

乳癌の術前診断法としての 針生検の重要性と今後の展望



はじめに

乳癌診療において病変が「癌」とであるという正しい治療前診断を得ることは極めて重要であり、全ての治療行為は正しい診断の下に行われる必要がある。乳癌の診断法としては古くから視触診と画像診断法（マンモグラフィと超音波検査）が主に行われてきたが、以前にはこれらの診断法で「癌」と確信できない場合には乳房生検の1つである外科生検が行われていた。その後、細い注射針を腫瘍に刺して癌細胞を採取する穿刺吸引細胞診（fine-needle aspiration cytology: FNAC）が広く行われるようになり、視触診と画像診断法でおおよその診断を行い、FNACでClass Vの結果を得ることが最も信頼できる方法と考えられてきた。しかし、FNACは判定結果の解釈を間違えた場合には誤診による大きな問題を引き起こす可能性があり、現在では「癌」の確定診断法にはなり得ないとされている。一方、最近では乳癌の術前治療が盛んに行われるようになり、治療前の組織診断が要求されるようになった。組織診断を行うためには乳房生検による組織の採取が必須であり、世界的にも低侵襲の針生検法を行う趨勢にある。針生検の方法としては、マンモトーム針生検（Mammotome needle biopsy, MNB）とコア針生検（core needle biopsy, CNB）があり、病変の状況によって使い分けられている。本総説では、乳癌診療における針生検法の重要性と今後の展望について述べることとする。

埼玉県立がんセンター
病理科・科長兼部長
黒住 昌史



1 穿刺吸引細胞診(FNAC)と 針生検の最近の評価

1990年代になって画像診断機器の性能がさらに発達し、極めて早期の乳癌が発見されるようになり、FNACの正診率の低下を示唆する報告が目立ってきた。また、FNACよりも針生検の有用性を強調する趨勢があり、特に最近のFNACとコア針生検CNBの成績を比較した放射線診断医の研究報告では、FNACの弱点が指摘されている。2003年のAgarwalら¹⁾の「触知乳癌」に関する検討では、CNBのsensitivityが98.7%であるのに対してFNACは51.3%と極めて低い結果になっている(表1)。また、2003年のLeiflandら²⁾の「非触知乳癌」でのstereotacticな方法での検討では、CNBのsensitivityが90.0%であるのに対してFNACは68.0%と極めて低く、非触知乳癌においては、FNACは癌の確認診断法として有用ではないという結果になっている。一方、specificityについては、CNBが98.8%、FNACが99.6%であり(表2)、FNACのspecificityが高いことが証明されており、病変が「癌」でないことを確認する場合には極めて有用であることが示唆されている。この結果が視触診、マンモグラフィとFNACを用いた

triple negative testの有用性の根拠になっている。このように超早期乳癌が発見されるようになって、最近では乳癌の診断にはFNACではなく、針生検が有用であると考えられている。

2 埼玉県立がんセンターにおける FNACと針生検の動向

病変が「癌」であることを確実に診断するために、埼玉県立がんセンターでは2003年から全乳癌手術例において針生検法(図1)による治療前組織診断を行っている。図2はFNACと針生検の件数の動向を示している。

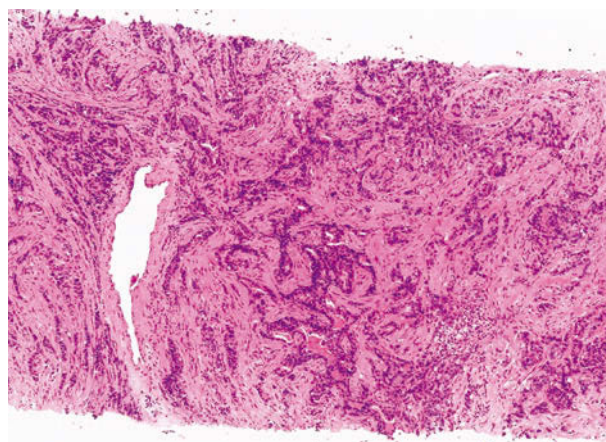


図1. 針生検標本の病理組織像
円柱状の標本の全体にわたって浸潤性乳管癌が認められる。

	FNAC	CNB
Sensitivity	51.3%	98.7%
FNAC: fine needle aspiration cytology CNB: core needle biopsy		
P<0.005		

表1. 触知乳癌におけるFNACとCNBの診断率(文献1)

	S-FNAC	S-CNB
Sensitivity	68.0%	90.0%
Specificity	99.6%	98.8%
S-FNAC: stereotactic fine needle aspiration cytology S-CNB: stereotactic core needle biopsy		

表2. 非触知乳癌におけるFNACとCNBの診断率(文献2)

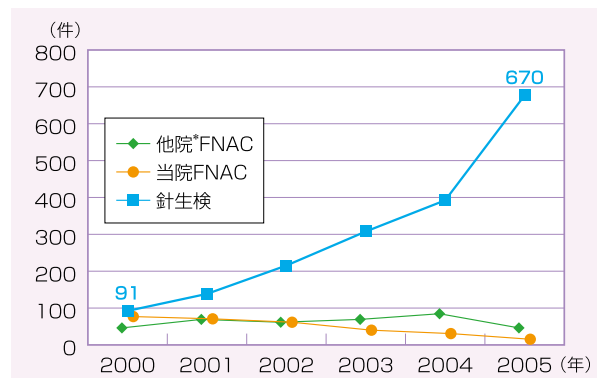


図2. 針生検とFNACの年別変遷(埼玉県立がんセンター)
FNACの件数が著しく減少し、代わりに針生検数が急激に増加している。

他院*のFNAC標本については可能な限り再判定することにしており、症例数には大きな変化はないが、当院でFNACを行った症例数は激減している。一方、針生検数は、2000年は91例、2001年は128例、2002年は212例、2003年は319例、2004年は392例、2005年には670例になり、2000年と比較して6倍以上に増加している。

*他院＝埼玉県立がんセンターに乳癌治療を依頼してきた施設

針生検病理診断の報告様式

乳癌学会が規約として提示している針生検の報告様式では、判定区分として「検体不適正」と「検体適正」に分類し、「検体適正」の場合には、①正常あるいは良性、②「鑑別困難」「悪性の疑い」「悪性」と記載するとしている。また、可能な限り組織型診断をし、悪性の場合には非浸潤癌、浸潤癌の診断も行うことを推奨している。

埼玉県立がんセンターではこの様式が作成される以前から、以下に示すような独自の判定方法を用いており、現在も継続して使用している。

病変が明らかな「癌」のケース

- ① 明らかな浸潤癌(乳管癌、特殊型)を認める場合:
invasive carcinoma (ductal, special)
- ② 明らかな浸潤がない場合:noninvasive carcinoma (DCIS, LCIS)
- ③ 浸潤の有無の判定が難しい場合:ductal carcinoma

「癌」を疑うが、量的もしくは質的に乏しいケース

- ① 乳管内癌を強く疑う少量の異型乳管内増殖性病変がある場合:
noninvasive (ductal) carcinoma, suspected
- ② 異型乳管内上皮があるが、乳管内癌か良性病変かの判別が難しい場合:
atypical intraductal epithelium

その他の病変は、「線維腺腫 fibroadenoma」「葉

状腫瘍 phyllodes tumor (benign, borderline, malignant)」「乳管過形成 ductal hyperplasia」などの診断名を使用している。一方、異常のない組織の場合には「乳腺組織 breast tissue」と記載し、「針が当たっていない可能性もある」というコメントを加えている。

マンモトーム針生検MNBの導入

埼玉県立がんセンターでは長く針生検はCNBのみで行ってきたが、CNBでは確実に病巣が採取できない場合のあることから2006年7月にマンモトーム針生検MNBを導入した。今回、MNB導入前1年(2005年7月～2006年6月)とMNB導入後1年(2006年7月～2007年6月)の針生検の診断状況について比較検討を行った。

導入前1年の針生検数は445件であり、すべてCNBであった。病理診断別にみると(図3)、「浸潤癌」が329例(73.9%)、「非浸潤癌(DCIS)」が44例(9.9%)、「癌」が10例(2.2%) (浸潤癌8例、DCIS:2例)であった。また、「癌疑い」は3例(0.7%)で、結果的に3例(100%)とも癌(浸潤癌2例、DCIS 1例)であり、「異型

