

DNA damage and repair (DDR) gene mutation profiles in driver gene wild-type advanced non-small cell lung cancer and the predictive role of response to platinum-based chemotherapy.

Wu T, Xu Y, Song Q, et al. Transl Lung Cancer Res. 2025 Apr 30;14(4):1089-1103.

プラチナ製剤ベースの化学療法はドライバー遺伝子変異を持たない進行非小細胞肺癌(NSCLC)患者にとって重要な治療法である。DNA 損傷修復(DDR)遺伝子はプラチナによる DNA 損傷を軽減し、プラチナ製剤に対する耐性を誘導する可能性がある。進行性ドライバー遺伝子野生型 NSCLC において DDR 遺伝子変異が白金製剤ベース化学療法の治療効果および予後予測因子となり得るかを検討した。2016 年から 2021 年までに、治療歴のないドライバー遺伝子野生型 NSCLC 患者 182 名を前向きに研究した。白金併用化学療法を受けた後、腫瘍組織または血清循環腫瘍 DNA(ctDNA)を用いて 7 つの DDR シグナル伝達経路に属する 47 の DDR 変異状態を NGS で評価した。主要評価項目は客観的奏効率(ORR)、副次評価項目は PFS, OS とした。DDR 変異とプラチナ製剤ベース化学療法への反応性および臨床転帰との関連を解析した。

プラチナ製剤化学療法を受けた 136 名、内 101 名の DDR 変異が解析できた。67/101(66.33%)で何らかの DDR 遺伝子変異が認められた。最も高頻度の変異遺伝子は *BARD1*、次に *POLE*、*PRKDC*、*BRCA2*、*ATM* であり、特に相同組換え修復 (HR) 経路の変異が最も多かった。DDR 変異陽性患者の奏効率は DDR 野生型患者よりも有意に高かった (53. 2% vs. 23.5%, $p<0.001$)。さらに、より長い PFS(6.3 months vs. 3.3 months, $p<0.001$), OS(16.8 months vs. 9.4 months, $p=0.007$)を示した。多変量解析においても、DDR 変異は独立した予後良好因子であった。特に HR 経路変異や、*PRKDC*、*BRCA2*、*ATM*、*POLE* など一部の遺伝子変異は PFS や OS の延長と関連していた。DDR 遺伝子異常は進行 NSCLC における一次治療としての白金製剤化学療法の有効性を予測する有望なバイオマーカーであると結論づけられた。

Take home message:肺癌においても他の癌と同様に DNA 修復遺伝子異常は白金製剤のバイオマーカーとなることが示唆された。本論文は現在行っている研究の論文の書き方の参考になると思い読んでみた。