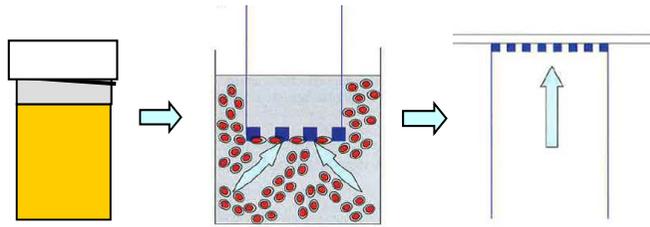


# LBC法は複数枚の標本作製が容易であるため，種々のマーカーでの免疫細胞化学染色の実施が可能である

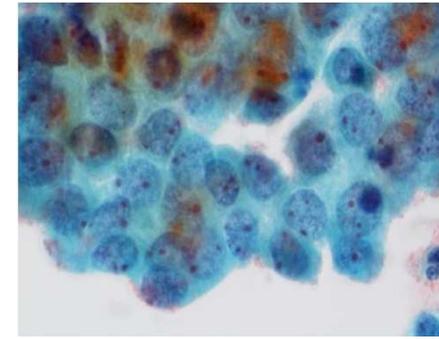
© Oxford University Press 2011

## フィルターによる細胞転写法

シンプレップ法，セルプレップ法

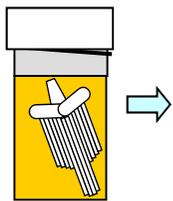


細胞を分散させ，フィルターに吸引し，スライドに圧着・転写させるため，細胞は平面的に塗抹される。

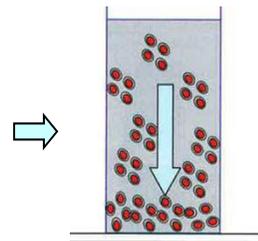


## 重力による細胞沈降法

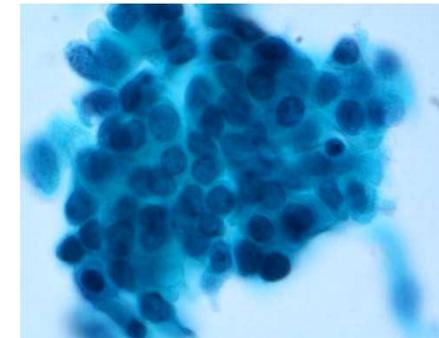
BDシュアパス法，タクアス法



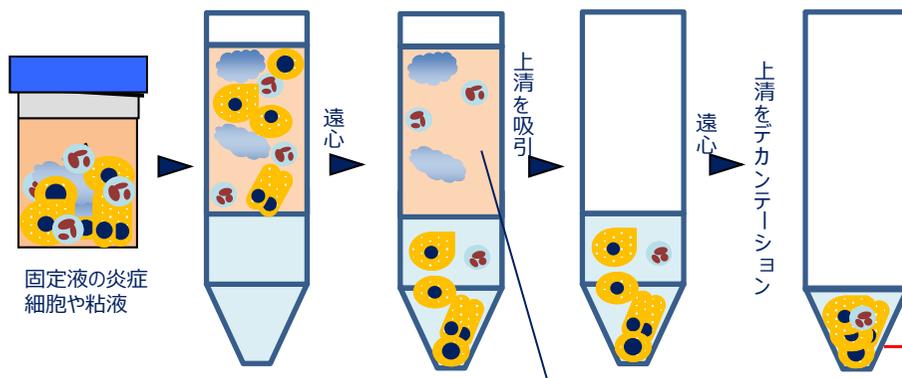
遠心分離による密度勾配処理



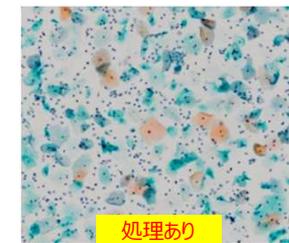
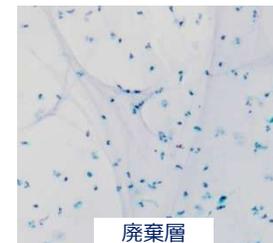
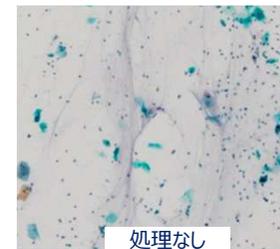
遠心で得た沈渣を浮遊させ，自然沈降にて吸着させるため，細胞は立体的に塗抹される。



