

# 顕微鏡で見たがん

山陰労災病院病理診断科

# なぜ、腫瘍が出来るのか？

- 私たちの体は約60兆個、200種類以上の細胞からなり、各臓器でその細胞の種類と数が決まっています
- 細胞は遺伝子のプログラムに従って分裂や細胞死を繰り返しながらその種類と数を保っています(恒常性)
- 遺伝子は紫外線、放射線、化学物質、感染などが原因で異なる遺伝子が生じることがあります(遺伝子変異)
- それが増殖に関係する遺伝子だった場合、細胞の恒常性が障害され腫瘍の発生の原因となります

# 腫瘍の発生

大腸の粘膜に生じたポリープ



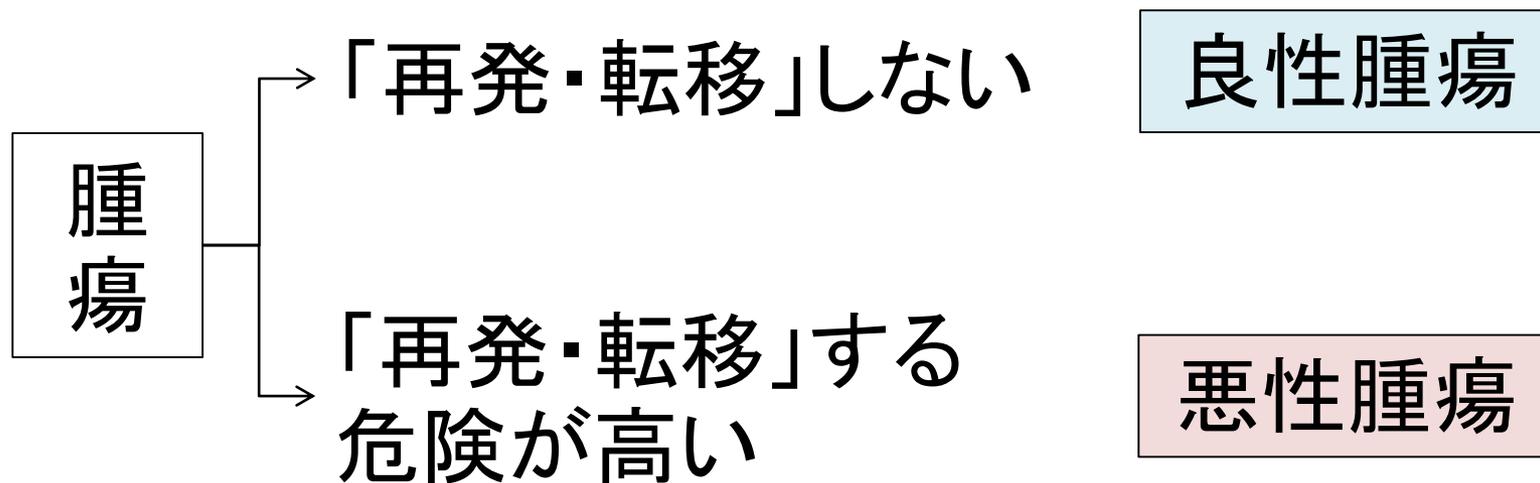
卵巣にできた奇形腫



本来ない毛髪ができています

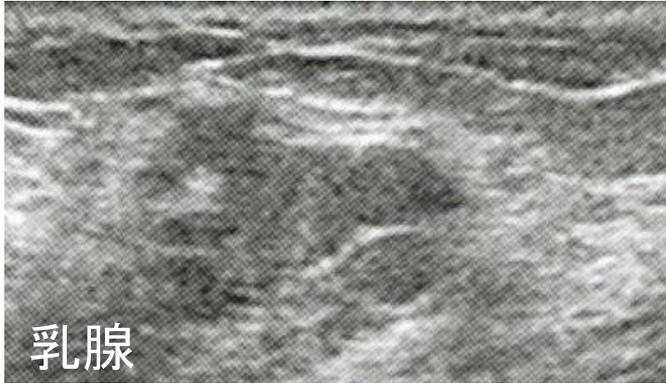
- 腫瘍は臓器の中で形や色を変えて増殖していく

# 良性腫瘍と悪性腫瘍のちがい

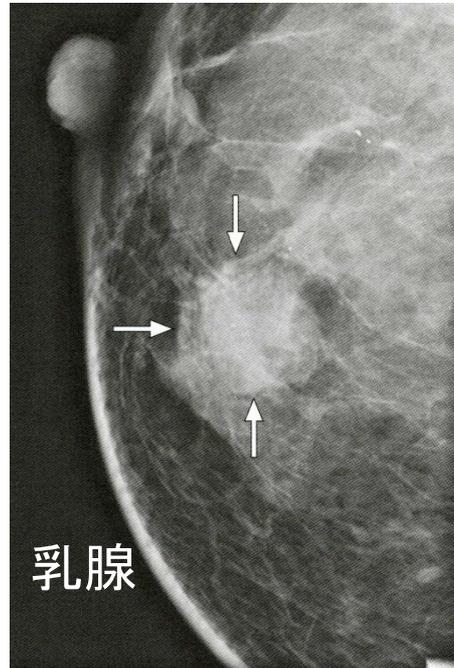


# 悪性腫瘍の多くが画像検査で見つかる

超音波検査



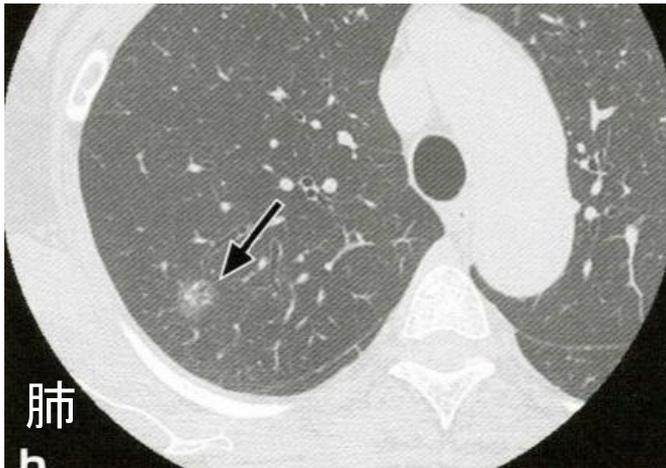
マンモグラフィ



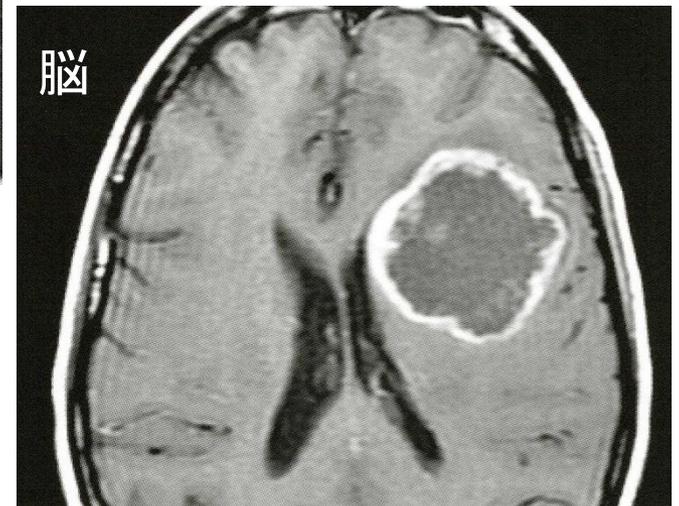
内視鏡検査



CT検査



MRI検査



■ 病理診断は画像検査後の確定診断として利用されます

# 病理診断科

## □ 採取された細胞や組織の診断をします

- ✓ 良性か悪性か？
- ✓ 悪性腫瘍ならどんな種類か？
- ✓ 悪性腫瘍の範囲は？
- ✓ 再発のリスクはどのくらいか？
- ✓ さらに治療が必要なのか？

- 病理診断医は、こういった情報を主治医に報告する「Doctor's doctor」として診療に参加しています

# 病理診断は3種類に分かれる

## 細胞診断

体液（痰、尿など）やブラシや針で採取した細胞を診る（1～2日で診断）  
※患者さんの負担が軽く、時間が早い

## 迅速診断

手術中に採取した組織を急速に凍らせて診断する（20～30分で診断）  
※やや正確性に欠ける

## 組織診断

生検、ポリープ、切除組織から標本を作製する（4～5日で診断）  
※時間がかかるが確実に診断できる

# 肉眼での良性と悪性の違い

子宮筋腫(良性)



