

乳がん診療・臨床研究における病理診断の役割

防衛医科大学校病態病理学講座

津田 均

はじめに

原発性乳癌の治療は手術療法が主体で、術前もしくは術後薬物療法、放射線療法を組み合わせで行われる。乳癌の手術療法、薬物療法は個別化が進んでおり、腫瘍の広がりや癌細胞の生物学的特徴によって手術術式や用いる薬剤やそのレジメンが異なる。従来から、乳癌の治療方針決定は、他のがんと同様、治療開始前に原発巣の腫瘍径(T因子)、領域リンパ節転移の状態(N因子)、遠隔転移の有無(M因子)からなるTNM臨床病期(ステージ)分類により行われてきた(図1)。^{1,2)}近年は、臨床病期分類に加え、切除標本などで顕微鏡的に評価された原発巣の浸潤径(pT)、領域リンパ節の転移個数(pN)、^{1,2)}および癌細胞の特徴、なかでも治療標的分子の発現パターンによるサブタイプ分類(あるいは代替サブタイプ分類)が重視されている。このサブタイプ分類は、ホルモン受容体[エストロゲン受容体(ER)とプロゲステロン受容体(PgR)]、HER2、細胞増殖指標(Ki-67など)によって分類され、薬物療法の適応に大きく係わっている。局所での広がりや程度とサブタイプを軸に様々な因子の組合せで術後あるいは術前の薬物療法が選択されている(図2)。³⁾従ってこれらの因子の正確な病理診断が重要となってくる。

病理組織分類

病理診断の対象には、手術前の針生検あるいは吸引生検標本の診断と、外科切除標本の診断がある。術後標本の場合、十分な数の組織ブロックを作製しヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理切片を対象に、顕微鏡で癌組織の構築を観察して行う。手術前の生検標本では腫瘍が癌であるかどうか、或は標本の中に癌組織がみられるかどうか、の判断が第一であるが、乳癌切除標本の診断においては、浸潤癌か非浸潤癌かの区別、浸潤癌なら乳管癌か特殊型かの区別が重要である(表1)。²⁾

組織型分類においては、非浸潤癌の多くは非浸潤性乳管癌(DCIS)であり、乳管の中だけで広がって、周りの組織には浸潤していない早期の癌である。浸潤がないと組織を破壊しないので、血流やリンパ流に乗って転移することがなく、完全に切除されれば再発しない。DCISは切除せずに放置すると数年以降に浸潤癌に進展し得ることがわかっているが、病理所見からDCISを浸潤癌に進行する危険性の度合いに基づき高リスク(増殖性の速い型)と低リスク(増殖の遅い型)の2段階に分類することがある。

浸潤癌は乳管の壁を破壊し、周りの組織に浸潤・破壊性に増殖するようになったものである。リンパ管や血管をやぶって増殖し得るので、所属リンパ節転移や遠隔転移が起こり得る。浸潤癌は乳癌の85~90%を占めるが、浸潤癌は通常の再発リスクの浸潤性乳管癌、

浸潤性小葉癌と、より予後良好な粘液癌、管状癌などに分けられる。またその大多数を占める浸潤性乳管癌の中でも悪性度の高い癌とより低い癌があり、これらを病理学的悪性度（グレード）分類によって Grade 1～3 の 3 段階に分類している（図 3）。²⁾

顕微鏡で見える広がり（解剖学的予後因子）

治療開始前に臨床病期分類を行うことは上に述べたが、臨床的に手術可能な乳癌（例えば T3 以下や N0 の乳癌）では、治療適応決定目的で腫瘍浸潤径（pT 因子）、リンパ節転移の個数（pN 因子）もよく用いられる。非浸潤癌であれば Tis と記載され病期 0 となる。浸潤癌であれば病期 I 以上となり、浸潤径が 20mm 以下を pT1、>20～50 mm を pT2、>50mm を pT3、胸壁および／または皮膚への直接浸潤（潰瘍又は皮膚結節）が見られる場合は pT4 と表記される。腋窩リンパ節転移が 0 個、1～3 個、4～9 個、10 個以上の場合、各々 pN0, pN1, pN2, pN3 と表記される。^{1,2)}

