

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09127

研究課題名（和文）大腸癌切除検体内貯留血のリキッドバイオプシーを用いた再発診断精度向上に関する研究

研究課題名（英文）Prediction of colorectal cancer using liquid biopsy of the blood in surgically resected specimen

研究代表者

浜部 敦史（Hamabe, Atsushi）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60621034

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：局所進行直腸癌の診断、集学的治療過程における反応などを元に至適治療を決定するために術前のctDNAの推移を元に予後予測・治療効果予測をすべく、「MRIおよびctDNAを用いた複合評価による進行直腸癌の再発リスク診断に関する前向き観察研究」を計画し、診断時、術前治療後、手術後の3点でctDNAを評価することとした。術前ctDNAの変化の状況を確認することができたため、今後は予後をフォローし、上記変化がどのように予後と関連するかを評価する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術前にctDNAの変化を用いて予後予測することが可能となれば、個別的に至適治療が何であるかを評価することができ、化学療法や放射線療法などの過剰治療を回避することにつながる。ctDNAに加えてMRIと組み合わせることで、より高い精度での予測が可能になると期待できる。患者側の恩恵だけでなく、医療費を抑制するなどの社会経済にも資すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：To predict prognosis and therapeutical efficacy of locally advanced rectal cancers in preoperative treatment, "prospective observational study regarding recurrent risk of locally advanced rectal cancer with the use of combined analysis of MRI and ctDNA" was launched. This study aims to provide treatment algorithm for rectal cancer. Patient recruitment had already finished, and follow-up data will be updated continuously hereafter.

研究分野：消化器外科

キーワード：血液循環腫瘍DNA 進行直腸癌 MRI 術前治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血液循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: 以下、ctDNA)は、癌細胞から血液中に漏出する DNA であり、血漿中の半減期が 2 時間以内と腫瘍マーカー (CEA、CA19-9) 等と比較して極めて短いことが知られており、根治的治療後は、癌の残存がなければ血中から速やかに消失する。本特性を生かして、複数の癌腫において、根治的治療後の微小残存腫瘍 (minimal residual disease : MRD) の検出や治療効果のモニタリングとしての ctDNA 検査の開発が試みられている。

本邦では直腸癌に対する術前検査では、大腸内視鏡、CT を実施することが一般的である。しかしながら、これらのみでは手術前の情報は不十分であり、その理由として CT では組織分解能が低く、癌の正確な拡がり診断ができないため、遺残なく腫瘍を切除するために精密な術前治療計画を立てることが困難であることが挙げられる。海外のガイドラインでは、術前に直腸 MRI を撮像することが必須であり、MRI で判明する癌の深達度、直腸固有筋膜への癌浸潤の有無、EMVI を評価し、治療計画を立てることが推奨されている。海外での MRI の重要性は本邦でも認識され、先進施設の多くで術前 MRI の実施が標準化されつつあると考えられる。

根治切除可能な進行直腸癌に対しては「外科治療」が標準的治療である。さらに、術後病理診断にてリンパ節転移が陽性であった場合には「術後補助化学療法」が追加される。従来は術後補助療法が標準的であったが、局所進行直腸癌においてはその高い局所再発率を制御するためには、術前に化学放射線療法を実施することが有効であることが証明され、術前化学放射線療法は本邦の大腸癌治療ガイドラインでは弱い推奨、海外においては強く推奨されている。近年の化学療法の進化に伴い、最近では放射線照射を行わない術前化学療法が新たな治療選択肢として期待され、有効性に関するエビデンスが報告されてきている。

ctDNA と MRI 画像所見を用いた新規の複合評価法が、再発リスクの個別評価実現に有用であることが証明できれば、切除検体の病理所見を確認するよりも早期の段階で、治療の適正化を図ることが可能になることが期待される。

2. 研究の目的

局所進行直腸癌に対して、直腸 MRI、血液循環腫瘍 DNA (ctDNA) が再発にどのように関与するかを明らかにする。

Primary endpoint を 2 年無病生存期間 (2-year disease free survival) とし、secondary endpoints を以下とする。

- ・ ctDNA 陽性割合
- ・ MRI 所見 (直腸固有筋膜浸潤、EMVI、T 因子、N 因子)
- ・ 病理学所見 (T 因子、N 因子、circumferential resection margin)
- ・ 2 年局所無再発生存期間 (local recurrence-free survival : LRFS)
- ・ 2 年全生存期間 (overall survival : OS)

3. 研究の方法

対象：局所進行直腸癌症例 45 例

右図の通り症例登録を勧め、2 次登録された症例を対象に解析する。

治療計画は通常診療に準じて決定し、本研究参加が治療内容を規定することはない。直腸癌 cStage II, III のうち腫瘍下端が腹膜翻転部よりも肛門側に存在する場合もしくは側方リンパ節転移を認める場合には、術前治療の適応とする。術前治療に関して、直腸癌が周囲臓器に近接し十分な剥離断端が確保できないと考えられる場合、他臓器浸潤を認める場合には、化学放射線療法を基本とし、その他においては術前化学療法を実施する。側方リンパ節転移を認めず、腫瘍下端が腹膜翻転部よりも口側に存在する直腸癌 cStage II, III においては、術前治療を実施せずに直接手術を実施する。治療方針決定時には主腫瘍の遺伝子変異の結果および ctDNA の結果を考慮しない。



4 . 研究成果

2020年11月から2021年9月に合計35例の症例登録(2次登録)を行った。治療方針に関して、手術先行が5例、術前化学放射線療法が12例、術前化学療法が14例、StageIVに対する全身化学療法が4例であった。診断時の内視鏡下生検による組織検体を用いて、次世代シーケンサーを利用した原発巣解析を全例で実施した。遺伝子変異解析の結果を元に、ddPCRでフォローする対象遺伝子変異を症例ごとに決定し、診断時、術前治療後、手術後の合計3点での血漿サンプルを用いて ctDNA の有無を解析した。血漿マーカーとした遺伝子変異を有する遺伝子の内訳は、KRAS17例、NRAS4例、BRAF1例、TP535例、APC5例、PIK3CA3例であった。診断時 ctDNA は30/35例で陽性であった(陽性率86%)。術前治療を実施した症例のうち21例が診断時の ctDNA が陽性で、そのうち6例が術前治療の後に ctDNA が陰性化した。術前治療前後のMRI のリスク因子を評価し、その後の予後との関連性を評価することによって、適正な患者個別のリスク層別化、治療個別化につなげる。現在、再発の有無についてフォロー中であるが観察期間がまだ十分ではないため引き続き経過観察を行う。今後、ctDNA の検査結果、MRI の所見と予後の相関を検証する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takemasa Ichiro, Hamabe Atsushi, Ishii Masayuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Perspectives for circulating tumor DNA in clinical management of colorectal cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1420 ~ 1430
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-021-01937-5	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takemasa Ichiro, Hamabe Atsushi, Miyo Masaaki, Akizuki Emi, Okuya Koichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Essential updates 2020/2021: Advancing precision medicine for comprehensive rectal cancer treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 198 ~ 215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ags3.12646	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	竹政 伊知朗 (Takemasa Ichiro) (50379252)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	
研究分担者	石井 雅之 (Ishii Masayuki) (50643201)	札幌医科大学・医学部・研究員 (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	沖田 憲司 (Okita Kenji) (70517911)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	
研究分担者	西舘 敏彦 (Nishidate Toshihiko) (80404606)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関