

---



---

 原 著
 

---



---

## 乳癌センチネルリンパ節転移と臨床病理学因子 および Ki-67 標識率との関連

辰 田 久 美 子

新潟大学大学院医歯学総合研究科

消化器・一般外科学分野

(主任：若井俊文教授)

### Association of Sentinel Node Metastasis with Clinicopathologic Factors and Ki-67 Labeling Index

Kumiko TATSUDA

*Division of Digestive and General Surgery,*

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Toshifumi WAKAI)*

#### 要 旨

センチネルリンパ節生検 (sentinel node biopsy: SNB) は術前評価で原発巣 T1-T2, かつ臨床的 N0 症例では標準手技となっている。これまでに腫瘍径, リンパ管または静脈侵襲, 核異型度, ホルモン受容体の有無, 年齢などの臨床病理学的因子が用いられ, リンパ節転移予測因子として報告されてきている。さらに近年では, molecular subtype も腋窩リンパ節転移予測に役立つと報告されてきている。一方, 細胞増殖能の指標である Ki-67 標識率は乳癌の予後因子として近年用いられているが, センチネルリンパ節転移との関連についてはこれまでに明らかにされていない。今回我々は, さまざまな臨床病理学的因子, 及び Ki-67 標識率とセンチネルリンパ節転移の有無との関連について調べ, 乳癌におけるセンチネルリンパ節転移を予測するのに有用であるか否かを検討した。

2010年～2012年の期間に当科で手術を行った浸潤性乳管癌症例のうち, 年齢, 腫瘍浸潤径, 核異型度, 脈管侵襲の有無, ホルモン受容体発現, Her2受容体発現, などの臨床病理学的因子に加え, Ki-67標識率検索が全て施行されている症例を検討の対象とした。センチネルリンパ節転移と年齢, 腫瘍浸潤径, 核異型度, 脈管侵襲の有無, ホルモン受容体発現, Her2受容体発

Reprint requests to: Kumiko TATSUDA  
Division of Digestive and General Surgery  
Niigata University Graduate School of  
Medical and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・  
一般外科学分野 辰田久美子

現, などの臨床病理学的因子との関連を調べた. さらに Ki-67 標識率とセンチネルリンパ節転移との関連についても検討した. 統計学的解析は Mann-Whitney U 検定, カイ 2 乗検定, およびロジスティック回帰モデルによる多変量解析を用いた. また Ki-67 標識率のカットオフ値は ROC (Receiver Operating Characteristic curve) 解析を用いた. 統計学的判定は  $P < 0.05$  を有意とした.

対象例 117 例のうち 22 例 (18.8%) にセンチネルリンパ節転移を認めた. センチネルリンパ節転移陽性例では有意に腫瘍径が大きく ( $P < 0.0001$ ), また, T2-T3 症例では T1 症例に比し有意に転移陽性の割合が高かった ( $P = 0.0086$ ). さらにセンチネルリンパ節転移は脈管侵襲 (リンパ管侵襲・静脈侵襲) と有意な関連を認めたが ( $P = 0.0125$ ), 核異型度やホルモン受容体発現, Her2 発現, subtype 分類との関連は認められなかった. Ki-67 標識率はセンチネルリンパ節転移陽性例では転移陰性例に比し有意に低値であった ( $P = 0.0331$ ). ROC 解析で求めたカットオフ値 7.5% を用いた結果, Ki-67 標識率高値群では低値群に比し有意にセンチネルリンパ節転移陽性の割合が少なかった ( $P = 0.0197$ ). T-因子, 脈管侵襲, および Ki-67 標識率について多変量解析を行った結果, センチネルリンパ節転移のリスクは, T 因子では T2-3 は T1 に対しハザード比 3.580 ( $P = 0.021$ , 95% 信頼区間 1.208-10.611), 脈管侵襲 (LVI) では脈管侵襲ありが脈管侵襲なしに対しハザード比 4.976 ( $P = 0.041$ , 95% 信頼区間 1.069-23.159) であった. また, Ki-67 標識率では低値群が高値群に対しハザード比 4.051 ( $P = 0.016$ , 95% 信頼区間 1.302-12.602) であった. 以上のことから, T 因子, 脈管侵襲, および Ki-67 標識率の 3 つの因子はセンチネルリンパ節転移の独立した予測因子であることが示された.

乳癌センチネルリンパ節生検において, 腫瘍径や脈管侵襲はセンチネルリンパ節転移の危険性を予測する因子であるが, Ki-67 標識率も独立したセンチネルリンパ節転移予測因子となり得る.

