

乳癌におけるctDNAの位置付け

がん研究会 有明病院 乳腺内科・先端医療開発科 | 尾崎由記範



乳癌に対する治療戦略はますます複雑化し、ctDNAを用いた治療の個別化開発が進められている。ctDNA陽性から画像などによる再発診断までの間に治療介入するという、新たな治療戦略による予後の改善が期待されている。

Breast cancer treatment strategies are becoming more complex, and personalized strategies using ctDNA are evolving. Recently, clinical trials and translational research are underway to improve prognosis by modifying or adding treatment between ctDNA detection and radiological or clinical diagnosis of recurrence.

はじめに -ctDNAとは-

乳癌に対する治療戦略は年々複雑化している。病態の深い理解と様々なバイオマーカーにもとづく治療戦略が求められており、それに伴いリキッドバイオプシーの有用性が様々な領域で示されつつある。リキッドバイオプシーの中でも循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) の開発について本稿では扱うこととする。

血液中には体細胞から放出されたDNAが循環しており、それはcell-free DNA (cfDNA) と呼ばれている。担癌患者のcfDNAには血球由来のDNAと、腫瘍細胞のアポトーシスやネクローシスを通して放出されたctDNAが含まれる。ctDNAの特徴として、長さは150bp以下と比較的短く、半減期は1時間以下、量は10-15ng/mLであり、また血漿が測定に適しており、採血管は抗凝固剤EDTA管や、近年ではcfDNA用の Streck tube が用いられることが多い^{1, 2)}。ctDNAの存在頻度や量は、その患者における腫瘍量や進行度を反映している。ctDNAの検出には高感度なアッセイが必要であるが、digital-PCRや次世代シーケンサーなどの登場によりその実現が可能になっている。ctDNAアッセ

イが扱えるのはDNAのみであり、RNAやタンパクの解析を行うことはできないが、従来の血清腫瘍マーカーよりも腫瘍の進行や治療効果をより正確に反映し、さまざまな癌種のスクリーニングや再発早期発見、予後予測に有用であることが報告されている。また、腫瘍組織由来のDNA変化を反映しているため特定の遺伝子変異を検出することができ、遺伝子情報に基づいた治療選択や個別化医療に活用されることが期待されている。

組織生検は治療選択を行う上で重要な情報が得られるため依然として必要な検査であるが、侵襲性があるため頻回のサンプリングは難しく、標的病変の部位や位置によっては穿刺自体が困難な場合も少なくない。また組織生検では腫瘍内および腫瘍間の不均一性によるバイアスを避けることが難しい。それに対しctDNAは低侵襲であり、腫瘍の全体像を評価できることに加え、検査結果が早く、コストが低下していることなどがctDNAの利点として挙げられる。また、ctDNAは、画像や症状で再発を認めるよりも早く陽性を検出できるため、いわゆるmolecular relapseの状態での治療介入を行うことが可能になると考えられる。このctDNA陽性から臨床再発までの期間はlead timeと呼ばれている。Lead timeが長いほど、より微小な腫瘍量の段階で再発を予測してお

り、治療介入による予後改善の可能性があるのではないかと考えられている。このようにctDNAのさまざまな臨床応用が期待されているが、標準的な検査法の確立やさらなるエビデンスの構築が重要である (図1)。

Tumor informedと tumor uninformed アプローチ

ctDNAの解析には、一般的に「tumor informedアプローチ (腫瘍情報を利用したアプローチ)」および「tumor uninformedアプローチ (腫瘍情報を利用しないアプローチ)」という2つがある。

Tumor informedアプローチは、腫瘍組織検体から得られた遺伝子変異情報をもとに、ctDNA中に同じ変異があるかどうかを追跡することで、治療の効果や再発の可能性を評価する。個別化された特異的な遺伝子を追跡するため検出限界が低い、一般的に検査結果を得るまでの期間がtumor uninformedアプローチと比べて長くなる。Tumor uninformedアプローチは腫瘍情報を利用しない方法であり、特定の腫瘍の遺伝子変異を事前に確認する必要がなく、全般的な遺伝子変異やコ