



Title	鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における局所治療の妥当性評価と次世代シーケンサーによる遺伝子変異に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	対馬, 那由多
Description	配架番号 : 1707
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7204号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91853
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TSUSHIMA_Nayuta_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 対馬 那由多

学 位 論 文 題 名

鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における局所治療の妥当性評価と
次世代シーケンサーによる遺伝子変異に関する研究
(Studies on sinonasal mucosal melanoma: the appropriateness of the
local treatment and genetic mutations using targeted next-generation
sequencing technology)

【背景と目的】鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫は予後不良な疾患であり、5年全生存率は24%とされている。経過を通して局所再発を43%、遠隔転移を66%に生じた報告も見られる。標準治療は手術及び術後放射線治療である。鼻副鼻腔領域は顔面の骨構造に囲まれており、外切開手術を行う場合、顔面の変形、嚥下機能低下、視機能の低下といった術後の有害事象を避けることはできない。根治目的の放射線治療も選択肢に含まれるが標準治療は手術および術後放射線治療である。

当院での鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫に対する治療方針は、可能であれば内視鏡手術を行い、全例に術後放射線治療を勧めている。方針は一貫しており、治療成績を確認することで内視鏡手術と術後放射線治療が妥当な治療方法であるかを確認する。既報告と同等の治療成績であれば、術後の有害事象を軽減できることから内視鏡手術と術後放射線治療の有用性を示すことができると考えた。

BRAF V600 変異を認める皮膚悪性黒色腫に対する BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用による分子標的薬治療は標準治療として確立している。一方、粘膜悪性黒色腫における遺伝子変異の報告は少数であり、本邦からの報告はない。そのため、粘膜悪性黒色腫においては免疫チェックポイント阻害薬が薬物治療の主役となり、分子標的薬治療が確立していない。本邦の鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における遺伝子変異を解析することで、皮膚悪性黒色腫のように分子標的薬治療の対象となる変異が見いだされる可能性がある。次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子変異解析と臨床病理学的特徴の評価を行い、遺伝子変異と予後の関連についても解析することで、遺伝子変異が予後規定因子となりえるかについても検討する。

【対象と方法】当院で根治目的の治療を行った鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫症例を対象とした。

1. 30例を対象として、予後に関する後方視的検討を行った。主要評価項目は全生存率、副次的評価項目は累積遠隔転移率および局所再発率とした。生存率及び累積再発率の算出には Kaplan-Meier 法を用いた。
2. 18例を対象として、手術検体を用いて次世代シーケンサーによる網羅的遺伝変異検索を行った。CTNNB1 変異を認めた症例にはβカテニンの免疫組織化学染色を行った。遺伝子変異の有無による臨床病理学的特徴および予後との関連についても解析を行った。

【結果】

1. 28例に対して手術が行われ、そのほかの2例には根治目的の陽子線治療が施行された。21例は内視鏡手術のみで病変が切除された。手術症例は全例に術後照射が行われた。19例に遠隔転移を認め、原病死した10例の死因はすべて遠隔転移によるものであった。2年全生存率は70%、5年全生存率は46%であった。2年累積遠隔転移率、2年局所再発率はそれぞれ63%、6.7%であった。
2. 18例のうち8例(44%)に遺伝子変異を認めた。NRAS 変異が最多であり6例(33%)であった。次いでCTNNB1 変異を2例(11%)に認め、1例はNRAS 変異との重複であった。BRAF 変異は1例(5.6%)に認めたが、分子標的薬治療の対象となるV600 変異は認めなかった。遺伝子変異の有無による臨床病理学的特徴および予後との有意な関連はなかった。有意差は認めなかったが、NRAS 変異例ではT4 症例が多く、生存率も劣る傾向が見られた。CTNNB1 変異を認めた2例ではいずれにおいても免疫組織化学染色によりβカテニンの核移行が確認された。

