

大規模臨床試験検体を対象とした 膵癌治療効果予測バイオマーカー探索

静岡県立静岡がんセンター 肝・胆・膵外科

医長 岡村 行泰

(共同研究者)

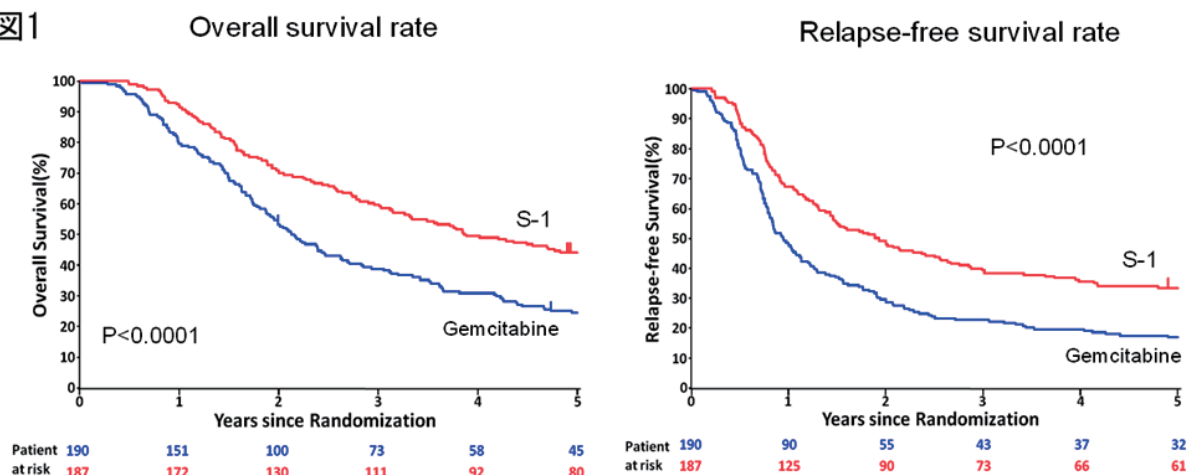
静岡県立静岡がんセンター 肝・胆・膵外科 院長代理兼科部長 上坂 克彦

はじめに

膵癌は最も悪性度の高い固形癌であり、根治的切除が達成された場合にも高率かつ早期に再発をきたす。したがって、効果的な術後補助化学療法の確立は急務である。

我々は、膵癌切除術後補助化学療法としてGEMとS-1の効果を比較する多施設共同第III相試験であるJASPAC 01試験を実施し、S-1がGEMに対し高い優越性（ハザード比 0.57）を示す結果をLancet誌に報告した（図1）⁽¹⁾。JASPAC 01試験が大きな成果と、同時にもたらした課題として、GEMおよびS-1の有効性に大きな個人差があった点が挙げられる。各群全体の生存率はS-1群が上回ったものの、GEM群でも長期無再発生存者が含まれ、逆にS-1群にも早期再発死亡例が含まれていた。この点に、さらなる膵癌の予後改善の鍵があると考え、治療効果を予測しうるバイオマーカーを探索すべく本研究を着想した。本研究の目的は、大規模臨床試験データを活用して膵癌術後補助化学療法としてのS-1およびGEMの効果予測因子を同定することである。

図1



結 果

2016年12月にJASPAC 01全登録症例385例中の9割に相当する337例の未染プレパラートの集積を終了した。2017年9月の時点で静岡県立静岡がんセンター肝・胆・膵外科から登録した43例においてSLC29A1、DPYD、TP53、CDKN2A/p16、SMAD4/DPD4の遺伝子5種の蛋白レベルを免疫染色、mRNAレベルを定量的PCR法、を用いて測定した。残りの294例の免疫染色、定量的PCRも現在解析が進行中であり、2017年末までに結果が得られる見込みである。

以下には遺伝子発現と臨床データの相関解析結果も終了したSLC29A1, DPYD の43例における結果を示す。

① SLC29A1 (hENT1)

腫瘍細胞の50%以上が染色された場合を陽性と定義した場合(図2)、12例(27.9%)が陽性であった。全生存期間中央値は、hENT1陽性群で37.3ヶ月、陰性群で42.8ヶ月、無再発生存期間中央値は、hENT1陽性群で16.4ヶ月、陰性群で26.4ヶ月といずれも統計学的有意差は認めなかった($P=0.627$ 、 $P=0.433$)。また、S-1群、GEM群のsubgroup解析も行ったが、全生存、無再発生存ともにhENT1の発現の有無では有意差を認めなかった。

