

大腸鋸歯状病変に由来した大腸癌の遺伝子変異プロファイル に関する検討

がん研有明病院 消化器内科

千野 晶子

(共同研究者)

がん研有明病院 消化器外科 長山 聡

がん研有明病院 病理部 山本 智理子

がん研有明病院 病理部 河内 洋

がん研有明病院 内視鏡部 五十嵐 正広

はじめに

大腸癌の発癌経路は、管状腺腫を介して発癌する“Adenoma-carcinoma sequence”と直接癌が発症する“de novo発癌”という代表的な経路が知られているが、近年、鋸歯状病変を介して発癌する“Serrated neoplastic pathway”の解明について注目されている¹⁾。Adenoma-carcinoma sequenceに関しては、前駆病変である管状腺腫の内視鏡的摘除が大腸癌による癌死を53%減少させるとの報告がある²⁾。一方、Serrated neoplastic pathwayによる癌化の過程や頻度は、前駆病変となる鋸歯状病変の亜型別によって異なると考えられ、2010年のWHOによりClassicalなHyperplastic polyp (HP)とSessile serrated adenoma/polyp (SSAP)、Traditional serrated adenoma (TSA)に亜分類され、SSAP with cytological dysplasiaの病理組織学的な相違が提唱された³⁾。分子生物学的検討では、既報によりSSAPの増殖過程にBRAF-mutation (BRAF-m)の関与が示され、その頻度は65～90%程度と考えられている^{4,5)}。対してHPとTSAは、BRAF-mの頻度は少ないとされる。また、SSAPは、BRAF-mとともにDNAメチル化の関与も指摘されており、さらに、DNAマイクロサテライト不安定性(MSH-I)癌の前駆病変と報告されたことから、悪性度の高い腫瘍として注目されるようになった⁶⁾。すなわち、鋸歯状病変は亜分類別に増殖過程のみならず悪性度が異なると考えられる。従来、積極的な内視鏡的摘除の対象でなかった非腫瘍を含む鋸歯状病変においては、high volumeでの癌化率の報告は少ない。当院において内視鏡的摘除された鋸歯状病変1,858病変での検討では、Table1に示すように亜型別の癌化率に有意な差が認められた。HPの癌化は極めて低く、SSAP単独病変の癌化率も通常の腺腫内癌よりも低率であった。一方、さまざまな鋸歯状病変の構造異型が混在するMixed polypにおける併存癌は高率であった(表1)⁷⁾。そこで、Mixed polypと2010WHOで提唱されたSSAP with cytological dysplasiaに注目してみると、両者の定義は明確ではないのが現状である。また、両者の臨床的背景も異

なることから、分子生物学的に検証することで、類似性を評価する必要があると考えた。

現在、鋸歯状病変に対する治療の基準は、発見された全ての鋸歯状病変に対する予防的内視鏡的摘除の必要性はないとする意見も多く、サーベイランス間隔についても、確立された見解はない。本研究の目的は、当院で病理組織学的に厳密に分類された亜型にBRAF-mの傾向があるか再検討することにより、WHOで提唱される亜型が、臨床的特徴を認識するうえで妥当であるかを検証する事とした。方法は、鋸歯状病変に併存する癌の、非癌部組織が十分

表 1. The frequency of intra-mucosal and sub-mucosal invasive carcinoma in serrated polyps and conventional adenomas.

	HP	SSAP	TSA	MIX	CAD
Associated lesions	1,160	430	212	56	18,667
HGD intra-mucosal carcinoma Tis (frequency)	0	3 (0.7%)	3 (1%)	9 (16%)	964 (5%)
sub-mucosal invasive carcinoma T1 (frequency)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	1 (2%)	166 (1%)
HGD and early cancer (frequency)	1 (0.1%)	4 (1%)	3 (0.1%)	10 (18%)	1,131 (6%)

HP; hyperplastic polyp, SSAP; sessile serrated adenoma/ polyp, TSA; traditional serrated adenoma
MIX; mixed serrated polyp, CAD; conventional adenoma, HGD; high grade dysplasia

