

## Article

**Comprehensive molecular characterizations of stage I-III lung adenocarcinoma with tumor spread through air spaces**Ronghao Ye, Yongfeng Yu, Ruiying Zhao, Yuchen Han and Shun Lu. *Front Genet.* 2023 Feb

2;14:1101443. doi: 10.3389/fgene.2023.1101443. from China

肺胸腔内腫瘍散布（STAS）は腫瘍辺縁から離れた気腔内への腫瘍進展像として観察され、切除肺癌の15-60%で認められる。STASは再発リスク因子、予後因子として多くの報告があり、臨床病理学的に重要な所見である。一方でSTASと分子病理学的特性との関係は現状良く明らかにはされていない。筆者らは切除肺腺癌検体を用いて、68個の癌関連遺伝子の異常をNGSで調べ、遺伝子異常の状態とSTASとの関連を解析した論文である。

**Supplemental table 1:** 調べた68個の遺伝子のリスト

**TABLE 1 :** 対象。肺腺癌切除例、stage I-IIIの2248人の患者がentryされた。全体におけるSTAS(+)の割合は約10%(221/2248)であった。Propensity score matching法を用いてSTAS(-)群(221例)を抽出し、合計442例（それぞれ221例）で解析が行われた。

**FIGURE 1 :** A) 同定された遺伝子異常のスペクトラム。上から頻度順に記載されている。Top 6は *EGFR*, *TP53*, *KRAS*, *ALK*, *SMD4*, *ERBB2*であった。遺伝子リストの下、Groupは緑はSTAS(-)群、赤はSTAS(+)である。B) 異常の形式ではMissenseが一番多かった。統計学的に $p < 0.05$ で有意さを認めめたのはfusionでSTAS(+)で頻度が高かった。

**FIGURE 2 :** A), C) 1塩基変異に基づく遺伝子異常のスペクトラム。*EGFR*遺伝子の異常はSTAS(-):STAS(+)で69.7%:52.5% ( $p<0.05$ )、一方で*TP53*遺伝子の異常はSTAS(-):STAS(+)で34.8%:49.8% ( $p<0.05$ )であった。B), D) コピー数異常では両群間に差は見られなかった。

**FIGURE 3 :** driver遺伝子のhot spot異常に基づくスペクトラム。B)参照。*EGFR* L858R missense mutation (STAS-:37.6% , STAS+:19.5%,  $p<0.05$ ), *ERBB2* exon 20 indel mutation (STAS-:5.9% , STAS+:1.8%,  $p<0.05$ ), *ALK* fusion (STAS-:2.3%, STAS+:13.1%,  $p<0.05$ )において有意差がみられた。

**FIGURE Supplement 2 :** A) シグナル伝達系異常とSTASとの関係。ErbB、p53、Wnt系で違いが見られた。B) *TP53*異常はSTAS+で有意に多く同定された。また統計学的に差はないが、p53細胞回転シグナル伝達系に関係する*ATM*(4.1% vs. 7.2%), *CDKN2A*(3.6% vs. 5.9%), *TSC2*(1.4% vs. 4.1%)の異常頻度はSTAS+で高かった。C) Wntシグナル伝達系では*TP53*が有意な違いを示すが、加えて*SMAD4*(6.3% vs. 7.2%), *CTNNB1*(4.5% vs. 6.8%)の異常頻度もSTAS+で高かった。D) 一方で*EGFR*異常はSTAS(-):STAS(+)で69.7%:52.5% ( $p<0.05$ ) , *ERBB2*の異常はSTAS(-):STAS(+)で8.6%:4.5% ( $p=0.12$ )とSTAS-で高かった。

