

図 3. 大腸癌の化学療法の進歩による生存期間の延長

例に対する国内での標準治療は、S-1の術後1年間の内服であると考えられるようになった。

3. 大腸癌の薬物療法

1) 切除不能・転移性癌

切除不能・転移性癌においてはここ数年の分子標的薬を含んだ全身化学療法の進歩により、生存期間の延長やQOL (quality of life) の改善がおおいに認められるようになり、MSTも20カ月を超えるようになった(図3)。大腸癌のキードラッグである5-FU, L-OHP, CPT-11と分子標的薬であるbevacizumabとcetuximabの組み合わせが行われており、すべてを使い切るような治療戦略をたてることが重要であるとされている。また、リザーバーを用いた外来治療が可能になったことが特徴である。大腸癌では化学療法の原則からはずれて、無効となった薬剤を再度組み合わせを変えて使うことがあることと、遠隔転移例でも治癒を目的とした手術が行われることが特徴である。化学療法後転移巣が縮小した場合、治癒切除の可能性もあるため外科医と相談が必要であるが、適応についてはまだ確立されていない。

本邦でも欧米と同様にFOLFOX療法やFOLFIRI療法、副作用等のためそれらの治療が出来ない場合には5-FU/LVにbevacizumabを加える治療が現在1次治療として行われている(図1)。欧米では5-FUの代わりにcapecitabinを用いるXELOX療法も用いられるが、本邦では使用できない。FOLFOXとFOLFIRI療法はFOLFOXとFOLFIRIとの投与順序を交差させるGERCOR V308試験では同等であるとされた。そのため日常診療ではどちらを先に用いても良いと思われる⁶⁾。ただ、各々のレジメンでは副作用の発現頻度に違いがあり、FOLFOXではL-OHPによるアレルギー反応、末梢神経障害が極めて特徴的であり、FOLFIRIでは下痢などの消化管毒性や脱毛が特徴的である。そのため、患者の状況に応じて選択し、2次治療ではFOLFOX, FOLFIRI療法のうち初回で使わなかったものを、3次治療ではEGFR(上皮細胞増殖因子受容体)陽性例でCPT-11+cetuximabやcetuximab単独の治療がおこなわれている。FOLFOX療法は外来投与の利便性からFOLFOX6が、さらに神経毒性の点でL-OHPの量を減量したmFOLFOX6が一般的に用いられている。

bevacizumabは血管内皮増殖因子(VEGF)を

ターゲットとしたキメラ型ヒト化マウスモノクローナル抗体である血管新生阻害薬である。初回治療例を対象としたAVF2107 g試験においてIFL療法(5-FU/LV/CPT-11)にbevacizumabを上乗せすることで、PFSの中央値を4.4カ月、OSの中央値を4.7カ月延長させることが示された。さらに、1次治療におけるFOLFOX4/XELOX療法へのbevacizumabの上乗せ効果(NO16966試験)、mFOLFOX6療法への上乗せ効果(TREE試験)⁷⁾が証明された。また、2次治療ではE3200試験によりFOLFOX4療法への上乗せ効果(MST, PFS)が証明された。なお、1次治療に続き、2次治療でもbevacizumabを継続すべきかについてはBRiTE試験でその有効性を示唆する結果が報告され、現在第3相試験(ML18147)が行われている。3次治療としては効果が認められなかった。bevacizumabの併用により高血圧、蛋白尿、動静脈血栓症、消化管穿孔、出血、創傷治癒遅延、可逆性後白質脳症症候群、infusion reactionなどの有害事象が起こることが知られており、注意しながら投与する必要がある。

cetuximabはヒトマウスキメラ型モノクローナル抗体であり、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)阻害薬である。CPT-11抵抗性のEGFR陽性患者に対して行われたBOND-1試験で、cetuximab単独群とcetuximab+CPT-11併用群の比較が行われた⁸⁾。この試験で、cetuximab+CPT-11併用群が高い奏効率と良好なPFSを示した(奏効率はそれぞれ10.8% vs 22.9%, PFSはそれぞれ1.5カ月vs 4.1カ月)。同様にCPT-11の治療歴がなくフッ化ピリミジン系薬剤もしくはL-OHPに抵抗性のEGFR陽性患者を対象としたEPIC試験ではFOLFIRI単独群に比べ奏効率、PFSにおいてcetuximab+FOLFIRI併用群の優越性が確認された。

もう1つの重要な試験は、CPT-11、L-OHP、フッ化ピリミジン系薬剤に不応または耐容不能のEGFR陽性転移性大腸癌における、3次治療としてのcetuximab単独群とbest supportive care

(BSC)を比較するNCIC CTG CO.17試験である⁹⁾。この試験では奏効率、PFSだけでなく、生存期間でcetuximab単独群の優越性を示した(生存期間の中央値で1.5カ月の延長)(図4)。国内で同様に行われたCPT-11に不応となった患者に対するcetuximab+CPT-11の第2相試験(EMR62202-049試験)では奏効率30.8%、PFS4.1カ月と海外試験とほぼ同様の成績が得られた。

一方、未治療の転移性大腸癌を対象としたCRYSTAL試験でもFOLFIRI+cetuximabはFORFILI単独に比べRR(response rate)、PFSの改善がみられた。また、OPUS試験ではFOLFOXにおいても同様に併用効果が確認されているが、統計学的有意差は認めていない。ただし、興味深いことに先のNCIC CTG CO.17試験、CRYSTAL試験、OPUS試験でのretrospectiveな解析結果で、KRAS遺伝子がwild typeである患者ではcetuximabの上乗せ効果を認めたが、mutationのある患者では上乗せ効果は認められなかったという報告がなされた(図4)¹⁰⁾。この結果大腸癌の化学療法においてKRAS遺伝子がcetuximab治療のmolecular markerとなることを意味しており、実際に米国ではKRAS遺伝子がwild typeのみcetuximabを投与することが推奨されているが、本邦では2009年4月現在KRAS遺伝子変異検査は保険承認されていない。さらにEGFRのシグナルの伝達経路のさらに下流であるBRAF遺伝子についても同様なことがいえる可能性が示唆されている。一方で、各種臨床試験においてEGFRの発現の程度と奏効率には相関を認めておらず、現在では免疫染色によるEGFRの発現の有無は臨床的には意義がないと考えられている。また、PACCE試験やCAIRO-2試験ではbevasizumabと抗EGFR抗体薬の併用で良好な結果は得られていない。cetuximabの有害事象としてご瘡様皮疹が特徴的で、これは治療効果予測因子とされている。その他infusion reactionや間質性肺炎が有害事象として報告されている。

以上切除不能・転移性癌においては1st line

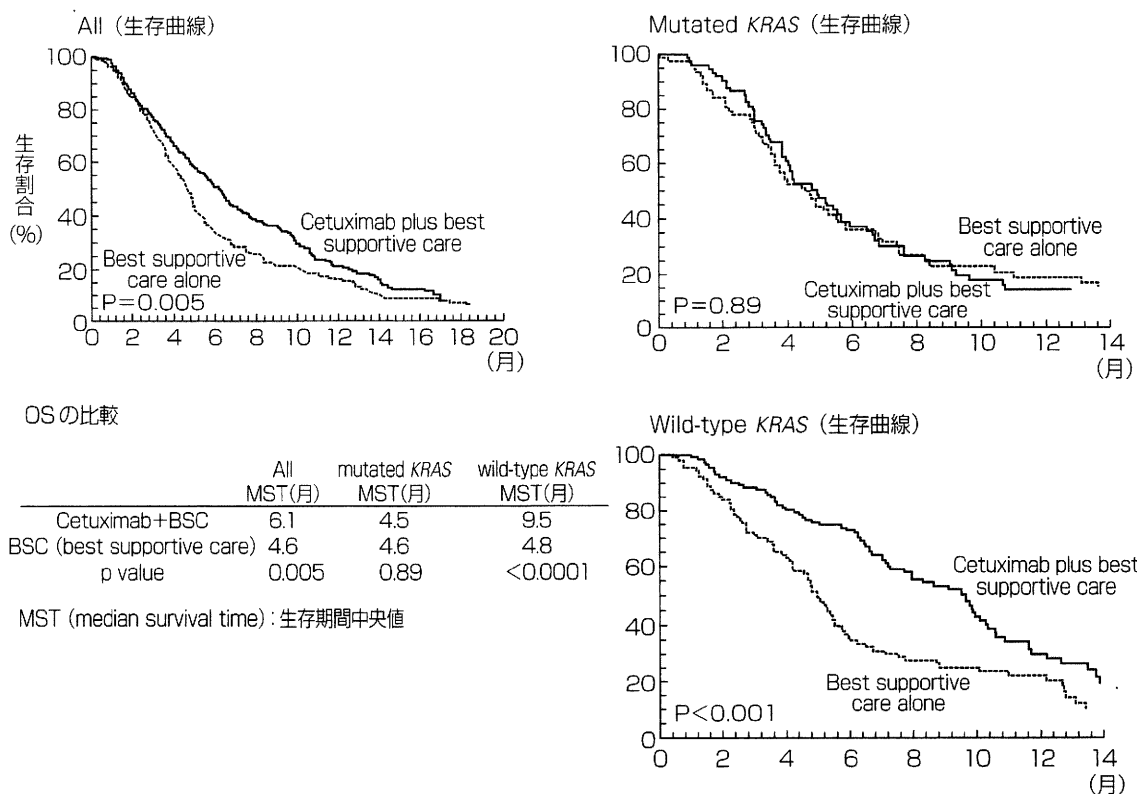


図 4. cetuximab の効果とその KRAS 変異との関係
NCIC CTG CO.17 試験 (文献 9, 10 より)

から 3rd line まですべて標準治療があると考えられるようになってきた。今後は経口フッ化ピリミジン系薬剤の使用による簡便化と, cetuximab と bevacizumab, 今後日本でも使用可能になると思われる panitumumab などの位置づけ, 個別化医療の確立が期待される。

