

前立腺癌と遺伝子治療



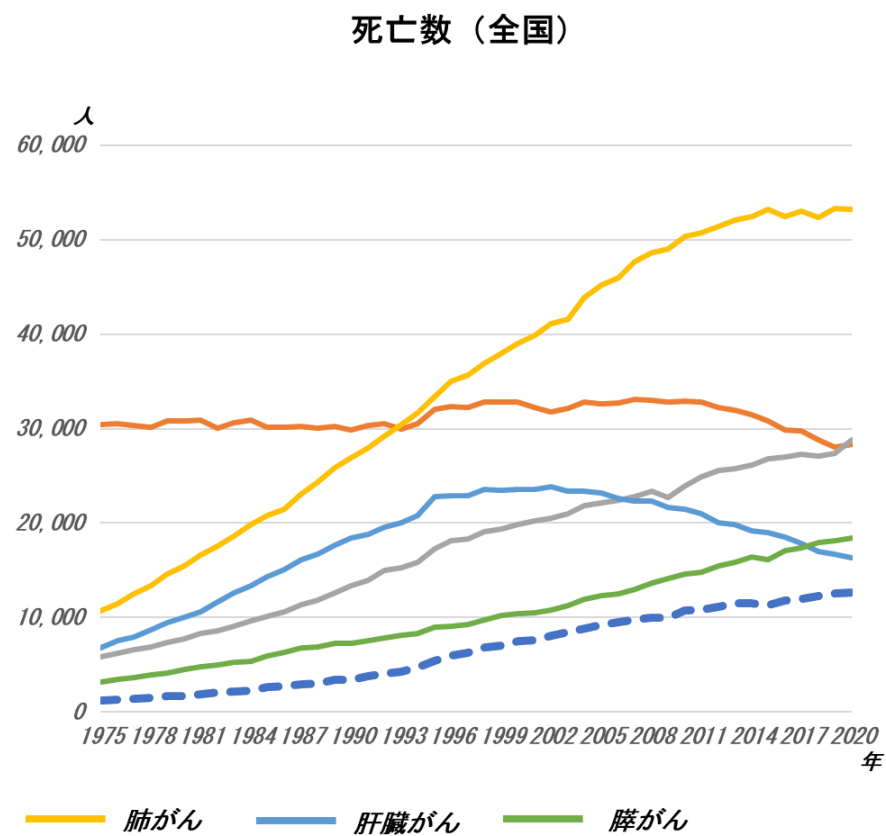
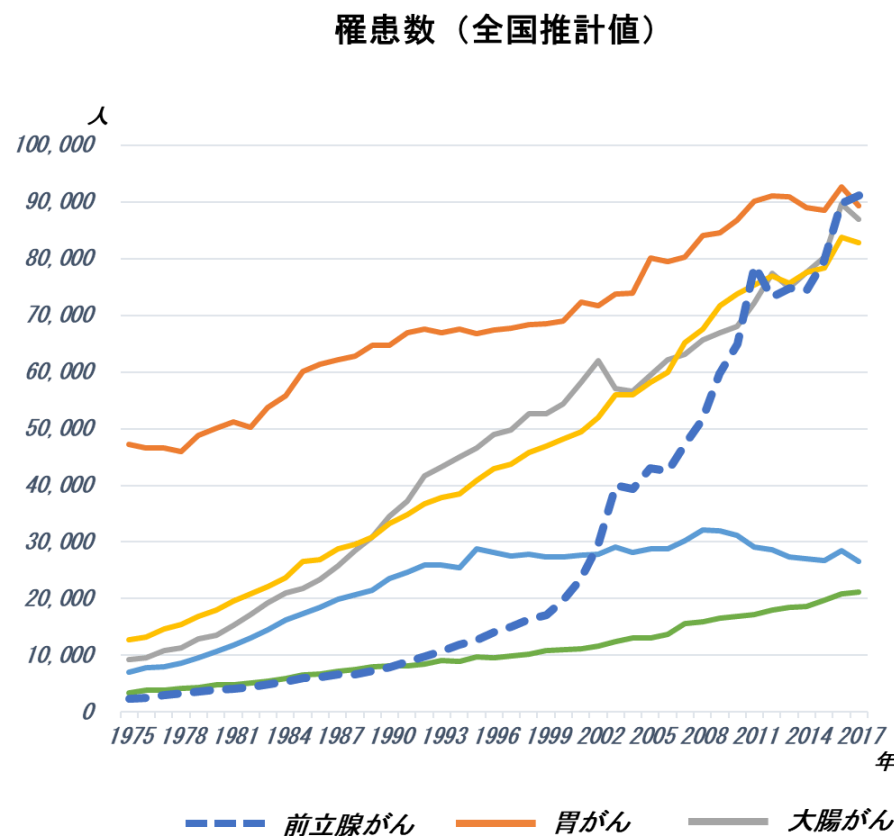
泌尿器科 鵜川聖也

2024/11/28 オープンカンファレンス

Agenda

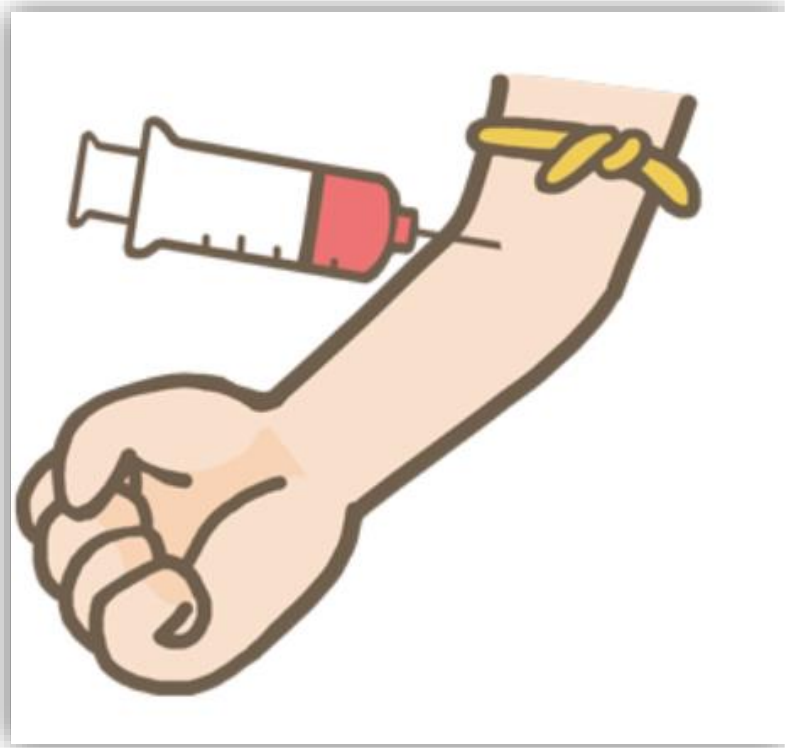
1. 前立腺癌の治療
2. 前立腺癌とBRCA遺伝子変異
3. AIを用いたBRCA変異の予測

