

## 病理診断アトラス (16)

## 乳腺：乳癌の診断と治療における病理の役割

東京女子医科大学東医療センター病院病理科

フジバヤシ マリコ スガ ミチエ アイバ モトヒコ  
藤林 真理子・須賀 道恵・相羽 元彦

(受理 平成18年9月4日)

## Atlas of Diagnostic Pathology (16)

## Breast: The Role of Pathology in Diagnosis and Treatment of Breast Carcinomas

Mariko FUJIBAYASHI, Michie SUGA and Motohiko AIBA

Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Screening for breast cancer after employing mammography has made early diagnosis of breast cancer possible, as its superficial localization in the body. Subsequent cytological and histopathological examinations have a definitive and confirmatory significance in cancer diagnosis. Intraoperative frozen-section diagnosis has also played an important role for a final diagnosis of carcinoma just before resection of the breast, and occasional examination of surgical margins. It is currently, however, performed in order to examine the cancer metastasis status in the sentinel lymph nodes, which plays a critical role in deciding whether to cancel subsequent lymphadenectomy.

Pathological prognostic factors include histopathological typing and grading of the cancer, lymphatic and vascular invasion, angiogenesis, and so on, in addition to the size of infiltrating carcinoma in the primary lesion and lymph node status. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors has been routinely performed for pre- and postoperative hormonal therapy, as has examination of HER2 overexpression with or without evaluation of gene amplification by FISH performed to determine the indication of trastuzumab (Herceptin) treatment in patients with metastatic cancers or as adjuvant therapy.

In this article, we describe the pathology of breast carcinoma, introduce prognostic and predictive factors, and clarify the role of pathology in diagnosis and treatment of breast carcinomas.

**Key words:** breast carcinoma, histological typing and grading, sentinel lymph nodes, prognostic factors and predictive factors, immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization

## はじめに

乳癌は古くから知られる癌で、古代ヒポクラテスの時代からカルキノス(cancer; 蟹)として癌の語源となり、癌の漢字は南宋時代の医書に岩のようにかたい腫瘍として乳癌に使われた。華岡青洲が世界初の麻酔下の手術を行ったのも乳癌である。そして現代では女性の癌として胃癌を抜いて最も罹患率の高い癌であり、癌一般の中では比較的悪性度は低く(日本女性の癌死亡率としては第5位)、長い経過を取る癌として知られている。

乳癌の診断と治療における病理の役割は大きい<sup>1)~4)</sup>。本稿では乳癌の診断・乳房温存手術における病理の役割とセンチネルリンパ節の術中の評価、術後の予後を知る病理学的予後因子、そして術前術後の治療方針決定に役割を持つ乳癌のホルモン受容体・HER2の免疫組織化学とFISHについて述べる。

