

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（続報）」

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（パネル検査）の役割と課題の抽出のため、2021年度に引き続き自施設におけるパネル検査の実施状況を調査した。その結果、2021年7月より2023年3月までの324例のうち、16才以上の成人は307例、16才未満の小児は17例であった。パネル検査が正常終了した304例のうち、エキスパートパネルで治療が提案されたのは62例（20%）、治療薬投与に至ったのは12例（19%、全体の4%）であった。成人では骨軟部腫瘍、原発性脳腫瘍、唾液腺癌を含む頭頸部領域の癌、十二指腸癌でパネル検査のニーズが高かった。

2019年6月に包括的がんゲノムプロファイリング検査（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に保険収載された。全国のがんゲノム医療中核拠点病院および同拠点病院に設置されたエキスパートパネルでは、パネル検査で検出される遺伝子異常をもとに保険適用薬の使用や臨床試験・治験への参加が検討される。直近のデータによれば、エキスパートパネルが提案した治療が行われているのはパネル検査を受けた患者の7%である（第4回 がんゲノム医療中核拠点病院等の指定要件に関するワーキンググループ資料2022年7月）。このようなパネル検査の結果と科学的な合理性を根拠に治療を決定する診療アルゴリズムは、希少癌の診療には特に重要である。なぜなら、臨床試験のエビデンスが乏しくても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。本研究では、近年の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、2021年度に引き続き、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

自施設（名古屋大学医学部附属病院、名大病院）におけるパネル検査の現状を希少癌に着目して調査した。

B. 研究方法

2021年7月より2023年3月まで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。したがって、胆道癌、卵巣癌、悪性黒色腫は希少癌に含めていない。本研究では16才未満を「小児」と定義した。

(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(G. 1. 1)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

調査対象期間中に324例にパネル検査が実施された。そのうち、16才以上の成人は307例、16才未満の小児は17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が205例(63%)、FoundationOne®CDxがんゲノムプロファイルが100例(31%)であった。324例のうち304例(94%)で検査が正常終了した。

表2 パネル検査内訳 小児 17例

神経芽細胞腫	10例 (59%)
その他 各1例	
脳橋角部腫瘍(聴神経鞘腫)	
胞巣状軟部肉腫	
退形成性上皮腫	
骨芽細胞型骨肉腫	
びまん性橋脚腫	
乳児型繊維肉腫	
膠芽腫	

成人307例のうち、希少癌は72例で全体の23%を占めた。内訳は骨軟部肉腫22例(脱分化型脂肪肉腫5例)、原発性脳腫瘍14例(膠芽腫8例)、頭頸部領域の癌8例(唾液腺癌3例、腺様嚢胞癌3例、口腔内扁平上皮癌2例)で希少癌の6割を占め、他に皮膚領域3例(有極細胞癌1例、皮脂腺癌1例、乳房外パジェット病1例)、消化器領域15例(十二指腸癌8例、肛門癌3例、小腸癌2例、GIST1例、腹膜中皮腫1例、虫垂粘液性腺癌1例)、膵内分泌腫瘍2例であった(表1)。希少癌以外では胆道癌56例、膵臓癌49例、結腸直腸癌32例が上位を占めた。一方、小児17例はすべて希少癌であり、神経芽細胞腫が10例(59%)を占め

た(表2)。なお、本研究では、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。

検査が正常終了した304例のうち62例(20.4%)に治療が提案された。そのうち保険診療は14例、NCCH1901試験(受け皿試験)を含む臨床試験・治験は53例、それら両方が7例に提案された。希少癌72例のうち9例(12.5%)に治療が提案された。62例のうち治療薬投与に至ったのは12例(19%、全体の4%)であった。この12例のうち、保険診療は8例、NCCH1901試験(受け皿試験)は3例、治験は1例であった。これらのうち本研究が定義する希少癌は小児1例を含めて4例であり、いずれも保険診療が行われた。内訳は、TMB-Highを有する膠芽腫2例にペムブロリズマブ(うち1例はMSI-Highとも判定)、HER2陽性唾液腺癌1例にトラスツズマブ+ドセタキセル、*NTRK*融合遺伝子陽性の乳児型繊維肉腫1例にラロトレクチニブが投与された。

