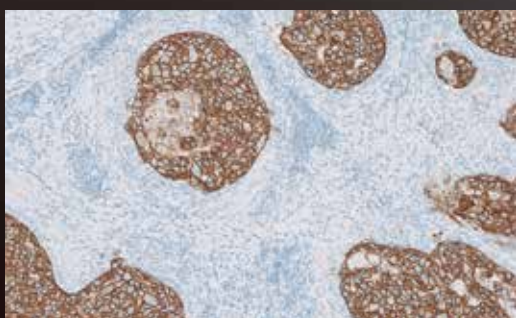
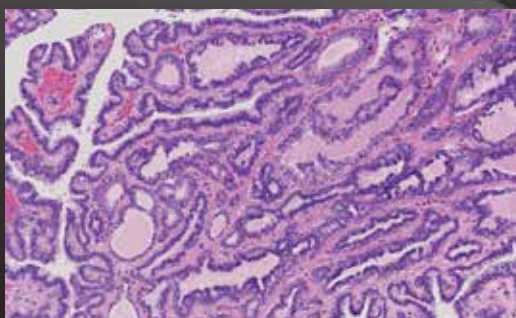
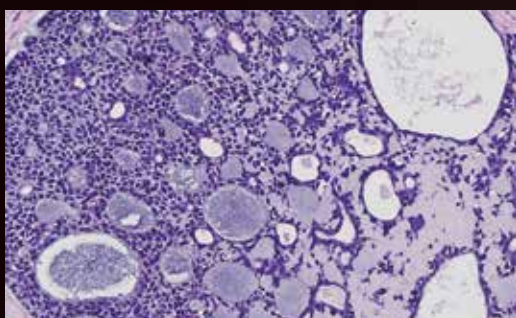


Perfect Atlas of Breast Pathology



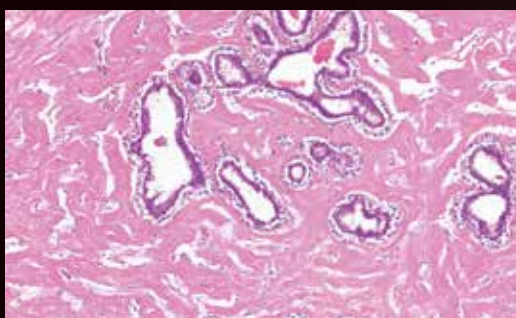
乳腺病理

パーフェクトアトラス



黒住昌史

KUROSUMI Masafumi



中山書店

Perfect Atlas of Breast Pathology

乳腺病理

パーフェクトアトラス

黒住昌史

KUROSUMI Masafumi

中山書店

序

このたび、中山書店から『乳腺病理パーフェクトアトラス』を刊行させていただきました。本書は、私がすべての病理写真を集め、執筆もひとりで行っています。私自身の病理医としての集大成といってよい書籍です。このアトラスは WHO の乳腺腫瘍分類第 5 版の発行に合わせて書き始め、2023 年によく完成しました。長い目で見守ってくださった中山書店の鈴木幹彦氏と平田 直社長には厚く御礼を申しあげたいと思っております。

この本は乳腺腫瘍の分類の成書である WHO 分類に沿った形で執筆されており、現行の乳癌取り扱い規約の分類とは少し齟齬があるかも知れませんが、より新しい分類を尊重しました。また、今回のアトラスでは実地臨床で使用しやすいように可能な限り多くの病理写真を掲載しています。写真は各項目の終わりにまとめて提示して、組織像を比較しながら見やすい形式をとっています。そのほかにも臨床的な事項、鑑別診断などの項目も加え、初学者から専門家まで、よりわかりやすいように執筆しました。

本書は「第 1 部 病理診断の実際」、「第 2 部 正常乳房の発生、肉眼解剖、組織像」、「第 3 部 組織型診断」の 3 部に分かれています。主たる部分は第 3 部の組織型診断になりますが、第 1 部、第 2 部も独自の内容になっています。本書は実際の臨床の場で、多くの病理医と臨床医に使っていただけるよう基礎的な内容から実践的な内容まで網羅しています。