## 1. 乳癌の病理学的診断

乳癌の組織学的分類は、乳癌取扱い規約(表1)やWHO分類に基づいて行われる<sup>5)6)</sup>。

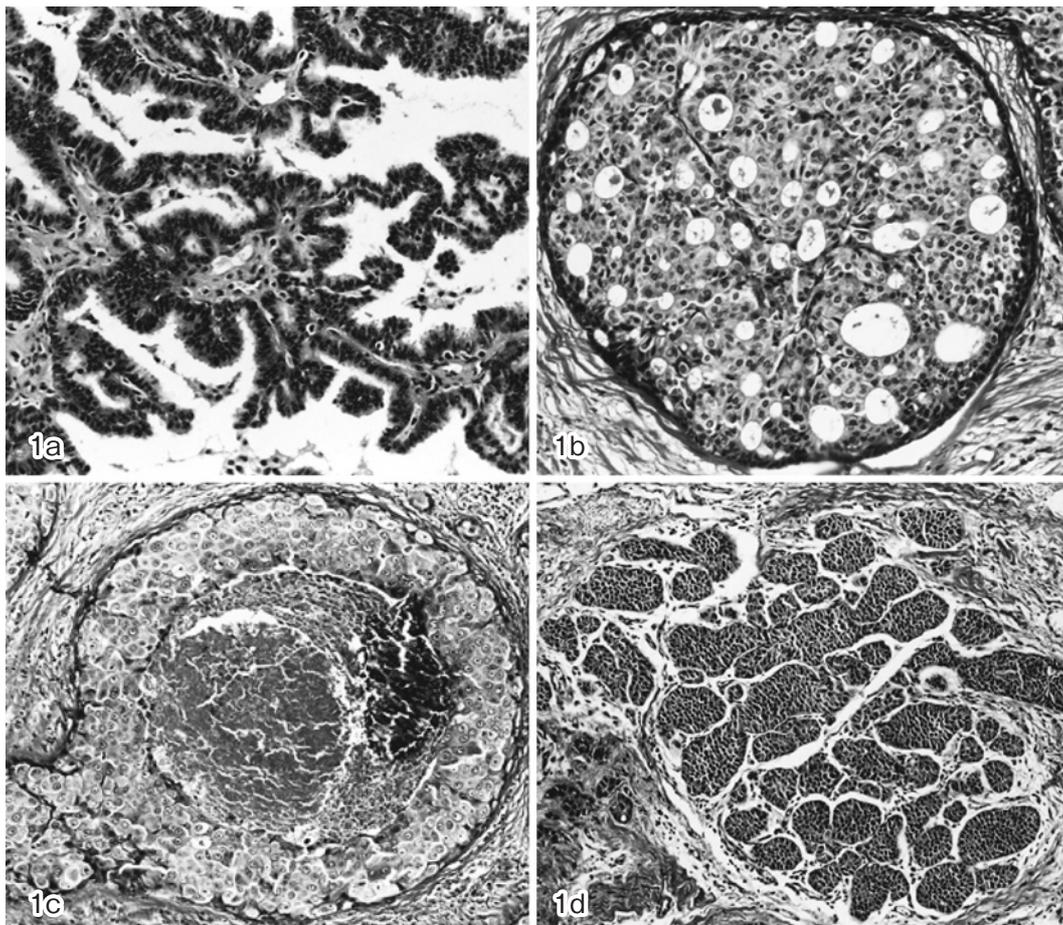


図1 乳管上皮内癌と小葉上皮内癌 (DCIS/LCIS) の組織像

a: 乳頭状増殖を示す乳管癌 (low grade). b: 篩状 (cribriform) に増殖する DCIS は、乳管内に血管増生を伴わない時は、comedo 壊死を形成することがあるが、本症例のように血管の走行があると、壊死の形成はない。c: 面疱状増殖, comedo 壊死と石灰沈着を示す DCIS. d: 小葉癌の上皮内要素, terminal duct-lobular unit の小葉側に小型で形態が揃い結合性の低い小葉癌細胞が増殖し、小葉構造は膨れあがっている。

### 1) 非浸潤癌

a) 非浸潤性乳管癌と b) 非浸潤性小葉癌に分類される。さらに、(a)は①乳頭状(図 1a)・乳頭腺管状・篩状(図 1b)・充実性・面疱状(図 1c)などに亜型分類 typing する場合と、②核異型度(後述)と場合によっては壊死巣の形成や石灰沈着の parameters を加えて、低悪性度 low grade(図 1a)、中等悪性度 intermediate grade(図 1b)、高悪性度 high grade(図 1c)に grading する考え方がある<sup>5)6)</sup>。comedo 壊死は癌が血管を乳管内に誘導しないことにより起こる現象で、低酸素状態の癌細胞の存在を予測し、放射線抵抗性の一つの因子となる。面疱癌対非面疱癌の分類も有力である。

検診にマンモグラフィーが導入され画像診断と検体採取法の発達により、非浸潤性乳管癌(乳管上皮内癌; DCIS)を始め、通常の過形成や異型過形成

atypical hyperplasia (AH) などの乳管内境界病変の頻度が高まっている。異型過形成と低悪性度の DCIS とは多くの共通項を持つのに対し、通常の過形成は両者との共通項に乏しく、高分子量ケラチン(34BE12 など)が陽性で鑑別可能である<sup>7)</sup>。また低悪性度と高悪性度の DCIS も遺伝学的に異なる病変である。これらの一連の病変を ductal intraepithelial neoplasia (DIN) のカテゴリーで grading する試みもある。すなわち DIN 1A (flat epithelial atypia), 1B (ADH), 1C (low grade DCIS), 2 (intermediate DCIS), 3 (high grade DCIS) である<sup>6)</sup>。マンモグラフィーで検出される石灰化は low grade DCIS では砂粒小体型、high grade DCIS では壊死部の石灰化、intermediate DCIS ではそのどちらかである。

非浸潤性小葉癌は、大きさ形の均一な小型核細胞が結合性低く充実性に増殖し、terminal duct-lobular

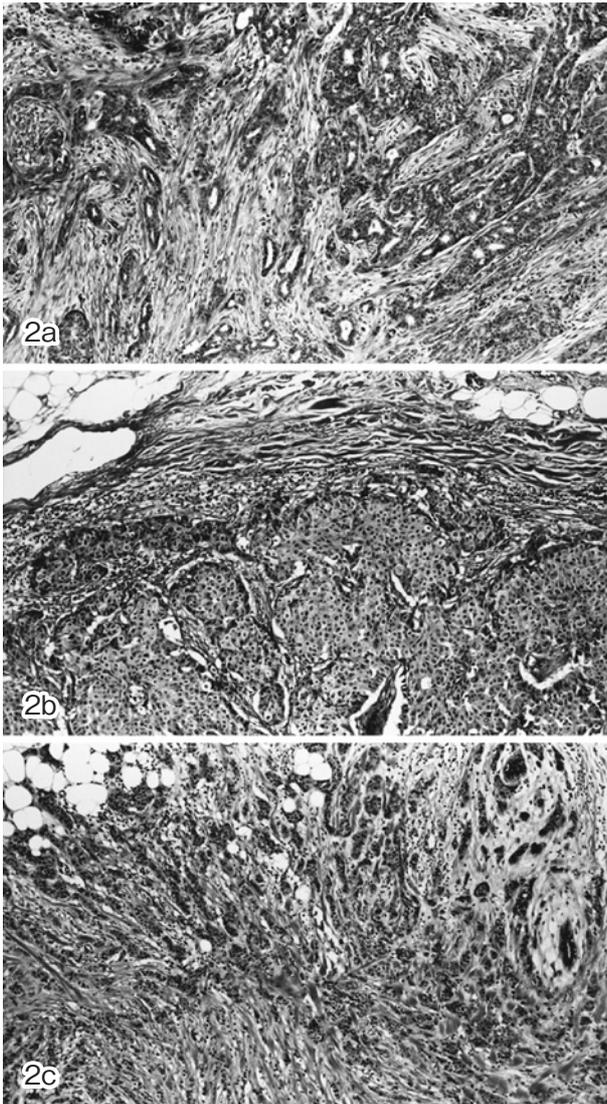


図2 浸潤性乳管癌

a: 腺管腔形成性を示す浸潤性乳管癌, b: 充実巢形成性・膨張性に発育する充実腺管癌 (下 2/3), c: 膠原線維増生を伴って索状に浸潤・増殖する硬癌。

unit の小葉側に増殖病変を形成している (図 1d). 乳管癌とは免疫組織化学的に 34βE12 が陽性で, E-cadherin が陰性 (乳管癌はその逆) という鑑別点を有している<sup>7)</sup>. これが臨床癌となることはほとんどなく, 偶発的に発見される。

## 2) 浸潤癌

a) 浸潤性乳管癌と b) 特殊型に分類される (表 1). 前者は乳癌全体の大部分 80% を越え, このグループの予後評価は重要である. 欧米では grading による評価をしているが<sup>6)8)</sup>, 従来日本では typing を採用し, ECHO・MMG・CT・MRI などの画像診断との積極的な対比も行われている一方, 2004 年の乳癌取扱い規約以降 grading も加えられた<sup>5)</sup>.

