

乳がん手術後の病理検査

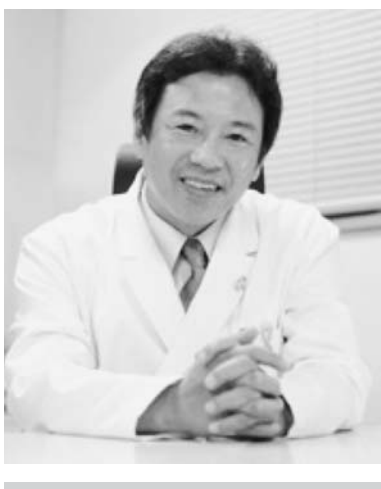
はじめに

本シリーズでは最新の乳がん診療全般について解説します。第7回目のテーマは、「乳がん手術後の病理検査」です。乳がん手術後の薬物療法選択は病理組織診断により成り立っているため、病理検査による腫瘍特性の解明は乳がん治療において最も重要な位置を占めています。

術後病理検査の意義

手術で乳房のがんを取り除いて

も、浸潤性乳がんの場合には一部のがん細胞が全身の血管の中に潜んで残っている可能性があります（乳がんの全身病説）。この目に見えない小さながん細胞が増殖して数が増えると遠隔転移が起きてしまいます（図1）。どんな手術を行っても血液中のがん細胞を取り除くことはできませんが、手術後に適切な薬物療法を行えば、血液中のがん細胞を取り除く可能性が高まります。「適切な薬物療法」の選択には「がんの性質」を調べることが不可欠です。様々な研究



社会医療法人母恋
天使病院

田口和典氏

乳腺外科科長
日本乳癌学会乳腺指導医・乳腺専門医

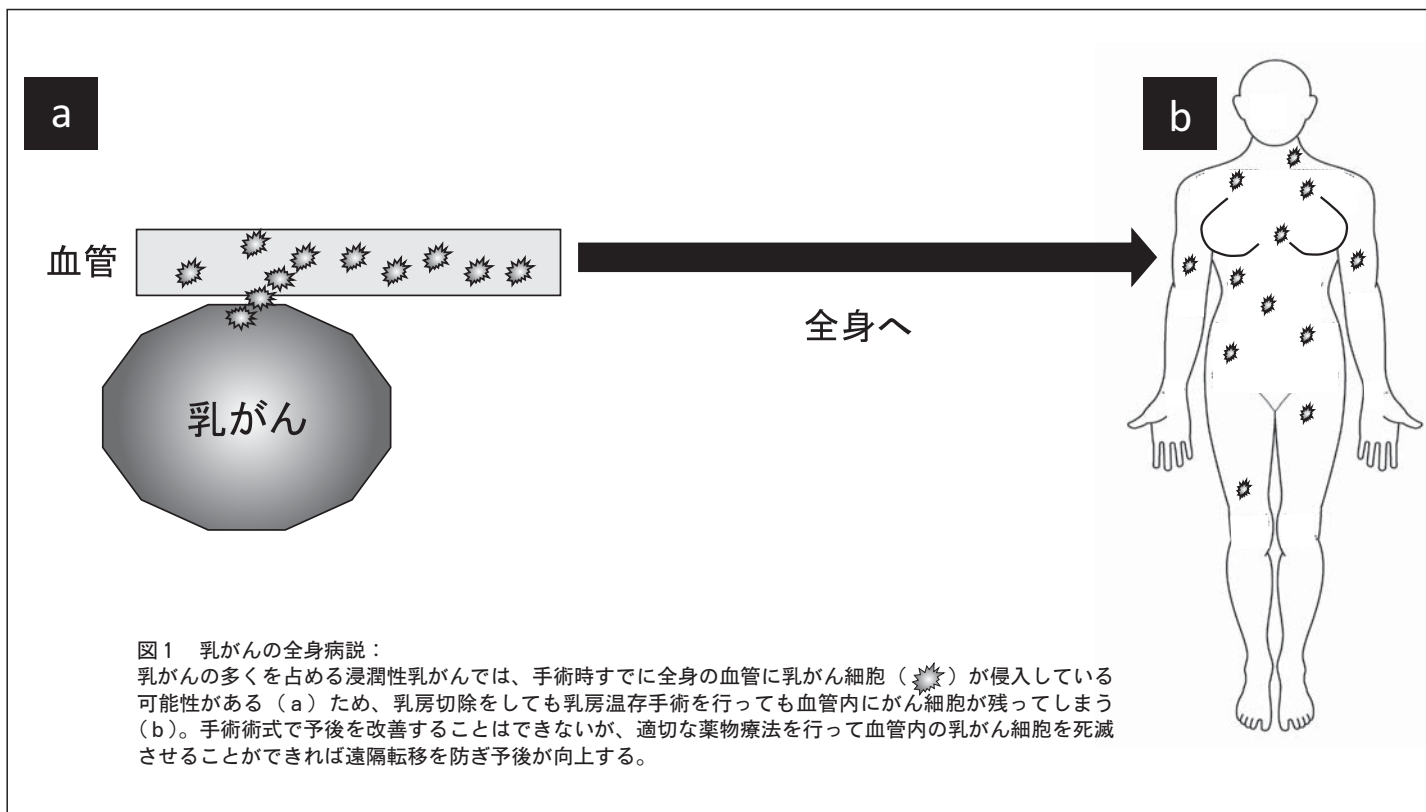
の結果、「抗がん剤がよく効く性質の乳がん」と「抗がん剤があまり効かない性質の乳がん」があることがわかってきました。この他に「ホルモン剤が効く性質の乳がん」や「分子標的治療薬トラスツズマブ（ハーセプチン®）が効く性質の乳がん」があり、遠隔転移を予防する治療は患者一人ひとりの乳房に発生したがんの性質に合わせた薬物療法（ホルモン剤や抗がん剤、ハーセプチン®の組み合わせ）を中心に成り立ちます。病理検査の意義は「がんの性質と再発・転移の危険性」を分析して、薬剤を選択することにあります。本稿では乳がん術後に調べる主な病理検査項目について解説します。

