

『犬と猫の乳腺腫瘍について』

～病理医から臨床家へのメッセージ～

獣医師、獣医学修士、米国獣医病理学専門医[解剖病理]

みつい いっき

三井 一鬼

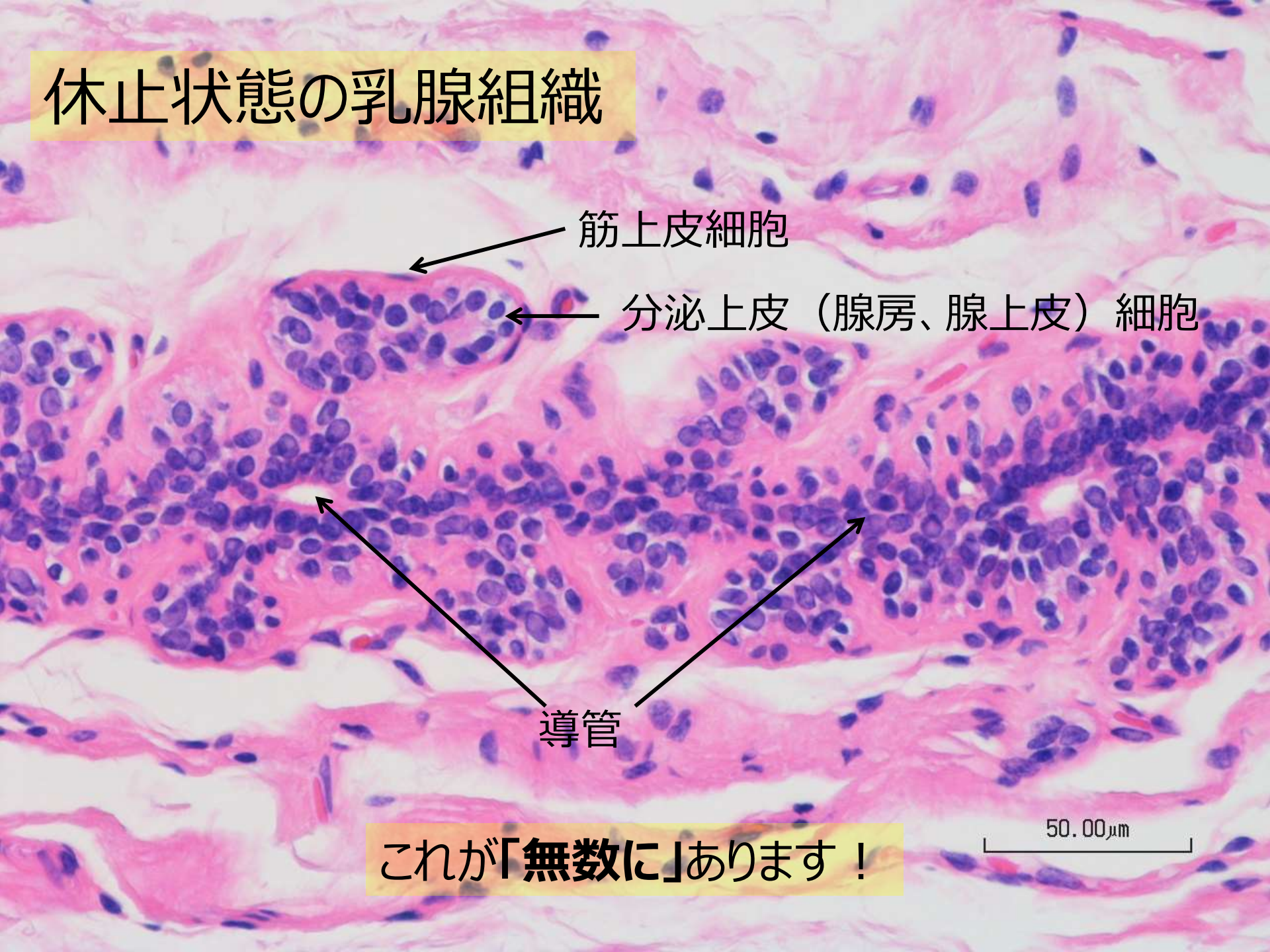


ノーバウンダリーズ
動物病理 No Boundaries
Animal Pathology, LLC

腫瘍とは

- よく聞く言葉だが、定義は困難
- 分子生物学時代の定義：
「ひとつの細胞とそのクローン性の子孫に影響を及ぼす一連の後天的な遺伝子変異がきっかけで生じる細胞増殖の異常」
- 良性腫瘍：局在性、転移しない、外科的切除で治癒する
- 悪性腫瘍：周囲組織へ浸潤し破壊する、遠隔転移によって死をもたらす
- 腫瘍学は膨大な研究・実践領域！（獣医学ではあまり深く教わることがないのが残念）

休止状態の乳腺組織



筋上皮細胞

分泌上皮 (腺房、腺上皮) 細胞

導管

これが「無数に」あります！

50.00 μm

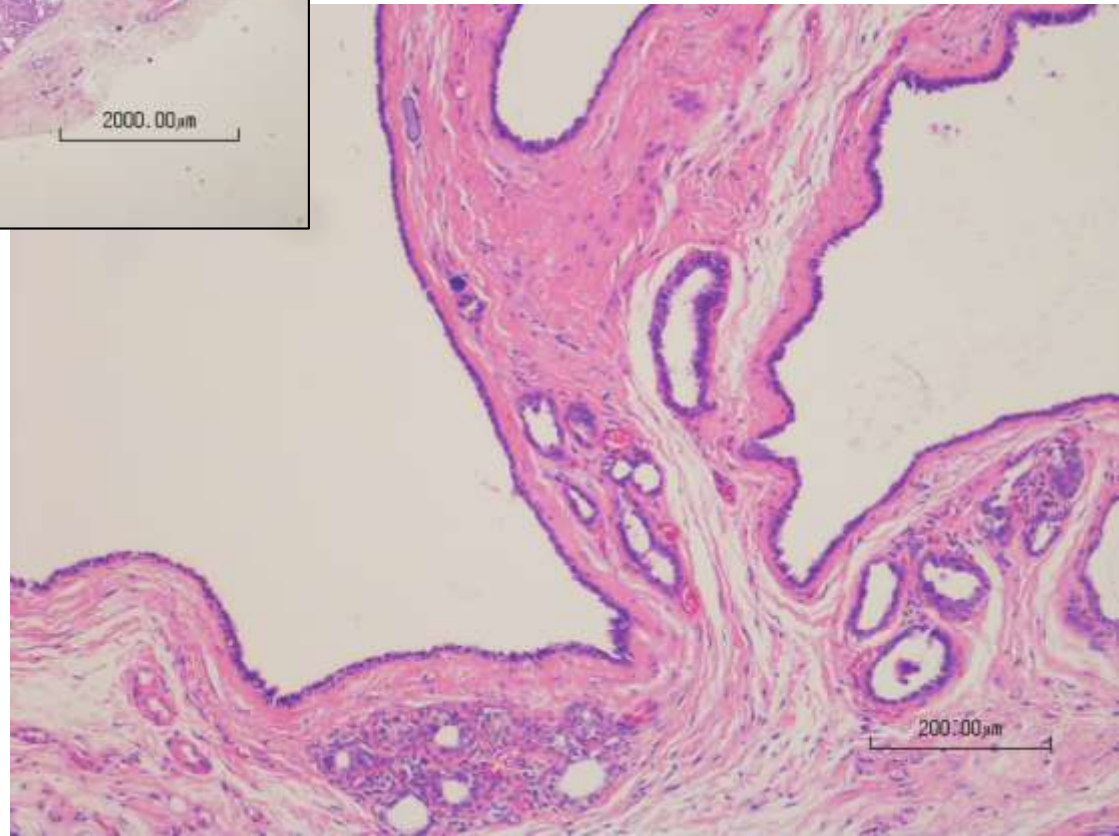
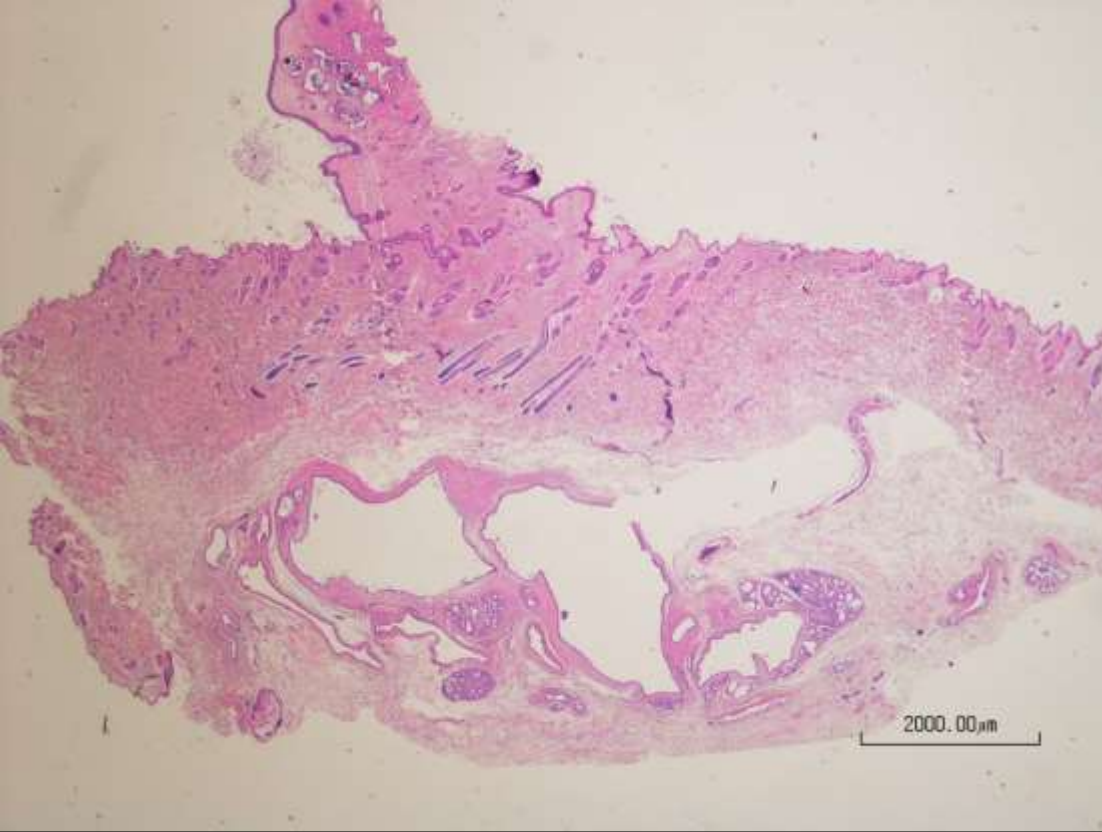
腫瘤、だけど、腫瘍じゃない①

- 乳腺が増大するのは自然なこと
- エストロゲン、プロゲステロン、成長ホルモン、プロラクチン等の影響
- 乳管(嚢胞状)拡張 Mammary (cystic) duct ectasia
- 乳腺肥大 Mammary hypertrophy (全乳腺)
- 乳腺小葉過形成 (局所or多発性) には3つの発現様式
 - ① 乳腺小葉過形成 Mammary lobular hyperplasia
分泌上皮が増殖。管腔に乳汁が充満。よくあるタイプ
 - ② 乳腺症 / 上皮症 Adenosis/epitheliosis
管腔に上皮細胞が充満
 - ③ 線維腺腫様過形成 Fibroadenomatous hyperplasia
乳管と線維結合組織の著明な増生。圧倒的に猫が多い

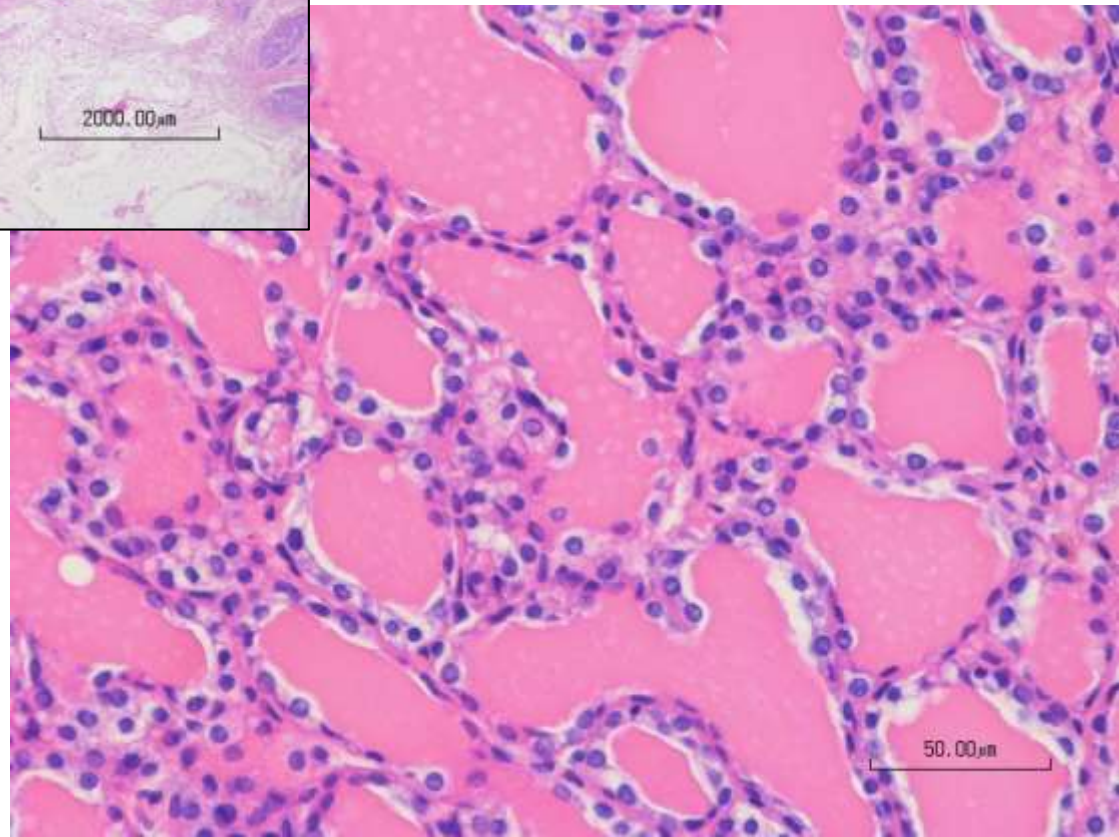
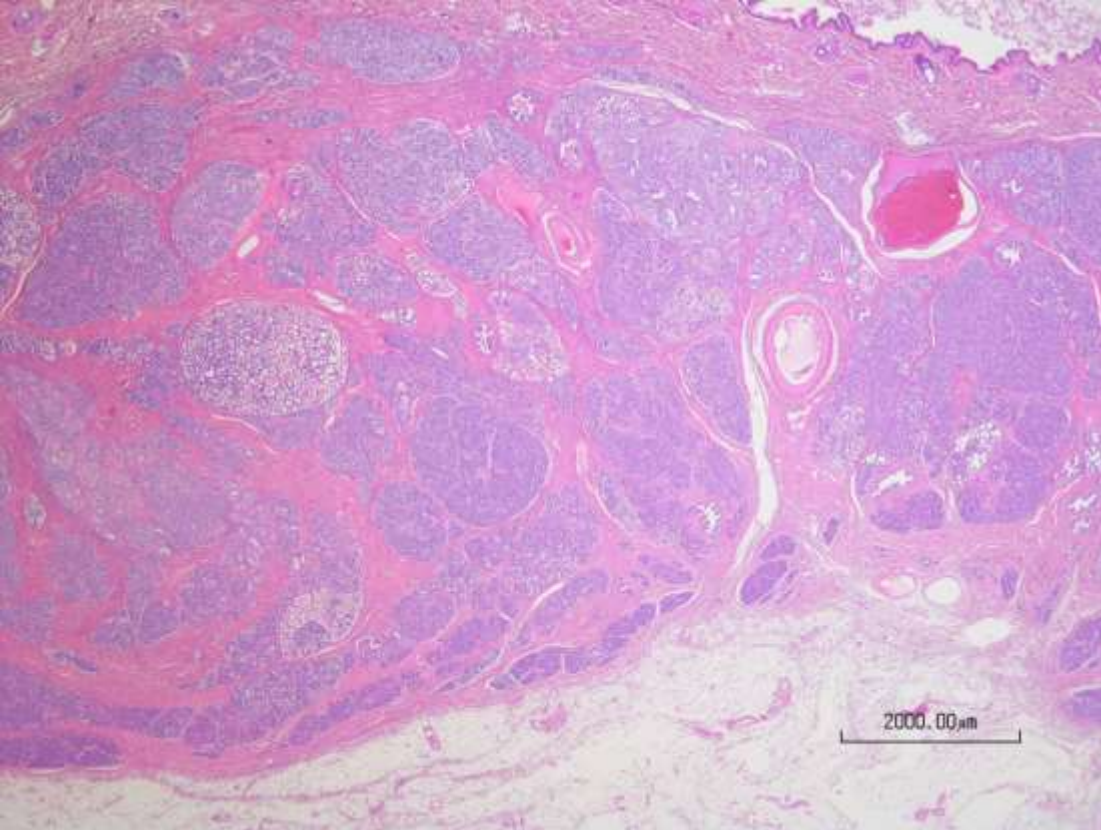
腫瘍、だけど、腫瘍じゃない②

- 見たり触ったりしたただけでは細胞像、組織像はなかなかわからない
- 細胞診をしてもよくわからないことがある（後述）
- なので摘出後に組織病理検査をする
- 結果が腫瘍でなくても、それは仕方ありません
（腫瘍でなくてよかったですね、というスタンス）
- 非腫瘍性病変の組織像を見てみましょう

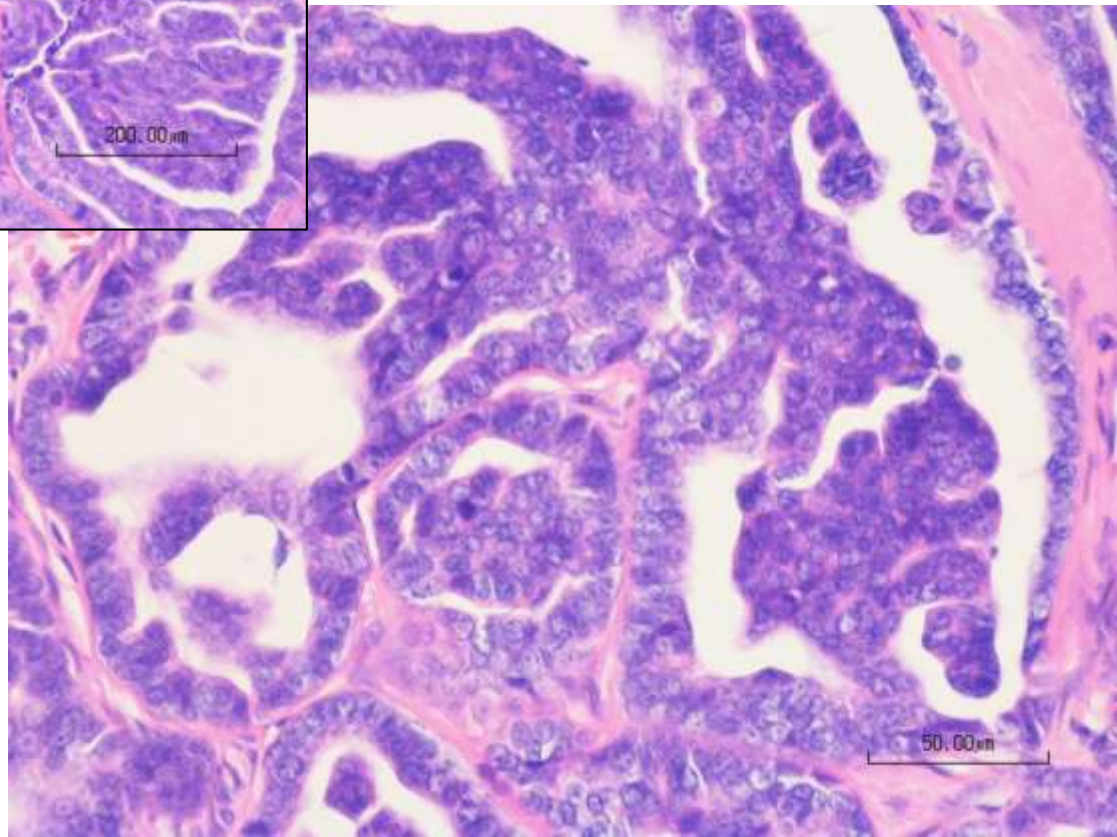
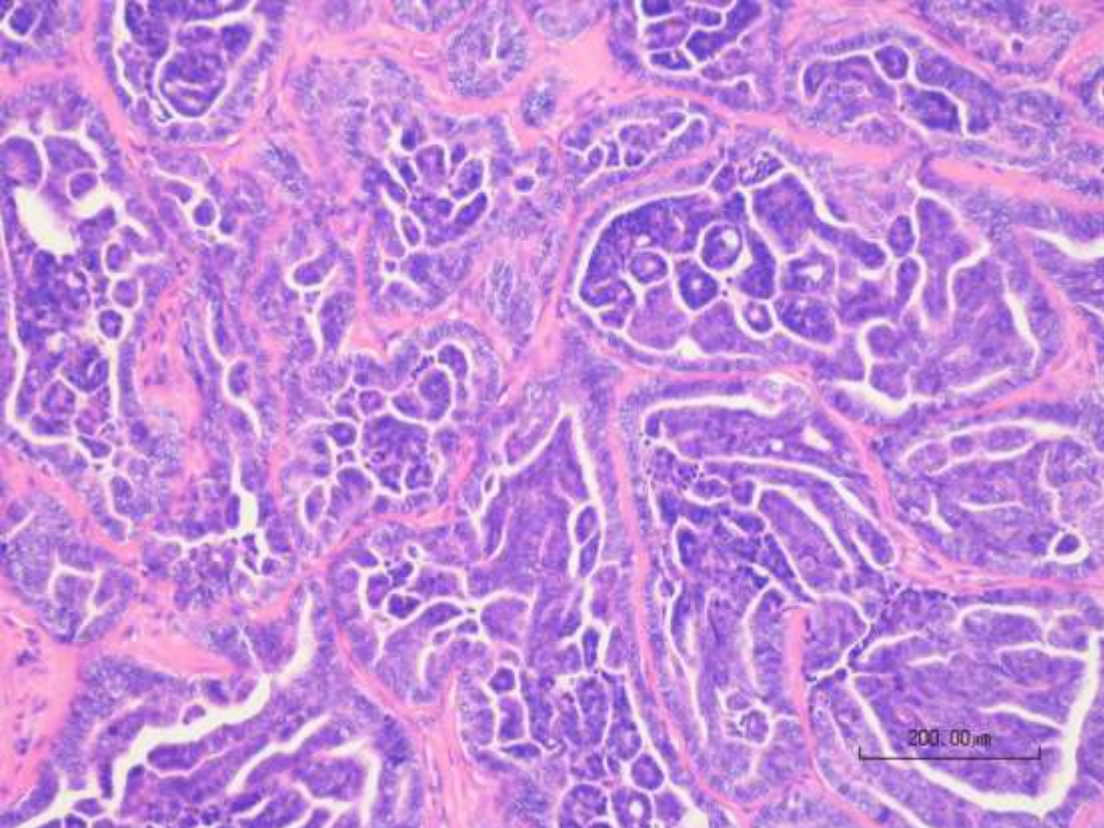
乳管(囊胞狀)擴張

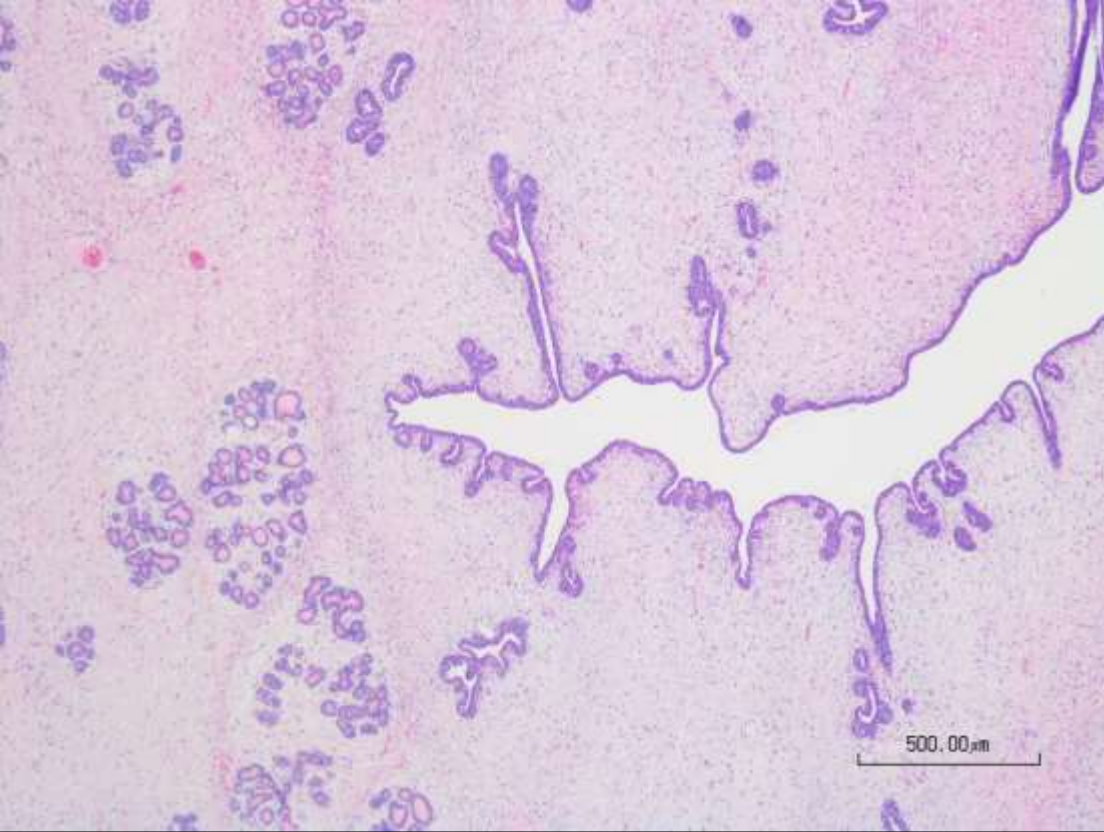


乳腺小葉過形成

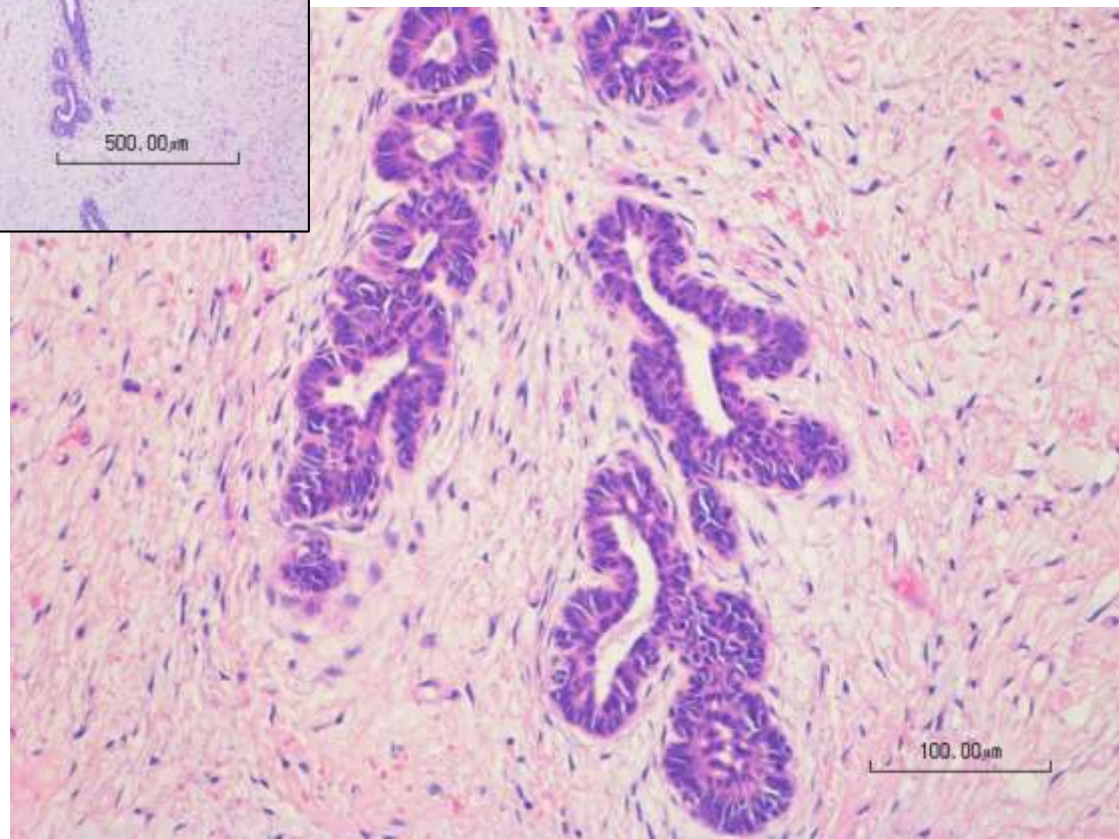


乳腺症 / 上皮症





線維腺腫様過形成
(もっぱら猫で見られる)



乳腺病変の進行

● 過形成



● 異形成（前腫瘍性変化） 「異型性」とは違います…



● 良性腫瘍



● 悪性腫瘍

だから、放っておかないこと！

乳腺腫瘍の疫学 ～犬①～

- 雌犬で最も多い悪性腫瘍
- 年間発生率は198／10万頭
- 正確な発生率や良悪比率は不明
理由：小型の良性腫瘍では来院・手術しない等
- 摘出された腫瘍の約30%が悪性
- 異形成や良性腫瘍は尾側乳腺で多い
- 組織学的に異なる腫瘍が多数発生する傾向有

乳腺腫瘍の疫学 ～犬②～

● 3大危険因子

1. 雌性ホルモンへの曝露と乳腺腫瘍の発生率

初回発情までに避妊した雌犬の0.5%(病理の本では0.05%)

2回目の発情までに～(同上)～8%(病理の本では0.8%)

3回目の発情までに～(同上)～26%

※2回目以降に関しては諸説あり

※外国では雌性ホルモン製剤の影響も指摘されている

2. **年齢**：悪性腫瘍は9～11歳で、良性腫瘍は7～9歳が多い

3. **品種**：いくつかの犬種が好発とされているが、遺伝子検査が進めばわかることが増えるだろう

Small Animal Clinical Oncology, 5th ed., p.538-556, Elsevier, 2013.

乳腺腫瘍の疫学 ～猫①～

- 皮膚腫瘍、リンパ腫に次いで多い
- 年間発生率は25.4 / 10万頭（雌猫）
- 病変が初めて検出されるのは10～11歳（2.5～13歳）
- 悪性と良性の比率は9 : 1や4 : 1
- 組織学的に類似あるいは異なる腫瘍が多数発生することが比較的多い

Tumors in domestic animals, 4th ed., p.575-606, Blackwell, 2002.

