

「乳癌取扱い規約」第18版の改正点を 基盤とした細胞の見方



乳癌取扱い規約
第18版 2018年

WHO 分類 第
4版 2012年

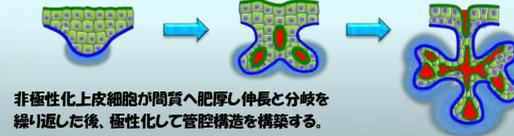
新版 乳腺病理学
—細胞・組織・画像—
2013年

神戸常盤大学保健科学
医療検査学科
富 榮
CFIAC, Ph.D.

Kobe Tokai University, Faculty of Health Sciences, Department of Medical Technology

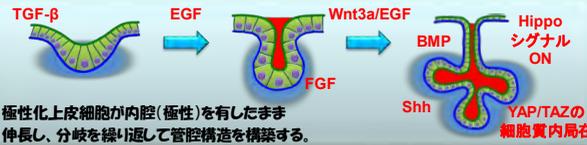
上皮の管腔組織形成ならびに液性因子シグナル間の クロストーク

非極性化上皮細胞による腺腔形成 (乳腺、唾液腺など)



非極性化上皮細胞が間質へ肥厚し伸長と分岐を
繰り返した後、極性化して管腔構造を構築する。

極性化上皮細胞による腺腔形成 (腸管、気管支、尿管、総胆管など)



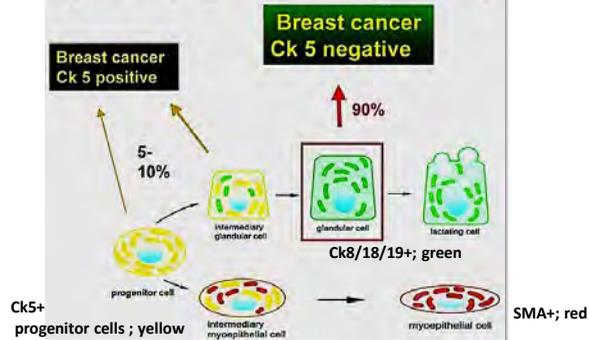
極性化上皮細胞が内腔 (極性) を有したまま
伸長し、分岐を繰り返して管腔構造を構築する。

Hippo
シグナル
ON
YAP/TAZの
細胞質内局在

TGF-β: Transforming growth factor-β, BMP: bone morphogenetic protein, Shh: Sonic hedgehog
2
YAP/TAZ: Hippo pathwayのtransducerであるYAP/TAZ
Dupont S et al., Nature 2011

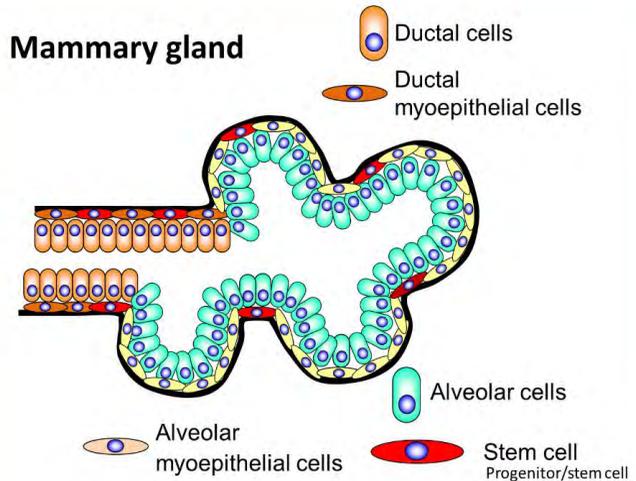
Werner Böcker, et al Lab Invest 2002, 82:737-746

Hypothetical progenitor (adult stem) cell concept



A new cell biology concept based on our fluorescence immunolabeling and Western blot findings, complemented by gene expression studies from the literature. Ck5+ progenitor cells (yellow) give rise to both glandular cells (Ck8/18/19+; green) and myoepithelial cells (SMA+; red) via intermediary cells, which co-express Ck5/6 with the lineage-specific marker (either Ck8/18/19+ or SMA+). This model describes the fundamental cellular differences between benign proliferative breast lesions and most types of breast cancer.

Mammary gland



第2部 病理編 第1章 腺腫瘍の組織学的分類

第17版 (2012年)

第18版 (2018年)

I. 上皮性腫瘍

A. 良性腫瘍

B. 悪性腫瘍

II. 結合織性および
上皮性混合腫瘍

III. 非上皮性腫瘍

IV. 分類不能腫瘍

V. 乳腺症

VI. 腫瘍様病変

I. 上皮性腫瘍

A. 良性腫瘍

B. 悪性腫瘍

II. 結合織性および
上皮性混合腫瘍

III. 非上皮性腫瘍

IV. その他

I. 上皮性腫瘍 B. 悪性腫瘍—浸潤癌

第17版 (2012年)

第18版 (2018年)

a. 浸潤性乳管癌

a1. 乳頭腺管癌

a2. 充実腺管癌

a3. 硬癌

b. 特殊型

a. 浸潤性乳管癌

(1) 腺管形成型

(2) 充実型

(3) 硬性型

(4) その他

b. 特殊型

浸潤性乳管癌=Invasive carcinoma of no special type (WHO)

