Prognostic value of sialyl-Tn antigen in gastric carcinoma

ORIGINAL ARTICLE *Annals of Cancer Research and Therapy*

Kiyoshi Maeda • Yong-Suk Chung • Yasuyuki Kato • Naoyoshi Onoda • Atsunori Nitta •
Yasuyuki Kondo • Yuichi Arimoto • Yosito Yamashita • Michio Sowa*

Sialyl-TN antigen (STN; NeuAc 2→6GalNac α 1-o-Ser/Thr) is a mucin-associated antigen expressed by some neoplasms. In this study, STN expression was investigated immunohistochemically in 152 patients with gastric cancer who underwent curative surgical resection. STN expression was detected in 74 of the tumors (48.7%). There was no significant relationship between STN positivity and histologic type. However, STN positivity was significantly higher in patients with lymph node metastasis than that in those without metastasis ($P < 0.01$). In addition, STN positivity increased as tumor invasion became deeper and the STN-positive rate also became higher as the histologic stage increased.

Furthermore, patients with STN-positive tumors had a significantly poorer prognosis than those with STN-negative tumors ($p < 0.01$).

Our findings suggest that STN expression is related to the depth of invasion, lymph node metastasis, and stage of gastric carcinoma and that it may be a useful prognostic factor.

Ann Cancer Res Ther 2 (2) : 205-208, 1993 / Received 9 Jul 1993

Key words : sialyl-Tn antigen, gastric carcinoma, immunohistochemical study, prognostic factor

Glycosialic antigens have attained an important role as tumor markers in recent years, and one such antigen is the sialyl-Tn antigen (STN)¹⁻³⁾. This is a disaccharide with an o-glycosidic linkage to the apomucin polypeptide (NeuAc α 2→6GalNac α 1-o-Ser/Thr), and thus is markedly different from conventional tumor markers such as sialyl Lewis-a (CA19-9)⁴⁾, sialyl Lewis^x-i (SLX)⁵⁾ and SPan-1 antigen⁶⁾.

A monoclonal antibody (TKH2), that recognizes STN was recently generated using bovine submaxillary mucin as the immunogen, and immunohistochemical studies have demonstrated its reactivity with a large number of adenocarcinomas⁷⁻¹⁶⁾. In addition, Itzkowitz et al.⁷⁾ have reported that patients with STN-positive colon cancer have a poor prognosis.

In the present study, we investigated the relationship between STN expression and the prognosis of gastric cancer, by performing an immunohistochemical study using the TKH2 monoclonal antibody.

Materials and methods

Clinical materials

A total of 152 patients with gastric carcinoma who underwent curative resection at our hospital were studied. They included 110 males and 42 females, aged from 33 to 83 years, with an average age of 58.2 years. These patients were pathologically staged according to

the Japanese general rules for gastric cancer study¹⁷⁾. Histologically, 80 patients had stage I disease, 21 had stage II disease, 41 had stage III disease, and 10 had stage IV disease. All of the patients were followed up for at least 5 years.

Resected tumor specimens were fixed in 10% formalin and embedded in paraffin, after which 5 μ m sections were cut for immunohistochemical staining.

Immunohistochemical staining

The tissue localization of STN was determined immunohistochemically using the streptavidin-biotin method. All procedures were conducted at room temperature. The tissue sections were deparaffinized in xylene, dehydrated in ethanol, and incubated with 0.3% hydrogen peroxidase in methanol for 30 min to block endogenous peroxidase activity. Then the slides were washed three times in 0.01 M phosphate-buffered saline (PBS) and were treated with 5% normal rabbit serum for 20 min to reduce nonspecific antibody binding. The TKH2 monoclonal antibody recognizing STN antigen (Otsuka Assay Lab. Ltd.) was diluted 20-fold and reacted with the sections for one hour. After further washing with PBS, the biotin-labeled secondary antibody (polyclonal rabbit anti-mouse IgG+IgM+IgA; Vector Lab., Burlingame, CA) was added for 30 min, followed by three washes with PBS. Next the slides were incubated with the avidin-biotin-peroxidase reagent (Vector Lab.) for 30 min.

