

乳腺専門の病理医が答える

乳がんの病理

Q & A 集

[第4版]



はじめに

読者の皆さんは、病理医の仕事についてご存じでしょうか。病理医は病変部の細胞や組織を顕微鏡で観察することで、病気の診断をしています。

乳腺の病変では、マンモグラフィや超音波検査などの画像所見によって臨床診断がなされ、がんが疑われる場合には病変の組織が採取され、病理医が悪性か良性か（乳がんか否か）の確定診断をしています。つまり、病理組織診断が乳がんの「最終診断」となります。病理組織標本は、生検か手術で採取されます。採取された標本はホルマリンで固定され、その後、パラフィン（ろうの一種）を染み込ませて固くします。パラフィンの中に埋め込まれた標本からマイクロームという機械で約4ミクロンの厚さの組織切片を作製します。薄い組織切片をヘマトキシリンとエオジンという色素で染色すると、細胞の核は青紫色に細胞質と線維成分はピンク色に染まってきます。この薄い切片を顕微鏡で観察することによって、乳がんか否かだけではなく、乳がんであれば再発しやすいかどうか、薬が効きやすいがんなのか、どんなタイプの薬が効きやすいのかなど、その後の治療方針を決めるために重要な情報を得ることができます。治療方針を決めるための情報は、特定の物質の有無を確かめることができる免疫染色という方法で得ることができます。免疫染色では物質の存在する部位が黒褐色に染まってきます。この方法を用いて、病理医は特定の物質があるか否かを判定する仕事もしています。このように病理医は、X線写真の画像などではわからない、乳がんの治療に不可欠な情報を得る重要な仕事を担っています。

乳がんの患者さんなどの多くの人から、一般の人にも理解できる乳腺病理の小冊子を発行してほしいという話がありました。難しい要望でしたが、中外製薬株式会社が理解を示して頂き、2011年に第1版を発行することができました。お陰様で大きな反響があり、何度も増刷を重ねてまいりましたが、初版から10年が経過して乳がんの病理診断に関するエビデンスや診断方法もかなり変わってきました。この度、より新しく正しい情報をご提供するために修正を加えた第4版を発行することにいたしました。

サポートして頂いている中外製薬株式会社に対して深く敬意を表するとともに第4版の発行の機会を与えて下さったことに深謝申し上げます。また、多くの乳がんの患者さんや一般の方々にとって、この小冊子が乳がんの正しい知識を得るための手助けになることを願っています。

2021年10月

亀田メディカルセンター 乳腺科・病理 乳腺病理部長
黒住 昌史



INDEX

.....

Q1	乳腺病理医とは？(どんな仕事をしていますか?)	6
Q2	乳腺はどういう構造をしているのですか？(小葉とは？乳管とは?)	7
Q3	乳がんはどこから発生するのですか？	7
Q4	良性腫瘍と乳がんの違いは何ですか？ (線維腺腫、葉状腫瘍、乳腺症、乳頭腫、異型上皮内病変とは?)	8
Q5	乳がんでも非浸潤がんと浸潤がんがあると聞きました。 どう違うのでしょうか？	10
Q6	乳がんの病理診断の「組織型」とは何のことでしょうか？ (がんの特殊型とは？パジェット病とは?)	11
Q7	細胞診について教えてください。	12
Q8	コア針生検について教えてください。	13
Q9	吸引式乳房組織生検について教えてください。	13
Q10	針生検で悪性か良性か分からないことはあるのですか？	14
Q11	「予後」とは何ですか？	14
Q12	がんの転移について教えてください。 “転移”と“再発”とは違いますか？	14
Q13	がんの再発リスクについて教えてください。	15
Q14	リンパ管侵襲(しんしゅう)とは何ですか？	15
Q15	がんの悪性度(グレード)について教えてください。	16
Q16	がんの大きさと再発率は関係がありますか？	16
Q17	リンパ節転移の数と再発率は関係がありますか？	17
Q18	乳房温存手術での断端陽性とはどういうことですか？	17
Q19	乳房温存手術後の乳房内再発について教えてください。	18
Q20	センチネルリンパ節生検とはどういうものですか？	18

INDEX

.....

Q21	センチネルリンパ節の転移診断について教えてください。	19
Q22	ホルモンレセプターとは何ですか？	19
Q23	ホルモンレセプターの検査法とスコアについて教えてください。	20
Q24	HER2 (ハーツー) とは何ですか？	20
Q25	HER2の検査法とスコアについて教えてください。 (IHCとISHIについて)	21
Q26	Ki67とは何ですか？	22
Q27	乳がんのサブタイプ分類とは何ですか？	23
Q28	トリプルネガティブ乳がんとは何ですか？	24
Q29	PD-L1とは何ですか？	24
Q30	術前療法について教えてください。	25
Q31	術前療法でのpCRとは何ですか？ (治療効果のグレードについて教えてください。)	25
Q32	乳がんの性質を調べるための今後の新しい検査方法はありますか？ (新しいバイオマーカーの可能性など)	26
Q33	家族性乳がんですとか、遺伝する乳がんはありますか？ (BRCA1などの判定について)	27

Q

1

乳腺病理医とは？ (どんな仕事をしていますか？)

A1

病理診断の世界では日本病理学会の「病理専門医および口腔病理専門医」が正式に認められた資格であり、「乳腺病理医」という公の資格はありません。しかし、非常に多くの乳腺疾患の病理診断の経験があり、乳腺病理に関する多くの研究業績を有する病理医のことを「乳腺病理医」と呼ぶことがあります。これらの「乳腺病理医」の多くは、コンサルテーション業務、教科書の執筆、病理医の育成、診断基準の制定、精度管理などによって日本全体の乳腺病理診断のレベル向上のために活動しています。しかし、病理専門医自体が2,600人ほど(2020年11月時点)しかいない日本では病理医のいない病院が数多くあるような状態であり、「乳腺病理医」が勤務する病院を求めるのは極めて難しい状況にあります。もし病理専門医の数が10倍以上に増加するような時代がくれば、「乳腺病理医」という資格が認知される可能性もでてくると思います。

乳腺病理医はさまざまな仕事をしています



Q

2

乳腺はどういう構造をしているのですか？
(小葉とは？乳管とは？)

A2

乳房は授乳のための臓器・器官であり、ミルクの産生と分泌のために必要な組織構造を有しています(図1)¹⁾。乳腺組織は、ミルクの産生工場である小葉とミルクを輸送するためのパイプラインである乳管系から構成されています(図2)¹⁾。小葉で産生されたミルクは小乳管、大乳管を経て最終的には乳頭から体外へ分泌されます。小葉の中の乳管も小葉の外の乳管も乳管(乳腺)上皮細胞と筋上皮細胞から形成されており、それらを基底膜が取り囲んでいます。

