

次世代泌尿器病理学 －新しい視点からの挑戦－

愛知医科大学病院病理診断科

都 築 豊 徳*

(受付日: 2022 年 3 月 30 日)

抄録:

泌尿器腫瘍の分野に分子生物学的手法が本格的に取り入れられるようになり、様々な薬剤が開発されている。しかし、その多くは特定の遺伝子を標的とした治療法ではないのが現状である。本稿では泌尿器腫瘍における分子生物学的な取り組みとその成果を示すとともに、それに伴って得られてきた泌尿器病理の知見を解説する。去勢抵抗性前立腺癌での BRCA1/2 異常の同定が治療選択に必要となっている。また、化学療法の奏功性を予測するために尿路上皮癌の分子生物学的分類の必要性が提唱されている。しかしながら、分子生物学的手法は煩雑かつ費用がかかることが多く、日常臨床への応用が困難なことが多い。これらの遺伝子的検索で得られる情報をどのように HE 染色を基本とする病理標本で代用するかを、前立腺癌における intraductal carcinoma of the prostate, 尿路上皮癌における重型分類をそれぞれ解説することにより、その臨床的な意義を示す。現在の腫瘍学において免疫チェックポイント阻害薬は最も重要な薬剤の一つである。しかしながら、その奏功性を予測する方法は未だ解明されていない。本稿では免疫チェックポイント阻害薬の奏功性を予測する病理学的所見について解説を行う。

(西日泌尿. 84 : 499-507, 2022)

キーワード: 泌尿器病理, 分子生物学, 遺伝子異常, 腫瘍免疫

は じ め に

泌尿器腫瘍病理学を巡る最近の進歩は目まぐるしいものがある。以前では治療自体が困難であった症例の一部では奏功性が期待できる状況が生まれてきている。その一方、肺癌等の分野と比較して、泌尿器腫瘍では特定のバイオマーカーが開発されていない状況であり、いわゆる個別化診療からは程遠い現状でもある。治療薬が先行している腫瘍学の分野であるが、治療成績を基にした病理学的解析も進められている。特に、泌尿器病理の分野にも分子生物学的手法が導入されることにより従来とは異なった解析が行われ、治療奏功性を予測する手法が開発されつつある。その結果として、現状の治療方針に有用な情報を提供できるような結果が集積されつつある。本稿では泌尿器腫瘍の治療において、泌尿器病理が果たすことが期待される内容を解説する。

1. 泌尿器腫瘍全体における 分子生物学アプローチ

悪性腫瘍に関する分子生物学的な知見の蓄積が近年の研究で急速に進み、治療の対象となるアプローチ方法が確立されてきた。それに伴い、様々な治療方法が開発されている¹⁾(図 1)。特に顕著な領域は肺癌で、非小細胞肺癌領域では腫瘍の発症に関係する数々のドライバー遺伝子が発見され、それを標的とした治療法が開発され、実臨床に適応されている²⁾。EGFR を筆頭に、KRAS, ALK, ROS1, MET, NTRK を対象とした治療薬が使用可能な状況である。他の癌腫でも腫瘍の発症に関与する遺伝子が多数発見され、それらを標的とした治療薬の開発が進んでいる³⁾。その一方で、泌尿器腫瘍においては治療標的となるドライバー遺伝子が少なく、実際に特定の癌遺伝子を標的とする薬物治療の開発としては、EGFR3 異常を伴った尿路上皮癌を標的とする erdafitinib⁴⁾, DNA 修復遺伝子に関連する BRCA1/2 異常を伴った去勢抵抗性前立腺癌を対象とする

* 〒 480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1-1
TEL 0561-62-3311, FAX 0561-61-3811
E-mail : tsuzuki@aichi-med-u.ac.jp