浸潤癌胞巣の形態に基づいて4型に分ける

優位な(より広い面積を占める)方に分類

判断困難 → その他に分類し混在している型を付記する

いわゆる広義の硬癌

第18版 (2018年)

a. 浸潤性乳管癌

(1) 腺管形成型

定義

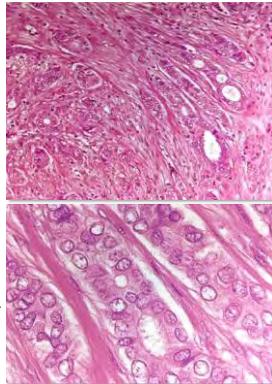
乳頭腺管癌および充実腺管癌の胞巣由来で
間質浸潤の面積が優位なもの

乳頭腺管癌由来

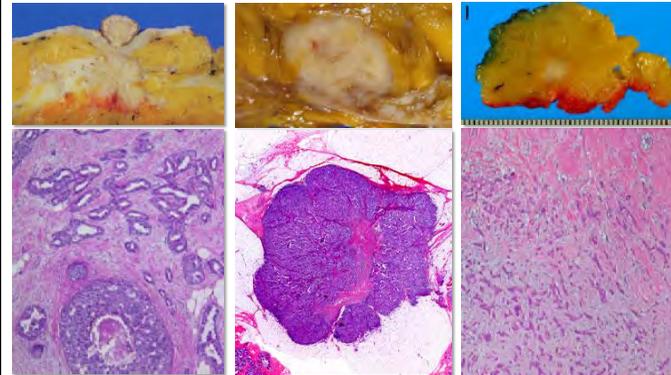
→ 腺腔形成性の癌胞巣から小型癌胞巣への移行を認める
著明な間質結合織成分を伴いびまん性の浸潤を示す
浸潤部位では腺腔形成性の小型癌細胞が硬化性浸潤を示す

充実腺管癌由来

→ 大小胞巣状の癌胞巣が繊維成分を伴い小型癌胞巣への
移行が認められ、間質への浸潤を示す



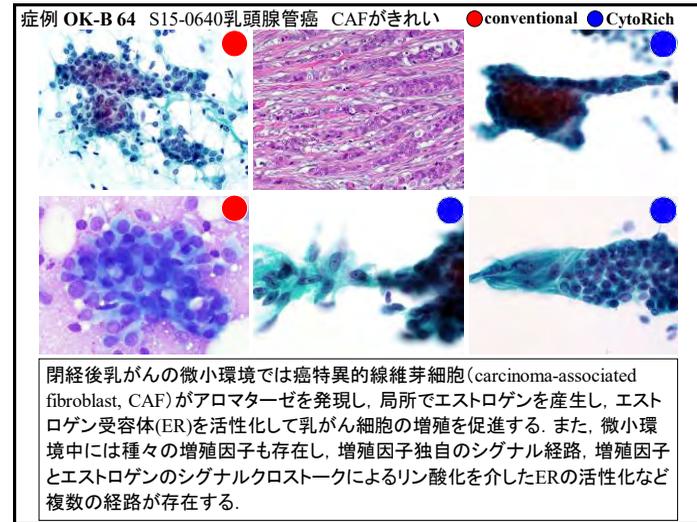
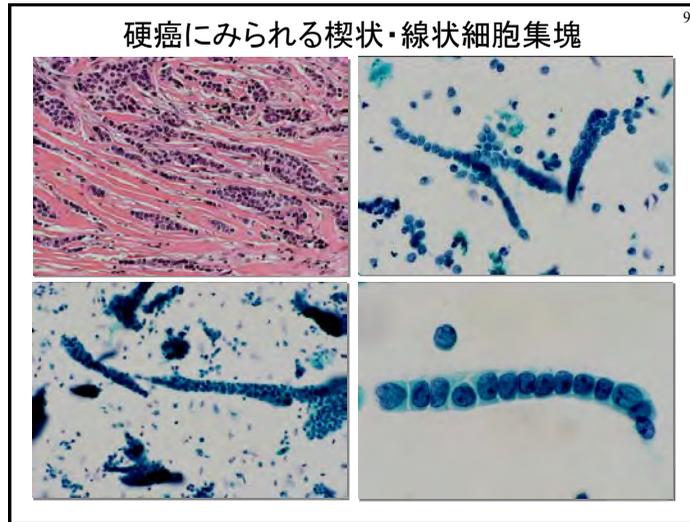
浸潤性乳管癌管癌 (第18版)



腺管形成型
Tubule forming type

充実型
Solid type

硬性型
Scirrhous type



細胞外マトリックス (Extracellular Matrix: ECM)

細胞外マトリックスの種類
線維状のタンパク質

コラーゲン: 哺乳類では28型(種類)のコラーゲン
弾性線維: エラステン, フィブリリン

グリコサミノグリカン: 長鎖の通常枝分れがみられない多糖
コンドロイチン硫酸プロテオグリカン,
ヘパラン硫酸プロテオグリカン, ケラタン硫酸プロテオグリカン,
デルマタン硫酸プロテオグリカン
グリコサミノグリカンの一種

