

MyChoiceTM診断システムの有用性

大亀 真一¹⁾・坂井 美佳¹⁾・藤本 悦子¹⁾・横山 貴紀¹⁾
日比野佑美¹⁾・山本弥寿子²⁾・竹原 和宏¹⁾

1) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科

2) 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 遺伝性がん診療科

Importance of MyChoice[®] CDx

Shinichi Okame¹⁾・Mika Okazawa-Sakai¹⁾・Etsuko Fujimoto¹⁾・Takanori Yokoyama¹⁾
Yumi Hibino¹⁾・Yasuko Yamamoto²⁾・Kazuhiro Takehara¹⁾

1) Department of Gynecologic Oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

2) Department of Hereditary Tumors, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

卵巣癌の腫瘍組織が相同組換え修復欠損 (Homologous Recombination Deficiency, HRD) を有しているとプラチナ製剤で奏効が得られやすいとされている。MyChoiceTM診断システム (HRD検査) は、*BRCA1/2*病的バリエーション変異の有無を同定し、ゲノム不安定性の状態をスコア化することでHRDを検出する。当科でHRD検査を提出した上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌初回治療症例を対象として、検査の判定結果とプラチナ製剤併用療法の治療効果を検討した。対象とした28例のHRD検査結果は、tumor *BRCA*病的バリエーション9例 (32%, *BRCA1*: 2例, *BRCA2*: 7例) を含む陽性症例が19例 (68%), 陰性症例8例 (29%), inconclusive症例1例 (3.6%) であった。初回化学療法による治療効果判定が可能なHRD陽性15例全例, 陰性8例中7例で奏効が得られた。HRD陰性症例の中で、パクリタキセル+カルボプラチン療法を施行した5例中4例で奏効が得られた。当科症例では、HRD陽性と判定される割合は比較的高値であった。HRD検査の判定結果にかかわらず、多くの症例で初回治療の奏効が得られた。予後不良とされるHRD陰性症例に対して、ベバシズマブを用いないプラチナ製剤併用療法で奏効が得られる可能性が示された。

Homologous recombination repair (HRR) represents a central DNA damage repair system responsible for the repair of breakage in double-stranded DNA. Functional defects in HRR is called homologous recombination deficiency (HRD). Previous reports suggested that HRD in epithelial ovarian cancer may increase sensitivity to platinum-based chemotherapy. We evaluated the results of MyChoice[®] CDx and efficacy of platinum-based chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer who underwent HRD test at our institution. In 28 eligible cases, 68% (19/28) of the patients were HRD positive. Of these, 32% (9/28) of the patients had a t*BRCA* mutation. However, 29% (8/28) of the patients were HRD negative. All the HRD-positive patients had complete or partial response. Seven of eight HRD-negative patients had good response. Among the HRD-negative patients, four of five patients treated with paclitaxel plus carboplatin achieved good response. In this study, the ratio of HRD-positive patients was relatively high, and many patients achieved good response to the initial chemotherapy, regardless of the HRD test result. The results of our study suggest that platinum-based chemotherapy without bevacizumab might be effective in HRD-negative patients.

キーワード: MyChoiceTM診断システム, 上皮性卵巣癌, プラチナ感受性

Key words: MyChoice[®] CDx, epithelial ovarian cancer, platinum sensitivity

緒 言

卵巣癌治療ではプラチナ感受性を有していることは重要な予後規定因子であり、腫瘍組織が相同組換え修復欠損 (Homologous Recombination Deficiency, HRD) を有しているとプラチナ製剤で奏効が得られやすいとされている¹⁾。MyChoiceTM診断システム (Myriad genetics社) (以後、HRD検査) は、腫瘍組織から抽出したDNAを解析し、*BRCA1/2*病的バリエーションの有無を同定し、ゲノム不安定性の状態をスコア化することでHRDを検出

する²⁾。これらの判定が行えるHRD検査は進行上皮性卵巣癌初回治療におけるオラパリブ単剤維持療法およびオラパリブとベバシズマブによる併用維持療法、3レジメン以上の化学療法歴を有する再発卵巣癌におけるニラパリブ単剤治療のコンパニオン診断として保険承認されている²⁾。当科では、進行卵巣癌における初回治療方針立案と予後予測の目的で、Ⅲ期以上の上皮性卵巣癌で検査を提出している。当科症例のHRD検査判定と初回治療に対する奏効との関係を検討した。

