

乳癌の病理組織診断

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 病理診断科)

岩佐 葉子

要 旨

生検の病理組織診断で浸潤性乳癌と診断された場合、癌の組織型、組織学的グレード、サブタイプ分類のための免疫染色を行い、治療法のための情報を提供する。治療で乳房を切除された場合には手術摘出標本での病理診断が最終（確定）診断となる。当院では up-to-date な情報も取り入れつつ、標準的な乳癌の病理診断を行っている。
(京市病紀 2017 ; 37(2) : 39-42)

Key words : 病理診断, 浸潤性乳癌, 組織学的グレード分類

乳腺の病変では臨床的（しこりや乳汁分泌物）、画像的（エコーやマンモグラフィ）に乳癌が疑われたら、通常はまず、乳腺腫瘍の穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration : FNA）が行われ、その結果が Class III（良悪性の鑑別困難）、IV（悪性疑い）、V（悪性）の場合、生検で組織診断を行う。生検での診断が良性の病変（乳腺症や乳頭腫、線維腺腫、通常型乳管過形成）、ないし前癌病変（columnar cell lesion, flat epithelial atypia, 異型乳管過形成）の場合は臨床所見に応じて経過観察や病変部の切除等が考慮される。悪性の病変（非浸潤癌と浸潤癌）の場合は更に詳しい組織型に分類し、組織学的グレードやサブタイプ分類のための免疫染色を行い、治療法選択のための情報を提供する。

浸潤性乳癌の組織型

乳腺腫瘍の組織型分類には WHO 分類¹⁾と「乳癌取扱い規約、第 17 版」²⁾がある。乳癌取扱い規約は基本的には WHO 分類第 2 版(1981 年)に基づいており、現 WHO 分類の内容とかなりギャップが見られるが、取扱い規約の組織型分類は長年広く使用されてきたこともあり、現在でも多くの施設で両者が併用されている。

現 WHO 分類では、浸潤性乳癌は非特殊型浸潤性乳癌と 22 の特殊型浸潤性乳癌に分類されているが、非特殊型浸潤性乳癌（invasive carcinoma of no special type）が浸潤癌全体の 45～70% を占めている。この非特殊型浸

潤性乳癌のほとんどは取扱い規約の浸潤性乳管癌（乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌）に相当する（図 1）。

組織学的グレード分類

組織型が決まると組織学的グレード分類を行う。組織学的グレード分類とは乳癌の悪性度分類であり、非特殊型浸潤性乳癌のみならず、すべての組織型の浸潤性乳癌に対して適応される。(1) 管腔・腺腔形成傾向、(2) 核の多形性、(3) 核分裂像、の 3 項目のスコアの合計点でグレード分類する。(1) 管腔・腺腔形成は低倍視野で腫瘍全体を評価する。管腔・腺腔形成が腫瘍全体の >75% の領域で認められるものをスコア 1、10～75% の領域で認められるものをスコア 2、<10% のものをスコア 3 とする。(2) 核の多形性は最も多形性が強い領域で評価する。スコア 1 は正常の乳管上皮とほぼ同程度の大きさや形態で、スコア 3 は核の腫大や核形不整が目立ち、粗雑なクロマチンや核小体を有するもの、スコア 2 は両者の中間程度をさす。(3) 核分裂像も最も核分裂像が多い領域で評価する。高倍（対物 40 倍）10 視野あたりの核分裂像の数を計測するが、視野径で定められるため、使用する顕微鏡の対物レンズの視野数によって異なる（図 2、図 3、図 4）。

非特殊型浸潤癌	非特殊型化生癌
浸潤性小葉癌	神経内分泌系特徴を示す乳癌
管状癌	分泌癌
篩状癌	浸潤性乳頭癌
粘液癌	乳房細胞癌
髄様癌	粘表皮癌
非定型的髄様癌	多形癌
髄様癌的浸潤性乳癌	オンコサイト癌
アポクリン癌	脂質分泌癌
印環細胞癌	明細胞癌
浸潤性微小乳頭癌	脂腺癌

