

原著論文

胸水Cell Block作成は再発乳癌治療の薬剤選択に有用か？

盛岡赤十字病院 外科¹⁾・病理検査科²⁾

畠山 元¹⁾・杉村 好彦¹⁾・川村 英伸¹⁾

青木 毅一¹⁾・武田雄一郎¹⁾・門間 信博²⁾

Is a cell block prepared from pleural fluid useful for the selection of medications in the treatment of recurrent breast cancer?

Gen Hatakeyama¹⁾, Yoshihiko Sugimura¹⁾, Hidenobu Kawamura¹⁾
Kiichi Aoki¹⁾, Yuichiro Takeda¹⁾, Nobuhiro Monma²⁾

Department of Surgery¹⁾, and Pathology²⁾, Japanese Red Cross Morioka Hospital

Abstract

In the present study, we conducted immunostaining of a cell block preparation from pleural fluid in recurrent breast cancer and retrospectively examined its usefulness for the treatment of recurrence. The subject sample included six patients with recurrent breast cancer and pleural effusion. Cell blocks were prepared using pleural fluid collected by thoracocentesis and immunostained for ER, PgR, and HER2. On examining each respective clinical course, compared to the immunostaining findings of the primary lesion, the immunohistochemical findings had changed from those of the primary lesion in 4 out of 6 patients (66.7%). In three patients, it was thought that a change in treatment on the basis of immunohistological findings of the cell block might have affected the prognosis. We believe that immunohistostaining of cell blocks helps determine the heterogeneity of tumor cells. In selecting agents used in the treatment of recurrence, we believe it is important that after obtaining full informed consent from patients when they are in a good general condition and collecting pleural fluid and ascetic fluid for cell block immunohistostaining, the immunohistostaining results should reflect the decision to change the treatment policy.

Key words : cell block, recurrent breast cancer

【はじめに】

乳癌組織の腫瘍内ヘテロ不均一性 (intratumoral heterogeneity) が知られるようになり、再発乳癌で転移巣が治療抵抗性を示す要因と考えられるようになってきている。「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン2015年版」¹⁾では「遠隔転移再発巣であることが断定的であると思われる病変であっても、原発巣のER (Estrogen Receptor), PgR

(Progesteron Receptor), HER2 (HER2蛋白) が不明、あるいは検査の信頼性が低い場合や、治療方針が変わる可能性がある場合は、再発巣の生検を行うことが勧められる。: 推奨グレードB」となっている。

今回我々は癌性リンパ管症として再発した乳癌症例で生検に代わるものとして胸水のCell blockの免疫染色を行い、再発治療に対する有用性について後方視的に検討をした。

【対 象】

2006年5月から2014年4月まで癌性胸膜炎（癌性リンパ管症）で胸水貯留を伴う再発乳癌症例6例である。

【方 法】

- 1) 胸腔穿刺で採取した胸水を、5分間遠心、その沈渣に1%アルギン酸ナトリウム添加生理食塩水を入れて混和し、再び5分間遠心した後に1M塩化カルシウムを加えるとゲル状に凝固物が形成される。それをホルマリン固定後、パラフィン包埋しCell blockを作成した。^{2), 3)}
- 2) 原発巣と胸水Cell BlockのER, PgR, HER2の免疫染色を同時に行い、比較した。

ER, PgRの染色所見は、以下のJ-Scoreで判定した（乳癌取扱い規約17版）。

判定 score 陽性細胞数

Score 0 陰性

Score 1 陽性細胞占有率1%以下

Score 2 陽性細胞占有率1%以上10%以下

Score 3a 陽性細胞占有率10%以上50%未満

Score 3b 陽性細胞占有率50%以上

- 3) それぞれの症例の臨床経過を検討した。

【結 果】

免疫組織所見が変化していたのは、6例中4例（66.7%）であった。

【臨床経過】

変化があった症例

症例1（図1；Luminal HER2→LuminalB-like）

Trastuzumab+内分泌療法からBevacizumab+Paclitaxelその後PS考慮し内分泌療法のみに変更したが再発1年11か月後に死亡した。

症例2（図1；Luminal HER2→HER2）

脳転移を合併し全脳照射を行い、Trastuzumab+nab-paclitaxelで11か月の無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）を得たが再発4年後に死亡した。