**FIGURE 4 :** 各種遺伝子異常の排他的関係、共存関係とNMFクラスター解析。A) STAS+群において、*EGFR*異常は他のdriver遺伝子異常と排他的、*PIK3CA*異常は*CTNNB1*異常、*PTEN*異常と共存、*KRAS*異常と*STK11*異常は共存していた。B) STAS-群において、*EGFR*異常は他のdriver遺伝子異常と排他的、*TP53*異常と*CDKN2A/RB1/APC*異常は共存、*SMAD4*異常は*CTNNB1*異常と共存、*KRAS*異常と*STK11*異常は共存していた。C) 遺伝子異常に基づくクラスター解析を行うと、cluster1(171例、緑)(*KRAS*, *ALK*, *STK11*, *ROS1*, *ATM* and *RET*異常)、cluster2(272例、赤)(*EGFR*, *ERBB2*, *SMAD4* and *CTNNB1*異常)に分かれた。Cluster1ではSTAS+群が65%(111例)と優位、Cluster2

ではSTAS-群が59%(161例)と優位であったが、この変異スペクトラムでSTASの有無をclassifiedすることは困難であった。

#### Take Home Message

- ・肺腺癌においてSTAS+群とSTAS-群の分子病理学的特性は異なっていた。しかしながらそれらの特性のみで明瞭には分けることができなかった。
- ・STASの発症機序には他の分子異常も考える必要がある

(査読者 柳川直樹)

