

Genomic Profiling of Small Intestine Cancers From a Real-World Data Set Identifies Subgroups With Actionable Alterations

Hiroyuki Takeda, Hiroyuki Yamamoto, Ritsuko Oikawa, et.al. JCO Precis Oncol. 2024. IF 5.3

【背景および目的】 包括的ゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling; CGP) は臨床の場で世界的に使用されているが、進行小腸癌患者における大規模なリアルワールドデータ (Real-world data; RWD) の特徴は明らかにされていない。本研究では、分子学的所見から定義したサブグループ (MSI、TMB および特定の遺伝子毎) や年齢層別に、臨床的に関連する遺伝子変異の頻度を調査した。**【対象と方法】** CGP 検査 (FoundationOneDx, Foundation Medicine 社) で得られた RWD を用いた共同バイオマーカー研究である。324 癌関連遺伝子、および癌で再構成の頻度が高い 31 遺伝子のイントロン領域を対象にハイブリッドキャプチャー法で解析した。対象は 1364 例の進行小腸癌患者であり、年齢 (≥ 40 歳 / < 40 歳)、マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability; MSI)、Tumor mutation burden (TMB) (高: ≥ 10 、低: < 10 変異/Mb)、および特定の遺伝子変異の有無に基づいてサブグループ毎に解析を行った。変異頻度の解析には、Yates の補正を用いたカイニ乗検定を用いた。**【結果】** 変異頻度が高い遺伝子は、*TP53* (59.8%)、*KRAS* (54.8%)、*APC* (27.7%)、*CDKN2A* (22.4%) であった。増幅の頻度が高い遺伝子は *MYC* (6.7%)、*MDM2* (5.9%)、*GATA6* (5.5%)、*CCND1* (3.4%) であった。40 歳未満の患者は 40 歳以上と比較して *APC* 遺伝子変異の頻度が有意に低かった (10.4% vs 28.7%; $P = 0.0008$)。Druggable 変異 (druggable alterations) は、患者の 22.3% に認められた。その内訳は *BRAF* V600E (1.2%)、*BRCA1* (1.8%)、*BRCA2* (3.2%)、*ERBB2* 増幅 (3.2%)、*KRAS* G12C (3.3%)、*NTRK1/2/3* 融合 (0.07%)、MSI-high (7.0%)、TMB-high (12.2%) であった。これらの頻度には、年齢による差は認められなかった (< 40 歳 vs ≥ 40 歳; 22.1% vs 22.3%)。また、TMB が 10~20 変異/Mb の患者は 4.8%、20 変異/Mb 以上の患者は 7.3% であった。**【結論】** CGP 検査から得られた RWD は、小腸癌の分子生物学的特徴を明らかにした。本研究の結果は、進行小腸癌における今後の治療開発に有益な知見を提供するものである。

Take Home Messages

1. 年齢は関係なく進行小腸癌の約 22% に Druggable 変異が存在する。
2. 若年患者 (40 歳未満) は *APC* 遺伝子変異の頻度が低く、小腸癌の発症機序に年齢による違いがある可能性が示唆された。
3. *KRAS* 変異の有無や MSI および TMB の状態によって、共存する遺伝子変異の種類や頻度が異なるため、ゲノムプロファイリングを基にしたサブグループ別の治療戦略の開発が重要である。

