

総 説

がんゲノム医療と緩和ケアにもとめられるもの

京都第二赤十字病院 腫瘍内科, 緩和ケア科, 外科

柿原 直樹

要旨：2019年12月から2022年5月までにがん遺伝子パネル検査を施行した症例を対象に、患者背景、検査結果、予後について調査した。がん遺伝子パネル検査の結果、何らかの薬が見つかった症例は48例中11例で、その内治験あるいは患者申出療養制度を提案された症例は8例、適応内薬2例、適応外薬1例であった。治験・患者申出療養制度を提案された8例中、5例が治験施行医療機関に紹介され、その内4例が治療を受けることができたが、8例中3例は全身状態が悪化したために紹介できなかった。48例中30例が死亡し、29例は原病死、1例は不明死であった。2例はがん遺伝子パネル検査の結果を説明できずに亡くなった。化学療法が終了してからの在宅療養期間は、100日以内の症例が20例(69.0%)で、うち12例(41.4%)は30日以内であった。標準治療終了後にパネル検査が適応されるため、検査時に全身状態が不良となっていることがあり、がん遺伝子パネル検査結果を治療に結びつけるバリアになっている。また化学療法終了から死亡までの期間や在宅療養期間が短いことから、早期からの緩和ケアや治療中の advance care planning が今後もとめられると考えられる。

Key words：がんゲノム医療, がん遺伝子パネル検査, 緩和ケア

はじめに

ゲノム解析がすすむとともに、がんゲノム医療が世界的に広まりつつある。ドライバー遺伝子（発癌や悪性化の直接的な原因となる遺伝子）の働きを抑える分子標的薬が開発され、日常診療で使われるようになり、手術療法・放射線療法・化学療法・免疫療法とともにがんゲノム医療は、新しいがん治療として期待されている。近年がんゲノム医療により肺がんの死亡率が低下した¹⁾とも報告されている。

ゲノム解析技術の進歩、特に次世代シーケンサーの登場により、短時間で多くの遺伝子の解析が可能となった。それによって個々のがんのゲノム異常を検査できるようになり、臓器横断的（がん腫にかかわらず）にゲノム異常に合わせた治療薬を選択することが可能となった。患者さん一人一人に合わせた最適な医療を選択する個別化医療が始まろうとしている。

日本では2018年3月に第3期がん対策推進基本計画において、がんゲノム医療体制の構築・整備が閣議決定され、それに基づき、がんゲノム医療中核拠点病院・がんゲノム医療連携病院が指定された。2022年9月現在・がんゲノム医療中核拠点病院12施設・がんゲノム医療拠点病院33施設・がんゲノム医療連携病院188施設が指定され、がんゲノム医療中核拠点病院を中心にがんゲノム医療を展開している²⁾。当院は2019年4月にがんゲノム医療連携病院の指定を受けた。

がん遺伝子パネル検査（以下パネル検査とする）は、国立がん研究センターとシスメックス社が共同開発した OncoGuide™NCC オンコパネルシステムと米国 Foundation Medicine, Inc. が開発した FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルの2つが2019年6月に保険収載され、保険診療として組織検体を用いたがんゲノム医療が始まった。2021年8月からは FoundationOne® LiquidCDx がんゲノムプロファイルが保険適用となり、組織検体が採取できない症例でも血液検体でパネル検査が可能となっ

た。当院は2019年12月からがんゲノム外来を開設し、パネル検査を開始した。2019年12月から2022年5月までにパネル検査を施行した症例を対象に、患者背景、検査結果とその後の治療経過、予後について調査し、当院におけるがんゲノム医療の現況について報告する。また治療終了後の療養期間を検討し、今後の緩和ケアのあり方について考察する。

患者背景

パネル検査を受けた症例は48例で、男性14例・女性34例、年齢の中央値は60歳（28歳から81歳まで）であった。がん腫は、消化器癌（消化器・肝胆膵）56.3%、婦人科癌16.7%、乳癌8.3%、泌尿器科癌6.3%、頭頸部癌4.2%、肺癌2.1%、原発不明癌2.1%であった。（Table 1）パネル検査を受けるまでに施行された化学療法は、1~8レジメンで、2レジメン以上受けていた症例は35例（62.5%）であった。全ての症例で、Performance Status（PS）は0~1であったが、検査時に鎮痛剤を使用していた患者の割合は、NSAIDSのみ14例、opioidのみ1例、NSAIDSとopioidの併用8例で、47.9%の症例が何らかの鎮痛剤を使用していた（Table 2）。

