

# 学位論文抄録

Intertumor and intratumor heterogeneity of *PIK3CA* mutations in extramammary Paget's disease

(乳房外パジェット病における *PIK3CA* 遺伝子変異の腫瘍間および腫瘍内不均一性)

草場 雄道

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻  
皮膚病態治療再建学

指導教員

福島 聡 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻皮膚病態治療再建学

## Abstract of the Thesis

**Background and Purpose:** Although the prognosis of patients with Extramammary Paget's disease (EMPD) treated with radical resection is good, the prognosis of EMPD with distant metastasis is very poor. *PIK3CA* mutations predict a good response to *PIK3CA* inhibitors. The aim of this study was to investigate the occurrence rate of *PIK3CA* mutations (including multiple mutations [MMs]) related to the intertumor and intratumor heterogeneity in EMPD and to evaluate the correlation between these mutations and clinical parameters of EMPD

**Methods:** We performed droplet digital polymerase chain reaction to detect *PIK3CA* mutations (E542K, E545K, H1047R and MMs) in 68 patients with EMPD. In addition, we investigated the presence of *PIK3CA* mutations at multiple sites in 16 patients with *PIK3CA* mutations to assess the intratumor heterogeneity of *PIK3CA* mutations in EMPD.

**Results:** The frequency of one or more *PIK3CA* mutations in patients with EMPD was 30.8% (21/68). The frequency of E542K, E545K, and H1047R, and MMs were 10.2% (7/68), 13.2% (9/68), 11.7% (8/68), and 4.4% (3/68), respectively. No significant correlation was found between *PIK3CA* mutation patterns and clinical parameters. Of the 21 patients with *PIK3CA* mutations, 16 patients with tissue samples that could be analyzed at multiple sites were examined. The proportion of patients with the same *PIK3CA* mutations at all sites was 12.5% (2/16). The proportion of patients with the same *PIK3CA* mutations at least two or more sites, but not at all sites, was 31.2% (5/16). The proportion of patients with no *PIK3CA* mutations at other sites was 37.5% (6/16). The proportion of patients with other *PIK3CA* mutations at other sites was 18.7% (3/16).

**Conclusions:** There is intertumor and intratumor heterogeneity of *PIK3CA* mutations. *PIK3CA* mutations in EMPD may be progressor mutations in EMPD.

## 学位論文抄録

[ 目的 ] 一般的に乳房外パジェット病(以下 EMPD)は早期に切除を行えば予後良好な疾患であるが、一方遠隔転移を来した場合には非常に予後不良である。PIK3CA 遺伝子変異は PI3K 阻害剤への良好な反応性を示す。本研究の目的は EMPD における PIK3CA 遺伝子変異の保有率および腫瘍間・腫瘍内不均一性を調査すること、またそれらと臨床パラメータとの相関を検討することである。

[ 方法 ] 68 人の EMPD 患者から採取された検体を用いて ddPCR を行い PIK3CA 遺伝子変異(E542K、E545K、H1047R およびそれらの重複変異)が検出されるかどうか検査した。さらに、それらの変異が検出された 16 症例において、同じ腫瘍内から複数個所の検体を採取して、それぞれ同様に ddPCR を行い PIK3CA 遺伝子変異の有無を検査した。

[ 結果 ] 30.8%(21 人/68 人)において PIK3CA 遺伝子変異を認めた。E542K は 10.2%(7 人/68 人)、E545K は 13.2%(9 人/68 人)、H1047R は 11.7%(8 人/68 人)、重複変異は 4.4%(3 人/68 人)だった。それぞれの変異において、PIK3CA 遺伝子変異の有無と臨床所見との相関は認めなかった。PIK3CA 遺伝子変異陽性であった 16 例において同じ腫瘍内から複数個所検体を採取して同様に ddPCR 行った結果、すべての箇所と同じ PIK3CA 遺伝子変異を検出したのは 12.5%(2 人/16 人)、すべての箇所ではないものの 2 か所以上で同じ PIK3CA 遺伝子変異を検出したのは 31.2%(5 人/16 人)、それぞれの部位で別の PIK3CA 遺伝子変異を認めたのは 18.7%(3 人/16 人)、他の部位で PIK3CA 遺伝子変異を認めなかったのは 37.5%(6 人/16 人)であった。

[ 考察・結論 ] EMPD において PIK3CA 遺伝子変異の腫瘍間および腫瘍内不均一性を認めた。PIK3CA 遺伝子変異は EMPD においては progressor mutation である可能性がある。