

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

上田 大介, 伊藤 正興, 津谷 康大, Ana Giménez-Capitán, Ruth Román-Lladó, Ana Pérez-Rosado, Cristina Aguado, 櫛谷 桂, 宮田 義浩, 有廣 光司, Miguel Angel Molina-Vila, Rafael Rosell, 武島 幸男, 岡田 守人.

【背景と目的】

肺の Invasive mucinous adenocarcinoma (IMA)は, 肺腺癌の稀な subtype である. 稀であることから, 予後に関する報告にはばらつきがある. 既報は, 放射線学的に肺炎様の様相を呈すること, KRAS 変異が多いことなどの IMA の特徴を報告している. しかし, 臨床病理学的な特徴, 遺伝子学的な特徴, 画像上の特徴(肺炎様の画像所見), 予後の相互の関係はほとんど知られていない. 我々は, 上記の特徴に関する包括的な解析を行うことで, この関係性についての調査を行った.

【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的に見直し, mucinous adenocarcinoma の患者を検索した. 臨床病理学的なデータは medical record より収集し, 放射線学的な特徴について CT 所見により肺炎型と結節型に分類した. 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. Recurrence-free survival (RFS) と overall survival (OS)に対する影響については Kaplan-Meier 法で解析し, log-rank test で検定した. また, Cox proportional hazard model を用いて RFS と OS に関する単変量および多変量解析を行った.

【結果】60 症例の mucinous adenocarcinoma について解析を行った. 年齢中央値は 71 歳, 53.3%が男性であった. 病理学的には, 13 例が adenocarcinoma in situ(AIS)または minimally invasive adenocarcinoma(MIA)であり, 47 例が invasive mucinous adenocarcinoma(IMA)であった. 画像的には, 15 例(25%)が CT にて肺炎型であった. 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. Targetable variants(臨床的に利用できる薬剤が存在する変異)は, mucinous adenocarcinoma 全体の 8 例(13.3%), IMA の 6 例(12.8%)に認められた. 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。

AISとMIAの症例は, CT上肺炎型を示すことはなく, 再発についても認めなかった。対して, IMA 47例のうち13例で再発を認め, そのうち9例は肺炎型の症例であった。全ての再発症例で肺転移を認め, そのうち2例でそのほかの遠隔転移を認めた。包括的な解析にていずれの特徴が予後との相関を持つかを検討したところ, 画像的特徴とKRAS変異の有無が予後因子となっていた。肺炎型の症例は, OS, RFSの両方において有意に予後不良であった(5年OS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RFS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RFS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, 肺炎型の画像所見と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 1.943-25.81, $p=0.003$ および HR=3.300; 95% CI 1.039-10.48, $p=0.043$)。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 1.389-16.89, $p=0.012$)。

【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。Mucinous adenocarcinomaにおけるKRAS変異は, 既報では63-75%に認められると報告されているが, 我々の報告でも51.7%に認め, 肺癌に典型的なG12C変異ではなく消化器癌に多いG12D/G12V変異が多くみられた。

予後については, 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RFSに関連する予後不良因子となっていたが, Non-mucinous adenocarcinomaにおいては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。

Limitationについては, 第一に症例数が少ないことがある。また, 60症例を集積するために21年間を要している。その間に, 臨床的な管理や肺癌に対する治療が変化しており, すべての症例を同様に考えることは適切でない可能性がある。この問題点を解決するためには複数施設にての解析が求められる。第2に, いくつかの症例が複数のdriver変異を有していた。基本的にはこれらの変異は相互排他的であるはずであるが, 高感度の遺伝子解析による行った解析では発癌に関するdriver遺伝子が見いだされることがあることが示されている。

【結論】

粘液性腺癌については、分子標的薬の標的遺伝子変異が陽性である割合が少ないため分子標的薬の治療の対象となる症例は少なく、PD-L1 発現陽性である割合も少ないため免疫チェックポイント阻害薬が奏功する症例も少ない可能性がある。AIS や MIA であれば、再発した症例は認めなかった。肺炎型の IMA や KRAS 変異陽性の IMA の予後は不良であった。