

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591831

研究課題名(和文)新しいバイオマーカーを用いた食道癌照射野の個別化

研究課題名(英文) Relationship between biomarker expression and lymph node metastasis in esophageal cancer: searching for an optimal radiation field

研究代表者

根本 建二 (Nemoto, Kenji)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：10208291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、食道癌の切除標本を対象に、バイオマーカー発現とリンパ節転移の関連を検討することで、リンパ節転移の起こりやすさにあわせて照射野の個別化を可能にしようとした。検討の結果、LOXまたはCD44の発現上昇がある場合にはリンパ節転移のリスクが高いことがわかった。また予防域の設定についての結論はでていないが、LOXの発現上昇がなく、さらにCD44の発現上昇がない場合には、リンパ節転移の可能性が低く、予防域を安全に省略できる可能性が高いことがわかった。今後は、内視鏡下の生検検体でも同様の結果が得られるかどうかの検討を行い、個別化照射野を用いた前向き試験を目指していく予定である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the relationships of biomarker expression with lymph node metastasis on esophageal cancer to determine in which cases a *preventive radiation field is redundant and in which cases an individually optimized radiation field can be used. (*Preventive radiation field was wide radiation field used to prevent lymph node metastasis.) From this study, an increase in lysyl oxidase expression or CD44 expression on the cancer surface indicates the possibility of lymph node recurrence. Although it could be concluded whether a preventive radiation field should be set or not, there is a strong possibility of safe shrinkage or omission of the preventive radiation field if lysyl oxidase expression is not increased and it is confirmed that there is no CD44 expression. After this, we are aiming prospective study using individually optimized radiation field.

研究分野：放射線治療

キーワード：食道癌 放射線治療 CTV テーラーメイド医療 リンパ節転移

1. 研究開始当初の背景

近年の化学放射線療法の導入、3次元治療計画装置の普及、内視鏡や各種画像診断の進歩などの結果、食道癌の(化学)放射線療法の治療成績は大きく改善してきている。治療方法の標準化も進んでおり、照射線量は欧米では50.4Gy/28分割、我が国では、60Gy/30分割が一般的となっている。併用化学療法に関しては、その使用量、投与法に若干の違いはあるもののkey drugはシスプラチンと5-FUである。

一方で、放射線治療に際して最も重要な問題である、どの範囲を照射すべきか?に関する研究は立ち後れており、特に予防的なリンパ節領域照射の必要性はほとんど研究されていない。広範な照射野は高率に晩期有害事象を来す一方、小さな照射野を用いると無視できない頻度でリンパ節再発が生じ、その救済治療成績も不良である。

2. 研究の目的

食道癌手術例の切除標本を対象に、その生物学的特徴を免疫組織学的な手法を用いて解析し、生物学的特徴とリンパ節転移部位、範囲との関連を検討することにより、広範な照射野が必要な症例と限局照射野で十分な症例が識別できるかどうかを、後ろ向き研究で検討する。

3. 研究の方法

過去5年間に手術療法を受けた食道癌患者の病理標本を用い、免疫組織染色結果とリンパ節転移の範囲の関連を調べる。

4. 研究成果

本研究では、食道癌の切除標本を対象に、パイ

オマーカ-発現とリンパ節転移の関連を検討することで、リンパ節転移の起こりやすさにあわせた照射野の個別化を可能にしようとした。

検討の結果、LOXまたはCD44の発現上昇がある場合にはリンパ節転移のリスクが高いことがわかった。また予防域の設定についての結論はできていないが、LOXの発現上昇がなく、さらにCD44の発現上昇がない場合には、リンパ節転移の可能性が低く、予防域を安全に省略できる可能性が高いことがわかった。

今後は、内視鏡下の生検検体でも同様の結果が得られるかどうかの検討を行い、個別化照射野を用いた前向き試験を目指していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計30件)