パネル検査結果

パネル検査の結果、何らかの薬が見つかった症例は48例中11例で、治験あるいは患者申出療養制度を提案された症例は8例、適応内薬2例、適応外薬1例であった（Table 3）。治験・患者申出療養制度を提案された8例の内、5例が治験施行医療機関に紹介され、その内4例が治療を受けることができた。4例の治験・患者申出療養制度での治療期間は48・58・134・140日であった。（1例は有害事象中止となり、3例はProgressive Disease（病態進行）のため中止であった）

8例中3例は、全身状態が悪化したために紹介できなかつた。薬が見つかった症例数を年別にみると、2020年は22例中3例（13.6%）、2021年は18例中3例（16.6%）、2022年は8例中4例（50%）に提案されていた（Figure 1）。

Table 1 患者背景 1

性差	年齢分布	原発部位
Sex (male/female)	14/34	
Age, years, median (range)	60(28-81)	
Primary lesion		
Gastrointestinal cancer	16	56.3%
Hepatobiliary pancreatic cancer	11	
Ovarian cancer	5	16.7%
Uterine cancer	3	
Breast cancer	4	8.3%
Prostate cancer	1	6.3%
Urothelial cancer	1	
Kidney cancer	1	
Head and neck cancer	2	4.2%
Lung cancer	1	2.1%
Cancer of unknown primary	1	2.1%
others	2	4.2%

Table 2 患者背景 2

遺伝子パネル検査までに施行された化学療法レジメン数
検査時の鎮痛剤の使用頻度

Number of rejimens	cases	
1 rejimen	13	37.5%
2 rejimens	11	62.5%
3 rejimens	11	
4 rejimens	5	
5 rejimens	4	
7 rejimens	2	
8 rejimens	2	
Analgesics		
NSAIDS	14	47.9%
opioid	1	
NSAIDS + opioid	8	

Table 3 遺伝子パネル検査により治療の提案を受けた症例

suggestion	cases
off-label medicine	1
applicable medicine	2
clinical trial	8
Referral to medical institutions	5
→ feasible case	4

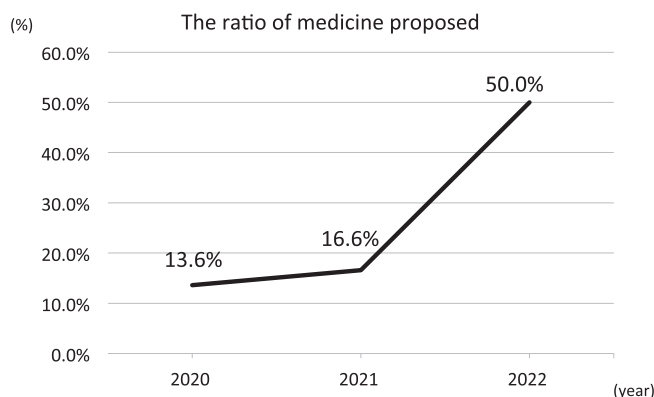


Figure 1 治療提案数の変化

予後と転帰

48 例中 30 例が死亡し、29 例 62.8% は原病死した（1 名は自宅療養中の不明死であった）。30 例中 2 例はパネル検査の結果を説明できずに亡くなり、薬を提案された 11 例中 7 例が原病死していた（Table 4）。化学療法が終了してからの在宅療養期間は、100 日以内が 20 例、300 日以内が 8 例、300 日以上が 1 例であった（Figure 2）。100 日以内の症例のうち、14 日以内が 9 例、30 日以内が 3 例、60 日以内が 7 例であった（Figure 2）。薬を提案された 11 症例のうち原病死 7 例の在宅療養期間は 1-118 日で、6 例が 30 日以内であった。化学療法終了から死亡までの期間は、11-281 日であった（Figure 3）。

