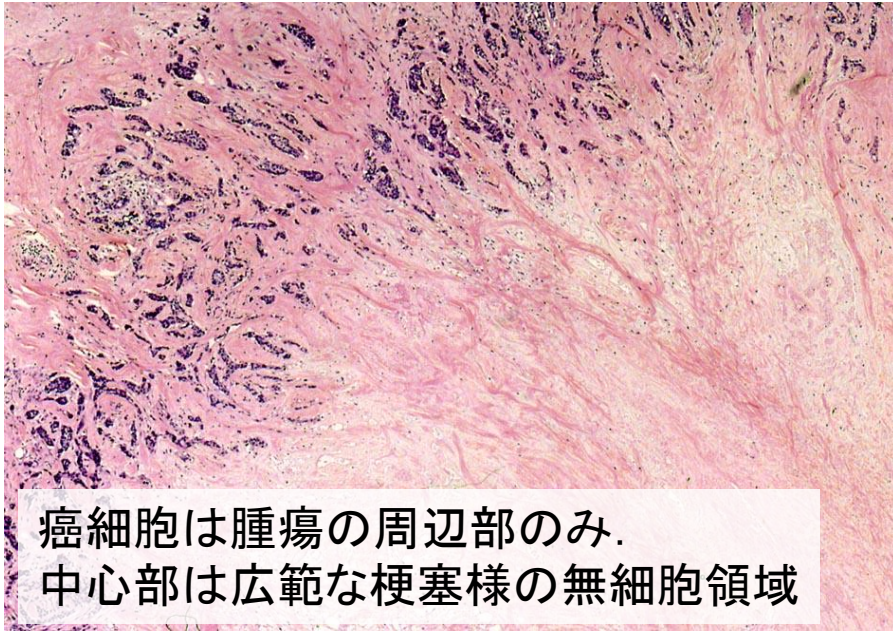
ERBB2
(HER2)

CK5
CK17

Estrogen
receptor

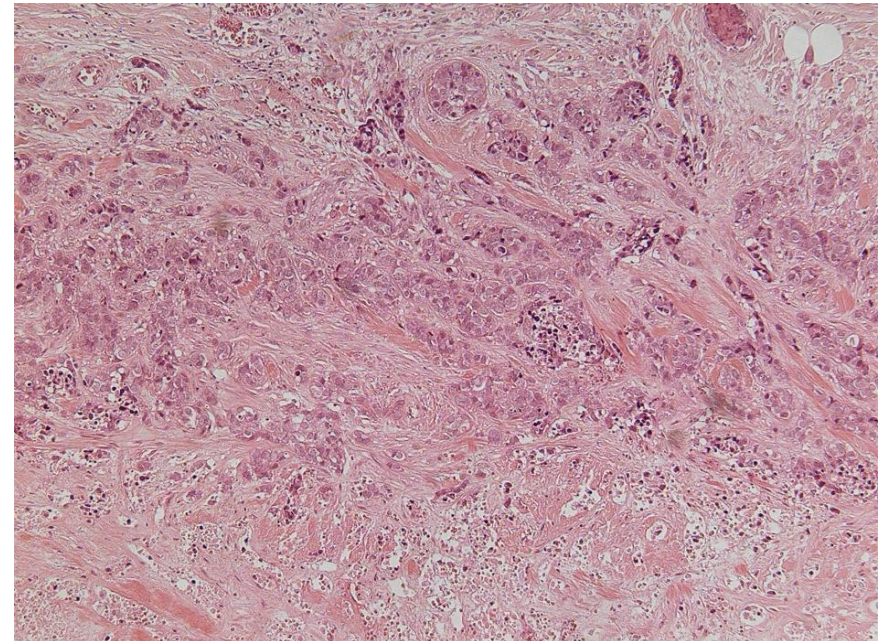
5.6 4 2.8 2 1.4 1 1.4 2.8 4 5.6
low high

中心部に広範な無細胞領域を有する癌

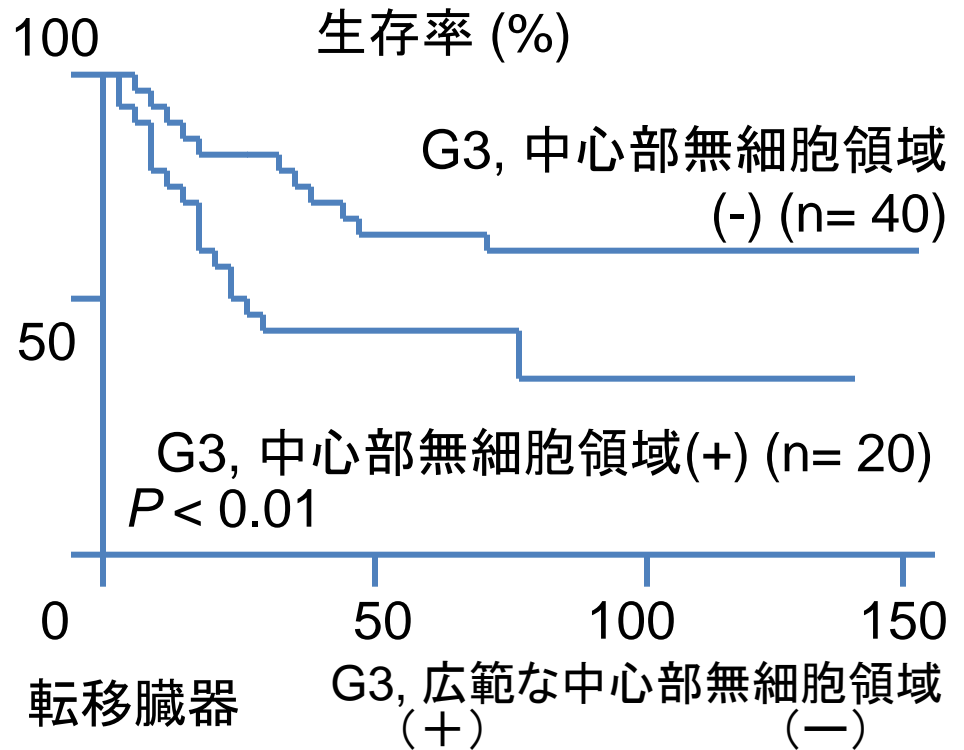
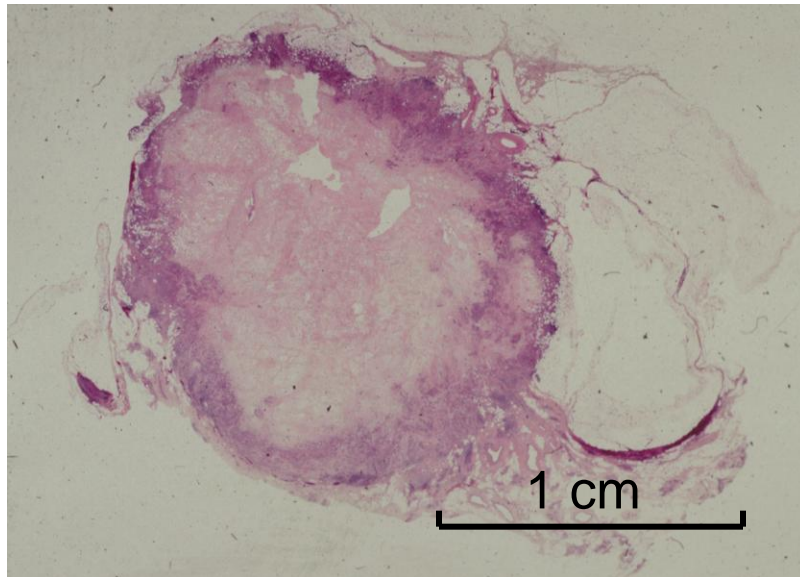
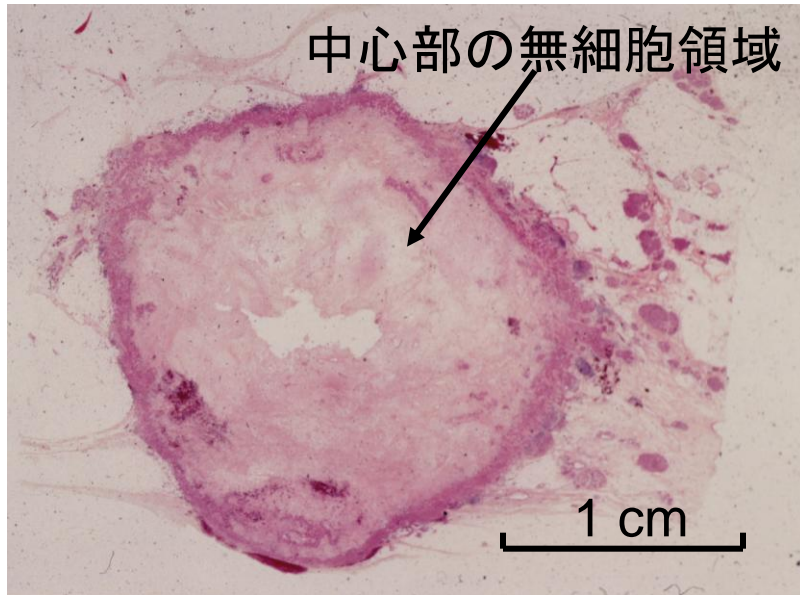


Grade 3, Vimentin (+), S100(+),
 α 平滑筋アクチン(SMA) (+),
Cytokeratin 14(+), HER2(-), ER(-)

→浸潤性乳管癌だが筋上皮或は間葉系への分化も示す独立したentity (未分化、乳腺幹細胞同様2方向性の分化を示す?)



中心部に広範な無細胞領域を有する癌



	G3, 広範な中心部無細胞領域 (+)	G3, 広範な中心部無細胞領域 (-)
全体	13/20(65%)	14/40 (35%)
脳	6 (30%)	5 (13%)
肺	9 (45%)	8 (20%)
骨	4 (20%)	5 (13%)
局所	4 (20%)	8 (20%)
肝	1 (5%)	4 (10%)

Surrogate definition of breast cancer intrinsic subtype

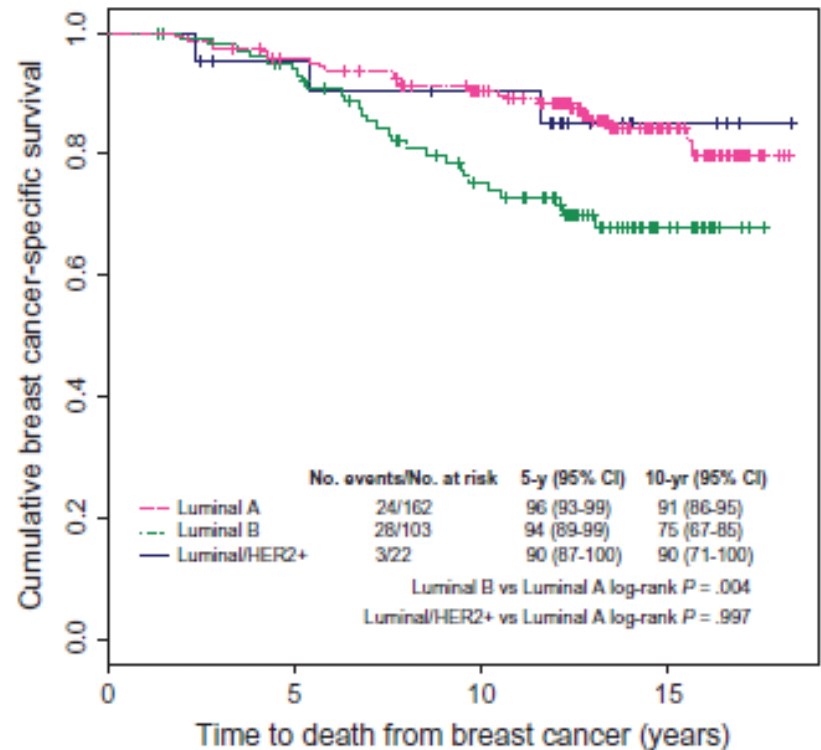
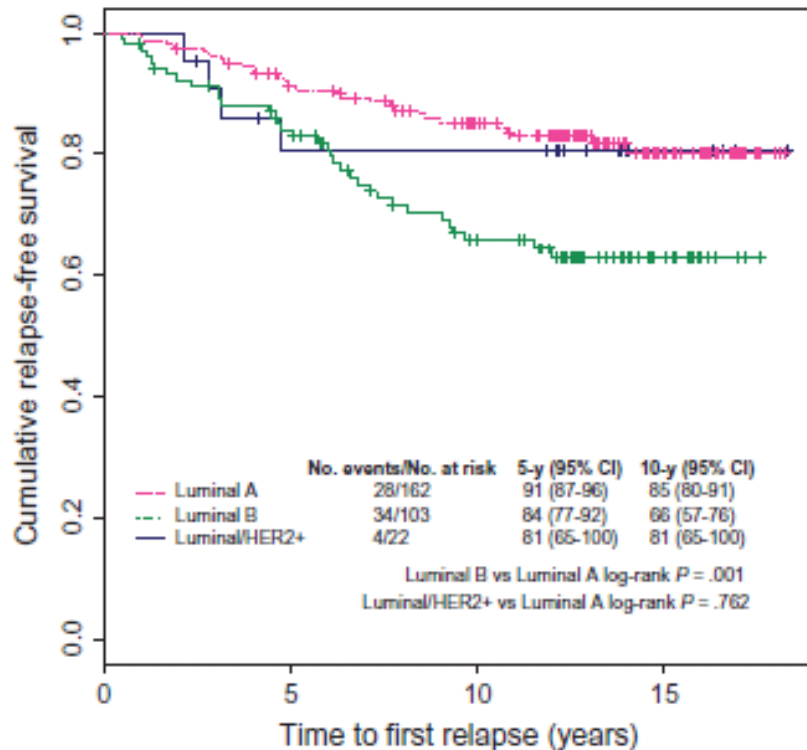
(2013 St. Gallen meeting)

