

【原 著】

## 乳癌特殊型の subtypes —均一性と多様性—

山崎弘資<sup>1</sup> 桜井美紀<sup>2</sup> 白井秀明<sup>2</sup> 増岡秀次<sup>2</sup> 三神俊彦<sup>2</sup> 下川原出<sup>2</sup> 浅石和昭<sup>2</sup>

【要 旨】

特殊型乳癌は組織像も多彩でそれぞれの生物学的特性を有していると考えられる。2011年の St Gallen 会議では intrinsic subtypes による治療方針が示されたが、特殊型は ‘Special histologic subtypes’ として浸潤性乳管癌とは別に分類されている。特殊型245例を対象に、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER-2の発現性から subtypes を分類した。粘液癌、浸潤性小葉癌、管状癌、分泌癌、浸潤性微小乳頭癌は多くが ‘Luminal A’ であり、髄様癌、扁平上皮癌、紡錘細胞癌、骨・軟骨化生を伴う癌、基質産生癌は ‘Triple negative’ が多かった。アポクリン癌は、一定の subtypes を示さず多様性を示した。特殊型でも ‘HER2 positive’ を示すことがあった。特殊型ではそれぞれの組織型に特有の subtypes を示すことが多かったが、一定の subtypes を示さないこともあり、治療方針決定に intrinsic subtypes 分類が必要であると考えられた。

【キーワード】 乳癌、特殊型、サブタイプ

### I. 緒 言

浸潤性乳癌は乳頭腺管癌、充実腺管癌、硬癌のいわゆる通常型の浸潤性乳管癌と特殊型に分類される。特殊型乳癌は組織像も多彩でそれぞれの生物学的特性を有していると考えられている。2011年の St Gallen 会議の recommendation では intrinsic subtypes による治療方針が示されたが、これは通常型の浸潤性乳管癌に対してであり、特殊型は ‘Special histologic subtypes’ としてホルモン感受性のみで分類されている<sup>1)</sup>。免疫組織学染色によるエストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR)、HER-2の発現性から特殊型の subtypes を解析し、生物学的特性および治療戦略について検討した。

### 対象および方法

2001年1月より2011年12月までに札幌ことに乳腺クリニックで手術を施行した原発性乳癌のうち浸潤性乳癌は2,306例であり、そのうちの245例が特殊型であった。その245例を今回の検討の対象とした。

浸潤性乳癌のうち特殊型の占める割合は10.6%であった。特殊型の内訳は粘液癌71例、髄様癌15例、浸潤性小葉癌79例、扁平上皮癌1例、紡錘細胞癌10例、アポクリン癌45例、骨・軟骨化生を伴う癌3例、管状癌7例、分泌癌2例、浸潤性微小乳頭癌10例、基質産生癌2例であった (表1)。免疫組織学染色法による ER、PgR、HER-2の発現性に基づき、それ

表1 特殊型の内訳

粘液癌	71例	3.1%
髄様癌	15	0.7%
浸潤性小葉癌	79	3.4%
腺様嚢胞癌	0	
扁平上皮癌	1	0.1%
紡錘細胞癌	10	0.4%
アポクリン癌	45	2.0%
骨・軟骨化生を伴う癌	3	0.1%
管状癌	7	0.3%
分泌癌	2	0.1%
浸潤性微小乳頭癌	10	0.4%
基質産生癌	2	0.1%

1 日本赤十字北海道看護大学

2 札幌ことに乳腺クリニック

(2014. 1. 23受理)

表2 特殊型の subtypes

		‘Luminal A’	‘Luminal B’	‘HER2 positive’	‘Triple negative’
‘Luminal A’ 型	粘液癌	94.3%	1.4%	1.4%	2.9%
	浸潤性小葉癌	88.6%	2.5%		8.9%
	管状癌	100%			
	分泌癌	100%			
	浸潤性微小乳頭癌	70.0%	10.0%	10.0%	10.0%
‘Triple negative’ 型	髓様癌	20.0%	6.7%	13.3%	60.0%
	扁平上皮癌				100%
	紡錘細胞癌				100%
	骨・軟骨化生を伴う癌				100%
	基質産生癌				100%
多様性を示す特殊型	アポクリン癌	31.1%	8.9%	13.3%	46.7%

