

# イヌ HER2 遺伝子 コピー数異常検査

## 尿路上皮がんに対する 最新治療のコンパニオン診断として

...2022年1月、東京大学・前田真吾 助教らのグループによる **獣医師主導臨床試験**の結果が発表され、HER2 と EGFR を特異的に阻害する分子標的治療薬のラパチニブが、イヌの尿路上皮がんの有効な治療法になることが発表されました<sup>(1)</sup>。そして、がん細胞で HER2 遺伝子のコピー数異常が認められた症例ほど、その治療効果が高いことも明らかになり、本検査（塗抹/組織とも可）が **ラパチニブの治療効果を事前予測**する方法として有用であることが示されました。

さらに、**HER2 遺伝子コピー数異常**と **BRAF 遺伝子変異**の両方が認められる症例では、無病生存期間が短くなることが示されています<sup>(2)</sup>。**2つの検査をセットで行うことで、外科手術(膀胱全摘術)後の予後予測**にも有用な情報が得られます。

また、**乳腺がん**においても、HER2 遺伝子コピー数異常の有無により外科手術後の全生存期間が異なることが示されています<sup>(3)</sup>。病理組織検査と合わせて実施することで**予後予測に関する追加情報**を得ることができます。

※参考文献<sup>(1-3)</sup>から抜粋したデータなど、詳しくは裏面をご参照ください。

### 【検査概要】

対象腫瘍	遺伝子検査項目	対象病理検体	検査用途	検査料金
尿路上皮がん 前立腺がん	HER2	尿沈渣塗抹 (or セルブロック) 組織	ラパチニブ効果予測	お問い合わせ ください。 0120-982-727
	BRAF+HER2セット		予後予測 (良悪判定)	
乳腺がん	HER2	組織	予後予測	

※上記料金は、遺伝子検査分の料金になります（細胞診、病理組織検査料金は含みません）。

※病理検査を行った検体を使用しますので、遺伝子検査用に別採取する必要はありません。弊社にて、病理検査後の検体を遺伝子検査用に前処理したあと、有限会社カホテクノ（福岡県飯塚市）へ再委託となります。

※検体量が少ない、正常細胞混入が多い検体では、検査不適の場合があります。検体量の可否については病理検査時に弊社にて判断いたします。但し、セルブロック、組織検査の検体では、まれにホルマリン固定の影響で遺伝子が増幅せず、解析不能で結果が得られない場合があります。その際にも検査実施料として一部料金が発生しますので予めご了承願います。

### ご依頼方法

病理検査ご依頼時に、検査依頼書の希望事項欄に「〇〇遺伝子検査希望」とご記入いただくか、病理検査結果報告後にお電話などでご依頼ください。

## 尿路上皮がん、前立腺がん

### ① HER2 阻害剤ラパチニブ (タイケルブ®) の効果予測<sup>(1)</sup>

HER2 遺伝子コピー数異常の有無が尿路上皮がんのラパチニブによる治療効果と関係があることが分かっています。

下図 (参考文献 1 より転載) のように、ラパチニブ/ピロキシカム治療を受けた場合においては、膀胱がんの縮小が多くの症例で認められ (図 1)、HER2 遺伝子コピー数異常が認められた症例は、そうでない症例よりも全生存期間が長くなることが示されています (図 2)。

HER2 遺伝子コピー数異常検査は、ラパチニブによる治療効果を事前に予測するバイオマーカーとしても有用です。

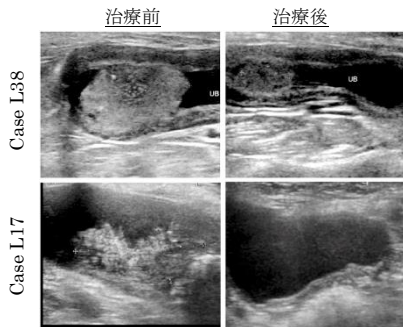


図 1 ラパチニブ併用治療を受けたイヌの内、50%以上で膀胱がんの縮小が認められた。

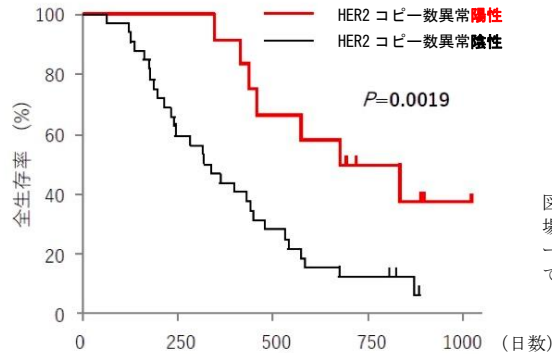


図 2 ラパチニブ併用治療を受けた場合においては、HER2 遺伝子コピー数異常が認められた症例は、そうでない症例よりも全生存期間 (overall survival; OS) が長くなる。