図1

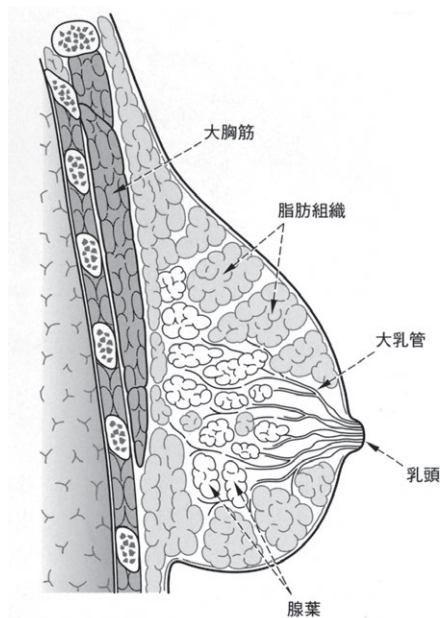
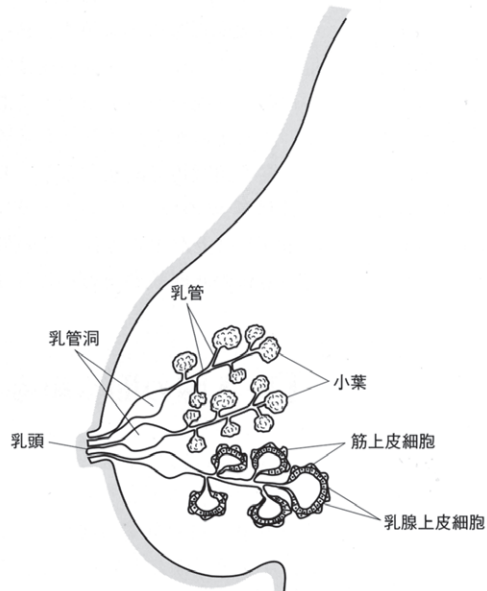


図2



Q

3

乳がんはどこから発生するのですか？

A3

乳がんは上皮性の悪性腫瘍(がん)であり、すべての乳がんは乳管を構成する乳管(乳腺)上皮細胞から発生します。また、その大部分は小葉内の乳管と小葉から出たばかりの終末乳管から発生するといわれています。

Q

4

良性腫瘍と乳がんの違いは何ですか？

(線維腺腫、葉状腫瘍、乳腺症、乳頭腫、異型上皮内病変とは？)

A4

乳腺の腫瘍には良性と悪性があります。いずれも腫瘍細胞が増殖して、腫瘤(しこり)を形成します。一般に良性腫瘍は周囲組織を圧排するように増大しますが、浸潤する(染み込むように広がる)ことはありません。また、遠隔(乳房から遠く離れた)臓器に転移することはありません。一方、乳がんではがん細胞が周囲組織に向かって浸潤性に増殖し、血管内にがん細胞が侵入することによって遠隔臓器に転移をきたすことがあります。

線維腺腫は10歳代後半～40歳代に好発する良性の腫瘍とされていますが、30%程度は自然消失することが知られています。腫瘍は上皮成分と線維成分の増殖から形成されています。針生検で線維腺腫と診断された場合には、通常の場合は経過をみても良いとされていますが、急速増大を示す場合や葉状腫瘍との鑑別が難しい場合には腫瘍摘出術が勧められます。

葉状腫瘍は線維腺腫と似た組織像を示しますが、間質成分(線維成分)の増殖性が強く、良性の場合でも大きな腫瘤を形成します。また、葉状腫瘍には悪性(間質組織の肉腫化)と境界病変(悪性と良性の中間型)とがありますが、このように診断された場合には腫瘍を完全に切除する必要があります。悪性の葉状腫瘍は抗がん剤が効きにくく、肺や骨に転移しやすいといわれています。

乳腺症は古い臨床的な疾患概念であって、病理学的な疾患名ではありません。乳管過形成、腺症、嚢胞などの良性の変化を総称したものであり、現在では生理的な変化と考えられています。

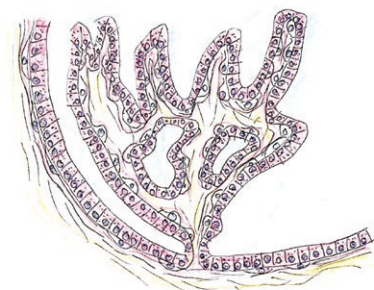
乳頭腫は正式には乳管内(嚢胞内)乳頭腫と呼ばれています。良性の腫瘍であり、乳頭に近い太い乳管と末梢の細い乳管に発生するタイプに分けられます。血液の混じった乳頭分泌で発見されることが多い病変です。超音波検査が診断に有用であり、嚢胞の中に乳頭状に増殖する腫瘍が認められます。最近では摘出しなくても針生検で診断をつけることができるようになりました。

乳がんととの鑑別が難しい病変として「異型上皮内病変」という増殖性病変があります。その中にはADHとFEAと呼ばれる病変が含まれています。**ADH**は日本語では異型乳管過形成と呼ばれています。複数の非浸潤性乳管がんに類似した不完全な異型乳管内増殖性病変を認める場合と非浸潤性乳管がんと完全に同じ像を示す病変が1個もしくは2mm以下の範囲にみられる場合にADHと診断することになっています。組織検索をしてもがんなのか良性なのかの判断が難しい病変です。量が少ないこと、別の病変が重なっていること、変性が加わっていることなどさまざまな因子が診断を難しくしている場合もあります。いずれにしても浸潤がんではないことは明らかですので、多くの場合には再生検か慎重な経過観察が行われています。

FEAは日本語では平坦型上皮異型と呼ばれています。細胞は異型の弱いDCIS*と類似していますが、1～2層の平坦な異型細胞からなり、複雑な構造を示さないのが特徴です。