キーワード: 乳癌, センチネルリンパ節転移, 予測因子, Ki-67 標識率

## 緒 言

近年, 浸潤性乳癌において様々な新しい臨床病理学的因子が予後予測因子として数多く明らかになってきているが, 腋窩リンパ節転移の有無・転移リンパ節個数は以前として強力な予後予測因子である<sup>1)-3)</sup>. 乳癌の手術療法では現在, 腋窩リンパ節転移の無い (N0) 症例では腋窩リンパ節郭清 (Axillar lymph node dissection: ALND) を省略するために行う, センチネルリンパ節生検 (sentinel node biopsy: SNB) が標準手技となっている<sup>4)</sup>. 一般に, SNB は術前評価で原発巣 T1-T2, かつ臨床的 N0 の症例を対象として施行されているが, 実際には SNB 施行例の約 30% で病理学的にリンパ節転移が存在することが報告されている<sup>5)</sup>. したがって, これまでリンパ節転移

が無いことを術前に予測するためにさまざまな臨床病理学的因子が同定されてきた<sup>6)</sup>. 腋窩リンパ節の触診による評価<sup>7)-10)</sup>, 腫瘍径<sup>7)-13)</sup>, リンパ管または静脈侵襲<sup>7)-11)13)</sup>, 核異型度, ホルモン受容体の有無<sup>12)13)</sup>, 年齢<sup>8)11)12)</sup> などがリンパ節転移予測因子として報告されてきている.

乳癌は近年, ホルモン受容体発現と Her2/neu 受容体発現などを組み合わせた molecular subtype 分類により大きく 4 つの subtype (luminal A type, luminal B type, Her2 type, basal-like type) に分けられている. luminal A は女性ホルモン受容体 (estrogen receptor: ER) 陽性, またはプロゲステロン受容体 (progesterone receptor: PgR) 陽性, かつ Her2 受容体 (Her2/neu receptor: HER2) 陰性, 薬物療法の選択や予後推定に応用されているが, molecular subtype も腋窩リンパ節転移予測

に役立つと報告されてきている<sup>3)6)14)–22)</sup>。

一方、Ki-67 は細胞増殖の際に必要な核タンパクであり、Ki-67 標識率は免疫組織学的検査として細胞増殖能の有用な指標とされ、乳癌に限らず様々な領域の悪性腫瘍で予後因子、あるいは治療効果予測因子として広く用いられている<sup>23)–25)</sup>。乳癌においては molecular subtype 分類の際、ホルモン受容体 (ER もしくは PgR) 陽性かつ Her2 受容体陰性で、かつては luminal A に分類されていたものをさらに Ki-67 標識率  $\geq 14\%$  であれば luminal B に含めるようになってきている<sup>26)</sup>。しかしながら、Ki-67 標識率とセンチネルリンパ節転移との関連についてはこれまでに明らかにされていない。

今回我々は、さまざまな臨床病理学的因子、及び Ki-67 標識率とセンチネルリンパ節転移の有無との関連について調べ、乳癌におけるセンチネルリンパ節転移を予測するのに有用であるか否かを検討した。

## 材料と方法

### 1. 対象

2010 年～2012 年の期間に当科で手術を行った浸潤性乳癌症例のうち、年齢、腫瘍浸潤径、核異型度、脈管侵襲の有無、ホルモン受容体発現、Her2 受容体発現、などの臨床病理学的因子に加え、Ki-67 標識率検索が全て施行されている症例を検討の対象とした。

### 2. 臨床病理学的因子の検討

ホルモン感受性は免疫組織学的に ER および PgR 発現を調べ、各々について 10% 以上の乳癌細胞で発現が認められたものを ER 陽性、PgR 陽性と判定した。HER2 発現は ASCO (アメリカ臨床腫瘍学会: American Society of Clinical Oncology) による腫瘍マーカーガイドライン<sup>27)</sup> に従って免疫組織学的に調べ、浸潤癌細胞の 30% 以上に均一な強度で細胞膜染色が認められる場合を HER2 (3+)、弱～中程度の完全な細胞膜の陽性染色がある癌細胞が 10% 以上、または

