

論 文 内 容 要 旨

Clinical Implications of Pre- and Postoperative
Circulating Tumor DNA in Patients with
Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma
(切除後膵癌患者における術前および術後の
Circulating Tumor DNA の臨床的意義)
Annals of Surgical Oncology, 2020, in press.

主指導教員：高橋 信也 教授

(医系科学研究科 外科学)

副指導教員：茶山 一彰 教授

(医系科学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：上村 健一郎 准教授

(医系科学研究科 外科学)

山口 拓朗

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

Cell-free DNAは無細胞状態で体液中に存在するDNAであり、そのうちCirculating tumor DNA(以下、ctDNA)は、腫瘍細胞由来のcell-free DNAで、近年癌診療における有用なバイオマーカーとして期待されている。膵臓癌においては治療効果判定や不良な予後を予測するマーカーとしてのctDNAの有用性が報告されているが、その臨床的意義は十分に解明されているとは言えない。

【目的】

手術可能な膵臓癌患者において、術前および術後の血漿中のctDNAが持つ臨床的意義、主に患者の予後に与える影響を解明すること。

【対象】

2006年から2016年の間で切除可能あるいは切除可能境界膵頭部癌と診断され当科にて膵頭十二指腸切除術を受けた患者。

【方法】

患者からの血液検体採取は、術前は手術執刀直前、術後は術後3日目に行った。ctDNAの検出法として、膵癌で高頻度に認められるKRAS遺伝子変異をdigital droplet polymerase chain reaction(ddPCR)を用いて検出した。

【結果】

対象患者97名中、術前ctDNAは24例で陽性、術後ctDNAは27例で陽性であった。術後ctDNA陽性の患者は陰性の患者に比べてrecurrence-free survival(以下、RFS)が不良であった(生存期間中央値6.9ヶ月 vs. 19.2ヶ月、 $P=0.027$)。同様に、術後ctDNA陽性患者群は陰性患者群に比べてoverall survival(以下、OS)が不良であった(生存期間中央値16.4ヶ月 vs. 44.3ヶ月、 $P=0.008$)。続いて、術前および術後ctDNAの陽性、陰性に応じて患者を4グループに分けたところ、9例でいずれも陽性(pre+/post+ group)、55例でいずれも陰性(pre-/post- group)、15例で術前のみ陽性(pre+/post- group)、18例で術後のみ陽性(pre-/post+ group)であった。Pre+/post+ groupではpre-/post- groupに比べてRFSが不良であり(生存期間中央値4.7ヶ月 vs. 22.3ヶ月、 $P<0.001$)、同様にOSも不良であった(生存期間中央値13.5ヶ月 vs. 52.6ヶ月、 $P=0.001$)。Pre-/post- groupとpre-/post+ groupとの間にはRFS、OSいずれも統計学的に有意差を認めず(それぞれ $P=0.136$ 、 $P=0.090$)、ctDNAの陽性化は患者の生存率に影響を与えなかった。またpre+/post+ groupとpre+/post- groupの間にはRFS、OSいずれも統計学的に有意差を認めず(それぞれ $P=0.117$ 、 $P=0.129$)、ctDNAの陰性化は患者の生存率に影響を与えなかった。

続いて、単変量および多変量解析を用いてctDNAのRFS、OSの予後予測因子としての有用性を検討した。RFSの解析では、単変量解析で術前ctDNA、術後ctDNAいずれもRFSの予測因子であったが(それぞれ $P=0.004$ 、 $P=0.027$)、多変量解析ではいずれも独立した予後予測因子とはならなかった(それぞれ $P=0.236$ 、 $P=0.104$)。一方、OSの解析では単変量解析で術前ctDNA、術後ctDNAいずれもOSの予測因子であったが(それぞれ $P<0.001$ 、 $P=0.008$)、

多変量解析では術前 ctDNA が独立した予後予測因子であることが示され ($P = 0.008$)、術後 ctDNA は予後予測因子とはならなかった ($P = 0.302$)。

術前 ctDNA 陽性の 24 例のうち、16 例は術後補助化学療法を受け、8 例は受けていなかった。術後補助化学療法を受けた群では、受けなかった群に比し OS が有意に良好であった (生存期間中央値 18.3 ヶ月 vs. 7.1 ヶ月、 $P = 0.002$)。

【考察】

術前 ctDNA は OS 不良の独立した予後予測因子であることが示され、この結果から術前 ctDNA は積極的に術前療法を行うべき患者を選定する際の有用なマーカーとなりうる可能性がある。また、術前 ctDNA 陽性患者群において、術後補助化学療法を行った群では行わなかった群に比して有意に OS の延長が認められたことから、術前 ctDNA は強力な術後補助化学療法を検討すべき患者の選定にも有用である可能性がある。術後 ctDNA や、ctDNA の術後の陽性化あるいは陰性化が持つ臨床的意義に関しては、今後の研究の結果が待たれる。