**Supplemental Table 1.** OncoScreen 68 genes list

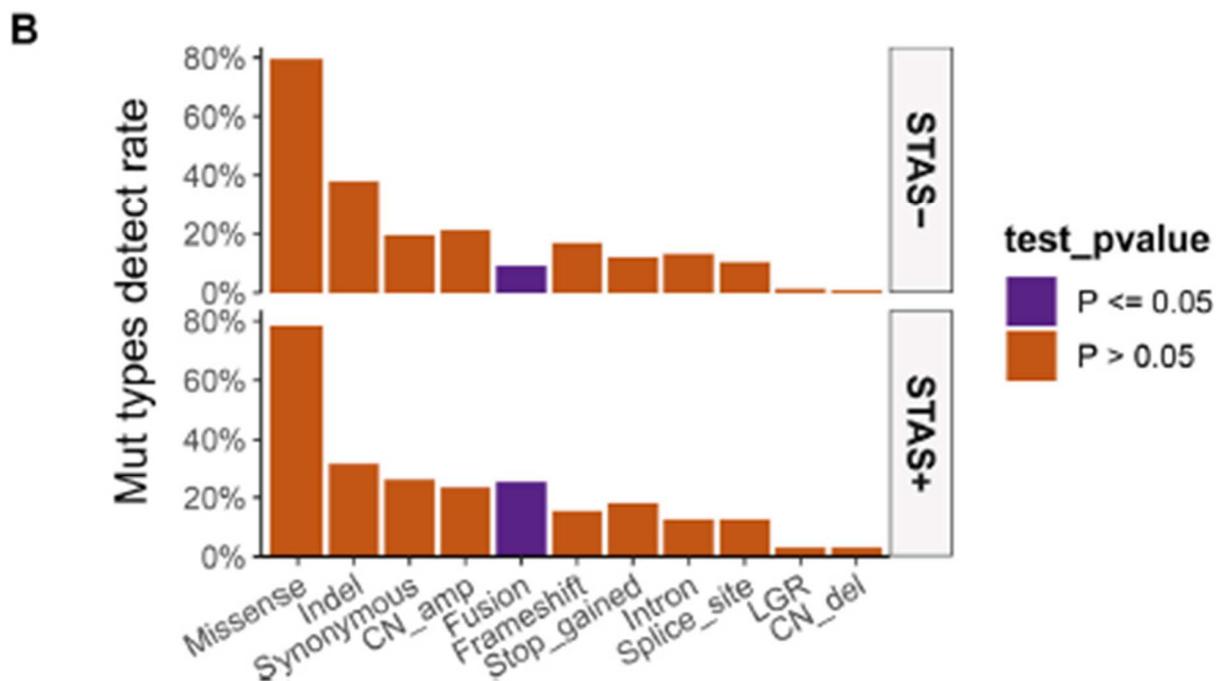
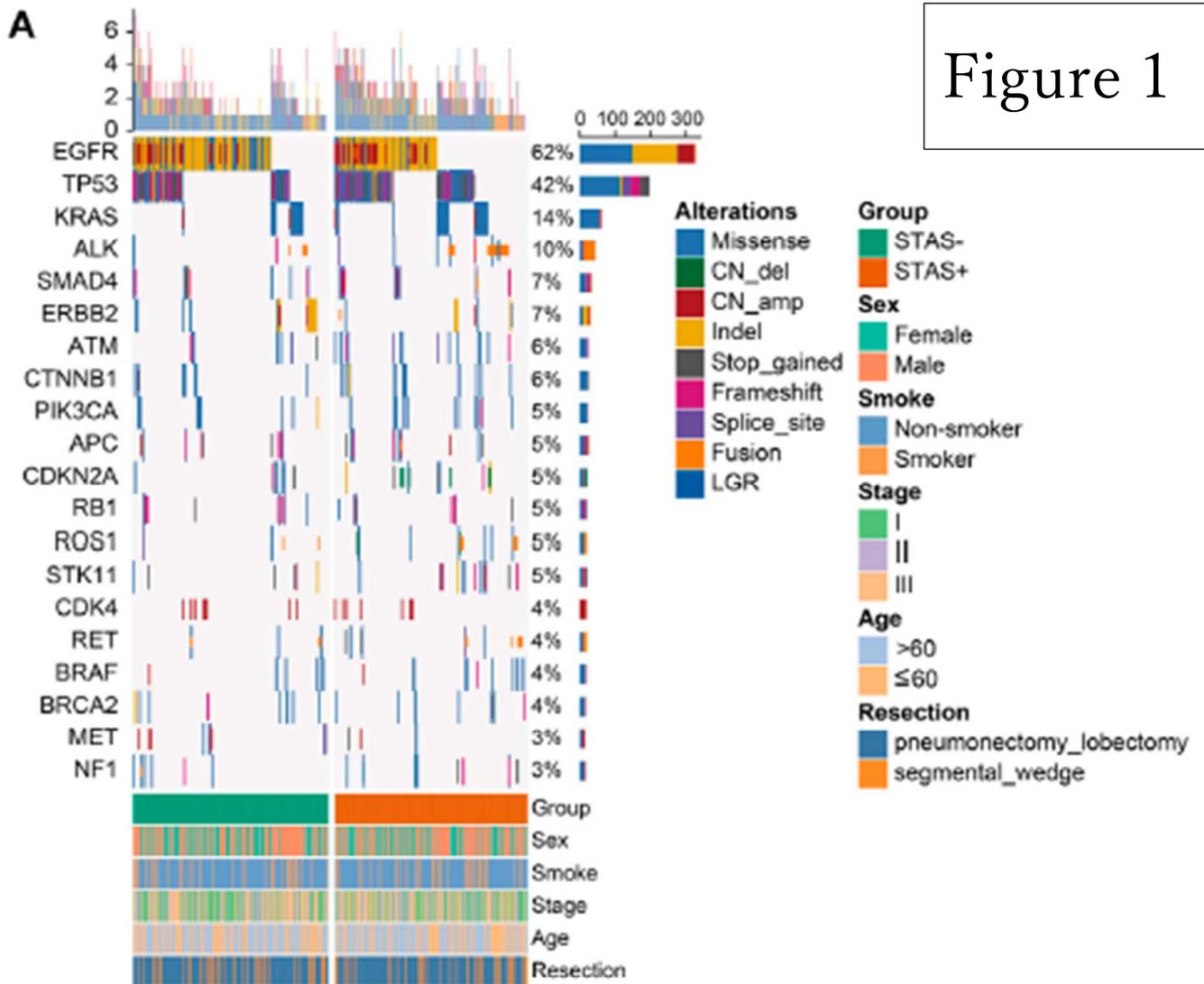
ALK	BRAF	EGFR	ERBB2
KRAS	MET	RET	ROS1
AKT1	APC	AR	ARAF
ATM	AXL	BCL2L11	BRCA1
BRCA2	CCND1	CD74	CDK4
CDK6	CDKN2A	CTNNB1	DDR2
ERBB3	ESR1	ERBB4	FGF19
FGF3	FGF4	FGFR1	FGFR2
FGFR3	FLT3	HRAS	IDH1
IDH2	IFG1R	JAK1	JAK2
KDR	KIT	MAP2K1	MTOR
MYC	NF1	NOTCH1	NRAS
NRG1	NTRK1	NTRK2	NTRK3
PDGFRA	PIK3CA	PTCH1	PTEN
RAF1	RB1	SMAD4	SMO
STK11	TOP2A	TP53	TSC1
TSC2	CYP2D6	DPYD	UGT1A1

TABLE 1 Clinical characteristic baseline before and after PSM.