D. 考察

昨年度の解析では、パネル検査全体に占める希少癌の割合は30.4%であったが、今年度は23%とやや低下していた。これはパネル検査が一般診療に普及するにつれて、もともと絶対数が多いコモンキャンサーの症例でパネル検査を実施する機会が増えたためと考えられる。希少癌の内訳は骨軟部腫瘍、原発性脳腫瘍、唾液腺癌を含む頭頸部領域の癌、十二指腸癌が上位を占めており、この傾向は昨年度と同様であった。これらの希少癌では標準治療が十分に確立していないため、パネル検査のニーズが特に高いことがうかがえる。このうち唾液腺癌は、TRK阻害薬が保険適用になり、唾液腺癌の中の分泌癌に高頻度に*NTRK*融合遺伝子陽性例が認められることから、積極的にパネル検査が行われたと考えられる。希少癌以外では、胆道癌、膵癌、結腸直腸癌、前立腺癌が上位を占めたが、これらには希少サブタイプに対

表1 パネル検査内訳 成人 307例

希少癌 72例 (23%)	
骨軟部肉腫	22 (30.6%)
原発性脳腫瘍	14 (19.4%)
頭頸部領域の癌	8 (11%)
十二指腸癌	8 (11%)
肛門癌	3 (4.2%)
その他	17 (23.6%)
希少癌以外 235例 (77%)	
胆道癌	56 (23.7%)
膵臓癌	49 (15.9%)
結腸直腸癌	32 (10.4%)
前立腺癌	27 (8.7%)
非小細胞肺癌	15 (4.8%)
悪性黒色腫	13 (4.2%)
卵巣癌	12 (3.9%)
乳癌	5 (1.6%)
子宮癌	5 (1.6%)
胃・食道癌	5 (1.6%)
その他	16 (5.5%)

して*FGFR*融合遺伝子や*BRC1*遺伝子変異など特定の遺伝子異常の検出を念頭にパネル検査が行われた症例が含まれていたと考えられる。一方、一般にがん罹患率の上位を占める肺癌、胃癌、乳癌の検査数が少ないのは、特定の遺伝子異常がコンパニオン診断で既に判明している、あるいは標準治療が複数存在することが理由であろう。

小児では神経芽細胞腫を筆頭に、原発性脳腫瘍、骨軟部肉腫で全てであり、この傾向は昨年と同様であった。特記すべき点として、乳児型線維肉腫の症例で保険診療として行われたTRK阻害薬が著効した。治療薬の投与に至った症例は全体で4%であり、昨年度の調査(7.3%)および直近の全国データ(7%)と比較して低かった。エキスパートパネルで治療を提示した割合は同等(昨年度19.5%, 今回20.4%)であったが、臨床試験・治験を提案されても登録に至らなかった症例が目立った。希少癌で治療につながった全例が保険診療であったことから、希少癌では特に臨床試験・治験につなげる仕組みが必要である。

遺伝子異常やタンパク質の発現異常をバイオマーカーとして分類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の症例は臨床試験の実施が困難であり、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い。

E. 結論

希少癌診療におけるパネル検査の役割と課題の抽出のため、昨年度に引き続き自施設におけるパネル検査の現状を調査した。その結果、希少癌は成人の23%、小児の全例を占めていた。成人では骨軟部腫瘍、原発性脳腫瘍、唾液腺癌を含む頭頸部領域の癌、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. **Ando Y** (著者10名中1番目), Morita S, Shimokata T, et al. A rapid and durable response to larotrectinib in a patient with *NTRK* fusion-positive secretory carcinoma originating from the external auditory canal. *Int Cancer Conf J* 2022;11:242-246.
2. Yamaguchi T, **Nishiyama H** (著者 27 名中 15 番目), **Ando Y** (著者 27 名中 23 番目), **Kamba T** (著者 27 名中 27 番目). Summary of the clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2022;29:780-792.
3. 近藤千晶、河田健司、**安藤雄一**. 本邦における

がん遺伝子パネル検査の実施体制と課題. 胆と
膵43巻6号, 医学図書出版, p517-522, 2022

2. 学会発表

1. 安藤雄一. 転移性脳腫瘍に対するがん薬物療法：アップデート. 第40回日本脳腫瘍学会学術集会. 2022年12月4日-6日 千葉県鴨川市
2. 安藤雄一. An exit strategy for

comprehensive genomic profiling for
patients with cancer. シンポジウム 第96回日
本薬理学会年会/第43回日本臨床薬理学会学術
総会. 2022年11月30日-12月3日 横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし