

特集：各診療科におけるがん治療あるいはがん診療技術の進歩

婦人科癌治療におけるコンパニオン診断の当科の現状

The Companion Tests for Gynecologic Cancer Treatment

菊池 朗 高橋 宏太郎 堀内 綾乃
生野 寿史 山口 雅幸* 西野 幸治*

Akira KIKUCHI, Kotaro TAKAHASHI, Ayano HORIUCHI,
Kazufumi HAINO, Masayuki YAMAGUCHI* and Koji NISHINO*

要旨

婦人科癌領域の主なコンパニオン診断はBRCA 1/2 遺伝子検査とマイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査の2つである。前者はIII/IV期卵巣癌初回化学療法後の維持療法としてのオラパリブの適応決定に、後者は化学療法後に増悪した進行・再発の固形癌に対するペンブロリズマブの適応決定に用いられる。BRCA 1/2 遺伝子検査は遺伝性乳癌卵巣癌症候群の確定検査であり、MSI検査はリンチ症候群のスクリーニング検査でもあり、遺伝的な対応も必要になる。しかし進行、再発癌の患者には、本人や血縁者の未発症のがんの予防や早期発見対策まで考えられない方も多く、遺伝カウンセリングの受診率は必ずしも良くない。実際進行、再発癌の患者の場合本人にとって新たながんの発症予防や早期発見のメリットは少ないかもしれない。しかしがん未発症の血縁者にとっては大きなメリットがあり、遺伝カウンセリング受診は重要である。

はじめに

がん治療も個別化医療の時代入っており、それに伴いコンパニオン診断が必要な治療も増えてきた。婦人科癌領域の主なコンパニオン診断は生殖細胞系列BRCA 1/2 遺伝子検査とマイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability: MSI) 検査の2つである。前者はIII/IV期卵巣癌初回化学療法後の維持療法としてのポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害薬であるオラパリブの適応決定に、後者は化学療法後に増悪した進行・再発の固形癌に対する免疫チェックポイント阻害剤であるペンブロリズマブの適応決定に用いられる。ペンブロリズマブはがん腫に関わらずMSI陽性であれば適応があるが、子宮体癌など婦人科癌でMSI陽性の頻度が比較的高いため¹⁾、婦人科領域でも広く行われている。この2つの検査の共通点は遺伝性腫瘍に関連した検査であることである。生殖細胞系列BRCA 1/2 遺伝子検査は遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary Breast

and Ovarian cancer: HBOC) の確定検査であり、MSI検査はリンチ症候群のスクリーニング検査でもあり、結果が陽性の場合にはがん治療だけでなく、遺伝的な対応も重要になってくる。当科の現状と問題点を報告する。

I 卵巣癌について

卵巣癌は予後不良な婦人科癌である。その一因は進行癌が多いことである。婦人科癌の中での比較になるが、子宮頸癌はがん検診が早期発見に有効であり、子宮体癌は不正出血が早期から起こりやすいが、卵巣癌は症状に乏しく、有効な検診もなく、そのため約半数がIII/IV期で発見される。III/IV期は所属リンパ節転移、腹膜播種もしくは遠隔転移のある状態である。手術と化学療法を組み合わせるが、I/II期比べて予後不良である²⁾。図1は当科で1985年から2014年の30年間の卵巣癌の年代別全生存期間である。1985-1994年治療開始症例に比べて、1995-2004年治療開始症例の予後は改善しているが、

新潟県立がんセンター新潟病院 婦人科 *新潟大学 家族性・遺伝性腫瘍学講座

Key words: マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability), BRCA1/2遺伝子 (BRCA1/2 gene), リンチ症候群 (Lynch syndrome), 遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome), PARP阻害剤 (PARP inhibitor), ペンブロリズマブ (pembrolizumab)