Characteristic	Entire cohort (n = 2248)			Matched cohort (n = 442)		
	STAS-negative (%)	STAS-positive (%)	p-value	STAS-negative (%)	STAS-positive (%)	p-value
Gender			0.009			1
Female	1,209 (59.6)	111 (50.2)		111 (50.2)	111 (50.2)	
Male	818 (40.4)	110 (49.8)		110 (49.8)	110 (49.8)	
Age			0.017			0.846
≤60	1,021 (50.4)	92 (41.6)		88 (39.8)	91 (41.2)	
>60	1,006 (49.6)	129 (58.4)		133 (60.2)	130 (58.8)	
Smoking status			<0.001			0.896
Non-smoker	1851 (91.3)	185 (83.7)		187 (84.6)	185 (83.7)	
Smoker	176 (8.7)	36 (16.3)		34 (15.4)	36 (16.3)	
Resection			<0.001			1
Pneumonectomy/lobectomy	1,158 (57.1)	178 (80.5)		178 (80.5)	178 (80.5)	
Segmental/wedge	869 (42.9)	43 (19.5)		43 (19.5)	43 (19.5)	
Stage			<0.001			1
I	1,467 (72.4)	97 (43.9)		97 (43.9)	97 (43.9)	
II	288 (14.2)	43 (19.5)		43 (19.5)	43 (19.5)	
III	272 (13.4)	81 (36.7)		81 (36.7)	81 (36.7)	

PSM, propensity score matching; STAS, spread through air spaces.