乳腺腫瘍の疫学 ～猫②～

- **3大危険因子**は犬と同様

1. **雌性ホルモンへの曝露**と乳腺腫瘍予防効果

6ヶ月齢以前に避妊した雌猫の91%で乳腺腫瘍のリスクが減少

7～12ヶ月齢で避妊～(同上)～86%～(同上)～

13～24ヶ月齢で避妊～(同上)～11%～(同上)～

24ヶ月齢以降で避妊した場合の利益は認められなかった

※外国では雌性ホルモン製剤の影響も指摘されている

2. **年齢**：乳腺腫瘍が診断される平均年齢は10～12歳の間

3. **品種**：シャム猫（この猫種では他の腫瘍も好発するが）

乳腺腫瘍の疫学 ～品種～

- 犬

- 高リスク：ダックスフント、ポインター

- 低リスク：コリー、ボクサー

- 猫

- 高リスク：シャム猫

Tumors in domestic animals, 4th ed., p.575-606, Blackwell, 2002.

- 大型犬で小型犬よりも悪性腫瘍が多い

Itoh et al., *J Vet Med Sci* 67:345-347, 2005.

乳腺腫瘍はホルモンに密接に関係した腫瘍

- 発情中、乳腺は過形成化（エストロゲン、プロゲステロン）
- セルトリ細胞腫で雄犬の乳腺過形成化
- 犬と猫では早期避妊で悪性腫瘍の発生減
- 犬では避妊手術の時期が遅れても乳腺良性腫瘍の発生は減
- プロゲステロン製剤を常用する猫で良悪の腫瘍の発生リスク高

「雄」犬の乳腺腫瘍

- 18頭の雄犬（去勢済み15頭）の27個の腫瘍
- 7頭がコッカースパニエル
- 26個が単純腺腫、1個が複合腺腫
- 肥満、精巣腫瘍、性ホルモン治療の履歴無
- 過去の報告では悪性が半数以上
- おそらく「悪性」の定義が違ったから？
- 去勢の有無も過去の報告では不明

逸話的なエビデンス①

～良性と悪性の比率は怎なの？～

日本の民間病理検査施設において悪性とされた腫瘍の割合
(1頭に複数存在の場合、1個でも悪性があれば悪性として計数)

施設	犬 (症例数)	猫 (症例数)	備考
A	23% (2,141)	95% (295)	
B	21.6% (4,121)	80.3% (590)	犬悪性の18.2%で脈管内浸潤あり
C	20.1% (149)	94.1% (136)	
D	60.5% (55,525)	79.6% (6,629)	
E	14.5% (200)	96.4% (192)	

逸話的なエビデンス②

～Mダックスフントに悪性が多い？～

前掲の検査施設Bにおける集計

良性	866個	%
M.ダックス	293	33.8
Mix	74	8.5
トイ・プードル	59	6.8
シーズー	52	6.0
チワワ	47	5.4
ヨークシャー・テリア	46	5.3
マルチーズ	37	4.3
パピヨン	35	4.0
W.コーギー	33	3.8
柴	25	2.9
他	165	19.1

悪性	889個	%
M.ダックス	181	20.4
Mix	125	14.1
シーズー	61	6.9
W.コーギー	56	6.3
柴	46	5.2
スパニエル	43	4.8
L.トリバー	34	3.8
G.トリバー	33	3.7
パピヨン	31	3.5
ビーグル	29	3.3
他	250	28.9

アニコム家庭どうぶつ白書2012

人気品種	頭数	%
M.ダックス	50,341	16.8
チワワ	46,424	15.5
トイ・プードル	45,393	15.1
柴	14,656	4.9
Mix (10kg未満)	12,542	4.2
ヨークシャー・テリア	10,625	3.5
ポメラニアン	9,369	3.1
W.コーギー	9,034	3.0
パピヨン	8,973	3.0
シー・ズー	8,240	2.7
計	299,648	100

疫学データを読むときの留意点

- 地域や時代によって早期避妊率や品種の構成にはばらつきがあるのではないか
- 乳腺腫瘍は他の腫瘍に比べてホルモンの影響を強く受ける
- 病理診断医間で良悪判定にはばらつきがある



データを鵜呑みにせず、背景に思いを馳せること！

乳腺腫瘍の病理学 ～WHO分類 犬～

1 Malignant tumors

- 1.1 Noninfiltrating (*in situ*) carcinoma
- 1.2 Complex carcinoma
- 1.3 Simple carcinoma
 - 1.3.1 Tubulopapillary carcinoma
 - 1.3.2 Solid carcinoma
 - 1.3.3 Anaplastic carcinoma
- 1.4 Special types of carcinomas
 - 1.4.1 Spindle cell carcinoma
 - 1.4.2 Squamous cell carcinoma
 - 1.4.3 Mucinous carcinoma
 - 1.4.4 Lipid-rich carcinoma
- 1.5 Sarcoma
 - 1.5.1 Fibrosarcoma
 - 1.5.2 Osteosarcoma
 - 1.5.3 Other sarcomas
- 1.6 Carcinosarcoma
- 1.7 Carcinoma or sarcoma in benign tumor

2 Benign tumors

- 2.1 Adenoma
 - 2.1.1 Simple adenoma
 - 2.1.2 Complex adenoma
 - 2.1.3 Basaloid adenoma
- 2.2 Fibroadenoma
 - 2.2.1 Low-cellularity fibroadenoma
 - 2.2.2 High-cellularity fibroadenoma
- 2.3 Benign mixed tumor
- 2.4 Duct papilloma

3 Unclassified tumors

4 Mammary hyperplasias/dysplasias

- 4.1 Ductal hyperplasia
- 4.2 Lobular hyperplasia
 - 4.2.1 Epithelial hyperplasia
 - 4.2.2 Adenosis
- 4.3 Cysts
- 4.4 Duct ectasia
- 4.5 Focal fibrosis (fibrosclerosis)
- 4.6 Gynecomastia

乳腺腫瘍の日本語名は 日本獣医学会病理学分科会HPへ <http://ttjsvs.org/who.html>



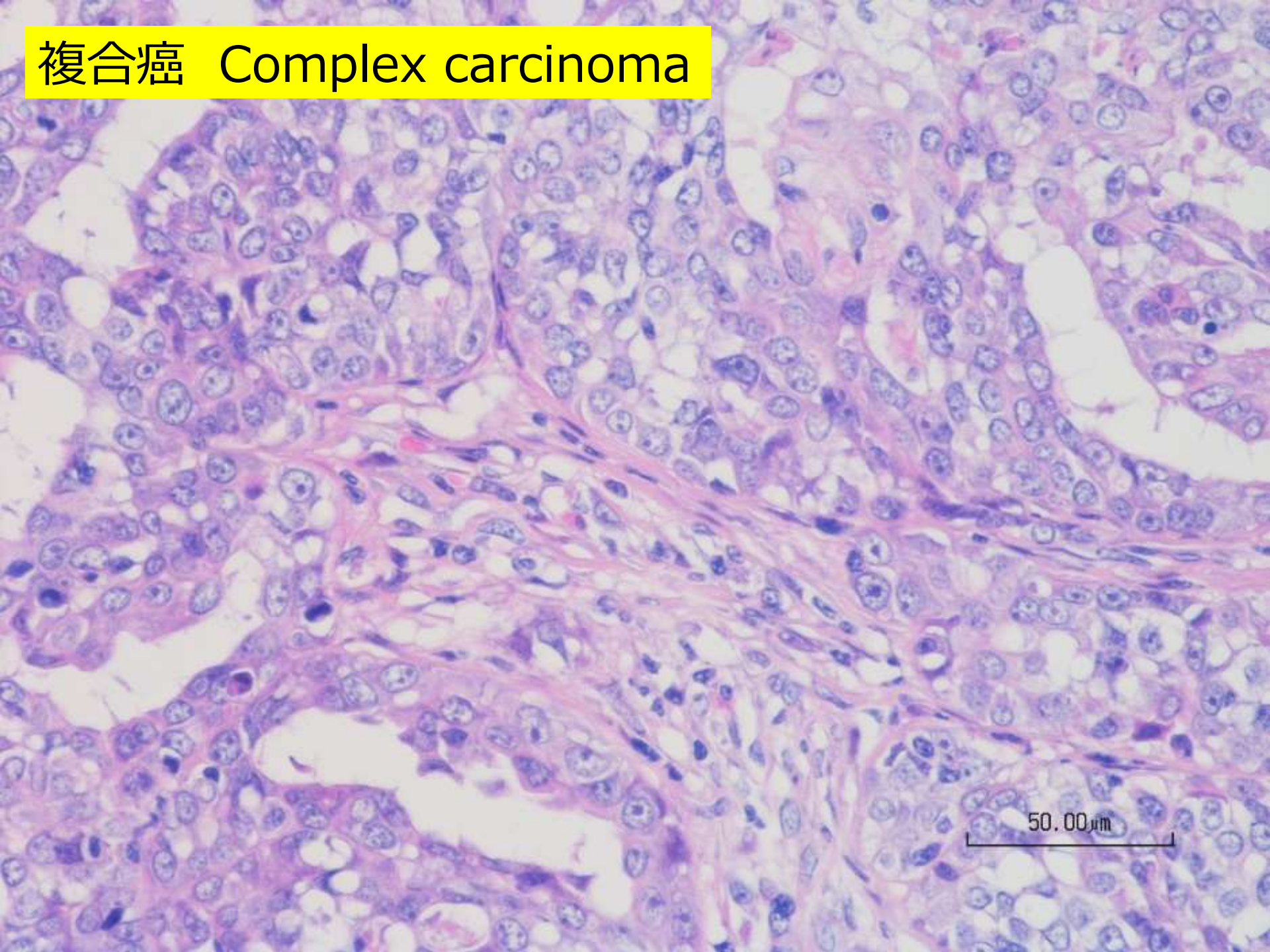
The screenshot shows a web browser window with the URL <http://ttjsvs.org/who.html>. The page header includes the logo and name of The Japanese Society of Veterinary Science. The main title is '公益社団法人 日本獣医学会疾患名用語集' (Public Interest Incorporated Association Japanese Society of Veterinary Science Disease Name Terminology Collection). Below the title, there is a navigation link '目次ページへ戻る' (Return to Table of Contents page). The main content is titled '動物腫瘍のWHO組織学的分類' (WHO Histological Classification of Animal Tumors), dated '2015年9月' (September 2015) and published by '日本獣医学会病理学分科会' (Japanese Society of Veterinary Science Pathology Sub-Society). The text discusses the importance of standardized terminology in medical reports and the role of the WHO classification system. It mentions that the classification was established in 2001 and is used in textbooks and clinical practice. A link for 'Excelファイルダウンロード' (Download Excel file) is provided for the '動物腫瘍のWHO組織学的分類(2015年分)' (WHO Histological Classification of Animal Tumors (2015)). At the bottom, there is another '目次ページへ戻る' link and a '↑ページ先頭へ' (Return to top of page) link. The footer contains navigation links for 'トップページ' (Home), '利用上の注意' (Terms of Use), 'ご意見登録' (Register your opinion), '疾患名用語集の目次へ' (Return to Table of Contents of Disease Name Terminology Collection), and the copyright notice 'Copyright ©2010 - 2014 The Japanese Society of Veterinary Science'.

絶対知っておきたい！

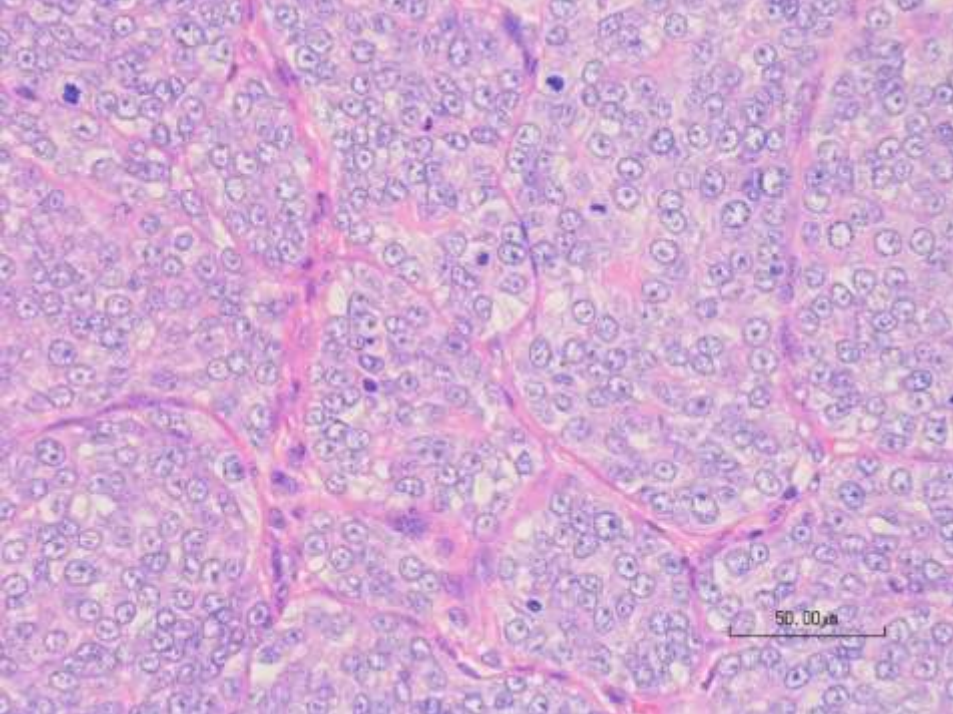
陰の主役「筋上皮細胞」

- 犬の乳腺腫瘍で特に目立つ
- 腫瘍の周囲組織への浸潤や転移に抑制効果を持つと言われている
 - 分泌上皮細胞の間質への浸潤をブロック？
- 名前に「筋上皮」「複合 complex」や「混合 mixed」が入る腫瘍は、筋上皮が増殖
 - 悪性腫瘍の場合の浸潤性・転移性が「単純 simple」型の腫瘍より**低い**傾向がある
- 犬で「乳腺腺癌」という診断名がいたら診断医に確認すること（筋上皮の増殖やその良悪がわからない）

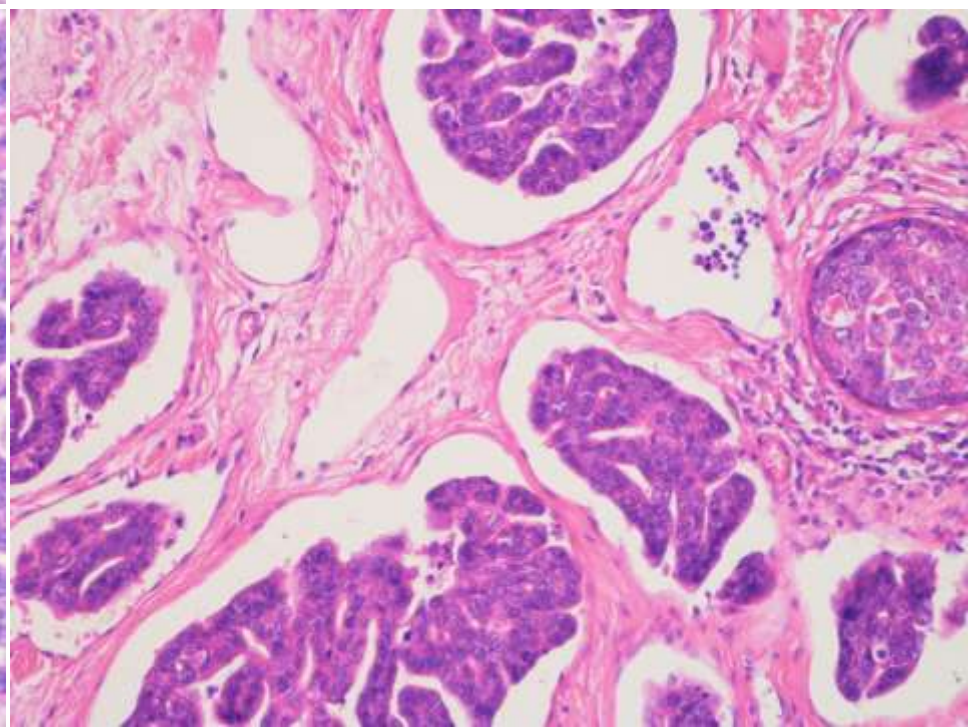
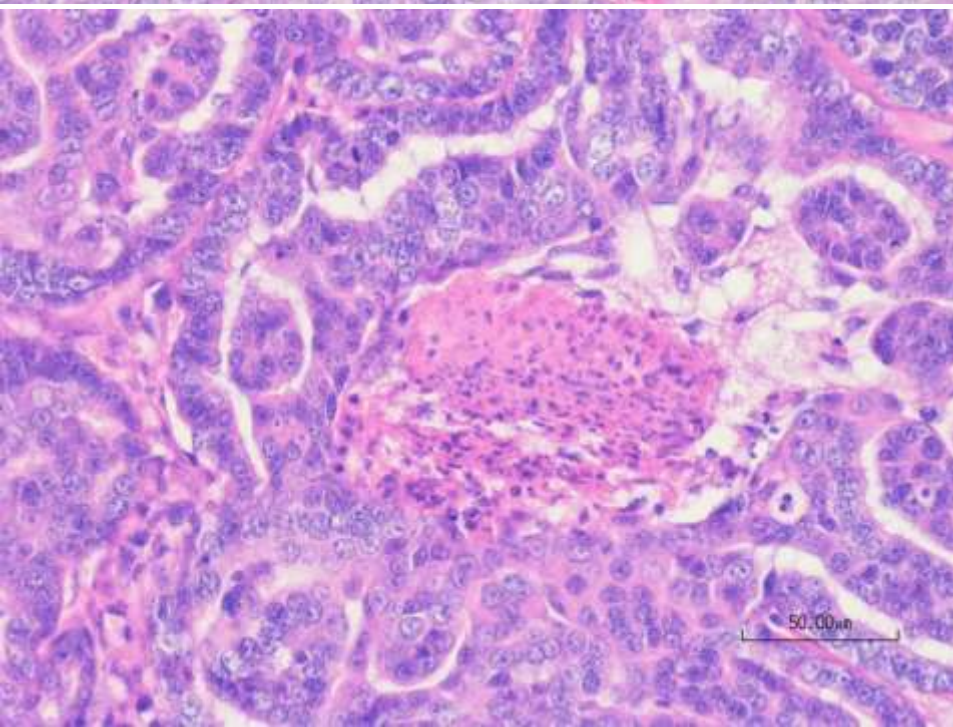
複合癌 Complex carcinoma



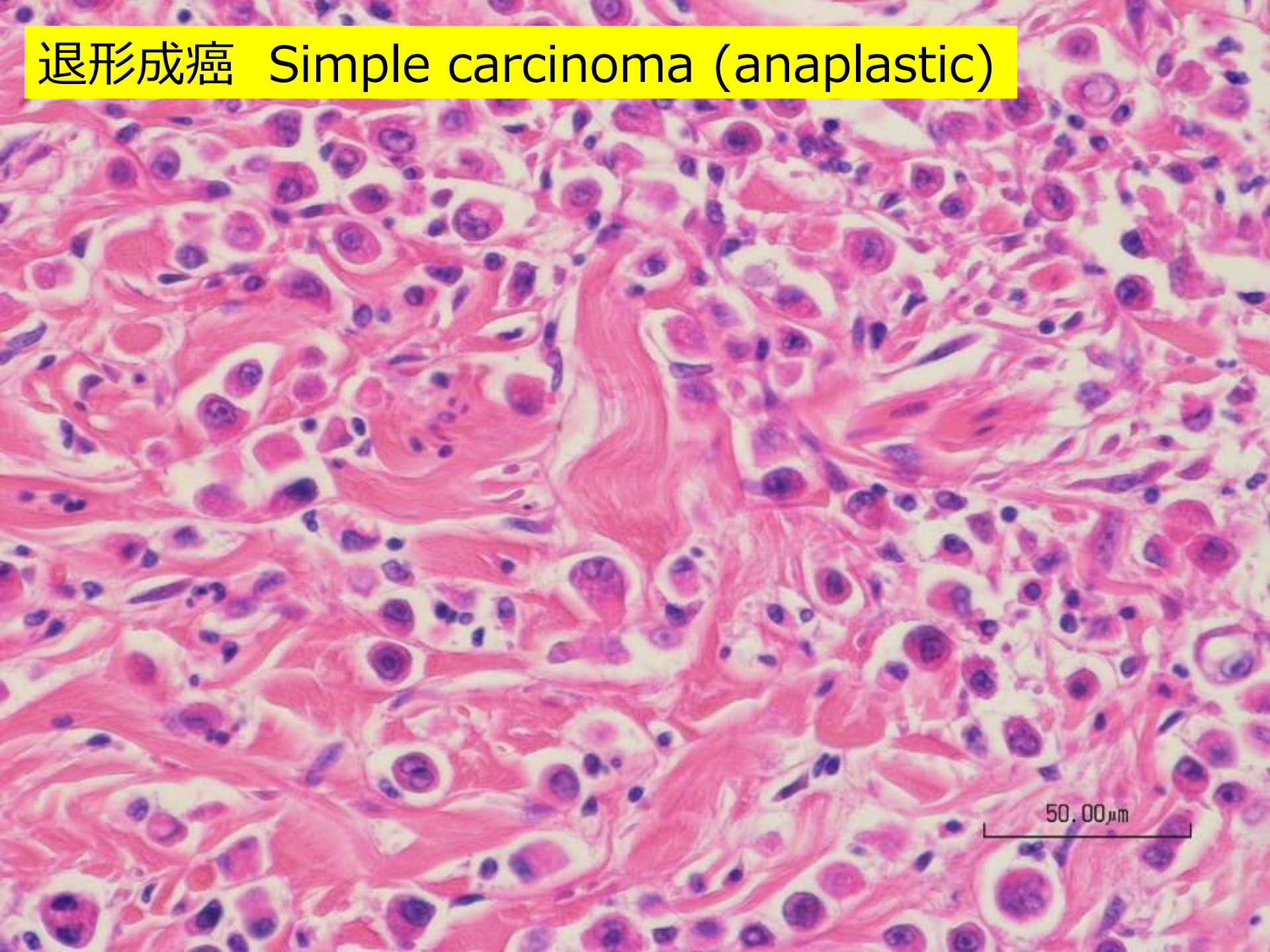
50.00 μm



左上：充実癌
Simple carcinoma (solid)
左下：管状乳頭状癌
Simple carcinoma
(tubulopapillary)
右下：リンパ管浸潤像

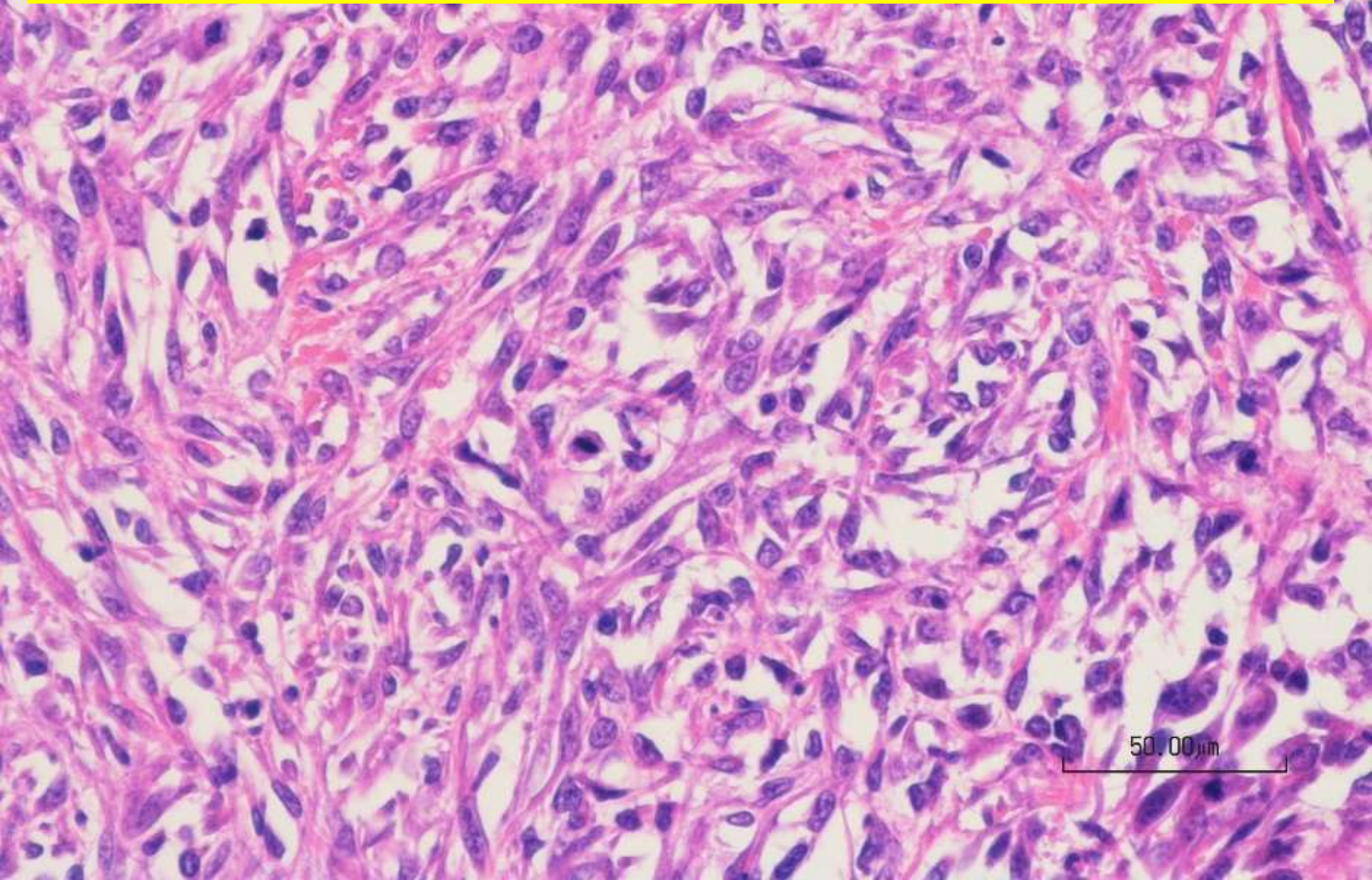


退形成癌 Simple carcinoma (anaplastic)

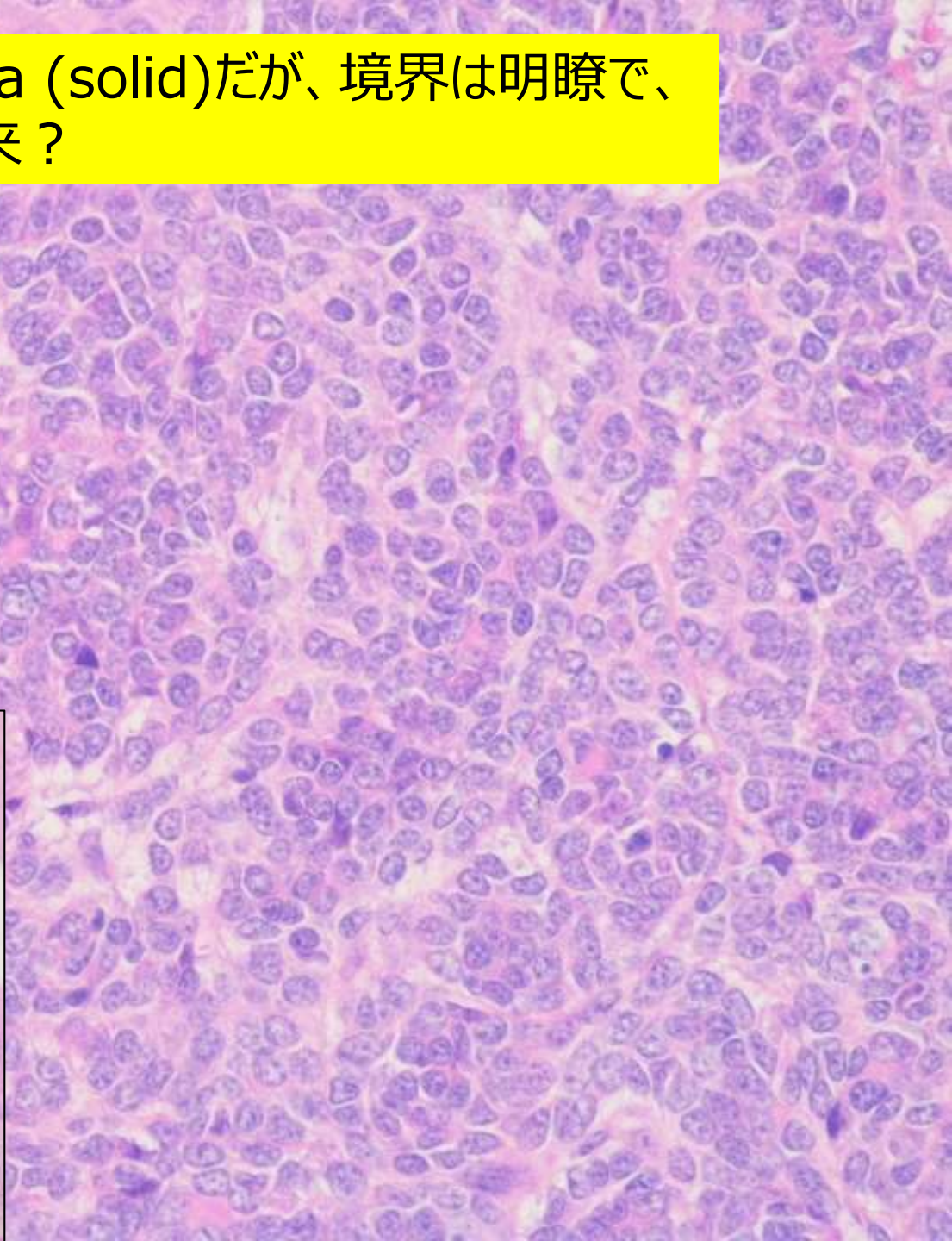
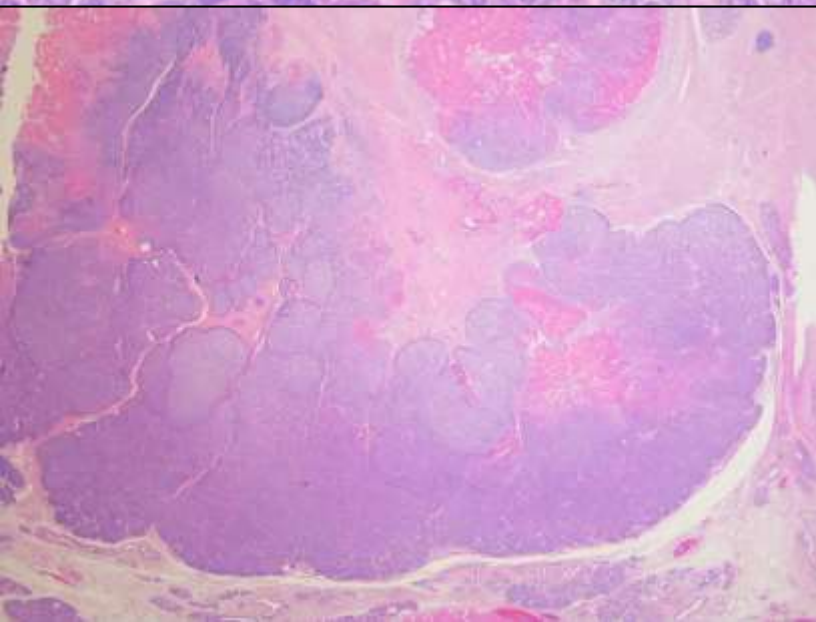


50.00 μ m

紡錘形細胞癌 Spindle cell carcinoma (本症例は脈管内浸潤
とリンパ節転移を伴っていた)



充実癌 Simple carcinoma (solid)だが、境界は明瞭で、
脈管内浸潤なし。筋上皮由来？



「筋上皮細胞は味方だよ」という論文

Differences in Indicators of Malignancy Between Luminal Epithelial Cell Type and Myoepithelial Cell Type of Simple Solid Carcinoma in the Canine Mammary Gland

