消化器癌における放射線感受性向上に関する大規模臨床研究

1. はじめに

消化器癌に対する集学的治療の一環として放射線療法は重要であるが、その感受性が問題となっている。消化器癌における放射線感受性向上を目指し、臨床試験と測定研究を行い、より効果的かつオーダーメードな化学放射線療法(CRT)の確立を目指す。

1) 臨床試験:下部直腸癌に対する S-1 併用放射線療法の有用性に関する多施設共 同研究

進行下部直腸癌症例で UFT 併用放射線療法を行った群と比較し、S-1 の放射線 増感作用の臨床効果を検討する。治療レジメンは以下の通りである。

- · 放射線照射(RT) 2 Gy × 5 days/week × 4weeks, Total 40 Gy
- · S-1 群 (n=30): 80 mg/m2/day(分 2)、5 日間投与 2 日間休薬
- ・ UFT 群 (n=30): 300 mg/m2/day(分 2or3)、5 日間投与 2 日間休薬
 - 1 週間を 1 コースとして 4 コース実施する。

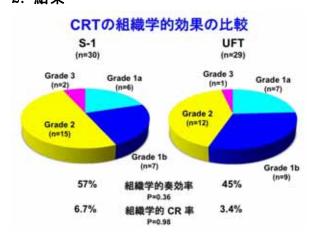
Primary endpoint: 抗腫瘍効果、組織学的 CR 率

Secondary endpoint: 治療完遂率、副作用、全生存率、局所再発率

2) 測定研究: S-1 併用放射線化学療法の効果予測遺伝子の探求

臨床試験に参加した症例の化学放射線療法前後の腫瘍および非癌部の新鮮凍結標本を採取する。DNA および miRNA microarray を用いて包括的遺伝子解析を行ってピックアップされた遺伝子で効果判定予測及び抗腫瘍効果の病態を解析する。

2. 結果





CRT の効果に関しては、S-1 群(30 例)と UFT 群(29 例)で、CRT の組織学的効果の奏効率(Grade2,3)は 57%、45%、組織学的 CR 率は 6.7%、3.4%で差を認めなかった。RECIST による効果比較でも奏効率は 60%、52%で有意差を認めなかった。

その他のCRT効果の比較

	S-1 (n=30)	UFT (n=29)	P value
Down staging			0.36
Yes	14 (47%)	17 (59%)	
No	16 (53%)	12 (41%)	
腫瘍切除			0.99
Yes	29 (97%)	29 (100%)	
No	1 (3%)	0 (0%)	
紅門溫存			0.36
Yes	14 (47%)	17 (59%)	
No	16 (53%)	12 (41%)	
切除斯端陽性			
肛門側	0 (0%)	0 (0%)	
刺離面倒	1 (3%)	0 (0%)	0.99

有害事象の比較

	S-1 (n=30)		UFT (n=29)		200
	Grade 2	Grade 3	Grade 2	Grade 3	Pvalue
血液毒性	14-62-01-021-0	Salarescon.	CATHERESIA	8-2-20-00	allelace
黄血	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	0.61
白血球減少	4 (13%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0.93
血小板減少	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.58
非血液毒性					
吐気	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.58
下南	4 (13%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.02
食欲不摄	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.58
倦怠感	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.58
低ナトリウム	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0.58
クレアチニン上昇	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.58
缸門周囲皮膚炎	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.29
紅門周囲膿瘍	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0.56

その他の CRT 効果に関しては、S-1 群と UFT 群の Down stagig 率(47%、59%)、腫瘍切除率(97%、100%)、肛門温存率(47%、59%)、切除断端陽性率(3%、0%)に有意差を認めなかった。

有害事象に関しては、血液毒性の発生率は両群間で差を認めなかった。非血液毒性では、下痢の発生率が S-1 群で Grade2 が 13%、Grade3 が 7%と、UFT 群の 0%、

0%と比較して優位に高率であった (p=0.02)。その他の非血液毒性は両群間に差を認めなかった。

コンプライアンスに関しては、治療完 遂率は S-1 群で 83%、UFT 群で 97%で あり差を認めなかった。

DNA microarray での検討では、S-1 群で図のようにクラスター解析で、CRT 効果別にクラスターを形成し、2 倍以上

の fold change を示した 184 個の遺伝子を抽出した。

Complianceの比較

	S-1 (n=30)	UFT (n=29)	P value
治療完遂			0.21
Yes	25 (83%)	28 (97%)	
No	5 (17%)	1 (3%)	
不完全治療の内訳			
化学療法のみ	3 (10%)	1 (3%)	0.63
放射線治療のみ	1 (3%)	0 (0%)	0.99
化学放射線療法	1 (3%)	0 (0%)	0.99

3. まとめ

S-1, UFT を用いた CRT は有効であり、副作用は容認可能であった。今後は S-1、UFT 別に DNA および miRNA microarray のさらなる詳細な検討後に薬剤別に効果予測式を作成して、化学放射線療法の個別化治療の確立を目指す。