前立腺癌の罹患数 年次推移



前立腺癌の検査

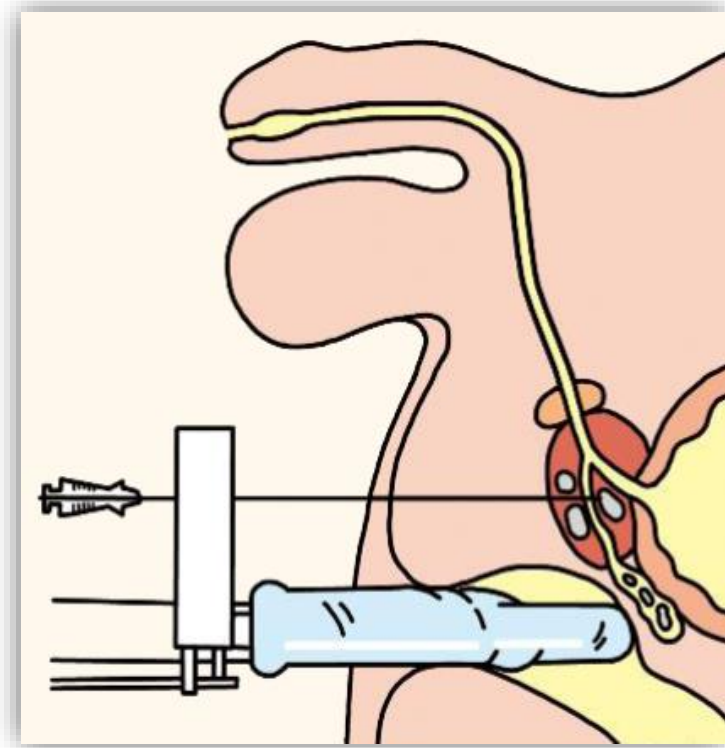
・ PSA値



・ MRI



・ 前立腺生検



前立腺癌の病期



限局性がん

PSA<10
GS $\leq$ 3+3
病期 T1,T2a

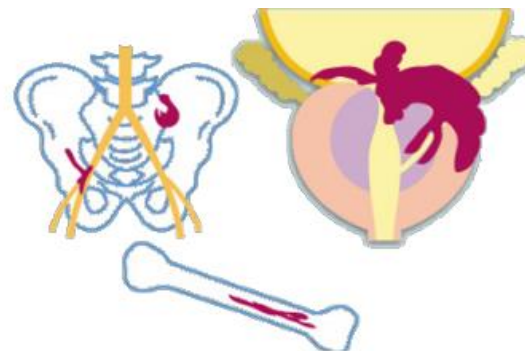
低リスク



局所進行がん

低、高以外

中リスク



転移がん

明らかな転移

転移癌

PSA 20 $\leq$
GS4+4 $\leq$
病期 T2c,T3

高リスク

前立腺癌の治療

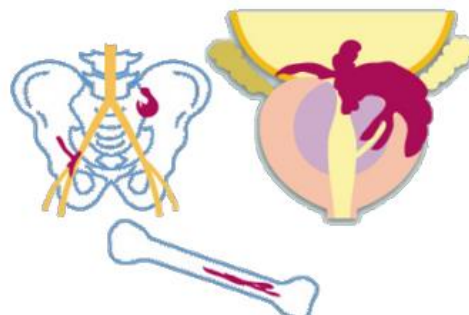
限局性がん



局所進行がん



転移がん



ホルモン療法

手術療法

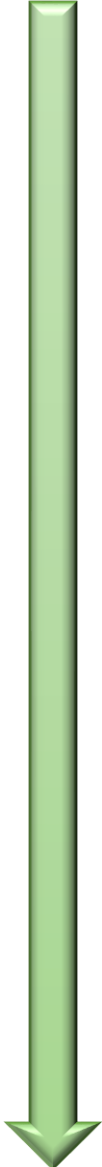
放射線療法

監視療法

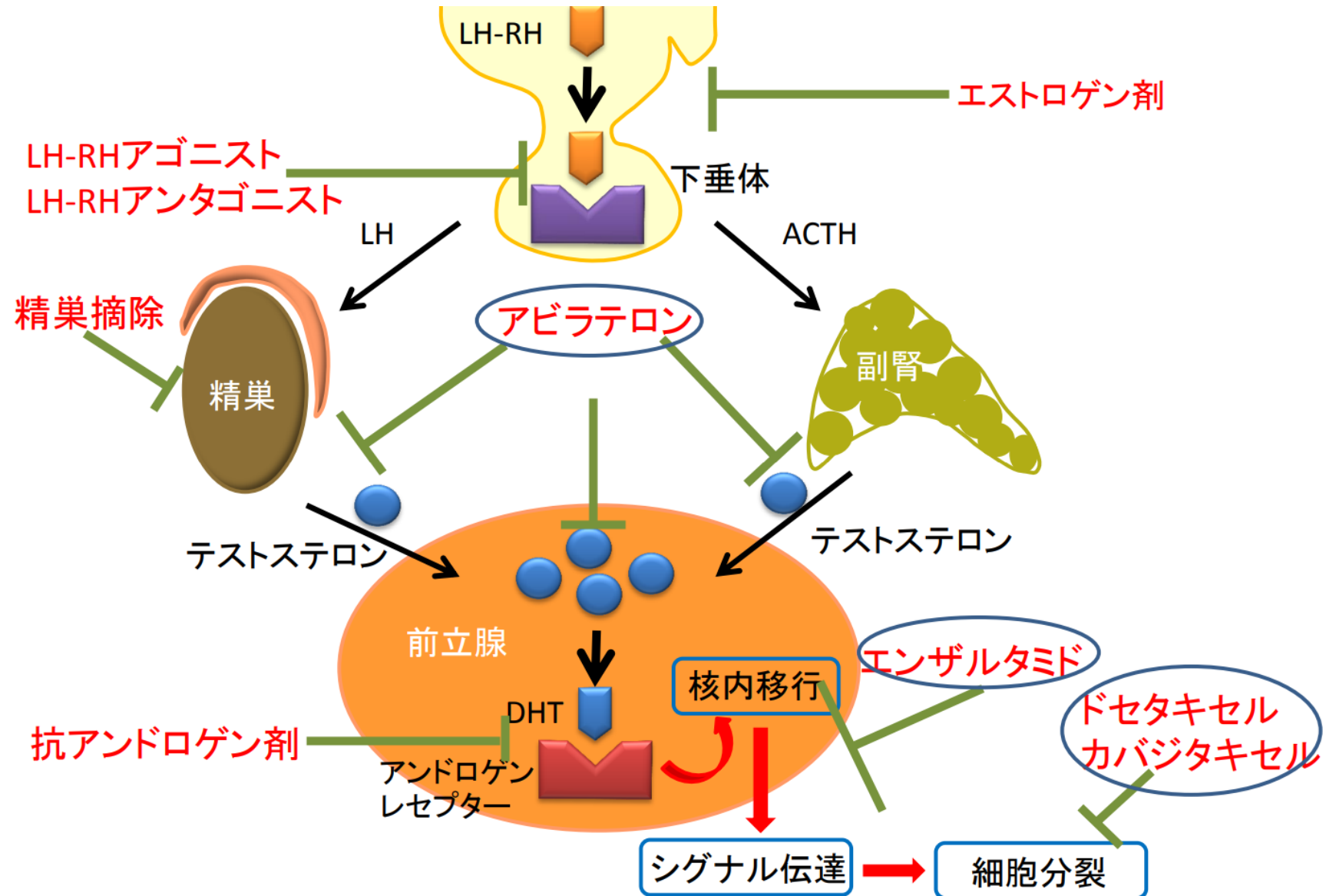
抗がん剤化学療法

骨転移に対する薬物治療

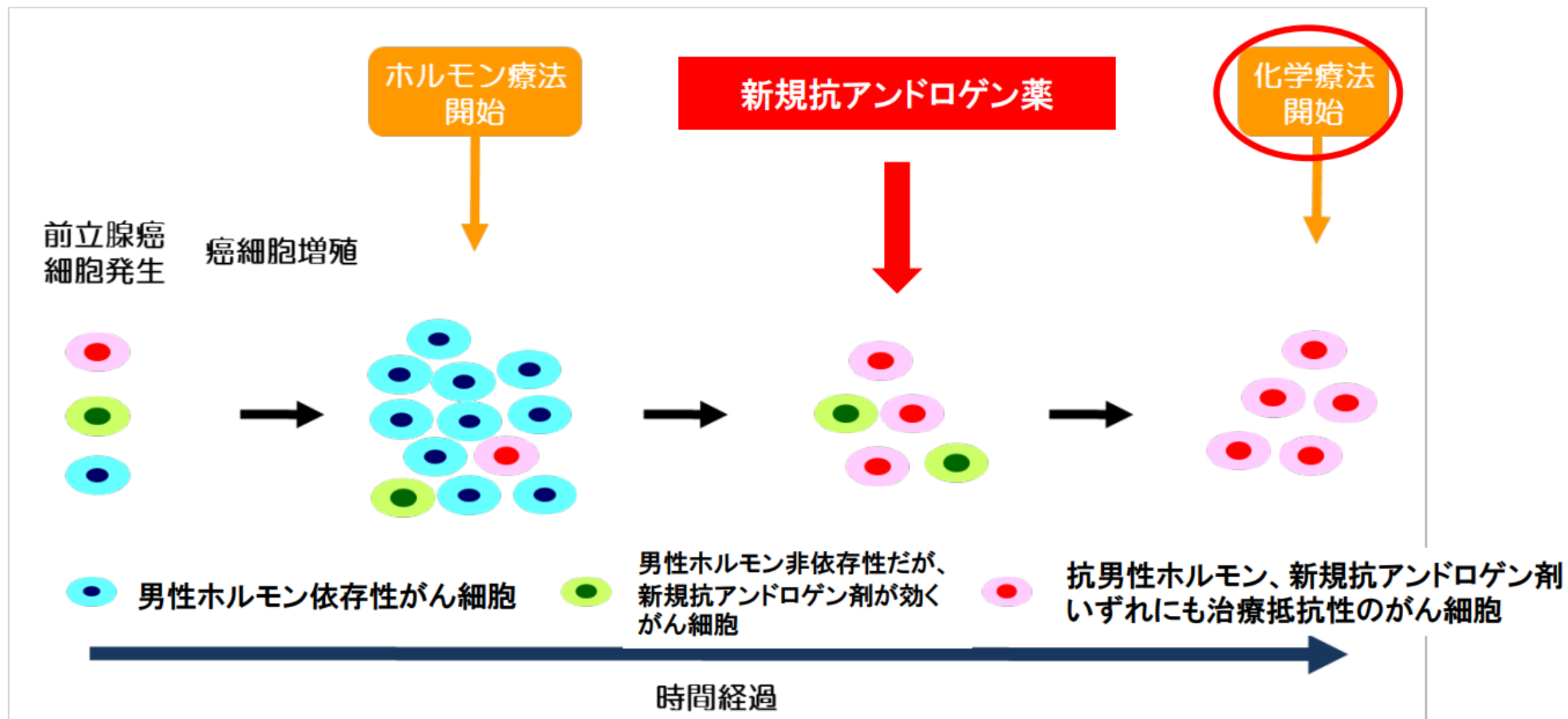
前立腺癌薬物療法の歴史

- 
- 1941 Huggins **外科的去勢術(精巣摘除術)**により前立腺癌の進行を抑制
- 1971 Wang PSAの分離精製
- 1981 Shally **GnRHアナログ**による治療開始
- 1982 Labrie CABの提言(抗アンドロゲン薬の併用)
- 1989 **フルタミド**承認
- 1995 **ビカルタミド**承認
- 2008 **ドセタキセル**承認
- 2014 **エンザルタミド** **アビラテロン** **カバジタキセル**承認
- 2021 **オラパリブ**承認

