

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

TERT Promoter Mutation and Extent of Thyroidectomy in Patients with 1– to 4-cm Intrathyroidal Papillary Carcinoma

TERT promoter 変異の有無による腫瘍径 1~4cm で甲状腺内に限局した
甲状腺乳頭癌における甲状腺切除範囲の決定

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌外科学分野

大学院生 蛭名 彩

Cancers, volume 12, number 8, 2020 年 7 月 30 日掲載

DOI: 10.3390/cancers12082115.

甲状腺乳頭癌の予後は概して良好である。諸外国では従来、乳頭癌に対し一律に甲状腺全摘術が行われてきたが、日本では甲状腺葉切除（甲状腺温存切除）術が行われることが多かった。近年、個々の症例の癌死・再発リスクに応じた治療戦略が推奨されるようになり、2015年に改訂された米国甲状腺学会ガイドラインでは、腫瘍径 1~4cm で甲状腺内に限局した乳頭癌に対しては葉切除術も容認された。これにより米国内での葉切除術の頻度は増加したが、未だに大多数の乳頭癌に対し全摘術が行われている。一方、申請者らが報告した癌死危険度分類では、遠隔転移がある症例、年齢 50 歳以上で高度の甲状腺外他臓器浸潤のある症例または径 3cm 以上のリンパ節転移のある症例を高癌死危険度群と定義し、それ以外は低癌死危険度群に分類した。高癌死危険度群には全摘・術後放射性ヨウ素内用療法を行うが、片側に限局した低癌死危険度群では葉切除術を基本としている。また、*BRAF V600E* 変異、*TERT* promoter 変異は乳頭癌の発生に関わる主要な遺伝子変異であるが、これらを用いた甲状腺切除範囲決定についての報告はない。今回、申請者らはこれらの変異の予後因子としての意義を明らかにするとともに、変異の有無によって、腫瘍径 1~4cm で甲状腺内に限局した乳頭癌の甲状腺温存切除手術の適応を判断することが可能かについて検討した。

2001 年~2012 年に初回手術を実施した甲状腺乳頭癌症例を対象とした。腫瘍径 1cm 以下の微小癌は除外した。凍結標本から DNA を抽出、*BRAF V600E* 変異および *TERT* promoter 変異を polymerase chain reaction 法にて検出した。統計学的解析には χ^2 二乗検定、Mann-Whitney U 検定、Kaplan-Meier 法、Cox 回帰分析を用いた。葉切除術と全摘術の比較では、年齢、性別、腫瘍径、進展度を揃えるために傾向スコア分析を用いた。

対象は 685 例、平均年齢 52±14 歳、520 例（75.9%）が女性で、平均観察期間は 10±3 年であった。538 例（78.5%）が *BRAF V600E* 変異を有し、133 例（19.4%）が *TERT* promoter

変異を有していた。*BRAF V600E* 変異の有：無で 10 年疾患特異的生存率 (93.1% : 93.6%)、10 年無病再発生存率 (86.0% : 88.2%) に有意差はなかったが、*TERT promoter* 変異の有：無ではそれぞれ 73.7% : 98.1%、53.7% : 93.3% と有意差を認めた。*TERT promoter* 変異は年齢、TNM 分類といった既知の予後因子と有意に相関していたが、Cox 回帰分析によっても独立した予後不良因子であった (癌死についてハザード比 5.23、95%信頼区間 2.33~12.78、再発についてハザード比 6.46、95%信頼区間 3.90~10.83)。対象症例中 309 例 (45.1%) が腫瘍径 1~4cm の甲状腺内限局乳頭癌であった。このうち 33 例 (10.7%) が *TERT promoter* 変異陽性で、276 例 (89.3%) が陰性であった。*TERT promoter* 変異陰性例のうち、59 例 (21.4%) に全摘術、217 例 (78.6%) に葉切除術が施行されており、全摘群は有意に高齢で進行度が高かったが、傾向スコアマッチングによる調整後の検討で、葉切除群と全摘群の 10 年疾患特異的生存率 (ともに 100%)、10 年無病再発生存率 (96.6% : 96.9%) に有意差はなかった。一方、全摘群では有意に術後副甲状腺機能低下症の頻度が高かった。

甲状腺乳頭癌において、*BRAF V600E* 変異は最も頻度の高い遺伝子変異だが、予後因子としての意義については議論がある。*TERT promoter* 変異の頻度は 3.5~14% とされ、予後不良因子であるとの報告がある。今回の申請者らの検討では、*BRAF V600E* 変異は陽性率が 78.5% と高く、予後予測因子として有意でなかった。一方、*TERT promoter* 変異は 19.4% に認め、有意な予後不良因子であったため、これを用いて甲状腺温存切除の適応について検討した。その結果、腫瘍径 1~4cm の甲状腺内に限局した乳頭癌において、*TERT promoter* 変異陰性の症例では、葉切除術は全摘術と同等の生命・再発予後を示した。遺伝子情報を盛り込んだ新しいリスク分類によって、いっそう正確に低リスク乳頭癌を定義し、甲状腺全摘を要する症例を限定することができると考えられた。

第二次審査では、*BRAF V600E* 変異および *TERT promoter* 変異の発癌における作用の違い、両変異が共存した場合の予後、遺伝子変異と年齢など臨床的予後因子との関連性、*TERT promoter* 変異の有無と再発様式、*TERT promoter* 変異の細胞診による判定可能性、甲状腺乳頭癌におけるリンパ節郭清方針の日本と欧米の相違点、甲状腺乳頭癌の病理組織学的亜型と遺伝子変異の関連、その他の分子マーカー (Ki-67、p53) についての解析結果、葉切除施行時の術後経過観察方法、および本研究の統計学的解析方法に関する質問があったが、いずれも的確な回答がなされた。

本研究の結果は、分子マーカーを取り入れた甲状腺乳頭癌のリスク評価に基づいた新たな診療方針決定法の可能性を示しており、低リスク癌の過剰治療を防ぐことで、患者の身体的、精神的、経済的な負担の軽減につながるものと期待される。

以上より、学位論文として価値があるものと判定した。