

論文の内容の要旨

論文題目 大腸癌肝転移に対する周術期化学療法の
奏効評価法・奏効規定因子の探索
氏名 西岡 裕次郎

【背景】

大腸癌は新規罹患数・死亡率ともに上位を占める悪性新生物であり、転移・再発の部位としては肝臓が最も多く認められる。このため、大腸癌肝転移に対する適切な治療アプローチの開発が重要な課題だが、具体的な治療アルゴリズムがまだ存在しないのが実情である。

大腸癌肝転移の治療の基本は「外科的切除により根治を目指す」ことである。集学的チームでの評価により技術的・腫瘍学的な切除可能性から切除可能か否かを判断した上で、切除可能例では肝切除を第一選択とする。その一方、切除可能性がマージナルもしくは切除困難な症例では、まず化学療法を行ってその効果を評価した上で切除意義のある症例を選択し、根治切除に持ち込むことが目標となる。

近年では分子標的薬が登場するなど化学療法が著しく進歩しており、高い奏効率を期待できる適切なレジメンをどのように選択するかが重要となるが、現在化学療法の効果予測マーカーとして実臨床で用いられているのは抗 EGFR 抗体薬に対する腫瘍組織 RAS 遺伝子変異以外に存在しない。さらに、化学療法効果の評価には腫瘍径の変化に基づく RECIST 分類が従来から用いられているが、腫瘍組織の病理学的奏効が大腸癌肝転移の予後指標となることが報告され、さらに抗 VEGF 抗体薬である Bevacizumab を用いた場合には腫瘍径変化と病理学的奏効が必ずしも相関しない可能性が報告されてきている。

そこで本研究では、研究 1 において大腸癌肝転移の化学療法効果の適切な評価法として近年提唱されつつある腫瘍形態学的評価の有用性を検討し、研究 2 において肝切除例の網羅的遺伝子解析を行うことにより腫瘍組織 RAS 遺伝子変異以外の新規の化学療法効果予測バイオマーカーの探索を行った。

【対象と方法、結果】

<研究 1>

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科および虎の門病院肝胆膵外科において、2008～2014 年の期間に術前化学療法を行った上で治癒的肝切除を行った 86 例を対象とした。化学療法前後の造影 CT について 2 名の放射線科医が RECIST 分類 (PR・SD・PD) および既報の腫瘍形態学的分類 (Group 1-3) を用いて評価し、腫瘍切除標本について 1 名の病理医が腫瘍残存率を定量的に評価した。

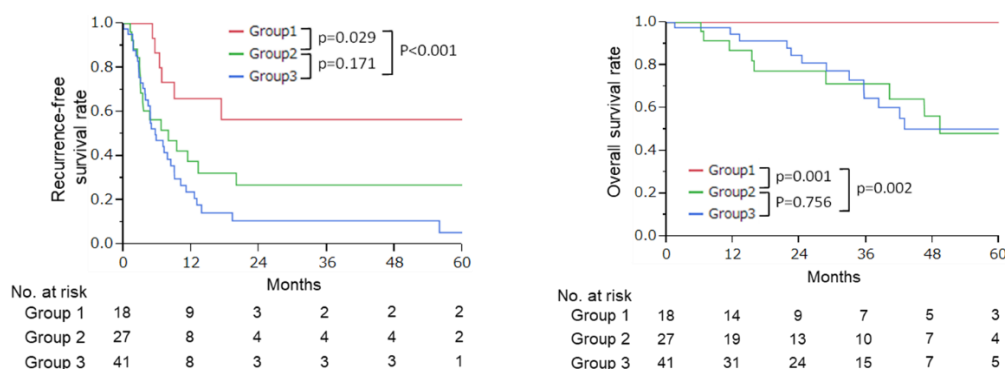
放射線学的奏効評価について、CT 腫瘍形態の評価者間一致率は $\kappa=0.99$ と非常に高かったが、CT 腫瘍形態による奏効評価 (Group 1/2or3) と RECIST による奏効評価 (PR/SDorPD) には相関を認めなかった ($P=0.43$)。

