

学 位 論 文 要 旨

氏 名 近藤 泰人



論 文 題 目

「Combination of epidermal growth factor receptor mutation and the presence of high-grade patterns is associated with recurrence in resected stage I lung adenocarcinoma. 」

(病理病期 I 期肺腺癌において、EGFR 遺伝子変異と高悪性度組織成分の組み合わせが再発と関連している.)

指 導 教 授 承 認 印

佐藤之俊



「Combination of epidermal growth factor receptor mutation and the presence of high-grade patterns is associated with recurrence in resected stage I lung adenocarcinoma.」

(病理病期 I 期肺腺癌において、EGFR 遺伝子変異と高悪性度組織成分の組み合わせが再発と関連している.)

氏名 近藤 泰人

目的：原発性肺癌において、I 期肺腺癌に対する治療の第一選択は外科的切除であるが、12~19%の症例で術後再発が認められる。腺癌の組織亜型のうち micropapillary と solid が優位な腫瘍は予後不良であり、これらは高悪性度組織成分とされる。これらの成分が優位ではなくても、亜型成分として含まれる場合も予後不良とする報告がある。一方、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異は、肺腺癌における最も一般的な遺伝子変異の 1 つである。肺腺癌における上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異の有無と予後の関係については様々な報告があり、意見が分かれている。本研究では、切除された I 期肺腺癌における EGFR 変異と高悪性度組織成分の組み合わせの予後への影響について検討した。

方法：2009 年 1 月から 2017 年 12 月までにがん研有明病院で外科的切除を施行した病理病期 I 期肺腺癌 721 名を対象とした。腺癌の組織亜型のうち micropapillary と solid が 5%以上認める症例を高悪性度組織成分ありとして、EGFR 変異の有無を含めた臨床病理学的因子、予後について後方視的に比較検討した。Cox 比例ハザードモデルと傾向スコアマッチングを使用して、EGFR 変異と高悪性度組織成分ありの組み合わせが無再発生存期間 (RFS) に与える影響を検討した。

結果：721 例中、380 例(52.7%)で EGFR 変異陽性だった。EGFR 変異陽性例は陰性例と比較して、有意に女性、低い喫煙指数の患者が多く、胸膜浸潤やリンパ管および血管浸潤を認めない例が多かった。また、EGFR 変異陽性例では陰性例と比較して、高悪性度組織成分が優位な症例や高悪性度組織成分ありの例が有意に少なかった。EGFR 変異陽性例(n=380)では 145 例(38.1%)で高悪性度組織成分を認め、これは EGFR 変異陰性例(n=341)での 164 例(48.0%)よりも有意に低かった。EGFR 変異陽性/陰性例において、全生存率(OS)および RFS に有意差を認めなかった(5 年 OS、94.6% vs 93.9%、 $P = 0.592$; 5 年 RFS、86.8% vs 89.1%、 $P = 0.759$)。EGFR 変異陽性例では、高悪性度組織成分あり群は高悪性度組織亜型成分なし群よりも RFS が有意に不良だった(5 年 RFS 77.7% vs. 92.5%、 $P < 0.001$)。一方、EGFR 変異陰性例では高悪性度組織成分の有無で RFS に有意差は認めなかった(5 年 RFS 89.8% vs 88.2%、 $P = 0.807$)。病理病期 I 期肺腺癌での RFS の多変量解析で、年齢、腫瘍径、胸膜浸潤あり、リンパ管および血管浸潤ありと同様に EGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分ありが RFS 不良と関連していた(ハザード比 = 1.655、 $P = 0.035$)。高悪性度組織亜型成分あり群での RFS の多変量解析で、年齢、腫瘍径、胸膜浸潤あり、リンパ管および血管浸潤ありと同様に EGFR 変異陽性が RFS 不良と関連していた(ハザード比 = 2.108、 $P = 0.008$)。EGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分あり群とそれ以外(EGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分なし群と EGFR 変異陰性群)の間で傾向スコアマッチングを行った後も、EGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分あり群は他の群よりも RFS が不良だった(5 年 RFS 80.4% vs. 91.2%、 $P = 0.036$)。

考察：高悪性度組織成分が優位の肺腺癌において、EGFR 変異陽性は再発のリスク因子であるという報告がなされている(Ito M, et al. Lung Cancer 2020;141:107–13.). この報告ではEGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分が優位な症例は全体の 1.1%であり、再発高リスク例の抽出には不十分と考えられた。そのため、本研究では高悪性度組織成分の有無が再発リスクの評価に有用か検討した。本研究で認めたEGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分ありという症例は 721 例中 145 例(20.1%)で、既報告に比較し再発高リスク例をより高率に抽出可能であり、日常診療における再発高リスク例の抽出により有用と考えられた。また、病理病期 Stage IB～ⅢA 期のEGFR 変異陽性非小細胞肺癌患者において、術後補助化学療法にEGFR・チロシンキナーゼ阻害薬を投与した患者がプラセボ群と比較して、RFS が有意に長かったという報告がある(Wu YL, et al. N Engl J Med 2020; 383:1711–23.). 現在、肺癌診療ガイドラインにおいて病理病期 I 期症例に術後補助化学療法は推奨されていない。しかし、今後同症例に対して術後補助化学療法を検討する場合、再発リスクの高い症例を選別し治療を行う事が重要である。本研究からEGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分を有する肺腺癌は再発リスクが高いため、病理病期 I 期であっても再発率を下げるために術後補助化学療法が有効である可能性があると考えられる。

結論：EGFR 変異陽性かつ高悪性度組織成分を有する肺腺癌は、病理病期 I 期の再発と有意に関連していた。