



Guardant360[®] CDx がん遺伝子パネルにおける Liquid Biopsy 実践ガイド

監修

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

高度管理医療機器

販売名：Guardant360 CDx がん遺伝子パネル
一般の名称：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

GUARDANT ³⁶⁰CDx
がん遺伝子パネル

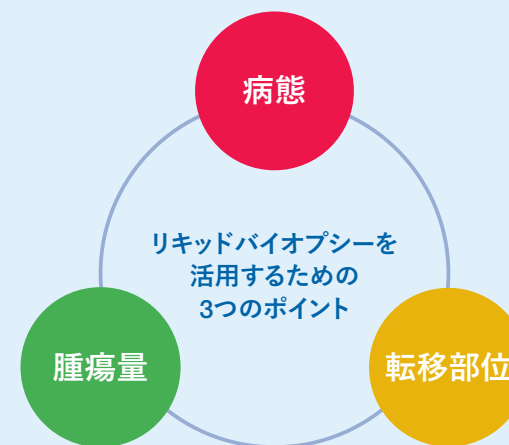
JMKT-000261
2024年8月作成

はじめに

Guardant360® CDx がん遺伝子パネルは、腫瘍細胞から遊離するctDNAを解析することで、固形がんの遺伝子異常を検出します。

臨床におけるリキッドバイオプシーを活用するポイントとしては、病態、腫瘍量、転移部位などを総合的に考えて採血のタイミングを判断していくことが肝要です。

本資料では、採血の適切なタイミングについてご紹介します。



ctDNA: circulating tumor DNA (血中循環腫瘍DNA)



推奨されている採血のタイミングは、いつですか？

ESMO Precision Medicine Working Group からのrecommendation¹⁾では「病態が進行したタイミング」が推奨されています。

また国内Expert panel committeeのrecommendation²⁾では「全身療法に抵抗性を示したタイミング」が推奨されています。

1) Pascual J., et al.: Ann Oncol. 2022 Aug; 33 (8): 750-768. [PMID: 35809752]
2) Imai M., et al.: Cancer Sci. 2022 Nov; 113 (11): 3646-3656. [PMID: 35876224]

✗ 推奨されないタイミング	○ 推奨されるタイミング
<p>【ESMO Precision Medicine Working Groupのrecommendation】¹⁾</p> <p>✗ 治療が奏効しているタイミング ✗ 進行が認められないタイミング</p>	<p>【ESMO Precision Medicine Working Groupのrecommendation】¹⁾</p> <p>○ 病態が進行したタイミング</p>
<p>【国内Expert panel committeeのrecommendation】²⁾</p> <p>✗ 全身療法に反応しているタイミング</p>	<p>【国内Expert panel committeeのrecommendation】²⁾</p> <p>○ 全身療法に抵抗性を示したタイミング</p>



