



# 乳癌サブタイプと乳癌病理

～これからの画像診断、乳腺診療のために～

久留米大学医学部附属医療センター  
病理診断科・臨床検査室

山口 倫



### はじめに

乳癌の病理学的分類は、歴史的に本邦の取扱い規約やWHO分類などの組織型分類が汎用されてきた。しかし2000年にPerouらは、網羅的遺伝子解析法による、新たなる浸潤性乳癌の分類を提唱した。この分類は intrinsic subtype (本質的/内因性サブタイプ) と呼ばれ、各群の予後が異なり、現在それを代替する臨床サブタイプに基づいて治療が行われている。すなわち、遺伝子学的に浸潤性乳癌は estrogen receptor (ER) 陽性、ER 陰性群に大別され、前者は主に luminal A/B、後者は主に HER2 過剰発現群、basal-like 群に分かれる。そして、臨床サブタイプとして ER 陽性の luminal は内分泌治療、HER2 陽性群は抗HER2 療法が中心となり、ER/PR/HER2 陰性の triple negative (TN) は化学療法が主な治療法となる。

このように“サブタイプ”分類は治療に直結するため、現在臨床の現場では、組織型分類よりも ER/progesterone (PR)/HER2 の発現 (サブタイプ) の方に重きが置かれる。

これまで組織学的分類とサブタイプ分類は、別物のように扱われてきた。しかし、本来組織像や細胞像および腫瘍形状は、腫瘍が有する生物学的特性の表現型であるはずで、近年では組織型や細胞像および腫瘍形状とサブタイプの関係性が明らかになってきている。

私は、これらの関係性をまとめた、拙著「サブタイプと乳癌病理～これからの画像診断、乳腺診療のために～」(写真) を2019年7月に発刊した。そこで本稿では、拙著やこれまでの関連出版物から一部をスライド化し、これらを基に概説する。



### 1. 臨床サブタイプに基づいた個別化治療

サブタイプを信号機に例えると、

- Luminal 乳癌: 青信号が光るタイプ; ER 陽性
- HER2 陽性乳癌: 赤信号が光るタイプ; HER2 陽性
- TN 乳癌: 3 つとも光らないタイプ; ER, PR, HER2 陰性、となる。治療(補助療法)は臨床的サブタイプに準じて行われ、Luminal 乳癌:A は追加治療なし、もしくはホルモン治療、Luminal 乳癌:B では抗癌剤が加わる。HER2 陽性乳癌では、抗HER2 療法および抗癌剤やホルモン療法が加わる。TN 乳癌は、どのマーカーも陰性であるので、ホルモン治療、ER2 治療が行えず、現状は化学療法(抗癌剤)が基本となる。

#### 遺伝子分類(内因性サブタイプ)→ 臨床サブタイプに基づいて個別化治療が行われる



① Luminal → ホルモン治療が中心  
(+抗癌剤) (+抗HER2療法)

② HER2陽性 → 抗HER2療法  
(+ホルモン剤) (+抗癌剤)

③ TN (basal) → 抗癌剤が基本  
BRCA1 germline mutation PARP 阻害薬、抗PD-L1

山口 倫著 乳癌サブタイプと乳癌病理

## 2. 肉眼分類 (腫瘍形状) とサブタイプ

我々は、腫瘍形状を表した肉眼分類を提唱している。面疱型は面疱 comedo 壊死を伴う腫瘍で、組織学的に高異型度で comedo 壊死を伴い、上皮内主体に増殖する癌が多い。サブタイプでは HER2 陽性、特に ER 陰性の癌が相当する。

充実・リング型は充実圧排性に増殖、あるいは中心に壊死や梗塞変性を伴う腫瘍で、組織学的に高異型度で、腫瘍辺縁に腫瘍細胞が見られ、腫瘍中心には壊死を伴う腫瘍が多い。サブタイプでは、TN 乳癌 (basal-like) が多い。悪性度が高い。

鋸歯状型は文字通り、鋸歯状に増殖を示す腫瘍で、組織学的には低異型度で、脂肪組織へ不規則に浸潤する癌が多い。サブタイプでは、luminal A 乳癌が多い。これらのタ

イプは、他のサブタイプと比較し、悪性度が低い。

### 肉眼分類(腫瘍形状)とサブタイプ

面疱型	充実・リング型	鋸歯状型
HER2 > Lum, TN	<b>悪</b> TN (basal) > Luminal, HER2	<b>良</b> Luminal > HER2(HR陽性)/TN

山口 倫著 乳癌サブタイプと乳腺病理 山口倫ら 乳癌と臨床 2018  
Evans AJ AJR AM J Roentgenol 2006, Lee SH, Korean J Radiol 2008,  
Tamaki K, Sasano H, JCO 2009, Cancer Sci 2010, 2011

作図 森田道

## 3. Luminal A 乳癌

ホルモン受容体強陽性の癌である。鋸歯状型が多い。いわゆる“scirrhous” type は比較的予後良好である。鋸歯状型のパターンを来さない、粘液を有する癌や、乳頭状癌なども luminal A である。Luminal B は混合型が多く、A に比較し、悪性度が高くなる。

