

事例検討⑪ 資料

Everolimus in CTNNB1-and PIK3CA-mt SPN

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日
2024年10月31日 (木)

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

Everolimus in *CTNNB1*-and
PIK3CA-mt SPN

患者申出療養（受け皿研究）における薬剤提供までのフロー

*EPにおけるELと推奨文

当該がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある	B	「患者申出療養（受け皿研究）でのXXの使用を考慮する」
他がん種、国内または FDA 承認薬がある	C	
他がん種、統計的信憑性の高い臨床試験・メタ解析と専門家間のコンセンサスがある		
がん種に関わらず、規模の小さい臨床試験で有用性が示されている	C	「患者申出療養（受け皿研究）でのXXの使用にはEOEPでの追加検討が必要」
がん種に関わらず、症例報告で有用性が示されている	D	

EPにおけるエビデンスレベル（EL*）

C/D*

B/C*

PIカンファレンス

担当医⇒EP長

担当医⇒事務局⇒EP長

コンサル医の
要否判断

****Experts of EP (EOEP)**

- EP長（向原）
- 桑田・土原
- 先端医療科医師
- ゲノムTR研究者
- 担当医
- 当該薬コンサル医
- その他

- 参加必須
- 要コンサル医時のみ
- 適宜

- ✓ CGPの結果解釈の吟味
- ✓ 臨床的エビデンスの吟味
- ✓ 前臨床試験の強固さの吟味

承認

****拡大診療科カンファレンス**

- 診療科チーム（科長の承認は必須）
- 遺伝子診療部門
- 当該薬コンサル医
- 薬剤師
- 担当CRC（オブザーバー）

承認

- 参加必須
- 要コンサル医時のみ
- 適宜

- ✓ CGP結果確認
- ✓ 他有効薬の検討
- ✓ 適格性の確認
- ✓ 薬の特性の共有

薬剤申請
by
担当医

承認

患者説明
by
担当医

同意

研究登録
薬剤搬入
申請

***投与開始

**拡大診療科カンファレンスの調整・開催は当該診療科が行う

***投与開始、休薬・減量・再開は拡大カンファで決定した基準に則る

Expert of EP (EOEP) の判断基準

EOEPでは次の観点から議論を行い全ての基準を満たす場合、薬剤申請することを承認する

■ CGPの結果の吟味

- ✓ 検査の質に問題がないこと
- ✓ 当該ヴァリアントが十分なVAFを有すること
- ✓ CNVの場合は十分なrobustnessを持つこと
- ✓ 当該薬の明らかな耐性機構となるco-variantが存在しないこと

■ 臨床的エビデンスの吟味

- ✓ エビデンスレベルDの場合は、同種同効と認められる薬剤においてC以上のエビデンスがあること。
- ✓ Conflict data（効かない）という臨床的エビデンスがないこと

■ 前臨床試験の強固さの吟味

- ✓ 当該薬が臨床的到達可能な濃度で当該ヴァリアントをもつがん細胞に抗腫瘍効果を示す十分な前臨床試験の裏付けがあること
- ✓ Conflict data（効かない）という前臨床的エビデンスがないこと

SPN (Solid Pseudo papillary Neoplasm)

- 膵腫瘍の1-2%に発生し、若年女性に多い。
- 膵癌取り扱い規約では「分化方向の不明な上皮性腫瘍」としての位置づけ。
- WHO分類2010ではlow grade malignancyとしての位置づけ。
- 治療は外科的切除のみ。完全切除例は予後良好。
- 一方で臨床的に極めて悪性度が高く、予後不良な症例も報告されており、WHO分類2010では、このような症例を高悪性度転化 (high-grade malignant transformation) としてSPNの亜型に分類。
- この群はびまん性増殖、広範な壊死、高度の核異型、著しい核分裂を認め、予後は数年と不良。

CTNNB1

GENE

CTNNB1 activating mutations have been shown to be lacking^{34,49-51}

POTENTIAL TREATMENT STRATEGIES

Mutation or activation of CTNNB1 signaling has been shown to increase mTOR signaling, promote tumorigenesis, and respond to mTOR inhibition in preclinical studies³³⁻³⁵. The mTOR inhibitors everolimus and temsirolimus have shown clinical activity in patients with endometrial carcinoma and CTNNB1 mutations³⁶⁻³⁷. A patient with