2) 術後補助化学療法

NSABP C-04 試験や INT-0089 試験の結果から, III期結腸癌に対して, 術後化学療法の再発抑制効果と生存期間の延長が示されており, 本邦では 5-FU と leucovorin (LV) 療法の Roswell Park Memorial Institute (RPMI) レジメンを 6 カ月行うことが標準治療とされている。II期結腸癌に対しての有用性は検証されていないが, 再発のリスクの高い症例においては術後化学療法を行うこともある。しかし, 確立された基準はなく, 実際の臨床現場では, 有益性と欠点に関して説

明し, 患者毎に方針を決定することになる。近年, 世界的には II期, III期の結腸癌を対象に, MOSAIC 試験において FOLFOX4 療法, NSABP C-07 試験において FLOX 療法, と L-OHP の上乗せによる有用性が示されている。今後は FOLFOX 療法に bevacizumab の上乗せ効果をみた NSABP C-08 試験や AVANT 試験の結果が待たれるところである。

簡便性の観点から経口薬との比較試験もなされており, II期, III期の結腸癌において経静脈的な 5-FU+LV (RPMI regimen) と経口の UFT/LV との同等性が NSABP C-06 で報告され¹¹⁾, 本邦でも JCOG0205 試験の結果待ちである。また, Dukes C の結腸癌患者を対象とした X-ACT 試験では 5-FU+LV (Mayo regimen) と capecitabine との同等性が報告されている。国内で開発された S-1 に関してはエビデンスが少なく, 現在 UFT/

LVとの非劣勢試験が行われている。手術成績がよいとされる日本で欧米のデータをそのまま用いてよいかは議論のあるところではあるが、現在の本邦におけるスタンダードとしては注射薬の5-FU/l-LVと経口薬のUFT/LV, capecitabinの中から症例に応じて検討することになろう。また、FOLFOXも日本では現在術後補助化学療法として承認されていないが、今後検討すべき治療であると考えられる。

4. 小腸癌

小腸癌の化学療法は大腸癌に準じて、術後、または転移再発例に対して行われている。多数例の解析がないため、エビデンスはないが、大腸癌よりも予後不良とされる。

5. 消化管間葉系腫瘍 (GIST)

GISTとは主に*c-kit*遺伝子変異が腫瘍の発生に関連する消化管の間葉系腫瘍である。全消化管のうち胃に最も多く(60~70%)、小腸が20~30%で、残りは食道、大腸である。切除可能な場合は外科的切除が原則で、切除不能な場合に内科的治療が選択される。チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ400mg/日の投与が標準治療とされ、海外の臨床試験ではMSTが49~57カ月と、以前の治療成績と比べて大幅な生存期間の延長が示されている。また、イマチニブ耐性のGISTに対しては、マルチターゲット型のチロシンキナーゼ阻害薬のスニチニブを使用する。

おわりに

消化器癌の薬物治療は胃癌の1次治療のように大規模試験の結果エビデンスレベルの高い治療がある一方、食道癌や胃癌の2次治療のように十分なエビデンスがない領域もある。大腸癌

に関しては欧米でエビデンスのある薬がようやく国内で使えるようになったところである。分子標的薬が加わり、治療の進歩が期待できる一方で、国際間での手術術式や標準治療の相違もあり、我が国においてall Japan体制での臨床試験が望まれる。

文 献

- 1) Igaki H, et al: A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 26, LBA4510, 2008.
- 2) Minashi K, et al: A phase II study of chemoradiotherapy in patients with stage II, III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCPG9906). Proc Gastrointestinal Cancers Symposium, 129, (abs.#114), 2008.
- 3) Boku N, et al: Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). J Clin Oncol, ASCO Annual Meeting Proceedings, Vol 25, LBA4513, 2007.
- 4) Koizumi W, et al: S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol 9(3): 215-221, 2008.
- 5) Sakuramoto S, et al: Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 357 (18): 1810-1820, 2007.
- 6) Tournigand C, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22(2): 229-237, 2004.
- 7) Hochster HS, et al: Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol 26(21): 3523-3529, 2008.
- 8) Cunningham D, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 351(4): 337-345, 2004.
- 9) Jonker DJ, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 357 (20): 2040-2048, 2007.
- 10) Karapetis CS, et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359 (17): 1757-1765, 2008.
- 11) Lembersky BC, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol 24 (13): 2059-2064, 2006.

High Orotate Phosphoribosyltransferase Gene Expression Predicts Complete Response to Chemoradiotherapy in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus

Takeshi Kajiwara^a Tomohiro Nishina^a Ichinosuke Hyodo^b Toshikazu Moriwaki^b
Shinji Endo^b Junichirou Nasu^a Shinichiro Hori^a Bunzo Matsuura^c
Yoichi Hiasa^c Morikazu Onji^c

^aDepartment of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama,

^bDivision of Gastroenterology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, and ^cDepartment of Gastroenterology and Metabolism, Graduate School of Medicine, Ehime University, Toon, Japan

Key Words

Esophageal cancer · Chemoradiotherapy · Orotate phosphoribosyltransferase

Abstract

Objective: Chemoradiotherapy (CRT) is a possible alternative to surgery for esophageal cancer. As complete response (CR) to CRT is essential for a good prognosis, potential biomarkers predictive of CR were explored. **Methods:** Endoscopic tumor biopsies were obtained from 41 patients with stage II–III esophageal squamous cell carcinoma before 5-fluorouracil/cisplatin-based definitive CRT. cDNA was derived from RNA isolated from microdissected tumor cells. mRNA expression levels of 10 genes involved in CRT or tumor biology were measured using quantitative real-time RT-PCR. **Results:** Expression levels of orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) and dihydrofolate reductase mRNA were significantly higher in the CR group compared with the non-CR group ($p = 0.0206$ and 0.0191 , respectively). Matrix metalloproteinase 9 mRNA expression was significantly lower in the CR group ($p = 0.0436$). CR rates were significantly higher in patients with node-negative disease and high expression

levels of OPRT and dihydrofolate reductase genes ($p = 0.0448$, 0.0104 and 0.0104 , respectively). No significant difference in CR rates was observed for other variables. Multivariate analysis revealed that high OPRT gene expression was an independent predictive factor of CR ($p = 0.0192$). It was also significantly associated with good prognosis ($p = 0.0450$). **Conclusion:** High OPRT gene expression may be a predictive factor of CR to 5-fluorouracil/cisplatin-based CRT in esophageal cancer.

Copyright © 2009 S. Karger AG, Basel

Introduction

Esophageal cancer is one of the most lethal gastrointestinal neoplasms: annually, it causes >10,000 deaths in Japan [1] and >300,000 deaths worldwide [2]. Although radical surgery is historically the standard treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus, multimodal treatments are increasingly being employed to improve survival. Definitive chemoradiotherapy (CRT) has been reported to have curative potential and appears to be as effective as esophagectomy for lo-

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2009 S. Karger AG, Basel
0030-2414/09/0765-0342\$26.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/ocl

Ichinosuke Hyodo
Division of Gastroenterology, Institute of Clinical Medicine
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575 (Japan)
Tel. +81 29 853 3109, Fax +81 29 853 3218, E-Mail ihhyodo@md.tsukuba.ac.jp

cally advanced esophageal cancer [3, 4]. In the Radiation Therapy Oncology Group 85-01 randomized trial, definitive CRT consisting of 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin (CDDP) with concurrent radiation in patients with locally advanced esophageal cancer resulted in a 26% 5-year survival rate, while no patients treated with radiotherapy alone survived for 5 years [5]. Recent studies have reported that the survival rates associated with CRT and CRT followed by surgery are equivalent in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus, particularly in patients who responded to CRT [6, 7]. Little survival benefit has been observed in association with additional surgery after CRT in such patients. Furthermore, complete response (CR) to CRT is essential for a good prognosis [8, 9].

Advances in molecular pharmacology have refined our understanding of the mechanisms of action of cancer drugs and resistance to chemotherapy. Several molecular markers have been investigated as predictors of response to anticancer drugs as well as prognosis, including thymidylate synthase (TS), the target enzyme of 5-FU; thymidine phosphorylase (TP) and orotate phosphoribosyltransferase (OPRT), which phosphorylate and activate 5-FU, respectively; dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), which inactivates 5-FU; methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and dihydrofolate reductase (DHFR), inhibitors of TS in the folic acid metabolic pathway; excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) gene, a marker for nucleoside excision repair deficiency and resistance to platinum drugs; vascular endothelial growth factor (VEGF), a potent angiogenic factor; epidermal growth factor receptor (EGFR), a growth factor receptor; and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), the type IV collagenase.

The significance of these biomarkers in CRT for squamous cell carcinoma of the esophagus is currently unclear. In this study, we used quantitative real-time reverse transcription PCR to measure biomarker expression levels in pretreatment endoscopic esophageal tumor biopsy specimens from patients who were treated with 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT. The relationships between biomarker expression and clinical outcome were also analyzed.

Materials and Methods

Patients

A total of 62 patients with locally advanced esophageal cancer underwent 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT between April 1999 and December 2005 at the National Hospital

Organization Shikoku Cancer Center. Of these patients, 41 were selected for study inclusion based on the following criteria: (1) histologically proven squamous cell carcinoma of the esophagus; (2) clinical stage II or III disease according to the criteria of the tumor-node-metastasis classification of the International Union Against Cancer; (3) Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–2; (4) available pretreatment tumor specimens obtained by endoscopic biopsy; (5) no prior chemotherapy, radiotherapy or surgery; (6) no other active malignancies; and (7) confirmed tumor response. The study protocol conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki, and this study was approved by the Institutional Review Board of the National Hospital Organization Shikoku Cancer Center.