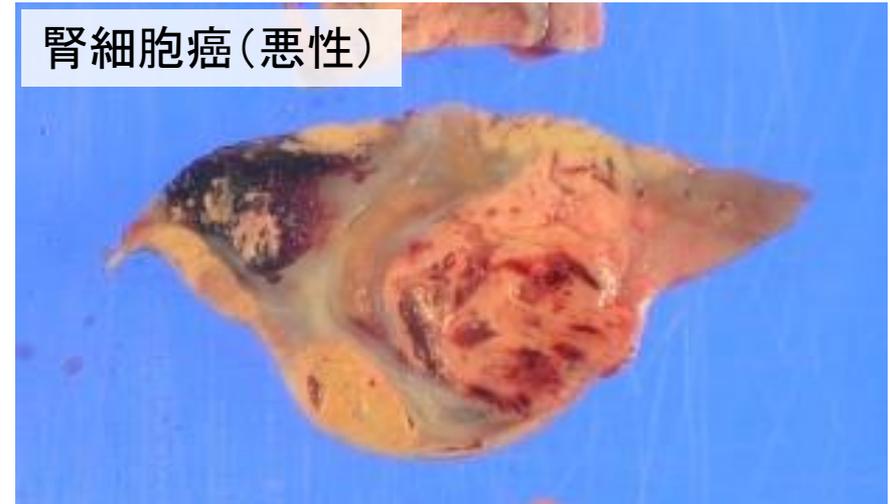
- 境界が明瞭
- 周りを押し広げるように発育
- 壊死や出血などがない

乳癌(悪性)



- 周囲との境界が不明瞭
- 皮膚を巻き込んでいる

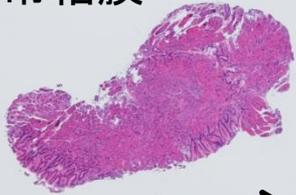
腎細胞癌(悪性)



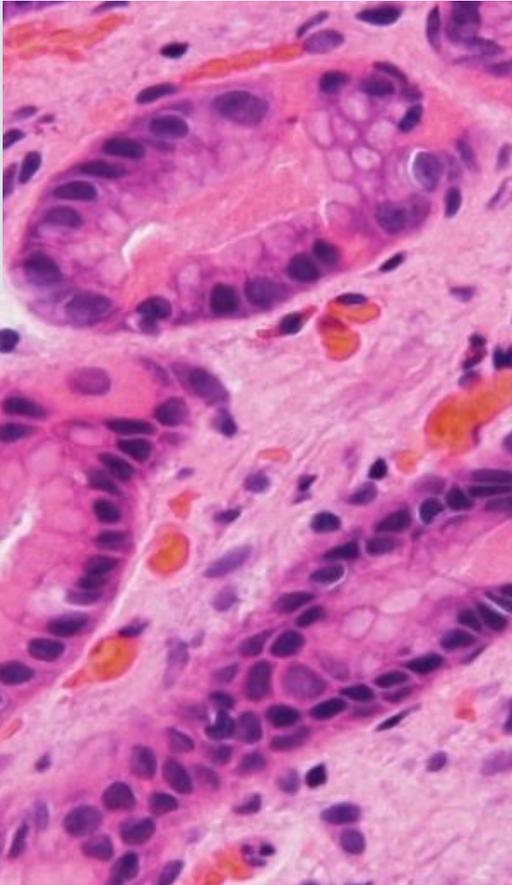
- 内部に出血や壊死がみられる
- 中心部に瘢痕を伴う

# 組織像による良性と悪性の違い

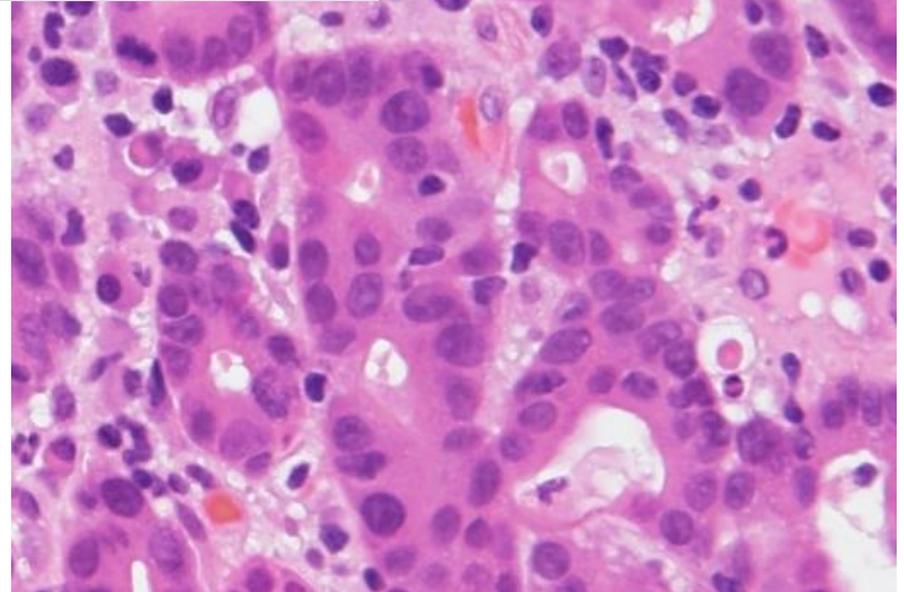
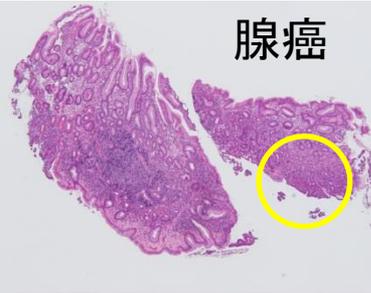
正常粘膜



← 1-2mm →



腺癌

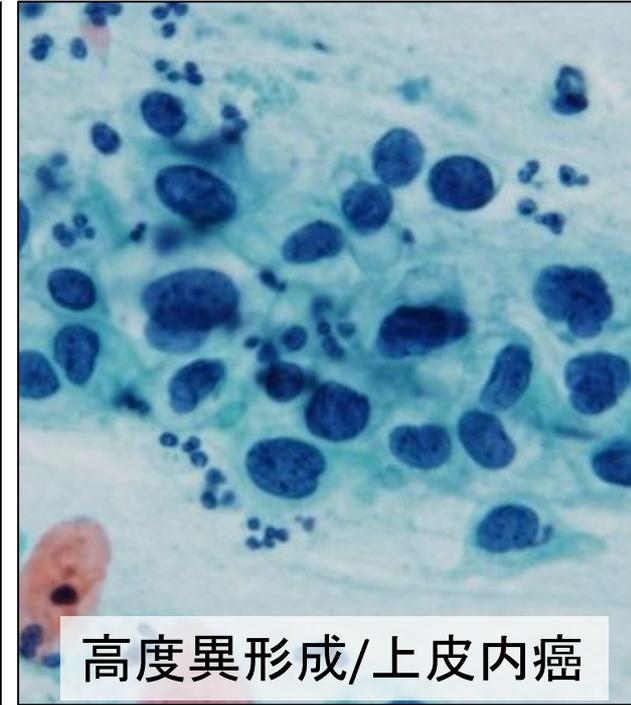
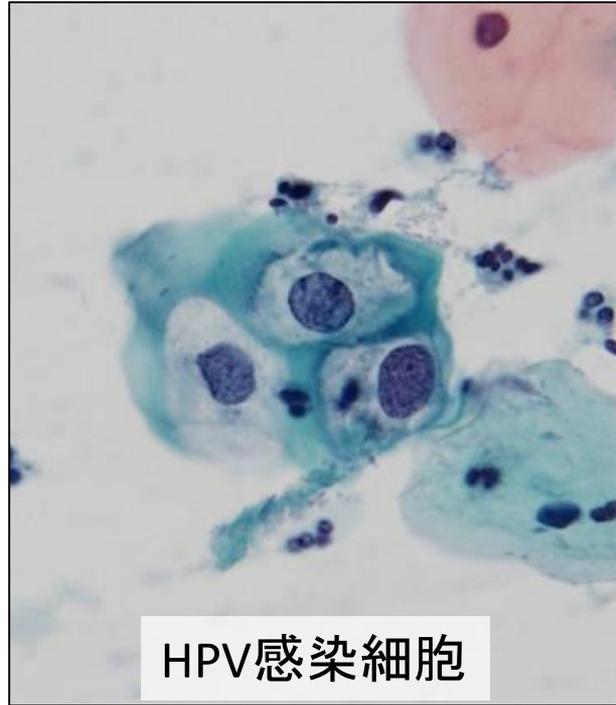
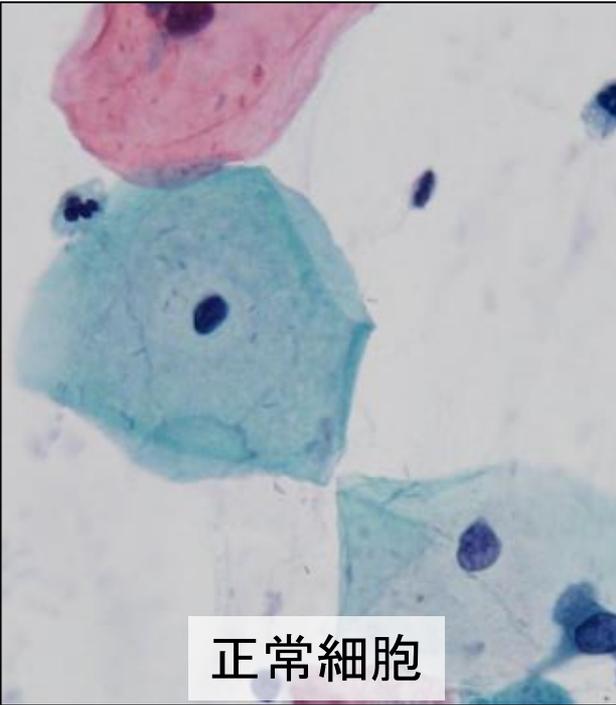


