

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
紀 貴 之	主 査 教 授 樋 口 和 秀
	副 査 教 授 谷 川 允 彦
	副 査 教 授 森 浩 志
	副 査 教 授 樋 林 勇
	副 査 教 授 宮 崎 瑞 夫
主論文題名 Evaluation of prognostic factors of esophageal squamous cell carcinoma (stage II-III) after concurrent chemoradiotherapy (CRT) using biopsy specimens (生検材料を使った食道扁平上皮癌(Stage II, III)に対する concurrent chemoradiotherapy(CRT)の予後予測因子の検討)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>わが国における食道癌の死亡率は悪性新生物による死亡の 3.6%を占めている。日本における食道癌は扁平上皮癌が 90%以上を占めており、化学療法や放射線療法に反応しやすいなどの特徴を持っている。しかし、食道癌は治療対象となる患者の多くを予後不良な進行癌が占め、治療成績の向上は大きな課題である。近年、食道癌において化学放射線療法が従来の手術成績に匹敵する生存成績が得られることが報告される様になり、手術症例と同じく化学放射線療法を行った症例の予後因子を検討することは治療戦略を考える上で重要である。食道扁平上皮癌における手術単独治療では、p53 の異常発現、EGFR の過剰発現、PCNA の過剰発現、VEGF の過剰発現は予後不良因子であると報告されている。また、術前化学放射線療法例で CyclineD1 の発現は予後不良因子であると報告されている。今回、根治的放射線療法を施行した Clinical Stage II, III (UICC) の食道扁平上皮癌症例の治療前の生検材料を使って、免疫組織学的に上記のバイオマーカーの過剰発現の有無と全生存期間との関連性を retrospective に検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>1994 年 7 月から 2003 年 7 月までの間に大阪医科大学付属病院で治療され、下記条件を満たす患者 51 例を対象に検討を行った。(1)組織学的に食道扁平上皮癌と確認された例(2)初回治療例(3)80 歳以下の例(4)Stage II, III (UICC)の例(5)Eastern Cooperative Oncology Group Performance status(PS)が 0-2 の例、6)主要臓器(骨髄、心、肝、腎)の機能が保持されている例(7)インフォームドコンセントを得た例。初回治療として 5FU 及び CDDP による化学療法と放射線照射(60Gy)による同時併用療法を施行した。</p> <p>治療前の生検材料を使って免疫組織学的に EGFR、p53、VEGF、PCNA、CyclineD1 の過剰発現の有無と全生存期間との関連性を Kaplan-Meier 法(log-rank test)および Cox hazard model による単変量解析と多変量解析を行った。また、危険因子に関する統計学的処理は student T 検定、<math>\chi^2</math> 検定を行った。</p>	

#### 《結果》

患者背景は年齢の中央値は 68 歳、男は 42 人、女は 9 人であった。PS は 0/1 が 44 人で全身状態の良い患者が多かった。T stage では T3/T4 が 40 人、T1/T2 が 11 人であった。リンパ節転移のある患者は 39 人であった。UICC の stage II は 18 人、stage III は 33 人であった。免疫組織学的過剰発現率の結果は PCNA は 37%、p53 は 33%、CyclineD1 は 31%、EGFR は 29%、VEGF は 31%であった (Cut off value として PCNA の過剰発現は PCNA 陽性細胞が 40%以上認められる、p53 の過剰発現は p53 異常細胞の発現が 20%以上認められる、CyclineD1 の過剰発現は CyclineD1 陽性細胞が 30%以上認められる、EGFR の過剰発現は EGFR 陽性細胞が正常な食道の上皮より強い染色が認められる、VEGF の過剰発現は VEGF 陽性細胞が間質細胞より強い染色が認められたものとした)。51 例全体の生存期間中央値 (MST) は 553 日であった。T stage では T1/T2 の MST はいまだ測定不能であり、T3/T4 は 485 日 ( $P=0.0125$ ) と有意に差を認めた。また、生物学的マーカーでは VEGF で非過剰発現患者の MST は 669 日、過剰発現患者は 352 日 ( $P=0.0474$ )、PCNA で非過剰発現患者の MST は 761 日、過剰発現患者は 491 日 ( $P=0.0045$ ) と有意な差が認められた。単変量解析では、有意差および有意な傾向が認められたのは T stage ( $P=0.0190$ )、生物学的マーカーでは VEGF ( $P=0.0515$ )、PCNA ( $P=0.0060$ ) であった。単変量解析で有意差のあった T stage 及び PCNA と単変量で傾向のあった VEGF で多変量解析を行った。これら 3 個の因子の中では T stage ならびに PCNA が ( $P=0.0302$ 、relative risk=0.438、95%CI: 0.208-0.924) 独立した予後因子であった。なお、PCNA と T stage との間に相関関係は認められなかった。