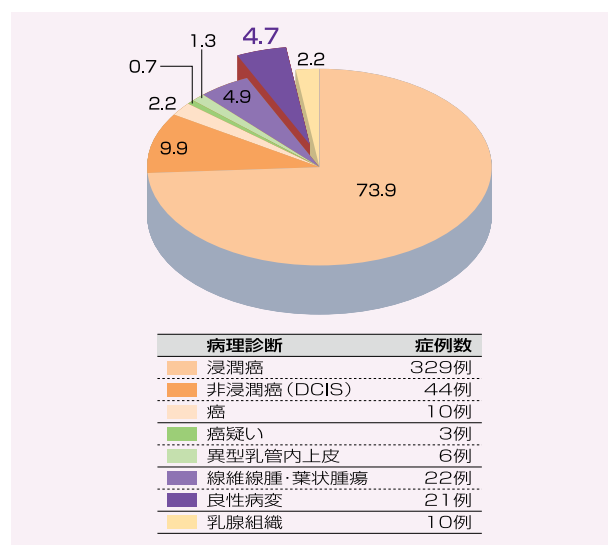


図3. MNB導入前の病理診断別針生検数

「乳管内上皮」は6例(1.3%)で、結果的に3例(50%)が癌(浸潤癌2例、DCIS 1例)であった。「線維線腫・葉状腫瘍」は22例、「良性病変」は21例、「乳腺組織」は10例であった。最終的な癌症例は393例であり、浸潤癌が341例、非浸潤癌が48例(12.2%)であった。

導入後1年の針生検数は560件であり、CNBが509件(91.2%)、MNBが51件(8.8%)であった。病理診断別にみると(図4)、「浸潤癌」が344例(MNB:9例)、「非浸潤癌(DCIS)」が42例(MNB:19例)、「癌」が15例(浸潤癌9例、DCIS 6例)(MNB:3例、浸潤癌1例、DCIS 2例)であった。「癌疑い」は11例であり、結果的に9例が癌(浸潤癌4例、DCIS 5例)(MNB:3例、浸潤癌1例、DCIS 2例)であった。「異型乳管内上皮」は5例であり、結果的に1例が癌(DCIS、CNB)であった。「線維線腫・葉状腫瘍」が49例(MNB:0例)、「良性病変」が66例(MNB:13例)、「乳腺組織」が28例(MNB:3例)であった。「乳腺組織」のうち1例が結果的に癌(浸潤癌、CNB)であったが、この症例は他院細胞診がClass Vであったことから針が病変に当たっていないと考え、再生検で確定診断を得ることができた。MNB導入後1年の針生検数は560件であり、癌症例は412例であり、浸潤癌が358例、非浸潤癌(DCIS)が54例

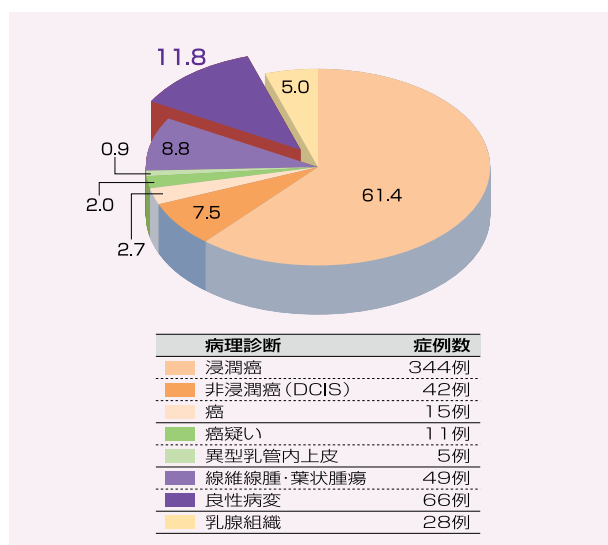


図4. MNB導入後の病理診断別針生検数

(13%)であった(図5)。

MNBの導入前後を比較してみると全生検数が445件から560件と115件も増加しているにもかかわらず、「浸潤癌」+「DCIS」+「癌」と診断した症例は、383件から401件と12件、「癌疑い」+「異型乳管内病変」は9件から16件と7件しか増加していない。一方、「線維線腫・葉状腫瘍」は22件から49件に増加し、「良性病変」+「乳腺組織」は31件から94件と63件も増加している。すなわち、この1年で臨床医が「線維線腫・葉状腫瘍」についてはCNBを行い、「経過観察していた病変」に対してはMNBを主体にした針生検を行うようになったものと思われた。また、「浸潤癌」の344例中9例(2.6%)、「DCIS」の42例中19例(45.2%)がMNBで確定診断を得ており、DCISを疑うような症例については積極的にMNBを行っていたことが明らかになった。