薬物療法の作用機序



薬物療法のフローチャート

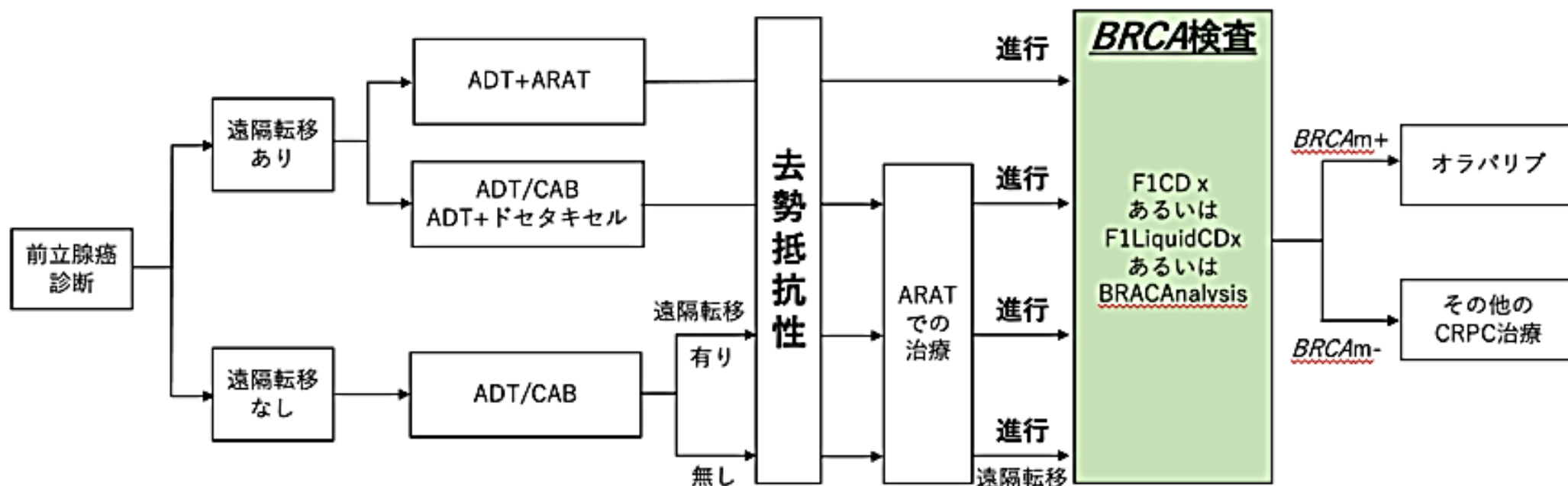


前立腺癌の遺伝子治療 PARP阻害薬

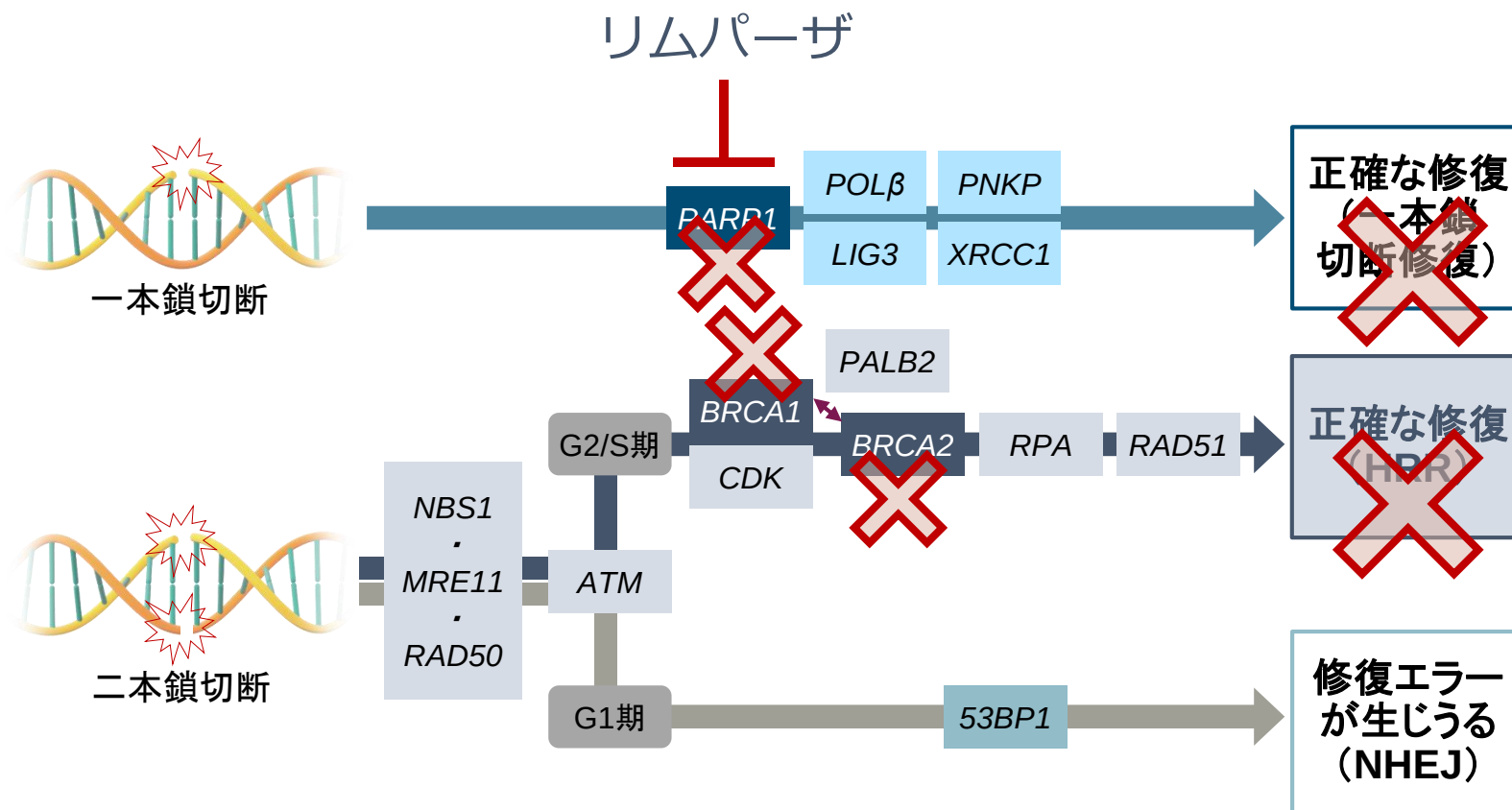
対象：転移性去勢抵抗性前立腺癌 mCRPC

適応：BRCA遺伝子変異を有するもの

治療薬：オラパリブ(リムパーザ®) 2021年保険承認



リムパーザの作用機序



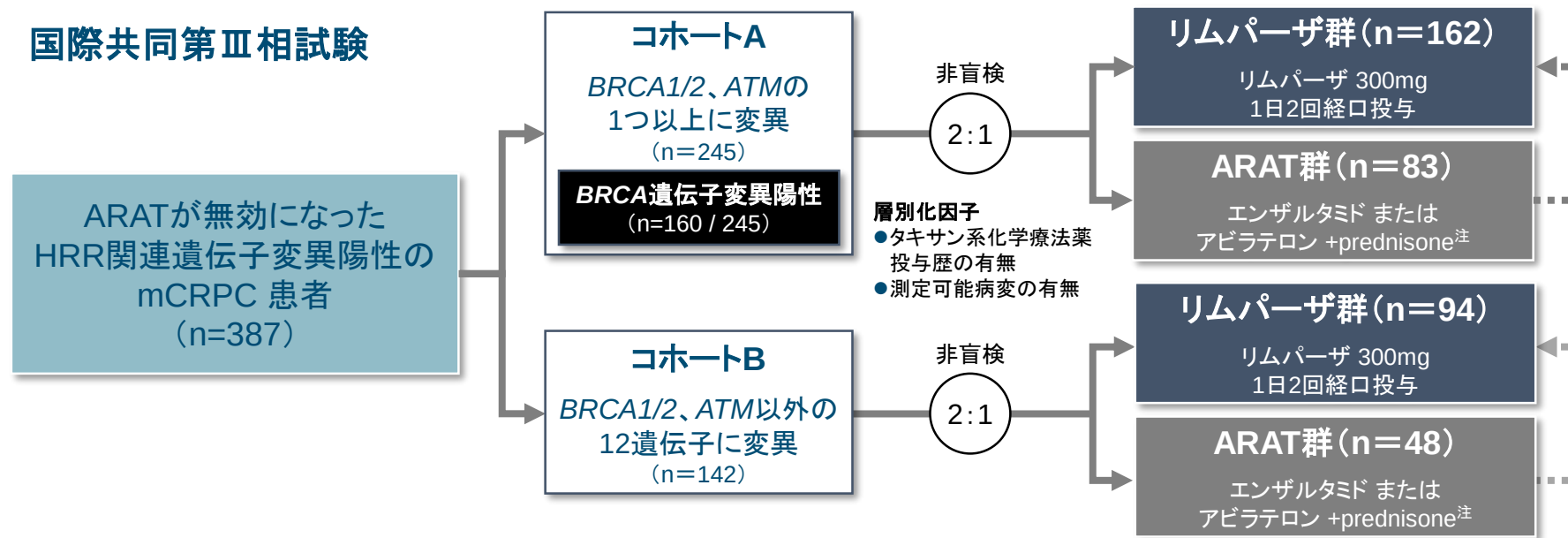
PARP: ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ

HRR: 相同組換え修復 (Homologous Recombination Repair)

NHEJ: 非相同末端再結合 (Non-Homologous End-Joining)

PROfound試験

国際共同第Ⅲ相試験



主要評価項目

コホートAにおける画像診断に基づく無増悪生存期間 (rPFS) :
盲検下での独立中央評価

コホートBで変異の有無が確認された遺伝子

BARD1	BRIP1	CDK12
CHEK1	CHEK2	FANCL
PALB2	PPP2R2A	RAD51B
RAD51C	RAD51D	RAD54L

副次評価項目 (主なもの)

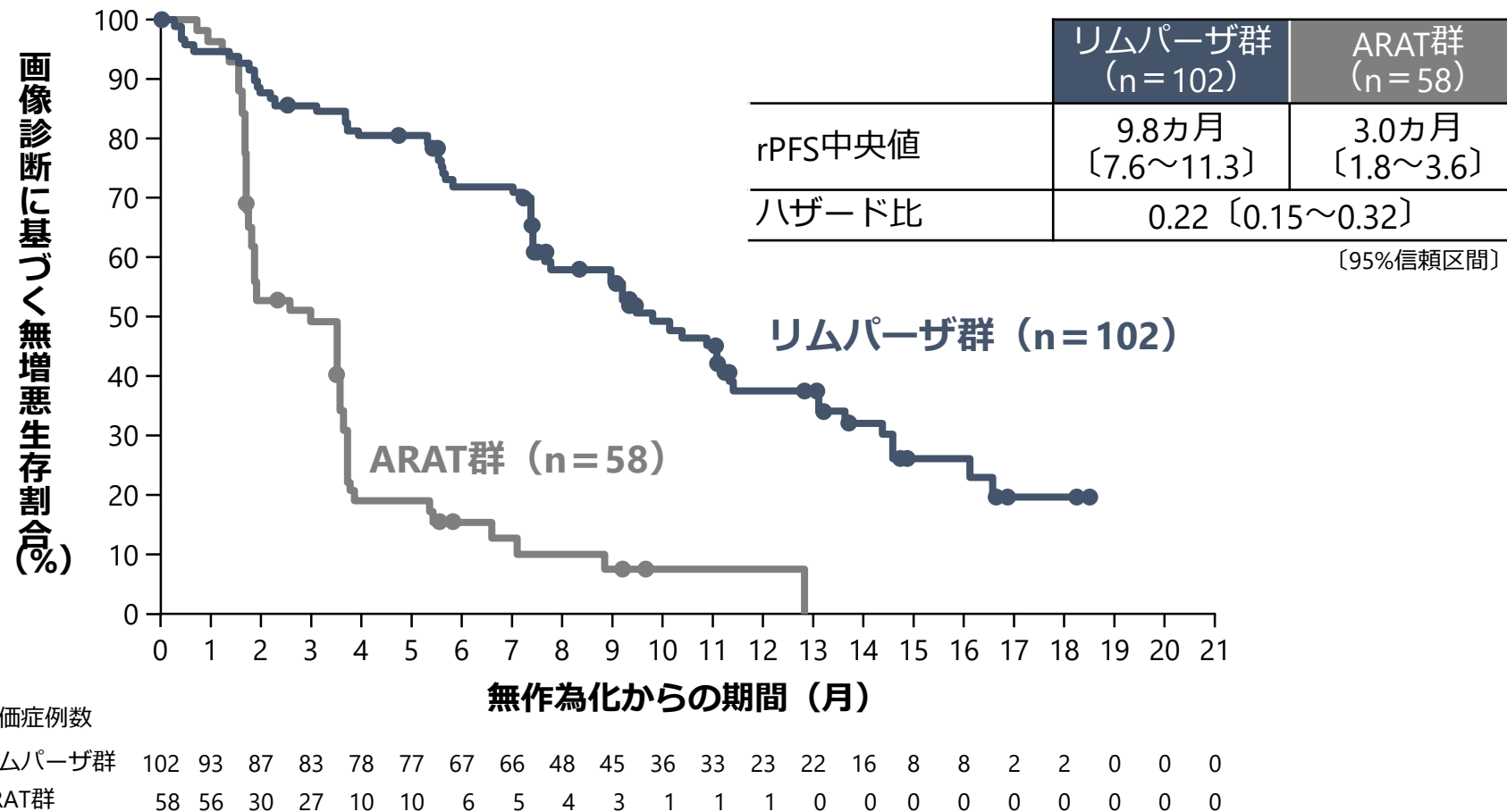
- 客観的奏効率 (ORR: コホートA)
- 疼痛増悪までの期間 (TTPP: コホートA)
- 無作為割付けから二次進行または死亡までの期間 (PFS2: コホートA/コホートA+B)
- 健康関連QoL (FACT-Pとその下位尺度) など
- 安全性 (有害事象、重篤な有害事象、治療薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査) など
- rPFS (コホートA+B)
- 全生存期間 (OS: コホートA/コホートA+B)
- PSA奏効率 (コホートA/コホートA+B)

1) アストラゼネカ株式会社 承認時評価資料(相同組換え修復関連遺伝子に変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験, 2019).

