

進行消化器がん患者の マイクロサテライト不安定性評価における 血漿ジェノタイピングの臨床的妥当性： SCRUM-Japan GOZILAの付随研究

Clinical validity of plasma-based genotyping for microsatellite instability assessment in advanced GI cancers: SCRUM-Japan GOZILA substudy

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者が含まれる。

臨床研究GOZILAの付随研究において、PCRによる組織MSI検査を比較対照としてリキッドバイオプシーによるMSI検査の同等性を評価しました。

研究デザイン

Guardant360[®]を用いたリキッドバイオプシーによるMSI検査を組織MSI検査と比較しました。

【目的】 消化器がん患者を対象に、組織MSI検査を比較対照としてリキッドバイオプシーによるMSI検査の同等性を評価する。



【対象】 2018年11月～2020年2月の期間にGOZILA studyに登録された2,385例(解析対象658例)の進行消化器がん患者。化学療法の影響でctDNA量が低下した患者を除外するため、全身化学療法時に疾患進行し、採血時に後続治療を開始していない患者を対象とした。

【方法】 GOZILA studyでは、Guardant360[®]を用いて90のマイクロサテライト領域について調べ、不安定な領域が6以上の場合にMSI-Highと判定した。組織MSI検査では研究用製品またはコンパニオン診断薬(いずれもPCRによる組織MSI検査)を用いた。

【評価項目】 主要評価項目:リキッドバイオプシーによるMSI検査と組織MSI検査の結果のOPA、PPA、NPA
その他の項目:抗PD-1抗体治療を受けたMSI-Highを有する患者の最良総合効果*1、無増悪生存期間など

【解析方法】 OPA \geq 90%、PPA \geq 70%、NPA \geq 90%であるときctDNAを用いたMSI検査は有用であると事前規定した。ctDNAの割合が低い場合にはMSIを評価できないため、ctDNA割合 \geq 0.1%、 \geq 0.2%、 \geq 1.0%で層別したOPA、PPA、NPAも評価した。組織MSI検査に関して、コンパニオン診断薬と研究用製品の両方の検査結果が得られている患者では、コンパニオン診断薬の結果を解析に用いた。MSI-Highが組織検査またはctDNA検査で検出され、抗PD-1抗体治療を受けた患者の最良総合効果*1と無増悪生存期間を評価した。95%CIはClopper-Pearson法により推定した。

*1 RECIST v1.1により治療効果を判定した。

CI:信頼区間、ctDNA:血中循環腫瘍DNA、MSI:マイクロサテライト不安定性、MSI-High:高頻度マイクロサテライト不安定性、NPA:陰性一致率、OPA:全体一致率、PD-1:programmed cell death-1、PPA:陽性一致率

*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。

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

GUARDANT360[®] CDx
がん遺伝子パネル

GI-SCREEN-MSI studyとGOZILA study

GI-SCREEN-MSI studyは消化器がん患者の腫瘍組織を用いてMSIを評価する研究、GOZILA studyは消化器がん患者の血液を用いたリキッドバイオプシーの研究です。

GI-SCREEN-MSI study

- GI-SCREEN-MSI studyは消化器がんを対象に26施設でMSIを解析する観察研究¹⁾であり、GI-SCREEN²⁾関連研究であった。なお、これらの26施設はGOZILA studyにも参加していた。
- 2015年10月に開始し、2019年3月に患者登録が完了した。
- 組織MSI検査には研究用製品を用いた。

GOZILA study

- 進行消化器がん患者の血液を用いた遺伝子解析研究(リキッドバイオプシー研究)³⁾。
- 2018年1月に米国Guardant Health社との共同研究として開始された³⁾。
- リキッドバイオプシーでは、血液を用いてがんに関連する遺伝子異常を一度に測定できる新技術『Guardant360』を利用している³⁾。

1)UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧 GI-SCREEN MSI(UMIN000020437)

(https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000023606)2023年1月23日にアクセス

