

小児がんにおける ゲノム医療

国立成育医療研究センター

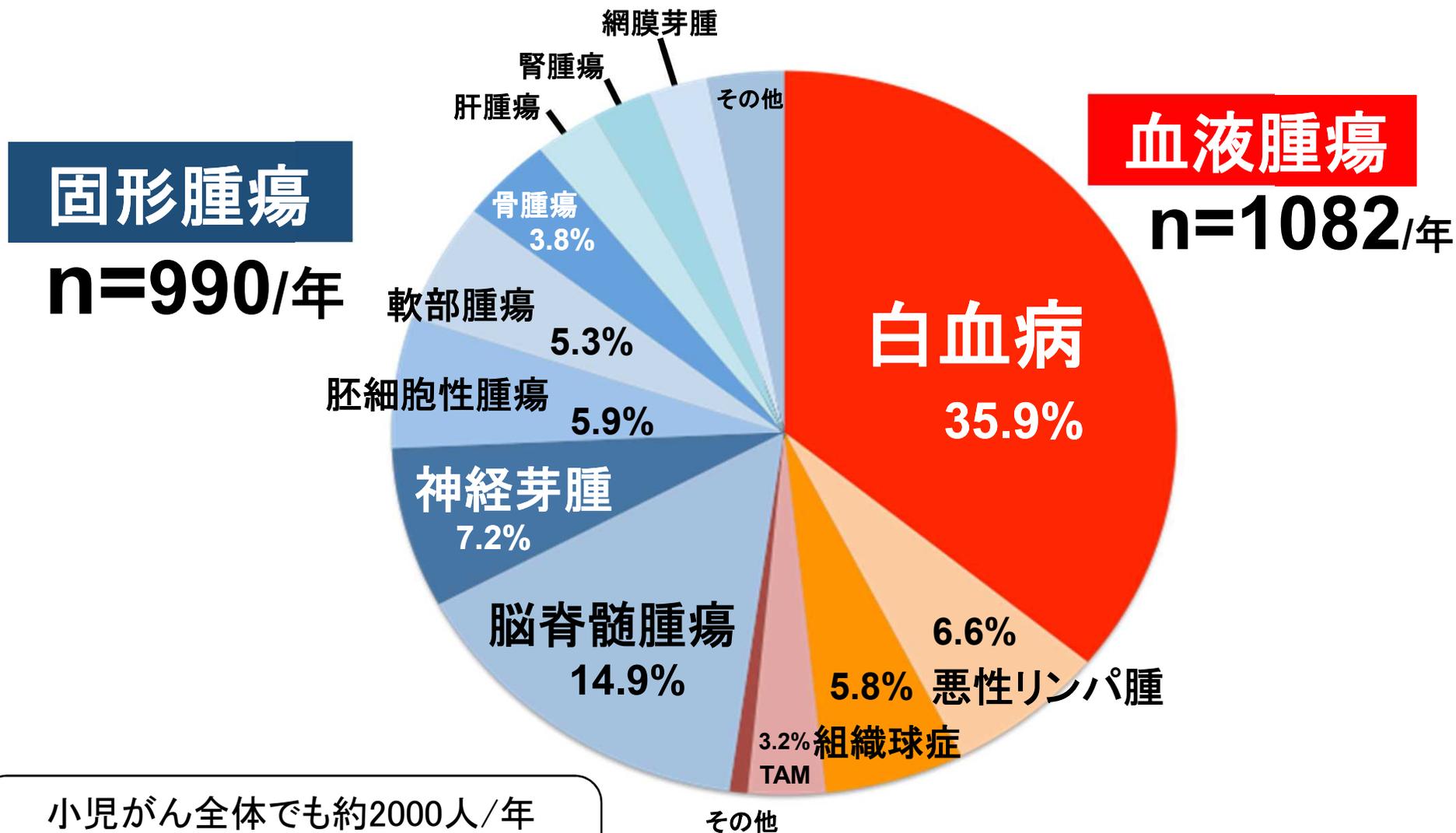
小児がんセンター 移植・細胞治療科

(併任: 研究所 小児血液・腫瘍研究部 腫瘍病態研究室)

加藤元博

がんゲノム中核拠点病院(仮称)等の指定要件に関するサブワーキンググループ
第2回会議(2017/9/11)