- 1) Nomiya T, Akamatsu H, Harada M, Ota I, Hagiwara Y, Ichikawa M, Miwa M, Suzuki A, Nemoto K. Modified simultaneous integrated boost radiotherapy for unresectable locally advanced breast cancer: preliminary results of a prospective clinical trial. Clin Breast Cancer. 2015 15(2):161-7. 査読有
- 2) Ito H, Hozawa A, Yamashita H, Kubota I, Nemoto K, Yoshioka T, Kayama T, Murakami M. Employment status among non-retired cancer survivors in Japan. Eur J Cancer Care. 2015 Mar 6. doi: 10.1111/ecc.12304. 査読有
- 3) Nomiya T, Akamatsu H, Harada M, Ota I, Hagiwara Y, Ichikawa M, Miwa M, Kawashiro S, Hagiwara M, Chin M, Hashizume E, Nemoto K. Modified simultaneous integrated boost radiotherapy for an unresectable huge refractory pelvic tumor diagnosed as a

- rectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014, 20(48):18480-6. 査読有
- 4) Maebayashi T, Ishikawa H, Yorozu A, Yoshida D, Katoh H, Nemoto K, Ishihara S, Takemoto S, Ishibashi N, Tokumaru S, Akimoto T. Patterns of practice in the radiation therapy for bladder cancer: survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Jpn J Clin Oncol.* 2014, 44:1109-15. 査読有
 - 5) Akamatsu H, Nomiya T, Harada M, Ichikawa M, Miwa M, Kuroda Y, Takai K, Anbai, A, Kawaguchi H, Takai Y, Nemoto K. Bladder-Sparing Approach with Radiotherapy in Patients with Small Cell Carcinoma of the Bladder. *J Cancer Ther.* 5:797-805, 2014. 査読有
 - 6) Kawashiro S, Hagiwara Y, Ota I, Ichikawa M, Miwa M, Kuroda Y, Nemoto K. Experience Videoconference System with Medical Information Desktop Sharing for Radiation Therapy and Evaluation of Its Usefulness *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 2014, 3, 20-24. 査読有
 - 7) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Kanesaka N, Tamamoto T, Kosugi T, Hatano K, Kobayashi M, Ito Y, Takayama M, Takemoto M, Karasawa K, Nagakura H, Imai M, Kosaka Y, Yamazaki H, Isohashi F, Nemoto K, Nishimura Y; Impact of intraluminal brachytherapy on survival outcome for radiation therapy for unresectable biliary tract cancer: a propensity-score matched-pair analysis. Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014, 89:822-9. 査読有
 - 8) Yoshioka Y, Ogawa K, Oikawa H, Onishi H, Uchida N, Maebayashi T, Kanesaka N, Tamamoto T, Asakura H, Kosugi T, Hatano K, Yoshimura M, Yamada K, Tokumaru S, Sekiguchi K, Kobayashi M, Soejima T, Isohashi F, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). Factors influencing survival outcome for radiotherapy for biliary tract cancer: A multicenter retrospective study. *Radiother Oncol.* 2014 I. 2014 110(3):546-52. 査読有
 - 9) Modified simultaneous integrated boost radiotherapy for an unresectable huge refractory pelvic tumor diagnosed as a rectal adenocarcinoma. Nomiya T, Akamatsu H, Harada M, Ota I, Hagiwara Y, Ichikawa M, Miwa M, Kawashiro S, Hagiwara M, Chin M, Hashizume E, Nemoto K. *World J Gastroenterol.* 2014, 20(48):18480-6. 査読有
 - 10) Nomiya T, Tsuji H, Maruyama K, Toyama S, Suzuki H, Akakura K, Shimazaki J, Nemoto K, Kamada T, Tsujii H. Phase I/II trial of definitive carbon ion radiotherapy for prostate cancer: evaluation of shortening of treatment period to 3 weeks. *Br J Cancer.* 2014 110:2389-95. 査読有
 - 11) Verification of respiratory position reproducibility with a respiration self-monitoring device: results for 12 patients with lung tumors. Kawashiro S, Nomiya T, Hagiwara Y, Ota I, Ichikawa M, Kuroda Y, Murakami M, Nemoto K. *Pract Radiat Oncol.* 2013, 3:S16. 査読有
 - 12) Ichikawa M, Nemoto K, Miwa M, Ohta I, Nomiya T, Yamakawa M, Itho Y, Fukui T, Yoshioka T. Status of radiotherapy in a multidisciplinary cancer board. *J*

