

CQ
8-7

標準的薬物療法に不応となった甲状腺癌に対してがん遺伝子パネル検査は有用か？

推奨

標準的薬物療法に不応となった甲状腺癌に対してがん遺伝子パネル検査を行うことを、弱く推奨する。ただし、その実施に際しては、コンパニオン診断薬の存在、検査費用負担や検査結果が判明するまでの期間などを踏まえ、治療を受ける患者の不利益に繋がらないように配慮すべきである。

推奨の強さ：弱く推奨する エビデンスの確実性：B（今回は投票を行わず）

解説

近年、特定の遺伝子異常に対する特異的な治療法が確立してきている。こうした治療を実施する際に実施する遺伝子検査には「コンパニオン診断薬」と「がん遺伝子パネル検査」が存在する。前者は治療開始前に実施することが求められている検査であり、がん種・治療法毎に検査方法が定められている。後者は、標準治療がない又は標準治療が終了した（間もなく終了が見込まれるものを含む）固形がんに対し保険適用となっており、数百の遺伝子を対象として遺伝子異常を網羅的に検出する検査法である。前者は費用負担が少なく短期間で検査結果が返却されるのに対し、後者は高額な費用負担が発生し検査結果が返却されるまでに時間を要するという特徴があり、臨床医は上記の内容を十分に理解し治療にあたる必要がある。

まず、遺伝子検査の結果に基づき、がん種横断的に保険適用となっている治療法について述べる。神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ（NTRK）融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌において、TRK 阻害薬であるエンボトレクチニブ¹⁾・ラロトレクチニブ²⁾の有用性が示されており、両薬剤とものがん遺伝子パネル検査の結果に基づき本邦で保険適用となっている。甲状腺乳頭癌の10%程度にNTRK融合遺伝子が認められることが知られている。また、がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌³⁾や高腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する固形癌⁹⁾に対するペムブロリズマブ療法の有用性も示されており、MSI-High 症例については、コンパニオン診断薬である「MSI 検査キット（FALCO）」の結果を確認したのちに日常診療で使用可能となっている。甲状腺癌でも頻度は少ないもののMSI-High・TMB-Highを有する症例は存在することが知られている。

そして、甲状腺癌において認められる最も頻度の高い遺伝子異常として *BRAF* V600E 変異が知られている。主に乳頭癌・未分化癌で認められる遺伝子異常であり、CQ8-5 で触れているように *BRAF* を標的とした治療の有用性が報告されている^{4-6) 10)}。*BRAF* V600E 変異陽性の希少がんを対象とした第 II 相試験（ROAR 試験）¹¹⁾の結果、本邦でも2023年11月24日に「標準的な治療が困難な *BRAF* 遺伝子変異陽性の進行・再発固形癌（大腸癌を除く）」に対

するダブラフェニブ+トラメチニブの適応追加が決定し、コンパニオン診断薬である「MEBGEN BRAF 3 キット」による *BRAF* 遺伝子陽性を確認したのちに日常診療で使用可能となっている。更に、国内第 II 相試験 (ONO-7702/7703-03)¹²⁾ の結果から *BRAF V600E* 変異陽性甲状腺癌に対するエンコラフェニブ+ビニメチニブの臨床的有用性が示され、2024 年 2 月時点で変更承認申請中・拡大治験が進行中である。また、2024 年 2 月 5 日に「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx」がそのコンパニオン診断薬として承認されており、エンコラフェニブ+ビニメチニブが保険適用となった際には *BRAF V600E* 変異陽性甲状腺癌に対する治療選択肢の一つとなる。

次に、甲状腺癌に対し保険適応となっている遺伝子検査に基づく治療法について述べる。*RET* (Rearranged during Transfection) 遺伝子異常のうち、*RET/PTC* 融合遺伝子は乳頭癌や未分化癌に、*RET* 遺伝子変異は髄様癌において特徴的な遺伝子異常である。これらの遺伝子異常を有する甲状腺癌に対して *RET* 阻害薬であるセルペルカチニブ⁷⁾・プラルセチニブ⁸⁾ の有用性が示されており、米国では共に *RET* 遺伝子異常を有する甲状腺癌に対し承認され、本邦でも 2022 年 2 月 4 日にセルペルカチニブの「*RET* 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」および「*RET* 遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌」に対する適応追加が決定し、コンパニオン診断薬である「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx」による *RET* 遺伝子異常を確認したのちに日常診療で使用可能となっている。

以上から、標準的薬物療法に不応となった甲状腺癌に対するがん遺伝子パネル検査は保険適用となっているが、上述のように治療標的となる MSI-High, *BRAF V600E* 変異, *RET* 遺伝子異常については個別のコンパニオン診断薬が存在することから、現時点においては TMB-High 例に対するペムブロリズマブと、*NTRK* 融合遺伝子陽性例に対する TRK 阻害薬を使用する際においてのみ有用な検査となっている。個別のコンパニオン診断を行わずに遺伝子パネル検査を実施し、エキスパートパネルで推奨された場合にも上述の治療薬は保険診療上使用可能となる。しかしながら、検査費用や検査結果が判明するまでの時間がかかること、コンパニオン診断薬と同等の精度で遺伝子異常を検出できるかなどを踏まえ、治療を受ける患者のメリット・デメリットを考慮したうえで実施することが望ましい。一方、濾胞癌では、*RAS* 遺伝子変異 (*NRAS*, *HRAS*) や *PAX8/PPAR γ* 遺伝子再構成などが検出されることが知られているが、同遺伝子異常を標的とした有用な治療法が確立されていないことから、現時点では遺伝子パネル検査の実施意義が大きいとは言い難い。

参考文献

- 1) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. ; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours : Integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet*. 2020 ; 21 : 271-82. (非ランダム) 【検】
- 2) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK

- Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 ; 378 : 731-9. (非ランダム) 【委】
- 3) Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017 ; 357 : 409-13. (非ランダム) 【委】
 - 4) Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-Mutant thyroid cancer. *Thyroid* 2015 ; 25 : 71-7. (非ランダム) 【委】
 - 5) Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600E) -positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine : a non-randomised, multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 ; 17 : 1272-82. (非ランダム) 【委】
 - 6) Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36 : 7-13. (非ランダム) 【委】
 - 7) Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 825-35. (非ランダム) 【検】
 - 8) Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 491-501. (非ランダム) 【委】
 - 9) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al.: Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353-1365. (非ランダム) 【委】
 - 10) Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of randomized, phase 2, open-label multicenter trial. *Thyroid* 2022; 32: 1184-92. (ランダム) 【委】
 - 11) Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in *BRAFV600E*-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 2023; 29: 1103-1112. (非ランダム) 【委】
 - 12) Tahara M, Kiyota N, Imai H, et al. A phase II study of encorafenib in combination with binimetinib in patients with metastatic BRAF-mutated thyroid cancer in Japan. *Thyroid* 2024, doi: 10.1089/thy.2023.0547. (非ランダム) 【委】