

# 論文内容要旨

## 論文題目

食道癌に対する臨床的標的体積の個別化  
—バイオマーカーを用いた予防的リンパ節領域照射不要群同定の試み—

責任講座： 放射線腫瘍学講座

氏名： 萩原 靖倫

## 【内容要旨】 (1,200 字以内)

### 【目的】

食道癌の放射線治療では、主に腫瘍局在と TNM 分類から照射野を設定している。T1b 以上では、cN0 でもリンパ節転移の可能性を考え、臨床的標的体積 (CTV) に予防的リンパ節領域を含むことが多いが、その適正範囲や、そもそも必要かは不明であり、コンセンサスはない。

本研究では、CTV 設定に用いられてこなかったが、リンパ節転移との関連が報告されているバイオマーカー (CD44, リシルオキシダーゼ (LOX), COX-2, TWIST, VEGF-C) を用いて、CTV から予防的リンパ節領域照射を省略可能な症例を同定することを目指した。

### 【対象と方法】

2009 年から 2011 年に根治手術を受け、術前化学放射線療法を受けていない 15 例を検討。

バイオマーカーは、臨床情報が判らない状況で、発現強度と密度の双方を反映する Stain index を用い、病理学的リンパ節なし (pN0), リンパ節再発なし (再発 N0) と関連する因子を調べた。

### 【結果】

全例が扁平上皮癌。半数で術前化学療法あり。リンパ節再発が 4 例、遠隔転移が 4 例あり、両再発形式が重複する例が 2 例あった。

pN0 に関連する因子として、LOX 発現に低下傾向があり、再発 N0 に関連する因子として、癌表層部の CD44 発現低下傾向があった。

Stain index のカットオフ値を LOX で 0.15, 癌表層部の CD44 で 2.65 とすると、双方を同時に満たす 2 例は pN0 かつ再発 N0 であり、1 例も病理学的リンパ節転移やリンパ節再発は含まれなかった。

pN0 でリンパ節再発した 2 例では、癌表層部の CD44 発現が有意に上昇していた。癌表層部の CD44 発現上昇があると、pN0 でもリンパ節再発リスクが高くなることが有意差をもって示された。

### 【考察】

本研究は食道扁平上皮癌のバイオマーカー発現を用いて、予防的リンパ節領域を省略可能な群を判別することを目指し、有効な可能性があるバイオマーカーを指摘した初の報告である。

LOX 発現は細胞遊走能と浸潤制御への関係が考えられ、Stain index 低値と pN0 が関連する傾向に矛盾しない。

CD44 発現は浸潤能獲得への関連が考えられ、癌表層部で発現上昇があると pN0 でもリンパ節再発のリスクが高いことは、浸潤能獲得、リンパ節転移能獲得に関係すると考えられる。

バイオマーカーだけで予防的リンパ節領域省略が可能か本データから考えたが、4例中2例しか検出できず無理であることが示唆された。

本研究では手術標本で評価しており、実際に放射線治療に用いるには、生検標本での解析を要する。手術標本と生検標本のバイオマーカー発現の比較では、LOX発現に有意な正の相関が認められた。

#### 【結論】

pN0でも癌表層部でCD44が高発現している場合、リンパ節再発リスクが有意に高くなることが示された。pN0ではLOX発現が低い傾向にあり、再発N0では癌表層部のCD44発現が低い傾向にあった。このことから、癌表層部のCD44発現低値が予防的リンパ節領域照射の省略可能な群の必要条件となる可能性も示唆された。

本研究は手術標本における研究であったが、症例数を増やした、生検標本による前向き症例集積による検討が必要と考えられた。

平成 29 年 1 月 23 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 萩原 靖倫

論文題目： 食道癌に対する臨床的標的体積の個別化

—バイオマーカーを用いた予防的リンパ節領域照射不要群同定の試み—

審査委員：主審査委員

吉 岡 孝 志 (高)

副審査委員

木 村 理 (森)

副審査委員

山 川 光 徳 (山)

審査終了日：平成 29 年 1 月 4 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

食道癌の放射線治療では、主に腫瘍局在と TNM 分類から照射野を設定している。T1b 以上では、cN0 でもリンパ節転移の可能性を考え、臨床的標的体積 (CTV) に予防的リンパ節領域を含むことが多いが、その適正範囲や、そもそも必要かは不明であり、コンセンサスはない。

萩原氏は、リンパ節転移との関連が報告されているバイオマーカー (CD44, リシルオキシダーゼ (LOX), COX-2, TWIST, VEGF-C) を用いて、CTV から予防的リンパ節領域照射を省略可能な症例を同定することを目指して研究を行った。

2009 年から 2011 年に根治手術を受け、病理標本が採用可能で術前化学放射線療法を受けていない 15 例を検討した。バイオマーカーは、臨床情報が判らない状況で、発現強度と密度の双方を反映する Stain index を用い、病理学的リンパ節なし (pN0)、領域リンパ節再発なし (再発 N0) と関連する因子を調べた。

pN0 に関連する因子として、LOX 発現に低下傾向があり、再発 N0 に関連する因子として、癌表層部の CD44 発現低下傾向があった。Stain index のカットオフ値を LOX で 0.15、癌表層部の CD44 で 2.65 とすると、双方を同時に満たす 2 例は pN0 かつ再発 N0 であり、1 例も病理学的リンパ節転移や領域リンパ節再発は認められなかった。サブ解析で、pN0 で領域リンパ節再発した 2 例では、癌表層部の CD44 発現が有意に上昇していた。癌表層部の CD44 発現上昇があると、pN0 でも領域リンパ節再発リスクが高くなることが有意差をもって示された。

本研究は食道扁平上皮癌のバイオマーカー発現を用いて、予防的リンパ節領域を省略可能な群を判別することを目指し、有効な可能性があるバイオマーカーを指摘した初の報告である。結果として pN0 でも癌表層部で CD44 が高発現している場合、領域リンパ節再発リスクが有意に高くなることが示された。pN0 では LOX 発現が低い傾向にあり、再発 N0 では癌表層部の CD44 発現が低い傾向にあった。このことから、癌表層部の CD44 発現低値が予防的リンパ節領域照射の省略可能な群の必要条件となる可能性も示唆されたと結論付けている。

これに対して、内視鏡生検標本による CD44、リシルオキシダーゼ染色の今回解析標本との染色性一致の確認の必要性、再発の根拠となった検査法とその時期の明示、106recR (+) は、15 例中で何例あったか、あった時となかった時の再発部位を明示する事の必要性、重複例について、同時性・異時性、再発の形式、再発部位の再発順序の明示の必要性、「領域」の定義、定義できない場合「領域」という言葉を使用しないよう指摘され、これらの指摘に従って、修正を加え、修正されたことを確認のうえ、合格とした。