強い完全な細胞膜の陽性染色がある癌細胞数が 10% より多いが 30% 以下の場合を HER2 (2+)、わずかな細胞膜の染色を認める癌細胞数が 10% 以上、あるいは癌細胞の細胞膜のみが部分的に染色されている場合を HER2 (1+)、細胞膜に陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色を認める癌細胞数が 10% 未満の場合を HER2 0 とした。HER2 (2+) の場合は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (Fluorescence in situ hybridization: FISH) 法により癌組織中の HER2 遺伝子増幅の有無を調べた。免疫組織学的に HER2 (3+)、または FISH 法による HER2 遺伝子陽性を HER2 陽性と判定した。Ki-67 発現も同様に免疫組織学的検索を行い、Ki-67 陽性細胞の割合を Ki-67 標識率として示した<sup>28)</sup>。脈管侵襲 (lymphovascular involvement: LVI) の有無、核異型度はヘマトキシリン-エオジン染色下に鏡検して判定した。核異型度は Scarff-Bloom-Richardson らの判定基準を用い、核異型度 I～III の 3 段階に判定した<sup>29)</sup>。これらの判定は新潟大学医学部病理学教室にて熟練した病理医により行われた。センチネルリンパ節転移の有無は凍結切片を用いた術中迅速病理診断により判定されたが、さらに術後のパラフィン切片を用いた永久病理診断で再確認された。これらの病理学的、あるいは免疫組織学的判定は新潟大学医学部病理学教室にて熟練した病理医により行われた。

ER 発現、PgR 発現、および HER2 発現の結果から、対象例の molecular subtype 分類を行った。今回の検討では Ki-67 標識率を molecular subtype 分類には用いず、luminal A type : ER 陽性または PgR 陽性、かつ HER2 陰性、luminal B type : ER 陽性または PgR 陽性、かつ HER2 陽性、HER2 type : ER 陰性かつ PgR 陰性、かつ HER2 陽性、basal-like type : ER 陰性かつ PgR 陰性、かつ HER2 陰性とした。

### 3. 統計学的解析

各々の臨床病理学的因子と統計学的解析は Mann-Whitney U 検定、カイ 2 乗検定、およびロジスティック回帰モデルによる多変量解析を用い

表1 センチネルリンパ節転移と臨床病理学的因子 (n = 117)

	センチネルリンパ節転移			P 値
	全症例数	転移陰性 (%)	転移陽性 (%)	
年齢 (歳)				0.3025
≤ 50	45	34 (75.6)	11 (24.4)	
> 50	72	61 (84.7)	11 (15.3)	
T 因子				0.0086
T1	91	79 (86.8)	12 (13.2)	
T2-T3	26	16 (61.5)	10 (38.5)	
核異型度				0.7114
I	76	61 (80.3)	15 (19.7)	
II	23	20 (87.0)	3 (23.0)	
III	18	14 (77.8)	4 (22.2)	
脈管侵襲				0.0125
なし	108	91 (84.3)	17 (15.7)	
あり	9	4 (44.4)	5 (55.6)	
ER または PgR 発現				0.9206
陰性	14	12 (85.7)	2 (14.3)	
陽性	103	83 (80.6)	20 (19.4)	
HER2 発現				0.1312
陰性	77	59 (76.6)	18 (23.4)	
陽性	40	36 (90.0)	4 (10.0)	
Molecular subtype				0.3249
Luminal A	68	52 (76.5)	16 (23.5)	
Luminal B	35	31 (88.6)	4 (11.4)	
HER2	5	5 (100)	0 (0)	
Basal-like	9	7 (77.8)	2 (22.2)	

た。また Ki-67 標識率のカットオフ値は ROC (Receiver Operating Characteristic curve) 解析を行い、ROC 曲線の判定には AUC (Area Under the ROC Curve) を用いた。統計学的判定は  $P < 0.05$  を有意とした。

## 結 果

### 1. 臨床病理学的因子とセンチネルリンパ節転移

該当期間の対象例は 117 例、全例女性で平均年齢は 55.6 歳 (中央値 57 歳) であり、そのうち 22 例 (18.8%) にセンチネルリンパ節転移を認め

