

## HER-2 蛋白を発現した 唾液導管癌 (Salivary duct carcinoma) の 1 例

豊岡 辰明 内藤 慎二

**要旨** HER-2 蛋白を発現した唾液導管癌の 1 例を報告する。症例は 71 歳、男性。臨床データに特記すべき事項はない。右顎下腺腫瘍に対し右顎下腺全摘出術+右根治的頸部郭清術を行った。腫瘍は組織学的に cribriform pattern や comedo necrosis を呈するなど乳腺の浸潤性乳管癌に類似しており、唾液導管癌と診断した。また腫瘍組織は免疫組織化学にて HER-2 蛋白陽性、エストロゲンレセプター (estrogen receptor : ER), プロゲステロンレセプター (progesterone receptor : PR), p53 蛋白陰性であった。唾液導管癌の予後不良因子に HER-2 蛋白発現の関与が示唆されているが、症例は約 15 ヶ月後肺転移のため死亡した。

(キーワード : 唾液腺導管癌, HER-2, ER, PR, p53)

### A CASE OF SALIVARY DUCT CARCINOMA WITH HER-2 PROTEIN EXPRESSION

Tatsuaki TOYOOKA and Shinji NAITO

**Abstract** We reported a case of salivary duct carcinoma with HER-2 protein expression. The patient was a 71 year old man without specific abnormal clinical data. He had a radical neck resection for a right submandibular gland tumor with metastases to the cervical lymph nodes. The tumor was diagnosed histopathologically as a salivary duct carcinoma with a resemblance to invasive ductal carcinoma of the breast, including solid and cribriform growth patterns with comedo necrosis. The tumor cells expressed HER-2 protein immunohistochemically, but were negative for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and p53 proteins. Fifteen months later, the patient died from tumor metastasis to the lungs.

(Key Words : salivary duct carcinoma, HER-2, ER, PR, p53)

唾液導管癌は主に耳下腺などの大唾液腺に発生するまれな腫瘍で、組織学的には乳腺の浸潤性乳管癌に類似し、cribriform pattern や壊死をとめない comedo carcinoma の様相を呈する<sup>1)</sup>。血管やリンパ管、神経周囲への浸潤性が強く、悪性度の高い予後不良の腫瘍である。

HER-2/neu (c-erbB-2) 蛋白は増殖因子 Epidermal growth factor (EGF) のレセプター (EGFR) と類似した構造をもつ癌遺伝子蛋白で<sup>2)</sup>、ヒト乳癌の 10-30%

にその過剰発現が認められる<sup>3)</sup>。HER-2 蛋白の過剰発現した乳癌の予後は不良であるといわれているが<sup>3)</sup>、近年、浸潤性乳管癌に類似した組織像を呈する唾液導管癌においても HER-2 遺伝子や HER-2 蛋白の増幅、過剰発現が示され、その予後との相関性が示唆されている<sup>4)</sup>。

今回、右顎下腺に発生し、急速な臨床経過を示し死亡した HER-2 陽性唾液導管癌の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

国立嬉野病院 Ureshino National Hospital 研究検査科 病理

Address for reprints : Tatsuaki Toyooka, Shinji Naito, Division of Pathology, Research Laboratory, Ureshino National Hospital, 2436, Ureshino-machi, Fujitsu-gun, Saga 843-0393 JAPAN

Received August 29, 2003

Accepted November 21, 2003

## 症 例

症例：71歳，男性。  
 主訴：顎下部の腫脹  
 家族歴：特記すべき事項なし  
 既往歴：特記すべき事項なし  
 現病歴：顎下部の腫脹に気づき近医を受診，当院紹介となる。抗生剤投与で経過をみるも縮小傾向は認められず，針穿刺吸引細胞診を施行し，Class V, adenocarcinoma と診断される。当初は他の臓器からの転移も疑われ Ga シンチ，胸腹部CT，エコーなどを行うも他臓器に原発巣らしき腫瘍はなく，右顎下腺原発の腫瘍として，右顎下腺全摘＋右根治的頸部郭清術が施行された。頸部リンパ節は右上内深頸部リンパ節より右鎖骨上窩リンパ節まで数珠状に腫大，癒合しており，組織学的にも腫瘍の転移によるものであった。その後局所再発は認められなかったが，胸水が出現し，肺転移のため死亡した。

