

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本鼻科学会会誌 (2005.04) 44巻1号:75～76.

鼻副鼻腔腫瘍診療の最前線 上顎扁平上皮癌における分子腫瘍学的診断
オーダーメイド治療への応用

坂東伸幸, 原渕保明

上顎扁平上皮癌における分子腫瘍学的診断

-オーダーメイド治療への応用-

旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

坂東伸幸，原渕保明

1. はじめに

癌の悪性度や患者の予後を規定する因子として TNM 分類，病理組織診断などが重要である。しかし，実際の臨床では放射線化学療法に加え，根治手術が施行されても，早期に再発，転移して死亡する患者がいる。一方，かなりの進行例であっても治療が奏功し，長期生存する患者もいる。従来の TNM 分類，病理診断ではこれらの結果を予測することは困難なことが多い，分子生物学的アプローチを導入した癌の個性，生物学的悪性度を診断し，治療に反映させることが望まれている。近年，ヒト癌において多くの癌関連遺伝子や癌関連蛋白発現の異常が明らかになり，多くの予後不良因子が同定されている。しかし，上顎扁平

上皮癌は欧米での頻度が低いためこれらの報告は少なく，分子腫瘍学的予後不良因子は明らかではない．そこで我々は多数の分子腫瘍学的因子の異常を解析し，それらの因子がいかにかにオーダーメイド治療に結びつけられるか考察した．

2．対象と方法

1980年から2004年まで当科で治療を行った上顎扁平上皮癌77例を対象とした．その内61例は術前に5FU動注化学療法と放射線照射を同時に施行し，その後初診時の進展範囲を考慮した根治手術が行なわれた¹⁾．治療前に試験開洞で採取された組織を用いて表1の如く18項目を検討した．p53遺伝子変異解析はLaser capture microdissection systemを用いて腫瘍細胞のみを採取し，direct sequence法で塩基配列を決定することにより行われた．それ以外の項目は免疫組織学的にその陽性細胞数，染色強度を測定し，陰性，陽性または

発現低下，過剰発現などの 2 群に分類した．
さらに放射線化学療法施行後の摘出標本を用いて放射線化学療法の組織学的有効性を検討した．全ての因子について統計学的解析を行った．

3．結果

Cox 比例ハザードモデルを用いた無病生存における単変量解析の結果，いくつかの予後不良因子が同定された（表 2）．同定された因子と臨床像との関連を検討した．

(1)放射線，化学療法の抵抗性とアポトーシス（細胞の自死）

放射線化学療法施行後の摘出標本を用いた組織学的有効性と治療前のアポトーシスインデックス（腫瘍組織内アポトーシス細胞の出現頻度，腫瘍自体のアポトーシス誘導能のパラメーター）に有意な相関を認めた²⁾．またアポトーシス促進因子 Bax 陰性かつアポトーシス抑制因子 Bcl-XL 陽性群では有意にアポトーシ

スインデックスが低下していた。よって Bax が発現低下し， Bcl-XL が過剰発現し， アポトーシスの経路が抑制されている癌は放射線化学療法においてもアポトーシスがおきにくく，放射線化学療法抵抗性であると考えられた。

(2) 腫瘍増殖と p53，増殖性マーカー (Ki-67)

Ki-67 陽性細胞の頻度を Ki-67 index とし，増殖性マーカーとした³⁾。p53 遺伝子変異群は有意に Ki-67 index が高く，根治治療後局所再発が見られた症例は 61 例中 8 例あったが局所再発群では Ki-67 index が高い傾向を認めた。よって p53 遺伝子変異による異常で細胞周期の進行，増殖に抑制がかからない場合，腫瘍細胞の増殖が早く，局所再発に関連し，予後不良であることが推測された。

(3) 転移と血管新生

Weidner ら⁴⁾の分類に準じて腫瘍先進部最高血管密度を測定した⁵⁾。さらに全経過中に頸部リンパ節転移，遠隔転移がみられた症例は 16 例あったが，転移群は非転移群と比較して

有意に最高血管密度が高かった（図1）。また最も強力な血管新生因子である VEGF の陽性群では陰性群と比較して有意に最高血管密度が高かった。よって VEGF 高発現と血管新生によって腫瘍細胞が血管に流入が容易になり、転移を引き起こす要因の一つになっていることが考えられた。