ヒアルロン酸:
フィブロネクチン: 細胞膜上の受容体タンパク質であるインテグリンと結合
コラーゲン, フィブリン, ヘパラン硫酸プロテオグリカンなどと結合

テネシシン: 巨大な糖タンパク質で、脊椎動物の発生過程の胚に多く存在、形態形成に関与

基底膜の構成分子

間質: I型コラーゲン, プロテオグリカン (バーシカン, デコリン), フィブロネクチン
軟骨: 主要成分はII型コラーゲン, プロテオグリカン (アグリカン), ヒアルロン酸, リンクタンパク質
基底膜: IV型コラーゲン, ヘパラン硫酸プロテオグリカン (ハパールカン), ラミニン, エンタクチン

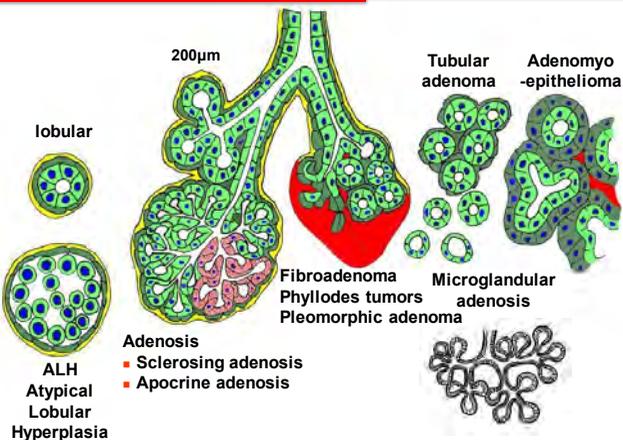
ECM 尿路上皮癌での ECM (extracellular matrix) 発現

ECMに付着させる接着性糖タンパク: ラミニン, fibronectin

CD10機能
浸透や転移にどのような影響を与えるかについては不明であるが、matrix metalloproteinase やstromelysin構造に類似点が見られ、類似した作用を有する。**癌細胞自身の浸透や転移を促すような環境を作っているとも考えられる。**一方、CD10は、造血細胞のみならず上皮細胞の増殖や分化を促している。

Cancer 83: 1153-1162, 1998. Cancer 74:1045-1049, 1994

Terminal duct/lobular unit (TDLU)



新WHO 分類における 筋上皮および上皮-筋上皮病変の分類

筋上皮病変	上皮-筋上皮病変
良性 筋上皮過形成 (myoepithelial hyperplasia) Collagenous spherulosis	良性 多形腺腫 (pleomorphic adenoma) 腺筋上皮腫 (Adenomyoepithelioma)
悪性 筋上皮癌 (myoepithelial carcinoma)	悪性腺筋上皮腫 (Adenomyoepithelioma with carcinoma) • Carcinoma derived from luminal epithelium • Carcinoma derived from myoepithelial • Epithelial-myoepithelial carcinoma 腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma)

第18版

I. 上皮性腫瘍 A 良性腫瘍

第17版 (2012年)

1. 乳管内乳頭腫
2. 乳管腺腫
3. 乳頭部腺腫
4. 腺腫
5. 腺筋上皮腫

**唾液腺型腺腫
(多形腺腫)**

皮膚付属器型腫瘍
(アポクリン腺腫、
汗管腫様腫瘍
など)

第18版 (2018年)

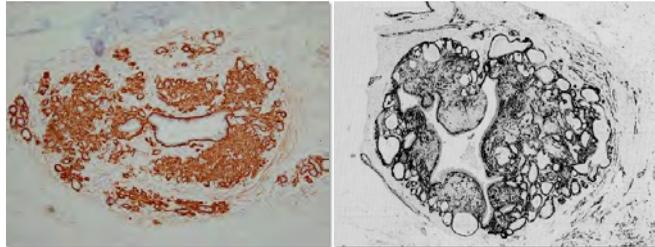
1. 乳管内乳頭腫
2. 乳管腺腫
3. 乳頭部腺腫
4. 腺腫
 - a. 管状腺腫
 - b. 授乳性腺腫
5. 腺筋上皮腫
6. その他

新WHO 分類における 筋上皮および上皮-筋上皮病変の分類

筋上皮病変	上皮-筋上皮病変
良性 筋上皮過形成 (myoepithelial hyperplasia) Collagenous spherulosis	良性 多形腺腫 (pleomorphic adenoma) 腺筋上皮腫 (Adenomyoepithelioma)
悪性 筋上皮癌 (myoepithelial carcinoma)	悪性腺筋上皮腫 (Adenomyoepithelioma with carcinoma) • Carcinoma derived from luminal epithelium • Carcinoma derived from myoepithelial • Epithelial-myoepithelial carcinoma 腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma)

腺筋上皮腫 adenomyoepithelioma

Myoepitheliosis	Adenomyoepithelioma	Myoepithelial carcinoma
	Spindle cell type	
	Tubular type	
	Lobulated type	



