

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15923

研究課題名（和文）早期食道癌に対する化学療法の効果予測因子の探索と低侵襲治療の開発

研究課題名（英文）Search for predictors of chemotherapy efficacy and development of minimally invasive treatment for early-stage esophageal cancer

研究代表者

辻井 芳樹 (Tsujii, Yoshiki)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80795170

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：頭頸部癌(HNC)に対するCRTが食道表在癌(SEC)に与えた影響と治療前検体の免疫組織化学染色結果との関連性を検討し、SECに対する化学療法の効果予測因子を探索した。対象はHNCに対するCRTが先行された患者26人、SEC38病変。HNCとSECの背景と治療内容、CRTがSECに及ぼした効果を調べた。評価にはCRT前後の内視鏡画像と生検標本を用いた。免疫染色はp53、Ki-67、MRP2、HOXA13、Glypican1、ALDH1A1の6蛋白を選択し、発現を検討解析した。結果は、消失6/縮小8/不変22/増大2病変であった。化学療法の効果と各蛋白の発現程度に有意な関連性は見い出せなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、食道癌に対する標準治療は、内視鏡治療、化学放射線療法、外科的手術の3本柱であるが、より低侵襲な治療方法の開発が社会的に望まれるため、今回、早期食道癌に対する化学療法の効果予測因子を探索した。進行食道癌に対する化学療法予測因子は数多く報告されている一方で、早期食道癌に対する効果については、報告がほとんどないため、本研究の結果によりまずまずの感受性が示された点においては、学術的意義があったと考えられる。ただ、既報を元に選択した蛋白は、本研究において効果予測として有意な因子とはならなかった。今後さらに病変数を増やし、候補分子を挙げて検討を重ねる必要がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated the impact of CRT for head & neck cancer (HNC) on superficial esophageal carcinoma (SEC) in relation to immunohistochemical staining results of pretreatment specimens and explored predictors of response to chemotherapy for SEC. Twenty-six patients with overlapping HNC and SEC (38 lesions of SEC) who underwent CRT for HNC first were included. The effect of CRT for HNC on SEC were investigated; the effect for SEC was evaluated based on endoscopic findings; endoscopic biopsy specimens were used for histological evaluation. For immunostaining, p53, Ki-67, MRP2, HOXA13, Glypican1, and ALDH1A1, were selected, and their expression was examined to analyze the relationship. Results showed 38 lesions with median diameter of 30 mm, depth of cEP- LPM/MM-SM1/SM2=29/4/5 lesions, of which 6 disappeared, 8 shrank, 22 remained unchanged, and 2 increased. No significant relationship was found between chemotherapy efficacy and the degree of expression of each protein.

研究分野：消化器内科学

キーワード：食道表在癌 化学療法 効果予測

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は、外科手術や化学放射線療法 (CRT) に比して低侵襲な治療手段であり、現在早期食道癌に対する標準治療として確立されている<sup>1,2</sup>。周在性の広い病変は、切除後に食道狭窄をきたすため、近年その予防としてステロイド投与の有用性が報告され、広く行われている<sup>3,4</sup>。しかし、全周性の病変や、頸部食道や食道胃接合部の亜全周性病変については ESD 後狭窄の予防が依然として難しいのが現状である。ESD 後狭窄を認めた症例では、その後に内視鏡的バルーン拡張術を繰り返し施行することを余儀なくされ、QOL 低下をきたす。また、ESD 後切除病理診断にて粘膜下層深部や脈管への浸潤が認められた場合は、転移・再発のリスクを低減するための追加治療として外科手術や CRT が推奨されるが、それらは患者にとって身体的負担が大きく、有害事象や合併症のリスクがある。手術症例では術後の QOL 低下も懸念される<sup>5,6</sup>。社会の高齢化と内視鏡機器や技術の進歩とともに、高齢の早期癌患者が増加しており、背景疾患や耐術能の問題で手術や CRT に踏み切ることが現実的に困難な状況にしばしば直面する。治療侵襲によって全身状態が大きく損なわれることは避けるべきである。そのため、早期食道癌においても、より低侵襲な治療方法の開発が期待される。また、本来は手術あるいは CRT の適応であるにもかかわらず、拒否されるような症例にも日常診療においては時折遭遇するため、その代替手段としても有効な治療手段の開発が望まれる。

### 2. 研究の目的

現在、食道癌に対する化学療法は、転移再発や切除不能の進行癌に対して、あるいは外科手術症例の neoadjuvant chemotherapy (NAC) として一般的に行われ、その効果予測因子について検討・報告されているが、早期癌に対する化学療法の効果については不明な点も多い。現行の食道癌治療ガイドラインにおいては、早期食道癌は内視鏡切除など局所治療の適応となり、化学療法は標準治療として位置づけられていない。しかし、外科手術の適応となるような病変でも NAC のみで病変が消失し長期的に完全奏功が得られる症例も時折経験する。

早期癌に対する化学療法の効果を事前に予測できる因子を明らかにできれば、効果が期待できるものに対しては、化学療法で病変の縮小化や down-staging をはかった後に内視鏡的に切除するような治療戦略が選択肢になりうると考えられる。また、逆に効果を期待しがたい病変に対しては、内視鏡的あるいは外科的に早急に切除するよう強く勧める根拠になりうる点で臨床的意義がある。本研究は、そのような可能性を念頭に、進行頭頸部癌と早期食道癌の重複患者を対象として、頭頸部癌への化学療法が、併存する早期食道癌に及ぼした効果を調査し、治療前の生検標本を用いて、早期食道癌に対する化学療法の効果予測因子を探索することとした。

