

【背景】

肺癌は日本人部位別がん死亡数の第 1 位を占める (2012 年)。近年肺腺癌においては EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子などの発癌ドライバー変異が発見され、ドライバー変異を有する肺腺癌で EGFR 阻害剤や ALK 阻害剤などの分子標的治療薬の有効性が示された。一方、肺扁平上皮癌においては発癌ドライバー変異の存在は明らかでない。近年のゲノム解析の進歩により、PIK3CA, SOX2, FGFR1 などが肺扁平上皮癌ドライバー遺伝子候補として注目されているが、肺扁平上皮癌における PIK3CA, SOX2, FGFR1 タンパク質発現の意義は明らかでない。

【目的】

我々は、肺扁平上皮癌における PIK3CA, SOX2, FGFR1 蛋白発現の術後予後マーカーとしての有用性を評価した。

【対象と方法】

組織マイクロアレイパラフィン包埋切片の扁平上皮癌 109 例(OD-CT-RsLug01-009: 中国人 57 例、American TA116 :米国人 52 例) と 2001 年から 2008 年において日本医科大学付属病院にて手術を施行された肺扁平上皮癌 66 例の組織を対象とした。免疫染色法による PIK3CA, SOX2, FGFR1 蛋白発現の強度を H-score にてスコア化して評価した。

【結果】

中国人 57 例において FGFR1 陽性、PIK3CA 陰性、SOX2 陽性例は全生存期間(OS)において予後良好な傾向を認めた。さらに、PIK3CA 陰性かつ SOX2 陽性例(PIK3CA-/SOX2+) は 5 年生存率 100%であり PIK3CA 陽性または SOX2 陰性例の 5 年生存率 42%に比べ、予後良好であり統計学的有意差を認めた ($p=0.04$)。米国人 52 例においては、PIK3CA-/SOX2+例が存在せず、結果の検証ができなかったが、当院切除検体 66 例においても、PIK3CA-/SOX2+は 5 年生存率 63%と、PIK3CA 陽性または SOX2 陰性例の 5 年生存率 32%に比べ予後良好であった ($p=0.01$)。さらに病理病期 I 期 32 症例においても PIK3CA-/SOX2+の予後は良好であった($p=0.03$)。アジア人 123 例を用いた多変量解析の結果、年齢(Hazard ratio;1.99)、リンパ節転移 (HR;2.98)、PIK3CA-/SOX2+ (HR: 2.50) の 3 因子が独立した予後因子であった。アジア人 I 期 56 例による多変量解析の結果において PIK3CA-/SOX2 (HR:2.50) のみが独立した予後因子であった。

【考察】

根治手術を施行された肺扁平上皮癌 I 期症例においても 5 年生存率は 60-80%であり、肺扁平上皮癌の治療成績向上のためには、予後や薬剤感受性を予測するバイオマーカーの同定およびバイオマーカーに基づく個別化治療が戦略上有用と考えられる。特に I 期症例にお

いては術後補助化学療法が推奨されているが、その効果予測バイオマーカーは明らかでなく、バイオマーカーを用いた術後補助化学療法の施行が望まれている。

今回の結果から、PIK3CA と SOX2 の蛋白発現パターンで術後の予後予測が可能であり、術後補助化学療法の選択や予後改善に寄与できる可能性がある。

【結論】

免疫染色による PIK3CA と SOX2 の蛋白発現は、アジア人肺扁平上皮癌 I 期症例の術後予後予測に有用である。