

ワークショップ2: 治療抵抗性泌尿器癌における遺伝子解析と治療

長崎大学病院で実際に行ったゲノム診断の結果と
その後の実治療: 現状と課題と展望長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科¹⁾ 長崎大学病院ゲノム診療センターがんゲノム診療部門²⁾長崎大学大学院医師薬学総合研究科臨床腫瘍学分野³⁾宮田 康 好^{* 1)}・有働恵美子²⁾・早田 正 和²⁾・古里 文 吾²⁾・芦澤 和 人²⁾³⁾

(受付日: 2022 年 4 月 24 日)

抄録:

現在, がんゲノム医療は, 泌尿器癌患者に対する治療戦略の議論において重要な役割を果たしている。本稿では, 長崎大学病院, 泌尿器科におけるがんゲノム医療の実情について紹介する。長崎大学病院では, 2020 年 10 月~2021 年 9 月に, 10 名 (13.2%) の泌尿器領域の悪性腫瘍患者を含む 76 名にがんゲノム医療を行った。一方, 長崎大学病院, 泌尿器科を受診した患者の 12 名でがんゲノム医療を行ったが, その内訳は, 尿路上皮癌が最も多く 5 名 (41.7%) で, 前立腺癌 (n = 3, 25.0%), 陰茎癌 (n = 2, 16.7%) の順で, 副腎癌と後腹膜肉腫がそれぞれ 1 名 (n = 1, 8.3%) であった。がんゲノム医療を行った理由は 8 名 (66.7%) が標準治療の終了で, 4 名 (33.3%) が希少癌であった。この 12 名のうち 7 名 (58.3%) に何らかの新規治療法が提示されたが, 実際に治療に繋がったのは 3 名 (25.0%) であった。しかも, この 3 名の尿路上皮癌のうち 2 名が移行上皮癌で, 1 名は小細胞癌であり, いずれも免疫チェックポイント阻害薬が投与された。今回は検討患者数が少なく, がんゲノム医療の臨床的有用性を結論づけることは出来ない。一方, がんゲノム医療の普及には, 様々に解決すべき問題があることに改めて気付かされた。特に, 長崎県においては, 離島を含む地理的条件が重要な課題だと考えられた。

(西日泌尿, 84: 608-612, 2022)

キーワード: がんゲノム医療, 長崎大学病院, 泌尿器癌, 現状と課題, 将来展望

はじめに

がんゲノム医療は, 従来の癌細胞が発生した臓器や癌細胞の持つ病理学的所見に主眼を置いて判断する治療と異なり, その遺伝子変異を明らかにすることで, 癌患者の個人に適した治療法を見出す医療のことを言う¹⁾²⁾。つまり, 従来の保険診療では, 使用できる抗癌剤は, 前立腺癌, 尿路上皮癌など発生臓器と病理診断によって決定されており, 例えば, 臓器 A に発生した癌で遺伝子変異を認め, その遺伝子変異を標的とした治療薬 B が標準的に用いられているとしても, A とは異なる臓器 C に発生した癌が前述の臓器 A の癌と同じ遺伝子変異を有していたとしても治療薬 B を投与できるとは限らない。

その意味では, がんゲノム医療とは, このように同様な遺伝子変異を認め, その変異を標的する有効な治療薬があれば, 発生臓器に関係なく投与を可能とする方法とも言える。なお, がんゲノム医療におけるもう 1 つ重要な役割として, 遺伝的素因が発癌に強く関連することが知られる癌種において, 事前にその遺伝子異常を検出し発癌前に防止処置を取る「個別化予防」がある³⁾。今回の発表は, すでに癌を発症し, さらに, 治療抵抗性となった進行性癌患者における議論が主題であるため, この個別化予防については言及しない。

今回のテーマにおける
がんゲノム医療の位置づけ

現在, がんゲノム医療には, 生検や摘出による採取した癌病理組織を用いる場合と, 癌患者の血液を用いる場合がある⁴⁾⁵⁾。それぞれに利点や欠点があり, また, そ

