

2021/12/20 抄読会 浅井

The Expression of CD74-Regulated Inflammatory Markers in Stage IV Melanoma: Risk of CNS Metastasis and Patient Survival

Ogata, D.; Roszik, J.; Oba, J.; Kim, S.-H.; Bassett, R.L., Jr.; Haydu, L.E.; Tanese, K.; Grimm, E.A.; Ekmekcioglu, S.

Cancers 2020, 12, 3754. <https://doi.org/10.3390/cancers12123754>

メラノーマにおいては、腫瘍に特定の炎症関連蛋白が発現することにより、不良な転帰となることが判明している。Stage III のメラノーマの患者においては、腫瘍細胞における iNOS, MIF の発現は予後不良因子であり、CD74 の発現はその逆である。また、nitrotyrosine の発現はこれらの患者においては中枢神経転移のリスクファクターであることを先だって報告している。

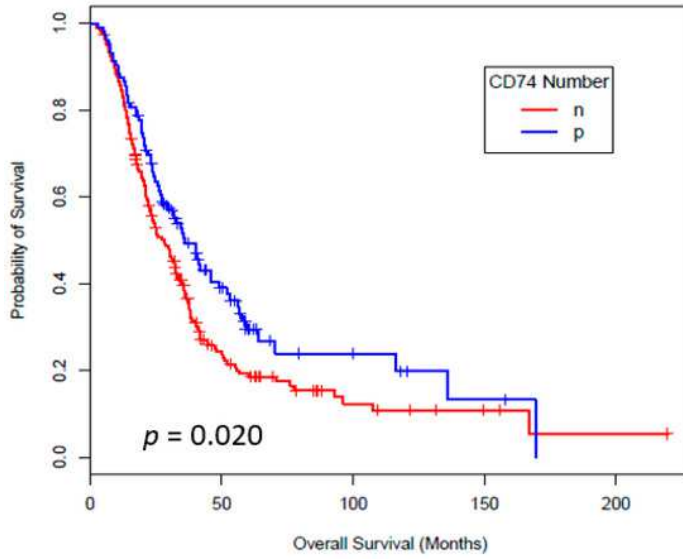
ここでは、stage IV の患者において、腫瘍内に CD74 制御性の炎症マーカーの発現と予後、または中枢神経系への転移との関連がないかを検討した。後ろ向きコホートで、1992 年から 2010 年にかけて MDACC における、遠隔転移のある 315 人の stage IV のメラノーマ患者を特定し、OS を 289 例、CNS 転移までの期間については CNS 転移例の 26 例を除外した 289 例で検討した。CNS 以外での転移巣でのティッシュマイクロアレイを作成し、免疫染色により発現の程度により予後との関連がないかを検討した。研究終了時点ではうち 81 名が生存しており、最終的に中枢神経系への転移を呈さなかったのは 169 名であった。

CD74 と、その受容体である MIF, また下流の炎症マーカーである iNOS や nitrotyrosine, COX-2, mPGE1 の発現細胞における発現について stage IV と診断されてからの OS, CNS 転移の期間について後ろ向きに検討した。OS においては CD74 の発現は予後に有意に関連することが判明した。また、腫瘍細胞における nitrotyrosine の発現は中枢神経系への転移を予測する因子であった(94% CI=22-134 months vs 95% CI=46-NA)。その他のマーカーは全生存率や CNS の転移においては特に有意な差は見られなかった。

Take home message

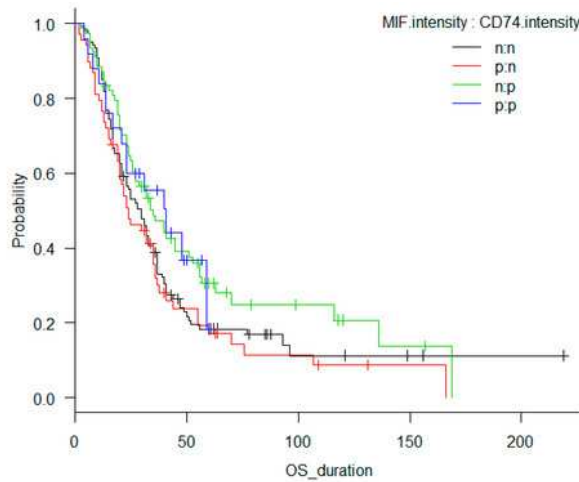
- ・遠隔転移を伴う stage IV のメラノーマ腫瘍細胞において CD74 の発現細胞数と頻度は良好な予後と関連している (いずれも $p=0.02$)。その他のマーカー (COX2, MIF, mPGES1, iNOS, nitrotyrosine) は予後との関連はみられなかった。
- ・ CD74 positive, MIF negative の場合は、比較的予後は良好である。

Figure 1.