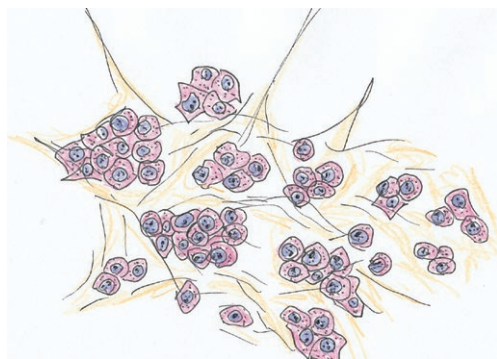
*DCIS:詳細はQ5をご参照下さい。

良性腫瘍：嚢胞内乳頭腫

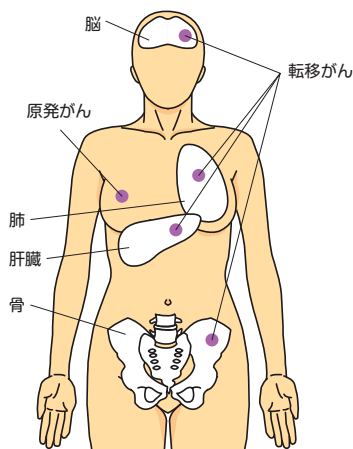


周囲の組織を圧排するように増大

悪性腫瘍：浸潤がん



周囲組織に浸潤しながら増大



遠隔臓器に転移

Q

5

乳がんでも非浸潤がんと浸潤がんがあると聞きました。どう違うのでしょうか？

A5

乳がんは乳管を構成する乳管上皮細胞から発生しますが、がん細胞が乳管の中に留まっている状態にあるがんを**非浸潤がん**（専門的には**DCIS**）といいます（図3）²⁾。基本的に乳管の中にはリンパ管や静脈はありませんので、非浸潤がんは転移をきたさないがんといえます。一方、**浸潤がん**も乳管上皮細胞から発生しますが、乳管上皮細胞を囲む筋上皮細胞層や基底膜を破って間質組織に染み込むように広がって増殖します（図4）²⁾。間質組織にはリンパ管や静脈が分布していますので、浸潤がんではリンパ節や遠隔臓器に転移する可能性があります。

図3 非浸潤癌(DCIS)

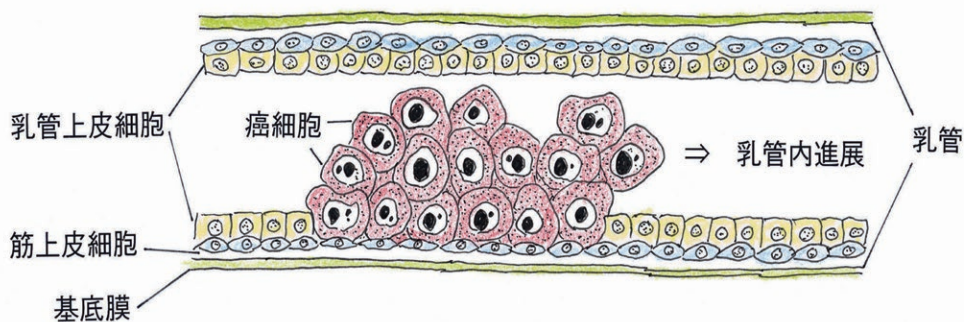
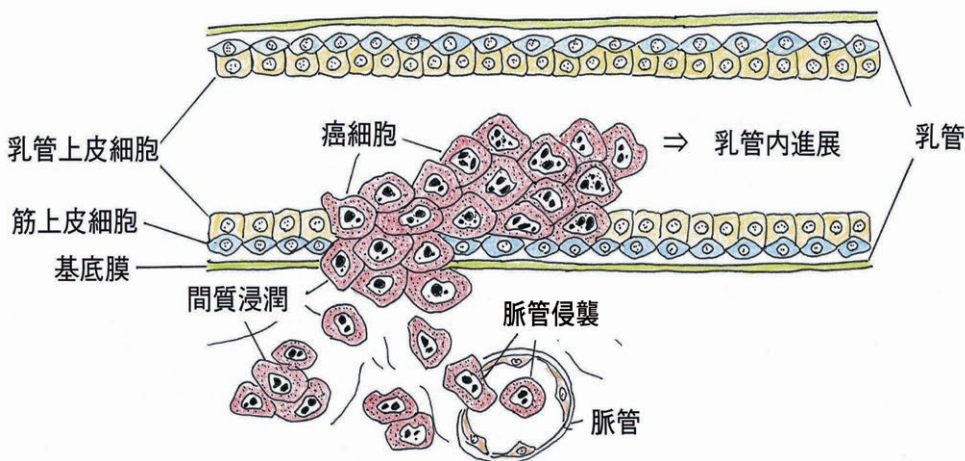


図4 浸潤癌



Q

6

乳がんの病理診断の「組織型」とは何のことでしょうか？
(がんの特殊型とは？パジェット病とは？)

A6

乳がんはがん組織の構造とがん細胞の特徴によって数多くの組織型に分類することができます。がんの広がり方の特徴や悪性の程度は組織型によってかなり異なることが知られています。日本乳癌学会の乳癌取扱い規約にある「乳腺腫瘍の組織学的分類」では、乳がんは大きく非浸潤がん、浸潤がんとパジェット病の3型に分類されています(表1)。また、浸潤がんは通常型の浸潤性乳管がんと独特の性状を示す多くの種類の特殊型に分類されています。

パジェット病は特殊な広がり方をする乳がんです。臨床的な特徴は乳頭や乳輪に発赤やただれを生じることです。乳首が赤くただれている場合にはパジェット病の可能性がります(図5)。パジェット病は乳管内に発生したがん細胞が乳管に沿って乳頭にまで進展し、乳頭の皮膚層に入り込んで水平方向に広がったものです。腫瘍が触れなくても良く調べると乳腺組織内にがんの病巣が見つかります。ときに大きな腫瘍を形成する浸潤がんでもパジェット病変が生じることがあります。

表1 乳がんの組織学的分類(日本乳癌学会)

1. 非浸潤癌			
a. 非浸潤性乳管癌(DCIS)		b. 非浸潤性小葉癌(LCIS)	
2. 微小浸潤癌			
3. 浸潤癌			
a. 浸潤性乳管癌(IDC)			
(1)腺管形成型	(2)充実型	(3)硬性型	(4)その他
b. 特殊型			
(1)浸潤性小葉癌	(2)管状癌	(3)篩状癌	(4)粘液癌
(5)髄様癌	(6)アポクリン癌	(7)化生癌	(8)浸潤性微小乳頭癌
(9)分泌癌	(10)腺様嚢胞癌	(11)その他	
4. パジェット病			

