

抄読日：2022/10/17

## Diffuse expression of MUC6 defines a distinct clinicopathological subset of pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma

Kishikawa S, Hayashi T, Saito T, et al. Mod Pathology. 2021 Apr;34(4):786-797. doi: 10.1038/s41379-020-00690-w. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33024306.

### 要旨：

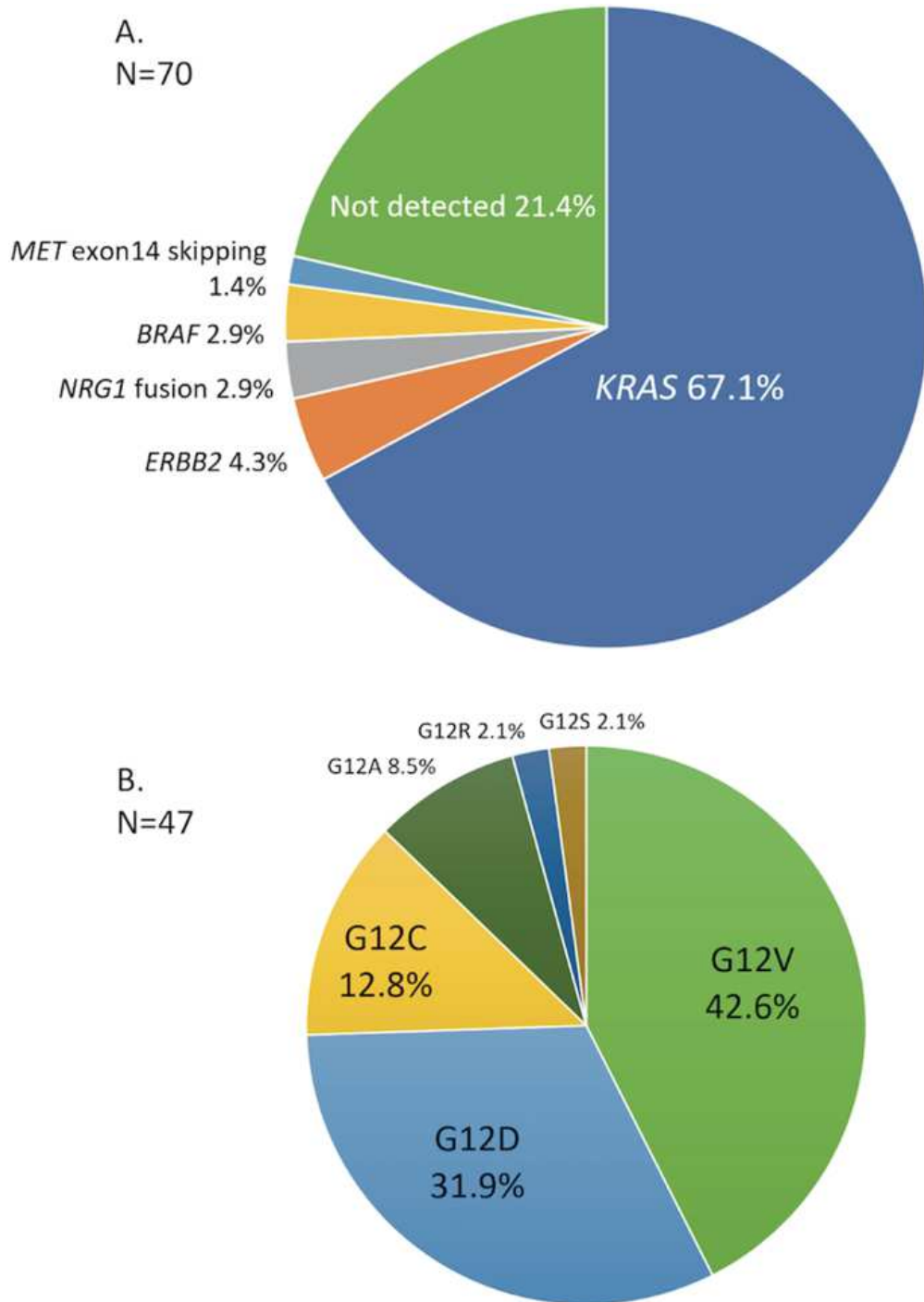
浸潤性粘液性腺癌（IMA）は、肺腺癌の1種である。ムチンの異常な発現は、癌の発生や転移と関連すると言われている。しかし、IMAにおけるムチンの発現の臨床病理学的意義は十分に解明されていない。ここでは、70症例のIMA腫瘍の臨床病理学的、免疫組織学的、および分子的特徴を評価した。EGFR, KRAS, GNAS, TP53変異はPCRベースのシーケンスで評価した。EGFR/KRAS変異のない症例の評価には、次世代シーケンサーを使用した。ムチン（MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC、MUC6）の発現を免疫組織学的に評価し、negative（腫瘍細胞の10%未満）、patchy expression（腫瘍細胞の90%未満）、diffuse expression（腫瘍細胞の90%以上）のいずれかに分類した。