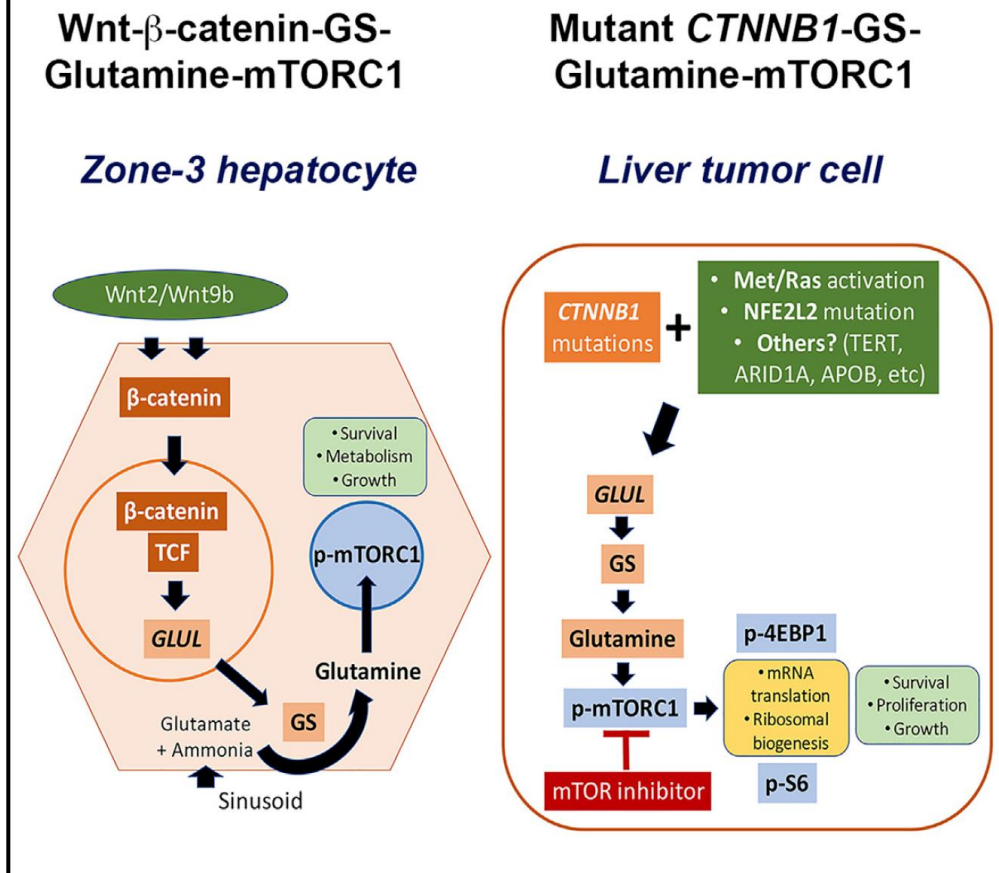
o-0.8%
ontrast,
reported
pillary
ing the
ations in
ed, Dec

