

第60回日本癌治療学会学術集会 スポンサーシンポジウム2

開催日：2022年10月20日(木)8:50~10:50

会場：神戸国際展示場1号館



リキッドバイオプシーによる がんゲノム医療の過去、現在、未来

がんゲノム医療の進歩に伴い、我が国の実臨床においてがんの個別化医療が広がりつつある。近年は、リキッドバイオプシーによるがん遺伝子パネル検査が、包括的がんゲノムプロファイリング検査およびコンパニオン診断として保険適用となった。2022年3月には、新たにGuardant360 CDxがん遺伝子パネルが製造販売承認を取得し、300件以上の論文発表のエビデンスに基づく精度の高い解析が期待されている。また、近年は我が国においても大規模ながんゲノムスクリーニングプロジェクトが実施され、これまでに数多くの知見が明らかとなった。そこで本シンポジウムでは、我が国のがんゲノム医療の最先端でご活躍の先生方に、リキッドバイオプシーを中心としたがんゲノム医療の現状と今後の展望についてご解説いただいた。

司会



光富 徹哉 先生

近畿大学病院 特任教授/
Kindai Hospital Global Research
Alliance Center センター長

演者



中村 能章 先生

国立がん研究センター東病院
国際研究推進室 室長/消化管内科/
トランスレーショナルリサーチ支援室



吉野 孝之 先生

国立がん研究センター東病院
副院長/消化管内科 科長



釘持 広知 先生

静岡県立静岡がんセンター
呼吸器内科/ゲノム医療支援室 室長



山崎 健太郎 先生

静岡県立静岡がんセンター
消化器内科 部長/治験管理室 部長

※講演会での発表順に掲載

Opening message

光富 徹哉 先生 近畿大学病院 特任教授/Kindai Hospital Global Research Alliance Center センター長

リキッドバイオプシーは、組織生検が困難な場合でも解析を可能とし、低侵襲性で検査結果報告までの期間を短縮するなどのメリットがあることから、がんの実臨床におけるリキッドバイオプシーの重要性はますます高まっている。本講演会では「リキッドバイオプシーによるがんゲノム医療の過去、現在、未来」というテーマをもとに、消化器がん領域でのお話を山崎先生と山崎先生に、肺がん領域でのお話を釘持先生に、最新の情報を交えてご講演いただく。

高度管理医療機器

販売名: Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
一般的名称: 遺伝子変異解析プログラム(がんゲノムプロファイリング検査用)
体細胞遺伝子変異解析プログラム(抗悪性腫瘍薬適応判定用)
承認番号: 30300BZX00345000



GOZILAが変えたがんゲノム医療

中村 能章 先生(国立がん研究センター東病院 国際研究推進室 室長/消化管内科/トランスレーショナルリサーチ支援室)



●SCRUM-Japan GOZILA:

リキッドバイオプシーを用いた大規模ながんゲノムスクリーニングプロジェクト

これまでの研究から、がんは非常に不均一な存在であることが知られており、治療の経過とともに、その不均一性を強めて治療抵抗性を獲得する¹⁾。近年は、がんの不均一性を評価する方法として、血中循環腫瘍DNA(ctDNA)*1を用いたリキッドバイオプシーの研究が進められてきた²⁾。実際、我々が研究を進めていくなかで、RAS野生型切除不能進行・再発大腸がんに対する抗EGFR抗体薬治療後のリキッドバイオプシーにおいて、耐性変異(RAS変異)のみならず多様な遺伝子異常を検出しており、がんの不均一性を踏まえた治療戦略を考えるうえで、リキッドバイオプシーから得られるこれらの情報は重要である。

そうしたなか、国立がん研究センター東病院では、2015年にがんゲノムスクリーニングプロジェクトSCRUM-Japan(図1)を立ち上げ³⁾、腫瘍の組織検体を用いたがん遺伝子パネル検査に基づく治療選択を行ってきた(GI-SCREEN)。2018年には新たにリキッドバイオプシー(Guardant360)を用いたSCRUM-Japan GOZILAを開始し、全国の消化器がん患者7,000例を対象に、検出された遺伝子異常に基づき治験への組み入れを行っている。

*1:がん細胞のアポトーシスやネクロトーシスなどにより、血液中に滲出し循環しているがん細胞由来の断片化DNA。

●リキッドバイオプシーの臨床的有用性:

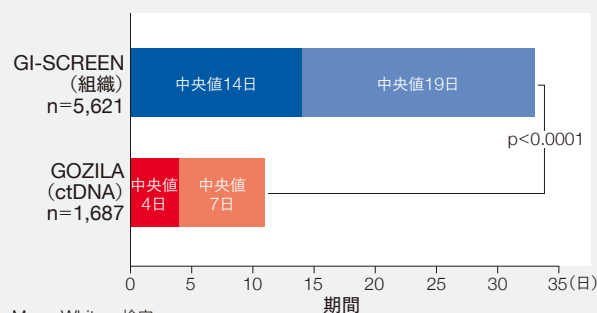
検査期間の短縮や臨床試験登録率の向上

我々はGI-SCREEN(組織検査)とGOZILA study(リキッドバイオプシー[ctDNA])のデータを活用して、リキッドバイオプシーの臨床的有用性について検討している⁴⁾。その結果、登録から検査結果報告までの期間中央値は組織検査と比べてリキッドバイオプシーで22日間短縮し(33日 vs 11日、両側 $p < 0.0001$, Mann-Whitney検定、図1a)、治療標的となる遺伝子異常が同定された患者割合は、治験で検討中のバイオマーカーまで含めるとそれぞれ54.3%および57.2%で、リキッドバイオプシーの方が有意に高かった($p = 0.041$, Fisherの正確確率検定または χ^2 検定、図1b)。また、組織検査よりもリキッドバイオプシーの方が、臨床試験登録率は有意に高いことが示された(4.1% vs 9.5%、両側 $p < 0.0001$, χ^2 検定)。なお、臨床試験における薬剤の有効性については両検査で同等の結果を示した。以上のことから、リキッドバイオプシーにより速やかに治験の適格性を評価でき、治療効果を損なうことなく多くの患者に治療を届けることが可能と言える。