Treatment Schedule

Patients were treated with 1 of 2 CRT regimens: prior to January 2005, 26 patients (63.4%) were treated according to treatment schedule A, while the remaining 15 patients (36.6%) were treated according to treatment schedule B (described below). All patients received external beam radiotherapy using 10 MV X-rays with an opposed 2-portal technique. The initial treatment volume included the primary tumor with proximal and distal margins of 3.0 cm and a radial margin of 1.0–1.5 cm, as well as enlarged lymph nodes. Treatment schedule A consisted of a continuous infusion of 5-FU 400 mg/m²/day on days 1–5 and 8–12 combined with CDDP 40 mg/m² on days 1 and 8; concurrent radiotherapy at 2 Gy/day was given on weekdays (days 1–5, 8–12 and 15–19), with a 2-week break after cumulative irradiation of 30 Gy, and was restarted on day 36 at the same schedule. The total radiation dose was 60 Gy. Treatment schedule B consisted of continuous infusion of 5-FU 700 mg/m²/day on days 1–4 and 29–32 combined with CDDP 70 mg/m² on days 1 and 29; concurrent radiotherapy was given at 2 Gy/day on weekdays (days 1–5, 8–12, 15–19, 22–26, 29–33 and 36–40). The total radiation dose was 60 Gy. Additional chemotherapy, consisting of continuous infusion of 5-FU 800 mg/m²/day on days 1–5 combined with CDDP 80 mg/m² on day 1, was administered 2 times every 4 weeks in patients who showed any response other than definite progression to CRT. Additional chemotherapy courses, limited to a total of 4 courses, were optional.

Definition of CR

The first evaluation consisted of computed tomography (CT) scanning and esophagoscopy and was performed 1 month after concurrent CRT. Responses were evaluated every 2 or 3 months during the first year and every 6 months thereafter. CR was determined when all visible tumors, including ulcerations, disappeared endoscopically for more than 4 weeks, accompanied by negative biopsy results, and when metastatic lymph nodes also disappeared by CT scanning, according to the World Health Organization response criteria for measurable disease.

Laboratory Methods

For histological diagnosis, representative sections were stained with hematoxylin and eosin using standard methods. Prior to microdissection, 10- μ m-thick sections were deparaffinized and stained with nuclear fast red (American Master Tech Scientific, Lodi, Calif., USA). Sections of interest were selectively isolated by laser capture microdissection (PALM Microsystem, Leica, Wetzlar, Germany), according to standard procedures [10]. Dissected

Table 1. Primer and probe sequences

Gene	Forward primer (5'–3')	Reverse primer (5'–3')	TaqMan probe (5'–3')
TS	GCCTCGGTGTGCCTTTCA	CCCGTGATGTGCGCAAT	TCGCCAGCTACGCCCTGCTCA
TP	CCTGCGGACGGAATCCT	GCTGTGATGAGTGGCAGGCT	CAGCCAGAGATGTGACAGCCACCGT
DPD	AGGACGCAAGGAGGGTTG	GTCCGCCGAGTCCCTACTGA	CAGTGCCTACAGTCTCGAGTCTGCCAGTG
OPRT	TAGTGTTTTGGAACTGTTGAGGTT	CTTGCCCTCCCTGCTCTCTGT	TGGCATCAGTGACCTTCAAGCCCTCCT
MTHFR	CGGGTTAATTACCACCTTGTCAA	GCATTCGGCTGCAGTTCA	TGAAGGGTAAAAACATCACCAATGCC
DHFR	GTCCTCCCGCTGCTGTCA	GCCGATGCCCATGTTCTG	TTCCGCTAAACTGCATCGTCGCTGTGTG
ERCC1	GGGAATTTGGCGACGTAATTC	GCGGAGGCTGAGGAACAG	CACAGGTGCTCTGGCCAGCACATA
VEGF	AGTGGTCCCAGGCTGCAC	TCCATGAACTTCACCACTTCGT	TGATTCTGCCCTCCTCCTTCTGCCAT
EGFR	TGCGTCTCTGCCGGAAT	GGCTCACCTCCAGAAGGTT	ACGCATTCCTGCCTCGGCTG
MMP-9	TGGAGACCTGAGAAACCAATCT	CACCCGAGTGTAACCATAGC	TCTGCCAGCTGCCTGTCCGGT
β -Actin	GAGCGCGGCTACAGCTT	TCCTTAATGTCACGCACGATTT	ACCACCACGGCCGAGCGG

tissue particles were transferred to a reaction tube containing 400 μ l RNA lysis buffer. Samples were homogenized and heated at 92°C for 30 min. Fifty microliters of 2 M sodium acetate (pH 4.0) were then added, followed by 600 μ l freshly prepared phenol/chloroform/isoamyl alcohol (250:50:1). Tubes were placed on ice for 15 min and then centrifuged at 13,000 rpm for 8 min in a chilled (8°C) centrifuge. The upper aqueous phase was carefully removed. Glycogen (10 μ l) and isopropanol (300–400 μ l) were then added. Tubes were chilled at –20°C for 30–45 min to precipitate RNA. Samples were then centrifuged at 13,000 rpm for 7 min in a chilled (8°C) centrifuge. The supernatant was poured off and 500 μ l 75% ethanol was added. The tubes were again centrifuged at 13,000 rpm for 6 min in a chilled (8°C) centrifuge. The supernatant was then carefully poured off so as not to disturb the RNA pellet. The remaining ethanol was removed, and samples were air dried for 15 min. Pellets were resuspended in 50 μ l 5 mM Tris (pH 8.0). Finally, cDNA was prepared as described by Lord et al. [11].

Quantification of the 10 genes of interest and an internal reference gene (β -actin) was performed with a fluorescence-based, real-time detection system (ABI PRISM 7900 Sequence Detection System, TaqMan®; Perkin-Elmer Applied Biosystems, Foster City, Calif., USA) using the standard curve method. The PCR reaction mixture consisted of 1,200 nM of each primer, 200 nM probe, 0.4 units AmpliTaq gold polymerase, 200 nM of each dATP, dCTP, dGTP and dTTP, 3.5 mM MgCl₂, and 1 \times TaqMan buffer A containing a reference dye. The final reaction volume was 20 μ l (all reagents from Perkin-Elmer Applied Biosystems). The following cycling conditions were used: 50°C for 2 min and 95°C for 10 min, followed by 46 cycles of 95°C for 15 s and 60°C for 1 min. Primers and probes used are listed in table 1. Gene expression values (relative mRNA levels) are expressed as ratios (differences between Ct values) between the gene of interest and the internal reference gene (β -actin).

Statistical Analysis

The Spearman's rank correlation was used to evaluate correlations among measured gene expression levels. Using the Mann-Whitney U test, mRNA expression levels were compared between the CR and non-CR groups. To stratify patients into high and low gene expression groups, median mRNA expression levels were used as cutoff values. Associations between clinical variables and

CR, and between gene expression status and CR, were evaluated using the two-sided Fisher's exact test for significance. In the multivariate analysis, logistic regression analysis was used to evaluate predictive factors of CR. Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method, and statistical differences between curves were calculated using the log-rank test. The Cox proportional hazards model was used to evaluate the prognostic importance on survival. The significance level was established at $p < 0.05$. All analyses were performed using SPSS software (version 11.5); SPSS Inc., Tokyo, Japan).

Results

Patient Characteristics

Patient characteristics are summarized in table 2. The median age was 66 years (range 54–78), and the majority (97.6%) of patients were males. The tumor location distribution was typical for squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan. The median longest tumor diameter was 6.8 cm (range 1.3–20). With respect to TNM staging, 18 patients (43.9%) had T3 disease and 15 patients (36.6%) had T4 disease, while 34 patients (82.9%) were node positive. Twelve patients (29.3%) had clinical stage II disease, and the remaining 29 patients (70.7%) had clinical stage III disease. Thirty-nine patients (95.1%) completed 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT with a total radiation dose of 60 Gy, while the remaining 2 patients received 30 and 50 Gy, respectively. During treatment, 8 patients required dose reduction. According to the evaluation criteria described above, 20 patients (48.8%) achieved CR and were classified as the CR group. A total of 10 out of 20 patients who received 2 additional chemotherapy courses and 5 out of 7 patients who received 1 additional chemotherapy course achieved a CR.

Table 2. Patient characteristics

Patients	41
Age, years	
Median	66
Range	54–78
Gender	
Male	40
Female	1
ECOG PS	
0	23
1	15
2	3
Tumor location	
Upper	14
Middle	20
Lower	7
Tumor size (longest diameter), cm	
Median	6.8
Range	1.3–20
T stage	
T1	3
T2	5
T3	18
T4	15
N stage	
N0	7
N1	34
Clinical stage (UICC)	
II	12
III	29

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; UICC = International Union Against Cancer.

Gene Expression in the CR and Non-CR Groups

Evaluation of all markers could not be completed for every sample due to a limited amount of tumor tissue available in the original endoscopic biopsy specimens. Expression of TS, TP, OPRT, DHFR, VEGF and MMP-9 mRNA was detected in 40 samples, while expression of DPD, MTHFR, ERCC1 and EGFR mRNA was detected in all 41 samples.

mRNA expression levels are listed in table 3. Significant ($p < 0.001$) correlations were observed between TS and OPRT, TS and DHFR, TP and MTHFR, DPD and MTHFR, OPRT and DHFR, and MTHFR and ERCC1 mRNA expression levels (Spearman's rank correlation coefficient = 0.566, 0.741, 0.559, 0.562, 0.745 and 0.610, respectively). OPRT and DHFR mRNA expression levels were significantly higher in the CR group than in the non-CR group ($p = 0.0206$ and 0.0191 , respectively). MMP-9 mRNA expression was significantly lower in the

Table 3. Gene expression in the CR and non-CR groups

Gene	Median mRNA expression levels		p value ²
	CR (n = 20)	non-CR (n = 21)	
TS	4.18 (1.57–19.0) ¹	3.18 (1.51–11.2)	0.273
TP	26.6 (9.51–74.6) ¹	22.9 (7.74–126)	0.409
DPD	1.50 (0.00–5.60)	1.08 (0.278–10.5)	0.0951
OPRT	1.85 (0.898–6.81) ¹	1.27 (0.537–3.23)	0.0206
MTHFR	1.46 (0.00–4.64)	1.17 (0.277–5.04)	0.676
DHFR	5.21 (1.42–10.6) ¹	2.51 (0.965–8.99)	0.0191
ERCC1	1.66 (0.817–3.37)	1.66 (0.654–4.16)	0.465
VEGF	6.61 (0.990–19.3) ¹	4.91 (2.54–13.3)	0.323
EGFR	5.25 (2.79–116)	6.31 (2.15–53.3)	0.696
MMP-9	2.06 (0.00–20.1) ¹	2.88 (0.690–23.2)	0.0436

Figures in parentheses are ranges.

