

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
後藤昌弘	主査 教授 樋口 和秀
	副査 教授 谷川 允彦
	副査 教授 芝山 雄老
	副査 教授 檜 林 勇
	副査 教授 森 浩志
主論文題名 Epidermal Growth Factor Receptor is a Possible Predictor of Sensitivity to Chemoradiotherapy in the Primary Lesion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (食道扁平上皮癌に対する化学放射線療法治療効果予測因子としての上皮細胞成長因子受容体(EGFR)の検討)	
学位論文内容の要旨	
<p>《はじめに》</p> <p>食道癌は進行癌であっても化学放射線療法で 40-60%の症例で局所での完全寛解(CR)が得られ、切除可能食道癌でも根治を目的とした化学放射線療法の行われる機会が増えてきた。しかし、すべての症例に根治が得られるわけではなく、治療開始前に化学放射線療法の効果を予測することが可能な因子が判明すれば、より有効な治療戦略が立てられると推測される。近年分子生物学の発達により、癌細胞の増殖・浸潤・転移などにかかわる様々な標的分子が同定され、化学療法や放射線治療に対する感受性ならびに予後との関連について検討されてきた。申請者らは、化学放射線療法を行った進行食道癌の原発巣における治療効果と分子マーカーとの関連性を生検組織を用いて調べ、これらのマーカーが化学放射線療法の治療効果予測因子になりうるか否かを検討した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>➤ 対象 大阪医科大学第2内科において 1994 年 7 月から 2003 年 7 月まで化学放射線療法が行われた進行食道癌患者 62 症例を対象とした。</p> <p>➤ 治療方法 化学療法は 5 フルオロウラシル、シスプラチンを使用し、同時に放射線照射を 3 週間併用した。以上の治療を 1 コースとし、合計 2 コース行った。奏効例には 5 フルオロウラシル+シスプラチン療法を 2 コース追加した。</p> <p>➤ 検討項目</p> <p>(1)原発巣評価と生存期間 原発巣の治療効果判定は上部消化管内視鏡検査にて行った。効果判定の時期は、化学放射線終了後 1 ヶ月とした。生存期間は初回治療開始日から死亡日もしくは、生存最終確認日までの期間とした。</p> <p>(2)分子マーカーの発現評価 治療前の内視鏡下生検にて得られた組織を用いて epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor(VEGF), cyclin D1,</p>	

proliferating cell nuclear antigen(PCNA)の発現を免疫組織学的に検討した。

《結果》

原発巣の壁深達度は、T3(食道外膜浸潤)49 例,T4(食道周囲臓器浸潤)13 例であった。遠隔転移を有する症例が 22 例存在した。全体の 65% (40/62)が TNM 分類で stage II/III であり,その他の 35%(22/62)症例が stage IV であった。

➤ 治療効果

原発巣 CR 率は 44% (27/62) ,深達度別の CR 率はそれぞれ T3 47% (23/49) ,T4 31% (4/13)であった。

➤ 免疫組織学的検討

EGFR, cyclin D1, VEGF, PCNA 陽性症例はそれぞれ 21, 21, 24, 27 症例 (34%, 34%, 39%, 44%)であった。EGFR 陽性症例の中で 62%(13/21) が原発巣 CR であった。一方 EGFR 陰性症例の中では 34%(14/41) が原発巣 CR であった。原発巣 CR は EGFR 陽性症例に有意に多かった ($p=0.037$)。この結果は食道癌原発巣の生検組織の EGFR 発現の程度が化学放射線療法の効果予測因子となりうる可能性を示唆している。多変量解析においては EGFR のみが原発巣 CR の予測因子であった。

➤ 生存率

遠隔転移症例を除く 40 例の生存期間中央値は 16 ヶ月であった。層別解析においては EGFR 陽性/陰性症例の 生存期間中央値はそれぞれ 18 ヶ月/19 ヶ月であり,有意差は認められなかった ($p=0.645$)。死亡確認 33 症例の内,21 症例(EGFR+:6, EGFR-:15)は局所再発 ,11 症例(EGFR+:6,EGFR-:5)は遠隔転移再発であり,1 例は放射線肺臓炎による死亡であった。EGFR 発現と再発形式の間には統計学的な差は認められなかった($p=0.518$)。

