

化学放射線療法感受性による 食道癌治療の個別化に関する研究

(17591410)

平成17年度～平成18年度 科学研究費補助金
(基盤研究(C))研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 馬場秀夫
(熊本大学大学院医学薬学研究部 教授)

<はしがき>

消化器癌の中でも食道癌は予後不良な癌のひとつであり、臨床病期によりその治療選択が多岐にわたる。その理由のひとつとして、リンパ節転移の比率が高いこと、主病巣が胸部にあっても腹部、胸部、頸部と広範囲に転移を認めることが挙げられる。そのため外科手術は比較的安全に行えるようになった現在でも、他の消化器癌の手術に比べると難易度が高い。

また、根治切除不能症例においては CRT（化学放射線療法）が選択され治療効果が認められており、最近では治癒切除可能な症例においても CRT が施行されるようになり、手術療法に匹敵するような治療成績を報告する施設もある。しかしながら、CRT により根治が得られる比率は期待されるほど高くはなく、また、放射線による致死的な晩期障害の問題も生じている。また、癌が再燃した場合には salvage 手術の適応となるが、術死が 12-15% と大変 risk が高いため、治療効果をあらかじめ予測し、個別化治療を確立することが急務である。このような現状から、進行食道癌の治療法の選択には、治療前の正確な診断と治療効果予測が必要と考えられる。

食道癌のリンパ節転移の診断はこれまで超音波検査、CT、MRI 等の画像診断が主体で、大きさ、形状などにより診断してきた。近年、PET 診断が普及し診断能の向上が期待されているが、正確な診断は切除標本により確定されることには変わりがない。

本研究では、術前治療としての放射線照射と 5FU+CDDP による化学療法の効果を癌関連遺伝子変異、3DCT、PET にて評価し、治療効果予測を検討した。

これまでの検討で、以下の点が明らかとなった。

- 1) p21(-), (+) の CRT 後組織学的 Grade3 は 13.5% vs 44% と p21(+) で有意に治療効果が高かった。
- 2) 治療前後の PET での効果予測と組織学的評価の対比では特に PET ではリンパ節の効果予測が正確にはできなかった。
- 3) 照射野内外でのリンパ節への治療効果の検討で照射野外では効果が低かった。
- 4) PET の SV 値の変化で CRT の組織学的効果を予測するのは必ずしも十分ではなかった。
- 5) CRT < 40Gy までの A 群、50Gy < の B 群では Tunnel index 8.8% vs 11.6%, MIB-1 index 40.2% vs 12.3%、照射野内リンパ節の組織学的効果 12% vs 20% であった。
- 6) 3DCT による volumetry での評価は臨床的治療効果を判定する上で有用であり、また組織学的効果判定との相関も認められた。

現時点では種々の Biomarker や画像診断による食道癌に対する CRT の組織学的効果予測は必ずしも十分ではなく、今後更なる精度の高い効果予測法の確立が重要である。

研究組織

研究代表者 : 馬場 秀夫 (熊本大学医学薬学研究部 教授)
研究分担者 : 沖 英次 (九州大学病院 助手)

交付決定額 (配分額)

(金額単位: 円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|----------|-----------|------|-----------|
| 平成 17 年度 | 1,000,000 | 0 | 1,000,000 |
| 平成 18 年度 | 1,000,000 | 0 | 1,000,000 |
| 総 計 | 2,000,000 | 0 | 2,000,000 |

研究発表

1. 学会誌等

- (1) Nozoe T., Ezaki T., Kabashima A., Baba H., Maehara Y.
Significance of immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in squamous cell carcinoma of the esophagus.
Am J Surg 189; 1: 110-5, 2005.
- (2) Nozoe T., Takahashi I., Baba H., Maehara Y.
Relationship between intracellular localization of p34cdc2 protein and differentiation of esophageal squamous cell carcinoma.
J Cancer Res Clin Oncol 131: 179-183, 2005.
- (3) Endo K., Kohnoe S., Tsujita E., Watanabe A., Nakashima H., Baba H., Maehara Y.
Modulation of anti-apoptosis by endogenous IAP expression in MKN45 human gastric cancer cells.
Anticancer Res 25: 2713-7, 2005.
- (4) Oki E., Tokunaga E., Ueda N., Futatsugi M., Mashino K., Yamamoto M., Watanabe M., Ikebe M., Kakeji Y., Baba H., Maehara Y.
Genetic mutual relationship between PTEN and p53 in gastric cancer.