¹ n = 19.

² Mann-Whitney U test.

CR group than in the non-CR group ($p = 0.0436$). No significant differences between the CR and non-CR groups were observed for mRNA expression levels of other markers.

Univariate Analysis of CR

The associations between clinical variables and CR, and between gene expression status and CR, are presented in table 4. CR rates were significantly higher in node-negative (N0) patients and in those patients with high OPRT and high DHFR gene expression ($p = 0.0448$, 0.0104 and 0.0104 , respectively). No significant difference in CR rates was observed for other clinical variables and gene expression status.

Multivariate Analysis for CR

To determine independent predictive factors of CR, multivariate analysis was performed using the 4 variables that demonstrated a \bar{p} value < 0.1 in univariate analysis: N stage and DPD, OPRT and DHFR gene expression. OPRT gene expression was identified as a significant variable (odds ratio 21.1; 95% confidence interval 1.64–270; $p = 0.0192$).

Survival

The median follow-up duration was 25.5 months (range 2.50–102). Median overall survival (OS) in the entire patient population was 28.2 months, with a 39.6% 3-year survival rate. The CR group experienced significant-

Table 4. Associations between variables and CR

Variable ¹		Patients	CR rate %	p value ²
ECOG PS	0	23	56.5	0.350
	1, 2	18	38.9	
N stage	N0	7	85.7	0.0448
	N1	34	41.2	
Treatment schedule	A	26	42.3	0.341
	B	15	60.0	
TS gene expression	≤3.86	20	35.0	0.205
	>3.86	20	60.0	
DPD gene expression	≤1.39	21	33.3	0.0629
	>1.39	20	65.0	
OPRT gene expression	≤1.58	20	25.0	0.0104
	>1.58	20	70.0	
DHFR gene expression	≤3.20	20	25.0	0.0104
	>3.20	20	70.0	
MMP-9 gene expression	≤2.69	20	60.0	0.205
	>2.69	20	35.0	

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

¹ Variables with p values <0.5 are demonstrated.

² Two-sided Fisher's exact test.

ly longer OS than the non-CR group (median OS 83.4 vs. 12.6 months; hazard ratio 36.7; 95% confidence interval 7.99–168; $p < 0.0001$; fig. 1). The univariate analysis for OS is presented in table 5. High OPRT gene expression was significantly associated with good OS (median OS 40.9 vs. 15.2 months; $p = 0.0450$; fig. 2). Other clinical variables and gene expression status were not associated with patient prognosis. Multivariate analysis with a Cox proportional hazards model using the 3 variables with a p value <0.1 in univariate analysis, TS, OPRT and DHFR gene expression level, revealed that none of these was an independent prognostic factor (e.g., OPRT gene expression; $p = 0.340$).

Discussion

In this study, we analyzed mRNA expression levels of various genes that encode proteins involved in 5-FU and CDDP activity and those involved in tumor pathogenesis, such as growth factors and metalloproteinases, in pri-

Table 5. Univariate analysis for OS

Prognostic factor ¹		Median OS months	Hazard ratio	p value ²
Age	<65 years	25.5	1.00	0.310
	≥65 years	40.9	0.672 (0.310–1.46)	
Gender	male	28.2	1.00	0.360
	female	15.2	2.50 (0.326–19.1)	
T stage	T1–3	28.2	1.00	0.437
	T4	25.5	1.37 (0.618–3.03)	
N stage	N0	83.4	1.00	0.147
	N1	23.5	2.21 (0.737–6.61)	
Treatment schedule	A	19.8	1.00	0.211
	B	–	0.578 (0.242–1.38)	
TS gene expression	≤3.86	16.0	1.00	0.0965
	>3.86	40.9	0.520 (0.237–1.14)	
TP gene expression	≤23.3	14.3	1.00	0.298
	>23.3	31.0	0.664 (0.305–1.45)	
DPD gene expression	≤1.39	23.5	1.00	0.163
	>1.39	31.2	0.583 (0.271–1.26)	
OPRT gene expression	≤1.58	15.2	1.00	0.0450
	>1.58	40.9	0.455 (0.207–1.00)	
DHFR gene expression	≤3.20	12.6	1.00	0.0778
	>3.20	33.8	0.508 (0.236–1.10)	
MMP-9 gene expression	≤2.69	40.9	1.00	0.169
	>2.69	23.5	1.73 (0.783–3.82)	

Figures in parentheses are 95% confidence intervals.

¹ Factors with p values <0.5 are demonstrated.

² Log-rank test.

mary esophageal squamous cell carcinoma tumors. Our results demonstrate that high OPRT gene expression is an independent predictor of CR in patients treated with 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT.

CR has been reported to be the most important predictive factor of good outcomes in patients with locally advanced esophageal cancer treated with CRT [8, 9]. Therefore, we focused on the correlation between CR, which is the first step to cure, and tumor gene expression. In our patient cohort, the CR group showed significantly prolonged survival compared with that in the non-CR group. The CR rate and survival period were similar to those reported in previous studies that have evaluated 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT [6, 7].

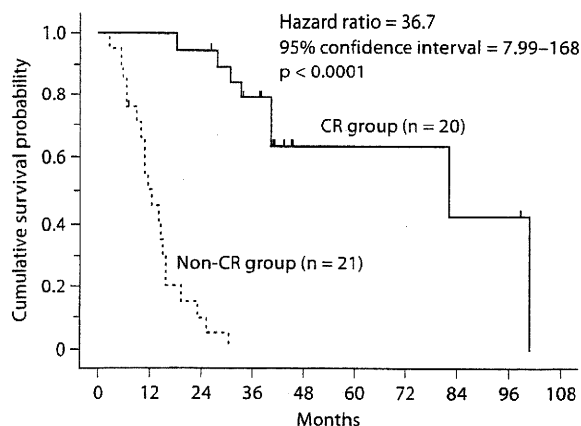


Fig. 1. Survival curves for the CR and non-CR groups.

5-FU is an antimetabolite that interferes with DNA and RNA synthesis during cell proliferation. The phosphorylation pathway that directly converts 5-FU to 5-fluorouridine-5'-monophosphate by OPRT in the presence of 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate is required for 5-FU activation. 5-Fluorouridine-5'-monophosphate is further phosphorylated to 5-fluorouridine-5'-diphosphate and the active metabolite 5-fluorouridine-5'-triphosphate, thereby causing RNA damage. 5-Fluorouridine-5'-diphosphate is also converted to 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-diphosphate by ribonucleotide reductase. 5-Fluoro-2'-deoxyuridine-5'-diphosphate is phosphorylated to the active metabolite 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-triphosphate, causing DNA damage, or dephosphorylated to 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate, a potent inhibitor of TS, which is primarily responsible for cytotoxicity [12]. OPRT is an early key enzyme in this pathway. The OPRT pathway has been reported to be involved in 5-FU sensitivity in cultured tumor cell lines and human tumor xenograft models [13, 14]. High OPRT gene expression in primary tumors has also been reported to be a predictive factor of good response and prognosis in gastric and colorectal cancers treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy [15-17]. Furthermore, 5-FU acts as a radiosensitizer, which enhances its ability to interfere with DNA synthesis [12]. In agreement with these reports, our results demonstrate that high OPRT gene expression is associated with the efficacy of 5-FU combined with radiation in esophageal cancer. Although both radiation and CDDP are integral to the efficacy of

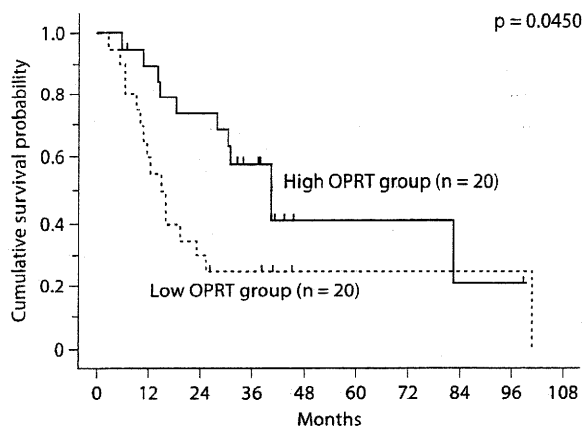


Fig. 2. Survival curves for the high and low OPRT expression groups.

CRT in esophageal cancer, our results suggest that the effects of 5-FU are also important for achieving CR. The Cox proportional hazards model did not identify any variables as significant prognostic factors, and OPRT gene expression was the only parameter that showed a significant survival difference in univariate analysis. These results may be explained by the inadequate statistical power of this study due to the small sample size. Several studies have reported that TS, TP, ERCC1 and VEGF are significantly associated with response and prognosis in esophageal cancer patients treated with 5-FU/CDDP-based CRT [18-21]. However, we did not observe any associations between expression of these biomarkers and CR or prognosis. These conflicting results are most likely the result of the different sample sizes, patient backgrounds and measurement methods in the different studies.

DHFR, which plays a key role in folate metabolism, converts intracellular inactive dihydrofolate to active tetrahydrofolate; this activity is crucial to the antitumor activity of 5-FU. We previously reported that DHFR might be a candidate biomarker for predicting response to S-1 (an oral DPD inhibitory fluoropyrimidine) monotherapy in patients with advanced gastric cancer [22]. Although the CR rate in the present study was significantly higher in the high DHFR group, DHFR gene expression was not identified as an independent predictive factor in the multivariate analysis. This discrepancy may be due to the different drugs (S-1 is a potent DPD inhibitor) and different tumor origins in the 2 studies. Further analysis is re-

quired to confirm the clinical implication of DHFR in esophageal cancer.