採血タイミングによって、ctDNA量は変わるのでしょうか？

✓ 治療中は、ctDNA量が減少していることが確認されました。

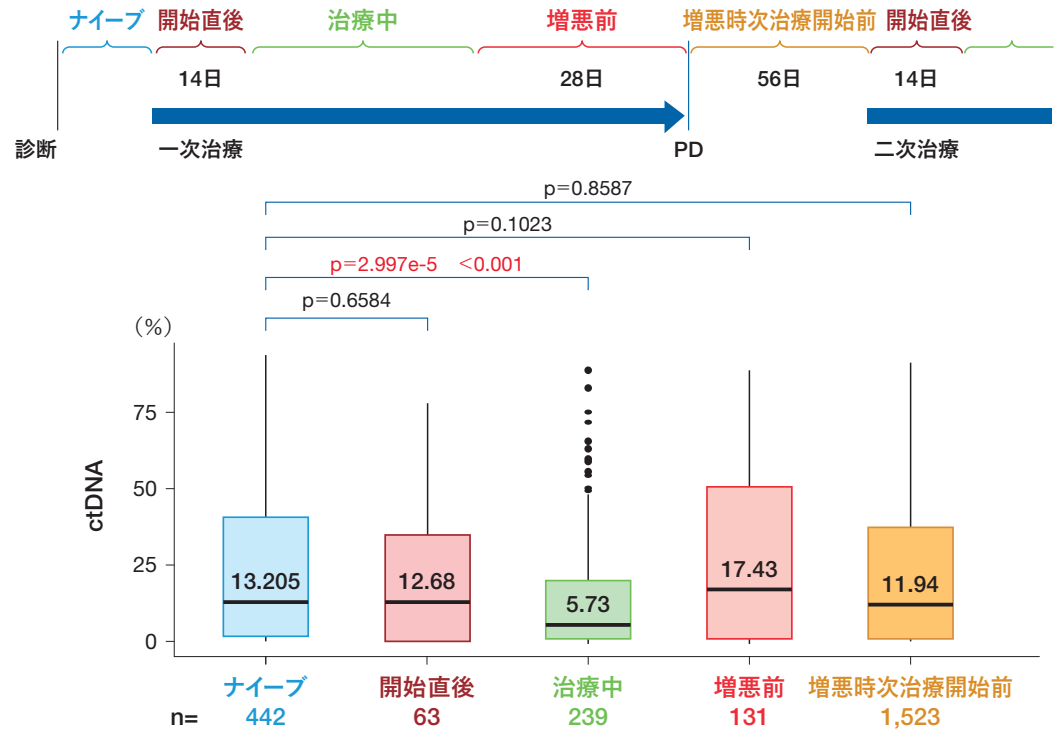
GOZILA studyの登録患者のうち、大腸がん患者を対象に行った解析では、ctDNA量が多い傾向にあったのは、ナイーブ・治療開始直後・増悪前(PD判定前28日間)・増悪時次治療開始前

一方、治療中ではctDNA量はナイーブと比べて有意に少ないことが確認されました。

PD: Progressive Disease

2024年7月13日開催 Guardant360 CDx がん遺伝子パネル 発売1周年イベント Precision Oncology Symposium 2部 中村能章先生ご講演「GOZILA studyにおけるリキッドバイオプシー検査成功のノウハウ」スライドより作図

■ 採血の実施タイミング別に見たctDNA量 [大腸がん:GOZILA study]



【対象・方法】

GOZILA studyに登録された大腸がん患者1,994例、血液2,398検体を対象に、全血検体を用いたリキッドバイオプシー (Guardant360)でのctDNA量を採血の実施時期ごとに評価した。開始直後、治療中、増悪前、増悪時次治療開始前は一次治療と二次治療以降の治療のデータである。群間比較には、ウィルコクソン順位和検定を用いた(有意水準5%)。

病態

腫瘍量

転移部位



推奨されるタイミングを、より詳しく教えてください

腫瘍増大傾向確認後が、推奨される採血のタイミングです(図中③, ④)。

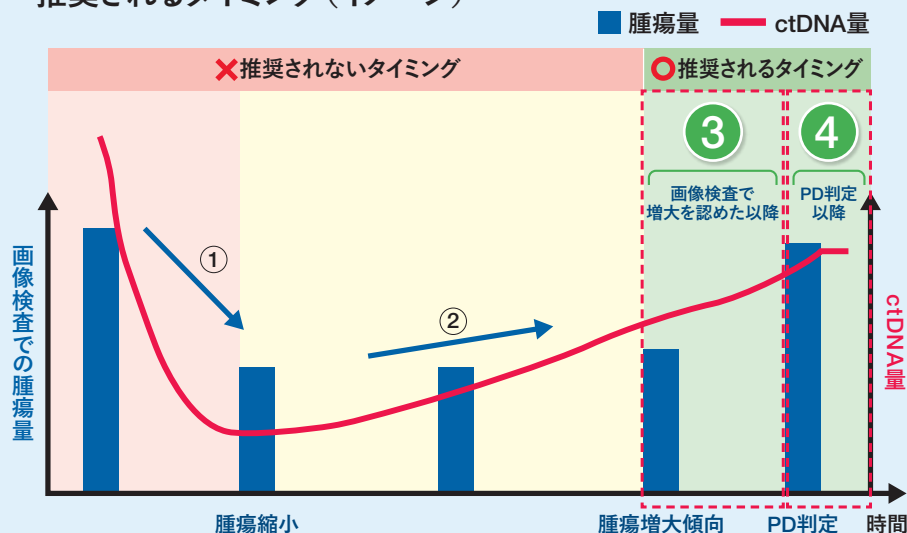
特に、腫瘍が増大していることが確認されたPD判定後が望ましいタイミングです^{1,2)}(図中④)。