表1 乳癌の組織学的分類 (乳癌取扱い規約 2008 年)

1. 非浸潤癌
  - a. 非浸潤性乳管癌
  - b. 非浸潤性小葉癌
2. 浸潤癌
  - a. 浸潤性乳管癌
    1. 乳頭腺管癌
    2. 充実腺管癌
    3. 硬癌
  - b. 特殊型\*
 

1. 粘液癌	8. 骨軟骨化生を伴う癌
2. 髓様癌	9. 管状癌
3. 浸潤性小葉癌	10. 分泌癌 (若年性癌)
4. 腺様嚢胞癌	11. 浸潤性微小乳頭癌
5. 扁平上皮癌	12. 基質産生癌
6. 紡錘細胞癌	13. その他
7. アポクリン癌	(脂質分泌癌・カルチノイド etc)
3. Paget 病

表2 浸潤性乳管癌の核グレード (nuclear grade) 分類 (乳癌取扱い規約 2004 年)

1. 核グレードの判定: 核異型スコア+核分裂像スコアの合計  
grade 1: 2, 3点, grade 2: 4点, grade 3: 5, 6点
2. 核異型スコア
  - 1点: 核の大きさ・形態が一樣で, クロマチンは目立たない
  - 2点: 1と3の間
  - 3点: 核の大小不同, 形態不整が目立つ  
クロマチン増量・不均等分布が目立つ  
大型の核小体を有することがある
3. 核分裂像スコア
  - 1点: 10 視野で核分裂像 5 個未満
  - 2点: 10 視野で 5 ~ 10 個
  - 3点: 10 視野で 11 個以上

各顕微鏡の接眼レンズの視野数により補正; 視野数20が上記. WH10 (視野数は22) の場合, スコア2点は10視野で6~12個となる。

## a) 浸潤性乳管癌

i) typing: 1. 乳頭腺管癌 (図 2a: 乳頭状~管腔形成性の増殖を示す高分化型), 2. 充実腺管癌 (図 2b: 管腔のない管状ないし充実性の増殖で膨張性の発育を示す中分化型), 3. 硬癌 (図 2c: 結合織増殖を伴って個々の癌細胞~小塊状~索状の増殖・浸潤性の発育を示す低分化型) の重型分類である<sup>9)</sup>. 予後は乳頭腺管癌が最もよく, 硬癌が最も悪い。

ii) grading: 2つの grading 法があり, 1つは核グレード (核異型と核分裂像により評価; 表 2), もう1つは組織学的悪性度 (核異型と核分裂像に加えて, 乳頭状ないし腺管形成性の増殖の割合を評価; 表 3) である。

乳癌取扱い規約では, N-SAS-BC の経験から<sup>10)</sup>, 核

表3 乳癌の組織学的悪性度<sup>11)</sup>

1. 腺管形成
1点：癌の75%以上は腺管形成性である
2点：癌の10%以上75%未満
3点：癌の10%未満
2. 核異型
1点：小型核，大きさ・形に不ぞろいなし
2点：中等度に大きい核と不ぞろいを示す
3点：著しい不ぞろい，非常に大きな核・奇怪 bizarre な核，複数の核小体
3. 核分裂像
1点：0～5/400倍10視野
2点：6～10/400倍10視野
3点：11以上/400倍10視野
合計点
3～5点：Grade I 高分化型
6～7点：Grade II 中分化型
8～9点：Grade III 低分化型

グレードを具体的に記述して要領を示した。また組織学的悪性度でもよいとしている<sup>9)</sup>。WHO分類を含めて欧米では，浸潤性乳管癌に関しては Bloom & Richardson の方法を改訂した Elston CW による組織学的悪性度も広く用いられている(表3)<sup>2)6)11)</sup>。これは retrospective study・prospective study ともに組織学的悪性度と生存率に関連性がきれいに示された<sup>2)</sup>。また乳癌の大きさとリンパ節の転移状況と組織学的悪性度の3つの parameters の組み合わせにより，さらにきれいに予後を予測している (Nottingham Prognostic Index)<sup>2)11)</sup>。

#### b) 特殊型

多数の亜型があり，欧米では typing といえば通常この分類を指す。全体で10%前後を占めるが，その中の各亜型の診断がそのまま予後を表しているものが多い<sup>12)</sup>。たとえば粘液癌(図3a)・髓様癌(図3b)・管状癌(図3c)・腺様嚢胞癌(図3d)などは予後の良い亜型である。浸潤性小葉癌は日本では欧米に比べ頻度の低い癌であったが，増加している(図3e)。また小葉癌の中でさらに亜型診断を行い，古典的小葉癌は再発・転移に10年を越える長い経過を取るのに対し，充実型・類組織球型などの亜型は予後は古典的に比べ悪い。小葉癌も上記 Elston らの組織学的悪性度の grading を行い予後の評価ができる<sup>2)</sup>。浸潤性/非浸潤性の小葉癌は E-cadherin の発現がない特徴を有し(図4)，34βE12 陽性所見とともに硬癌を含む乳管癌とのよい鑑別点である<sup>7)</sup>。肉眼的には腫瘍境界の不鮮明な腫瘍で，組織学的に細胞間の結合性が低く，一列縦隊の配列を示す浸潤像を呈する。