Our study has some limitations. First, the original endoscopic biopsy specimens were relatively small, and their gene expression levels may not have been representative of the entire tumor due to intratumor heterogeneity. However, it has been reported that biopsy material frequently yields a representative genetic expression profile of the total tumor tissue [23], and biopsy specimens are the only tissue samples that are available and convenient for this type of study. The second limitation of this study was that we were not able to measure all of the possible predictive markers that have been previously reported, such as CDDP resistance and expression of radiation sensitivity-related enzymes such as glutathione S-transferase π ; apoptosis-related proteins such as p53, bcl-2, bax, survivin and cyclooxygenase-2; cell cycle regulatory proteins such as cyclin D1; and tumor proliferation-related proteins such as Ki-67 and nuclear factor κ B [18, 24–30]. A final possible limitation is that 2 different treatment schedules were used: split-course CRT (treatment schedule A) and protracted CRT (treatment schedule B). It has been reported that in resectable locally advanced esophageal carcinoma, protracted CRT significantly improves local control compared with split-course CRT. However, no significant differences in response rate or OS were observed between patients undergoing these 2 treatment schedules [31]. In our study, the CR rate was

higher for patients who received treatment schedule B than those given treatment schedule A; however, this difference was not significant. OS was also not different between patients who received the 2 treatment schedules.

Based on our findings, immediate surgical resection appears to be appropriate in patients with low OPRT gene expression; surgical resection after CRT or chemotherapy may also be appropriate depending on specific patient needs. It should be noted that 15 (36.6%) of our patients had T4 disease. Further evaluation within better-defined operable stages is necessary. A prospective study with a large number of patients is warranted to confirm the influence of high OPRT gene expression on prognosis and to explore other biomarkers that were not examined in the present study.

In conclusion, we found that high OPRT gene expression was an independent predictive factor of CR to 5-FU/CDDP-based definitive concurrent CRT in squamous cell carcinoma of the esophagus. Measurement of OPRT gene expression may allow selection of a subset of patients who are likely to benefit from CRT.

Acknowledgment

This study was funded by Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan.

References

- 1 Fujita H: Present status of esophageal cancer and its treatment in Japan. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:135–139.
- 2 Parkin DM, Bray FI, Devesa SS: Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 8):S4–S66.
- 3 Chan A, Wong A: Is combined chemotherapy and radiation therapy equally effective as surgical resection in localized esophageal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:265–270.
- 4 Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, Yoshida S, Nishimura M, Haruno M, Ishikura S, Ogino T, Yamamoto S, Ochiai A: Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2–3)N(any)M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:425–433.
- 5 Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV, Leichman LL: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999;281:1623–1627.
- 6 Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310–2317.
- 7 Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, Pezet D, Roullet B, Seitz JF, Herr JP, Paillet B, Arveux P, Bonnetain F, Binquet C: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160–1168.
- 8 Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, Wang H, Goldberg M: Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005;23:4330–4337.
- 9 Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, Walsh GL, Vaporciyan AA, Rice DC, Roth JA, Ajani JA: Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer* 2005;104:2365–2372.
- 10 Bonner RF, Emmert-Buck M, Cole K, Pohida T, Chuaqui R, Goldstein S, Liotta LA: Laser capture microdissection: molecular analysis of tissue. *Science* 1997;278:1481, 1483.

- 11 Lord RV, Salonga D, Danenberg KD, Peters JH, DeMeester TR, Park JM, Johansson J, Skinner KA, Chandrasoma P, DeMeester SR, Bremner CG, Tsai PL, Danenberg PV: Telomerase reverse transcriptase expression is increased early in the Barrett's metaplasia, dysplasia, adenocarcinoma sequence. *J Gastrointest Surg* 2000;4:135-142.
- 12 Shewach DS, Lawrence TS: Antimetabolite radiosensitizers. *J Clin Oncol* 2007;25:4043-4050.
- 13 Peters GJ, Laurensse E, Leyva A, Lankelma J, Pinedo HM: Sensitivity of human, murine, and rat cells to 5-fluorouracil and 5'-deoxy-5-fluorouridine in relation to drug-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1986;46:20-28.
- 14 Peters GJ, van Groeningen CJ, Laurensse EJ, Pinedo HM: A comparison of 5-fluorouracil metabolism in human colorectal cancer and colon mucosa. *Cancer* 1991;68:1903-1909.
- 15 Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, Shirota Y, Nihei Z, Shimizu M, Sasaki Y, Hirayama R: Simple combinations of 5-FU pathway genes predict the outcome of metastatic gastric cancer patients treated by S-1. *Int J Cancer* 2006;119:1927-1933.
- 16 Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y, Yamada H, Takahashi T, Nihei Z, Sugihara K, Sasaki Y, Hirayama R: Both gene expression for orotate phosphoribosyltransferase and its ratio to dihydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1486-1492.
- 17 Matsuyama R, Togo S, Shimizu D, Momiyama N, Ishikawa T, Ichikawa Y, Endo I, Kunisaki C, Suzuki H, Hayasizaki Y, Shimada H: Predicting 5-fluorouracil chemosensitivity of liver metastases from colorectal cancer using primary tumor specimens: three-gene expression model predicts clinical response. *Int J Cancer* 2006;119:406-413.
- 18 Joshi MB, Shirota Y, Danenberg KD, Conlon DH, Salonga DS, Herndon JE 2nd, Danenberg PV, Harpole DH Jr: High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:2215-2221.
- 19 Kim MK, Cho KJ, Kwon GY, Park SI, Kim YH, Kim JH, Song HY, Shin JH, Jung HY, Lee GH, Choi KD, Kim SB: ERCC1 predicting chemoradiation resistance and poor outcome in oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:54-60.
- 20 Shimada H, Hoshino T, Okazumi S, Matsuura H, Funami Y, Nabeya Y, Hayashi H, Takeda A, Shiratori T, Uno T, Ito H, Ochiai T: Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:552-557.
- 21 Warnecke-Eberz U, Metzger R, Miyazono F, Baldus SE, Neiss S, Brabender J, Schaefer H, Doerfler W, Bollschweiler E, Dienes HP, Mueller RP, Danenberg PV, Hoelscher AH, Schneider PM: High specificity of quantitative excision repair cross-complementing 1 messenger RNA expression for prediction of minor histopathological response to neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:3794-3799.
- 22 Matsubara J, Nishina T, Yamada Y, Moriwaiki T, Shimoda T, Kajiwara T, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Okayama Y, Oka T, Shirao K: Impacts of excision repair cross-complementing gene 1 (ERCC1), dihydropyrimidine dehydrogenase, and epidermal growth factor receptor on the outcomes of patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2008;98:832-839.
- 23 Langer R, Specht K, Becker K, Ewald P, Bekeesch M, Sarbia M, Busch R, Feith M, Stein HJ, Siewert JR, Hofler H: Association of pretherapeutic expression of chemotherapy-related genes with response to neoadjuvant chemotherapy in Barrett carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:7462-7469.
- 24 Gibson MK, Abraham SC, Wu TT, Burtness B, Heitmiller RF, Heath E, Forastiere A: Epidermal growth factor receptor, p53 mutation, and pathological response predict survival in patients with locally advanced esophageal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2003;9:6461-6468.
- 25 Izzo JG, Malhotra U, Wu TT, Ensor J, Luthra R, Lee JH, Swisher SG, Liao Z, Chao KS, Hittelman WN, Aggarwal BB, Ajani JA: Association of activated transcription factor nuclear factor kappaB with chemoradiation resistance and poor outcome in esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:748-754.
- 26 Kang SY, Han JH, Lee KJ, Choi JH, Park JJ, Kim HI, Lee HW, Jang JH, Park JS, Kim HC, Kang S, Oh YT, Chun M, Kim JH, Sheen SS, Lim HY: Low expression of Bax predicts poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:4146-4153.
- 27 Samejima R, Kitajima Y, Yunotani S, Miyazaki K: Cyclin D1 is a possible predictor of sensitivity to chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999;19:5515-5521.
- 28 Takeuchi H, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Ueda M, Kitajima M: Cell-cycle regulators and the Ki-67 labeling index can predict the response to chemoradiotherapy and the survival of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol* 2003;10:792-800.
- 29 Warnecke-Eberz U, Hokita S, Xi H, Higashi H, Baldus SE, Metzger R, Brabender J, Bollschweiler E, Mueller RP, Dienes HP, Hoelscher AH, Schneider PM: Overexpression of survivin mRNA is associated with a favorable prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy in esophageal cancer. *Oncol Rep* 2005;13:1241-1246.
- 30 Xi H, Baldus SE, Warnecke-Eberz U, Brabender J, Neiss S, Metzger R, Ling FC, Dienes HP, Bollschweiler E, Moenig S, Mueller RP, Hoelscher AH, Schneider PM: High cyclooxygenase-2 expression following neoadjuvant radiochemotherapy is associated with minor histopathologic response and poor prognosis in esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:8341-8347.
- 31 Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'Guyen TD, Mirabel X, Marchal C, Verrelle P, Roulet B, Bonnetain F, Bedenne L: Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:4895-4901.