### Luminal A 乳癌 = ホルモン受容体強陽性の癌

鋸歯状型が多い  
いわゆる“scirrhous”typeは比較的**予後良好**

山口 倫著 乳癌サブタイプと乳腺病理

## 4. HER2 陽性乳癌

HER2 陽性は ER 陽性と陰性の 2 つのタイプがある。これらはいずれも比較的異型高度な癌である。特に ER 陰性では、comedo 壊死を有する面疱型が代表的で、上皮内癌を基本とし増殖を示す浸潤癌が多く、しばしば腫瘍浸潤リンパ球が目立つ。充実、分葉状に増殖を示す髄様癌類似癌も HER2 陽性 (ER 陽性、陰性いずれも有り) が見られる。

### HER2陽性乳癌

HER2陽性は 2 つのタイプがある

ER PR HER2

ER PR HER2

比較的異型高度な癌

ER陰性 =  
コメド壊死を有する  
面疱型が代表的

山口 倫著 乳癌サブタイプと乳腺病理

## 5. TN 乳癌

### Triple negative乳癌 (Basal-like乳癌)

予後不良群と比較的予後良好群に分かれる

<p><b>予後不良群</b> ≒ TN “Basal-like (BL)” 乳癌</p> <p><b>比較的予後良好群</b> (治療反応性良好群)</p>	<p>異型高度な癌</p> <p>異型低度な癌 (異型高度な癌)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------

山口 倫著 乳癌サブタイプと乳腺病理

### TN “BL” 癌 = 異型高度 ≒ basal-like 1/2 + 高分子ケラチン (or EGFR+)

ER PR HER2

充実・分葉型

ドーナツ型

中心無細胞癌

Yamaguchi R et al. Pathol Int. 2009  
山口 倫著 乳癌サブタイプと乳腺病理



TN 乳癌は予後不良群と比較的予後良好群に分かれる。予後不良群はいわゆる TN-Basal-like (BL) 乳癌で、異型高度な癌で HG 充実型、HG 化生癌、中心無細胞癌などがある。一方、比較的予後良好群には、鋸歯状型に相当する低異型

度扁平上皮癌などの低異型度化生癌がある。その他、混合型の N0 の腺様嚢胞癌や、充実・分葉状増殖を示す髓様癌類似癌（異型高度であるが腫瘍浸潤リンパ球が見られ治療反応性が良いと考えられる）などがある。

## 6. 肉眼型（腫瘍形状）、サブタイプと特徴的組織型（像）のまとめ

肉眼型（腫瘍形状）とサブタイプおよび組織像（細胞像）はよくリンクする。

肉眼型 (腫瘍形状)	サブタイプ	特徴的組織型 (像)
鋸歯状 嚢胞(乳頭状) 光沢 充実 混合	HR+/HER2- Luminal A  Luminal B	Sci/篩状癌/管状癌/小葉癌 (低異型)DCIS優位浸潤癌 乳頭状癌 粘液癌 NST, 浸潤性微小乳頭癌
面疱型 充実 混合	HR+/HER2+ Luminal (B) Luminal-HER2	高異型度非特殊型 浸潤性微小乳頭癌 髓様癌 (高度TIL) アポクリン分化 多形型小葉癌 扁平上皮癌 (DCIS優位) コメド癌
	HR-/HER2+ HER2 enriched (non luminal)	
ドーナツ 充実 混合	ER-/PR-/HER2- TN (予後不良) (予後ベター)	高異型度NST (solid) 化生癌 中心無細胞癌 髓様癌 (高度TIL)
混合 鋸歯状	ER-/PR-/HER2- TN (予後ベター)	腺様嚢胞癌 アポクリン? 低異型度扁平上皮癌

### 最後に

以上、サブタイプと組織型および腫瘍形状との関係性を述べた。これらは画像所見をも反映する。また、これらの概念は細胞像にも反映しており、腺腔形成を有する比較的異型高度な癌細胞は luminal、異型高度な細胞が壊死物や

リンパ球が背景に見られる場合は HER2/TN である。今後、乳癌診断に携わる者にとって、これらの関係性を知っておくことは必須であると考えられる。拙著や本稿が乳癌腫瘍を理解する一助となれば幸いである。

### 参考文献

1. 山口 倫著. 乳癌サブタイプと乳癌病理. アトムス東京 2019.
2. 山口 倫, 森田 道, 田中真紀. 「サブタイプの理解」乳房画像診断の勘どころ. メジカルビュー社 p42-45.2016.
3. 山口 倫, 森田 道, 田中真紀. 病理・腫瘍形態 (肉眼型) から考えるサブタイプ別画像所見. 乳癌の臨床 33:41-45. 2018.
4. 山口 倫, 赤司桃子, 森田 道他. 最新乳癌取り扱い規約分類と他分類との関係性～臨床に役立つ融合乳癌病理診断を目指して～. 九州連合会雑誌 50.p9-12 2019.
5. 山口 倫. 乳癌サブタイプ KEYBOOK 乳癌の画像診断. 学研メディカル秀潤社 2020 出版予定.