

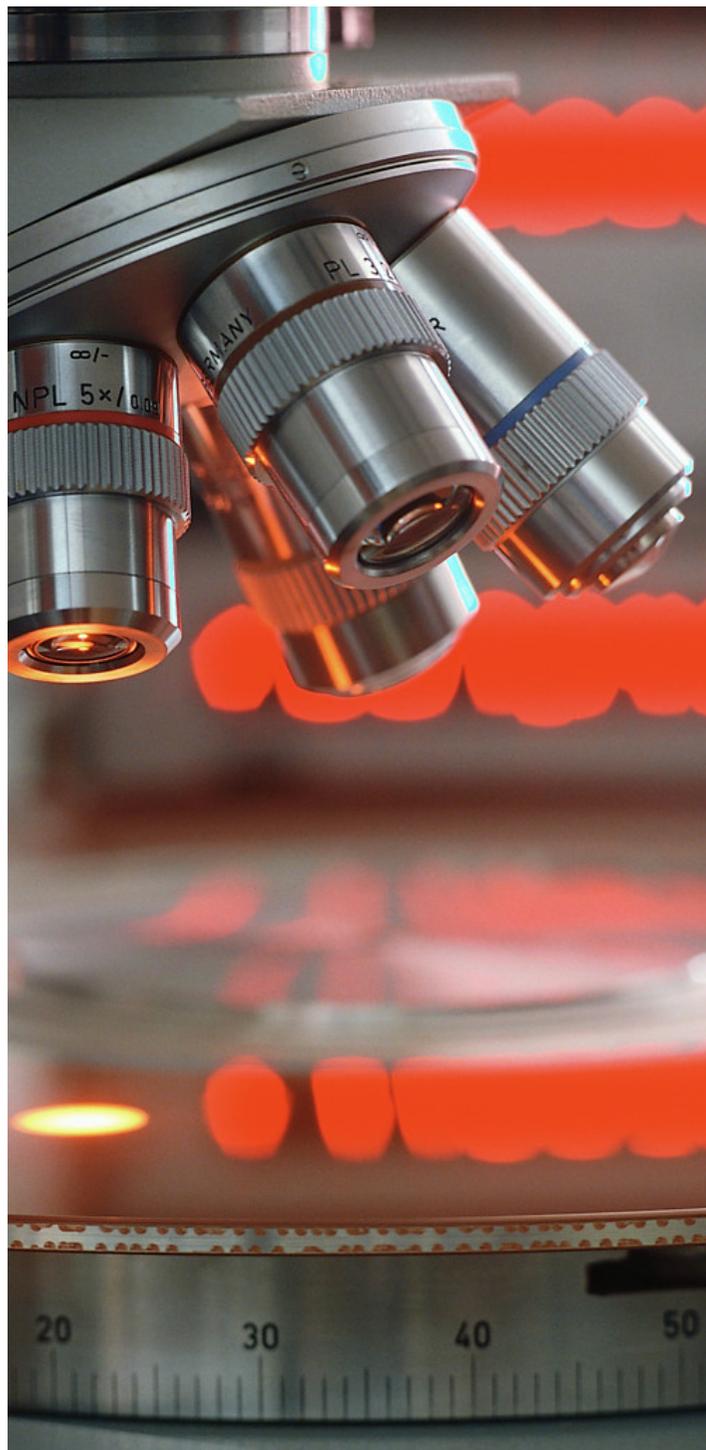
第18回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
『次世代テクノロジーは抗がん剤開発に何をもち
すか』

2015/2/21 @がん研究会がん研究所

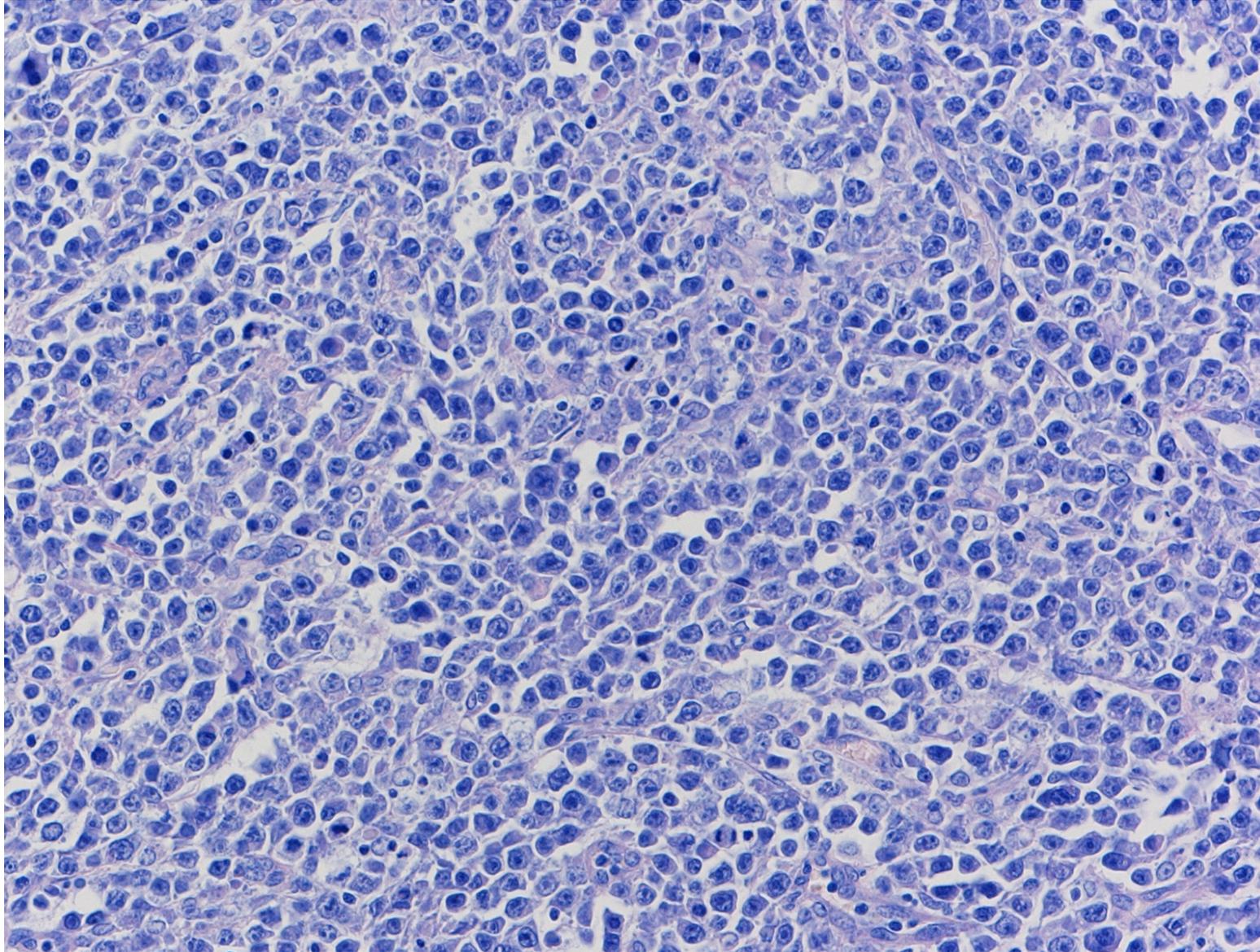
腫瘍バンクの利用 における課題

谷田部 恭 (YATABE, Yasushi)