Veterinary Pathology
2014, Vol. 51(6) 1090-1095
© The Author(s) 2014
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0300985813516637
vet.sagepub.com



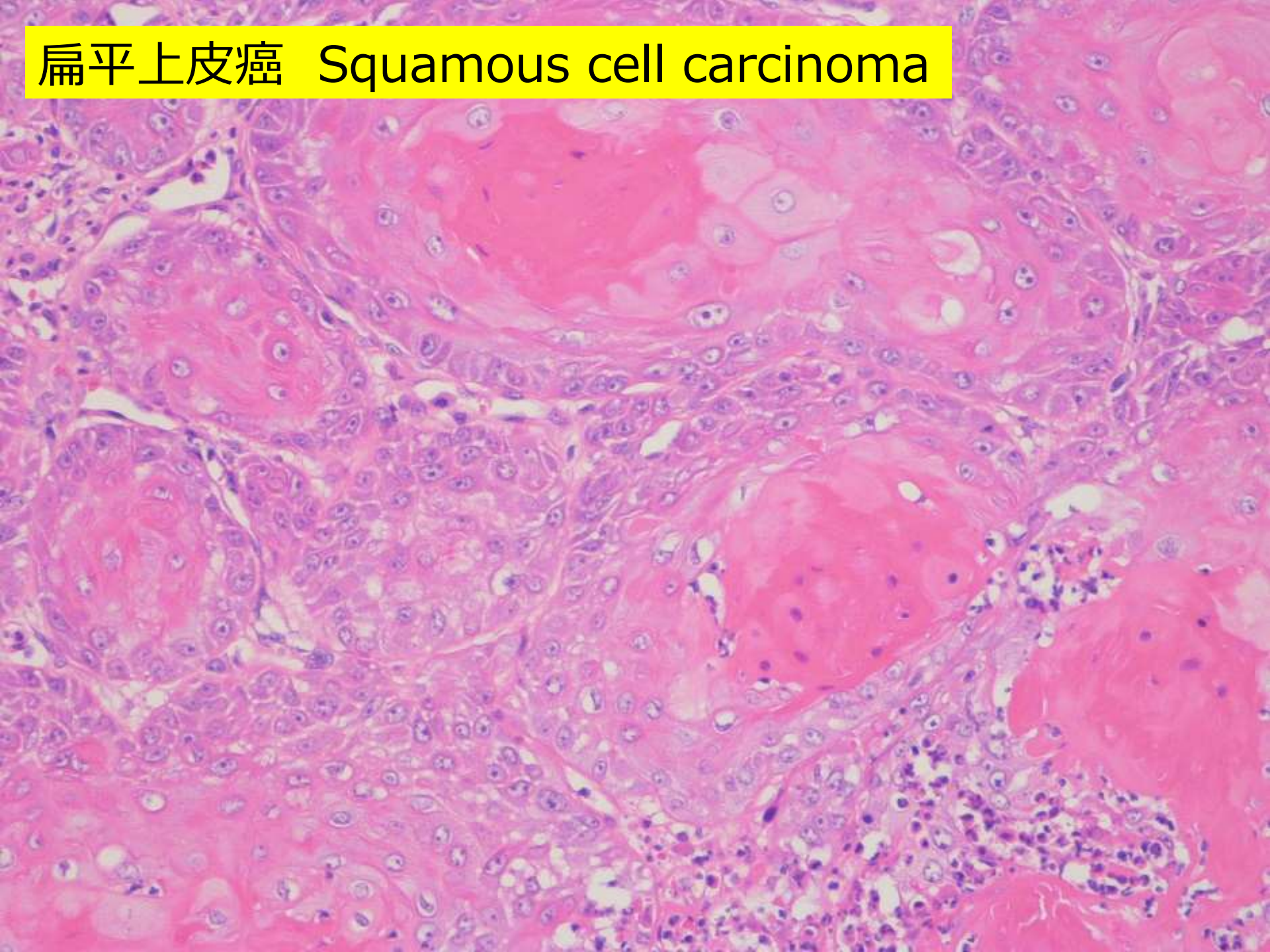
H. Yoshimura¹, R. Nakahira¹, T. E. Kishimoto¹, M. Michishita¹,
K. Ohkusu-Tsukada¹, and K. Takahashi¹

Abstract

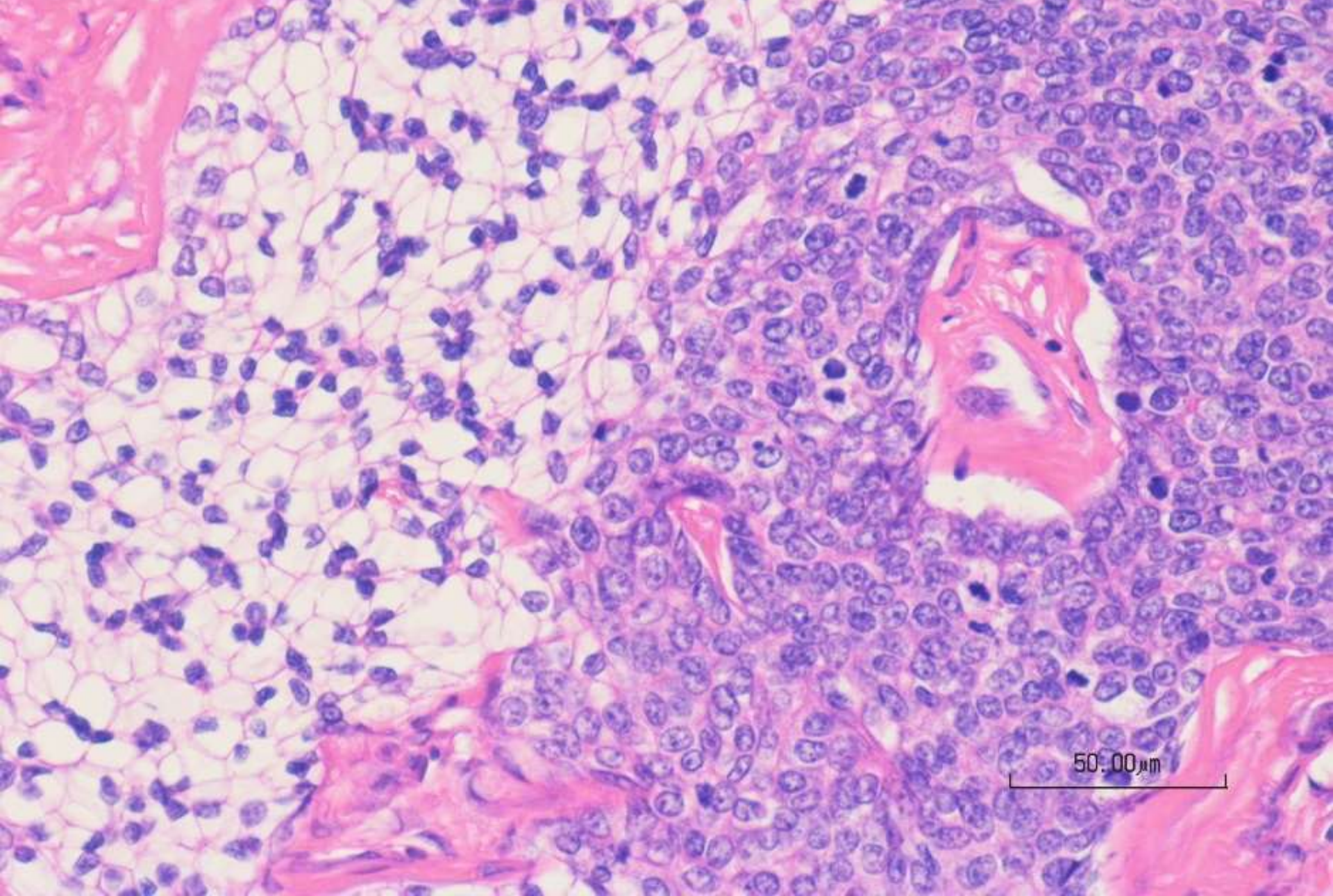
Routinely diagnosed simple solid carcinoma (SSC) of the canine mammary gland comprises a heterogeneous group of tumors. Seventy-two cases that had been diagnosed as SSC based on hematoxylin and eosin-stained tissue sections were reclassified immunohistochemically on the basis of myoepithelial markers p63 and α -smooth muscle actin, as well as a luminal epithelial marker cytokeratin 8. Only 23 cases (32%) were true SSC, composed only of luminal epithelial cells, whereas 11 cases (15%) were malignant myoepithelioma (MM), composed predominantly of myoepithelial cells, and 38 cases (53%) were biphasic carcinoma (BC), characterized by biphasic proliferation of luminal epithelial and basal/myoepithelial components. As the pathological parameters were compared between the reclassified tumor types, infiltrative potential, vascular/lymphatic invasion, lymph node metastasis, and Ki-67 labeling index were higher in true SSC compared with MM and BC, suggesting that the former may exhibit a poorer prognosis compared with the latter two.

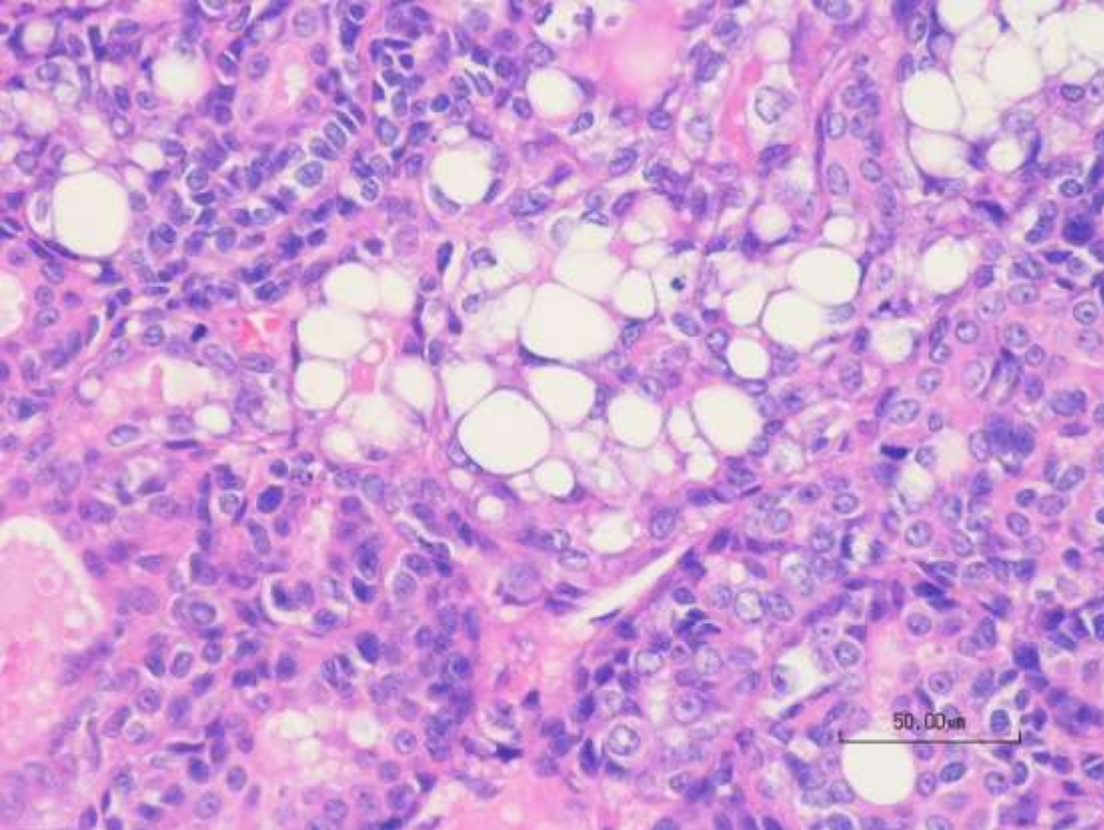
HE染色では分類に限界があるため、免疫染色を行って腫瘍の真の姿を明らかにすることが望ましい（費用の問題はあるが…）

扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma



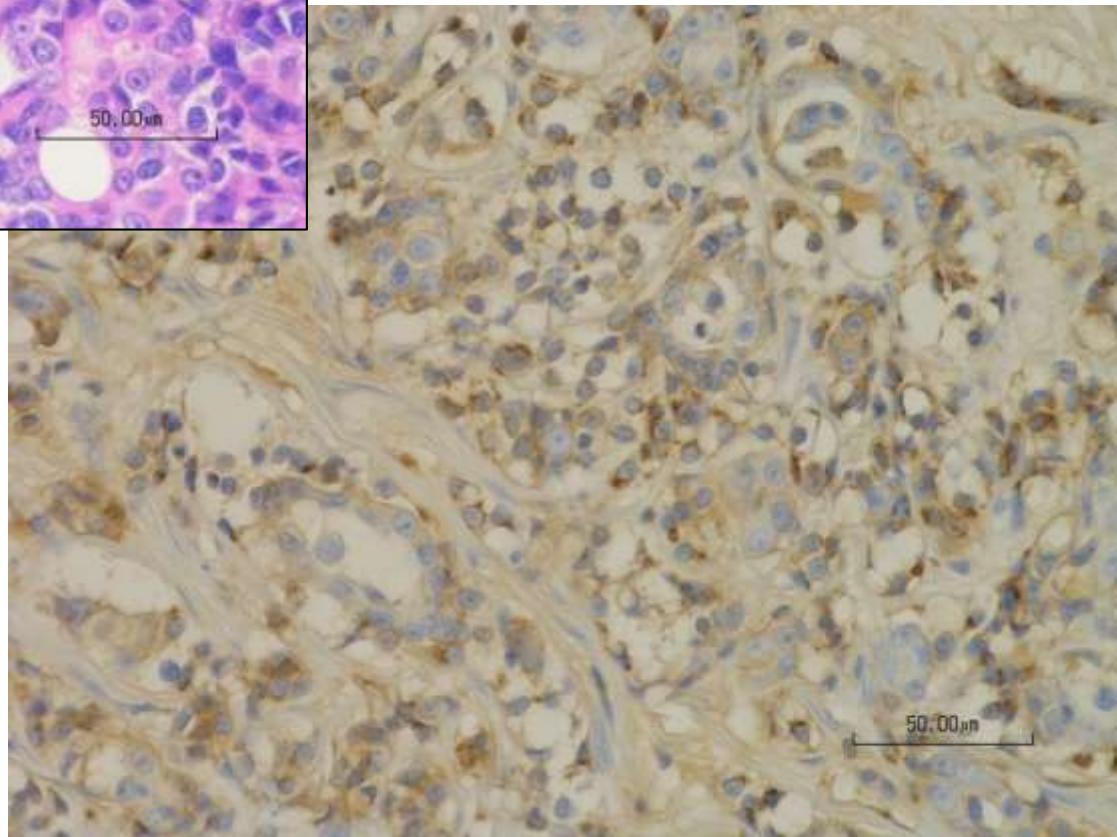
脂質產生癌 Lipid-rich carcinoma

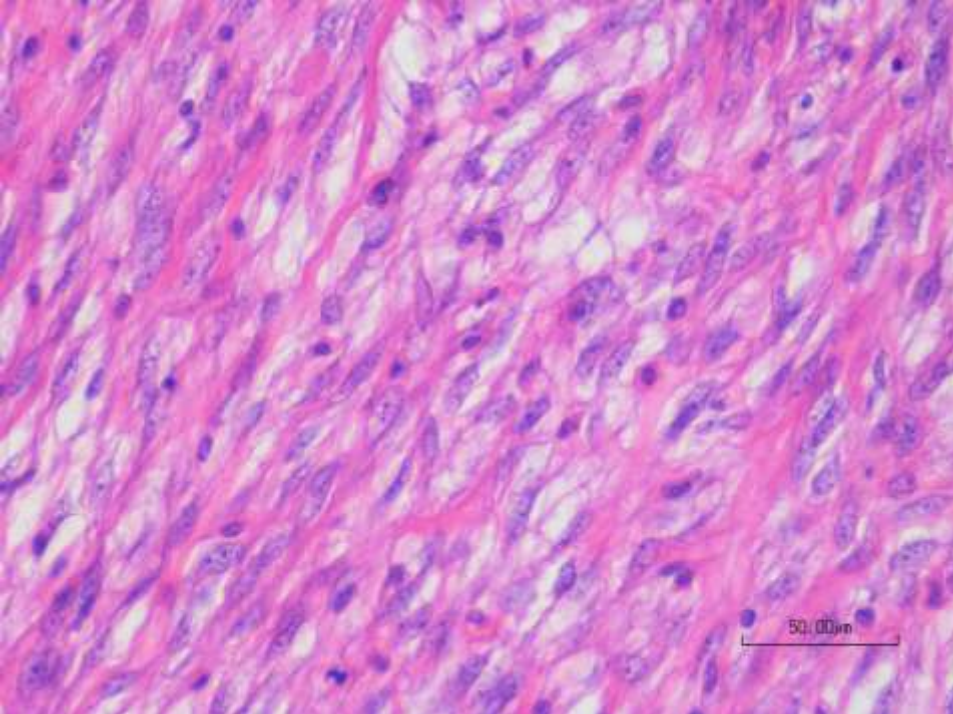




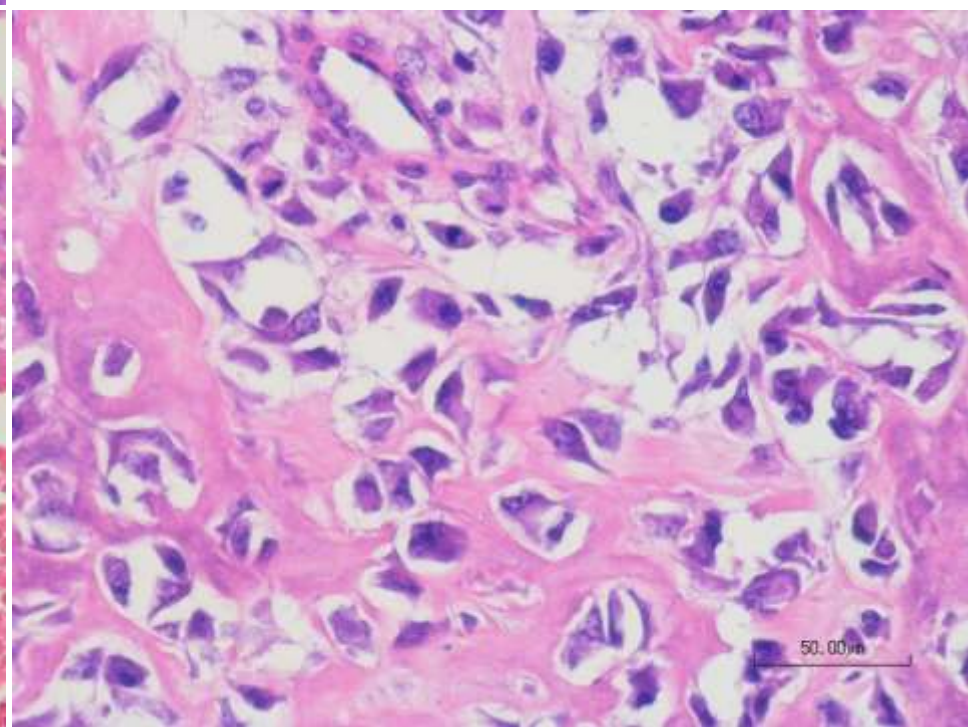
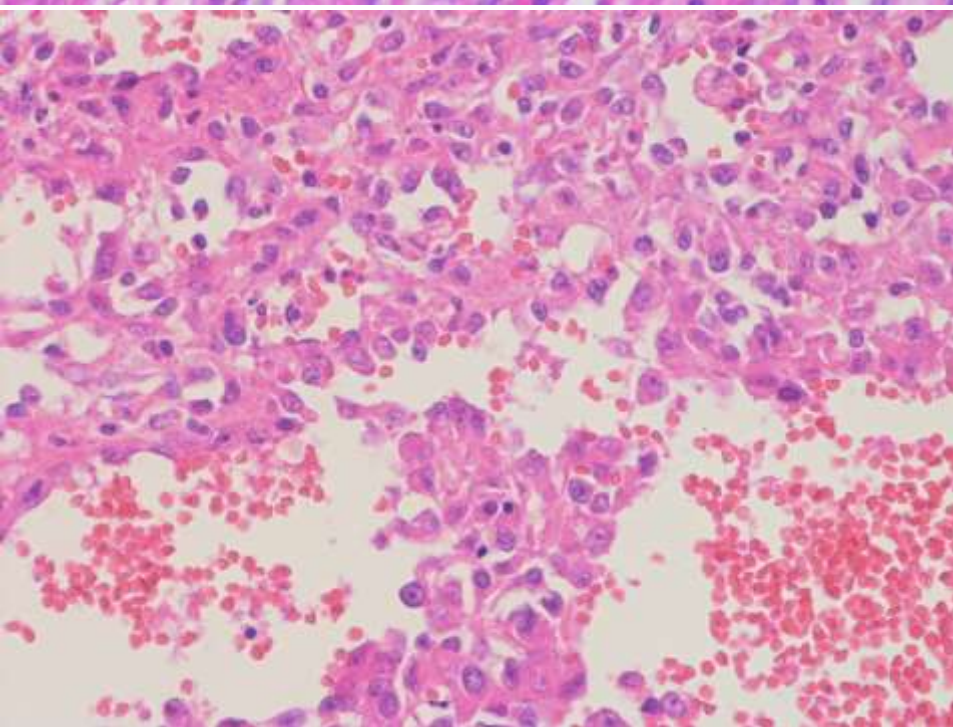
別の犬の脂質産生癌
Lipid-rich carcinoma

低血糖を伴っていた症例
腫瘍細胞はIGF-2抗体に陽性





左上：線維肉腫 Fibrosarcoma
左下：血管肉腫 Hemangiosarcoma
右下：骨肉腫 Osteosarcoma



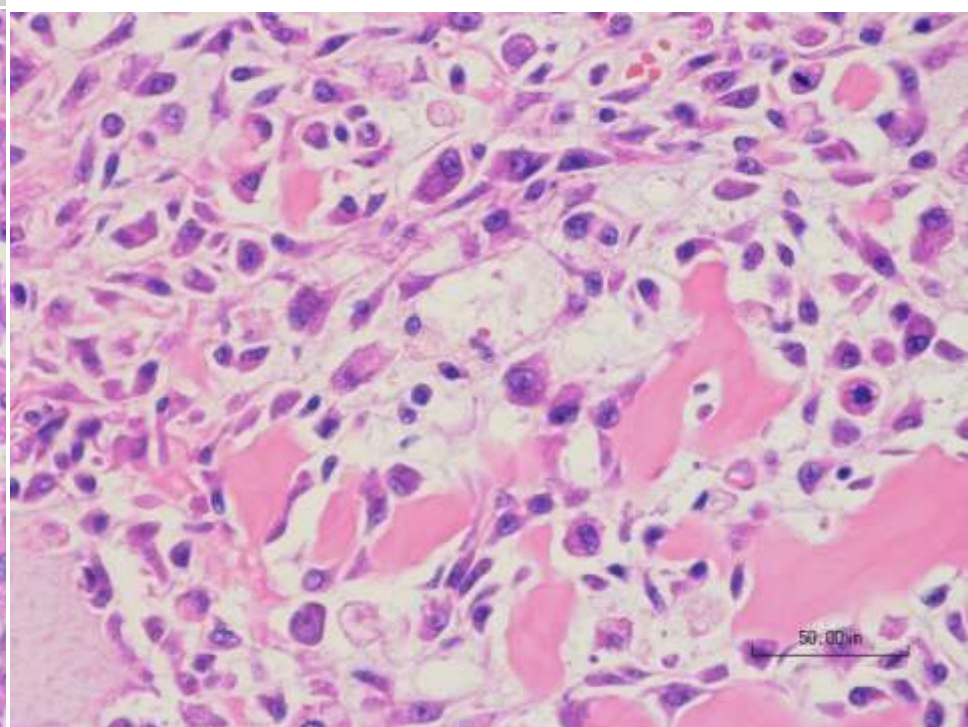
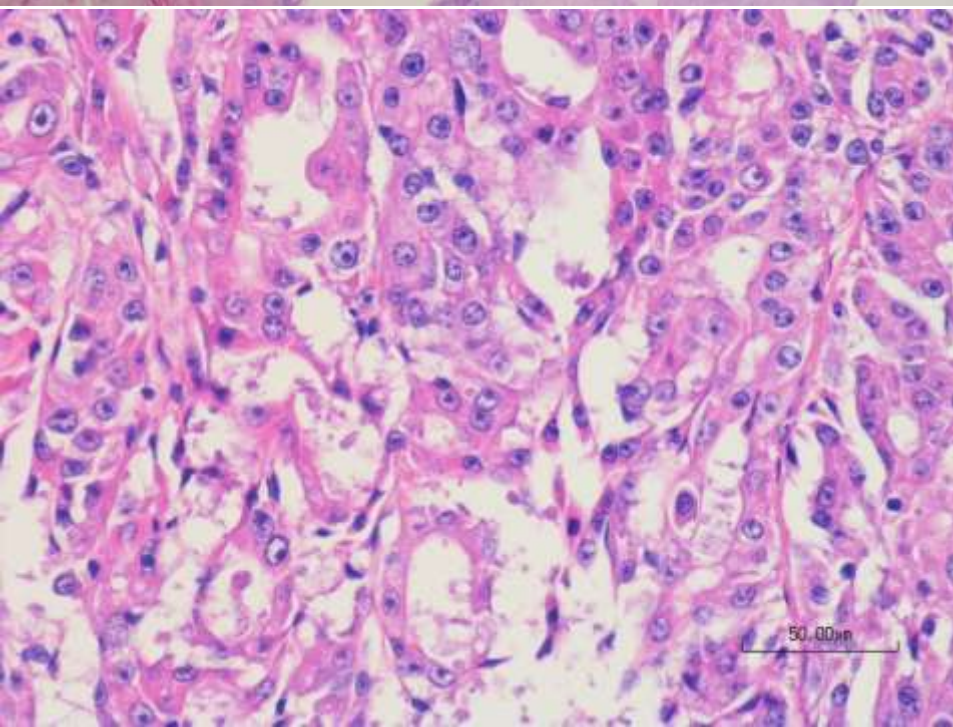
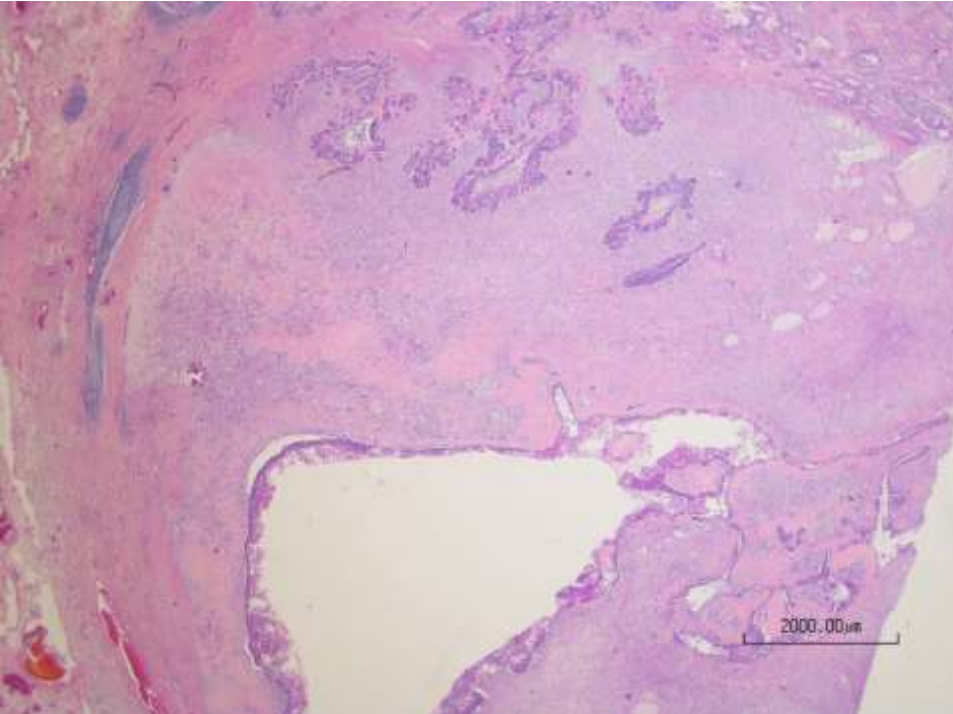
癌肉腫 Carcinosarcoma