## 検 査 デ ー タ

血液：WBC 5,100/mm<sup>3</sup>，RBC 428×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>，  
 Hb 13.3 g/dl，Ht 38.1%，PLT 23.3×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>  
 生化学：TP 7.0 g/dl，T-Bil 0.6 mg/dl，AST 43 IU/l，  
 ALT 11 IU/l，ALP 502 IU/l， $\gamma$ -GTP 39 IU/l，  
 LDH 574 IU/l，T-cho 130 mg/dl，TG 50 mg/dl，  
 BUN 25.3 mg/dl，Cre 0.8 mg/dl，Na 138 mEq/l，  
 K 4.2 mEq/l，Cl 100 mEq/l，Glu 110 mg/dl，  
 CRP 10.3 mg/dl。

以上のように特に異常は認められなかった。

## 穿刺吸引細胞診所見

術前に行われた穿刺吸引細胞診において，腫瘍細胞は一部軽度の重層化を示すものの比較的平面的に配列しながら小型の細胞集塊を形成していた。細胞は広い細胞質を有し，ライトグリーンに淡く染色され，核は類円形，大小不同を示し，偏在する傾向が認められた。核クロマチンは細～粗顆粒状で不均等に分布し，明瞭で大型の核小体が一個認められた (Fig. 1A, B)。以上の所見より腺癌細胞と考えられたが，原発か他の臓器からの転移かの判断は困難であった。

## 病理組織および免疫組織化学所見

手術により摘出された腫瘍組織は，肉眼的に3.5×2.5 cm 大で，多結節性，黄白色調，弾性硬の腫瘍であった (Fig. 2A)。断面では散在する小出血巣と壊死が認められ，腫瘍組織の一部は周囲脂肪組織に浸潤していた (Fig. 2B)。検体は10%中性ホルマリン固定後，パラフィン包埋され，約3 $\mu$ m に薄切し，hematoxylin and eosin (HE) 染色と免疫組織化学を施行した。免疫組織化学は avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) 法を用い，deaminobenzidine (DAB) にて発色した。腫瘍組織は，エオジン好性の豊富な細胞質と核小体の目立つ類円形の核を有する腫瘍細胞が，小胞巣状，あるいは小索状，管状に増生し，一部では cribriform pattern や comedo pattern を呈しながら増生していた (Fig. 3A, B)。リンパ管などの脈管への侵襲も認められ，頸部の数珠状に腫大したリンパ節には，転移した腫瘍組織が認められた。

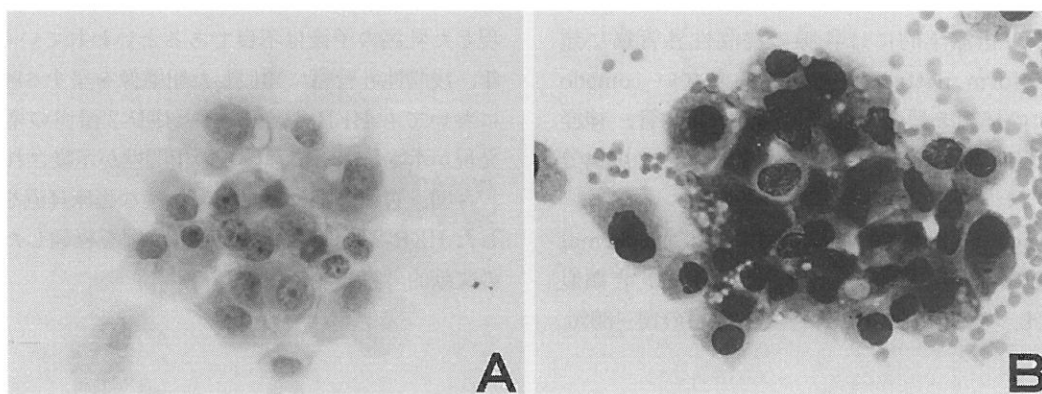


Fig. 1 Cytological findings in the salivary gland's tumor, A: The tumor cells show evidence of malignancy, such as hyperchromatism, nuclear enlargement, coarsely granular chromatin, and increased N/C ratio (x400, Papanicolaou stain), B: A cluster of carcinoma cells with variations in nuclear size and shape is observed (x400, Giemsa stain)