Fig 1: 全体のタイルプロット

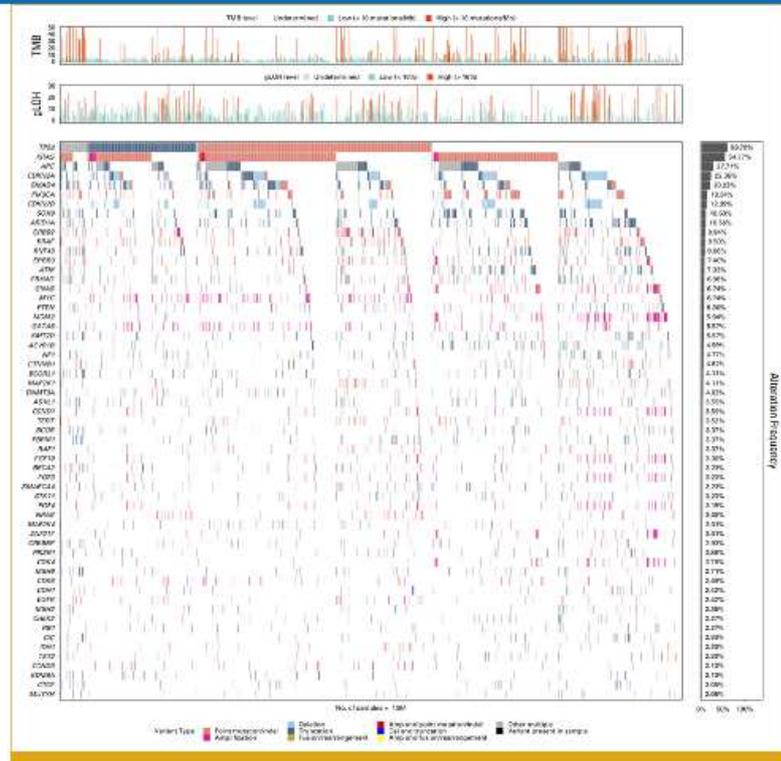


Fig A1：小腸癌における各遺伝子変異頻度。

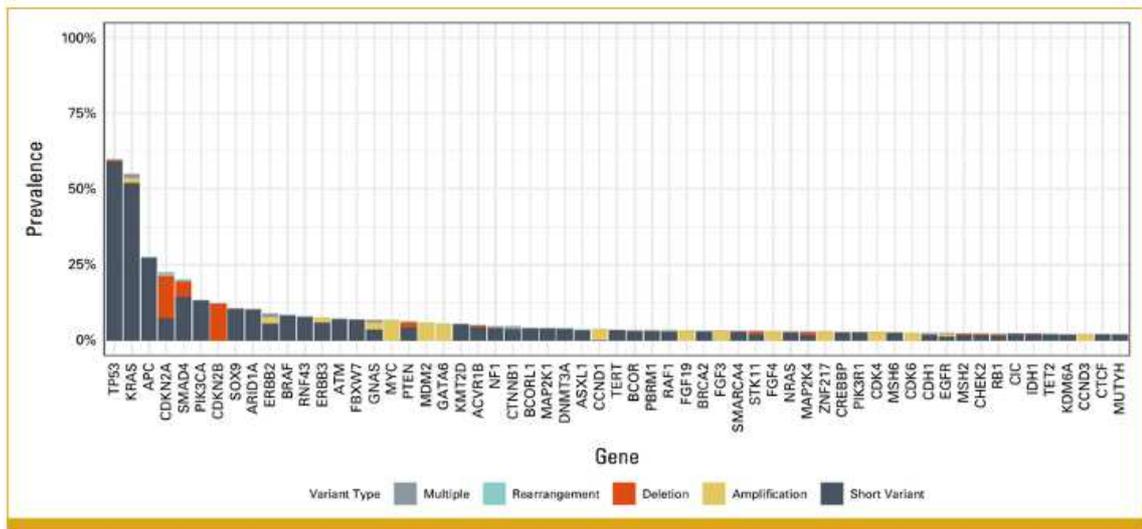
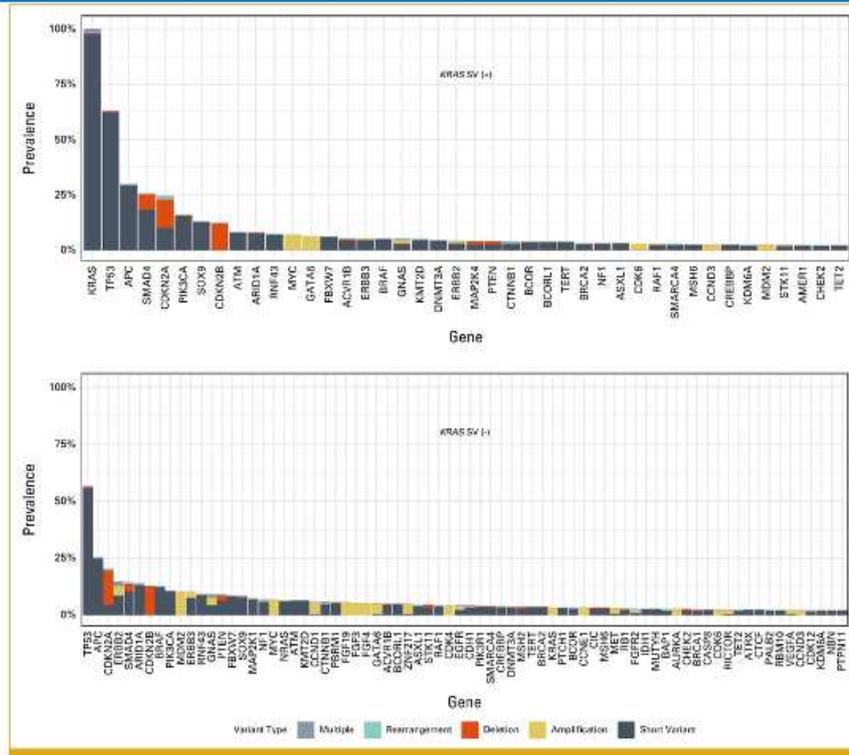