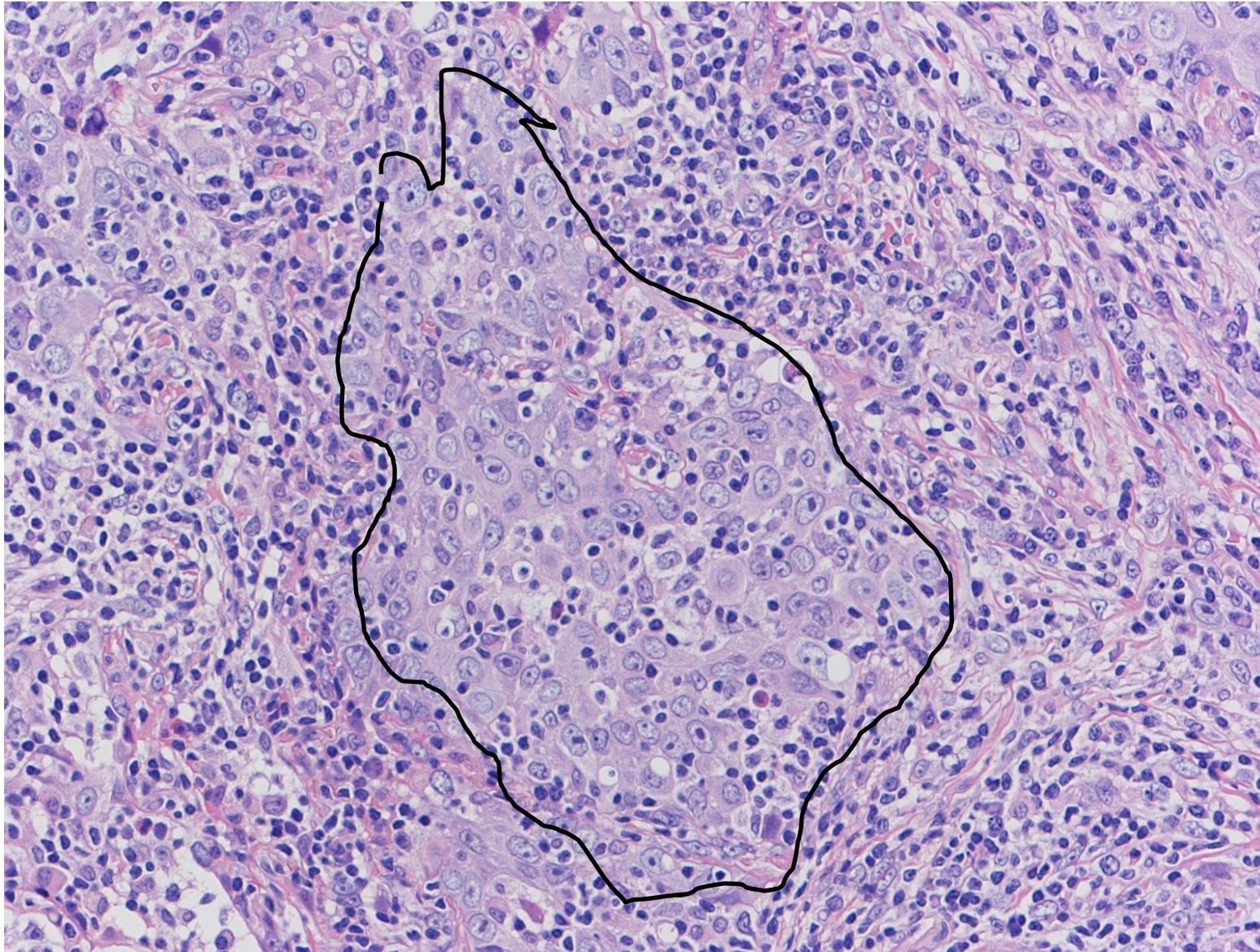
愛知県がんセンター 遺伝子病理診断部



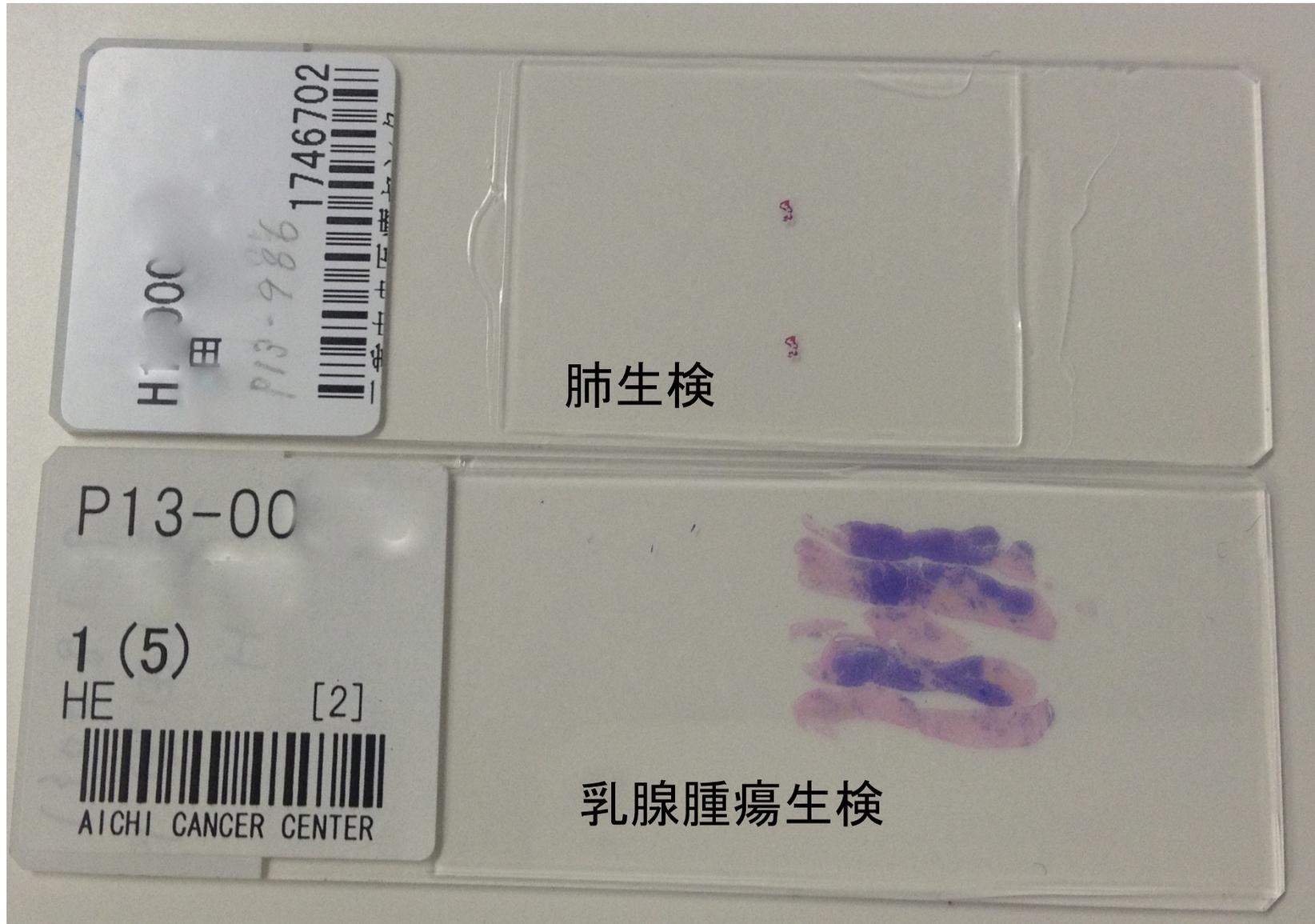
組織内における腫瘍細胞



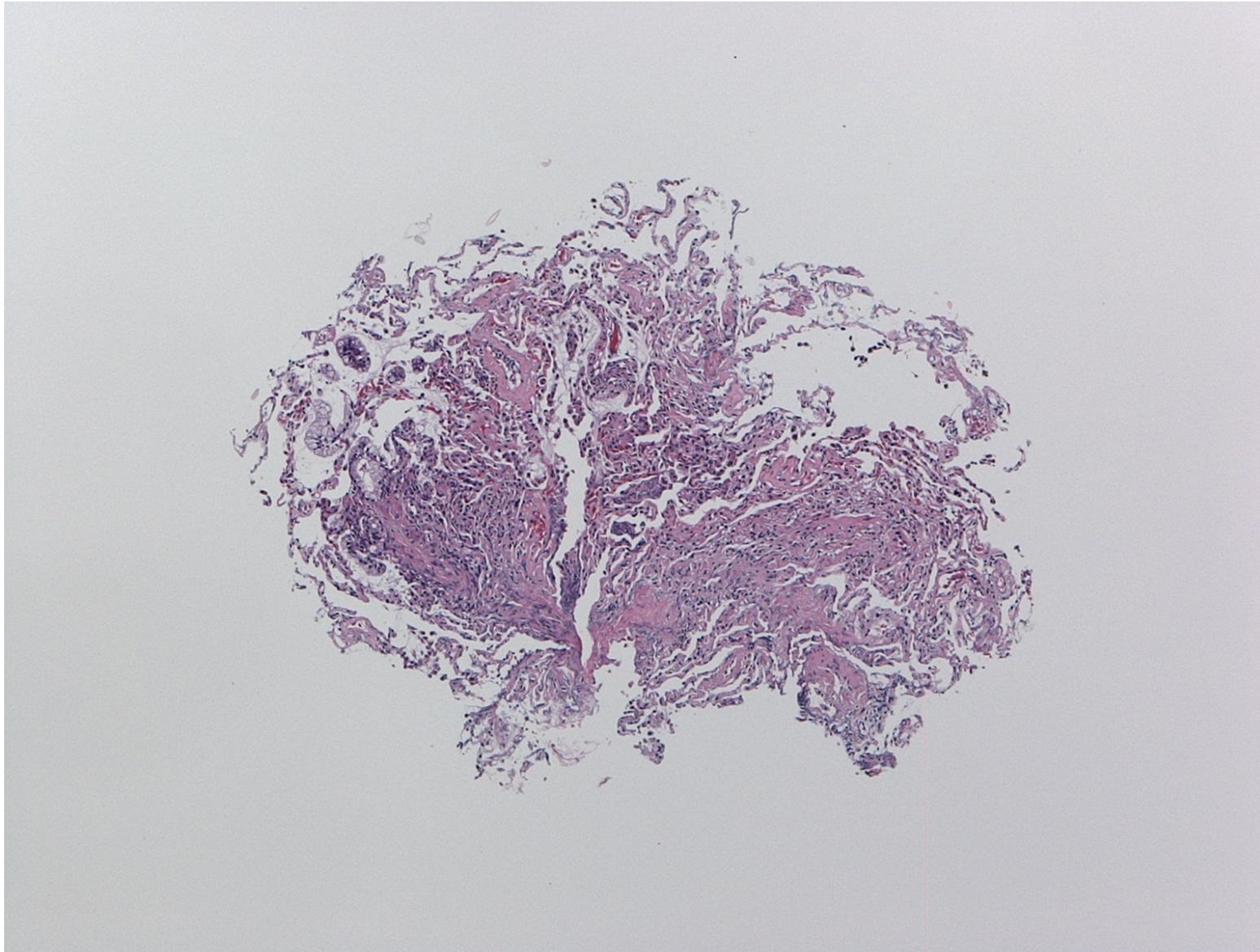
組織内における腫瘍細胞



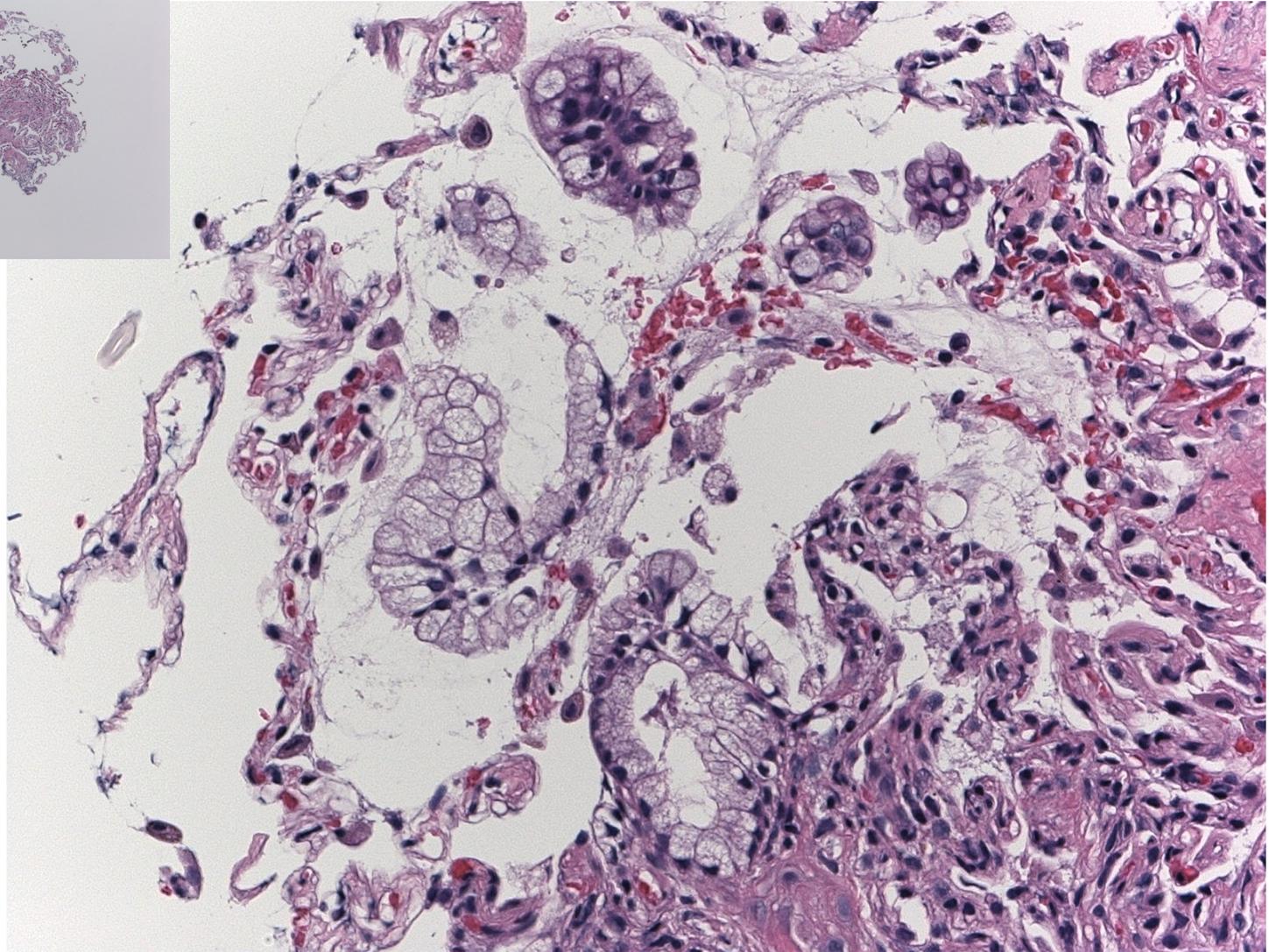
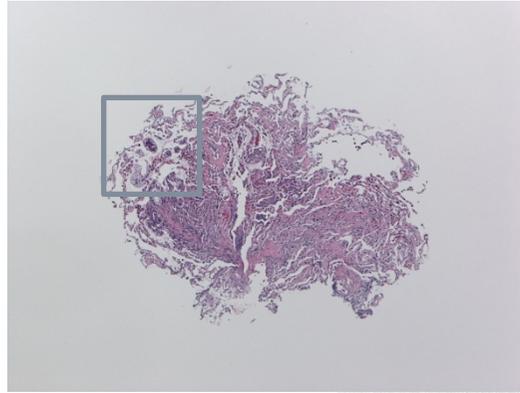
生検 — 乳腺腫瘍生検と肺生検



腫瘍細胞の採取量に乏しい肺生検の例



腫瘍細胞の含有量 = ~5%



組織(臨床検体)を用いた遺伝子解析

腫瘍細胞の含有量をどのように評価するか？

- 腫瘍細胞が存在しなければその組織を用いた結果は意味をなさない。
- 腫瘍細胞の占有率が高い場合と低い場合とではその解釈を違える必要がある。



MD Anderson ~~Cancer~~ Center

BATTLE Program

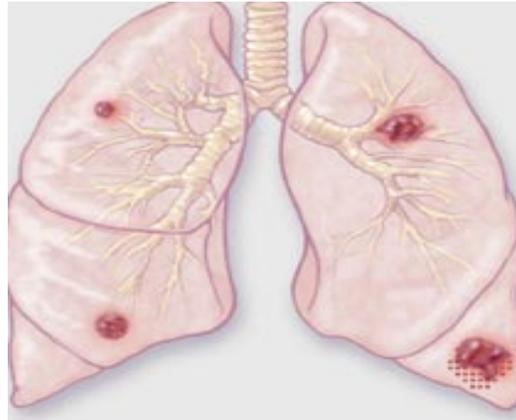
MD Anderson BATTLE Program

Stages I-III
Resected



BATTLE-Prevention
(in preparation)
PIs: E. Kim –
S. Swisher

Stage IV
Untreated



BATTLE-FL (n=300)
(started 6/2011, n=39)
PIs: E. Kim –
J. Heymach

Stage IV
Refractory



BATTLE 1 (n=324)
(completed, 11/2009)
PIs: E. Kim –
R. Herbst

BATTLE 2 (n=400)
(started 6/2011,
n=163) PI: V.
Papadimitrakopoulou
(MD Anders/Yale)

BATTLE-1 and -2 Trial Schemas