2) de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102. (アストラゼネカ社による研究支援あり)

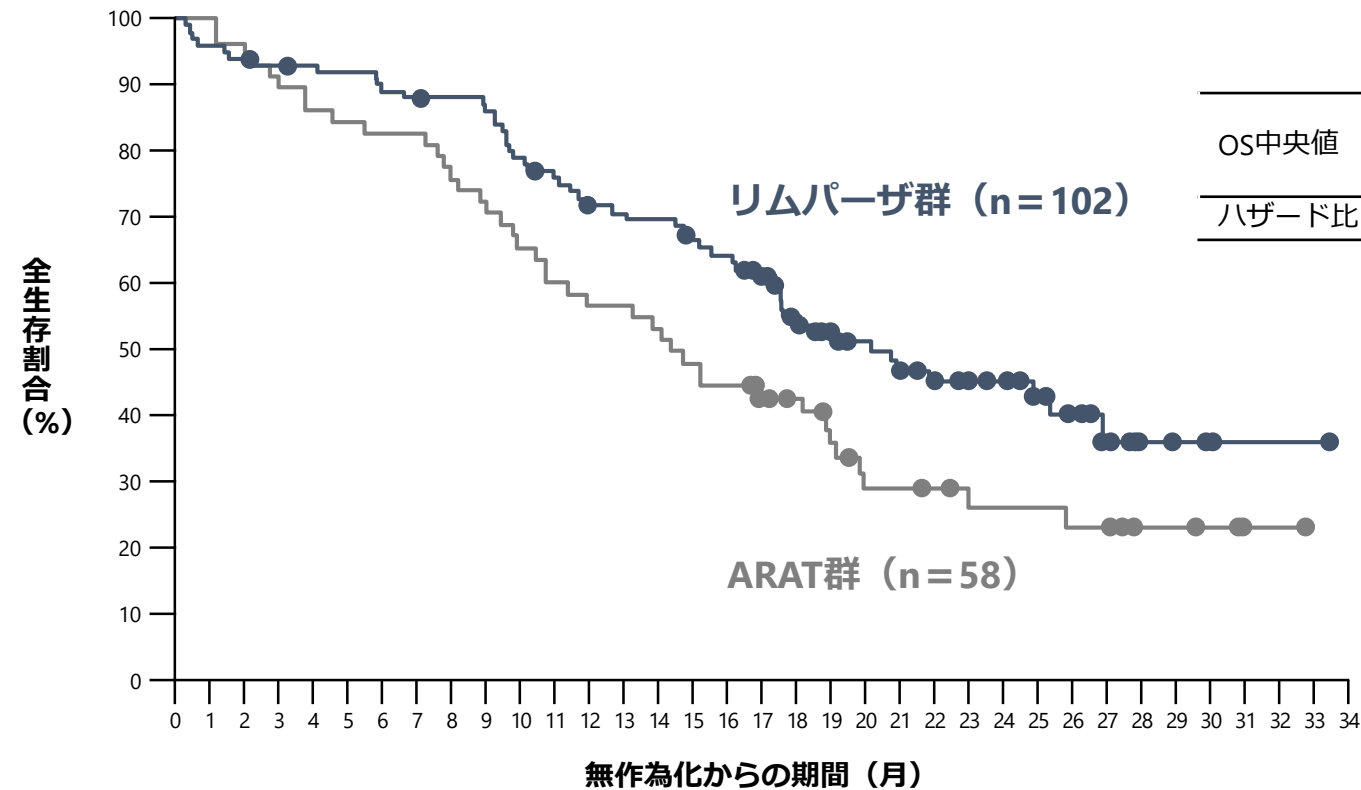
画像診断に基づく無増悪生存期間 (rPFS)

BRCA遺伝子変異陽性例



1) アストラゼネカ株式会社 承認時評価資料(相同組換え修復関連遺伝子に変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験, 2019).

全生存期間（OS）



	リンパーザ群 (n=102)	ARAT群 (n=58)
OS中央値	20.1カ月 〔17.4～ 26.8〕	14.4カ月 〔10.7～ 18.9〕
ハザード比	0.63 〔0.42～0.95〕	

評価症例数

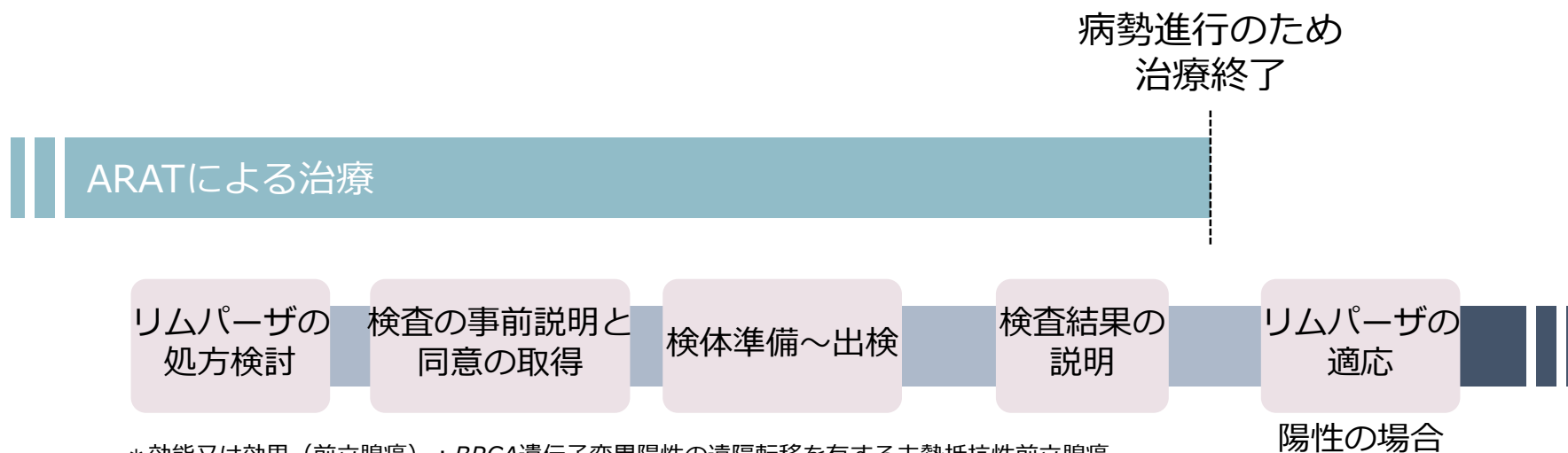
リンパーザ群	102	98	96	94	93	92	89	88	87	85	78	73	68	67	66	62	60	54	46	39	35	31	27	23	22	16	12	8	4	3	2	1	1	1	0
ARAT群	58	58	55	52	50	49	48	48	44	42	38	35	33	33	30	28	26	22	20	16	12	12	11	9	9	9	8	8	5	5	3	1	1	0	0

1) アストラゼネカ株式会社 承認時評価資料(相同組換え修復関連遺伝子に変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験, 2019).

リムパーザのコンパニオン診断 検査タイミング

1剤目ARAT治療中の病勢進行前に、遺伝子変異検査の説明を行うことが望ましい

遺伝子変異検査は、検査結果の受領までに時間がかかる可能性があることを考慮し、さかのぼって3～4週間前、ARATによる治療中の病勢進行前に、リムパーザによる治療と事前の検査を行う可能性について説明しておき、同意を取得することが望ましい。



* 効能又は効果（前立腺癌）：BRCA遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

リムパーザのコンパニオン診断としての 遺伝子変異検査の対象

- ✓ CRPCとなった患者にはARATによる治療が行われるが、HRR（相同組換え修復）関連遺伝子変異陽性のmCRPCは、既存治療の抵抗性と関連することや予後不良であることが報告されている¹⁻²。
- ✓ リムパーザの国際共同第Ⅲ相試験（PROfound試験）には、ARATが無効になったBRCA遺伝子を含むHRR関連遺伝子変異陽性のmCRPC患者が登録され、本邦ではPROfound試験の結果に基づき、「BRCA遺伝子変異陽性のmCRPC」が適応追加された。そのため、遠隔転移を有しており、ARATによる治療を開始したものの、病勢進行が疑われる患者は、リムパーザの処方を検討する対象であり、遺伝子変異検査の対象となる。
- ✓ 遺伝子変異検査を行い、BRCA遺伝子の変異陽性であれば、リムパーザの適応と判定される。

遠隔転移を有する、去勢抵抗性前立腺癌の患者

1. Annala M, et al. Cancer Discov. 2018;8(4):444-457.
2. Castro E, et al: J Clin Oncol Vol. 37(6), 2019: 490-503. © 2020 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Readers are encouraged to read the entire article for the correct context at jco.ascopubs.org.