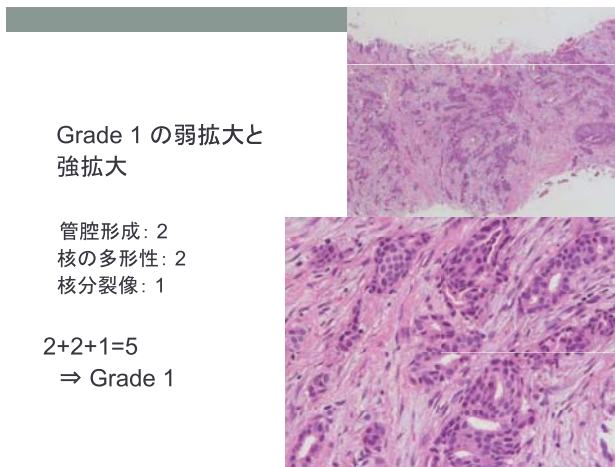
図 1 乳がんの組織型（種類、タイプ）
(文献 1 より抜粋、改変)

	スコア
(1) 管腔及び腺腔形成	
大部分に存在 (>75%)	1
中程度に存在 (10～75%)	2
ほとんどない (10%)	3
(2) 核多形性	
小型で均一	1
中等度の核腫大と多形性	2
著明な核の多形性	3
(3) 核分裂像の数	1～3
組織学的グレード分類	(1)～(3)の合計
グレード 1	3～5
グレード 2	6 か 7
グレード 3	8 か 9

図 2 組織学的グレード分類

サブタイプ分類

グレードと同時にサブタイプ分類のための免疫染色を行う。エストロゲン受容体 (estrogen receptor:ER), プロゲステロン受容体 (progesterone receptor:PgR), ヒト上皮成長因子受容体2 (human epidermal growth factor receptor type 2:HER2) と細胞増殖マーカーである Ki-67 の抗体で免疫染色を行う。ER, PgR はともに 1% 以上の細胞が染色される場合に陽性とする。HER2 の染色結果では, 3+ が陽性, 1+ と 0 は陰性, 2+ の場合は遺伝子検索 (FISH 法や DISH 法) で遺伝子増幅が確認できた場合のみ, トラスツズマブ (商品名:ハーセプチン) の治療対象となる。Ki-67 の判定基準は現在のところ統一されていないが, 当院では 30% 以下を低, それ以上を高としている。ER, PgR, Ki-67 は陽性細胞の核を見るが, HER2 は癌細胞の細胞膜に局在するため, 次のように判定する。(1) 強く, 完全な膜陽性の癌細胞が 10% 以上の場合が 3+, (2) 不完全な膜陽性の癌細胞が 10% 以上, あるいは完全な膜陽性細胞が 10% 以下が 2+, (3) 不完全な弱陽性の癌細胞が 10% 以上が 1+, (4) それ以下が 0 (図5, 図6)。これらの免疫染色結果からサブタイプ分類を行う。これは遺伝子の発現パターンによる分類で治療法の選択と予後予測に利用される。①ルミナル A (luminal A): ER もしくは PgR が陽性, HER2 陰性,



Grade 1 の弱拡大と強拡大

管腔形成: 2
核の多形性: 2
核分裂像: 1

2+2+1=5
⇒ Grade 1

図3 組織学的グレード

Grade 3 の弱拡大と強拡大

管腔形成: 3
核の多形性: 3
核分裂像: 3

3+3+3=9
⇒ Grade 3

図4 組織学的グレード

Ki-67 が低い, ②ルミナル B (luminal B): ER もしくは PgR が陽性, HER2 陽性または陰性, Ki-67 が高い, ③ HER2 タイプ (HER2 overexpressed): HER2 のみ陽性, ④基底細胞様タイプ (Basal-like): ER 陰性, PgR 陰性, HER2 陰性, EGFR もしくは CK5/6 が陽性, ⑤正常乳腺様タイプ (Normal breast-like): ER 陰性, PgR 陰性, HER2 陰性, に分類される。ER 陰性, PgR 陰性, HER2 陰性の浸潤性乳癌はトリプルネガティブ乳癌 (triple negative breast cancer: TNBC) と言い, 基底細胞様タイプと正常乳腺様タイプが相当する。それぞれのタイプで治療方針が異なり, 予後はルミナル A が最も良好, ルミナル B は中間的, HER2, 基底細胞様, 正常乳腺様は予後不良である (図7)。