× 推奨されないタイミング^{1,2)}

① 治療効果が得られており、腫瘍が縮小して、ctDNA量は減少していると考えられるため

② 治療効果が継続もしくは病態が安定しており、腫瘍量が少いためctDNA量も少ないと考えられるため

■ 腫瘍量／ctDNA量の推移とリキッドバイオプシーの推奨されるタイミング(イメージ)³⁾



○ 推奨されるタイミング^{1,2)}

③ 治療の抵抗性もしくは病態進行の傾向が確認され、ctDNA量が増加していることが想定されるため

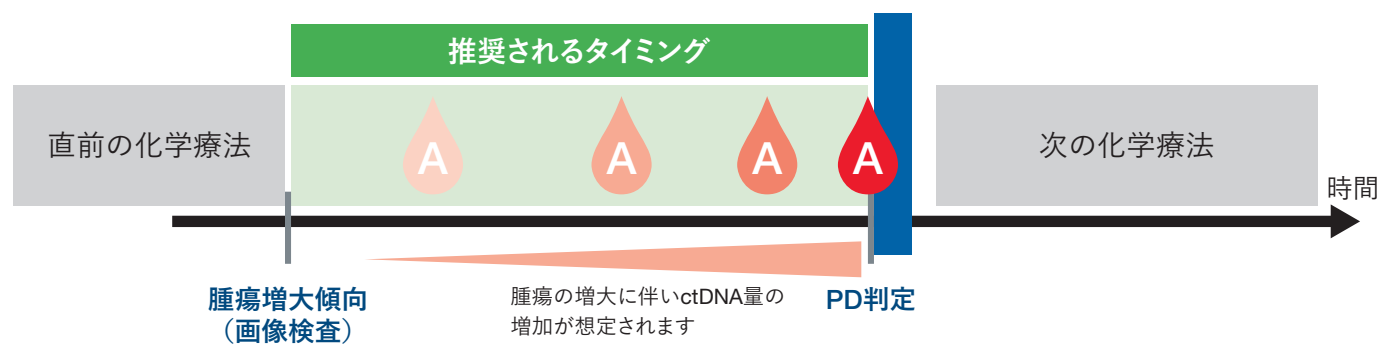
④ 治療に抵抗性を示し、病態の進行が確認され(PD判定)、ctDNA量が多いことが想定されるため

