

# 論文内容要旨

Comprehensive analysis of the clinicopathological  
features, targetable profile, and prognosis of  
mucinous adenocarcinoma of the lung

(肺粘液性腺癌の臨床病理学的特徴、治療標的遺伝子、  
予後に関する包括的な解析)

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.

147:3709–3718, 2021.

主指導教員：岡田守人 教授  
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)  
副指導教員：武島幸男 教授  
(医系科学研究科 病理学)  
副指導教員：宮田義浩 准教授  
(原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科)

上田 大介

(医歯薬保健学研究科博士課程 医歯薬学専攻)

## 【背景と目的】

非小細胞肺癌は複数の組織型を含むが、腺癌が最も典型的な組織型である。腺癌の中にもさらに多様性のある subtype が認められ、通常の non-mucinous adenocarcinoma の他、WHO 分類では 3 種の特殊型が設けられている。その 1 つに mucinous adenocarcinoma がある。腺癌の 2% を占める比較的稀な subtype であり、病理学的には細胞外に粘液を産生するという特徴を有する。進行期には気道に産生される粘液により画像上肺炎様の陰影を示すことがあり、そのような症例は経気道散布による肺内転移を起こしうることが知られている。遺伝子学的には Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS) 変異が多い他、Neuregulin-1 (NRG1) 融合遺伝子が関与しているという報告もある。このたび我々は、これらの特徴や予後との関係を包括的に調べることで mucinous adenocarcinoma の全体像を明らかにすることを目的として研究を行った。

## 【方法】

広島大学病院にて 1997 年より 2018 年に肺癌に対して手術を行った患者の病理所見を後方視的に見直し、mucinous adenocarcinoma の患者を検索した。ホルマリン固定パラフィン包埋検体より DNA を抽出し、KRAS 変異については direct sequencing PCR 法で、Epidermal growth factor receptor (EGFR) 変異 と B-Raf proto-oncogene (BRAF) 変異については real-time PCR 法で検討した。Programmed cell Death 1 (PD-L1) と Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1) については免疫染色で検討した。NRG1 融合遺伝子については、nCounter でスクリーニングし、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法で確定した。なお、nCounter は特殊な蛍光分子バーコードを持つ配列特異的なプローブを用いることで、逆転写や PCR などのような酵素反応を使用せずにターゲット配列の核酸をデジタル検出するシステムであり、NRG1 の他にも複数の肺癌を生じさせる報告のある融合遺伝子も含めて検索した。予後に対する影響については Kaplan–Meier 法と log-rank test で解析した。また、Cox proportional hazard model を用いて単変量および多変量解析を行った。

【結果】60 症例の mucinous adenocarcinoma を認めた。病理学的には、13 例が adenocarcinoma in situ または minimally invasive adenocarcinoma であり、47 例が invasive mucinous adenocarcinoma (IMA) であった。画像的には、15 例(25%)が CT にて肺炎様の陰影を示しており、そのうち 9 例に再発が認められた。KRAS 変異陽性であったのは 31 例(51.7%)であり、G12D/G12V/G12C がそれぞれ 24 例/5 例/2 例であった。EGFR 変異は 4 例(6.7%)、BRAF 変異は 1 例(1.7%)に認めた。NRG1 融合遺伝子は 3 例を認めたが、他の融合遺伝子は認めなかった。TTF-1 は 8 例(14.0%)で部分的に陽性、6 例(10.5%)で陽性であった。

PD-L1については2例(3.6%)のみが陽性(1-50%)を示し、強陽性(>50%)を示す症例は認めなかった。IMAにおいてこれらの特徴と予後との相関を検討したところ、画像的特徴と KRAS 変異の有無が予後因子となっていた。肺炎様の陰影をもつ症例は、全生存期間(OS)についても無再発生存期間(RFS)についても有意に予後不良であった(5年生存率それぞれ 30.0%と 85.2%, hazard ratio(HR)=6.81, 95% confidence interval(CI) 3.03-32.7,  $p<0.001$ 。5年無再発生存率それぞれ 16.7%と 86.2%; hazard ratio=6.95, 95%CI: 3.87-39.5,  $p<0.001$ )。KRAS 変異に関しては、変異陽性群で RFS について予後不良の傾向が認められた(5年無再発生存率それぞれ 54.3%と 80.2%, HR=2.66, 95% CI 0.91-6.47,  $p=0.078$ )。多変量解析では、肺炎様の画像所見と KRAS 変異陽性が RFS を増悪させる独立した因子となっていた(それぞれ, HR=7.080; 95% CI 1.943-25.805,  $p=0.003$ および HR=3.300; 95% CI 1.039-10.481,  $p=0.043$ )。また、肺炎様の画像所見が OS を増悪させる独立した予後因子となっていた(HR = 4.844, 95% CI 1.389-16.894,  $p=0.012$ )。

#### 【結論と考察】

Mucinous adenocarcinoma に限定した場合、EGFR 変異、BRAF 変異、その他の融合遺伝子など治療標的になる遺伝子変異は少数であった。NRG1 融合遺伝子は3例を認めたが、これに対してはマルチチロシンキナーゼ阻害剤が奏功するという報告があり、進行期の Mucinous adenocarcinoma の場合検索する必要がある。また、PD-L1 の免疫染色については陰性例が多く、免疫チェックポイント阻害剤が奏功しやすい組織型ではない可能性がある。KRAS 変異は既報の如く約半数に認められ、肺癌に典型的な G12C 変異ではなく消化器癌に多い G12D 変異が多くみられた。CT における画像所見が肺炎型であることは経気道散布による肺内転移を予測する因子であるという点で OS と RFS に関連する因子であったと考えられた。KRAS 変異の有無が再発に関連する予後不良因子となっていたが、既報においても、KRAS 変異を持つ肺癌が他の driver 遺伝子を持つ肺癌に比べてより高い悪性度を持つことが示唆されており、Mucinous adenocarcinoma においても同様であったと考えられた。