

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

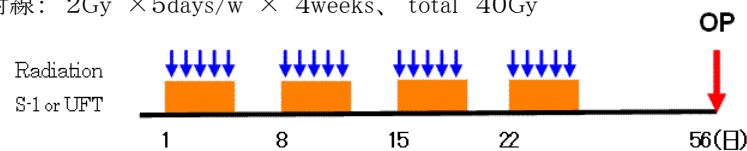
研究概要

消化器癌における放射線感受性向上を目指し、大規模な臨床研究（臨床効果と臨床検体）を行い、効果的な放射線感受性向上を図る。

- 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四国多施設共同研究 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ならびに組織学的効果を明らかにする。
- 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化学放射線療法前の組織で包括的遺伝子解析を行い、効果判定予測及び抗腫瘍効果のメカニズムを解析する。

下部直腸癌に対する化学放射線療法の効果比較研究（第Ⅱ相試験）

- 目的:下部直腸癌を対象に S-1及び UFT 併用放射線療法における有効性および安全性を比較検討する。
- 検討項目:
 - ・Primary endpoint :奏効率
 - ・Secondary endpoints:pCR 率、組織学的効果、有害事象、全生存率
 - ・治療前の検体を採取して分子生物学的解析を行い治療効果や予後予測因子を検討する。
- 治療デザイン:放射線: 2Gy × 5days/w × 4weeks、total 40Gy



症例登録後、2群に無作為割り付けを行う

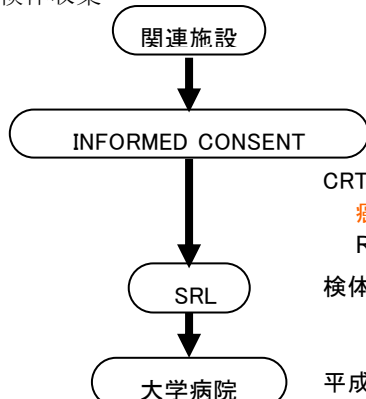
- S-1 群 (30例) :80mg/m²/day(分2) 5days/week × 4weeks
- UFT 群 (30例) :300mg/m²/day(分2or3) 5days/week × 4weeks

■実施体制・参加施設(平成20年)

- 3月 徳島大学病院倫理委員会の承認
- 4月 Kick off meeting 実施



■検体収集



CRT前に標本採取

癌部(3カ所)、非癌部(2カ所)を各々5mm角で採取

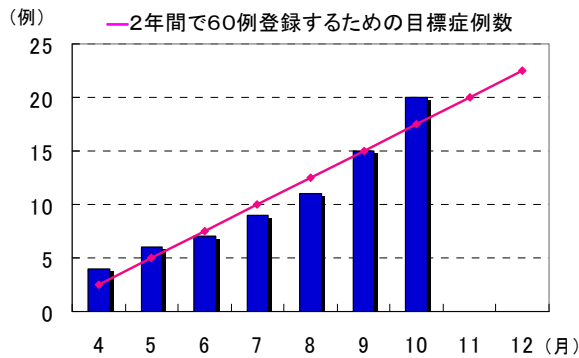
RNA lator入りpendorf tubeに入れ、4℃で冷蔵庫保存

検体は1週間に1回SRLが回収・搬送(4℃に設定)

平成25年3月31日まで冷凍保存



■登録状況の推移



| | TS1 | UFT | 計 |
|---------|-----|-----|----|
| 徳島大学病院 | 7 | 5 | 12 |
| 徳島赤十字病院 | 1 | 2 | 3 |
| 四国中央病院 | 2 | 1 | 3 |
| 高松市民病院 | 1 | 0 | 1 |
| 高知病院 | 1 | 0 | 1 |
| 計 | 12 | 8 | 20 |

■大学病院症例の検討

| | TS1 | UFT | 計 |
|----------|-----|-----|---|
| 症例数 | 5 | 3 | 8 |
| Stage | | | |
| I | 0 | 3 | 3 |
| II | 1 | 0 | 1 |
| III | 3 | 0 | 3 |
| IV | 1 | 0 | 1 |
| 組織学的効果 | | | |
| Grade 1a | 2 | 0 | 2 |
| 1b | 0 | 1 | 1 |
| 2 | 3 | 2 | 5 |
| 有害事象 | | | |
| 下痢 | 1 | 0 | 1 |
| 骨髄抑制 | 1 | 1 | 2 |

