

論 文 要 旨

PCP4/PEP19 and HER2 Are Novel Prognostic Markers in Mucoepidermoid Carcinoma of the Salivary Gland

PCP4/PEP19 及び HER2 は唾液腺粘表皮癌における
新規の予後判定マーカーである

東 翔太郎

【序論及び目的】

癌治療は飛躍的な進歩を遂げているにも関わらず、唾液腺癌は未だに切除以外に有効な治療法が確立されていない。高悪性症例や不完全切除例では、放射線治療が術後治療の適応となっているが、その症例の少なさから化学療法に関しては確立されたレジメンが存在しない。しかし、分子標的薬を併用した化学療法が予後を改善した報告は散見される。今回、唾液腺癌で最も一般的な粘表皮癌において、唾液腺癌との類似性が指摘されている乳癌で発癌、浸潤転移との関連性が指摘されている PCP4/PEP19 と、多くの癌腫で発症に関与するとされている EGFR、HER2 について、発現とその意義を検証することを目的とし、組織学的所見、予後との関連性について検討した。

【材料及び方法】

対象：1991 年から 2016 年の間に鹿児島大学口腔顎顔面外科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、鹿児島医療センターで根治手術を行い、粘表皮癌と診断された 73 症例（男性 39 名、女性 34 名、平均 59.2 歳）。

方法：

- ・患者データはカルテから収集した。
- ・術後 3-6 ヶ月ごとに診察、CT 撮影、採血を行いフォローアップと評価を行った。
- ・生存期間は以下の通り規定した。

DSS (disease-specific survival) : 手術日から原疾患 (MEC) による死亡日までの期間

DFS (disease-free survival) : 手術日から再発までの期間

病理：

- ・切除検体にて切片作製し、hematoxylin and eosin (HE) 染色を実施した。
- ・病変の切除断端は、腫瘍細胞が含まれる場合、側方もしくは深部マージンが 1mm 未満の場合に陽性と判断。
- ・病理診断は 3 名の病理専門医によって行われ、悪性度の評価は、Goode らによって提唱された基準に従った。

免疫組織化学 (Immunohistochemistry, IHC) :

- ・PCP4/PEP19、EGFR、HER2 それぞれの抗体を用いて実施し、判定は次に示すとおりに行った。
PCP4/PEP19 : 腫瘍細胞の細胞質 and/or 核に 1% 以上の発現を認めた場合に陽性。
EGFR, HER2 : 腫瘍細胞の 10% 以上に中等度以上 (2+ \leq) に染色される細胞膜を認めた場合に陽性。

- ・すべての IHC 標本の評価は、2名の病理専門医によって行われた。
- ・評価者間の判定一致率は 90%以上と良好だったが、両者間で相違があった場合は、3人目の病理専門医によって診断された。

統計：

- ・IHC と臨床病理学的因子の関係を評価するため、Fischer の正確確率検定、 χ^2 二乗検定を用いた。
- ・生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いてプロットし、Log-rank 検定で比較した。
- ・Hazard ratio と 95% 信頼区間は単変量または多変量 Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて推定した。
- ・すべての統計的検定は両側検定とし、 $P < 0.05$ が有意であると判定した。
- ・統計解析は Stata 16 (StataCorp LLC, Texas, USA, version 16.1) を用いて行った。

【結果】

- ・臨床病理学的因子と各免疫組織学的因子の発現について、組織学的に悪性度が規定される因子（核分裂像や壊死巣の存在）で、PEP19 と HER2 の間で有意差が見られた。
- ・予後は、PEP19-positive の場合に有意に良好で、HER2-positive の場合に有意に悪化していた。
- ・PEP19 と HER2 の発現の有無をそれぞれ組み合わせた場合でも、単独の場合と同様に予後に有意な関連が見られた。
- ・単変量解析でも同様の結果だったが、多変量解析ではいずれも相関が認められなかった。
- ・EGFR は臨床病理学的因子、予後ともに発現の有無で関連性は認めなかった。

【結論及び考察】

PEP19, EGFR および HER2 それぞれについて IHC 実施し、本研究での PEP19 の発現率は 50.7%、EGFR, HER2 の過剰発現率はそれぞれ 46.6%, 15.1%であった。EGFR, HER2 は過剰発現率がそれぞれ過去の複数の報告で 25-77%、4.3-38%とされており、本研究の発現率は妥当であると考えられる。HER2 過剰発現と組織学的悪性度に相関関係を示さず、悪性度を規定する 5つの因子の内、組織中の嚢胞成分の割合、神経浸潤の有無、退形成の有無とも相関がなかった。EGFR は悪性度や組織学的因子と相関関係を示さなかった。これらの発現と悪性度や組織学的因子との関係について、本研究はそれらを否定するものではなく、さらなる研究が必要であると考えられる。

また、予後については、PEP19 が陽性の場合に DFS が有意に良好、HER2 が陽性の場合に DSS が有意に悪化していた。それぞれの発現の有無を組み合わせた場合も同様で、PEP19 陽性かつ HER2 陰性の場合に DSS, DFS とともに有意に良好だった。単変量解析でも同様の結果だったが、多変量解析ではいずれも相関が認められなかった。PEP19, HER2 は発現によって予後に悪影響を与えることが考えられるが、今回は PEP19 について予想と逆の結果が得られた。多変量解析においても交絡因子を制御した上で有意差がみられなかった要因は不明であり、さらなる研究が望まれる。

今回の研究で、PEP19 と HER2 の発現が MEC の予後と関連していることが初めて示された。これらの発現の有無を調べることで、分子標的治療を含めた治療計画に有益となる可能性が示唆された。これらの因子は他部位の悪性腫瘍でも発現することが知られているため、今回の結果が他領域での研究につながることを期待される。