このようなリキッドバイオプシーの有用性を利用して、現在、GOZILA studyのプラットフォームでは様々なアンブレラ*2/バスケット*3型の医師主導治験が実施されている(図2)⁵⁾。その1つであるTRIUMPH試験⁶⁾は、抗HER2抗体併用療法のベネフィットが得られるHER2遺伝子増幅を有する転移

図1 リキッドバイオプシー(Guardant360)の臨床的有用性:SCRUM-Japan GI-SCREENとGOZILA study

a. 登録から検査結果報告までの期間



■ 登録から検体到着までの期間
■ 検体到着から結果報告までの期間

*Guardant360 CDxについて、臨床検査会社が検体を受領してから解析結果報告までの期間は原則として14日以内です。

【対象】2015年2月から2019年4月の期間にGI-SCREENに登録された5,743例(解析対象5,621例)および、2018年1月から2019年8月の期間にGOZILA studyに登録された1,787例(解析対象1,687例*)の進行消化器がん患者

【方法】GI-SCREENでは、腫瘍組織を採取してOncoPrint Comprehensive Assay(OCA)**を用いてがん関連遺伝子の異常を調べ、GOZILA studyでは、血液を採取し、Guardant360を用いたリキッドバイオプシーで74のがん関連遺伝子の異常を調べた。

【評価項目】結果報告までの期間、臨床試験登録までの期間、臨床試験登録患者割合、客観的奏効割合(ORR)、無増悪生存期間(PFS)、ctDNAプロファイルなど

【解析計画】観察研究であり、統計学的な症例数の設定は行わなかったが、GI-SCREENとGOZILA studyの解析対象患者数は、それぞれ5,621例、1,687例であり、30%に治療標的となる遺伝子異常が検出され、うち10%が臨床試験に登録されると仮定した。その結果、期待される登録患者数はGI-SCREENが169例、GOZILA studyが51例となった。GI-SCREENとGOZILA studyの群間比較では、カテゴリ変数の場合はFisherの正確確率検定または χ^2 検定、連続変数の場合はMann-Whitney検定を用いた。生存期間はKaplan-Meier法で推定し、群間比較はLog-rank検定で行った。また、Cox比例ハザードモデルを用いてハザード比(HR)と95%信頼区間(CI)を算出した。

*1 大腸がん654例、胃食道癌がん260例、食道扁平上皮がん108例、膵臓がん363例、胆管がん188例、その他114例

**2 OCA ver. 1[2015年2月~2017年3月]、OCA ver. 3[2017年4月~2019年4月]を用いて、それぞれ143および161遺伝子の異常の有無を評価した。

Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020; 26(12): 1859-1864. 著者にガーダントヘルス社の社員が含まれている。

性大腸がん患者の選択にリキッドバイオプシーが組織検査と同様に有用であることを示した初めての前向き試験である。組織検査とリキッドバイオプシーの両検査を実施した75例の陽性一致率は82%、陰性一致率は83%で、いずれの検査を用いた場合でも抗HER2抗体併用療法の有効性が示された。さらに、経時的にリキッドバイオプシーを実施した探索的バイオマーカー研究から、リキッドバイオプシーでHER2遺伝子コピー数と遺伝子異常を評価することにより抗HER2抗体併用療法でベネフィットが得られる集団を組織検査と同様に層別できることも示された⁵⁾。

*2: 特定のがん種において、複数のバイオマーカーに相応する薬剤を評価する試験

*3: 特定のバイオマーカーが検出されれば、がん種に関係なく登録可能な試験

●生殖細胞系列遺伝子異常同定におけるリキッドバイオプシーの可能性

腫瘍組織を用いたがん遺伝子パネル検査における課題の1つとして、体細胞遺伝子異常と生殖細胞系列遺伝子異常の区別が難しいという点が挙げられる⁷⁾。一方で、リキッドバイオプシーでは、体細胞遺伝子異常のアレル頻度

(MAF; Mutant Allele Fraction)は極めて低い一方、生殖細胞系列遺伝子異常は高値を示すことから、これらの区別は比較的容易である⁴⁾。こうした背景から、現在、がん遺伝子パネル検査にて生殖細胞系列遺伝子異常が疑われた進行がん患者とその血縁者を対象に、生殖細胞系列遺伝子異常同定におけるリキッドバイオプシーの有用性を評価する観察研究⁸⁾も進行中である。

