

## 術後補助化学療法の効果予測は発現遺伝子による診断で可能か？ プレシジョンメディシンを目指しての後方視的検討

Cheong JH, Yang HK, Kim H, et al. Predictive test for chemotherapy response in resectable gastric cancer : a multi-cohort, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2018 ; 19 : 629-38.

講師

山下裕玄

Hiroharu YAMASHITA

東京大学大学院医学系研究科消化管外科学

### ▶はじめに

切除可能な stage II, III 胃癌に対する標準治療は外科手術+術後補助化学療法である。術後カペシタビン+オキサリプラチン併用療法 (CapeOx 療法) を半年間行うことで, 外科手術単独群と比較して術後生存期間が延長することが第 III 相試験である CLASSIC 試験で示された。しかしながら, 5 年全生存率は手術単独群 69% に対し術後補助化学療法群 78% で 9% の上乘せしかない。つまり, 再発が補助化学療法で抑制されて治癒が得られた患者は存在するものの, 術後補助化学療法が実は必要なく手術単独で治癒が得られた患者も少なくないとわかる。また一方で, 補助化学療法を行ったにもかかわらず再発死亡した患者もいるわけで, 患者それぞれの再発リスク, あるいは化学療法が奏効するか否かを個別に予測できれば, 真に補助化学療法の恩恵を受けることのできる患者の選別が可能となると期待される。

### ▶検討対象と方法

計 1,259 例の胃癌症例のトランスクリプトーム情報から, バイオインフォマティクス解析により最終的に 4 つの候補遺伝子 (*GZMB*, *WARS*, *SFRP4*, *CDX1*) を抽出した。*GZMB* (granzyme B) と *WARS* (tryptophanyl-tRNA synthetase) は予後良好である

immune subtype, *SFRP4* (secreted frizzled-related protein 4) は予後不良である stem-like subtype, *CDX1* (caudal-type homeobox1) は intestinal epithelial subtype で化学療法の奏効に関連していると推測した遺伝子である。Yonsei Cancer Center で切除された胃癌患者のホルマリン固定パラフィン包埋標本から total RNA を抽出し real-time RT-PCR 法で 4 つの遺伝子の増幅を検討した。それぞれ cutoff を設定し, 予後別に low, intermediate, high risk の 3 つに, 化学療法が奏効すると考えられる benefit 群, 無効と考えられる no benefit 群の 2 つに分類した (図 1)。次に CLASSIC 試験にエントリーされた患者の切除標本を収集し結果の検証を行った。

### ▶結果

Yonsei Cancer Center のコホート 307 例 (114 例が手術単独, 193 例が術後補助化学療法あり) は, 24 例 (8%) が low risk, 115 例 (37%) が intermediate risk, 168 例 (55%) が high risk に分類された。5 年生存率はそれぞれ 83.3%, 71.8%, 58.2% であり risk の順に生存率が悪く生存曲線が分離した。化学療法の奏効については, benefit group (145 例) と no benefit group (162 例) に分けられた。全体で見ると術後補助化学療法の benefit が有意ではないコホートであったが, benefit group では術後補助