Tavassoli FA, Pathology of the Breast 1999

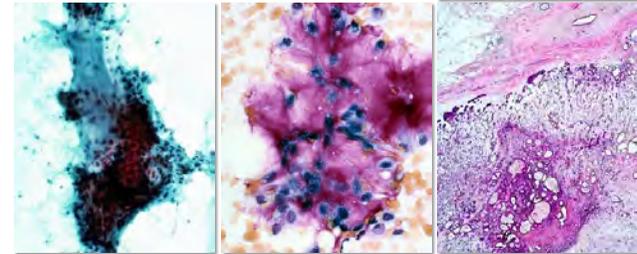
多形腺腫 Pleomorphic adenoma

唾液腺に発生する多形性腺腫と同一

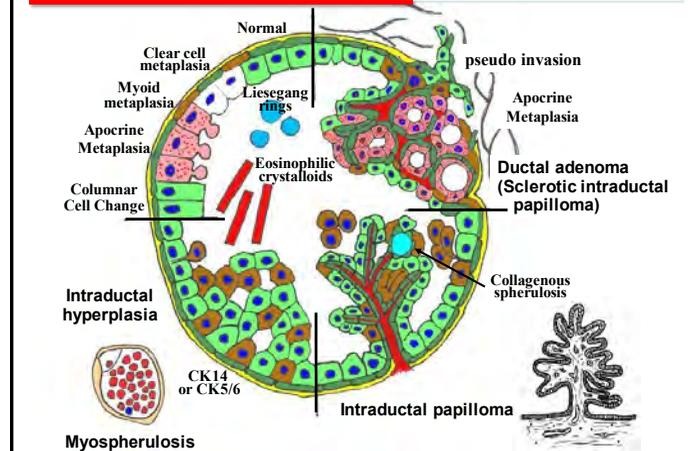
発生年齢: 19~85歳(平均65歳)

二層性の腺管構造

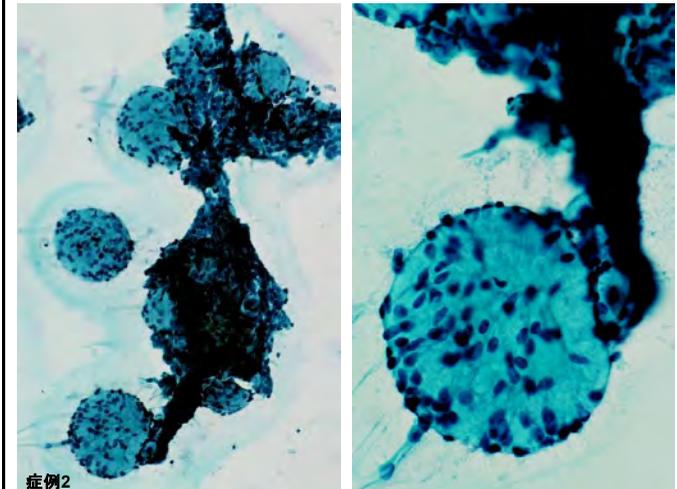
粘液腫様, 軟骨様, 線維, 硝子様



Lactiferous Duct & Segmental Duct



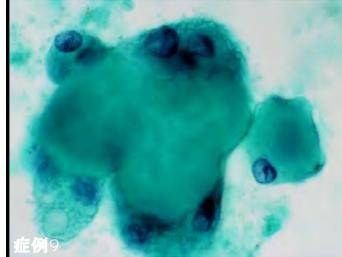
II型球状体が認められた乳腺症



症例2

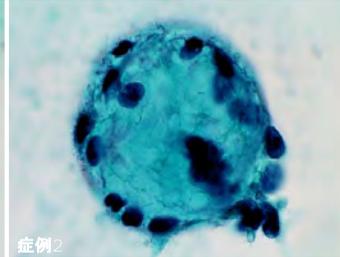
パパンニコロウ染色での球状物質の分類

I型球状体



症例1

II型球状体



症例2

球状物質はパパンニコロウ染色の染色性ならびに形状により分類

I型: 20~60μm大、ライトグリーン好染性の硝子様物質で構成

II型: 40~100μm大、淡青色性の粘液様物質で構成

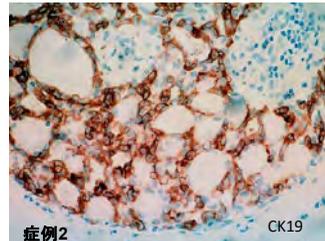
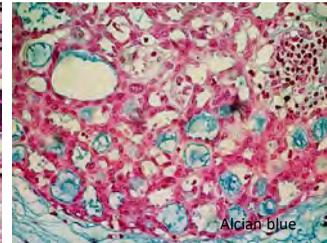
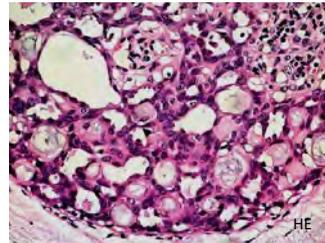
21