③ 腫瘍増大傾向確認後からPD判定の間の場合

腫瘍増大傾向確認後からPD判定の間では、腫瘍の増大に伴いctDNA量が

A 腫瘍増大傾向の確認後、PD判定に近いタイミング

増加することが想定されるため、病態・腫瘍量を考慮して、PD判定に近いタイミングで採血することをおすすめします^{1,2)}。

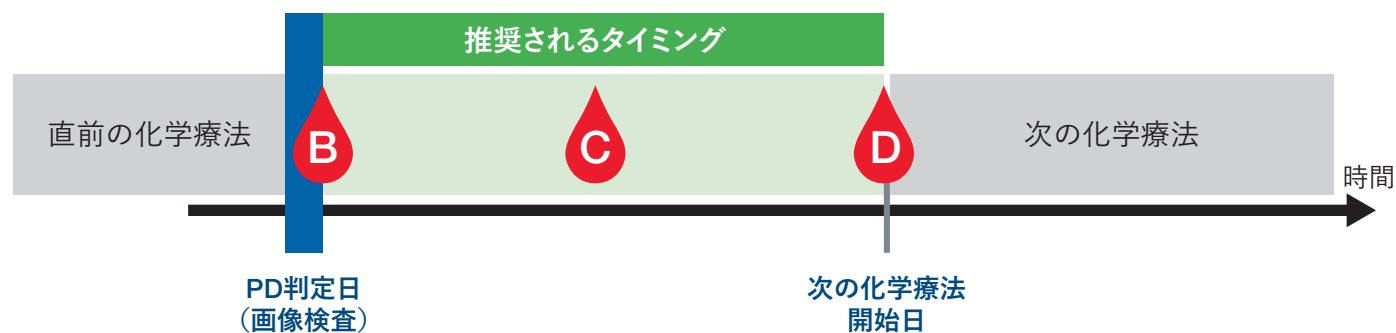


4 腫瘍増大を確認したPD判定後

PD判定後であれば、腫瘍が増大しているためctDNA量が多いことが想定されます。

化学療法が奏効すると、ctDNA量に影響があることが知られているため、次の化学療法の開始前までに採血することをおすすめします^{1,2)}。

- B** 画像検査でPDと判定された日
- C** (来院可能であれば) 次の治療を開始するまでの間
- D** 次の治療を開始する直前



1) Pascual J., et al.: Ann Oncol. 2022 Aug; 33(8): 750-768. [PMID: 35809752]

2) Imai M., et al.: Cancer Sci. 2022 Nov; 113(11): 3646-3656. [PMID: 35876224]

3) Thomsen CB., et al.: Cancer 2022 Jun 1; 128(11): 2052-2057. [PMID: 35302663]より作図(監修 中村能章先生)

病 態

腫 瘍 量

転 移 部 位



大腸がんの転移部位によってctDNA量に違いはありますか？

ctDNAの検出が期待できる症例

- ✓ 肝転移>リンパ節転移>腹膜播種・肺転移
- ✓ 腹膜播種の場合：
 - ・腫瘍径(長径)20mm以上
- ✓ 肺転移の場合：
 - ・腫瘍径(長径)20mm以上
 - ・転移巣数 20個以上

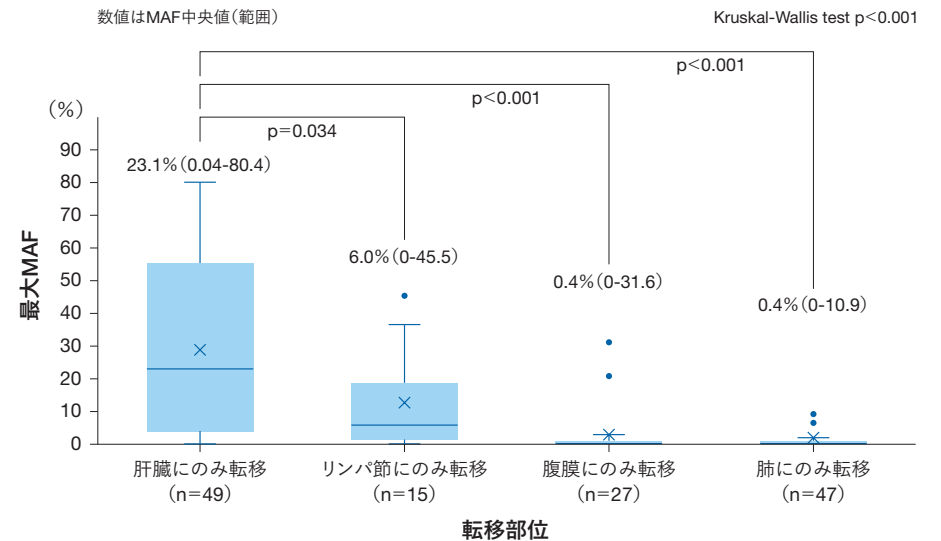
GOZILA studyの登録患者のうち、大腸がん患者を対象に行った解析では、肝転移を有する症例でctDNA量が多い傾向にあることが報告されており、高い確率でctDNAが検出されると期待できます。

