

頭頸部がんに対するテーラーメイド薬物療法の研究

愛知県がんセンター中央病院

副院長兼頭頸部外科部長

長谷川泰久

頭頸部外科医長 花井信広

頭頸部外科医長 小澤泰次郎

頭頸部外科医長 平川仁

頭頸部外科医長 鈴木秀典

はじめに

頭頸部がんは多彩な臓器に発生するがんの総称であり、放射線に対する感受性の相違、外科治療による機能の損失と治療効果の点から臓器温存を目的とするか否かによって治療法が異なる。口腔がん、特に進行例に対しては外科治療がほぼ確立されている。手術可能例に対する化学療法の役割は、導入化学療法や術後化学放射線療法といった補助的な役割に限定されることが多い。

上咽頭がんでは解剖学的に外科治療が困難であることと、放射線感受性が高いことから、標準治療が放射線療法である。やはり放射線単独よりも化学療法の同時併用において生存の改善を認めている。

中咽頭がんは一般的に放射線感受性が高いため、臓器温存の観点から放射線療法が優っており、化学放射線療法の適応も必然である。しかし一方で、再建術式や切除技術の向上に伴い外科治療の適応拡大も進んでいる。放射線感受性に差があることや多重癌の合併頻度が高いことなどから放射線療法と外科治療の役割を厳密に分けることは難しい。実際の治療方針の決定に当たっては化学療法も含めた柔軟な集学的対応が必要である。

喉頭がんおよび下咽頭がんは喉頭機能温存を意図するという点で、化学放射線療法の適応の典型であり、多くの臨床試験が行われている。適切な条件下で良く選択された場合、強力な化学放射線療法は手術＋放射線療法と同等であることが明らかになってきた。

一方、化学放射線療法後の残存、再発に対しての救済手術は合併症の危険性も高い。化学療法の治療効果を予測するための因子が特定できれば、より患者ごとの治療選択が可能となる。そこで、これまでに報告された化学療法効果予測因子、特にp53についてはその遺伝子変異を検討した。実臨床における関与を明らかにして臨床応用、テーラーメイド治療につなげていくことが目的である。

対象と方法

CDDP/5-FU(PF)導入化学療法による治療振り分けを行った中下咽頭扁平上皮癌症例を対象とした。化学療法前に原発部位より生検した検体を用い、リアルタ

イム RT-PCR 法によるmRNA発現解析を行った<sup>1</sup>。ターゲットとする遺伝子はCDDP および 5 FUとの効果予測が関連される25遺伝子である(表1)。

p53の遺伝子変異は標準的なRT-PCR 法を用いて、exon からexon 10のp53遺伝子を増幅し、ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)を用いてdirect sequence法にて解析した。

分子生物学的因子に加えて、臨床的因子として年齢、性、T因子、N因子を用いた。

本研究を行うに当たり、研究計画は愛知県がんセンター中央病院倫理委員会の承認を受け、本人には文書による同意を得た。

生存率の解析はKaplan-Meier法、治療効果因子の解析はロジスティック回帰分析をステップワイズ法にて行った。統計ソフトにはJMP ver.8(SAS Institute Japan)を用いた。

## 結果

対象とした症例は64例である。その内訳を表2に示した。導入化学療法による原発部位の治療効果は20例、31%でCRが得られた。生存率はCR例とnon CR例との間に全生存率と無病生存率で有意な差を認めた。

治療効果に関連する遺伝子マーカーの検索では、単変量解析でT因子、ERCC1、XPA、p53、E2F-1、Rb1、Bcl2が有意な因子であった。多変量解析はT因子、ERCC1、p53が有意なマーカーであった。

p53遺伝子変異は15例(23%)に認められた。変異の有無と治療効果との検討では、p53mRNA遺伝子発現は変異群で平均値が高値であったが(3.25 vs. 1.66)、有意な差ではなかった。また、治療効果との関係はロジスティック回帰分析およびカイ二乗検定において有意な相関を認めなかった。

## 考察

ERCC1発現の増加は胃癌患者の転帰の改善と相関していることが示されている<sup>2</sup>。また、肺癌の研究ではERCC1の過剰発現が治療成果を改善したことも報告されて

いる<sup>3</sup>。細胞にDNA損傷が起こると、活性化されたp53のレベルが上昇し、G1細胞周期の停止またはアポトーシスが誘導され、続いて腫瘍形成が抑制される<sup>4</sup>。以前の報告では、腫瘍細胞におけるp53タンパク質の過剰発現が、化学療法応答および喉頭保存<sup>5</sup>と強く関連していることを示した。

#### まとめ

PF療法の臨床効果と遺伝子発現との相関性を解析し、臨床的に有用性のある臨床効果予測バイオマーカーを見出すことを目指した。これまでの検討ではERCC 1 とp53の遺伝子発現の重要性が示唆された。

1. Hasegawa Y, Goto M, Hanai N, et al. Prediction of chemosensitivity using multigene analysis in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology* 2007;73(1-2): 104-11.
2. Kim JS, Kim MA, Kim TM, et al. Biomarker analysis in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with favourable survival. *Br J Cancer* 2009;100(5): 732-8.
3. Lee KH, Min HS, Han SW, et al. ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;60(3): 401-7.
4. Moon C, Oh Y, Roth JA. Current status of gene therapy for lung cancer and head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(14): 5055-67.
5. Bradford CR, Zhu S, Wolf GT, et al. Overexpression of p53 predicts organ preservation using induction chemotherapy and radiation in patients with advanced laryngeal cancer. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(4): 408-12.

表 1. 検討した遺伝子

Metabolism	Apoptosis	Cell growth	DNA repair	Drug resistance	Others
TS	p53	EGFR	ERCC1	MDR-1	ENT-1
DPD	Rb-1	HER-2	XPA	MRP-1	p16
OPRT	Bax	PIK3CA	Rev3		beta-tubulin
TP	BCL-2	PTEN			
GST-pi	BclXl	VEGF			
	E2F-1				
	Survivin				

表 2 症例の内訳

	No. of patients n=64 (%)
Sex	
Male	50 (78.1)
Female	14 (21.9)
Age, years	
Range	31-79
Median	61
Site	
Oropharynx	30 (46.9)
Hypopharynx	34 (53.1)
Tumor status	
T1	3 (4.7)
T2	34 (53.1)
T3	19 (29.7)
T4	8 (12.5)
Node status	
N0	14 (21.9)
N1	6 (9.4)
N2	37 (57.8)
N3	7 (10.9)

表 3. 化学療法効果に対する予測因子の多変量解析 (ステップワイズ法)

Markers	Variables	Scale	Multivariate analysis		P* value
			Odds ratio	95% CI Lower Upper	
Clinical	Sex	male vs female	0.24	- -	0.1501
	T class	T1/2 vs T3/4	0.03	- -	0.0001
Biological	ERCC1	Level of mRNA <sup>#</sup>	1.22	1.07 1.48	0.0008
	p53	Level of mRNA <sup>#</sup>	1.18	1.02 1.46	0.0244
	DPD	Level of mRNA <sup>#</sup>	0.75	0.42 1.20	0.2486

\*: Likelihood *P* from logistic regression model including all displayed factors.

#:  $2^{-\Delta CT} \times K$  (ERCC1:100, p53:10, DPD:100)

表 4. 化学療法効果と p 53 の状態

	Response to chemotherapy	
	CR	nonCR
p53 mutation +tive	5	10
p53 mutation -tive	15	34
Chi-square:	p=0.8435	