■調査報告

一般ウェブ閲覧者および医師の家族歴聴取に関する意識調査

那須淳一郎*** 森田晴子* 井上実穂* 田所かおり*
大住省三* 久保義郎* 青儀健二郎* 谷水正人*

四国がんセンターでは入院患者の家族歴を網羅的に集積し、家族性腫瘍の可能性がある対象者を抽出し、遺伝カウンセリングにリクルートしている。家族歴聴取が実臨床において、患者および医師にどのようにとらえられているか意識調査を行った。一般ウェブ閲覧者へのアンケートにおいて、一部の人が家族歴の問診時に疑問や不快を感じたことがあり(21%)、家族歴の調査に際して文書による説明、同意が必要という回答が多かった(49%)。発癌に関する遺伝子について、ほとんどの人が調べたい、ないし条件次第で調べたいと回答した。もし遺伝子診断の結果が「変異あり」であった場合、配偶者や両親や友人には半数以上が話せると回答したが、義理の両親または祖父母に話せるという回答は半数以下であった。医師へのアンケートでは、一部の患者が家族歴聴取を拒否しており、聴取する医師の一部もプライバシーに立ち入るようで罪悪感を感じたことがあると答えた。

キーワード：家族性腫瘍、家族歴、アンケート、ウェブ、遺伝子診断

I. はじめに

近年、日常会話やテレビコマーシャルで遺伝子、DNAといった言葉が流布している。このような言葉は一体、一般社会でどのような印象で受け止められているのであろうか。現在、一般の人々が一生のうちで自らの遺伝子に関する問題に関わることはほとんどない。一方で遺伝子と癌の関係を正しく理解し説明できる病院受診者は稀有である。

疾患における遺伝の関わりを推測するための糸口であり、かつ最も重要な方法が家族歴聴取である。そして、家族歴聴取は疾患の背景を推測するための基礎的な医療行為である。家族性腫瘍の診療において、疾患の遺伝因子を推測するには正確な家族歴調査が必須であり、専門的な技術を要する。四国がんセンターでは、入院カルテに複写式の白紙の家系図をはさみこみ、診療の主治医が患者の家族歴を聴取する。これを毎月家族性腫瘍相談室の医師がチェックし、家族性腫瘍の可能性のある対象者を抽出し、遺伝カウンセリングにリクルートしている¹⁾。しかし家族歴聴取は実臨床において、患者および医師にとってどのようにとらえられ、どの程度有益と感じられているか不明である。

今回我々はこれらの点を明らかにすべく、家族歴聴取に関する一般ウェブ閲覧者および医師の意識調査を行ったので成果を報告する。

II. 研究方法

1) 一般ウェブ閲覧者へのアンケート

2003年2月から2007年6月の期間、四国がんセンターの家族性腫瘍相談室のホームページに、家族性腫瘍に関するアンケートを設置した。ホームページには一般向けの家族性腫瘍の解説文を掲載している(Fig.1)。アンケート内容は事前に院内の倫理審査委員会の承認を得た。アンケートのトップページには、集計結果は後日論文報告やウェブ上で公開する可能性があることを明記し、これに同意ののち回答が可能になる形式にした(Fig.2)。

アンケートは以下の3種類を自由選択できるようにして、無記名で行った。(1) 家族歴調査に関するアンケート、(2) ホームページに関するアンケート、(3) 遺伝子診断に関するアンケート(四国がんセンターのホームページアドレス http://ky.ws5.arena.ne.jp/NSCC_HP/top_page/ 現在はアンケートのページは閉鎖し、集計結果を掲示している。) (1) (2) (3) の回答者は重複していることもある。

2) 医師へのアンケート

2005年6月に、当院の診療に携わる医師全員に対し家族歴調査に関するアンケート調査を行った。アンケート用紙を用いて無記名で行った。配布対象医師の内訳は内科19名、外科16名、婦人科6名、泌尿器科4名、頭頸科5名、形成外科2名であった。

* 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 家族性腫瘍相談室

** 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 消化器内科
連絡先：那須淳一郎 〒791-0280 松山市南梅本町甲160 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
Tel: 098-999-1111 Fax: 089-999-1100
E-mail: jnasu@shikoku-cc.go.jp
2007年10月19日受付 2008年9月10日受理
家族性腫瘍 第9巻 第1号 (2009年) p.17-23

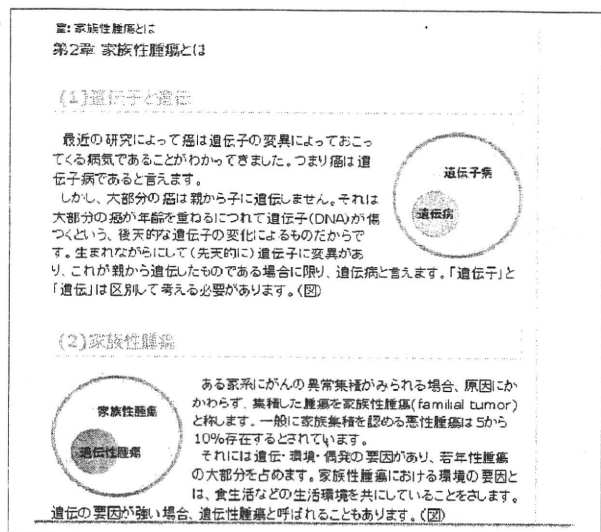


Fig. 1.

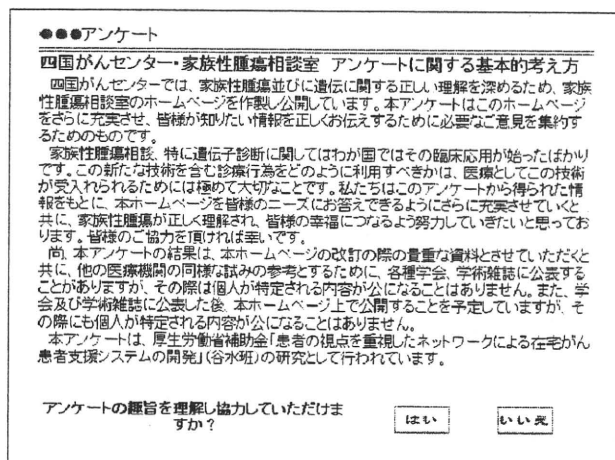


Fig. 2.

III. 結果

1. 一般ウェブ閲覧者へのアンケート

以下に回答結果を, 回答者へ提示した設問文および説明文と合せて示す.

(1) 家族歴調査に関するアンケート (有効回答数 41)

- ① あなたは, 病院・診療所を受診された際に, 家族歴を聞かれたことがありますか?
 - ある 34 (83%)
 - ない 6 (15%)
 - 無回答 1 (2%)
- ② あなたは, 家族歴に関してお答えになられましたか?
 - 答えた 33 (97%)
 - 答えていない 1 (3%)
- ③ その際, あなたのお気持ちはあえて表現すると以下のどれにあたりますか?
 - 特に何も感じなかった 26 (76%)
 - 何故そんなことをきくのかと疑問に思った 6 (18%)
 - 不愉快になった 1 (3%)
 - 無回答 1 (3%)

◆家族歴調査の有用点, 問題点を簡単に列挙いたします.

[有用点]

- ・ 家系内で多発している疾患が把握でき, 患者さん本人さらには血縁者の方の疾患の予防や早期発見が可能となる
- ・ 患者さんと同じ病気にかかっている血縁者の存在がわかれば診療上の支援がスムーズに行えることがある.
- ・ 患者本人の検査結果から得られない情報によって, 診断が可能となる
- ・ それに伴い, 治療方針が決定できる場合もある.

[問題点]

- ・ 家系図の内容が外に漏出した場合には, 結婚, 就職などに影響を与える可能性が否定できない.
- ・ 家族のことを聞かれることに対して不快感を感じる場合がある.

これらの有用点, 問題点をご理解いただいた上で, 以下の質問にお答えください.

- ④ 家族歴を聞くことは適切であると思いますか?
 - 適切である 33
 - 適切でない 2
 - わからない 6
- ⑤ 家族歴の調査に関し, 文書による説明, 同意は必要だと思いますか?
 - 必要である 20
 - 必要でない 15
 - わからない 6
- ⑥ あなたの年齢は?
 - ~ 20 歳 2
 - 21 ~ 30 歳 8
 - 31 ~ 40 歳 22
 - 41 ~ 50 歳 5
 - 51 ~ 60 歳 3
 - 61 歳~ 1
- ⑦ あなたの性別は?
 - 男 10
 - 女 31
- ⑧ あなたのご職業は?
 - 医療関係者 7
 - 会社員 11
 - 学生 4
 - 自営 (経営者・役員)・自由業 10
 - その他 8
 - 無回答 1
- ⑨ あなたのご家族のなかに癌の患者さんはいらっしゃいますか?
 - はい 33
 - いいえ 8

(2) ホームページに関するアンケート (有効回答数 19)

- ① 本ホームページをご覧になられた理由は?
 - 家族性腫瘍カウンセリングや遺伝子診断に興味があるから 16

特に理由はない	1	会社員	4
無回答	2	学生	2
② 本ホームページにはお知りになりたいことが書かれていましたか？		自営（経営者・役員）・自由業	4
書かれていた	11	その他	4
書かれていなかった	8	無回答	2
③ 家族性腫瘍の説明記述に関して		⑫ 今までに他の家族性腫瘍あるいは遺伝子診断のホームページをご覧になったことがありますか？	
良く理解できた	14	ある	10
難しく理解できなかった	5	ない	7
④ 本ホームページをお読みになられて家族性腫瘍に対する考え方はどうなりましたか？		無回答	2
以前と変わらない	14	⑬ ご自身あるいはご家族（両親、兄弟姉妹、お子様）にがんの患者さんはいらっしゃいますか？	
以前と変わった	5	ご自身ががん	3
⑤ 「以前と変わった」とお答えになられた方、どのように変わりましたか？（自由記載）		ご家族ががん	14
・客観的専門的知識が得られた。		がんの家族はいない	1
・知れば予防・早期発見ができると思っていたが、そうでないことも分かった。		無回答	1
⑥ このようなホームページは必要だと思われますか？		(3) 遺伝子診断に関するアンケート（有効回答数 30）	
必要	16	① 遺伝子診断という言葉をご存知でしたか？	
必要でない	0	内容も知っていた	17
わからない	2	内容は知らないが聞いたことがあった	9
無回答	1	知らなかった	4
⑦ 必要でない（無いほうがよい）とお答えになられた理由は？		② あなたはご自身の癌発症に関わる遺伝子を調べたいと思われますか？	
無回答	19	調べたい	14
⑧ ⑥で「必要」と答えられた方、さらにどのような点をつけ加えるべきだと思われますか？（自由記載）		調べたくない	1
・全国の相談室案内。		条件次第で調べたい	12
・病気に対する詳しい知識（本を見ても詳しくは書いていない）。		わからない	3
・完全な守秘義務で行われるのであれば、あえてそういう旨の事は記述しないほうが安心できてカウンセリングを受けやすい。		③ 仮に遺伝子診断を受けた結果が陽性（遺伝子変異がある）であった場合、あなたはその結果を冷静に受け止めることができますか？	
・専門用語が多く、年配の方には分かりにくい。		できる	18
・社会差別を恐れずにすむような取り組みをしてほしい。誰にでも起こりうる事を一般社会に知らせていくべきである。		できない	1
⑨ あなたの年齢は？		わからない	10
～20歳	1	無回答	1
21～30歳	4	④ 仮に遺伝子診断を受けられ結果が陽性であった場合、あなたの家族にその結果を話すことができますか？	
31～40歳	7	(A) 配偶者に話すことが	
41～50歳	2	できる	19
51～60歳	3	できない	5
61歳～	1	その他または無回答	6
無回答	1	(B) 両親に話すことが	
⑩ あなたの性別は？		できる	21
男	5	できない	5
女	13	その他または無回答	4
無回答	1	(C) 義理の両親に話すことが	
⑪ あなたのご職業は？		できる	7
医療関係者	3	できない	12
		その他または無回答	11
		(D) 祖父母に話すことが	
		できる	7
		できない	14