転写因子（TTF-1、CDX2、HNF1 $\beta$ 、HNF3 $\alpha$ 、HNF3 $\beta$ 、HNF4 $\alpha$ ）に対する免疫組織学的検査も実施した。結果は、KRAS変異が最も多く（67%）、次いでその他の変異が少数ずつ見られた。MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC、MUC6のpatchyまたはdiffuseの発現は、それぞれ52%または6%、3%または0%、30%または3%、26%または73%、59%または27%の症例で観察された。さらに、HNF1 $\beta$ （100%）、HNF3 $\alpha$ （100%）、HNF3 $\beta$ （100%）、HNF4 $\alpha$ （99%）は、ほぼ全て陽性であったが、TTF-1（6%）およびCDX2（9%）にはあまり陽性でなかった。全体として、ムチンの発現と転写因子の発現との間に有意な相関は認められなかった。MUC6のdiffuse expressionは、多変量解析において、KRAS野生型腫瘍（ $p=0.0008$ ）、より小さな腫瘍サイズ（ $p=0.0073$ ）、および女性患者の腫瘍（ $p=0.0359$ ）と有意に関連していた。さらに、MUC6がdiffuse expressionしている腫瘍を持つ患者は、有意に良好な転帰を示した。注目すべきは、これらの患者は、IMAで死亡した人はいなかったことである。このデータは、MUC6のdiffuse expressionが、KRAS野生型を特徴とするIMAの明確な臨床病理学的サブセットを定義し、より侵襲性の低い臨床経過を示すことを示唆した。

