

学 位 論 文 要 約

Serum vascular endothelial growth factor A and vascular endothelial growth factor receptor 2 as prognostic biomarkers for uterine cervical cancer

(子宮頸癌の予後バイオマーカーとしての血清血管内皮増殖因子Aと血管内皮増殖因子受容体2)

(著者：澤田真由美、大石徹郎、小松宏彰、佐藤慎也、千酌潤、野中道子、工藤明子、小作大賢、原田省)

令和元年 International Journal of Clinical Oncology 掲載予定

血管新生は腫瘍の発育・進展において重要な役割を担っており、様々な血管新生因子の中でも、血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor : VEGF) 等の血管新生因子は、中心的役割を果たしていることが知られている。子宮頸癌と複数の血清 VEGF/VEGFRsを同時に用いて、臨床病理学的因子および予後との関連を検討したものは少ない。本研究では、子宮頸癌において血清中の血管新生因子が予後予測バイオマーカーとなりうるか検討した。

方 法

2006年から2015年に鳥取大学医学部附属病院女性診療科群で広汎子宮全摘出術を施行したIBからII期子宮頸癌のうち、文書により同意の得られた107例を対象とした。治療前に採取した血清を用いて、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により血管新生因子とその受容体 (VEGF-A、VEGF-C、VEGFR-1、VEGFR-2) の血清濃度を測定し、臨床病理学的因子との関連を検討した。手術摘出検体の一部を採取し、凍結保存した組織よりRNA抽出後、Realtime PCR法にてVEGF-A発現を定量化した。免疫組織化学染色を行い、VEGF-A発現を検出した。

107例のうち、2006年から2013年に初回治療を行った93例について生存分析を行い、予後との関連について検討した。

結 果

年齢の中央値は46歳、FIGO臨床進行期はIB1期62例、IB2期16例、IIA期9例、IIB期20例であった。35例がbulky tumor (腫瘍径>4 cm) を有し、23例は骨盤リンパ節転移陽性、16例

が傍結合織浸潤陽性であった。

血清濃度の中央値はそれぞれ、VEGF-A:313 pg/mL (43-1, 227) 、VEGF-C:8, 122 pg/mL (790-22, 630) 、VEGFR-1:68 pg/mL (0-132. 6) 、VEGFR-2:6, 210 pg/mL (3, 684-10, 227) であった。血清VEGF-A濃度は、Bulky tumor、骨盤リンパ節転移陽性例、子宮傍結合織浸潤陽性例で有意に高値であった。血清VEGFR-2濃度は、骨盤リンパ節転移陽性例で有意に高値であった。血清濃度の中央値により、高濃度群と低濃度群に分類し、生存分析を行った。血清VEGF-A、VEGFR-2の高濃度群で有意に予後不良であった。多変量解析の結果、骨盤リンパ節転移陽性、血清VEGF-A濃度および血清VEGFR-2濃度が独立予後因子となった。

考 察

子宮頸癌において血清中の複数のVEGFおよびVEGFRを同時に検索し、多変量解析によって血清VEGF-AとVEGFR-2がともに独立予後因子となることを示した報告はない。本研究では、血清VEGF-A濃度は、bulky tumor、骨盤リンパ節転移陽性、子宮傍組織浸潤陽性例で高値であり、血清VEGF-A、VEGFR-2濃度が独立予後因子となることを明らかにした。

先行研究では血清VEGF-AやVEGF-Cは進行期や腫瘍径と相関する一方、骨盤リンパ節転移との関連は認められていない。また、血清VEGF-Cは再燃再発と有意な相関を示したとも報告されている。本研究ではVEGF-Cに関して臨床病理学的因子や予後との間に関連を見いだすことはできなかった。本研究が先行研究と異なる点としては、広汎子宮全摘出術を施行した進行期IB-IIIB期に対象を限定していることである。手術症例では術後病理組織による評価が可能であり、骨盤リンパ節転移に関してより正確な診断が行われており、これが結果の不一致の一因と考えられる。また、III-IV期症例が含まれていないことが進行期との相関がみられなかった原因と考えられる。

本研究の結果、子宮頸癌IB-II期において血清VEGF-AおよびVEGFR-2高濃度群が有意に予後不良であることが示された。今後、サンプル数をさらに増やして適切なカットオフ値を決定することが必要である。さらに、進行・再発頸癌で使用される血管新生阻害薬の感受性予測バイオマーカーとなるか否かについて、投与症例での検討が期待される。

結 論

子宮頸癌において、血清VEGF-AおよびVEGFR-2が有用な予後予測バイオマーカーとなる可能性が示唆された。