Finally, the slides were reacted with diaminobenzidine substrate for 5 min, counterstained with methyl green,

* First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Fig.1 Immunohistochemical staining of STN with monoclonal TKH2 antibody.
Expression of STN was observed in the cytoplasm or the apical portions of tumor cells. ($\times 200$)

and mounted. Negative controls were incubated with normal mouse serum in place of the primary antibody.

Table 1 Clinical characteristics in relation to the expression of STN

	Number of patients (%)	
	STN positive (n=74)	STN negative (n=78)
age (mean $\pm$ SD)	57.5 $\pm$ 12.4	58.2 $\pm$ 11.6
sex		
{ male	53 (71.6)	57 (73.1)
{ female	21 (28.4)	21 (26.9)
histologic type		
{ well * ¹⁾	29 (39.2)	44 (65.4)
{ poorly * ²⁾	45 (60.8)	34 (34.6)
stage		
{ I	28 (37.8)	52 (66.7)
{ II	11 (14.9)	10 (12.8)
{ III	28 (37.8)	13 (16.7)
{ IV	7 (9.5)	3 (3.8)

*¹⁾ well differentiated adenocarcinoma

*²⁾ poorly differentiated adenocarcinoma

Slides were assessed for STN expression by a pathologist who was blinded to the clinicopathologic data, and a tumor was considered positive for the antigen, if its was detected in more than 5% of the cells in all the fields examined.

Statistical analysis

For statistical analysis, the chi-squared test was employed. Survival curves were calculated by Kaplan-Meier method and analyzed by the generalized Wilcoxon test. A significant difference was defined as present at $p < 0.05$.

Table 2 Relationship between clinicopathologic factors and the expression of STN

	Number of patients STN positive (%)
Histologic type	
well ^{a)} (n=72)	29 (40.3)
poor ^{b)} (n=80)	45 (56.3)
Lymph node metastasis	
negative (n=91)	33 (36.3)
positive (n=61)	41 (67.2) * ¹⁾
Depth of invasion	
m (n=30)	10 (33.3)
sm (n=48)	24 (50.0)
pm (n=25)	10 (40.0)
ss (n=10)	4 (40.0)
se-sei (n=39)	26 (66.7) * ²⁾
Stage	
I (n=80)	28 (35.0)
II (n=21)	11 (52.4)
III (n=41)	28 (68.3) * ³⁾
IV (n=10)	7 (70.0)

^{a)} : well differentiated adenocarcinoma

^{b)} : poorly differentiated adenocarcinoma

*¹⁾ : significantly higher than in patients without lymph node metastasis ($p < 0.01$)

*²⁾ : significantly higher than in other groups ($p < 0.01$)

*³⁾ : significantly higher than in stage I ($p < 0.05$)

Results

Normal gastric mucosa was not stained by TKH2. Typical examples of STN-positive tumor cells are illustrated in Fig.1. STN was mainly distributed in the cytoplasm or the apical portions of the carcinoma cells. STN expression was detected in 74 (48.7%) tumors. Table 1 summarizes the clinical data on the 152 patients in relation to the expression of STN by their tumors. There were no significant differences between the patients with STN-positive tumors and those with STN-negative tumors, although advanced cancers were more common in the STN-positive patients.

The relationship between STN expression and various clinicopathologic factors is shown in Table 2. There was no significant association between STN expression and the histologic type of the tumor. However, significant differences were noted with respect to depth of invasion, lymph node metastasis, and histologic stage.

The STN-positive rate was significantly ($p < 0.01$) higher in patients with lymph node metastasis than that in those without metastasis. In patients with serosal infiltration (se or sei), STN positivity was significantly more common ($p < 0.01$) than in those without serosal invasion (m, sm, pm, and ss). There was also a tendency for the STN-positive rate to increase as the histologic stage increased, and positivity for STN was

Fig.2 Survival rates after curative resection
A : Patients with stage I and II disease
B : Patients with stage III and IV disease

significantly more common ($p < 0.05$) in stage III compared with stage I.