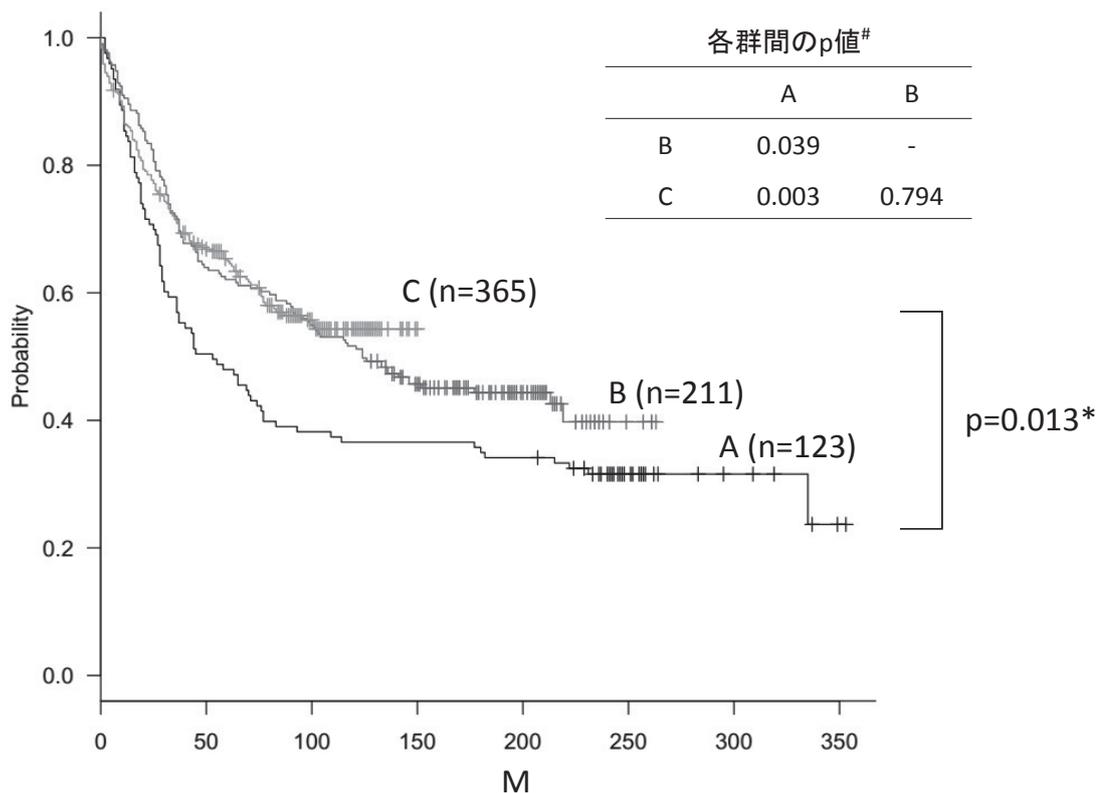


図1 当院の卵巣癌の治療開始年代別全生存期間

A: 1985-1994年治療開始群, B: 1995-2004年治療開始群, C: 2005-2014年治療開始群. *: Log rank test, #:post-hoc test (Holm法)。