一方でmRNA発現量では、中央値をcut-offとして高発現、低発現の2群に分けると、全生存期間中央値は、SLC29A1高発現群で25.9ヶ月、低発現群ではイベント発生を半数以上で認めないため算出不能であり、低発現群で良好な傾向を認め($P=0.054$)、無再発生存期間中央値は、SLC29A1高発現群で16.4ヶ月、低発現群で52.3ヶ月と低発現群で有意に良好であった($P=0.048$) (図3A)。S-1群、GEM群のsubgroup解析では、S-1群のSLC29A1低発現群で高発現群より有意に生存期間中央値が良好であるのに対し(図3B) ($P=0.021$)、GEM群では有意差を認めなかった(図3C) ($P=0.728$)。無再発生存に関してもS-1群のSLC29A1低発現群で高発現群より有意に良好であるのに対し($P=0.009$)、GEM群では有意差を認めなかった($P=0.808$)。

SLC29A1/hENT1においては、免疫染色による蛋白発現と定量PCR法によるmRNA発現量に有意な相関は認めなかった(Pearsonの相関係数 -0.139 、 $P=0.381$)。

図2

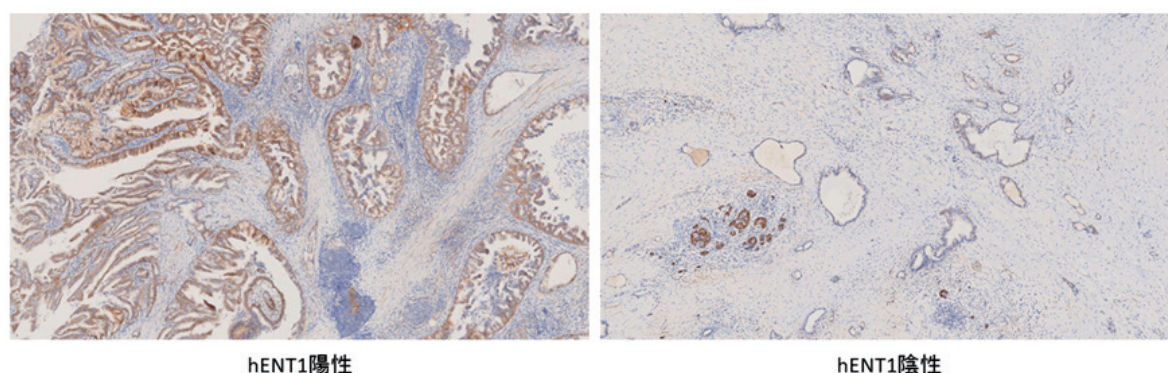
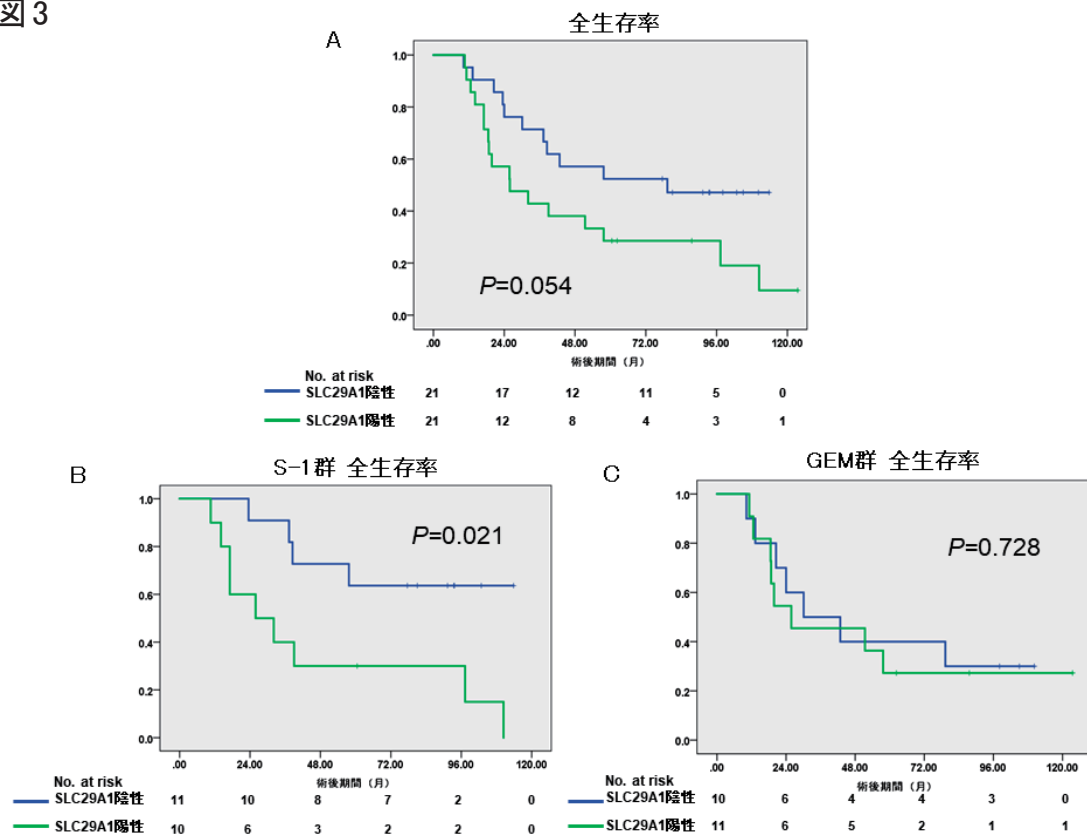