乳房温存療法、皮膚温存・或は乳頭温存乳房全切除が行われた場合は、癌の遺残がないことを保証するため、切除断端の状態を評価する。図 4 に示すように浸潤性乳癌の多くはしこりを形成する浸潤癌の部分とその周囲に広がる非浸潤癌の成分からなっている。⁴⁾ 乳房部分切除を考慮する際は、後者の部分を取り残さないよう術前に超音波や MRI などの画像診断を用いて十分な広がり（把握）を行うことが必要である。

乳癌の分子生物学的評価（生物学的予後因子）

ホルモン受容体、HER2, Ki-67 の判定は、組織切片上で、特定種類の蛋白質を抗原抗体反応で検出し染色する免疫組織化学法を用いて行う。ホルモン受容体は 1%以上の癌細胞の核に染色が確認されたら陽性と判断される（図 5）。HER2 は、細胞膜に強く染色される場合を過剰な発現と判断して陽性とする（図 5）。判定が困難な場合は FISH 法、または DISH 法で HER2 遺伝子の増幅を調べて確認する。^{2,4)}

ER, PgR いずれかを発現しているホルモン受容体陽性の癌は内分泌療法の適応となる。浸潤性乳癌の約 7 割がホルモン受容体陽性であり、これらの癌をルミナル型（luminal type）と呼ぶことがある。ルミナル型を A, B に分けることも臨床現場では行われる。ルミナル A 型は、ホルモン受容体発現陽性で、HER2 陰性かつ増殖速度が緩徐な群、例えば Ki-67 陽性細胞率が低値の群（14%未満、20%未満などと施設毎に設定する）を指し、ルミナル B 型はホルモン受容体発現陽性で、1. HER2 も陽性、2. もしくは HER2 陰性かつ増殖速度が速い群（例えば Ki-67 陽性細胞率が 14%以上、20%以上などと施設毎に設定する）、のいずれかを指すことが多い（表 2、表 3）。手術療法可能な浸潤癌においては術後薬物療法の適応がルミナル A 群とルミナル B 群で異なり、A 群であれば内分泌療法のみ、B 群で HER2 陰性であれば内分泌療法に化学療法が上乘せされ、B 群で HER2 陽性であれば更に抗 HER2 療法も上乘せされる。³⁾

一方で、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陽性の群は、ErbB2 (HER2 の別名)過剰発現群

などと呼ばれる。手術療法可能な浸潤癌の術前あるいは術後薬物療法として、抗 HER2 療法と化学療法が併用される。ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の群は ER, PgR, HER2 の 3 分子の発現が陰性であることから、トリプルネガティブ乳癌と呼ばれるが、そのうち約 70%ではベーサルマーカー（サイトケラチン 5/6 など）の発現が陽性となるためベーサル様型 (basal-like) と呼ばれることもある。内分泌療法、抗 HER2 療法いずれも対象とならないため、術前／術後の薬物療法として化学療法が行われる。³⁾

結び

手術可能な乳癌の補助薬物療法の選択において、病理診断の役割について解説した。治療法の進歩は日進月歩であり、特に近年のゲノム医学、免疫学などで得られた新知見がどんどん臨床現場に入ってきている。転移性のトリプルネガティブ乳癌においては、*BRCA1/2* 変異を有する例での PARP 阻害薬の有効性や腫瘍間質リンパ球における PD-L1 発現例での免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されており、今後の検討が期待されている。それらに伴い病理診断の内容も変化し得るが、臨床のニーズに対応しながら病理診断を実践していくことになると思われる。治療の個別化の実現と治療成績向上に今以上に病理診断が役に立てることを祈念している。

参考文献

- 1) UICC 日本委員会 TNM 委員会訳. TNM 悪性腫瘍の分類 第 8 版 日本語版、金原出版、東京、2017、pp. 151～158.
- 2) 日本乳癌学会編. 臨床病理 乳癌取扱い規約 第 18 版、金原出版、東京、2018、pp.1～109.
- 3) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
- 4) 坂本穆彦、北川昌伸、仁木利郎編. 標準病理学 第 5 版、医学書院、東京、2015、630～639.
- 5) がんの統計編集委員会編. がんの統計 2017 年版、がん研究振興財団、東京、2018、pp.90～100.