このアトラスが有効に利用されることによって、わが国の乳癌の診療と研究のレベルが一段と向上することを期待したいと思います。

令和 5 年 2 月

黒住 昌史

著者略歴

黒住 昌史（くろずみ まさふみ）

亀田総合病院 乳腺科 乳腺病理部長

1978 年 3 月 新潟大学医学部卒業

1983 年 5 月～1986 年 5 月 大阪大学第三解剖 助手

1986 年 5 月 大阪大学医学部で医学博士号取得

1991 年 6 月～2002 年 4 月 埼玉県立がんセンター臨床病理部 医長

2002 年 4 月～2005 年 3 月 埼玉県立がんセンター病理診断科 科長兼副部長

2005 年 4 月～2018 年 3 月 埼玉県立がんセンター病理診断科 科長兼部長

2018 年 4 月～現在 亀田総合病院 乳腺科 乳腺病理部長

2019 年 4 月～2021 年 3 月 東京女子医大東医療センター乳腺部 客員教授

2018 年 4 月～現在 さいたま赤十字病院病理診断科 顧問

2018 年 4 月～現在 高崎医療センター病理診断科 指導医

2020 年 1 月～現在 埼玉医科大学総合医療センター病理部 客員教授

2008 年 9 月～2016 年 6 月 日本乳癌学会理事

2016 年 6 月～2020 年 6 月 日本乳癌学会監事

目次

第1部

病理診断の実際

1

針生検標本の病理診断	2
手術標本の病理診断	19
予後および薬物療法にかかわる病理診断	
核異型度・組織異型度	23
リンパ管侵襲	27
バイオマーカー	31
センチネルリンパ節生検の病理診断	44
術前療法の効果判定	50

第2部

正常乳房の発生, 肉眼解剖, 組織像

55

正常乳房の発生	56
乳房の肉眼解剖	58
乳房の組織像	60

第3部

組織型診断

69

上皮性腫瘍

71

良性上皮増殖性病変と前駆病変

通常型乳管過形成	72
平坦型上皮異型を含む円柱状細胞病変	76
異型乳管過形成	80

腺症と硬化性病変

硬化性腺症	84
アポクリン腺症	88
放射状瘢痕・複合硬化性病変	92

腺腫

管状腺腫	96
乳管腺腫	100
微小腺管腺症	104

上皮・筋上皮腫瘍

腺筋上皮腫	108
-------------	-----

乳頭状病変

乳管内乳頭腫	112
乳頭状非浸潤性乳管癌	118
被包型乳頭癌	122
充実乳頭癌	126
浸潤性乳頭癌	130

非浸潤性小葉腫瘍

異型小葉過形成	134
非浸潤性小葉癌	138

非浸潤性乳管癌

浸潤癌

浸潤性乳癌・非特殊型	150
浸潤性乳癌・非特殊型 (IBC-NST) [通常パターン]	151
浸潤性乳癌・非特殊型 (IBC-NST) [特殊パターン]	
髄様型を示す癌	158
神経内分泌分化を伴う浸潤癌	162
破骨細胞様間質巨細胞を伴う癌	166
多形型	170
脂質分泌型	174
グリコーゲン淡明細胞型	178
好酸性型	182
微小浸潤癌	186
浸潤性小葉癌	190
管状癌	196
篩状癌	202

粘液癌	206
浸潤性微小乳頭癌	210
アポクリン分化を伴う癌	214
化生癌	220
まれで唾液腺型の癌	
腺様嚢胞癌	230
分泌癌	234
神経内分泌新生物	238
神経内分泌腫瘍	239
神経内分泌癌	242
線維上皮性腫瘍と過誤腫	247
過誤腫	248
線維腺腫	252
葉状腫瘍	258
乳頭の腫瘍	267
乳頭部腺腫	268
乳房 Paget 病	274
間葉系腫瘍	279
血管肉腫	
放射線照射後乳房血管肉腫	280
原発性乳房血管肉腫	284
末梢神経鞘腫瘍	
顆粒細胞腫	290
腫瘍様病変	
偽血管腫様間質過形成	294
悪性リンパ腫	299
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	300
男性乳腺腫瘍	305
女性化乳房	306
男性 (男子) 乳癌	310

第 3 部

組織型診断

上皮性腫瘍

上皮性腫瘍＞良性上皮増殖性病変と前駆病変

通常型乳管過形成 | usual ductal hyperplasia (UDH)

定義と概念

通常型乳管過形成 (usual ductal hyperplasia : UDH) は, TDLU (terminal duct lobular unit) の乳管内における良性の polyclonal な上皮系細胞の増殖からなる病変である。組織学的, 細胞学的および分子生物学的にも heterogenous な良性の上皮細胞の複合的な増殖状態と考えられている。

同義語

- intraductal hyperplasia
- hyperplasia of the usual type
- hyperplasia without atypia
- epitheliosis

COMMENT

用語

WHO 分類第5版では ADH (atypical ductal hyperplasia : 異型乳管過形成) と対峙させて UDH と呼んでいるが, 日本の乳癌取扱い規約第18版では「通常型 (usual)」を付けず, 単に「乳管過形成 (ductal hyperplasia)」と呼んでいる。

