

病理情報と院内がん登録情報をリンケージして行った乳癌手術症例のサブタイプ別生存率解析

本間りの¹ 杉山裕美² 鶴飼翔一¹ 藪下広樹¹ 山崎理恵¹ 梶原友紀子³

伊藤充矢³ 市村浩一¹

広島市立広島市民病院 病理診断科¹

放射線影響研究所 疫学部²

広島市立広島市民病院 乳腺外科³

要旨

【目的】乳癌は日本における女性のがん罹患数で最多を占め、免疫染色に基づいて決定される臨床的サブタイプによって治療方針が選択される。本研究では、院内がん登録情報を用いて、免疫染色などの病理情報と地域がん登録の予後情報を統合し、当院における乳癌手術症例の診療実態と生存予後を検討することを目的とした。

【方法】2009年から2015年に当院で診断・手術された乳腺上皮性浸潤癌の女性患者を対象とした。病理診断科で実施された免疫染色結果（estrogen receptor、progesterone receptor、human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]、Ki-67）に基づき、各症例の臨床的サブタイプを以下の様に分類した；Luminal A型、Luminal B (HER2-)型、Luminal B (HER2+)型、HER2型、triple negative (TN)型。地域がん登録から2020年末までの予後情報を取得し、院内がん登録を基盤に病理情報をリンクし、サブタイプ別にKaplan-Meier法を用いて5年実測生存率を算出した。

【結果】乳癌手術症例2168例のうち、Luminal A型1206例、Luminal B (HER2-)型311例、Luminal B (HER2+)型140例、HER2型183例、TN型328例で、5年生存率はLuminal B (HER2+)型が最も高く、Luminal AおよびLuminal B (HER2-)型が僅差で続いた。TN型のみ90%を下回っていた。

【結論】当院での乳癌症例の背景および予後は全国報告と概ね一致していた。病理情報と院内がん登録データを連結し、サブタイプ別生存率を提示することで、診療の実態を可視化することができた。診療評価や患者への情報提供に有用であり、広く活用されることが期待される。

1. はじめに

日本における女性の乳がんの 2021 年罹患数は 98782 件で第 1 位¹⁾、2023 年死亡数は 15629 件で第 4 位のがん種である²⁾。上皮性の乳癌はその遺伝子発現プロファイリングに基づいて内因性サブタイプが決定され、サブタイプにより予後や薬物感受性が異なることが知られている³⁾。実臨床においては、免疫組織化学を用いた St. Gallen 早期乳癌に関するコンセンサス会議で提唱された分類⁴⁾が臨床的サブタイプとして用いられることが多い。当院でも多くの乳癌の外科手術が行われ、臨床的サブタイプに基づき治療方針が決定されており、サブタイプごとの診療成績を継続的に評価していく必要がある。

本研究では、院内がん登録情報を用いて、免疫染色などの病理情報と地域がん登録および登録の予後情報を統合し、当院における乳癌手術症例の診療実態と生存予後を検討することを目的とした。

2. 方法

1) 解析対象患者

当院の院内がん登録情報から、2009 年から 2015 年までに原発性上皮性乳癌と診断され、外科手術が施行された患者を抽出した。そこから、男性、上皮内癌、第 2 癌以降の乳癌、免疫染色の評価が困難でありサブタイプが判定不能な患者、Paget 病(8540/3)の患者は除外した。

表 1. 臨床的サブタイプ分類

	Luminal A	Luminal B (HER2-)	Luminal B (HER2+)	HER2	TN	Luminal NOS
ER or PgR	+	+	+	-	-	+
HER2	-	-	+	+	-	-
Ki-67	≤15%	>15%				判定不能

ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2, TN, triple negative; NOS, not otherwise specified.