図 3



② DPYD (DPD)

腫瘍細胞の50%以上が染色された場合を陽性と定義した場合（図4）、25例（58.1%）が陽性であった。全生存期間中央値は、DPD陽性群で32.1ヶ月、陰性群で97.3ヶ月と陰性群で有意に良好であり（図5A）（ $P=0.030$ ）、無再発生存期間中央値は、DPD陽性群で18.1ヶ月、陰性群で80.1ヶ月と陰性群が有意に良好であった（図5B）（ $P=0.015$ ）。また、S-1群、GEM群のsubgroup解析では、S-1群ではDPDの発現の有無により全生存に有意差を認めないのに対し（図5C）（ $P=0.173$ ）、GEM群のDPD陰性群では陽性群より生存期間中央値が良好である傾向を認めた（図5D）（ $P=0.052$ ）。

mRNA発現量では、中央値をcut-offとして高発現、低発現の2群に分けると、全生存期間中央値は、DPYD高発現群で39.0ヶ月、低発現群で42.8ヶ月、無再発生存期間中央値は、DPYD高発現群で24.5ヶ月、低発現群で27.7ヶ月といずれも統計学的有意差は認めなかった（ $P=0.735$ 、 $P=0.344$ ）。また、S-1群、GEM群のsubgroup解析も行ったが、全生存、無再発生存ともにDPYDの発現の有無では有意差を認めなかった。

DPDY/DPDにおいては、免疫染色による蛋白発現と定量PCR法によるmRNA発現量に統計学的な相関は認めなかったが、相関する傾向は認めた（Pearsonの相関係数 -0.288 、 $P=0.064$ ）。