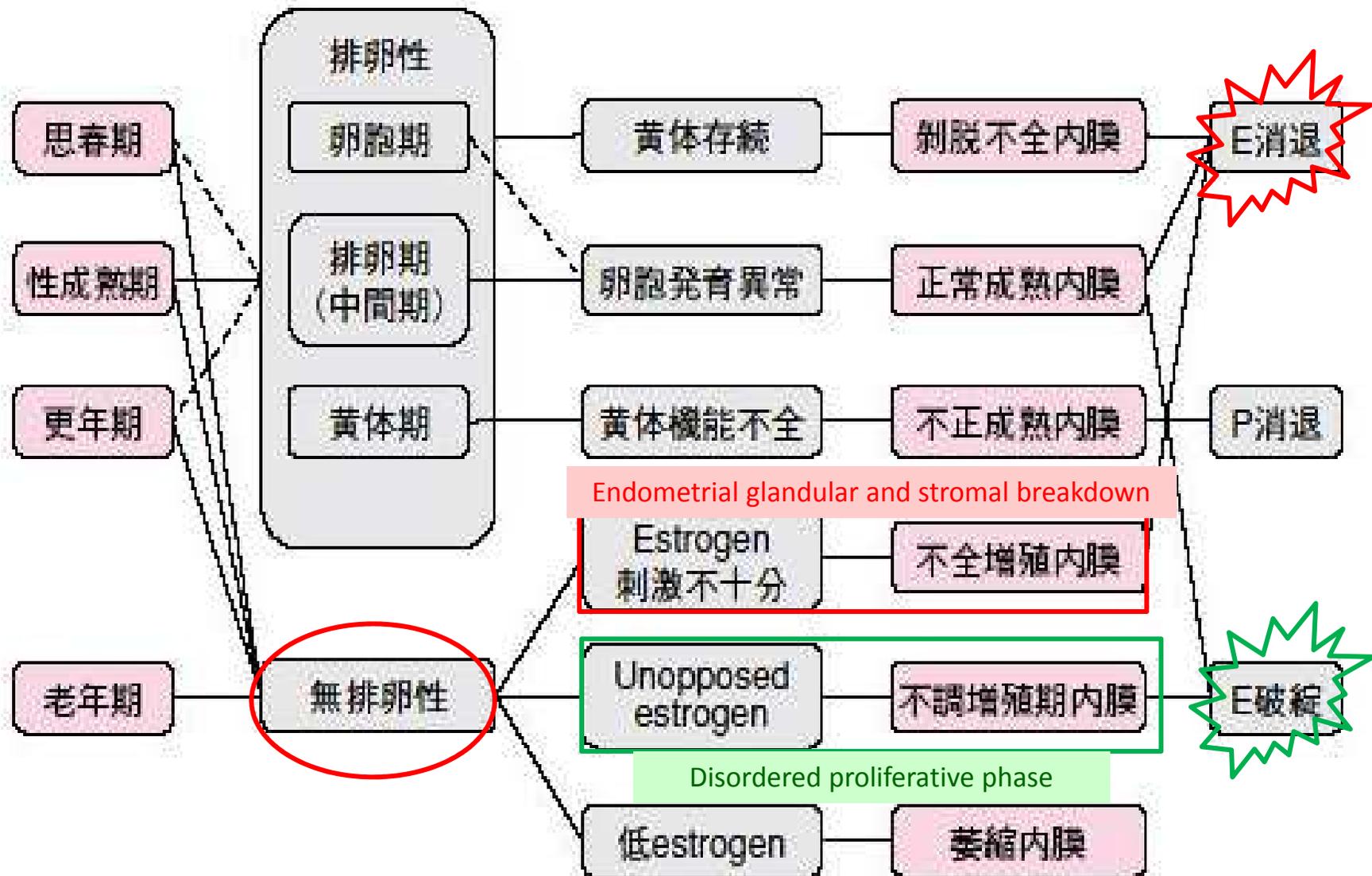
分離用試薬上に固定液を重層



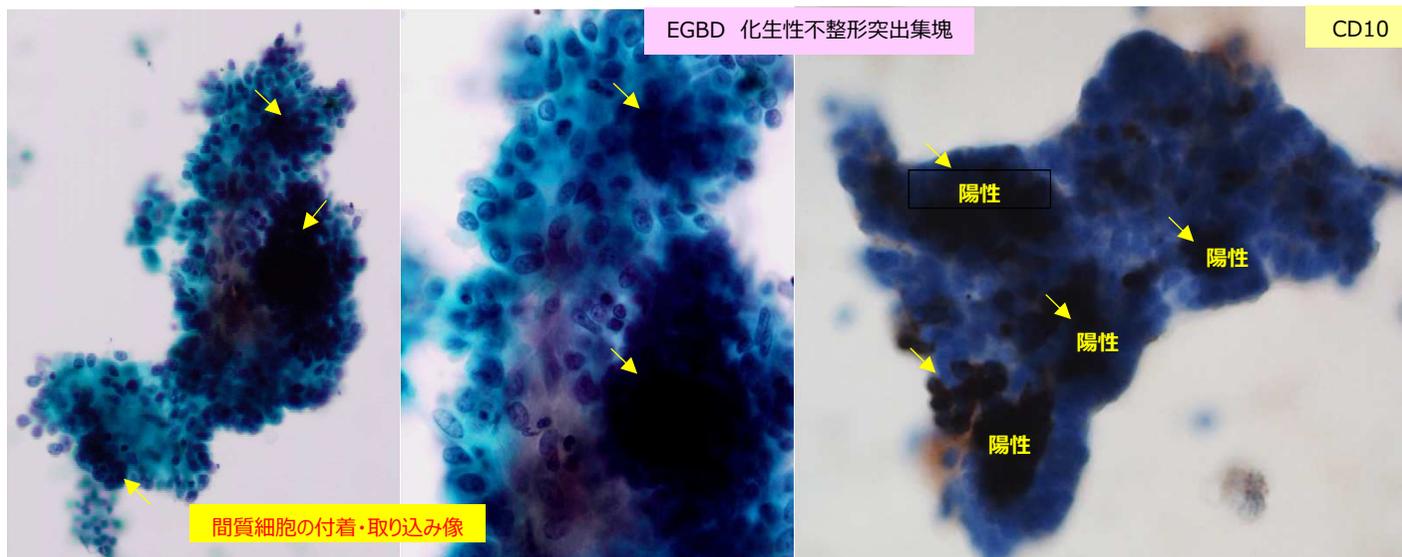