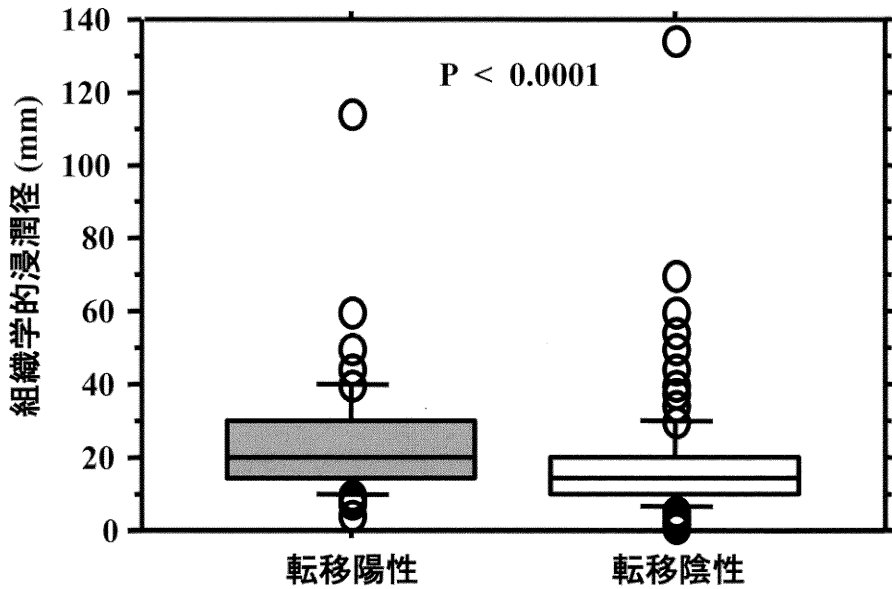


図1 センチネルリンパ節転移と組織学的浸潤径

乳癌の組織学的浸潤径の平均は  $18.7 \pm 18.8\text{mm}$  であり、センチネルリンパ節転移陽性例では転移陰性例に比し有意に腫瘍径が大きかった ( $28.3 \pm 23.7\text{mm}$  vs  $16.5 \pm 16.9\text{mm}$ ;  $P = 0.001$ ).

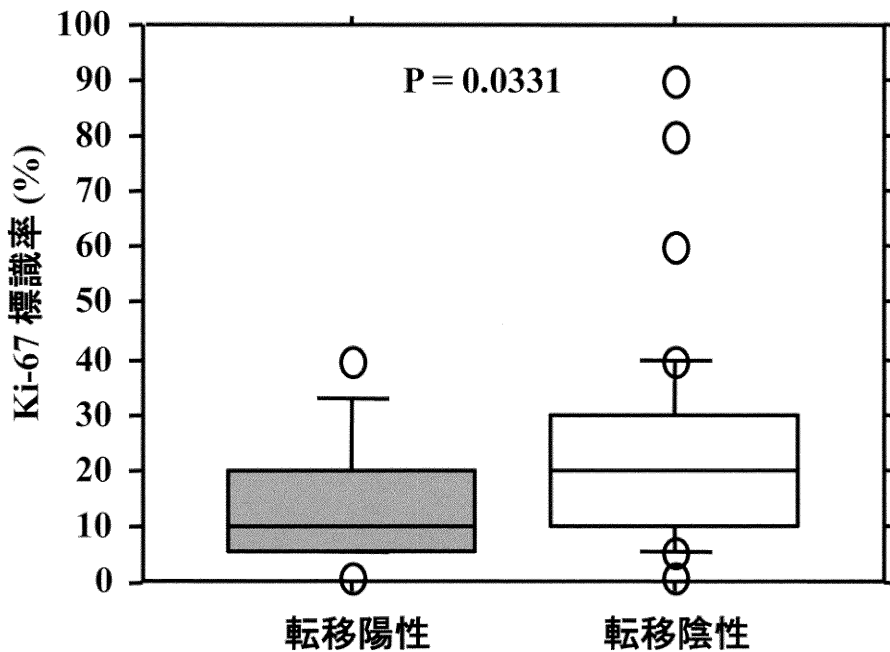


図2 センチネルリンパ節転移と Ki-67 標識率

センチネルリンパ節転移陽性例では Ki-67 標識率が陰性例に比し有意に低値であった ( $14.4 \pm 11.6\%$  vs  $22.2 \pm 18.5\%$ ;  $P = 0.0031$ ).