症例3（図2；ER 3a→3b, PgR 0→2, HER2は変わらず）

透析が必要な慢性腎不全で、現在Aromatase Inhibitor (AI) をAnastrozole (non-steroidal AI) からExemestane (steroidal AI) に変更して継続内服し、再発6年8か月生存中である。

症例4（図4；PgR 3b→1, ER, HER2は変わらず）

内分泌療法、化学療法を継続し最後はMPA（酢酸メドロキシプロゲステロン）を使用したが再発8年後に心タンポナーデで死亡した。

変化がなかった症例

症例5（図5；Luminal B-like）

化学療法を希望せず、内分泌療法を継続したが肝転移増大のため再発1年6か月後に死亡した。

症例6（図6；Luminal B-like）

内分泌療法で病状進行したため臨床治験（nab-Paclitaxel:ABI-007）に加わったのち、XC（Capecitabine+cyclophosphamide）、Fulvestrant（フェソロデックス®）、MPA、Bevacizumab+Paclitaxelの治療を受け、再発4年5か月後の現在生存中である。

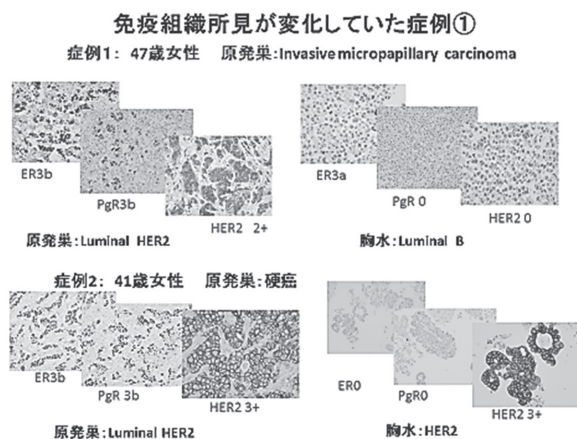


図1 免疫組織所見が原発巣と変化していた症例①（上は症例1：Luminal HER2→Luminal B, 下は症例2：Luminal HER2→HER2）

免疫組織所見が変化していた症例②

症例3: 60歳女性 原発巣 硬癌、前胸壁再発

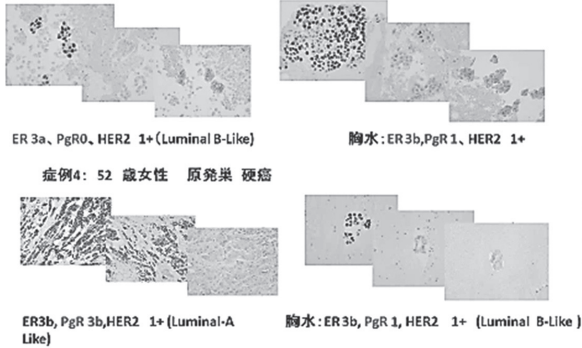


図2 免疫組織所見が原発巣と変化していた症例② (上は症例3: ER 3a, PgR0→ER3b, PgR1, 下は症例4: PgR3b→PgR1)

免疫組織所見が原発巣と変化していなかった2症例

症例5: 62歳女性 原発巣:硬癌

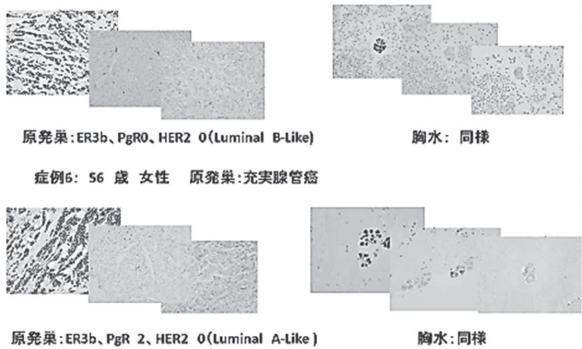


図3 免疫組織所見が原発巣と変化していなかった症例 (上は症例5, 下は症例6)

【考 察】

1) 乳癌の遠隔転移の診断や原発不明癌の原発巣検索におけるCell block作成の有用性は本邦でいくつか報告^{4), 5), 6)}がある。さらに診断だけでなく治療方針の決定に有用であったという報告⁷⁾や乳癌ホルモン受容体判定に有用であったという報告^{8), 9)}がある。FNA (Fine needle aspiration) による細胞診ではアルコール固定した場合、HER2の判定で偽陽性になることがあるため¹⁰⁾判定に注意が必要と思われる。¹⁾