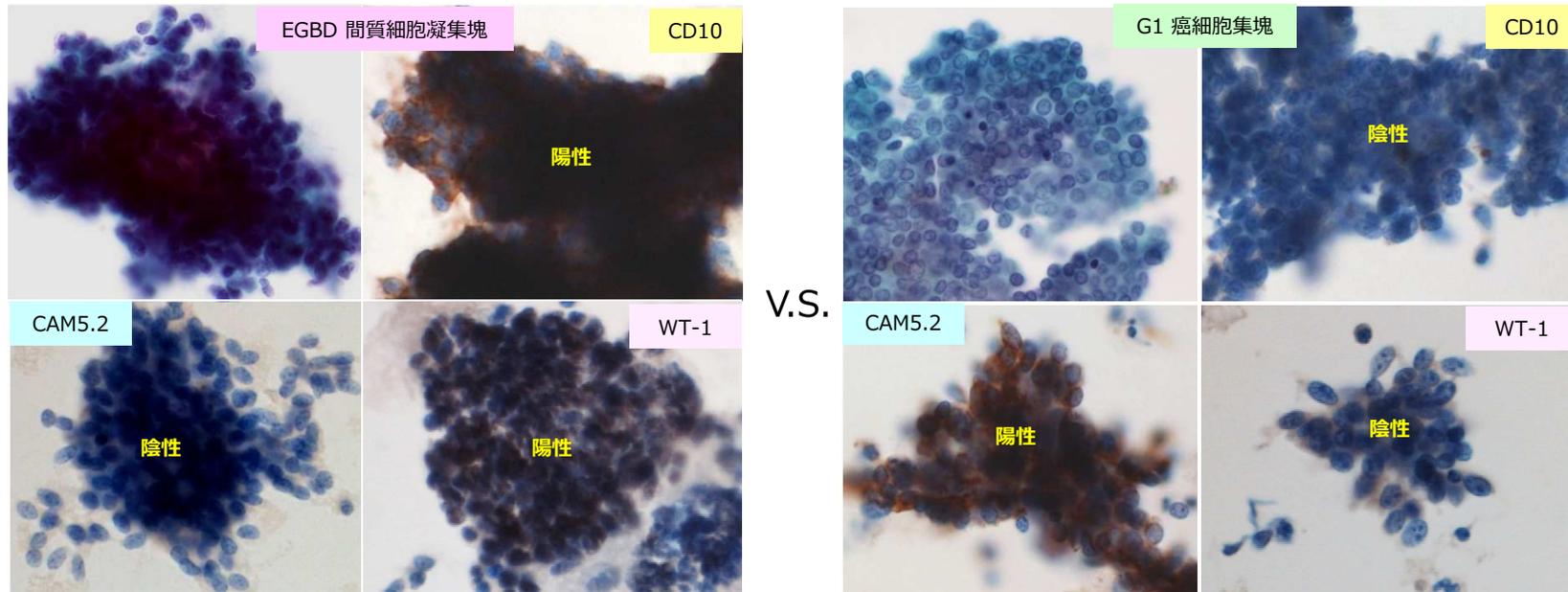
BDシュアパスシステム-血液成分を分離試薬による比重遠心分離により，除去する



