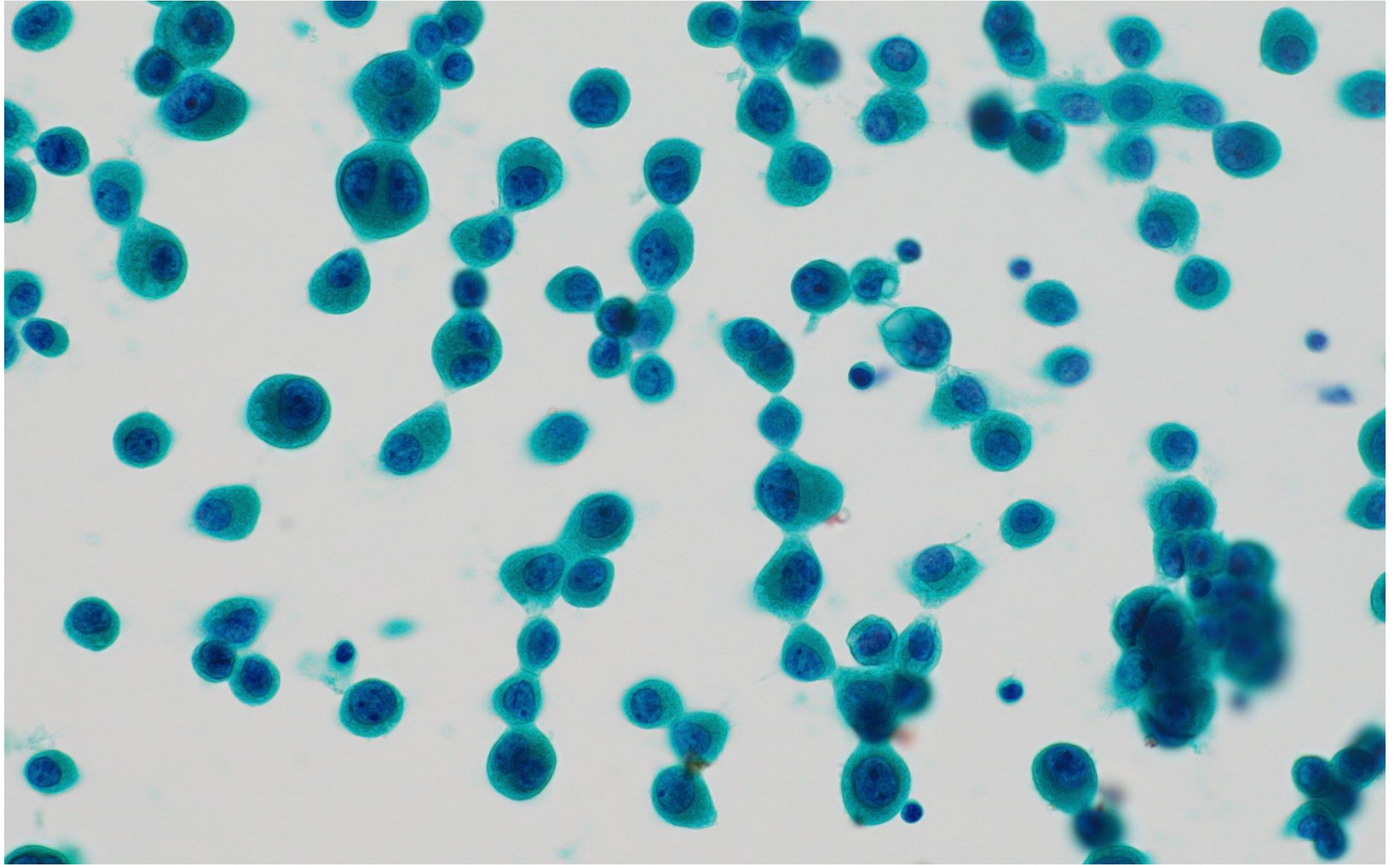


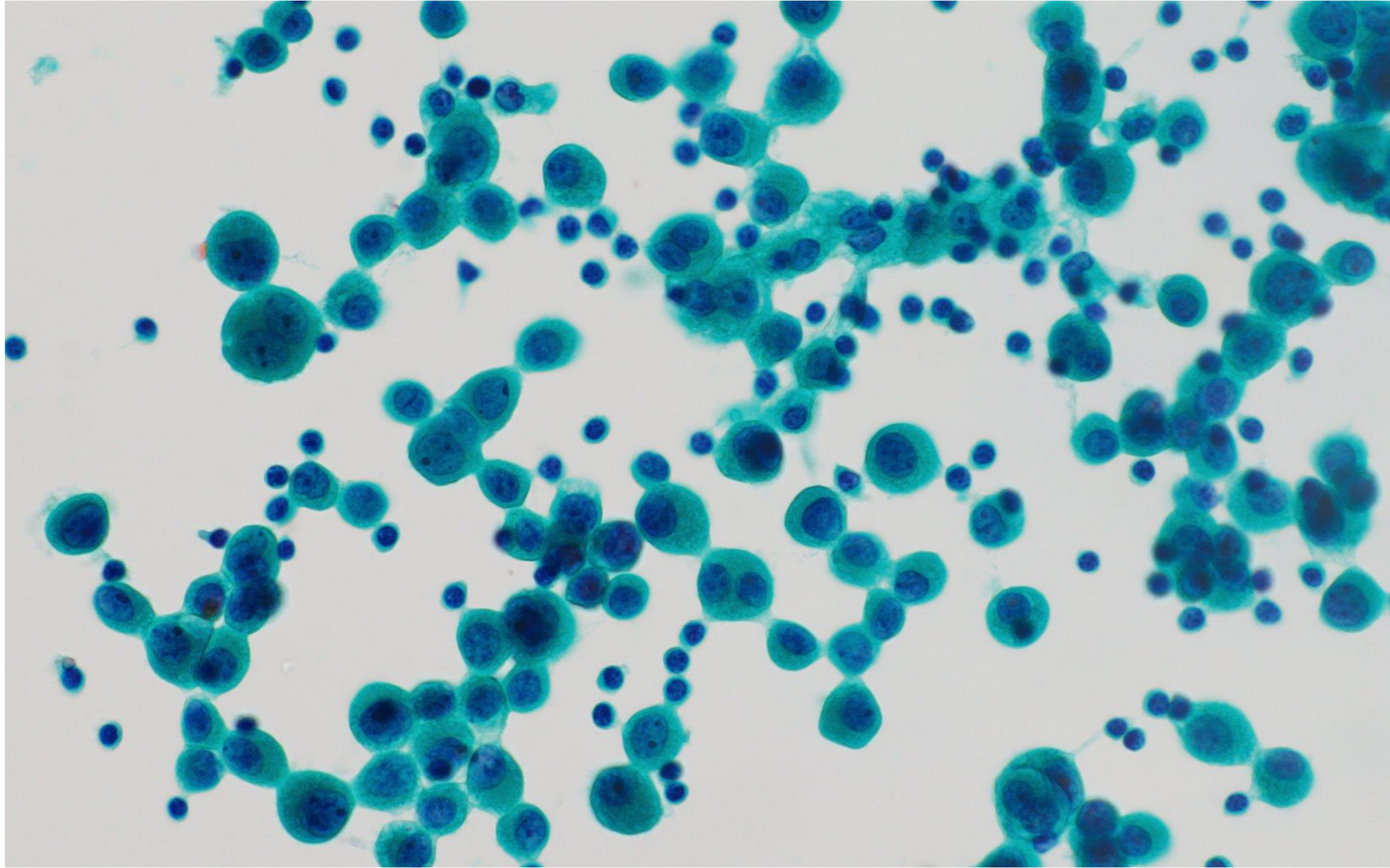
症例 70歳代 女性 検体 胸水

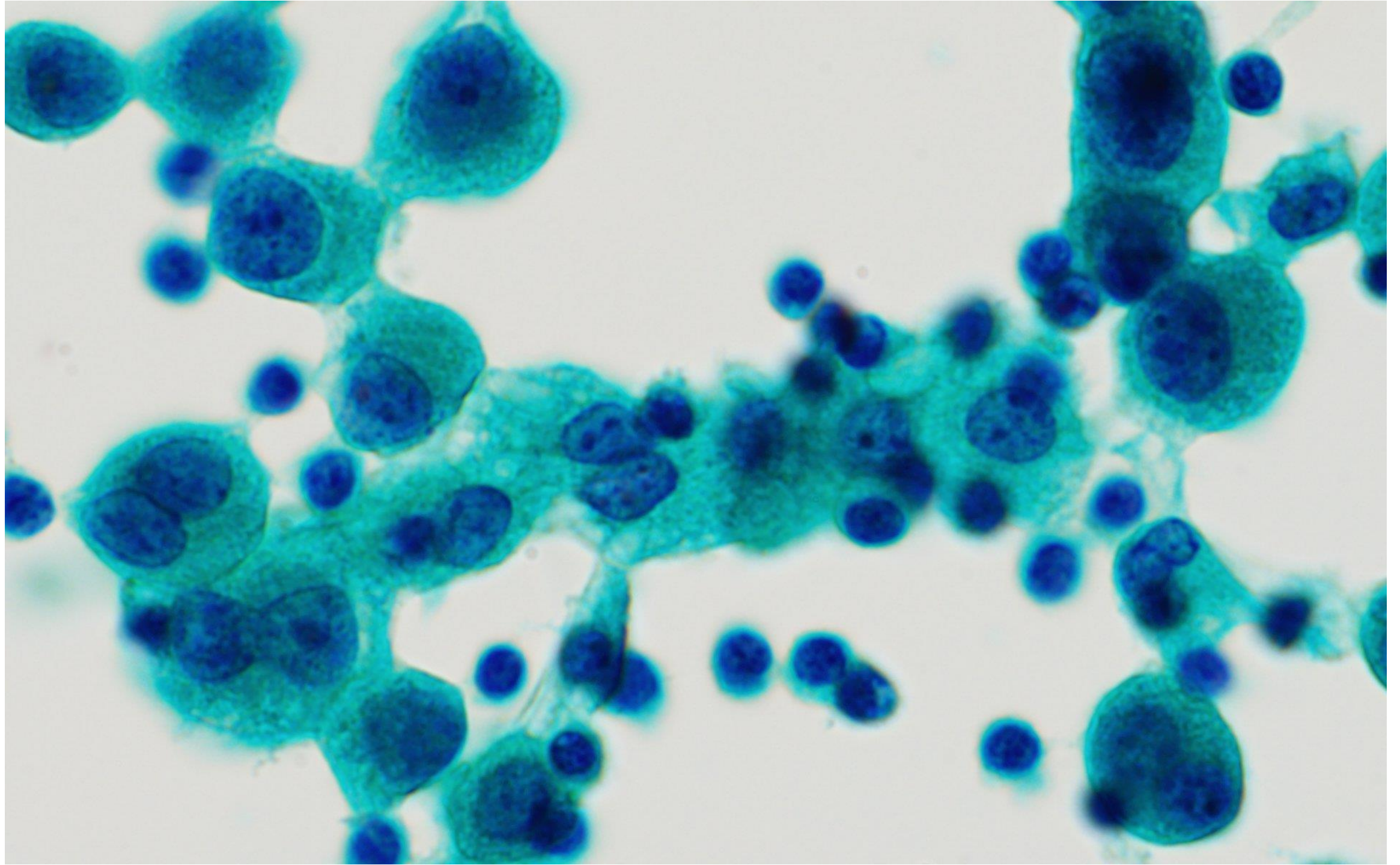
主訴 息苦しい 痰

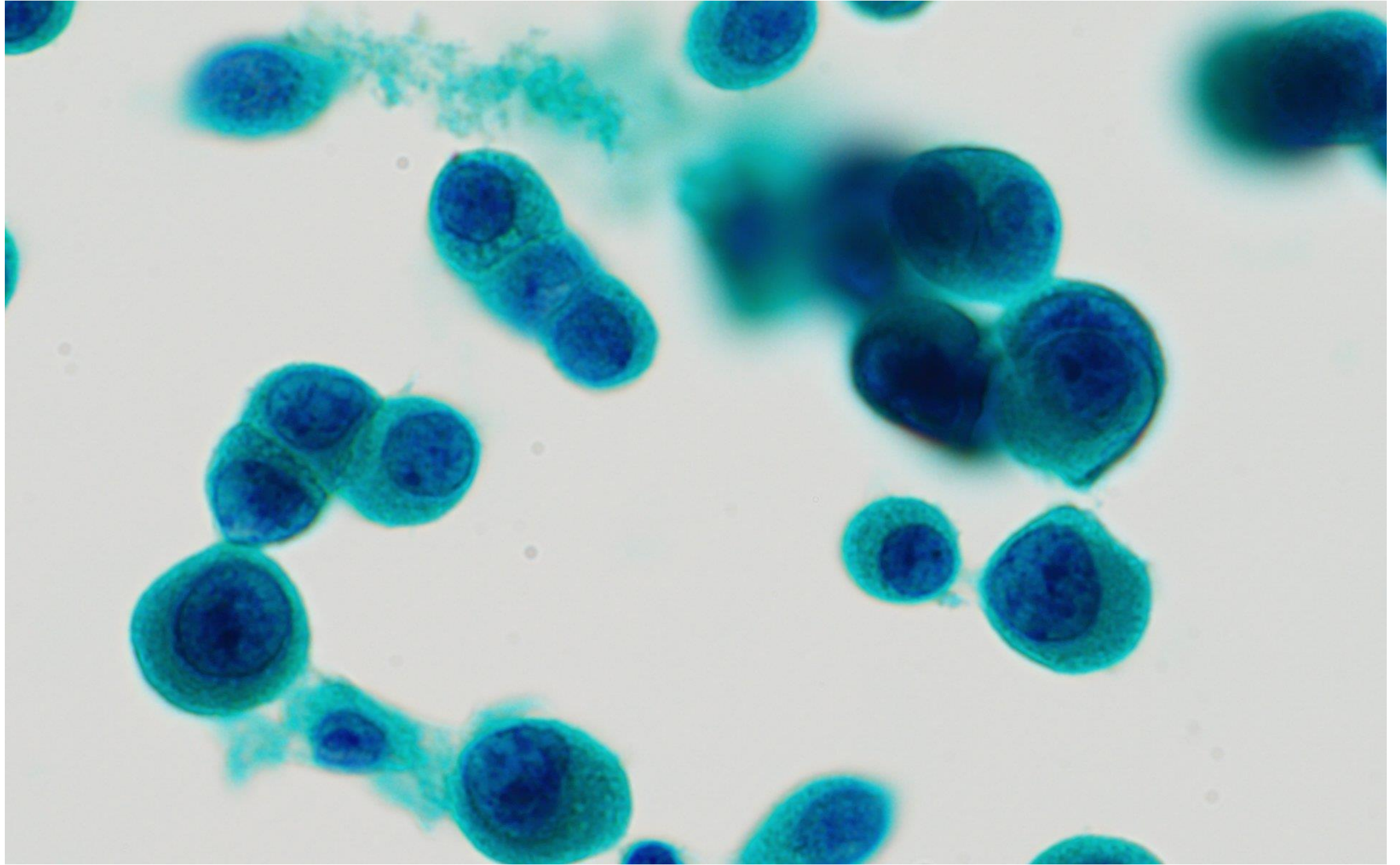
既往歴 7年前 乳癌（小葉癌）

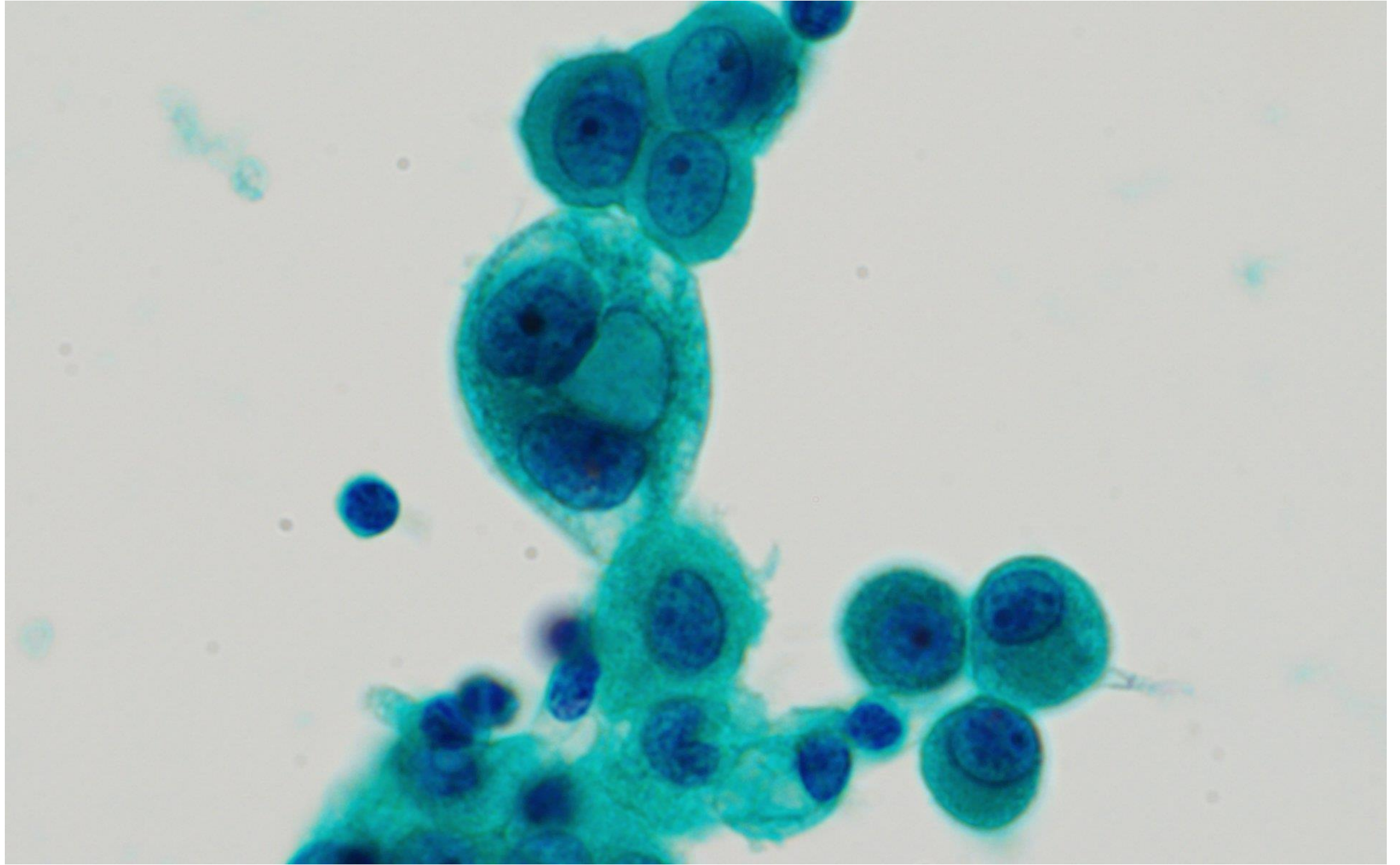
現病歴 一ヶ月前から息切れがあり、近医受診。胸部Xpで異常を指摘され前医紹介。前医のCTにて右胸水、縦隔リンパ節腫大、無気肺がみられ、癌性胸膜炎、結核性胸膜炎が疑われ当院紹介となった。