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition
Luminal A	"Luminal A-like" <i>All of: ER and PgR +ve, HER2 -ve</i> Ki-67 "low" (<14%)
Luminal B	"Luminal B-like (HER2 negative)" ER +ve, HER2 -ve, and <i>at least one of:</i> Ki-67 high ($\geq 14\%$), PgR -ve or low (<20%)
	"Luminal B-like (HER2 positive)" ER +ve, HER2 overexpressed or amplified Any Ki-67, Any PgR
ErbB-2 overexpression	"HER2 positive (non-luminal)" HER2 overexpressed or amplified ER and PgR absent
"Basal-like"	"Triple negative (ductal carcinoma)" ER and PgR absent, HER2 -ve

Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer

Maggie C. U. Cheang, Stephen K. Chia, David Voduc, Dongxia Gao, Samuel Leung, Jacqueline Snider, Mark Watson, Sherri Davies, Philip S. Bernard, Joel S. Parker, Charles M. Perou, Matthew J. Ellis, Torsten O. Nielsen

pN0 HR-positive, adjuvant therapy = tamoxifen only



	10年無再発	10年生存率
Luminal A	85%	91%
Luminal B	66%	75%
Luminal+HER2+	81%	90%

最善のカットオフ値 = 13.25%
→ 14%以上をluminal B

施設内でのリンパ節転移陰性luminal型浸潤性乳癌に Ki-67 14%カットオフは有用か？

- 1996-2000年に、国立がんセンター中央病院で乳癌手術が施行されたリンパ節転移陰性・浸潤性乳がん、免疫染色が可能であった530例を対象

ER, PgR: Allred score ≥ 3 を陽性

HER2: IHC 3+ or IHC 3+/FISH positive (HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0)を陽性

Ki-67: 癌細胞における陽性率を算出。cut-off値 (14%) と設定

➤ サブタイプ分類

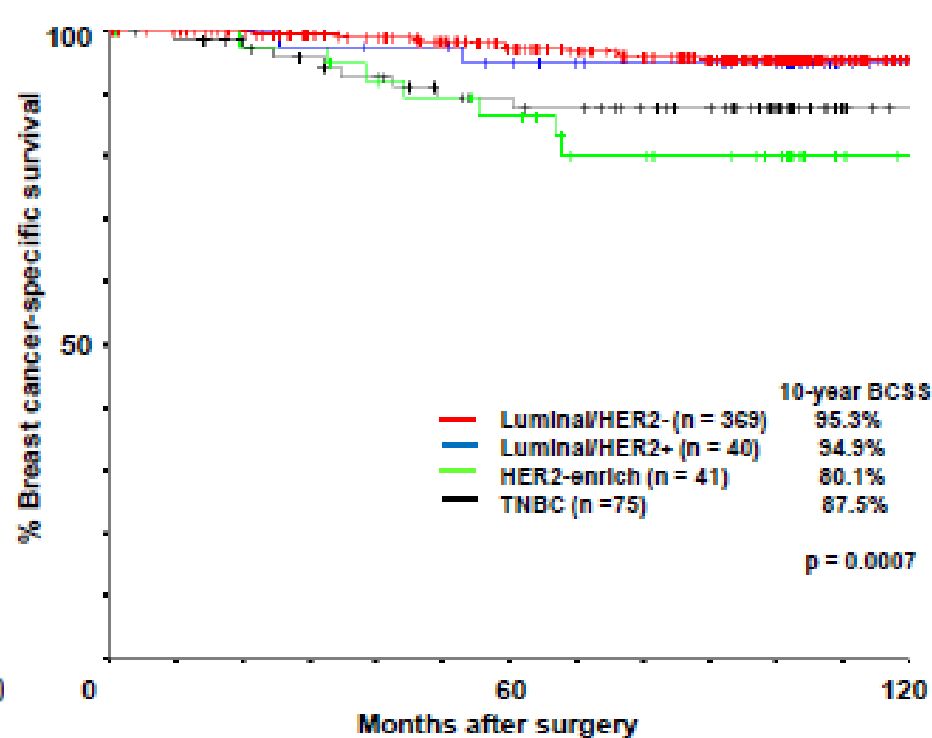
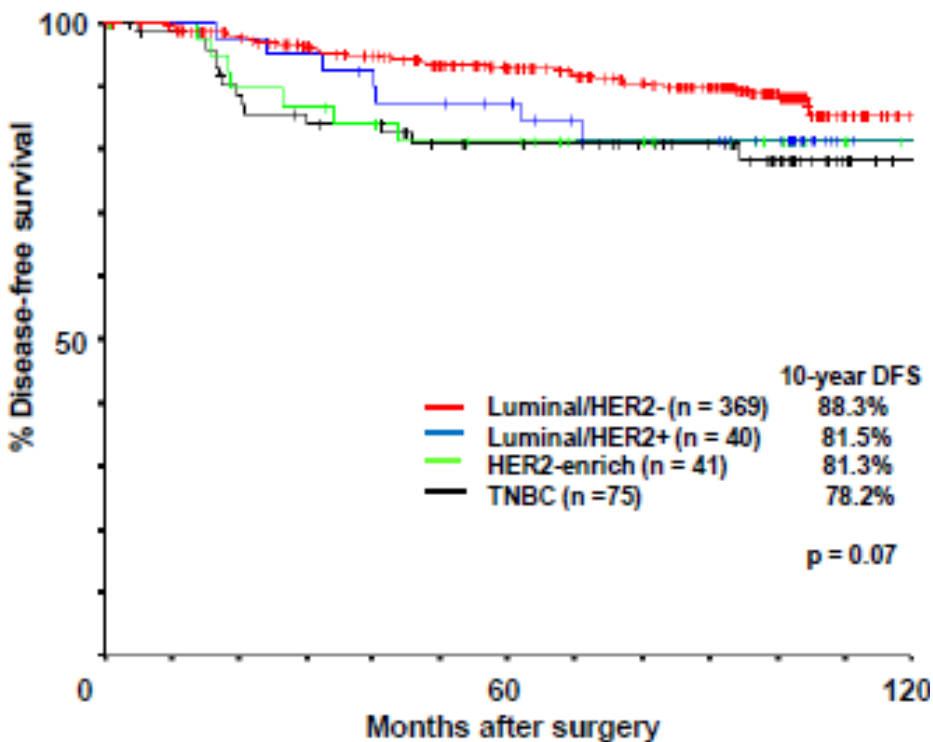
- luminal A (HR+/HER2-/Ki67<14%)
 - luminal B/HER2- (HR+/HER2+)
 - luminal B/HER2+ (HR+/HER2-/Ki67 \geq 14%)
 - HER2-enriched (HR-/HER2+)
 - トリプルネガティブ (HR-/HER2-)
- Luminal B/HER2- 369例を対象にCox回帰分析を用いて各種予後因子を検討
 - フォローアップの中央値は、118か月(範囲:0.6-160 か月)

‘Intrinsic subtype’毎のpN0浸潤性乳癌患者の予後曲線

(国立がん研究センター中央病院初回手術 1996～2000年 n = 530)

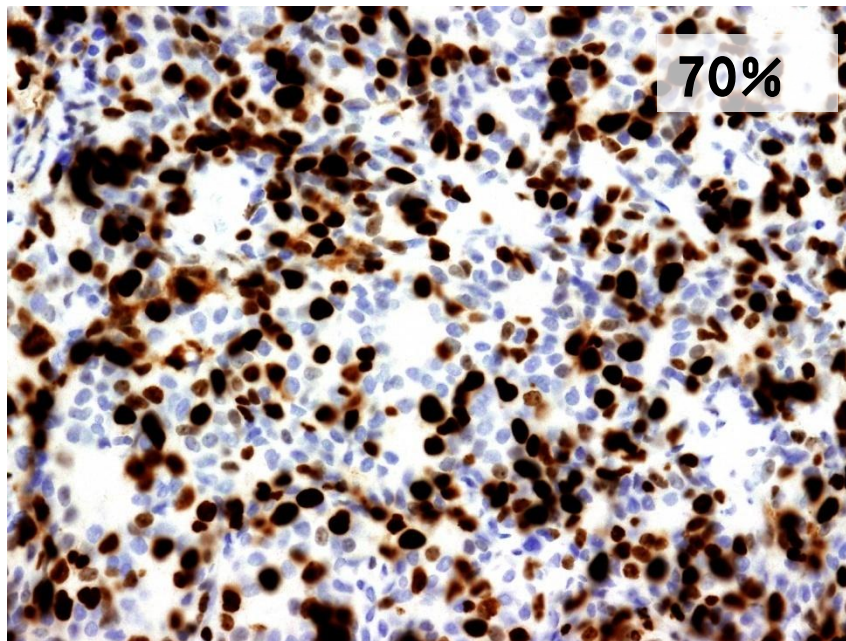
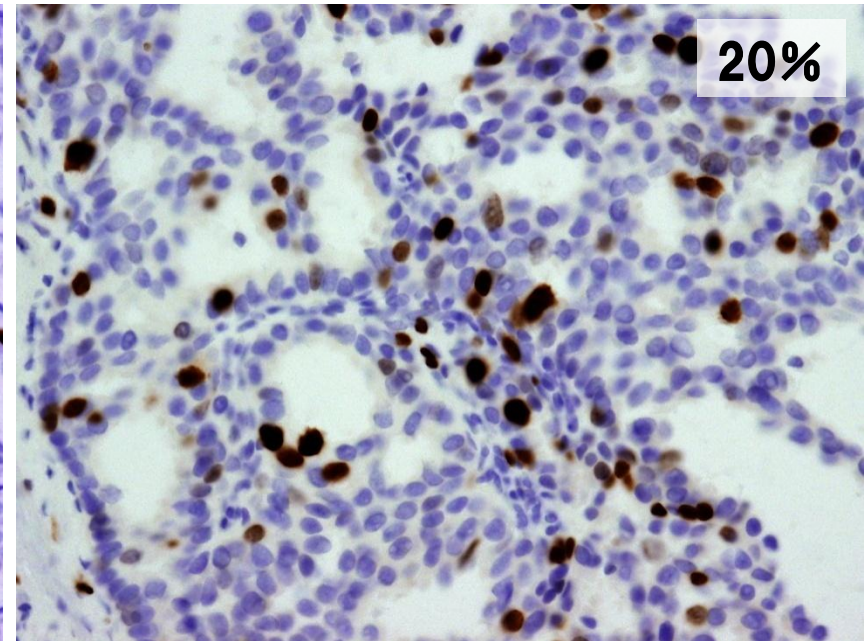
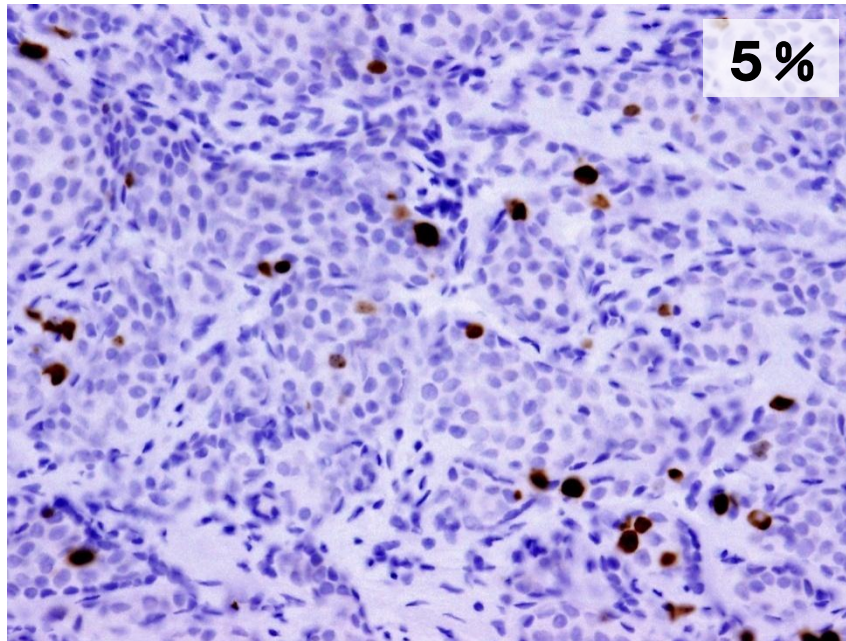
無再発生存

生存



健存率はluminal/HER2-が良好、breast cancer specific survivalはluminal/HER2-, luminal/HER2+が良好

