

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861183

研究課題名(和文)胃癌患者における末梢血中腫瘍細胞の治療効果予測因子としての意義

研究課題名(英文)Circulating tumor cells as an independent predictor of survival for advanced gastric cancer

研究代表者

角田 茂 (Tsunoda, Shigeru)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60597300

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌患者の遠隔転移が成立するためには、血液中に転移能のある癌細胞が循環していることが必要条件と考えられる。本研究では、がん細胞の抗原を利用して血液中のがん細胞を捕捉して、形態学的に生きた状態のがん細胞の有無の計測を行った。その結果高度に進行した胃癌では、40%近い患者でがん細胞が検出され、また有意に予後不良であることが判明した。近い将来に胃癌の治療効果のモニタリングや、化学療法への臨床応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：For primary gastric cancer to metastasize, it is necessary for tumor cells to circulate in the peripheral blood as a viable state. In this study, viable circulating tumor cells (CTCs) were successfully detected in nearly 40% of patients with highly advanced gastric cancer. Moreover, tumors of patients with positive CTCs were shown to progress earlier. Detecting CTCs can be clinically applied for selecting optimal patients for induction chemotherapy and would be useful for monitoring of therapeutic effect.

研究分野：消化管外科

キーワード：末梢血循環癌細胞 胃癌

1. 研究開始当初の背景

高度進行胃癌に対する手術適応を考えると、その適応患者をどのように選別するかは重要な課題である。所属リンパ節転移の状況や、腹水細胞診の結果、採血上の腫瘍マーカーの上昇などは重要な予後因子となっているが、いまだ手術適応を決定するための十分な予測因子とはいえない。

近年、フローサイトメトリーを応用した方法で、個々の細胞に発現する特異的な細胞表面マーカーを探知することによって、末梢血循環癌細胞(Circulating Tumor Cell; CTC)を同定できるようになり、この CTC が進行乳癌では高頻度に血中に確認できることが明らかとなった。これらの研究報告から、最近では CTC の同定と胃癌の予後との相関について注目されるようになった。

2. 研究の目的

胃癌患者において CTC を同定することが、リンパ節転移や腹水細胞診の結果と比較して、よりよい治療効果予測因子となりうるか否かを検討する。

3. 研究の方法

本研究は、当院消化管外科学講座にて入院加療を行った進行胃癌患者のうち、紙面での informed consent にて研究への参加同意をえた 136 人の進行胃癌患者を対象とした。前向き研究として、Semi-automated immunomagnetic separation system (CellSearch) を用いて細胞表面のタンパク抗原を検出して、CTC の陽性率を測定した。

このうち、123 人の患者では、腹水細胞診(CY 検査)も評価されていた。

以上より、CTC および CY について、進行胃癌患者の progression free survival (PFS) または治療効果判定の予測因子としての重要性について検討した。

TABLE 1 Circulating tumor cell (CTC) and clinical factors in advanced gastric cancer

Clinical factors	CTC = 0 (n = 111)	CTC ≥ 1 (n = 25)	Univariate analysis P value ^a	Multivariate analysis	
				OR (95% CI)	P value ^b
Mean age (years)	67.2 ± 11.6	64.7 ± 10.7	0.318	-	-
Sex (M vs. F)	70/41	17/8	0.642	-	-
Histologic type (diffuse vs. intestinal)	70/41	21/4	0.044	2.25 (0.66-7.69)	0.195
Performance status (1-2 vs. 0)	12/99	0/25	0.227	-	-
Tumor stage (T4 vs. T2-3)	73/38	19/6	0.327	-	-
Lymph node metastasis (N1-3 vs. N0)	75/36	21/4	0.103	2.19 (0.50-9.69)	0.302
Distant metastasis (M1 vs. M0)	26/85	13/12	0.004	2.96 (0.97-9.00)	0.056
Clinical stage (3-4 vs. 1-2)	70/41	20/5	0.106	1.76 (0.37-8.40)	0.479
CEA (≥5 vs. <5)	19/92	8/17	0.092	2.09 (0.72-6.01)	0.174
CA19-9 (≥37 vs. <37)	19/92	8/17	0.092	1.72 (0.59-5.00)	0.321

P value lower than 0.05 is indicated in bold

OR odds ratio, CI confidence interval, CEA carcinoembryonic antigen

^a Student's *t* test for age, χ^2 test for other factors

^b Logistic regression models

4. 研究成果

25 人(18.4%)の患者では、CTC が陽性であった。CTC 陽性率は、組織学的に低分化腺癌あるいは遠隔転移を有していた患者で高かった。CTC 陽性患者では、CTC 陰性患者に比較して PFS が有意に短かった (hazard ratio 2.03; P = 0.016)。

123 人の患者において多変量解析を行うと、CTC 陽性、CY 陽性、Performance Status、肉眼的遠隔転移陽性症例の 4 項目が、PFS に影響する独立因子となった。

治療介入によって CTC および CY が陰性となった症例では、長期の PFS が得られた。

以上の結果より、
 進行胃癌患者において、CTC の同定は、PFS
 を予測する独立した因子となりうると考えら
 れる。集学的治療を行う患者において、CTC
 は有益な biomarker となりうると考えられる。
 CTC および CY の状態を評価することは、根
 治的外科治療を選択する有益な指標となりう
 ると考えられる。