組織型：非浸潤性と浸潤がん

◆非浸潤がん

非浸潤がんには非浸潤性乳管が

んと非浸潤性小葉がんがあり、非浸潤がんの段階では遠隔転移を起しません。乳管内に乳がん細胞がとどまっている状態が非浸潤性乳管がん、2〜8年経過すると増殖した乳がん細胞が乳管の壁を突き破って浸潤性乳管がんに変化します（図2）。手術後の病理検査で病変全体が非浸潤性乳管がんと診断されれば、手術後に抗がん剤や分子標的治療薬（ハーセプチン®）は用いませんが、時にホルモン剤を投与することがあります。一方、非浸潤性小葉がんは小葉内に乳がん細胞がとどまっている状態ですが、乳がん細胞の増殖は非常にゆっくりで、多くは浸潤せずに非浸潤性小葉がんのまま経過します。このため、摘出生検を行って病変全体が非浸潤性小葉がんと確定診断された場合には乳がんとしての手術をせずに、注意深く経過観察するよう勧められています。



◆浸潤がん

乳がん細胞の数が増えて乳管や小葉の壁を突き破ったものを浸潤がんといひ、浸潤性乳管がんと浸潤性小葉がんなどの特殊型があります。浸潤がんは乳管・小葉の外側にある血管に侵入して肺や肝臓、骨などにがん細胞が運ばれて遠隔転移を起こす可能性があります。このため、手術後の病理検査結果を分析して、必要に応じて適切な薬物療法が行われます。浸潤性乳管がんの場合には、さらに細かく乳頭腺管がん、充実腺管がん、硬がんに分類されますが、薬物療法選択にあたってはそれほど重要ではありません。なお、手術前の生検（針生検やマンモトーム生検）で非浸潤性乳管がんと診断されても、生検では病巣の一部しか診断していないので、他の部分がかたて非浸潤性乳管がんである保証はありません。このため、生検の診断が非浸潤性乳管がんである場合には、手術後に腫瘍の隅々まで顕微鏡で観察して、浸潤がんの部分が存在しないか十分に確認する必要があります。