Ki67免疫染色（陽性細胞率）



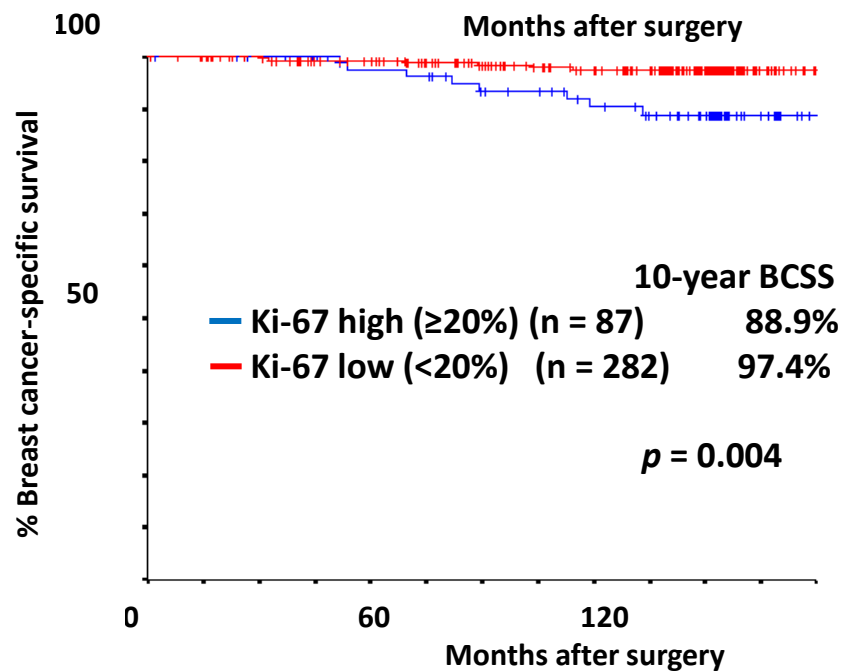
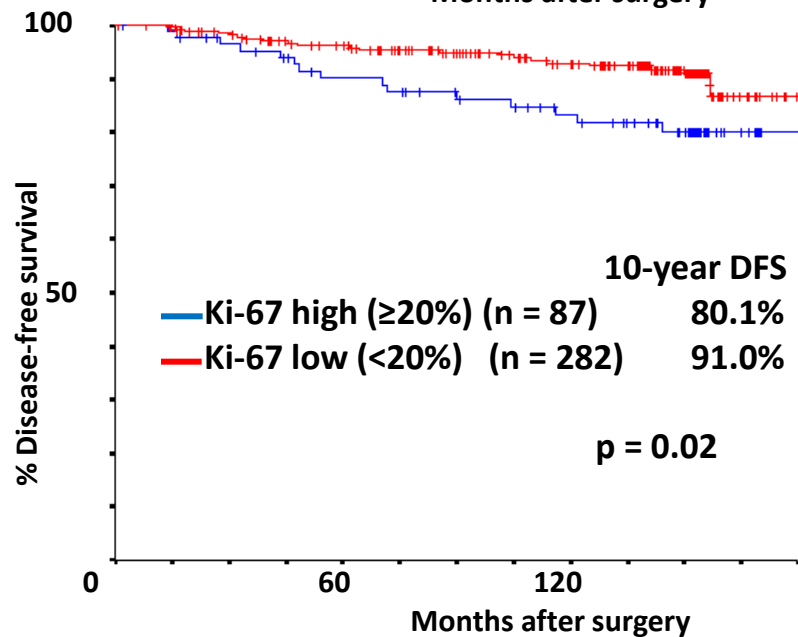
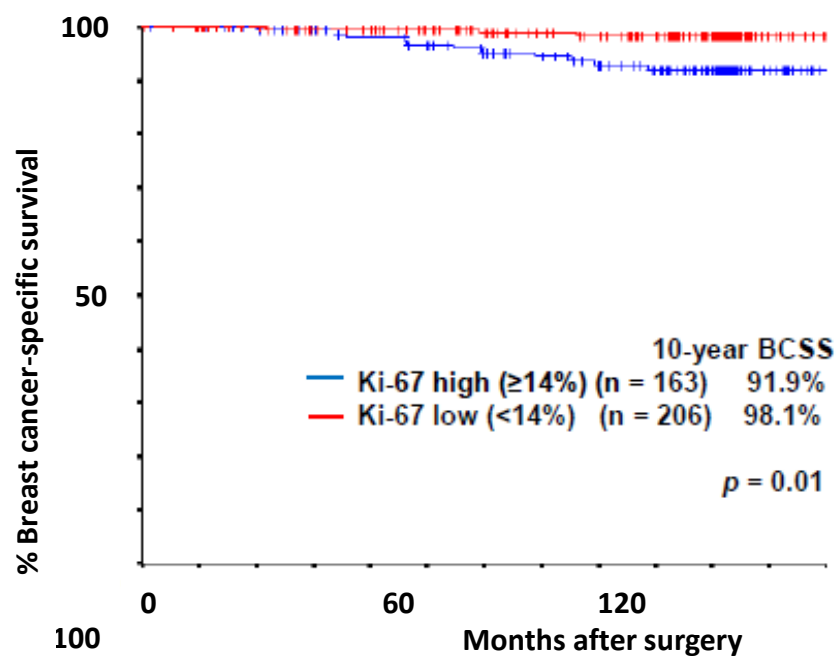
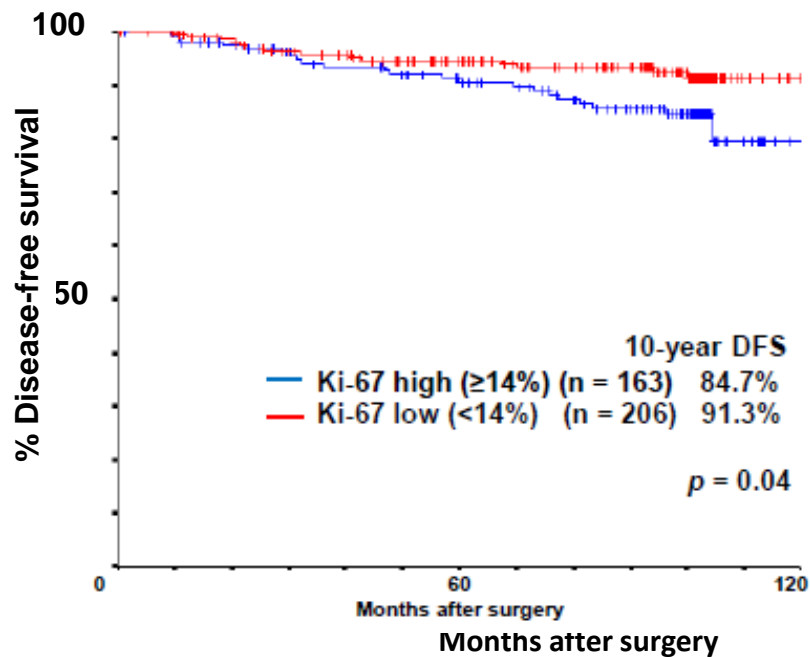
染色陽性細胞の多いところから200倍の写真を3枚ほど撮影、プリントアウトする

500個のがん細胞とその中の陽性細胞を2名で計測、平均値を算出

10～20%の腫瘍が非常に多い。

最善のカットオフ値は諸説あり
(10, 14, 20%)

ホルモン受容体陽性HER2陰性pN0浸潤性乳癌患者の予後曲線 (国立がんセンター中央病院初回手術 1996~2000年 n = 369)



HR陽性HER2陰性pN0浸潤性乳癌患者の予後 国立がん研究センター中央病院(NCCH)での検討結果 とJNCI(Cheang et al)の報告との比較

術後10年再発率

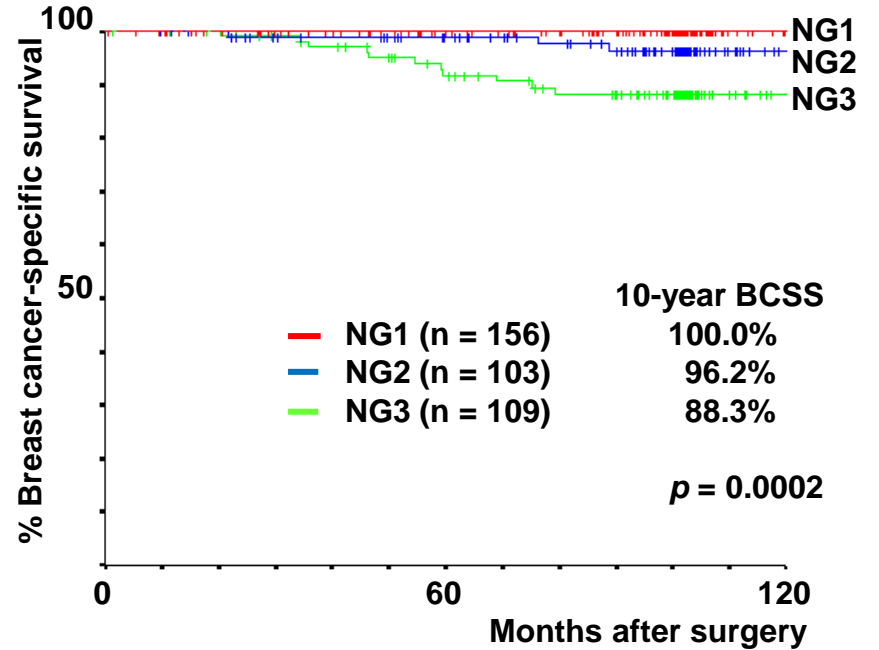
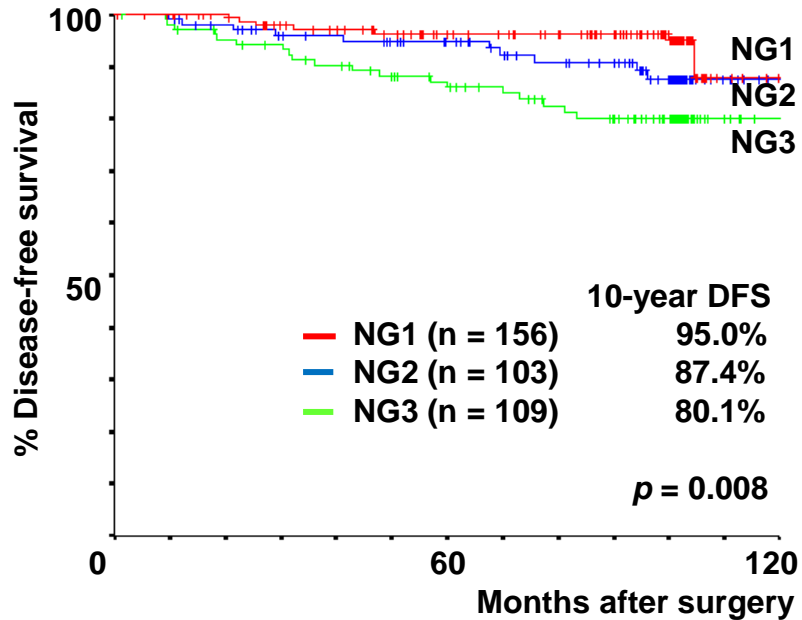
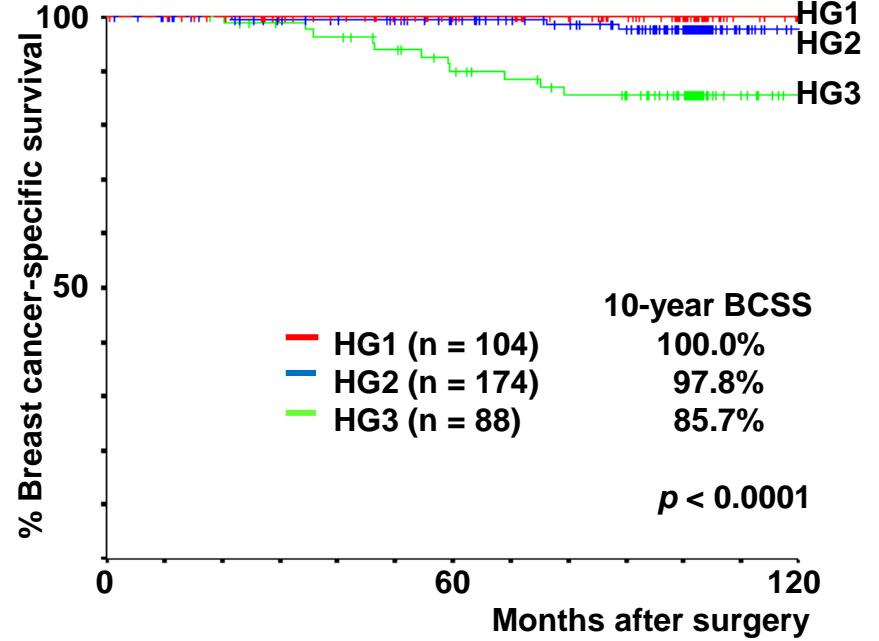
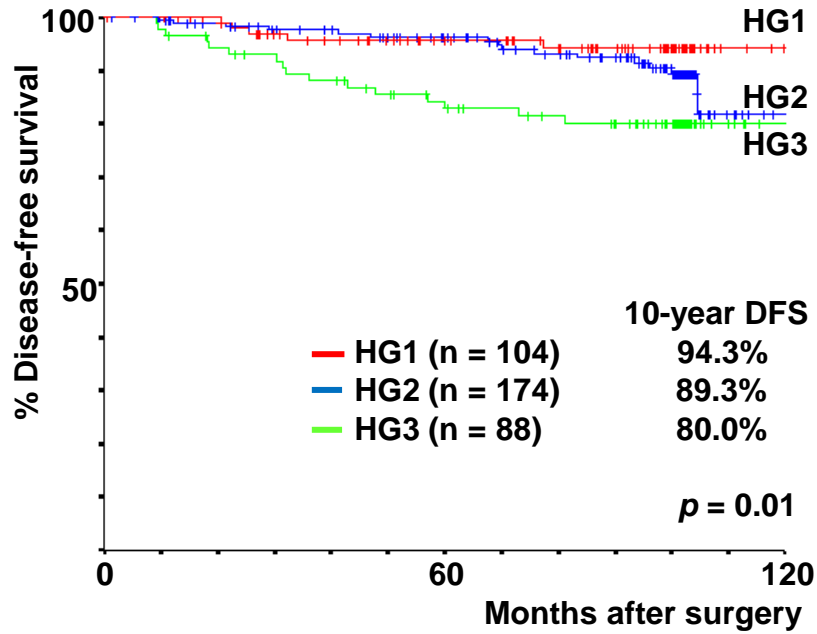
Ki67 cut-off 14%	NCCH	Cheang et al (2009)
Luminal A	8.7%	15% 1.7倍
Luminal B (HER2-) (Luminal+HER2+	15.3% 18.5%	34% 19%) 2.2倍

術後10年死亡率

Ki67 cut-off 14%	NCCH	Cheang et al (2009)
Luminal A	1.9%	9% 4.7倍
Luminal B (HER2-) (Luminal+HER2+	8.1% 5.1%	25% 10%) 3.1倍

日本のluminal Bと米国のluminal Aの患者予後はほぼ同じ？

グレード毎のHR陽性HER2陰性pN0浸潤性乳癌患者の予後曲線



Clinical outcome of patients with HR+ve, HER2-ve, node-negative invasive breast cancer : Comparison between NCCH (Tokyo) and Cheang's report (Vancouver)

		Ratio of HR cases
10-yr recurrence rate after surgery (%)		
Ki67 ($\geq 14\%$ vs $< 14\%$)	15.3 / 8.7	44.2%
Ki67 ($\geq 20\%$ vs $< 20\%$)	19.9 / 9.9	23.6%
Histological grade (3 vs 2 vs 1)	20.0 / 10.7 / 5.7	23.8%
Ki-67 (Cheang et al 14% cut-off)	34 / 15	38.9%

