

染色体異常を認めた眼窩胎児型横紋筋肉腫の 2 症例

土坂 麻子¹⁾, 臼井 嘉彦¹⁾, 後藤 浩¹⁾, 永井 毅²⁾
松林 純²⁾, 泉 美貴²⁾, 鈴木 茂伸³⁾

¹⁾東京医科大学眼科学教室, ²⁾東京医科大学病理診断学講座, ³⁾国立がんセンター中央病院眼科

要 約

目的: 短期間に急速に進行し, 著しい視機能障害を生じた眼窩胎児型横紋筋肉腫の 2 症例を報告する。

症例: 症例 1 は 2 歳の女児, 右上眼瞼腫脹で発症。その後腫瘍は急速に増大し, 眼球偏位と角膜障害を生じた。MRI で眼窩内に腫瘍が認められたため, これを摘出した。組織学的には小円形から紡錘形の細胞が不規則に増殖し, ミオジェニン, デスミン, HHH 35 などのマーカーが陽性であったことから, 臨床症状と併せて胎児型横紋筋肉腫と診断した。症例 2 は 9 歳の男児。右上眼瞼腫脹で発症し, その後腫瘍の急速な増大のため自発開瞼が不可能な状態となった。MRI で上眼瞼皮下から眼窩に及ぶ腫瘍が認められたため, これを摘出した。組織学的には粘液腫様の間質を背景に紡錘形の細胞が不規則に増殖し, ミオジェニンとデスミンが陽性であったこ

とから, 臨床経過と併せて胎児型横紋筋肉腫と診断した。なお, 症例 1 では 7 番染色体の異常が, 症例 2 では染色体の 4 倍体化が認められた。2 症例とも術後は他院で化学療法と放射線照射が施行され, 1 年以上経過した現在まで再発などはなく, 経過は良好である。

結論: 眼窩横紋筋肉腫は急速に増大, 進行し, 視機能障害を来すこともあるが, 組織型によっては適切な対応により良好な予後が期待できる。染色体異常と本腫瘍の発生については今後の研究課題である。(日眼会誌 114 : 374—380, 2010)

キーワード: 胎児型横紋筋肉腫, 眼窩腫瘍, 免疫組織化学, 染色体異常

Two Cases of Orbital Embryonal Rhabdomyosarcoma with Chromosome Aberration

Asako Tsuchisaka¹⁾, Yoshihiko Usui¹⁾, Hiroshi Goto¹⁾, Takeshi Nagai²⁾
Jun Matsubayashi²⁾, Miki Izumi²⁾ and Shigenobu Suzuki³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Tokyo Medical University

³⁾Department of Ophthalmology, National Cancer Center Hospital

Abstract

Purpose: Two cases of pediatric orbital rhabdomyosarcoma leading to visual dysfunction with rapid growth.

Cases: A two-year-old girl who presented with eyelid edema. MRI revealed a tumor in the orbit. The tumor grew rapidly resulting in eye ball displacement and corneal epithelium disorder, and was subsequently removed. Histopathological examination revealed randomly proliferating cells shaped from small round to spindle cells positive for myogenin, desmin and HHH 35 in immunohistochemistry. Based on histopathology and clinical examination, diagnosis of embryonal rhabdomyosarcoma was made.

A nine-year-old boy presented with eyelid edema. MRI revealed a tumor under the skin of the upper palpebra extending to the orbit. The tumor grew rapidly to the extent that the eyelids could not be opened spontaneously. Histopathologically, spindle-shaped cells were detected proliferating randomly in myxomatous stroma, positive for myogenin and desmin in immunohistochemistry. Based on histopa-

thology and clinical examination, diagnosis of embryonal rhabdomyosarcoma was made.

Genetic analysis depicted aberration of chromosome 7 in the first case and tetraploidy in the second case. Both patients subsequently underwent chemotherapy and local radiotherapy and no recurrence has been detected over 1 year.

Conclusion: Although rhabdomyosarcoma of the orbit often progresses rapidly and may cause visual disturbances, favorable outcome can be expected by proper management especially in cases with certain histopathological types. A comprehensive approach will be required to elucidate the pathogenesis of orbital rhabdomyosarcoma and genetic abnormalities.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 114 : 374—380, 2010)

Key words: Embryonal rhabdomyosarcoma, Orbital tumor, Immunohistochemistry, Chromosome aberration

別刷請求先: 160-0023 新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学眼科学教室 土坂 麻子 E-mail: tutti99057@hotmail.com
(平成 21 年 6 月 23 日受付, 平成 21 年 10 月 29 日改訂受理)

