

文献紹介

PROSPECT-C 第 II 相臨床試験で縦断的にリキッドバイオプシーを調べることで 病勢が進行する時間を数理モデルで予測

血中には体細胞から放出された DNA が循環しており, plasma cell-free DNA (cfDNA) と呼ばれる。血漿から腫瘍 DNA の情報を入手できるため, リキッドバイオプシーと称される。cfDNA は患者の病勢を早期に感知できる可能性を秘めているが, 臨床現場においてどのように活用するかは明確ではない。結腸直腸癌の患者では epidermal growth factor receptor (EGFR) が高発現し, 治療に使われる抗 EGFR 抗体薬が治療抵抗性となるのは EGFR の下流の RAS パスウェイの変異が原因である。RAS パスウェイの変異を cfDNA で追跡し, 転移性の結腸直腸癌患者で抗 EGFR 抗体薬に対する抵抗性をモニタリングすることができる。本研究では前向き第 II 相臨床試験でセツキシマブ投与中の 47 名の RAS 野生株患者に対して複数のタイムポイント(治療開始前, 治療中, 病勢進展後)で cfDNA と組織バイオプシーからゲノムプロファイルを得て, 画像検査を組み合わせることで癌の進展を数理モデルで予測した。

今回治療開始前の血漿と組織バイオプシーを digital droplet PCR と次世代シーケンサーで検討したところ RAS 野生株とされている患者の約半数は検査

の検出感度の問題で治療開始時から RAS パスウェイの変異を有する患者も含まれ, 実際に抗 EGFR 抗体薬が有用ではないにもかかわらず投与されていた。セツキシマブに対して原発, 獲得性の治療抵抗性を示した患者では多くはポリクローナルな変異を血漿と組織で認めた。さらに癌の進展を数理モデル化し, 頻回に連続して採取した cfDNA 情報を適用することで, 病勢が進行するタイムポイントを患者ごとに予測できた。

本論文は, 前向き第 II 相臨床試験において縦断的に採取したリキッドバイオプシー情報を数理モデルに適用することで癌の進展を定量的に予測できた初めての研究であり, 個々の患者の状況に合わせて治療を選択する予測医療につながる。

Khan KH, et al: Longitudinal liquid biopsy and mathematical modeling of clonal evolution forecast time to treatment failure in the PROSPECT-C Phase II Colorectal Cancer clinical trial. *Cancer Discov* 8:1270-1285, 2018

(慶應義塾大学 森本 亜里)