- 腺管の形が丸く独立している
- 細胞核は一様に外寄りになっている
- 核の形は小型で均一

- 腺管の形がいびつでくっつき合う
- 核の並びが不ぞろい
- 核は大小不同で、染まりムラがある

■ 生検では数ミリの大きさの標本で良性悪性の診断を行います

# 細胞像による良性と悪性の違い



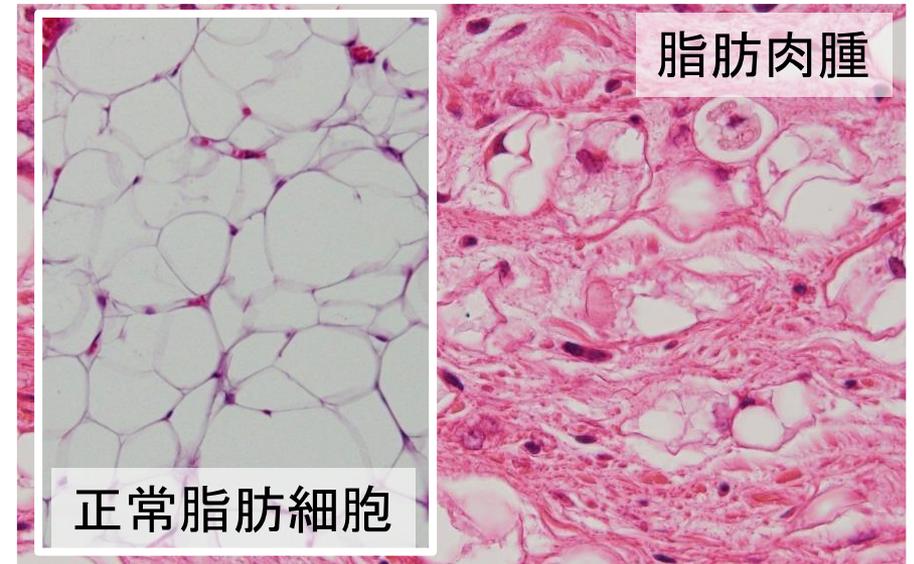
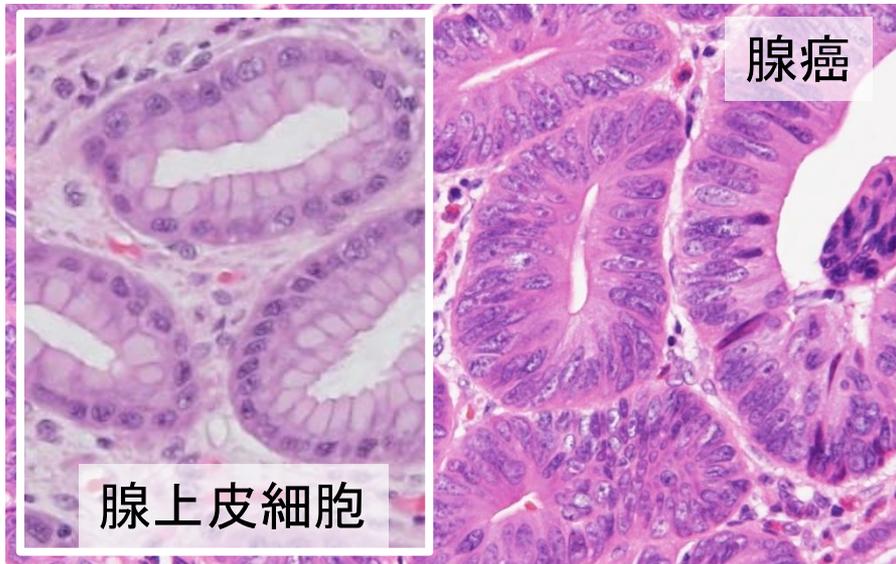
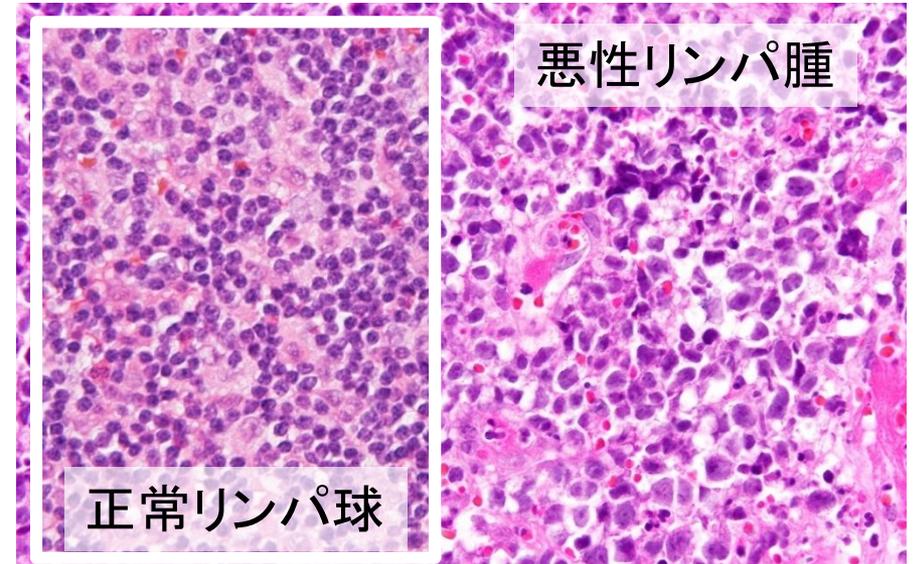
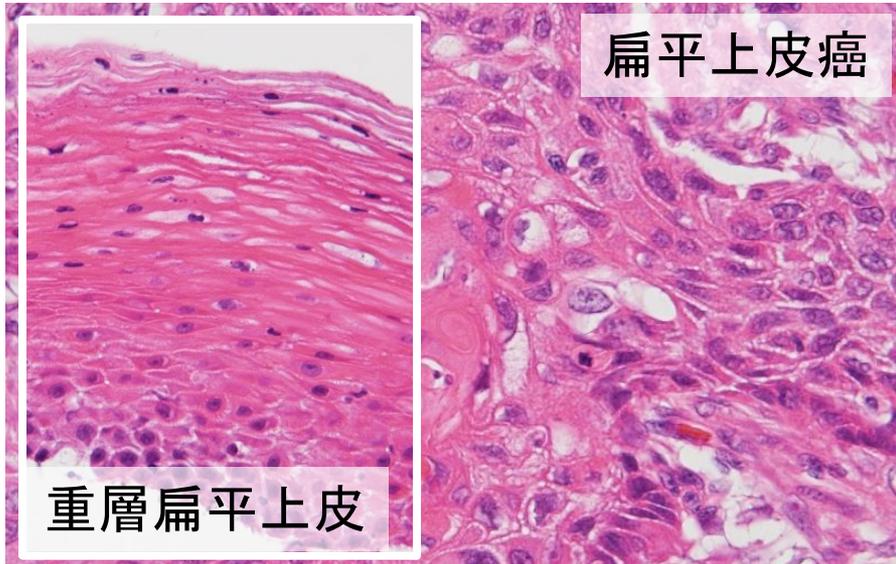
- 細胞は比較的大きい
- 核は小さく丸い