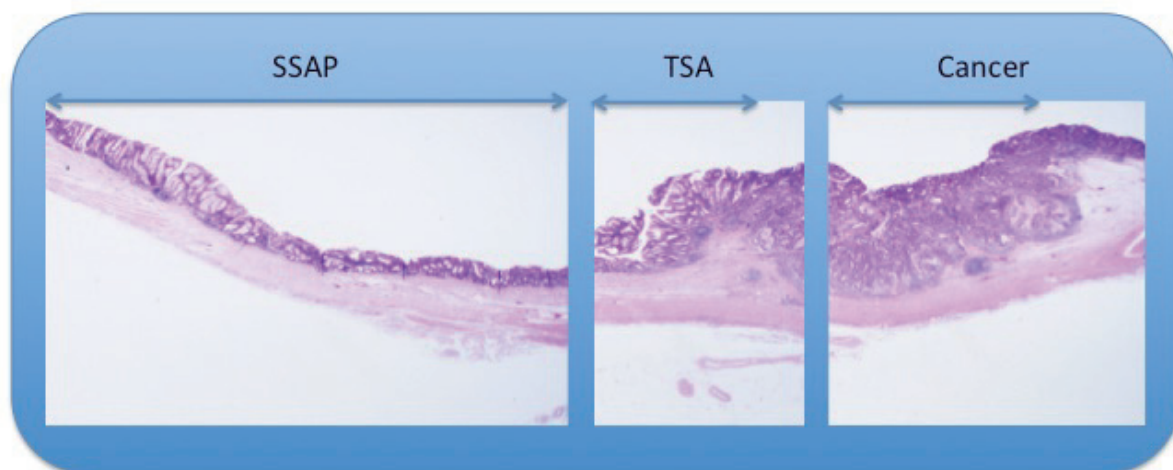


図1 病変は、同一病変であり、病理組織学的にはSSAPとTSAの混合組織に癌が併存するmixed lesionに分類された。
B-RAFの検索は、左端;SSAPの部分と中間;TSAの部分, 右端;Cancerの部分のそれぞれにおいて行われた。

に残存する病変を選別し、病理組織学的に構造異型や細胞異型から亜型を分類した。組織学的な亜型は、Ⅰ．SSAP単独と癌、Ⅱ．TSA単独と癌、Ⅲ．SSAPとTSAの混合組織と癌、Ⅳ．鋸歯状病変と通常の管状腺腫の混合する組織と癌の4型とした。非癌部と癌部それぞれの組織からDNAを抽出し、exon15 V600Eにおける*B-RAF* mutation (BRAF-m) の検索を行った。代表例を図1に示す。

結 果

BRAF-m検索が施行された病変は、33病変の検索組織部位105検体であったが、評価可能な結果が得られたのは、24病変の組織部位71検体であった。Ⅰ．SSAP単独と癌は9病変、Ⅱ．TSAと癌は9病変、Ⅲ．SSAPとTSAの混合組織と癌は4病変、Ⅳ．鋸歯状病変と通常の管状腺腫の混合する組織と癌は2病変での検討となった。BRAF-mの有無と病変部位の傾向を表2に示す。Ⅰ．SSAP部と癌部ともに75%にBRAF-mを認め、そのうち86%と高率に深部結腸に存在していた。Ⅱ．TSA部と癌部ともにBRAF-mを認めた病変は全て深部結腸に存在した。Ⅲ．SSAPとTSAの混合でともにBRAF-mを認めた病変は75%で、67%が深部結腸に存在した。深部結腸の1例でB-RAF absentであった。Ⅳ．通常の管状腺腫を含む混合病変では、すべて遠位大腸に存在するB-RAF absentの病変であった。なお、非癌部の結果がmutantの場合、癌部の結果も全て一致していた(表2)。

表 2. 組織学的亜分類別の*B-RAF* mutationと病変部位の特徴

	B- <i>RAF</i> (V600E)	Location	
I. SSAP with cancer (n= 9)	mutant ; 7 (75%) absent ; 3	Proximal; 6 (86%) Proximal; 2	Distal; 1 (14%) Distal; 0
II. TSA with cancer (n= 9)	mutant ; 6 (67%) absent ; 3	Proximal; 3 (50%) Proximal; 0	Distal; 3(50%) Distal; 3
III. SSAP+TSA with cancer (n= 4)	mutant ; 3 (75%) absent ; 1	Proximal; 2 (67%) Proximal; 1	Distal; 1 Distal; 0
IV. Including CAD with cancer (n= 2)	mutant ; 0 absent ; 2(100%)	Proximal; 0 Proximal; 0	Distal; 0 Distal; 2(100%)

SSAP; sessile serrated adenoma/ polyp, TSA; traditional serrated adenoma
MIX; mixed serrated polyp, CAD; conventional adenoma