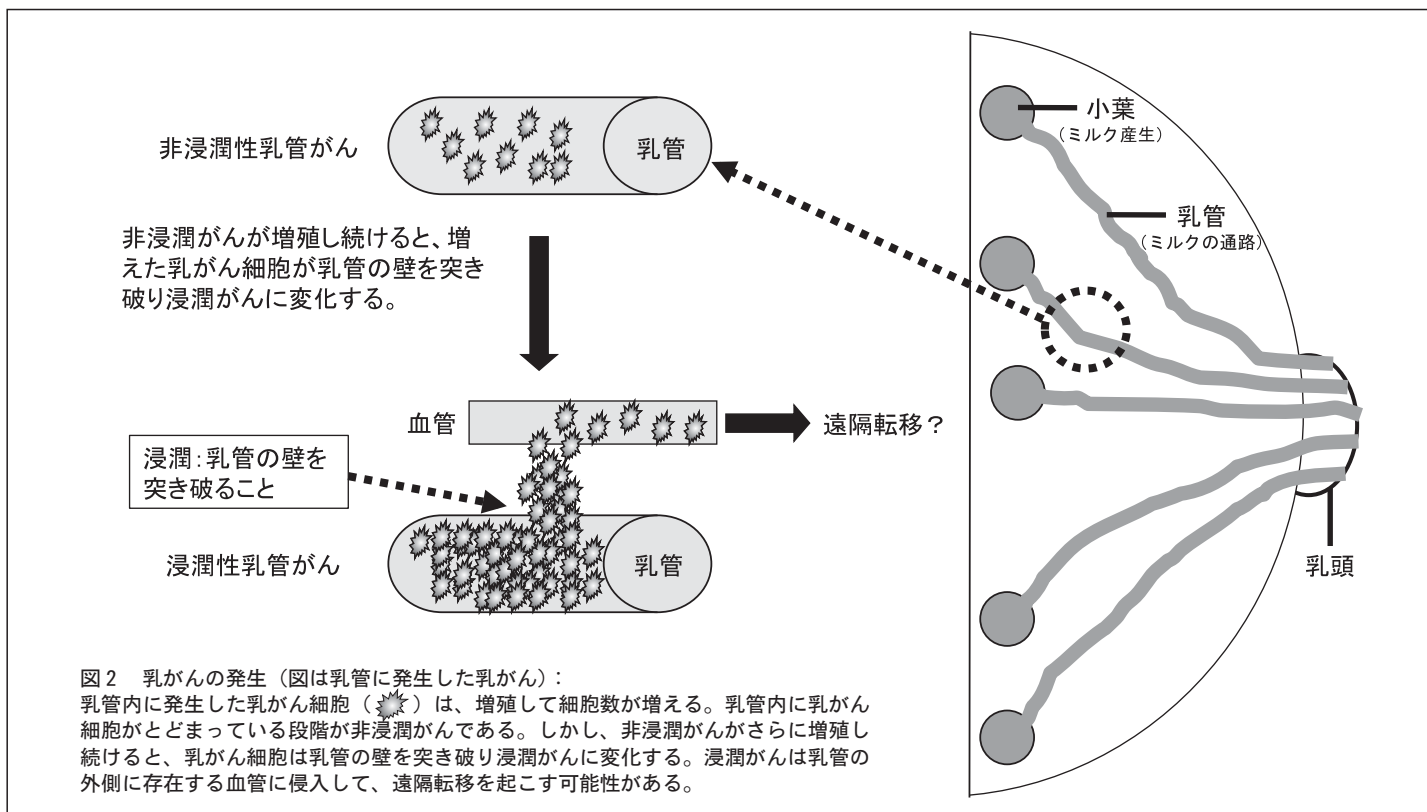
組織学的浸潤径

手術で摘出した腫瘍のうち、浸潤している部分の大きさを組織学

的浸潤径といひ、術前の触診や画像診断（超音波検査、マンモグラフィ、MRIなど）では判定できません。例えば手術前の画像診断で腫瘍の大きさが3cmであっても、組織学的浸潤径が1cmのことがありますし、画像診断で2cmの腫瘍の組織学的浸潤径が1.5cmの場合もあります。組織学的浸潤径が大きいほど、血管内にごん細胞が散布される可能性が高いので、乳がんの進行度判定には画像診断による腫瘍サイズよりも組織学的浸潤径が重要です。