### Take home message

- ・ MUC6のdiffuse expressionはKRAS野生型、腫瘍サイズが小さい、女性由来という特徴を持ち、良好な転帰を示した。
- ・ 今後IMAの臨床転帰を評価するさらなる前向き研究では、患者の層別化のために、MUC6を含むムチンの発現解析を行っていく必要がある。

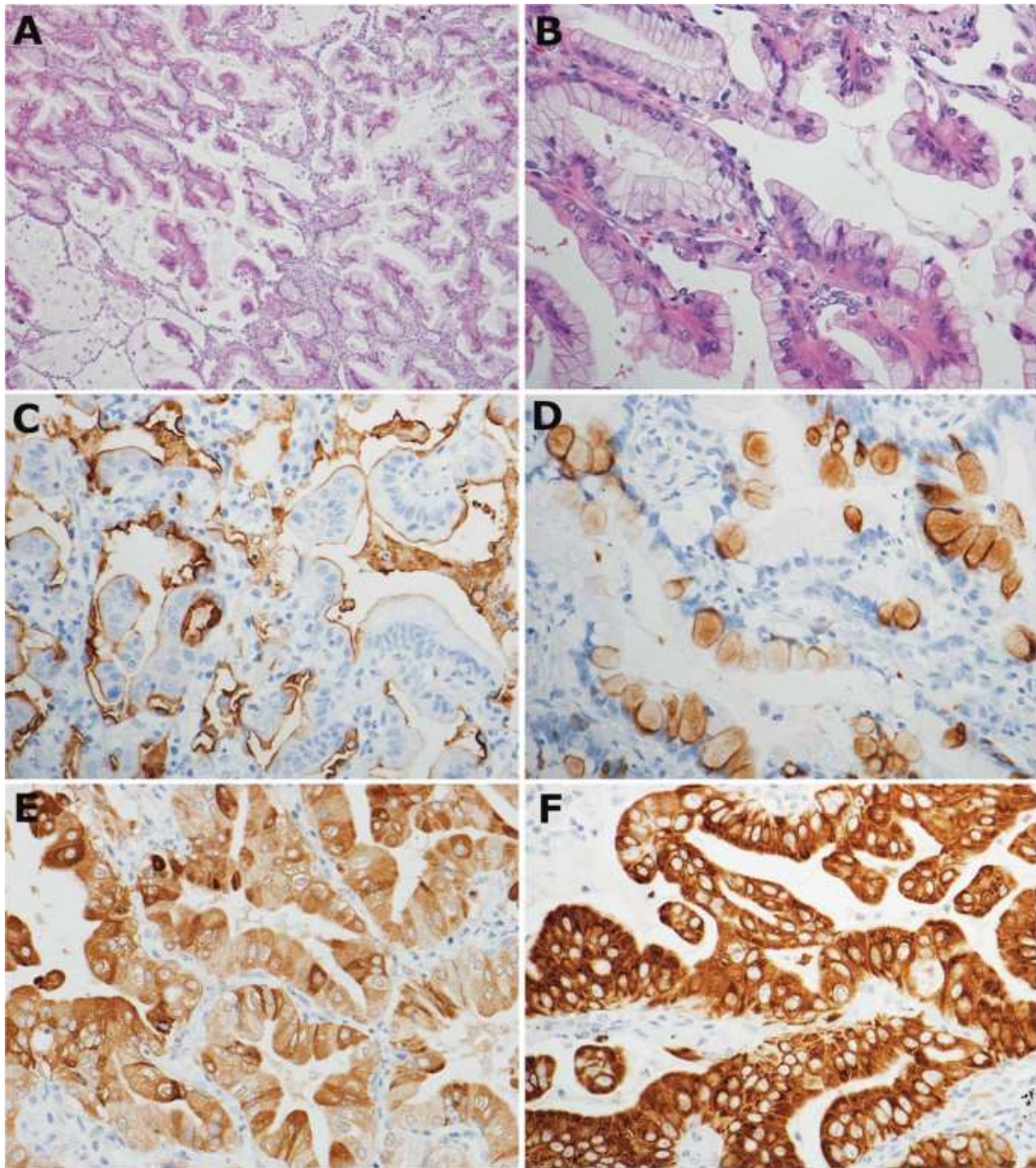
抄読者 鹿内 俊介

Fig. 1: Frequency of driver mutations in invasive mucinous adenocarcinoma.



