

# リキッドバイオプシーに基づく直腸癌術前放射線化学療法の 効果予測法の開発

がん研有明病院 大腸外科

医長 秋吉 高志

(共同研究者)

がん研究会がんプレシジョン医療研究センター プロジェクトリーダー 前佛 均

## はじめに

下部進行直腸癌に対しては局所再発を抑制する目的で術前放射線化学療法 (chemoradiation therapy; CRT) が国際的な標準治療として行われている。術前CRTによりがん細胞が病理学的に完全に消失する病理学的完全奏効 (pathological complete response; pCR) が約10-15%の症例で得られており、良好な長期成績を示すことが報告されている。最近では術前CRTにより臨床的に腫瘍が消失した臨床的完全奏効 (clinical complete response; cCR) の症例では、切除を行わずに経過観察する考え方 (watch and wait) が提唱され、pCRの症例と同程度の予後が得られると報告されている。直腸癌手術は永久的人工肛門が必要になることや、肛門温存できた場合でも排便障害が生じることもある。さらに術後合併症として排尿・性機能障害の可能性もあり、これらは患者のQOLを著しく低下させる。そのため、適切なwatch and waitは患者QOLに多大な恩恵をもたらす。しかし、現状の画像診断で正確にpCRを予測することは困難であり、実際cCRに対してwatch and waitを行うと30%程度に局所再増大をきたす。そのため、現状では術前CRTの効果にかかわらず根治切除を行うことが標準治療と位置付けられている。これまで、進行直腸癌の術前CRTの治療効果、再発予測法としてのリキッドバイオプシーの有用性を検討した報告はほとんどない。末梢血に存在する無細胞DNA (cfDNA) 中の腫瘍由来DNA (ctDNA) の検出技術を利用し治療効果判定法、早期に再発を検出する診断システムを開発することにより、進行直腸癌における新規治療戦略の開発につながるものと強く期待される。

## 結 果

2017年2月から2018年11月まで前向きに登録された臨床病期IIまたはIII (cT3-4N0またはcTanyN+) の進行直腸癌で、当院で術前治療を施行した症例を対象とした。85症例222血漿サンプルを用いて、アンプリコンベースの次世代シーケンス法 (Oncomine Colon cfDNA Assay (Thermo Fisher Scientific)) によるctDNA解析を経時的に行った。14遺伝子の240を超えるホットスポットの変異アレル割合 (mutant allele fraction; MAF) を

ctDNAとして扱い、MAF平均値をctDNAレベルと定義した。本研究では切除検体のpCRおよびwatch and waitにて12か月以上cCRを維持している症例をあわせてCRと定義した。

術前治療開始前では57.6%の症例で、術前治療後では22.3%の症例でctDNAを検出した。ctDNAは術前治療により有意に減少した（図1）。ctDNA減少率（ $\geq 80\%$ ）は術前治療後のCRに関する独立した予測因子であった（OR 8.4, 95%CI 1.2-172,  $P=0.030$ ）。また、術後ctDNAレベルと術後CEAはそれぞれ術後再発に関する独立した予後因子であり（HR 7.8, 95%CI 1.5-46,  $P=0.013$ ）、これらを組み合わせて術後再発との関連を検討すると、両者とも高値の場合は両者とも低値に比べて再発リスクが33.9倍に増加し最も予後不良であった（下図2）。