方 法

2020年9月から2022年3月までに、当科でHRD検査を提出した上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜癌初回治療症例を対象として、検査の判定結果とプラチナ製剤併用療法の治療効果を検討した。プラチナ製剤併用療法は、主治医選択によりパクリタキセル+カルボプラチン (TC)療法、dose-dense TC療法、TC+ベバシズマブ療法のいずれかが行われた。今回の後方視的検討は当院IRB (No.2022-10) で承認を受けた後に、診療録から必要な臨床病理学的因子を抽出した。

成 績

HRD検査に提出した31症例のうち、3例はinterval debulking surgery (IDS) による検体 (表1) であり、今回の検討からは除外した。対象とした28例の組織型は高異型度漿液性癌22例 (79%)、類内膜癌2例 (7%)、明細胞癌3例 (11%)、癌肉腫1例 (4%) で

あった。19症例でprimary debulking surgery (PDS) が行われ、9例は試験開腹術による生検検体を提出した (表2)。HRD検査の判定結果は、tumor BRCA病的バリエーション9例 (32%, BRCA1; 2例, BRCA2; 7例) を含む陽性症例が19例 (68%)、陰性症例8例 (29%)、inconclusive症例1例 (3.6%) であった。初回化学療法による治療効果判定が可能なHRD陽性15例全例、陰性8例中7例で奏効が得られた (表3)。治療効果を得たHRD陰性症例では、化学療法2~3サイクル後の画像評価で奏効を確認し、陽性症例における治療経過と比較して、明らかな違いはみられなかった。HRD陰性症例の中で、ベバシズマブを併用しないTC療法を施行した5例中4例で奏効が得られた (表4の症例①~⑤)。

考 案

Myriad genetics社によるMyChoice™診断システムは、2021年3月に進行上皮性卵巣癌の初回治療時に提出できる検査として追加承認された。本検査は次世代

表1 IDS時の検体を提出した症例

	年齢	原発	進行期	組織型	IDS前 治療効果	HRD status* GIS mutation status
①	48	卵巣	IIIC	S	PR	Inconclusive unable -
②	51	卵巣	IVA	S	PR	Positive 2 BRCA2
③	87	卵巣	IIIB	C	PR	Negative 35 -

S: high-grade serous carcinoma
C: clear cell carcinoma
* Myriad HRD Status
IDS: interval debulking surgery
PR: partial response
GIS: Genomic Instability score

表2 患者背景

myChoice™診断システム	症例数 (n=28)
年齢中央値	67 (40-81)
癌腫	
卵巣癌	12 (43%)
卵管癌	13 (46%)
腹膜癌	3 (11%)
組織型	
HGSC	22 (79%)
Endometrioid	2 (7%)
Clear	3 (11%)
Carcinosarcoma*	1 (4%)
検体の種類	
PDS	19 (68%)
Biopsy	9 (32%)

HGSC: high-grade serous carcinoma
PDS: primary debulking surgery

* 上皮成分は漿液性癌

表3 初回治療時の最良総合効果

		HRD status (n=28)		
		Positive (n=19)		Negative (n=8)
		tBRCA (n=9)	≥ 42* (n=10)	
最良総合効果	CR	3	5	3
	PR	3	4	4
	SD		1	
	PD			1
	NE	3	1	

ベバシズマブ併用レジメン含む * tBRCA wt and score ≥42 NE: not evaluable

表4 HRD陰性症例の初回治療経過

	GIS	年齢	原発	進行期	組織型	初回治療内容
①	7	54	腹膜	IIIC	S	ddTC: <u>CR</u> →IDS: complete→TCBev
②	40	80	卵巣	IIIC	S	ddTC→IDS: optimal→ddTC: <u>CR</u>
③	15	80	腹膜	IIIC	S	ddTC: <u>SD</u>
④	18	81	卵巣	IVB	S	ddTC: <u>PR</u> →IDS: complete→ddTC
⑤	10	73	卵管	IIIC	S	ddTC: <u>PR</u> →IDS: complete→TCBev
⑥	18	72	卵管	IVB	C	PDS: suboptimal→TCBev: <u>PR</u>
⑦	29	58	卵巣	IIIC	E	PDS: optimal→TCBev: <u>CR</u>
⑧	12	65	卵管	IIIB	S	PDS: optimal→TCBev: <u>PR</u>