- Cancer Lett 227:33-8, 2005.
- (5) Oki E., Okuyama T., Higashi H., Yoshida M., Baba H., Maehara Y.
Preoperative insertion of transanal ileus tube for treatment of acute obstruction in cancer of the colon and rectum. A-P.
J Clin Oncol 1: 88-91, 2005.
 - (6) Oki E., Watanabe M., Ikebe M., Morita M., Futatsugi M., Kakeji Y., Baba H., Maehara Y.
Histological and biological characteristics of esophageal dysplasia.
Esophagus 2:129-132, 2005.
 - (7) Takahashi I., Baba H.
Increased antitumor activity in combined treatment TS-1 and docetaxel- a preclinical study using gastric cancer xenografts.
Oncology 68(2-3): 130-7, 2005.
 - (8) Oki E., Baba H., Tokunaga E., Nakamura T., Ueda N., Futatsugi M., Mashino K., Yamamoto M., Ikebe M., Kakeji Y., Maehara Y.
Akt phosphorylation associates with LOH of PTEN and leads to chemoresistance for gastric cancer.
Int J Cancer 7:376-380, 2005.
 - (9) Endo K., Kohnoe S., Toh Y, Haraguchi M., Nishiyama K., Okamura T., Baba H., Maehara Y.
A case of esophageal small cell carcinoma with multiple liver metastases responding to chemotherapy with irinotecan plus cisplatin.
J Exp Clin Res 4: 647-650, 2005.
 - (10) Masuda Y., Furamura M., Kamino H., Nakamura Y., Kitamura N., Miyamoto Y., Ichikawa H., Ohta T., Ohki M., Kiyono T., Egami H., Baba J., Arakawa H.
The potential role of DFNA5, a hearing impairment gene, in p53-mediated cellular response to DNA damage.
J Hum Genet 51:652-664, 2006.
 - (11) Hosaka S., Nakatsura T., Tsukamoto H., Hatayama T., Baba H.

- Synthetic small interfering RNA targeting heat shock protein 105 induces apoptosis of various cancer cells both *in vitro* and *in vivo*.
Cancer Sci 97:623-632, 2006.
- (12) Takahashi I., Emi Y., Kakeji Y., Tokunaga E., Ushiro S., Eiji O., Oki E., Watanabe M., Baba H., Maehara Y.
Phase I study of S-1 and biweekly docetaxel combination chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer.
Oncol Rep 15: 849-854, 2006.
- (13) Yamamoto M., Taguchi K., Baba H., Endo K., Kohnoe S., Okamura T., Maehara Y.
Loss of protein expression of hMLH1 and hMSH2 with double primary carcinomas of the stomach and colorectum.
Oncol Rep 16:41-47, 2006.
- (14) Oki E., Kakeji Y., Baba H., Tokunaga E., Nakamura T., Ueda N., Futatsugi M., Yamamoto M., Ikebe M., Maehara Y.
Impact of loss of heterozygosity of PTEN on the prognosis of gastric cancer.
J Gastroenterol Hepatol 21:814-8, 2006.
- (15) Oki E., Tokunaga E., Kakeji Y., Baba H., Maehara Y.
Circulating cancer cells.
Handbook of Immunohistochemistry and *in situ* Hybridization of Human Cancers 4:67-75, 2006.
- (16) 池部正彦、馬場秀夫、沖 英次、山本 学、掛地吉弘、前原喜彦：
食道癌の chemo-radiation 後開胸・開腹食道手術。
臨床外科 60(1)：17-22, 2005.
- (17) 前原喜彦、池部正彦、馬場秀夫：
大彎側細径胃管による食道再建術 -教室の創意と工夫-。
消化器外科 28(2)：129-140, 2005.
- (18) 沖 英次、馬場秀夫、前原喜彦：
エビデンスに基づいた癌化学療法Ⅱ. 各論 3. 胃癌。
外科 67; 4: 401-406, 2005.

- (19) 馬場秀夫：
胃癌、大腸癌の化学療法の新たな展開。
Medicament News 1848: 5-7, 2005.
- (20) 馬場秀夫、宮成信友、本田志延：
各種がんに対する薬物療法—進行再発大腸癌に対する化学療法—。
臨床と研究 83:35-40, 2006.
- (21) 馬場秀夫：
大腸癌に対する治療法の進歩。
日本外科系連合学会誌 31: 258-9, 2006.
- (22) 馬場秀夫、本田志延、宮成信友：
胃癌。
コンセンサス 6: 66-70, 2007.
- (23) 沖 英次、馬場 秀夫、前原 喜彦：
癌化学療法の実際。
臨床内科学入門 (in press)
- (24) 馬場秀夫：
転移性肝癌に対する治療戦略。
臨床外科 (in press)