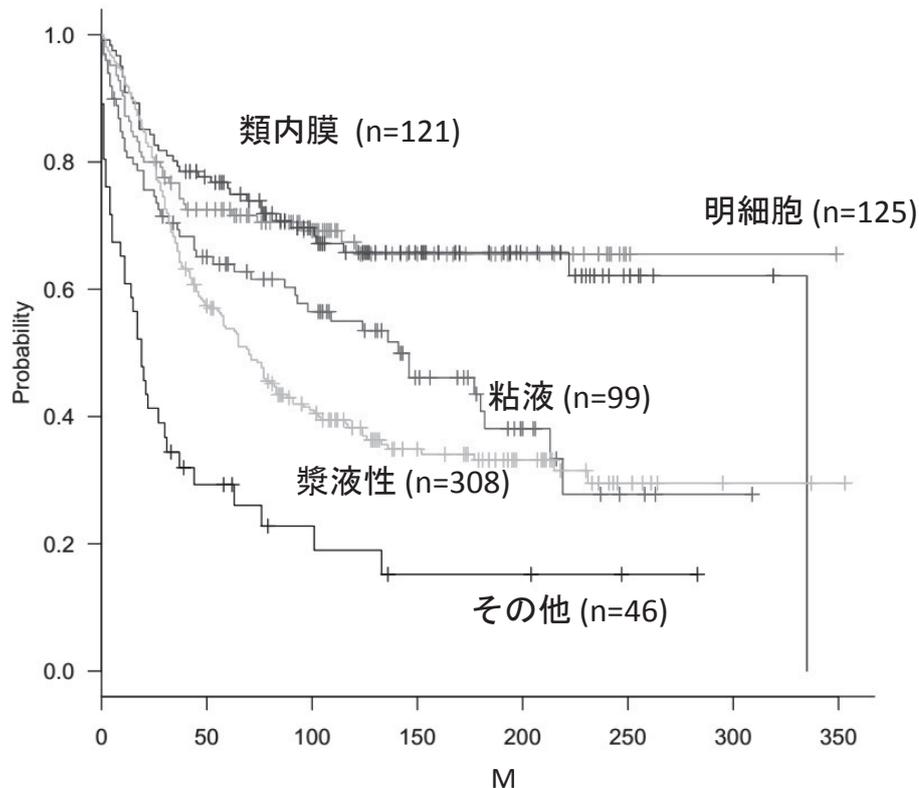


図2 当院の卵巣癌の組織型別生存率

1995-2004年治療開始症例と2005-2014年治療開始症例の予後に差はなく、20年間治療法の進歩がないと

言っても良いのかもしれない。組織型別にみると漿液性癌が最も予後不良である(図2)。各組織型と

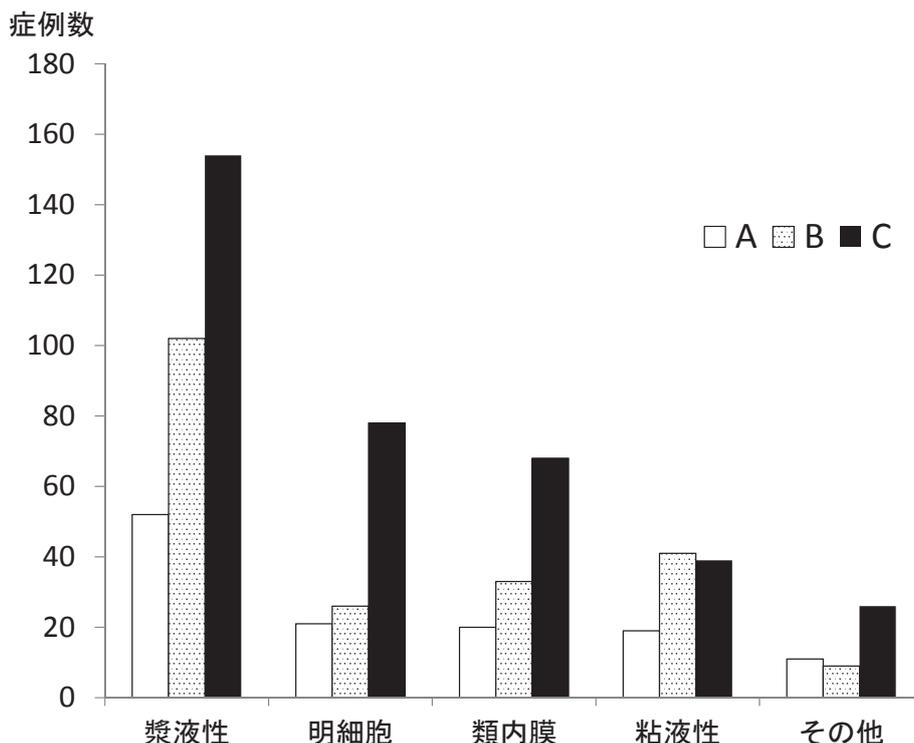


図3 当院の卵巣癌の年代別症例数 (組織型別)

