

荒井淳一 論文内容の要旨

主 論 文

Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers

同時多発肺癌の臨床と分子生物学的解析

Junichi Arai, Tomoshi Tsuchiya, Masahiro Oikawa, Koji Mochinaga, Tomayoshi Hayashi,
Koh-ichiro Yoshiura, Kazuhiro Tsukamoto, Naoya Yamasaki,
Keitaro Matsumoto, Takuro Miyazaki, Takeshi Nagayasu,

荒井淳一、土谷智史、及川将弘、持永浩史、林徳眞吉、吉浦孝一郎、
塚元和弘、山崎直哉、松本桂太郎、宮崎拓郎、永安 武

Lung Cancer 77 (2012) 281-287

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：永安 武 教授)

緒 言

近年の画像診断の進歩により、多発性肺癌と診断される症例が増加している。しかし切除された多発性肺癌が、独立した原発性肺癌の同時多発であるか、一つの原発性肺癌とその転移であるかを病理学的に診断することが困難な症例も少なくない。両者を鑑別することは、病期の決定や治療方針に関わるため、臨床上非常に重要である。

これまで癌の確定診断は病理学的に行われてきたが、最近補助的な診断法として、様々な細胞遺伝学的解析方法が報告されてきている。特に、DNA のコピー数変化等の染色体の構造変化が悪性化に関与していることが明らかになり、微細な DNA のコピー数変化を測定することができる **array comparative genomic hybridization (aCGH)** が癌の診断方法として用いられるようになったことから、我々は、この手法が多発性肺癌の鑑別に有用ではないかと考えた。

本研究は、原発性肺癌とその転移腫瘍で染色体の構造変化が類似するとの仮説のもと、aCGH による多発性肺癌の鑑別が、病理診断、EGFR mutation による遺伝子変異診断と合致するか比較検討し、同時に現行の肺癌の病期分類の妥当性についても検討した。

対象と方法

当院で手術を行った肺癌 2215 症例を対象とした。病理学的に同時多発(primary)と診断されたものは 39 症例、肺内転移(pulmonary metastasis : pm)と診断されたものは 80 症例の計 119 症例で、内訳は、同一肺葉内(pm1) 69 例、同側他肺葉内(pm2) 9

例、対側肺葉内(pm3) 2 例であった。リンパ節転移を認めなかった(N0)同時多発肺癌の 6 症例と pm1 の 6 症例の 12 症例 24 腫瘍に対し aCGH を行った。また、同症例で、EGFR mutation を調べ、臨床病理学的診断や Martini らの転移性肺癌の診断基準に合致するか精査した。

腫瘍の DNA はパラフィン包埋標本より抽出し、Agilent 60K CGH array にハイブリダイズさせた。Agilent Genomic Workbench を用い解析を行い、コピー数の変化が log 2 比で 0.25 以上を gain, -0.25 以下を loss とした。gain、loss の領域の合計を、ゲノム不安定性の指標とした。Pair(a,b) の腫瘍の変化領域の一致率を concordance-rate(CR; [a,b の共通部分/a,b の CNC 領域の平均)x100])とした。EGFR mutation は、hot spot である exon19 deletion と exon21 L858R を PCR-RFLP 法で検索した。

予後解析; primary 群と pm 群の OS (全生存期間)、DFS (無病生存期間)を Kaplan-Meier 法で検討し、log-rank 検定を行った。

結 果

CR は、pm 群で 55.5%、primary 群で 19.6%と有意差を認めた(p=0.04)。aCGH による細胞遺伝学的診断では、6 症例が primary、6 症例が pm と診断された。EGFR mutation による診断では、4 症例が primary、4 症例が pm、4 症例が equivocal と診断された。病理学的診断とそれぞれの診断法との一致率は 83%(p=0.04)、87.5%であった。

予後解析では、pm 群と primary 群を比較すると、pm 群の OS が不良な傾向を認めた。しかし、N0 症例に絞ると OS はともに 68%を超え良好だった。pm1 群とその他の T3 群では、pm1 群が有意差を持って予後良好(p=0.004)であった。

考 察

本研究において、肺内転移群の CR が同時多発群と比較し有意に高値であったことは、病理学的に同時多発と診断された腫瘍は、分子生物学的にも異なった染色体プロファイルを持つ腫瘍であることを示しており、我々の病理学的診断の正確性を強く支持する結果となった。

一方、リンパ節転移を認めない同一肺葉内転移群とその他の T3 群との比較では、前者が有意差を持って予後良好であった。同一肺葉内転移は、肺門のリンパ節に転移する前の肺葉内の転移であり微細な脈管侵襲により起こるとされるが、リンパ節転移を認めない症例では、腫瘍は肺内に留まっているため、一葉切除で根治性が十分得ることができると考えられる。特に 3cm 未満の小型の同一肺葉内転移は、リンパ節転移を認めなければ、他の T3 因子と比較して予後への影響は少ないことが推測された。リンパ節転移を認めない同一肺葉内転移群は、現行の肺癌病期分類よりもダウンステージとなる可能性が示唆された。

aCGH による客観的な解析は病理学的に判断が難しい症例などでは、今後より優れた補助診断法になり得るものと考えられた。