

シンポジウム 1: ゲノム医療の坂と雲〜個別化治療へむけた挑戦〜

ゲノム医療による泌尿器癌の個別化治療

九州大学病院泌尿器・前立腺・腎臓・副腎外科

塩田 真己*

抄録:

がんゲノム医療は、プレシジョン医療や個別化医療の発展に貢献し、進行癌患者の治療成績の向上に資することが期待されている。泌尿器癌においても前立腺癌に対する PARP 阻害剤を中心にがんゲノム医療の臨床応用が進んでいる。また、生殖細胞系列での遺伝子異常を認めるケースが散見され、遺伝性腫瘍に対する理解が必要とされている。本稿では、本邦におけるゲノム医療による泌尿器癌の個別化治療の現状と将来展望について紹介する。

(西日泌尿, 86: 152-153, 2024)

キーワード: 個別化医療, 腎癌, 尿路上皮癌, 前立腺癌, がんゲノムプロファイリング検査

2019 年にがんゲノムプロファイリング検査が臨床実装され、すでに 4 年ほどが経過したが、この間に多くの癌種において遺伝子異常に基づく新規治療法が登場している。がんゲノムプロファイリング検査として、組織を用いた検査法として 3 種類 (OncoGuideTM NCC オンコパネル, FoundationOne[®] CDx, GenMineTOP[®])、血液を用いた検査法として 2 種類 (FoundationOne[®] Liquid CDx, GUARDANT360 CDx[®]) が保険承認されている。

ゲノム医療による個別化治療の特徴として、従来の癌種による治療適応によらず、遺伝子プロファイルに基づいて治療適応が決定される点がある。現在までに、マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) や高腫瘍変異量 (TMB-high) を有する固形癌に対する抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブや、NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌に対する ROS1 / TRK 阻害剤といった臓器横断的適応を有する保険承認治療が登場している。前立腺癌では、PROfound 試験で PARP 阻害剤であるオラパリブが BRCA 変異陽性の転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) の画像診断に基づく無増悪生存期間 (rPFS) の延長を示し、2020 年に BRCA 遺伝子変異を有する mCRPC に対して保険承認された。さらに PROpel 試験では、mCRPC に対して、相同組み換え修復遺伝子異常に関係なくオールカマーでアビラテロンとオラパリブの併用療

法による rPFS の延長が示されたが、その有効性は BRCA 変異陽性で顕著であり、アメリカ食品医薬品局や本邦での承認は BRCA 変異陽性の mCRPC に対してのみにとどまった。一方、がんゲノムプロファイリング検査の結果、治療機会の提供そして治療効果の恩恵につながる症例は少なく、ゲノム医療の課題と考えられる。今後は、実臨床でのゲノム医療による個別化治療が大きく発展するためには、より多くの患者さんにその恩恵を届けるような研究開発が必要とされている。

また、がんゲノムプロファイリング検査の結果、生殖細胞系列の遺伝子異常の発見につながるケースが散見される。実際に、前立腺癌や腎癌の罹患者では生殖細胞系列の BRCA2 遺伝子変異の頻度が高く、上部尿路上皮癌の罹患者では生殖細胞系列の MSH6 や MSH2 の遺伝子変異の頻度が高いことが報告されている^{1,2)}。そのため、生殖細胞系列の遺伝子異常という結果を患者およびその家族へ適切にフィードバックしていくことの重要性を認識しておく必要がある。

現在、標準治療終了後もしくは標準治療のない固形癌患者が、がんゲノムプロファイリング検査の保険適応であるが、より早期にがんゲノムプロファイリング検査を実施することで、そのゲノム情報を活用してより良い診療につながることを期待される。我々は最近、MON-STAR SCREEN プロジェクトにおいて、FoundationOne[®] Liquid CDx で治療前の循環腫瘍 DNA を解析し、転移性前立腺癌や進行腎癌、進行尿路上皮癌で予後因子や治療効果の予測因子となる遺伝子異常を報告した³⁻⁵⁾。

* 〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1
TEL 092-642-5603, FAX 092-642-5618
E-mail shiota.masaki.101@my.kyushu-u.ac.jp

今後、標準治療前にかんゲノムプロファイリング検査を実施することで患者の予後見通しや治療効果の予測に基づいて適切な治療選択が可能となると期待される。

文 献

- 1) Usui, Y. and Momozawa, Y.: Personalized medicine with germline pathogenic variants: Importance of population- and region-wide evidence. *Cancer Sci.* **114**: 3816-3824, 2023.
- 2) Sekine, Y. et al.: Prevalence and risk estimation of cancer-predisposing genes for upper urinary tract urothelial carcinoma in Japanese. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **52**: 1441-1445, 2022.
- 3) Kato, T. et al.: Characteristics of genome alterations in circulating tumor DNA in patients with advanced renal cell carcinoma: Nationwide SCRUM-Japan MONSTAR SCREEN study. 第 61 回日本癌治療学会学術集会 FR2-4, 2023.
- 4) Shiota, M. et al.: Genomic profiling and clinical utility of circulating tumor DNA in metastatic prostate cancer: SCRUM-Japan MONSTAR SCREEN project. 第 61 回日本癌治療学会学術集会 FR2-5, 2023.
- 5) Osawa, T. et al.: Genomic profiling and clinical utility of circulating tumor DNA in advanced urothelial cancer: SCRUM-Japan MONSTAR SCREEN project. 第 61 回日本癌治療学会学術集会 FR2-6, 2023.

PERSONALIZED TREATMENT FOR UROLOGIC CANCER BY GENOME MEDICINE

MASAKI SHIOTA

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Abstract

Cancer genome medicine has been applied to urologic cancer, especially for prostate cancer using PARP inhibitors. As well, germline mutations are detected among patients who have undergone genomic testing. In this article, current status and future prospects of personalized treatment of urologic cancer by genomic medicine in Japan was summarized. (Nishinohon J. Urol. **86**: 152-153, 2024)

key words: personalized medicine, renal cancer, urothelial cancer, prostate cancer, cancer genome profiling test