Among the 152 patients, 26 developed tumor recurrence and 4 died of another disease after surgery. These 4 cases were excluded from assessment of the prognosis.

The recurrence rate in patients with STN negative tumors was 5.3% (4/75), whereas it was 30.1% (22/73) for patients with STN-positive tumors which was significantly higher ($p < 0.01$) than in the former group. Survival of the 148 patients was calculated according to stage using Kaplan-Meier method. As shown in Fig.2, there was no significant difference in outcome between the STN-positive and STN-negative groups in stages I and II. On the other hand, a significant difference was observed between these two groups and prognosis of patients with STN-positive tumors was significantly worse ($p < 0.01$) in stages III and IV.

Discussion

STN is a mucin-associated carbohydrate antigen expressed by a variety of adenocarcinomas⁷⁻¹⁶. This antigen is considered to be part of the core region of mucin oligosaccharides, and thus differs considerably from type 1 chain carbohydrate antigens, like CA19-9⁴ and type 2 chain antigens, like SLX⁵. Thus, it is assumed that the features of STN as a tumor marker will also differ from those of other antigens.

The present study showed that STN expression was higher in patients with lymph node metastasis and histologically advanced disease. In addition as tumor

invasion became deeper, the STN-positive rate became higher. Moreover, as STN-positive tumor cells increased in frequency, the histologic stage became more advanced. Watanabe et al.¹⁸ studied serum STN levels in gastric cancer patients and reported that the mean STN level and the positivity rate both increased with advancing tumor stage and degree of lymph node metastasis. Our results also suggested that the detection of STN expression may be useful for predicting the clinical stage.

In relation to prognosis, Itzkowitz et al.⁷ performed an immunohistochemical study of colon cancer and reported that the prognosis was poorer in patients with STN-positive tumors than in those with STN-negative tumors. Our study, also, showed a significantly worse survival in the STN-positive group, and the expression of STN appears to be a useful prognostic factor in gastric carcinoma, especially in patients with advanced disease. Thus, STN may prove useful in the selection of patients for postoperative adjuvant treatment such as chemotherapy or immunotherapy.

Ogata et al.¹⁹ recently reported that STN antigen can interfere with natural killer cell cytotoxicity and thus may allow cancer cells to escape detection or killing by the immune system. The reason why STN positivity was related to a poor prognosis is still unknown, but we suggest that some such immune escape mechanism may influence the prognosis of patients with STN-positive tumors.

In conclusion, this retrospective study demonstrated that detection of STN expression is useful for the prediction of tumor stage and may be a good prognostic indicator in patients with gastric cancer.

References

- 1) Hakomori S, Kannagi R : Glycosphingolipids as tumor-associated and differentiation markers. *J Natl Cancer Inst*, 71 : 231-235, 1983.
- 2) Kieldsen T, Clausen H, Hirohashi S, Ogawa T, Iijima H, Hakomori S : Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated o-linked sialosyl 2→6-N-acetyl galactosaminyl (sialosyl-Tn) epitope. *Cancer Res*, 48 : 2214-2220, 1988
- 3) Dahiya R, Itzkowitz SH, Byrd JC, Kim YS : Mucin oligosaccharide biosynthesis in human colonic cancerous tissues and cell lines. *Cancer*, 70 : 1467-1476, 1992.
- 4) Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z. Specific antigen in serum of patients with colon carcinomas. *Science*, 212 : 53-55, 1981.
- 5) Iwanari O, Miyako J, Date Y. : Differential diagnosis of ovarian cancer, benign ovarian tumors and endometriosis by a combination assay of serum sialyl SSEA-1 antigen and CA 125 levels. *Gynecol Obstet Invest*, 29 : 71-74, 1990
- 6) Chung YS, Ho JJ, Kim YS, Tanaka H, Nakata B, Hiura A, Motoyoshi H, Satake K, Umeyama K : The detection of human pancreatic cancer-associated antigen in serum of cancer patients. *Cancer*, 69 : 2368-2378, 1992.
- 7) Itzkowitz SH, Bloom EJ, Kokal WA, Modin G, Hakomori S, Kim YS : A novel mucin antigen associated with prognosis in colorectal cancer patients. *Cancer*, 66 : 1960-1966, 1990

