

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 齊 藤 卓 也

論 文 題 目

Preferential HER2 expression in liver metastases and EGFR expression in peritoneal metastases in patients with advanced gastric cancer

(胃癌の原発巣ならびに転移巣(肝転移および腹膜転移)におけるHER2とEGFRの差別的発現について)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘 


委員

名古屋大学教授

中村 卓男 

委員

名古屋大学教授

柳野 正人 

指導教授

名古屋大学教授

田中 英夫 

## 論文審査の結果の要旨

肝転移および腹膜転移を有する胃癌患者の原発巣と転移巣で HER2 および EGFR の発現を免疫組織学的に検討した。胃癌肝転移症例（特に分化型で）においては原発巣、転移巣ともに HER2 陽性率が高く、原発巣と転移巣における発現は高い一致度を示した。一方、胃癌腹膜転移例においては転移巣で EGFR 陽性率が高く、原発巣と転移巣における発現の一致度は低かった。HER2 と EGFR が共発現する症例は稀であったが、たとえ共発現してもその染色陽性領域は異なり、HER2 と EGFR の発現は相互排他的であった。以上の結果から、胃癌肝転移症例に対しては積極的な HER2 発現診断およびそれに基づく抗 HER2 療法が、また腹膜転移症例に対しては EGFR 発現診断および抗 EGFR 療法が新しい有効な診断・治療法となる可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 胃癌肝転移では原発巣と転移巣の HER2 発現が高率に一致するため、肝転移のある胃癌では積極的に HER2 診断を行い、それに基づいた抗 HER2 療法を行うことで conversion therapy が期待できると考える。一方、胃癌腹膜転移では審査腹腔鏡施行時などに転移巣を切除し、積極的に EGFR 発現や RAS の変異を検討することで今後の腹膜転移症例に対する分子標的治療開発の一助になると考える。
2. 臨床試験の結果では胃癌全体では大腸癌のように抗 EGFR 療法の有効性は証明されていないが、本研究から EGFR 発現頻度の高い胃癌腹膜転移症例においては有効である可能性があり、腹膜転移症例における KRAS 遺伝子変異の実態解明が今後、重要になる可能性が示唆された。
3. 胃癌 HER2 検査病理部会によると胃癌切除標本の理想固定時間は 6 時間～72 時間が推奨されている。IHC 法は固定時間に認容性があるが、ISH 法は 72 時間を超えると判定に適さないと報告されている。本研究で検討した標本の多く（1995-2000 年）は 4 日以上の上過固定の症例を多く含むことを考慮し、今回は IHC 法で検討を行った。
4. 本研究では、2000 年以前の症例が多く、転機が不明で HER2/EGFR 発現の有無と生存予後の検討はできなかった。文献的には 1148 名の胃癌患者の検討で HER2 陽性は予後不良因子であるという報告と 829 症例の ACTS-GC 試験の検討で HER2 陽性は予後不良因子ではないとする報告があり、結論は定まっていない。なお、EGFR 陽性は予後不良と報告されている。

本研究は、胃癌の分子標的治療を行う上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	齊藤卓也
試験担当者	主査 小寺 泰弘  中野 篤  柳野 正人  指導教授 田中 英夫 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本研究における今後の治療の展望について</li> <li>2. 胃癌におけるKRAS変異について</li> <li>3. ホルマリン固定とHER2発現の関係について</li> <li>4. HER2およびEGFR発現の有無と生存解析について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				