

論文内容要旨

Genomic analysis for the prediction of prognosis in small-bowel cancer

(原発性小腸癌の外科切除例における予後予測因子としてのゲノム解析)
PLoS One, 2020, in press.

主指導教員：茶山 一彰 教授
(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)
副指導教員：田中 信治 教授
(広島大学病院 内視鏡医学)
副指導教員：伊藤 公訓 教授
(広島大学病院 総合診療医学)

壺井 章克
(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

原発性小腸癌は、全消化管癌中、約 3%程度の稀な疾患である。本邦では大腸癌に準じて診療が行われているが、分子生物学的に大腸癌と異なる点が報告されている。十二指腸癌と空腸・回腸癌では分子生物学的に違いがあるとされているが、海外の報告では十二指腸癌が小腸癌として一括して解析されていることが多く、十二指腸癌を除いた原発性小腸癌の癌ゲノム解析は明らかでない。

【目的】

外科切除された原発性小腸癌(十二指腸癌を除く)の臨床病理学的特徴、ゲノム景観、及び癌ゲノム解析結果と予後との関係について明らかにする。

【対象と方法】

2005年5月から2018年8月に広島大学病院と呉医療センターで外科切除された原発性小腸癌 24例 29病変を対象に、臨床病理学的特徴、免疫染色によるミスマッチ修復機構(MMR)の評価、市販のパネルによる90の癌関連遺伝子のゲノム景観、および予後(全生存期間: OS, 疾患特異的生存期間: DSS, 無再発生存期間: RFS)について検討した。

【結果】

男性 75% (16/24), 平均年齢 61.7 歳, 有症状率は 92% (22/24)で、腸閉塞症状の割合が 38% (9/24)と最も多かった。ダブルバルーン内視鏡施行例では、生検による術前組織診断能は 100% (20/20)であった。発生部位は、空腸癌が 83% (24/29)を占めていた。平均腫瘍径は 42.2mm で、主組織型は分化型が 83% (24/29)と最も多かった。肉眼型は 2型が 59% (17/29)と最も多く、狭窄例は 38% (11/29)であった。大腸癌取り扱い規約に準じた病期は、Stage I・II 34% (10/29), Stage III・IV 66% (19/29)であった。転移臓器は、腹膜播種 24% (7/29)が最も多く、次に肝臓 7% (2/29)が多かった。術後化学療法は 75% (18/24)で施行していた。MMR の免疫染色では欠損(dMMR)を 45% (13/29)に認めた。dMMR と OS, DSS との関連は認めなかった。癌ゲノム解析は、切除標本から十分な DNA 量が抽出できなかった 1例 2病変を除く 23例 27病変を対象に検討した。ゲノム変異は、*TP53*(48%[13/27]), *KRAS*(44%[12/27]), *ARID1A* (33%[9/27]), *PIK3CA* (26%[7/27]), *APC* (26%[7/27]), *SMAD4*, *NOTCH3*, *CREBBP*, *PTCH1*, *EP300* (22%[6/27])の順で多かった。tumor mutation burden (TMB)の中央値は 14 mut/Mb で、TMB \geq 10 mut/Mb の症例 (n=17)では TMB<10 mut/Mb の症例 (n=6)より OS・DSS が有意に良好であった(Log-rank $P<0.05$)。また R0 切除 16 例の検討では、*SMAD4* 変異を認めた症例 (n=5)では変異を認めなかった症例 (n=11)と比較して RFS が有意に不良であつ

た(Log-rank $P < 0.05$)。また、OS, RFSと関連する因子をCox 比例ハザード試験で検討したところ、OSに関連する因子として、単変量解析で Stage IV (HR, 12.13; 95% CI, 2.89–83.36; $P < 0.01$), 手術後の癌遺残 (R1/2) (HR, 7.7; 95% CI, 2.06–37.25; $P < 0.01$)が有意な予後不良因子であり、多変量解析では Stage IV (HR, 58.68; 95% CI, 7.89–1348.14; $P < 0.01$), TMB 値 ≥ 10 mut/Mb (HR, 11.33; 95% CI, 2.08–85.05; $P < 0.01$)が有意な予後不良因子であった。RFS のリスク因子は、単変量解析で Stage IV (HR, 11.43; 95% CI, 1.09–247.04; $P = 0.04$)が有意な再発因子であり、多変量解析では Stage IV (HR, 24.07; 95% CI, 1.84–654.62; $P = 0.02$), *SMAD4* 変異 (HR, 6.72; 95% CI, 1.28–49.54; $P = 0.03$)が有意な再発因子であった。

【結論】

外科切除された原発性小腸癌の 92%が有症状を契機に診断され、遠隔転移を 28%に認めた。ダブルバルーン内視鏡検査施行例は全て術前に組織学的診断が可能であった。TMB 高値の原発性小腸癌は外科切除後の予後が良好で、R0 切除例の再発因子として *SMAD4* 変異の関与が示唆された。