TC: パクリタキセル+カルボプラチン Bev: ベバシズマブ E: endometrioid carcinoma
GIS: Genomic Instability Score

シーケンスを利用し、ホルマリン固定された腫瘍組織検体から抽出したDNAを用いて、*BRCA1/2*病的バリエーションの有無とゲノム不安定性の状態を評価する²⁾。本検査で同定される*BRCA1/2*病的バリエーションは腫瘍組織に由来するものであり、そのバリエーションが体細胞で検出されたのか生殖細胞系由来なのか確定できない。遺伝性乳がん卵巣がん (Hereditary breast and ovarian cancer, HBOC) と診断するためには、本邦で承認されている*BRCA1/2*全体を調べるMyriad genetics社のBRACAnalysis®やそのバリエーションだけを確認するシングルサイト検査 (保険未収載) を用いる必要がある。HRD検査で*BRCA1/2*病的バリエーションが検出された場合、適切に遺伝カウンセリングを実施することが推奨されている^{3, 4)}。ゲノム不安定性の評価は、HRDに関連する代表的な3つのバイオマーカーであるヘテロ接合性の消失、テロメアアレル不均衡、大規模な状態遷移を解析することで算出されるゲノム不安定性スコア (Genomic Instability Score, GIS) が用いられる⁵⁻⁷⁾。GISが42以上であると、本検査ではHRD状態が陽性と判定される。提出する検体には十分な腫瘍細胞が含まれていることが必要であり、治療経過中に治験参加や遺伝子パネル検査のために検体を提出する可能性もあることから、審査腹腔鏡や試験開腹、PDSでより多くの組織採取を行うほうが良いと考えられる。neoadjuvant chemotherapy (NAC) で良好な奏効が得られた後のIDSによる検体では腫瘍DNAが少なく、inconclusiveと判定される割合が、NACを施行していない検体と比較して3-4倍になると報告されている⁸⁾。当科から提出した3例のIDS検体は、いずれもNACにより奏効が得られ、1例はinconclusiveと判定された。IDS症例の検体では正確な判定が出ていない可能性もあり、今回の検討から除外した。

分子標的治療薬は腫瘍細胞に生じた、正常細胞とは異なるがん細胞の発生や増殖、進展などに関連する分子を選択的に阻害する薬剤である。分子標的薬を用いる際に、その有効性や安全性をより高めるために、治療対象となる症例を検出するコンパニオン診断が必要となる治療法も多い。HRD検査は、進行上皮性卵巣癌の初回治療におけるPARP阻害薬の有効性を示したPRIMA試験⁹⁾やPAOLA-1試験¹⁰⁾、3レジメン以上の化学療法歴のあるプラチナ感受性再発卵巣癌におけるニラパリブの有用性を示したQUADRA試験¹¹⁾で用いられ、コンパニオン診断として本邦でも承認されている。PRIMA試験とPAOLA-1試験におけるHRD陽性割合はそれぞれ50.9%、48.0%であった。当科で、HRD検査に提出した進行上皮性卵巣癌 (明細胞癌を含む) 28症例中tumor *BRCA*病的バリエーション9例 (32.1%) を含む19例 (67.9%) がHRD陽性と判定された。日本国内20