2)国立がん研究センター東病院:MONSTAR-SCREENとは

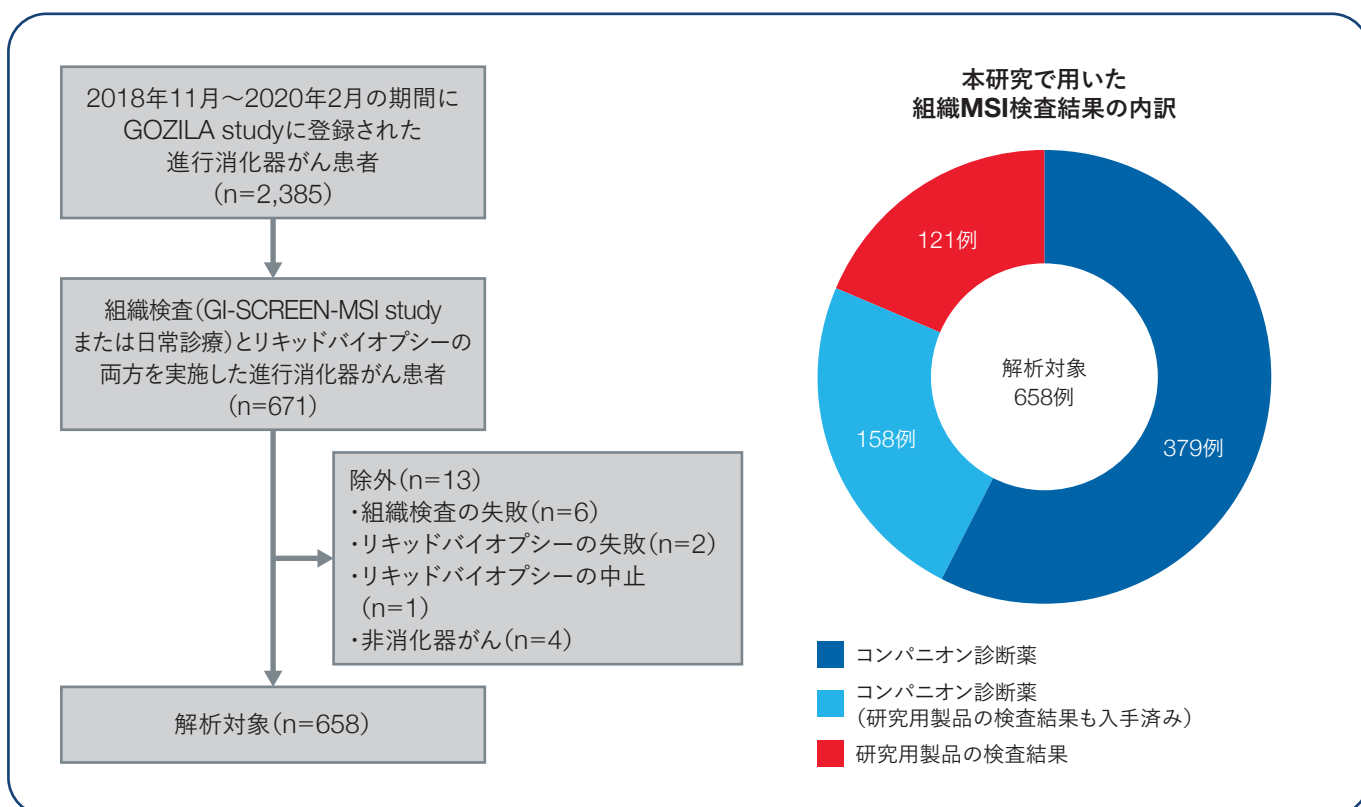
(http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/monstar_screen/about/index.html)2023年1月23日にアクセス

3)国立がん研究センター東病院:患者さん向け参加方法(MONSTAR-SCREEN)

(http://www.scrum-japan.ncc.go.jp/patient_participate/monstar_screen/index.html)2023年1月23日にアクセス

患者登録のフロー

GOZILA studyでは、2018年11月～2020年2月の期間に2,385例が登録され、そのうち658例が本研究の解析対象となりました。



組織検査とリキッドバイオプシーのMSI検査の同等性評価

全体集団では、比較対照の組織検査とリキッドバイオプシーの検査結果のOPAは98.2%、PPAは71.4%、NPAは99.1%であり、主要評価項目を達成しました。

ctDNA \geq 1.0%の検体に限定すると、組織検査とリキッドバイオプシーとのPPAは100% (95%CI 78.2-100.0)という高い結果が得られました。

全体集団

		組織検査		合計
		MSI-High	MSS/MSI-L	
Guardant360 (ctDNA)	MSI-High検出	15	6	21
	MSI-High未検出	6	631	637
	合計	21	637	658