2. 口頭発表

- (1) 馬場 秀夫
進行再発胃癌の治療戦略 —二次治療の選択と臨床的意義—
第 77 回日本胃癌学会総会 (2005 年 5 月 7-8 日)
- (2) 馬場 秀夫、池部 正彦、二木 元典、植田 直之、増野 浩二郎、沖 英次、山本 学、
掛地 吉弘、前原 喜彦
食道 sm 癌に対する治療戦略：外科治療成績と化学放射線療法の位置付け
第 105 回日本外科学会定期学術集会 (2005 年 5 月 11-13 日)
- (3) 石川 晋之、本明 宜彦、山本 謙一郎、八木 泰志、島田 信也
U 領域早期胃癌に対するリンパ節郭清の検討

第 105 回日本外科学会定期学術集会 (2005 年 5 月 11-13 日)

- (4) 馬場 秀夫
胃癌化学療法 of 現状と展開
第 30 回日本外科系連合学会学術集会 (2005 年 6 月 24-25 日)
- (5) 馬場 秀夫、植田 直之、二木元 利典、増野 浩二郎、沖 英次、山本 学、池部 正彦、
掛地吉弘、前原 喜彦
消化器癌化学療法 of 現状と今後の展開
第 60 回日本消化器外科学会 (2005 年 7 月 20-22 日)
- (6) 馬場 秀夫
大腸癌化学療法 of New Strategy
第 67 回日本臨床外科学会総会 (2005 年 11 月 9-11 日)
- (7) 馬場 祥史、宮成 信友、田平 洋一、馬場 秀夫
食道扁平上皮癌 of 浸潤における基底膜関連蛋白 of 動態
第 106 回日本外科学会定期学術集会 (2006 年 3 月 29-31 日)
- (8) 馬場 祥史、宮成 信友、富樫 陽彦、井上 光弘、平田 貴文、本田 志延、石川 晋之、
野沢 文昭、田平 洋一、猪山 賢一、馬場 秀夫
術前放射線化学療法 of 転移リンパ節に対する組織学的治療効
第 60 回日本食道学会学術集会 (2006 年 6 月 30 日-7 月 1 日)
- (9) 岩槻 政晃、宮成 信友、外山 栄一郎、野澤 文昭、本田 志延、水流添 周、藤村 美
憲、野村 由紀子、阿部 真也、木下 浩一、馬場 秀夫
挙上結腸部分壊死により結腸狭窄、肺癆を生じた症例に二期的に有茎小腸再建を施
工した 1 例
第 34 回九州食道癌合併療法談話会 (2006 年 7 月 8 日)
- (10) 水流添 周、宮成 信友、高橋 英徳、阿部 真也、野村 由紀子、八木 雄史、本田 志
延、石川 晋之、馬場 秀夫
当科における食道癌サルベージ手術
第 34 回九州食道癌合併療法談話会 (2006 年 7 月 8 日)
- (11) 本田 志延、富樫 陽彦、平田 貴文、井上 光弘、石川 晋之、野澤 文昭、宮成 信友、

田平洋一、馬場 秀夫

胃癌に対する neoadjuvant chemotherapy の有用性の考察

第 61 回消化器外科学会定期学術集会 (2006 年 7 月 13-15 日)

- (12) 馬場 祥史、宮成 信友、井上 光弘、平田 貴文、本田 志延、石川 晋之、野沢 文昭、
田平洋一、猪山 賢一、馬場 秀夫

術前放射線化学療法 of 転移リンパ節に対する組織学的治療効果

第 61 回消化器外科学会定期学術集会 (2006 年 7 月 13-15 日)

- (13) 冨樫 陽彦、田平 洋一、井上 光弘、平田 貴文、本田 志延、石川 晋之、野澤 文昭、
宮成信友、馬場 秀夫

食道癌術後経腸栄養の意義—文献的考察と自験例での検討—

第 61 回消化器外科学会定期学術集会 (2006 年 7 月 13-15 日)

- (14) 本田 志延、井上 光弘、齋藤 誠哉、藏重 淳二、日吉 幸晴、中原 修、小森 宏之、
宮成 信友、馬場 秀夫

胃癌に対する Neoadjuvant chemotherapy の可能性

第 44 回日本癌治療学会総会 (2006 年 10 月 18-20 日)

- (15) 馬場 秀夫

生存期間の延長に寄与する消化器癌化学療法

第 44 回日本癌治療学会総会 (2006 年 10 月 18-20 日)