

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	辰田 久美子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第777号
学位授与の日付	平成29年9月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	乳癌センチネルリンパ節と臨床病理学因子およびKi-67標識率との関連。
論文審査委員	主査 教授 味岡 洋一 副査 准教授 梅津 哉 副査 教授 若井 俊文

### 博士論文の要旨

【背景と目的】術前評価で原発巣 T1 - T2、かつ臨床的 N0 症例では、腋窩リンパ節郭清を省略するためにセンチネルリンパ節生検が標準手技となっている。これまでに腫瘍径、リンパ管または静脈侵襲、核異型度、ホルモン受容体の有無、年齢などの臨床病理学的因子が用いられ、リンパ節転移予測因子として報告されてきている。さらに近年では、ホルモン受容体発現と Her 受容体発現などを組み合わせた分子サブタイプも腋窩リンパ節転移予測に役立つと報告されてきている。一方、細胞増殖能の指標である Ki - 67 標識率は乳癌の予後因子として近年用いられているが、センチネルリンパ節転移との関連についてはこれまで明らかにされていない。今回申請者は、さまざまな臨床病理学的因子、および Ki - 67 標識率とセンチネルリンパ節転移の有無との関連について調べ、乳癌におけるセンチネルリンパ節転移を予測するのに有用であるか否かを検討した。

【対象と方法】2010年～2012年の期間に当科で手術を行った浸潤性乳管癌症例のうち、年齢、腫瘍浸潤径、核異型度、脈管侵襲の有無、ホルモン受容体発現、Her2 受容体発現、などの臨床病理学的因子に加え、Ki - 67 標識率検索が全て施行されている症例を検討の対象とした。センチネルリンパ節転移と年齢、腫瘍浸潤径、核異型度、脈管侵襲の有無、ホルモン受容体発現、Her2 受容体発現、などの臨床病理学的因子との関連を調べた。さらに Ki - 67 標識率とセンチネルリンパ節転移との関連についても検討した。統計学的解析は Mann - Whitney U 検定、カイ 2 乗検定、およびロジスティック回帰モデルによる多変量解析を用いた。また Ki - 67 標識率のカットオフ値は ROC (Receiver Operating Characteristic curve) 解析を用いた。統計学的判定は  $P < 0.05$  を有意とした。

【結果】対症例 117 例のうち 22 例 (18.8%) にセンチネルリンパ節転移を認めた。センチネルリンパ節転移陽性例では有意に腫瘍径が大きく ( $P < 0.0001$ )、また、T2 - T3 症例では T1 症例に比し有意に転移陽性の割合が高かった ( $P = 0.0086$ )。さらにセンチネルリンパ節転移は脈管侵襲 (リンパ管侵襲・静脈侵襲) と有意な関連を認めたが ( $P = 0.0125$ )、核異型度やホルモン受容体発現、Her2 発現、サブタイプ分類との関連は認められなかった。Ki - 67 標識率はセンチネルリンパ節転移陽性例では転移陰性例に比し有意に低値であった ( $P = 0.0331$ )。ROC 解析で求めたカットオフ値 7.5%を用いた結果、Ki - 67 標識率高値群では低値群に比し有意にセンチネルリンパ節転移陽性の割合が少なかった ( $P = 0.0197$ )。T - 因子、脈管侵襲、および

Ki - 67 標識率について多変量解析を行った結果、センチネルリンパ節転移のリスクは、T 因子では T2 - T3 は T1 に対しハザード比 3.580 (P=0.021, 95%信頼区間 1.208 - 10.611)、脈管侵襲 (LVI) では脈管侵襲ありが脈管侵襲なしに対しハザード比 4.976 (P=0.041, 95%信頼区間 1.069 - 23.159) であった。また、Ki - 67 標識率では低値群が高値群に対しハザード比 4.051 (P=0.016, 95%信頼区間 1.302 - 12.602) であった。以上のことから、T 因子、脈管侵襲、および Ki - 67 標識率の 3 つの因子はセンチネルリンパ節転移の独立した予測因子であることが示された。