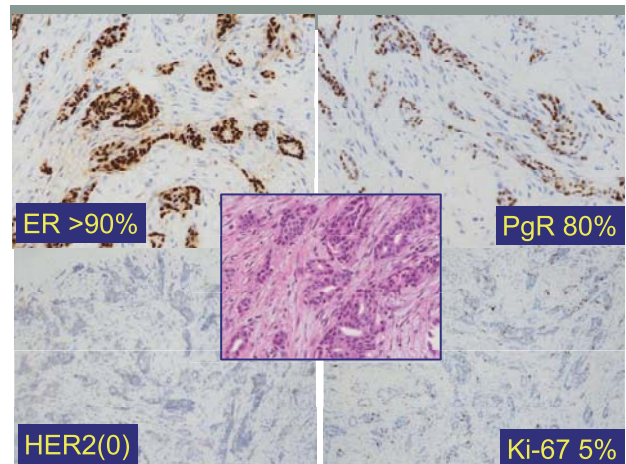


図5

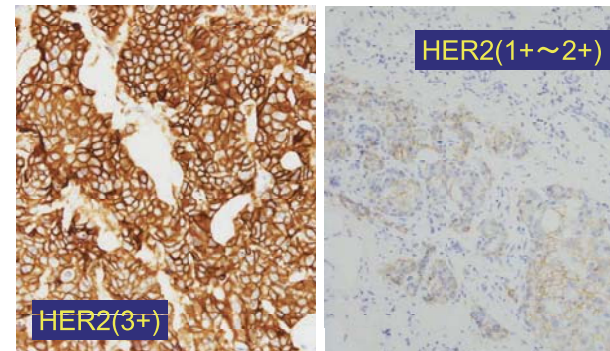


図6 HER2 の判定法

サブタイプ	Luminal A	Luminal B	HER2 overexpressed	Basal-like	Normal breast-like
乳癌に占める割合	50%	15%	7%	20%	6%
予後	良好	中間	不良	不良	不良
ER/PgR	(+)	(+)	(-)	(-)	(+/-)
HER2	(-)	(+)/(-)	(+)	(-)	(+/-)
Ki-67	low	high			
TNBC との関連				TNBC の 85% EGFR(+) CK5/6(+)	TNBC の 15%
治療方針	内分泌療法	内分泌療法+化学療法/抗HER2療法	抗HER2療法	化学療法	

図7 乳癌のサブタイプ分類と薬物療法の方針 (文献3より引用)

手術摘出標本の診断

術前の画像診断で明らかなリンパ節転移がない症例では、センチネルリンパ節生検を術中迅速診断で行う。センチネルリンパ節に転移がない場合にはその他のリンパ節に転移している可能性が極めて低いとされており、腋窩リンパ節などのリンパ節郭清を行う必要がないとされている。

手術標本での病理組織診断は最終診断であり、組織型、組織学的グレード、癌の大きさ、波及度（乳腺内にとどまっている g, 脂肪組織への進展あり f, 皮膚に浸潤している s, 大胸筋に浸潤している m）、リンパ管/血管侵襲の有無、切除断端の評価（5mm 以内に癌を認める場合を「断端陽性」とする施設が多い）、リンパ節転移の有無と個数を評価して病理組織診断とする（図 8）。

症例によっては術前に化学療法が施行されることもあり、その場合は手術標本で化学（放射線）療法による組織学的治療効果判定基準を診断する。術前療法による癌細胞の変化には核の濃縮や細胞質の好酸性変化や空胞化、消失した場合には間質の浮腫や線維化、組織球浸潤などが見られる。残存している癌細胞に変性が認められる場