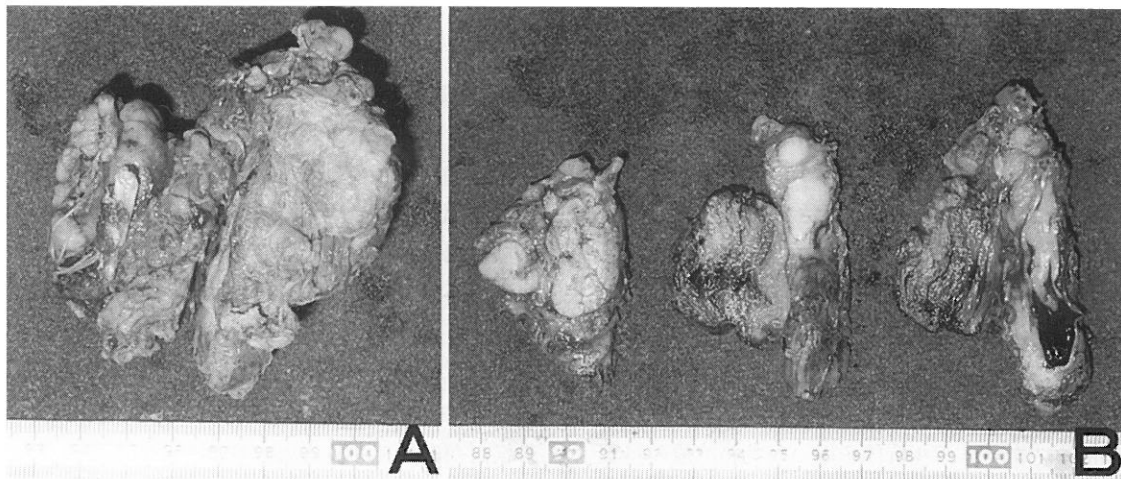


Fig. 2 Macroscopic appearance of the salivary gland's tumor, A : The surgically resected tumor is multi-nodular, elastic and hard, B : Bleeding and necrosis are seen inside the tumor.

免疫組織化学では腫瘍組織は HER-2 (+), estrogen receptor (ER) (-), progesterone receptor (PR) (-), p53 (-) であった. HER-2 は腫瘍細胞の細胞膜に一致して発現しており, 亀甲状に染色された (Fig. 3C).

(免疫組織化学には以下の抗体を使用した. HER-2 : Rabbit anti-Human HER-2/neu antibody, Dako Cytomation, Glostrup, Denmark, ER : mouse monoclonal anti-human ER antibody, DAKO Japan, PR : mouse monoclonal anti-PR antibody, DAKO Japan, p53 : mouse monoclonal anti-human p53 antibody DO-7, DAKO Japan)

### 考 察

唾液腺の腫瘍は比較的まれであり, 一般に人口10万人に対し0.65-1.0人の割合で発生するといわれている<sup>5)</sup>.

主として大唾液腺である耳下腺から発生し, 続いて口腔内の小唾液腺, 顎下腺の順に多く, ほとんどが良性の上皮性腫瘍であり悪性のものは少ない<sup>1)</sup>. 唾液導管癌は唾液腺悪性腫瘍の中で約1.6%を占め, 大唾液腺, とくに耳下腺に好発する (85%) きわめて悪性度の高い腫瘍である. 高頻度に遠隔転移し, 症例の多くは手術後3年以内に死亡する. 本症例も頸部リンパ節に転移が認められ, 術後10ヵ月に肺に転移し, 約1年3ヵ月後に死亡された.