図5 パジェット病



Q

7

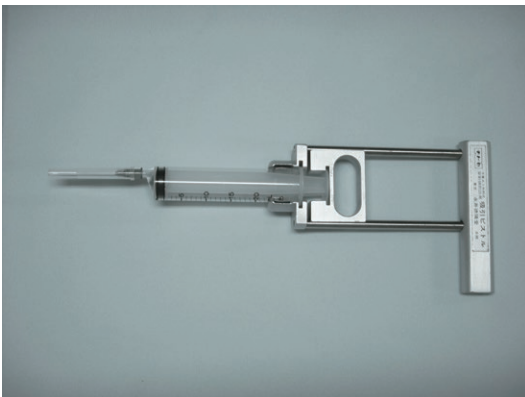
細胞診について教えてください。

A7

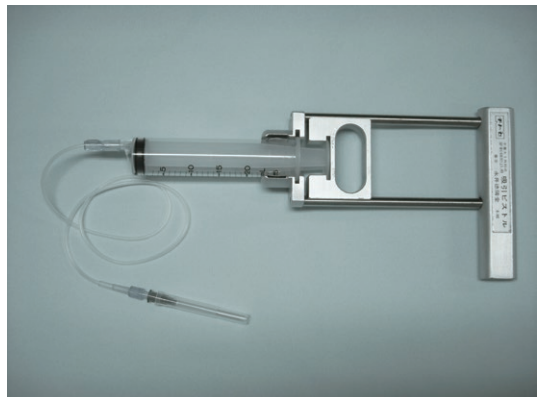
細胞診(穿刺吸引細胞診)は病変組織に細い針を刺して、注射器で吸引することによって細胞を採取し、取れた細胞を顕微鏡で観察することによって病変の推定診断を行う方法です(図6)。採取された細胞の核の形、大きさ、不均一性、核と細胞質の大きさの比、核内にある核小体の数や大きさ、細胞の結合性などの所見で良性とがんの鑑別をします。一般にクラスⅠ～Ⅴまでの5段階で評価します。クラスⅣは「がんを疑う」、クラスⅤは「がんに違い」というように解釈されていますが、細胞診はあくまで推定診断であり、100%確実なものではありません。とくに病変ががんであるという最終判断には組織診断が必要になります。一方、病変をこすって採取した細胞や分泌物も細胞診の対象になります。

図6 外科式吸引ピストル(a)と延長チューブ間置例(b)

a



b



千葉大学医学部附属病院 乳腺・甲状腺外科 長嶋健先生提供

Q

8

コア針生検について教えてください。

A8

コア針生検は病変部に太い針を刺して病変組織を切り取ってくる方法であり、1回の穿刺で太さ約2mm、長さ約15mmの組織片を採取することができます(図7)。量は少ないのですが、手術で切除した標本と同じ条件で病変組織を観察することができるので、確実な診断が可能になります。術前薬物療法をする場合には針生検標本での診断が最終診断になります。針生検標本でもバイオマーカー(ER、PgR、HER2、Ki67、PD-L1)*の検査を行うことができます。

*: ER、PgRはQ22、HER2はQ24、Ki67はQ26、PD-L1はQ29をご参照下さい。

図7 コア針生検



Q

9

吸引式乳房組織生検について教えてください。

A9

吸引式乳房組織生検は病変組織を溝の中に吸引して切り取る方法で1回の穿刺で大量の組織を採取することができます(図8)。多くの太い組織片を得ることができるので、病理診断のための情報が多くなるため、非浸潤がんなどの腫瘍を作らない病変の診断に有用です。

図8 吸引式乳房組織生検



デヴィコア メディカル ジャパン株式会社



株式会社メディコン

Q10 針生検で悪性が良性か分からないことはあるのですか？

A10

針生検ではときに良悪の判定ができないことがあります。1つの理由としては、がんであると思われる病変があるのですが、病変がほんの少ししか採取されなかった場合やつぶれてしまってきれいな形でみるできない場合には、がんの疑いや異型病変というようなあいまいな診断になることもあります。このような場合には追加の検査が必要になります。また、病変の代表部分のみでいるので、針生検の診断が非浸潤がんであっても手術標本に浸潤がんの病巣が見つかることもあります。

Q11 「予後」とは何ですか？

A11

乳がんにおいては、一般に手術を行った後の見通しのことを「予後」といいます。予後不良の乳がんとは再発率と死亡率が高いもの、予後良好の乳がんとは再発率と死亡率が低いものを示しています。

Q12 がんの転移について教えてください。 “転移”と“再発”とは違いますか？

A12

乳がんの転移とはがん細胞が原発巣である乳房から離れたリンパ節や遠くの臓器に飛ぶことをいいます。乳がんが発見された時にすでに転移が認められる場合には、転移があるとはいいますが、再発とはいいません。一方、乳がんの再発とは、最初の治療で乳がん組織を完全に切り切ったはずなのに、一定の期間の後に乳房内、乳房の皮膚、リンパ節、肺、肝臓、脳、骨などに乳がんの病巣（乳がん細胞からなる病巣）が再び発生することをいいます。例えば肺に腫瘤が出現しても肺がんではなく、乳がんの肺転移と考えます。

Q 13 がんの再発リスクについて教えてください。

A13

乳がんの中には再発しにくい乳がんと再発しやすい乳がんがあることが知られています。数多くの研究によって多くの再発リスク因子が分かってきました。その中で特に重要な因子が2005年のザンクトガレンのコンセンサス会議*で取り上げられました。重要と考えられた予後不良因子は、①年齢：35歳未満(2007年の化学内分泌療法適応の決定因子では省かれている)、②病理学的腫瘍径：2cmより大、③グレード：2～3、④リンパ節転移：あり、⑤脈管侵襲(リンパ管侵襲)：高度、の5因子です。(リスク因子としては2005年が最後の記載になっており、2007年以降は化学内分泌治療の適応になっています。)

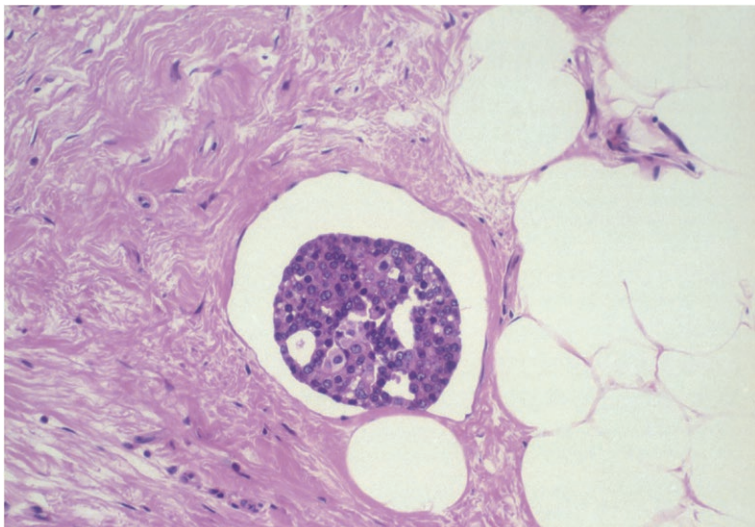
*ザンクトガレンのコンセンサス会議：乳がんの術前・術後治療の方向性を決める世界的な会議。2年に一度、開催されます。

Q 14 リンパ管侵襲(しんしゅう)とは何ですか？

A14

乳がん細胞の塊がリンパ液を運ぶための水路であるリンパ管の中にみられることをリンパ管侵襲といいます(図9)。リンパ流はわきの下(腋窩)のリンパ節に向かって流れますので、リンパ管侵襲があるとリンパ節に転移がみられる率が高くなります。一方、リンパ管侵襲は再発のリスク因子でもあり、リンパ管侵襲の高度な患者さんの予後は不良であることが知られています。