- 核が大きくなる
- 核の周囲が透けてる
- 前癌状態

- 核の形がいびつ
- 核の染まりが濃い
- 細胞境界が不明瞭

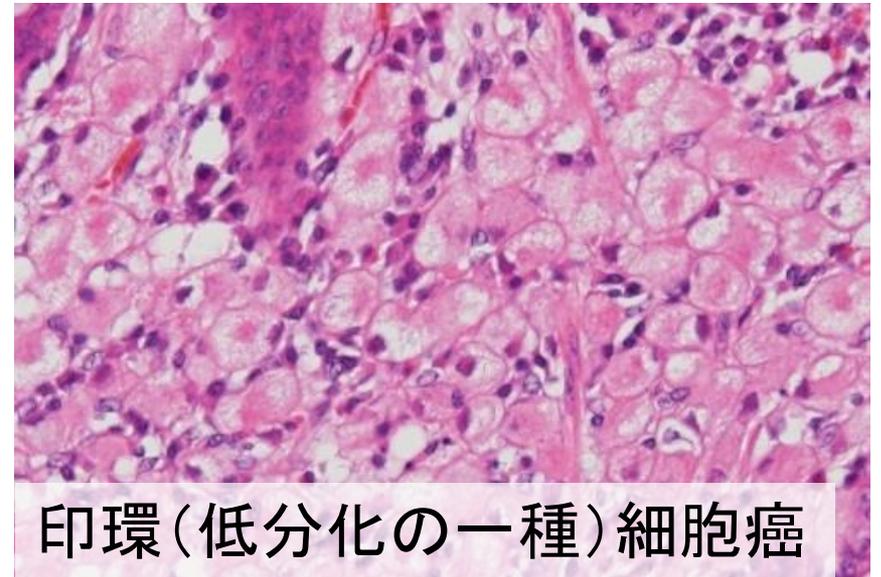
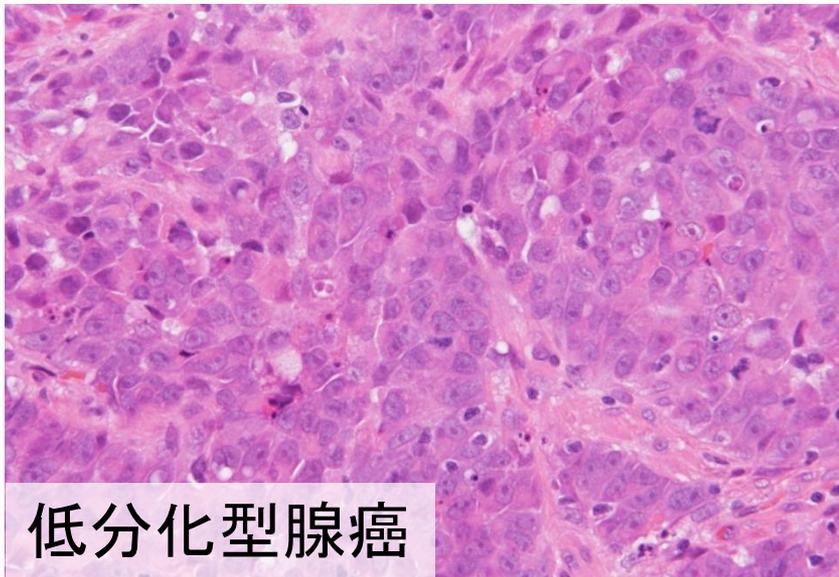
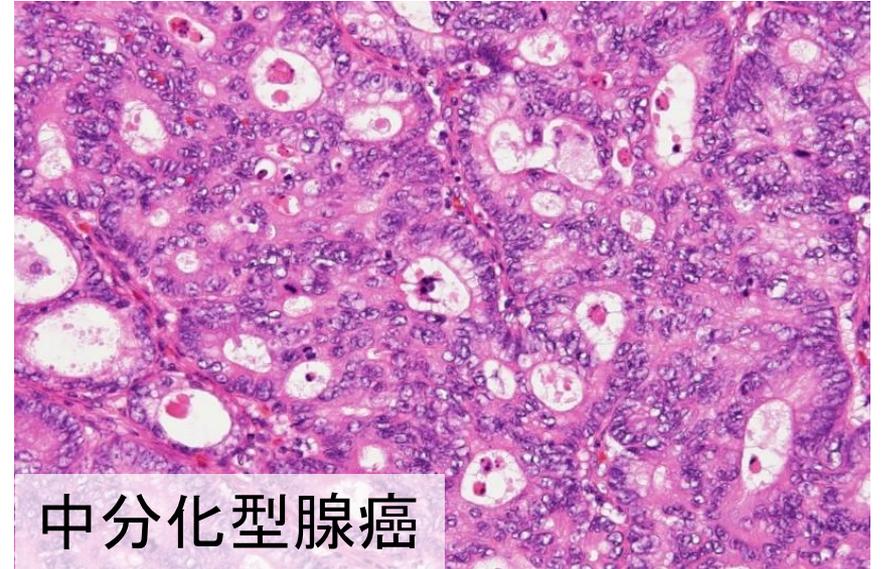
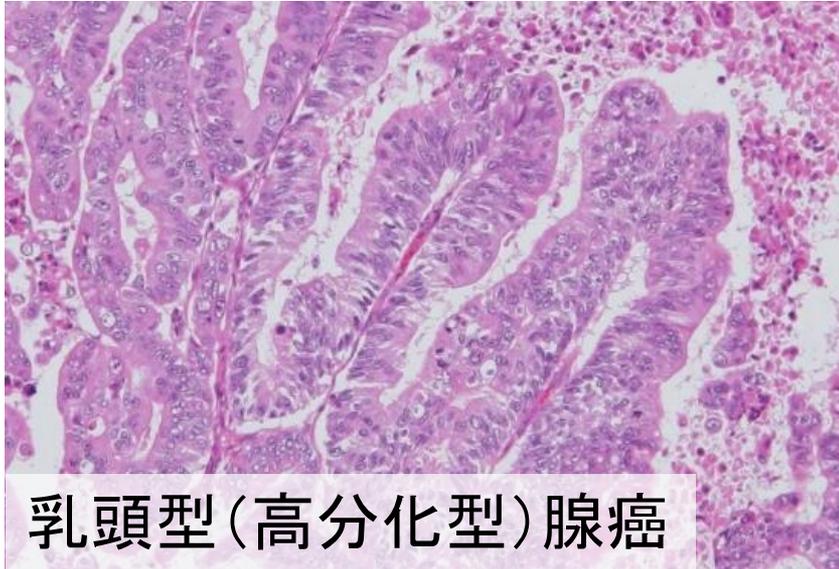
- 細胞診は呼吸器、消化器、女性器、乳腺、体腔液など用途が広く、比較的簡便でスクリーニングなどに用いられています