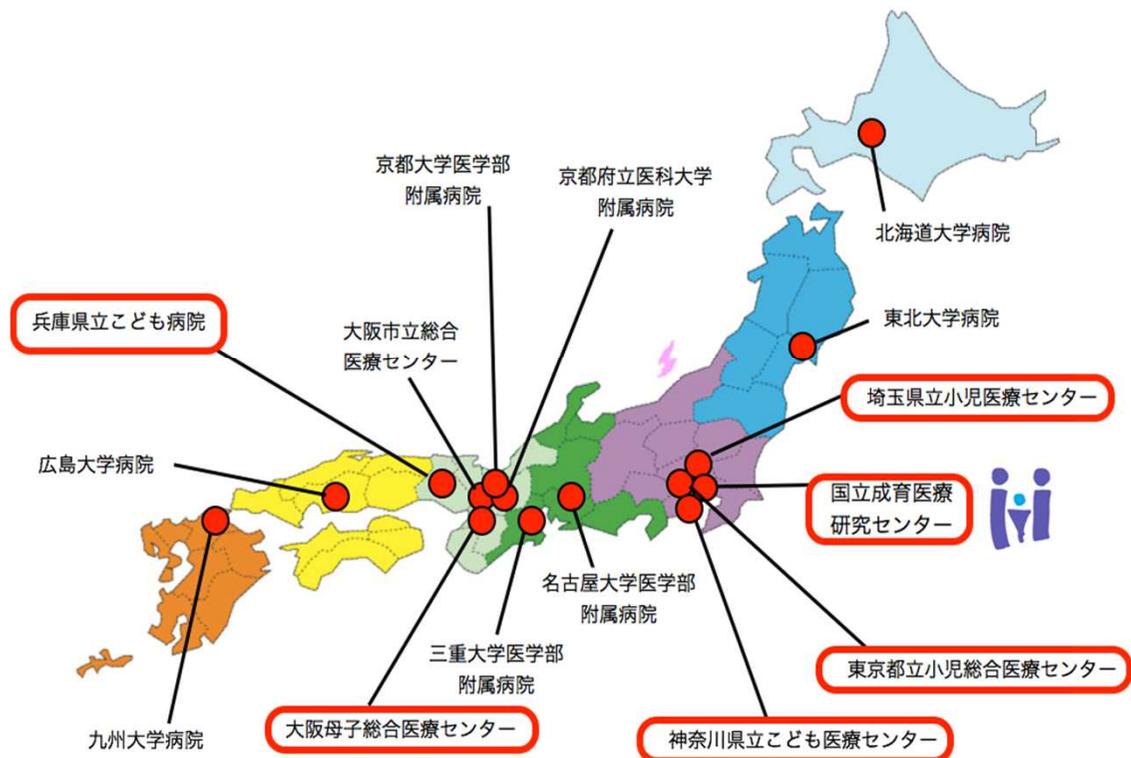
1. 小児がん診療の現状①：日本の小児がん新規診断数



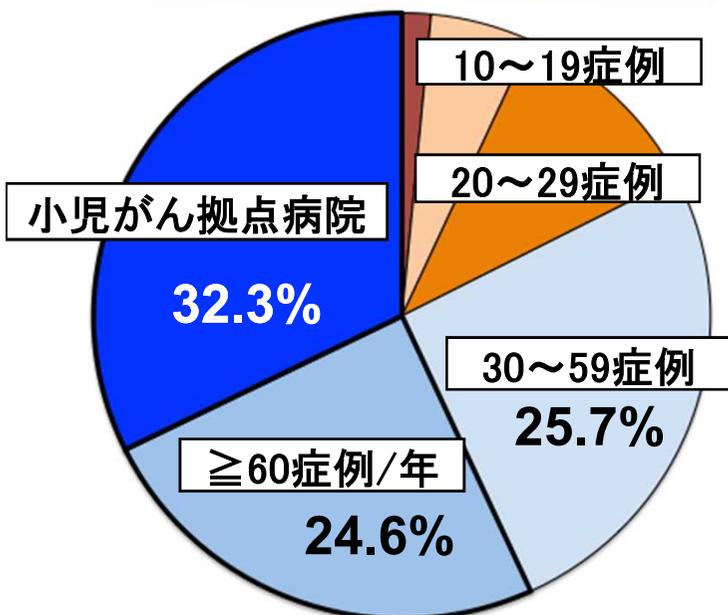
小児がん全体でも約2000人/年
 =全がんの1%未満
 ただし、多様ながんの集合体である

(日本小児血液・がん学会 疾患登録 2016年集計)

1. 小児がん診療の現状②: 小児がん拠点病院と診療施設



小児がん拠点病院: 15施設 (うち6施設はこども病院)