- 8) Itzkowitz SH, Yuan M, Montgomery CK, Kjeldsen T, Takahashi HK, Bigbee WL, Kim YS : Expression of Tn, sialosyl-Tn and T antigens in human colorectal cancer. *Cancer*, 49 : 197-204, 1989.
- 9) Thor A, Ohuchi W, Szpak CA : Distribution of an oncological antigen tumor-associated glycoprotein-72, defined by monoclonal antibody B723. *Cancer Res*, 46 : 3118-3124, 1986.
- 10) Nakasaki H, Mitomi T, Noto T, Ogoshi K, Hanaue H, Tanaka Y, Makuuchi H, Clausen H, Hakomori S : Mosaicism in the expression of tumor-associated carbohydrate antigens in human colonic and gastric cancers. *Cancer Res*, 49 : 3662-3669, 1989.
- 11) Ryuko K, Iwanari O, Nakayama S, Kitao M, Karino K, Endo J : Basic evaluation of an immunoradiometric competitive inhibition assay for sialosyl Tn antigen in sera in women : Assay conditions and normal values. *Cancer*, 69 : 2361-2367, 1992.
- 12) Ryuko K, Iwanari O, Nakayama S, Kitao M, Karino K, Endo J : Clinical evaluation of serum sialosyl-Tn antigen levels in comparison with CA125 levels in gynecologic cancers. *Cancer*, 69 : 2368-2378, 1992.
- 13) Motoo Y, Kawasaki H, Watanabe H, Satomura Y, Ohta H, Okai T, Sawatake K : Serum sialyl Tn antigen levels in patients with digestive cancers. *Oncology*, 48 : 321-326, 1992.
- 14) Yamaguchi A, Tukioka Y, Fushida S, Kurosaka Y, Kanno M, Yonemura Y, Miwa K, Miyazaki I : Serum sialyl Tn antigen in colorectal cancer and its relationship to prognosis. *Jpn J Cancer Chemother*, 19 : 349-353, 1992.
- 15) Griffith J, , Reynolds S : Plasma sialyl transferase : Total and isoenzyme activity in the diagnosis of cancer of the colon. *Clin Biochem*, 15 : 46-48, 1982.
- 16) Shimizu S : Immunohistochemical examination of small gastric carcinomas and neighboring mucosa using monoclonal antibodies against Lewis blood group-related antigens and sialyl Tn antigen. *Med J Kagoshima Univ*, 41 : 63-80, 1989.
- 17) Japanese Research Society for Gastric cancer : General rules for the study of gastric cancer surgical and pathological. *Jpn J Surg*, 11 : 127-145, 1981.
- 18) Watanabe A, Nakatomi K, Sawada H, Yamada Y, Yano T, Nakano H : Clinical evaluation of serum sialyl Tn antigen in gastric cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg*, 25 : 1948-1952, 1992.
- 19) Ogata S, Maimonis PJ, Itzkowitz SH : Mucins bearing the cancer-associated sialosyl-Tn antigen mediate inhibition of natural killer cell cytotoxicity. *Cancer Res*, 52 : 4741-4746, 1992.

Offprint requests to : K. Maeda, First Department of Surgery, Osaka City University Medical School, 1-5-7 Asahimachi Abeno-ku Osaka City, Osaka 545, Japan

Rat model of bone metastasis obtained by mammary cancer transplantation

p 193~198

Akishige Ohta et al.

