要　　約

報告番号	甲 (乙) 第　　号	氏　名	関水　真理子

主 論 文 題 名

Cyclo-oxygenase-2 Expression Is Associated With Lymph Node Metastasis in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Under the New TNM Classification

（中咽頭扁平上皮癌におけるCOX2発現とリンパ節転移への関与についての検討）

（内 容 の 要 旨）

中咽頭癌の発癌にHuman papilloma virus（HPV）感染が関与することは広く知られ、世界的に中咽頭癌のHPV陽性率は上昇傾向にある。p16はHPVの代替マーカーであり、それ自体も独立した予後因子とされている。一方で、種々の癌腫と同様に頭頸部癌においてもCyclo-oxygenase-2（COX-2）が癌進展に関与していることが報告されている。このCOX-2に注目し、中咽頭癌におけるCOX-2発現とp16発現とを評価し、臨床経過との関連を検討した。

2005年から2013年までに、当科で初回治療を受けた中咽頭扁平上皮癌の75例を検討の対象とした。全症例でp16とCOX-2の免疫染色を行った。p16発現およびCOX-2発現と臨床データの関連性について解析を行った。

免疫染色はDiscovery XT processors（Ventana Medical systems）を用いて行った。p16はTNM第8版に従い腫瘍細胞の75%以上が染色されているものを陽性とした。COX-2は染色の程度を4段階に振り分け（染色なし、弱、中等度、強度）、中等度・強度に染色されているものを陽性とした。

p16陽性は59例（79%）、COX-2陽性は53例（71%）であった。全体の5年粗生存率（OS）は75.2%、5年無再発生存率（RFS）は65.7%であった。単変量解析で統計学的に有意であったT分類、亜部位、COX-2染色の結果を多変量解析すると、T3/4群がT1/2群と比較してOSとRFSでそれぞれ有意差を持って不良であった。亜部位別、COX-2染色別では、RFSで前壁群が有意に不良であり、COX-2陽性群では陰性群と比較して不良である傾向を認めた（p=0.072）。

p16陽性の59症例の単変量解析ではN2/3群で有意にOSとRFSが悪く、年齢（60歳以上）、T分類、N分類、亜部位（前壁）、COX-2染色結果がRFSのみで有意差を認めた。多変量解析ではOS、RFS共にN2/3群で有意に悪い結果であった。

p16はHPV関連中咽頭癌の予後因子とされているが、今回の検討では陽性群と陰性群の間に有意差は認めなかった。同じHPV感染が発癌の原因として知られる子宮頸癌では、HPV陽性率は90%以上であり、p16は予後因子ではなく、前がん病変の検出に利用されている。今後更にHPV関連中咽頭癌の割合が増加し続ければ、中咽頭癌においてもp16は予後因子としては機能しなくなる可能性がある。

COX-2陽性群は単変量解析において全75例でもp16陽性59例でも、RFSが有意に不良であった。COX-2発現が頭頸部癌にどのように影響しているか明らかにはされていないが、COX-2がE-カドヘリンの発現を抑制し、それがEMT促進につながっているという報告を以前当教室よりしている。今回の検討でもCOX-2陽性群においてN2/3の割合は有意に多く、T分類での有意差は認めなかったことから、COX-2発現は頭頸部癌において頸部リンパ節転移に関わる因子である可能性が示唆される。

p16陽性59症例において、COX-2陽性群では有意に喫煙者が多かった。過去の報告でも喫煙がEGFRのチロシンキナーゼの活性化を介してCOX-2発現を誘導するとされている。HPV関連中咽頭癌において、喫煙は予後不良因子であることは以前より示されており、COX-2はHPV関連中咽頭癌の新たなバイオマーカーになる可能性があると考えられた。