Upper limit
of luminal A-like

10-yr breast cancer specific mortality after surgery	
Ki67 ($\geq 14\%$ vs $< 14\%$)	8.0 / 1.9
Ki67 ($\geq 20\%$ vs $< 20\%$)	11.1 / 3.6
Histological grade (3 vs 2 vs 1)	14.3 / 2.2 / 0
Ki-67 (Cheang et al 14% cut-off)	25 / 9

Upper limit
of luminal A-like

Patient prognosis between luminal B in Japanese and luminal A in Vancouver might be almost similar (Multi-institutional studies is necessary for validation)

小括(1)

- ホルモン受容体（HR）、HER2によるサブタイプ分類は予後と密接に関連。またグレード分類も予後に差が見られた。
- HR陽性HER2陰性pN0浸潤性乳癌ではKi-67やグレードによってluminal A, Bに分類可能。
- 米国の報告に比べるとわが国ではluminal B群の予後は米国のluminal Aとほぼ同等
- Ki-67 $\geq 20\%$, 組織学的／核グレード3 がluminal Bに適している（？）
- わが国のHR陽性HER2陰性pN0浸潤性乳癌においてKi-67は術後補助化学療法の効果予測因子かどうかは不明

病理学の講義実習(防衛医大)

形態医学系 病理学総論(2年後期)

系別毎の病理各論(3～4年)

ケーススタディ(4年)

BSL(病院検査部病理 4年後期～6年前期)

症例検討(4年)





未治療乳癌之一例

醫學專家演講
陳文 醫師
葉麗 醫師
林文 醫師
林文 醫師

病例

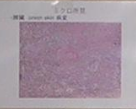
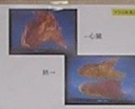
- 1. 68歲 女性
- 2. 發現 乳房硬塊 1.5x1.0cm 大小
- 3. 伴隨 腋窩淋巴結腫大 2.5x1.5cm
- 4. 無 疼痛 或 紅腫 等症狀
- 5. 無 家族 病史
- 6. 無 其他 疾病

臨床診斷

- 1. 診斷 乳癌 可能性 高
- 2. 建議 進行 進一步 檢查
- 3. 建議 進行 手術 治療

乳癌的診斷基準

- 1. 乳房 硬塊 大小 2cm 以上
- 2. 腋窩 淋巴結 腫大 2cm 以上
- 3. 無 疼痛 或 紅腫 等症狀
- 4. 無 家族 病史
- 5. 無 其他 疾病



乳癌的治療

- 1. 乳房 硬塊 大小 2cm 以上
- 2. 腋窩 淋巴結 腫大 2cm 以上
- 3. 無 疼痛 或 紅腫 等症狀
- 4. 無 家族 病史
- 5. 無 其他 疾病

未治療之乳癌

- 1. 乳房 硬塊 大小 2cm 以上
- 2. 腋窩 淋巴結 腫大 2cm 以上
- 3. 無 疼痛 或 紅腫 等症狀
- 4. 無 家族 病史
- 5. 無 其他 疾病

結論

- 1. 乳房 硬塊 大小 2cm 以上
- 2. 腋窩 淋巴結 腫大 2cm 以上
- 3. 無 疼痛 或 紅腫 等症狀
- 4. 無 家族 病史
- 5. 無 其他 疾病

病理部門

病態病理(旧第二病理)

検査医学(旧第一病理)

検査部病理

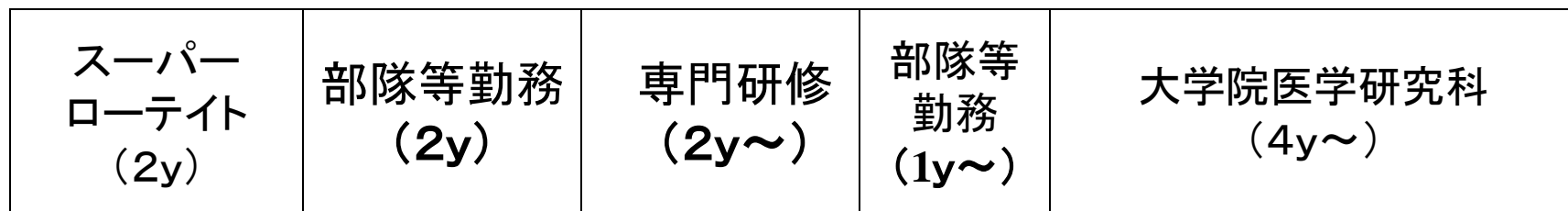
協力して教育、診療に当たっている。
研究に関しても協力関係

合同忘年会



防衛医大生の卒後

義務年限(9年間)



医師免許取得

学位取得

学会専門医取得

助教
講師
医員

防衛医大生卒後の部隊勤務

卒後3～4年目
卒後7～8年目

陸海空で異なる

陸自は現在は衛生隊勤務(訓練)が中心
(訓練、演習、災害派遣、教育など)

外に業務隊(医務室)、自衛隊病院

海自は遠洋航海、潜水艦搭乗などもある

海外派遣一本来業務化 (海自:ペルシャ湾、空自:クウェート)、短期災害派遣など

イラクでの卒業生の活躍



トリプルネガティブ乳癌

全乳がんの15%程度

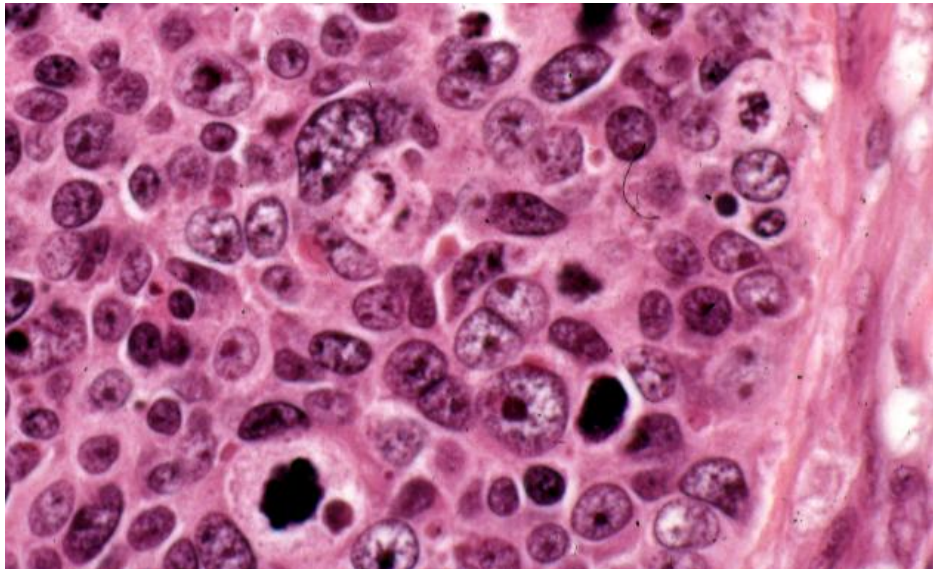
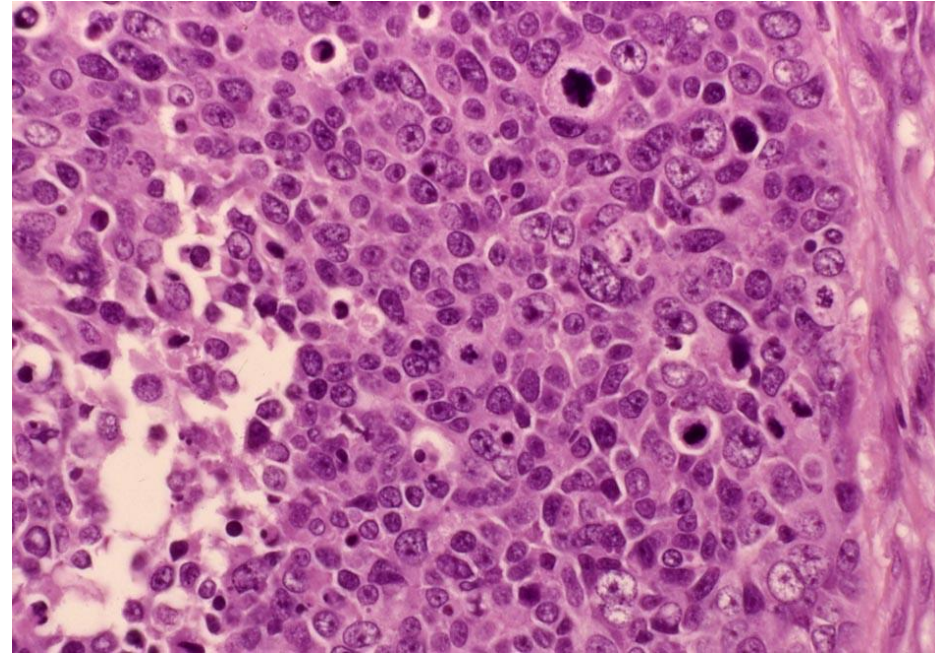
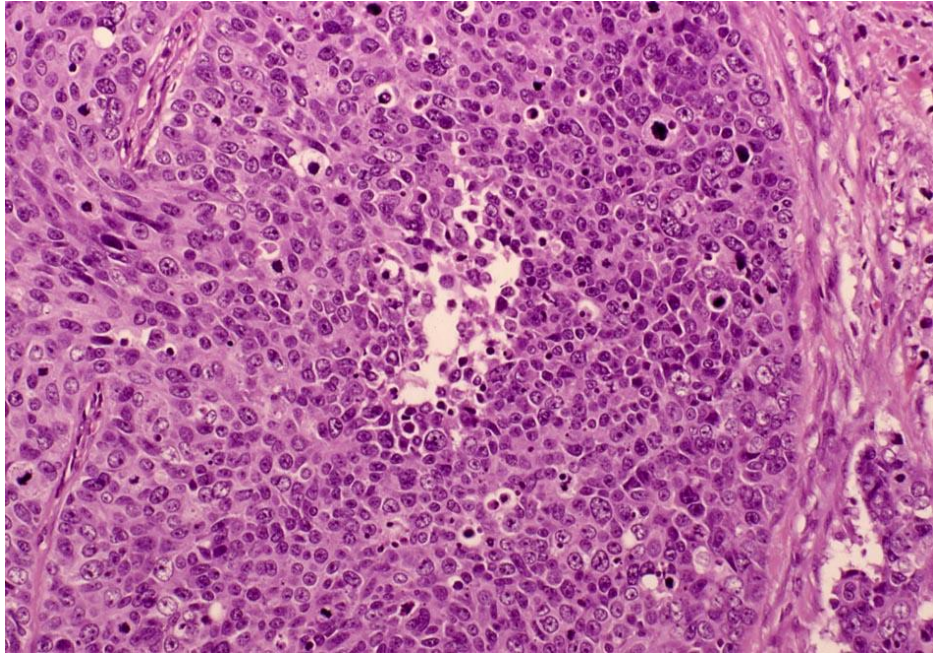
HR (ER, PgR)陰性、HER2陰性

化学療法が有効な例がある一方、無効な例がある。

化学療法の効果予測因子が見つかれば有用

Subtype	分子変化	組織所見
Basal-like	CK5/6, CK14, EGFR, BRCA1↓	浸潤性乳管癌(充実腺管癌、硬癌)の一部 腺様嚢胞癌
Claudin-low	Snail, twist, Vimentin E-cadherin↓ BRCA1↓	髄様癌 浸潤性乳管癌(充実腺管癌、硬癌)の一部 化生癌(扁平上皮癌、骨・軟骨化生を伴う 癌、紡錘細胞癌、基質産生癌)
Molecular- apocrine	Androgen- receptor	アポクリン癌

