

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Impact of minimal residual disease on early recurrence of liver metastatic colorectal cancer

大腸癌肝転移における早期再発に対する微小残存病変の影響

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野
大学院生 川島万平
Cancer Science 2025 年掲載予定

大腸癌肝転移 (colorectal liver metastases : CRLM) は大腸癌による死亡率を増加させる主要な要因である。CRLM に対する肝切除は治癒を目指す唯一の治療法であるが、術後の再発率は依然として高く、特に術後 6 ヶ月以内の早期再発は予後不良である。微小残存病変 (minimal residual disease: MRD) は、手術や化学療法後に体内に残る微小な腫瘍細胞を示し、再発リスクの予測因子として注目されている。また循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) は MRD を検出するための非侵襲的な手段として有望である。本研究では CRLM 患者における ctDNA を用いた MRD の有用性及び術後補助化学療法の影響を評価した。

対象は 2014 年 2 月から 2021 年 12 月に CRLM 患者に対して原発巣および肝転移巣の切除を行った症例のうち、肝転移巣において次世代シーケンシング (NGS) で少なくとも 1 つの体細胞変異が確認された 53 例とした。術後 1 ヶ月以内に血液サンプルを収集し循環遊離 DNA (cell-free DNA: cfDNA) を抽出した後、デジタル PCR を用いて ctDNA を検出した。MRD は術後 1 ヶ月以内に ctDNA が陽性であった症例と定義し、術後 6 ヶ月以内に再発した場合を早期再発と定義した。対象 53 例中 39 例 (73.6%) が術後に再発し、そのうち 13 例 (24.5%) が早期再発を認めた。MRD 陽性例は 11 例 (20.8%) で全例が再発し、そのうち 9 例が早期再発であった。一方、MRD 陰性 42 例のうち 28 例 (66.7%) が再発し、早期再発は 4 例 (9.5%) であった。RFS および OS について、MRD 陽性例は MRD 陰性例に比して予後不良であり、RFS の中央値は MRD 陽性例で 3.5 ヶ月、MRD 陰性例で 15.2 ヶ月 ($p<0.0001$)、OS の中央値は MRD 陽性例で 14.6 ヶ月、MRD 陰性例で未到達であった ($p<0.0005$)。術後補助化学療法の影響については、MRD 陰性例において補助化学療法が RFS および OS に有意な影響を与えなかった一方、MRD 陽性例では RFS の延長を認めた ($p=0.02$) が、OS に関しては有意差は認められなかった ($p=0.13$)。多変量解析の結果、MRD は早期再発の独立したリスク因子であった ($p<0.001$)。また T4 ($p=0.04$)、術前 ctDNA ($p=0.03$)、および MRD ($p=0.03$) は再発の独立したリスク因子であった。以上より CRLM 患者における MRD は再発リスクを予測する重要な因子であり、特に早期再発の予測に有用であった。MRD の状態に基づく治療戦略の個別化が重要であり、本研究は CRLM 患者の術後管理および治療法選択に新たな指針を提供する可能性がある。

二次審査においては、臨床病理学的因子と MRD の関係、転移臓器ごとの MRD 検出感度の相違、R1 切除が MRD 検出に及ぼした影響について、MRD 陰性だが早期再発を認めた症例に対する考察について、ctDNA の臨床的解釈を中心に質問があったが、いずれの質問に対しても簡潔明瞭かつ的確に回答された。今後は CRLM 患者の予後改善に向けてより効率的な術後サーベイランスの策定を目指して研究に取り組むとの事であった。

本研究は、CRLM 患者における予後不良因子となる早期再発のリスク因子としての ctDNA の重要性を示した重要な研究であることが確認された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。