図の説明

図 1. 臨床病期分類表. 原発巣の腫瘍径 (T) は腫瘍径 (20mm、50mm で区切る) と皮膚・胸壁浸潤の有無で決定される。領域リンパ節転移の程度 (N) は腋窩、内胸、鎖骨下、鎖骨

上リンパ節の状態（触診や画像診断による）で評価する。遠隔転移の有無（M）は画像等で評価される。国立がん研究センターの統計では、2008～2009年に外科療法を受けた乳癌患者の実測5年生存率はI期95.8%、II期91.6%、III期76.6%、IV期36.4%と報告されている。⁵⁾（日本乳癌学会編．臨床・病理 乳癌取り扱い規約第18版から転載²⁾）

図2. 乳癌術後病理診断の評価項目．主に外科切除標本で評価される。癌の広がり（T）の程度は解剖学的予後因子ともいわれる。原発巣の浸潤径（pT）は1 mm, 5 mm, 10 mm, 20 mm, 50mm で区切られる。領域リンパ節転移個数（pN）は主に腋窩リンパ節転移の個数で、0個、1～3個、4～9個、10個以上で区切られる。癌細胞の生物学的特性は、生物学的予後因子ともいわれ、組織型、病理学的悪性度（グレード）の他、ホルモン受容体（ER, PgR）、HER2、細胞増殖指標（Ki-67陽性細胞率など）、リンパ管・血管侵襲などがある。また、術前薬物療法がおこなわれた場合、切除標本で浸潤癌が完全に消失している例の患者予後は良好であることが示されている。臨床的に広がり（T）の程度が同一であると、癌細胞の生物学的特性が患者予後に強い影響を及ぼすと考えられている。最近では宿主因子として、免疫状態の指標である腫瘍浸潤リンパ球の予後因子としての意義が注目されている。

図3. 浸潤性乳管癌の病理学的悪性度（核グレード）分類．Grade 1は悪性度が低く、核の形が均一で核分裂像が少ない。Grade 3は悪性度が高く、核形不整が高度で核分裂像が多い（矢印）。Grade 2はGrade 1と3の間である。Grade 1、2はホルモン受容体陽性、HER2陰性の癌が多く、Grade 3はホルモン受容体陰性が多く、HER2陽性と陰性はほぼ半々である。またBRCA1変異例が多い。

図4. 浸潤性乳管癌における浸潤癌成分と非浸潤癌成分．非浸潤癌成分を赤で、浸潤癌成分を青で囲んである。青で囲んだ浸潤癌成分がしこりとして触れるが赤で囲んだ浸潤癌成分は触知されず、画像診断等で範囲が不明だと、乳房部分切除で切除断端陽性となることがある。（文献4から転載、一部改変⁴⁾）

図5. 乳癌組織におけるホルモン受容体とHER2の発現。A, B:エストロゲン受容体（ER）。癌細胞の核の1%以上で弱くても染色されれば陽性と判断される。A. ER陽性。ほぼ全部の癌細胞の核にERが強く褐色に染色されている。B. ER陰性。99%以上の癌細胞の核は染色されていない。C, D: HER2。C. 過剰発現陽性。細胞膜が強く褐色に染色される。D. 陰性。ヘマトキシリンで核染色（青）のみが見られHER2の染色性はみられない。（文献4から転載、一部改変⁴⁾）