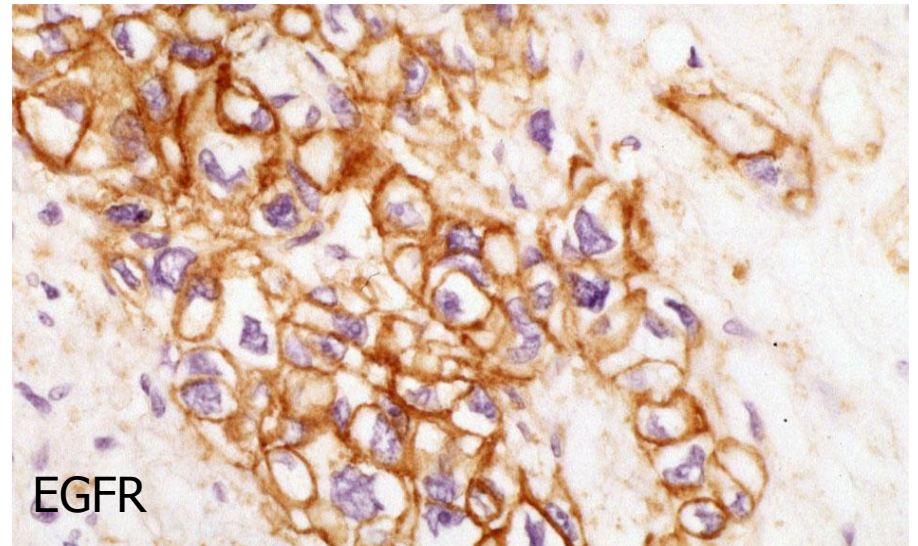
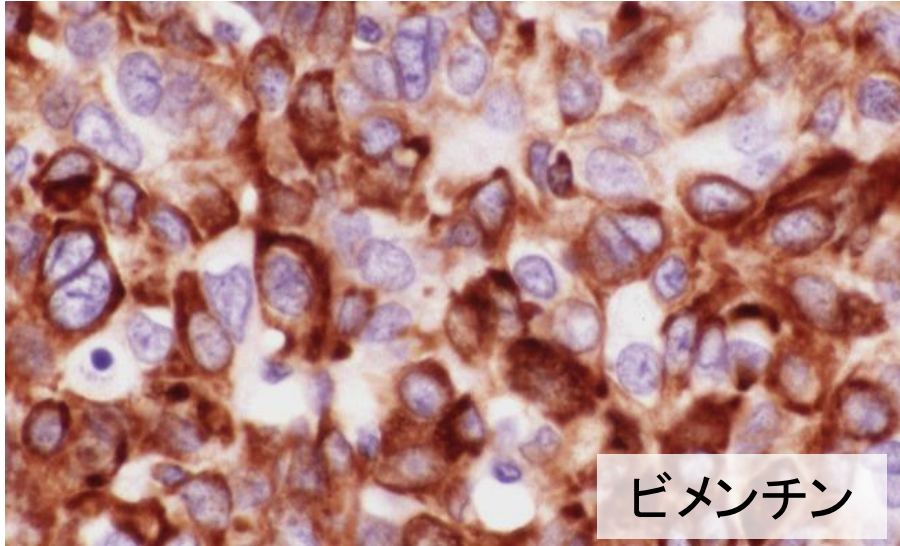
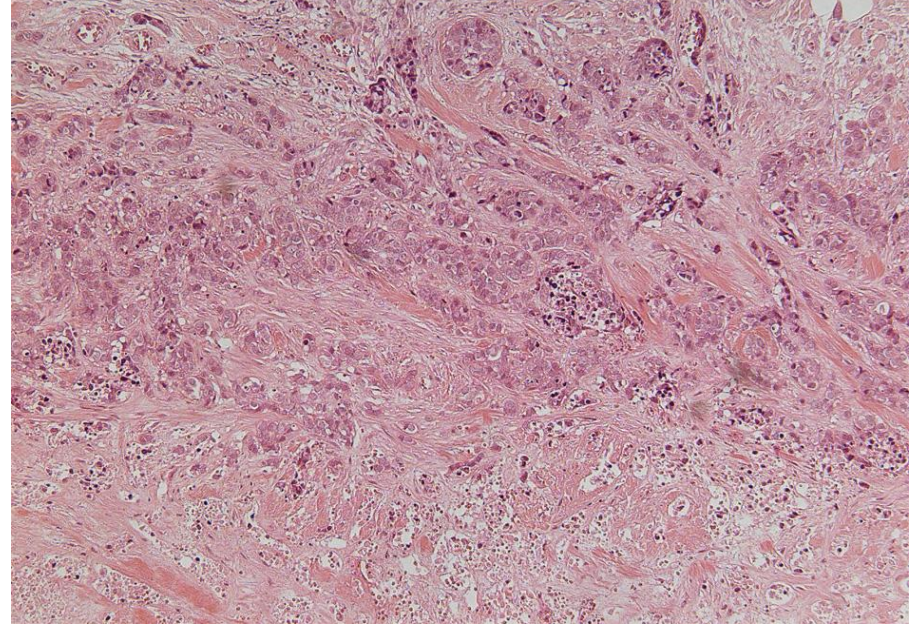
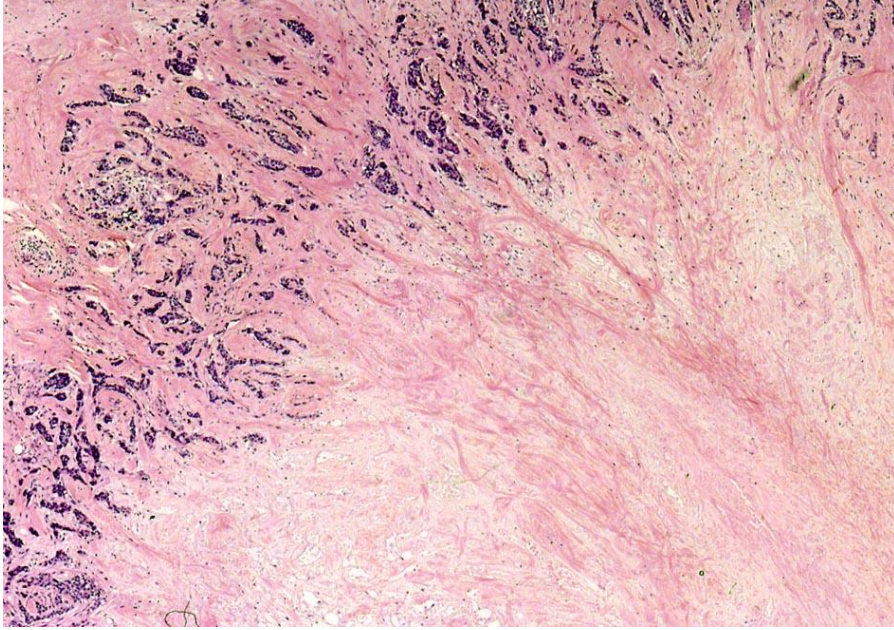
浸潤性乳管癌、充実腺管癌（非定型髓様癌）



髓様癌のなかで、圧排性浸潤、
Syncytial pattern、凝固壊死なし、
乳管内進展なし、などの何れか
の像を欠くもの

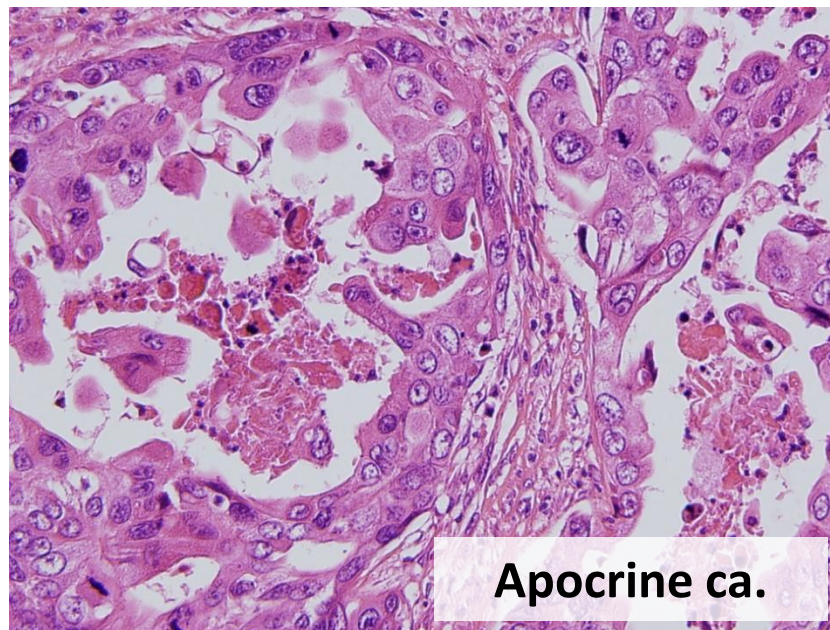
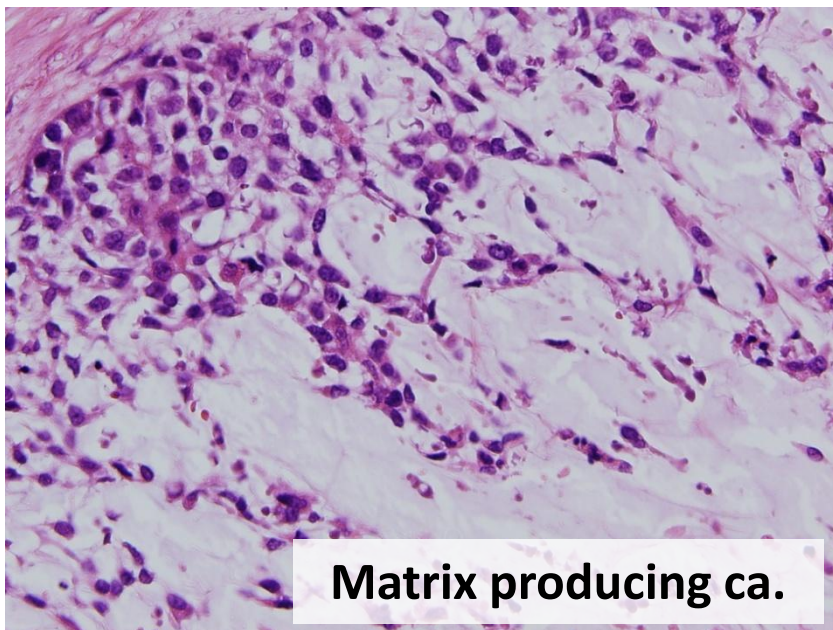
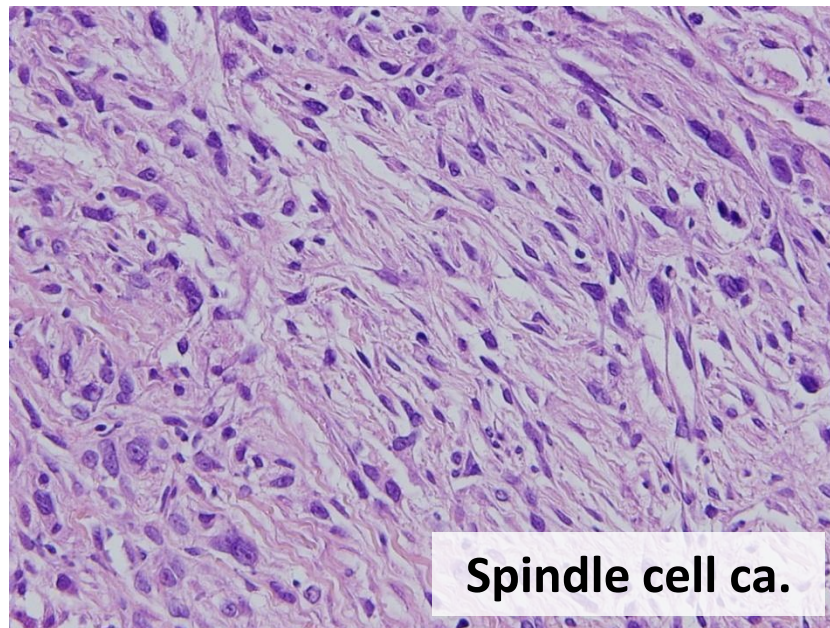
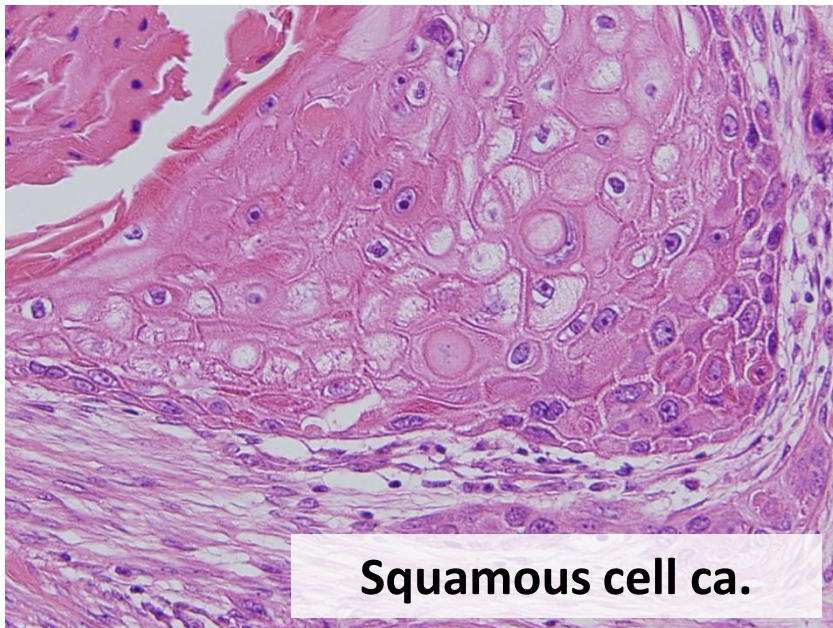
BRCA1関連の家族性乳癌で高頻度
で見られることで知られる

浸潤性乳管癌、硬癌(中心部に広範な無細胞領域)



Grade 3の乳癌の中でも予後が不良、肺、脳転移が多い。筋上皮マーカー陽性

TNBC(metaplastic carcinoma & apocrine carcinoma)



術前化学療法(NSABPB-18)で用いられた組織学的治療効果判定基準

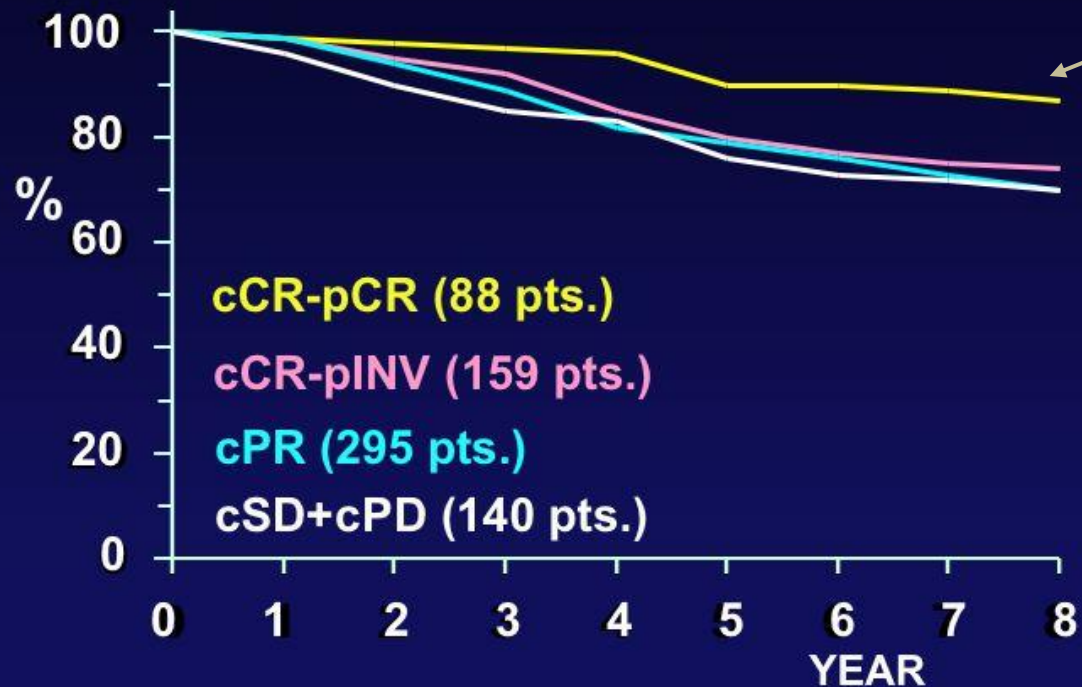
pCR (病理学的完全反応)
= pCR (完全) または
pCR (乳管内)