Overall Survival by CD74 Number. Clinical outcomes by CD74 in tumor cells in stage IV melanoma patients in datasets. Kaplan-Meier analysis for OS for the expression by percentage of staining. n = negative (<5% cells are positive), p = positive (>=5% cells are positive).

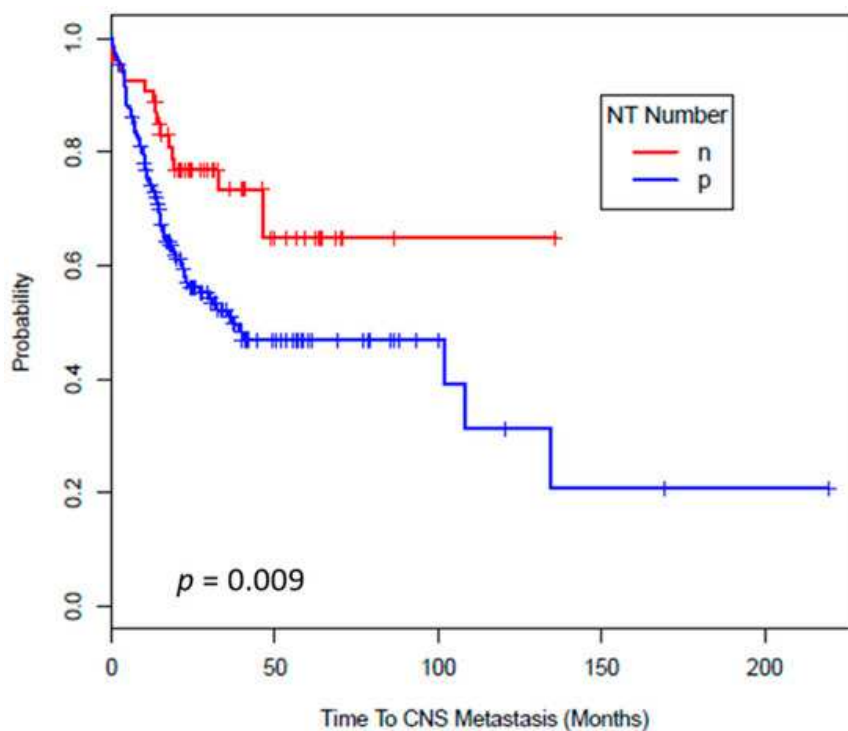
Figure 2.



	Sample Size	Median Survival Time (Month)	5-years Survival Rate	95% Confidential Interval	p-Value
CD74n, MIFn	121	30	0.183	21-33 (0.115-0.265)	0.0264
CD74n, MIFp	69	24	0.172	20-35 (0.085-0.285)	
CD74p, MIFn	78	35	0.305	26-51 (0.198-0.419)	
CD74p, MIFp	25	41	0.184	21-59 (0.016-0.499)	

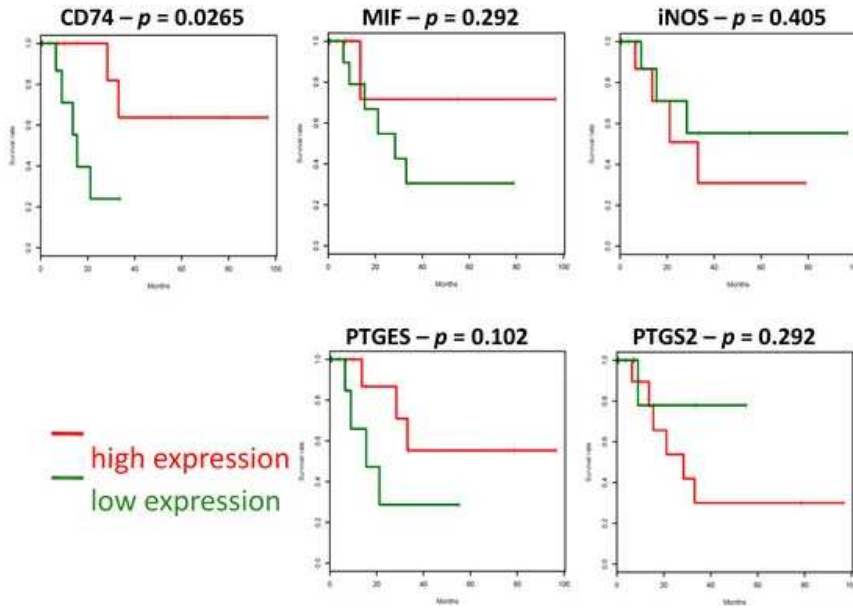
Overall survival for combined markers. Clinical outcomes by combined markers of CD74 and MIF in tumor cells in stage IV melanoma patients in datasets. Kaplan-Meier analysis for OS for their expression by intensity of staining. n = negative (no staining), p = positive (light to intense level of staining).