その他または無回答	9	あまり感じない	12
(E) 友人に話すことができる	13	全く感じない	2
できない	11	無回答	1
その他または無回答	6	③ 今までに家族歴を聴取した時にどう感じましたか。患者のプライバシーに立ち入るようで罪悪感を感じましたか。	
⑤ ④でできないと答えられた理由はどのようなことですか？（自由記載）		よく感じる	0
[相手への感情]		まあまあ感じる	3
・相手に負い目を感じるから。		時々感じる	5
・相手に余計な心配をかけたたくない、悲しい思いをさせたくない、責任を感じられたくないから。		あまり感じない	16
・相手がショックを受けるから。		全く感じない	2
[情報の正確性・秘密性]		無回答	1
・自分でも信じられないから。		④ 今までに家族歴を聴取した時に患者様が嫌悪感を示すのを感じたことはありますか。	
・秘密を守るという確証を感じられないから。		よく感じる	0
・正確に理解してもらえないから。		まあまあ感じる	0
[偏見・差別]		時々感じる	3
・血縁関係者でないと、差別をされるから。		あまり感じない	20
・自分の子供に対する見方が変わってくると嫌だから。		全く感じない	3
⑥ あなたの年齢は？		無回答	1
～20歳	2	⑤ 今までに患者様に家族歴の聴取を断られたことがありますか。	
21～30歳	10	よくある	0
31～40歳	12	まあまあある	0
41～50歳	3	時々ある	2
51～60歳	3	あまりない	6
61歳～	0	全くない	18
⑦ あなたの性別は？		無回答	1
男	9	⑥ 以下から賛同する項目を1つ選んで下さい。	
女	21	家族歴は新規入院患者全員について聴取すべきである	16
⑧ あなたのご職業は？		家族歴は悪性疾患患者のみに聴取すべきである	6
医療関係者	5	家族歴は家族性集積しうる疾患だけに	
会社員	10	おいて聴取すべきである	3
学生	5	家族歴は医師が必要と考える場合だけ	
自営（経営者・役員）・自由業	5	聴取すべきである	1
その他	4	家族歴は患者が申告する場合だけ聴取	
無回答	1	すべきである	1
		家族歴は聴取する必要がない	0
2. 医師へのアンケート			
回収率 52% (27/52)			
① 今までに家族歴を聴取した時にどう感じましたか。診療行為として価値があると感じましたか。			
よく感じる	6		
まあまあ感じる	7		
時々感じる	9		
あまり感じない	3		
全く感じない	1		
無回答	1		
② 今までに家族歴を聴取した時にどう感じましたか。医師患者関係を深めるのに役立ちましたか。			
よく感じる	2		
まあまあ感じる	4		
時々感じる	6		

IV. 考察

今回我々は、インターネット上で家族性腫瘍に関する情報発信をすることに並行して、一般ウェブ閲覧者にアンケートを行った。ウェブを用いたアンケートは、匿名性の確保、時間の拘束がないことなどが長所として挙げられる。

一方で、同一人物が複数回答したり虚偽の回答が増える可能性、コンピューターを使える環境にある人または関心がある人からしか回答が得られない、などの問題点が考えられる。前者を検証することは物理的に不可能である。また、今回の調査は標本数が少なく、母集団である一般市

民を表現する値ではなく、明らかに偏ったものである。今回の結果は一定の見解を生むものではなく、現在の家族性腫瘍に関する問題点を抽出することに役立つと思われる。これらの問題点をふまえたうえで集計結果を検討したい。

まず、回答に協力いただいた一般ウェブ閲覧者の層については、回答者の家族に癌患者がいる割合が高かった。そして、他の家族性腫瘍に関するホームページを見たことがある人が多く含まれることから、一般社会の平均的集団よりも家族性腫瘍に対する関心が高い層の回答と考えられる。また、30代と20代が多かったが、これは若年層で家族性腫瘍に関心が高いというよりも、若年層がインターネットに接する機会が多いことを反映していると考えられる。同様に、女性の回答者が多いのは、健康問題への関心に性差がある可能性もあるが、女性のほうが匿名アンケートに同意しやすいなどのバイアスがある可能性がある。

家族歴調査に関する設問の中で、一部の人(21%)が家族歴の問診時に疑問や不快を感じたことは、家族性腫瘍に関する研究を進める際に留意すべきである(設問 1-(1)-③, Fig.3)。家族歴を尋ねられてプライバシーを侵害されたと感じる人がいるかもしれないし、近親者との確執が思い起こされることに起因する不快感があるかもしれない。このような不快感は、場合によっては医療面接において、医療者と病院受診者の円滑な関係作りの妨げになるかもしれない。これを解決する方法として、家族歴聴取に先立って、「将来の疾患罹患リスクを推測するために家族歴を聴取する」という目的の説明と、聴取のあとに「疾患罹患

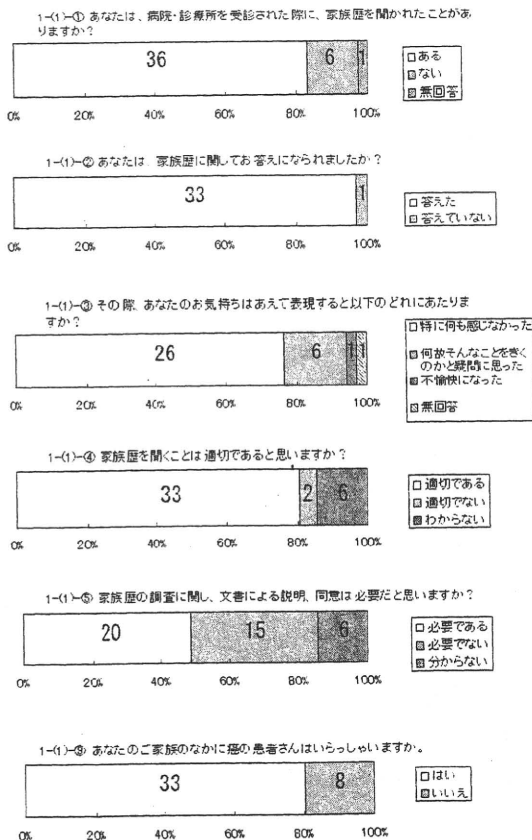


Fig. 3.

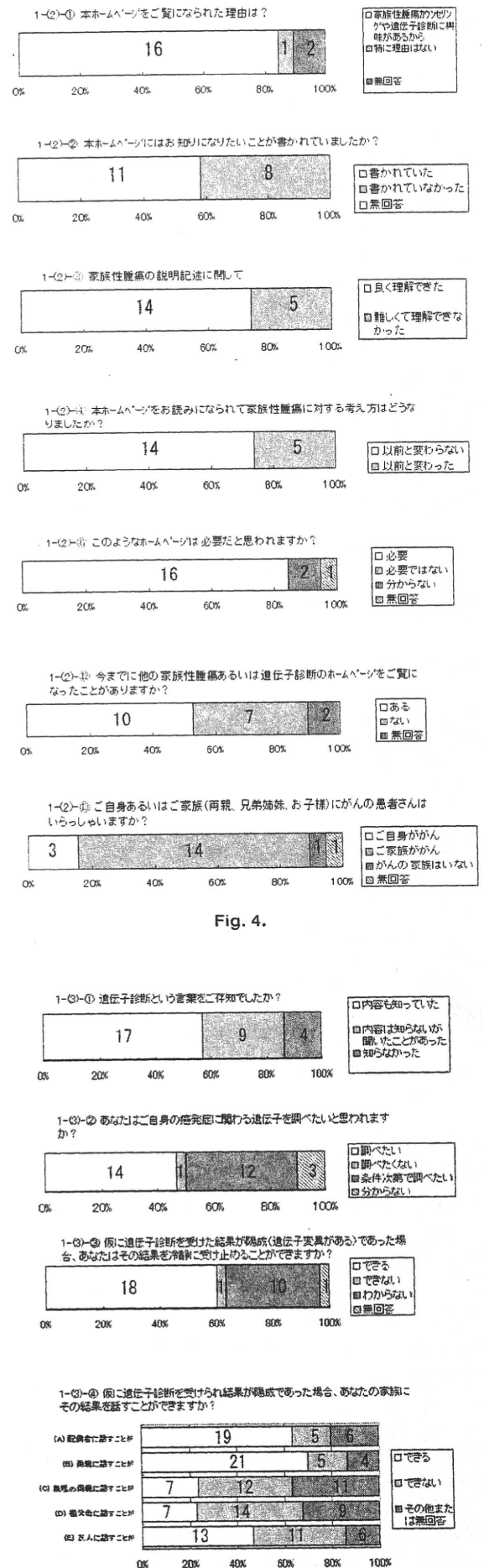


Fig. 5.