BATTLE-1

Protocol enrollment
Biopsy performed

11 Molecular Marker
Analysis (14 days)

Stage 1: (n=97)
Equal Randomization

Stage 1: (n=158)
Adaptive Randomization

Erlotinib

Sorafenib

Bexarotene
+Erlotinib

Vandetanib

BATTLE-2

Protocol enrollment
Biopsy performed

Stage 1: (n=200)
Adaptive Randomization
by *KRAS* Mutation Status

EML-ALK
Fusion –
EGFR Mut
exclusion

Statistical modeling, biomarker selection

Stage 2: (n=200)
Refined Adaptive Randomization
“Best” discovery markers/signatures

Erlotinib

Sorafenib

Erlotinib
+AKTi

MEKi
+AKTi

Primary endpoint: 8-week disease control

Kim et al (Cancer Discovery 2011) and V. Papadimitrakopoulou (unpublished)

Tissue Quality Control by Pathologist

Core Needle Biopsy (CNB)



**Adequacy Biopsies for
Molecular Profiling (DNA, RNA
and Proteins) in NSCLC
Refractory Tumors:**

BATTLE-1

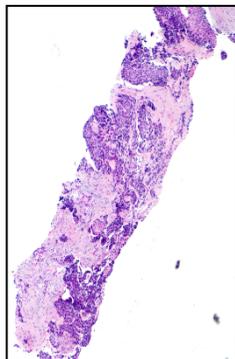
= 270/324, 83%

(3 CNBs and no FNA)