【考察】

1. 2年および5年全生存率は既報告に遜色ない成績であった。したがって内視鏡手術と術後照射を基本とした当科の治療方針は妥当であると考えられる。

局所再発を認めた4例はいずれも切除断端陽性であった。本研究においては9例が切除断端陽性であり、これら9例のうち5例では局所再発を認めなかった。切除断端陽性であり局所再発を認めなかった5例では、残存病変は術後放射線治療により消失した可能性がある。鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫の切除において広い安全域を確保することは高度な術後有害事象につながり、適切な切除範囲を決定することは困難な場合がある。

既報告において術後照射は局所制御を改善するが全生存率には寄与しないとされている。鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫における局所再発は痛み、出血、顔面の変形などを生じ生活の質を大きく低下させる。鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫の切除においてはその解剖学的特徴から一塊にしての切除が困難であり、複数に分けての切除とせざるを得ない場合がある。時に病変がスキップし複数に分かれていることもあり、適切な断端評価が困難なことも経験する。現状でどのような症例で術後放射線治療が省略可能であるのか判断する基準は定まっていないこともあり、当科では全例に術後放射線治療を勧めている。

遠隔転移の制御に関しては、免疫チェックポイント阻害薬による術後補助薬物治療が選択肢に含まれる。多数の粘膜悪性黒色腫症例を対象とした前向き臨床試験は行われていないが、ニボルマブの投与が予後改善に寄与する可能性がある。

2. NRAS変異は本研究で最多(33%)であり、既報告における皮膚悪性黒色腫におけるNRAS変異の頻度は15-20%である。粘膜悪性黒色腫におけるNRAS変異の頻度は欧米において7/71例(10%)、2/30例(7%)、8/56例(14%)と報告されている。中国からは4/7例(57%)の報告があり、NRAS変異はアジア圏において欧米よりも高い可能性がある。

過去の報告では11例の粘膜悪性黒色腫と20例の皮膚悪性黒色腫を対象としてNRAS変異例が有意に予後不良であったとしており、NRAS変異は予後規定因子となっている可能性がある。NRAS変異に対する分子標的薬治療は確立していないが、MEK阻害薬単剤およびpan-RAF阻害薬とMEK阻害薬の併用によりNRAS変異を認める皮膚悪性黒色腫例で予後が改善した報告がある。NRAS変異を認める粘膜悪性黒色腫においても、同様の機序であることからRAF阻害薬やMEK阻害薬が有効な可能性があると考えられる。

βカテニンにはCTNNB1遺伝子にコードされ、その活性化は腫瘍の発生に関与する。CTNNB1遺伝子に変異が生じた場合、βカテニンは核内に移行し、転写因子として機能する。過去には中国より粘膜悪性黒色腫67例中4例(6%)においてCTNNB1変異を認めたことが報告されている。CTNNB1変異は進行した粘膜悪性黒色腫例において免疫チェックポイント阻害薬に対する抵抗性を示すとされている。βカテニンの免疫組織化学染色はCTNNB1変異の同定と比較して安価であり、多くの施設で行うことができ、結果の判明も早い。βカテニンの免疫組織化学染色によりCTNNB1変異の有無を推定できる可能性がある。

本研究ではBRAF変異を1例(5.6%)に認めた。粘膜悪性黒色腫におけるBRAF変異の頻度は、既報告では0-14%とされている。鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫に限定した場合、4/90例(4.4%)にBRAF変異を認めたが、V600変異は含まれなかったとする報告がある。鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫においては、BRAF V600変異の頻度の低さから分子標的薬治療の対象となる症例は稀であると考えられる。

【結論】

1. 局所病変は内視鏡手術と術後放射線治療により、高度な術後有害事象を避けたうえで一定の制御が得られる。予後改善には遠隔転移の制御が求められる。
2. 遺伝子変異の有無は臨床病理学的特徴および予後との有意な関連を認めなかったが、NRAS変異は予後規定因子、CTNNB1変異は免疫チェックポイント阻害薬の抵抗性に関連している可能性がある。鼻副鼻腔粘膜悪性黒色腫症例における遺伝子変異の意義を明らかにするには規模の大きな前向き臨床試験が必要である。