**【考察】** 従来の報告では、腫瘍径、脈管侵襲、核異型度、ホルモン受容体の有無、年齢、分子サブタイプがリンパ節転移予測因子として挙げられている。本研究では年齢、分子サブタイプ、ホルモン受容体の有無は予測因子とならなかった。これまでの報告が主に欧米からなされており、これらの項目には人種的な違いがあるとされることから、本研究では欧米の報告と異なる結果が得られた可能性がある。一方、腫瘍径、脈管侵襲はセンチネルリンパ節転移の予測因子であることが本研究でも示された。これらは人種による差は報告されておらず、欧米の報告と同様の結果となったと考えられる。

Ki-67 標識率は乳癌の予後因子としても有用であることから、現在は luminal A と luminal B を区別する際にも用いられるようになってきている。2011 年の St. Gallen コンセンサスミーティングでは Ki-67 標識率カットオフ値として 14%を用いているが、2009 年の St. Gallen コンセンサスミーティングでは、Ki-67 高発現と低発現のカットオフ値として 30%が採用されていた。現在用いられているカットオフ値 14%は絶対的なものではなく、今後も見直されていく可能性が高い。本研究ではカットオフ値 14%を用いたところ Ki-67 標識率高値群と低値群ではセンチネルリンパ節転移の有無の分布に有意差を認めなかった。しかし、ROC 解析を行うことでセンチネルリンパ節転移を予測するのに適正なカットオフ値を求めることができた。今回の結果から、Ki-67 標識率が低い方がセンチネルリンパ節転移の危険が高いことが示された。このことから増殖能と転移能とは別の機序であり、増殖能が高い腫瘍がリンパ節転移を起こしやすいのではない可能性があることが示された。

**【結論】** 乳癌センチネルリンパ節生検において、腫瘍径や脈管侵襲はセンチネルリンパ節転移の危険性を予測する因子であるが、Ki - 67 標識率も独立したセンチネルリンパ節転移予測因子となり得る。

#### 審査結果の要旨

浸潤性乳管癌 117 例を対象として、センチネルリンパ節転移予測に有用な臨床病理学および Ki-67 標識率について検討した。

対症例のセンチネルリンパ節転移率は 18.8% (22/117) であった。同転移陽性例は陰性例に比べ、有意に、腫瘍径が大きく (P<0.0001)、T2 - T3 症例の割合が高く (P=0.0086)、脈管侵襲 (リンパ管侵襲・静脈侵襲) との関連を認めたが (P=0.0125)、核異型度やホルモン受容体発現、Her2 発現、サブタイプ分類との関連は認められなかった。Ki - 67 標識率は同陽性例は陰性例に比し有意に低値であった (P=0.0331)。ROC 解析で求めたカットオフ値 7.5%を用いた結果、Ki - 67 標識率高値群では低値群に比し有意に同転移陽性の割合が少なかった (P=0.0197)。T - 因子、脈管侵襲、および Ki - 67 標識率について多変量解析を行った結果、同転移のリスクは、T 因 T2 - T3 は T1 に対しハザード比 3.580 (P=0.021, 95%信頼区間 1.208 - 10.611)、脈管侵襲 (LVI) 陽性は陰性に対しハザード比 4.976 (P=0.041, 95%信頼区間 1.069 - 23.159) であった。Ki - 67 標識率は低値群が高値群に対しハザード比 4.051 (P=0.016, 95%信頼区間 1.302 - 12.602) であった。以上のことから、T 因子、脈管侵襲、および Ki - 67 標識率の 3 つの因子はセンチネルリンパ節転移の

独立した予測因子であることが示された。

以上より本論文は、乳癌センチネルリンパ節転移予測因子として、腫瘍径、脈管侵襲およびKi-67 標識率が、有用であることを明らかにした点で、学位論文としての価値を認める。