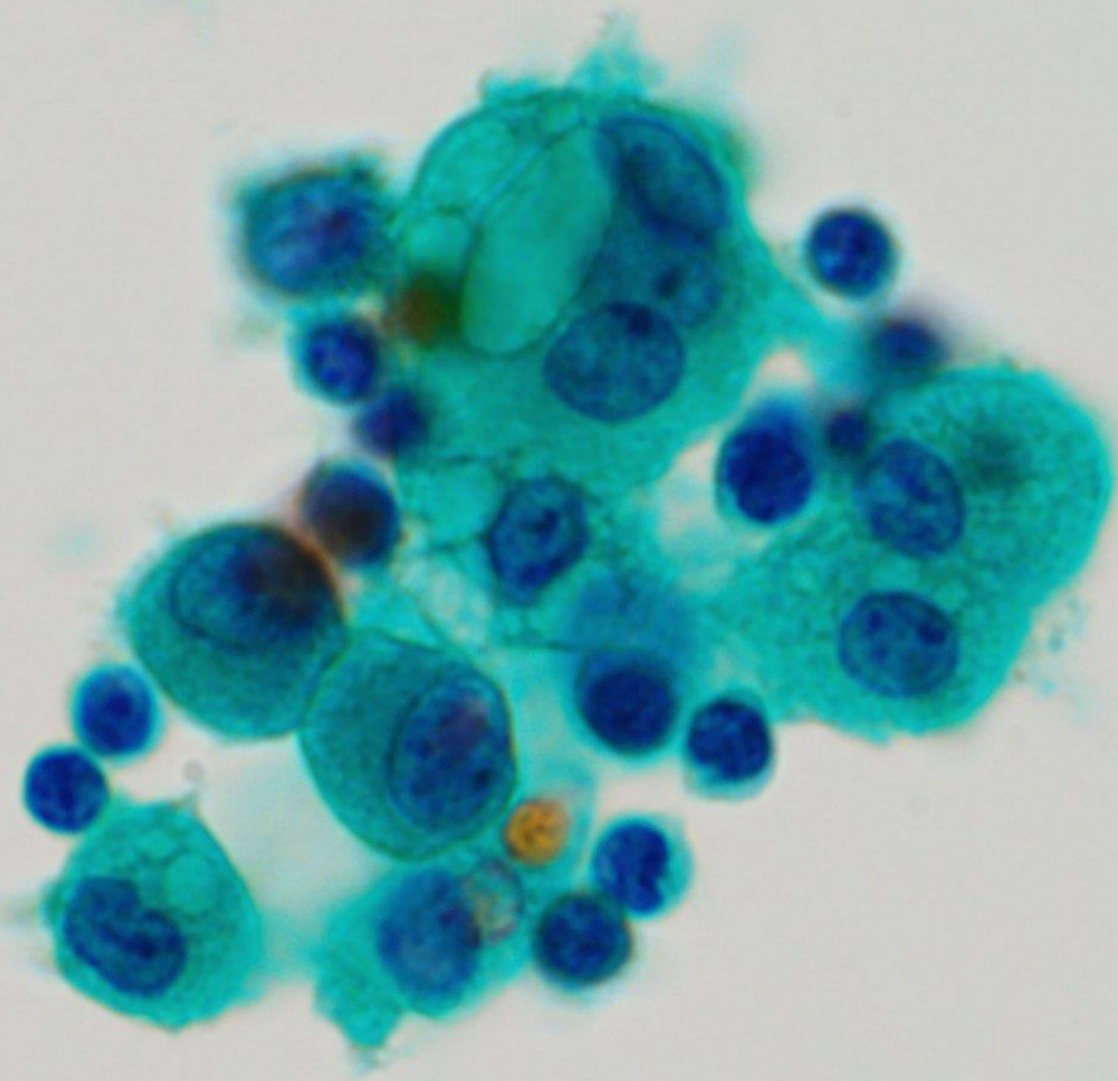


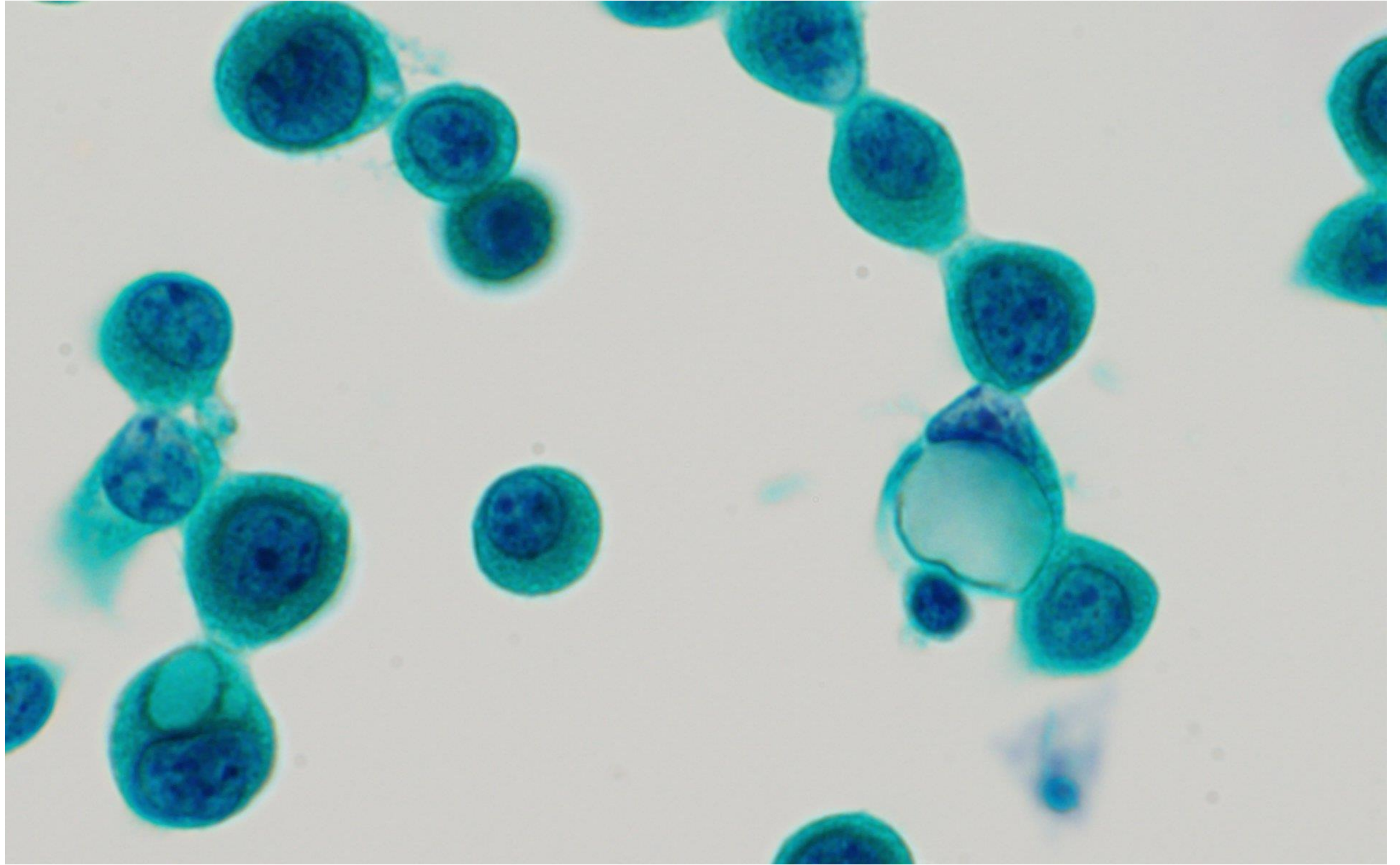






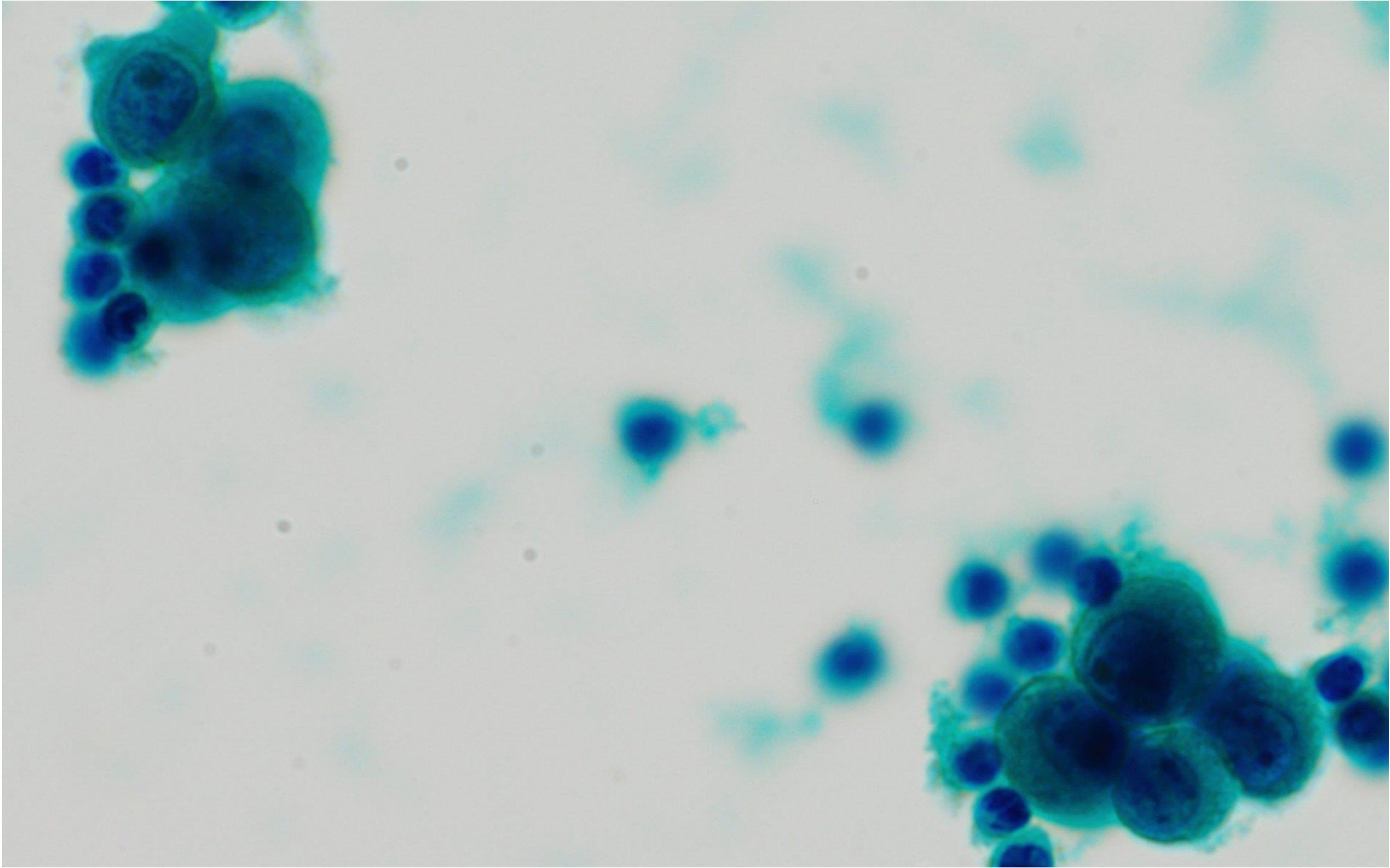


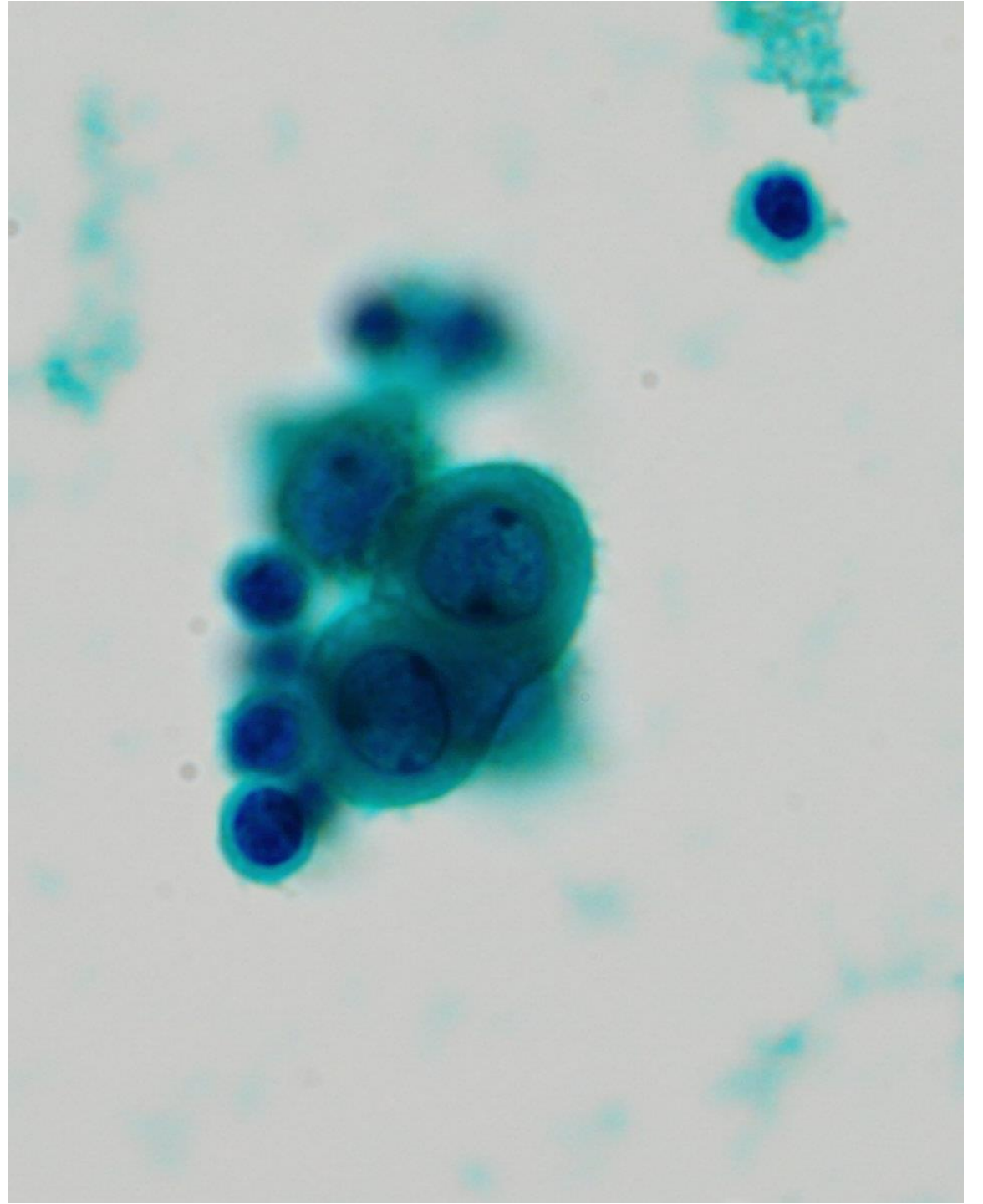
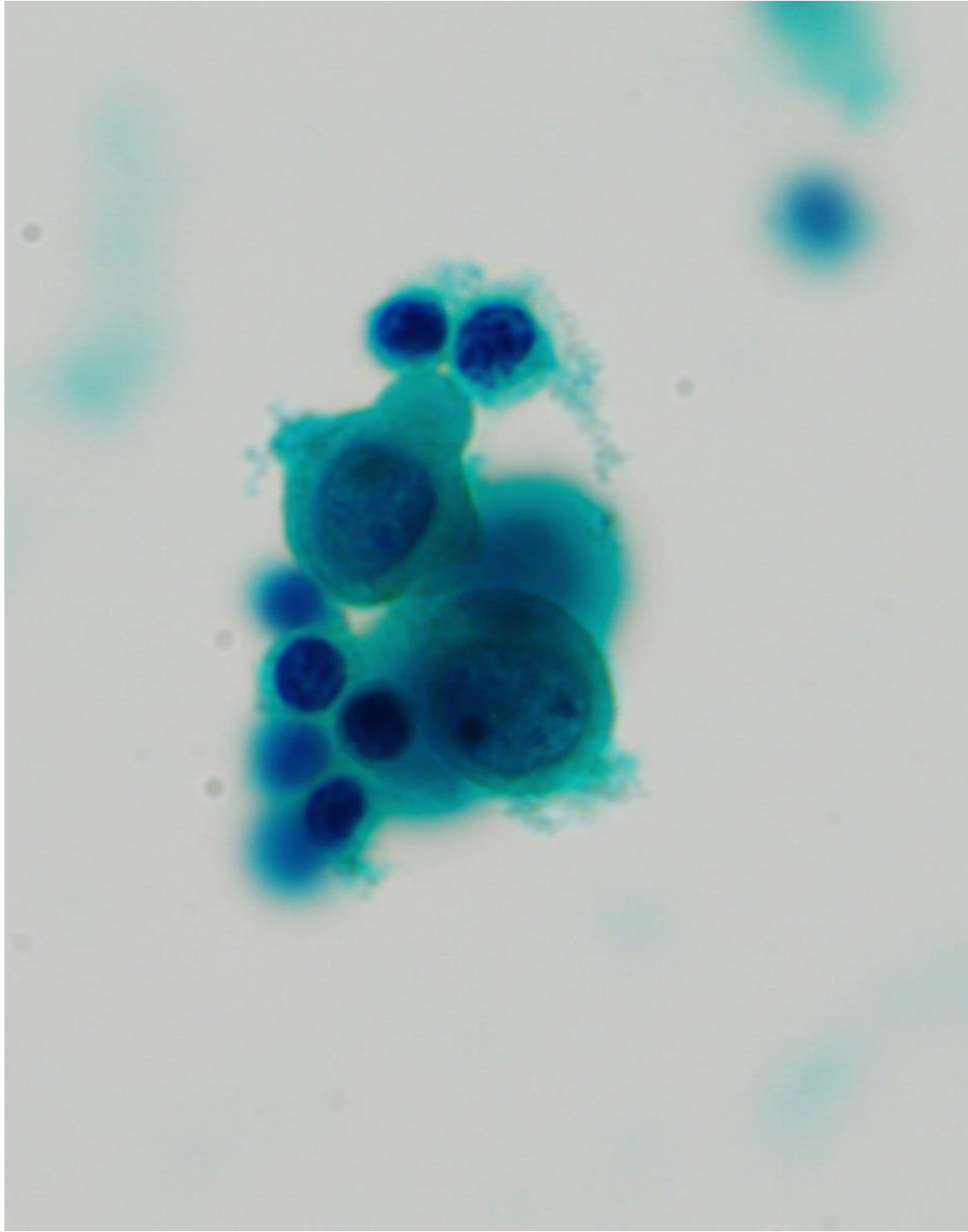