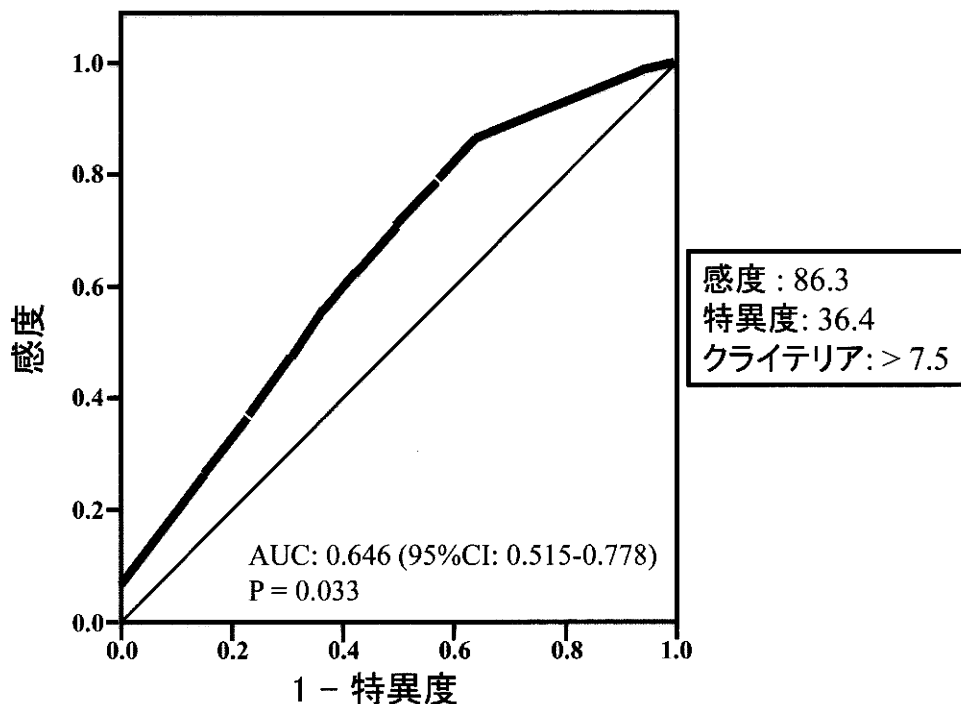


図3 Ki-67 標識率の ROC 解析

Ki-67 標識率の適正なカットオフ値を決定するために ROC 解析を行った。ROC 曲線のカットオフ値は 7.5% (感度 86.3%, 特異度 36.4%) であり、曲線下面積 (AUC) は 0.646 であった。

表2 センチネルリンパ節転移と Ki-67 標識率カットオフ値 (n = 117)

	センチネルリンパ節転移		P 値
	転移陰性	転移陽性	
(カットオフ値 14%)			
Ki-67 高値	53	8	0.1003
Ki-67 低値	42	14	
(カットオフ値 7.5%)			
Ki-67 高値	82	14	0.0197
Ki-67 低値	13	8	

表3 センチネルリンパ節転移の独立予測因子 (n = 117)

変数		ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
T 因子	T1	1.000	
	T2-T3	3.580 (1.208-10.611)	0.021
脈管侵襲	なし	1.000	
	あり	4.976 (1.069-23.159)	0.041
Ki-67 標識率	≤ 7.5%	4.051 (1.302-12.602)	0.016
	> 7.5%	1.000	

た。

腫瘍径（組織学的浸潤径）の平均は 18.7 ± 18.8mm であり、センチネルリンパ節転移陽性例では転移陰性例に比し有意に腫瘍径が大きく (28.3 ± 23.7mm vs 16.5 ± 16.9mm ; P = 0.001) (図 1), また, T 因子においても T2-T3 症例では T1 症例に比し有意にセンチネルリンパ節転移陽性の割合が高かった (P = 0.0086). センチネルリンパ節転移の有無は脈管侵襲（リンパ管侵襲・静脈侵襲）と有意な関連を認めたが (P = 0.0125), 核異型度やホルモン受容体発現, Her2 発現, sub-type 分類との関連は認められなかった (表 1).

## 2. Ki-67 標識率とセンチネルリンパ節転移

センチネルリンパ節転移陽性例では Ki-67 標識率が陰性例に比し有意に低値であった (14.4 ± 11.6 % vs 22.2 ± 18.5 %; P = 0.0031) (図 2). 2011 年の St. Gallen コンセンサスミーティングで luminal A と luminal B とのカットオフ値として Ki-67 標識率 14 % を用いていることから, 本研究においてもカットオフ値に Ki-67 標識率 14 % を用いて検討したが, Ki-67 標識率高値群と低値群ではセンチネルリンパ節転移の有無の分布に有

意差を認めなかった. そこで Ki-67 標識率の適正なカットオフ値を決定するために ROC 解析を行った結果, ROC 曲線のカットオフ値は 7.5 % (感度 86.3 %, 特異度 36.4 %) であり, 曲線下面積 (AUC) は 0.646 であった (図 3). したがって, Ki-67 標識率 7.5 % をカットオフ値として検討した結果, Ki-67 標識率高値群では低値群に比し有意にセンチネルリンパ節転移陽性割合が少なかった (P = 0.0197) (表 2).