OPA : 98.2% (646/658, 95%CI 96.8-99.1)

PPA : 71.4% (15/21, 95%CI 47.8-88.7)

NPA : 99.1% (631/637, 95%CI 98.0-99.7)

PPV : 71.4% (15/21, 95%CI 47.8-88.7)

NPV : 99.1% (631/637, 95%CI 98.0-99.7)

血漿ctDNA \geq 1.0%の患者群

		組織検査		合計
		MSI-High	MSS/MSI-L	
Guardant360 (ctDNA)	MSI-High検出	15	6	21
	MSI-High未検出	0	440	440
	合計	15	446	461

OPA : 98.7% (455/461, 95%CI 97.2-99.5)

PPA : 100% (15/15, 95%CI 78.2-100.0)

NPA : 98.7% (440/446, 95%CI 97.1-99.5)

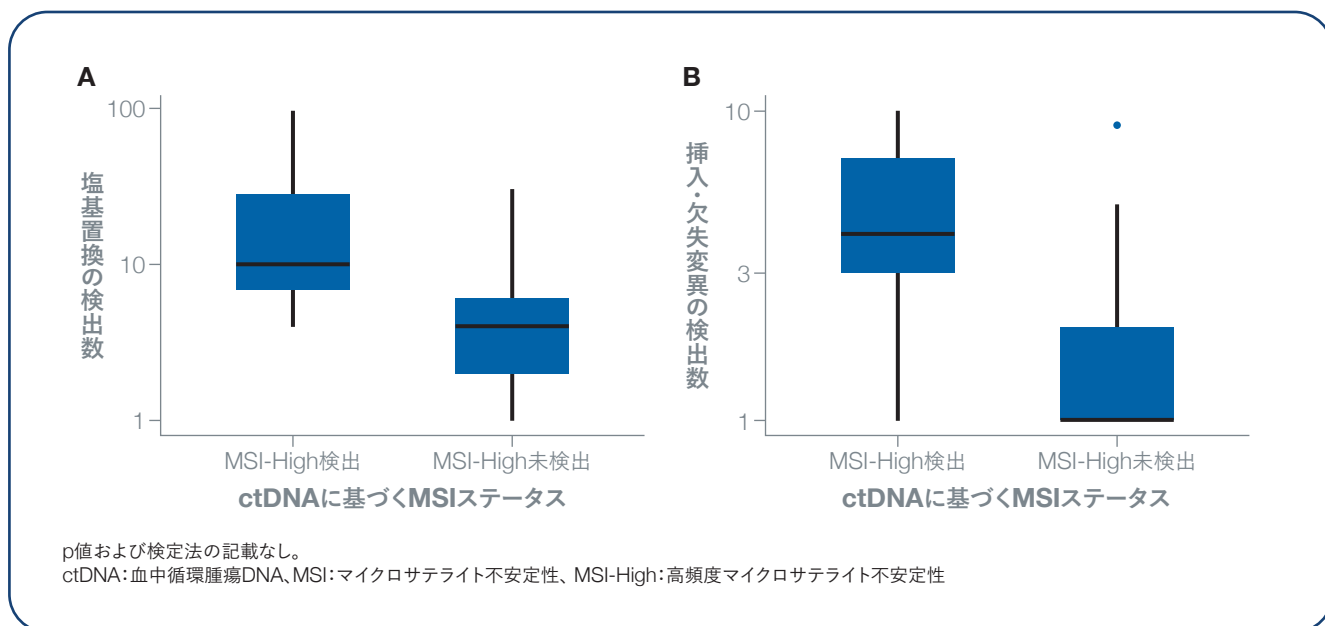
PPV : 71.4% (15/21, 95%CI 47.8-88.7)

NPV : 100% (440/440, 95%CI 99.2-100.0)

ctDNA: 血中循環腫瘍DNA、MSI-High: 高頻度マイクロサテライト不安定性、MSI-L: 低頻度マイクロサテライト不安定性、MSS: マイクロサテライト安定性、NPA: 陰性一致率、NPV: 陰性的中率、OPA: 全体一致率、PPA: 陽性一致率、PPV: 陽性的中率

リキッドバイオプシーによるMSI検査結果と塩基置換、挿入・欠失変異の検出数の関係性

リキッドバイオプシーの結果に基づくMSI-High検出群は、MSI-High未検出群よりも、塩基置換および挿入・欠失変異の検出数が有意に多い結果となりました。



Borrowed with permission from Nakamura Y, et al., Clinical Validity of Plasma-Based Genotyping for Microsatellite Instability Assessment in Advanced GI Cancers: SCRUM-Japan GOZILA Substudy, JCO Precision Oncology, volume 6, e2100383, <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.21.00383> ©American Society of Clinical Oncology.