これらの乳癌の特殊型は多岐に渡り，この場です

べてを写真で示すことはできないが，特殊型を含めて写真に網羅されている成書を参照されたい<sup>1)~4)</sup>。

#### 3) Paget 病

Paget 病は乳癌が乳頭・乳輪の表皮内に浸潤する病態で，乳頭部は湿疹様病変となる。乳管癌の乳管内伸展を経て表皮内に浸潤するもので(図3f)，乳腺内に腫瘍の形成や有意な浸潤巣がないものに限定される。HER2 の強い発現を示し，これが乳管内進展・表皮内浸潤・motility とかかわっている<sup>13)</sup>。

#### 2. 乳房温存手術と病理

乳癌で術後の転移性再発は，その手術の時点で既に転移している systemic disease であり，原発巣の手術は局所の制御にあり，乳房温存手術によっても従来の手術と予後的に変わらない。その手術法は，①できるだけ手術のみで癌を取りきる乳房扇状部分切除術 Bq+Ax，②癌を取りきれぬ最小限の切除縁で癌を取り，組織学的に断端にミクロサイズの癌がないことを確認，またあった場合に追加切除や放射線治療により局所再発を防ぐ乳房円状部分切除術 Bp+Ax(図5)，そして③マクロサイズの乳癌を手術で取り，残ったミクロサイズの癌を放射線治療で制御する腫瘍摘出術 Tm+Ax がある。術後の残存乳房の変形は①が最も大きく，③が最も小さい。

切除された検体は，乳頭側断端と腫瘍を結ぶ線に直角の面で5mmの間隔で割を入れ，全割標本作製する(図5)。そして360°立体角の断端を check する。この中で，乳管内進展の強い癌による乳頭側断端陽性の評価にも，注意が必要である。乳房温存手術の確立に伴い，術前に乳管内の癌の進展をいかに評価するかが臨床側の，手術材料の乳管内病変の評価が病理側の問題となっている<sup>14)</sup>。

#### 3. センチネルリンパ節

センチネルとは歩哨の意味で，その症例の乳癌が最初に転移するであろうリンパ節を，色素または放射性アイソトープを用いて見だし，術中迅速診断により癌の転移の有無を評価する(図6)<sup>15)16)</sup>。捺印標本の観察併用も有力である(図6b,c)。転移があればリンパ節郭清を行い，転移がなければ郭清は省略する。この方法も多くの施設で行われるようになったが，多くの検討課題が残されている。病理の側の問題点は0.2mm以下の“isolated tumor cells”や0.2～2mmの微小転移，keratinなどの免疫染色によって検出された転移癌，さらに分子遺伝学的方法により癌転移が検出された場合，などのうち臨床的な意義はどのレベルまであるのか，検討課題である<sup>15)16)</sup>。

