

## リキッドバイオプシー

リキッドバイオプシーは、血液、尿、唾液などの体液中に存在する、癌細胞から放出された DNA や RNA などを解析する検査で、低侵襲であり繰り返し行うことが可能である。血液循環腫瘍 DNA の解析に基づく分子的残存病変（molecular residual disease, MRD）の検出が、近年特に注目を浴びている。MRD 検査は主に、①根治治療後の補助療法の適応決定を補助する（遺残病変評価）、②臨床的な再発に先行して分子的再発を特定する（再発サーベイランス）、を目的として行われる。頭頸部領域では、DNA ウイルスである human papillomavirus (HPV) の感染により発生する HPV 関連中咽頭癌や Epstein-Barr virus (EBV) の感染により発生する上咽頭癌ではウイルス DNA を対象として、非ウイルス性頭頸部癌では体細胞遺伝子変異を対象として、血液循環腫瘍 DNA の解析が行われる。ここでは、HPV 関連中咽頭癌と上咽頭癌について MRD 検査の現状と展望を概説する。

HPV 関連中咽頭癌の放射線治療あるいは化学放射線療法後の効果判定のモダリティとして有用とされる FDG-PET/CT でも、治療終了後 3 か月の時点での頸部リンパ節の遺残に対する陰性的中率は 92.9%と良好であるが、陽性的中率は 30%と不良である<sup>1)</sup>。遺残と判定され救済手術が行われる患者のなかには、病理学的に遺残病変が証明されず、本来不要な救済手術により QOL の低下を来す患者が存在する。一方、治療効果判定時に行われた MRD 検査の陽性的中率は 100%と報告されており<sup>2)</sup>、放射線治療あるいは化学放射線療法後の治療効果判定において MRD 検査が FDG-PET/CT を補完することで、本来不要な救済手術を回避できる可能性がある。なお、MRD 検査を行う最適な時期は治療終了後 3 か月であるという点で、専門家間で強い合意が得られている<sup>3)</sup>。

HPV 関連中咽頭癌は予後良好で再発率は約 10%と低いですが、これは再発病変を検出するための画像検査の費用対効果が低いことを意味している。一方、放射線治療あるいは化学放射線療法後の再発サーベイランスにおいて、2 回連続で循環血液中に HPV DNA が検出されれば MRD 陽性と定義すると、MRD の臨床的再発に対する感度・特異度はいずれも 100%であり、循環血液中 HPV DNA 陽性化は、再発が生検で確認される 6.6 か月前（中央値）に検出されたと報告されている<sup>4)</sup>。また、再発サーベイランスにおける MRD 検査の有用性を検証したメタ解析によれば、MRD 検査の臨床的再発に対する感度は 86%（95% CI: 78%-91%）、特異度は 96%（95% CI: 91%-99%）と良好であった<sup>5)</sup>。こうしたことから治療後の再発サーベイランスに MRD 検査を導入すると、受診回数や画像検査の頻度を低減して医療費の軽減に寄与するのみならず、再発の早期発見にも寄与することが期待される。

こうした MRD 検査は、いずれも HPV の E6/E7 遺伝子を標的としたデジタル PCR によるものである。米国では NavDx®と呼ばれるデジタル PCR による MRD 検査が FDA 承認され、既に保険適用となっている。本 MRD 検査では血中 TTMV-HPV DNA（腫瘍特異

的な断片パターンを持つ HPV DNA) は、再発サーベイランスにおいて感度 88.4%、特異度および陽性的中率は 100%、陰性的中率は 99.1%で、病理学的に再発が確認される 47 日前 (中央値) に再発を検出できたと報告されている<sup>6)</sup>。しかし、デジタル PCR による検査は高額であることから、特に繰り返し検査が必要な再発サーベイランスには適していない。すなわち、本邦で HPV 関連中咽頭癌の MRD 検査を社会実装するためには、デジタル PCR と同等の検出感度を有する安価なリアルタイム PCR の開発が必要である。また、実臨床への導入にあたっては、MRD 検査プロトコルを標準化し、MRD 検査の有用性を前向きに検証する臨床研究も必要である。フランスでは SURVEILLE-HPV と呼ばれる臨床研究が進行中であるが、これはデジタル PCR で行う MRD 検査を再発サーベイランスに組み入れ、MRD 陰性であれば定期的な受診回数を大幅に削減できることを検証しようとするものである。

上咽頭癌では、リアルタイム PCR により循環血液中の EBV DNA を検出する MRD 検査について多数の報告がある。治療後の MRD 陽性は予後不良であることが明らかとなっていることから<sup>7)</sup>、MRD 検査による治療効果判定に基づき補助療法を個別化できる可能性がある。そこで、化学放射線療法後 8 週時点で MRD 陽性の患者を対象に補助化学療法の有用性を検証する無作為化比較試験が香港で行われた (NPC-0502 試験)<sup>8)</sup>。しかし、無治療経過観察群とゲムシタビン+シスプラチン補助化学療法 6 サイクル群で無再発生存に有意差は認められなかった。現在進行中の無作為化比較試験である NRG-HN001 試験では、化学放射線療法後 1 週間以内に MRD の有無を評価し、MRD 陽性患者では無病生存を主要評価項目として、シスプラチン+5-FU 補助化学療法 3 サイクルに対するゲムシタビン+パクリタキセル補助化学療法 4 サイクルの優越性を、MRD 陰性患者では全生存期間を主要評価項目として、シスプラチン+5-FU 補助化学療法 3 コースに対する無治療経過観察の非劣性を検証している。同様の戦略の試験として、NCT03544099 (ペムブロリズマブ補助療法)、NCT02874651 (アパチニブ補助療法) などが進行中である。本邦では既にリアルタイム PCR による EBV DNA 定量が保険適用されており、上咽頭癌の診断の補助または診断された後の治療効果判定を目的として実施した場合に、それぞれ 1 回に限り算定できる。しかしながら、化学放射線療法後に行う MRD 検査の最適な時期は未だ確立されていないのが現状である。