A：1985-1994年治療開始群，B：1995-2004年治療開始群，C：2005-2014年治療開始群。

も症例数は経時的に増加傾向を示している。増加率という点では近年明細胞癌の増加が顕著であるが、実数としては漿液性癌が多い(図3)。本邦で行われた多施設共同研究によると、進行期別のHBOC卵巣癌の占める割合はI期3.4%，II期9.9%，III期25.4%，IV期20.0%とIII期・IV期に多い。また組織型はほとんどが漿液性癌であり、漿液性癌の28.3%を占める³⁾。つまり予後の悪い卵巣癌にHBOC卵巣癌が多く、その対策は卵巣癌の予後改善にとって重要である。なお卵管癌及び腹膜癌は卵巣癌と類縁疾患であり、卵巣癌とまとめて扱われることが多い。

II 卵巣癌初回化学療法

パクリタキセル／カルボプラチン (TC) 療法が基本になる。III/IV期の進行癌においてペバシズマブ併用TC療法、ペバシズマブ維持療法の有効性が示され、広く施行されてきた⁴⁾。しかし近年TC療法、PARP阻害剤維持療法の有効性を示す臨床試験が多数報告されている⁵⁻⁷⁾。PARP阻害剤はBRCA 1/2 遺伝子などの相同組換え修復に関する遺伝子の機能低下のあるがんに効果を示し、2019年6月本邦でもBRCA 1/2 遺伝子変異陽性卵巣癌にPARP阻害剤であるオラパリブ維持療法が保険承認された。前述したように生殖細胞系列BRCA 1/2 遺伝子変異陽性はHBOCであることが確定することを意味する。HBOCはBRCA1 遺伝子またはBRCA2 遺伝子の生殖細胞系列の病的変異 (近年バリエーション

という用語が使用されることも多い) が原因で乳癌や卵巣癌を高いリスクで発症する遺伝性腫瘍である。日本人では約500人に1人とされている⁸⁾。乳癌の早期発見に造影MRIによるサーベイランスが有効である。また卵巣癌の発症予防にリスク低減卵巣卵管摘出が有効であり、卵巣癌の発症は80%減少し、乳癌の発症も減少する可能性があり、全生存率も改善するとされている。早期発見や発症予防に有効な方法があるためコンパニオン診断でHBOCと確定した場合には本人や血縁者の遺伝カウンセリングが重要である⁹⁾。

III コンパニオン診断としてのBRCA 1/2 遺伝子検査の当科の現状

2019年3月から2020年7月まで当科で治療したIII/IV期の卵巣癌、卵管癌及び腹膜癌37例のうち、早期に転院、治療中断した8例を除いた29例の全例にBRCA 1/2 遺伝子検査の説明がされており、26例(90%)で実施されていた。5例(19%)で病的変異陽性であった。この5例にはTC療法及びオラパリブ維持療法が選択されていた。遺伝カウンセリングは3名受診、1名受診予定であり、1名は受診を希望されなかった。

IV 化学療法後に増悪した進行・再発の固形癌のペンブロリズマブ

ミスマッチ修復 (mismatch repair, MMR) 遺伝子

の変異があると免疫チェックポイント阻害剤が効きやすいことが知られている¹⁾。癌組織のMMR遺伝子の機能低下を判定する方法の一つがMSI検査であり、生殖細胞系列MMR遺伝子病的変異の有る場合はリンチ症候群となる。MSI検査は免疫チェックポイント阻害剤であるペンブロリズマブのコンパニオン診断であると同時にリンチ症候群のスクリーニング検査でもあり、大腸癌患者に対してはリンチ症候群の補助診断としても保険承認されている。リンチ症候群は250-1000人に1人程度とされ、関連癌として大腸癌、子宮体癌、胃癌などがある。大腸内視鏡サーベイランスが大腸癌の発生と死亡のリスクを軽減するとされ、ハイリスク者を拾い上げて、遺伝カ

ウンセリングをおこなうことが大切である¹⁰⁾。ペンブロリズマブのコンパニオン診断としてMSI検査を行った場合にも陽性例はリンチ症候群の可能性があり、遺伝カウンセリングなど遺伝的な対応が必要である。

