

大腸癌肝転移はどこから来るのか？
原発巣先進部組織に着目した網羅的遺伝子解析による全く新しい
大腸癌肝転移予後予測法に関する多施設国際共同研究

がん研有明病院 消化器外科

副医長 小西 毅

(共同研究者)

がん研有明病院 消化器内科	医長 松阪 諭
がん研有明病院 消化器内科	担当部長 水沼 信之
がん研有明病院 病理部	部長 石川 雄一
がん研有明病院 病理部	研究員 井下 尚子
がん研有明病院 消化器外科	担当部長 上野 雅資
南カリフォルニア大学臨床腫瘍センター	教授 Heinz Lenz

はじめに

大腸癌は原発巣組織内のheterogeneityが著明であり、遺伝学的プロファイルも腫瘍内部位により異なる。このため、大腸癌の遺伝子プロファイル解析による正確な予後予測モデルは現在まで確立していない。近年、大腸癌では癌先進部の病理所見が予後予測に重要であることが示され、注目されている。しかし、これまで原発巣の癌先進部組織にフォーカスして遺伝学的プロファイルを解析し、肝転移の予後予測を試みた研究は存在しない。

本研究は、がん研有明病院、南カリフォルニア大学臨床腫瘍センターの国際共同研究として行い、大腸癌肝転移切除症例を用いて、原発巣の癌先進部の病理学および遺伝学的プロファイルを解析し、全く新しい肝転移予後予測モデルを確立することを目的とする。

対象は、原発巣と肝転移巣がともにがん研有明病院にて切除され、原発巣、肝転移巣ともに病理評価可能な大腸癌肝転移症例とした。

研究方法を下記の2段階に設定した。

(1) 肝転移予後における原発巣先進部PDCの重要性に関する検討

原発巣先進部組織のうち、とくに肝転移予後予測に重要な部位を検討するため、原発巣先進部の低分化胞巣 (PDC: 間質浸潤を呈する癌胞巣の中で、5個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しい癌胞巣) に着目し、対象167例の原発巣先進部におけるPDCを対物20倍(視野数20)でカウントし、G1: 4個以下、G2: 5-9個、G3: 10-19個、G4: 20個以上とGrade分類して、肝転移予後との関連を解析する。

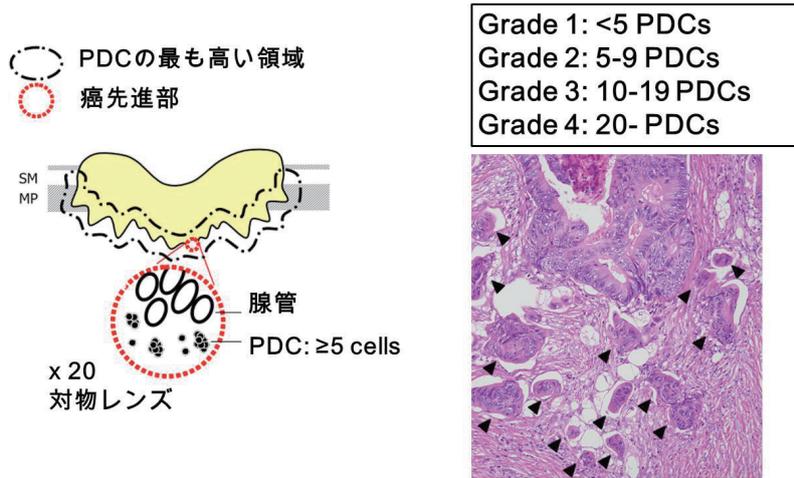
(2) 原発巣先進部の遺伝子プロファイル解析を用いた肝転移予後予測モデルの確立

原発巣最大断面における先進部組織をmicrodissection法により切り出し、遺伝子を抽出し、マイクロアレイを用いた遺伝的解析結果と肝転移予後との関連を解析する。

図1：低分化胞巣 (PDC) の定義とGrading

低分化胞巣 (PDC)の定義

5 個以上の細胞から構成され、腺腔形成が乏しい癌胞巣



結 果

(1) 肝転移予後における原発巣先進部PDCの重要性に関する検討

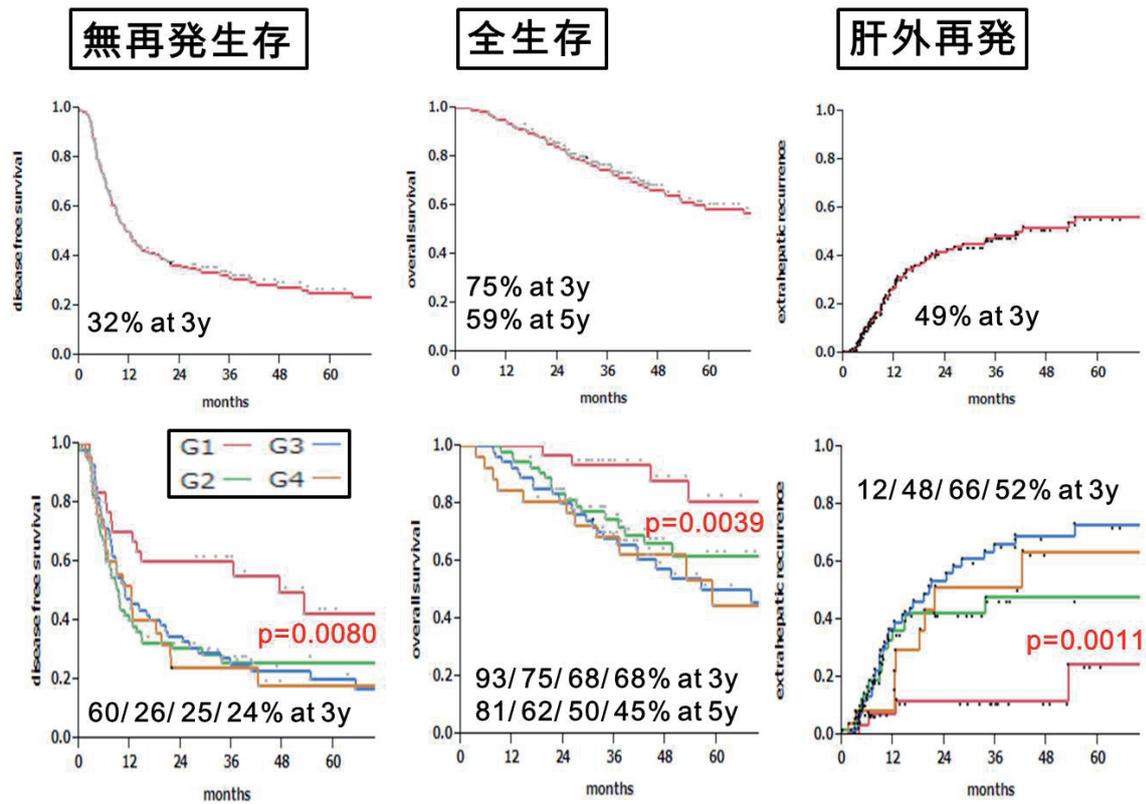
167例の解析対象の背景は表1に示すとおりである。PDCはGrade1/2/3/4それぞれ30/55/56/26例であった。