Fig A2 : KRAS SV変異の有無での小腸癌遺伝子変異



TableA1 : KRAS SV遺伝子変異毎の小腸癌の遺伝子変異の割合

Gene	Total (N = 1,364), %	KRAS SV		P
		Positive (n = 726), %	Negative (n = 638), %	
TP53	59.8	62.8	56.3	.0163
APC	27.7	29.8	25.4	.0828
CDKN2A	22.4	24.1	20.4	.1132
SMAD4	20.2	25.6	14.1	<.001
PIK3CA	13.3	16.0	10.3	.0029
ARID1A	10.6	7.7	13.8	<.001
ERBB2	8.9	4.0	14.6	<.001
BRAF	8.5	5.0	12.5	<.001

Abbreviation: SV, short variant.

TableA2：小腸癌におけるBRAFクラス別頻度とKRAS変異率

BRAF Subtype	BRAF Alteration	No. (%)	KRAS Wild-Type With BRAF Alteration	KRAS Coaltered With BRAF Alteration	
Class 1		18 (1.32)	17	1	
	V600E	17 (1.22)	17	0	
	V600F	1 (0.07)	0	1	
Class 2		33 (2.34)	23	5	
	G409K	11 (0.81)	4	3	
	A601E	4 (0.29)	0	0	
	G409A	5 (0.36)	4	1	
	L483F	2 (0.15)	1	1	
	Rearrangement	2 (0.15)	2	0	
	G363A	1 (0.07)	1	0	
	G409Y	1 (0.07)	1	0	
	G502K	1 (0.07)	1	0	
	V181G	1 (0.07)	1	0	
	L597R	1 (0.07)	1	0	
	K627R	1 (0.07)	1	0	
	Class 3		80 (5.77)	37	28
		T530M	11 (0.8)	10	1
		D164S	11 (0.81)	0	5
		G496I	4 (0.29)	4	0
		R181E	4 (0.29)	3	1
S446V		3 (0.22)	1	4	
G409E		3 (0.22)	0	3	
G409R		3 (0.22)	1	2	
H483E		3 (0.22)	3	1	
H52R		2 (0.15)	1	1	
F247L		1 (0.07)	1	0	
H521T		1 (0.07)	0	1	
G888R		1 (0.07)	0	1	
D594A		1 (0.07)	1	0	
G485A		1 (0.07)	1	0	
Other			4 (0.29)	1	3
		E577K	1 (0.07)	0	1
	G404L	1 (0.07)	0	1	
	L533P	1 (0.07)	0	1	
	R444W	1 (0.07)	1	0	

Table1：年齢、MSI状態およびTMBスコア毎の小腸癌遺伝子変異

Gene	Total (N = 1,364), %	Age, Years			MSI Status			TMB Score		
		<40 (n = 77), %	≥40 (n = 1,287), %	P	MSI-H (n = 95), %	Non-MSI-H (n = 1,269), %	P	TMB-H (n = 166), %	TMB-L (n = 1,198), %	P
TP53	59.8	64.9	59.4	.404	38.9	61.3	<.001	49.4	61.2	.0048
KRAS	54.8	58.4	54.5	.583	42.1	55.7	.0138	44.0	56.3	.0038
APC	27.7	10.4	28.7	.0008	36.8	27.0	.0521	34.9	26.7	.0334
CDKN2A	22.4	20.8	22.5	.840	12.6	23.1	.0256	16.9	23.1	.0867
SMAD4	20.2	20.8	20.2	1.000	10.5	21.0	.0209	12.7	21.3	.0127
PIK3CA	13.3	10.4	13.5	.541	30.5	12.1	<.001	27.1	11.4	<.001
ARID1A	10.6	7.8	10.7	.534	50.5	7.6	<.001	31.9	7.6	<.001
ERBB2	8.9	6.5	9.1	.394	17.9	8.3	.0029	13.3	8.3	.0535

Abbreviations: MSI, microsatellite instability; MSI-H, MSI-high; TMB, tumor mutational burden; TMB-H, TMB-high; TMB-L, TMB-low.