#### 《結論》

申請者らは本研究で手術可能な clinical stage II, III の食道扁平上皮癌に対して、初回治療に根治的化学放射線療法のみ行った患者を対象とし、臨床上の因子と生物学的マーカーを用い、予後との関係を検討した。これまでに食道扁平上皮癌で、根治的化学放射線療法のみを行った患者における PCNA に関する予後因子としての報告はなく、PCNA 発現の低い患者の予後は良好で T stage および PCNA が独立した予後因子であることが明らかにされた。PCNA 陽性は増殖性が高く、生物学的悪性度の高さが示唆されており、今後の研究が期待される。これまでの報告と考えあわせると食道扁平上皮癌において治療前に PCNA の発現を測定することによって、非過剰発現 PCNA 患者は手術と化学放射線療法どちらを選択しても予後が良好であると考えられる。現状において PCNA 過剰発現症例は手術、術前化学放射線療法+手術、化学放射線療法のいずれを選択しても予後が悪く、新たな治療法の開発、特に new agent の出現に期待したい。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	紀 貴 之
論文審査担当者		主 査 教授 樋 口 和 秀	
		副 査 教授 谷 川 允 彦	
		副 査 教授 森 浩 志	
		副 査 教授 樋 林 勇	
		副 査 教授 宮 崎 瑞 夫	
主論文題名			
<p>Evaluation of prognostic factors of esophageal squamous cell carcinoma (stage II-III) after concurrent chemoradiotherapy (CRT) using biopsy specimens  (生検材料を使った食道扁平上皮癌(Stage II, III)に対する concurrent chemoradiotherapy(CRT)の予後予測因子の検討)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>わが国における食道癌の死亡率は悪性新生物による死亡の 3.6%を占めている。わが国における食道癌は扁平上皮癌が 90%以上を占めており、化学療法や放射線療法に反応しやすいなどの特徴を持っている。しかし、食道癌は治療対象となる患者の多くを予後不良な進行癌が占め、治療成績の向上は大きな課題である。近年、食道癌において化学放射線療法が手術成績に匹敵する生存成績が得られることが報告される様になり、手術症例ばかりでなく化学放射線療法を行った症例の予後因子を検討することは治療戦略を考える上で重要である。食道扁平上皮癌では手術単独例において p53 の異常発現、EGFR の過剰発現、PCNA の過剰発現、VEGF の過剰発現、術前化学放射線療法例で CyclineD1 の発現は予後不良と報告されている。</p> <p>本研究は、根治的放射線療法を施行した Clinical Stage II, III (UICC) の食道扁平上皮癌症例の治療前の生検材料を使用し、免疫組織学的に上記の生物学的マーカーの過剰発現の有無と全生存期間との関連性を retrospective に検討したものである。</p> <p>申請者は、本研究において、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 全生存期間と有意な関係を示した検査項目は T stage、VEGF、PCNA であった。</li> <li>② 単変量解析で有意な関係を示した検査項目は T stage、PCNA であった。</li> <li>③ T stage と PCNA との間に相関は認められなかったが、多変量解析で予後と有意な関係を示した検査項目は T stage、PCNA であり、独立予後因子であった。</li> </ol> <p>などを明らかにしている。</p> <p>申請者は、根治的放射線療法を施行した Clinical Stage II, III (UICC) の食道扁平上皮癌症例の治療前の生検材料を使用し、免疫組織学的に過剰発現の有無と全生存期間との関連性があることを確認し、その中で T stage および PCNA が独立予後因子であることを明らかにした。</p> <p>以上により本論文は本学大学院学則第9条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>&lt;主論文公表誌&gt;  Japanese Journal of Clinical Oncology Volume37 Issue8 (Aug,2007): in press</p>			