原 著

乳癌細胞診検体における Grade 分類とその有用性について

望月 裕夫¹⁾ 梅村しのぶ³⁾ 川口 正春²⁾ 谷口 正美²⁾寺田 忠史¹⁾ 長村 義之³⁾静岡市立清水病院病理科¹⁾, 同 外科²⁾, 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学³⁾

Key words : Breast cancer — Fine needle aspiration cytology — Cytological grade — Histological grade — Prognostic indicator

目的 : 乳癌細胞診における grade 分類法を提案し, histological grade との対比, 組織型, ER, HER2, 組織学的リンパ節転移 (n), grade 分類に用いられる因子や再発との関連性について検討した。

方法 : 対象は原発性浸潤性乳管癌50例である。Cytological grade 分類は, 核径, N/C比, 核の多形性, 核小体, 核クロマチン, 核分裂像数の因子をスコア化し grade 1~3 に分類した。

結果 : Cytological grade と, histological grade, ER, HER 2, n に相関が認められた。多家による grading 法を含めた各因子と n との関連性についての検討では, n とクロマチン, 細胞の解離に相関が認められた。再発症例の検討では, 再発と ER, HER 2, n に相関が認められた。

結論 : Cytological grade 分類は, histological grade やその他の予後因子と相関が認められた。Grading に用いる因子の検討では, 核径, 核の多形性, 細胞の解離が再発や予後との関連性が認められ, 重要であると思われた。

I. はじめに

乳癌患者の予後の判定や術後の治療方針の決定に, 乳癌取扱い規約に基づいた組織型分類, 腫瘍径, および n 因子や病期 (stage) があり¹⁾, 最近では HER-2/neu などの癌遺伝子の増幅と過剰発現が注目されている²⁾。乳癌細胞の組織学的指標を用いた histological grade (核異型度, 組織

学的悪性度) の評価は^{3~8)}, 術後補助化学療法の選択の指標として重要であり, 腫瘍の生物学的悪性度とよく相関すると考えられている^{9,10)}。

Histological grade は, Bloom と Richardson の grade 分類³⁾ を修正した, Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 分類⁴⁾, Elston & Ellis modified Bloom-Richardson (mBR) 分類⁵⁾ が, 国際的によく用いられている。

浸潤性乳癌を grade 分類することは, 乳癌術後の補助療法選択や node negative-high risk group 症例の抽出に必須であり¹¹⁾, 本年改定された乳癌取扱い規約第15版¹⁾ に NSAS-BC 分類法が histological grade として記載された。

一方, 乳癌細胞の細胞学的指標を用いた cytological grade は, さまざまな分類法が知られており^{12~18)}, histological grade とよく相関し, 予後因子として有用であるとの報告がなされているが^{12~14, 16~18)}, histological grade と比べまだまだ一般的ではなく, 国内外に標準化された分類法が確立されていない。

われわれは乳腺穿刺吸引細胞診標本を用い, 当院で histological grade の分類法として用いている NSAS-BC 分類

A grading system and its usefulness in cytopathological specimens of breast cancers

Hiroo MOCHIZUKI¹⁾, C.T., I.A.C., Shinobu UMEMURA³⁾, M.D., Masaharu KAWAGUCHI²⁾, M.D., Masami TANIGUCHI²⁾, M.D., Tadamashi TERADA¹⁾, M.D., Yoshiyuki OSAMURA³⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Division of Pathology, ²⁾ Department of Surgery, Shizuoka Municipal Shimizu Hospital

³⁾Department of Pathology, Tokai University School of Medicine
論文別刷請求先 〒424-8636 静岡市清水区宮加三1231 静岡市立

清水病院病理科 望月裕夫

平成16年9月23日受付

平成17年2月25日受理

法をベースにした因子を用いて grade 分類法を構築し, grade 分類を行った. そして第1に, われわれと諸家の cytological grade 分類法から grading を行い, 各 cytological grade と histological grade, 組織学的リンパ節転移 (n), ER, HER 2 との関連性について検討した. 第2に, grading に用いられる各因子と組織学的リンパ節転移 (n) との関連性について検討した. 第3に, 局所再発, 転移した症例と, cytological grade, 組織学的リンパ節転移 (n), ER, HER 2, および用いた因子との関連性について検討したので報告する.

