

主論文の要旨

**Preferential HER2 expression in liver metastases
and EGFR expression in peritoneal metastases in
patients with advanced gastric cancer**

胃癌の原発巣ならびに転移巣（肝転移および腹膜転移）における
HER2とEGFRの差別的発現について

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻

疫学講座 疫学分野

(指導：田中 英夫 教授)

齊藤 卓也

【はじめに】

胃癌は、早期であれば根治切除が可能で予後良好であるが、進行再発胃癌については、5年生存率は依然きわめて低い。肺癌や大腸癌などでは Gefitinib（チロシンキナーゼ阻害薬）や Panitumumab（抗体薬）など種々の分子標的薬が次々に臨床応用され、生存率の向上が見られている。一方、胃癌では第3相国際共同試験である ToGA 試験により、原発巣で HER2 過剰発現のある治癒切除不能な進行・再発胃癌は、標準化学療法に Trastuzumab（抗 HER2 抗体薬）を併用することで全生存期間（OS）や無増悪生存期間（PFS）が延長することが明らかにされた。この結果をふまえ、2011年に本邦でも進行・再発胃癌患者に Trastuzumab の使用が承認されている。胃がんに対する抗 EGFR 療法の有効性に関しては、2013年に化学療法あるいは放射線治療を受けていない切除不能の進行胃癌や食道胃接合部癌に Cetuximab（抗 EGFR 抗体薬）を標準化学療法に併用する第3相国際共同試験（EXPAND 試験）が行われたが、OS・PFSともに延長しないという結果であった。その後に行われたサブセット解析では EGFR 高発現群で OS・PFS ともに良好な傾向であったことが報告されているが、胃癌に対する抗 EGFR 抗体薬を用いた分子標的治療に関してはいまだ臨床的エビデンスに乏しいのが現状である。このように胃がんでは現在使用できる分子標的薬は依然 Trastuzumab のみであり、新しい分子標的治療が待たれている。

【目的】

これまでの進行再発胃癌の臨床試験の報告は原発巣における HER2 や EGFR の発現をもとに解析されており、治療標的である転移巣における発現については、未だ不明な点が多いのが現状である。今回、肝転移および腹膜転移を有する胃癌患者の原発巣と転移巣で HER2（EGFR）の発現を免疫組織学的に検討し、HER2 標的治療の妥当性と EGFR 標的治療の可能性を検討した。

【対象および方法】

愛知県がんセンター中央病院で、1995年1月から2000年12月までに手術を施行した進行胃癌症例、および2005年1月から2011年12月までの胃癌剖検症例のうち、腹膜転移（同時性）を認めた85人と肝転移（同時性+異時性）を認めた52人を対象とした。それぞれの原発巣と転移巣の各標本における HER2 の発現を HercepTestTM（Dako）、EGFR の発現を EGFR PharmDxTM Kit（Dako）を使用した酵素抗体間接法によって免疫組織学的（IHC）に検討した。なお、本研究では Trastuzumab 治療が保険適応される以前の古い症例を用いていることもあり、FISH 法による遺伝子増幅の検討は極く一部の症例に限定され、HER2（EGFR）の陽性・陰性判定は、もっぱら IHC による細胞膜の染色性の程度によって 0~+3 の4段階の評価を行う HercepTest の判定基準に準じ、+2 以上を HER2（EGFR）陽性とした。統計学的解析は、原発巣と転移巣の HER2（EGFR）の発現の相関を χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率検定を用いて検討した。また、原発巣と転移巣の HER2 と EGFR 発現の一致度は Choen の kappa 係数

を用いて検討した。(0-0.4 : poor agreement、0.4-0.6 : moderate agreement、0.6-0.8 : good agreement、0.8-1 : almost perfect agreement)。

【結果】

患者背景を Table 1 に、原発巣および転移巣における IHC 法による HER2 (EGFR) の代表的な発現パターンを Fig. 1 示す。

胃癌肝転移症例では、特に分化型で、HER2 陽性率は原発巣で 70.6%、肝転移巣は 80.0%といずれも高かった。これに比べ、腹膜転移症例の HER2 陽性率は原発巣で 22.4%、腹膜転移巣で 16.4%と低かった (Table 2)。胃癌肝転移の原発巣と転移巣の HER2 陽性の一致率は 87.5%で、kappa 係数も 0.739 (good agreement) と十分に高い一致度であった (Table 3a)。IHC 法による検討では、胃癌肝転移症例の原発巣では、HER2 発現は腫瘍内で不均一性(Heterogeneity)を示す症例を多く認めたが、転移巣では HER2 を強発現する症例(IHC3+)では腫瘍内で均一性を示す症例が多かった (Fig. 1a)。

一方、EGFR 発現については、胃癌腹膜転移症例では腹膜転移巣の EGFR 陽性率は 37.3%で、肝転移症例の 20.8%に比べ高い傾向を示した (Table 4)。胃癌腹膜転移症例の原発巣と転移巣の EGFR 陽性の一致率は 64.2%、kappa 係数は 0.195 (poor agreement) と一致度は低く、原発巣の EGFR 発現が低くても、腹膜転移巣では EGFR が陽性となる症例が多い傾向が見られた (Table 3b)。

また HER2 と EGFR が共陽性となる症例は胃癌肝転移症例、腹膜転移症例のどちらにおいても稀であり、肝転移症例では HER2 単独陽性例 (原発巣 : 55.8%、転移巣 : 58.3%) が、腹膜転移症例では EGFR 単独陽性例 (原発巣 : 27.1%、転移巣 : 32.8%) が多かった (Table 5)。なお、原発巣で HER2 と EGFR が共発現する症例でも、両者の染色陽性領域は異なっており、その発現は相互排他的であった (Fig. 2)。

【考察】

胃癌の転移巣の HER2 陽性率に関する検討は、Bozzetti らが、肝転移、腹膜転移、リンパ節転移などの転移部位を一まとめにして、原発巣と転移巣が高い一致率を示すことを報告しているが、転移部位別あるいは組織型別の陽性率など詳しい解析はなされてこなかった。今回、われわれの検討で、胃癌 (特に分化型) の肝転移巣では HER2 陽性率が高く、原発巣との一致率も高いことを明らかにした。また、分化型胃癌の原発巣では、HER2 発現が腫瘍内不均一性を示しても、肝転移巣ではその発現は均一性を示すことが多く、メカニズムは不明だが、HER2 が肝 (血行性) 転移に対し積極的な役割を果たしている可能性が示唆された。

一方、EGFR 発現については HER2 とは逆に、腹膜転移巣において原発巣に比べて EGFR 陽性率が高かった。Yasumoto らは腹膜転移巣の胃癌細胞ではケモカインレセプターである CXCR4 高発現とともに、腹水中に EGFR リガンドが高濃度で存在することを報告している。また、腹膜転移症例の原発巣で HER2 と EGFR が共発現しても、腹膜転移巣では EGFR のみが発現する症例も見られており、腹膜転移と EGFR シグナ

ル系の活性化との間の強い関連が示唆された。

【結論】

胃癌肝転移症例に対しては積極的な HER2 発現診断および抗 HER2 療法が有効な治療法となる可能性が、また腹膜転移症例に対しては EGFR 発現診断および抗 EGFR 療法が、新しい診断、治療法となる可能性が示唆された。