Fig A3 : MSI状態別の小腸癌遺伝子変異

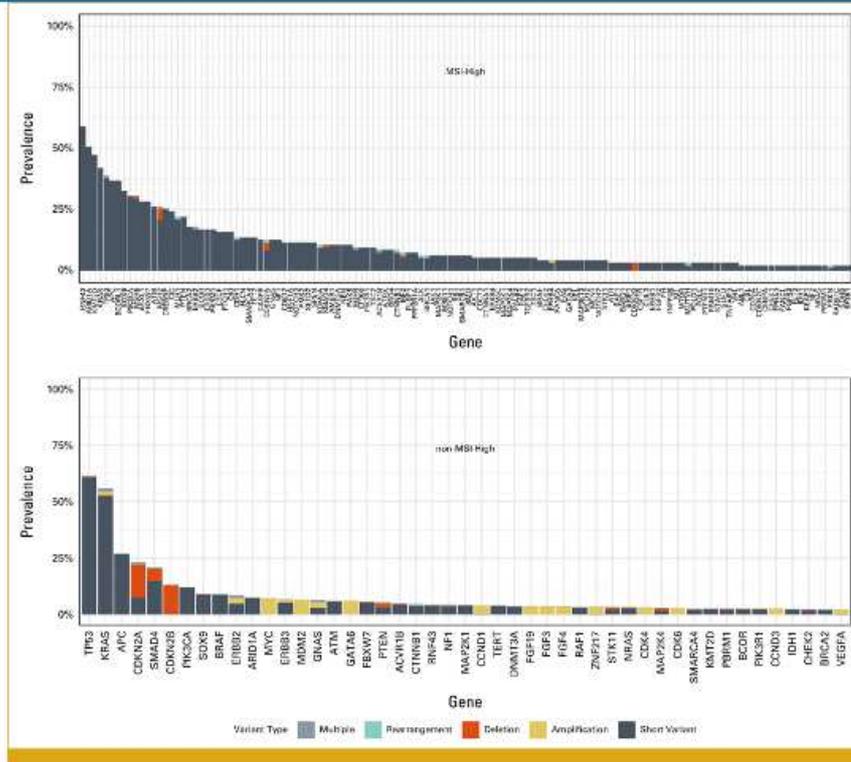


Fig 2

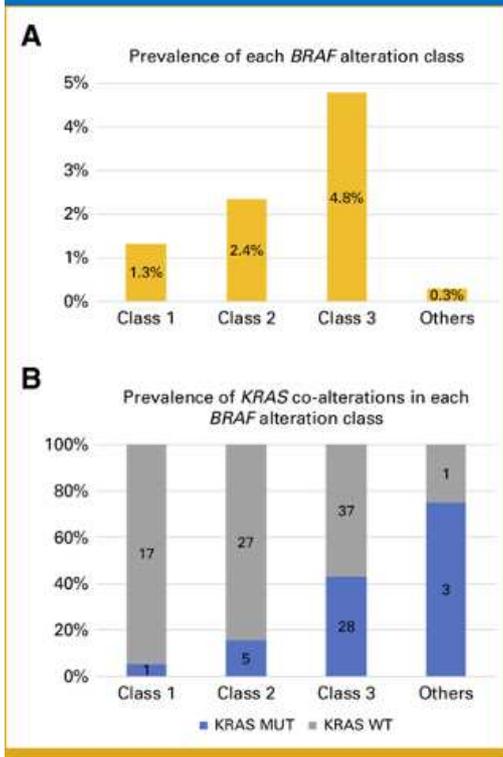
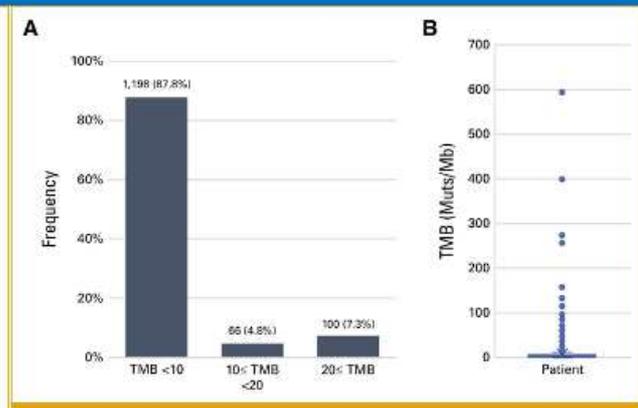


Fig 3.