一方、腹膜播種の場合の症例や肺転移の場合の症例ではctDNA量が少ない傾向にあると報告されています。腫瘍径が長い症例や転移巣数が多い症例ではctDNA量が多い傾向にあり、検出可能と期待できます。

最大MAF:最大Mutant Allele Fraction

Bando H., et al.: JCO Precis Oncol. 2022 Apr; 6: e2100535. [PMID: 35544728]
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、報酬を受け取っている研究者が含まれている。

■ 転移部位別に見た最大MAF [大腸がん: GOZILA study]



Adapted from Bando H, et al: JCO Precis Oncol Vol.6, 2022: e2100535.
© 2022 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Readers are encouraged to read the entire article for the correct context at jco.ascopubs.org.

【対象・方法】
2018年2月～2020年1月にGOZILA studyに登録された1,187例の進行消化器がん患者のうち、下記の適格基準を満たす患者138例を対象に、全血検体を用いたリキッドバイオプシー (Guardant360) で最大MAF (Mutant Allele Fraction) を転移部位ごとに評価した。
適格基準 ・組織学的に切除不能な大腸がんもしくは転移性大腸がんと診断された
・採血から2ヵ月以内に実施したCT検査により、肝臓のみ、肺のみ、腹膜のみ、もしくはリンパ節のみの転移が確認された
・組織と血液の採取の間に抗EGFR抗体薬の投与歴がない
転移部位間の最大MAFの比較には、Kruskal-Wallis testを用いた (有意水準5%)。



膵がんの転移部位によってctDNA量に違いはありますか？

ctDNAの検出が期待できる症例

✓ 肝転移>リンパ節転移>腹膜播種・肺転移

GOZILA studyの登録患者のうち、膵管腺がん患者を対象に行った解析では、肝転移症例ではctDNA量が多い傾向にあることが報告されており、高い確率で検出されると期待できます。

一方、肺転移症例や腹膜播種症例ではctDNA量が少ない傾向にあることが報告されています。

(参考)

組織検査では90%以上と非常に高いことで知られる膵がんのKRAS変異ですが、GOZILA studyよりリキッドバイオプシーでは転移部位による検出率の差が報告されています。

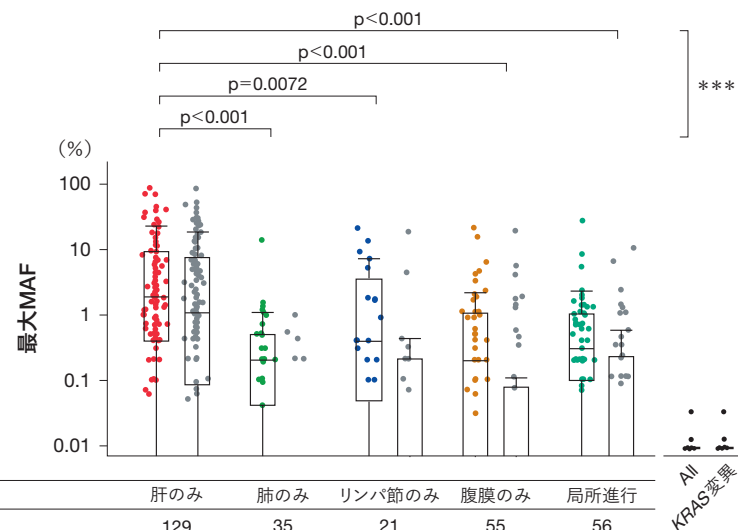
肝転移を含む症例では75%、肺転移46%、リンパ節転移60%、腹膜播種50%という結果でした。各臓器のみの転移の症例では、右図の結果が示されています。

Umemoto K., et al.: Br J Cancer. 2023 Apr; 128(8): 1603-1608. [PMID: 36782009]