図9 リンパ管侵襲



Q

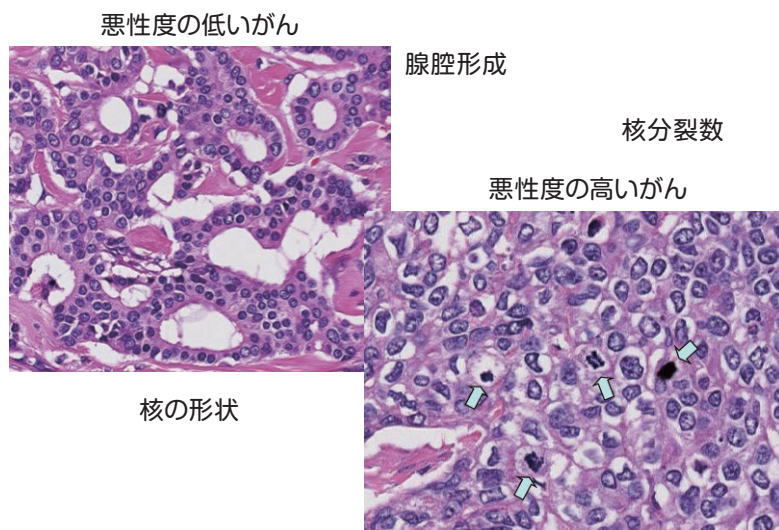
15

がんの悪性度(グレード)について教えてください。

A15

乳がんは顔つき(細胞・組織学的な特徴)によって予後が異なることが知られています。この顔つきのことを悪性度(グレード)と呼んでいます(図10)。グレードは組織学的異型度とも呼ばれており、予後を推測するために全世界で広く利用されています。評価する3つの因子は腺管形成の程度、核の多形性、核分裂数であり、3段階のスコアによって評価されます。次にこれらの数値を合計して、3、4、5点をグレードⅠ、6、7点をグレードⅡ、8、9点をグレードⅢと判定します。多くの研究によって生存率はグレードⅠ、Ⅱ、Ⅲの順に不良であることが明らかにされています。日本乳癌学会の乳癌取扱い規約では核異型度がグレードとして記載されています。核異型度では腺管形成の程度の評価は省略されていますが、同じようにグレードⅠ、Ⅱ、Ⅲで評価されます。

図10 グレードの評価



Q

16

がんの大きさと再発率に関係がありますか？

A16

乳がんの大きさの考え方には2種類あります。非浸潤巣も含めた大きさと浸潤巣のみの大きさ(病理学的腫瘍径)があります。乳房内再発については、非浸潤がんを含めた大きさの大きいものほど再発率が高いとされています。

一方、病理学的腫瘍径については、大きいほど生命予後が不良であることが明らかになっています。したがって、乳がんは小さい段階で発見された場合には予後が良いということになります。

Q

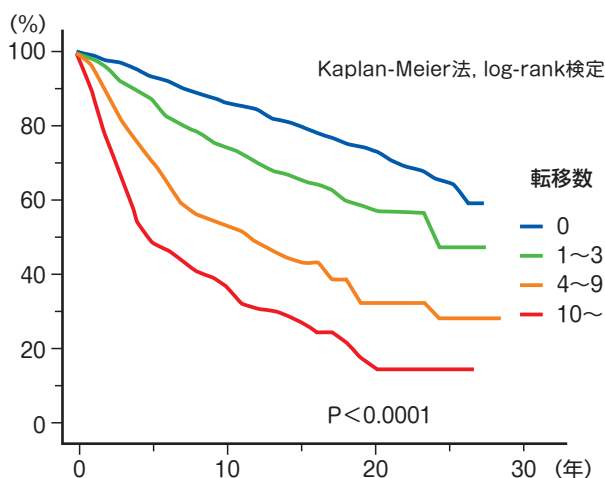
17

リンパ節転移の数と再発率は関係がありますか？

A17

乳がんのリンパ節転移の数は古くから最も強力な予後因子として知られています。リンパ節転移が0個、1～3個、4～9個、10個以上の4群で比べると数の多い順に生存率が低くなることが明らかにされています(図11)³⁾。

図11 リンパ節転移と生存率(埼玉県立がんセンター:5,400例)³⁾



Q

18

乳房温存手術での断端陽性とはどういうことですか？

A18

乳房温存手術は乳房を残すことができるというメリットがありますが、残した乳房内にがん細胞がひそんでいると乳房内再発のリスクもでてきます。がん細胞の残存の可能性があるか否かを予測するために手術で切除した乳腺組織の端(断端)にがん細胞がないかを病理学的に詳しく検索します。乳房温存療法の「断端陽性」の基準は2014年⁴⁾と2016年⁵⁾に発表され、浸潤がんは「露出」、非浸潤がんは「断端から2mm以内」を「断端陽性」とすることになりましたが、日本の多くの施設では断端から5mm以内にごん細胞が認められる場合に「断端陽性」と判定しています。断端陽性の患者さんでは乳房内再発のリスクが高いため、追加切除か放射線ブースト照射が行われています。

Q

19

乳房温存手術後の乳房内再発について教えてください。

A19

乳房温存手術を行った後に乳房内にがんが再発することがあります。このような状況を乳房内再発といいます。その原因としては残存乳房内にがん細胞が残っていたことが考えられます。また、乳房内再発の危険因子としては、とくに断端陽性と非照射が重要視されています。

Q

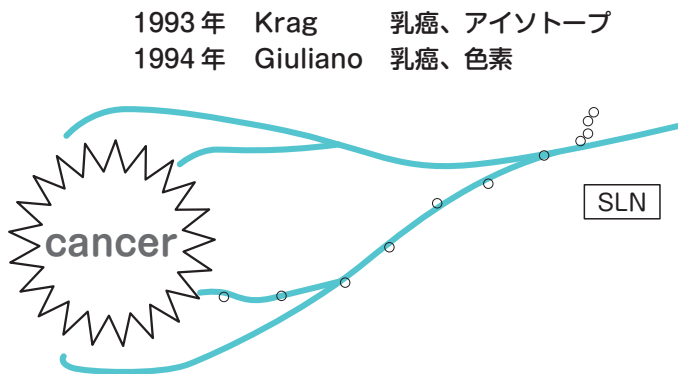
20

センチネルリンパ節生検とはどのようなものですか？

A20

がん細胞がリンパ管の中を流れて最初に到達するリンパ節をセンチネル（見張り）リンパ節（SLN）と呼んでいます。この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のある可能性は極めて低いとされています。青い色素や放射性物質を用いてこのリンパ節を見つけ出して、病理学的に転移がないことを確認できれば、その他のリンパ節を摘出する必要はないといわれています。一方、2017年のASCO（米国臨床腫瘍学会）のガイドラインでは、乳房温存療法で術後乳房照射を行う場合にはSLNに1、2個の転移があっても腋窩郭清は必要ないとしています。