病因と病態

UDH のほとんどは TDLU 内に出現するが, まれにやや太い乳管内にも発生する。intraductal papilloma (乳管内乳頭腫), fibroadenoma (線維腺腫) や nipple adenoma (乳頭部腺腫) の上皮成分に併発することもある。一般的に UDH には目立った遺伝子異常はないとされており, 浸潤癌発生の軽度のリスクはあるが, 癌の前駆病変 (precursor) ではないと考えられている。増殖する細胞は腺上皮細胞, 筋上皮細胞, アポクリン化生細胞およびこれらの移行的上皮細胞が混在しているとされている。

COMMENT

概念の変遷

2003 年の WHO 分類第3版および2012年の WHO 分類第4版では, UDH は FEA (flat epithelial atypia ; 平坦型上皮異型), ADH, DCIS (ductal carcinoma in situ ; 非浸潤性乳管癌) と共に intraductal proliferative lesions の項目に分類されていた。しかし, 2019年の WHO 分類第5版では benign epithelial proliferations and precursors の項目に CCLs (columnar cell lesions) including FEA と ADH と共に分類されており, DCIS はこの項目から外れている。DCIS とは一線を引いた範疇にあるとされている。日本の乳癌取扱い規約では, 旧来から「いわゆる乳腺症 (so called mastopathy)」の項目に入れられている。

乳管乳頭腫症

日本では, 最近まで乳管過形成 (ductal hyperplasia) を乳管乳頭腫症 (duct papillomatosis) と呼んでいた。乳管乳頭腫症は乳腺症 (mastopathy) に見られる組織像のひとつに位置付けられており, 良性の変化と捉えられていた。ただ, 用語としては乳管内乳頭腫 (intraductal papilloma) と似ており, 混同されることが多かった。

病理学的所見

UDH では良性の上皮細胞が密に増殖しており, 増殖する細胞の配列は様々で, ランダムな方向を示している (図1)。増殖パターンも種々であり, 上皮細胞が乳管腔を埋め尽くすように充実性に増殖することが多い (図2)。しばしば, 病変の辺縁にはスリット状の窓状構造が見られ, fenestration と呼ばれている。このスリット構造は ADH や low-grade DCIS に見られる丸く抜けたような極性を有する腺腔とは異なり, 不整形で潰れたように見える (図3)。上皮細胞が乳管を跨るように橋状構造を形成することもあるが, 橋状構造は細くて伸ばされており, 増殖する細胞の核は橋に平行に配列している。増殖する細胞が微小乳頭状 (micropapillary pattern)

を示すことがあるが、low-grade DCIS と比べて乳頭状構造の基盤が広く、先端が狭く、つまみあげられたように見える。UDH の細胞は不規則に並んでおり、核同士が重なり合っていることが多く、細胞の境界は不明瞭である。核の大きさや形は様々であり、核溝や核内偽封入体がしばしば見られる。UDH を質的、量的な程度によって、mild, moderate, florid (marked or severe) に分類することもある。luminal type の腺上皮細胞は ER (エストロゲン受容体) 陽性であり、低分子 cytokeratin の CK7, CK8, CK18 で陽性を示す。basal type の細胞は、高分子 cytokeratin の CK5/6 (図 4, 5) の染色でモザイクパターンを示すのが特徴である。筋上皮細胞やその前駆的な細胞は CK14, 34βE12 で染色される。

臨床的事項

乳腺症として発見される場合には、境界不明瞭な硬結とし

て触知されることが多い。しかし、マンモグラフィなどの画像診断では明らかな腫瘍としての所見がないことがほとんどである。良性の変化であり、通常は治療の必要はない。ただ、浸潤癌になるリスクは 1.5~2.0 倍程度であるとされている。

鑑別診断

鑑別診断のポイント

乳管内で細胞が増殖する ADH や DCIS と鑑別することが最も重要である。HE 染色標本で UDH の特徴を有していることで診断は容易であるが、鑑別に迷うような場合には CK5/6, CK14, p63, ER の染色などが手助けになる。