Figure 3.



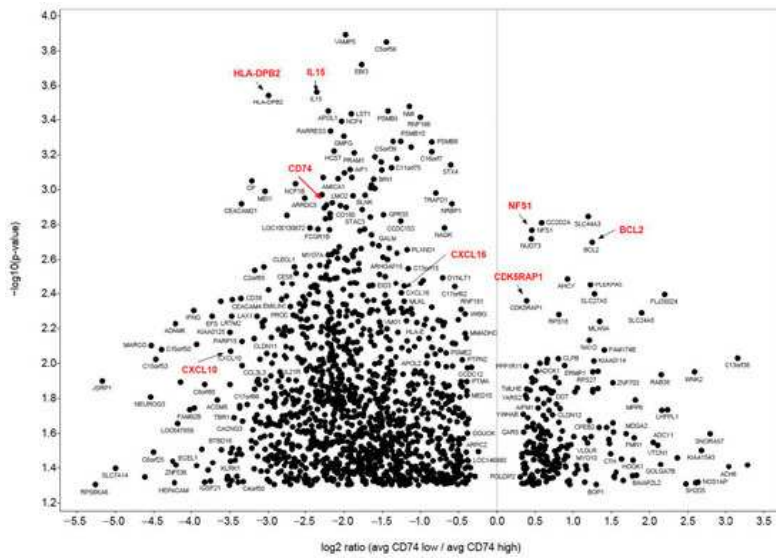
Time to CNS metastasis by NT Number. Kaplan-Meier survival estimates of the overall probability of developing CNS metastasis from the time of the stage IV diagnosis. In patients stratified based on the amount of NT expression, <5% versus $\geq 1\%$, in their systemic metastasis, there was significant difference in time to development of CNS metastasis ($p = 0.009$). n = negative (<5% cells are positive), p = positive ($\geq 5\%$ cells are positive).

Figure 4.

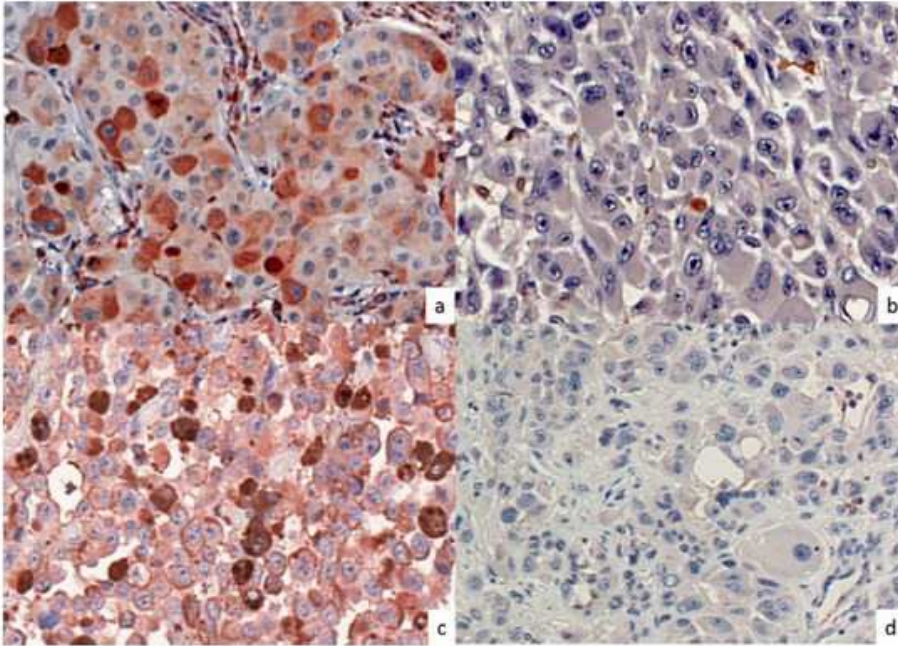


Survival associations in the melanoma TCGA dataset—Stage IV. Clinical outcomes by individual markers in tumor cells in stage IV melanoma patients in datasets. Kaplan-Meier analysis for OS for their expression of staining

Figure 5.



A Volcano Plot of the Genes in Association with CD74 in Stage IV Melanoma. The genes on the left side are lower in the “CD74 low” group compared to the “CD74 high” samples, while the genes on the right side have higher expression in the “CD74 low” samples.



Representative tumor CD74 positive (a) and CD74 negative (b), NT positive (c) and NT negative (d) specimens are shown (400× magnification)