

久芳さやか 論文内容の要旨

主 論 文

Incomplete inside-out growth pattern in invasive breast carcinoma: association with lymph vessel invasion and recurrence-free survival

浸潤性乳癌における不完全型 inside-out growth pattern とリンパ管侵襲、無再発生存との
関連について

久芳さやか、大谷博、山口淳三、林洋子、宇賀達也、兼松隆之、下川功

Virchows Archiv (in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：兼松隆之教授)

緒 言

乳癌では、リンパ管侵襲(LVI)の有無が全身病の分岐点となる可能性があるが、LVI の機序はほとんど解明されていない。LVI、リンパ節転移が高頻度である稀な組織型として浸潤性微小乳頭癌(invasive micropapillary carcinoma, IMPC)がある。その形態的特徴は腫瘍と間質の間に裂隙が形成され、inside-out growth pattern(IGP)(腫瘍細胞の極性の反転を示す)事である。我々は経験的に通常型浸潤性乳管癌にも、部分的な IGP が見られる事を認識していた。一方、近年、腫瘍内リンパ管新生の有無、そのリンパ節転移との関連が活発に議論されている。本研究は、通常型浸潤性乳管癌に観察される不完全型 IGP と腫瘍内リンパ管、LVI、リンパ節転移を含む臨床病理学的因子及び予後との関連の検討、腫瘍内リンパ管の観察を目的とし、合わせてリンパ管侵襲の機序について推察した。

対象と方法

- 1) 対象：2000年から2004年に手術を行った、原発性通常型浸潤性乳管癌(166例)。
- 2) 免疫染色：抗EMA(epithelial membrane antigens)抗体は腺細胞の管腔面が膜状に強く染色される。D2-40抗体はリンパ管内皮細胞のマーカーである。各症例の1ブロックに免疫染色とHE染色を行った。
- 3) IGP、IMPC、LVI、腫瘍内リンパ管の定義：完全型IGPは腫瘍細胞集塊縁が抗EMA抗体にて全周性に膜状に染色されるもの、不完全型IGPは同部が部分的に膜状に染色されるものと定義した。IMPCはWHO組織分類に加え、完全型IGPを示す集塊が3個以上集合したものとした。リンパ管は内皮細胞がD2-40陽性を示す脈管とし、LVIはD2-40陽

性のリンパ管内に腫瘍細胞を認めるものと定義した。腫瘍内リンパ管は、腫瘍内にリンパ管を1個でも認めれば陽性とした。

- 4) 統計解析: χ^2 二乗検定と t 検定を用い単変量解析を行った。腫瘍内リンパ管、LVI、リンパ節転移に関して多変量解析を行った。予後解析は Kaplan – Meier 法を使用した。

結 果

- 1) 不完全型 IGP は、通常型浸潤性乳管癌の 53%(88/166)に認め、大部分は極めて限局的であった。
- 2) 腫瘍内リンパ管は 44%(73/166)に認め、ほとんどが腫瘍の辺縁に存在していた。腫瘍内リンパ管は正常乳腺と比べ明らかに減少し閉塞したリンパ管もしばしば認められた。
- 3) 不完全型 IGP 陽性群は陰性群に比べ有意に腫瘍内リンパ管 (55/88, 63%; $p<0.0001$)、LVI(54/88, 61%; $p<0.0001$)、リンパ節転移(46/87, 53%; $p<0.0001$)、の頻度が高かった。腫瘍径は IGP 陽性群が大きかった($1.9\pm 0.7\text{cm}$, $p<0.0001$)。
- 4) 多変量解析: 腫瘍内リンパ管に関しては腫瘍径と不完全型 IGP。LVI に関しては腫瘍径、不完全型 IGPと腫瘍内リンパ管の存在。リンパ節転移に関しては腫瘍径とLVI、が各々の独立した関連因子であった。
- 5) 無再発生存に関して不完全型 IGP 陽性群は陰性群と比べ有意に低かった($p=0.0356$)。

考 察

通常型浸潤性乳管癌において、不完全型 IGP は限局的であるが約半数の症例にみられた。EMA は MUC-1 を含んでいるとされ、in vitro では MUC-1 は細胞間の接着性の低下に関連すると言われている。IGP 部の腫瘍細胞集塊と間質の間には、例外なく裂隙が存在し、IGP の形態変化は腫瘍細胞の間質からの剥離に関連している可能性が推測された。

腫瘍内でのリンパ管新生に関しては、本研究では、腫瘍内リンパ管は明らかに減少あるいは消失し、また腫瘍内に閉塞したリンパ管をしばしば認めた事などから、腫瘍内の大部分のリンパ管は、新生されたものではなく、腫瘍内に巻き込まれた既存のリンパ管であると推測された。本研究よりリンパ管侵襲の機序(過程)に対し以下の仮説を考えた。①IGP を示す腫瘍細胞集塊の間質からの剥離②集塊の微細な集塊や single cell への分化(epithelial-mesenchymal transition)③免疫細胞がリンパ管へ戻るように腫瘍近傍のリンパ管内への移動(drainage theory)

今後の展望は、第一に、小さな生検組織では LVI はほとんど指摘できないため、IGP を利用した術前の LVI の予測あるいは IGP が LVI を補填する因子となる可能性の検討。第二に、本研究でリンパ管侵襲の機序に対する仮説をたてたが、主として in vitro や実験動物で LVI の関連因子として研究が進んでいる vascular endothelial growth factor-C(VEGF-C) や C-C chemokine receptor 7(CCR7)などと IGP を含めた病理学的因子との関連について検討したいと考えている。