olaparib⁵⁾⁶⁾の2つに留まっているのが現状である。前立腺癌では様々な遺伝子異常が存在することが近年の研究で判明している⁷⁾⁸⁾。現在 PTEN, ATM, PALB2, PIK3CA, AKT1 等を対象とする治療薬が開発中である³⁾。尿路上皮癌に関しては、分子生物学的データを基盤とする新しい分類が提唱され、シスプラチン等の白金製剤による奏功性予想が期待されとの報告がなされている⁹⁾。しかしながら、その有効性については未知数であるのが現状である。これらの詳細については別項にて後述する。その一方で腎細胞癌については遺伝性の腎細胞癌の種類は限られており(表1)、その頻度は少ない¹⁰⁾。近年着目されているのはフマル酸ヒドラターゼ欠損腎細胞癌である(以前は遺伝性平滑筋腫症-腎細胞癌症候群として分類されていた。)¹¹⁾¹²⁾。本腫瘍は腎細胞癌と子宮平滑筋腫を遺伝性に発症する特異な病態で、フマル酸ヒドラターゼ欠損を原因とする。本病態で発症する腎細胞癌は特異的な臨床病理学的所見を示すことが知られており、その予後は極めて不良とされる(図2)。原因遺伝子が判明しているものの、その頻度は低いことから、この病態を対象とした創薬は困難であるのが現状と思われる。現在では発癌に関係する主たる癌遺伝子並びに癌抑制遺伝子はほぼ発見つくされているといわれており、将来的に特定の遺伝子を標的とした腎細胞癌に対する治療薬の開発は難しい可能性が危惧される。従って、本稿では前立腺癌と尿路上皮癌に対象を絞り、解説を行うこととする。

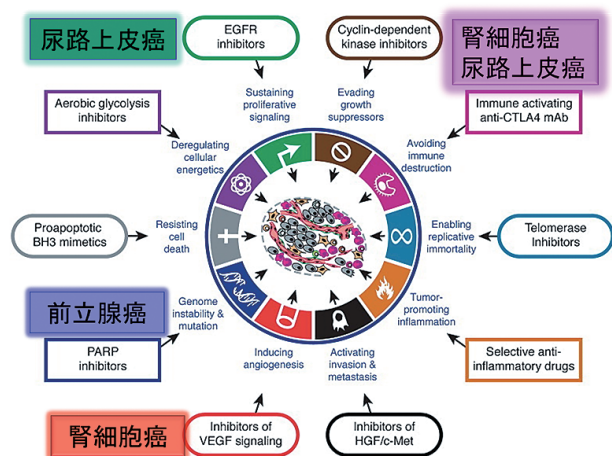


図1 Hanahan 及び Weinberg が示した癌の発生機序とそれに対する治療戦略。現時点において、各種泌尿器腫瘍に対し使用が可能な対象となる部位を明示した。泌尿器腫瘍において治療対象領域は限局的である。文献(1)を改変。

2. 前立腺癌の遺伝子異常と病理学的アプローチ

前立腺癌の発症・進展にはアンドロゲンの関与が非常に強いことから、従来はアンドロゲンレセプターを標的とした治療薬の開発が一般的であった。近年の研究で、一部の前立腺癌、特に発症時に転移を伴う様な進行性前立腺癌では様々な遺伝子異常が存在することが判明してきた⁷⁾⁸⁾。逆に、DNA 修復遺伝子異常を伴った前立腺癌

表1 泌尿器腫瘍における家族発生腫瘍とその関連遺伝子

症候群名	責任遺伝子	組織型
フォン・ヒッペル-リンドウ病	<i>VHL</i>	淡明細胞型腎細胞癌
フマル酸ヒドラターゼ欠損腎細胞癌(遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌症候群)	<i>FH</i>	フマル酸ヒドラターゼ欠損腎細胞癌
バート-ホッグ-デュベ症候群	<i>FLCN</i>	嫌色素型腎細胞癌・オンコサイトーマ混合型腎腫瘍
遺伝性乳頭状腎細胞癌	<i>MET</i>	乳頭状腎細胞癌 (type 1)
結節性硬化症	<i>TSC1/TSC2</i>	血管筋脂肪腫、淡明細胞型腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、オンコサイトーマ
BAP1 腫瘍素因症候群	<i>BAP1</i>	淡明細胞型腎細胞癌
遺伝性褐色細胞腫・パラングリオーマ症候群	<i>SDHA/B/C/D</i>	SDH 欠損型腎細胞癌
MITF 関連癌症候群 (MITF cancer syndrome)	<i>MITF</i>	分類不能腎細胞癌
カウデン症候群	<i>PTEN</i>	淡明細胞型腎細胞癌、乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌

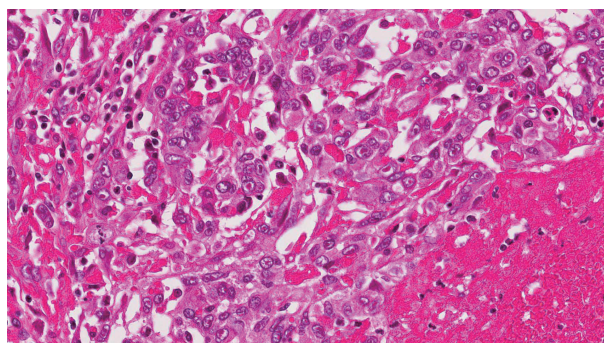


図2 フマル酸ヒドラターゼ欠損腎細胞癌の組織像。明瞭な核小体の存在が診断上重要な所見である。

の多くは進行期で発見され、病状の進行性は早いことも示されている¹³⁾。DNA 遺伝子修復遺伝子において BRCA2 異常が最も高頻度に存在することが判明し、BRCA2 遺伝子を標的とする薬剤開発が行われ、olaparib の有用性が示された⁵⁾⁶⁾。その結果を受けて、米国 Food and Drug Administration (FDA) で去勢抵抗性前立腺癌の治療薬として認可され、本邦でも保険収載されている。Olaparib の使用に対しては、BRCA1/2 遺伝子異常の検索が必須である。また、現在治験中である同種の治療薬である niraparib についても同様である¹⁴⁾。遺伝子検索にはホルマリン固定パラフィン包埋組織 (formalin-fixed paraffin-embedded: FFPE) を用いることが一般的であるが、経年により FFPE 内の DNA の劣化が生じることが知られており、BRCA1/2 遺伝子異常の検出率が低下する¹⁵⁾。そのことから、発症から早い時期で、BRCA1/2 遺伝子異常を有する患者の効率的な選別を行い、DNA が良好な状況で検索できる体制を確立することが重要である。BRCA2 遺伝子異常は日本人の進行性前立腺癌でも多く存在することが明らかになっている¹⁶⁾。しかしながら保険収載の理由から、本邦では発症早期に遺伝子検索を行うことは難しいのが現状である。Liquid biopsy を用いた BRCA2 遺伝子異常の検出方法の有用性は示されているが、依然として FFPE を用いた検索方法の方が優れている¹⁷⁾。しかしながら、前立腺癌の進行は長期にわたることが多く、olaparib 適応時には FFPE の DNA 劣化が生じてしまい、結果として BRCA2 遺伝子異常の検出が困難となることが少なくない。

DNA 修復遺伝子異常、特に BRCA1/2 の遺伝子異常の存在を予測する補助診断として intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) を認識する重要性が指摘されるようになってきた。IDC-P は既存の前立腺腺房もしくは導管内で、high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) のレベルを超える異型細胞が増殖する病態と定義される。IDC-P のほとんどは浸潤癌成分が既存の前立腺腺房もしくは導管内に逆行性に増殖する病態とされる¹⁸⁾¹⁹⁾ (図3)。ごくまれにいわゆる上皮内癌的なパターンも存在するが、日常診療で問題となることはほとんどない。IDC-P が存在する前立腺癌は進行期で発見され、予後は極めて不良であり、各種治療に抵抗性であることも知られている^{20)~24)}。従って、IDC-P の存在を病理報告書に記載することが強く望まれている²⁵⁾²⁶⁾。また、IDC-P を有する前立腺癌患者は発症早期より注意深く治療を進めていく必要がある。近年の研究により BRCA2 遺伝子異常と IDC-P の存在とが密接

な関係にあることが示されている²⁷⁾²⁸⁾。換言すれば、IDC-P の存在は BRCA2 遺伝子異常の補助診断になる可能性があることとなる。このことから、Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019 では IDC-P を有する患者に対して、BRCA2 等の遺伝子検索が推奨されている²⁹⁾。本邦では IDC-P の概念が病理医に十分に浸透していない状況ではあるが、患者の治療選択を考える上で、今後の更なる普及活動が望まれる。

microsatellite instability-high (MSI-H) の患者に pembrolizumab が奏功性を示すことが知られている³⁰⁾。前立腺癌でも pembrolizumab の奏功性が示されているも、その頻度はかなり少ないのが現状である³¹⁾。現時点では MSI-H の存在を予測する病理学的所見の報告はない。

3. 尿路上皮癌の遺伝子異常と病理学的アプローチ

尿路上皮癌患者において、膀胱全摘前にシスプラチンなどの白金製剤を用いた術前化学療法を用いることにより予後が改善することはよく知られている³²⁾。また、手術不能もしくは転移性尿路上皮癌患者の標準治療もシスプラチンなどの白金製剤を中心とした化学療法である³³⁾³⁴⁾。しかしながら、この化学療法が奏効する患者は限られていることから、治療前にその奏功性を予測することが望まれている。近年の分子生物学的手法を用いた様々な分類方法が開発され、化学療法の奏功性予測の可能性が期待されている⁹⁾。この分類法は遺伝子検索、特に mRNA 検索に基づく手法であり、日常臨床に応用するには煩雑かつ高価である。従って、通常の HE 染色も