Figure 1



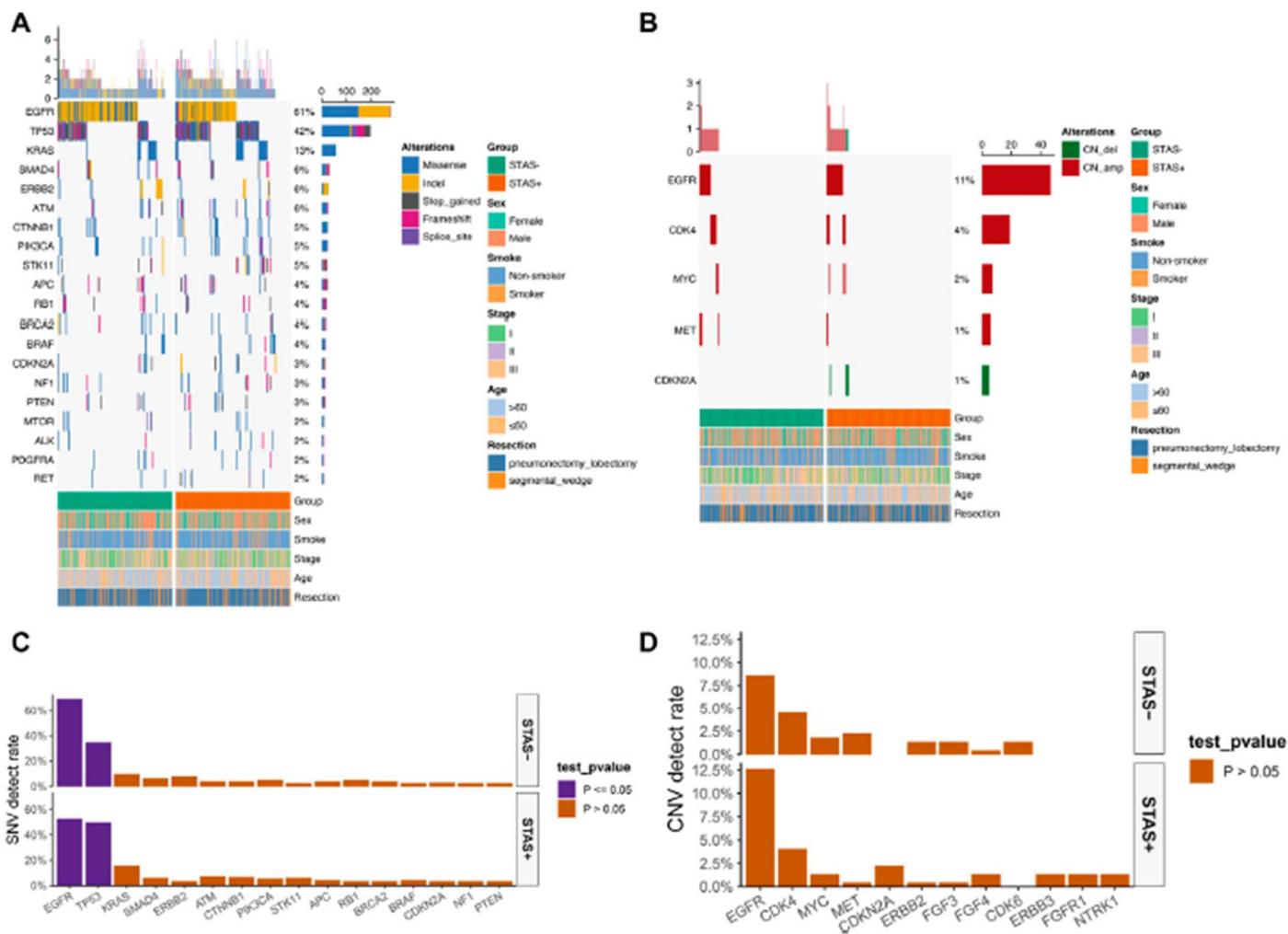


Figure 2