# がん細胞の診断名



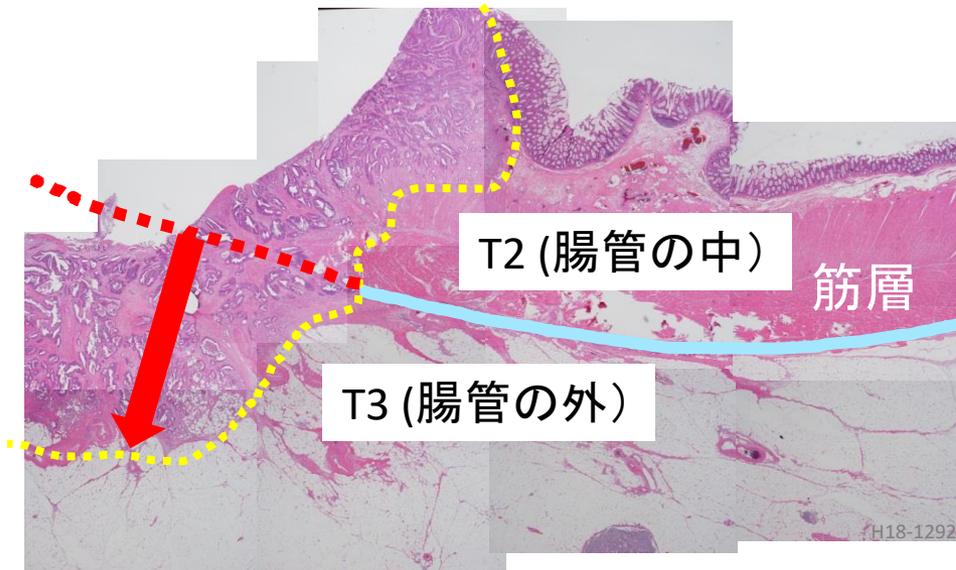
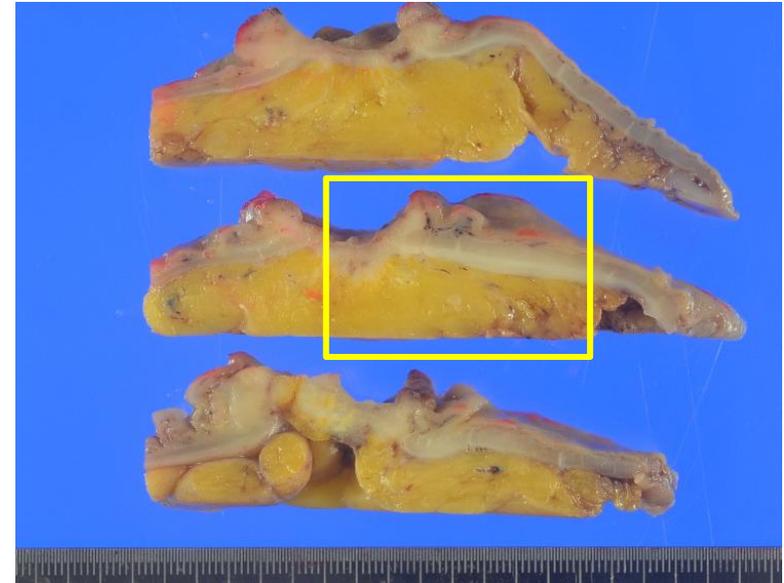
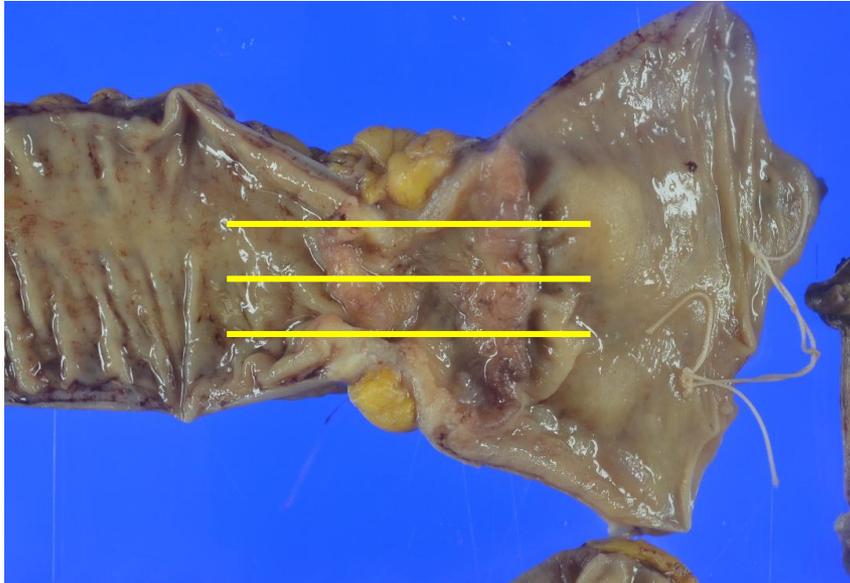
■ 発生した正常細胞や臓器と類似した形態から診断名を付けます

# 形態による分化度(正常組織との類似性)の違い



- 分化度が低くなるほど悪性度(再発/死亡率)が高くなる傾向があります

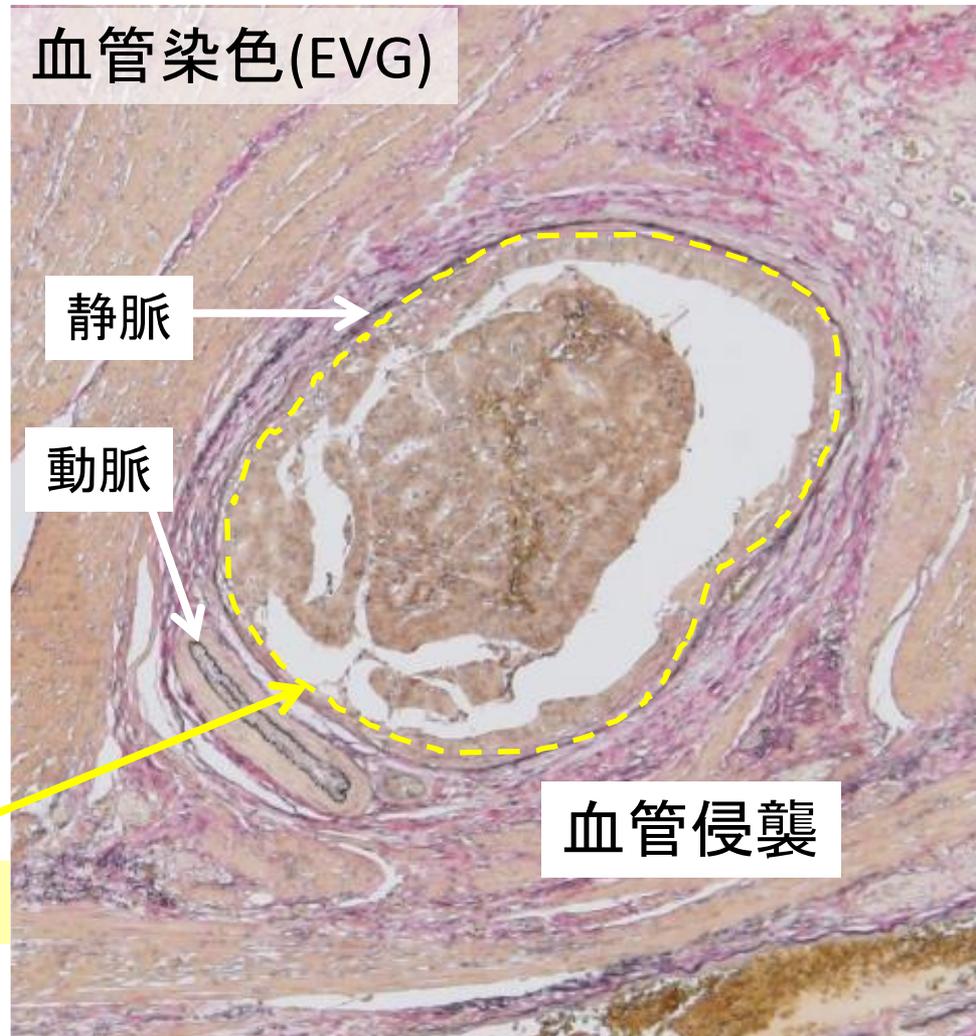
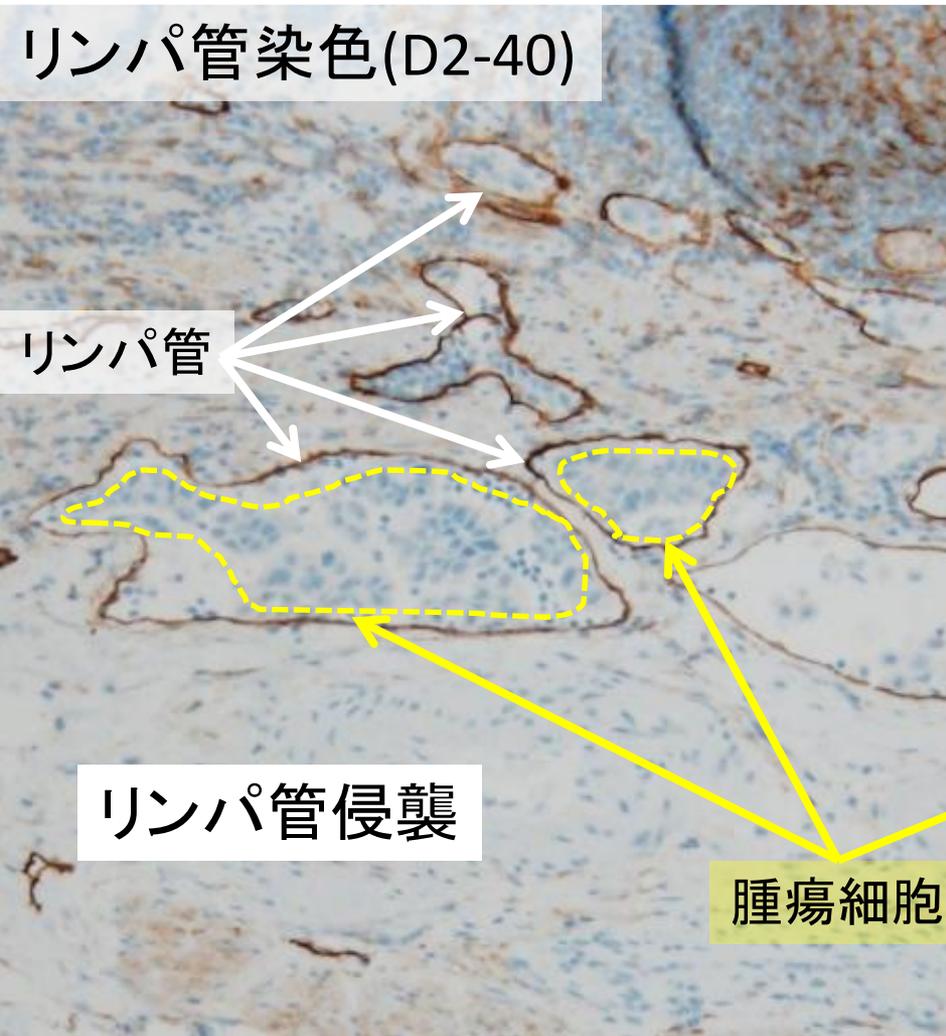
# 大腸癌標本の評価