II. 対象および方法

2000年4月から2001年6月までに, 当院にて乳腺穿刺吸引細胞診を施行, 手術標本において組織学的検索が可能であった原発性浸潤性乳管癌 50 例 (乳頭腺管癌 19 例, 充実腺管癌 9 例, 硬癌 22 例) を対象とした. 穿刺吸引細胞診は 22 ゲージの注射針, 10~20 ml の注射器を使用し, 材料をスライドガラス上に吹き付け後, たちちに 95% エタノールで固定しパバニコロウ染色を行った.

Cytological grade の評価は, 核異型と核分裂像の数から

スコア化している NSAS-BC 分類法に基づいて, 核径, N/C 比, 核の多形性, 核小体, クロマチン, および核分裂像数の計 6 つの因子を用い, それぞれ 3 段階にスコア化し (Table 1), その合計から 5~10 点を grade 1, 11~13 点を grade 2, 14~19 点を grade 3 に分類した (Fig. 1, Photo. 1~3). また諸家の報告より, Ciatto ら¹⁵⁾, Robinson ら¹⁶⁾, Taniguchi ら¹⁷⁾ の grade 分類法にて grading を行った (Table 2).

Grading に用いられる各因子別の検討では, 核径, N/C 比, 核の多形性, 核小体, クロマチン, 核分裂像数はわれわれの評価法を用いた. また, 細胞の解離の評価は Robinson らの評価法を, 壊死の評価は Taniguchi らの評価法を用いた.

組織学的悪性度の評価は, NSAS-BC 分類法⁶⁾, および Elston & Ellis modified Bloom-Richardson (mBR) 分類法⁵⁾ (Table 3) に従い, grade 1~3 に分類した. ER, HER 2 はパラフィン切片を用いて免疫組織化学的に検索した. ER は (clone: 1D5, DakoCytomation), オートクレーブにて 121℃ 10 分間の抗原賦活後, ENVISION 法にて行い, 結果の評価の cut off 値は 10% とした. HER 2 は協和ステイン (clone: CB11, BioGenex) の方法に従い, 0~3+ に

Table 1 Criteria for cytological breast carcinoma grading

Score	0	1	2	3	4
1. Size		< 2 × RBC size	2-4 × RBC size	> 4 × RBC size	
2. N/C ratio		< 50%	50-80%	> 80%	
3. Nuclear pleomorphism		mild	moderate	severe	
4. Nucleoli		indistinct	noticeable	prominent	
5. Chromatin		<i>fine granular, uniform</i>	<i>granular, nonuniform</i>	<i>coarse, nonuniform</i>	
6. Mitosis	absent		0-1/1-10 HPF (×400)		> 2/1-10 HPF

RBC = red blood cell

Cytological grade 1 (G1): 5-10

Cytological grade 2 (G2): 11-13

Cytological grade 3 (G3): 14-19

Fig. 1 Cytological grading was determined by correction between histological grading and cytology score

Photo. 1 Grade 1 (G1) Sum of scores=6 (1, 2, 1, 1, 1, 0) (Pap. stain ×40).

Photo. 2 Grade 2 (G2) Sum of scores=11 (2, 1, 2, 2, 2, 2)
(Pap. stain $\times 40$).

Photo. 3 Grade 3 (G3) Sum of scores=17 (3, 2, 3, 2, 3, 4)
(Pap. stain $\times 40$).

Table 2 Criteria for other cytological breast carcinoma grading

Ciatto

Grade I : Clusters of well-differentiated cells of uniform appearance with round or ovoid nuclei without irregularities. Cell polarity is usually conserved.

Grade II : Clusters of isolated epithelial pleomorphic cells with nuclear abnormalities. Cells are larger than in G1 tumors, with an irregular chromatin pattern and enlarged blue or purple nucleoli.

Grade III : Isolated cells with anisonucleosis, budding nuclei, and hypochromatia. Naked nuclei are frequently observed. Nucleoli, if present, are very prominent and generally bright red. Mitoses may be frequent.