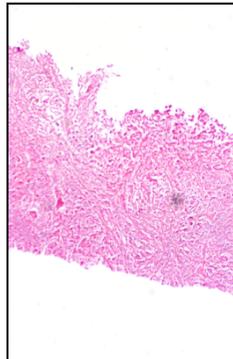
BATTLE-2 (3/2012)

= 147/163, 90%

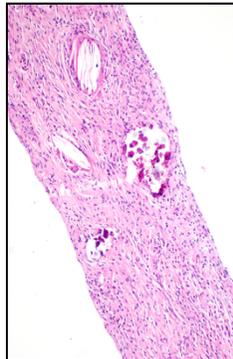
(5 CNBs and FNA)



SCC



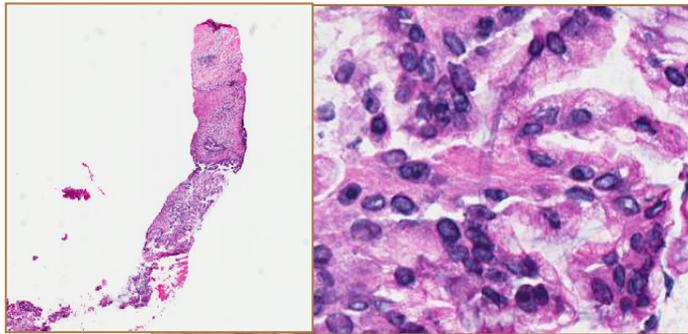
Necrosis



Fibrosis

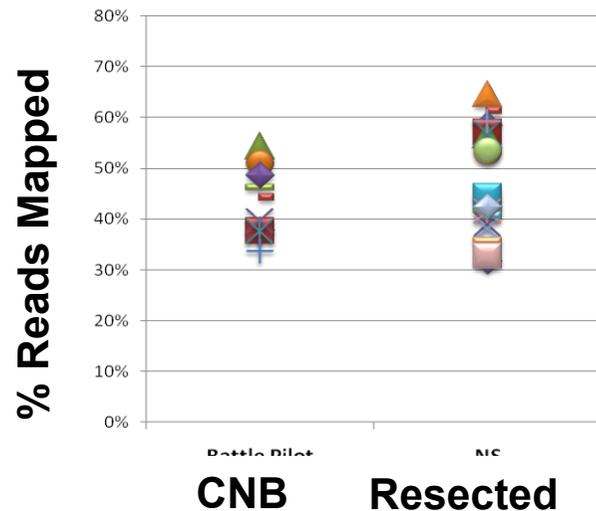
Next-Generation Sequencing Using NSCLC Core Needle Biopsies (CNBs)

Frozen CNB

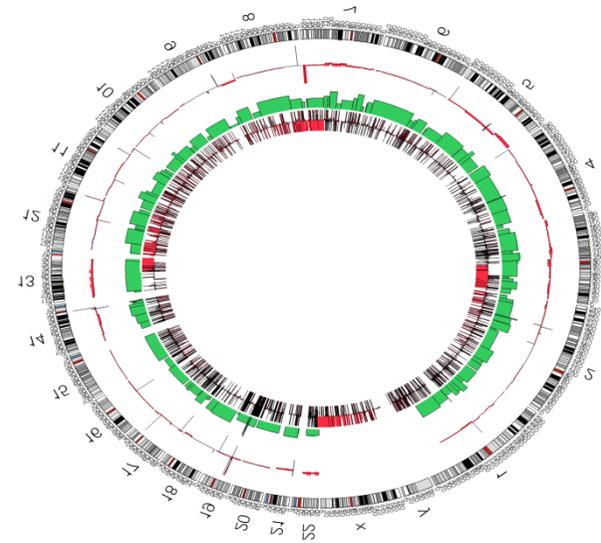


- DNA Exome-Seq
- mRNA-Seq (Whole Transcriptome, WT)
- miRNA-Seq (miRNA)

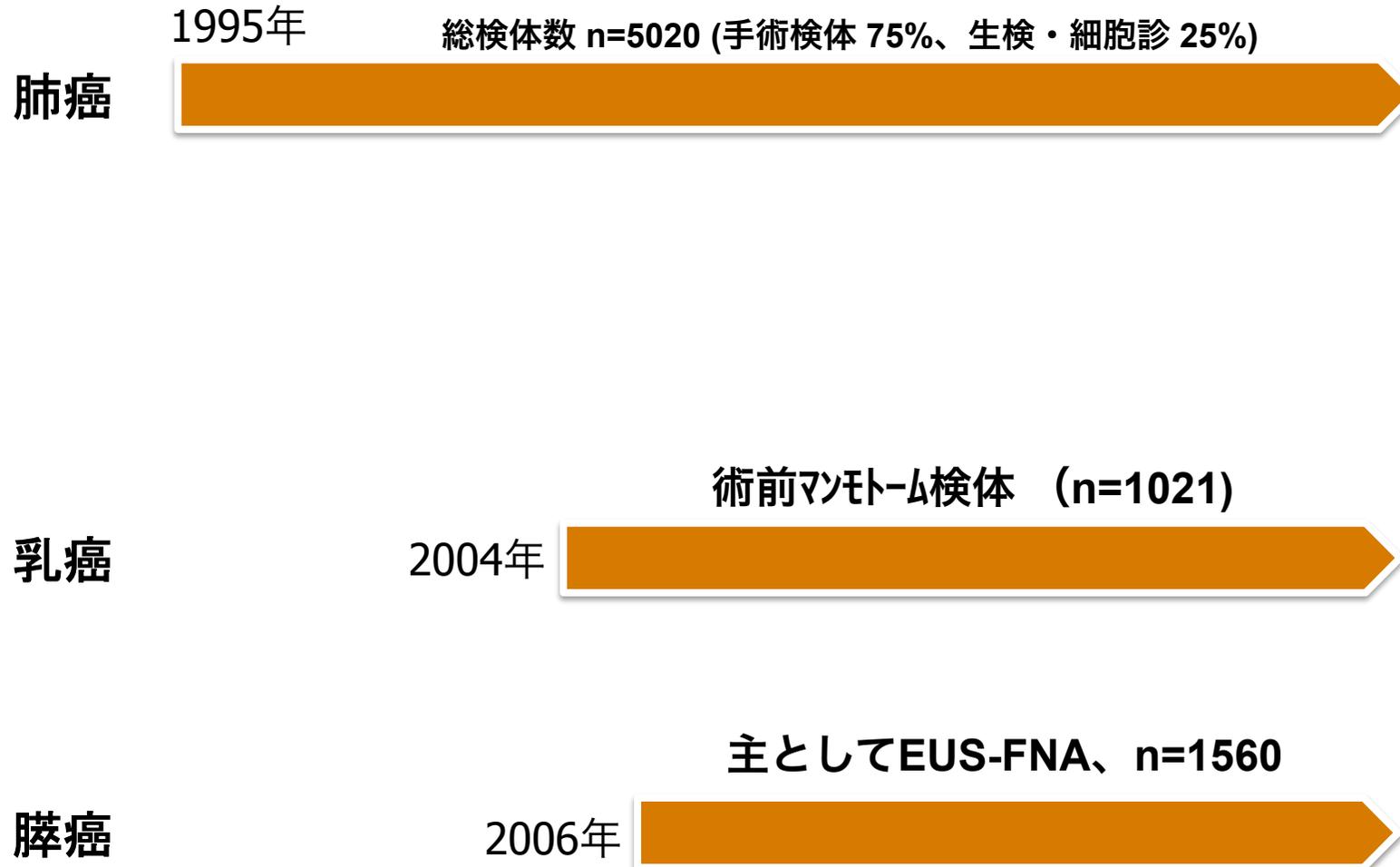
Percentage of WT Reads Mapped:
10 CNB vs. 10 Resected Tumors



Circos Plot of CNB Sequenced



愛知県がんセンター 組織バンク



愛知県がんセンター 組織バンク

1995年

総検体数 n=5020 (手術検体 75%、生検・細胞診 25%)

肺癌



切除方法	検体種	適応
手術検体:	凍結検体	RNA抽出
生検検体:	FFPE標本	IHC、FISH
	スタンプ標本	RNA抽出
細胞診検体:	FFPE標本	DNA抽出、IHC、FISH
	生検体	RNA抽出
	セルブロック	DNA抽出、IHC、FISH

乳癌

2004年



術前マンモトーム検体 (n=1021)

膵癌

2006年



主としてEUS-FNA (n=1560)

愛知県がんセンター 組織バンク

1995年

総検体数 n=5020 (手術検体 75%、生検・細胞診 25%)

