

*TP53*の変異は頭頸部癌において最も頻度の高い変異であり、経過不良と関連していることが報告されてきたが、いまだ、臨床現場で使用されるに至っていない。我々は、近年、コンピューターによる新規スコアリングシステム (EAp53 スコアリングシステム) を用いて、*TP53* ミスセンス変異を高リスクと低リスクグループとに分類した。これは、癌の分子的機序の解明を目指す包括的プロジェクトである癌ゲノム・アトラス (The Cancer Genome Atlas: TCGA) に登録された頭頸部癌患者コホートをを用いて、低リスクグループは野生型の *TP53* をもつグループと同様の経過を示す一方、高リスクグループは不良な経過をたどることが示された。この結果は、当病院の患者コホートをを用いた解析によって評価され、EAp53 は信頼性のある分類であることが確認された。

一方、頭頸部癌患者において、原発巣および頸部リンパ節郭清手術を施行後、リンパ節に被膜外浸潤が認められる場合、あるいは、被膜外浸潤に加え、原発巣切除断端に癌細胞が認められる場合、術後に3週間毎の高用量シスプラチン単剤を用いた化学放射線同時併用療法を施行することが、世界標準治療とされている。しかし、重篤な副作用の改善、さらなる生存率改善が必要であり、新たな標準治療の開発が望まれる。具体的には、用量の調整、および、他剤、ないし、分子標的薬との併用療法などが模索されているが、その1つに、2004年以降、NRG Oncology グループにより行われた第2相臨床試験 (RTOG 0234) があげられる。ここでは、低用量シスプラチンおよび分子標的治療薬であるセツキシマブに放射線を組み合わせた群と、低用量ドセタキセルおよびセツキシマブに放射線を組み合わせた群の比較を行い、両群ともに従来の高用量シスプラチン単剤併用放射線療法よりも生存率の改善および、副作用の減少が認められ、特に、ドセタキセルを用いた群は、遠隔転移の減少による明らかな生存率の改善が得られたことが既に報告されている。

そこで、我々は、RTOG 0234 に登録された患者コホートをを用いて、EAp53 の予後との関連性のさらなる評価、および、術後放射線化学療法との関連性の評価を行うことを目的とした。

RTOG 0234 に登録された患者群のうち、入手可能であった151症例の癌切除検体を受理しゲノムDNAを抽出、次世代シーケンサーを用いて、*TP53* 遺伝子変異の解析およびEAp53 スコアリングを行った。DNA量が微量であった9検体、および、品質に問題のあった1症例を除き、141症例の解析に成功し、EAp53による分類を行った。151症例のうち、HPV陰性の患者群81症例とEAp53との関連性を解析したところ、ドセタキセル使用群において、EAp53高リスクグループおよびミスセンス以外の*TP53* 遺伝子変異をもつグループは、*TP53*野生型およびEAp53低リスクグループと比べ、不良な経過を示した。また、*TP53*野生型およびEAp53低リスクグループは、シスプラチン使用群に比べ、ドセタキセル使用群の方が、良好な経過を示すことが分かったが、EAp53高リスクグループおよびミスセンス以外の*TP53* 遺伝子変異をもつグループ間には有意な差は見られなかった。

結果は、The American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019 Annual Meeting の Clinical Science Symposium、および、NRG Oncology July 2019 Semiannual Meetingにて発表、現在、論文作成中である。

参考文献

1. Stransky N, Egloff AM, Tward AD et al: The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011; 333:1157-60.
2. Comprehensive genomic characterization of squamous cell carcinoma of the head and neck in the Cancer Genome Atlas. *Nature*. 2015; Jan 29; 517(7536):576-82.
3. Erber R, Conradt C, Homann N, et al: TP53DNA contact mutations are selectively associated with allelic loss and have a strong clinical impact in head and neck cancer. *Oncogene*. 1998:1671-79.
4. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA et al: TP53 mutations and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2007; 357:2552-61.
5. Koch WM, Brennan JA, Zahurak M et al: p53 mutation and locoregional treatment failure in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88:1580-6.

6. Neskey DM, Osman AA, Ow TJ et al: Evolutionary Action Score of TP53 Identifies High-Risk Mutations Associated with Decreased Survival and Increased Distant Metastases in Head and Neck Cancer. *Cancer Res.* 2015 Apr 1; 75(7):1527-36.
7. Osman AA, Neskey DM, Katsonis P et al: Evolutionary Action Score of TP53 Coding Variants Is Predictive of Platinum Response in Head and Neck Cancer Patients. *Cancer Res.* 2015 Apr 1; 75(7):1205-15.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and neck cancers (version 2.2018). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
9. Harari PM, Harris J, Kies MS et al: Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol.* 2014; Aug 10; 32(23):2486-95.
10. Michikawa C, Torres-Saavedra PA, Silver NL et al: Evolutionary action score of TP53 analysis in pathologically high-risk HPV-negative head and neck cancer from a phase II clinical trial: NRG Oncology RTOG 0234. *Journal of Clinical Oncology* 37(15_suppl) :6010–6010.