

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2125 号

The “replacement growth pattern” represents aggressive invasive behavior in liver metastasis of pancreatic cancer

(Replacement Growth Pattern は膵がん肝転移において予後不良の指標となる )

渡邊 一雄 (わたなべ かずお)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

悪性腫瘍の転移性肝腫瘍において、腫瘍と肝細胞の境界に認められる腫瘍の先進部の形態は Growth pattern と呼ばれ、治療選択や患者マネジメントに有用であると報告されている。肝細胞を置換して癌細胞が進展する浸潤様式である replacement growth pattern (RGP) は、大腸がんや乳がん肝転移で予後不良因子として報告され、乏しい腫瘍間質が特徴とされる。RGP は肝類洞から直接栄養され、腫瘍血管新生に乏しい特徴を有しており、血管新生阻害薬への耐性や腫瘍進展促進の機序の一因と考えられている。また、肝転移は膵がんの遠隔転移で最も多い転移形式であり、予後不良因子であるため、膵がん肝転移には膵がんの予後不良を説明する微小環境の存在が予測される。これらの知見に基づき、我々は膵がん肝転移の針生検検体から、腫瘍辺縁が十分に観察できる検体を用いて、腫瘍辺縁および腫瘍内部の形態学的特徴を評価し、膵がんにおける RGP の意義と、その予後因子としての価値の検討を行った。針生検における評価に先立ち、膵がん肝転移の切除検体を用いて、肝転移全周における GP 均一性の評価を行った。

膵がん患者 14 名の肝転移切除標本を用いた解析では全 GP の評価において、93%が均一性を示していた。RGP 陽性集団のうち、78%が均一性を有していた。膵がん肝転移腫瘍辺縁の病理形態学的評価が可能であった 107 名の肝転移生検検体標本を用いた解析では、RGP を 50%に認め、その形態学的特徴として、腫瘍辺縁の介在炎症細胞が少ない、腫瘍先進部の細胞密度が高い、分化度が低い、間質の線維化が少ないという特徴を有していた。予後因子解析を行ったところ、CRP $\geq$ 2mg/dl ( $p < 0.0001$  HR2.98) と RGP ( $p < 0.01$  HR2.11) が独立した予後因子であった。膵がん肝転移における RGP は膵がん肝転移の約 50%に認める独立した予後不良因子であり、高い均一性を示し、針生検においても評価可能である。RGP に特徴づけられる、乏しい腫瘍間質や腫瘍辺縁への炎症細胞浸潤を認めないことは膵がんの予後不良を説明する微小環境の部分像と考えられ、これらの微小環境をターゲットとした治療開発の重要な足掛かりとなる。