鑑別診断の対象

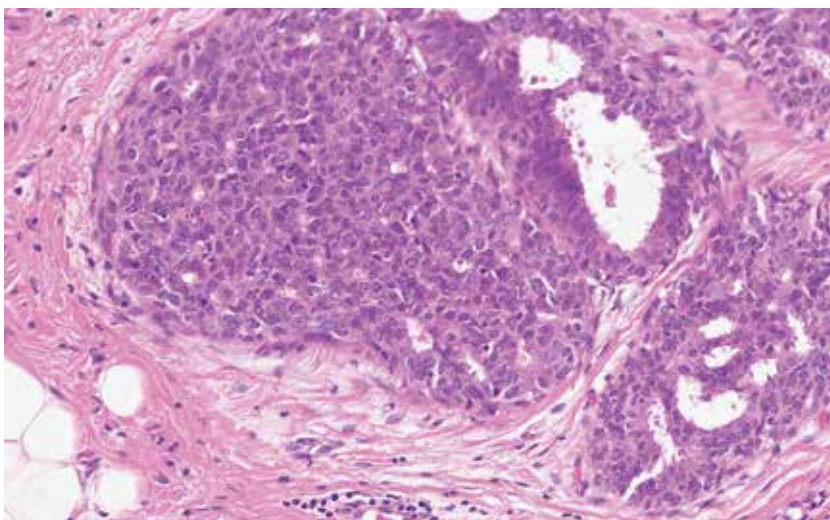
- ① ADH
- ② low-grade DCIS

参考文献

- 日本乳癌学会 編：乳管過形成。臨床・病理 乳癌取り扱い規約、第 18 版。東京：金原出版；2018, p.35.
- Collins L, et al. : Usual ductal hyperplasia. In : Lakhani SR, et al., editors, WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2012, pp.84-85.
- Collins LC : Precursor lesions of the low-grade breast neoplasia pathway. Surg Pathol Clin. 11 : 177-197, 2018.
- Hicks DG, Lester SC : Atypical ductal hyperplasia. In : Diagnostic Pathology : Breast, 2nd ed. Philadelphia : Elsevier ; 2016, pp.168-175.
- Hoda SA : Ductal hyperplasia : usual and atypical. In : Hoda SA, et al., editors, Rosen's Breast Pathology, 5th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer ; 2021, pp.290-335.
- Lakhani SR, et al. : Detection of allelic imbalance indicates that a proportion of mammary hyperplasia of usual type are clonal neoplastic proliferations. Lab Invest. 74 : 129-135, 1996.
- Liu H : Application of immunohistochemistry in breast pathology : a review and update. Arch Pathol Lab Med. 138 : 1629-1642, 2014.
- Peng Y, et al. : Update on immunohistochemical analysis in breast lesions. Arch Pathol Lab Med. 141 : 1033-1051, 2017.
- Schnitt SJ, et al. : Usual ductal hyperplasia. In : the WHO classification of tumours editorial board, editors, Breast Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th ed. Lyon : IARC Press ; 2019, pp.13-14.
- Tavassoli FA, et al. : Usual ductal hyperplasia. In : Tavassoli FA, Devilee P, editors, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, 3rd ed. Lyon : IARC Press ; 2003, pp.64-65.

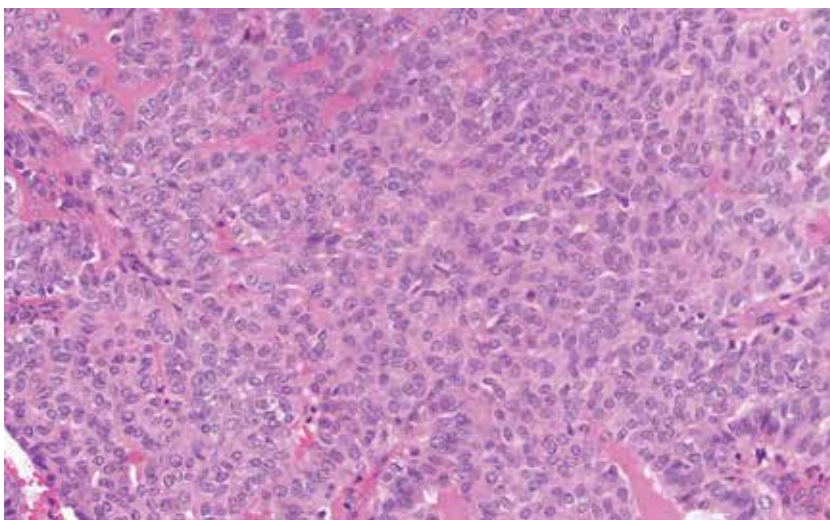
**図1 UDHのHE染色像
(中等倍)**

著しく拡張した乳管内を充填するように異型に乏しい細胞が密に増殖している。所々に fenestration が見られる。増殖する細胞には重なりが見られ、核は様々の方向を向いている。