- Radiat Res. 2014, 55(2):305-8. 査読有
- 13) Nemoto K, Murakami M, Ichikawa M, Ohta I, Nomiya T, Yamakawa M, Itho Y, Fukui T, Yoshioka T. Influence of a multidisciplinary cancer board on treatment decisions. *Int J Clin Oncol*. 2013,18(4):574-7. 査読有
- 14) Igaki H, Onishi H, Nakagawa K, Dokiya T, Nemoto K, Shigematsu N, Nishimura Y, Hiraoka M. A newly introduced comprehensive consultation fee in the national health insurance system in Japan: a promotive effect of multidisciplinary medical care in the field of radiation oncology--results from a questionnaire survey. *Jpn J Clin Oncol*. 2013, 43(12):1233-7. 査読有
- 15) Kuroda Y, Sekine I, Sumi M, Sekii S, Takahashi K, Inaba K, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kubota K, Murakami N, Morota M, Mayahara H, Ito Y, Tamura T, Nemoto K, Itami J. Acute Radiation Esophagitis Caused by High-dose Involved Field Radiotherapy with Concurrent Cisplatin and Vinorelbine for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2013, 12:333-339. 査読有
- 16) Nomiya T, Tsuji H, Toyama S, Maruyama K, Nemoto K, Tsujii H, Kamada T. Management of high-risk prostate cancer: radiation therapy and hormonal therapy. *Cancer Treat Rev*. 2013, 39(8):872-8. 査読有
- 17) Jingu K, Matsushita H, Takeda K, Narazaki K, Ariga H, Umezawa R, Sugawara T, Miyata G, Onodera K, Nemoto K, Yamada S. Results of chemoradiotherapy for stage I esophageal cancer in medically inoperable patients compared with results in operable patients. *Dis Esophagus*. 2013, 26:522-527. 査読有
- 18) Wada H, Nemoto K, Nomiya T, Murakami M, Suzuki M, Kuroda Y, Ichikawa M, Ota I, Hagiwara Y, Ariga H, Takeda K, Takai K, Fujimoto K, Kenjo M, Ogawa K. A phase I trial of S-1 with concurrent radiotherapy in patients with locally recurrent rectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013, 18:283-287. 査読有
- 19) Nemoto K, Murakami M, Ichikawa M, Ohta I, Nomiya T, Yamakawa M, Itho Y, Fukui T, Yoshioka T. Influence of a multidisciplinary cancer board on treatment decisions. *Int J Clin Oncol*. 2013, 18:574-577. 査読有
- 20) Isohashi F, Ogawa K, Nemoto K, Nishimura Y. et al. Patterns of radiotherapy practice for biliary tract cancer in Japan: results of the Japanese radiation oncology study group (JROSG) survey. *Radiation Oncology* 2013, 8:76. 査読有
- 21) Jingu K, Matsushita H, Takeda K, Narazaki K, Ariga H, Umezawa R, Sugawara T, Miyata G, Onodera K, Nemoto K, Yamada S. Results of chemoradiotherapy for stage I esophageal cancer in medically inoperable patients compared with results in operable patients. *Dis Esophagus*. 2013, 26(5):522-7. 査読有
- 22) Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, Shibuya K, Kokubo M, Ogo E, Shibuya H, Saito T, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Concurrent radiotherapy and gemcitabine for unresectable pancreatic adenocarcinoma: impact of adjuvant chemotherapy on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012, 83:559-65. 査読有

