HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	HER2低発現大腸がんにおける予後と分子生物学的特徴に関する検討［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	八木澤, 允貴
Description	配架番号：2560
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14094号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78086
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masataka_Yagisawa_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　八木澤 允貴

学 位 論 文 題 名

HER2 低発現大腸がんにおける予後と分子生物学的特徴に関する検討

（Prognostic Value and Molecular Landscape of HER2 Low-expressing Metastatic Colorectal Cancer）

【背景と目的】HER2 タンパク発現と *HER2* 遺伝子増幅は様々な癌種に認められ、予後や治療抵抗性との関係が報告されている。HER2 標的治療はすでに抗 HER2 抗体薬、チロシンキナーゼ阻害薬などが胃がん・乳がんにおいて標準治療として確立され、予後を大きく改善させている。一方で抗 HER2 療法の問題点として時間的・空間的不均質があり、診断・治療の障壁となっており、それらの克服が今後の診断・治療開発における課題となっている。Trastuzumab-deruxtecan（DS-8201a）は抗 HER2 抗体とトポイソメラーゼ阻害薬をリンカーで結合した新規抗体薬物複合体(ADC)で前臨床・臨床いずれの試験においても HER2 低発現腫瘍にも抗腫瘍効果を発揮しており、腫瘍内不均質の克服が期待される。一方で HER2 低発現の臨床病理学的・分子生物学的特徴や予後に関する検討はこれまで報告がなく、DS-8201a で有効性の検証が進められている HER2 低発現大腸がんについて検討を行った。

【対象と方法】2005 年から 2015 年にかけて国立がん研究センター東病院において原発巣切除が行われ、切除標本が入手可能な大腸がん症例のうち、根治切除不能な進行再発大腸がんとして全身化学療法を含む緩和的治療を受けた症例を対象とした。対象症例全例について FFPE ブロックから薄切標本(厚さ 4μm を 2 枚)を作製し、Hematoxylin-Eosin(HE)染色、HER2 免疫染色（Immunohistochemistry：IHC）を行った。IHC の染色強度の判定は 1 名の病理専門医により行った。*HER2* 遺伝子増幅の解析は IHC score が 3+または 2+の症例に対して、fluorescence *in situ* hybridization（FISH）にて行った。遺伝子増幅の基準は胃癌の診断基準をもとに *HER2/CEP17* 比 2.0 以上を FISH 陽性と定義した。さらに IHC score と FISH の結果をもとに IHC score 3+または IHC score 2+/FISH 陽性を HER2 陽性、IHC score 2+/FISH 陰性または IHC score 1+を HER2 低発現、IHC score 0 を HER2 陰性と定義した。さらに *RAS/BRAF* 遺伝子、その他のがん関連遺伝子について PCR 法、NGS 法により解析を行った。全生存期間（OS）の解析は *RAS/BRAF* 遺伝子の状態が確定された患者について、抗 EGFR 抗体薬の無増悪生存期間（PFS）は抗 EGFR 抗体薬単剤、またはイリノテカン不応後にイリノテカン+抗 EGFR 抗体薬併用療法が行われた患者について検討した。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて、各群間の比較は Log-rank 法によって検討した。ハザード比は Cox 回帰ハザードモデルで算出した。

【結果】2005 年から 2015 年の間に原発巣切除が行われ、緩和的全身化学療法が行われた転移・再発大腸がん 370 例について解析した。HER2 陽性群は 15 例(4%)、HER2 低発現

群は 21 例(6%)、HER2 陰性群は 334 例(90%)であった。臨床病理学的特徴と HER2 ステータスについては群間で明らかな差は認めなかった。OS は *RAS/BRAF* 遺伝子の状態が確定された 359 例について、カットオフ日を 2019 年 6 月 30 日として解析を行った。観察期間中央値は 101.8 ヶ月、359 例の OS 中央値は 27.8 ヶ月 (95% CI: 25.3-30.2 ヶ月) であった。OS 中央値は HER2 低発現群で 33.3 ヶ月（95% CI:19.1-47.5 ヶ月）、HER2 陰性群で 27.9 ヶ月(95% CI:25.6-30.3 ヶ月)であり、いずれも HER2 陽性群の 18.2 ヶ月(95% CI:15.3-30.3 ヶ月）と比べ有意に予後は良好だった（HER2 低発現群 vs. HER2 陽性群 : HR=0.42、95% CI:0.19-0.93; P = 0.029。HER2 陰性群 vs. HER2 陽性群 : HR=0.56、95% CI:0.31-0.99; P = 0.046）。HER2 低発現群では陽性群に比べ *RAS* 遺伝子変異を多く認め（P=0.037）、HER2 陰性群と同程度の頻度だった（*RAS* 変異型の頻度 : HER2 陽性群で 27%、HER2 低発現群で 62%、HER2 陰性群 56%）。HER2 陽性群では 1 例を除いて *HER2* 遺伝子コピー数 7 以上(増幅陽性の閾値)の増多を認めたが低発現群、陰性群では 1 例も認めなかった。一方で HER2 低発現群では中等度のコピー数増多(コピー数 4 以上 7 未満)が他の群よりも多く認められた（HER2 陽性群で 8%、低発現群で 36%、陰性群で 13%）。さらに受容体型チロシンキナーゼ（receptor tyrosine kinase; RTK）の異常は HER2 陽性群（38%）に比べ HER2 低発現群（18%）、陰性群（13%）でより少なく、一方で PI3K/AKT 経路の異常は HER2 陰性群（35%）に比べ HER2 低発現群（9%）、陽性群（15%）で少ない結果であった。抗 EGFR 抗体薬単剤またはイリノテカン不応後にイリノテカン+抗 EGFR 抗体薬併用療法が行われた *RAS* 遺伝子野生型の 58 例について解析を行った。PFS 中央値は HER2 陽性群に比べ低発現群でやや良好な結果であった（HER2 陽性群で 2.2 ヶ月(95% CI:0.5-3.9）、低発現群で 7.8 ヶ月(1.2-14.5)、陰性群で 5.5 ヶ月（1.6-9.4））。

【考察】本研究の結果において、HER2 低発現群は HER2 陽性群に比べ有意に予後は良好であったが陰性群とは有意差は認めなかったこと、さらに HER2 低発現群では HER2 陽性群に比べ有意に *RAS* 遺伝子変異の頻度が高かったが陰性群とは差は認めなかったこと、抗 EGFR 抗体薬の PFS においても HER2 低発現群は他の 2 群との有意差は認められなかったが陽性群と陰性群で有意差を認め、低発現群と陰性群が陽性群に比べ良好な PFS であったことなどから、HER2 低発現群は陽性群とは生物学的には異なり、陰性群と類似した集団であることが示唆される。一方で、NGS 法による遺伝子解析では、*HER2* 遺伝子増幅の観点からは HER2 低発現群で中等度の増幅が認められ陽性群とも陰性群とも異なる、といった点を踏まえると、HER2 低発現群は陽性群と陰性群の特徴を併せ持つが、いずれとも異なるサブグループであることが示唆された。

【結論】切除不能大腸がんにおける HER2 低発現の頻度は 6%であり、HER2 陽性(4%)と同等の頻度で認められた。HER2 ステータスによる臨床病理学的特徴の明らかな差異は認めなかったが HER2 低発現群は陽性群に比べ有意に予後良好であった。HER2 低発現群では NGS 法で陽性となる遺伝子増幅は認めなかったが HER2 陰性では認められない中等度の増幅を認めており、HER2 低発現群は新たな治療対象集団となりうることが示唆された。