ownstream
ay. Beta-
te cell-cell
athway, it
iferation,
3
nd

everolimus and sorafenib³⁸. In preclinical studies,

CTNNB1 mt→mTOR活性化

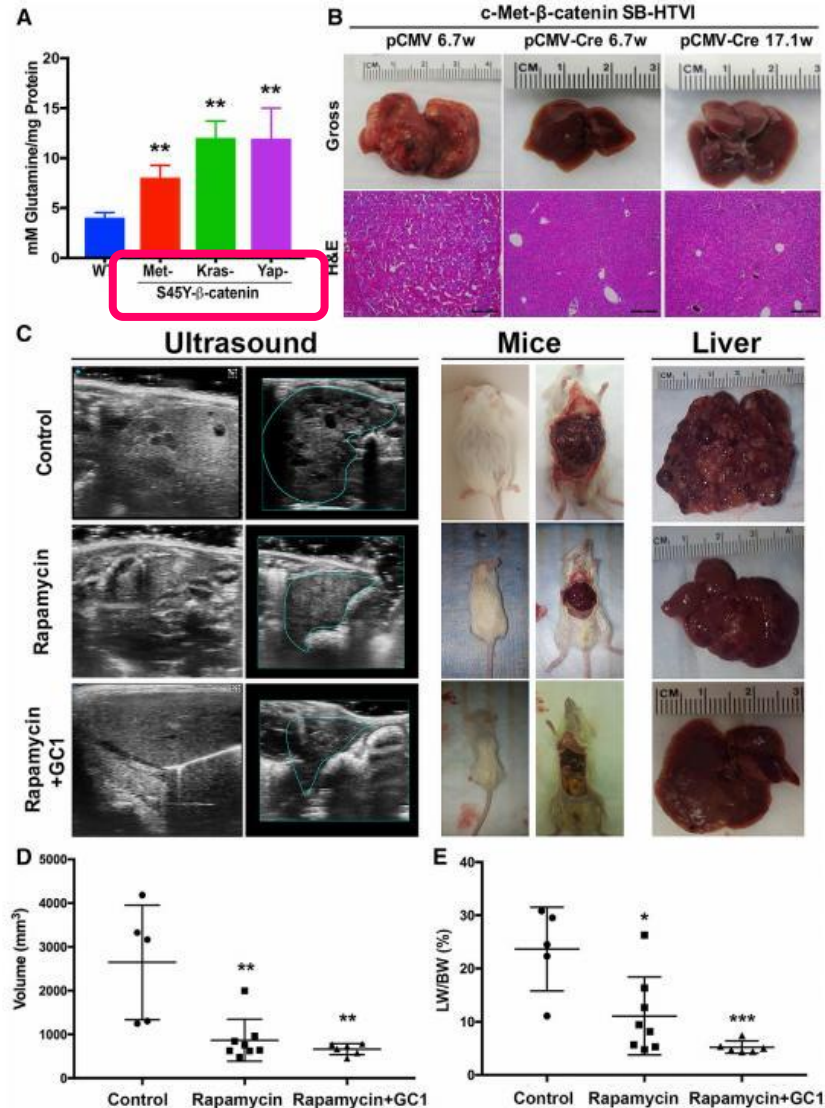
Novel β -Catenin-mTORC1 axis in liver pathophysiology



*CTNNB1*遺伝子は、Wnt・ β カテニンシグナルの中心的分子である β カテニンをコードする遺伝子。 β カテニンは核に移行して、下流の遺伝子の転写を活性化する。

*CTNNB1*変異⇒*GLUL* (*CTNNB1*の既知ターゲット) 発現亢進⇒glutamine synthase発現の亢進⇒細胞内glutamine濃度上昇⇒mTORC1活性化が示されている。

mTORおよび PI3K-AKT経路阻害剤が*CTNNB1*変異（およびWNT経路活性化）癌に効果を示す報告



Cell Metabolism Article

Inhibiting Glutamine-Dependent mTORC1 Activation Ameliorates Liver Cancers Driven by β-Catenin Mutations