**図2 UDHのHE染色像
(中等倍)**

乳管内で著しく増殖している細胞の境界は不明瞭であり、核が重なり合って見える。細胞の増殖する方向は様々であり、細胞が流れるように配列している部分もある。



**図3 UDHのHE染色像
(中等倍)**

充実に増殖している細胞の中の所々に窓状の腺腔様の構造 (fenestration) が認められる。腔を形成する細胞には極性がなく、腔と平行に配列している。

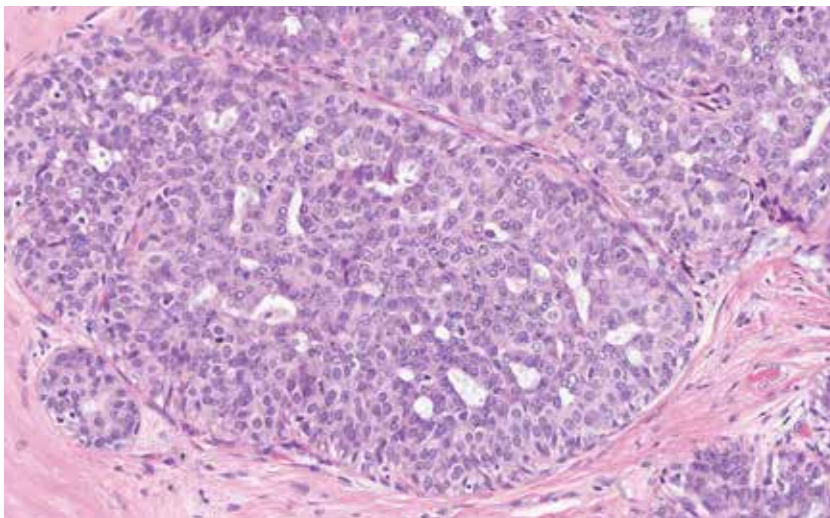


図 4 UDHのCK5/6免疫染色像(中等倍)

充実性に増殖している細胞にはCK5/6の染色で陽性を示すものと陰性を示すものが混在しており、モザイクパターンを示している。

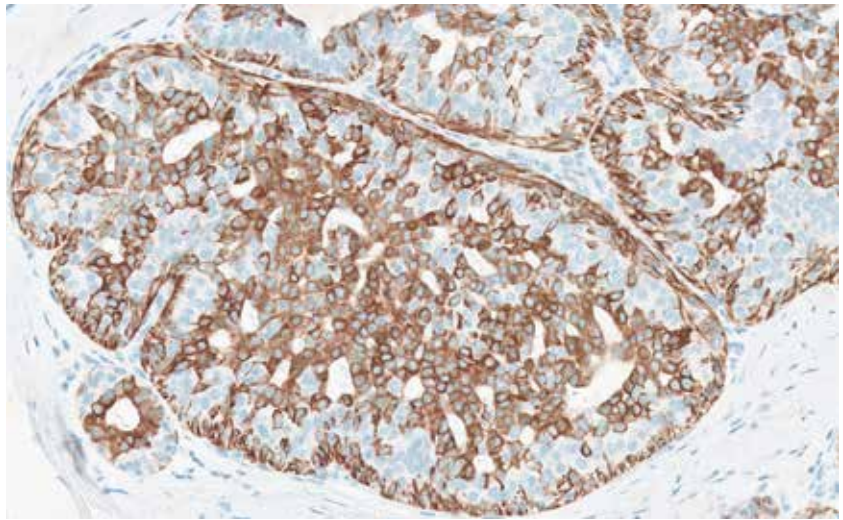
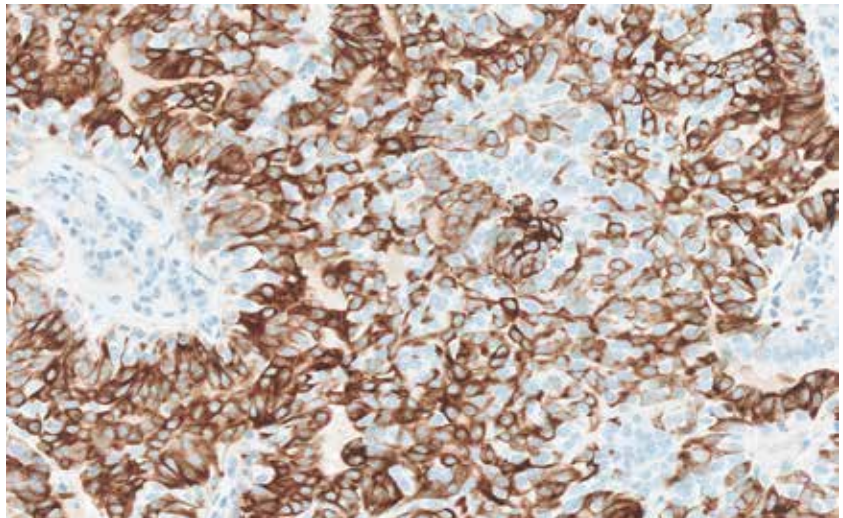


図 5 UDHのCK5/6免疫染色像(高倍)