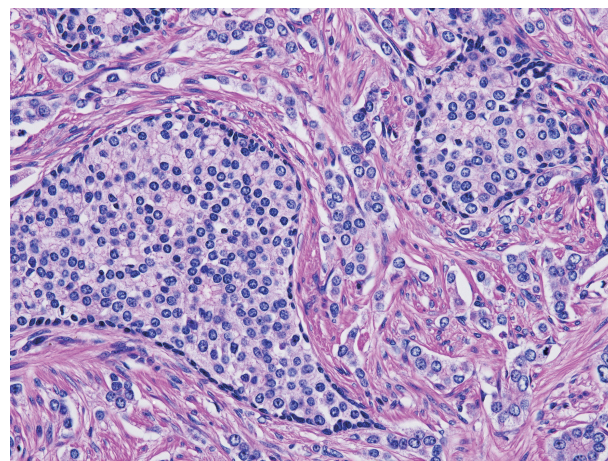


図3 Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) の組織像。既存の前立腺腺房内にて、周囲の浸潤癌成分と同様の腫瘍細胞が増殖するのを認める。

しくは乳癌に準じて少数の抗体を用いた免疫染色による分類が望まれている。尿路上皮癌は単一の病態とみられがちであるが、進行性病変においては様々な形態的所見を示し、特徴的な病態を亜型として分類がなされている(表2並びに図4)³⁵⁾。近年の研究で、尿路上皮癌の亜型分類と分子生物学的分類との相関性が存在することが判明してきている³⁶⁾。分子生物学的に扁平上皮への分化及び神経内分泌への分化を示す病態においては術前化学療法が予後を大きく改善することが示された一方⁹⁾³⁷⁾、逆にそれ以外での亜型では術前化学療法の効果は示されていない。形態的には、扁平上皮化生もしくは神経内分泌の性格を示す亜型群が化学療法の奏功性が望まれる病態となる。上記の相関性は今後の術前化学療法を考える上で重要な指標になる事が示唆される。また、後述する免疫チェックポイント阻害薬の奏功性に関しても、pembrolizumabを術前に投与するPURE01 studyにおいても、亜型分類の重要性が示されている³⁸⁾。

免疫チェックポイント阻害薬の出現により、多くの癌腫の治療方法が大きく変わった。尿路上皮癌においても二次治療患者にpembrolizumabの使用が適応され、広く用いられている³⁹⁾。著明な奏功性を示す患者がいるものの、いまだその奏功性は満足できるレベルとは言いがたいのが現状である。また、免疫チェックポイント阻害薬に関係した有害事象(irAE)が少なからず生じる。このことから、免疫チェックポイント阻害薬を使用する前に、奏功性が期待される適切な患者のみに投与を行うシステムの構築が望まれている。様々な癌腫ではPD-L1の発現が補助診断として用いられているが、尿路上皮癌においてはその有用性は十分に示されていない。また、

表2 尿路上皮癌の亜型

- | |
|--|
| ➤ With divergent differentiation (多様な分化) |
| ✓ 扁平上皮への分化 |
| ✓ 腺上皮への分化 |
| ✓ 栄養膜細胞への分化 |
| ➤ 神経内分泌型 |
| ➤ 微小乳頭型 |
| ➤ 胞巣型 (大胞巣型も含む) |
| ➤ 微小嚢胞型 |
| ➤ リンパ上皮腫様型 |
| ➤ 形質細胞型/印環細胞型/びまん型 |
| ➤ 巨細胞型 |
| ➤ 低分化型 |
| ➤ 脂肪細胞型 |
| ➤ 肉腫様型 |
| ➤ 淡明細胞型 |
| ➤ ミュラー氏管型 |
| ➤ 未分化型 |
| ➤ 膀胱憩室由来腫瘍 |

免疫チェックポイント阻害薬の機序も不明な点が多く、開発当初考えられていたよりも複雑な機序であることが示されている⁴⁰⁾。最近の検討で、炎症反応シグナルが高いほど免疫チェックポイント阻害薬は奏効性が高いことが判明してきている^{41)~44)}。従来は分子生物学的なアプローチにより奏功性の検討がなされてきた。一般的な概念として、炎症性所見が目立つinflamed type、炎症所見が乏しいdesert type、その中間に位置するexcluded typeの3つである。上記概念に対し、腫瘍と免疫担当細胞(主にはリンパ球)との位置関係を把握することによる形態的なアプローチの有用性が近年では示されている。簡単に述べると、腫瘍と免疫担当細胞との関係を以下の3つのimmunophenotypeに分類する(図5)。