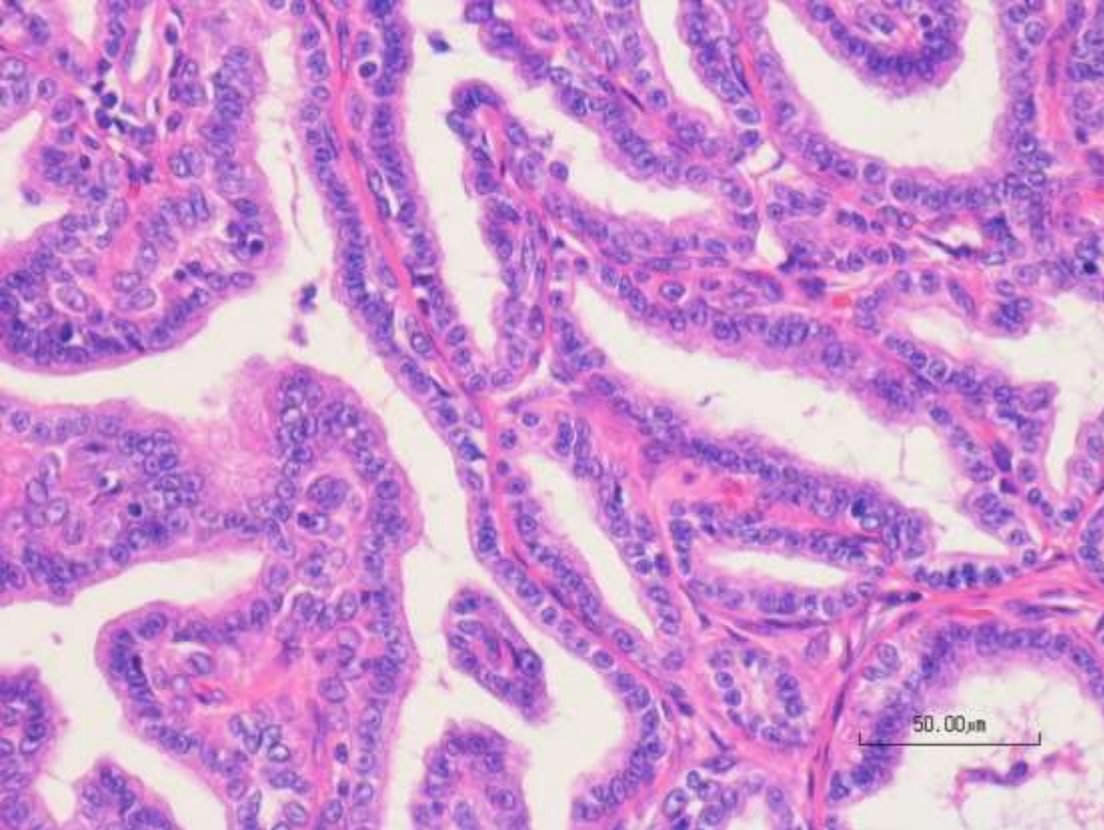
左上：低倍像

左下：癌腫の部分

右下：肉腫（骨肉腫）の部分

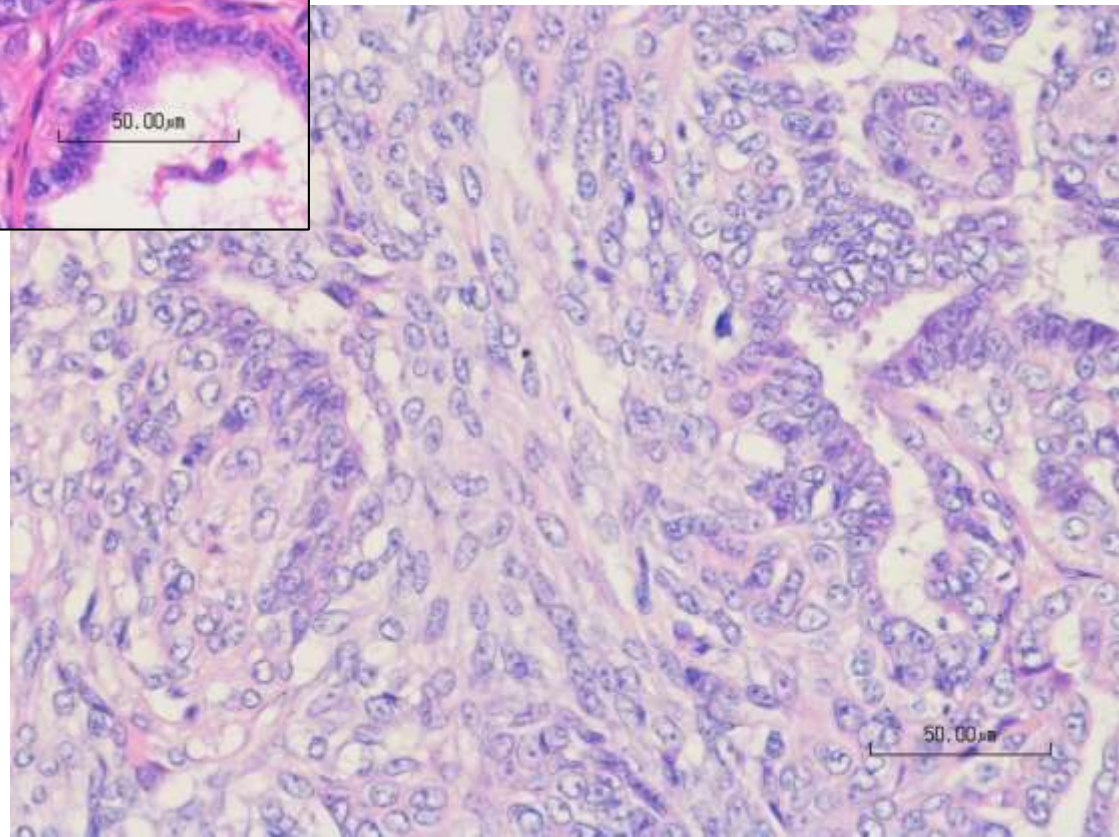
本症例はリンパ節転移と
リンパ管浸潤を伴っていた

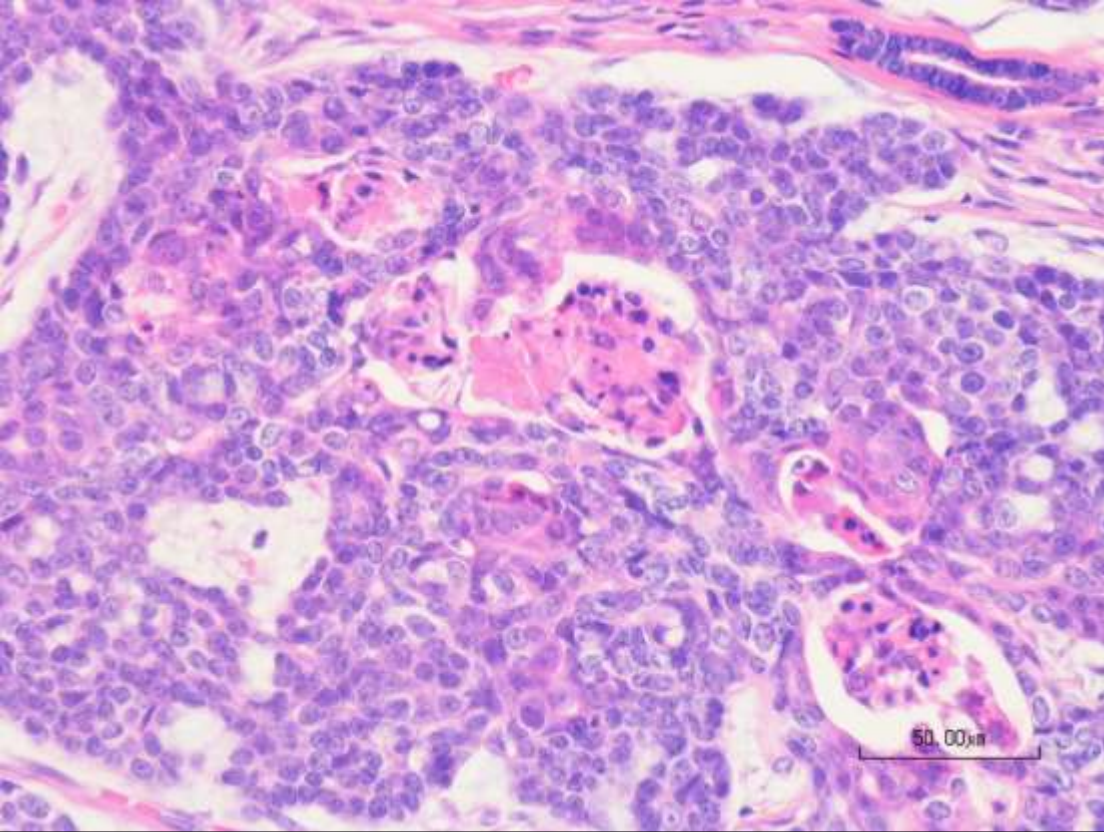




← 單純腺腫
Simple adenoma

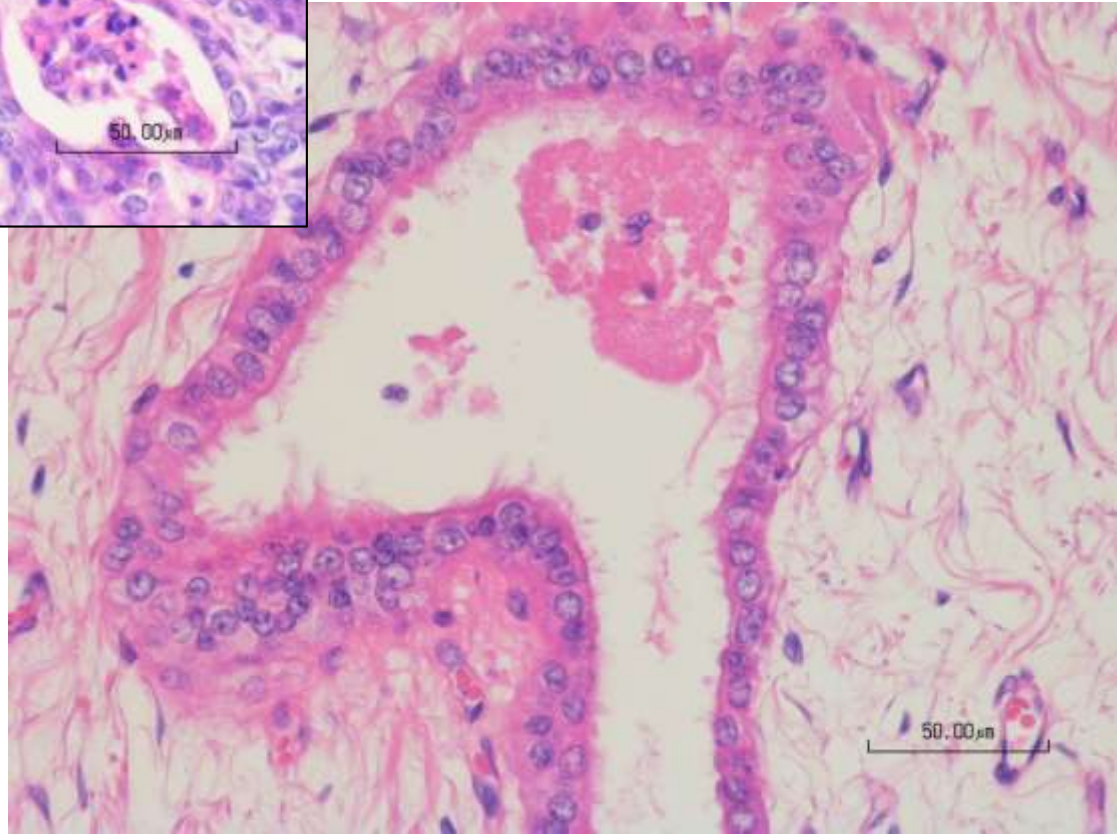
複合腺腫→
Complex adenoma

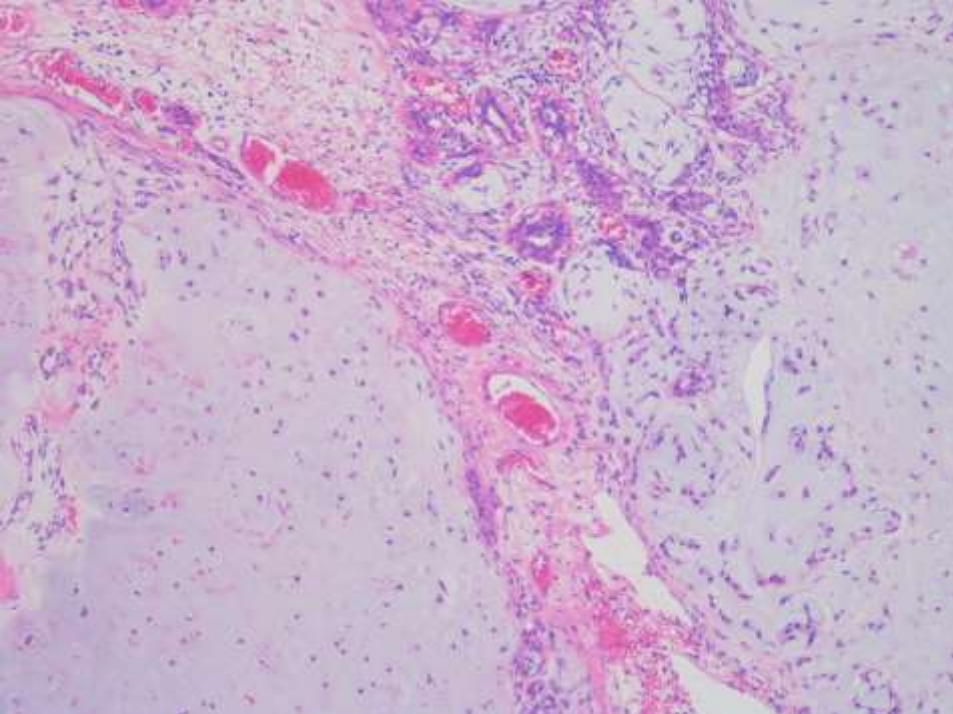




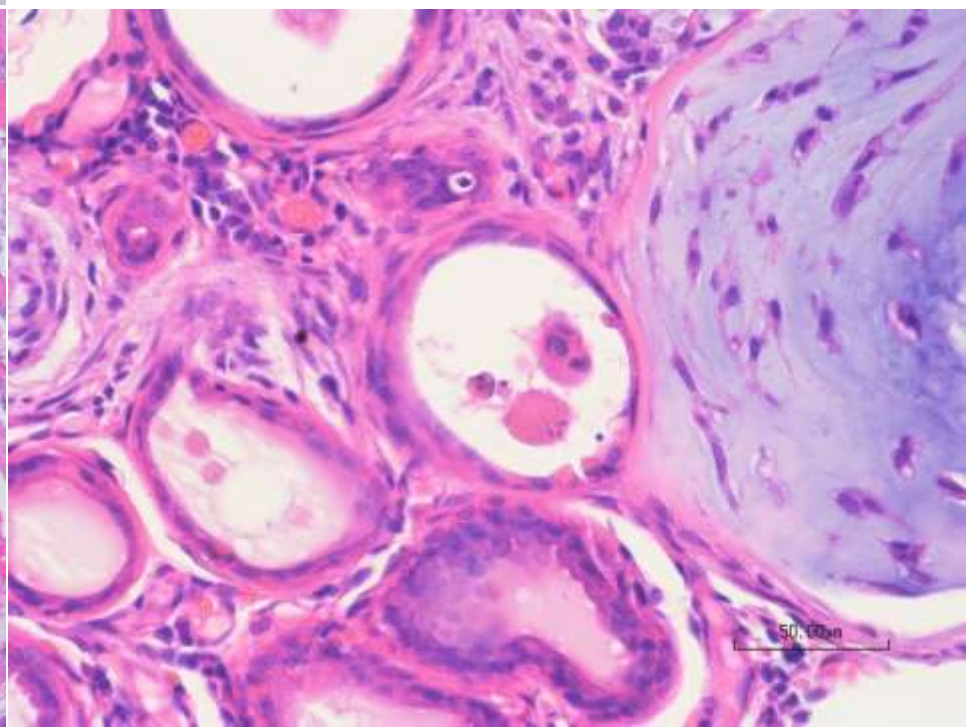
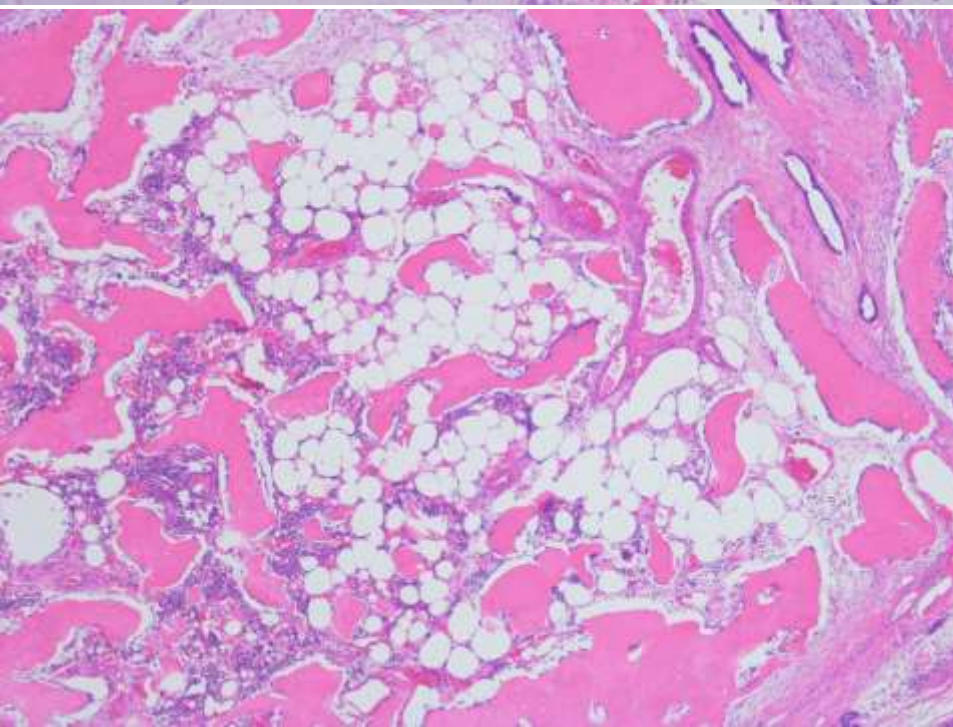
←基底細胞樣腺腫（導管腺腫）
Basaloid adenoma
(ductal adenoma)

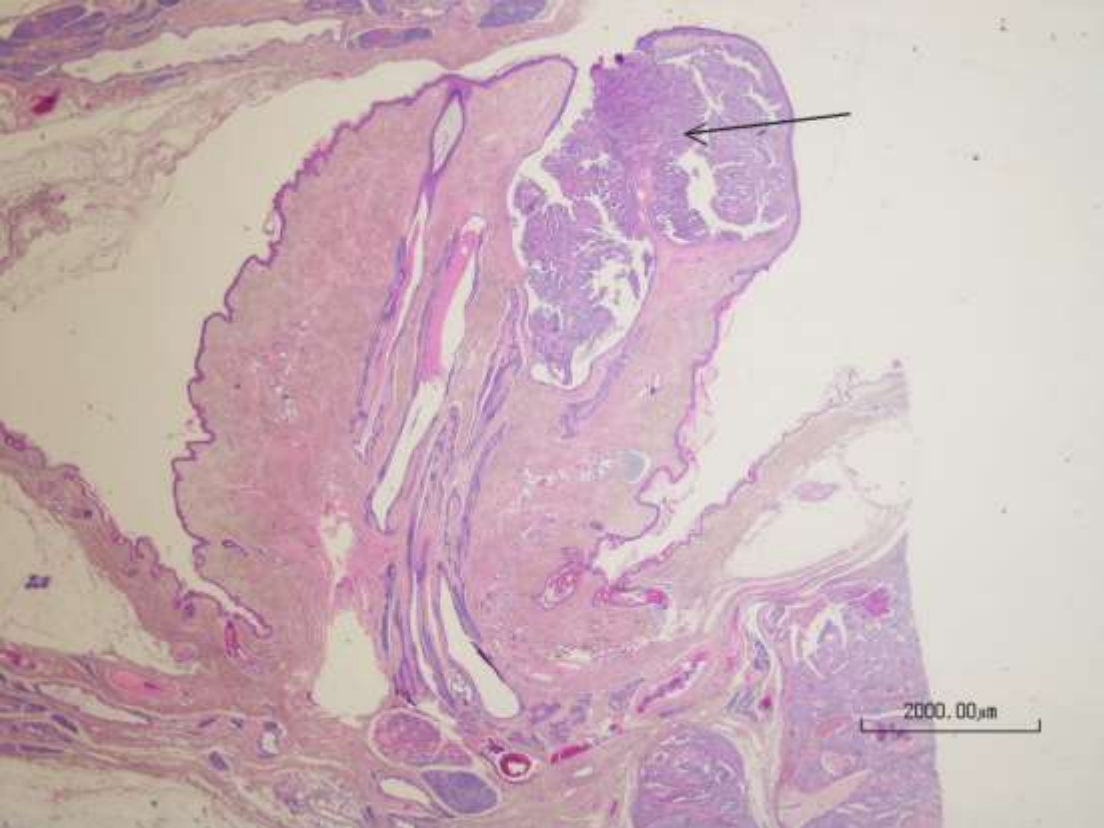
線維腺腫→
Fibroadenoma



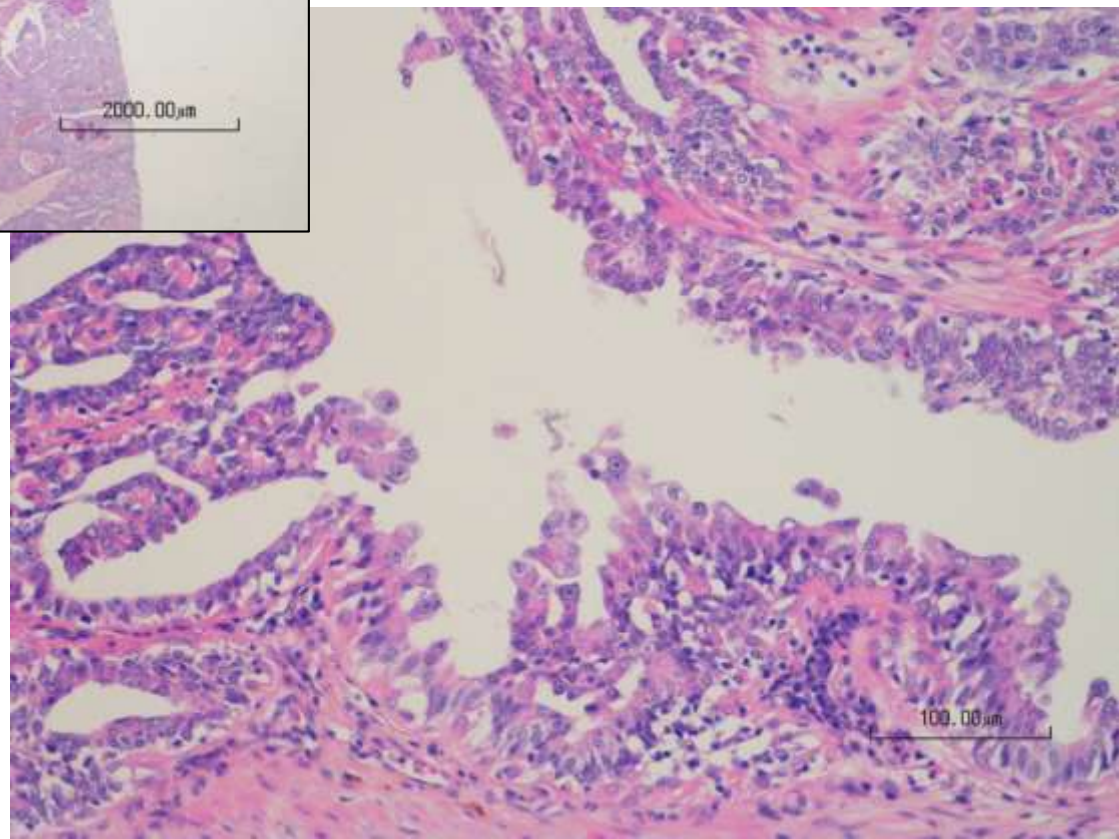


良性混合腫瘍
Benign mixed tumor





乳管乳頭腫
Duct papilloma



乳腺腫瘍の病理学 ～WHO分類 猫～

1 Malignant tumors

- 1.1 Noninfiltrating (*in situ*) carcinoma
- 1.2 Tubulopapillary carcinoma
- 1.3 Solid carcinoma
- 1.4 Cribriform carcinoma
- 1.5 Squamous cell carcinoma
- 1.6 Mucinous carcinoma
- 1.7 Carcinosarcoma
- 1.8 Carcinoma or sarcoma in benign tumor

2 Benign tumors

- 2.1 Adenoma
 - 2.1.1 Simple adenoma
 - 2.1.2 Complex adenoma
- 2.2 Fibroadenoma
 - 2.2.1 Low-cellularity fibroadenoma
 - 2.2.2 High-cellularity fibroadenoma
- 2.3 Benign mixed tumor
- 2.4 Duct papilloma

3 Unclassified tumor

4 Mammary hyperplasias/dysplasias

- 4.1 Ductal hyperplasia
- 4.2 Lobular hyperplasia
 - 4.2.1 Epithelial hyperplasia
 - 4.2.2 Adenosis
 - 4.2.3 Fibroadenomatous change
(feline mammary hypertrophy,
fibroepithelial hypertrophy)
- 4.3 Cysts
- 4.4 Duct ectasia
- 4.5 Focal fibrosis (fibrosclerosis)

猫の乳腺腫瘍分類の注意点

- 筋上皮が増殖することは稀
- 癌 Carcinoma に複数の亜分類があるが、分類して予後に影響があるというエビデンスに乏しいため、分類しない病理医が殆ど（分類してほしいと言っていたければします）

Pathology of domestic animals, 6th ed., Vol.3, p.459-464, Elsevier, 2015.

癌 Carcinoma

左上：管状乳頭狀癌

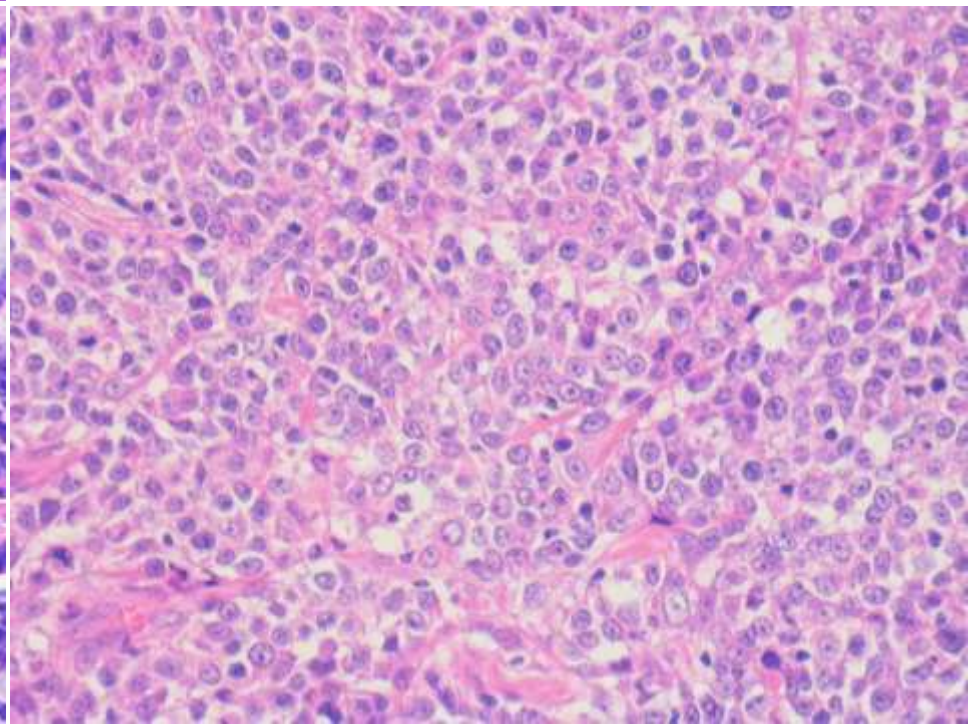
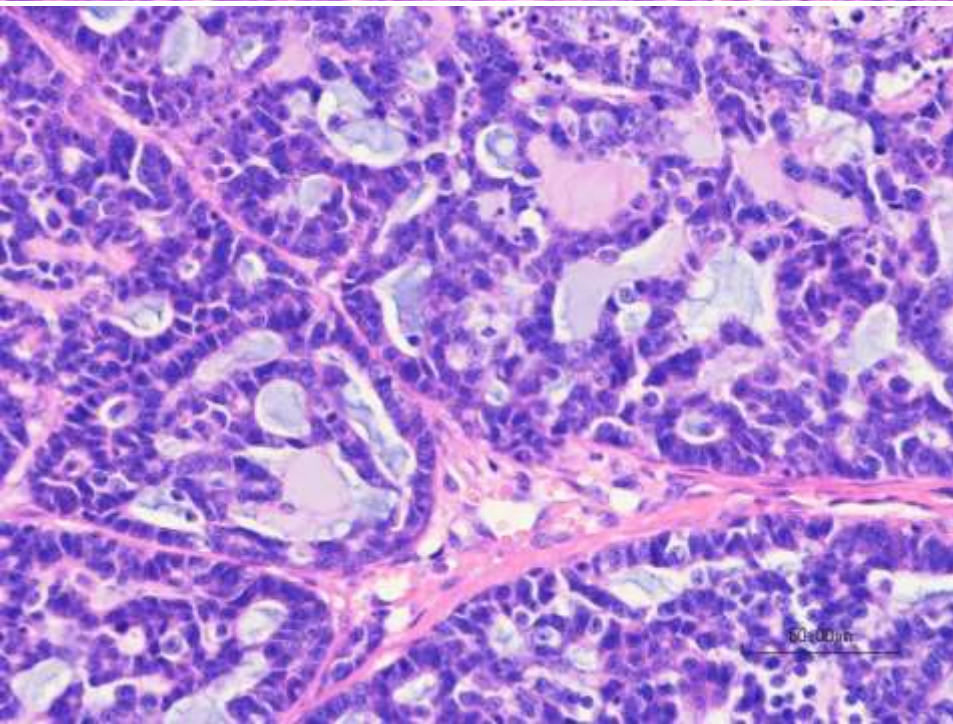
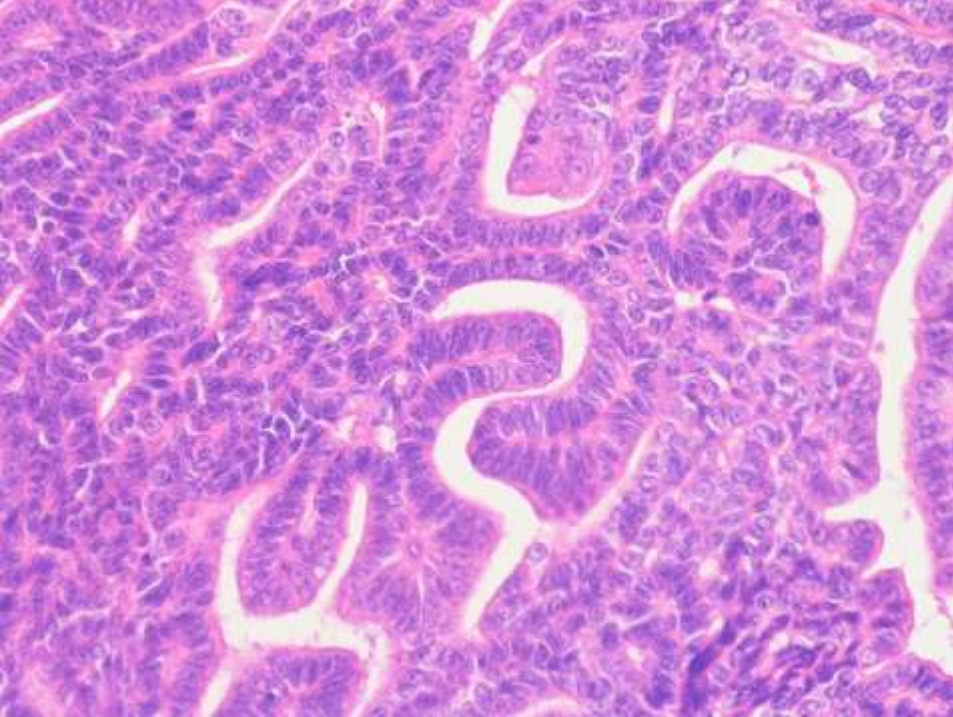
Tubulopapillary