2) 臨床的サブタイプ分類

当院では、乳癌の手術材料には estrogen receptor (ER)、progesterone receptor (PgR)、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)、Ki-67 の免疫染色を施行している。これらの免疫染色結果に基づき、2011 年の St. Gallen 早期乳癌に関するコンセンサス会議で提唱された分類⁴⁾をもとに、臨床的サブタイプを決定した。ER もしくは PgR が陽性かつ HER2 陰性で Ki-67 のみ判定不能であった患者について、独自に Luminal not otherwise specified (NOS)型と分類した(表 1)。術前治療が施行された患者は、術前治療施行前に採取された生検材料の免疫染色結果をもとに臨床的サブタイプを決定した。その他の患者は手術材料の免疫染色結果をもとにサブタイプを決定した。

3) 生存時間解析

当院では毎年、広島県がん登録室へ当院から提出したがん登録情報について予後情報を取得している。解析対象患者について、広島県地域がん登録から取得した 2020 年末までの生死情報をアウトカムとし、サブタイプ別に Kaplan-Meier 法を用いて 5 年実測生存率を算出した。また、Luminal A 型の患者では、年齢区分別、Stage 別、組織型別に、各項目で 30 例以上患者数がある項目について、5 年実測生存率を算出した。解析には R の dplyr、ggsci を用いた。さらに、2009-2010 年に診断された患者においては、10 年実測生存率を算出した。

4) 倫理審査

本研究は、広島市立広島市民病院の倫理委員会の承認を得て実施した。

3. 結果

2009年から2015年に診断され、当院で外科切除された上皮性乳癌患者2686例から、男性8例、上皮内癌368例、第2癌以降の乳癌39例、免疫染色の評価困難などにより臨床的サブタイプが判定不能な11例を除いた2260例を解析対象とした。予後解析には、このうちLuminal NOS型を除いた2168例を対象とした。

上皮性乳癌患者におけるサブタイプでは、Luminal A型が最も多く1206例(53.4%)であり、次いでtriple negative (TN)型、Luminal B (HER2-)型、HER2型、Luminal B (HER2+)型と続いた。Luminal NOS型は92例であった(表2)。

全患者およびサブタイプ別の年齢分布を示す(図1、表2)。全患者の中央値は56歳であり、45-49歳と60-64歳にピークを有する二峰性の分布を示した。Luminal A型、Luminal B (HER2-)型

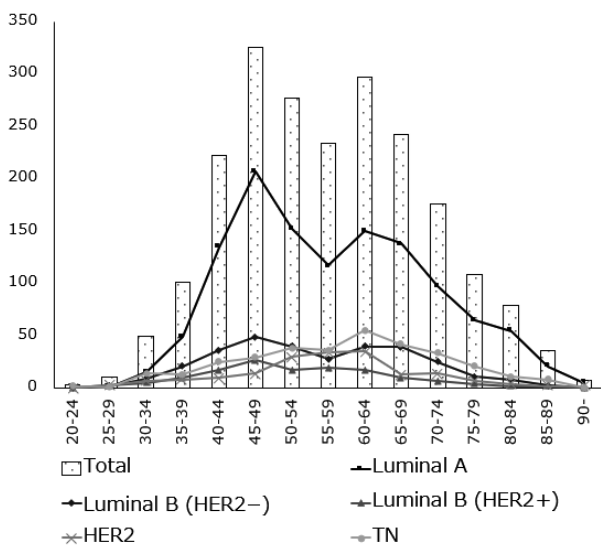


図1. 予後解析対象患者の年齢分布

でも同様の二峰性の分布を示した。サブタイプ別の年齢分布では、TN型で65歳以上の割合が高かった。

全患者のStage分布では、半分近く(46.8%)の患者がStage I (Stage IA+Stage IB)であった(表2)。サブタイプ別では、Luminal A型のみStage Iが過半数(56.8%)を占めており、Stage III以上は4.9%に留まった。組織型の分布は、全患者およびいずれのサブタイプでも浸潤性乳管癌が最多であった。粘液癌はLuminal A型に多く、アポクリン癌はTN型に多かった。

サブタイプ別の5年生存率を示す(表3、図2a)。5年生存率が最も高かったのはLuminal B (HER2+)型であり、僅差でLuminal A型、HER2型が続いた。TN型のみ90%を下回った。また2009年および2010年に診断された患者の10年生存率で最も高いのはLuminal B (HER2+)型であり、Luminal A型、HER2型が続いた(表4、図2b)。Luminal B (HER2-)型、TN型では90%を下回った。

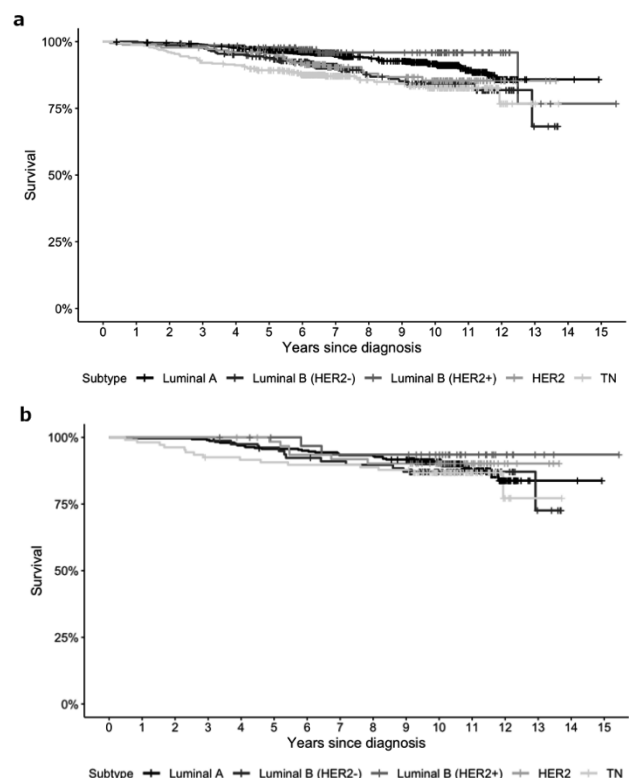


図2. サブタイプ別生存時間解析

表 2. サブタイプ別の年齢・Stage・組織型別患者数 (割合)

		Luminal A		Luminal B (HER2-)		Luminal B (HER2+)		HER2		TN	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		1206		311		140		183		328	
年齢区分	-39 歳	66	(5.5)	32	(10.3)	18	(12.9)	18	(9.8)	30	(9.1)
	40-64 歳	760	(63)	193	(62.1)	97	(69.3)	123	(67.2)	183	(55.8)
	65 歳-	380	(31.5)	86	(27.7)	25	(17.9)	42	(23)	115	(35.1)
Stage	IA + IB	685	(56.8)	83	(26.7)	51	(36.4)	59	(32.2)	136	(41.5)
	IIA	337	(27.9)	115	(37)	47	(33.6)	53	(29)	98	(29.9)
	IIB	125	(10.4)	52	(16.7)	16	(11.4)	32	(17.5)	38	(11.6)
	IIIA	40	(3.3)	33	(10.6)	17	(12.1)	25	(13.7)	28	(8.5)
	IIIB	11	(0.9)	11	(3.5)	3	(2.1)	6	(3.3)	10	(3)
	IIIC	7	(0.6)	15	(4.8)	5	(3.6)	4	(2.2)	15	(4.6)
	IV	1	(0.1)	2	(0.6)	1	(0.7)	4	(2.2)	3	(0.9)
組織型	ductal	1005	(83.3)	283	(91)	132	(94.3)	168	(91.8)	260	(79.3)
	lobular	108	(9)	14	(4.5)	2	(1.4)	3	(1.6)	15	(4.6)
	mucinous	79	(6.6)	7	(2.3)	1	(0.7)	0	(0)	3	(0.9)
	apocrine	5	(0.4)	1	(0.3)	3	(2.1)	4	(2.2)	29	(8.8)
	others	9	(0.7)	6	(1.9)	2	(1.4)	8	(4.4)	21	(6.4)

表 3. サブタイプ別の 5 年生存率

	症例数 (2009-2015)	5 年生存率 (%)	95%信頼区間
Luminal A	1206	96.9	0.959-0.979
Luminal B (HER2-)	311	93.9	0.912-0.966
Luminal B (HER2+)	140	97.8	0.954-1.000
HER2	183	95.6	0.927-0.986
TN	328	89.3	0.860-0.927

