

リキッドバイオプシーが大腸がん術後の 再発リスク測定に有用であることを確認

—世界最大規模の前向き研究により術後補助化学療法の個別化を目指す—

2023年1月24日

国立研究開発法人国立がん研究センター

国立大学法人 九州大学

発表のポイント

- CIRCULATE-Japan(サーキュレートジャパン)^{*1}における世界最大規模の前向き研究の結果、外科治療が行われる大腸がん患者さんに対するリキッドバイオプシー^{*2}の有用性が明らかになりました。
- 術後4週時点における血中循環腫瘍DNA^{*3}の結果と術後再発のリスクが強く関連しており、その時点で血中循環腫瘍DNA陽性であっても、術後補助化学療法により再発リスクが低下することがわかりました。
- 本研究の結果、術前・術後に血中循環腫瘍DNAを測定することで、再発リスクに応じた術後補助化学療法の個別化に繋がることが期待されます。

概要

九州大学病院(病院長:中村 雅史、福岡県福岡市)の消化管外科 沖 英次准教授、国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜 斉、東京都中央区)東病院(病院長:大津 敦、千葉県柏市)の吉野 孝之副院長らの研究グループは、外科治療が行われる大腸がん患者さんを対象に、血中循環腫瘍DNAを検査する技術(リキッドバイオプシー)を用いて、術前および術後に再発リスクをモニタリングするレジストリ研究(GALAXY試験)を実施しました。

中間解析の結果、術後4週時点で血中循環腫瘍DNA陽性の患者さんは、陰性患者さんと比較して、術後の再発リスクが高いことがわかりました。さらに、ステージ2・3の患者さんにおいては、術後4週時点で血中循環腫瘍DNA陽性の場合、術後補助化学療法を受けた患者さんは、術後補助化学療法を受けなかった患者さんよりも再発リスクが低いことがわかりました。

本研究により、大腸がん術後のリキッドバイオプシーの有用性が明らかとなり、根治的外科治療を受ける大腸がん患者さんの再発リスクに応じて、適切な術後補助化学療法を行う個別化医療に繋がることが期待されます。

本研究成果は、科学雑誌「Nature Medicine」で発表(日本時間2023年1月17日付)されました。

背景

日本で1年間に新たに大腸がんと診断される人数は、2019年では男性約9万人、女性約7万人で、臓器別にみると男女ともに2番目に多いがんです。切除可能大腸がんにおける根治的治療は手術ですが、これまでは主に病理組織検査の結果から推定される再発リスクに応じて、術後補助化学療法が行

われてきました。しかし、患者さんによって薬の効果や副作用に違いがあり、特に末梢神経障害(手足のしびれ)が長期間にわたり後遺症として残ってしまうことが問題でした。

そこで、外科治療が行われる大腸がん患者さんに対し、リキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指すプロジェクト「CIRCULATE-Japan(サーキュレートジャパン)」では、より適切な医療を提供することを目的に、本研究を立案・実施しました。

研究概要

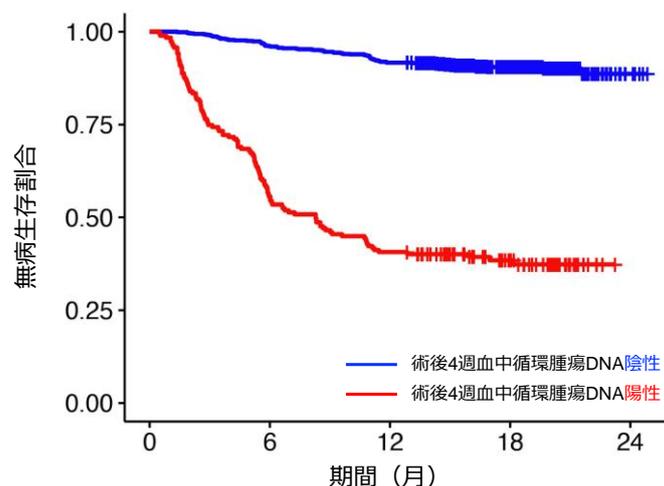
本研究は外科治療が行われる大腸がん患者さんを対象に、国内外約 150 施設(台湾 1 施設を含む)の協力を得て行われた世界最大規模の前向き研究です。