Desert type: 腫瘍胞巣内及び周囲にリンパ球浸潤を認めない。

Excluded type: 腫瘍胞巣周囲にリンパ球浸潤を認める。

Inflamed type: 腫瘍胞巣内にび漫性にリンパ球浸潤を認める。

この3つのimmunophenotypeにおいて、inflamed typeにおける免疫チェックポイント阻害薬の奏効性は高い。前述したPURE01 studyにおいて著効を示した亜型の一つであるlymphoepithelioma-like typeは腫瘍内にび漫性にリンパ球が浸潤するinflamed typeに分類される³⁸⁾。Inflamed typeの症例は少ないが⁴¹⁾、免疫チェックポイント阻害薬による奏効性が最も期待される。その一方で腫瘍内に免疫担当細胞が存在しないdesert typeでは免疫チェックポイント阻害薬による奏効性は低い。最も頻度が多いexcluded typeの奏効性はdesert typeとinflamed typeの中間に位置する。その治療効果は免疫チェックポイント阻害薬後に腫瘍内に免疫担当細胞が侵入するか否かが重要である⁴⁵⁾。この機序にはTGF- β の関与が示唆されている⁴¹⁾⁴²⁾。TGF- β をどのように制御できるのかが、免疫チェックポイント阻害薬による治療成績向上に重要なポイントとなると思われる。Immunophenotypeは形態所見のみで簡便に診断が可能な方法である。免疫チェックポイント阻害薬の奏効性を予測する因子として、更なる知見が加えられることが期待される。

尿路上皮癌においてもMSI-H患者にはpembrolizumabの適応がある³⁰⁾が、その頻度は高くない。High tumour mutational burden (H-TMB)の患者にpembrolizumabが奏効性を示すことが知られており⁴⁶⁾⁴⁷⁾、

現在その使用が可能となっている。しかしながら、現時点では H-TMB の存在を予測する病理学的所見の報告はない。

興味深い知見であるが、免疫チェックポイント阻害薬が奏功性を示す症例は全て化学療法後の症例であり³⁹⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾、その一方では first line として用いられた臨床試験ではその奏功性は認められていない⁵⁰⁾⁵¹⁾。化学療法治療後に分子生物学的病態が変化することが知られている⁵²⁾。化学療法により、免疫チェックポイント阻害

薬が奏効する病態が形成されるのかもしれない。今後の更なる検討が期待される。

免疫チェックポイント阻害薬を考える上で、腫瘍細胞の PD-L1 発現の有無は重要な所見である。しかしながら、同一腫瘍起源であってもその発現は原発巣及び転移部位により大きく異なることが知られてきた。例えば、尿路上皮癌では、肝臓転移部位の腫瘍細胞の PD-L1 発現は、原発部位のその約半分程度であることが示された⁵³⁾。同様の現象が胃癌でも示されている⁵⁴⁾。免疫