図 12 センチネルリンパ節の概念



癌細胞が最初に到達するリンパ節

Q 21

センチネルリンパ節の転移診断について教えてください。

A21

センチネルリンパ節生検は乳がんの手術中に行われることが多いので、転移診断には迅速性が求められています(図12)。世界中のほとんどの施設ではリンパ節を急速に凍結して作製する凍結組織切片での組織診断が行われています。また、施設によっては細胞診で判断しているところもあります。凍結組織切片は通常のパラフィン切片*よりも質が悪く、顕微鏡でのがん細胞の発見率が低くなります。したがって、凍結診断を行った組織片を後に永久標本化(パラフィン切片の作製)して再度組織診断をします。この場合には質が良いので小さな転移巣も見つけることができます。また、がん細胞を描出できる免疫染色も行うことができます。そのため術中診断では見つからなかった小転移巣が術後に見つかることがあります。最近では、凍結標本では10%程度の偽陰性があることと、2017年のASCOのガイドラインで1、2個の転移では郭清が不要とされていることから、術中ではなく、術後に条件の良いホルマリン固定・パラフィン包埋標本で診断する施設も増えています。

*パラフィン切片:手術で取った組織をパラフィン(ろう)で置き換えたものを薄くきった切片で、通常組織標本や免疫染色標本を作製するために使います。

Q 22

ホルモンレセプターとは何ですか？

A22

乳がん細胞の増殖に関わる重要なホルモンレセプターは**エストロゲンレセプター(ER)**と**プロゲステロンレセプター(PgR)**であり、主にがん細胞の核に存在します。ホルモンレセプターに女性ホルモンが結合すると乳がん細胞が増殖します。乳がん細胞にはホルモンレセプターがたくさん発現している乳がん(ホルモンレセプター陽性)とほとんど発現していない乳がんがあります。ホルモンレセプター陽性の乳がんは抗エストロゲン剤、アロマターゼ阻害剤、CDK4/6阻害剤などのホルモン療法剤が有効です。一般にホルモンレセプターの有無は免疫染色で判定されています。

Q

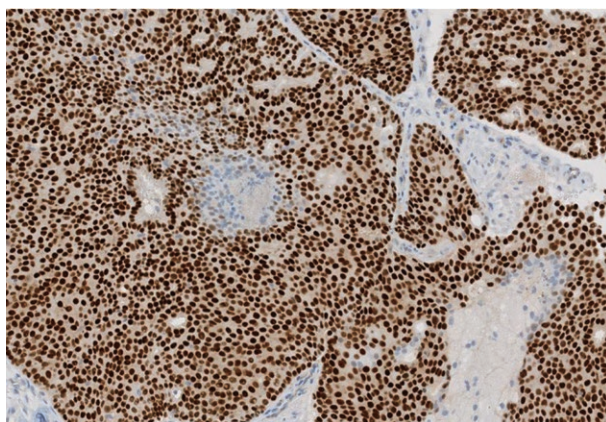
23

ホルモンレセプターの検査法とスコアについて教えてください。

A23

ER、PgRの検索は免疫染色で行われています。レセプターはがん細胞の核内に局在するため、陽性細胞の核が黒褐色に染色されてきます(図13)。したがって、がん細胞の核の染色状態によって陽性が陰性を判断しています。陽性基準については、ASCO(米国臨床腫瘍学会)/CAP(米国病理学会)のガイドラインでは1%以上のがん細胞の核が染色された場合を「レセプター陽性」と判定することになっています。判定方法としては、日本ではJ-スコアが広く用いられていますが、陽性率によってスコア0~3の4段階に分類されています。また、染色された細胞の占有率と染色強度の両方を評価するオールレッドスコアも有用なスコア分類とされており、0、2~8の8段階で評価します。埼玉県立がんセンターのER陽性率は約80%、PgR陽性率が約70%です(対象:2004年1~12月に評価した439例)⁶⁾。

図13 ER免疫染色



Q

24

HER2(ハーサー)とは何ですか？

A24

HER2は細胞の膜に存在する受容体(レセプター)であり、増殖因子が結合することによって細胞が増殖することが知られています。HER2タンパクが高発現(HER2陽性)している乳がんの患者さんは、以前から予後が良くないとされています。しかし、種々のHER2の働きを抑えるHER2標的治療薬が使われるようになり、予後が改善されるようになりました。また、HER2標的治療薬はHER2陽性の乳がんのみに有効であることから、HER2の発現状況の検索が必須になっています。

Q

25

HER2の検査法とスコアについて教えてください。
(IHCとISH*について)

A25

HER2タンパクの過剰発現の有無は免疫染色で評価されています。HER2はがん細胞の細胞膜に局在するため、免疫染色では細胞膜が縁どりされるように染色されてきます(図14)。染色状況によって4段階のスコアで評価されています。スコア2+と3+は膜がきれいに縁どりされて染まるもので、強く染まるものをスコア3+と判定します。スコア3+の患者さんは治療対象とし、スコア2+は遺伝子検索(FISH法(図15)、DISH法(図16))で遺伝子増幅が確認された場合のみを治療対象としています。埼玉県立がんセンターのHER2陽性率は約20%です(対象:2001年以降に評価した1,482例)⁷⁾。

*ISH:*in situ* hybridization、細胞標本や組織切片上で、目的の遺伝子やその発現を検出する方法のこと

図14 HER2の免疫染色

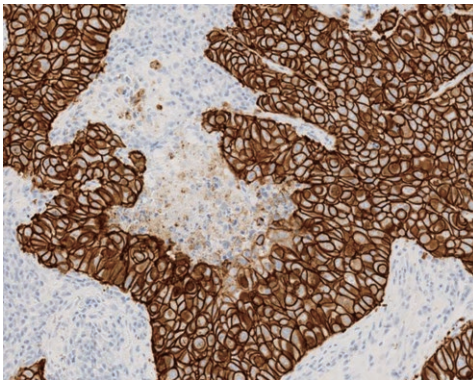


図15 FISH法

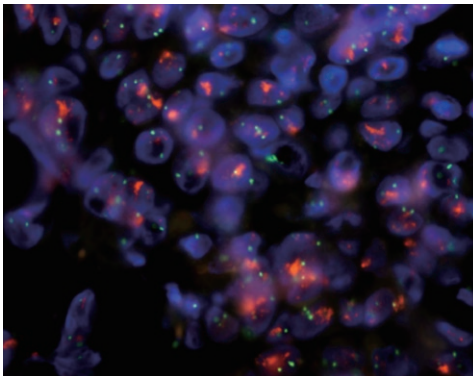
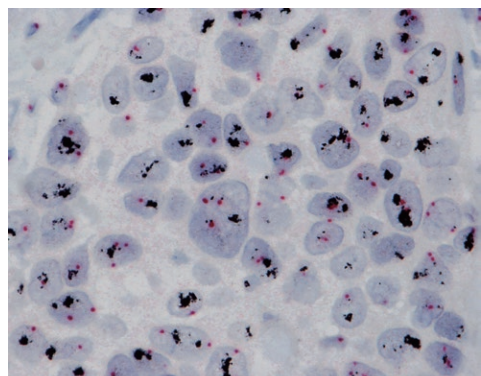


図16 DISH法



Q

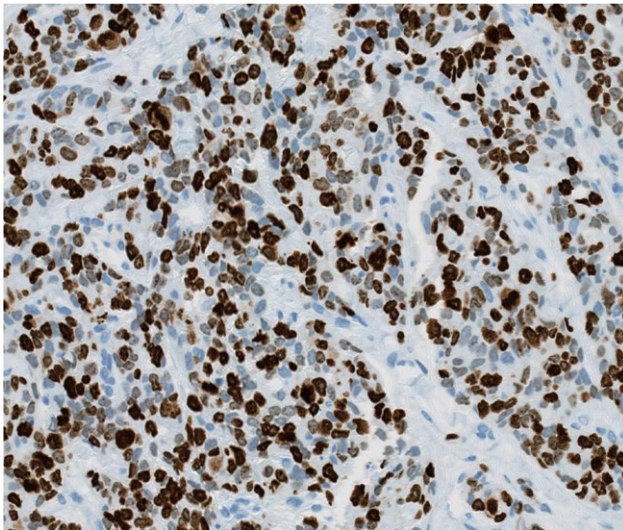
26

Ki67とは何ですか？

A26

細胞分裂期にある細胞に出現するタンパク質であり、細胞の核に局在します。細胞の増殖能を示す物質と考えられており、悪性度の判定に用いられています。Ki67の抗体で免疫染色を行うとがん細胞の核が黒褐色に染色されてきます(図17)。Ki67の検査では500個のがん細胞での標識率(陽性率)で評価します。予後の良いとされているホルモンレセプター陽性の乳がんをKi67で評価した場合には標識率が10%未満は予後良好、10~30%は中間、30%以上は予後不良であるとされています⁸⁾。

図 17 Ki67 高度発現



Q 27

乳がんのサブタイプ分類とは何ですか？

A27

遺伝子の発現パターンによるサブタイプ分類が提唱され、乳がんは、① Luminal A (ルミナル A) : ERもしくはPgR陽性、HER2陰性、② Luminal B (ルミナル B) : ERもしくはPgR陽性、HER2陰性、③ HER2 (Erb-B2過剰発現) : HER2のみ陽性、④ 基底細胞様 : Triple negative (トリプルネガティブ : ER陰性、PgR陰性、HER2陰性) の4型に分類できることが示されました。予後はLuminal Aは最も良好、Luminal Bは中間的、HER2 (Erb-B2過剰発現) と基底細胞様は極めて不良であることが明らかになりました。その後、実地臨床においては、サブタイプは免疫染色の結果に基づいて決められるようになり、2013年のザンクトガレンのコンセンサス会議では臨床病理学的な代替定義分類が提唱されています。このサブタイプ分類では、① Luminal A-like型 : ER陽性かつPgR陽性であり、HER2陰性、Ki67低値、多遺伝子アッセイで再発リスク低、② Luminal B-like (HER2陰性) 型 : ER陽性かつHER2陰性であり、Ki67高値、PgR陰性～低値、多遺伝子アッセイで再発リスク高のうち1つ以上を示すもの、③ Luminal B-like (HER2陽性) 型 : ER陽性かつHER2陽性、④ HER2陽性 (非Luminal) 型 : HER2陽性、ER陰性、PgR陰性、⑤ Triple negative (乳管) 型 : ER陰性、PgR陰性、HER2陰性の5亜型に分類しています(表2)。

表2 Intrinsic subtype分類(St. Gallenコンセンサス会議2013)

Intrinsic subtype	臨床病理学的代替定義	条件
Luminal A	“Luminal A-like”	以下の全てを示す ER陽性かつPgR陽性 HER2陰性 Ki67 “低値” 多遺伝子アッセイ:再発リスク “低”
Luminal B	“Luminal B-like (HER2陰性)”	ER陽性かつHER2陰性 かつ以下の1つ以上を示す Ki67 “高値” PgR “陰性もしくは低値” 多遺伝子アッセイ:再発リスク “高”
	“Luminal B-like (HER2陽性)”	ER陽性かつHER2陽性
Erb-B2過剰発現	“HER2 positive (非Luminal)”	HER2陽性 ER陰性、PgR陰性
basal-like	“Triple negative (ductal)”	ER陰性かつPgR陰性 HER2陰性

Q

28

トリプルネガティブ乳がんとは何ですか？

A28

ER陰性、PgR陰性、HER2陰性と判定された乳がんを**トリプルネガティブ乳がん**と呼んでいます。このタイプの乳がんの大半はマイクロアレイ法によるサブタイプ分類で基底細胞様とされたもので、サブタイプの中で最も予後が不良であると考えられています。トリプルネガティブ乳がんは内分泌療法もHER2標的治療も行えないという不利な特徴を有しています。術前化学療法に対してはpCR率*が高いことが示されていますが、化学療法の効果が低い患者さんについては有効な治療法がないことが問題になっていました。現在では、免疫チェックポイント阻害剤などの新しい薬剤が開発され、トリプルネガティブ乳がん患者さんの転移・再発治療において、実際の臨床でも使えるようになりました。

* pCR: 詳細はQ31をご参照下さい。

Q

29

PD-L1 とは何ですか？

A29

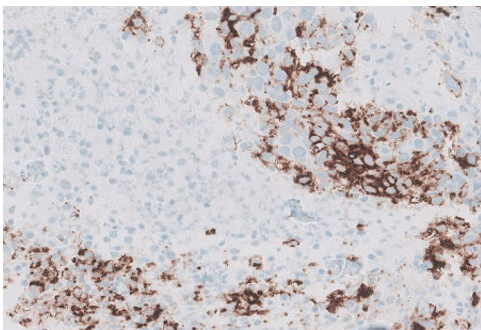
がん細胞や免疫細胞（リンパ球、樹状細胞、マクロファージ）は、「PD-L1」という物質を出しており、がん細胞を攻撃する免疫細胞（リンパ球）の細胞膜にある「PD-1」受容体（レセプター）と結合することで、リンパ球ががん細胞を攻撃する作用にブレーキをかけています。

免疫チェックポイント阻害剤は『PD-L1』や『PD-1』に直接的に結合することによって、攻撃作用にブレーキがかからないようにする薬剤です。

現在では、転移・再発トリプルネガティブ乳がんの患者さんを対象に免疫チェックポイント阻害剤が使えるようになりました。免疫チェックポイント阻害剤の投与対象になるかどうかを決めるにはPD-L1の発現状況の検査

