

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と  
次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究  
（分担研究報告書）

「希少癌の適切な医療の質向上のためのがんゲノム医療の役割についての研究」

研究分担者 安藤 雄一 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 教授

研究要旨

希少癌の診療におけるがん遺伝子パネル検査の役割と課題の抽出のため、自施設における234例について実施状況を調査した。その結果、希少癌は成人症例全体の約3割、小児症例の全例を占めており、成人では原発性脳腫瘍、骨軟部肉腫、小腸癌、胸腺癌、十二指腸癌においてニーズが高いと考えられた。

希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書(2015年8月)では「希少がんは症例数が少なく、臨床研究や治験を進めにくいことから、標準的治療の確立やガイドラインの策定が困難」であることが課題とされた。一方、2019年6月に包括的がんゲノムプロファイリング(CGP)検査であるがん遺伝子パネル検査(パネル検査)が、標準治療が終了、もしくは終了見込みの進行固形がん患者を対象として保険収載された。全国のがんゲノム医療中核病院12施設および同拠点病院33施設に設置されたエキスパートパネルでは治療標的となる遺伝子異常が検討され、その結果により保険適応薬の使用や、臨床試験または治験への参加など新たな治療が可能になっている。この動向は、症例数が少なく、臨床研究や治験を進めにくい希少がんの診療においては重要である。なぜなら、臨床試験や治験のエビデンスが乏しくても科学的な合理性があれば、一般診療として分子標的治療薬を用いた治療が可能になるからである。そこで本研究では、がんゲノム医療が希少癌の医療の質向上にどのような影響をもたらしているかを検討するため、自施設におけるパネル

検査の現状からその役割と課題の抽出を行った。

A. 研究目的

希少癌の診療におけるパネル検査の役割と課題の抽出のため、自施設におけるパネル検査の現状を調査した。名古屋大学医学部附属病院(名大病院)はがんゲノム医療中核拠点病院であり、同連携病院16施設とともに週1回エキスパートパネルを開催している。

B. 研究方法

2019年6月より2021年7月までの14ヶ月間に名大病院でパネル検査を行った症例を対象とした(注：連携病院の症例は含めていない)。検査の成否、エキスパートパネルによる治療の推奨および実施された治療導入について後方視的に解析した。希少癌は「新規に診断される症例の数が10万人あたり年間6例未満のがん」と定義されるが、本研究では全体的な傾向の把握が目的であるため、組織型を区別せずに原発臓器から大まかに「希少癌」と定義した。本研究では胆道癌、卵巣癌、皮膚癌(悪性黒色腫を含む)を「希少癌」には含めなかった。なお、本研

究の結果の一部は第19回日本臨床腫瘍学会学術集会において発表した。

(倫理面への配慮) 本研究は名大病院ゲノム解析研究専門審査委員会(2021-0416)、症例報告は観察研究専門審査委員会(2021-0324)によって承認された。

### C. 結果

対象期間中にパネル検査を実施したのは234例であった。そのうち、16才以上の「成人」は214例、16才未満の「小児」は20例であった。パネル検査の内訳は、Oncoguide™NCCオンコパネルシステムに145例(62.0%)、FoundationOne®CDxがんゲノムプロファイルに89例(38.0%)であった。234例のうち224例(95.3%)で検査結果を得た。さらに、エキスパートパネルがパネル検査の結果に基づいた治療が提示したのは43例(19.5%、成人41例、小児2例)、そのうち治療薬投与に至ったのは16例(7.3%、成人15例、小児1例)であった。

成人214例のうち、希少癌は65例(30.4%)を占め、原発性脳腫瘍、骨軟部肉腫、小腸癌、胸腺癌、十二指腸癌上位を占めた(表1)。その他には副腎癌、原発不明癌、眼腫瘍(悪性黒色腫)が各2例、胚細胞腫瘍、虫垂癌、脊髄悪性黒色腫、副甲状腺癌、腎盂癌、乳房外Paget病が各1例含まれた。希少癌以外では、膵臓癌、前立腺癌、胆道癌が上位を占めた。一方、小児20例はすべて希少癌であり、神経芽腫、骨軟部肉腫、原発性脳腫瘍が4分の3を占めた(表2)。その他に肺芽腫、腎芽腫(Wilms腫瘍)、膵芽腫、肝芽腫が各1例あった。

なお、本研究では、組織型や詳細な臓器分類を区別せずに原発臓器によって大まかに「希少癌」を定義したため、希少なサブタイプについての解析が行われていない点に注意が必要である。

### D. 考察

名大病院では各診療科担当医がパネル検査を提

出前に、ゲノム医療センターおよび化学療法部所属の腫瘍内科医によるコンサルテーション、さらに病理医および病理部所属技師による検体評価を行っている。したがって、検査完遂率は比較的良好であり(95.3%)、パネル検査の適応判断も適切であると考えられる。

一般に希少癌は全ての悪性腫瘍のおよそ22%を占めるとされるが、本研究では約3割を占めていた。これは希少癌では標準治療が少ないことを反映していると考えられる。希少癌65例のうち最も多かった原発性脳腫瘍28例(43%)は、特定の遺伝子変異(*BRCA1/2*)の診断を目的としていたという背景がある。希少癌以外で上位を占めた膵臓癌と前立腺癌、胆道癌も実際には特定の遺伝子変異(*BRCA1/2*, *FGFR2*)の診断を目的としていた。また、日本のがん罹患率の上位を占める肺癌、大腸癌、胃癌、乳癌などで検査数が少ないのは、標準治療が複数存在することが理由と考えられるが、これらのコモンキャンサーのなかには希少な組織型や特定の遺伝子異常が他の検査で既に判明している症例が含まれている。これらの状況を考慮しても、原発性脳腫瘍、骨軟部肉腫、小腸癌、胸腺癌、十二指腸癌といった希少癌においてパネル検査のニーズは高いことがうかがえる。

