

学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	増淵 達夫
論文審査担当者	主 査 江石 義信 副 査 岡崎 睦、角 卓郎
論 文 題 目	Clinicopathological significance of androgen receptor, HER2, Ki-67 and EGFR expressions in salivary duct carcinoma
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【要旨】</p> <p>唾液腺導管癌 (Salivary duct carcinoma, SDC) は乳癌や前立腺癌と生物学的に類似点のある高悪性度の癌である。SDC の組織におけるアンドロゲン受容体 (androgenic receptor, AR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR), Ki-67 の発現を調べ、予後との関連を検討した。すべての因子が粗生存率 (overall survival, OS) との関連性を認めなかったが、単変量解析において EGFR および AR 陽性例は、無病生存期間 (disease-free survival, DFS) が有意に良好であった。多変量解析では EGFR 陽性のみが DFS 良好の予測因子となることが示された。本研究はこれらの因子が予後予測因子であることを示した初の報告である。</p> <p>また、乳癌のサブタイプ分類に従って、AR, HER2, Ki-67 の発現の有無によって SDC を 5 つのサブタイプに分類することを試みた。Ki-67 の発現は全例で高値であり、SDC に対して細胞障害性化学療法薬が有効である可能性が示された。加えて、AR, HER2, EGFR のうち少なくとも 1 つの発現を認めた症例は 90%以上であり、これらを標的とした分子標的治療薬や内分泌療法が有用である可能性が示され、SDC の全身的な治療法の選択に際してサブタイプ分類を用いた治療の個別化が有用となる可能性が示唆された。</p> <p>【背景】</p> <p>SDC は浸潤性乳管癌に類似した腺癌と定義され、高悪性度唾液腺癌として知られている。乳癌や前立腺癌の予後予測因子として AR, HER2, EGFR が知られているが、SDC の予後を予測するバイオマーカーはほとんど分かっていない。SDC はしばしば遠隔転移を来して死亡の主因となるが、確立された全身治療法はない。SDC は、生物学的に乳癌および前立腺癌との類似性があることが知られており、乳癌や前立腺癌に対する治療である抗 HER2 療法や抗アンドロゲン療法が奏功する可能性が指摘されている。特に乳癌においてはエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2 および Ki-67 の発現量に応じて 5 つのサブタイプに分類し、サブタイプに応じた治療法が選択されている。</p> <p>今回我々は、SDC の新しい予後予測因子の同定と、分子生物学的特性に最適な全身治療法の選</p>	

扱を手助けする新しいサブタイプ分類を試みた。

【方法】

32例の病理学的に診断されたSDC症例を対象とした。一次治療として手術および必要に応じて術後照射を行った。患者組織の薄切切片を用いてHER2, AR, EGFR, Ki-67の発現を免疫組織学的に検討した。HER2とEGFRについては乳癌での判定基準と同様に免疫組織化学で細胞膜染色なし、または10%未満の癌細胞の膜に染色された場合はスコア0、10%以上の癌細胞膜の一部が淡く染まる場合に1+, 10%以上の癌細胞の膜に弱～中等度の完全な染色または、10%以上30%以下の癌細胞の膜に強度の完全な染色場合に2+, 30%以上の細胞が濃染する場合に3+とした。HER2は免疫組織化学で3+あるいは蛍光 in situ ハイブリダイゼーションでHER2の蛍光と17番染色体セントロメアに対するプローブ(CEP17)の蛍光の比が2:1を超えるものを陽性とした。EGFRは大腸癌の判定基準に従い1+～3+を陽性と判定した。ARは乳癌におけるエストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体の判定のガイドラインに準拠して、腫瘍細胞核の1%以上の細胞が陽性の場合にAR陽性と判定した。Ki-67は腫瘍細胞の15%以上が陽性の場合にKi-67高発現と判定した。それぞれの発現状態と患者のOS, DFSとの関連を解析した。

さらに乳癌のサブタイプ分類に従って、AR, HER2, Ki-67の発現の有無によってSDCを5つのサブタイプに分類することを試みた。“luminal A”はAR [+]/HER2 [-]/Ki-67 [low], “luminal B”はAR [+]/HER2 [-]/Ki-67 [high], “luminal B HER2”はAR [+]/HER2 [+]/Ki-67 [any], “HER2-enriched”はAR [-]/HER2 [+]/Ki-67 [any], “double negative”はAR [-]/HER2 [-]/Ki-67 [any]と定義した。

【結果】

研究期間内に治療を受けた唾液腺癌患者130例のうち、唾液腺導管癌と診断された者は32例(24.6%)であった。患者年齢の中央値は59歳、追跡期間の中央値は1.8年であった。男性が84%を占め、原発部位としては耳下腺(78%), 顎下腺(13%), 口腔(6%), 舌下腺(3%)の順に多かった。2年OSは73.2%, 2年DFSは50.9%であった。

