

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16891

研究課題名（和文）予後不良子宮体癌に対する治療標的となる遺伝子異常の同定

研究課題名（英文）Identification of actionable genetic alteration for Type2 endometrial cancer

研究代表者

加藤 真弓（Kato, Mayumi）

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医師

研究者番号：90869893

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は予後不良とされる非類内膜癌において、ProMisE分類が有用かどうかを明らかにすること、分子分類が組み込まれたFIGO2023(FIGO2023m)がFIGO2008や分子分類を組み込まないFIGO2023と比較して予後識別能が優れているかどうかを検証することを目的とした。3つのFIGO分類のうち、FIGO2023mはAIC値、C-index値、time-dependent ROC曲線いずれにおいても最も良好な分別能を示した。また、非類内膜癌50例においては全生存率に対する多変量解析ではProMisE分類のみが予後不良因子であり非類内膜癌においてもProMisE分類が有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国外ではTCGAによる全エクソンシーケンスといった大規模ゲノム解析が既に行われており、欧米では既に遺伝子パネル検査が日常診療として実施されており、十万人レベルでのゲノムデータがGENIEなどに公開されている。しかし、近年増加傾向にある日本人子宮体がんに対するゲノム解析はまだ開始されたばかりであり、令和元年から始まった遺伝子パネル検査は欧米と同等のレベルになるにはまだ年月を必要としている。本研究は日本人に対するゲノム医療を推進させるための重要な研究データとなり得た。臨床現場への分子分類の導入も不可避となり安価で早急なPOLE変異検出の技術が待たれる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to clarify whether the ProMisE classification is useful in non-endometrioid cancer, which is generally considered to have a poor prognosis, and to clarify whether the discrimination ability of the revised FIGO2023 with molecular classification (FIGO2023m) is superior compared to FIGO2008 and FIGO 2023 without molecular classification. In multivariate analysis of overall survival in 50 cases of non-endometrioid cancer, only ProMisE classification was a poor prognostic factor, and ProMisE classification was useful even in non-endometrioid cancer. Among the three FIGO classifications, FIGO2023m showed the best classification ability in AIC value, C-index, and time-dependent ROC curve. Even in advanced stages, p53 status was a poor prognostic factor. Molecular subtypes can be added to the staging criteria to allow better prognostic prediction in all stages. The development of a method to check POLE status that is widely available in hospitals around the world is necessary.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：FIGO2023 ProMisE study POLE変異 p53

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

子宮体癌患者は世界中で増加傾向にある。2018年には38万人を超える患者が新たに子宮体癌と診断され、日本に限ってみても、子宮体癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も多い腫瘍であり、食生活の変化(肥満)や分娩回数の減少などで増加傾向にある。子宮体癌はTCGAによるゲノム異常に基づく4種類の予後サブタイプが提案され、その後臨床的に適用可能な検査(*POLE* 変異検索および免疫染色)に基づく分類体系 Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE 分類)が開発された。本研究の前段階の研究として日本人子宮体癌患者において ProMisE 分類が予後予測に有用かどうか2011-2018年に当院で診断された265名の子宮体癌患者において検証した。265名中 *POLE* 変異群/MMR 欠損群/NSMP 群/p53 異常発現群は28/71/109/57例であった。各々の5年生存率は100%/84.8%/87.3%/63.9%であった。以上から日本人集団でも ProMisE 分類が有用であることを検証した(Asami Y, Kobayashi-Kato M, et al. Br J Cancer. 2023;128(8):1582-1591.)。その中でも研究開始当初に本研究の対象としていた予後不良体癌(漿液性癌, 明細胞癌, 癌肉腫)に対しては臨床病理学的特徴による既存予後不良因子と ProMisE 分類の関連に関するデータは少ないため, ProMisE 分類の有用性について解明する必要があると考えた。しかしながら, 漿液性癌は13例, 明細胞癌は5例しか含まれておらず, 遺伝子異常の同定はもとより実態や治療の実際を把握することも, 単施設でのエビデンスの構築は困難を極めた。今後日本腫瘍臨床研究グループ(JCOG)登録参加施設及びその協力機関において多施設共同研究を組み明らかにする予定である(基礎研究(C)24K12615で採択)。

2023年に子宮体癌の進行期分類が改訂され(FIGO2023), 上述の ProMisE 分類が既存の病理学的因子に組み込まれた(J.S.Berek, S. et al. Int J Gynaecol Obstet. 2023;162(2):383-394.)。早期癌において分子分類が可能な場合, *POLE* 変異を認めた症例は stage IA へ downstage され, 一方筋層浸潤を伴う p53 変異症例は stage IC へと upstage された。分子分類を含めた改訂された FIGO2023 が正確に予後を反映しているか既報がないため, 早急に調査する必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は,