●新たなリキッドバイオプシーの臨床活用と今後の課題

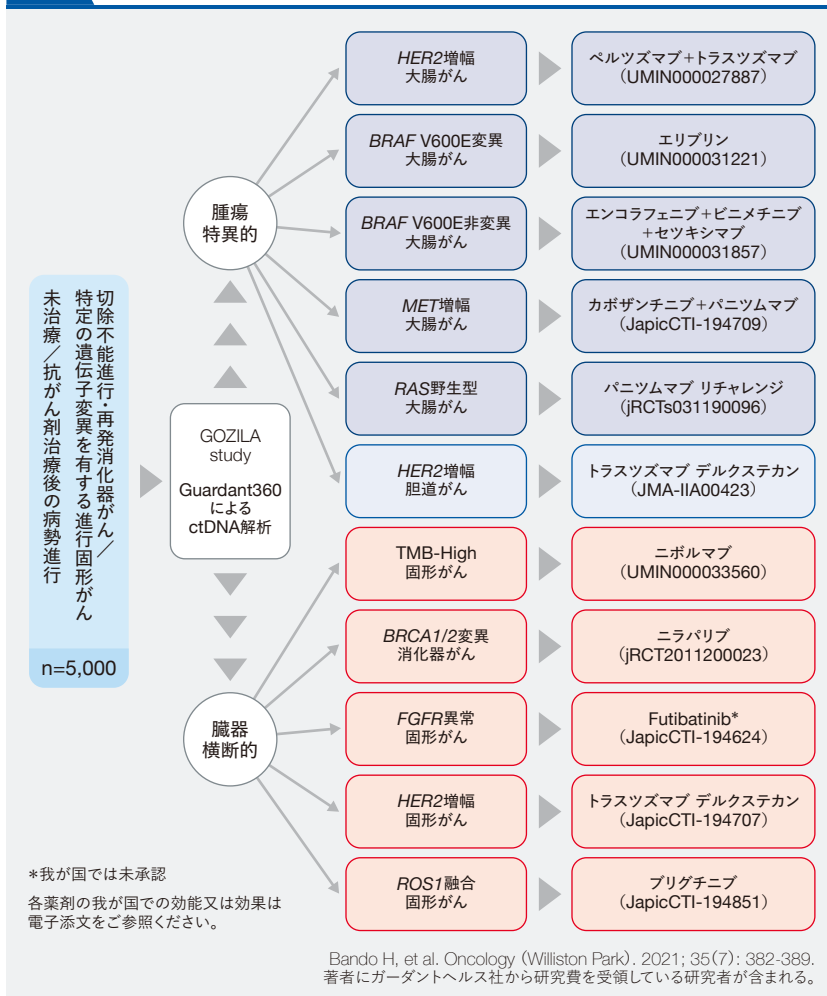
Guardant360 CDxがん遺伝子パネルは2022年3月に製造販売承認を取得し、現時点での使用目的は、固形がん患者を対象とした全血検体を用いた包括的がんゲノムプロファイル(塩基置換および挿入・欠失変異、遺伝子増幅、融合遺伝子、バイオマーカー)の取得とコンパニオン診断(KRAS G12C、高頻度マイクロサテライト不安定性[MSI-High])となっている⁹⁾。なお、Guardant360 CDxは、リキッドバイオプシーとして初のMSI-High判定の承認を得ている。既存のMSI-Highコンパニオン診断薬に対するGuardant360 CDxのMSI-High検出の陽性一致率は71.4%、陰性一致率は99.1%、ctDNA分画1.0%以上の集団では各100%、98.7%と報告されており、Guardant360 CDxによりMSI-Highと診断された患者での抗PD-1抗体の有効性も示されている¹⁰⁾。

このようにリキッドバイオプシーの有用性が明らかになったことで、実臨床における位置付けも変化しつつある。今後の課題としてctDNA量の少ない症例での感度不足、クローン性造血由来変異による特異度低下、繰り返し採血することの意義、マルチオミクスへの対応なども挙げられ、今後の研究の進展が待たれるところである。

【引用文献】

- Misale S, et al. Cancer Discov. 2014; 4(11): 1269-1280.
- Nakamura Y, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2021; 18(8): 473-487. 著者にガーダントヘルス社から研究費を受けている研究者が含まれている。
- 国立がん研究センター東病院. SCRUM-Japan. <http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/index.html>(2023年2月閲覧)
- Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020; 26(12): 1859-1864. 著者にガーダントヘルス社の社員が含まれている。
- Bando H, et al. Oncology (Williston Park). 2021; 35(7): 382-389. 著者にガーダントヘルス社から研究費を受けている研究者が含まれている。
- Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021; 27(11): 1899-1903. 著者にガーダントヘルス社の社員およびガーダントヘルス社から支援、報酬、研究費を受けている研究者が含まれている。
- Meric-Bernstam F, et al. Ann Oncol. 2016; 27(5): 795-800.
- UMIN臨床試験登録システムホームページ https://center6.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000052607(2023年2月閲覧)
- Guardant360 CDx がん遺伝子パネル電子添文. 2022年7月作成(第2版)
- Nakamura Y, et al. JCO Precis Oncol. 2022; 6:e2100383. 著者にガーダントヘルス社から研究費を受けている研究者が含まれている。

図2 GOZILAアンブレラ/バスケット型の医師主導治験



*Guardant360® CDxの保険適用：算定要件をご参照の上、ご使用を判断してください。

肺がんにおけるリキッドバイオプシーの使いどころ



劔持 広知 先生(静岡県立静岡がんセンター 呼吸器内科/ゲノム医療支援室 室長)

●肺がんにおける遺伝子検査の課題とリキッドバイオプシーの可能性

肺がん患者の遺伝子異常の同定には、気管支鏡により採取した腫瘍組織が用いられるが、組織生検は患者負担が大きいために懸念されている。実際に、当院でEGFRチロシンキナーゼ阻害薬により病勢進行(PD)となった非小細胞肺がん(NSCLC)患者139例のうち、耐性変異EGFR T790Mの検出を目的に再生検を実施したのは約54%、さらにT790M変異が検出された患者は全体の14%であり¹⁾、有効な薬剤が開発されても、それを患者に届けるには再生検の実施が実臨床での課題となっていた。このような背景を受けて注目されてきたのが、低侵襲であり、繰り返し採取が可能な全血検体を用いたリキッドバイオプシーである。

肺がんにおける遺伝子異常の検出に関しては、組織検体に比べ、全血検体では感度が低いことが指摘されており²⁻⁴⁾、実際にPCR法によるリキッドバイオプシーを用いたT790M変異の検出率は26.8%と報告されている⁴⁾。しかし近年、次世代シーケンサーを用いたリキッドバイオプシーの登場により、その検出率は改善傾向にある。未治療のEGFR遺伝子変異陽性の転移性NSCLC患者を対象に、エルロチニブへのラムシルマブ上乗せの有用性を評価した国際共同第III相RELAY試験では、Guardant360を用いて解析したPD時のT790M検出率は、エルロチニブ群47%、ラムシルマブ+エルロチニブ群43%であり⁵⁾、組織検体を用いた既報の結果⁶⁾と同様のデータが得られている。

●肺がんのドライバー遺伝子異常に対するリキッドバイオプシー

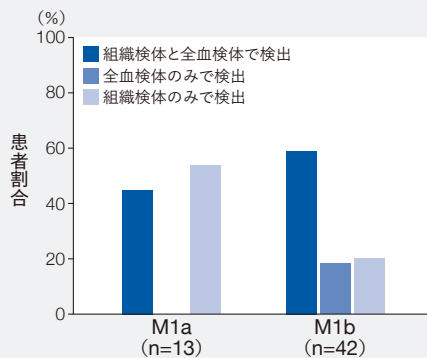
肺がん領域では、すでに複数のドライバー遺伝子異常とそれに対応する分子標的薬が承認されており、コンパニオン診断に基づく治療選択が重要となっている。しかし、国際肺癌学会が実施した医療関係者へのアンケート調査によると、実臨床でEGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子は90%以上の患者で検査されている一方、BRAF・KRAS遺伝子変異、RET融合遺伝子などの検査実施率は50%未満に留まっており、これには十分な量と質の腫瘍組織を採取できていないことなどが影響していた⁷⁾。