米国 Natera 社が開発した高感度遺伝子解析技術「Signatera(シグナテラ)」アッセイを用いて、血中循環腫瘍 DNA の測定を行いました。生検あるいは手術で採取された腫瘍組織を用いた全エクソーム解析⁴の結果をもとに、16 遺伝子を選択して患者さんオリジナルの遺伝子パネル⁵を作製しました。術前および術後 4 週時点から定期的に血液を採取し、患者さん毎のオリジナル遺伝子パネル検査を用いて、血液中のがん遺伝子異常の有無を調べました。

2020 年 6 月から 2021 年 4 月の間に登録された 1,563 例のうち、十分な臨床情報と血中循環腫瘍 DNA の結果が揃っている 1,039 例を対象に解析を行いました。

研究結果

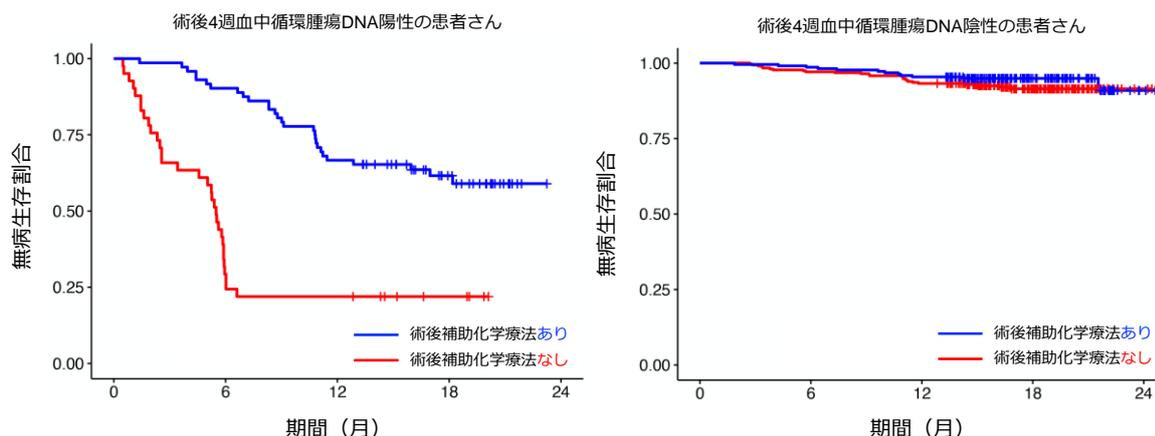
術後 4 週時点で血中循環腫瘍 DNA 陽性は、陰性と比較して、再発リスクが高いことがわかりました。18 ヶ月時点での無病生存割合は血中循環腫瘍 DNA 陽性では 38.4%、陰性では 90.5%でした(ハザード比⁶ 10.82、 $P<0.0001$)。



さらに、ステージ 2・3 の患者さんにおいて、術後 4 週時点で血中循環腫瘍 DNA 陽性の場合、術後補助化学療法を受けなかった患者さんでは 18 ヶ月時点での無病生存割合が 22.0%であったのに対し、術後補助化学療法を受けた患者さんでは 61.6%と再発リスクが低下することがわかりました(ハザード比 6.59、 $P<0.0001$)。

一方、術後 4 週時点で血中循環腫瘍 DNA 陰性では、術後補助化学療法を受けなかった患者さんは 18 ヶ月時点での無病生存割合が 91.5%、術後補助化学療法を受けた患者さんは 94.9%と統計学的な

有意差は認められませんでした(ハザード比 1.71、P=0.16)。



以上の結果から、術後 4 週時点における血中循環腫瘍 DNA の陽性/陰性が再発リスクと大きく関連していること、さらに術後 4 週時点で血中循環腫瘍 DNA 陽性では、術後補助化学療法を行うことで再発リスクを低下させることができる可能性が示されました。

展望

術前・術後に血中循環腫瘍 DNA を測定することで、大腸がん患者さんの再発リスクに応じた術後補助化学療法の個別化に繋がることが期待されます。

一方、術後 4 週時点で血中循環腫瘍 DNA 陰性である場合術後補助化学療法が不要であるかは、本研究結果のみでは判断することはできませんでした。本研究において術後補助化学療法を行うかどうかは担当医によって判断されたため、血中循環腫瘍 DNA 以外の臨床病理学的な背景等が術後補助化学療法を受けた患者さんと受けなかった患者さんでは異なる可能性があるからです。

本研究結果を検証するために、血中循環腫瘍 DNA 陽性の患者さんを対象としたランダム化第 3 相試験 (ALTAIR 試験、JapicCTI-2053)、術後 4 週時点での血中循環腫瘍 DNA 陰性の患者さんを対象としたランダム化第 3 相試験 (VEGA 試験、jRCT1031200006) が進行中であり、その結果が期待されます。

発表論文

雑誌名: Nature Medicine

タイトル: Molecular Residual Disease and Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Clinical Stage II-IV Resectable Colorectal Cancer

著者: Daisuke Kotani†, Eiji Oki*, Yoshiaki Nakamura†, Hiroki Yukami, Saori Mishima, Hideaki Bando, Hiromichi Shirasu, Kentaro Yamazaki, Jun Watanabe, Masahito Kotaka, Keiji Hirata, Naoya Akazawa, Kozo Kataoka, Shruti Sharma, Vasily N. Aushev, Alexey Aleshin, Toshihiro Misumi, Hiroya Taniguchi, Ichiro Takemasa, Takeshi Kato, Masaki Mori, Takayuki Yoshino
(†第一著者と同等の寄与, *責任著者)

掲載日: 2023 年 1 月 17 日

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02115-4>

研究費

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

革新的がん医療実用化研究事業

「SCRUM-Japan の基盤を活用した血液循環腫瘍 DNA スクリーニングに基づく FGFR 遺伝子異常を有する難治性の治癒切除不能な進行・再発固形がんに対する TAS-120 のバスケット型医師主導治験 (19ck0106447h0002)」(研究代表者:吉野 孝之)

用語解説

*1 CIRCULATE-Japan(サーキュレートジャパン)

最新のリキッドバイオプシー解析技術を用いて、外科治療を受ける患者さんの術後再発リスクを高精度に推定し、より適切な医療を提供することを目的としたプロジェクト。国内外約 150 施設(うち海外 1 施設を含む)が参加する、大規模な医師主導国際共同臨床試験 (GALAXY 試験、VEGA 試験、ALTAIR 試験)を実施している。



◆参考プレスリリース

2020 年 6 月 10 日 リキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指す新プロジェクト「CIRCULATE-Japan」始動ー見えないがんを対象にした世界最大規模の医師主導国際共同臨床試験を開始ー

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0610/index.html

*2 リキッドバイオプシー

患者さんの血液を用いてがんのゲノム異常を検出する検査。血液検査で繰り返し測定可能であるため、身体に負担が少なく、がんの再発をより早期に発見できることが期待される。

*3 血中循環腫瘍 DNA

血液中にごく微量に存在するがん由来の DNA。

*4 全エクソーム解析

遺伝子のうち、タンパク質の遺伝情報をコードしているエクソン領域のみを抽出して解析する方法。エクソン領域は全ゲノムの 1-2%程度で、がんに関連する多くの遺伝子異常は、エクソン領域に存在すると推定されている。

*5 遺伝子パネル

患者さんのがんの診断や治療に役立つ情報を得るために、最新の解析技術を用いて、一度に複数の遺伝子異常を調べる検査法のこと。

*6 ハザード比

時間当たりの再発リスクの比。

問い合わせ先

- 研究に関する問い合わせ

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
トランスレーショナルリサーチ支援室 東岡 広樹
電話番号:04-7133-1111(代表)
Eメール:circulate_support@east.ncc.go.jp

国立大学法人 九州大学

九州大学病院 消化管外科 准教授 沖 英次
電話番号:092-642-5462
Eメール:oki.eiji.857@m.kyushu-u.ac.jp

- 広報窓口

国立研究開発法人国立がん研究センター
企画戦略局 広報企画室(柏キャンパス)
電話番号:04-7133-1111(代表) FAX:04-7130-0195
Eメール:ncc-admin@ncc.go.jp

国立大学法人 九州大学

九州大学病院 総務課 広報室
電話番号:092-642-5205(ダイヤルイン) FAX:092-642-5008
Eメール:ibskoho@jimu.kyushu-u.ac.jp