

学 位 論 文 要 約

研究題目 Comprehensive Genomic Profiling Detects Hereditary Cancers and Confers Survival Advantage in Patients With Gynaecological Cancers

(がん遺伝子パネル検査導入による婦人科がん患者の予後改善及び新規遺伝性腫瘍診断効果)

産科婦人科学 (指導教授又は医学研究科紹介教授 柴原 浩章)

氏 名 上田 友子

2019 年から本邦でも包括的ゲノムプロファイリング (comprehensive genomic profiling: CGP) 検査が保険導入されたが、実際に患者の予後が改善されるのか、その有用性については不明であった。国際的に CGP の予後への影響を検討した報告は本研究開始時に 4 件しかなく、内 1 件は婦人科がんを対象にしていたが予後改善効果は認めなかった。しかしながら、CGP の有用性は薬剤開発状況や保険制度などに影響されるため、本邦での導入後の予後改善効果を当科症例で検討することとした。また、当科では遺伝性腫瘍の推定と対応する薬剤効果を推定する、バリエーション頻度と腫瘍含有率のグラフを新規に作成しており、合わせて評価することとした。

【研究方法】

2018 年 8 月から 2019 年 10 月までは自費診療、2019 年 11 月から 2022 年 12 月は保険診療で、婦人科がんにおける CGP の有用性を検討した。対象は進行または再発婦人科がんで、子宮頸がん・子宮体癌では 1st line 治療中あるいは以降の治療中、卵巣癌ではプラチナ抵抗性再発または、プラチナ治療中の再燃時に CGP を行った。自費診療では Oncomine、PleSSision を使用し、保険診療では FoundationOne CDx、NCC オンコパネルの結果を使用した。また、治療による全生存期間(OS)も解析し、標的治療を受けた群と受けなかった群で比較した。

【研究結果】

症例数は 104 例で、原発部位は卵巣・卵管・腹膜 39 例 (38%)、子宮体部 32 例 (31%)、子宮頸部 24 例 (23%)、外陰 2 例 (2%)、原発不明 4 例 (4%) であった。実施したパネル検査は保険承認前では Oncomine 5 例 (4.8%)、PleSSision 8 例 (7.7%)、FoundationOne CDx 90 例 (86.5%)、NCC オンコパネル 1 例 (1%) であった。治療に結びつく遺伝子変異は 53 例 (51%) であり、実際に治療に結び付き標的治療を行ったのは 21 例 (20%) であった。

薬剤到達に至った遺伝子変異は、*PI3K/Akt/mTOR* の亢進に対して当科で行っている臨床試験である itraconazole のドラッグリポジショニングが 7 例、PARP 阻害薬が対応する *BRCA* を含んだ相同組み換え修復欠損が 5 例、Pembrolizumab が対応する MSI-H、TMB-H が 5 例、*FGFR2* 変異に対する FGFR 阻害剤の治療が 1 例、*KRAS* 変異に対する MEK 阻害剤の治療が 1 例であった。

標的治療を受けた群と受けなかった群において、希な組織型では比較対象に偏りが出るため、多くの第三相試験が実施されている上皮性の子宮頸癌、子宮体癌、卵巣・卵管・腹膜癌での OS を比較した。子宮頸癌、子宮体癌は 2nd line の治療開始時点から、卵巣・卵管・腹膜癌はプラチナ抵抗性再発の治療開始時点から解析した。これは、いずれの OS も約 1 年程度であること、後治療に標準治療が無く保険適応と一致していることから決定した。また、上記以降に後治療を受けなかった患者は除いて検討した。それぞれの癌腫の分布や年齢の分布は近似していた。標的治療を受けた群は 20 例で、OS 中央値は 19.3 カ月 [95% 信頼区間 (CI)=3.7-35.0]。標的治療を受けなかった群は 31 例で OS は 11.2 カ月 (95% CI=8.0-14.4) と有意に標的治療を受けた群で OS が延長した。[$p=0.036$, ハザード比 0.48 (95% CI=0.25-0.95)]

CGP の結果から 2 次的所見より生殖細胞系列に遺伝性腫瘍原因遺伝子が判明したのは、12 例であった。*BRCA1/2* 陽性が 10 例 (卵巣・卵管癌 8 例、子宮体癌 1 例、子宮平滑筋肉腫 1 例)、リンチ症候群の原因遺伝子である MMR 遺伝子が子宮頸癌で 1 例、遺伝性乳癌卵巣癌症候群と同様の相同組み換え修復遺伝子である *RAD51C* 異常が原発不明がんの 1 例であった。

【考察】

CGP によって、53 例 (51%) のアクションナブルな遺伝子変異を認め、21 名 (20%) に標的治療を行った。標的治療を受けた群は、受けなかった群と比較して、有意に OS を延長した。OS の改善の確認は、婦人科がんでは初めての報告である、本邦では CGP で薬剤到達に至る患者は約 8% とされているが、今回の研究ではそれよりも高かった。その要因として、時期ごとに有効な治療薬に結び付く変異を有する疾患に対して積極的に実施したこと、受け皿試験として当科独自の臨床試験 (特定臨床試験 itraconazole のドラッグリポジショニング) を提供したこと、適切な時期に CGP を行いパフォーマンスステータス (PS) を保ち治験に紹介可能であったことなどが考えられる。OS が延長した理由として、ドラッグラグに対して本邦治験の開始を見越して CGP を実施し、治験不適格の場合にも off-label use が提案できたことが挙げられる。Itraconazole 投与患者には早期症状緩和や腫瘍縮小が見られたが長期効果は不明である。

今回遺伝性腫瘍と診断された 12 名の内、11 名は CGP を契機に生殖細胞系列に遺伝性腫瘍原因遺伝子が判明した。Variant allele frequency (VAF) と腫瘍組織での病理学的腫瘍含有率から、腫瘍組織の結果から遺伝性腫瘍を推定する事が可能であった。その結果、適切な遺伝カウンセリングを行う事で、患者家族の健康維持にもつながった。また、VAF と腫瘍含有率をグラフ化して可視化する事で、変異遺伝子を生殖細胞系列の変異、体細胞の変異、サブクローンの 3 群に分ける事ができ、変異遺伝子に対応する薬剤の治療効果を推定する一助となった。