Reprint requests to: Asako Tsuchisaka, M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

(Received June 23, 2009 and accepted in revised form October 29, 2009)

I 緒 言

横紋筋肉腫は間葉系細胞を発生母地とし、小児の軟部悪性腫瘍では最も頻度の高い腫瘍である。その 65% は 10 歳未満の小児に発症し、眼窩を含む頭頸部、泌尿生殖器、四肢に好発する^{1)~3)}。眼部に発症した場合、眼瞼腫脹、眼球突出などを初発症状として急速に増大し、浸潤傾向を示し、時に血行性あるいはリンパ行性に転移を来することが知られている¹⁾²⁾。生命予後は年齢、発症部位、病期、組織型などにより左右されるが、眼窩胎児型横紋筋肉腫の 5 年生存率は 95% と最も予後良好とされる³⁾。また、近年多くの胎児型横紋筋肉腫で 11 番染色体の 11p15 領域の allelic loss が報告され、染色体異常と生命予後との関係についても報告されている^{4)~7)}。

今回、急速に進行、増大し、著しい視機能障害を来すとともに、染色体異常を認めた小児の眼窩胎児型横紋筋肉腫の 2 症例を経験したので報告する。

II 症 例

症例 1：2 歳，女児。

主訴：右眼瞼腫脹。

現病歴：平成 20 年 4 月初旬から右眼瞼腫脹を来し、近医で眼瞼炎と診断された。抗菌薬の局所投与による治療を施行するも症状の改善はなく、その後急速に眼球突出と外斜視が出現し、magnetic resonance imaging (MRI) で眼窩内に腫瘍が認められたため、精査および加療目的にて東京医科大学病院眼科(以下、当科)を紹介され、受診となった。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

初診時眼所見：右眼の外下方斜視と上転障害を認め、上眼瞼は発赤を伴って腫脹し、皮下には弾性軟で非可動性の腫瘤を触知した。前眼部および後眼部には特に異常

所見はみられなかった。Optokinetic nystagmus を含め、視力の測定は不可能であった。

経過：MRI では眼窩内側に沿って、T1 強調画像で外眼筋と比較して等信号からやや高信号、T2 強調画像で高信号を示す 1.5×3 cm 大の腫瘍性病変を認め、腫瘍により眼球と視神経は耳側に圧排されていた(図 1)。その後、約 2 週間で腫瘍は急速に増大し、閉瞼困難となって角膜にも混濁を生じた(図 2)。臨床経過と年齢などより、眼窩横紋筋肉腫などの悪性腫瘍が疑われたため、診断、治療目的で同年 5 月 9 日に全身麻酔下で経結膜的に腫瘍を可及的に摘出した。

診断：肉眼的には 5×4×2 cm 大の白色調、充実性腫瘍で、弾性軟であり、断面は粘液腫様を呈する部分が多くみられた。ヘマトキシリン・エオジン染色では、組織学的に腫瘍の部位により細胞密度が異なり、細胞密度の高い部分では円形から紡錘形の細胞が不規則な錯綜配列を示し、核分裂像も多くみられた(図 3)。細胞密度の低い部分では粘液腫様の間質を背景に、腫瘍細胞が散在していた。また、明らかな横紋筋構造は認められなかった。

免疫組織化学的には、腫瘍細胞は横紋筋のマーカーであるミオジェニンに陽性であったが、他の横紋筋マーカーであるミオグロビンと myoD1 には陰性であった。また、横紋筋と平滑筋のマーカーであるデスミンと muscle specific actin (HHF 35) には陽性を示した。電子顕微鏡による検索では、一部の腫瘍細胞質内にアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの混在した Z 帯様の構造物と、糖原顆粒がフィラメント間に一列に配列するような像 (Indian file) が認められた(図 4)。

なお、十分な説明と同意のもとに染色体検査を行ったところ、fluorescence *in situ* hybridization (FISH 法)⁸⁾⁹⁾ では 11 番染色体の異常はみられなかったが、spectral