表 4. サブタイプ別の 10 年生存率

	症例数 (2009-2010)	5 年生存率 (%)	95%信頼区間	10 年生存率 (%)	95%信頼区間
Luminal A	301	95.7	0.934-0.980	91	0.878-0.943
Luminal B (HER2-)	78	96.2	0.920-1.000	87.1	0.800-0.949
Luminal B (HER2+)	34	100	1.000-1.000	93.5	0.853-1.000
HER2	63	98.4	0.952-1.000	90.2	0.830-0.980
TN	107	90.6	0.853-0.963	86.8	0.807-0.935

表 5. Luminal A 型における生存時間解析

	症例数	5年生存率 (%)	95%信頼区間
年齢			
-39 歳	66	100	1.000-1.000
40-64 歳	760	98.4	0.975-0.993
65 歳-	380	93.3	0.909-0.959
Stage			
IA+IB	685	97.2	0.960-0.984
IIA	337	97.0	0.952-0.989
IIB	125	96.0	0.926-0.995
IIIA	40	97.5	0.928-1.000
組織型			
ductal	1005	97.2	0.962-0.982
lobular	108	97.2	0.941-1.000
mucinous	79	92.2	0.864-0.984

患者数の多かった Luminal A 型について、サブグループ解析を行った。Luminal A 型における年齢区分ごとの 5 年生存率は、高齢になる程低かった(表 5、図 3a)。Stage ごとの 5 年生存率に大きな差は見られなかったが、診断から約 7 年前後経過した時点から Stage IIB および Stage III では生存率が低下し、早期がん患者の生存率と差が大きくなる傾向がみられた(表 5、図 3b)。組織型ごとの 5 年生存率は、浸潤性乳管癌と浸潤性小葉癌に差はみられず、粘液癌がやや低かった(表 5、図 3c)。

4. 考察

2009 年から 2015 年の 7 年間に当院で外科切除された上皮性乳癌患者について、サブタイプ別に患者属性と予後を検討した。患者の年齢や Stage、サブタイプごとに、予後に違いがみられた。

2018 年に National Clinical Database (NCD) へ登録された乳癌症例を解析した報告では、年齢分布は 45-49 歳および 65-69 歳の二峰性ピークを有し、中央値は 65 歳であった⁵⁾。本研究でも同様に二峰性分布はみられたが、45-49 歳および 60-64 歳と、既報と比べると若年にピークを有しており、また年齢中央値も 56 歳と若かった。これは本研究では外科手術の施行された患者のみを対象としたためと考える。

2004 年の全国乳がん登録を基にした報告では、Luminal A 型+Luminal B (HER2-)型、Luminal B (HER2+)型、HER2 型、TN 型はそれぞれ 69%、7.3%、8.2%、15.5%を占めており⁶⁾、本研究でのサブタイプの分布と概ね一致していた。

当院の乳癌手術症例の臨床的サブタイプ分布は概ね全国症例の報告と一致し、治療成績も同等であった⁷⁾。当院で診療される乳癌患者には、当院で初めて病理診断される患者のみならず、近隣の乳腺クリニックで診断されて当院へと紹介されてくる患者が多く含まれている。