Table 4 予後

All cases (n = 48)	
Cancer death	29 cases
Alive	18 cases
Unknown death	1 cases
(2 died before result explanation)	
Cases of proposed medicine (n = 11)	
Cancer death	7 cases
Alive	4 cases

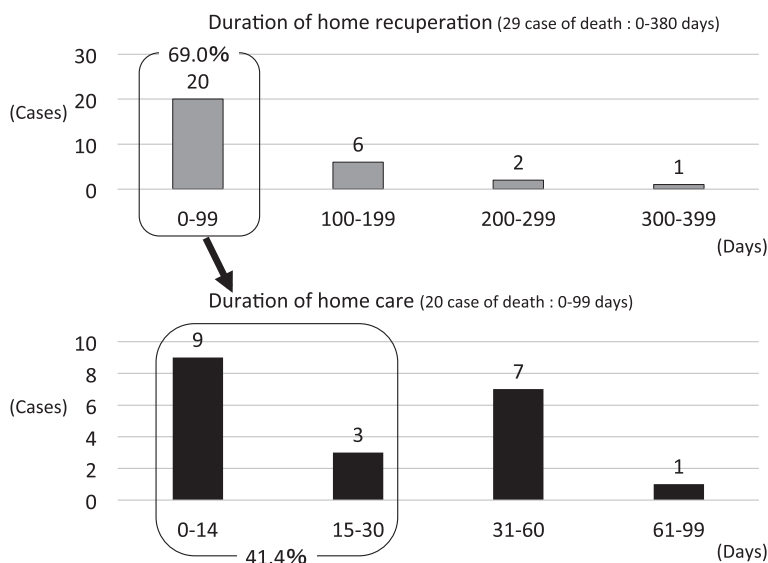


Figure 2

（上段のグラフ）化学療法終了から死亡までの在宅療養期間 67% の症例が化学療法終了から自宅で生活した期間が 100 日以内であった。
 （下段のグラフ）化学療法終了から死亡まで 100 日以内の症例における在宅療養期間 在宅療養期間が 30 日以内の死亡症例は 12 例で 41.4% であった。

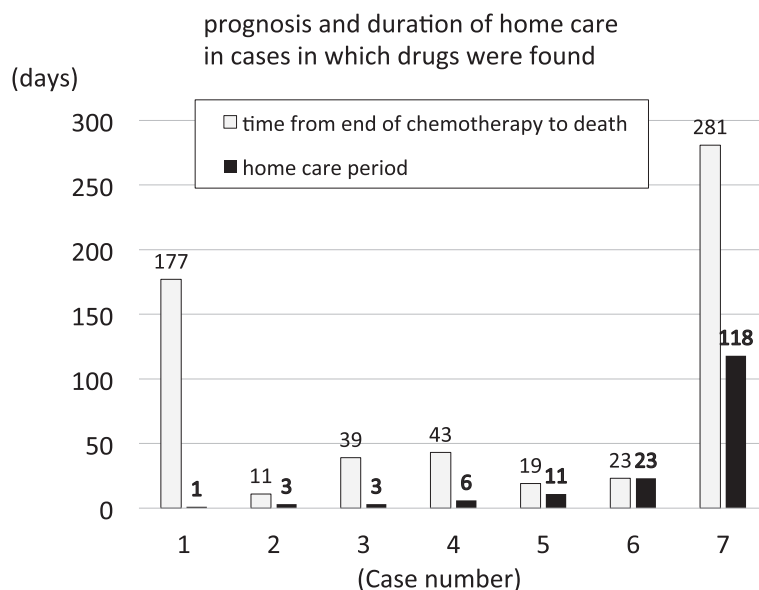


Figure 3 遺伝子パネル検査により治療の提案を受けた症例の予後

5例（症例2-6）が在宅療養期間23日以内で、死亡する直前まで化学療法を受けていた。症例1は化学療法終了から死亡までの期間が117日だが、在宅療養期間は1日であり、化学療法終了後1日在宅療養した後に亡くなるまで入院療養していた。症例7も、化学療法終了後281日の生存期間のうち在宅療養期間が118日で入院療養が長期間であった。