「科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン

2015年版¹⁾では「再発乳癌における治療方針決定にセルブロック標本を用いた検討は勧められるか」というQ&Aでは「遠隔転移巣に対する穿刺吸引細胞診検体や体腔液由来のセルブロック標本を用いたホルモン受容体およびHER2検索は、実施してもよいが、結果の解釈に際し固定法の影響を考慮する必要がある。」となっており推奨グレードはC1となっている。

当院でのCell block作成²⁾は、佐野らが報告した³⁾アルギン酸ナトリウムを用いた簡便な方法でパラフィン包埋ブロックが作成され、免疫染色の再検も可能であり、症例を選択しCell block作成時に今回の我々の症例のように、原発巣組織の免疫染色も同時に再検すれば乳癌細胞のheterogeneityを知る上でCell block作成は有用であると考えられる。

2) 今回の症例で治療の変更が予後に及ぼした影響について

Cell blockの結果でTrastuzumab+nab-paclitaxelに変更し11カ月のPFSを得た症例2 (Luminal HER2→HER2), AIをAnastrozole (non-steroidal AI) からExemestane (Steroidal AI)に変更して生存中の症例3 (Luminal B-Like), 治験に参加し生存中の症例6 (Luminal B-likeで変化なし)では、Cell blockの免疫組織検査所見に基づいた治療薬剤の変更が予後に影響を与えた可能性が考えられた。

【結 語】

癌性胸膜炎 (癌性リンパ管症) の胸水貯留はいわば再発の「最前線」であり、患者の全身状態が良好な時点で十分にinformed consentを行った上で胸水を採取し、生検の代わりに、組織診断の代用 (surrogate) としての位置付けでCell block作成を行うことは治療方針の決定に寄与できると考えられる。

今後さらに症例を増やして検討したい。

本論文の要旨は第12回日本乳癌学会東北地方会

(2015年3月, 仙台), 第23回日本乳癌学会学術集会 (2015年6月, 東京) で発表した。

文 献

- 1) 日本乳癌学会編集 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン-治療編: 金原出版; 2015
- 2) 浅沼匡介, 門間信博, 井上幸雄, 他: アルギン酸ナトリウムを用いたセルブロックの有用性. 盛岡赤十字病院紀要 15: 8-11, 2006
- 3) 佐野順司, 吉本尚子, 溝口良純, 他: アルギン酸ナトリウムを用いたセルブロック法の有用性についての検討. 日本臨床細胞学会雑誌 44: 291-297, 2005
- 4) 有安早苗, 畠 榮, 三宅康之, 他: 心嚢液細胞診にて面疱画型壊死を伴う巨大集塊が出現した乳頭腺管癌の1例. 日本臨床細胞学会岡山支部会誌 21: 19-20, 2002
- 5) 橋本潔, 荒木邦夫, 庄盛浩平 他: 術後29年目に肺・胸膜転移をきたした乳癌の1例. 日本臨床細胞学会雑誌 43: 286-290, 2004
- 6) 大森征人, 中込博, 古谷一茂 他: セルブロック法による胸水悪性細胞の検索が有用であった乳癌2症例. 山梨中病年報 37: 87-90, 2011
- 7) 竹田奈保子, 水野嘉朗, 阿部裕明 他: セルブロック法による免疫染色が治療方針決定に有用であった再発乳癌の1例. 日臨外会誌 74: 2714-2717, 2013
- 8) 西村理恵子, 山本珠美, 香川昭博 他: セルブロックを用いた乳癌ホルモン受容体判定. 日本臨床細胞学会雑誌 51: 323-328, 2012
- 9) 西村理恵子, 山本珠美, 青儀健二郎 他: セルブロックを用いた乳癌HER2判定の可能性. 乳癌の臨床 26: 597-601, 2011
- 10) Williams SL, Birdsong GG, Cohen C, et al. immunohistochemical detection of Estrogen and Progesteron Receptor and HER2 expression in breast carcinomas: Comparison of cell block and tissue block preparations. Int J Clin Exp Pathol 2: 476-480, 2009