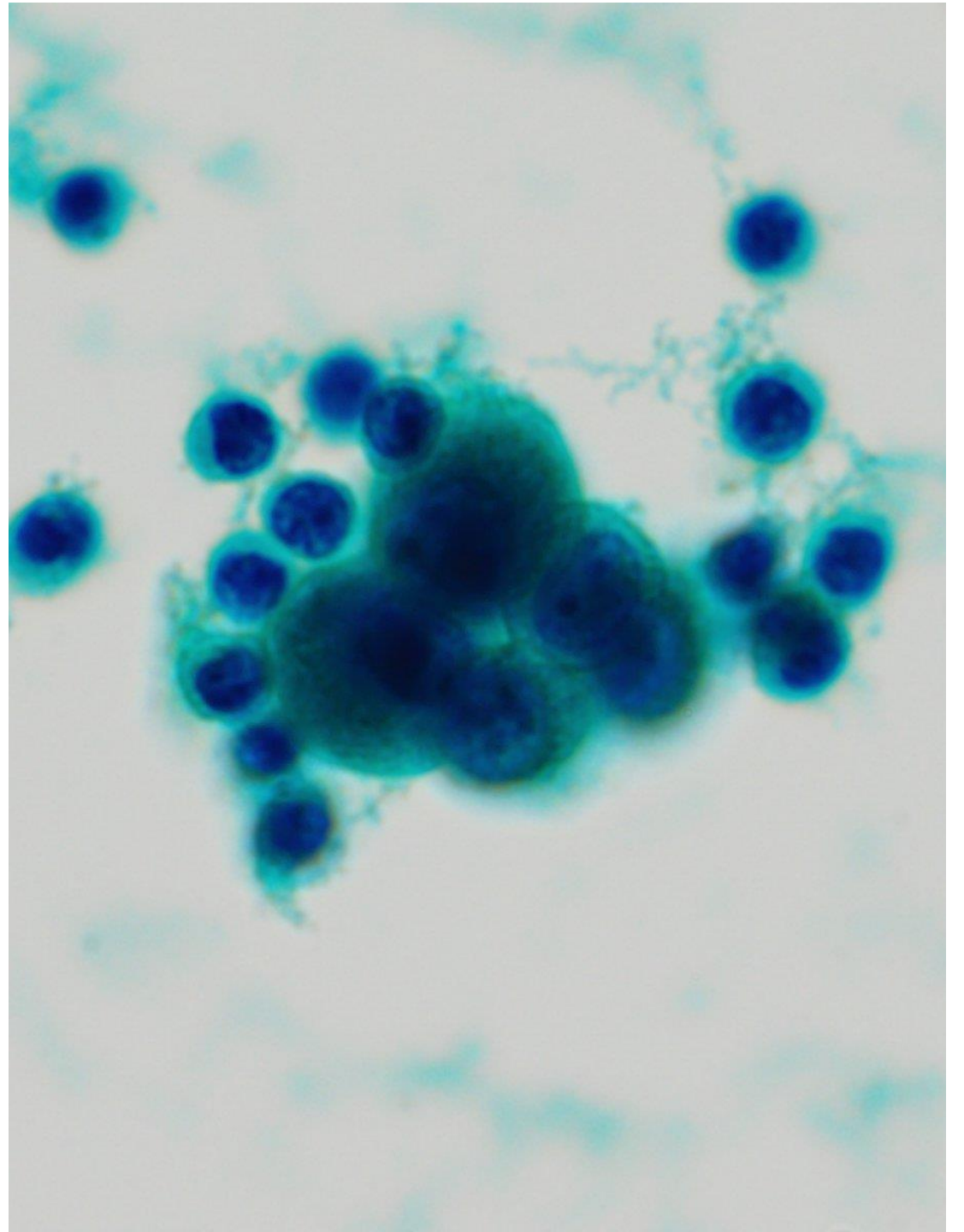
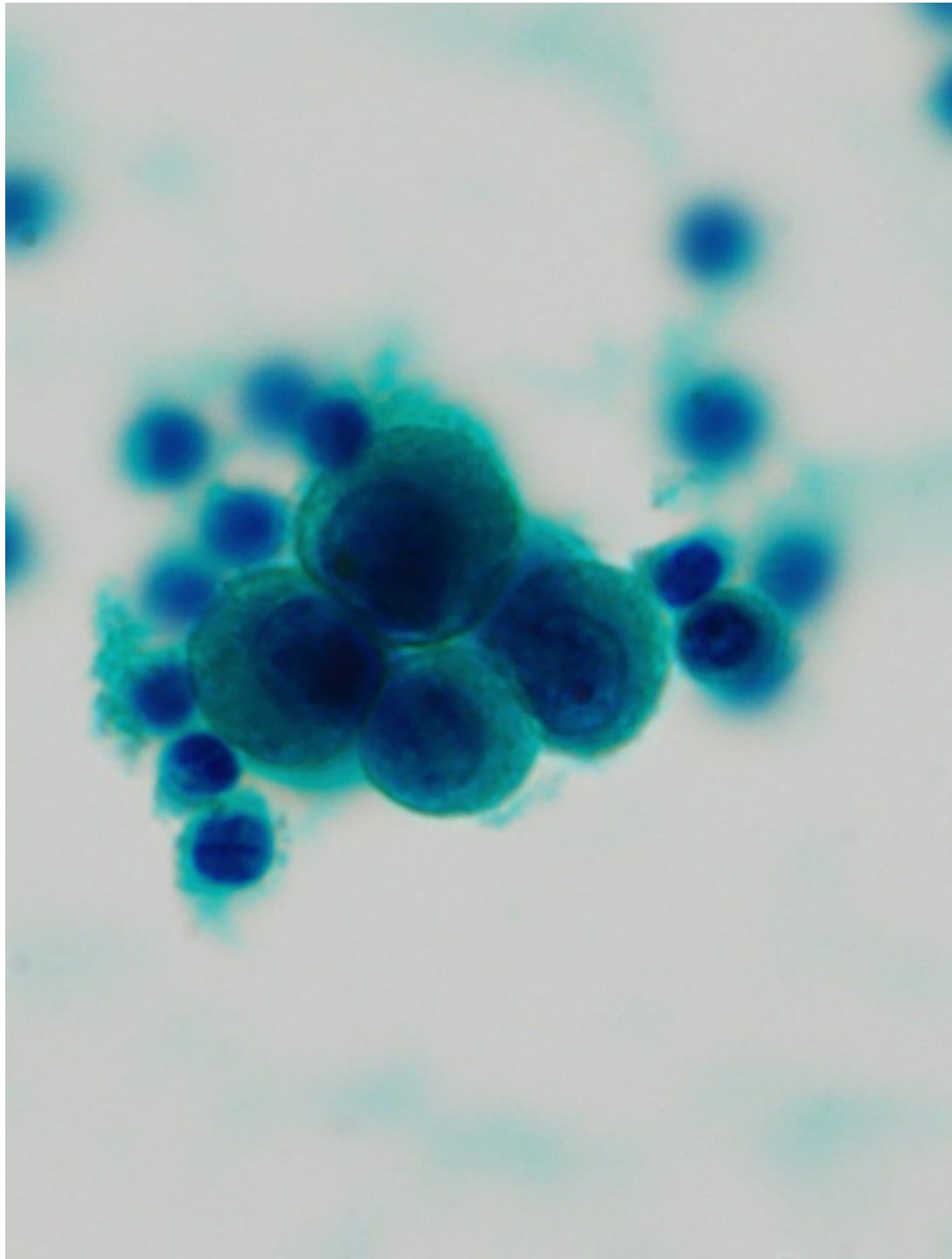


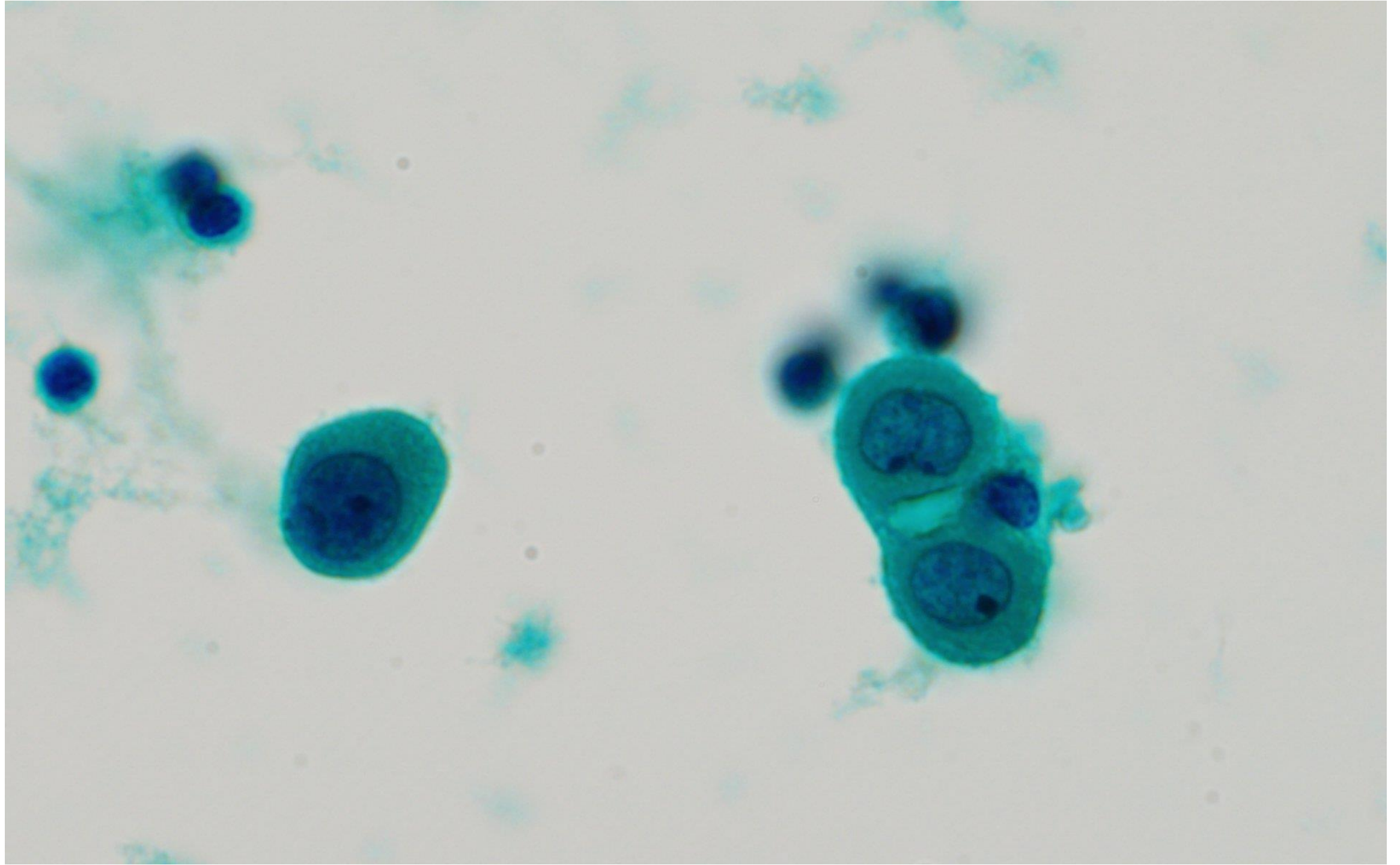
選択肢

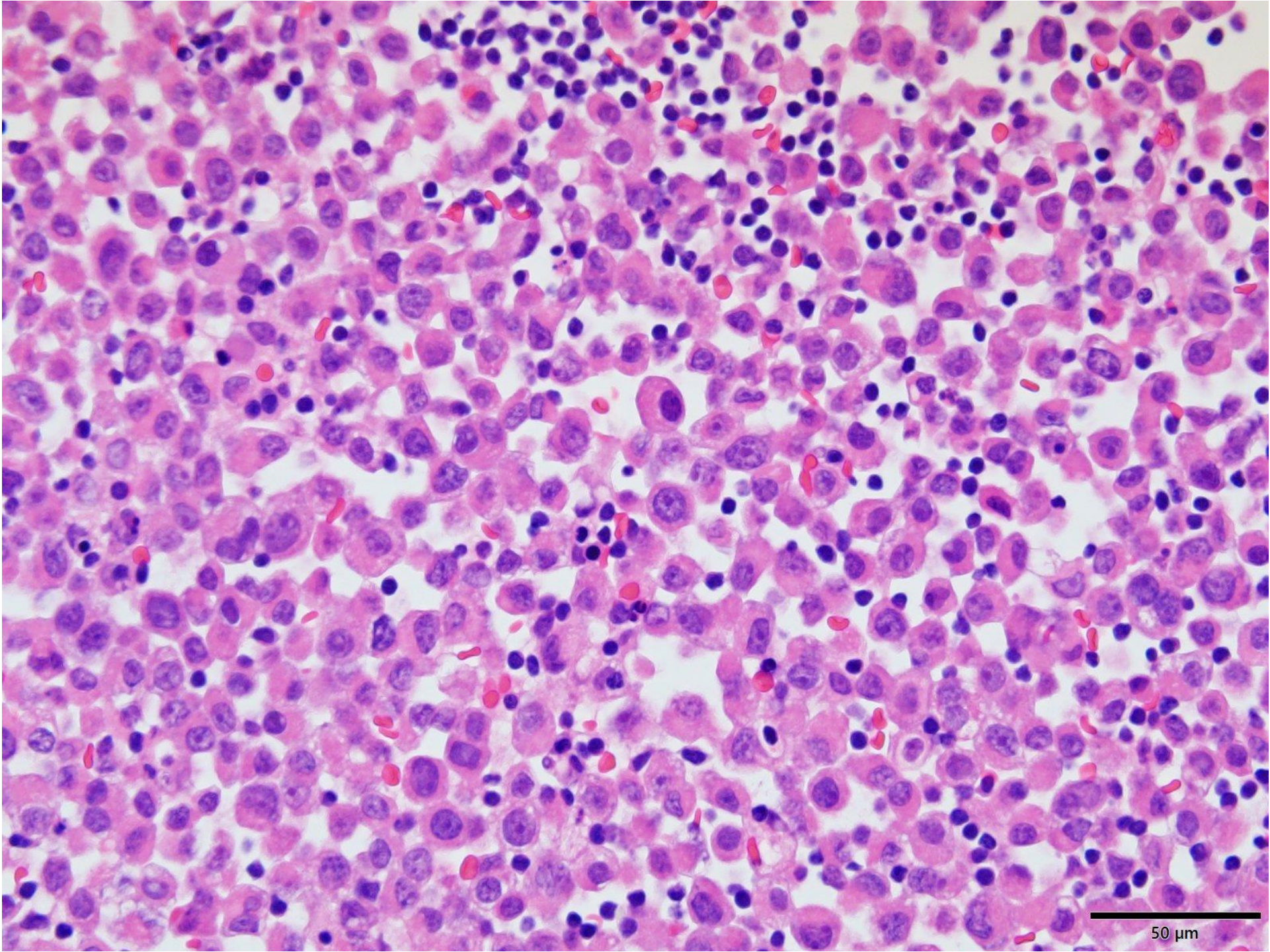
1. 組織球
2. 反応性中皮腫
3. 上皮型悪性中皮腫
4. 腺癌
5. 悪性リンパ腫