## 3. センチネルリンパ節転移の独立予測因子

単変量解析でセンチネルリンパ節転移の有無と有意な関連を認めた T-因子, 脈管侵襲, および Ki-67 標識率について, ロジスティック回帰モデルによる多変量解析を行った (表 3). センチネルリンパ節転移のリスクは, T 因子では T2-3 は T1 に対しハザード比 3.580 (P = 0.021, 95 % 信頼区間 1.208 - 10.611), 脈管侵襲 (LVI) では脈管侵襲ありが脈管侵襲なしに対しハザード比 4.976 (P = 0.041, 95 % 信頼区間 1.069 - 23.159) であった. 一方, Ki-67 標識率では低値群が高値群に対しハザード比 4.051 (P = 0.016, 95 % 信頼区間 1.302 - 12.602) であった.

以上のことから、T因子、脈管侵襲、およびKi-67標識率の3つの因子はセンチネルリンパ節転移の独立した予測因子であることが示された。

## 考 察

乳癌手術において、センチネルリンパ節生検は現在、術前評価で臨床的N0症例では全世界的に標準手技となっている。しかし、術前にリンパ節転移の有無を正確に予測することは困難であるため、現実にはセンチネルリンパ節生検施行例の約30%で病理学的にリンパ節転移が存在することが報告されている<sup>5)</sup>。センチネルリンパ節に転移陽性であった場合には従来通りの腋窩リンパ節郭清を行うことになるが、もし術前にリンパ節転移陽性を診断できていれば手術時間やセンチネルリンパ節生検のコストを省略できることになる。本研究での我々のセンチネルリンパ節転移陽性率は18.8%と他の報告よりも若干低めであるが、手術時間やセンチネルリンパ節生検のために費やされるコストを考慮すると、効率良くセンチネルリンパ節生検を行うためには術前にセンチネルリンパ節転移の有無の診断精度を向上させることが望ましい。そのため、これまでリンパ節転移が無いことを術前に予測するためにさまざまな臨床病理学的因子が同定されてきた<sup>6)</sup>。これまでにリンパ節転移予測因子として、腫瘍径<sup>7)-13)</sup>、脈管侵襲<sup>7)-11)13)</sup>、核異型度、ホルモン受容体の有無<sup>12)13)</sup>、年齢<sup>8)11)12)</sup>、さらに最近ではmolecular subtypeが挙げられてきている<sup>3)6)14)-22)</sup>。本研究においてもこれらの臨床病理学的因子とセンチネルリンパ節転移との関連を調べた。

従来の報告では若年者、あるいは閉経全乳癌患者で本研究でセンチネルリンパ節転移に危険が高いとされているが、今回の検討では年齢による差を認めなかった。これまでの報告は主に欧米からなされているが、乳癌発症年齢が欧米では閉経後、あるいは60歳以降に頻度が高いのに対し、日本では閉経前、あるいは40歳台半ばにピークがある、といった人種的な違いが、今回の我々の検討

でセンチネルリンパ節転移が年齢による差を認めなかったことに影響している可能性があると考えられる。

核異型度とmolecular subtypeについても、我々の検討ではセンチネルリンパ節転移の予測因子とはならなかった。molecular subtypeに関して、欧米では予後の悪いbasal-like typeが20~30%を占めるのに対し、我が国では8%前後とされている<sup>30)</sup>。我々の今回の対象例でもbasal-like typeは117例中9例(7.7%)であった。欧米と我が国では乳癌発症年齢と同様に人種的な違いがmolecular subtypeにも当てはまるため、欧米ではmolecular subtypeがセンチネルリンパ節転移の予測因子として示されたのに対し、本研究では予測因子とならなかった可能性がある。また核異型度も予後と相関することが示されており、molecular subtypeの分布とも関連するため、同様に本研究では欧米の報告と異なる結果が得られた可能性がある。

ホルモン受容体の有無についても、molecular subtypeのうちで最も予後良好とされるluminal A typeが欧米の報告では50%前後を占めるのに対し、我が国ではそれよりも9-16%高い頻度であることが示されている<sup>30)</sup>。今回に研究においてもluminal A typeは117例中68例(58%)を占めていた。欧米とは異なるmolecular subtype分布が今回の検討でホルモン受容体の有無とセンチネルリンパ節転移との間に有意な関連を認めなかった原因の一つと考えられる。一方、T因子、脈管侵襲は単変量解析、及び多変量解析でセンチネルリンパ節転移の予測因子であることが今回の研究でも示された。T因子、脈管侵襲については人種による差は報告されておらず、本研究が欧米の報告と同様と結果となった要因と考えられる。

