HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	切除不能進行・再発大腸癌患者におけるHER2遺伝子増幅が抗EGFR抗体薬の治療効果と生命予後に与える影響［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	澤田, 憲太郎
Description	配架番号：2458
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13444号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74265
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kentaro_Sawada_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　澤田　憲太郎

学 位 論 文 題 名

切除不能進行・再発大腸癌患者における *HER2* 遺伝子増幅が抗 EGFR 抗体薬の治療効果と生命予後に与える影響

(Prognostic and Predictive value of *HER2* amplification in patients with metastatic colorectal cancer)

【背景と目的】

HER2 遺伝子増幅は全大腸癌の 1-4%にみられ、基礎研究では切除不能大腸癌の治療として用いられる抗 EGFR 抗体薬の治療抵抗性に関わっていることが報告されている。しかし、実臨床において HER2 遺伝子増幅が抗 EGFR 抗体薬の治療効果に与える影響、および HER2 遺伝子増幅が生命予後に与える影響についての報告は少ないため、今回検討を行った。

【対象と方法】

2005 年から 2015 年の間に、国立がん研究センター東病院において転移・再発大腸癌と診断され化学療法を含む緩和的治療を受けた症例のうち、原発巣切除を受け手術検体が入手可能な症例を対象とした。全例に対して HER2 免疫染色（Immunohistochemistry：IHC）を行い、IHC score 3+/2+の症例に対して fluorescence in situ hybridization（FISH）を追加で行った。HER2 遺伝子増幅ありの定義は、胃癌の HER2 陽性診断基準に基づき、FISH において HER2/CEP17 比≥2.0 であることとした。また、RAS 遺伝子変異、BRAF V600E 遺伝子変異の有無を中央検査機関による PCR 法によって評価し、症例を以下の 4 つのグループに分けた。4 つのグループ：Group R（RAS 遺伝子変異あり）、Group B（BRAF V600E 遺伝子変異あり）、Group H（RAS 遺伝子、BRAF V600E 遺伝子異常なし、かつ HER2 遺伝子増幅あり）、Group W（いずれの遺伝子も異常なし）。全生存期間（OS）をグループ分けされた全症例で検討し、さらに抗 EGFR 抗体薬の無増悪生存期間（PFS）を、抗 EGFR 抗体薬単独、もしくはイリノテカン不応後に抗 EGFR 抗体薬＋イリノテカンで治療された症例で検討した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて計算し、グループ間の比較は log-rank 法によって行われた。

【結果】

研究対象となったのは 370 例であり、そのうち 359 例で RAS 遺伝子、BRAF V600E 遺伝子、HER2 遺伝子のすべてを評価可能であった。遺伝子検査の結果、グループ分類は Group R が 204 例（57%）、Group B が 13 例（4%）、Group H が 11 例（3%）、Group W が 131 例（36%）となった。RAS 遺伝子変異と HER2 遺伝子増幅の重複がみられた 4 例は、Group R に分類された。各グループ間の患者背景を比較したところ、Group H は左側結腸・直腸の症例が多く含まれる傾向にあった。

データのカットオフ日を 2017 年 3 月 31 日と定めたところ、全解析症例における OS は 27.4 ヶ月（95%信頼区間：24.0-29.4 ヶ月）であり、観察期間中央値は 63.2 ヶ月（範囲：0.3～108.7 ヶ

月）であった。各グループの OS は、Group R が 24.0 ヶ月、Group B が 14.2 ヶ月、Group H が 19.9 ヶ月、Group W が 39.1 ヶ月であり、Group H は、Group W と比べて予後が不良な傾向にあり（W vs. H; HR=1.92; 95% CI, 0.93-3.97; P = 0.080）、Group R とはほぼ同等の予後であった（R vs. H; HR: 0.83, 95% CI: 0.41-1.70; P = 0.618）。また、Group H と Group B の予後には有意差を認めなかった（B vs. H; HR=1.16; 95% CI, 0.47-2.84; P = 0.748)。

グループ分けされた 359 例のうち、75 例が抗 EGFR 抗体薬単剤療法、もしくはイリノテカン不応後にイリノテカン＋抗 EGFR 抗体薬によって治療された。グループ別では Group R が 17 例、Group B が 4 例、Group H が 5 例、Group W が 49 例であった。各グループでの抗 EGFR 抗体を含む治療の PFS は、Group R で 2.6 ヶ月、Group B が 1.2 ヶ月、Group H が 2.2 ヶ月、Group W が 6.4 ヶ月であり、Group R、B、H はいずれも Group W よりも有意に PFS が短かった（$p<0.01$）。

【考察】

本研究における HER2 遺伝子増幅の割合は 4.1%（15/370 例）で、RAS 遺伝子野生型かつ BRAF V600E 遺伝子野生型の症例に限れば 7.7%（11 例/142 例）であった。これらの結果は既報と同等であり再現性があった。また、HER2 遺伝子増幅は左側結腸および直腸原発の症例に多くみられ、これらも既報と同様であった。

本研究では HER2 遺伝子増幅を持つ症例は抗 EGFR 抗体薬の効果が乏しいことが示され、かつその効果は RAS 変異型の症例と同等であった。これは、HER2 遺伝子増幅によって過剰に発現した HER2 タンパクが、EGFR とは独立した経路で MAPK カイネースを介して下流へのシグナル伝達を行い、結果として RAS 遺伝子変異と同様に抗 EGFR 抗体薬の抵抗性の原因となっているためであること考えられた。

また、HER2 遺伝子増幅を認める症例では、RAS 遺伝子、BRAF V600E 遺伝子変異をもたない症例と比較して生命予後も不良である傾向があり、生命予後もまた RAS 遺伝子変異群と同等であった。これまでに、RAS 遺伝子変異症例、BRAFV600E 遺伝子変異症例との予後の比較を行った研究はなく、本研究が初めての研究となる。

しかしながら本研究は、原発巣切除を施行した症例のみを対象としていること、抗 EGFR 抗体薬を使用した治療ラインにばらつきがあること、単施設での後ろ向き検討であることであることなどの制約が結果に影響を及ぼした可能性があるため、さらに大きなコホートを用いた研究での検証が必要であると考えられる。

【結論】

転移・再発大腸癌患者において、HER2 遺伝子増幅は RAS 遺伝子変異、BRAF V600E 遺伝子変異と同様に予後因子である可能性が示唆され、さらに抗 EGFR 抗体薬の治療抵抗性に関わっていることが示された。