肺癌



切除方法	検体種	適応
手術検体:	凍結検体	RNA抽出
生検検体:	FFPE標本	IHC、FISH
	スタンプ標本	RNA抽出
細胞診検体:	FFPE標本	DNA抽出、IHC、FISH
	生検体	RNA抽出
	セルブロック	DNA抽出、IHC、FISH

乳癌

2004年



切除方法	検体種	適応
生検検体:	スタンプ標本	RNA抽出
	FFPE標本	DNA抽出、IHC、FISH

膵癌

2006年



切除方法	検体種	適応
細胞診検体:	生検体	RNA抽出
	セルブロック	DNA抽出、IHC、FISH

愛知県がんセンター 組織バンク

1995年

総検体数 n=5020 (手術検体 75%、生検・細胞診 25%)

肺癌



切除方法	検体種	適応
手術検体:	凍結検体	RNA抽出
生検検体:	FFPE標本	IHC、FISH
	スタンプ標本	RNA抽出
細胞診検体:	FFPE標本	DNA抽出、IHC、FISH
	生検体	RNA抽出
	セルブロック	DNA抽出、IHC、FISH

乳癌

2004年



術前マンモトーム検体 (n=1021)

切除方法	検体種	適応
生検検体:	スタンプ標本	RNA抽出
	FFPE標本	DNA抽出、IHC、FISH

膵癌

2006年



主としてEUS-FNA (n=1560)

切除方法	検体種	適応
細胞診検体:	生検体	RNA抽出
	セルブロック	DNA抽出、IHC、FISH

スタンプ標本によるenrichment

NEW TECHNOLOGY

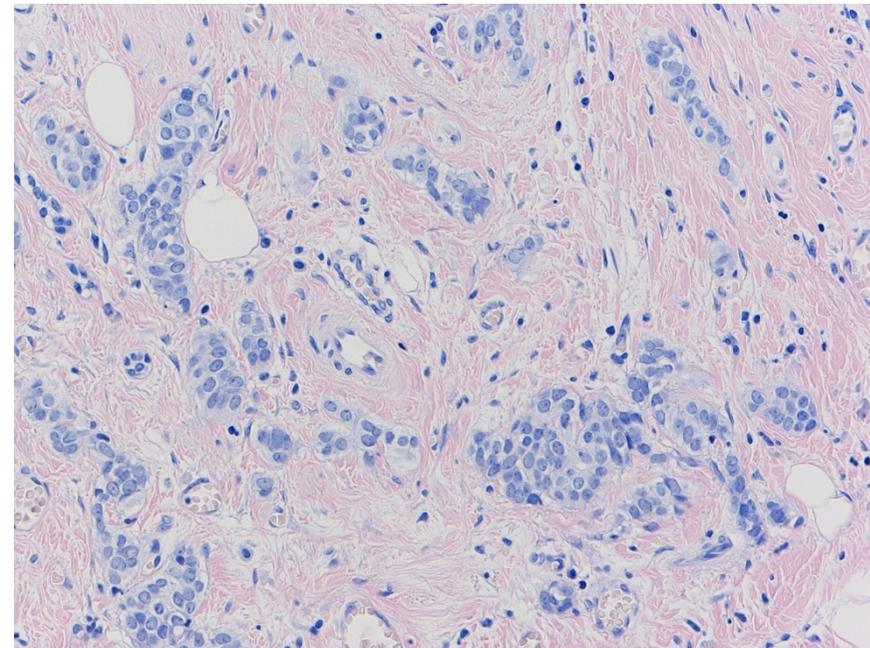
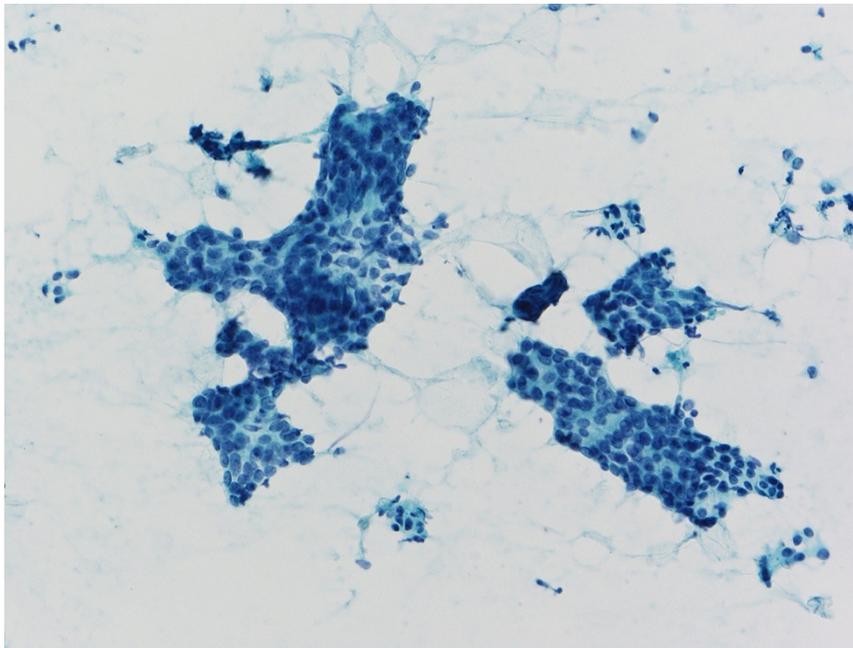
Nat Med. 1999 Apr;5(4):459-63

Enrichment of epithelial cells for molecular studies

ANIRBAN MAITRA^{1,2}, IGNACIO I. WISTUBA¹, ARVIND K. VIRMANI¹, M. SAKAGUCHI¹,
INWON PARK¹, AMY STUCKY¹, SARA MILCHGRUB², DAVID GIBBONS²,
JOHN D. MINNA^{1,3,4} & ADI F. GAZDAR^{1,2}

¹Hamon Center for Therapeutic Oncology Research, and Departments of ²Pathology, ³Internal Medicine and
⁴Pharmacology, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas,
Texas 75235, USA

Correspondence should be addressed to A.F.G.; email: gazdar@simmons.swmed.edu



愛知県がんセンター 組織バンク

1995年

総検体数 n=5020 (手術検体 75%、生検・細胞診 25%)

肺癌

切除方法	検体種	適応
手術検体:	凍結検体	RNA抽出
生検検体:	FFPE標本	IHC、FISH
	スタンプ標本	RNA抽出
細胞診検体:	FFPE標本	DNA抽出、IHC、FISH
	生検体	RNA抽出
	セルブロック	DNA抽出、IHC、FISH

乳癌

2004年

術前マンモトーム検体 (n=1021)

切除方法	検体種	適応
生検検体:	スタンプ標本	RNA抽出
	FFPE標本	DNA抽出、IHC、FISH

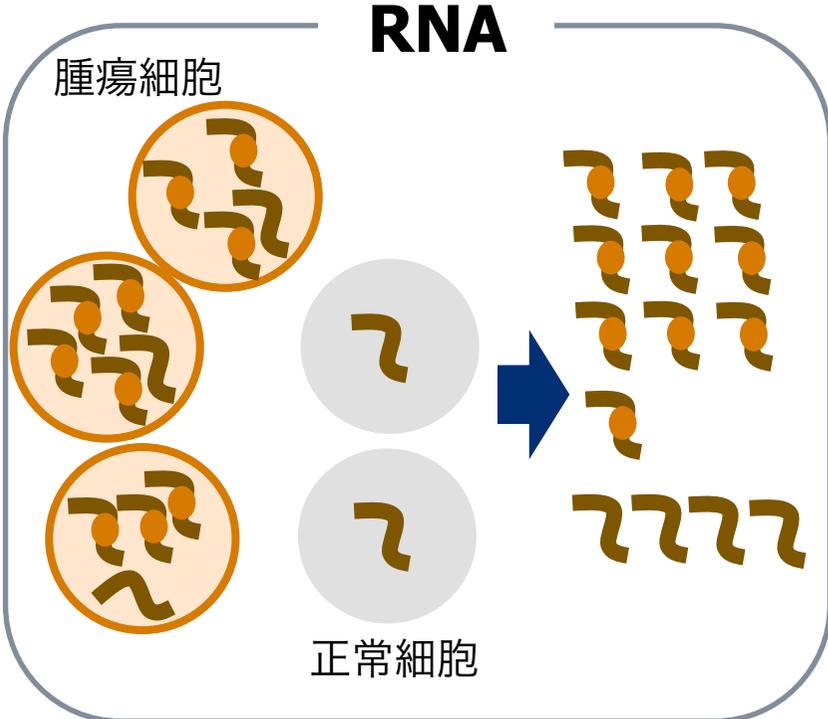
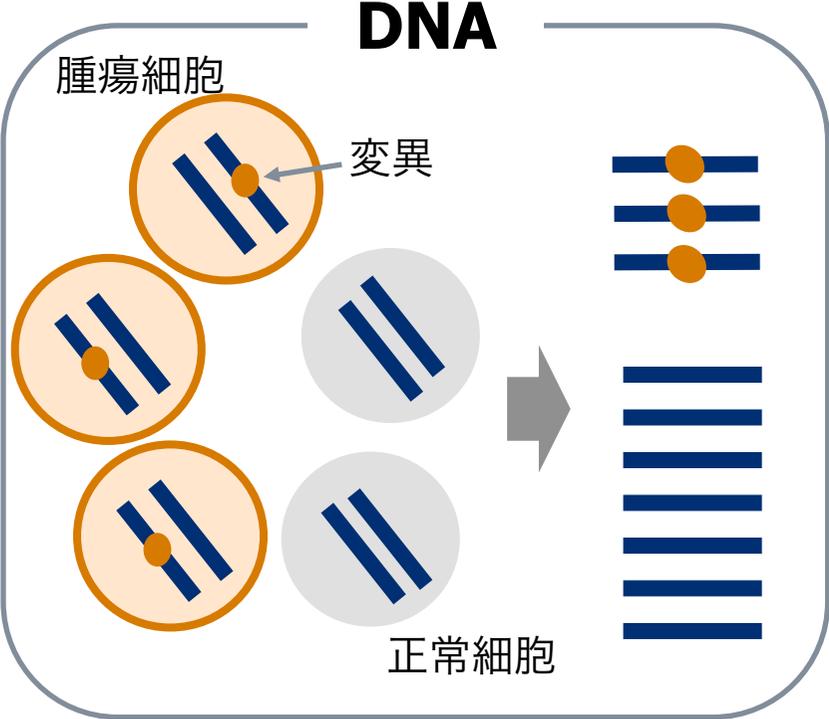
膵癌