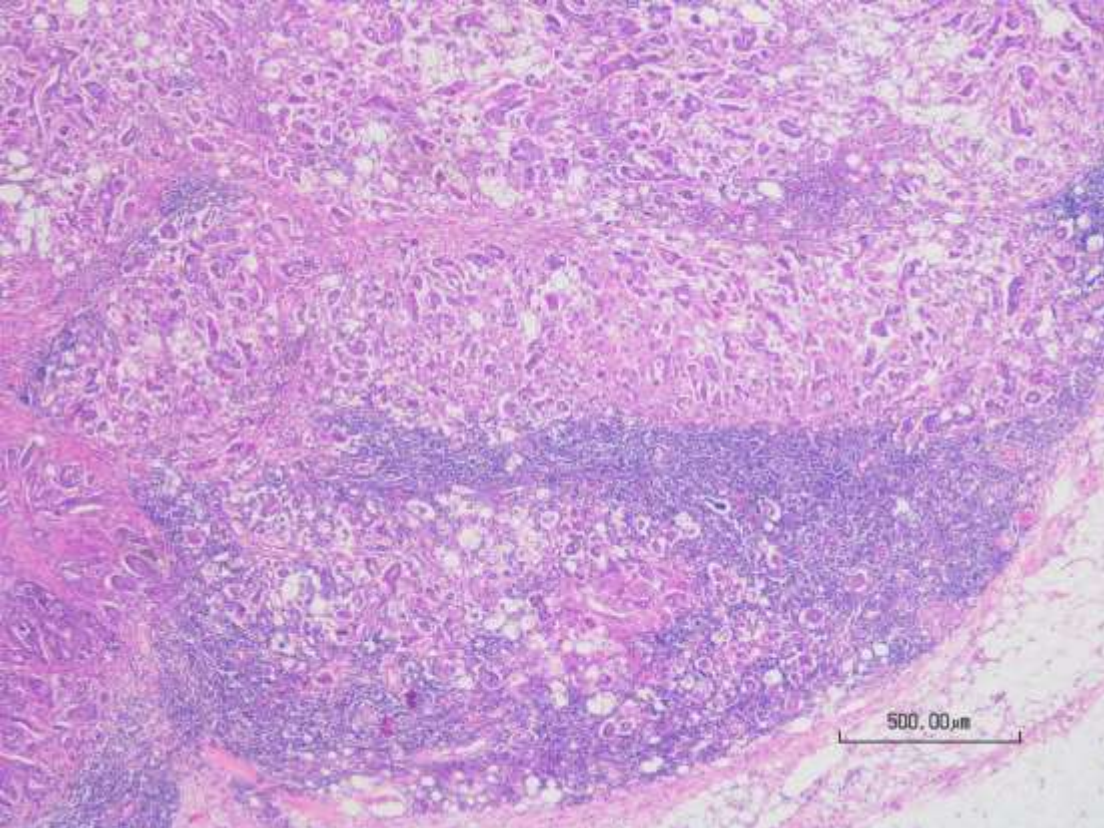
左下：篩狀癌

Cribriform

右下：充實癌

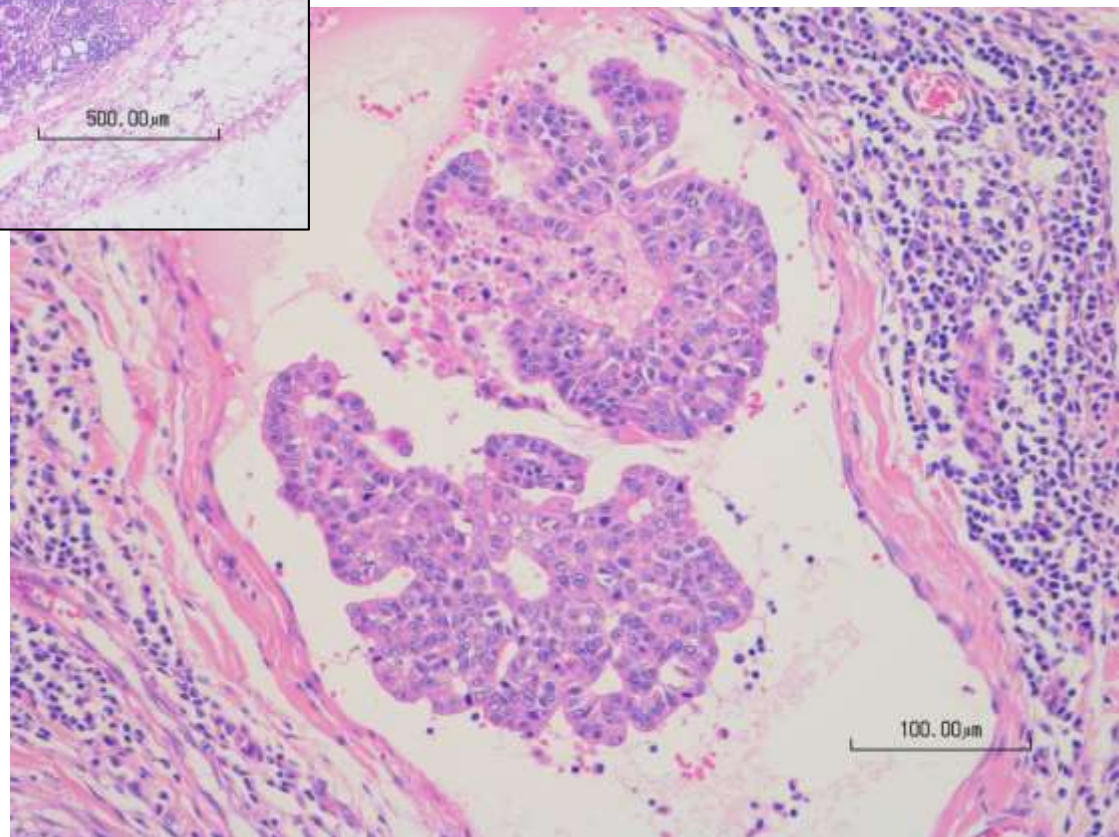
Solid

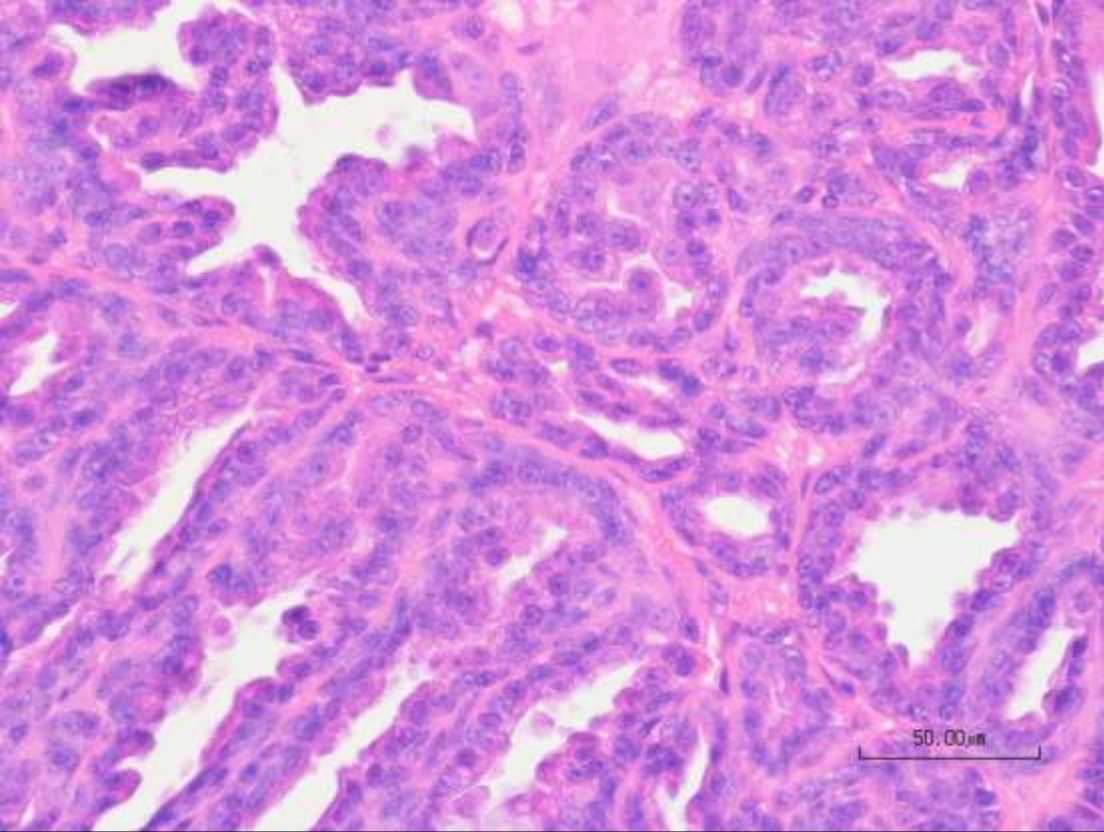




←リンパ節転移像

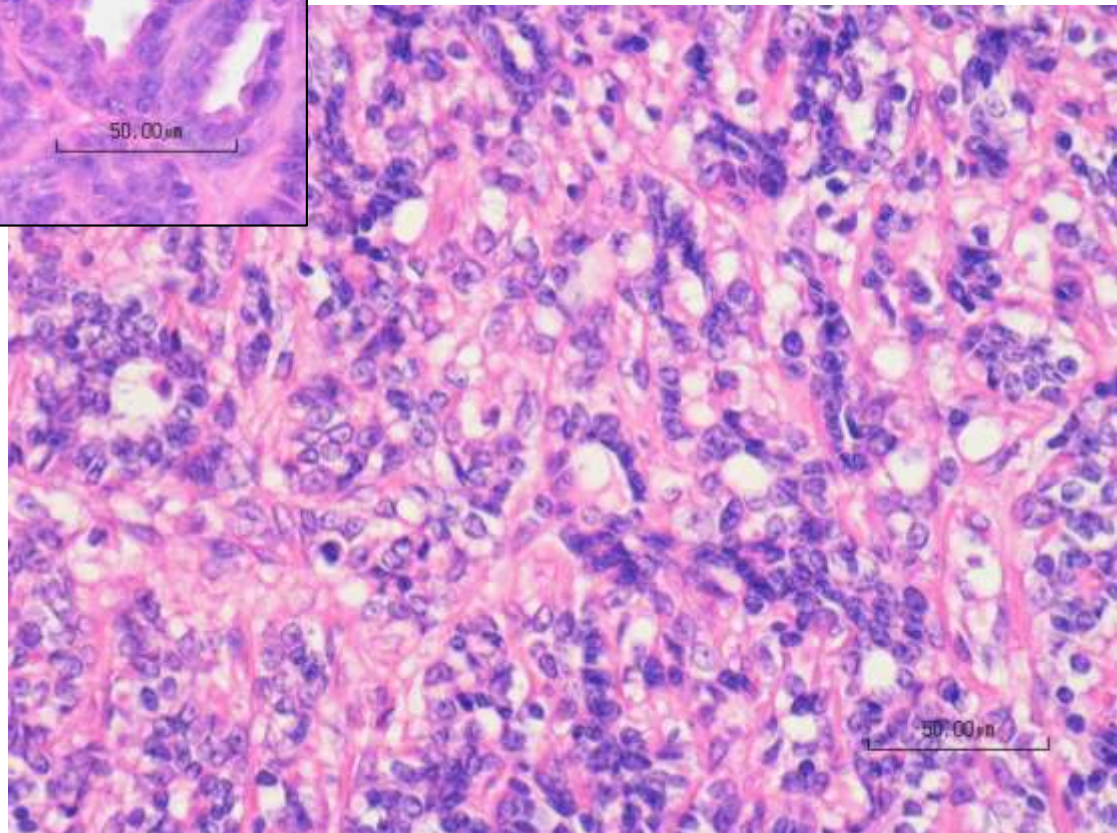
リンパ管浸潤像→

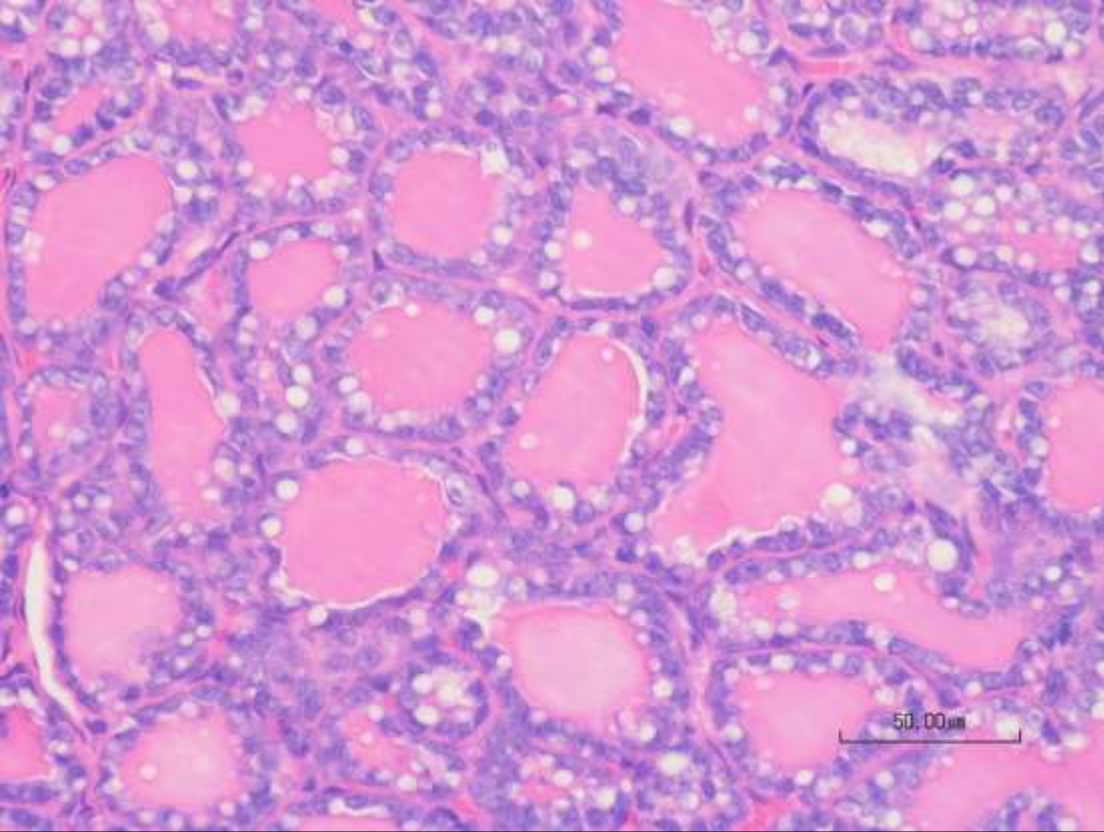




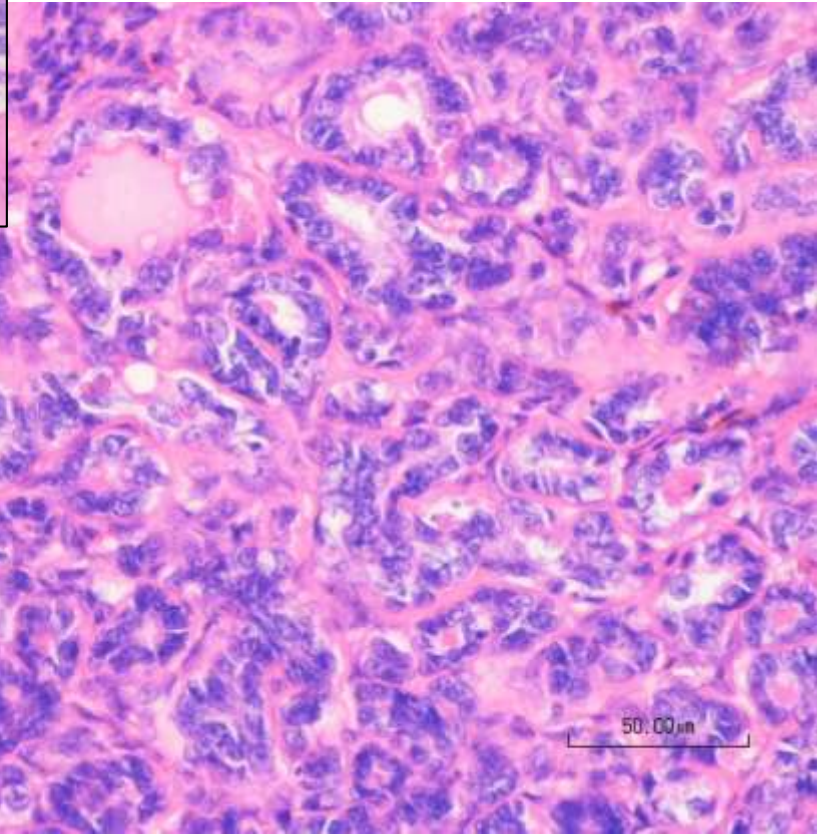
←単純腺腫
Simple adenoma

複合腺腫→
Complex adenoma



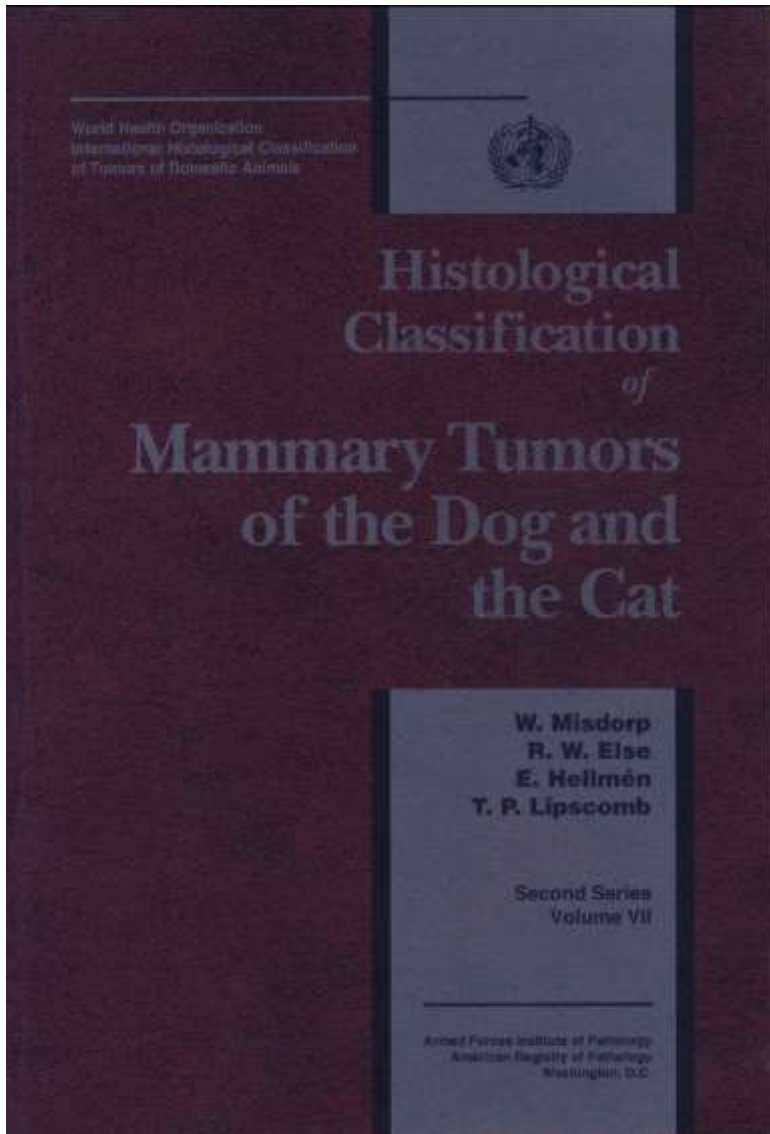


← 乳腺小葉過形成
Mammary lobular
hyperplasia



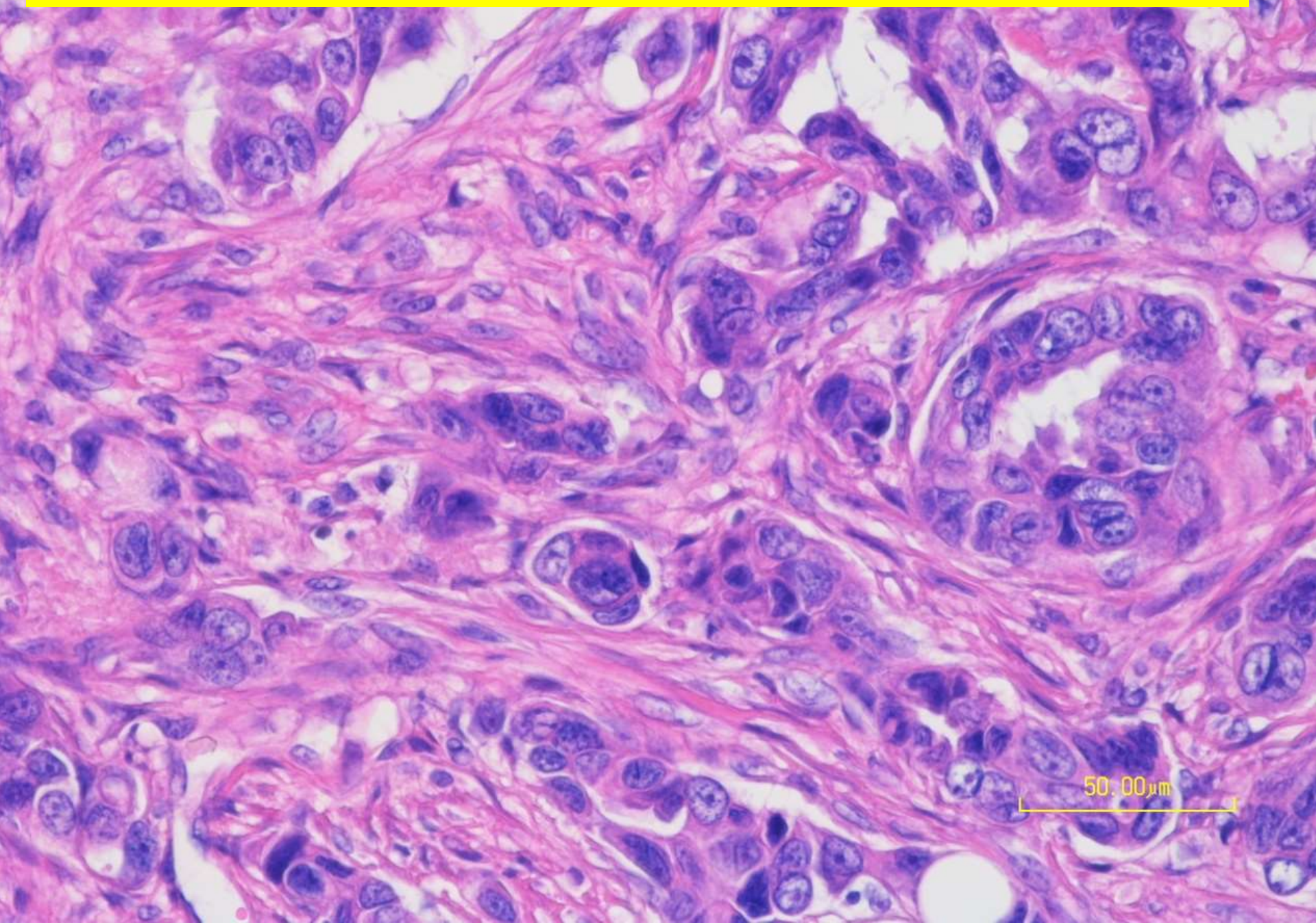
乳腺異形成→
Mammary dysplasia

WHO分類の問題点

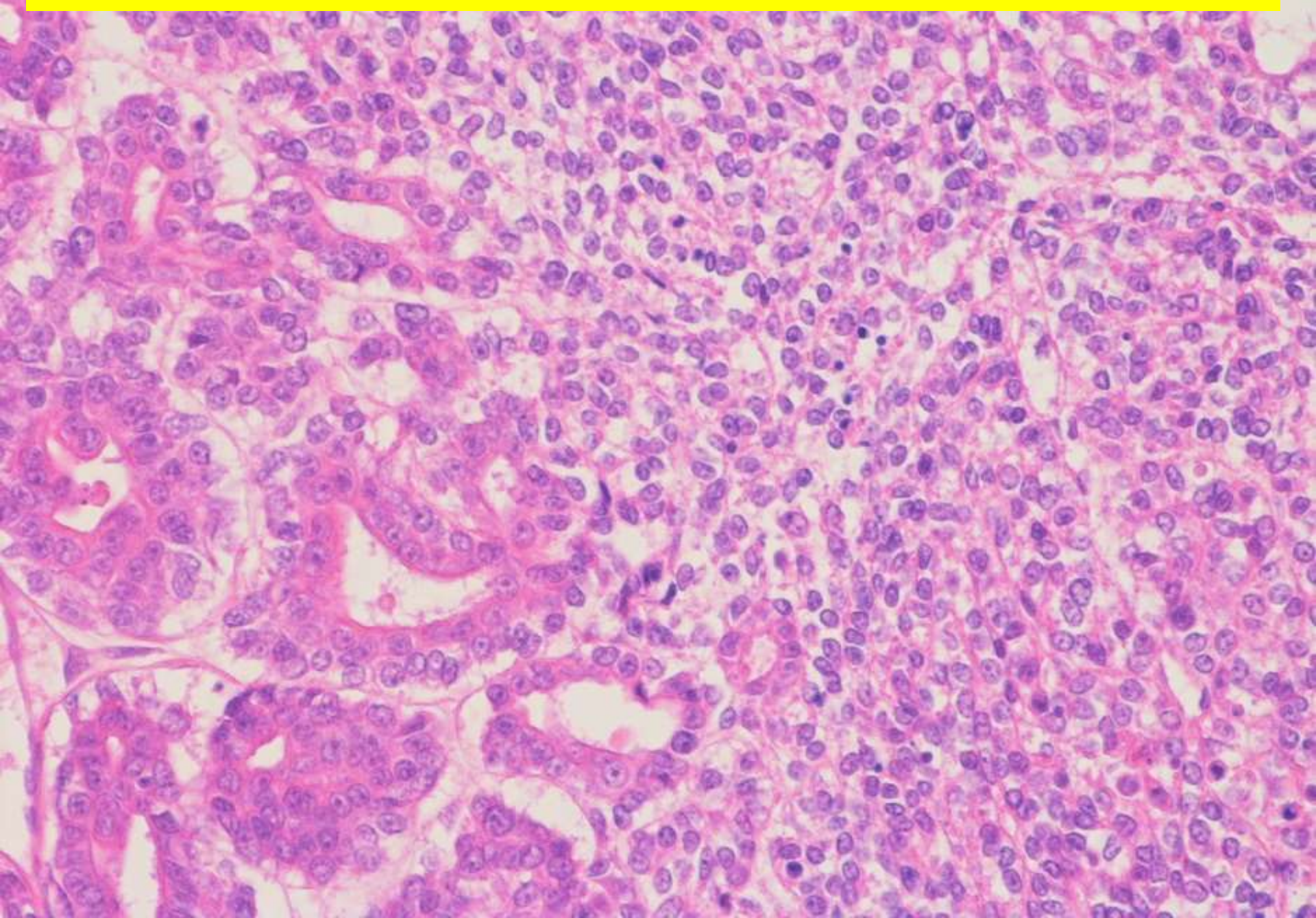


- 1999年発行「古い！」
- 早期避妊が一般的な国のデータに準拠
- 実情に合っていない
 - 分類不能例が多い
 - 新タイプの報告相次ぐ
 - 臨床との乖離
- 近年、改定を望む声が高まっている

診断に躊躇する症例は実は少なくない：この例は猫の乳腺癌だが筋上皮も増殖



犬の乳腺腫瘍で、分泌上皮も筋上皮も悪性の場合どう呼んだらいい？



病理診断って何だろう？

- 診断名を付ける = 細分類する
- しっかり分類することで治療への反応性や予後の情報がきめ細かく、正確になる
- いい加減な診断のツケは案外大きい
(その患者さんのみならず、後世にも悪影響を及ぼす)

**犬の乳腺腫瘍の
「これからの」
ゴールドスタンダード**

Classification and Grading of Canine Mammary Tumors

M. Goldschmidt¹, L. Peña², R. Rasotto³,
and V. Zappulli³

Abstract

Mammary neoplasms are the most common neoplasm in female dogs. Two histologic classification systems for canine mammary tumors and dysplasias have been published: the first in 1974 and a modification in 1999. This article provides a brief overview of the two histologic classification systems. Since the publication of the second system, several new histologic subtypes of canine mammary neoplasms have been described. These have been incorporated into the proposed new classification system. This article also compares the grading systems for canine mammary carcinomas and their use for prognosis, along with the histologic classification.

Keywords

canine, classification, dysplasia, grading, mammary, neoplasia

Veterinary Pathology
48(1) 117-131
© The American College of
Veterinary Pathologists 2011
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0300985810393258
<http://vet.sagepub.com>



Proposed Histologic Classification: 2010

(Goldschmidtらの2010年提唱分類)

1: Malignant Epithelial Neoplasms

Carcinoma—in situ

Carcinoma—simple

- a. Tubular
- b. Tubulopapillary
- c. Cystic-papillary
- d. Cribriform

Carcinoma—micropapillary invasive

Carcinoma—solid

Comedocarcinoma

Carcinoma—anaplastic

Carcinoma arising in a complex adenoma/mixed tumor

—The benign counterpart is still detectable in the section.

Carcinoma—complex type

—The epithelial component is malignant, and the myoepithelium is benign.

Carcinoma and malignant myoepithelioma

—The epithelial and myoepithelial components are malignant.

Carcinoma—mixed type

—The epithelial component is malignant; the myoepithelial mesenchymal component is benign; and the mesenchymal component is cartilage or bone.