検査対象の絞り込みは可能か？

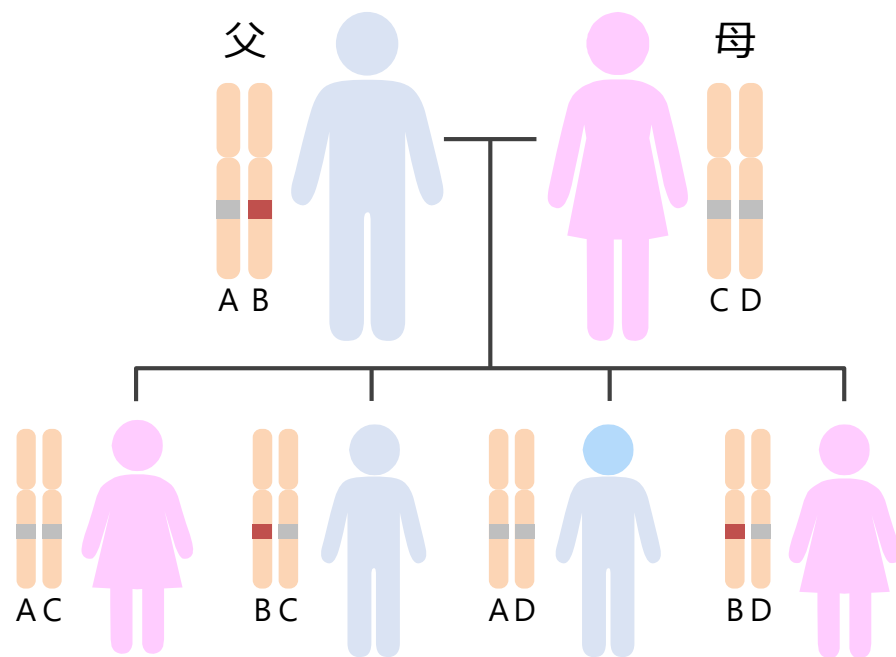
Agenda

1. 前立腺癌の治療
2. 前立腺癌とBRCA遺伝子変異
3. AIを用いたBRCA変異の予測

遺伝子変異 GermlineとSomatic

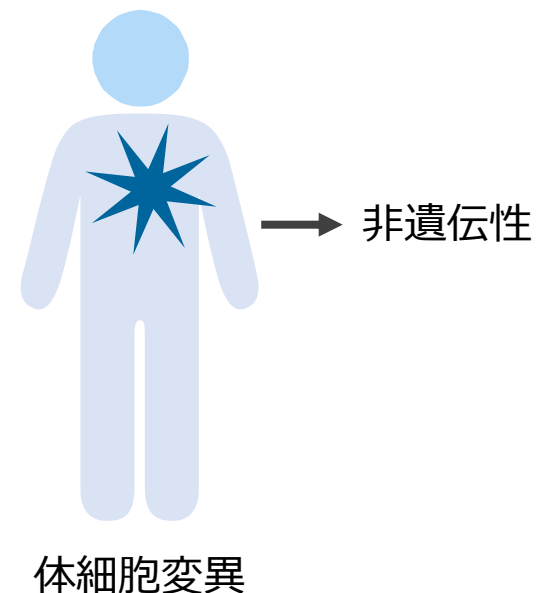
germline mutation (生殖細胞系列変異)

- 次の世代（親から子）に引き継がれ、同じ変異を体中にもつ。

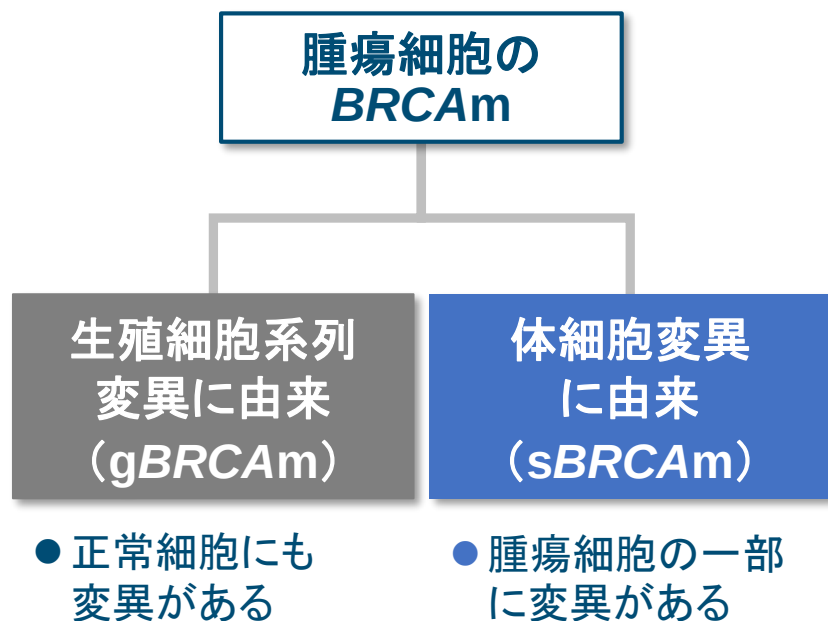


somatic mutation (体細胞変異)

- 次の世代に引き継がれない。
- 変異は体の一部に限られる。

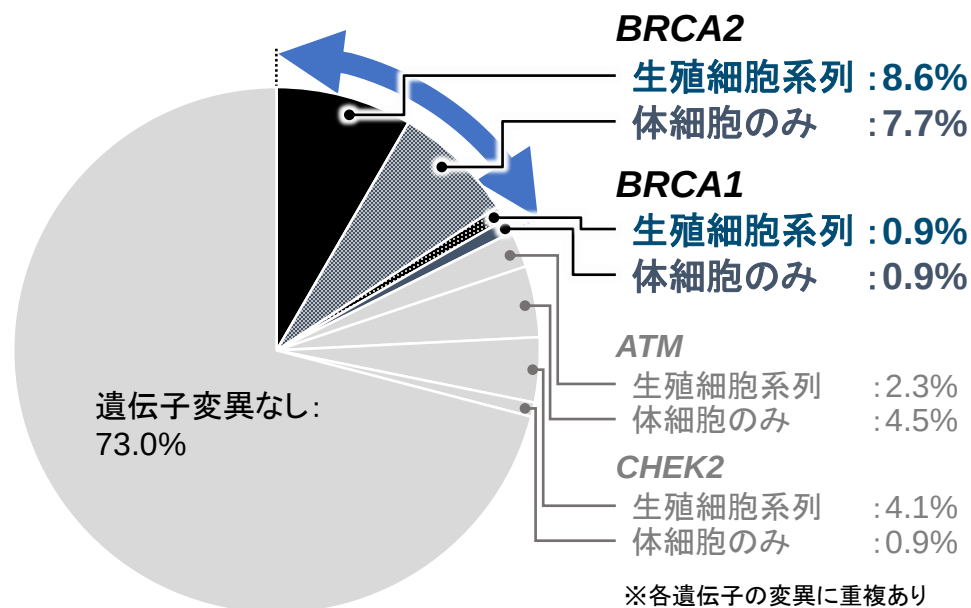


前立腺癌における**BRCA**遺伝子変異の頻度



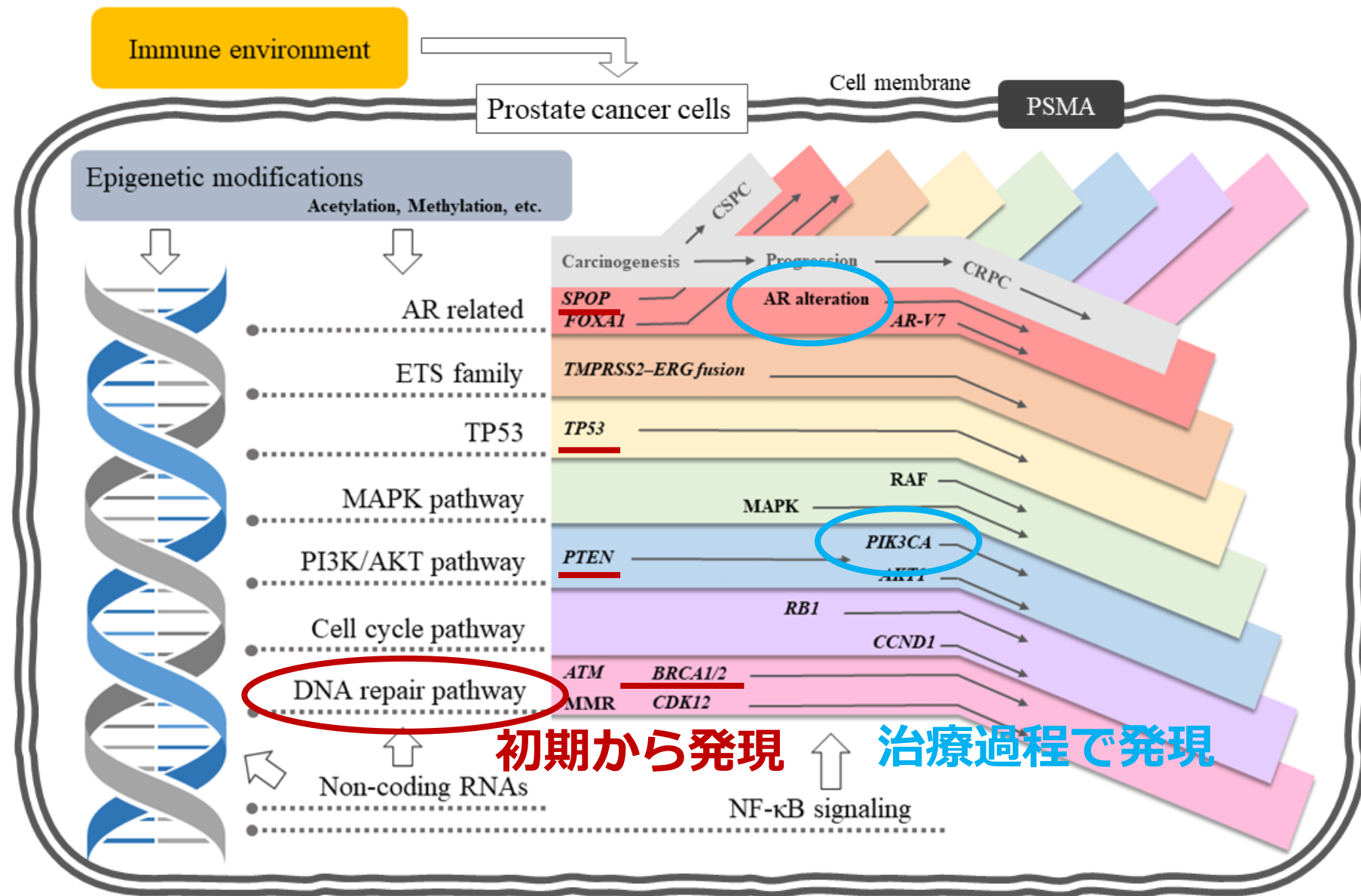
進行前立腺癌における遺伝子変異の頻度¹⁾

検討遺伝子: **BRCA1/2**、**ATM**、**CHEK2**



生殖細胞系変異
と体細胞変異は
同程度

1) Abida W, et al. JCO Precis Oncol. 2017;2017:PO.17.00029.