考 察

1. がんゲノム医療の問題点

パネル検査の問題点として、検査結果に結びつく薬が少ないこと、検査時期が標準治療終了後であることが挙げられる。

治療薬が少ないことに関して、2019年の報告では、パネル検査で治療薬が選択された症例の割合は13%程度であったが³⁾、それ以降薬の開発も進歩し、パネル検査の結果の解釈も変化してきたことで、提案される治療薬の数は年々増えている（Figure 1）。

検査時期が標準治療終了後であることの問題点は、患者の全身状態にある。Table 2で示す通り、パネル検査を受けた時点で、何らかの鎮痛薬を使用していた症例は47.9%、うち9例（18.8%）はオピオイドを使用していた。パネル検査を受けた症例は、検査の時点で全身状態が悪化していたことが推測される。パネル検査結果が判明するまでに亡くなった症例が2例あり、治験・患者申出療養制度を提案された8例中3例は全身状態悪化のため紹介できずに亡くなった。「標準治療がない、または局所進行もしくは転移が認められ標準治療が終了となった固形癌患者（終了見込みを含む）」というパネル検査の保険適用⁴⁾（2022年4月）では、検査結果を治療に結びつけることは困難であった。

治験に参加できた4例も治療期間は48-140日であり、薬が見つかったとしても、現時点では劇的な改善が見込めるような治療とは言い難い。パネル検査の多くは原発巣の切除検体を使って検査しており、検査する時（標準治療終了時）は遠隔転移に対し多数の治療をしているため、原発巣のドライバー遺伝子に対する分子標的薬の治療効果は限定的と考えられる。また血液を検体としたリキッドバイオプシーも、化学療法中は遺伝子の検出量が少なく、治療判断できない場合があるという問題点もある。

標準治療終了後の固形癌を対象に、“パネル検査結果に基づいた分子標的薬で治療した試験治療群”と、“担当医が判断した治療による対照群”にわけたSHIVA試験が行われたが、主要評価項目である無増悪生存期間に有意な差を認めなかった⁵⁾。対象を標準治療終了後に限定せずに検討された観察研究

では、“パネル検査結果に基づいた分子標的薬で治療した症例”は“担当医が判断した治療による症例”に比べて予後の改善が報告されている⁶⁻¹⁶⁾。また非小細胞肺癌においては、EGFR 遺伝子変異陽性で PS 3-4 の予後不良群に対しゲフィニチブを初期治療として投与することで、約 80% の患者で PS が改善し良好な治療成績が得られた¹⁷⁾ため、肺癌診療ガイドラインにも、全身状態が悪化している EGFR 遺伝子変異陽性症例には、初期治療でのゲフィニチブが推奨されている¹⁸⁾。ドライバー遺伝子に対する治療は、がん治療の早い時期においてその威力を発揮できるものと思われる。

日本臨床腫瘍学会・日本がん治療学会・日本がん学会の3学会が共同で発表した「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイダンス 第1版 2017年10月11日」では遺伝子パネル検査を行う時期として“遺伝子パネル検査は標準治療後に再発あるいは進行した病態の患者を対象とする”とされていた。しかし前述の報告を受けて、「第2.1版 2020年5月15日改訂版」¹⁹⁾では、“治療ラインのみでがんゲノムプロファイリング検査を行う時期を限定せず、その後の治療計画を考慮して最適なタイミングを検討すること”と変更された。がん治療の時期に限定されずにパネル検査を行い、治療判断が行われるようになれば、治療につながる患者は増加し、治療成績は向上すると考えられる。

2. 緩和ケアに必要とされるもの

化学療法終了から死亡までの間は、化学療法の副作用から解放され自宅で過ごせる貴重な時間であるため、がんによる症状も無く療養できることが、end-of-life-care には重要である。今回報告した 48 例中、原病死した 29 例の化学療法終了後の在宅療養期間をみると 100 日以内の症例が 20 例であり、実に 69.0% の症例が、化学療法終了して在宅療養した期間が 3 ヶ月程度という結果であった (Figure 2)。さらに在宅療養期間が 30 日以内の死亡症例は 12 例 (41.4%) であった (Figure 2)。がん患者の全身状態は死亡する 1~2 か月前から急速に悪化することが報告されており²⁰⁻²²⁾、在宅療養期間のほとんどが、PS=2~3 の状況であったことがうかがえる。薬を提案された 11 症例のうち原病死した 7 例をみると、5 例が化学療法終了から死亡までの期間が 43 日以内で、死亡する直前まで化学療法を受けていた (Figure 3)。終末期や全身状態不良な症例に対する化学療法に関しては、非小細胞肺癌患者で 3 次 4 次治療の奏効率は 2.3%・0% で、3 次 4 次治療以降の生存期間の中央値は 4 ヶ月である²³⁾という報告や、全身状態不良 (ECOG PS 3 以上) の患者に対する化学療法は生存期間も短くメリットがない²⁴⁾、死の直前まで行う症状緩和を目的とした化学療法については、有効性を示す明らかな根拠がない治療は行うべきではない^{25, 26)}、などの報告があり、終末期の化学療法は患者の死亡直前の QOL を改善せず、全身状態がよい患者ではむしろ QOL を悪化させる²⁷⁾ため、するべきではないという報告が散見される。