MSI-Highを有する患者の背景

組織陰性・ctDNA陽性群の患者はいずれも、大腸がん以外の消化器がんを有していました。また、肝転移を有する患者はctDNA陽性群には含まれますが、組織陽性・ctDNA陰性群には含まれませんでした。

項目	組織陽性・ctDNA陽性 ^{※1} (n=15)	組織陽性・ctDNA陰性 ^{※1} (n=6)	組織陰性・ctDNA陽性 ^{※1} (n=6)
性別			
男性	9(60)	3(50)	4(67)
女性	6(40)	3(50)	2(33)
年齢中央値(範囲)	63(34-79)	66.5(44-79)	53.5(38-73)
がん種			
大腸がん	8(53)	2(33)	0(0) ^{※2}
大腸がん以外の消化器がん	7(47)	4(67)	6(100) ^{※2}
原発巣切除歴	5(33)	2(33)	3(50)
転移臓器数の中央値(範囲)	1(0-4)	1.5(0-2)	1.5(1-2)
転移部位			
肝臓	5(33)	0(0)	4(67)
肺	2(13)	2(33)	1(17)
リンパ節	6(40)	4(67)	1(17)
腹膜	4(27)	2(33)	2(33)

特に記載のない限り、データは例数(%)を示す。

※1 組織陽性/陰性とctDNA陽性/陰性とは、それぞれ組織検査、リキッドバイオプシーでMSI-High検出/未検出と判定されたことを指す

※2 組織陽性・ctDNA陰性を対照群としたときに、 $p < 0.05$ (検定法の記載なし)であった

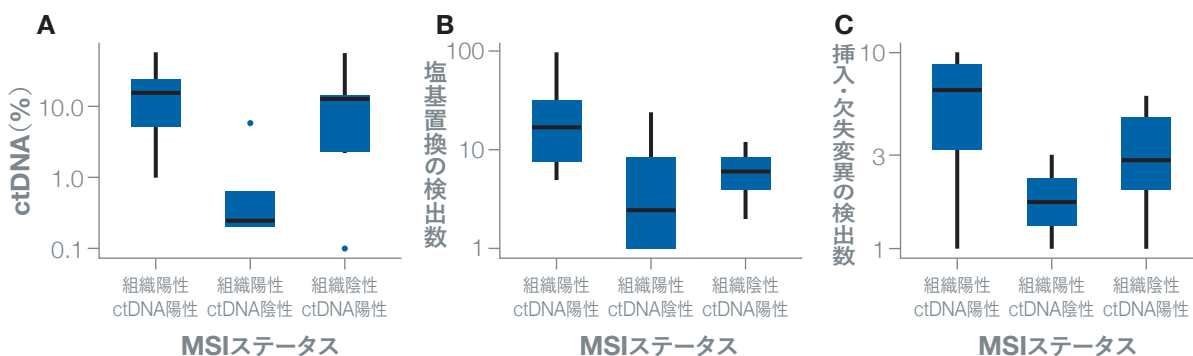
ctDNA: 血中循環腫瘍DNA, MSI-High: 高頻度マイクロサテライト不安定性

Borrowed with permission from Nakamura Y, et al., Clinical Validity of Plasma-Based Genotyping for Microsatellite Instability Assessment in Advanced GI Cancers: SCRUM-Japan GOZILA Substudy, JCO Precision Oncology, volume 6, e2100383, <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.21.00383> ©American Society of Clinical Oncology.