骨転移に対する放射線の照射効果を実験的に調べるための動物モデルをつくることを目的として、近郊系のラットに発癌物質で発生させた乳癌細胞を骨髓腔に移植し、形態学的・X線学的検索を行い、骨転移ラットモデルの性質について検討した。

【対象と方法】乳癌(腺癌)は、近郊系雌性のFischer-344系のラットに7,12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA)を経口投与して発生させた。この乳癌を同系のラット皮下に移植して継代維持のできる移植性乳癌を得た。この移植性乳癌細胞を同系ラットの骨髓腔に注入して転移性骨腫瘍の動物モデルを作成した。

本研究では、乳癌細胞をラットの膝の部位から大腿骨の骨髓腔に移植した時の動物の生存率の測定、X線写真および組織病理学的検索を行った。また、乳癌細胞を移植した大腿骨に対するX線照射の影響も調べた。

【結果】本実験で使用したラット移植性乳癌細胞は、同系のラットの皮下あるいは骨髓腔に移植すると、移植したラットの全例に生着した。

100万個の乳癌細胞をラットの皮下および骨に移植したときの生存日数は、それぞれ 47 ± 24 日と 21 ± 11 日であった。乳癌細胞を移植された骨では、移植後約7日目頃からX線写真上に骨膜反応が認められた。

組織学的には移植後、内膜および骨膜表面の休止期の扁平な骨芽細胞層の近傍から多数の骨芽細胞と破骨細胞が発生した。腫瘍組織の増大に伴って、既存骨および新生骨の両部位における破骨細胞による骨溶解と腫瘍細胞による骨損傷が進行して、最終的に骨折や骨破壊が起こって動物は死に至る。乳癌細胞を骨に移植したラットでは、全例に乳癌の肺への転移が起こった。一方、同様に皮下に移植したラットでは、乳癌の肺への転移は認められなかった。乳癌細胞を移植した部位の骨をX線で照射するとラットの寿命は延長した。

Radioimmunolocalization of human colorectal carcinoma xenografts with $F(ab')_2$ fragments of anti-sialyl Lewis x monoclonal antibody (MoAb) and a case report of radioimmunoscintigraphy with the radiolabelled fragment on recurrent rectal carcinoma patient

p 199~203

Junichi Sakamoto et al.

大腸癌培養細胞HT-29の細胞表面に発現しているシアリルLewis^x抗原に対するモノクローナル抗体(MoAb) H-15を精製し、ペプシン、ババインによりFab、 $F(ab')_2$ のfragmentを作成して、*in vitro*、*in vivo*の系においてdosimetry analysisを行い、腫瘍画像診断における有用性を検討した。

【対象と方法】*in vitro*の系では、whole MoAbとFab、 $F(ab')_2$ の抗原に対する親和性を大腸癌培養細胞株SW403をターゲットとして、mixed hemmagglutination test (MHA)

にて判定した。*in vivo*の系では、whole MoAbと $F(ab')_2$ の双方をクロラミンT法にて¹²⁵Iにより標識し、ヌードマウス腹腔内に投与し、その腫瘍：筋肉比、腫瘍：肝比、および腫瘍：血液比を抗体投与直後より7日目まで連日測定した。また、標識抗体投与後4日目には、移植大腸腫瘍、移植メラノーマ、血液、肝、正常大腸、および筋肉における% injected dose per gram (%ID)の測定も行った。

ヌードマウスにおける腫瘍画像診断は、¹²⁵I標識抗体(whole MoAbと $F(ab')_2$ fragment)投与後連日シンチレーションカメラを用いて、A-PおよびP-A画像の撮影を行った。

この結果をもとにして、直腸癌局所再発患者1例において¹²⁵I標識 $F(ab')_2$ 抗体を投与し、ガンマカメラを用いて抗体の局在を検討した。抗体投与による重篤な副作用は認められなかった。

【結果】ヨード標識をしたwhole MoAbとFab、 $F(ab')_2$ の大腸癌細胞株SW403に対するMHAテストではwhole MoAbが $\times 10^4$ 、Fabが $\times 10$ 、 $F(ab')_2$ が 5×10^3 の希釈まで反応を示した。この結果、H-15MoAbに関しては、放射性ヨード標識後はFab fragmentの抗原結合能がいちじるしく低下することが明らかになった。