Maekawa S, et al : Molecular Mechanisms of Prostate Cancer Development in the Precision Medicine Era : A Comprehensive Review. Cancers 16 : 523 ; 2024

前立腺癌の各病期における遺伝子異常の割合

文献	病期	遺伝子(%)									
		AR	TP53	PTEN	RB1	SPOP	BRCA2	BRCA1	ATM	CDK12	ETS
TCGA. Cell (2015)	localized	0	8	17	1	11	3	0.3	6	1	54
Grasso. Nature (2012)	localized	0	36.3	54.5	18.2	0	9.1	0	9.1	0	72.7
Stopsack. Clin Cancer Res (2020)	mHSPC	5	33	24	5	13	7	0.2	5	6	
Robinson. Cell (2015)	mCRPC	62.7	53.3	40	9.3	8	13.3	0.7	7.3	4.7	56.7
Abida. JCO Precis Oncol (2017)	localized	2	27	12	2	12	6	1	2	4	
	mHSPC	4	30	18	7	11	7	1	2	6	
	mCRPC	52	48	29	18	5	10	2	11	11	
Davies. Crit Rev Oncog (2022)	mHSPC	0-5	30-48	12-34	5-8	7-11	2-9	1-2	3-6	4-6	
	mCRPC	41-52	30-50	32-40	6-13	6-11	7-12	1-2	5-6	4-6	
He. Signal Transduct Target Ther (2022)	localized	1.2	8	17	0.9	12	3	1.2	7	2.4	46
	mHSPC	6	33	25	5	13	7	0.5	8	7	26
	mCRPC	59	40	33	13	11	12	5	8	10	32

泌尿器癌と生殖細胞系列病的Variant

- 病的バリエーションを保有している患者は、保有していない患者より若年で前立腺癌を発症している。
- Gleason scoreも高い傾向にあった。

Momozawa Y, et al : Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. J Natl Cancer Inst 112 : 369-376, 2020

- 特に*BRCA1/2*遺伝子の女性乳がんや*BRCA2*遺伝子の前立腺がんは、年齢が上がるとともに、病的バリエーション保持率が下がっていた。

Momozawa Y, et al : Expansion of Cancer Risk Profile for *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants. JAMA Oncology 10 : 1001, 2022

Statistically significant differences in demographic and clinical characteristics between patients with PCa without pathogenic variants

- ✓ 年齢
- ✓ 飲酒歴
- ✓ 乳癌家族歴
- ✓ 膵臓癌家族歴
- ✓ Gleason score

Variable	No. of patients with pathogenic variants (%)	No. of patients without pathogenic variants (%)	P*	OR (95% CI)
No. of patients	219 (100)	7417 (100)	—	—
Age at diagnosis, mean (SD), y	69.0 (7.7)	71.0 (6.9)	<.001	—
Smoking history				
Yes	167 (77.0)	5046 (69.2)	.02	1.48 (1.07 to 2.09)
No	50 (23.0)	2243 (30.8)		1.00 (Referent)
Alcohol drinking history				
Yes	180 (82.6)	5078 (69.8)	<.001	2.05 (1.44 to 3.01)
No	38 (17.4)	2202 (30.2)		1.00 (Referent)
Family history of PCa†				
Yes	18 (8.2)	505 (6.8)	.41	1.23 (0.71 to 2.01)
No	201 (91.8)	6912 (93.2)		1.00 (Referent)
Family history of breast cancer				
Yes	26 (11.9)	333 (4.5)	<.001	2.87 (1.80 to 4.40)
No	193 (88.1)	7084 (95.5)		1.00 (Referent)
Family history of pancreatic cancer				
Yes	19 (8.7)	234 (3.2)	<.001	2.92 (1.69 to 4.78)
No	200 (91.3)	7183 (96.8)		1.00 (Referent)
Family history of lung cancer				
Yes	27 (12.3)	553 (7.5)	.01	1.73 (1.10 to 2.64)
No	192 (87.7)	6864 (92.5)		1.00 (Referent)
Family history of liver cancer				
Yes	17 (7.8)	340 (4.6)	.03	1.75 (0.99 to 2.92)
No	202 (92.2)	7077 (95.4)		1.00 (Referent)
TNM classification: T				
T3/T4	37 (33.6)	902 (24.6)	.03	1.56 (1.01 to 2.36)
T0 -2	73 (66.4)	2769 (75.4)		1.00 (Referent)
TNM classification: M				
M1	14 (13.2)	270 (7.7)	.04	1.83 (0.95 to 3.28)
M0	92 (86.8)	3244 (92.3)		1.00 (Referent)
Gleason score				
Aggressive (≥8)	66 (41.0)	1610 (29.1)	.002	1.70 (1.21 to 2.36)
Indolent (<8)	95 (59.0)	3930 (70.9)		1.00 (Referent)
Maximum value of serum PSA before treatment, ng/mL				
>10	87 (64.0)	2461 (54.1)	.02	1.51 (1.04 to 2.19)
≤10	49 (36.0)	2087 (45.9)		1.00 (Referent)

*年齢についてはN
が大きいことで
P<0.01となってい
る可能性あり

*同文献では生殖細
胞系列の病的バリア
ントのみ

泌尿器癌と生殖細胞系列病的Variant

- 病的バリエーションを保有している患者は、保有していない患者より若年で前立腺癌を発症している。
- Gleason scoreも高い傾向にあった。

Momozawa Y, et al : Germline Pathogenic Variants in 7636 Japanese Patients With Prostate Cancer and 12 366 Controls. J Natl Cancer Inst 112 : 369-376, 2020

- 特に*BRCA1/2*遺伝子の女性乳がんや*BRCA2*遺伝子の前立腺がんは、年齢が上がるとともに、病的バリエーション保持率が下がっていた。

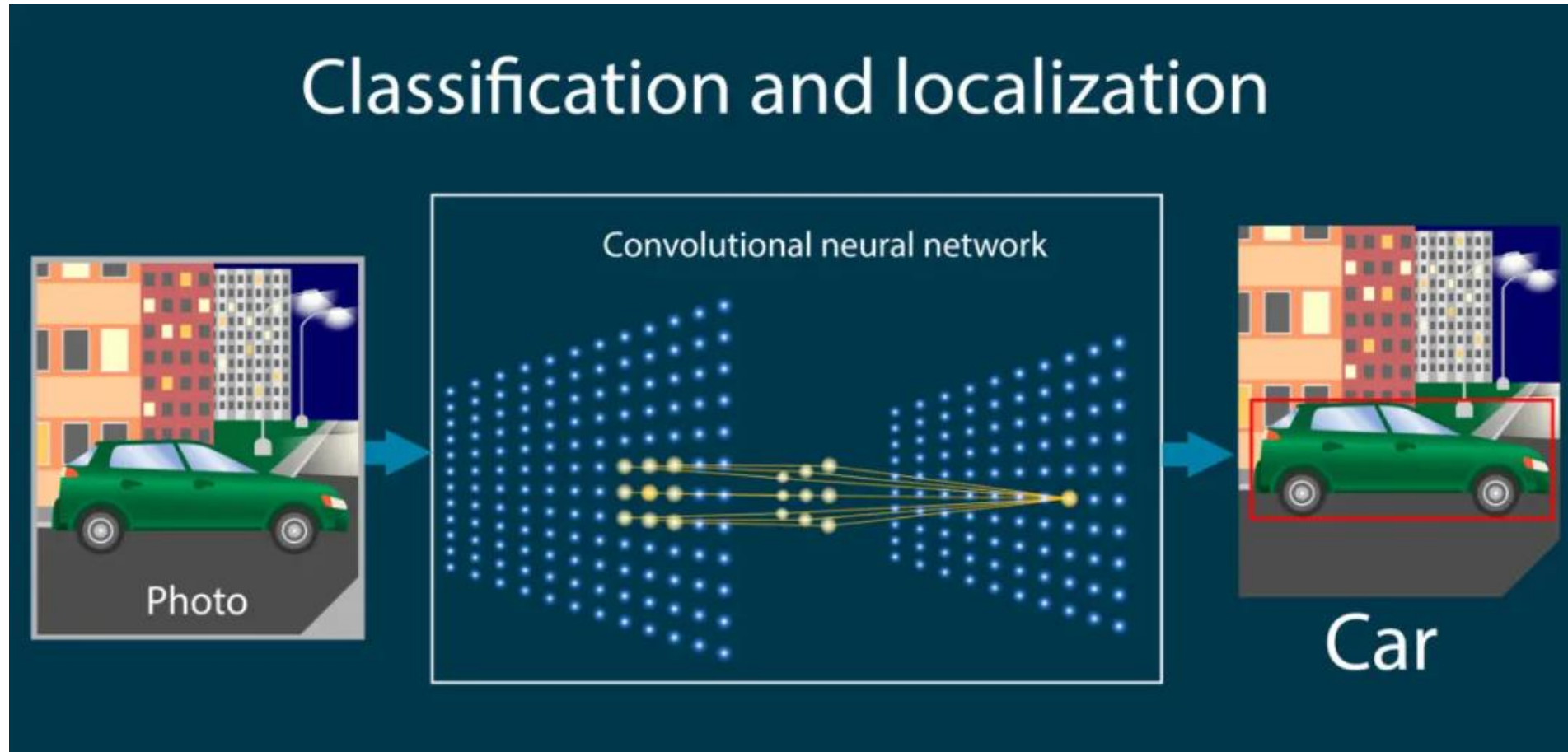
Momozawa Y, et al : Expansion of Cancer Risk Profile for *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants. JAMA Oncology 10 : 1001, 2022