Collagenous Spherulosis

- as known as “adenoid cystic hyperplasia”
- **usually incidental**, but may be in association with intraductal papilloma, papillary duct hyperplasia, atypical duct hyperplasia, sclerosing adenosis, and radial scar
- should not be confused with adenoid cystic carcinoma
- age of patients ranges from 39 to 55 years

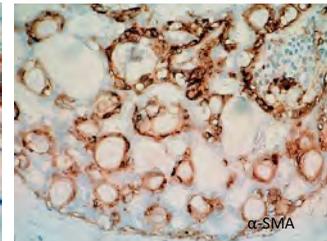
22

II型球状体が認められた乳腺症



症例2

CK19



α-SMA

Collagenous spherulosis of the breast

Age: 32-63 years or 39-55 (mean 41 years)

• Spherulosis morphology:

intraluminal clusters of eosinophilic spherules (20-100μm)

- Laminated fibrillary bodies } **Type I**
- Basement membrane-like material }
- Star-shaped pattern } **Type II**
- Only mucoid material }

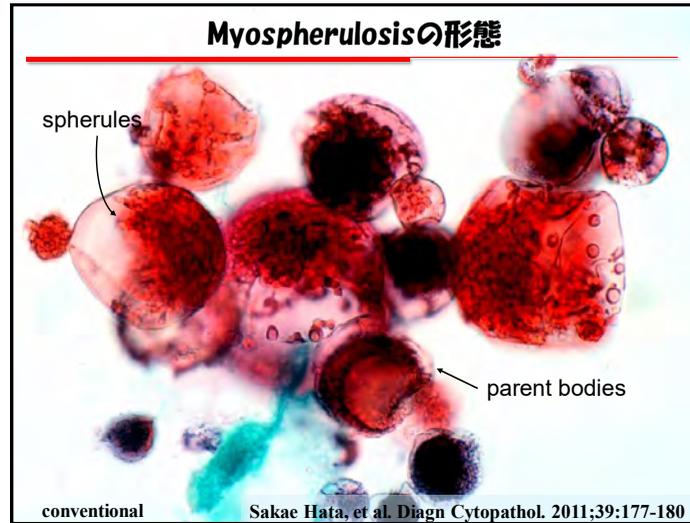
- Clondroma-like transformation of intraductal myoepithelial cell hyperplasia

Intraductal papilloma, sclerosing adenosis, radial scars etc.

- Collagenous spherulosis is a completely benign lesion

Clement PB. AJSP 11: 411-417, 1987

24



PART II 良性の特異的変化 Myospherulosisの発生機序

赤血球・炎症細胞

変性脂肪細胞

脂質二重層
(ミセル)形成

Myospherulosis

spherules

parent bodies

赤血球

単核細胞

Glycophorin C

成因

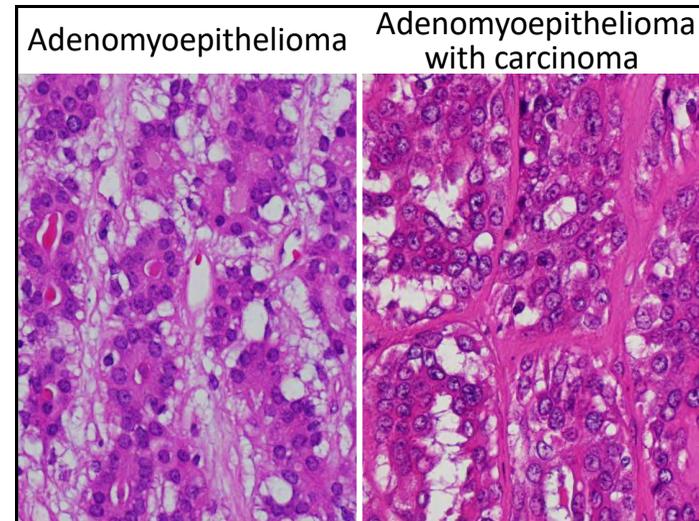
- ① 脂肪壊死
- ② FNAC・手術・生検による細胞の損傷
- ③ 出血

❓ 問題点

- ① 赤血球の二倍以上のspherulesはどのような機序で形成されるか？
- ② parent bodies はどのように構成されるのか？
- ③ 中性脂肪でparent bodiesの脂肪二重層の形成は可能なのか？

新WHO 分類における 筋上皮および上皮-筋上皮病変の分類

筋上皮病変	上皮-筋上皮病変
<p>良性</p> <p>筋上皮過形成 (myoepithelial hyperplasia) Collagenous spherulosis</p>	<p>良性</p> <p>多形腺腫 (pleomorphic adenoma) 腺筋上皮腫 (Adenomyoepithelioma)</p>
<p>悪性</p> <p>筋上皮癌 (myoepithelial carcinoma)</p>	<p>悪性腺筋上皮腫 (Adenomyoepithelioma with carcinoma)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma derived from luminal epithelium • Carcinoma derived from myoepithelial • Epithelial-myoepithelial carcinoma <p>腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma)</p>



