

A clinicopathologic, immunohistochemical and mutational  
analysis of pulmonary enteric adenocarcinoma: A utility of  
SATB2 and  $\beta$ -catenin immunostaining for differentiation from  
metastatic colorectal adenocarcinoma

(腸型肺腺癌の臨床病理学的、免疫組織化学的及び分子病理学的解  
析—大腸癌肺転移との鑑別におけるSATB2、 $\beta$ カテニンの免疫組織  
化学の有用性—)

千葉大学大学院医学薬学府  
先端医学薬学専攻  
(主任：中谷 行雄教授)  
松嶋 惇

## 1. 背景

腸型肺腺癌は 1991 年に Tsao らによって初めて報告され、現在では、肺腺癌特殊型の 1 つに分類されている。現行の WHO 分類によれば腫瘍全体の 50%以上が大腸癌類似の形態を示す腫瘍成分からなる腫瘍と定義されている。適切な治療法選択のためには、腸型肺腺癌と大腸癌肺転移の鑑別が重要であるが、両者の形態的、免疫組織化学的類似性によって、しばしば鑑別困難である。

腸型肺腺癌の多くは、その他の癌成分を含むが、時として腸型肺腺癌成分のみからなる。免疫組織化学的に、腸型肺腺癌は通常 CK7 陽性であるが、CK7 陰性で、CDX2、MUC2、CK20 などの腸型上皮マーカー陽性となる症例もみられる。後者では、腸型肺腺癌と大腸癌肺転移の鑑別が困難となる。

本研究では、特に大腸癌肺転移との鑑別に重点を置いて、腸型肺腺癌の臨床病理学的、免疫組織化学的、および分子病理学的解析を行った。

## 2. 方法と材料

### 2.1 対象症例

千葉大学大学院医学研究院の生命倫理審査委員会の承認を得たうえで、2006 年～2015 年間に千葉大学医学部附属病院で外科的に切除された肺腺癌症例 836 例から、WHO 分類に基づいて、2 症例(3 腫瘍)を抽出した。これにコンサルテーション症例 3 症例を加えた 5 症例(6 腫瘍)を対象とした。対照例として、直近に外科的に切除された大腸癌肺転移症例 20 例を用いた。

### 2.2 免疫組織化学

全ての切除材料は 10%ないし 20%緩衝ホルマリンで固定されている。各症例から代表的なスライド 1 枚を抽出した。Autostainer Link 48 (Dako)を用いて、CK7、CK20、TTF-1、Napsin A、CDX-2、SATB2、 $\beta$ カテニン、MUC2、MUC5、MUC6 の各抗体について、その染色性を検討した。染色強度は問わず、腫瘍細胞の 10%以上が染色されるものを陽性と判定した。 $\beta$ カテニンについては核強陽性パターンが腫瘍の 10%以上に認められるものを陽性と判定した。

### 2.3 遺伝子変異解析

パラフィンブロックからフェノールクロロホルム法を用いて、DNA を抽出し、*KRAS* のエクソン 2、*EGFR* のエクソン 19、21 について、PCR 法を用いて増幅の上、ダイレクトシーケンス法によって、変異の有無を解析した。

### 2.4 統計解析

フィッシャーの直接確率法(両側検定)を用いて、P 値 0.05 未満を統計学的有意差ありと

判定した。

### 3. 結果

#### 3.1 臨床病理学的データ

患者年齢は 43-77 歳 (平均 63.8 歳)、男性 3 例、女性 2 例。大腸内視鏡検査や PET-CT などの検査を行ったうえで、いずれも大腸癌の既往は否定されている。5 例中 3 例は喫煙者であった。全例葉切除が施行され、腫瘍径は 1.5-11.5 cm (平均 4.0 cm) であった。術後フォローアップ期間は 23-65 か月で、無再発生存 2 例、再発生存 2 例、原病以外(特発性肺線維症)の死亡 1 例であった。

#### 3.2 組織学的所見

症例 2-5 では腸型肺腺癌成分のみからなり、症例 1 のみわずかに上皮内腺癌成分を含んでいた。2 例の背景肺に通常型間質性肺炎を認め、腫瘍は間質性線維化部分から発生していた。大腸癌肺転移症例 20 例に間質の線維化はなく、統計学的に有意差を認めた。