Agenda

1. 前立腺癌の治療
2. 前立腺癌とBRCA遺伝子変異
3. AIを用いたBRCA変異の予測

AIによるDeep Learning

- ✓ 画像認識
- ✓ 画像分類
- ✓ 物体検出



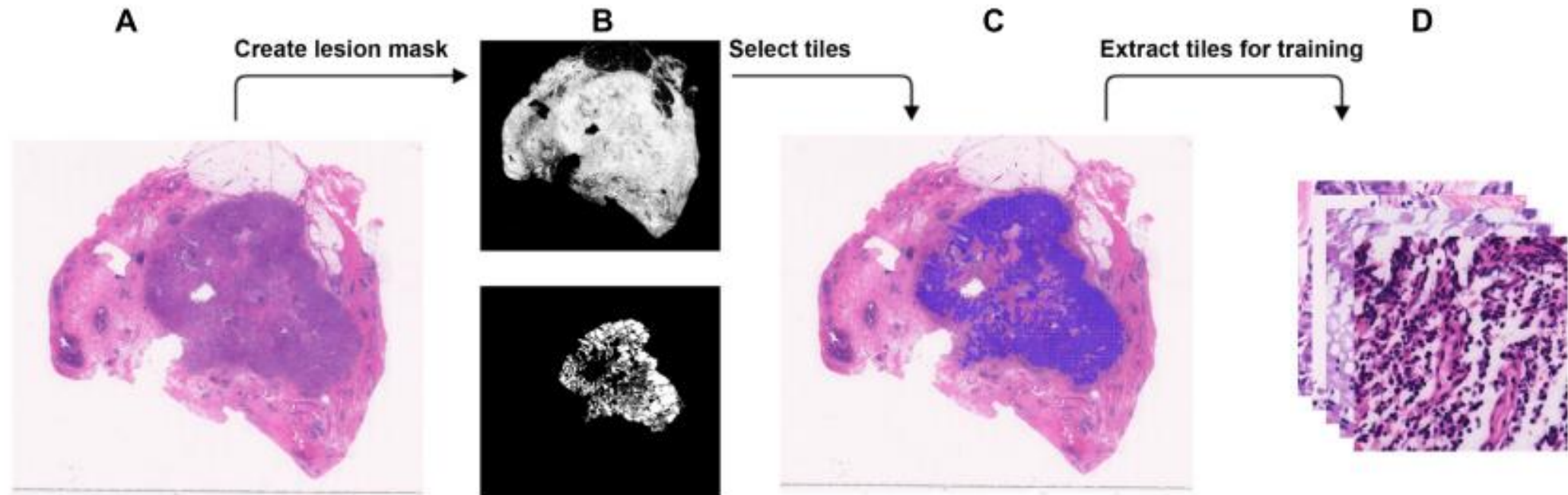


乳癌におけるBRCA変異の予測

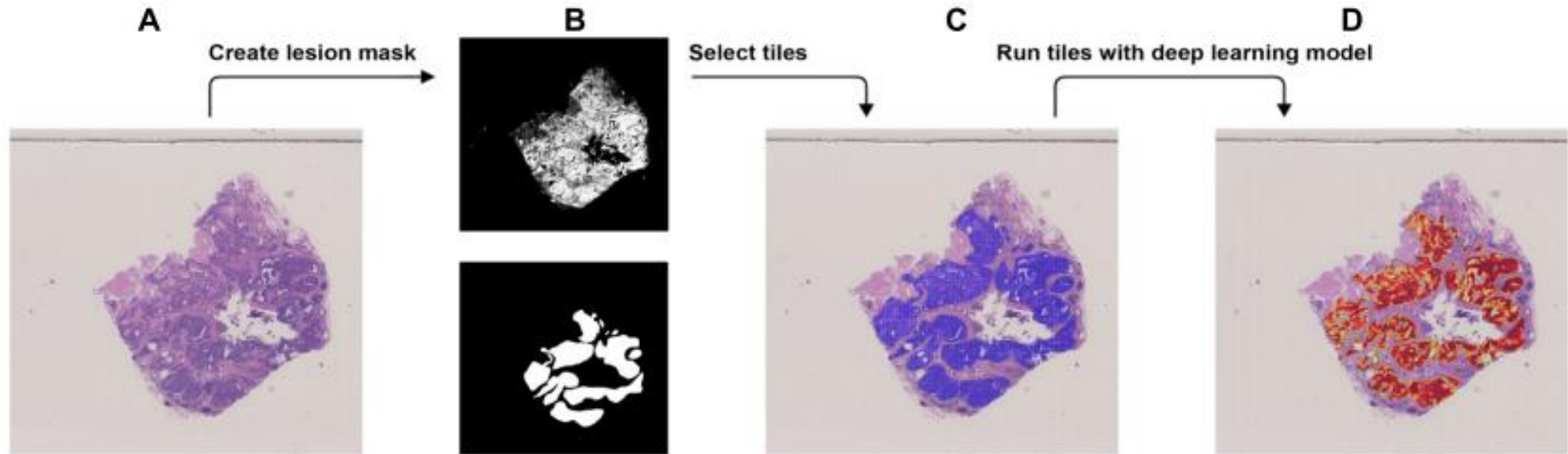
Prediction of BRCA Gene Mutation in Breast Cancer Based on Deep Learning and Histopathology Images

Xiaoxiao Wang^{1†}, Chong Zou^{1†}, Yi Zhang^{2,3†}, Xiuqing Li⁴, Chenxi Wang⁴, Fei Ke⁴, Jie Chen⁴, Wei Wang¹, Dian Wang¹, Xinyu Xu^{2,3}, Ling Xie^{4*} and Yifen Zhang^{4*}

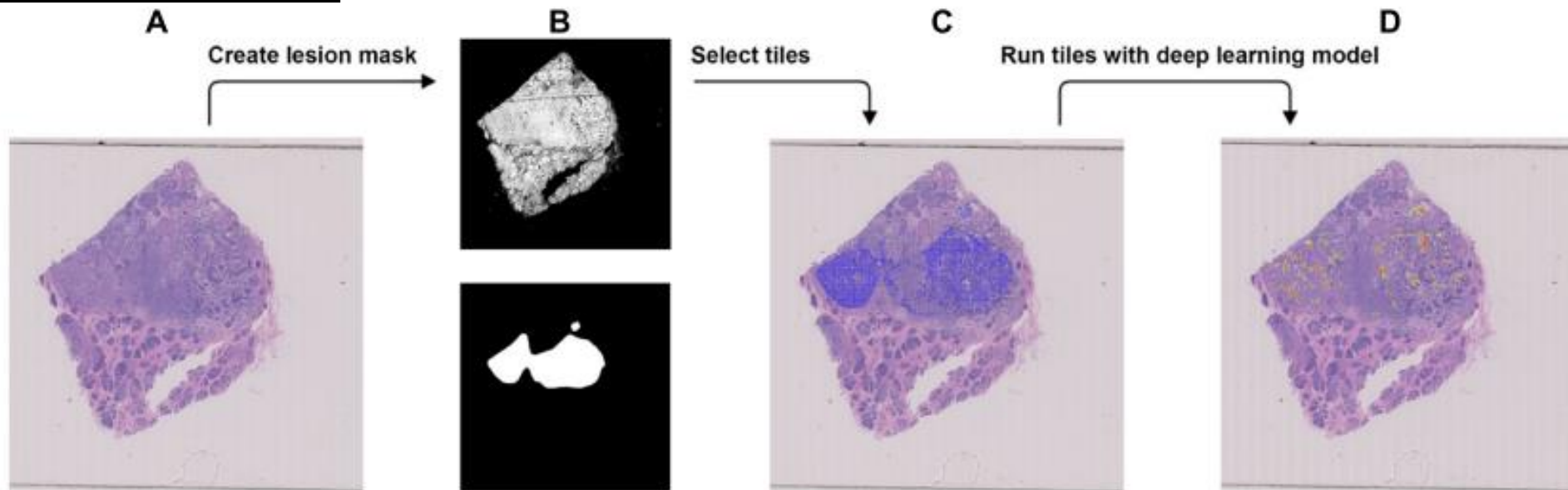
- ✓ DL(Deep Learning)を用いてBRCA変異の有無を病理画像データから予測
- ✓ 異なる倍率の画像($\times 40$, $\times 20$, $\times 10$, $\times 5$)でも比較