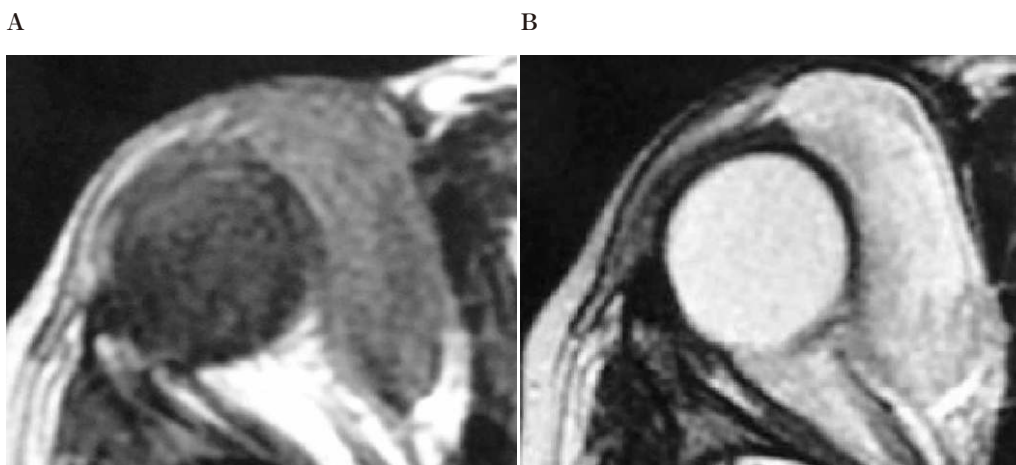


図 1 症例 1 の眼窩 magnetic resonance imaging (MRI) (水平断)。腫瘍は眼窩内壁に沿って存在し、眼球と視神経を耳側に圧排している。T1 強調画像では外眼筋と比較して等信号からやや高信号を示し(A)、T2 強調画像では高信号を示している(B)。

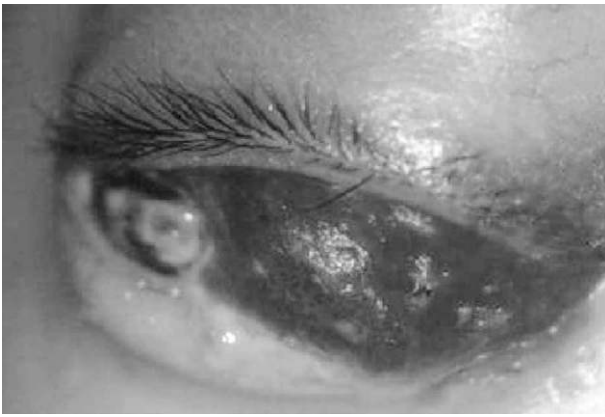


図 2 症例 1 の初診から 2 週間後の前眼部写真。腫瘍の急速な増大に伴い、眼球は耳側に著しく偏位し、閉瞼不能のため角膜に混濁を生じている。

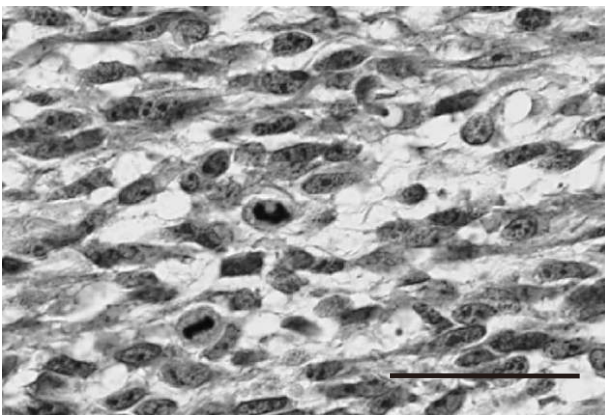


図 3 症例 1 の病理組織像。

腫瘍は細胞密度の高い部分では小円形から紡錘形の細胞が不規則な錯綜配列をなしている。核は大型で、核分裂像も散見される。明らかな横紋筋構造は認められない(ヘマトキシリン・エオジン染色)。スケールバー：50 μm 。

karyotyping (SKY 法)⁸⁾で解析細胞 5 細胞中すべての細胞に 7 番染色体の異常がみられた(図 5)。

以上の臨床経過ならびに病理組織学的検索の結果を踏まえ、本症例を胎児型横紋筋肉腫と診断した。

治療および経過：術後は国立がんセンターに転院し、改めて全身検索を行ったところ、明らかな転移はなく、胎児型横紋筋肉腫 Stage I Group III, low risk の診断のもと Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) の治療指針に則り、VCA (vincristine・carboplatin・actinomycin-D) 療法と放射線療法の併用療法が施行された。化学療法が終了した 1 年後の現在まで局所再発や転移などは認められていない。