*in vivo*の系においては、標識抗体投与後4~7日目において腫瘍：筋肉比がwhole MoAbで $\times 5$ 、 $F(ab')_2$ では $\times 75$ であり、腫瘍：肝比は、whole MoAbで $\times 3$ 、 $F(ab')_2$ で $\times 25$ 、腫瘍：血液比はwhole MoAbで $1.5 \sim 1.8$ であるのに対し、 $F(ab')_2$ では $\times 10$ と $F(ab')_2$ fragmentのより高い腫瘍特異的集積が明らかになった。また、%IDも $F(ab')_2$ は移植大腸腫瘍0.56 (whole MoAbでは0.36)、移植メラノーマ0.03 (0.08)、血液0.09 (0.25)、肝0.07 (0.10)、正常大腸0.05 (0.09)、筋肉0.02 (0.06)と移植大腸腫瘍部において高値を示していた。ヌードマウスにおける画像診断では、 $F(ab')_2$ 抗体投与後36時間で、移植大腸腫瘍部に抗体の集積がみられ、whole MoAbに比し、早期に腫瘍画像を得ることができた。また、直腸癌局所再発症例において $F(ab')_2$ を投与した1例では、投与後3日目において腫瘍画像が抽出され、臨床応用への有用性が示唆された。

【考察】wholeのMoAbに対し $F(ab')_2$ fragmentを腫瘍画像診断に用いることは、①早いclearance、②抗体の腫瘍へのaccess、③Fcによる非特異的集積の減少などの利点があるといわれている。

今回の検討により、*in vivo*、*in vitro*、また臨床の場合においても $F(ab')_2$ fragmentの高度な腫瘍特異的集積が証明され、今後の臨床応用への有用性が示されたものと考えられる。

Prognostic value of sialyl-Tn antigen in gastric carcinoma

p 205~208

Kiyoshi Maeda et al.

近年、糖鎖抗原は腫瘍マーカーとして重要な位置を占めている。糖鎖性腫瘍マーカーの一つであるcarbohydrate antigen 19-9 (CA19-9)、sialyl Lewis^x-i (SLX)などは基幹糖鎖を抗原としたものであるが、これに対しシアリルTn

抗原 (sialyl Tn antigen, STN) はモノクローナル抗体TKH2が認識する糖鎖抗原であり、母核糖鎖に属する。近年、STN抗原の癌関連抗原としての意義が認識され、各種癌において新しい腫瘍マーカーとして注目されている。

今回、筆者らは術後再発および再発形式と原発巣におけるSTN抗原の発現との関係について免疫組織化学的に検討した。

【対象と方法】 1986, 87年に当院に入院した胃癌患者のうち、治療切除された152例を対象とした。

これらの症例の切除標本を10%ホルマリン固定の後、パラフィン包埋し4 μ m切片を作成した。一次抗体としてTKH2 (Otsuka Assay Lab.) を20倍希釈して用い、室温にて組織切片と1時間反応させた。streptavidine-biotin法にて免疫組織化学染色を行い、発色はdiaminobenzidineを用いた。判定は切片を光顕的に観察し、癌組織中の陽性範囲が5%以上のものを陽性とした。

有意差検定は χ^2 検定を用いた。

【結 果】 STN抗原は胃癌組織、特に細胞質、細胞膜において強い発現を認めた。胃原発巣におけるSTNの発現は74例 (48.7%) にみられた。

臨床病理学的諸因子別にSTNの発現を検討した。リンパ節転移陽性症例ではリンパ節転移陰性の症例にくらべて有意に ($P<0.01$) STNの発現率は高かった。また、壁深達度、組織学的進行度が進むにつれ、STN発現率は高値を示した。

STNの発現と予後との関係については、STN発現陽性例では有意に ($P<0.01$) 予後不良であった。

【結 論】 胃癌組織中のSTN抗原の発現は組織学進行度と相関し、STN抗原発現例では発現陰性例にくらべて有意に予後不良であった。STN抗原の免疫組織化学的検討は予後の指標の一つとして、また術後の補助療法の選択において有用であると思われる。

Changes in estrogen and progesterone receptor levels before and after preoperative treatments in primary advanced breast cancers

p 209~212

Yuichi Iino, Noritaka Sugamata et al.