- 組織型は高～中分化型腺癌であった
- 腫瘍は大腸壁を超えて浸潤していた
- リンパ節への転移はなかった
- ステージはIIa期(T3N0)であった
- 化学療法など追加の必要なし

■ 病理学的診断を基にして今後の治療方針が決定されます

# 腫瘍の脈管侵襲(血管内に入り込むこと)の評価



- リンパ節への転移の第一段階
- 再発、転移しやすくなる
- 早期癌でも補助化学療法の対象

- 肺、肝、骨、脳など遠隔転移の第一段階
- 腎癌、肝癌ではステージが上がる
- 追加切除の対象となることがある

# 迅速診断

手術中に生の組織を凍らせて標本を作製する

利点: 10-15分で作製できるため手術中に治療方針を変更できる

欠点: 永久標本よりも標本の質が落ちるので確定診断ができない

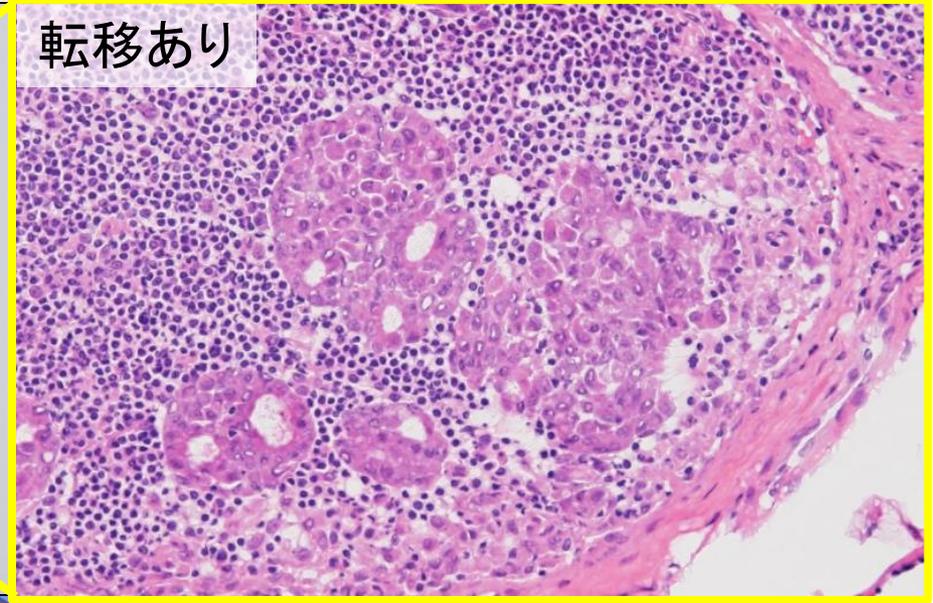
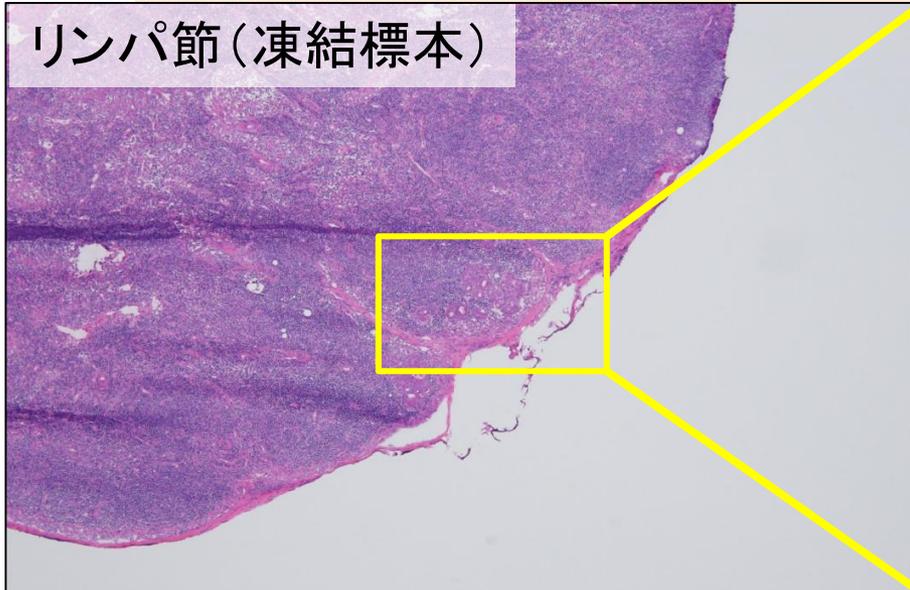
- 切除断端に癌が残っていないかチェックする

乳癌、食道癌、胃癌

- リンパ節や臓器に転移がないかチェックする

乳癌、胃癌、肝臓や脳(原発性or転移性)