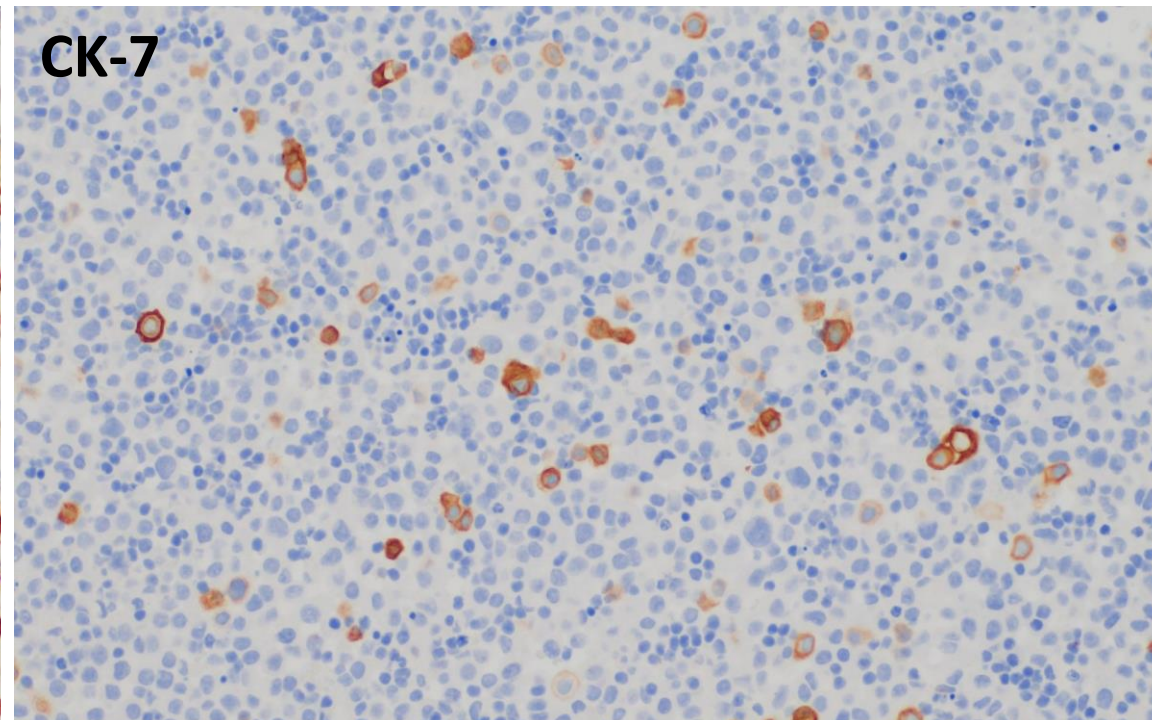
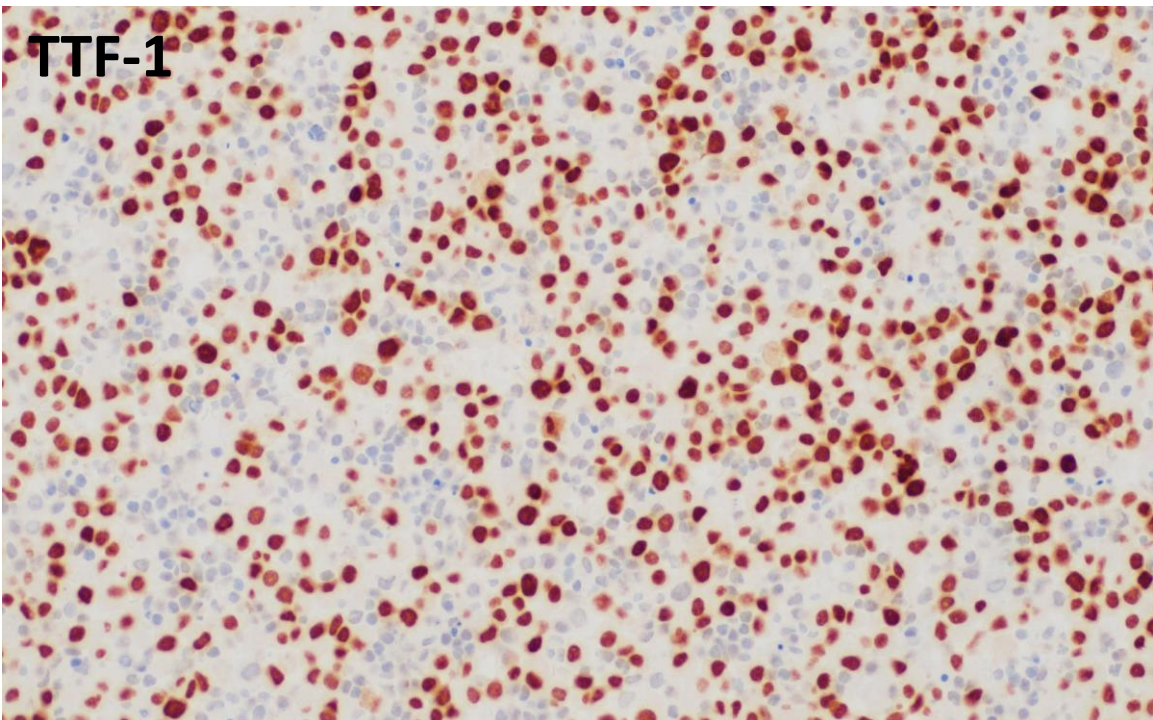
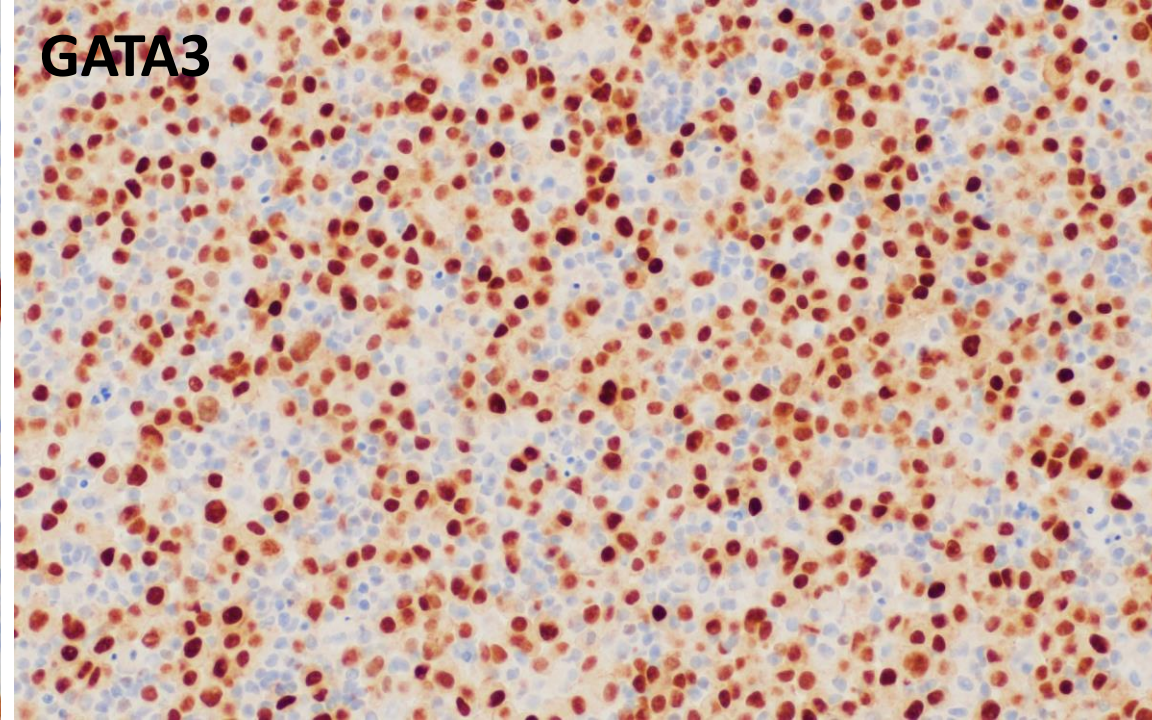
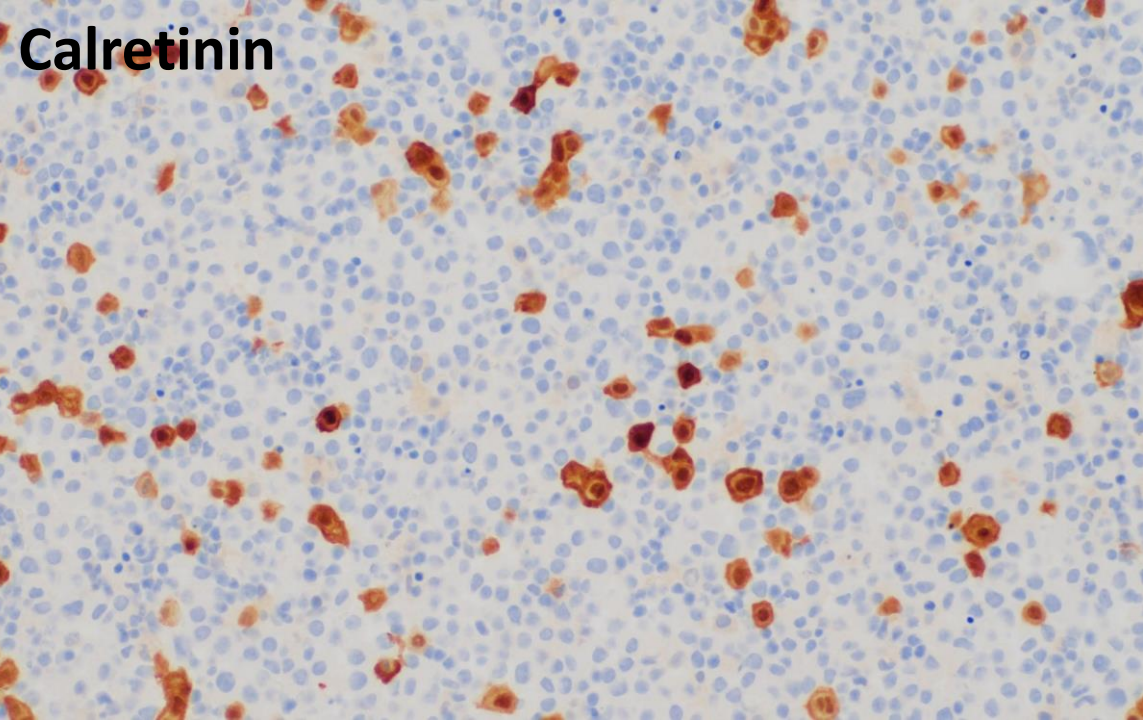












選択肢

1. 組織球
2. 反応性中皮腫
3. 上皮型悪性中皮腫
4. 腺癌
5. 悪性リンパ腫

Thyroid Transcription Factor-1 : TTF-1

- 組織中の甲状腺転写因子-1(Thyroid Transcription Factor-1 : TTF-1) (38kD)と特異的に反応する。
- 正常では、肺の上皮や甲状腺濾胞上皮の核に反応がみられる。
- 腫瘍では肺腺癌、肺の小細胞癌、甲状腺濾胞上皮由来の腫瘍（乳頭癌、濾胞癌等）に反応がみられる。
- 中皮腫には反応がみられないことから、原発性の肺腺癌と悪性中皮腫を鑑別するのに有用なマーカーのひとつである。
- 肺腫瘍における発現に関しては、腺癌で63～76%、扁平上皮癌では0～11%と報告されている。神経内分泌腫瘍では、小細胞癌に80～97%と高頻度に発現がみられ、定型的カルチノイドで35～44%、非定型的カルチノイドで67～100%、大細胞神経内分泌癌で50～75%との報告がみられる。
- **TTF-1は、甲状腺、肺以外の臓器の腺癌では陽性例がほとんどみられないとされており、既報告でも局所的に陽性細胞がみられた症例がわずかに報告されただけである（胃癌66例 中1例で陽性率2%、子宮内膜癌8例中1例で陽性率13%、大腸癌90例中の1例1%に局所的に陽性細胞がみられたのみであった石和ら）**
- クローンの違い（8G7G3/1、SPT24）での特異度、感度が異なる。一般的に8G7G3/1が特異度が高く、SPT24は感度が高い。

Table 1. Antibodies and assessment marks for TTF1, run 68

Concentrated antibodies	n	Vendor	Optimal	Good	Borderline	Poor	Suff. ¹	OR ²
mAb clone 8G7G3/1	3 14 1 1 1	Cell Marque Dako/Agilent Quartett Santa Cruz Zytomed	0	2	10	8	10%	-
mAb clone SPT24	6 1 1 3 3 96 8 1	Biocare Medical Biogenex Epredia Gennova Immunologic Leica Biosystems Monosan Unknown	102	14	2	1	97%	86%
rmAb clone EP229	3	Cell Marque	0	3	0	0	-	-
rmAb clone IHC141	1	GenomeMe	1	0	0	0	-	-
rmAb clone QR046	1	Quartett	1	0	0	0	-	-
rmAb clone ZR176	1	Zeta Corporation	0	1	0	0	-	-
Ready-To-Use Antibodies								
mAb clone 8G7G3/1 790-4398 (VRPS)³	3	Ventana/Roche	0	0	2	1	-	-
mAb clone 8G7G3/1 790-4398 (LMPS)⁴	15	Ventana/Roche	0	0	9	6	0%	0%
mAb clone 8G7G3/1 IR056 (VRPS)³	6	Dako/Agilent	0	0	6	0	0%	0%
mAb clone 8G7G3/1 IR056 (LMPS)⁴	22	Dako/Agilent	0	1	8	13	5%	0%
mAb clone 847G1A6 PA352	1	Abcarta	1	0	0	0	-	-
mAb clone 8G7G3/1 BFM-0063	1	Bioin Biotechnology	1	0	0	0	-	-
mAb clone C7H7 FTM0022	1	Celnovte	1	0	0	0	-	-
mAb clone MX011 MAB-0677	2	Fuzhou Maixin	2	0	0	0	-	-
mAb clone NX2.1/690, AMA25	1	Biogenex	0	0	1	0	-	-
rmAb EP229 8224-C010	2	Sakura Finetek	2	0	0	0	-	-
rmAb clone SP141 790-4756 (VRPS)³	51	Ventana/Roche	47	2	2	0	96%	92%
rmAb clone SP141 790-4756 (LMPS)⁴	97	Ventana/Roche	85	8	2	2	96%	88%
mAb clone SPT24 PA0364 (VRPS)³	13	Leica/Novocastra	10	3	0	0	100%	77%
mAb clone SPT24 PA0364 (LMPS)⁴	26	Leica/Novocastra	22	3	0	1	96%	85%
rmAb clone BP6079 BX50074	2	Biolyx Biotechnology	2	0	0	0	-	-
mAb clone SPT24 MAD-000486QD	5	Master Diagnostica SL	3	1	1	0	80%	60%
mAb clone SPT24 API 3126	4	BioCare Medical	2	2	0	0	-	-
Unknown	4		4	0	0	0	-	-
Total	401		286	40	43	32		
Proportion			71%	10%	11%	8%	81%	

1) Proportion of sufficient stains (optimal or good). For Laboratory Developed (LD) assays (≥5 assessed protocols)

2) Proportion of Optimal Results (≥5 assessed protocols).

3) Vendor Recommended Protocol Settings (VRPS) to a specific RTU product applied on the vendor recommended platform(s) (≥5 assessed protocols).