症例 2：9 歳，男児。

主訴：右眼瞼腫脹。

現病歴：平成 20 年 2 月頃から右上眼瞼の腫脹を来し、

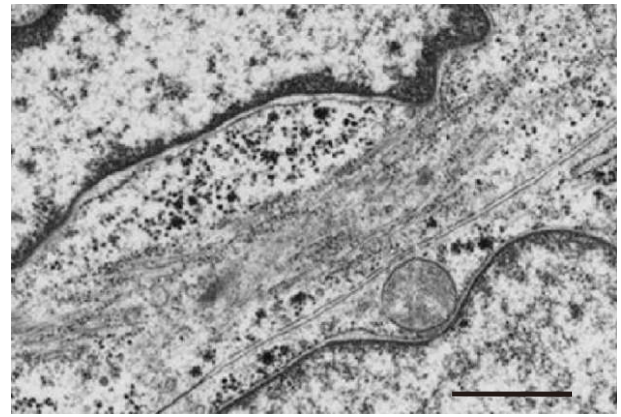


図 4 症例 1 の電子顕微鏡所見。

腫瘍細胞質内にアクチンフィラメントとミオシンフィラメントが混在した Z 帯様の構造を認める。スケールバー：1.00 μm 。

近医を受診した。眼瞼炎の診断で抗菌薬などの局所投与による治療が開始されたが効果なく、次第に右眼瞼腫脹の増大を認めたため、4 月 28 日当科紹介受診となった。

既往歴：精神発達遅滞，自閉症。

家族歴：特記すべきことなし。

初診時眼所見：視力は右 0.9(矯正不能)，左 1.2(矯正不能)，右上眼瞼の内側に発赤を伴った腫脹がみられたが、触診上、硬結などは触知されなかった。

経過：初診 1 か月後に撮影した MRI では、上眼瞼内側から一部眼窩内壁にかけて T1 強調画像で外眼筋と等信号，T2 強調画像で高信号を示す約 2 cm 大の腫瘍性病変を認めた(図 6)。その後、腫瘍は急速に増大し、著しい眼瞼下垂を来し、自発開瞼は不可能な状態となった(図 7)。臨床経過と年齢などより横紋筋肉腫を疑い、6 月 27 日に全身麻酔下で眼瞼側から経皮的に腫瘍を完全摘出した。

診断：肉眼的には 4 cm 大の黄白色の腫瘍で、弾性軟、断面は粘液腫様を呈する部分が多くみられた。組織学的には粘液腫様の間質を背景に紡錘形の腫瘍細胞が不規則な錯綜配列を呈しながら密に増殖し、細胞密度の疎な部分も多くみられた。明らかな横紋筋構造は確認できなかった(図 8)。

免疫組織化学的には、腫瘍細胞はミオジェニンとデスマミンに陽性を示したが、ミオグロビンと myoD1 は陰性であった。電子顕微鏡検査では腫瘍細胞の小胞体内にアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの混在した Z 帯様の構造と、糖原顆粒がフィラメント間に一列に配列するような像(Indian file)がみられた(図 9)。

これらの臨床経過と病理組織所見から、本症例を胎児型横紋筋肉腫と診断した。

なお、染色体検査では FISH 法での 11 番染色体の異常はみられなかったが、G-band 法で¹⁰⁾解析細胞 3 細胞中すべての細胞に腫瘍細胞の 4 倍体化(92XXYY)が認

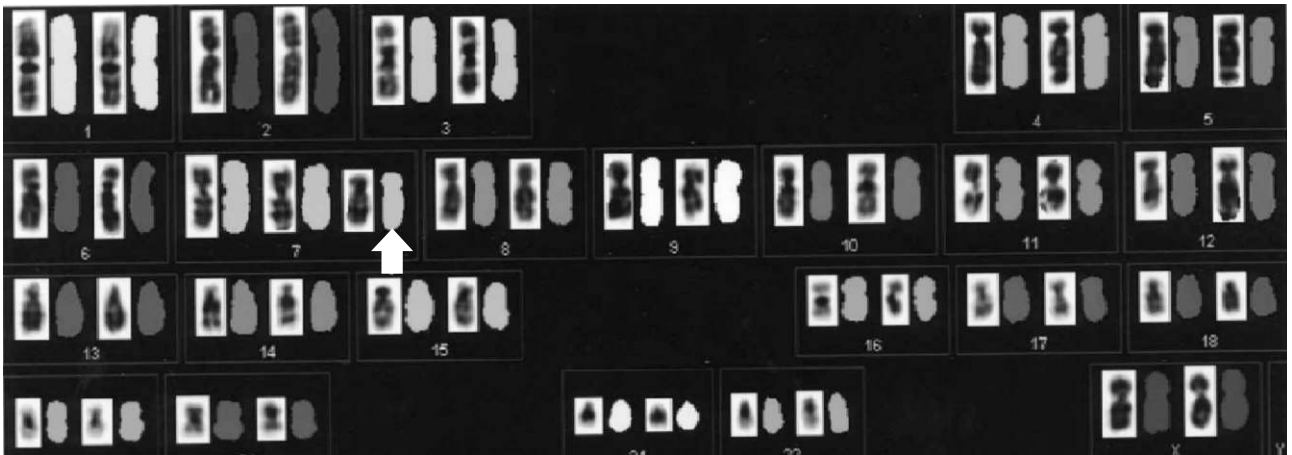


図 5 症例 1 の染色体検査 (spectral karyotyping : SKY 法).
7 番染色体の構造異常を認める (矢印).