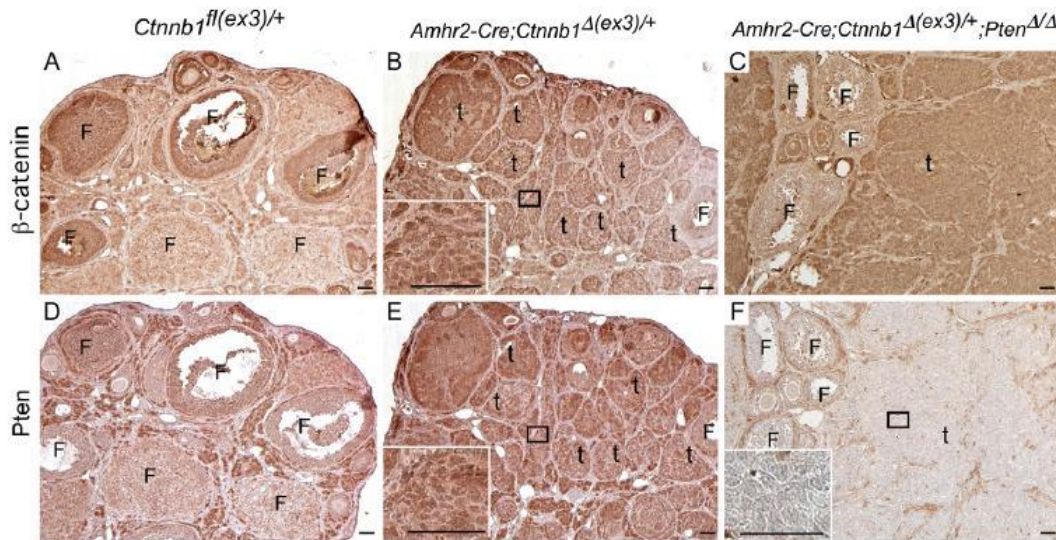
Adeola O. Adebayo Michael,^{1,2,16,17} Sungjin Ko,^{1,2,16} Junyan Tao,^{1,2} Akshata Moghe,^{2,3} Hong Yang,^{1,4} Meng Xu,^{5,6} Jacquelyn O. Russell,^{1,2} Tirthadipa Pradhan-Sundd,^{1,2} Silvia Liu,^{1,2} Sucha Singh,^{1,2} Minakshi Poddar,^{1,2} Jayvir S. Monga,¹ Pin Liu,⁷ Michael Oertel,^{1,2} Sarangarajan Ranganathan,^{2,8} Aatur Singhi,^{2,9} Sandra Rebouissou,^{10,11,12,13} Jessica Zucman-Rossi,^{10,11,12,13} Silvia Ribback,¹⁴ Diego Calvisi,¹⁴ Natalia Qvartskhava,¹⁵ Boris Görg,¹⁵ Dieter Häussinger,¹⁵ Xin Chen,⁶ and Satdarshan P. Monga^{1,2,3,18,*}

βカテニン発癌マウスモデルに対して、
ラパマイシンが奏効した

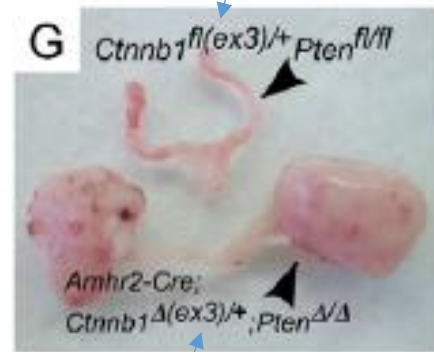
Mammalian Target of Rapamycin Is a Therapeutic Target for Murine Ovarian Endometrioid Adenocarcinomas with Dysregulated Wnt/ β -Catenin and PTEN

Pradeep S. Tanwar¹, LiHua Zhang¹, Tomoko Kaneko-Tarui¹, Michael D. Curley¹, Makoto M. Taketo², Poonam Rani¹, Drucilla J. Roberts³, Jose M. Teixeira^{1*}