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を受け取っている研究者が含まれている。

■ 転移部位別に見た最大MAFとKRAS変異検出率

[膵管腺がん: GOZILA study]



	肝のみ	肺のみ	リンパ節のみ	腹膜のみ	局所進行
転移部位, n	129	35	21	55	56
原発巣切除, n(%)	29(22)	19(54)	10(48)	17(31)	0
最大MAF*(%), 中央値[範囲]	1.9 [0-87.9]	0.2 [0-14]	0.4 [0-21.1]	0.2 [0-21.8]	0.3 [0-53.8]
最大MAF<0.6**(%), n(%)	36(28)	29(83)	13(59)	36(65)	35(63)
ctDNAでのKRAS変異検出, n(%)	100(78)	5(14)	8(38)	15(27)	24(43)

*: 最大MAFは生殖細胞系変異を除く集団で集計した。

** : GOZILA studyでは、クローン性サブクローナルを0.3以下とし、最大MAFのカットオフ値を0.6と設定していた。

*** : Kruskal-Wallis test

【対象・方法】

2018年1月～2019年12月にGOZILA studyに登録された540例の膵がん患者のうち、下記の適格基準を満たす512例を対象に、全血検体を用いたリキッドバイオプシー(Guardant360)で最大MAFとKRAS変異検出率を転移部位ごとに評価した。全症例は左箱ひげ図(カラー)、KRAS変異症例は右箱ひげ図(グレー)にて示す。

適格基準 ・ 組織学的に膵管腺がんと診断された

・ 化学療法下での病態進行が認められた時点およびその前治療開始時での血液サンプルが入手可能

転移部位間の最大MAFの比較には、Kruskal-Wallis testを用いた(有意水準5%)。

病態

腫瘍量

転移部位



リキッドバイオプシーを活用するためのPoint

Point1：病態

- ・病態が進行したタイミング (ESMO Precision Medicine Working Groupの recommendation)¹⁾
- ・全身療法に抵抗性を示したタイミング (国内Expert panel committeeの recommendation)²⁾

Point2：腫瘍量

- ・腫瘍増大傾向の確認後
PD判定後は、より期待できる

Point3：転移部位

- ・大腸がんの場合³⁾
ctDNA量：肝転移>リンパ節転移>腹膜播種・肺転移
腹膜播種のみ - 腫瘍径(長径)20mm以上
肺転移のみ - 腫瘍径(長径)20mm以上、転移巣数20個以上
- ・膵がんの場合⁴⁾
ctDNA量：肝転移>リンパ節転移>腹膜播種・肺転移

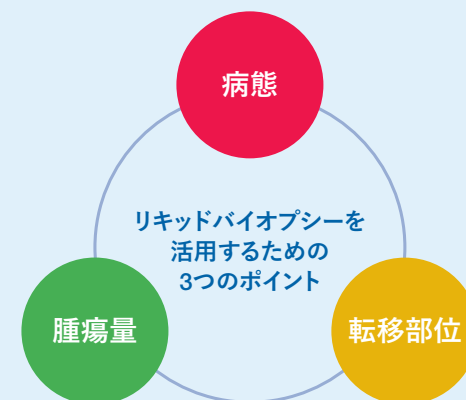
1) Pascual J., et al.: Ann Oncol. 2022 Aug; 33 (8): 750-768. [PMID: 35809752]
2) Imai M., et al.: Cancer Sci. 2022 Nov; 113 (11): 3646-3656. [PMID: 35876224]

3) Bando H., et al.: JCO Precis Oncol. 2022 Apr; 6: e2100535. [PMID: 35544728]
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、報酬を受け取っている研究者が含まれている。

4) Umemoto K., et al.: Br J Cancer. 2023 Apr; 128 (8): 1603-1608. [PMID: 36782009]
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を受け取っている研究者が含まれている。



病態、腫瘍量、転移部位などを総合的に考えて採血のタイミングを判断していくことが肝要



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