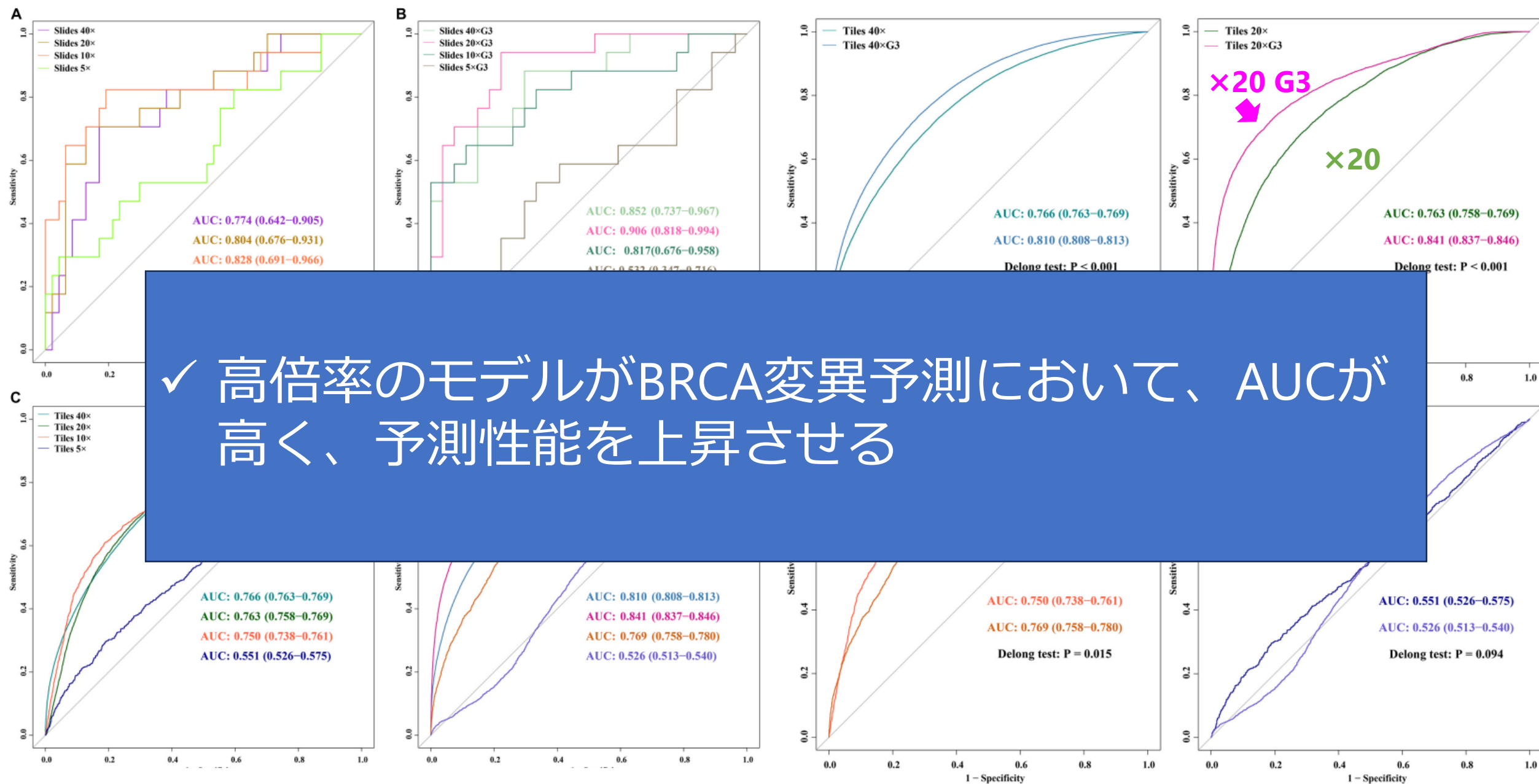


The WSI with BRCA-mutation



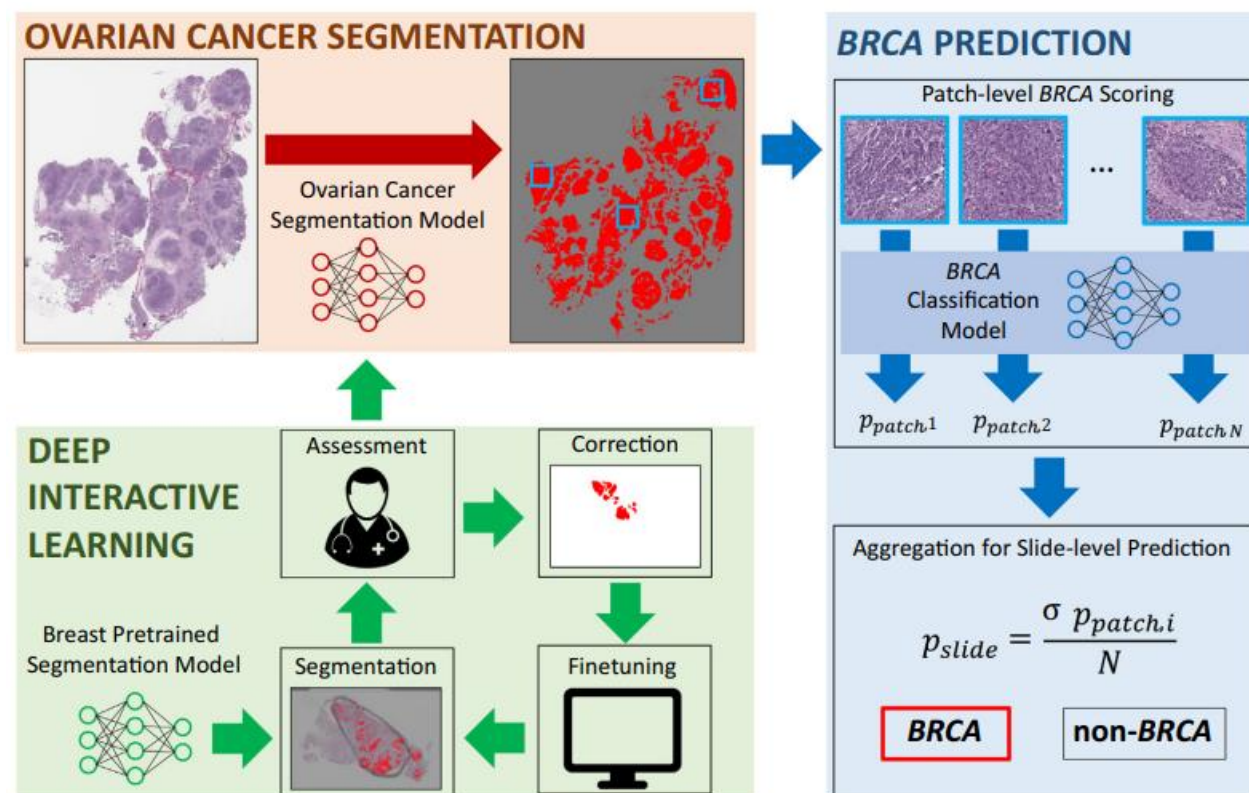
The WSI with BRCA-wild





Deep Interactive Learning-based ovarian cancer segmentation of H&E-stained whole slide images to study morphological patterns of BRCA mutation

David Joon Ho^a, M. Herman Chui^a, Chad M. Vanderbilt^a, Jiwon Jung^b, Mark E. Robson^c, Chan-Sik Park^b, Jin Roh^{d,*}, Thomas J. Fuchs^{e,*}



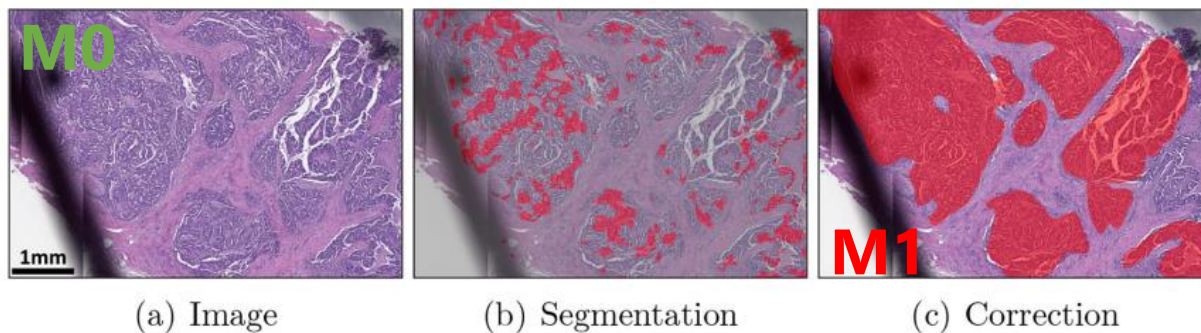
卵巣癌におけるBRCA変異予測

✓ 乳癌のSegmentationモデルから、DLによって卵巣癌のSegmentationモデルを開発

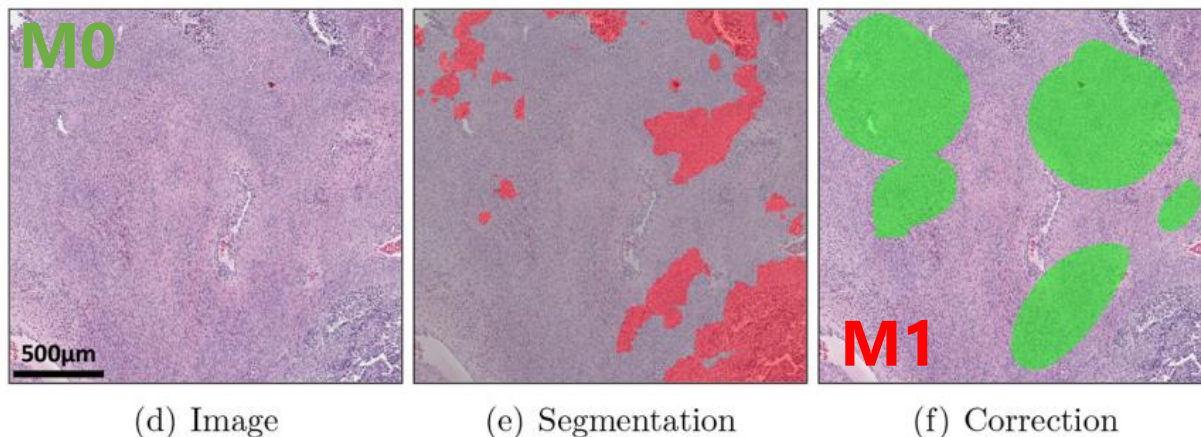
✓ 卵巣癌におけるBRCA変異予測率を解析

**他の癌種のモデルを用いて
BRCA予測モデルを生成可能かどうか**

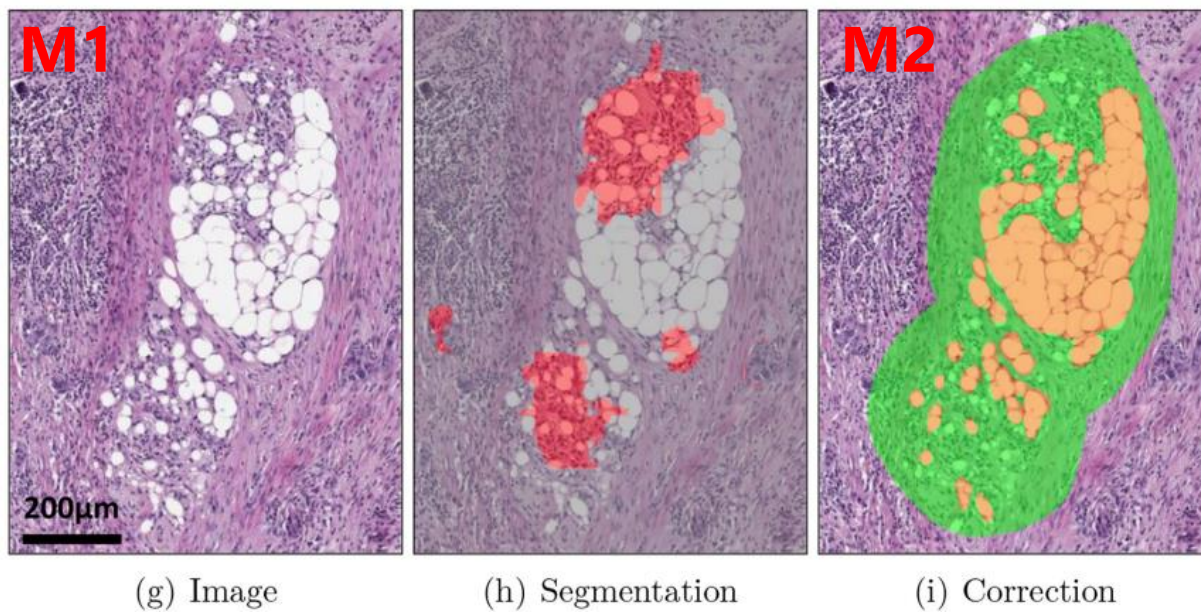
M0 :
乳癌モデル



Red : Cancer region
Green : Stroma region
Orange : Fat necrosis region



M1 :
卵巣癌モデル



M2 :
卵巣癌モデル

誤ってtumor label
されたものを修正

M3 :
卵巣癌モデル

$$IOU = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FN} + N_{FP}}$$

Intersection-over-Union :
画像の重なり割合

$$Recall = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FN}}$$

再現率 : 偽陰性の少なさ

$$Precision = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FP}}$$

精度 : 偽陽性の少なさ

N_{TP} : 真陽性のピクセル数

N_{FN} : 偽陰性のピクセル数

N_{FP} : 偽陽性のピクセル数

	IOU	Recall	Precision
M0	0.65	0.68	0.93
M1	0.74	0.84	0.86
M2	0.72	0.81	0.87
M3	0.74	0.86	0.84

M0のみでは
すべてのtumor regionを
segmentationできなかった

M1～M3の試行により
tumor regionの再現率
を改善

AIによるDLを用いたBRCA変異の予測

- 乳癌のBRCA変異予測モデルでは、倍率毎の試行を繰り返すことで、BRCA変異予測の性能を上昇させた。
- 乳癌のモデルを用いて卵巣癌のBRCA変異予測モデルを生成可能であった。

上記研究より、前立腺癌領域でもBRCA変異予測モデルの生成可能か今後のAIを用いた研究の進歩が期待される。

総括

- ✓ 遺伝子変異検査対象は
遠隔転移を有する、去勢抵抗性前立腺癌の患者全例。
- ✓ 検査のタイミングは
ARAT使用中、病勢進行（PSA上昇など）が認められた時。
- ✓ 患者背景による遺伝子検査をすべき患者のしぼりこみは現時点では難しい。
- ✓ AIの進歩によって、HE画像からBRCA変異の有無を予測できるようになれば、
遺伝子検査をすべき患者を選別できるようになるかもしれない。