慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	食道癌におけるリキッドバイオプシーを用いた手術回避戦略の確立
Sub Title	Monitoring tumor burden to select patients who can omit surgical resection in esophageal cancer patients
Author	松田, 諭(Matsuda, Satoru)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	【目的】食道癌における術前化学療法後の遺残腫瘍量を、血液中のcell free DNA (cfDNA)を用いて高感度にモニタリングする手法の確立を目的とした。 【方法】食道癌に対する術前化学療法前後の血漿を集積し、cfDNA中における変異遺伝子の種類と頻度を検討した。cfDNAは、慶應義塾大学医学部腫瘍センター西原広史教授と共同で、複数癌腫で高頻度に変異が見られる77遺伝子を評価可能な、cfDNAパネル検査(AVENIO expanded kit)を用いた。また、原発巣と血中cfDNAの変異部位の一致率を検証するために、各検体の原発巣からDNAを抽出し、160遺伝子のクリニカルシーケンスパネル(PleSSision rapid)を用いて評価した。 【結果】2019年より患者血漿の集積を開始し、2021年3月現在で収集された計40検体のうち、24検体についてcfDNA評価を行った結果、24検体中20検体(83%)においてcfDNA中に1つ以上の遺伝子変異が検出された。内訳は、TP53が71%の症例に認められ、APC、CTNNB1、PIK3CAなど、食道扁平上皮癌に一定頻度で認められる変異が各1例ずつに認められた。さらに、cfDNAの評価を行った24例のうち、18例において原発巣のPleSSision rapidの結果を得た。うち10例において、原発巣とcfDNA中にTP53の同一部位の変異が検出された。24検体には、7患者の術前化学療法前後計14検体が含まれ、術前化学療法の奏効とcfDNAのAllele frequency(AF)の関連を検討した。結果として、7例中5例(63%)において、術前化学療法前後の腫瘍縮小がAFと相関していた。 【まとめと今後の計画】外科的切除可能な進行度の食道癌において、83%の症例でcfDNAの遺伝子変異が検出可能であった。さらに、63%の症例において術前化学療法前後でそのAFの変化が原発巣の奏効と相関し、同変異は原発巣からも検出されていた。今後は、症例数を増やすことに加え、すでに早期再発をきたしている患者検体を用いて、術後早期再発の予測を目的に加え、検討する計画である。 Aims: We aimed to develop tumor monitoring system to evaluate the tumor burden using cell free tumor DNA (cfDNA) in esophageal cancer patients. Methods: The patients plasma samples were serially collected before and after neoadjuvant chemotherapy from esophageal cancer patients. cfDNA was evaluated using AVENIO expanded kit which could detect 77 genes under the collaboration with Professor Hiroshi Nishihara, Keio University Hospital Cancer Center. In order to evaluate the concordance of gene alteration profile between cfDNA and primary tumor, we used clinical sequence panel PleSSision-rapid which included 160 genes. Results: Of more than 40 Patient plasma samples collected, cfDNA was evaluated in 24 samples. As results, 71 percent of samples showed mutation in TP53. Additionally, the mutation in APC, CTNNB1, PIK3CA were detected in a sample for each. The mutation status of primary tumor was evaluated in 18 samples. The same TP53 mutation was detected both in primary tumor and cfDNA in 10 patients. When the change in mutation allele frequency (AF) between before and after neoadjuvant chemotherapy was correlated to the response of primary tumor in 5 out of 7 patients. Summary and future perspective: The mutation in cfDNA was detected in surgically resectable esophageal cancer patients. Furthermore, the change in AF was consistent to the response to neoadjuvant chemotherapy. The further analysis using expanded cohort will conclude whether the current system would be a reliable approach to monitor tumor burden and guide treatment strategy.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000009-20200051

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2020年度　学事振興資金（共同研究）研究成果実績報告書

2021年3月20日

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教（有期・医学部）	補助額	1,400　千円
	氏名	松田 諭	氏名（英語）	Satoru Matsuda		