組織とctDNAのMSIステータスで層別した解析結果

組織陽性・ctDNA陰性群は、ctDNA陽性群と比べて、ctDNAの割合が有意に低い結果となりました。この結果は、ctDNAの割合が高い方がMSI-High検出精度が高まることと一致します。

塩基置換、挿入・欠失変異といった他の遺伝子異常の検出数に関しても、ctDNAの割合と同様の傾向が見られました。



p値および検定法の記載なし。

※組織陽性/陰性とctDNA陽性/陰性とは、それぞれ組織検査、リキッドバイオプシーでMSI-High検出/未検出と判定されたことを指す
ctDNA: 血中循環腫瘍DNA, MSI: マイクロサテライト不安定性, MSI-High: 高頻度マイクロサテライト不安定性

Borrowed with permission from Nakamura Y, et al., Clinical Validity of Plasma-Based Genotyping for Microsatellite Instability Assessment in Advanced GI Cancers: SCRUM-Japan GOZILA Substudy, JCO Precision Oncology, volume 6, e2100383, <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.21.00383> ©American Society of Clinical Oncology.

MSI-Highを有する患者に対する抗PD-1抗体治療※1の有効性

14例中11例(78.6%)はPFSが4ヵ月以上でした。

特に、リキッドバイオプシーでのみMSI-Highが検出された

3例(組織陰性・ctDNA陽性群)のPFSは4.3~16.7ヵ月でした。

MSI検査結果	患者No.	がん種	治療ライン数	最良効果	PFS(月)	状態
組織陽性・ctDNA陽性	336	胆道がん	2	PR	2.6	増悪
	92323	大腸がん	4	CR	11.7	治療中
	92408	大腸がん	3	SD	19.3	増悪
	92697	胃がん	2	SD	6.3	増悪
	92783	大腸がん	2	PR	10.6	治療効果の持続
	93272	膵がん	3	SD	4.8	増悪
	93500	大腸がん	1	SD	8.9	増悪
	93646	大腸がん	2	SD	3.8	増悪
組織陽性・ctDNA陰性	173	膵がん	3	PR	4.3	治療中
	496	大腸がん	2	SD	8.0	増悪
	93380	小腸がん	2	PD	2.6	増悪
組織陰性・ctDNA陽性	92728	食道がん	3	SD	4.3	増悪
	93339	胆道がん	2	NE	16.7	増悪
	93451	神経内分泌腫瘍	4	SD	5.5	増悪