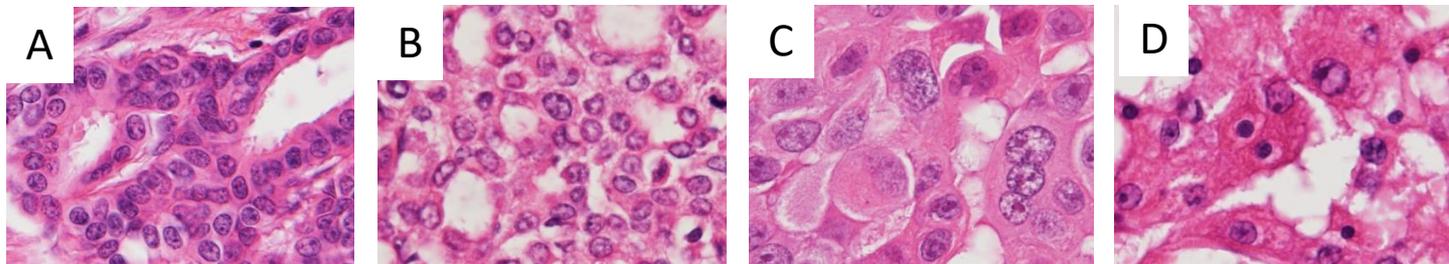
# 迅速診断でリンパ節や切除断端のチェック



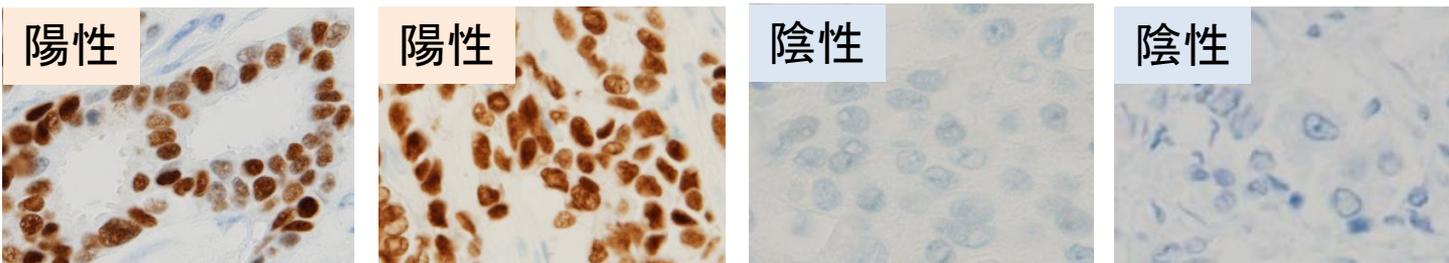
■ 迅速診断の結果次第で手術の範囲を拡大することがあります

# コンパニオン診断(治療法の選択のための診断)

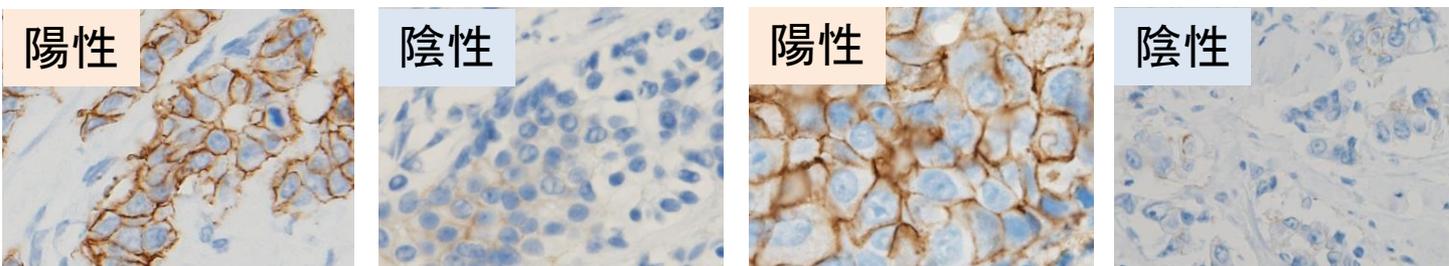
乳癌



ホルモン受容体



HER2蛋白

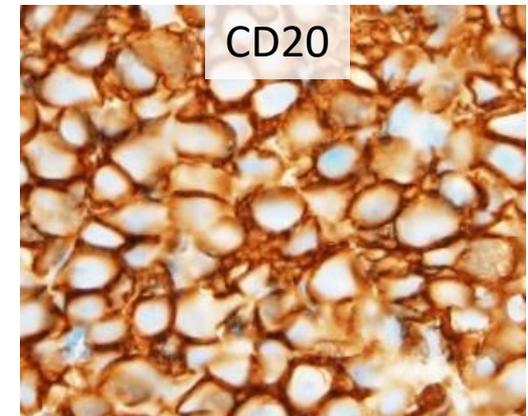
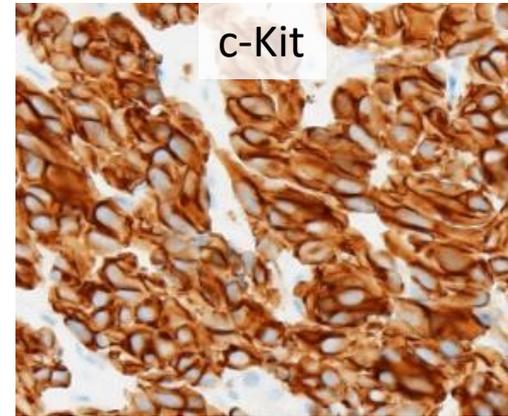
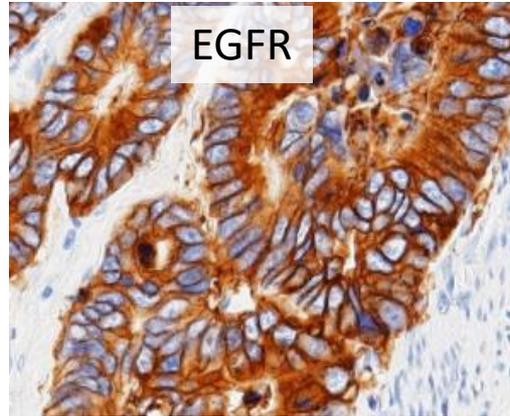
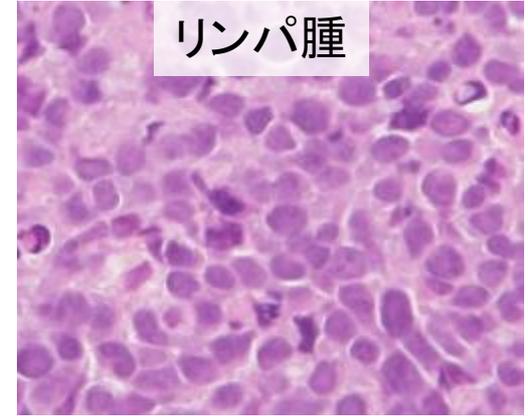
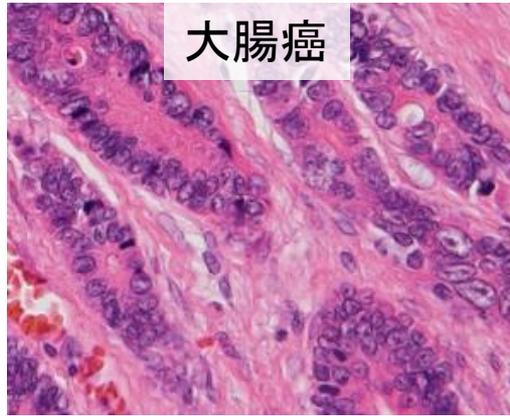


上の因子から  
選択できる  
薬物療法

化学療法	化学療法	化学療法	化学療法
ホルモン療法	ホルモン療法		
抗HER2療法		抗HER2療法	

■ 大きさなどの再発リスクやさらに細分化された個別医療に対応

# 細胞膜抗原による分子標的薬の決定



セツキシマブ(抗EGFR抗体)



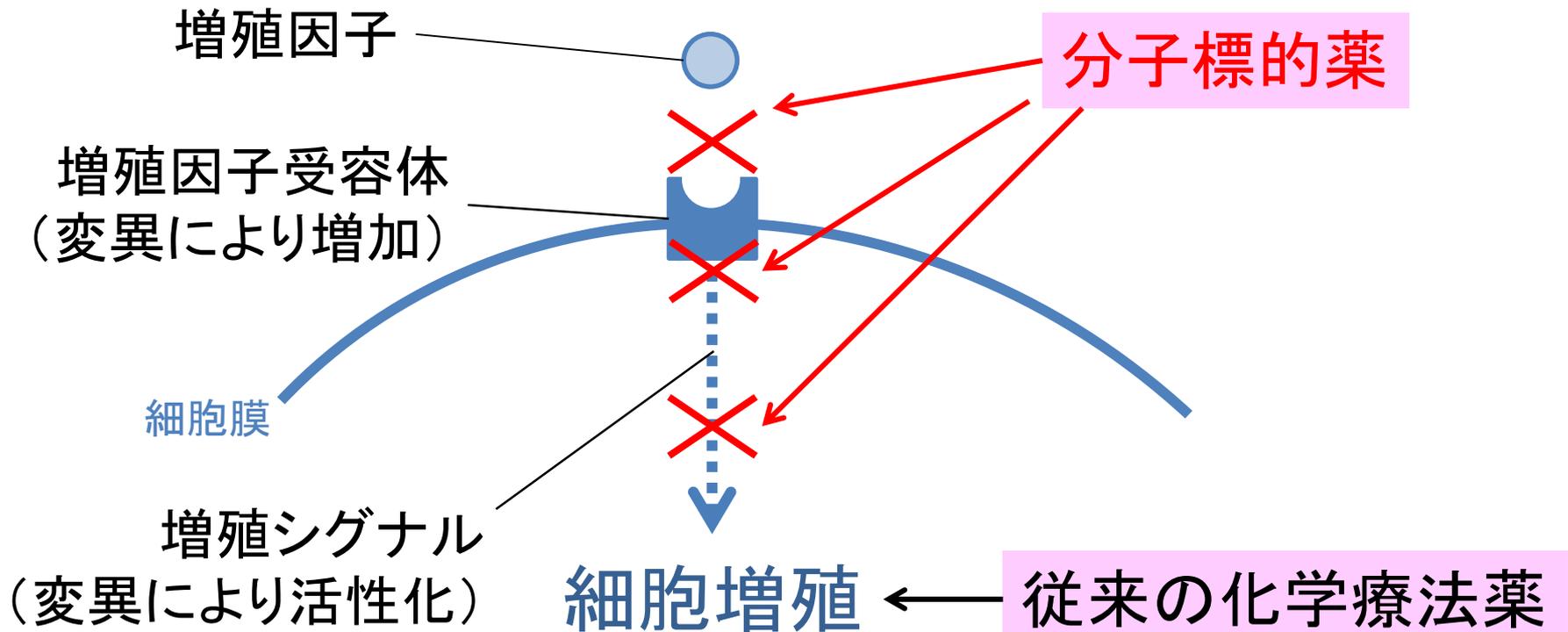
イマチニブ(抗c-Kit抗体)



リツキシマブ(抗CD20抗体)