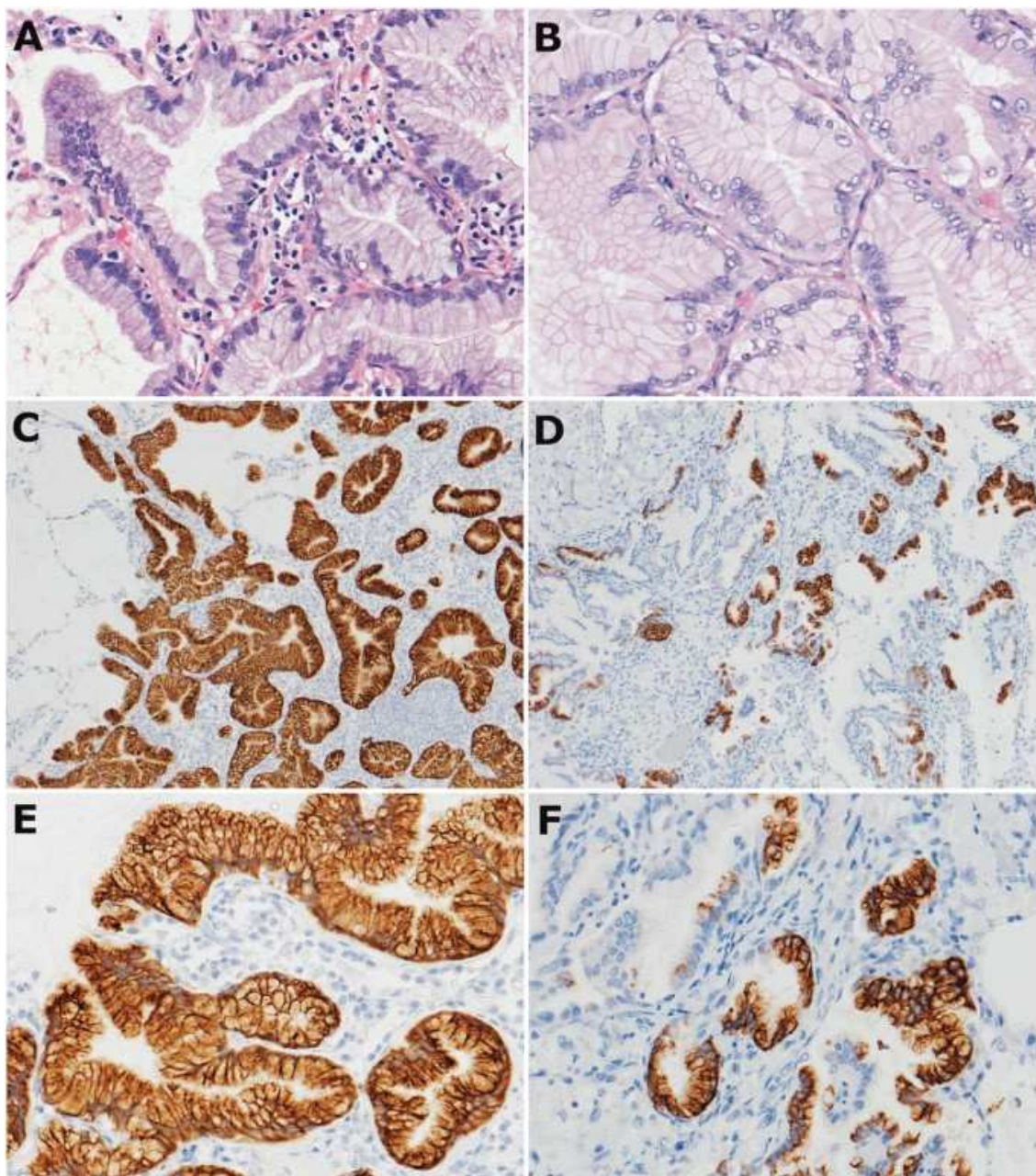
Pie charts showing the fraction of invasive mucinous adenocarcinomas that harbored the indicated drivers (a) and the fractions of *KRAS* mutation subtypes (b).

Fig. 2: Histological findings and mucin expression of invasive mucinous adenocarcinoma.