リンパ節転移

筆者が北海道がんセンター乳癌外科科長であった頃に調べた転移リンパ節個数別10年再発率（手術後10年以内に遠隔転移を起こす可能性）は、転移リンパ節0個…約10%、転移リンパ節1〜3個…約25%、転移リンパ節4〜9個…約50%、転移リンパ節10個以上…約75%でした。このように、転移しているリンパ節の数は予後に密接に関連します。リンパ節郭清が行われた場合には1個1個のリンパ節を顕微鏡で調べ、転移リンパ節の個数を確認して薬物療法選択の参考にします。



ホルモンレセプター

乳がんの7〜8割は女性ホルモンの影響を受けて増殖し、ホルモン感受性乳がんと呼ばれます。ホルモン感受性乳がんにはホルモンレセプターが発現しています。女性ホルモンはこのホルモンレセプターに結合して、乳がんを増殖させます (図3)。ホルモンレセプターに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 (PR) の2種があり、病理検査では免疫染色法という方法で、各レセプターの発現率を調べます。発現率は0〜100%で表記され、0%の場合はホルモン非感受性乳がん、1〜100%はホルモン感受性乳がんです。ホルモン感受性乳がんにはホルモン療法を行いますが、ホルモンレセプターの発現率が高いほど有効です。

HER2タンパク

HER2 (ハーティー・ヒト上皮細胞増殖因子2型 Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2) は乳がん細胞の増殖に強く関わる「がん遺伝子」のひとつで、乳がんの15〜25%に認められます。病理検査では一般に免疫染色法 (IHC法) でHER2タ

ンパクが過剰発現しているかどうかを調べます。IHC法では、0、1⁺、2⁺、3⁺の4段階で判定され、0、1⁺はHER2陰性で、3⁺はHER2陽性です。IHC法で2⁺の場合には、HER2陰性とHER2陽性が混在しているのでHER2遺伝子の増幅を調べるFISH法またはDISH法が追加されます。FISH法やDISH法の結果が陽性であれば、HER2陽性と判定されます。HER2陽性乳がんでは再発・転移のリスクが高まりますが、分子標的治療薬トラスツズマブ (ハーセプチン®) の効果が期待できます。

Ki-67 (ケイアイ67)

化学療法 (抗がん剤) が有効なタイプの乳がんは一般に増殖能力の高い性質 (急激にがん細胞の数が増える性質) があります。最近、乳がん細胞の増殖能力を評価する検査としてKi-67が注目されています。これは、増殖の盛んな乳がん細胞がもつタンパクのことで、病理検査の免疫染色法で確認します。Ki-67がたくさん発現している場合には増殖能力の高い性質の乳がんが診断され、抗がん剤の有効性が期待されます。従来のリンパ節転移、組織学的浸潤径、その他の