*CTNNB1*活性化に*PTEN* lossを加えると腫瘍形成性が高まる

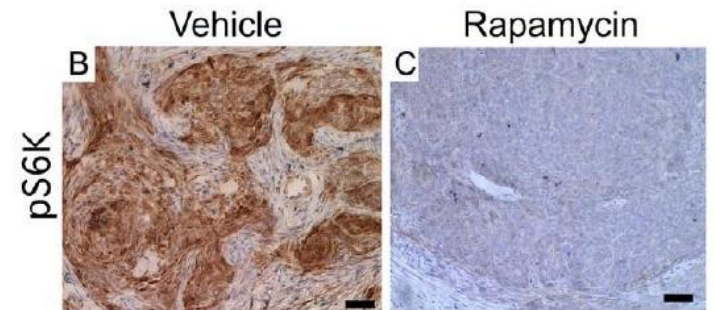


*CTNNB1*活性変異のみ



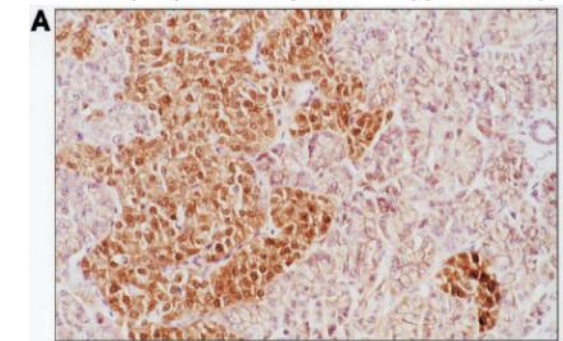
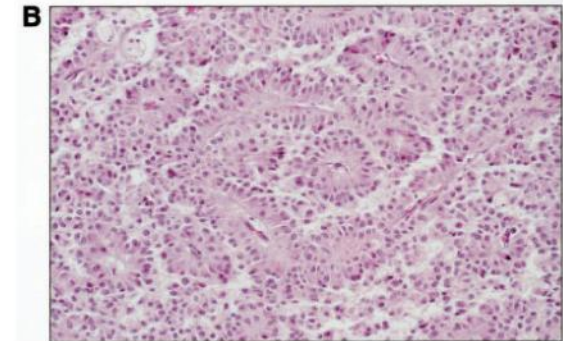
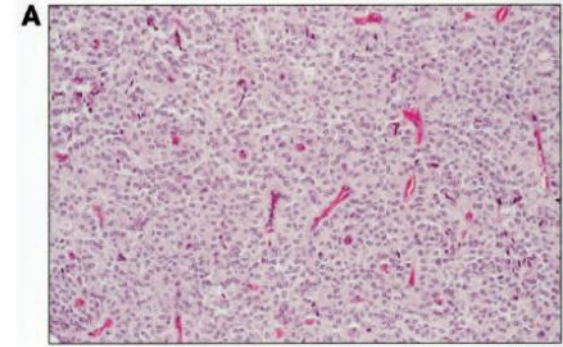
*CTNNB1*活性変異 + *PTEN* loss

*CTNNB1*活性化+*PTEN* lossにより発生した腫瘍はラパマイシン感受性が高い



SPN (Solid Pseudo papillary Neoplasm)

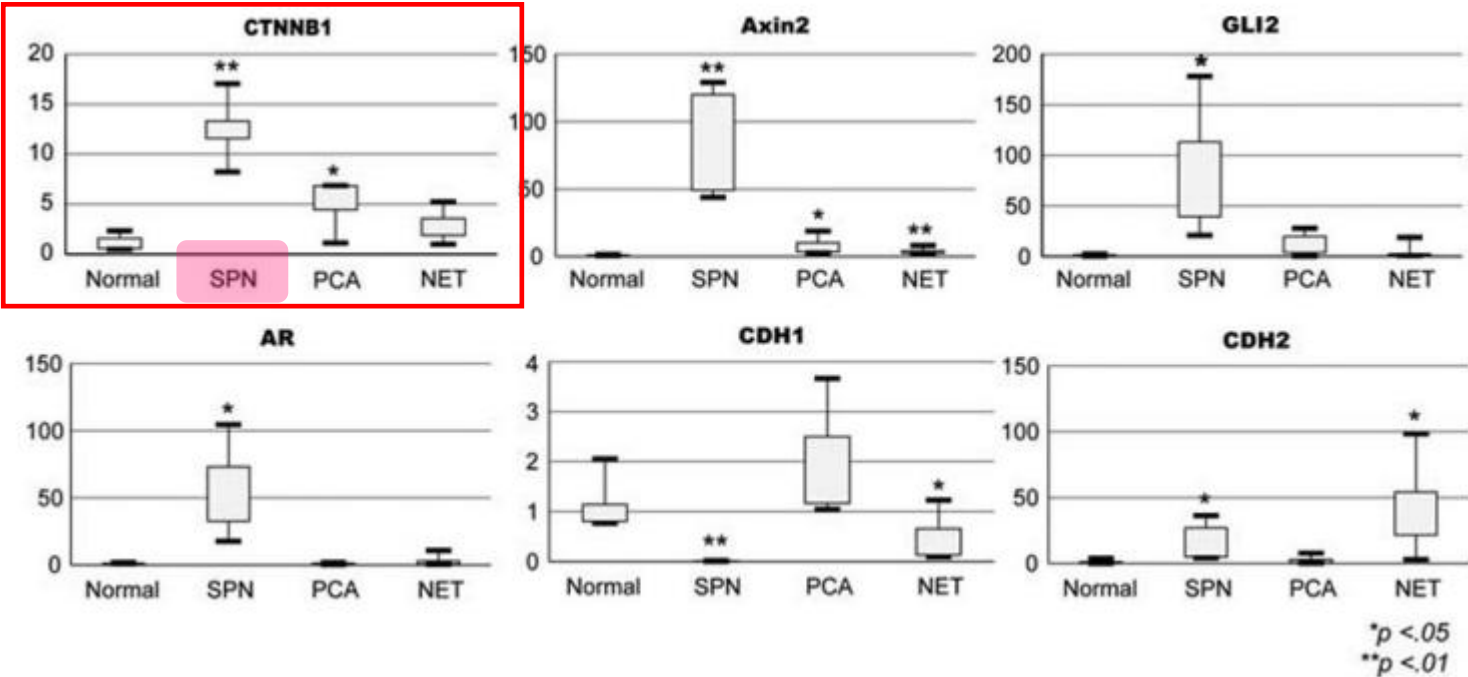
- 腺房細胞がんや神経内分泌腫瘍と鑑別を要することがある。
- 組織像は厚い線維被膜を有する球形腫瘍で、充実部分と出血性壊死の嚢胞部分が混在する。
- 出血部には血管を軸とした偽乳頭状構造が目立ち、「充実性偽乳頭状腫瘍」とも呼ばれる。
- 確定診断は β カテニン核内陽性、CD10が陽性、クロモグラニンAが陰性（NETでは陽性）であり、トリプシン、BCL10が陰性（腺房細胞腫瘍で陽性）の所見。
- SPNの遺伝子解析にて、 wnt/β カテニン pathwayに異常が多いことが報告されている。