このような現状からリキッドバイオプシーへの期待が高まりつつあり、近年Guardant360を用いた前向き研究が複数報告されている。転移性NSCLC患者323例を対象とした米国の観察研究⁸⁾では、治療標的となるドライバー遺伝子異常の検出率はリキッドバイオプシーのみを実施した患者で29.7%、組織検体と全血検体で検査が可能であった患者で43.0%と報告されており、組織検査にリキッドバイオプシーを併用することが有用な可能性がある。また、全血検体のみで遺伝子異常が検出された患者が認められたことは興味深く、その要因の1つとして遠隔転移の有無の影響が示唆されている(図1a)。なお、全血検体でドライバー遺伝子異常が検出され、分子標的治療を受けた患者42例の病勢コントロール率は85.7%であった(図1b)。

また、未治療の転移性非扁平上皮NSCLC患者282例における前向き観察研究(NILE study)では、8つのドライバー遺伝子異常(EGFR、ALK、ROS1、BRAF、RET、ERBB2、

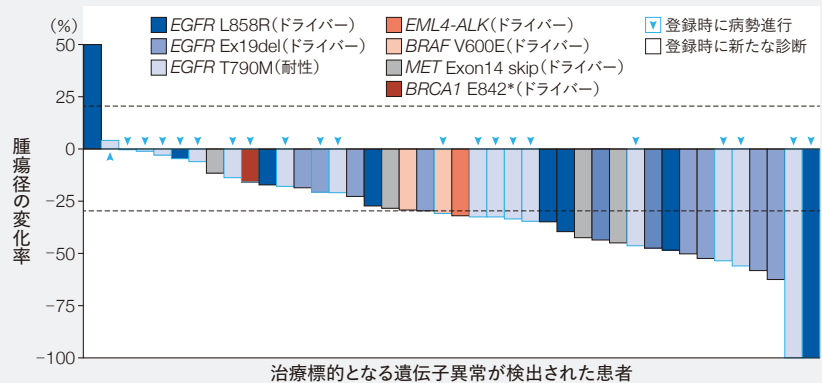
図1 ドライバー遺伝子異常の検出と分子標的治療による腫瘍径の変化率(海外データ)

a. 遠隔転移の有無でみた治療標的となるドライバー遺伝子異常の検出率(n=55)



a. 治療標的となるドライバー遺伝子異常の検出に対する病変部位の影響を評価するため、55例の全血検体と組織検体の結果を検討した。画像診断により病変が胸腔内に限局している患者(M1a)13例、胸腔外へ転移している患者(M1b)42例が含まれた。

b. 分子標的治療を受けた患者における腫瘍径の変化率(n=42)



b. 全血検体で治療標的となる遺伝子異常が検出された患者におけるRECIST判定による腫瘍径の変化率を示す。解析対象はドライバー遺伝子異常または薬剤耐性遺伝子異常のある患者42例(21例は診断時、21例は病勢進行時に次世代シーケンサーにより全血検体を用いて解析)とした。最良効果が完全奏効、部分奏効、または安定であった患者は36例(85.7%)であり、腫瘍径の20%以上の増加を病勢進行、30%以上の減少を奏効とした。

Aggarwal C, et al. JAMA Oncol. 2019; 5(2): 173-180, Copyright © 2019 American Medical Association. All rights reserved. 【対象・方法】2016年4月~2018年1月にPennsylvania大学病院を受診し、診療の一環としてリキッドバイオプシーを実施した転移性NSCLC患者323例を対象に、リキッドバイオプシーによるドライバー遺伝子異常の評価が検出率の向上と個別化治療の提供につながるかを検討した。

【評価項目】全血検体および組織検体によるドライバー遺伝子異常の検出率、リキッドバイオプシーの結果に基づき分子標的治療を受けた患者における最良効果など 【解析計画】EGFR、ALK、MET、BRCA1、ROS1、RET、ERBB2、BRAFを治療標的となるドライバー遺伝子異常とした。リキッドバイオプシーでこれらの遺伝子異常が検出された患者では分子標的治療を実施することとし、その効果をRECIST ver. 1.1により評価した。

Aggarwal C, et al. JAMA Oncol. 2019; 5(2): 173-180. 著者にガーダントヘルス社のコンサルティング/アドバイザーを務める研究者が含まれている。

MET exon 14 skipping変異、*MET*増幅)の検出率は、組織検査で21%、Guardant360で27%であった⁹⁾。実臨床で組織検査が困難な患者では、リキッドバイオプシーは治療選択肢を増やす重要なストラテジーになるであろう。

シングルプレックス検査で遺伝子異常未検出であった非扁平上皮NSCLC患者72例を対象とした前向き国内観察研究では、Guardant360による9つのドライバー遺伝子異常の検出率は29.2%と報告されている(図2)¹⁰⁾。実臨床のシングルプレックス検査で遺伝子異常陰性の患者でも、何らかの遺伝子異常が検出されたことは重要なポイントと考える。

さらに、脳転移を有する*EGFR*遺伝子変異陽性のNSCLC患者の国内第II相試験の探索的バイオマーカー解析では、Guardant360により*EGFR*変異が76%、*TP53*変異が67%検出された¹¹⁾。脳転移のように組織生検が難しい病

