

令和元年6月6日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11249

研究課題名(和文) 耳下腺癌における悪性度の指標となるバイオマーカーの研究 個別化治療を目指して

研究課題名(英文) Investigation of biomarker for grade in parotid cancer

研究代表者

河田 了 (Kawata, Ryo)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：40224787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：耳下腺癌を対象にHuman epidermal growth factor receptor type 2(HER2)およびAndrogen receptor(AR)の発現を検討した。HER2は陽性例が15例、陰性例が92例であった。それぞれの発現と生存率を検討したところ、HER2ARともに陽性例では予後が著しく不良であった($p < 0.001$)。HER2とARの発現は予後と相関しており、抗HER2(トラスツズマブ)あるいは抗AR療法の可能性を示唆しており、今後の耳下腺癌における新規治療として期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

耳下腺癌の予後は必ずしも良好ではなく、現状では手術以外に有効な手段がない。また顔面神経が耳下腺内を走行しており、その温存・切除により術後の生活の質(QOL)を大きく左右する。今回の研究において耳下腺癌に対して、新規薬物治療を探ることが、生命予後だけでなく患者のQOLに大きく貢献できると考えている。耳下腺癌に対する個別化治療を目指す。

研究成果の概要(英文)：The subjects were 171 patients with parotid carcinoma treated at our department during the 18-year.

15 patients were Human epidermal growth factor receptor type 2(HER2) positive and 92 patients were HER2 negative. HER2 positive patients had a significantly worse prognosis ($p < 0.001$). There were 15 Androgen receptor (AR) positive patients and 92 AR negative patients. AR positive patients had also significantly worse prognosis ($p < 0.001$). Salivary gland cancers are histologically similar to certain types of breast cancer. Use of anti-HER2 therapy is currently approved for HER2 overexpressing breast cancer, which has led to interest in studying anti-HER2 treatment for salivary gland cancers. Since advanced cancer has a poor prognosis with a limited response to surgery and radiation therapy, development of new treatment strategies, such as molecular-targeting therapies directed against HER-2 and AR is required.

研究分野：頭頸部腫瘍

キーワード：耳下腺癌 顔面神経 HER2 AR 生存率 新規治療 個別化治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

耳下腺癌は症例数が少なく、また病理組織学的に多彩なためまとまった研究が難しい癌腫である。2018年WHO分類では24の組織型に分類され、さらに多くの組織亜型や悪性度を有している。申請者は以前から耳下腺癌に注目し、基礎的、臨床的研究を継続してきた。当教室では過去20年間に耳下腺癌約200例の治療例を集積した。耳下腺進行癌あるいは高悪性癌の予後は不良であり、5年生存率は30~40%程度にとどまっている。低/中悪性癌においても手術の際の顔面神経の温存の可否について多くの議論がある。耳下腺癌に対する治療の第一選択は手術であり他の有効な治療法がないのが現状である。しかし、最近HER2やPD-L1等のバイオマーカーの発現が報告されるようになり、申請者らもそれらの研究をすでに開始している。これらは抗HER2療法やニボルマブによる治療に繋がる可能性があり、新規治療としての確立が期待される。近年耳下腺癌と組織型が類似する乳癌において、HER2発現が予後不良因子であることが示され、抗HER2療法等の個別化治療がすでに始まっている。本疾患に対して、化学療法や分子標的治療の基礎的検討を行い、その結果を基礎に機能的温存が強く求められる耳下腺癌に対して個別化治療につなげていきたい。

2. 研究の目的

(1) 学術的背景

耳下腺癌はそれぞれ病理組織や悪性度が異なり、各症例が異なった疾患と捉えなければならぬ。また発生頻度が低く、口腔癌や喉頭癌の1/5程度である。そのため耳下腺癌の注目度は低く、それを専門とする施設はほとんどない。治療法についても十分に確立されていないのが現状である。治療は手術切除が第一選択であるが、顔面神経温存が求められる点も本疾患の特殊性である。予後不良でありかつ機能温存を求められる耳下腺癌に対して、正しいエビデンスの確立とともに新規治療の開発が大きな課題である。最終目標は「耳下腺癌に対して、手術治療以外の新規治療を探求し、個別化治療を確立すること」である。