小児がん患者の診療施設

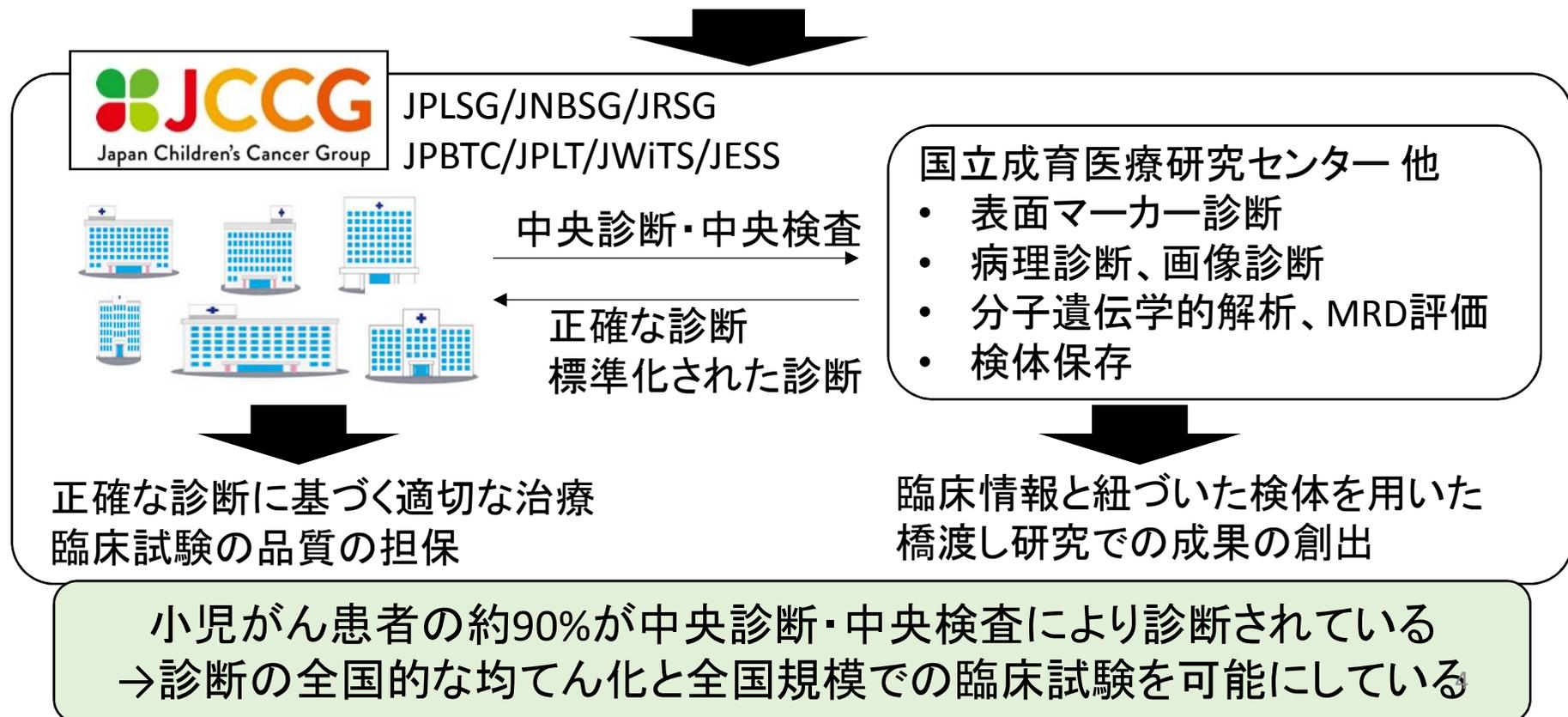
診療症例数割合

- 小児がん拠点病院 (15施設) で32.3%
- ≥60症例/年の施設 (20施設) で24.6%

→ 半数以上の患児はhigh volume centerで一方、約20%は年間30例未満の施設で

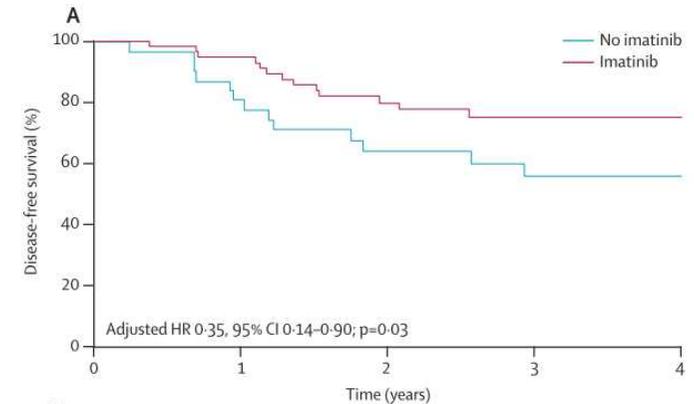
1. 小児がん診療の現状③：小児がんの診断と治療

- 小児がんは絶対数が少なく、多様な希少がんの集合体である。
 - 診断の問題
 - 施設のみでの正確な診断は困難なことがある
 - 保険診療検査のみでは正確な診断には不十分なことがある
 - 治療の問題
 - 標準治療の改善には全国規模での臨床試験が必要