Ductal carcinoma—malignant counterpart of ductal adenoma

Intraductal papillary carcinoma—malignant counterpart of intraductal papillary adenoma

2: Malignant Epithelial Neoplasms—Special Types

Squamous cell carcinoma

Adenosquamous carcinoma

Mucinous carcinoma

Lipid-rich (secretory) carcinoma

Spindle-cell carcinomas

Malignant myoepithelioma

Squamous cell carcinoma—spindle cell variant

Carcinoma—spindle cell variant

Inflammatory carcinoma (see Inflammatory Carcinoma section)

3: Malignant Mesenchymal Neoplasms—Sarcomas

Osteosarcoma

Chondrosarcoma

Fibrosarcoma

Hemangiosarcoma

Other sarcomas

4: Carcinosarcoma—Malignant Mixed Mammary Tumor

**Goldschmidt et al., *Vet Pathol*
48(1) 117-131, 2011.**

Goldschmidtらの2010年提唱分類（続）

5: *Benign* Neoplasms

Adenoma-simple

Intraductal papillary adenoma (duct papilloma⁹)

Ductal adenoma (basaloid adenoma⁹)

With squamous differentiation (keratohyaline granules)

Fibroadenoma

Myoepithelioma

Complex adenoma (adenomyoepithelioma)

Benign mixed tumor

7: Neoplasms of the Nipple

Adenoma

Carcinoma

Carcinoma with epidermal infiltration (Paget-like disease)

8: *Hyperplasia/Dysplasia* of the Nipple

Melanosis of the skin of the nipple

6: *Hyperplasia/Dysplasia*

Duct ectasia

Lobular hyperplasia (adenosis)

Regular

With secretory activity (lactational)

With fibrosis-interlobular fibrous connective tissue

With atypia

Epitheliosis

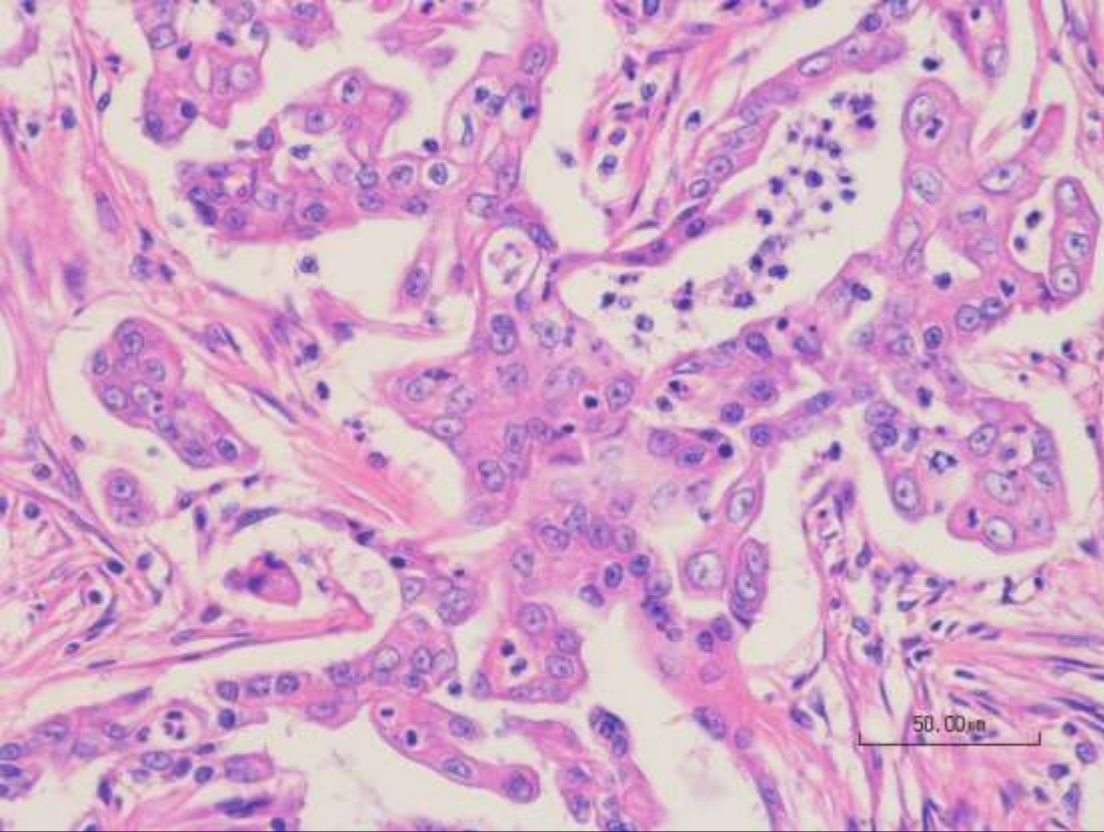
Papillomatosis

Fibroadenomatous change

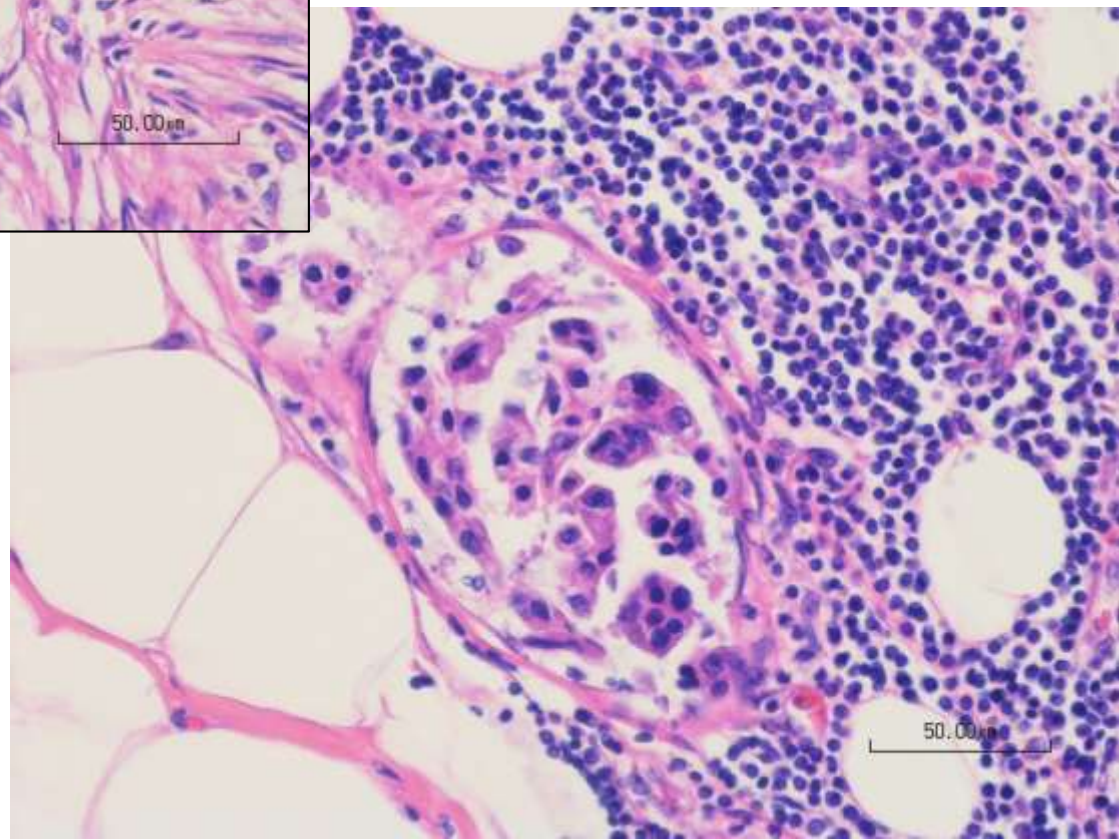
Gynecomastia

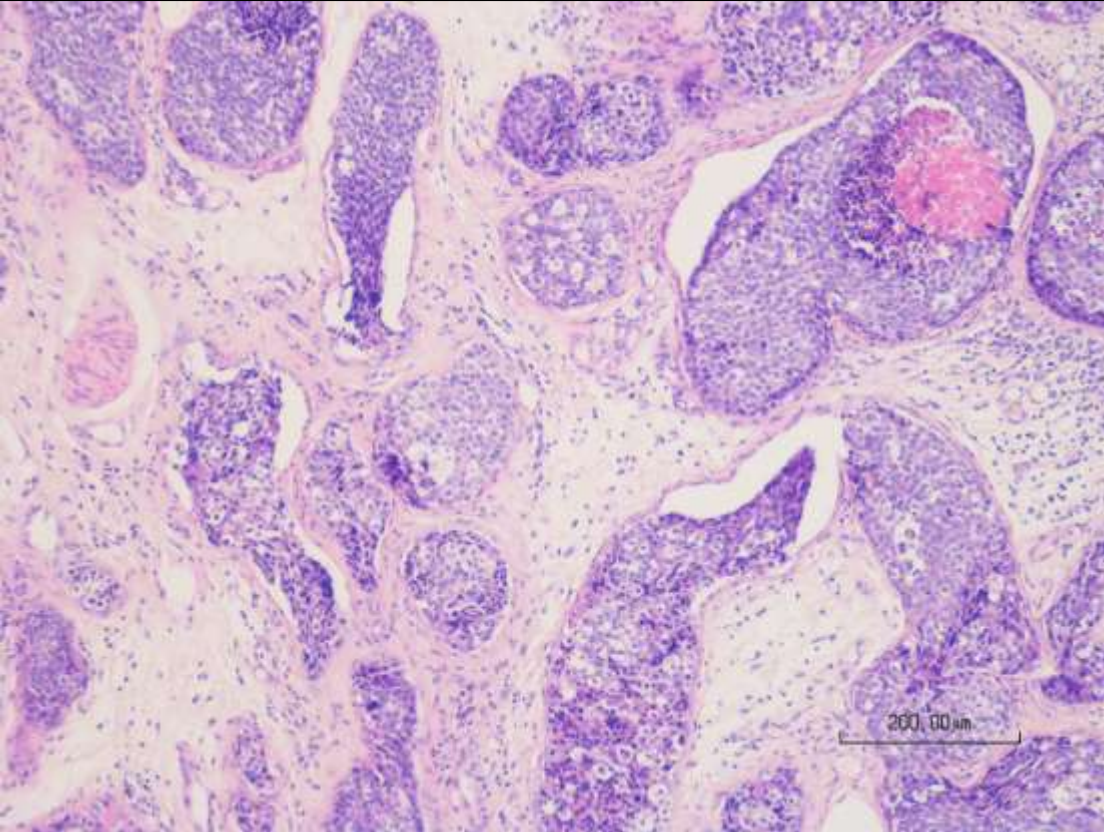
Goldschmidt et al., *Vet Pathol*
48(1):117-131, 2011.

- 最新の獣医病理学や小動物腫瘍学の教科書（洋書）ではWHO分類ではなく、こちらを記載！
- 猫では新分類の提唱なし

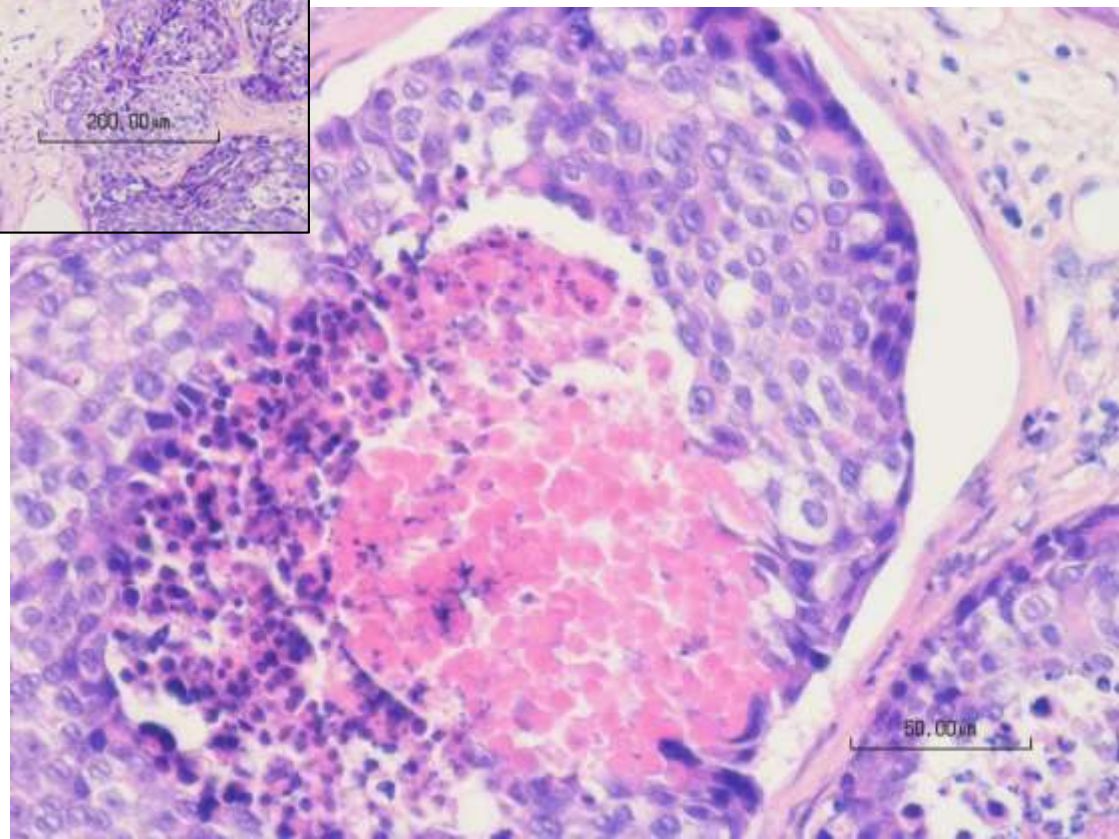


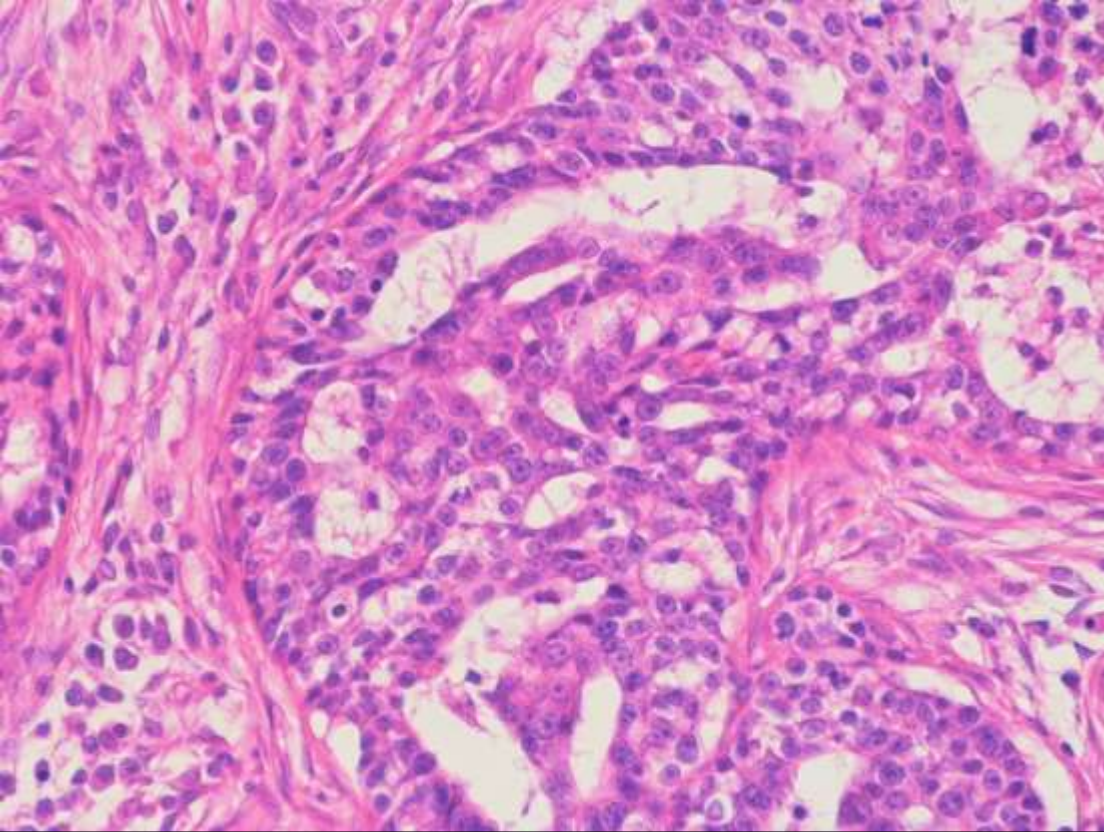
微小乳頭状浸潤性癌
Micropapillary invasive
carcinoma
(犬よりも猫で頻度高く遭遇)



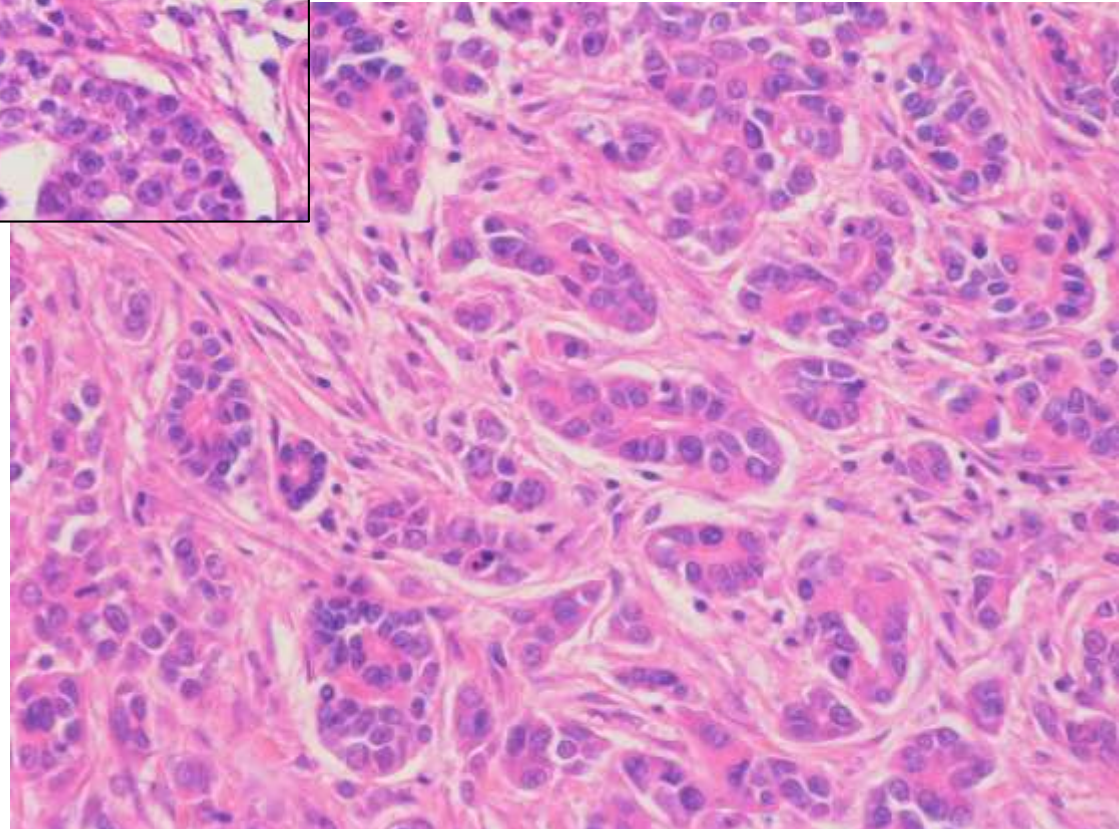


面皰（めんぽう）癌
Comedocarcinoma

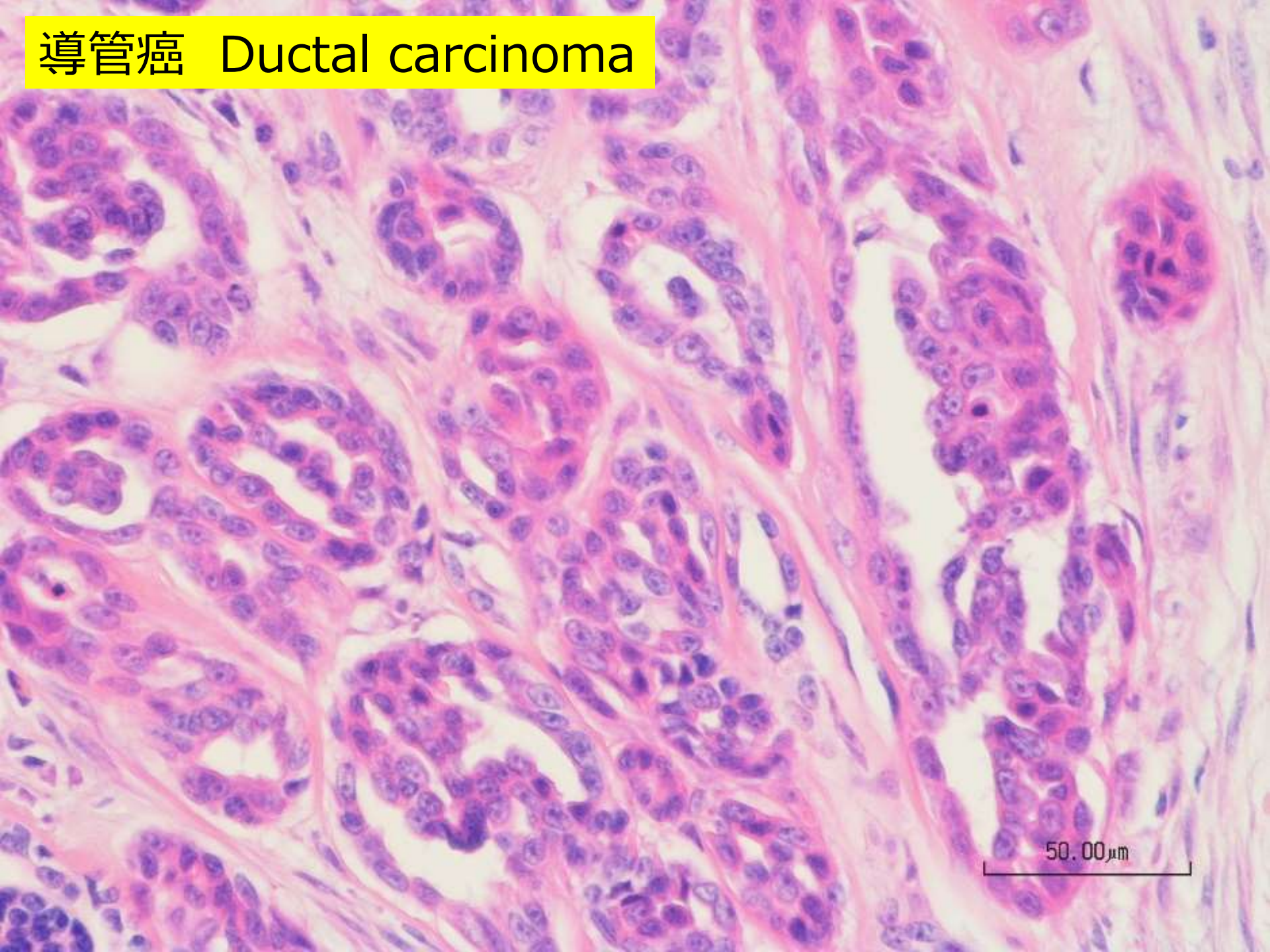




乳腺癌と悪性筋上皮腫
Carcinoma and
malignant
myoepithelioma



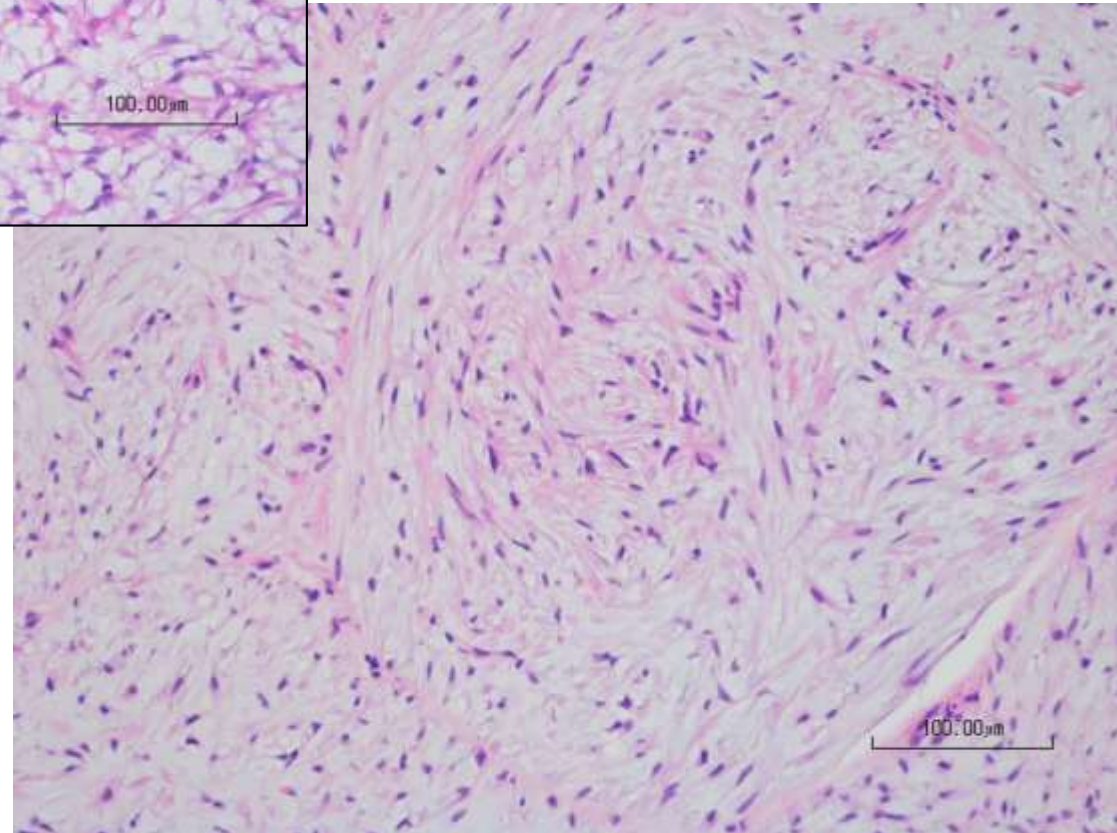
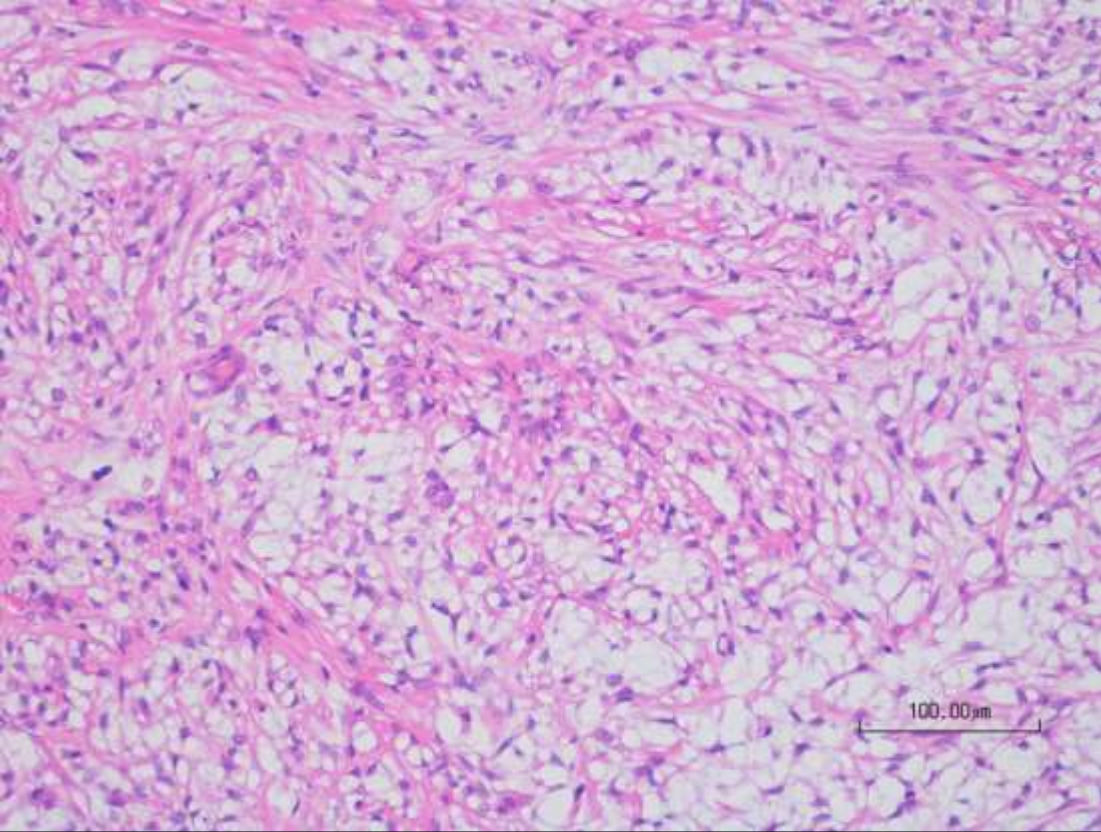
導管癌 Ductal carcinoma