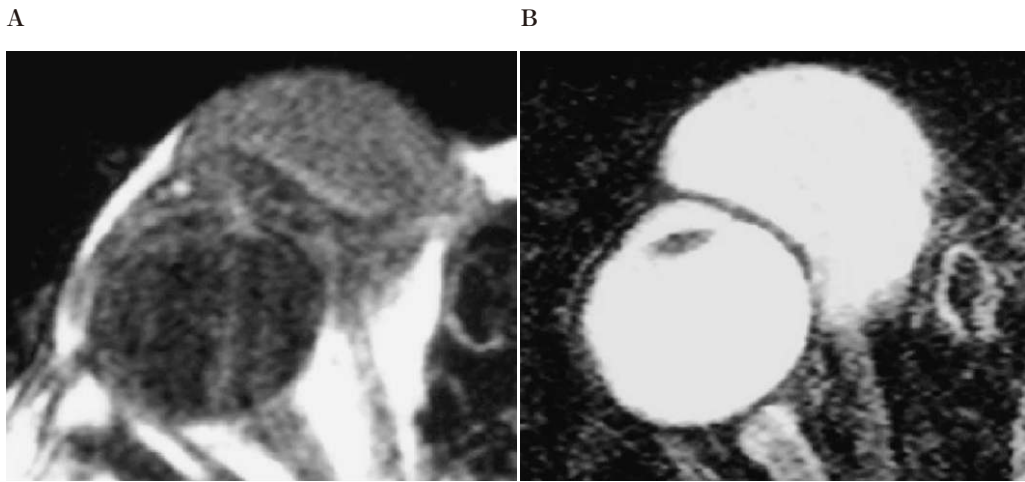


図 6 症例 2 の眼窩 MRI (水平断).
腫瘍は上眼瞼内側の皮下から一部眼窩内壁にかけて存在し, T1 強調画像では外眼筋とほぼ等信号を (A),
T2 強調画像では高信号 (B) を示している.



図 7 症例 2 の初診から 7 週間後の顔面写真.
腫瘍の増大により, 右上眼瞼は発赤, 腫脹し, 自発的にはまったく開瞼することができない.

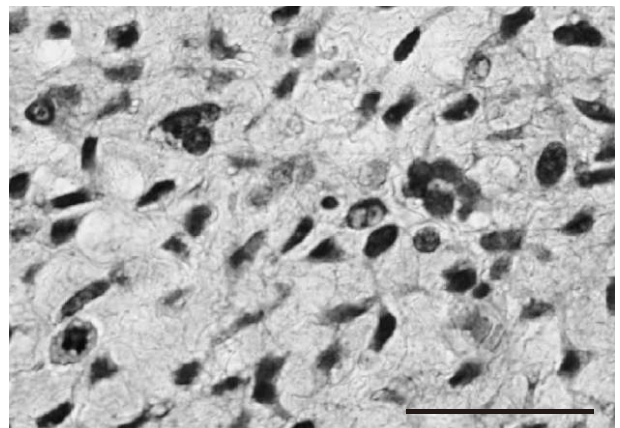


図 8 症例 2 の病理組織像.
粘液性の間質を背景に, 小円形から紡錘形の細胞が不規則な錯綜配列をなして密に増殖している. 大小不同の核と核小体を有し, 核分裂像も多く認められる
ヘマトキシリン・エオジン染色. スケールバー: 50 μ m.