変でもリキッドバイオプシーを行うことで、適切な患者に薬剤が届けられる可能性が示唆された。

●LC-SCRUM-Liquid: 肺がん患者を対象とした大規模研究

我が国発の産学連携全国がんゲノムスクリーニングプロジェクト「SCRUM-Japan」で実施されている、進行NSCLC患者1,062例を対象とした大規模研究「LC-SCRUM-Liquid」¹²⁾では、ドライバー遺伝子異常の検出率はGuardant360を用いたリキッドバイオプシーで42.8%、組織検査で50.5%(図3)であり、技術の進歩によりリキッドバイオプシーの感度が向上していることがうかがえる。一方で、ドライバー遺伝子により感度が異なり、*EGFR*、*KRAS*、*BRAF*遺伝子異常では70%以上の感度が示されているが、*ALK*や*ROS1*などの融合遺伝子については検出率のさらなる向上を期待したい。

●肺がん領域におけるリキッドバイオプシーの 今後への期待

肺がん領域におけるリキッドバイオプシーの研究は、近年更なる広がりをみせている。前述の*EGFR*遺伝子変異陽性患者を対象としたRELAY試験の結果から、血管新生阻害薬の効果に対する*TP53*変異の影響が示唆されており¹³⁾、将来的にはこのようなco-mutationを捉えることで、より細やかな治療選択につながる可能性がある。また、早期肺がん患者ではリキッドバイオプシーによる微小残存病変の検出が再発の予測因子となる可能性もあり¹⁴⁾、肺がんの治療戦略を考えるうえでリキッドバイオプシーは有用なツールになることが期待される。

【引用文献】

- 1)Kawamura T, et al. Cancer Sci. 2016; 107(7): 1001-1005.
- 2)Watanabe M, et al. Cancer Sci. 2018; 109(8): 2539-2548.
- 3)Oxnard GR, et al. J Clin Oncol. 2016; 34(28): 3375-3382.
- 4)Takahama T, et al. Cancer. 2020; 126(9): 1940-1948.
- 5)Nishio K, et al. JTO Clin Res Rep. 2021; 2(6): 100171. 著者にガーダントヘルス社から謝礼金を受け取っている研究者が含まれている。
- 6)Mok TS, et al. N Engl J Med. 2017; 376(7): 629-640.
- 7)Smeltzer MP, et al. J Thorac Oncol. 2020; 15(9): 1434-1448.
- 8)Aggarwal N, et al. JAMA Oncol. 2019; 5(2): 173-180. 著者にガーダントヘルス社のコンサルティング/アドバイザーを務める研究者が含まれている。
- 9)Leighl NB, et al. Clin Cancer Res. 2019; 25(15): 4691-4700. 著者にガーダントヘルス社から研究費を受け取っている研究者が含まれている。
- 10)Hazama D, et al. WCLC2022(EP16.02-005) 本研究はガーダントヘルス社の支援を受けて実施された。
- 11)Wakuda K, et al. BMC Cancer. 2020; 20(1): 370.
- 12)Sugimoto A, et al. Clin Cancer Res. 2022; CCR-22-1749. 著者にガーダントヘルス社から謝礼金を受け取っている研究者が含まれている。
- 13)Nakagawa K, et al. Clin Cancer Res. 2021; 27(19): 5258-5271.
- 14)Abbosh C, et al. Nature. 2017; 545(7655): 446-451.

図2 シングルプレックス検査で遺伝子異常未検出の患者に対する、Guardant360での遺伝子異常の検出

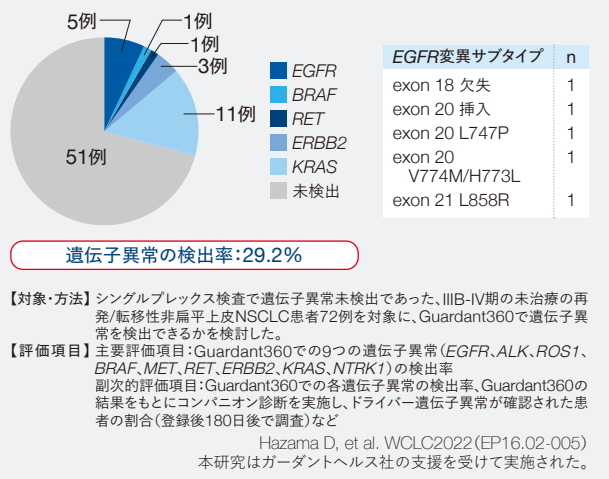
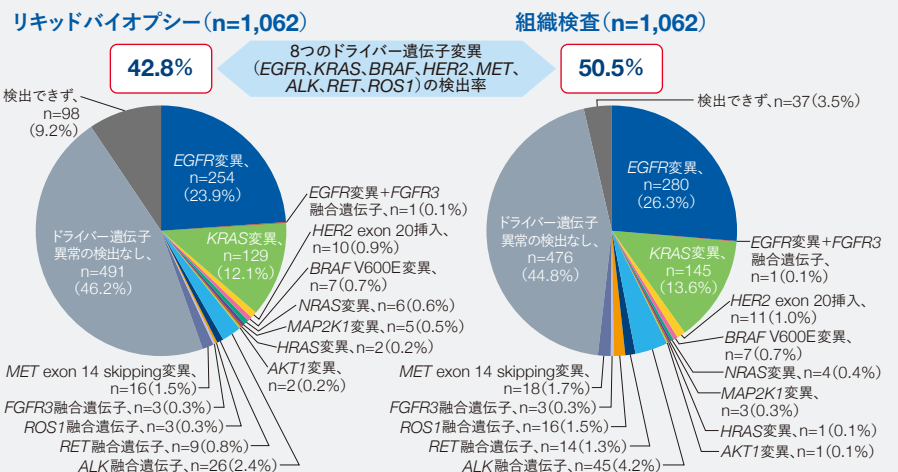


図3 LC-SCRUM-Liquid: NSCLC患者で検出されたドライバー遺伝子異常



Reprinted from Sugimoto A, et al. Clin Cancer Res. 2022; CCR-22-1749, A large-scale prospective concordance study of plasma- and tissue-based next-generation targeted sequencing for advanced non-small cell lung cancer (LC-SCRUM-Liquid), with permission from AACR.