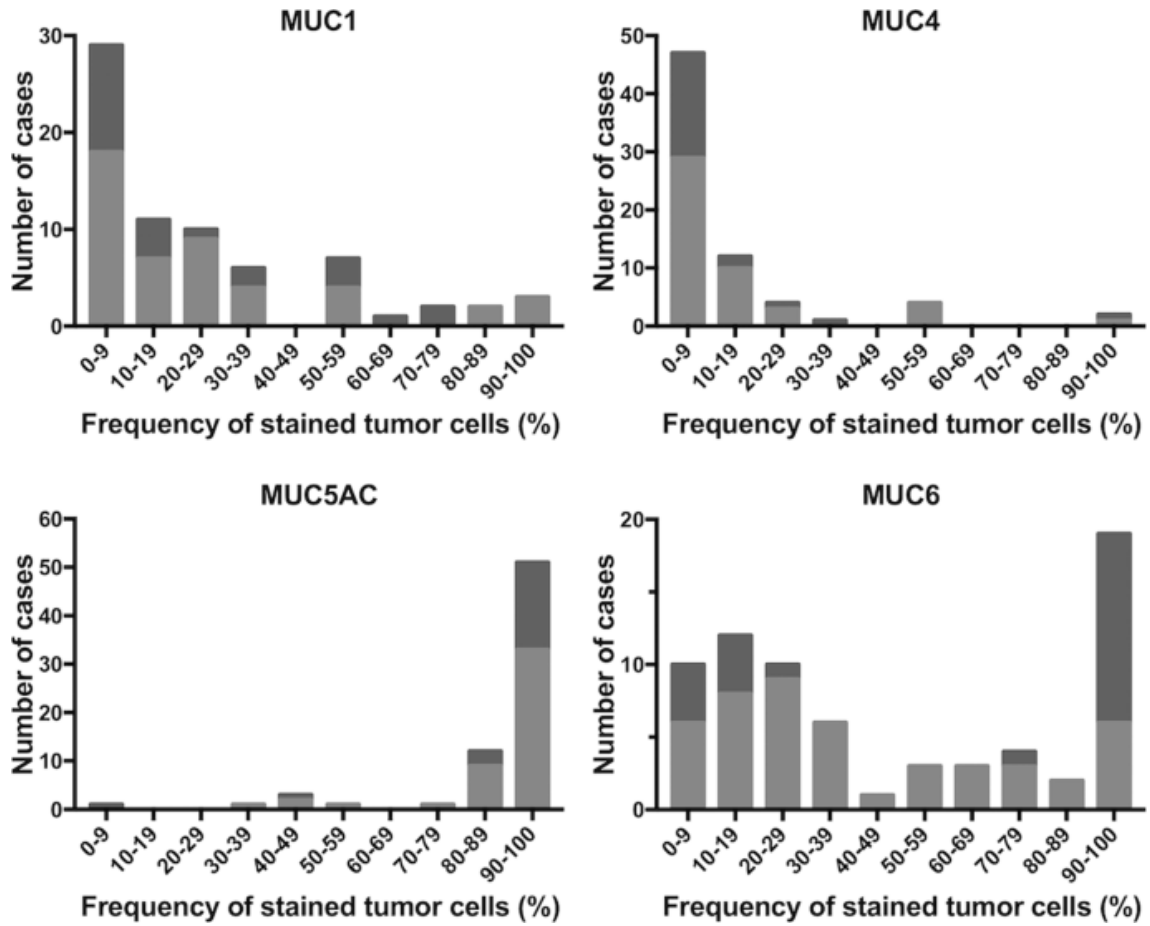
Representative H&E staining of invasive mucinous adenocarcinoma in low-power view (a) and high-power view (b). The tumor cells lined the alveolar walls or proliferated with a papillary pattern and consisted of columnar cells with abundant cytoplasmic mucin and basally oriented nuclei. Representative examples of immunohistochemical staining of MUC1 (c), MUC2 (d), MUC4 (e), and MUC5AC (f).

Fig. 3: Diffuse and patchy MUC6 expression in invasive mucinous adenocarcinoma.