BRAF クラス	特徴	キナーゼ活性	RAS依存性	例
クラス1	モノマーで機能	高い	非依存	V600E、V600K など
クラス2	ダイマーで機能	高い	非依存	K601E など
クラス3	RASに依存し他の経路を活性化	低い	依存	D594G、G466V など

Fig A4 : TMB状態別の小腸癌遺伝子変異

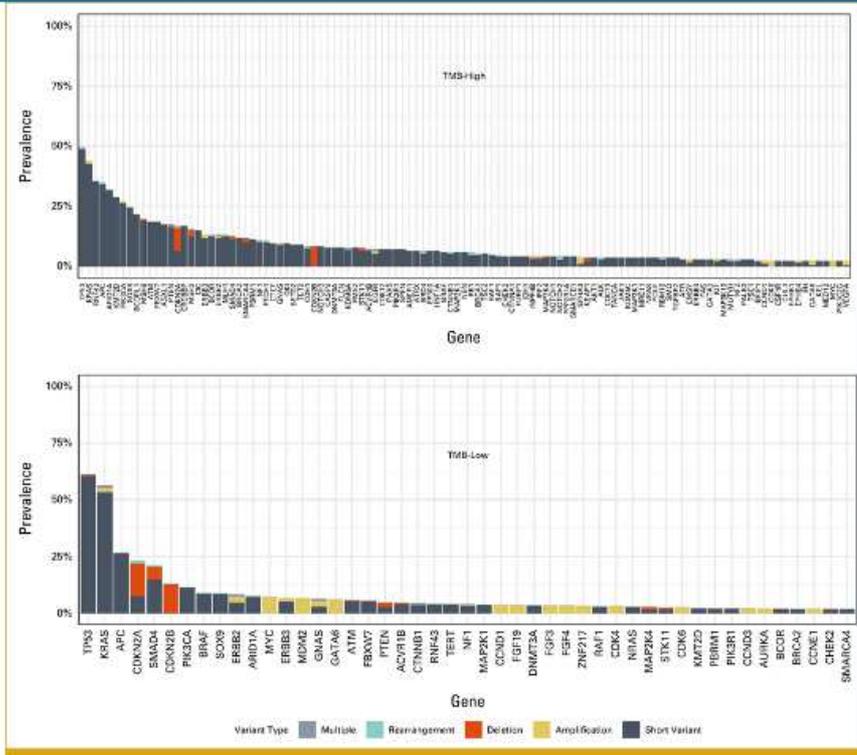


Fig 4 : 小腸癌における治療可能なゲノム変化の分布

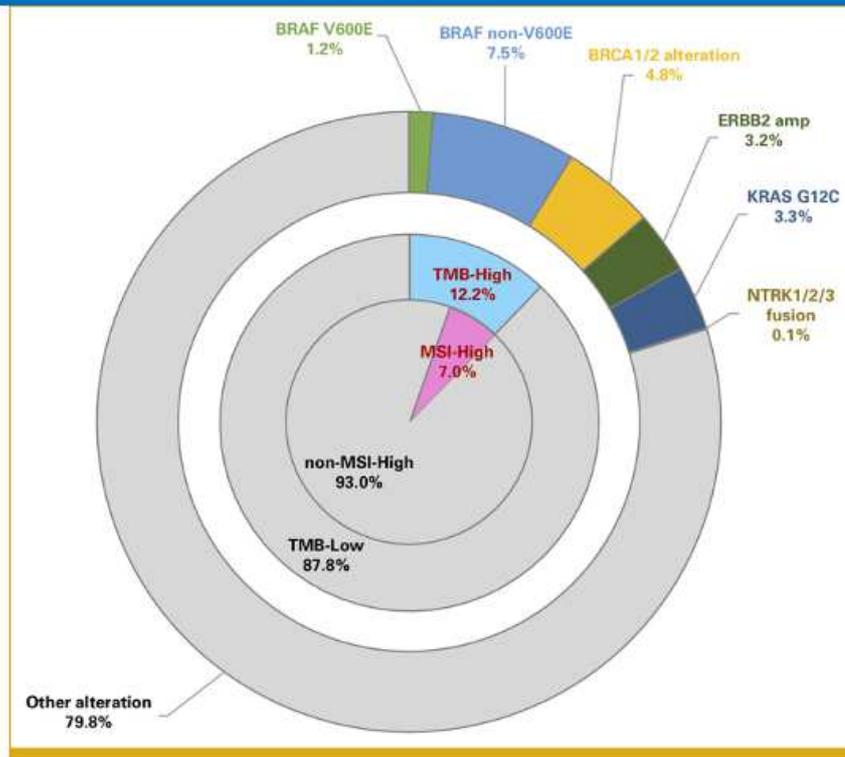


Table2：年齢層別のDruggable遺伝子変異の割合

Druggable Genomic Alteration	Total (N = 1,364), %	Age <40 Years (n = 77), %	Age ≥40 Years (n = 1,287), %	P