原発進行乳癌24例において術前治療前後のエストロゲンレセプターおよびプロゲステロンレセプターがdextran-coated charcoal法で測定された。エストロゲンレセプターレベルの平均値は、術前治療後有意に低下 ($P<0.005$) したが、プロゲステロンレセプターレベルの平均値は有意には変動しなかった。すべての症例においてエストロゲンレセプターもプロゲステロンレセプターも陰性から陽性へとは変動しなかった。治療前におけるエストロゲンレセプターの平均値は有効例のほうが無効例よりも高かった。エストロゲンレセプターレベルの平均値は、有効群では有意に低下 ($P<0.03$) したが、無効群では有意には変動しなかった。

これらの結果は、ホルモンレセプターに関しては定性よりも定量的値のほうが臨床的により有用であることを示している。ヒト乳癌のエストロゲンレセプターレベル

は通常、治療後に低下するかまたは変動しないかのどちらかであり、陰性から陽性に変動することはないと思われる。

Systemic induction chemotherapy in multidisciplinary treatment for locally advanced breast cancer

p 213~216

Yuichi Iino, Noritaka Sugamata et al.

21人の局所進行乳癌患者を対象にアンスラサイクリン系抗癌剤を用いた術前化学療法が行われた。奏効率は術前ホルモン療法や術前照射を行った18人のhistorical control群の乳癌患者よりも高かった (48%対28%, $P<1.0$)。導入化学療法後に定型的乳房切除術や拡大乳房切除術が施行され、stage IIIまたは炎症性乳癌患者の90%が治療切除であった。両群間の生存曲線に有意差はなかったが、術前化学療法群の50%生存期間はコントロール群のそれよりもながかった (118カ月対23カ月)。術前の化学療法剤としてアンスラサイクリン系抗癌剤であるアドリマイシン、エビルピシン、THP-アドリマイシンが、それぞれ単剤または他剤との併用で用いられた。副作用は耐えうるものであった。

アンスラサイクリン系抗癌剤を用いた全身性化学療法は、集学的治療の一環として局所進行乳癌に有効である。

Chemosensitivity test of advanced lung cancers using the chick embryo assay

p 217~222

Motohiro Tanaka et al.

肺癌に対する術後多剤併用化学療法の有用性を検討する目的で、受精鶏卵の漿尿膜上にヒト腫瘍が移植可能な実験系 (鶏卵法) を抗癌剤感受性試験として応用し、臨床効果との比較を行った。

【対象と方法】 本施設において手術を施行された原発性肺癌117症例に対し、その切除材料を用いて抗癌剤感受性試験を行った。内訳は男91例、女26例で、年齢は平均64.3歳、組織型別では腺癌51例、扁平上皮癌46例、腺扁平上皮癌8例、大細胞癌5例、小細胞癌7例であった。孵卵11日目の受精鶏卵の漿尿膜上に細切した腫瘍を移植し、3日後に抗癌剤を漿尿膜の血管内に投与した。腫瘍移植の7日後に生育した腫瘍塊を摘出して抗腫瘍効果を判定した。抗癌剤は、臨床投与量を胎児の平均体重に換算して投与した。現在、肺癌に対して頻用されているCDDP+VDS (PV療法)、CDDP+ADM+MMC (PAM療法)、MMC+VDS+CDDP (MVP療法) の三つの多剤併用化学療法について鶏卵法と臨床効果との比較検討を行った。感受性試験を行った117症例のうち、臨床効果との相関性が検討可能な症例は26例であった。

臨床効果は、術後のfollow upを参考にし、IV期または絶対非治療切除例では1年、それ以外のIII期では2年、II期では3年以上生存した場合その化学療法を“有効”と判定した。

【結 果】 鶏卵法を用いて感受性試験を行った117症例に対する各化学療法の有効率は、PV療法が16.9%、