【対象・方法】2017年12月~2021年1月にLC-SCRUM-Liquidに組み入れられ、Guardant360によるリキッドバイオプシーとOncoPrint Comprehensive Assay (OCA)^{*}による組織検体でドライバー遺伝子変異の検査を実施した進行NSCLC患者1,062例を対象に、8つのドライバー遺伝子変異(*EGFR*、*KRAS*、*BRAF*、*HER2*、*MET*、*ALK*、*RET*、*ROS1*)の検出率を比較した。全血検体は組織検体採取から4週以内に採取した。

*OCA ver. 1, OCA ver. 3を用いて、それぞれ143および161遺伝子の異常の有無を評価した。

Sugimoto A, et al. Clin Cancer Res. 2022; CCR-22-1749.
著者にガーダントヘルス社から謝礼金を受け取っている研究者が含まれている。

*Guardant360® CDxの保険適用: 算定要件をご参照の上、ご使用を判断してください。

がんゲノム診療におけるリキッドバイオプシーの現状と展望



山崎 健太郎 先生(静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 部長/治験管理室 部長)

●我が国の実臨床におけるがんゲノム診療の現状と課題

次世代シーケンサーを用いたがん遺伝子パネル検査は、2018～2019年に我が国でも薬事承認・保険償還され、現在、全ての都道府県にてがんゲノム医療を提供できるよう体制構築が進められている。また、従来のがんゲノム医療は臓器別の研究が中心であったが、近年は高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)やNTRK融合遺伝子といった臓器横断的な遺伝子異常に基づく治療開発も行われるようになった。

すでに我が国において、保険診療下でのがん遺伝子パネル検査は2019年以降、40,000例を超える患者に対し実施されているが¹⁾、エキスパートパネル^{*1}で提示された治療薬の投与に至った患者数は、2019年9月～2020年8月に実施した7,467例中607例(8.1%)に留まっていた²⁾。その頻度は、がんゲノム医療中核拠点病院間でも0～10%とバラツキがあり³⁾、いかにがん遺伝子パネル検査の結果を患者一人ひとりに適切な治療へと結びつけるかが大きな課題となっている。その背景として、治療方針を決定するエキスパートパネルを開催できる医療機関が少ないほか、その準備や開催の負担、検査数の増加に伴う人材不足なども指摘されており、現在、その解消に向けた検討が進められている。

*1: 専門家が集まって、がん遺伝子パネル検査の結果をもとに適切な薬剤の選択について検討する会議。

●リキッドバイオプシーを用いた包括的がんゲノムプロファイリング検査のメリットと注意点

がん遺伝子パネル検査による包括的がんゲノムプロファイルは、これまで腫瘍の組織検体を用いた研究が先行していた。近年は血液中の腫瘍由来成分を用いたリキッドバイオプシーの開発も進められ、血漿中の血中循環腫瘍DNA(ctDNA)^{*2}を解析するがん遺伝子パネル検査が我が国

でも保険診療下で使用できるようになっている。検査結果報告までの期間は、組織検体よりリキッドバイオプシーの方が短く(33日 vs 11日[中央値]、 $p < 0.0001$ 、Mann-Whitney検定、**p2図1a参照**)⁴⁾、2週間以内に検査結果を得ることが可能である。

また、組織検体を用いた包括的がんゲノムプロファイリング検査の場合、がんゲノム情報の腫瘍内不均一性/体内不均一性(図1)⁵⁾、薬剤耐性遺伝子異常獲得などの時間的不均一性により、必ずしも病変全体の遺伝子異常を把握できない、もしくは直近の遺伝子異常を評価できないなどの懸念が示されてきた。そうしたなかで、リキッドバイオプシーによるctDNAの評価は、全身の腫瘍の状態を反映した遺伝子プロファイル情報の取得が可能であるとともに、検体採取が低侵襲で必要時に検査を実施しやすいことから、組織検体での問題点を払拭できる可能性がある。例えば、海外での抗EGFR抗体薬やBRAF阻害剤を含む治療で増悪を認めた遠隔転移を有するBRAF V600E陽性大腸がん患者の検討において、増悪後に各転移巣の腫瘍組織を採取して薬剤耐性遺伝子異常を評価した結果、検出された遺伝子異常の種類は腫瘍部位により差異を認めたが、リキッドバイオプシーでは組織検査で検出された全ての遺伝子異常を検出できている(図2)⁶⁾。

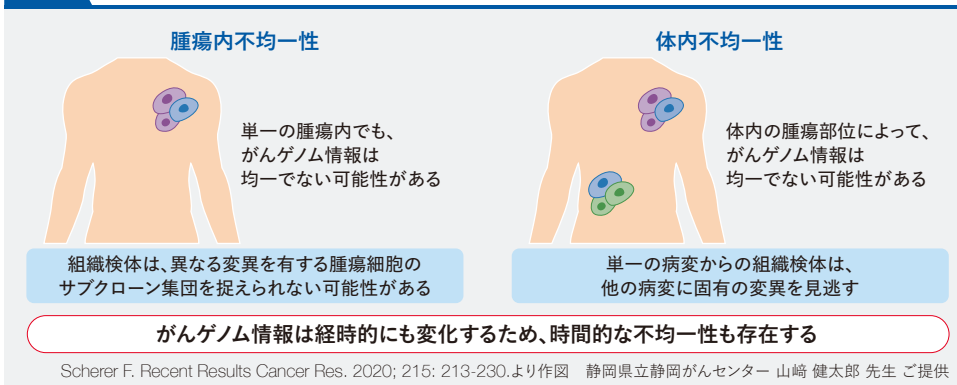
その一方で、ctDNA検出率は病期やがんの種類によっても異なること^{7,8)}や、組織検体と全血検体から得られる遺伝子異常に関する情報は完全に一致しないものであること⁹⁾には注意を要する。その背景として、ctDNA量が少ないことによる検出限界やがんゲノム情報の不均一性、非腫瘍性の体細胞遺伝子異常や生殖細胞系列遺伝子異常の検出¹⁰⁾に加え、転移部位による影響も指摘されている^{11,12)}。

これらの状況を踏まえ、リキッドバイオプシーを優先すべき状況として、組織採取が困難/検体採取後3～5年^{*3}以上経過、複数の病変を有する、病勢の進行が比較的早く、早急な結果の確認が必要な場合などが挙げられているものの(図3)¹³⁾、がん遺伝子パネル検査の使い分けについて明確な基準はないのが現状である。