4. 考察

今回の検討で同定された予後不良または臨床像に関連している因子を実地臨床に応用できないか考察した。Bax などのアポトーシス関連因子，細胞周期関連因子，VEGF を始めとした血管新生因子など系統の異なった，いくつかの因子を組み合わせることによって，より正確に，癌の生物学的な悪性度の診断ができる可能性がある。また近年，分子生物学の進歩で新たな癌関連因子が次々と同定されている。それらの因子の異常が上顎扁平上皮癌のみならず頭頸部癌患者の臨床像にどのように関連するのか，検討されなければならない。

より強力に予後を推定できる分子腫瘍学的因子の同定が望まれる。さらに一度に多くの癌関連因子の異常を検出できる cDNA アレイやプロテインチップなどの臨床への応用が望まれる。またオーダーメイド治療については、今回の検討をもとにすると、Bax 発現低下やアポトーシスインデックスの低い症例では放射線化学療法の有効性が低いと考えられるため、手術を第一選択とする。また p53 遺伝子変異や増殖性癌細胞を多く認めた場合、局所再発の可能性があり、拡大手術を考慮する。VEGF 高発現、血管密度が高い症例では転移の可能性を考慮し、全身化学療法を追加する。などのいくつかのオーダーメイド治療が考えられる。さらに抗 VEGF 抗体、p53 遺伝子導入、抗 EGFR 抗体、EGFR 阻害薬などの分子標的治療を加えたオーダーメイド治療が上顎扁平上皮癌患者の予後をさらに向上させると考えられる。

文献

- 1) Hayashi T, Nonaka S, Bando N, et al.,
Treatment outcome of maxillary sinus
squamous cell carcinoma, Cancer 92,
1495-503, 2001
- 2) Bando N, Hayashi T, Kishibe K, et al.,
Prognostic value of p53 mutations, bax,
and spontaneous apoptosis in maxillary
sinus squamous cell carcinoma, Cancer 94,
1968-80, 2002
- 3) Bando N, Hayashi T, Takahara T, et al.,
Loss of p21 expression is associated with
p53 mutations and increased cell
proliferation, and p27 expression is
associated with apoptosis in maxillary
sinus squamous cell carcinoma (in press)
- 4) Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al.,
Tumor angiogenesis and metastasis
correlation in invasive breast carcinoma,
N Engl J Med 324, 1-8. 1991
- 5) Bando N, Hayashi T, Takahara K, et al.,

VEGF and bFGF expression and microvessel density of maxillary sinus squamous cell carcinoma in relation to p53 status, spontaneous apoptosis and prognosis, Cancer Lett 208, 215-25, 2004

図. 1

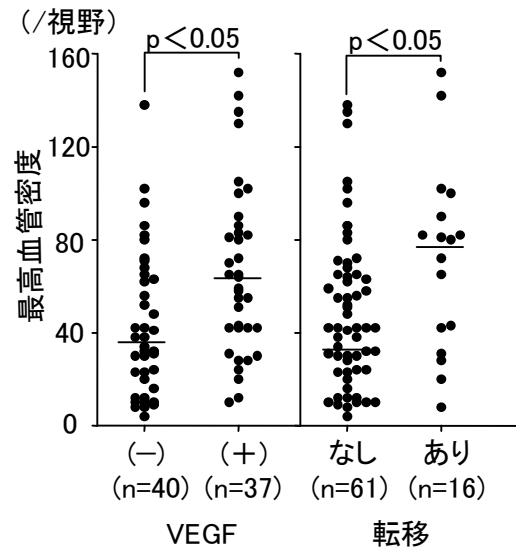


表1 上顎扁平上皮癌で検討された因子

p53遺伝子変異

細胞周期関連因子

p53蛋白, p21, p27, 増殖性癌細胞 (Ki-67 index)

アポトーシス関連因子

Fas, Bax, Bcl-XL, アポトーシス細胞 (Apoptosis index)

血管新生因子

VEGF, bFGF, 平均血管密度 (AVD), 最高血管密度 (MVD)

免疫監視機構

HLA class I 抗原, TAP1, T細胞浸潤

基底膜分解酵素

TIMP-2

上皮成長因子レセプター

EGFR

表 2 無病生存における単変量解析

項目	オッズ比	95%CI	p値
p53 遺伝子			
p53 遺伝子変異	4.58	1.29-16.3	0.019
アポトーシス関連因子			
Bax	0.16	0.03-0.74	0.019
Apoptosis Index (≥ 2)	0.12	0.02-0.91	0.041
細胞周期関連因子			
Ki-67 Index (≥ 20)	3.83	1.03-14.9	0.05
血管新生因子			
血管密度 (≥ 80)	3.54	1.1-9.36	0.044
VEGF	2.76	0.31-3.65	0.093