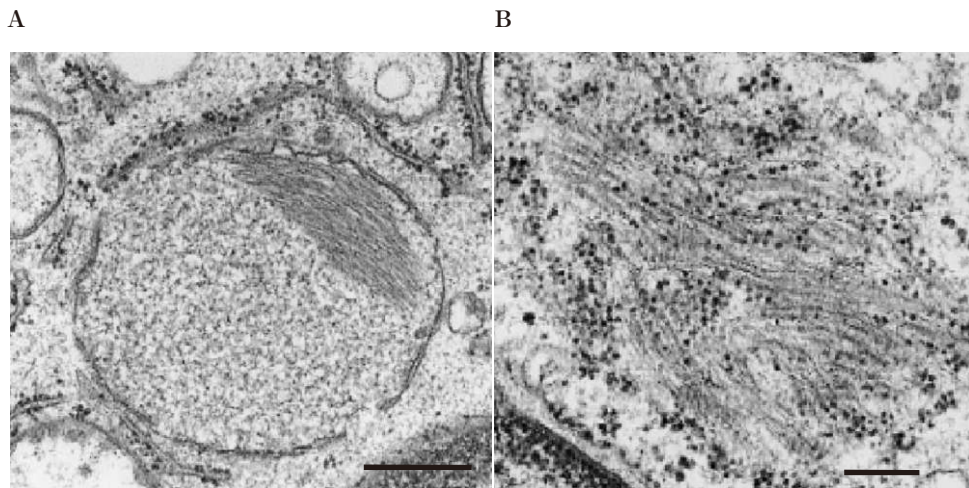


図 9 症例 2 の電子顕微鏡所見.

腫瘍細胞の小胞体内にアクチンフィラメントとミオシンフィラメントが混在した Z 帯様の構造(A)と、フィラメントに沿って一列に配列する糖原顆粒と思われる所見を認める(B). スケールバーは A : 400 nm, B : 100 nm.

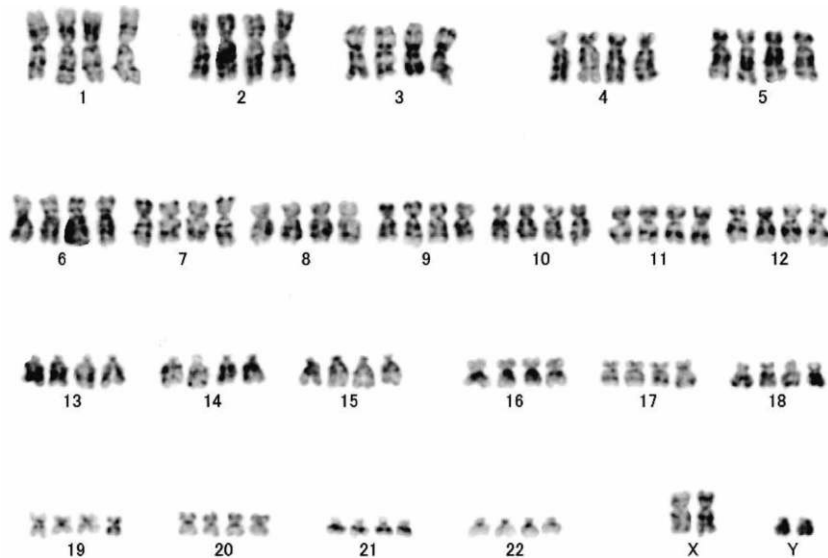


図 10 症例 2 の染色体検査(G-band 法, バンドレベル 300~400).
すべての染色体に 4 倍体化が認められる.

められた(図 10).

治療および経過：術後は国立がんセンターに転院し，全身検索を行ったところ転移は認められず，胎児型横紋筋肉腫 Stage I Group III, low risk の診断のもと，化学療法(VA 療法)が行われ，さらに静岡県立がんセンターで陽子線治療が行われた．術後 11 か月経過した現在まで再発は認めていない．

Ⅲ 考 按

横紋筋肉腫はまれな疾患ではあるが，小児の眼窩原発性悪性腫瘍の中では最も頻度が高く，急速に進行し局所浸潤および遠隔転移を来すこともあり¹²⁾，小児の眼窩腫瘍の診断に際しては常に本疾患を念頭に置く必要があ

る．横紋筋肉腫は年齢，発症部位，転移の有無に加え，腫瘍の組織型が予後に大きく影響を与えることが知られている⁴⁾．眼窩の横紋筋肉腫の場合は胎児型が 84% と最も多く，次いで胞巣型が 10% で，この 2 つの組織型でほとんどを占めるとされる³⁾．生命予後は胎児型が 5 年生存率で 95% と良好であるのに対し，胞巣型は 74% と不良である³⁾．Kodet ら¹¹⁾によると眼窩と比較して他の部位の横紋筋肉腫では胎児型の占める割合が 54% と低く，それを反映するように 5 年生存率も 66% と低くなっている¹¹⁾．このように眼窩と眼窩以外に発症する横紋筋肉腫では，後述する染色体異常を含め，発症機序が異なる可能性もある．