Robinson : Grade 1 (6-11) , Grade 2 (12-14) , Grade 3 (15-18)

Score	1	2	3
Dissociation	Cells mostly in clusters	Mixture of single and cell clusters	Cells mostly single
Cell size	1-2 $\times$ RBC size	3-4 $\times$ RBC size	$\geq 5 \times$ RBC size
Cell uniformity	Monomorphic	Mildly pleomorphic	Pleomorphic
Nucleoli	Indistinct	Noticeable	Prominent or pleomorphic
Nuclear margin	Smooth	Folds	Buds or clefts
Chromatin	Vesicular	Granular	Clumped and cleared

Taniguchi : Grade 1 (6-9) , Grade 2 (10-11) , Grade 3 (12-19)

Score	0	1	2	3
Necrosis	Absent	Present		
Cell size		$< 3 \times$ RBC size	3-4 $\times$ RBC size	$> 4 \times$ RBC size
N/C ratio		$< 50\%$	50-80%	$> 80\%$
Nuclear pleomorphism		uniform	Mildly pleomorphic	Markedly pleomorphic
Nucleoli		Indistinct	Noticeable	Prominent or pleomorphic
Chromatin granularity		Fine	Moderately granular	Coarse
Density of chromatin		Not hyperchromatic	Moderately chromatic	Markedly hyperchromatic

分類し、2+、3+を陽性とした。統計学的検討は χ^2 testを用い、有意水準は5%とした。

III. 結 果

浸潤性乳管癌 50 例について、4つの grading 法にて評価

し比較検討した (Table 4)。われわれの grade 法では、grade 1 : 15 例 (30.0%)、grade 2 : 17 例 (34.0%)、grade 3 : 18 例 (36.0%) と評価された。また、Ciatto 法では、grade 1 : 14 例 (28.0%)、grade 2 : 18 例 (36.0%)、grade 3 : 18 例 (36.0%) に、Robinson 法では、grade 1 : 14 例 (28.0%)、grade 2 : 25 例 (50.0%)、grade 3 : 11 例 (22.0%)

Table 3 Criteria for histological breast carcinoma grading

Japan National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) Grading	
A. Nuclear atypia	
1 : low degree atypia	
2 : intermediate atypia	
3 : high atypia	
B. Mitotic counts	
Mitotic counts per 10 high-power fields ($\times 400$)	
1 : 0-4 mitoses	
2 : 5-10 mitoses	
3 : ≥ 11 mitoses	
C. Nuclear grade : sum scores for nuclear atypia and mitotic counts	
Grade 1 (G1) : 2, 3 Grade 2 (G2) : 4 Grade 3 (G3) : 5, 6	
Elston & Ellis modified Bloom-Richardson Grading	
1. Tubule formation	
1 : Majority of tumor ($> 75\%$)	
2 : Moderate (10-75%)	
3 : Little or none ($< 10\%$)	
2. Nuclear pleomorphism	
1 : Small regular uniform cells	
2 : Moderate increase in size and variability	
3 : Marked variation	
3. Mitotic counts (assessed as number of mitoses per 10 fields at tumor periphery)	
1 : < 5 per 10 HPF ($\times 400$)	
2 : 5-10 per 10 HPF	
3 : ≥ 11 per 10 HPF	
Sum of scores in tubule formation, nuclear pleomorphism and mitotic counts	
3-5 : Grade 1 — well differentiated	
6-7 : Grade 2 — moderately differentiated	
8-9 : Grade 3 — poorly differentiated	

Table 4 Results of cytological grading

Cytological grade	G1	G2	G3
		(%)	
Shimizu HP	15 (30.0)	17 (34.0)	18 (36.0)
Ciatto	14 (28.0)	18 (36.0)	18 (36.0)
Robinson	14 (28.0)	25 (50.0)	11 (22.0)
Taniguchi	12 (24.0)	16 (32.0)	22 (44.0)

に、そして Taniguchi 法では、grade 1 : 12 例 (24.0%), grade 2 : 16 例 (32.0%), grade 3 : 22 例 (44.0%) となった。いずれの cytological grade 法も、histological grade (NSAS-BC 分類, mBR 分類) と相関が認められた (Table 5)。

組織型, ER, HER 2, 組織学的リンパ節転移 (n) との比較では、各分類法と ER, HER 2 に相関が認められ、ER とに正の相関が、HER 2 とに負の相関が認められた。組織型とは相関が認められなかった。また、われわれの分類法