Ki-67標識率は乳癌の予後因子としても有用であることから、現在ではluminal Aとluminal Bを区別する際にも用いられるようになってきている。2011年のSt. GallenコンセンサスマーティングではKi-67標識率カットオフ値として14%を用いているが、2009年のSt. Gallenコンセンサスマーティングでは、Ki-67高発現と低発現



のカットオフ値として30%が採用されていた。したがって現在用いられているカットオフ値14%は絶対的なものではなく、今後も見直されていく可能性が高い。本研究でカットオフ値14%を用いたところKi-67標識率高値群と低値群ではセンチネルリンパ節転移の有無の分布に有意差を認めなかった。しかしROC解析を行うことでセンチネルリンパ節転移を予測するのに適正なカットオフ値を求めることができた。Ki-67標識率は使用する目的によって適正なカットオフ値が異なっている可能性があると考えられた。また、これまでKi-67標識率とセンチネルリンパ節転移の関連は示されきていないが、本研究によりKi-67標識率がセンチネルリンパ節転移の有用な予測因子であることを示すことができたものとする。今回の結果から、Ki-67標識率が低い方がセンチネルリンパ節転移の危険が高いことが示された。このことから増殖能と転移能とは別の機序であり、また同じ方向を示しているわけではないことを意味している。すなわち、増殖能が高い腫瘍がリンパ節転移を起こしやすいのではない可能性があり、今後の治療ストラテジー選択にも考慮すべき結果と考えられた。

## 結 論

乳癌センチネルリンパ節生検において、腫瘍径や脈管侵襲はセンチネルリンパ節転移の危険性を予測する因子であるが、Ki-67標識率も独立したセンチネルリンパ節転移予測因子となり得る。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野 若井俊文教授、同分子診断病理分野 味岡洋一教授、並びに新潟大学医歯学総合病院病理部 梅津 哉准教授に深謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Rosen PP, Groshen S, Kinne DW and Norton L: Factors influencing prognosis in node - negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0 M0 patients with long - term follow up. *J Clin Oncol* 11: 2090 - 2100, 1993.
- 2) National Institutes of Health Consensus Development Panel: Consensus statement treatment of early - stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 11: 1 - 5, 1992.
- 3) Lee JH, Kim SH, Suh YJ, Shim BY and Kim HK: Predictors of axillary lymph node metastasis (ALNM) in a Korean population with T1 - 2 breast carcinoma: triple negative breast cancer has a high incidence of ALNM irrespective of the tumor size. *Cancer Res Treat* 42: 30 - 36, 2010.
- 4) Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Bori R, Peterse JL, Sapino A, Drijkoningen M, Kulka J, Eusebi V, Foschini MP, Bellocq JP, Marin C, Thorstenson S, Amendoeira I, Reiner - Concina A and Decker T: Sentinel lymph node biopsy and non - sentinel node involvement in special type breast carcinomas with a good prognosis. *Eur J Cancer* 43: 1407 - 1414, 2007.
- 5) Canavese G, Gipponi M, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Nicoló G, Carli F, Spina B, Bonelli L, Villa G, Buffoni F, Bianchi P, Agnese A and Mariani G: Technical issues and pathologic implications of sentinel lymph node biopsy in early - stage breast cancer patients. *J Surg Oncol* 77: 81 - 87, 2001.
- 6) Crabb SJ, M. Cheang C, Leung S, Immonen T, Nielsen TO, Huntsman DD, Bajdik CD and Chia SK: Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8: 249 - 256, 2008.
- 7) Barth A, Craig PH and Silverstein MJ: Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 79: 1918 - 1922, 1997.
- 8) Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, Andersen S, Davidson W, Bryce CJ and Ragaz J: Prediction of axillary lymph node involvement of women with