が必須になっています。PD-L1の抗体を用いて免疫染色を行った標本を顕微鏡で観察し、がん細胞や免疫細胞（リンパ球やマクロファージ）が染色される程度を判定することによって、免疫チェックポイント阻害剤が使えるかどうかを判断します(図18)。

図 18 PD-L1の免疫染色



Q

30

術前療法について教えてください。

A30

手術前に抗がん剤、分子標的治療薬、内分泌療法剤の投与などの非手術的治療を行うことを術前療法と呼んでいます。術前療法の主な目的はがんを縮小させることです。腫瘍を小さくすることによって、手術困難な進行乳がんを手術できるようにしたり、乳房温存手術を可能にすることができます。また、特定の抗がん剤の治療効果を短期間に知ることもできますし、治療効果によって患者さんの予後も推測できます。最近では、術前療法に対する病理学的治療効果の程度に基づいて、術後の治療法を選択できるという点も注目されています。一般に乳がんでは複数の化学療法剤を組み合わせる方法が行われていますが、HER2陽性乳がんにはHER2標的治療薬を、ホルモン受容体陽性乳がんではアロマターゼ阻害剤などのホルモン療法剤を用いる方法も行われています。

Q

31

術前療法でのpCRとは何ですか？
(治療効果のグレードについて教えてください。)

A31

一般にがんの治療効果判定においては、がんが全く消失した場合を完全奏効CRと呼び、特に病理組織学的方法で判断した場合にはpCRと記載しています。ER陰性乳がんやHER2陽性乳がんでは、多くの臨床研究によってがんの浸潤巣が完全に消失した状態であるpCR群の予後が非pCR群よりも良好であることが明らかになり、現在ではpCR率は術前療法の最終目的にされています。HER2陽性乳がんでは、術前療法によって浸潤がんが完全には消えなかった(非pCR)場合でも、術後療法の薬剤を変更することによって、患者さんの予後が改善される可能性のあることが分かってきました。

日本では日本乳癌学会の「乳癌の組織学的効果判定基準」で評価されています。浸潤巣が全く消失したpCRの状態をグレード3と評価し、浸潤巣が残った場合にはその程度に従ってグレード0、1a、1b、2a、2bの5段階で評価されています。

Q

32

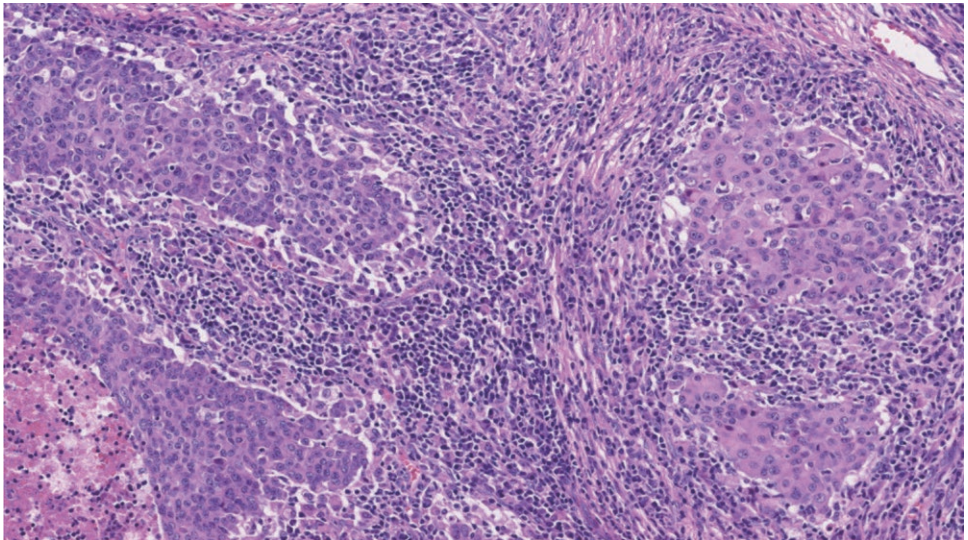
乳がんの性質を調べるための今後の新しい検査方法はありますか？（新しいバイオマーカーの可能性など）

A32

乳がんの基礎的な研究で多くのがんの増殖に関わる新しい物質が発見されています。それらの中には乳がんの予後と特定の薬剤の治療効果をより的確に予測できる可能性のあるものも含まれています。今後の基礎および臨床研究によって実地臨床に利用できるものが次々と登場してくると思われます。最近では、がん組織における免疫環境が注目されており、腫瘍浸潤リンパ球tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) の病理学的評価の意義が話題になっています。がん組織に無数の免疫細胞（多くはリンパ球）が集簇している状態をTILsと呼んでいますが（図19）、トリプルネガティブ乳がんではTILsの程度が高いほど予後が良好であるとされています。また、TILsにはがん細胞と共存して、がん細胞を攻撃しない免疫細胞が存在し、その共存にはprogrammed cell death protein-1 (PD-1) と programmed cell death-ligand 1 (PD-L1*)という物質が関わっていることが知られています。

*PD-L1：詳細はQ29をご参照下さい。

図 19 TILs高度



Q

33

家族性乳がんですとか、遺伝する乳がんはありますか？
(BRCA1などの判定について)

A33

乳がんの一部には遺伝によって発生するものがあると考えられています。このような乳がんを一般に家族性乳がんと呼んでいます。乳がん全体の5%くらいが家族性だろうと推測されています。一方、遺伝子の修復に関わる重要な遺伝子であるBRCA1またはBRCA2という遺伝子が発見されました。ところが、この遺伝子に異常が認められる人に高率に乳がんが発生することが明らかになりました。

BRCA1遺伝子の異常の有無については、白血球のDNA検査で確かめることができます。遺伝子外来を開いている多くの施設では適切な検査を行う体制ができています。

〈引用文献〉

- 1)黒住 昌史 他:乳癌疾患の臨床, 坂元 吾偉 監修, 金原出版, p3, 2006
- 2)黒住 昌史:マンモグラフィ読影に必要な乳腺画像・病理アトラス, 学術企画, p17, 2004
- 3)埼玉県立がんセンター乳腺外科編集・発行: 乳腺外科統計集 30年の歩み, 2007
- 4)Moran MS, et al. J Clin Oncol. 32: 1507-1515, 2014
- 5)Morrow M, et al. Pract Radiat Oncol. 6: 287-295, 2016
- 6)Kurosumi M. Breast Cancer. 14: 189-193, 2007
- 7)Kurosumi M. Breast Cancer. 16: 284-287, 2009
- 8)Kurozumi S, et al. BMC Cancer. 17: 354, 2017

すべての革新は患者さんのために



中外製薬株式会社