と組織学的リンパ節転移 (n) に相関が認められた (Table 6)。

Grading に用いられる主な因子のうち、組織学的リンパ節転移 (n) と相関が認められたものは、クロマチンと細胞の解離であった (Table 7)。

再発・転移 9 例において、ER, HER 2, 組織学的リンパ節転移 (n) に相関が認められた。Cytological grade 1 の 15 例には、再発・転移は認められなかった (Table 8)。各因子との検討では、核径、核の多形性、クロマチン、細胞の解離において、スコア 1 の症例に再発・転移は認められなかった。核分裂像は、再発 9 例中 7 例に確認された (Table 9)。

IV. 考 察

細胞診標本を用いた cytological grade 分類は、古くからいくつかの報告例があり¹²⁻¹⁸⁾、histological grade と同様

Table 5 Correlation between cytological and histological grading

n=50		NSAS			p	mBR			p
		G1	G2	G3		G1	G2	G3	
Shimizu HP	G1 (n=15)	14	1	0	<0.0001	11	4	0	<0.0001
	G2 (n=17)	3	7	7		2	12	3	
	G3 (n=18)	0	4	14		1	7	10	
Ciatto	G1 (n=14)	14	0	0	<0.0001	11	3	0	<0.0001
	G2 (n=18)	3	9	6		3	14	1	
	G3 (n=18)	0	3	15		0	6	12	
Robinson	G1 (n=14)	14	0	0	<0.0001	12	2	0	<0.0001
	G2 (n=25)	3	11	11		2	17	6	
	G3 (n=11)	0	1	10		0	4	7	
Taniguchi	G1 (n=12)	12	0	0	<0.0001	10	2	0	<0.0001
	G2 (n=16)	5	7	4		3	12	1	
	G3 (n=22)	0	5	17		1	9	12	

Table 6 Cytological grades versus histological, ER, HER 2, and n

		Histological			ER		HER 2		n	
		papillotubular	solid-tubular	scirrhou	+	-	+	-	+	-
Shimizu HP	G1	6	3	6	15	0	0	15	3	12
	G2	6	1	10	8	6	8	8	11	6
	G3	7	5	6	4	14	10	9	10	8
	p	NS			<0.0001		0.003		0.0298	
Ciatto	G1	7	2	5	14	0	1	13	3	11
	G2	6	1	11	11	7	8	10	10	8
	G3	6	6	6	5	13	9	9	11	7
	p	NS			0.0002		0.028		NS	
Robinson	G1	8	2	4	14	0	2	12	3	11
	G2	8	3	14	14	11	13	12	15	10
	G3	3	4	4	2	9	3	8	6	5
	p	NS			0.0002		0.0496		NS	
Taniguchi	G1	5	2	5	12	0	0	12	3	9
	G2	6	1	9	11	5	7	9	9	7
	G3	8	6	8	7	15	11	11	12	10
	p	NS			0.0004		0.0331		NS	

NS : not significant (p ≥ 0.05)

Table 7 Correlation between lymph node metastasis and cytological parameter scores

		Size			N/C ratio			Nuclear pleomorphism			Nucleoli			Chromatin			Mitosis		Dissociation *1			Necrosis *2	
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	+	-	1	2	3	+	-
n	+	4	18	2	2	22	0	0	14	10	5	15	4	0	15	9	19	5	0	17	6	5	19
	-	8	18	1	5	21	0	3	15	8	5	16	5	7	12	7	15	11	4	22	1	6	20
p		NS			NS			NS			NS			0.0233			NS		0.0188			NS	

*1, Robinson *2, Taniguchi NS : not significant (p ≥ 0.05)

Table 8 Recurrence versus cytological grading and prognostic factors

Recurrence	Cytological grade			ER		HER 2		n	
	G1	G2	G3	+	-	+	-	+	-
+ (n=9)	0	5	4	2	7	6	3	8	1
- (n=40)	15	11	14	28	12	11	29	16	24
p	NS (0.0698)			0.0079		0.0257		0.0080	

NS : not significant ($p \geq 0.05$)**Table 9** Correlation between recurrence and cytological parameters