横紋筋肉腫は組織型が未分化な場合や複数の型が混在

している場合もあり、診断が困難なことがある⁴⁾¹²⁾。そのため、診断には免疫組織化学、電子顕微鏡検査などの病理所見に加え、年齢や臨床経過、染色体異常ならびに遺伝子異常の有無などを踏まえた総合的な判断が必要とされる。特に免疫組織化学検査は、診断上きわめて有用である。未分化な細胞の場合はビメンチンのみ陽性を示し、横紋筋芽細胞への分化を示す場合にはデスミンや HHF 35 に、成熟した骨格筋への分化を示す場合にはミオグロビンやミオシンなどに対して陽性となることが知られている⁴⁾⁸⁾¹¹⁾¹³⁾。しかし、前述したように横紋筋肉腫は未分化なことが多く、高分化であることを示すミオグロビンが陽性となる頻度は高くはない⁸⁾。今回経験した 2 症例とも、デスミンとミオジェニンには陽性を示したが、ミオグロビンには陰性であった。デスミンや HHF 35 は横紋筋だけでなく、平滑筋にも陽性を示すが、横紋筋肉腫においては高頻度に陽性所見を示すことが知られており、またミオジェニンは横紋筋肉腫において特異性が高いことが知られており、診断の補助としてより有用なマーカーとされている⁴⁾⁸⁾。

電子顕微鏡検査では thin filament(アクチンフィラメント)や thick filament(ミオシンフィラメント)、さらにはこれらが交互に配列した Z 帯構造、myotubular intermediate filament, ribolamellar bodies などの横紋筋肉腫に特徴的な所見の証明が診断の補助となる⁴⁾。特に免疫組織化学の結果が非特異的な場合や、他の未分化な腫瘍、さらに他の小円形細胞腫瘍との鑑別に役に立つとされる⁶⁾⁸⁾。今回の症例 1 では細胞質内に、症例 2 では細胞質の小胞体内にアクチンフィラメントとミオシンフィラメントが混在した Z 帯様の構造が確認され、診断の一助となった。

染色体検査においてはこれまでのところ胎児型横紋筋肉腫に特異的な遺伝子異常は同定されていないが、11 番染色体短腕にある 11p15 領域の loss of heterozygosity (LOH) もしくは loss of imprinting (LOI) の遺伝子異常が胎児型横紋筋肉腫の 70% 以上と、高頻度に認められることが報告されている⁴⁾⁵⁾。この遺伝子異常は Wilms 腫瘍の 30~50%、胚芽腫の 30% でもみられるとされ⁵⁾、11p15 に位置する細胞増殖因子である insulin-like growth factor-2 (IGF-2) などの過剰発現が腫瘍発生の原因として考えられている^{4)~6)}。その他にも p53 や CDKN2A 遺伝子の不活性化変化や、RAS 遺伝子の活性化変化など複数の遺伝子異常が報告されている⁴⁾⁶⁾。近年 Mastrangelo らにより、染色体異常を検索した眼窩の胎児型横紋筋肉腫 5 眼すべてに 11 番染色体長腕の 11q13.1-q22.2・11q の LOH の存在が報告されており、この部位における胎児型横紋筋肉腫形成に関連する癌抑制遺伝子の存在が推測されている⁶⁾。一方、胞巣型横紋筋肉腫においては特徴的な t(2;13) (q35;q14) と t(1;13) (q36;q14) の転座がそれぞれ 70%、20% の確率で認められて

おり⁴⁾⁹⁾、その結果により生じた PAX3-FKHR と PAX7-FKHR キメラ遺伝子が単離、同定され、肉腫発生の機序も解明されつつある^{4)9)14)~16)}。本症例においては 2 症例とも FISH 法にて 11 番染色体の異常は確認されなかったが、症例 1 では SKY 法により 7 番染色体の異常が、症例 2 ではすべての染色体の 4 倍体化が認められた。7 番染色体異常については以前より骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病で 7q31.1 や 7q33-34 の癌抑制遺伝子の存在が¹⁷⁾、前立腺癌や乳癌、大腸癌、頭頸部扁平上皮癌、胃癌などさまざまな固形悪性腫瘍で 7q31 の LOH が報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、7 番染色体のこれらの位置にさまざまな腫瘍の発症に関連する癌抑制遺伝子が存在すると考えられている²⁰⁾。一方、染色体の 4 倍体化に関しては Chen ら¹⁴⁾により前腕の原発性胞巣型横紋筋肉腫や隣臓の再発性胎児型および胞巣型混合横紋筋肉腫で、それぞれ 94XXXX, 90~92XXYY の報告がなされている。本症例のような多核の 4 倍体細胞は染色体の異数性を誘導して横紋筋肉腫の発生原因になっているものと考えられるが、その機序についてはまだ明らかではない。本邦では染色体検査の保険適用がなく、単一の施設で経験される症例も少ないことから、今後は本腫瘍の発生機序の解明のためにも染色体検査の普及と生命予後などとの関連の検討が望まれる。