SPNの多数に*CTNNB1*変異があり、この疾患のpathogenesisに関わっていることが示唆されている。また、膵癌やNETとも遺伝子プロファイルが異なることが報告されている。

Author	year	n	<i>CTNNB1</i> mut(+)	陽性率%
Abraham	2002	20	18	90
Tanaka	2001	18	15	83
Park.M	2014	14	14	100

mRNA

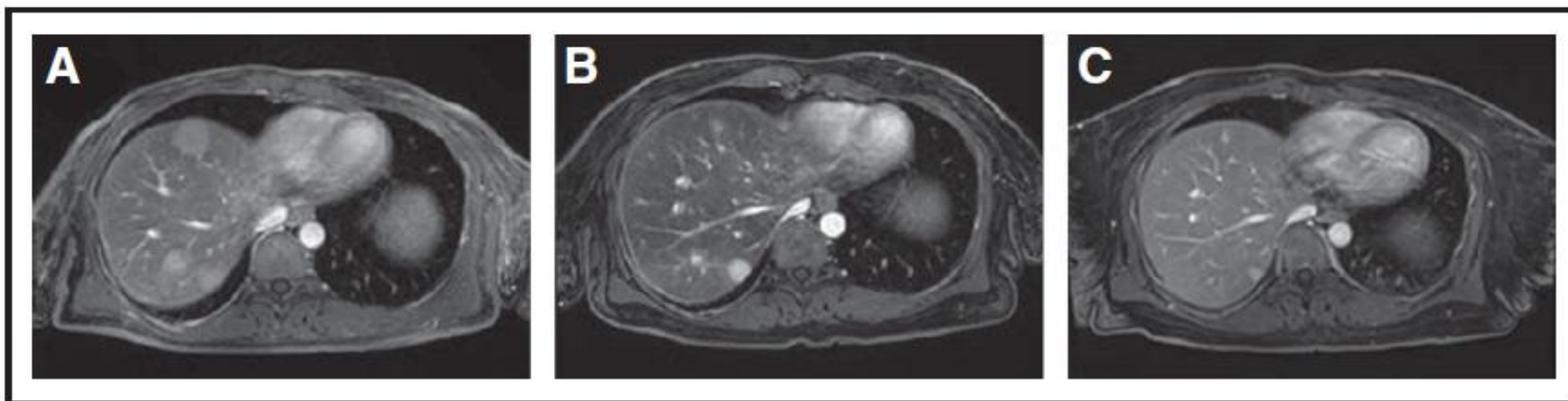


Everolimus Is Effective Against Metastatic Sol Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas: A Case Report and Literature Review