放射線学的評価と病理学的評価の関連について、腫瘍形態 Group 1・2・3 で腫瘍残存率は中央値 10%・35%・70%と有意に差が認められたのに対し ($P<0.001$)、RECIST PR・SD・PD では有意差が認められなかった ($P=0.177$)。

化学療法前後で CT 腫瘍形態変化が Group 2or3 \rightarrow 1 となる”Optimal Response”の寄与因子に関する多変量解析では、6 cycle 以上の化学療法施行 (オッズ比(OR) 3.57; 95%信頼区間 (95%CI) 1.08-14.3; $P=0.04$) と Bevacizumab 投与 (OR 6.80; 95%CI 1.18-129; $P=0.03$) の 2 因子が有意なものとして抽出され、化学療法前の腫瘍形態は関連を認めなかった。

さらに肝切除後の長期予後との関連における検討で、腫瘍形態 Group 1 は全生存期間(OS)・無再発生存期間(RFS)ともに他の Group と比較して予後良好であったのに対し、RECIST による分類では各群間に予後の差は認めなかった。RFS に関する多変量解析では、腫瘍数 (HR 1.100; 95%CI 1.04-1.16; $P<0.001$)、外科的根治度 (ハザード比(HR) 0.458; 95%CI 0.27-0.78; $P=0.005$)、術前 CT 腫瘍形態 Group 2/3 (Group 1 vs. Group 2; HR 0.436; 95%CI 0.17-1.00; $P=0.050$, Group 2 vs. Group 3; HR 0.53; 95%CI 0.28-0.94; $P=0.031$) の 3 因子が術後再発におけるリスク因子として抽出された。また、術前 CT 腫瘍形態 Group 1 群では R0/R1 切除に依らず 3 年生存率 100%であったのに対して ($P=1.00$)、Group 2/3 群では R1 切除が R0 切除よりも有意に予後不良であった。(3 年生存率 R0 切除 77.7% vs. R1 切除 52.2%; $P=0.025$)。

<図> 化学療法後 CT 腫瘍形態による奏効評価と OS・RFS



<研究 2>

東京大学医学部附属病院肝胆膵外科および虎の門病院肝胆膵外科において、2010~2016 年の期間に術前化学療法を行った上で肝切除を行った症例のうち、肝転移腫瘍組織と背景肝組織の凍結保存検体が良好な状態であった 58 例を対象とした。まず、術前化学療法の病理学的奏効と術後長期予後が非常に良い群と悪い群の計 10 例を選び、SeqCap EZ Comprehensive Cancer Design®と次世代シーケンサーHiseq 2000 を用いた 578 がん遺伝子の網羅的遺伝子解析を行った。この結果、腫瘍組織の MICA (MHC class I polypeptide-related

sequence A) 遺伝子 SNP rs147557828 における多型を化学療法効果予測の新規バイオマーカー候補とすることに決定した。続いて、58 症例すべての腫瘍組織・背景肝組織から DNA を抽出し、候補とした MICA SNP を Direct Sequence 法により解析した。また、同時に、研究 1 と同様の方法と放射線学的・病理学的な化学療法の奏効評価を行った。

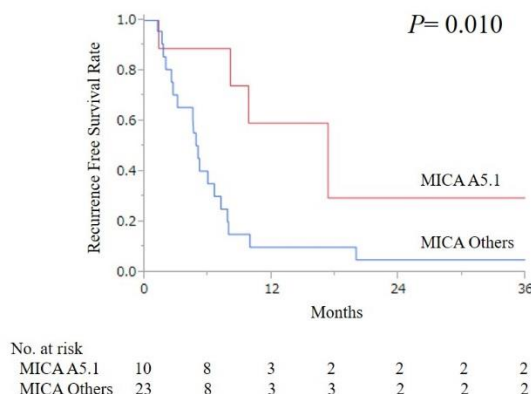
この結果、化学療法奏効・術後長期予後ともに良好な群で認めたのは MICA Exon5 の A5.1 多型であり、58 例全体で MICA A5.1 多型は 16 例 (27.6%) 認められた。また、腫瘍組織と背景肝組織における MICA 多型は 56 例 (96.6%) で一致していた。