表3 特殊型の subtypes 別再発例

	‘Luminal A’	‘Luminal B’	‘HER2 positive’	‘Triple negative’
粘液癌	4/67 (6.0%)	0/1 (0)	1/1 (100%)	0/2 (0)
髓様癌	1/3 (33.3%)	0/1 (0)	0/2 (0)	2/9 (22.2%)
浸潤性小葉癌	5/70 (7.1%)	0/2 (0)		5/7 (71.4%)
アポクリン癌	0/14 (0)	0/4 (0)	1/6 (16.7%)	5/21 (23.8%)

それぞれの組織型の subtypes を分類した。ER、PgR は陽性細胞が 1% 以上を陽性とした。HER-2は 3+を陽性とし、2+の場合は fluorescence in situ hybridization 法を行い、HER-2増幅を認めるものを陽性とした。ER あるいは PgR 陽性、HER-2陰性を ‘Luminal A’、ER あるいは PgR 陽性、HER-2陽性を ‘Luminal B’、ER、PgR ともに陰性、HER-2陽性を ‘HER2 positive’、ER、PgR、HER-2全て陰性を ‘Triple negative’ とした。

## 結 果

粘液癌の94.3%、浸潤性小葉癌の88.6%、管状癌、分泌癌では全例、浸潤性微小乳頭癌の70.0%は ‘Luminal A’ であり、これらの特殊型は ‘Luminal A’ 型と考えられた。扁平上皮癌、紡錘細胞癌、骨・軟骨化生を伴う癌、基質産生癌は全例が ‘Triple negative’ であり、髓様癌はやや頻度が下がるが60%が ‘Triple negative’ で、これらの特殊型は ‘Triple negative’ 型と考えられた。これに対して、アポクリン癌は31.1%が ‘Luminal A’、8.9%が ‘Luminal

B’、13.3%が ‘HER2 positive’、44.4%が ‘Triple negative’ であり、多様性を示した(表2)。症例数の多い粘液癌、小葉癌、髓様癌、アポクリン癌で各 subtypes の再発症例をみると、粘液癌および髓様癌では subtypes 別の再発の頻度に差を認めなかったが、小葉癌およびアポクリン癌では ‘Triple negative’ が他の subtypes より再発の頻度が高い傾向

を示した(表3)。

## 考 察

特殊型乳癌は組織像も多彩でそれぞれの生物学的特性を有していると考えられている。今回、免疫組織学染色法による ER、PgR、HER2の発現性に基づき、それぞれの特殊型の subtypes を分類した。

Perou による intrinsic subtype の最初の報告では42例の対象のうち、特殊型は浸潤性小葉癌の2例のみであった<sup>2)</sup>。また、2011年の St Gallen 会議の recommendation では intrinsic subtypes による治療方針が示されたが、通常型の浸潤性乳管癌を対象としており、特殊型は ‘Special histologic subtypes’ として別に設定された。

今回の検討では、特殊型乳癌は ‘Luminal A’ 型、‘Triple negative’ 型、不均一な多様性を示す型の3タイプに大きく分けられた。‘Luminal A’ 型を示したのは粘液癌、浸潤性小葉癌、管状癌、浸潤性微小乳頭癌、分泌癌であり、粘液癌、浸潤性小葉癌、管状癌の ‘Luminal A’ の頻度はそれぞれ94.3%、

88.6%、100%であり均一性が高かった。分泌癌は今回の検討では2例と少数であったが、2例とも‘Luminal A’型であった。分泌癌は一般にホルモン受容体陽性頻度が低く、‘Triple negative’が多いといわれているが、分泌癌の報告例はあまり多くなく、今後の症例の集積が必要であると考えられた<sup>3)</sup>。

髓様癌、扁平上皮癌、紡錘細胞癌、骨・軟骨化生を伴う癌、基質産生癌は‘Triple negative’型の特殊型と考えられた。扁平上皮癌、紡錘細胞癌、骨・軟骨化生を伴う癌、基質産生癌などの化生癌は今回の検討で少数ではあったが、全例が‘Triple negative’であり、これまでの報告と同様の結果であった<sup>4)</sup>。髓様癌は60%が‘Triple negative’であったが、残り40%は‘Luminal A’、‘Luminal B’、‘HER2 positive’のいずれかの subtypes を示しており、やや不均一性を示した。これは、髓様癌の病理組織診断の困難性にあるとも考えられ、WHOの診断基準に満たない invasive ductal carcinoma with medullary features とすべき症例が含まれていた可能性がある。