表1：患者背景

	%	(n)		%	(n)
性別			原発 部位		
男	61	102	結腸	67	112
女	39	65	直腸	33	55
年齢	62		肝転移 最大径		
原発 N			≤5cm	83	138
N0	28	46	>5cm	17	29
N1	44	72	肝転移 個数		
N2	18	30	1-4	83	138
N3-M1	9	15	≥5	17	29
原発 PDC			H分類		
G1	18	30	H1	70	117
G2	33	55	H2	25	42
G3	33	56	H3	5	8
G4	16	26			

原発巣PDCと肝切除後の予後の関係を図2に示す。PDCは肝切除後無再発生存率、全生存率、肝外再発率と有意に相関し、PDC grade2以上の症例ではgrade1の症例に比べて有意に予後不良であった。

図2：原発巣PDCと肝切除後の予後（n=167, 平均観察期間 50ヶ月）



多変量解析の結果を表2に示す。PDCは最も予後に強く相関する独立した予測因子であった。本結果の重要なポイントとして、原発巣PDCは、既存の研究で重要視されていた原発巣の病理指標であるN因子よりも重要な予後指標であり、肝転移巣の指標である転移最大径、個数と独立した重要な予後指標であることが示された。

表2：Cox Regression Analysis (n=167)

Variables	無再発生存			全生存			肝外再発		
	HR	95%CI	P Value	HR	95%CI	P Value	HR	95%CI	P Value
原発PDC			0.0132			0.0023			0.0009
G1	ref	-		ref	-		ref	-	
G2-4	1.9	1.1-3.5		3.8	1.5-12.6		4.2		
原発 N			0.2687			0.1174			0.0831
N0-1	ref	-		ref	-		ref	-	
N2	1.2	0.7-1.8	0.5261	1.5	0.7-2.7	0.2775	0.65	0.3-1.4	0.2695
N3-M1	1.6	0.9-2.9	0.1147	2.3	0.98-4.7	0.0552	2.1	0.9-4.3	0.0785
転移 最大径			0.0039			0.01			0.0554
≤5cm	ref	-		ref	-		ref	-	
>5cm	2	1.3-3.0		2.2	1.2-3.9		1.9	0.98-3.3	
転移 個数			0.0013			0.4266			0.9013
1-4	ref	-		ref	-		ref	-	
≥5	2.3	1.4-3.5		1.3	0.7-2.4		1.1	0.4-2.3	

(2) 原発巣先進部の遺伝子プロファイル解析を用いた肝転移予後予測モデルの確立

(1)の結果から、原発巣先進部の、とくにPDC領域における遺伝子プロファイルが最も予後と関連するという仮説が得られたことから、今後、当該症の標本から遺伝子抽出用にプレパラートを作成し、南カリフォルニア大学に送付し、PDC領域から遺伝子を抽出して遺伝子プロファイルの解析を進める予定である。

考 察

我々が着目した原発巣の癌先進部におけるPDCは、肝転移の予後と強く相関する新しい病理学的指標であり、従来のTNM分類に基づく予後指標に比べてはるかに効率的に予後を予測できることが示された。すなわち、原発巣の癌先進部の中でも、とくにPDCを形成する領域は大腸癌肝転移巣の腫瘍学的性質を最も反映する重要な部位と考えられ、PDCを形成する細胞群の遺伝子情報こそが、最も予後を反映する可能性が高いと考察される。今後、この細胞群から遺伝子を抽出しプロファイルを解析することで、これまでの予後予測モデルよりも効率的な予後予測モデルが確立されることが期待される。

要 約

大腸癌原発巣の癌先進部組織、とくに低分化胞巣は肝転移予後と強く相関する新しい病理学的指標である。今後、この部位における遺伝子プロファイルの解析を進め、新たな肝転移予後予測モデルを確立することが期待される。

文 献

Ueno H, Konishi T, Ishikawa Y, Shimazaki H, Ueno M, Aosasa S, Saiura A, Hase K, Yamamoto J. Histologic categorization of fibrotic cancer stroma in the primary tumor is an independent prognostic index in resectable colorectal liver metastasis. *Am J Surg Pathol.* 38 (10) :1380-6. 2014.

謝 辞

本研究について直接のご指導をいただきました、防衛医科大学校 外科学講座 講師 上野秀樹先生に心より御礼申し上げます。