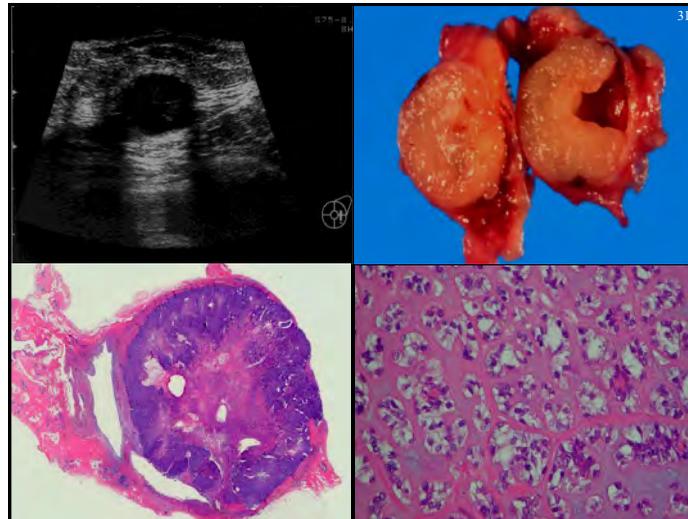
腺筋上皮腫 adenomyoepithelioma

病理所見: 乳頭に近い領域に境界明瞭な充実性腫瘍
 腫瘍の大きさ: 1~2cm大
 腺上皮細胞と筋上皮細胞の二方向性への分化
 筋上皮細胞の増殖が旺盛

Spindle cell type (solid or papillary)
 Tubular type (clear or eosinophilic cells)
 Lobulated type (clear or eosinophilic
 with or without hyaline cells)

鑑別疾患: 管状腺腫、乳管腺腫、多型腺腫

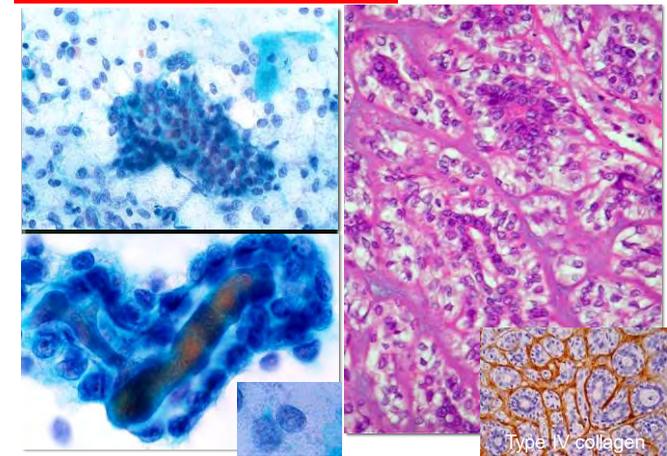
Myoepitheliosis	Adenomyoepithelioma	Myoepithelial carcinoma
	Spindle cell type	
	Tubular type	
	Lobulated type	



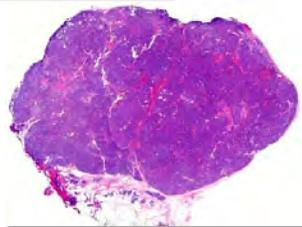
Adenomyoepithelioma

- A 61-year-old woman
- a nodular lesion in the upper lateral area of the left breast measuring approximately 1.5 cm in diameter
- a well-circumscribed, intracystic mass on mammography
- extirpation of the mass

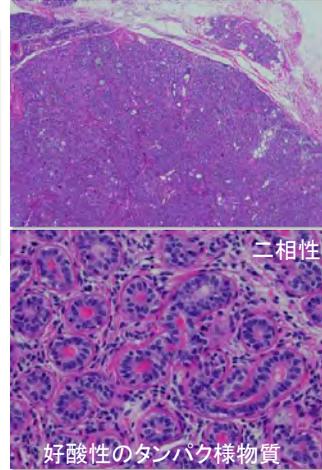
腺筋上皮腫 Adenomyoepithelioma



管状腺腫 (Tubular adenoma)

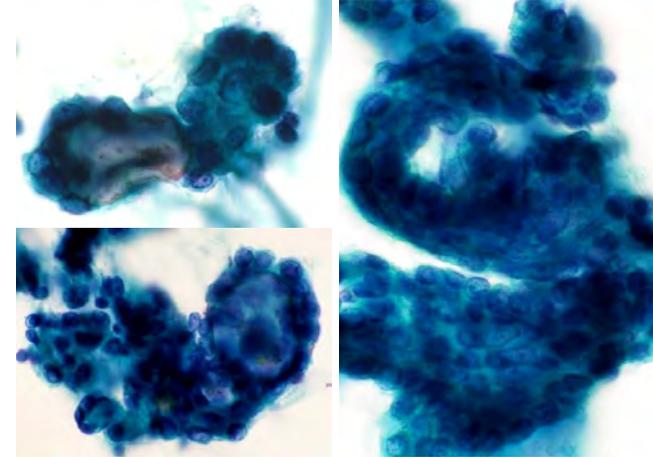


- 境界明瞭な球状腫瘍
- 線維腺腫と類縁疾患
- 腺増殖が強くなったもの
- 小葉領域を主座
- 線維性被膜
- 上皮細胞と筋上皮細胞(二相性)
- 管腔内に好酸性タンパク様物質



