

主論文の要旨

Evaluation of androgen receptor and GATA binding protein 3 as immunohistochemical markers in the diagnosis of metastatic breast carcinoma to the lung

肺の転移性乳癌の診断における androgen receptor と GATA binding protein 3 の免疫染色マーカーとしての有用性の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病理病態学講座 腫瘍病理学分野

(指導：高橋 雅英 教授)

服部 行紀

【緒言】

乳癌患者の3%は肺に孤発性結節を形成し、その40%を肺への転移性乳癌が占める。肺の転移性乳癌と原発性肺腫瘍を鑑別することは予後や治療を決定する上において重要である。病理組織学的にはこの鑑別を免疫染色にて行う。Estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PgR), mammaglobin, gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFP-15)が病理診断における古典的な乳癌の免疫染色マーカーである。近年新規の乳癌マーカーとして androgen receptor (AR)および GATA binding protein 3 (GATA3)が注目されている。AR は核内受容体遺伝子 superfamily に属し androgen 依存性の、signaling network を制御する蛋白であり、免疫染色にて、乳癌原発巣の60-80%に陽性である。GATA3 は核内転写因子である GATA Family の1つで乳腺、皮膚、内耳などの発生に関与する。免疫染色にて、乳癌原発巣の67-72%に陽性となる。

我々は転移性乳癌の診断において、AR および GATA3 の免疫染色と他の古典的マーカーとの優劣は不明であり、比較検討を行った。また新規乳癌マーカーの原発巣と転移巣での発現の変化を検討した。

【方法】

肺の転移性乳癌 33 例、原発性肺腫瘍 556 例 (adenocarcinoma (ADC) 170 例、squamous cell carcinoma (SCC) 157 例、pleomorphic carcinoma (PC) 31 例、large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)115 例、small cell carcinoma (SM)43 例、typical carcinoid (TC) 49 例)、および悪性中皮腫 malignant mesothelioma (MM) 42 例の手術例を使用した。それらより tissue microarray を作成し、AR、GATA3、ER、PgR、mammaglobin、GCDFP-15、および肺癌のマーカーである thyroid transcription factor-1 (TTF-1) に対する抗体を使用して免疫染色を行った。染色強度の定量化を陽性細胞の割合(0-100%)と 陽性像の平均的強さ(0, 1+, 2+, 3+)を掛け合わせた staining score (0-300)にて行い、score 10 以上を陽性、score 150 以上 を high expression, それ未満を low expression とした。それぞれについて肺の転移性乳癌、原発性肺腫瘍および中皮腫について陽性率を算出し、area under the receiver operating characteristic curve (AUC) を計算して、マーカー間でその有用性を比較した。また AR・GATA3 併用での陽性を AR もしくは GATA3 の一方が陽性と定義して、上記の値を別に算出した。

新規乳癌マーカーについては原発巣と転移巣での発現の変化を検討した。

【結果】

肺の転移性乳癌 33 例のうち AR、GATA3 は 27 例(81.8%)、24 例(72.7%)に陽性であり高い感度を示した。そのうち多くが(それぞれ 20 例、19 例)が High expression であった(table 1, figure 1)。AR 陰性例は 6 例全例が GATA3 も陰性であり AR・GATA3 併用にて感度は上昇しなかった。ER、PgR、mammaglobin、GCDFP-15 はそれぞれ、

26例(78.8%)、13例(39.4%)、12例(36.4%)、9例(27.3%)に陽性を示した (table 1)。

また原発性肺腫瘍および悪性中皮腫においては、AR、GATA3はそれぞれ、18例(8 SQCs, 1 PC, 2 LCNECs, 5 SCCs, 2TCs)、3例(1 LCNEC, 2 SCCs, 1 TC)で陽性であり、陽性例も多くは Low expression であった (table 2, figure 2)。腺癌での陽性例はなかった。AR・GATA3併用では陽性例は21例に増加した。ER, PgR, mammaglobin, GCDFP-15はそれぞれ4例(0.7%)、2例(0.3%)、0例(0%)、2例(0.3%)が陽性を示した (table 2)。

これらの結果より算出された AUC 値は、AR 0.894, GATA3 0.861, AR・GATA3併用 0.892, ER 0.888, PgR 0.695, mammaglobin 0.682, GCDFP-15 0.65 であった。

乳腺原発巣と肺転移巣とが比較可能であった 11例では、AR、GATA3 いずれも同じ 8例の症例で原発巣と転移巣で発現の有無は一致した。

【考察】

新規乳癌マーカーである AR および GATA3 の免疫染色は肺の転移性乳癌と原発性肺腫瘍および悪性中皮腫との鑑別において有用であることが示された。

利点の一つは肺の転移性乳癌における高い陽性率および、陽性例の多くが High expression であったことである。この高い陽性率は既存の様々な転移巣を合わせた報告に類似である(AR, 75%; GATA3, 87%)。また AR 陰性例 6例は全例が GATA3 陰性であり併用する利点はないことがわかった。これは過去に AR と GATA3 の発現の相関について直接の検討はないが、ともに ER 陽性例での陽性率が高いことも知られており、両者の発現が相関し、陽性例陰性例が重複した可能性がある。

もう一つの利点は、原発性肺腫瘍および悪性中皮腫において、陽性率が低いことである。AR については、過去の検討は少数例の検討 1 報告のみで、以下の大部分の腫瘍で陽性と報告されている (ADC (2/3 例)、SCC (11/15 例)、LCNEC (2/3 例)、SM (2/2 例))。これは我々が使用した抗体がモノクローナル抗体 (clone AR441)である一方、過去の報告ではポリクローナル抗体を使用しており、この種類の差が原因と思われる。一方 GATA3 については肺および胸膜原発腫瘍では陽性例は 0.5% (3/608)のみであった。過去の検討は使用したクローンによって大きく異なる結果が報告されており、我々と同じクローン (HG3-31)を用いた報告では陽性の報告はなく、その一方で別クローン (L50-823)を用いた過去の報告は悪性中皮腫をはじめ、我々の検討を大きく超える陽性率が報告されている (ADC 8.5% (6/71)、SCC 12% (9/74)、MM 58% (37/64))。clone HG3-31は GATA3 の non functional site である N 末端を認識し、clone L50-823 は GATA3 の functional site の可能性がある trans-activation domain と DNA-binding domain の間を認識する。この epitope の差が陽性率の差である可能性がある。

古典的マーカーのなかでは ER が最も AUC 値が高く、AUC 値の比較にて AR、GATA3 は大きな差はなかった。ただし鑑別が最も問題となる adenocarcinoma では、ER は 3 例の陽性例がみられるのに対し、AR、GATA3 では陽性例はなく、この

点においてこれらの新規マーカーはより有用と考えられた。

【結語】

AR および GATA3 の免疫染色は、肺の転移性乳癌と肺原発腫瘍もしくは悪性中皮腫との鑑別において、信頼できるマーカーである。

日常診療において、これらのマーカーの使用が推奨される。