Recurrence	Size			N/C ratio			Nuclear pleomorphism			Nucleoli			Chromatin			Mitosis		Dissociation * ¹			Necrosis * ²	
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	+	–	1	2	3	+	–
+ (n=9)	0	5	4	2	7	0	0	4	5	1	7	1	0	7	2	7	2	0	7	2	2	7
– (n=40)	15	11	14	5	35	0	3	24	13	10	23	7	7	20	13	26	14	4	31	5	9	31
p	NS			NS			NS			NS			NS			NS		NS			NS	

*¹, Robinson *², Taniguchi NS : not significant ($p \geq 0.05$)

に予後因子として有用であるとの報告がなされている。われわれは、NSAS-BC 分類を元に、核径、N/C 比、核の多形性、核小体、クロマチンの 5 つの因子、および核分裂像数を合わせた計 6 つの因子を用いて cytological grade 分類法を構築した。これは当院で histological grade を、核異型と核分裂像数から判定する NSAS-BC 分類法で分類しているためである。

今回、諸家の分類法を検討した結果、cytological grade は histological grade と相関するという諸家の報告どおり、すべての cytological grade 分類と histological grade 分類で相関が認められた。

組織型、ER、HER 2、組織学的リンパ節転移と各細胞診分類法との検討では、ER とに正の相関が、HER 2 とに負の相関が認められた。特に grade 1 症例では、再発が 1 例も認められないこと、組織学的リンパ節転移陽性例に grade 1 症例がきわめて少ないことなどから、grade 2、3 症例と比べ悪性度が低く予後が良いことが示唆される。

Cytological grade 分類は histological grade 分類と比べ、標準となっている分類法が確立されておらず、今回検討した分類法のように、さまざまな因子が用いられている。そこで、どのような因子を用いることが適当か、組織学的リンパ節転移や再発症例と、grading に用いる各因子との関連性について検討を行った。

諸家の報告例をみると、細胞の解離や腺管形成、細胞の多形性、核小体の因子が多く分類法で用いられており、続いて核径や細胞径、クロマチン、核分裂像数、壊死の有無、N/C 比、細胞形などが使われている。今回検討した cytological grade 分類法の 4 法すべてに用いられている因

子は、核径、核小体であった。また、3 法で用いられている因子は、クロマチンと核の多形性であり、2 法で用いられているものは、核分裂像数、細胞の解離、N/C 比であった。壊死は Taniguchi のみが用いている因子で、Robinson は核の多形性という表現でなく、nuclear margin として、核縁の不整の程度をスコア化して用いている。

組織学的リンパ節転移と各因子との検討の結果、相関が認められた因子は、クロマチンと細胞の解離であった。壊死は Taniguchi のみが用いている因子であるが、癌巣中心部に壊死塊をもつ面癌腫などは予後が悪いといわれており、壊死と組織学的リンパ節転移の有無や再発などとの関連性が期待されたが、今回の検討では相関は認められなかった。また、N/C 比はスコア 2 にするか 3 にするか迷う症例が多く判定が困難だったことより、その有用性に疑問が残った。再発症例と各因子の検討では、相関は認められなかったが、核径、核の多形性、クロマチン、細胞の解離の因子がスコア 1 の症例は、全例に再発が認められなかった。また、再発を認めた症例には、高率に核分裂像が認められていた。

以上、組織学的リンパ節転移の有無と再発症例との検討の結果から、予後との関連性がある重要な因子は、核径、核の多形性、クロマチン、核分裂像数、および細胞の解離であると思われた。われわれの grade 分類法には、細胞の解離の因子は含まれていないため、細胞の解離を加え、逆に判定が難しい N/C 比をはずすなどして、より予後との相関を得るために、用いる因子を再考する必要があると思われた。