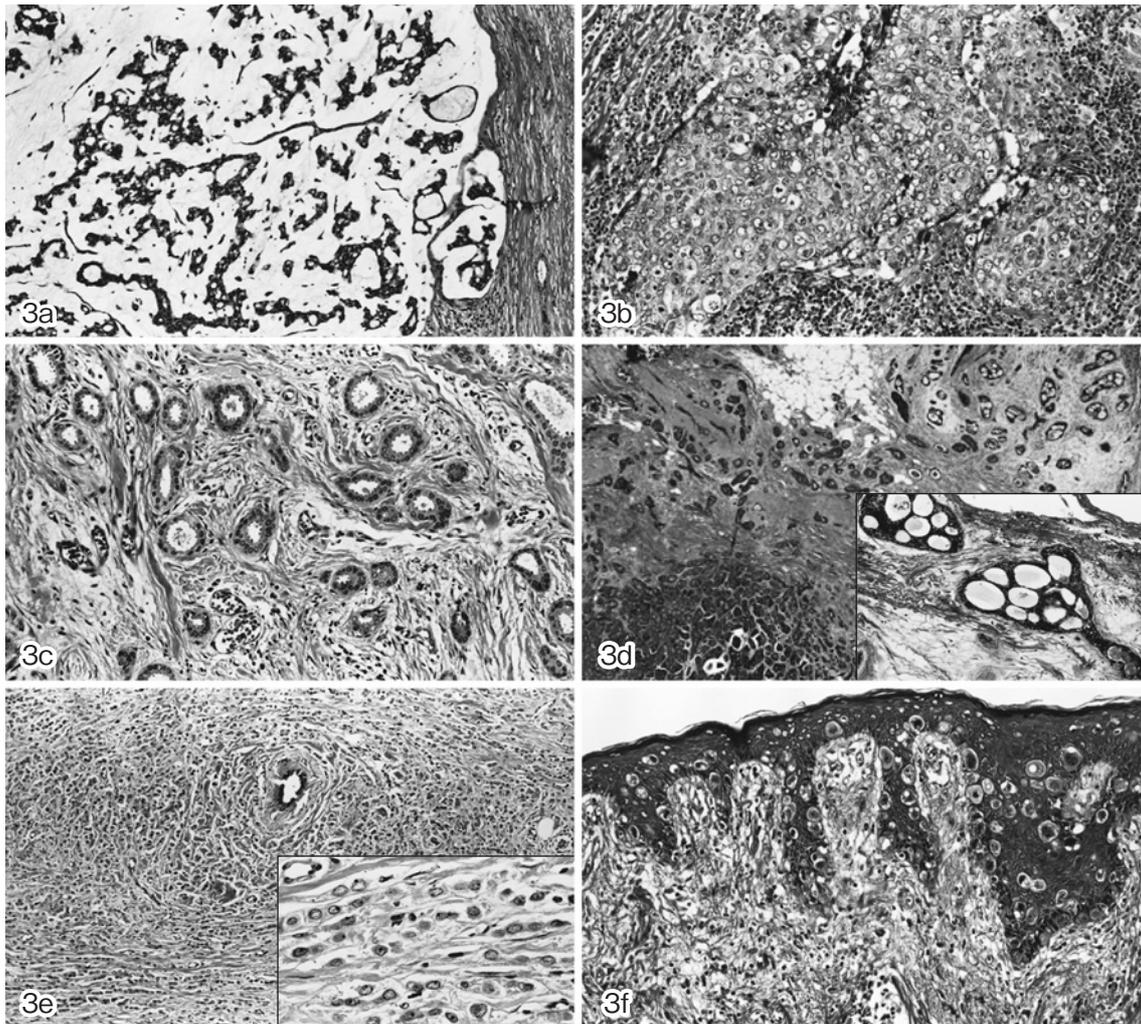


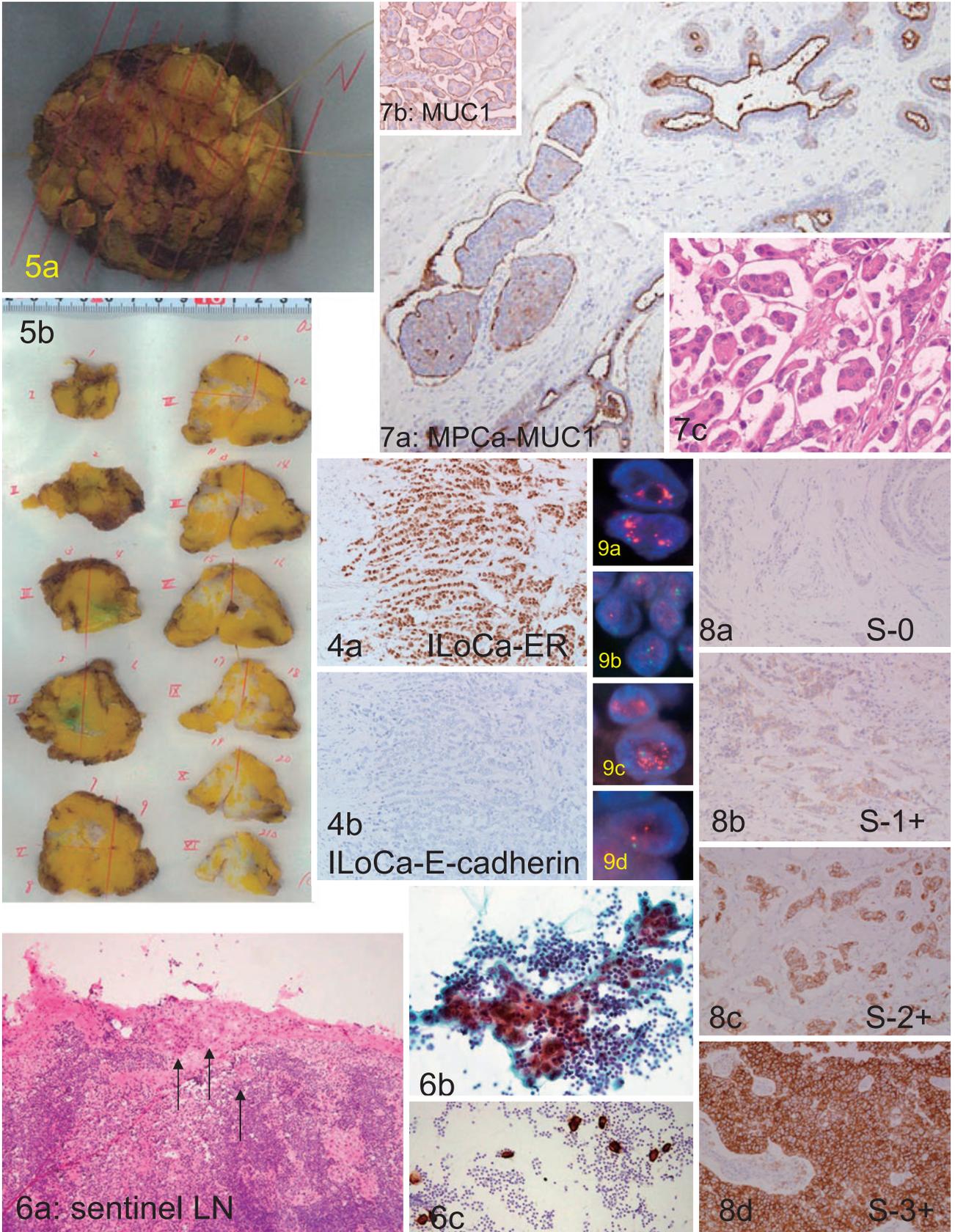
図3 特殊型癌とPaget病

- a: 粘液癌は粘液湖内に癌細胞集塊が浮遊している。90%以上この所見があると診断される (pure type)。90%未満だと予後は通常の乳管癌と同様となる (mixed type)。
- b: 髄様癌は診断の難しい組織型である。境界明瞭な腫瘤を形成、核小体を有する大型泡沫状の核、やや明調で境界不鮮明な細胞質の癌細胞が髄様に増殖する。間質に著明なリンパ球・形質細胞浸潤を示す。高悪性度癌を思わせるが、リンパ節転移が少なく予後良好な症例が多い。
- c: 管状癌は筋上皮のない一層性の腺管形成性に増殖、豊富な線維性間質中に浸潤している。管腔に面して apical snout を形成する。
- d: 腺様嚢胞癌は、唾液腺に見られると同様の組織像を呈し、篩状 (図の右上と挿入図)・腺管状 (図の中央部)・小充実性 (図の左下) の増殖を示す。腺管状・嚢胞状構造の多くは間質との連続性を示す偽嚢胞 pseudocyst である。
- e: 浸潤性小葉癌は小型で形態のそろった極性のない癌細胞が線維性結合織中に一列縦隊に浸潤増殖している (挿入図)。しばしば正常乳管周囲に同心円状に配列し、標的状 targetoid と表現される。図 1d のように小葉内上皮内病変を伴うことが多い。
- f: 大型核と淡明な細胞質の Paget 細胞が表皮内を進展している。非浸潤性乳管癌の表皮内進展である。表皮下の慢性炎症細胞浸潤を伴う。

#### 4. 術後の予後因子 prognostic factors

術後の再発・生存の予後因子は、リンパ節転移と原発癌 (特に組織学的浸潤径) の大きさが最大の指標である。病理組織学的組織型と悪性度も上述の通りである<sup>5)6)8)~11)</sup>。悪性度の指標の1つである核分裂像と共通の意義を持つ MIB-1 は、cell cycle を回っ

ている細胞の核に染色性を示し、その labelling index は予後の指標となる<sup>17)</sup>。血管侵襲と血管新生、リンパ管侵襲も予後因子として<sup>18)19)</sup>、また治療戦略上の注目を集めている。ER・PgR 陽性乳癌は低悪性度のものが多い (後述)。乳腺内・脂肪織・皮膚・筋肉・胸郭など周囲組織への癌の波及程度も日常的に評価



される。多くの癌遺伝子・癌抑制遺伝子も注目されるが、中でも HER2/neu (c-erbB-2) は予後因子としてまた治療上に大きな役割を持つ (後述)<sup>20)</sup>。

リンパ管侵襲も大きな予後因子であるが<sup>19)</sup>、最近乳癌の亜型に micropapillary carcinoma (微小乳頭癌) と呼ばれるものがリンパ管侵襲が強く、リンパ節転移しやすい癌として注目されている (図 7)<sup>21)</sup>。これは通常の癌巣と異なり、管腔側に分化した細胞膜が間質側に、基底膜側に分化した細胞膜が癌巣の内側に位置して極性が逆転している (図 7)。