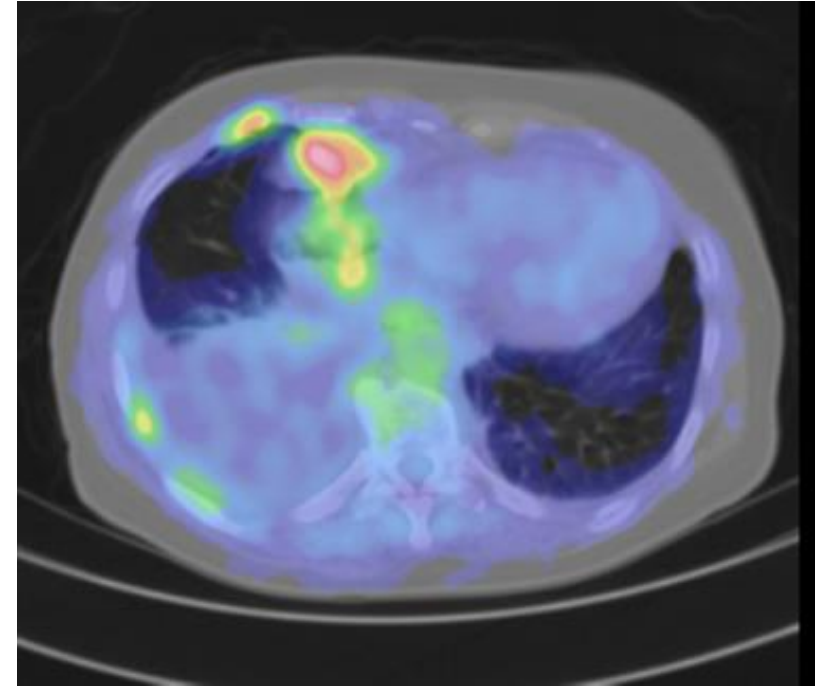
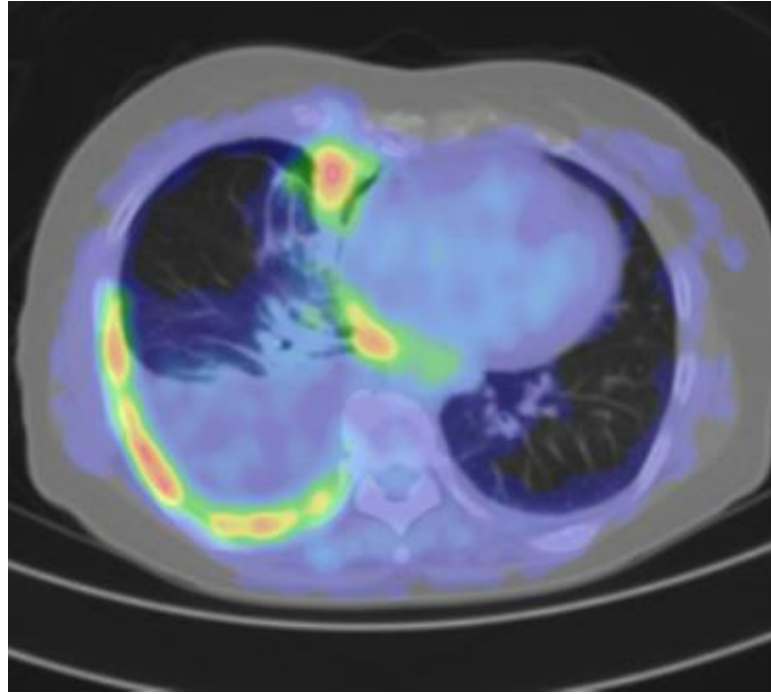
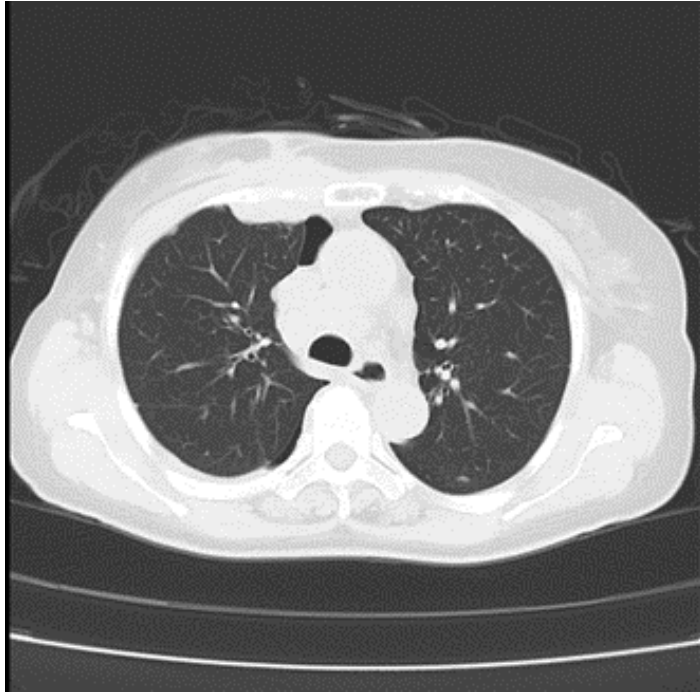
4) Laboratory Modified Protocol Settings (LMPS) to a specific RTU product (≥5 assessed protocols).

Table 1. Antibodies and assessment marks for TTF1, run 68

Concentrated antibodies	n	Vendor	Optimal	Good	Borderline	Poor	Suff. ¹	OR ²
mAb clone 8G7G3/1	3 14 1 1 1	Cell Marque Dako/Agilent Quartett Santa Cruz Zytomed	0	2	10	8	10%	-
mAb clone SPT24	6 1 1 3 3 96 8 1	Biocare Medical Biogenex Epredia Gennova Immunologic Leica Biosystems Monosan Unknown	102	14	2	1	97%	86%
rmAb clone EP229	3	Cell Marque	0	3	0	0	-	-
rmAb clone IHC141	1	GenomeMe	1	0	0	0	-	-
rmAb clone QR046	1	Quartett	1	0	0	0	-	-
rmAb clone ZR176	1	Zeta Corporation	0	1	0	0	-	-
Ready-To-Use Antibodies								
mAb clone 8G7G3/1 790-4398 (VRPS)³	3	Ventana/Roche	0	0	2	1	-	-
mAb clone 8G7G3/1 790-4398 (LMPS)⁴	15	Ventana/Roche	0	0	9	6	0%	0%
mAb clone 8G7G3/1 IR056 (VRPS)³	6	Dako/Agilent	0	0	6	0	0%	0%
mAb clone 8G7G3/1 IR056 (LMPS)⁴	22	Dako/Agilent	0	1	8	13	5%	0%
mAb clone 847G1A6 PA352	1	Abcarta	1	0	0	0	-	-
mAb clone 8G7G3/1 BFM-0063	1	Bioin Biotechnology	1	0	0	0	-	-
rmAb clone SP141 790-4756 (VRPS)³	51	Ventana/Roche	47	2	2	0	96%	92%
rmAb clone SP141 790-4756 (LMPS)⁴	97	Ventana/Roche	85	8	2	2	96%	88%
mAb clone SPT24 PA0364 (VRPS)³	13	Leica/Novocastra	10	3	0	0	100%	77%
mAb clone SPT24 PA0364 (LMPS)⁴	26	Leica/Novocastra	22	3	0	1	96%	85%

GATA3

- ヒト GATA3(Trans-acting T-cell-specific transcription factor GATA-3)と特異的に反応する。
- GATA3は、[A/T]GATA[A/G]のDNA配列に結合する約50kDaのタンパク質で、様々な細胞において転写活性化因子として働き、発生分化増殖に寄与する。
- 正常では、腎臓の遠位尿細管、大多数のT細胞などの核に反応がみられる。
- 腫瘍では、乳癌、尿路上皮癌、皮膚の基底細胞癌や扁平上皮癌、唾液腺導管癌、傍神経節腫、卵黄嚢腫瘍、絨毛癌、ブレンナー腫瘍などの核に反応がみられる。
- 乳管癌や小葉癌で強い反応性を示し陽性率も高い。また浸潤性及び転移性乳癌でも反応がみられる。そのため、原発性・転移性に関わらず乳癌の判別に有用である。
- GATA3の乳癌に対する感度は32～96%、特異度は71～93%と報告されている。
- GATA3は、GCDFP-15やMammaglobinに比較して感度が高く、陽性例での陽性細胞の割合が高い。
- GATA3の乳癌症例での陽性率は小葉癌等のER陽性乳癌で高く、トリプルネガティブ乳癌で低い。しかしトリプルネガティブ乳癌における陽性率はGCDFP-15やMammaglobinに比較すると高い。
- 臓器特異性の高いマーカーに陽性となる乳癌も少数ながら存在するので注意が必要である。（肺腺癌のTTF-1やNapsin A、甲状腺乳頭癌のTTF-1やThyroglobulin、大腸癌のCDX2、尿路上皮癌のUroplakin-Ⅲ、卵巣癌や子宮内膜癌のPAX8、悪性黒色腫のS100、HMB45、MelanA、SOX10等がある）。
- 核に陽性所見を示すER, PgR, GATA3, TTF-1, PAX8等は悪性腹水や悪性胸水から作製された細胞診セルブロックでの検索にも有用である。
- GATA3が発現している細胞では、核の他に細胞質に弱い染色がみられる場合がある。



右下葉には小葉間隔壁肥厚を疑う線状影

癌性リンパ管症の可能性があり

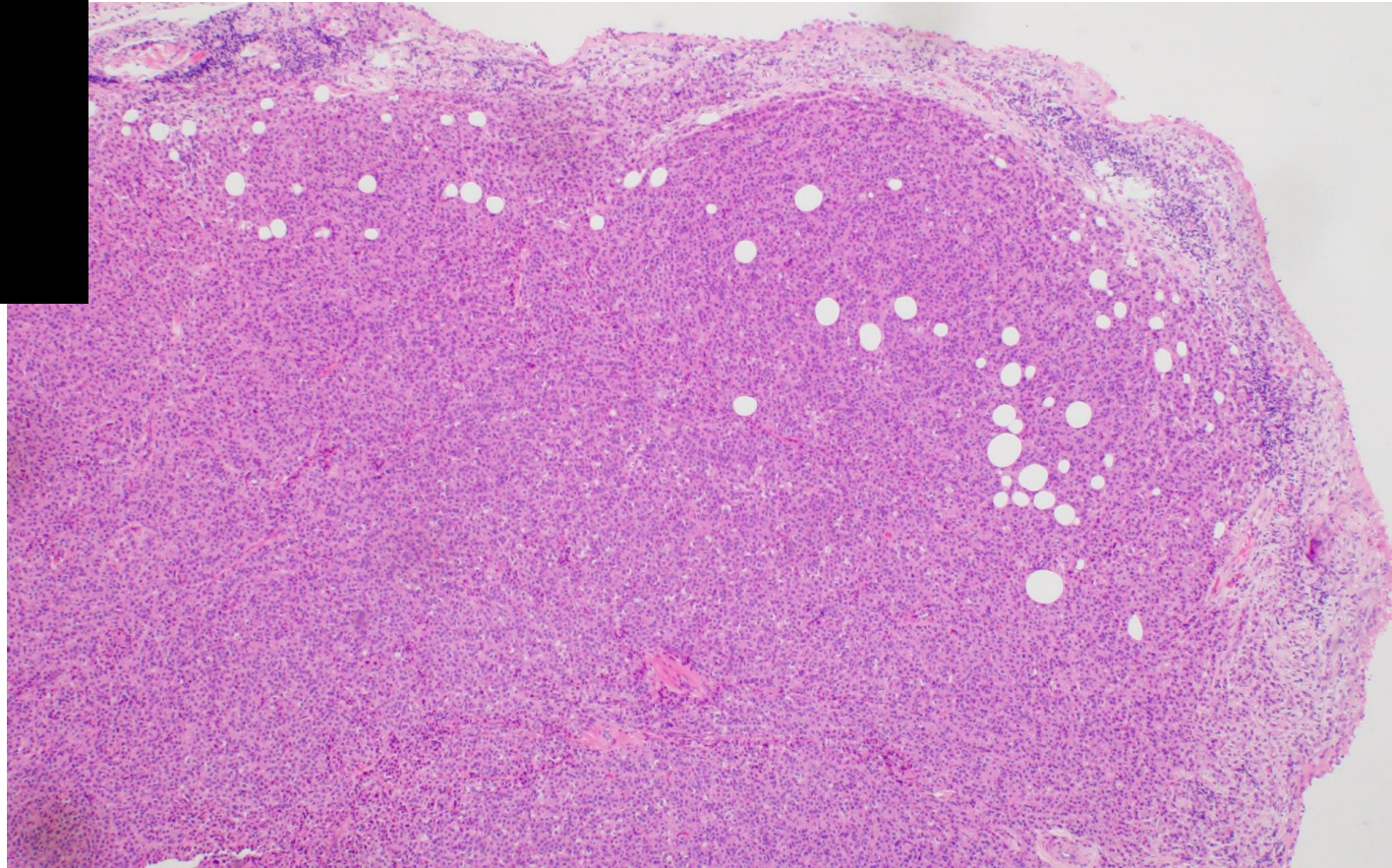
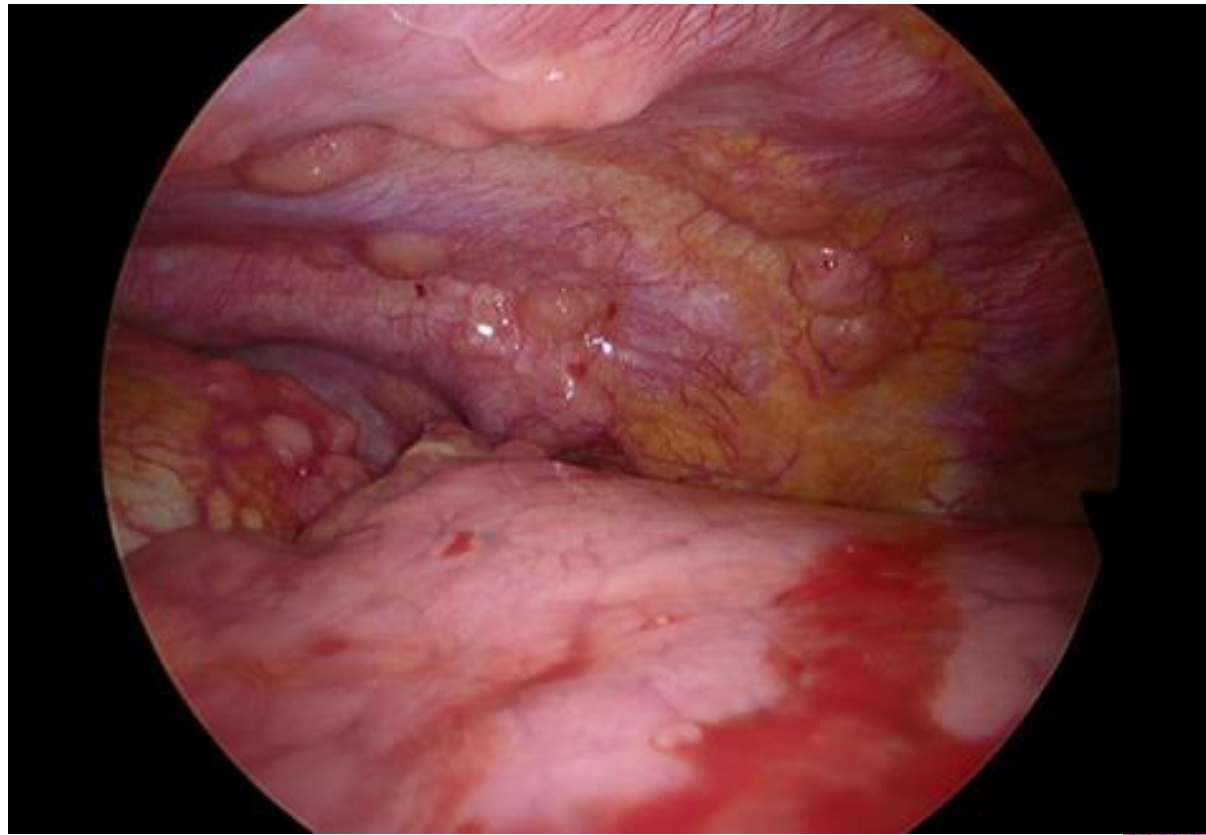
左胸膜も限局性肥厚を認め、左少量胸水貯留