子宮内膜腺間質破綻(EGBD)は日常の細胞診検査においてしばしば遭遇する子宮内膜の出血・脱落である

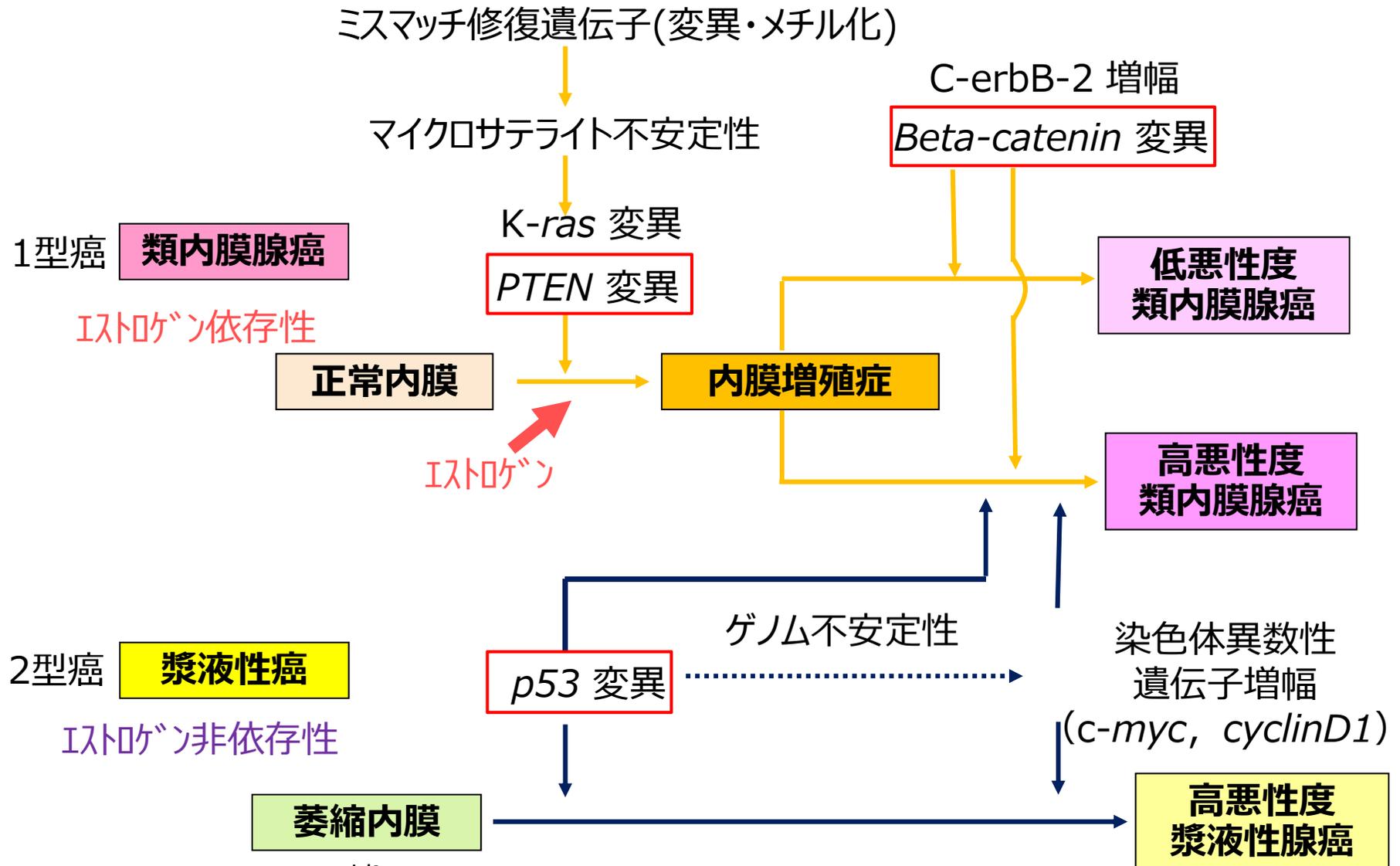


EGBDにおける間質細胞凝集塊や化生性不整形突出集塊を子宮体癌と鑑別するため、anti-cytokeratin(CAM5.2)、CD10、WT1を組み合わせることで、細胞由来の認識が明確となり、判定の一助となる



遺伝子産物の過剰発現や発現消失は予後と相関するため、  
悪性の判別および亜型分類は重要である

### 子宮内膜癌における遺伝子異常の発生機構

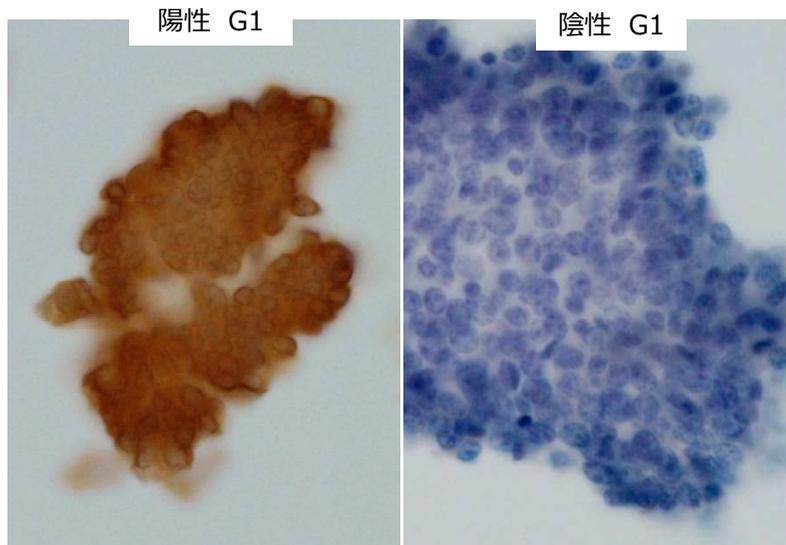


## PTEN免疫活性陰性所見は体癌判別の 一助となる

PTEN免疫活性	陰性頻度(%)
増殖期 (30例)	0.6
EGBD (30例)	3.4 <sup>a</sup>
LG癌 (27例)	38.6 <sup>a,b</sup>
HG癌 (13例)	24.2 <sup>a,b</sup>

Scheffe test ( $P < 0.01$ ) a: 増殖期と有意差あり,  
b: EGBDと有意差あり

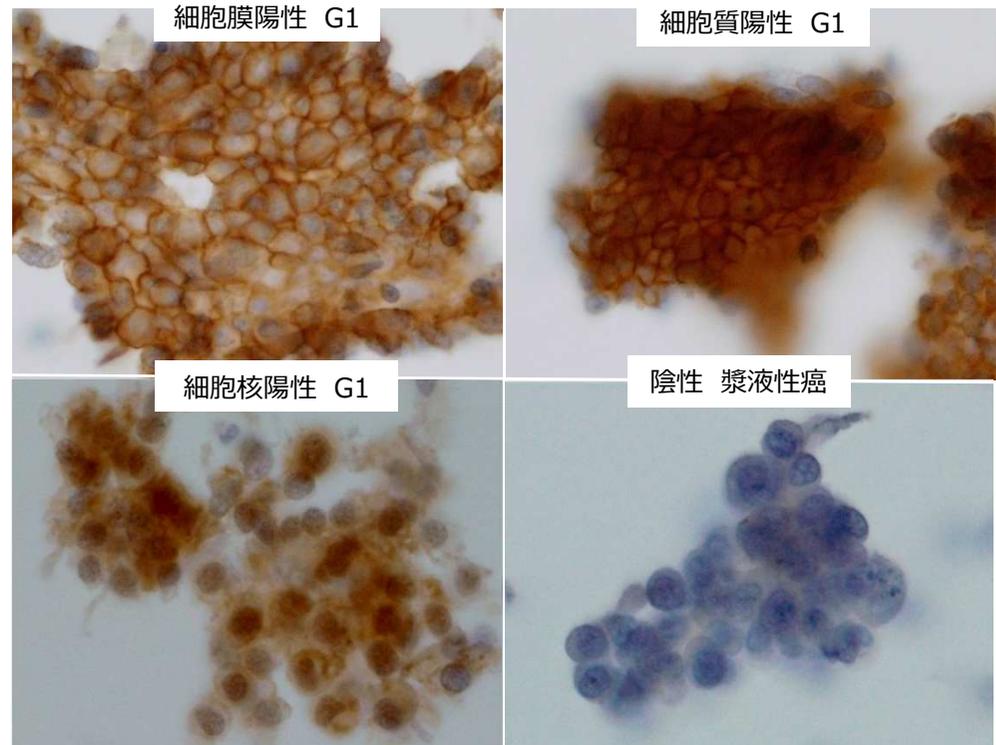
〔G1とG2はLow-grade(LG)癌に、G3と漿液性癌  
および明細胞癌はHigh-grade(HG)癌に分類した〕