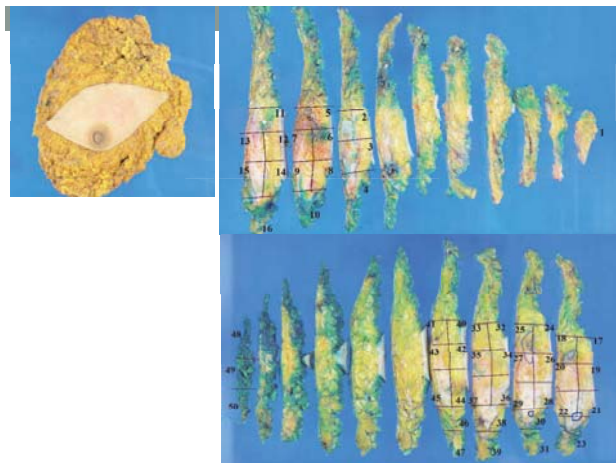


図 8 乳房全摘標本

- Grade 0 : 無効
 Grade 1 : やや有効
 Grade 1a) 軽度の効果(面積に関係なく軽度の変化/
 1/3 未満に高度の変化
 Grade 1b) 中等度の効果(1/3 以上 2/3 未満)
 Grade 2 : かなり有効
 Grade 2a) 高度の効果(2/3 以上、但し明らかな癌巣あり)
 Grade 2b) きわめて高度の効果(2/3 以上、ごく少量残存)
 Grade 3 : 完全奏功(壊死・消失)

図 9 組織学的治療効果判定基準

合でも、組織学的グレードを報告するべきとされている。画像上、完全奏功となった症例や肉眼的（切り出し時の割面など）に癌が認められない症例では摘出された検体全ての標本作製して癌の残存の有無を検索しなければならず、標本の枚数が 100 枚以上になることもある（図 9）。

乳癌の予後不良因子には、（1）病理組織学的腫瘍径（>2cm）、（2）組織学的グレード（グレード 2, 3）、（3）リンパ節転移あり、（4）リンパ管侵襲あり、（5）切除断端陽性があり、これらは病理組織診断に記載されている（図 10）。

乳癌の病理診断の難しさと当院での取り組み

生検標本は幅 2mm、長さ 15mm 程度の組織を 2～3 本採取されるものであるが、時には（1）十分な量の組織が採取されなかったり、（2）採取時の挫滅で細胞形態が潰れてしまったり、（3）良悪の判断が困難な組織であったり、など生検標本での確定診断が困難な症例が時にある。また、術前診断で非浸潤癌であっても手術摘出標本では浸潤癌が認められる症例もある。このような問題症例を含め、乳腺外科、放射線科、病理とのカンファレンスで症例毎の再検討を行うことができ、乳癌の診療に貢献できていると考える。

引用文献

- 1) Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al (eds.): WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon, IARC Press, 2012.
- 2) 日本乳癌学会（編）：臨床・病理 乳癌取扱い規約，第 17 版。東京，金原出版，2012.
- 3) 志賀千鶴子，池田 正：本邦における乳癌診療の現状と今後の課題，病理と臨床。2013；31(9)：953-957.

Breast, right, partial excision:

Invasive carcinoma of no special type Grade 2
組織型 組織学的グレード
 f lv/v(-) margin(-) pT1b (0.7cm)
波及度 脈管侵襲 切除断端 病期分類(大きさ)
 pN0
リンパ節転移の有無

図 10 手術標本における病理報告書

Abstract

Pathological Diagnosis of Invasive Breast Cancer

Yoko Iwasa

Department of Pathology, Kyoto City Hospital

Pathological diagnosis of invasive breast cancer is usually made using needle core biopsy specimen. Once invasive breast carcinoma is diagnosed, it is classified into invasive carcinoma of no special type or special subtypes and histological grade is assessed. Furthermore, it is classified into five molecular “intrinsic” subtypes using immunohistochemistry, which is very important to decide the treatment procedure and also predict prognosis. We perform the standard procedure of the pathological diagnosis of breast cancer adopting up-to-date information as well.

(J Kyoto City Hosp 2017; 37(2):39-42)

Key words: Pathological diagnosis, Invasive breast carcinoma, Histological grade