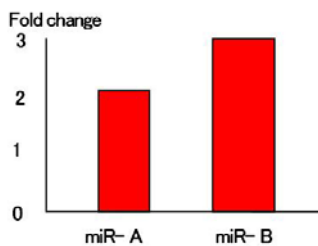
重篤な副作用なく症例集積中

■DNA microarray による効果予測

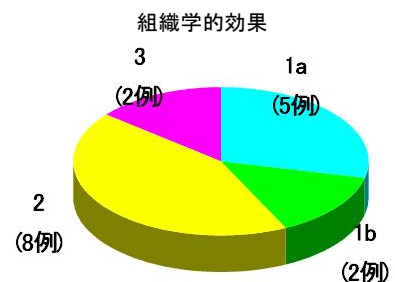
| No. | Gene Symbol | Description |
|-----|-------------|--|
| 1 | MMP7 | matrix metalloproteinase 7 |
| 2 | MMP14 | matrix metalloproteinase 14 |
| 3 | MMP9 | matrix metalloproteinase 9 |
| 4 | MMP1 | matrix metalloproteinase 1 |
| 5 | ITGA2 | integrin, alpha 2 |
| 6 | NFKB2 | NFK light polypeptide gene enhancer in B-cells 2 |
| 7 | CTSB | cathepsin B |
| 8 | ITGB1 | integrin, beta 1 |
| 9 | MMP16 | matrix metalloproteinase 16 |
| 10 | PLAUR | plasminogen activator, urokinase receptor |
| 11 | RRM1 | ribonucleotide reductase M1 polypeptide |
| 12 | DNMT1 | DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1 |
| 13 | UP | uridine phosphorylase 1 |
| 14 | TOP1 | topoisomerase (DNA) I |
| 15 | TGFB1 | transforming growth factor, beta 1 |
| 16 | NDKA | non-metastatic cells 1, protein |
| 17 | NDKB | non-metastatic cells 2, protein |

オーダーメイド治療を目指した進行下部直腸癌に対する術前 S-1/放射線併用療法

- Micro RNA microarray による予測: ・マイクロ RNA(miRNA)は、タンパク質をコードしない小さな RNA
- ・発生・分化・増殖など様々な生命現象に関わっている

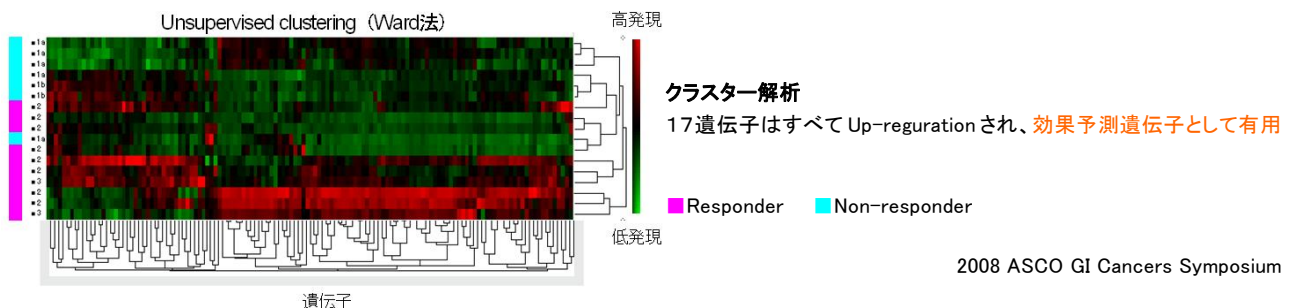


- ・対象: 直腸癌22例
- ・治療前生検組織
- ・microRNA 発現解析 (821gene)
- ・病理組織学効果で有効性検討 (特許申請中)



病理組織学的効果 Grade 2,3 症例では、Grade 1 症例に比べ miR-A, miR-B が高発現し、効果予測に有用である。

奏効率(grade2,3)は 58.8%



2008 ASCO GI Cancers Symposium