施設205検体でHRD検査を行った検討の探索的評価項目として設定されたHRD statusによると、tumor *BRCA*病的バリエーション (26.8%) を含む60.0%がHRD陽性と判定され、プラチナ感受性の有無を問わない日本人では陽性率が高くなる可能性が示唆されている¹²⁾。また、この報告ではtumor *BRCA*病的バリエーション症例の約2/3がtumor *BRCA1*病的バリエーションであった¹²⁾。対して、当科症例ではtumor *BRCA*病的バリエーション症例の約1/5がtumor *BRCA1*に、約4/5がtumor *BRCA2*に病的バリエーションを認めた。今回の検討は単施設における少数例の検討であり、tumor *BRCA2*病的バリエーションが多い要因として症例の偏りがある可能性が考えられ、今後も症例の集積と解析が必要である。PRIMA試験では、HRD陽性症例を対象とした解析で、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) のハザード比は0.43 (95%信頼区間: 0.31-0.59) であり、標準治療のプラセボ群と比べてニラパリブ維持療法群によるPFS延長効果が示された⁹⁾。PAOLA-1試験のHRD陽性症例でも、標準治療のベバシズマブ維持療法群と比較してオラパリブ+ベバシズマブ維持療法群によるPFS延長効果 (ハザード比: 0.33, 95%信頼区間: 0.25-0.45) が示された¹⁰⁾。これらの結果から、HRD検査による判定はPARP阻害薬効果予測のバイオマーカーとして用いることができると考えられ、PARP阻害薬を用いることでHRD陽性症例の予後延長が期待される。

HRD陽性症例と比較して、陰性症例では予後が悪いとされている。骨髄抑制の程度に基づく個別化用量を設定したカルボプラチンの治療効果を検討したSCOTROC 4試験¹³⁾における250例の卵巣癌患者を対象としてHRD判定とPFS、OSの関連性を解析した報告では、HRD陰性症例と比較して陽性症例ではPFSのハザード比が0.65 (95%信頼区間: 0.46-0.93)、OSのハザード比は0.57 (95%信頼区間: 0.36-0.92) であり¹⁾、いずれにおいてもHRD陰性症例における予後が不良であることを示した。PRIMA試験では、ベバシズマブを用いないプラチナ製剤併用療法で奏効が得られたHRD陰性症例に対しても、ニラパリブ維持療法によるPFS延長効果 (ハザード比: 0.68, 95%信頼区間: 0.49-0.94) が示された⁹⁾。HRD陽性症例と比較して、HRD陰性症例ではプラチナ製剤に対する奏効が得られにくいとされている¹⁾。しかし、今回の検討では、ベバシズマブを併用しないTC療法を施行したHRD陰性5症例中4例で奏効が得られ、判定が陰性である症例でもプラチナ感受性を有する可能性があり、ニラパリブ維持療法を目標として初回治療をTC療法で開始し得ることが示唆された。HRD検査におけるGISのカットオフ値は、tumor *BRCA1/2*病的バリエーションを有する症例の95%が陽性と判定されるように設定された値であり、HRD陽性であることとブ

ラチナ製剤への奏効との間には高い相関がある¹⁴⁾。しかしながら、ベバシズマブを用いないプラチナ製剤併用療法で奏効が得られた症例を対象としたPRIMA試験では約30%の症例がHRD陰性である⁹⁾ように、HRD検査ではプラチナ感受性を予測することはできない。現時点ではHRD陰性症例の予後は不良とされ、今後の治療開発が期待される。HRD陰性症例に対しては、初回治療経過中の治療計画だけではなく、効果判定や病状説明などでも、より慎重な対応が求められると考える。

当科におけるHRD陽性率は68%で、海外の臨床試験における割合より高いが、プラチナ感受性の有無を問わない日本人では陽性率が高い傾向にあることと矛盾しない結果であった。HRD検査の判定結果にかかわらず、対象とした症例の多くで初回治療の奏効を得られたが、単施設後方視的検討であり、多施設の症例を集積した報告が待たれる。少数例の検討ではあるが、ベバシズマブを用いないプラチナ製剤併用療法に奏効を示したHRD陰性症例が多くみられた。HRD陰性症例に対しても、PARP阻害薬の投与を見据えた治療方針も可能であると考えられる。