充実性に増殖している細胞は polyclonal であり、CK5/6の免疫染色でモザイク様に染色される。



上皮性腫瘍＞良性上皮増殖性病変と前駆病変

平坦型上皮異型を含む円柱状細胞病変

columnar cell lesions (CCLs) including flat epithelial atypia (FEA)

定義と概念

円柱状細胞病変 (columnar cell lesions: CCLs) は、TDLU (terminal duct lobular unit) に発生する均一で clonal な増殖性病変であり、円柱状の腺上皮細胞からなる腺房の内腔が様々に拡張し、増大するのが特徴である。CCLs のうち核異型のないものは、単層の円柱状細胞変化 (columnar cell change: CCC) と多層の円柱状細胞過形成 (columnar cell hyperplasia: CCH) に分類されている。一方、核異型のあるものは平坦型上皮異型 (flat epithelial atypia: FEA) と呼ばれているが、増殖する細胞は low-grade の細胞異型を有し、均一な形態を示す。WHO 分類第 5 版では FEA も CCLs に含めた形で分類している。

(同義語)

[CCLs]

- columnar cell change
- columnar cell hyperplasia

[FEA]

- columnar cell change with atypia
- columnar cell hyperplasia with atypia



COMMENT

▶ CCLs の分類

WHO 分類第 4 版で初めて columnar cell lesions (CCLs) という名称が記載され、columnar cell change (CCC) and columnar cell hyperplasia (CCH) と flat epithelial atypia (FEA) に分類されていた。しかし、WHO 分類第 5 版では CCLs including FEA という表現に変わっている。一方、FEA は 2003 年の WHO 分類第 3 版で、すでに UDH (usual ductal hyperplasia: 通常型乳管過形成)、ADH (atypical ductal hyperplasia: 異型乳管過形成)、DCIS (ductal carcinoma in situ: 非浸潤性乳管癌) と共に、intraductal proliferative lesions に DIN (ductal intraepithelial neoplasia) のひとつと

して分類されていた。

▶ FEA の定義

2003 年の WHO 分類第 3 版では FEA の同義語に clinging carcinoma が挙げられており、FEA は carcinoma であるとも解釈できる内容であったが、2012 年の WHO 分類第 4 版では、clinging carcinoma は FEA の同義語から外れており、「clinging carcinoma, monomorphic type の用語は flat に増殖する high-grade の DCIS にのみ使用すべきである」とされている。

病因と病態

CCLs は低異型度乳腺腫瘍経路 (low-grade breast neoplasia pathway) における最も初期の段階の病変とされており、ADH, low-grade DCIS, low-grade IBC (invasive breast carcinoma: 浸潤性乳癌)、tubular carcinoma (管状癌) の前駆病変 (precursor) に位置付けられている。CCC と CCH も LOH (loss of heterozygosity) の解析や比較ゲノムハイブリダイゼーション解析で遺伝子異常があることが明らかにされている。また、CCLs と FEA は ADH や low-grade DCIS と似た遺伝子プロファイルを示すとも言われている。CCLs と FEA は 16q 遺伝子の欠失という共通の異常があり、遺伝子プロファイルが似ているが、タンパク発現状況も ADH, low-grade DCIS と似ており、形態の違いは遺伝子異常の量や複雑さによって生じるとされている。遺伝子学的研究では CCLs と FEA を区別しているものもある。



COMMENT

▶ 乳癌取り扱い規約

乳癌取り扱い規約第 18 版の「乳腺腫瘍の組織学的分類」では、FEA は良性腫瘍の項の最後に「異型上皮内病変 (atypical intraepithelial lesion)」として、

ADH, ALH (atypical lobular hyperplasia : 異型小葉過形成) とともに記載されている。

病理学的所見

CCC では, TDLU の腺房は 1~2 層の円柱状の上皮細胞で置き換えられており, 腺房の内腔は拡張して増大している。細胞は均一で卵形ないしは長く伸びた核を有する。核は正常の極性を保持しており, 基底膜に対して垂直に配列している (図 1)。目立った異型や核小体はなく, 均一に広がるクロマチンを有する。分裂像はまれである。頂部に apocrine snout がしばしば見られる。腺腔内には綿状の分泌物や微小石灰化が見られる。CCH は CCC とほぼ類似の特徴を有するが, 上皮細胞は 2 層より多い多層を示す (図 2)。小さな隆起や微小乳頭状構造が見られることもある (図 3)。一方, FEA の上皮細胞は low-grade, 均一な細胞異型を有する。丸い大きな核を持っており, 核・細胞比が高く, 好塩基性を示す (図 4, 5)。low-grade DCIS と似た細胞学的特徴を示す。核の階層はなく, 極性もない。基底膜に対する垂直性もない (図 6)。FEA は

