

(41)

EGFR突變型的過度表現經由活化TENASCIN-C增加頭頸部鱗狀上皮癌細胞的侵犯力與降低癌症病人存活率

Somatic Mutations of EGFR Overexpression Promoted Invasiveness in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Through Tenascin-C Activation and is Associated with Poor Survival

蔡銘修¹ 詹佳穎² 韓鴻志² 黃偉謙³ 洪明奇^{3,4}

中國醫藥大學附設醫院 ¹耳鼻喉部 ²病理部 ³分子醫學中心 ⁴德州大學安德森癌症中心

目的：EGFR exon 19 deletion (E746_A750del)的突變在許多的癌症中已被發現，但其臨床意義及對於癌症病人預後的影響較少被探討，此突變在頭頸部鱗狀上皮癌方面的研究也相當有限，本研究主要探討EGFR exon 19 deletion突變在頭頸部鱗狀上皮癌病患中扮演的角色及其促進癌化的機轉。

方法：我們以免疫組織化學染色(immunohistochemistry, IHC)的方式，針對頭頸部鱗狀上皮癌病患切片進行EGFR-E746_A750del染色，分析其在切片中表現強弱，並利用質體將EGFR-E746_A750del基因載入頭頸部鱗狀上皮癌細胞株中，研究其促進癌化的能力與機轉，最後將癌細胞株植入裸鼠，建立動物致癌模式。

結果：本研究包含70名頭頸部鱗狀上皮癌病人，其內生性EGFR-E746_A750del在組織切片的過度表現，會降低病人的整體存活率(decreased overall survival, EGFR mutation positive n = 30 vs EGFR mutation negative n = 40, p < 0.05)、降低無腫瘤復發存活率(decreased disease free survival)；它與aggressive tumor behavior具有統計意義的相關性，例如：頸部淋巴結轉移(30名EGFR mutation positive病患中有28名有頸部淋巴結轉移vs 40名EGFR mutation negative病患中只有9名有頸部淋巴結轉移, p < 0.05)，以及較多的extracapsular spread等等。細胞實驗的結果顯示有EGFR-E746_A750del表現的細胞株相較於無表現的細胞株有較強的增生率(proliferation)、侵犯力(invasiveness)、anchorage-independent growth、和xenotransplantation tumorigenicity，這些癌細胞所增加的惡性度特性是透過活化tenascin-C的機轉所致，運用si-RNA以降低tenascin-C的表現，可使以上癌細胞所增加的惡性度特性消失。

結論：我們的實驗結果顯示EGFR-E746_A750del的表現強弱，對於頭頸部鱗狀上皮癌病患的預後是一個相當具有影響力的tumor biomarker，透過抑制tenascin-C的表現，未來應用於治療頭頸部鱗狀上皮癌病患，可能提供了另一個選擇。