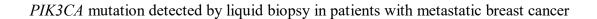
論文内容の要旨



(訳) 転移性乳癌患者におけるリキッドバイオプシーでの PIK3CA 変異の検出

日本医科大学大学院医学研究科医学専攻生体制御再生医学領域 乳腺外科分野 大学院生 中井 麻木

Jornal of Nippon Medical School 2022 年掲載予定

【背景】

乳癌は、ホルモン受容体と HER2(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type2)の観点から、Luminal A、Luminal B、TN(Triple Negative)、HER2-enriched の 4 つのサブタイプに分類される。乳癌はこれらのサブタイプに応じて治療方針が決められているが、遺伝子異常がこれらの治療戦略、効果に影響を与える。

PIK3CA は乳癌の $21\sim35\%$ で変異が認められ、E542K、E545K、H1047R/L の 3 つのホットスポットが存在し、これらは全ての PIK3CA 変異の約 $70\sim80\%$ を占めている。PIK3CA 変異の頻度は、Luminal A または B タイプおよび HER2-enriched タイプで高く、またトラスツズマブ抵抗性の原因の一つであり、さらにエストロゲン受容体陽性患者ではアロマターゼ阻害剤による良好な転帰と関連している。

転移性乳癌では原発巣と転移巣の間では PIK3CA 変異の不一致率が高く(空間的不均一性)、転移巣における PIK3CA の状態を評価することが非常に重要である。しかしながら、従来から行われている転移巣の生検は、肝生検や肺生検にしても多くのリスクを伴う。さらに、常に適切なサンプルが得られ、分析が可能であるとは限らない。また、採取された時期からの時間経過が現在の腫瘍の分子特性を反映していない可能性がある(時間的不均一性)。リッキッドバイオプシーは血漿由来の循環腫瘍 DNA(ctDNA)やエクソソーム由来のDNA(exoDNA)を分析する侵襲性が低い検査方法であり、遺伝子変化をリアルタイムに把握することができる。本研究ではリキッドバイオプシーで転移性乳癌患者における PIK3CA変異の検出を目的とした。

【方法】

対象は遠隔転移を有し、病理組織学的に乳癌と診断され、2020 年 4 月から同年 9 月の間に血液サンプルが得られた症例である。末梢血を採取し、血漿を分離、血漿 1 mL から ctDNAを抽出、さらに血漿 1 mL からエクソソームを分離し、エクソソームから exoDNA を抽出した。腫瘍組織からも DNA を抽出した(組織 DNA)。Droplet digital PCR を用いて、ctDNA、exoDNA、組織 DNA のそれぞれにおいて PIK3CA の E542K、E545K、H1047R/L 変異を検出した。

【結果】

52 人(Luminal A 25 例、Luminal B 14 例、HER2-enriched 5 例、TN 8 例)が登録された。 52 人のうち、33 人は手術により切除された腫瘍組織、残りの 19 人は針生検で採取された腫瘍組織が用いられた。52 人のうち、20%の Luminal A、36%の Luminal B、20%の HER2-enriched、および 25%の TN、それぞれから腫瘍サンプルまたは血液サンプルより PIK3CA 変異が検出された。52 人のうち、13 人は腫瘍組織に PIK3CA の変異を有しており、8 人はエクソン 9 変異(E542K、E545K)、6 人がエクソン 20 変異(H1047L および H1047R)であった。 PIK3CA に 2 つの変異を有する患者は 1 人だけであった。 腫瘍組織に PIK3CA 変異を有する 13 人のうち 9 人(69%)は ER 陽性であった(Luminal A 5 人、Luminal B 4 人)。

【考察】

本研究で3つのことが明らかになった。第一にリキッドバイオプシーで *PIK3CA* 変異が検出できるが、感度は低いこと、第二にリキッドバイオプシーで不均一性(空間的および時間的)が検出可能であること、第三に exoDNA はリキッドバイオプシーで得られる情報源として有望であることである。

本研究における PIK3CA 変異の検出感度は 38%であった。乳癌におけるリキッドバイオプシーによる PIK3CA 変異の検出感度は 26~93%と報告されている。一般に検出感度は病勢が進行した症例で高く、治療開始後では低下する。本研究ではほとんどの患者で治療開始後に血液検体を採取していたことが検出感度の低かった原因と考えられる。 リキッドバイオプシーによる検査を行う場合には常に偽陰性の可能性を考慮する必要がある。

腫瘍組織から PIK3CA 変異が検出されなかった 36 人中 3 人(8%)からリキッドバイオプシーで PIK3CA 変異が検出された。この 3 例は全て ER 陽性乳癌であり、全てがホルモン療法を受けており、そのうち 2 人は既往の化学療法のレジメン数も多く、これらの治療が PIK3CA 変異を誘導した可能性がある。

本研究では乳癌サブタイプと PIK3CA 変異の有意な関連性は認められず、また、治療効果と PIK3CA 変異との関連は調べられなかった。これらは今後の研究課題である。

6人で exoDNA から *PIK3CA* 変異が検出された。本研究は乳癌患者で exoDNA を用いて遺伝子変異を検出した最初の報告である。ctDNA と exoDNA を併用することで、変異検出 感度が上昇する可能性が示唆された。