

浸潤性小葉癌の予後と HER2 変異に関する研究

愛知県がんセンター

乳腺科部 医長 安立弥生

愛知県がんセンター

乳腺科部 部長 岩田広治

1、研究の背景・目的

浸潤性小葉癌 (Invasive lobular carcinoma: ILC) は乳癌全体の 5%程を占め、浸潤性乳管癌 (Invasive ductal carcinoma: IDC) とは組織学的、臨床学的に異なる特徴を有する。ILC はホルモン受容体陽性、核グレード低値といった予後良好因子を有することが多く、その予後については IDC と比較し良好とする報告が多い (1-3)。しかし、ILC も IDC と同様にサブタイプ (luminal, HER2, triple negative) 別に予後が異なることが分かっており (4)、自施設にて、ホルモン受容体陽性HER2陰性の luminal タイプの ILC の再発、予後について検討を行った結果では、luminal タイプの ILC は同タイプの IDC より晩期再発が多く、予後が不良であることが示唆された (5)。また、SEER database を用い、ホルモン受容体の有無で層別化し予後を比較検討した結果、ILC は IDC より予後不良であったとする報告もあり (6, 7)、これまで、ILC が予後良好とされてきたのはサブタイプの分布に寄与するものであり、ILC の予後は IDC より不良である可能性があることを示唆している。しかし、現在は ILC に対しても IDC と同様の術後治療が行われており、ILC の予後が IDC より不良であることが真実であれば、治療の差別化が必要である。

また、その一因として HER2 変異が関わっている可能性がある。乳癌の HER2 遺伝子全ての somatic 変異の頻度は 1~2%と報告されている。特に、ILC に関しては、TCGA data を用いた 127 例の報告が最も検体数の多い報告で、HER2 変異は約 3%と報告されている (8)。このように、乳癌の HER2 変異は頻度の低いものであるが、再発 ILC についての検討では約 20%で HER2 変異が認められている (9)。さらに、classical ILC よ

り予後が不良である pleomorphic ILC で頻度が高いことが報告されており (10)、予後不良な ILC の一つの因子である可能性がある。

上記のように、現在は ILC に対しても IDC と同様の術後治療が行われているが、ILC の予後は IDC と比較し不良である可能性があり、その一因として HER2 変異が関わっている可能性がある。ILC の予後を明らかにするとともに、ILC の予後と HER2 変異との関係、HER2 変異を有する ILC の組織学的特徴について検討をし、ILC の新たな治療法の確立を目指す。

2、研究の対象ならびに方法

① ILC の予後について

2004-2017 年の NCD 乳癌登録データを用いて、遠隔転移のない、組織型が ILC、IDC と診断された乳癌症例を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて 10 年 disease free survival (DFS)、overall survival (OS) イベントの累積発生率を比較した。腫瘍組織学的背景、手術方法に差があることが予想されたため、これらの背景をそろえた exact matching を行い、log-rank 検定、カプランマイヤー法を用いて予後を比較検討した。また、乳癌の予後を規定する一因子であるサブタイプ (luminal, luminal HER2, HER2, triple negative) の分布に差があることが予想されたため、サブタイプ毎の予後比較も行った。

② HER2 変異を有する ILC の臨床学的・組織学的特徴や予後について

愛知県がんセンター乳腺科にて手術を施行した症例で、ILC と診断された腫瘍組織の残余 FFPE 検体を用いて、HER2 変異の有無を検索した。

FFPE 切片から DNA の抽出を行い、ILC は細胞密度が低い傾向にあるため、偽陰性を避けるため、HER2 変異の検出はデジタル PCR 法 (QX200 AutoDG Droplet Digital PCR システムを使用) で行った。乳癌で最も多いとされる L755S、V777L と、他癌腫で多くみられるが乳癌でも報告が多い S310F/Y、V842I を中心に検索した。

3、研究結果

① 2004年～2012年のNCD乳癌登録データには318,338例が登録されており、このうち、根治的手術を行った、遠隔転移のないIDC、ILCは223,434例認められた。さらに、このうち、10年のフォローアップがされている症例は、IDC141,196例、ILC6,214例で、これらを対象に背景、予後を比較検討した。