(2) 目的および独自性

耳下腺癌に対する有益なバイオマーカーを検出同定し、組織型や悪性度との関係、腫瘍特性や生存率との関係を明らかにする。それらのバイオマーカーは分子標的薬や免疫チェック阻害薬と直接結びつくものであり、耳下腺癌に対する適応とレジメの開発につなげていきたい。最終目的は「耳下腺癌に対して個別化治療を探求し、予後の改善および機能温存治療の確立を目指す」ことである。本研究の独自性をまとめると以下の通りである。

耳下腺癌症例の集積 全国で最も多い症例数とその集積

単一施設での研究 症例数に裏打ちされた単一施設での研究の重要性

耳下腺癌に対して継続的な研究 当該領域に関して多くの研究論文を発表

多彩な悪性度を有する耳下腺癌 耳下腺癌は個々の症例で異なる病態

温存手術の要求 顔面神経の存在 温存治療が強く求められている疾患

化学療法・分子標的治療の可能性 手術治療以外の治療法の可能性

研究の足掛かりを有する すでに研究の足掛かりを有している

3. 研究の方法

耳下腺癌組織は手術で切除した一部を用いる。免疫組織化学では過去のパラフィン包埋切片を用いることができる。当科でこれまで集積した症例の臨床データを詳細に検討する。

(1) 耳下腺癌の悪性度分類

WHO分類が2018年に改訂された。集積した200例について、病理組織や臨床データを検討して、悪性度分類の詳細な再検討を行う。

(2) 耳下腺癌のバイオマーカーの検索

HER2、EGFR、AR、PD-L1などがその対象となる。さらに今後新しく報告されたマーカーも対象としていく。免疫組織学的検討のほかFISH法を用いて検討を行う。さらに各種組織型に対応した融合遺伝子、にも注目する。

(3) バイオマーカーの臨床的意義の解析

上記バイオマーカーの臨床的意義を解析する。すなわち、組織型や悪性度との関係、臨床的には腫瘍の大きさ、リンパ節転移や生存率との関係を明らかにする。

(4) 新規治療の開発

各種バイオマーカーの発現に対応した新規治療について探求する。抗HER2療法や抗AR療法、ニボルマブ等が考えられる。耳下腺癌ではそれぞれの適応を見極める必要がある。

4. 研究成果

(1) 悪性度分類

WHO分類にしたがって、組織型、悪性度を分類した。病理組織別の症例数は表1の通りであった。悪性度別では、低/中悪性度は110例、高悪性が84例であった。低悪性と中悪性の分類については今後の検討を要する。

(2) 生存率

転帰が確認できた158例についてステージ別疾患特異的5年生存率を算出したところ、ステージⅠからⅣでは、それぞれ100%、98.1%、72.1%、53.9%であった。また悪性度別では低/

中悪性が、96.5%であったのに対して高悪性は49.8%であり、高悪性では著しく生存率が不良であった。

(3) HER2、AR の発現

転帰が明らかであった107例について検討した。HER2は陽性例が15例、陰性例が92例であった。それぞれの疾患特異的5年生存率(DSS)について検討したところ、HER2陽性例では57.0%、陰性例では95.6%であった。無病5年生存率(DFS)ではHER2陽性例で33.0%、陰性例では87.0%であった。HER2陽性例では予後が著しく不良であった($p < 0.001$)。ARは陽性例が15例、陰性例が92例であった。AR陽性例のDSSおよびDFSがそれぞれ67.1%、55.0%であったのに対して、AR陰性例ではそれぞれ93.6%、82.4%であり、AR陽性例では予後が著しく不良であった($p < 0.001$)。EGFRは陽性例が73例、陰性例が34例であった。EGFR陽性例のDSSおよびDFSがそれぞれ85.0%、76.7%であったのに対して、陰性例ではそれぞれ96.7%、81.9%でありいずれも有意差を認めなかった($p = 0.15$)。