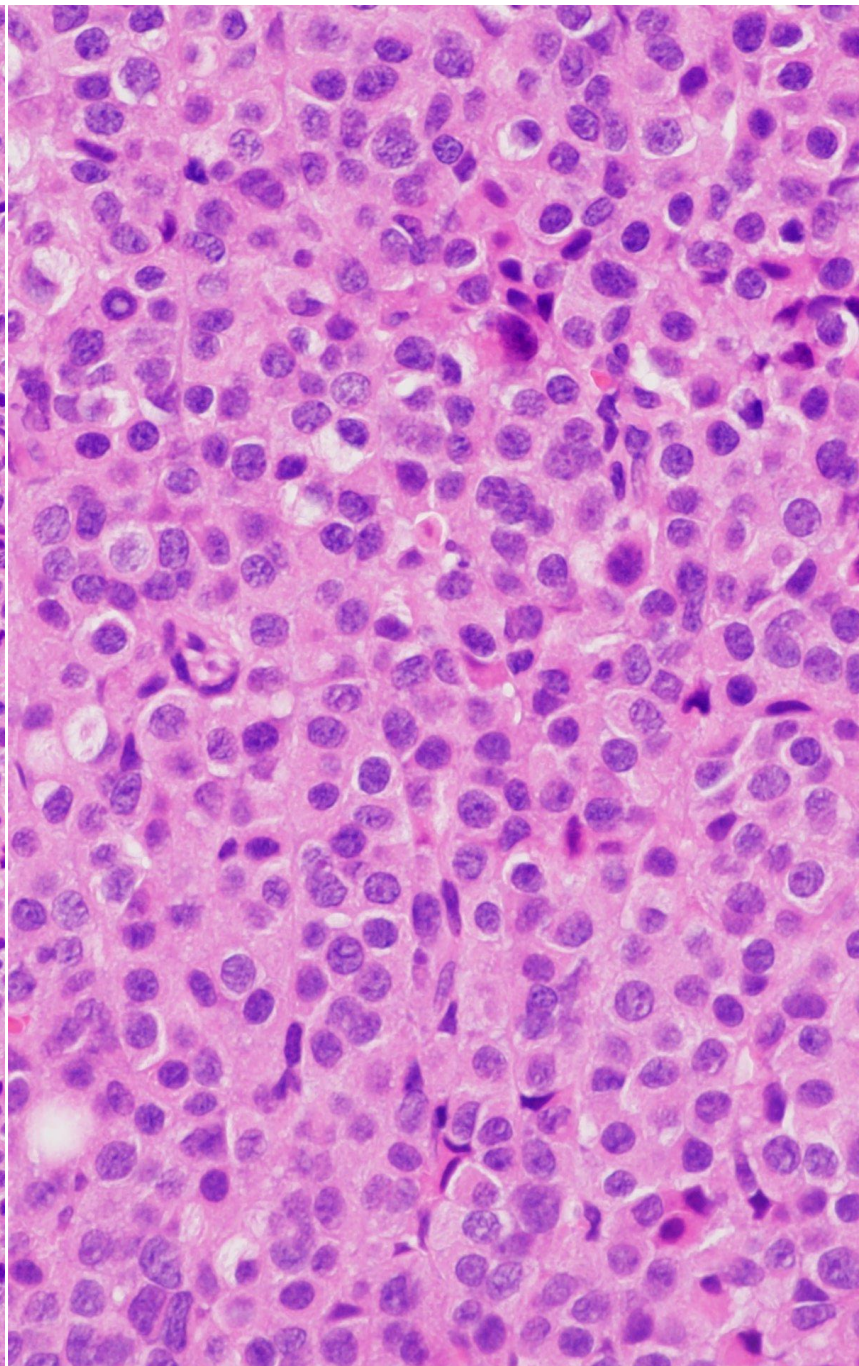
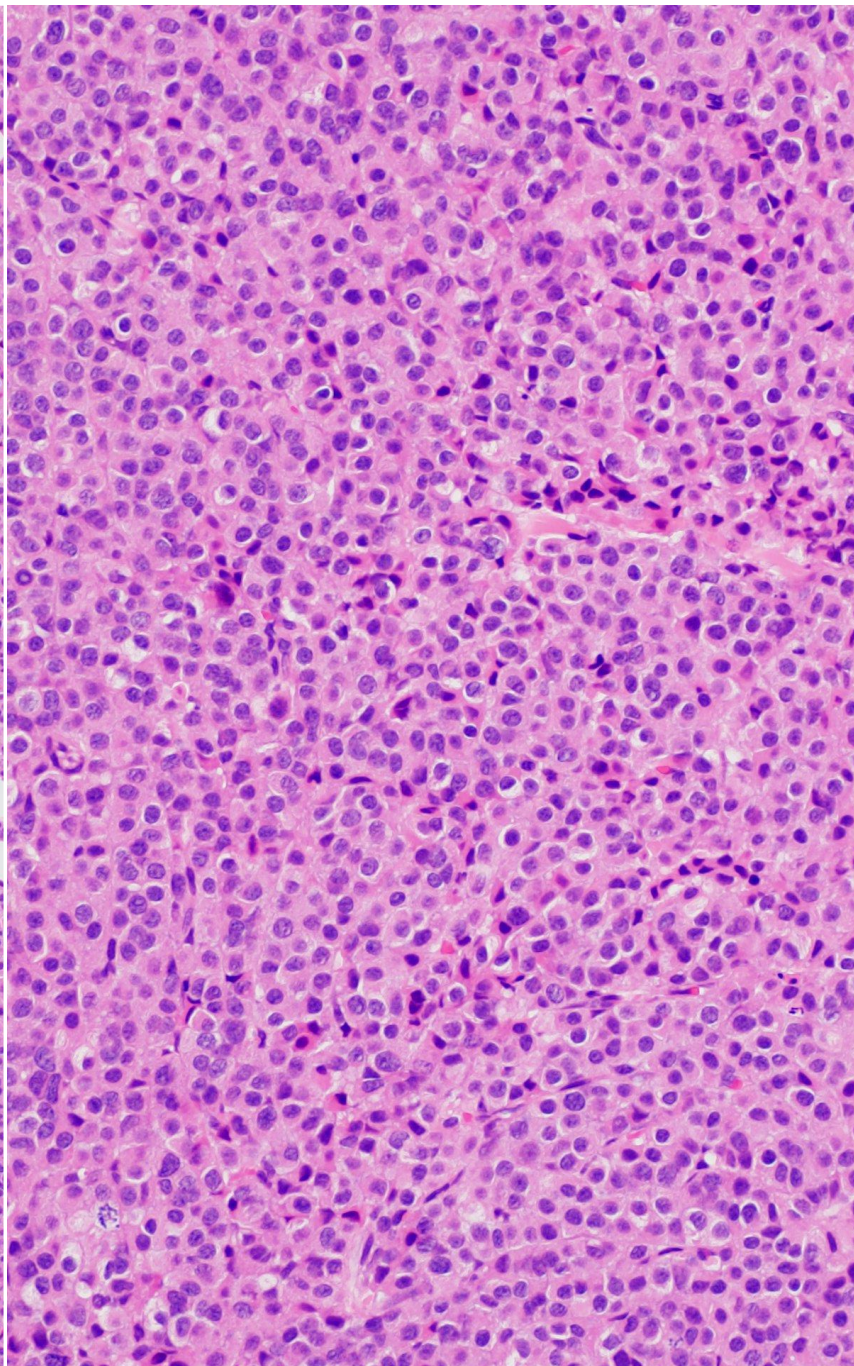
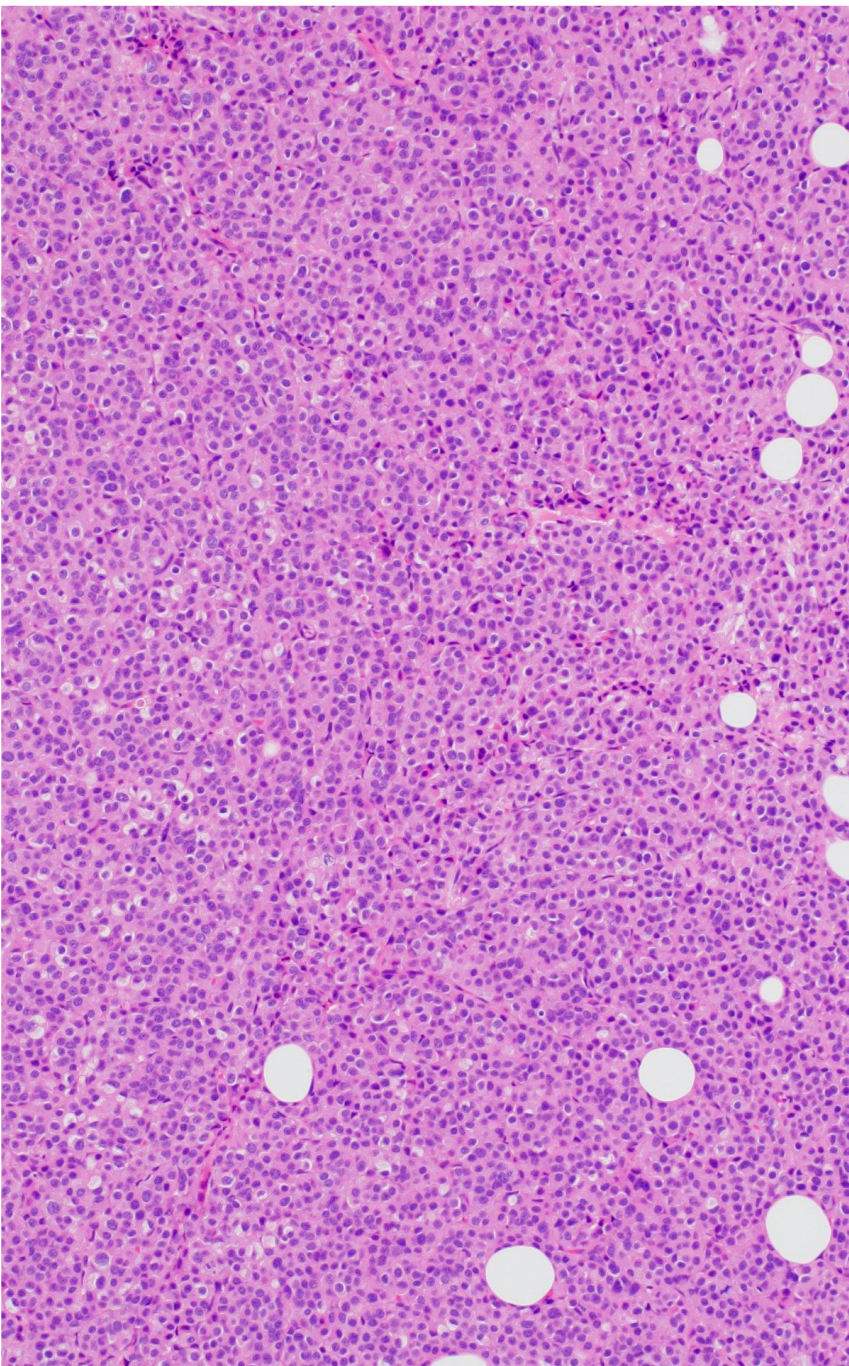
右胸膜は不整な肥厚と胸水貯留