Temel らは、早期からの緩和ケアは QOL のみならず生存期間も延長する可能性があるとして報告した。生存期間が延長した理由として、緩和ケアにより治療中の症状がコントロールされ、化学療法を受ける期間が長くなったためかと思われたが、実際は、早期からの緩和ケアを受けた群の方が、死亡前に化学療法を受けた症例は少なく、在宅療養期間が長いという結果であった²⁸⁾。理由として、早期から緩和ケアを導入することで、終末期に無理な化学療法を受けなかったため QOL の向上や生存期間の延長につながったのではないかと考察されている²⁹⁾。終末期に化学療法を受けなかった理由としては、がん患者の多くは、がん治療中に自らの病状や予後、治療の意義などを正確に理解していないが、早期から緩和ケアを受けることでその認識が改善され、不必要な治療を受ける割合が減った³⁰⁾ためと報告している。がん治療の早期から、治療と病状について考え話し合う緩和ケアが、がん治療中の患者には必要と考えられる。

3. がんゲノム医療の展望と緩和ケア

世界中でがんゲノム医療が発展していくことで、パネル検査の適応時期は、より治療早期にシフトし、それによって治療期間も更に長くなると思われる。治療初期はドライバー遺伝子に対する分子標的治療が中心になり、治療後期に現在の化学療法が導入されるようになるだろう。治療成績は向上し治療期間は長期間になるが、化学療法を中止する明確な基準はなく最後まで化学療法に希望を持つ患者も少なくない³¹⁾。がんと最後まで戦うことに価値観を見出している患者も存在する³²⁾ため、治療中止の判断は難しくなると思われる。医学的根拠にもとづく治療中止だけでなく、Advance Care Planning³³⁻³⁵⁾などのアプローチが重要となっていく。がんゲノム医療の発展とともに、症状緩和や終末期の緩和ケアだけでなく、Temelらの報告²⁸⁾にあるように、治療中の病状認識の確認や、治療に対する意思決定支援など、治療期に必要な緩和ケアの介入が、今まで以上にもとめられるであろう。

開示すべき利益相反はなし。

参 考 文 献

- 1) Nadia H, Goncalo F, Meghan J et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality *N Eng J Med* 2020; **383**: 640-649
- 2) 厚生労働省 第3回がんゲノム医療推進コンソーシアム運営会議(令和元年12月5日)資料1-1がんゲノム医療推進に向けた取組の進捗: <http://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000573711.pdf> [accessed 2022.-8-30]
- 3) Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019; **110**: 1480-1490
- 4) 診療点数早見表 [医科] 2022年4月現在の診療報酬点数表 2022年4月版. 東京: 医学通信社. 2022: 452
- 5) Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicenter open-label, proof-of-concept, randomized controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; **16**: 1324-1334
- 6) Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med.* 2019; **25**: 744-750
- 7) Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014; **311**: 1998-2006
- 8) Aisner D, Sholl LM, Berry LD, et al. Effect of expanded genomic testing in lung adenocarcinoma (LUCA) on survival benefit: The Lung Cancer Mutation Consortium II (LCMC II) experience. *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 4877-4883
- 9) Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center Initiative. *Clin Cancer Res.* 2012; **18**: 6373-6383
- 10) Radovich M, Kiel PJ, Nance SM, et al. Clinical benefit of a precision medicine based approach for guiding treatment of refractory cancers. *Oncotarget.* 2016; **7**: 56491-500
- 11) Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, et al. Precision Oncology: UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Mol Cancer Ther.* 2016; **15**: 743-752
- 12) Rodon J, Soria JC, Berger R, et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nat Med.* 2019; **25**: 751-758
- 13) Stockley TL, Oza AM, Berman HK, et al. Molecular profiling of advanced solid tumors and patient outcomes with genotype-matched clinical trials: the Princess Margaret IMPACT/COMPACT. *Genome Med.* 2016; **8**: 109
- 14) Von Hoff DD, Stephenson JJ, Jr. Rosen P, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers *J Clin Oncol.* 2010; **28**: 4877-4883
- 15) Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; **2**: 1452-1459
- 16) Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Impact of Precision Medicine in Driver Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2015; **33**: 3817-3825