## $\beta$ -cateninの細胞質や核での陽性所見は 体癌判別の、陰性所見は体癌層別化の 一助となる

$\beta$ -catenin 免疫活性	LG癌 (%)	HG癌 (%)	周期性内膜(%) (EGBD含む)
細胞膜	47.2	31.5	100
細胞質	51.3	46.1	0
核	1.7	4.0	0
陰性	0	18.5*	0

\*Scheffe test ( $P < 0.01$ )

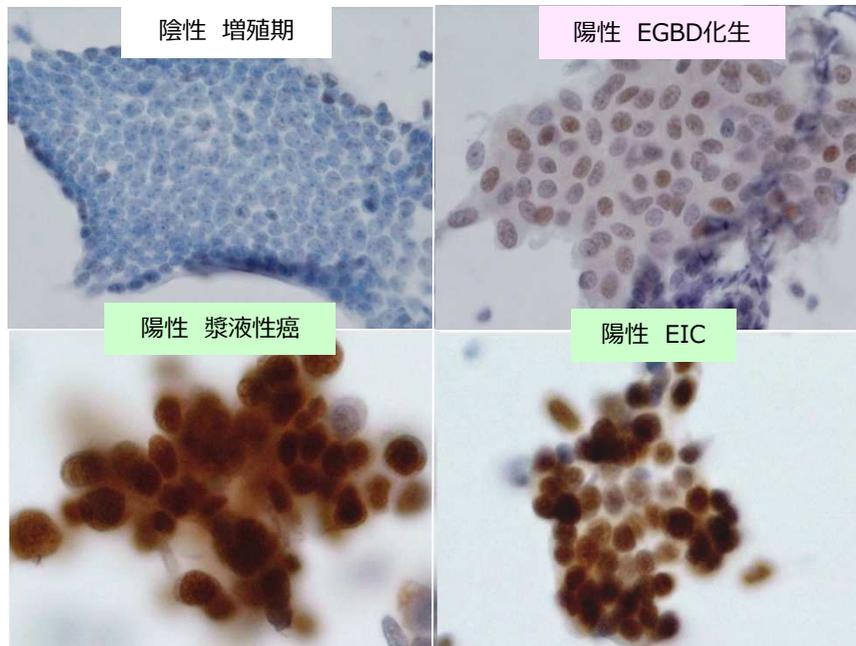


# p53陽性所見は，化生細胞と体癌の判別および体癌の層別化の一助となる

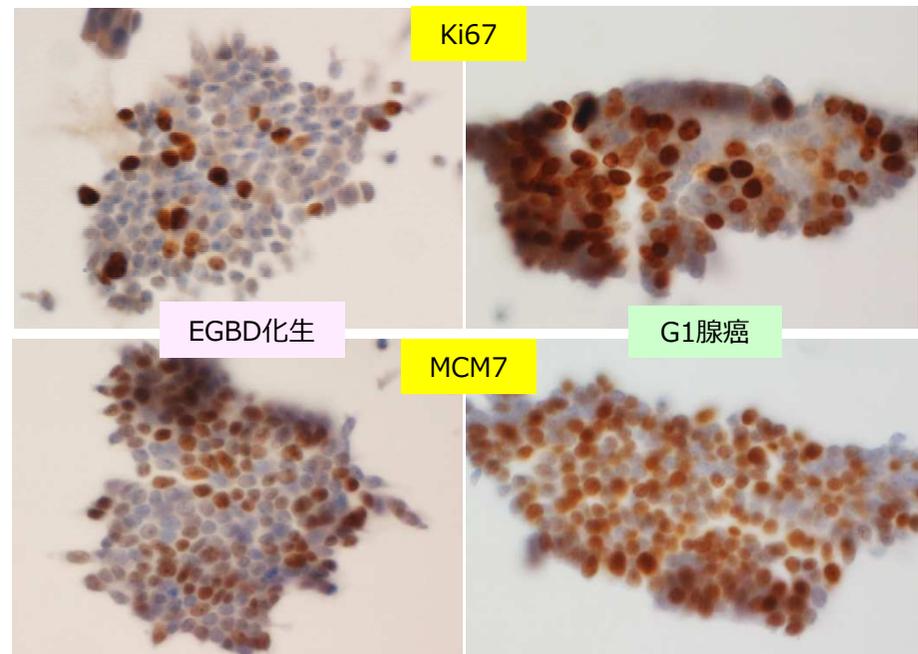
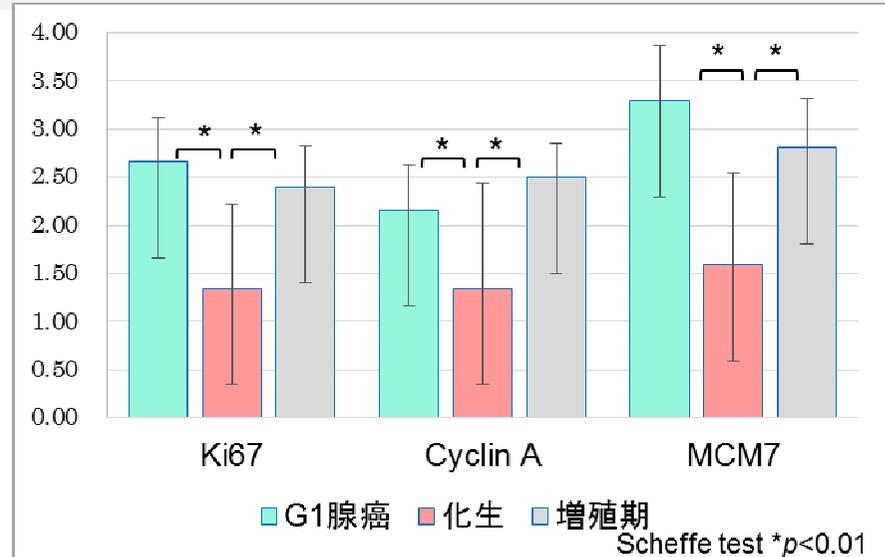
核染色強度	核陽性頻度
スコア3; 強	スコア3; > 50%
スコア2; 中等度	スコア2; 26-50%
スコア1; 弱	スコア1; 10-25%
スコア0; 陰性	スコア0; 陰性