両側肺野に転移を疑う結節影なし

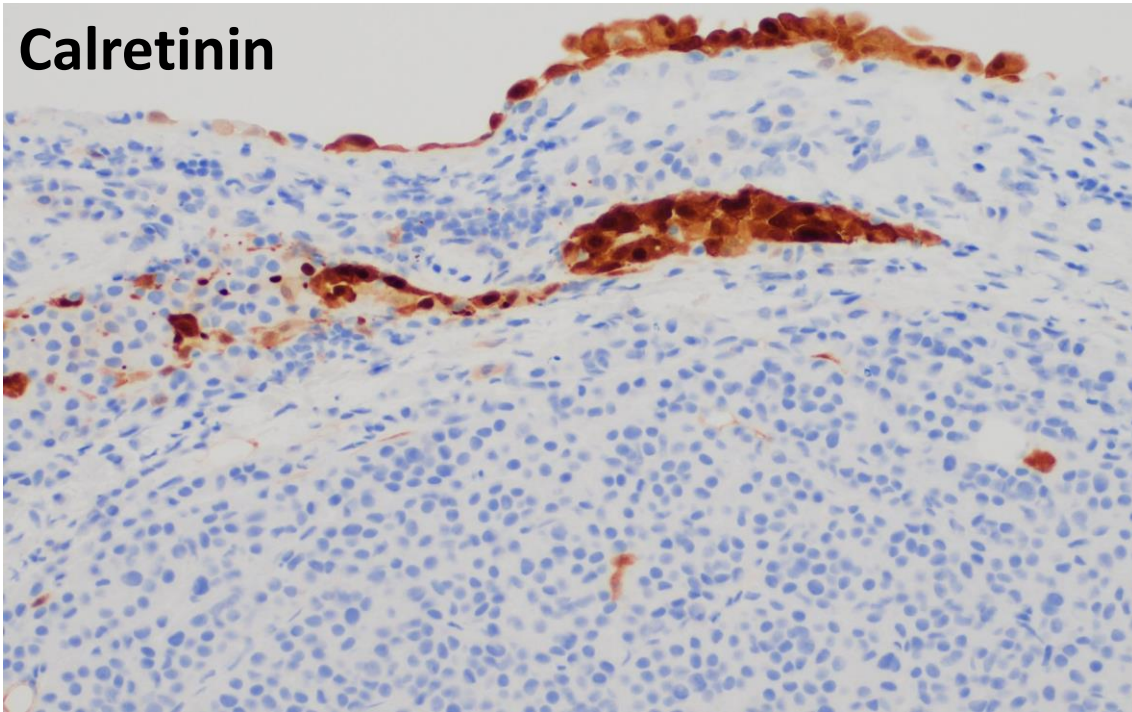
縦隔内や右肺門、右鎖骨上窩、腹部傍大動脈や胃小弯側に腫大リンパ節

右Th2肋軟骨レベルでは軟部影は乳がん術後部に近接しており、術後部再発や骨浸潤、胸膜播種、癌性胸膜炎を疑う

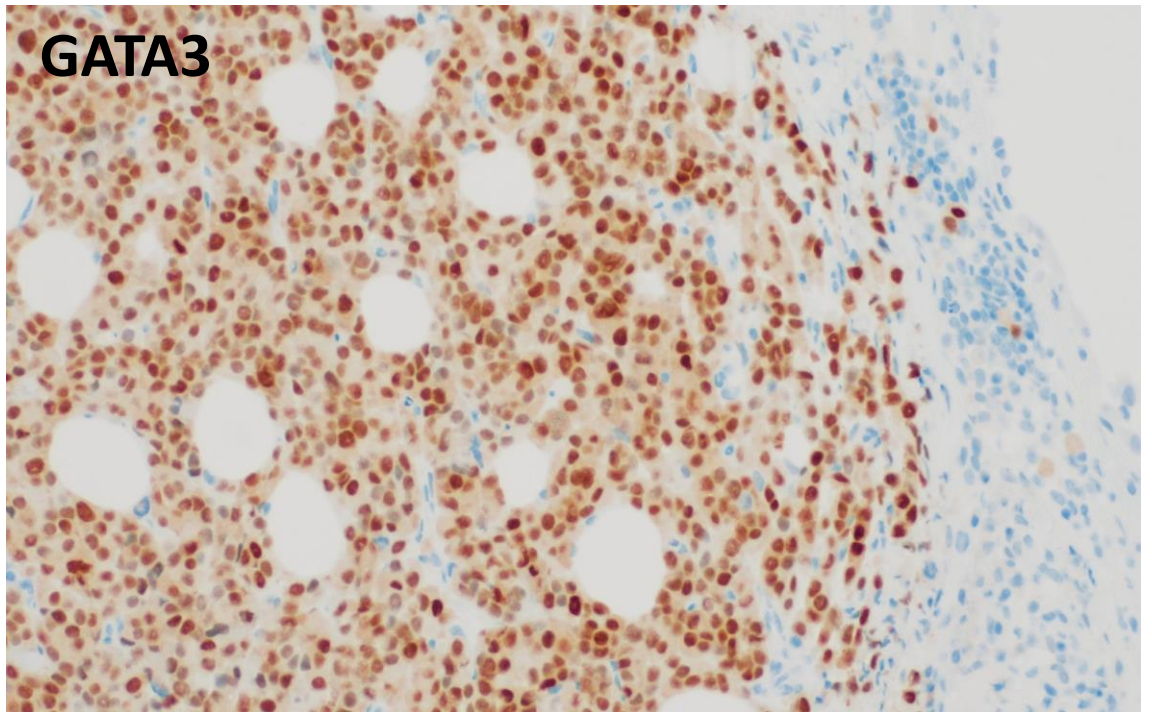




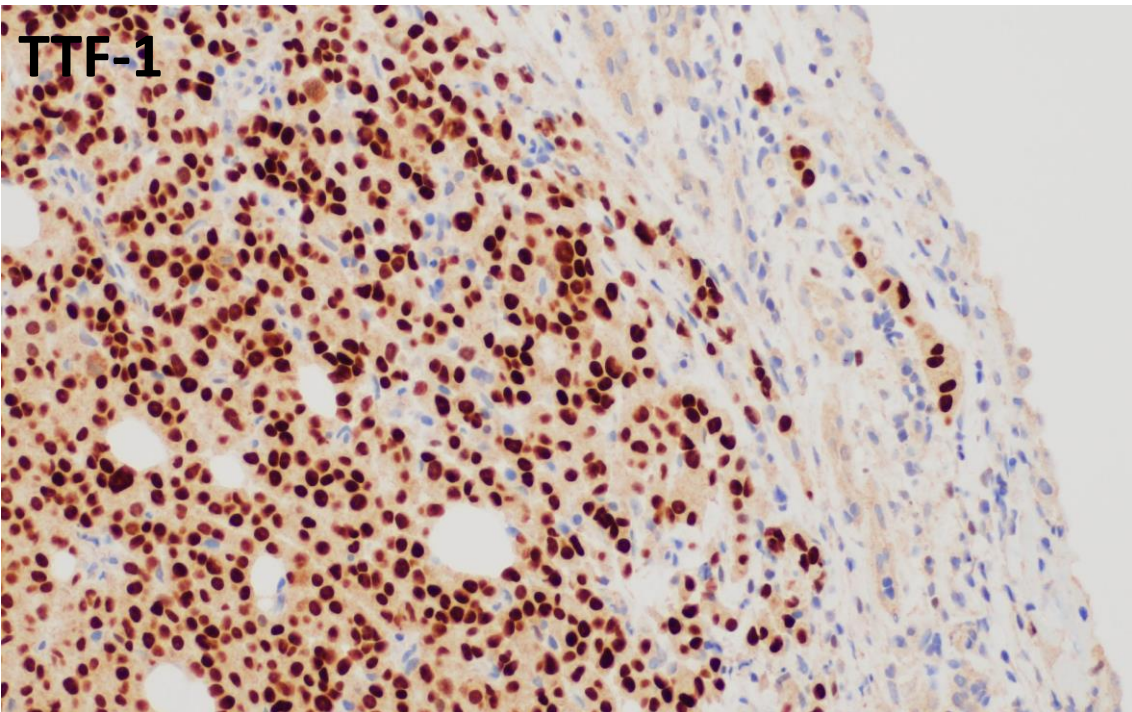
Calretinin



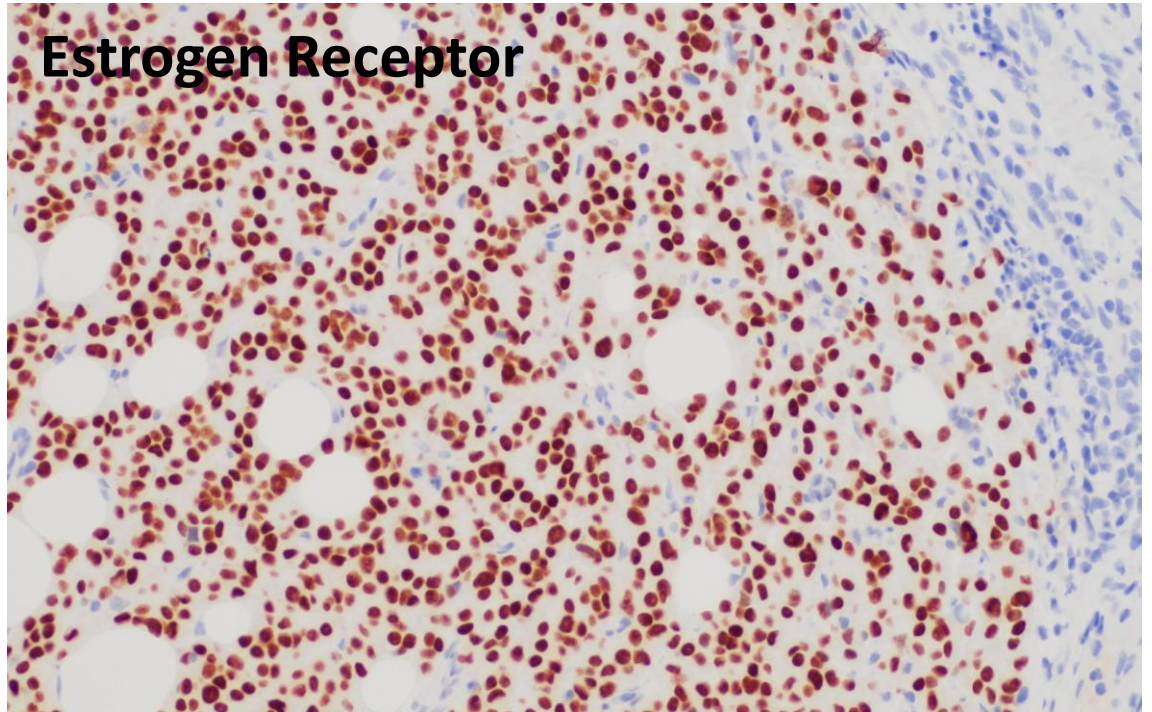
GATA3



TTF-1



Estrogen Receptor

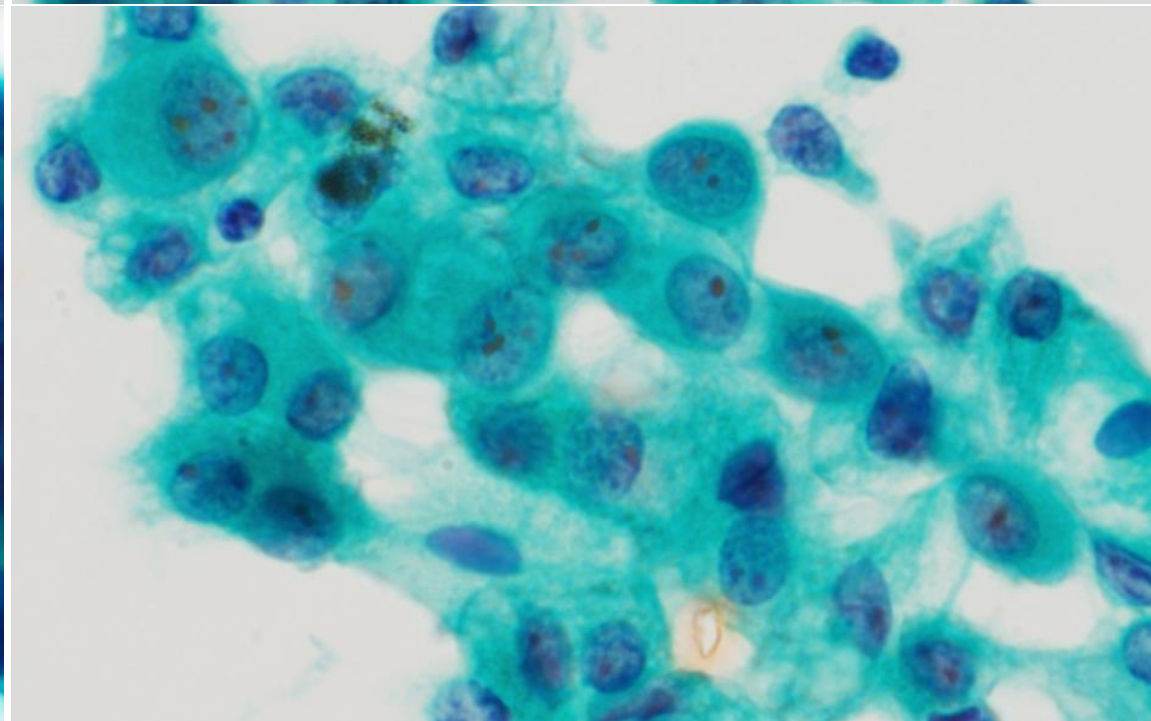
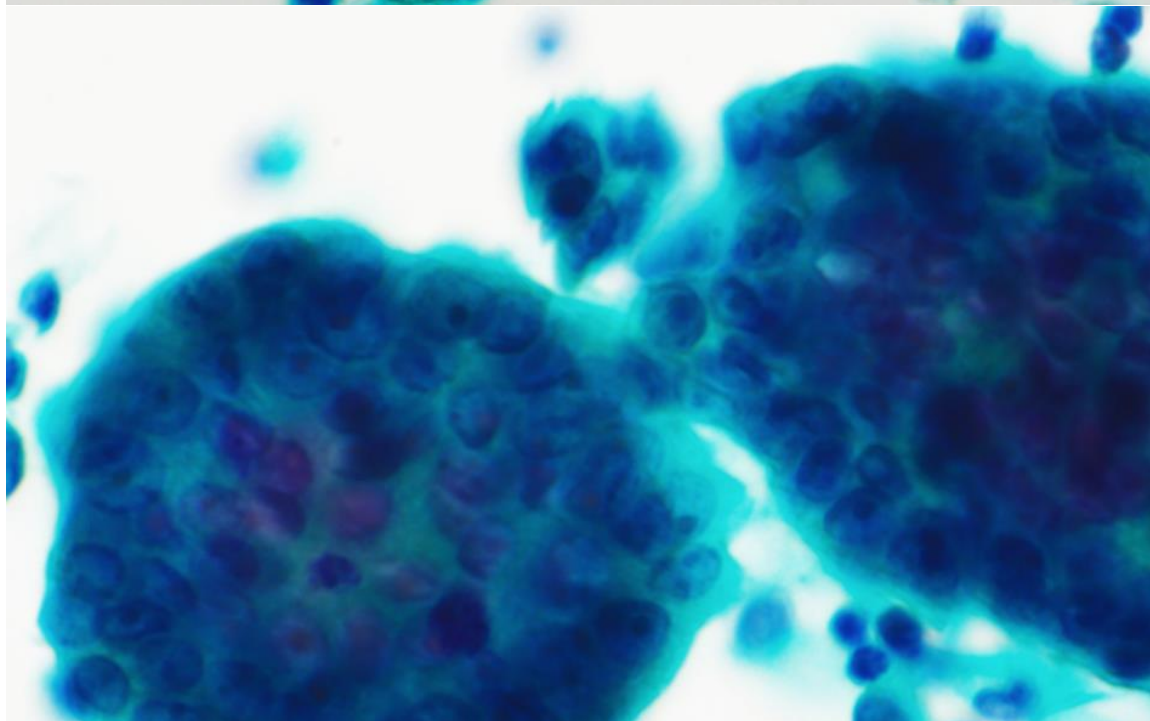
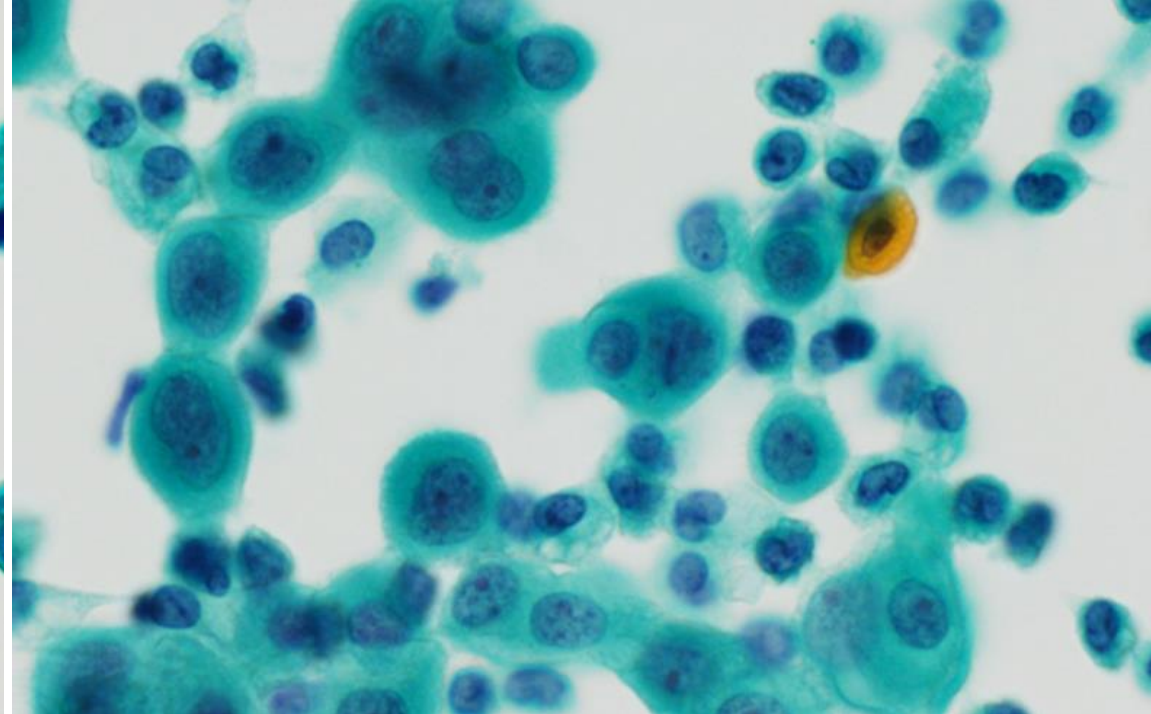
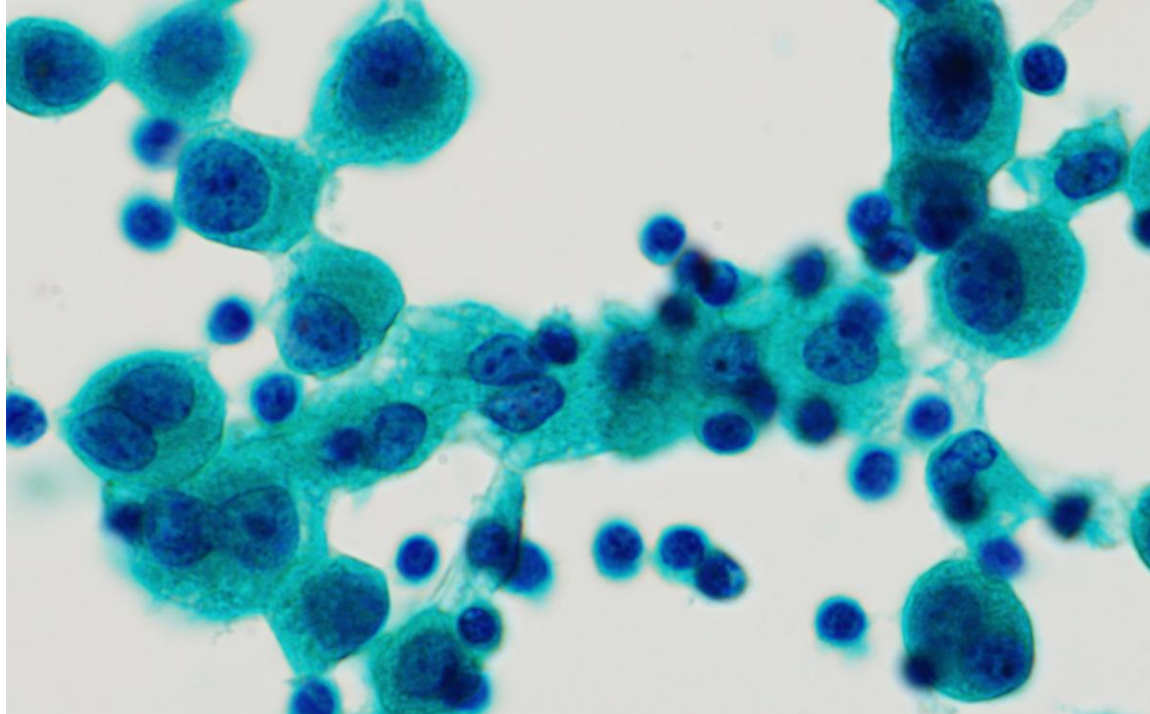


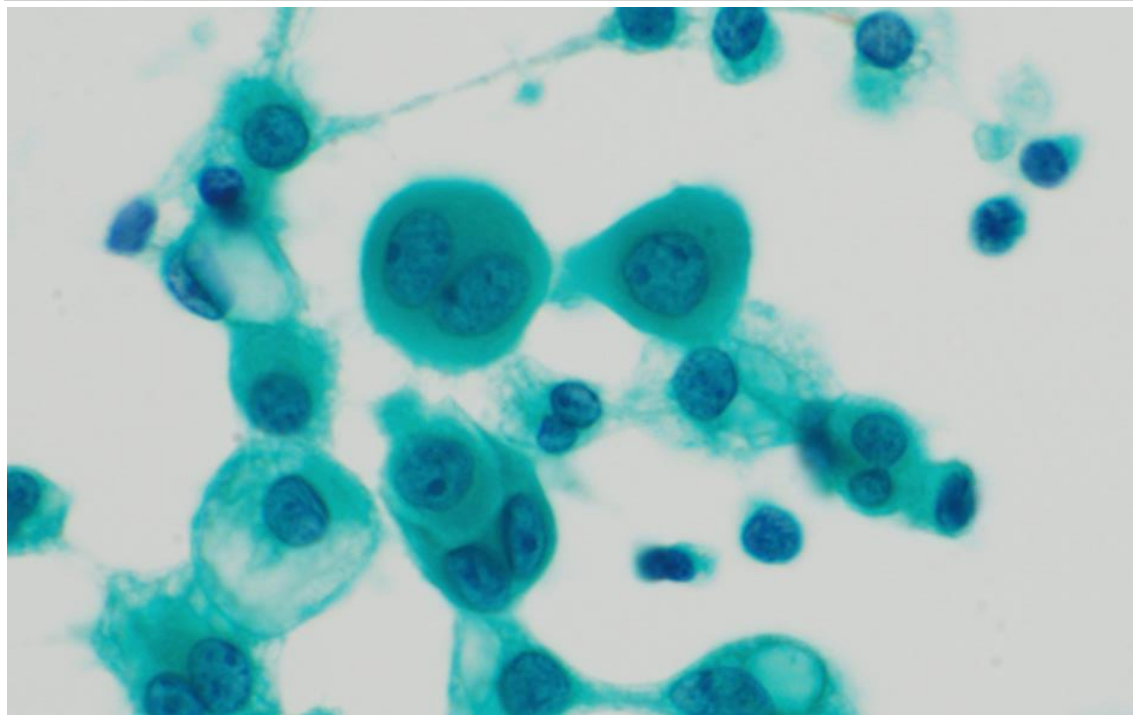
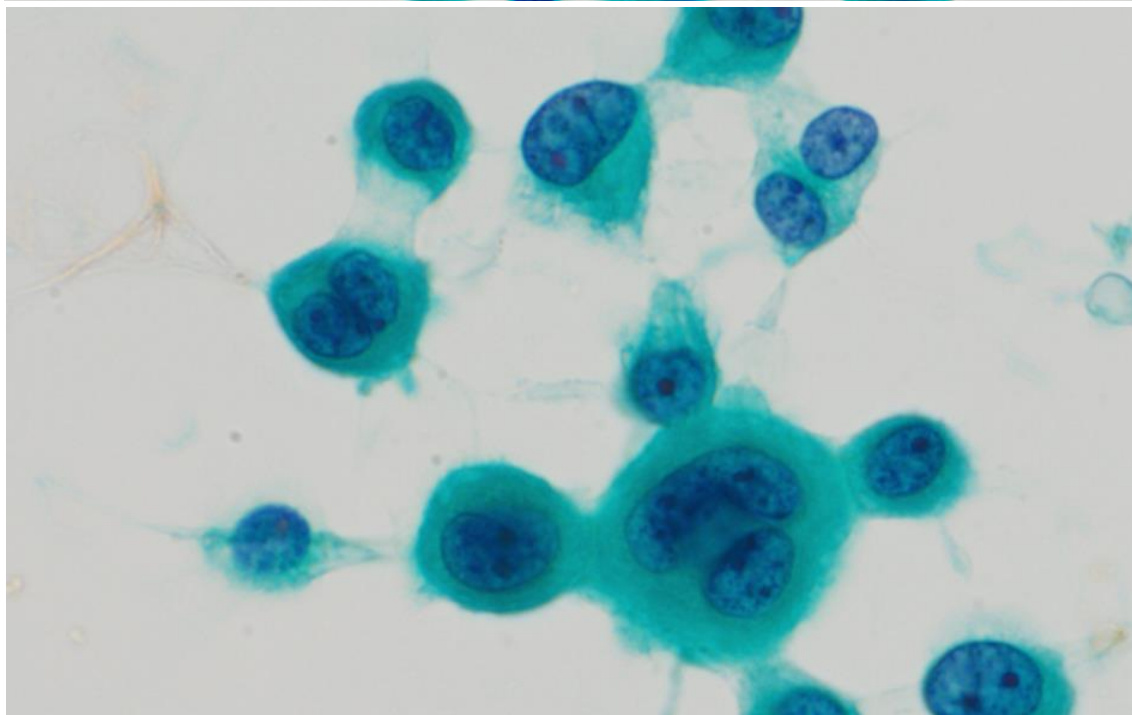
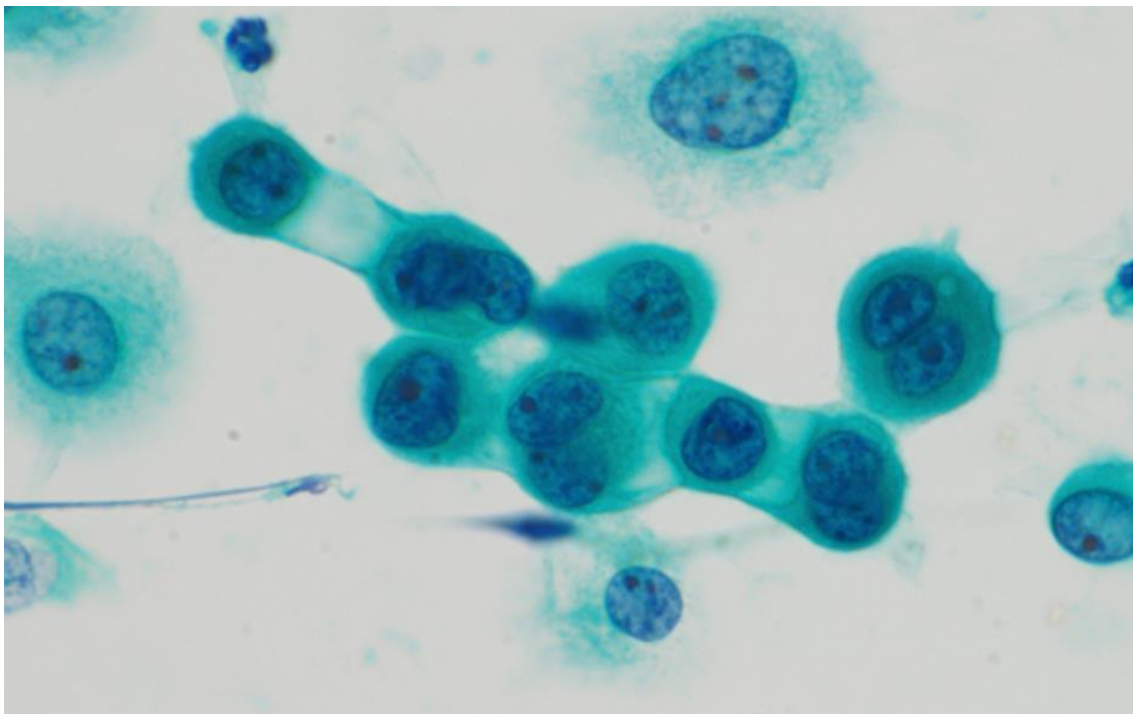
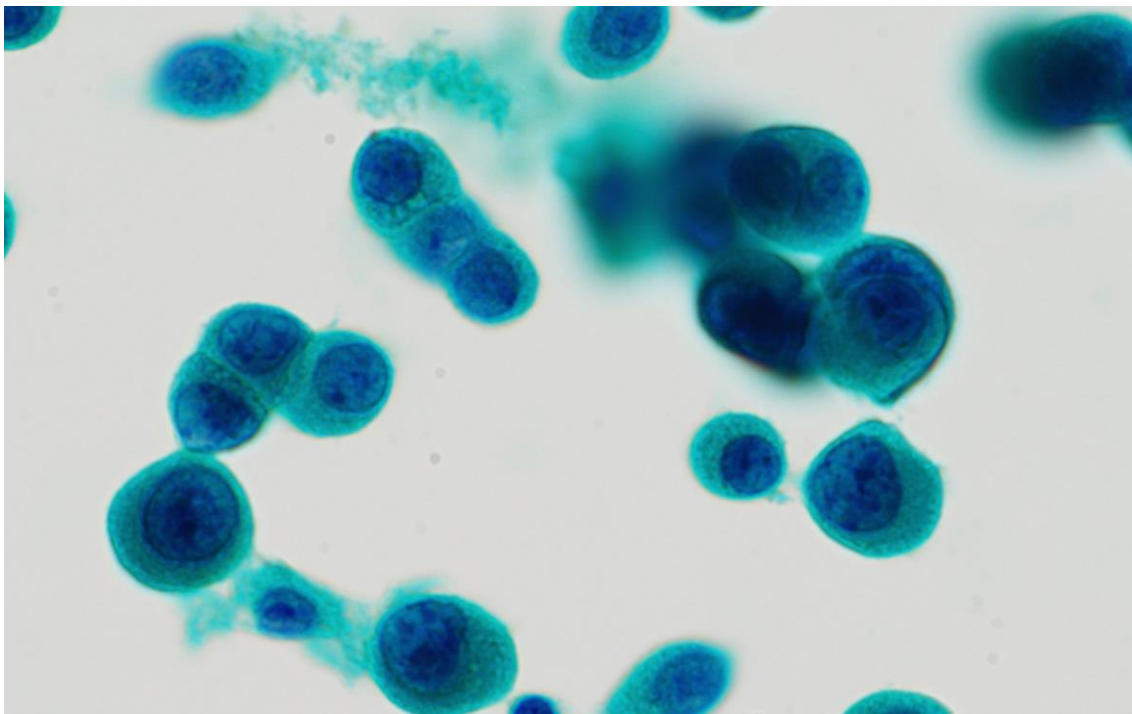
Malignant tumor(invasive lobular ca. compatible)