ADH, low-grade DCIS と併存することが多い。

臨床的事項

CCLs や FEA はマンモグラフィで微小石灰化病変として発見されることが多い。生検で CCC と CCH であった場合には外科切除は不要である。一方, 生検で FEA であった場合に外科切除標本で約 30% に癌が見られるという報告もあり, FEA は外科切除もしくは close follow-up が勧められる。

鑑別診断

鑑別診断のポイント

low-grade DCIS との鑑別が必要なのは, 主に FEA であるが, 構造異型の有無がポイントになる。FEA には low-grade の核異型はあるが, 構造異型はないのが特徴である。

鑑別診断の対象

- ① low-grade DCIS
- ② DCIS clinging type
- ③ ADH

参考文献

- 日本乳癌学会 編 : 異型上皮内病変. 臨床・病理 乳癌取扱い規約, 第 18 版. 東京 : 金原出版 ; 2018, p.27.
- Aulmann S, et al. : Transitions between flat epithelia atypia and low-grade ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Surg Pathol. 36 : 1247-1252, 2012.
- Hanby AM, et al. : Columnar cell change and hyperplasia. In : Lakhani SR, et al., editors, WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2012, p.86.
- Hicks DG, Lester SC : Columnar cell change, columnar cell hyperplasia and flat epithelia atypia. In : Diagnostic Pathology : Breast, 2nd ed. Philadelphia : Elsevier ; 2016, pp.100-107.
- Hoda SA : Columnar cell lesions as a form of ductal hyperplasia : usual and atypical. In : Hoda SA, et al., editors, Rosen's Breast Pathology, 5th ed., Philadelphia : Wolters Kluwer ; 2021, pp.314-318.
- Hoda SA : Histopathology of atypical columnar cell hyperplasia/flat epithelial atypia. In : Hoda SA, et al., editors, Rosen's Breast Pathology, 5th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer ; 2021, pp.318-325.
- Schnitt SJ, et al. : Flat epithelia atypia. In : Lakhani SR, et al., editors, WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2012, p.87.
- Schnitt SJ, et al. : Columnar cell lesions including flat epithelia atypia. In : the WHO classification of tumours editorial board, editors, Breast Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th ed. Lyon : IARC Press ; 2019, pp.15-17.
- Tavassoli FA, et al. : Flat epithelia atypia. In : Tavassoli FA, Devilee P, editors, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, 3rd ed. Lyon : IARC Press ; 2003, pp.65-66.

図1 CCCのHE染色像
(低倍)

1～2層の異型のない腺上皮細胞から形成される内腔が拡張した腺房の増生が認められる。腺房内には分泌物や微小石灰化が見られる。

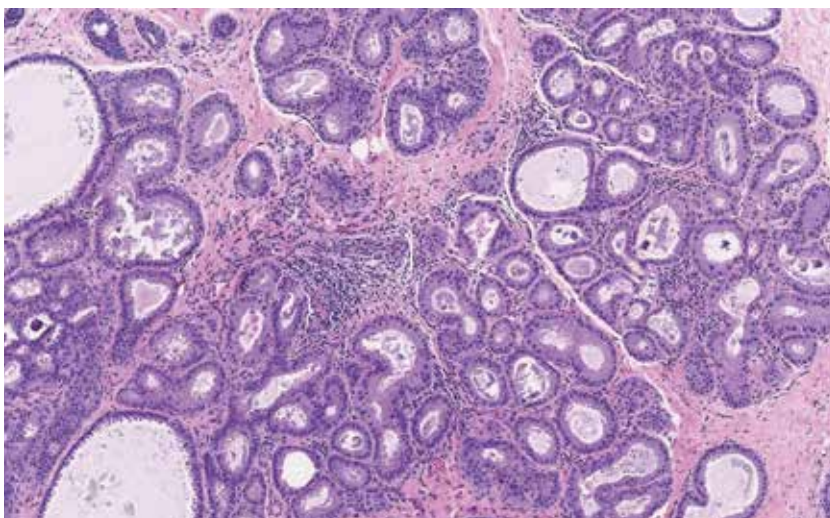


図2 CCHのHE染色像
(低倍)