- 17) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; **27**: 1394-1400
- 18) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン. 2018年版. 東京: 金原出版. 2018
- 19) 日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会. 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドライン 改定 第2.0版: 89: <https://www.jca.gr.jp/researcher/topics/2020/files/20200518.pdf> [accessed 2022.-8-30]
- 20) 厚生労働省・日本医師会監修, がん緩和ケアに関するマニュアル. 改訂第3版. 大阪: 日本ホスピス緩和ケア研究振興財団. 2010: 4-6
- 21) J Lynn, DM Adamson. Living well at the end of life adapting health care to serious chronic illness in old age. Santa Monica: RAND Health. 2003: 8
- 22) Hsien S, Lisa B, Rinku S et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J. Clin. Oncol.* 2011; **29**: 1151-1158
- 23) Massarelli E, Andre F, Liu DD, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small-cell lung cancer *Lung Cancer.* 2003; **39**: 55-56
- 24) Hiramato S, Tamaki T, Nagashima K et al. Prognostic factors in patients who received end-of-life chemotherapy for advanced cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2019; **24**: 454-459
- 25) Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, et al. American society of clinical oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: The top five list for oncology. *J. Clin. Oncol.* 2012; **30**: 1715-1724
- 26) American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guideline. *J. Clin. Oncol.* 1996; **14**: 671-679
- 27) Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol.* 2015; **1**: 778-784
- 28) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 2010; **363**: 733-742
- 29) Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; **30**: 394-400
- 30) Jennifer S, Temel JS, Greer SA, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. *J. Clin. Oncol.* 2011; **29**: 2319-2326
- 31) Earle CC, Landrum MB, Souza JM, et al. Aggressiveness of cancer care near the end of life: Is it a quality-of-care issue? *J. Clin. Oncol.* 2008; **26**: 3860-3866
- 32) Miyashita M, Sanjo M, Morita T, et al. Good death in cancer care: a nationwide quantitative study. *Annals of Oncol* 2007; **18**: 1090-1097
- 33) 厚生労働省. 人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン: <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000197665.html>. [accessed 2022.-8-30]
- 34) 足立智孝 鶴若麻理. アドバンス・ケア・プランニングに関する一考察 生命倫理 2015; **25**: 69-77
- 35) 会田薫子. 人生の物語りと advance care planning 日在宅救急医学会誌 2020; **4**: 31-37

Cancer Genomic Medicine and What is Required for Future Palliative Care

Department of Oncology, Palliative Care, and Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Naoki Kakihara

Abstract

From December 2019 to May 2022, we investigated the patient background, testing results, and prognoses of patients who underwent cancer multi-gene panel testing. Eleven out of 48 cases received a proposal of medication (clinical trial: 8 cases, off-label medicine: 1 case, applicable medicine: 2 cases). Of the eight patients who were proposed to participate in clinical trials, five were referred to relevant medical institutions, and four were ultimately included in clinical trials. Three of the eight patients could not be referred due to a poor general condition. A total of 29 patients died of cancer, and 2 died before reporting these results. Among the 29 death cases, 69% died within 100 days of home care after the end of chemotherapy. In particular, 41.4% died within 30 days. Since testing is indicated after standard chemotherapy, it is a barrier to linking to treatment. Early palliative care and advanced care planning will be required in the future, as the period of home care is short.

Key words: Cancer Genomic Medicine, Cancer Multi-Gene Panel Testing, Palliative Care