

Comprehensive genomic profiling of 282 pediatric low-and high-grade gliomas reveals genomic drivers, tumor mutational burden, and hypermutation signatures

Johnson A, Severson E, Gay L, Vergilio JA, et al

Oncologist 22 : 1478-1490, 2017

近年、次世代シーケンサーを用いた腫瘍解析が、診断や予後のみならず、治療法の決定に用いられるようになってきた。特に小児脳腫瘍は、確立された標準治療に乏しく、免疫 checkpoint 阻害薬を含めた新規医療が求められている分野である。本論文では、282 例の小児神経膠腫を、315 のがん関連遺伝子における全 exon 領域解析と 28 遺伝子の融合等の再配列検出が可能な「パネル」を用いて解析を行っている。併せて、免疫 checkpoint 阻害薬への反応性を規定するとされる遺伝子変異量 (tumor mutation burden : TMB) も評価している。

低悪性度神経膠腫群においては、95% の症例でゲノム変異が見つかり、遺伝子再配列は *KIAA-BRAF*, *QKI-RAF1* などが検出されている。臨床応用としては、*NF1* splice site と *PDGFR* の missense がある pilocytic astrocytoma に対し、mTOR 阻害薬と MEK 阻害薬で治療効果があったとしている。高悪性度神経膠腫群においては、96.8% の症例でゲノム変異が指摘され、遺伝子再配列は *EML4-ALK* や *DGKB-ETV1* などが検出されている。TMB に関しては、hypermutated された症例が 6% で指摘されており、同時に DNA repair 遺伝子である *MSH6* や *MSH2* などが働いていない可能性が示唆された。これらは、分子生物学的に独立した腫瘍群と考えることで、免疫 checkpoint 阻害薬が適応になるであろう。

小児脳腫瘍の遺伝子分析は治療決定に重要な役割を果たすと考えられる。

【コメント】腫瘍の遺伝子変異を網羅的に調べることで、効率的な薬物選択や治療法を選択することが可能な「遺伝子パネル検査」が 2019 年より保険収載された。本論文でも、本邦で認められたパネルとほぼ同等のパネルが用いられており、2017 年発表の論文であるが、本邦の実臨床では使用元年であり、あらためて文献抄録として記載した。小児脳腫瘍は、死亡率や後遺症率が小児がん中最多とされ、症例に応じた治療法の選択が重要とされる。分子生物学的変異が 95% 以上の症例で示唆されたという結果からも、本疾患群の多様性が示唆されると言える。パネル検査結果のみの解析にとどまらず、「がんゲノム医療推進コンソーシアム」による一體的解析により、本疾患群の治療予後改善が期待される。

Introduction of novel agents in the treatment of primary CNS lymphoma

Grommes C, Nayak L, Tun HW, Batchelor TT

Neuro Oncol 21 : 306-313, 2019

中枢神経原発リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma : PCNSL) は、近年、大規模な遺伝子解析が行われ、その分子生物学的背景が明らかになってきた。この考察に基づき、大量 methotrexate をベースとした治療に抵抗性あるいは再発した PCNSL の症例に対し、分子標的薬や免疫 checkpoint 阻害薬などを用いた臨床試験が行われている。本論文では、これらの解析により判明した腫瘍形成にかかわる機構の概要と、これまで再発もしくは治療抵抗性症例に対して行われた治療法、そして現在行われている前向き試験などにつき考察し、記述されている。

治療抵抗性あるいは再発 PCNSL に対するいわゆる salvage therapy は、whole brain radiation therapy と high-dose methotrexate の再使用が広く行われている。両者とも奏効率は高いものの、overall survival は後者がより長い傾向にあった。一方で、近年の分子生物学的解析は、PCNSL で頻回に認められる *MYD88*, *CD79B* 遺伝子の mutation のある腫瘍群において、B-cell receptor および Toll-like receptor pathway が、*BTK* (Bruton tyrosine kinase) や *CARD11*, *BCL10*, *MALT1* などの遺伝子を介して NF- κ B を活性化し、腫瘍形成を惹起することが明らかにした。この経路中である *BTK* の発現上昇を阻害する ibrutinib は、再発または治療抵抗性群に対する奏効率が高いことが示されている。一方で、本剤の新規診断の PCNSL に対する有効性は明らかではない。

さらには、他剤併用化学療法や rituximab、自己血幹細胞輸血を併用した化学療法なども報告されているが、確立された方法はない。免疫 checkpoint 阻害薬と CAR-T cell 療法などを用いた臨床試験が行われており、これらの治療薬が、初期寛解導入にも応用されることが期待される。

【コメント】PCNSL は、その罹患者が 70 歳以上の高齢者が多く占める。大量 methotrexate をベースとした化学療法のための寛解導入率は高いとは言えず、革新的治療が求められている疾患群である。2019 年、本邦でも再発および治療抵抗性の PCNSL に対し、BTK 阻害薬が承認申請された。本論文は、現在の世界水準の治療と考え方について本剤を踏まえた現状が示されている。日本脳腫瘍学会によるガイドラインが示されたことで、今後さらに治療の標準化が進むことが期待されており、本剤と合わせて、超高齢社会を迎えた本邦において、治療予後改善に積極的に取り組むべき腫瘍と言える。