※1 抗PD-1抗体治療の詳細は不明

※2 組織陽性/陰性とctDNA陽性/陰性とは、それぞれ組織検査、リキッドバイオプシーでMSI-High検出/未検出と判定されたことを指す

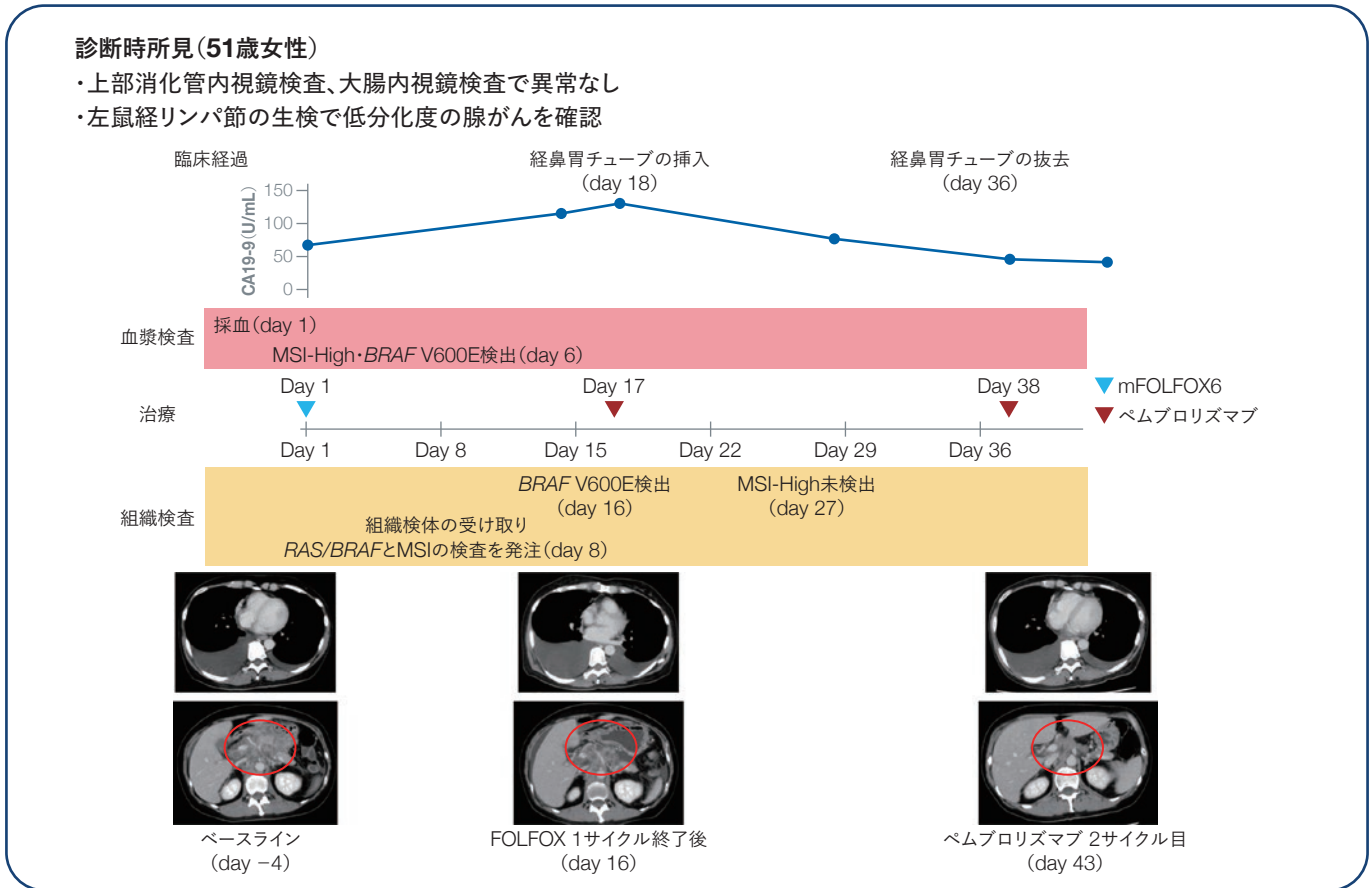
CR: 完全奏効, ctDNA: 血中循環腫瘍DNA, MSI: マイクロサテライト不安定性, MSI-High: 高頻度マイクロサテライト不安定性, NE: 評価不能, PD: 進行, PD-1: programmed cell death-1, PFS: 無増悪生存期間, PR: 部分奏効, SD: 安定

Borrowed with permission from Nakamura Y, et al., Clinical Validity of Plasma-Based Genotyping for Microsatellite Instability Assessment in Advanced GI Cancers: SCRUM-Japan GOZILA Substudy, JCO Precision Oncology, volume 6, e2100383, <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.21.00383> ©American Society of Clinical Oncology.

リキッドバイオプシーにより MSI-Highが検出された原発不明がん患者

リキッドバイオプシーではday 6^{*1}にMSI-Highが判明し、その結果に基づきペムブロリズマブを投与したところ、病状が改善しました。組織検査ではday 27^{*1}に結果が返ってきたものの、MSI-Highは未検出でした。

※1 mFOLFOX6による治療開始日をday1とした。



Borrowed with permission from Nakamura Y, et al., Clinical Validity of Plasma-Based Genotyping for Microsatellite Instability Assessment in Advanced GI Cancers: SCRUM-Japan GOZILA Substudy, JCO Precision Oncology, volume 6, e2100383, <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/PO.21.00383> ©American Society of Clinical Oncology. 本症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例で同様の結果を示すわけではありません。

まとめ

- ・消化器がんを対象とした、組織MSI検査とリキッドバイオプシーによるMSI検査の同等性評価において主要評価項目を達成した。特にctDNAの割合が高い患者群のMSI検査結果の一致率は、全体集団よりも高値であった。
- ・組織MSI検査では検出されなかったMSI-Highを、リキッドバイオプシーによるMSI検査で検出できた症例が確認された。その中には、早期に開始した抗PD-1抗体治療によりベネフィットを得られた症例も含まれた。
- ・迅速な治療選択が必要な患者(例:一次治療)や悪性度の高いがん患者、適切な組織検体を採取できない場合に、リキッドバイオプシーによるMSI検査は、組織MSI検査の代替として有用と考えられる。

薬剤の安全性(治療関連有害事象)については文献をご参照ください。

*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。

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

