

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	畠山 陽子
<p><i>K-ras</i> mutation analysis of residual liquid-based cytology specimens from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves cell block diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma.</p> <p>内視鏡超音波ガイド下穿刺吸引の液状検体の残余を用いた<i>K-ras</i>遺伝子検査は正診率を高める</p>			

### 論文内容の要旨

膵臓がん(Pancreatic ductal adenocarcinoma: 以下PDAC)は5年生存率が5%未満で、世界的に癌関連死の主要な原因である。日本の国立がんセンターによればPDACは罹癌関連死の第4位であり罹患率と死亡率は上昇傾向にある。PDACの正確な診断方法の開発と治療標的の探索は重要事項である。

内視鏡超音波ガイド下穿刺吸引法(Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: 以下EUS-FNA)は、膵腫瘍の診断に広く使用される。不十分な組織・細胞量や良悪性の判別の難しさにより細胞病理学的評価が困難な場合がある。*Kirsten-ras* (以下*K-ras*)遺伝子変異は高頻度に獲得される異常であり、PDACの全患者の約90%で見られる。本研究では、EUS-FNAから得られた液状細胞診(Liquid-based cytology: 以下LBC)検体の残余を用いて*K-ras*遺伝子変異解析を実施し、病理診断への寄与を評価した。

当施設では日常業務としてLBCから細胞ブロック(cell block: CB)と細胞診標本を作製し、診断を行っている。診断後4°Cで数か月保存された膵腫瘍を有する81症例の残余LBC標本のゲノムDNAを抽出し、蛍光共鳴エネルギー移動と競合ハイブリダイゼーションを用いた測定法(fluorescence resonance energy transfer-based preferential homoduplex formation assay)を用いて*K-ras*遺伝子変異について評価した。最終診断を、CB・外科的切除標本の病理診断、画像および転移等の臨床情報を用いて確認した。最終診断を参照にCB診断単独、遺伝子変異とCB診断を組み合わせた診断で感度・特異度・正診率を評価した。

残余LBC標本を使用した*K-ras*遺伝子変異分析は、全ての標本で成功した。PDAC62例のうち48例で変異が認められ(77.4%)、14例では検出されなかった。48例の変異の内訳はG12Dが23例(47.9%)、G12Vが18例(37.5%)、G12Rが3例(6.3%)、Q61Hは4例(8.3%)だった。膵管内乳頭粘液性腫瘍の2例中1例でG12D/Vの変異が検出された。各2例の神経内分泌腫瘍と充実性偽乳頭腫瘍では変異は検出されなかった。13例の良性症例のうち1例でG12Rの変異が検出された。

PDACと良性症例を用いて、CB診断のみの感度・特異度・正診率はそれぞれ77.4%・100%・81.3%であり、CB診断と*K-ras*変異分析を組み合わせた感度・特異度・正診率はそれぞれ90.3%・92.3%・90.7%であった。さらに、CB診断が異型・良性細胞・不適切標本である14例のPDACサンプルのうち、8例(57.1%)で変異が検出された。

これらの結果より、残余LBC標本を使用した*K-ras*遺伝子変異検査は病理診断と組み合わせてEUS-FNAの診断精度を向上させることが示唆された。