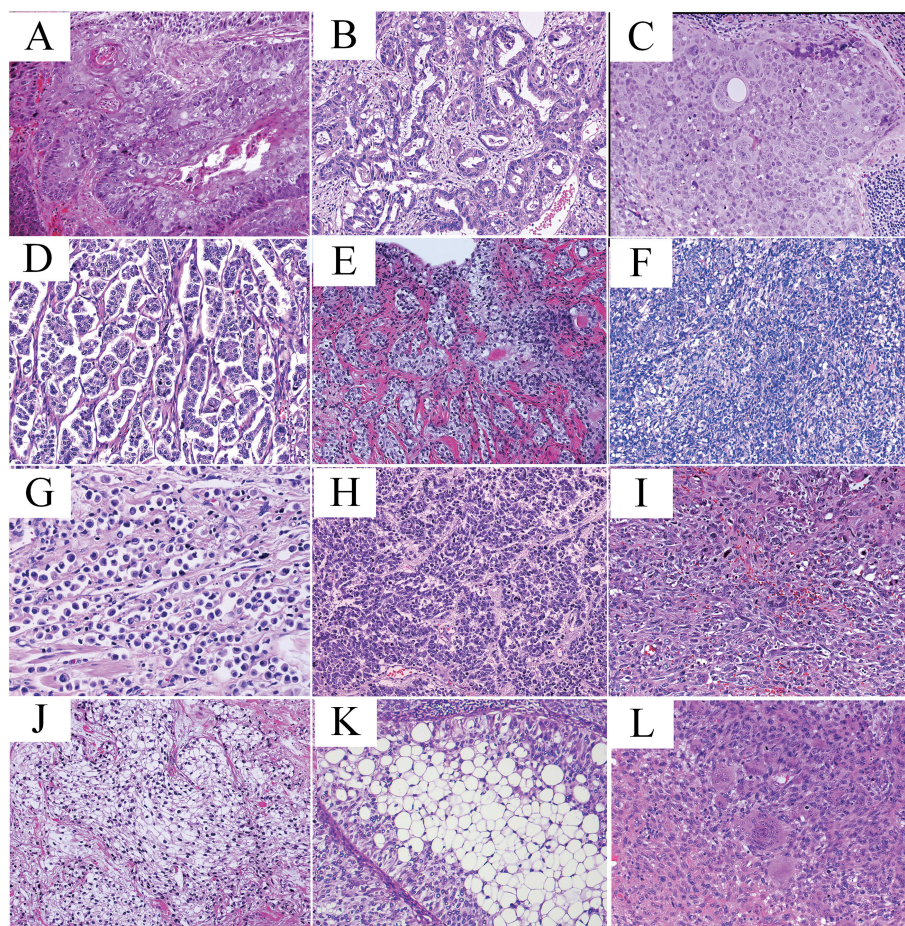


図4 各種亜型の組織像。文献 36)より引用。

- A：扁平上皮への分化
- B：腺上皮への分化
- C：栄養膜への分化
- D：微小乳頭型
- E：胞巣型
- F：リンパ上皮様型
- G：形質細胞/印環細胞型/び慢性型
- H：小細胞型
- I：肉腫様型
- J：巨細胞型
- K：脂肪細胞型
- L：淡明細胞型

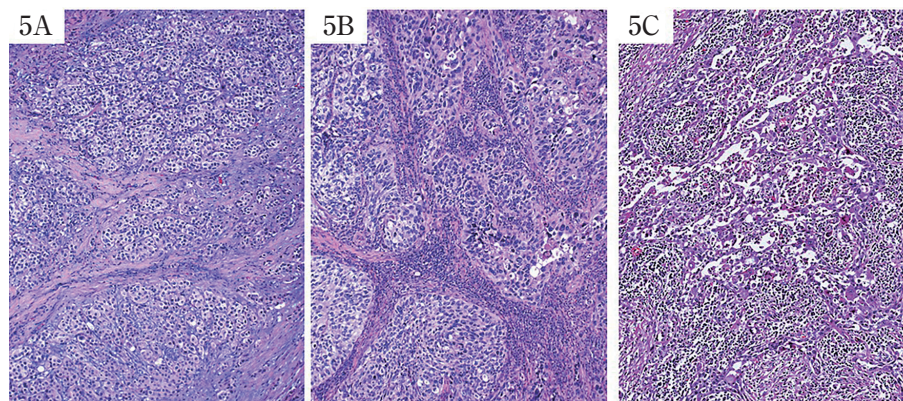


図5 Immunophenotype の組織像。文献 36) より引用。
 5A : Desert type : 腫瘍胞巣内及び周囲にリンパ球浸潤を認めない。
 5B : Excluded type : 腫瘍胞巣周囲にリンパ球浸潤を認める。
 5C : Inflamed type : 腫瘍胞巣内にび漫性にリンパ球浸潤を認める。

チェックポイント阻害薬の治療において、転移性腫瘍に対する反応性が臓器毎に異なることはしばしば経験される。腫瘍が存在する部位での PD-L1 発現の程度がこの現象の理由の一つではないかと考えられている。臓器毎に腫瘍細胞の PD-L1 の発現が異なる理由は解明されていない。腫瘍を取り巻く周囲の微小環境の違いが PD-L1 発現に影響を与えている可能性が考えられているが、その正確な機序は明らかではない。今後の研究が待たれる。

最 後 に

分子生物学的手法の進展による知識の拡大並びに治療方法の目覚ましい進歩とともに泌尿器病理学の分野でも大きな進展が見られている。その一方では解決すべき問題はむしろ増えているのが現状である。基礎的な研究とともに臨床現場と密着した泌尿器腫瘍病理学が進展することが期待される。

