

Evaluating Individual Radiosensitivity for the Prediction of Acute Toxicities of Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients

(食道癌に対する化学放射線療法による急性期有害事象予測のための放射線感受性評価)

Radiation Research, in press

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻 今野 伸樹

【目的】化学放射線療法（CRT）は、多くの癌において標準治療の一つとして重要な役割を果たしている。その有用性が認識される一方、放射線療法（RT）による有害事象が大きな懸念事項である。RTによる有害事象を予測するために、これまで様々な物理的および生物学的解析が行われてきた。RTの有害事象は正常組織に照射される線量と体積に依存するため、線量-体積ヒストグラム（DVH）は、物理的な解析による予測指標として有用とされている。しかし、有害事象の程度は、同程度の線量、照射体積の治療を受けた患者間でも個人差があることが知られている。これは、個人の放射線感受性の違いによるものと考えられている。したがって、RTの有害事象予測のために、個人の放射線感受性を予測する指標を確立することは極めて重要な課題である。先行研究では、末梢血リンパ球（PBL）の γ -H2AX foci数や染色体異常（CA）数によって測定した個人の放射線感受性とRTの有害事象に関係があることが報告されている。これらの先行研究では、患者の血液を採取し *in vitro* で照射することで放射線感受性を予測しているが、*in vitro* での照射では、RTの照射線量や照射体積、生体内での反応が反映されない。本研究では、CRT患者の照射前後のPBLを採取することで、照射による *in vivo* での γ -H2AX foci数およびCA数の変化を評価するための前向き研究を施行し、RTによる有害事象の予測指標を検討した。

【方法】2017年9月から2019年10月まで、根治的CRTを施行した18例の食道癌患者を前向きに登録した。RTは1日2Gyを週5日施行し、総線量は11例で60Gy、7例で50Gyであった。化学療法としてシスプラチンまたはネダプラチンと5-フルオロウラシルを使用した。PBLは、累積線量が2、20、40、および50/60 Gy時点で、RTを照射する直前と照射15分後に採取した。RTの4週間後及び6か月後にもPBLを採取した。CAの測定には peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization（PNA-FISH）法を用い、二動原体および環状染色体を計測した。また、DNA損傷の程度を評価するため、照射前後で1細胞あたりの γ -H2AX foci数を測定し、それぞれの累積線量時点で2 GyのRTによる γ H2AX fociの増加数を測定した。これらの因子と、CTCAE ver. 5.0で評価したCRTの有害事象との関連を評価した。有意差検定には対応のあるt検定とマンホイットニーU検定を使用し、すべての検定で、 p 値 <0.05 を有意水準とした。

【結果】全 18 症例での PBL1 細胞あたりの CA 数の平均は、CRT 中に増加し、終了後に経時的に減少した (RT 前:0.01 (範囲 :0–0.02)、2 Gy:0.05 (0.03–0.08)、20 Gy:0.42 (0.22–1.10)、40 Gy : 0.65 (0.34–1.33)、RT の最終日 (50 / 60 Gy) : 1.04 (0.52–2.30)、RT の 4 週間後 : 0.98 (0.46–2.06)、RT 後 6 か月 : 0.65 (0.27–1.22))。RT 前の γ -H2AX foci 数は、CRT 中に有意な増加を示さなかったが、1 回の照射による γ H2AX foci の増加量は、累積線量の増加と共に有意に減少した (2 Gy:1.88 (0.39–3.33)、20 Gy:1.47 (0.59–3.17)、40 Gy:0.92 (0.06–1.88)、RT の最終日 (50 / 60 Gy) : 0.54 (0.08–2.19))。有害事象の評価では本研究に登録された 18 例の食道癌患者のうち、5 例で Grade 3 の急性期有害事象を認め (食道炎 : 4 例、肺臓炎 : 1 例)、これらの症例を Overreactor (OR) と定義した。残りの 13 例では急性期有害事象 Grade2 以下で、Non-overreactor (NOR) と定義した。OR 群では、Grade3 の急性期有害事象は、28 Gy、54 Gy、60 Gy、照射後 3 日及び 28 日後に認められた。食道、肺、体全体の照射線量及び照射体積は OR 群と NOR 群で有意差を認めなかった。一方、OR 群の CA 数は、NOR グループの CA 数と比較して有意に高値であった (累積線量 20 Gy (平均値 : 0.63 v.s. 0.34、 $p = 0.02$)、40 Gy (平均値 : 0.90 v.s. 0.52、 $p = 0.04$)、RT の最終日 (50 / 60 Gy) (平均値 : 1.49 v.s.0.84、 $p = 0.005$)。 γ -H2AX foci 数と急性期有害事象との有意な関連は認められなかった。 Grade3 以上の急性期有害事象は発症した 5 例全例で累積線量 20Gy 以降に発症しており、累積線量 20 Gy 時点で CA 数に有意差が認められていることから、照射線量 20Gy 時点の CA 数は、CRT の急性期有害事象の予測指標となる可能性がある。

【結論】本研究は、食道癌患者における CRT 中及び治療後の PBL 中の CA 数および γ -H2AX foci 数の動態を明らかにした。2 Gy の RT による γ -H2AX foci 数の増加は RT の累積線量の増加とともに減少したが、RT 前の γ -H2AX foci 数は CRT 中に変化しなかった。対照的に、CA 数は治療中に経時的に増加したが、CRT 後 6 か月で約 60%まで徐々に減少した。累積線量 20 Gy での CA 数が、食道癌患者における CRT の急性期有害事象の予測指標となる可能性が示唆された。