唾液導管癌は組織学的に乳腺に発生する浸潤性乳管癌に類似するが, 近年, 浸潤性乳管癌と唾液導管癌の予後に癌遺伝子蛋白 HER-2 の関与が示唆されている<sup>4)</sup>. HER-2/neu (c-erbB-2) 遺伝子は染色体 17q21 上に局在する癌原遺伝子で, 成長因子 EGF のレセプター EGFR 遺伝子と類似した構造を有する<sup>2)</sup>. そのコードする蛋白は分子量 185kD の 1 回膜貫通型受容体型糖蛋白

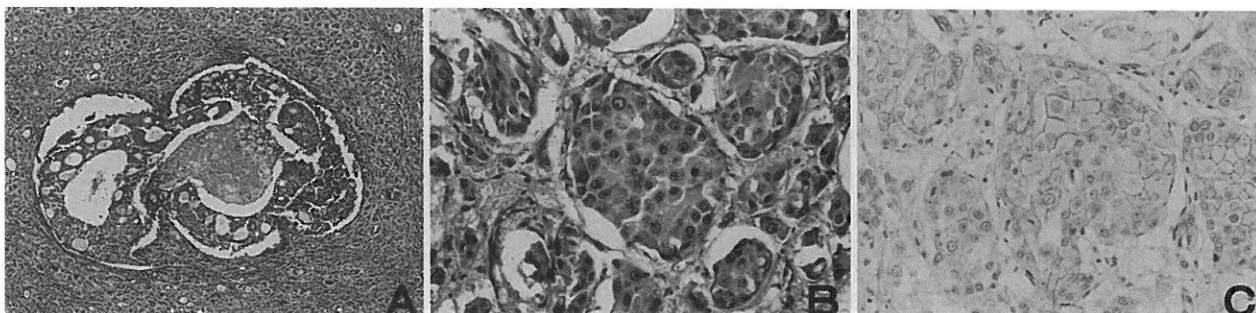


Fig. 3 Histologic findings in the salivary duct carcinoma, A and B : The tumor exhibits solid and trabecular growth patterns as well as partial cribriform and comedo patterns (A : x100, B : x200, HE stain), C : Tumor cells express the HER-2 protein on their cytoplasmic membranes (x200, DAB colorization).

で、C末端の領域のチロシンリン酸化により Ras-MAPK 系の細胞内シグナル伝達系を惹起し、細胞の増殖・分化に関与しているといわれている<sup>2)6)</sup>。腫瘍発生との関連性に関しては NIH3T3 細胞を用いた実験によって HER-2 蛋白の過剰発現が癌細胞への形質転換と腫瘍形成に重要な役割を果たすことが示されている<sup>7)</sup>。また、乳癌においては neu 遺伝子の変異によって転移性乳癌へ進展すること<sup>8)</sup>、HER-2 蛋白の過剰発現や HER-2 遺伝子の増幅が予後や治療効果と有意に相関することが示されている。そして、このような HER-2 蛋白の発現は Herceptest として score 化 (0, 1+, 2+, 3+) され、その評価はモノクローナル抗体を用いた乳癌治療の目安となっている<sup>9)10)</sup>。乳癌や唾液導管癌以外に HER-2 発現と予後との関係が示唆されている腫瘍には、肺の非小細胞癌、膀胱癌、膵臓癌<sup>11)~13)</sup> などが報告されているが、まだその報告数は少なく抗体治療の対象となるにはさらなるデータの集積が必要である。

唾液導管癌の予後不良因子には腫瘍のサイズ (3 cm 以上)、遠隔転移の存在、c-erbB-2 蛋白の過剰発現などがあげられるが<sup>14)</sup>、本腫瘍に関しては画像的に遠隔転移は認められなかったものの、サイズは 3 cm を超え、免疫組織化学にて HER-2 陽性であるなど予後不良となる条件を満たしていた。しかしながら本例の HER-2 蛋白発現は、乳癌における Herceptest の 1+ から 2+ 程度であり、発現の程度からいえば相関性を示しているとはいえず、今後は HER-2 陰性唾液導管癌症例や HER-2 過剰発現 (3+) 唾液導管癌症例の予後との比較が必要と考えられる。

