

## 学 位 論 文 要 旨

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

当科では標準治療が終了した婦人科がん患者を対象に、包括的がんゲノムプロファイリング (CGP) を積極的に行ってきた。CGPで検出されたゲノム変化から、治験やoff label useを含めた薬剤到達へ至った割合を評価し、また薬剤到達に至った群と至らなかった群での予後についても比較検討した。一方で、婦人科がんは、遺伝性腫瘍との関連も多く、CGPの結果から腫瘍含有率と腫瘍変異頻度 (VAF) を用いたグラフを作成し、遺伝性腫瘍の推定や、サブクローンなどの薬剤への効果推定に用いた。

背景/目的: 婦人科がん患者における腫瘍のCGPの臨床的有用性は、依然として不明である。我々は、患者の生存率を評価する上でのCGPの有用性と、婦人科がん患者の遺伝性がんを検出する上でのCGPの有効性を調査した。

対象と方法: 2018年8月から2022年12月の間にCGPを行った婦人科がん患者104人の診療録を後方視的に分析した。当院エキスパートパネルが推奨する、投与可能でアクセス可能なゲノム変化の検出と標的療法を評価した。全生存期間 (子宮頸がんおよび子宮内膜がんでは二次治療後、卵巣がんではプラチナ抵抗性再発後) を、当院エキスパートパネル推奨の標的療法を投与した場合と投与しなかった場合で比較した。生殖細胞系列の所見は、組織検査で検出されたバリエーションアレル頻度と腫瘍含有率のグラフを用いて評価した。結果: 104名の患者のうち、53名で実用的でアクセス可能なゲノム変化が観察された。21名の患者において、イトラコナゾール (n=7)、免疫チェックポイント阻害剤 (n=7)、ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤 (n=5)、その他 (n=2) の投与からなる標的治療が適用された。標的治療を受けた患者と受けなかった患者の全生存期間中央値は、それぞれ19.3カ月と11.2カ月だった (p=0.036、ハザード比=0.48)。遺伝性がん患者12名のうち、11名はCGPをきっかけとして新規に診断された患者であった。7人が遺伝性乳がん・卵巣がん、5人がその他のがんであった。

結論: CGP の実施により、婦人科がんの全生存期間が延長され、また、新たに遺伝性腫瘍と診断された患者とその家族に対して遺伝カウンセリングの機会が提供でき家族の健康管理に役立った。