The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Perineural Invasion and Lymph Node Involvement as Indicators of Surgical Outcome and Pattern of Recurrence in the Setting of Preoperative Gemcitabine-Based Chemoradiation Therapy for Resectable Pancreatic Cancer
Author(s)	髙橋, 秀典
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51933
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

〔論文題名：Thesis Title〕

Perineural Invasion and Lymph Node Involvement as Indicators of Surgical Outcome and Pattern of Recurrence in the Setting of Preoperative Gemcitabine-Based Chemoradiation Therapy for Resectable Pancreatic Cancer

（切除可能膵癌に対するgemcitabine併用術前化学放射線療法において神経周囲浸潤とリンパ節転移は予後・再発形式の予測因子である）

学位申請者 Name ：髙橋　秀典

〔目　的(Purpose)〕

膵癌に対する術前化学放射線療法（CRT）の有用性は，①良好な局所制御効果，②潜在的切除不適格症例の選別，が想定される．その結果，局所再発および術後早期の遠隔再発の減少が認められたが，その一方で中長期的には未だに約半数の症例で再発を認める．これらの症例を対象とし再発形式を検討するとともに再発高危険群の選別を行うということは，膵癌の病態生理・治療抵抗性に関する知見を深め，治療成績向上を目指した新たな治療戦略の開発に必須である．そこで，本研究では切除可能通常型膵癌に対するgemcitabine（GEM）併用術前CRTを施行した症例の臨床病理組織学的因子を評価し、予後・再発形式との関連について検討することを目的とした．

〔方　法 (Methods)〕

切除可能膵癌に対しGEM併用術前CRTを施行した131例を対象とした．これら131例中，術前治療中に非切除因子が顕在化した21例を除き，根治術を施行された110例において，病理組織学的因子と予後，再発形式を検討した．

GEM併用CRTのプロトコールについては，放射線治療として50Gyの照射と化学療法としてGEM（1000mg/m^2）を週１回３週投与・１週休薬を１クールとし放射線療法と同時に開始した．照射終了後もGEMは継続投与とし，手術までの計３クール施行を基本とした．術前治療開始前の臨床因子として，性別，年齢，腫瘍部位（頭部 vs. 体尾部），腫瘍径（20mm〉vs. 20mm≦），画像診断上の治療開始前の血管浸潤の有無，を検討項目とした．切除後の病理組織学的因子としては，リンパ節転移，前方漿膜浸潤，後方浸潤，大血管浸潤，組織型，病理組織学的断端評価，神経周囲浸潤，微小脈管浸潤（ly/v）に加え，病理組織学的抗腫瘍効果について検討した．尚，病理組織学的抗腫瘍効果の評価についてはEvans分類を用いた．また，治療成績の指標としての無再発生存率（DFS）と初回再発形式に関連する臨床病理学的因子をCox比例ハザードモデルによる単変量，多変量解析を用いて検討した．

〔成　績(Results)〕

単変量解析にてDFSと有意な相関を認めたものは，治療開始前の血管浸潤，リンパ節転移，病理組織学的効果，ly/v，神経周囲浸潤であった．多変量解析ではリンパ節転移陽性（Hazard ratio: 2.72, 95%CI: 1.17-6.37, p=0.021）と神経周囲浸潤（Hazard ratio: 2.48, 95%CI: 1.11-5.52, p=0.026）が有意な予後不良因子であった．110例中再発を認めた45例を，①腹腔内再発（n=22. 腫瘍細胞の局所・腹腔内遺残に起因する再発. 局所再発と腹膜再発を合わせたもの）と，②遠隔再発（n=23. systemic diseaseとしての再発）の2つに分類した．単変量解析にて腹腔内再発と有意な相関を認めた因子はリンパ節転移，大血管浸潤，ly/v，神経周囲浸潤で，遠隔再発と相関を認めた因子はリンパ節転移，神経周囲浸潤であった．多変量解析では神経周囲浸潤陽性のみが腹腔内再発と相関する独立因子であり（Hazard ratio: 5.68, 95%CI: 1.88-17.2, p=0.002），リンパ節転移陽性のみが遠隔再発と有意に相関する独立因子であった（Hazard ratio: 3.13, 95%CI: 1.28-7.63, p=0.013）．

〔考　察(Discussion)〕

膵癌に対する外科治療において，病理組織学的断端評価，リンパ節転移，組織型，神経周囲浸潤，ly/vが病理組織学的予後因子として広く受け入れられている．本研究では神経周囲浸潤陽性，リンパ節転移陽性が有意な予後不良因子であり，且つそれぞれが特徴的な再発パターン（腹腔内再発，遠隔再発）と相関する独立因子であった．神経周囲浸潤陽性症例が腹腔内再発の高危険群であることは，これらの腫瘍がより顕著な局所進展，さらには腹腔内へのdisseminationを生ずる特徴を有しており，切除において潜在的な局所・腹腔内遺残を生じやすいことを示していた．一方，リンパ節転移陽性例が遠隔転移再発の高危険群であることは，これらの腫瘍はsystemic diseaseとしての特徴が強く，また術前治療を施行したにもかかわらず全身に撒布した腫瘍細胞はGEMによる全身化学療法への抵抗性があると考えられた．

〔総　括(Conclusion)〕

切除可能膵癌に対するgemcitabine併用術前CRTにおいて神経周囲浸潤・リンパ節転移は治療成績と有意に相関しており，それぞれが特徴的な病態による治療抵抗性を示す因子であった．今後，個々の症例の病態を考慮したより効果的な集学的治療戦略の確立が求められる．

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　高橋　秀典

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副　査	大阪大学教授	猪原 秀典
	副　査	大阪大学教授	森井 英一

論文審査の結果の要旨

膵癌に対する術前化学放射線療法（CRT）は，①良好な局所制御効果，②潜在的切除不適格症例の選別，等の治療効果により良好な治療成績が報告されているが，中長期的には未だに約半数の症例で再発を認める．これらの症例を対象とし再発形式を検討するとともに再発高危険群の選別を行うということは，治療成績向上を目指した新たな治療戦略の開発に必須である．

本研究では，gemcitabine併用術前CRT後に切除術を施行した症例において，無再発生存率（DFS）を指標として病理組織学的予後因子を検討し，更に再発形式（腹腔内再発，遠隔再発）と病理組織学的因子との関連を検討した．その結果，DFSと有意に相関する病理組織学的因子は神経周囲浸潤・リンパ節転移であり，それぞれが特徴的な再発形式との関連を認めた．すなわち神経周囲浸潤は腹腔内再発と，リンパ節転移は遠隔再発と有意な相関を認める独立因子であった．

以上，本研究から術前CRTによる治療戦略における病理組織学的予後因子があきらかとなった．本研究の結果を踏まえ，個々の症例の病態を考慮した効果的な新規治療戦略の開発を通して治療成績の更なる向上が期待され，学位論文に値すると考える．