*2: がん細胞のアポトーシスやネクロシスなどにより、血液中に滲出し循環しているがん細胞由来の断片化DNA。

*3: 日本病理学会「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」では、「作製後3年以内のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックの使用が望ましい」とされている。

図1 がんゲノム情報の腫瘍内不均一性および体内不均一性



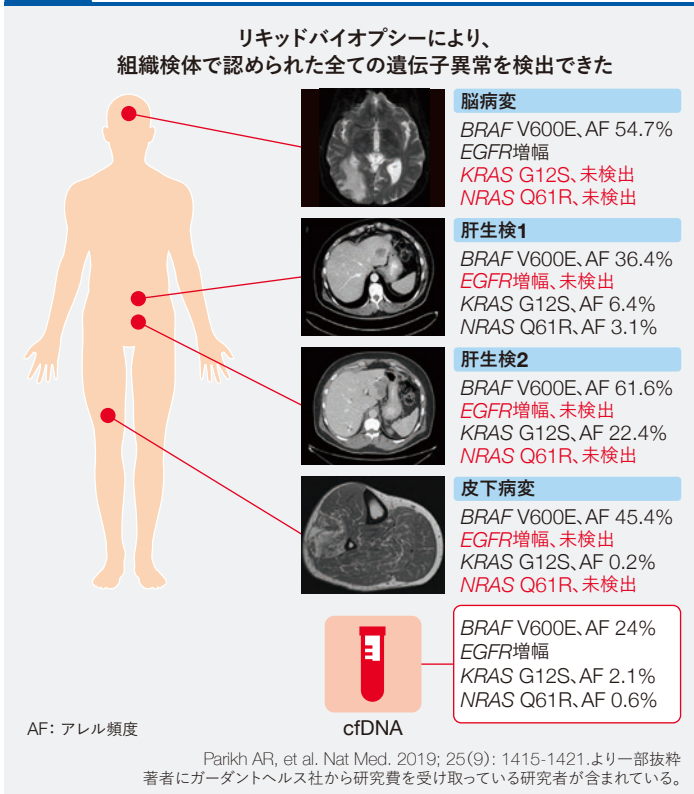
●Guardant360 CDxがん遺伝子パネルの特徴と今後の可能性

そうしたなか、我が国では2022年3月に固形がんを対象とした包括的がんゲノムプロファイリング検査用のリキッドバイオプシーであるGuardant360 CDxがん遺伝子パネルが薬事承認された。対象となる遺伝子数は74で、現在のところコンパニオン診断の対象となる遺伝子異常はKRAS

G12CとMSI-Highである¹⁴⁾。

また最近、TRIUMPH試験¹⁵⁾の結果が報告され、リキッドバイオプシーが組織検体を用いたがん遺伝子パネル検査と同様に、抗HER2抗体併用療法でベネフィットが得られるHER2遺伝子増幅を有する転移性大腸がん患者の選択に有用であることも示されている。今後、さらにコンパニオン診断の対象となる遺伝子異常が広がれば、リキッドバイオプシーによる早期検査の意義がより大きくなると考えている。

図2 抗EGFR抗体薬やBRAF阻害剤を含む治療で増悪を認めた、遠隔転移を有するBRAF V600E陽性大腸がんの一例



●これからのがんゲノム診療においてリキッドバイオプシーが担う役割

リキッドバイオプシーは、日本臨床腫瘍学会のガイドダンス¹⁶⁾や欧州臨床腫瘍学会(ESMO)のガイドライン¹⁷⁾でも強く推奨される検査となっており、今後がんゲノム診療において重要な役割を担っていくと考えられる。がんの早期発見から診断、治療方針の決定などの様々な病期においてリキッドバイオプシーの有用性が期待されているが、微小残存病変の検出による早期術後再発の診断も、現在、注目を集める領域の1つである¹⁸⁾。また、治療方針の決定においても、治療中の薬剤耐性などにより経時的に変化する遺伝子異常を検出することで効果的な個別化治療の組み立てが可能になるであろう。

リキッドバイオプシーによる全身の腫瘍の状態を反映した遺伝子プロファイル情報や経時的モニタリングには大きな意義があり、今後さらなる適応拡大により、実臨床でのリキッドバイオプシーの価値が高まっていくことを期待している。

【引用文献】

- 1) C-CATががんゲノム医療とがん遺伝子パネル検査 C-CAT登録状況 [https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/\(2023年2月閲覧\)](https://for-patients.c-cat.ncc.go.jp/registration_status/(2023年2月閲覧))
- 2) 第4回 がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議。資料1 がんゲノム医療推進に向けた取組について(令和3年3月5日)。
- 3) Sunami K, et al. Int J Clin Oncol. 2021; 26(3): 443-449.
- 4) Nakamura Y, et al. Nat Med. 2020; 26(12): 1859-1864. 著者にガーダントヘルス社の社員が含まれている。
- 5) Scherer F. Recent Results Cancer Res. 2020; 215: 213-230.
- 6) Parikh A, et al. Nat Med. 2019; 25(9): 1415-1421. 著者にガーダントヘルス社から研究費を受け取っている研究者が含まれている。
- 7) Bettgeowda C, et al. Sci Transl Med. 2014; 6(224): 224ra24.
- 8) Zill OA, et al. Clin Cancer Res. 2018; 24(15): 3528-3538. 著者にガーダントヘルス社の社員が含まれている。
- 9) Shu Y, et al. Sci Rep. 2017; 7(1): 583.
- 10) Pawletz CP, et al. JCO Precis Oncol. 2019; 3: 1-3. 著者にガーダントヘルス社から研究費、謝礼金を受け取っている研究者が含まれている。
- 11) Kagawa Y, et al. Clin Cancer Res. 2021; 27(9): 2515-2522.
- 12) Bando H, et al. JCO Precis Oncol. 2022; 6: e2100535. 著者にガーダントヘルス社の社員およびガーダントヘルス社から研究費等を受け取っている研究者が含まれている。
- 13) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会3学会合同ゲノム医療推進タスクフォース。血中循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言(令和3年1月20日)。
- 14) Guardant360 CDx がん遺伝子パネル電子添文。2022年7月作成(第2版)
- 15) Nakamura Y, et al. Nat Med. 2021; 27(11): 1899-1903. 著者にガーダントヘルス社の社員およびガーダントヘルス社から支援、研究費を受け取っている研究者が含まれている。
- 16) 日本臨床腫瘍学会 編。大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイドライン改訂第5版。(Web版)
- 17) Pascual J, et al. Ann Oncol. 2022; 33(8): 750-768. 著者にガーダントヘルス社から謝礼金等を受け取っている研究者が含まれている。
- 18) Wan JCM, et al. Nat Rev Cancer. 2017; 17(4): 223-238.