* 〒 852-8501 長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号
TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343

の検査目的や検体の保存状態などにより、そのどちらを用いるかを決定することになるが、今回は、治療抵抗性の泌尿器癌患者に対して血液を用いた検査が一般的に行われるようになる以前に行った検討であることを留意して頂きたい。また、がんゲノム医療には、病理組織学的検査で悪性腫瘍と診断され、遺伝子解析に必要な組織があればその希望に応じて施行が可能な自費診療（保険外診療）と、これらの条件に加えて、標準治療が確立されていない原発不明癌や希少癌、あるいは、標準治療が終了・終了見込みの場合で、臨床的にゲノム診断が判明後（2カ月後）に新たな治療が可能と推測できる方が施行できる保険診療がある。今回のワークショップは「治療抵抗性泌尿器癌における遺伝子解析と治療」をテーマとしているため、後者の保険診療によるがんゲノム医療についてのみ検討した。また、長崎大学病院では、後者の保険診療としてのゲノム診断には、原則として Foundation One がんゲノムプロファイル（F1）を用いている。F1 は 324 の遺伝子における塩基置換、挿入／欠失、コピー数異常や再編成などの変異検出、ならびに、マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability：MSI）や腫瘍の遺伝子変異量（Tumor Mutational Burden：TMB）を判定する⁶⁾。近年、F1 が Olaparib の BRCA 遺伝子変異陽性前立腺癌に対するコンパニオン診断に用いられているが、今回のテーマの主旨に一致しないことから、BRCA 遺伝子変異検出を目的した検査も検討から除外した。また、がんゲノム医療に関する保険診療制度は年度が変わると変更される可能性があり、今回の内容はワークショップの発表および原稿を執筆している 2021 年度を基準にしていることに

も留意して頂きたい。

長崎大学病院、泌尿器科におけるゲノム医療

これまでのがんゲノム医療に関する国における推移と長崎大学病院の取り組みを Fig. 1 に示した。長崎大学病院では、2016 年に第 3 期中期重点研究課題として「がんゲノム医療」を取り上げ、CAP（COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS）認定取得を含めた体制整備を始めた。その後、2018 年には自由診療によるがんパネル検査を開始し、翌年には保険診療による検査が始まった。そして、現在、全国に 33 カ所指定されているがんゲノム医療拠点病院として活動している。紙面の関係上、国の定めたがんゲノム医療体制の詳細については言及しないが、がんゲノム医療拠点病院は、がんパネル検査の医学的解釈（エキスパートパネルで議論後に、カンサーボードで決定する）が自施設で完結できる点で、がんゲノム医療連携病院とは異なっている。

次に、長崎大学病院、泌尿器科におけるがんゲノム医療への取り組みを紹介する上での参考として、2020 年 10 月から 2021 年 9 月における泌尿器癌を含むすべての悪性腫瘍に関する長崎大学病院およびその連携施設全体の受診患者数を Table 1 に示した。この期間、長崎大学病院では計 76 名の患者が、がんゲノム医療を受けていたが、その内、泌尿器系疾患の患者は 10 名（13.2%）であった。次に、保険診療によるがんパネル検査が始まって以降にがんゲノム医療を受けた泌尿器系癌の患者のうち、長崎大学病院（連携施設は含まず）の泌尿器科で診療を行った 12 名について検討したところ、尿路上皮癌が 5 名（41.7%）と最も多く、次いで、前立腺癌が 3 名