がん細胞表面の抗原の有無を確認することで分子標的薬の使用が可能になります

# 分子標的薬とは？

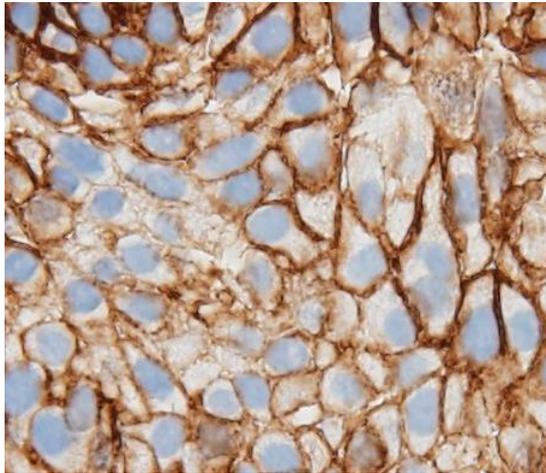


増殖因子受容体 (EGFR, c-Kitなど) を阻害することで**細胞増殖を**  
**起こさせない**ようにします。(※他にも細胞死を誘導したり、血管  
新生を阻害したり、免疫を高めたりするものなどがあります)

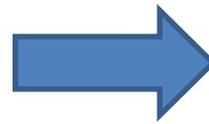
# 免疫療法への応用

2018/10/1 京都大学特別教授、本庶佑先生 ノーベル医学生理学賞を受賞  
「免疫細胞のブレーキ役となるPD-1の発見と免疫療法への応用」  
(オプジーボの開発)

PD-L1



肺癌患者の約20%が陽性



免疫細胞のPD-1と結合  
することで、免疫細胞の  
攻撃を阻害している

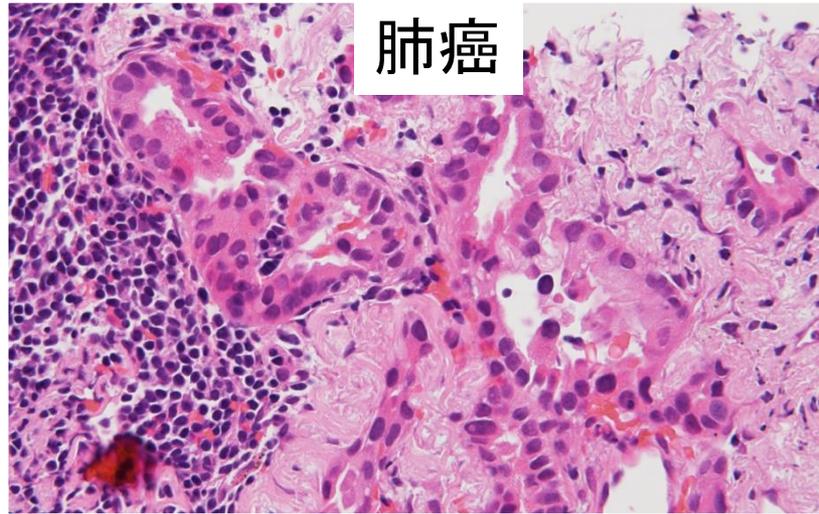


オプジーボ投与

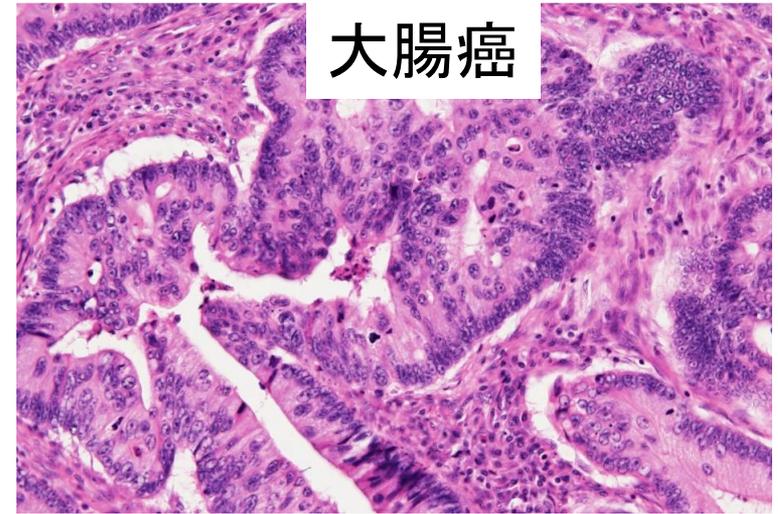
両者の結合が阻害されて免疫細胞ががん細胞を再び攻撃することで癌が縮小する

■ オプジーボの投与は、PD-L1染色評価によって決定されます

# 病理標本による遺伝子検査



肺癌



大腸癌

EGFR遺伝子変異解析コバ		4
スv2		
G719X	検出せず	
Deletions/ex	検出せず	
on19		
S768I	検出せず	
T790M	検出せず	
Insertions/e	検出せず	
xon20		
L858R	検出	
L861Q	検出せず	



ゲフィチニブ(EGFR TK阻害薬)

RAS-BRAF遺伝子変異		
解析		
RAS判定		変異陽性
KRAS コドン12	(-)	
KRAS コドン13	(-)	
KRAS コドン59	(-)	
KRAS コドン61	(-)	
KRAS コドン117	(-)	
KRAS コドン146	(-)	
NRAS コドン12		G12D
NRAS コドン13	(-)	
NRAS コドン59	(-)	



セツキシマブ(抗EGFR抗体)  
が効かないおそれがある

■ 様々な腫瘍で病理診断に遺伝子検査が付随する可能性が高い

# 分子標的薬の開発は日進月歩

分類		一般名
EGFR阻害薬 (p.403)	抗EGFR抗体薬	抗 ● <u>セツキシマブ</u> ● <u>パニツムマブ</u>
	EGFRチロシンキナーゼ阻害薬	小 ● <u>ゲフィチニブ</u> ● <u>エルロチニブ</u> ● <u>アファチニブ</u> ● <u>オシメルチニブ</u>
HER2阻害薬 (p.406)	抗HER2抗体薬	抗 ● <u>トラスツズマブ</u> ● <u>ペルツズマブ</u> ● <u>トラスツズマブ エムタンシン</u>
	HER2チロシンキナーゼ阻害薬	小 ● <u>ラパチニブ</u>
血管新生阻害薬 (p.408)	抗VEGF抗体薬	抗 ● <u>ベバシズマブ</u>
	抗VEGFR2抗体薬	抗 ● ラムシルマブ
	VEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(多標的阻害薬)	小 ● スニチニブ ● ソラフェニブ ● アキシチニブ ● パゾパニブ ● レゴラフェニブ ● レンバチニブ ● バンデタニブ ● ニンテダニブ
非受容体型チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)(p.411)	BCR-ABL阻害薬	小 ● イマチニブ ● ダサチニブ ● ニロチニブ ● ボスチニブ
	ALK阻害薬	小 ● <u>クリゾチニブ</u> ● <u>アレクチニブ</u> ● <u>セリチニブ</u>
	JAK阻害薬	小 ● ルキシロチニブ
セリン・スレオニンキナーゼ阻害薬(p.413)	mTOR阻害薬	小 ● テムシロリムス ● エベロリムス ● シロリムス
	BRAF阻害薬	小 ● ベムラフェニブ ● ダブラフェニブ
細胞表面抗原に対する抗体薬 (p.414)	抗CD20抗体薬	抗 ● <u>リツキシマブ</u> ● <u>オファツムマブ</u> ● <u>イブリツモマブ</u> <u>チウキサタン</u>
	抗CD30抗体薬	抗 ● プレンツキシマブ ベドチン
	抗CD33抗体薬	抗 ● ゲムツズマブ オゾガマイシン
	抗CD52抗体薬	抗 ● アレムツズマブ
	抗CCR4抗体薬	抗 ● <u>モガムリズマブ</u>
抗RANKL抗体薬(p.416)	抗 ● デノスマブ	
免疫チェックポイント阻害薬(p.418)	抗PD-1抗体薬	抗 ● <u>ニボルマブ</u> ● <u>ペムブロリズマブ</u>
	抗CTLA-4抗体薬	抗 ● イピリムマブ

(Medic Media「薬が見える3」から転載)

今後の分子標的薬の治療に病理標本は切っても切れない関係と言える

# おわりに

- がんの病理診断名は、細胞の由来、細胞の形、細胞の作る構造などによります
- がんの悪性度は、診断名、分化度、細胞の性質、転移の有無やステージなどが含まれます
- 癌の治療は癌の悪性度に加えて、コンパニオン診断の結果を含めた集学的な結果をもとに決められます
- がんは身近な病気であり、細胞レベルで正しく理解することが適切な治療を受けらるうえで重要です