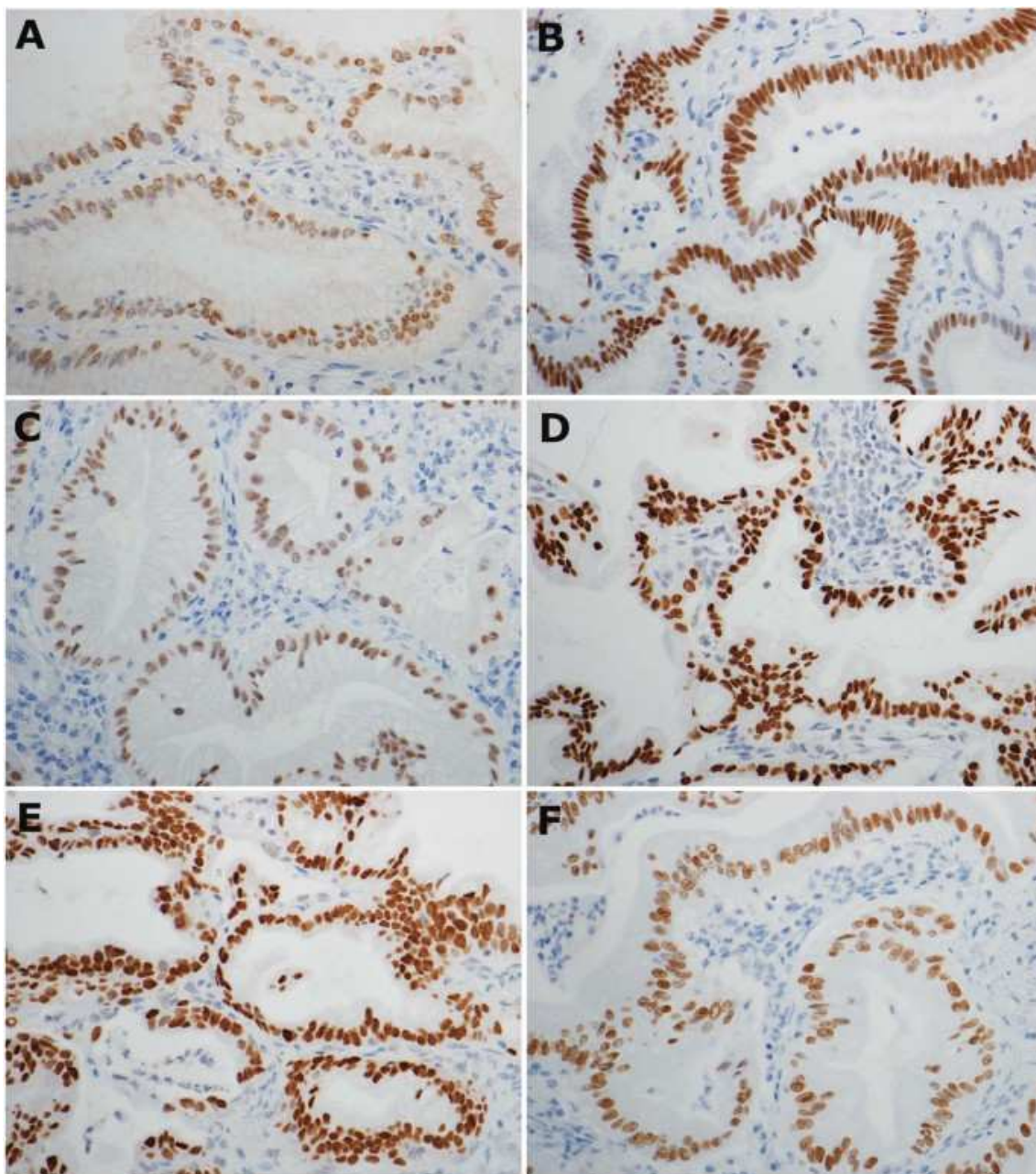
Representative H&E staining of invasive mucinous adenocarcinoma (IMA) with diffuse (a) and patchy (b) MUC6 expression. Low-power view showed that almost all tumor cells were stained with diffuse type MUC6 in IMA with rearranged *CD74-NRG1* (c), while scattered tumor cells stained with patchy type MUC6 in IMA with mutated *KRAS* (d). High-power view showed a cytoplasmic pattern in IMA with diffuse (e) and patchy (f) MUC6 expression.

Fig. 4: The histograms of the distribution of MUC1, MUC4, MUC5AC, and MUC6.