リスクが高いかどうか」という評価のフィードバックを行うことが考えられる。家族歴の調査に際して文書による説明、同意が必要という回答が多かった(49%)のは、書面という手続きが求められているというよりむしろ目的の説明などが求められていると推測される(設問1-(1)-(5))。

次に、ホームページに知りたいことが書かれていたかについては、半数弱が書かれていなかったとの回答だった。その具体的記述は得ることができなかったが、これは一般大衆の遺伝医療に対する期待が過剰なのかもしれない。マスメディアで遺伝子治療や疾患易罹性遺伝子の記事などは好んで取り上げられているが、実際に一般大衆が遺伝医療に接する機会はほとんどないのである。

また、当ホームページでは家族性腫瘍に関して平易な記述をするようにところがけたが、約4分の1が難しく理解できないと答えている。難しかったと答えた回答者は20代1人、30代1人、40代1人、60代以上1人、無回答1人、と各年代に分布していた。若年者なら理解度が高いとは一概に言えないようである。

発癌に関する遺伝子について、ほとんどの人が調べたい、ないし条件次第で調べたいと回答した。そしてもし遺伝子診断の結果が「変異あり」であった場合、配偶者や両親や友人に話せる人が話せない人より多かった。しかし、義理の両親または祖父母には話せるという人は話せない人より少なかった。ステレオタイプな義父母との確執というより、理解が得られないかもしれない相手から受ける偏見への恐れかもしれない。

次に、医師へのアンケートであるが、当院の多くの医師が家族歴聴取に医学的意義を感じているという結果であった。しかし有効回答率は低く、多少なりとも家族性腫瘍に関心のある層の回答として評価すべきであろう。診療科によって家族集積性のある疾患の頻度には差がある。

医師へのアンケートの中で、一部の患者が家族歴聴取を拒否しており、聴取する医師の一部もプライバシーに立ち入るようで罪悪感を感じる、と答えているのは注目すべきデータと考える。この設問2-③は実際には「家族歴を聴取した時に患者のプライバシーに立ち入るように感じた」という2つの感情が同列に書いてあり、表現に不備がある。今後は予備調査などを行い、適切な設問を行う必要がある。これは前述のウェブ閲覧者へのアンケートと通じる点がある。

一般ウェブ閲覧者へのアンケート調査と同様に少ない標本数であり、定量的データとしての有用性には限界がある。しかし家族歴聴取の現場で負の感情をもつ医師と病院受診者が存在することは否定できない。実臨床の現場で、家族歴聴取の目的の説明と、評価のフィードバックをすることで解消される部分が多いのではないだろうか。実際に家族に癌罹患者が多いので心配、というきっかけで一般医療機関を訪れる受診者は存在する。しかし彼らが家族歴の聴取で疾患罹患リスクを評価されているか、甚だ疑問である。想像するに多くが臨床検査を受けているだけであり、一部は過剰であったりする可能性もある。

医療面接において家族歴聴取は基本的医療行為と考えら

れている。しかし、実臨床ですべての医師が疾患の遺伝的背景を推測することができるわけではないことにも問題がある。また、実際には詳細に家族歴を得ても当面の診療上の利益、受診者の利益に結びつかないことが多い²⁾。

近年の分子遺伝学の進歩により、癌や生活習慣病などの易罹性に関する遺伝子が明らかにされてきている。将来、遺伝医療の必要性は高まることが期待されている³⁾。実際には、遺伝医療の正しい理解と利用のためには適切な遺伝カウンセリングが不可欠である。文部科学省、厚生労働省、経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にも遺伝カウンセリングの必要性が述べられている⁴⁾。ヒト遺伝子の研究は急速に深まっているものの、それを臨床の現場で活用する体制は未整備である。家族歴聴取のありかたや、今後の日本の遺伝医療の進むべき方向性は具体的に示されていない。

家族歴の聴取は家族性腫瘍の診療の根幹をなしている。それは一般診療において、初診時に聴取することが望ましく、遺伝的リスクが高いと思われた症例では情報をもれなく詳細に調査することはもちろん、リスク保有者が存在する限り経時的に調査を継続する必要がある。こういった行為を診療担当医師がすべて行うことは事実上不可能である。家族歴を治療に役立て、疾患予防に役立てるには相当な時間と継続した労力を要するのである。今後、この分野を医師以外の遺伝カウンセラー資格者や有知識者が補填することが可能と考えられる。そのためには、臨床遺伝専門医や遺伝カウンセラーなどが行う診療行為が、将来診療報酬制度に盛り込まれることが必須である。

一方で、一般ウェブ閲覧者へのホームページを利用した啓発活動は明らかな需要があることから、今後も拡充し、かつアップデートしてゆく必要がある。

現在、遺伝子医療の医療者・研究者は、医療の対象となる人々のニーズや意識を把握することが不十分ではないかと考えられる。それは容易なことではないが、将来これについて適切な検証を行い、医療者・研究者の情報発信を効果的なものに変えてゆくことで、遺伝子医療がいつそう魅力的なものになると思われる。

V. 結 語

家族歴の聴取は家族性腫瘍の診療の根幹をなす重要な診療行為であり、かつ医師の基本的な診療行為である。しかし十分な説明がないと、聴取される側にもする側にもストレスと誤解を生じる恐れがある。今後、家族歴聴取を医師以外の遺伝カウンセラー資格者や有知識者が補填することを考える必要がある。また、ホームページを利用した家族性腫瘍に関する情報発信を今後も継続する必要がある。

本稿の要旨の一部は第12回日本家族性腫瘍学会(大阪)にて発表した。

文 献

- 1) 平家勇司, 佐々木晴子, 福岡しのぶ, 他: 家族歴調査

のシステム化・家系情報を含む医療情報データベースの構築. 家族性腫瘍 2002 ; 2 : 37-44.

- 2) 岩間毅夫: 家族歴について. 家族性腫瘍 2001 ; 1 : 48-50.
- 3) Clayton EW : Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. N Engl J Med 2003 ; 349 : 562-569.
- 4) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 2001年4月1日施行: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0103/h0329-3.html>

An Attitude Survey for the General Public and Medical Doctors Concerning Gathering a Family History and Genetic Counseling Service

Junichirou Nasu^{***}, Haruko Morita^{*}, Miho Inoue^{*},
Kaori Tadokoro^{*}, Syozo Osumi^{*}, Yoshiro Kubo^{*},
Kenjiro Aogi^{*}, Masahito Tanimizu^{*}

^{*} *Familial Tumor Counseling Service, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center*

^{**} *Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center*

We are systematically collecting the family histories of

cancer patients upon admission. Members of the familial tumor counseling service select patients with familial tumors to receive genetic counseling. An attitude survey was conducted among the general public and medical doctors concerning the collecting of family histories. As a result of analysis of the questionnaires set up in a web page for the general public some people felt an interrogative and disagreeable sensation when they were asked about their family history. Most people wanted to undergo genetic testing for cancer, or wanted to do it depending on the terms of testing. If a genetic test was positive, many people answered that they would inform their spouses, parents, and friends of the test results, but this tendency was weak for their parents-in-law or grandparents. The result of questionnaires administered to medical doctors showed that a small number of patients refused to complete the survey about the family history and a small number of doctors had felt a sense of guilt when surveying for the family history. This is a small pilot survey and does not necessarily represent the general population. A more discreet analysis is therefore required.
Key words : familial tumor, family history, questionnaire, web, genetic testing
(J Fam Tumor 2009 ; 9 : 17-23)

特集

Geriatric Oncology (老年腫瘍学)

高年齢者の消化器がんの治療*

那須 淳一郎**

Key Words : elderly patient, gastrointestinal cancer, surgery, chemotherapy, radiotherapy

はじめに

厚生労働省の発表によると、簡易生命表に基づく2007年の日本の平均寿命は、男性はアイスランドに次ぐ世界第2位の79.19歳、女性は世界第1位の85.99歳である。0歳児の将来の死亡原因としては、がんがもっとも多く、男性は30%、女性は21%ががんで死亡する計算である。日本のがん死亡者数は2006年に32万9千人に達している。今後、日本のがん患者は、社会全体の高齢化と、戦後のベビーブーム世代ががん年齢にさしかかったために、さらに増加すると考えられる。2007年4月に、「がん対策基本法」が施行され、総合的ながん対策推進計画の策定が進んでいるのは周知の事実である。がん死亡数を臓器別にみると男性は上位から肺(23%)、胃(17%)、肝臓(11%)、大腸(11%)、膵臓(6%)、女性は大腸(14%)、胃(13%)、肺(13%)、乳房(9%)、肝臓(8%)の順である¹⁾。がん死亡数のうち約半数を消化器がんが占めており、高齢消化器がんの治療は今後のわが国の医療における重要な問題である。しかし、高齢者の消化器がんのエビデンスは少なく、経験則による少数の臨床データが多いのが事実である。

高齢者のがんの治療を複雑にしているのは、併存疾患の存在である。高齢者は循環器疾患、呼吸器疾患、脳神経疾患などを合併していることが多く、臓器機能が低下している。さらに、高齢者に多い、譫妄・認知症などの精神疾患も問題となる。さらに、環境因子(家族、経済)、患者自身の精神状態(意志決定能力)などの因子も考慮する必要がある。高齢になるほど生物学的年齢の個人差が大きくなると言われている。高齢者の身体状態を評価するツールとして、Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)²⁾³⁾、Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)⁴⁾、E-PASS scoring system⁵⁾などがある。これらを用いて手術後の合併症、予後の予測をする試みがあるが、臨床応用にはさらなる検討が必要である。高齢者におけるがん治療は、riskとbenefitの評価が重要である。がん患者ががんの進行で死亡する可能性、がん治療の合併症で死亡する可能性、併存疾患で死亡する可能性を予測することが重要である。最終的にはinformed consentに基づいて治療方針が決定されるにせよ、きわめて複雑な過程をとる。

かつての臨床試験や新規薬剤の治験では年齢の上限が75歳前後に設定されていることが多かった。最近はとくに欧米では年齢の上限を設けていないことが多い。高齢者の定義は、65歳以上

* Therapy for elderly patients with gastrointestinal cancer.

** Junichirou NASU, M.D.: 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター消化器内科〔〒791-0280 松山市南梅本町甲160〕; Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama 791-0280, JAPAN