## 5. ホルモン療法の predictive factor としてのエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体

脂溶性である estrogen と progesterone は細胞膜を自由に出入りできる。その受容体 (ER・PgR) は細胞質内に局在し、ホルモンと結合すると複合体は核に移行して、蛋白の転写を調節することによりそのホルモン作用を発揮する。従来生化学的に細胞質の ER と PgR を測定してきたが、核に存在する ER・PgR を測定すべきであり、免疫組織化学的な検出が意義あるものとして認知されている (図 4)<sup>22)</sup>。この免疫組織化学的測定法も、固定などの組織側の条件を一定にし、染色条件もキットを用いて統一し、染色標本の観察も客観性を持たせ、評価をスコア化している。最も簡便な評価は 10% 以上の陽性細胞があれば陽性とするものである。最も複雑なものは、染色性が強い (3 点)・中等度 (2 点)・弱い (1 点)・陰性 (0 点) の染色性を示す癌細胞の比率を % で出し

図 4 浸潤性小葉癌

a: estrogen receptor (ER) はほとんどすべての癌細胞核が強く染まっている。b: E-cadherin は陰性である。

図 5 乳房温存手術

a: 乳房円状部分切除 (Bp) された組織, b: その全断面図。

図 6 センチネル (歩哨) リンパ節への乳癌転移像

a: 微小転移の HE 像, b: Papanicolaou 染色捺印標本, c: 捺印標本のケラチン免疫染色。

図 7 Invasive micropapillary carcinoma (浸潤性微小乳頭癌 IMPCa)

a: MUC1 免疫染色。右上の正常乳管は管腔面の染色性を示しているが、リンパ管侵襲を示す癌細胞集塊と挿入図の癌巣 (b) は外回りが陽性である。c: HE 染色。小胞巣と線維性間質との間に裂隙状の空隙を形成する像が IMPCa に特徴的である。

図 8 HercepTest における HER2 の染色性

S-0, S-1+, S-2+, S-3+ はそれぞれ陰性 (score 0)・弱い (score 1)・中等度 (score 2)・強い (score 3) 染色性を示す。

図 9 FISH による HER2 遺伝子増幅の評価

a: 増幅あり, b: 増幅なし。Hercep Test で score 2 の症例で増幅あり (c), 増幅なし (d)。

表 4 Allred Scoring System による estrogen receptor/progesterone receptor の評価

Proportion score		Intensity score: average estimated intensity of staining in positive cells	
Score 0	none	Score 0	none
Score 1	< 1/100	Score 1	weak
Score 2	1/100 to < 1/10	Score 2	intermediate
Score 3	< 1/3	Score 3	strong
Score 4	1/3 to 2/3		
Score 5	≥ 2/3		

Total score = proportion score + intensity score (0, 2 ~ 8).