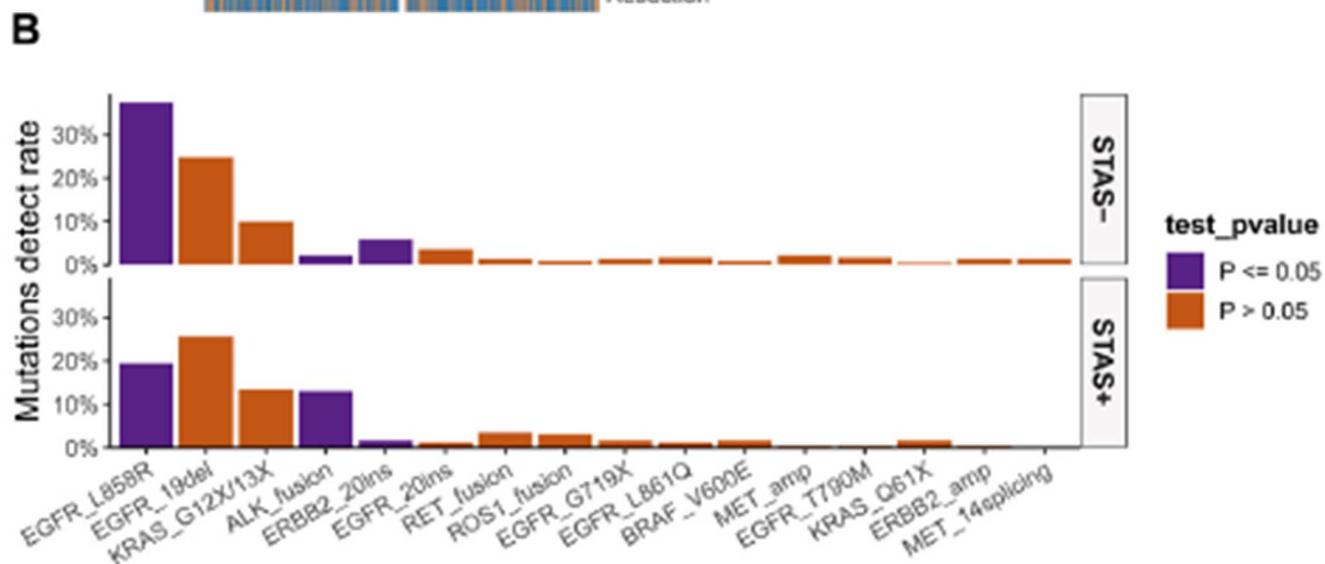


Figure 3

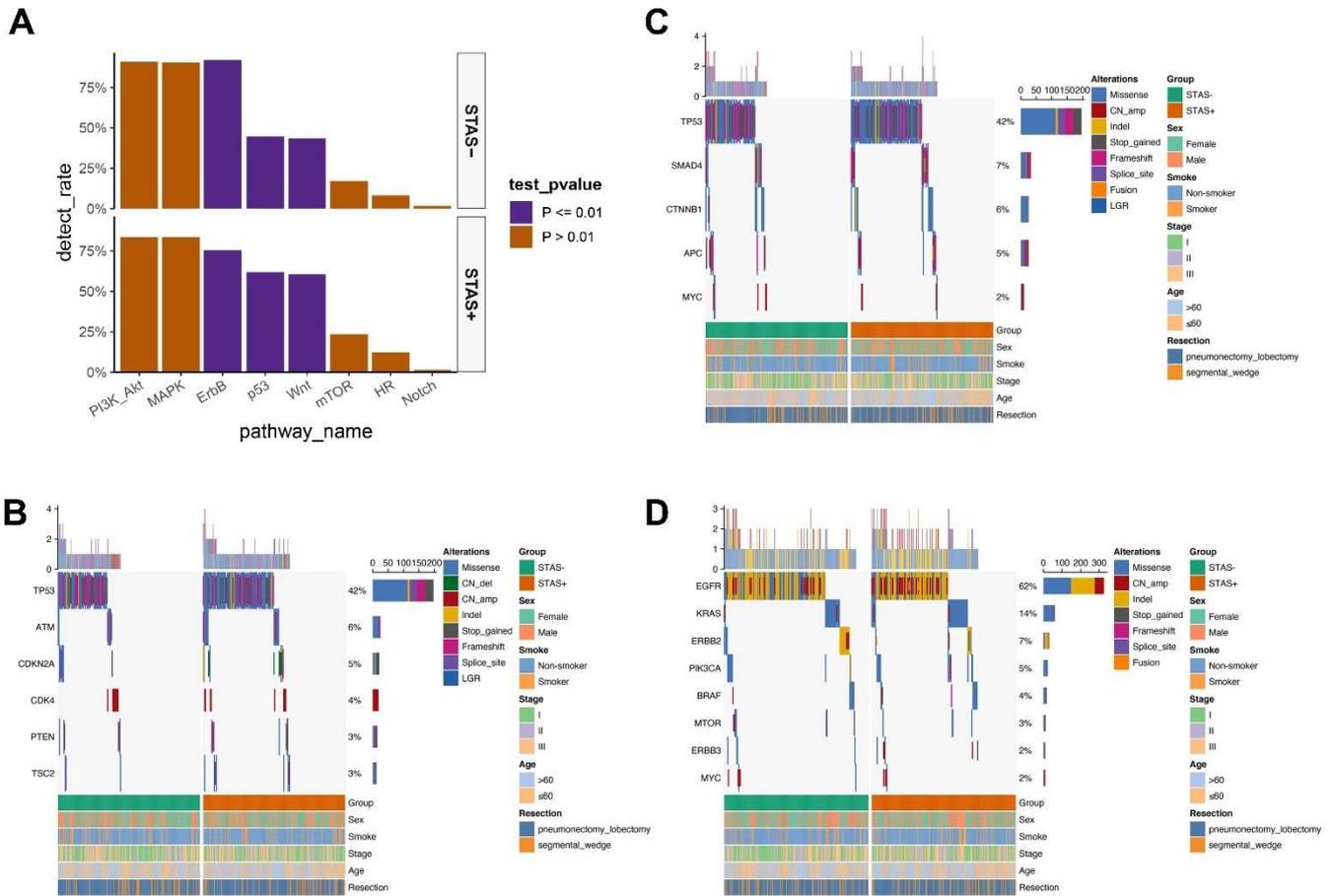