考 察

“mixed polyp”または、“mixed hyperplastic polyp”を含む分子生物学的検討では、SSAP同様にBRAF-mの頻度が高いとの報告がある^{4,5)}。しかし、mixed polypの定義は明らかでなく、ある特徴を有する2種以上の組織の複合帯であるのか、細胞異型の混在なのか、それが鋸歯様なのか、通常腺腫様なのかも明確ではない。一方、“SSAP with cytological dysplasia”はmixed polypと同類とする考えがあるが、通常腺腫様の混在の有無は曖昧である。これは、内視鏡診断と病理組織診断との乖離が予測され、臨床的特徴を検討する上で支障をきたす。今回の検討において、SSAP単独とSSAPとTSAの組織混合病変では、BRAF-mの頻度は高く、高率に深部結腸に認めた。TSAでもBRAF-mを認めた癌は深部結腸に認め、通常の管状腺腫を含む混合病変では、すべてB-Raf absentで遠位大腸に認めた。本検討でも“SSAP with cytological dysplasia”はSSAPとTSAの組織混合病変と類似するものと考えられた。一方で、症例数は少ないが鋸歯状病変と通常管状腺腫とのmixed polypは、異なる分子生物学的特徴を有し、その臨床的特徴も異なる結果であった。今後、MLH1等の免疫組織学的評価を加えた亜分類別の悪性度の検討が必要である。構造異型や細胞異型にも留意した病理組織学的な亜分類を再評価することで、より特徴的な分類が可能であると考えられる。実際の臨床では、通常の管状腺腫を含むmixed polypは、内視鏡診断でも従来の管状腺腫同様の診断基準が適応され、治療方針やサーベイランス間隔も概ね腺腫同様に扱うことができると考える。近年、懸念される悪性度の高いSSAPとは、異型性の低いSSAP単独病変とは区別され、mixed SSAPいわゆるSSAP with cytological dysplasiaと類似しており、その病理組織像はSSAPにTSA様の組織の混合を認めるものと思われる。また、従来では腺腫同様と考えられてきたTSAの中に、BRAF-mを有するSSAP with cytological dysplasiaと類似する病変あると考えられた。すなわち、Serrated neoplastic pathwayの前駆病変の診断は、明らかな構造異型を呈するSSAPやSSAPにTSAの混在を含む等の病理組織像を反映した通常の腺腫とは異なる、内視鏡診断学の確立が必要である。

要 約

鋸歯状病変の亜型別の増殖過程や悪性度には、分子生物学的な相違により差があると考えられ、内視鏡摘除の適応病変やサーベイランス間隔を検討するうえでも解明する必要がある。本検討において、BRAF-mutationに関与する鋸歯状病変は、深部結腸のSSAPまたは、SSAPとTSAの組織混合病変と、深部結腸のTSAであった。mixed polypの定義は、既報では明らかではないが、BRAF-mutationを示す病変と、通常管状腺腫を含む混合病変においては、分子生物学的と臨床的特徴ともに相違を認め、増殖過程や悪性度は異なると考えられた。Serrated neoplastic pathwayの前駆病変の診断は、明らかな構造異型を呈するSSAPやSSAPにTSAの混在を含む等の病理組織像を反映した通常の腺腫とは異なる、内視鏡診断学の確立が必要である。

文 献

- 1) Christopher SH, Francis AF, Shi Y et al. The clinical significance of serrated polyps. Am J Gastroenterol 2011; 106: 229- 240
- 2) Ann G. Zauber, Sidney J. Winawer, Michael J.O'Brien et al. Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. New England J Med 2012; 366 (8) : 687-696
- 3) Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. World Health Organization classification of tumors: Tumors of the colon and rectum. 2010; 160- 165
- 4) Kambara T, Simms LA, Whitehall VLJ et al. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. Gut 2004: 1137- 1144
- 5) Carr NJ, Mahajan H, Tan KL et al. Serrated and non-serrated polyps of colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. J Clin Pathol 2009; 62: 516- 518
- 6) Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C et al. Serrated polyps of the large intestine a morphologic and molecular review of evolving concept. Am J Clin Pathol 2005; 124: 380- 391.
- 7) Chino A, Yamamoto N, Kato Y et al. The frequency of early colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma/polyps among 1,858 serrated polyps from a single institution. Inter J Colorect Disease 2015 in print.