われわれが用いている核分裂像数や mBR 分類法などに

用いられる腺管形成を, cytological grade 分類の因子に加えるべきでないという意見がある^{16,17)}. また, 核分裂像数はその形態によって, 各観察者間でその判定に差が出るという報告もある¹⁹⁾. 実際, 今回の研究では, cytological grade と histological grade の判定を比較してみると, 核径, N/C 比, 核の多形性, 核小体, クロマチンなどの“核所見”の判定はほぼ同様の結果を示したのに対し, 核分裂像数では, ごく一部の症例において若干の解離が認められた. これは細胞診標本において, 採取細胞数が少なかったためにスコアが低くなったためと思われる. このように採取細胞量が少ない場合, 核分裂像が多く存在するにもかかわらず, 過小評価される可能性があり, 本来の腫瘍像を反映しない場合がありうる. しかし, 今回の結果から, 核分裂像が認められる症例では, 再発・転移した症例が多く, 腫瘍の生物学的悪性度をよく表していた. また, 核分裂像は予後と関連したとの報告²⁰⁾があり, histological grade の分類法に広く用いられている. これらのことより, われわれは核分裂像数の因子は grade 分類に必要であると考えている. そのため, 極端に採取細胞量が少ない場合は cytological grade 分類は行わず, grade 分類困難として, grade 分類は組織診標本から行うようにすることが望ましいと思われた.

腺管形成の程度の判定は, 採取細胞量が多く, ある程度の集塊で認められる場合, その判定は可能である. しかし実際には, 穿刺吸引により採取された限られた細胞集塊から腺管形成の判定を行った結果, 多くの症例で組織診標本の結果よりスコアが低くなることが多く, 細胞診標本で正確な判定を行うことは困難と思われた.

標本の作成は, 細胞診標本から grade 分類を行ううえで重要な役割を担っている. 標本の塗抹は, 吹き付けのみ, 吹き付けたのち針先で伸ばす, はり合わせ, すり合わせなどがあるが, grade 分類を行うには腫瘍本来の形態を観察する必要があるため, われわれは吹き付けのみで標本作製している. また, 細胞量が多かったり重なりが強かったりする場合, 針先で軽く伸ばしたり, はり合わせして標本作製しているが, 核の形態をなるべく損なわないようにすることが重要である. すり合わせた標本では, 核の形態に引き伸ばされた像がみられる場合や, 細胞そのものが破壊される恐れがあるため, grade 分類を行う場合は極力避けるべきである.

当院では, 平成15年1月より cytological grade 分類を行い, 報告書に記載して臨床に報告している. このようにして臨床側は, histological grade と同様の結果を, 生検や手術前に, 穿刺吸引細胞診標本を用いて得ている. 最近では, 触診や mammography で悪性が疑われ穿刺吸引細胞

診で悪性と判定された場合, 生検をしないで手術に移行している場合が多い. 現在, 細胞診標本からの grade 分類は一情報にすぎないものの, 細胞診標本から術前に grade 分類が行われ, 腫瘍の生物学的悪性度が推測されることは, 今後, 術式の決定や治療法の選択に大いに役立つ可能性があると考えられる. そのほか, 再発症例など生検を行わずに細胞診断のみで化学療法を施行する場合や, 術前に化学療法を行う場合の症例の選別に役立つと思われる.

Cytological grade 分類法は, 細胞診が得意とする“核所見”を各要素に分析しスコア化することで, 客観的に評価することが可能である. 今後, 生存期間などの患者予後との関係や, 再発症例の検討数を増やし追跡調査することで, 細胞診独自の判定基準を確立し, cytological grade 分類法の標準化を目指すことが重要であると思われる.

Abstract

Objectives : We studied whether cytological grading correlates with histological grading, estrogen receptor status, HER 2 status, and nodal status, and which parameters correlate with lymph node metastasis and clinical outcome (recurrence).

Study Design : FNAC from 50 cases of primary invasive ductal carcinoma were stained by the Papanicolaou method. We studied nuclear diameter, nuclear cytoplasmic ratio, nuclear pleomorphism, nucleoli, chromatin pattern presence of mitosis, and characteristics of the three grading categories, Grades 1-3.

Results : Statistically significant differences were seen between cytological and histological grading, estrogen receptor status, HER 2 status, and nodal status. Among parameters, chromatin and cell dissociation correlated significantly with lymph node metastasis. Statistically significant differences were seen among recurrence and estrogen receptor status, and nodal status.

Conclusion : We found that our cytological breast carcinoma grading correlated well with histological grading and other prognostic factors. Cytological grading was a useful prognostic indicator that could be determined routinely in clinical practice and preoperative clinical management.