図3 リキッドバイオプシーを優先すべき状況

| 採取検体 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 組織採取が困難 ● 採取組織の腫瘍含有割合が見込めない ● 組織検体の保管期間が3~5年*以上経過している ● ホルモンによる過固定や脱灰処理、がん薬物療法や放射線療法後などにより、適した検体がない |
| 腫瘍の要因 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 病変が複数あり、腫瘍組織の一部では全体を反映することが難しい |
| 宿主の時間 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 病勢の進行が比較的早く、早急な結果の確認が必要な場合 ● 標準治療の確立していないがん種で一次治療開始前の決定に、がん遺伝子パネル検査の結果が必要な場合(原発不明がんで組織検体の十分な採取が困難な場合など) |

*日本病理学会「ゲノム診療用病理組織検体採取規程」では、「作製後3年以内のホルモン固定パラフィン包埋ブロックの使用が望ましい」とされている。

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会3学会合同ゲノム医療推進タスクフォース。血中循環腫瘍DNAを用いたがんゲノムプロファイリング検査の適正使用に関する政策提言(令和3年1月20日)。より作図

*Guardant360® CDxの保険適用：算定要件をご参照の上、ご使用を判断してください。

総合討論

Q1 Guardant360 CDxの実臨床における使いどころとは？

中村

Guardant360 CDxがん遺伝子パネルは、包括的がんゲノムプロファイリング検査とコンパニオン診断の双方で活用されると考えています。現時点では、リキッドバイオプシーの使い分けに関して明確なエビデンスはありませんが、Guardant360 CDxは高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)に対するコンパニオン診断となっていること、遺伝子増幅の検出ができることが特徴であると感じているので、当面はこれらの特徴や期待するバイオマーカーに応じて使い分けていくことになるかと思います。

釘持

Guardant360 CDxのコンパニオン診断については、肺がんに対して承認を取得している遺伝子異常は現時点でKRAS G12Cのみであるため、肺がん領域では、今のところ実臨床での使用範囲は、1st line治療のコンパニオン診断としては限定的かと考えます。ただし、肺がんでは気管支鏡による生検が難しく、十分な組織検体を採取できないケースもあるため、そのような患者さんで何らかのドライバー遺伝子異常が見つかるのであれば、包括的がんゲノムプロファイリング検査としてリキッドバイオプシーは有用であると思います。

山崎

大腸がん領域におけるGuardant360 CDxの使いどころとして、包括的がんゲノムプロファイリング検査としての活用が挙げられます。さらに、近年、大腸がんの治療選択にあたり最初に評価すべき遺伝子異常が増えつつあることを鑑みると、今後、一度の検査で複数の遺伝子異常を短期間で測定可能なGuardant360 CDxの適用範囲が広がればコンパニオン診断としての活用もさらに広がると思います。

Q2 リキッドバイオプシーに今後期待するエビデンスは？

中村

大腸がんでは抗EGFR抗体薬治療中にRAS変異がダイナミックに変化することが明らかとなったように¹⁾、繰り返し採血ができるというリキッドバイオプシーの利点を活かし、遺伝子異常の経時的な変化に関するエビデンスが増えることを期待しています。現在、経時的評価により薬剤耐性にかかわるバイオマーカーを検討する医師主導治験²⁾も実施しており、私たちからもエビデンスを発信していきたいと考えています。

釘持

肺がん領域では、まずGuardant360 CDxのコンパニオン診断に対応する遺伝子異常と治療薬を増やすことが必要であり、それにより肺がん領域でも積極的に用いられる可能性があると考えています。分子標的薬の耐性メカニズムの解明に関する治療中のリキッドバイオプシーによる評価の有用性については、その次の課題であると思います。

山崎

リキッドバイオプシーを用いた試験のエビデンスが増えることで、コンパニオン診断の適用が拡大し、臨床導入も進むと考えています。リキッドバイオプシーは検査がしやすいのでMSI-Highのような臓器横断的なアプローチでも活用できると思われ、新たなエビデンスが創出されることを期待しています。

【引用文献】

1) Siravegna G, et al. Nat Med. 2015; 21(7): 795-801.

2) JAPIC臨床試験情報 (JapicCTI-194709) <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/Show.jsp?clinicalTrialId=28264> (2023年2月閲覧)

Closing message

吉野 孝之 先生 国立がん研究センター東病院 副院長/消化管内科 科長



本講演会では、リキッドバイオプシーの過去、現在、未来について、進行期の固形がんに関する豊富なエビデンスを中心に、実臨床での使いどころも含めてお話しいただいた。ご講演いただいたリキッドバイオプシーの低侵襲性や検査結果報告までの期間の短縮、薬剤耐性の遺伝子異常検出といったメリットにとどまらず、今後は微小残存病変の検出による再発の早期発見などでの活用も期待される。リキッドバイオプシーの使い勝手や活用方法を見出すためにも、実臨床では、まずは積極的にリキッドバイオプシーを使ってみることが重要であるとする。

ガーダントヘルスジャパン株式会社 〒105-7590 東京都港区海岸1-7-1 東京ポートシティ竹芝オフィスタワー10F

ウェブサイト：<https://www.guardanthealthjapan.com>

クライアントサービス:0120-545-041

お問い合わせ：japan.clientservices-amea@guardanthealth.com

