

論文内容要旨

Clinical Features and Genomic Characterization of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer

(大腸内視鏡検査後発見大腸癌の臨床的および遺伝学的特徴)

Clinical and Translational Gastroenterology, 2020, in press.

主指導教員：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：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：伊藤 公訓 教授

(広島大学病院 総合診療医学)

田中 秀典

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景と目的】

大腸内視鏡検査により大腸癌罹患および死亡が抑制されるが、近年、大腸内視鏡検査後数ヶ月あるいは数年以内に発見される大腸癌が注目されており、**post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC)**と呼ばれている。PCCRCは近位結腸、女性、高齢者、併存疾患を有する患者に多く、**microsatellite instability (MSI)**と関連することなどが報告されているが、従来の報告は全て浸潤癌を対象としており、粘膜内癌(Tis癌)を対象に含めた研究報告はない。また、遺伝子変異に関しては、*KRAS*や*BRAF*などのごく限られた遺伝子変異に関してのみが報告されている。PCCRCの多くは前回大腸内視鏡検査における見逃し癌と考えられているが、通常の大腸癌と異なる生物学的特徴を有している可能性も指摘されており、この点に関しては十分検証されていない。今回、PCCRCの臨床的および生物学的特徴について、Tis癌も対象に含め、遺伝学的特徴を検討した。

【対象と方法】

2008年から2016年に広島大学病院において診断された大腸癌1619症例1765病変のうち、診断の6~60ヶ月前に大腸内視鏡検査歴のあった63症例67病変をPCCRCとして抽出した。このうち、一般人口より高い大腸癌発癌リスクを有する炎症性腸疾患および遺伝性ポリポーシスの患者、PCCRCの原因が明らかな微小腺腫の増大病変および内視鏡治療後再発病変を除外した、32症例34病変を本検討の対象とした。患者および病変の臨床病理学的特徴について、電子カルテから情報を抽出し検討した。ホルマリン固定された切除組織標本を用いて、ミスマッチ修復蛋白であるMLH1, MSH2, MSH6, PMS2の免疫染色を行い、1つ以上で発現消失を認める病変をミスマッチ修復蛋白欠損(mismatch repair protein deficient; dMMR)とした。また、同標本を10 μ m厚に薄切し、腫瘍部および非腫瘍部からDNAを抽出して150-200bpに断片化した後、アダプター付加、PCR増幅を行い調整したライブラリーに対して、次世代シーケンサーとSureSelect NCC oncopanel(90の癌遺伝子をターゲット)を用いてディープシーケンスを行い、体細胞変異を解析した。

【結果】

全大腸癌に占めるPCCRCの割合は全体で3.7%(66/1,764)、Tis癌3.9%(32/820)、T1以深癌3.6%(34/944)であった。本検討の対象PCCRC34病変(Tis癌18病変、T1癌8病変、T2以深癌8病変)は、男性が79%(27/34)で、50%(17/34)が近位結腸に局在していた。肉眼型Type 0病変のうち61%(17/28)が表面型であり、表面型病変は全大腸に分布していたが、隆起型病変はS状結腸に53%(9/17)と多かった。T2以深癌は75%(6/8)が近位結腸に局在していた。深達度が深い病変ほど高齢で発見され、全例が内視鏡的あるいは外科的に切除されていた。前回大腸内視鏡検査では、全例で盲腸まで観察されていたが、Tis癌の2例は前処置不良例であった。

免疫染色は33病変で施行し得た。dMMRは21%(7/33)に認め、Tis癌では6%(1/18)で

あったが、T2 以深癌では 50% (4/8) と高頻度に認め、いずれも MLH1 と PMS2 の共欠損であった。dMMR 病変の 71% (5/7) が近位結腸に局在していた。DNA 解析は 23 病変で施行し得た (1 病変はホルマリン固定標本が入手できず、10 病変は DNA の質量がシーケンスに不十分であった)。dMMR 病変では tumor mutational burden が 10 以上と多数の体細胞変異を認めた。*KRAS* 変異を 52% (12/23)、*BRAF* 変異を 13% (3/23) に認めた。*BRAF* 変異を認めた 3 病変中 2 病変は *BRAF*^{V600E} のミスセンス変異で、いずれも dMMR、低分化型腺癌あるいは粘液癌、近位結腸、T2 以深癌であり、のちに腹膜播種再発し原癌死していた。T2 以深癌 6 病変中 5 病変で *PIK3CA* ミスセンス変異を認め、うち 4 病変は近位結腸に局在していた。一方、Tis/T1 癌では *PIK3CA* 変異は認めなかった。

表面型の Tis/T1 癌は全て前回大腸内視鏡検査から 24 ヶ月以内、多くが 12 ヶ月前後の短い間隔で発見されていた。一方、dMMR や *PIK3CA* 変異を伴う病変はより長い間隔でより進行した状態で発見されていた。T2 以深癌で唯一 24 ヶ月以内に発見された病変は、*MYC* ミスセンス変異を認めていた。

【結論】

PCCRC は、全大腸における表面型病変や S 状結腸における隆起型病変の見逃し、あるいは近位結腸におけるマイクロサテライト不安定性や *PIK3CA* 変異が関与する急速進行癌の 2 つに特徴づけられた。PCCRC を防ぐためには大腸内視鏡検査時の表面型病変の見逃しに特に注意が必要と考えられた。