文 献

- 1) 日本乳癌学会 (編集). 乳癌取扱い規約 第15版. 東京: 金原出版, 2004.
- 2) 津田 均. 乳癌の組織像と癌遺伝子増幅との関連並びにそれらの予後因子としての重要性. 乳癌の臨床 1991; 6: 9~17.
- 3) Bloom, H., Richardson, W. Histological grading and prognosis in breast cancer. Br. J. Cancer 1957; 11: 359~377.
- 4) Scarff, R.W., Torloni, H. Histological typing of breast tumours. Geneva: WHO, 1967; 13~20.
- 5) Elston, C., Ellis, I. Pathological prognostic factors in breast

- cancer. I. The value of histological grade in breast cancer : experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991 ; 19 : 403~410.
- 6) Tsuda, H., Akiyama, F., Kurosumi, M., Sakamoto, G., Watanabe, T. Establishment of histological criteria for high-risk node-negative breast carcinoma for a multi-institutional randomized clinical trial of adjuvant therapy. *Jpn. Clin. Oncol* 1998 ; 28 : 486~491.
- 7) Black, M.M., Opler, S.R., Speer, F.D. Survival in breast cancer cases in relation to the structure of the primary tumor and regional lymph nodes. *Surg. Gynec. Obstet.* 1955 ; 100 : 543~551.
- 8) Le Doussal, V., Tubiana-Hulin, M., Friedman, S., Hacene, K., Spyrtos, F., Brunet, M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). *Cancer* 1989 ; 64 : 1914~1921.
- 9) 津田 均. 乳癌における癌関連遺伝子異常の臨床病理学的意義. *臨床病理* 1993 ; 41 : 1092~1098.
- 10) 長村義之, 秋山 太. 乳腺生検診断一進め方・考え方. 東京 : 文光堂, 1997 : 196~204.
- 11) Beat, T. International consensus meeting on the treatment of primary breast cancer 2001, St. Gallen, Switzerland. *Breast Cancer* 2001 ; 8 : 294~297.
- 12) Mouriquand, J., Gozlan-Fior, M., Villemain, D., Bouchet, Y., Sage, J.C., Mermet, M.A., et al. Value of cytoprognostic classification in breast carcinomas. *J. Clin. Pathol.* 1986 ; 39 : 489~496.
- 13) Thomas, J.S., Mallon, E.A., George, W.D. Semiquantitative analyses of fine needle aspirates from benign and malignant breast lesions. *J. Clin. Pathol.* 1989 ; 42 : 28~34.
- 14) Hunt, C.M., Ellis, I.O., Elston, C.W., Locker, A., Pearson, D., Blamey, R.W. Cytological grading of breast carcinoma—a feasible proposition? *Cytopathology* 1990 ; 1 : 287~295.
- 15) Ciatto, S., Bonardi, R., Herd-Smith, A., Cariaggi, P., Confortini, M., Bulgaresi, P. Prognostic value of breast cancer cytologic grading : A retrospective study of 213 cases. *Diagn. Cytopathol.* 1993 ; 9 : 160~163.
- 16) Robinson, I.A., Makee, G., Nicholson, A., Arcy, J., Jackson, P.A., Cook, M.G., et al. Prognostic value of cytological grading of fine-needle aspirate from breast carcinomas. *Lancet* 1994 ; 343 : 947~949.
- 17) Taniguchi, E., Yang, Q., Tang, W., Nakamura, Y., Shan, L., Nakamura, M., et al. Cytologic grading of invasive breast carcinoma. *Acta Cytol.* 2000 ; 44 : 587~591.
- 18) 坂本寛文, 森 良雄, 吉見直己. 乳腺穿刺吸引細胞診における細胞異型度分類 (Grade 分類) の試み. *乳癌の臨床* 2001 ; 16 : 472~474.
- 19) Tsuda, H., Akiyama, F., Kurosumi, M., Sakamoto, G., Yamashiro, K., Oyama, T., et al. Evaluation of the interobserver in the number of mitotic figures of breast carcinoma as simulation of quality monitoring in the Japan National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer (NSAS-BC) protocol. *Jpn. J. Cancer Res.* 2000 ; 91 : 451~457.
- 20) 佐伯菊子. リンパ節転移 (n0) 乳癌の予後に関する臨床病理学的検討. *日外会誌* 1995 ; 96 : 168~173.