PART III 乳頭状病変の捉え方

管状腺腫 (Tubular adenoma)



新WHO 分類における 筋上皮および上皮-筋上皮病変の分類

筋上皮病変 上皮-筋上皮病変

上皮-筋上皮病変

良性

筋上皮過形成
(myoepithelial hyperplasia)
Collagenous spherulosis

良性

多形腺腫 (pleomorphic adenoma)
腺筋上皮腫 (Adenomyoepithelioma)

悪性

筋上皮癌
(myoepithelial carcinoma)

悪性腺筋上皮腫

(Adenomyoepithelioma with carcinoma)
• Carcinoma derived from luminal epithelium
• Carcinoma derived from myoepithelial
• Epithelial-myoepithelial carcinoma

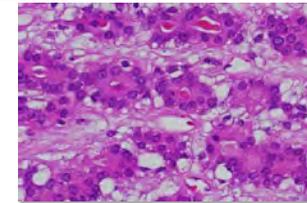
腺様嚢胞癌

(Adenoid cystic carcinoma)

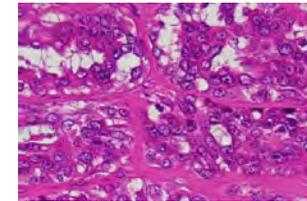
第18版

特殊型：その他 (第18版)

- 神経内分泌癌
- 粘表皮癌
- 多形癌
- 印環細胞癌
- 脂質分泌癌
- 好酸性癌
- 脂腺癌
- グリコーゲン淡明細胞癌
- 腺房細胞癌
- 浸潤性乳頭癌
- 筋上皮癌

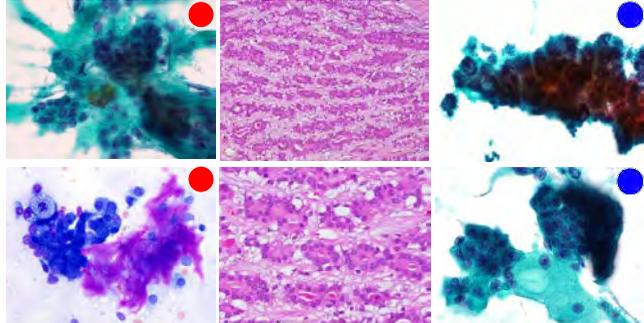


Adenomyoepithelioma



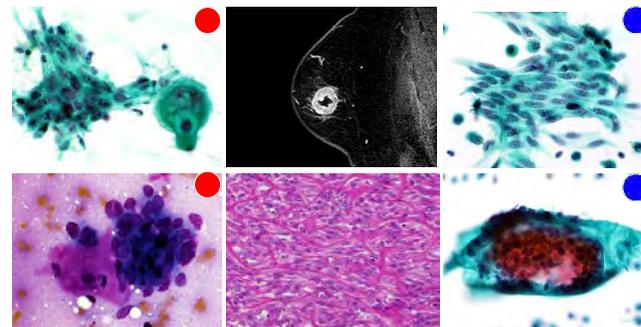
Malignant Adenomyoepithelioma

症例 No 68 乳腺腺筋上皮腫 (adenomyoepithelioma) ● Conventional ● CytoRich

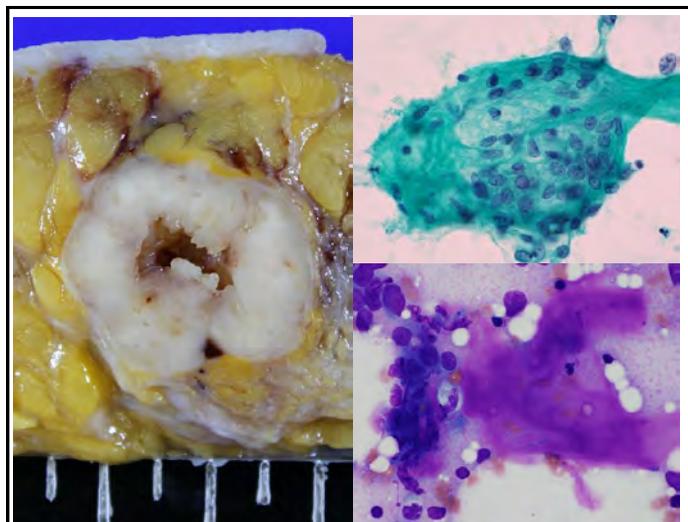


乳腺腺筋上皮腫 (adenomyoepithelioma: AME) は1970年, Hamperlにより最初に報告された乳管上皮細胞と筋上皮細胞がともに増殖する稀な疾患である。一般的には、良性あるいは低悪性とされている。
WHO分類では筋上皮性病変としては、muoepitheliosis, adenomyoepithelial adenosis, adenomyoepithelioma, malignant myoepithelioma (myoepithelial carcinoma)の4型に分類されている。