図 4

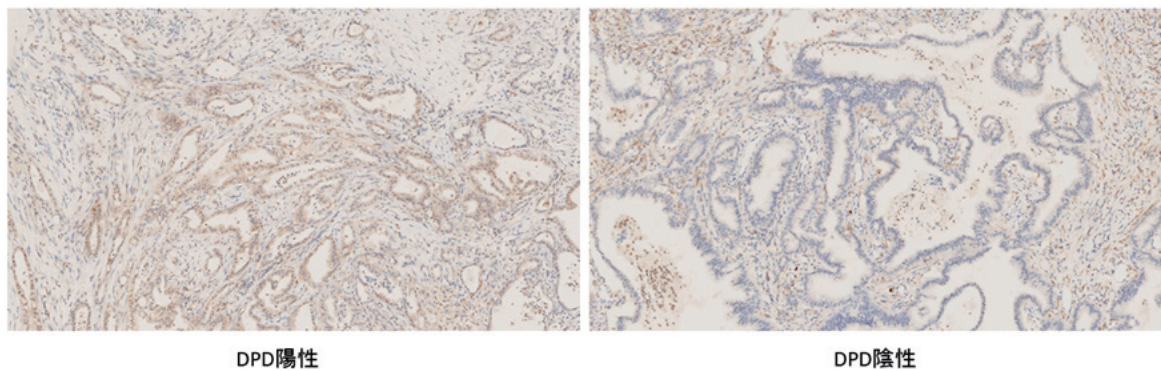
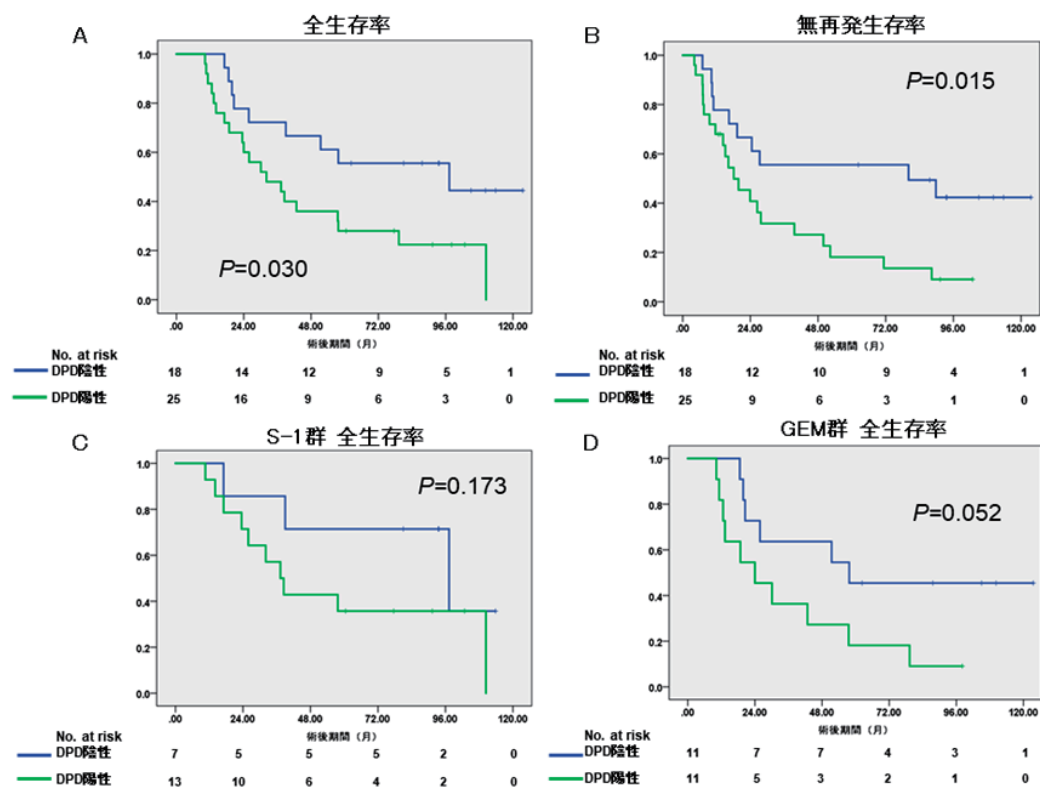


図 5



考 察

過去の報告では、GEM治療群においてhENT1陽性群で陰性群より有意に予後が良好であり、GEMの薬剤感受性マーカーとされている。本研究結果では、蛋白発現によるhENT1発現の有無では予後に有意差は認めず、mRNA発現量（SLC29A1）の高発現群で低発現群より全生存に良好な傾向を認めた。mRNA発現量のsubgroup解析では、S-1群のmRNA発現量低発現群で予後が有意に良好であった。

一方でDPDにおいては、mRNA発現量の高低では予後に有意差を認めず、蛋白発現の有無で予後に有意差を認め、DPD陰性群で予後が良好という結果は過去の報告と一致していた^(2, 3)。

2017年9月の段階で測定を終了した43例においては、JASPAC 01全体と比較し、症例数が少ないため、全生存率、無再発生存率ともにS-1群の方がGEM群より良好な成績であったが、有意差を認めるまでには至らず (P=0.194, P=0.924)、SLC29A1 (hENT1)、DPDY (DPD) がGEM, S-1の薬剤感受性マーカーとなりうるかは、337例すべての免疫染色、mRNA発現量の結果が待たれる。

要 約

JAPSAC 01登録症例の43例においては、SLC29A1のmRNA発現量の高低が予後予測に有用な可能性があり、SLC29A1高発現群においてS-1のadjuvant効果が弱い可能性、つまりは薬剤感受性マーカーになりうることが示唆された

一方、DPD陰性群は陽性群より有意に予後が良好で、予後予測のバイオマーカーとなりうることを示唆された。

文 献

- 1) Uesaka K et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01) . Lancet. 2016 16; 388 (10041) : 248-257.
- 2) Kondo N et al. Prognostic impact of dihydropyrimidine dehydrogenase expression on pancreatic adenocarcinoma patients treated with S-1-based adjuvant chemotherapy after surgical resection. J Surg Oncol. 2011 104 (2) : 146-154.
- 3) Kondo N et al. Combined analysis of dihydropyrimidine dehydrogenase and human equilibrative nucleoside transporter 1 expression predicts survival of pancreatic carcinoma patients treated with adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection. Ann Surg Oncol. 2012 19 Suppl 3: S646-655.