抗 EGFR 抗体薬を投与された 20 例を除く 38 症例において解析を行うと、MICA A5.1 か否かと腫瘍組織 RAS 遺伝子変異の有無には関連を認めなかった。病理学的奏効との関連は、MICA A5.1 群で腫瘍遺残率がやや低く (中央値 20% vs. 40%, $P=0.18$)、腫瘍組織 RAS 変異群で低い傾向を認めた (30% vs. 70%, $P=0.08$)。放射線学的奏効との関連は、術前 CT 腫瘍形態による分類では MICA A5.1 群で Group 1 が多く認められたのに対し (53.8% vs. 16.0%, $P=0.04$)、腫瘍組織 RAS 遺伝子変異有無との相関は認められなかった ($P=0.85$)。その一方で、化学療法前後の腫瘍径の比および RECIST 分類による評価では、MICA 多型・腫瘍組織 RAS 遺伝子変異ともに有意な相関は認められなかった。

術前化学療法効果の放射線学的・病理学的評価に関する多変量解析では、化学療法後 CT 腫瘍形態 Group 1 (≡ Optimal Response) の予測因子として MICA A5.1 多型 (OR 4.67; 95% CI 1.11-21.7; $P=0.035$) が抽出され、病理学的な腫瘍遺残率 <20% の予測因子としても MICA A5.1 多型が関連する可能性が示された (OR 3.43; 95% CI 0.80-15.7; $P=0.096$)。

さらに肉眼的癌遺残陽性となった 5 例を除いた 33 例で肝切除後の予後関連因子の解析を行うと、MICA A5.1 群では肝切除後の RFS が有意に長く (RFS 中央値 10.4 ヶ月 vs. 4.8 ヶ月, $P=0.010$)、RFS の予測因子に関する多変量解析でも MICA A5.1 多型は独立した予後良好因子となった (HR 0.24; 95% CI 0.07-0.83; $P=0.024$)。

<図> MICA 多型と PFS の関連



【考察】

本研究では、まず研究 1 において、化学療法後の CT 腫瘍形態が病理学的な腫瘍残存率と強く相関し、なおかつ化学療法後 CT 腫瘍形態 Group 1 が腫瘍径や化学療法前 CT 腫瘍形態とは独立した予後予測因子となり得ることを明らかにするとともに、Optimal Response の有無に Bevacizumab 投与が有意に関連することを示した。さらに研究 2 では、少数例における網羅的遺伝子解析を用いて化学療法効果予測のバイオマーカー候補として MICA Exon5 における多型を選定し、これを他症例でも検証することで肝転移腫瘍組織と背景肝組織の MICA 多型がほぼ一致することを示し、MICA A5.1 多型が抗 EGFR 抗体薬以外の化学療法の病理学的/放射線学的奏効および術後長期予後の予測因子となる可能性を明らかにした。

研究 1 の結果は、「化学療法後の切除可能性がマージナルな症例における治療方針決定のために CT 腫瘍形態が非常に重要な判断材料となる」、「十分な化学療法奏効が得られない大腸癌肝転移症例において化学療法を 6 サイクル以上加えるもしくは Bevacizumab を追加することで化学療法奏効が得られる可能性がある」、「化学療法後の CT 腫瘍形態がシンプルかつ信頼性の高い予後指標となり得る」という実臨床へのインパクトを持ち、さらに研究 2 の結果からは、切除困難と判断して化学療法を開始する際に、腫瘍組織 RAS 遺伝子型とは別に、安全かつ容易に検査が可能なバイオマーカーとして MICA 多型が有用である可能性が示されるとともに、腫瘍ではなく患者自身の因子が化学療法奏効に関連する可能性がある、という非常に重要な新しい知見が得られたと考えられる。

ただし、本研究は「後ろ向き研究であるとともに、症例数が十分ではない」「抗 EGFR 抗体薬を投与された症例を除く集団における解析であり、抗 VEGF 抗体薬を投与された患者が多く含まれる偏った患者群が対象となっている」「評価者間一致率が非常に高かったものの、CT 腫瘍形態の評価基準が主観的であることが否めない」といった制限が存在している。

このため、今後さらなる症例を重ねての検討が必要であるとともに、CT 腫瘍形態と PET-CT などのより定量的評価との関連性の検索や、MICA Exon5 多型と化学療法の関連性に関する基礎的な検討を重ねていく必要がある。