上咽頭癌の再発サーベイランスにおける MRD 検査の有用性を検証したメタ解析によれば、MRD 検査の感度は 86% (95% CI: 80%-90%)、特異度は 89% (95% CI: 87%-91%) であり、再発サーベイランスにおいて MRD 検査は有用である可能性がある<sup>9)</sup>。しかし、上咽頭癌の MRD 検査では、標的とする EBV の遺伝子が BamHI-W、EBNA-1、EBER など多様なこともあり、施設間の再現性の低さが課題となっている。一方で、デジタル PCR による MRD 検査の臨床的有用性に関する報告は現時点では無い。今後は、MRD 検査プロトコルを標準化した上で、治療効果判定や再発サーベイランスにおける MRD 検査の有用性を大規模な前向き臨床研究を通して確立することが求められる。

以上のように、HPV 関連中咽頭癌および上咽頭癌における MRD 検査は、根治治療後の治療効果判定および再発サーベイランスの両面において臨床的有用性が示されつつある。

特に、画像診断を補完しうる高い予測性能と、臨床的再発に先行する分子学的再発の検出能力は、治療戦略の個別化および医療資源の最適化に資する可能性を有している。今後は、エビデンスの蓄積、臨床研究を通じて臨床的位置づけを明確にしていくことが重要である。

1. Rulach R, Zhou S, Hendry F, Stobo D, James A, Dempsey MF, Grose D, Lamb C, Schipani S, Rizwanullah M, Wilson C, Paterson C. 12 week PET-CT has low positive predictive value for nodal residual disease in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers. *Oral Oncol.* 2019;97:76-81.
2. Tanaka H, Takemoto N, Horie M, Takai E, Fukusumi T, Suzuki M, Eguchi H, Komukai S, Tatsumi M, Isohashi F, Ogawa K, Yachida S, Inohara H. Circulating tumor HPV DNA complements PET-CT in guiding management after radiotherapy in HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Cancer.* 2021;148:995-1005.
3. Ho AS, Moyers JT, Attarian S, Banker R, Birkeland A, Chen MM, Coffey CS, Guo T, Haidar Y, Harris JP, Holsinger FC, Inman J, Jang JK, Kokot N, Kwon D, Larson A, Lin A, Maghami E, Mallen-St Clair J, Mendelsohn A, Mita AC, Ryan WR, St John M, Sampath S, Scher KS, Sinha U, Tang L, Thomas J, Tjoa T, Wai KC, Walgama ES, Wong DJ, Zumsteg ZS. Evolving use of circulating tumor DNA for HPV+ oropharyngeal carcinoma: consensus recommendations from the California Head and Neck Consortium. *JCO Oncol Pract.* 2025:OP2500450.
4. Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R, Goldman E, Weiss J, Grilley-Olson J, Patel S, Zanation A, Hackman T, Blumberg J, Patel S, Thorp B, Weissler M, Yarbrough W, Sheets N, Mendenhall W, Tan XM, Gupta GP. Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:1050-1058.
5. Campo F, Iocca O, Paolini F, Manciooco V, Moretto S, De Virgilio A, Moretti C, Vidiri A, Venuti A, Bossi P, Blandino G, Pellini R. The landscape of circulating tumor HPV DNA and TTMV-HPVDNA for surveillance of HPV-oropharyngeal carcinoma: systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2024;43:215.
6. Ferrandino RM, Chen S, Kappauf C, Barlow J, Gold BS, Berger MH, Westra WH, Teng MS, Khan MN, Posner MR, Misiukiewicz KJ, Bakst RL, Sindhu KK, Genden EM, Chai RL, Roof SA. Performance of Liquid Biopsy for Diagnosis and Surveillance of Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Nov 1;149:971-977.

7. Lee AWM, Lee VHF, Ng WT, Strojan P, Saba NF, Rinaldo A, Willems SM, Rodrigo JP, Forastiere AA, Ferlito A. A systematic review and recommendations on the use of plasma EBV DNA for nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2021;153:109-122.
8. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, Tung SY, Cheng ACK, Ng WT, Lee VHF, Ma BBY, Cheng HC, Wong FCS, Loong HHF, Tong M, Poon DMC, Ahuja AT, King AD, Wang K, Mo F, Zee BCY, Chan KCA, Lo YMD. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal cancer after chemoradiation to identify high-risk patients for adjuvant chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:3091-3100.
9. Peng H, Li Z, Long Y, Li J, Liu Z, Zhou R. Clinical value of a plasma Epstein-Barr virus DNA assay in the diagnosis of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39:BSR20190691.