

V 乳がん診療における新たな診断技術を理解する

2. リキッドバイオプシーの概要

上野 貴之 がん研有明病院乳腺センター

リキッドバイオプシーは、がん患者の血液やそのほかの体液中に放出される腫瘍由来の細胞や核酸 (DNA, RNA), タンパク質などを検出する非侵襲的手法で、診断や治療選択, 薬剤感受性予測, 再発モニタリングなどへ応用する医療技術である。乳がんにおいても、この手法の臨床的重要性は増しており、病期の監視, 治療効果のモニタリング, 治療抵抗性の早期検出, 再発の早期検出, 治療選択などに応用されてきている。本稿では、その目的ごとに現在の状況と将来展望について概説する。

がんゲノムプロファイリング検査

現在、標準治療がないがんや標準治療が終了したがんの場合に、がんゲノムプロファイリング検査が保険診療で行われている (表1)。検査は、がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病

院、がんゲノム医療連携病院で受けることができる。腫瘍組織と血液 (リキッドバイオプシー) を用いる検査があるが、腫瘍組織での検査が困難な場合や、腫瘍組織での検査において結果が得られなかった場合に、リキッドバイオプシーでの検査が保険適用となる。リキッドバイオプシーとしては「FoundationOne Liquid CDx」(ファウンデーション・メディシン社) と「Guardant360 CDx」(ガーダントヘルス社) の2種類が保険適用となっている (表1)。それぞれ、がん関連遺伝子の変異やコピー数異常, 構造異常などを検出することにより、がん患者の診断や治療方針決定の補助として使用する。がんゲノムプロファイリング検査では、エキスパートパネルにより医学的な解釈を行い、推奨すべき薬剤や臨床試験の有無などが検討される。

また、これらの2つの検査は、特定の医薬品の適応の補助判断 (コンパニオン

診断: CDx) としての機能もあり、乳がんにおいては *NTRK1/2/3* や *MSI-High* が、それぞれエヌトレクチニブやペムプロリズマブのコンパニオン診断として利用可能である。ただし、これらは乳がんに特徴的なものではなく、どちらも固形がん全体にがん種横断的に適用となっているものである。コンパニオン診断として使用する場合には、エキスパートパネルによる検討は必要ない。

治療選択

乳がんの治療においてホルモン療法は、ホルモン受容体陽性乳がんのキードラッグになっている。しかし、そのホルモン受容体に変異が起こることにより、ホルモン療法の治療抵抗性が誘導されることが知られている。特に、エストロゲン受容体 (ER) α をコードする遺伝子である *ESR1* の変異は、乳がんのホルモン療

表1 保険適用されているリキッドバイオプシー

検査種類	FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル	Guardant360 CDx
解析遺伝子数	324 遺伝子 (36 融合遺伝子含む) blood tumor mutational burden	74 遺伝子 18 遺伝子増幅 6 融合遺伝子 高頻度マイクロサテライト不安定性
検体	血液	血液
結果返却までの期間	約10営業日	約10営業日
コンパニオン診断 (日本での保険適用)	<i>EGFR</i> , <i>ALK</i> , <i>ROS1</i> , <i>MET</i> , <i>NTRK1/2/3</i> , <i>BRCA1/2</i>	<i>KRAS</i> , <i>ERBB2</i> , <i>BRAF</i> , <i>KRAS/NRAS</i> 野生型, <i>MSI-High</i>
乳がんが対象となりうる コンパニオン診断	<i>NTRK1/2/3</i> (エヌトレクチニブ)	<i>MSI-High</i> (ペムプロリズマブ)