### 3. 研究の方法

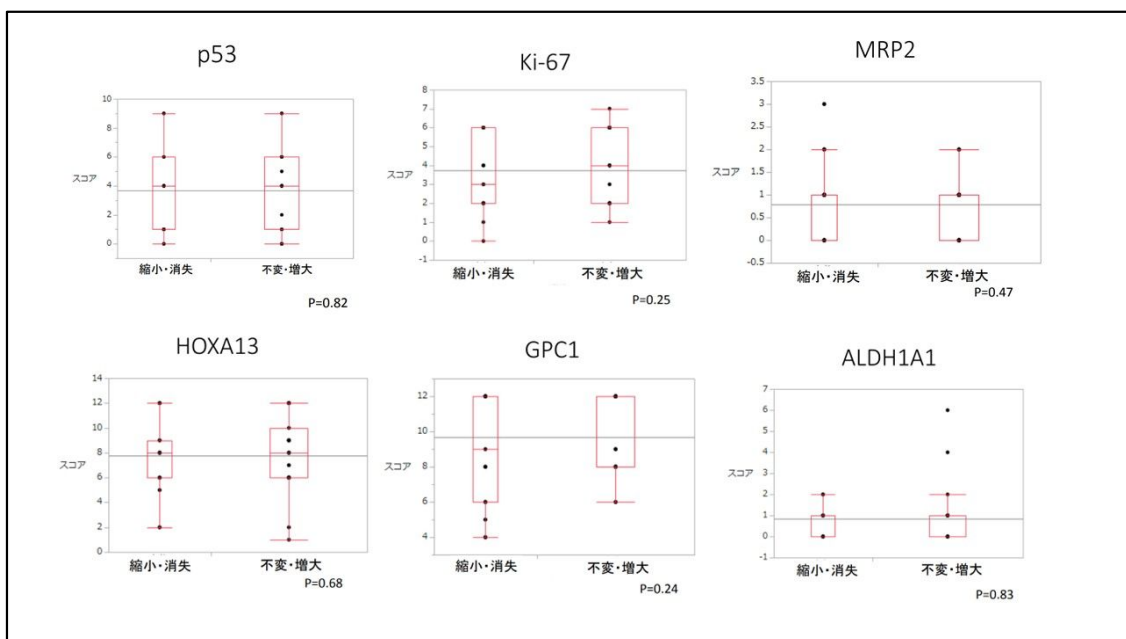
進行頭頸部癌と食道表在癌の併存症例のうち、頭頸部癌に対して CRT あるいは化学療法が先に施行された症例を抽出した。既存の臨床データ (年齢、性別、頭頸部癌の治療前診断とその治療内容、治療効果、頭頸部癌治療前後の食道癌の特徴 [腫瘍径、肉眼型、分化度、深達度]、その後食道癌に対して行った治療の方法 [内視鏡治療 / CRT / 外科手術 / 経過観察] とその結果 [病理組織診断結果など]) を収集し、頭頸部癌に対する化学療法が食道癌に及ぼした効果について頭頸部癌治療前後の内視鏡検査画像をもとに評価した。病理組織学的検討としては、過去に進行食

道癌に対する効果予測因子として報告されている p53、Ki-67、MRP2、HOXA13、Glypican1、ALDH1A1 の 6 つの蛋白を選択し、その発現を免疫染色法により評価し、各蛋白の発現と化学療法の効果との関連性について解析を行った。

#### 4 . 研究成果

患者は年齢中央 67 歳、男性 23 名女性 3 名であった。CRT の化学療法レジメンは DTX+CDDP14 名、DTX+CDDP+5FU4 名、DTX+CBDC1 名、CDDP 単剤 6 名、DTX 単剤 1 名 であった。38 病変の病変径は中央値 30mm、部位は Ut/Mt/Lt=4/16/18 病変、深達度は cEP-LPM/MM-SM1/SM2=29/4/5 病変で、このうち 6 病変が消失、8 病変が縮小、22 病変が不変、2 病変が増大していた。これらの化学療法の効果と各蛋白 (p53、Ki-67、MRP2、HOXA13、Glypican1、ALDH1A1 ) の発現の程度との関連性について検討解析したが、有意な因子を見出すことはできなかった。

本研究結果として、早期食道癌が化学療法に対してある程度の感受性を有することが示された点については意義があった。しかし、既報を元に選択した今回の蛋白は、いずれも効果予測として有意な因子とはならなかったため、今後病変数を増やし、さらなる候補分子を挙げることにより検討を重ねる必要があると考えられた。



#### 引用文献

- 1 Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):544-51.
- 2 Tsujii Y, Nishida T, Nishiyama O, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy.* 2015 Sep;47(9):775-83.
- 3 Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy.* 2012 Nov;44(11):1007-11.

4 Nagami Y, Shiba M, Tominaga K, et al. Locoregional steroid injection prevents stricture formation after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a propensity score matching analysis. *Surg Endosc.* 2016 Apr;30(4):1441-9.

5 Therese Djärv, Chris Metcalfe, Kerry N L Avery, et al. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1666-70.

6 Backemar L, A Wikman A, Djärv T, et al. Co-morbidity after oesophageal cancer surgery and recovery of health-related quality of life. *Br J Surg.* 2016 Nov;103(12):1665-1675.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------