Matthew S. Jorgensen¹; Lisa M. Velez-Velez¹; Horacio Asbun, MD¹; and Gerardo Colon-Otero, MD¹

Case: 34F

Genomic findings: *CTNNB1* D32Y and *PTEN* G165fs*2,Y16fs*1



Long lasting PR (over 9 month)

Everolimus in CTNNB1-mt

VOLUME 33 • NUMBER 8 • MARCH 10 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Phase II Study of Everolimus and Letrozole in Patients With Recurrent Endometrial Carcinoma

Table 4. Overall Survival and Progression-Free Survival												
Factor	Overall Survival						Progression-Free Survival					
	No. of Patients	No. of Deaths	Median (months)	P	Hazard Ratio	95% CI	No. of Patients	No. of Events	Median (months)	P	Hazard Ratio	95% CI
Histology												
Endometrioid	24	15	19.8		Reference		24	20	12.3		Reference	
Serous	11	11	3.5	< .001	6.43	2.51 to 16.45	11	11	1.6	.0028	3.27	1.50 to 7.11
KRAS mutation												
No	22	15	15.7		Reference		22	19	8.2		Reference	
Yes	3	3	11.3	.4865	1.56	0.45 to 5.39	3	3	3.0	.2862	2.01	0.56 to 7.22
PI3KCA mutation												
No	20	15	12.1		Reference		20	18	6.0		Reference	
Yes	5	3	24.4	.3383	0.55	0.16 to 1.89	5	4	3.0	.7406	0.83	0.28 to 2.49
CTNNB1 mutation												
No	20	17	12.1		Reference		20	18	2.0		Reference	
Yes	5	1	NR	.0503	0.13	0.02 to 1.00	5	4	26.0	.0989	0.39	0.13 to 1.19
Metformin use												
No	26	21	11.6		Reference		26	24	1.9		Reference	
Yes	9	5	24.4	.1202	0.46	0.17 to 1.23	9	7	14.5	.1093	0.50	0.21 to 1.17

Abbreviation: NR, not reached.



(現在はD)

Table A4. Complete List of Mutations

Acc	Mutation	Response	Histology
1	<i>CTNNB1</i> D32V	CR	Endometrioid
6	ND	CR	Endometrioid
9	ND	CR	Endometrioid
18	<i>CTNNB1</i> H36Y&S37C	CR	Endometrioid
25	ND	CR	Endometrioid
27	<i>CTNNB1</i> S37Y	CR	Endometrioid
32	<i>PIK3CA</i> D1045N	CR	Endometrioid
34	<i>KRAS</i> G12D	CR	Endometrioid
43	ND	PR	Endometrioid
17	<i>PIK3CA</i> E545D and <i>CTNNB1</i> T75I*	SD	Endometrioid
31	ND	SD	Endometrioid
2	ND	PD	Endometrioid
3	<i>KRAS</i> G12V	PD	Serous
4	ND	PD	Serous
7	ND	PD	Endometrioid
10	<i>CTNNB1</i> A20V&V22I	PD	Serous
14	ND	PD	Endometrioid
20	ND	PD	Serous
23	ND	PD	Endometrioid
28	ND	PD	Mixed
30	ND	PD	Serous/clear cell
36	<i>KRAS</i> P121S* and <i>PIK3CA</i> H1047R	PD	Endometrioid
37	<i>PIK3CA</i> E542K	PD	Endometrioid
41	ND	PD	Serous/clear cell
42	<i>PIK3CA</i> E545K	PD	Serous

Abbreviations: Acc, accession number; CR, complete response; ND, not done; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

*Novel mutations.

⑨Everolimus in CTNNB1-and PIK3CA-mt SPN アンケート

①CTNNB1変異単独でmTOR阻害薬を推奨しますか？

- すべての症例に推奨する
- がん種によっては推奨する
- がん種によらず推奨しない
- わからない

②CTNNB1変異+PI3K経路変異でmTOR阻害薬を推奨しますか？

- すべての症例に推奨する
- がん種によっては推奨する
- がん種によらず推奨しない
- わからない

③SPN症例でmTOR阻害薬を使用した経験はありますか？

- YES
- NO