### ② 診断補助 (良悪判定)<sup>(2)</sup>

これまでの研究で尿沈渣を検体とした場合では、イヌの尿路上皮がん症例の 35%において HER2 の遺伝子コピー数異常がみられることが分かっています。コントロール群ではこのような遺伝子コピー数の異常は認められません (表 1)。

尿路上皮がんの診断補助 (良悪判定) の従来法として、BRAF 遺伝子変異検査がありますが、感度が 70%程度にとどまるため、**BRAF+HER2 のセット検査を行うことでより精度高く診断をおこなうことができます。**

表 1 イヌの尿沈渣における HER2 遺伝子コピー数異常 (参考文献 2 より抜粋)

	n	HER2増幅	
		陽性	陰性
<b>尿沈渣</b>			
正常コントロール	10	0 (0%)	10 (100%)
ポリープ状膀胱炎 ※1	30	0 (0%)	30 (100%)
<b>尿路上皮がん</b>	54	19 (35%)	35 (65%)

※ 1 膀胱炎、膀胱結石症を含む

### ③ 予後予測<sup>(2)</sup>

尿路上皮がん、前立腺がんにおいて、HER2 遺伝子のコピー数異常に加え、BRAF 遺伝子変異を同時に持つ症例では、無病生存期間が短くなることが示されています (図 3; 参考文献 2 より転載)。**BRAF+HER2 のセット検査**を行い両陽性であるかを確認することで、尿路上皮がんおよび前立腺がんの診断だけでなく、**外科手術 (膀胱全摘術) 後の予後予測**にも役立ちます。

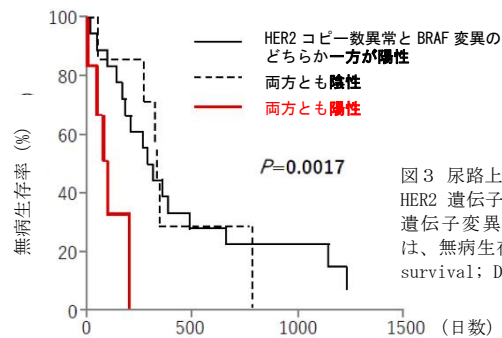


図 3 尿路上皮がん症例において、HER2 遺伝子コピー数異常と BRAF 遺伝子変異を同時に持つ症例では、無病生存期間 (disease-free survival; DFS) が短くなる。

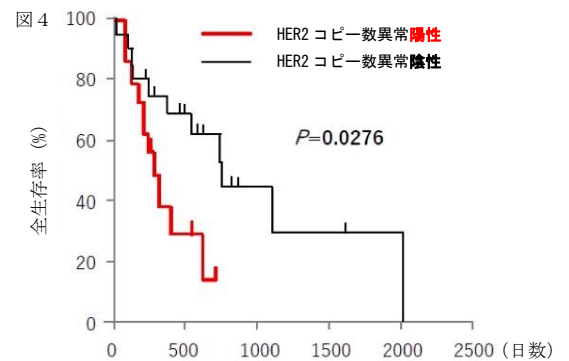
## 乳腺がん

### 予後予測<sup>(3)</sup>

乳腺がんにおいては、HER2 遺伝子コピー数異常が陽性の症例と陰性の症例では、全生存期間 (OS) に差があることが分かっています。

図 4 (参考文献 3 より転載) のように、HER2 遺伝子コピー数異常が陽性の症例では陰性症例に比べ、外科手術後の全生存期間が短くなります (中央値はそれぞれ 243 日と 515 日)。**HER2 遺伝子コピー数異常検査**で乳腺がんの予後に関する追加情報を得ることが可能です。

検査は、パラフィン包埋ブロックから抽出した DNA で行います。病理組織検査を行った検体を利用して行えば、悪性腫瘍と診断された腫瘍部分からピンポイントで抽出した DNA を用いることができるので、より精度高く検査できます。



### 【参考文献】

- Maeda S., Sakai K., Kaji K., Iio A., Nakazawa M., Motegi T., Yonezawa T., Momoi Y. Lapatinib as first-line treatment for muscle-invasive urothelial carcinoma in dogs. Sci Rep 12, 4 (2022)
- Sakai K., Maeda S., Saeki K., Yoshitake R., Goto-Koshino Y., Nakagawa T., Nishimura R., Yonezawa T., Matsuki N. ErbB2 copy number aberration in canine urothelial carcinoma detected by a digital polymerase chain reaction assay. Vet. Pathol. 57: 56-65 (2020).
- Sakai K., Chambers JK., Uchida K., Nakagawa T., Nishimura R., Yonezawa T., Maeda S. ErbB2 copy number gain is associated with adverse outcome in canine mammary carcinoma. J Vet Med Sci. 83:370-377 (2021)

(委託先カホテクノ社資料を一部改変転載)