また、術後は紹介元のクリニックへと積極的に

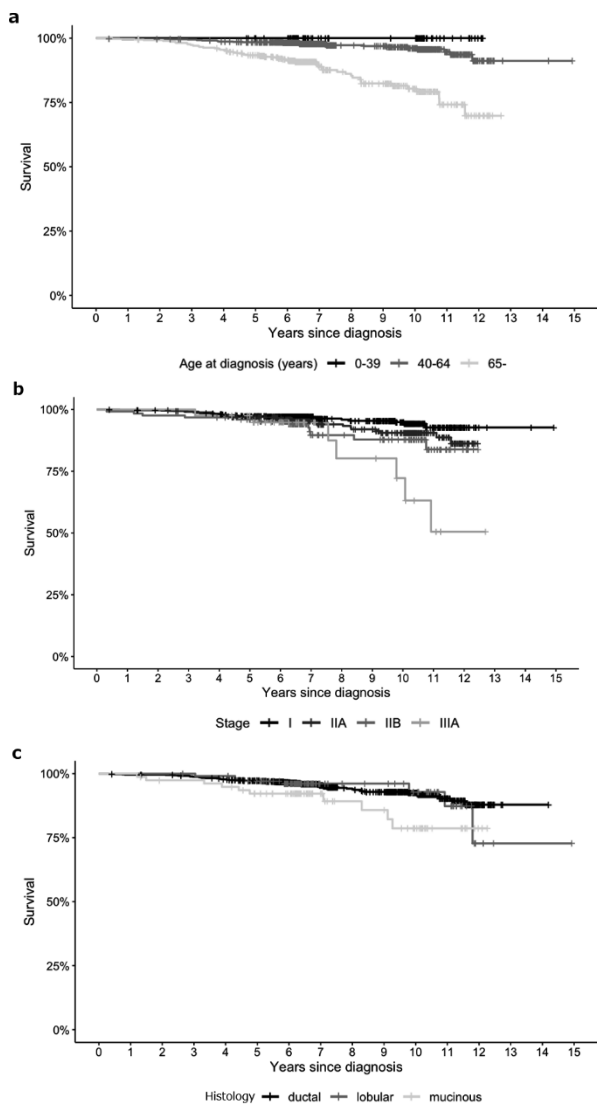


図 3. Luminal A 型における生存時間解析

逆紹介し、経過のフォローや追加治療を行うなど、当院はがん診療連携拠点病院として地域の医療機関との連携を密にして標準治療を実施しているため、患者分布や治療成績が全国症例と同等であったと考える。一方で、サブグループ解析において、Luminal A 型の患者で各 Stage の 5 年生存率に差はみられなかったが、7 年前後経過した時点で Stage II 以上の患者の生存率が低下していた。Luminal A 型は比較的予後の良いサブタイプといわれているが、特に進行例を念頭に、より長期の観察を行い、検討する必要がある。

広島県では 1973 年から広島県腫瘍登録事業が、2002 年から地域がん登録が運営されてきた。さらに 2016 年からは全国がん登録が開始され、居住地域に関わらずデータが収集できるようになった。しかし各病院におけるそれらのデータの有効利用は始まったばかりであり、診療現場での活用はまだ途上にある。本研究と同様の解析は、院内がん登録を行っている施設であれば、がん種を問わず実施可能である。また、院内がん登録を行っていない施設でも、全国がん登録に届出した症例を抽出すれば、同様の解析は可能である。このように、担当科の医師がもつ臨床情報、病理医による病理学的情報、全国がん登録からの予後情報をリンクさせることで、より実臨床に則した解析が可能である。

本研究にはいくつか限界がある。一つは外科切除された患者を対象を限定している点、また部分切除か全切除かなど、術式の区別をしていない点である。さらに部分切除後の追加切除の有無や、術前および術後の薬物療法、放射線療法の有無などの因子が予後に及ぼす影響に関しても、検討を深める必要がある。

結論として、当院における上皮性乳癌患者のサブタイプや Stage 分布は全国の分布と等しく、サブタイプ別の 5 年生存率も同レベルであった。院内における情報を統合・解析することで、その成果を実臨床へフィードバックして診療実績の評価

ができる。さらに患者に対しては、その施設における患者背景や治療成績を提示し、治療選択や信頼形成の一助となることが期待される。

謝辞

本研究に際し、多大なご協力をいただきました広島市民病院医療情報室の久保英未氏に、厚く御礼申し上げます。

放射線影響研究所(放影研)は、日本の厚生労働省ならびに米国のエネルギー省により資金提供を受けている公益財団法人である。

引用文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(厚生労働省人口動態統計)
3. Perou, C., Sørlie, T., Eisen, M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
4. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-1747.
5. Tada K, Kumamaru H, Miyata H, et al. Characteristics of female breast cancer in japan: annual report of the National Clinical Database in 2018. *Breast Cancer*. 2023;30:157-166.
6. Iwase H, Kurebayashi J, Tsuda H, et al. Clinicopathological analyses of triple negative breast cancer using surveillance data from the Registration Committee of the Japanese Breast

Cancer Society. Breast Cancer. 2010;118–124.

7. Kinoshita T, Fukui N, Anan K, et al. Comprehensive prognostic report of the Japanese Breast Cancer Society Registry in 2004. Breast Cancer. 2016;23:39–49.