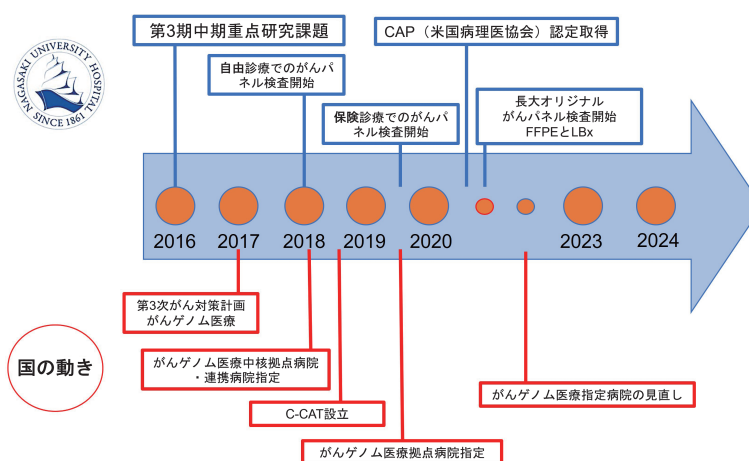


Fig. 1 Efforts undertaken regarding cancer genomic medicine in Nagasaki University Hospital.

(25.0%), 陰茎癌が2名(16.7%)で、副腎癌と後腹膜腫瘍(肉腫)がそれぞれ1名(8.3%)の順であった。なお、保険診療となった理由は、8名(66.7%)で標準治療の終了であり、残り4名(33.3%)が希少癌であった。また、性別と年齢については、全員が男性であり、70歳台が5名(41.7%)と最も多く、後腹膜腫瘍の1名が20歳台であった。

長崎大学病院、泌尿器科における がんゲノム医療に基づく治療選択

次に、がんパネル検査の結果とその後の治療経過をFig. 2に示す。12名中何らかの治療薬が推奨された患者は7名(58.3%)であったが、その推奨された治療にはすべて治験が含まれていた。また、1名は患者申出制度を利用した治療薬の使用であり、保険診療が可能な治療は3名で推奨されていた。さらに、この7名のうち、

Table 1 Number of patients who received cancer genomic medicine between October 2020 and September 2021

臓器系統	長崎大学病院	連携病院	小計	小計割合
消化器系	7	14	21	28%
肝胆脾系	9	12	21	28%
泌尿器系	8	2	10	13%
婦人科系	2	2	4	5%
呼吸器系	3	2	5	7%
耳鼻咽喉系	4		4	5%
小児系	3		3	4%
乳腺系	3		3	4%
皮膚系	2		2	3%
脳神経系	1		1	1%
原発不明		1	1	1%
脂肪肉腫		1	1	1%
計	42	34	76	1

3名(42.9%)が実際に推奨された治療が行われていた。そして、この推奨治療が行われた3名はすべて保険診療が可能な治療薬が推奨された患者であった。その推奨された治療の詳細をTable 2に示すが、保険診療が認められた治療とはすべて尿路上皮癌に対する免疫チェックポイント阻害薬(ペムブロリズマブ)であり、他はすべて治験か患者申出制度による治療であった。このように、単純に数値のみで検討すると、がんパネル検査の結果が得られた12名のうち3名(25%)で治療薬が見つかり投与できたとと言えるが、現在、進行性尿路上皮癌の標準的2次治療がペムブロリズマブである点を考慮すると、真に新規の治療薬を見出せたのは尿路の小細胞癌の1名(8.3%)とも言える。なお、小細胞癌を除く2名の尿路上皮癌でペムブロリズマブが推奨治療となったが、いずれも標準的2次治療としてペムブロリズマブを投与され進行したと判断された患者であった。そして、興味深いことに、その内の1名では、パネル検査の結果を受けてペムブロリズマブを再開したところ、partial responseが得られた。ただし、この患者はペムブロリズマブを2サイクル投与した時点で効果判定されており、いわゆるpseudo progressionだった可能性も考えられた。一方、その他の尿路上皮癌と膀胱小細胞癌の患者では、いずれも腫瘍は縮小したもののstable diseaseの範疇であり、

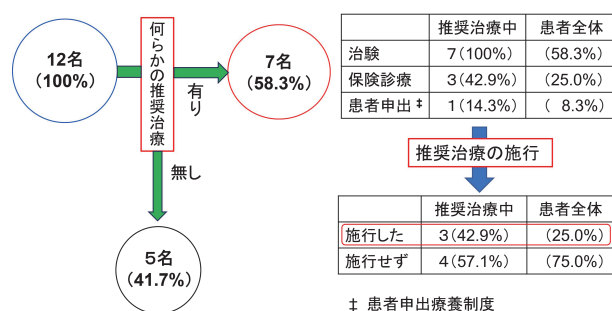


Fig. 2 Results of cancer genomic medicine in our department.

