

What's  
New



## 多遺伝子アッセイを用いた結腸がん術後再発リスク予測の可能性—SUNRISE 試験の結果から

Multigene assay can determine the recurrence risks in resectable colon cancer—results from the SUNRISE study

水上 拓郎

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座助教

### はじめに

術後補助化学療法は、治癒切除が行われた症例に対して、再発を抑制し予後を改善する目的で実施される化学療法である。日本では、外科手術の結果得られた病理学的バイオマーカーをもとに病期(stage)を分け、術後補助化学療法の適応を決定している。大腸がんでは、R0切除が行われたstage III大腸がん(結腸がんおよび直腸がん)が適応となり、フッ化ピリミジン系薬剤単剤もしくはプラチナ製剤併用の化学療法が選択される。しかしながら、どの患者に対してプラチナ製剤併用化学療法を行うべきかについてはいまだ明らかではない。またNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)、欧州臨床腫瘍学会(ESMO)および米国臨床腫瘍学会(ASCO)からはstage II大腸がんの特定の高リスク患者に対する術後補助化学療法が推奨されているが、その裏付けもいまだ十分とはいえ、さらなるバイオマーカーの検討が求められている<sup>1,3)</sup>。

乳がんでは、複数の遺伝子発現シグネチャーによって予後予測、さらに治療効果予測を可能とするOncotype DX<sup>®</sup>やMammaPrint<sup>®</sup>などが開発され、すでに臨床応用されている。本稿で取り上げるSUNRISE試験<sup>4)</sup>は、大腸がんを対象に開発がなされているOncotype DX<sup>®</sup> colon cancer assayで評価した再発スコア(recurrence score; RS)の、日本人stage II/III大腸がん患者に対する再発リスク予測の有効性を検証する目的で行われた。

### Oncotype DX<sup>®</sup> colon cancer assay

Oncotype DX<sup>®</sup> colon cancer assayは、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)標本を用いて7つの腫瘍関連遺伝子(*BGN*, *FAP*, *INHBA*, *GADD45B*, *Ki-67*, *C-MYC*, *MYBL2*)と5つの参照遺伝子(*ATP5E*, *GPX1*, *PGKI*, *UBB*, *VDAC2*)をRT-PCRで評価する多遺伝子アッセイである。術後補助化学療法の有効性を検証した4つの臨床試験(NSABP C-01/C-02試験, Cleveland Clinic試験, NSABP C-04試験, NSABP C-06試験)の手術単独群およびフッ化ピリミジン系薬剤を含む術後補助化学療法群の手術組織検体を用いて、最大で761の遺伝子発現が評価され、再発および

治療効果を予測しうる遺伝子が抽出され、そのうち再発リスク予測に関連する7遺伝子と5つの参照遺伝子の発現を合わせてRSが決定された<sup>5)</sup>。

QUASAR試験に登録されたstage II結腸がん患者1,436例のFFPE検体を用いて、このRSはstage IIの再発リスクを予測可能であることが報告されている<sup>6)</sup>。また、RSにかかわらず再発リスクの高いT4症例もしくは再発リスクの低いマイクロサテライト不安定性(microsatellite instability; MSI)症例を除いたT3N0M0/マイクロサテライト安定性(microsatellite stable; MSS)症例において特に有用であると考えられ、CALGB 9581試験に登録されたstage II結腸がん690例の解析では、RS高値、中間値、低値群の5年再発リスクはそれぞれ21%、16%、13%とRSによる再発リスク予測の有用性が確認されている<sup>7)</sup>。さらに、NSABP C-07試験に登録されたstage II/III結腸がん切除例を対象としてRSの有用性の検証が行われ、術後補助化学療法としてフルオロウラシル+ロイコボリン(5-FU/LV)療法を受けた症例におけるRS高値、中間値、低値群の5年再発リスクは、stage IIIA/Bで38%、29%、21%、stage IIICで64%、51%、40%であり、stage IIIでも同様にRSは再発リスク予測に有用であることが示されている<sup>8)</sup>。

### SUNRISE 試験<sup>4)</sup>

SUNRISE試験は、stage II/IIIの外科的切除が行われた日本人結腸がん患者において、Oncotype DX<sup>®</sup> colon cancer assayが再発リスクを予測するか否かを検証する目的で行われた。

#### 1. 試験デザイン

2000~2005年にstage II/IIIの結腸原発の腺がんと診断され、D2以上のリンパ節郭清を含む切除術のみが施行された症例が対象とされ、コホート・サンプリングデザインを用いて再発例:無再発例が1:2の割合で登録された。直腸原発の腺がん症例、化学療法、免疫療法および放射線治療歴を有する症例、印環細胞がん、虫垂がん、家族性大腸腺腫症の症例および切除断端陽性例については除外とされた。主要評価項目は無再発期間(recurrence-free interval; RFI)