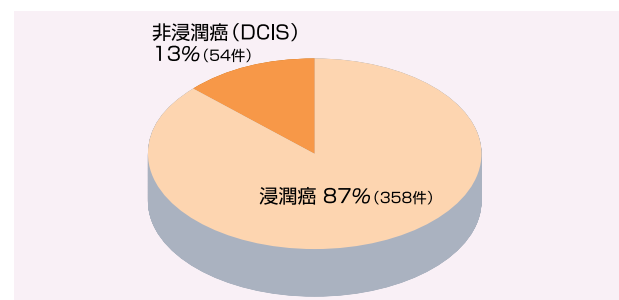


図5. MNB導入後の浸潤癌:DCIS比率

針生検の問題点

近年、針生検標本の病理診断も完璧ではないことが指摘されている。例えばDennisonら³⁾はCNBも採取した標本数によってsensitivityが異なることを示しており、sensitivityは1本76.2%、2本 80.9%、3本 89.2%、4本 95.2%と報告している。標本数が多いほど成績が良いのである。針生検にもfalse-negativeとfalse-positiveのケースがあり得ることを十分に理解しておく必要がある

と思われる。このように針生検も絶対的なものではなく、診断結果を過信しないことが重要である。画像で明らかに病変があり、癌を強く疑った症例で針生検の結果が「陰性」であった場合には、病理医と臨床医が話し合っ
て再針生検を考慮する必要がある。

針生検の病理診断上の 注意とコツ

乳癌診療において針生検標本の病理診断は極めて重要な位置を占めてきたが、それに伴って病理診断医には大きな責任が生じてきた。以下に私が常日頃
に感じている針生検標本の病理診断上の注意点と診断のコツについて列記したいと思う。

- ・ 最終診断になることを常に意識する。
- ・ 誤診の責任は病理側に移行している。
- ・ 細胞診と異なり「言い訳」が難しくなっている。
- ・ 無理をしない。
- ・ suspectedやatypical epitheliumの診断名を場合によっては使う。
- ・ 免疫染色を駆使する。上皮成分（癌細胞）はCytokeratin (CAM5.2, AE1/AE3)、筋上皮細胞はSMA、CD10、P63の抗体で染色し、診断に利用する。
- ・ 臨床所見、細胞診結果を重視する。
- ・ 正常乳腺のみが採取されている時には特に注意する。
- ・ 病変が少ない時には再検査を要求する。
- ・ 臨床医とのディスカッションが重要である。
- ・ 多数標本を採取してもらう。

針生検の今後の展望

針生検の今後の展望であるが、以下に示すように乳癌治療の種々の段階での針生検標本を用いた病変の

解析の重要性が増加してくると思われる。

1) 生検標本でのホルモンレセプターとHER2の判定

現在、乳癌の予後の予測と治療法の決定のためにER、PgR、HER2 (図6) の判定は必須になっている。今後、術前治療例の増加に伴って、針生検標本での免疫染色やISH (FISH、CISH、SISH) 検査が増加する。

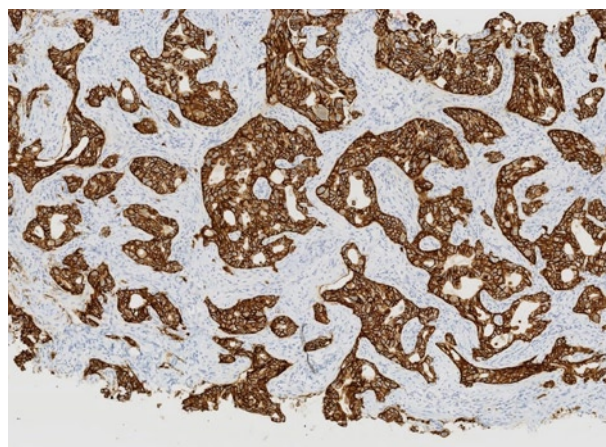


図6. 針生検標本の免疫染色像

ほとんどの癌細胞の細胞膜がHER2の抗体に対して強陽性を示している。

2) 術前治療における最終病理診断

術前治療を行う場合には、針生検標本が病変全体の所見を代表する最後の「修飾のない組織」になるために多くの情報を含んでいる必要がある。組織型、浸潤の有無、脈管侵襲度、波及度、組織異型度（核異型度）などを針生検標本で判定することが要求される。