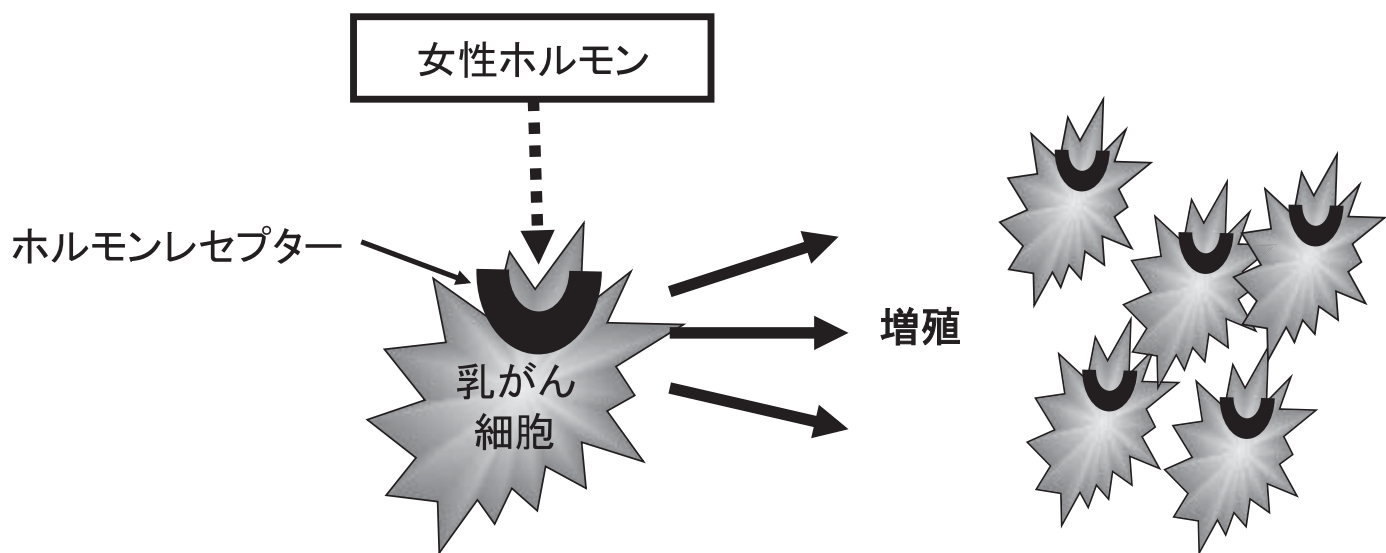


図3 ホルモン感受性乳がん：
ホルモンレセプターは女性ホルモンの受け皿である。ホルモンレセプターのある乳がんは女性ホルモンの影響を受けて増殖する。

病理学的因子に加えてKi67を測定することは、抗がん剤が必要な場合と不要な場合を区別するのに有用です。ホルモンレセプターのある乳がんに対する治療の中心はホルモン療法ですが、抗がん剤を併用したほうがよい場合もあります。このような時にもKi67の測定値が、抗がん剤治療を加えるか否かの参考になります。

脈管侵襲

乳がん周囲のリンパ管や微細な血管を「脈管」といい、この脈管の中にがん細胞が存在する状態が脈管侵襲です。脈管侵襲にはリンパ管侵襲（Iy）と血管侵襲（V）があります。

病理学的悪性度(グレード分類)

病理学的悪性度とは、顕微鏡でみたがん細胞の顔つきのことです。悪性度の低いグレード1、中間のグレード2、そして悪性度の高いグレード3の3段階に分類されます。グレードが大きくなるほど再発・転移のリスクが高くなります。

切除組織断端

乳がんの手術後には顕微鏡で切除組織の断端を詳細に確認しま

す。手術前の画像検査では予測されなかったがん細胞が乳腺組織断端にあることが判明した場合には再手術や放射線治療を検討します。乳房温存手術後の病理検査では、切除断端から5mm以内に病巣を認めた場合に「断端陽性」と判定し、再手術（追加の乳腺部分切除や乳房全摘）を検討しますが、断端にわずかな非浸潤がん（乳管内進展）だけを認める場合には再手術をせずに、放射線治療で対処する場合があります。

おわりに

3年ほど前に、全道から集まった病理学専門医による研究会に招かれ、特別講演を行いました。テーマは「乳がん細胞の増殖能力を評価するKi67測定の意義」についてです。Ki67測定は、病理の先生方にとって大変な労力を要する検査です。しかし、当時の最先端データを提示し、乳がん患者にとって非常に有益な検査であることを力説したところ、会場から大きな賛同をいただきました。現在、その先生方のおかげで全道各地でKi67が測定できるようになったことをとてもありがたく思っています。