胸膜生検組織標本の大部分は散在性リンパ球浸潤を伴って核腫大、一部明瞭な核小体、好酸性から淡好酸性胞体の **malignant cells** がびまん性に増生、浸潤しており、腺腔形成や角化傾向などはほとんど見られず乳癌の転移や分化度の低い肺腺癌なども疑われます。免疫染色では、**TTF-1, GATA-3, ER** などが陽性、**HER-2 score 1+, E-cadherin** 陰性、**Ki67**ラベリングインデックスは**8.0-8.4%**となり、また**CK7, D2-40, CK20, D2-40, calretinin, S-100, p40, Napsin A, PAX-8, PGR, chromogranin A, synaptophysin, INSM1**などはすべて陰性となりました。組織像からは上皮性の悪性腫瘍、乳癌の転移や肺腺癌を鑑別する必要があり、免疫染色では**TTF-1** 陽性は問題ですが、**invasive lobular ca.** の胸腔内浸潤で矛盾しないのではと考えます。

乳癌（invasive lobular carcinoma）

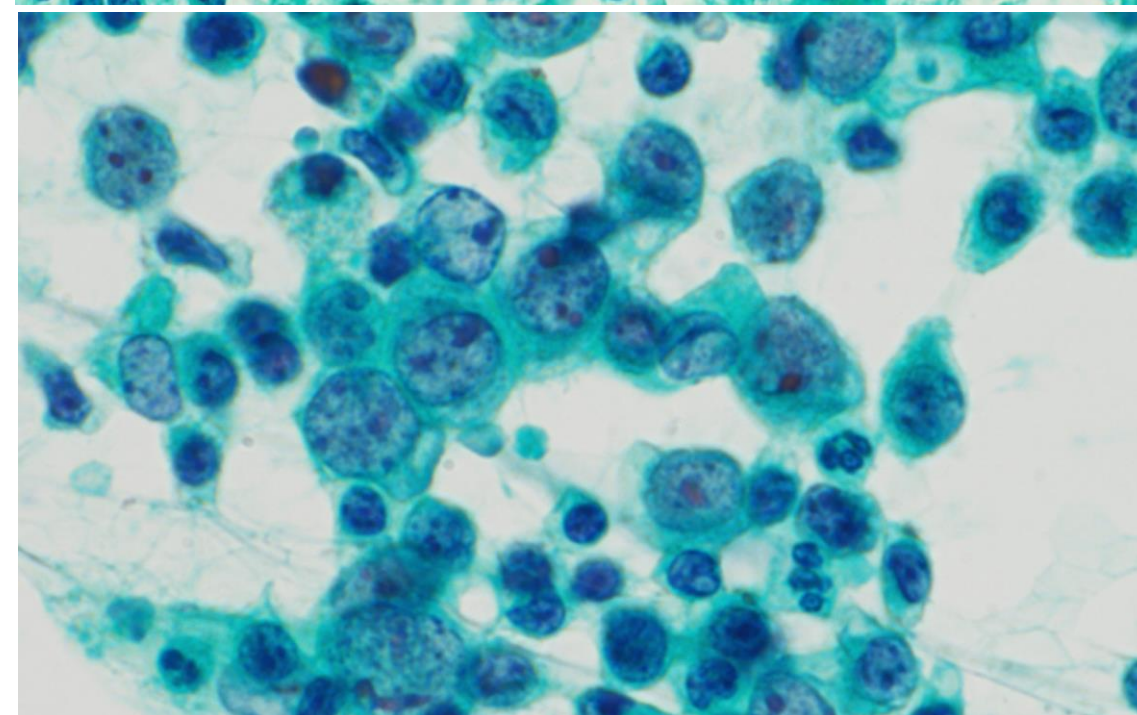
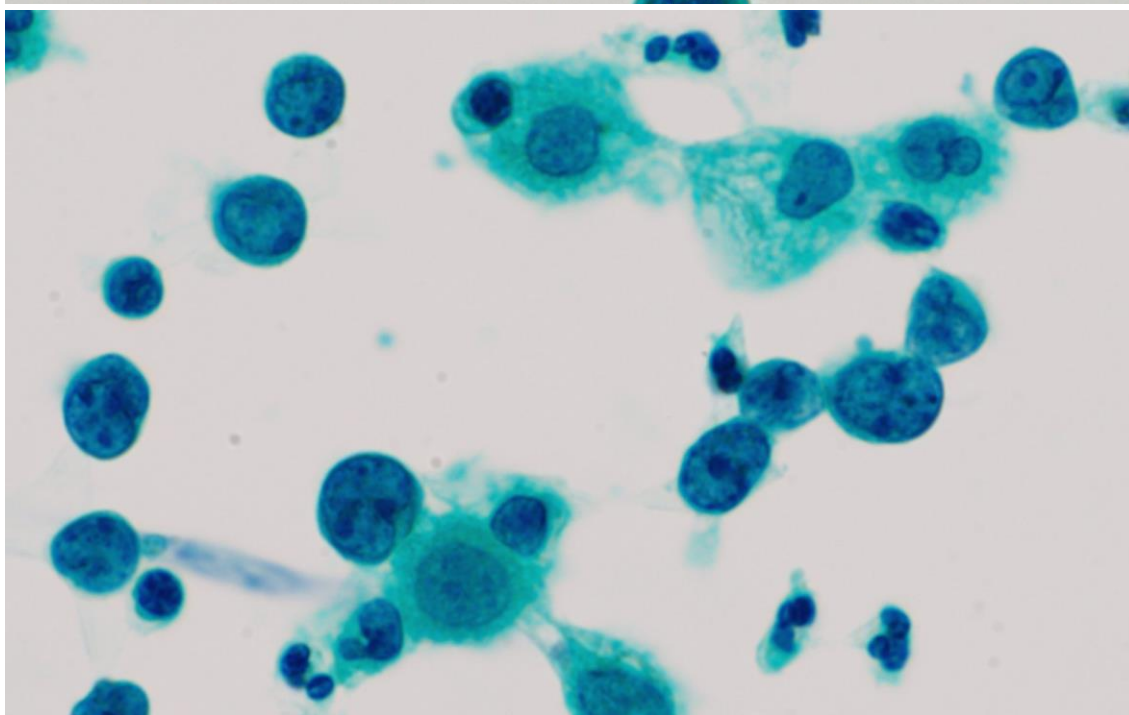
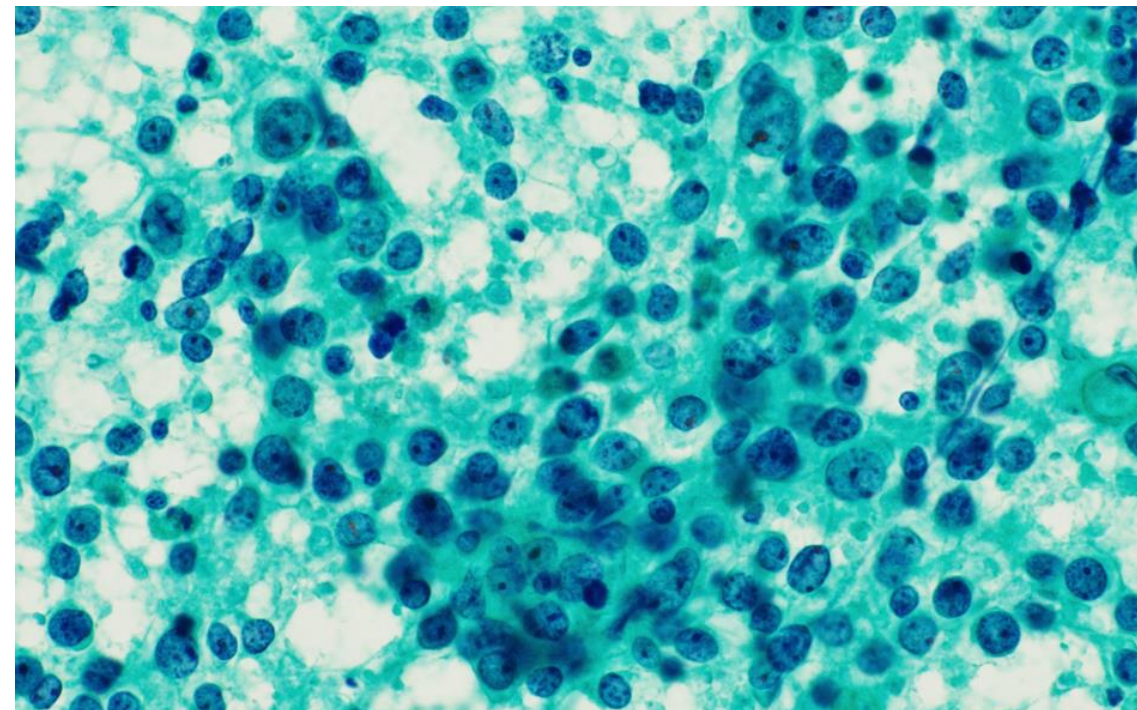
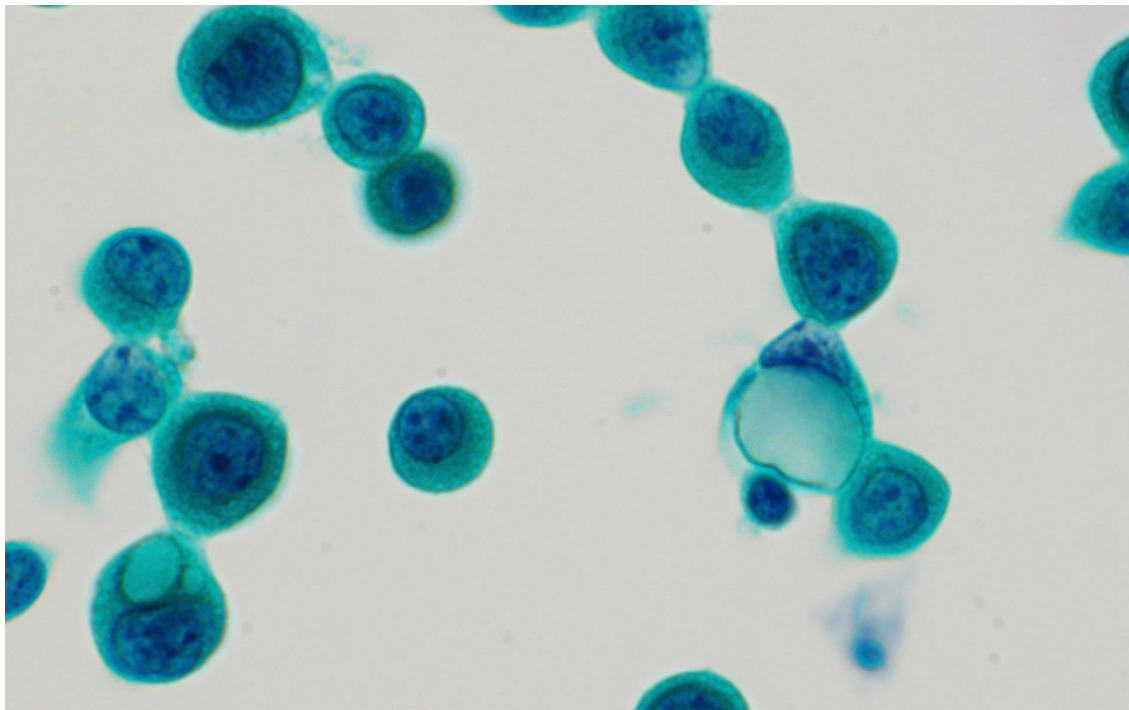
- 浸潤性小葉がんの発生頻度は乳がん全体の約5%で、50歳以降で好発する。浸潤性乳管がんと比べて予後は比較的良好とされているが、晩期の再発症例が多い。
- 転移形式が特異で、骨転移、局所皮膚転移に続き、胸膜、腹膜に転移しやすい。
- 組織学的に癌細胞は均一小型で極性がなく、一列に並んで散在性に浸潤する傾向にある。
- 胸水中では結合性が乏しく、核偏在または中心性で出現する。細胞質には高率にICLを認める。





悪性中皮腫 中皮細胞

- 中皮腫細胞の出現量は多く，孤在性に出現すると共に，球状ならびに乳頭状の大型細胞集塊として出現。
- 窓形成と細胞相接所見が認められる。反応性中皮の方がこれらの所見の出現率が高い。
- 核は，類円形で，核形不整に乏しく，大きさは比較的均一で，細胞中心性である。
- 核のクロマチンは軽度に増量し，典型例は微細顆粒状である。核小体は明瞭で，1ないし2個認められる。
- 中皮腫細胞の核の大きさは反応性中皮より大きい
- hump 様細胞質突起の出現率は，中皮腫症例は **67.0%** で，反応性中皮は **3.0%** 以下
- 2 核以上の多核細胞出現率 中皮腫 > 腺癌 > 反応性中皮
- 中皮腫は **BAP1** の消失の頻度は **15-57%** **p16** のホモ接合性欠失



まとめ

- 胸水細胞診から異常細胞が多数みられ腫瘍性を疑った。
- 細胞像から腺癌を第一に疑った（核偏在、微細顆粒状クロマチンなど）。
- 胸膜中皮腫（特に早期胸膜中皮腫）との鑑別も必要であった。
- 免疫染色では腺癌が考えられたが、原発巣（肺癌 乳癌）の確定には至らなかった。
- 細胞像（胸水）、組織像（セルブロック、胸膜生検）、既往歴、臨床所見など総合的に判断し乳癌（lobular carcinoma）の癌性胸膜炎（胸膜播種）と診断された。