

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/liquid-and-tissue-biopsy-treatment-nsclc-focus-met-gene-aberrations-japanese/12497/>

Released: 04/23/2021

Valid until: 04/23/2022

Time needed to complete: 15 分

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

NSCLCの治療における液体生検と組織生検：MET遺伝子異常に着目して

アナウンサー：

CME on ReachMDへようこそ。このアクティビティは、「NSCLC（非小細胞肺癌）の治療における液体生検と組織生検：MET遺伝子異常に着目して」、という題名でAGILEによる提供でお送りします。

このアクティビティを始める前に、教授陣と商業支援の開示情報、および学習目標を確認してください。

（パイク医師）

肺癌は、欧米では最も多いがんであり、日本では2番目に多いがんです。肺癌の大部分は非小細胞性肺癌、つまりNSCLCで、そのうちの約3~4%の腫瘍サンプルにMET 遺伝子エクソン14スキッピング変異が認められます。これらの変異は、METキナーゼタンパク質の濃度を上昇させ、構成的活性化の傾向をもたらします。MET遺伝子エクソン14スキッピング変異を有するNSCLC患者サブセットは予後不良です。そのため、タイムリーな診断と

効果的な標的療法へのアクセスが肝心です。

このCME on ReachMDでは、私 ポール・パイクがジョティ・パテル医師と共に非小細胞肺癌患者、特にMETエクソン14スキッピング変異陽性患者に液体生検がもたらす価値についてお話しします。パテル先生、どうぞよろしく。

（パテル医師）

こちらこそ。

（パイク医師）

NSCLCの鑑別診断の一環として、標準的な組織生検と比較した液体生検の新たな価値について、多くの議論がなされています。組織生検と液体生検の利点と欠点を、それぞれから得られる情報の種類も含めて説明いただけますか。また、NSCLC患者の治療法を選択する上で非常に重要な/遺伝子情報を拡充するため、臨床検査室での液体生検の導入をどのように増加し得るでしょうか。

（パテル医師）

承知しました。液体生検の開発には驚異的な革新が起きており、現在では、組織生検と液体生検間で良好な一致が示される検証済みのデータセットがあります。腫瘍の組織生検は、依然として絶対的基準であり、臨床的に確認されています。しかし、特に肺癌の治療に携わる人々にとっては、患者に転移性疾患があることが多いため、診断を下し組織を確認するには、できるだけ侵襲性を低く、患者の潜在的なリスクを最小限に抑える必要があります。

組織生検は良いサンプルを得やすいです。しかし繰り返しての実行は困難です。腫瘍の進化において、腫瘍不均一性や異なるクローン集団が存在する場合がありますとわかっているので、組織生検では組織の一部しか採取できません。病気の経過中複数の時点で生検を受けるリスクを患者に提案することも、現実的ではありません。

NGSを使用した液体生検は、実に多く使用されているプラットフォームです。カバーする範囲が他より広いからです。複数の遺伝子のシーケンスを行い、あらゆる様式のゲノム変化を検出することができます。患者の治療方法に光明を投げ得る、がん細胞の優性クローンを検出できます。リアルタイムでの観察も可能です。非小細胞肺癌患者を液体生検で測定する重要なバイオマーカーには、EGFR遺伝子、ALK遺伝子、ROS1遺伝子、RET融合遺伝子、そして重要なMET遺伝子エクソン14、HER2遺伝子変異、KRAS遺伝子などがあり、このリストは長くなる一方です。問題はこれがまだ完全には検証されておらず、日常的な臨床診療には浸透させられ

ていないことです。しかし、液体生検は非侵襲的であるため、患者は、病院で液体生検を受けることができ、結果がすぐに出るという利点があります。

(パイク医師)

液体生検の利点と腫瘍生検との役割について、

パテル先生が見事にまとめてくださいました。

液体生検で、MET遺伝子異常を検出できるとのお話でした。MET遺伝子エクソン14スキッピング変異とは具体的に何なのか、なぜNSCLC患者を特定するための重要な遺伝子マーカーとなったかを、お話しください。

また、今日、この重要な異常を特定できる液体生検の使用はどの程度普及していますか。

(パテル医師)

MET制御異常は、主に2つのメカニズムで起こることがわかっています。1つは、MET遺伝子内でのエクソン14の転写欠失です。これは点変異、挿入や欠失、エクソン全体の欠失などに起因します。MET遺伝子エクソン14のスキッピング変異の結果、基本的に結合部位が欠失し、これによりMETのコピキチン化が阻害され、MET遺伝子の反転が低下します。このようなMET遺伝子変化は、非小細胞肺癌患者の約3~4%に見られる主要な腫瘍ドライバーであり、これらは液体生検で容易に検出することができます。

また、MET遺伝子異常は、独特なドライバーで、通常、単一であることがわかっており、ALK、EGFR、ROS1などの既知のドライバーとは一緒に発生しません。MET遺伝子エクソン14の臨床的な患者の年齢は、EGFR、ALK、ROS1などの他の変異に比べてやや高く、臨床的なプロファイルはあまりありません。私は、非小細胞肺癌と診断されたすべての患者を調査する必要がありますが、患者の最大4%にMET遺伝子エクソン14変異があると思われます。MET遺伝子エクソン14変異もまた、組織と血液の両方で検出可能ですが、どちらも信頼できる検査法です。

(パイク医師)

最後のご指摘が特に重要だと思います。例えば、明確な臨床的特徴のパターンが発生する非喫煙者などの他のドライバー異常とは異なり、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異にはご指摘のとおりパターンがなく、全員を対象に試験を行うことが望ましいと思います。また、他の組織でもこのような現象が見られ、現在NCCNのガイドラインにも、肺扁平上皮がんや、