Table 2 Recommended treatment options

	保険適応	治験・患者療養制度
尿路上皮癌	免疫チェックポイント阻害剤	ERBB2 阻害薬
尿路上皮癌	免疫チェックポイント阻害剤	PD-1 阻害薬, PD-L1 阻害薬
膀胱小細胞癌	免疫チェックポイント阻害剤	MDM2 阻害薬
膀胱小細胞癌		PARP 阻害薬
前立腺癌		MEK 阻害薬, FGFR 阻害薬
陰茎癌		PARP 阻害薬, CDK4/6 阻害薬
副腎癌		PARP 阻害薬, MEK 阻害薬

その後、他臓器への転移が出現した。

今回の検討から見えてきた 「がんゲノム医療」の課題

今回の報告は、2021年9月までにエキスパートパネルおよびカンサーボードを終了し、がんパネル検査の結果を基にした推奨治療が確定した患者の検討であり、その患者数が少ないことに留意する必要がある。一方、その後、泌尿器系の癌においてがんゲノム医療を受ける患者は明らかに増加しており、今後の癌患者の診療における重要性がますます大きくなるのは間違いない。

一方、今回の検討を行うなかで課題も見えてきた。その1つが、まさに「がんゲノム医療を受ける患者がまだまだ少ない」ということである。その大きな要因の1つとして、がんパネル検査において新規治療が見つかる可能性は10数%と決して高くはないことが挙げられ、私達の経験でも同様の結果であった。そして、その点を考慮すると、保険診療で行ったとしても、がんゲノム医療を受ける費用、その支払い時期を含む手続きや通院にかかる手間の問題から躊躇する患者や家族、さらには、医療者も少なくないと推測される。

さらなる課題として、「がんゲノム医療で推奨された治療が現実的に実施可能か？」という問題である。今回の検討では、治療選択肢が示された全員で、ある種の治験の対象となる可能性があった。しかし、実際に該当する治験について責任施設へ問い合わせると、すでに応募が締め切られていたケースや、詳細な適応を確認すると該当しないことがわかったケース、そして、そもそも東京を中心とした関東圏の病院で行われている治験には、通院の費用負担や新型コロナウイルス感染症の問題で参加できなかった。そして、このような治験に関する詳細な情報を入手する方法が少なく、また、公開されている情報のアップデートがされていない場合も少なくなかった。このように、がんパネル検査で推奨された治療が、現実的に実施可能かを判断するために必要な情報提供の充実が必要だと思われた。

地理的特性からみた「がんゲノム医療」の課題

次に、長崎大学において特徴的な課題として、離島を含む地理的な問題があった。現在、長崎県の離島にがんゲノム医療連携病院はなく、長崎県内にある他の2カ所のがんゲノム医療連携病院に通院するとしても、片道で数時間かかる上に、数万円の費用も必要となる。また、そもそも新規の治療薬が見つかったとしても、それを地

元の病院で行うことは困難であり、その治療に伴う時間的、経済的負担が問題となる。実際、今回、我々が検討した12名に離島在住の患者はおらず、このような離島や遠隔地に在住する患者への対応を検討する必要があると思われた。