2. 小児がん領域のゲノム医療①: ゲノム診断に基づく分子標的療法

- BCR-ABL1陽性急性リンパ性白血病(ALL)
 - 予後不良であり、第一寛解での造血幹細胞移植の適応→EFS 50-60%
 - TKI併用化学療法によりEFS60-70%
 - 造血幹細胞移植を回避する群も
 - 「治癒率の向上」と「晩期合併症の減少」
- BCR-ABL1以外のTK転座陽性ALL
 - ALLの1-5%
 - BCR-ABL1陰性だが、予後不良
 - x-ABL1、x-PDGFRBなど、TKIの対象となる
 - TKIへの治療反応あり(ただし、単剤では治癒にはならない)



小児がんは

- 化学療法での治癒率が一定以上ある
 - 治療終了後の長期の人生を期待する
- 「生存期間の延長」ではなく、「治癒率向上」や「合併症回避」が求められる。

2. 小児がん領域でのゲノム医療②： 小児がんのゲノム診断

- 発生部位による区別でなく、腫瘍細胞ごとの性質に応じて診断および治療がなされる＝「神経芽腫」や「横紋筋肉腫」など
- 正確な診断や層別化のために、腫瘍細胞の特性をゲノムの観点から評価する
 - ほぼすべての小児がんがゲノム診断の対象

- それぞれの発症数は少ないために、検査の医療経済的な効率が極めて悪く、品質管理された商用ベースになっていないことが多い。

疾患	分子遺伝学的異常	意義
白血病	高二倍体	治療層別化
	<i>ETV6-RUNX1</i>	治療層別化
リンパ腫	<i>BCR-ABL1</i>	治療層別化 治療標的
	<i>IgH-MYC</i>	診断
神経芽腫	<i>NPM-ALK</i>	診断
	<i>MYCN</i>	治療層別化
神経膠腫	<i>H3F3A</i>	診断
	<i>BRAF-KIAA1549</i>	診断
横紋筋肉腫	<i>PAX3-FKHR</i>	診断
ユーイング肉腫	<i>EWS-FLI1</i>	診断
ラブドイド腫瘍	<i>SMARCB1</i>	診断

- JCCGによる中央診断体制により、多くはLDTとして行っている。
 - 国立成育医療研究センターが中央診断・検査のハブとなっている
 - WGSへの移行により個別のLDTは不要になることが期待されるが、病理検査・画像診断とあわせた結果の解釈に専門家の支援が必要である

ゲノム医療の観点からみる小児がんの特性

- 狭義のゲノム医療(ゲノムプロファイルに基づいた分子標的薬剤)が有効と期待される疾患があるが、、
 - 分子標的薬剤単独では治癒をもたらしにくい
 - 「生存期間の延長」ではなく「治癒率の向上」「晩期合併症の抑制」
 - 併用療法の安全性/有効性が確立されているものはまだ少ない
 - 全国規模での臨床試験につなげる道筋を整備することが必要である
 - 全身疾患であるため、小児医療としての総合力を背景とする
 - 小児への保険適応
- ゲノム診断の意義は高い
 - ほぼ全症例がゲノム診断の対象
 - 絶対数が少なく、多様であるために中央化が望ましい
- Secondary findingsの取り扱い
 - 小児がんは生殖細胞系列の異常を背景にしている割合が高い
 - 基礎疾患を背景としたがん発症、遺伝的多型と発がんの関連
 - 正常細胞も含めた検体保存が重要である
 - 年齢などの特性に応じた遺伝カウンセリングが必要となる

小児がんにおけるゲノム医療提供体制の構築

- 小児がん「のみ」を対象とすることは非効率的
 - ただし、成人のがんの枠組みと同一では、小児がんの特性に対応するのは困難である
 - 成人：大部分がガイドライン治療、一部が先進的な診断と臨床試験
 - 小児：大部分が中央診断を受け、それに基づく全国臨床試験
- 成人のゲノム医療提供体制とその基盤を共有しつつも、疾患の特性や遺伝カウンセリングなど小児がん特有の課題を考慮し、小児がんの診療の実際にあったゲノム医療提供体制を構築することが望ましい。
 - 合併症の少ない治癒は、「健康な小児がん克服者」を増やすことにつながる