

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。