ま と め

今回、長崎大学病院、泌尿器科における「治療抵抗性泌尿器癌に対するがんゲノム医療」の現状と課題について検討した。検討患者数が少なく、その有用性や限界に結論を得ることは出来ないが、今後、その重要性とニーズが増していくことが予想された。一方、がんパネル検査で効果が期待される治療薬が示唆されたとしても、それが治験や患者申出療養制度で行う場合には、地理的な要因や最新の情報が得にくいなどの問題から、実際の治療に結びつきにくい事が課題の1つと考えられた。また、長崎県では離島が多いなどの問題もあり、「がんゲノム医療」へのアクセスを容易にする方法を考える必要があると思われた。

文 献

- 1) Yamamoto, Y. et al.: Current status, issues and future prospects of personalized medicine for each disease. *Pers. Med.* **12**: 444, 2022.
- 2) Pritchard, D. et al.: Clinical utility of genomic testing in cancer care. *JCO. Precis. Oncol.* **6**: e2100349, 2022. doi: 10.1200/PO.21.00349. PMID: 35085005
- 3) Ogawa, C. et al.: Hereditary gynecologic tumors and precision cancer medicine. *Obstet. Gynaecol. Res.* 2022, in press.
- 4) Duffy, M. J. et al.: Use of circulating tumour DNA (ctDNA) for measurement of therapy predictive biomarkers in patients with cancer. *J. Pers. Med.* **12**: 99, 2022.
- 5) Van der Eecken, K. et al.: Tissue- and blood-derived genomic biomarkers for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review. *Eur. Urol. Oncol.* **4**: 914-923, 2021.
- 6) Takeda, M. et al.: Clinical application of the FoundationOne CDx assay to therapeutic decision-making for patients with advanced solid tumors. *Oncologist.* **26**: e588-596, 2021.

CANCER GENOMIC MEDICINE IN NAGASAKI UNIVERSITY HOSPITAL : CURRENT STATUS AND ISSUES WITH A VIEW TO FUTURE DIRECTION

YASUYOSHI MIYATA

Department of Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

EMIKO UDO, MASAKAZU SOUDA, BUNGO FURUSATO AND KAZUTO ASHIZAWA

Cancer Genomic Unit, Clinical Genomic Center, Nagasaki University Hospital, Nagasaki, Japan

KAZUTO ASHIZAWA

Department of Clinical Oncology,

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

Abstract :

At present, cancer genomic medicine is one of the important treatment strategies for patients with urological cancers. In this manuscript, we introduce the actual situation with regard to cancer genomic medicine in Nagasaki University Hospital. Between October 2020 and September 2021, a total of 76 patients with malignancies, including 10 urological malignancies (13.2%), received cancer genomic medicine in our hospital. On the other hand, in the Department of Urology, cancer genomic medicine was performed for 12 patients from the outset. Among them, malignancy in urinary tract was highest in frequency (n = 5, 41.7%), followed by prostate cancer (n = 3, 25.0%), penile cancer (n = 2, 16.7%), and adrenal gland cancer or retroperitoneal sarcoma (n = 1, 8.3%). Eight patients (66.7%) received cancer genomic medicine due to the end of standard therapy, while the other 4 patients (33.3%) received it because of the rarity of their diseases. Among those 12 patients, some kinds of therapeutic agents were recommended for 7 of the patients (58.3%). However, in practice, only 3 patients were treated by the recommended agent (25.0%). These 3 patients comprised 2 cases of urothelial carcinoma and 1 case of small cell carcinoma of the urinary bladder, and immune-checkpoint inhibitor was recommended as the therapeutic agent. We should note that no conclusion is clear with regard to the clinical usefulness of cancer genomic medicine in the treatment of urological malignancies because the number of patients was relatively small. Finally, we noticed that there are various problems that still need to be solved before cancer genomic medicine can become the commonplace treatment option. Moreover, the particular geographical conditions of Nagasaki Prefecture, such as the existence of remote islands, are an important factor which needs to be taken into consideration in our prefecture.

(Nishinohon J. Urol. 84 : 608-612, 2022)

key words : cancer genomic medicine, Nagasaki University Hospital, urological cancer, current status and issues, future direction