- (1) 改訂された FIGO2023(分子分類を組み込まない FIGO2023(FIGO2023)), 分子分類を取り入れた FIGO2023 (FIGO2023<sub>m</sub>) が FIGO2008 と比較して予後識別能が優れているかどうかを検証すること
- (2) 一般的に予後不良とされる非類内膜がんにおいて, ProMisE 分類が有用かどうかを検証すること

単施設での検討のため, 診療情報などが統一されており, 精度の高い研究を実施することが可能である。

### 3. 研究の方法

本研究の対象は, 1997-2019年に当院で初回手術を施行した子宮体癌のうち, *POLE* 変異の target sequencing, MMR 蛋白および p53 蛋白に対する免疫染色を施行した265例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋標本より QIAamp FFPE DNA kit を用いて DNA を抽出した。50 遺伝子に対するホットスポット変異が検出できる The Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 を用

いて Amplicon Sequence を実施し,207 ヶ所のプライマーペアにより 50 のがん遺伝子,がん抑制遺伝子,約 2800 の変異を網羅的に探索した.変異は TCGA と ClinVar に ” pathogenic/likely pathogenic ” もしくは, ” oncogenic/likely oncogenic “ な変異として登録されているものを選択した.

(1)各々の FIGO 分類を Harrell's concordance index (C-index), Akaike information criterion (AIC),および time-dependent receiver operation characteristics (ROC) 曲線で比較した.

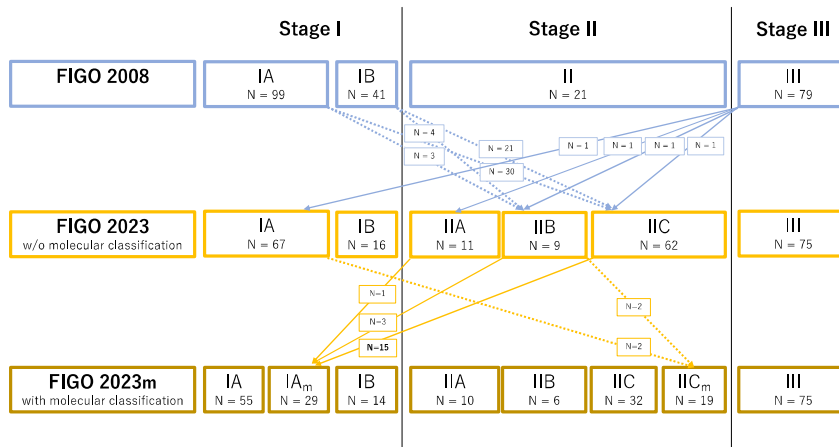
(2)非類内膜癌 50 例に注目し,これらの組織型と ProMisE 分類の関連を検証した.

#### 4 . 研究成果

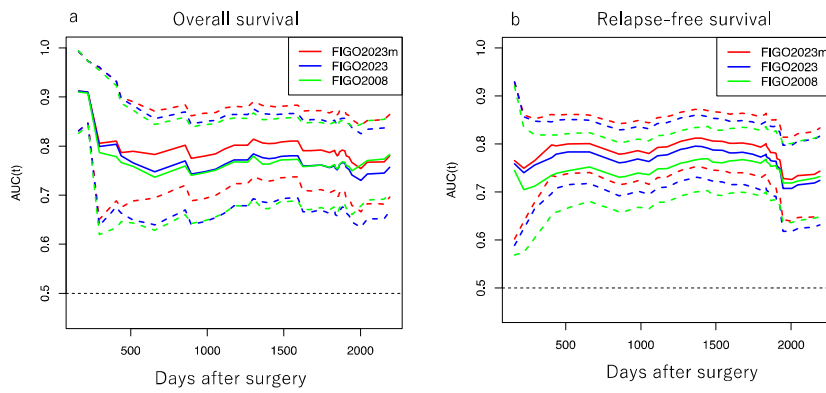
(1) FIGO2023 と FIGO2023<sub>m</sub> を比較すると 19 例が stageI<sub>m</sub>へ downstage し,4 例が stageII<sub>C</sub><sub>m</sub>へと upstage した(図 1). 3 つの FIGO 分類のうち, FIGO2023<sub>m</sub> は最も低い AIC 値,最も高い C-index 値を示した.また,time-dependent ROC 曲線においても FIGO2023<sub>m</sub> は他 2 つの FIGO 分類と比較して術後 1 年以降全期間で良好な分別能を示した(図 2).さらに,stageII<sub>C</sub>において, p53 変異症例は p53 wild-type と比較して 5 年生存率が有意に予後不良であった (24.3% vs 83.7%, p=0.0005).本研究でどの解析手法においても分子分類を組み込んだ FIGO2023 進行期分類が最も有用であった(図 3).上記知見は Gynecologic Oncology に投稿し 2023 年 9 月に受理された.