Figure Supplement

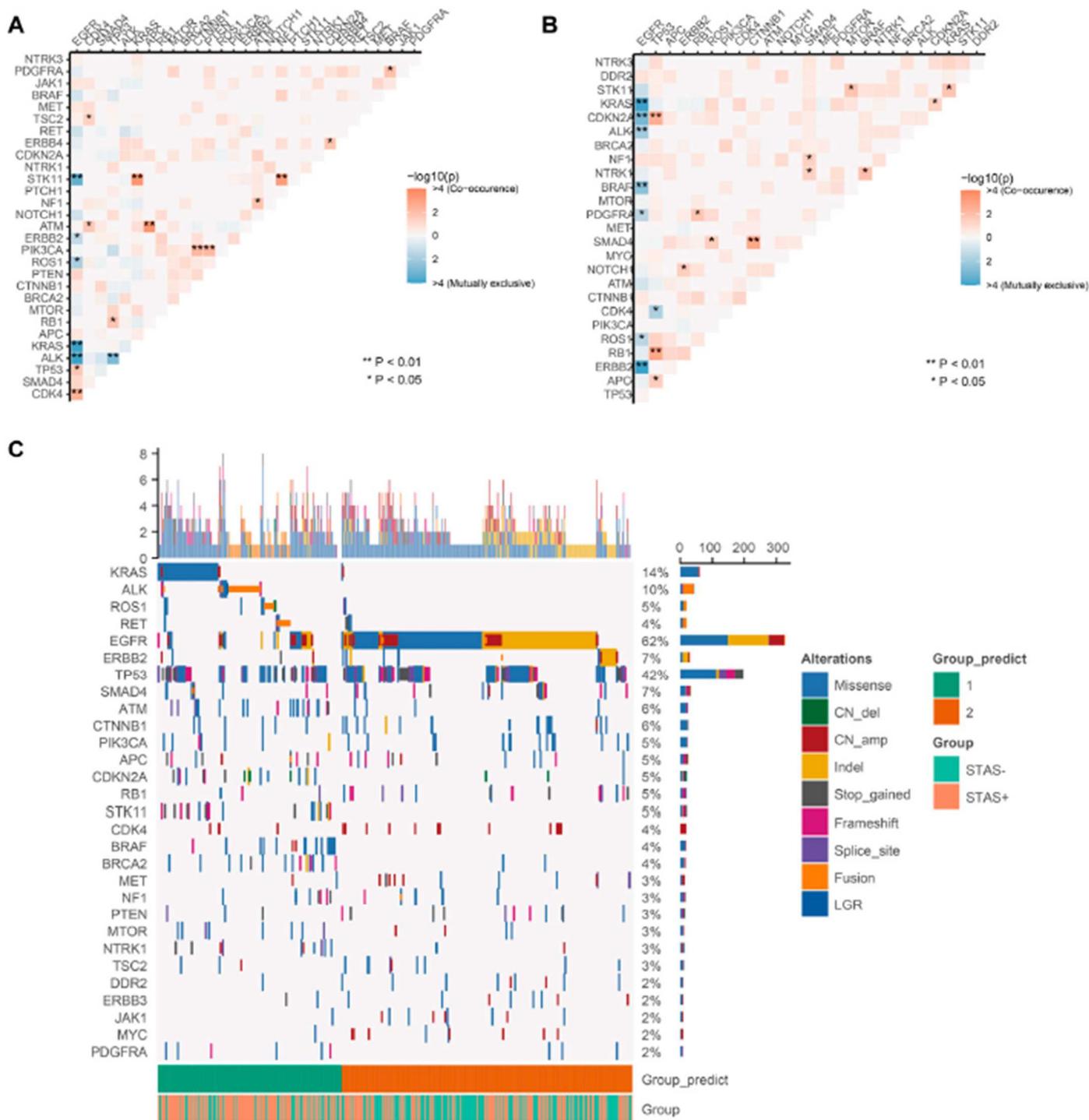


Figure 4