アポクリン癌に関しては50%以上を示す subtype がなく、不均一な多様性を示す型と考えられた。アポクリン癌の多様性に関しては、Shibutaらの免疫組織学染色による発現性の検討や Weigeltらの遺伝子発現解析の報告でも同様であった<sup>5-6)</sup>。アポクリン癌は androgen receptor を発現する molecular apocrine あるいは luminal androgen receptor subtype と呼ばれる ‘Triple negative’ のアポクリン癌とこれと異なるタイプのアポクリン癌が存在している可能性が考えられる<sup>7-8)</sup>。特殊型はそれぞれの固有の生物学的特性を有していると考え、特殊型の診断はこれまで形態学的な組織診断により行われてきたが、今後は subtypes 分類も参考にした診断が必要になるのかもしれない。

症例数の多かった、粘液癌、小葉癌、髓様癌、アポクリン癌で各 subtypes の再発例をみると、粘液癌および髓様癌では subtypes 別の再発の頻度に差を認めなかったが、小葉癌およびアポクリン癌では ‘Triple negative’ が他の subtypes より再発の頻度が高かった。‘Triple negative’ の小葉癌およびアポクリン癌ではより強力な術後治療の必要性が示唆された。また、2011年の St Gallen 会議の recommendation では特殊型は ‘Special histologic subtypes’ としてホルモン感受性のみで分類されているが、HER-2陽性を示す特殊型も少なからず存在することから、浸潤性乳管癌に対する intrinsic subtypes に

よる治療方針に準じた治療の必要性があると考えられた。

## 結 語

乳癌特殊型はそれぞれの組織型に特有の subtypes を示すことが多かったが、一定の subtypes を示さないこともあり、治療方針決定に subtypes 分類が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al : Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1747
- 2) Perou CM, Sorlle T, Elsen MB, et al : Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747-752
- 3) Lae M, Freneaux P, Birolini MJ, et al : Secretory breast carcinoma: a low grade basal-like carcinoma associated with translocation. *Mod Pathol* 2008; 21(suppl 1): 42A
- 4) Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, et al: Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006; 49: 10-21
- 5) Shibuta K, Ueo H, Furusawa H, et al : The relevance of intrinsic subtype to clinicopathological features and prognosis in 4,266 Japanese women with breast cancer. *Breast Cancer* 2011; 18: 292-298
- 6) Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, et al : Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special type. *J Pathol* 2008; 216: 141-150
- 7) Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS : Histologic types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* 2010; 4: 192-208
- 8) Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al : Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121: 2750-2767

# SUBTYPES OF THE SPECIAL HISTOLOGICAL TYPES OF BREAST CANCER, THEIR PECULIAR SUBTYPES AND DIVERSITY

Kosuke YAMAZAKI<sup>1</sup>, Miki SAKURAI<sup>2</sup>, Hideaki SHIRAI<sup>2</sup>, Hideji MASUOKA<sup>2</sup>,  
Toshihiko MIKAMI<sup>2</sup>, Izuru SHIMOKAWARA<sup>2</sup>, Kazuaki ASAISHI<sup>2</sup>

Division of Surgery, Japanese Red Cross Hokkaido College of Nursing<sup>1</sup>  
Sapporo Kotoni Breast Clinic<sup>2</sup>

It is thought that the special histological types of breast cancer have various histological image and each peculiar biological features. Although the treatment strategy using intrinsic subtypes was shown at St Gallen Breast Cancer Consensus Meeting in 2011, the special histological types of breast cancer were separated from invasive ductal carcinomas. Two hundred forty-five special histological types of breast cancer were classified into four subtypes by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 expression. Many of mucinous carcinoma, invasive lobular carcinoma, tubular carcinoma, secretory carcinoma, and invasive micropapillary carcinoma were 'Luminal A' subtype. Medullary carcinoma, squamous cell carcinoma, spindle cell carcinoma, carcinoma with cartilaginous and/or osseous metaplasia, and matrix-producing carcinoma were 'Triple negative' subtype. Apocrine carcinoma was heterogeneous and showed diversity. Some special histological types of breast cancer were 'HER2 positive' subtype. Although many special histological types of breast cancer showed each peculiar subtype, some special histological types showed diversity. Intrinsic subtypes of special histological types of breast cancer might be necessary for making treatment strategy.

**Key words:**

breast cancer, special histological types, subtypes