(2) 50 例の組織型の内訳は漿液性癌/明細胞癌/混合癌/癌肉腫/その他が 13/5/10/19/3 例であった.ProMisE 分類の内訳は POLE 変異群/MMR 欠損群/NSMP 群/p53 異常発現群が 5(10%)/14(28%)/7(14%)/24(48%)例であり,各群の 5 年生存率は 100/85.1/65.5/42.9%であった.癌肉腫は NSMP 群および p53 異常発現群に有意に多かった(p=0.02).POLE 変異群 5 例は臨床進行期が II/III/IVB:2/1/2 例と進行癌が多いにも関わらず,死亡例を認めなかった.全生存率に対する単変量解析では進行期 III/IV 期,リンパ脈管侵襲あり,ProMisE 分類(NSMP/p53 異常発現群)が予後不良因子であったが,これらの多変量解析では ProMisE 分類(NSMP/p53 異常発現群)のみが予後不良因子であった(HR 4.66; 95%CI 1.01-21.45).本研究では非類内膜癌においても ProMisE 分類が有用であることが示された.上記知見は第 75 回日本産科婦人科学会学術講演会で口演した.

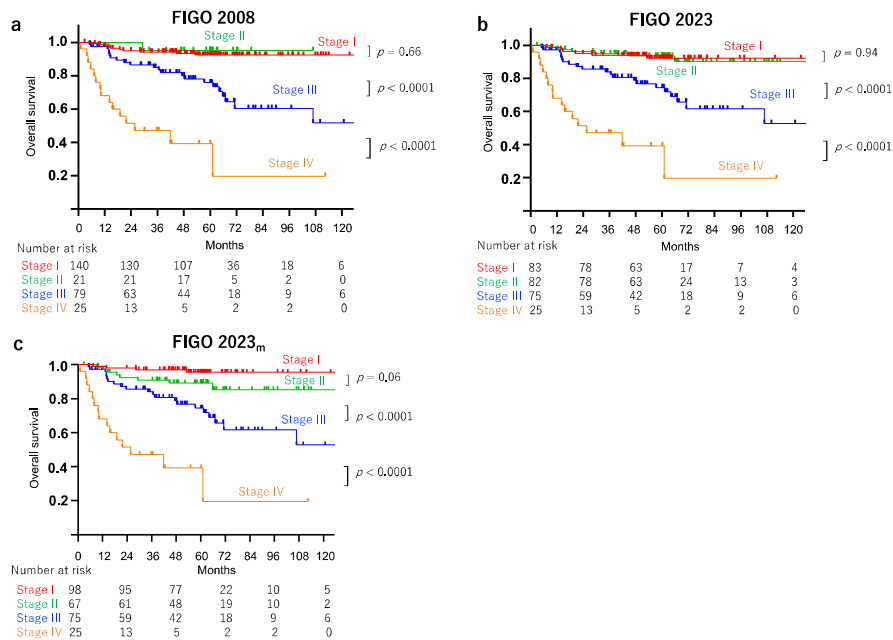
(表 1) 各 FIGO 分類(FIGO2008,FIGO2023,FIGO2023<sub>m</sub>)での stage の推移



(表2) 各 FIGO 分類での Time-dependent ROC 曲線



(表3) 各 FIGO 分類での Kaplan-Meier 生存曲線



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kobayashi Kato M, Fujii E, Asami Y, Shiraishi K, Yoshida H	4. 巻 178
2. 論文標題 Utility of the revised FIGO2023 staging with molecular classification in endometrial cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 36-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2023.09.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Kato M, Fujii E, Asami Y, Yoshida H, Shiraishi K	4. 巻 115
2. 論文標題 Clinical features and impact of p53 status on sporadic mismatch repair deficiency and Lynch syndrome in uterine cancer	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1646-1655
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.16121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asami Y, Kobayashi Kato M, Shiraishi K, Yoshida H	4. 巻 128
2. 論文標題 Utility of molecular subtypes and genetic alterations for evaluating clinical outcomes in 1029 patients with endometrial cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Br J Cancer	6. 最初と最後の頁 1582-1591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41416-023-02203-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤真弓
2. 発表標題 子宮体部非類内膜癌におけるProMisE分類の有用性
3. 学会等名 第75回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤真弓
2. 発表標題 子宮体癌腫瘍組織のMLH1蛋白欠失例における定量的メチル化解析
3. 学会等名 第65回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤真弓
2. 発表標題 分子分類を組み込んだ子宮体癌FIGO2023(FIGO2023m)の有用性
3. 学会等名 第76回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------