文 献

- 1) Hanahan, D. and Weinberg, R. A.: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. **144**: 646-674, 2011.
- 2) Tan, A. C. and Tan, D. S. W.: Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. *J. Clin. Oncol.* **40**: 611-625, 2022.
- 3) Mosele, F. et al.: Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann. Oncol.* **31**: 1491-1505, 2020.
- 4) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **381**: 338-348, 2019.
- 5) Mateo, J. et al.: DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1697-1708, 2015.
- 6) de Bono, J. et al.: Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**: 2091-2102, 2020.
- 7) Robinson, D. et al.: Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. **161**: 1215-1228, 2015.
- 8) Pritchard, C. C. et al.: Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**: 443-453, 2016.
- 9) Kamoun, A. et al.: A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol.* **77**: 420-433, 2020.
- 10) Truong, H. et al.: Germline variants identified in patients with early-onset renal cell carcinoma referred for germline genetic testing. *Eur. Urol. Oncol.* **4**: 993-1000, 2021.
- 11) Merino, M. J. et al.: The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* **31**: 1578-1585, 2007.
- 12) Trpkov, K. et al.: Fumarate hydratase-deficient

- renal cell carcinoma is strongly correlated with fumarate hydratase mutation and hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* **40**: 865-875, 2016.
- 13) Darst, B. F. et al.: Germline sequencing DNA repair genes in 5545 men with aggressive and nonaggressive prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **113**: 616-625, 2021.
- 14) Smith, M. R. et al.: Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **23**: 362-373, 2022.
- 15) Hussain, M. et al.: Tumor genomic testing for > 4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer in the Phase III Trial PROfound (Olaparib). *Clin. Cancer Res.* 2022. In press.
- 16) Momozawa, Y. et al.: Germline pathogenic variants in 7636 Japanese patients with prostate cancer and 12 366 controls. *J. Natl. Cancer Inst.* **112**: 369-376, 2020.
- 17) Mizuno, K. et al.: Clinical impact of detecting low-frequency variants in cell-free DNA on treatment of castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **27**: 6164-6173, 2021.
- 18) Tsuzuki, T.: Intraductal carcinoma of the prostate: a comprehensive and updated review. *Int. J. Urol.* **22**: 140-145, 2015.
- 19) Haffner, M. C. et al.: Molecular evidence that invasive adenocarcinoma can mimic prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and intraductal carcinoma through retrograde glandular colonization. *J. Pathol.* **238**: 31-41, 2016.
- 20) Kimura, K. et al.: Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate.* **74**: 680-687, 2014.
- 21) Kato, M. et al.: The presence of intraductal carcinoma of the prostate in needle biopsy is a significant prognostic factor for prostate cancer patients with distant metastasis at initial presentation. *Mod. Pathol.* **29**: 166-173, 2016.
- 22) Porter, L. H. et al.: Systematic review links the prevalence of intraductal carcinoma of the prostate to prostate cancer risk categories. *Eur. Urol.* **72**: 492-495, 2017.
- 23) Yamamoto, A. et al.: Efficacy of docetaxel in castration-resistant prostate cancer patients with intraductal carcinoma of the prostate. *Int. J. Clin. Oncol.* **23**: 584-590, 2018.
- 24) Yamamoto, A. et al.: Propensity score-matched comparison of docetaxel and androgen receptor axis-targeted agents in patients with castration-resistant intraductal carcinoma of the prostate. *BJU Int.* **125**: 702-708, 2020.
- 25) Egevad, L. et al.: Dataset for the reporting of prostate carcinoma in core needle biopsy and transurethral resection and enucleation specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Pathology.* **51**: 11-20, 2019.
- 26) Kench, J. G. et al.: Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Arch.* **475**: 263-277, 2019.
- 27) Taylor, R. A. et al.: The influence of BRCA2 mutation on localized prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* **16**: 281-290, 2019.
- 28) Lozano, R. et al.: Association between BRCA2 alterations and intraductal and cribriform histologies in prostate cancer. *Eur. J. Cancer.* **147**: 74-83, 2021.
- 29) Giri, V. N. et al.: Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J. Clin. Oncol.* **38**: 2798-2811, 2020.
- 30) Marabelle, A. et al.: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 study. *J. Clin. Oncol.* **38**: 1-10, 2020.
- 31) Abida, W. et al.: Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol.* **5**: 471-478, 2019.
- 32) Grossman, H. B. et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 349859-349866, 2003.
- 33) Witjes, J. A. et al.: European Association of

- Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur. Urol.* **79**: 82-104, 2021.
- 34) Cathomas, R. et al.: The 2021 updated European Association of Urology guidelines on metastatic urothelial carcinoma. *Eur. Urol.* **81**: 95-103, 2022.
 - 35) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本臨床腫瘍学会. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱いい規約 第2版. 東京: 医学図書出版; 2021.
 - 36) Takahara, T. et al.: Urothelial carcinoma: variant histology, molecular subtyping, and immunophenotyping significant for treatment outcomes. *Pathology.* **53**: 56-66, 2021.
 - 37) Bhindi, B. et al.: Oncologic outcomes for patients with residual cancer at cystectomy following neoadjuvant chemotherapy: a pathologic stage-matched analysis. *Eur. Urol.* **72**: 660-664, 2017.
 - 38) Necchi, A. et al.: Updated results of PURE-01 with preliminary activity of neoadjuvant pembrolizumab in patients with muscle-invasive bladder carcinoma with variant histologies. *Eur. Urol.* **77**: 439-446, 2020.
 - 39) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**: 1015-1026, 2017.
 - 40) Morad, G. et al.: Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell.* **184**: 5309-5337, 2021.
 - 41) Mariathasan, S. et al.: TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature.* **554**: 544-548, 2018.
 - 42) Hegde, P. S. and Chen, D. S.: Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity.* **52**: 17-35, 2020.
 - 43) Eckstein, M. et al.: Cytotoxic T-cell-related gene expression signature predicts improved survival in muscle-invasive urothelial bladder cancer patients after radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *J. Immunother. Cancer.* **8**: e000162, 2020.
 - 44) Suzuki, S. et al.: Immune-checkpoint molecules on regulatory T-cells as a potential therapeutic target in head and neck squamous cell cancers. *Cancer Sci.* **111**: 1943-1957, 2020.
 - 45) Forde, P. M. et al.: Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**: 1976-1986, 2018.
 - 46) Marabelle, A. et al.: Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multi-cohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* **21**: 1353-1365, 2020.
 - 47) Cristescu, R. et al.: Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *J. Immunother. Cancer.* **10**: e003091, 2022.
 - 48) Powles, T. et al.: Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **383**: 1218-1230, 2020.
 - 49) Bajorin, D. F. et al.: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **384**: 2102-2114, 2021.
 - 50) Powles, T. et al.: Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **21**: 1574-1588, 2020.
 - 51) Powles, T. et al.: Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **22**: 931-945, 2021.
 - 52) Seiler, R. et al.: Divergent biological response to neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Clin. Cancer Res.* **25**: 5082-5093, 2019.
 - 53) Eckstein, M. et al.: Evolution of PD-1 and PD-L1 gene and protein expression in primary tumors and corresponding liver metastases of metastatic bladder cancer. *Eur. Urol.* **74**: 527-529, 2018.
 - 54) Son, S. M. et al.: Distinct tumor immune microenvironments in primary and metastatic lesions in gastric cancer patients. *Sci. Rep.* **10**: 14293, 2020.

NEXT GENERATION GENITOURINARY PATHOLOGY : NEW CONCEPTS AND APPROACHES

TOYONORI TSUZUKI

Department of Surgical Pathology, Aichi Medical University Hospital, Nagakute, Japan

Abstract :

Molecular biology approaches have been introduced into the field of genitourinary cancers, and various drugs have been developed. However, few of them target specific genes as actionable ones. This review shows recent advances in molecular biology within the current genitourinary oncology field. Detection of BRCA1/2 mutation status has become essential for castration-resistant prostate cancer. Since molecular-based methodologies require high costs and excessive labor, most of them are difficult to apply in daily practice. This review proposes conventional alternative methods to act as surrogate markers based on hematoxylin-eosin staining. The current studies have demonstrated that intraductal carcinoma of the prostate is related to DNA repair gene disorder, especially BRCA2, and some subtypes of urothelial carcinomas respond to cisplatin-based chemotherapies. This review also shows their current concepts and clinical relevance. Immune checkpoint inhibitors have been one of the major agents in the current focus on oncology, including the genitourinary field. However, there is limited knowledge regarding the prediction of their responses. This review also discusses the current understanding of the mechanism behind immune checkpoint inhibitors. This review also proposes a prediction model based on morphological classification in an effort to predict responses to immune checkpoint inhibitors. (Nishinohon J. Urol. **84** : 499-507, 2022)

key words : Urogenital pathology, Molecular biology, Genetic disorder, Tumor immunology