2006年

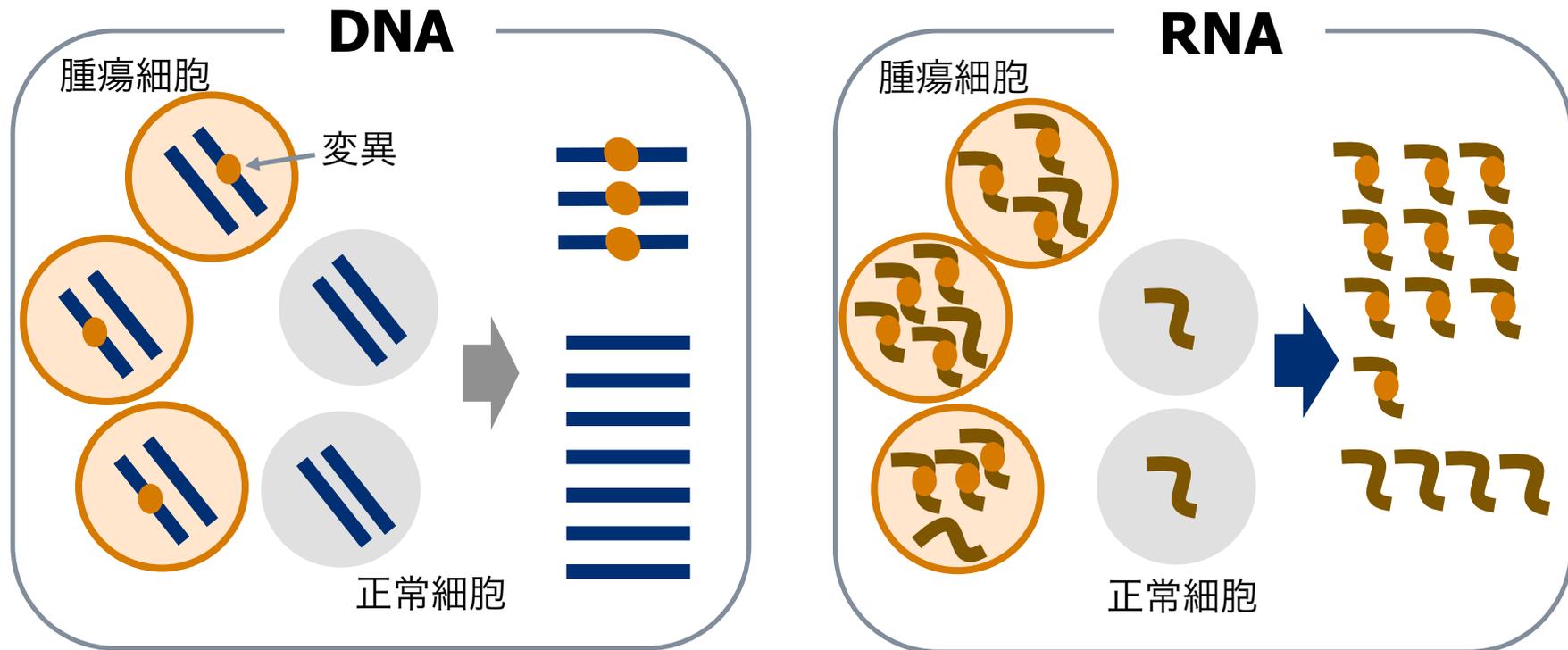
主としてEUS-FNA (n=1560)

切除方法	検体種	適応
細胞診検体:	生検体	RNA抽出
	セルブロック	DNA抽出、IHC、FISH

DNAとRNAの違い



DNAとRNAの違い



RNAの解析は、コピー数の違い、転写状態の違いから、腫瘍細胞をより反映する！



A New Era of Reverse Translational Research

Genome Sequencing Identifies a Basis for Everolimus Sensitivity

Gopa Iyer,* Aphrothiti J. Hanrahan, Matthew I. Milowsky, Hikmat Al-Ahmadie, Sasinya N. Scott, Manickam Janakiraman, Mono Pirun, Chris Sander, Nicholas D. Socci, Irina Ostrovnaya, Agnes Viale, Adriana Heguy, Luke Peng, Timothy A. Chan, Bernard Bochner, Dean F. Bajorin, Michael F. Berger, Barry S. Taylor,† David B. Solit†

Purpose

The purpose of this study is to learn what effects, good and/or bad, Everolimus has on advanced urothelial cancer.

The goal of this clinical research study is to learn if the study drug Everolimus can shrink or slow the growth of urothelial cancer. The this drug will also be studied. The patients physical state, changes in the size of the tumor, and laboratory findings taken while on-stu us decide if Everolimus is safe and effective.

Condition	Intervention	Phase
Bladder Cancer Metastatic Transitional Cell Carcinoma	Drug: Everolimus	Phase 2

Study Type: Interventional
 Study Design: Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study
 Intervention Model: Single Group Assignment
 Masking: Open Label
 Primary Purpose: Treatment

Official Title: Phase II Study of Everolimus (RAD001) in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium

Resource links provided by NLM:

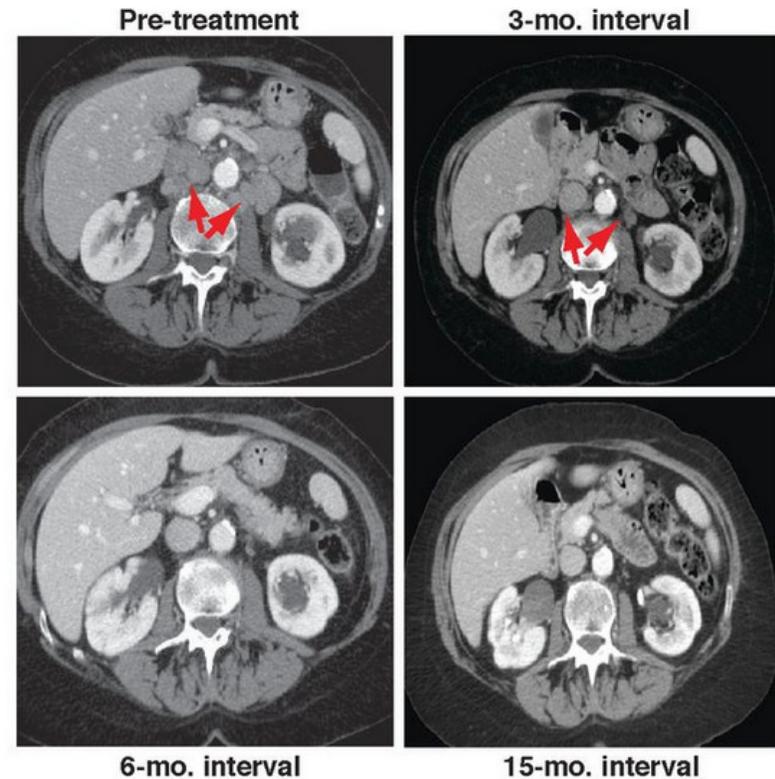
Genetics Home Reference related topics: bladder cancer

