

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	福本 桂資郎
主 論 文 題 名				
Tumor budding, a novel prognostic indicator for predicting stage progression in T1 bladder cancers (T1膀胱癌におけるTumor budding (簇出) は病期進展を予測する新規予後因子である)				
(内容の要旨)				
<p>筋層非浸潤性膀胱癌に対しては経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder tumor: TURBT) が第一選択となるが、多くの症例で再発を来し、進行癌に進展するものも少なくない。再発予防としてbacillus Calmette- Guérin (BCG) や抗癌剤の膀胱内注入療法が広く施行されているが、依然として再発や進展を認める症例が多い。転移を有さないT2以上の局所膀胱癌は膀胱全摘除術の適応となるものの、T1膀胱癌に対して膀胱全摘除術を行うかは議論が分かれるところであり、「どのような症例が病期進展のハイリスク症例であり、早期に膀胱全摘除術を行うべきか」という問題は、泌尿器科領域における重要な課題である。</p> <p>大腸癌においてはTumor budding (簇出) が観察される。「癌発育先進部間質に浸潤性に存在する単個または5個未満の構成細胞からなる癌胞巣」と定義されている。T1大腸癌においてリンパ節転移を予測する強い因子であり、大腸がん診療ガイドライン上ではTumor buddingの程度によって内視鏡治療後の追加手術の適応が決定される。当検討では、この概念をT1膀胱癌に適用し、予後との関連について検討した。</p> <p>1994年から2014年に新規にT1膀胱癌と診断された121症例を対象とし、TURBT切片を評価した。Tumor buddingが最も著しい部位を中心に、200倍の視野においてTumor buddingの個数を評価した。Tumor buddingを10個以上認めた場合、Tumor budding陽性と定義した。全症例を対象とすると16症例において病期進展を認めた。21症例でTumor budding陽性と診断され、Tumor budding陽性症例は壁内脈管侵襲陽性である傾向を認めたが ($p = 0.001$)、その他の臨床病理学的因子との関連性は認めなかった。21症例のTumor budding陽性症例のうち、7症例 (33.3%) に病期進展を認めたが、陰性症例 ($N=100$) では9症例 (9%) に病期進展を認めるのみであった。Kaplan-Meier曲線において、5年非病期進展率はTumor budding陰性群で88.4%であり、Tumor budding陽性群 (53.8%) に比較して有意に高かった ($p = 0.001$)。多変量解析において、Tumor buddingは独立した病期進展の予測因子であった ($p = 0.002$、ハザード比 4.90)。BCG治療を受けた88症例に限定し解析を行ったところ、Tumor buddingのみが病期進展を予測する因子であった ($p = 0.003$、ハザード比 5.65)。</p> <p>次にTumor buddingとepithelial mesenchymal transition (EMT ; 上皮間葉転換) との関係を検討した。Tumor budding陽性症例 ($N=21$) をE-cadherinで免疫染色したところ、腫瘍中心部では18例 (86%) でE-cadherin陽性であったが、Tumor buddingが著明な場所においては6例 (29%) においてのみE-cadherinが陽性であった。このことから、T1膀胱癌において腫瘍辺縁部でE-cadherin発現の低下がTumor buddingを生じさせ、癌進展を誘導すると考えられる。</p> <p>Tumor buddingはT1膀胱癌の病期進展と非常に強く関連した。Tumor buddingはT1膀胱癌における病期進展を予測し、早期の膀胱全摘除術の適応決定に有用であると考えられる。</p>				