研究課題（日本語）

食道癌におけるリキッドバイオプシーを用いた手術回避戦略の確立

研究課題（英訳）

Monitoring tumor burden to select patients who can omit surgical resection in esophageal cancer patients

研究組織

氏　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
松田　諭（Satoru Matsuda）	外科学（一般・消化器）・助教
西原　広史（Hiroshi Nishihara）	腫瘍センター・教授
大場　純奈（Junna Oba）	腫瘍センター・特任講師

１．研究成果実績の概要

【目的】食道癌における術前化学療法後の遺残腫瘍量を、血液中の cell free DNA (cfDNA)を用いて高感度にモニタリングする手法の確立を目的とした。
【方法】食道癌に対する術前化学療法前後の血漿を集積し、cfDNA 中における変異遺伝子の種類と頻度を検討した。cfDNA は、慶應義塾大学医学部腫瘍センター西原広史教授と共同で、複数癌腫で高頻度に変異が見られる 77 遺伝子を評価可能な、cfDNA パネル検査(AVENIO expanded kit)を用いた。また、原発巣と血中 cfDNA の変異部位の一致率を検証するために、各検体の原発巣から DNA を抽出し、160 遺伝子のクリニカルシーケンスパネル(PleSSision rapid)を用いて評価した。
【結果】2019 年より患者血漿の集積を開始し、2021 年 3 月現在で収集された計 40 検体のうち、24 検体について cfDNA 評価を行った結果、24 検体中 20 検体(83%)において cfDNA 中に 1 つ以上の遺伝子変異が検出された。内訳は、TP53 が 71%の症例に認められ、APC、CTNNB1、PIK3CA など、食道扁平上皮癌に一定頻度で認められる変異が各 1 例ずつに認められた。さらに、cfDNA の評価を行った 24 例のうち、18 例において原発巣の PleSSision rapid の結果を得た。うち 10 例において、原発巣と cfDNA 中に TP53 の同一部位の変異が検出された。24 検体には、7 患者の術前化学療法前後計 14 検体が含まれ、術前化学療法の奏効と cfDNA の Allele frequency(AF)の関連を検討した。結果として、7 例中 5 例(63%)において、術前化学療法前後の腫瘍縮小が AF と相関していた。
【まとめと今後の計画】外科的切除可能な進行度の食道癌において、83%の症例で cfDNA の遺伝子変異が検出可能であった。さらに、63%の症例において術前化学療法前後でその AF の変化が原発巣の奏効と相関し、同変異は原発巣からも検出されていた。今後は、症例数を増やすことに加え、すでに早期再発をきたしている患者検体を用いて、術後早期再発の予測を目的に加え、検討する計画である。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Aims: We aimed to develop tumor monitoring system to evaluate the tumor burden using cell free tumor DNA (cfDNA) in esophageal cancer patients.
Methods: The patients plasma samples were serially collected before and after neoadjuvant chemotherapy from esophageal cancer patients. cfDNA was evaluated using AVENIO expanded kit which could detect 77 genes under the collaboration with Professor Hiroshi Nishihara, Keio University Hospital Cancer Center. In order to evaluate the concordance of gene alteration profile between cfDNA and primary tumor, we used clinical sequence panel PleSSision-rapid which included 160 genes.
Results: Of more than 40 Patient plasma samples collected, cfDNA was evaluated in 24 samples. As results, 71 percent of samples showed mutation in TP53. Additionally, the mutation in APC, CTNNB1, PIK3CA were detected in a sample for each. The mutation status of primary tumor was evaluated in 18 samples. The same TP53 mutation was detected both in primary tumor and cfDNA in 10 patients. When the change in mutation allele frequency (AF) between before and after neoadjuvant chemotherapy was correlated to the response of primary tumor in 5 out of 7 patients.
Summary and future perspective: The mutation in cfDNA was detected in surgically resectable esophageal cancer patients. Furthermore, the change in AF was consistent to the response to neoadjuvant chemotherapy. The further analysis using expanded cohort will conclude whether the current system would be a reliable approach to monitor tumor burden and guide treatment strategy.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）