

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書
局所進行肛門管癌に対する新規化学放射線療法の確立
肛門管癌に対する術前化学放射線療法の治療感受性バイオマーカーの同定

分担研究者 猪股 雅史 大分大学医学部消化器・小児外科学講座 准教授

研究要旨

局所進行扁平上皮癌に対する標準治療として、欧米では術前化学放射線治療が行われており、その有効性が報告されている。本邦においても術前化学放射線療法の有用性の評価が注目されている。そこで局所進行直腸癌に対して S-1 を用いた術前化学放射線療法の有効性と安全性についての検討を多施設共同第 II 相試験 (UMIN ID : 03396) として施行した。局所進行直腸癌に対し S-1 を用いた術前化学放射線療法を 19 例に施行。Grade 4 の白血球減少を 1 例に認めた。ほか Grade 3 以上の有害事象は認めなかった。全例根治度 A の手術を施行できた。術後合併症として骨盤内膿瘍 2 例、創感染 4 例を認めた。組織学的効果判定は Grade 1a : 4 例、Grade 1b : 3 例、Grade 2 : 11 例、Grade 3 : 1 例であり、良好な結果であった。以上より局所進行直腸癌に対する S-1 を用いた術前放射線療法は、有効かつ安全な治療法であると考えられた。

A . 研究背景

進行直腸癌に対する術前化学放射線療法 (CRT) は欧米では標準治療とされており、日本でも有用性の報告が増えており、CRT が拡がりつつある。術前 CRT は局所再発を抑制する一方で、早期及び晩期毒性が報告されている。そこで CRT の効果が期待できる症例を選別して治療を行うことが重要な課題と考えられる。

B . 研究目的

局所進行直腸癌を対象に、S-1 併用による術前化学放射線療法の忍容性を治療完遂率および安全性の面から検討する。また、CRT 前の生検標本組織を使用し、CRT に対する感受性規定因子 (効果予測因子) の同定を行う。

C . 研究対象と方法

(1) 化学放射線療法の臨床学的な有用性の評価
2009年4月から2011年10月までの、下部直腸癌 (Rb、P)、術前診断 T3-T4、N0-3 (TNM 分類第 6 版) の局所進行直腸癌を対象に、S-1 併用による術前化学放射線療法の忍容性を治療完遂率及び安全性を評価した。S-1 80 mg/m²/day 5 日間投与 2 日間休薬 (2 週投薬、1 週休み、2 週投薬)、放射線治療 1.8 Gy/day 5 日間照射 2 日間休止 (5 週間 : total 45 Gy/25fr) を施行した。術前放射線化学療法の 4-8 週の後手術を施行した。手術は、腹会陰式直腸切断術もしくは前方切除を行い、直腸間膜完全切除 (total mesorectal

excision ; TME) を施行する。評価項目は、治療完遂率 (術前化学放射線療法における放射線総量と S-1 の手術日までの総投与量比を算出し、それぞれ 75%以上をもって完遂と規定)、組織学的効果、安全性 (有害事象発現割合)、根治切除率である。

(2) 術前の生検材料を用いた治療感受性因子の同定

術前の生検材料を用いたマイクロアレイ解析を行った。化学放射線療法の感受性陽性群と陰性群とに分け、高い的中率を示す遺伝子群を Welch 法にて成分解析を用いて抽出した。感受性陰性群は grade 0, 1a, 1b、感受性陽性群は grade 2, 3 とした。

D . 研究結果

(1) 化学放射線療法の臨床学的な有用性の評価
局所進行直腸癌に対し S-1 を用いた術前化学放射線療法を 37 例に施行した。術前化学放射線療法の治療完遂率は 83.3% (95%信頼区間 71.2 ~ 95.5%) であった。組織学的奏効率 (grade 2, 3) は 50.0% (95%信頼区間 33.7 ~ 66.3%) であった。grade 3 以上の有害事象は 4/36 例 (11.1%) に認めた。R0 切除率は 94.6% だった。

(2) 術前の生検材料を用いた治療感受性因子の同定

Welch の方法によって、2 群間の差を鋭敏に感知するプローブ数が 80 遺伝子であることを明らかにした。主成分解析にて治療効果を予測するための 80 遺伝子群を抽出した。

E . 結論

局所進行直腸癌に対する S-1 を用いた術前放化学射線療法は、奏効率と有害事象の観点から有効かつ安全な治療法であると考えられた。また術前 CRT 前生検を用いた検討から治療効果予測因子として 80 遺伝子が同定された。今後、この遺伝子群を用いた術前 CRT の症例選択が期待される。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

- (1) Inomata M, Akagi T, Nakajima K, Etoh T, Shiraishi N, Tahara K, Matsumoto T, Kinoshita T, Fujii K, Shiromizu A, Kubo N, Kitano S; Prospective Feasibility Study to Evaluate Neoadjuvant synchronous S-1 + RT for Locally Advanced Rectal Cancer: A Multicenter Phase II Trial (UMIN ID: 03396). Jpn J Clin Oncol 43(3):321-323, 2013.
- (2) Kusano T, Inomata M, Hiratsuka T, Akagi T, Ueda Y, Tojigamori M, Shiroshita H, Etoh T, Shiraishi N, Kitano S; A comparison of laparoscopic and open surgery following preoperative chemoradiation therapy for locally advanced lower rectal cancer. Jpn J Clin Oncol in press.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。