- invasive breast carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 83: 948 - 955, 1998.
- 9) Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Colburn WJ and Gamagami P: Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast by using a combination of T category and palpability. *J Am Coll Surg* 180: 700 - 704, 1995.
  - 10) Silverstein MJ, Skinner KA and Lomis TJ: Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 25: 767 - 772, 2001.
  - 11) Gajdos C, Tartter PI and Bleiweiss IJ: Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancers. *Ann Surg* 230: 692 - 696, 1999.
  - 12) Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM, Winchester DJ and Winchester DP: Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: descriptive and predictive analyses. *Cancer* 86: 1511 - 1519, 1999.
  - 13) Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, Maisonneuve P and Veronesi U: Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer* 103: 492 - 500, 2005.
  - 14) Lu X, Lu X, Wang ZC, Iglehart JD, Zhang X and Richardson AL: Predicting features of breast cancer with gene expression patterns. *Breast Cancer Res Treat* 108: 191 - 201, 2008.
  - 15) Liu H, Fan Q, Zhang Z, Li X, Yu H and Meng F: Basal - HER2 phenotype shows poorer survival than basal - like phenotype in hormone receptor - negative invasive breast cancers. *Hum Pathol* 39: 167 - 174, 2008.
  - 16) Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijkoningen M, Pochet N, Cheng J, Van Huffel S, Hendrickx W, Decock J, Huang HJ, Leunen K, Amant F, Berteloot P, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, Weltens C, Timmerman D, Van Gorp T, Smeets A, Van den Bogaert W, Vergote I, Christiaens MR and Neven P: Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER - 2 status: triple positive tumours are more likely lymph node positive. *Breast Cancer Res Treat* 113: 181 - 187, 2009.
  - 17) Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB and Gong G: Clinicopathologic significance of the basal - like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu - over - expressing phenotypes. *Hum Pathol* 37: 1217 - 1226, 2006.
  - 18) Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL and Harris JR: Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER - 2 is associated with local and distant recurrence after breast - conserving therapy. *J Clin Oncol* 26: 2373 - 2378, 2008.
  - 19) Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO and Kennecke H: Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 28: 1684 - 1691, 2010.
  - 20) Reyat F, Rouzier R, Depont - Hazelzet B, Bollet MA, Pierga JY, Alran S, Salmon RJ, Fourchette V, Vincent - Salomon A, Sastre - Garau X, Antoine M, Uzan S, Sigal - Zafrani B and De Rycke Y: The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *PLoS One* 6, No. 5, 2011, e20297. doi: 10.1371/journal.pone.0020297.
  - 21) Buglioni S, Di Filippo F, Terrenato I, Casini B, Gallo E, Marandino F, Maini CL, Pasqualoni R, Botti C, Di Filippo S, Pescarmona E and Mottolese M: Quantitative molecular analysis of sentinel lymph node may be predictive of axillary node status in breast cancer classified by molecular subtypes. *PLoS One* 8, No. 3, 2013, e58823. doi: 10.1371/journal.pone.0058823.
  - 22) Mazouni C, Rimareix F, Mathieu MC, Uzan C, Bourgier C, André F, Delaloge S and Garbay JR: Outcome in breast molecular subtypes according to nodal status and surgical procedures. *Am J Surg* 205: 662 - 667, 2013.

- 23) Bonanni B, Puntoni M, Cazzaniga M, Pruneri G, Serrano D, Guerrieri - Gonzaga A, Gennari A, Trabacca MS, Galimberti V, Veronesi P, Johansson H, Aristarco V, Bassi F, Luini A, Lazzeroni M, Varricchio C, Viale G, Bruzzi P and Decensi A: Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial. *J Clin Oncol* 30: 2593 - 2600, 2012.
- 24) Yerushalmi Y, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM and Gelmon KA: Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 11: 174 - 183, 2010.
- 25) Strand C, Bak M, Borgquist S, Chebil G, Falck AK, Fjällskog ML, Grabau D, Hedenfalk I, Jirstrom K, Klintman M, Malmstrom P, Olsson H, Ryden L, Stal O, Bendahl PO and Fernö M: The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low - risk group among 1,854 chemo - naïve women with N0/N1 primary breast cancer. *Springerplus* 2: 111, Epub, doi: 10.1186/2193 - 1801 - 2 - 111.
- 26) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B and Senn HJ: 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* 22: 1736 - 1747, 2011.
- 27) Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, Kemeny N, Locker GY, Menell RG and Somerfield MR: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1865 - 1878, 2001.
- 28) Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis - Filho JS, Smith IE and Dowsett M: Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long - term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119: 315 - 323, 2010.
- 29) Contesso G, Mouriesse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D and Rouesse J: The importance of histologic grade in long - term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave - Roussy. *J Clin Oncol* 5: 1378 - 1386, 1987.
- 30) Kurebayashi J, Moriya T, Ishida T, Hirakawa H, Kurosumi M, Akiyama F, Kinoshita T, Takei H, Takahashi K, Ikeda M and Nakashima K: The prevalence of intrinsic subtypes and prognosis in breast cancer patients of different races. *Breast* 16 (Suppl 2): S72 - S77, 2007.

(平成 25 年 11 月 14 日受付)