《考察》

今回我々は,根治を目的とした化学放射線療法が行われた局所進行食道癌患者において,治療効果予測因子としての分子生物マーカーの有用性を検討した。根治を目的とした化学放射線療法にて原発巣の CR が得られるかどうかは極めて重要である。我々は,細胞増殖・血管新生に関与していると考えられる分子生物学的マーカーと,原発巣に対する化学放射線療法の治療関連性に焦点を当てて検討した。そのなかで,治療前食道原発巣の EGFR 陽性は,多変量解析においても原発巣 CR の独立した予測因子であった。EGFR は腫瘍細胞の増殖・浸潤・転移・血管新生に関与することから,EGFR 発現症例においては,病変部への酸素・薬剤運搬の増加が化学放射線療法の増感作用に寄与している可能性もある。一方,EGFR 発現陽性群の生存期間中央値は 18 ヶ月,陰性群の生存期間中央値は 19 ヶ月 ($p=0.65$)と EGFR 発現の違いで予後に差は見られなかった。現在までに手術が施行された食道癌の予後と手術標本における EGFR の過剰発現との関係を検討した報告はいくつかあるが,いずれの報告も EGFR 過剰発現例の予後は不良とされている。今回の検討において,EGFR 発現陽性群は根治的放射線療法により局所コントロールが容易で,手術症例においては予後不良因子とされてきた EGFR 陽性例の生存率を改善した可能性もある。近年の食道癌に対する治療成績をみるに,手術療法と根治を目的とした化学放射線療法との間には大きな差はなく,中には根治的手術不能局所進行食道癌に対しても化学放射線療法のみで根治が期待できる症例もある。以上のことより,化学放射線療法に対する治療予測因子を見つけることによって,適切な治療の選択が可能になるものと思われる。今回の我々の検討では,治療前食道原発巣の生検組織の EGFR 発現は化学放射線療法による原発巣 CR と強く関連した。今後,この分子生物学的マーカーの有用性を確立するためには prospective な研究が求められる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	後藤昌弘
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 芝山 雄老	
		副査 教授 檜 林 勇	
		副査 教授 森 浩志	
主論文題名			
<p>Epidermal Growth Factor Receptor is a Possible Predictor of Sensitivity to Chemoradiotherapy in the Primary Lesion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (食道扁平上皮癌に対する化学放射線療法治療効果予測因子としての上皮細胞成長因子受容体(EGFR)の検討)</p>			
論文審査結果の要旨			
<p>食道癌は進行癌であっても化学放射線療法で 40-60%の症例で局所での完全寛解(CR)が得られ、切除可能食道癌でも根治を目的とした化学放射線療法の行われる機会が増えてきた。しかし、すべての症例に根治が得られるわけではなく、治療開始前に化学放射線療法の効果を予測することが可能な因子が判明すれば、より有効な治療戦略が立てられると推測される。</p> <p>本研究は、進行食道癌の原発巣における治療効果と分子マーカー(epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor, cyclin D1, proliferating cell nuclear antigen)との関連性を生検組織を用いて調べ、これらのマーカーが化学放射線療法の治療効果予測因子になりうるか否かを検討した。</p> <p>申請者は、本研究において</p> <p>(1) 深達度(T3-4)進行癌の化学放射線療法による原発巣 CR 率は 44%であること。 (2) 原発巣 CR は EGFR 陽性症例の方が EGFR 陰性症例と比較して有意に多い傾向にあったこと(P=0.037)。 (3) 多変量解析においては EGFR のみが原発巣 CR の予測因子であったこと。 (4) 遠隔転移症例を除く症例の生存期間中央値は 16 ヶ月であったこと。 (5) EGFR 陽性群と EGFR 陰性群で生存期間に差はなかったこと。</p> <p>などを明らかにしている。</p> <p>申請者の検討結果より、治療前食道原発巣生検組織の EGFR 発現と化学放射線療法による原発巣効果の関係が強く示唆された。今後はこの分子生物学的マーカーの有用性を確立するためには prospective な研究が望まれる。</p> <p>以上により本論文は本学学位規程第3条第2項に定める所の博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Japanese journal of clinical oncology 37(9): 652-657, 2007</p>			