

Genetic Analysis of Biopsy Tissues from Colorectal Tumors in Patients with Ulcerative Colitis

Noriko Yamamoto, Yuji Urabe, Hikaru Nakahara, et al.

Cancers 16 (2024)

[要約]

背景

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) 患者では、罹病期間の長期化に伴い、UC 関連腫瘍 (ulcerative colitis-associated neoplasia; UCAN) の発生が問題となる。

UC 粘膜から発生する大腸腫瘍 (colorectal neoplasia developing from ulcerative colitis mucosa; CRNUC) は、UCAN と非 UCAN、すなわち散发性腫瘍に分類される。

UCAN では高異型度異形成や癌に対して大腸全摘術が推奨される一方、非 UCAN では局所切除が選択されることが多く、両者の鑑別は治療方針に直結する。

しかし、生検 HE 標本のみで UCAN と非 UCAN を鑑別することはしばしば困難である。UCAN では炎症-異形成-癌経路に関連して TP53 変異が早期から関与し、非 UCAN では KRAS 変異などが関与することが知られている。

目的

UC 患者に発生した大腸腫瘍において、生検検体を用いた遺伝子解析、とくに TP53 変異解析が、UCAN と非 UCAN の鑑別診断精度を改善するかを検討する。

対象と方法

広島大学病院で切除された CRNUC を対象とし、研究は 2 段階で行われた。

- Step 1: 1998 年 6 月から 2018 年 7 月までに切除され、過去に切除検体の遺伝子解析が行われていた CRNUC 14 例を対象とした。
 - 生検検体と切除検体の遺伝子変異の一致率を検討した。

- Step 2: 2018 年 8 月から 2022 年 11 月までに生検後に切除された CRNUC 26 例を対象とした。
 - 生検 HE 診断、p53 免疫染色、TP53 変異解析を、切除検体による最終診断と比較した。

遺伝子解析は、過去の CRNUC 解析で変異が確認された遺伝子を含むカスタムパネルを用いた deep sequencing により行った。

病理診断では、UCAN の特徴として以下を評価した。

- 境界不明瞭な平坦型異形成
- 不整な腫瘍腺管
- 固有層炎症の増加
- 表層における良性陰窩と異形成陰窩の混在

切除検体では、HE に加えて p53 および Ki67 免疫染色を用い、最終診断とした。

結果

Step 1 では、27 候補遺伝子のうち 14 遺伝子に変異が認められた。

生検検体と切除検体の病的変異の一致率は、全 14 遺伝子では 29%(4/14)と低かった。一方、TP53 および KRAS に限ると一致率は 79%(11/14)であり、生検検体でも主要な初期変異を比較的よく反映していた。

Step 2 では、生検検体における変異頻度は以下の通りであった。

遺伝子 変異頻度

TP53 42%(11/26)

KRAS 38%(10/26)

APC 38%(10/26)

RNF43 31%(8/26)

EP300 23%(6/26)

ATM 23%(6/26)

CREBBP 15%(4/26)

TP53 変異は UCAN の 67%(10/15)に認められた一方、非 UCAN では 9%(1/11)にとどまった。KRAS 変異は UCAN 40%、非 UCAN 36%であり、UCAN 鑑別には有用ではなかった。

UCAN/非 UCAN 鑑別の診断精度は以下の通りであった。

診断方法	感度	正診率
HE 単独	33%	38%
HE + p53 IHC	73%	85%
HE + TP53 変異解析	87%	88%

HE 単独では診断精度が低かったが、p53 IHC または TP53 変異解析を加えることで大きく改善した。特に HE+TP53 変異解析が最も高い感度・正診率を示した。

また、KRAS/BRAF 変異は UCAN 診断には有用ではなかったが、鋸歯状変化と関連していた。KRAS/BRAF 変異を鋸歯状変化の予測マーカーとした場合、感度 94%、正診率 88%、 κ 値 0.75 であった。

[Take home message]

- UC 患者に発生した大腸腫瘍では、UCAN と非 UCAN の鑑別が治療方針に直結する。
- 生検 HE 単独では UCAN 診断の精度は低く、p53 免疫染色または TP53 変異解析を追加すると、UCAN 診断精度は大きく改善する。
- HE+TP53 変異解析は、UCAN 診断において最も高い感度・正診率を示した。
- ただし、生検検体では腫瘍内不均一性やサンプリングエラーがあり、大腸全摘などの重大な治療決定にはさらなる検証が必要である。