患者背景は、ILCで、腫瘍径が大きく、ホルモン陽性率が高く、HER2の陰性率が高い結果となり、これは、過去の論文報告と類似する結果であった。また、ILCで、リンパ節転移の陽性率が高い結果となった。このように、腫瘍径、ホルモン受容体陽性率、HER2陰性率、リンパ節転移陽性率などの差が認められたため、exact matchingを行い、背景の揃ったmatched cohortsを作成し、matchしたIDC、ILCそれぞれ6141例を対象に、予後の比較検討をサブタイプ毎に行った。

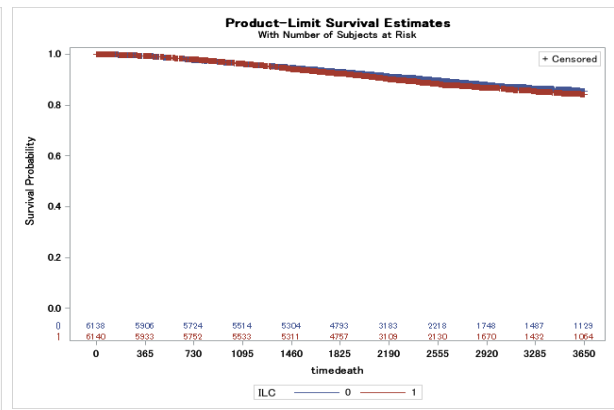
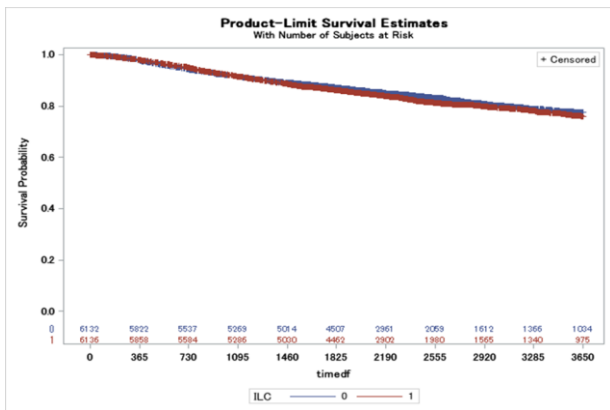
すべてのサブタイプを含んだ比較では、10年のDFSはIDC 77.5%、ILC 75.9%、p値0.09であり、ILCの予後はIDCより不良である傾向が認められたが、差はないことが明らかになった。サブタイプ毎の検討では、ホルモン受容体陽性HER2陰性乳癌(luminal)のグループで、10年のDFSがIDC79.4%、ILC77.4%、p値0.04で、ILCの予後は、IDCと比較し不良であることが分かった。また、ホルモン受容体陰性HER2陽性乳癌(pure HER2)では、 Kaplan-Meierのグラフを見ると、術後2年以降でILCの再発が多く認められますが、10年のDFSはIDC 68.2%、ILC 69.5%、p値0.54と差は認めなかった。ホルモン受容体陽性、HER2陰性乳癌(luminal HER2)では、両群のグラフは重なりが多く、また10年DFSはIDC 75.9%、ILC 73.8%、p値0.98と差は認めなかった。最後に、ホルモン受容体陰性HER2陰性乳癌(triple negative 乳癌)では、他のサブタイプと異なり、ILCの方が予後良好である傾向があり、10年DFSはIDC 59.5%、ILC 65.9%であったが、統計学的な有意差は認めなかった。

OSの結果についても、DFSの結果と同様の傾向が認められ、すべてのグループを含んだ比較、pure HER2、HER2、triple negative グループの比較では、IDCとILCの予後に統計学的な差は認められなかったが、luminalのグループでは、10年のOSがIDC 88.1%、ILC 84.2%、p値<0.01でILCの予後は、IDCと比較し不良であることが分かった。

② 愛知県がんセンター乳腺科にて手術を施行した症例で、ILC と診断された腫瘍組織の残余 FFPE 検体 22 検体を用いて、サンガー法、デジタル PCR 法にて HER2 変異の有無を検索した。L755S、V777L、S310F/Y、V842I の 4 か所について検索を行ったが、22 検体のうち変異が認められたものは 0 検体であった。