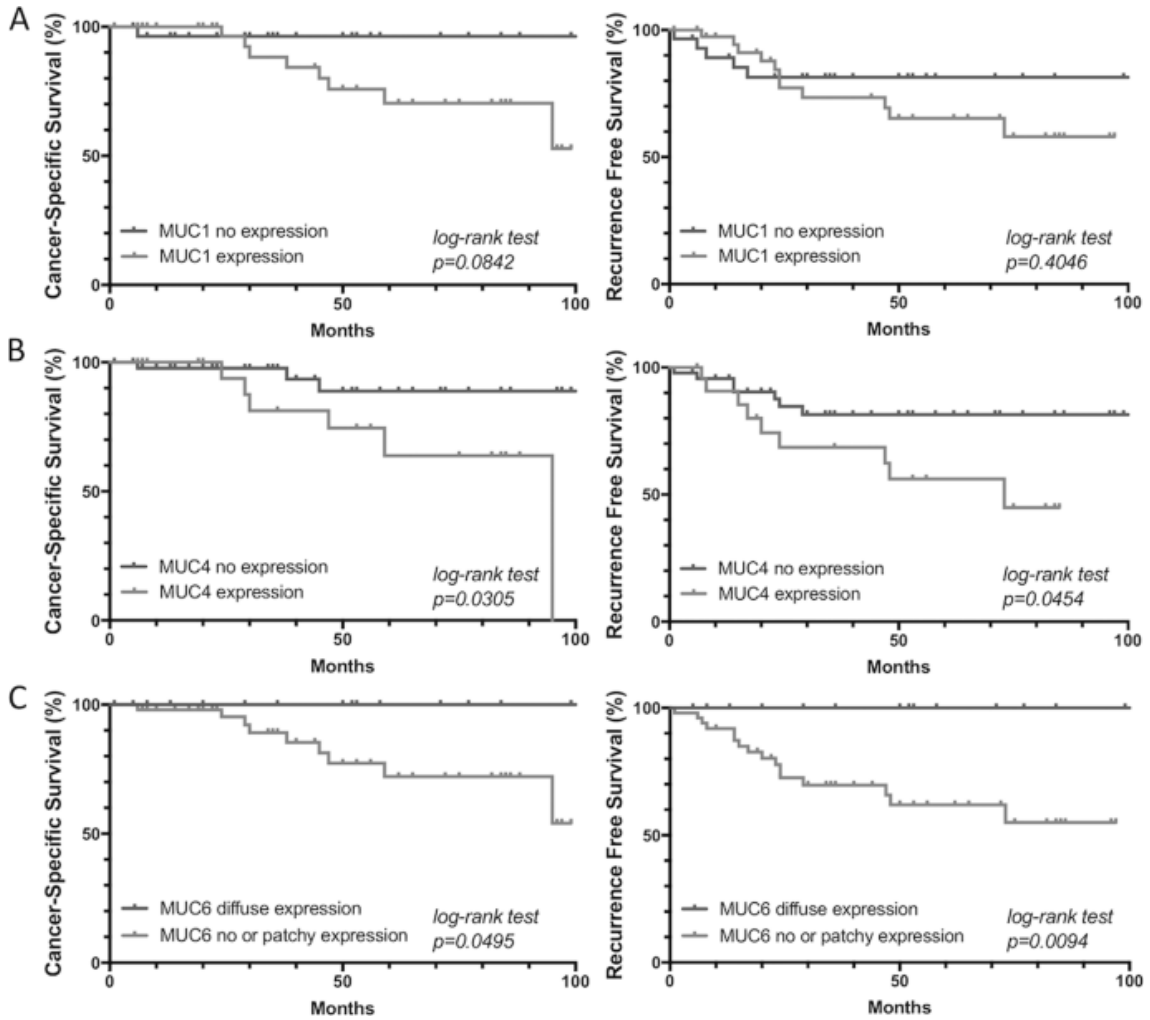
Light and dark gray bars indicate the number of *KRAS*-mutated and wild-type tumors, respectively. Note that MUC6 reactivity had two peak values; other mucins had one peak.

Fig. 5: Expression of transcription factors in invasive mucinous adenocarcinoma.



Representative examples of immunohistochemical staining for TTF-1 (a), CDX2 (b), HNF1  $\beta$  (c), HNF3  $\alpha$  (d), HNF3  $\beta$  (e), and HNF4  $\alpha$  (f). Nuclear staining pattern of tumor cells.

Fig. 6: Kaplan–Meier curve of cancer-specific survival (CSS) and recurrence-free survival (RFS) of 70 patients with invasive mucinous adenocarcinoma of the lungs after surgical resection.



Comparison of CSS and RFS in patients with MUC1-expressing tumors (a), MUC4-expressing tumors (b), and tumors expressing diffuse MUC6 (c).