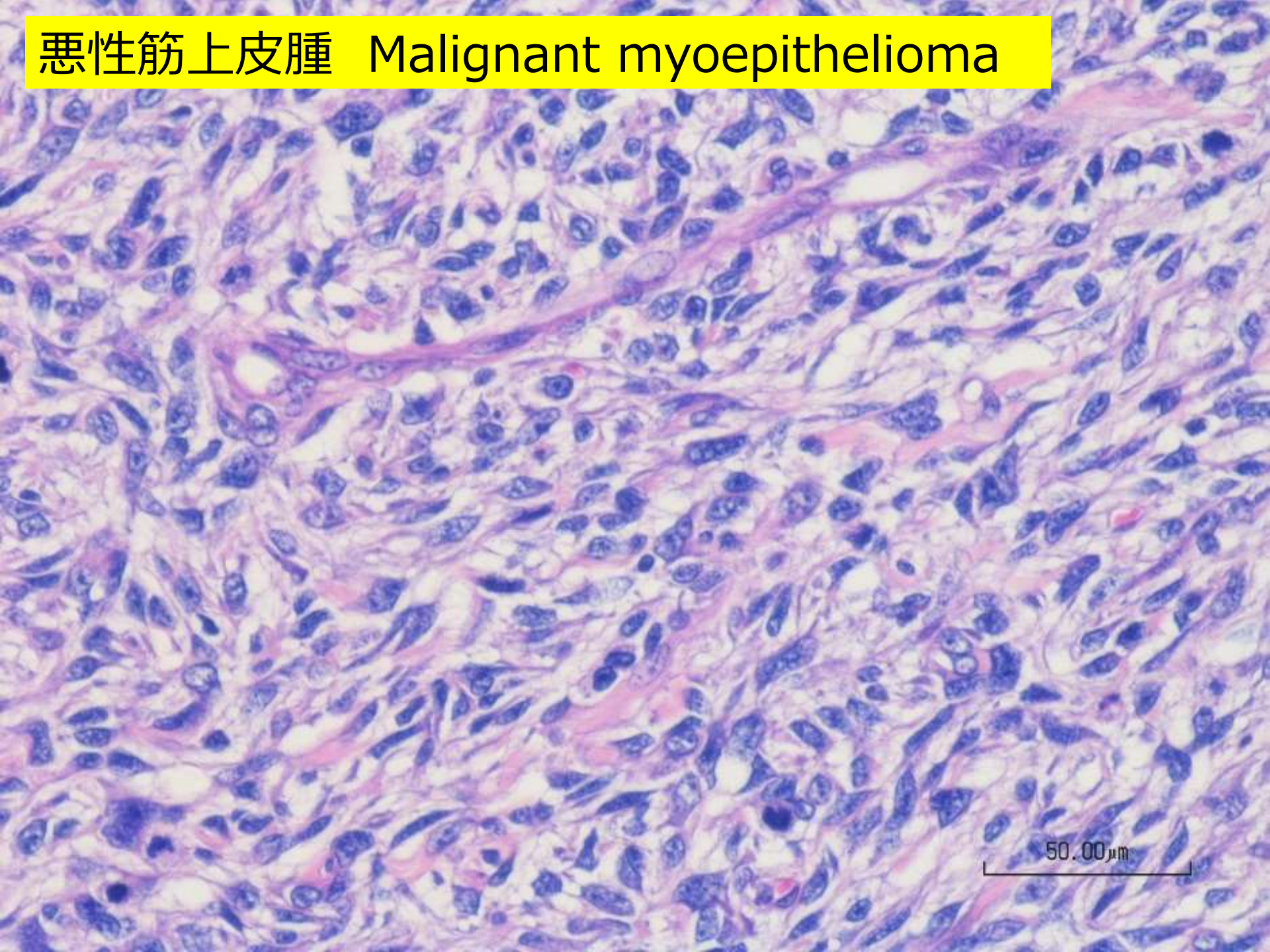
50.00µm

筋上皮腫

Myoepithelioma

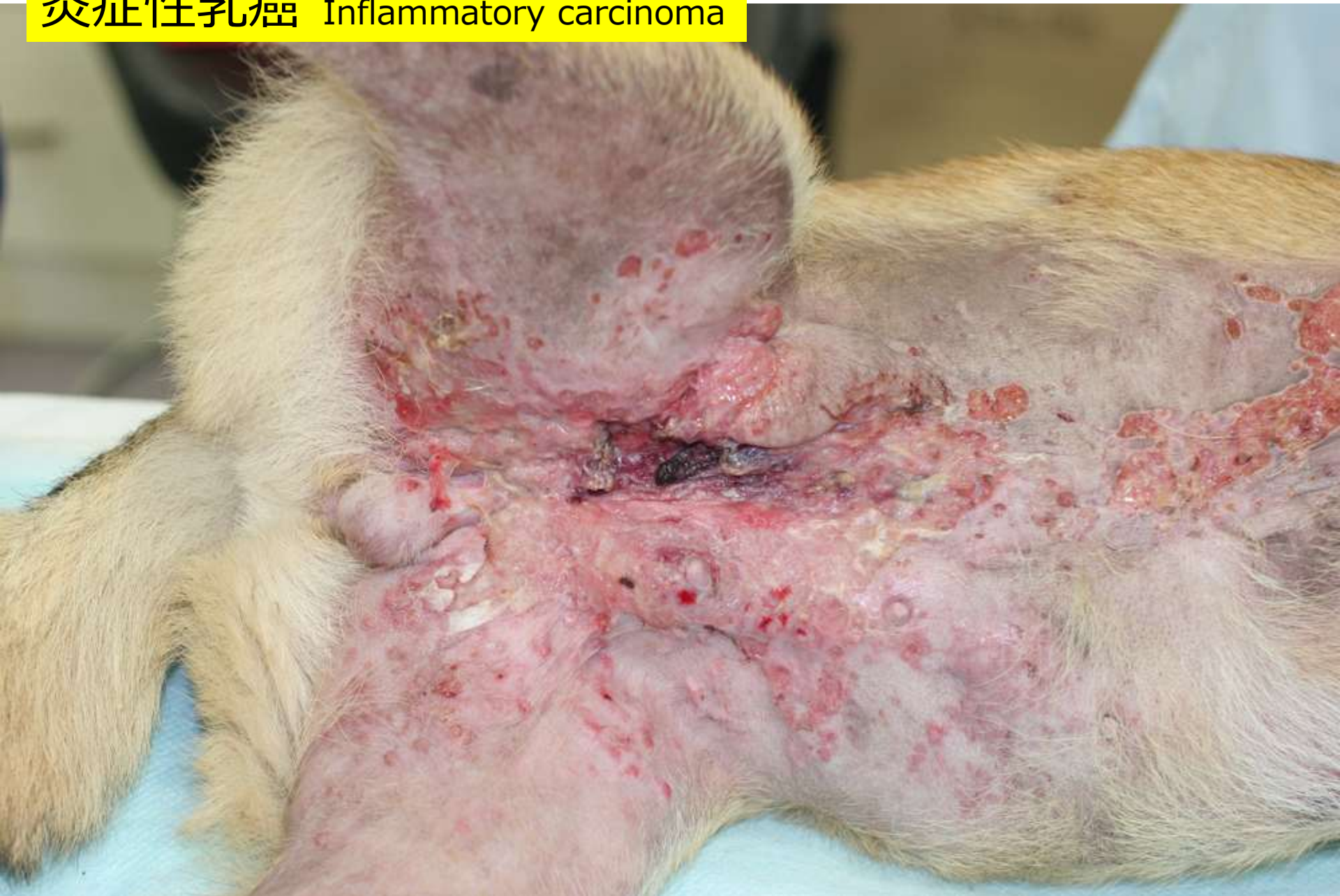


悪性筋上皮腫 Malignant myoepithelioma



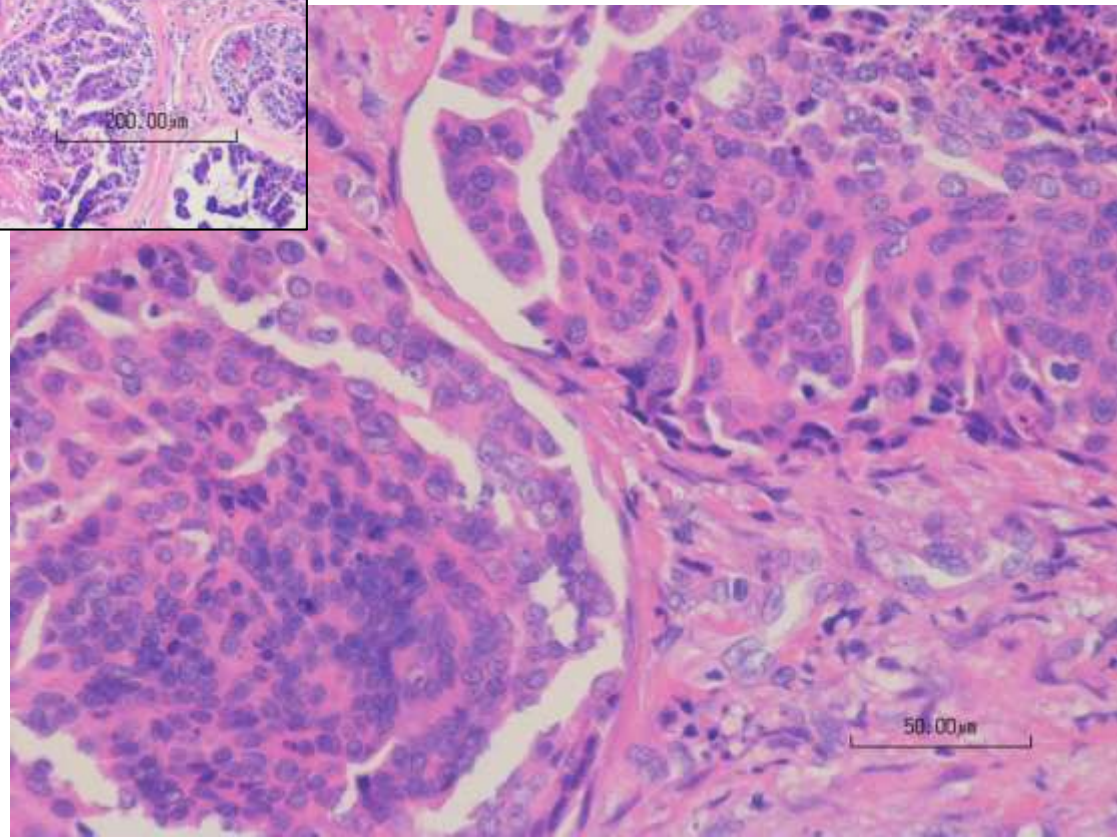
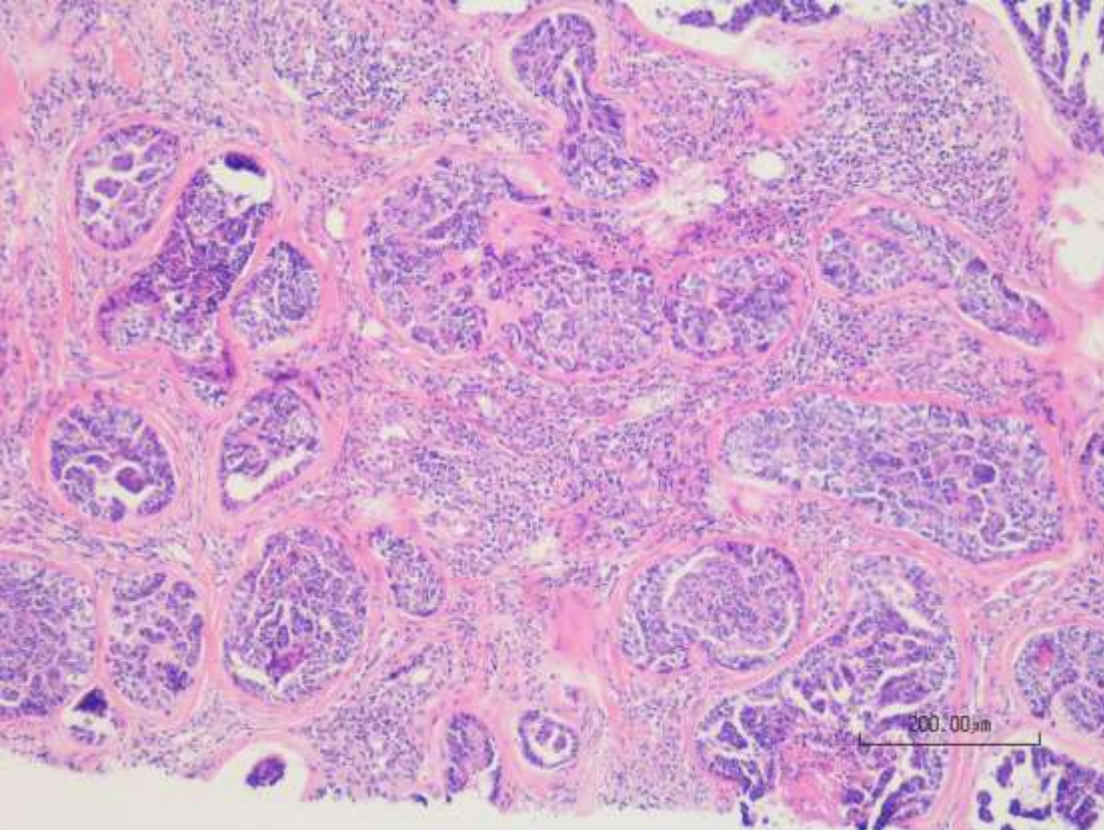
50.00µm

炎症性乳癌 Inflammatory carcinoma



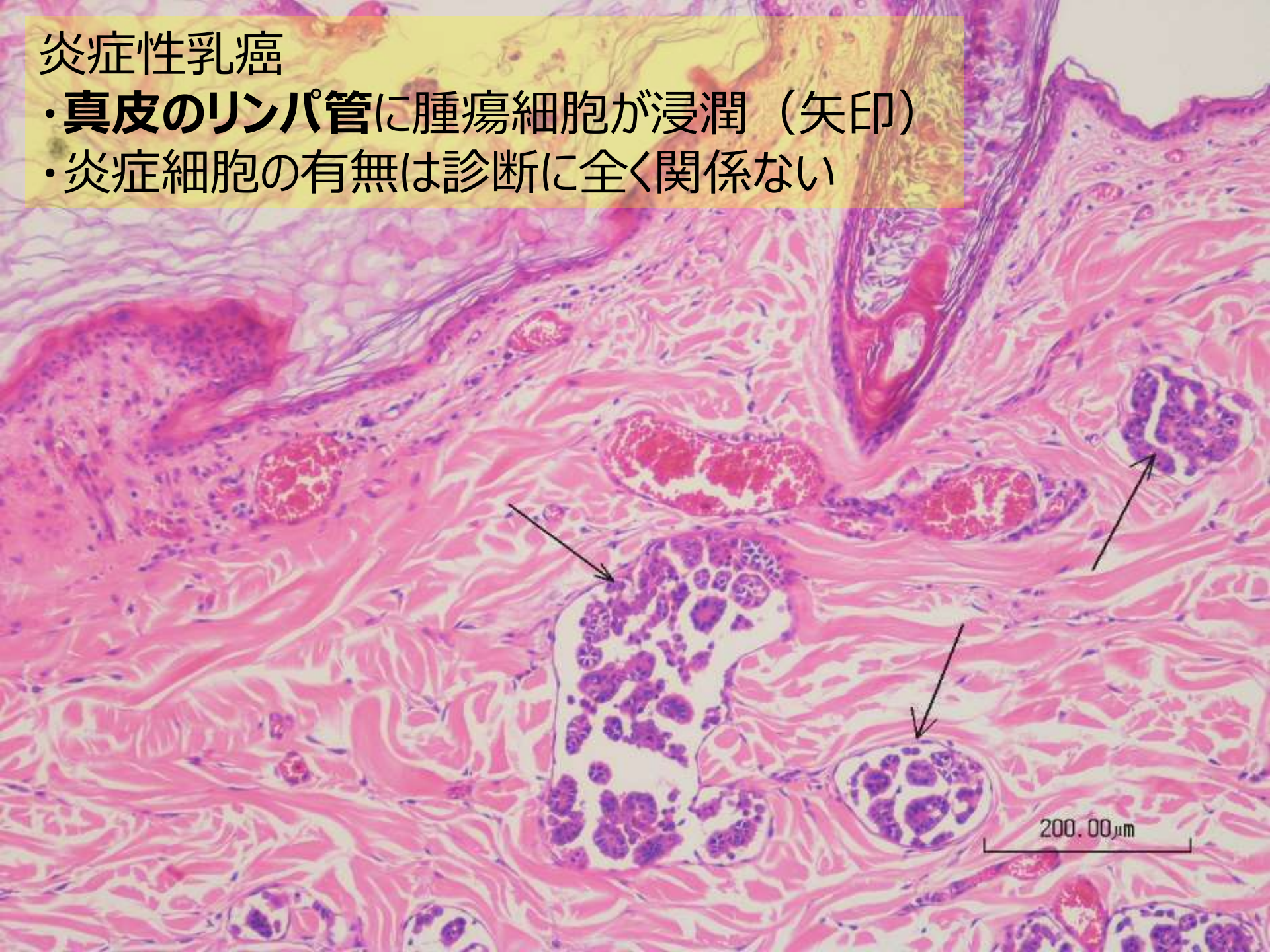
写真提供：平田雅彦先生

炎症性乳癌



炎症性乳癌

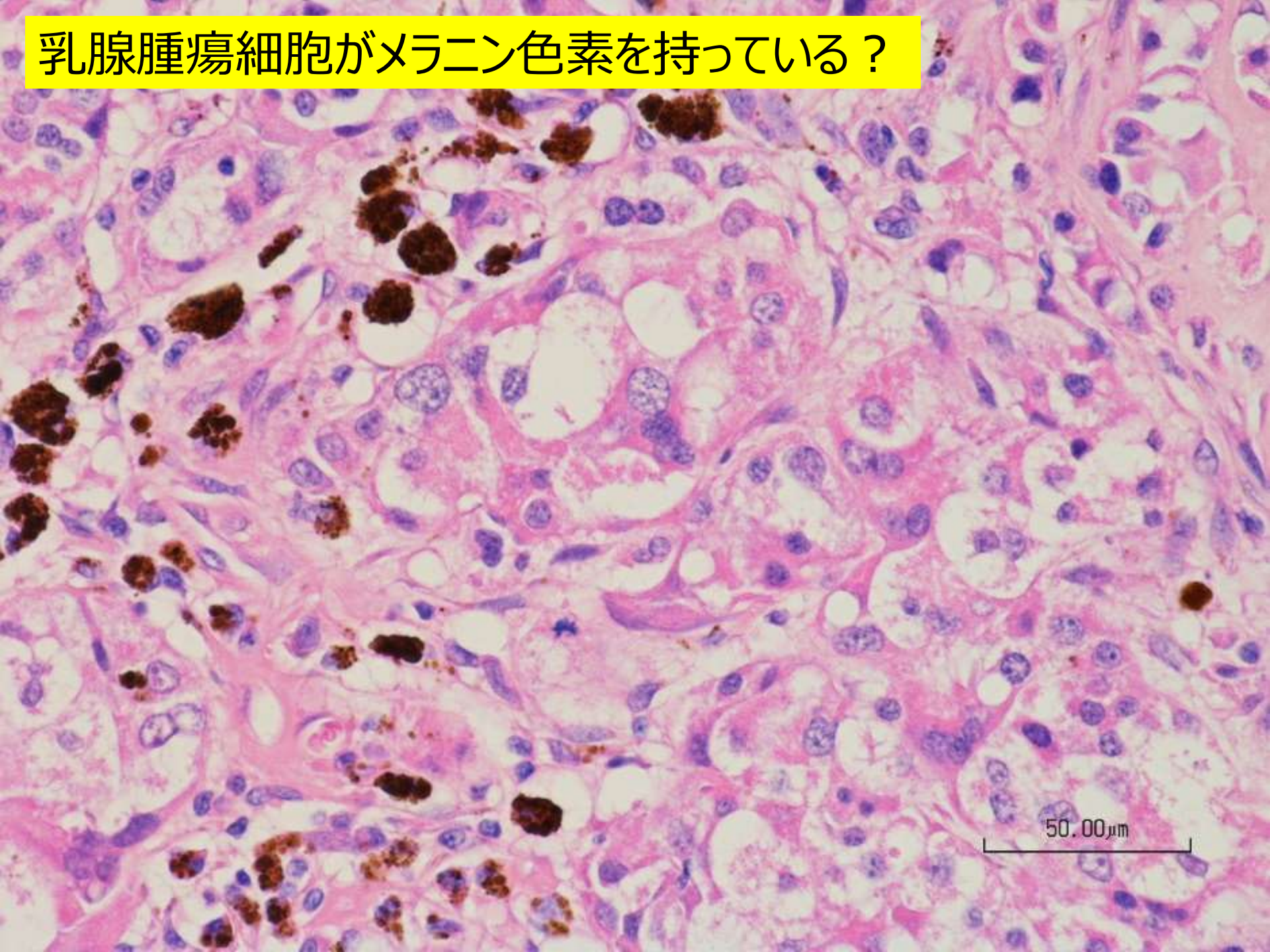
- ・真皮のリンパ管に腫瘍細胞が浸潤（矢印）
- ・炎症細胞の有無は診断に全く関係ない



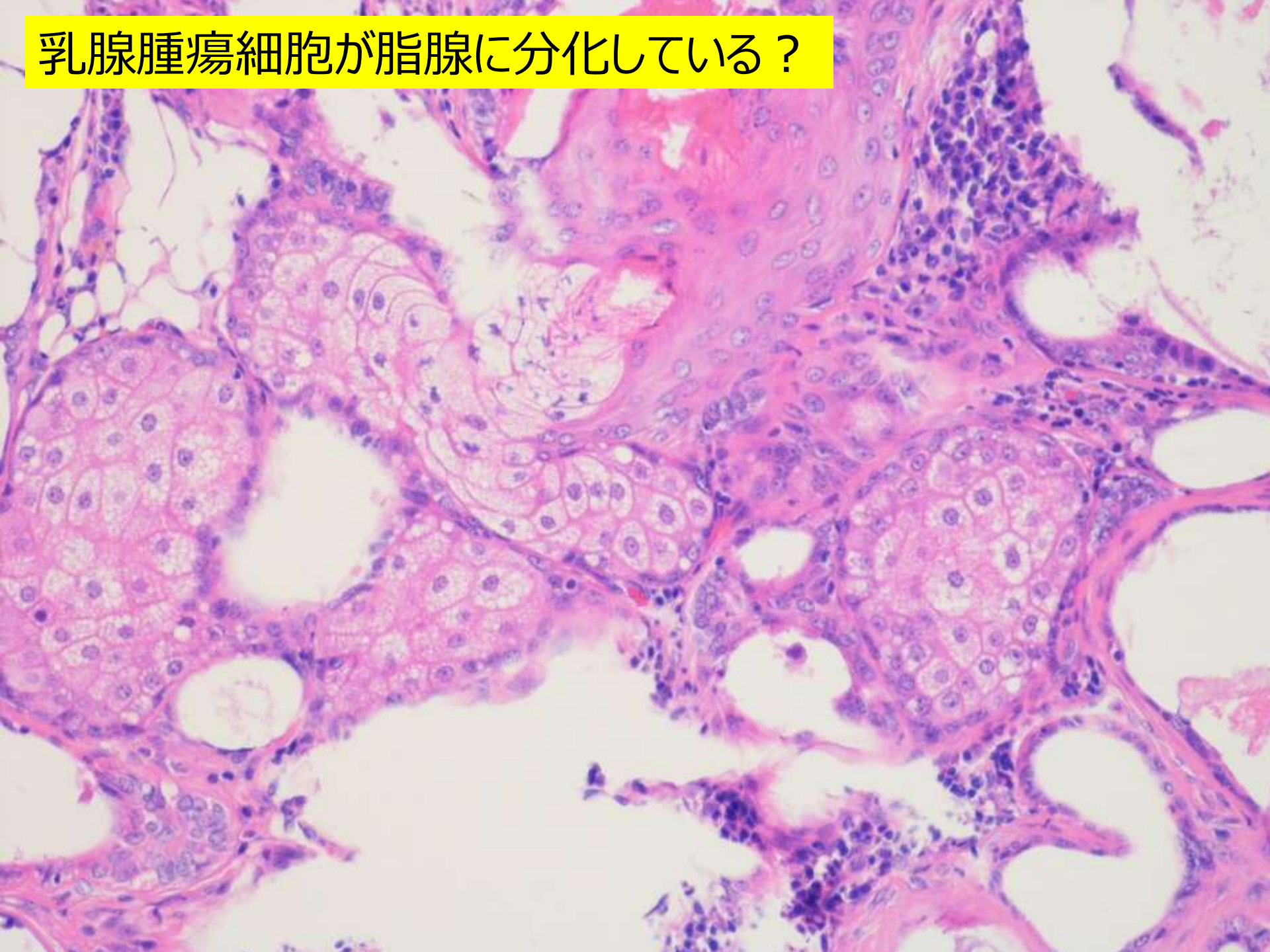
腫瘍も「生き物」ですから…

- 乳腺腫瘍の「新種」は、まだまだあると思われる
- 組織学的悪性度と筋上皮成分の有無を的確に臨床家にフィードバックするのが病理医の役目
- 「新種」は積極的に学術発表すべき

乳腺腫瘍細胞がメラニン色素を持っている？



乳腺腫瘍細胞が脂腺に分化している？



予後判定の材料（犬の乳腺癌）

- 診断時の年齢
- 腫瘍のサイズ
- 周囲の正常組織への浸潤性（境界が明瞭か）
- リンパ管浸潤
- リンパ節への転移
- 分化の程度が低い腫瘍、特定の型の腫瘍
- **グレード分類**（注：ステージとグレードは別物）

予後判定の材料（猫の乳腺癌）

- 診断時の年齢
- 腫瘍の量あるいはサイズ
- 外科手術のアグレッシブさ
- リンパ節転移の有無
- グレード分類

「グレード」＝組織学的悪性基準

人の乳腺癌のElston-Ellis (Nottingham) grading systemが元

分裂像／クロマチン濃染性

Table 2. Criteria for Histologic Malignant Grade

	管形成 Tubule Formation	核の多形性 Nuclear Pleomorphism	Mitoses per 10 HPF ^a / Hyperchromatism ^b
1 point Peña ³ 2010年 Misdorp ⁹ 2002年	Tubule formation > 75% of the specimen Well marked tubule formation	1点 Uniform or regular small nucleus and occasional nucleoli Mild nuclear pleomorphism and staining	0-9 mitoses/10 HPF Occasional hyperchromatic nuclei or mitotic figures per HPF
2 points Peña Misdorp	Moderate formation of tubular arrangements (10-75% of the specimen) admixed with areas of solid tumor growth Moderate tubule formation	2点 Moderate degree of variation in nuclear size and shape, hyperchromatic nucleus, and presence of nucleoli (some of which can be prominent) Moderate nuclear pleomorphism and staining	10-19 mitoses/10 HPF 2-3 hyperchromatic nuclei or mitotic figures per HPF
3 points Peña Misdorp	Minimal or no tubule formation (< 10%) Few or no tubules	3点 Marked variation in nuclear size and hyperchromatic nucleus, often with one or more prominent nucleoli Marked nuclear pleomorphism and staining	> 20 mitoses/10 HPF 2-3 hyperchromatic nuclei or mitotic figures per HPF

^a Peña. HPF, high-power field.

^b Misdorp.

猫でも使えそうな感触あり

Castagnaro et al., *J Comp Pathol* 119(3):263-75, 1998.

Goldschmidt et al., *Vet Pathol* 48(1):117-131, 2011.

Histological Malignancy Grade

Total Scoring (A + B + C)

合計点数でグレード分類

Points

3-5

6-7

8-9

Grade of Malignancy

I (low, well differentiated)

II (intermediate, moderately differentiated)

III (high, poorly differentiated)

Table 4. Histological Grade and Follow-Up Categorical Variables.

		Rec/Met ^a		Cancer Death ^b	
		No	Yes	No	Yes
Grade I	<i>n</i> = 29	28	1	29	0
	% ^c	96.6	3.4	100	0.0
	% ^d	54.9	7.1	55.8	0.0
Grade II	<i>n</i> = 19	16	3	16	3
	% ^c	84.2	15.8	84.2	15.8
	% ^d	31.4	21.4	30.8	23.1
Grade III	<i>n</i> = 17	7	10	7	10
	% ^c	41.2	58.8	41.2	58.8
	% ^d	13.7	71.4	13.5	76.9

腫瘍の挙動に
かなり
合致する

^a Rec/Met is development of recurrences and/or metastases during follow-up period (*P* < .001).

^b Death due to mammary cancer during follow-up period (*P* < .001).

^c Percentage of grade.

^d Percentage of Rec/Met.

乳腺の上皮系悪性腫瘍（肉腫と炎症性乳癌は除く） の臨床的「ステージ」

犬

ステージ	腫瘍のサイズ	リンパ節の状態	遠隔転移
1	T1 <3cm	N0	M0
2	T2 3-5cm	N0	M0
3	T3 >5cm	N0	M0
4	不問	N1(転移あり)	M0
5	不問	不問	M1(転移あり)

猫

ステージ	腫瘍のサイズ	リンパ節の状態	遠隔転移
1	T1 <2cm	N0	M0
2	T2 2-3cm	N0	M0
3	T1 or T2 T3 >3cm	N1(転移あり) N0 あるいは N1	M0 M0
4	不問	不問	M1(転移あり)

犬の乳腺癌を2年間追跡して得た 臨床と組織学的特徴の関係

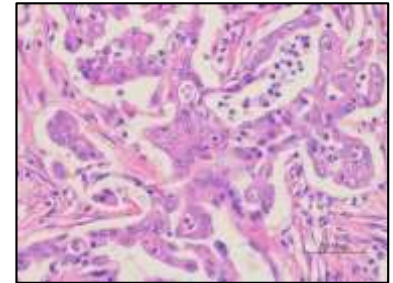
組織学的グレードと有意に相関していたのは…

- 腫瘍の大きさ
- WHO臨床ステージ
- 組織診断名 (Goldschmidt 2010年分類に準拠)
- 筋上皮細胞の増殖の有無
- 診断時の領域リンパ節への転移

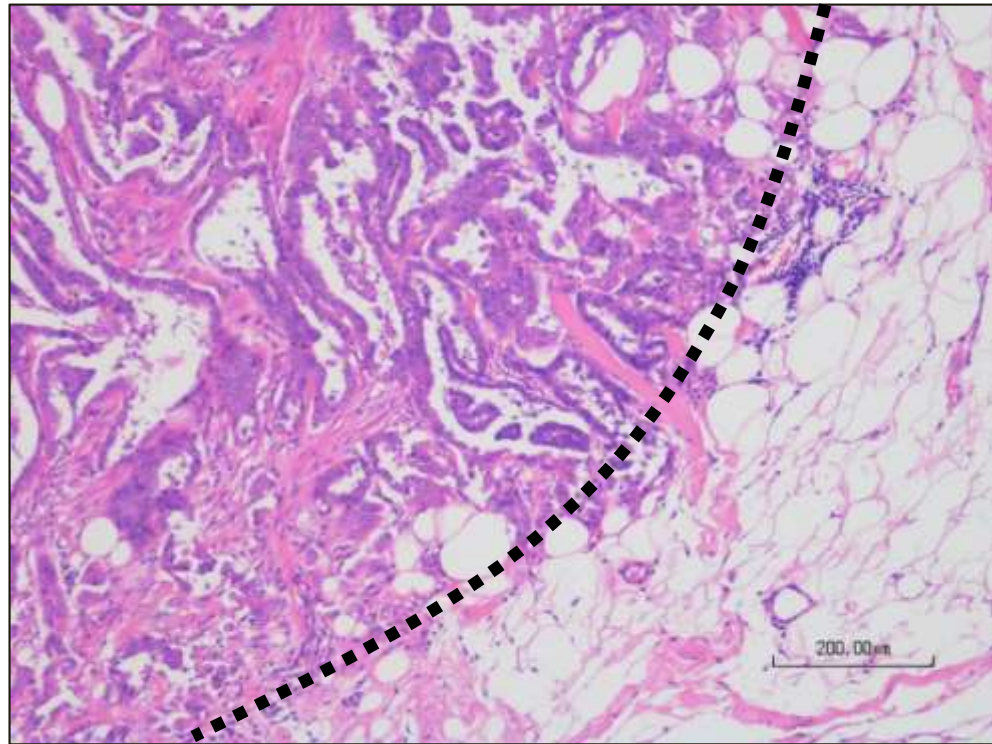
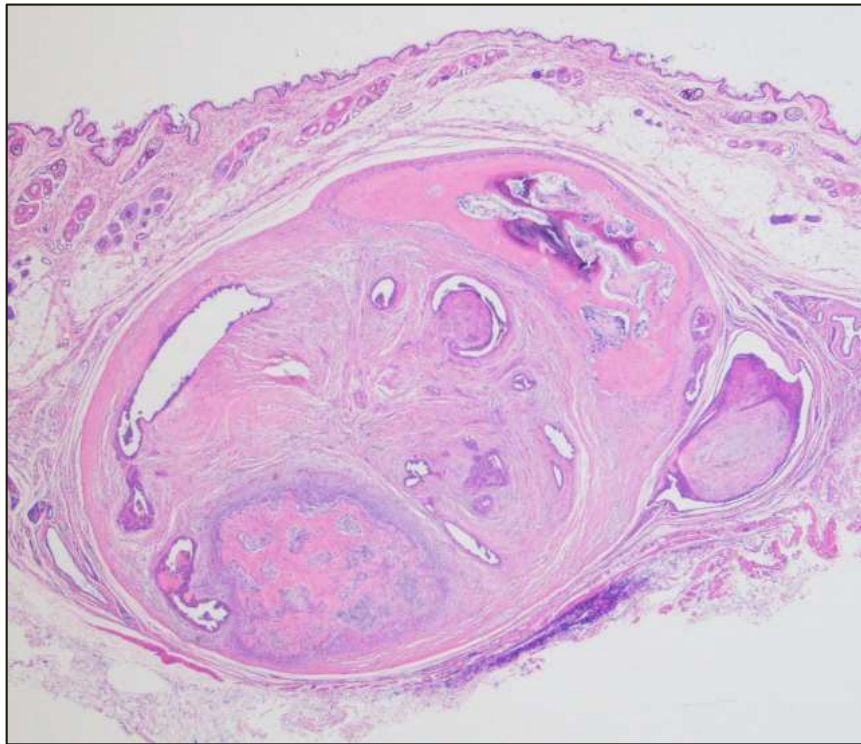
Peña et al., *Vet Pathol* 50(1):94-105, 2012.