文 献

- 1) Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H : Primary ophthalmic rhabdomyosarcoma in 33 Patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 99 : 133—142, 2001.
- 2) Shields CL, Shields JA, Honavar SG, Demirci H : Clinical spectrum of primary ophthalmic rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology* 108 : 2284—2292, 2001.
- 3) Karcioglu ZA, Hadjistilianou D, Rozans M, De Francesco S : Orbital rhabdomyosarcoma. *Cancer Control* 11 : 328—333, 2004.
- 4) Hicks J, Flaitz C : Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol* 38 : 450—459, 2002.
- 5) Anderson J, Gordon A, Pritchard-Jones K, Shipley J : Genes, chromosomes, and rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 26 : 275—285, 1999.
- 6) Mastrangelo D, Sappia F, Bruni S, Hadjistilianou T, Squitieri N, Donoso L, et al : Loss of heterozygosity on the long arm of chromosome 11 in orbital embryonal rhabdomyosarcoma (OERMS) : a microsatellite study of seven cases. *Orbit* 17 : 89—95, 1998.
- 7) Xia SJ, Pressey JG, Barr FG : Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Cancer Biol Ther* 1 : 97—104, 2002.
- 8) Hosoi H, Kakazu N, Konishi E, Tsuchihashi Y,

- Hada S, Amaya E**, et al : A novel PAX3 rearrangement in embryonal rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytoenet* 189 : 98—104, 2009.
- 9) **Nishio J, Althof PA, Bailey JM, Zhou M, Neff JR, Barr FG**, et al : Use of a novel FISH assay on paraffin-embedded tissues as an adjunct to diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma. *Lab Invest* 86 : 547—556, 2006.
- 10) **Seabright M** : A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 2 : 971—972, 1971.
- 11) **Kodet R, Newton WA Jr, Hamoudi AB, Asmar L, Wharam MD, Maurer HM** : Orbital rhabdomyosarcomas and related tumors in childhood : relationship of morphology to prognosis-an Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *Med Pediatr Oncol* 29 : 51—60, 1997.
- 12) **Barroca H** : Fine needle biopsy and genetics, two allied weapons in the diagnosis, prognosis, and target therapeutics of solid pediatric tumors. *Diagn Cytopathol* 36 : 678—684, 2008.
- 13) 上杉憲子, 岩崎 宏, 中島 収 : 先天性高分化胎児型横紋筋肉腫の1例. *診断病理* 23 : 42—45, 2006.
- 14) **Chen Z, Coffin CM, Smith LM, Issa B, Arndt S, Shepard R**, et al : Cytogenetic-clinicopathologic correlations in rhabdomyosarcoma : a report of five cases. *Cancer Genet Cytogenet* 131 : 31—36, 2001.
- 15) **Arden KC, Anderson MJ, Finckenstein FG, Czekay S, Cavenee WK** : Detection of the t(2;13) chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma using the reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Genes Chromosomes Cancer* 16 : 254—260, 1996.
- 16) 滝田順子, 井田孔明, 大関由紀子, 樋渡光輝, 康勝好, 高見沢勝, 他 : 先天性横紋筋肉腫の1例. *小児科臨床* 56 : 2057—2062, 2003.
- 17) **Koike M, Tasaka T, Spira S, Tsuruoka N, Koffler HP** : Allelotyping of acute myelogenous leukemia : loss of heterozygosity at 7q31.1 (D7S486) and q33-34 (D7S498, D7S505). *Leuk Res* 23 : 307—310, 1999.
- 18) **Zenklusen JC, Weintraub LA, Green ED** : Construction of a high-resolution physical map of the approximate 1-Mb region of human chromosome 7q31.1-q31.2 harboring a putative tumor suppressor gene. *Neoplasia* 1 : 16—22, 1999.
- 19) **Zenklusen JC, Thompson JC, Troncoso P, Kagan J, Conti CJ** : Loss of heterozygosity in human primary prostate carcinomas : a possible tumor suppressor gene at 7q31.1. *Cancer Res* 54 : 6370—6373, 1994.
- 20) **Zenklusen JC, Thompson JC, Klein-Szanto AJ, Conti CJ** : Frequent loss of heterozygosity in human primary squamous cell and colon carcinomas at 7q31.1 : evidence for a broad range tumor suppressor gene. *Cancer Res* 55 : 1347—1350, 1995.
-