



Title	Vascular endothelial growth factor-A is an Immunohistochemical biomarker for the efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for duodenal and jejunal adenocarcinoma
Author(s)	天野, 孝広
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87874
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

氏 名 Name	天野 孝広
論文題名 Title	Vascular endothelial growth factor-A is an Immunohistochemical biomarker for the efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy for duodenal and jejunal adenocarcinoma (血管内皮増殖因子Aは十二指腸および空腸腺癌に対するベバシズマブを含む化学療法の有効性を示す免疫組織化学的バイオマーカーである)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
全消化管腫瘍のうち小腸原発は1-3%であり、そのうち小腸腺癌は30%程度と稀少な疾患である。また、進行するまで症状が出現しないことから、全小腸腺癌の30-35%が診断時に遠隔転移を伴うとされている。進行小腸腺癌に対する化学療法は定まったレジメンが存在しないが、プラチナベースの化学療法が有効とされており、更に回腸原発ではベバシズマブの併用が有効であることが示されている。しかし、十二指腸又は空腸原発の進行小腸腺癌に対する化学療法へのベバシズマブの上乗せ効果は明確ではない。今回、我々は十二指腸及び空腸腺癌に対するプラチナベースの化学療法へのベバシズマブ併用効果とその治療効果を予測する免疫組織学的バイオマーカーを探索することを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
大阪大学医学部附属病院及び関連病院の15施設で2008年～2017年に組織学的に小腸腺癌と診断し、切除不能もしくは術後再発のために化学療法を施行した74例を対象とした。原発巣の切除検体又は診断時の生検検体を用いて、Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)、CD10、MUC2、MUC5AC、MUC6、TP53、Ki-67、β-Catenin及び mismatch repair (MMR) protein (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)につき免疫組織染色を施行し、化学療法治療効果との関連を検討した。VEGF-A、TP53及びKi-67は50%以上の腫瘍細胞又は腫瘍細胞の核が染色された場合を高発現とし、β-Catenin、CD10、MUC2、MUC5AC及びMUC6は5%以上の腫瘍細胞が染色された場合を陽性とした。また、MMR proteinは全ての腫瘍細胞の核が染色されなかった場合を陰性とした。 全74例の内訳は、十二指腸腺癌 38例 (51.3%)・空腸腺癌 27例 (36.5%)・回腸腺癌 9例 (12.2%)であった。回腸腺癌は9例のみであったが、既報と同様にプラチナベースの化学療法へのベバシズマブ併用群では、非併用群に比べてOverall survival (OS)は有意に延長した ($P=0.047$)。十二指腸・空腸腺癌の65例では、プラチナベースの化学療法へのベバシズマブ併用群で、非併用群に比べてProgression free survival (PFS)及びOSは延長する傾向にあったが有意ではなかった ($P=0.075$ 及び $P=0.077$)。そのため、十二指腸・空腸腺癌に対する化学療法の治療効果におけるバイオマーカーの探索を行った。PFS延長に及ぼす化学療法及び免疫組織学的因子をCox比例ハザードモデルにて多変量解析を行うと、VEGF-A高発現が独立した因子として抽出された (hazard ratio: 0.58, 95% confidence interval: 0.34-0.99)。VEGF-A高発現群 ($n=39$)及び低発現群 ($n=26$)の2群間で臨床病理学的特徴、免疫組織学的因子及び化学療法の選択に差がないことを確認し、PFS及びOSにつき検討を行ったところ、VEGF-A高発現群で低発現群に比べて有意にPFSは延長し ($P=0.018$)、OSは延長する傾向を認めた ($P=0.059$)。更に、プラチナベースの化学療法にベバシズマブを併用した10例で検討を行ったところ、VEGF-A高発現群で低発現群に比べて有意にPFSは延長し ($P=0.001$)、OSは延長する傾向を認めた ($P=0.062$)。一方でベバシズマブ非併用のプラチナベースの化学療法を行った37例では、2群間でPFS及びOS共に有意な差を認めなかった ($P=0.636$及び$P=0.482$)。以上から、免疫組織学的VEGF-Aの発現が十二指腸・空腸腺癌へのプラチナベースの化学療法へのベバシズマブ併用の選択におけるバイオマーカーとなる可能性を検討した。VEGF-A高発現群では、ベバシズマブ併用群において、非併用群に比べて有意にPFSが延長し ($P=0.025$)、OSは延長する傾向を認めた ($P=0.056$)。一方で、VEGF-A低発現群では、PFS及びOS共に有意な差を認めなかった ($P=0.642$及び$P=0.519$)。	
〔総 括(Conclusion)〕	
VEGF-Aは十二指腸又は空腸腺癌に対するプラチナベースの化学療法へのベバシズマブの上乗せ効果を予測する有用な免疫組織学的バイオマーカーとなり得る。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 天野 孝広			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹 原 敏 一郎
	副 査	大阪大学教授	工 坂 祐 一 郎
	副 査	大阪大学教授	江 口 英 利

論文審査の結果の要旨

進行小腸腺癌は稀少な疾患であり、回腸原発ではプラチナベースの化学療法にベバシズマブの併用が有効であるとされるが、十二指腸又は空腸原発の場合は明確ではない。そこで十二指腸及び空腸腺癌に対するプラチナベースの化学療法へのベバシズマブ併用効果とその治療効果を予測する免疫組織学的バイオマーカーの探索を行った。大阪大学を含む15施設で原発巣の切除検体又は診断時の生検検体を収集しえた74症例を対象とし、Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)を含む12項目につき免疫組織染色を行った。十二指腸及び空腸腺癌の65症例で、Progression free survival (PFS)延長に及ぼす化学療法及び免疫組織学的因子につき多変量解析を行ったところ、VEGF-A高発現が独立した因子として抽出された。更に、VEGF-A高発現群ではベバシズマブ併用群で非併用群に比べてPFSは有意に延長したが、VEGF-A低発現群では有意な差を認めなかった。以上の結果からVEGF-Aは十二指腸及び空腸腺癌に対するプラチナベースの化学療法へのベバシズマブの上乗せ効果を予測する有用な免疫組織学的バイオマーカーとなり得ると考えられた。

本研究は稀少疾患の化学療法に対する治療効果予測マーカーを見出した臨床的に意義ある研究成果であり、学位に値すると考える。