犬の乳腺癌のリンパ管浸潤および 領域リンパ節転移を「占う所見」は？

- 腫瘍細胞の周囲組織への浸潤
- 微小乳頭状 micropapillary 増殖パターン
これらの情報を診断書から読み取れる
ようにする（病理医、臨床医ともに）
- 組織学的悪性基準はPeñaらの基準（分裂頻度
をより詳細に数える）が若干ベター



「境界明瞭」vs.「境界不明瞭」



「腫瘍の周囲組織への浸潤」は低倍率の観察で直感できる

乳腺腫瘍における細胞診の役割

- 細胞診での良悪の区別の正確性は19%
- 細胞診では評価できない項目
 - 周囲組織への浸潤性 壊死の範囲
 - 脈管内浸潤像 分裂頻度
 - 腫瘍細胞の基底膜の状態

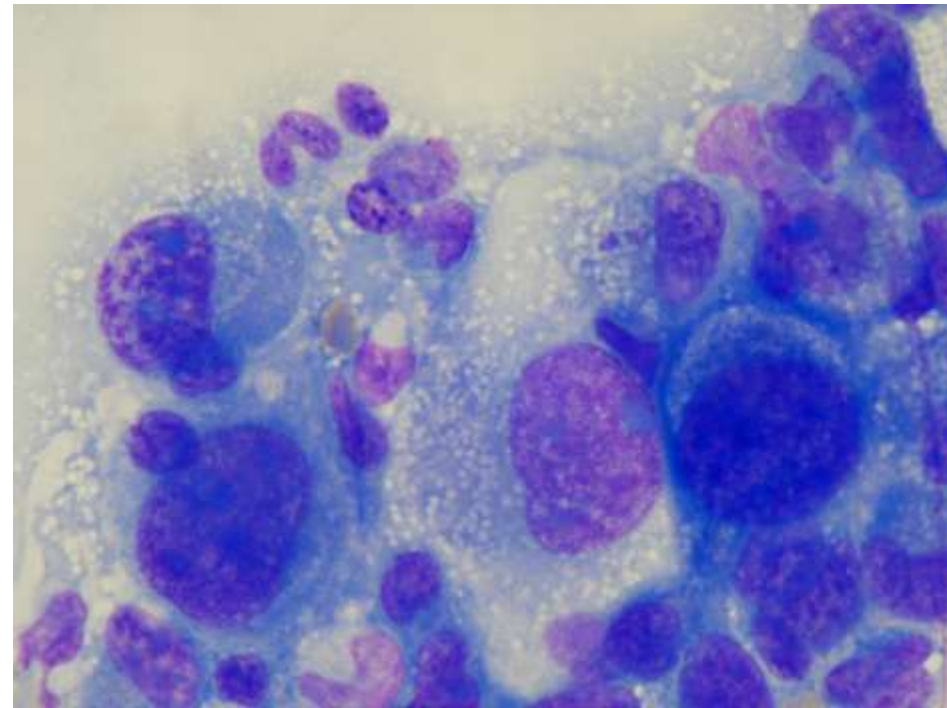
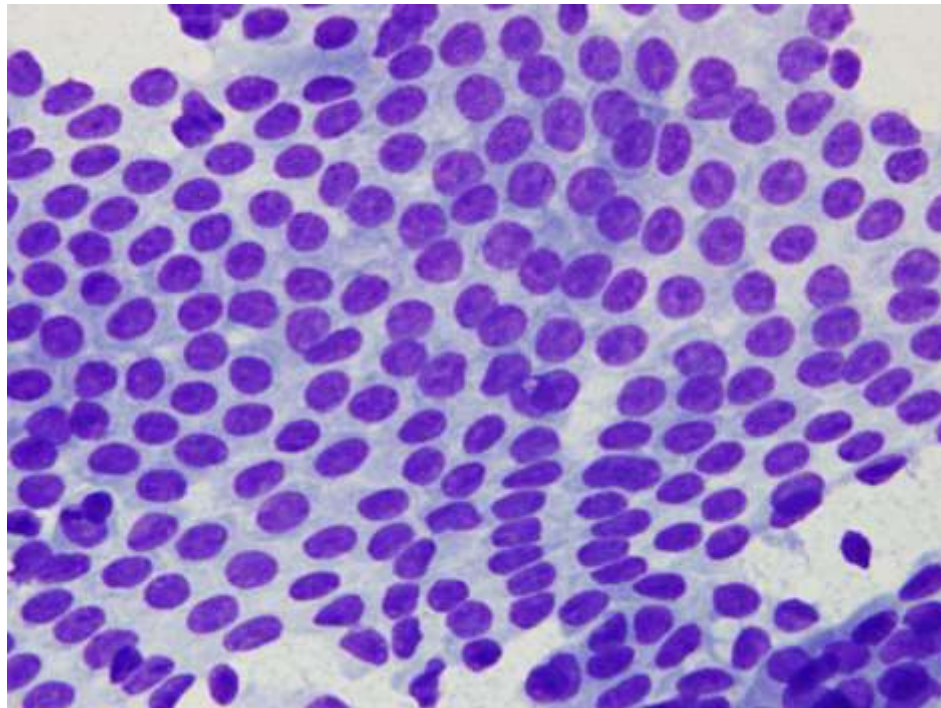
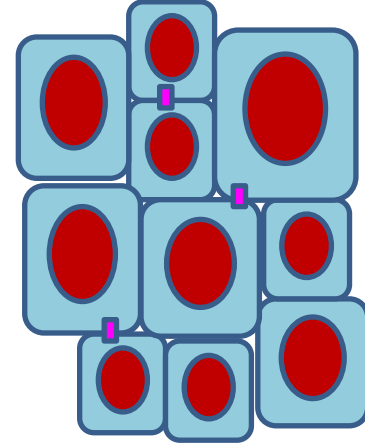
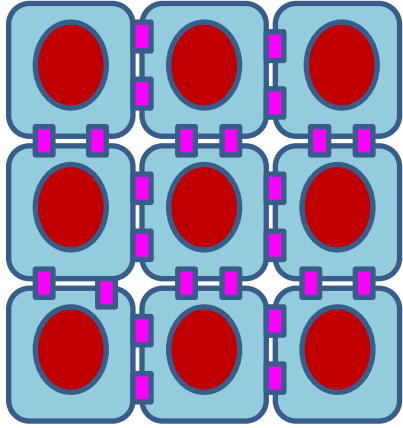
Tumors in domestic animals, 4th ed., p.575-606, Blackwell, 2002.

- 乳腺はもともと可変性の高い組織である
- 細胞診をする人は組織分類を理解している必要がある

それでも細胞診は意味がある！

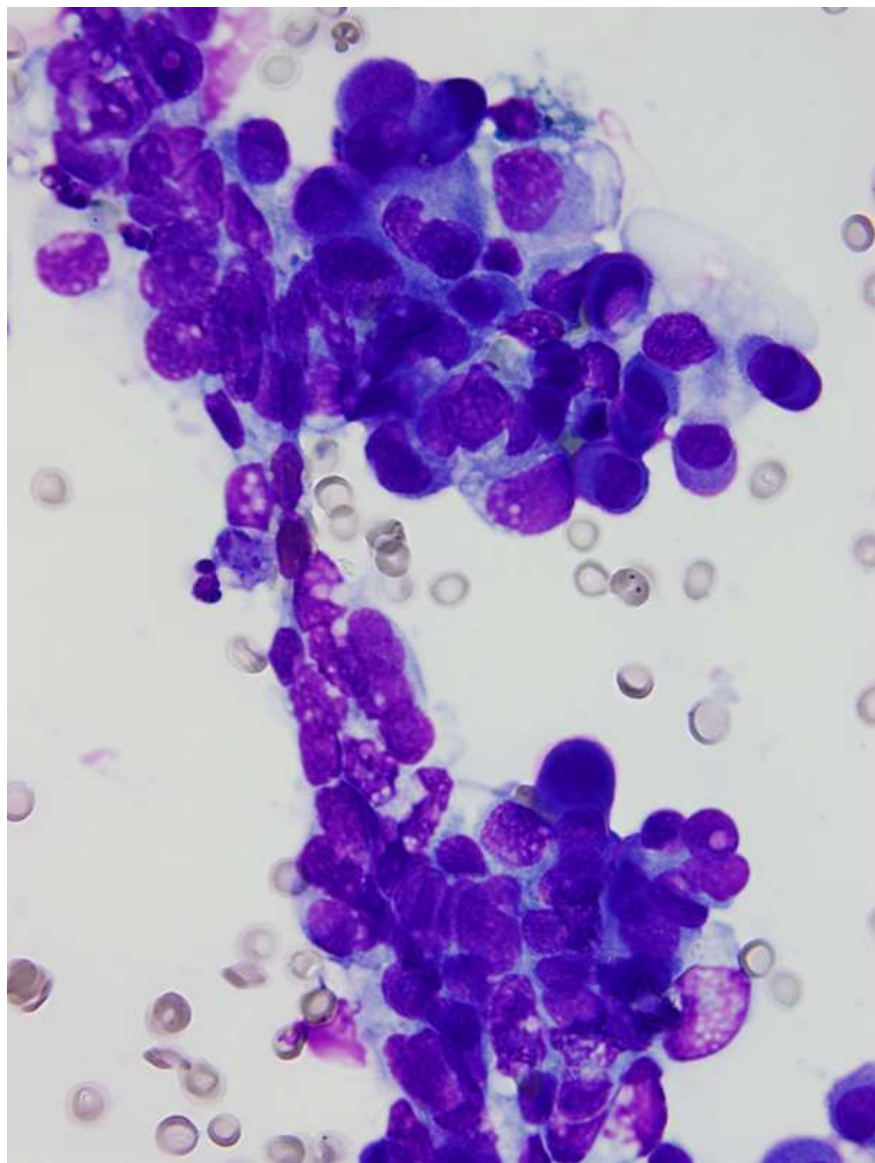
- 細胞の量より、集塊の形態と細胞配列に注目
- 細胞異型は強いもの「のみ」診断的価値がある
- 混合腫瘍の基質（軟骨等）がわかることがある
- 肥満細胞腫、悪性黒色腫など、特徴的な腫瘍の除外が可能
- 判断に迷ったら専門の臨床病理医に依頼すべき
（必ずしも確定診断ができるわけではないが）

細胞配列の違い

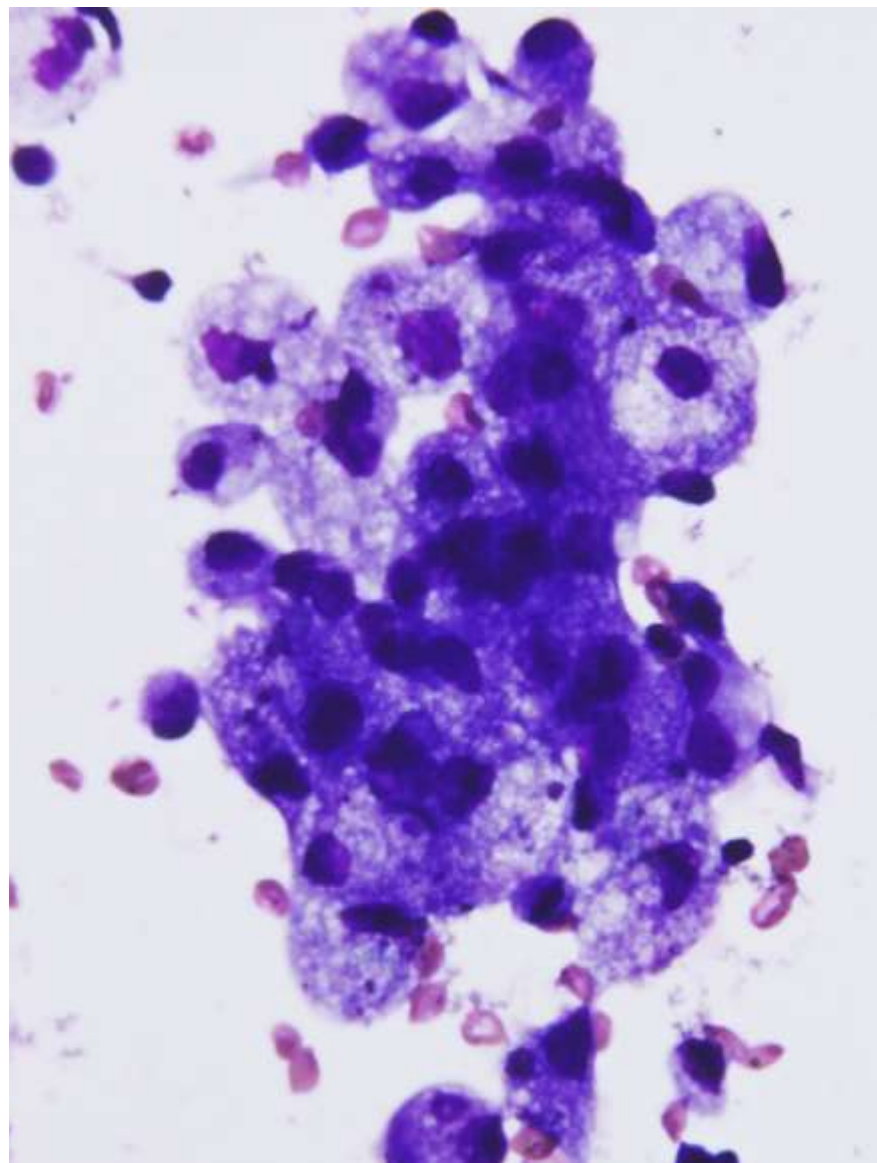


図と写真の提供：平田雅彦先生

乳汁中で活性化した細胞

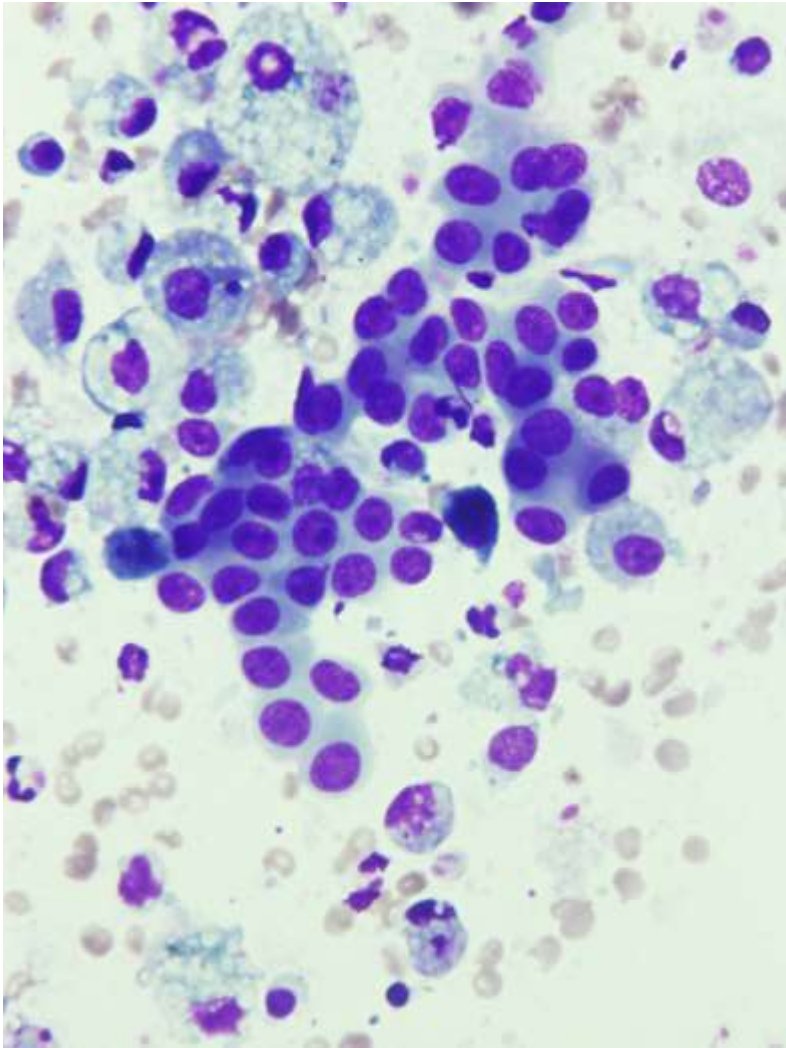


泌乳期の乳腺の変化

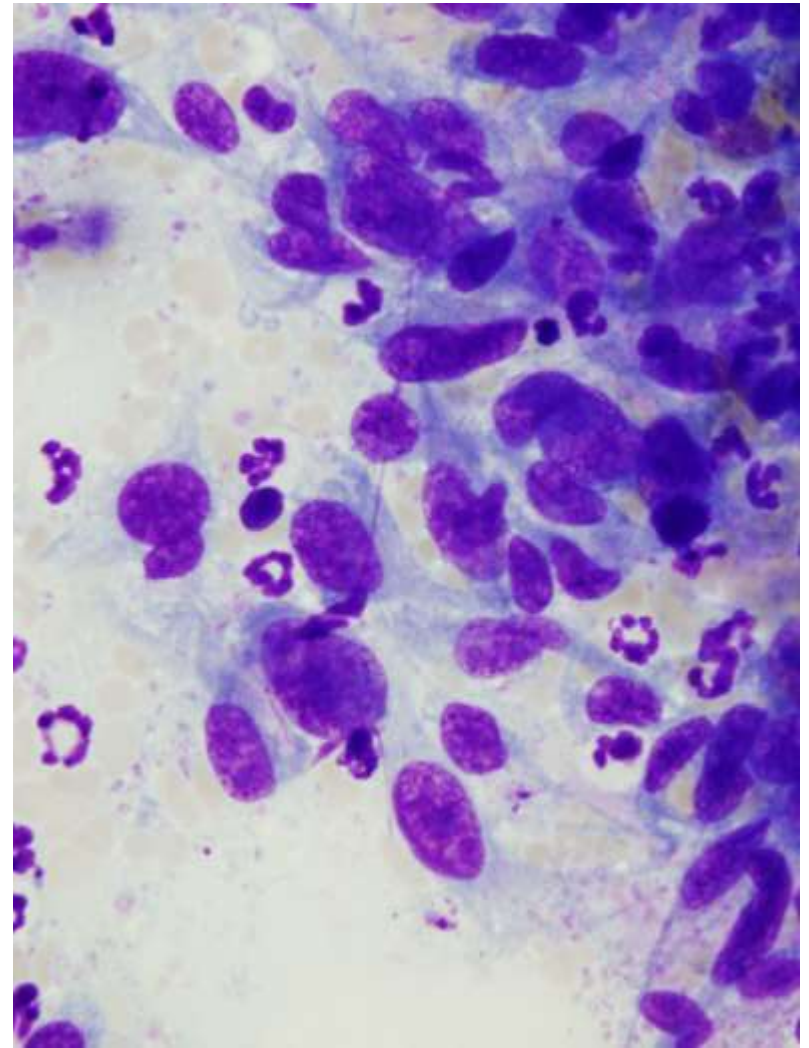


写真提供：平田雅彦先生

エクササイズ



単純腺腫



癌肉腫

写真提供：平田雅彦先生

細胞診の際、 良悪判定に役立つ臨床情報

- ヒストリー
- 品種
- 年齢
- 避妊手術の有無や時期
- 最終発情、妊娠状態、ホルモン療法の有無
- 病変のサイズ、数、硬さ、固着性、潰瘍の有無
- 増殖速度
- 転移の有無

乳腺腫瘍の予後因子

Human epidermal growth factor receptor – 2
(HER-2、別名 ErbB2/neu)

→蛋白は免疫染色で、遺伝子はFISH法で調べる

- HER-2の過剰発現が腫瘍グレードの増高と不良予後に関連していた

(Martín de las Mulas et al., *Breast Cancer Res Tr* 80:363-367, 2003;
Gama et al., *Virchow's Archiv* 453:123-132, 2008.)

- HER-2の過剰発現は他の予後因子に関連していなかった

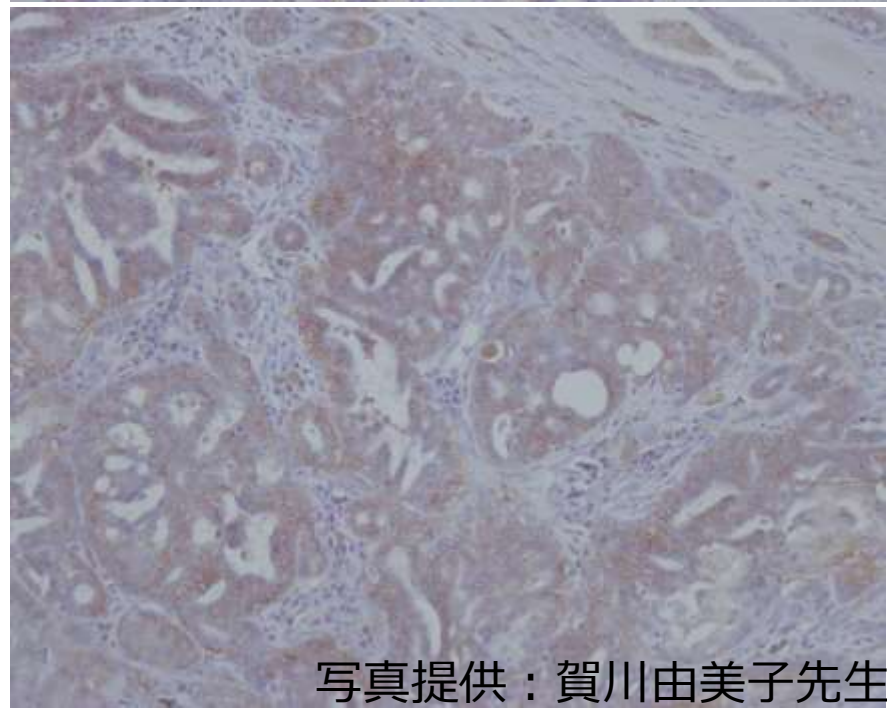
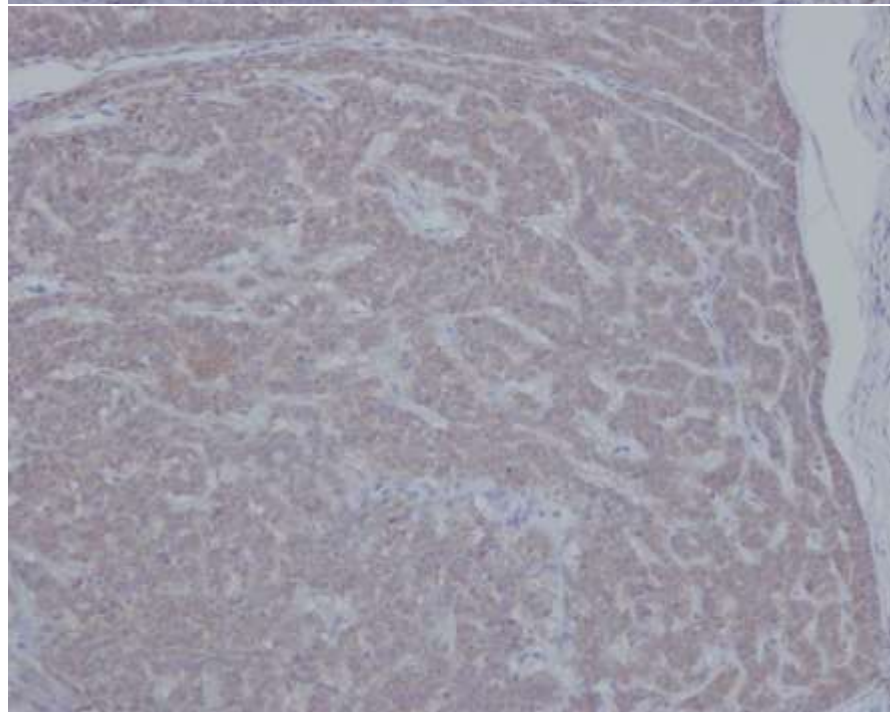
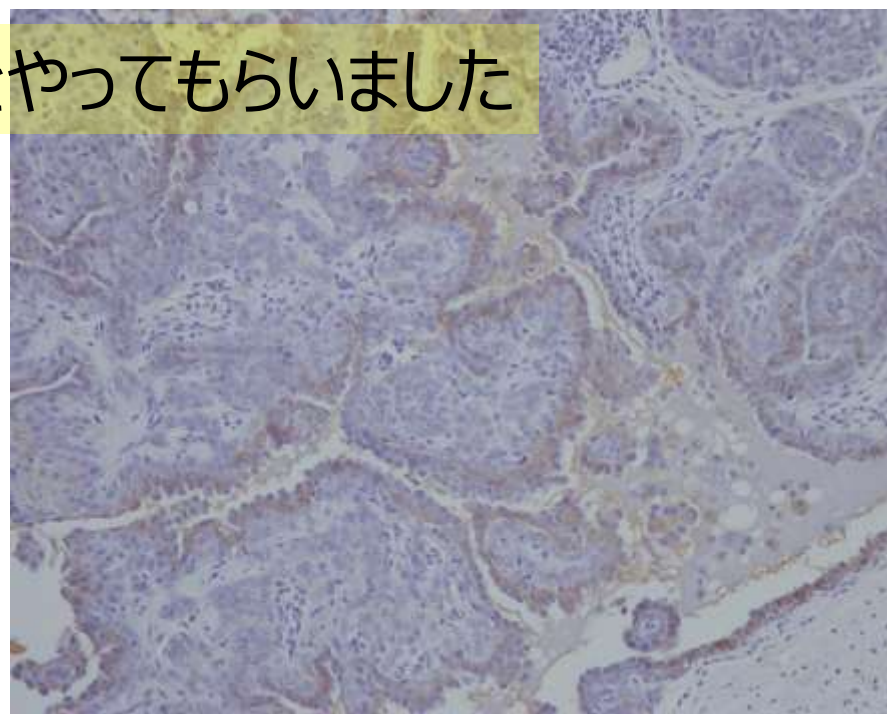
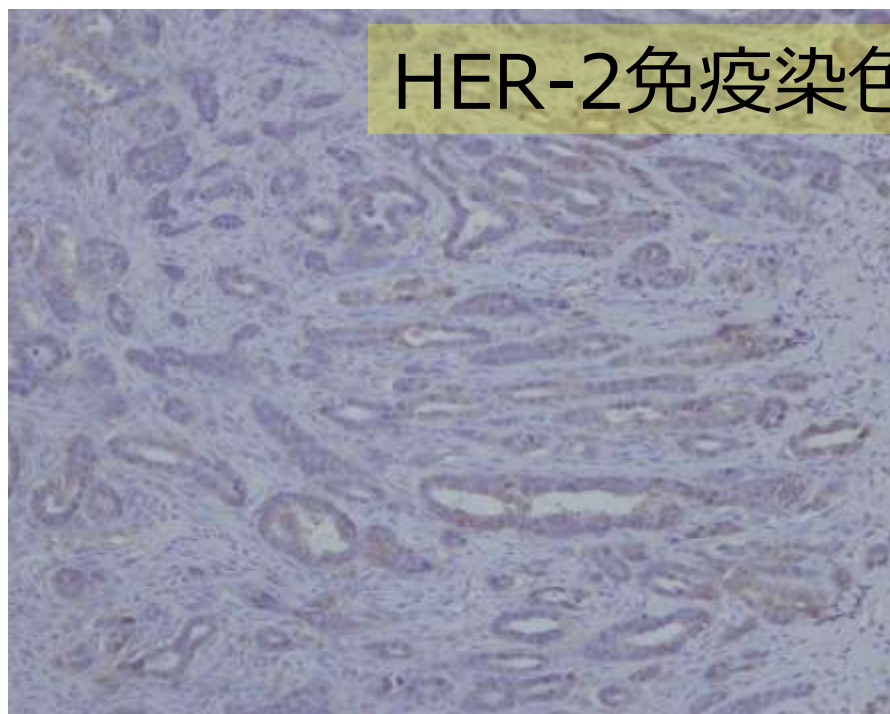
(Kim et al., *Vet J* 189:318-322, 2011.)

- HER-2の過剰発現は生存期間の延長に関連していた

(Hsu et al., *Vet J* 180:116-123, 2009.)

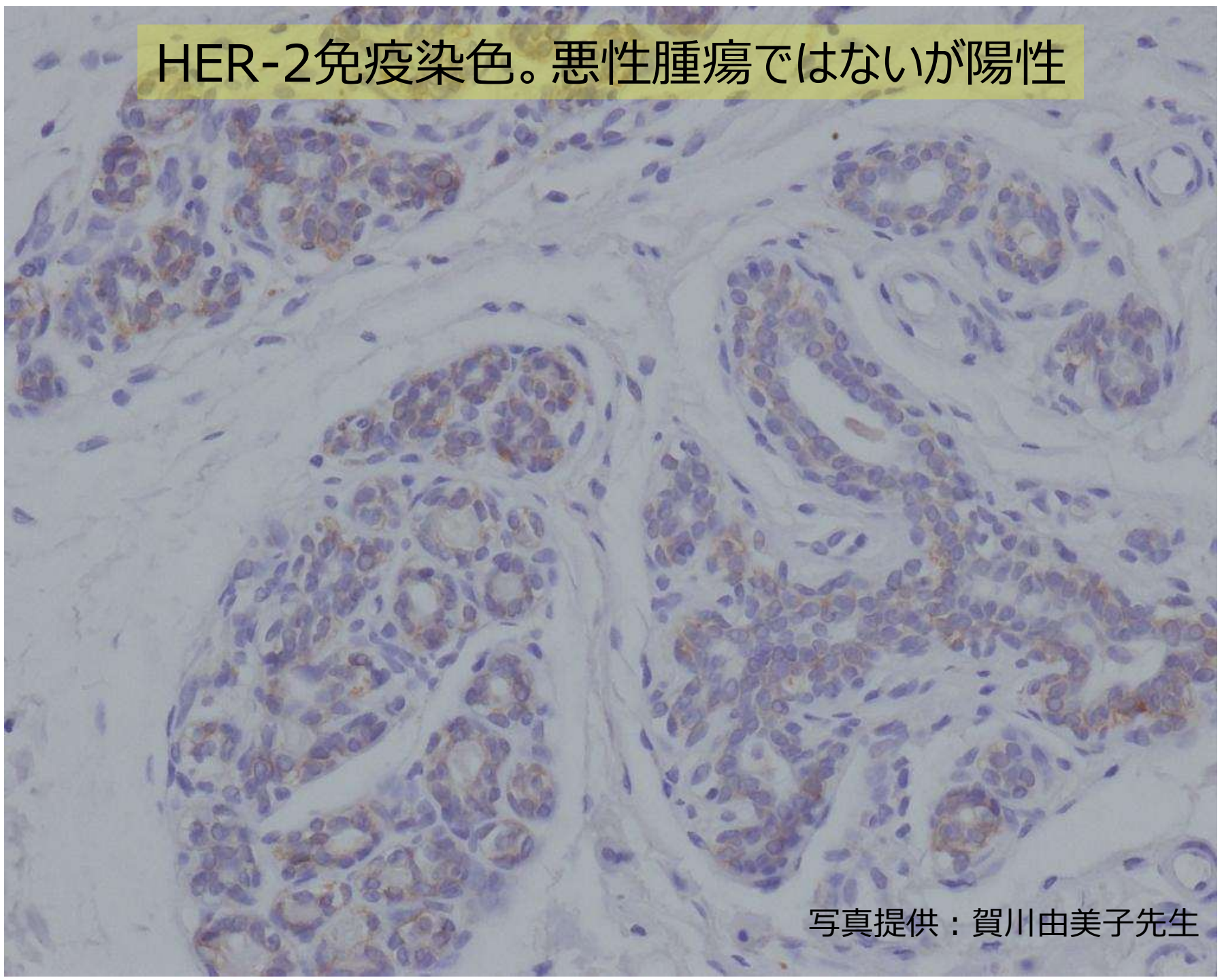
Miller and Mohammed, *Vet J* 189:245, 2011.

HER-2免疫染色をやってもらいました



写真提供：賀川由美子先生

HER-2免疫染色。悪性腫瘍ではないが陽性



写真提供：賀川由美子先生

他の乳腺腫瘍予後因子

- エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）、上皮増殖因子受容体(EGF-R) は犬の良悪の乳腺腫瘍の40-60%で陽性
- 悪性腫瘍に混在した正常組織が陽性になっている可能性あり
- 転移病変ではこれらが陰性となることが多い
- 分化傾向の高い腫瘍 > 低い腫瘍
- 複合癌 > 単純癌
- 猫でも類似の傾向

予後因子の候補（続々出てくるが…）

- HER-3

(Kim et al., *Vet J* 189:318-322, 2011.)

- L-type amino acid transporter 1 (LAT1)

(Fukumoto et al., *J Vet Med Sci* 75(4):431-437, 2013.)

- 猫のHER-2

(Millanta et al., *Vet Pathol* 42:30-34, 2005.)

乳腺腫瘍の比較分子生物学 お奨め論文

Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors: News From an Old Disease

(Klopfleisch et al., *Vet Pathol* 48(1):98-116, 2011.)

Molecular Biological Aspects on Canine and Human Mammary Tumors

(Roverta and von Euler, *Vet Pathol* 48(1):132-146, 2011.)

治療（臨床の先生方の領域ですので控えめに） ～犬の場合～

- 外科は臨床的ステージを決め、飼い主と話し合い、**目的を明確にしてから**行う
- 炎症性乳癌は外科禁忌（細胞診や皮膚パンチ生検で事前に評価）
- 単発腫瘤の場合は適切な（気持ち広めの）マージンで部分摘出するのが適切
- 多発腫瘤の場合は領域乳腺切除あるいは乳腺鎖切除
- 乳腺鎖切除は腫瘍発生予防の意味もある
- 化学療法が考慮される例：大型の腺癌、リンパ節転移、骨肉腫、炎症性乳癌

治療（臨床の先生方の領域ですので控えめに） ～猫の場合～

- 乳腺鎖切除が第一選択（犬とは大きく異なる）
- 片側のみ、あるいは2段階で両側を切除
- リンパ節はよく探して切除すべき

犬猫の乳腺腫瘍 ～まとめと展望～

- 過形成から悪性腫瘍へ発展する
- 組織像が多様：診断書を読み込んでみよう！
キーワード 「診断名」「分泌上皮」「筋上皮（味方）」
「単純」「複合」「混合」「良悪」「分裂頻度」
「周囲への浸潤」「リンパ管浸潤」「リンパ節
転移」「摘出の完全性」
- 細胞診は有用性と限界を知った上で実施。組織像にも精通すべき
- 人間並みの分子生物学的な予後因子確立は遠いかも