AR, HER2, EGFRは、それぞれ23例(71.9%), 14例(43.8%), 26例(81.3%)で陽性であった。これらの3つのうち、少なくとも1つ以上が陽性と判定された症例は30例(93.8%)であった。Ki-67は、全例が15%以上で高発現と判定された。サブタイプ分類を行ったところ、luminal Aは0例、luminal B 12例(37.5%), luminal B HER2 12例(37.5%), HER2-enriched 2例(6.2%), double negative 6例(18.8%)であった。

すべての因子がOSに関連性を認めなかったが、EGFRおよびAR陽性例は、単変量解析においてDFSが有意に良好であった。多変量解析ではEGFR陽性のみがDFS良好の予測因子と判定された。サブタイプ別にOSおよびDFSを比較したが、有意差を認めなかった。

【考察】

SDCは従来比較的まれな癌と考えられてきたが、NagaoやBatsakisの報告の通り決してまれな癌ではないと考えられた。単変量解析ではARおよびEGFR陽性がDFSの予後良好因子であ

り、多変量解析では EGFR のみが DFS の予後良好因子となった。一方で OS では有意差が認められなかったが、これは再発後も比較的長期間生存する症例が多くいたことが一因と考えられる。

AR 陽性は乳癌や前立腺癌で予後良好因子として知られているが、本報告は AR が SDC においても予後良好因子となり得ることを示した初の報告である。しかしながら AR の SDC の発癌や進展、再発における役割は不明であると同時に、抗アンドロゲン療法が AR 陽性の SDC に有効であるかどうかは今後の検討課題である。

HER2 の過剰発現は乳癌の予後不良因子であると同時に、世界で初めて実用化された分子標的治療の標的である。最近、SDC を含む唾液腺癌に trastuzumab とタキサン系化学療法薬が有効であるとの報告があり、HER2 陽性 SDC に対する治療効果も期待できる。

EGFR の過剰発現は頭頸部扁平上皮癌、乳癌、前立腺癌の予後不良因子である。SDC における EGFR と予後の関係を明確に示した報告は過去にないが、本報告で示したように SDC において EGFR が予後良好因子であるかどうかは、長期間の追跡を行って確認する必要があると考える。今回の症例では KRAS の遺伝子変異を認めたものはなく、EGFR を標的とした分子標的治療が EGFR 陽性の SDC に奏効する可能性がある。

Ki-67 は静止期以外の細胞に発現するため、細胞分裂の指標となる。一般に細胞障害性化学療法薬は細胞周期に働きかけて殺細胞効果を発揮するため、Ki-67 の発現量が高いものは効果が期待できる。本検討においては全例が 15%以上の高い Ki-67 発現率を示しており、SDC に対して化学療法薬が奏効する可能性を示している。

乳癌では治療法の選択にサブタイプ分類が用いられており、本研究ではこれを参考に SDC を 5 つのサブタイプに分類した。大多数の症例で少なくとも 1 つの分子標的治療や内分泌治療の標的となる因子が発現しているため、SDC の全身治療を行う際にサブタイプ分類を行い、適切な治療法を選択することができるようになれば、予後の改善につながる可能性がある。

【結論】

AR と EGFR は SDC の DFS 予測因子となる可能性が指摘された。Ki-67 が全例で高値であり、大多数の例で AR、HER2、EGFR のいずれかを発現していることから、SDC に対して細胞障害性化学療法薬、分子標的治療、内分泌療法が有用である可能性が示された。

論文審査の要旨および担当者

報告番号	甲 第 4 6 5 6 号	増淵 達夫
論文審査担当者	主 査 江石 義信 副 査 岡崎 睦、角 卓郎	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>唾液腺導管癌 (Salivary duct carcinoma, SDC) は乳癌や前立腺癌と生物学的に類似点のある高悪性度唾液腺癌で、乳癌や前立腺癌に対する治療である抗 HER2 療法や抗アンドロゲン療法が奏功する可能性が指摘されている。申請者らは SDC の組織におけるアンドロゲン受容体 (AR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), 上皮成長因子受容体 (EGFR), Ki-67 の発現を調べ、予後との関連を検討した。その結果、単変量解析において EGFR および AR 陽性例は、無病生存期間が有意に良好であった。多変量解析では EGFR 陽性のみが無病生存期間良好の予測因子となることが示された。また、乳癌のサブタイプ分類に従って、AR, HER2, Ki-67 の発現の有無によって SDC を 5 つのサブタイプに分類することで、AR, HER2, EGFR などを標的とした分子標的治療薬や内分泌療法が有用である可能性が示された。本研究は EGFR や AR が SDC の予後予測因子であることを示した初の報告であり、SDC の全身的な治療法の選択に際してサブタイプ分類を用いた治療の個別化が有用となる可能性も示唆されたことから、今後の臨床応用への発展が大いに期待しうる研究内容であると判断した。</p>		