唾液導管癌はその組織形態が浸潤性乳管癌に類似するばかりではなく乳癌に対する抗体 (BRST-1, GCDFP-15) も高率に陽性になることが示されている<sup>15)</sup>。ER や PR の発現もまた乳癌の悪性度や治療効果に影響する因子であるが本唾液性導管癌に関しては ER, PR の発現は認められず、症例が男性であったことなどから estrogen や progesterone の影響は少ないと推察される。唾液導管癌における ER, PR の発現は、Med line を用いた検索に関する限り報告は認められないが、女性に発生した場合など BRST-1, GCDFP-15 の発現と同様に予後への影響が興味を持たれるところであり、唾液導管癌の症例集積による検討が必要と考えられる。また、p53 蛋白も多くの腫瘍発生に関与し、悪性化や転移能との関連が報告されているが<sup>16)17)</sup>、本腫瘍は p53 蛋白を発現しておらず、その関与は少ないと思われた。

## 結 語

顎下腺摘出術後約 1 年 3 ヶ月で死亡した HER-2 蛋白を発現した唾液導管癌の 1 例を報告した。唾液導管癌は組織学的に乳腺の浸潤性乳管癌に酷似するばかりではなく、腫瘍細胞に発現する腫瘍関連蛋白も類似する。これらの腫瘍関連蛋白が浸潤性乳管癌の病因や予後に関与している事実は、これらの蛋白が唾液導管癌の病因や予後においても重要な役割を果たしている可能性が推察され、今後は抗体治療の観点からも唾液導管癌症例の集積による HER-2 を含む腫瘍関連蛋白の発現と予後との相関性の検討が必要であると思われた。

## 文 献

- 1) 石川栄世, 遠城寺宗知: 外科病理学, 第 3 版, 5. 唾液腺, 唾液導管癌. p161-162, 文光堂, 東京, 1999
- 2) Coussens L, Yang-Feng TL, Liao YC et al: Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* **230**: 1132-1139, 1985
- 3) Slamon DJ, Bartkova J, Campeljohrn RS et al: Human breast cancer, correlation on relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* **235**: 177-182, 1987
- 4) Skalova A, Starek I, Vanecek T et al: Expression of HER-2/neu gene and protein in salivary duct carcinomas of parotid gland as revealed by fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology* **42**: 348-356, 2003
- 5) 宮地 徹, 齋藤 脩, 岡田博允ほか: 唾液腺の腫瘍, 「耳鼻咽喉科領域の病理, 病理カラーアトラス」, p252, 杏林書院, 東京, 1992
- 6) Archer SG, Eliopoulos SA, Spandidos DA et al: Expression of ras-p21, p53 and C-erb B2 in advanced breast cancer and response to first line hormonal therapy. *Brit J Cancer* **72**: 1259-1266, 1995
- 7) Hudziak RM, Schlessinger J, Ullrich A: Increased expression of the putative growth factor receptor p185HER2 causes transformation and tumorigenesis of NIH 3T3 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 7159-7163, 1987

- 8) Guy CT, Webster MA, Schaller M et al : Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **89** : 10578-10582, 1992
- 9) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al : Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* **17** : 2639-2648, 1999
- 10) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344** : 783-792, 2001
- 11) Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE et al : p185neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* **50** : 5184-5187, 1990
- 12) Neal DE, Sharples L, Smith K et al : The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer* **65** : 1619-1625, 1990
- 13) Lei S, Appert HE, Nakata B et al : Over-expression of HER2/neu oncogene in pancreatic cancer correlates with shortened survival. *Int J Pancreatol* **17** : 15-21, 1995
- 14) Felix A, el-Naggar AK, Press MF et al : Prognostic significance of biomarkers (c-erbB-2, p53, proliferating cell nuclear antigen, and DNA content) in salivary duct carcinoma. *Hum Pathol* **27** : 561-566, 1996
- 15) Delgado R, Vuitch F, Albores-Saavedra J : Salivary duct carcinoma, *Cancer* **72** : 1503-1512, 1993
- 16) Yao W, Gu L, Sun D et al : Wild type p53 gene causes reorganization of cytoskeleton and, therefore, the impaired deformability and difficult migration of murine erythroleukemia cells. *Cell Motil Cytoskel* **56** : 1-12, 2003
- 17) Narendran A, Ganjavi H, Morson N et al : Mutant p53 in bone marrow stromal cells increases VEGF expression and supports leukemia cell growth. *Exp Hematol* **31** : 693-701, 2003  
(平成15年8月28日受付)  
(平成15年11月21日受理)