研究報告書
2019年度：A課題

2021年4月13日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 がん研究会有明病院

住所 東京都江東区有明3-8-31

研究者氏名 大本晃弘

（研究課題）

頭頸部原発神経内分泌がんの臨床病理学的特徴とその遺伝学的背景に関する研究

2020年4月1日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。
【目的】頭頸部原発神経内分泌がんは、頭頸部悪性腫瘍全体の 0.3%程度と希な疾患である。本疾患の臨床病理学的特徴ならびにその遺伝学的背景は十分に明らかとなっていない。

【方法】報告者らは、がん研究会昭和3年以降15年間に頭頸部原発の神経内分泌がんと診断された27例を後方視的に解析した。全例に関して病理診断結果の確認を行い、病理学的に低分化型の小細胞がんもしくは大細胞型神経内分泌がん、かつ3種の神経内分泌マーカー（クロモグラム、シナプトフィジン、CD56）のいずれかが陽性の症例を解析の対象とした。患者の背景情報、治療、生存期間ならびに根治的治療が行われた症例については無再発生存期間をカルテ情報により抽出した。また、病理学的サブタイプの評価を行い、Ki-67 index、p53、RBの免疫染色を行った。加えてゲノム解析に適した切除もしくは生検標本が存在する14例についてDNA、RNA抽出を行い、523種類のがん関連遺伝子に関するターゲットシークエンスをTruSight Oncology 500（イムリナ社）を使用して行った。DNAからはsingle nucleotide variantに加えtotal mutational burden（TMB）、microsatellite instability（MSI）、RNAからはfusion geneに関す解析を施行した。

【結果】全27例の診断時年齢は中央値64歳であり、主たる原発巣は副鼻腔（33%）、中咽頭（19%）であった。診断時病期については22例（81%）が局所進行例、4例が遠隔転移例であった。局所進行例のうち17例が根治を目指した集学的治療が施行され、遠隔転移例では2例に当院で化学療法が施行された。全症例の3年全生存率は39%であり、集学的治療が行われた局所進行例については3年生存率53%と神経内分泌がんとしては良好な予後であった。局所進行例17例の3年無増悪生存期間は27%であった。生存期間に関する予後因子解析では、初発診断時遠隔転移の存在が一つの有意な不良因子として抽出された。病理学的評価では、一部細胞が10例（42%）、大細胞型神経内分泌がん14例（55%）であり、Ki-67 indexは中央値85%（59% 99%）であった。p53過剰発現は18例（95%）、RB陰性は6例（21%）に認められた。ターゲットシークエンスでは、TP53、RB1、PIK3CA関連遺伝子（P53R2、PIK3CA、PTEN）、NOTCH1、SMARCA4におけるpathogenic/likely pathogenic variantを各6例（6%）、3例（21%）、2例（14%）、2例（14%）、1例（7%）に検出した。免疫染色との比較においては、RB1変異を有する3例はいずれもRB陰性であり、TP53変異を有する6例のうち5例でp53が過剰発現していた。TMBについては14例中3例が10 mut/Mb以上であったが、MSI定量スコアからはMSI-Highに該当する症例は認めなかった。融合遺伝子についてはFGFR3-TACC3を1例に検出した。生存期間に関する単変量解析においてはTMB-Highの3例とTMB-Lowの11症例では有意差はなく、TP53変異を有する6例と有さない8例、もしくはTP53もしくはRB1変異を有する7例といずれも有さない7例では、いずれも変異を有する症例群で予後不良な傾向があった（3年生存率33% vs. 50%，P=0.10、3年生存率21% vs. 57%，P=0.08）。

【考察】本研究は頭頸部原発神経内分泌がんに対する、遺伝学的背景を含めた包括的な検討である。Ki-67 indexが高値であり病理学的には高悪性度の腫瘍も関わらず、とりわけ局所進行例においては臨床的な予後は比較的良好であった。遺伝子解析の結果では11例（79%）の症例において何らかの病的意義を有する変異が検出された。肺の神経内分泌がんである小細胞肺癌ではほぼ必発するTP53、RB1変異の頻度は、今回の検討では少しある高頻度ではなく、形態学的に類似する神経内分泌がんの遺伝学的な多様性を示唆する所見と考えられる。また頻度は高くはないものの、PIK3CA関連遺伝子変異やFGFR3融合遺伝子を有する症例についてはmTOR阻害薬、FGFR阻害薬の臨床的効果が期待されるところである。本解析でSMARCA4変異を検出した1例については免疫染色ではERGの蛋白も欠損しており、病理学的にSMARCA4-deficient sinonasal carcinomaやteratocarcinosarcomaとの鑑別が議論さ
れる。臨床的予後点からは TP53、RBI 変異といった小細胞肺癌に特徴的な遺伝子プロファイルを有する症例群で生存期間が不良な傾向があり、両者は異なる生物学的特徴をもつ可能性が考えられる。この点については更なる検討が必要である。

従来、全身の各種臓器に発症する神経内分泌がんについては概ね小細胞肺癌に準じた治療方針が採られてきたが、その基礎的データは乏しい。今後の個別化医療、新規治療の開拓を視野において、肺外神経内分泌がんの原発臓器毎の臨床病理学的、分子遺伝学的な差異を今後明らかにしていく必要があるものと考える。頭頸部原発例を対象とした本研究の成果は、その基盤的な知見として重要である。