

論 文 内 容 要 旨

題目 Immunocytochemical results for HER2 and Ki67 in breast cancer touch-smear cell specimens are reliable

(乳癌捺印細胞診検体の HER2 および Ki67 免疫染色は組織診断に代替可能である)

著者 Masami Morimoto, Yoshimi Bando, Misako Nakagawa, Hirokazu Takechi, Takahiro Yoshida, Junko Honda, Yukiko Tadokoro, Takuya Moriya, Mitsunori Sasa, Akira Tangoku

平成 28 年 7 月発行 Breast Cancer 第 23 巻第 4 号  
577 ページから 582 ページに発表済

内容要旨

【背景】乳癌治療において遺伝子発現に基づくサブタイプ分類は、治療効果を予測する上で重要である。術後補助療法や術前化学療法時には、原発巣の ER, PgR, HER2, Ki67 の免疫染色結果で治療方針が決定される。再発乳癌症例では手術時とサブタイプが変化している可能性があり、治療方法決定には再発部位でのサブタイプの再評価が望ましい。再発部位の切除生検や針生検は、手技的に困難な場合や侵襲が大きいなどの理由から施行されないことも多く、原発巣でのサブタイプにより治療がなされているのが現状である。穿刺吸引細胞診(以下, FNAC)は比較的侵襲が少なく、針生検が困難な部位でも可能な場合が多い。ホルモンレセプター発現においては FNAC 検体と組織診検体での染色性が一致する報告はみられるが, Her2・Ki-67 の発現に関しては controversial である。我々は FNAC 検体の前段階として、手術時切除標本の生割面をプレパラートにスタンプして採取した捺印細胞診を用いて HER2 および Ki67 染色に関して、FNAC が組織診検体に代替できるか否かを検討した。

【方法】原発浸潤性乳癌 36 例から手術時に捺印細胞診標本を作製し、95%アルコールで固定後 HER2 および Ki-67 染色率を免疫細胞化学的に分析した。組織診標本はホルマリン固定後にパラフィン包埋した。HER2 染色には, HercepTest™ (Dako) を使用し, Ki67 染色には MIB-1(anti-mouse monoclonal, 1:50) (Dako) を用いた。2次抗体と検出系は DAKO ChemMate ENVISION kit/HRP (DAB) を使用した。HER2 染色性はスコア 0 から 3+で判定し, Ki67 染色率は腫瘍細胞を 100 個以上判定し陽性細胞をカウントし計算した。Ki67 染色率の cut off 値は 14%

## 様式(8)

とした。統計解析は HER2 発現スコアに関しては  $\kappa$  検定およびピアソンの相関係数の検定を行い、Ki67 染色率についてはピアソンの相関係数の検定を行った。

【結果】HER2 染色の検討には 36 例を、Ki67 染色率の検討には 28 例の捺印細胞診検体を用いた。8 例は採取できた腫瘍細胞数が少なく、HER2 染色性の評価を優先した。

捺印細胞診の免疫細胞学染色において、HER2 は細胞膜に、Ki-67 は核に染色されており、染色性を評価するうえで十分に許容できると思われた。また、捺印細胞診検体における HER2 染色性・Ki67 染色率はともに組織診検体の結果と有意に相関していた (HER2 ;  $\kappa$  値=0.640, 相関係数=0.860,  $P<0.001$ ) (Ki67 ; 相関係数=0.861,  $P<0.001$ )。

【まとめ】今回の検討では、FNA に代用した非侵襲的な捺印細胞診検体においても組織診検体と遜色なく HER2 染色性および Ki67 染色率の評価が可能であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	乙医第 <b>1760</b> 号	氏名	森本 雅美
審査委員	主査 島田光生 副査 西岡安彦 副査 常山幸一		

題目 Immunocytochemical results for HER2 and Ki67 in breast cancer touch-smear cell specimens are reliable  
 (乳癌捺印細胞診検体のHER2 およびKi67免疫染色は組織診断に代替可能である)

著者 Masami Morimoto, Yoshimi Bando, Misako Nakagawa, Hirokazu Takechi, Takahiro Yoshida, Junko Honda, Yukiko Tadokoro, Takuya Moriya, Mitsunori Sasa, Akira Tangoku  
 平成28年7月発行 Breast Cancer 第23巻 第4号577ページから582ページに発表済(オンライン発行は平成27年3月26日)  
 (指導教授 丹黒 章)

要旨 乳癌治療において遺伝子発現に基づくサブタイプ分類は、治療効果予測に重要で原発巣の estrogen receptor、progesterone receptor、human epidermal growth factor 2 receptor (HER2)、Ki67 の免疫染色結果で治療方針が決定される。再発例では初発時とサブタイプが変化している可能性があるが、再評価のための再発部生検は手技や侵襲から施行できないことも多い。穿刺吸引細胞診は侵襲が少なく針生検が困難な部位でも可能なことが多い。ホルモンレセプター発現は穿刺吸引細胞診と組織診で一致する報告はみられるが、HER2 や Ki67 に関しては controversial である。

申請者らは、穿刺吸引細胞診が組織診に代用できるかどうか

を調べるために、原発浸潤性乳癌 36 例の手術時切除標本から捺印細胞診標本を作製し HER2 および Ki67 を免疫染色した。HER2 染色性はスコア 0 から 3+ で判定し、Ki67 染色率は腫瘍細胞を 100 個以上判定し陽性細胞をカウントした。

得られた結果は以下のごとくである。

- 1) HER2 は 36 例全例で、Ki67 は採取できた腫瘍細胞数が少なかった 8 例を除く 28 例で捺印細胞診が可能であった。
- 2) HER2 は細胞膜に、Ki67 は核に染色されており、染色性は評価するうえで十分に許容できた。
- 3) 捺印細胞診における HER2 染色スコアは組織診と相関していた ( $\kappa$  値=0.640, 相関係数=0.860,  $P<0.001$ )。一方で、組織診 HER2 スコア 0-1 の 28 例中 5 例が捺印細胞診でスコア 2 と判定され、組織診でスコア 2 の 3 例中 1 例が捺印細胞診でスコア 3 と判定された、36 例中 6 例 (16.3%) で捺印細胞診でスコアが高くなっていた。Ki67 染色率も組織診の結果と相関していた (相関係数=0.861,  $P<0.001$ )。

以上の結果は、捺印細胞診でも組織診と遜色なく HER2 および Ki67 染色の評価が可能であり、穿刺吸引細胞診が組織診の代用できることを示唆している。本研究は、乳癌治療における低侵襲診断の可能性を示しており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。