

# 乳管内乳頭状病変においてCK5/6とp63の併用による免疫組織化学的検討は乳癌の予測因子として有効であるか

著者	楊 陽
号	84
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3310号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/61281">http://hdl.handle.net/10097/61281</a>

氏名	楊 陽 (陽)
学位の種類	博士 ( 医学 )
学位授与年月日	平成 26 年 9 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	乳管内乳頭状病変において CK5/6 と p63 の併用による免疫組織化学的検討は乳癌の予測因子として有効であるか
論文審査委員	主査 教授 笹野 公伸 教授 福島 浩平 教授 今谷 晃

## 論文内容要旨

本研究では、生検で乳管内乳頭腫または異型乳頭腫と診断された症例において、後に乳癌と診断される予測因子を組織学的特徴と免疫組織化学的所見に加え、超音波所見を併せて検討した。

生検で乳管内乳頭腫または異型乳頭腫と診断された症例において、フォローアップ生検で乳癌を認めた症例 17 例と年齢でマッチさせた乳癌を認めなかった症例 34 例の計 51 例に関して症例比較検討を行った。症例は全て聖路加国際病院(東京)の単一施設から集めたものである。乳癌を認めた 17 症例中、3 例は浸潤性乳管癌、14 例は非浸潤性乳管癌であった。これらの症例に関して組織学的所見、免疫組織化学的所見(エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプター、ヒト EGFR 関連物質 2, p63, サイトケラチン(CK)5/6, Ki67)および超音波検査の所見(the breast imaging-reporting and data system, 腫瘍径, 腫瘍分布)を併せて比較検討を行った。

また、CK5/6 の評価方法について、本研究では従来の陽性、部分陽性(heterogeneous positive)、完全陰性の分類に加え、今迄の検出方法ではその解釈が困難であった微弱な陽性症例(少量陽性)についても検討を行った。その結果、完全陰性を CK5/6-群と定義し、陽性、部分陽性、少量陽性を CK5/6+群と定義することが、癌の予測因子としてより有効であることが今回の検討から判明した。その結果を踏まえて、p63 と CK5/6 の結果を用いて新たに p/CK というカテゴリーを作成し、全 51 症例を p/CK-/+, +/-, +/+の四つのグループに亜分類し、それぞれのグループで乳癌を認めた割合を比較すると同時に、p/CK が乳管内乳頭状病変おける乳癌予測因子として有用かどうかを検討した。

単変量ロジスティック回帰分析を行った結果、CK5/6 と p/CK はいずれもフォローアップ生検で乳癌を認めた群と認めなかった群で有意差を認め、予測因子としては有効と考えた。CK5/6 の  $p$  値は 0.005, オッズ比は 0.54, 95 %信頼区域は 0.01-0.42, p/CK の  $p$  値 0.003, オッズ比は 93.5, 95 %信頼区域は 1.52-7.94 であった。フォローアップ生検で乳癌を認めた割合は p/CK グループ別に-/+, +/-, -/+, +/+はそれぞれ、83.3 %, 83.3 %, 35.7 %, 8.6 %であった。CK5/6-群と CK+群においてフォローアップ生検で乳癌を認めた割合はそれぞれ 83.3 %と 17.9 %であった。

これらの結果から、CK5/6 は乳癌の予測因子として非常に有用であることが判明した。しかし、CK5/6+群であるにもかかわらず、約 20 %の症例はフォローアップ生検で乳癌を認めた。これに対し p/CK+/+グループでは、その割合は優位に低下していることが判明した。この結果から、p/CK は生検で乳管内乳頭腫または異型乳頭腫と診断された症例において、より正確かつ有効に乳癌の有無を予測できることが示された。

## 審査結果の要旨

博士論文題目 乳管内乳頭状病変において CK5/6 と p63 の併用による免疫組織化学的検討は乳癌の予測因子として有効であるか

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 病理診断学分野

氏名 楊 陽

最近検診等で画像診断の進歩もあり従来よりもかなり早期の乳腺増殖病変が認められる頻度が増加してきた。特に生検の病理組織診断で乳管または異型乳頭腫と診断される症例は漸増しているが、これらの病変を有する患者の臨床経過は必ずしも確立されてない。更に癌が発生してくる症例はどのような病理組織学的特徴を有しているのかに関しても未知のままである。

そこで今回楊は、乳管内または異型乳頭腫と診断された症例で 初診後のフォローアップ生検で乳癌を認めた症例 17 例と年齢でマッチさせた乳癌を認めなかった症例 34 例の計 51 例に関して症例比較検討を行った。特に基底細胞の特徴を示す p63, 上皮細胞の特徴を示す CK5/6 の免疫組織化学の所見に注目し、これらの免疫組織化学の結果を用いて新たに p/CK というカテゴリーを作成し、全 51 症例を p/CK -/+, +/-, -/+, +/+ の四グループに亜分類した。フォローアップ生検で乳癌を認めた患者群は p/CK グループ別に -/+, +/-, -/+, +/+ は各々、83.3 %, 83.3 %, 35.7 %, 8.6 % であった。本研究は生検標本での p/CK は乳管内または異型乳頭腫と診断された症例において、より正確かつ有効に乳癌の有無を予測できることが示された。

現在本邦では生活スタイルの欧米化等から集団検診等で認められる乳管内病変の頻度が増加している。しかし生検では乳管上皮細胞が増殖しているかどうかは分かるが、その良悪性の確定診断が困難な症例が多く“異型”という用語で包括されてしまう。このような背景から上記の病理組織診断を受領した際には 臨床側は患者にどのような頻度でフォローを進めたならば良いのかが明瞭ではなく、患者も不安にかられる事例が少なくない。このような点で今回の楊の研究は異型乳頭腫の病理組織診断の精度向上を p63, CK5/6 の免疫組織化学を用いて試みた極めて有意義な研究成果であり、日常診療にもすぐにでも応用出来るインパクトを有している。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。