DFS over all

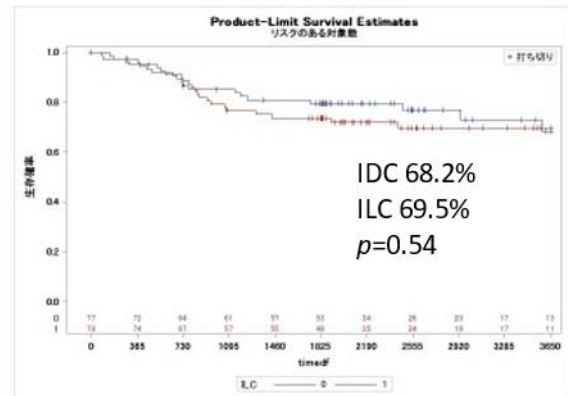
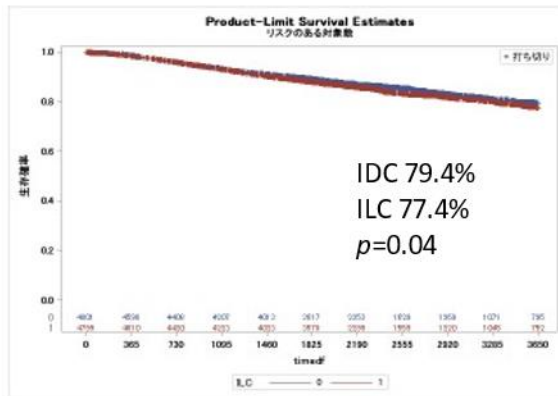
OS over all



DFS

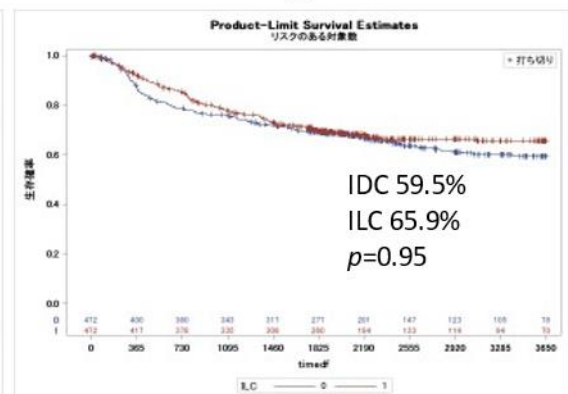
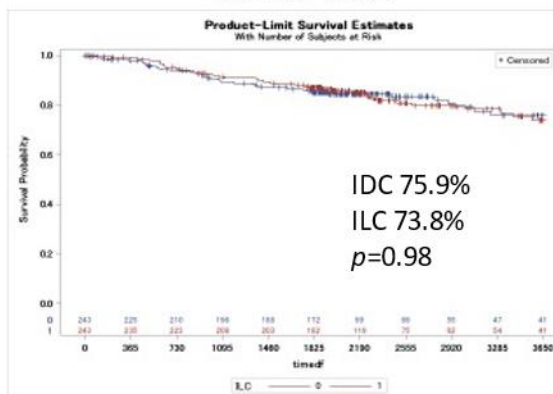
Luminal