て、スコアとの積の和として評価している (0~300 の範囲になる)<sup>23)</sup>。最近 Allred scoring system という評価法が注目を浴びている (表 4)<sup>22)24)</sup>。

## 6. HER2 の免疫組織化学と FISH

HER2 (human epidermal growth factor receptor-2) 遺伝子増幅により HER2 蛋白が過剰発現する乳癌は、乳癌の中で悪性度の高い癌である。近年この HER2 蛋白に対するヒト化単クローン抗体トラスツズマブ (Herceptin) による治療が、同タンパク過剰発現する乳癌で遠隔転移・再発したものに對し単剤または化学療法との併用で有効 (中枢神経系への転移を除く) であり<sup>20)</sup>、保険適用となっている。この治療の副作用として心臓傷害を起こしうる点からも、症例選択の厳密さが望まれる。

1) 免疫組織化学 (HercepTest) による HER2 蛋白過剰発現評価

乳癌組織の固定などの組織側の条件を一定にし、染色条件もキットを用いて統一し、染色標本の観察・評価もスコア 0 から 3 までの 4 段階にスコア化することで客観性を持たせている (図 8)。対照組織を添付し、各スコアに対応する多数の画像を図譜として用意し、顕微鏡観察と判定の方法を指定して正しくスコア化しよう工夫している<sup>25)26)</sup>。

2) FISH 法による HER2 遺伝子増幅の評価

第 17 染色体 17q21 に位置する HER2 遺伝子の増幅をみるのに、病理部門でのホルマリン固定・パラフィン包埋切片を用いた検索には FISH が最適である<sup>25)26)</sup>。PathVision HER2 Probe kit を用いた FISH では、それぞれ緑色 (spectrum green)・赤色 (spectrum orange) の蛍光色素をつけた、第 17 染色体のセントロメア DNA に対する probe と、HER2 遺伝子に対する probe を用い、HER2 遺伝子コピー数/第 17 染色体コピー数の比が 2.0 以上を陽性と定義して

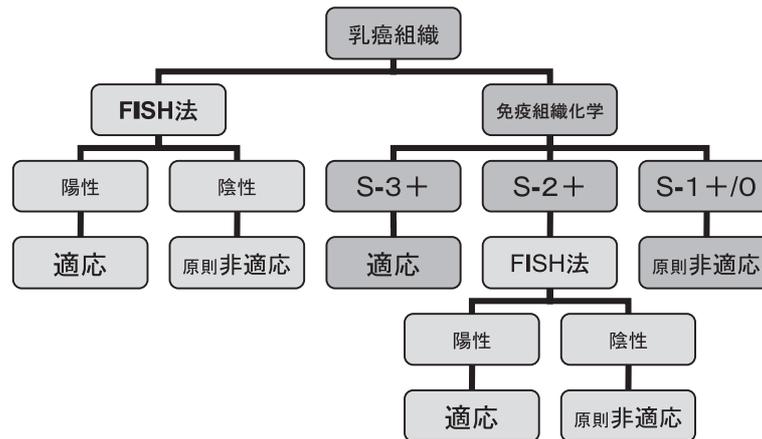


図10 乳癌のトラスツズマップによる治療の適応を決定するアルゴリズム

右：免疫染色により S-3+ の染色性が得られれば適応，S-1+ または S-0 の場合は非適応，S-2+ の場合はさらに FISH 法を行い，HER2 遺伝子増幅を示せば適応，示さなければ非適応となる。  
左：始めから FISH 法を用いて，HER2 遺伝子増幅の有無の評価により決定する。

いる (図9)。そのほかに HER2 遺伝子に対する probe のみで評価する kit もあり，この場合は腫瘍細胞核あたりのコピー数を計測し，4.0 以上で陽性である (Inform HER2/neu test)。FISH は免疫組織化学に比べて，費用が高いこと，検査が煩雑であることなどから，免疫組織化学と FISH を組み合わせて，次のようなアルゴリズムを採用している<sup>25)26)</sup>。

3) 免疫組織化学と FISH を組み合わせた，HER2 検査の評価

図10右のように，まず HercepTest により HER2 発現が 3+ の時は陽性と判定し，1+ または 0 の時は陰性と判定する。2+ の時に偽陽性区分として FISH を行い，遺伝子増幅があれば陽性 (図9c)，なければ陰性 (図9d) である。2+ 症例の中には，本来 3+ の過剰発現があるのに，たとえばホルマリン固定時間が長いために抗原性が減じた症例が含まれている。

最近の米国でのガイドラインでは，固定時間を 6~48 時間と限定した上で，HER2 の強い染色性が 30% を超える，あるいは FISH 法で HER2/CEP17 比が 2.2 を超えるか，腫瘍細胞核あたりのコピー数が 6 を超えるとき陽性，HER2 の score が 2 または FISH 法で同比が 1.8~2.2，コピー数が 4~6 を擬陽性としている (偽陽性未満の数値で陰性)<sup>27)</sup>。日本でもこのような方向で検討されるものと考えられる。

## 7. triple negative breast cancer

本稿の提出・受理後 2008 年 2 月からは HER2 陽性例にはトラスツズマップが補助療法としても保険適用となった。術前の針生検による HercepTest も ER・PgR, typing・grading とともに routine 化し