症例 OK-B 40 悪性乳腺腺筋上皮腫 ● Conventional ● CytoRich



WHO分類では筋上皮性病変としては、muoepitheliosis, adenomyoepithelial adenosis, adenomyoepithelioma, malignant myoepithelioma (myoepithelial carcinoma)の4型に分類されている。乳腺腺筋上皮腫は一般的には、良性あるいは低悪性とされているが、再発・転移をきたす悪性例も報告されている。



腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma

概念: 予後が非常によい

臨床: 60歳前後 やや高い傾向

約60%が乳頭付近に発生 全乳癌の1%

しばしばいたみを生ずる(perineural growth)

組織学的特徴:

腺上皮細胞と筋上皮細胞 (biphasic pattern)

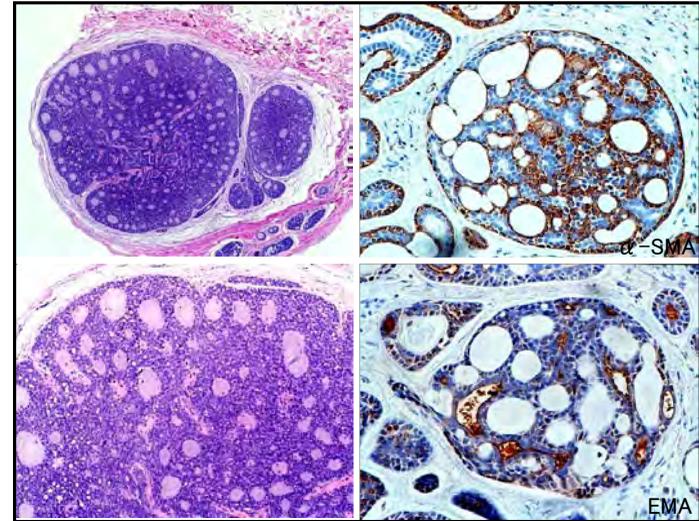
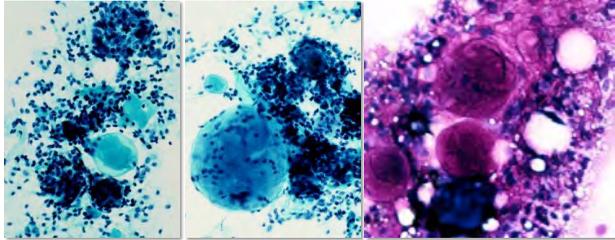
篩状構造

真の管腔と腫瘍性筋上皮細胞で囲まれた偽管腔構造

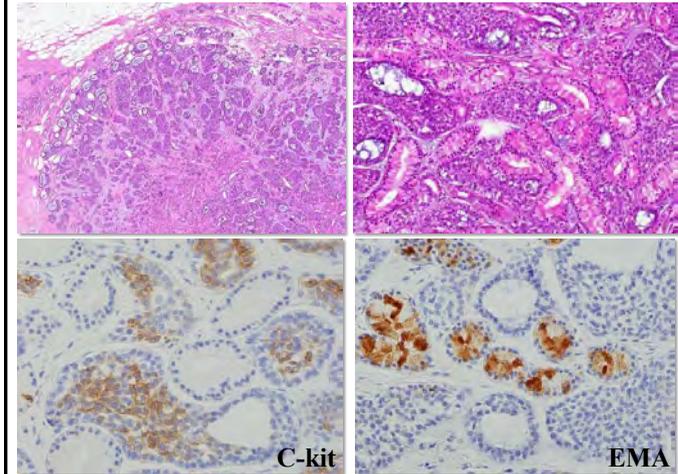
基底膜様物質や間質性粘液

腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma

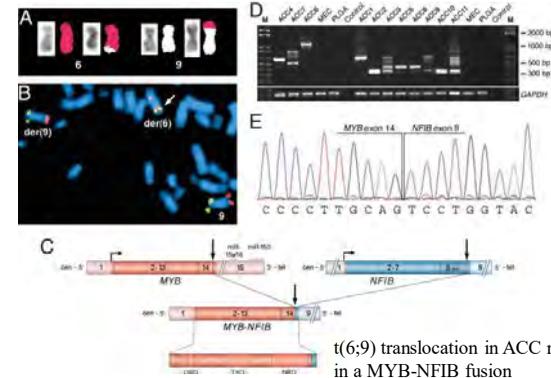
- ▶ 予後が非常によい
- ▶ 60歳前後 全乳癌の1%
- ▶ 約60%が乳頭付近に発生
- ▶ しばしばいたみを生ずる
- ▶ 腺上皮細胞と筋上皮細胞



腺様嚢胞癌+管状腺腫



腺様嚢胞癌における転座 t(6;9) MYB-NFIB fusion



t(6;9) translocation in ACC results in a MYB-NFIB fusion

粘表皮癌 (CRTC1 [MECT1]-MAML2)
腺様嚢胞癌 (MYB-NFIB (nuclear factor 1 B))
乳腺相似分泌癌 (ETV6-NTRK3)

Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:18740-4

ご静聴ありがとうございました

神戸常盤大学 保健科学部 医療検査学科

畠 榮 CFIAC, PhD.
s-hata@kobe-tokiwa.ac.jp



Kobe Tokiwa University, Faculty of Health Sciences, Department of Medical Technology