がんは発生臓器または病理組織学に基づいて分類されてきたが、診断技術の向上とがんの発生や進展機構の分子や遺伝子レベルでの解明に伴って、有効な治療法の選択を目的に、遺伝子異常やタンパク質の発現異常に基づいたサブタイプとしても分類されるようになった。バイオマーカーによって層別化されたサブタイプに対して数多くの分子標的治療薬が開発され、近年のがんゲノム医療の展開につながっている。希少がんや希少サブタイプでは臨床試験の実施は困難であり、日常診療では乏しいエビデンスのなかで疾患病態や薬物の作用機序等を考慮しながら治療方針を選択せざるを得ない。そのよ

表 1 パネル検査の内訳:成人 214 例<sup>←</sup>

|                                  |                         |
|----------------------------------|-------------------------|
| 希少癌 65 例 (30.4%) <sup>←</sup>    |                         |
| 原発脳腫瘍                            | 28 (13.1%) <sup>←</sup> |
| 骨軟部肉腫                            | 15 (7.0%) <sup>←</sup>  |
| 小腸癌                              | 4 (1.9%) <sup>←</sup>   |
| 胸腺癌                              | 3 (1.4%) <sup>←</sup>   |
| 十二指腸癌                            | 3 (1.4%) <sup>←</sup>   |
| その他                              | 12 (5.6%) <sup>←</sup>  |
| 希少癌以外 149 例 (69.6%) <sup>←</sup> |                         |
| 膵臓癌                              | 32 (15.0%) <sup>←</sup> |
| 前立腺癌                             | 21 (9.8%) <sup>←</sup>  |
| 胆道癌                              | 20 (9.3%) <sup>←</sup>  |
| 大腸癌                              | 13 (6.1%) <sup>←</sup>  |
| 子宮内膜癌                            | 13 (6.1%) <sup>←</sup>  |
| 乳癌                               | 9 (4.2%) <sup>←</sup>   |
| 卵巣癌                              | 9 (4.2%) <sup>←</sup>   |
| 非小細胞肺癌                           | 7 (3.3%) <sup>←</sup>   |
| 皮膚癌                              | 7 (3.3%) <sup>←</sup>   |
| その他                              | 18 (8.4%) <sup>←</sup>  |

表 2 パネル検査の内訳:小児 20 例<sup>←</sup>

|   |                        |
|---|------------------------|
| 神経芽腫  | 7 (35.0%) <sup>←</sup> |
| 骨軟部肉腫   | 5 (25.0%) <sup>←</sup> |
| 原発脳腫瘍   | 4 (20.0%) <sup>←</sup> |
| その他   | 4 (20.0%) <sup>←</sup> |
| 肺芽腫, 腎芽腫(Wilms 腫瘍), 膵芽腫, 肝芽腫 各 1 例 <sup>←</sup> |                        |

うな背景からも、希少癌の診療におけるがんゲノム医療の役割は大きく、さらなる標的遺伝子の解明と薬剤開発が課題である。

### パネル検査によって治験につながった希少癌の1例

55歳女性。約20年前に他院にて左外耳道原発腺癌と診断され、手術及び放射線治療にもかかわらず、腫瘍は錐体斜体部および延髄まで拡大していた。当院受診半年前に腫瘍減量手術を受け、その手術検体を用いたFISH検査にて*ETV6*遺伝子再構成を認めたため分泌癌と最終診断された。さらに同検体を用いたパネル検査で*ETV6-NTRK3*融合遺伝子を認めたため、当院で実施中の経口選択的トロポミオシン受容体

キナーゼ(TRK)阻害薬ラロトレクチニブのバスケット試験に登録した。治療開始3週間後のMRIでは延髄にわずかな残骸腫瘍を認めるのみで、治療前にあった頭痛は消失していた。12週間後のMRIでは腫瘍は完全消失していた。G2以上の有害事象は、インフルエンザ様症状G2のみであった。外耳道原発の悪性腫瘍は非常に希少であり、頭頸部癌全体の1%未満、全世界での発生率は年間100万人に1人未満と推定されている。希少性のために標準治療のコンセンサスはない。TRK阻害剤は*NTRK*融合陽性腫瘍に対して原発臓器に依存することなく強力な抗腫瘍活性を発揮する。本症例は外耳道原発の*NTRK*融合陽性分泌癌の最初の報告であり、標準治療が存在しない希少癌に対するパネル検査の有用性を示唆している。

## E. 結論

希少癌の診療におけるパネル検査の役割と課題の抽出のため、自施設におけるパネル検査の現状を調査した。その結果、希少癌は成人症例の約3割、小児症例の全例を占めていた。成人では、原発性脳腫瘍、骨軟部肉腫、小腸癌、胸腺癌、十二指腸癌においてパネル検査のニーズが高いと考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nishiwaki S, **Ando Y.** COVID-19 pandemic and trends in clinical trials: a multi-region and global perspective. *Front. Med.* 2021 Dec 24;8:812370.

### 2. 学会発表

1. 近藤千晶, 森田佐知, 村崎由佳, 森川真紀, 服部光, 中黒匡人, 前田修, 橋本直純, 國料俊男, **安藤雄一.** 名大病院におけるがんゲノム中核拠

点病院としての包括的がんゲノムプロファイリングの現状に関する検討. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2022年2月17日-19日京都.

## 2. H. 知的財産権の出願・登録状況

なし