陽性スコアの頻度(%)		
化生細胞	LG癌	HG癌
0.75	1.1*	3.3**

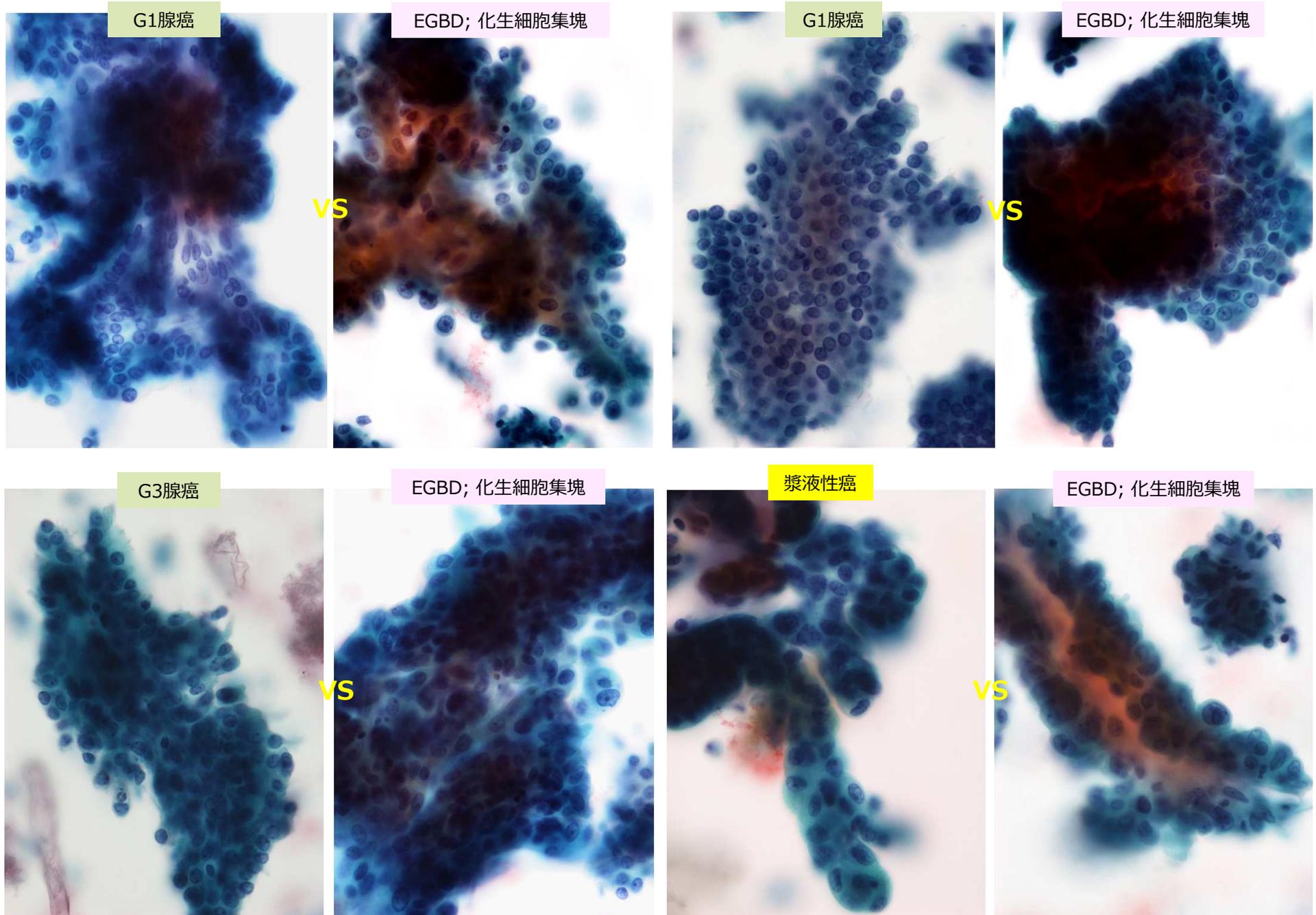
Scheffe test ( $P < 0.01$ ) \*化生細胞と有意差あり \*\*LG癌と有意差あり