pCR (完全): 癌細胞が完全消失

pCR (乳管内): 浸潤癌消失、
乳管内成分残存

pINV: 浸潤癌が残存

NSABP B-18プロトコールにおける治療反応性に応じた患者生存率比較



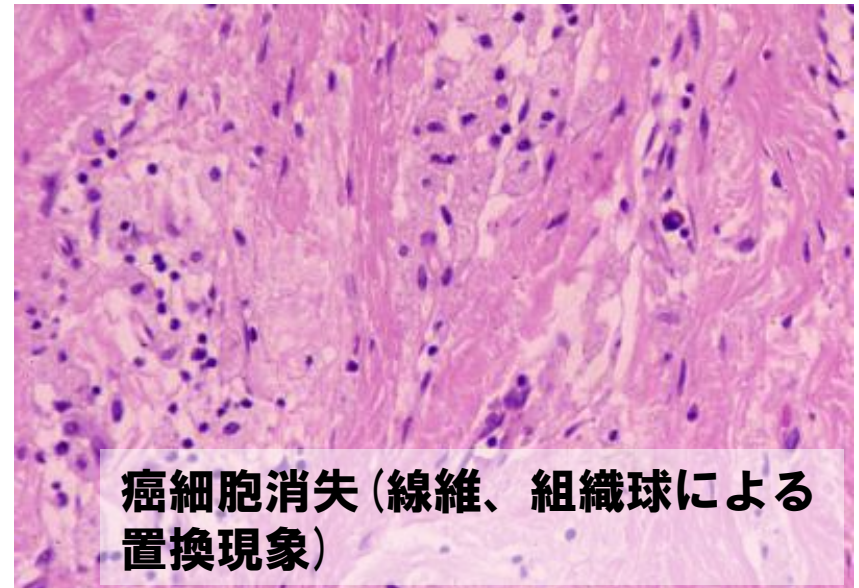
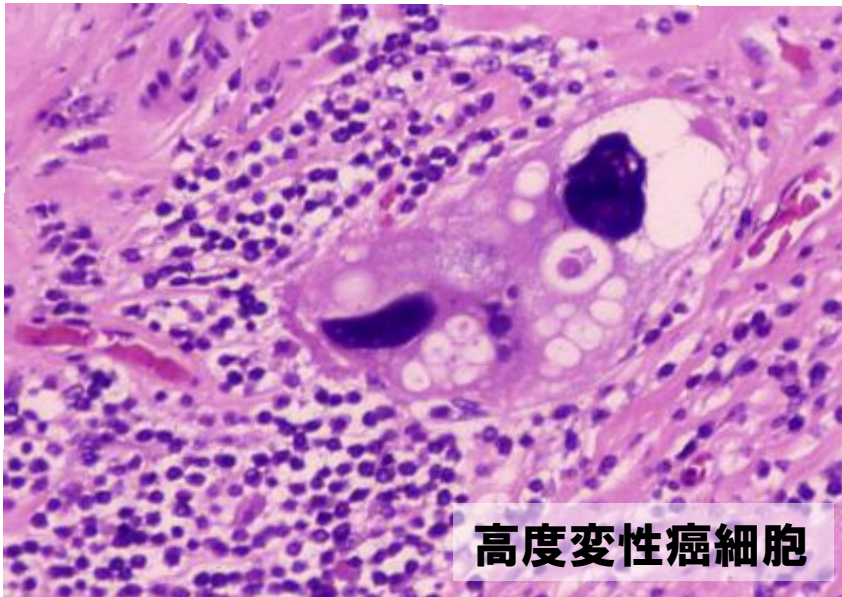
pCR群は予後良好

術前全身療法における
pCRは患者予後の
代替指標となる

組織学的効果判定基準（日本乳癌学会 2008）

Grade	効果	変化の程度	
		軽度の変化	高度の変化
Grade 0	無効		
Grade 1a	軽度の効果		
Grade 1b	中等度の効果		
Grade 2	かなり有効		
2a	高度の効果	< 1/3	1a
2b	極めて高度の効果	1/3 ≤、< 2/3	1a
Grade 3	完全著効（全ての癌細胞が消失または壊死）	2/3 ≤	1a

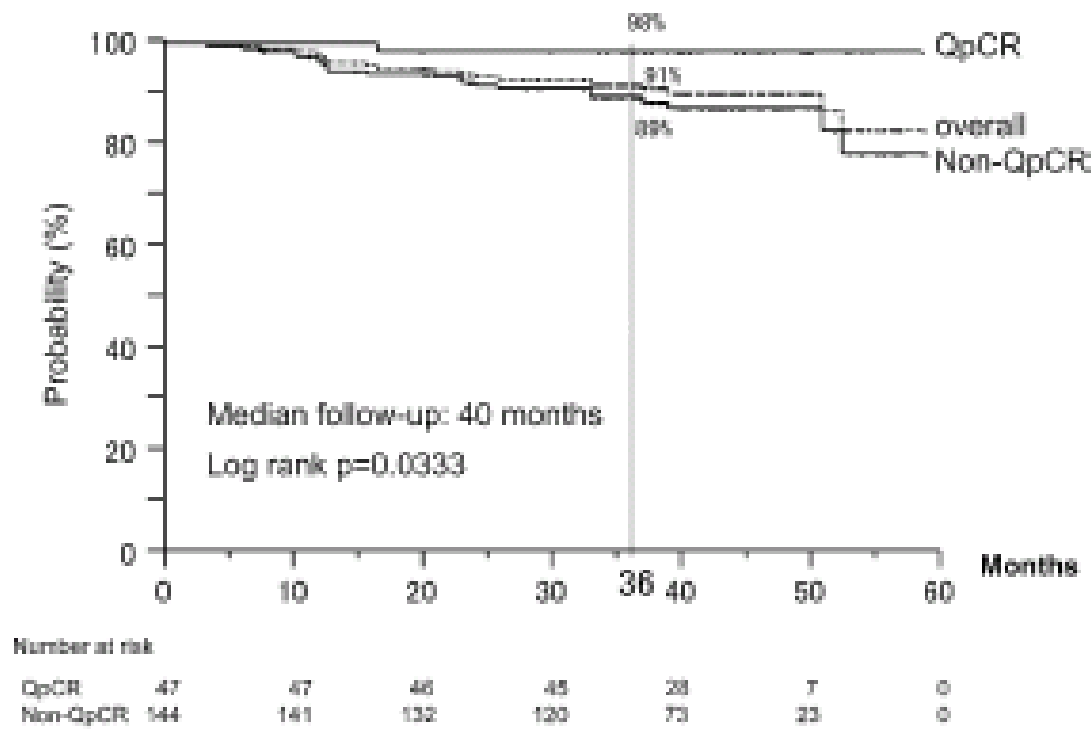
高度の変化の例（癌細胞が消失したあとの置換現象も考慮）



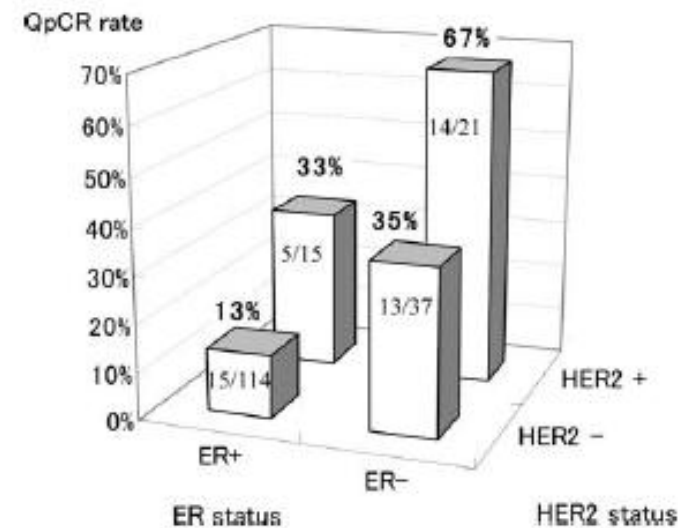
Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival

Masakazu Toi · Seigo Nakamura · Katsumasa Kuroi · Hiroji Iwata ·
 Shinji Ohno · Norikazu Masuda · Mikihiro Kusama · Kosuke Yamazaki ·
 Kazuhumi Hisamatsu · Yasuyuki Sato · Masahiro Kashiwaba ·
 Hiroshi Kaise · Masafumi Kurosumi · Hitoshi Tsuda · Futoshi Akiyama ·
 Yasuo Ohashi · Yuichi Takatsuka · for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)

Breast Cancer Res. Treat. 2008; 110:531-9



N = 187
 全体のQpCR rate = 25%
 (pCR complete 16%)



Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer

Ono M et al. Breast Cancer Res Treat. 2012;132:793-805.

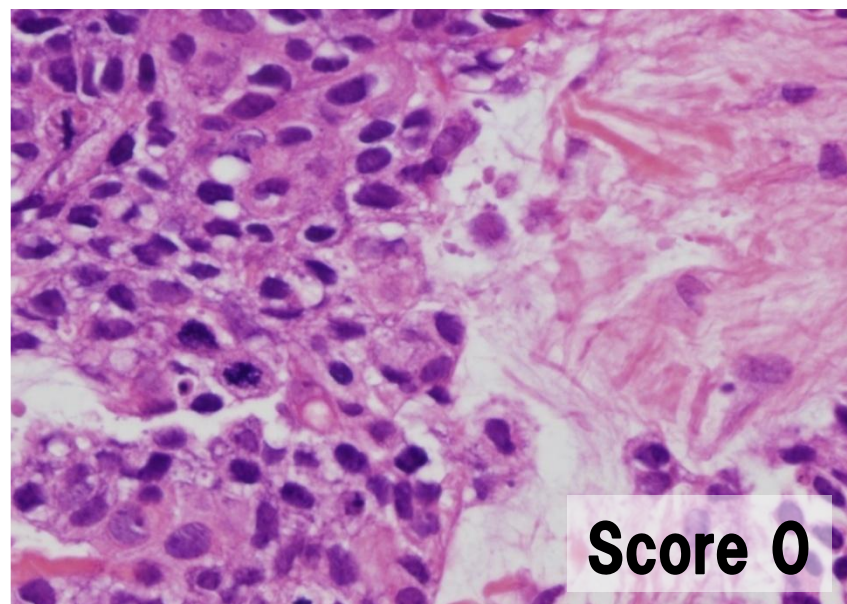
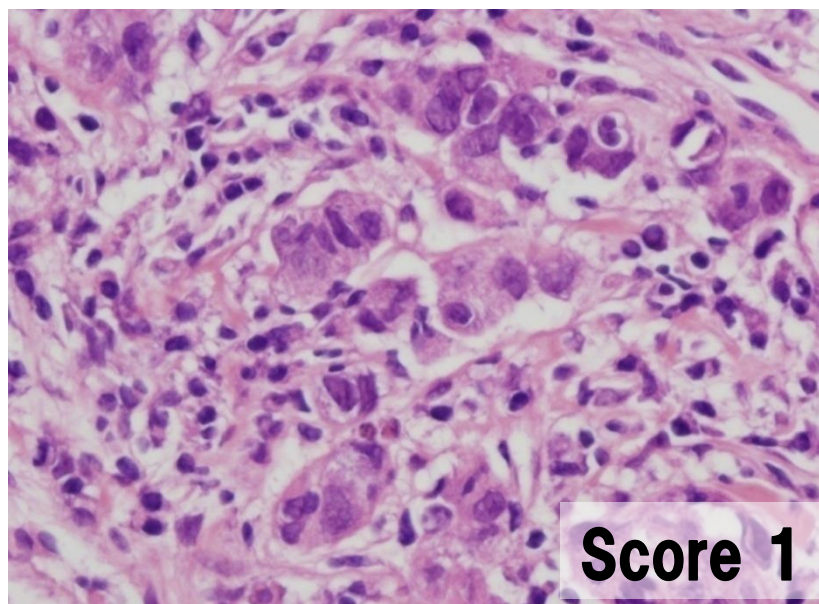
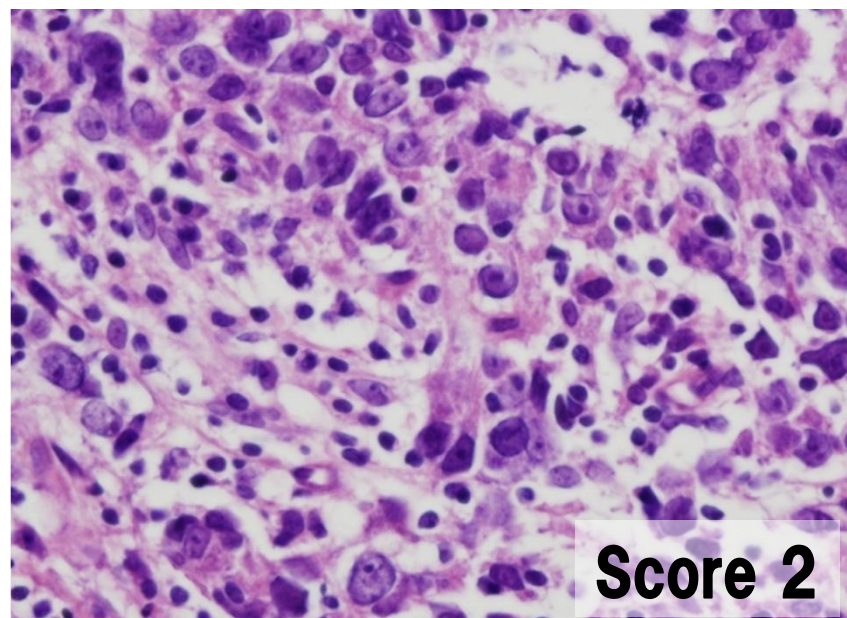
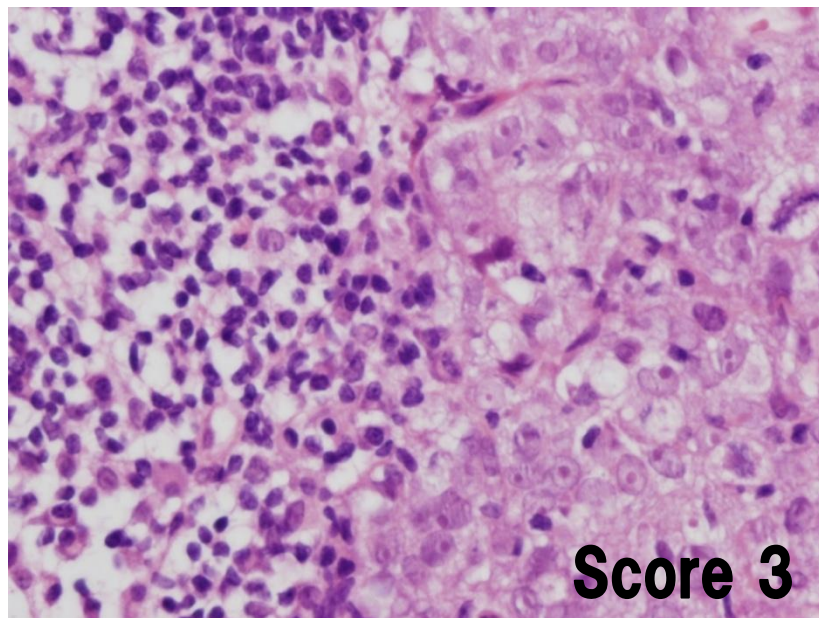
目的:

トリプルネガティブ乳癌(TNBC)に対する術前化学療法の効果予測因子を明らかにする。

方法:

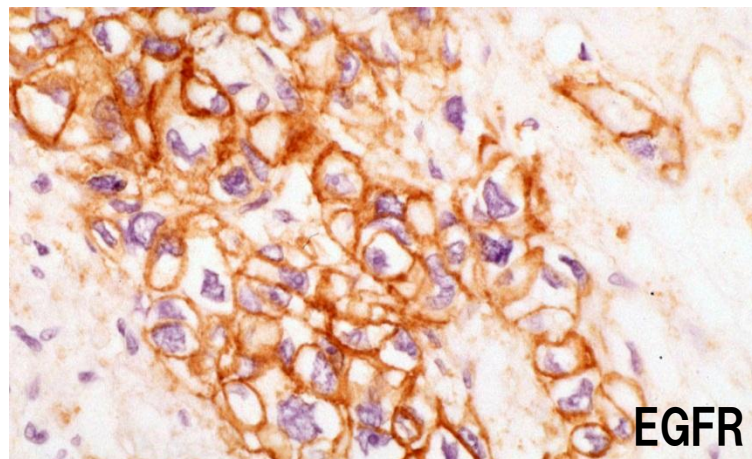
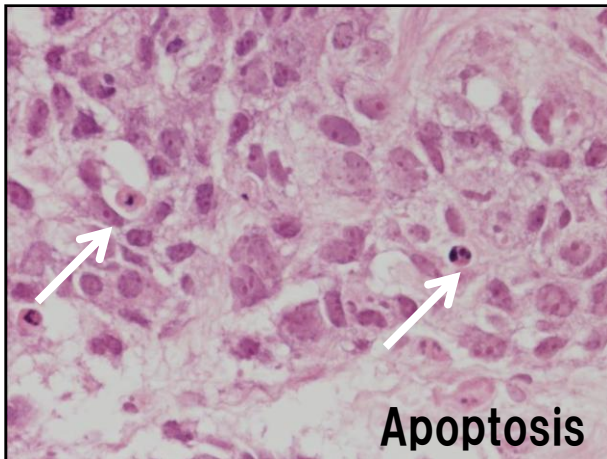
術前化学療法を受けた92名の TNBC患者から治療前に採取されたがん組織のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用い、組織所見の観察と免疫染色による検討を施行。治療後切除検体における組織学的治療効果と対比。

Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast carcinoma tissue



Histological predictive markers for pCR (1)

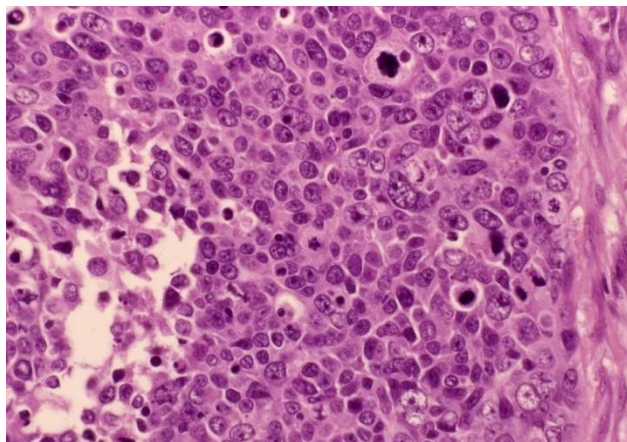
		All patients (n=180)		<i>P</i>	TNBC (n=92)			
		No. of pts	pCR (%)		No. of pts	pCR (%)		
TIL	0-2	82	11 (13)	<0.0001	25	4 (16)	0.05	
	3-5	98	33 (34)		67	25 (37)		
Apoptosis	0,1	140	22 (16)	0.02	73	17 (23)	0.10	
	2	40	13 (33)		19	9 (47)		
Basal-like	+	75	20 (27)	NS	54	17 (31)	NS	
	-	105	12 (11)		38	9 (24)		



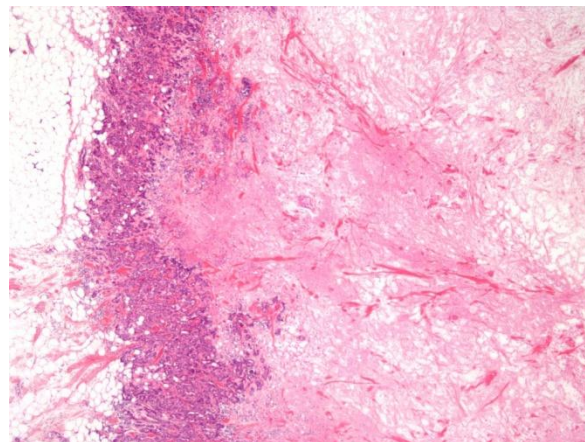
Basal-like marker:
CK5/6,
CK14, or EGFR

Histological predictive markers for pCR (2)

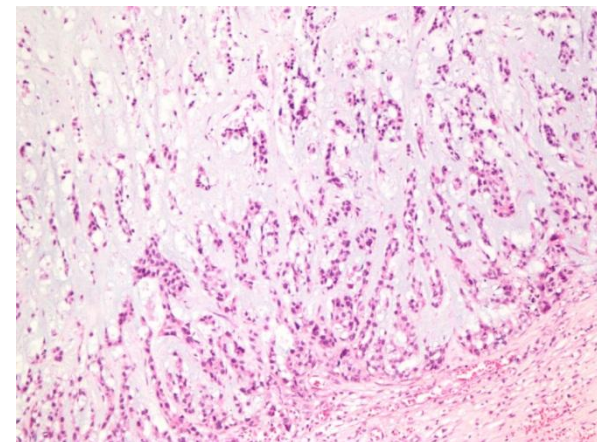
Histological type	All patients (n=180)		TNBC (n=92)		Non-TNBC (n=88)	
	No. of pts	pCR (%)	No. of pts	pCR (%)	No. of pts	pCR (%)
Invasive ductal, NOS	100	14 (14)	35	9 (26)	65	5 (8)
Medullary/Atypical medullary	26	11 (42)	23	9 (39)	3	2 (67)
Apocrine	14	5 (36)	5	2 (40)	9	3 (33)
Central acellular	21	4 (19)	19	4 (21)	2	0 (0)
Metaplastic	6	1 (17)	6	1 (17)	0	0
Others	11	1 (9)	4	1 (25)	7	0 (0)



Atypical medullary



Central acellular

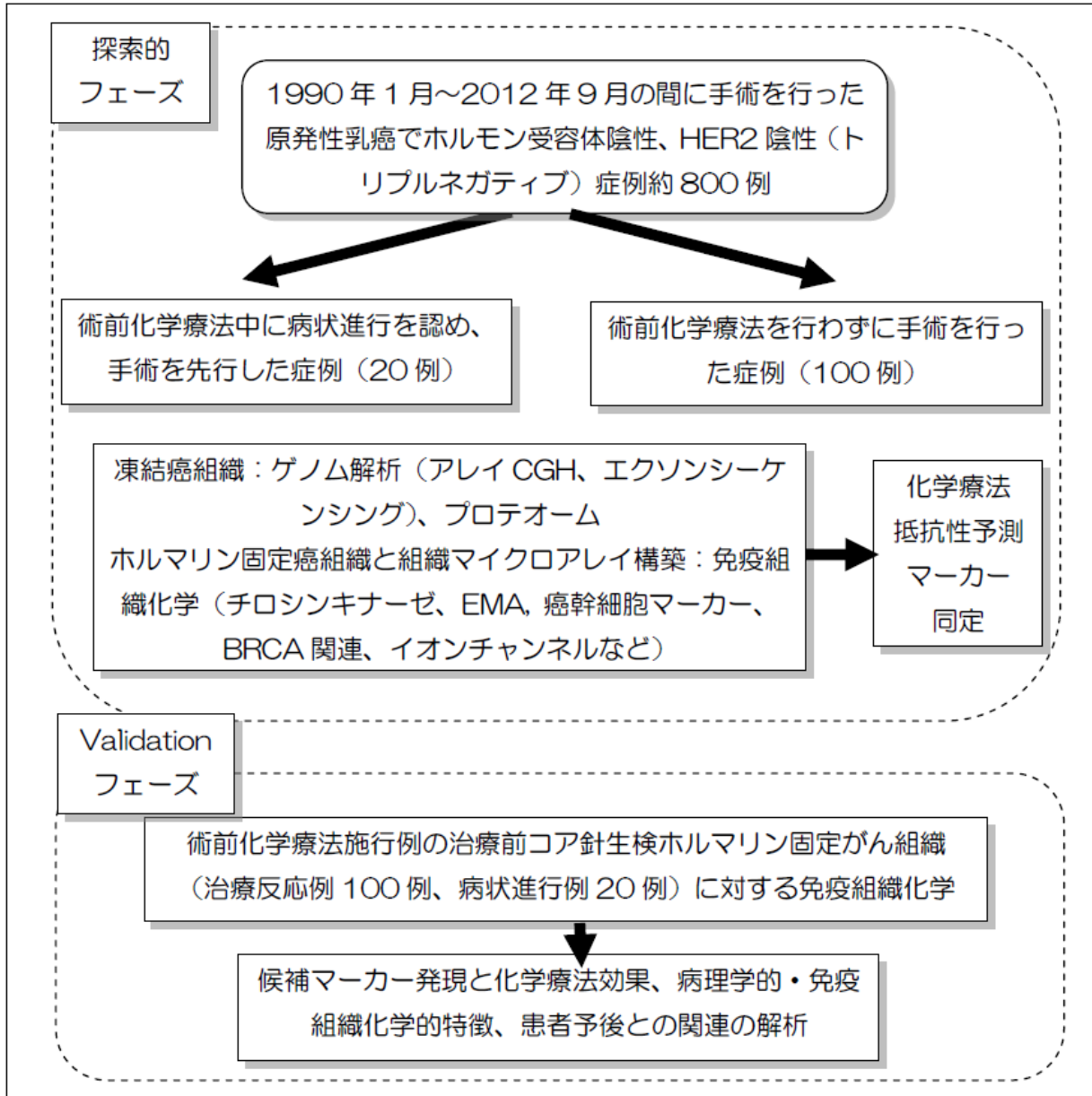


Metaplastic

Summary (2)

- 1. TIL and apoptosis were correlated with pathological complete response (pCR) to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer (and tended to be correlated with pCR in triple-negative breast cancer)**
- 2. Basal-like phenotype, a prognostic factor of TNBC, was not correlated with pCR to neoadjuvant chemotherapy.**
- 3. Histological features tended to be correlated with incidence of pCR (more effective to medullary/atypical medullary and apocrine types but less effective to central acellular and metaplastic types)**
- 4. Lymphocyte subsets and molecular changes related to apoptosis remain to be studied.**

術前化学療法中に病状進行となる乳癌の予測分子マーカーの検討



病状進行progressive disease (PD):

標的病変の径和がそれまでの最小径和の時点から20%以上増加、かつ径和絶対値が5mm以上増加

国立がん研究センター研究所と一部共同

1. ゲノム解析 (SNPアレイ、エクソンシーケンシング)
2. トランスクリプトーム解析
3. プロテオーム解析
4. 組織マイクロアレイによる抗体スクリーニング
5. 臨床病理学的解析

Clinicopathological features of TNBCs that received NAC

TNBC parameter	PD (n=23) No. of pts (%)	SD/PR (n=25) No. of pts (%)
Age median (range)	42 (25-62 yr)	51 (23-75 yr)
T stage T2/3/4	12/4/7 (52/17/31)	10/10/5 (40/40/20)
N stage N0/1/2/3	7/14/1/1 (31/61/4/4)	13/10/1/1 (52/40/4/4)
AJCC stage IIA	6 (26)	7 (28)
IIB/IIIA	9 (39)	12 (48)
IIIB/IIIC	8 (35)	6 (24)
NAC regimen		
AT	0 (0)	9 (36)
CEF f/b wPTX	12 (52)	11 (44)
AC f/b wPTX	9 (39)	5 (20)
BCT	3 (13)	5 (20)
Mastectomy	20 (87)	20 (80)
Relapse +/-	18/5 (78/22)	9/16 (36/64)
Initial recurrence site	N = 18	N = 9
Local/Distant	1/17 (6/94)	3/6 (33/67)

Clinicopathological features of TNBCs that show tumor progression during neoadjuvant chemotherapy

TNBC parameter	PD (n = 23) No. of patients (%)		SD/PR (n = 25) No. of patients (%)	
LN mets.0/1-3/ \geq 4	7/9/7 (30/40/30)		12/10/3 (48/40/12)	
Neoadjuvant chemo.	Pre	Post	Pre	Post
Histology				
IDC	20 (87)	14(61)	20 (80)	19 (76)
sol-tub/pap-tub/sci	16/0/4	13/0/1	11/0/9	10/3/6
ILC	0 (0)	0 (0)	3 (12)	3 (12)
Metaplastic	2 (9)	8 (35)	0 (0)	1(4)
Others	1 (4)	1 (4)	2(8)	2(8)
Histology change	(IDC→metaplastic 5)		(IDC→metaplastic 1)	
Nuclear grade 1/2/3	0/0/23 (0/0/100)	0/0/23 (0/0/100)	7/5/13 (28/20/52)	6/6/13 (24/24/52)
NG change Up/Down	N = 0		N = 12 (5/7)	
Mitotic counts/10 HPF 0/ 1-9 / \geq 10	0/2/20 (0/8/88)	0/0/10 (0/0/100)	6/7/12 (24/28/48)	7/4/14 (28/16/56)
MC change Up/Down	N = 2 (2/0)		N = 17 (11/6)	

Summary (3)

- TNBCs with PD during NAC were more likely to be younger, advanced stage, high nuclear grade and mitotic figures and have distant metastasis as first relapse site.
- In 22% of PD cases, histology changed from IDC to metaplastic carcinoma during NAC.
- All PD cases were refractory to taxane regimen.
- 40% of TNBCs with PD and relapse was metaplastic carcinoma.