V コンパニオン診断としてのMSI検査の当科の現状

2018年12月から2020年7月に当科でMSI検査を実施した60症例中3例(5%)であった(表1)。自験例では子宮頸部大細胞神経内分泌癌症例で著効した。化学療法及び放射線治療後の照射野内外の多発再発であるが、すべての病変が縮小した(図4)。

表1 婦人科がん種別MSI陽性率

がん種	MSI検査数	MSI陽性	MSI陽性率 (%)
子宮体癌	25	2	8.0
子宮頸癌	11	1	9.1
卵巣癌・卵管癌・腹膜癌	17	0	0
子宮癌肉腫	3	0	0
平滑筋肉腫	1	0	0
外陰癌	1	0	0
膣癌(未分化癌)	1	0	0
腹腔内組織球肉腫	1	0	0
計	60	3	5.0

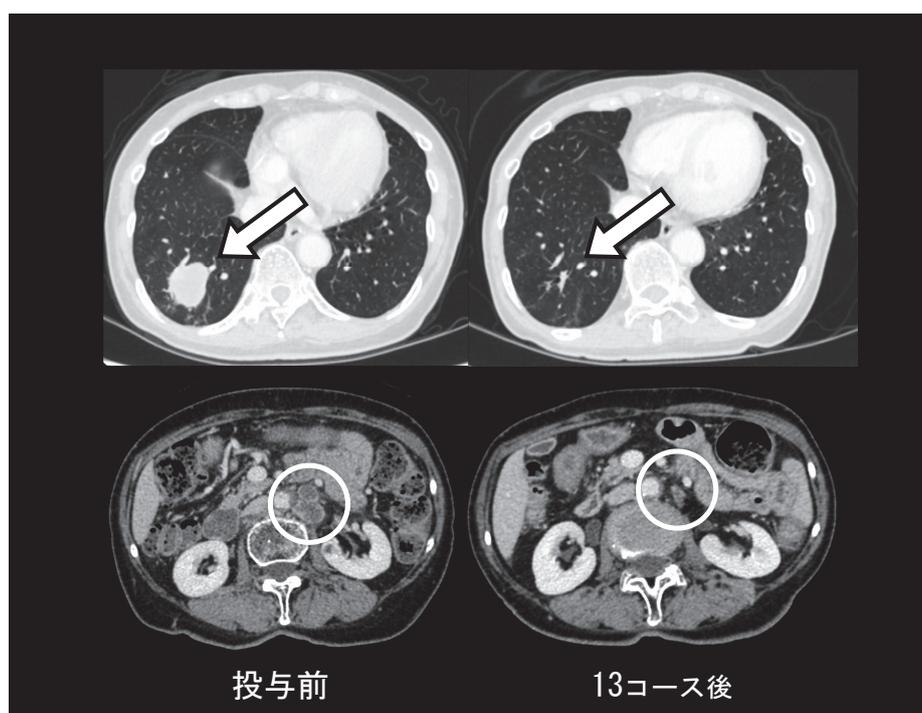


図4 ペンブロリズマブ著効例(子宮頸部大細胞神経内分泌癌)
白矢印: 肺転移, 白丸: 傍大動脈リンパ節転移(照射野内再発)