図1

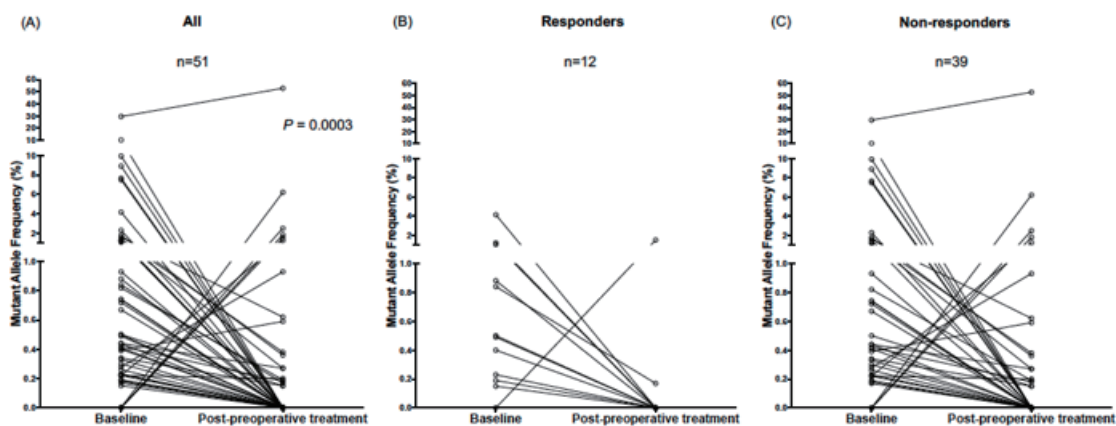
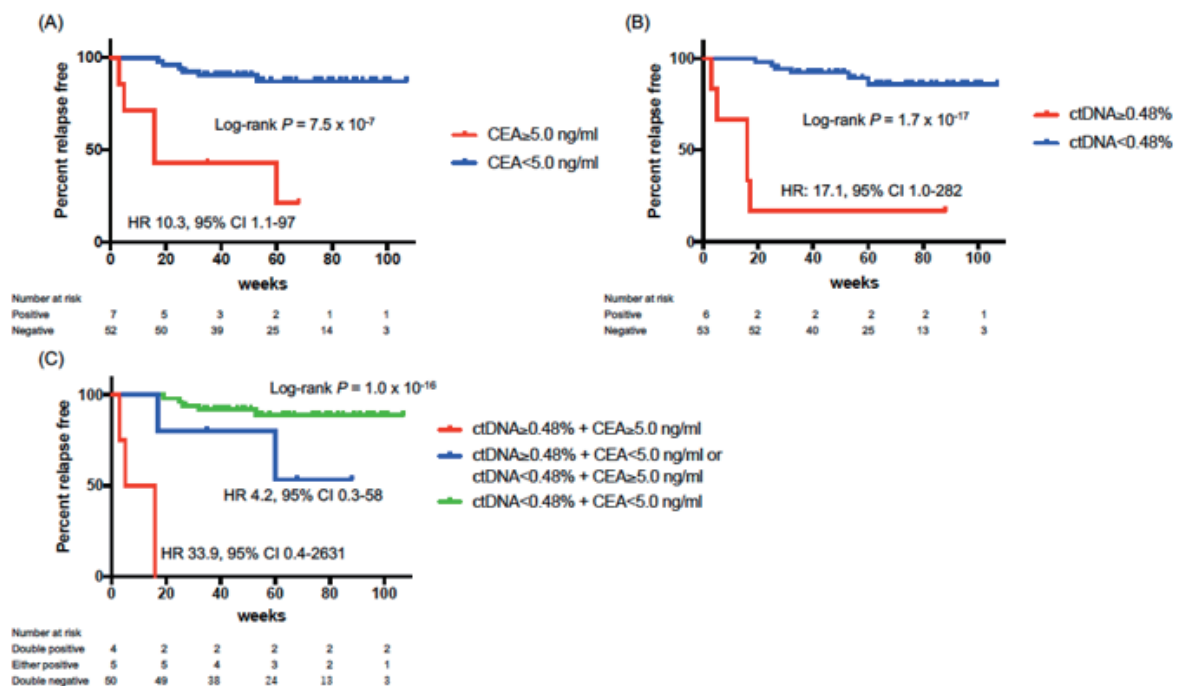


図2



## 考 察

本研究のように局所進行直腸癌に対する術前治療の治療効果におけるctDNAの有用性は報告がない。今回、ctDNAが術前治療効果および再発予測に関して有用な予測因子である可能性が示された。さらに、CEAとctDNAを組み合わせることで再発リスクが層別化された。これらの結果より、術前治療を施行する局所進行直腸癌において、より適切に術前治療後のアプローチ（切除あるいはwatch and wait）を判断することが可能となり、術後においてはCEAとctDNAを組み合わせた再発リスク評価に基づく補助療法の選択が可能となる可能性がある。

本研究で用いた血漿サンプル中に検出された変異遺伝子の頻度は、The Cancer Genome Atlas データベースでの組織サンプルから測定された変異遺伝子の頻度と異なる部分がある。例えば、結腸直腸癌におけるAPC遺伝子の変異頻度はTCGAでは～80%と報告されているが、我々のデータではAPCの変異頻度は17.1%であった。この変異頻度の違いの原因の一つとして、本研究で用いたcfDNAパネルのAPC遺伝子上の変異検出のcoverageが低いことが考えられる。cfDNAパネルのさらなる技術向上により検出精度の改善が見込まれる。

## 要 約

本研究では85例の術前治療を施行した進行直腸癌の血漿サンプルを用いて、アンプリコンベースの次世代シーケンス法による経時的ctDNA解析を行い、術前治療効果や術後再発の予測におけるctDNAの有用性を検討した。ctDNA減少率は術前治療後のCRに関する独立した予測因子であった。術前治療を施行する局所進行直腸癌において、経時的ctDNA解析が術前治療効果予測に有用である可能性が示唆された。

## 文 献

1. Murahashi S, Akiyoshi T, et al. Serial circulating tumor DNA analysis for locally advanced rectal cancer treated with preoperative therapy: prediction of pathological response and postoperative recurrence, 投稿中