

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：本吉 愛

専攻分野：外科学（乳腺・内分泌外科）

指導教授：津川 浩一郎

主論文の題目：

*BRCA1/2*病的バリエント保有者の対側乳房リスク低減手術検体における病理評価法の検討

共著者：

小池 淳樹、津川 浩一郎

### 緒言

*BRCA1/2* (Breast Cancer Susceptibility Gene 1/2) 病的バリエント陽性の乳癌発症者における対側リスク低減乳房切除術 (contralateral risk-reduction mastectomy: CRRM) は、本邦では2020年4月に保険適用となった。しかし CRRM 検体の病理評価方法は統一されていない。今回、術前画像評価と術後病理結果を対比し潜在性乳癌の発見率と CRRM 検体の病理評価方法について検討した。一方、*BRCA1/2*病的バリエント保持者に対するリスク低減卵巣卵管切除術 (risk-reduction salpingo-oophorectomies: RRSO) 検体については SEE-FIM protocol という病理診断方法が確立している。これは HE 染色による形態学的検討と p53 と Ki-67 の免疫組織化学的検討による病理評価方法である。CRRM 検体においても有効であるか検討するため、*BRCA1/2*病的バリエントの有無による p53 と Ki-67 の発現状況の相関関係について検討した。

### 方法・対象

対象は、2015年から2020年までに当院で経験した *BRCA1/2*病的バリ

アント陽性乳癌で CRRM を行なった症例 7 例と、正常乳腺における免疫染色のコントロールは、2020 年 4 月以降に乳癌と診断され術前に BRCA スクリーニングを施行し病的バリエント陰性、かつ、乳房全摘手術を行なった症例 7 例とした。術前の臨床評価として、全例にマンモグラフィ、超音波、造影磁気共鳴画像法が施行された。*BRCA1/2* 遺伝子変異のスクリーニングは、2020 年 4 月以前の 3 例中 2 例については FALCO バイオシステムズ (Kyoto, Japan) の BRCA スクリーニング検査、2020 年 4 月以前の 3 例中 1 例および 2020 年 4 月以降の 4 例は Myriad Genetics 社 (Salt Lake, Utah, U. S. A.) の BRACAnalysis™ が用いられた。*BRCA1/2* 病的バリエント陽性症例の CRRM 検体は、切除された乳腺組織を 10mm 厚で作成したすべての標本に対してヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色による組織検索を行った。さらに CRRM 検体では末梢乳管、終末乳管小葉単位、腺房のすべてが含まれた 1 切片、コントロール群では、腫瘍から離れた切片のうち、CRRM 群と同様に、末梢乳管、終末乳管小葉単位、腺房のすべてが含まれた 1 切片を用いて、p53 および Ki-67 の免疫組織化学検索を行い、p53 と Ki-67 の陽性細胞の割合を検討した。統計は Fisher 正確確率検定を用いた。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 5525) の承認を得たものである。

## 結果

CRRM を行なった症例 7 例中、5 例が *BRCA1* 病的バリエントを有し、2 例が *BRCA2* 病的バリエントを有していた。CRRM 症例全例の術前画像評価では悪性を疑う所見は指摘されていなかった。CRRM 検体の HE 染色では 1 例に乳管内増殖性病変、1 例に線維腺腫を認めたが、全症例の全ての切片に浸潤癌、非浸潤性乳管癌および前癌病変は認めなかった。

任意で選択された切片における免疫組織学的検査の結果は、p53 は *BRCA1/2* 病的バリエント陽性症例では 7 例中、野生型が 5 例、変異型が 2 例、*BRCA1/2* 病的バリエント陰性症例においても、野生型が 5 例、変異型が 2 例であった。Ki-67 の過剰発現は、*BRCA1/2* 病的バリエント陽性症例では 7 例中 2 例、*BRCA1/2* 病的バリエント陰性症例では 7 例中 1 例に認めた。p53 及び Ki-67 免疫組織化学検査の結果は *BRCA1/2* 病的バリエント陽性症例、*BRCA1/2* 病的バリエント陰性症例において有意な差は認めなかった ( $p=0.2800$ )。

## 考察

本邦で 2020 年 4 月に保険適用となった CRRM については、潜在性乳癌の存在を確認するために CRRM の病理検査が推奨されているが、その病

理評価方法には確立されたものはない。現在、日本乳癌学会が作成した「遺伝性乳がん卵巣がん症候群(HBOC)の保険診療に関する手引き」にはCRRM 検体の病理学的検索方法としてサンプリング法と全割法が推奨されているが、今後 HBOC 診療の普及に伴い CRRM を行う症例が増加した場合における病理医の負担を考慮すると、本研究の結果は徹底した術前画像評価を行った症例に対して施行された CRRM 検体においては切除乳房全域の全割標本での検索は不要であり、サンプリング法で十分評価に値することを支持する結果になると考えられた。

*BRCA1/2* 病的バリエーションの有無で、p53 と Ki-67 の発現状況の相関関係についても検討したが、有意な差は認めなかった。

### 結論

本研究では、厳重な術前画像評価を行なった後に施行された CRRM 検体の全割標本での病理学的評価において潜在性乳癌を認めなかった。この結果は、術前に質の高い画像評価を行うことの重要性を示すとともに、CRRM 検体に対する病理評価方法の簡略化を支持する結果になると考えられた。