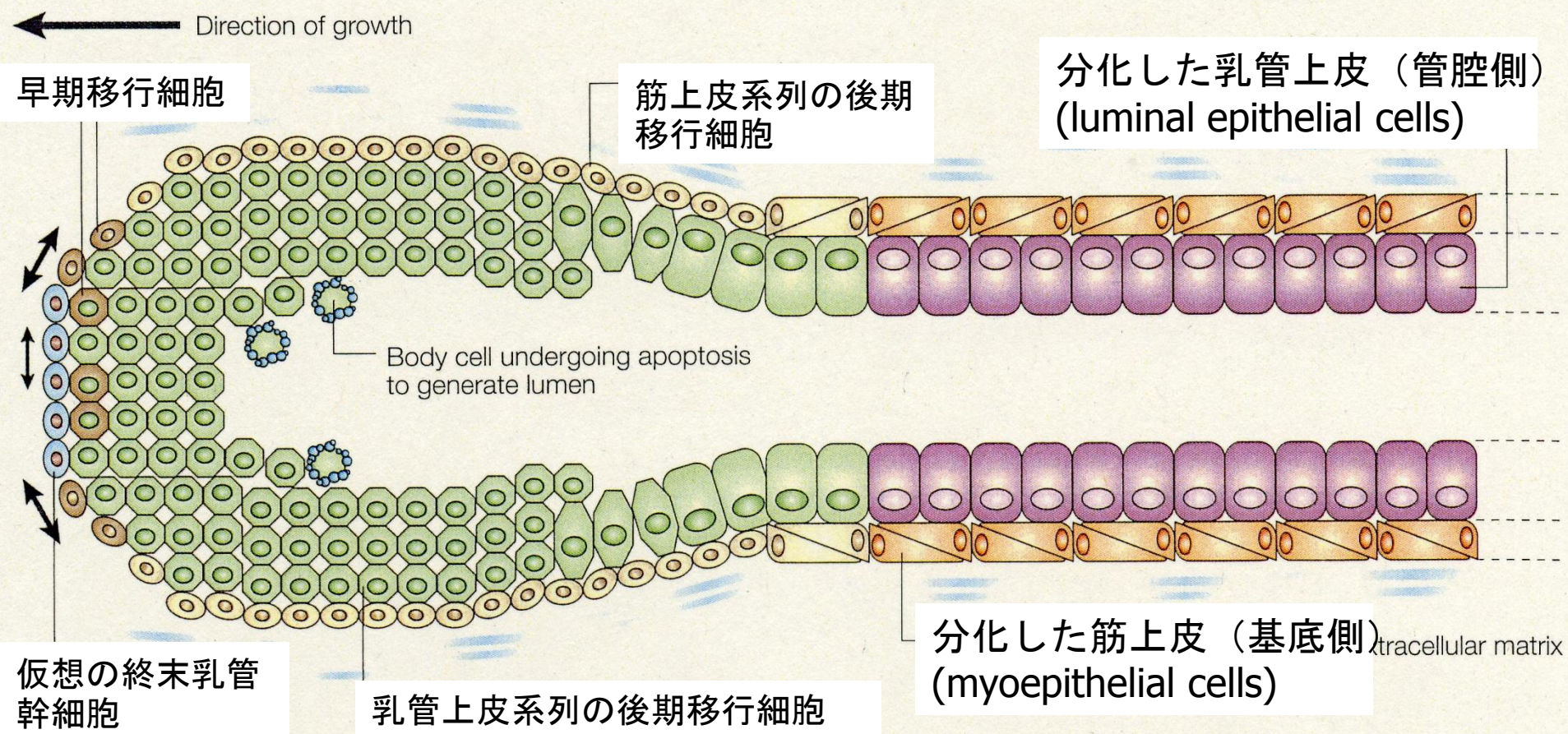
自分自身の研究課題

乳癌細胞の悪性度に関わる因子は何か

乳癌細胞像・組織像は何によって規定されているか

乳癌細胞・組織像の多様性を決定する機構は何か

乳腺上皮分化の様式図

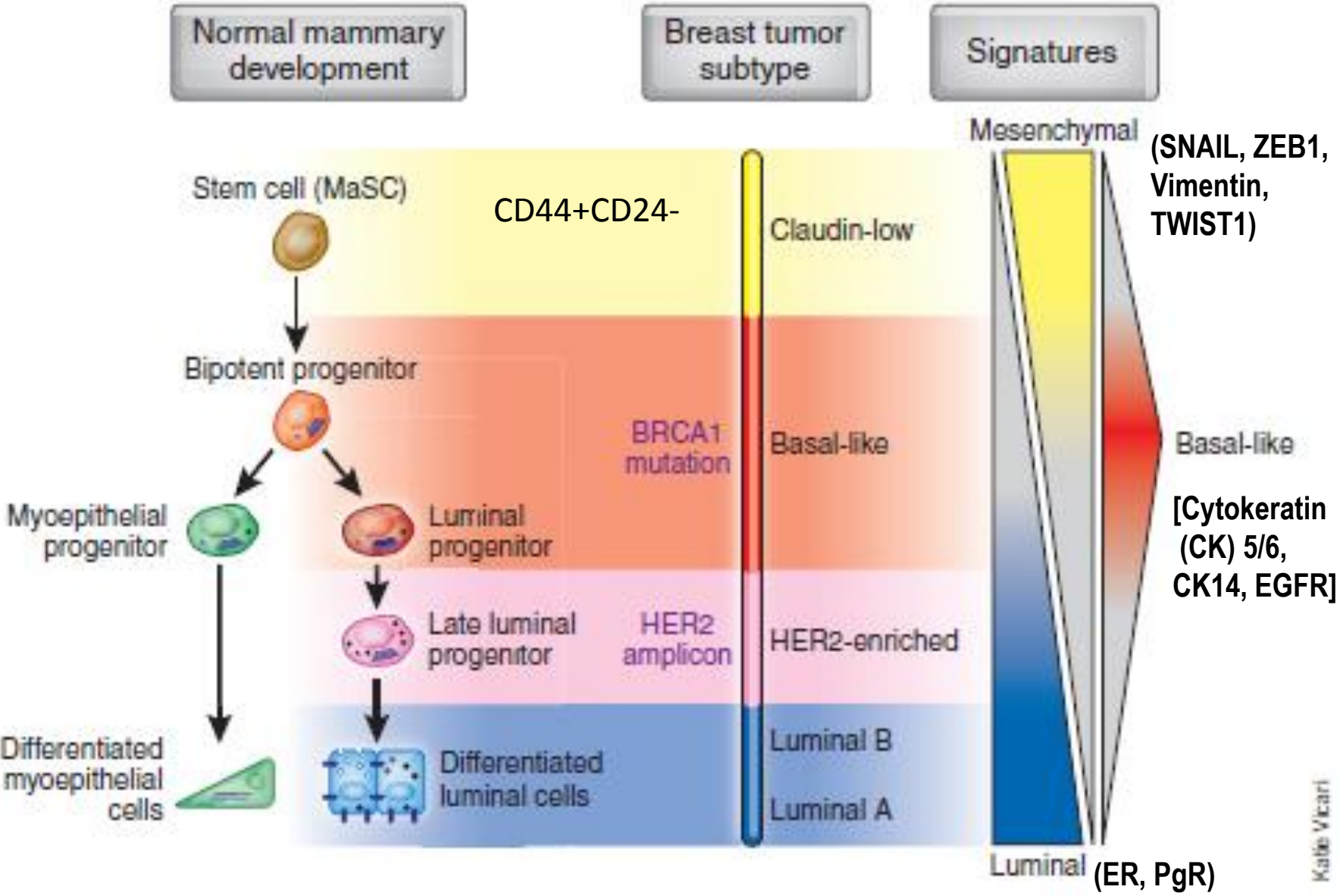


- ↔ Symmetrical self-renewing cell division of cap cells
- ↔ Asymmetrical cap-cell division to generate one new cap cell and one early transit cell

- 幹細胞
- ・ 自己再生
 - ・ 多分化能 (管腔上皮と筋上皮)
 - ・ 寿命長い

Differentiation of mammary epithelial cells and “intrinsic subtype”

(Prat A, Perou CM, et al. Nat Med 15: 842, 2009)

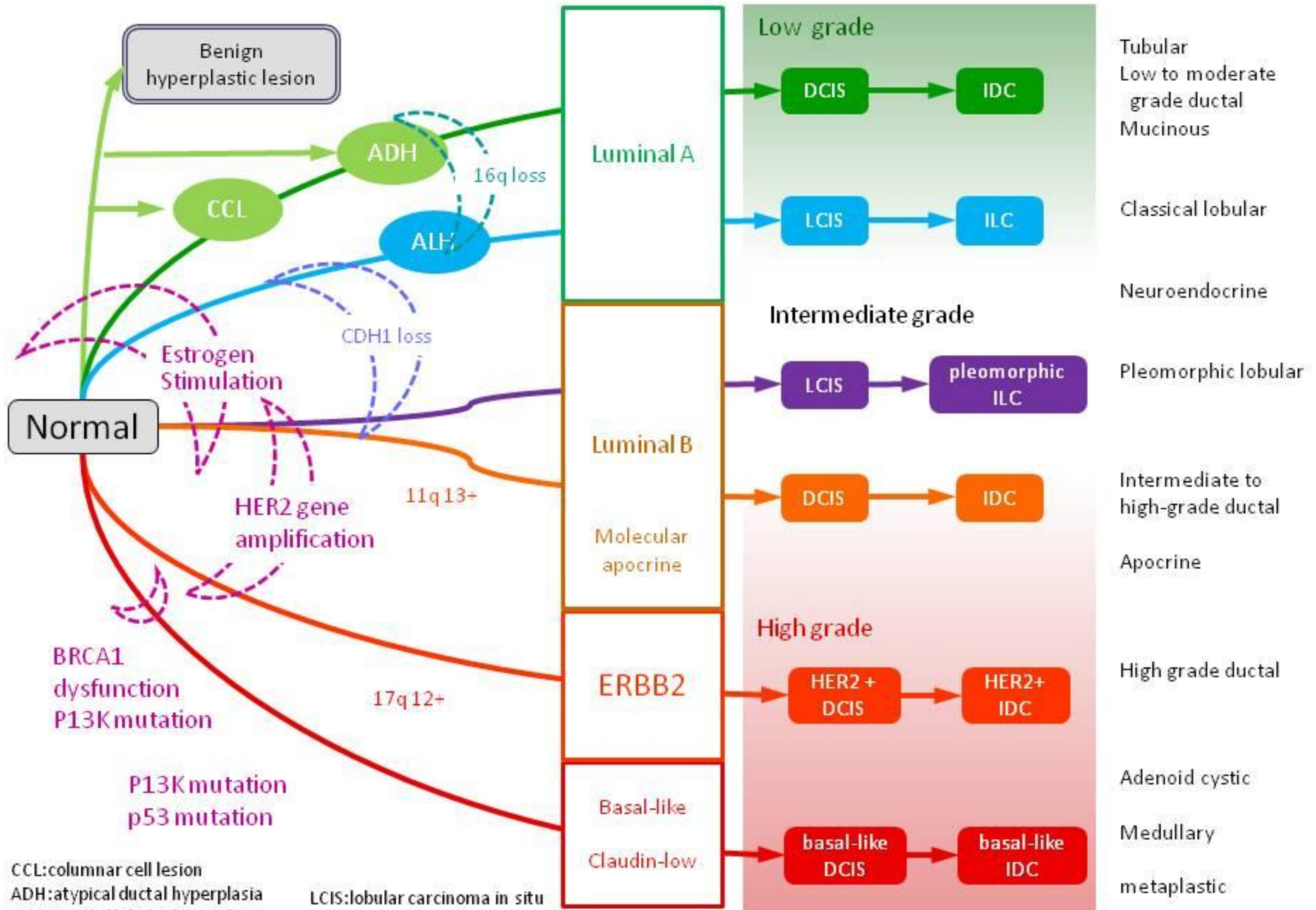


Carcinogenesis

Intrinsic subtype

Grade

Histological type



Conclusions

- Surrogate intrinsic subtype classification according to hormone receptors (HR), HER2, and Ki-67 (or histological/nuclear grade) was well correlated with clinical outcome. However, ethnic variation in risk of recurrence and death should be validated.
- TNBCs are shown to be composed of multiple subtypes. TNBCs with PD during NAC were more likely to be younger, and in general of undifferentiated or metaplastic properties with high nuclear grade and mitotic figures. Molecular changes are going to be studied.

ご清聴ありがとうございました。今後もよろしくお願ひ申し上げます

