

Correlating p53 immunostaining patterns with somatic TP53 mutation and functional properties of mutant p53 in triple-negative breast cancer.Kim M, Lee M, Lee A, et al. *Histopathology*. 2025;87:299-309.**要旨**

Triple-negative breast cancer, TNBC では *TP53* 変異が高頻度に認められ、潜在的な治療標的や化学療法への反応予測因子と考えられている。子宮体癌や卵巣癌では p53 免疫組織化学的染色, p53-IHC と *TP53* 変異状態の相関があることが示されているが、TNBC においてははまだ明らかとなっていないため、著者らはこれを明らかとすべく検討を行った。

術前化学療法例、腫瘍径 1.5 cm 未満の症例を除外した TNBC 手術例 113 例を用いて検討が行われた(Table S1)。TNBC における p53-overexpression type に関しては、その cutoff 決定のために、ROC 曲線を用いて検討を行った。*TP53* 変異およびコピー数状態に関しては whole exome sequencing, WES により得た。*TP53* 変異の機能的分類は NCI *TP53* database に基づき決定され、loss-of-function, LOF、dominant-negative effect, DNE、gain-of-function, GOF に分類された。P53-IHC pattern は(1) nuclear overexpression, (2) complete absence of staining (null pattern), (2) wildtype, (4) cytoplasmic expression, (5) subclonal expression の 5 型に分類された(Fig. 1)。

p53-IHC overexpression の cutoff は 80%が最適であった(Fig. S1a)。p53-IHC では 58 例が overexpression、40 例が null、15 例が wild type であった。p53-IHC と *TP53* 変異状態の関係を table 1 に示す。P53-IHC と *TP53* 変異状態の間の不一致は 11 例あり、*TP53* 変異がないにもかかわらず overexpression であったものが 4 例、null が 6 例であり、1 例は *TP53* 変異があったが p53-IHC が wild type であった。p53-IHC の感度などを table 2 に示す。p53 overexpression と null の症例における *TP53* 変異状態を fig. 2 に示す。*TP53* 変異を有する 89 例全例に LOH が認められ、うち 21 例は CN-LOH であった。*TP53* コピー数異常または LOH と p53-IHC の間に有意な関係性はみられなかった。p53-IHC と *TP53* 変異状態の関係の詳細を fig. 3 に示す。p53-Cytoplasmic pattern に関しては前述の核発現に関するものとは別に述べられており、113 例中 5 例で認められた。変異位置などを fig. 4 に示す。p53-subclonal pattern は 5 例あり、全例で *TP53* 変異が確認された(table 3)。

Take Home Message

1. p53 overexpression の cutoff 80%は臓器横断的な可能性が示された。
2. TNBC において、p53-IHC は *TP53* sequence の代替手法となりうる。
3. TNBC 以外の乳癌、さらには他臓器癌でも p53-IHC と *TP53* 変異状態の比較検討は報告しやすいだろう。