#### 3.3 免疫組織化学的所見

腸型肺腺癌では、各抗体の陽性率は CK7 83% (5/6)、CK20 100% (6/6)、TTF-1 0% (0/6)、 $\beta$  カテニン 0% (0/6, strong nuclear expression)、SATB2 17% (1/6) を示す一方で、大腸癌肺転移では、順に 10%、95%、5%、55%、100% であった。腸型肺腺癌は大腸癌肺転移と比して CK7 陽性率が高く、 $\beta$  カテニン及び SATB2 陽性率が有意に低かった。

#### 3.4 遺伝子変異解析

1 例に *KRAS* エクソン 2 の変異(G12V)を認めた。*EGFR* 変異はみられなかった。

### 4. 考察

本研究では、喫煙率が 60% と高かった。これまでの研究では 67-100% とされており、喫煙が腸型肺腺癌の危険因子の 1 つであることが示唆された。

また、5 例中 2 例の背景肺に通常型間質性肺炎を認めた。一般に大腸癌肺転移の背景肺に間質性肺炎を認めることは少なく、統計学的にも有意差が見られた。仮説としては、末梢肺組織での気管支腺上皮化生がその発生母地となる可能性が考慮されるが、今後のさらなる検討が必要である。

免疫組織化学的に腸型肺腺癌の CK7 陽性率は高いがしばしば CK7 陰性例が報告されている。また、TTF-1 陽性率はこれまでの報告では 43-44% である。今回のデータはほぼこれまでの報告に合致するが、TTF-1 陽性率は 0% で、症例数の少なさが影響している可能性がある。

$\beta$  カテニンは Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル伝達系の重要な因子である。Powell らは大腸癌

の 60%に APC 変異がみられたと報告している。APC の不活化は  $\beta$  カテニンの核内蓄積をもたらす。 $\beta$  カテニン変異もまた、 $\beta$  カテニンの核内蓄積をもたらし、大腸癌では高率に認められる。加えて、*RSPO* 融合遺伝子や *RNF43* 変異が大腸癌や腺腫で報告されている。これらも、Wnt シグナル伝達系を賦活化する。これらの結果、大腸癌の 90%で Wnt/ $\beta$  カテニンシグナル伝達系に何らかの遺伝子変異がみられ、80%で  $\beta$  カテニンの核内蓄積が認められている。対照的に、肺腺癌での Wnt シグナル伝達経路の異常な少なく、4-15%と報告されている。Ikeda らによると  $\beta$  カテニンの核陽性率は肺腺房型腺癌 0%、大腸癌肺転移 100%と報告している。腸型肺腺癌における同様の検討はこれまでになかったが、今回の我々のデータでも腸型肺腺癌は大腸癌肺転移に比して、有意に  $\beta$  カテニン陽性率が低いことが示された。大腸上皮マーカーについては CDX2 の陽性率は 83%で、これまでの報告(67-100%)とほぼ同等であった。SATB2 は核マトリックス関連転写因子で、信頼度の高い大腸上皮マーカーとして知られている。成人組織での発現は、ほぼ下部消化管に限られ、Kim によると小腸と比して大腸での発現が特に高いことが報告されている。SATB2 の陽性率は原発性大腸癌では 86-93%、転移性大腸癌では 81-94%とされている。通常型の肺腺癌での陽性率は 10%以下である。本研究では、腸型肺腺癌は SATB2 発現に関しては、通常型肺腺癌の形質を保っていることが示さ、大腸癌肺転移との鑑別において、CK7 に劣らないマーカーであることが示された。CDX2、SATB2 はいずれも大腸上皮マーカーであるが、腸型肺腺癌の多くが CDX2 陽性であるのに対して、SATB2 陰性症例が多い理由は不明である

Skalova らは、鼻咽腔領域の腸型腺癌では前例が SATB2 陽性であったと報告しており、腸型肺腺癌とは対照的な結果となっている。同じ腸型腺癌でも腸型分化の程度に違いがあるのかもしれない。

遺伝子変異解析については、1 例に *KRAS* エクソン 2 変異(G12V)を認めた。*EGFR* 変異は見られなかった。*KRAS* や *EGFR* に関する報告は少ないが、最近になって、Nottegar が腸型腺癌には高率(60.9%)に *KRAS* エクソン 2 の変異を認めると報告している。一般的に、*KRAS* 変異は肺癌の代表的な変異の 1 つである。加えて、肺粘液腺癌では、*KRAS* 変異がしばしばみられ、中でも G12D や G12V の頻度が高い。G12V は大腸癌でもしばしばみられることから、この変異は両者の鑑別には寄与しない。

## 5. 結論

$\beta$  カテニン及び SATB2 は腸型肺腺癌と大腸癌肺転移との鑑別に有用である。

Human pathology

平成28年12月 投稿中