(4) PD-L1 の発現

PD-L1陽性例36例および陰性例91例のDSSを求めた。PD-L1陽性36例では82.2%に対し、PD-L1陰性91例では86.9%であり、有意差は認めなかった($p = 0.19$)。高悪性度44例について同様にDSSを求めた。PD-L1陽性21例では62.5%に対し、PD-L1陰性23例では52.7%であり、有意差は認めなかった($p = 0.79$)。PD-L1陽性例を発現率10%と定義した場合でもDSSに有意差を認めなかった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計18件)

Kuriyama T, Kawata R, Higashino M, Nishikawa S, Inui T, Terada T, Haginomori S, Kurisu Y, Hirose Y, Recurrent benign pleomorphic adenoma of the parotid gland, Facial nerve identification and risk factors for facial nerve paralysis at re-operation, Auris Nasus Larynx, in press (査読有)

Doi:org/10.1016/j.anl.2019.02.010

Jinnin T, Kawata R, Higashino M, Nishikawa S, Terada T, Haginomori S, Patterns of lymph node metastasis and the management of neck dissection for parotid carcinomas: A single-institute experience, Int J Clin Oncol, 2019 (査読有)

Doi: 10.1007/s10147-019-01411-3.

Suzuki M, Kawata R, Higashino M, Nishikawa S, Terada T, Haginomori S, Kurisu Y, Hirose Y, Values of fine-needle aspiration cytology of parotid gland tumors: A review of 996 cases at a single institution, Head&Neck, 41, 2019, 358-365

Doi:10.1002/hed.25503 (査読有)

Jinnin T, Higashino M, Nishikawa S, Terada T, Kawata R, Therapeutic Experience of 189 Patients with Warthin's Tumor of the Parotid Gland, Int J Pract Otolaryngol, 2018, e23-e27 (査読有)

DOI: 10.1055/s-0038-1675404

Nishikado A, Kawata R, Haginomori S, Terada T, Higashino M, Kurisu Y, Hirose Y, A clinicopathological study of parotid carcinoma: 18-year review of 171 patients at a single institution, Int J Clin Oncol, 23(4), 2018, 615-624 (査読有)

Doi: 10.1007/s10147-018-1266-7.

河田 了, 耳下腺癌に対する診断 治療の基本方針, 口咽科, 31(2), 2018, 179-182 (査読無)

河田 了、寺田哲也、東野正明、西川周治、西角 章、耳下腺癌 184 例の治療成績、頭頸部外科、28(3)、2018、283-288 (査読無)

〔学会発表〕(計 26 件)

河田 了、他 4 名、耳下腺癌における頸部リンパ節転移と予防的頸部郭清術の適応、第 29 回日本頭頸部外科学会、2019

神人 彪、河田 了、他 4 名、耳下腺癌におけるバイオマーカーと予後、第 31 回日本口腔・咽頭科学会、2018

古川昌吾、河田 了、他 4 名、顎下腺唾液腺導管癌におけるトラスツズマブの使用経験、第 345 回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会、2018

東野正明、河田 了、他 4 名、当科における耳下腺癌の臨床と PD-L1 抗体の発現率について、第 42 回日本頭頸部癌学会、2018

河田 了、他 5 名、耳下腺癌における顔面神経温存・切除の決定要因、第 42 回日本頭頸部癌学会、2018

河田 了、他 3 名、当科における耳下腺癌 180 例の治療成績、第 119 回日本耳鼻咽喉科学会、2018

河田 了、他 5 名、当科における 18 年間の耳下腺癌 173 症例の治療成績、第 28 回日本頭頸部外科学会、2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：栗栖 義賢

ローマ字氏名：(KURISU, yoshitaka)

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：30319529

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。