利益相反 なし。

文 献

- 1) Stronach EA, Paul J, Timms KM, Hughes E, Brown K, Neff C, Perry M, Gutin A, El-Bahrawy M, Steel JH, Liu X, Lewsley L-A, Siddiqui N, Gabra H, Lanchbury JS, Brown R. Biomarker assessment of HR deficiency, tumor *BRCA1/2* mutations, and CCNE1 copy number in ovarian cancer: associations with clinical outcome following platinum monotherapy. *Mol Cancer Res* 2018; 16: 1103-1111.
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. myChoice 診断システム添付文書. https://www.info.pmda.go.jp/ygo/pack/171094/30200BZI00022000_A_01_02/ [2022.12.01]
- 3) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン2021年版. 東京: 金原出版, 2021; 48-51.
- 4) 坂井美佳, 竹原和宏, 平沢晃. 婦人科がん治療におけるバイオマーカーと遺伝子パネル検査. *産科と婦人科* 2021; 88: 1343-1349.
- 5) Abkevich V, Timms KM, Hennessy BT, Potter J, Carey MS, Meyer LA, Smith-McCune K, Broaddus R, Lu KH, Chen J, Tran TV, Williams D, Iliev D, Jammulapati S, FitzGerald LM, Krivak T, DeLoia JA, Gutin A, Mills GB, Lanchbury JS. Patterns of genomic loss of heterozygosity predict homologous recombination repair defects in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 1776-1782.
- 6) Birkbak NJ, Wang ZC, Kim JY, Eklund AC, Li Q, Tian R, Bowman-Colin C, Li Y, Greene-Colozzi A, Iglehart JD, Tung N, Ryan PD, Garber JE, Silver DP, Szallasi Z, Richardson AL. Telomeric allelic imbalance indicates defective DNA repair and sensitivity to DNA-damaging agents. *Cancer Discov* 2012; 2: 366-375.
- 7) Popova T, Manié E, Rieunier G, Caux-Moncoutier V, Tirapo C, Dubois T, Delattre O, Sigal-Zafrani B, Bollet M, Longy M, Houdayer C, Sastre-Garau X, Vincent-Salomon A, Stoppa-Lyonnet D, Stern MH. Ploidy and large-scale genomic instability consistently identify basal-like breast carcinomas with *BRCA1/2* inactivation. *Cancer Res* 2012; 72: 5454-5462.
- 8) Zalaznick H, Clegg B, Cogan E, Perry M, Trost J, Mancini-DiNardo D, Gutin A, Lanchbury J, Timms K. Rates of homologous recombination deficiency across different subtypes of ovarian cancer and in pre- and post-neoadjuvant chemotherapy tumor samples. *Gynecol Oncol* 2022; 166: 86-87.
- 9) González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Ceirbhail RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2391-2402.
- 10) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefeuvre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine B, Harter P. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 2416-2428.
- 11) Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, Wahner Hendrickson AE, Azodi M, DiSilvestro P, Oza AM, Cristea M, Berek

- JS, Chan JK, Rimel BJ, Matei DE, Li Y, Sun K, Luptakova K, Matulonis UA, Monk BJ. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 636-648.
- 12) Oda K, Aoki D, Tsuda H, Nishihara H, Aoyama H, Inomata H, Shimada M, Enomoto T. Japanese nationwide observational multicenter study of tumor BRCA1/2 variant testing in advanced ovarian cancer. *Cancer Sci* 2022; doi: 10.1111/cas.15518.
- 13) Banerjee S, Rustin G, Paul J, Williams C, Pledge S, Gabra H, Skailes G, Lamont A, Hindley A, Goss G, Gilby E, Hogg M, Harper P, Kipps E, Lewsley L-A, Hall M, Vasey P, Kaye SB. A multicenter, randomized trial of flat dosing versus intrapatient dose escalation of single-agent carboplatin as first-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: an SGCTG (SCOTROC 4) and ANZGOG study on behalf of GCIG. *Ann Oncol* 2013; 24: 679-687.
- 14) Telli ML, Timms KM, Reid J, Hennessy B, Mills GB, Jensen KC, Szallasi Z, Barry WT, Winer EP, Tung NM, Isakoff SJ, Ryan PD, Greene-Colozzi A, Gutin A, Sangale Z, Iliev D, Neff C, Abkevich V, Jones JT, Lanchbury JS, Hartman AR, Garber JE, Ford JM, Silver DP, Richardson AL. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 3764-3773.

【連絡先】

大亀 真一

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科

〒791-0245 愛媛県松山市南梅本町160

電話：089-999-1111 FAX：089-999-1100

E-mail：shin1.okame@gmail.com