MedlinePlus related topics: Bladder Cancer Cancer

Drug Information available for: Sirolimus Everolimus Temsirolimus

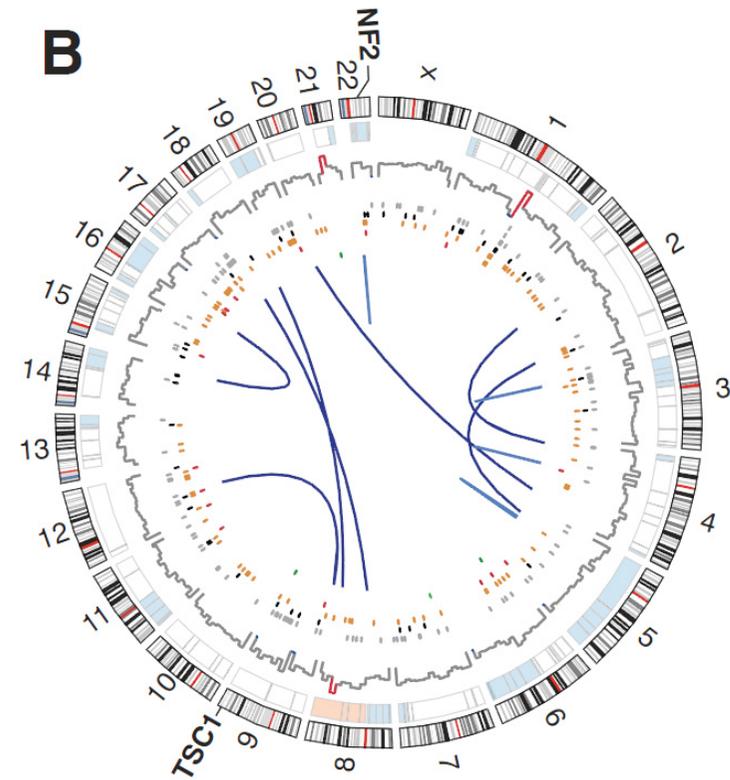
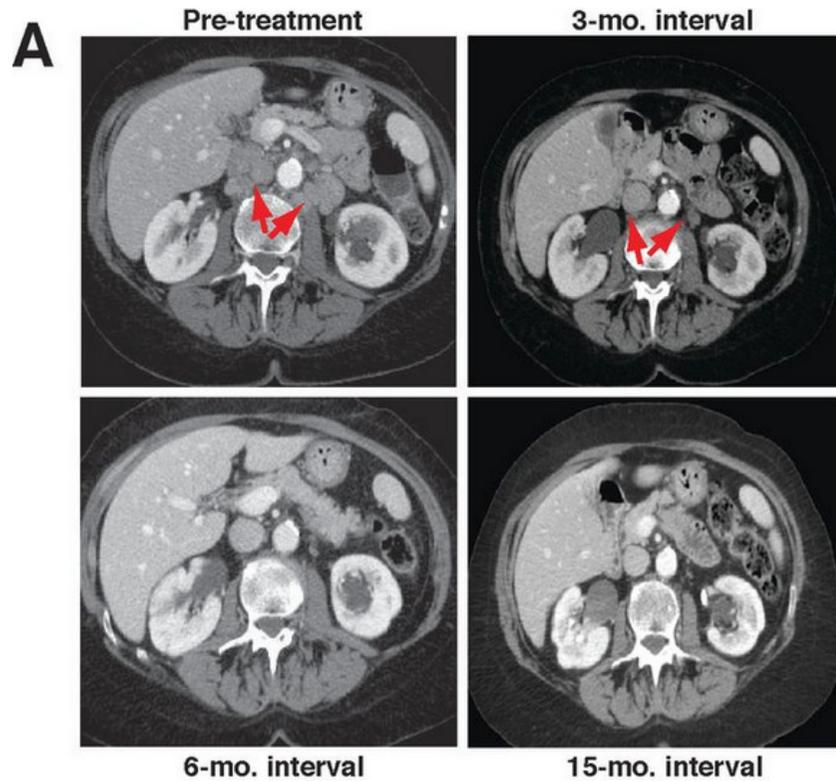
U.S. FDA Resources

A



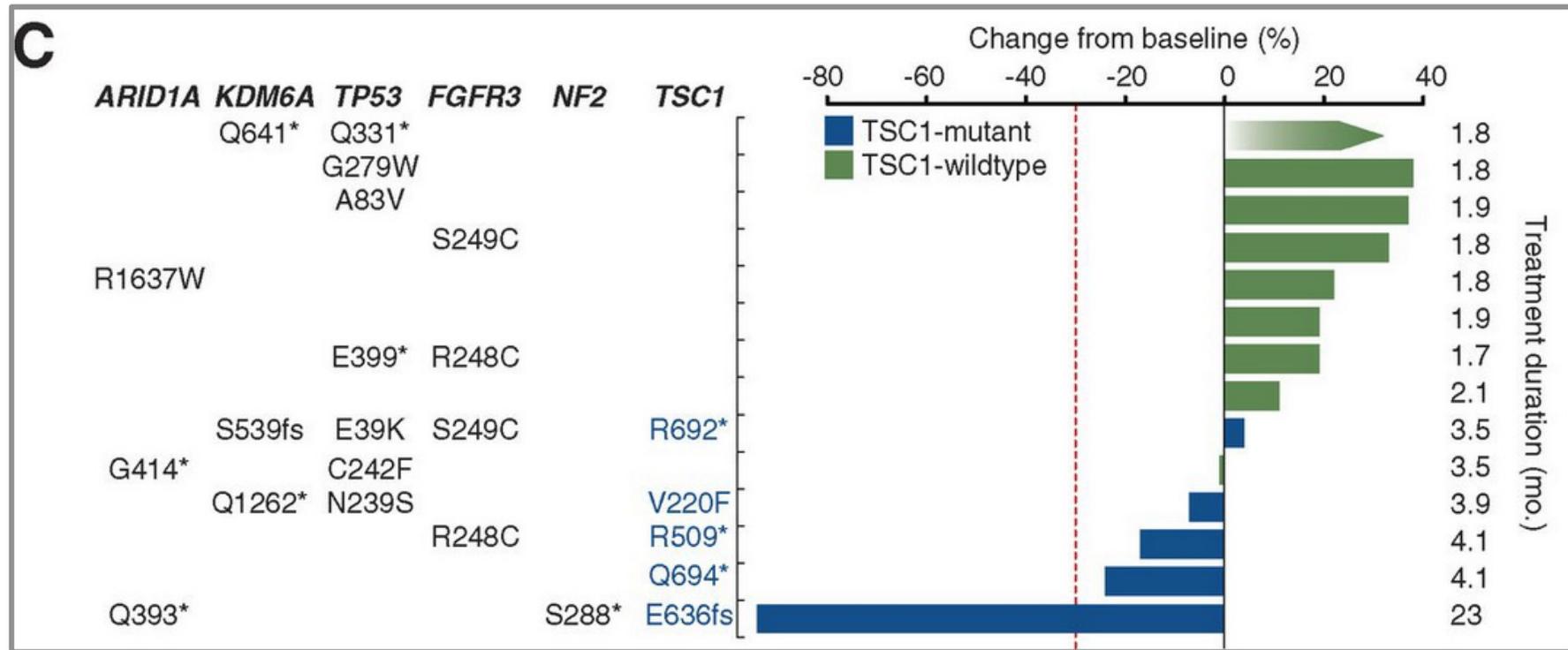
Genome Sequencing Identifies a Basis for Everolimus Sensitivity

Gopa Iyer,* Aphrothiti J. Hanrahan, Matthew I. Milowsky, Hikmat Al-Ahmadie, Sasinya N. Scott, Manickam Janakiraman, Mono Pirun, Chris Sander, Nicholas D. Socci, Irina Ostrovnaya, Agnes Viale, Adriana Heguy, Luke Peng, Timothy A. Chan, Bernard Bochner, Dean F. Bajorin, Michael F. Berger, Barry S. Taylor,† David B. Solit†