肉腫様がんの情報が含まれています。今のお話にも、生物学とその特徴を見事に要約いただきました。

NSCLC患者におけるMET遺伝子エクソン14スキッピング変異の同定の重要性と、従来の組織生検と比較して、液体生検に利点があることをお話ししました。しかし、液体生検でエクソン14変異を同定することで、標的治療介入につながり、転帰が改善されるという概念実証はあるのでしょうか。

(パテル医師)

良いデータがあります。特に、テボチニブの承認を裏付けるデータは、この文脈で検討する価値があります。このデータは、パイク先生が筆頭著者となったVISION試験と呼ばれる第2相試験から得られたもので、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン誌、World LungやASCOでも発表されました。この研究では、テボチニブの投与を受けた152名の患者が対象で、主要評価項目は実際の奏効率です。少なくとも99名の患者が9カ月間の追跡調査を受けました。治療ラインや、組織または血液のいずれか、あるいは両方でエクソン14変異が確認されたにもかかわらず、テボチニブによる治療を受けている患者数に対する奏効率は46%でした。興味深いことに、奏効率はほぼ差がなく、

液体生検群では48%、組織生検群の患者60人では50%でした。FDAは、最初に発表されたこのデータに基づいて、2009年9月にテボチニブを画期的新薬に指定しました。

さらにデータを分析した結果、テボチニブを投与された患者の治療ラインにも有意差がないことがわかりました。前治療歴のある患者では、奏効率は44.6%、奏効期間の中央値は11.1カ月でした。治療歴のない患者では、奏効率は44.9%、奏効期間の中央値は10.8カ月でした。

今年の2月3日には、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する成人患者に対するテボチニブの迅速承認が、FDAから下りました。今回の試験では、こういった患者にどちらの治療法も有効であることが実証されました。ベン図で考えると、組織生検群の患者と、液体生検群の患者がいて、私たちは、この2つの間に良好な一致があることを実証することができました。

(パイク医師)

これは昔、EGFR T790M遺伝子変異に対する液体生検をごく限定的に実践してきたものが、継続的に進化している。そういう印象だと思います。液体生検は他の分野の悪性腫瘍でも実施されますが、今後ますます増えるでしょう。液体生検を使用するよい概念実証となります。非小細胞肺癌のすべてのターゲットに影響を与えるものだと考えています。液体生検が患者にもたらすメリットを考慮して、更なる普及に向け根拠を示すことができればと思います。

では、NSCLCにおけるMET遺伝子活性化の別の側面を見てみましょう。チロシンキナーゼ阻害薬 EGFR TKIで治療中の、EGFR遺伝子変異のある患者についてお話しします。患者の多くはEGFR TKI治療に抵抗性を示し、MET経路がその抵抗性に関与しているという証拠があります。それとMET経路の阻害が、EGFR TKI抵抗性の予防や克服にどのような役割を果たすかについて、簡単に触れていただけますか。

(パテル医師)

今回は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤で治療を受けた患者の疾患経過における液体生検の使用について議論する良い機会だと思います。患者は、オシメルチニブのような効力の高い薬剤に対し、最終的に後天的な耐性を獲得することがわかっており、この数年間で、その耐性について多くのことが判明してきました。EGFR遺伝子内にオンサイト耐性があることはわかっていますが、オフターゲット耐性も多く存在しています。オシメルチニブに対する耐性を獲得する方法のひとつにMET遺伝子の増幅があります。多くの場合、それが主なドライバーになり得ます。MET増幅がある場合、MET-TKIとオシメルチニブを組み合わせた複数の試験が進行中で、初期試験では臨床的に良好な奏効率が得られています。METに特化した3つのMET阻害剤も承認されており、テボチニブとカブマチニブには第2相試験のデータがあります。

従来は、これらの患者の多くにクリゾチニブを使用してきました。素晴らしい臨床反応が得られています。

(パイク医師)

現在は、EGFR-TKIの第3世代の耐性を持つ治療薬と、新しい変化を持つ治療薬が開発されていますが、これは興味深いことです。この分野での相互交流の良い例だからです。もし、選択性の高いMET-TKIが開発されていなければ、MET増幅がある患者の後天的な耐性を検査するための優れた治療法はなく、METエクソン14スキッピング変異がある患者用の優れた選択的治療法もなかったでしょう。このように、異なる分野での仕事が、予想できないような方法で役に立つという、すべての情報がいかに重要であるかを示す素晴らしい例です。

さて、興味深いお話を伺ってきましたが、最後にパテル先生、皆さんへのメッセージをお願いします。

(パテル医師)

そうですね。肺がんには信じられないほどの不均一性があり、発がん性ドライバーを標的にすることで患者の臨床的影響に優れた有効性を示すことがわかっています。適切な検査を受けることが絶対に必要です。そう、おそらく組織や血液の検査ですね。私の経験では、適切な患者に適切な薬剤を提供することで、臨床的に影響力のある素晴らしい結果を得ることができるので、患者のためにすべての選択肢を調査したかを確認しています。

(パイク医師)

賛成です。液体生検の臨床的有用性を理解し活用した私は、ある意味、後発組でした。しかし、さまざまなターゲットや、現在必要とされる検査を行うことで、液体生検は非小細胞肺がんの患者を治療する上で重要な役割を果たしており、今後も重要な役割を担っていくと思います。

残念ながら、終了の時間です。ご清聴ありがとうございました。パテル先生、貴重なご意見をありがとうございました。今日はお話できてよかったです。

(パテル医師)

ご招待ありがとうございました。

アナウンサー：

お聴きになっているのは、CME on ReachMDです。このアクティビティはAGILEの提供でお送りしています。

無料のCMEクレジットを受け取る、またはこのアクティビティをダウンロードするには、ReachMD.com/CMEにアクセスしてください。お聴きいただきありがとうございました。