論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※　甲　第　号

氏　　名　米川　佳彦

論　文　題　目

The survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases with high tumor burden score

（Tumor burden score に基づいた切除可能大腸癌肝転移に対する術前化学療法の意義）

論文審査担当者　　名古屋大学教授

主　査　　委員　安藤　雄一

名古屋大学教授

委員　西脇　公俊

名古屋大学教授

委員　長縄　慎二

名古屋大学教授

指導教授　江畑　智希

別紙１－２

論文審査の結果の要旨

今回、肝転移巣の最大径と転移個数の２因子を三平方の定理をもちいて１つに融合したTumor burden score (TBS)が、切除可能な大腸癌肝転移に対し術前化学療法(NAC)を施行するかどうかの指標となりうることを確かめた。2008年から2018年までに名古屋大学腫瘍外科で施行した診断時に切除可能な大腸癌肝転移102例を後向きに検討し、TBSのカットオフ値を３とした２群間で生存期間を比較した結果、多変量解析でTBS-high群においてはNAC施行（HR 0.197, 95%CI 0.055-0.663）および若年、術前CEA低値が、TBS-low群においては術後補助化学療法（HR 0.319, 95%CI 0.087-0.92）および原発巣リンパ節転移陰性が独立した良好な予後因子としてそれぞれ抽出された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

１．TBSの計測は、造影ダイナミックCT検査で「肝転移の初回診断時」に撮影された画像に対しておこなわれた。治療開始前の客観的なパラメータを用いることにより、TBSを治療決定因子の一つとして利用できる利がある。

２．対象期間は比較的最近の過去10年間としているが、RAS・BRAFは特に以前の症例に対して欠損値が多く（RASは不明例が50例（49%）、BRAFは不明例が64例（63%））今回の研究の解析からは除外された。RAS変異陰性症例に対して抗EGFR抗体薬を併用した術前化学療法はむしろ予後を低下させる報告があるため、抗EGFR抗体薬を上乗せすることは特殊な条件（例えば腫瘍縮小効果によるconversionを狙う症例）以外では推奨されないと思われ、レジメン選択としては影響を及ぼさないと考えられる。BRAFに関してはBRAF/MEK阻害薬が新たに保険適応となったため今後の検討が期待される。

３．TBSで層別化せずに、術前化学療法の有無で検討した無増悪生存期間（$p = 0.24$）ならびに全生存期間（$p = 0.55$）には２群間で差を認めなかった。しかしその中で予後規定因子をさらに検討すると、肝転移個数や腫瘍径が抽出されたため、TBSによる検討がおこなわれた。

４．TBSは本来、予後因子として報告された概念であるが、TBSが高い症例は必然的にNACを選択する傾向があり、本研究のコホートではTBS別では予後の差を認めなかった。一方でTBSは治療因子として使用可能であり、測定方法や概念も容易であるため有用である。

本研究は、切除可能な大腸癌肝転移に対しTBSがNACの適応を考えるうえで有用な指標となり得るという臨床上重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第　　号	氏　名	米川 佳彦
試験担当者	主査　安藤 雄一 副査$_2$　長縄 慎二	副査$_1$　西脇 公俊 指導教授　江畑 智希	

（試験の結果の要旨）

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1．Tumor burden score（TBS）はどのタイミングで計測しているか。
2．RAS・BRAFを含めて検討したらどうであったか。
3．TBS別ではなく、術前化学療法施行自体の有無による予後について。
4．TBSは予後因子なのか、治療因子なのかどうかについて。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。