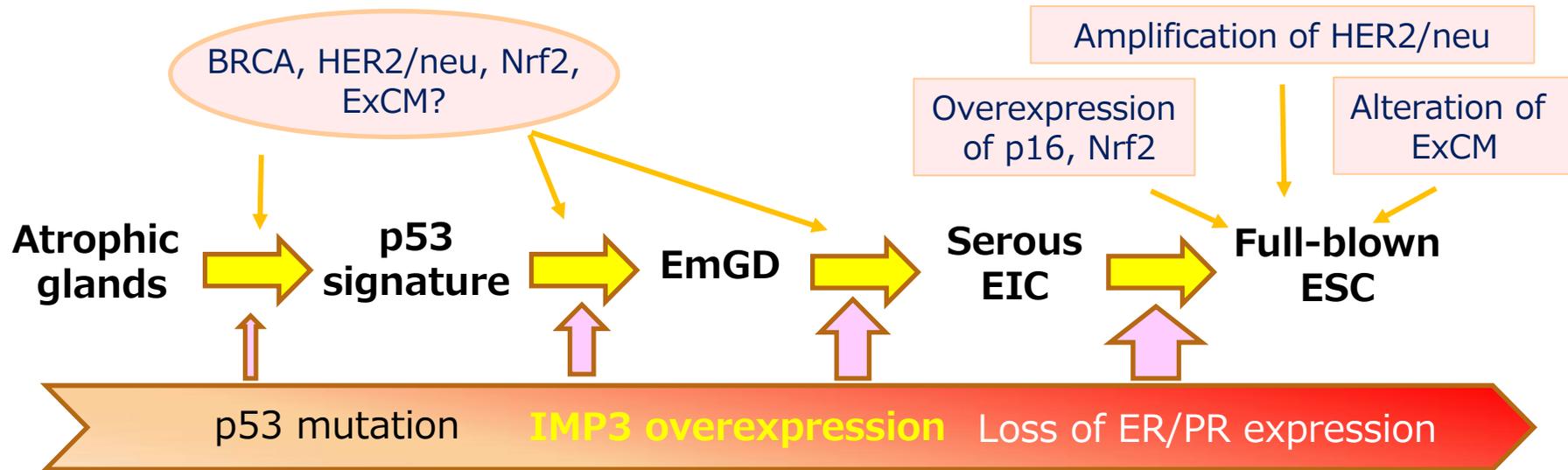
# ki67, CyclinA, MCM7のいずれのマーカーにおいても，化生の免疫活性が陰性になることはない



# EGBD化生 vs 子宮体癌



# Endometrial serous carcinogenesis



## ➤ IMP3 (Insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein 3)

✓ RNA結合型の癌胎児性蛋白で，胚形成早期に関与し，成人組織では大部分の組織で認めないが，悪性形質転換において様々な腫瘍に発現し，腫瘍の良悪性鑑別における有用性やより高い悪性度，予後不良との関連が報告されている。

	EmGD	SEIC	ESC
ER/PR 発現	60-95%	<10- <30%	<30%
p53 変異	43%	63~72%	96%
<b>IMP3 過剰発現</b>	<b>14%</b>	<b>89%</b>	<b>91%</b>

✓ 子宮内膜悪性病変において，**漿液性癌と類内膜腺癌との鑑別に有用なマーカーと報告**されている。

Li C, et al. Mod Pathol 2007;20:1263-1268.

Zheng W, et al. Am J Surg Pathol 2008 ;32:304-15.

Alkushi A, et al. Int J Gynecol Pathol 2010;29:343-50.

Mhawech-Fauceglia P, et al. Am J Clin Pathol 2010 ;133:899-908.

# IMP3免疫細胞化学染色の評価

任意に選択した500細胞について、陽性染色頻度と染色強度を計数し、それぞれのスコアを算出した。 Shiao YH, et al. Biomarkers Prev 2000; 9; 631-633.

- 漿液性癌において、約7割が>50%の陽性染色頻度、6割が強度染色を示した。類内膜腺癌では多くの症例が陰性を示し、EGBD化生ではすべて陰性を示した。

陽性染色頻度	染色強度
スコア3; > 50%	スコア3; 強
スコア2; 6-50%	スコア2; 中等度
スコア1; 1-5%	スコア1; 弱
スコア0; 陰性	スコア0; 陰性

	陽性染色頻度				染色強度			
	>50%	6-50%	1-5%	陰性	強	中等度	弱	なし
	スコア3	スコア2	スコア1	スコア0	スコア3	スコア2	スコア1	スコア0
<b>子宮体癌 (132)</b>								
漿液性癌 (35)	<b>24</b> <b>(68.6%)</b>	<b>6</b> <b>(17.1%)</b>	5 (14.3%)	0	<b>21</b> <b>(60%)</b>	<b>7</b> <b>(20%)</b>	7 (20%)	0
類内膜腺癌G3 (14)	0	1 (7.1%)	3 (21.4%)	<b>10</b> <b>(71.5%)</b>	0	0	4 (28.6%)	<b>10</b> <b>(71.4%)</b>
類内膜腺癌G1 (83)	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	<b>81</b> <b>(97.6%)</b>	0	0	2 (2.4%)	<b>81</b> <b>(97.6%)</b>
<b>良性内膜 (201)</b>								
EGBD化生 (70)	0	0	0	<b>70</b> <b>(100%)</b>	0	0	0	<b>70</b> <b>(100%)</b>
周期性内膜 (131)	0	0	0	131 (100%)	0	0	0	131 (100%)