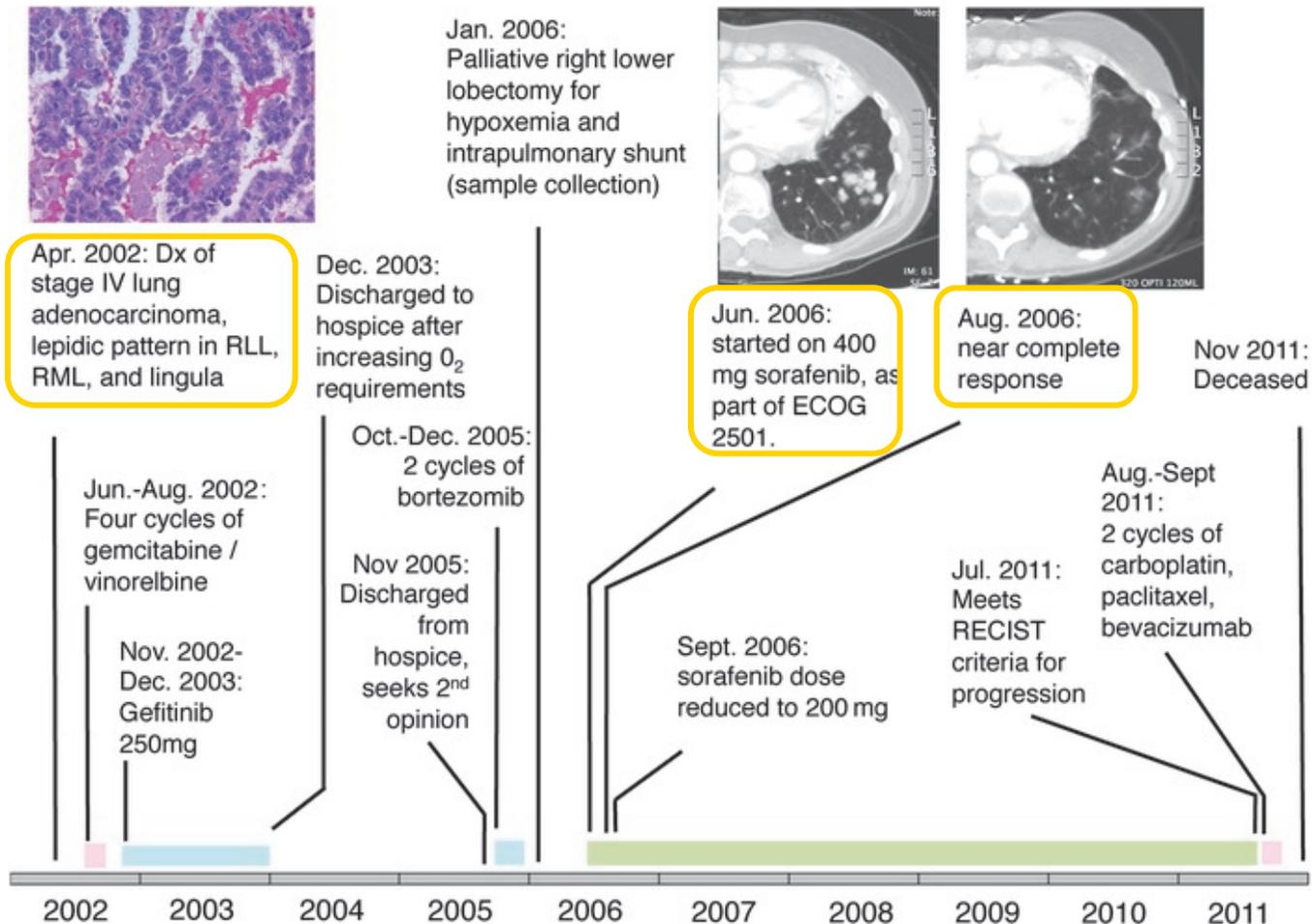
Genome Sequencing Identifies a Basis for Everolimus Sensitivity

Gopa Iyer,* Aphrothiti J. Hanrahan, Matthew I. Milowsky, Hikmat Al-Ahmadie, Sasinya N. Scott, Manickam Janakiraman, Mono Pirun, Chris Sander, Nicholas D. Socci, Irina Ostrovnaya, Agnes Viale, Adriana Heguy, Luke Peng, Timothy A. Chan, Bernard Bochner, Dean F. Bajorin, Michael F. Berger, Barry S. Taylor,† David B. Solit†



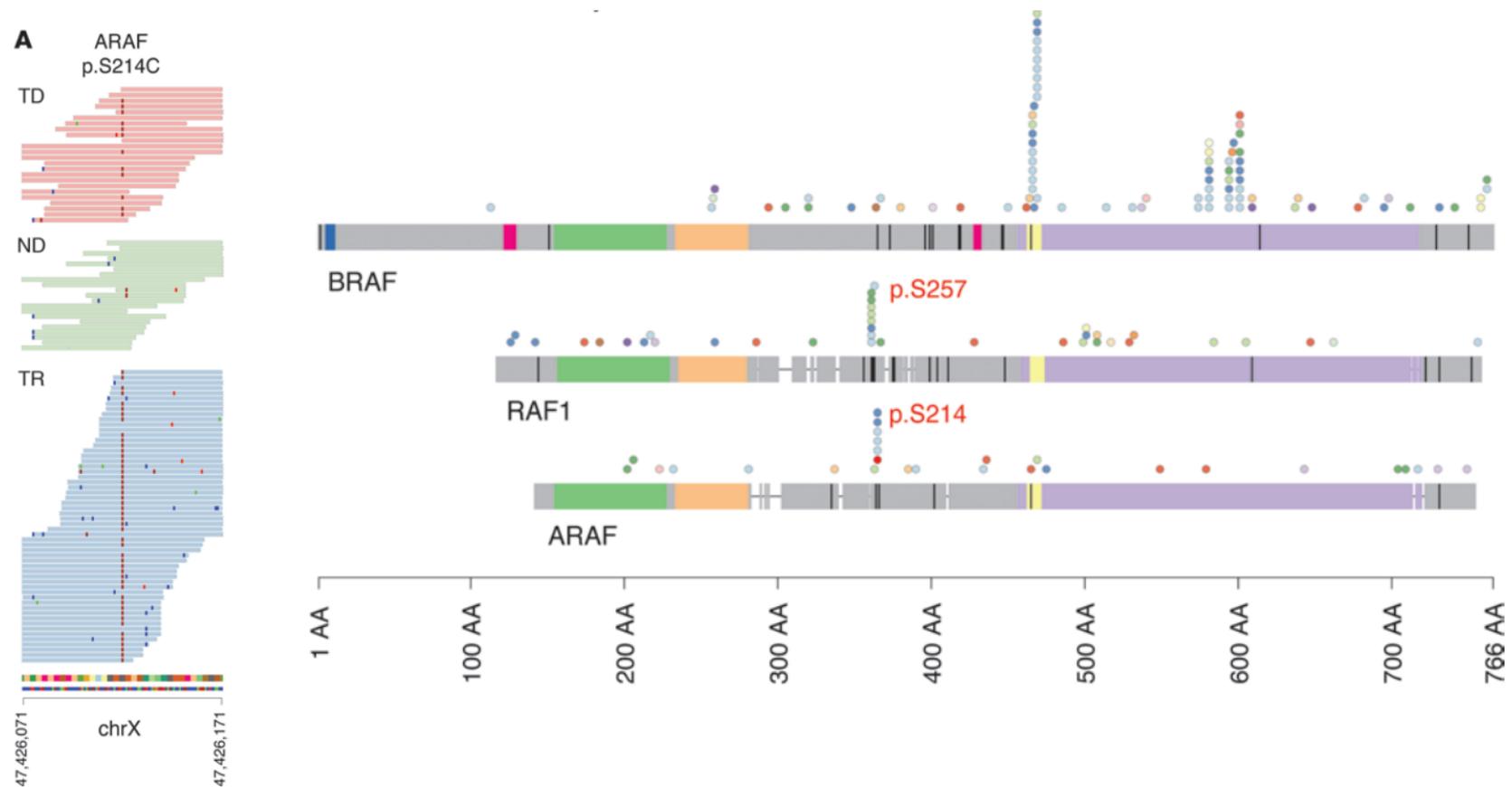
Oncogenic and sorafenib-sensitive *ARAF* mutations in lung adenocarcinoma

Marcin Imielinski,^{1,2,3} Heidi Greulich,^{2,3,4} Bethany Kaplan,^{2,3} Luiz Araujo,⁵ Joseph Amann,⁵ Leora Horn,⁶ Joan Schiller,⁷ Miguel A. Villalona-Calero,⁵ Matthew Meyerson,^{2,3,8} and David P. Carbone⁵



Oncogenic and sorafenib-sensitive *ARAF* mutations in lung adenocarcinoma

Marcin Imielinski,^{1,2,3} Heidi Greulich,^{2,3,4} Bethany Kaplan,^{2,3} Luiz Araujo,⁵ Joseph Amann,⁵ Leora Horn,⁶ Joan Schiller,⁷ Miguel A. Villalona-Calero,⁵ Matthew Meyerson,^{2,3,8} and David P. Carbone⁵



Summery

- 腫瘍として採取された組織は、腫瘍細胞と正常細胞が常に混在して存在するため、腫瘍細胞の含有率によって評価を考察する必要がある。
- 組織採取方法、対象とする核酸によってはより腫瘍細胞を反映することができる。
- 組織バンクには、少なくとも腫瘍細胞含有率についての情報が必要である。
- Reverse translational researchのような臨床からのアプローチは、まれな遺伝子変異に対する効率のよい検出方法であり、臨床治験の組織保存が重要になる。

謝辞



愛知県がんセンター

□ 臨床検査部

柴田 典子, 尾関順子、野中綾子、花島由佳、二村元子

□ 遺伝子病理診断部

細田和貴、佐々木英一、村上善子、橋本光義

□ 呼吸器外科/内科

樋田豊明、堀尾芳嗣、坂尾幸則