MSI検査の陽性率は低いが、保険診療のできる進行・再発癌の有望な治療と考える。ただしMSI陽性例3例の遺伝カウンセリング受診例はなかった¹²⁾。

VI コンパニオン診断で診断された遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングの特殊性

従来の遺伝カウンセリングは、既往歴、家族歴より遺伝性腫瘍のハイリスク患者を拾上げ、希望者に遺伝カウンセリング、確定の遺伝子検査を行っていた。遺伝カウンセリングや遺伝子検査の目的は、自分や血縁者の未発症の癌の予防や早期発見である。自分や血縁者のがん対策に興味のある方が遺伝カウンセリングや遺伝子検査を受けていた。ところがコンパニオン診断では主目的は進行、再発癌の患者に有効な治療法を選択することであり、未発症の癌の予防や早期発見が目的ではない。進行、再発癌の治療で精一杯で遺伝性腫瘍であることが判明しても、患者本人や血縁者の未発症のがんの予防や早期発見対策まで考えられないケースも多いのではないだろうか？ BRCA 1/2 遺伝子検査の変異陽性例では遺伝カウンセリング受診率が比較的良好であったが、MSI検査陽性例には遺伝カウンセリングの受診例はなかった。標準治療終了後のMSI陽性再発・進行癌とBRCA 1/2 変異陽性卵巣癌初回治療後の予後の差が、受診率に差が生じる原因のひとつかもしれない。前者の無増悪生存期間の中央値は4.1か月と短い¹¹⁾、BRCA 1/2 変異陽性卵巣癌初回治療後オラパリブ維持療法施行例の無増悪生存期間の中央値は5年を超える⁵⁾。病状が安定している期間が長く、遺伝カウンセリングを受ける精神的余裕があるのかもしれない。また生殖細胞系列BRCA 1/2 遺伝子検査が確定検査であるが、MSI検査はスクリーニング検査に過ぎないことも影響している可能性がある。治療は受けたいが、自分が遺伝性腫瘍と知りたくない、確定されたくない方もいるように思える。コンパニオン診断の対象となる進行、再発癌の場合に、遺伝カウンセリングをしても、患者本人にとって新たながんの発症予防や早期発見のメリットは少ないかもしれない。しかしがん未発症の血縁者にとっては大きなメリットがある。遺伝カウンセリング受診率の向上は大切である。

最後に

生殖細胞系列BRCA 1/2 遺伝子検査がHBOCの診断目的に、進行期によらず卵巣癌患者すべてに保険適応になった。今後遺伝カウンセリングを希望するクライアントが増加する可能性がある。一方で卵巣

癌初回化学療法後維持療法にコンパニオン診断不要のPARP阻害剤（ニラパリブ）が保険承認された。生殖細胞系列BRCA 1/2 遺伝子検査をしなくてもPARP阻害剤を使用できるようになった。コンパニオン診断としてのBRCA 1/2 遺伝子検査が今後どのように行っていくか予測困難であるが、卵巣癌患者のBRCA 1/2 遺伝子の変異の有無を卵巣癌の診断早期に確認して、その後の治療や血縁者の健康管理に生かすことは重要である。今後ますます遺伝カウンセリング、サーベイランス及びリスク低減手術などの遺伝的対応が大切になってくるであろう。

文献

- 1) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 357 (6349): 409-413. 2017.
- 2) 菊池朗：BRCA 1/2 遺伝子生殖細胞系列変異に伴う卵巣癌。県立がんセンター新潟病院医誌。57 (1)：10-13. 2018.
- 3) Enomoto T, Aoki D, Hattori K, et al: The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARACTERizing the cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TESting of BRCA (CHARLOTTE). *Int J Gynecol Cancer*. 29 (6): 1043-1049. 2019.
- 4) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 365 (26): 2473-2483. 2011.
- 5) Moore K, Colombo N, Scambia G, et al: Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 379 (26): 2495-2505. 2018.
- 6) Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al: Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 375 (22): 2154-2164. 2016.
- 7) Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al: Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 381 (25): 2416-2428. 2019.
- 8) Momozawa Y, Iwasaki Y, Parsons MT, et al: Germline pathogenic variants of 11 breast cancer genes in 7,051 Japanese patients and 11,241 controls. *Nat Commun*. 9 (1): 4083. doi: 10.1038/s41467-018-06581-8. 2018.
- 9) 「わが国における遺伝性乳癌卵巣癌の臨床遺伝学的特徴の解明と遺伝子情報を用いた生命予後の改善に関する研究」班編：Ⅱ各論Ⅱ-2 乳癌領域、Ⅱ-3 婦人科領域。遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き2017年版。p73-120。金原出版。2017。
- 10) 日本家族性腫瘍学会編：第6章リンチ症候群 Lynch syndrome (LS)。遺伝性腫瘍ハンドブック。p85-p100。金原出版。2019。
- 11) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, 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): 1-10. 2020.
- 12) 高橋宏太郎, 堀内綾乃, 生野寿史, 菊池朗 (Submitted to 新潟産科婦人科学会誌)