BRAF V600E	1.2	1.3	1.2	1.000
BRCA1 alteration	1.8	1.3	1.9	1.000
BRCA2 alteration	3.2	2.6	3.3	1.000
ERBB2 amp	3.2	3.9	3.2	.992
KRAS G12C	3.3	2.6	3.3	.979
NTRK1/2/3 fusion	0.07	0	0.08	1.000
MSI-high	7.0	7.8	6.9	.950
TMB-high	12.2	11.7	12.2	1.000
Any of the above	22.3	22.1	22.3	1.000

Fig A5：MDM2増幅を伴う小腸癌における遺伝子変異



Fig A6. BRCA1/2の変化を伴う小腸癌の遺伝子変異

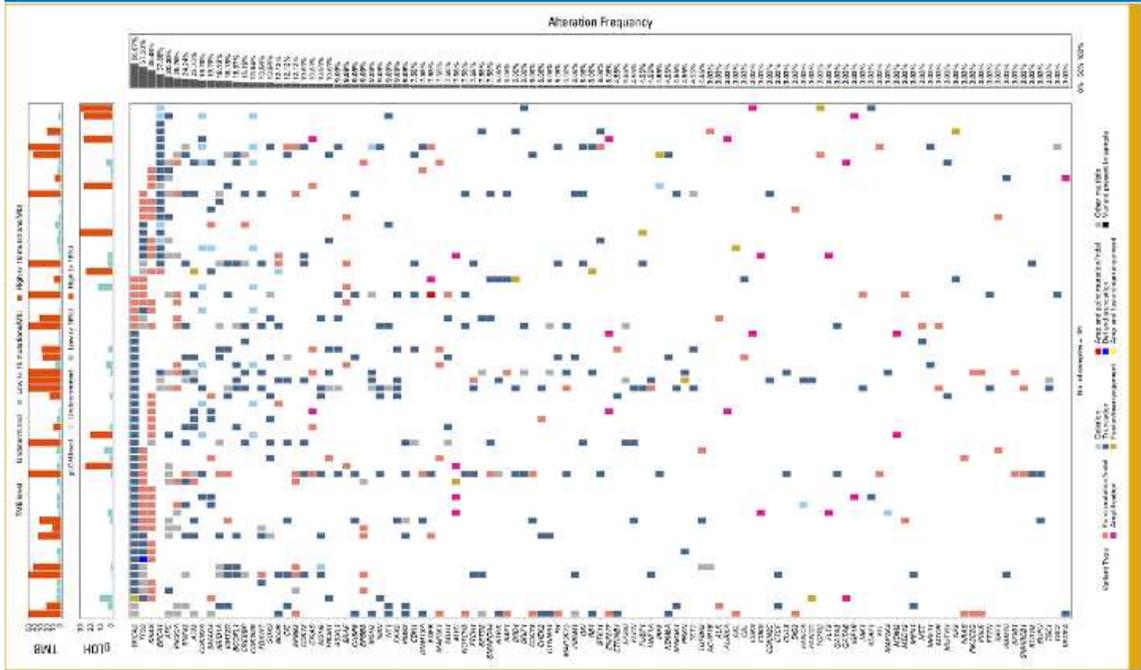


Fig A7. 年齢層別の小腸癌の遺伝子変異割合

