

シンポジウム 6: 泌尿器科がんゲノム医療の最前線

リキッドバイオプシーが切り開く泌尿器癌治療の未来

大阪大学大学院医学系研究科泌尿器科

加藤 大悟*

抄録:

近年泌尿器癌領域においても、癌スクリーニング、術後の早期再発予測、治療反応性のモニタリング、癌変異情報などに基づいた治療選択などを総合的に考慮する必要がある、可能な限り患者ごとに最適化された治療戦略が必要である。その実現のために、リキッドバイオプシー、特に血中循環腫瘍 DNA (Circulating tumor DNA, ctDNA) に関する臨床研究が数多く実施されている。本講演では、泌尿器癌 ctDNA 解析の最新情報を紹介すると共に、MONSTAR-SCREEN における今後の展開に紹介する。

(西日泌尿. 87: 159-160, 2025)

キーワード: 泌尿器癌, リキッドバイオプシー, Circulating tumor DNA (ctDNA)

本邦では 2019 年に腫瘍組織を用いた包括的癌ゲノムプロファイリング検査として、OncoguideNCCTM オンコパネルや FoundationOne® CDx が保険承認され、癌のゲノム情報を用いた泌尿器癌治療が開始された。臨床治験到達率は約 10 % 程度と低いものの、ゲノム診断によるベネフィットがある患者は一定数存在することは重要である¹⁾。また 2021 年以降には ctDNA 解析として FoundationOne® Liquid CDx や Guardant360® も使用可能となった。ctDNA は腫瘍組織 DNA と異なり、複数の病巣におけるサブクローン全体の遺伝子異常を反映すると考えられ、これまで組織生検で問題となっていた heterogeneity (腫瘍不均一性) を克服する可能性があると考えられている²⁾。

尿路上皮癌は最も ctDNA 解析によるエビデンスが多い癌種である。Christensen らは、非筋層浸潤性膀胱癌 363 例の血中・尿中 cell free DNA (cfDNA) を解析し、ctDNA 濃度が高い群において有意にその後の膀胱内再発率が高く、また膀胱全摘術後 468 症例の検討では、ほとんどの有転移症例において ctDNA を検出し、かつ高い ctDNA 濃度を有していることを報告した³⁾。また膀胱癌においては、ドライバー変異における hotspot 変異に着目する研究もなされている。ctDNA において *PIK3CA* (E545K), *FGFR3* (S249C, Y373C) といった変異を認めた症例では、血中 ctDNA レベルが高い群で、

有意に後に浸潤性膀胱癌へ移行したことが報告されている⁴⁾。

またこれまで Low-shedding tumor と考えられた腎癌においても、ctDNA 解析による成果が報告されている⁵⁾。我々も治療前の Tumor fraction が高い症例で全生存率が低下することや、治療後に出現した ctDNA 変異数が多い症例において病勢増悪の期間が短いことを報告した⁶⁾。この様に泌尿器癌においても、ctDNA 変異が、治療の奏効性や抵抗性に関連することが明らかとなってきた。

また近年、再発リスクに基づく個別化周術期治療の開発が腫瘍横断的に期待されており、ctDNA 解析を用いた分子的残存病変 (molecular residual disease, MRD) の検出が注目を浴びている⁷⁾。泌尿器癌領域も例外ではなく、特に膀胱癌は他癌種と比較して ctDNA 量が多いことが知られており、術後 MRD 解析に適した癌種と考えられている。現在 Tumor-informed アッセイである Signatera™ を用いた MRD 検査を行い、根治的膀胱全摘術後の ctDNA 陽性高リスク膀胱癌症例において、アテゾリズマブによる術後再発リスク低減や生存期間の延長を検討する IMvigor011 試験が行われている⁸⁾。中間解析の結果からは、12 カ月 PFS, 18 カ月 PFS がそれぞれ 92 %, 88 % と良好な結果が示されており、今後は術後補助療法の観点からも ctDNA 解析が生かされると期待される。我々も癌ゲノムスクリーニングプロジェクトである SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN において腫瘍横断的な MRD 解析に取り組んでおり、今後尿路上

* 〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL 06-6879-3531, FAX 06-6879-3539
E-mail kato@uro.med.osaka-u.ac.jp

皮膚癌，腎癌を中心に多数例で ctDNA を用いた MRD 解析の有用性を明らかにする予定である。

文 献

- 1) Parikh AR, et al.: Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med.* **25** (9): 1415–1421, 2019.
- 2) Birkenkamp-Demtroder K, et al.: Monitoring Treatment Response and Metastatic Relapse in Advanced Bladder Cancer by Liquid Biopsy Analysis. *Eur Urol* **73**: 535–540, 2018.
- 3) Christensen E, et al.: Liquid Biopsy Analysis of FGFR3 and PIK3CA Hotspot Mutations for Disease Surveillance in Bladder Cancer. *Eur Urol* **71**: 961–969, 2017.
- 4) Zengin ZB, et al.: Complementary Role of Circulating Tumor DNA Assessment and Tissue Genomic Profiling in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* **27** (17): 4807–4813, 2021.
- 5) Kato T, et al.: Prognostic significance of circulating tumor DNA alterations in advanced renal cell carcinoma From SCRUM-Japan MONSTAR-SCREEN: A Nationwide Genomic Profiling Project. *Br J Cancer*. In press.

TREATMENT FOR GENITOURINARY CANCER UTILIZING LIQUID BIOPSY

TAIGO KATO

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Osaka, Osaka, Japan

Abstract

Recently, in the field of genitourinary cancers, it has become necessary to comprehensively consider factors such as cancer screening, predicting early recurrence after surgery, monitoring treatment response, and selecting treatment based on mutational profiles in tumors. Considering this trend, it is necessary to have a treatment strategy that is optimized for each patient as much as possible. In order to achieve this concept, many studies have been conducted on liquid biopsy, particularly circulating tumor DNA (ctDNA) in the blood. In this lecture, we will introduce the latest information on ctDNA analysis in genitourinary cancers, as well as future developments in MONSTAR-SCREEN.

(Nishinoh J. Urol. **87**: 159–160, 2025)

key words: Genitourinary cancer, Liquid biopsy, Circulating tumor DNA (ctDNA)