異型のない数層の細胞からなる内腔が拡張した腺房の増生が認められる。腺房内には分泌物が貯留している。

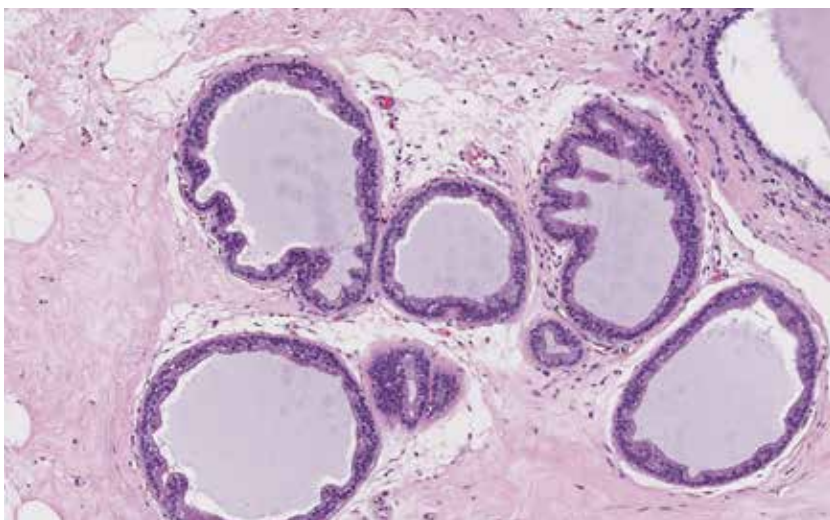
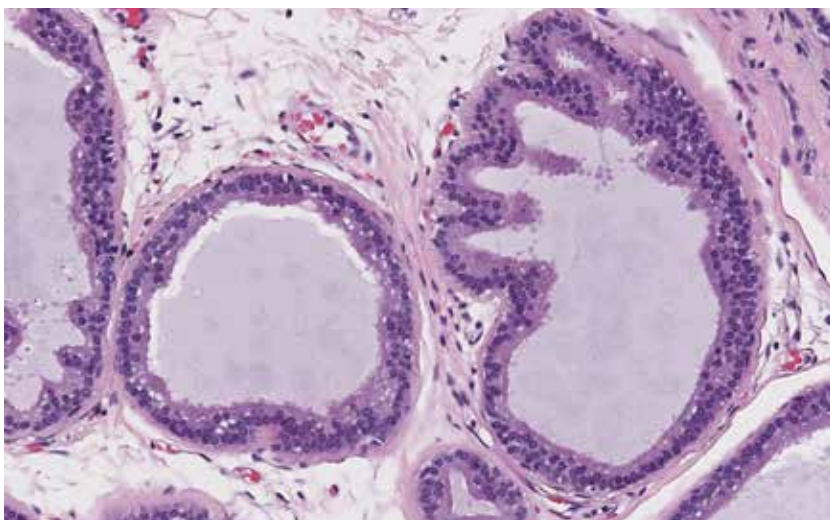


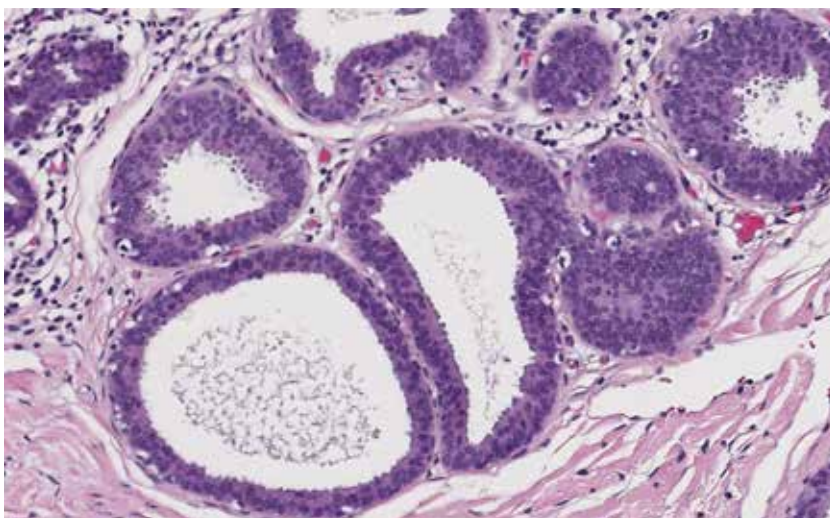
図3 CCHのHE染色像
(中等倍)

異型のない数層の細胞からなる腺房が認められる。腺房の内腔は拡張しているが所々に凹凸が見られる。内腔に向かう細胞質の apocrine snout が認められる。



**図 4 FEA の HE 染色像
(中等倍)**

数層の low-grade の異型性を示す細胞が腺房の上皮を置き換えるように flat に増生している。核は円形ないし楕円形で、クロマチンがやや粗造である。



**図 5 FEA の HE 染色像
(高倍)**

腺房の上皮を置き換えるように数層の low-grade の異型性を示す細胞が flat に増生している。核は円形ないし楕円形で、内腔に向かう apocrine snoutが見られる。



**図 6 FEA の HE 染色像
(高倍)**

数層の low-grade の異型性を示す細胞が flat に増生している。核は円形ないし楕円形で、2, 3 層に増殖している。