- 有
- 23) Jingu K, Matsushita H, Takeda K, Umezawa R, Takahashi C, Sugawara T, Kubozono M, Abe K, Tanabe T, Shirata Y, Yamamoto T, Ishikawa Y, Nemoto K. Long-term results of radiotherapy combined with nedaplatin and 5-fluorouracil for postoperative loco-regional recurrent esophageal cancer: update on a phase II study. BMC Cancer. 2012, 12:542. 査読有
- 24) Nomiya T, Harada M, Sudo H, Ota I, Ichikawa M, Suzuki M, Murakami M, Nemoto K. Radiotherapy for inoperable and refractory endometriosis presenting with massive hemorrhage: a case report. J Med Case Rep. 2012 ; 18;6(1):308. 査読有
- 25) Yamada S, Nemoto K, Ariga H, Jingu K. Radiotherapy for esophageal cancer in Japan. Esophagus (2012) 9:66-74. 査読有
- 26) Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, Ariga H, Umezawa R, Ogawa Y, Takeda K, Koto M, Sugawara T, Kubozono M, Shimizu E, Abe K, Yamada S. Intraoperative Radiotherapy for Pancreatic Cancer: 30-Year Experience in a Single Institution in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012, 83(4):e507-11. 査読有
- 27) Ogawa K, Ito Y, Hirokawa N, Shibuya K, Kokubo M, Ogo E, Shibuya H, Saito T, Onishi H, Karasawa K, Nemoto K, Nishimura Y; Japanese Radiation Oncology Study Group Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Concurrent Radiotherapy and Gemcitabine for Unresectable Pancreatic Adenocarcinoma: Impact of Adjuvant Chemotherapy on Survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012, 83(2):559-65. 査読有
- 28) Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, Ogawa Y, Jingu K, Onishi H, Aoki S, Wada H, Kokubo M, Ogo E, Etoh H, Kazumoto T, Takayama M, Nemoto K, Nishimura Y; JROSG Working Subgroup of Gastrointestinal Cancers. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: a multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011, 80:111-1118. 査読有
- 29) Jingu K, Ariga H, Nemoto K, Narazaki K, Umezawa R, Takeda K, Koto M, Sugawara T, Kubozono M, Miyata G, Onodera K, Yamada S. Long-Term Results of Radiochemotherapy for Solitary Lymph Node Metastasis After Curative Resection of Esophageal Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 11. [Epub ahead of print] 査読有
- 30) Kuroda Y, Hosoya T, Oda A, Ooki N, Toyoguchi Y, Murakami M, Kanoto M, Sugawara C, Honma T, Sugai Y, Nemoto K. Inverse-direction scanning improves the image quality of whole carotid CT angiography with 64-MDCT. Eur J Radiol. 2011; 80:749-754. 査読有
- 〔学会発表〕(計 23 件)
- 1) 根本建二 : 食道癌. JDDW, 神戸国際会議場 神戸; 2014 年 10 月 24 日
 - 2) 根本建二 : がん診療連携拠点病院 放射線治療の立場から. 臨床腫瘍学会, 福岡国際会議場 福岡; 2014 年 7 月 18 日
 - 3) 根本建二 : 日本の放射線腫瘍医教育. 日本医学放射線学会総会, パシフィコ横浜 横浜; 2014 年 4 月 11 日、
 - 4) 根本建二 : 食道癌の放射線治療. 日本食道

学会教育講演，大阪 大阪国際会議場；
2013年6月14日

- 5) Kenji Nemoto: Chemoradiation therapy for early-stage esophageal cancer -A Japanese perspective-. ESTRO Forum 2013, Geneva, Switzerland; April 2013

〔図書〕(計7件)

- 1) 根本建二：放射線治療. 内科学書改定第8版. 中山書店, 2013:213-218
- 2) 根本建二：最近の食道癌に対する放射線治療. がん医療の今 第3集. 旬報社, 2013: 54-63

6. 研究組織

(1)研究代表者

根本 建二 (NEMOTO KENJI)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：10208291