ている。現在前 3 者の全て，triple negative の乳癌の特性が注目されている。これはもともと genome-wide microarray analysis に基づく分類で<sup>28)29)</sup>，1) ホルモン受容体陽性癌 (luminal A & B) と，2) ER 陰性癌に分類し，後者は① normal breast-like cancers，② HER2-positive cancers，③ basal-like carcinoma に亜分類され，①③が triple negative のカテゴリーとなる。basal-like carcinoma は Keratin 5/6 など基底細胞・筋上皮細胞型の遺伝子発現を示し，若年者に多く，TP53 の変異や EGFR などの増殖関連遺伝子を発現し，組織学的悪性度が高く，核分裂像が多い。化生を伴いあるいは medullary/atypical medullary features を示す。BRCA1 の germline mutation 由来乳癌も類似の特徴を示す。①は③よりも予後がよい。免疫染色による我々の予備的な集計では 848 検体中 133 件 (15.7%) が triple negative であったが，アポクリン癌や腺様嚢胞癌などの特殊型を含めて heterogenous な症例群であった。microarray analysis により提起されたこの分類が，今後免疫組織化学・FISH による日常診断での多数症例の解析を通じて，より実践的な分類と治療法に展開されることが予想される。

## おわりに

Rosen's Breast Pathology の新版の前書きに，病理報告書は従来の診断報告から，データのカタログとなったと記されている<sup>1)</sup>。乳癌の治療に病理データが文字通り必須であることを示している。米国の乳癌治療のガイドライン NCCN (National Comprehensive Cancer Network) も日本語化されており<sup>30)</sup>，こ

れらも参照して病理の役割を知っていただければ幸いです。

#### 文 献

- 1) **Rosen PP**: Rosen's Breast Pathology 3rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2009)
- 2) **Elston CW, Ellis IO eds**: The breast. *In* Systemic Pathology 3rd ed Vol 13. Churchill Livingstone, Edinburgh (1998)
- 3) **坂元吾偉**:「乳腺腫瘍病理アトラス 第2版」, 篠原出版, 東京 (1995)
- 4) **相羽元彦**: 乳癌の病理 II 病理と病態。「最新・乳癌の診断と治療 新訂第2版」(泉雄 勝編著) 永井書店 (1997)
- 5) **日本乳癌学会**:「乳癌取扱い規約 第16版」, 金原出版, 東京 (2008)
- 6) **Tavassoli FA, Devilee P eds**: Pathology and genetics of the breast and female genital organs. *In* WHO Classification of Tumours, IARC Press, Lyon (2003)
- 7) **Lerwill MF**: Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol* **28**: 1076-1091, 2004
- 8) **相羽元彦**: 増殖・悪性度からみた乳癌の病理. *癌の臨* **46** (5): 475-481, 2000
- 9) **槇 慶子, 坂元吾偉, 霞富士雄**: 浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌, 充実腺管癌, 硬癌)の組織型別生物学的性状. *乳癌の臨* **21** (2): 165-169, 2006
- 10) **Tsuda H, Akiyama F, Kurosumi M et al**: Monitoring of interobserver agreement in nuclear atypia scoring of node-negative breast carcinomas judged at individual collaborating hospitals in the national surgical adjuvant study of breast cancer (NSAS-BC) protocol. *Jpn J Clin Oncol* **29** (9): 413-420, 1999
- 11) **Elston CW, Ellis IO**: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer experience from a large study with long term follow-up. *Histopathology* **19**: 403-410, 1991
- 12) **Page DL**: Special types of invasive breast cancer, with clinical implication. *Am J Surg Pathol* **27** (6): 832-835, 2003
- 13) **Schelfhout VR, Coene ED, Delaey B et al**: Pathogenesis of Paget's disease: epidermal heregulin-alpha, motility factor, and the HER receptor family. *J NCI* **92** (8): 622-628, 2000
- 14) **Koerner FC**: Epithelial proliferations of ductal type. *Semin Diagn Pathol* **21** (1): 10-17, 2004
- 15) **Mitchell ML**: Frozen section diagnosis for axillary lymph nodes: the first six years. *Modern Pathol* **18**: 58-61, 2005
- 16) **黒住昌史**: 乳癌におけるセンチネルリンパ節生検 (1) 病理診断. *病理と臨* **22** (5): 448-454, 2004
- 17) **Imamura H, Haga S, Shimizu T et al**: Prognostic significance of MIB1-determined proliferative activities in intraductal components and invasive foci associated with invasive ductal breast carcinoma. *Br J Cancer* **79** (1): 172-178, 1999
- 18) **Kato T, Kameoka S, Kimura T et al**: The combination of angiogenesis and blood vessel invasion as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer* **88**: 1900-1908, 2003
- 19) **坂元吾偉, 駒木幹正, 菅野晴夫ほか**: 乳癌の組織学的波及度からみた症例分布と予後の臨床病理学的検討. *乳癌の臨* **4** (3): 399-406, 1989
- 20) **Burstein HJ**: The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med* **353**: 1652-1654, 2005
- 21) **Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M et al**: Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* **44**: 18-23, 2004
- 22) **Harvey JM, Clark GM, Osborne CK et al**: Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* **17**: 1474-1481, 1999
- 23) **Goulding H, Pinder S, Cannon P et al**: A new method for the assessment of oestrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. *Hum Pathol* **26**: 291-294, 1995
- 24) **Mohsin SK, Weiss H, Havighurst T et al**: Progesterone receptor by immunohistochemistry and clinical outcome in breast cancer: a validation study. *Modern Pathol* **17**: 1545-1554, 2004
- 25) **Hicks DG, Tubbs RR**: Assessment of the HER2 status in breast cancer by fluorescence in situ hybridization: a technical review with interpretive guidelines. *Hum Pathol* **36**: 250-261, 2005
- 26) **Pfeifer JD**: Molecular Genetic Testing in Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2006)
- 27) **Wolff AC, Hammond EH, Schwartz JN et al**: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* **131**: 18-43, 2007
- 28) **Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al**: Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 8418-8423, 2003
- 29) **Reis-Filho JS, Tutt AN**: Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* **52**: 108-118, 2008
- 30) 日本乳がん情報ネットワーク [www.jccnb.net](http://www.jccnb.net)