3) 術前治療中の治療効果判定

長期間の術前治療を行う際に治療経過の中間点での効果判定も求められるようになる。その際には組織学的効果判定基準によって効果判定が行われることになる。

4) 非手術例での治療効果判定

炎症性乳癌、Stage IV乳癌においては手術をしないで化学療法で治療を行うことがあり、治療効果を針生検標本で判定することが要求される。

5) 予後因子の新たな検索

最近になってパラフィンブロックに包埋された組織標本を用いてreal-time RT-PCR法やmicroarray法で癌の予後に関する遺伝子の発現状況を検索することがtrendになってきた。今後、術前治療を行った患者については針生検標本でこれらの検索を行う必要がある。

6) 効果予測因子の追究

乳癌の術前治療の臨床試験では、効果予測因子を追究するために針生検標本を用いたtranslational studyが盛んになってきている。新たな分子生物学的アプローチも考えられており、その場合にも針生検で得た組織が用いられる。

とが求められるが、その際にはより確実に病変組織を採取する必要があり、MNBの方が有用であると思われる。

4) 病変の連続的観察

異型乳管内病変が散在している場合には、それぞれが別々の部位に発生しているのか、連続性があるのかを判断することは極めて重要である。連続性が明らかな場合には非浸潤性乳管癌と診断し、非連続性の場合には多発の異型乳管過形成(ADH)と診断することもありうる。従って、ある程度連続性を判断できるといことで、このような病変の診断にはMNBの方が有用であると思われる。

8 MNBの利点

病理医の視点からみたMNBの利点と今後の応用領域については以下のことなどが挙げられると思われる。

1) 病変の量の確保

針生検標本の病理診断の正確度は病変の採取量に依存しており、十分な量の病変組織が採取されていない場合には確定診断が難しくなる。また、治療効果予測因子や予後因子の検討を針生検標本で行うためには、十分な量の組織を採取しておく必要がある。その点から針の太さにもよるが、CNBよりもMNBの方が大量の組織を採取しやすいというメリットがあると思われる。

2) 微小石灰化病変の診断

単発式のCNBで微小石灰化病変を確実に採取することは難しく、ステレオガイドのMNBは組織採取の点において効率が良いと思われる。

3) 境界病変の再診断

CNBでADH(atypical ductal hyperplasia)、atypical intraductal epithelium、suspected DCISなどの非確定的な診断がなされた場合には、再度針生検を行うこ

おわりに

以上、乳癌診療における針生検法の重要性と今後の展望について述べた。近い将来には、乳癌症例の全例に針生検が行われる時代が来るとと思われるが、その際には臨床医は針生検の利点と欠点を常に考えて施行する必要がある。また、病理診断医には正しい診断を行うという大きな責任が科せられるようになると思われる。本総説の内容が正しい針生検診断が行われるための一助になれば幸いである。

謝辞

本稿を執筆する際にご協力、ご指導を頂いた当センター乳癌外科の武井 寛幸先生、吉田 崇先生、二宮病院の二宮 淳先生に深謝致します。

文 献

- 1) Agarwal T, Patel B, Rajan P, Cunningham DA, Darzi A, Hadjiminis DJ: Core biopsy versus FNAC for palpable breast cancers. Is image guidance necessary? Eur J Cancer 39: 52-56, 2003.
- 2) Leifland K, Lundquist H, Lagerstedt U, Svane G: Comparison of stereotactic fine needle aspiration biopsy and core needle biopsy in 522 non-palpable breast carcinoma. Acta Radiol 44: 387-391, 2003.
- 3) Denisson G, Anand R, Marker SH, Pain JA: A prospective study of the use of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in diagnosis of breast cancer. Breast J 9: 491-493, 2003.

製造販売元／お問い合わせ先

デヴィコア メディカル ジャパン株式会社

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台4丁目2番5号 トライエッジ御茶ノ水6階
TEL: 03-3255-2131 FAX: 03-3255-2132

www.devicomedical.com/jp