TABLE 3 Uni- and multivariate analyses of clinical factors for overall survival

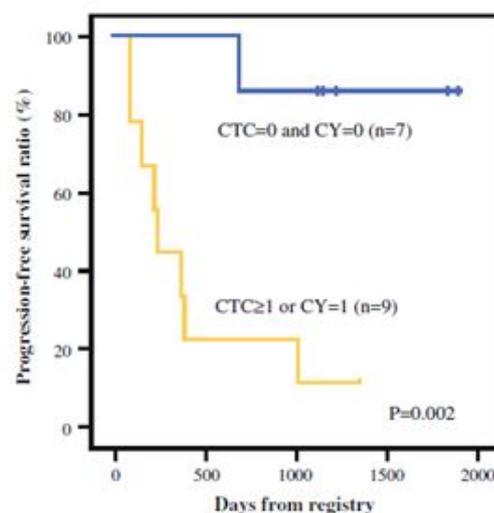
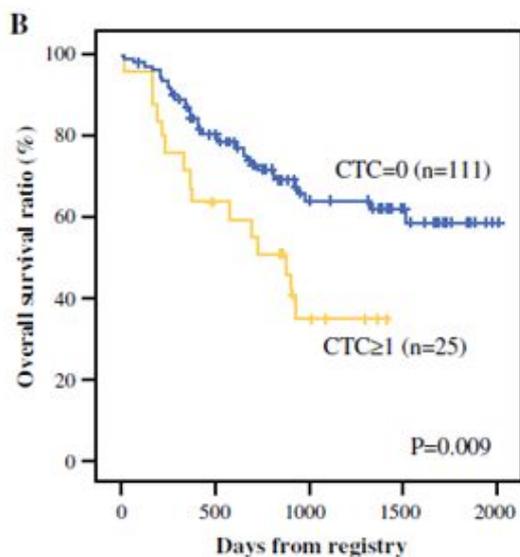
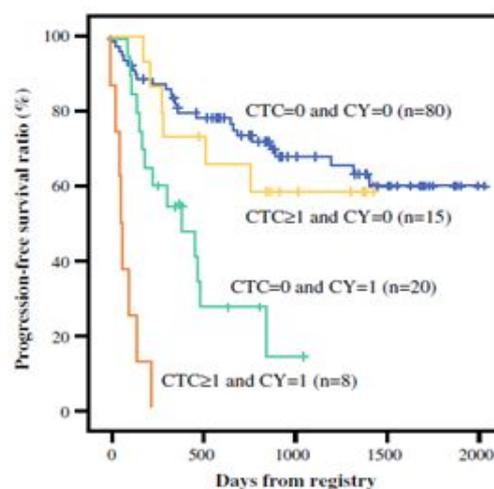
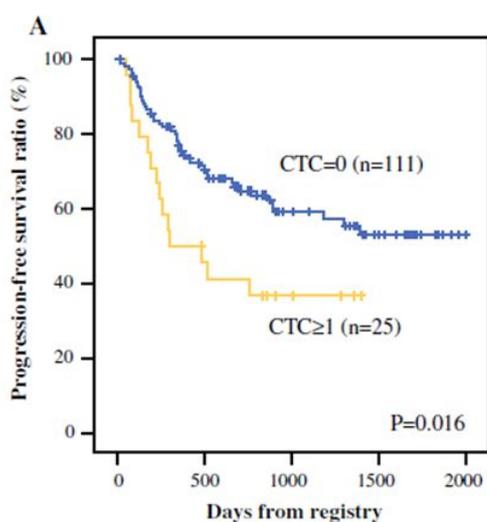
Clinical factors	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	P value ^a	HR (95 % CI)	P value ^b
Sex (M vs. F)	0.818	-	-
Performance status (1 vs. 0)	0.114	2.73 (1.03-7.29)	0.044
Tumor stage (T4 vs. T2-3)	<0.001	2.46 (0.77-7.86)	0.129
Lymph node metastasis (N1-3 vs. N0)	<0.001	1.61 (0.62-4.12)	0.331
Histologic type (diffuse vs. intestinal)	0.001	2.36 (0.89-6.28)	0.086
Macroscopic distant metastasis (positive vs negative)	<0.001	2.56 (1.15-5.70)	0.021
CTC (≥ 1 vs. 0)	0.042	1.37 (0.68-2.77)	0.375
CY (1 vs. 0)	<0.001	2.08 (0.94-4.63)	0.073
CEA (≥ 5 vs. <5)	0.762	-	-
CA19-9 (≥ 37 vs. <37)	0.026	1.45 (0.57-2.29)	0.702

P value lower than 0.05 is indicated in bold

HR hazard ratio, CI confidence interval, CTC circulating tumor cell, CY peritoneal lavage cytology, CEA carcinoembryonic antigen

^a Log-rank test

^b Cox proportional hazards models



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 1 件)

Ann Surg Oncol. 2015 Mar 17.

Circulating Tumor Cells as an Independent Predictor of Survival in Advanced Gastric Cancer.

Ann Surg Oncol. 2015 Mar17

Epub ahead of print

Okabe H¹, Tsunoda S, Hosogi H, Hisamori S, Tanaka E, Tanaka S, Sakai Y.

[学会発表] (なし)

[図書] (なし)

[産業財産権]

○出願状況 (なし)

○取得状況 (なし)

[その他]

ホームページ等なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

角田 茂 (TSUNODA, Shigeru)

京都大学大学院医学研究科・助教

研究者番号：60597300