# IMP3免疫細胞化学染色の評価

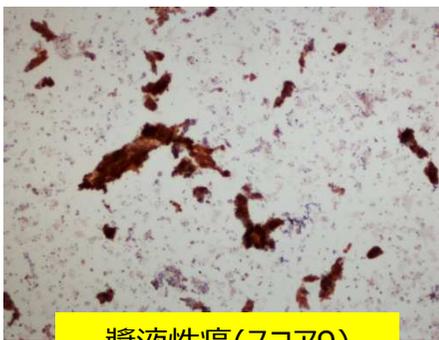
任意に選択した500細胞を計数し、定量的スコアリング法（陽性スコア×強度スコア）を使用(0~9)し、スコア≥3を陽性とした。

*Shiao YH, et al. Biomarkers Prev 2000; 9; 631-633.*

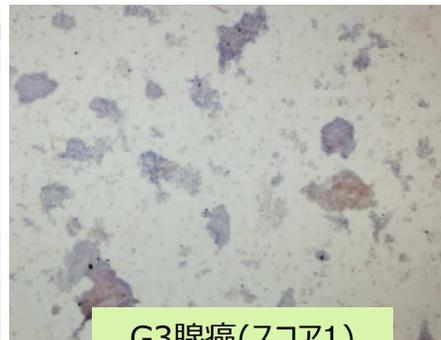
➤ **IMP3は、類内膜腺癌またはEGBD化生から漿液性癌を区別するための有用な免疫マーカーの一つに成り得ると考えられる。**

陽性染色頻度	染色強度
スコア3; > 50%	スコア3; 強
スコア2; 6-50%	スコア2; 中等度
スコア1; 1-5%	スコア1; 弱
スコア0; 陰性	スコア0; 陰性

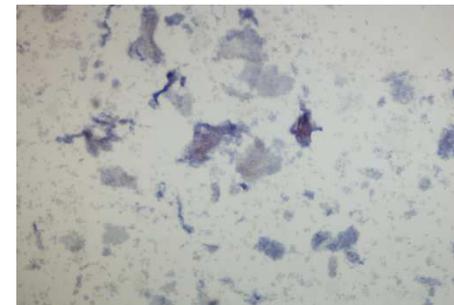
	漿液性癌 35例	G3腺癌 14例	G1腺癌 83例	化生(EGBD) 70例
score <3	7(20%)	14(100%)	83(100%)	70(100%)
score ≥3	<b>28(80%)*</b>	0	0	0



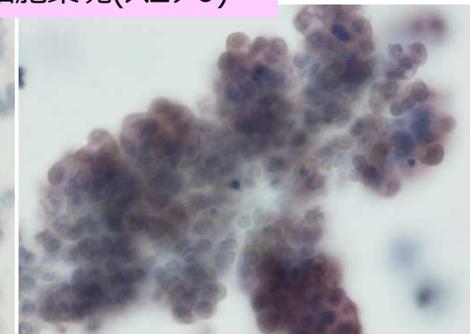
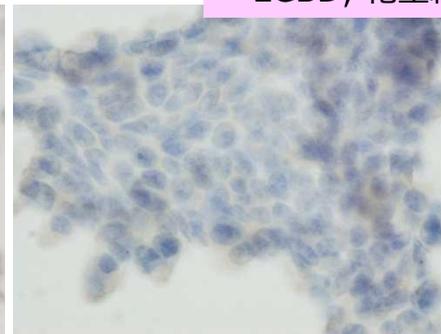
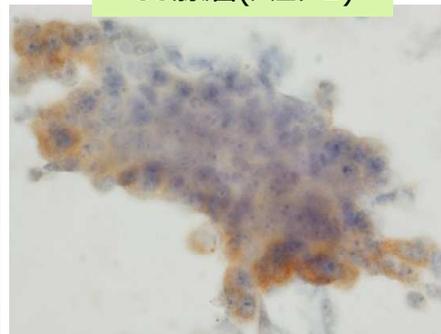
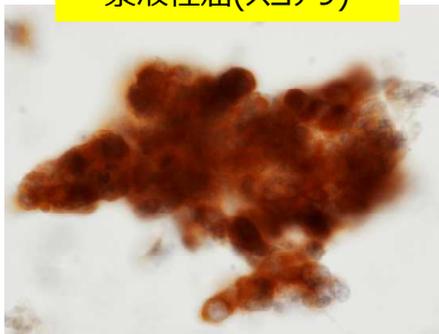
漿液性癌(スコア9)



G3腺癌(スコア1)



EGBD; 化生細胞集塊(スコア0)



# 子宮内膜癌の分子遺伝学的分類 Molecular subtype – TCGA Study

•Cancer Genome Atlas Research Network Nature. 2013;497:67-73.

- 分子遺伝学的分類と組織亜型との相関が、将来的に分子標的治療に応用されていく可能性があり、今後これらの分子遺伝学的亜型分類を行うための代替マーカーの模索がより精度の高い細胞診判定への糸口になると考えられる。

	POLE	MSI	Copy number low ( endometrioid )	Copy number high ( serous-like )
Copy number aberrations	Low	Low	Low	<b>High</b>
MSI/MLH1 methylation	Mixed	<b>MSI high</b>	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	<b>Very high</b>	High	Low	Low
Genes commonly mutated	<b>POLE (100%)</b>	<b>PTEN (88%)</b>	<b>PTEN (77%)</b>	<b>TP53 (92%)</b>
	<b>PTEN (94%)</b>	PIC3CA (54%)	<b>CTNNB1 (52%)</b>	PIC3CA (47%)
Histologic type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	<b>Serous,</b> Endometrioid

Murali R et al.Lancet Oncol 2014;15:e268-78