

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

氏名 星川里美 印

(学位論文のタイトル)

Immunocytochemical analysis of p63 and 34 $\beta$ E12 in fine needle aspiration cytology specimens for breast lesions: a potentially useful discriminatory marker between intraductal papilloma and ductal carcinoma in situ

乳腺細胞診標本におけるp63と34 $\beta$ E12免疫染色の検討：乳管内乳頭腫と非浸潤性乳管癌の鑑別について

(学位論文の要旨)

### 【背景】

近年、画像技術の進歩により、非浸潤癌や浸潤径の小さな癌が発見されるようになり、fine needle aspiration(以下、FNA)標本においても良性・悪性の鑑別が難しい症例に遭遇する機会が増えている。一方、乳腺病変に対する針生検が広く導入されるようになり、FNAは省略される施設が増えている。しかし、FNAの手技は簡便で、患者への侵襲も少ないため、確実な検体採取と的確な判定がなされれば極めて有用な診断ツールである。しかし、鑑別困難症例の増加がFNA減少の原因の一つとなっている。一方、組織診断の分野では、IDPのような乳管内増殖性病変と悪性の鑑別に筋上皮細胞マーカーや高分子ケラチンなどの免疫染色がしばしば用いられているが細胞診標本での応用の報告は少ない。

今回我々は、通常のパapanicolaou染色を用いた診断に免疫染色を追加することで、FNA標本においてもより客観的な細胞診断が可能となるのではないかという推測をもとに検討を行った。

### 【対象と方法】

2008年～2011年までに群馬大学医学部附属病院で行われた乳腺腫瘍に対するFNAを施行した症例で、良悪性の鑑別が困難であった症例のうち、組織学的な最終診断が確定している56例を対象に、p63と34 $\beta$ E12の免疫染色を行った。免疫染色の評価は、上皮細胞集塊を陽性細胞数/上皮細胞数としてカウントし、平均値のscoreを求め、score2以上を陽性とした。また、1個以上の陽性細胞を含む集塊数の出現比率も計測した。なお本研究で用いた症例は群馬大学医学部附属病院の臨床試験審査委員会の臨床研究基本方針の第7項に基づいて材料の使用および病理診断結果の使用を行った。

### 【結果】

p63陽性の割合はbenign群(n=14)が64%、intraductal papilloma (IDP)群(n=8)が25%、非浸潤性乳管癌(DCIS)群(n=11)が9%、浸潤癌(IC)群(n=23)が9%と減少傾向を認めた。benign群とIDP群を合わせた良性症例群とDCIS群とIC群を合わせた悪性症例群に有意差を認めた。34 $\beta$ E12 scoreはbenign群が64%、IDP群が100%と良性症例で陽性の割合が高く、悪性症例ではDCIS群が9%、IC群が13%と低い傾向を認めた。IDP群とDCIS群との間には、34 $\beta$ E12 scoreおよび陽性細胞を含む集塊出現率ともに明らかな有意差が認

められた。

### 【考察】

本研究では、pap 染色標本で鑑別困難であった症例を対象に p63 免疫染色と 34βE12 免疫染色を組み合わせで検討した。組織診断での経験や、文献的な報告から、良性症例では p63 score は高く、p63 陽性集塊の比率も高くなることが予想され、実際に結果も良性病変から IDP、DCIS、IC と p63 score および陽性集塊出現率は低下することが明らかであった。特に IC 群での p63 陽性集塊出現率の低さは際立っており、これは間質浸潤に伴い筋上皮細胞が欠失する組織学的特徴を素直に反映している結果と考えられる。一部の良性病変では p63 score が低い症例が存在した。しかしながら、34βE12 score は多くの良性病変では高く、特に DCIS との鑑別が問題となる IDP においては特徴的で高値となった。これは IDP においては高分子サイトケラチンがモザイク状に上皮に陽性を示す一方、DCIS や IDC ではほぼ陰性となることが組織における免疫染色の検討から知られている事実と一致する。今回 IDP 症例で 34βE12 が陽性を示した細胞は筋上皮細胞のみならず多数の腺上皮も含まれていると考えられた。以上より、乳腺細胞診検査で、特に IDP と DCIS の鑑別においては p63 と 34βE12 免疫染色を組み合わせで行うことは非常に意義があるといえる。

また、IC 群内で例外的に 34βE12 score が高値であった 3 症例が存在した。34βE12 免疫染色は、組織標本においても細胞標本に類似した陽性像を示した。乳癌の一部には、高分子サイトケラチンを発現する癌が存在することが知られており、これらは高度核異型を有する basal cell type といわれる癌で、その多くはいわゆる triple negative breast cancer である。今回 34βE12 免疫染色が陽性となった 3 症例はいずれも細胞異型は比較的乏しく、basal cell type とは考えにくい。また、組織標本での CK5/6 と CK14 の追加免疫染色での結果はいずれも陰性で、basal cell type ではなかった。34βE12 抗体は CK1, 5, 10, 14 が含まれるカクテル抗体であり、そのために CK1 と CK10 が腫瘍上皮に交差反応を起こし、陽性となったと考えられる。もし今回の検討において 34βE12 抗体の代わりに、CK5/6 もしくは CK14 を用いていたら、これらの 3 例はすべて陰性か低 score となったと推測される。今後は細胞診においても CK5/6 または CK14 を用いて検討していくことが課題として挙げられる。

### 【結語】

p63 と 34βE12 免疫染色を組み合わせることは、乳腺細胞診における鑑別困難症例の良悪の鑑別診断の一助となりうる可能性が示された。