HER2

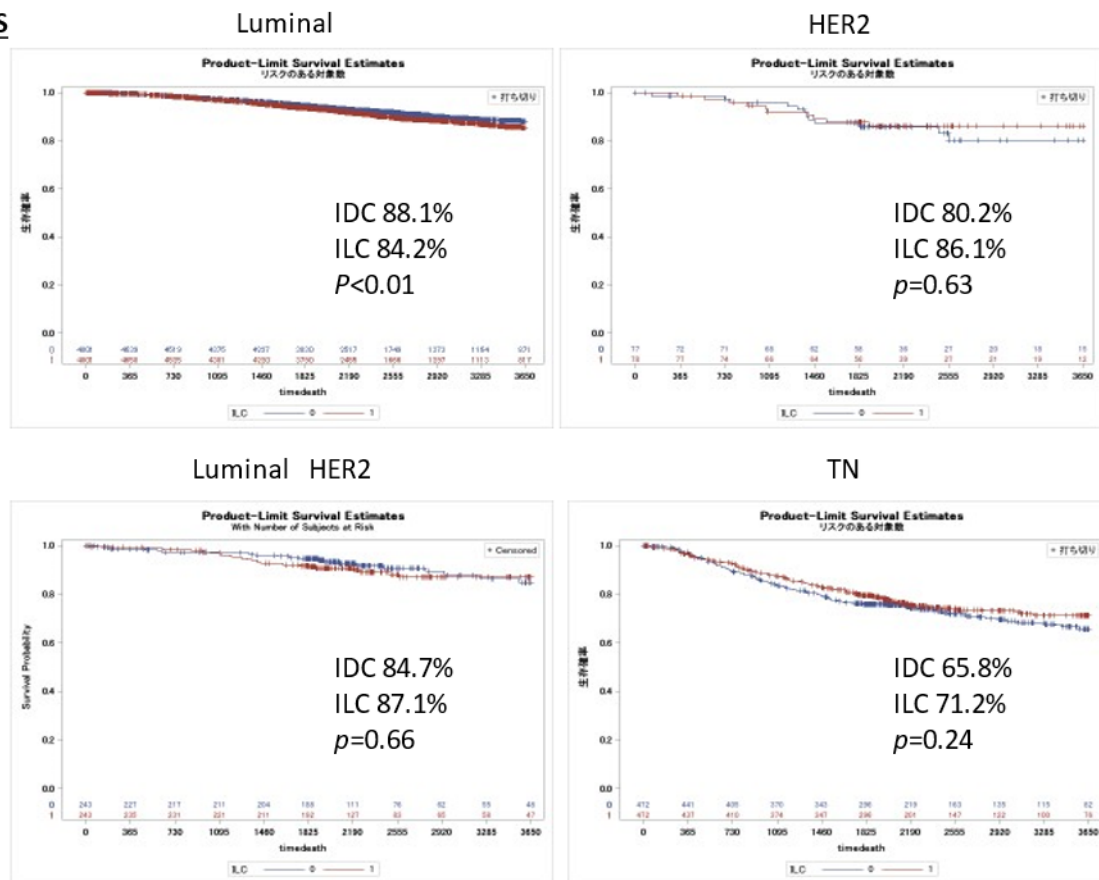


Luminal HER2

TN



OS



4、考察

Luminal 乳癌において、ILC の予後は、IDC より不良であることが明らかになった。その原因として、ホルモン療法、化学療法、放射線治療への感受性に違いがないか見当が必要である。これを明らかにするために、治療と、組織型に交互作用がないか検討を続けていく予定である。また、ILC の予後不良である原因として HER2 変異に着目をしたが、今回の検討では変異は認められなかった。検体数を多くするとともに、変異の検出法の再考察や、その他遺伝子への着目が必要と思われる。

5、参考文献

1. Syed A. Hoda EB, Fredrick C. Koerner, Paul P. Rosen, Rosen's breast pathology. 4th ed. Philadelphia. 855-892, 2014
2. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Lindtner J, Snyder R, Thurlimann B, Murray E, Viale G, Castiglione-Gertsch M, Coates AS, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study G, Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined

- results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 26 (18):3006–3014, 2008
3. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE, Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 17 (7):1862–1869, 2010
 4. Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, Montagna E, Dellapasqua S, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Goldhirsch A, Colleoni M, Viale G, Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 133 (2):713–723, 2012
 5. Adachi Y, Ishiguro J, Kotani H, Hisada T, Ichikawa M, Gondo N, Yoshimura A, Kondo N, Hattori M, Sawaki M, Fujita T, Kikumori T, Yatabe Y, Kodera Y, Iwata H, Comparison of clinical outcomes between luminal invasive ductal carcinoma and luminal invasive lobular carcinoma. *BMC Cancer* 16:248, 2016
 6. Xiao Y, Ma D, Ruan M, Zhao S, Liu XY, Jiang YZ, Shao ZM, Mixed invasive ductal and lobular carcinoma has distinct clinical features and predicts worse prognosis when stratified by estrogen receptor status. *Sci Rep* 7 (1):10380, 2017
 7. Chen Z, Yang J, Li S, Lv M, Shen Y, Wang B, Li P, Yi M, Zhao X, Zhang L, Wang L, Yang J, Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLoS One* 12 (9), 2017
 8. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, et al. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell*. 163: 506–19, 2015
 9. Ross JS, Wang K, Sheehan CE, Boguniewicz AB, Otto G, Downing SR, et al. Relapsed classic E-cadherin (CDH1)-mutated invasive lobular breast cancer shows a high frequency of HER2 (ERBB2) gene mutations. *Clin Cancer Res*. 19: 2668–76, 2013
 10. Rosa-Rosa JM, Caniego-Casas T, Leskela S, Cristobal E, Gonzalez-Martinez S, Moreno-Moreno E, et al. High Frequency of ERBB2 Activating Mutations in Invasive Lobular Breast Carcinoma with Pleomorphic Features. *Cancers (Basel)*, 11, 2019

6、発表

第28回日本乳癌学会学術総会（2020年10月）にて研究結果について発表をした。